

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813182.4

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/10 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

C07H 19/20 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 5 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1315862C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 31/14 (2006.01)

[22] 申请日 2001.5.23 [21] 申请号 01813182.4

[30] 优先权

[32] 2000. 5. 26 [33] US [31] 60/207,674

[32] 2001. 4. 11 [33] US [31] 60/283,276

[86] 国际申请 PCT/US2001/016687 2001.5.23

[87] 国际公布 WO2001/092282 英 2001.12.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.21

[73] 专利权人 艾登尼科斯(开曼)有限公司

地址 英属开曼群岛

共同专利权人 卡利亚里大学研究院

[72] 发明人 J·-P·索马多斯 P·拉科拉

[56] 参考文献

WO9943691A 1999.9.2

US5977325A 1999.11.2

审查员 雷 琴

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘 玥

权利要求书 3 页 说明书 208 页 附图 8 页

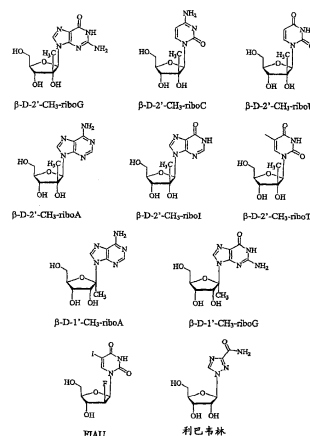
[54] 发明名称

处理黄病毒和瘟病毒的方法和组合物

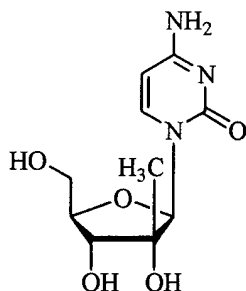
[57] 摘要

本发明提供治疗黄病毒或瘟病毒感染的宿主的方法和组合物, 包括给予黄病毒或瘟病毒治疗有效量的说明书中描述的 1'、2' 或 3' - 改性的核苷或其药学上可接受的盐或前体药物。

示例性核苷的化学结构



1. 具有以下结构的 β -D-核苷化合物



以其自身，或以其药学上可接受的盐或前体药物的形式，任选在药学上可接受的载体或稀释剂中，在制备用于治疗宿主黄病毒或瘟病毒感染的药物中的用途。

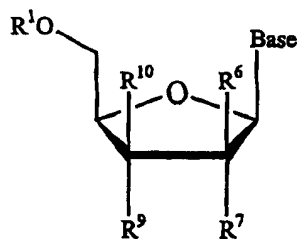
2. 权利要求1的用途，其中所述化合物至少85重量%是所述核苷的指定对映体。

3. 权利要求1的用途，其中所述化合物为其药学上可接受的盐的形式。

4. 权利要求1的用途，其中所述化合物为其药学上可接受的前体药物的形式。

5. 权利要求4的用途，其中所述化合物为其药学上可接受的酯的形式。

6. 具有以下结构的 β -D-核苷化合物



以其自身，或以其药学上可接受的盐的形式，任选在药学上可接受的载体或稀释剂中，在制备用于治疗宿主黄病毒或瘟病毒感染的药物中的用途，

其中：

Base 为胞嘧啶、5-氟代胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶或 6-氮杂胞嘧啶；
R¹ 为 H；一、二或三磷酸根；酰基；氨基酸；碳水化合物；或肽；
R⁶ 为烷基、炔基、或链烯基；
R⁷ 和 R⁹ 独立为 OR²、羟基、-O(酰基)、
R² 独立为 H；一、二或三磷酸根；氨基酸；碳水化合物；或肽；

且

R¹⁰ 为 H。

7. 权利要求 6 的用途，其中所述 Base 为胞嘧啶。
8. 权利要求 6 的用途，其中 R⁶ 为甲基。
9. 权利要求 6 的用途，其中 R⁷ 和 R⁹ 为羟基。
10. 权利要求 6 的用途，其中 R⁷ 和 R⁹ 为羟基以及 R⁶ 为甲基。
11. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述化合物至少 85 重量%是所述核苷的指定的 β -D 对映体。
12. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述化合物至少 90 重量% 不含 β -L-异构体。
13. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述化合物至少 95 重量% 不含 β -L-异构体。
14. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述化合物以剂量单位形式存在。
15. 权利要求 14 的用途，其中所述剂量单位含 50 - 1000mg。
16. 权利要求 1 - 10 任一项的用途，其中所述剂型单位为片剂或胶囊。
17. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述药学上可接受的载体适于经口给药。
18. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述药学上可接受的载体适于静脉给药。
19. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述药学上可接受的载体适于胃肠外给药。
20. 权利要求 1 - 10 中任一项的用途，其中所述药学上可接受的载体适于经皮给药。

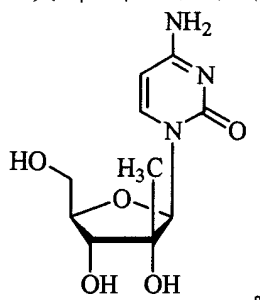
21. 权利要求 1-10 中任一项的用途, 其中所述药学上可接受的载体适于皮下给药。

22. 权利要求 1-10 中任一项的用途, 其中所述药学上可接受的载体适于局部给药。

23. 权利要求 1-10 中任一项的用途, 其中所述宿主是人。

24. 权利要求 6 的用途, 其中所述磷酸根为稳定的磷酸根前体药物。

25. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是:



26. 权利要求 1 的用途, 其中所述化合物是在药学上可接受的酯的在药学上可接受的盐。

处理黄病毒和瘟病毒的方法和组合物

发明领域

本发明涉及药物化学领域，具体而言，本发明涉及处理黄病毒和瘟病毒的方法和组合物。本申请要求2000年5月26日提交的美国临时申请U.S. 60/207, 674和2001年4月11日提交的美国临时申请U.S. 60/283, 276的优先权。

发明背景

人们已知，瘟病毒和黄病毒与肝炎C病毒一样均属于黄病毒科(Flaviviridae)。瘟病毒属包括牛病毒性腹泻病毒(BVDV)、猪瘟病毒(CSFV，也称作猪霍乱病毒)和绵羊边界病毒(BDV) (Moennig, V. 等, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98)。家畜(牛、猪和绵羊)的黄病毒感染导致世界范围内的巨大的经济损失，而且，BVDV也引起牛粘膜疾病，所以对于家畜工业而言具有重大的经济意义(Meyers, G.和 Thiel, H.-J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53118 ; Moennig V. 等, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98)。

迄今为止，对人黄病毒的研究鉴定还不如对动物黄病毒的研究鉴定进行的那样广泛。但是，血清学的调查研究表明人类受到相当多的黄病毒的威胁。人一旦被黄病毒感染，则会导致多种疾病，包括先天性脑损伤、婴儿肠胃炎和人免疫缺陷病毒(HIV)阳性患者的慢性腹泻 (M. Giangaspero 等, *Arch. Virol. Suppl.*, 1993, 7, 53-62; M. Giangaspero 等, *Int. J. Std. Aids*, 1993, 4 (5): 300-302)。

黄病毒科包括多于68个成员，可以根据血清学相关性将它们分为不同的组(Calisher 等, *J. Gen. Virol*, 1993, 70, 37-43)。临床症状各不相同，包括发烧、脑炎和出血性发烧(Fields Virology, 编辑:

Fields, B. N., Knipe, D. M.和 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, 第 31 章, 931-959)。与人类疾病有关的引起全球性关注的黄病毒包括登革热出血热病毒(DHF)、黄热病病毒、休克综合征和日本脑炎病毒(Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239: 476-481, 1988 ; Monath, T. P., *New Eng.J. Med.*, 1988, 319, 641-643)。

已经鉴定为有效抗黄病毒或瘟病毒的抗病毒剂的示例包括:

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

(2) 底物基 NS3 蛋白酶抑制剂(Attwood 等, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood 等, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Pub. DE 19914474; Tung 等, *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), 包括 α -酮基酰胺和胍基脲, 以及亲电子试剂如硼酸或膦酸盐(或酯)基的抑制剂(Llinas-Brunet 等, *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734)。

(3) 非底物基抑制剂例如 2, 4, 6-三羟基-3-硝基-苯并酰胺衍生物(Sudo K.等, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K.等, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 而后者具有(processing)对苯氧基苯基;

(4) 噻唑烷衍生物, 在采用 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物进行的反相 HPLC 测定中显示相关的抑制作用(Sudo K.等, *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), 特别是化合物 RD-1-6250 (该化合物具有被长烷基链取代的稠合的肉桂酰基)、RD4 6205 和 RD4 6193;

(5) 由 Kakiuchi N.等(*J. EBS Letters* 421, 217-220); Takeshita N.

等(*Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246)鉴定的噻唑烷和 N-苯甲酰苯胺;

(6) 在 SDS-PAGE 和射线自显迹法测定中显示具有抗蛋白酶活性的菲醌, 所述蛋白酶可自链霉菌 *sp* (*Streptomyces sp*) Sch 68631 (Chu M.等, *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232)的发酵培养物中分离, 和在闪烁近似测定中证明其抗蛋白酶活性, 该蛋白酶可分离自灰黄青霉(*Penicillium griseofulvum*)Sch 351633 的发酵培养物中(Chu M.等, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

(7) 分离自水蛭的大分子 elgin c 基的选择性 NS3 抑制剂(Qasim M. A.等, *Biochemistry*, 1997, 36, 1598-1607);

(8) 解旋酶抑制剂(Diana G. D.等, *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, US 专利第 5,633,358 号; Diana G. D.等, *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554) ;

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

(10) 与病毒的 5'端非 - 编码区(NCR)延伸的序列互补的反义硫代磷酸酯脱氧核苷酸(S-ODN)(Alt M.等, *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), 或具有 NCR 3'端的核苷 326-348 以及位于 HCV RNA 的核心编码区的核苷 371-388 (Alt M.等, *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.等, *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257);

(11) IRES-依赖性翻译抑制剂(Ikeda N 等, *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Japanese Patent Pub. JP-08268890 ; Kai Y.等, *Prevention and treatment of viral diseases*, Japanese Patent Pub. JP-10101591);

(12) 核酸酶抗性核酶(Maccjak, D. J.等, *Hepatology* 1999, 30,

abstract 995); 以及

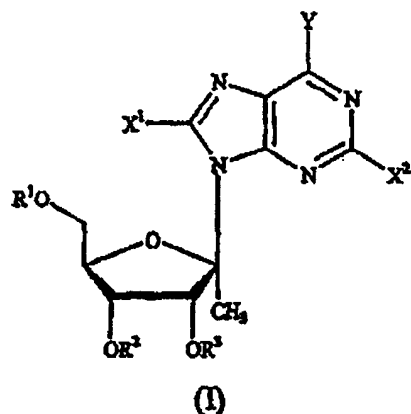
(13) 其他各类化合物, 包括 1-氨基-烷基环己烷(Gold 等的 US 专利第 6,034,134 号)、烷基脂质(Chojkier 等的 US 专利第 5,922,757 号)、维生素 E 和其他抗氧化剂(Chojkier 等的 US 专利第 5,922,757 号)、角鲨烯、金刚烷胺、胆酸(Ozeki 等的 US 专利第 5,846,964 号)、N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸(Diana 等的 US 专利第 5,830,905 号)、苯二甲酰胺(Diana 等的 US 专利第 5,633,388 号)、多腺苷酸衍生物(Wang 等的 US 专利第 5,496,546 号)、2',3'-二脱氧肌苷(Yarchoan 等的 US 专利第 5,026,687 号)和苯并咪唑(Colacino 等的 US 专利第 5,891,874 号)。

考虑到与瘟病毒和黄病毒有关的疾病的严重性以及它们在动物和人类中的普遍性, 本发明的目的之一是提供用于治疗黄病毒或瘟病毒感染的宿主的化合物、方法以及组合物。

发明概述

在此描述的治疗黄病毒或瘟病毒感染的宿主的化合物、方法和组合物, 包括治疗有效量的式(I)-(XVIII)的 β -D-或 β -L-核苷或其药学上可接受的盐或前体药物。

在第一个主要的实施方案中, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

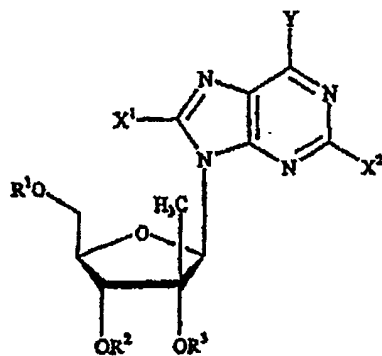
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H, 磷酸根(包括一、二或三磷酸根和稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物;

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ;

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

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

在第二个主要的实施方案中, 本发明提供式 II 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



(II)

其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代

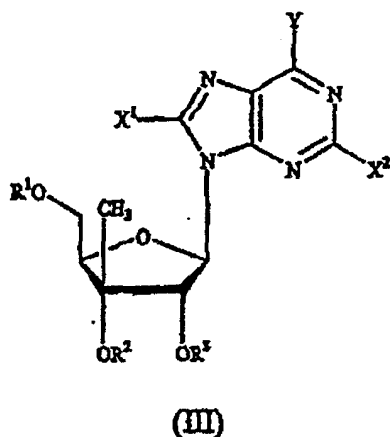
基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ；

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

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

在第三个主要的实施方案中，本发明提供式 III 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

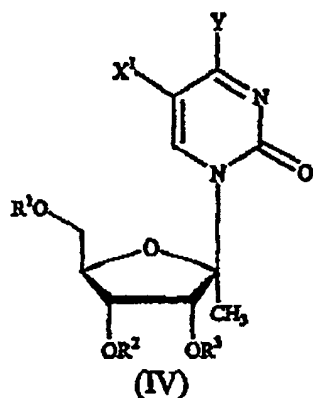
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ；

X^1 和 X^2 独立选自：H，直链、支链或环状烷基，CO-烷基，CO-

芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4NR^5 或 SR^5 ; 和 R^4 和 R^5 独立为氢、酰基(包括低级酰基), 或烷基(包括但不限于甲基、乙基、丙基和环丙基)。

在第四个主要的实施方案中, 本发明提供式 IV 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

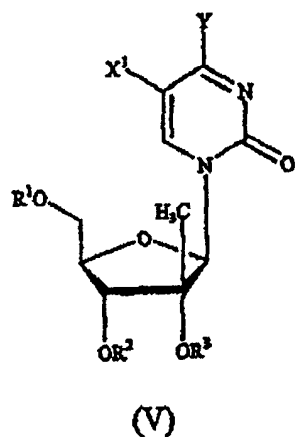
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H, 磷酸根(包括一、二或三磷酸根和稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物;

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 , NR^4R^5 或 SR^4 ;

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

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

在第五个主要的实施方案中，本发明提供式 V 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

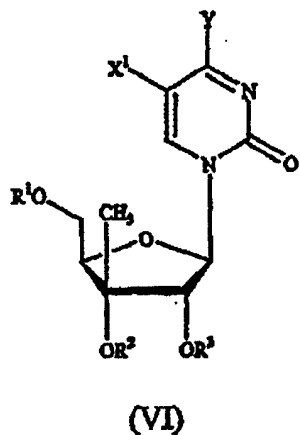
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ；

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

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

在第六个主要的实施方案中，本发明提供式 VI 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

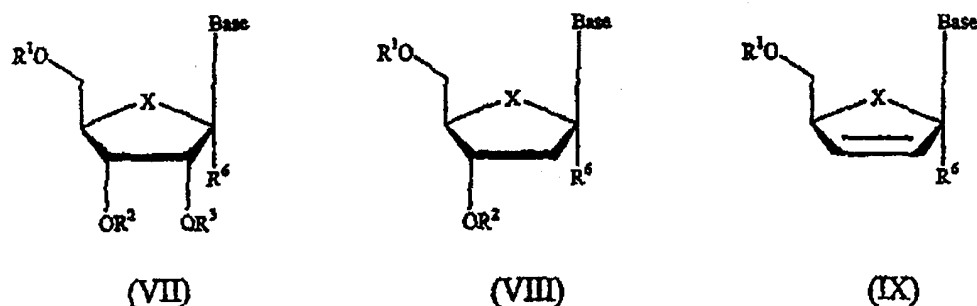
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ；

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

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

在第七个主要的实施方案中，本发明提供选自式 VII、VIII 和 IX 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

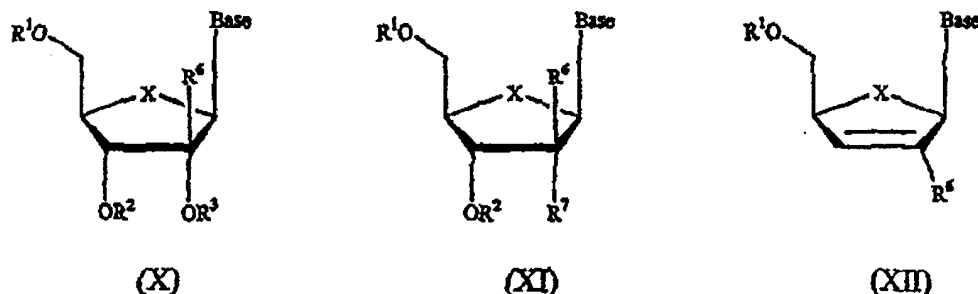
$Base$ 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；

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

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第八个主要的实施方案中, 本发明提供式 X、XI 和 XII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

$Base$ 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

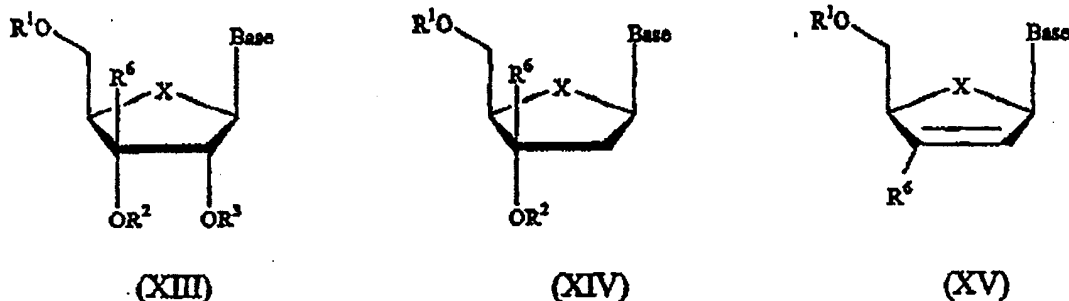
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物;

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

R^7 为氢、 OR^3 、羟基、烷基(包括低级烷基)、叠氮基、氰基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、 $-C(O)O$ (烷基)、 $-C(O)O$ (低级烷基)、 $-O$ (酰基)、 $-O$ (低级酰基)、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (低级烷基)、 $-O$ (链烯基)、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 $-NH$ (低级烷基)、 $-NH$ (酰基)、 $-N$ (低级烷基) $_2$ 、 $-N$ (酰基) $_2$; 且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第九个主要的实施方案中，本发明提供式 XIII、XIV 和 XV 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

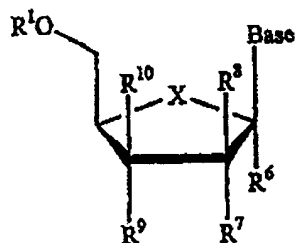
Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；

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

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第十个主要的实施方案中，本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



(XVI)

其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 和 R^2 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 或 R^2 独立为 H 或磷酸根的化合物；

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

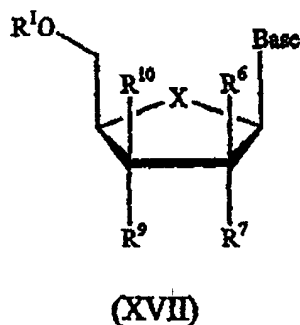
R^7 和 R^9 独立为氢、 OR^2 、羟基、烷基(包括低级烷基)、叠氮基、氰基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、 $-C(O)O$ (烷基)、 $-C(O)O$ (低级烷基)、 $-O$ (酰基)、 $-O$ (低级酰基)、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (低级烷基)、 $-O$ (链烯基)、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 $-NH$ (低级烷基)、 $-NH$ (酰基)、 $-N$ (低级烷基) $_2$ 、 $-N$ (酰基) $_2$ ；

R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；

或者, R^7 和 R^9 , R^7 和 R^{10} , R^8 和 R^9 , 或 R^8 和 R^{10} 可以结合形成键; 和

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第十一个主要的实施方案中, 本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 和 R^2 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 或 R^2 独立为 H 或磷酸根的化合物;

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

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

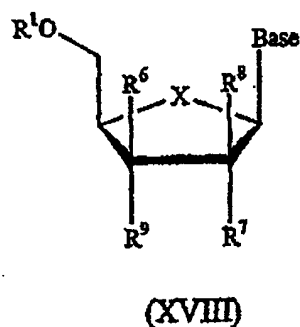
$N(\text{酰基})_2$;

R^{10} 为氢、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R^7 和 R^9 , 或 R^7 和 R^{10} 可以结合形成 π 键; 和

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第十二个主要的实施方案中, 本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 和 R^2 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 或 R^2 独立为 H 或磷酸根的化合物;

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

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

二(低级烷基)氨基;

R^8 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R^7 和 R^9 或 R^8 和 R^9 可以结合形成 π 键; 和

