(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117881402 A
(43)申请公布日 2024.04.12

(21)申请号 202280043048.3
(22)申请日 2022.05.05
(30)优先权数据
63/184,609 2021.05.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.12.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/027784 2022.05.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/235874 EN 2022.11.10
(71)申请人 埃默里大学
地址 美国乔治亚州
(72)发明人 乔治·R·佩因特
格雷戈里·R·布鲁姆林
大卫·佩里曼
(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
专利代理师 回振海 王庆艳
(51)Int.Cl.
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 9/127(2006.01)
A61K 45/06(2006.01)

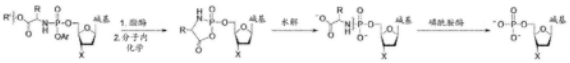
权利要求书14页 说明书271页 附图6页

(54)发明名称

核苷酸和核苷治疗性组合物、组合及其相关用途

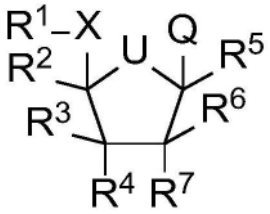
(57)摘要

本公开涉及核苷酸和核苷治疗性组合物以及在对感染性疾病、病毒感染和癌症的治疗中的用途,其中核苷酸或核苷的碱基含有至少一个硫醇、硫酮或硫醚。所述核苷酸和核苷治疗性组合物可以包含至少一种第二抗病毒剂,诸如治疗或预防肠病毒感染的抗病毒剂。



CN 117881402 A

1.一种组合物,其包含下式的化合物(β-D或β-L):



式 Ia

或其药学上可接受的盐,其中,

U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

X为O、CH_2、CHF、CF_2或CD_2;

R^1为OH、单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯;

R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

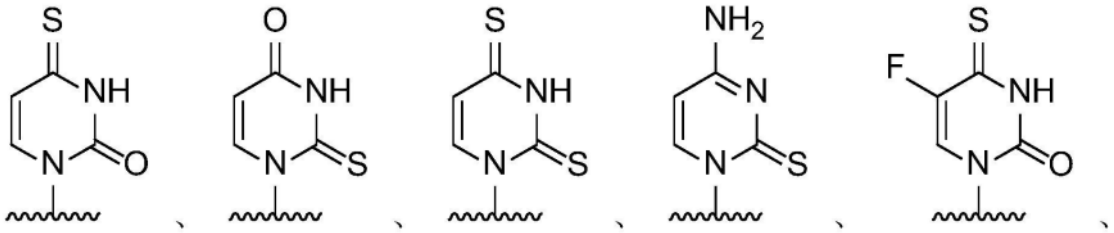
R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

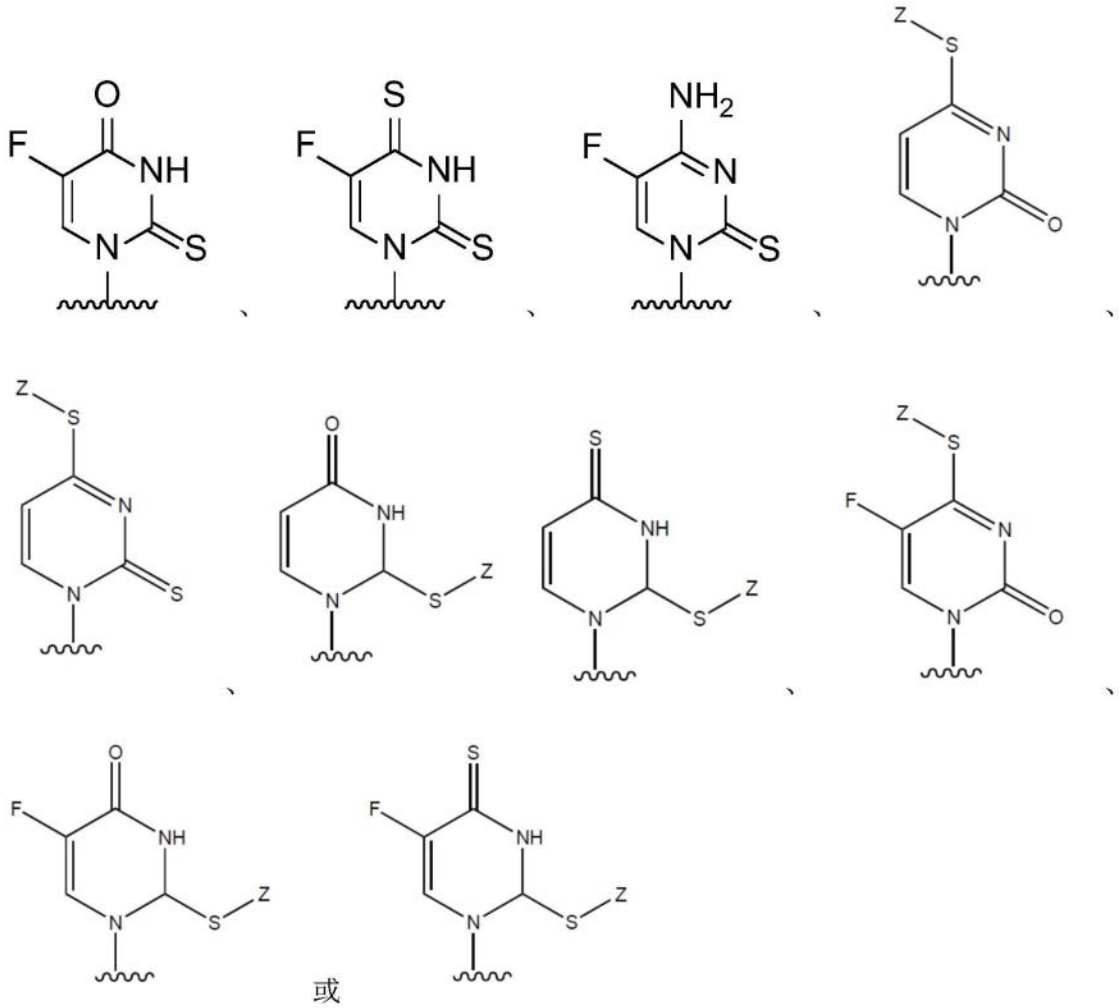
R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;并且

每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

R^5为H或D;并且

Q为以下碱基中的一者:

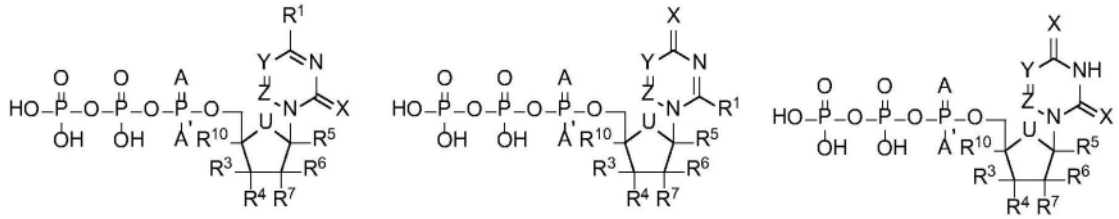




或

其中Z为OH、醇盐、甲醇盐、乙醇盐、卤素、硫醇、烷硫基、烷基、脂质或香叶基,以及第二抗病毒剂。

2.一种组合物,其包含下式中的一者的化合物(β-D或β-L):



式 Ic　　式 Id　　式 Ie

或其药学上可接受的盐,其中

A为O或S;

A'为OH或$BH_3^-M^+$;

R^5为H或D;

U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

其中在式Ic和Id中,任一X为S或R^1为SR^8,或者两个X均为S且R^1为SR^8;

其中在式Ie中,至少一个X为S;

Y为CH、N或CR^2;

Z为CH、N或CR^2;

R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;并且

R^8为甲基、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

R^2为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代,以及

第二抗病毒剂。

3.根据权利要求2所述的组合物,其中所述化合物或其药学上可接受的盐如下所定义,

A为O;

A'为OH;

U为O;

R^5为H;

Y和Z为CH;并且

R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

4.根据权利要求2或3所述的组合物,其中所述化合物由式Ie表示,或其药学上可接受的盐,其中

一个X为S并且另一个X为O;

R^3为H;

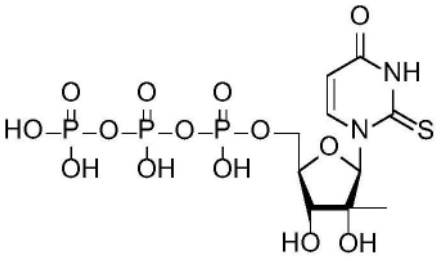
R^4为OH;

R^6为CH_3;

R^7为OH;并且

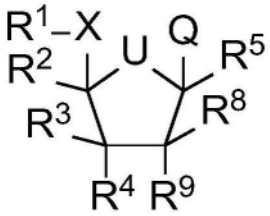
R^{10}为H。

5.一种组合物,其包含具有以下结构的化合物:



或其药学上可接受的盐,以及第二抗病毒剂。

6.一种组合物,其包含下式的化合物(β-D或β-L):



式 If

或其药学上可接受的盐,其中

U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

X为O、CH_2、CHF、CF_2或CD_2;

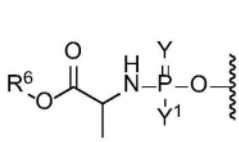
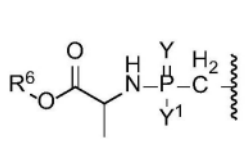
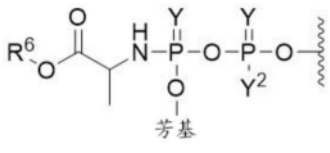
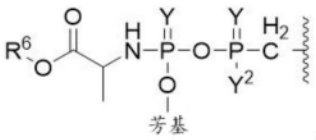
R^5为H或D;

R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

R^1为下式中的一者:


、

、

或

,

Y为O或S;

Y^1为O芳基或$BH_3^-M^+$;

Y^2为OH或$BH_3^-M^+$;

芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基;

Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代;

每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基,其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代,以及

第二抗病毒剂。

7.根据权利要求6所述的组合物,其中

U为O;

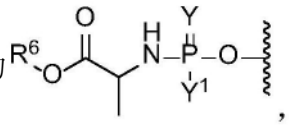
X为CH_2;

Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚;

R^5为H;并且

R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

8.根据权利要求6或7所述的组合物,其中

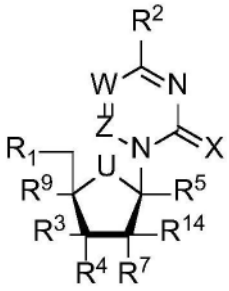
R^1为,

其中Y为O,

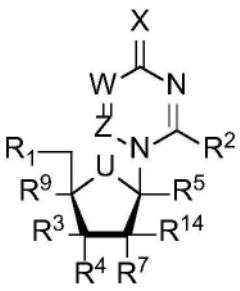
Y^1为苯氧基,并且

R^6为异丙基。

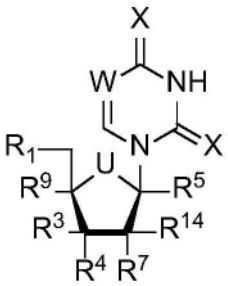
9.一种组合物,其包含下式中的一者的化合物:



式 Ig



式 Ih



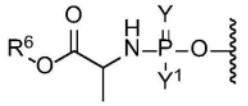
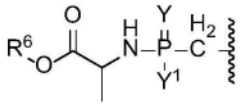
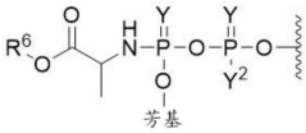
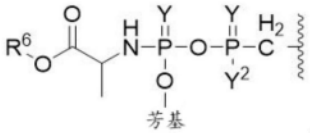
式 Ii

或其药学上可接受的盐,其中,

U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

R^5为H或D;

R^1为下式中的一者:


、

、

或

，

Y为O或S；

Y^1为O芳基或$BH_3^-M^+$

Y^2为OH或$BH_3^-M^+$

每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

其中在式Ig和Ih中，X中的一个为S或R^2为SR^8，或者两个X均为S且R^2为SR^8；

其中在式Ii中，至少一个X为S；

W为CH、N或CR^8；

Z为CH、N或CR^8；

R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基；

R^8为氘代、甲基、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基，其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代，以及

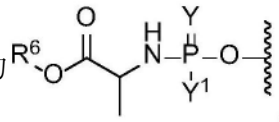
第二抗病毒剂。

10.根据权利要求9所述的组合物，其中

U为O；

W和Z为CH；

R^5为H；

R^1为，其中Y为O并且Y^1为苯氧基；并且

R^6为烷基。

11.根据权利要求9或10所述的组合物，

其中R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

12.根据权利要求11所述的组合物，其具有由式Ia表示的结构，或其药学上可接受的盐，

其中一个X为O并且另一个X为S。

13.根据权利要求12所述的组合物，其中R^6为异丙基。

14.根据权利要求9或10所述的组合物或其药学上可接受的盐，

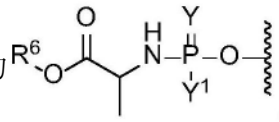
其中R^5为H，

R^3为H，

R^4为羟基，

R^7为羟基，

R^{14}为甲基，

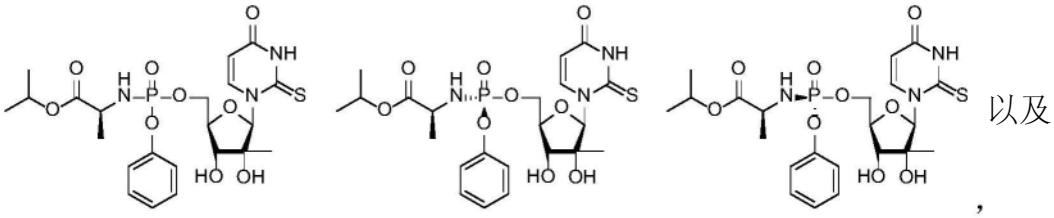
R^1为，

Y为O，

Y^1为苯氧基，并且

R^6为异丙基。

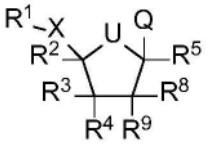
15.一种组合物，其包含具有以下结构中的一者的化合物：

以及

，

第二抗病毒剂。

16.一种组合物，其包含下式的化合物(β-D或β-L)：



式 Io

或其药学上可接受的盐，其中，

U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

X为O、CH_2、CHF、CF_2或CD_2；

R^5为H或D；

Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基，其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代；

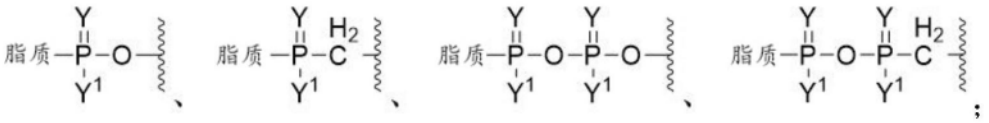
R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

R^8和R^9与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

R^1为下式中的一者：



Y为O或S；

Y^1为OH或$BH_3^-M^+$；并且

脂质如本文所述，以及

第二抗病毒剂。

17.根据权利要求16所述的组合物，其中

U为O；

Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚；并且

R^5为H。

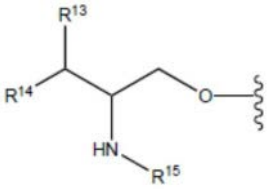
18.根据权利要求16或17所述的组合物，其中所述脂质为十六烷氧基丙基。

19.根据权利要求16或17所述的组合物，其中所述脂质为2-氨基十六烷氧基丙基。

20.根据权利要求16或17所述的组合物，其中所述脂质为2-氨基二十烷基。

21.根据权利要求16或17所述的组合物，其中所述脂质选自由月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、山嵛基和木蜡基组成的组。

22.根据权利要求16或17所述的组合物，其中所述脂质为下式的鞘脂：



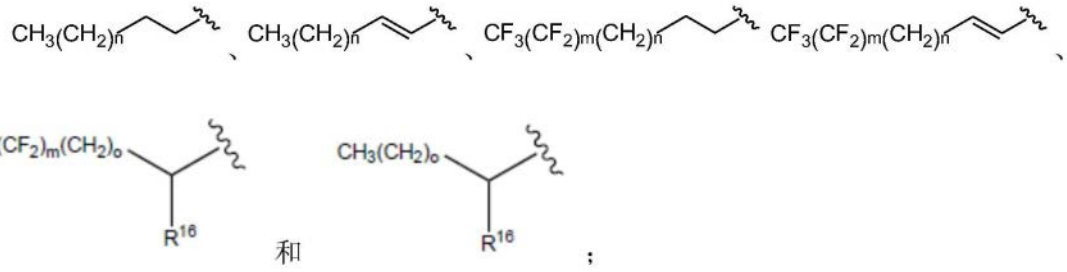
其中，

R^{13}为氢、氟、OR^{17}、$OC(=O)R^{17}$、$OC(=O)OR^{17}$或$OC(=O)NHR^{17}$；

R^{15}为氢、烷基、$C(=O)R^{17}$、$C(=O)OR^{17}$或$C(=O)NHR^{17}$；

R^{14}为任选地经一个或多个卤素或羟基取代的大于6且小于22个碳的饱和或不饱和烷基

链或者下式的结构：



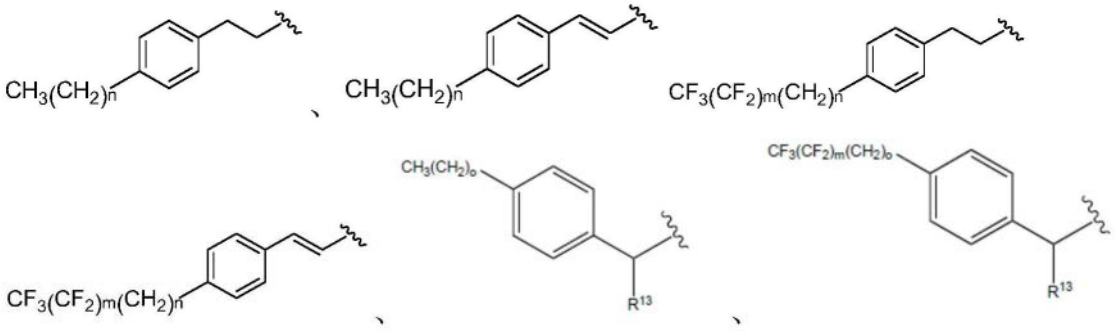
和 ；

n为8至14或≤至8至≤14；

o为9至15或≤9至≤15；

m和n的总和为8至14或≤8至≤14；

m和o的总和为9至15或≤9至≤15；或者

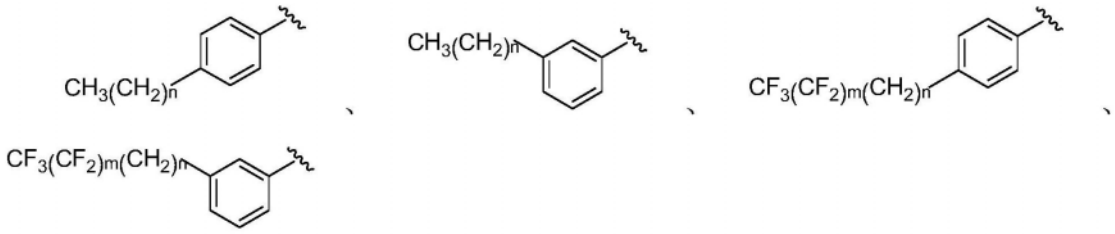


n为4至10或≤4至≤10；

o为5至11或≤5至≤11；

m和n的总和为4至10或≤4至≤10；

并且m和o的总和为5至11或≤5至≤11；或者



n为6至12或n为≤6至≤12；

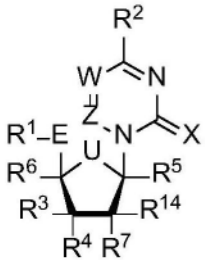
m和n的总和为6至12或n为≤6至≤12；

R^{17}为氢、支链或直链C_{1-12}烷基、C_{13-22}烷基、环烷基或者选自苄基或苯基的芳基，其中所述芳基任选地经一个或多个相同或不同的R^{11}取代；并且

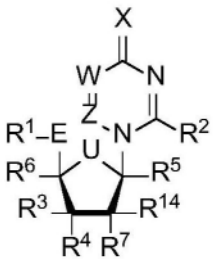
R^{11}为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

23.根据权利要求22所述的组合物,其中所述鞘脂为任选地取代的鞘氨醇、神经酰胺或鞘磷脂或任选地经一个或多个取代基取代的2-氨基烷基。

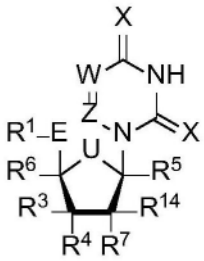
24.一种组合物,其包含下式中的一者的化合物:



式 Ip



式 Iq



式 Ir

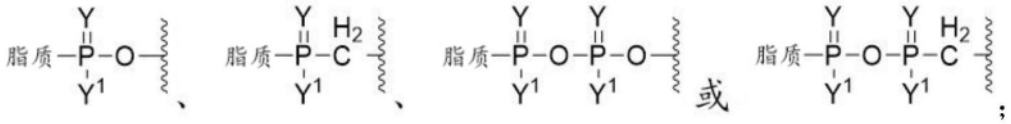
或其药学上可接受的盐,其中

R^5为H或D;

U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

E为CH_2或CD_2;

R^1为下式中的一者:



;

Y为O或S;

Y^1为OH或$BH_3^-M^+$;

脂质如本文所述;

每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

其中在式Ip和Iq中,X中的一个为S或R^2为SR^8,或者两个X均为S且R^2为SR^8;

其中在式Ir中,至少一个X为S;

W为CH、N或CR^8;

Z为CH、N或CR^8;

R^8为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

R^3、R^4、R^6、R^7和R^{14}各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基,以及

第二抗病毒剂。

25.根据权利要求24所述的组合物,其中

E为CH_2;

U为O;并且

Y和Z为CH。

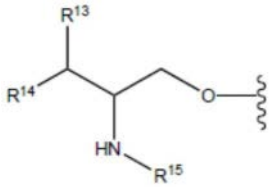
26.根据权利要求24或25所述的组合物,其中所述脂质为十六烷氧基丙基。

27.根据权利要求24或25所述的组合物,其中所述脂质为2-氨基十六烷氧基丙基。

28.根据权利要求24或25所述的组合物,其中所述脂质为2-氨基二十烷基。

29.根据权利要求24或25所述的组合物,其中所述脂质选自由月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、山嵛基和木蜡基组成的组。

30.根据权利要求24或25所述的组合物,其中所述脂质为下式的鞘脂:

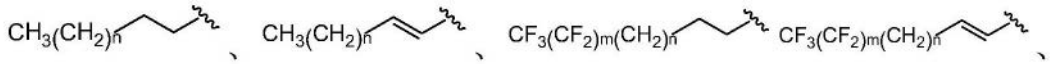


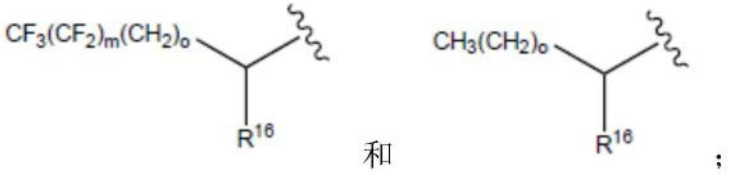
其中,

R^{13}为氢、氟、OR^{17}、$OC(=O)R^{17}$、$OC(=O)OR^{17}$或$OC(=O)NHR^{17}$;

R^{15}为氢、烷基、$C(=O)R^{17}$、$C(=O)OR^{17}$或$C(=O)NHR^{17}$;

R^{14}为任选地经一个或多个卤素或羟基取代的大于6且小于22个碳的饱和或不饱和烷基链或者下式的结构:





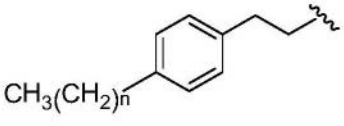
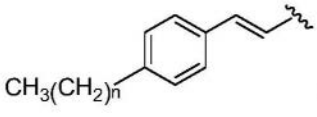
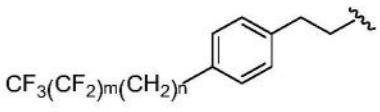
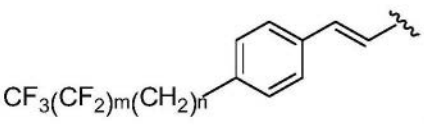
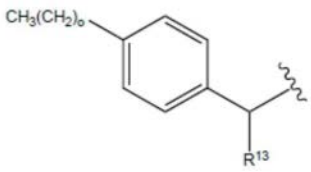
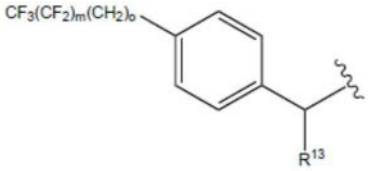
;

n为8至14或≤至8至≤14;

o为9至15或≤9至≤15;

m和n的总和为8至14或≤8至≤14;

m和o的总和为9至15或≤9至≤15;或者

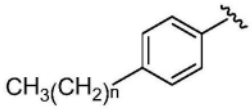
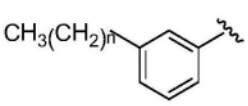
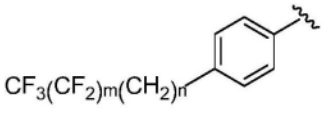
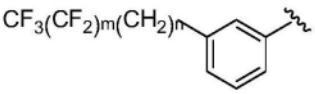







n为4至10或≤4至≤10;

o为5至11或≤5至≤11;

m和n的总和为4至10或≤4至≤10;

并且m和o的总和为5至11或≤5至≤11;或者

n为6至12或n为≤6至≤12;

m和n的总和为6至12或n为≤6至≤12;

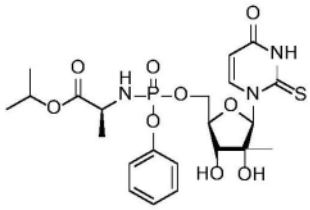
R^{17}为氢、支链或直链C_{1-12}烷基、C_{13-22}烷基、环烷基或者选自苄基或苯基的芳基,其中所述芳基任选地经一个或多个相同或不同的R^{11}取代;并且

R^{11}为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

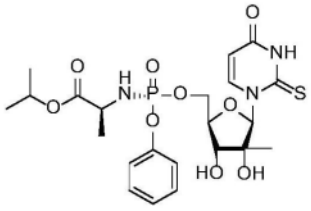
31.根据权利要求30所述的组合物,其中所述鞘脂为任选地取代的鞘氨醇、神经酰胺或鞘磷脂或任选地经一个或多个取代基取代的2-氨基烷基。

32.根据权利要求1至31中任一项所述的组合物,其中所述第二抗病毒剂选自二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦或其组合。

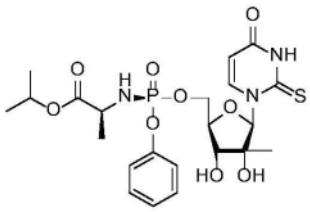
33.根据权利要求1至31中任一项所述的组合物,其中所述第二抗病毒剂选自二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦或其组合,并且所述化合物选自:



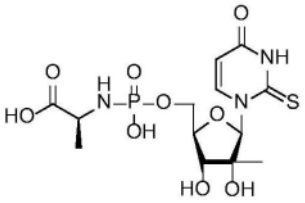
1911

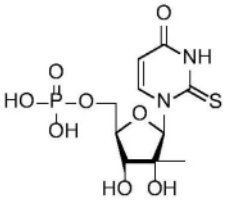


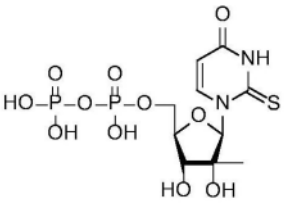
2023

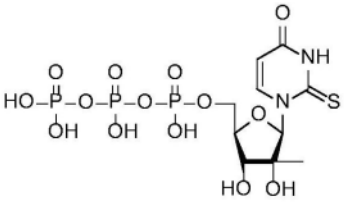


2024









34.一种用于治疗或预防病毒感染的药物组合物,其包含根据权利要求1至33中任一项所述的组合物以及药学上可接受的载体。

35.根据权利要求34所述的药物组合物,其中所述病毒感染由包含RNA或DNA病毒的感染原引起。

36.根据权利要求35所述的药物组合物,其中所述RNA或DNA病毒包括细小核糖核酸病毒、心病毒、肠病毒、柯萨奇病毒A、B和C、柯萨奇A16、EV-D68、EV-A71、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒、埃可病毒、马鼻病毒、肝病毒、嵴病毒、副肠孤病毒、捷申病毒、杯状病毒,其包括诺如病毒、札幌病毒、兔病毒、水泡疹病毒、星状病毒、披膜病毒、黄病毒、肝炎病毒、冠状病毒、动脉炎病毒、弹状病毒、线状病毒、副粘病毒、正粘病毒、汉坦病毒、呼肠孤病毒、轮状病毒、双核糖核酸病毒、金色病毒、囊状病毒、低毒病毒、分体病毒、托托病毒、慢病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、腺病毒、圆环病毒、细小病毒、红病毒、β细小病毒、阿留申病毒、浓核病毒、艾特拉病毒、短浓核病毒、烟色大蠊浓核症病毒、疱疹病毒1、2、3、4、5、6、7和8、痘病毒或肝脱氧核糖核酸病毒。

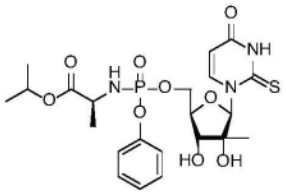
37.一种脂质体组合物,其包含根据权利要求1至33中任一项所述的组合物以及药学上可接受的载体。

38.一种治疗由RNA和DNA病毒引起的感染的方法,其包括向有需要的宿主施用有效量的根据权利要求1至33中任一项所述的组合物。

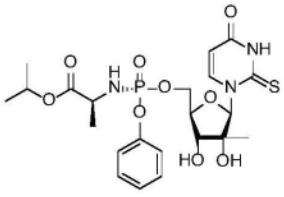
39.根据权利要求38所述的方法,其中所述RNA或DNA病毒包括柯萨奇病毒A、B和C、柯萨奇A16、EV-D68、EV-A71、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒、埃可病毒、细小核糖核酸病毒、心病毒、肠病毒、马鼻病毒、肝病毒、嵴病毒、副肠孤病毒、捷申病毒、杯状病毒,其包括诺如病毒、札幌病毒、兔病毒、水泡疹病毒、星状病毒、披膜病毒、黄病毒、肝炎病毒、冠状病毒、动脉炎病毒、弹状病毒、线状病毒、副粘病毒、正粘病毒、汉坦病毒、呼肠孤病毒、轮状病毒、双核糖核酸病毒、金色病毒、囊状病毒、低毒病毒、分体病毒、托托病毒、慢病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、腺病毒、圆环病毒、细小病毒、红病毒、β细小病毒、阿留申病毒、浓核病毒、艾特拉病毒、短浓核

病毒、烟色大蠊浓核症病毒、疱疹病毒1、2、3、4、5、6、7和8、痘病毒或肝脱氧核糖核酸病毒。

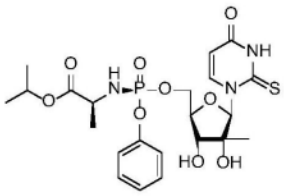
40.根据权利要求38或39所述的方法,其中选自二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦及其组合的所述第二抗病毒剂与以下化合物中的一者或多者一起施用:



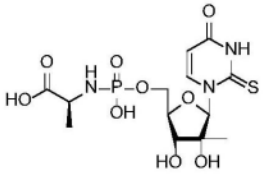
1911

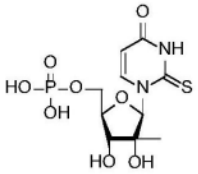


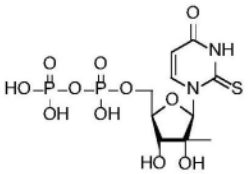
2023

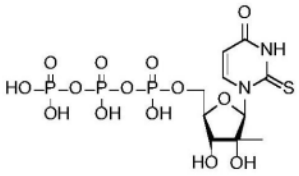


2024









。

41.根据权利要求38至40中任一项所述的方法,其中所述RNA和DNA病毒为肠病毒。

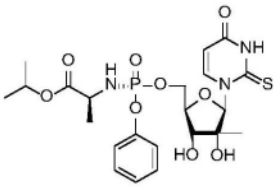
42.根据权利要求41所述的方法,其中肠病毒感染选自由柯萨奇病毒A、B和C、柯萨奇A16、EV-D68、EV-A71、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒和埃可病毒组成的组。

43.根据权利要求41所述的方法,其中肠病毒感染为柯萨奇病毒。

44.根据权利要求43所述的方法,其中所述柯萨奇病毒为柯萨奇A16。

45.根据权利要求38至44中任一项所述的方法,其中所述宿主是免疫抑制的。

46.一种药物制剂,其包含:



2023

或其药学上可接受的盐,

(EIDD-2023)

伐喷达韦或其药学上可接受的盐,以及

药学上可接受的载体。

47.一种治疗或预防肠病毒感染的方法,其包括向有需要的宿主施用有效量的根据权利要求46所述的组合物或其药学上可接受的盐。

48.根据权利要求47所述的方法,其中肠病毒感染选自由柯萨奇病毒A、B和C、柯萨奇A16、EV-D68、EV-A71、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒和埃可病毒组成的组。

49.根据权利要求47所述的方法,其中肠病毒感染为柯萨奇病毒。

50.根据权利要求49所述的方法,其中所述柯萨奇病毒为柯萨奇A16。

51.根据权利要求46至50中任一项所述的方法,其中所述宿主是免疫抑制的。

核苷酸和核苷治疗性组合物、组合及其相关用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年5月5日提交的美国临时申请63/184,609的优先权,该申请通过引用整体结合于此。

技术领域

[0003] 本公开涉及核苷酸和核苷治疗性组合物及其相关用途。在某些实施例中,本公开涉及任选地与磷氧化物或其盐缀合的含硫核苷。在某些实施例中,本公开涉及包含通过磷氧化物与核苷酸或核苷连接的氨基酸酯、脂质或鞘脂或衍生物的缀合化合物或其盐。在某些实施例中,本公开考虑了包含这些化合物的组合的药物组合物,其用于治疗感染性疾病、病毒感染和癌症。

背景技术

[0004] 核苷和核苷酸磷酸盐和膦酸盐在临床上可用作抗病毒剂。两个实例是用于治疗人类免疫缺陷病毒的富马酸替诺福韦酯和用于治疗乙型肝炎病毒感染的阿德福韦酯。组合地施用三种或更多种抗逆转录病毒剂,例如高效抗逆转录病毒疗法(HAART)已经显著降低了与HIV感染相关联的发病率和死亡率。然而,越来越需要新的抗病毒剂来解决耐药性和渗透到病毒庇护所(通常称为特权区室)中的关键问题。到特权区室中的渗透性可能是目前化疗无法完全清除患者的HIV感染和耐药性出现的部分原因。

[0005] 属于未磷酸化核苷酸和核苷酸衍生物的抗病毒剂需要被磷酸化以主动抑制病毒复制。核苷类似物经由两种类型的广泛特异性转运蛋白,即浓缩核苷转运蛋白(CNT)和平衡核苷转运蛋白(ENT)进入细胞。一旦进入,它们就利用宿主的核苷补救途径,以用于通过脱氧核苷激酶(dNK)、脱氧核苷单磷酸激酶(dNMPK)和核苷二磷酸激酶(NDPK)进行连续磷酸化。然而,这些化合物的细胞内激活常常受到宿主的内源性激酶的高底物特异性的影响。体外和体内研究已经表明,由dNK和dNMPK催化的第一次和/或第二次磷酸化通常表示核苷类似物激活的限速步骤。因此,需要鉴定具有由细胞激酶充分激活的结构特征的改进的抗病毒核苷类似物。

[0006] McGuigan等人,J Med Chem,2005,48(10),3504-3515报道阿巴卡韦的苯基甲氧基丙氨酸基氨基磷酸酯作为前药引起抗病毒效力增强。Painter等人,Antimicrob Agents Chemother,2007,51(10),3505-3509报道用十六烷氧基丙基前药酯(命名为CMX157)来促进替诺福韦的口服利用度。PCT专利申请号PCT/US2014/054930和PCT公开号WO 2015/038596A1报道示出抗病毒活性的核苷酸类似物,其尚未经开发进入临床测试。

[0007] 小核糖核酸病毒科肠病毒属中的多种病毒是已知引起一系列疾病诸如手足口病(HFMD)、脑炎、无菌性脑膜炎、心肌炎和各种呼吸道疾病的正义单链RNA病毒。参见Journal of Biomedical Science28,10,(2021)。尽管大多数EV感染都很轻微,但对于非常年幼和有免疫缺陷的个体来说,症状可能很严重。近年来,诸如EV-A71和CV-A16等病毒已成为严重的公共卫生威胁,因为它们在东南亚已经引起了HFMD的大规模暴发。此外,EV-D68已于2014年

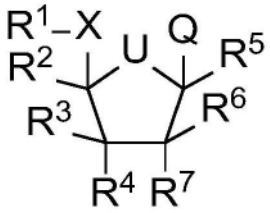
在北美引起了严重下呼吸道感染的大爆发。因此,可以抑制跨该属的多种EV的广谱抗病毒药物将有助于克服由这些EV引起的公共卫生负担。同上。已在与肠病毒感染相关联的I期和II期临床试验中评估的五种化合物包括二噁沙利(disoxaril)、普来可那立(pleconaril)、吡罗达韦(pirodavir)、伐喷达韦(vapendavir)和波卡帕韦(pocapavir)。尽管它们的体外效力很有前景,但这些抑制剂中的大多数在临床试验中在测试的剂量下表现出不充分的功效和不想要的副作用。本文引用的参考文献并非承认现有技术。

[0008] 需要有效治疗和预防病毒感染以及特别是来自肠病毒属中的病毒的感染的化合物、组合物和方法。本文公开的化合物、组合物和方法解决了这些和其他需求。

发明内容

[0009] 本公开涉及核苷酸和核苷治疗性组合物及其相关用途。包括与磷氧化物或其盐任选地缀合的含硫核苷、前药或者缀合化合物或其盐,该缀合化合物或其盐包含通过磷氧化物与核苷酸或核苷连接的氨基酸酯、脂质或鞘脂或衍生物。

[0010] 在本公开的一些方面,组合物包含下式的化合物(β-D或β-L):

[0011] 

式 Ia

[0012] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0013] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0014] X为O、CH_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0015] R^1为OH、单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯;

[0016] R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

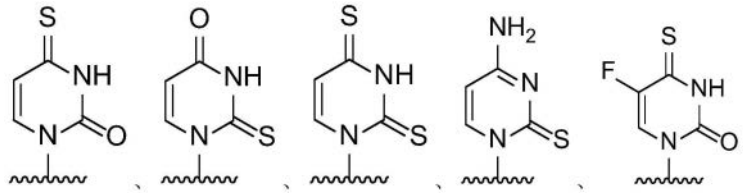
[0017] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

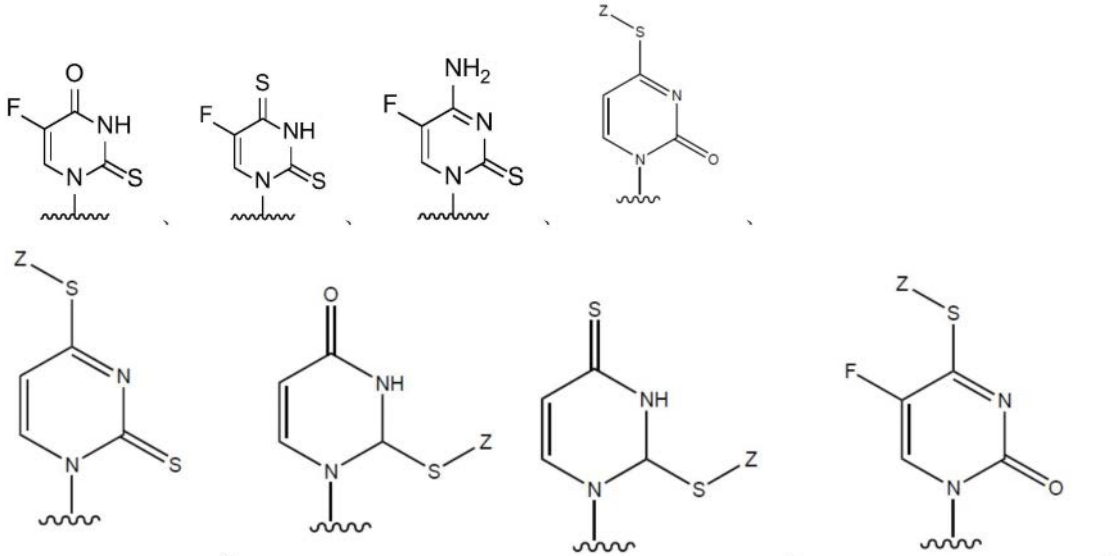
[0018] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;并且

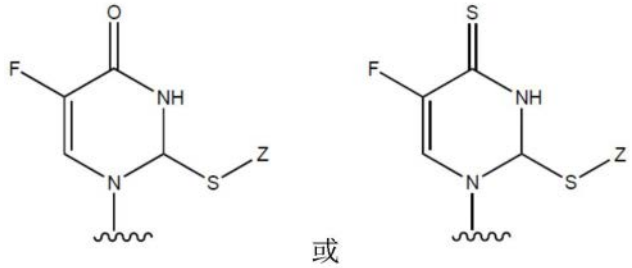
[0019] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[0020] R^5为H或D;并且

[0021] Q为以下碱基中的一者:

[0022] 

[0023] 

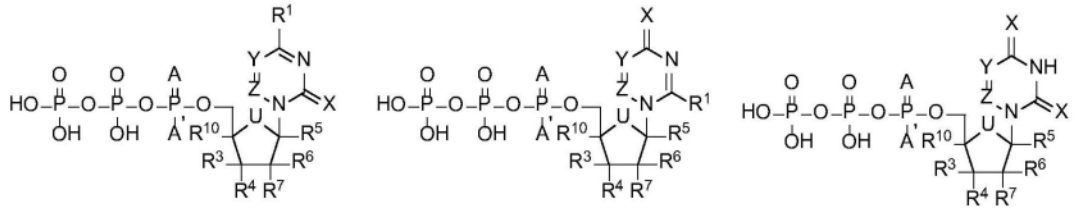


或

[0024] 其中Z为OH、醇盐、甲醇盐、乙醇盐、卤素、硫醇、烷硫基、烷基、脂质或香叶基,以及

[0025] 第二抗病毒剂。

[0026] 在本公开的其他方面,组合物包含下式中的一者的化合物(β-D或β-L):

[0027] 

式 Ic 式 Id 式 Ie

[0028] 或其药学上可接受的盐,其中

[0029] A为O或S;

[0030] A'为OH或$BH_3^-M^+$;

[0031] R^5为H或D;

[0032] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0033] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0034] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0035] 其中在式Ic和Id中，任一X为S或R^1为SR^8，或者两个X均为S且R^1为SR^8；

[0036] 其中在式Ie中，至少一个X为S；

[0037] Y为CH、N或CR^2；

[0038] Z为CH、N或CR^2；

[0039] R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0040] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0041] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

[0042] R^8为甲基、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0043] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

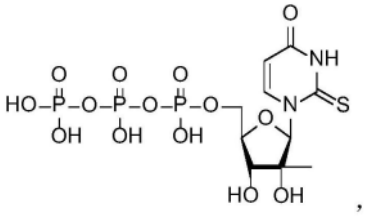
[0044] R^2为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代，以及

[0045] 第二抗病毒剂。

[0046] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的一些实施例中，A为O；A'为OH；U为O；R^5为H；Y和Z为CH；并且R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

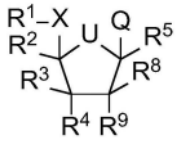
[0047] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的一些实施例中，一个X为S并且另一个X为O；R^3为H；R^4为OH；R^6为CH_3；R^7为OH；并且R^{10}为H。

[0048] 在本公开的进一步方面，组合物包含具有以下结构的化合物：

[0049] 

[0050] 或其药学上可接受的盐，以及第二抗病毒剂。

[0051] 在本公开的其他进一步方面，组合物包含下式的化合物(β-D或β-L)：

[0052] 

式 If

[0053] 或其药学上可接受的盐，其中

[0054] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0055] X为O、CH_2、CHF、CF_2或CD_2；

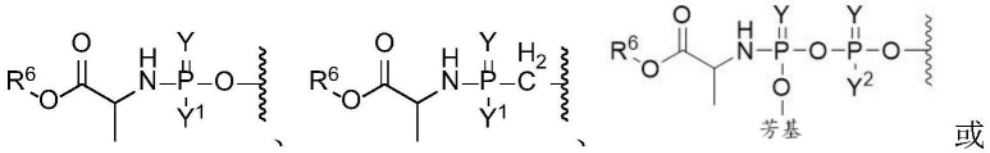
[0056] R^5为H或D；

[0057] R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

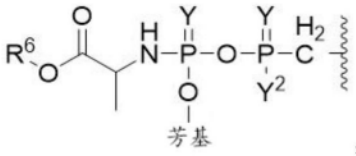
[0058] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0059] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

[0060] R^1为下式中的一者：



[0061]



[0062] Y为O或S；

[0063] Y^1为O芳基或$BH_3^-M^+$；

[0064] Y^2为OH或$BH_3^-M^+$；

[0065] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基；

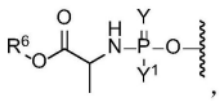
[0066] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基，其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代；

[0067] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

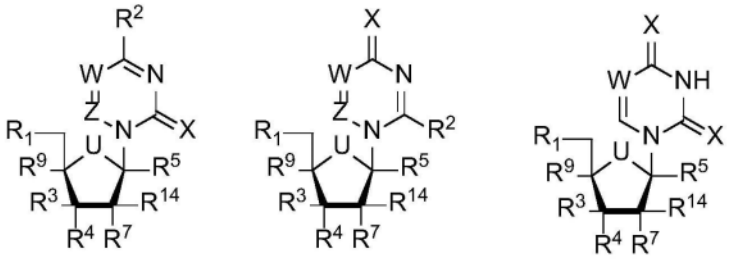
[0068] R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基，其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代，以及

[0069] 第二抗病毒剂。

[0070] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的一些实施例中，U为O；X为CH_2；Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚；R^5为H；并且R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0071] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的进一步实施例中，R^1为，Y为O，Y^1为苯氧基，并且R^6为异丙基。

[0072] 在本公开的仍进一步方面，组合物包含下式中的一者的化合物：

[0073] 

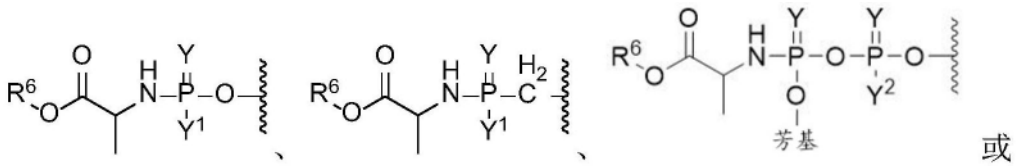
式 Ig 式 Ih 式 Ii

[0074] 或其药学上可接受的盐,其中,

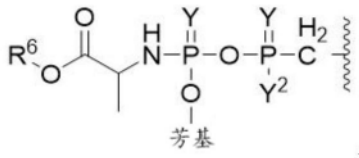
[0075] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、$C=CH_2$、C=CHF、$C=CF_2$、O或S;

[0076] R^5为H或D;

[0077] R^1为下式中的一者:



[0078] 或



,

[0079] Y为O或S;

[0080] Y^1为O芳基或$BH_3^-M^+$

[0081] Y^2为OH或$BH_3^-M^+$

[0082] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0083] R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0084] 其中在式Ig和Ih中,X中的一个为S或R^2为SR^8,或者两个X均为S且R^2为SR^8;

[0085] 其中在式Ii中,至少一个X为S;

[0086] W为CH、N或CR^8;

[0087] Z为CH、N或CR^8;

[0088] R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0089] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0090] R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

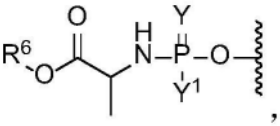
[0091] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[0092] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基;

[0093] R^8为氘代、甲基、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0094] R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基,其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代,以及

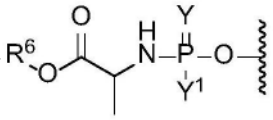
[0095] 第二抗病毒剂。

[0096] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的其他实施例中,U为O;W和Z为CH;R^5为H;R^1为,其中Y为O并且Y^1为苯氧基;并且R^6为烷基。

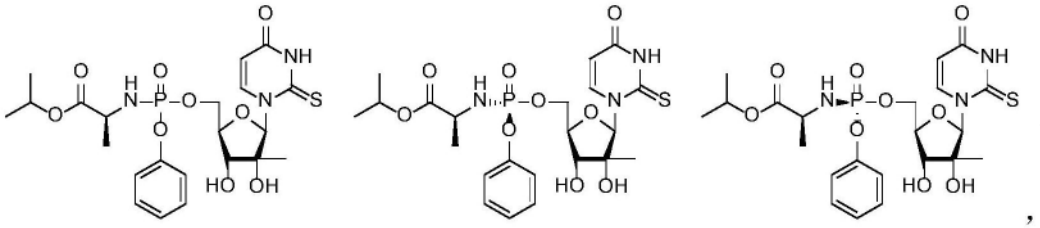
[0097] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的进一步实施例中,R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0098] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的进一步实施例中,化合物可以具有由式Ia表示的结构,或其药学上可接受的盐,其中一个X为O并且另一个X为S。

[0099] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的其他进一步实施例中,R^6为异丙基。

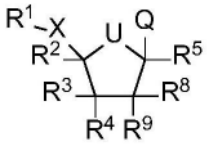
[0100] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的仍进一步实施例中,其中R^5为H,R^3为H,R^4为羟基,R^7为羟基,R^{14}为甲基,R^1为,Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

[0101] 在本公开的进一步方面,组合物包含以下结构中的一者的化合物:

[0102] 以及

[0103] 第二抗病毒剂。

[0104] 在本公开的一些方面,组合物包含下式的化合物(β-D或β-L):

[0105] 

[0106] **式 Io**

[0107] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0108] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0109] X为O、CH_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0110] R^5为H或D;

[0111] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

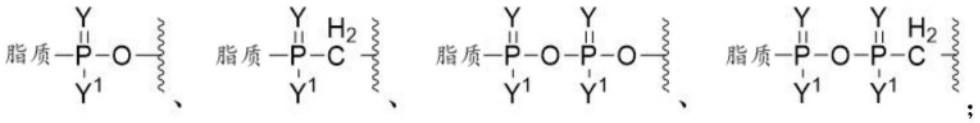
[0112] R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0113] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0114] R^8和R^9与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0115] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[0116] R^1为下式中的一者:

[0117] 

[0118] Y为O或S;

[0119] Y^1为OH或$BH_3^-M^+$;并且

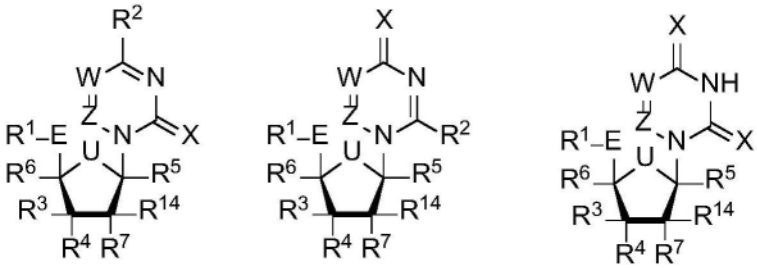
[0120] 脂质如本文所述,以及

[0121] 第二抗病毒剂。

[0122] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的一些实施例中,U为O;Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚;并且R^5为H。

[0123] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的一些实施例中,脂质可以为十六烷氧基丙基、2-氨基十六烷氧基丙基、2-氨基二十烷基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、山嵛基、木蜡基或鞘脂,如本文所述。

[0124] 在本公开的进一步方面,组合物包含以下结构中的一者的化合物:

[0125] 

式 Ip 式 Iq 式 Ir

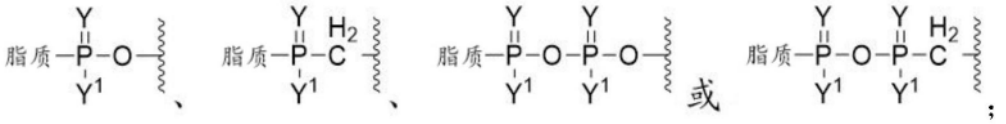
[0126] 或其药学上可接受的盐,其中

[0127] R^5为H或D;

[0128] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0129] E为CH_2或CD_2;

[0130] R^1为下式中的一者:

[0131] 

[0132] Y为O或S；

[0133] Y^1为OH或$BH_3^-M^+$；

[0134] 脂质如本文所述；

[0135] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0136] R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0137] 其中在式Ip和Iq中，X中的一个为S或R^2为SR^8，或者两个X均为S且R^2为SR^8；

[0138] 其中在式Ir中，至少一个X为S；

[0139] W为CH、N或CR^8；

[0140] Z为CH、N或CR^8；

[0141] R^8为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0142] R^3、R^4、R^6、R^7和R^{14}各自独立地选自H、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0143] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

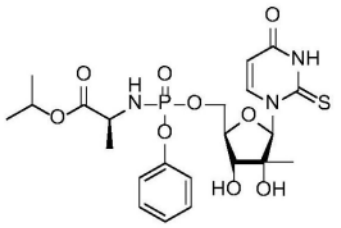
[0144] R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

[0145] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基，以及

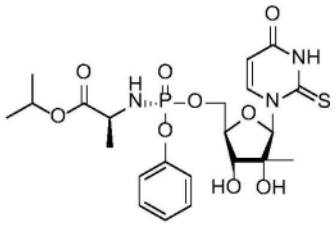
[0146] 第二抗病毒剂。

[0147] 在本文公开的化合物或药学上可接受的盐的一些实施例中，E为CH_2；U为O；并且Y和Z为CH。

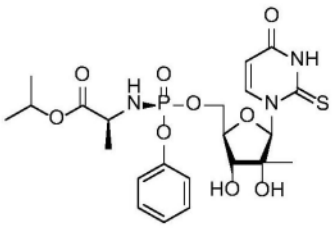
[0148] 第二抗病毒剂可以选自二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦或其组合。在一些实例中，第二抗病毒剂选自二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦或其组合，并且化合物选自：



1911

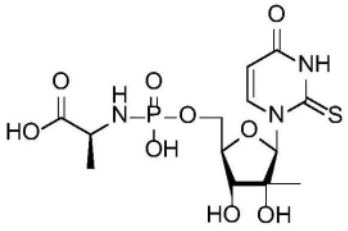


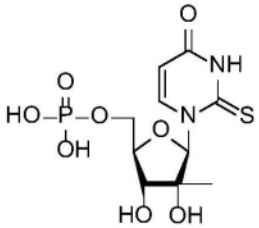
2023

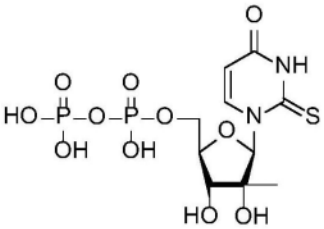


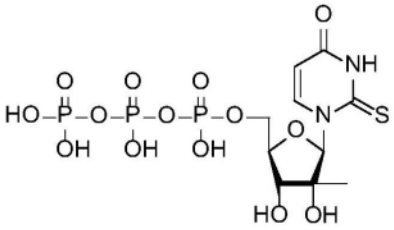
2024

[0149]









[0150] 还描述了用于治疗或预防病毒感染的药物组合物,其包含如本文公开的组合物以及药学上可接受的载体。在一些实施例中,药物制剂包含EIDD-2023或其药学上可接受的盐、伐喷达韦和药学上可接受的载体。

[0151] 还描述了包含如本文公开的组合物以及药学上可接受的载体的脂质体组合物。

[0152] 描述了治疗由RNA和DNA病毒引起的感染的方法,该方法包括向有需要的宿主施用有效量的如本文公开的组合物。RNA或DNA病毒可以为小核糖核酸病毒、心病毒、肠病毒、柯萨奇病毒A、B和C、柯萨奇A16、EV-D68、EV-A71、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒、埃可病毒、马鼻病毒、肝病毒、嵴病毒、副肠孤病毒、捷申病毒、杯状病毒,其包括诺如病毒、札幌病毒、兔病毒、水疱疹病毒、星状病毒、披膜病毒、黄病毒、肝炎病毒、冠状病毒、动脉炎病毒、弹状病毒、线状病毒、副粘病毒、正粘病毒、汉坦病毒、呼肠孤病毒、轮状病毒、双核糖核酸病毒、金色病毒、囊状病毒、低毒病毒、分体病毒、托托病毒(totovirus)、慢病毒、多瘤病毒、乳头瘤病毒、腺病毒、圆环病毒、小病毒、红病毒、β小病毒、阿留申病毒(amdovirus)、浓核病毒(densovirus)、艾特拉病毒(iteravirus)、短浓核病毒(brevidensovirus)、烟色大蠊浓核症病毒(pefudensovirus)、疱疹病毒1、2、3、4、5、6、7和8、痘病毒或肝脱氧核糖核酸病毒。

[0153] 在一些实施例中,RNA和DNA病毒是肠病毒。因此,提供了治疗或预防肠病毒感染的方法,该方法包括向有需要的宿主施用有效量的本文所述的组合物或其药学上可接受的盐。在具体实施例中,组合物包含EIDD-2023或其药学上可接受的盐、伐喷达韦和药学上可接受的载体。肠病毒感染可以选自由柯萨奇病毒A、B和C、柯萨奇A16、EV-D68、EV-A71、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒和埃可病毒组成的组。在具体实例中,肠病毒感染是柯萨奇病毒,诸如柯萨奇A16。在本文公开的方法的一些实施例中,被治疗的宿主可以是免疫抑制的。

附图说明

[0154] 图1展示了本公开的某些实施例。

[0155] 图2展示了本文提供的某些实施例的示例性含硫碱基。

[0156] 图3展示了McGuigan前药在体内的拆解。这些前药的代谢拆解开始于对羧酸酯进行酯酶催化的切割,随后经过几个化学重排步骤,产生氨基酸氨基磷酸酯。最终的切割由几种内源性磷酰胺酶之一进行,其中之一

[0157] 已被鉴定为组氨酸三联体核苷酸结合蛋白1(hINT1)

[0158] 图4展示了单磷酸酯和二磷酸酯结构类型的实施例。

[0159] 图5展示了用于缀合物的合成的方案。

[0160] 图6是使用实例86中的方法结晶的EIDD-02023的X射线晶体结构。

具体实施方式

[0161] 本公开涉及核苷酸和核苷治疗性组合物及其相关用途。在某些实施例中,本公开涉及任选地与磷氧化物或其盐缀合的含硫核苷。在某些实施例中,本公开涉及包含通过磷氧化物与核苷酸或核苷连接的氨基酸酯、脂质或鞘脂或衍生物的缀合化合物或其盐。在某些实施例中,本公开考虑了包含这些化合物的药物组合物,其用于治疗感染性疾病、病毒感染和癌症。

[0162] 在某些实施例中,本公开涉及含有含硫碱基的2'-氟核苷的磷氧化物前药,其用于通过靶向病毒编码的RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)来治疗正义和负义RNA病毒感染。本公开还提供了脂质和鞘脂用以递送核苷类似物以用于治疗感染性疾病和癌症的一般用途。

[0163] 在某些实施例中,本公开涉及包含通过磷氧化物与核苷酸或核苷连接的鞘脂或衍生物的缀合化合物或其盐,其中核苷酸或核苷含有含硫碱基。在某些实施例中,磷氧化物是磷酸盐、膦酸盐、多磷酸盐或多膦酸盐,其中磷酸盐、膦酸盐或者多磷酸盐或多膦酸盐中的磷酸盐任选地是硫代磷酸盐或氨基磷酸盐。在某些实施例中,脂质或鞘脂通过氨基基团或羟基基团与磷氧化物共价键合。

[0164] 核苷酸或核苷包含含有经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环,其中经取代的杂环任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代。

[0165] 在某些实施例中,包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环或选自以下项:2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮或4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮。

[0166] 在某些实施例中,鞘脂为任选地经一个或多个取代基取代的饱和或不饱和2-氨基烷基或2-氨基十八烷。在某些实施例中,鞘脂衍生物是任选地经一个或多个取代基取代的饱和或不饱和2-氨基十八烷-3-醇。在某些实施例中,鞘脂衍生物是任选地经一个或多个取代基取代的饱和或不饱和2-氨基十八烷-3,5-二醇。

[0167] 在某些实施例中,本公开考虑了包含本文公开的任何化合物以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施例中,药物组合物是以包含糖的丸剂、胶囊、片剂或盐水缓冲剂的形式。在某些实施例中,组合物可以含有第二活性剂,诸如止痛药、抗炎剂、非甾体抗炎剂、抗病毒剂、抗生素或抗癌剂。

[0168] 在某些实施例中,本公开涉及治疗或预防病毒感染的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物。通常,受试者被诊断具有来自病毒、细菌、真菌、原生动物或寄生虫的感染或处于该感染的风险。

[0169] 在某些实施例中,本公开涉及治疗病毒感染的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的本文公开的药物组合物。在某些实施例中,受试者是哺乳动物,例如人。在某些实施例中,受试者被诊断具有慢性病毒感染。在某些实施例中,施用是在使得不再检测到病毒感染的条件下进行的。在某些实施例中,受试者被诊断具有RNA病毒、DNA病毒或逆转录病毒。在某些实施例中,受试者被诊断具有为以下项的病毒:双链DNA病毒、有义单链DNA病毒、双链RNA病毒、有义单链RNA病毒、反义单链RNA病毒、有义单链RNA逆转录病毒或双链DNA逆转录病毒。

[0170] 在某些实施例中,受试者被诊断具有由包括以下十五个物种的肠病毒引起的感染:肠病毒A(以前称为人肠病毒A)、肠病毒B(以前称为人肠病毒B)、肠病毒C(以前称为人肠病毒C)、肠病毒D(以前称为人肠病毒D)、肠病毒E(以前称为牛肠病毒A组)、肠病毒F(以前称为牛肠病毒B组)、肠病毒G(以前称为猪肠病毒B)、肠病毒H(以前称为猿猴肠病毒A)、肠病毒I、肠病毒J、肠病毒K、肠病毒L、鼻病毒A(以前称为人鼻病毒A)、鼻病毒B(以前称为人鼻病毒B)、鼻病毒C(以前称为人鼻病毒C)。这十五个物种的血清型包括:

[0171] 柯萨奇病毒,其包括

[0172] • 肠病毒A:血清型CVA-2、CVA-3、CVA-4、CVA-5、CVA-6、CVA-7、CVA-8、CVA-10、CVA-12、CVA-14和CVA-16。

[0173] • 肠病毒B:血清型CVB-1、CVB-2、CVB-3、CVB-4、CVB-5、CVB-6和CVA-9。

[0174] • 肠病毒C:血清型CVA-1、CVA-11、CVA-13、CVA-17、CVA-19、CVA-20、CVA-21、CVA-22和CVA-24。

[0175] 埃可病毒,其包括

[0176] • 肠病毒B:血清型E-1、E-2、E-3、E-4、E-5、E-6、E-7、E-9、E-11至E-21、E-24、E-25、E-26、E-27、E-29、E-30、E-31、E32和E-33。

[0177] 肠病毒,其包括

[0178] • 肠病毒A:血清型EV-A71、EV-A76、EV-A89至EV-A92、EV-A114、EV-A119、EV-A120、EV-A121、SV19、SV43、SV46和BabEV-A13。

[0179] • 肠病毒B:血清型EV-B69、EV-B73至EV-B75、EV-B77至EV-B88、EV-B93、EV-B97、EV-B98、EV-B100、EV-B101、EV-B106、EV-B107、EV-B110至EV-B113和SA5。

[0180] • 肠病毒C:血清型EV-C95、EV-C96、EV-C99、EV-C102、EV-C104、EV-C105、EV-C109、EV-C113、EV-C116、EV-C117和EV-C118。

[0181] • 肠病毒D:血清型EV-D68、EV-D70、EV-D94、EV-D111和EV-D120。

[0182] • 肠病毒E:血清型EV-E1、EV-E2、EV-E3、EV-E4和EV-E5。

[0183] • 肠病毒F:血清型EV-F1、EV-F2、EV-F3、EV-F4、EV-F5、EV-F6和EV-F7。

[0184] • 肠病毒G:血清型EV-G1至EV-G20。

[0185] • 肠病毒H:血清型EV-H。

[0186] • 肠病毒I:血清型EV-I1和EV-I2。

[0187] • 肠病毒J:血清型:EV-J1、EV-J103和EV-J108。

[0188] • 肠病毒K:血清型EV-K1和EV-K2。

[0189] • 肠病毒L:血清型EV-L1。

[0190] 鼻病毒,其包括

[0191] • 鼻病毒A:血清型RV-A1、RV-A1B、RV-A2、RV-A7至RV-A13、RV-A15、RV-A16、RV-A18至RV-A25、RV-A28至RV-A34、RV-A36、RV-A38至RV-A41、RV-A43、RV-A45至RV-A47、RV-A49至RV-A51、RV-A53至RV-A68、RV-A71、RV-A73至RV-A78、RV-A80至RV-A82、RV-A85、RV-A88至RV-A90、RV-A94、RV-A96和RV-A100至RV-A108

[0192] • 鼻病毒B:血清型RV-B3至RV-B6、RV-B14、RV-B17、RV-B26、RV-B27、RV-B35、RV-B37、RV-B42、RV-B48、RV-B52、RV-B69、RV-B70、RV-B72、RV-B79、RV-B83、RV-B84、RV-B86、RV-B91至RV-B93、RV-B97和RV-B99至RV-B104

[0193] • 鼻病毒C:血清型RV-C1至RV-C51、RV-C54、RV-C55和RV-C56。

[0194] 脊髓灰质炎病毒,其包括

[0195] • 肠病毒C:血清型PV-1、PV-2和PV-3。

[0196] 在某些实施例中,受试者被诊断具有甲型流感病毒(包括亚型H1N1、H3N2、H7N9或H5N1)、乙型流感病毒、丙型流感病毒、轮状病毒A、轮状病毒B、轮状病毒C、轮状病毒D、轮状病毒E、人冠状病毒、SARS冠状病毒、MERS冠状病毒、人腺病毒类型(HAdV-1至55)、人乳头瘤病毒(HPV)16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和59型、小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒(JCV)、BK病毒、默克尔细胞多瘤病毒、柯萨奇A病毒、诺如病毒、风疹病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、登革热病毒、基孔肯雅热、东部马脑炎病毒(EEEV)、西部马脑炎病毒(WEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、黄热病病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、牛瘟病毒、加州脑炎病毒、汉坦病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、单纯疱疹病毒-1(HSV-1)、单纯疱疹病毒-2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、嗜淋巴细胞疱疹病毒、玫瑰疹病毒或卡波西肉瘤相关疱疹病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎或人类免疫缺陷病毒(HIV)。

[0197] 在某些实施例中,受试者被诊断具有甲型流感病毒(包括亚型H1N1、H3N2、H7N9、H5N1(低路径)和H5N1(高路径))、乙型流感病毒、丙型流感病毒、轮状病毒A、轮状病毒B、轮状病毒C、轮状病毒D、轮状病毒E、SARS冠状病毒、MERS-CoV、人腺病毒类型(HAdV-1至55)、人乳头瘤病毒(HPV)16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和59型、小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒(JCV)、BK病毒、默克尔细胞多瘤病毒、柯萨奇A病毒、诺如病毒、风疹病毒、淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、黄热病病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒1和3、牛瘟病毒、基孔肯雅热、东部马脑炎病毒(EEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、西部马脑炎病毒(WEEV)、加州脑炎病毒、日本脑炎病毒、裂谷热病毒(RVFV)、汉坦病毒、登革热病毒血清型1、2、3和4、西尼罗河病毒、塔卡里布病毒、胡宁病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒-1(HSV-1)、单纯疱疹病毒-2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、爱泼斯坦巴尔病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、嗜淋巴细胞疱疹病毒、玫瑰疹病毒或卡波西肉瘤相关疱疹病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎或人类免疫缺陷病毒(HIV)。

[0198] 在某些实施例中,受试者被诊断患有:

[0199] 脊髓灰质炎,诸如经由粪口途径;

[0200] 脊髓灰质炎样综合征,诸如在肠病毒68测试呈阳性的儿童中发现的那些;

[0201] 非特异性发热病,其是肠病毒感染最常见的表现。除发烧外,症状包括肌肉疼痛、喉咙痛、胃肠道不适/腹部不适和头痛。然而,在新生儿中,情况可能是败血症的症状,并且可能很严重并危及生命;

[0202] 无菌性脑膜炎。在美国,肠病毒是由于1000-1500万人感染每年30,000至50,000例脑膜炎住院的原因;

[0203] 博恩霍姆病或流行性胸膜痛,其特征是胸部和腹部剧烈阵发性疼痛,伴有发烧以及有时恶心、头痛和呕吐;

[0204] 心包炎和/或心肌炎,其通常由肠病毒引起。症状可以包括发烧与呼吸困难和胸痛。心律失常、心力衰竭和心肌梗死也已经被报道为症状;

[0205] 急性出血性结膜炎,其可能由肠病毒引起;

[0206] 疱疹性咽峡炎,其可能由柯萨奇A病毒引起。疱疹性咽峡炎引起口腔和咽部出现水疱,伴有高烧、喉咙痛、不适,并经常出现吞咽困难、食欲不振、背痛和头痛。;

[0207] 手足口病,其通常是最常由柯萨奇A病毒或EV71的感染引起的儿童病;

[0208] 脑炎,其是肠病毒感染的罕见表现。一般而言,当发生脑炎时,发现引起脑炎的最常见肠病毒是埃可病毒9;

[0209] 心肌炎,其特征是心肌(心肌细胞)的炎症。在过去的几十年里,肠病毒已被鉴定为在心肌炎发病机制中发挥作用。柯萨奇B3病毒是发现是引起心肌炎的原因的最常见肠病毒中的一者;

[0210] 与肠病毒相关联的急性呼吸道或胃肠道感染,其可能是慢性疲劳综合征的因素;或者

[0211] 其组合。

[0212] 在某些实施例中,受试者被诊断患有胃肠炎、急性呼吸道疾病、严重急性呼吸综合征、病毒后疲劳综合征、病毒性出血热、获得性免疫缺陷综合征或肝炎。

[0213] 在某些实施例中,本文公开的药物组合物与第二抗病毒剂组合地施用,该第二抗病毒剂诸如25-羟基胆固醇、AN-12-H5、二噁沙利、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦、阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、阿米洛利、安普那韦、安普利近、阿比多尔、阿扎那韦、立普妥(atripla)、金三羧酸、BF738735、波普瑞韦、BPR-3P0128、丁硫氨酸亚砜亚胺、西多福韦、环孢菌素A、可比韦(combivir)、达芦那韦(darunavir)、DAS181、DC07090、地拉韦定(delavirdine)、地布卡因、去羟肌苷、二十二烷醇、DTrip-22、依度尿苷(edoxudine)、依非韦伦、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、恩韦肟(enviroxime)、泛昔洛韦、氟西汀、福米韦森、福沙那韦(fosamprenavir)、膦甲酸钠、磷乙酸钠、更昔洛韦、格尔德霉素、吉西他滨、胶霉毒素、GPC-N114、盐酸胍、GW5074、HBB、HL05100P2、伊巴他滨、异丙肌苷(imunovir)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、曲唑(intrazonazole)、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺(loviride)、马拉韦罗、吗啉胍(moroxydine)、美替沙腙(methisazone)、MRL-1237、奈非那韦、奈韦拉平、奈沙韦(nexavir)、NIM-811、奥司他韦、OSW-1、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、PIK93、吡哚吲哚(pirlindole)、普来可那立(Picovir)、鬼臼毒素、雷特格韦(raltegravir)、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、芦平曲韦(rupintrivir)、金字塔胺(pyramidine)、沙奎那韦、索磷

波韦(sofosbovir)、司他夫定、T-00127-HEV1、T-00127-HEV2、TBZE-029、特拉匹韦、替诺福韦、替诺福韦酯、替拉那韦(tipranavir)、曲氟尿苷、三协唯(trizivir)、曲金刚胺、特鲁瓦达、TP-219、TTP-8307、V-7404、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维力维罗(vicriviroc)、阿糖腺苷、韦拉米定(viramidine)、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定或珠氯噻醇及其组合。

[0214] 在某个实施例中,本公开涉及本文公开的化合物在生产或制造用于治疗或预防感染性疾病和/或病毒感染的药物中的用途。

[0215] 在某些实施例中,本公开涉及本文公开的化合物或任何式的衍生物。

[0216] 本公开的附加优点将在下面的描述中部分地阐述。应当理解,以上一般描述和以下详细描述两者仅是示例性和解释性的并且并不限制所要求保护的本公开。

[0217] 应当理解,本公开不限于所描述的特定实施例。还应当理解,本文使用的术语仅是为了描述特定实施例的目的,并且不旨在进行限制,因为本公开的范围将仅由所附权利要求限制。

[0218] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术术语和科技术语都与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。尽管在本发明的实践或测试中,也可使用与本公开所述的那些方法和材料类似或等同的方法和材料,但现在描述优选的方法和材料。

[0219] 本说明书中引用的所有出版物和专利通过引用并入本文,就好像将每一个体出版物或专利具体且单独地指示为通过引用并入并且通过引用并入本文以公开和描述与所引用出版物相关的方法和/或材料。对任何出版物的引用是关于其在提交日期之前公开的,并且不应解释为承认本公开由于先前的公开而无权早于该出版物发布。再者,所规定的出版日期可能不同于实际出版日期,实际出版日期可能需要独立地证实。

[0220] 该领域技术人员在阅读本公开之后将会明白,本文描述和说明的每一单独地实施例均具有离散的组分和特征,这些组分和特征可轻易地与任何其他多个实施例的特征分离或组合,而不脱离本公开的范畴和精神。任何所引用的方法均可以按照所引用的事件次序或以逻辑上可能的任何其他次序进行。

[0221] 除非另做指示,否则本公开的实施例将采用该领域技术范围内的医学、有机化学、生物化学、分子生物学、药理学等技术。此类技术在文献中有完整地解释。

[0222] 必须注意,如在说明书和所附权利要求中所用,除非上下文另外明确规定,否则单数形式“一个”“一种”和“所述”包括复数指代物。在本说明书及随后的权利要求中,将引用多个术语,除非有明显相反的意思,否则该多个术语被定义为具有以下含义。

[0223] 在描述各个实施例之前,除非另外指示,否则提供并且应使用以下定义。

[0224] 如本文所用,术语“磷氧化物”是指含有磷-氧(P-O或P=O)键的任何种类的化学部分。当用作本文的连接基团时,连接的分子可以与氧键合或与磷原子直接键合。该术语旨在包括但不限于磷酸盐(其中磷通常与四个氧键合)和膦酸盐(其中磷通常与一个碳和三个氧键合)。“多磷酸盐”通常是指通过至少一个磷-氧-磷(P-O-P)键连接在一起的磷酸盐。“多膦酸盐”是指含有至少一个磷-碳(C-P-O-P)键的多磷酸盐。除了含有磷-氧键之外,磷氧化物还可以含有磷-硫醇(P-S或P=S)键和/或磷-胺(P-N)键,分别称为硫代磷酸盐或氨基磷酸盐。在磷氧化物中,氧原子可以与磷或组合形成双键或单键,并且氧可以进一步与其他原子诸如碳键合或者可以作为与阳离子(例如,金属或季铵盐)逆向平衡的阴离子存在。

[0225] 如本文所用,“烷基”意指非环状、环状、直链或支链、不饱和或饱和烃,诸如含有1

至22个碳原子的那些,并且具体地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、3-甲基戊基、2,2-二甲基丁基和2,3-二甲基丁基。该术语包括经取代的和未经取代的烷基基团。烷基基团可以任选地经选自例如羟基、氨基、卤素、氘代、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫酸酯、膦酸、磷酸酯或膦酸酯的一个或多个部分或者不受保护的或必要时受保护的不抑制该化合物的药理活性的任何其他可行的官能团取代,如本领域技术人员已知的,例如,如特此通过引用并入的T.W.Greene和P.G.M.Wuts,"Protective Groups in Organic Synthesis,"3ed.,John Wiley&Sons,1999中所教导的。

[0226] 如本文所用并且除非另有说明,否则术语"低级烷基"是指C1至C4饱和直链、支链或如果合适的话环状(例如,环丙基)烷基基团,包括经取代的和未经取代的形式。除非在本申请中另外具体说明,否则当烷基是合适的部分时,优选低级烷基。

[0227] 如本文所用,术语"卤代"或"卤素"包括氯、溴、碘和氟。

[0228] 非芳族单环或多环烷基在本文中称为含有3至30个碳原子的"碳环"或"碳环基"基团。代表性的饱和碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等;而不饱和的碳环包括环戊烯基和环己烯基等。

[0229] "杂碳环"或"杂碳环基"基团是含有独立地选自氮、氧和硫的1至4个杂原子的碳环,其可以是饱和的或不饱和的(但不是芳族的)、单环的或多环的,并且其中氮和硫杂原子可以任选地氧化,并且氮杂原子可以任选地季铵化。杂碳环包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

[0230] "芳基"意指含有6至32个碳原子的芳族碳环单环或多环,诸如苯基或萘基。多环系统可以但不要求含有一个或多个非芳族环,只要环中的一者是芳族的即可。

[0231] 如本文所用,"杂芳基"是指具有选自氮、氧和硫的1至4个杂原子并含有至少1个碳原子的芳族杂碳环,包括单环和多环的环系统两者。多环系统可以但不要求含有一个或多个非芳族环,只要环中的一者是芳族的即可。代表性的杂芳基为呋喃基、苯并呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、吡咯基、吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、恶唑基、异恶唑基、苯并恶唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基和喹唑啉基。考虑到术语"杂芳基"的使用包括N-烷基化衍生物,诸如1-甲基咪唑-5-基取代基。

[0232] 如本文所用,"杂环"或"杂环基"是指单环和多环的环系统,其具有选自氮、氧和硫的1至4个杂原子并且含有至少1个碳原子。单环和多环的环系统可以是芳香族的、非芳香族的或芳香族环和非芳香族环的混合物。杂环包括杂碳环、杂芳基等。

[0233] "烷硫基"是指通过硫桥连接的如上文定义的烷基基团。烷硫基的实例是甲硫基(即,-S-CH_3)。

[0234] "烷氧基"是指通过氧桥连接的如上文定义的烷基基团。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。优选的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0235] "烷基氨基"是指通过氨基桥连接的如上文定义的烷基基团。烷基氨基的实例是甲

基氨基(即,-NH-CH_3)。

[0236] “烷酰基”是指通过羰基桥连接的如上文定义的烷基(即,-(C=O)烷基)。

[0237] “烷基磺酰基”是指通过磺酰基桥连接的如上文定义的烷基(即,-S(=O)$_2$烷基),诸如甲磺酰基等,并且“芳基磺酰基”是指通过磺酰基桥连接的芳基(即,-S(=O)$_2$芳基)。

[0238] “烷基亚磺酰基”是指通过亚磺酰基桥连接的如上文定义的烷基(即,-S(=O)烷基)。

[0239] 术语“经取代的”是指其中至少一个氢原子替换为取代基的分子。当是经取代的时,基团中的一个或多个是“取代基”。该分子可以是多取代的。在氧代取代基(“=O”)的情况下,将两个氢原子替换。该语境中的实例取代基包括卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-NRaRb、-NRaC(=O)Rb、-NRaC(=O)NRaNRb、-NRaC(=O)ORb、-NRaSO$_2$Rb、-C(=O)Ra、-C(=O)ORa、-C(=O)NRaRb、-OC(=O)NRaRb、-ORa、-SRa、-SORa、-S(=O)$_2$Ra、-OS(=O)$_2$Ra和-S(=O)$_2$ORa。该语境中的Ra和Rb可以是相同或不同的,并且独立地为氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基。

[0240] 如本文所用,术语“任选地经取代的”意味着取代是任选的,并且因此所指定的原子可能是未经取代的。

[0241] 如本文所用,“盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中母体化合物被修饰,从而使酸或碱成为其盐。盐的实例包括但不限于碱性残基诸如胺、烷基胺或二烷基胺的无机或有机酸盐;酸性残基诸如羧酸的碱金属或有机盐;等等。在典型的实施例中,盐是常规非毒性药学上可接受的盐,包括所形成的母体化合物的季铵盐和非毒性无机或有机酸。优选的盐包括衍生自无机酸的那些,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等;以及由有机酸制备的盐,诸如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等。

[0242] “受试者”是指任何动物,优选地人类患者、家畜、啮齿动物、猴或家养宠物。

[0243] 术语“前药”是指在体内转换为生物活性形式的药剂。前药通常很有用,因为在一些情形下,它们可以比母体化合物更容易施用。例如,它们可以通过口服施用而生物可利用,而母体化合物不能。与母体药物相比,前药还可以在药物组合物中具有改进的溶解度。前药可以通过各种机制转换为母体药物,包括酶促过程和代谢水解。

[0244] 如本文所用,术语“衍生物”是指结构上类似的化合物,其保留所鉴定类似物的足够功能属性。衍生物可以是结构上类似的,因为它缺少一个或多个原子、用一个或多个取代基取代、是盐、处于不同的水合/氧化状态(例如,取代单键或双键、用羟基基团取代酮),或者因为分子内的一个或多个原子被交换(诸如但不限于用硫或氮原子替换氧原子或用羟基基团替换氨基基团或反之亦然)。用氮替换芳族环中的碳是考虑的衍生物。衍生物可以是前药。衍生物可以通过化学参考文献中或者合成或有机化学教科书中呈递的任何种类的合成方法或适宜的改编而制备,诸如通过引用并入本文的March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,Wiley,6th Edition(2007)Michael B.Smith或Domino Reactions in Organic Synthesis,Wiley(2006)Lutz F.Tietze中提供

的那些。

[0245] 如本文所用,术语“预防(prevent)”和“预防(preventing)”包括对所涉及的病理病症或疾病的复发、传播或发作的完全或部分抑制。其并非旨在将本公开限制为完全预防。在一些实施例中,将发作推迟或将疾病的严重性减轻。

[0246] 如本文所用,术语“治疗(treat)”或“治疗(treating)”并不限于受试者(例如,患者)治愈并且疾病根除的情况。反之,本公开的实施例也设想仅减轻症状和/或延缓疾病恶化的治疗。

[0247] 如本文所用,术语“与……组合”当用来描述与附加治疗手段一起施用时,意味着该药剂可以在该附加治疗之前、之中或之后施用或它们的组合。例如,该组合可以配制为单一药物制剂诸如单一丸剂、配制为单独的制剂诸如同时共同施用的两个丸剂或配制为单独的制剂诸如依次施用的两个丸剂,但使得药剂/化合物在体内重叠。组合中的药剂可以以任何顺序施用。一般而言,每种药剂将以针对该药剂确定的剂量和/或时间表施用。一般而言,预期组合地利用的附加治疗剂的利用水平不超过单独利用它们时的水平。在一些实施例中,组合地利用的水平将低于单独地利用的水平。

[0248] 作为抗病毒剂的核苷类似物

[0249] 核苷类似物利用宿主的核苷补救途径,以用于通过脱氧核苷激酶(dNK)、脱氧核苷单磷酸激酶(dNMPK)和核苷二磷酸激酶(NDPK)进行连续磷酸化。然而,这些化合物的细胞内激活常常受到宿主的内源性激酶的高底物特异性的影响。体外和体内研究已经表明,由dNK和dNMPK催化的第一次和/或第二次磷酸化通常表示核苷类似物激活的限速步骤。给定核苷类似物的磷酸化级联中的这些显著阻断将导致细胞测定中缺乏任何可观察到的活性。为了规避这些阻断,已经开发了几种激酶旁路策略。例如,McGuigan氨基磷酸酯是用于激酶旁路的化学缀合物。参见Serpi等人,J Med Chem,2012,55(10):4629-4639。这些前药的代谢分解开始于对羧酸酯进行酯酶催化的切割,随后经过几个化学重排步骤,产生氨基酸氨基磷酸酯。最终的切割由几种内源性磷酰胺酶之一进行,其中一种已被鉴定为组氨酸三联体核苷酸结合蛋白1(hINT1)。

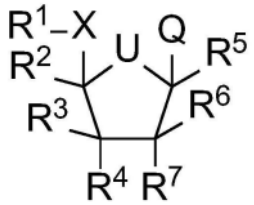
[0250] 规避这些阻断的替代性前药策略是利用鞘氨醇碱基来掩蔽核苷酸类似物磷酸盐。鞘氨醇碱基具有将核苷酸类似物磷酸盐递送至关键组织诸如大脑的潜力。驱动使用鞘氨醇碱基来形成核苷-脂质缀合物的设计理念基于观察到鞘氨醇碱类似物:(a)口服施用后吸收良好;(b)抵抗肠细胞的氧化分解代谢;并且(c)在脑中达到高浓度。基于传统磷脂质药物缀合物在小鼠中的肠道摄取数据和在大鼠中的鞘氨醇碱基口服吸收数据,鞘氨醇碱基缀合物应当吸收良好并抵抗首过代谢。吸收后,鞘氨醇碱基(包括鞘氨醇-1-磷酸酯)经由脂蛋白和游离血浆蛋白(如白蛋白)在血液中转运。已经证明对鞘氨醇碱基磷酸盐的主动上皮细胞摄取是经由ABC转运蛋白CFTR发生的,但被动蛋白质转运和细胞内噬摄取也是可能的;据信,细胞外递送的药物缀合物将由中枢神经系统(CNS)和肠道相关淋巴组织(GALT)中的靶细胞类似地进行处理。上述大鼠鞘脂PK研究导致24小时组织浓度超过血浆Cmax浓度10至300+倍,其中肺和脑水平特别高,且没有毒性证据。该方法具有将高药物浓度缀合物递送至关键组织的显著潜力。

[0251] 化合物

[0252] 在某些实施例中,本公开涉及具有与磷部分缀合的含硫碱基的核苷或其药学上可

接受的盐。

[0253] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0254] 

式 I

[0255] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0256] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0257] X为O、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0258] R^1为膦酸酯、膦酰基磷酸酯、膦酰基二磷酸酯或磷酸酯(包括单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯和多磷酸酯)或多膦酸酯;

[0259] 其中膦酸酯或者多磷酸酯中的磷酸酯任选地为硼酸磷酸酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯;

[0260] 其中膦酸酯或者多磷酸酯、硼酸磷酸酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯中的磷酸酯任选地经一个或多个相同或不同的R^8取代;

[0261] 其中膦酸酯或者多磷酸酯、硼酸磷酸酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯中的磷酸酯任选地形成含磷杂环;

[0262] 其中膦酸酯、膦酰基磷酸酯、膦酰基二磷酸酯、磷酸酯、多磷酸酯、多膦酸酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯任选地与R^3或R^4碳形成含磷杂环;

[0263] R^2、R^3、R^4、R^6、R^7和R^8独立地为H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I、NO_2、C(O)O(C_{1-22}烷基)、C(O)O(C_{1-22}烷基)、C(O)O(C_{1-22}炔基)、C(O)O(C_{1-22}烯基)、O(C_{1-22}酰基)、O(C_{1-22}烷基)、O(C_{1-22}烯基)、S(C_{1-22}酰基)、S(C_{1-22}烷基)、S(C_{1-22}炔基)、S(C_{1-22}烯基)、SO(C_{1-22}酰基)、SO(C_{1-22}烷基)、SO(C_{1-22}炔基)、SO(C_{1-22}烯基)、SO_2(C_{1-22}酰基)、SO_2(C_{1-22}烷基)、SO_2(C_{1-22}炔基)、SO_2(C_{1-22}烯基)、O_3S(C_{1-22}酰基)、O_3S(C_{1-22}烷基)、O_3S(C_{1-22}烯基)、NH_2、NH(C_{1-22}烷基)、NH(C_{1-22}烯基)、NH(C_{1-22}炔基)、NH(C_{1-22}酰基)、N(C_{1-22}烷基)$_2$、N(C_{1-22}酰基)$_2$、氨基磺酰基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基或碳环基;

[0264] 其中烷基、炔基、烯基和乙烯基任选地被以下项取代:N_3、CN、一至三个卤素(Cl、Br、F、I)、氘、NO_2、C(O)O(C_{1-22}烷基)、C(O)O(C_{1-22}烷基)、C(O)O(C_{1-22}炔基)、C(O)O(C_{1-22}烯基)、O(C_{1-22}酰基)、O(C_{1-22}烷基)、O(C_{1-22}烯基)、S(C_{1-22}酰基)、S(C_{1-22}烷基)、S(C_{1-22}炔基)、S(C_{1-22}烯基)、SO(C_{1-22}酰基)、SO(C_{1-22}烷基)、SO(C_{1-22}炔基)、SO(C_{1-22}烯基)、SO_2(C_{1-22}酰基)、SO_2(C_{1-22}烷基)、SO_2(C_{1-22}炔基)、SO_2(C_{1-22}烯基)、O_3S(C_{1-22}酰基)、O_3S(C_{1-22}烷基)、O_3S(C_{1-22}烯基)、NH_2、NH(C_{1-22}烷基)、NH(C_{1-22}烯基)、NH(C_{1-22}炔基)、NH(C_{1-22}酰基)、N(C_{1-22}烷基)$_2$、N(C_{1-22}酰基)$_2$、氨基磺酰基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨

基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基或碳环基；

[0265] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0266] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0267] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；并且

[0268] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基，其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代。

[0269] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，U选自由以下项组成的组：NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF和C＝CF_2。

[0270] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，X选自由以下项组成的组：CHMe、CMe_2、CHF和CF_2。

[0271] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，R^3和R^4与它们所连接的碳原子形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代。

[0272] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，R^6和R^7与它们所连接的碳原子形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

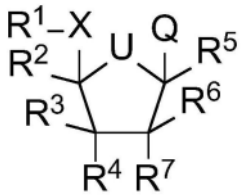
[0273] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，R^5选自由以下项组成的组：Me、CN、烷基、烯基和炔基。

[0274] 在某些实施例中，Q杂环基选自嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[0275] 在优选的实施例中，U为O并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中，U为S并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[0276] 在优选的实施例中，X为CH_2。

[0277] 在优选的实施例中，与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构：

[0278] 

式 Ia

[0279] 或其药学上可接受的盐，其中，

[0280] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0281] X为O、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[0282] R^1为OH、单磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯；

[0283] R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔

基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

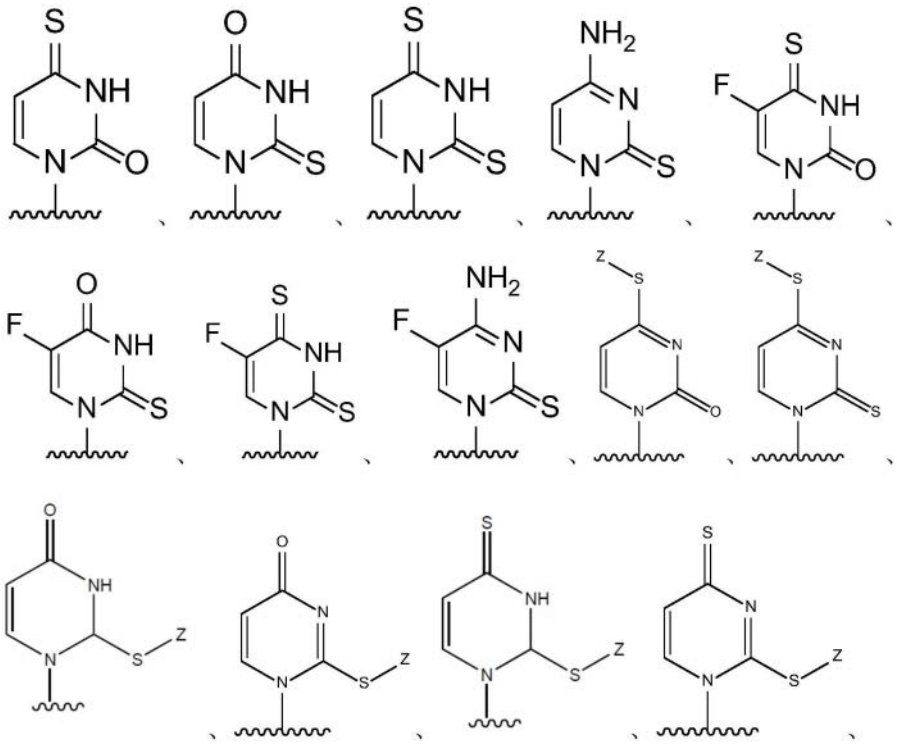
[0284] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

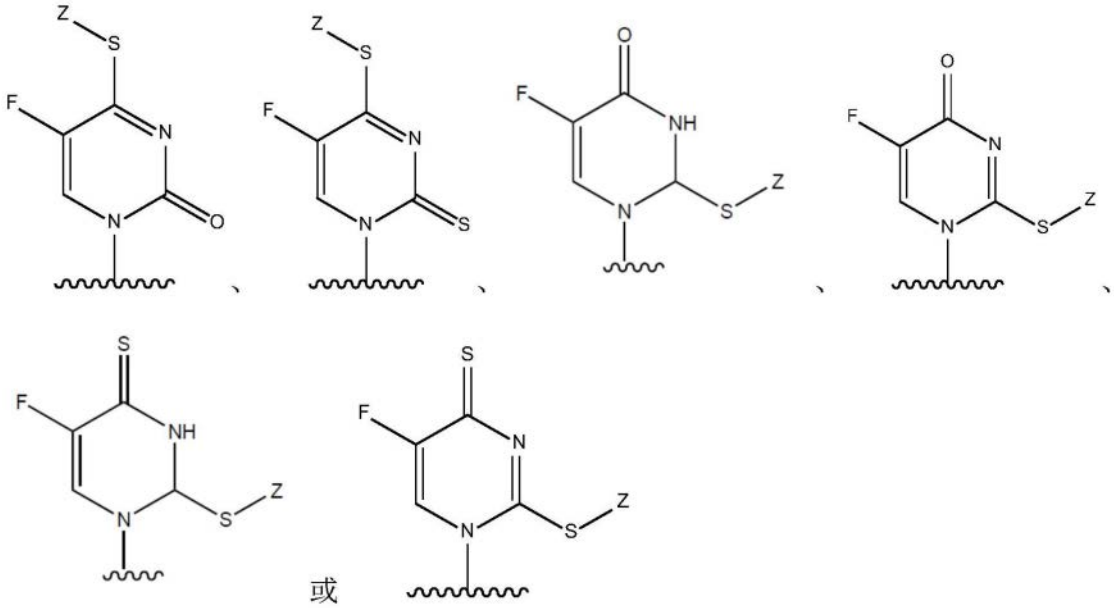
[0285] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0286] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0287] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；并且

[0288] Q为以下碱基中的一者：

[0289] 

[0290] 

[0291] 其中Z为烷基、烯基、酰基、脂质或香叶基。

[0292] 在特定的实施例中,R^2选自由以下项组成的组:H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。在一个实施例中,R^2为H。

[0293] 在另一个特定的实施例中,R^3选自由以下项组成的组:H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0294] 在再一个特定的实施例中,R^4选自由以下项组成的组:H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0295] 在进一步的特定实施例中,R^5选自由H和D组成的组。

[0296] 在进一步的特定实施例中,R^6选自由以下项组成的组:H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0297] 在又一个特定的实施例中,R^7选自由以下项组成的组:H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0298] 如本文所用,脂质为C_{6-22}烷基、烷氧基、聚乙二醇或用烷基基团取代的芳基。

[0299] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0300] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、Ω不饱和或Ω多不饱和脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0301] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元用氧、氮或硫取代。

[0302] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、Ω不饱和或Ω多不饱和脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元用氧、氮或硫取代。

[0303] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其任选地被取代。

[0304] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、Ω不饱和或Ω多不饱和脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其任选地被取代。

[0305] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫

醇,其一个或多个碳单元用任选地被取代的氧、氮或硫取代。

[0306] 在某些实施例中,脂质为衍生自必需和非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、Ω不饱和或Ω多不饱和脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元用也任选地被取代的氧、氮或硫取代。

[0307] 在某些实施例中,脂质为十六烷氧基丙基。

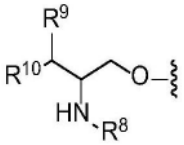
[0308] 在某些实施例中,脂质为2-氨基十六烷氧基丙基。

[0309] 在某些实施例中,脂质为2-氨基二十烷基。

[0310] 在某些实施例中,脂质为2-苄氧基十六烷氧基丙基。

[0311] 在某些实施例中,脂质为月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、山嵛基或木蜡基。

[0312] 在某些实施例中,脂质为具有下式的鞘脂:

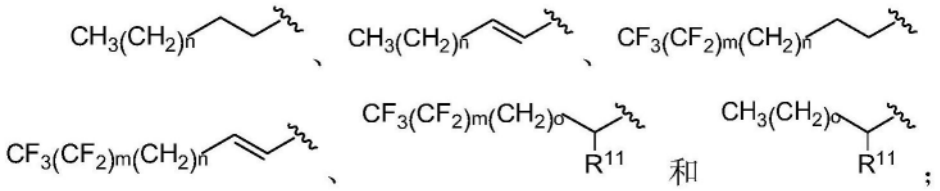
[0313] 

[0314] 其中,

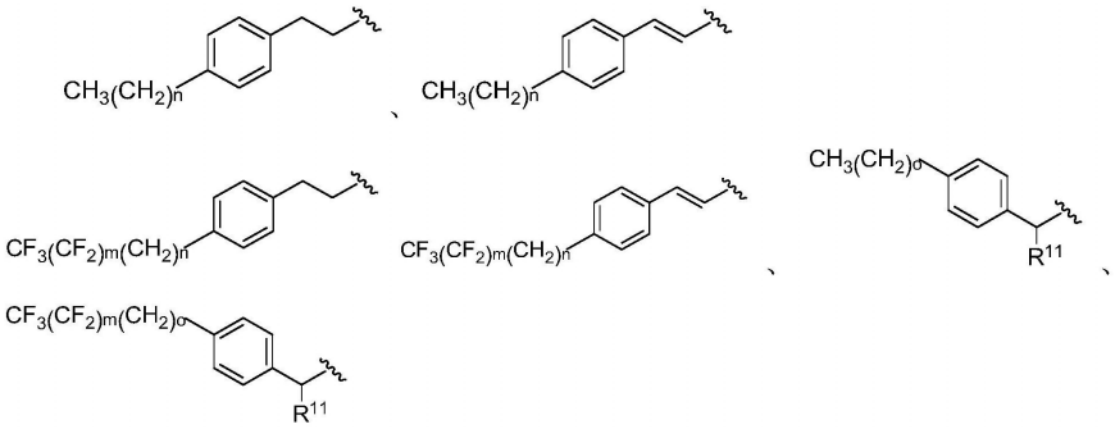
[0315] 鞘脂的R^8为氢、烷基、C(=O)R^{12}、C(=O)OR^{12}或C(=O)NHR^{12};

[0316] 鞘脂的R^9为氢、氟、OR^{12}、OC(=O)R^{12}、OC(=O)OR^{12}或OC(=O)NHR^{12};

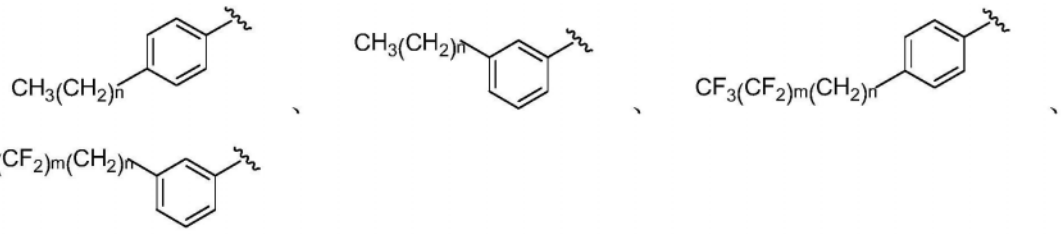
[0317] 鞘脂的R^{10}为任选地经一个或多个卤素或羟基取代的大于6且小于22个碳的饱和或不饱和烷基链或者下式的结构:

[0318] 

[0319] n为8至14或者小于或等于8至小于或等于14,o为9至15或者小于或等于9至小于或等于15,m和n的总和为8至14或者小于或等于8至小于或等于14,m和o的总和为9至15或者小于或等于9至小于或等于15;或者

[0320] 

[0321] n为4至10或者小于或等于4至小于或等于10,o为5至11或者小于或等于5至小于或等于11,m和n的总和为4至10或者小于或等于4至小于或等于10,并且m和o的总和为5至11或者小于或等于5至小于或等于11;或者

[0322] 

[0323] n为6至12或者n为小于或等于6至小于或等于12,m和n的总和为6至12或者n为小于或等于6至小于或等于12;

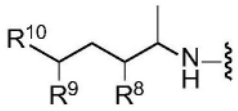
[0324] 鞘脂的R^{11}为OR^{12}、$OC(=O)R^{12}$、$OC(=O)OR^{12}$或$OC(=O)NHR^{12}$;

[0325] 鞘脂的R^{12}为氢、支链或直链C_{1-12}烷基、C_{13-22}烷基、环烷基或者选自苄基或苯基的芳基,其中芳基任选地经一个或多个相同或不同的R^{13}取代;并且

[0326] 鞘脂的R^{13}为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[0327] 在某些实施例中,鞘脂的R^{12}为H、烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、苯基、单取代的苯基、二取代的苯基、三取代的苯基或者饱和或不饱和C12-C19长链烷基。

[0328] 在某些实施例中,鞘脂具有下式:

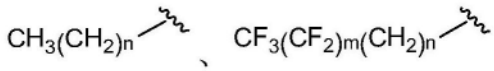
[0329] 

[0330] 其中,

[0331] 鞘脂的R^{8}为氢、羟基、氟、OR^{12}、$OC(=O)R^{12}$、$OC(=O)OR^{12}$或$OC(=O)NHR^{12}$;

[0332] 鞘脂的R^{9}为氢、羟基、氟、OR^{12}、$OC(=O)R^{12}$、$OC(=O)OR^{12}$或$OC(=O)NHR^{12}$;

[0333] 鞘脂的R^{10}为任选地经一个或多个卤素取代的大于6且小于22个碳的饱和或不饱和烷基链或者下式的结构:

[0334] 

[0335] n为8至14或者小于或等于8至小于或等于14,m和n的总和为8至14或者小于或等于8至小于或等于14;

[0336] 鞘脂的R^{12}为氢、支链或直链C_{1-12}烷基、C_{13-22}烷基、环烷基或者选自苄基或苯基的芳基,其中芳基任选地经一个或多个相同或不同的R^{13}取代;并且

[0337] 鞘脂的R^{13}为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰

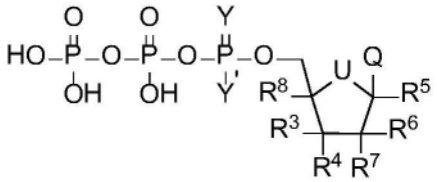
基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[0338] 在某些实施例中,鞘脂的R^{12}为H、烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环已基、苄基、苯基、单取代的苯基、二取代的苯基、三取代的苯基或者饱和或不饱和C_{12}-C_{19}长链烷基。

[0339] 合适的鞘脂包括但不限于鞘氨醇、神经酰胺或鞘磷脂或任选地经一个或多个取代基取代的2-氨基烷基。

[0340] 其他合适的鞘脂包括但不限于2-氨基十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-2-氨基十八烷-3,5-二醇;(2S,3R,5S)-2-氨基十八烷-3,5-二醇;2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;(2S,3R,5S)-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;2-(二甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;(2R,3S,5S)-2-(二甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;1-(吡咯烷-2-基)十六烷-1,3-二醇;(1S,3S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)十六烷-1,3-二醇;2-氨基-11,11-二氟十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-2-氨基-11,11-二氟十八烷-3,5-二醇;11,11-二氟-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-11,11-二氟-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;N-((2S,3S,5S)-3,5-二羟基十八烷-2-基)乙酰胺;N-((2S,3S,5S)-3,5-二羟基十八烷-2-基)棕榈酰胺;1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇;(1S,3R)-1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇;(1S,3S)-1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇;2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇;(3S,5S)-2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇;(3S,5R)-2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇;(3S,5S)-2-甲基-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;2-氨基-5-羟基-2-甲基十八烷-3-酮;(Z)-2-氨基-5-羟基-2-甲基十八烷-3-酮肟;(2S,3R,5R)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5R)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇;(2S,3R,5S)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇;和(2S,3S,5S)-2-氨基-18,18,18-三氟十八烷-3,5-二醇;其可以任选地经一个或多个取代基取代。

[0341] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0342] 

式 Ib

[0343] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0344] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0345] Y为O或S;

[0346] Y'为OH、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$;

[0347] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基;

[0348] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

[0349] R^3、R^4、R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔

基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0350] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[0351] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0352] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

[0353] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基。

[0354] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，Y'选自由以下项组成的组：OR"、SR"、NHR"和NR"$_2$。

[0355] 在特定的实施例中，Q为选自由以下项组成的组的杂环：嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[0356] 在优选的实施例中，U为O并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中，U为S并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[0357] 在一个实施例中，R^3选自由以下项组成的组：H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

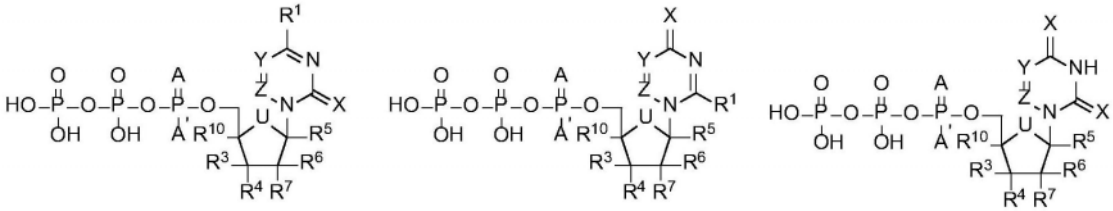
[0358] 在另一个实施例中，R^4选自由以下项组成的组：H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0359] 在再一个实施例中，R^6选自由以下项组成的组：H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0360] 在又一个实施例中，R^7选自由以下项组成的组：H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0361] 在又进一步的实施例中，R^8选自由以下项组成的组：H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。在一个实施例中，R^8为H。

[0362] 在某些实施例中，本公开涉及下式中的一者的化合物：

[0363] 

式 Ic 式 Id 式 Ie

[0364] 或其药学上可接受的盐，其中

[0365] A为O或S；

[0366] A'为OH、OR"、SR"、NHR"、NR"$_2$或$BH_3^-M^+$；

[0367] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[0368] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[0369] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0370] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0371] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0372] 其中在式Ic和Id中，任一X为S或R^1为SR^8，或者两个X均为S且R^1为SR^8；

[0373] 其中在式Ie中，至少一个X为S；

[0374] Y为CH、N或CR^2；

[0375] Z为CH、N或CR^2；

[0376] R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0377] R^8为甲基、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0378] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0379] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

[0380] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[0381] R^2为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代。

[0382] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，A’选自由以下项组成的组：OR”、SR”、NHR”和$NR”_2$。

[0383] 在本文所述的任何式的某些示例性实施例中，R^2为氘代。

[0384] 在一个实施例中，R^3选自由以下项组成的组：H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0385] 在另一个实施例中，R^4选自由以下项组成的组：H、D/CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0386] 在再一个实施例中，R^6选自由以下项组成的组：H、D/CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0387] 在又一个实施例中，R^7选自由以下项组成的组：H、D/CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0388] 在又进一步的实施例中，R^{10}选自由以下项组成的组：H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。在一个实施例中，R^8为H。

[0389] 在某些实施例中，U为S并且Y和Z为CH。

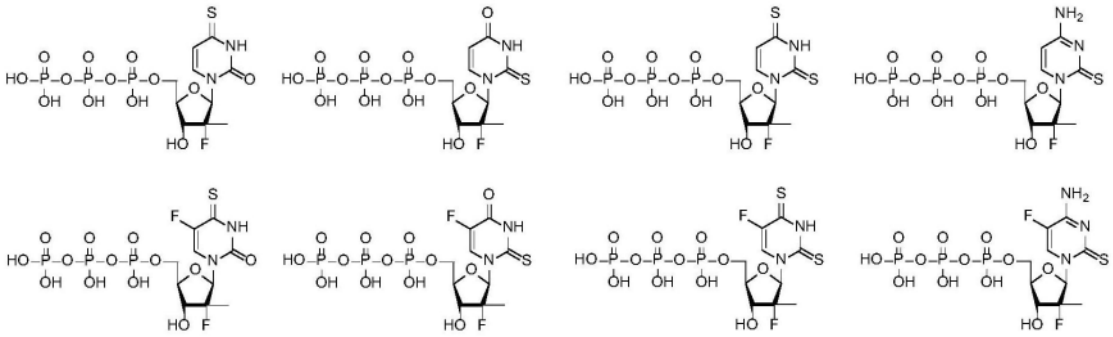
[0390] 在其他实施例中，U为O并且Y和Z为CH。

[0391] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为甲基。在又一个实施例中，R^7为氟。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。

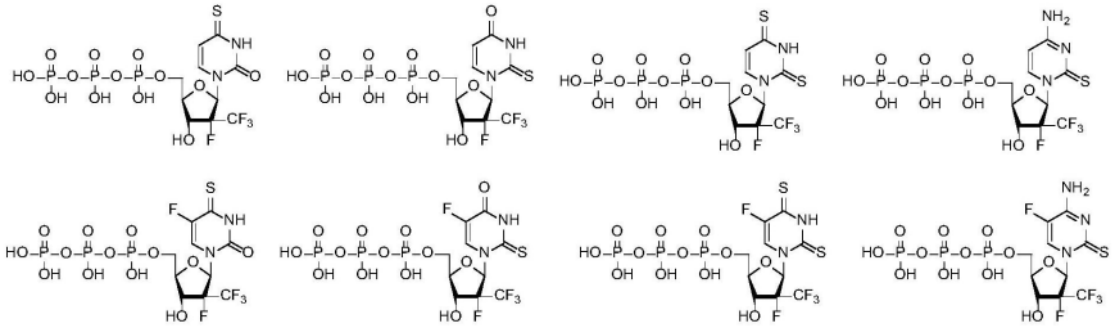
[0392] 在其他实施例中，化合物或其药学上可接受的盐被定义，其中A为O；A'为OH；U为O；R^5为H；Y和Z为CH；并且R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0393] 在其他实施例中，化合物由式Ie表示，或其药学上可接受的盐，其中一个X为S并且另一个X为O；R^3为H；R^4为OH；R^6为CH_3；R^7为OH；并且R^{10}为H。

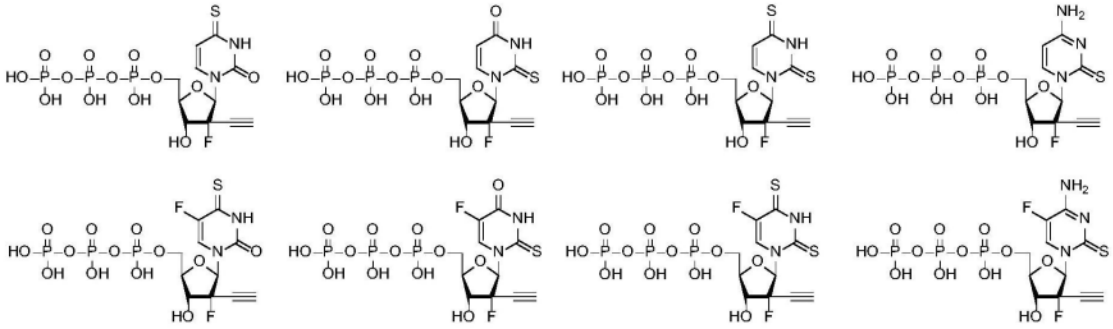
[0394] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0395] 

[0396] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为三氟甲基。在又一个实施例中，R^7为氟。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

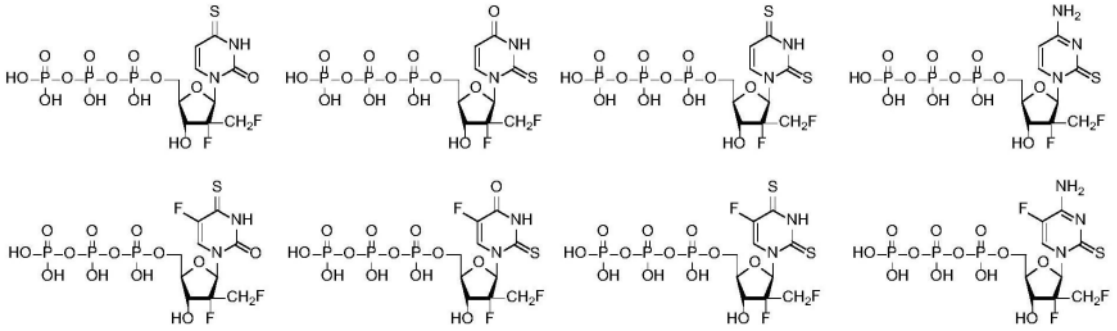
[0397] 

[0398] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为C＝CH。在又一个实施例中，R^7为氟。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

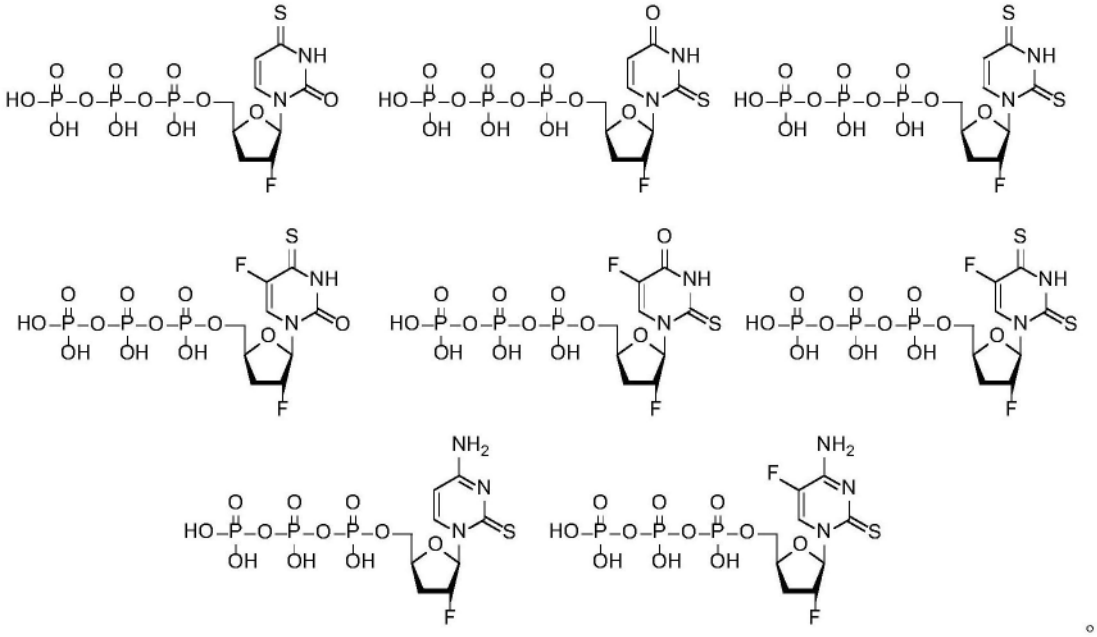
[0399] 

[0400] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为CH_2F。在又一个实施例中，R^7为氟。在再进一步的实施例中，R^{10}为

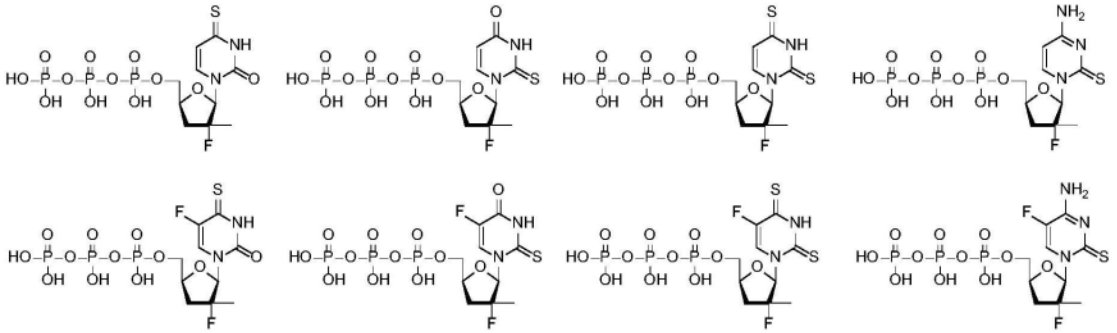
H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0401] 

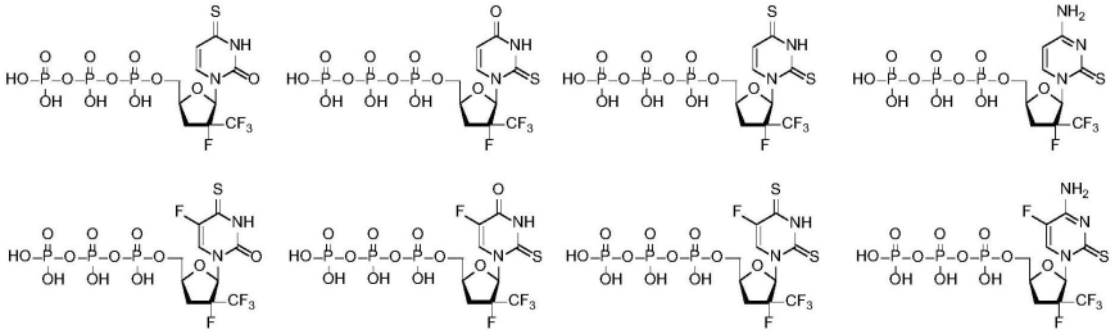
[0402] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为H。在进一步的实施例中,R^5为H。在再一个实施例中,R^6为H。在又一个实施例中,R^7为氟。在再进一步的实施例中,R^{10}为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0403] 

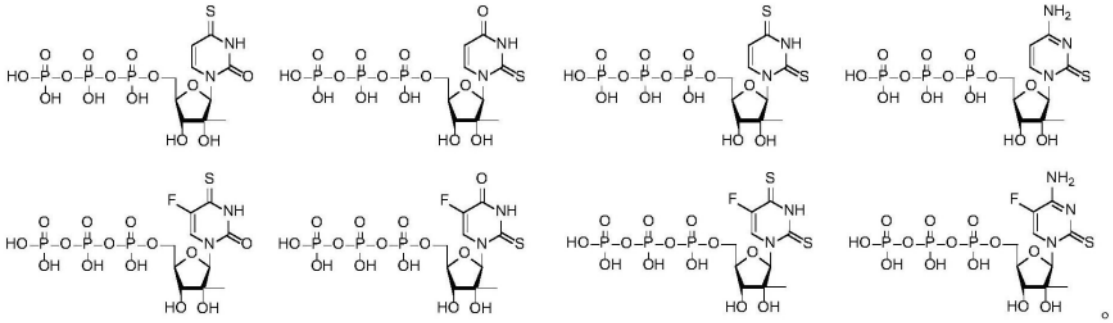
[0404] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为H。在进一步的实施例中,R^5为H。在再一个实施例中,R^6为甲基。在又一个实施例中,R^7为氟。在再进一步的实施例中,R^{10}为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0405] 

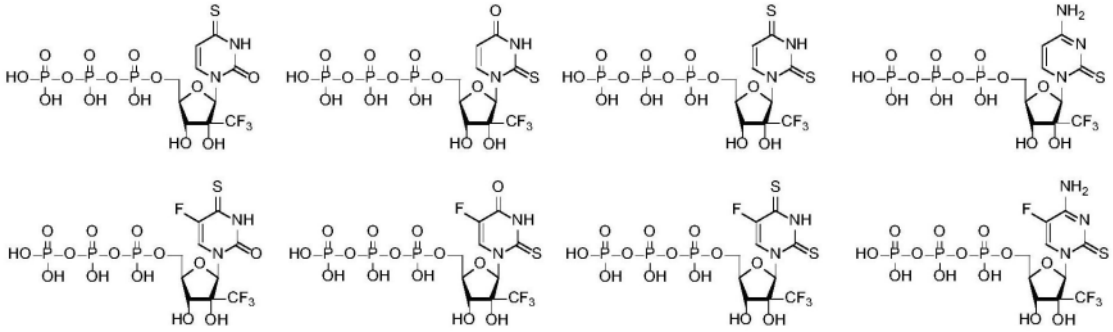
[0406] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为H。在进一步的实施例中,R^5为H。在再一个实施例中,R^6为三氟甲基。在又一个实施例中,R^7为氟。在再进一步的实施例中,R^{10}为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0407] 

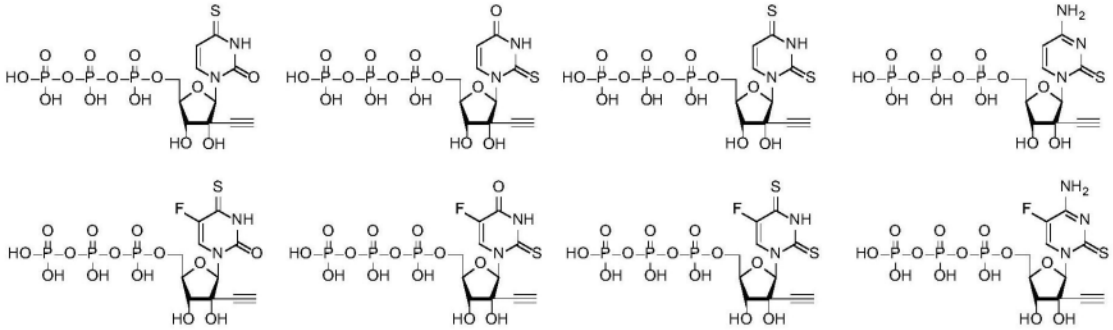
[0408] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在再一个实施例中,R^6为甲基。在又一个实施例中,R^7为羟基。在再进一步的实施例中,R^{10}为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0409] 

[0410] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在再一个实施例中,R^6为三氟甲基。在又一个实施例中,R^7为羟基。在再进一步的实施例中,R^{10}为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

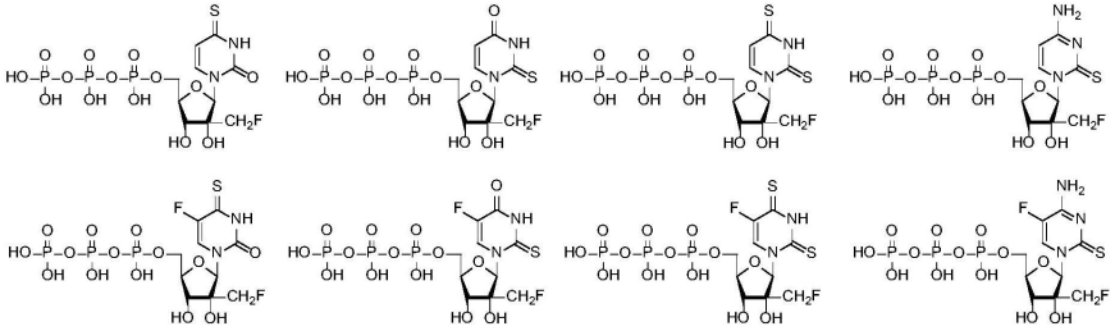
[0411] 

[0412] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在再一个实施例中,R^6为C=CH。在又一个实施例中,R^7为羟基。在再进一步的实施例中,R^{10}为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

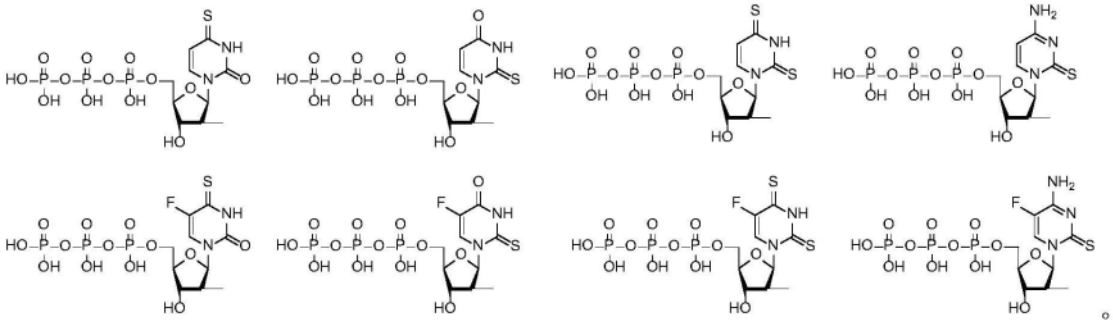
[0413] 

[0414] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为

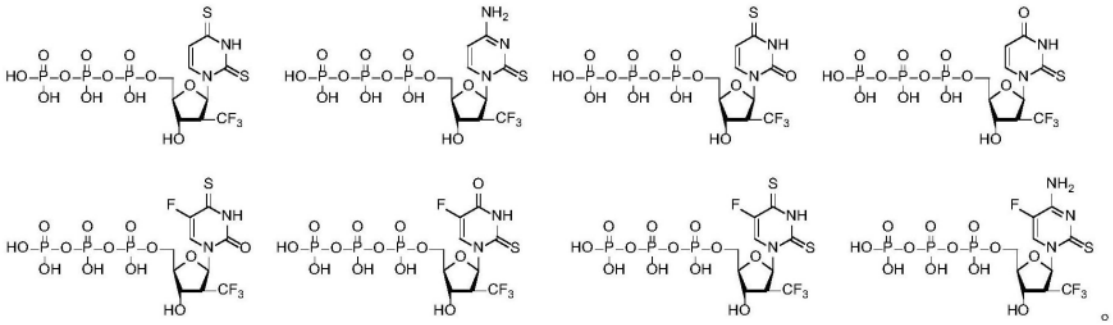
H。在再一个实施例中，R^6为CH_2F。在又一个实施例中，R^7为羟基。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0415] 

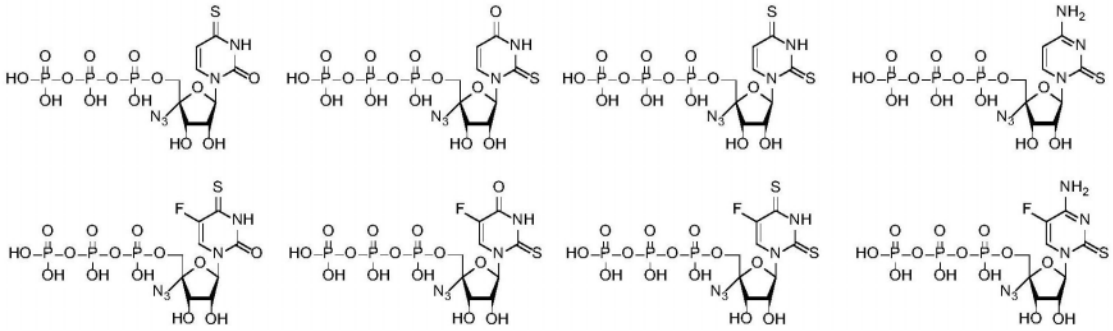
[0416] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为甲基。在又一个实施例中，R^7为H。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0417] 

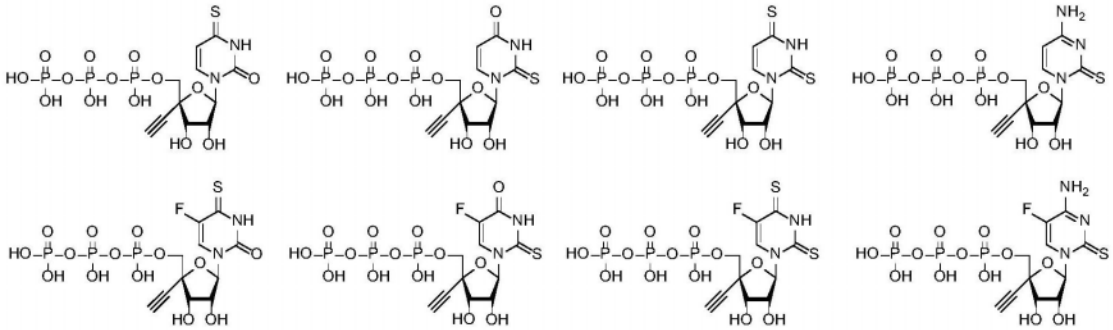
[0418] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为三氟甲基。在又一个实施例中，R^7为H。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0419] 

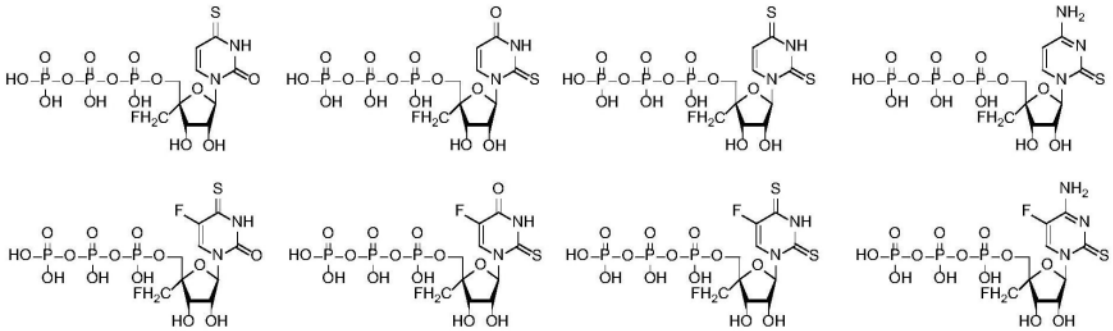
[0420] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^{10}为N_3。在再一个实施例中，R^6为H。在又一个实施例中，R^7为羟基。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0421] 

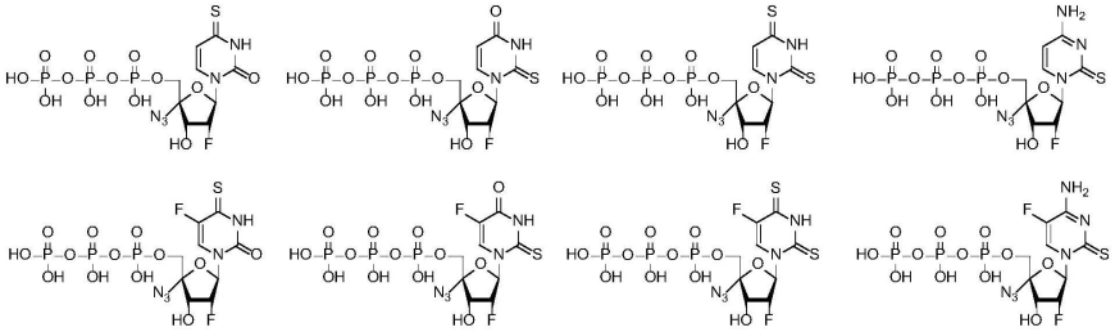
[0422] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^{10}为C≡CH。在再一个实施例中,R^6为H。在又一个实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0423] 

[0424] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^{10}为CH_2F。在再一个实施例中,R^6为H。在又一个实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

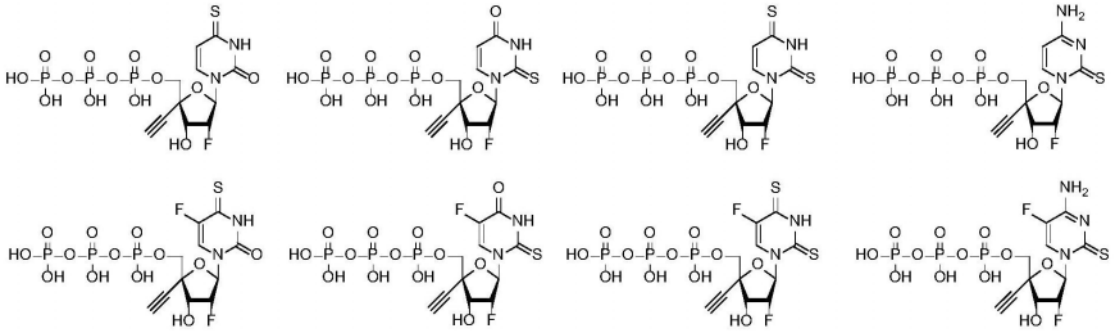
[0425] 

[0426] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^{10}为N_3。在再一个实施例中,R^6为H。在又一个实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

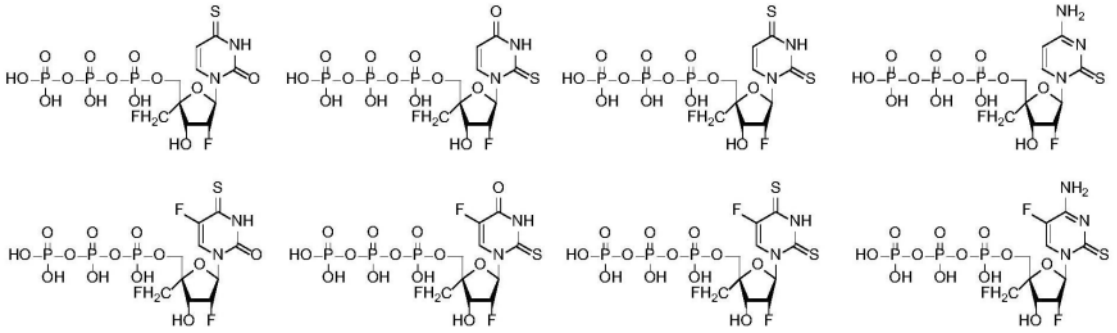
[0427] 

[0428] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为

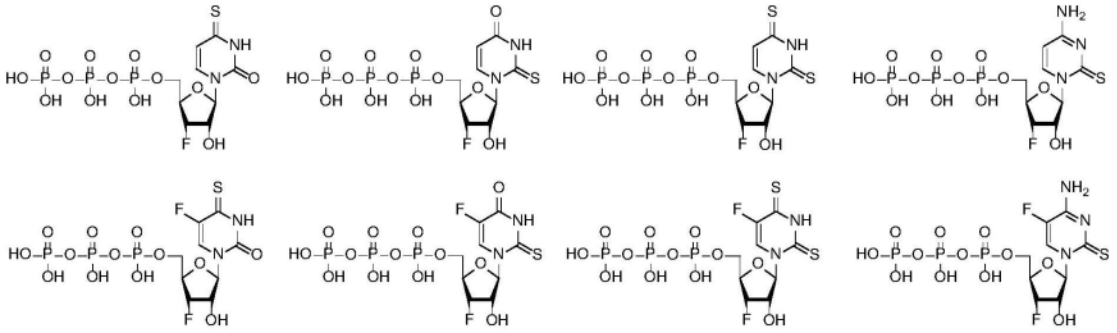
H。在另一个实施例中,R^{10}为C≡CH。在再一个实施例中,R^{6}为H。在又一个实施例中,R^{7}为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0429] 

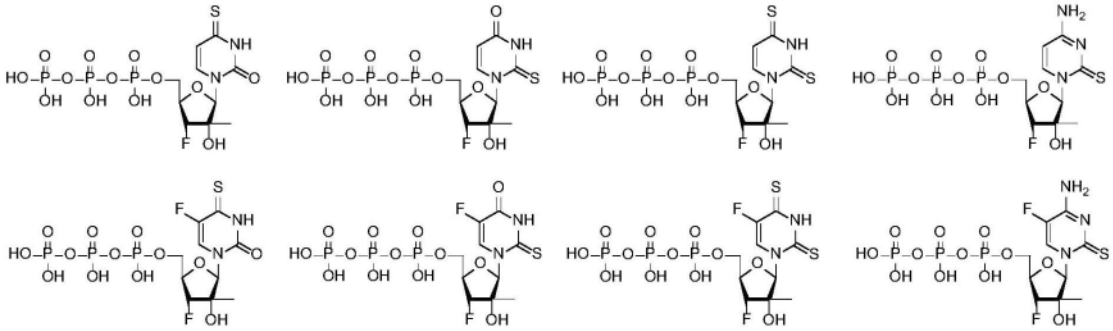
[0430] 在一个实施例中,R^{3}为H。在另一个实施例中,R^{4}为羟基。在进一步的实施例中,R^{5}为H。在另一个实施例中,R^{10}为CH_2F。在再一个实施例中,R^{6}为H。在又一个实施例中,R^{7}为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0431] 

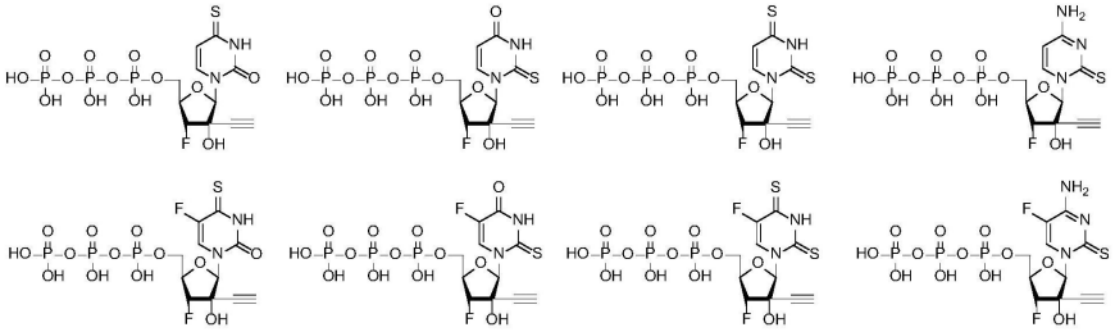
[0432] 在一个实施例中,R^{3}为H。在另一个实施例中,R^{4}为氟。在进一步的实施例中,R^{5}为H。在另一个实施例中,R^{10}为H。在再一个实施例中,R^{6}为H。在又一个实施例中,R^{7}为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0433] 

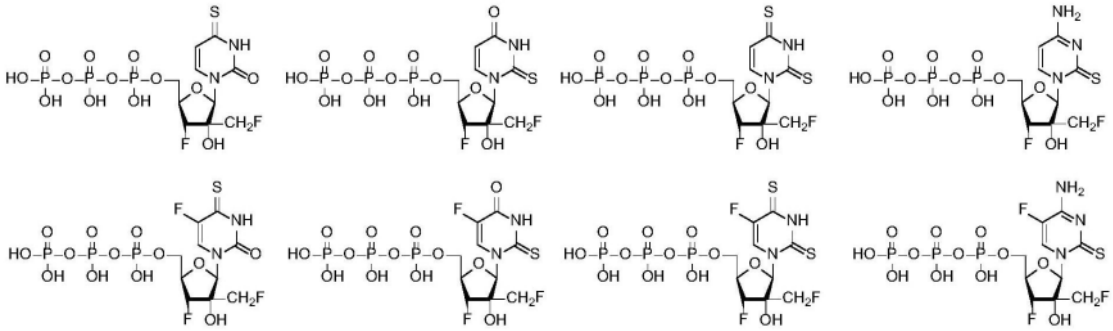
[0434] 在一个实施例中,R^{3}为H。在另一个实施例中,R^{4}为氟。在进一步的实施例中,R^{5}为H。在另一个实施例中,R^{10}为H。在再一个实施例中,R^{6}为甲基。在又一个实施例中,R^{7}为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0435] 

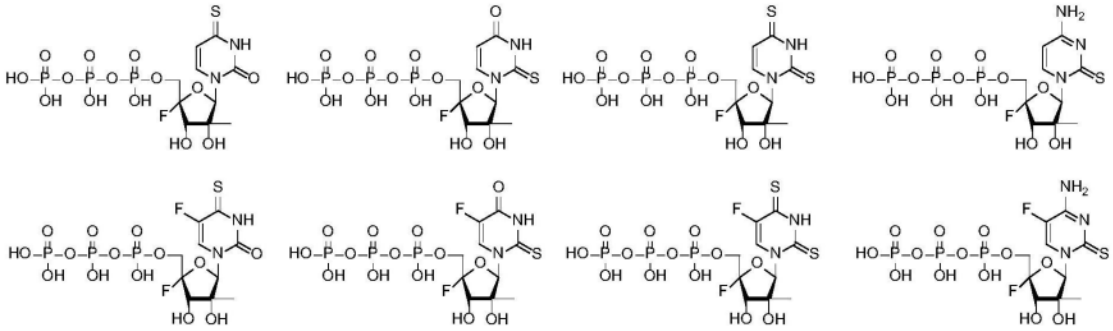
[0436] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为氟。在进一步的实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^{10}为H。在再一个实施例中,R^6为C≡CH。在又一个实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0437] 

[0438] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为氟。在进一步的实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^{10}为H。在再一个实施例中,R^6为CH_2F。在又一个实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

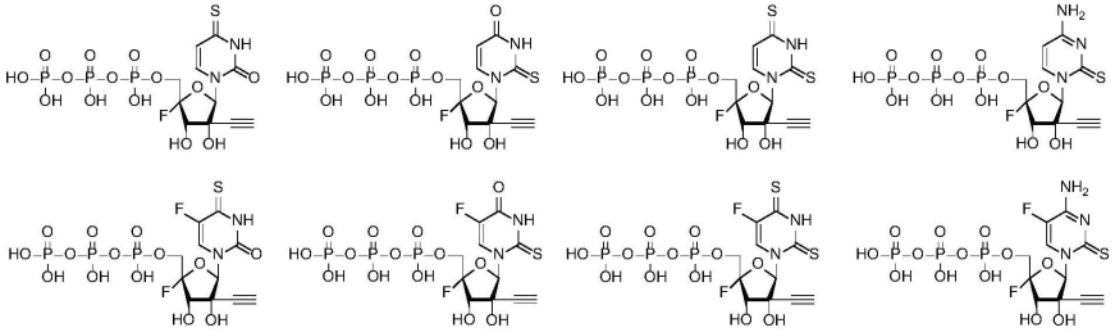
[0439] 

[0440] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^{10}为氟。在再一个实施例中,R^6为甲基。在又一个实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

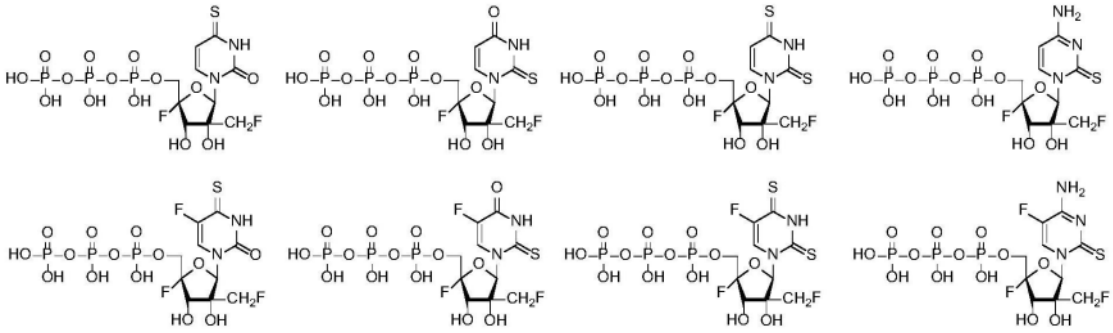
[0441] 

[0442] 在一个实施例中,R^3为H。在另一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为

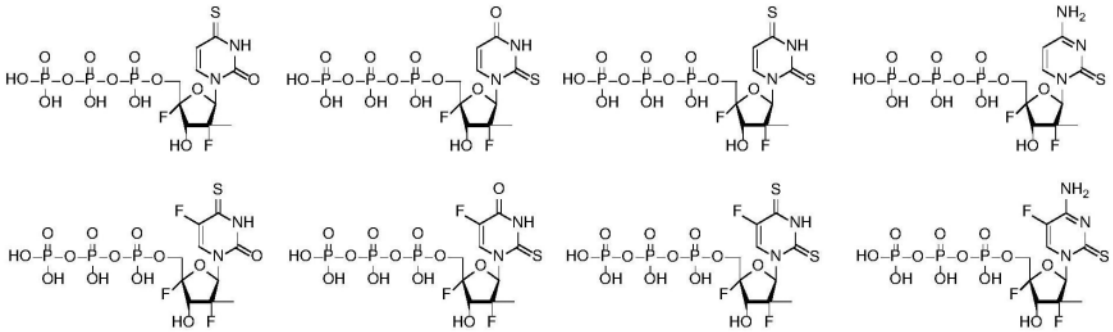
H。在另一个实施例中,R^{10}为氟。在再一个实施例中,R^{6}为C≡CH。在又一个实施例中,R^{7}为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0443] 

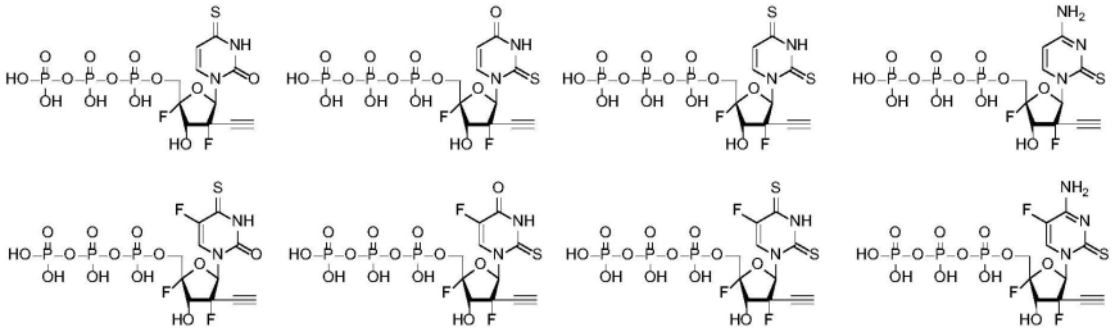
[0444] 在一个实施例中,R^{3}为H。在另一个实施例中,R^{4}为羟基。在进一步的实施例中,R^{5}为H。在另一个实施例中,R^{10}为氟。在再一个实施例中,R^{6}为CH_2F。在又一个实施例中,R^{7}为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0445] 

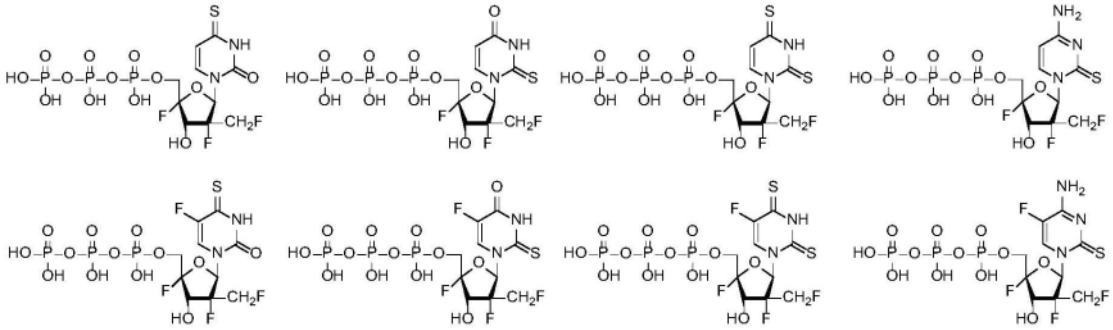
[0446] 在一个实施例中,R^{3}为H。在另一个实施例中,R^{4}为羟基。在进一步的实施例中,R^{5}为H。在另一个实施例中,R^{10}为氟。在再一个实施例中,R^{6}为甲基。在又一个实施例中,R^{7}为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0447] 

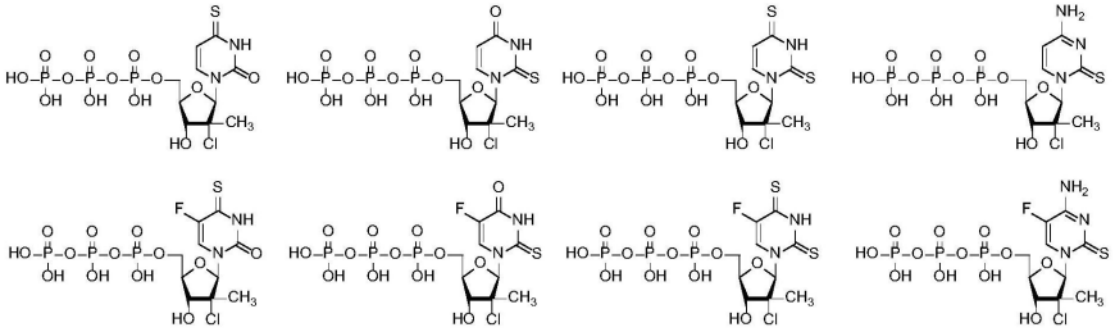
[0448] 在一个实施例中,R^{3}为H。在另一个实施例中,R^{4}为羟基。在进一步的实施例中,R^{5}为H。在另一个实施例中,R^{10}为氟。在再一个实施例中,R^{6}为C≡CH。在又一个实施例中,R^{7}为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0449] 

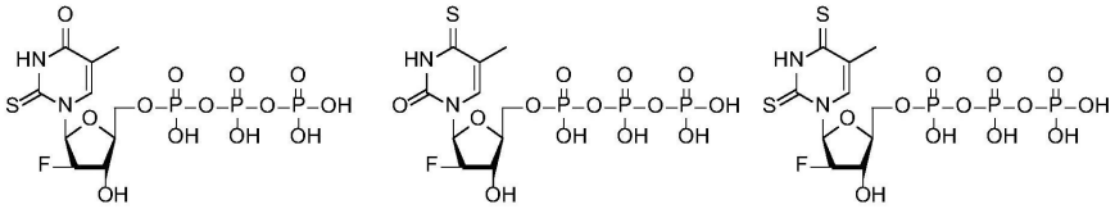
[0450] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^{10}为氟。在再一个实施例中，R^6为CH_2F。在又一个实施例中，R^7为氟。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0451] 

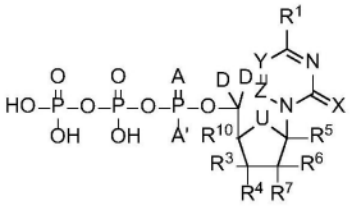
[0452] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^{10}为H。在再一个实施例中，R^6为CH_3。在又一个实施例中，R^7为氯。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0453] 

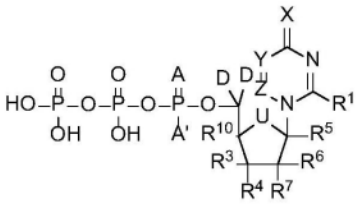
[0454] 在一个实施例中，R^3为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在再一个实施例中，R^6为氟。在又一个实施例中，R^7为H。在再进一步的实施例中，R^{10}为H。

[0455] 

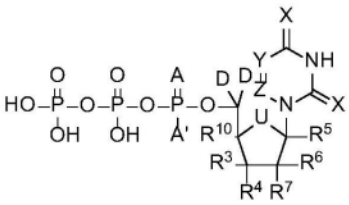
[0456] 在某些实施例中，本公开涉及下式中的一者的化合物：

[0457] 

式 Ic'



式 Id'



式 Ie'

[0458] 或其药学上可接受的盐,其中

[0459] A为O或S;

[0460] A'为OH、OR"、SR"、NHR"、NR"$_2$或$BH_3^-M^+$;

[0461] R"为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基;

[0462] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[0463] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0464] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0465] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0466] 其中在式Ic'和Id'中,任一X为S或R^1为SR^8,或者两个X均为S且R^1为SR^8;

[0467] 其中在式Ie'中,至少一个X为S;

[0468] Y为CH、N或CR^2;

[0469] Z为CH、N或CR^2;

[0470] R^3、R^4、R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

[0471] R^8为甲基、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

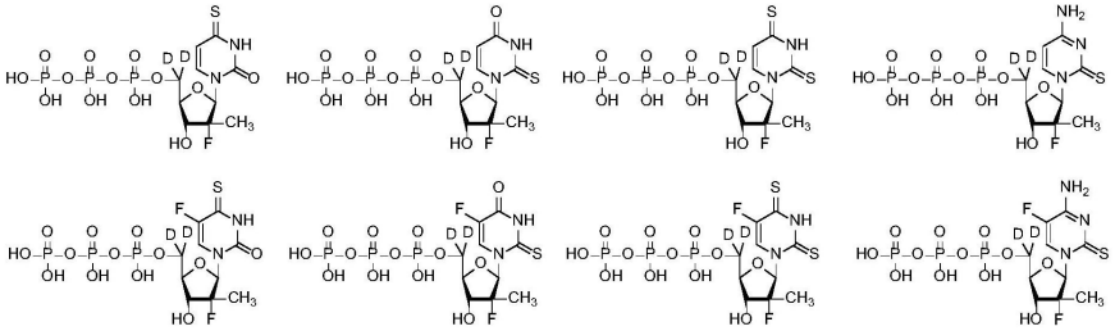
[0472] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

[0473] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;并且

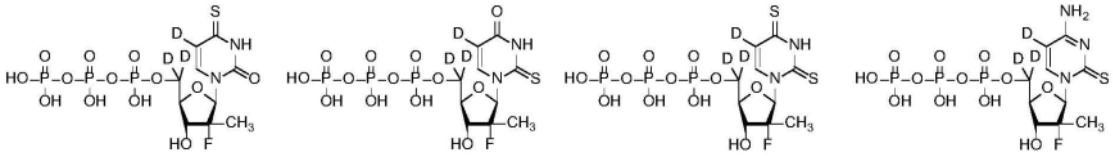
[0474] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[0475] R^2为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代。

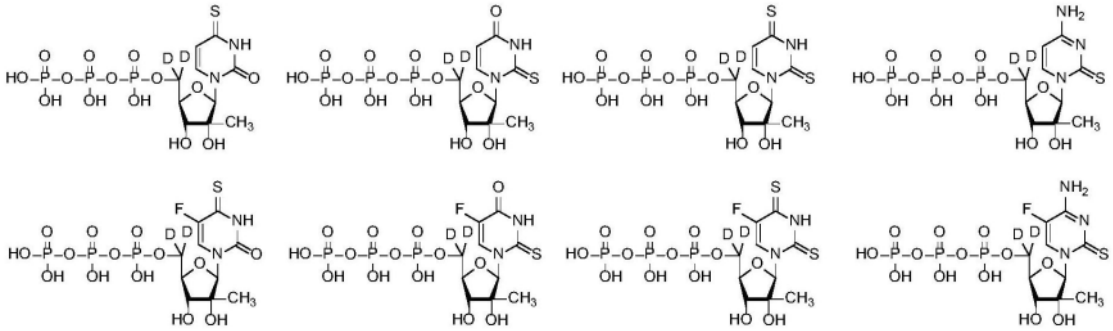
[0476] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0477] 

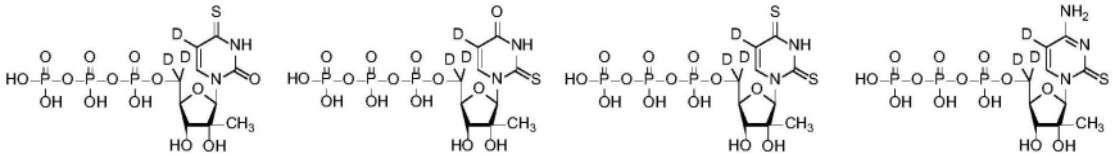
[0478] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0479] 

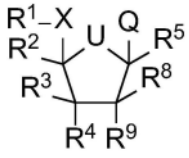
[0480] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0481] 

[0482] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0483] 

[0484] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0485] 

式 If

[0486] 或其药学上可接受的盐,其中

[0487] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0488] X为O、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

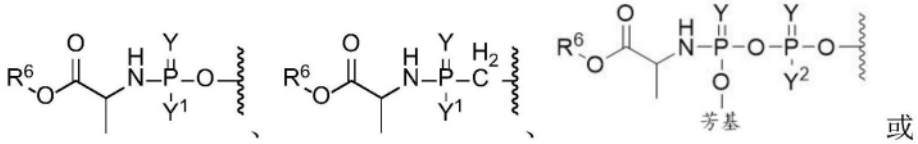
[0489] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[0490] R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0491] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

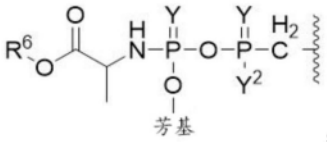
[0492] R^8和R^9与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

[0493] R^1为下式中的一者:



或

[0494]



[0495] Y为O或S;

[0496] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$;

[0497] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基;

[0498] Y^2为OH、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$;

[0499] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基;

[0500] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基;

[0501] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代;

[0502] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

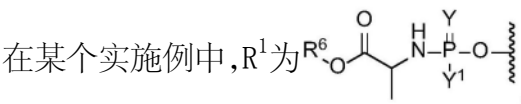
[0503] R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基,其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代。

[0504] 在某些示例性实施例中,R^8和R^9与它们所连接的碳原子形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代。

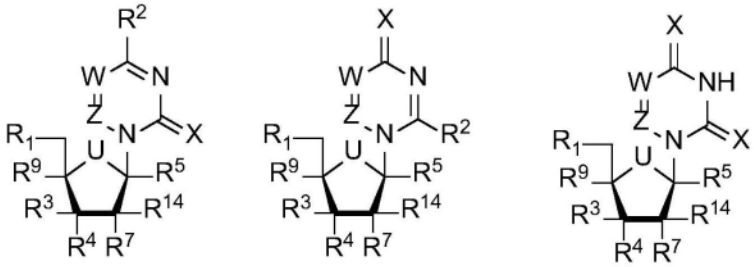
[0505] 在优选的实施例中,U为O并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中,U为S并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[0506] 在某个实施例中,R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、CH_2OH、CH_2Cl、CCH、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0507] 在某个实施例中,U为O;X为CH_2;Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚;R^5为H;并且R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[0508] 在某个实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

[0509] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0510] 

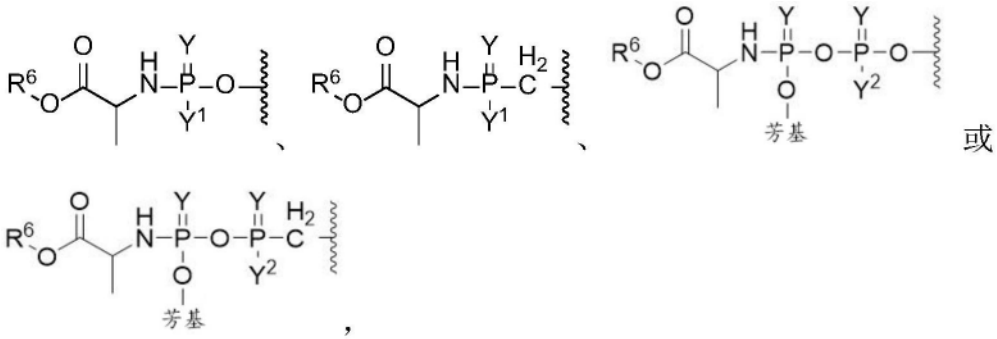
式 Ig 式 Ih 式 Ii

[0511] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0512] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0513] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[0514] R^1为下式中的一者:

[0515] 

或

,

[0516] Y为O或S;

[0517] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$;

[0518] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基;

[0519] Y^2为OH、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$;

[0520] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基;

[0521] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0522] R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0523] 其中在式Ig和Ih中,X中的一个为S或R^2为SR^8,或者两个X均为S且R^2为SR^8;

[0524] 其中在式Ii中,至少一个X为S;

[0525] W为CH、N或CR^8;

[0526] Z为CH、N或CR^8;

[0527] R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0528] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0529] R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经

一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

[0530] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[0531] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基;

[0532] R^8为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0533] R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基,其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代。

[0534] 在某些实施例中,R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

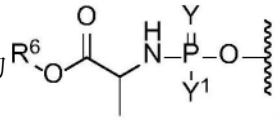
[0535] 在某些实施例中,R^6为异丙基。

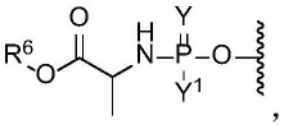
[0536] 在某些示例性实施例中,R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代。

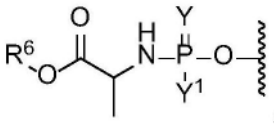
[0537] 在某些实施例中,U为S并且Y和Z为CH。

[0538] 在其他实施例中,U为O并且Y和Z为CH。

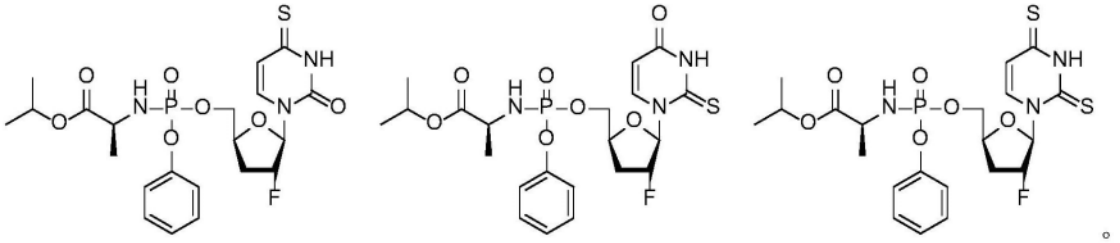
[0539] 在某些实施例中,一个X为O并且另一个X为S。

[0540] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为H。在又一个实施例中,R^7为F并且R^{14}为H。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基并且R^6为异丙基。

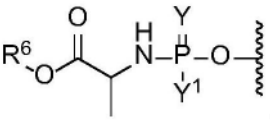
[0541] 在某些实施例中,U为O;W和Z为CH;R^5为H;R^1为,其中Y为O并且Y^1为苯氧基;并且R^6为烷基。

[0542] 在某些实施例中,R^5为H,R^3为H,R^4为羟基,R^7为羟基,R^{14}为甲基,R^1为,Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

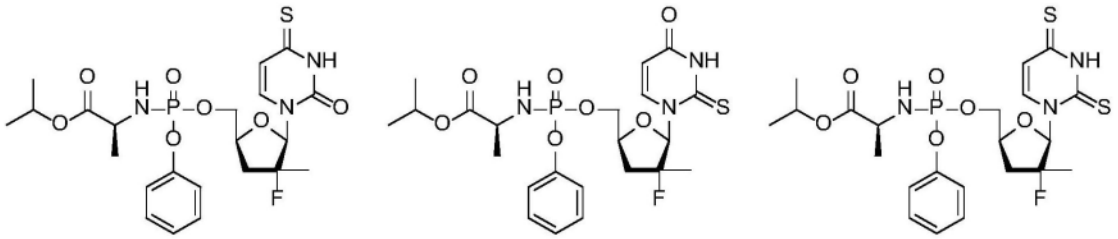
[0543] 在示例性实施例中,化合物选自:

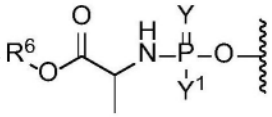
[0544] 。

[0545] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为H。在

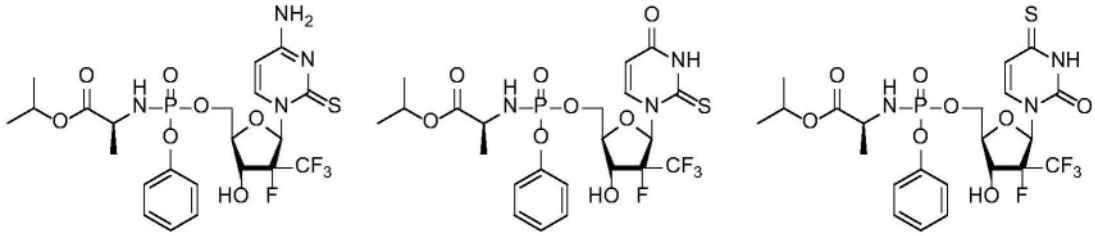
又一个实施例中,R^7为F并且R^{14}为甲基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

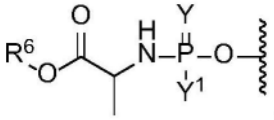
[0546] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0547] 

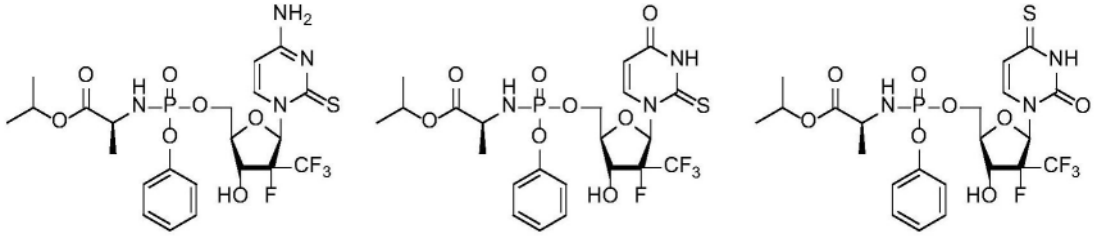
[0548] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为H。在又一个实施例中,R^7为F并且R^{14}为三氟甲基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

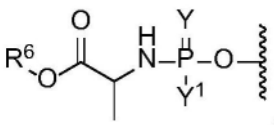
[0549] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0550] 

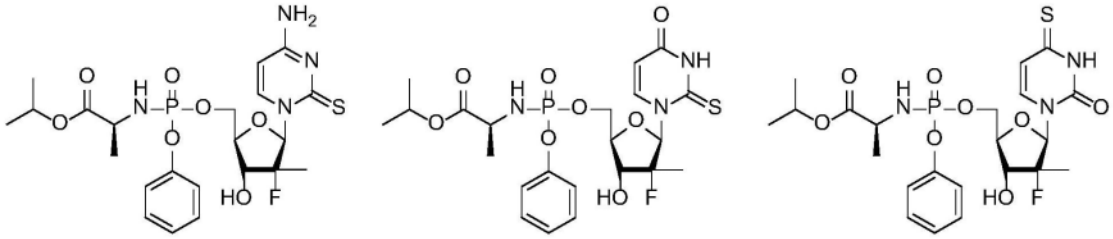
[0551] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为羟基。在又一个实施例中,R^7为F。在另一个实施例中,R^{14}为三氟甲基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

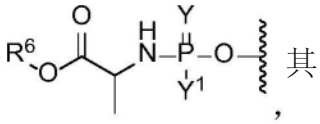
[0552] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0553] 

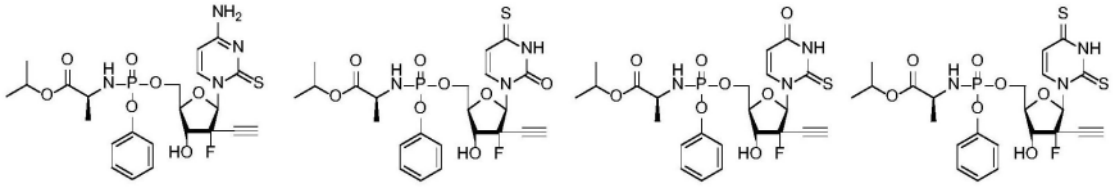
[0554] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为羟基。在又一个实施例中,R^7为F。在另一个实施例中,R^{14}为甲基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

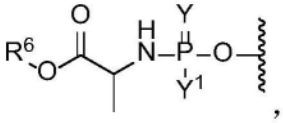
[0555] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0556] 

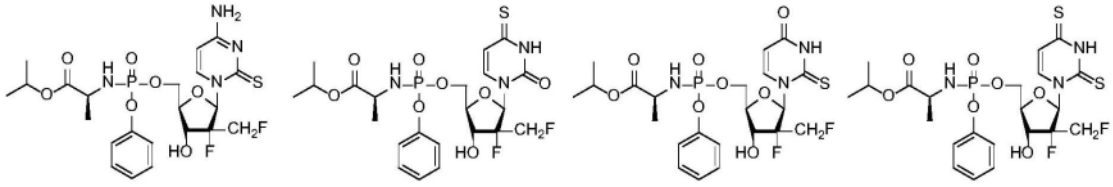
[0557] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为OH。在又一个实施例中,R^7为F并且R^{14}为乙炔基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

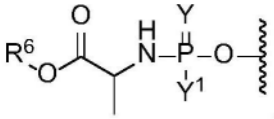
[0558] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0559] 

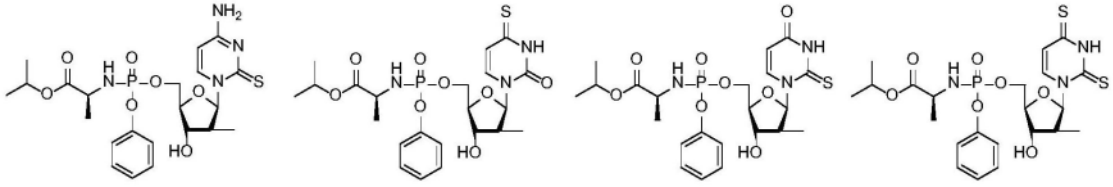
[0560] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为OH。在又一个实施例中,R^7为F并且R^{14}为单氟甲基。在进一进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

[0561] 在示例性实施例中,化合物选自:

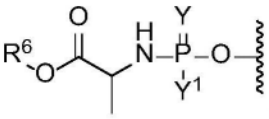
[0562] 

[0563] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为羟基。在又一个实施例中,R^7为H。在另一个实施例中,R^{14}为甲基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

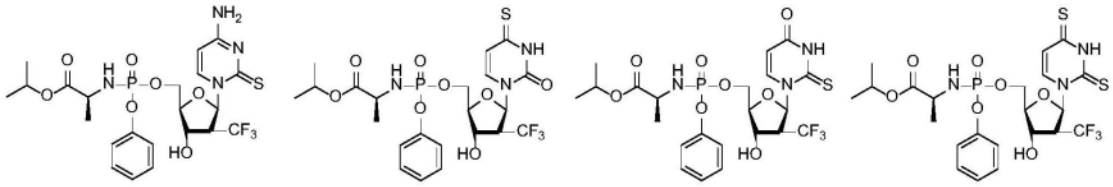
[0564] 在示例性实施例中,化合物选自:

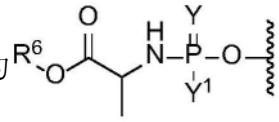
[0565] 

[0566] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为OH。在

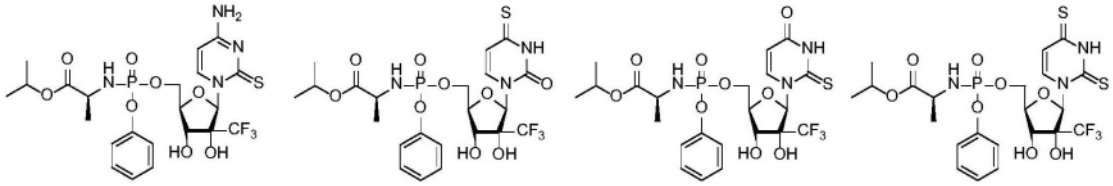
又一个实施例中，R^7为H并且R^{14}为三氟甲基。在进一步的实施例中，R^1为，其中Y为O，Y^1为苯氧基，并且R^6为异丙基。

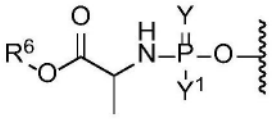
[0567] 在示例性实施例中，化合物选自：

[0568] 

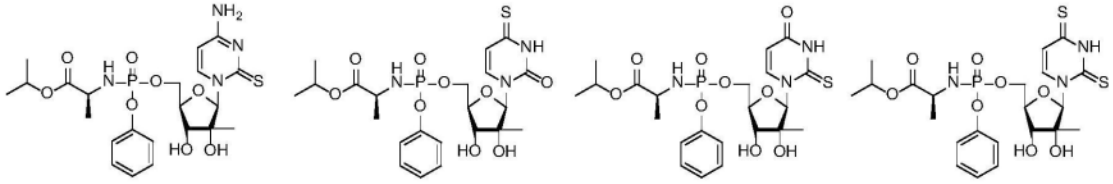
[0569] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^3为H。在又一个实施例中，R^4为羟基。在又一个实施例中，R^7为羟基。在另一个实施例中，R^{14}为三氟甲基。在进一步的实施例中，R^1为，其中Y为O，Y^1为苯氧基，并且R^6为异丙基。

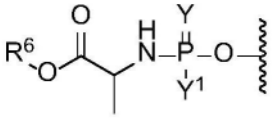
[0570] 在示例性实施例中，化合物选自：

[0571] 

[0572] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^3为H。在又一个实施例中，R^4为羟基。在又一个实施例中，R^7为羟基。在另一个实施例中，R^{14}为甲基。在进一步的实施例中，R^1为，其中Y为O，Y^1为苯氧基，并且R^6为异丙基。

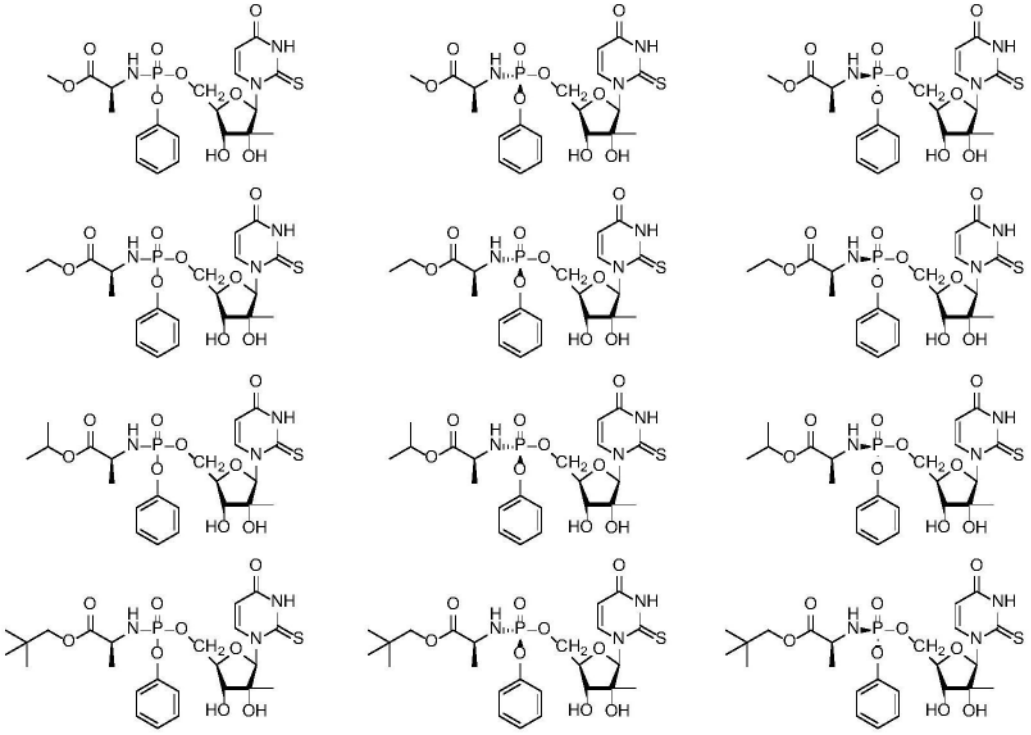
[0573] 在示例性实施例中，化合物选自：

[0574] 

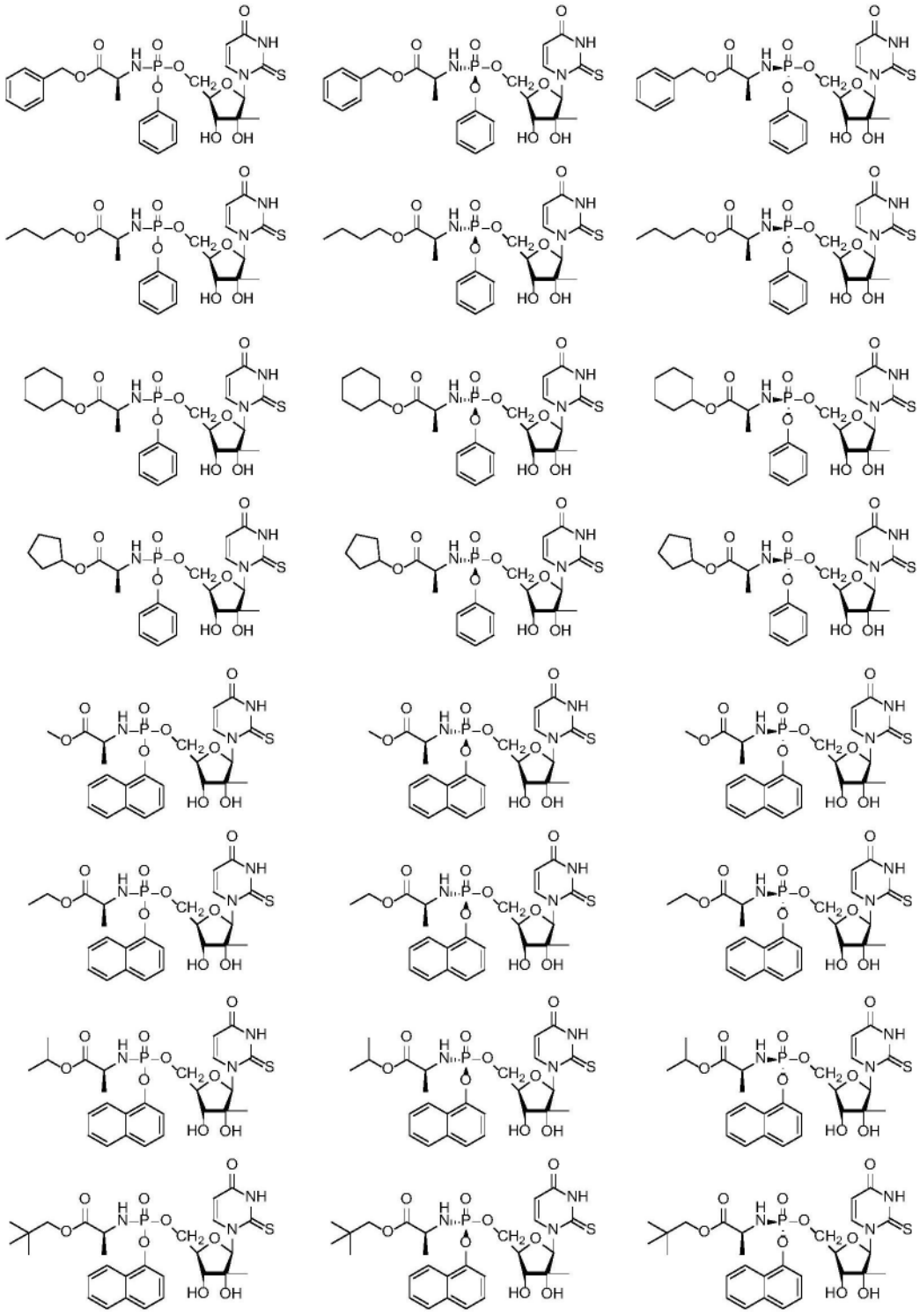
[0575] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^3为H。在又一个实施例中，R^4为羟基。在又一个实施例中，R^7为羟基。在另一个实施例中，R^{14}为甲基。在进一步的实施例中，R^1为，其中Y为O。

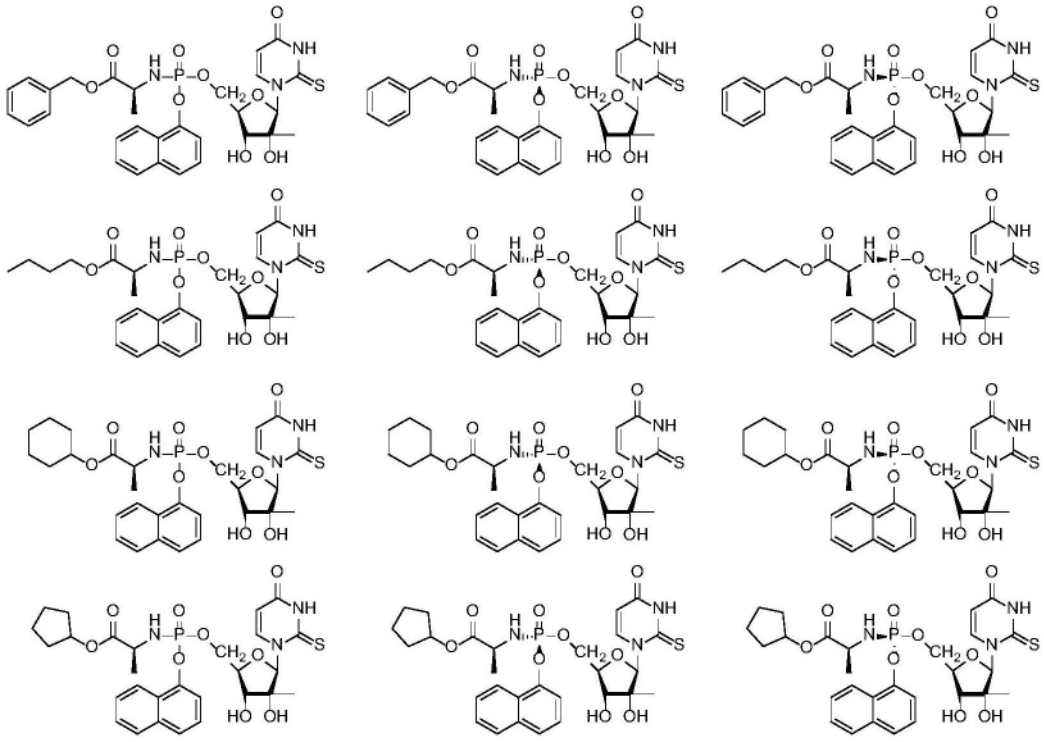
[0576] 在示例性实施例中，化合物选自：

[0577]

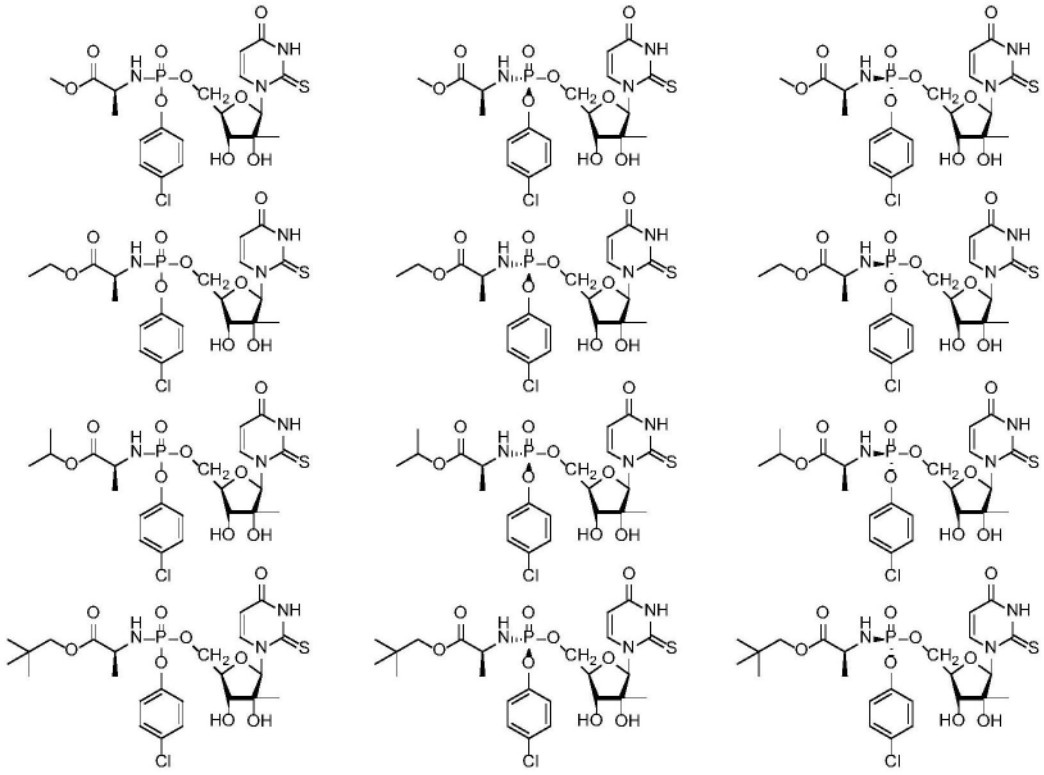


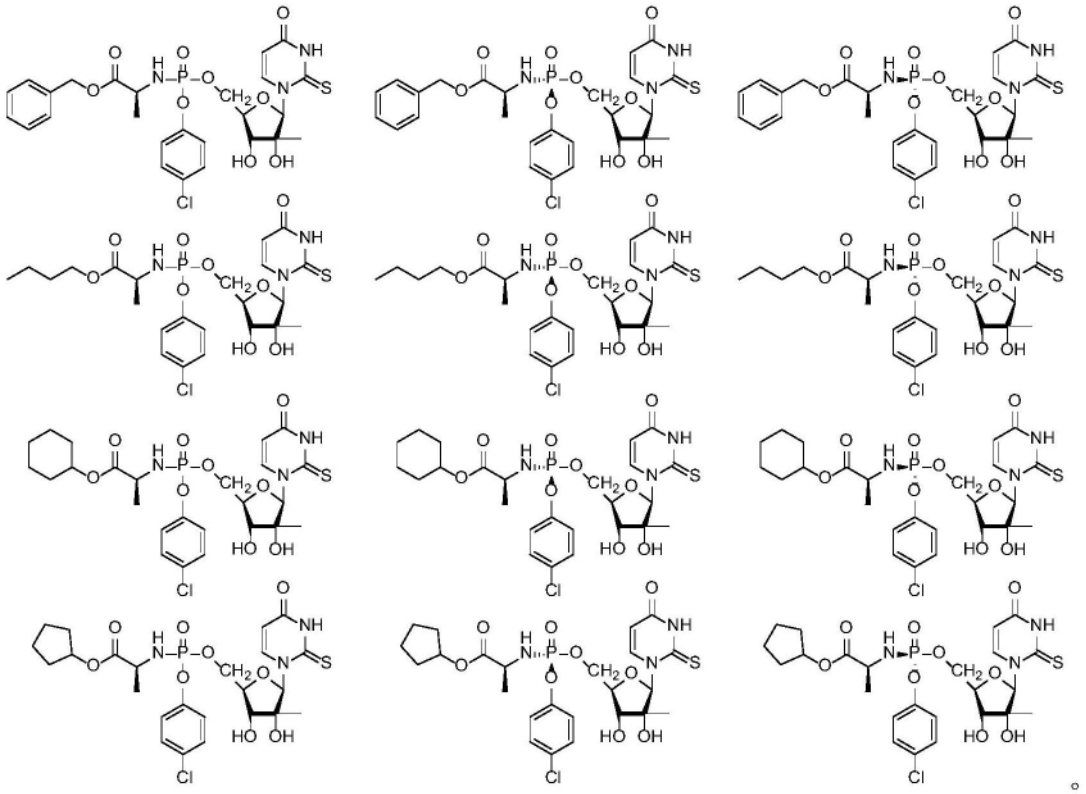
[0578]



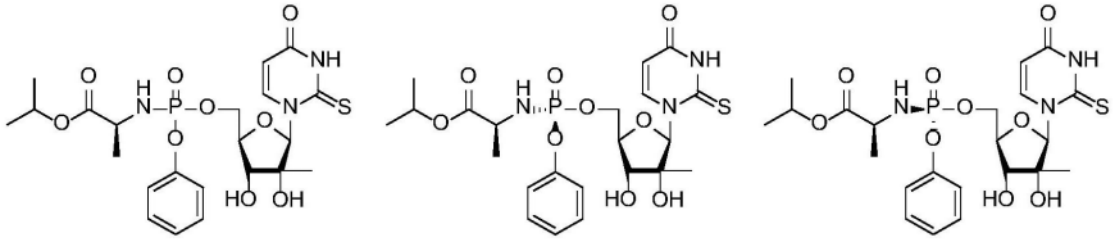


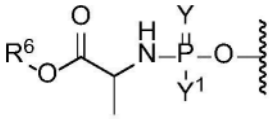
[0579]



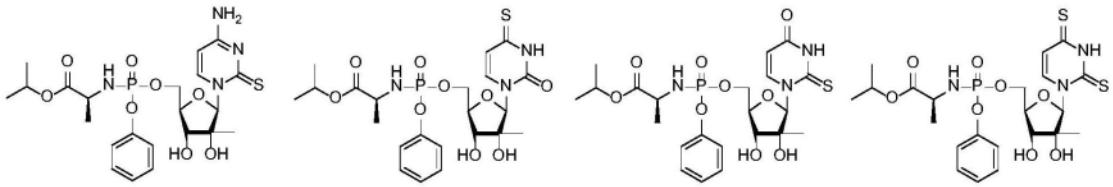
[0580] 。

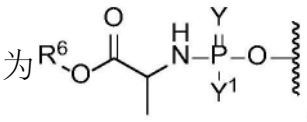
[0581] 在更优选的实施例中,本公开的化合物选自以下项中的一者或多者:

[0582] 

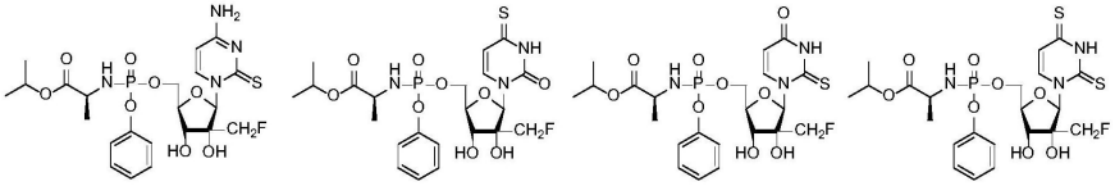
[0583] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为羟基。在又一个实施例中,R^7为羟基。在另一个实施例中,R^{14}为乙炔基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

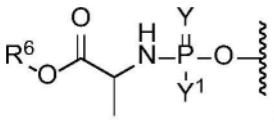
[0584] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0585] 

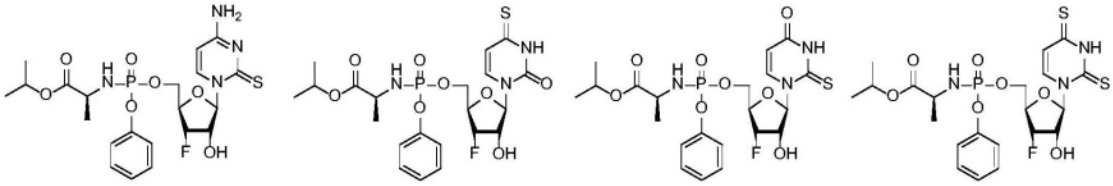
[0586] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为羟基。在又一个实施例中,R^7为羟基。在另一个实施例中,R^{14}为单氟甲基。在进一步的实施例中,R^1为,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

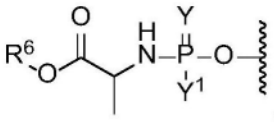
[0587] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0588] 

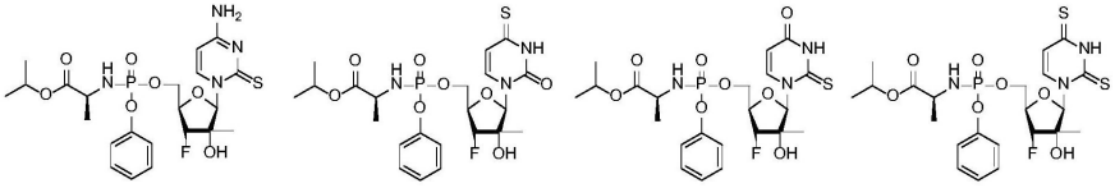
[0589] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为氟。在又一个实施例中,R^7为羟基。在另一个实施例中,R^{14}为H。在进一步的实施例中,R^1为  ,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

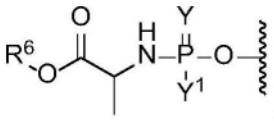
[0590] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0591] 

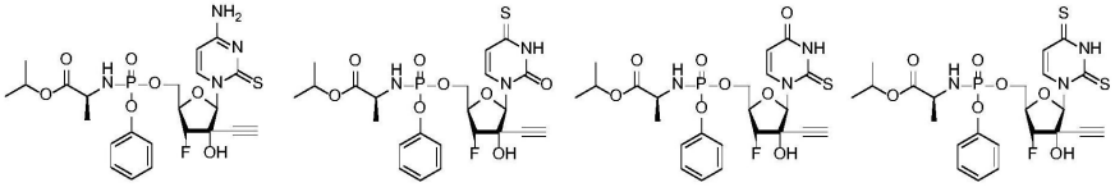
[0592] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为氟。在又一个实施例中,R^7为羟基。在另一个实施例中,R^{14}为甲基。在进一步的实施例中,R^1为  ,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

[0593] 在示例性实施例中,化合物选自:

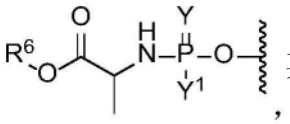
[0594] 

[0595] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为氟。在又一个实施例中,R^7为羟基。在另一个实施例中,R^{14}为乙炔基。在进一步的实施例中,R^1为  ,其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

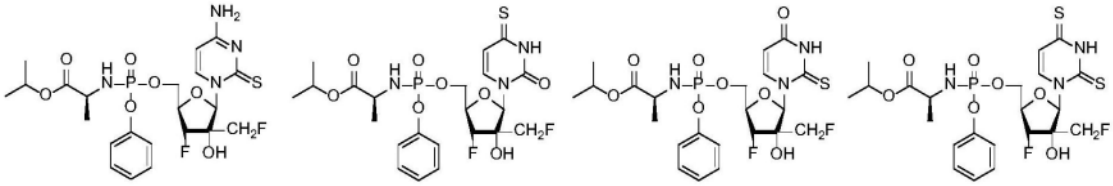
[0596] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0597] 

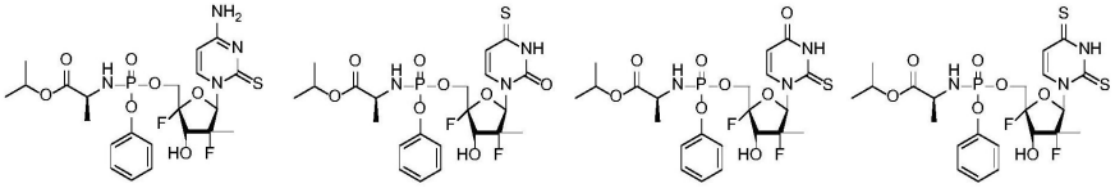
[0598] 在一个实施例中,R^5为H。在另一个实施例中,R^3为H。在又一个实施例中,R^4为氟。在又一个实施例中,R^7为羟基。在另一个实施例中,R^{14}为单氟甲基。在进一步的实施例中,R^1为