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

本发明的 β -D-和 β -L-核苷可以抑制黄病毒或瘟病毒聚合酶的活性。可以根据标准的筛选方法, 体外测定这些核苷抑制黄病毒或瘟病毒聚合酶的活性的能力。

在一个实施方案中, 根据在此详细描述的方法, 体外测定抗黄病毒或瘟病毒化合物的效能, 以将病毒的空斑数目减少 50%所需的化合物的浓度表示(即化合物的 EC_{50})。在优选的实施方案中, 所述化合物体外显示小于 15、优选小于 10 微摩尔的 EC_{50} 。

在另一个实施方案中, 将所述活性化合物与另外一种抗黄病毒或瘟病毒的药物一起联合给予或者交替给予(in combination 或 alternation with)。在联合治疗时, 将两种或多种药物的有效剂量共同给予, 而在交替治疗时, 顺序给予有效量的每种药物。就药物的剂量而言, 取决于该药物的吸收、失活和排泄率以及本领域技术人员已知的其他因素。应该注意剂量也应随所要缓解的疾病的严重性而有所变化。同时还应该理解, 对于特定的患者而言, 根据个体的需要以及根据给予或监测该组合物给药的人员的专业判断应随着时间对具体的给药方案和给药时间进行调整。

HCV 为黄病毒科的一员, 但是, 目前人们将 HCV 归于新的单型属-肝炎病毒属。因此, 在一个实施方案中, 黄病毒或瘟病毒不是 HCV。

可以与在此公开的化合物联合使用的非限定性抗病毒药的示例包括:

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

(2) 底物基 NS3 蛋白酶抑制剂(Attwood 等, Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood 等, Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung 等, Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679), 包括 α -酮基酰胺和胍基, 以及亲电子试剂如硼酸或磷酸盐(或酯)基的抑制剂(Llinas-Brunet 等, Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734)。

(3) 非底物基抑制剂例如 2, 4, 6-三羟基-3-硝基-苯并酰胺衍生物(Sudo K.等, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K.等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 而后者具有(processing)对苯氧基苯基;

(4) 噻唑烷衍生物, 在采用 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物进行的反相 HPLC 测定中显示相关的抑制作用(Sudo K.等, Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), 特别是化合物 RD-1-6250 (该化合物具有被长烷基链取代的稠合的肉桂酰基)、RD4 6205 和 RD4 6193;

(5) 由 Kakiuchi N.等(J. EBS Letters 421, 217-220); Takeshita N.等(Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246)鉴定的噻唑烷和 N-苯甲酰苯胺;

(6) 在 SDS-PAGE 和射线自显迹法测定中显示具有抗蛋白酶活性的菲醌, 所述蛋白酶可自链霉菌 sp (*Streptomyces sp*) Sch 68631 (Chu M.等, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232)的发酵培养物中分离, 和在闪烁近似测定中证明其抗蛋白酶活性, 该蛋白酶可分离自灰黄青霉(*Penicillium griseofulvum*)Sch 351633 的发酵培养物中(Chu M.等, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

(7) 分离自水蛭的大分子 elgin c 基的选择性 NS3 抑制剂(Qasim M. A.等, Biochemistry, 1997, 36, 1598-1607);

(8) 解旋酶抑制剂(Diana G. D.等, Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, US 专利第 5,633,358 号; Diana G. D.等, Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554) ;

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

(10) 与病毒的 5'端非-编码区(NCR)延伸的序列互补的反义硫代磷酸酯脱氧核苷酸(S-ODN)(Alt M.等, Hepatology, 1995, 22, 707-717), 或具有 NCR 3'端的核苷 326-348 以及位于 HCV RNA 的核心编码区的核苷 371-388 (Alt M.等, Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.等, Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257);

(11) IRES-依赖性翻译抑制剂(Ikeda N 等, Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Japanese Patent Pub. JP-08268890 ; Kai Y. 等, Prevention and treatment of viral diseases, Japanese Patent Pub. JP-10101591);

(12) 核酸酶抗性核酶(Maccjak, D. J.等, Hepatology 1999, 30, abstract 995); 以及

(13) 其他各类化合物, 包括 1-氨基-烷基环己烷(Gold 等的 US 专利第 6,034,134 号)、烷基脂质(Chojkier 等的 US 专利第 5,922,757 号)、维生素 E 和其他抗氧化剂(Chojkier 等的 US 专利第 5,922,757 号)、角鲨烯、金刚烷胺、胆酸(Ozeki 等的 US 专利第 5,846,964 号)、N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸(Diana 等的 US 专利第 5,830,905 号)、苯二甲酰胺(Diana 等的 US 专利第 5,633,388 号)、多腺苷酸衍生物(Wang 等的 US 专利第 5,496,546 号)、2',3'-二脱氧肌苷(Yarchoan 等的 US 专利第 5,026,687 号)和苯并咪唑(Colacino 等的 US 专利第 5,891,874 号)。

附图简述

图1为本发明的各种非限定性实例的核苷以及其他已知核苷FIAU和利巴韦林(在本文中为对比实施例)的结构。

图2为给予恒河猴 β -D-2'-CH₃-riboG后,血浆浓度随时间变化的药代动力学线形图。

图3a和3b为静脉(3a)或经口(3b)给予恒河猴 β -D-2'-CH₃-riboG后,血浆浓度随时间变化的药代动力学线形图。

图4为 β -D-2'-CH₃-riboG抗BVDV的细胞保护测定结果的线形图。

图5为利巴韦林抗BVDV的细胞保护测定结果的线形图。

图6为 β -D-2'-CH₃-riboG、 β -D-2'-CH₃-riboC、 β -D-2'-CH₃-riboU和 β -D-2'-CH₃-riboA以及利巴韦林对细胞保护测定结果的线形图。

图7为 β -D-2'-CH₃-riboU、 β -D-2'-CH₃-riboC和 β -D-2'-CH₃-riboG的空斑减少测定结果的线形图。

图8为随 β -D-2'-CH₃-riboU浓度增加导致的空斑减少的说明。

图9为 β -D-2'-CH₃-riboG导致的产量减少的线形图,以9 μ M的4log表示。

图10为随 β -D-2'-CH₃-riboC浓度增加导致的产量减少的说明。

发明详述

本发明在此公开治疗人类和其他宿主动物瘟病毒和黄病毒感染化合物、方法和组合物,包括给予治疗黄病毒或瘟病毒有效量的在此描述的 β -D-或 β -L-核苷或其药学上可接受的盐或前体药物,任选在药学上可接受的载体中。本发明的化合物或者本身具有抗病毒(即抗黄病毒或瘟病毒)活性,或者可以代谢为显示此种活性的化合物。

简言之,本发明包括下列各方面:

(a) 在此描述的 β -D-或 β -L-核苷或其药学上可接受的盐或前体药物;

(b) 在此描述的 β -D-或 β -L-核苷或其药学上可接受的盐或前体药物，它们用于治疗或预防黄病毒或瘟病毒感染，特别是诊断为具有黄病毒或瘟病毒感染的个体或者有被黄病毒或瘟病毒感染危险的个体；

(c) 在此描述的 β -D-或 β -L-核苷或其药学上可接受的盐或前体药物在制备用于治疗黄病毒或瘟病毒感染的药物中的用途；

(d) 含有 β -D-或 β -L-核苷或其药学上可接受的盐或前体药物以及药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物；

(e) 在此描述的 β -D-或 β -L-核苷，基本上不含有所述核苷的对映体，或者主要由其他化学品中分离；

(f) 制备 β -D-或 β -L-核苷的方法，在下面将就此作详细描述；和

(g) 制备在此描述的 β -D-或 β -L-核苷的方法，基本上不含有所述核苷的对映体，或者主要由其他化学品中分离。

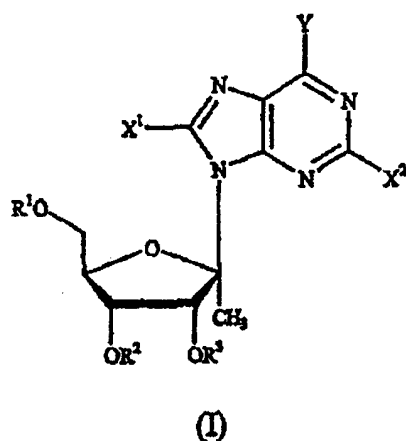
对于包括在本发明范围内的黄病毒属的一般性讨论可见：Fields Virology，编辑：Fields, B. N., Knipe, D. M.和 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第 31 章, 1996。具体的黄病毒包括(但不限于): Absettarov, Alfuy, Apoi, Aroa, Bagaza, Banzi, Bouboui, Bussuquara, Cacipacore, Carey Island, Dakar bat, Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3, Dengue 4, Edge Hill, Entebbe bat, Gadgets Gully, Hanzalova, Hypr, Ilheus, Israel turkey meningoencephalitis, Japanese encephalitis, Jugra, Jutiapa, Kadam, Karshi, Kedougou, Kokobera, Koutango, Kumlinge, Kunjin, Kyasanur Forest disease, Langat, Louping ill, Meaban, Modoc, Montana myotis leukoencephalitis, Murray valley encephalitis, Naranjal, Negishi, Ntaya, Omsk hemorrhagic fever, Phnom-Penh bat, Powassan, Rio Bravo, Rocio, Royal Farm, Russian spring-summer encephalitis, Saboya, St. Louis encephalitis, Sal Vieja, San Perlita, Saumarez Reef, Sepik, Sokuluk, Spondweni, Stratford, Tembusu, Tyuleniy, Uganda S, Usutu,

Wesselsbron, West Nile, Yaounde, Yellow fever 和 Zika.

对于包括在本发明范围内的瘟病毒属的一般性讨论可见: Fields Virology, 编辑: Fields, B. N., Knipe, D. M.和 Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 第 33 章, 1996。具体的瘟病毒包括(但不限于): 牛病毒腹泻病毒(BVDV)、经典猪瘟病毒(CSFV, 也称作猪霍乱病毒)和边境病毒(BDV)。

I. 活性化合物以及生理上可接受的盐和前体药物

在第一个主要的实施方案中, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H, 磷酸根(包括一、二或三磷酸根和稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物;

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ;

X^1 和 X^2 独立选自: H, 直链、支链或环状烷基, CO-烷基, CO-芳基, CO-烷氧基烷基, 氯, 溴, 氟, 碘, OR^4 , NR^4NR^5 或 SR^5 ; 且

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

在一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 I 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

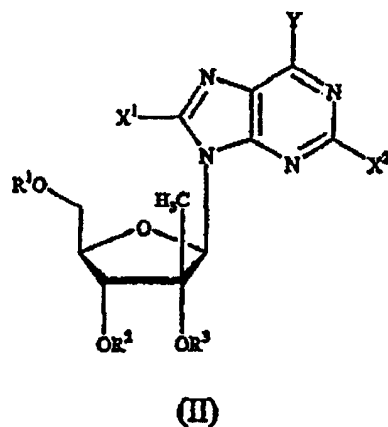
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根(优选 H);

X^1 为 H;

X^2 为 H 或 NH_2 ; 且

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 NH_2 或 OH。

在第二个主要的实施方案中, 本发明提供式 II 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物; 和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^5 ;

X^1 和 X^2 独立选自: H, 直链、支链或环状烷基, CO-烷基, CO-

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

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

在一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 II 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

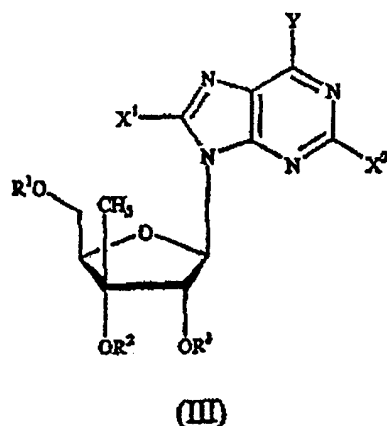
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根(优选 H);

X^1 为 H;

X^2 为 H 或 NH_2 ; 且

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 NH_2 或 OH。

在第三个主要的实施方案中, 本发明提供式 III 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物; 和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ;

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

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

在一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 III 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

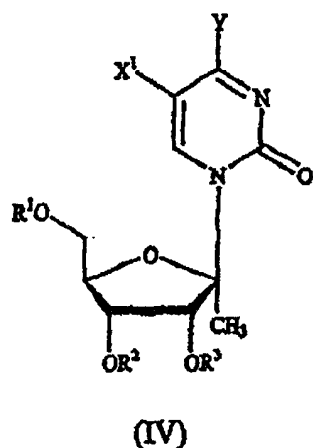
R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根(优选 H);

X^1 为 H;

X^2 为 H 或 NH_2 ; 且

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 NH_2 或 OH。

在第四个主要的实施方案中, 本发明提供式 IV 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H, 磷酸根(包括一、二或三磷酸根和稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H

或磷酸根的化合物;

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ;

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

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

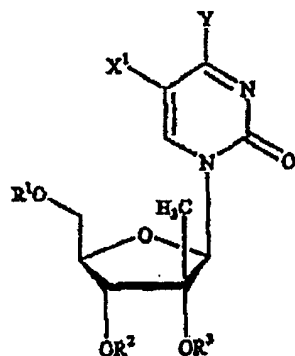
在一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 IV 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根(优选 H);

X^1 为 H 或 CH_3 ; 且

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 NH_2 或 OH。

在第五个主要的实施方案中, 本发明提供式 V 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



(V)

其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2

或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ；

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

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

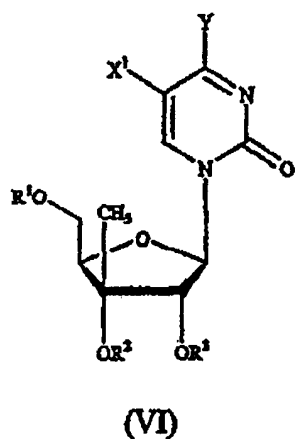
在一个优选的分实施方案中，本发明提供式 V 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根(优选 H)；

X^1 为 H 或 CH_3 ；且

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 NH_2 或 OH。

在第六个主要的实施方案中，本发明提供式 VI 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2

或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；和

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 OR^4 、 NR^4R^5 或 SR^4 ；

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

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

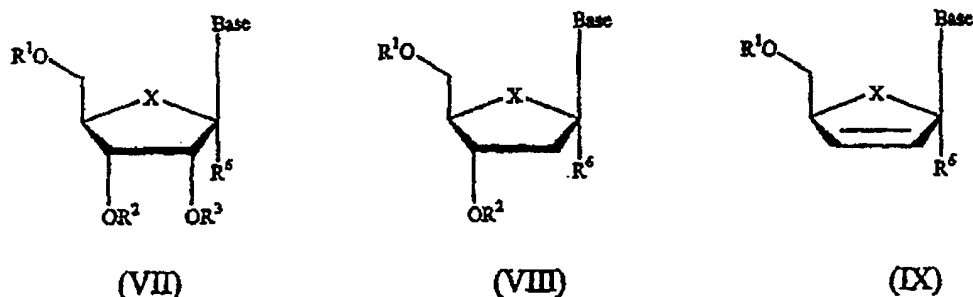
在一个优选的分实施方案中，本发明提供式 VI 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根(优选 H)；

X^1 为 H 或 CH_3 ；且

Y 为氢、溴、氯、氟、碘、 NH_2 或 OH。

在第七个主要的实施方案中，本发明提供选自式 VII、VIII 和 IX 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物；

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

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 VII、VIII 或 IX 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根;

R^6 为烷基; 且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选的分实施方案中, 本发明提供式 VII、VIII 或 IX 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H;

R^6 为烷基; 且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选的分实施方案中, 本发明提供式 VII、VIII 或 IX 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

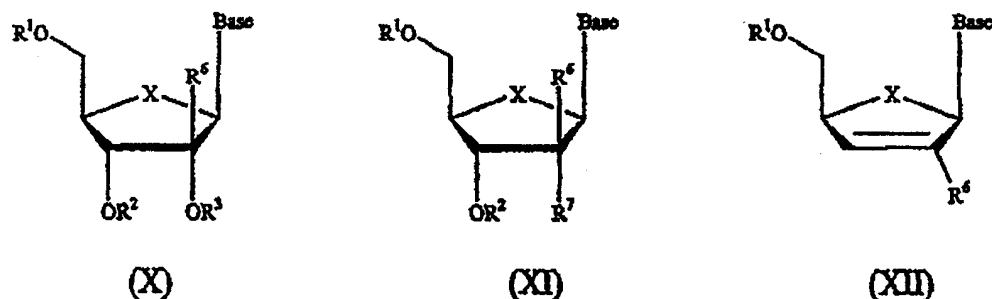
Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根;

R^6 为烷基; 且

X 为 O。

在第八个主要的实施方案中, 本发明提供式 X、XI 和 XII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物;

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

R^7 为氢、 OR^3 、羟基、烷基(包括低级烷基)、叠氮基、氰基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、 $-C(O)O$ (烷基)、 $-C(O)O$ (低级烷基)、 $-O$ (酰基)、 $-O$ (低级酰基)、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (低级烷基)、 $-O$ (链烯基)、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、 $-NH$ (低级烷基)、 $-NH$ (酰基)、 $-N$ (低级烷基)₂、 $-N$ (酰基)₂; 且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选的分实施方案中，本发明提供式 X、XI 或 XII 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根；

R^6 为烷基；且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选的分实施方案中，本发明提供式 X、XI 或 XII 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H；

R^6 为烷基；且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选的分实施方案中，本发明提供式 X、XI 或 XII 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：

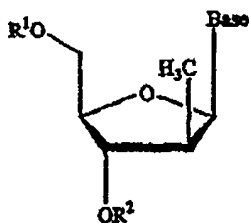
Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根；

R^6 为烷基；且

X 为 O。

在更优选的分实施方案中，本发明提供式 XI 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：



(XI)

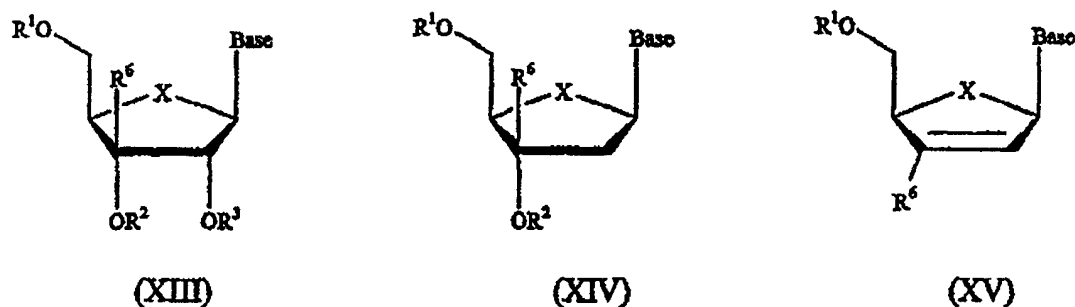
其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；任选被胺或环丙基(如 2-氨

基、2,6-二氨基或环丙基鸟苷)取代; 和

R^1 和 R^2 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 或 R^2 独立为 H 或磷酸根的化合物。

在第九个主要的实施方案中, 本发明提供式 XIII、XIV 和 XV 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 、 R^2 或 R^3 独立为 H 或磷酸根的化合物;

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

NO_2 、 NH_2 、 $-\text{NH}$ (低级烷基)、 $-\text{NH}$ (酰基)、 $-\text{N}$ (低级烷基) $_2$ 、 $-\text{N}$ (酰基) $_2$;
和

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XIII、XIV 或 XV 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根;

R^6 为烷基; 且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XIII、XIV 或 XV 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H;

R^6 为烷基; 且

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XIII、XIV 或 XV 化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

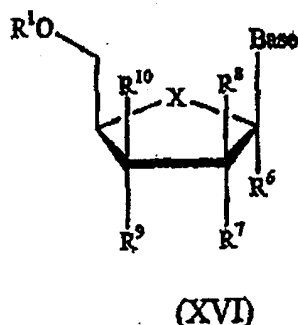
Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 、 R^2 和 R^3 独立为 H 或磷酸根;

R^6 为烷基; 且

X 为 O。

在第十个主要的实施方案中，本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 和 R^2 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 和 R^2 独立为 H 或磷酸根的化合物；

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

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

R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；

或者, R^7 和 R^9 , R^7 和 R^{10} , R^8 和 R^9 , 或 R^8 和 R^{10} 可以结合形成 π 键; 和

X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、-O(链烯基)、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第二个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或

其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 和 R^{10} 为 H；且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第四个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O。

在第五个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤

或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^1 ; (5) R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6) X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第六个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 和 R^{10} 为 H; 且(6) X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第七个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或

其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O。

在第八个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^8 和 R^{10} 为 H；且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第九个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^8

和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X 为 O。

在第十个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 和 R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O。

在第十一个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根; (3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第十二个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第十三个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独

立为 OR^2 ; (5) R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X 为 O。

在第十四个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 和 R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O。

在更优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVI 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

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

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

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

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

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

(1)碱为腺嘌呤; (2) R^1 为磷酸根; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^8 和 R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

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

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

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

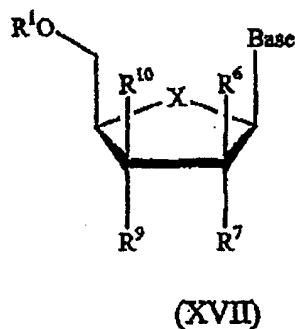
(1)碱为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 为氢， R^9 为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 为H；且(6)X为O；