其中Y为O,Y^1为苯氧基,并且R^6为异丙基。

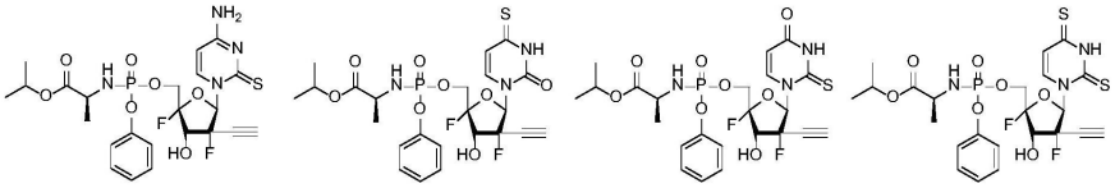
[0599] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0600] 

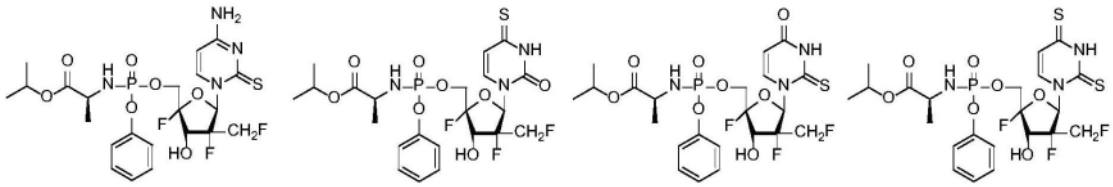
[0601] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0602] 

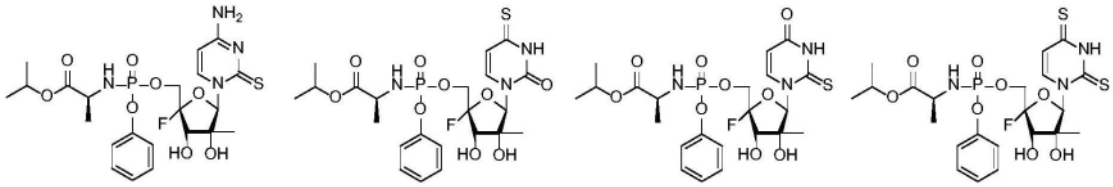
[0603] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0604] 

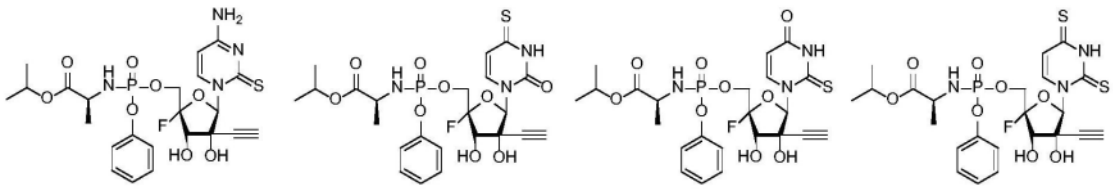
[0605] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0606] 

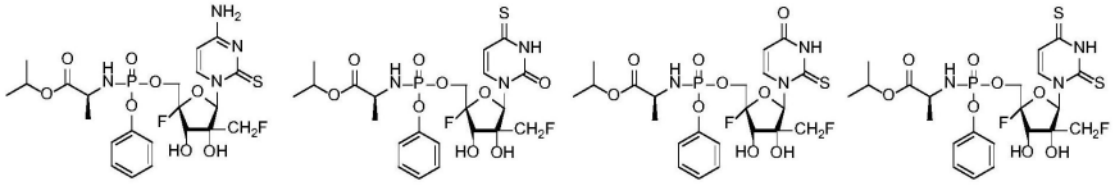
[0607] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0608] 

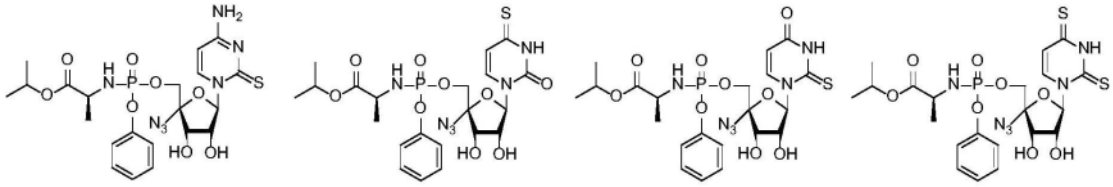
[0609] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0610] 

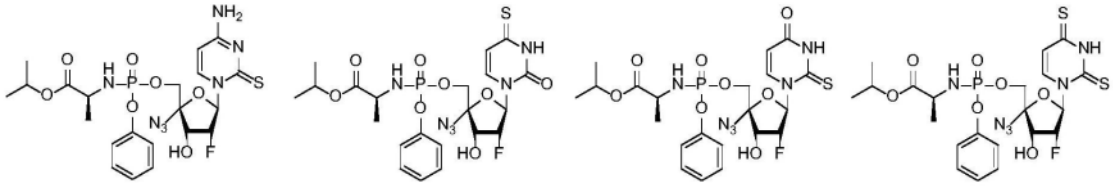
[0611] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0612] 

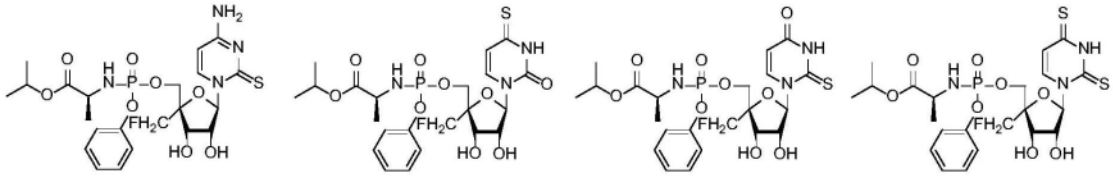
[0613] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0614] 

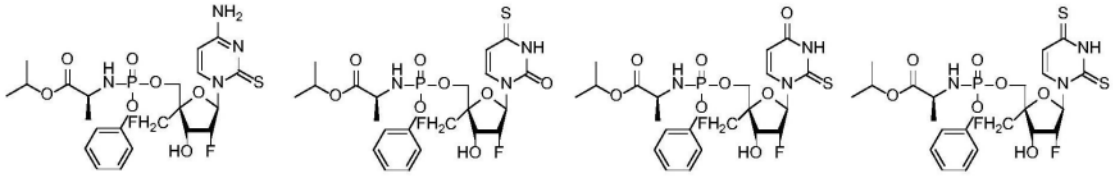
[0615] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0616] 

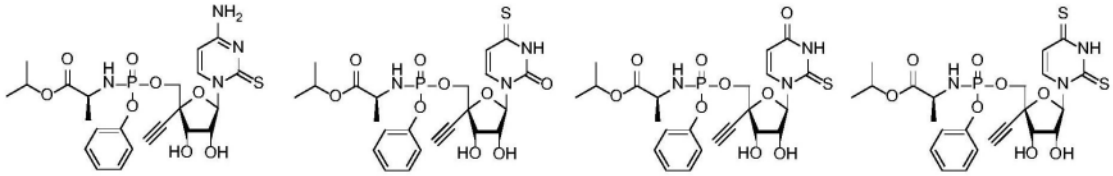
[0617] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0618] 

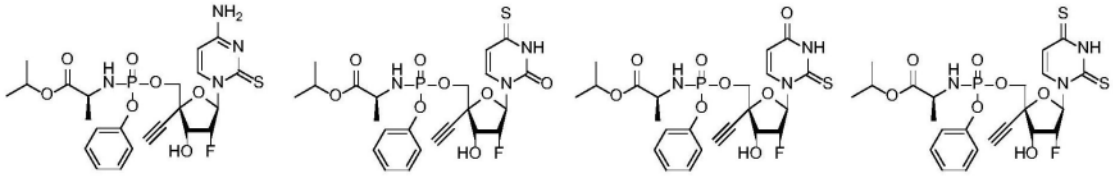
[0619] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0620] 

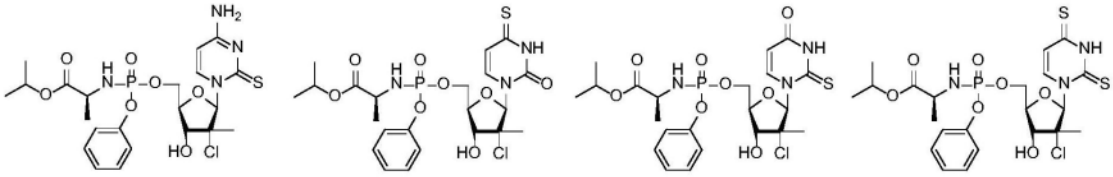
[0621] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0622] 

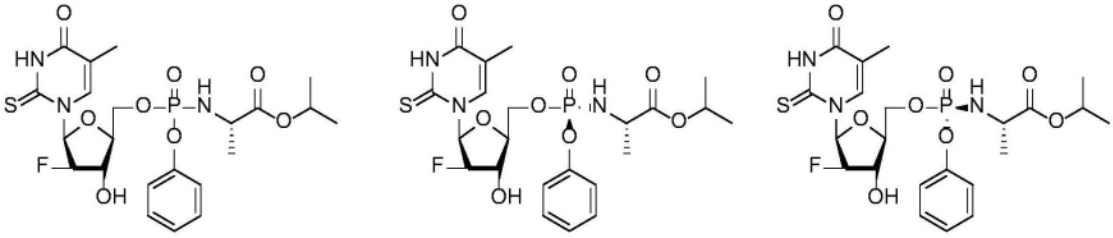
[0623] 在示例性实施例中,化合物选自:

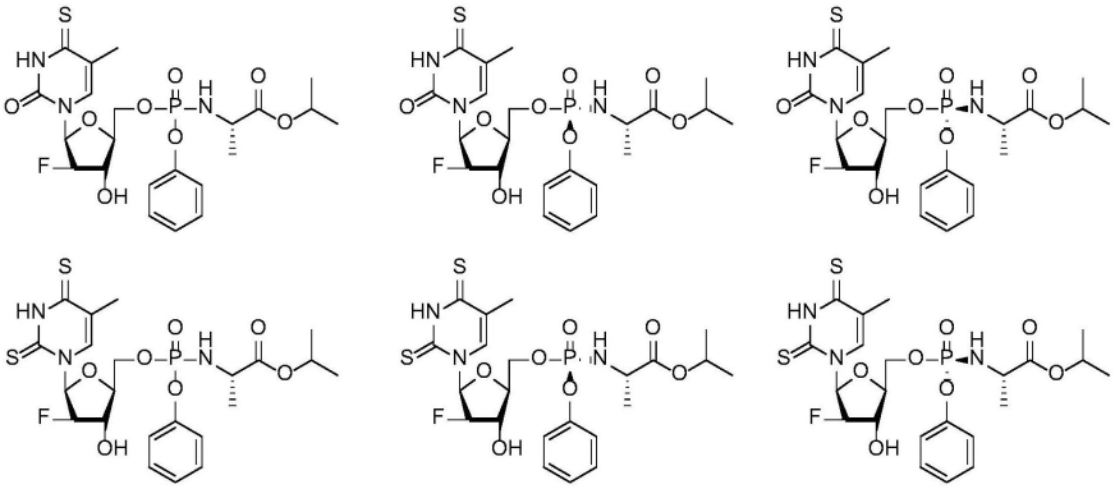
[0624] 

[0625] 在示例性实施例中,化合物选自:

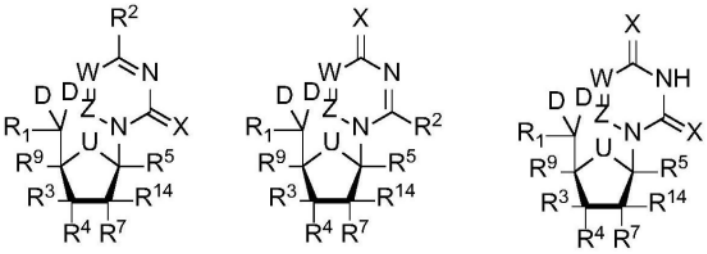
[0626] 

[0627] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0628] 

[0629] 

[0630] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0631] 

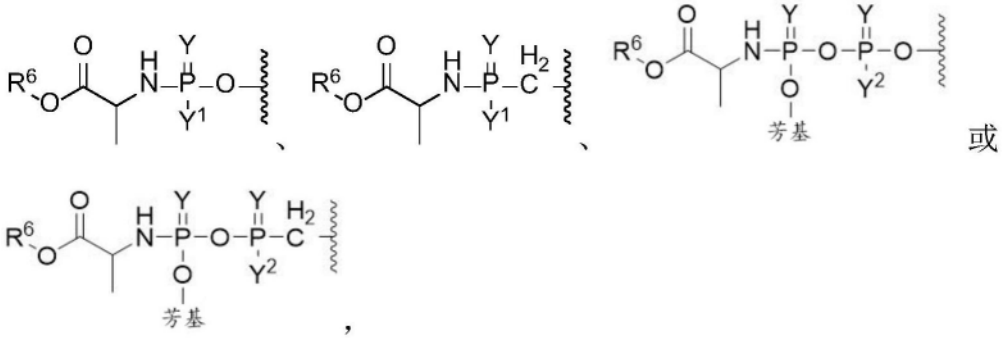
式 Ij 式 Ik 式 II

[0632] 或其药学上可接受的盐,其中

[0633] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0634] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[0635] R^1为下式中的一者:

[0636] 
或

，

[0637] Y为O或S；

[0638] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[0639] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[0640] Y^2为OH、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[0641] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[0642] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0643] R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0644] 其中在式Ij和Ik中，X中的一个为S或R^2为SR^8，或者两个X均为S且R^2为SR^8；

[0645] 其中在式Il中，至少一个X为S；

[0646] W为CH、N或CR^8；

[0647] Z为CH、N或CR^8；

[0648] R^3、R^4、R^7、R^9和R^{14}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0649] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0650] R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

[0651] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[0652] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基；

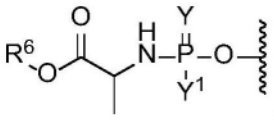
[0653] R^8为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0654] R^6为烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基，其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代。

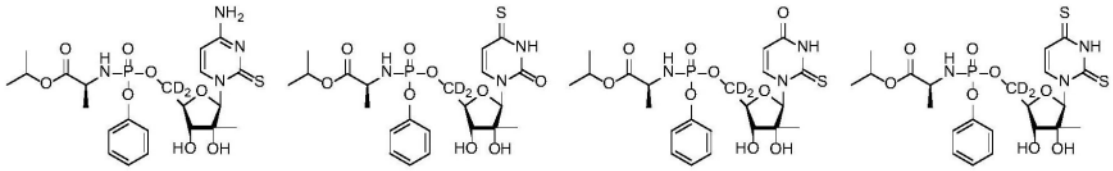
[0655] 在某些实施例中，U为S并且Y和Z为CH。

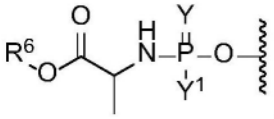
[0656] 在其他实施例中，U为O并且Y和Z为CH。

[0657] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^3为H。在又一个实施例中，R^4为羟基。

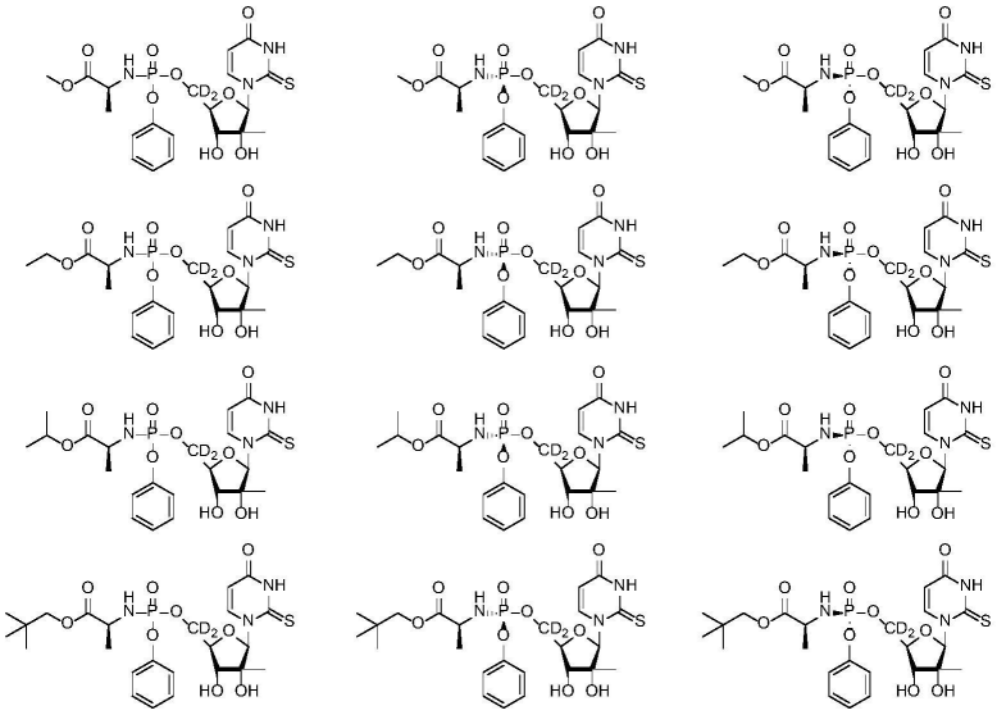
在又一个实施例中，R^7为羟基。在另一个实施例中，R^{14}为甲基。在进一步的实施例中，R^1为，其中Y为O，Y^1为苯氧基，并且R^6为异丙基。

[0658] 在示例性实施例中，化合物选自：

[0659] 

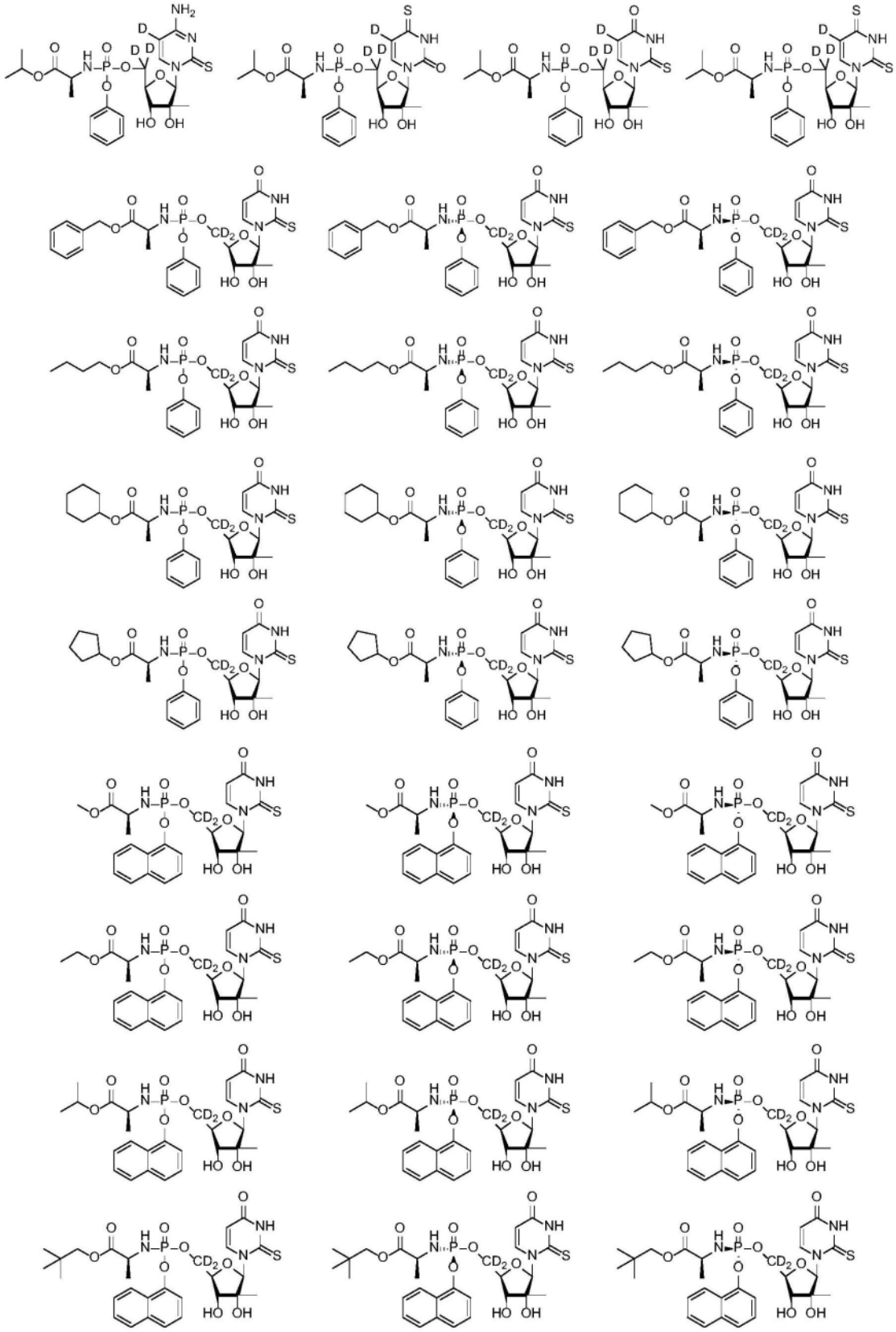
[0660] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^3为H。在又一个实施例中，R^4为羟基。在又一个实施例中，R^7为羟基。在另一个实施例中，R^{14}为甲基。在进一步的实施例中，R^1为，其中Y为O并且Y^1为O-芳基。

[0661] 在示例性实施例中，化合物选自：

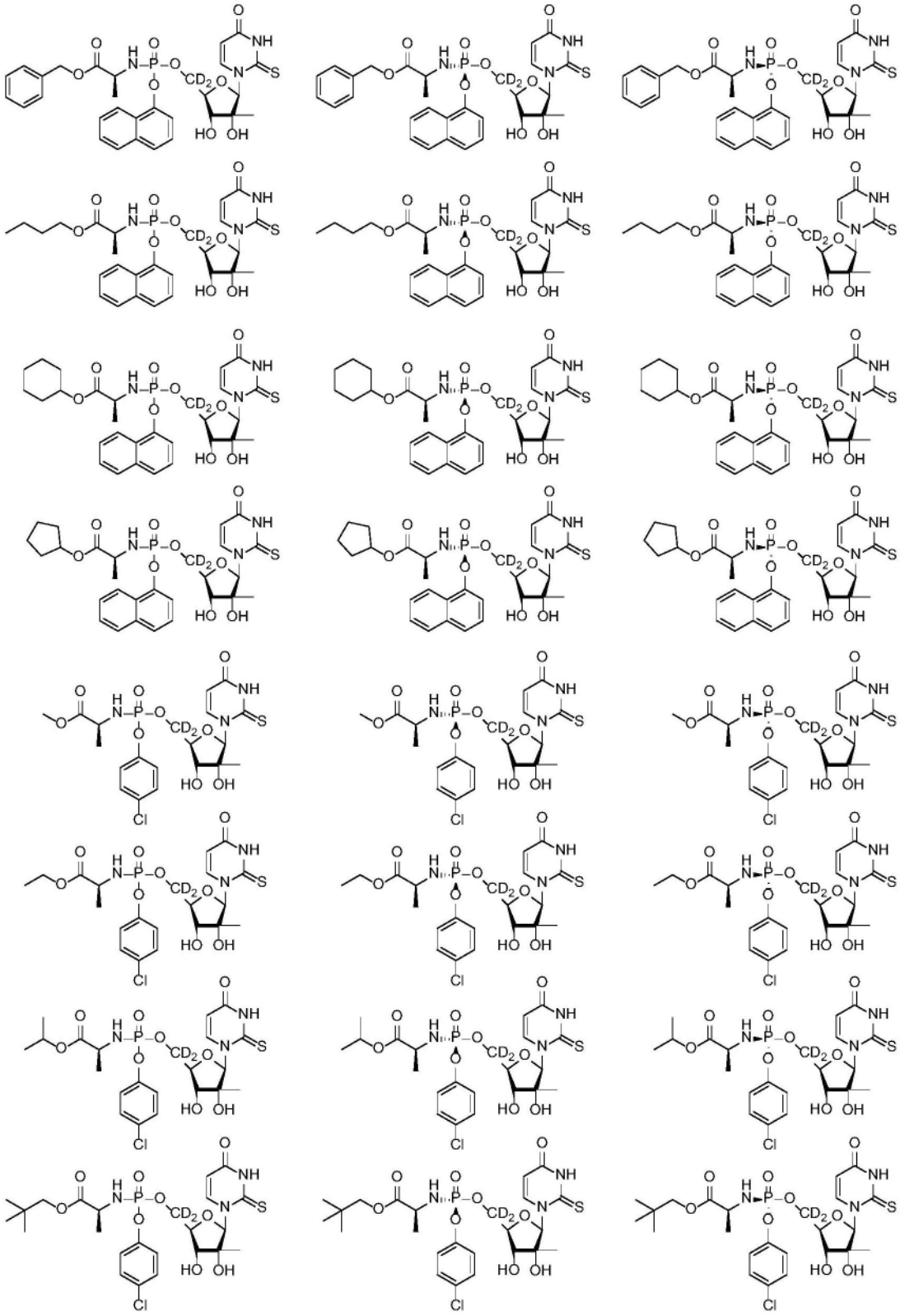
[0662] 

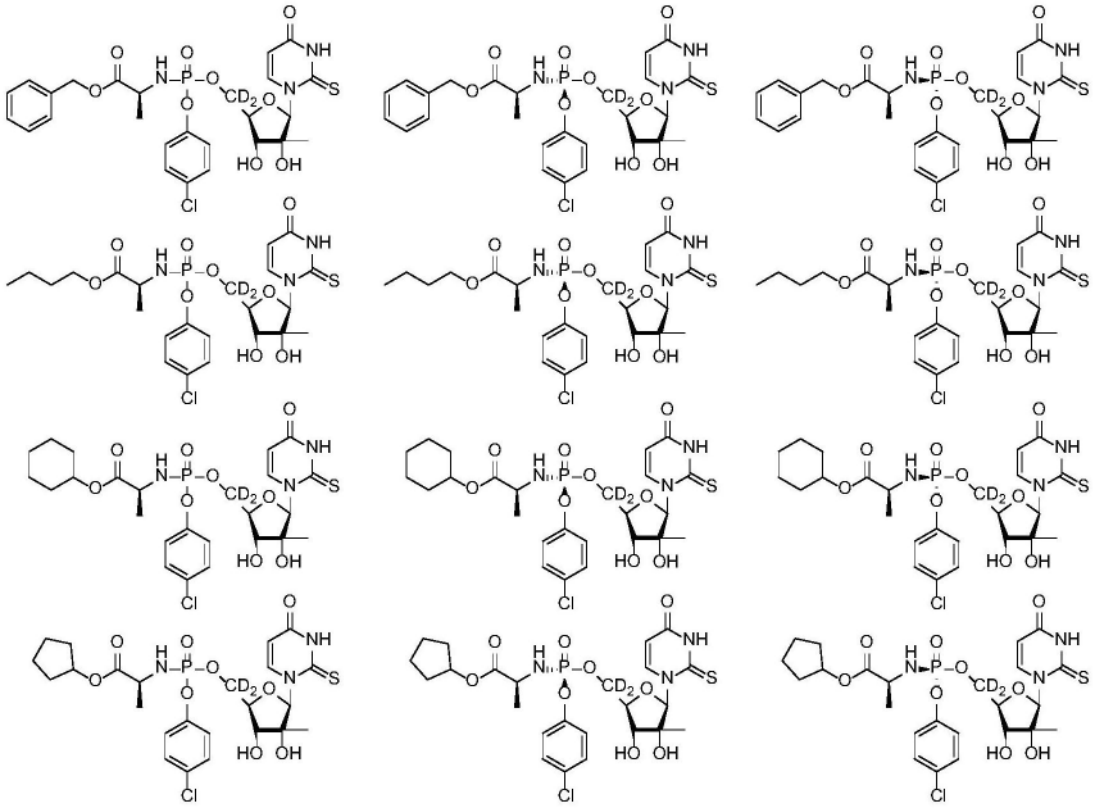
[0663] 在示例性实施例中，化合物选自：

[0664]

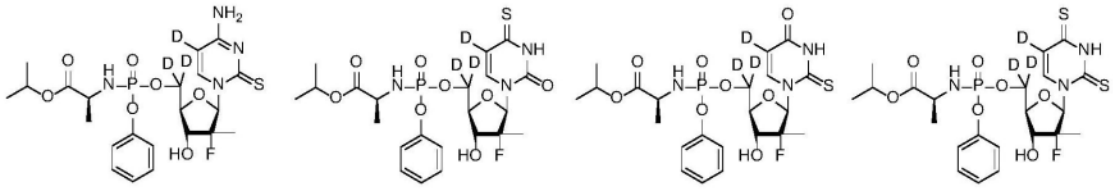


[0665]

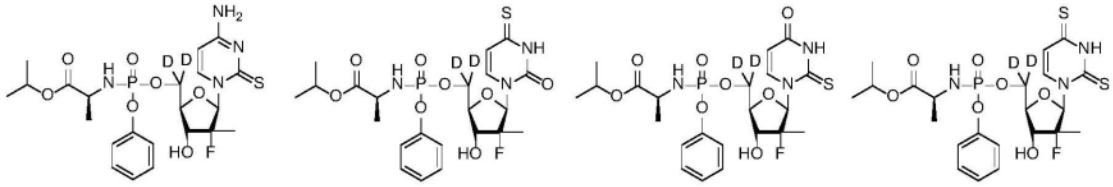


[0666] 

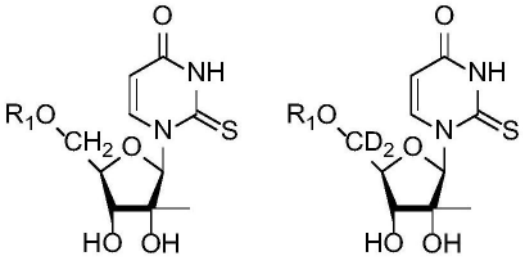
[0667] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0668] 

[0669] 在示例性实施例中,化合物选自:

[0670] 

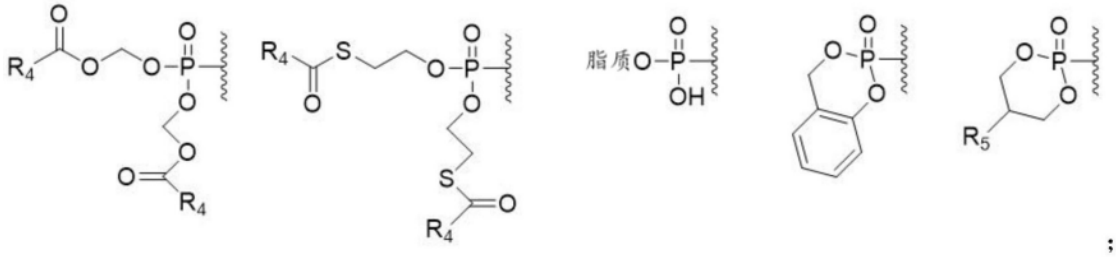
[0671] 在优选的实施例中,与磷部分缀合的核苷具有以下结构:

[0672] 

式 Im 式 In

[0673] 或其药学上可接受的盐,其中

[0674] R_1选自以下项中的一者:

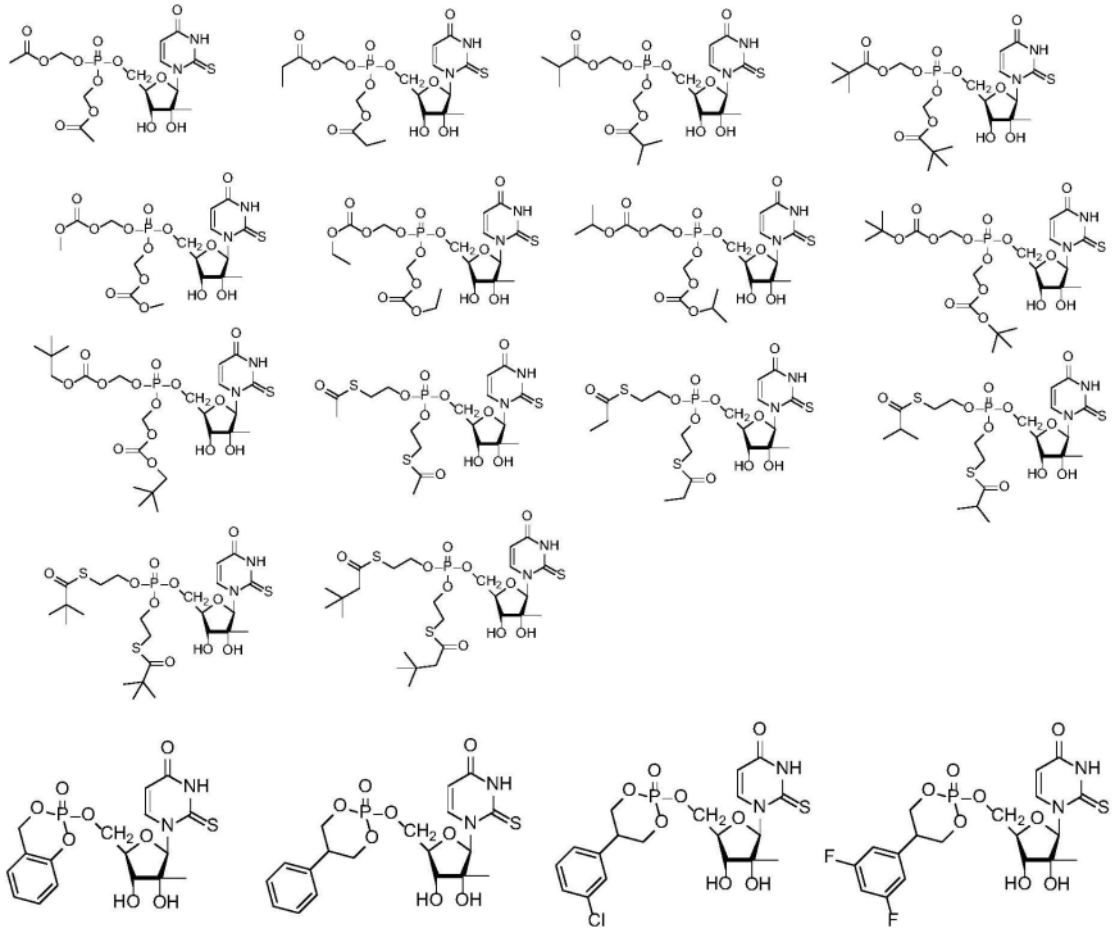
[0675] 

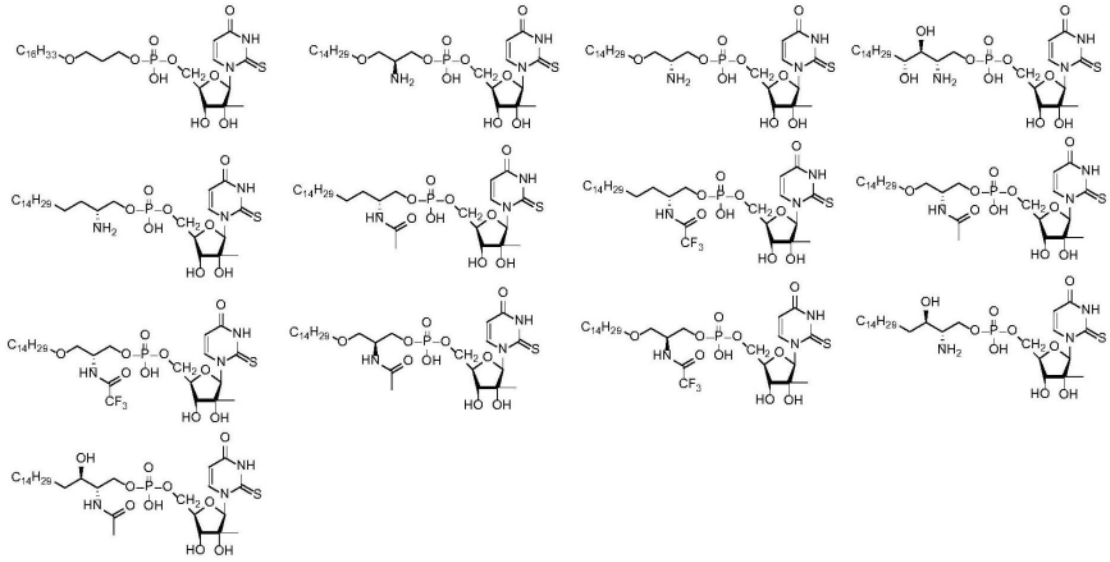
;

[0676] R_4为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基;

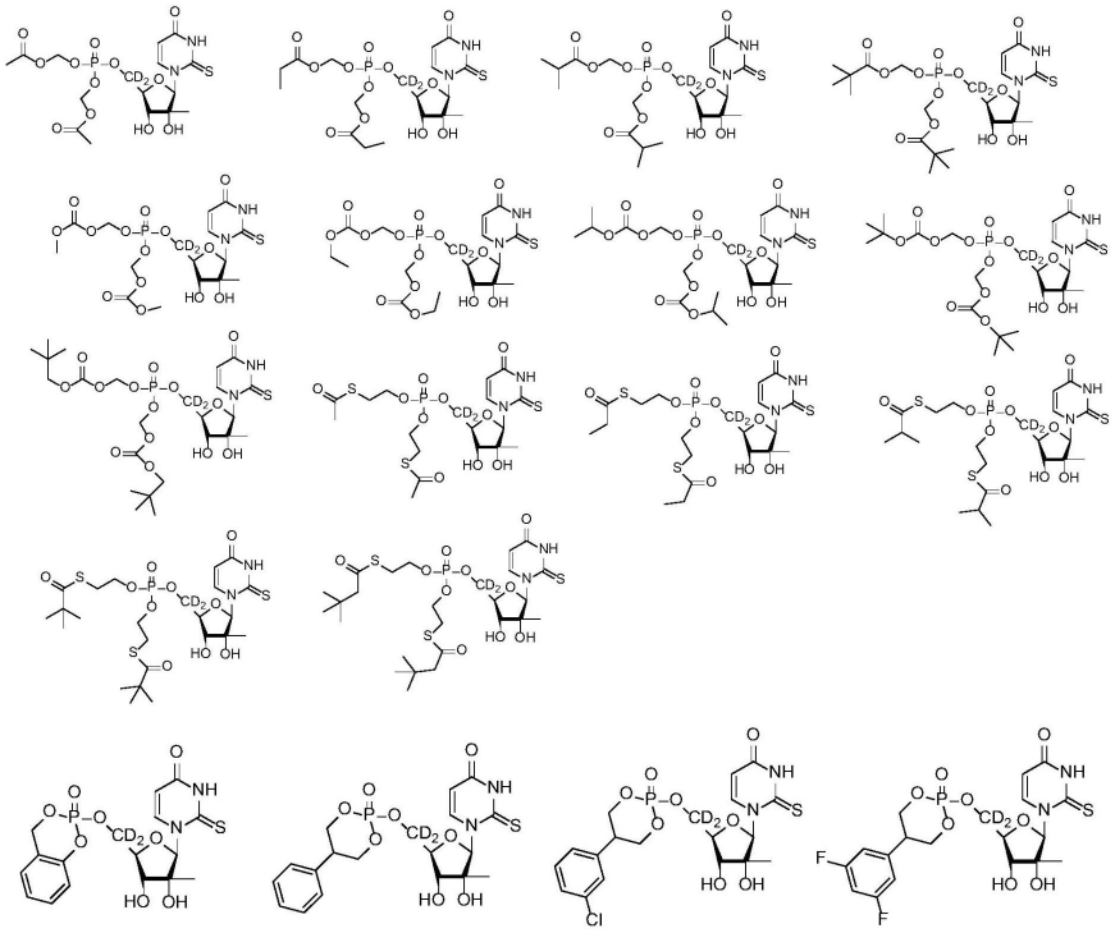
[0677] R_5为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

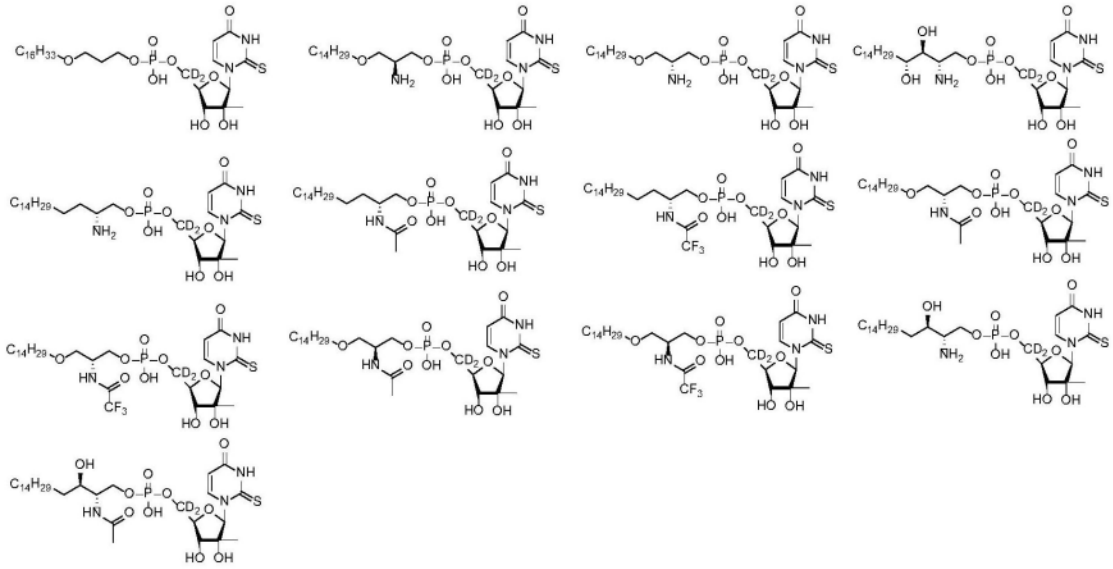
[0678] 在例示的实施例中,与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0679] 

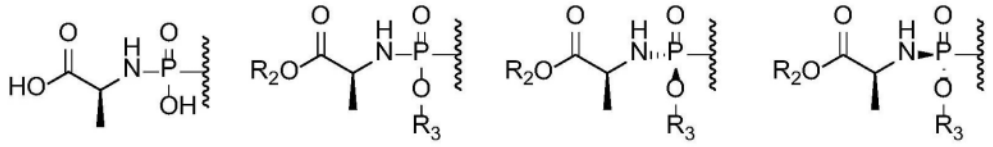


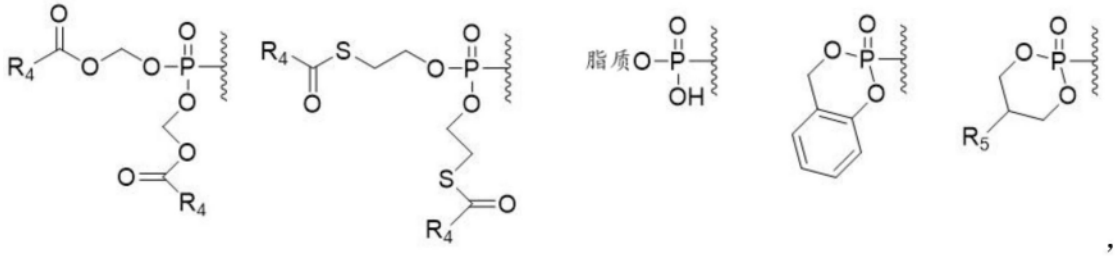
[0680]



[0681] 

[0682] 在其他实施例中,式Im或In的R_1选自以下项中的一者:



[0683] 

[0684] 其中

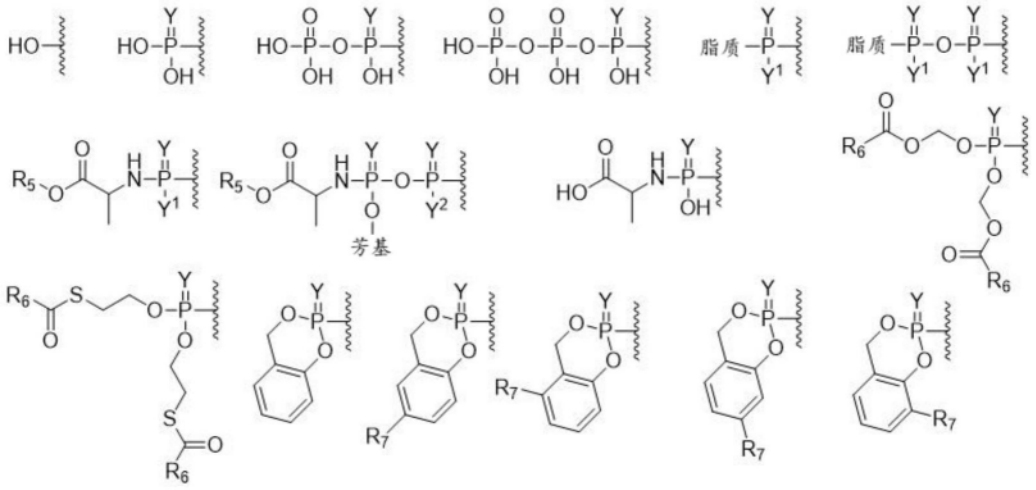
[0685] R_2是烷基、支链烷基或环烷基;

[0686] R_3为芳基、联芳基或经取代的芳基;

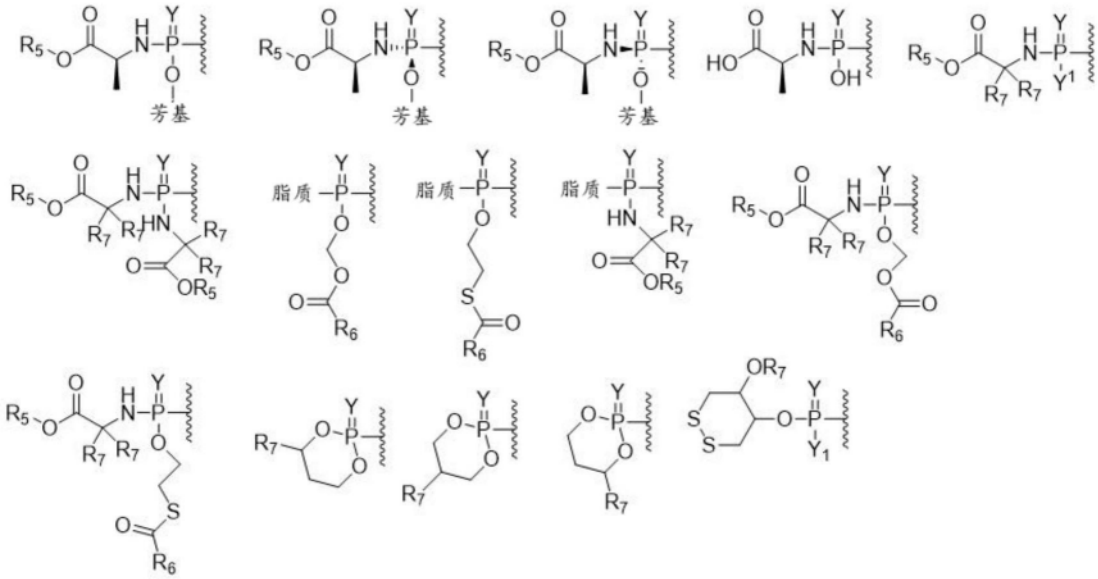
[0687] R_4为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基;

[0688] R_5为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[0689] 在其他实施例中,式Im或In的R_1选自以下项中的一者:



[0690]



[0691] 脂质如本文所述；

[0692] Y为O或S；

[0693] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[0694] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[0695] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[0696] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

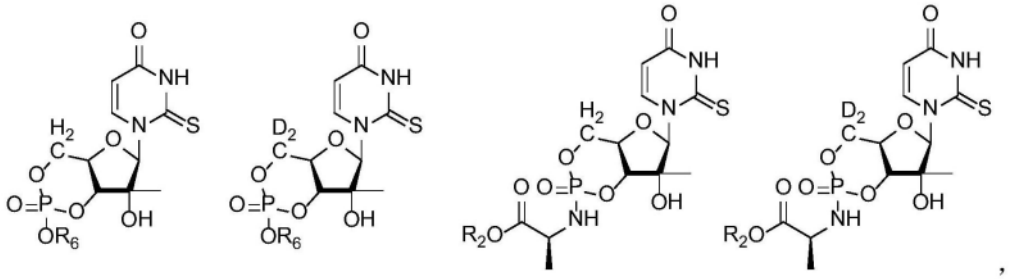
[0697] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[0698] 芳基如本文所述；

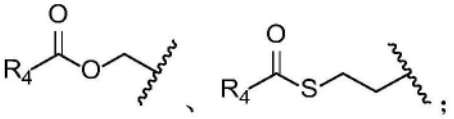
[0699] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[0700] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[0701] 在优选的实施例中，与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构：

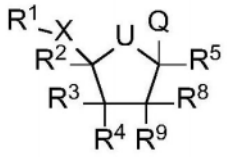
[0702] 

[0703] R_2选自C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基；

[0704] R_6为脂质、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、新戊酰氧基甲基、环烷基，或者选自；

[0705] 其中R_4为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基。

[0706] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[0707] 

式 Io

[0708] 或其药学上可接受的盐，其中，

[0709] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0710] X为O、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[0711] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[0712] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基，其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代；

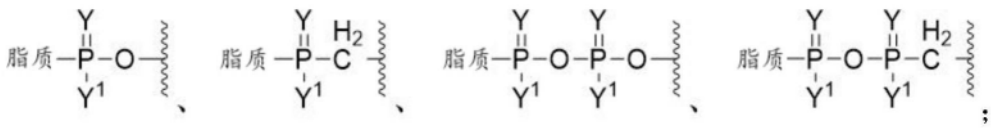
[0713] R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0714] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0715] R^8和R^9与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

[0716] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[0717] R^1为下式中的一者：

[0718] 

[0719] Y为O或S；

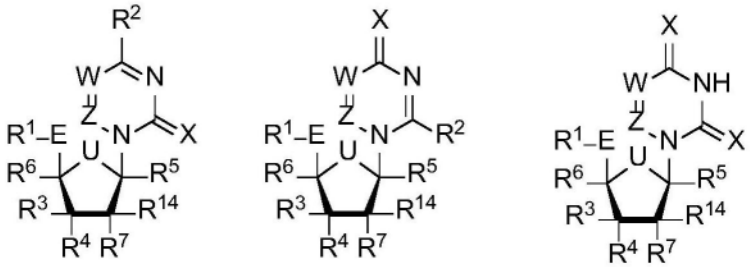
[0720] Y^1为OH、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[0721] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；并且

[0722] 脂质如本文所述。

[0723] 在某些实施例中，Q杂环基选自嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[0724] 在优选的实施例中，U为O并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中，U为S并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[0725] 

式 Ip 式 Iq 式 Ir

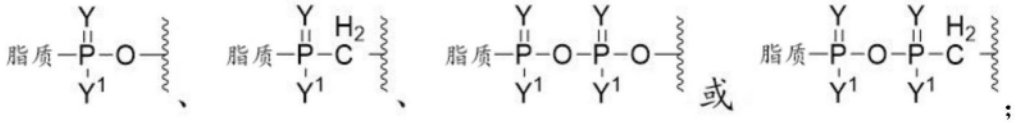
[0726] 或其药学上可接受的盐，其中

[0727] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[0728] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0729] E为O、CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[0730] R^1为下式中的一者：

[0731] 

[0732] Y为O或S；

[0733] Y^1为OH、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[0734] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[0735] 脂质如本文所述；

[0736] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0737] R^2为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0738] 其中在式Ip和Iq中，X中的一个为S或R^2为SR^8，或者两个X均为S且R^2为SR^8；

[0739] 其中在式Ir中，至少一个X为S；

[0740] W为CH、N或CR^8；

[0741] Z为CH、N或CR^8；

[0742] R^8为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0743] R^3、R^4、R^6、R^7和R^{14}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0744] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0745] R^7和R^{14}与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

[0746] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

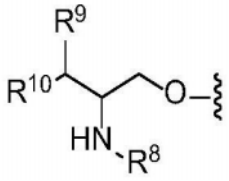
[0747] 在某些实施例中，U为S并且Y和Z为CH。

[0748] 在其他实施例中，U为O并且Y和Z为CH。

[0749] 在某些实施例中，E为CH_2；U为O；Y和Z为CH。

[0750] 在某些实施例中，脂质为十六烷氧基丙基、2-氨基十六烷氧基丙基、2-氨基二十烷基、月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、山嵛基或木蜡基。

[0751] 在某些实施例中，脂质为具有下式的鞘脂：

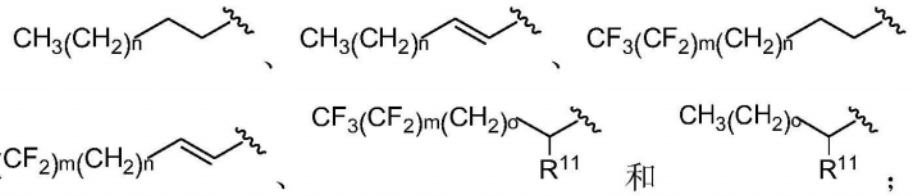
[0752] 

[0753] 其中，

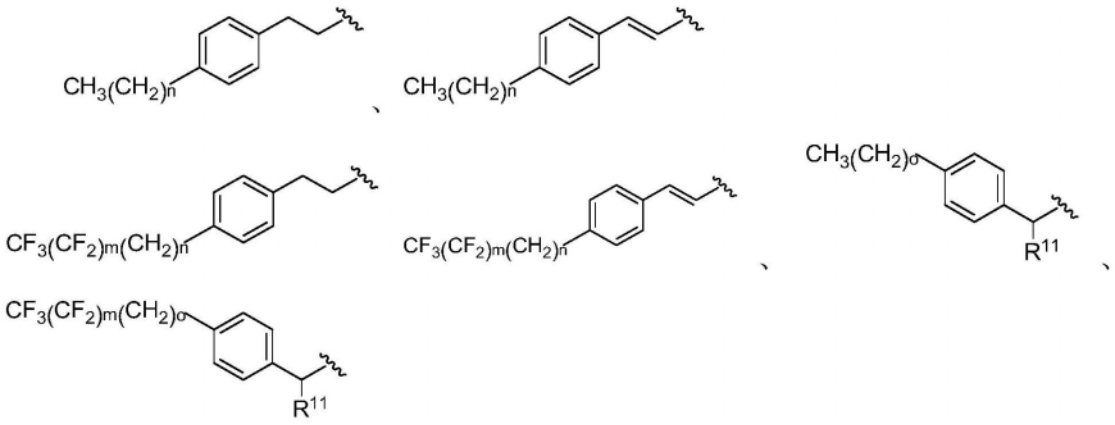
[0754] 鞘脂的R^8为氢、烷基、C(=O)R^{12}、C(=O)OR^{12}或C(=O)NHR^{12}；

[0755] 鞘脂的R^9为氢、氟、OR^{12}、OC(=O)R^{12}、OC(=O)OR^{12}或OC(=O)NHR^{12}；

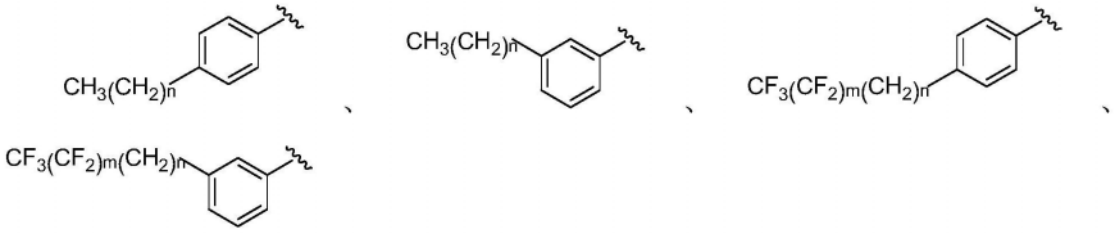
[0756] 鞘脂的R^{10}为任选地经一个或多个卤素或羟基取代的大于6且小于22个碳的饱和或不饱和烷基链或者下式的结构：

[0757] 

[0758] n为8至14或者小于或等于8至小于或等于14，o为9至15或者小于或等于9至小于或等于15，m和n的总和为8至14或者小于或等于8至小于或等于14，m和o的总和为9至15或者小于或等于9至小于或等于15；或者

[0759] 

[0760] n为4至10或者小于或等于4至小于或等于10,o为5至11或者小于或等于5至小于或等于11,m和n的总和为4至10或者小于或等于4至小于或等于10,并且m和o的总和为5至11或者小于或等于5至小于或等于11;或者

[0761] 

[0762] n为6至12或者n为小于或等于6至小于或等于12,m和n的总和为6至12或者n为小于或等于6至小于或等于12;

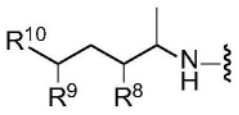
[0763] 鞘脂的R^{11}为OR^{12}、$OC(=O)R^{12}$、$OC(=O)OR^{12}$或$OC(=O)NHR^{12}$;

[0764] 鞘脂的R^{12}为氢、支链或直链C_{1-12}烷基、C_{13-22}烷基、环烷基或者选自苄基或苯基的芳基,其中芳基任选地经一个或多个相同或不同的R^{13}取代;并且

[0765] 鞘脂的R^{13}为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[0766] 在某些实施例中,鞘脂的R^{12}为H、烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、苯基、单取代的苯基、二取代的苯基、三取代的苯基或者饱和或不饱和C12-C19长链烷基。

[0767] 在某些实施例中,鞘脂具有下式:

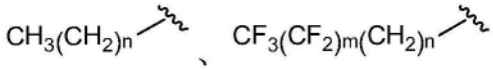
[0768] 

[0769] 其中,

[0770] 鞘脂的R^{8}为氢、羟基、氟、OR^{12}、$OC(=O)R^{12}$、$OC(=O)OR^{12}$或$OC(=O)NHR^{12}$;

[0771] 鞘脂的R^{9}为氢、羟基、氟、OR^{12}、$OC(=O)R^{12}$、$OC(=O)OR^{12}$或$OC(=O)NHR^{12}$;

[0772] 鞘脂的R^{10}为任选地经一个或多个卤素取代的大于6且小于22个碳的饱和或不饱和烷基链或者下式的结构：

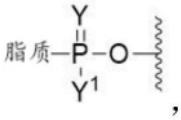
[0773] 

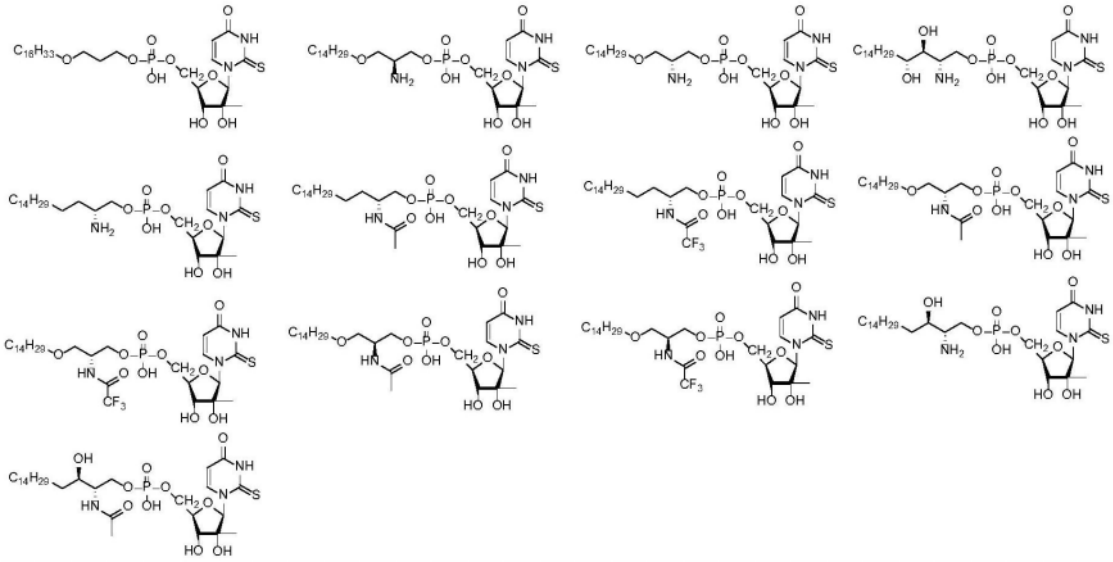
[0774] n为8至14或者小于或等于8至小于或等于14，m和n的总和为8至14或者小于或等于8至小于或等于14；

[0775] 鞘脂的R^{12}为氢、支链或直链C_{1-12}烷基、C_{13-22}烷基、环烷基或者选自苄基或苯基的芳基，其中芳基任选地经一个或多个相同或不同的R^{13}取代；并且

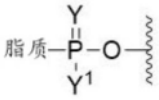
[0776] 鞘脂的R^{13}为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[0777] 在某些实施例中，鞘脂的R^{12}为H、烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基、苯基、单取代的苯基、二取代的苯基、三取代的苯基或者饱和或不饱和C_{12}-C_{19}长链烷基。

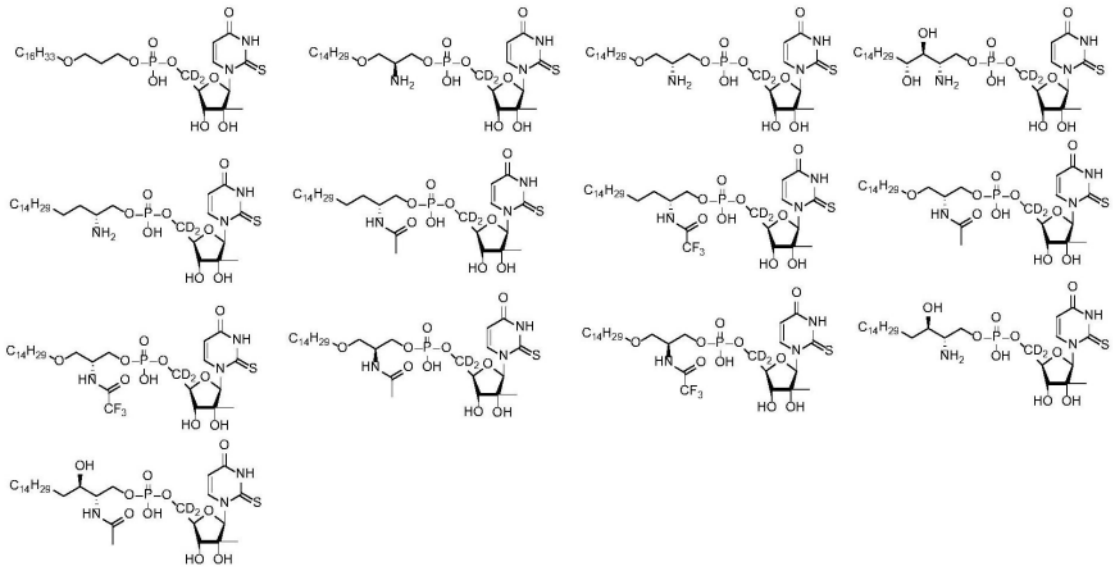
[0778] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在再一个实施例中，R^7为羟基。在又一个实施例中，R^{14}为甲基。在进一步的实施例中，R^3为氢。在另一个实施例中，R^1为，其中Y为O，Y^1为-OH并且脂质为鞘脂。在另一个实施例中，E为CH_2。在示例性实施例中，化合物选自：

[0779] 

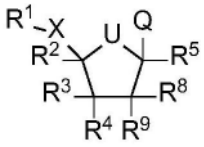
[0780] 在一个实施例中，R^5为H。在另一个实施例中，R^4为羟基。在再一个实施例中，R^7为羟基。在又一个实施例中，R^{14}为甲基。在进一步的实施例中，R^3为氢。在另一个实施例中，R^1为



，其中Y为O，Y^1为-OH并且脂质为鞘脂。在另一个实施例中，E为CD_2。在示例性实施例中，化合物选自：

[0781] 

[0782] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[0783] 

式 Is

[0784] 或其药学上可接受的盐，其中

[0785] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0786] X为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[0787] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[0788] R^1为羟基；

[0789] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基，其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代；

[0790] R^2、R^3、R^4、R^8和R^9各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0791] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0792] R^8和R^9与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；并且

[0793] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

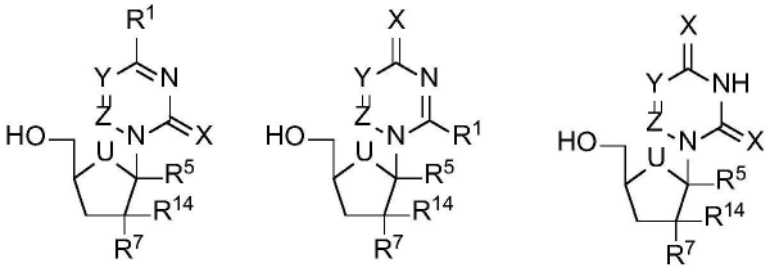
[0794] 在某些实施例中,Q杂环基选自嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[0795] 在优选的实施例中,U为O并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中,U为S并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[0796] 在某些实施例中,R^8和R^9选自H、氟、甲基、氟甲基、羟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、乙基、乙烯基和氰基。

[0797] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0798]



式 It 式 Iu 式 Iv

[0799] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0800] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[0801] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0802] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0803] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8;

[0804] 其中在式It和Iu中,X中的一个为S或R^1为SR^8,或者两个X均为S且R^1为SR^8;

[0805] 其中在式Iv中,至少一个X为S;

[0806] Y为CH、N或CR^8;

[0807] Z为CH、N或CR^8;

[0808] R^7和R^{14}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0809] R^7和$R1^4$与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且可以任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

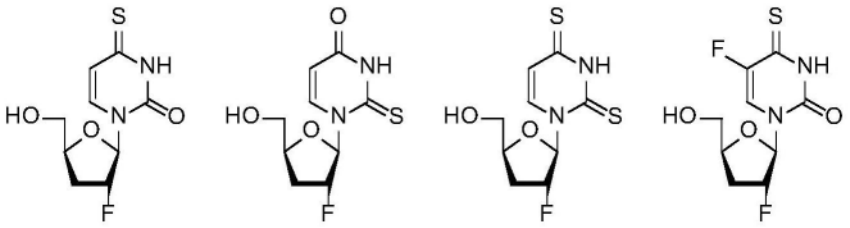
[0810] 每个R^8独立地选自氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0811] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

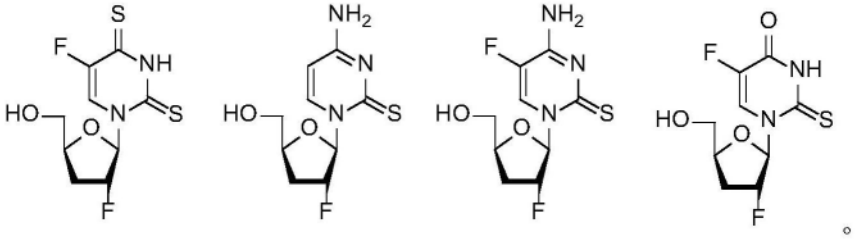
[0812] 在某些实施例中,U为S并且Y和Z为CH。

[0813] 在其他实施例中,U为O并且Y和Z为CH。

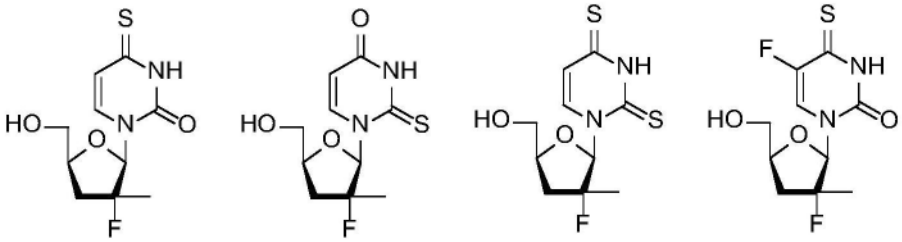
[0814] 在某些实施例中,R^5为H。在其他实施例中,R^7为F并且R^{14}为H。在示例性实施例中,化合物选自:



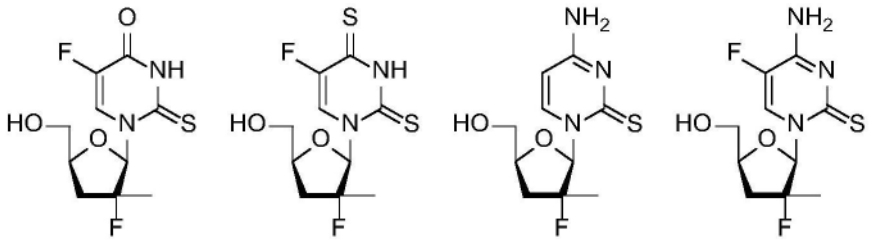
[0815]



[0816] 在某些实施例中,R^5为H。在其他实施例中,R^7为F并且R^{14}为甲基。在示例性实施例中,化合物选自:

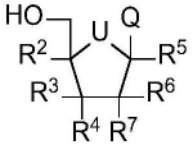


[0817]



[0818] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0819]



式 Iw

[0820] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0821] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0822] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代;

[0823] R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

[0824] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0825] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

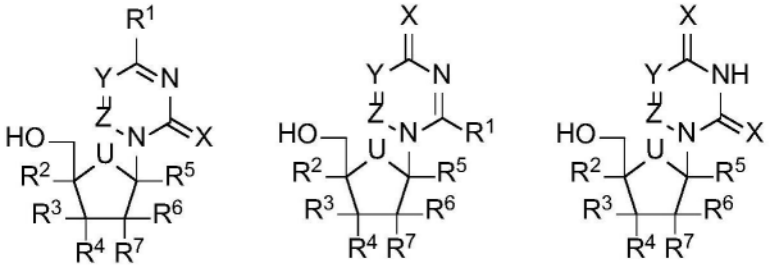
[0826] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[0827] 并且R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基。

[0828] 在某些实施例中，Q杂环基选自嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[0829] 在优选的实施例中，U为O并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中，U为S并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[0830] 在某些实施例中，本公开涉及下式中的一者的化合物：

[0831] 

式 Ix 式 Iy 式 Iz

[0832] 或其药学上可接受的盐，其中

[0833] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[0834] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[0835] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0836] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0837] 其中在式Ix和Iy中，X中的一个为S或R^1为SR^8，或者两个X均为S且R^1为SR^8；

[0838] 其中在式Iz中，至少一个X为S；

[0839] Y为CH、N或CR^8；

[0840] Z为CH、N或CR^8；

[0841] R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0842] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0843] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

[0844] 每个R^8独立地选自氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

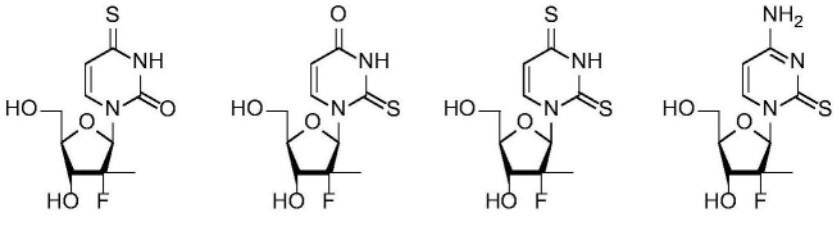
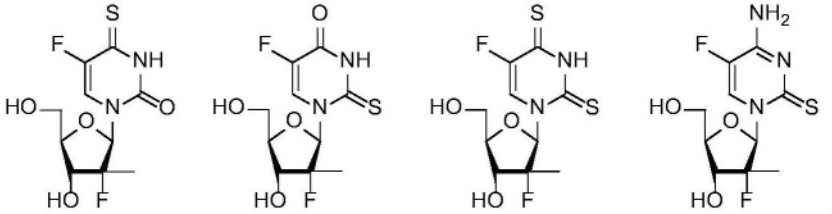
[0845] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[0846] 在某些实施例中，U为S并且Y和Z为CH。

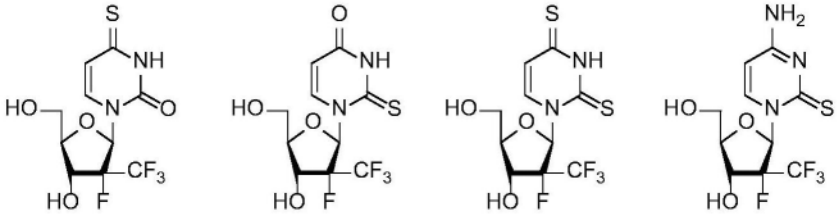
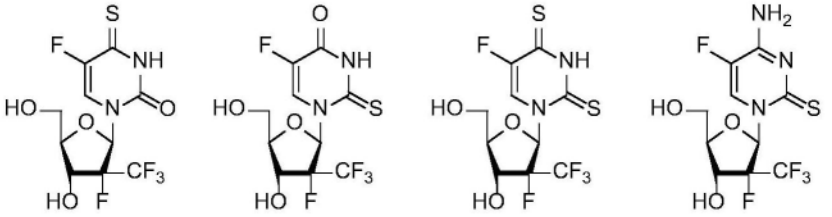
[0847] 在其他实施例中，U为O并且Y和Z为CH。

[0848] 在一个实施例中，R^2为H。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为甲基。在再一个实施例中，R^7为氟。

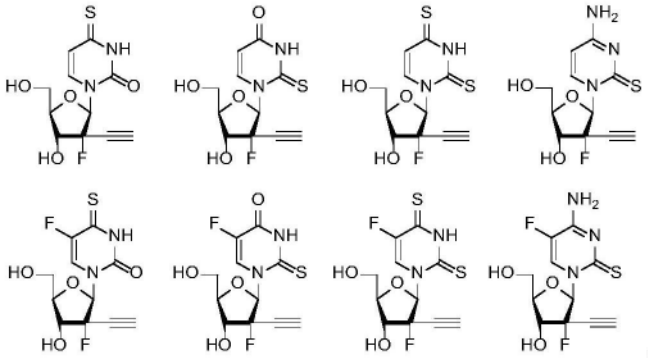
[0849] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0850] 


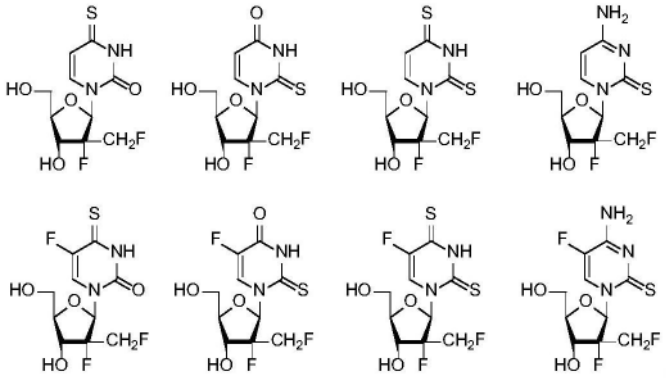
[0851] 在一个实施例中，R^2为H。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为三氟甲基。在再一个实施例中，R^7为氟。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0852] 


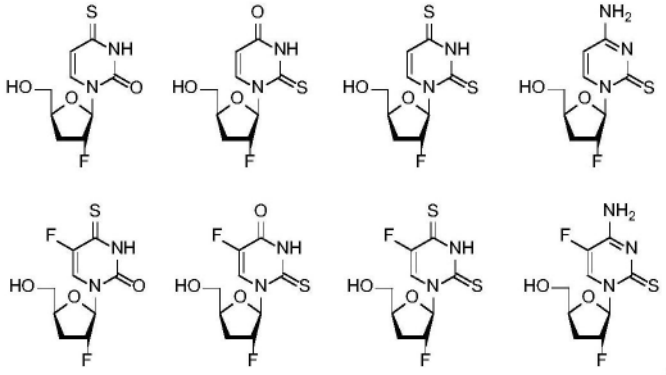
[0853] 在一个实施例中，R^2为H。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为C≡CH。在再一个实施例中，R^7为氟。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0854] 

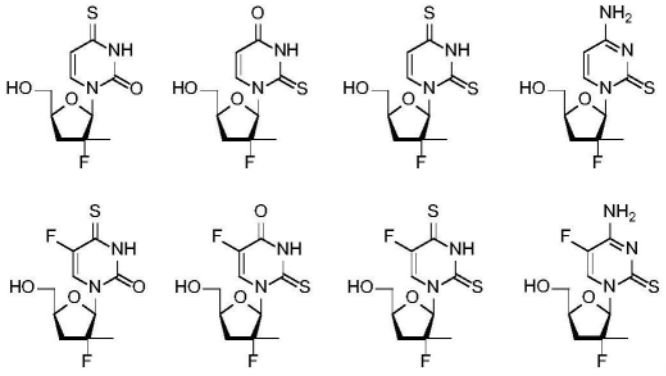
[0855] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为CH_2F。在再进一步的实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0856] 

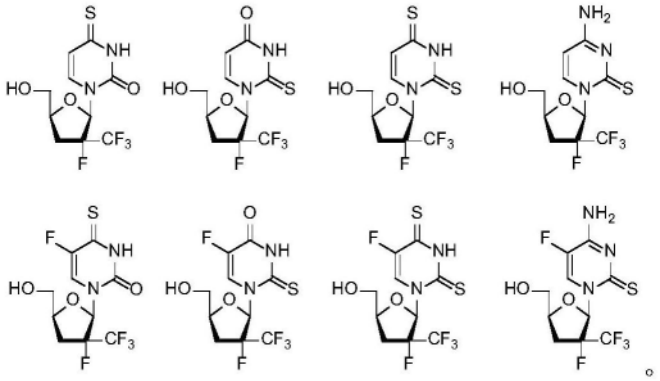
[0857] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为H。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为H。在再进一步的实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0858] 

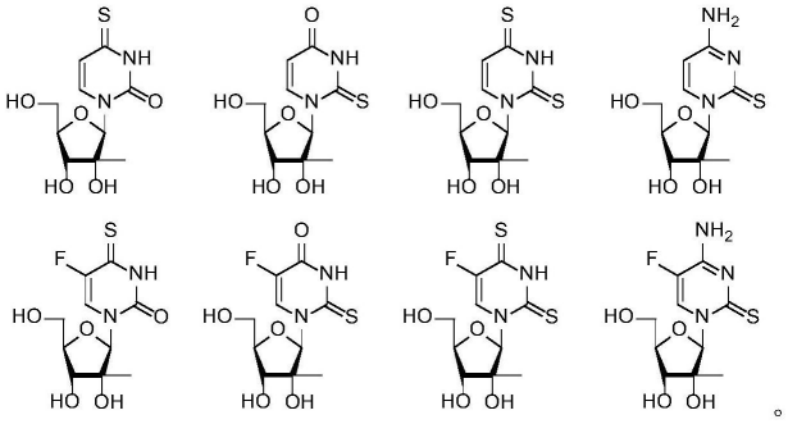
[0859] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为H。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为甲基。在再一个实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0860] 

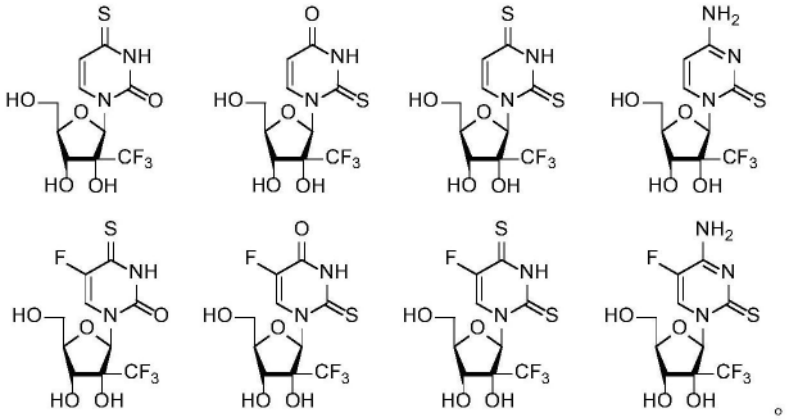
[0861] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为H。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为三氟甲基。在再一个实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0862] 

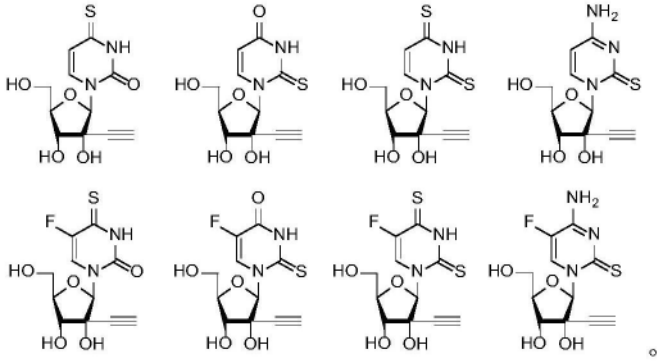
[0863] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为甲基。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0864] 

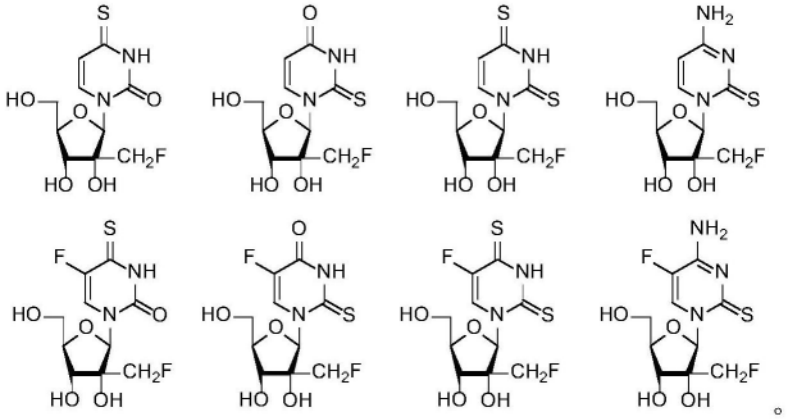
[0865] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为三氟甲基。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0866] 

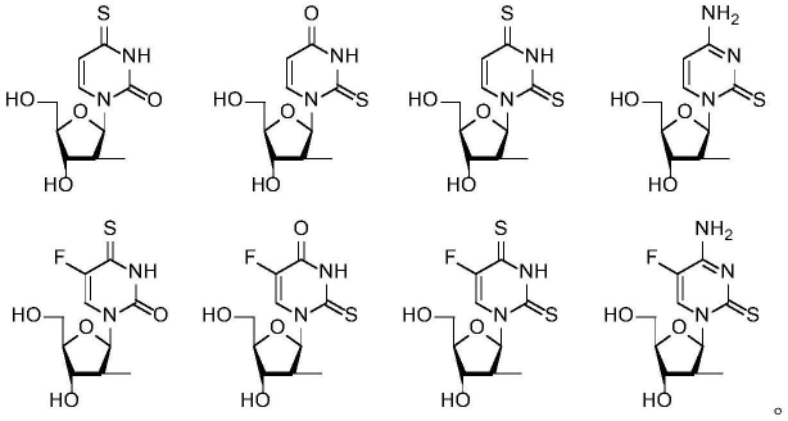
[0867] 在一个实施例中，R^2为H。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为C≡CH。在再进一步的实施例中，R^7为羟基。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0868] 

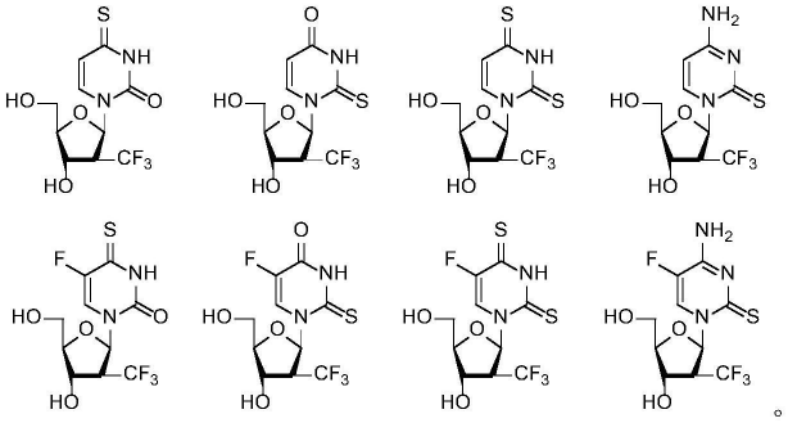
[0869] 在一个实施例中，R^2为H。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为CH_2F。在再进一步的实施例中，R^7为羟基。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0870] 

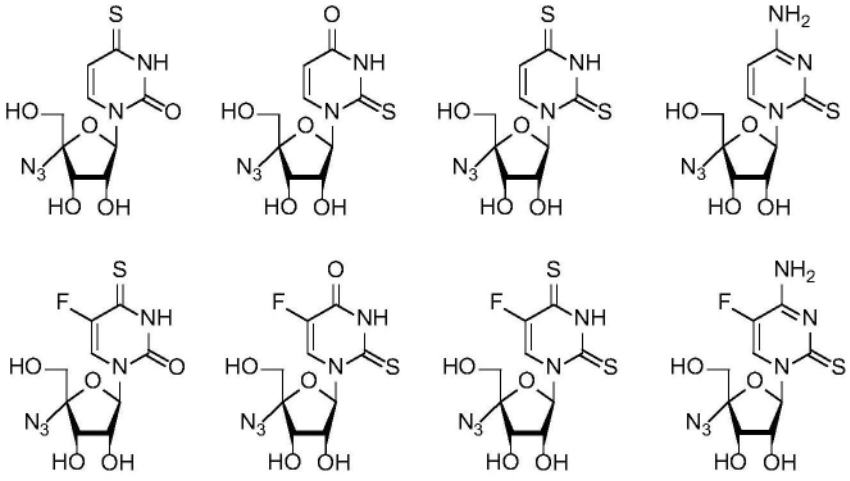
[0871] 在一个实施例中，R^2为H。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为甲基。在再进一步的实施例中，R^7为H。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0872] 

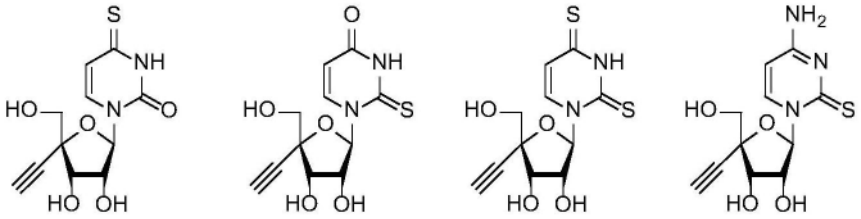
[0873] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为三氟甲基。在再进一步的实施例中,R^7为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0874] 

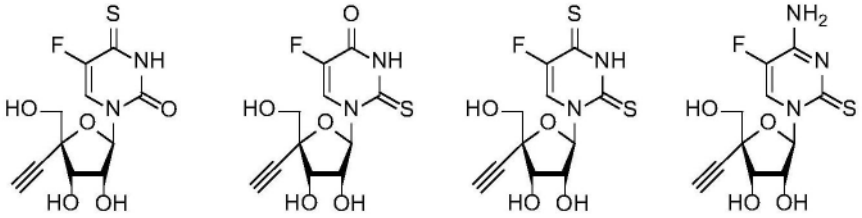
[0875] 在一个实施例中,R^2为N_3。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为H。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0876] 

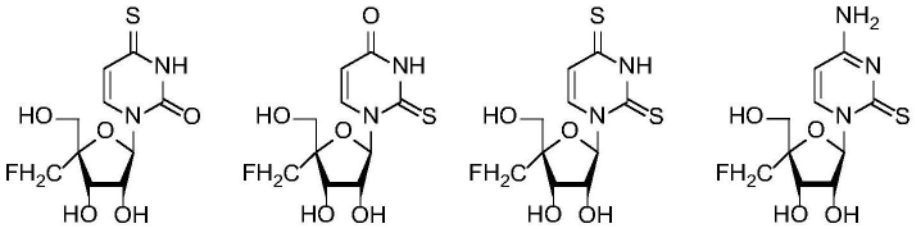
[0877] 在一个实施例中,R^2为C≡CH。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为H。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



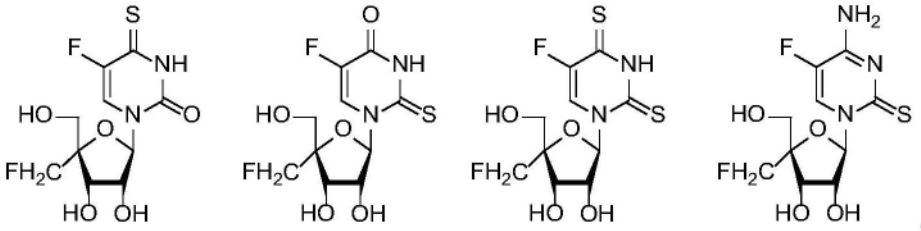
[0878]



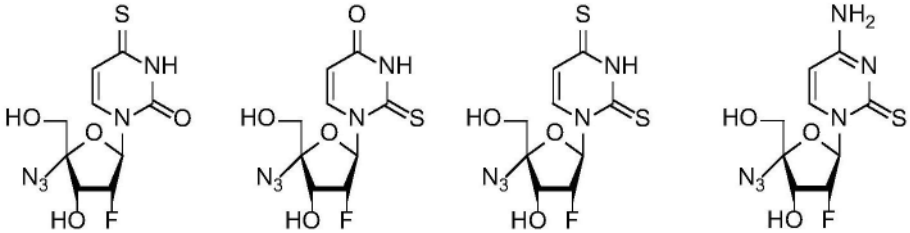
[0879] 在一个实施例中，R^2为CH_2F。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为H。在再进一步的实施例中，R^7为羟基。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：



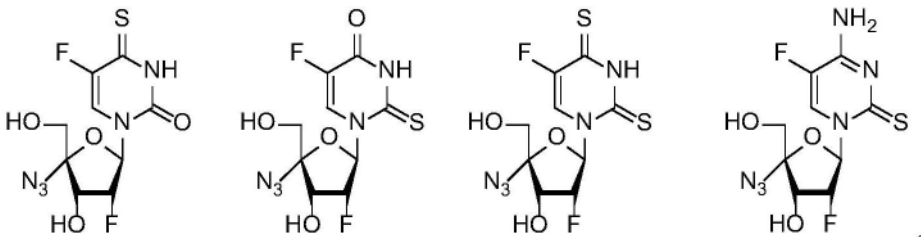
[0880]



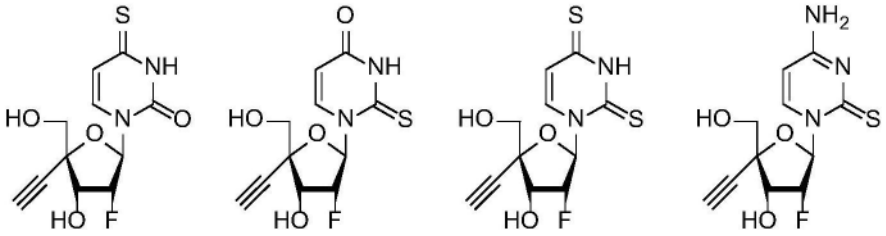
[0881] 在一个实施例中，R^2为N_3。在另一个实施例中，R^3为H。在再一个实施例中，R^4为羟基。在进一步的实施例中，R^5为H。在又一个实施例中，R^6为H。在再进一步的实施例中，R^7为氟。在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：



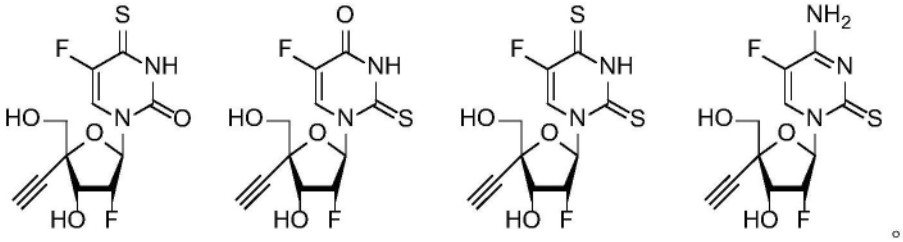
[0882]



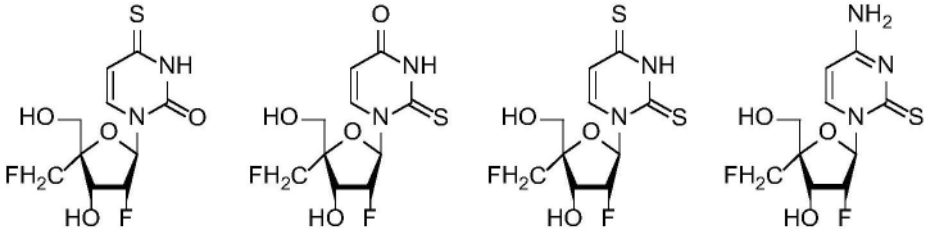
[0883] 在一个实施例中,R^2为C≡CH。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为H。在再进一步的实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



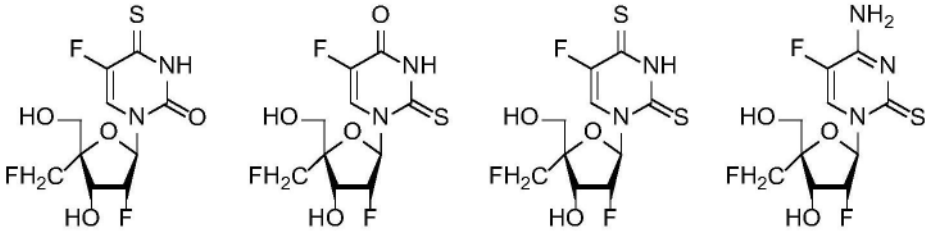
[0884]



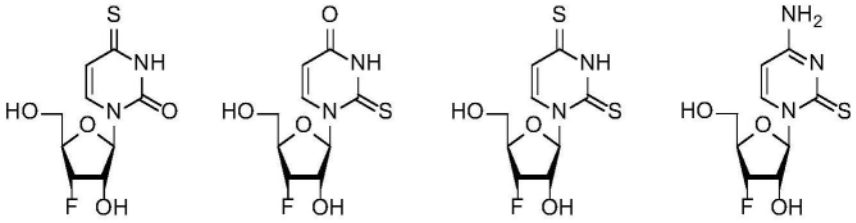
[0885] 在一个实施例中,R^2为CH_2F。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为H。在再进一步的实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



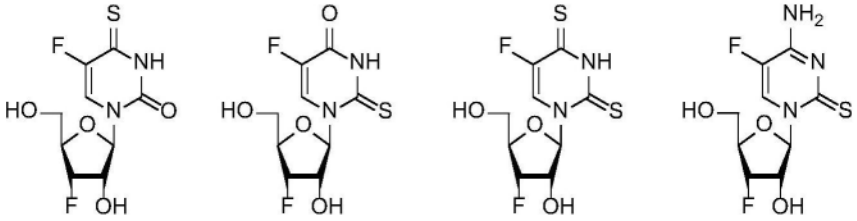
[0886]



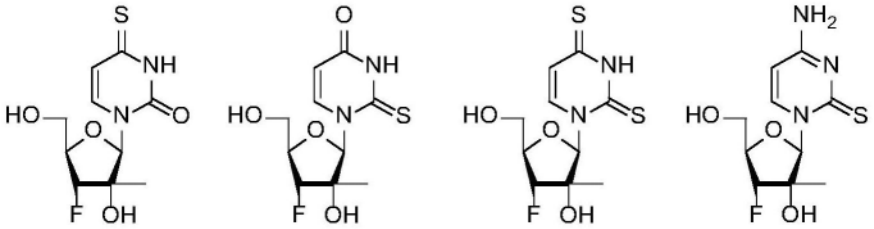
[0887] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为氟。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为H。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



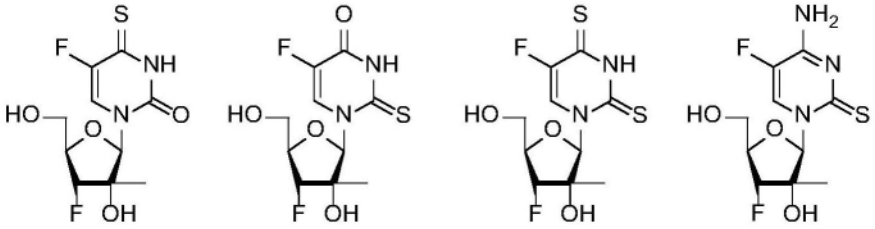
[0888]



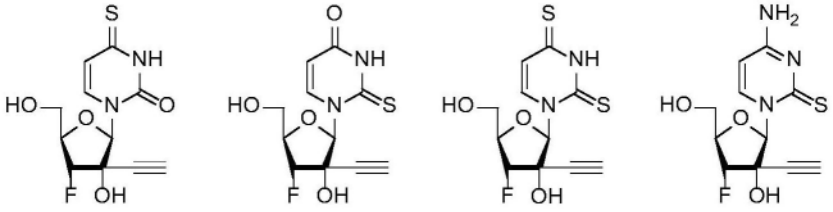
[0889] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为氟。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为甲基。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



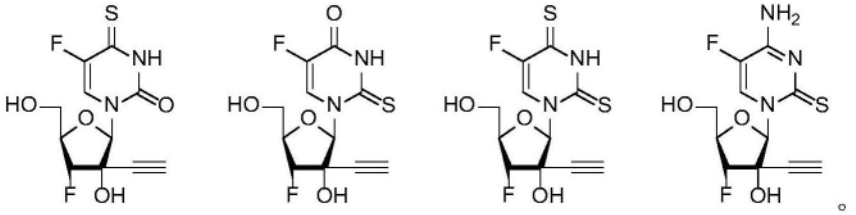
[0890]



[0891] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为氟。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为C≡CH。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