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

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

(1)碱为腺嘌呤；(2) R^1 为氢；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 为羟基；(5) R^8 和 R^{10} 为H；且(6)X为 CH_2 。

在第十一个主要的实施方案中，本发明提供式XVII的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物：



其中：

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；

R^1 为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；

R^6 为氢、羟基、烷基(包括低级烷基)、叠氮基、氰基、链烯基、炔基、Br-乙烯基、 $-C(O)O$ (烷基)、 $-C(O)O$ (低级烷基)、 $-O$ (酰基)、 $-O$ (低级酰基)、 $-O$ (烷基)、 $-O$ (低级烷基)、 $-O$ (链烯基)、氯、溴、氟、碘、

NO₂、NH₂、-NH(低级烷基)、-NH(酰基)、-N(低级烷基)₂、-N(酰基)₂;

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

R¹⁰为氢、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R⁷和R⁹, 或R⁷和R¹⁰可以结合形成 π 键; 和

X为O、S、SO₂或CH₂。

在第一个优选的分实施方案中, 本发明提供式XVII的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2)R¹独立为H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中R¹独立为H或磷酸根的化合物; (3)R⁶为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4)R⁷和R⁹独立为氢、OR²、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5)R¹⁰为H; 且(6)X为O、S、SO₂或CH₂。

在第二个优选的分实施方案中, 本发明提供式XVII的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2)R¹独立为H或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基,

其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^{10} 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第三个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为氢、 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^{10} 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O。

在第四个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或

其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^{10} 为 H；且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第五个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O。

在第六个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 H、 OR^2 、

烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5)R¹⁰为H; 且(6)X为O。

在第七个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2)R¹独立为H或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R¹独立为H或磷酸根的化合物; (3)R⁶为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4)R⁷和 R⁹独立为 OR²; (5)R¹⁰为H; 且(6)X为O。

在第八个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2)R¹独立为H或磷酸根; (3)R⁶为烷基; (4)R⁷和 R⁹独立为氢、OR²、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5)R¹⁰为H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X为O、S、SO₂或CH₂。

在第九个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2)R¹独立为H或磷酸根; (3)R⁶为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4)R⁷和 R⁹独立为 OR²; (5)R¹⁰为H; 且(6)X为O、S、SO₂或CH₂。

在第十个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根; (3) R^6 为烷基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在更优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中:

(1)碱为腺嘌呤; (2) R^1 为 H; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

(1)碱为鸟嘌呤; (2) R^1 为 H; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

(1)碱为胞嘧啶; (2) R^1 为 H; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

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

(1)碱为尿嘧啶; (2) R^1 为 H; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

(1)碱为腺嘌呤; (2) R^1 为磷酸根; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

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

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

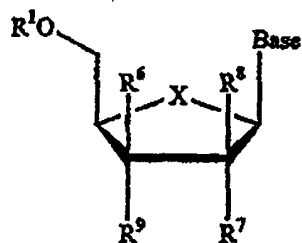
(1)碱为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为丁基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^{10} 为 H; 且(6)X 为 O;

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

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

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

在第十二个主要的实施方案中,本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物:



(XVIII)

其中:

Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

R^1 和 R^2 独立为H;磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根,或稳定的磷酸根前体);酰基(包括低级酰基);烷基(包括低级烷基);磺酸酯,包括烷基或芳烷基磺酰基,包括甲磺酰基和苄基,其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代;脂质,包括磷脂;氨基酸;碳水化合物;肽;胆甾醇;或其他药学上可接受的离去基团,当体内给予时,能够产生其中 R^1 独立为H或磷酸根的化合物;

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

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

R^8 为H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R^7 和 R^9 或 R^8 和 R^9 可以结合形成 π 键;和

X 为 O、S、SO₂ 或 CH₂。

在第一个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2)R¹ 独立为 H；磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R¹ 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3)R⁶ 为烷基；(4)R⁷ 和 R⁹ 独立为氢、OR²、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5)R⁸ 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O、S、SO₂ 或 CH₂。

在第二个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2)R¹ 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根，或稳定的磷酸根前体)；酰基(包括低级酰基)；烷基(包括低级烷基)；磺酸酯，包括烷基或芳烷基磺酰基，包括甲磺酰基和苄基，其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代；脂质，包括磷脂；氨基酸；碳水化合物；肽；胆甾醇；或其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R¹ 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3)R⁶ 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、NO₂、NH₂、低级烷基氨基或二-(低级烷基)氨基；(4)R⁷ 和 R⁹ 独立为 OR²；(5)R⁸ 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘；且(6)X 为 O、S、SO₂ 或 CH₂。

在第三个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2)R¹ 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷

酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为氢、 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 为 H; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第四个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苄基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为氢、 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (5) R^8 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X 为 O。

在第五个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷

酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ; (5) R^8 为 H; 且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第六个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物; (3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基; (4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ; (5) R^8 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘; 且(6)X 为 O。

在第七个优选的分实施方案中, 本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物, 其中: (1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱; (2) R^1 独立为 H 或磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或

其他药学上可接受的离去基团，当体内给予时，能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为氢、 OR^2 、烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、O-链烯基、氯、溴、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O。

在第八个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根；(3) R^6 为烷基(包括低级烷基)、链烯基、炔基、Br-乙烯基、羟基、O-烷基、O-链烯基、氯、溴、氟、碘、 NO_2 、 NH_2 、低级烷基氨基或二(低级烷基)氨基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第九个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

在第十个优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：(1)Base 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱；(2) R^1 独立为 H 或磷酸根；(3) R^6 为烷基；(4) R^7 和 R^9 独立为 OR^2 ；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O。

在更优选的分实施方案中，本发明提供式 XVIII 的化合物或其药学上可接受的盐或前体药物，其中：

(1)碱为腺嘌呤；(2) R^1 为 H；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 为羟基；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O；

(1)碱为鸟嘌呤；(2) R^1 为 H；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 为羟基；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O；

(1)碱为胞嘧啶；(2) R^1 为 H；(3) R^6 为甲基；(4) R^7 和 R^9 为羟基；(5) R^8 为 H；且(6)X 为 O；

(1)碱为胸腺嘧啶; (2) R^1 为H; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基;
(5) R^8 为H; 且(6)X为O;

(1)碱为尿嘧啶; (2) R^1 为H; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^8
为H; 且(6)X为O;

(1)碱为腺嘌呤; (2) R^1 为磷酸根; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟
基; (5) R^8 为H; 且(6)X为O;

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

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

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

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

(1)碱为腺嘌呤; (2) R^1 为氢; (3) R^6 为甲基; (4) R^7 和 R^9 为羟基; (5) R^8
为H; 且(6)X为 SO_2 ; 或

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

本发明的 β -D-和 β -L-核苷属于抗黄病毒或瘟病毒药物, 它们可以抑制黄病毒或瘟病毒聚合酶的活性。可以根据在此更具体描述的筛选方法, 体外测定这些核苷抑制黄病毒或瘟病毒聚合酶的活性的能力。通过评价所述化合物在本文描述的测定中或者在其他的进一步证实测定中的效能, 可以容易地确定所述化合物的活性。

在一个实施方案中, 根据在此详细描述的方法, 体外测定抗黄病毒或瘟病毒化合物的效能, 以将病毒的空斑数目减少50%所需的化合物的浓度表示(即化合物的 EC_{50})。在优选的实施方案中, 所述化合物小于15或10微摩尔的 EC_{50} 。

HCV为黄病毒科的一员, 但是, 目前人们将HCV归于新的单

型属-肝炎病毒属。因此，在一个实施方案种，黄病毒或瘟病毒不是 HCV。

可以以任何盐或前体药物形式给予受体所述活性化合物，在给药后，这些盐或前体药物能够直接或间接产生母体化合物，或者这些盐或前体药物本身可以显示活性。非限定性实例为药学上可接受的盐(或者称为“生理上可接受的盐”)和在 5'位即嘌呤或嘧啶碱上被烷基化或酰化的化合物(一类“药学上可接受的前体药物”)。而且，改性可能影响化合物的生物活性，在某些情况下，可能超过母体化合物的活性。根据本文所述的方法或者本领域技术人员已知的其他方法，通过制备盐或前体药物并测试它们的抗病毒活性，可以容易地证明这一点。

II. 定义

除特别指明外，本文所使用的术语“烷基”是指通常为 1-10 个碳原子的饱和直链、支链或环状的伯、仲或叔烷基，特别是甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基和 2,3-二甲基丁基。该术语包括取代的和未取代的烷基。所述烷基取代基选自羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫酸根、膦酸、磷酸根或膦酸根，或者为未保护的，或者根据需要进行保护，这对于本领域技术人员而言是已知的，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，在此引入该文献的内容作参考。

除特别指明外，本文所使用的术语“低级烷基”是指通常为 1-4 个碳原子的饱和直链、支链或者适合的环状(如环丙基)烷基，包括取代的和未取代的。在本申请中除特别指明外，当适合为烷基时，优选低级烷基。同样，当适合为烷基或低级烷基时，优选未取代的烷基或低级烷基。

术语“烷基氨基”或“芳基氨基”指分别指具有一个或两个烷基或芳基取代基的氨基。

除另外限定外，在此所用的术语“保护的”在氧、氮或磷原子上增加的基团，以阻止它们进一步发生反应或者用于其他的目的。有机合成领域的技术人员已知各种氧和氮保护基团。

除另外说明外，在此所用的术语“芳基”是指苯基、联苯基或萘基，优选苯基。该术语包括取代的和未取代的两种情况。所述芳基可以被一个或多个选自下列的基团取代：羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫酸根、膦酸、磷酸根或膦酸根，或者为未保护的，或者根据需要进行保护，这对于本领域技术人员而言是已知的，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样。

术语“烷芳基”或“烷基芳基”是指具有一个芳基取代基的烷基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指具有一个烷基取代基的芳基。

在此所用的术语“卤代”包括氯、溴、碘和氟。

术语“嘌呤”或“嘧啶”碱包括(但不限于)腺嘌呤、N⁶-烷基嘌呤、N⁶-酰基嘌呤(其中酰基为 C(O)(烷基、芳基、烷基芳基或芳基烷基))、N⁶-苄基嘌呤、N⁶-卤代嘌呤、N⁶-乙烯基嘌呤、N⁶-乙炔型嘌呤、N⁶-酰基嘌呤、N⁶-羟基烷基嘌呤、N⁶-硫代烷基嘌呤、N²-烷基嘌呤、N²-烷基-6-硫代嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-氟代胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、6-氮杂嘧啶，包括 6-氮杂胞嘧啶、2-和/或 4-巯基嘧啶、尿嘧啶、5-卤代尿嘧啶，包括 5-氟代尿嘧啶、C⁵-烷基嘧啶、C⁵-苄基嘧啶、C⁵-卤代嘧啶、C⁵-乙烯基嘧啶、C⁵-乙炔型嘧啶、C⁵-酰基嘧啶、C⁵-羟基烷基嘌呤、C⁵-酰氨基嘧啶、C⁵-氰基嘧啶、C⁵-硝基嘧啶、C⁵-氨基嘧啶、N²-烷基嘌呤、N²-烷基-6-硫代嘌呤、5-氮杂胞苷、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基和吡唑并-嘧啶基。嘌呤碱包括(但不限于)：鸟嘌呤、腺嘌呤、次黄嘌呤、2,6-二氮

基嘌呤和 6-氯代嘌呤。在必要或者需要时，可以对碱上的官能氧和氮进行保护。本领域技术人员熟知适当的保护基团，包括三甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基、烷基和酰基，例如乙酰基和丙酰基、甲磺酰基和对-甲苯磺酰基。此外，所述嘌呤或嘧啶碱可任选被取代，由此形成可行的前体药物，该前体药物在体内可以裂解。适当的取代基包括酰基、胺或环丙基(如 2-氨基、2,6-二氨基或环丙基鸟嘌呤核苷。

术语“酰基”是指羧酸酯，其中所述酯的非羰基部分选自直链、支链或环状烷基或低级烷基，烷氧基烷基(包括甲氧基甲基)，芳烷基(包括苄基)，芳氧基烷基(例如苯氧基甲基)，芳基(包括任选被卤素， C_1 至 C_4 烷基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代的苯基)，磺酸酯(例如烷基或芳烷基磺酰基(包括甲磺酰基))，单、二或三磷酸酯、三苯甲基或单甲氧基三苯甲基，取代的苄基，三烷基甲硅烷基(例如二甲基叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲基甲硅烷基。所述酯中的芳基任选包括苯基。术语“低级酰基”是指其中非羰基部分为低级烷基的酰基。

在此所用的术语“基本上不含有”或“基本上不存在”是指在核苷组合物中包括至少 85%或 90%(重量)、优选 95%-98%(重量)、更优选 99%-100%(重量)的所述核苷的指定对映体。在优选的实施方案中，本发明的方法和化合物中采用的化合物基本上不含有对映体。

同样，术语“分离的”是指在核苷组合物中包括至少 85%或 90%(重量)、优选 95%-98%(重量)、更优选 99%-100%(重量)的核苷，而其余为其他物质或对映体。

在此所用的术语“独立”是指独立使用的变数在每次使用时所具有的意义是独立的。因此，在一种化合物如 $R''XYR$ 中，其中 R'' 独立为碳或氮，那么两个 R'' 可以均为碳，或者两个 R'' 均为氮、或者一个 R'' 为碳而另一个 R'' 为氮。

在此所用的术语“宿主”是指病毒可以在其中复制的单细胞或多细胞生物体，包括细胞系和动物，优选人类。另外，所述宿主可

以携带一部分黄病毒或瘟病毒基因组，这些基因组的复制或功能可以被本发明的化合物改变。术语“宿主”具体是指感染的细胞、被所有或部分黄病毒或瘟病毒基因组转染的细胞和动物，特别是灵长类(包括黑猩猩)和人类。在绝大部分的动物中应用本发明时，所述宿主为人类患者。然而，在某些适应症中，兽医也可以应用本发明(如用于黑猩猩)。

全文中使用术语“药学上可接受的盐或前体药物”来描述核苷化合物的任何药学上可接受的形式(如酯、磷酸酯、酯盐或相关基团)，在将所有这些形式给予患者后，它们可以产生核苷化合物。药学上可接受的盐包括那些衍生自药学上可接受的无机或有机碱和酸的盐。在众多的制药领域熟知的其他酸中，适合的盐包括那些衍生自碱金属(如钾和钠)、碱土金属(如钙和镁)的盐。药学上可接受的前体药物是指在宿主中可以被代谢(如水解或氧化)从而形成本发明的化合物的化合物。前体药物的典型实例包括在所述活性化合物的官能团部分具有生物不稳定保护基团的化合物。前体药物包括可以被氧化、还原、胺化、脱氨基、羟基化、脱羟基、水解、脱水、烷基化、脱烷基、酰化、脱酰基、磷酸化、脱磷酸从而产生活性化合物的化合物。本发明的化合物具有抗黄病毒或瘟病毒的抗病毒活性，或者代谢为具有此种活性的化合物。

III. 核苷的盐或前体药物制剂

当化合物具有足够的碱性或酸性并能够形成稳定的非代谢酸或碱盐时，适合以药学上可接受的盐的形式给予该化合物。药学上可接受的盐的实例包括与酸形成的有机酸加成盐，所述酸形成生理上可接受的阴离子，如甲苯磺酸根、甲磺酸根、乙酸根、柠檬酸根、丙二酸根、酒石酸根、琥珀酸根、苯甲酸根、抗坏血酸根、 α -酮基戊二酸根和 α -甘油磷酸根。也可以形成适合的无机盐，包括硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

采用本领域公知的标准方法，例如通过使具有足够碱性的化合

物如胺与提供生理上可接受的阴离子的适合的酸反应,可以获得药学上可接受的盐。也可以获得羧酸的碱金属(如钠、钾或锂)或碱土金属(如钙)盐。

可以以核苷前体药物形式给予在此描述的任何核苷,以此增加其活性、生物利用度、稳定性或者改变所述核苷的性质。人们已知多种核苷前体药物配体。一般而言,对于所述核苷的单、二或三磷酸酯进行烷基化、酰基化或者其他亲脂改性均可以增加其稳定性。在磷酸酯部分可以取代一个或多个氢的取代基的实例为烷基、芳基、甾族化合物、碳水化合物,包括糖、1,2-二酰基甘油和醇类。许多被 R. Jones 和 N. Bischofberger 描述于 *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17 中。其中的任何一种均可以与在此公开的核苷一起使用从而获得所需的效果。

所述活性核苷也可以以 5'-磷酸醚脂或 5'-醚脂的形式提供,这些在下述的参考文献(在此引入这些文献作参考)中被公开: Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E. K., D. L. W., 和 C. Piantadosi 的“抑制感染 HIV-1 产生并诱导缺陷型病毒形成的新的与膜相互作用的醚脂类似物”, *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*, 1990, 6, 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C. J., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surles, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Iyer, C. A. Wallen, S. Piantadosi, 和 E. J. Modest 的“具有抗 HIV 活性的新的醚脂核苷化合物的合成及评价”, *J. Med. Chem.*, 1991, 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 的“二肉豆蔻酰基甘油 3'-脱氧胸腺嘧啶二磷酸酯, 3'-脱氧胸腺嘧啶的脂质前体药物大大增加人免疫缺陷病毒 1 型在 CEM 和 HT4-6C 细胞中复制的抑制作用”, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, 36, 2025-2029; Hosetler, K. Y., L. M. Stuhmiller, H. B. Lenting, H. van den Bosch, 和 D. D. Richman 的“叠氮基胸腺嘧啶及其他抗病毒核苷的磷脂类似物的合成

和抗反录病毒活性”，J. Biol. Chem., 1990, 265, 61127。

公开了可以通过共价键与核苷结合(优选在核苷的 5'-OH 位)的合适亲脂取代基或亲脂制剂的非限定性 US 专利示例包括: US 专利号 5,149,794 (Sep. 22, 1992, Yatvin 等); 5,194,654 (Mar. 16, 1993, Hostetler 等, 5,223,263 (June 29, 1993, Hostetler 等); 5,256,641 (Oct. 26, 1993, Yatvin 等); 5,411,947 (May 2, 1995, Hostetler 等); 5,463,092 (Oct. 31, 1995, Hostetler 等); 5,543,389 (Aug. 6, 1996, Yatvin 等); 5,543,390 (Aug. 6, 1996, Yatvin 等); 5,543,391 (Aug. 6, 1996, Yatvin 等)和 5,554,728 (Sep. 10, 1996; Basava 等), 在此引入这些专利文献作参考。公开了可以与本发明的核苷连接的亲脂取代基或亲脂制剂的外国专利申请包括: 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。

IV. 联合治疗和交替治疗

人们已经认识到, 在用抗病毒药物延长治疗一段时间后, 会出现病毒的抗药性变异体。最普遍的药物抗性是由于编码病毒复制的酶的基因发生突变所致。通过将所述化合物与第二种和可能的第三种抗病毒化合物联合或交替给予, 可以延长、增加或恢复药物抗黄病毒或瘟病毒感染的效能, 所述第二种和第三种抗病毒化合物诱导与主要的药物引起的突变不同的突变。或者, 通过此类联合或交替治疗, 可以改变所述药物的药代动力学、生物分布或其他参数。一般而言, 相对于交替治疗, 一般优选联合治疗, 这是因为联合治疗对所述病毒同时产生多重胁迫作用。

可以与在此公开的化合物联合或交替使用的抗病毒药的非限定性实例包括:

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

(2) 底物基 NS3 蛋白酶抑制剂(Attwood 等, Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood 等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1999, 10, 259-273; Attwood 等, Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung 等, Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679), 包括 α -酮基酰胺和胍基, 以及亲电子试剂如硼酸或膦酸盐(或酯)基的抑制剂(Llinas-Brunet 等, Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734)。

(3) 非底物基抑制剂例如 2, 4, 6-三羟基-3-硝基-苯并酰胺衍生物(Sudo K.等, Biochemical and Biophysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K.等, Antiviral Chemistry and Chemotherapy, 1998, 9, 186), 包括 RD3-4082 和 RD3-4078, 前者在酰胺上被 14 碳链取代, 而后者具有(processing)对苯氧基苯基;

(4) 噻唑烷衍生物, 在采用 NS3/4A 融合蛋白和 NS5A/5B 底物进行的反相 HPLC 测定中显示相关的抑制作用(Sudo K.等, Antiviral Research, 1996, 32, 9-18), 特别是化合物 RD-1-6250 (该化合物具有被长烷基链取代的稠合的肉桂酰基)、RD4 6205 和 RD4 6193;

(5) 由 Kakiuchi N.等(J. EBS Letters 421, 217-220); Takeshita N.等(Analytical Biochemistry, 1997, 247, 242-246)鉴定的噻唑烷和 N-苯甲酰苯胺;

(6) 在 SDS-PAGE 和射线自显迹法测定中显示具有抗蛋白酶活性的菲醌, 所述蛋白酶可自链霉菌 sp (*Streptomyces sp*) Sch 68631 (Chu M.等, Tetrahedron Letters, 1996, 37, 7229-7232)的发酵培养物中分离, 和在闪烁近似测定中证明其抗蛋白酶活性, 该蛋白酶可分离自灰黄青霉(*Penicillium griseofulvum*)Sch 351633 的发酵培养物中(Chu M.等, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9, 1949-1952);

(7) 分离自水蛭的大分子 elgin c 基的选择性 NS3 抑制剂(Qasim M. A.等, Biochemistry, 1997, 36, 1598-1607);

(8) 解旋酶抑制剂(Diana G. D.等, Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, US 专利第 5,633,358 号; Diana G. D.等, Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554) ;

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

(10) 与病毒的 5'端非-编码区(NCR)延伸的序列互补的反义硫代磷酸酯脱氧核苷酸(S-ODN)(Alt M.等, Hepatology, 1995, 22, 707-717), 或具有 NCR 3'端的核苷 326-348 以及位于 HCV RNA 的核心编码区的核苷 371-388 (Alt M.等, Archives of Virology, 1997, 142, 589-599; Galderisi U.等, Journal of Cellular Physiology, 1999, 181, 251-257);

(11) IRES-依赖性翻译抑制剂(Ikeda N 等, Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Japanese Patent Pub. JP-08268890; Kai Y. 等, Prevention and treatment of viral diseases, Japanese Patent Pub. JP-10101591);

(12) 核酸酶抗性核酶(Maccjak, D. J.等, Hepatology 1999, 30, abstract 995); 以及

(13) 其他各类化合物, 包括 1-氨基-烷基环己烷(Gold 等的 US 专利第 6,034,134 号)、烷基脂质(Chojkier 等的 US 专利第 5,922,757 号)、维生素 E 和其他抗氧化剂(Chojkier 等的 US 专利第 5,922,757 号)、角鲨烯、金刚烷胺、胆酸(Ozeki 等的 US 专利第 5,846,964 号)、N-(膦酰基乙酰基)-L-天冬氨酸(Diana 等的 US 专利第 5,830,905 号)、苯二甲酰胺(Diana 等的 US 专利第 5, 633,388 号)、多腺苷酸衍生物(Wang 等的 US 专利第 5,496,546 号)、2',3'-二脱氧肌苷(Yarchoan 等的 US 专利第 5,026,687 号)和苯并咪唑(Colacino 等的 US 专利第 5,891,874 号)。

V. 药物组合物

通过给予患者有效量的在药学上可接受的载体或稀释剂中的活性化合物或药学上可接受的前体药物或其盐，可以治疗被黄病毒或瘟病毒或其基因片段感染的宿主(包括人类)。所述活性物质可以由适当的途径(如经口、胃肠外、静脉、经皮、皮下或局部)以液体或固体形式给予。

对于黄病毒或瘟病毒感染而言，所述化合物的优选剂量约为每公斤体重患者每天 1 - 50mg、优选 1 - 20mg，更通常为每公斤体重患者每天 0.1 - 约 100mg。可以根据待释放的母体核苷的重量来计算药学上可接受的盐和前体药物的有效量范围。如果所述盐或前体药物本身具有活性的话，那么可以如上述用所述盐或前体药物的重量或者通过本领域技术人员已知的其他方法估计有效量。

以任何适当剂型的单位形式可以方便地给予所述化合物，包括(但不限于)每单位剂型中含有 7 - 3000mg、优选 70 - 1400mg 活性化合物的剂型。口服剂量通常方便为 50 - 1000mg。

理想的是以下面的方式给予的活性组分，即使该活性化合物的血浆峰浓度约为 0.2 - 70 μ M、优选约 1.0 - 10 μ M。该目标可以通过如静脉注射 0.1-5%活性组分的溶液(任选为盐水溶液)或者给予活性组分的大药丸(bolus)来达到。

药物组合物中的活性化合物的浓度取决于该药的吸收、失活和排泄率以及本领域技术人员已知的其他因素。应该注意剂量也应随所要缓解的疾病的严重性而有所变化。同时还应该理解，对于特定的患者而言，根据个体的需要以及根据给予或监测该组合物给药的人员的专业判断应随着时间对具体的给药方案进行调整，而且前述的浓度范围仅是示例性的，并不意欲来限制所要求保护的组合物的范围或实施。可以一次性给予所述活性组分，也可以将其分为数个小剂量以不同的时间间隔给予。

所述活性化合物的优选给药方式为经口给药。口服组合物通常

包括惰性稀释剂或可食用的载体。可以将其装入明胶胶囊中，也可以将其压制成片剂。用于经口给予治疗时，可以将活性化合物与赋形剂混和并以片剂、药片或胶囊剂的形式使用。组合物中也可以加入药学上可配伍的粘合剂、和/或辅助剂。

片剂、丸剂、胶囊剂和药片等可以含有下列组分或者类似性质的化合物：粘合剂如微晶纤维素、西黄蓍胶或明胶；赋形剂，如淀粉或乳糖；崩解剂，如藻酸、Primogel 或玉米淀粉；润滑剂，如硬脂酸镁或 Sterotes；助流剂，如胶体二氧化硅；甜味剂，如蔗糖或糖精和矫味剂，如薄荷油、水杨酸甲酯或橙类矫味剂(orange flavoring)。当所述单位剂型为胶囊剂时，除上述类型的物质外，该剂型中还可以含有液体载体，如脂肪油。此外，单位剂型还可以含有各种改变该剂型的物理形式的其他物质，如糖包衣物、虫胶或其他肠包衣剂。

也可以将所述化合物作为酞剂、悬浮剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、咀嚼胶等的组分给予。除所述活性化合物外，糖浆剂可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂以及矫味剂。

也可以将所述化合物或其药学上可接受的前体药物或盐与其他不影响所需作用的活性物质、或者与补充所需作用的物质混和，如抗生素、抗真菌剂、抗炎剂或其他抗病毒药，包括其他的核苷化合物。用于胃肠外、皮内、皮下或局部使用的溶液或悬浮液可以包括下列组分：无菌稀释剂，如注射用水、盐水溶液、固定油(fixed oils)、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗菌剂，如苺醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，以及用于调节张力的试剂，如氯化钠或葡萄糖。胃肠外制剂可以装入安瓿、一次性注射器或多剂量的玻璃或塑料小瓶中。

如果通过静脉注射给药，那么优选的载体为生理盐水或磷酸盐缓冲液(PBS)。

在优选的实施方案中，将所述活性化合物与可以保护所述化合

物不从体内快速清除的载体一起制备制剂，如控释制剂，包括植入物和微囊递药系统。可以采用可生物降解的和生物相容的聚合物，如亚乙基乙烯基的乙酸酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。对于本领域技术人员而言，制备此类制剂的方法是显而易见的。上述物质可以购自 Alza Corporation。

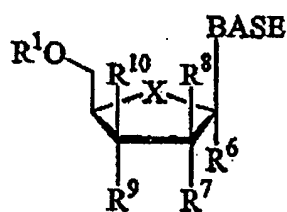
脂质体悬浮剂(该制剂中包括靶向感染细胞的脂质体，其中具有病毒抗原的单克隆抗体)也是优选的药学上可接受的载体。可以根据本领域技术人员已知的方法，如述于 US 专利第 4522811 号(在此引入该专利文献作参考)的方法，制备这样的制剂。例如，通过将适当的脂质(如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、arachadoyl 磷脂酰胆碱和胆甾醇)溶于无机溶剂中、然后蒸发并在容器表面形成干燥的脂质薄膜来制备脂质体制剂。随后向容器中加入所述活性化合物或其单磷酸酯、二磷酸酯和/或三磷酸酯衍生物的水溶液。接着用手旋转容器从而使脂质物质与容器表面脱离并使脂质聚合体分散，由此形成脂质体悬浮剂。

VI. 活性化合物的制备方法

可以通过本领域已知的任何方法来合成本发明的核苷。具体而言，通过使适当改性的糖烷基化、接着糖基化，或者先使核苷糖基化再烷基化，可以完成本发明的核苷的合成。下列非限定性实施方案说明获得本发明的核苷的部分通用方法。

A. 1'-C-支链核苷的通用合成方法

通过下面的通用方法之一，可以制备下式结构的 1'-C-支链核糖核苷：



其中：

BASE 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

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

R^8 和 R^{10} 独立为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R^7 和 R^9 , R^7 和 R^{10} , R^8 和 R^9 , 或 R^8 和 R^{10} 可以结合形成 π 键; 和

R^1 和 R^2 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物;

R^6 为烷基、卤代烷基(如 CF_3)、链烯基或炔基(如烯丙基); 且 X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

1) 由内酯改性获得

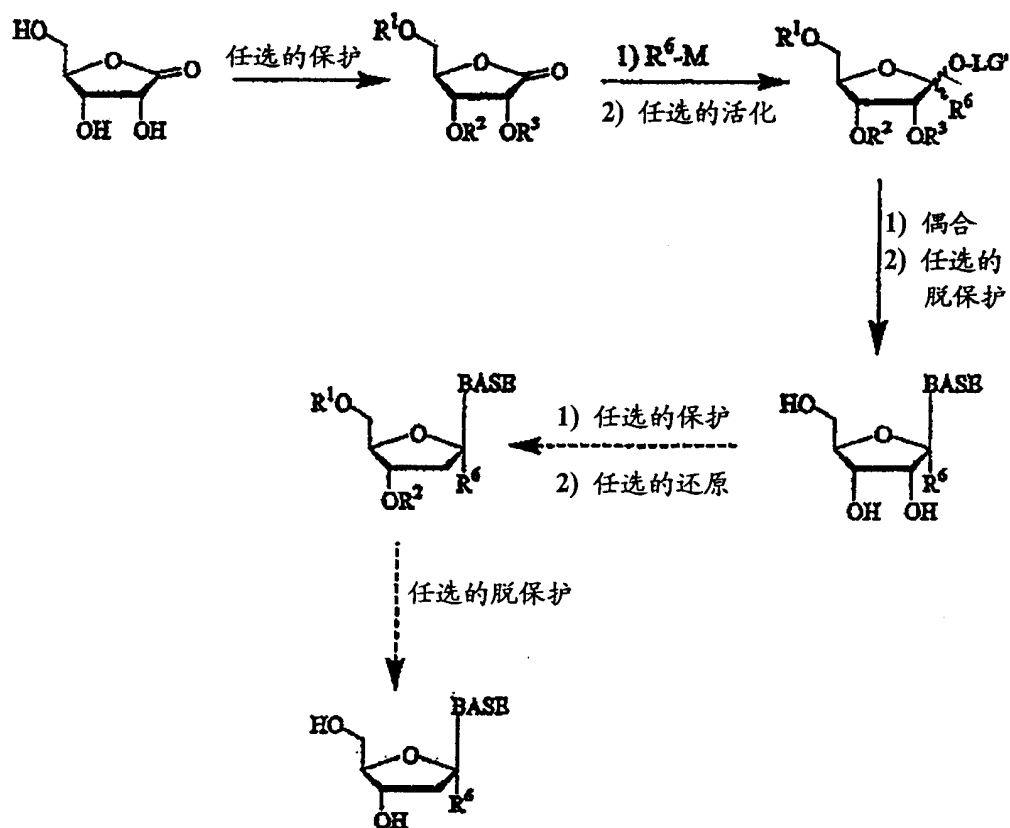
该方法的关键原料为适当取代的内酯。所述内酯可以购买获得, 也可以通过已知的方法, 包括标准差向异构、取代和环化技术制备。根据本领域技术人员公知的方法, 如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991) 中教导的方法, 可以用适当的保护基团、优选酰基或甲硅烷基对所述内酯进行任选保护。然后使所述保护的内酯与适当的偶合试剂[如有机金属碳亲核试剂(例如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或在 TBAF 中的 R^6-SiMe_3)]在适当的非质子性溶剂中、在适当的温度下偶合, 得到 1'-烷基化糖。

然后根据本领域技术人员共知的方法,如 Townsend 在 Chemistry of Nucleosides and Nucleotides (Plenum Press, 1994)中所教导的那样,使任选活化的糖偶合于 BASE 上。例如,在适当的溶剂中、适合的温度下,采用路易斯酸,如四氯化锡、四氯化钛或三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯,使酰化的糖偶合于甲硅烷基化的碱上。

随后,根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,对核苷进行脱保护。

在具体的实施方案中,需要 1'-C-支链核糖核苷。流程 1 示出了核糖核苷的合成方法。或者,需要脱氧核糖核苷。需要得到这样的核苷时,可以根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,对形成的核糖核苷进行任选保护,然后用适当的还原剂还原 2'-OH。任选,对所述 2'-OH 进行活化以有助于其还原,如通过 Barton 还原反应。

流程 1



2. 另外的 1'-C-支链核糖核苷的制备

该方法的关键原料为适当取代的己糖。所述己糖可以购买获得，也可以通过已知的方法，包括标准差向异构(如通过碱处理)、取代和偶合技术制备。可以对所述己糖进行选择性保护得到适当的六呋喃糖，如 Townsend 在 *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (Plenum Press, 1994) 中教导的那样。

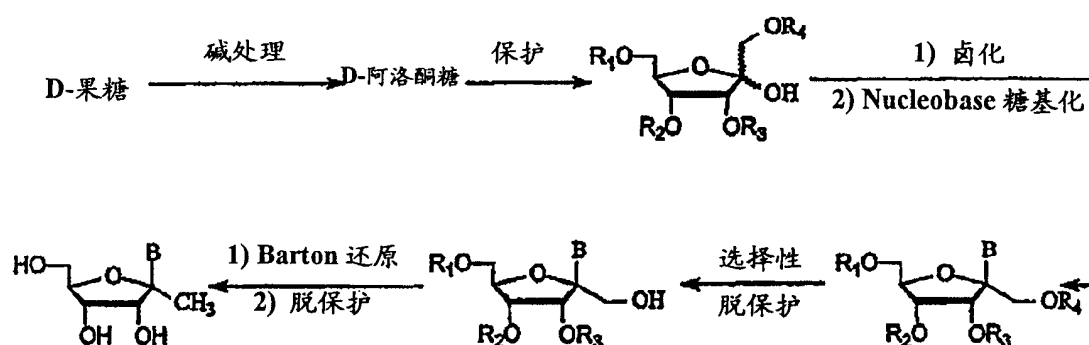
可以将 1'-羟基任选活化为适当的离去基团，例如分别通过酰化或卤化活化为酰基或卤素。然后，通过本领域技术人员公知的方法，如 Townsend 在 *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (Plenum Press, 1994) 中教导的那样，使任选活化的糖偶合于 BASE 上。例如，在适当的溶剂中、适合的温度下，采用路易斯酸，如四氯化锡、四

氯化钛或三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯，使酰化的糖偶合于甲硅烷基化的碱上。或者，在三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯存在下，使卤代糖偶合于甲硅烷基化碱上。

如果所述 $1'\text{-CH}_2\text{-OH}$ 为保护的，那么可以根据本领域公知的方法对其进行选择性脱保护。将产生的伯羟基官能化得到各种 C-支链核苷。例如，用适当的还原剂，将伯羟基还原为甲基。或者，在还原前对羟基进行活化以有助于其还原，如通过 Barton 还原反应。在另一个实施方案中，首先将所述伯羟基氧化为醛，然后使其与碳亲核试剂(例如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或在 TBAF 中的 $\text{R}^6\text{-SiMe}_3$) 在适当的非质子性溶剂中、在适当的温度下偶合。

在一个具体的实施方案中，需要 $1'\text{-C-支链核糖核苷}$ 。流程 2 示出了核糖核苷的合成方法。或者，需要脱氧核糖核苷。需要得到这样的核苷时，可以根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，对形成的核糖核苷进行任选保护，然后用适当的还原剂还原 $2'\text{-OH}$ 。任选，对所述 $2'\text{-OH}$ 进行活化以有助于其还原，如通过 Barton 还原反应。

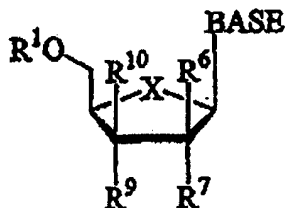
流程 2



此外，根据相同的通用方法(1 或 2)，采用相应的 L-糖或核苷 L-对映体作为原料，可以制备本发明化合物相应的 L-对映体。

B. 2'-C-支链核苷的通用合成方法

通过下面的通用方法之一，可以制备下式结构的 2'-C-支链核糖核苷：



其中：

BASE 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

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

R¹⁰ 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R^7 和 R^9 , 或 R^7 和 R^{10} 可以结合形成 π 键;

R^1 和 R^2 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物;

R⁶为烷基、卤代烷基(如CF₃)、链烯基或炔基(如烯丙基); 且

X 为 O、S、SO₂ 或 CH₂。

1. 用适当改性的糖使核碱(nucleobase)糖基化获得

该方法的关键原料为适当的离去基团(LG), 如酰基或卤素取代的具有 2'-OH 和 2'-H 的适当取代的糖。所述糖可以购买获得, 也可

以通过已知的方法，包括标准差向异构、取代、氧化和还原技术制备。然后，在适当的温度下、在可相容的溶剂中，采用适当的氧化剂对该取代的糖进行氧化，得到 2'-改性的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸和硫酸的混合物)、科林试剂(二吡啶 Cr(VI)氧化物)、Corey 试剂(氯代铬酸吡啶鎓)、重铬酸吡啶鎓、酸式重铬酸盐(acid dichromate)、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂，如铬酸或聚合物负载的高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 NaBrO_2 -CAN、 NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钼、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔丁醇铝和另一种酮)以及 N-溴代琥珀酰亚胺。

接着使有机金属碳亲核试剂(例如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或在 TBAF 中的 $\text{R}^6\text{-SiMe}_3$)与所述酮在适当的非质子性溶剂中、在适当的温度下偶合，得到 2'-烷基化糖。然后根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样，任选用适当的保护基团、优选用酰基或甲硅烷基对该烷基化的糖进行保护。

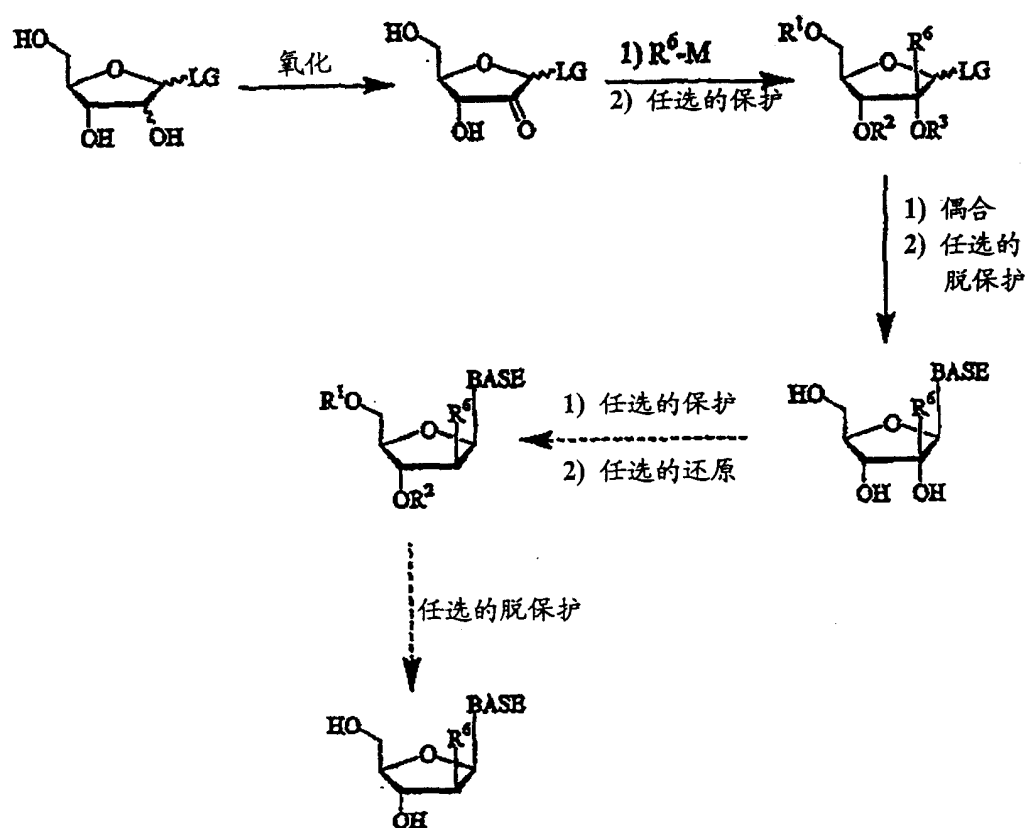
随后根据本领域技术人员共知的方法，如 Townsend 在 *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (Plenum Press, 1994)中所教导的那样，使任选保护的糖偶合于 BASE 上。例如，在适当的溶剂中、适合的温度下，采用路易斯酸，如四氯化锡、四氯化钛或三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯，使酰化的糖偶合于甲硅烷基化的碱上。或者，在三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯存在下，使卤代糖偶合于甲硅烷基化的碱上。

此后，根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样，对核苷进行脱保护。

在具体的实施方案中，需要 2'-C-支链核糖核苷。流程 3 示出了核糖核苷的合成方法。或者，需要脱氧核糖核苷。需要得到这样的

核苷时,可以根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,对形成的核糖核苷进行任选保护,然后用适当的还原剂还原 2'-OH。任选,对所述 2'-OH 进行活化以有助于其还原,如通过 Barton 还原反应。

流程 3



2. 预形成的核苷的改性

该方法的关键原料为具有 2'-OH 和 2'-H 的适当取代的核苷。所述核苷可以购买获得,也可以通过已知的方法,包括标准偶合技术制备。然后根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,任选用适当的保护基团、优选用酰基或甲硅烷基对该核