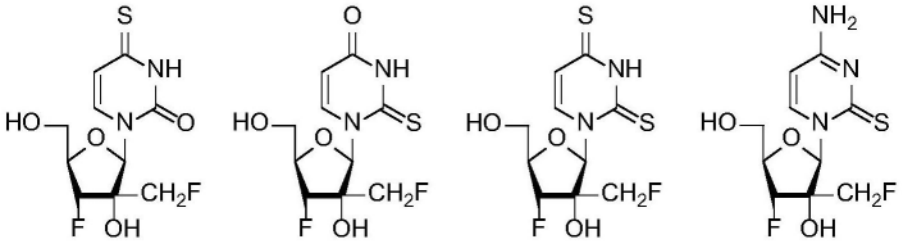


[0892]

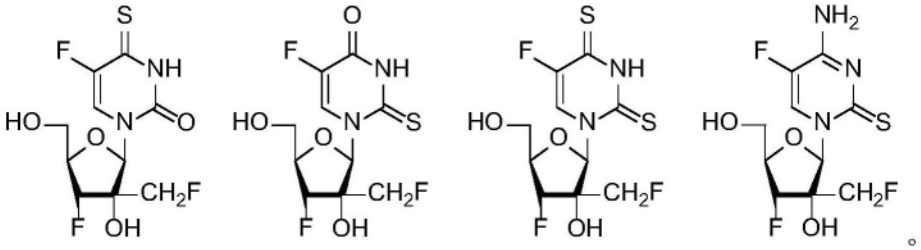


[0893] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为氟。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为CH_2F。在再进一步的实施例中,R^7为羟

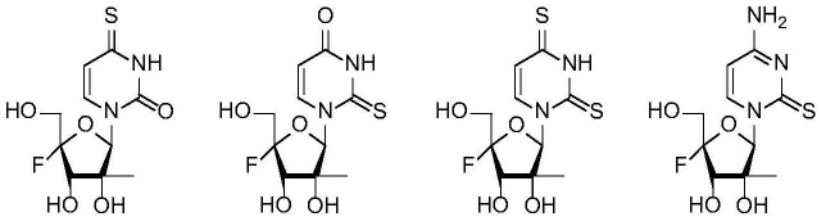
基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



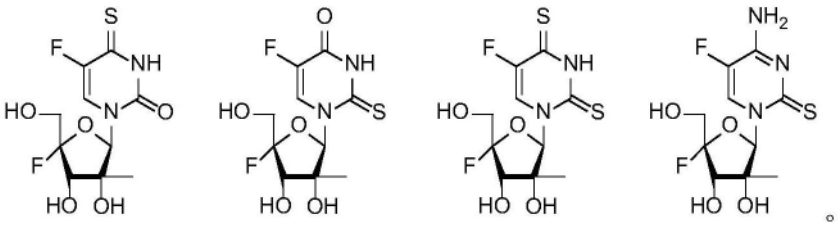
[0894]



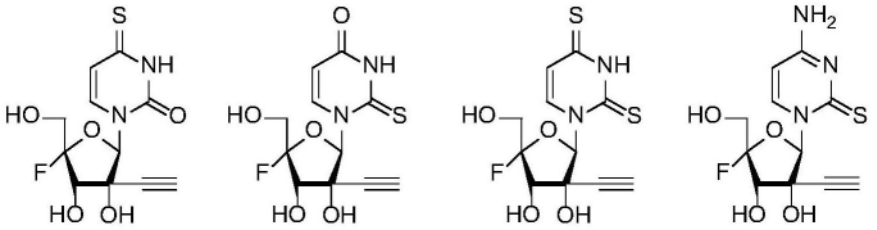
[0895] 在一个实施例中,R^2为氟。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为甲基。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



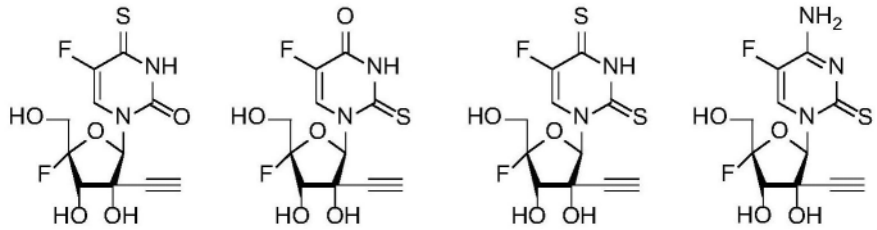
[0896]



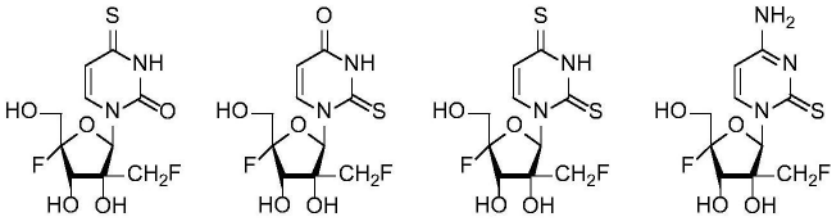
[0897] 在一个实施例中,R^2为氟。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为C≡CH。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



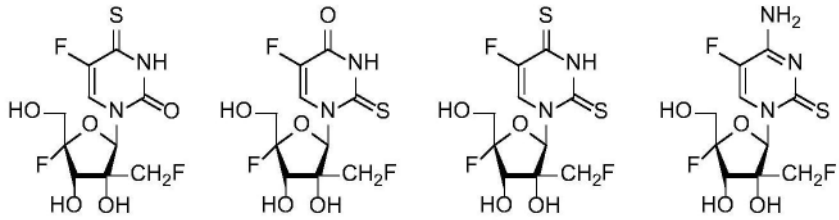
[0898]



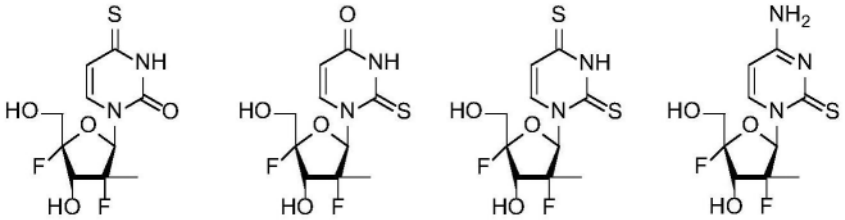
[0899] 在一个实施例中,R^2为氟。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为CH_2F。在再进一步的实施例中,R^7为羟基。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



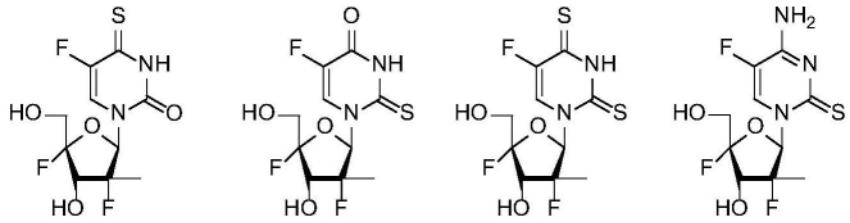
[0900]



[0901] 在一个实施例中,R^2为氟。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为甲基。在再一个实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

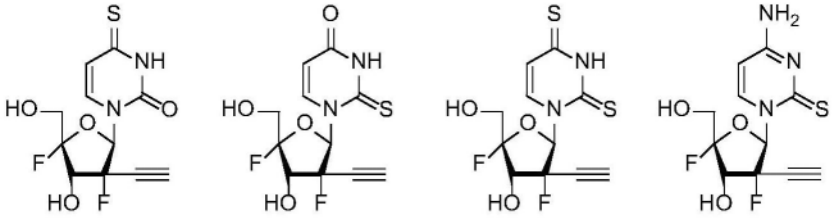


[0902]

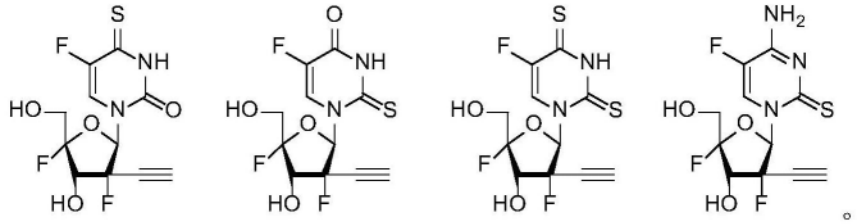


[0903] 在一个实施例中,R^2为氟。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟

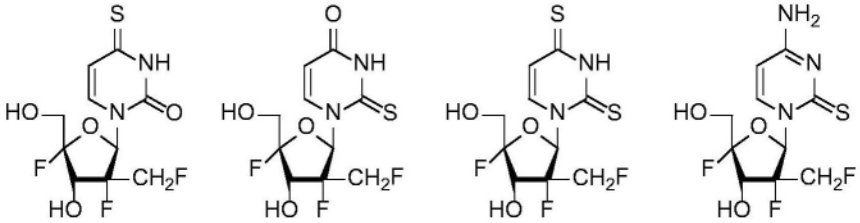
基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为C≡CH。在再一个实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:



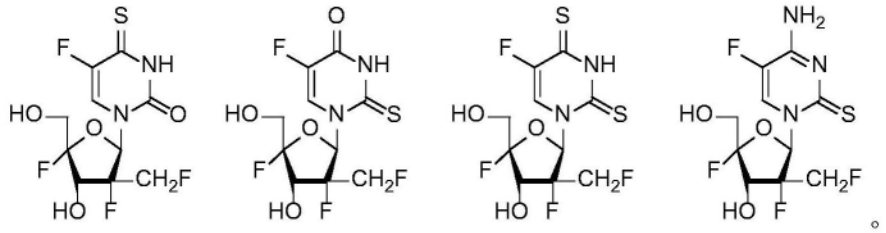
[0904]



[0905] 在一个实施例中,R^2为氟。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为CH_2F。在再一个实施例中,R^7为氟。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

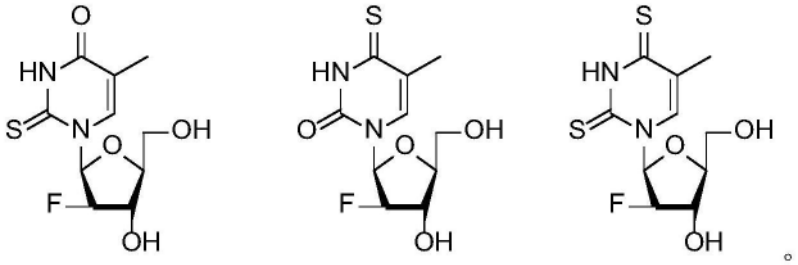


[0906]

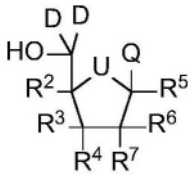


[0907] 在一个实施例中,R^2为H。在另一个实施例中,R^3为H。在再一个实施例中,R^4为羟基。在进一步的实施例中,R^5为H。在又一个实施例中,R^6为氟。在再进一步的实施例中,R^7为H。在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0908]



[0909] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[0910] 

式 Iw

[0911] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0912] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0913] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代;

[0914] R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

[0915] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;

[0916] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;并且

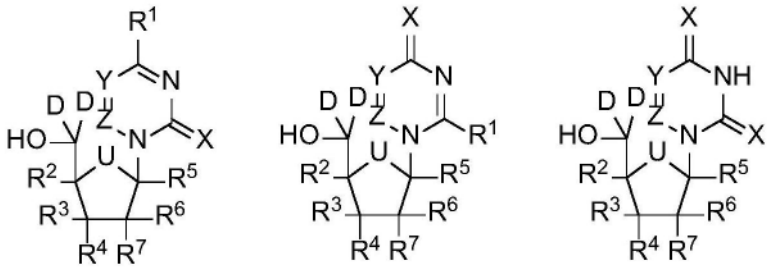
[0917] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[0918] 并且R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基。

[0919] 在某些实施例中,Q杂环基选自嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[0920] 在优选的实施例中,U为O并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中,U为S并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[0921] 在某些实施例中,本公开涉及下式中的一者的化合物:

[0922] 

式 Ix 式 Iy 式 Iz

[0923] 或其药学上可接受的盐,其中

[0924] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0925] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[0926] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0927] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[0928] 其中在式Ix和Iy中，X中的一个为S或R^1为SR^8，或者两个X均为S且R^1为SR^8；

[0929] 其中在式Iz中，至少一个X为S；

[0930] Y为CH、N或CR^8；

[0931] Z为CH、N或CR^8；

[0932] R^2、R^3、R^4、R^6和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

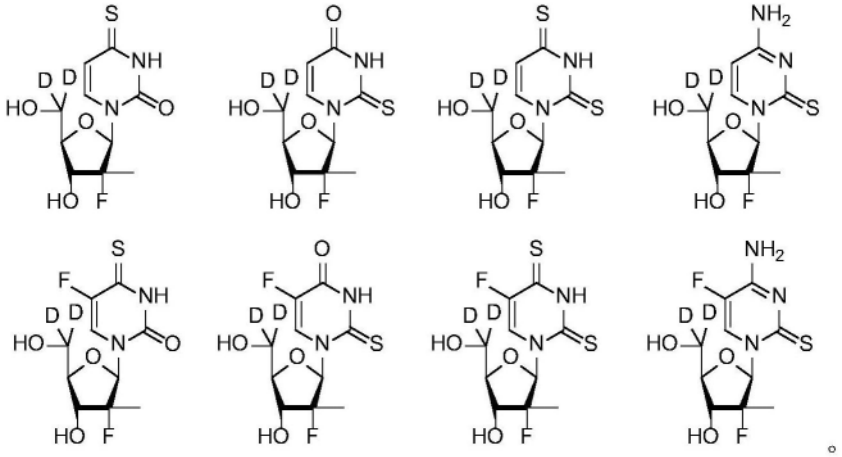
[0933] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[0934] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

[0935] 每个R^8独立地选自氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

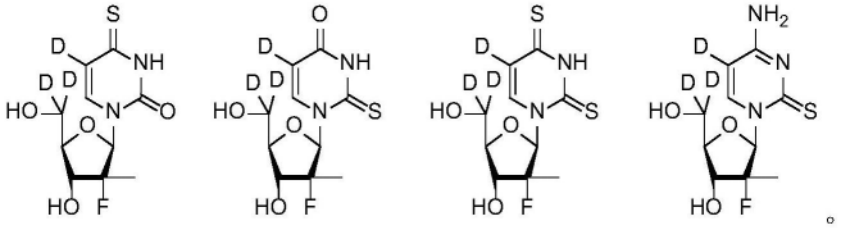
[0936] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[0937] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0938] 

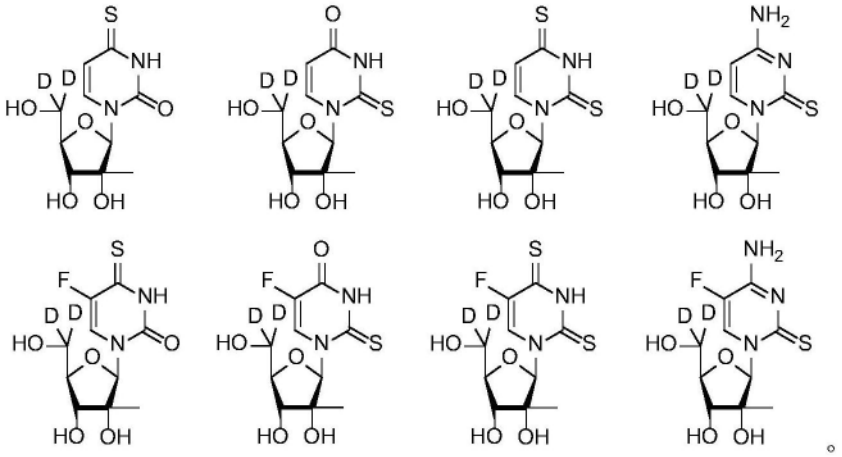
。

[0939] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

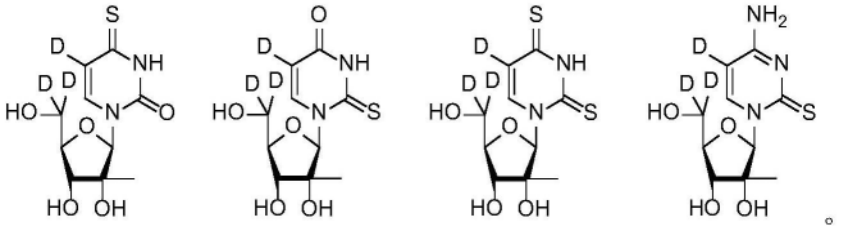
[0940] 

。

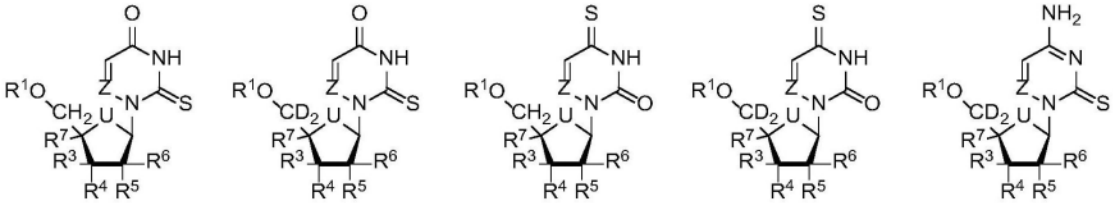
[0941] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[0942] 

[0943] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[0944] 

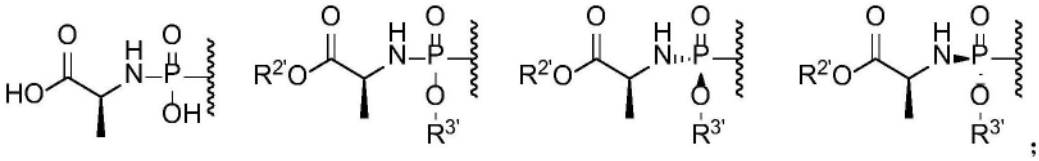
[0945] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[0946] 

式 Iaa 式 Iab 式 Iac 式 Iad 式 ae

[0947] 或其药学上可接受的盐,其中

[0948] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[0949] 

[0950] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[0951] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[0952] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[0953] Z为CH、CD或N;

[0954] R^7为H、D、N_3、乙炔基、乙烯基、氟、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲基、CD_3、羟基甲基或氰基;

[0955] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基或乙烯基;

[0956] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[0957] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

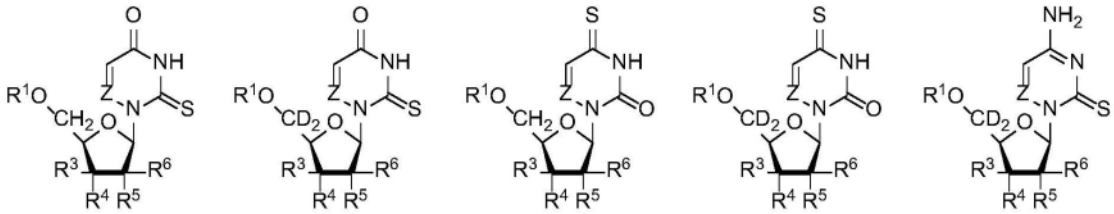
[0958] R^6是H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基或乙烯基。

[0959] 在本文所述的任何式的某些实施例中,Z为CD。

[0960] 在某些实施例中,U为S并且Z为CH。

[0961] 在其他实施例中,U为O并且Z为CH。

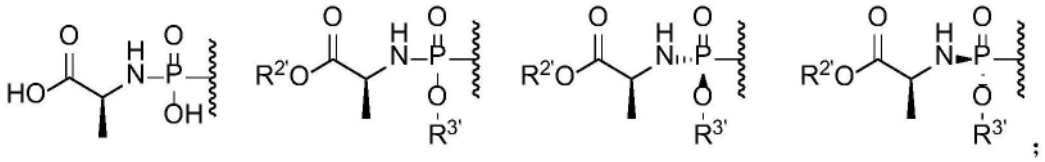
[0962] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[0963] 

式 Iaf 式 Iag 式 Iah 式 Iai 式 Iaj

[0964] 或其药学上可接受的盐,其中

[0965] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[0966] ;

[0967] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[0968] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[0969] Z为CH、CD或N;

[0970] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

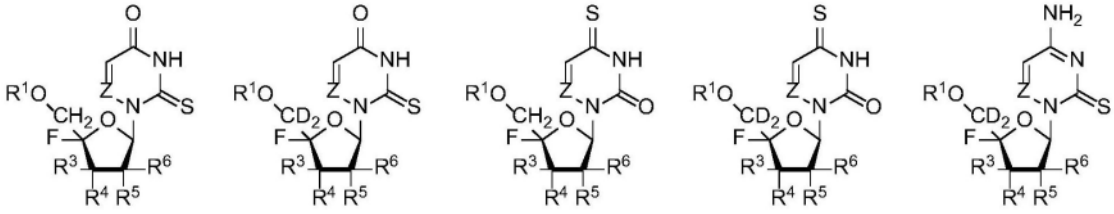
[0971] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[0972] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[0973] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[0974] 在某些实施例中,Z为CH。

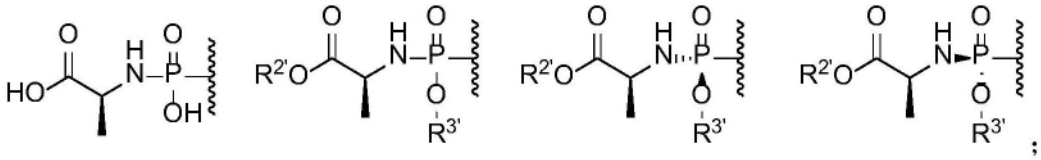
[0975] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[0976] 

式 Iak 式 Ial 式 Iam 式 Ian 式 Iao

[0977] 或其药学上可接受的盐,其中

[0978] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[0979] 

[0980] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[0981] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[0982] Z为CH、CD或N；

[0983] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

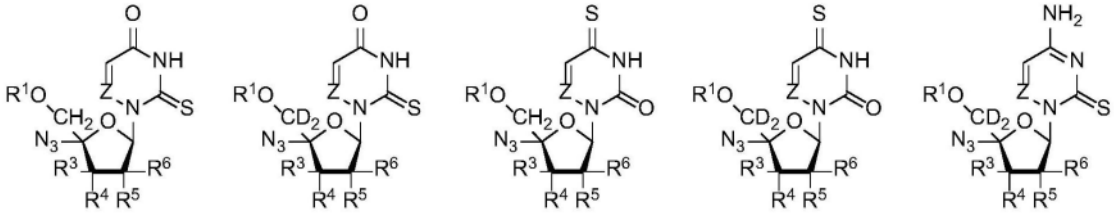
[0984] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[0985] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[0986] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[0987] 在某些实施例中，Z为CH。

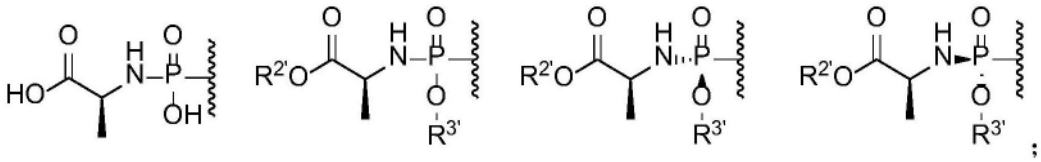
[0988] 在优选的实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[0989] 

式 Iap **式 Iaq** **式 Iar** **式 Ias** **式 Iat**

[0990] 或其药学上可接受的盐，其中

[0991] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[0992] 

[0993] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[0994] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[0995] Z为CH、CD或N；

[0996] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

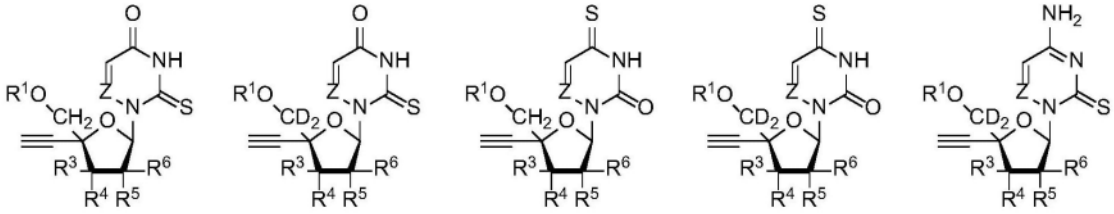
[0997] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[0998] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[0999] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1000] 在某些实施例中，Z为CH。

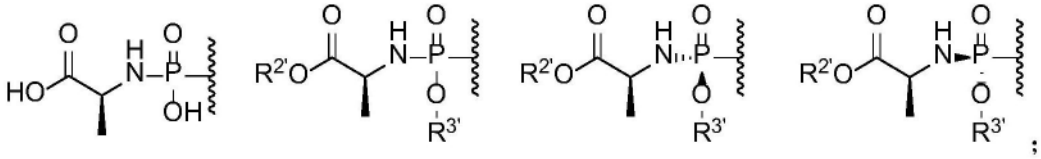
[1001] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1002] 

式 Iau 式 Iav 式 Iaw 式 Iax 式 Iay

[1003] 或其药学上可接受的盐,其中

[1004] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1005] ;

[1006] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1007] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1008] Z为CH、CD或N;

[1009] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

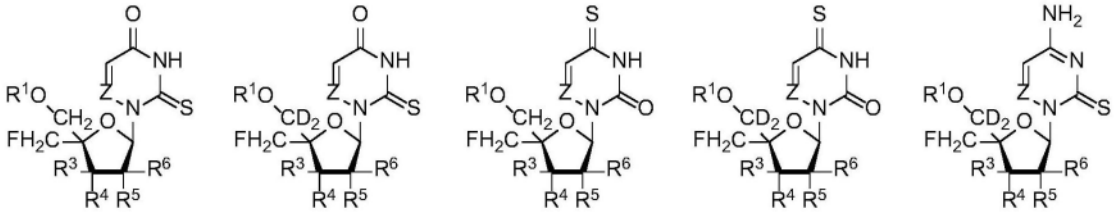
[1010] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1011] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1012] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1013] 在某些实施例中,Z为CH。

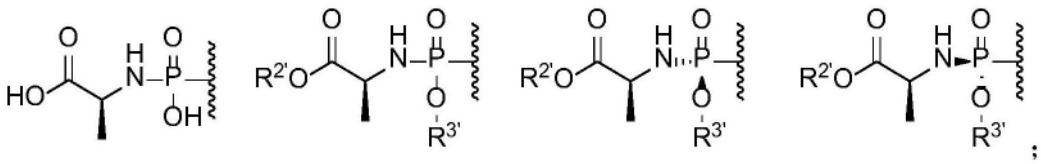
[1014] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[1015] 

式 Iaz 式 Iba 式 Ibb 式 Ibc 式 Ibd

[1016] 或其药学上可接受的盐,其中

[1017] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1018] ;

[1019] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1020] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1021] Z为CH、CD或N;

[1022] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、

乙烯基或烯丙基;

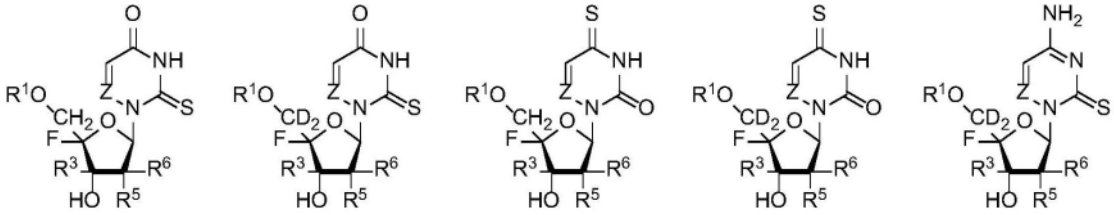
[1023] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1024] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1025] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1026] 在某些实施例中,Z为CH。

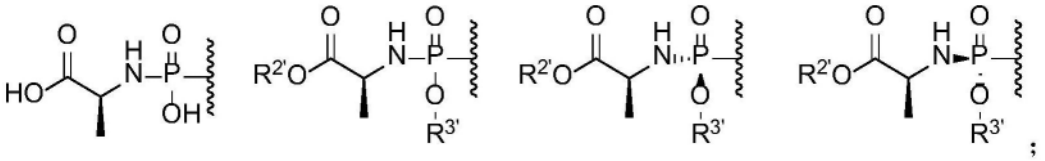
[1027] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[1028] 

[1029] 式 Ibe 式 Ibf 式 Ibg 式 Ibh 式 Ibi

[1030] 或其药学上可接受的盐,其中

[1031] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1032] ;

[1033] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1034] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1035] Z为CH、CD或N;

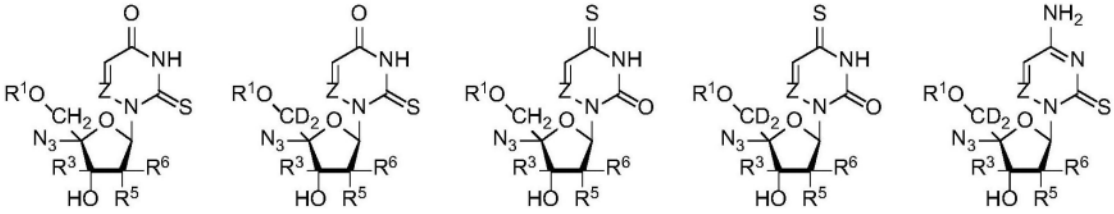
[1036] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

[1037] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1038] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1039] 在某些实施例中,Z为CH。

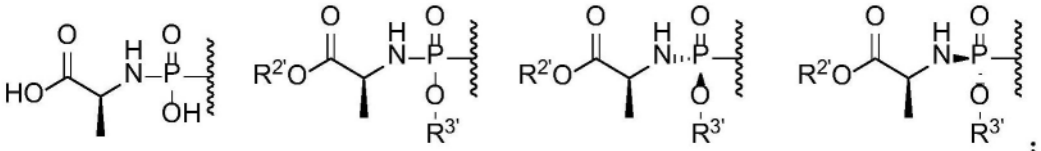
[1040] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[1041] 

式 Ibj 式 Ibk 式 Ibl 式 Ibm 式 Ibn

[1042] 或其药学上可接受的盐,其中

[1043] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1044] 

[1045] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1046] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[1047] Z为CH、CD或N；

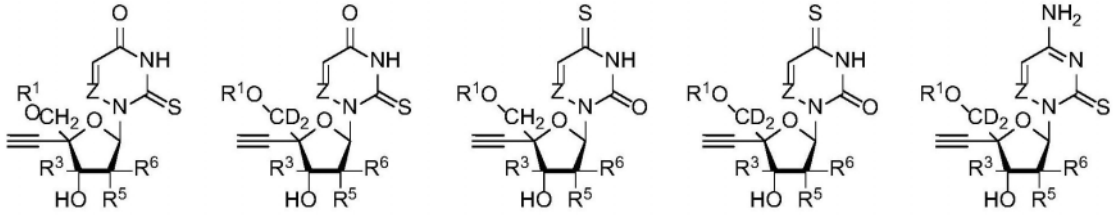
[1048] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1049] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[1050] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1051] 在某些实施例中，Z为CH。

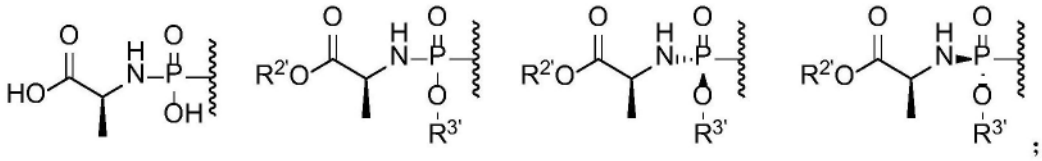
[1052] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1053] 

式 Ibo 式 Ibp 式 Ibq 式 Ibr 式 Ibs

[1054] 或其药学上可接受的盐，其中

[1055] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[1056] 

[1057] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1058] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[1059] Z为CH、CD或N；

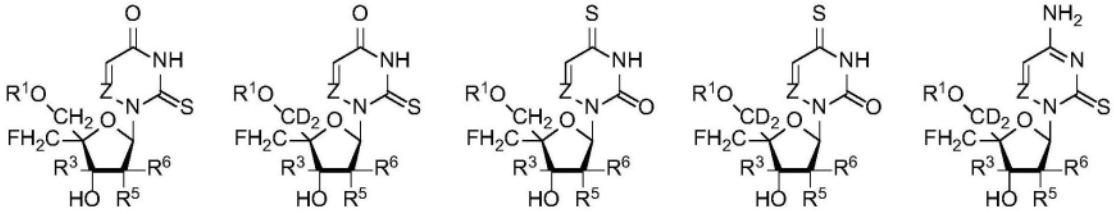
[1060] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1061] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[1062] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1063] 在某些实施例中，Z为CH。

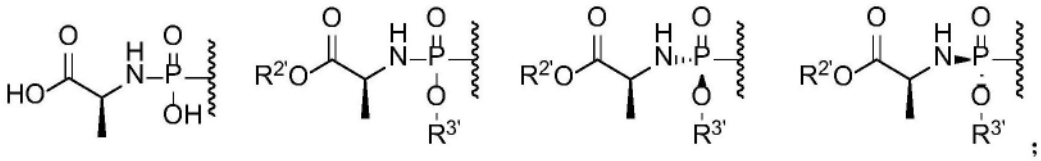
[1064] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1065] 

式 Ibt 式 Ibu 式 Ibv 式 Ibw 式 Ibx

[1066] 或其药学上可接受的盐,其中

[1067] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1068] ;

[1069] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1070] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1071] Z为CH、CD或N;

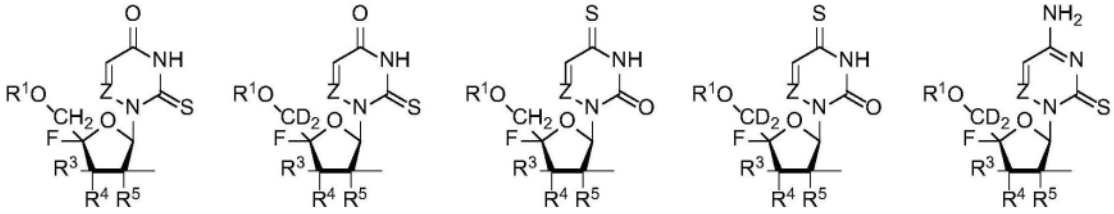
[1072] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

[1073] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1074] R^6为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基。

[1075] 在某些实施例中,Z为CH。

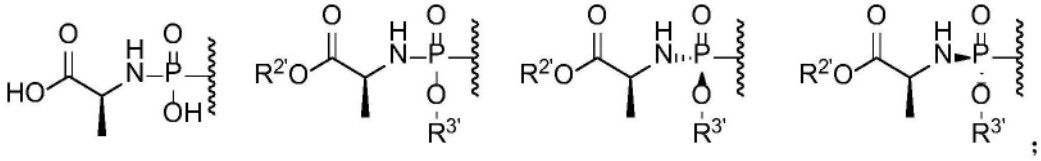
[1076] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[1077] 

式 Iby 式 Ibz 式 Ica 式 Icb 式 Icc

[1078] 或其药学上可接受的盐,其中

[1079] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1080] ;

[1081] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1082] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1083] Z为CH、CD或N;

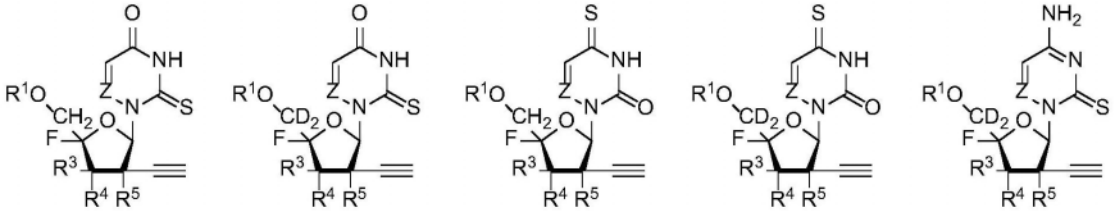
[1084] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

[1085] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[1086] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1087] 在某些实施例中，Z为CH。

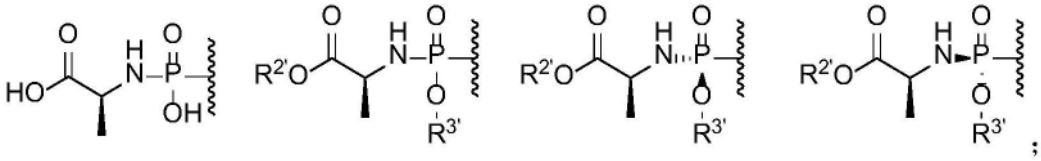
[1088] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1089] 

式 Icd 式 Ice 式 Icf 式 Icg 式 Ich

[1090] 或其药学上可接受的盐，其中

[1091] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[1092] 

[1093] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1094] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[1095] Z为CH、CD或N；

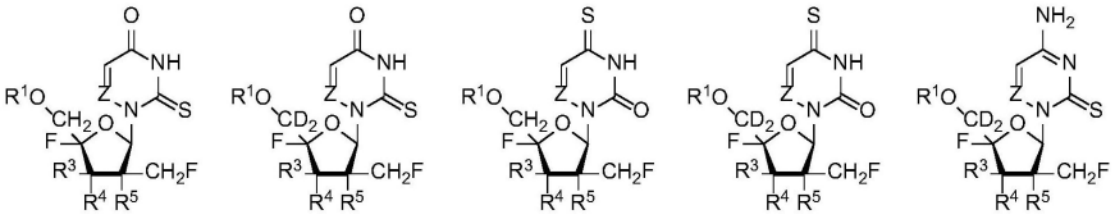
[1096] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1097] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[1098] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1099] 在某些实施例中，Z为CH。

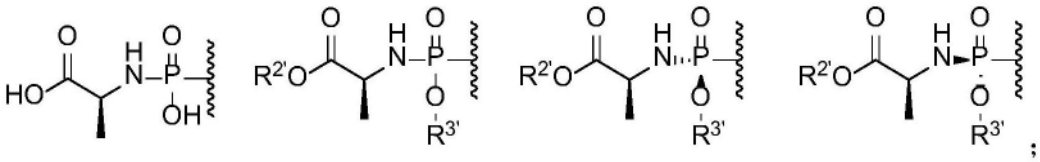
[1100] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1101] 

式 Ici 式 Icj 式 Ick 式 Icl 式 Icm

[1102] 或其药学上可接受的盐，其中

[1103] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[1104] 

[1105] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1106] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[1107] Z为CH、CD或N;

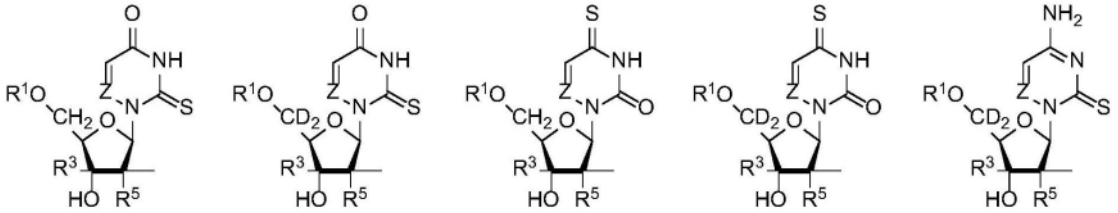
[1108] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

[1109] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1110] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1111] 在某些实施例中,Z为CH。

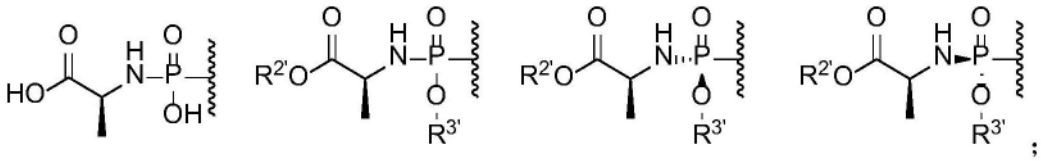
[1112] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[1113] 

式 Icn 式 Ico 式 Icp 式 Icq 式 Icr

[1114] 或其药学上可接受的盐,其中

[1115] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1116] ;

[1117] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1118] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

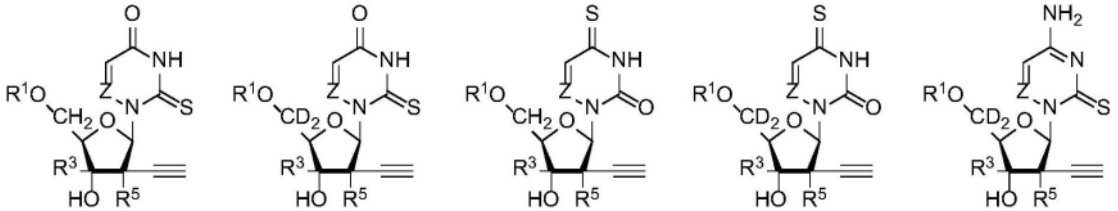
[1119] Z为CH、CD或N;

[1120] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

[1121] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1122] 在某些实施例中,Z为CH。

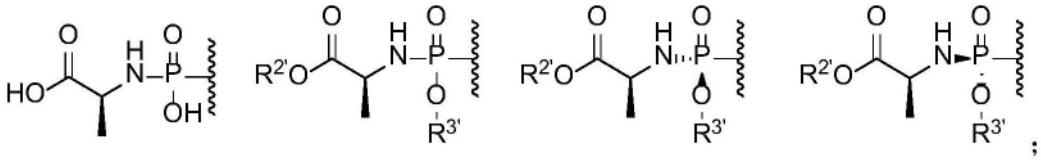
[1123] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷具有下式:

[1124] 

式 Ics 式 Ict 式 Icu 式 Icv 式 Icw

[1125] 或其药学上可接受的盐,其中

[1126] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1127] ;

[1128] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1129] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

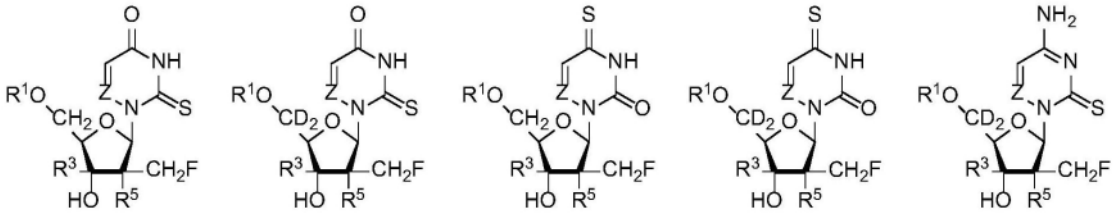
[1130] Z为CH、CD或N；

[1131] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1132] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1133] 在某些实施例中，Z为CH。

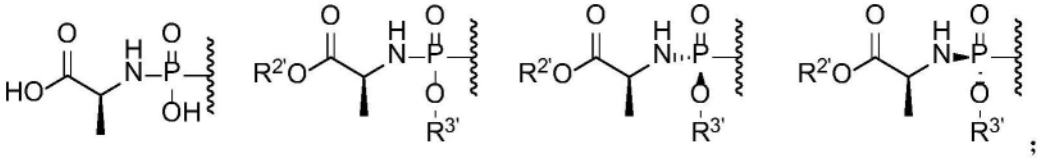
[1134] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1135] 

[1136] 式 Icx 式 Icy 式 Icz 式 Ida 式 Idb

[1137] 或其药学上可接受的盐，其中

[1138] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[1139] 

[1140] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1141] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

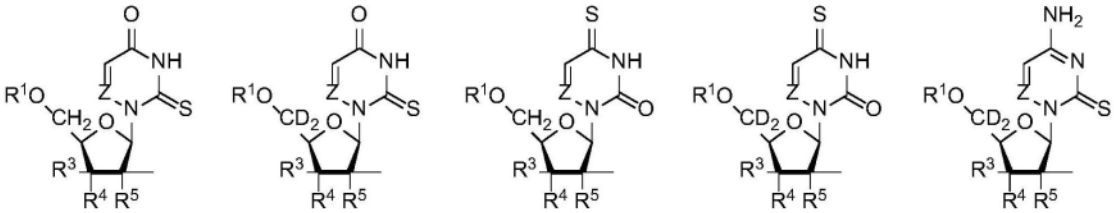
[1142] Z为CH、CD或N；

[1143] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1144] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1145] 在某些实施例中，Z为CH。

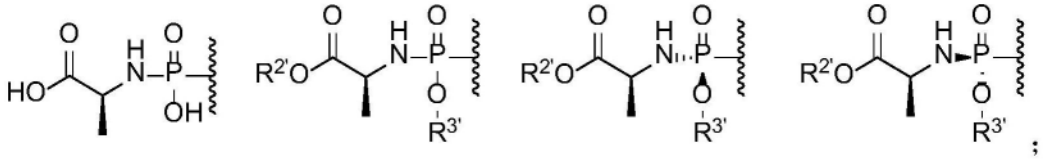
[1146] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1147] 

式 Idc 式 Idd 式 Ide 式 Idf 式 Idg

[1148] 或其药学上可接受的盐，其中

[1149] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[1150] 

[1151] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1152] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[1153] Z为CH、CD或N；

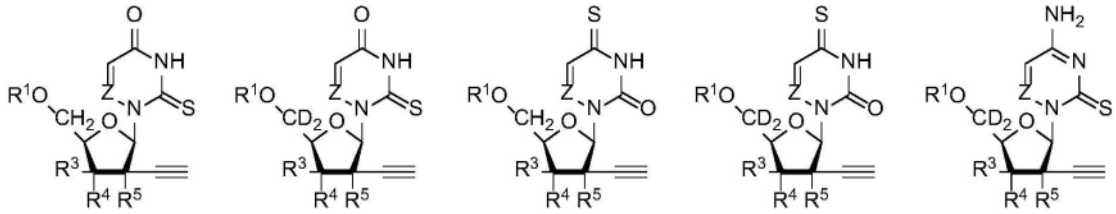
[1154] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1155] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[1156] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1157] 在某些实施例中，Z为CH。

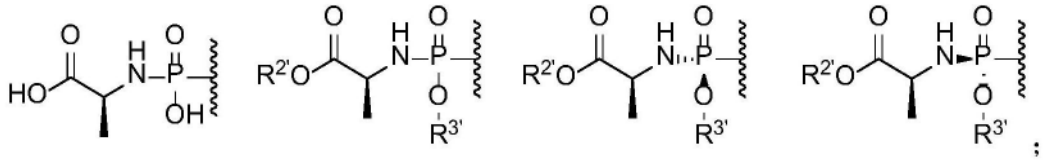
[1158] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷具有下式：

[1159] 

式 Idh 式 Idi 式 Idj 式 Idk 式 Idl

[1160] 或其药学上可接受的盐，其中

[1161] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯，或选自以下项中的一者：

[1162] 

[1163] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基；

[1164] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基；

[1165] Z为CH、CD或N；

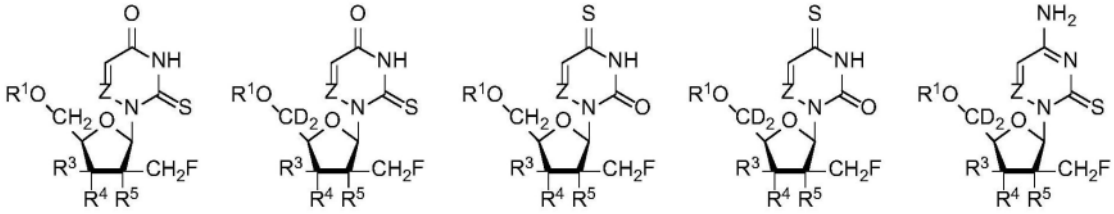
[1166] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基；

[1167] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH；

[1168] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1169] 在某些实施例中，Z为CH。

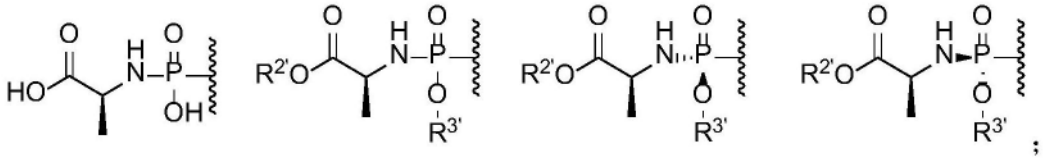
[1170] 在一个实施例中，与磷部分缀合的核苷是下式的化合物：

[1171] 

式 Idm 式 Idn 式 Ido 式 Idp 式 Idq

[1172] 或其药学上可接受的盐,其中

[1173] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1174] ;

[1175] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;

[1176] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1177] Z为CH、CD或N;

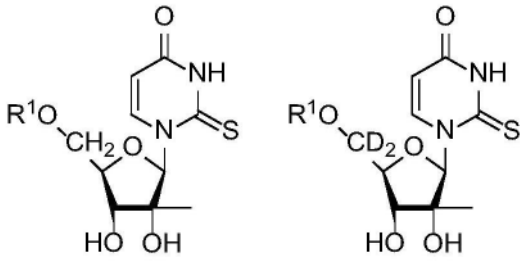
[1178] R^3为H、D、甲基、CD_3、乙炔基、氰基、氟、氯、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟基甲基、乙烯基或烯丙基;

[1179] R^4为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH;

[1180] R^5为H、D、羟基、甲氧基、叠氮基、氨基、氟、氯或SH。

[1181] 在某些实施例中,Z为CH。

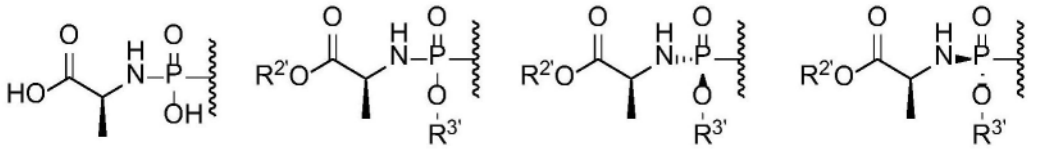
[1182] 在一个实施例中,与磷部分缀合的核苷是下式的化合物:

[1183] 

式 Idr 式 Ids

[1184] 或其药学上可接受的盐,其中

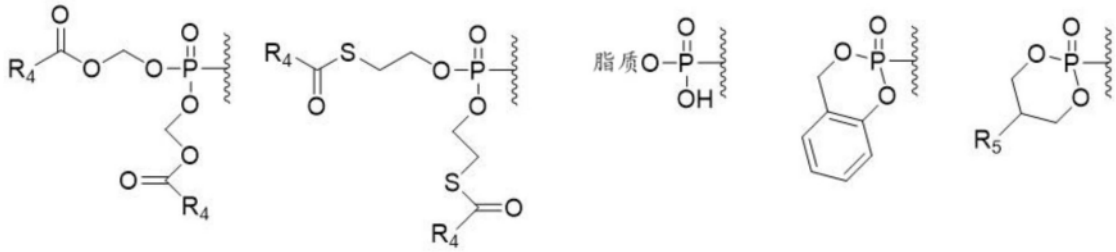
[1185] R^1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1186] 

[1187] $R^{2'}$为烷基、支链烷基或环烷基;并且

[1188] $R^{3'}$为芳基、联芳基或经取代的芳基。

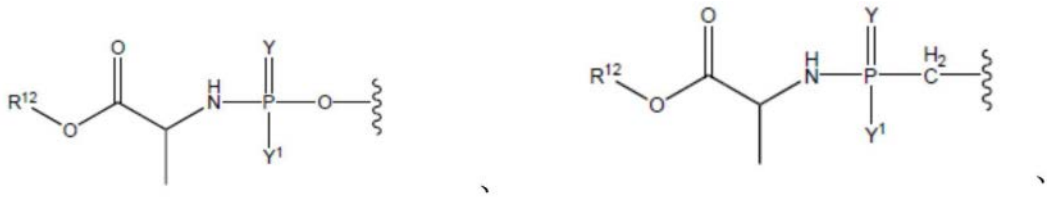
[1189] 在另一个实施例中,R^1选自以下项中的一者:

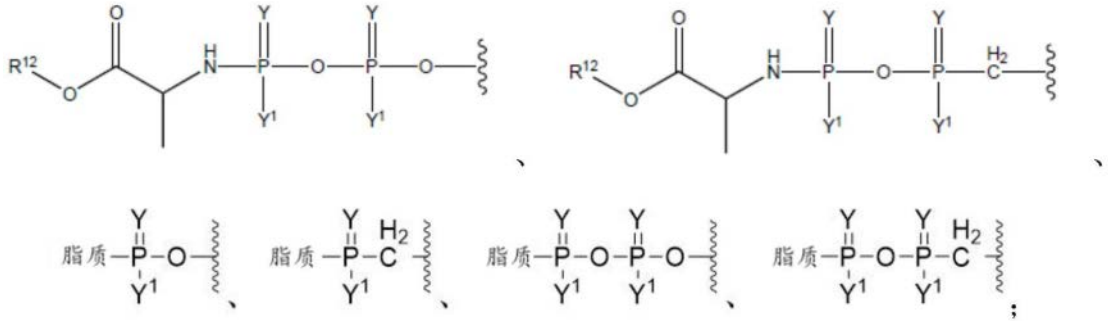
[1190] 

[1191] R_4为烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1192] R_5为芳基、杂芳基、经取代的芳基或经取代的杂芳基。

[1193] 在式I的某些实施例中，X为亚甲基(CH_2)并且R^1为以下项中的一者：



[1194] 

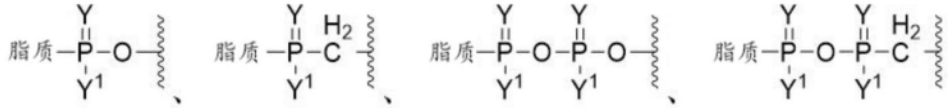
[1195] 其中R^{12} C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基；Y为O或S；

[1196] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1197] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；并且

[1198] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基。

[1199] 在某些实施例中，X为亚甲基(CH_2)并且R^1为以下项中的一者：

[1200] 

[1201] 其中

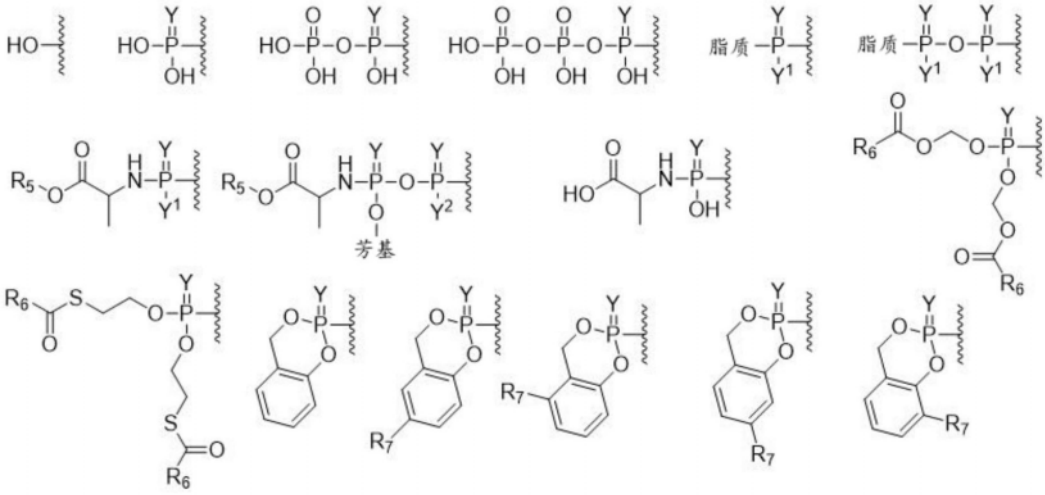
[1202] Y为O或S；

[1203] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

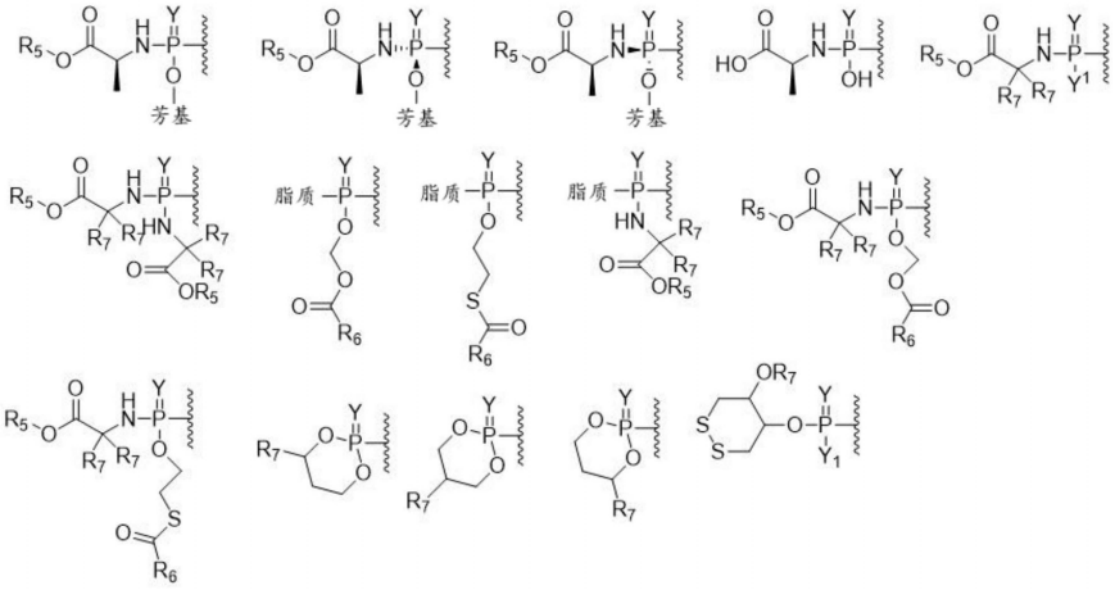
[1204] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；并且

[1205] 芳基为苯基、1-萘基、2-萘基、芳族、杂芳族、4-取代的苯基、4-氯苯基、4-溴苯基。

[1206] 在另一个实施例中，R^1选自以下项中的一者：



[1207]



[1208] 脂质如本文所述；

[1209] Y为O或S；

[1210] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1211] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1212] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1213] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

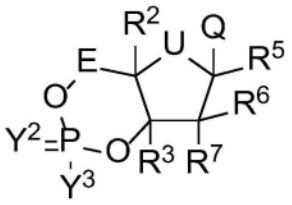
[1214] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1215] 芳基如本文所述；

[1216] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1217] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1218] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

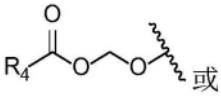
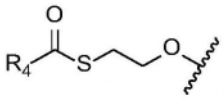
[1219] 

式 II

[1220] 或其药学上可接受的盐,其中

[1221] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[1222] Y^2为O或S;

[1223] Y^3为OH、OR^{10}、SR^{10}、NHR^{10}、$NR^{10}{}_2$、脂质、$BH_3^-M^+$或者选自或;

[1224] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[1225] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[1226] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代;

[1227] R^2、R^3、R^6和R^7独立地选自各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[1228] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[1229] R^{10}为芳基、杂芳基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基;

[1230] R^4为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基;并且

[1231] 每个R^{11}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1232] 在某些示例性实施例中,Y^3选自由OH、SR^{10}、NHR^{10}和$NR^{10}{}_2$组成的组。

[1233] 在某些示例性实施例中,E选自由CHMe、CMe_2、CHF和CF_2组成的组

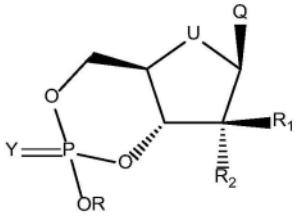
[1234] 在某些实施例中,Q杂环基选自嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[1235] 在优选的实施例中,U为O并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中,U为S并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[1236] 在其他某些实施例中,R^2、R^3、R^6和R^7独立地选自由以下项组成的组:H、D、CH_3、CD_3、CF_3、CF_2H、CFH_2、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F或I。

[1237] 在再其他某些实施例中,R^{10}为烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基或2-丁基。

[1238] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1239] 

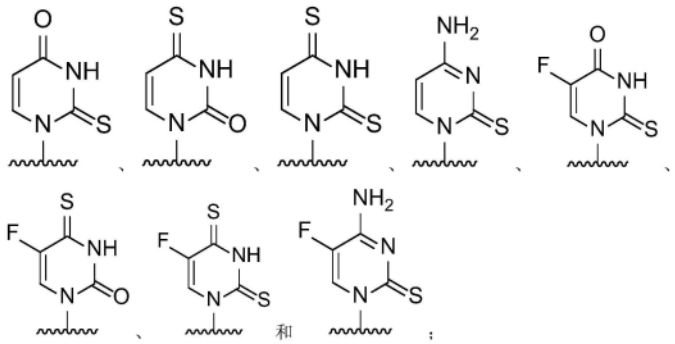
式 IIa

[1240] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[1241] 其中R_1和R_2各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^8取代;

[1242] 每个R^8独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

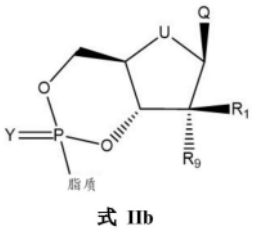
[1243] Q选自

[1244] 

[1245] Y为O或S;并且

[1246] R为直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基或C_{12-19}长链烷基;环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;苄基、芳基或杂芳基。

[1247] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1248] 

式 IIb

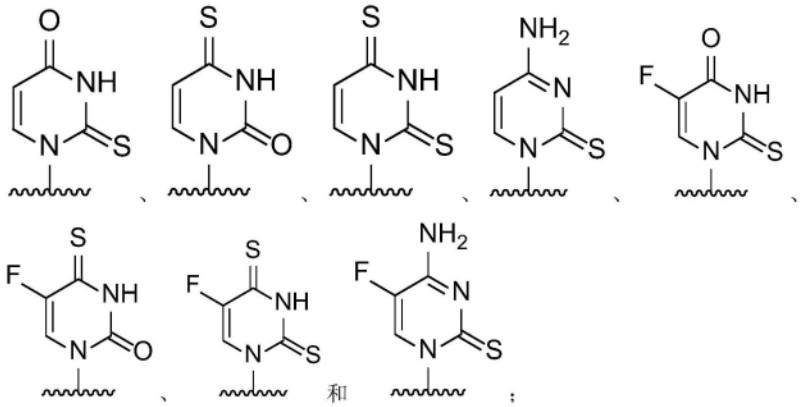
[1249] 或其药学上可接受的盐,其中

[1250] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

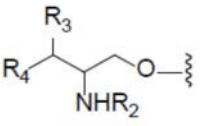
[1251] 其中R_1和R_9各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[1252] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[1253] Q选自

[1254] 

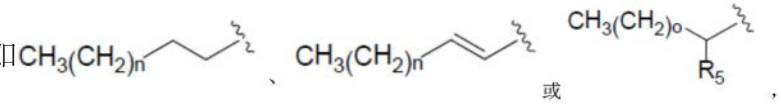
[1255] Y为O或S;

[1256] 脂质为;

[1257] 其中R_2为H;烷基,例如甲基;C(O)R';C(O)OR';或C(O)NHR';

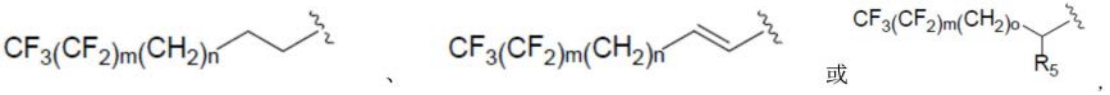
[1258] R_3为H;羟基;氟;OR';OC(O)R';OC(O)OR';OC(O)NHR';

[1259] R'为H;直链或支链烷基,例如甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基或C_{12-19}长链烷基;环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基;苄基;苯基;单取代的苯基;二取代的苯基或三取代的苯基;

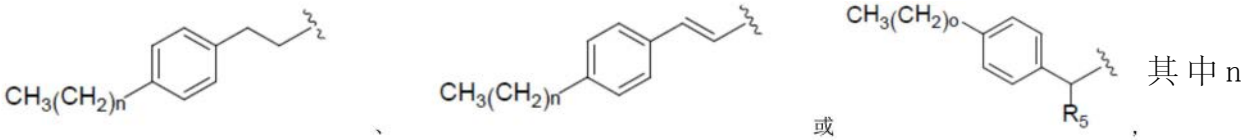
[1260] R^4为C_{11-17}长烷基链,例如,

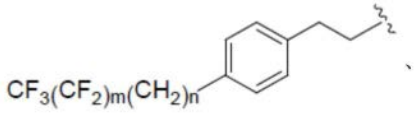
其中n为8-14并且

[1261] o为9-15;或者

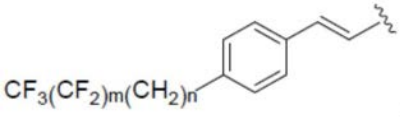
[1262] ,

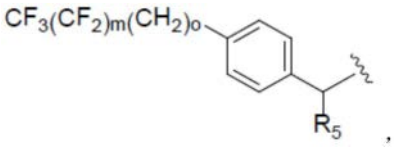
其中“m+n”为8-14并且“m+o”为9-15;或者

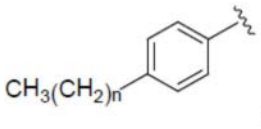
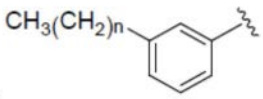
其中n

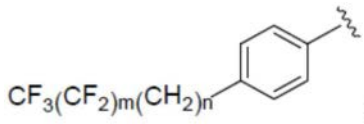
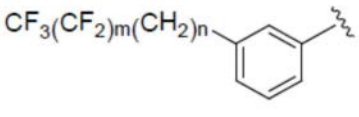
,

为4-10并且o为5-11;或者

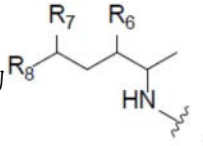


[1263]  其中“m+n”为4-10并且“m+o”为5-11；或者

 或  ，其中n为6-12；或者

 或  ，其中“m+n”为6-12；并且

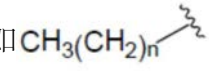
[1264] R_5为H、羟基、氟、OR’、OC(O)R’、OC(O)OR’或OC(O)NHR’。

[1265] 在替代实施例中，脂质为  ；

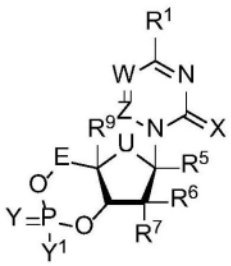
[1266] 其中R_6为H；羟基；氟；OR’；OC(O)R’；OC(O)OR’；或OC(O)NHR’；

[1267] R_7为H；羟基；氟；OR’；OC(O)R’；OC(O)OR’；或OC(O)NHR’；

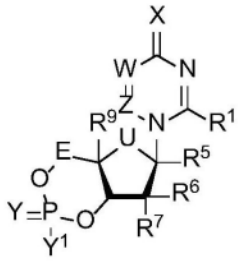
[1268] R’为H；直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基或C_{12-19}长链烷基；环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基；苄基；苯基；单取代的苯基；二取代的苯基；三取代的苯基；

[1269] R_8为C_{9-15}烷基链，例如  ，其中n为8-14；或 ，其中“m+n”为8-14。

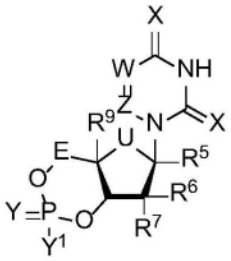
[1270] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1271] 

式 IIc



式 IId



式 IIe

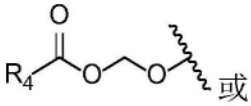
[1272] 或其药学上可接受的盐，其中

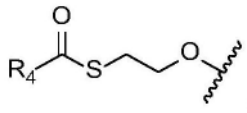
[1273] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1274] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[1275] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S；

[1276] Y为O或S；

[1277] Y^1为OH、OR^{40}、SR^{40}、NHR^{40}、$NR^{40}{}_2$、脂质、$BH_3^-M^+$或者选自  或



[1278] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[1279] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[1280] 其中在式IIc和IId中，X中的一个为S或R^1为SR^8，或者两个X均为S且R^1为SR^8；

[1281] 其中在式IIe中，至少一个X为S；

[1282] W为CH、N或CR^8；

[1283] Z为CH、N或CR^8；

[1284] R^6、R^7和R^9各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^8取代；

[1285] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^8取代；并且

[1286] 每个R^8独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

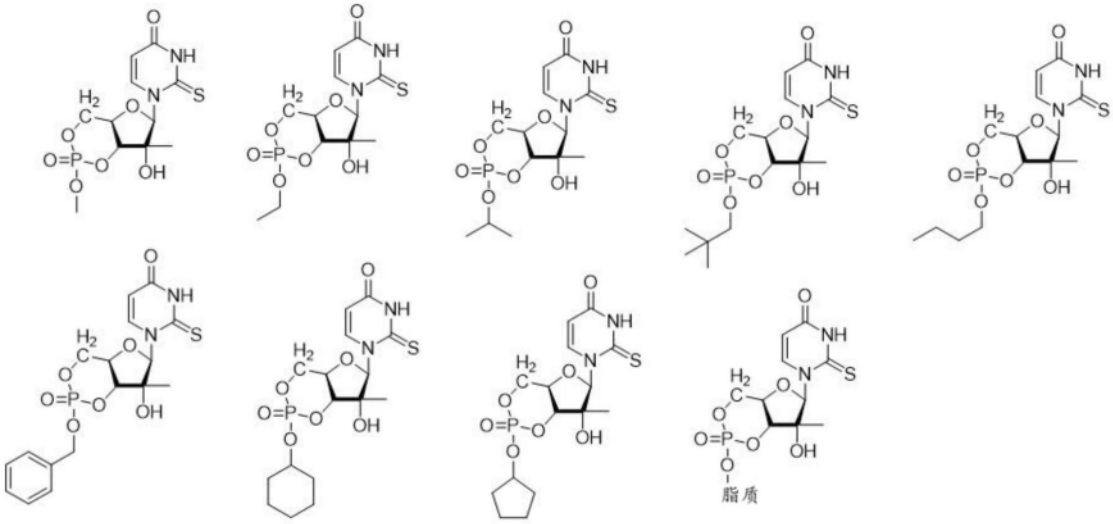
[1287] R^{40}为芳基、杂芳基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基；

[1288] R^4为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基。

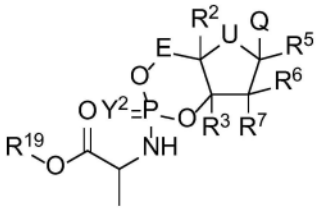
[1289] 在某些实施例中，U为S并且Y和Z为CH。

[1290] 在其他实施例中，U为O并且Y和Z为CH。

[1291] 在示例性实施例中，化合物选自：

[1292] 

[1293] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1294] 

式 III

[1295] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1296] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[1297] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[1298] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[1299] Y^2为O或S;

[1300] R^2、R^3、R^6和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^8取代;

[1301] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^8取代;并且

[1302] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

[1303] 每个R^8独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)2氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

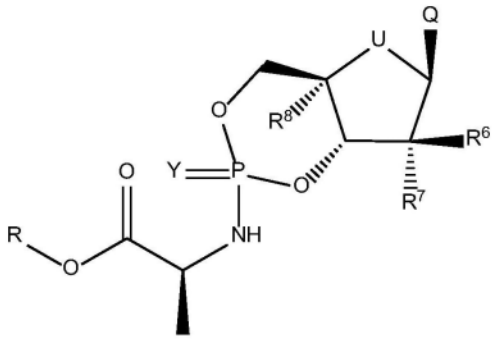
[1304] R^{19}为C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基。

[1305] 在优选的实施例中,U为O并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中,U为S并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[1306] 在某些实施例中,R^6选自氢、甲基、氟甲基、羟基甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙炔基、乙基、乙烯基或氰基。

[1307] 在某些实施例中,R^{19}选自烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基或2-丁基。

[1308] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1309] 

式 IIIa

[1310] 或其药学上可接受的盐,其中

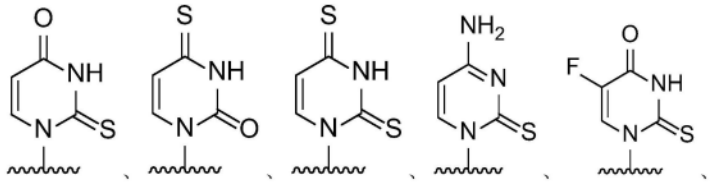
[1311] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

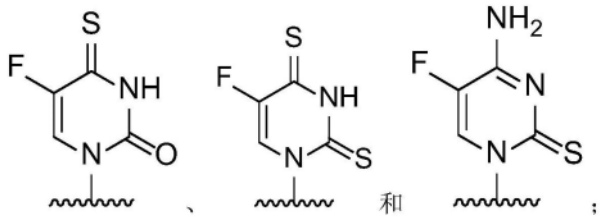
[1312] R^6和R^7各自独立地选自各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[1313] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

[1314] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[1315] Q选自

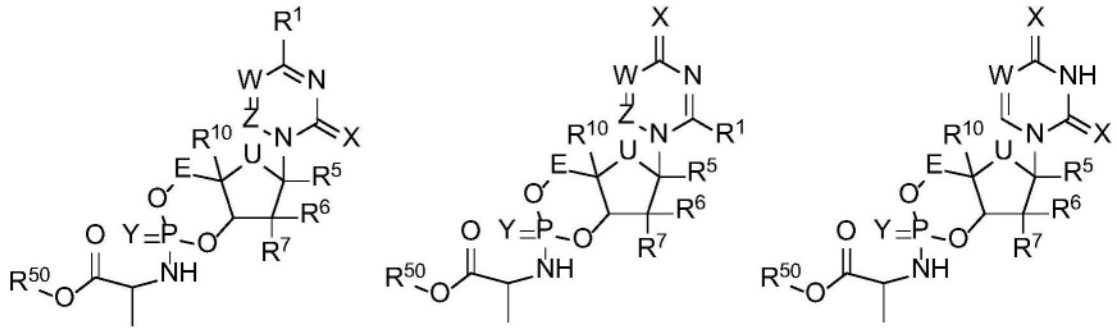
[1316] 

[1317] 

[1318] Y为O或S；

[1319] R为直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基或C_{12-19}长链烷基；环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或苄基。

[1320] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1321] 

式 IIIb 式 IIIc 式 IIId

[1322] 或其药学上可接受的盐，其中

[1323] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1324] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[1325] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[1326] Y为O或S；

[1327] 每个X独立地为O、S、NH、NR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[1328] R^1为OH、SH、NH_2、OR^8、SR^8、NHR^8、NHOH、NR^8OH、$NHOR^8$或NR^8OR^8；

[1329] 其中在式IIIb和IIIc中，X中的一个为S或R^1为SR^8，或者两个X均为S且R^1为SR^8；

[1330] 其中在式IIId中，至少一个X为S；

[1331] W为CH、N或CR^8；

[1332] Z为CH、N或CR^8；

[1333] 其中R^6、R^7和R^{10}各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[1334] R^6和R^7与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

[1335] R^8为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；

[1336] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

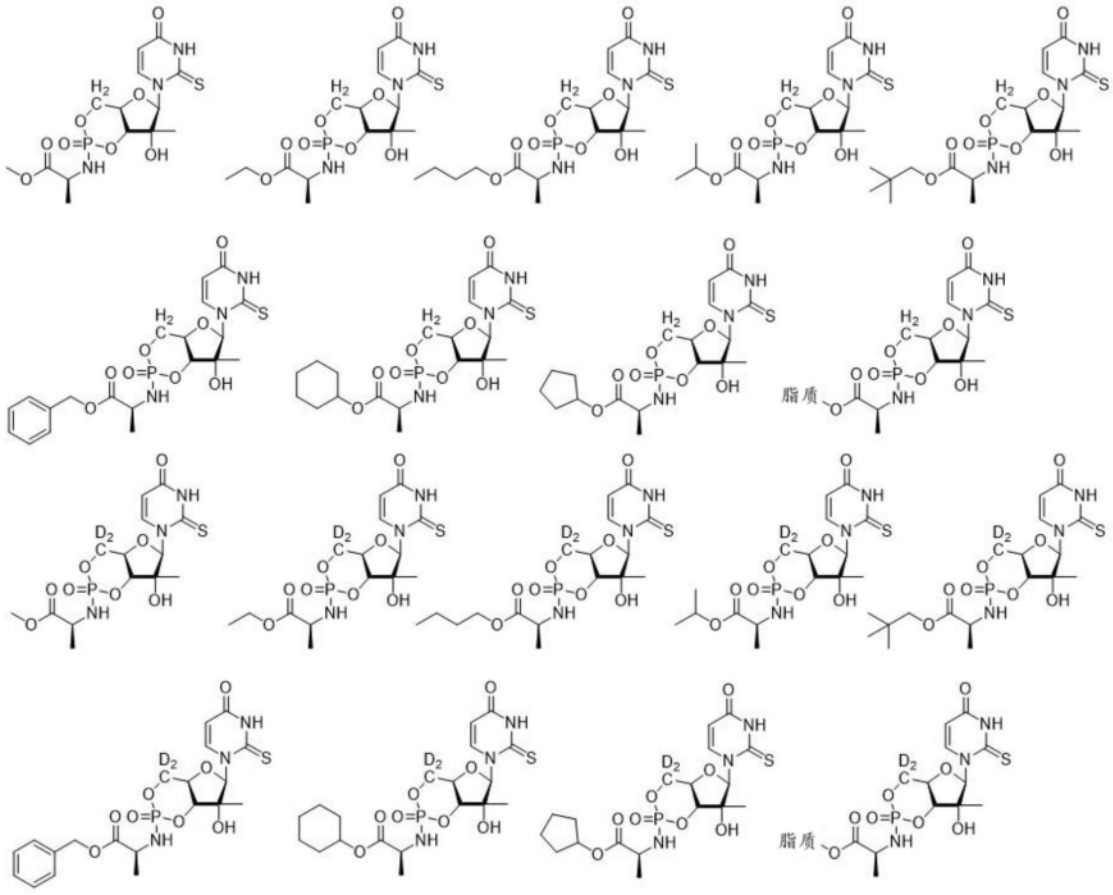
[1337] R^{50}为C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基。

[1338] 在某些实施例中,U为S并且W和Z为CH。在其他实施例中,U为O并且W和Z为CH。

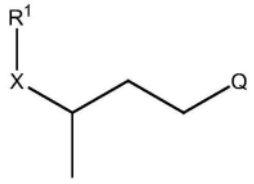
[1339] 在某些实施例中,R^5为H。在其他实施例中,R^6为甲基。在其他实施例中,R^7为羟基。在优选的实施例中,R^5为H,R^6为甲基并且R^7为羟基。

[1340] 在某些实施例中,R^{50}为烷基、甲基、乙基、丙基、正丁基、支链烷基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基或2-丁基。

[1341] 在示例性实施例中,化合物选自:

[1342] 

[1343] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1344] 

式 IV

[1345] 或其药学上可接受的盐,其中

[1346] X为O、CH_2或CD_2;

[1347] R^1为磷酸酯、膦酸酯、多磷酸酯、多膦酸酯取代基,其中磷酸酯或者多磷酸酯或多膦酸酯中的磷酸酯任选地是硼酸磷酸酯、硫代磷酸酯或氨基磷酸酯,并且所述取代基进一步用氨基酸酯或脂质或衍生物取代,该氨基酸酯或脂质或衍生物任选地经一个或多个相同或不同的R^6取代;

[1348] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

[1349] R^6为相同或不同的烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基,其中每个R^6任选地经一个或多个相同或不同的R^7取代;并且

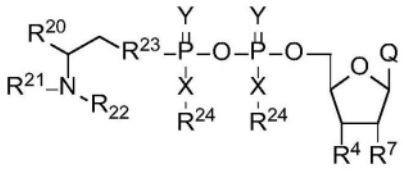
[1350] R^7为卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N-甲基氨基磺酰基、N-乙基氨基磺酰基、N,N-二甲基氨基磺酰基、N,N-二乙基氨基磺酰基、N-甲基-N-乙基氨基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1351] 在某些实施例中,Q杂环基是嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[1352] 在优选的实施例中,U为O并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中,U为S并且Q为嘧啶,在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[1353] 在某些实施例中,脂质为上文或本文所述的任何式的鞘脂。

[1354] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物

[1355] 

式 V

[1356] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1357] 每个Y独立地为O或S;

[1358] X为O、S、NH、NR^{24};

[1359] R^{23}为O或NH;

[1360] R^4和R^7各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代。

[1361] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

[1362] 每个R^9独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[1363] R^{20}为任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代的6至22个碳的烷基;

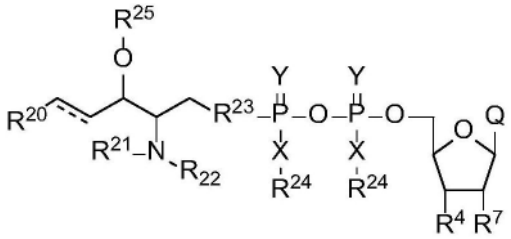
[1364] R^{21}和R^{22}各自独立地选自氢、烷基或烷酰基,其中R^{21}和R^{22}各自任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代;

[1365] R^{24}和R^{25}各自独立地选自氢、烷基或芳基,其中R^{24}和R^{25}各自任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代;

[1366] 每个R^{26}独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1367] 在某些实施例中,R^4和R^7独立地为氢、羟基、烷氧基、叠氮化物或卤素。

[1368] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物

[1369] 

式 VI

[1370] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1371] 虚线表示单键或双键的存在;

[1372] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代;

[1373] X为O、S、NH、NR^{24};

[1374] R^{23}为O或NH;

[1375] R^4和R^7各自独立地选自各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代;

[1376] R^{20}为任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代的6至22个碳的烷基;

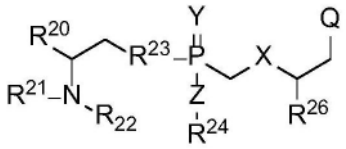
[1377] R^{21}、R^{22}和R^{25}独立地选自氢、烷基或烷酰基,其中R^{21}、R^{22}和R^{25}各自任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代;

[1378] 每个R^{24}独立地选自氢、烷基或芳基,其中每个R^{24}任选地经一个或多个相同或不同的R^{26}取代;

[1379] 每个R^{26}独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基

[1380] 在某些实施例中,Q杂环基是嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[1381] 在某些实施例中,本公开涉及具有下式的化合物:

[1382] 

式 VII

[1383] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1384] X为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[1385] Y为O或S;

[1386] Z为O、S、NH、NR^{24};

[1387] R^{23}为O或NH;

[1388] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

[1389] R^{20}为任选地经一个或多个相同或不同的R^{37}取代的6至22个碳的烷基;

[1390] R^{21}和R^{22}各自独立地选自氢、烷基或烷酰基,其中R^{21}和R^{22}各自任选地经一个或多个相同或不同的R^{37}取代;

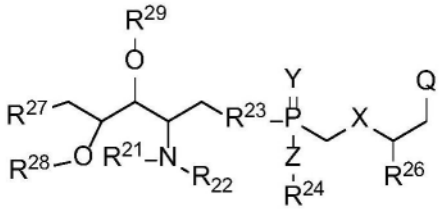
[1391] R^{24}为氢、烷基或芳基,其中R^{24}任选地经一个或多个相同或不同的R^{37}取代;

[1392] R^{26}为烷基;

[1393] 每个R^{37}独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1394] 在某些实施例中,Q杂环基是嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[1395] 在某个实施例中,本公开涉及具有下式的化合物:

[1396] 

式 VIII

[1397] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1398] X为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[1399] Y为O或S;

[1400] Z为O、S、NH、NR^{24};

[1401] R^{23}为O或NH;

[1402] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代;

[1403] R^{27}为任选地经一个或多个相同或不同的R^{37}取代的6至22个碳的烷基;

[1404] R^{21}、R^{22}、R^{28}和R^{29}各自独立地选自氢、烷基或烷酰基，其中R^{21}、R^{22}、R^{28}和R^{29}各自任选地经一个或多个相同或不同的R^{37}取代；

[1405] R^{24}为氢、烷基或芳基，其中R^{24}任选地经一个或多个相同或不同的R^{37}取代；

[1406] R^{26}为烷基；

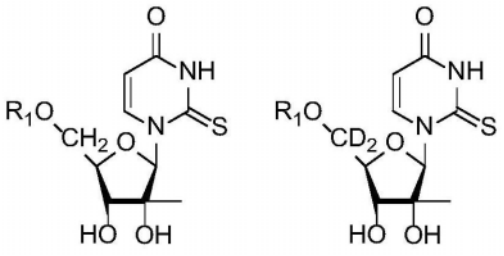
[1407] 每个R^{37}独立地选自烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1408] 在某些实施例中，Q杂环基是嘧啶-2-酮-4-硫酮、嘧啶-2-硫酮-4-酮、嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基嘧啶-2-硫酮、5-氟嘧啶-2-酮-4-硫酮、5-氟嘧啶-2-硫酮-4-酮、5-氟嘧啶-2,4-二硫酮、4-氨基-5-氟嘧啶-2-硫酮、2-氨基-嘌呤-6-硫酮、2-氨基-7-脱氮杂-嘌呤-6-硫酮或2-氨基-7-脱氮杂-7-取代的-嘌呤-6-硫酮。

[1409] 在优选的实施例中，U为O并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。在其他优选的实施例中，U为S并且Q为嘧啶，在所述嘧啶的2和/或4位处具有至少一个硫酮、硫醇或硫醚。

[1410] 在某些实施例中，由R^{23}-R^{27}限定的片段是鞘脂。合适的鞘脂包括但不限于2-氨基十八烷-3,5-二醇；(2S,3S,5S)-2-氨基十八烷-3,5-二醇；(2S,3R,5S)-2-氨基十八烷-3,5-二醇；2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；(2S,3R,5S)-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；2-(二甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；(2R,3S,5S)-2-(二甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；1-(吡咯烷-2-基)十六烷-1,3-二醇；(1S,3S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)十六烷-1,3-二醇；2-氨基-11,11-二氟十八烷-3,5-二醇；(2S,3S,5S)-2-氨基-11,11-二氟十八烷-3,5-二醇；11,11-二氟-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；(2S,3S,5S)-11,11-二氟-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；N-((2S,3S,5S)-3,5-二羟基十八烷-2-基)乙酰胺；N-((2S,3S,5S)-3,5-二羟基十八烷-2-基)棕榈酰胺；1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇；(1S,3R)-1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇；(1S,3S)-1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇；2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇；(3S,5S)-2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇；(3S,5R)-2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇；(3S,5S)-2-甲基-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇；2-氨基-5-羟基-2-甲基十八烷-3-酮；(Z)-2-氨基-5-羟基-2-甲基十八烷-3-酮肟；(2S,3R,5R)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇；(2S,3S,5R)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇；(2S,3S,5S)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇；(2S,3R,5S)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇；和(2S,3S,5S)-2-氨基-18,18,18-三氟十八烷-3,5-二醇；其可以任选地经一个或多个取代基取代。

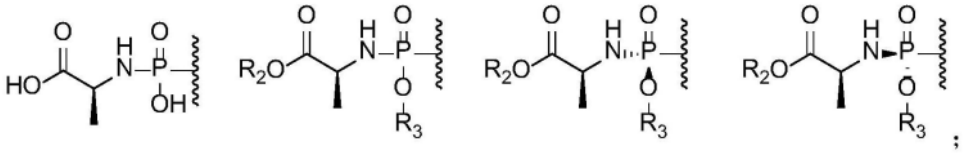
[1411] 在优选的实施例中，核苷缀合物具有以下结构：

[1412] 

式 IXa 式 IXb

[1413] 或其药学上可接受的盐，其中

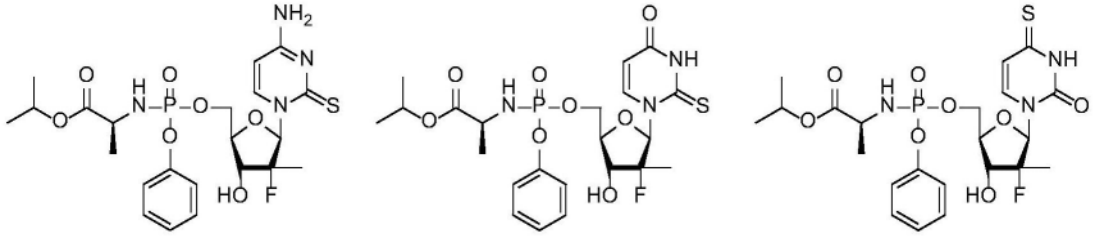
[1414] R_1为H、单磷酸酯、二磷酸酯、三磷酸酯,或选自以下项中的一者:

[1415] 

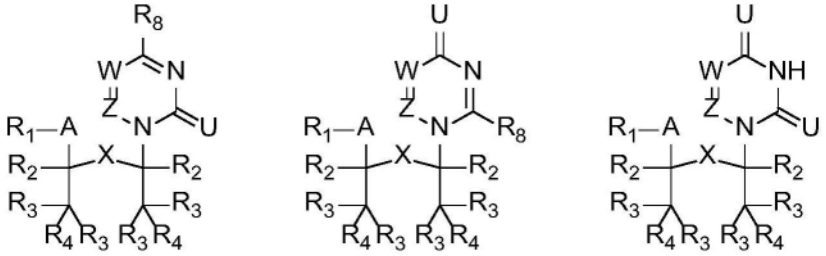
[1416] R_2是烷基、支链烷基或环烷基;

[1417] R_3为芳基、联芳基或经取代的芳基;

[1418] 在例示的实施例中,与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[1419] 

[1420] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

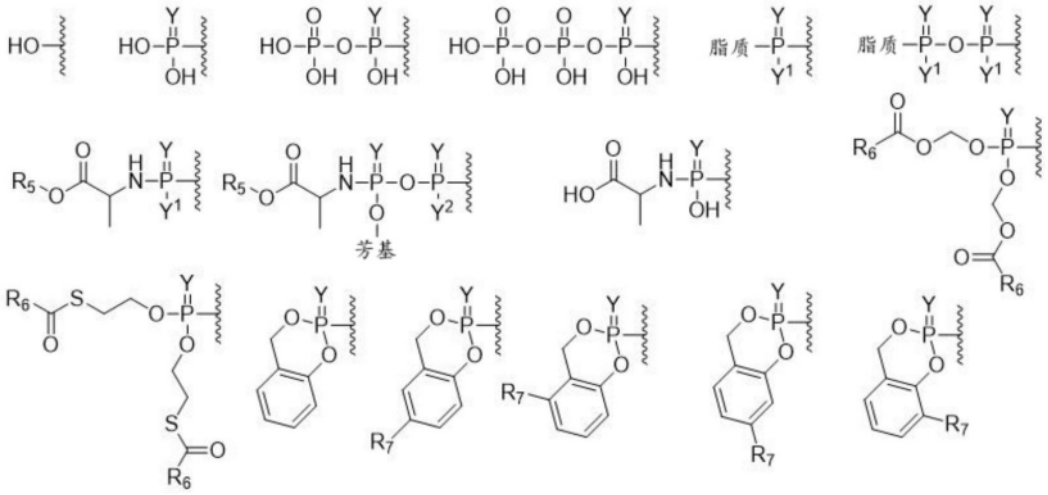
[1421] 

式 Xa 式 Xb 式 Xc

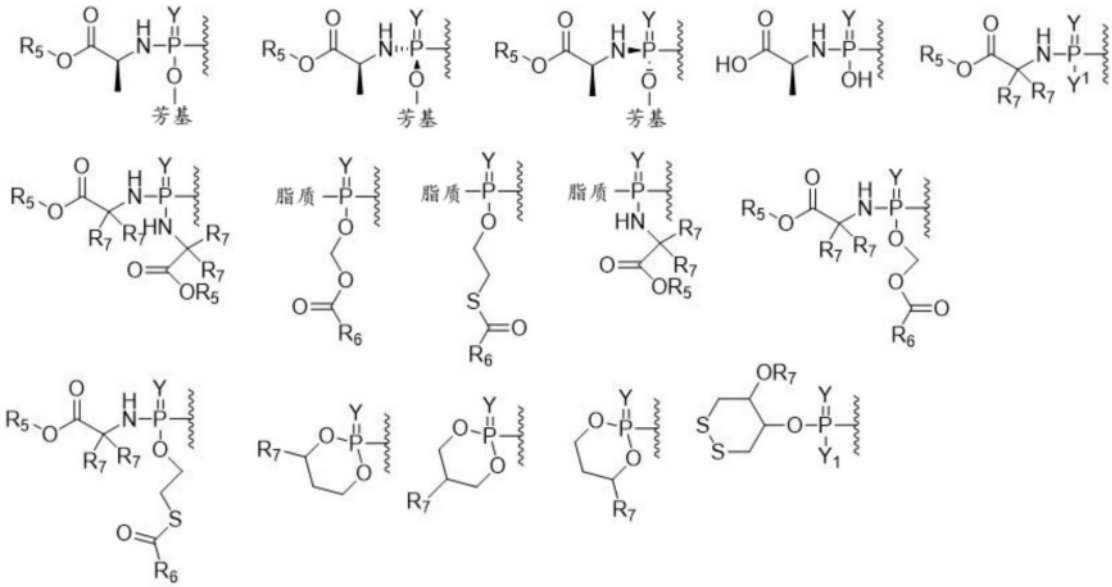
[1422] 或其药学上可接受的盐,其中

[1423] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2;

[1424] R_1选自以下项中的一者:



[1425]



[1426] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF或C＝CF_2；

[1427] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1428] 每个R^8独立地为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1429] 其中在式Xa和Xb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1430] 其中在式Xc中，至少一个U为S；

[1431] W为CH、N或CR^9；

[1432] Z为CH、N或CR^9；

[1433] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1434] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1435] 每个R_2独立地选自氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1436] 每个R_3独立地选自氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基或叠氮基；

[1437] 每个R_4独立地选自氢、氘、羟基、卤素、氟、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1438] 脂质如本文所述；

[1439] Y为O或S；

[1440] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1441] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1442] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1443] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

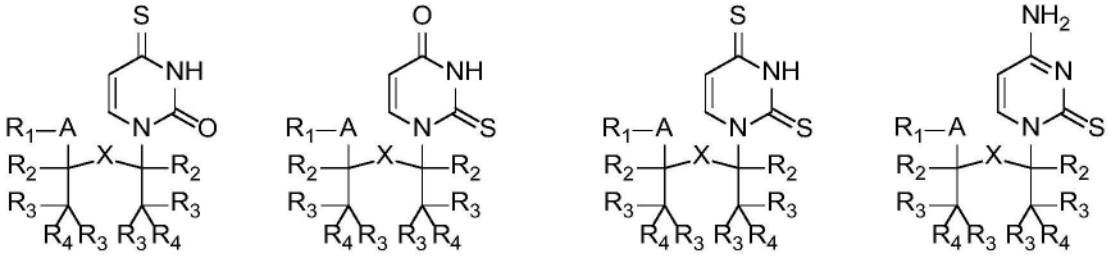
[1444] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1445] 芳基如本文所述；

[1446] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1447] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1448] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

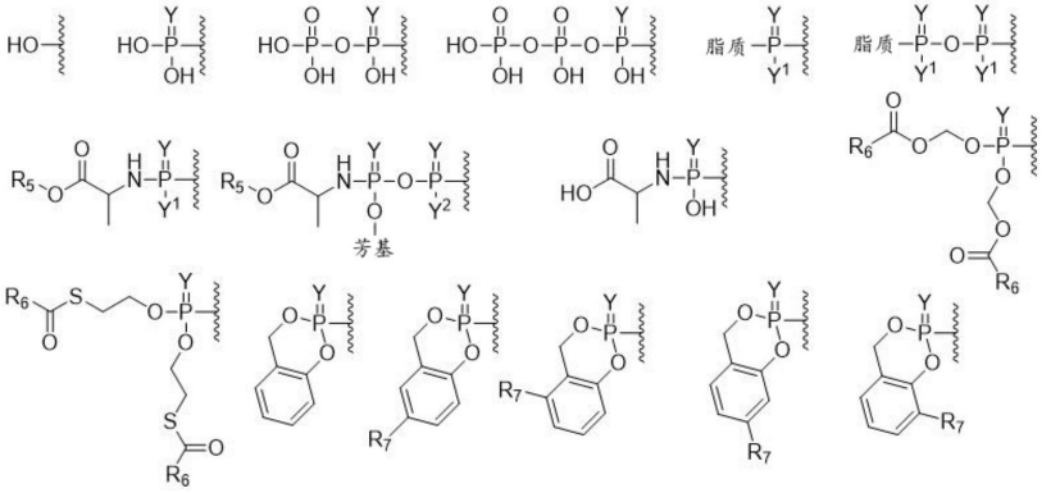
[1449] 