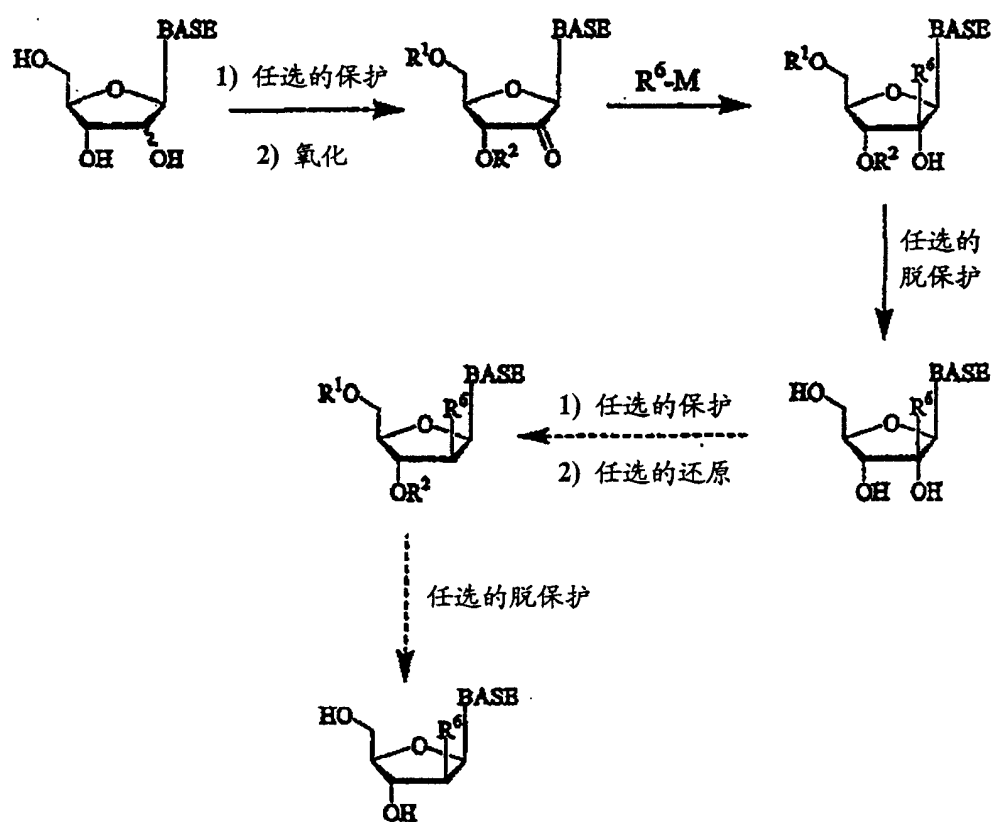
苷进行保护。

随后在适当的温度下、在可相容的溶剂中，采用适当的氧化剂对该适当保护的核苷进行氧化，得到 2'-改性的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸和硫酸的混合物)、科林试剂(二吡啶 Cr(VI)氧化物)、Corey 试剂(氯代铬酸吡啶鎓)、重铬酸吡啶鎓、酸式重铬酸盐、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂，如铬酸或聚合物负载的高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 NaBrO_2 -CAN、 NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钼、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔丁醇铝和另一种酮)以及 N-溴代琥珀酰亚胺。

接着根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，对核苷进行脱保护。

在具体的实施方案中，需要 2'-C-支链核糖核苷。流程 4 示出了核糖核苷的合成方法。或者，需要脱氧核糖核苷。需要得到这样的核苷时，可以根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，对形成的核糖核苷进行任选保护，然后用适当的还原剂还原 2'-OH。任选，对所述 2'-OH 进行活化以有助于其还原，如通过 Barton 还原反应。

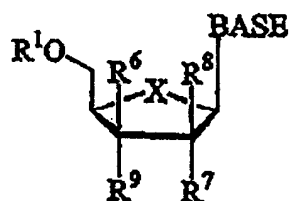
流程 4



在本发明的另一个实施方案中，需要 L-对映体。因此，根据与前述相同的通用方法，采用相应的 L-糖或核苷 L-对映体作为原料，可以制备本发明化合物相应的 L-对映体。

C. 3'-C-支链核苷的通用合成方法

通过下面的通用方法之一，可以制备下式结构的 3'-C-支链核糖核苷：



其中：

BASE 为在此定义的嘌呤或嘧啶碱;

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

R^8 为 H、烷基(包括低级烷基)、氯、溴或碘;

或者, R^7 和 R^9 , 或 R^8 和 R^9 可以结合形成 π 键;

R^1 和 R^2 独立为 H; 磷酸根(包括一磷酸根、二磷酸根、三磷酸根, 或稳定的磷酸根前体); 酰基(包括低级酰基); 烷基(包括低级烷基); 磺酸酯, 包括烷基或芳烷基磺酰基, 包括甲磺酰基和苄基, 其中所述苯基任选被一个或多个与在此对芳基的定义中相同的取代基取代; 脂质, 包括磷脂; 氨基酸; 碳水化合物; 肽; 胆甾醇; 或其他药学上可接受的离去基团, 当体内给予时, 能够产生其中 R^1 独立为 H 或磷酸根的化合物;

R^6 为烷基、卤代烷基(如 CF_3)、链烯基或炔基(如烯丙基); 且 X 为 O、S、 SO_2 或 CH_2 。

1. 用适当改性的糖使核碱糖基化获得

该方法的关键原料为适当的离去基团(LG), 如酰基或卤素取代的具有 3'-OH 和 3'-H 的适当取代的糖。所述糖可以购买获得, 也可以通过已知的方法, 包括标准差向异构、取代、氧化和还原技术制备。然后, 在适当的温度下、在可相容的溶剂中, 采用适当的氧化剂对该取代的糖进行氧化, 得到 3'-改性的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸和硫酸的混合物)、科林试剂(二吡啶 $Cr(VI)$ 氧化物)、Corey 试剂(氯代铬酸吡啶鎓)、重铬酸吡啶鎓、酸式重铬酸盐、高锰酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂, 如铬酸或聚合物负载的高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 $NaBrO_2$ -CAN、 $NaOCl$ 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钡、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔丁

醇铝和另一种酮)以及 N-溴代琥珀酰亚胺。

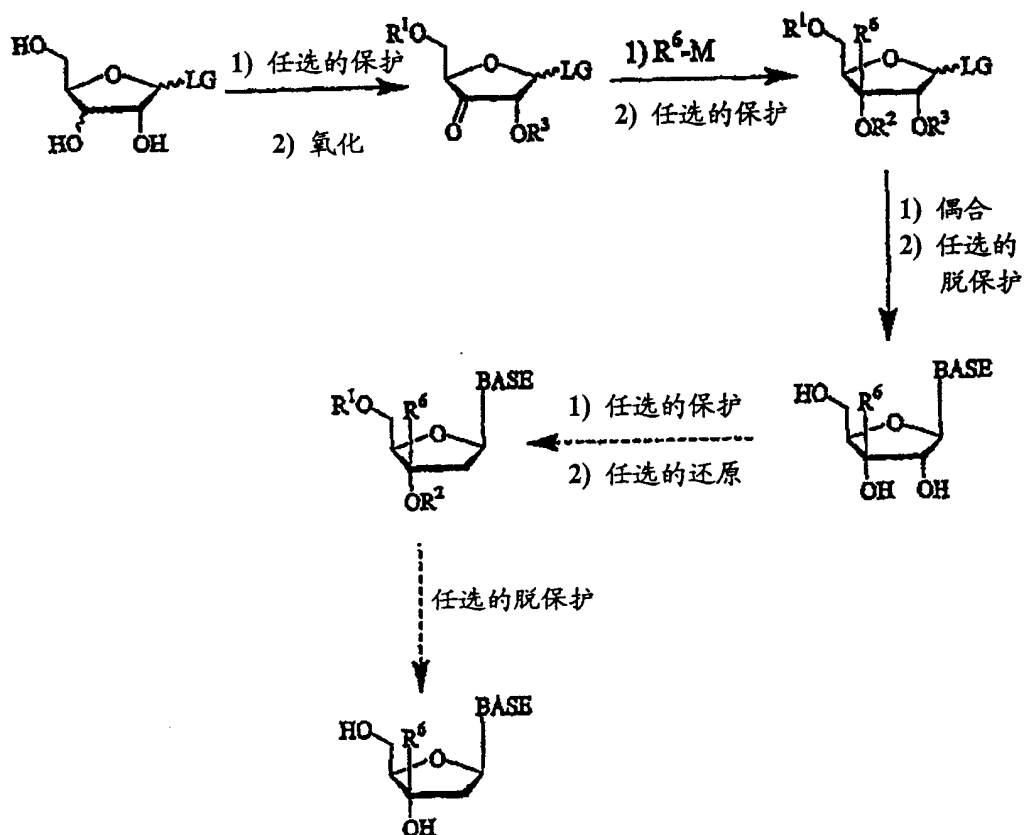
接着使有机金属碳亲核试剂(例如格氏试剂、有机锂、二烷基铜锂或在 TBAF 中的 R^6-SiMe_3)与所述酮在适当的非质子性溶剂中、在适当的温度下偶合,得到 3'-C-支链糖。然后根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,任选用适当的保护基团、优选用酰基或甲硅烷基对该 3'-C-支链糖进行保护。

随后根据本领域技术人员共知的方法,如 Townsend 在 *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (Plenum Press, 1994)中所教导的那样,使任选保护的糖偶合于 BASE 上。例如,在适当的溶剂中、适合的温度下,采用路易斯酸,如四氯化锡、四氯化钛或三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯,使酰化的糖偶合于甲硅烷基化的碱上。或者,在三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯存在下,使卤代糖偶合于甲硅烷基化的碱上。

此后,根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,对核苷进行脱保护。

在具体的实施方案中,需要 3'-C-支链核糖核苷。流程 5 示出了核糖核苷的合成方法。或者,需要脱氧核糖核苷。需要得到这样的核苷时,可以根据本领域技术人员共知的方法,如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991)中教导的那样,对形成的核糖核苷进行任选保护,然后用适当的还原剂还原 2'-OH。任选,对所述 2'-OH 进行活化以有助于其还原,如通过 Barton 还原反应。

流程 5



2. 预形成的核苷的改性

该方法的关键原料为具有 3'-OH 和 3'-H 的适当取代的核苷。所述核苷可以购买获得，也可以通过已知的方法，包括标准偶合技术制备。然后根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，任选用适当的保护基团、优选用酰基或甲硅烷基对该核苷进行保护。

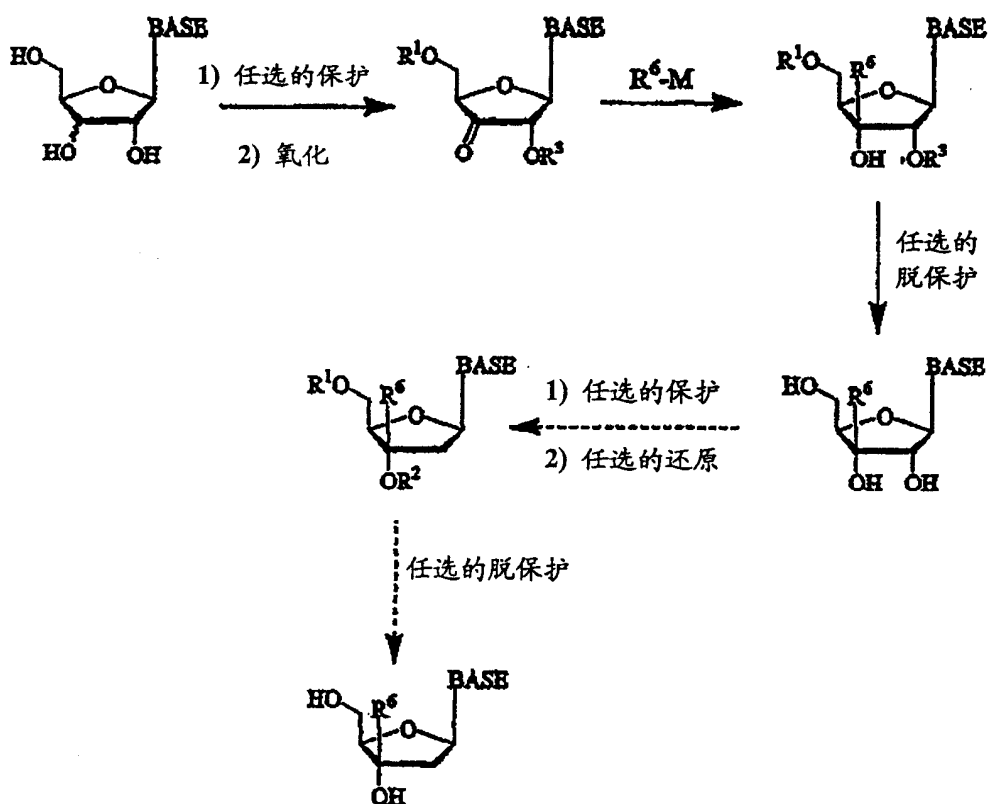
随后在适当的温度下、在可相容的溶剂中，采用适当的氧化剂对该适当保护的核苷进行氧化，得到 2'-改性的糖。可能的氧化剂为琼斯试剂(铬酸和硫酸的混合物)、科林试剂(二吡啶 Cr(VI)氧化物)、Corey 试剂(氯代铬酸吡啶鎓)、重铬酸吡啶鎓、酸式重铬酸盐、高锰

酸钾、 MnO_2 、四氧化钨、相转移催化剂，如铬酸或聚合物负载的高锰酸盐、 Cl_2 -吡啶、 H_2O_2 -钼酸铵、 NaBrO_2 -CAN、 NaOCl 的 HOAc 溶液、亚铬酸铜、氧化铜、阮内镍、乙酸钨、米尔文-庞道夫-沃莱试剂(叔丁醇铝和另一种酮)以及 N-溴代琥珀酰亚胺。

接着根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，对核苷进行脱保护。

在具体的实施方案中，需要 3'-C-支链核糖核苷。流程 6 示出了核糖核苷的合成方法。或者，需要脱氧核糖核苷。需要得到这样的核苷时，可以根据本领域技术人员共知的方法，如 Greene 等在 *Protective Groups in Organic Synthesis* (John Wiley 和 Sons, 第二版, 1991) 中教导的那样，对形成的核糖核苷进行任选保护，然后用适当的还原剂还原 2'-OH。任选，对所述 2'-OH 进行活化以有助于其还原，如通过 Barton 还原反应。

流程 6



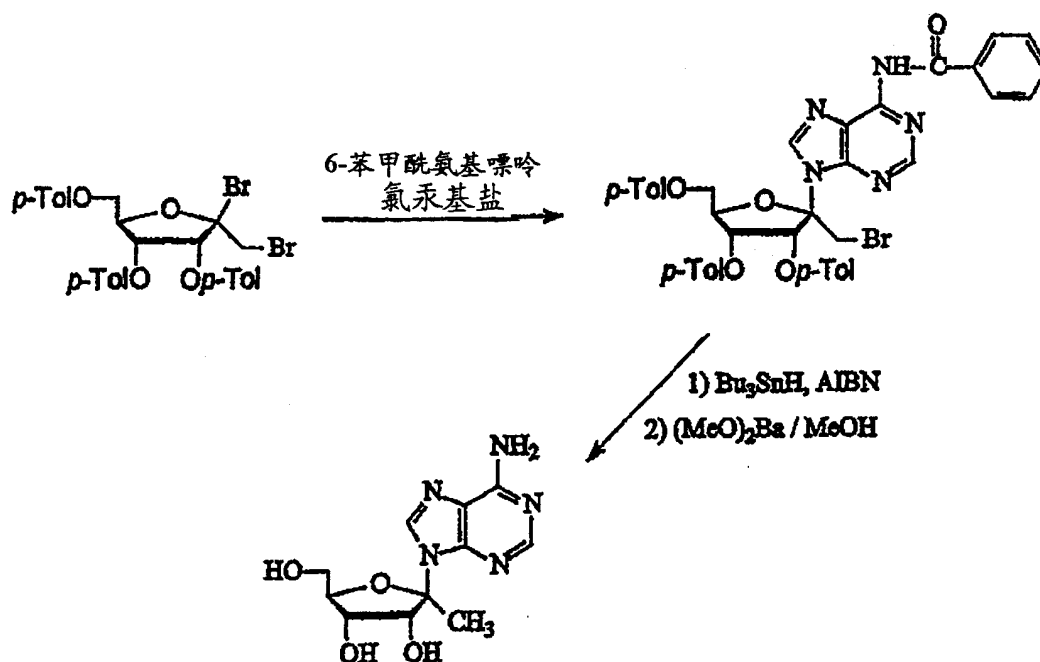
在本发明的另一个实施方案中，需要 L-对映体。因此，根据与前述相同的通用方法，采用相应的 L-糖或核苷 L-对映体作为原料，可以制备本发明化合物相应的 L-对映体。

实施例

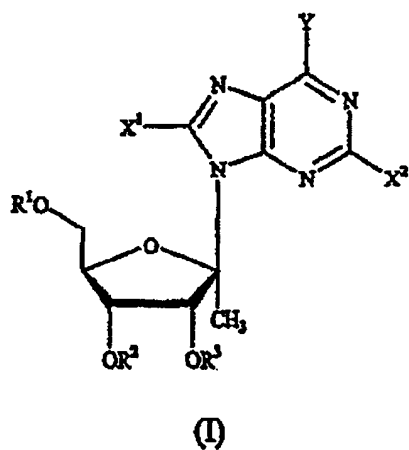
实施例 1: 通过 6-氨基-9-(1-脱氧-β-D-呋喃阿洛酮糖基 (psicofuranosyl)) 嘌呤制备 1'-C-甲基核糖腺嘌呤 (riboadenine)

根据公开的方法(J. Farkas 和 F. Sorm 的“核酸组分及其类似物. XCIV. 6-氨基-9-(1-脱氧-β-D-呋喃阿洛酮糖基)嘌呤的合成”，*Collect. Czech. Chem. Commun.* 1967, 32, 2663-2667; J. Farkas, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1966, 31, 1535)，也可以制备目标化合物(流程 7)。

流程 7



以类似的方法，但是采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，可以制备下列式 I 的核苷：



其中:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

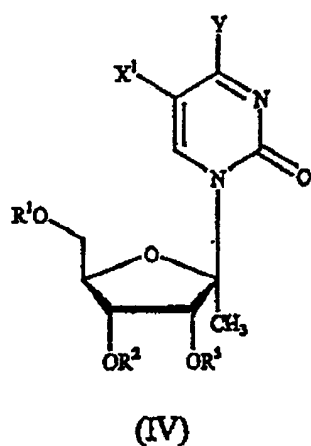
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-环丙基
H	H	H	H	Cl	O-乙酰基
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-环丙基
一磷酸根	H	H	H	Cl	NH ₂
一磷酸根	H	H	H	Cl	NH-乙酰基
一磷酸根	H	H	H	Cl	NH-环丙基
一磷酸根	H	H	H	Cl	NH-甲基
一磷酸根	H	H	H	Cl	NH-乙基
一磷酸根	H	H	H	Cl	OH
一磷酸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

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

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

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

或者，采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 IV 的核苷：



其中：

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

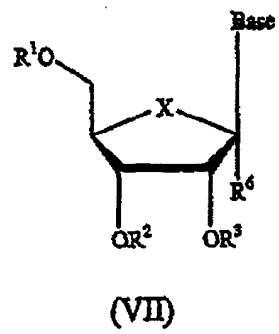
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸根	H	H	H	NH ₂
一磷酸根	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸根	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸根	H	H	H	NH-甲基
一磷酸根	H	H	H	NH-乙基
一磷酸根	H	H	H	OH
一磷酸根	H	H	H	O-乙酰基
一磷酸根	H	H	H	OMe
一磷酸根	H	H	H	OEt
一磷酸根	H	H	H	O-环丙基
一磷酸根	H	H	H	SH
一磷酸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

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

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

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

或者，采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 VII 的核苷：



其中：

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

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶 (thym)
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2, 4-O 二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤

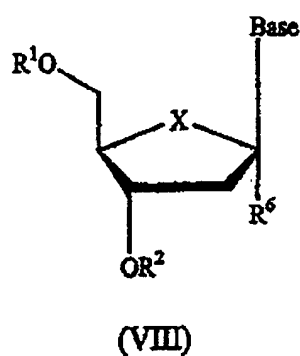
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-氟代腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-(N,N-二乙酰基) 鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-(N,N-二乙酰基) 腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	鸟嘌呤

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 VIII 的核苷:



其中:

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
三磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶

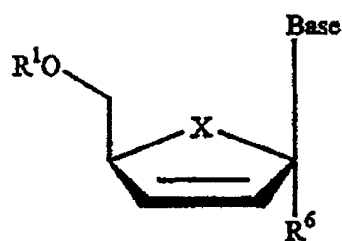
R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴代- 乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴代- 乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代-腺嘌呤
H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代-腺嘌呤
H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	2,8-二氟代-腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	2,8-二氟代-腺嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	2,8-二氟代-腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
二磷酸根	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	2,8-二氟代-腺嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	2,8-二氟代-腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	2,8-二氟代-腺嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,8-二氟代-腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)-鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)-腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,8-二氟代-腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	鸟嘌呤

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 IX 的核苷:



(IX)

其中:

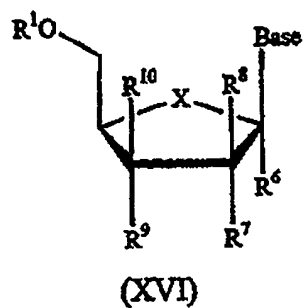
R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胞嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
二磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 XVI 的核苷:



其中:

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	2,4-O-二乙酰基尿 嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	5-氟代尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	尿嘧啶	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	5-氟代尿嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	次黄嘌呤	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	胞嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶	OH	Me

					基)胞嘧啶		
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰 基)胞嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	O	5-氟代尿嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	S	2,4-O-二乙酰 基尿嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	S	2,4-O-二乙酰 基胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me
一磷酸根	CH ₃	H	H	S	4-(N-单-乙酰 基)胞嘧啶	OH	Me

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

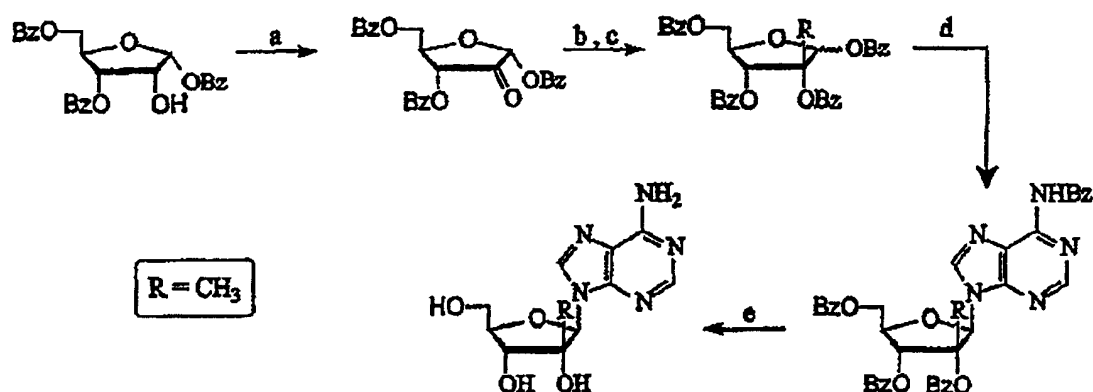
三磷酸根	CH ₃	H	H	O	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-二乙酰 基)胞嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	O	尿嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	O	5-氟代尿嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	S	2,4-O-二乙酰基 尿嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	S	次黄嘌呤	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	S	2,4-O-二乙酰基 胸腺嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	S	胸腺嘧啶	OH	Me
三磷酸根	CH ₃	H	H	S	胞嘧啶	OH	Me

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

实施例 2: 制备 2'-C-甲基核糖腺嘌呤

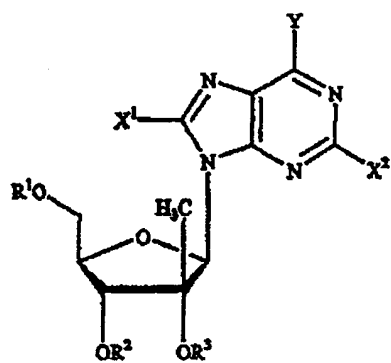
根据公开的方法(R. E. Harry-O'kuru, J. M. Smith 和 M. S. Wolfe, "A short, flexible route toward 2'-C-branched ribonucleosides", *J. Org. Chem.* 1997, 62, 1754-1759), 制备目标化合物(流程 8)。

流程 8



(a) Dess-Martin periodinane; (b) MeMgBr/TiCl₄; (c) BzCl, DMAP, Et₃N; (d) 双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺, N⁶-苯甲酰基腺嘌呤, TMSOTf; (e) NH₃/MeOH

根据类似的方法，但是采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 II 的核苷：



(II)

其中：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

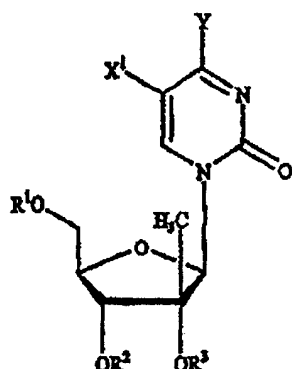
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-环丙基
H	H	H	H	Cl	NH-甲基
H	H	H	H	Cl	NH-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

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

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

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

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 V 的核苷:



(V)

其中:

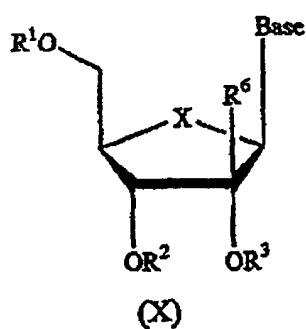
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-环丙基
H	H	H	H	NH-甲基
H	H	H	H	NH-乙基
H	H	H	H	NH-乙酰基
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸根	H	H	H	NH ₂
一磷酸根	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸根	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸根	H	H	H	NH-甲基
一磷酸根	H	H	H	NH-乙基
一磷酸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

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

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

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

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 X 的核苷:



其中:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶

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

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代- 乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代- 乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤

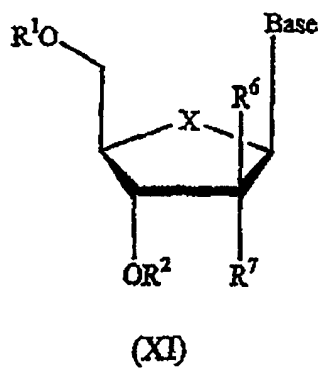
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
----------------	----------------	----------------	----------------	---	------

三磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基) 腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-(N,N-二乙酰基) 鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-(N,N-二乙酰基) 腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-(N,N-二乙酰基) 鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-(N,N-二乙酰基) 腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
----------------	----------------	----------------	----------------	---	------

一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	鸟嘌呤

或者，采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 XI 的核苷：



其中：

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	碱
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基

					胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	14	H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰 基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
			CH ₃		
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基 尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基 胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基) 胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰 基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基 尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基 胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N-单乙酰基) 胞嘧啶

一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶

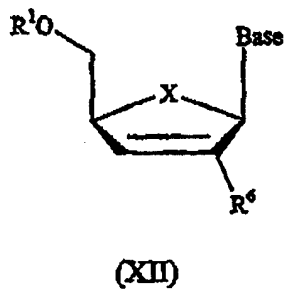
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

三磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	胸腺嘧啶

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	胞嘧啶

一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	Br	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	NO ₂	2-溴代-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者，采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 XII 的核苷：



其中：

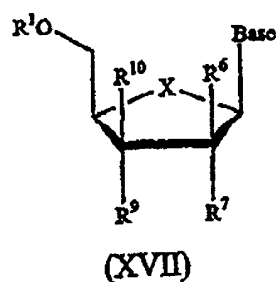
R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤

一磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
一磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
三磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 XVII 的核苷:



其中:

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

一磷酸根	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸根	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸根	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	O	5-氟代尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶	NHAc	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶	NHAc	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
----------------	----------------	----------------	---	------	----------------	-----------------

一磷酸根	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	NHAc	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CH ₃	H	S	5-氟代尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	2,4-O-二乙酰基尿 嘧啶	NHAc	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	次黄嘌呤	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	2,4-O-二乙酰基胸 腺嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶	NHAc	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	NHAc	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	O	5-氟代尿嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基尿 嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基胸 腺嘧啶	NHAc	Me
二磷酸根	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
二磷酸根	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	2,4-O-二乙酰基尿 嘧啶	NHAc	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	次黄嘌呤	NHAc	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	2,4-O-二乙酰基胸	NHAc	Me

				腺嘧啶		
三磷酸根	CH ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶	NHAc	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	O	5-氟代尿嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基尿 嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me

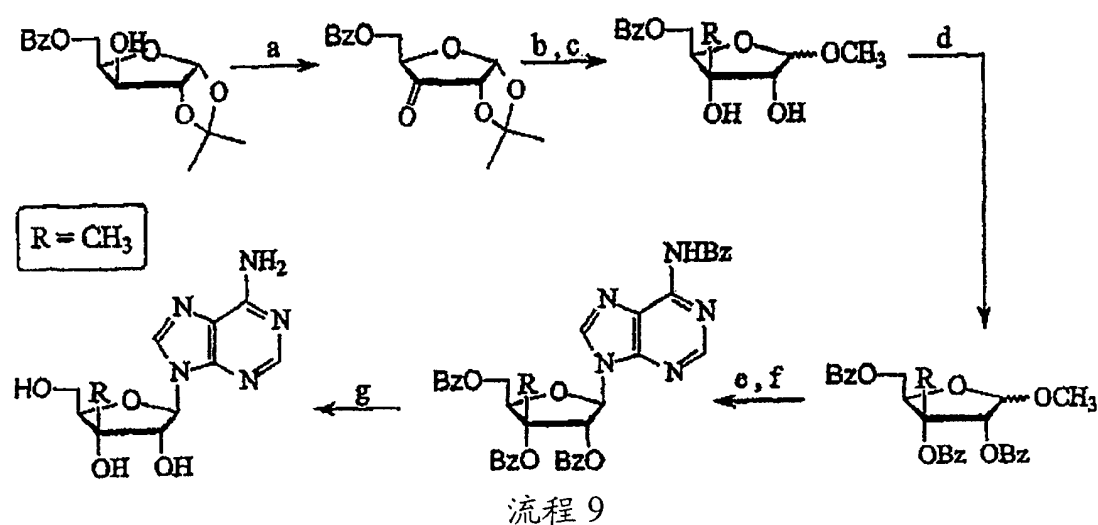
R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
----------------	----------------	----------------	---	------	----------------	-----------------

三磷酸根	CH ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基 胸腺嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
三磷酸根	CH ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	2,4-O-二乙酰基 尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	次黄嘌呤	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	2,4-O-二乙酰基 胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	O	5-氟代尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基 尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	次黄嘌呤	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	2,4-O-二乙酰基 胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	胸腺嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	4-(N-单-乙酰基) 胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	尿嘧啶	NH ₂	Me
一磷酸根	CF ₃	H	S	5-氟代尿嘧啶	NH ₂	Me
乙酰基	CH ₃	H	O	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	H	Br

乙酰基	CH ₃	H	S	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	OH	O	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	H	Br
乙酰基	CH ₃	OH	S	4-(N,N-二乙酰基) 胞嘧啶	H	Br

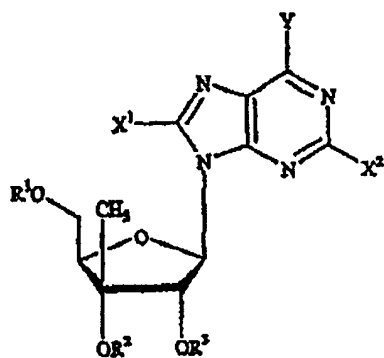
实施例 3: 制备 3'-C-甲基核糖腺嘌呤

根据公开的方法(R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly 和 E. Walton 的 "Branched-chain sugar nucleosides. III. 3'-C-methyladenine", *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1789-1795), 制备目标化合物(流程 9)。



(a) RuO₂/NaIO₄; (b) MeMgI/TiCl₄; (c) HCl/MeOH/H₂O; (d) BzCl/吡啶; (e) AcBr, HBr/AcOH; (f) 氯代汞基-6-苯甲酰氨基嘌呤; (g) NH₃/MeOH。

根据类似的方法，但是采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 III 的核苷：



(III)

其中：

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

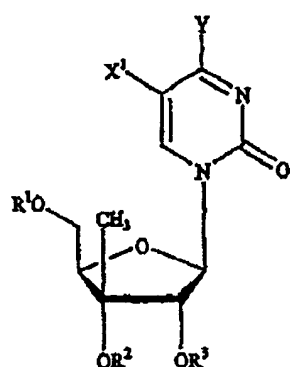
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
二磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH ₂
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	NH-环丙基
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	OH
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	F
三磷酸根	乙酰基	乙酰基	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH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

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

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

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

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 VI 的核苷:



(VI)

其中:

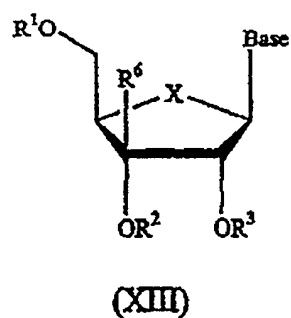
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-环丙基
H	H	H	H	NH-甲基
H	H	H	H	NH-乙基
H	H	H	H	NH-乙酰基
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-环丙基
H	H	H	H	O-乙酰基
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-环丙基
一磷酸根	H	H	H	NH ₂
一磷酸根	H	H	H	NH-乙酰基
一磷酸根	H	H	H	NH-环丙基
一磷酸根	H	H	H	NH-甲基
一磷酸根	H	H	H	NH-乙基
一磷酸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

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

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

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

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 XIII 的核苷:



其中:

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

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

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙 烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙 烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
H	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	O	腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤

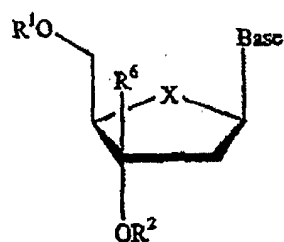
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
----------------	----------------	----------------	----------------	---	------

二磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
二磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	鸟嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2-氟代腺嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	8-氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
三磷酸根	H	H	CH ₃	S	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-(N,N-二乙酰基)鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-O-乙酰基鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	鸟嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	6-(N,N-二乙酰基)腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	8-氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,8-二氟代腺嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	腺嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	鸟嘌呤

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	鸟嘌呤
乙酰基	乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	鸟嘌呤

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 XIV 的核苷:



(XIV)

其中:

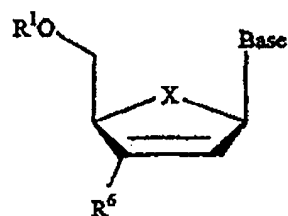
R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	O	胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	H	CH ₃	O	尿嘧啶
H	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	H	CH ₃	S	胞嘧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

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	次黄嘌呤

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
二磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	H	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	H	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者，采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱，制备下列式 XV 的核苷：



(XV)

其中：

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

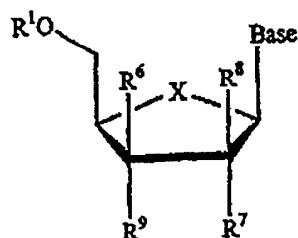
R ¹	R ⁶	X	碱
----------------	----------------	---	---

H	CH ₃	S	次黄嘌呤
H	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胸腺嘧啶
H	CH ₃	S	胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
H	CH ₃	S	尿嘧啶
H	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	CH ₃	S	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
二磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
二磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
二磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
二磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	次黄嘌呤
三磷酸根	CH ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	O	5-氟代尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	次黄嘌呤
三磷酸根	CH ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	胸腺嘧啶
三磷酸根	CH ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	次黄嘌呤
一磷酸根	CF ₃	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	O	尿嘧啶

R ¹	R ⁶	X	Base
一磷酸根	CF ₃	O	5-氟代尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	次黄嘌呤
一磷酸根	CF ₃	S	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	胸腺嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	4-(N-单-乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	尿嘧啶
一磷酸根	CF ₃	S	5-氟代尿嘧啶
乙酰基	CF ₃	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	CF ₃	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴代-乙烯基	O	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶
乙酰基	2-溴代-乙烯基	S	4-(N,N-二乙酰基)胞嘧啶

或者, 采用适当的糖和嘧啶或嘌呤碱, 制备下列式 XVIII 的核苷:



(XVIII)

其中:

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

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

一磷酸根	CH ₃	OH	S	5-氟代尿嘧啶	H	Me
------	-----------------	----	---	---------	---	----

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

一磷酸根	CF ₃	OH	O	次黄嘌呤	H	Me
一磷酸根	CF ₃	OH	O	2,4-O-二乙酰基胸腺嘧啶	H	Me

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

VII. 抗黄病毒或瘟病毒活性

化合物通过抑制黄病毒或瘟病毒聚合酶、通过抑制复制周期所需的其他酶或者通过其他途径，可以显示抗黄病毒或瘟病毒活性。

实施例

将受试化合物以 200μM 的初始浓度溶于 DMSO 中，然后用培养液系列稀释。

除特别指明外，使小儿仓鼠肾脏(BHK-21) (ATCC CCL-10)和 Bos Taurus (BT) (ATCC CRL 1390)细胞生长于 37℃、湿化的 CO₂ (5%)环境中。使 BHK-21 细胞在加有 2mM L-谷氨酰胺、10%胎牛血清(FBS,

Gibco)和 Earle's BSS 的 Eagle MEM 中传代, 调节使其中含有 1.5g/L 碳酸氢钠和 0.1mM 非必需氨基酸。使 BT 细胞在 Dulbecco 改性的 Eagle 氏培养基中传代, 该培养基中含有 4mM L-谷氨酰胺和 10% 马血清(HS, Gibco), 并调节使其中含有 1.5g/L 碳酸氢钠、4.5g/L 葡萄糖和 1.0mM 丙酮酸钠。在 75cm³ 的培养瓶中, 分别用疫苗株 17D (YFV-17D) (Stamaril®, Pasteur Merieux)和牛腹泻病毒(BVDV) (ATCC VR-534) 感染 BHK 和 BT 细胞。于 37℃ 下孵育 3 天后, 观察到显著的致细胞病变效应。将培养物冷冻-融溶三次, 离心去除细胞碎片, 将上清液分成等份, 于 -70℃ 储存。分别使 BHK-21 和 BT 细胞在 24 孔培养板上生长至汇合, 测定 YFV-17D 和 BVDV 的效价。

实施例 4: 核苷磷酸化为活性的三磷酸酯的测定

为测定所述化合物在细胞中的代谢机制, 由 American Type Culture Collection (Rockville, MD) 获得 HepG2 细胞, 并使其生长于 225cm³ 组织培养瓶中的补充有非必需氨基酸和 1% 青霉素-链霉素的极限必需培养基中。每三天更换培养基一次并每周将细胞传代一次。通过与 30ml 胰蛋白酶-EDTA 接触 10 分钟并用培养基连续洗涤三次, 使贴壁单层脱离, 然后将汇合的 HepG2 细胞以每孔 2.5×10^6 个细胞的浓度接种于 6 孔培养板中, 与 10μM [³H]标记的活性化合物 (500dpm/pmol) 接触一定时间。将这些细胞保持于 37℃、5% CO₂ 环境中。于选定的时间点, 用冰冷的磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞三次。将细胞沉积物与 60% 甲醇一起于 -20℃ 孵育过夜、接着再用 20μl 冷甲醇在冰浴上提取一小时, 从而提取细胞内的活性化合物及其代谢物。然后合并提取物, 在过滤的空气流轻轻吹拂下干燥, 于 -20℃ 储存至进行 HPLC 分析。将 HPLC 分析获得的初步结果列于表 1 中。

表 1
[pmol/百万个细胞]

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

实施例 5: 在恒河猴中进行生物利用度测定

在研究开始前 1 周, 经手术向恒河猴体内植入留置(chronic)静脉导管和皮下静脉入口(VAP), 以利于血液收集和进行体格检查, 包括血液学和血清化学评价, 记录体重。每次给予各只猴(共 6 只)的活性化合物中约含有 250 μ Ci 活性的 [³H], 即以 10mg/kg 的剂量以 5mg/ml 的浓度给予 β -D-2'-CH₃-riboG, 经静脉大剂量(bolus)给药(3 只猴, IV), 或者经口管饲法给药(3 只猴, PO)。在每次测定给予的制剂的量之前, 对每只给药注射器进行称重。在指定的时间间隔(大约在给药前 18 - 0 小时、给药后 0 - 4、4 - 8 和 8 - 12 小时), 通过盘收集器(pan catch)收集尿样并进行处理。同样, 在指定的时间间隔(在给药前、给药后 0.25、0.5、1、2、3、6、8、12 和 24 小时), 通过所述留置静脉导管和 VAP 或者在留置静脉导管方法不可行的情况下通过外周血收集血样。对血样和尿样进行分析, 得到峰浓度(C_{max})、达到峰浓度的时间(T_{max})、曲线下面积(AUC)、剂量半衰期(T_{1/2})、清除率(CL)、稳态容积和分布(V_{ss})和生物利用度(F), 将这些值分别列于表 2 和表 3 中, 并制成图 2 和图 3。

表 2: 在恒河猴中的口服生物利用度

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

表 3: β -D-2'-CH₃-riboG 在恒河猴中的药代动力学

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

实施例 6: 骨髓毒性测定

由正常健康志愿者收集人骨髓细胞, 根据 Sommadossi J-P, Carlisle R 在 “Toxicity of 3'-叠氮基-3'-脱氧胸腺嘧啶和 9-(1,3-二羟基-2-丙氧基甲基)鸟嘌呤体外对正常人造血前期细胞的毒性” (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31: 452-45)中和 Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y 在 “2',3'-二脱氧-3'-硫代胞嘧啶的(-)-和(+)-对映体对正常人骨髓前期细胞中的毒性比较” (Biochemical Pharmacology 1992; 44: 1921-1925)中所述的方法, 通过菲克帕克梯度离心分离单核细胞。采用双层软琼脂或甲基纤维素方法进行培养物的 CFU-GM 和 BFU-E 测定。用组织培养液稀释药物并过滤。于 37℃、在湿化的含有 5%CO₂ 的空气环境中 14-18 天后,