[1450] **式 Xd** **式 Xe** **式 Xf** **式 Xg**

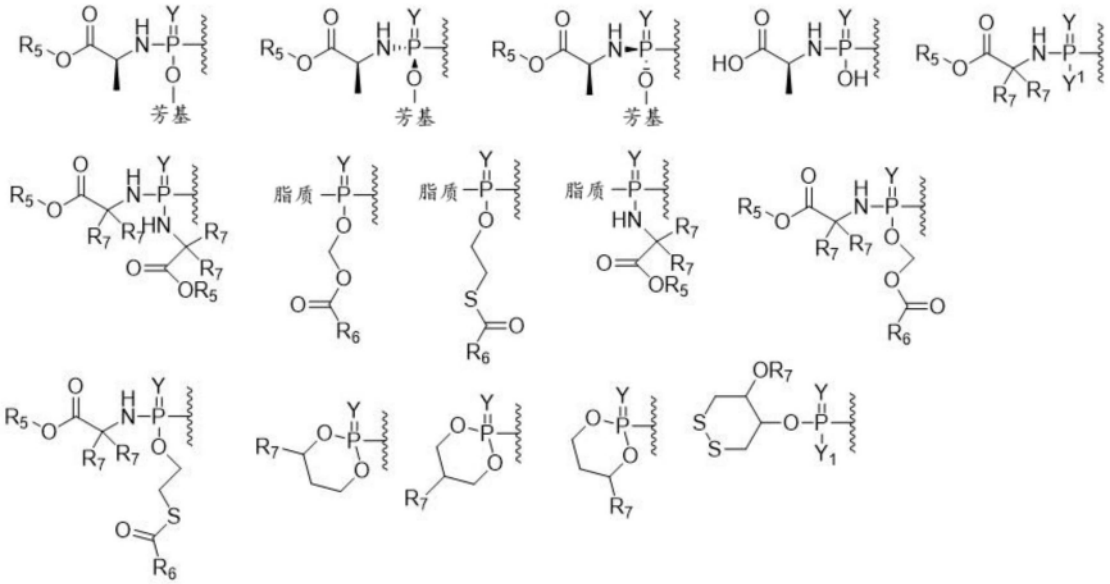
[1451] 或其药学上可接受的盐，其中

[1452] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1453] R_1选自以下项中的一者：



[1454]



[1455] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF或C＝CF_2；

[1456] 每个R_2独立地为氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1457] 每个R_3独立地为氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基或叠氮基；

[1458] 每个R_4独立地为氢、氘、羟基、卤素、氟、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1459] 脂质如本文所述；

[1460] Y为O或S；

[1461] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1462] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1463] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1464] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

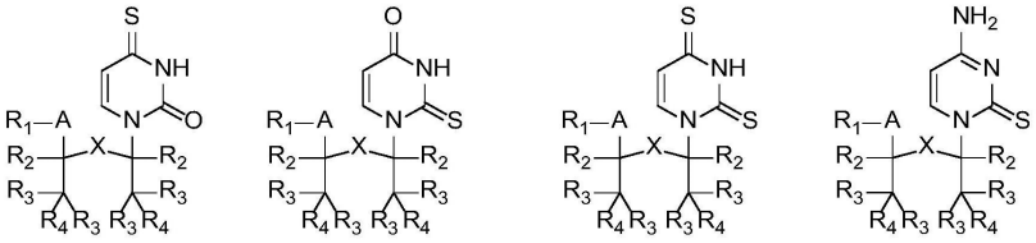
[1465] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1466] 芳基如本文所述；

[1467] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1468] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1469] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

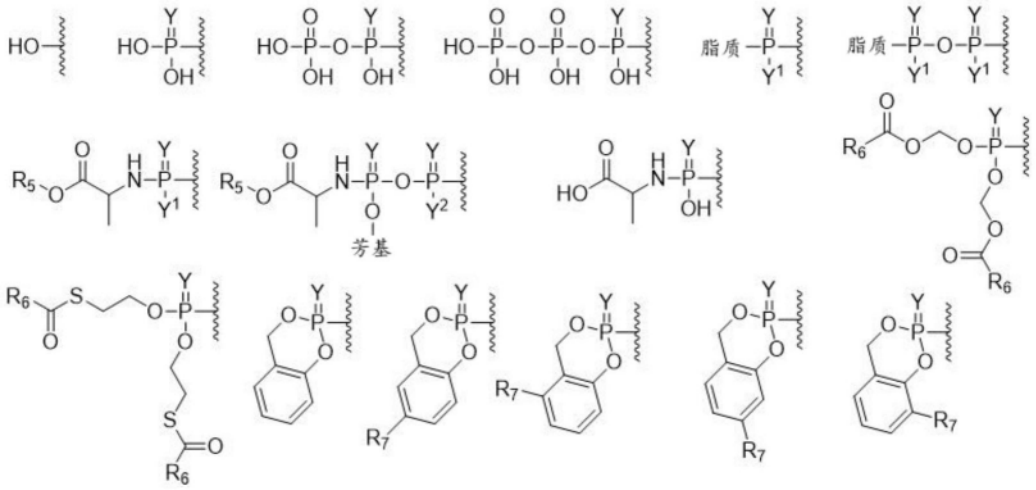
[1470] 

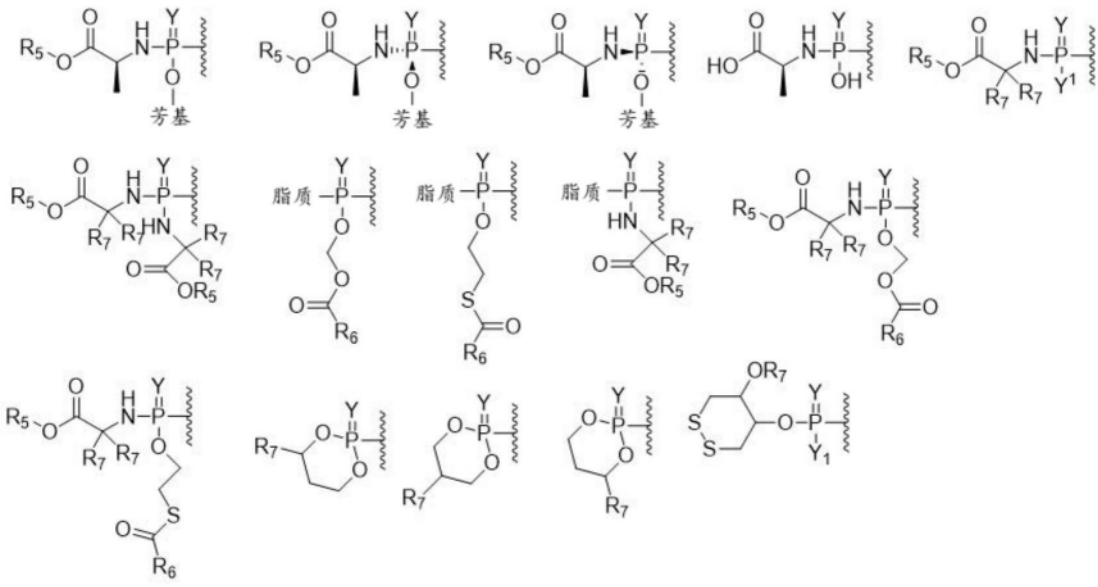
式 XIa 式 XIb 式 XIc 式 XId

[1471] 或其药学上可接受的盐，其中

[1472] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1473] R_1选自以下项中的一者：



[1474] 

[1475] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF或C＝CF_2；

[1476] 每个R_2独立地为氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1477] 每个R_3独立地为氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基或叠氮基；

[1478] 每个R_4独立地为氢、氘、羟基、卤素、氟、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1479] 脂质如本文所述；

[1480] Y为O或S；

[1481] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1482] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1483] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1484] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

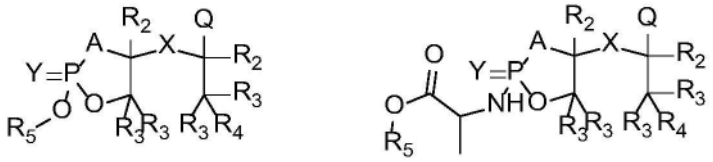
[1485] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1486] 芳基如本文所述；

[1487] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1488] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1489] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物：

[1490] 

式 XIIa 式 XIIb

[1491] 或其药学上可接受的盐,其中

[1492] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1493] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF或C＝CF_2；

[1494] Q为包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基,其中Q任选地经一个或多个相同或不同的烷基、卤素、环烷基取代；

[1495] 每个R_2独立地为氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基、叠氮基、甲氧基或氨基；

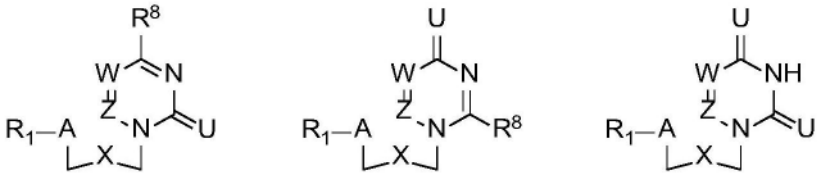
[1496] 每个R_3独立地为氢、氘、羟基、氰基、卤素、氟、甲基、乙炔基、乙烯基、烯丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘代甲基或叠氮基；

[1497] 每个R_4独立地为氢、氘、羟基、卤素、氟、叠氮基、甲氧基或氨基；

[1498] Y为O或S；

[1499] R_5为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1500] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

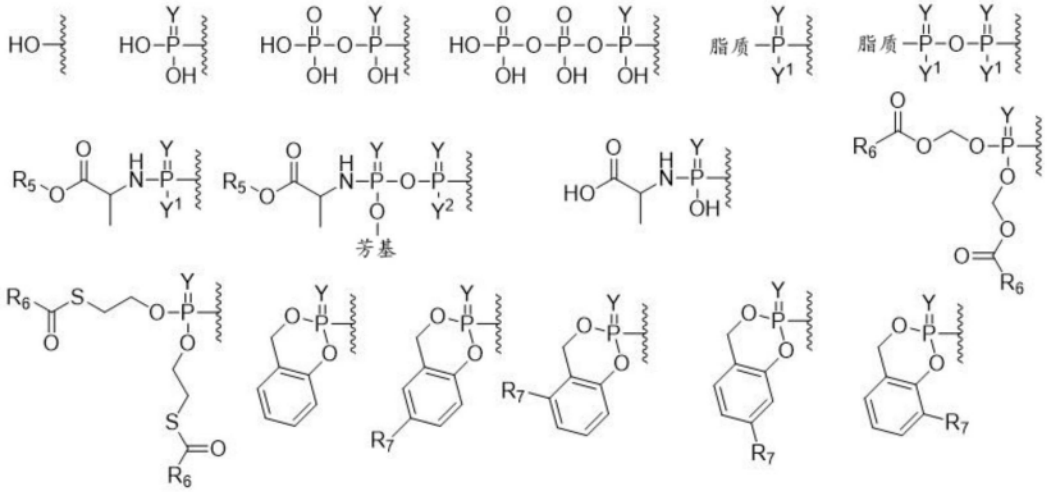
[1501] 

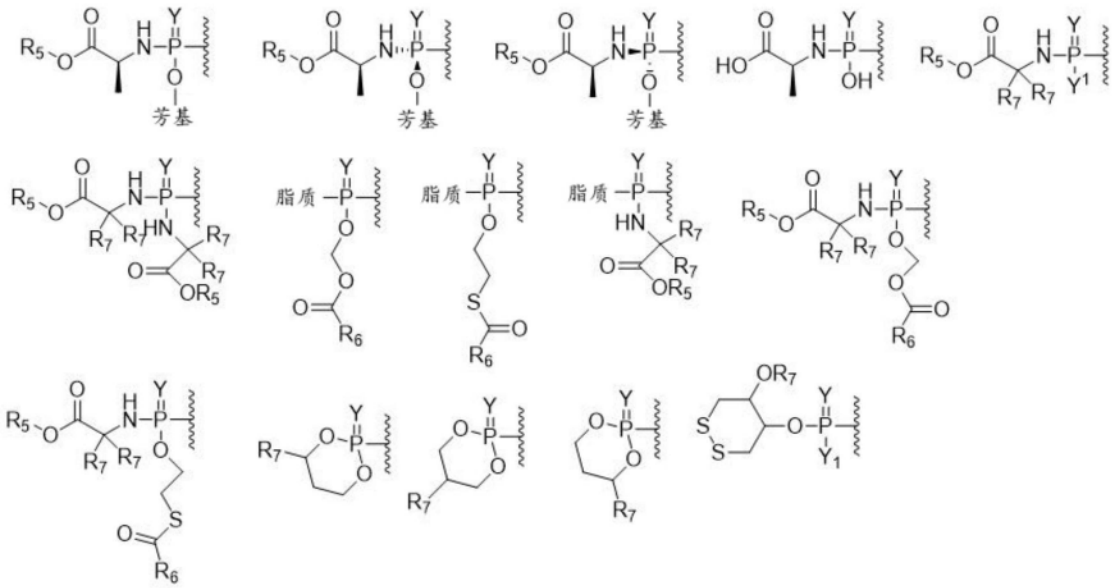
式 XIIIa 式 XIIIb 式 XIIIc

[1502] 或其药学上可接受的盐,其中

[1503] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2;

[1504] R_1选自以下项中的一者:



[1505] 

[1506] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF或C=CF_2;

[1507] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9;

[1508] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9;

[1509] 其中在式XIIIa和XIIIb中,U中的一个为S或R^8为SR^9,或者两个U均为S且R^8为SR^9;

[1510] 其中在式XIIIc中,至少一个U为S;

[1511] W为CH、N或CR^9；

[1512] Z为CH、N或CR^9；

[1513] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1514] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1515] 脂质如本文所述；

[1516] Y为O或S；

[1517] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1518] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1519] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1520] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

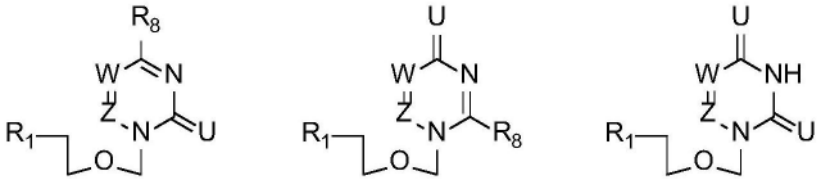
[1521] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1522] 芳基如本文所述；

[1523] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1524] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

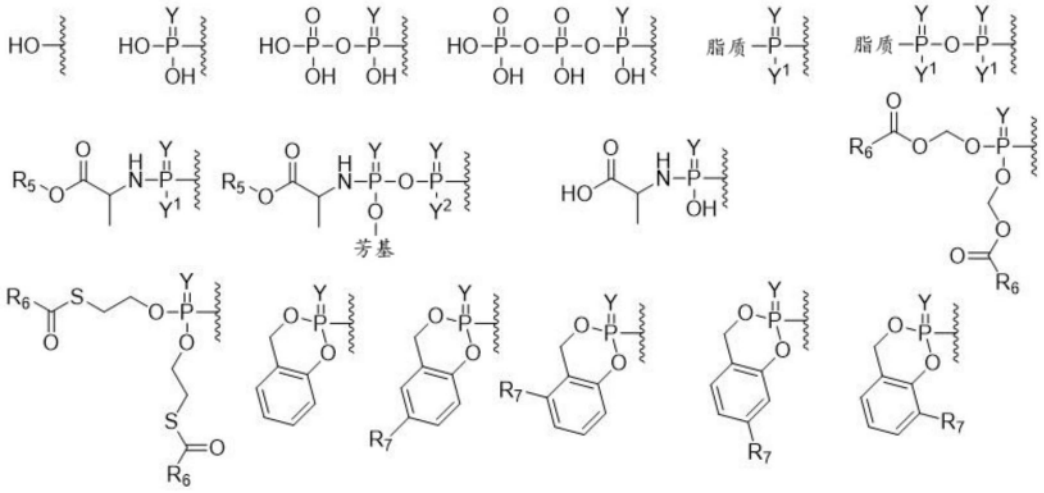
[1525] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1526] 

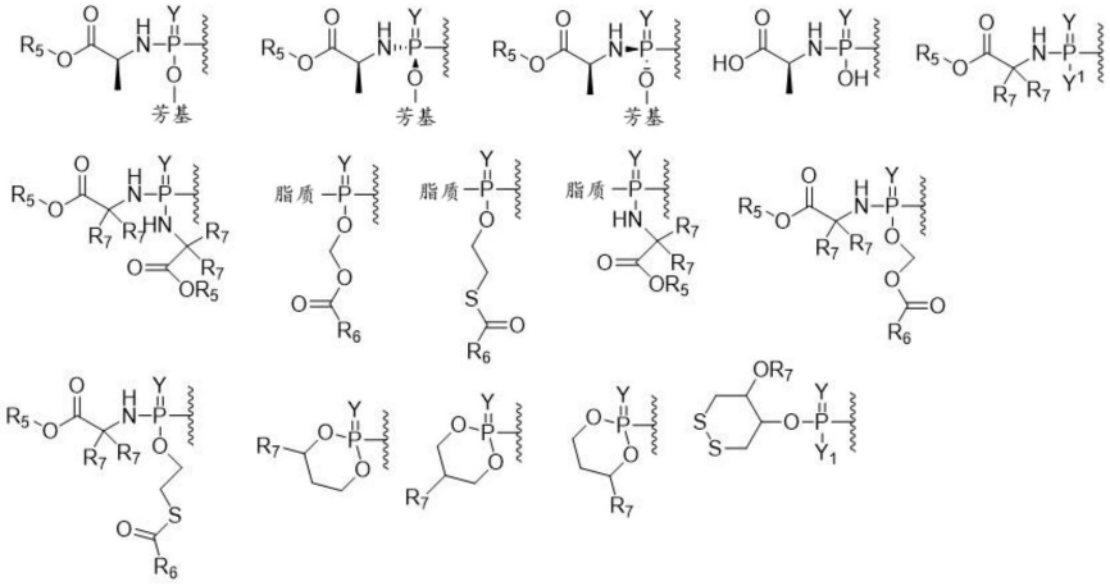
式 XIVa 式 XIVb 式 XIVc

[1527] 或其药学上可接受的盐，其中

[1528] R_1选自以下项中的一者：



[1529]



[1530] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1531] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1532] 其中在式XIVa和XIVb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1533] 其中在式XIVc中，至少一个U为S；

[1534] W为CH、N或CR^9；

[1535] Z为CH、N或CR^9；

[1536] 每个R^9独立地为甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1537] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1538] 脂质如本文所述；

[1539] Y为O或S；

[1540] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1541] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘

基；

[1542] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1543] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

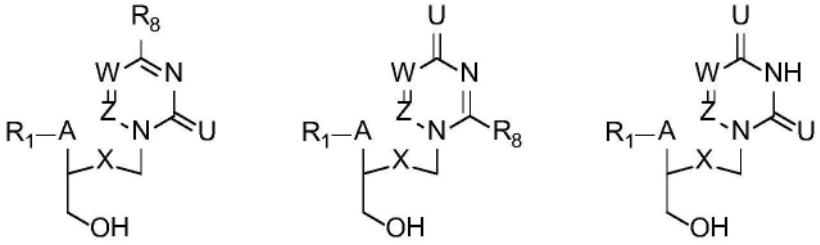
[1544] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1545] 芳基如本文所述；

[1546] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1547] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1548] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

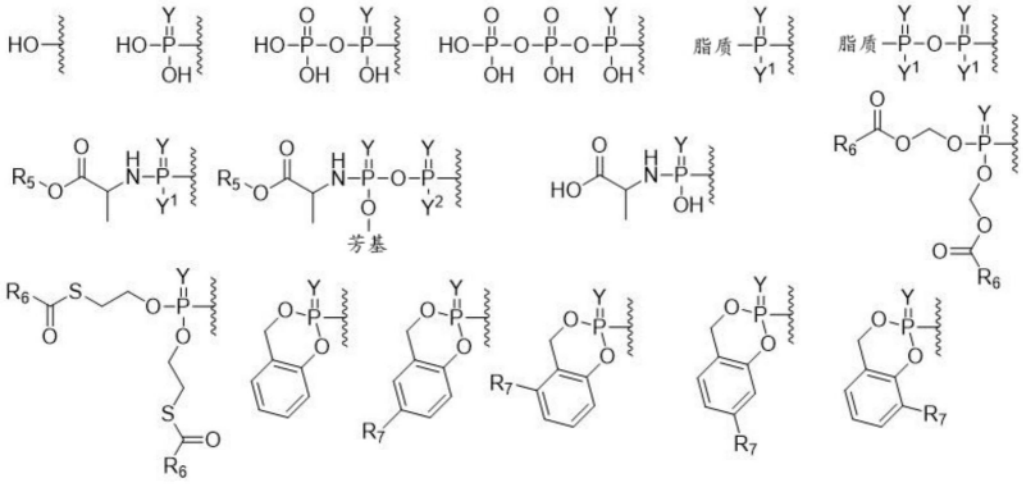
[1549] 

式 XVa 式 XVb 式 XVc

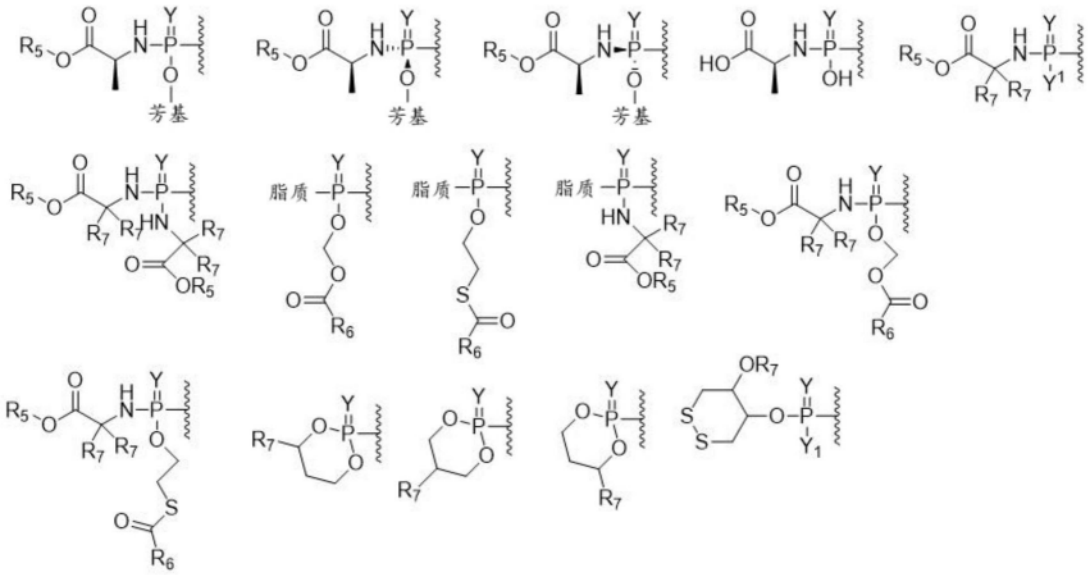
[1550] 或其药学上可接受的盐，其中

[1551] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1552] R_1选自以下项中的一者：



[1553]



[1554] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF或C＝CF_2；

[1555] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1556] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1557] 其中在式XVa和XVb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1558] 其中在式XVc中，至少一个U为S；

[1559] W为CH、N或CR^9；

[1560] Z为CH、N或CR^9；

[1561] 每个R^9为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1562] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1563] 脂质如本文所述；

[1564] Y为O或S；

[1565] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1566] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘

基；

[1567] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1568] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

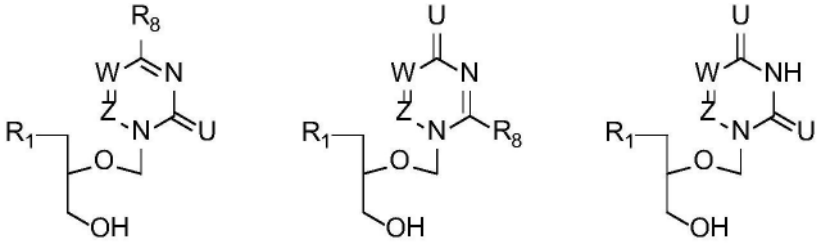
[1569] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1570] 芳基如本文所述；

[1571] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1572] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

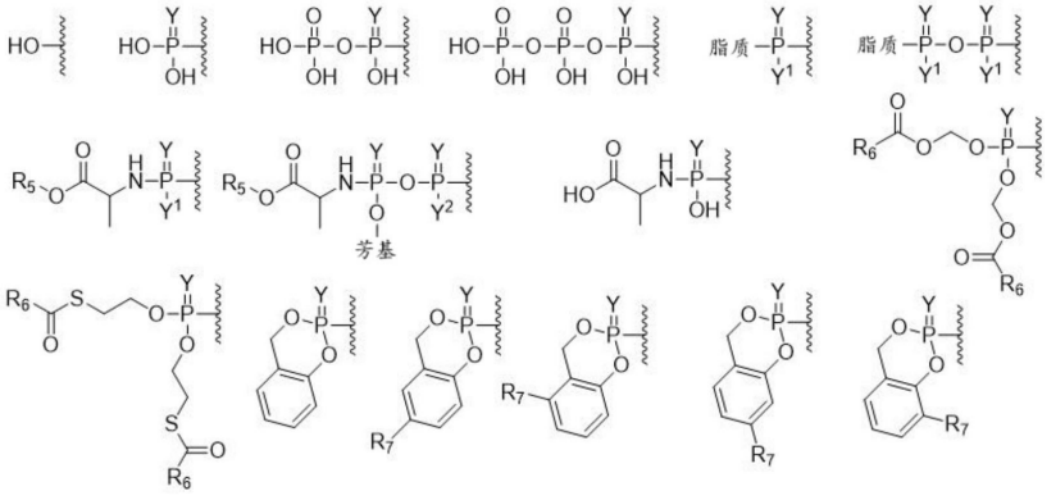
[1573] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1574] 

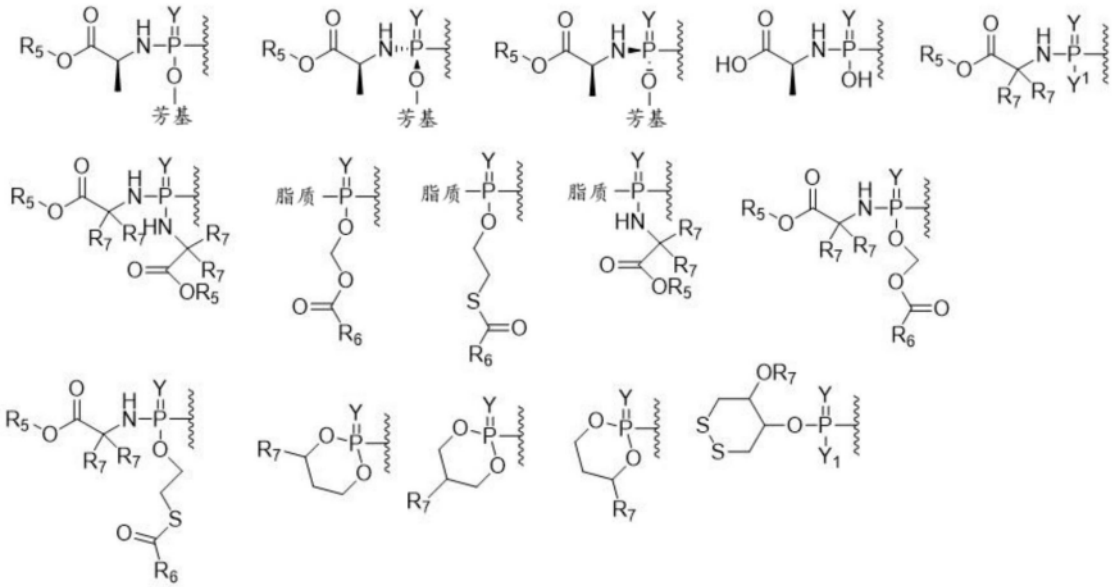
式 XVIa 式 XVIb 式 XVIc

[1575] 或其药学上可接受的盐，其中

[1576] R_1选自以下项中的一者：



[1577]



[1578] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1579] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1580] 其中在式XVIa和XVIb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1581] 其中在式XVIc中，至少一个U为S；

[1582] W为CH、N或CR^9；

[1583] Z为CH、N或CR^9；

[1584] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1585] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1586] 脂质如本文所述；

[1587] Y为O或S；

[1588] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1589] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1590] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1591] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1592] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

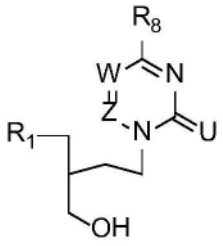
[1593] 芳基如本文所述；

[1594] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

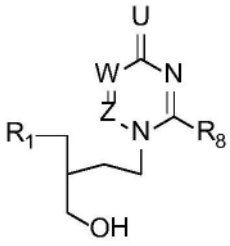
[1595] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1596] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

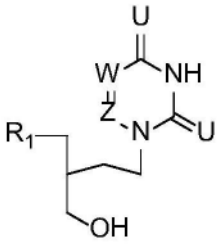
[1597]



式 XVIIa



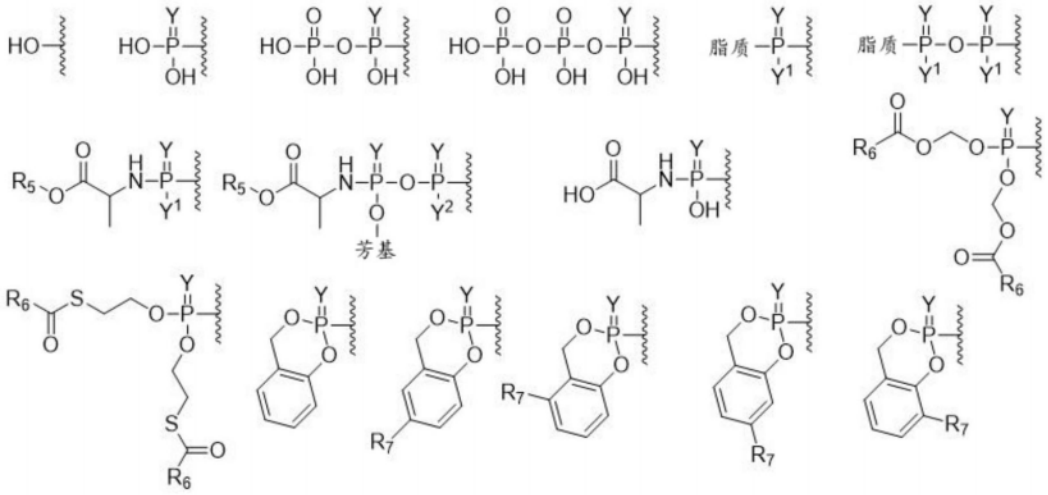
式 XVIIb



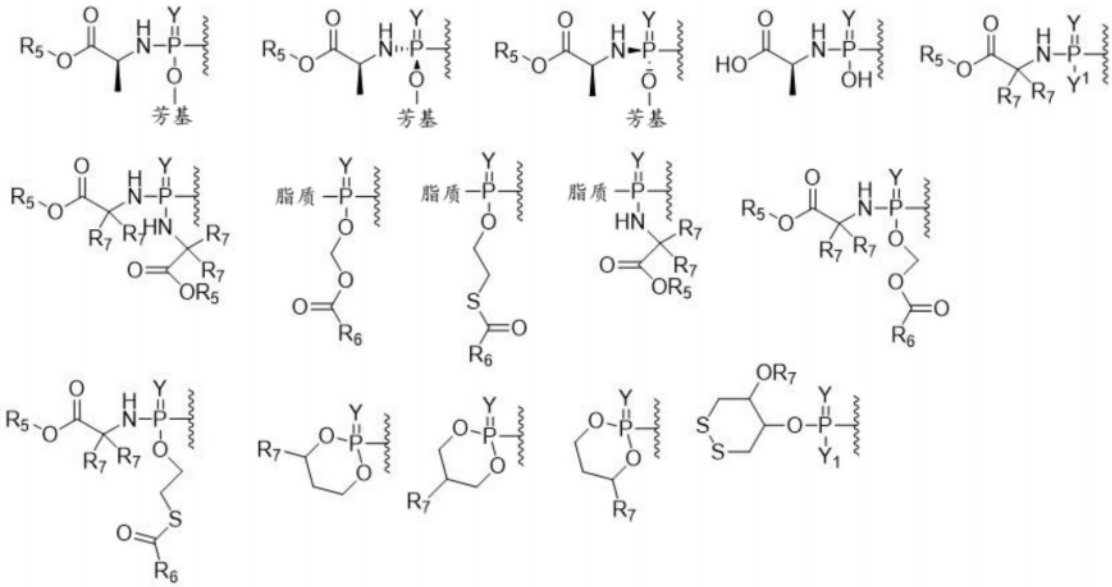
式 XVIIc

[1598] 或其药学上可接受的盐，其中

[1599] R_1选自以下项中的一者：



[1600]



[1601] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1602] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1603] 其中在式XVIIa和XVIIb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1604] 其中在式XVIIc中，至少一个U为S；

[1605] W为CH、N或CR^9；

[1606] Z为CH、N或CR^9；

[1607] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1608] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1609] 脂质如本文所述；

[1610] Y为O或S；

[1611] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1612] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1613] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1614] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1615] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

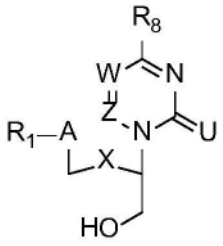
[1616] 芳基如本文所述；

[1617] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

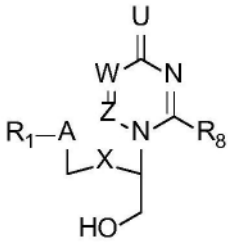
[1618] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1619] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

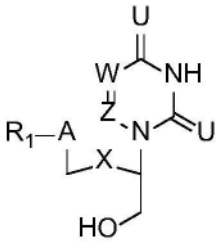
[1620]



式 XVIIIa



式 XVIIIb

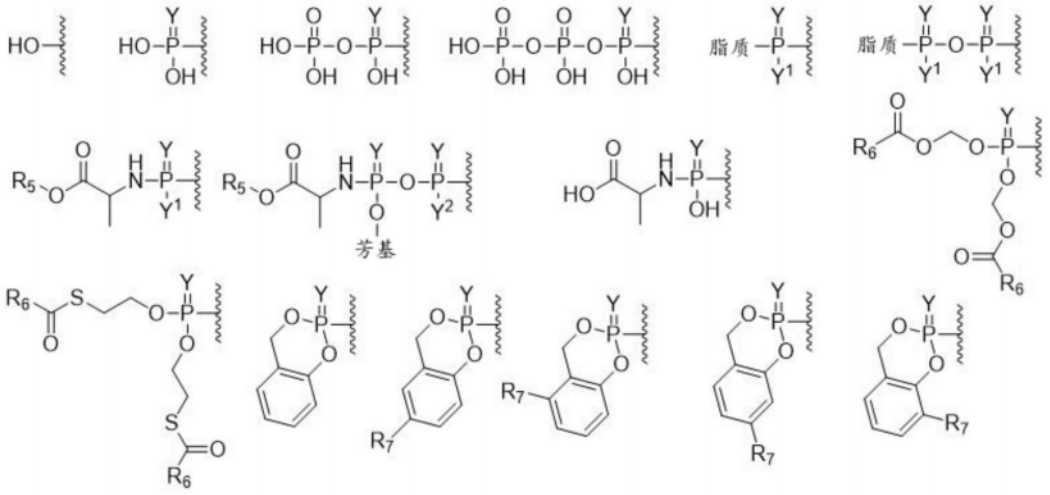


式 XVIIIc

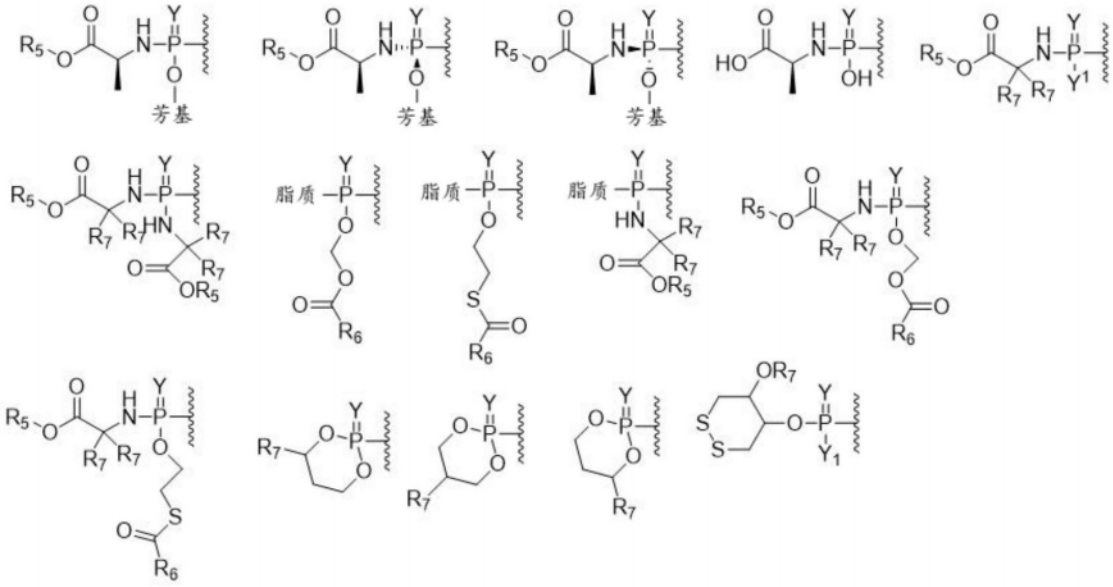
[1621] 或其药学上可接受的盐，其中

[1622] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1623] R_1选自以下项中的一者：



[1624]



[1625] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF或C=CF_2；

[1626] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1627] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1628] 其中在式XVIIIa和XVIIIb中,U中的一个为S或R^8为SR^9,或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1629] 其中在式XVIIIc中,至少一个U为S；

[1630] W为CH、N或CR^9；

[1631] Z为CH、N或CR^9；

[1632] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1633] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1634] 脂质如本文所述；

[1635] Y为O或S；

[1636] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1637] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1638] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1639] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

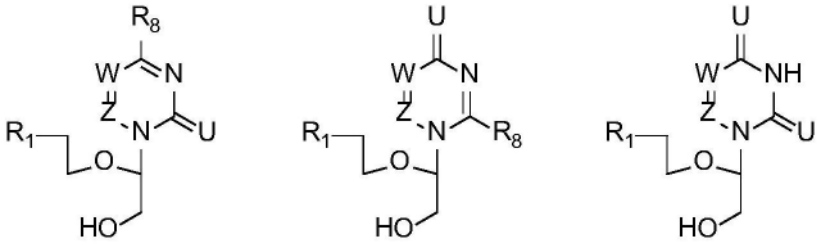
[1640] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1641] 芳基如本文所述；

[1642] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1643] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

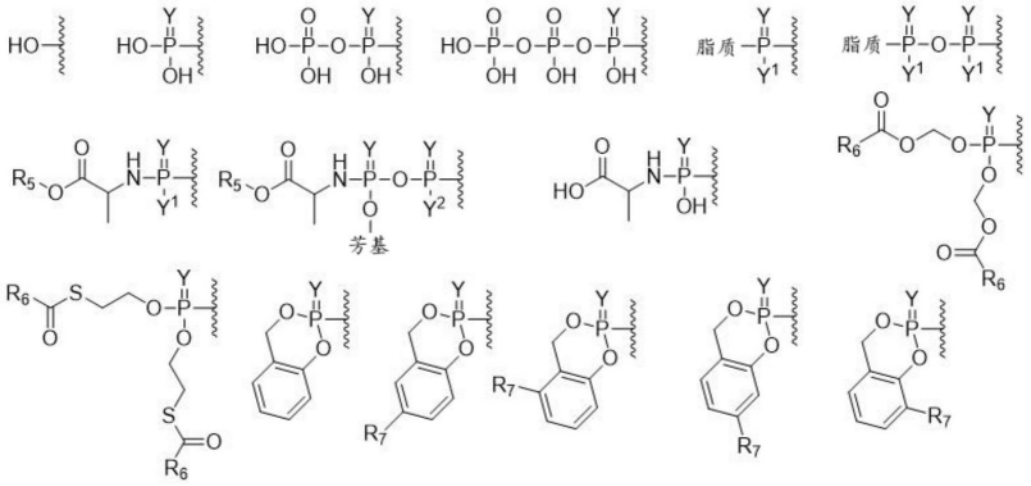
[1644] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1645] 

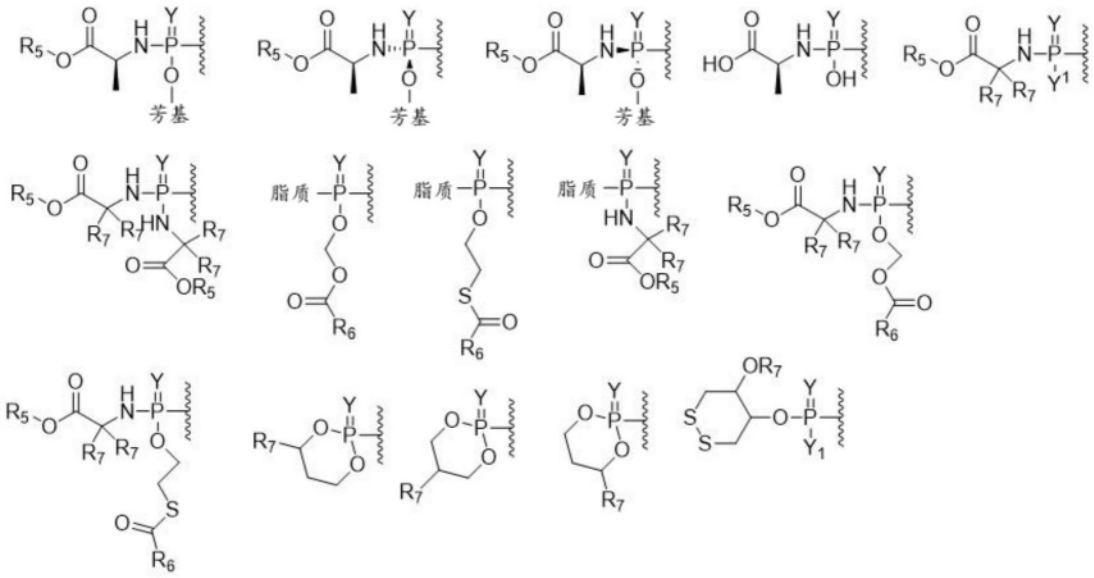
式 XIXa 式 XIXb 式 XIXc

[1646] 或其药学上可接受的盐，其中

[1647] R_1选自以下项中的一者：



[1648]



[1649] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1650] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1651] 其中在式XIXa和XIXb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1652] 其中在式XIXc中，至少一个U为S；

[1653] W为CH、N或CR^9；

[1654] Z为CH、N或CR^9；

[1655] R^9为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1656] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1657] 脂质如本文所述；

[1658] Y为O或S；

[1659] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1660] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1661] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1662] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

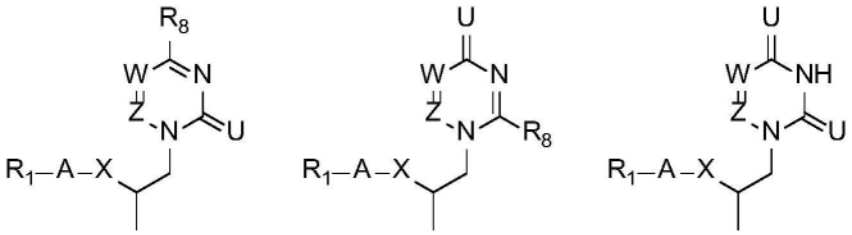
[1663] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1664] 芳基如本文所述；

[1665] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1666] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1667] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

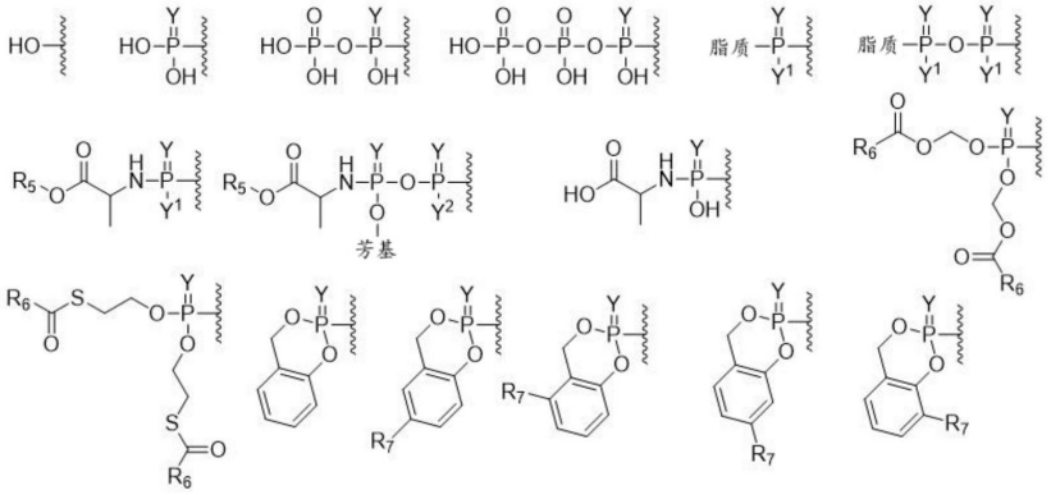
[1668] 

式 XXa 式 XXb 式 XXc

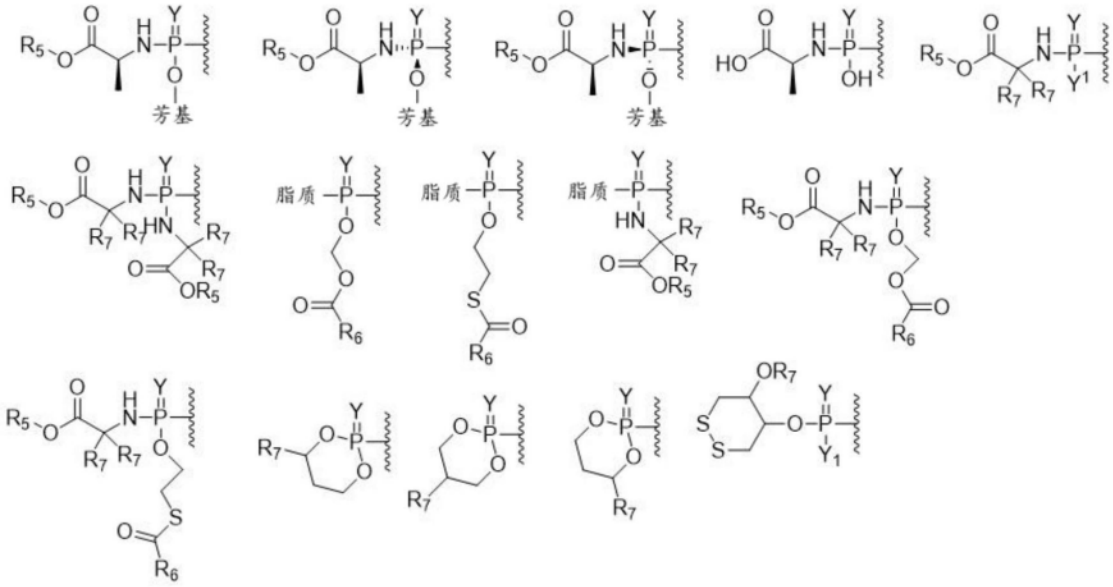
[1669] 或其药学上可接受的盐，其中

[1670] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1671] R_1选自以下项中的一者：



[1672]



[1673] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF或C=CF_2；

[1674] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1675] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1676] 其中在式XXa和XXb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1677] 其中在式XXc中，至少一个U为S；

[1678] W为CH、N或CR^9；

[1679] Z为CH、N或CR^9；

[1680] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1681] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1682] 脂质如本文所述；

[1683] Y为O或S；

[1684] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1685] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1686] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1687] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1688] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

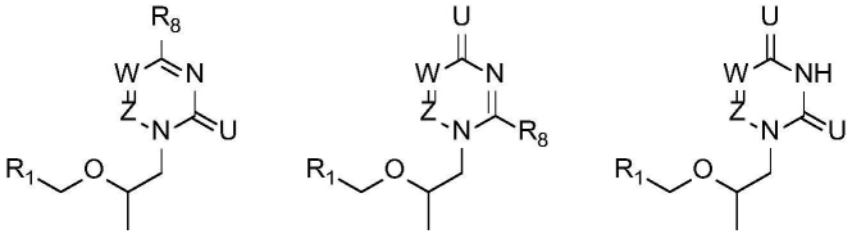
[1689] 芳基如本文所述；

[1690] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1691] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1692] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

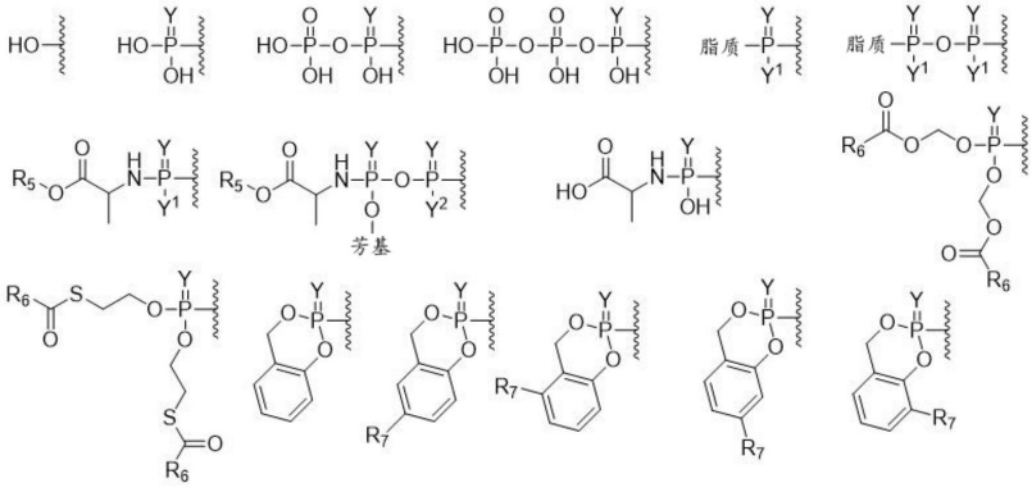
[1693]



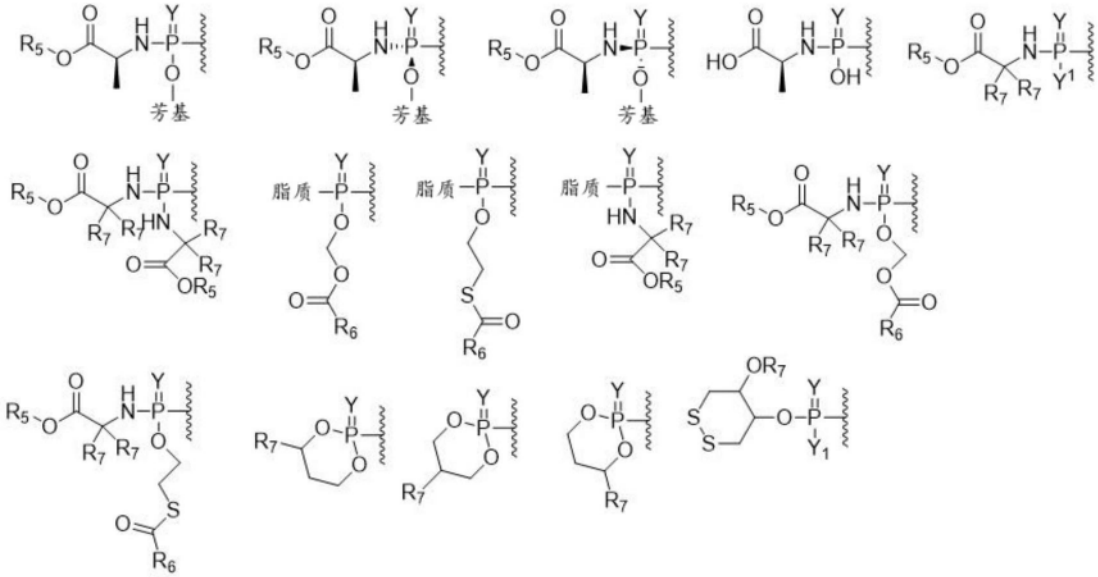
式 XXIa 式 XXIb 式 XXIc

[1694] 或其药学上可接受的盐，其中

[1695] R_1选自以下项中的一者：



[1696]



[1697] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1698] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1699] 其中在式XXIa和XXIb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1700] 其中在式XXIc中，至少一个U为S；

[1701] W为CH、N或CR^9；

[1702] Z为CH、N或CR^9；

[1703] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1704] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1705] 脂质如本文所述；

[1706] Y为O或S；

[1707] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1708] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1709] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1710] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1711] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

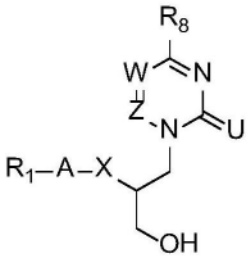
[1712] 芳基如本文所述；

[1713] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

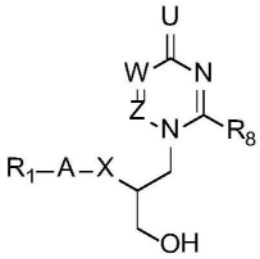
[1714] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1715] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

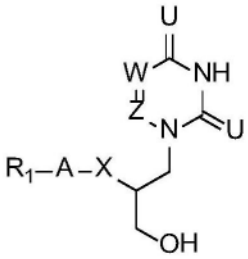
[1716]



式 XXIIa



式 XXIIb

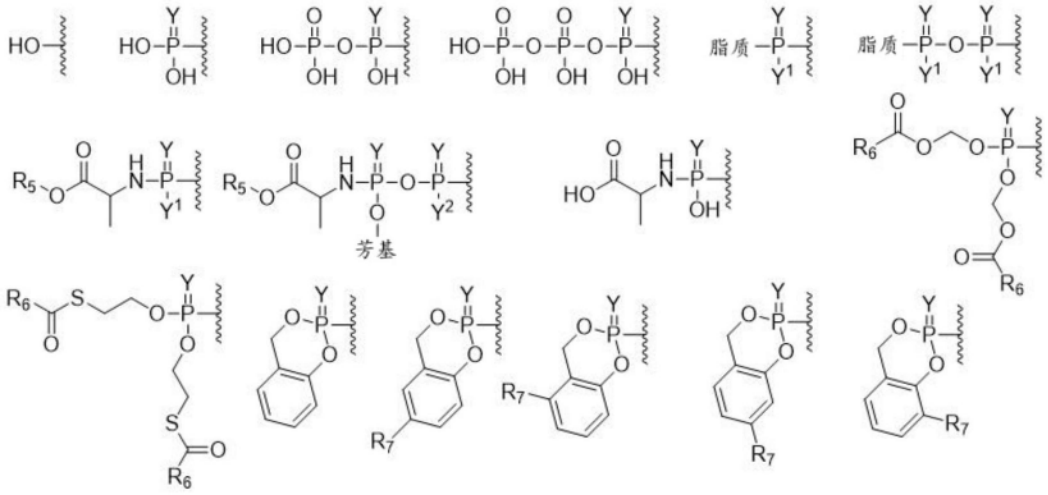


式 XXIIc

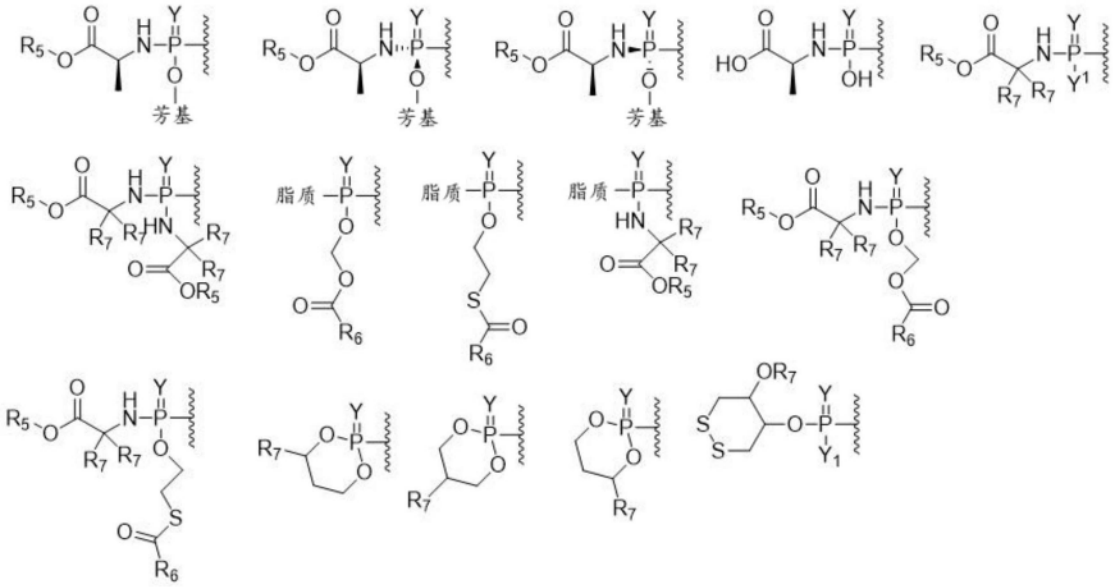
[1717] 或其药学上可接受的盐，其中

[1718] A不存在或者选自CH_2、CHF、CF_2、CD_2、O、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O、OCH_2、OCHF、OCF_2或OCD_2；

[1719] R_1选自以下项中的一者：



[1720]



[1721] X为O、S、NH、CH_2、CD_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF或C＝CF_2；

[1722] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1723] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1724] 其中在式XXIIa和XXIIb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1725] 其中在式XXIIc中，至少一个U为S；

[1726] W为CH、N或CR^9；

[1727] Z为CH、N或CR^9；

[1728] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1729] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1730] 脂质如本文所述；

[1731] Y为O或S；

[1732] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1733] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1734] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1735] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1736] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

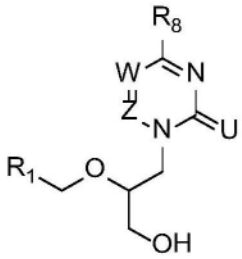
[1737] 芳基如本文所述；

[1738] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

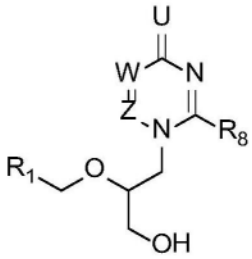
[1739] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1740] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

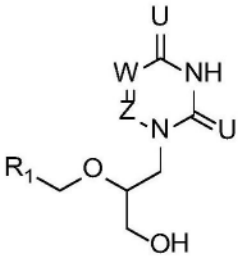
[1741]



式 XXIIIa



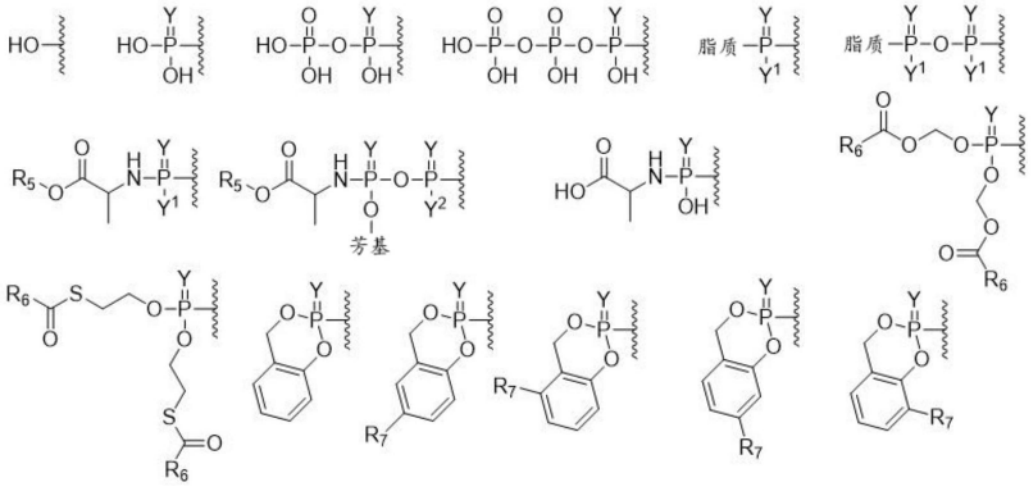
式 XXIIIb



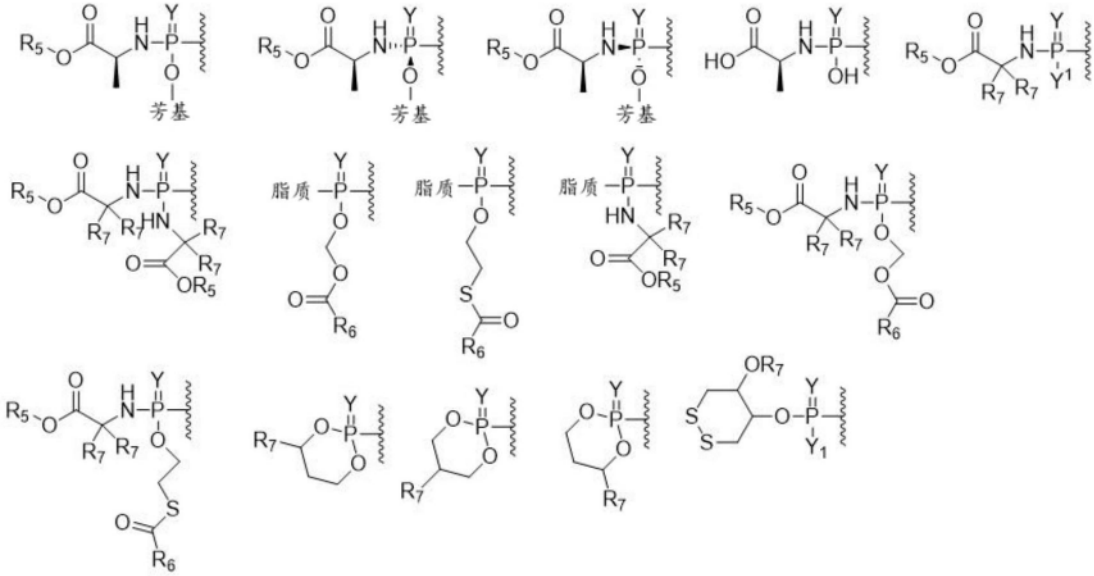
式 XXIIIc

[1742] 或其药学上可接受的盐，其中

[1743] R_1选自以下项中的一者：



[1744]



[1745] 每个U独立地为O、S、NH、NR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1746] R^8为OH、SH、NH_2、OR^9、SR^9、NHR^9、NHOH、NR^9OH、$NHOR^9$或NR^9OR^9；

[1747] 其中在式XXIIIa和XXIIIb中，U中的一个为S或R^8为SR^9，或者两个U均为S且R^8为SR^9；

[1748] 其中在式XXIIIc中，至少一个U为S；

[1749] W为CH、N或CR^9；

[1750] Z为CH、N或CR^9；

[1751] 每个R^9独立地为氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1752] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1753] 脂质如本文所述；

[1754] Y为O或S；

[1755] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1756] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1757] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、$NR”_2$或$BH_3^-M^+$；

[1758] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

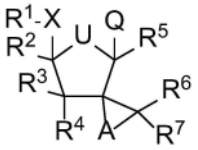
[1759] R_5是烷基、支链烷基或环烷基；

[1760] 芳基如本文所述；

[1761] R_6为C_{1-22}烷氧基或C_{1-22}烷基、烷基、支链烷基、环烷基或烷氧基；

[1762] R_7为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基。

[1763] 在优选的实施例中，与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构：

[1764] 

式 XXIV

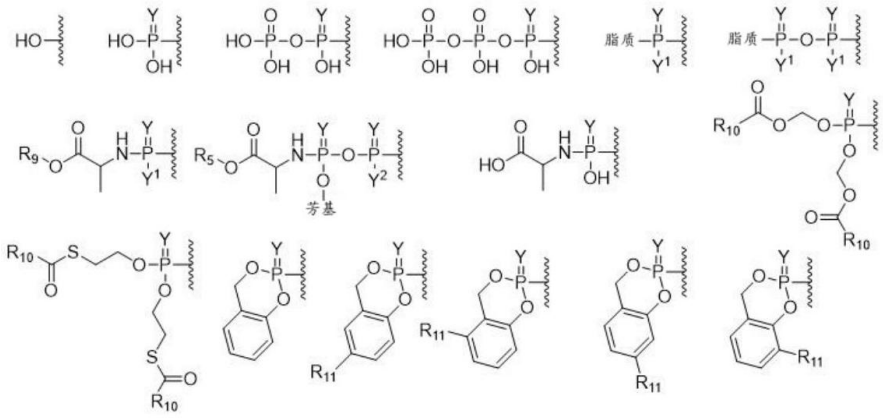
[1765] 或其药学上可接受的盐，其中，

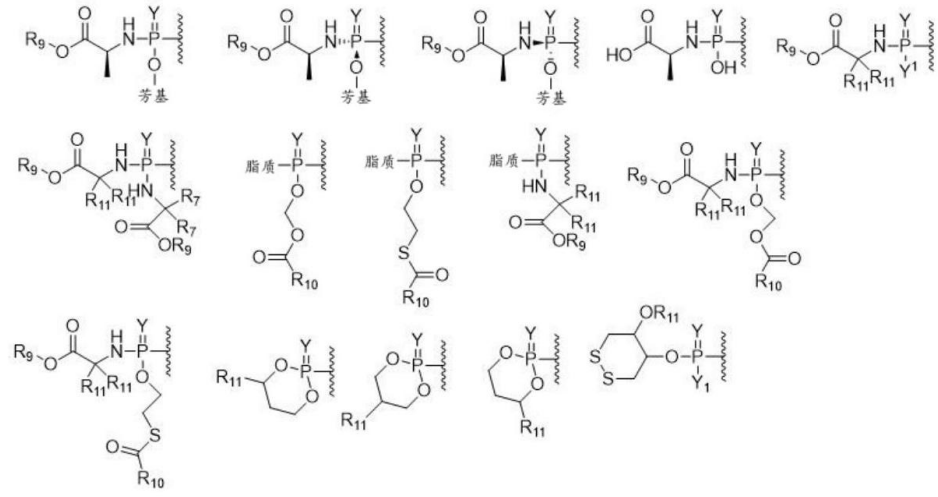
[1766] A为S、NH、NR^8；

[1767] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[1768] X为OCH_2、OCHMe、$OCMe_2$、OCHF、OCF_2、OCD_2、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O；

[1769] R_1选自以下项中的一者：



[1770] 

[1771] R^2、R^3、R^4、R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1772] 每个R^{12}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1773] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1774] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1775] 脂质如本文所述；

[1776] Y为O或S；

[1777] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1778] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1779] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1780] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1781] R_9是烷基、支链烷基或环烷基；

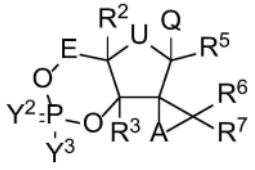
[1782] 芳基如本文所述；

[1783] R_{10}为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基；

[1784] R_{11}为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基；并且

[1785] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基。

[1786] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1787] 

式 XXV

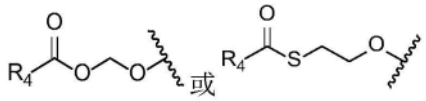
[1788] 或其药学上可接受的盐，其中

[1789] A为S、NH或NR^8；

[1790] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[1791] Y^2为O或S；

[1792] Y^3为OH、OR^{10}、SR^{10}、NHR^{10}、$NR^{10}{}_2$或、BH_3-M^+、脂质或者选自

[1793] 

；

[1794] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[1795] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1796] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基；

[1797] R^2、R^3、R^6、R^7和R^8独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[1798] R^{10}为C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

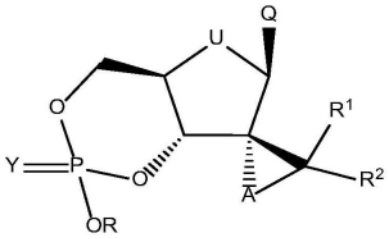
[1799] 芳基如本文所述；

[1800] 脂质如本文所述；

[1801] R^4为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基；并且

[1802] 每个R^{11}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1803] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1804] 

式 XXVa

[1805] 或其药学上可接受的盐，其中

[1806] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S；

[1807] A为S、NH或NR^3；

[1808] 其中R^1、R^2和R^3各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^4取代；

[1809] 每个R^4独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

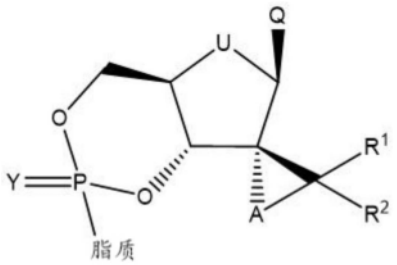
[1810] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基；

[1811] Y为O或S；并且

[1812] R为直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基或C_{12-19}长链烷基；环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或苄基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、H、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1813] 芳基如本文所述。

[1814] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1815] 

式 XXVb

[1816] 或其药学上可接受的盐,其中

[1817] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S;

[1818] A为S、NH或NR^3;

[1819] 其中R^1、R^2和R^3各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^4取代;

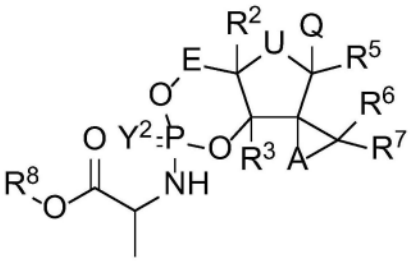
[1820] 每个R^4独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基;

[1821] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基;

[1822] Y为O或S;并且

[1823] 脂质如本文所述。

[1824] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1825] 

式 XXVc

[1826] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1827] A为S、NH或NR^9;

[1828] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基;

[1829] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C＝CH_2、C＝CHF、C＝CF_2、O或S;

[1830] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[1831] Y^2为O或S;

[1832] R^2、R^3、R^6、R^7、R^9各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

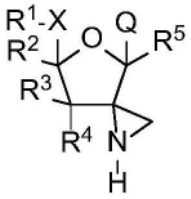
[1833] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基;

[1834] 每个R^{10}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、

烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)2氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1835] R^8为C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基。

[1836] 在优选的实施例中，与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构：

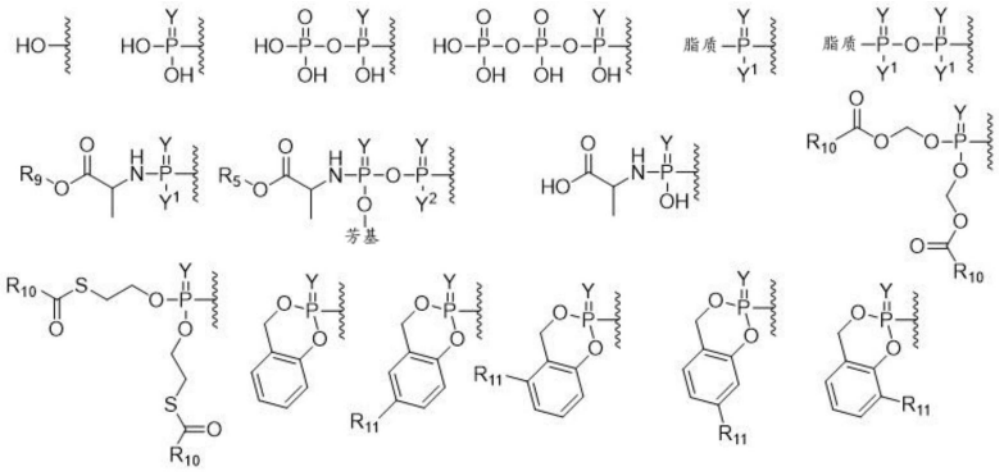
[1837] 

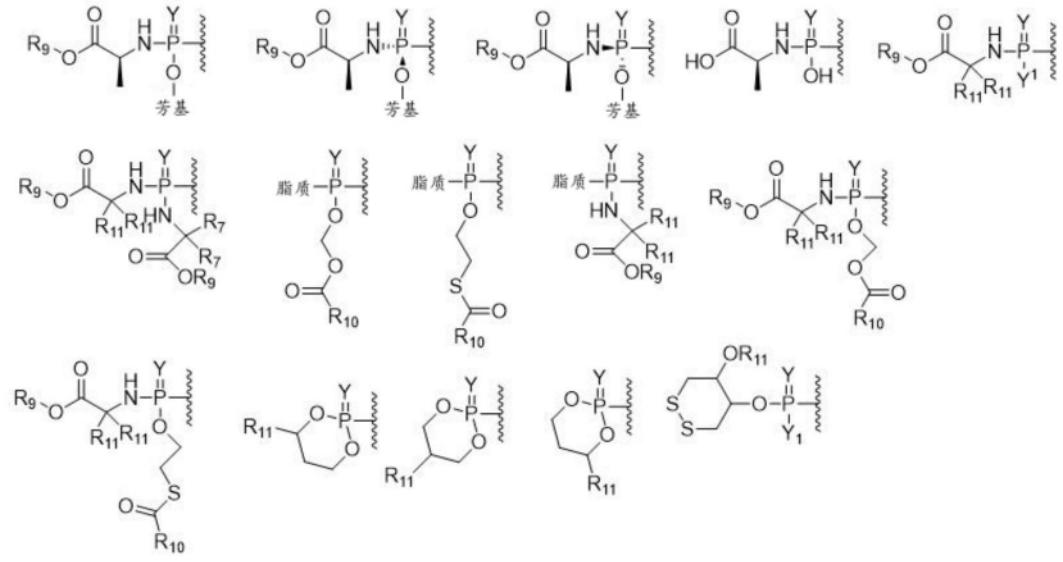
式 XXVI

[1838] 或其药学上可接受的盐，其中，

[1839] X为OCH_2、OCHMe、$OCMe_2$、OCHF、OCF_2、OCD_2、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O；

[1840] R_1选自以下项中的一者：



[1841] 

[1842] R^2、R^3、R^4和R^8各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1843] 每个R^{12}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、

烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1844] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1845] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1846] 脂质如本文所述；

[1847] Y为O或S；

[1848] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1849] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1850] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1851] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1852] R_9是烷基、支链烷基或环烷基；

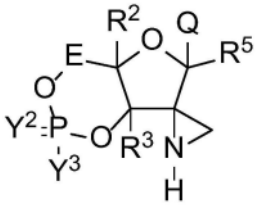
[1853] 芳基如本文所述；

[1854] R_{10}为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基；

[1855] R_{11}为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基；并且

[1856] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基。

[1857] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

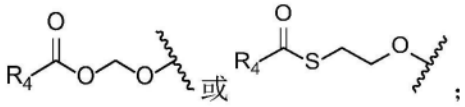
[1858] 

式 XXVII

[1859] 或其药学上可接受的盐，其中

[1860] Y^2为O或S；

[1861] Y^3为OH、OR^{10}、SR^{10}、NHR^{10}、$NR^{10}{}_2$或、BH_3-M^+、脂质或者选自

[1862] 

[1863] E为CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2；

[1864] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1865] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基；

[1866] R^2、R^3和R^8独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或

不同的R^{11}取代；

[1867] R^{10}为C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

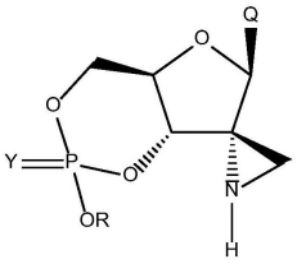
[1868] 芳基如本文所述；

[1869] 脂质如本文所述；

[1870] R^4为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基；并且

[1871] 每个R^{11}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1872] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1873] 

式 XXVIIa

[1874] 或其药学上可接受的盐，其中

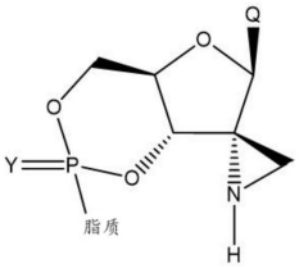
[1875] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基；

[1876] Y为O或S；并且

[1877] R为直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基或C_{12-19}长链烷基；环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基；或苄基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、H、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1878] 芳基如本文所述。

[1879] 在某些实施例中，本公开涉及下式的化合物：

[1880] 

式 XXVIIb

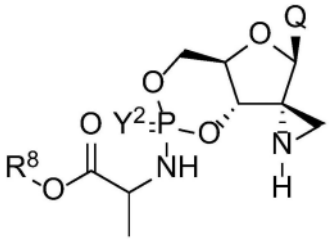
[1881] 或其药学上可接受的盐，其中

[1882] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基；

[1883] Y为O或S；并且

[1884] 脂质如本文所述。

[1885] 在某些实施例中,本公开涉及下式的化合物:

[1886] 

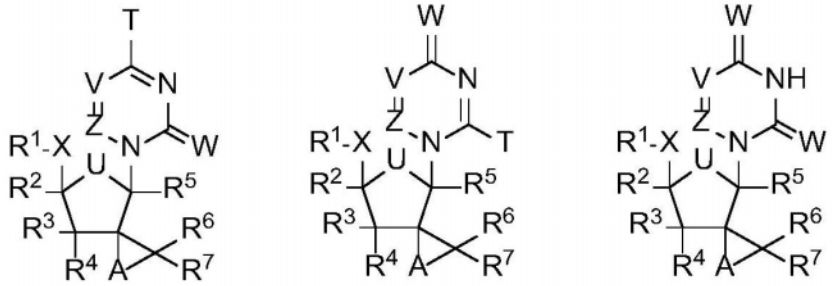
式 XXVIIc

[1887] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1888] Y^2为O或S;

[1889] Q为胸腺嘧啶、尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤、鸟嘌呤或者是包含经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环基;

[1890] R^8为C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基或环烷基。在优选的实施例中,与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[1891] 

式 XXVIIIa 式 XXVIIIb 式 XXVIIIc

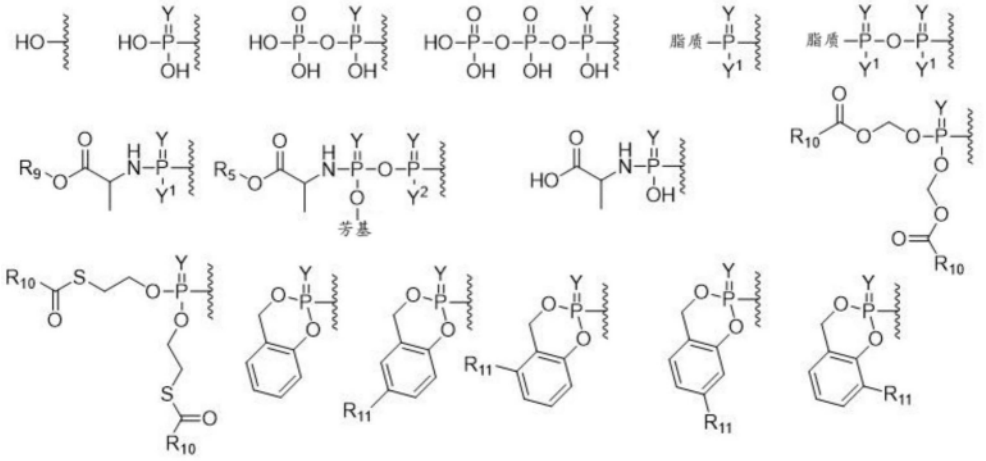
[1892] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1893] A为S、NH、NR^8;

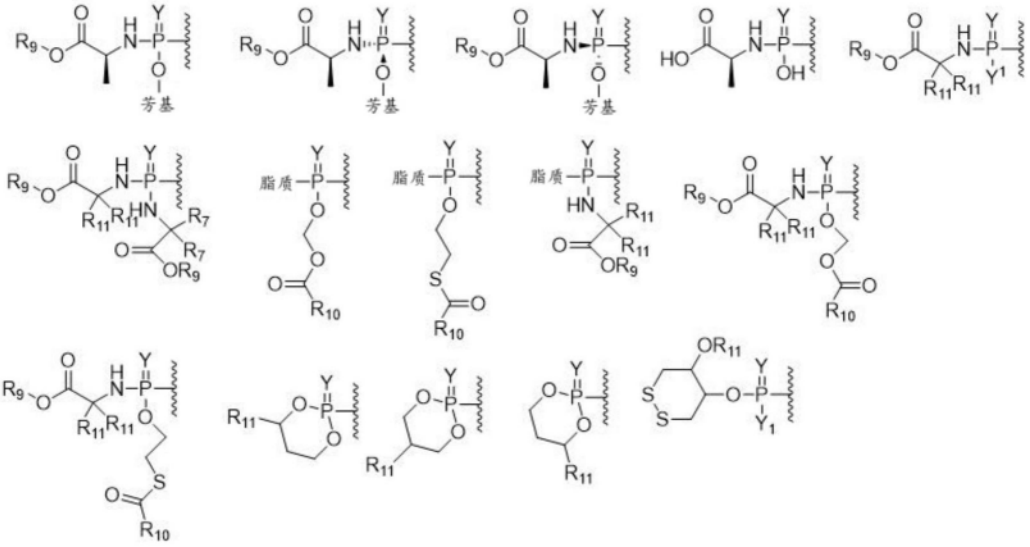
[1894] U为NH、CH_2、CHF、CF_2、C=CH_2、C=CHF、C=CF_2、O或S;

[1895] X为OCH_2、OCHMe、$OCMe_2$、OCHF、OCF_2、OCD_2、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O;

[1896] R_1选自以下项中的一者:



[1897]



[1898] R^2、R^3、R^4、R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1899] 每个R^{12}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1900] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1901] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1902] 脂质如本文所述；

[1903] Y为O或S；

[1904] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1905] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1906] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1907] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1908] R_9是烷基、支链烷基或环烷基；

[1909] 芳基如本文所述；

[1910] R_{10}为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基；

[1911] R_{11}为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基；

[1912] T为OH、SH、NH_2、OR^{13}、SR^{13}、NHR^{13}、NHOH、$NR^{13}OH$、$NHOR^{13}$或$NR^{13}OR^{13}$；

[1913] W为O或S；

[1914] V为CH、N或CR^{13}；

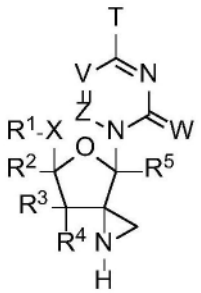
[1915] Z为CH、N或CR^{13}；

[1916] 每个R^{13}独立地选自氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代；并且

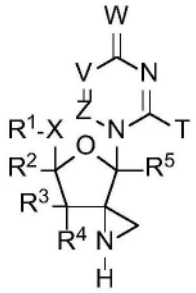
[1917] 每个R^{14}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1918] 在优选的实施例中，与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构：

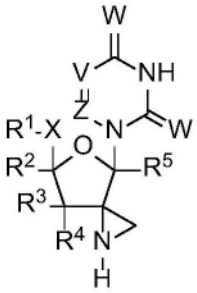
[1919]



式 XXIXa



式 XXIXb

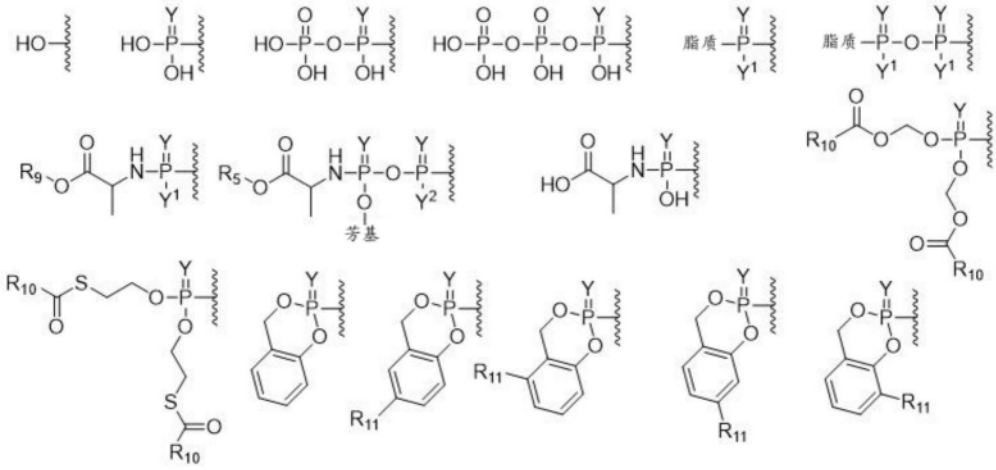


式 XXIXc

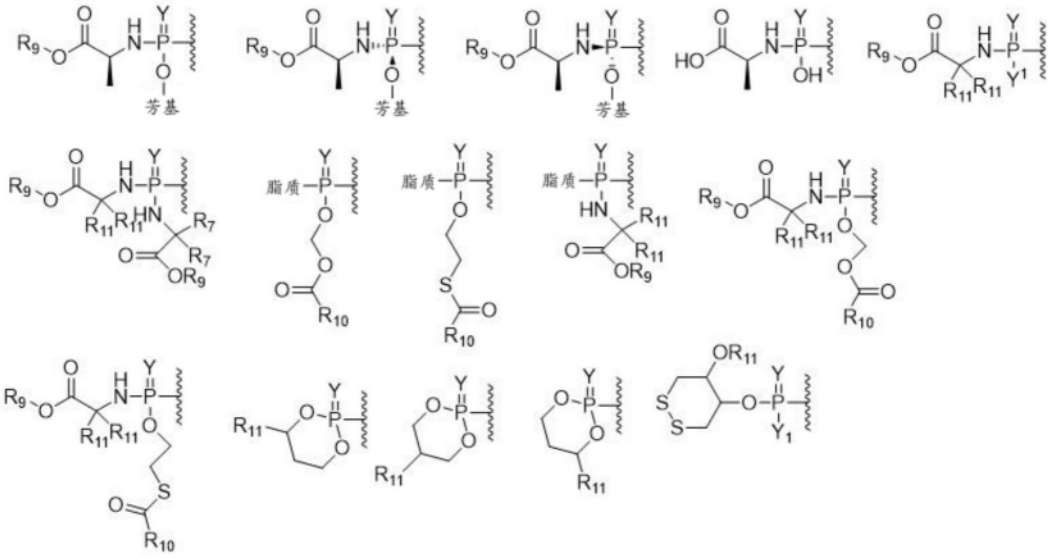
[1920] 或其药学上可接受的盐，其中，

[1921] X为OCH_2、OCHMe、$OCMe_2$、OCHF、OCF_2、OCD_2、CH_2O、CHFO、CF_2O、CD_2O；

[1922] R_1选自以下项中的一者：



[1923]



[1924] R^2、R^3、R^4和R^8各自独立地选自H、D、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、烯丙基、乙炔基、乙烯基、C_{1-22}烷氧基、OH、SH、NH_2、N_3、CHO、CN、Cl、Br、F、I或C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1925] 每个R^{12}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基；

[1926] R^3和R^4与它们所连接的碳原子可以形成含有碳、氧、硫或氮的螺环并且任选地经一个或多个相同或不同的R^{12}取代；

[1927] R^5为H、D、Me、CN、烷基、烯基、炔基；

[1928] 脂质如本文所述；

[1929] Y为O或S；

[1930] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1931] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1932] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1933] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘

基;

[1934] R_9是烷基、支链烷基或环烷基;

[1935] 芳基如本文所述;

[1936] R_{10}为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基;

[1937] R_{11}为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基;

[1938] T为OH、SH、NH_2、OR^{13}、SR^{13}、NHR^{13}、NHOH、$NR^{13}OH$、$NHOR^{13}$或$NR^{13}OR^{13}$;

[1939] W为O或S;

[1940] V为CH、N或CR^{13};

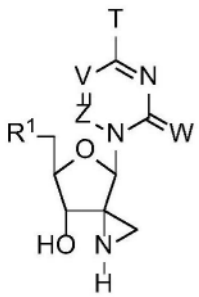
[1941] Z为CH、N或CR^{13};

[1942] 每个R^{13}独立地选自氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基,其任选地经一个或多个相同或不同的R^9取代;并且

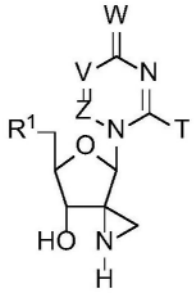
[1943] 每个R^{14}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

[1944] 在优选的实施例中,与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐具有以下结构:

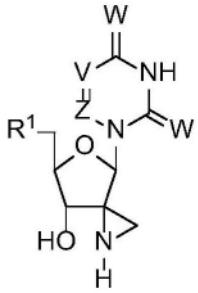
[1945]



式 XXXa



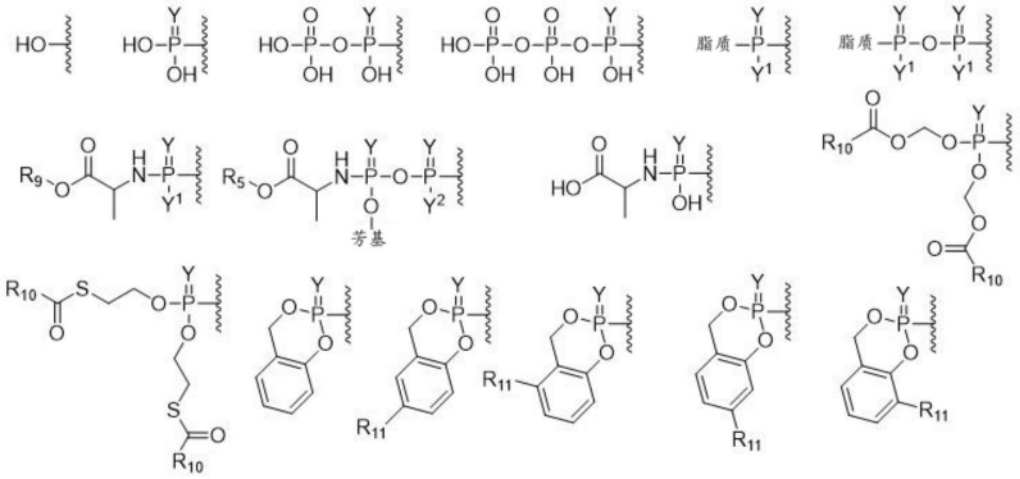
式 XXXb



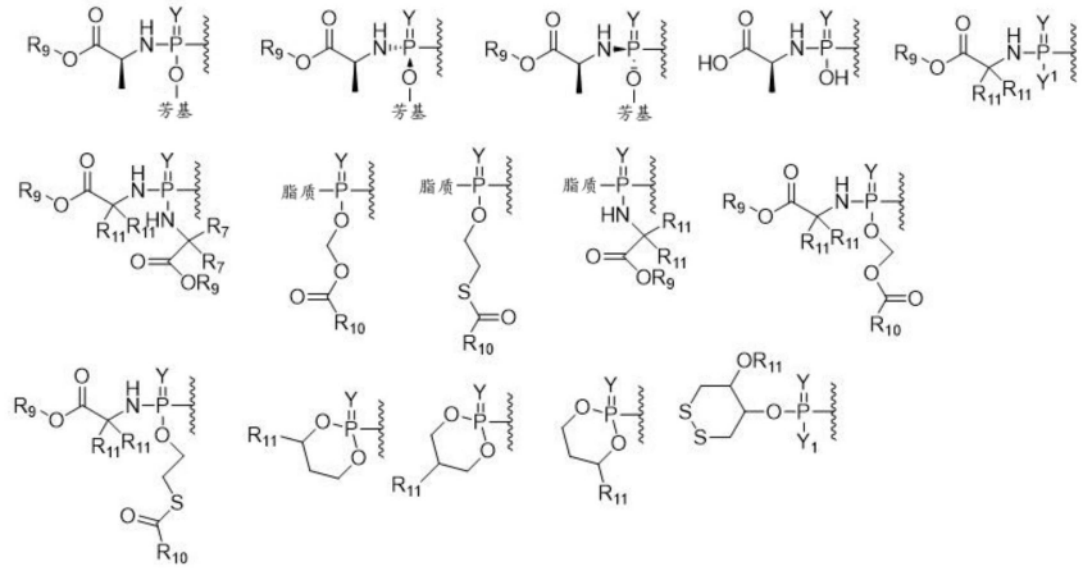
式 XXXc

[1946] 或其药学上可接受的盐,其中,

[1947] R_1选自以下项中的一者:



[1948]



[1949] 脂质如本文所述；

[1950] Y为O或S；

[1951] Y^1为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1952] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1953] Y^2为OH、O芳基、OR”、SR”、NHR”、NR”$_2$或$BH_3^-M^+$；

[1954] R”为H、甲基、乙基、异丙基、丁基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、苯基、苄基、萘基；

[1955] R_9是烷基、支链烷基或环烷基；

[1956] 芳基如本文所述；

[1957] R_{10}为C_{1-22}烷基、C_{1-22}烷氧基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基、支链烷基、环烷基、烷基或烷氧基；

[1958] R_{11}为芳基、杂芳基、经取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或经取代的杂芳基；

[1959] T为OH、SH、NH_2、OR^{13}、SR^{13}、NHR^{13}、NHOH、$NR^{13}OH$、$NHOR^{13}$或$NR^{13}OR^{13}$；

[1960] W为O或S；

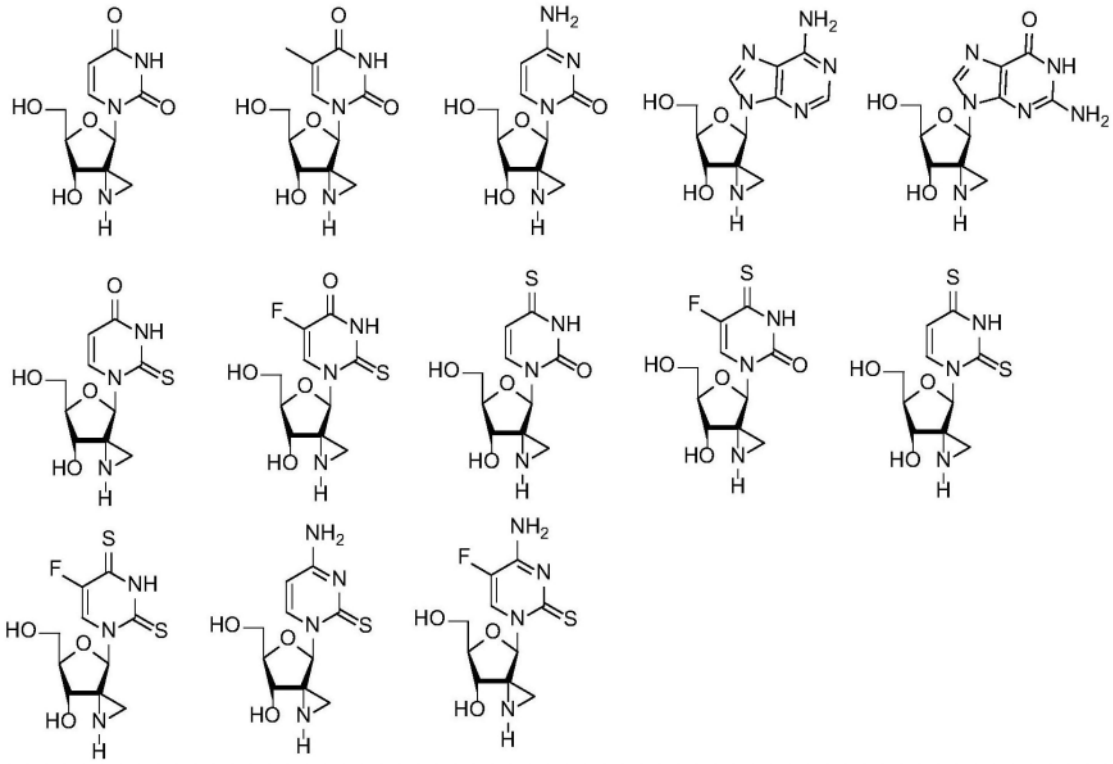
[1961] V为CH、N或CR^{13}；

[1962] Z为CH、N或CR^{13}；

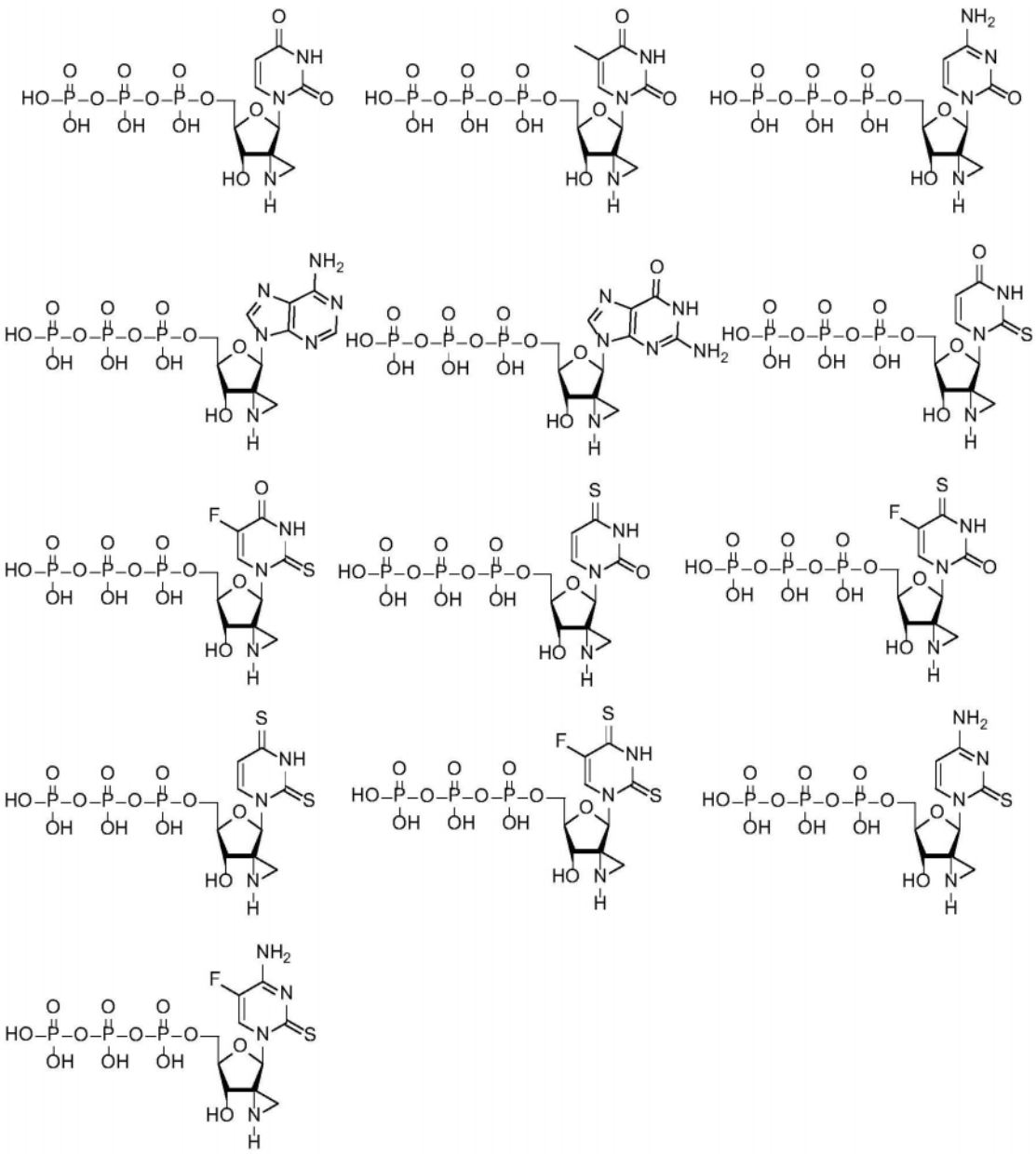
[1963] 每个R^{13}独立地选自氘代、甲基、三氟甲基、氟、碘、烯基、炔基、乙烯基、烯丙基、卤素、卤化烷基、羟基烷基、酰基、脂质、香叶基、C_{1-22}烷基，其任选地经一个或多个相同或不同的R^{9}取代；并且

[1964] 每个R^{14}独立地选自烷基、氘代、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、烷酰基、氨基甲酰基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基或杂环基。

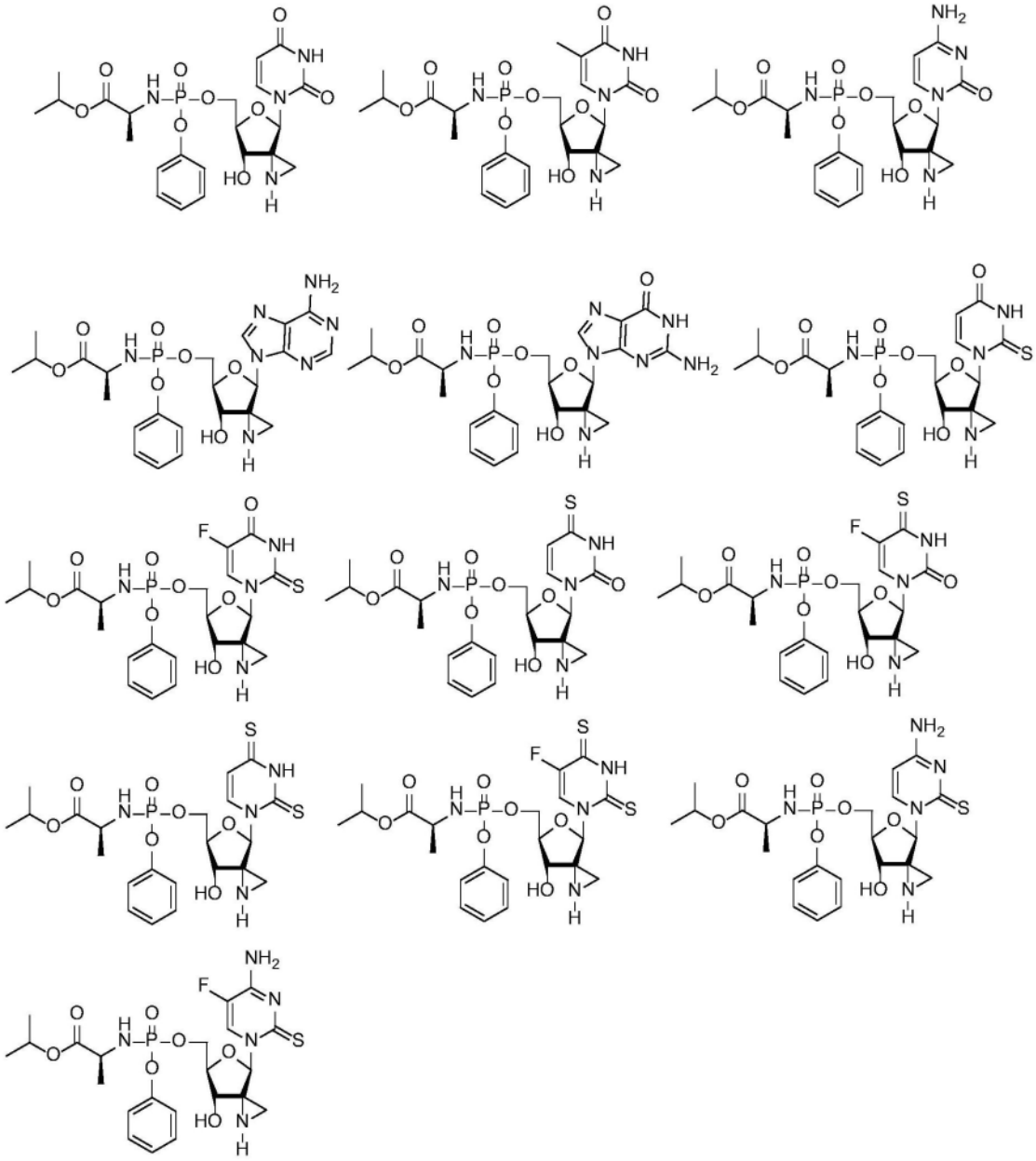
[1965] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[1966] 

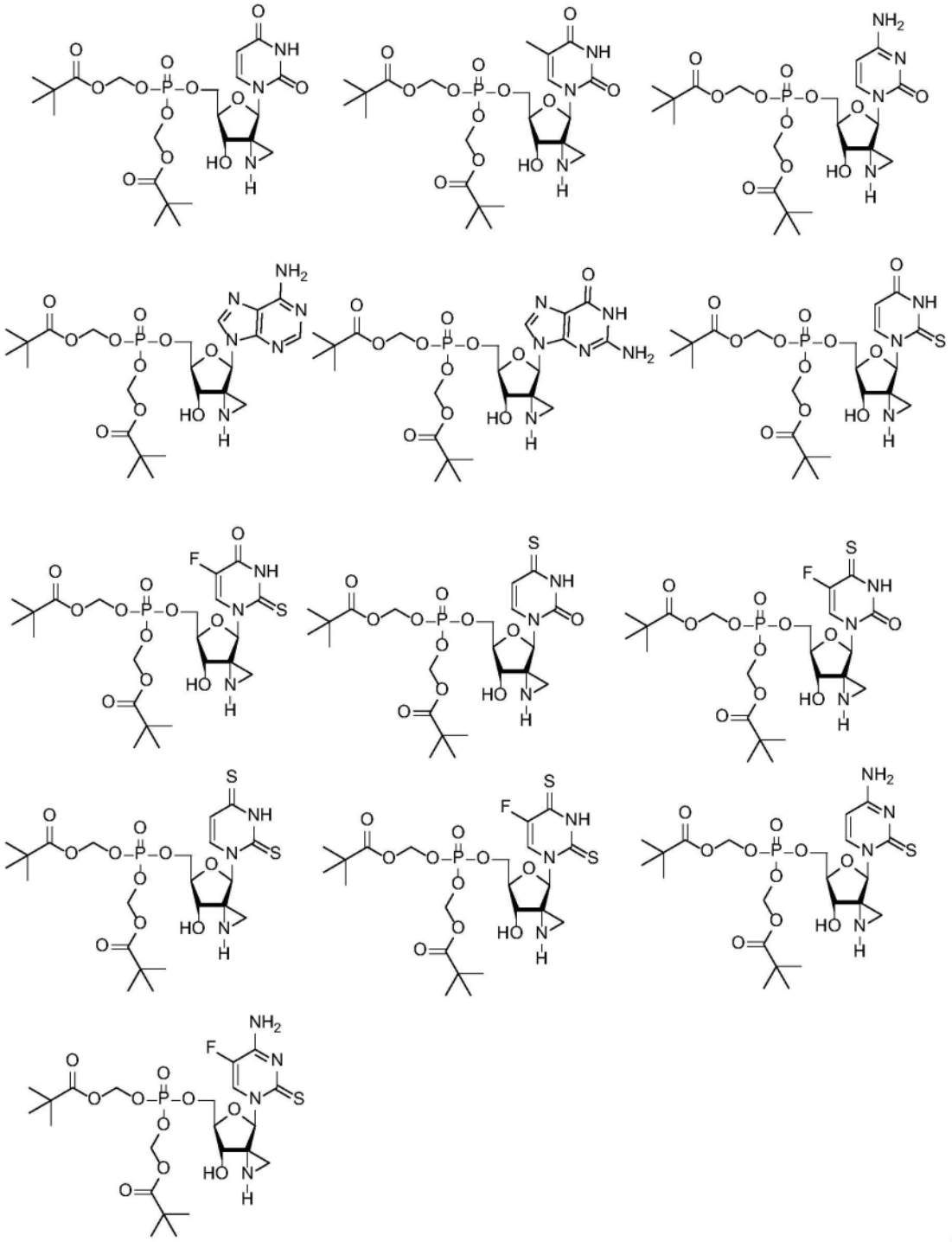
[1967] 在示例性实施例中，化合物选自由以下项组成的组：

[1968] 

[1969] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[1970] 

[1971] 在示例性实施例中,化合物选自由以下项组成的组:

[1972] 

[1973] 如本文所提供的,核苷酸或核苷化合物(包含含有经至少一个硫酮、硫醇或硫醚取代的两个或更多个氮杂原子的杂环)可以与第二抗病毒剂组合地配制。在某些实施例中,第二抗病毒剂可以选自25-羟基胆固醇、AN-12-H5、二噁沙利、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦、阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、阿米洛利、安普那韦、安普利近、阿比多尔、阿扎那韦、立普妥、金三羧酸、BF738735、波普瑞韦、BPR-3P0128、丁硫氨酸亚砜亚胺、西多福韦、环孢菌素A、可比韦、达芦那韦、DAS181、DC07090、地拉韦定、地布卡因、去羟肌苷、二十二烷醇、DTrip-22、依度尿苷、依非韦伦、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、恩韦肟、泛昔洛韦、氟西汀、福米韦森、福沙那韦、膦甲酸钠、磷乙酸钠、更昔洛韦、格尔德霉素、吉西他

滨、胶霉毒素、GPC-N114、盐酸胍、GW5074、HBB、HL05100P2、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、曲唑、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、MRL-1237、奈非那韦、奈韦拉平、奈沙韦、NIM-811、奥司他韦、OSW-1、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、PIK93、吡吲哚、普来可那立(Picovir)、鬼臼毒素、雷特格韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、芦平曲韦、金字塔胺、沙奎那韦、索磷波韦、司他夫定、T-00127-HEV1、T-00127-HEV2、TBZE-029、特拉匹韦、替诺福韦、替诺福韦酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、特鲁瓦达、TP-219、TTP-8307、V-7404、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维力维罗、阿糖腺苷、韦拉米定、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定或珠氯噻醇及其组合。

[1974] 在某些实例中,与本公开的上述化合物组合地使用的第二抗病毒化合物包括二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦。伐彭地韦、其类似物以及可以与本公开的化合物/组合物/药剂组合地使用的相关化合物描述于以下美国专利号中:8,415,309;8,501,699;7,579,465;7,829,705;8,217,171;8,624,025;8,580,791;9,447,080;9,675,694;9,163,029;7,504,434;9,802,926;9,452,991;9,974,779;8,440,833;9,670,159;以及9,908,858。

[1975] 感染性疾病

[1976] 本文提供的化合物和组合物可以用于治疗病毒感染性疾病。病毒感染的实例包括但不限于由RNA病毒(包括负链RNA病毒、正链RNA病毒、双链RNA病毒和逆转录病毒)或DNA病毒引起的感染。本文考虑了RNA病毒和DNA病毒的所有毒株、类型和亚型。

[1977] RNA病毒的实例包括但不限于小核糖核酸病毒,其包括口蹄疫病毒(aphthovirus)(例如,口蹄疫(foot and mouth disease)病毒O、A、C、亚洲1、SAT1、SAT2和SAT3)、心病毒(例如,脑心肌炎病毒和泰勒氏鼠脑脊髓炎病毒)、肠病毒(例如,脊髓灰质炎病毒1、2和3、人肠病毒A-D、牛肠病毒1和2、人柯萨奇病毒A1-A22和A24、人柯萨奇病毒B1-B5、人埃可病毒1-7、9、11-12、24、27、29-33、人肠病毒68-71、猪肠病毒8-10和猿猴肠病毒1-18)、马鼻病毒(例如,马鼻炎病毒)、肝病毒(例如,人甲型肝炎病毒和猿猴甲型肝炎病毒)、嵴病毒(例如,牛嵴病毒和爱知(Aichi)病毒)、副肠孤病毒(例如,人副肠孤病毒1和人副肠孤病毒2)、鼻病毒(例如,鼻病毒A、鼻病毒B、鼻病毒C、HRV16、HRV16(VR-11757)、HRV14(VR-284)或HRV1A(VR-1559)、人鼻病毒1-100和牛鼻病毒1-3)和捷申病毒(例如,猪捷申病毒)。

[1978] 在某些实施例中,可由本公开的化合物和组合物治疗的RNA病毒包括肠病毒。属于小核糖核酸病毒科的肠病毒(EV)属包括13个物种,其中七个物种是人病毒。其中四个物种是:(1)EV-A,诸如柯萨奇病毒(CV)-A6、CV-A10、CV-A16和EV-A71;(2)EV-B,诸如CV-B病毒、埃可病毒(ECHO)和CV-A9;(3)EV-C,诸如脊髓灰质炎病毒(PV)和CV-A21;以及(4)EV-D,诸如EV-D68和EV-D70。其他物种包括鼻病毒RV-A、RV-B和RV-C,它们包括超过100种不同编号的RV。EV RNA含有侧接两个非翻译区(UTR)(5'UTR和3'UTR)的单一开放阅读框(ORF)。ORF编码被切割成P1、P2和P3蛋白的单一多蛋白。P1蛋白被蛋白水解地切割,以产生衣壳蛋白VP1-4。P2和P3被切割,以分别产生非结构(NS)蛋白2A、2B、2C和3A、3B、3C、3D。衣壳蛋白的作用是包围遗传物质并在病毒进入期间识别细胞受体。NS蛋白对于宿主细胞机制的复制、翻译和颠覆至关重要。衣壳蛋白由于其在细胞进入和遗传物质脱壳中的作用而成为抗病毒开发的合适靶标。

[1979] 已知EV属中的多种病毒引起一系列疾病,诸如手足口病(HFMD)、脑炎、无菌性脑膜炎、心肌炎和各种呼吸道疾病。虽然一些EV感染很轻微,但对于非常年幼和有免疫缺陷的个体来说,症状可能很严重。近年来,诸如EV-A71和CV-A16等病毒已成为严重的公共卫生威胁,因为它们在东南亚已经引起了HFMD的大规模暴发。此外,EV-D68已于2014年在北美引起了严重下呼吸道感染的大爆发。因此,可以抑制跨该属的多种EV的广谱抗病毒药物将有助于克服由这些EV引起的公共卫生负担。

[1980] 本公开的化合物和组合物可以用于治疗或预防由肠病毒引起的疾病并减少肠病毒负担。此外,本公开的化合物和组合物可以与其他药物组合以治疗如本文提供的肠病毒。Anasir等人,J Biomed Sci(2021)28,10:5-12提供了对肠病毒和用于治疗肠病毒的抗病毒剂的综述,其公开内容通过引用以其整体并入本文。

[1981] 可以使用本文的化合物和组合物治疗或预防的RNA病毒的附加实例包括杯状病毒,其包括诺如病毒(例如,诺瓦克病毒)、札幌病毒(例如,札幌病毒)、兔病毒(例如,兔出血性疾病病毒和欧洲褐兔综合征)和水疱疹病毒(例如,猪病毒和猫杯状病毒的水疱疹)。其他RNA病毒包括星状病毒,其包括哺乳动物星状病毒和星状病毒。披膜病毒也是RNA病毒。披膜病毒包括甲病毒(例如,基孔肯雅病毒、辛德比斯病毒(Sindbis virus)、塞姆利基森林病毒(Semliki Forest virus)、西部马脑炎病毒、东部盖塔病毒(Eastern Getah virus)、埃沃格雷病毒(Everglades virus)、委内瑞拉马脑炎病毒和奥拉病毒(Aura virus))和风疹病毒。RNA病毒的其他实例包括黄病毒(例如,蜱传脑炎病毒、Tyuleniy病毒、Aroa病毒、M病毒(1至4型)、Kedougou病毒、日本脑炎病毒(JEV)、西尼罗河病毒(WNV)、登革热病毒(包括基因型1-4)、Kokobera病毒、Ntaya病毒、Spondweni病毒、黄热病病毒、恩德培蝙蝠病毒(Entebbe bat virus)、Modoc病毒、Rio Bravo病毒、细胞融合剂病毒、瘟病毒、GB病毒A、GBV-A样病毒、GB病毒C、庚型肝炎病毒、肝炎病毒(丙型肝炎病毒(HCV)所有六种基因型)、牛病毒性腹泻病毒(BVDV)1和2型以及GB病毒B)。

[1982] RNA病毒的其他实例是冠状病毒,其包括人呼吸道冠状病毒,诸如SARS-CoV、HCoV-229E、HCoV-NL63和HCoV-OC43。冠状病毒还包括蝙蝠SARS样CoV、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS)、火鸡冠状病毒、鸡冠状病毒、猫冠状病毒和犬冠状病毒。附加的RNA病毒包括动脉炎病毒(例如,马动脉炎病毒、猪繁殖与呼吸综合征病毒、小鼠乳酸脱氢酶升高病毒和猿猴出血热病毒)。其他RNA病毒包括弹状病毒,其包括狂犬病病毒(例如,狂犬病、拉各斯蝙蝠病毒、莫科拉病毒、杜文哈奇病毒(Duvenhage virus)和欧洲蝙蝠狂犬病病毒)、水疱病毒(例如,VSV-印第安纳、VSV-新泽西、VSV-阿拉戈斯、Piry病毒、科卡尔病毒、马拉巴病毒、伊斯法罕病毒和金迪普拉病毒)和暂时热病毒(例如,牛暂时热病毒、阿德莱德河病毒和贝里马病毒)。RNA病毒的附加实例包括线状病毒。这些包括马尔堡和埃博拉病毒(例如,EBOV-Z、EBOV-S、EBOV-IC和EBOV-R)。

[1983] 副粘病毒也是RNA病毒。这些病毒的实例是鲁比拉病毒(例如,腮腺炎、副流感病毒5、人副流感病毒2型、马普埃拉病毒和猪鲁比拉病毒)、新城疫病毒(avulavirus)(例如,新城疫病毒(Newcastledisease virus))、呼吸道病毒(例如,仙台病毒、人副流感病毒1和3型、牛副流感病毒3型)、亨尼帕病毒(例如,亨德拉病毒和尼帕病毒)、麻疹病毒(morbillovirus)(例如,麻疹、鲸类莫维尔病毒(Cetacean morvilliirus)、犬瘟热病毒、小反刍兽疫病毒、海豹瘟热病毒和牛瘟病毒)、肺病毒(例如,人呼吸道合胞病毒(RSV)A2、B1和

S2、牛呼吸道合胞病毒和小鼠肺炎病毒)、偏肺病毒(例如,人偏肺病毒和禽偏肺病毒)。附加的副粘病毒包括Fer-de-Lance病毒、Tupaia副粘病毒、Menangle病毒、Tioman病毒、Beilong病毒、J病毒、Mossman病毒、Salem病毒和Nariva病毒。

[1984] 附加的RNA病毒包括正粘病毒。这些病毒包括流感病毒和毒株(例如,甲型流感、甲型流感毒株A/Victoria/3/75、甲型流感毒株A/Puerto Rico/8/34、甲型H1N1流感(包括但不限于A/WS/33)、A/NWS/33和A/California/04/2009毒株)、乙型流感、乙型流感李氏毒株和丙型流感病毒)H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3和H10N7),以及禽流感病毒(例如,毒株H5N1、H5N1 Duck/MN/1525/81、H5N2、H7N1、H7N7和H9N2)、托高土病毒(thogotovirus)和传染性鲑鱼贫血病毒(isavirus)。正布尼亚病毒(例如,阿卡巴内病毒、加州脑炎、卡什谷病毒、雪鞋野兔病毒)、内罗病毒(例如,内罗毕羊病毒、克里米亚-刚果出血热病毒组和休斯病毒)、白蛉病毒(例如,坎迪鲁(Candiru)、蓬托罗(Punta Toro)、裂谷热、白蛉热、那不勒斯、托斯卡纳、西西里和查格雷斯)和汉坦病毒(hantavirus)(例如,汉坦(Hantaan)、多布拉瓦、首尔、普马拉、辛诺布尔、河口、黑溪运河、安第斯和托塔帕拉亚姆)也是RNA病毒。沙粒病毒,诸如淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒、卢霍病毒、拉沙热病毒、阿根廷出血热病毒、玻利维亚出血热病毒、委内瑞拉出血热病毒、SABV和WWAV也是RNA病毒。博纳病病毒也是RNA病毒。丁型肝炎(δ)病毒和戊型肝炎也是RNA病毒。

[1985] 附加的RNA病毒包括呼肠孤病毒、轮状病毒、双核糖核酸病毒、金色病毒、囊状病毒、低毒病毒、分体病毒和托托病毒。环状病毒,诸如非洲马瘟病毒、蓝舌病毒、昌吉诺拉病毒、Chenuda病毒、Chobar GorgeCorriparta病毒、流行性出血性疾病病毒、马脑病病毒、Eubenangee病毒、Ieri病毒、大岛病毒(Great Island virus)、Lebombo病毒、Orungo病毒、Palyam病毒、秘鲁马病病毒、圣克罗伊河病毒、尤马蒂拉病毒、瓦德梅达尼病毒、瓦勒尔病毒、瓦雷戈病毒和旺戈尔病毒也是RNA病毒。逆转录病毒包括α逆转录病毒(例如,劳斯肉瘤病毒和禽白血病病毒)、β逆转录病毒(例如,小鼠乳腺肿瘤病毒、梅森-辉瑞猴病毒(Mason-Pfizer monkey virus)和绵羊肺腺瘤病毒(Jaagsiekte sheep retrovirus))、γ逆转录病毒(例如,鼠白血病病毒和猫白血病病毒、δ逆转录病毒(例如,人T细胞白血病病毒(HTLV-1、HTLV-2)、牛白血病病毒、STLV-1和STLV-2)、ε逆转录病毒(例如,大眼梭鲈皮肤肉瘤病毒和大眼梭鲈表皮增生病毒1)、网状内皮组织增生病毒(例如,鸡合胞病毒、慢病毒(例如,人类免疫缺陷病毒(HIV)1型、人类免疫缺陷病毒(HIV)2型、人类免疫缺陷病毒(HIV)3型、猿猴免疫缺陷病毒、马传染性贫血病毒、猫免疫缺陷病毒、山羊关节炎脑炎病毒和维斯纳梅迪病毒)和泡沫病毒(例如,人泡沫病毒和猫合胞体形成病毒)。

[1986] DNA病毒的实例包括多瘤病毒(例如,猿猴病毒40、猿猴病毒12、BK病毒、JC病毒、默克尔细胞多瘤病毒、牛多瘤病毒和淋巴营养性乳多空病毒)、乳头瘤病毒(例如,人乳头瘤病毒、牛乳头瘤病毒、腺病毒(例如,腺病毒A-F、犬腺病毒I型、犬腺病毒2型)、圆环病毒(例如,猪圆环病毒和喙羽病病毒(BFDV))、小病毒(例如,犬小病毒)、红病毒(例如,腺相关病毒1-8型)、β小病毒、阿留申病毒、浓核病毒、艾特拉病毒、短浓核病毒、烟色大蠊浓核症病毒、疱疹病毒1,2、3、4、5、6、7和8(例如,单纯疱疹病毒1、单纯疱疹病毒2、水痘-带状疱疹病毒、爱泼斯坦巴尔病毒、巨细胞病毒、卡波西肉瘤相关疱疹病毒、人疱疹病毒-6变体A、人疱疹病毒-6变体B和猴疱疹病毒1(B病毒))、痘病毒(例如,天花(smallpox)(天花(variola))、牛痘、猴痘、痘苗、瓦辛吉舒(Uasin Gishu)、骆驼痘、假性牛痘、鸽痘、马痘、鸡痘、火鸡痘和猪痘)和

肝脱氧核糖核酸病毒(例如,乙型肝炎和乙型肝炎样病毒)。本文还考虑了包含多于一种病毒基因组的各部分的嵌合病毒。

[1987] 在一些实施例中,本公开涉及治疗或预防病毒、细菌、真菌、原生动物和寄生虫的感染。在一些实施例中,本公开涉及治疗病毒感染的方法,该方法包括向被诊断具有病毒感染、被怀疑病毒感染或表现出病毒感染的症状的受试者施用本文的化合物。

[1988] 病毒是通常可以在生物体的活细胞内复制的感染原。病毒颗粒(病毒粒子)通常由核酸、蛋白质外壳以及在一些情况下包围蛋白质外壳的脂质包膜组成。病毒的形状的范围为从简单的螺旋和二十面体形式到更复杂的结构。病毒编码的蛋白质亚基将自组装以形成衣壳,通常需要病毒基因组的存在。复杂的病毒可以编码有助于构建其衣壳的蛋白质。与核酸缔合的蛋白质称为核蛋白,并且病毒衣壳蛋白与病毒核酸的缔合称为核衣壳。

[1989] 病毒通过多种方式传播,包括直接接触或体液接触,例如血液、眼泪、精液、预射精液、唾液、乳汁、阴道分泌物、病变;飞沫接触、粪口接触、或由于动物咬伤或分娩。病毒具有DNA或RNA基因并且分别称为DNA病毒或RNA病毒。病毒基因组可以是单链的或双链的。一些病毒含有部分双链且部分单链的基因组。对于具有RNA或单链DNA的病毒,链被称为正义的(称为正链)或负义的(称为负链),这取决于它是否与病毒信使RNA(mRNA)互补。正义病毒RNA与病毒mRNA相同并且因此可以立即被宿主细胞翻译。负义病毒RNA与mRNA互补并且因此在翻译前必须通过RNA聚合酶转换为正义RNA。DNA命名法与RNA命名法的类似之处在于,病毒mRNA的编码链与其互补(负),并且非编码链是其副本(正)。

[1990] 抗原转变或重配可以产生新的毒株。病毒通过多种机制经历遗传改变。这些包括被称为遗传漂变的过程,其中DNA或RNA中的单独碱基突变为其他碱基。当病毒的基因组有重大改变时,发生抗原转变。这可能是重组或重配的结果。RNA病毒通常作为准种或同一物种的病毒群存在,但基因组核苷序列略有不同。

[1991] 病毒内的遗传物质以及该物质被复制的方法因不同类型的病毒而异。大多数DNA病毒的基因组复制发生在细胞的核中。如果细胞在其表面上具有适当的受体,这些病毒通过与细胞膜融合或通过内吞作用进入细胞。大多数DNA病毒完全依赖于宿主DNA和RNA合成机制以及RNA加工机制。复制通常发生在细胞质中。RNA病毒通常使用它们自己的RNA复制酶来创建其基因组的副本。

[1992] 巴尔的摩病毒分类是基于mRNA产生的机制。病毒必须从其基因组生成mRNA以产生蛋白质并自我复制,但使用了不同的机制来实现这一点。病毒基因组可以是单链(ss)或双链(ds)RNA或DNA,并且可以使用或可以不使用逆转录酶(RT)。此外,ssRNA病毒可以是有义的(正)或反义的(负)。该分类将病毒分为七组:I,dsDNA病毒(例如,腺病毒、疱疹病毒、痘病毒);II,ssDNA病毒(正)有义DNA(例如,小病毒);III,dsRNA病毒(例如,呼肠孤病毒);IV,(正)ssRNA病毒(正)有义RNA(例如,小核糖核酸病毒、披膜病毒);V,(负)ssRNA病毒(负)有义RNA(例如,正粘病毒、弹状病毒);VI,ssRNA-RT病毒在生命周期中有DNA中间体的(正)有义RNA(例如,逆转录病毒);以及VII,dsDNA-RT病毒(例如,肝脱氧核糖核酸病毒)。

[1993] 人类免疫缺陷病毒(HIV)是引起获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的慢病毒(逆转录病毒家族的成员)。慢病毒作为单链、正义、有包膜的RNA病毒传播。进入靶细胞后,病毒RNA基因组由病毒编码的逆转录酶转换为双链DNA。然后,该病毒DNA通过病毒编码的整合酶以及宿主细胞辅助因子整合到细胞DNA中。存在两个物种的HIV。HIV-1有时称为LAV或HTLV-

III。

[1994] HIV主要感染人类免疫系统中的重要细胞,诸如辅助T细胞(CD4+T细胞)、巨噬细胞和树突状细胞。HIV感染导致低CD4+T细胞水平。当CD4+T细胞数量下降到低于临界水平时,细胞介导的免疫力丧失,并且身体逐渐变得更易受其他病毒或细菌感染的影响。具有HIV的受试者通常发展出与免疫系统的逐渐衰竭相关的恶性肿瘤。

[1995] 病毒包膜由当新形成的病毒颗粒从细胞中发芽时取自人体细胞的膜的两层磷脂构成。嵌入病毒包膜中的是来自宿主细胞的蛋白质和被称为Env的HIV蛋白质。Env含有糖蛋白gp120和gp41。RNA基因组由结构标志(LTR、TAR、RRE、PE、SLIP、CRS和INS)和编码19种蛋白质的九个基因(gag、pol和env、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu,并且有时还有第十个tev,它是tat env和rev的融合体)组成。这些基因中的三个即gag、pol和env含有制造新病毒颗粒的结构蛋白所需的信息。HIV-1诊断通常用ELISA、蛋白质印迹或免疫亲和测定中的抗体或通过核酸检测(例如,病毒RNA或DNA扩增)来完成。

[1996] HIV通常用抗病毒剂的组合来治疗,例如两种核苷类似物逆转录抑制剂和一种非核苷类似物逆转录抑制剂或蛋白酶抑制剂。三种药物的组合通常称为三重混合物。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的药物组合物与两种核苷类似物逆转录抑制剂和一种非核苷类似物逆转录抑制剂或蛋白酶抑制剂组合地来治疗被诊断具有HIV的受试者。

[1997] 在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦和依非韦伦来治疗受试者。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦和雷特格韦来治疗受试者。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦、利托那韦和达芦那韦来治疗受试者。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦、利托那韦和阿扎那韦来治疗受试者。

[1998] 香蕉凝集素(BanLec或BanLec-1)是成熟香蕉的果肉中的主要蛋白质之一并且对甘露糖和含甘露糖的寡糖具有结合特异性。BanLec与HIV-1包膜蛋白gp120结合。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物与香蕉凝集素组合地来治疗病毒感染,诸如HIV。

[1999] 丙型肝炎病毒是单链、正义RNA病毒。它是黄病毒科肝炎病毒属的唯一已知成员。存在六种主要基因型的丙型肝炎病毒,其用数字指示。丙型肝炎病毒颗粒由遗传物质(RNA)核心组成,由二十面体保护壳包围并进一步包裹在脂质包膜中。两种病毒包膜糖蛋白E1和E2嵌入脂质包膜中。基因组由被翻译以产生单一蛋白质的单一开放阅读框组成。该大的前蛋白稍后被细胞和病毒蛋白酶切割成较小的蛋白质,该较小的蛋白质允许病毒在宿主细胞内进行复制,或组装成成熟病毒颗粒,例如E1、E2、NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5、NS5A和NS5B。

[2000] HCV导致肝脏的炎症,并且慢性感染导致肝硬化。有丙型肝炎感染的大多数人具有慢性形式。HCV的诊断可以经由对5'-非编码区的核酸分析进行。可以进行ELISA测定以检测丙型肝炎抗体,并进行RNA测定以确定病毒载量。感染HCV的受试者可能表现出腹痛、腹水、深色尿、疲劳、全身瘙痒、黄疸、发烧、恶心、苍白或粘土色大便和呕吐的症状。

[2001] 在一些情况下,治疗剂可以在长时间段内抑制病毒。典型的药物是干扰素α和利巴韦林的组合。受试者可以接受聚乙二醇化干扰素α注射。与其他基因型(2、3、5和6)相比,基

因型1和4对基于干扰素的治疗的应答较差。在某些实施例中,本公开涉及通过向表现出HCV症状或被诊断具有HCV的受试者施用本文公开的化合物来治疗具有HCV的受试者。在某些实施例中,化合物与干扰素α和另一种抗病毒剂诸如利巴韦林和/或蛋白酶抑制剂诸如特拉匹韦或波普瑞韦组合地施用。在某些实施例中,受试者被诊断具有基因型2、3、5或6。在其他实施例中,受试者被诊断具有基因型1或4。

[2002] 在某些实施例中,受试者通过核酸检测或病毒抗原检测被诊断为具有病毒。巨细胞病毒(CMV)属于疱疹病毒科的β疱疹病毒亚科。在人类中,它通常被称为HCMV或人疱疹病毒5(HHV-5)。疱疹病毒通常都具有在体内长期潜伏的独特能力。对于免疫受损的患者来说,HCMV感染可能会危及生命。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物来治疗被诊断具有巨细胞病毒的受试者或预防巨细胞病毒感染的方法。在某些实施例中,受试者免疫受损。在典型的实施例中,受试者是经历血液透析、被诊断患有癌症、接受免疫抑制药物和/或被诊断具有HIV感染的器官移植接受者。在某些实施例中,受试者可以被诊断患有巨细胞病毒肝炎(暴发性肝衰竭的原因)、巨细胞病毒视网膜炎(视网膜的炎症可以通过检眼镜检查检测到)、巨细胞病毒结肠炎(大肠的炎症)、巨细胞病毒肺炎、巨细胞病毒食管炎、巨细胞病毒单核细胞增多症、多发性神经根病、横贯性脊髓炎和亚急性脑炎。在某些实施例中,本文公开的化合物与抗病毒剂诸如缬更昔洛韦或更昔洛韦组合地施用。在某些实施例中,受试者经历定期血清学监测。

[2003] 怀孕受试者的HCMV感染可能导致先天性畸形。当母亲在怀孕期间遭受原发性感染(或重新激活)时,会发生先天性HCMV感染。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物来治疗被诊断具有巨细胞病毒的怀孕受试者或预防试图怀孕或目前怀孕的处于风险中的受试者的巨细胞病毒感染的方法。

[2004] 已经感染CMV的受试者通常发展出针对该病毒的抗体。已经开发了检测针对CMV的这些抗体的许多实验室测试。可以从获自尿液、咽拭子、支气管灌洗液和组织样品的样本中培养病毒,以检测活动性感染。可以使用PCR监测感染CMV的受试者的病毒载量。CMV pp65抗原血症测试是用于鉴定外周血白细胞中巨细胞病毒的pp65蛋白的基于免疫亲和的测定。如果患者具有传染性单核细胞增多症的症状,但针对单核细胞增多症和爱泼斯坦巴尔病毒具有阴性测试结果,或者如果其出现肝炎的体征,但针对甲型、乙型和丙型肝炎具有阴性测试结果,则应怀疑CMV。病毒培养可以在受试者有症状的任何时间进行。可以进行用于针对CMV的抗体的实验室测试以确定受试者是否已经具有CMV感染。

[2005] 酶联免疫吸附测定(或ELISA)是测量针对CMV的抗体最常用的血清学测试。结果可以用于确定婴儿是否存在急性感染、既往感染或被动获取的母体抗体。其他测试包括各种荧光测定、间接血凝(PCR)和乳胶凝集。用于CMV特异性IgM的ELISA技术是可用的。

[2006] 乙型肝炎病毒是肝脱氧核糖核酸病毒。病毒颗粒(病毒粒子)由外脂质包膜和由蛋白质构成的二十面体核衣壳核心组成。HBV的基因组由环状DNA构成,但DNA不是完全双链的。链的一端与病毒DNA聚合酶连接。病毒通过逆转录以RNA中间体形式进行复制。复制通常发生在肝脏中,复制在该肝脏中引起炎症(肝炎)。病毒传播到血液中,在该血液中,在感染者体内发现病毒特异性蛋白质及其对应的抗体的。这些蛋白质和抗体的血液测试用于诊断感染。

[2007] 乙型肝炎病毒通过内吞作用进入细胞中。因为病毒经由宿主酶产生的RNA进行繁

殖,所以病毒基因组DNA必须通过宿主伴侣转移到细胞核。然后,使部分双链的病毒DNA称为完全双链,并转化为充当病毒mRNA转录的模板的共价闭合环状DNA(cccDNA)。病毒基于其包膜蛋白上呈递的抗原表位分为四种主要血清型(adr、adw、ayr、ayw),并根据基因组的总体核苷酸序列变化分为八种基因型(A-H)。

[2008] 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)通常用于筛查该感染的存在。它是感染期间出现的第一个可检测到的病毒抗原。然而,在感染早期,该抗原可能不存在,并且如果该抗原被宿主清除,则其在感染后期可能无法检测到。感染性病毒粒子含有包围病毒基因组的内"核心颗粒"。二十面体核心颗粒由被替代性地称为乙型肝炎核心抗原或HBcAg的核心蛋白构成。针对乙型肝炎核心抗原的IgM抗体(抗HBc IgM)可以用作血清学标志物。可能出现乙型肝炎e抗原(HBeAg)。宿主的血清中HBeAg的存在与高病毒复制率相关。乙型肝炎病毒的某些变体不产生'e'抗原,

[2009] 如果宿主能够清除感染,通常HBsAg将变得不可检测并将随后是针对乙型肝炎表面抗原和核心抗原的IgG抗体(抗HBs和抗HBc IgG)。介于HBsAg的去除与抗HBs的出现之间的时间称为窗口时段。HBsAg呈阴性但抗HBs呈阳性的人已经清除了感染或先前已经接种了疫苗。HBsAg呈阳性至少六个月的个体被视为乙型肝炎携带者。病毒的携带者可能患有慢性乙型肝炎,这将通过升高的血清丙氨酸转氨酶水平和可以通过活检鉴定的肝脏炎症来反映。已经开发了核酸(PCR)测试以检测和测量临床样本中的HBV DNA量。

[2010] 乙型肝炎病毒的急性感染与急性病毒性肝炎相关。急性病毒性肝炎通常以全身不适、食欲不振、恶心、呕吐、身体疼痛、轻度发烧、深色尿的症状开始并且然后进展至发展出黄疸。乙型肝炎病毒的慢性感染可能无症状或者可能与肝脏的慢性炎症(慢性肝炎)相关,可能导致肝硬化。具有慢性乙型肝炎感染增加了肝细胞癌(肝癌)的发生率。

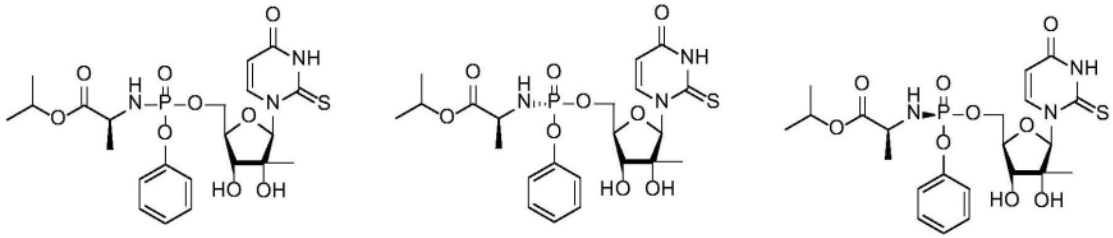
[2011] 在HBV感染期间,宿主免疫应答引起肝细胞损害和病毒清除。适应性免疫应答,特别是病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL)有助于与HBV感染相关的大多数肝损伤。通过杀死被感染细胞以及通过产生能够从活肝细胞中消除HBV的抗病毒细胞因子,CTL消灭了病毒。尽管肝损害是由CTL引发和介导的,但抗原非特异性炎性细胞可能加重CTL诱导的免疫病理学,并且在感染部位处激活的血小板可以促进CTL在肝脏中的累积。

[2012] 治疗剂可以使病毒停止复制,从而最大限度地减少肝损害。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的本文公开的化合物来治疗被诊断具有HBV的受试者的方法。在某些实施例中,受试者免疫受损。在某些实施例中,化合物与另一种抗病毒剂诸如拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦和/或免疫系统调节剂干扰素α-2a和聚乙二醇化干扰素α-2a(Pegasys)组合地施用。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的药物组合物和任选地一种或多种抗病毒剂来预防处于感染风险的免疫受损受试者的HBV感染。在某些实施例中,受试者处于感染的风险,因为受试者的性伴侣被诊断具有HBV。

[2013] 本公开的化合物可以与第二抗病毒剂组合地施用,该第二抗病毒剂诸如二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦、阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比多尔、阿扎那韦、立普妥、波普瑞韦、西多福韦、可比韦、达芦那韦、地拉韦定、地达诺新、二十二烷醇、依度尿苷、依非韦伦、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦森、福沙那韦、膦甲酸钠、磷乙酸钠、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹

那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、奈非那韦、奈韦拉平、奈沙韦、奥司他韦、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普来可那立、鬼臼毒素、雷特格韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、金字塔胺、沙奎那韦、司他夫定、特拉匹韦、替诺福韦、替诺福韦酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、特鲁瓦达、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维力维罗、阿糖腺苷、韦拉米定、扎西他滨、扎那米韦或齐多夫定,以及它们的组合。

[2014] 在特定的实施例中,以下化合物中的一者与上述第二抗病毒剂一起施用:

[2015] 

1911 2023 2024

[2016] 还提供了用于治疗受试者的肠病毒和HCV感染的方法。方法包括施用本公开的化合物以提供含或不含利巴韦林的至少两种直接作用抗病毒剂(DAA),持续不超过十二周的持续时间或持续如本文所述的另一持续时间。在一个实施例中,治疗的持续时间不超过十二周。在另一个实施例中,治疗的持续时间不超过八周。优选地,含或不含利巴韦林的这两种或更多种直接作用抗病毒剂(DAA)以有效地在受试者中提供持续病毒学应答(SVR)或实现另一种期望的有效性度量的量施用。在治疗方案期间不向受试者施用干扰素。换句话说,在一个实施例中,该方法排除向受试者施用干扰素,由此避免与干扰素相关的副作用。在一些实施例中,该方法进一步包括向受试者施用细胞色素P-450抑制剂(诸如利托那韦),以改善一种或多种DAA的药代动力学或生物利用度。

[2017] 作为另一方面,提供了用于治疗受试者的肠病毒和HCV感染的方法。该方法包括向受试者施用(a)蛋白酶抑制剂、(b)至少一种聚合酶抑制剂,其中至少一种是本公开的聚合酶及其组合,含或不含(c)利巴韦林和/或(d)抑制剂或细胞色素P-450,持续不超过十二周的持续时间或持续如本文所述的另一持续时间(例如,治疗方案可以持续不超过8周的持续时间)。优选地,化合物以有效地在受试者中提供高SVR率或另一种有效性度量的量施用。作为非限制性实例,化合物可以共同配制并每天施用一次,并且治疗方案优选地持续八周或六周。

[2018] 作为再一方面,提供了用于治疗具有肠病毒或HCV感染的受试者群体的方法。该方法包括向受试者施用含或不含利巴韦林的至少两种DAA,其中一种DAA是本公开的化合物,持续不超过12或8或6周的持续时间。优选地,以有效地在至少约70%的群体、优选地至少90%的群体中产生SVR或另一种有效性度量的量向受试者施用该至少两种DAA。

[2019] 在前述方法以及本文在下文描述的方法中,DAA可以选自由以下项组成的组:蛋白酶抑制剂、核苷或核苷酸聚合酶抑制剂(本文提供其中的一者)、非核苷聚合酶抑制剂、NS3B抑制剂、NS4A抑制剂、NS5A抑制剂、NS5B抑制剂、亲环蛋白抑制剂以及任何前述项的组合。例如,在一些实施例中,本方法中使用的DAA包括本文提供的至少一种HCV蛋白酶抑制剂和至少一种HCV聚合酶抑制剂或由其组成。

[2020] 至少一种肠病毒和/或HCV聚合酶抑制剂是(本文所述的)本公开的化合物中的一者。通过举例的方式,本公开的化合物可以以约100mg至约250mg的每日总剂量施用,或以约

150mg至约250mg的剂量每天施用一次。

[2021] 在一些实施例中,该至少两种DAA包括本公开的至少一种肠病毒和/或HCV聚合酶抑制剂以及至少一种NS5A抑制剂。通过举例的方式,本公开的聚合酶抑制剂可以以约100mg至约250mg的总日剂量施用,并且NS5A抑制剂可以以约25mg至约200mg的总日剂量施用。利托那韦(或另一种细胞色素P-450 3A4抑制剂)可以与共同施用,以改善化合物的药代动力学和生物利用度。

[2022] 在前述方法以及本文所述的方法中,含或不含利巴韦林的DAA可以以任何有效的给药方案和/或频率施用,例如,它们各自可以每天施用。每种DAA可以单独地或组合地施用,并且每种DAA可以一天至少一次、一天至少两次或一天至少三次施用。同样,利巴韦林可以一天至少一次、一天至少两次或一天至少三次单独地或与一种或多种DAA组合地施用。在一些优选的实施例中,化合物每天施用一次。

[2023] 在一些方面,本技术提供了用于治疗肠病毒和/或HCV感染的方法,该方法包括向对其有需要的受试者施用含或不含利巴韦林的至少两种DAA,持续不超过十二或八或六周的持续时间,其中在所述持续时间期间不向受试者施用干扰素。在一些方面,以有效地产生SVR的量施用含或不含利巴韦林的该至少两种DAA。一些方法进一步包括向受试者施用细胞色素P450抑制剂。在一些方面,持续时间不超过八周。在又一方面,该至少两种直接作用抗病毒剂包括选自由以下项组成的组的药物组合:本公开的化合物与二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦、ABT-450和/或ABT-267和/或ABT-333中的一者或多者;本公开的新化合物与US2010/0144608、US 61/339,964、US2011/0312973、WO 2009/039127、US2010/0317568、2012/151158、US2012/0172290、WO 2012/092411、WO 2012/087833、WO 2012/083170、WO 2009/039135、US2012/0115918、WO 2012/051361、WO 2012/009699、WO 2011/156337、US2011/0207699、WO 2010/075376、US 7,9105,95、WO 2010/120935、WO 2010/111437、WO 2010/111436、US2010/0168384或US 2004/0167123中的任一项中公开的化合物;本公开的化合物与司美匹韦和/或GSK805中的一者或多者;本公开的化合物与阿那匹韦和/或达拉他韦和/或BMS-325中的一者或多者;本公开的化合物与GS-9451和/或雷迪沙韦和/或索非布韦和/或GS-9669中的一者或多者;本公开的化合物与ACH-2684和/或ACH-3102和/或ACH-3422中的一者或多者;本公开的化合物与波普瑞韦和/或MK-8742中的一者或多者;本公开的化合物与法达普韦和/或德莱布韦中的一者或多者;本公开的化合物与PPI-668;本公开的化合物与特拉匹韦和/或VX-135中的一者或多者;本公开的化合物与沙玛他韦和/或IDX-437中的一者或多者;本公开的化合物与PSI-7977和/或PSI-938;本公开的化合物与BMS-790052和/或BMS-650032;本公开的化合物与GS-5885和/或GS-9451;本公开的化合物与GS-5885、GS-9190和/或GS-9451;本公开的化合物与BI-201335和/或BI-27127组合;本公开的化合物与特拉匹韦和/或VX-222组合;本公开的化合物组合与PSI-7977和/或TMC-435;以及本公开的化合物与达诺普韦和/或R7128组合。

[2024] 在又一方面,该至少两种直接作用抗病毒剂包括PSI-7977和/或BMS-790052(达卡他韦)的组合中本公开的化合物。在又一方面,该至少两种直接作用抗病毒剂包括PSI-7977和/或BMS-650032(阿那匹韦)的组合中的本公开的化合物。在再一方面,该至少直接作用抗病毒剂包括本公开的化合物与PSI-7977、BMS-650032(阿那匹韦)和/或BMS-790052(达卡他韦)组合。本公开的化合物可以添加到这些组合或者用于替换列出的聚合酶。

[2025] 在另一方面,本技术的特征在于用于治疗肠病毒和/或HCV感染的至少两种DAA的组合,其中治疗方案的持续时间不超过十二周(例如,持续时间为12周;或者持续时间为11、10、9、8、7、6、5、4或3周)。治疗包括向感染HCV的受试者施用该至少两种DAA。治疗的持续时间可以为12周并且也可以持续例如不超过八周(例如,持续时间为8周;或者持续时间为7、6、5、4或3周)。治疗可以包括施用利巴韦林但不包括施用干扰素。如果DAA中的一者需要药代动力学增强,治疗还可以包括施用利托那韦或另一种CYP3A4抑制剂(例如,考比司他)。该至少两种DAA可以同时或依次施用。例如,一种DAA可以每天施用一次,而另一种DAA可以每天施用两次。再例如,这两种DAA每天施用一次。又例如,将这两种DAA共同配制在单一组合物中并同时施用(例如,每天一次)。作为非限制性实例,正在治疗的患者可以感染HCV基因型1,诸如基因型1a或1b。作为另一个非限制性实例,患者可以感染HCV基因型2或3。作为又一个非限制性实例,患者可以是未接受过HCV治疗的患者、经历过HCV治疗的患者、干扰素无应答者(例如,零应答者、部分应答者或复发者),或者不是干扰素治疗的候选者。

[2026] 在另一方面,本技术的特征在于用于治疗肠病毒和/或HCV感染的至少两种DAA的组合,其中所述组合包含本公开的化合物,并且特别是EIDD-2023及其前药,与选自以下项的化合物组合:

[2027] PSI-7977和/或PSI-938的组合;

[2028] BMS-790052和/或BMS-650032的组合;

[2029] GS-5885和/或GS-9451的组合;

[2030] GS-5885、GS-9190和/或GS-9451的组合;

[2031] BI-201335和/或BI-27127的组合;

[2032] 特拉匹韦和/或VX-222的组合;

[2033] PSI-7977和/或TMC-435的组合;

[2034] 达诺普韦和/或R7128的组合;

[2035] ABT-450和/或ABT-267和/或ABT-333的组合;

[2036] 伐喷达韦和/或二噁沙利的组合;

[2037] 伐喷达韦和/或普来可那立的组合;

[2038] 伐喷达韦和/或吡罗达韦的组合;

[2039] 伐喷达韦/或与波卡帕韦的组合;

[2040] 伐彭达拉/和或以下项中的一者或多者的组合:二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦和吡罗达韦;

[2041] 以下蛋白酶抑制剂中的一者或多者:ABT450、司美匹韦、阿那匹韦、GS-9451、ACH-2684、波普瑞韦、MK-5172、法达普韦和特拉匹韦;

[2042] 以下NS5A抑制剂中的一者或多者:ABT-267、GSK805、达拉他韦、地迪帕韦、GS-5816、ACH-3102、MK-8742、PPI-668和沙玛他韦;

[2043] 以下非nuc NS5B抑制剂中的一者或多者:ABT-333、TMC055、BMS-325、GS-9669和德勒布韦。

[2044] 在一个实施例中,上述组合疗法中使用的本公开的化合物是EIDD-1911、EIDD-2023或EIDD-2024。在当前优选的实施例中,上述组合疗法中使用的本公开的化合物是EIDD-2023。EIDD-1911、EIDD-2023和EIDD-2024中的一者或多者可以与二噁沙利、普来可那

立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦、ABT-450、ABT-267和/或ABT-333和/或以下项中公开的化合物组合:US 2010/0144608;US 61/339,964;US 2011/0312973;WO 2009/039127;US 2010/0317568;2012/151158;US 2012/0172290;WO 2012/092411;WO 2012/087833;WO 2012/083170;WO 2009/039135;US 2012/0115918;WO 2012/051361;WO 2012/009699;WO 2011/156337;US 2011/0207699;WO 2010/075376;US 7,9105,95;WO 2010/120935;WO 2010/111437;WO 2010/111436;US 2010/0168384或US 2004/0167123。

[2045] 在又一方面,本技术的特征在于用于治疗肠病毒或HCV感染的至少两种DAA的组合,其中所述组合包含选自以下项的组合中的本公开的化合物:

[2046] ABT-450和/或ABT-267和/或ABT-333和/或以下项中公开的化合物:US 2010/0144608;US 61/339,964;US 2011/0312973;WO 2009/039127;US 2010/0317568;2012/151158;US 2012/0172290;WO 2012/092411;WO 2012/087833;WO 2012/083170;WO 2009/039135;US 2012/0115918;WO 2012/051361;WO 2012/009699;WO 2011/156337;US 2011/0207699;WO 2010/075376;US 7,9105,95;WO 2010/120935;WO 2010/111437;WO 2010/111436;US 2010/0168384或US 2004/0167123;

[2047] PSI-797和/或BMS-790052的组合;

[2048] PSI-7977和/或BMS-650032的组合;

[2049] PSI-7977、BMS-790052和/或BMS-650032的组合;

[2050] INX-189和/或BMS-790052的组合;

[2051] INX-189和/或BMS-650032的组合;或者

[2052] INX-189、BMS-790052和/或BMS-650032的组合。

[2053] 在再一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染的PSI-7977或至少两种DAA的组合,其中所述组合包含本公开的化合物和选自以下项的化合物的组合:

[2054] 美西他滨和/或达诺普韦的组合;

[2055] 达卡他韦和/或BMS-791325的组合;以及

[2056] PSI-7977和/或GS-5885的组合。

[2057] 治疗包括向感染HCV或肠病毒的受试者施用PSI-7977或DAA组合。

[2058] 在再一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV或肠病毒感染的本公开的化合物与PSI-7977或至少两种DAA的组合,其中所述组合包含选自以下项的组合:

[2059] 美西他滨和/或达诺普韦的组合;

[2060] INX-189、达卡他韦和/或BMS-791325的组合;以及

[2061] PSI-7977和/或GS-5885的组合。

[2062] 治疗包括向感染HCV的受试者施用PSI-7977或DAA组合。

[2063] 在再一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染的至少两种DAA的组合,其中所述组合包含选自本公开的化合物和以下项的组合:

[2064] 替戈布韦和/或GS-9256的组合;

[2065] BMS-791325、阿那匹韦和/或达卡他韦的组合;以及

[2066] TMC-435和/或达卡他韦的组合。

[2067] 治疗包括向感染HCV的受试者施用DAA组合。

[2068] 在又一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染的本公开的化合物与PSI-7977

和/或BMS-790052的组合。治疗包括向感染HCV或肠病毒的受试者施用DAA组合。

[2069] 在又一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染或肠病毒的本公开的化合物与PSI-7977和/或TMC-435的组合。

[2070] 在又一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染肠病毒的本公开的化合物与达诺普韦和/或美西他滨的组合。

[2071] 在又一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染的本公开的化合物与达卡他韦和/或BMS-791325的组合。治疗包括向感染HCV或肠病毒的受试者施用DAA组合。

[2072] 在又一方面,本技术的特征在于用于治疗HCV感染的本公开的化合物与PSI-7977和/或GS-5885的组合。治疗包括向感染HCV或肠病毒的受试者施用DAA组合。

[2073] 在一些方面,治疗方案的持续时间不超过十六周(例如,持续时间为16周;或者持续时间为14、12或10、9、8、7、6、5、4、3、2或1周)。治疗包括施用利巴韦林但不包括施用干扰素。如果DAA中的一者需要药代动力学增强,治疗可以包括施用利托那韦或另一种CYP3A4抑制剂(例如,考比司他)。这两种DAA可以同时或依次施用。例如,一种DAA可以每天施用一次,并且另一种DAA可以每天施用两次。再例如,这两种DAA每天施用一次。又例如,将这两种DAA共同配制在单一组合物中并同时施用(例如,每天一次)。作为非限制性实例,正在治疗的患者可以感染HCV基因型1,诸如基因型1a或1b。作为另一个非限制性实例,患者可以感染HCV基因型2或3。作为又一个非限制性实例,患者可以是未接受过HCV治疗的患者、经历过HCV治疗的患者、对干扰素无应答(例如,零应答者),或者不是干扰素治疗的候选者。

[2074] 在本公开的该方面的又一个实施例中,该至少两种DAA包括本公开的HCV或肠病毒蛋白酶抑制剂和HCV聚合酶抑制剂。治疗可以持续例如但不限于不超过12周,诸如8、9、10、11或12周。优选地,治疗持续12周。治疗也可以持续8周。正在治疗的受试者可以是例如未接受过治疗的患者。受试者还可以是经历过治疗的患者或干扰素无应答者(例如,零应答者)。优选地,正在治疗的受试者感染HCV基因型1,例如HCV基因型1a。作为另一个非限制性实例,正在治疗的受试者感染HCV基因型3。

[2075] 在本公开的该方面的又一个实施例中,该至少两种DAA包括本公开的化合物与HCV或肠病毒蛋白酶抑制剂和非核苷或非核苷酸HCV聚合酶抑制剂。治疗可以持续例如但不限于不超过12周,诸如8、9、10、11或12周。优选地,治疗持续12周。治疗也可以持续8周。正在治疗的受试者可以是例如未接受过治疗的患者。受试者还可以是经历过治疗的患者或干扰素无应答者(例如,零应答者)。优选地,正在治疗的受试者感染HCV基因型1,例如HCV基因型1a。作为另一个非限制性实例,正在治疗的受试者感染HCV基因型3。

[2076] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物与肠病毒或HCV蛋白酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂。

[2077] 在本公开的该方面的又一个实施例中,该至少两种DAA包括本公开的HCV聚合酶抑制剂以及HCV NS5A抑制剂。

[2078] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物以及HCV非核苷或非核苷酸聚合酶抑制剂和HCV NS5A抑制剂。

[2079] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA可以包括本公开的HCV核苷或核苷酸聚合酶抑制剂以及HCV NS5A抑制剂。

[2080] 在本公开的该方面的又一个实施例中,该至少两种DAA包括本公开的化合物与

PSI-7977和/或TMC-435。

[2081] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物与PSI-7977和/或达卡他韦。

[2082] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物与PSI-7977和/或GS-5885。

[2083] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物与美西他滨和/或达诺普韦。

[2084] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物与BMS-790052和/或BMS-650032。

[2085] 在本公开的该方面的又一个实施例中,DAA包括本公开的化合物以及INX-189、达卡他韦和/或BMS-791325。

[2086] 本技术的治疗方案总体上构成完整的治疗方案,即未计划后续的含干扰素方案。因此,本文所述的治疗或用途通常不包括任何后续的含干扰素治疗。

[2087] 作为进一步的方面,提供了用于治疗受试者的肠病毒的方法。该方法包括施用本公开的核苷或核苷酸化合物。此外,该方法包括与针对肠病毒具有活性的第二抗病毒剂组合地施用本公开的核苷或核苷酸化合物。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物或组合物来治疗被诊断具有由肠病毒引起的感染的受试者或预防肠病毒感染的方法。在某些实施例中,受试者是免疫受损的、有免疫缺陷的或免疫抑制的(即,免疫系统的任何部分都不正常工作或工作低于正常的受试者,换言之,免疫应答的任何部分或免疫活性无论是由于疾病或临床干预或其他治疗或以任何方式而降低或受损的受试者)。在某些实施例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与如Anasir等人,J Biomed Sci(2021)28,10:5-12中提供的第二抗病毒剂组合。Anasir等人提供了对用于治疗肠病毒的抗病毒剂的综述,其公开内容通过引用以其整体并入本文。

[2088] 例如,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与通过靶向其衣壳来阻止EV感染的药物组合。EV衣壳上的三个区域已被鉴定为可行靶标。第一个是口袋因子占据的VP1疏水口袋。已经鉴定了靶向该口袋的许多直接作用抗病毒药。这些化合物去除口袋因子并与疏水口袋结合,以将衣壳稳定在刚性且压缩形式。这防止基因组脱壳所需的扩展A颗粒的形成。此外,有证据表明化合物与该口袋的结合阻止了EV与宿主细胞的连接。已在I期和II期临床试验中评估的五种化合物是二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦。尽管它们的体外效力很有前景,但这些抑制剂中的大多数在临床试验中在测试的剂量下表现出不充分的功效和不想要的副作用。不想要的副作用包括接受二噁沙利的患者出现无症状结晶尿以及普来可那立对细胞色素P-450 3A(CYP3A4)酶的诱导,该诱导导致服用口服避孕药的经过普来可那立治疗的女性的月经不规律。在具体实例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与选自二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦的第二抗病毒剂组合,以用于治疗由肠病毒引起的感染。

[2089] 除了衣壳结合剂之外,本公开的核苷或核苷酸化合物还可以与3C蛋白酶抑制剂诸如鲁匹替韦及其类似物AG7404组合,以用于治疗由肠病毒引起的感染。3C蛋白酶对于将多蛋白前体切割成负责病毒复制的结构蛋白和非结构蛋白至关重要。然而,当单独施用时,这些抑制剂未能在涉及RV的临床试验中示出显著的有益效果。恩韦肟是另一种化合物,其已

被示出为通过靶向病毒蛋白3A和/或3AB以阻止复制复合物的形成来抑制EV感染。尽管在体外示出有效力的EV复制抑制,但由于胃肠道副作用以及在测试的剂量下单独施用时缺乏治疗性效果,恩韦肟的临床开发被叫停。在具体实例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与选自芦平曲韦、其类似物AG7404或恩韦肟的第二抗病毒剂组合,以用于治疗由肠病毒引起的感染。

[2090] 在进一步的实施例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与靶向肠病毒的VP1疏水口袋的化合物组合。例如,Kim等人(J.Med.Chem.2017,60,13,5472-5492)鉴定了针对RV-A和RV-B毒株具有有效力的抗病毒活性的一系列苯并噻吩衍生物和类似物。具体地,化合物6g抑制RV-A21、RV-A71、RV-B14和PV3。此外,发现PR66(其是咪唑啉酮衍生物)通过与VP1疏水口袋相互作用来抑制EV-A71的脱壳过程。化合物ALD和NLD还被示出为抑制广泛范围的其他EV,包括CV-A9、CV-A16、CV-A21、CV-B3、PV1-3、RV-2和RV-14,充当VP1疏水口袋结合剂。在具体实例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与选自苯并噻吩衍生物、PR66或者化合物ALD或NLD的第二抗病毒剂组合,以用于治疗由肠病毒引起的感染。

[2091] 在某些实施例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与靶向肠病毒中的衣壳的五重轴的药物组合。许多EV-A成员(诸如CV-A6、CV-A16和EV-A71)以及EV-B成员(诸如CV-A9和ECHO5)拥有负责病毒与宿主细胞受体(包括PSGL1和硫酸乙酰肝素)的连接的带正电荷的五重轴。SCARB2被证明是EV-A病毒的主要连接和脱壳受体,因此,本公开的化合物和组合物可以与能够抑制EV与SCARB2的结合的抗病毒剂组合。

[2092] 多个化合物系列已被鉴定为靶向五重轴。其中一种化合物苏拉明已被示出为抑制几种EV-A病毒(包括CV-A2、3、10、12和16)和一些EV-B病毒(诸如CV-A9、ECHO20和ECHO25)。苏拉明及其衍生物(诸如NF449)被认为与衣壳的五重轴相互作用,以防止EV与PSGL1和硫酸乙酰肝素缔合。体内研究表明,苏拉明显著降低了经受致死剂量的EV-A71攻击的小鼠的死亡率,并减少了成年恒河猴的峰值病毒载量。对针对EV的磺化偶氮染料的筛选已经表明,大多数染料对EV-A71的感染性表现出体外抑制作用。具体地,亮黑BN(E151)抑制了三种EV,即EV-A71、CV-A6和CV-A16。它在阻断病毒进入方面具有最高功效,并且其保护AG129小鼠免受EV-A71致命攻击。然而,对于各种EV-A71毒株,E151的体外效力较低,IC_{50}值的范围为2.39至28.12μM。E151被鉴定为与衣壳的五重轴相互作用,并抑制PSGL1和亲环蛋白A(CyP-A)介导的EV-A71进入宿主细胞中。此外,据报道,EV-A71经由PSGL1和硫酸乙酰肝素与宿主细胞的连接受到靶向EV衣壳的五重轴的一系列色氨酸树枝状聚合物的抑制。这些树枝状聚合物含有不同的中心支架以及通过氨基基团与树枝状聚合物分支连接的多个色氨酸基团。发现根据对该系列的结构-活性关系分析合成的名为树枝状聚合物12的共有化合物抑制大量EV-A71临床分离株,具有在nM至pM范围内的高效力。也已经评估了硫酸乙酰肝素模拟物的抗EV活性,因为小鼠和猴子的许多体内研究已经表明硫酸乙酰肝素可以与EV-A71中的关键残基VP1-145G特异性相互作用以抑制病毒。包括肝素、硫酸乙酰肝素和多硫酸戊聚糖在内的模拟物被示出为针对EV-A71表现出抗病毒作用,具有在μM范围内的低效力。此外,较短的硫酸乙酰肝素片段针对EV-A71感染表现出抑制作用。发现来自草药丹参(Salvia miltiorrhiza)(丹参(Danshen))的化合物迷迭香酸(RA)也靶向该区域。与靶向该区域的大多数化合物类似,RA抑制各种EV-A71基因型,IC_{50}值在μM范围内。在具体实例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与选自苏拉明及其衍生物诸如NF449、磺化偶氮染料诸如亮黑BN

(E151)、色氨酸树枝状聚合物、硫酸乙酰肝素模拟物(包括肝素、硫酸乙酰肝素和多硫酸戊聚糖)、迷迭香酸(RA)或其组合的第二抗病毒剂组合,以用于治疗由肠病毒引起的感染。

[2093] 在某些实施例中,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与靶向肠病毒的VP1-VP3间原体结合口袋的药物组合。已经鉴定出病毒衣壳的保守的VP1-VP3间原体界面内的可成药口袋。针对CV-B3,4-二甲基氨基苯甲酸(化合物12)显示出EC_{50}值为9μM的弱效力,而其类似化合物1显示出EC_{50}为2.6μM的抗病毒活性。这些化合物被鉴定为针对CV-B病毒具有高度特异性。苯磺酰胺衍生物(化合物17)也被鉴定为CV-B3、CV-B1、CV-B6、CV-B4、CV-B5和CV-A9的抑制剂。对化合物17与病毒衣壳的相互作用的结构研究表明,化合物与由两个VP1单元(氨基酸73、75-78、155-157,159-160、219和234)和一个VP3单元(氨基酸233-236)形成的口袋在间原体的界面处结合。序列分析表明,口袋跨EV-B组相当保守,其中16个氨基酸中的7个氨基酸跨八种CV-B病毒(包括CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、CV-B6、CV-A9和ECHO11)是相同的。此外,结合位点跨一组EV也是保守的,特别是CV-B3的氨基酸Arg219和Arg234。

[2094] 如本文所述,本公开的核苷或核苷酸化合物可以与本文所述的第二抗病毒剂组合地使用。特别重要的是本文的核苷或核苷酸化合物与失败的临床化合物(包括二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦和波卡帕韦)的组合。更具体地,本公开的化合物可以与伐喷达韦组合。在一个优选的实施例中,EIDD-2023或其替代前药与伐喷达韦组合。这些组合可以如本文所提供的共同配制或单独施用。

[2095] 组合疗法的特别优点是本公开的化合物、组合物、组合是病毒聚合酶抑制剂,包括对病毒耐药性具有高屏障的核苷和核苷酸病毒聚合酶抑制剂。靶向病毒衣壳的化合物诸如伐彭地韦通常对病毒耐药性具有低屏障。因此,核苷/核苷酸抑制剂(包括EIDD-2023、EIDD-2024、EIDD-1911和相关前药)与衣壳抑制剂(诸如伐喷达韦)的组合特别有利于治疗肠病毒以及在本文提供的化合物(诸如EIDD-2023、EIDD-2024、EIDD-1911和相关前药)与衣壳抑制剂(诸如伐喷达韦和其他化合物)之间重叠的其他病毒家族。

[2096] 组合疗法可以提供“协同作用”和“协同效应”,即,活性成分一起使用时实现的效果大于单独使用化合物所产生的效果的总和。当活性成分为以下项时,可以获得协同效应:(1)以组合制剂共同配制并同时施用或递送;(2)作为单独制剂交替或平行递送;或(3)按照某个其他方案。当以交替疗法递送时,协同效应可以在依次施用或递送化合物(例如以单独的片剂、丸剂或胶囊,或者通过单独注射器中的不同注射)时获得。一般而言,在交替疗法期间,每种活性成分的有效剂量依次(即,连续)施用,而在组合疗法中,两种或更多种活性成分的有效剂量一起施用。

[2097] 制剂

[2098] 本文所公开的药物组合物可为药学上可接受的盐的形式,通常如下所述。合适的药学上可接受的有机和/或无机酸的一些优选但非限制性的示例是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、醋酸和柠檬酸,以及本身已知的其他药学上可接受的酸(参考以下所指的参考物质)。

[2099] 当本公开的化合物含有酸性基团和碱性基团时,本公开的化合物也可形成内盐,并且此类化合物处于本公开的范畴内。当本公开的化合物含有供氢杂原子(例如,NH)时,本公开还涵盖通过将氢原子转移到分子内的碱性基团或原子而形成的盐和/或异构体。

[2100] 该化合物在药学上可接受的盐包括其酸加成盐和碱式盐。合适的酸加成盐由形成非毒性盐的酸形成。示例包括醋酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢

盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨酸磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸一氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐(xinofoate)。合适的碱式盐由形成非毒性盐的碱形成。示例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。对于合适的盐的综述,参见通过引用并入本文的Wiley-VCH在2002年出版的Stahl和Wermuth所著《药学上可接受的盐手册:性质、选择和使用》(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)。

[2101] 本文所述的化合物可以以前药的形式施用。前药可以包括当施用于哺乳动物受试者时释放活性母体药物的共价键合的载体。前药可以通过修饰化合物中存在的官能团来制备,使得修饰在常规操作中或在体内切割为母体化合物。前药包括例如其中羟基基团与任何基团键合的化合物,当施用于哺乳动物受试者时,该基团切割以形成游离羟基基团。前药的实例包括但不限于化合物中的醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。将化合物构造为前药的方法例如在Testa和Mayer,Hydrothesis in Drug and Prodrug Metabolism,Wiley(2006)中是已知的。典型的前药通过水解酶对前药的转化、酰胺、内酰胺、肽、羧酸酯、环氧化物的水解或无机酸酯的切割来形成活性代谢物。已经表明,酯前药在体内很容易降解,以释放对应的醇。参见例如Imai,Drug Metab Pharmacokinet.(2006)21(3):173-85,entitled“Human carboxylesterase isozymes:catalytic properties and rational drug design”。

[2102] 用于本公开中的药物组合物通常包含有效量的化合物和合适的药用载体。制剂可以以本身已知的方式制备,其经常涉及将至少一种根据本公开的化合物与一种或多种药学上可接受的载体混合,并且如果期望的话与进一步的药物活性化合物组合,必要时在无菌条件下进行。参考美国专利号6,372,778、美国专利号6,369,086、美国专利6,369,087号和美国专利号6,372,733和上文提及的其他参考文献,以及参考标准手册诸如最新版的《雷明顿药物科学》(Remington’s Pharmaceutical Sciences)。

[2103] 通常,对于药学用途,可以将化合物配制为包含至少一种化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及任选地一种或多种进一步的药物活性化合物的药物制剂。

[2104] 本公开的药物制剂优选地为单位剂型,并且可以适当地包装在例如盒子、泡罩、小瓶、瓶子、小袋、安瓿中或任何其他合适的单剂量或多剂量收纳器或容器(其可以适宜地标记)中;任选地带有含有产品信息和/或使用说明书的一张或多张插页。通常,此类单位剂量将含有在1与1000mg之间,并且经常为5与500mg之间的至少一种本公开化合物,例如,约10、25、50、100、200、300或400mg每单位剂量。

[2105] 该化合物可通过多种途径施用,包括口服、眼部、直肠、经皮、皮下、静脉内、肌肉或鼻腔途径,主要取决于所使用的具体制剂。该化合物通常将以“有效量”施用,“有效量”指的

是只要适当施用就足以在其所施用于的受试者体内达到期望的治疗或预防效果的任何量的化合物。通常,取决于待预防或治疗的病症和施用途径,此类有效量通常将在每天每千克患者体重0.01至1000mg之间,更经常是在0.1与500mg之间,例如每天每千克患者体重约5、10、20、50、100、150、200或250mg,其可以作为单日剂量施用,分成一个或多个每日剂量施用。有效量还可以作为设定剂量施用,诸如在1与1600mg之间,包括例如50、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、1100、1200、1300、1400、1500、1600mg。活性成分的这些组合可以以类似或不同的量共同配制在单一丸剂中,例如EIDD-2023和伐喷达韦。药物施用的量、施用途径和进一步治疗方案可由主治医师依据诸如患者年龄、性别和一般健康状况等因素,以及患者待治疗疾病/症状的特性和严重性来确定。参考美国专利号6,372,778、美国专利号6,369,086、美国专利6,369,087号和美国专利号6,372,733和上文提及的其他参考文献,以及参考标准手册诸如最新版的《雷明顿药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences)。

[2106] 对于口服施用形式,可以将化合物与合适的添加剂诸如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂混合,并通过常规方法制成合适的施用形式,诸如片剂、包衣片剂、硬胶囊、水溶液、酒精溶液或油性溶液。合适的惰性载体的实例是阿拉伯树胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉,特别是玉米淀粉。在这种情况下,制备可以以干颗粒和湿颗粒两者的形式进行。合适的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油,诸如葵花油或鱼肝油。水性或酒精溶液的合适溶剂是水、乙醇、糖溶液或其混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可用作其他施用形式的进一步助剂。作为速释片剂,这些组合物可以含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和/或本领域已知的其他赋形剂、结合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[2107] 如本文所述,提供了使用含有本文所述的核苷或核苷酸化合物以及第二抗病毒剂(诸如二噁沙利、普来可那立、吡罗达韦、伐喷达韦、波卡帕韦或其组合)的组合疗法的方法和组合物。通常,当本文所述的核苷或核苷酸化合物与第二抗病毒剂组合地使用时,每种抗病毒剂的剂量可以与单独使用抗病毒剂时的剂量相同或比其更少。因此,与单独施用抗病毒剂相比,组合疗法可以产生共同施用的抗病毒剂的协同作用和/或减少的副作用。本领域技术人员将容易理解适当的剂量。

[2108] 含有本文所述的核苷或核苷酸化合物以及第二抗病毒剂的制剂可以以组合单独提供或以单一组合物提供。如果单独提供和施用,组合的化合物可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。因此,组合伴侣可以是完全单独的药物剂型或药物组合物,其也可以彼此独立地销售。例如,这两种抗病毒伴侣可以以本身已知的方式制备,并且适合于肠内(诸如口服或直肠)、局部和肠胃外施用于对其有需要的受试者。在实施例中,提供了它们的组合使用的说明书:(i)在释放给医生之前(例如,在包含本公开的核苷或核苷酸化合物以及第二抗病毒化合物的"试剂盒"的情况下);(ii)在施用前不久由医生本人(或在医生的指导下);(iii)由医师或医务人员负责的患者本人。抗病毒剂可以以任何顺序同时或几乎同时、依次或间歇地共同施用。例如,共同施用包括在施用单位剂量的第二抗病毒剂之前或之后施用单位剂量的核苷或核苷酸化合物,例如,在施用第二抗病毒剂的几秒、几分钟或几小时内施用核苷或核苷酸化合物。例如,可以首先施用单位剂量的核苷或核苷酸化合物,随后在几秒或几分钟内施用单位剂量的第二抗病毒剂。替代性地,可以首先施用单位剂量的第二抗病毒剂,随后在几秒或几分钟内施用单位剂量的核苷或核苷酸化合物。在一些情况下,可

以期望首先施用单位剂量的核苷或核苷酸化合物,随后在数小时(例如,1-12小时)的时段后施用单位剂量的第二抗病毒剂。在其他情况下,可以期望首先施用单位剂量的第二抗病毒剂,随后在数小时(例如,1-12小时)的时段后施用单位剂量的核苷或核苷酸化合物。

[2109] 在某些实施例中,可以加工组合组合物以制备最终剂型,诸如片剂或胶囊。这可以通过任选地与一种或多种赋形剂一起压缩组合的最终共混物(即,核苷或核苷酸化合物和第二抗病毒剂)来实现。压缩可以例如用旋转压片机来实现。如果没有另外指示,片剂或胶囊可以以本身已知的方式(例如,通过混合、制粒、包糖衣过程)制备。

[2110] 当通过鼻气雾剂或吸入施用时,组合物可以根据药物制剂领域众所周知的技术来制备,并且可以采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其他增溶剂或分散剂被制备成盐水中的溶液。用于以气雾剂或喷雾剂形式施用的合适的药物制剂是例如本公开的化合物或其生理学上可耐受的盐在药用溶剂(诸如乙醇或水)或此类溶剂的混合物中的溶液、悬浮液或乳液。如果需要的话,制剂可以另外含有其他药物助剂诸如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及推进剂。

[2111] 对于皮下或静脉内施用,如果期望的话,将化合物与常用的物质(诸如增溶剂、乳化剂或进一步的助剂)因此制成溶液、悬浮液或乳液。化合物还可以被冻干,并且所获得的冻干物例如用于生产注射或输注制剂。合适的溶剂是例如水、生理盐水溶液或醇,例如乙醇、丙醇、甘油、糖溶液(诸如葡萄糖或甘露醇溶液)或所提及的各种溶剂的混合物。可注射溶液或悬浮液可以根据已知技术使用合适的非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(诸如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液)或合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂(诸如无菌温和的固定油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯,以及脂肪酸,包括油酸)来配制。

[2112] 当以栓剂形式直肠施用时,制剂可以通过将式I化合物与合适的非刺激性赋形剂(诸如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇)混合来制备,该赋形剂在常温下是固体,但在在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[2113] 在某些实施例中,考虑到这些组合物可以是缓释制剂。典型的缓释剂型利用肠溶包衣。通常,对口服药物应用控制其在消化系统中被吸收的位置的屏障。肠溶包衣防止药物在到达小肠之前释放。肠溶包衣可以含有:多糖的聚合物,诸如麦芽糖糊精、黄原胶、硬葡聚糖、葡聚糖、淀粉、藻酸盐、支链淀粉、透明质酸、几丁质、壳聚糖等;其他天然聚合物,诸如蛋白质(白蛋白、明胶等)、聚-L-赖氨酸;聚(丙烯酸)钠;聚(甲基丙烯酸羟烷酯)(例如,聚(甲基丙烯酸羟乙酯));羧基聚乙烯(例如,Carbopol™);卡波姆;聚乙烯吡咯烷酮;树胶,诸如瓜尔胶、阿拉伯胶、刺梧桐胶、嘉瑞胶、刺槐豆胶、罗望子胶、结冷胶、黄蓍胶、琼脂、果胶、麸质等;聚(乙烯醇);乙烯乙烯醇;聚乙二醇(PEG);和纤维素醚,诸如羟甲基纤维素(HMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羧乙基纤维素(CEC)、乙基羟乙基纤维素(EHEC)、羧甲基羟乙基纤维素(CMHEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羟丙基乙基纤维素(HPEC)和羧甲基纤维素钠(Na-CMC);以及任何上述聚合物的共聚物和/或(简单)混合物。某些上述聚合物可以通过标准技术进一步交联。

[2114] 聚合物的选择将由本公开的组合物中采用的活性成分/药物的性质以及期望的释放速率来确定。具体地,技术人员应当理解,例如在HPMC的情况下,较高的分子量一般而言将提供较慢的药物从组合物的释放速率。此外,在HPMC的情况下,甲氧基基团和羟丙氧基基

团的不同取代程度将引起药物从组合物中释放速率的改变。在这方面,并且如上所述,可以期望以包衣的形式提供本公开的组合物,其中聚合物载体通过例如具有不同分子量的两种或更多种聚合物的共混物提供,以产生特定的需要或期望的释放曲线。

[2115] 聚交酯、聚乙交酯及其共聚物聚(交酯-共-乙交酯)的微球可以用于形成缓释蛋白质递送系统。蛋白质可以通过许多方法包埋在聚(交酯-共-乙交酯)微球储库中,该方法包括与水性蛋白质和有机溶剂性聚合物形成油包水乳液(乳液法)、与分散在溶剂型聚合物溶液中的固体蛋白质形成油包固悬浮液(悬浮法)或将蛋白质溶解在溶剂型聚合物溶液中(溶解法)。可以将聚(乙二醇)与蛋白质连接(聚乙二醇化),以增加循环治疗蛋白的体内半衰期并减少免疫应答的机会。

[2116] 脂质体悬浮液(包括靶向病毒抗原的脂质体)也可以通过常规方法制备以产生药学上可接受的载体。这可以适合于递送根据本公开的核苷化合物的游离核苷、酰基核苷或磷酸酯前药形式。

[2117] 应理解,本公开的核苷具有几个手性中心并且可以以光学活性形式和外消旋形式存在和分离。一些化合物可以表现出多态性。应当理解,本公开涵盖本公开化合物的任何外消旋、光学活性、非对映异构、多晶型或立体异构形式或其混合物,其拥有本文所述的有用特性。如何制备光学活性形式是本领域众所周知的(例如,通过重结晶技术分解外消旋形式、通过由光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用手性固定相进行色谱分离)。

[2118] 核苷的碳是手性的,该碳的非氢取代基(分别是碱基和CHOR基团)相对于糖环系统可以是顺式(在同一侧)或反式(在相对侧)。因此,四种光学异构体由以下构型表示(当将糖部分在水平平面上定向使得氧原子位于后面时):顺式(其中两个基团均“向上”,这对应于天然存在的β-D核苷的构型)、顺式(其中两个基团均“向下”,这是非天然存在的β-L构型)、反式(其中C2’取代基“向上”并且C4’取代基“向下”)和反式(其中C2’取代基“向下”并且C4’取代基“向上”)。“D-核苷”是天然构型的顺式核苷,并且“L-核苷”是非天然存在构型的顺式核苷。

[2119] 同样,大多数氨基酸是手性的(指定为L或D,其中L对映体是天然存在的构型)并且可以作为单独的对映体存在。

[2120] 用于获得光学活性材料的方法的实例是本领域已知的,并且至少包括以下项:i)晶体的物理分离——其中手动地分离各个对映体的宏观晶体的技术。如果存在单独的对映体的晶体,即材料是聚集体,并且晶体在视觉上是不同的,则可以使用该技术;ii)同时结晶——其中将各个对映体从外消旋体的溶液中单独结晶出来的技术,只有当该外消旋体是处于固态的聚集体时才有可能;iii)酶促分解——其中借助于酶与对映体的不同反应速率部分或完全地分离外消旋体的技术;iv)酶促不对称合成——其中合成的至少一个步骤使用酶促反应来获得期望的对映体的对映体纯或富集合成前体的合成技术;v)化学不对称合成——其中在产物中产生不对称性(即,手性)的条件下由非手性前体合成期望的对映体的合成技术,这可以使用手性催化剂或手性助剂实现;vi)非对映体分离——其中使外消旋化合物与将各个对映体转换为非对映体的对映体纯试剂(手性助剂)反应的技术。然后将所得非对映体借助于其现在更加明显的结构差异以及稍后去除的手性助剂通过色谱法或结晶来分离,以获得期望的对映体;vii)一级和二级不对称转化——其中来自外消旋体的非对映体平衡,以在溶液中产生期望的对映体的非对映体的优势,或者其中来自期望的对映体

的非对映体的优先结晶扰乱了平衡,使得最终原则上所有材料都从期望的对映体转换为结晶非对映体的技术。然后将期望的对映体从非对映体中释放;viii)动力学分解——该技术是指在动力学条件下借助于对映体与手性非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率来实现外消旋体的部分或完全分解(或部分分解的化合物的进一步分解);ix)从非外消旋前体进行对映特异性合成——其中从非手性起始材料获得期望的对映体并且其中在合成的过程中立体化学完整性未受损或仅受到最小程度的损害的合成技术;x)手性液相色谱法——其中外消旋体的对映体在液体流动相中借助于其与固定相的不同相互作用来分离的技术。固定相可以由手性材料制成或者流动相可以含有附加的手性材料以引发不同的相互作用;xi)手性气相色谱法——其中挥发外消旋体并且用含有固定的非外消旋手性吸附剂相的柱借助于对映体在气态流动相中的不同相互作用来分离对映体的技术;xii)用手性溶剂萃取——其中借助于将一种对映体优先溶解到特定手性溶剂中来分离对映体的技术;xiii)跨手性膜转运——其中使外消旋体与薄膜屏障接触的技术。屏障通常分离两种可混溶流体(一种含有外消旋体),并且浓度或压差等驱动力引起跨膜屏障的优先转运。由于膜的非外消旋手性性质而发生分离,该膜仅允许外消旋体的一种对映体通过。在一个实施例中,使用手性色谱法,包括模拟移动床色谱法。各种手性固定相可商购。

[2121] 本文所述的一些化合物含有烯族双键,并且除非另有说明,否则意在包括E和Z几何异构体两者。

[2122] 此外,本文所述的一些核苷可以作为互变异构体诸如酮-烯醇互变异构体存在。各个互变异构体及其混合物旨在涵盖在本公开的化合物内。本文的式的核苷或核苷酸化合物、其药学上可接受的盐以及第二抗病毒剂可以作为不同的多晶型物或假多晶型物存在。如本文所用,结晶多态性意指结晶化合物以不同晶体结构存在的能力。多态性通常可以作为对温度、压力或两者的改变的响应而发生。多态性也可以由于结晶过程的变化而产生。多晶型物可以通过本领域已知的各种物理特性(诸如x射线衍射图案、溶解度和熔点)来区分。晶体多态性可以由于晶体堆积的差异(堆积多态性)或同一分子的不同构象异构体之间的堆积差异(构象多态性)而产生。如本文所用,晶体假多态性意指化合物的水合物或溶剂化物以不同晶体结构存在的能力。本公开的假多晶型物可以由于晶体堆积的差异(堆积假多态性)或由于同一分子的不同构象异构体之间的堆积差异(构象假多态性)而存在。本公开包括化合物及其药学上可接受的盐的所有多晶型物和假多晶型物。

[2123] 本文提供了本公开的化合物的晶体形式,包括与附加的抗病毒化合物(诸如伐喷达韦)的晶体形式组合的EIDD-2023/2024/1911。

[2124] 本文的式的核苷或核苷酸化合物、其药学上可接受的盐以及第二抗病毒剂还可以作为无定形固体存在。如本文所用,无定形固体是其中固体中原子的位置不存在长程有序性的固体。当晶体尺寸为两纳米或更小时,该定义也适用。添加剂(包括溶剂)可以用于产生本发明的无定形形式。本发明包括本文所述的化合物及其药学上可接受的盐的所有无定形形式的用途。

[2125] 实例

[2126] 实例1.

[2127] 缀合物制备

[2128] 几个小组已经制备了单磷酸酯和二磷酸酯前药。参见通过引用并入本文的Jessen

等人,Bioreversible Protection of Nucleoside Diphosphates,Angewandte Chemie-International Edition English 2008,47(45),8719-8722。为了防止P-O-P酸酐键断裂,利用快速碎裂的侧基基团(例如,被内源性酯酶脱酰的双-(4-酰氧基苄基)-核苷二磷酸(BAB-NDP))在第二磷酸盐上生成负电荷。还参见Routledge等人,Synthesis,Bioactivation and Anti-HIV Activity of4-Acyloxybenzyl-bis(nucleosid-5'-yl) Phosphates,Nucleosides&Nucleotides 1995,14(7),1545-1558和Meier等人,Comparative study of bis(benzyl)phosphate triesters of2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidine(d4T)and cycloSal-d4TMP-hydrolysis,mechanistic insights and anti-HIV activity,Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2002,13,101-114,两者均通过引用并入本文。一旦发生这种情况,P-O-P酸酐键就不太容易切割,并且然后剩余的保护基团可以进行其最终拆解以产生核苷二磷酸。

[2129] 用于制备二磷酸酯和单硫代二磷酸酯前药的其他方法在图5中示出。标准偶联条件用于制备鞘脂-单磷酸核苷前药。对应的二磷酸酯前药可以根据图5中所示的方案以及如以下项中提供的进行制备:Smith等人,Substituted Nucleotide Analogs.美国专利申请2012/0071434;Skowronska等人,Reaction of Oxophosphorane-Sulfenyl and Oxophosphorane-Selenenyl Chlorides with Dialkyl TrimethylsilylPhosphites-Novel Synthesis of Compounds Containing a Sulfur or Selenium Bridge Between 2Phosphoryl Centers,Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1 1988,8,2197-2201;Dembinski等人,An Expedient Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Mono-thiopyrophosphates,Tetrahedron Letters 1994,35(34),6331-6334;Skowronska等人,Novel Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Monothiophosphates,Tetrahedron Letters 1987,28(36),4209-4210;以及Chojnowski等人,Methods of Synthesis of O,O-Bis TrimethylSilyl Phosphorothiolates.Synthesis-Stuttgart 1977,10,683-686,全部通过引用整体并入本文。

[2130] 实例2.

[2131] 2-氟核苷的活性

[2132] 当被激活为其对应的三磷酸酯时,核糖核苷类似物通过充当病毒编码的RdRp的竞争性底物抑制剂来抑制RNA依赖性RNA病毒复制。该治疗性类别中的化合物可用于治疗发现于但不限于沙粒病毒科、布尼亚病毒科、黄病毒科、正粘病毒科、副粘病毒科和披膜病毒科病毒家族中的病毒。考虑到本文公开的某些化合物具有优点,诸如抗病毒耐药性的高遗传屏障;病毒家族内的广谱活性;靶向递送至感染部位的高口服生物利用度。

[2133] 核苷类似物设计有2'-α-氟取代基,以模拟天然核糖核苷。C-F键长度(1.35 Å)与C-O键长度(1.43 Å)类似,并且氟是使氟取代基成为羟基基团的等极和等排替换的氢键受体。与目前用于治疗HCV感染的临床试验中的核糖核苷类似物不同,在某些实施例中,本公开涵盖的2',3'-二脱氧-2'-氟核苷类似物缺乏3'-羟基基团并且因此是病毒复制的专性链终止子。一旦核苷转换为其三磷酸酯,它们就充当病毒编码的RdRp的竞争性底物抑制剂。将链终止子掺入到新生RNA中之后,病毒复制停止。专性链终止子的一个优点是它们在治疗慢性疾病时对宿主不具有诱变性。

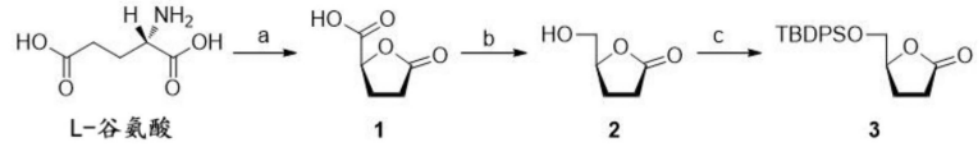
[2134] 实例3.

[2135] 鞘脂和衍生物的合成

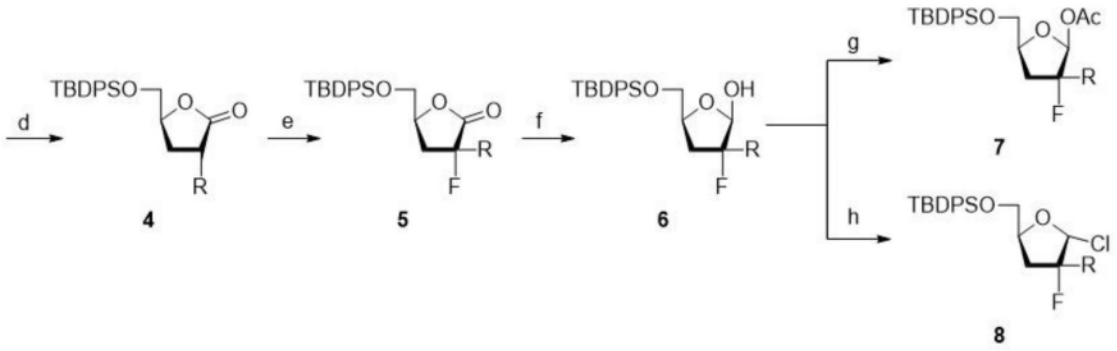
[2136] 全部内容通过引用以其整体并入本文的PCT/US12/57448中提供了鞘脂的制备。

[2137] 实例4.

[2138] 2',3'-二脱氧-2'-β-取代的-2'-α-氟核苷的一般合成



[2139]

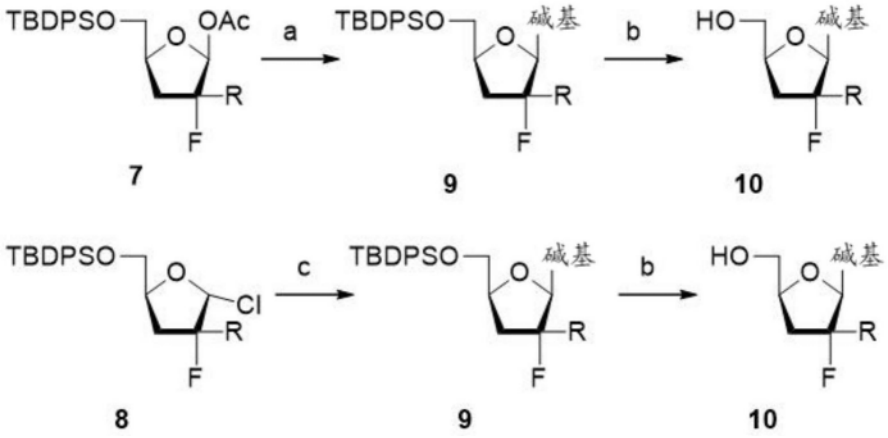


[2140] 试剂和条件:a)$NaNO_2$、HCl(水溶液);b)$BH_3 \cdot SMe_2$;c)TBDPSCl、DMAP、吡啶;d)i.LiHMDS,ii.RX(X=Cl、Br、I等);e)i.TBSOTf、Et_3N,ii.NFSi;f)DIBAL;g)Ac_2O、DMAP;h)HMPT、CCl_4

[2141] 实例5.

[2142] 碱基偶联和脱保护

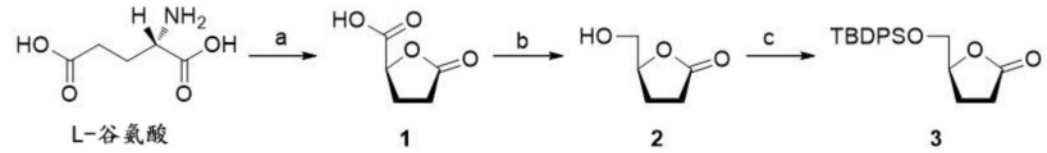
[2143]



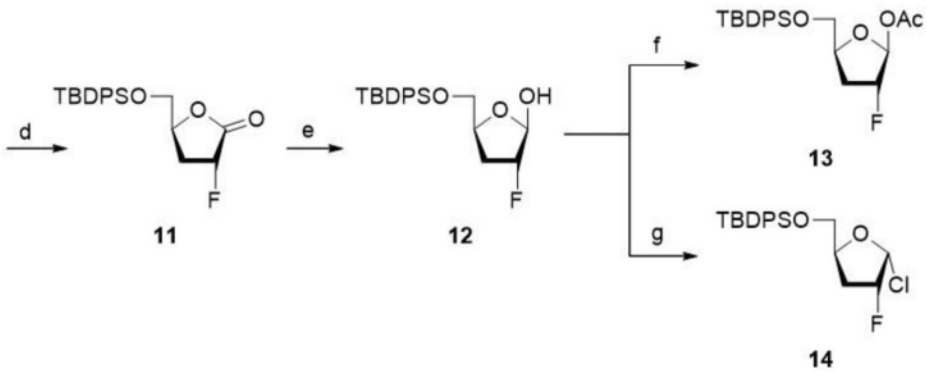
[2144] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)TBAF、THF;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2145] 实例6.

[2146] 2',3'-二脱氧-2'-α-氟核苷的合成



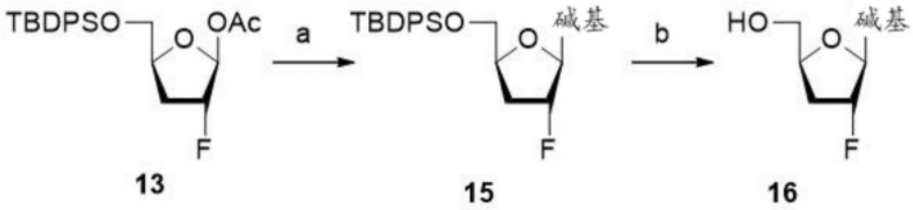
[2147]



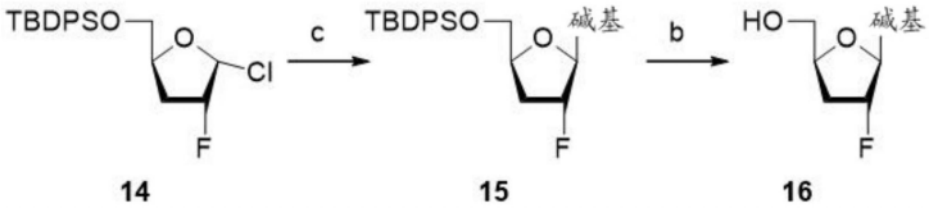
[2148] 试剂和条件:a)$NaNO_2$、$HCl_{(水溶液)}$;b)$BH_3 \cdot SMe_2$;c)TBDPSCl、DMAP、吡啶;d)i.LiHMDS,ii.NFSi;e)DIBAL;f)Ac_2O、DMAP;g)HMPT、CCl_4

[2149] 实例7.