采用倒装显微镜对多于 50 个细胞的菌落进行计数。表 4 中的结果以与溶剂对照培养物相比，在药物存在下菌落形成抑制百分比表示。

表 4: 人骨髓毒性 CFU-GM 和 BFU-E Clonogenic 测定

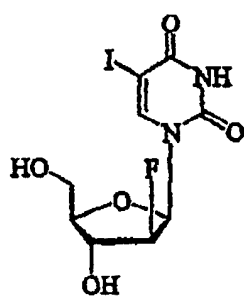
处理	IC ₅₀ , 以 μM 表示	
	CFU-GM	BFU-E
利巴韦林	~5	~1
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$	>100	>100
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboU}$	>100	>100
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboC}$	>10	>10
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboG}$	>10	>100

实施例 7: 线粒体毒性测定

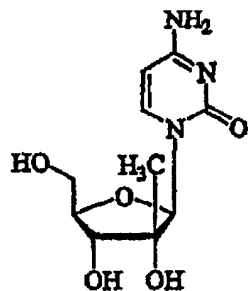
根据 Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J P, Darley-Usmer VM 在“抗逆转录病毒核苷类似物对 HepG2 细胞中的线粒体功能的分化作用”(Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 496-503)的教导，采用上述方法，在 12 孔培养板中培养 HepG2 细胞。与药物接触 4 天后，采用 Boehringer 乳酸测定试剂盒测定培养物中乳酸含量。根据血细胞计数器测定的细胞数目将乳酸含量归一化。将该测定获得的初步结果列于表 5 中。

表 5: 线粒体毒性研究(L-乳酸测定)

	浓度(μM)	乳酸盐($\text{mg}/10^6$ 个细胞)	对照%
对照		2.18	
FIAU	10	3.73	170.4
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboC}$	1	2.52	115.3
	10	2.36	107.9
	50	2.26	103.4
	100	2.21	101.2



FIAU

 β -D-2'-CH₃-riboC

实施例 8: 细胞毒性测定

将细胞以 $5 \times 10^3 - 5 \times 10^4$ /孔的量接种于 96 孔培养板的生长培养液中, 于 37℃、湿化的 CO₂ (5%) 环境中孵育过夜。然后加入含有药物的系列稀释液的新的生长培养液。孵育 4 天后, 用 50% TCA 固定培养物, 用硫代罗丹明 B 进行染色。于 550nm 测定光密度。细胞毒性浓度以将细胞数目减少 50% 所需的浓度表示(CC₅₀)。所得数据列于表 6 中。

表 6: MDBK 与人肝细胞瘤

化合物	CC ₅₀ , μ M		
	MDBK	Huh7	HepG2
β -D-2'-CH ₃ -riboA	20	40	50-60
β -D-2'-CH ₃ -riboU	>250	>250	>250
β -D-2'-CH ₃ -riboC	100	>250	150
β -D-2'-CH ₃ -riboG	100	>250	>250
利巴韦林	5	25	150

实施例 9: 细胞保护测定(CPA)

基本上根据 Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. 和 M. S. Collett 在“抗瘟病毒化合物的作用机制”(PNAS USA 2000, 97(14), 7981-7986) 中所述的方法, 进行该测定。在使用前 24 小时, 将 MDBK 细胞(ATCC) 接种于 96 孔培养板中(每孔 4000 个细胞)。以每个细胞 0.02 个蚀斑形

成单位的感染复数(MOI)用 BVDV(NADL 株, ATCC)感染, 向感染和未感染的细胞中加入受试化合物的系列稀释液, DMSO 在培养液中的终浓度为 0.5%。每种稀释液一式四份。调节细胞浓度和接种的病毒, 以保证细胞在整个试验过程中继续生长并且在感染四天后再在未经处理的对照组中 90%以上细胞遭到病毒诱导的破坏。四天后, 用 50% TCA 固定培养板, 用硫代罗丹明 B 进行染色。于 550nm 处, 采用读板仪读出各孔的光密度。将 50%有效浓度(EC₅₀)值定义为使病毒的细胞毒性作用减少 50%的化合物的浓度。所得数据列于表 7 中。图 4 和图 5 给出了β-D-2'-CH₃-riboG 和利巴韦林的 50%有效浓度(EC₅₀)值的图示。图 6 比较了β-D-2'-CH₃-riboG、β-D-2'-CH₃-riboC、β-D-2'-CH₃-riboU、β-D-2'-CH₃-riboA 和利巴韦林的 CPA 测定结果。

表 7: 细胞保护测定

	EC ₅₀ , μM	CC ₅₀ , μM
β-D-2'-CH ₃ -riboA	2	20
β-D-2'-CH ₃ -riboU	20	>250
β-D-2'-CH ₃ -riboC	2	100
β-D-2'-CH ₃ -riboG	4	100
利巴韦林	>3	5

实施例 10: 空斑数降低测定

在完全相同的两块 24 孔培养板上, 通过空斑数降低测定检测各种化合物的有效浓度。每孔用 100PFU 病毒对细胞单层进行感染。然后, 向所述单层中加入受试化合物的 MEM 系列稀释液, 所述 MEM 中补充有 2%灭活血清和 0.75%甲基纤维素。将培养物再于 37℃孵育 3 天, 然后用 50%乙醇和 0.8%结晶紫固定, 洗涤并风干。然后对空斑进行计数测定获得 90%病毒抑制所需的浓度, 结果列于表 8。图 7 为空斑数降低测定结果的图示。图 8 为在逐渐增加浓度的β-D-2'-CH₃-riboU 存在下, BVDV 空斑形成的图示。

表 8: 通过空斑数降低测定法测定对病毒的抑制作用

	EC ₉₀ , μM
β-D-2'-CH ₃ -riboA	<3
β-D-2'-CH ₃ -riboU	<81
β-D-2'-CH ₃ -riboC	<9
β-D-2'-CH ₃ -riboG	<9

实施例 11: 产量减少测定

在完全相同的两块 24 孔培养板上, 通过产量减少测定检测各种化合物使病毒负载减少 6-log 所需的化合物浓度。该测定根据 Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M.和 M. S. Collett 在“瘟病毒抗病毒化合物的作用机制”(PNAS USA 2000, 97(14), 7981-7986)中所述的方法进行, 仅作微小的改动。简言之, 在使用前 24 小时, 将 MDBK 细胞接种于 24 孔培养板中(每孔 2 × 10⁵ 个细胞), 然后以每个细胞 0.1 个 PFU 的感染复数(MOI)用 BVDV(NADL 株)感染。向细胞中加入受试化合物的系列稀释液, DMSO 在生长培养液中的终浓度为 0.5%。每种稀释液一式三份。三天后, 通过三个冷冻 - 融溶循环使细胞培养物裂解(细胞单层和上清液), 由空斑测定对病毒产量进行定量。简言之, 在用前 24 小时, 将 MDBK 细胞接种于 6 孔培养板上(每孔 5 × 10⁵ 个细胞)。用 0.2ml 受试溶胞产物接种细胞 1 小时, 洗涤并用 0.5% 琼脂糖的生长培养基溶液铺层。三天后, 用 3.5% 甲醛固定细胞单层, 用 1% 结晶紫(w/v, 在 50% 乙醇中的溶液)染色以观察空斑。计数空斑, 测定病毒负载减少 6 - log 的浓度, 结果列于表 9 中。图 9 为由该产量减少测定中获得的结果的图示。图 8 为在增加浓度的β-D-2'-CH₃-riboC 存在下 BVDV 产量减少的图示。

表 9: 获得 6-log 减少的化合物浓度

	获得 6-log 减少的化合物浓度(μM)
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboU}$	120
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboG}$	20
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboC}$	20
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$	9

实施例 12: 细胞毒性对比

表 10 总结了本发明的两种化合物(即 $\beta\text{-D-1'-CH}_3\text{-riboA}$ 和 $\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$)与 RBV (“利巴韦林”)在各种细胞系中的细胞毒性。

表 10: 细胞毒性对比*(CC_{50})

	BD	BHK	VERO	MT-4
$\beta\text{-D-1'-CH}_3\text{-riboA}$	>100	200	>100	18
$\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$	75	22	22	6.6
RBV	ND	50	11	ND

*使细胞存活率减少 50%所需的化合物浓度(μM)。

$\beta\text{-D-1'-CH}_3\text{-riboA}$ 和 $\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$ 的化学结构如下:

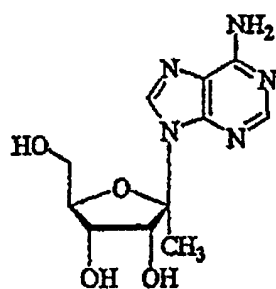
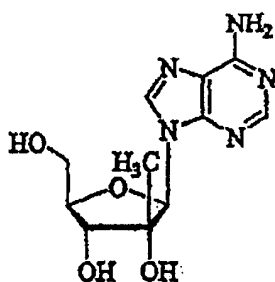
 $\beta\text{-D-1'-CH}_3\text{-riboA}$  $\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$

表 11 总结了 $\beta\text{-D-1'-CH}_3\text{-riboA}$ 和 $\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboA}$ 对黄病毒和瘟病毒属的数种病毒的抗病毒活性。

表 11: 抗病毒活性对比*(EC₅₀)

	BVDV	YFV	PICO	VSV	HIV-1
β -D-1'-CH ₃ -riboA	10	7.0	51	>100	>18
β -D-2'-CH ₃ -riboA	0.1	0.2	5.0	>100	>6.6
RBV	ND	30	>30	ND	ND

*使空斑数减少 50%所需的化合物浓度(μ M)。使用下列病毒细胞系: BVDC-BT、YFV-BHK、PICO (Cosxackie B1 和 Polio Sabin)/VSV-Vero。

表 12 总结了 β -D-2'-CH₃-riboG、 β -D-2'-CH₃-riboC 和 β -D-2'-CH₃-riboU 对黄病毒和瘟病毒属的两种病毒的抗病毒活性和毒性。

表 12: 抗病毒活性对比*(EC₅₀)

	BVDV		YFV	
	EC ₅₀ *	CC ₅₀ **	EC ₅₀ *	CC ₅₀ **
β -D-2'-CH ₃ -riboG	2	>100	1.2	20
β -D-2'-CH ₃ -riboC	3.7	>100	70	>100
β -D-2'-CH ₃ -riboU	20	>100	33	>100

*使空斑数减少 50%所需的化合物浓度(μ M)。使用下列病毒细胞系: BVDC-BT 和 YFV-BHK。

**使细胞存活率减少 50%所需的化合物浓度(μ M)。

β -D-2'-CH₃-riboG、 β -D-2'-CH₃-riboC 和 β -D-2'-CH₃-riboU 的化学结构如下:

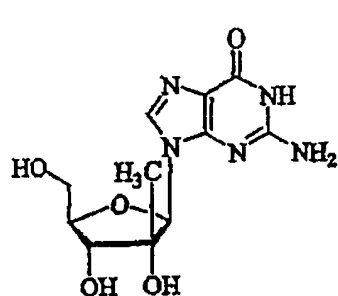
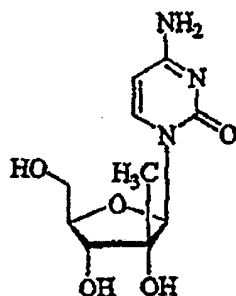
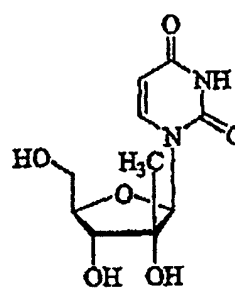
 β -D-2'-CH₃-riboG β -D-2'-CH₃-riboC β -D-2'-CH₃-riboU

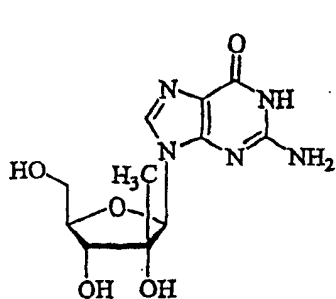
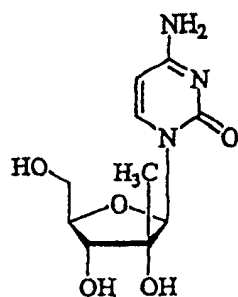
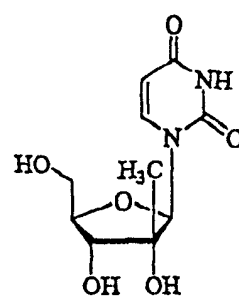
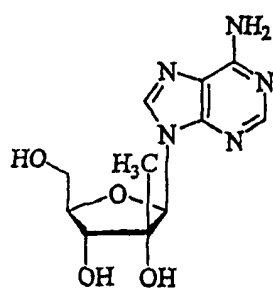
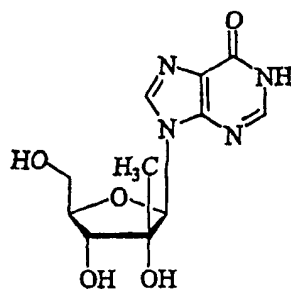
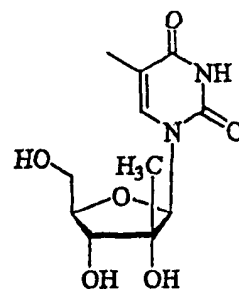
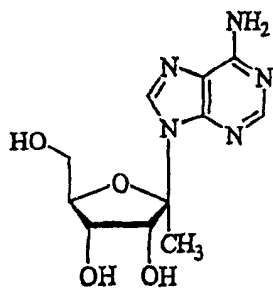
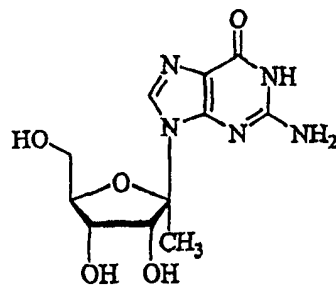
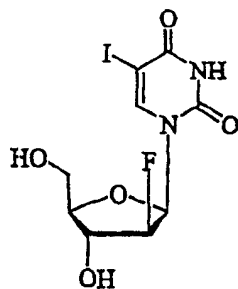
表 13 总结了本发明的数种化合物在三种不同的测定中的抗病毒的活性。

表 13: 采用 BVDV 进行各种测定

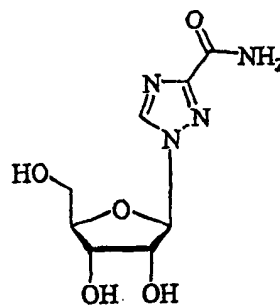
化合物	细胞保护	蚀斑数降低	产量减少		Huh7 细胞的细胞毒性
	(EC ₅₀ , μ M)	(EC ₉₀ , μ M)	(EC ₉₀ , μ M)	6log ₁₀ 降低 (μ M)	(EC ₅₀ , μ M)
β -D-2'-CH ₃ -riboA	2	<3	<2	9	50
β -D-2'-CH ₃ -riboT	>250	ND	ND	ND	>250
β -D-2'-CH ₃ -riboU	20	<81	24	120	>250
β -D-2'-CH ₃ -riboC	2	<9	<4	20	>250
β -D-2'-CH ₃ -riboG	4	<9	3	20	>250
β -D-2'-CH ₃ -riboI	45	ND	ND	ND	>250
利巴韦林	>3	>200	>20	有毒	20

前述申请人已经参照优选的实施方案对本发明进行了描述。但是, 对于本领域技术人员而言, 由前述对本发明进行的详细描述可以进行各种变化和改变也是显而易见的。

图 1：示例性核苷的化学结构

 β -D-2'-CH₃-riboG β -D-2'-CH₃-riboC β -D-2'-CH₃-riboU β -D-2'-CH₃-riboA β -D-2'-CH₃-riboI β -D-2'-CH₃-riboT β -D-1'-CH₃-riboA β -D-1'-CH₃-riboG