[2150] 碱基偶联和脱保护



[2151]

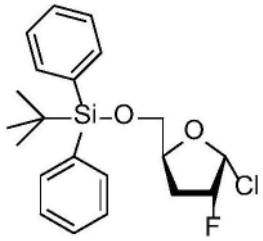


[2152] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)TBAF、THF;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2153] 实例8.

[2154] 1-氯-2,3-二脱氧-2-氟-5-叔丁基二甲基甲硅烷基核糖17

[2155]



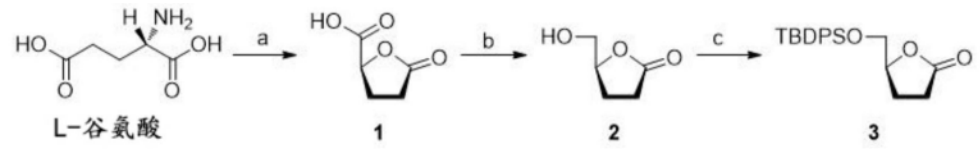
[2156] 将2,3-二脱氧-2-氟-5-叔丁基二甲基甲硅烷基核糖(840mg,2.24mmol)和四氯化碳(1.55g,10.09mmol)在无水甲苯(15mL)中的混合物在-50℃用六甲基磷三酰胺(440mg,2.69mmol)在甲苯(15mL)中的溶液逐滴处理35min的时段。将混合物在逐渐温热至0℃的情况下搅拌并在该温度下维持3h。冷却至-20℃后,将混合物用冷甲苯(50mL)稀释并通过逐滴

添加冷盐水(5mL,-10℃)猝灭。10min后,将有机层分离并再次用冷盐水(10ML)洗涤。经硫酸钠干燥后,将有机相过滤并通过旋转蒸发器浓缩(设定在20℃的浴),以得到9:1α:β比的粗品17(900mg)。粗材料无需进一步纯化即可用于下一步骤。

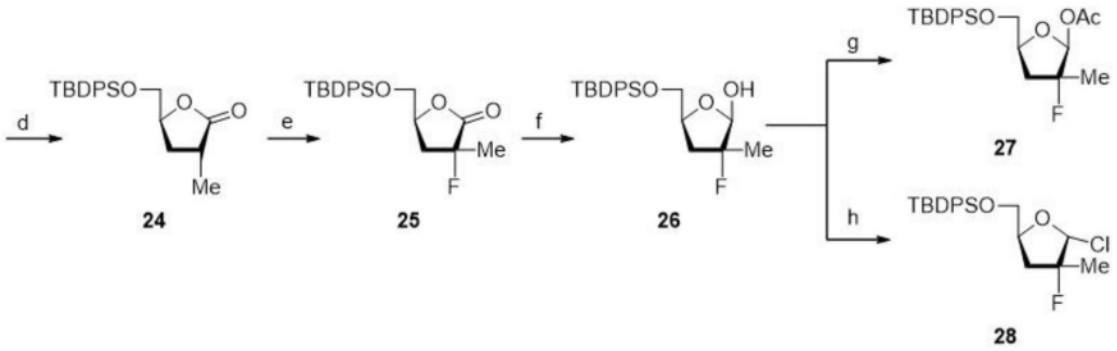
[2157] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.65-7.58(m,5H),7.46-7.32(m,7H),6.28(d,J=4.1Hz,1H),5.36(td,J=8.4,4.2Hz,1H),5.22(td,J=8.3,4.1Hz,1H),4.55(ddt,J=7.6,5.2,2.8Hz,1H),3.78(ddd,J=11.5,2.7,1.8Hz,1H),3.60(dd,J=11.5,2.8Hz,1H),2.44-2.35(m,2H)。

[2158] 实例9.

[2159] 2',3'-二脱氧-2'-α-甲基-2'-α-氟核苷的合成



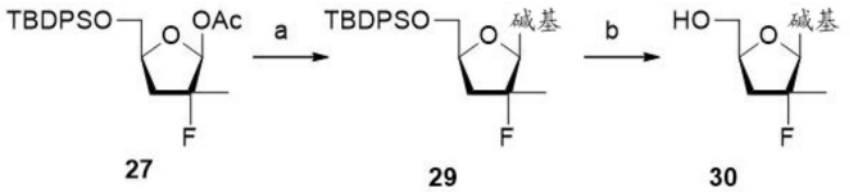
[2160]



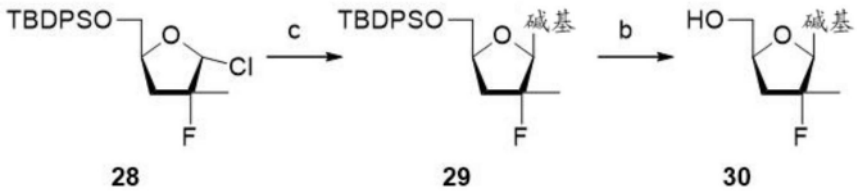
[2161] 试剂和条件:a)$NaNO_2$、$HCl_{(水溶液)}$;b)$BH_3 \cdot SMe_2$;c)TBDPSCl、DMAP、吡啶;d)i.LiHMDS,ii.MeI;e)i.TBSOTf、Et_3N,ii.NFSi;f)DIBAL;g)Ac_2O、DMAP;h)HMPT、CCl_4

[2162] 实例10.

[2163] 碱基偶联和脱保护



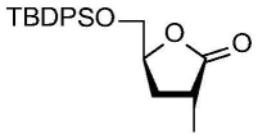
[2164]



[2165] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)TBAF、THF;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2166] 实例11.

[2167] (3R,5S)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(31)

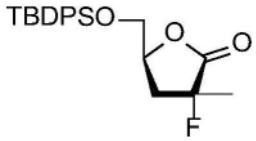
[2168] 

[2169] 在0℃、惰性气氛下向二异丙胺(2.01ml,14.1mmol)在干燥THF(20ml)中的溶液中添加正丁基锂(8.83ml 1.6M已烷溶液,14.13mmol)。搅拌30分钟后,将溶液冷却至-78℃,并在5分钟的时段内逐滴添加(4S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基甲基-4-丁内酯(5.01g,14.13mmol)在干燥THF(5ml)中的溶液。在-78℃再搅拌30分钟后,添加碘甲烷(1.31ml,21.0mmol),并将反应容器从冰浴中去除。在环境温度30分钟后,将去离子水(40ml)添加到溶液中,并用乙醚(3x15ml)萃取有机物。将合并的有机层用1M HCl(3x20ml)洗涤并用盐水再洗涤一次,然后经Mg_2SO_4干燥。将粗产物通过二氧化硅色谱法纯化(产物Rf=0.26,在4:1已烷:乙酸乙酯中),用85:15已烷:乙酸乙酯洗脱,以得到呈白色结晶固体的最终产物。基于NMR数据与报道数据的比较来建立立体化学。

[2170] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):□7.67-7.65(m,4H),7.48-7.39(m,6H),4.58-4.53(m,1H),3.86(dd,J=3.2,10.8Hz,1H),3.68(dd,J=3.2,11.2Hz,1H),2.90-2.81(m,1H),2.45(ddd,J=3.2,9.2,12.8Hz,1H),1.98(dt,J=8.8,12.4Hz,1H),1.30(d,J=7.2Hz,3H),1.06(s,9H)。

[2171] 实例12.

[2172] (3R,5S)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮(32)

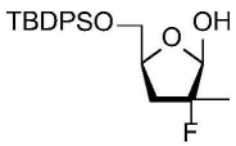
[2173] 

[2174] 将化合物31(0.1000g,0.27mmol)置于氩气气氛下的干燥烧瓶中并溶解于干燥DCM(5mL)中。接下来,在室温将TBSOTf(0.075mL,0.33mmol)逐滴添加内酯的搅拌DCM溶液中,随后也在室温逐滴添加纯三乙胺(0.057mL,0.41mmol)。使反应混合物在氮气下在室温搅拌2小时,通过TLC监测。接下来,将NFSi(0.1280g,0.41mmol)溶解在2mL干燥DCM中,并在室温在氮气下逐滴添加到甲硅烷基烯醇醚中。反应混合物变成深红色。使反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和NH4Cl猝灭并用乙醚稀释。将有机层用盐水洗涤,经MgSO4干燥,过滤并浓缩。将产物在二氧化硅上纯化,用8:1已烷/乙酸乙酯洗脱。

[2175] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):□7.67-7.64(m,4H),7.48-7.39(m,6H),4.75-4.70(m,1H),3.96(dd,J=3.6,12Hz,1H),3.71(dd,J=3.6,11.6Hz,1H),2.53(ddd,J=6.4,14.6,22.8Hz,1H),2.37(ddd,J=8.8,14.6,35.2Hz,1H),1.66(d,J=22.8Hz,3H),1.05(s,9H)。

[2176] 实例13.

[2177] (2R,3R,5S)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-3-甲基四氢呋喃-2-醇(33)

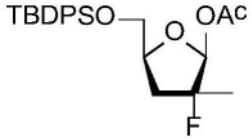
[2178] 

[2179] 化合物33按照JOC(1998),63,2161-2167概述的程序制备。

[2180] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):□7.70-7.67(m,4H),7.47-7.39(m,6H),5.10(t,J＝7.2Hz,1H),4.50(m,1H),3.87(dd,J＝2.4,11.2Hz,1H),3.46(dd,J＝2.4,11.2Hz,1H),2.27-2.11(m,2H),1.57(d,J＝21.6Hz,3H),1.09(s,9H)。

[2181] 实例14.

[2182] (2S,3R,5S)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-3-甲基四氢呋喃-2-基乙酸酯(34)

[2183] 

[2184] 化合物34按照JOC(1998),63,2161-2167概述的程序制备。

[2185] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):□7.69-7.66(m,4H),7.46-7.37(m,6H),6.13(d,J＝10.4Hz,1H),4.53-4.47(m,1H),3.79(dd,J＝4.4,10.8Hz,1H),3.72(dd,J＝4.4,11.6Hz,1H),2.27-2.02(m,2H),1.92(s,3H),1.50(d,J＝21.6Hz,3H),1.07(s,9H)。

[2186] 实例15.

[2187] 一般核碱基偶联条件

[2188] 将期望的核碱基(5当量)在氩气气氛下转移到干燥烧瓶并悬浮于HMDS(2mL/mmol核碱基)中。将催化硫酸铵(1-3mg)添加到反应容器中,并使悬浮液回流1-3小时。在反应过程期间,白色悬浮液变得澄清。使反应容器冷却至室温,并在减压下去除过量的HMDS。将所得残余物溶解在干燥DCE(5mL/mmol化合物34)中,随后在室温添加化合物34。最后,将纯TMSOTf(5.5当量)添加到搅拌溶液中。将反应用饱和碳酸氢钠猝灭。收集有机层,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将期望的受保护核苷在硅胶上纯化,用9:1DCM/MeOH洗脱。

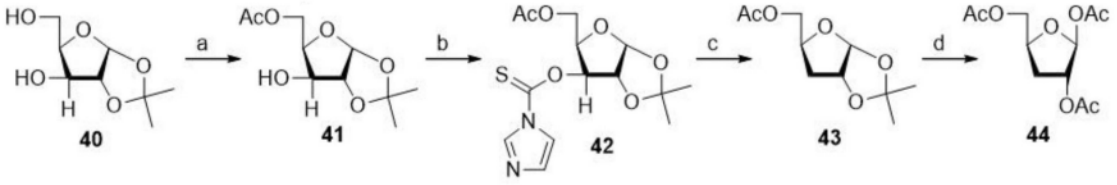
[2189] 实例16.

[2190] 一般脱保护条件

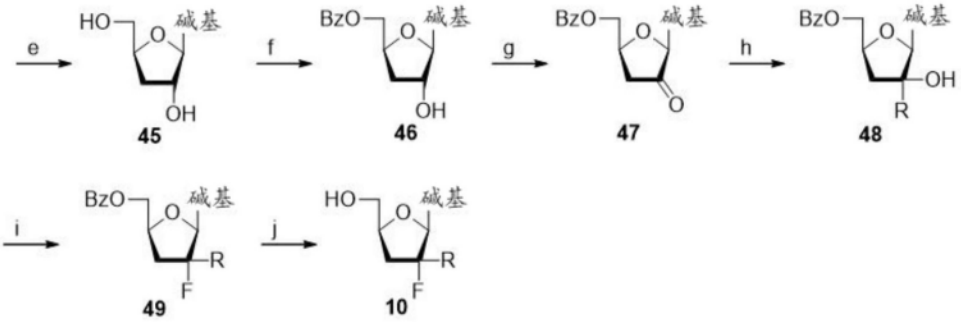
[2191] 将溶解在干燥THF中的受保护核苷溶液(10ml/mmol受保护核苷)用四丁基氟化铵(TBAF,1M THF溶液,1.1当量)处理,并在室温搅拌3小时。将粗混合物真空浓缩,并将所得残余物在硅胶(0-10％甲醇的二氯甲烷溶液)上纯化,以得到期望的核苷。

[2192] 实例17.

[2193] 用于2',3'-二脱氧-2'-β-取代的-2'-α-氟核苷的合成的替代途径



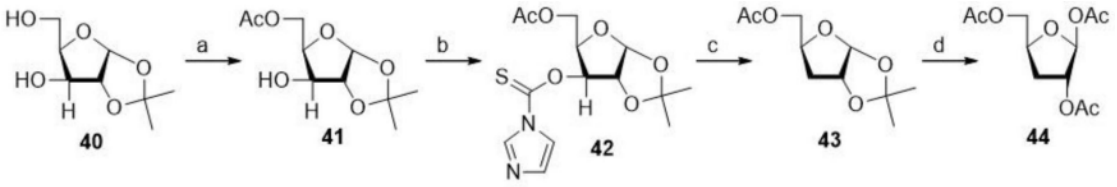
[2194]



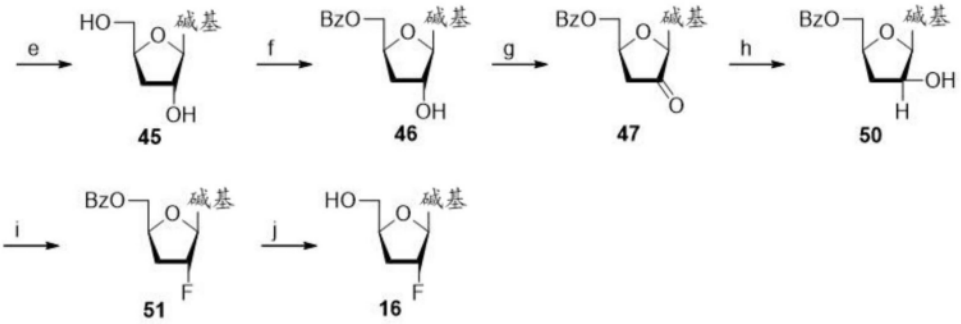
[2195] 试剂和条件:a)AcCl、吡啶、DCM;b)TCDI、吡啶、DCM;c)Bu_3SnH、AIBN;d)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;e)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;f)BzCl;g)DMP;h)RLi或RMgBr;i)DAST;j)NH_3、MeOH

[2196] 实例18.

[2197] 2',3'-双脱氧-2'-α-氟核苷的替代途径



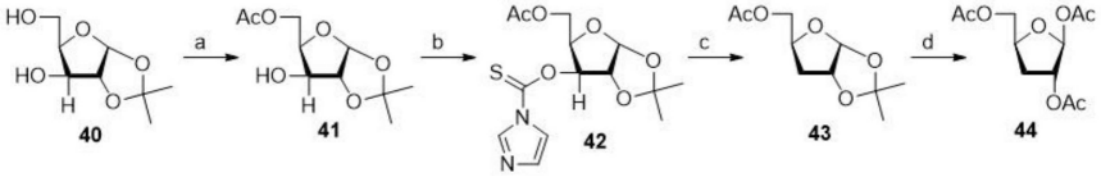
[2198]

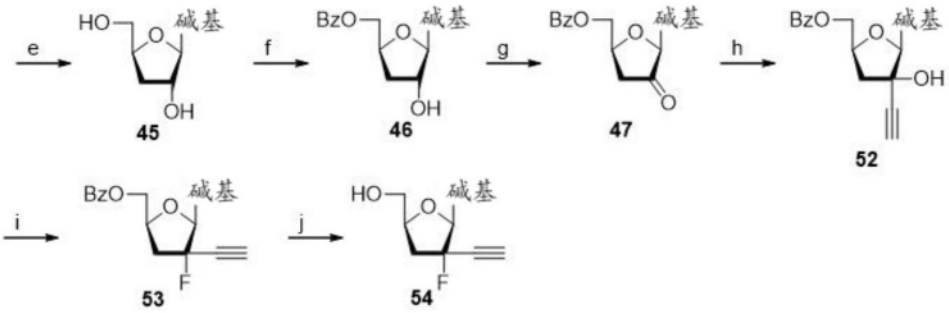


[2199] 试剂和条件:a)AcCl、吡啶、DCM;b)TCDI、吡啶、DCM;c)Bu_3SnH、AIBN;d)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;e)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;f)BzCl;g)DMP;h)$NaBH_4$;i)DAST;j)NH_3、MeOH

[2200] 实例19.

[2201] 2',3'-二脱氧-2'-β-乙炔基-2'-α-氟核苷

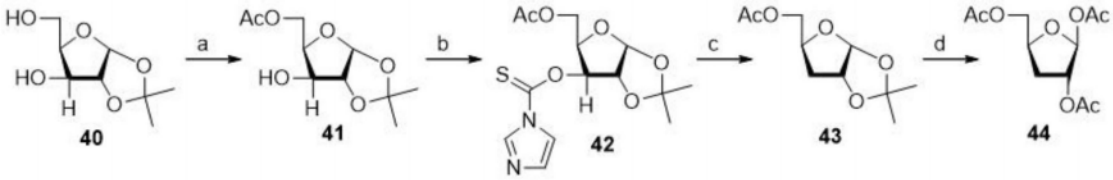


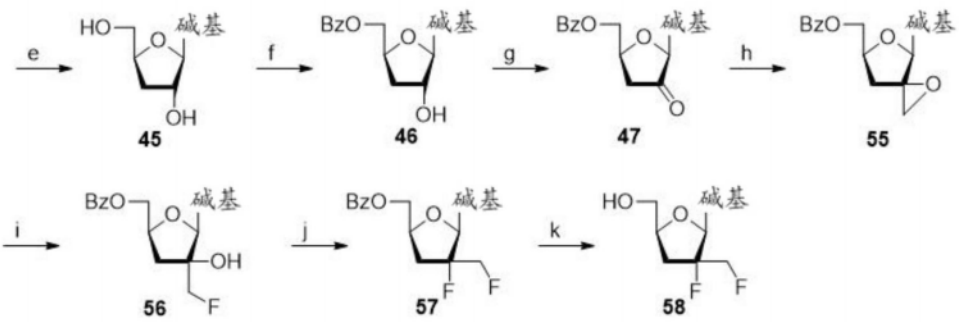
[2202] 

[2203] 试剂和条件:a)AcCl、吡啶、DCM;b)TCDI、吡啶、DCM;c)Bu_3SnH、AIBN;d)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;e)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;f)BzCl;g)DMP;h)i.三甲基甲硅烷基乙炔、BuLi,ii.NH_4F、MeOH;i)DAST;j)NH_3、MeOH

[2204] 实例20.

[2205] 2',3'-二脱氧-2'-β-氟甲基-2'-α-氟核苷

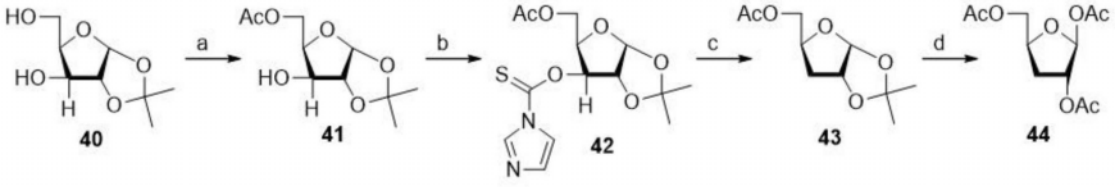


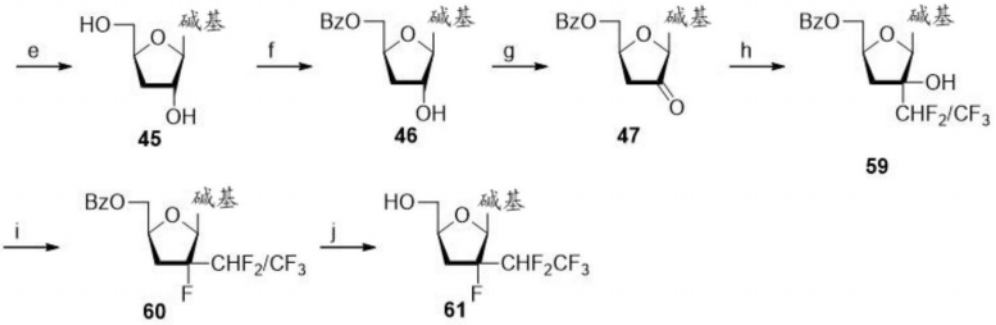
[2206] 

[2207] 试剂和条件:a)AcCl、吡啶、DCM;b)TCDI、吡啶、DCM;c)Bu_3SnH、AIBN;d)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;e)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;f)BzCl;g)DMP;h)$Me_3S(O)I$、NaH;i)KF、18-冠醚-6;j)DAST;k)NH_3、MeOH

[2208] 实例21.

[2209] 2',3'-二脱氧-2'-β-二氟甲基或三氟甲基-2'-α-氟核苷

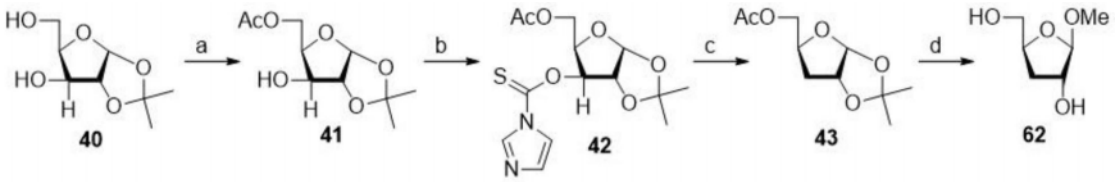


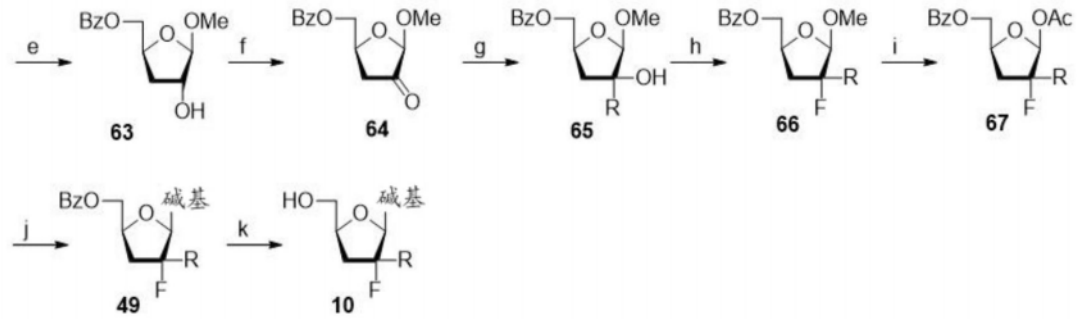
[2210] 

[2211] 试剂和条件:a)AcCl、吡啶、DCM;b)TCDI、吡啶、DCM;c)Bu_3SnH、AIBN;d)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;e)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;f)BzCl;g)DMP;h)CHF_2:i.$PhSO_2CF_2H$、LiHMDS,ii.SmI_2或CF_3:$TMSCF_3$、TBAF;i)DAST;j)NH_3、MeOH

[2212] 实例22.

[2213] 2',3'-二脱氧-2'-β-取代的-2'-α-氟核苷的替代途径

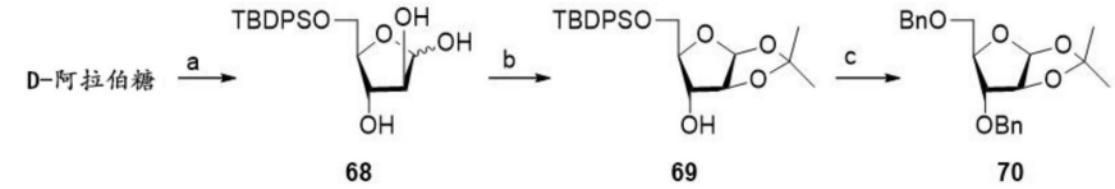


[2214] 

[2215] 试剂和条件:a)AcCl、吡啶、DCM;b)TCDI、吡啶、DCM;c)Bu_3SnH、AIBN;d)i.H_2SO_4、MeOH ii.K_2CO_3、MeOH;e)BzCl、吡啶;f)DMP;g)RLi或RMgBr;h)DAST;i)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;j)甲硅烷基化碱基、TMSOTf;k)NH_3、MeOH

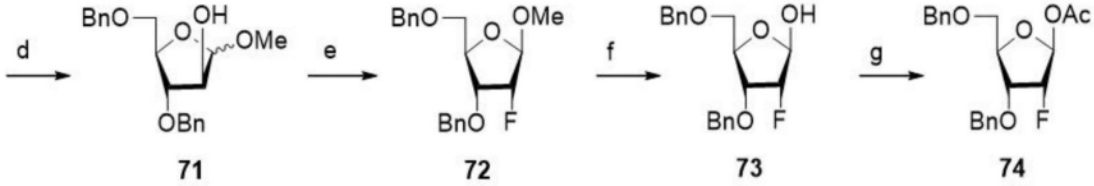
[2216] 实例23.

[2217] 2'-脱氧-2'-α-氟核糖核苷的合成

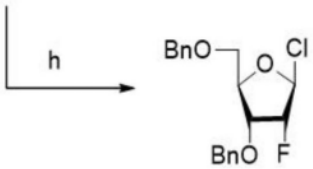


68 69 70

[2218]



71 72 73 74

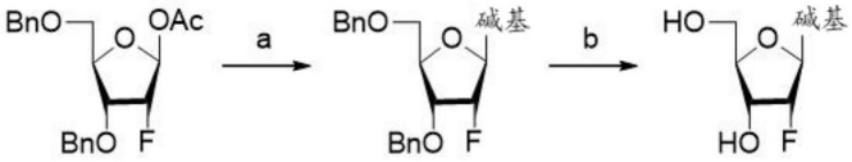


75

[2219] 试剂和条件:a)TBDPSCl、咪唑;b)丙酮、$CuSO_4$、H_2SO_4;c)KOH、BnCl;d)CSA、MeOH;e)i.Tf_2O,ii.TBAF;f)90%$TFA_{(水溶液)}$;g)Ac_2O、DMAP;h)HMPT、CCl_4

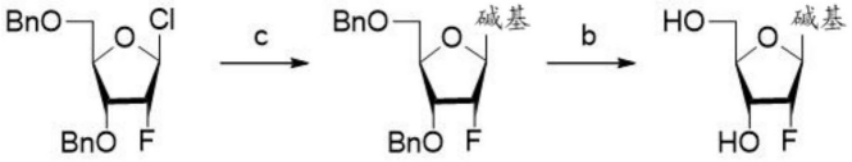
[2220] 实例24.

[2221] 碱基偶联和脱保护



74 76 77

[2222]

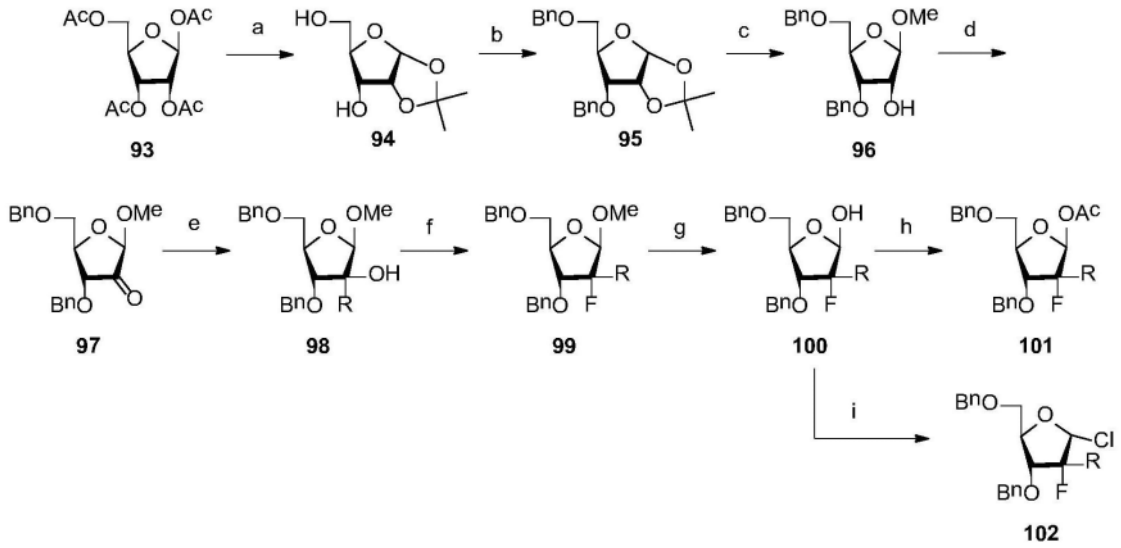


75 76 77

[2223] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)BCl_3、DCM;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2224] 实例25.

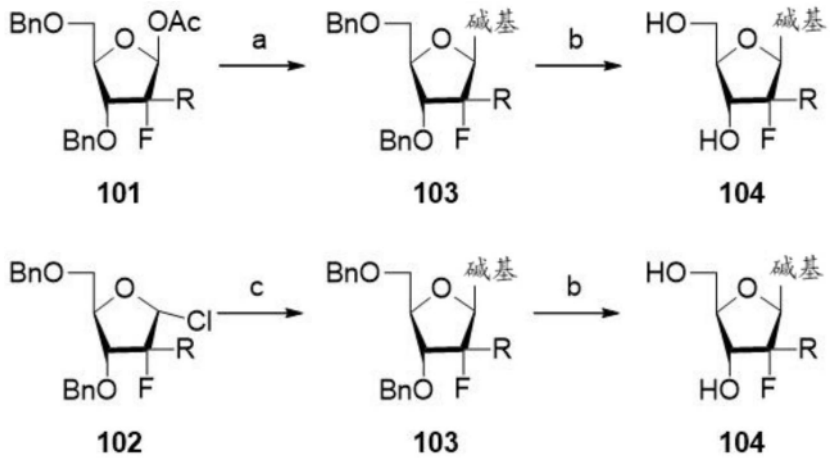
[2225] 2'-脱氧-2'-β-取代的-2'-α-氟核糖核苷的合成

[2226] 

[2227] 试剂和条件:a)i.I_2、丙酮,ii.K_2CO_3、MeOH;b)KOH、BnCl;c)H_2SO_4、MeOH;d)DMP;e)RLi或RMgBr;f)DAST;g)H_2SO_4、H_2O;h)Ac_2O、DMAP;i)HMPT、CCl_4

[2228] 实例26.

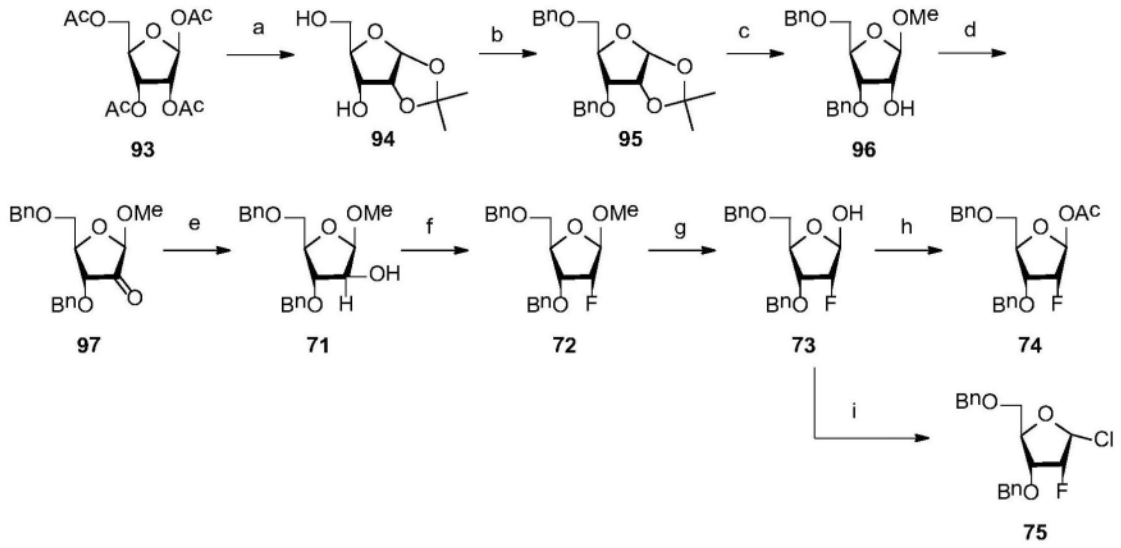
[2229] 碱基偶联和脱保护

[2230] 

[2231] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)BCl_3、DCM;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2232] 实例27.

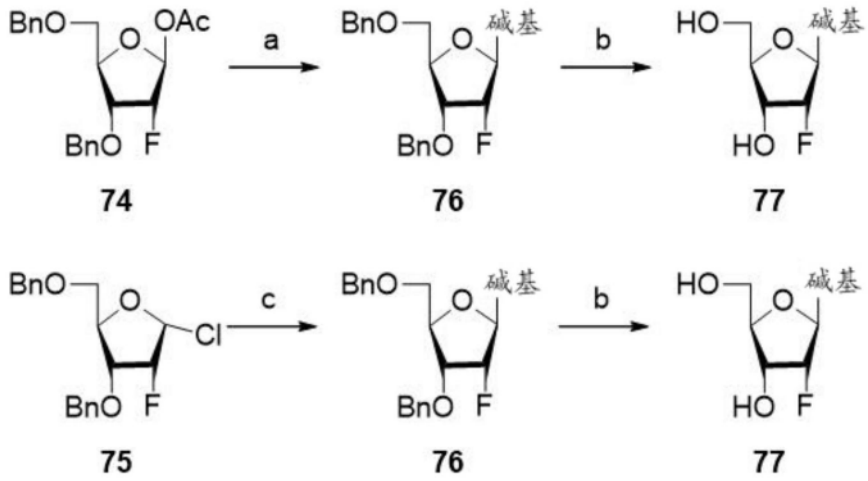
[2233] 2'-脱氧-2'-β-氟核糖核苷的替代合成

[2234] 

[2235] 试剂和条件:a)i.I_2、丙酮,ii.K_2CO_3、MeOH;b)KOH、BnCl;c)H_2SO_4、MeOH;d)DMP;e)$NaBH_4$;f)DAST;g)H_2SO_4、H_2O;h)Ac_2O、DMAP;i)HMPT、CCl_4

[2236] 实例28.

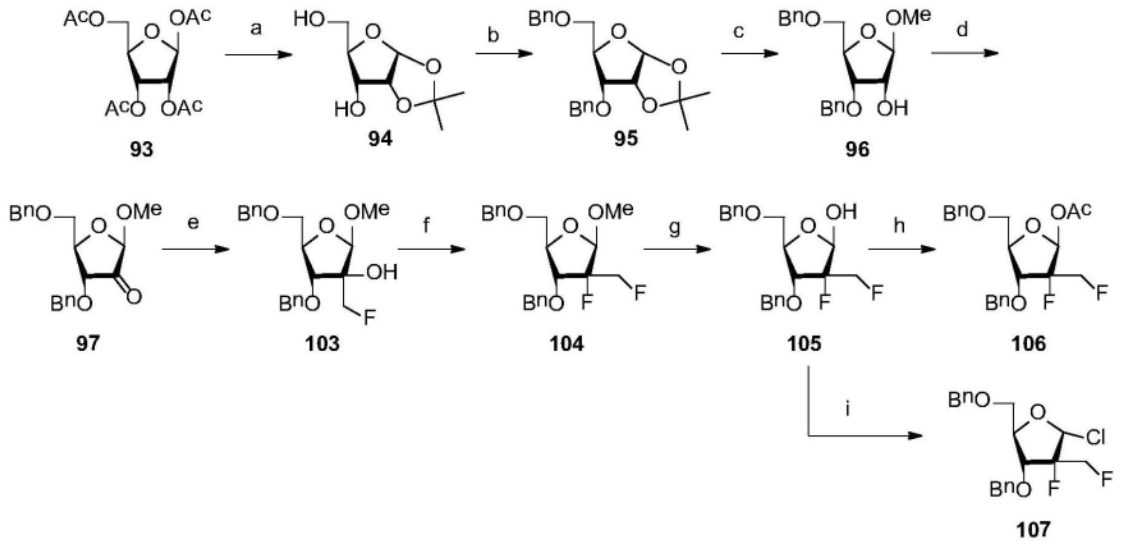
[2237] 碱基偶联和脱保护

[2238] 

[2239] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)BCl_3、DCM;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2240] 实例29.

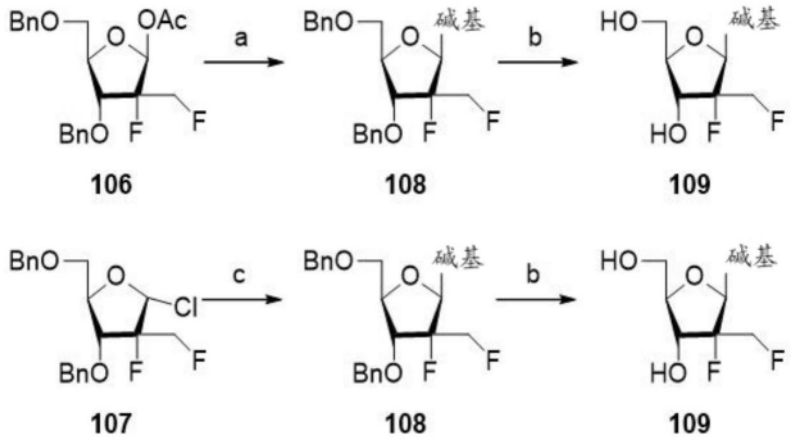
[2241] 2'-脱氧-2'-β-氟甲基-2'-α-氟核糖核苷的合成

[2242] 

[2243] 试剂和条件:a)i.I_2、丙酮,ii.K_2CO_3、MeOH;b)KOH、BnCl;c)H_2SO_4、MeOH;d)DMP;e)i.$Me_3S(O)I$、NaH,ii.KF、18-冠醚-6;f)DAST;g)H_2SO_4、H_2O;h)Ac_2O、DMAP;i)HMPT、CCl_4

[2244] 实例30.

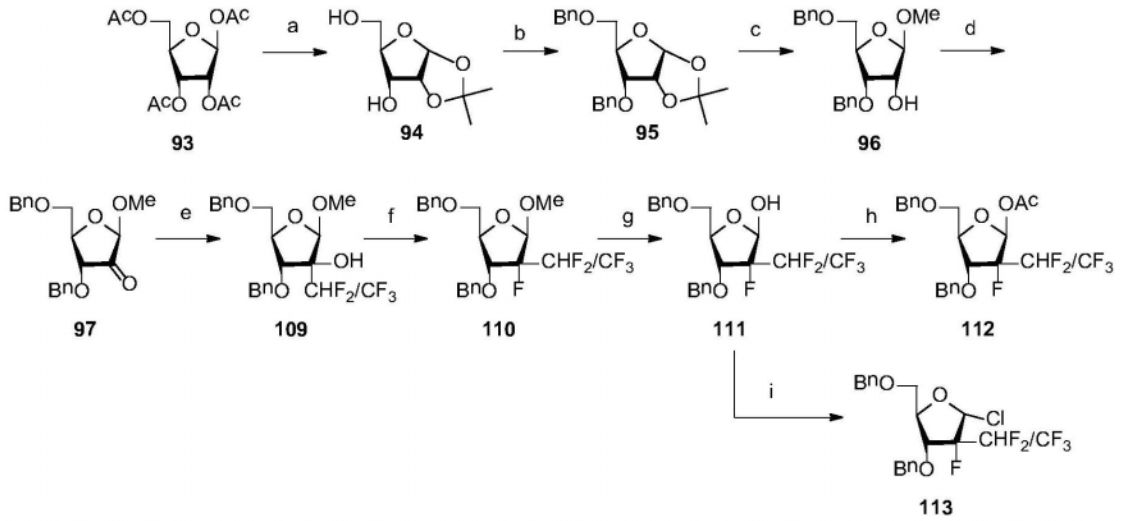
[2245] 碱基偶联和脱保护

[2246] 

[2247] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)BCl_3、DCM;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2248] 实例31.

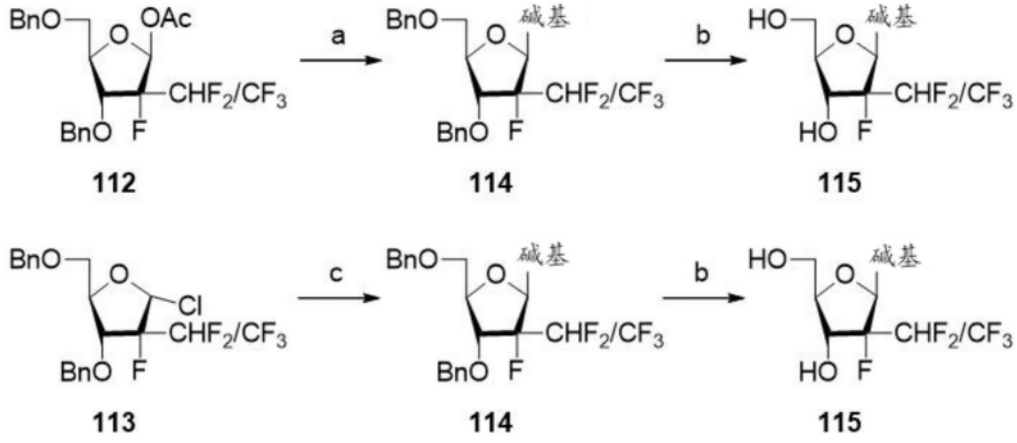
[2249] 2'-脱氧-2'-β-二氟甲基或三氟甲基-2'-α-氟核糖核苷的合成

[2250] 

[2251] 试剂和条件:a)i.I_2、丙酮,ii.K_2CO_3、MeOH;b)KOH、BnCl;c)H_2SO_4、MeOH;d)DMP;e)CHF_2:i.$PhSO_2CF_2H$、LiHMDS,ii.SmI_2或CF_3:$TMSCF_3$、TBAF;f)DAST;g)H_2SO_4、H_2O;h)Ac_2O、DMAP;i)HMPT、CCl_4

[2252] 实例32.

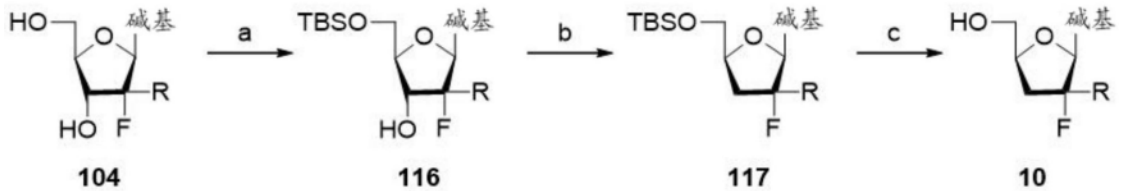
[2253] 碱基偶联和脱保护

[2254] 

[2255] 试剂和条件:a)甲硅烷基化碱基、TMSOTf、DCE;b)BCl_3、DCM;c)核碱基、TDA-1、KOH、MeCN

[2256] 实例33.

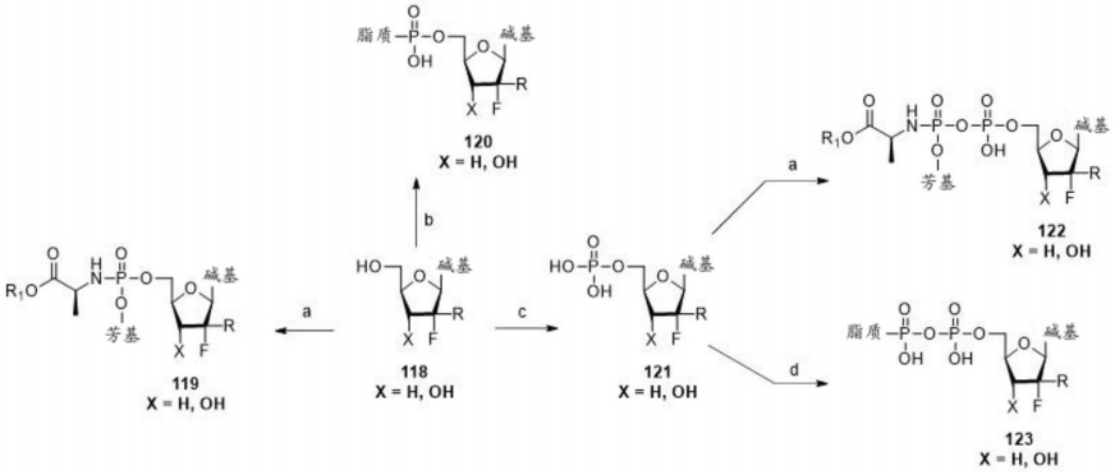
[2257] 2',3'-二脱氧-2'-β-取代的-2'-α-氟核苷的替代合成

[2258] 

[2259] 试剂和条件:a)TBSCl、Et_3N、DMAP;b)i.硫代氯甲酸苯酯,ii.AIBN;c)TBAF

[2260] 实例34.

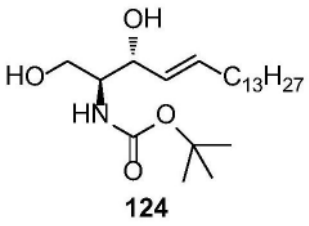
[2261] 单磷酸酯和二磷酸酯前药合成

[2262] 

[2263] 试剂和条件:a)氯氨基磷酸酯、咪唑;b)DIC、脂质-1-磷酸酯;c)$POCl_3$、O=P(OMe)$_3$;d)i.DIC、吗啉,ii.鞘氨醇碱基-1-磷酸酯、四唑

[2264] 实例35.

[2265] N-叔丁氧基羰基-鞘氨醇(124)

[2266] 

124

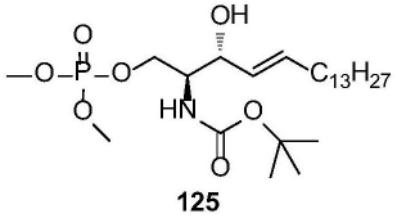
[2267] 根据Boumendjel,Ahcene和Miller,Stephen Journal of Lipid Research 1994,35,2305制备。

[2268] 将鞘氨醇(450mg,1.50mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.656g,3.01mmol)在二氯甲烷(100mL)中的混合物在4℃用二异丙基乙胺(0.53mL,3.01mmol)逐滴处理。逐渐温热至rt后,将混合物再搅拌12h并且然后用二氯甲烷(100mL)稀释,随后用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥。将粗残余物使用50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上通过快速柱色谱法(19mm x175mm)纯化,以得到呈白色固体的N-叔丁氧基羰基-鞘氨醇(540mg,90%)。

[2269] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ5.77(dt,J=15.4,8.4Hz,1H),5.52(dd,J=15.4,8.4Hz,1H),3.93(dd,J=11.4,3.7Hz,1H),3.70(dd,J=11.4,3.7Hz,1H),3.59(s,3H),2.05(q,J=7.0Hz,2H),1.52(s,9H),1.25(s,22H),0.87(t,J=6.5Hz,3H)。

[2270] 实例36.

[2271] N-叔丁氧基羰基-鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯(125)

[2272] 

125

[2273] 通过与无水吡啶(2x12mL)共蒸发来使N-叔丁氧基羰基-鞘氨醇124(540mg,1.35mmol)无水。然后将残余物溶解在无水吡啶中并用四溴化碳(622mg,1.88mmol)处理。将

混合物冷却至0℃并在30min的时段内用亚磷酸三甲酯(0.25mL,2.10mmol)在无水吡啶(3mL)中的溶液逐滴处理。在rt另外12h后,LCMS和tlc(5%甲醇的二氯甲烷溶液)分析指示完全转换。将混合物用水(2mL)猝灭并且然后浓缩至干燥。将所得深色油状物溶解在乙酸乙酯(150mL)中并用3%HCL溶液(2x20mL)洗涤,随后用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗残余物使用2%甲醇的二氯甲烷溶液在硅胶上通过快速柱色谱法(19mm x175mm)纯化,以得到呈胶状物的N-叔丁氧基羰基-鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯125(350mg,51%)。

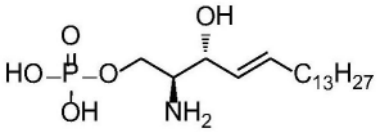
[2274] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.82(dt,J=15.4,7.1Hz,1H),5.48(dd,J=15.4,7.1Hz,1H),4.99(d,J=8.9Hz,1H),4.32(ddd,J=10.7,8.0,4.6Hz,1H),4.11(ddt,J=10.7,7.4,3.1Hz,2H),3.77(dd,J=11.1,2.1Hz,6H),2.01(q,J=7.1Hz,2H),1.41(s,9H),1.34(m,2H),1.23(m,20H),0.86(t,J=6.4Hz,3H)。

[2275] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ2.00。

[2276] MS C17H25NO4[M+Na+];计算值:330.2,实测值:330.2。

[2277] 实例37.

[2278] 鞘氨醇-1-磷酸酯(126)。

[2279] 

126

[2280] 将N-叔丁氧基羰基-鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯125(350mg,0.689mmol)在无水二氯甲烷(8mL)中的溶液在0℃用三甲基甲硅烷基溴(0.45mL,3.45mmol)逐滴处理。温热至室温后,使混合物在rt搅拌6h并且然后浓缩至干燥。将所得残余物与二氯甲烷共蒸发以去除过量的三甲基甲硅烷基溴并且然后用66%THF水溶液(6mL)处理。通过过滤收集所得沉淀物,以得到呈白色固体的鞘氨醇-1-磷酸酯126(218mg,83%)。

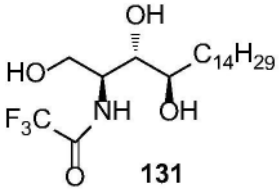
[2281] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4+CD_3CO_2D)δ5.84(dt,J=15.5,6.7Hz,1H),5.46(dd,J=15.5,6.7Hz,1H),4.33(t,J=6.0Hz,1H),4.13(ddd,J=11.8,7.7,3.6Hz,1H),4.03(dt,J=11.8,8.4Hz,1H),3.47(ddd,J=8.3,4.8,3.2Hz,1H),2.10-1.99(m,2H),1.37(m,2H),1.24(m,20H),0.83(t,J=6.4Hz,3H)。

[2282] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ0.69。

[2283] MS $C_{18}H_{38}NO_5P$[M-H^+];计算值:378.2,实测值:378.2。

[2284] 实例38.

[2285] N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇(131)。

[2286] 

131

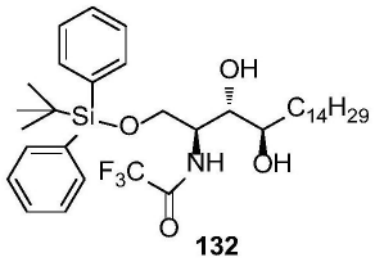
[2287] 向植物鞘氨醇(4g,12.6mmol)和无水粉末状碳酸钾(5.22g,37.8mmol)在二氯甲烷(85mL)中的浆液中添加三氟乙酸酐(1.96mL,13.9mmol)。将混合物在rt搅拌18h并且然后用二氯甲烷(500mL)稀释。将混合物用水(100mL)洗涤。添加甲醇(60mL)以破坏乳液。然后将有

机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈白色固体的131(4.9g,94%)

[2288] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),4.90-4.68(m,1H),4.56(d,J=6.1Hz,1H),4.43(s,1H),3.97(d,J=7.6Hz,1H),3.65(d,J=10.8Hz,1H),3.46(t,J=10.2Hz,1H),3.32-3.16(m,1H),1.42(tt,J=15.7,7.5Hz,2H),1.20(s,24H),0.83t,J=6.8Hz,3H).

[2289] 实例39.

[2290] 1-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇(132)

[2291] 

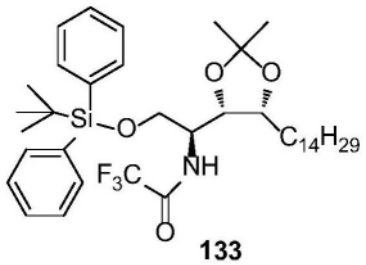
132

[2292] 将无水吡啶(23mL)中的N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇(131,1.88g,4.5mmol)用DMAP(56mg,0.45mmol)处理,并且然后逐滴用叔丁基二苯基甲硅烷基氯(1.38g,5.0mmol)处理。18h后浓缩至干燥。将所得残余物溶解在乙酸乙酯(200mL)中并用饱和氯化铵(2x50mL)以及然后盐水(50mL)洗涤。将水相用乙酸乙酯(50mL)反萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥并浓缩,以得到呈胶状物的粗1-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇132(3g,100%)。材料无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2293] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.62(m,2H),7.60-7.56(m,2H),7.47-7.31(m,6H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),4.23(dd,J=8.5,4.1Hz,1H,4.04(dt,J=11.0,2.5Hz,1H),3.82(ddd,J=11.0,4.3,1.8Hz,1H),3.64(dq,J=10.6,6.0,4.3Hz,2H),1.45(m,2H),1.39-1.15(m,24H),1.05(m,9H),0.94-0.80(t,J=6.9Hz 3H)。

[2294] 实例40.

[2295] 1-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇(133)

[2296] 

133

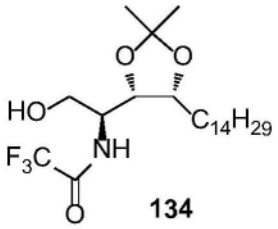
[2297] 将1-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇132(3g,4.5mmol)在1/1(v/v)2,2-二甲氧基丙烷/THF中的溶液用催化量的对甲苯磺酸(87mg,0.45mmol)处理并在rt搅拌16h。将混合物用饱和碳酸氢钠(30mL)猝灭,并且然后在真空下去除过量的THF/2,2-二甲氧基丙烷。将混合物用乙酸乙酯(200mL)萃取。用盐水洗涤后,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗油状物用己烷/乙酸乙酯流动相在硅胶上通过柱色谱法(25mm x175mm)纯化,以得到133(2.45g,78%)。

[2298] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.68-7.63(m,2H),7.63-7.57(m,2H),7.39(m,6H),6.54(d,J=9.4Hz,1H),4.23(dd,J=8.2,5.6Hz,1H),4.12(ddd,J=13.3,6.9,3.8Hz,2H),3.96

(dd,J＝10.5,3.9Hz,1H),3.69(dd,J＝10.5,2.9Hz,1H),1.52-1.36(m,2H),1.33(s,3H),1.31(s,3H),1.24(m,24H),1.03(s,9H),0.86(t,J＝53.7,6.9Hz,3H)。

[2299] 实例41.

[2300] 3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇(134)。

[2301] 

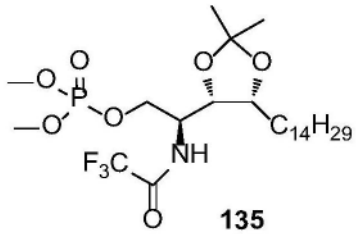
134

[2302] 将1-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇133(2.45g,3.54mmol)在THF(18mL)中的溶液用四丁基氟化铵(4.25mL 1.0M THF溶液,4.25mmol)处理并在rt搅拌12h。将混合物用乙酸乙酯(100mL)和饱和氯化铵(2x50mL)以及然后盐水(50mL)稀释。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到白色固体,其用9:1己烷:乙酸乙酯流动相在硅胶上通过柱色谱法(25mm x175mm)进一步纯化,以得到呈白色固体的134(1.5g,93%)。

[2303] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ6.92(d,J＝8.7Hz,1H),4.31-4.16(m,2H),4.11(dq,J＝11.7,3.7Hz,1H),4.00(dd,J＝11.5,2.6Hz,1H),3.70(dd,J＝11.5,3.6Hz,1H),1.48(s,3H),1.35(s,3H),1.25(m,26H),0.88(t,J＝6.9Hz 3H)。

[2304] 实例42.

[2305] 3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯(135)

[2306] 

135

[2307] 通过与无水吡啶(2x12mL)共蒸发来使3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇134(630mg,1.39mmol)的溶液无水。然后将残余物溶解在无水吡啶(12mL)中并用四溴化碳(533mg,1.67mmol)处理。将混合物冷却至0℃并在30min的时段内用亚磷酸三甲酯(0.23mL,1.95mmol)在无水吡啶(3mL)中的溶液逐滴处理。在rt另外12h后,LCMS和tlc(5%甲醇的二氯甲烷溶液)分析指示完全转换。将混合物用水(2mL)猝灭并且然后浓缩至干燥。将所得深色油状物溶解在乙酸乙酯(100mL)中并用3%HCL溶液(2x20mL)洗涤,随后用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗残余物使用2%甲醇的二氯甲烷溶液在硅胶上通过快速柱色谱法(19mm x175mm)纯化,以得到135(650mg,83%)。

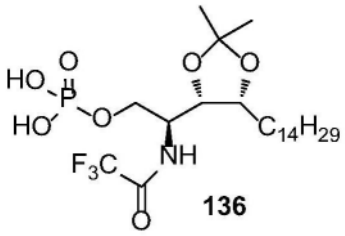
[2308] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.42(d,J＝8.8Hz,1H),4.36(td,J＝10.9,5.0Hz,1H),4.25(m,1H),4.19(m,J＝6.5,2.0Hz,3H),3.77(dd,J＝11.2,7.5Hz,6H),1.44(s,3H),1.33(s,3H),1.25(m,26H),0.87(t,J＝6.6Hz,3H)。

[2309] ^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ1.69。

[2310] MS $C_{25}H_{47}F_3NO_7P[M-H^+]$;计算值:560.3,实测值:560.2。

[2311] 实例43.

[2312] 3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇-1-磷酸酯(136)

[2313] 

136

[2314] 将3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯135(650mg,1.16mmol)在无水二氯甲烷(12mL)中的溶液在0℃用三甲基甲硅烷基溴(0.81mL,6.23mmol)逐滴处理。在rt 12h后,将混合物浓缩至干燥并将所得残余物与二氯甲烷(3x50mL)共蒸发以去除过量的三甲基甲硅烷基溴。然后将残余物溶解在冷(4℃)的1%NH_4OH溶液中,同时维持pH 7-8。在rt 10min后,将混合物浓缩至干燥,并将所得固体用甲醇/乙腈研磨。通过过滤收集固体,用乙腈洗涤,并在高真空下干燥,以得到呈白色固体的136(500mg,75%)。

[2315] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ4.31(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),4.09(m,4H),1.42(s,3H),1.36(s,3H),1.31(m,26H),0.89(t,J=6.4Hz,3H)。

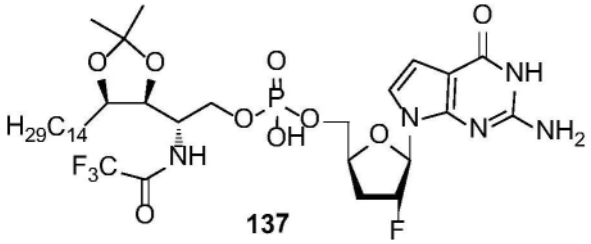
[2316] ^{31}P NMR(121MHz,甲醇-d_4)δ1.28。

[2317] ^{19}P NMR(282MHz,甲醇-d_4)δ-77.13。

[2318] HRMS $C_{23}H_{42}F_3NO_7P[M-H^+]$;计算值:532.26565,实测值:532.26630。

[2319] 实例44.

[2320] 2',3'-二脱氧-2'-氟-5'-(N-三氟乙酰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇-1-磷酸)-7-脱氮鸟苷(137)

[2321] 

137

[2322] 通过与无水吡啶(3x10mL)共蒸发来使N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇-1-磷酸酯136(200mg,0.373mmol)和2',3'-二脱氧-2'-氟-7-脱氮鸟嘌呤(100mg,0.373mmol)的混合物变得无水。然后将所得残余物溶解于无水吡啶(4mL)中并用二异丙基碳化二亚胺(127mg,1.01mmol)和HOBt(60mg,0.447mmol)处理。在75℃24h后,将反应混合物冷却至rt并浓缩至干燥。将粗材料使用5%至7.5%甲醇的氯仿溶液的溶剂梯度与1%(v/v)NH4OH在硅胶上通过快速柱色谱法(19mm x170mm)纯化,以得到呈白色固体的137(80mg,27%)。

[2323] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ6.88(d,J=3.8Hz,1H),6.46(d,J=3.8Hz,1H),6.24(d,J=19.9Hz,1H),5.34(dd,J=52.4,4.6Hz,1H),4.53(s,1H),4.34-3.97(m,6H),2.63-2.17(m,2H),1.40(s,3H),1.30(s,3H),1.27(m,26H),0.89(t,J=6.6Hz,3H)。

[2324] ^{31}P NMR(121MHz,甲醇-d_4)δ12.50。

[2325] ^{19}F NMR(282MHz,甲醇-d_4)δ-77.10,-179.69--180.25(m)。

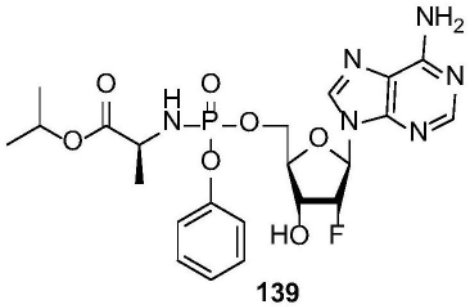
[2326] MS $C_{34}H_{52}2F_4N_5O_9P[M-H^+]$;计算值:781.3,实测值:782.2。

[2327] 实例45.

[2328] 前药合成的实验程序

[2329] 将2-((氯(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(0.397g,1.300mmol)在无水THF(5ml)中的溶液添加到2'-脱氧-2'-氟核苷(0.812mmol)和1-甲基-1H-咪唑(0.367ml,4.63mmol)在吡啶(10.00ml)中的-78℃搅拌溶液中。15min后,使反应温热至室温并再搅拌3小时。接下来,在减压下去除溶剂。将粗产物溶解在120ml DCM中并用20ml 1N HCl溶液洗涤,随后用10ml水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物使用5%MeOH/DCM作为流动相在二氧化硅柱(通过TEA中和)上分离,以得到相应的产物作为非对映体。

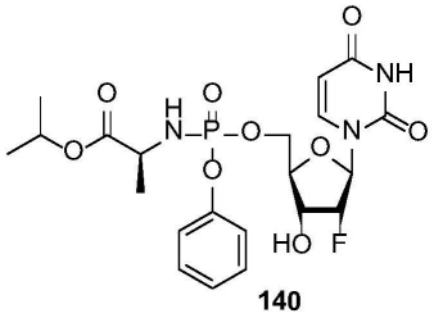
[2330] 实例46.

[2331] 

139

[2332] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.48-1.06(m,9H),4.04-3.84(m,1H),4.60-4.14(m,3H),4.86-4.64(m,1H),5.11-4.90(m,1H),5.61-5.19(m,1H),6.32-5.94(m,3H),7.44-7.02(m,5H),8.11-7.89(m,1H),8.46-8.20(m,1H)。LC-MS m/z 589.4($M+H^+$)。

[2333] 实例47.

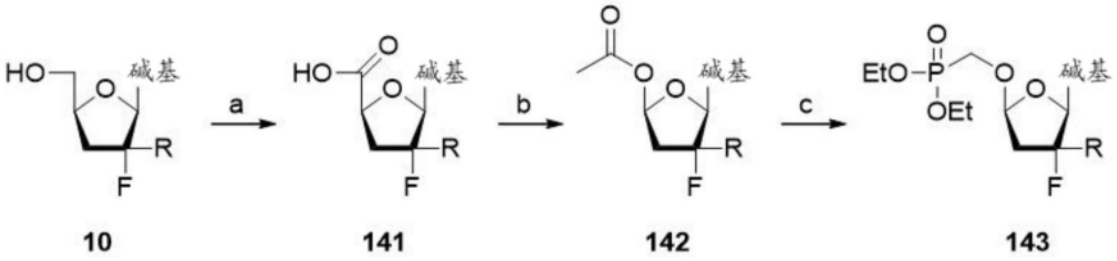
[2334] 

140

[2335] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.14-1.29(m,6H),1.31-1.43(m,3H),3.83-4.07(m,2H),4.15-4.54(m,3H),4.91-5.11(m,1H),5.61-5.74(m,1H),5.81-5.97(m,1H),7.14-7.24(m,3H),7.27-7.44(m,2H),7.48-7.51(m,1H),7.80(t,J=7.96,7.96Hz,0H),9.30(s,1H)。LC-MS m/z 516.3($M+1^+$)

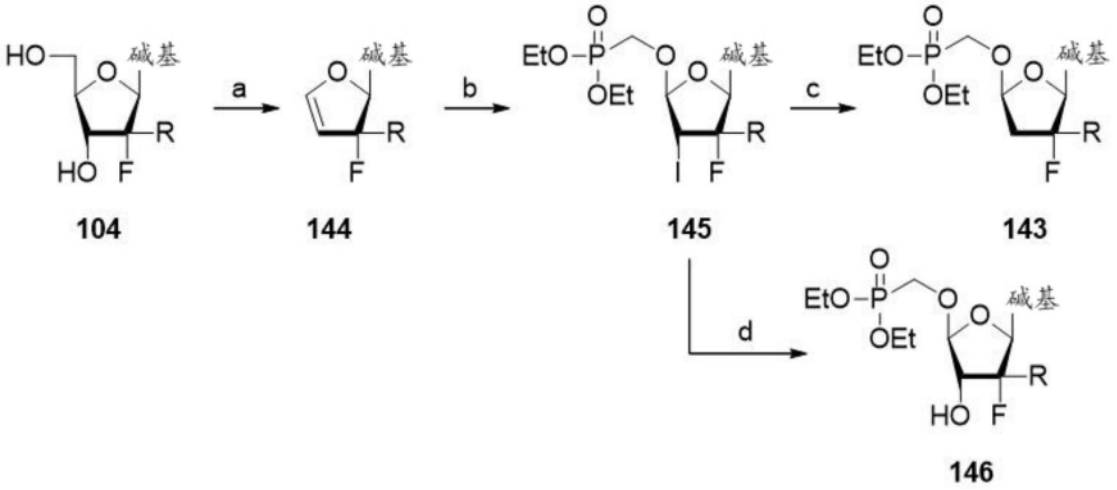
[2336] 实例48.

[2337] 膦酸酯合成

[2338] 

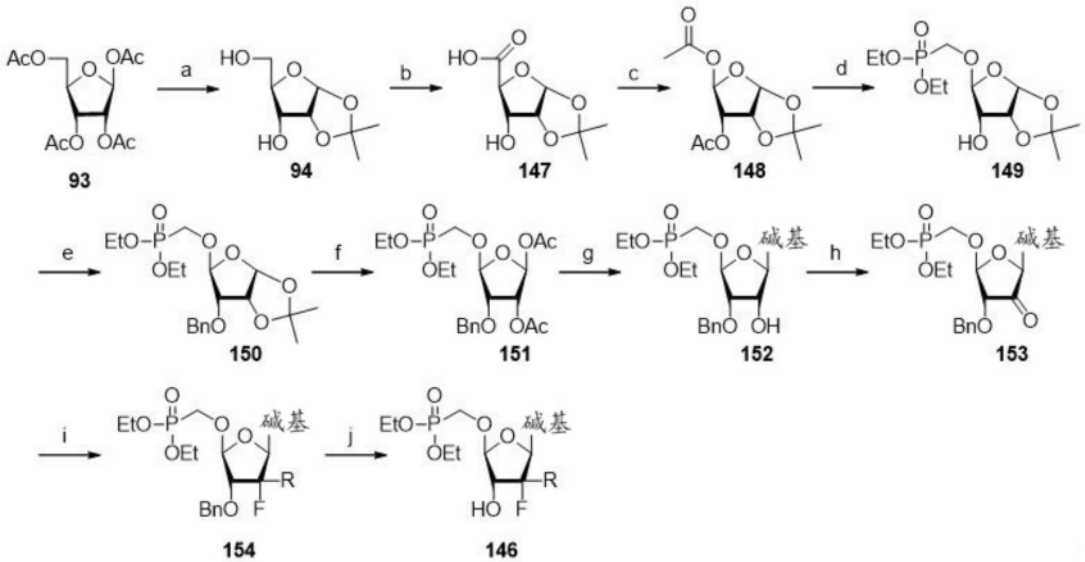
[2339] 试剂和条件:a)BAIB、TEMPO;b)$Pb(OAc)_4$;c)$(EtO)_2POCH_2OH$、pTSA

[2340] 实例49.

[2341] 

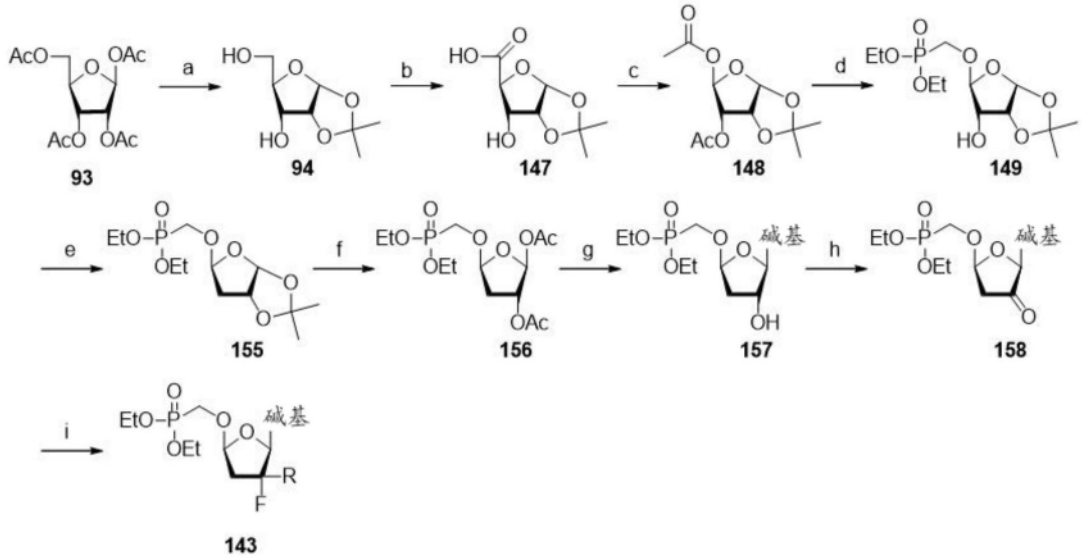
[2342] 试剂和条件:a)i.Pt/C、O_2,ii.DMF-二新戊基乙缩醛;b)IBr、$(EtO)_2POCH_2OH$;c)AIBN、Bu_3SnH;d)i.AgOAc,ii.NaOMe、MeOH,iii.PPh_3、DIAD、$4\text{-}NO_2C_6H_4COOH$,iv.NaOMe、MeOH。

[2343] 实例50.

[2344] 

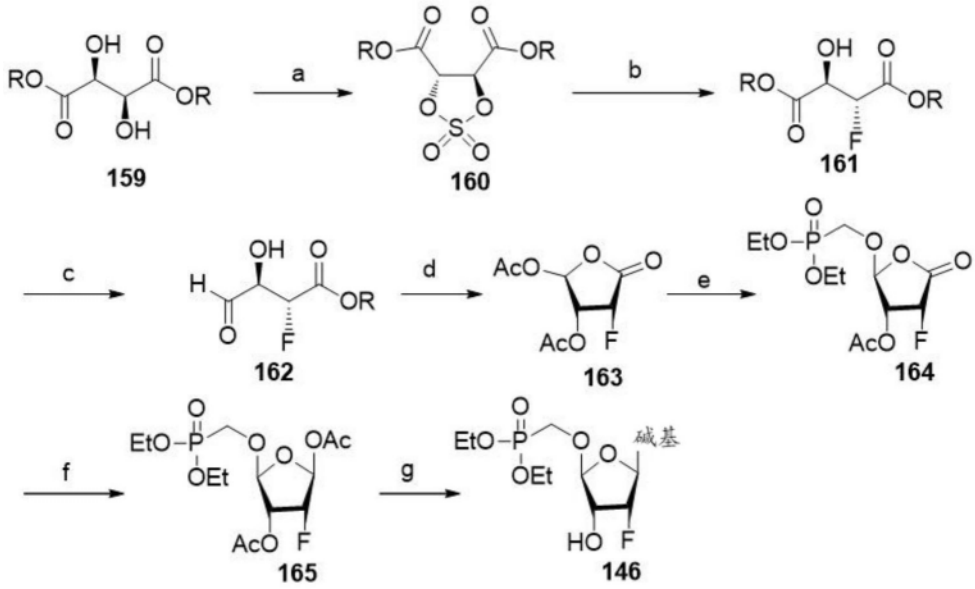
[2345] 试剂和条件:a)i.I_2、丙酮,ii.K_2CO_3、MeOH;b)Pt/C、O_2;c)i.$Pb(OAc)_4$,ii.Ac_2O、DMAP;d)i.$(EtO)_2POCH_2OH$、pTSA,ii.K_2CO_3、MeOH;e)BnCl、KOH;f)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;g)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;h)DMP;i)i.RLi或RMgBr,ii.DAST;j)H_2、Pd/C。

[2346] 实例51.

[2347] 

[2348] 试剂和条件:a)i.I_2、丙酮,ii.K_2CO_3、MeOH;b)Pt/C、O_2;c)i.$Pb(OAc)_4$,ii.Ac_2O、DMAP;d)i.$(EtO)_2POCH_2OH$、pTSA,ii.K_2CO_3、MeOH;e)i.TCDI、吡啶,ii.Bu_3SnH、AIBN;f)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;g)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH;h)DMP;i)i.RLi或RMgBr,ii.DAST

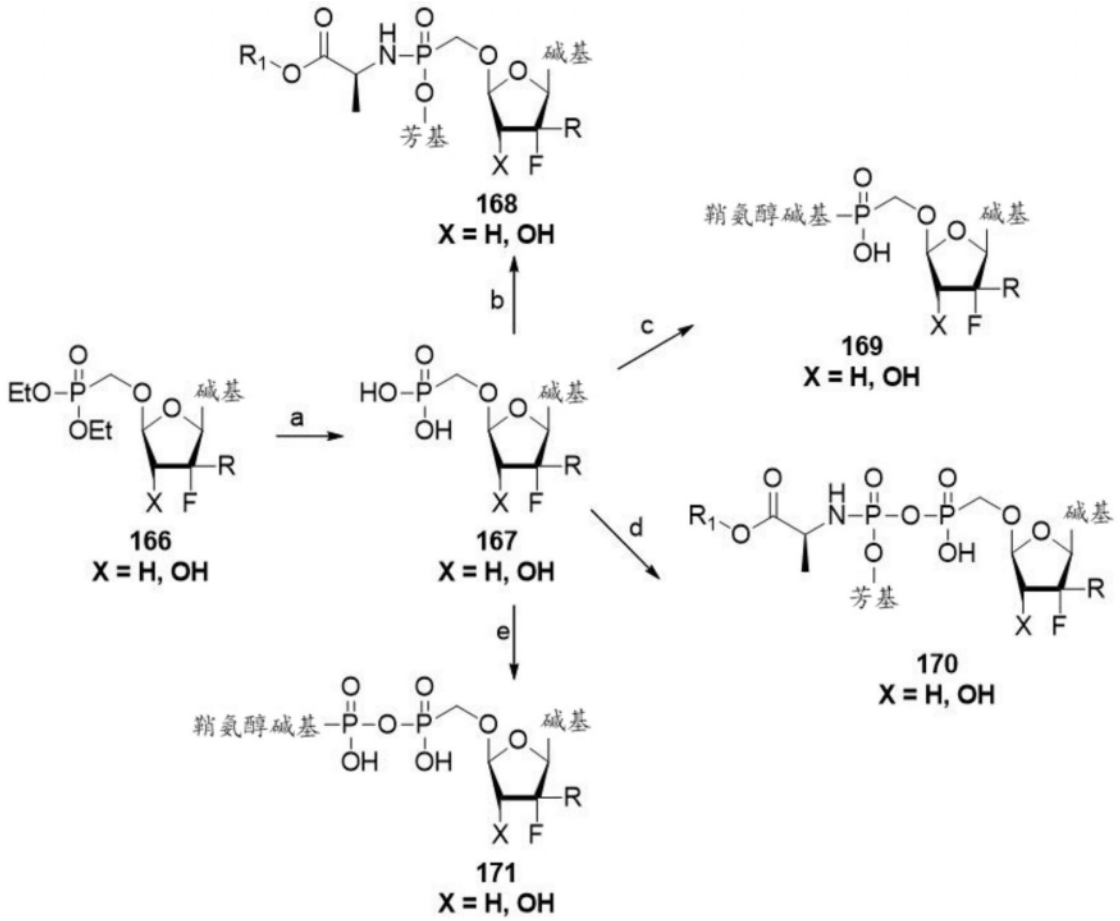
[2349] 实例52.

[2350] 

[2351] 试剂和条件:a)i.$SOCl_2$,ii.$NaIO_4$、$RuCl_3$;b)TBAF;c)$BF_3 \cdot OEt_2$、DIBAL;d)Ac_2O、AcOH、H_2SO_4;e)$(EtO)_2POCH_2OH$、pTSA;f)i.DIBAL,ii.Ac_2O、Et_3N、DMAP;g)i.甲硅烷基化碱基、TMSOTf,ii.K_2CO_3、MeOH

[2352] 实例53.

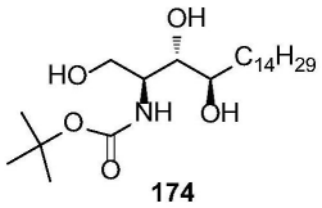
[2353] 膦酸酯前药合成

[2354] 

[2355] 试剂和条件:a)TMSBr;b)氨基酯、ArOH、Et_3N、2,2'-二硫代二吡啶、PPh_3;c)i.DIC、鞘氨醇碱基,ii.TFA;d)氯氨基磷酸酯、Et_3N;e)DIC、鞘氨醇碱基-1-磷酸酯

[2356] 实例54.

[2357] N-叔丁氧基羰基-植物鞘氨醇(174)

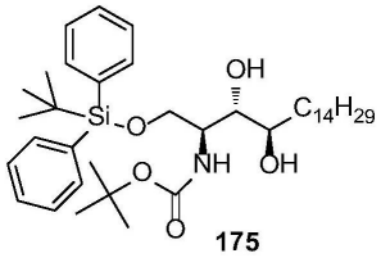
[2358] 

[2359] 将植物鞘氨醇(10.6g,33.5mmol)和三乙胺(5.6ml,40.2mmol)在THF(250mL)中的悬浮液用二碳酸二叔丁酯(8.6mL,36.9mmol)逐滴处理。在rt 12h后,将混合物浓缩至干燥,并将所得白色固体从乙酸乙酯(80mL)中重结晶并且然后在35℃在高真空下干燥12h,以得到174(10.5g,75%)。

[2360] ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)□5.31(d,J=8.5Hz,1H),3.89(d,J=11.1Hz,1H),3.83(s,2H),3.74(dd,J=11.1,5.2Hz,1H),3.65(d,J=8.3Hz,1H),3.61(d,J=3.9Hz,1H),1.43(s,9H),1.23(s,27H),0.86(t,J=6.4Hz,3H)。

[2361] 实例55.

[2362] 2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔丁氧基羰基-植物鞘氨醇(175)

[2363] 

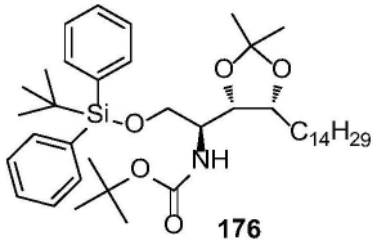
175

[2364] 将N-叔丁氧基羰基-植物鞘氨醇174(9.5g,22.65mmol)和三乙胺(3.8mL,27.2mmol)在无水二氯甲烷/DMF(120mL/10mL)中的溶液用叔丁基氯二苯基硅烷(7mL,27.25mmol)逐滴处理。在rt 18h后,将混合物用二氯甲烷(200mL)稀释并用0.2N HCl(100mL)以及然后盐水(100mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并且然后浓缩,以得到呈油状物的175(14.9g),该油状物无需进一步纯化即可用于下一反应。

[2365] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)□5.31(d,J=8.5Hz,1H),3.89(d,J=11.1Hz,1H),3.83(m,1H),3.74(dd,J=11.1,5.2Hz,1H),3.65(d,J=8.3Hz,1H),3.61(d,J=3.9Hz,1H),1.43(s,9H),1.23(s,27H),0.86(t,J=6.4Hz,3H)。

[2366] 实例56.

[2367] 2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔丁氧基羰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇(176)

[2368] 

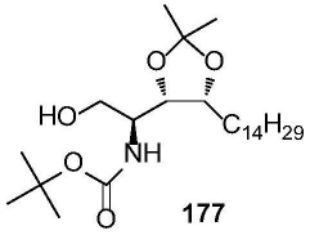
176

[2369] 将2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔丁氧基羰基-植物鞘氨醇(175,14.9g,22.65mmol)在1/1(v/v)THF/2,2-二甲氧基丙烷中的溶液用催化对甲苯磺酸(860mg,4.53mmol)处理。24h后,将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)猝灭。将混合物浓缩并且然后溶解在乙酸乙酯(200mL)中并用盐水(2x50mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈胶状物的176(15.7g),该胶状物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2370] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)□7.66(m,4H),7.51-7.27(m,6H),4.78(d,J=10.0Hz,1H),4.18(dd,J=9.3,5.5Hz,1H),3.89(dd,J=9.9,3.3Hz,1H),3.80(d,J=9.9Hz,1H),3.72(d,J=9.9Hz,1H),1.45(s,9H),1.42(s,3H),1.35(s,3H),1.25(s,27H),1.05(s,9H),0.87(t,J=6.5Hz,3H)。

[2371] 实例57.

[2372] 1-N-叔丁氧基羰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇(177)。

[2373] 

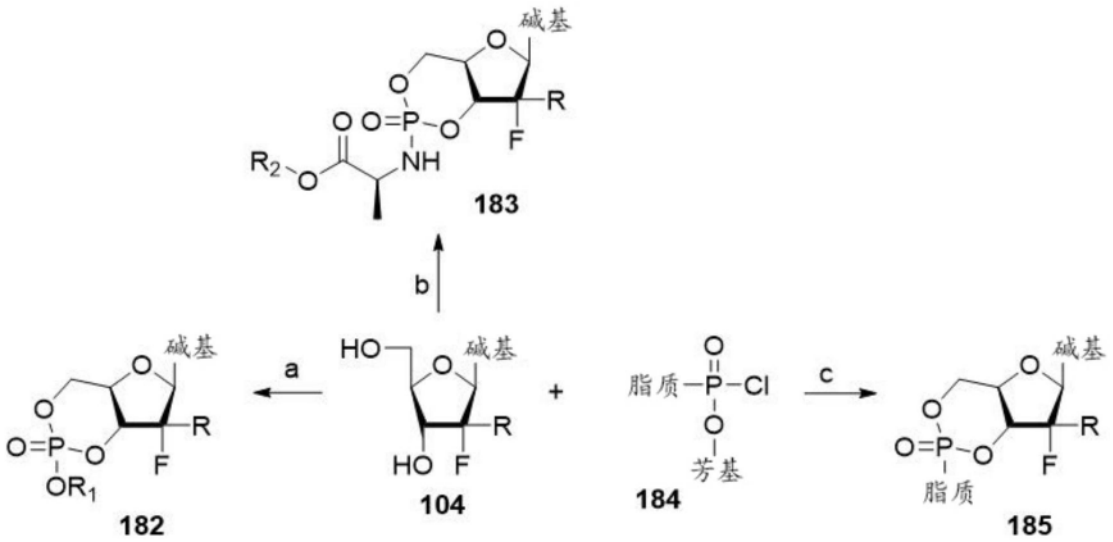
177

[2374] 将2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔-丁氧基羰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇176(15.7g,22.6mmol)在THF中的溶液在0℃用四丁基氟化铵溶液(1.0M THF,24.9mL,24.9mmol)逐滴处理20min的时段。在rt 16h后,tlc(3:1已烷:乙酸乙酯)指示完全转换。将混合物浓缩至干燥,并将所得残余物溶解在乙酸乙酯(300mL)中并用水(3x100mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得油状物使用25%至50%乙酸乙酯/已烷的溶剂梯度通过快速柱色谱法(35mm x180mm)纯化,以得到呈白色固体的177(7.3g,71%,经3个步骤)。

[2375] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)□4.93(d,J=9.1,1H),4.16(q,J=7.1,6.4Hz,1H),4.07(t,J=6.5Hz,1H),3.83(dd,J=11.1,2.4Hz,1H),3.76(m,1H),3.67(dd,J=11.2,3.6Hz,1H),1.43(s,3H),1.42(s,9H),1.32(s,3H),1.23(s,27H),0.86(t,J=6.9Hz,3H)。

[2376] 实例58.

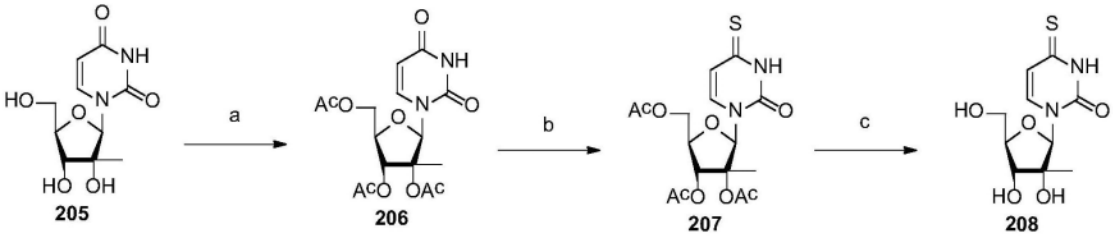
[2377] 环磷酸酯前药的合成

[2378] 

[2379] 试剂和条件:a)i.$R_1OP(NiPr_2)_2$、DCI,ii.mCPBA;b)i.氯氨基磷酸酯、咪唑,ii.t-BuOK;c)i.咪唑,ii.t-BuOK

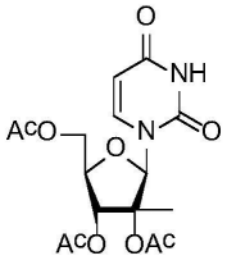
[2380] 实例59.

[2381] 用于4-硫代尿苷核苷类似物的合成的一般方法

[2382] 

[2383] 试剂和条件:a)Ac_2O、Et_3N、DMAP;b)劳森试剂、二噁烷、回流;c)NH_3、MeOH

[2384] 实例60.

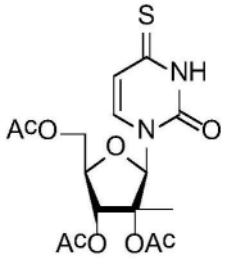
[2385] 

206

[2386] 在DMAP(0.024g,0.200mmol)和Et_3N(0.139ml,0.999mmol)的存在下,将2'-甲基尿苷(0.258g,0.999mmol)在Ac_2O(4.00ml)中的悬浮液在rt搅拌过夜。反应混合物在搅拌后变得均质且呈淡黄色。将反应在旋转蒸发器上冷凝,并与EtOH(15mL x3)共蒸发。将产物经由ISCO纯化,以得到白色固体,产率>95%。

[2387] 物理数据:^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ1.519(s,3H),2.087(s,6H),2.099(s,3H),4.265(m,1),4.369(m,2H),5.220(d,1H,J=6Hz),5.756(d,1H,J=8Hz),6.217(s,1H),7.407(d,1H,J=8Hz),9.744(s,1H);^{13}C NMR(100Hz,$CDCl_3$):δ17.773,20.520,20.687,21.461,62.649,74.313,79.284,84.195,89.409,102.364,140.530,150.040,163.071,169.643,169.742,170.318;MS:m/z 273.1(M-尿嘧啶+H);LC-MS 99.6%纯度;HRMS计算$C_{16}H_{21}O_9N_2$(M+H):385.12416,实测值:385.12420。

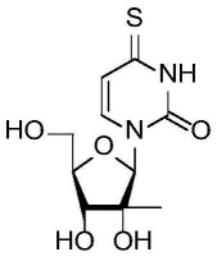
[2388] 实例61.

[2389] 

207

[2390] 将全Ac-2'-甲基尿苷(0.100g,0.260mmol)和劳森试剂(0.127g,0.315mmol)在干燥二噁烷(1.301ml)中的混合物在氮气下回流2hr。将反应在旋转蒸发器上冷凝,并将获得的黄色残余物装载到ISCO上并用3%MeOH/CH_2Cl_2洗脱。获得的黄色泡沫无需进一步纯化即可用于下一步骤,并且LC-MS示出53%纯度。

[2391] 实例62.

[2392] 

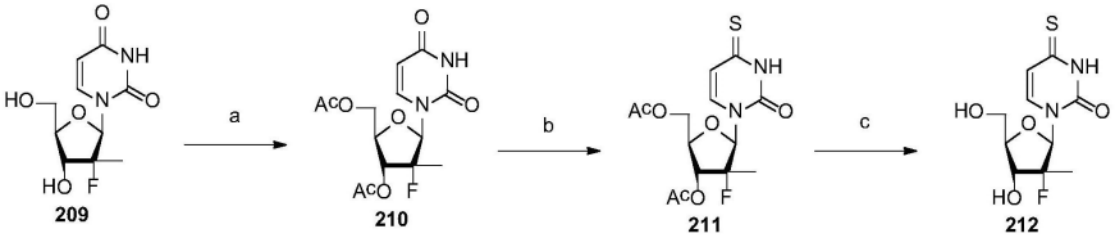
208

[2393] 将从先前步骤获得的粗全Ac-5-硫代-2'-甲基尿苷(0.126g,0.315mmol)在NH_3的MeOH溶液(7M,1.573ml,11.01mmol)中的溶液在密封管中在r.t.搅拌4.5hr。将黄色溶液在旋转蒸发器上冷凝并装载到ISCO(4g柱,8%→15%MeOH/CH_2Cl_2)上,以得到黄色泡沫,两个

步骤的产率为55％。

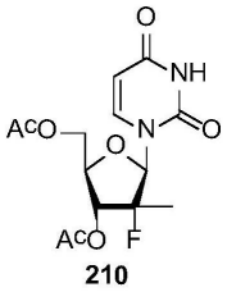
[2394] 物理数据:^{1}H NMR(400Hz,CD_3OD):δ1.201(s,3H),3.835(m,2H),3.983(m,2H),5.595(s,1H),6.396(d,1H,J＝7.6Hz),8.006(d,1H,J＝7.2Hz);^{13}C NMR(100Hz,CD_3OD):δ20.983,61.259,74.123,80.862,84.809,94.144,114.863,137.236,150.806,192.972;MS:m/z 275.0(M+H);LC-MS 95.9％纯度;HRMS计算$C_{10}H_{15}O_5N_2S$(M+H):275.06962,实测值:275.06967。

[2395] 实例63.

[2396] 

[2397] 试剂和条件:a)Ac_2O、Et_3N、DMAP;b)劳森试剂、二噁烷、回流;c)NH_3、MeOH

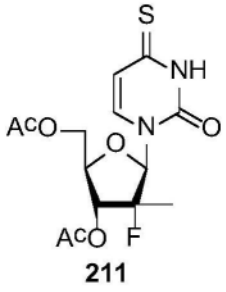
[2398] 实例64.

[2399] 

[2400] 在DMAP(5.63mg,0.046mmol)的存在下,将2'-F-2'-甲基尿嘧啶(0.120g,0.461mmol)在Ac_2O(1.845ml)中的褐色悬浮液中在r.t.搅拌2hr。反应混合物在搅拌后变得均质。将反应在旋转蒸发器上冷凝,并与MeOH(5mL x2)共蒸发。将获得的残余物经由ISCO(12g柱,40％→80％EtOAc/己烷)纯化,以得到白色固体,产率为81％。

[2401] 物理数据:^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$):δ1.398(d,3H,J＝22Hz),2.142(s,3H),2.183(s,3H),4.379(m,3H),5.128(dd,1H,J_1＝21.2Hz,J_2＝8.8Hz),5.788(d,1H,J＝8.4Hz),6.179(d,1H,J＝18.4Hz),7.549(d,1H,J＝8Hz),8.882(s 1H);^{13}C NMR(100Hz,$CDCl_3$):δ17.113,17.363,20.490,20.672,61.457,71.498,71.665,98.539,100.390,103.085,138.990,149.911,162.312,169.924;MS:m/z 345.0(M-尿嘧啶+H);LC-MS 95％纯度;HRMS计算$C_{14}H_{18}FO_7N_2$(M+H):345.10926,实测值:345.10906。

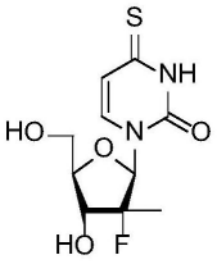
[2402] 实例65.

[2403] 

[2404] 将全Ac-2'-F-2'-甲基尿嘧啶(0.129g,0.375mmol)和劳森试剂(0.183g,

0.453mmol)在干燥二噁烷(1.873ml)中的黄色悬浮液在氩气下回流1hr,该黄色悬浮液在加热后变得均质。将反应在旋转蒸发器上冷凝,并将黄色残余物装载到ISCO(12g柱,20%→100%EtOAc/己烷)上。获得的黄色泡沫在LC-MS上示出期望产物的纯度为74%,该产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2405] 实例66.

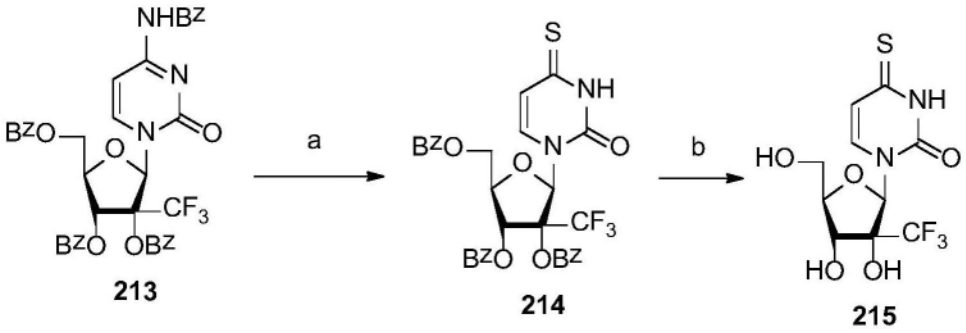
[2406] 

212

[2407] 将全Ac-2'-F-2'-甲基-4-硫尿嘧啶(0.135g,0.375mmol)在NH_3的MeOH溶液(7M,1.873ml,13.11mmol)中的溶液在密封管中在r.t.搅拌4.5hr(10:04:05AM)。将黄色溶液在旋转蒸发器上冷凝并装载到ISCO(4g柱,5%→12%MeOH/CH_2Cl_2)上。获得的产物为黄色泡沫,两个步骤的产率为73%。

[2408] 物理数据:^{1}H NMR(400Hz,CD_3OD):δ1.367(d,3H,J=22.4Hz),3.794(dd,1H,J_1=12.4Hz,J_2=2.4Hz),3.971(m,3H),6.094(d,1H,J=18Hz),6.368(d,1H,J=7.6Hz),7.888(d,1H,J=7.6Hz)。^{13}C NMR(100Hz,CD_3OD):δ16.757(d,J=25Hz),59.951,72.276,83.395,90.704(d,J=34.9Hz),101.894(d,J=179.9Hz),114.435,135.602,149.733,192.200;MS:m/z 277.0(M+H);LC-MS100%纯度;HRMS计算$C_{10}H_{14}FO_4N_2S$(M+H):277.06528,实测值:277.06496。

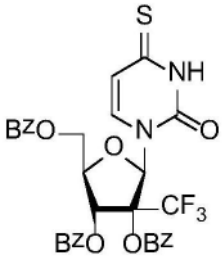
[2409] 实例67.

[2410] 

213 214 215

[2411] 试剂和条件:a)二噁烷、劳森试剂、回流;b)NH_3/MeOH

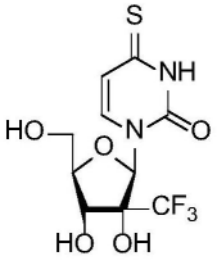
[2412] 实例68.