FIAU



利巴韦林

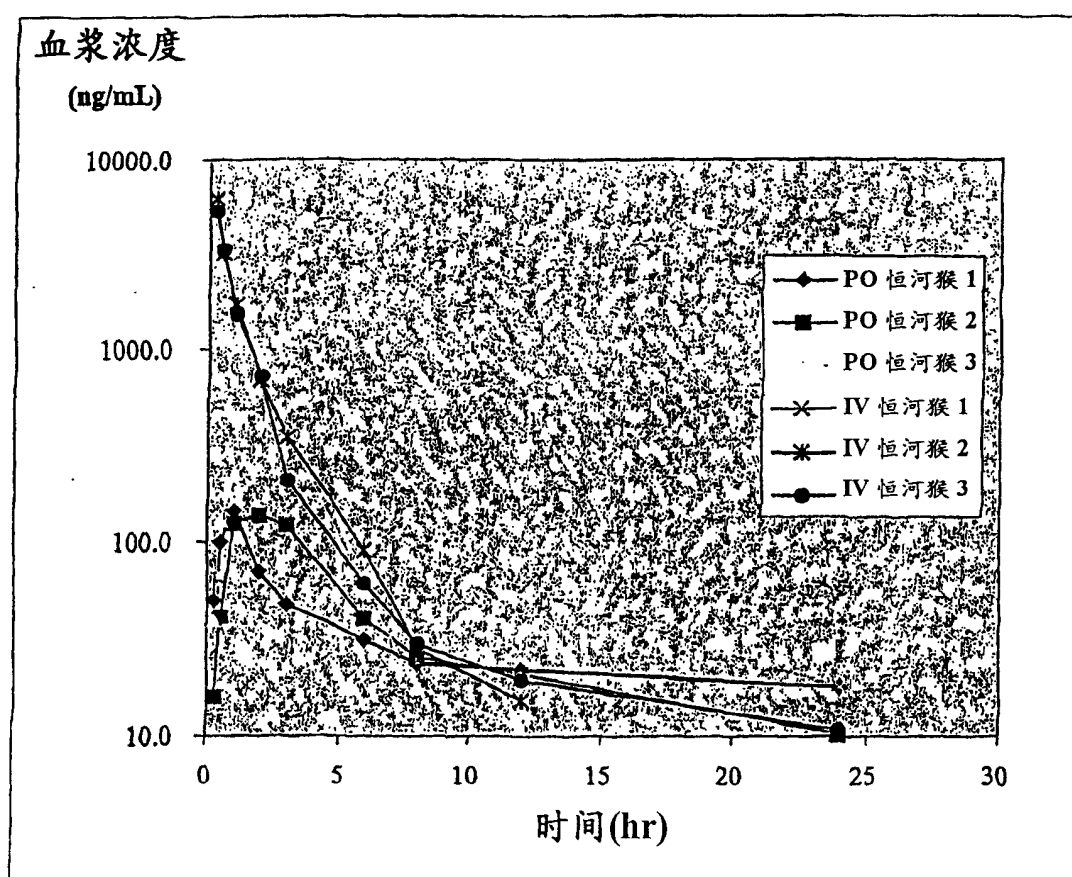
图 2： β -D-2'-CH₃-riboG 在恒河猴中的药代动力学监测

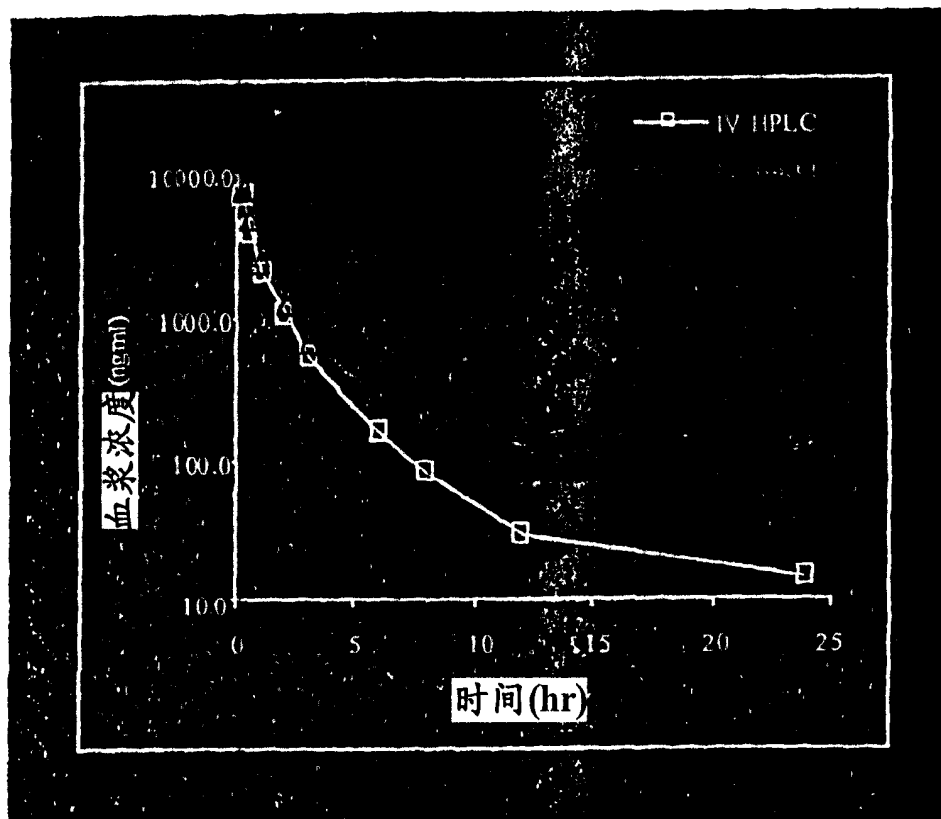
图 3: β -D-2'-CH₃-riboG 在恒河猴中的药代动力学

图 3a

图 3b

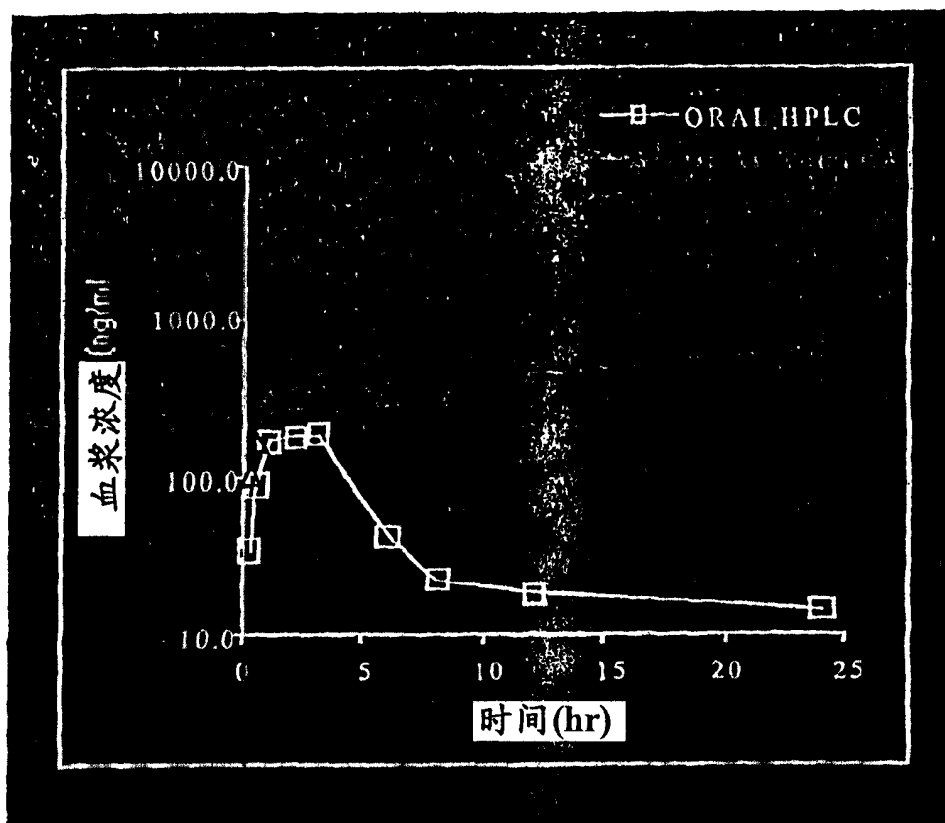
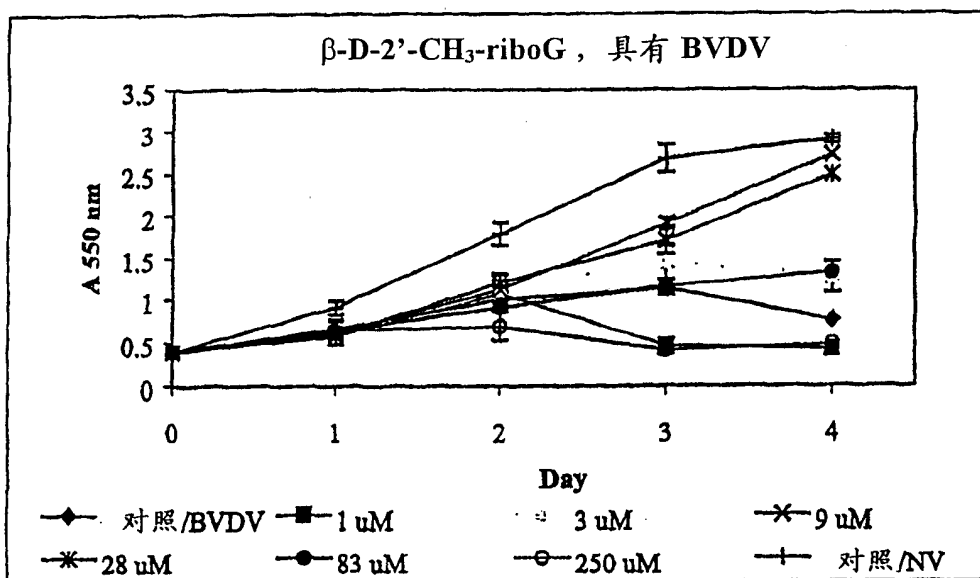
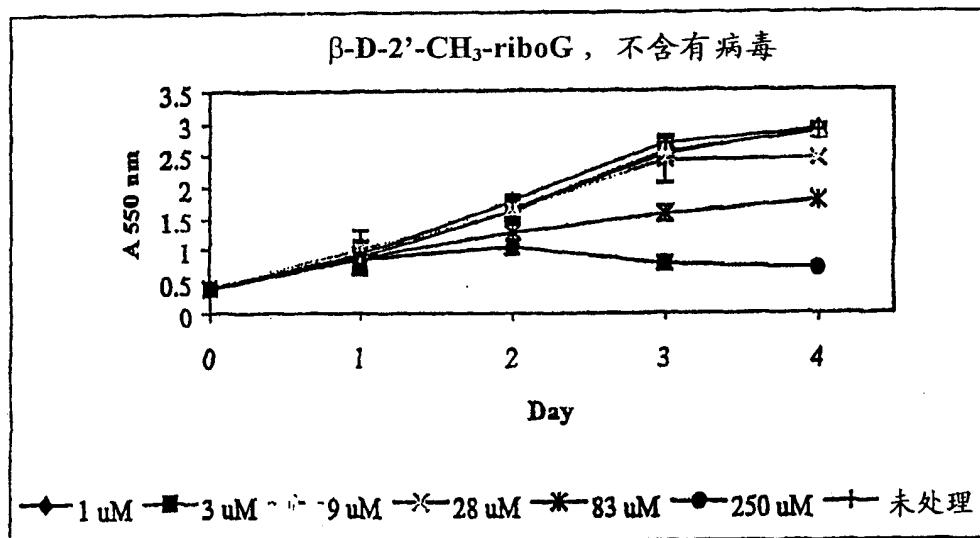


图 4: β -D-2'-CH₃-riboG 对 BVDV 细胞保护测定(CPA)

细胞保护测定

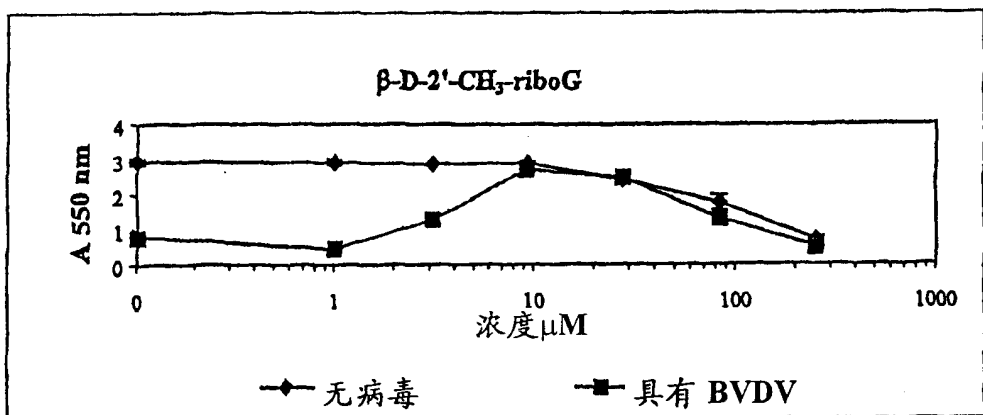


图 5：利巴韦林对 BVDV 的细胞保护测定(CPA)

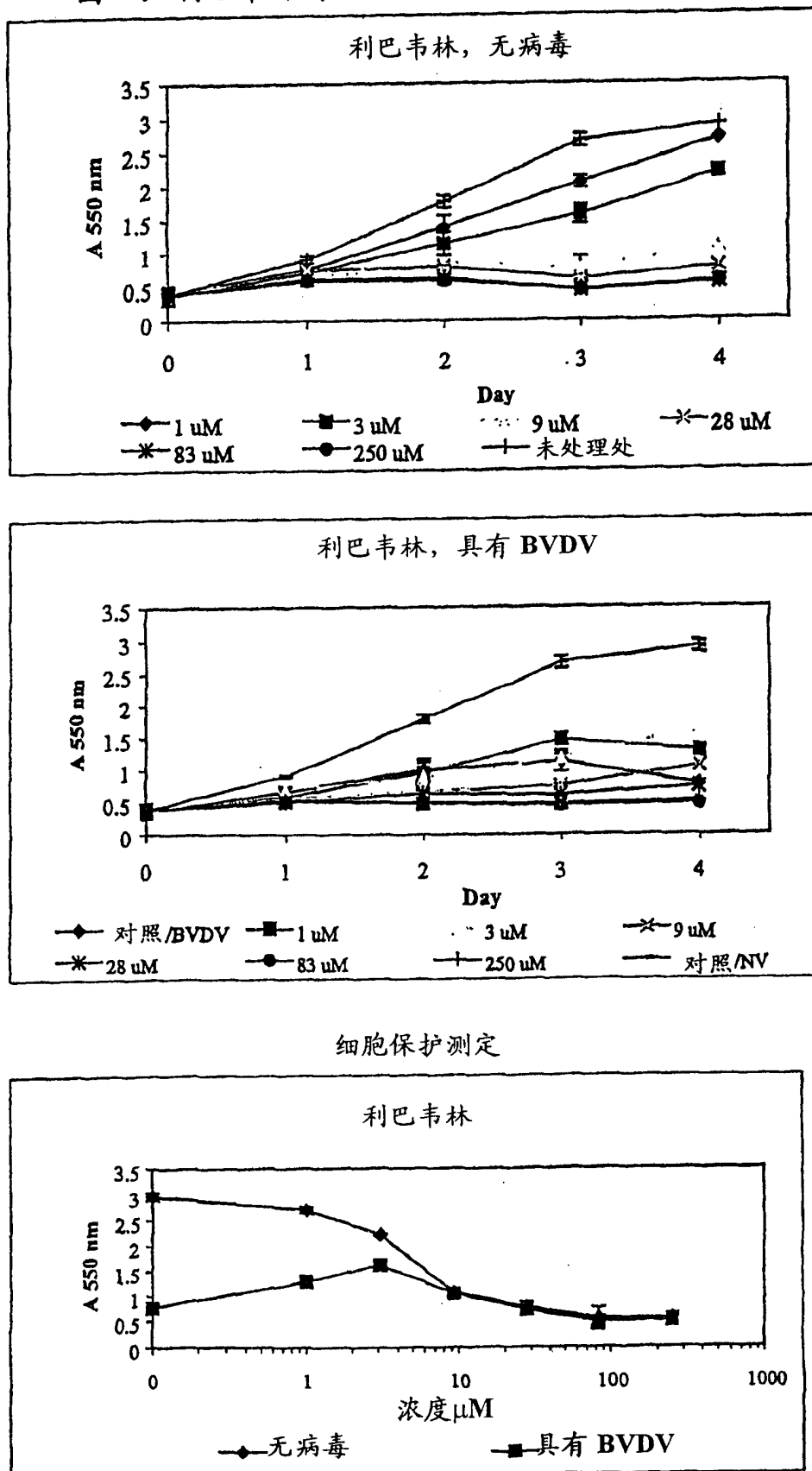


图 6: BVDV 细胞保护测定

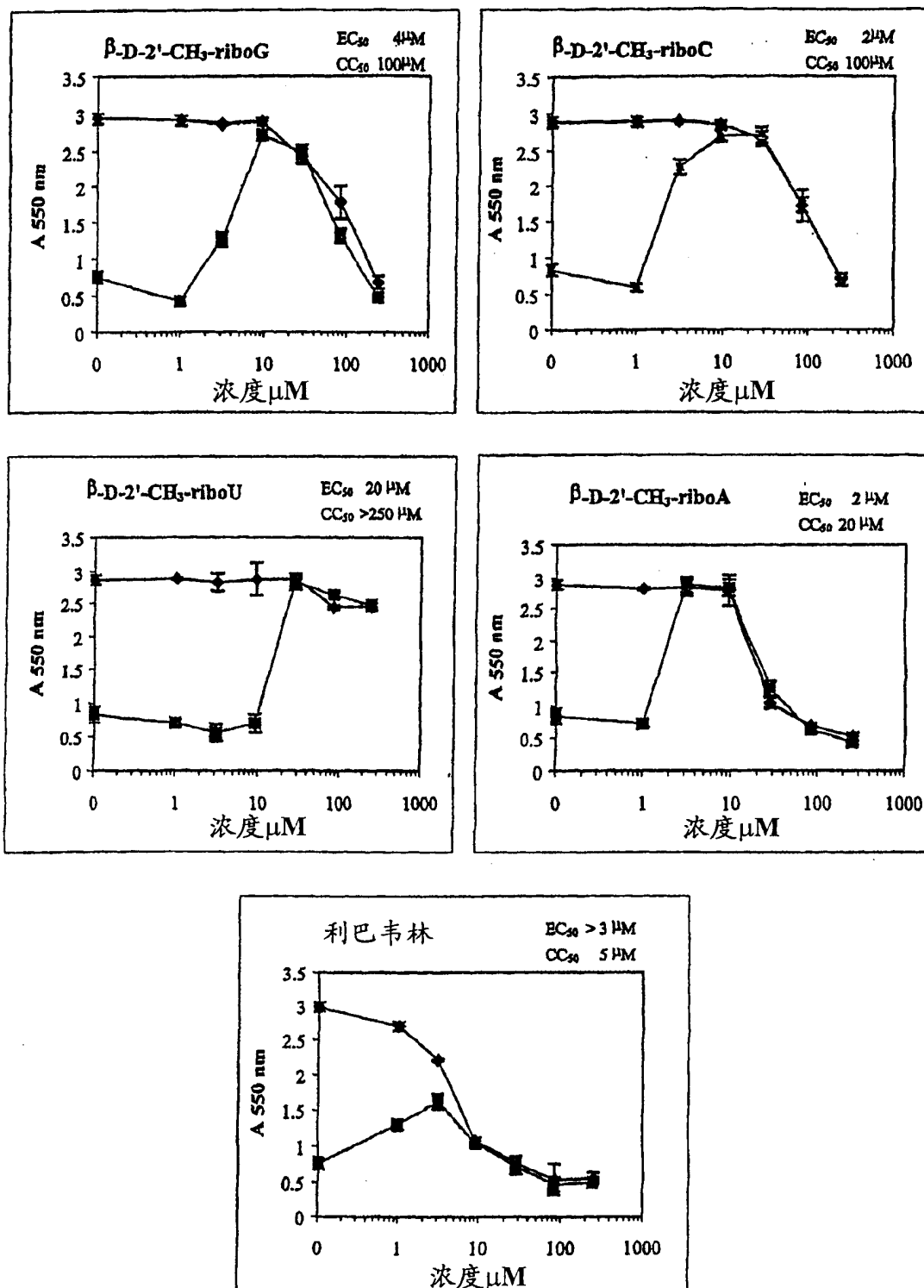


图 7：空斑纯的 BVDV

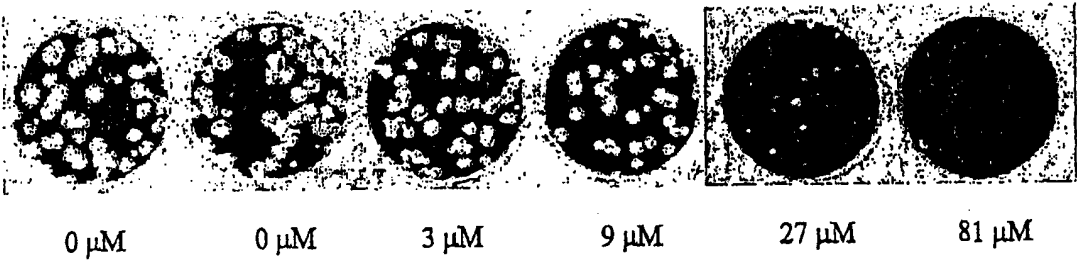
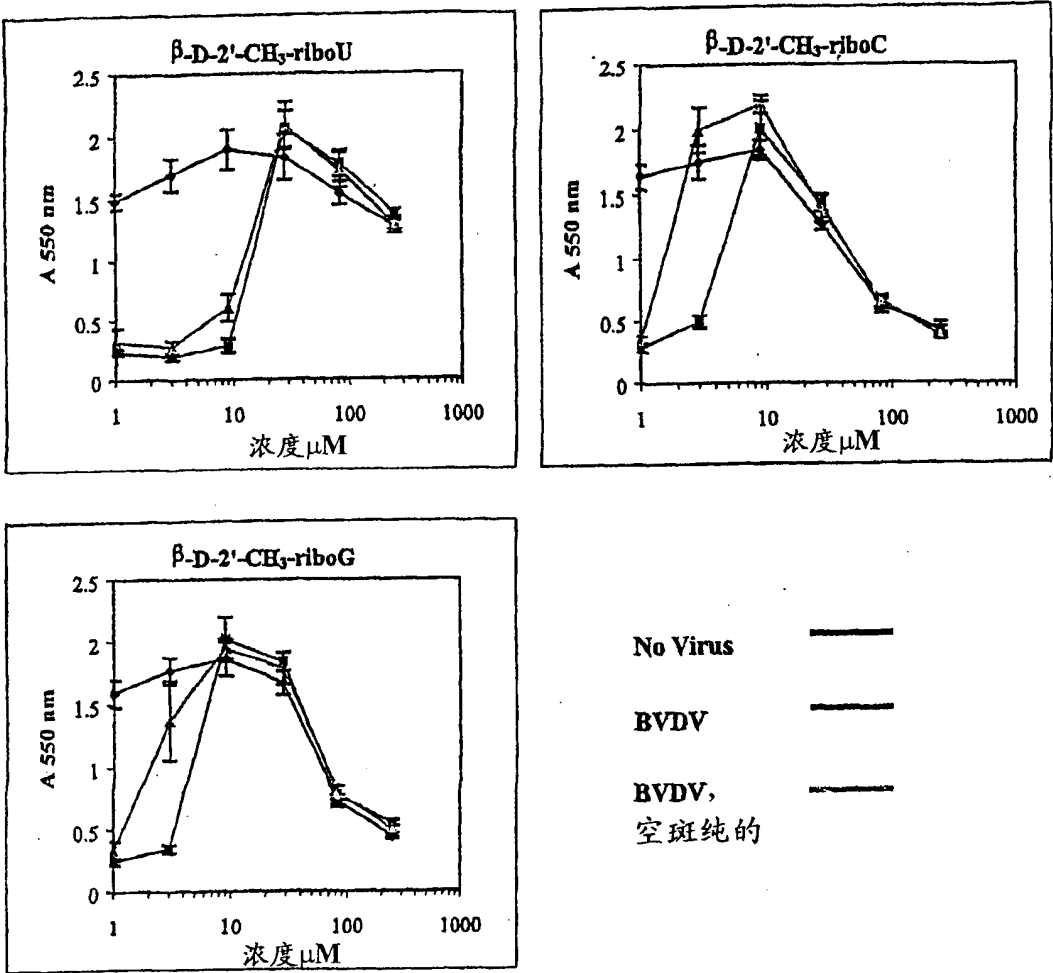
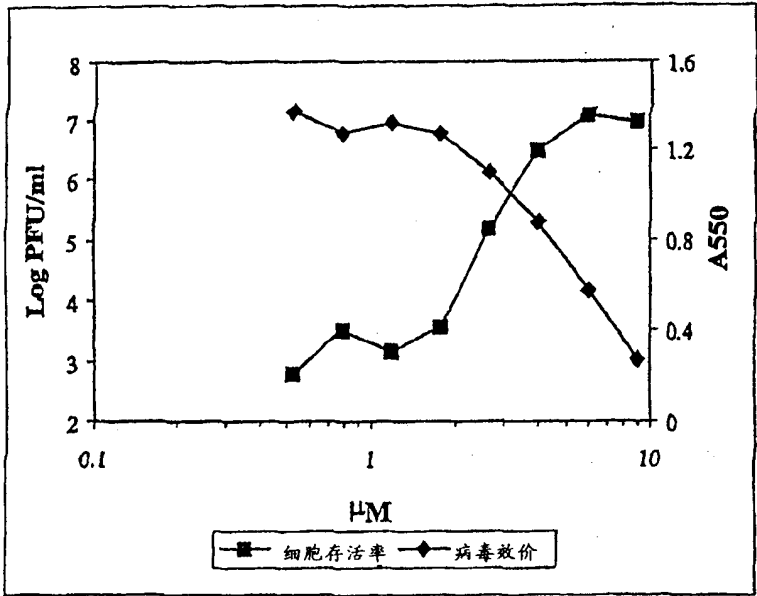


图 8： $\beta\text{-D-2'-CH}_3\text{-riboG}$ 对 BVDV 蚀斑测定

图 9：β-D-2'-CH₃-riboG 引起的产量减少测定



9μM 时 4 log 病毒减少

图 10：β-D-2'-CH₃-riboG 引起的 BVDV 产量减少测定