[2413] 

214

[2414] 将劳森试剂(673mg,1.66mmol)加入苯甲酸盐(1g,1.37mmol)在二噁烷(6.9mL,.2M)中的搅拌溶液中并加热至回流,在该时间期间,反应变得均质且呈棕色。2h后,将反应物浓缩并通过硅胶色谱法(10%-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供600mg硫代尿苷68%。

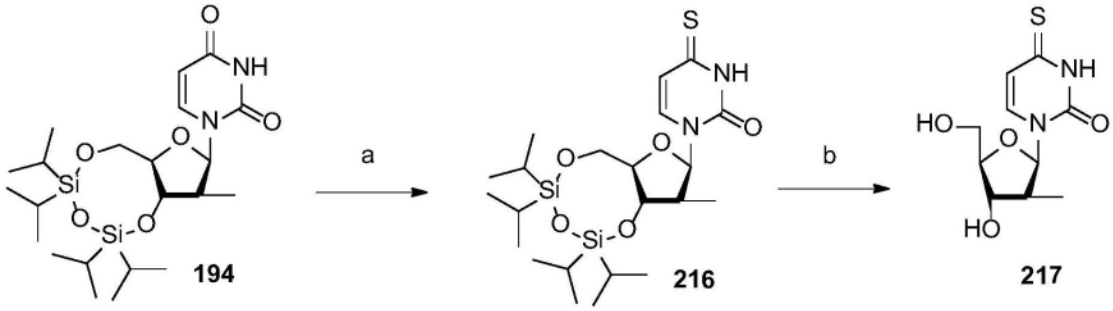
[2415] 实例69.

[2416] 

215

[2417] 制备苯甲酸盐(600mg,2.08mmol)在氨(9mL,7M在甲醇中)中的搅拌溶液。16H后,将反应浓缩并通过硅胶色谱法(2%-15%甲醇/dcm)纯化,以提供269mg硫代尿苷87%。

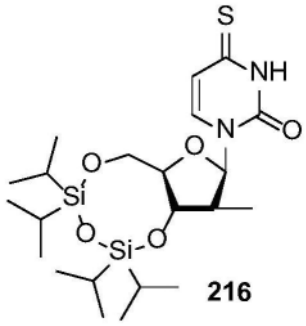
[2418] 实例70.

[2419] 

194 216 217

[2420] 试剂和条件:a)二噁烷、劳森试剂、回流;b)TBAF、THF

[2421] 实例71.

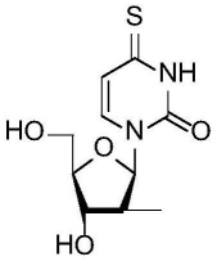
[2422] 

216

[2423] 将1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基四氢-6H-呋喃[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二硅杂辛英-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.16g,0.33mmol)与劳森试剂(0.17g,0.43mmol)在干燥1,4-二噁烷(1.65mL)中在氩气下加热1h。然后,真空去除溶剂,并将粗材料通过ISCO柱色谱法纯化,洗脱10%至40%EtOAc/己烷,以得到呈黄色固体的1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基四氢-6H-呋喃[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二硅杂辛英-8-基)-4-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮(0.11g,67%)。

[2424] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.33(bs,1H),7.68(d,J=7.6Hz,1H),6.40(dd,J=7.6,1.6Hz),6.20(d,J=7.2Hz,1H),4.18(d,J=13.6Hz,1H),4.04-3.89(m,2H),3.78(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),2.71-2.62(m,1H),1.12-0.84(m,31H)。

[2425] 实例72.

[2426] 

217

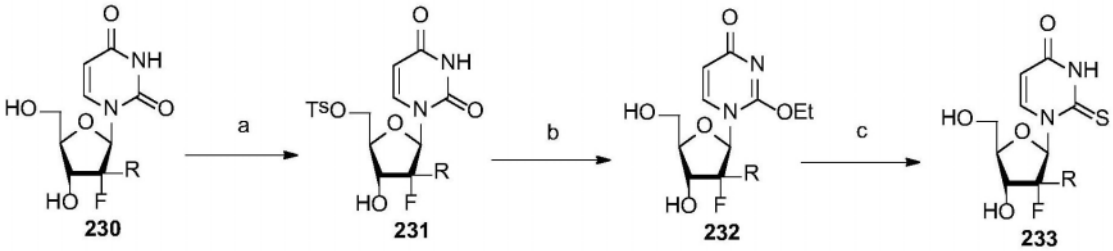
[2427] 将1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基四氢-6H-呋喃[3,2-f][1,3,5,2,4]三噁二硅杂辛英-8-基)-4-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮(0.11g,0.22mmol)与TBAF(1.0M在THF中,0.44mL,0.44mmol)在rt搅拌过夜。然后,真空去除溶剂,并将粗材料通过SiO2柱色谱法纯化,洗脱100％DCM至4％MeOH/DCM,以得到呈黄色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)-4-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮(33mg,58％)。

[2428] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.81(d,J＝7.6Hz 1H),6.38(d,J＝8.0Hz,1H),6.17(d,J＝7.6Hz,1H),3.96-3.71(m,4H),2.53-2.50(m,1H),0.96(d,J＝7.2Hz,3H)。

[2429] LCMS $C_{10}H_{13}N_2O_4S[M+H^+]$;计算值:257.1,实测值:256.9。

[2430] 实例73.

[2431] 用于2'-氟-2-硫代尿苷核苷类似物的合成的合成途径

[2432] 

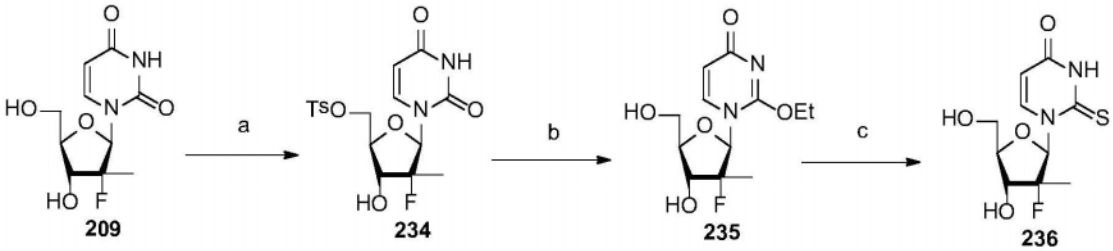
230 231 232 233

[2433] 试剂和条件:a)对甲苯磺酰氯、Et_3N、DMAP;b)$NaHCO_3$、乙醇、回流;c)NaSH、DMF

[2434] 2'-氟-2-硫代尿苷核苷类似物可以通过在惰性气氛下用溶解在吡啶:DCM(1:1)中的对甲苯磺酰氯(1.2当量)处理母体核苷(1当量)来制成。然后可以在回流乙醇中用碳酸氢钠(5当量)处理所得的5'-对甲苯磺酰基核苷类似物,以获得2-乙氧基核苷。最后,期望的2-硫代核苷类似物可以通过在极性溶剂(诸如DMF)中用硫氢化钠(10当量)处理2-乙氧基中间体来获得。

[2435] 实例74.

[2436] 用于2'-氟-2'-甲基--2-硫代尿苷核苷类似物的合成的合成途径

[2437] 

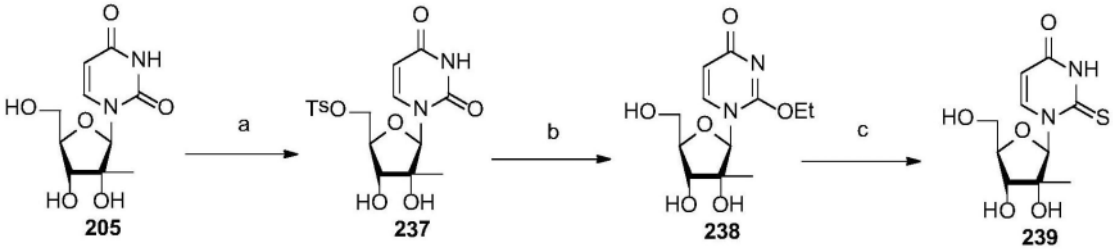
209 234 235 236

[2438] 试剂和条件:a)对甲苯磺酰氯、Et_3N、DMAP;b)$NaHCO_3$、乙醇、回流;c)NaSH、DMF

[2439] 2'-氟-2'-甲基-2-硫代尿苷核苷类似物可以通过在惰性气氛下用溶解在吡啶:DCM(1:1)中的对甲苯磺酰氯(1.2当量)处理母体核苷(1当量)来制成。然后可以在回流乙醇中用碳酸氢钠(5当量)处理所得的5'-对甲苯磺酰基核苷类似物,以获得2-乙氧基核苷。最后,期望的2-硫代核苷类似物可以通过在极性溶剂(诸如DMF)中用硫氢化钠(10当量)处理2-乙氧基中间体来获得。

[2440] 实例75.

[2441] 用于2'-C-甲基--2-硫代尿苷核苷类似物的合成的合成途径

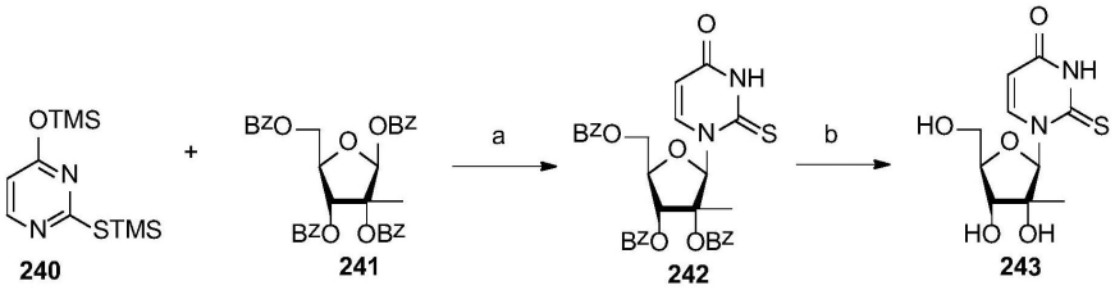
[2442] 

[2443] 试剂和条件:a)对甲苯磺酰氯、Et_3N、DMAP;b)$NaHCO_3$、乙醇、回流;c)NaSH、DMF

[2444] 2'-C-甲基-2-硫代尿苷核苷类似物可以通过在惰性气氛下用溶解在吡啶:DCM(1:1)中的对甲苯磺酰氯(1.2当量)处理母体核苷(1当量)来制成。然后可以在回流乙醇中用碳酸氢钠(5当量)处理所得的5'-对甲苯磺酰基核苷类似物,以获得2-乙氧基核苷。最后,期望的2-硫代核苷类似物可以通过在极性溶剂(诸如DMF)中用硫氢化钠(10当量)处理2-乙氧基中间体来获得。

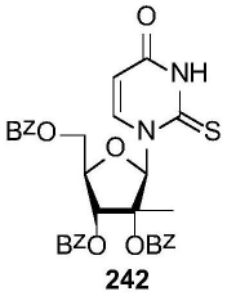
[2445] 实例76.

[2446] 用于2'-C-甲基--2-硫代尿苷核苷类似物的合成的替代合成途径

[2447] 

[2448] 试剂和条件:a)$SnCl_4$、DCE、rt;b)NH_3/MeOH

[2449] 实例77.

[2450] 

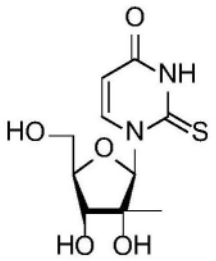
[2451] 在氮气下,在加入有2-硫尿嘧啶(1.99g,15.5mmol)、氯三甲基硅烷(1.55mL,12.21mmol)和双(三甲基甲硅烷基)胺(46.5mL,222mmol)的圆底烧瓶中制备全甲硅烷基化2-硫尿嘧啶。将混合物在搅拌下回流过夜(16h),直至所有固体溶解并且蓝绿色溶液形成。

将混合物冷却至室温,并将挥发物通过旋转蒸发、随后通过高真空去除,以得到呈浅蓝色液体的全甲硅烷基化2-硫尿嘧啶。该化合物立即用于下一步骤。

[2452] 将新鲜制备的全甲硅烷基化2-硫尿嘧啶240(4.22g,15.50mmol)在氮气下在室温在搅拌下溶解在1,2-二氯乙烷(50mL)中。将241(4.50g,7.75mmol)在1,2-二氯乙烷(50mL)中的溶液一次性全部添加到搅拌的混合物中。

[2453] 经由注射器向该混合物中逐滴添加$SnCl_4$(1.36mL,3.03g,11.63mmol),并将混合物在室温搅拌6h直至所有起始材料都被消耗。将混合物冷却至0℃并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(125mL)。将混合物温热至室温并搅拌30min。将混合物用EtOAc(2x200mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(1x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩,以得到5.5g粗产物。将粗材料吸收在二氯甲烷中,固定在硅藻土上,并在Combiflash(120g柱,5%至50%EtOAc/己烷梯度)上进行快速色谱法,以得到纯度为~90%呈澄清粘性固体的242(2.41g,53%)。该材料无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□ppm 9.37(br s,1H),8.10-8.05(m,4H),7.82(d,J=7.7Hz,2H),7.70(d,J=8.3Hz,1H),7.66-7.45(m,6H),7.42(t,J=7.8Hz,2H),7.27-7.21(m,2H),5.88(d,J=8.2,1H),5.62(d,J=5.5Hz,1H),4.91-4.83(m,2H),4.77(dd,J=11.8Hz,4.7Hz,1H),1.77(s 3H)。

[2454] 实例78.

[2455] 

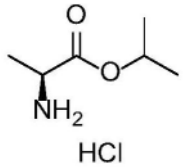
243

[2456] 在氮气下向圆底烧瓶中加入242(2.41g,4.11mmol)并冷却至0℃。向该烧瓶中添加~7.0N氨的甲醇溶液(58.7mL,411mmol),并将混合物轻轻搅拌并使其温热至室温过夜。在室温搅拌24h后,将挥发物通过旋转蒸发去除,以得到2.5g粗材料。将粗材料吸收在MeOH中,固定在硅藻土上,并在Combiflash(80g柱,0%至10%EtOH/EtOAc梯度)上进行快速色谱法,以得到呈灰白色固体的243(0.873g,来自支架的两步产率41%)。^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d_4)□ppm 8.27(d,J=8.2Hz,1H);6.95(s,1H),5.95(d,1H,J=8.1Hz),3.98(dd,J=12.5Hz,2.1Hz,1H),3.93(dt,J=9.3Hz,2.1Hz,1H),3.84(d,J=9.4Hz,1H),3.78(dd,J=12.5Hz,2.3Hz),1.24(s,3H)。

[2457] 实例79.

[2458] 用于5'-氨基磷酸酯前药的制备的一般程序

[2459] 氯氨基磷酸酯的合成:

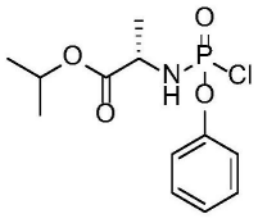
[2460] 

251

[2461] 将亚硫酰氯(80g,49.2mL,673mmol)在30min的时段内逐滴添加到L-丙氨酸(50g,561mmol)在异丙醇(500mL)中的悬浮液中。将混合物加热至温和回流5h并且然后通过旋转蒸发器浓缩(设定在60℃的浴)。所得稠胶状物在用乙醚(150ml)研磨后固化。将白色粉末用乙醚(150mL)第二次研磨,在氩气流下过滤收集,并且然后在高真空下干燥18h,以得到(S)-2-氨基丙酸异丙酯盐酸盐(88g,94%)。

[2462] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,3H),5.10-4.80(m,1H),3.95(q,J=7.2Hz,1H),1.38(d,J=7.2Hz,3H),1.22(d,J=4.6Hz,3H),1.20(d,J=4.6Hz,3H)。

[2463] 实例80.

[2464] 

252

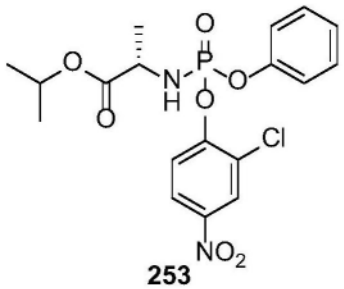
[2465] 将二氯磷酸苯酯(30.9g,146mmol)在二氯甲烷(450mL)中的溶液冷却至0℃,然后用(S)-2-氨基丙酸异丙酯盐酸盐(24.5g,146mmol)处理。将混合物进一步冷却至-78℃并且然后在30min时段内用三乙胺(29.6g,40.8mL,293mmol)逐滴处理。混合物在-78℃继续另外搅拌2h并且然后使其逐渐温热至rt。18h后,将混合物浓缩至干燥,并将所得胶状物溶解在无水乙醚(150mL)中。将浆液在氩气流下过滤,并将收集的固体用小份无水乙醚(3x30mL)洗涤。将合并的滤液通过旋转蒸发器浓缩至干燥,以得到呈浅黄色油状物的氯化磷酸酯的1:1非对映体混合物(41.5g,93%)。

[2466] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.43-7.14(m,5H),5.06(m,1H),4.55(dd,J=14.9,7.0Hz,1H),4.21-4.01(m,1H),1.48(d,J=7.0Hz,2H),1.27(d,J=6.2Hz,3H),1.26(d,J=5.8Hz,3H)。

[2467] ^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ8.18和7.87。

[2468] 实例81.

[2469] 2-氯-4-硝基苯基氨基磷酸酯的合成:

[2470] 

253

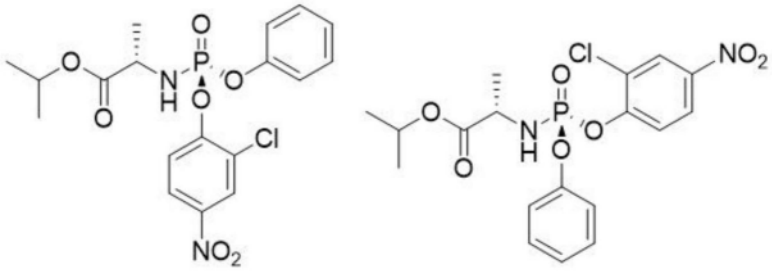
[2471] 将二氯磷酸苯酯(60g,42.5mL,284mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液冷却至0℃并且然后用(S)-2-氨基丙酸异丙酯盐酸盐(47.7g,284mmol)处理。将混合物进一步冷却至-78℃并在1h时段内用三乙胺(57.6g,79mL,569mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液逐滴处理。将反应混合物温热至0℃30min并且然后在20min时段内用2-氯-4-硝基苯酚(46.9g,270mmol)和三乙胺(28.8g,39.6mL,284mmol)在二氯甲烷(120mL)中的预制混合物处理。在0℃2h后,将混合物通过多孔漏斗过滤,并将收集的滤液浓缩至干燥。将粗胶状物溶解在MTBE

(500mL)中并用0.2M K_2CO_3(2x100mL)洗涤,随后用10%盐水(3x75mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并通过旋转蒸发器浓缩至干燥,以得到呈浅黄色油状物的非对映体混合物(100g,93%)。

[2472] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33(dd,J=2.7,1.1Hz,1H,非对映体1),8.31(dd,J=2.7,1.1Hz,1H,非对映体2),8.12(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),7.72(dt,J=9.1,1.1Hz,1H),7.40-7.31(m,2H),7.28-7.19(m,6H),5.01(pd,J=6.3,5.2Hz,1H),4.22-4.08(m,1H),3.96(td,J=10.7,9.1,3.6Hz,1H),1.43(dd,J=7.0,0.6Hz,3H),1.40(dd,J=7.2,0.6Hz,3H,非对映体2),1.25-1.20(m,9H)。

[2473] 实例82.

[2474] 化合物253非对映体的分离:

[2475] 

[2476] 将非对映体混合物253(28g,63.2mmol)溶解在2:3乙酸乙酯:己烷(100mL)中并冷却至-20℃。16h后,通过过滤收集所得白色固体并在高真空下干燥,以得到16:1S_p:R_p-非对映体混合物(5.5g,19.6%)。将母液浓缩,并将所得残余物溶解在2:3乙酸乙酯:己烷(50mL)中。在-10℃16h后,收集所得白色固体并在高真空下干燥,以得到1:6S_p:R_p-非对映体混合物(4g,14%)。将16:1S_p:R_p-非对映体混合物(5.5g,12.4mmol)悬浮于热己烷(50mL)中并用乙酸乙酯(大约10mL)缓慢处理,直至完全溶解。冷却至0℃后,通过过滤收集所得白色固体,用己烷洗涤,并在高真空下干燥,以得到254的呈单一异构体的S_p-非对映体(4.2g,76%)。

[2477] ^{1}H NMR(S_p-非对映体,400MHz,氯仿-d)δ8.33(dd,J=2.7,1.1Hz,1H),8.12(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),7.71(dd,J=9.1,1.2Hz,1H),7.41-7.30(m,2H),7.29-7.11(m,3H),5.00(m,1H),4.25-4.07(m,1H),3.97(dd,J=12.7,9.4Hz,1H),1.43(d,J=7.0Hz,3H),1.23(d,J=2.2Hz,3H),1.21(d,J=2.2Hz,3H)。

[2478] 将1:6S_p:R_p-非对映体混合物(4g,12.4mmol)悬浮于热己烷(50mL)中并用乙酸乙酯(大约5mL)缓慢处理,直至完全溶解。冷却至0℃后,通过过滤收集所得白色固体,用己烷洗涤,并在高真空下干燥,以得到255的呈单一异构体的R_p-非对映体(3.2g,80%)。通过X射线分析证实了绝对立体化学。

[2479] ^{1}H NMR(R_p-非对映体,400MHz,氯仿-d)δ8.31(dd,J=2.7,1.1Hz,1H),8.11(dd,J=9.1,2.7Hz,1H),7.72(dd,J=9.1,1.2Hz,1H),7.42-7.30(m,2H),7.31-7.14(m,3H),5.01(p,J=6.3Hz,1H),4.15(tq,J=9.0,7.0Hz,1H),4.08-3.94(m,1H),1.40(d,J=7.0Hz,3H),1.24(d,J=3.5Hz,3H),1.22(d,J=3.5Hz,3H)。

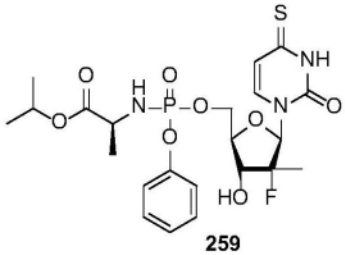
[2480] 实例83.

[2481] 用于氨基磷酸酯前药形成的一般程序:

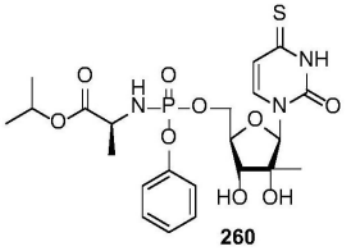
[2482] 将待转换为5'-氨基磷酸酯前药的期望的核苷(1当量)在真空烘箱中在50℃干燥过夜。将干燥核苷置于惰性气氛下的干燥烧瓶中并悬浮于干燥THF或干燥DCM中以获得0.05M溶液。然后将烧瓶冷却至0℃,并将氯氨基磷酸酯试剂(5当量)添加到悬浮的核苷中。接下来,将1-甲基咪唑(8当量)逐滴添加到反应混合物中。使反应在室温搅拌12-72小时。通过TLC判断反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释。然后将稀释的反应混合物用饱和氯化铵水溶液洗涤。将水层用乙酸乙酯再萃取。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。然后将浓缩的粗产物在二氧化硅上纯化,用DCM至5%MeOH/DCM的梯度洗脱。

[2483] 实例84.

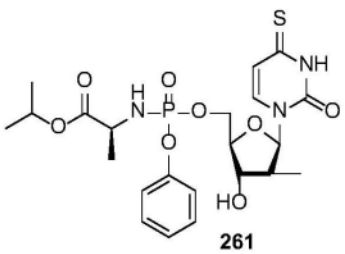
[2484] 利用一般程序合成的5'-氨基磷酸酯前药:



259

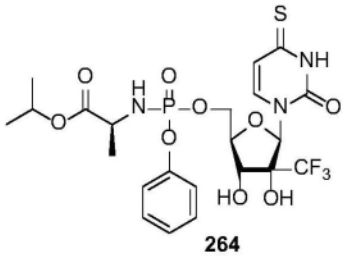


260



261

[2485]

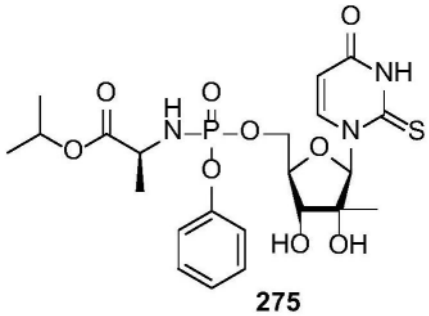


264

[2486] 实例85.

[2487] 用于2'-C-甲基-2-硫代尿苷-5'-氨基磷酸酯的合成的程序:

[2488]



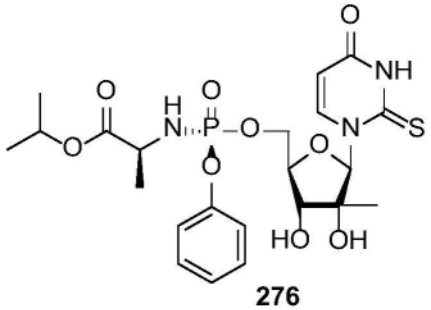
275

[2489] 将待转换为5'-氨基磷酸酯前药的期望的核苷(1当量)在真空烘箱中在50℃干燥过夜。在0℃、氮气下经由注射器向1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)-2-硫代氧代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(100mg,0.365mmol)在THF(4ml)中的搅拌溶液中逐滴添加在THF(2.000ml)中的(2S)-2-((氯(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(334mg,1.094mmol)。在5min内经由注射器用1-甲基-1H-咪唑(0.145ml,1.823mmol)逐滴处理搅拌的混合物。将混合物缓慢温热至rt并搅拌过夜。搅拌20h后,将混合物通过旋转蒸发浓缩并吸收在2mL EtOH中。Isco上的快速柱(12g柱,0%至3%EtOH/EtOAc)去除大部分基线杂质,以得到220mg化合物。Isco上的第二柱(12g柱,0%至3%EtOH/EtOAc)去除极性较少

的杂质,但极性较多的杂质夹杂在产物中。回收总共170mg。Isco上的第三柱(12g柱,0％至10％MeOH/DCM)得到良好的分离并产生期望的产物(93mg,0.171mmol,46.9％产率)。

[2490] 实例86.

[2491] 化合物275的(S,Sp)-非对映体的合成:

[2492] 

276

[2493] 向干燥的50ml烧瓶中添加1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)-2-硫代氧代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(0.5g,1.823mmol)和THF(20ml),并在氮气下在冰浴中冷却悬浮液。经由注射器添加叔丁基氯化镁(2.260ml,2.260mmol)并形成澄清溶液。将混合物在环境温度搅拌30分钟并再次冷却至0℃。在0℃在10min.时段内经由注射器添加化合物254在THF(20ml)中的溶液。将所得淡黄色溶液在RT搅拌过夜。

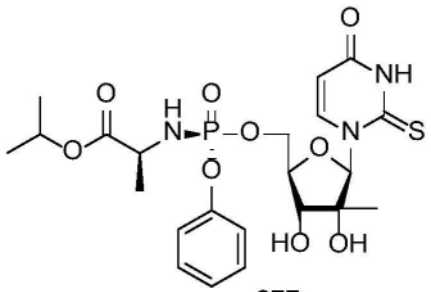
[2494] 将反应用饱和氯化铵溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用5％K2CO3溶液、水和盐水洗涤,干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物。TLC 5％MeOH/DCM:SM Rf＝0.25并且产物Rf＝0.5。将产物在20g SiO2上纯化并用500ml 3％MeOH/DCM洗脱。将期望的级分合并并浓缩,以得到TLC单点产物。通过溶解在甲苯中并使其在RT静置几周来将少量结晶成板状。

[2495] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.76(d,J＝8.1Hz,2H),7.38(t,J＝7.9Hz,2H),7.34-7.13(m,3H),6.98(s,1H),5.87(d,J＝8.1Hz,1H),5.06-4.89(m,1H),4.53(ddd,J＝11.8,5.8,2.0Hz,1H),4.39(ddd,J＝11.9,5.8,3.3Hz,1H),4.11(dp,J＝7.9,2.2Hz,1H),3.92(dq,J＝9.9,7.0Hz,1H),3.78(d,J＝9.4Hz,1H),1.36(dd,J＝7.2,1.0Hz,3H),1.24(s,3H),1.23(d,J＝1.5Hz,3H),1.21(d,J＝1.5Hz,3H)。

[2496] MS $C_{22}H_{31}N_3O_9PS[M+H^+]$;计算值:544.1,实测值:544.1。

[2497] 实例87.

[2498] 化合物275的(S,Rp)-非对映体的合成:

[2499] 

277

[2500] 向干燥的50ml烧瓶中添加1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)-2-硫代氧代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(0.5g,1.823mmol)和THF(20ml),并在氮气下在冰浴中冷却悬浮液。经由注射器添加叔丁基氯化镁(2.260ml,2.260mmol)并形成澄清溶液。将混合物在环境温度搅拌30分钟并再次冷却至0℃。在0℃在10min.时段内经

由注射器添加化合物255在THF(20ml)中的溶液。将所得淡黄色溶液在RT搅拌过夜。

[2501] 将反应用饱和氯化铵溶液猝灭并用乙酸乙酯萃取。将有机层用5％K2CO3溶液、水和盐水洗涤,干燥并在减压下浓缩,以得到粗产物。TLC 5％MeOH/DCM:SM Rf＝0.25并且产物Rf＝0.5。将产物在20g SiO2上纯化并用500ml 3％MeOH/DCM洗脱。将期望的级分合并并浓缩,以得到TLC单点产物。

[2502] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.78(d,J＝8.1Hz,1H),7.38(t,J＝7.9Hz,2H),7.31-7.14(m,3H),6.98(s,1H),5.91(d,J＝8.1Hz,1H),4.99(mz,1H),4.60(ddd,J＝11.9,4.8,2.1Hz,1H),4.43(ddd,J＝11.8,5.3,2.6Hz,1H),4.18-3.98(m,1H),3.90(dq,J＝9.3,7.2Hz,1H),3.78(d,J＝9.4Hz,1H),1.32(dd,J＝7.1,1.3Hz,3H),1.23(m,8H)。

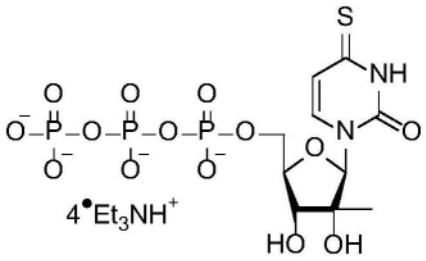
[2503] MS $C_{22}H_{31}N_3O_9PS[M+H^+]$;计算值:544.1,实测值:544.1。

[2504] 实例88.

[2505] 用于5'-三磷酸酯的制备的一般程序:

[2506] 将核苷类似物在50℃在高真空下干燥18h并且然后溶解在无水磷酸三甲酯(0.3M)中。添加proton-sponge®(1.5摩尔当量)后,将混合物冷却至0℃并在15min时段内经由微量注射器用磷酰氯(1.3摩尔当量)逐滴处理。混合物在0℃继续搅拌4至6h,同时通过tlc(7:2:1异丙醇:浓缩NH_4OH:水)进行监测。一旦大于85％转换为单磷酸酯,将反应混合物用双(三正丁基焦磷酸铵)(3摩尔当量)和三丁胺(6摩尔当量)在无水DMF(1mL)中的混合物处理。在0℃20min后,通过tlc(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)监测,将混合物用20mL 100mM三乙基碳酸氢铵(TEAB)溶液处理物,在rt搅拌1h并且然后用乙醚(3x15mL)萃取。然后将水相使用50mM(400mL)至600mM(400mL)TEAB的缓冲液梯度在DEAE Sephadex®A-25树脂(11x200mm)上通过阴离子交换色谱法纯化。通过tlc(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)分析10mL的级分。将含有三磷酸酯(在500mM TEAB下洗脱)的级分合并并通过旋转蒸发器浓缩(浴<25℃)。将所得固体在DI水(10mL)中重构并通过冻干浓缩。

[2507] 实例89.

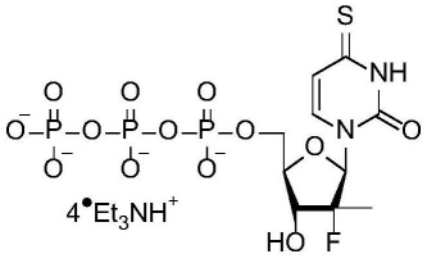
[2508] 

280

[2509] 根据一般程序制备三磷酸酯。

[2510] 物理数据:^{1}H NMR(400Hz,D_2O):δ1.226(s,3H),1.280(t,36H,J＝7.2Hz),3.202(q,24H,J＝7.2Hz),4.143(m,2H),4.363(dq,2H,J_1＝12.8Hz,J_2＝1.2Hz),6.006(s,1H),6.666(d,1H,J＝7.6Hz),7.889(d,1H,J＝7.2Hz);MS(阴离子):m/z 512.9(M-H)。

[2511] 实例90.

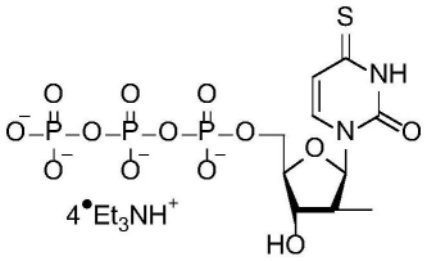
[2512] 

281

[2513] 根据一般程序制备三磷酸酯。

[2514] 物理数据:^{1}H NMR(400Hz,D_2O):δ1.402(d,3H,J=23.2Hz),1.262(t,36H,J=7.2Hz),3.186(q,24H,J=7.2Hz),4.314(m,4H),6.212(d,1H,J=18.8Hz),6.650(d,1H,J=7.6Hz),7.770(d,1H,J=7.6Hz);MS(阴离子):m/z 514.9(M-H)。

[2515] 实例91.

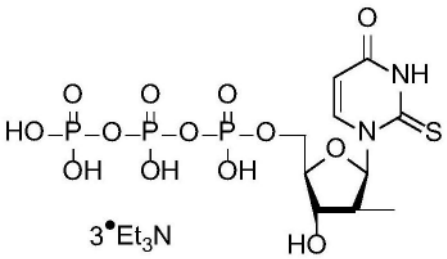
[2516] 

289

[2517] 按照用于制备三磷酸酯的一般程序,获得呈黄色固体的((2R,3S,4R,5R)-3-羟基-4-甲基-5-(2-氧代-4-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸酯(4mg,3.5%)作为四三乙铵盐。

[2518] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.84(d,J=7.6Hz,1H),6.66(d,J=7.6Hz,1H),6.29(d,J=7.6Hz,1H),4.33(bs,2H),4.13(t,J=8.8,1H),4.00(d,J=7.2Hz,1H),3.21(q,J=6.8Hz,24H),2.72-2.64(m,1H),1.27(t,J=7.2Hz,36H)。

[2519] 实例92.

[2520] 

292

[2521] 按照用于制备三磷酸酯的一般程序,获得呈白色固体的((2R,3S,4R,5R)-3-羟基-4-甲基-5-(4-氧代-2-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲基四氢三磷酸酯(69mg,44%)作为三乙胺盐。

[2522] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),6.24(d,J=7.2Hz,1H),4.35(bs,2H),4.20(t,J=8.4Hz,1H),4.03-4.01(m,1H),3.21(q,J=7.6Hz,18H),2.80-2.73(m,1H),1.28(t,J=7.6Hz,27H),1.00(d,J=7.2Hz,3H)。

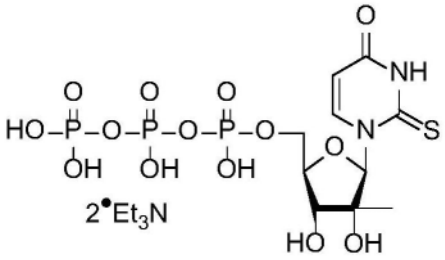
[2523] ^{31}P NMR(121MHz,D_2O)δ-6.03(d,J=21.1Hz,γP),-10.52(d,J=20.2Hz,αP),-

21.76(t,J＝20.7Hz,βP)。

[2524] HRMS $C_{10}H_{16}N_2O_{13}P_3S[M-H^+]$;计算值:496.9664,实测值:496.9586。

[2525] 实例93.

[2526] 用于2'-C-甲基-2-硫代尿苷-5'-三磷酸酯的合成的方法

[2527] 

293

[2528] 在50℃在高真空下干燥18h后,将2'-C-甲基-2-硫代尿苷(29mg,0.106mmol)溶解在无水磷酸三甲酯(0.4mL)中并用proton-sponge® (34mg,0.159mmol)处理。将混合物冷却至0℃并经由微量注射器在5min时段内用磷酰氯(13□L,0.137mmol,1.3当量)逐滴处理。在0℃2h后,tlc(7:2:1异丙醇:浓NH_4OH:水)示出,指示母体核苷的大部分为起始材料在标准条件下反应缓慢。然后将混合物用附加的磷酰氯(40μL,0.137mmol,4当量)增量(10μL/hr)处理,并且5h后,tlc指示完全转换为单磷酰二氯中间体。仍然在0℃时,将反应混合物用在无水DMF(1mL)中的含有双(三正丁基焦磷酸铵)(145mg,0.264mmol)和三丁胺(153□L,0.634mmol)的溶液逐滴处理。在0℃20min后,将混合物用20mL 100mM三乙基碳酸氢铵(TEAB)溶液猝灭,升温至rt时搅拌1h并且然后用乙醚(3x15mL)萃取。将水相使用50mM(400mL)至600mM(400mL)TEAB的缓冲液梯度在DEAE Sephadex®A-25树脂(11x200mm)上通过阴离子交换色谱法纯化。首先通过tlc(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)来分析8mL级分,并且然后通过磷NMR来进一步分析含有三磷酸酯的级分,以确保产物不含无机磷酸酯(产物混合物由于引发该非反应性核苷类似物的磷酸化所需的过量磷酰氯而含有高浓度的无机磷酸酯)。将含有纯三磷酸酯(在500mM TEAB下洗脱)的级分合并并通过旋转蒸发器浓缩(浴<25℃)。将所得固体在DI水(10mL)中重构并通过冻干浓缩,以得到2'-C-甲基-2'-硫代尿苷-5'-三磷酸酯(25mg,33%)作为双(三乙铵盐)。

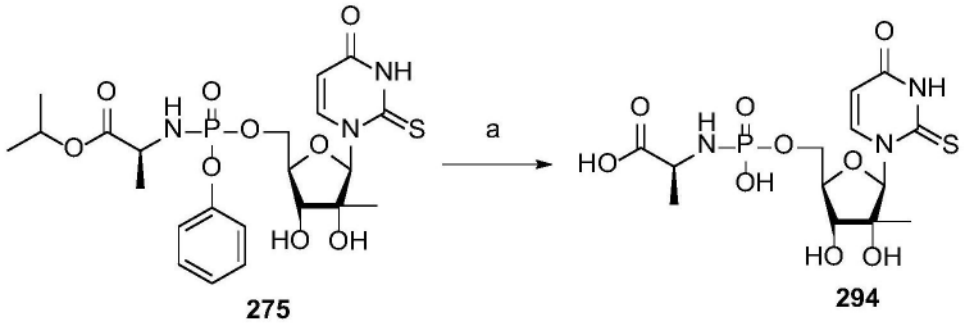
[2529] ^1H NMR(400MHz,氧化氘)δ8.01(d,J＝7.9Hz,1H),7.08(s,2H),6.20(d,J＝7.9Hz,2H),4.36(m,2H),4.14(m,2H),3.19(q,J＝7.3Hz,12H),1.27(t,J＝7.3Hz,20H)。

[2530] ^{31}P NMR(162MHz,氧化氘)δ-8.81(d,J＝20.6Hz),-13.70(d,J＝19.9Hz),-24.82(t,J＝20.6Hz)。

[2531] HRMS $C_{10}H_{17}N_2O_{14}P_3S[M-H^+]$;计算值:512.95287,实测值:512.95406。

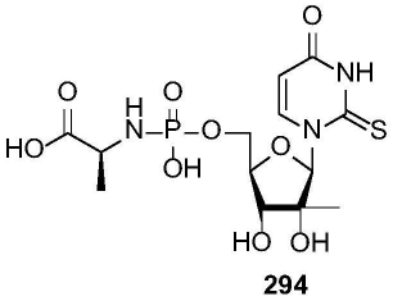
[2532] 实例94.

[2533] 核苷酸磷酸丙氨酸的合成

[2534] 

[2535] 试剂和条件:a)Et_3N、H_2O、37℃

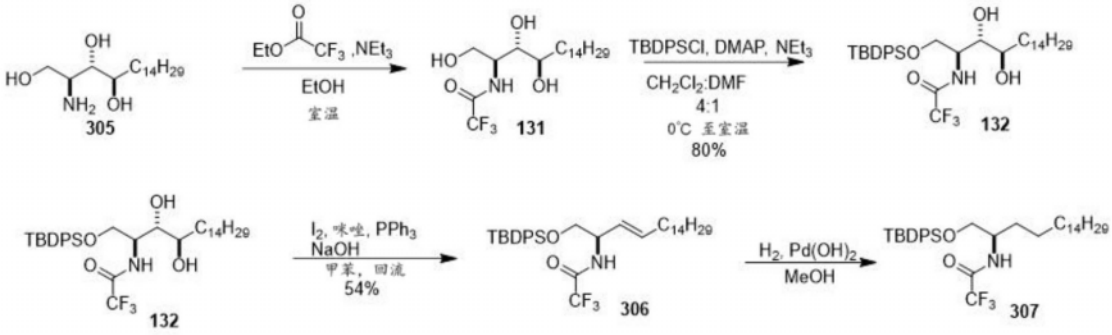
[2536] 实例95.

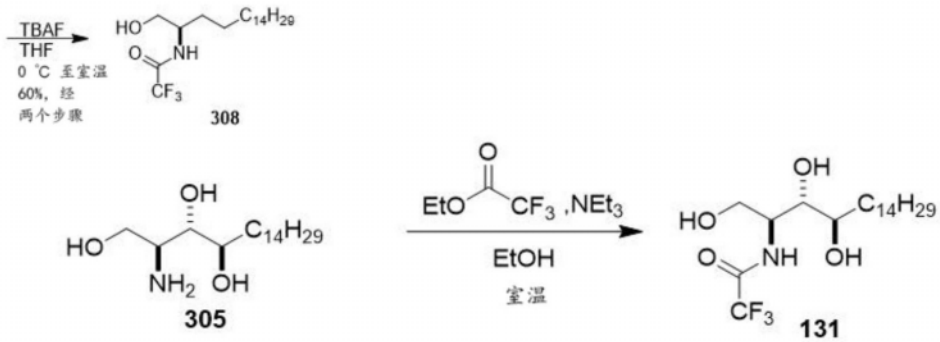
[2537] 

[2538] 在室温在圆底烧瓶中将母体核苷酸5'-氨基磷酸酯(0.1mmol)悬浮于三乙胺(5mL)和蒸馏水(5mL)中。将反应混合物在37℃搅拌24小时,并且然后在减压下去除溶剂。将粗残余物在二氧化硅上纯化,用2-丙醇、水、氨(8:1:1)洗脱。将含有期望的产物的级分合并并在减压下浓缩以去除大部分挥发物。将剩余的水溶液转移到小瓶,并且然后在干冰/丙酮浴中冷冻。然后将材料冷冻干燥以提供呈白色固体的期望产物。

[2539] 实例96.

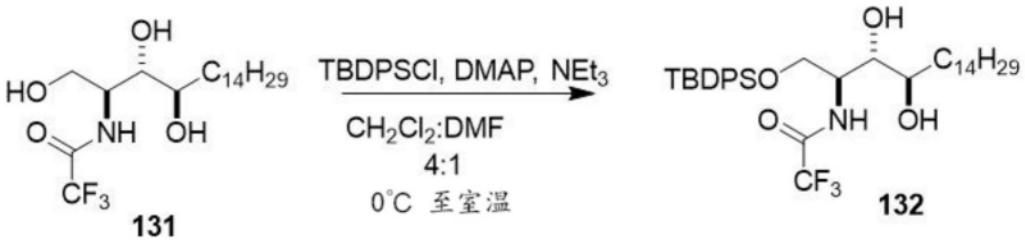
[2540] (R)-2,2,2-三氟-N-(1-羟基十八烷-2-基)乙酰胺的合成



[2541] 

[2542] 将植物鞘氨醇(15.75mmol)溶解在EtOH(0.5M)中,并逐滴添加三氟乙酸乙酯(15.75mmol)。添加NEt_3(24.41mmol),接下来将反应混合物搅拌过夜。真空去除溶剂,并将残余物吸收在EtOAc和盐水中,洗涤,干燥并浓缩。呈白色粉末状的粗材料好得足以无需进一步纯化即可用于下一步骤。表征匹配参考文献:Synthesis,2011,867。

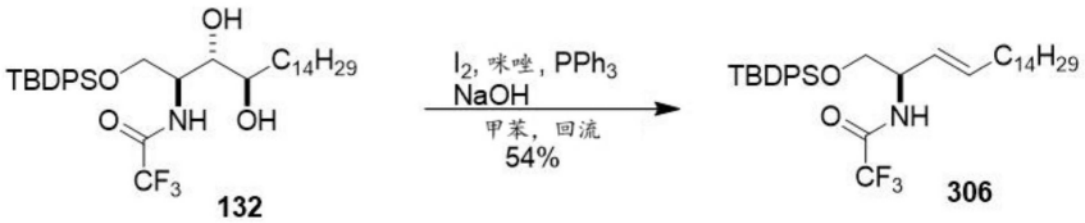
[2543] 实例97.

[2544] 

[2545] 将伯醇(15.75mmol)、DMAP(1.575mmol)和NEt_3(39.4mmol)溶解在CH_2Cl_2和DMF(0.18M)混合物中并冷却至0℃。逐滴添加TBDPSCl(19.69mmol),然后使溶液温热至室温并搅拌过夜。

[2546] 添加NH_4Cl溶液以猝灭。将反应混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用水(x2)洗涤以去除DMF。然后将该有机层干燥并浓缩。运行柱以纯化混合物。10%-20%EtOAc/己烷。表征匹配参考文献:Synthesis,2011,867。

[2547] 实例98.

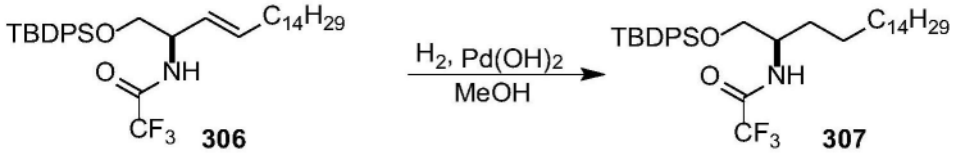
[2548] 

[2549] 将二醇(12.58mmol)、三苯基膦(50.3mmol)和咪唑(50.03mmol)溶解在甲苯中并重新加热至回流。然后缓慢添加碘(37.7mmol),并且反应混合物继续在回流下搅拌。三小时后,将该反应混合物冷却至室温,并添加1当量的碘(12.58mmol),随后添加8当量的1.5M NaOH(100.64mmol)。搅拌反应混合物,直至所有固体溶解。在分液漏斗中去除水层,并将有机层用$Na_2S_2O_3$溶液、然后$NaHCO_3$溶液、然后盐水洗涤。将该有机层干燥并浓缩。运行柱以纯化混合物0%-20%EtOAc/己烷,并获得顺式和反式的混合物,但继续进行下一步骤。

[2550] δ^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.64(ddt,J=7.8,3.8,1.7Hz,4H),7.51-7.35(m,6H),6.68(dd,J=16.0,8.2Hz,1H),5.6-5.40(m,2H),4.57-4.46(m,1H),3.84-3.62(m,2H),2.04(q,J=7.0Hz,1H),1.28-1.21(m,24H),1.15-0.98(m,9H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2551] HRMS:617.38759。

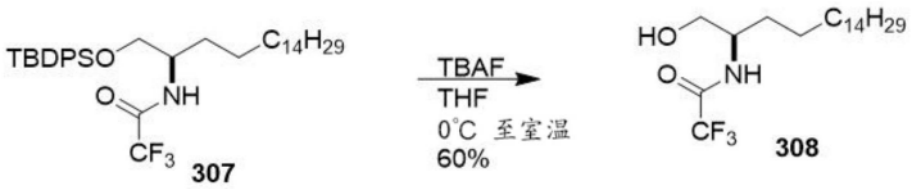
[2552] 实例99.

[2553] 

[2554] 将烯烃(2.91mmol)溶解在MeOH(0.1M),并添加$Pd(OH)_2/C$(0.146mmol)。在40psi下使用帕尔氢化器。将钯催化剂通过硅藻土小心滤除并用EtOAc冲洗。将粗材料用于下一步骤

并提供定量产率。

[2555] 实例100.

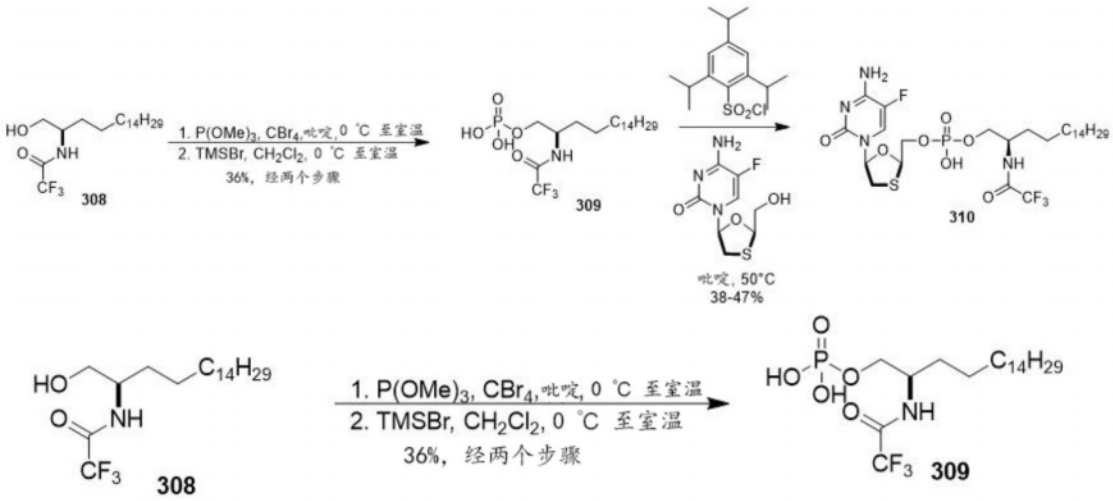
[2556] 

[2557] 将甲硅烷基醚溶解在THF中并冷却至0℃,然后逐滴添加TBAF。搅拌1小时后,将该甲硅烷基醚温热至室温。两小时后,添加NH4Cl溶液,并将该溶液用EtOAc萃取,用盐水洗涤并且干燥并浓缩。运行柱(10%-50%EtOAc/己烷)。

[2558] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60(tt,J=7.0,1.5Hz,2H),7.48-7.33(m,4H),3.73-3.61(m,1H),1.24(d,J=3.5Hz,18H),1.05(s,6H),0.86(t,J=6.8Hz,3H)。HRMS:381.28546。

[2559] 实例101.

[2560] 2-氨基-十八烷基-FTC-5'-单磷酸酯缀合物的合成

[2561] 

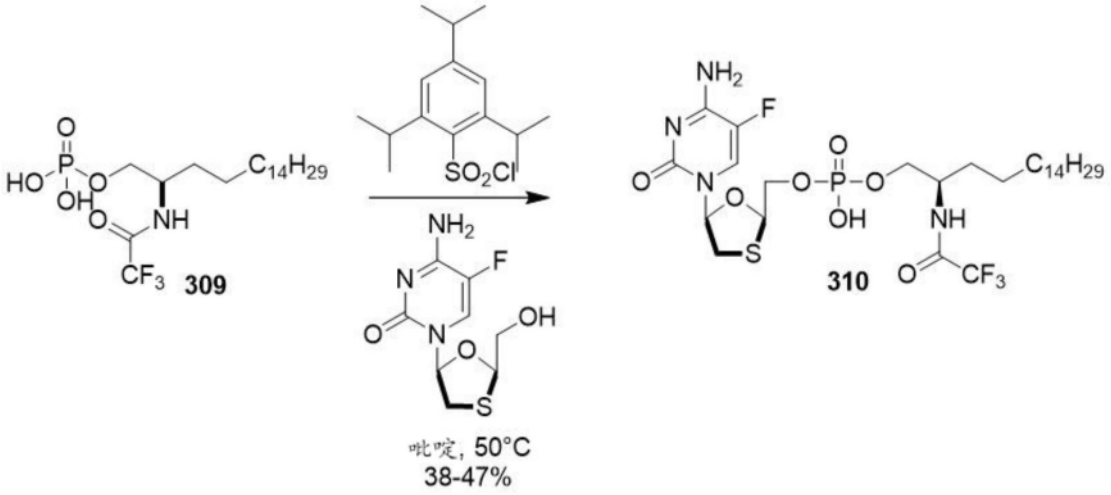
[2562] 步骤1:将醇(0.604mmol)溶解在吡啶(0.1M)中并冷却至0℃,然后添加CBr_4(0.755mmol),随后在一小时内逐滴添加$P(OMe)_3$(0.845mmol)。一旦添加完成,就将混合物在0℃搅拌一小时,然后使该化合物温热至室温。为了猝灭,添加水并真空去除溶剂。将残余物溶解在EtOAc中并用3%HCl(x2)、然后$NaHCO_3$溶液、然后盐水洗涤。特别是用$NaHCO_3$溶液洗涤后,乳化效果较差。然后将该有机层干燥并浓缩。尽管由于反应未完成而存在一些起始材料,所以可以运行柱,但将粗材料用于下一步骤。通过^{31}P NMR和^{1}H NMR证实了磷酸盐形成。

[2563] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.55(d,J=8.0Hz,1H),4.10(dq,J=7.1,4.4Hz,3H),3.76(dd,J=11.2,4.7Hz,6H),1.67-1.56(m,2H),1.23-1.18(m,28H),0.91-0.76(m,3H)。

[2564] HRMS:489.28309。

[2565] 步骤2:将磷酸二甲酯(0.291mmol)溶解在干燥CH_2Cl_2(0.1M)中并用冰浴冷却至0℃,并且然后在30min时段内经由注射泵用TMSBr(1.454mmol)逐滴处理。使混合物温热至室温一小时。4小时后将其浓缩至干燥并且然后与CH_2Cl_2 3x50mL共蒸发。将粗残余物在冰浴中冷却并用大约1%NH_4OH/THF水溶液的冰冷混合物处理。将混合物在4℃搅拌10min并且然后浓缩至干燥。通过^{1}H NMR和^{31}P NMR分析了粗材料然后用甲醇/ACN研磨然后过滤。将收集的

灰白色固体用干燥乙腈洗涤。

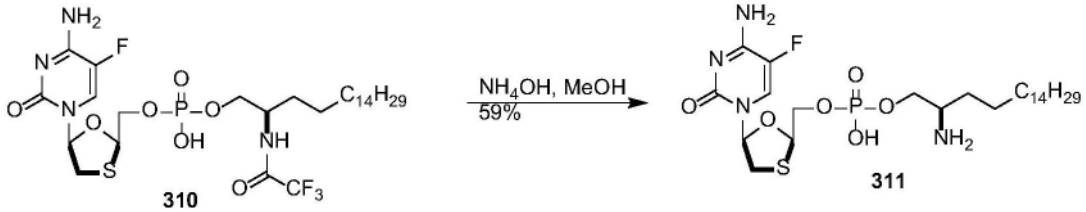
[2566] 

[2567] 将FTC(0.155mmol)和磷酸酯(0.155mmol)溶解在吡啶(0.05M)中并添加三磺酰氯。将该三磺酰氯在50℃搅拌过夜。真空去除溶剂,并将粗材料通过柱(5%-50%MeOH/NH_4OH/$CHCl_3$)纯化。

[2568] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.15-8.08(m,1H),6.27-6.19(m,1H),5.37(t,J=4.0Hz,1H),4.19-4.10(m,1H),4.07(td,J=7.7,5.5,3.1Hz,1H),3.96-3.83(m,2H),3.29(s,1H),1.58-1.50(m,1H),1.26-1.18(m,28H),0.92-0.83(m,3H)。

[2569] HRMS:690.28392。

[2570] 实例102.

[2571] 

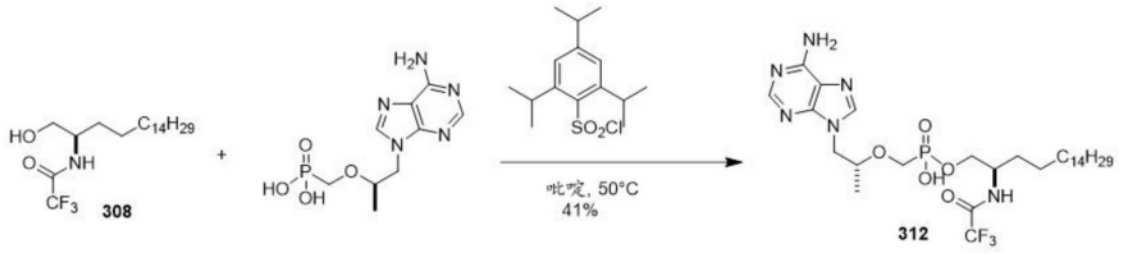
[2572] 在压力管中将磷酸酯溶解在MeOH(0.05M)和NH_4OH中,并在40℃搅拌过夜。该反应非常顽固,并且反应不止一次在24小时后未完成。在这些情况下,该反应再进行另外的24小时。

[2573] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.10(t,J=6.0Hz,1H),6.24(q,J=5.4Hz,1H),5.49-5.42(m,1H),5.38(dt,J=9.2,4.1Hz,1H),4.26-4.10(m,2H),4.07(q,J=5.0,4.6Hz,1H),3.95-3.82(m,1H),3.48(dt,J=9.5,4.6Hz,1H),3.32(d,J=3.6Hz,2H),3.17(ddd,J=12.3,7.7,4.3Hz,1H),1.61(dt,J=13.0,7.2Hz,2H),1.25(d,J=9.1Hz,28H),0.87(t,J=5.7,4.8Hz,3H)。

[2574] HRMS:594.30162。

[2575] 实例103.

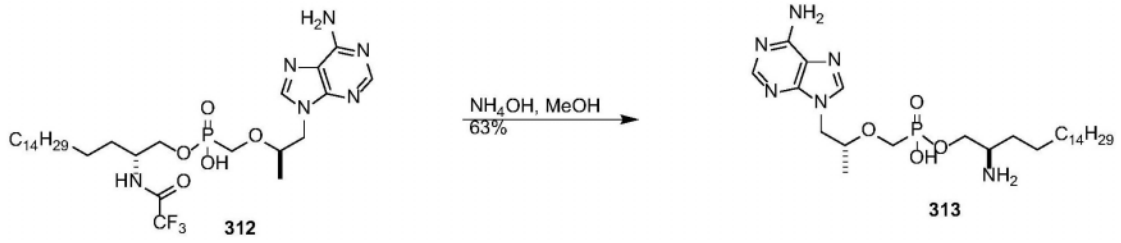
[2576] 2-氨基-十八烷基-替诺福韦-5'-单磷酸酯缀合物的合成

[2577] 

[2578] 将替诺福韦(0.149mmol)和醇(0.149mmol)溶解在吡啶(0.05M)中并添加三磺酰氯(0.448mmol)。将该三磺酰氯在50℃搅拌过夜。真空去除溶剂,并将粗材料使用5%-50% MeOH/NH_4OH/$CHCl_3$通过柱纯化。

[2579] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.3(s,1H),8.2(s,1H),4.4-3.2(m,8H),1.6(m,2H),1.4-1.1(m,31H),0.9(t,3H)。HRMS:650.35324。

[2580] 实例104.

[2581] 

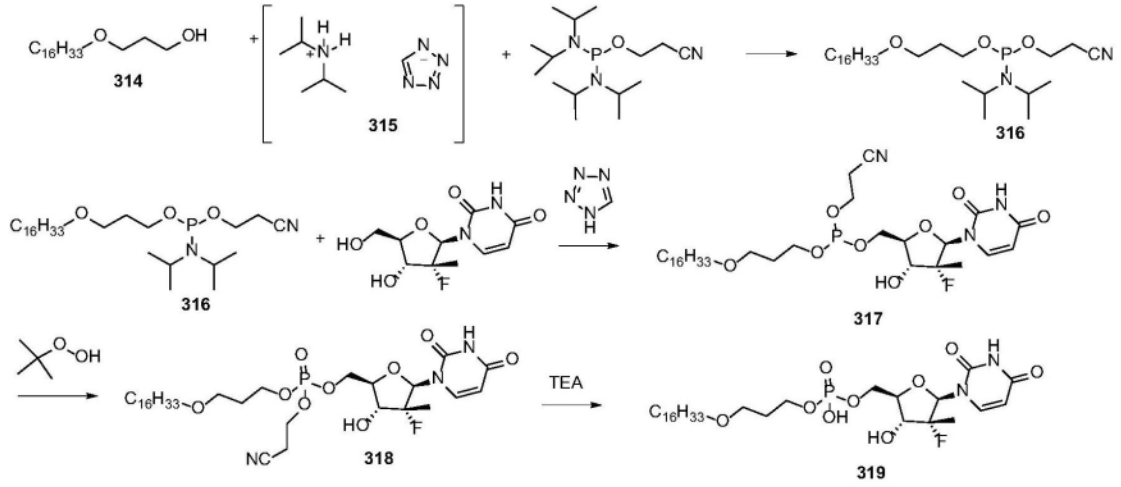
[2582] 在压力管中将磷酸酯溶解在MeOH(0.05M)和NH_4OH中,并在40℃搅拌过夜。该反应非常顽固,并且反应不止一次在24小时后未完成。在这些情况下,该反应再进行另外的24小时。

[2583] ^1H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.31(d,J=5.4Hz,1H),8.21(d,J=5.5Hz,1H),4.5-3.2(m,10H),1.63-1.52(m,2H),1.4-1.0(m,31H),0.87(t,J=6.3Hz,3H)。

[2584] HRMS:554.37094。

[2585] 实例105.

[2586] 2'-氟-2'-甲基尿苷-5'-HDP-单磷酸酯缀合物的合成

[2587] 

[2588] 按照参考文献程序(Bioorganic&Medicinal Chemistry 20(2012)3658-3665)制备化合物314。

[2589] 化合物315:向1H-四唑(0.415g,5.92mmol)在25ml乙醚和10ml乙腈中的溶液中添

加二异丙胺(0.93ml,0.726g,7.03mmol)。将沉淀物滤除,用乙醚洗涤并在真空下干燥,以得到四唑二异丙基铵。

[2590] 化合物316:将3-(十六烷氧基)丙-1-醇(0.301g,1.00mmol)和四唑二异丙基铵(0.115g,0.67mmol)与DCM-AcCN混合物(10:10)共蒸发3次。将干燥的混合物溶解在7ml DCM中并添加3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(0.673ml,2.120mmol)。在室温搅拌1小时后,添加1ml甲醇并搅拌15分钟。然后将反应在真空下浓缩;用10%TEA的EtOAc溶液(100ml)稀释并用10%NaHCO3溶液(2x50ml)和水(2x50ml)洗涤;经无水MgSO4干燥;滤除并蒸发。将粗产物使用已烷:EtOAc:TEA(10:4:0.5)通过柱色谱法纯化。

[2591] ^{1}H-NMR:3.89-3.54(m,6H);3.49(t,2H,J=6.4Hz);3.39(t,2H,J=6.4Hz);2.63(dt,2H,J=1.6,6.4Hz);1.89-1.83(m,1H);1.57-1.51(m,1H);1.24(s,24H);1.19-1.16(m,16H);0.87(t,3H,J=6.4Hz)。

[2592] 化合物317、318、319:通过与溶解在4ml DCM中的无水DCM(4x10ml)共蒸发来干燥酰胺基亚磷酸酯(化合物3)(0.114g,0.228mmol)和1-((2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.065g,0.248mmol),并添加3%1H-四唑在乙腈(0.75mmol,0.320mmol)中的溶液。在室温搅拌1小时后,添加5.5M叔丁基过氧化物溶液(0.25ml,1.359mmol)。40分钟后,将溶剂蒸发,并将反应混合物溶解在甲苯中,并添加1ml TEA。将其搅拌5小时。将所有溶剂蒸发并与甲苯(2x2ml)共蒸发。将粗材料从CHCl3开始用柱色谱法纯化,并用CHCl3:MeOH:NH4OH(75:25:5)缓慢增加极性,以得到化合物319。

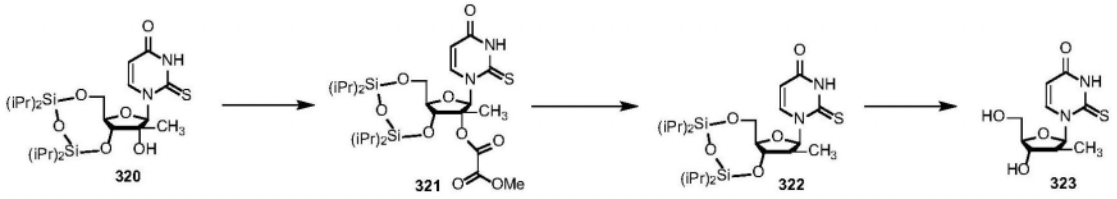
[2593] ^{1}H-NMR:(CDCl3-CD3OD,3:1)1.024(t,3H,6.4Hz);1.35-1.49(m,27H);1.55(d,2H,6.0Hz);1.63-1.70(m,2H);2.011-2.067(m,2H);3.47-3.49(m,2H);3.54(q;2H,J=4.8Hz);3.65-3.70(m,2H);4.07-4.20(m,3H);4.23-4.42(m,2H);5.99(d,1H,J=8.4Hz);6.32(dd,1H,J=19.2,5.2Hz);8.125(t,1H,J=8.0Hz)。

[2594] ^{31}P-NMR:(CDCl3-CD3OD,3:1)17.95ppm。

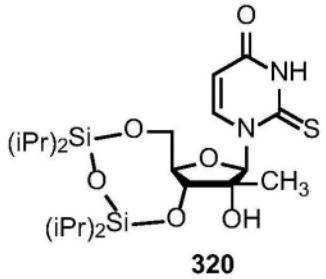
[2595] HRMS:623.34722。

[2596] 实例106.

[2597] 2'-脱氧-2'-β-甲基-2-硫代尿苷的合成



[2598]

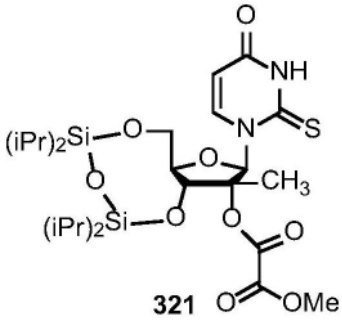


[2599] 将核苷(4.15g,15.13mmol)通过溶解在吡啶中使残余水共沸并通过旋转蒸发

(3x50mL)去除挥发物来干燥。在0℃、氮气、搅拌下将残余物溶解在吡啶(200mL)中,并在5min内经由注射器逐滴添加1,3-二氯-1,1,3-3-四异丙基二硅氧烷(5.81mL,18.2mmol)。将混合物温热至rt并搅拌16h。然后将混合物通过旋转蒸发浓缩并吸收在CH_2Cl_2(500mL)中。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(2x500mL)洗涤并且然后经Na_2SO_4干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩,以得到12g粗材料。将混合物吸收在CH_2Cl_2中,并且在CombiFlash上进行快速色谱法(120g柱,5%至30%EtOAc/己烷梯度)得到呈白色粉状固体的320(6.55g,84%)。

[2600] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□9.29(br s,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),6.87(br s,1H),5.97(d,J=8.1Hz,1H),4.24(d,J=13.6Hz,1H),4.10(dd,J=9.1Hz,2.6Hz,1H),4.02(dd,J=13.6Hz,2.8Hz,1H),3.99(d,J=9.1Hz,1H),1.33(s,3H),1.14-1.05(m,28H)。

[2601] 实例107.

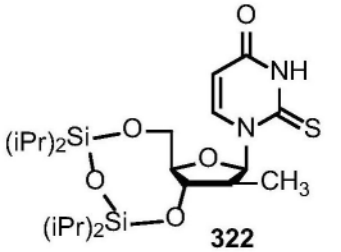
[2602] 

321

[2603] 在rt、氮气下经由注射器向320(6.25g,12.09mmol)和4-DMAP(2.95g,24.19mmol)在乙腈(121mL)中的搅拌溶液中逐滴添加甲基-2-氯-2-氧代乙酸酯(1.67mL,18.14mmol)。将混合物在rt搅拌2h,并且然后用EtOAc(600mL)稀释。将该有机溶液依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各1x120mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。将所得粗品在高真空下干燥过夜,以得到呈浅黄色固体的321(7.60g)。将全部粗产物混合物用于下一步骤,而无需进一步纯化。

[2604] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□7.82(1H,d,J=8.2Hz),7.12(s,1H),5.99(d,J=8.2Hz,1H),4.25-4.18(m,2H),4.10(d,J=9.3Hz,1H),4.02(dd,J=13.7Hz,2.8Hz,1H),3.91(s,3H),1.86(s,3H),1.15-0.90(m,28H)。

[2605] 实例108.

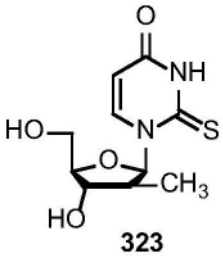
[2606] 

322

[2607] 在氮气下在回流下向粗品321(7.60g)和三丁基氢化锡(4.89mL,18.14mmol)在甲苯(216mL)中的搅拌溶液中一次性添加全部的固体AIBN(0.397g,2.42mmol)。将混合物在回流下加热2h并且然后冷却至rt。将挥发物通过旋转蒸发去除,并将粗残余物吸收在少量PhMe中。在Combiflash上进行快速色谱法(120g柱,1%至30%EtOAc/己烷梯度)得到呈~90纯度的白色固体的322(5.30g,~79%产率)(其余为三丁基锡烷残余物)。NMR分析显示了在C_2'位置处的10:1□:□dr。将该大部分纯的产物全部用于下一步骤,而无需进一步纯化。

[2608] 主要异构体^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□9.37(br s,1H),7.87(d,J=8.2Hz,1H),7.01(d,J=7.5Hz,1H),5.96(dd,J=8.0Hz,2.1Hz,1H),4.17(d,J=13.2Hz,1H),4.03(dd,J=13.5Hz,2.8Hz,1H),3.98(t,J=9.6Hz,1H),3.78(ddd,J=8.8Hz,2.8Hz,1.0Hz),2.74(m,1H),1.15-0.95(m,31H)。用于次要异构体的信号还可以参见^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□8.08(d,J=8.2Hz,1H),4.38(dd,J=9.1Hz,7.5Hz,1H),4.24(d,J=12.9Hz,1H),2.53(m,1H)。

[2609] 实例109.

[2610] 

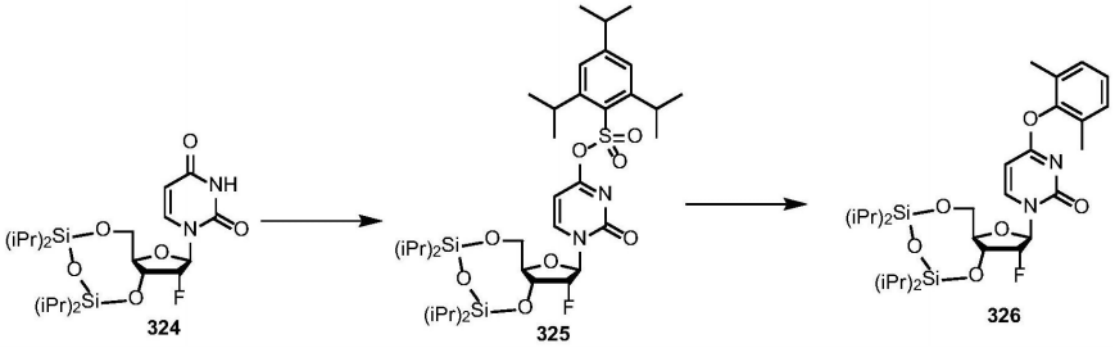
323

[2611] 在氮气下向322(5.30g,10.58mmol)在THF(106mL)中的搅拌溶液中在0℃经由注射器逐滴添加TBAF溶液(1.0M在THF中,21.17mL)。将混合物升至rt并搅拌2h。将挥发物通过旋转蒸发去除,以得到粗黄色油状物。将材料吸收在EtOAc中,并且在Combiflash上进行快速色谱法(330g柱,0%至5%MeOH/DCM梯度)得到呈白色固体的2.8g大部分经纯化材料。将该材料溶解在甲醇中并固定在硅藻土上,然后装载到10%w/w KF/二氧化硅柱的顶部。快速色谱法(10%MeOH/EtOAc)得到呈白色固体的323(1.96g,3步产率63%)。^{1}H NMR分析示出在C_2'位13:1□:□dr(甲基双联体的整合)。

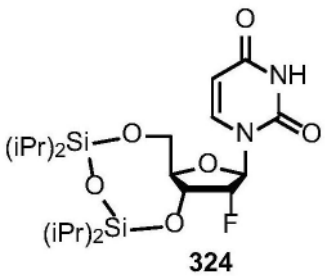
[2612] 主要异构体^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)□8.18(d,J=8.1Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,1H),5.95(d,J=8.2Hz,1H),3.93(dd,J=12.2Hz,2.1Hz,1H),3.89(t,J=8.2Hz,1H),2.64(m,1H),0.99(d,7.1Hz,3H)。ES+APCI(70eV)m/z:$[M+HCO_2]^-$302.9。

[2613] 实例110.

[2614] 2'-脱氧-2'-氟-2-硫代尿苷的合成

[2615] 

324 325 326

[2616] 

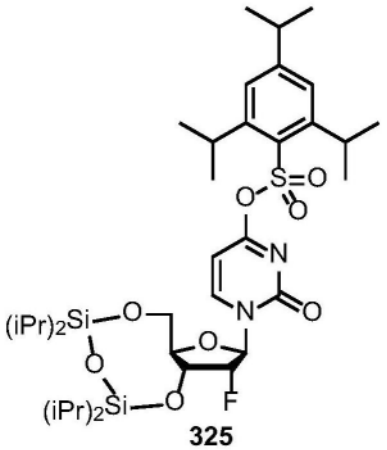
324

[2617] 将2'-脱氧-2'-氟尿苷(4.92g,20.0mmol)通过溶解在吡啶中使残余水共沸并通过

旋转蒸发(3x50mL)去除挥发物来干燥。在0℃、氮气、搅拌下将残余物溶解在吡啶(100mL)中,并在5min内经由注射器逐滴添加1,3-二氯-1,1,3-3-四异丙基二硅氧烷(7.68mL,24.0mmol)。将混合物温热至rt并搅拌16h。然后将混合物通过旋转蒸发浓缩并吸收在CH_2Cl_2(500mL)中。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(2x500mL)洗涤并且然后经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以通过NMR分析得到>95%纯度的呈白色固体的324(9.09g,93%产率)。

[2618] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□8.07(br s,1H),7.81(d,J=8.2Hz,1H),5.90(d,J=16.2Hz,1H),5.71(dd,J=8.2Hz,2.3Hz,1H),4.90(dd,J=53.2Hz,3.4Hz,1H),4.30(ddd,J=28.2Hz,9.6Hz,3.6Hz,1H),4.29(d,J=14.3Hz,1H),4.16(d,J=10.6Hz,1H),4.02(dd,J=13.6Hz,2.5Hz,1H),1.15-1.00(m,28H)。

[2619] 实例111.

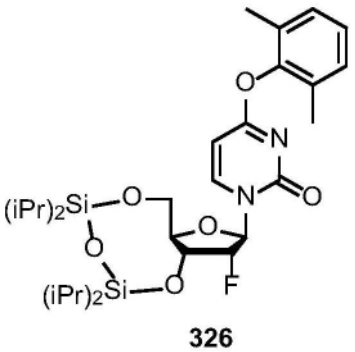
[2620] 

325

[2621] 在rt向324(4.89g,10.0mmol)在CH_2Cl_2(200mL)和0.2M Na_2CO_3(400mL)中的剧烈搅拌的双相混合物中添加固体n-Bu_4Br(1.29g,4.00mmol),随后添加2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(3.94g,13.0mmol)。将混合物在rt剧烈搅拌20h,在这之后,将有机层去除并将水层用CH_2Cl_2(2x250mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,随后通过与PhMe(100mL)共蒸发去除水,以得到呈黄色油状物的粗品325,该粗品还含有来自过量试剂的残余物。将全部粗品用于下一步骤,而无需进一步纯化。

[2622] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□8.28(d,J=7.3Hz,1H),7.23(s,2H),6.04(d,J=7.4Hz,1H),5.86(d,J=15.2Hz,1H),4.92(dd,J=52.4Hz,2.9Hz,1H),4.30-4.05(m,5H),3.99(dd,J=13.7Hz,2.3Hz,1H),3.0-2.85(m,1H),1.35-1.25(m,18H),1.15-1.00(m,28H)。

[2623] 实例112.

[2624] 

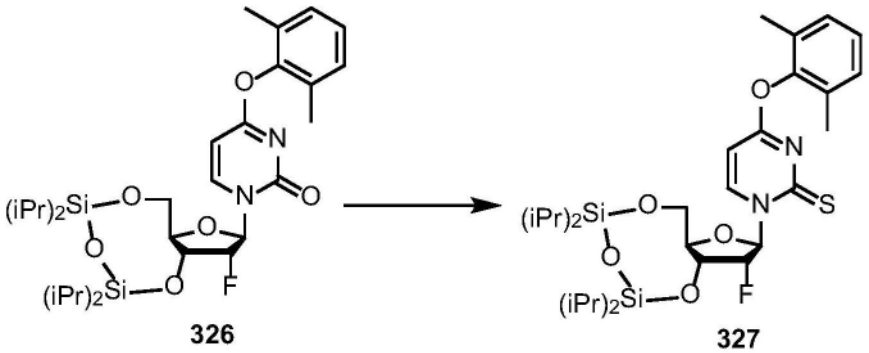
326

[2625] 在氮气、rt、30min内向粗品325在MeCN(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加2,6-二甲

基苯酚(1.22g,10.0mmol)、三乙胺(4.18mL,30.0mmol)和DABCO(0.112g,1.00mmol)在MeCN中的溶液。混合物在添加开始时立即变成深红色,并在添加完成后再搅拌90min。将反应混合物通过旋转蒸发浓缩,并将残余物再溶解在$CHCl_3$(300mL)中。将溶液依次用饱和$NaHCO_3$水溶液(1x300mL)和盐水(2x300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到粗红色油状物。在Combiflash上进行快速色谱法(330g柱,5%至20%EtOAc/己烷梯度)得到呈灰白色固体泡沫的326(5.02g,2步产率85%)。

[2626] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□8.20(d,J=7.4Hz,1H),7.06(s,3H),6.08(d,J=7.4Hz,1H),5.94(d,J=15.9Hz,1H),5.02(dd,J=52.1Hz,3.1Hz,1H),4.31(d,J=13.8Hz,1H),4.32-4.18(m,2H),4.03(dd,J=13.6Hz,2.0Hz,1H),2.13(s,6H),1.15-0.97(m,28H)。

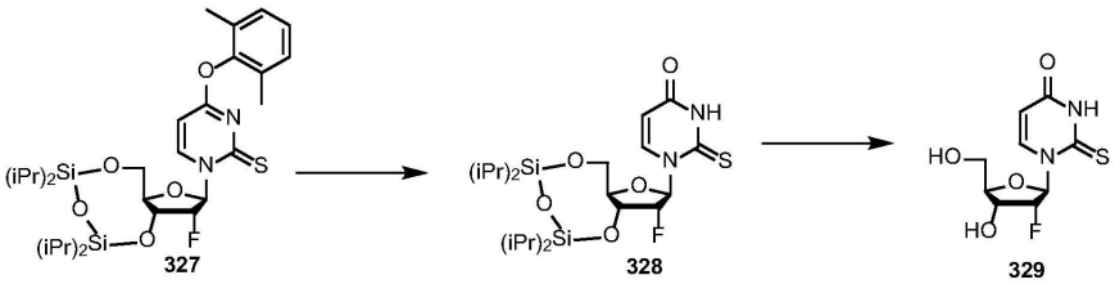
[2627] 实例113.

[2628] 

[2629] 在氮气下在搅拌下向326(4.50g,7.59mmol)在PhMe(76mL)中的溶液中一次性全部添加呈固体的劳森试剂(4.61g,11.39mmol)。将混合物在氮气下在搅拌下回流2h并且然后冷却至rt。将混合物通过硅藻土过滤,并将垫用PhMe(2x30mL)冲洗。将合并的滤液通过旋转蒸发浓缩,将粗残余物吸收在CH_2Cl_2中,并且在CombiFlash上进行快速色谱法(120g柱,1%至15%EtOAc/己烷梯度)得到大约90%纯度的呈蓬松黄色固体的327(2.80g,55%产率),如通过^1H NMR分析确定的。

[2630] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□8.46(d,J=7.5Hz,1H),7.08(s,3H),6.57(d,J=14.6Hz,1H),6.26(d,J=7.5Hz,1H),5.23(dd,J=51.3Hz,3.4Hz,1H),4.35-4.25(m,2H),4.16(ddd,J=29.4Hz,10.3Hz,3.9Hz,1H),4.03(dd,J=13.8Hz,2.5Hz,1H),2.14(s,6H),1.15-0.95(m,28H)。

[2631] 实例114.

[2632] 

[2633] 在rt、氮气下注射器在5min内向327(2.70g,4.43mmol)在MeCN(44mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1,1,3,3-四甲基胍(1.67mL,13.3mmol)和(Z)-2-硝基苯甲醛肟(2.21g,13.3mmol)在MeCN(44mL)中的溶液。将混合物搅拌20h,然后用$CHCl_3$(450mL)稀释。将溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液(1x450mL)和盐水(1x450mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发

浓缩。在CombiFlash上进行快速色谱法(40g柱,1%至25%EtOAc/己烷梯度)得到328和硝基苯甲醛肟的呈黄色油状物的不可分离混合物(通过NMR确定~5:3摩尔比)。将该产物全部用于下一步骤,而无需进一步纯化。

[2634] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□9.72(br s,1H),8.02(d,J=8.2Hz,1H),6.47(d,J=14.6Hz,1H),5.98(d,J=8.4Hz,1H),5.03(dd,J=51.8Hz,3.4Hz,1H),4.32(d,J=13.7Hz,1H),4.24(dt,J=9.8Hz,1.8Hz,1H),4.16(ddd,J=28.0Hz,9.7Hz,3.3Hz,1H),4.02(dd,J=13.7Hz,2.3Hz,1H),1.15-0.95(m,28H)。

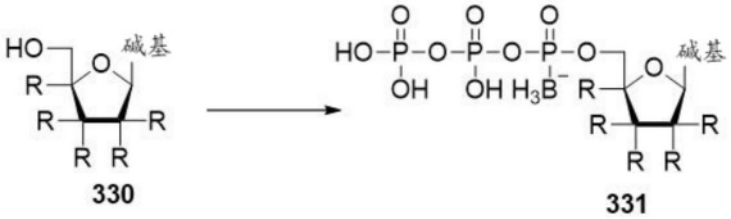
[2635] 在0℃、氮气下经由注射器在5min内向328在THF(44mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TBAF溶液(8.86mL,1.0M在THF中,8.86mmol)。将混合物温热至rt并搅拌1h。将混合物通过旋转蒸发浓缩,将粗残余物吸收在EtOAc中,并且在CombiFlash上进行快速色谱法(80g柱,10%MeOH/EtOAc)去除大量杂质,以得到1.8g不纯的产物。将混合物重新溶解在MeOH中并固定在硅藻土上。在Combiflash上的第二快速色谱法柱(80g,1%至10%MeOH/EtOAc梯度)得到呈白色固体的329(0.940g,2步产率81%)。

[2636] ^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)□8.36(d,J=8.1Hz,1H),6.68(d,J=15.6Hz,1H),5.94(d,J=8.2Hz,1H),5.03(dd,J=52.0Hz,4.0Hz,1H),4.24(ddd,J=24.2Hz,9.0Hz,4.1Hz,1H),4.08(d,J=8.9Hz,1H),4.03(d,J=12.7Hz,1H),3.81(dd,J=12.6Hz,2.2Hz,1H)。

[2637] ES+APCI(70eV)m/z:$[M+H]^+$263.0。

[2638] 实例115.

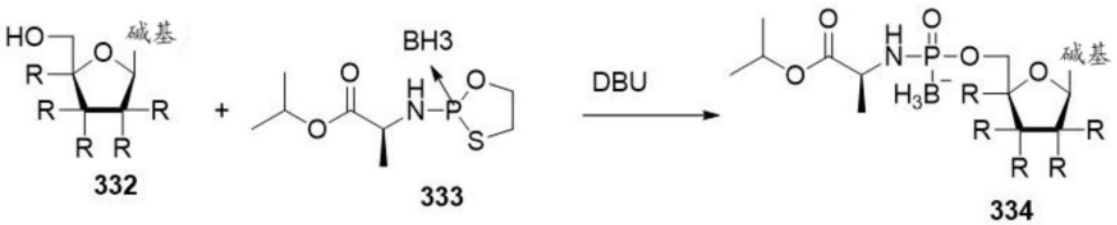
[2639] α-硼三磷酸酯类似物的合成

[2640] 

[2641] 将用于转换的核苷在60℃的真空烘箱中干燥过夜。在氩气气氛下在干燥烧瓶中将经干燥的核苷悬浮于干燥THF中。然后将悬浮液用2-氯-4H-1,2,3-苯并二氧杂磷素-4-酮和三丁胺处理。起始材料消耗后,添加0.5M三丁基焦磷酸铵的DMF和三丁胺溶液。接下来,添加在THF中的2.0M二甲基硫醚硼烷复合物。将反应混合物用三乙胺/水(3:2)混合物猝灭。将期望产物在DEAE柱上纯化,用三乙基碳酸氢铵溶液洗脱。

[2642] 实例116.

[2643] 核苷酸氨基酸硼安基磷酸酯类似物的合成

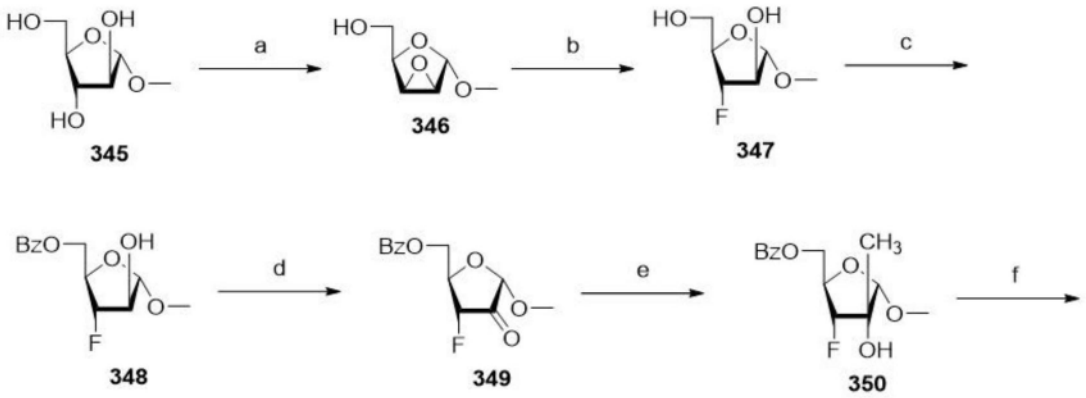
[2644] 

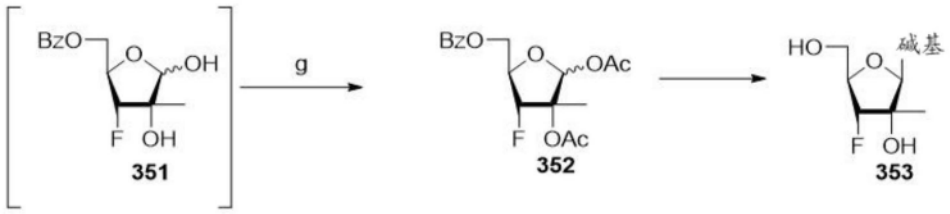
[2645] 在氩气气氛下在干燥烧瓶中将L-丙氨酸异丙酯盐酸盐(0.5mmol)悬浮于干燥DCM中,并用DIPEA(1mmol)处理。澄清溶液形成后,添加2-氯-1,3,2-氧杂硫杂磷杂环戊烷333(0.55mmol)。在室温搅拌30分钟后,添加硼烷-二甲基硫醚复合物(2.5mmol)。使反应再搅拌

30分钟。接下来,将在干燥乙腈中的核苷(0.4mmol)和DBU(1.5-5当量)添加到反应中。在搅拌15分钟的情况下将反应用三乙胺/水(1:1v/v)猝灭。然后将溶剂在减压下减少。然后将残余物与乙醇(3x15mL)共蒸发。将期望的产物在二氧化硅上纯化,用含有0.5%三乙胺的甲醇(3-15%)/DCM洗脱。

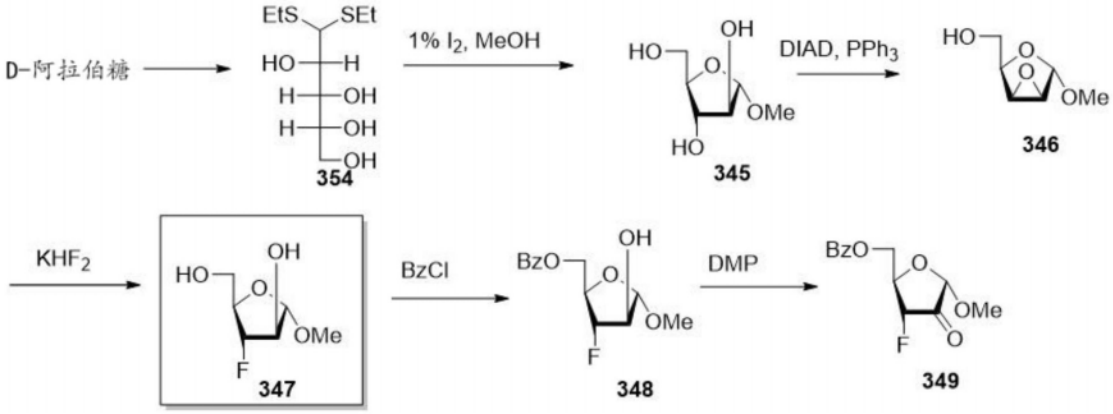
[2646] 实例117.

[2647] 3'-氟-2'-取代的核糖核苷类似物的合成

[2648] 

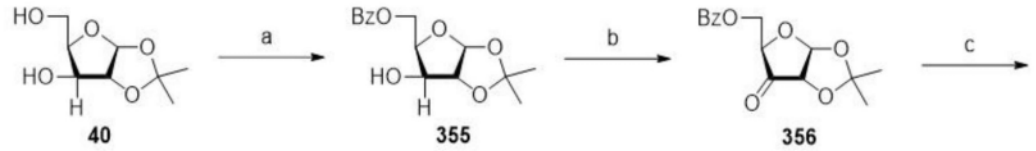


[2649] 实例118.

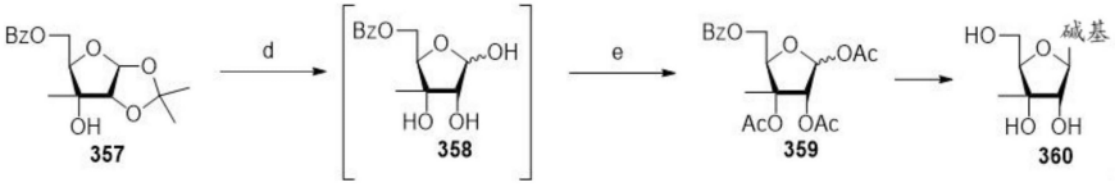
[2650] 

[2651] 实例119.

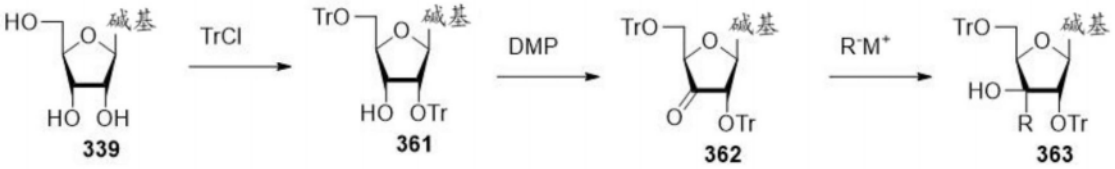
[2652] 3'-取代的核糖核苷类似物的合成



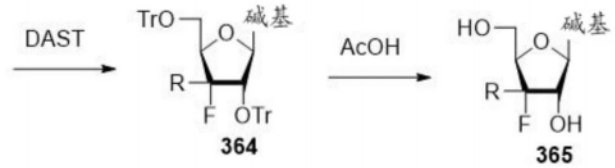
[2653]



[2654] 实例120.

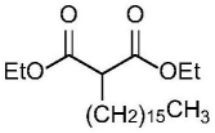


[2655]



[2656] 实例121.

[2657]

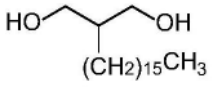


380

[2658] 向33.4g乙醇钠的乙醇溶液(21％wt)中逐滴添加丙二酸二乙酯(15g)以及然后1-溴十六烷(31.5g)。回流8hr后,将乙醇真空蒸发。将剩余的悬浮液与冰水(200ml)混合并用二乙醚(3X200ml)萃取。将合并的有机层经MgSO4干燥,过滤并将滤液真空蒸发,以得到粘性油状残余物。将该残余物通过柱色谱法(硅胶:500g)使用已烷/二乙醚(12:1)作为流动相纯化,以得到主要化合物。

[2659] 实例122.

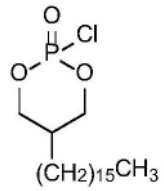
[2660]



381

[2661] 在250mL圆底烧瓶中的是在二乙醚(90ml)中的氢化铝锂(2.503g,66.0mmol),以得到悬浮液。向该悬浮液中逐滴添加2-十六烷基丙二酸二乙酯(18.12g,47.1mmol),并将反应回流6h。使用PMA和H2SO4作为干燥剂通过TLC跟踪反应。过量的氢化铝锂被200ml冰水破坏。添加150ml 10％H2SO4,以溶解氢氧化铝。将反应混合物用二乙醚(100ml X3)萃取。将包含未溶解产物的有机层过滤。将收集的固体用乙酸乙酯洗涤。将滤液经MgSO4干燥,过滤并在减压下浓缩。将产物在二氧化硅(100g)柱上纯化,用已烷:EtOAc(3:1)至(1:1)洗脱。

[2662] 实例123.

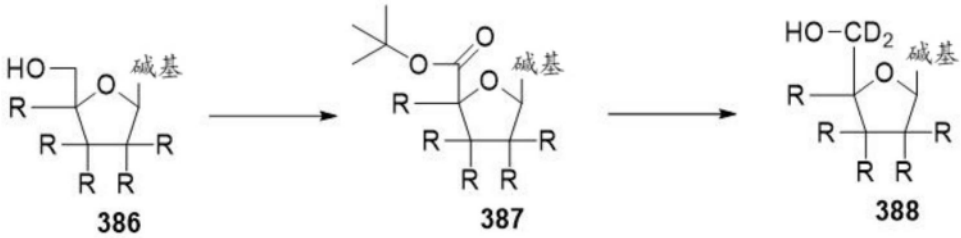
[2663] 

382

[2664] 向2-十六烷基丙烷-1,3-二醇(7.04g,23.43mmol)在100ml DCM中的溶液中逐滴添加溶解在20ml DCM中的三氯化磷(3.59g,23.43mmol),随后添加三乙胺(6.53ml,46.9mmol)。将反应回流一小时。TLC分析表明,起始材料被消耗并且两个新点形成。将混合物浓缩至干燥,溶解在干燥二乙醚中并过滤。将滤液浓缩,以得到粗产物(8.85g),该粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2665] 实例124.

[2666] 5'-氘化核苷类似物的合成

[2667] 

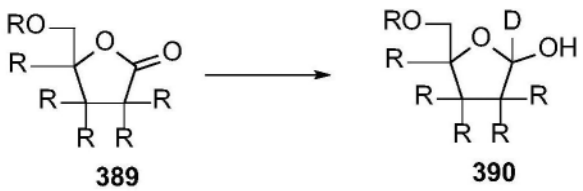
386 387 388

[2668] 将核苷悬浮于二氯甲烷(40mL,部分可溶)中。在rt搅拌30min后,将混合物依次用PDC、乙酸酐以及然后叔丁醇处理。混合物在室温继续搅拌。TLC(5%甲醇/DCM)和LCMS指示在4小时时仅有少量剩余起始材料。将混合物通过硅胶垫过滤,将该硅胶垫装载到150mL多孔漏斗中。将二氧化硅用乙酸乙酯洗脱。将收集的滤液在减压下浓缩。将粗深色油状物在硅胶上通过色谱法(25mm x175mm)用2:1已烷:乙酸乙酯:乙酸乙酯梯度纯化。收集纯级分并浓缩,以得到白色胶状物。将材料置于高真空下2天并且无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2669] 将5'-保护的核苷溶解在200标准乙醇中并且然后用固体硼氘化钠处理。混合物变得均质并且然后加热至80℃。12h后,白色/浅黄色沉淀物形成。使混合物冷却至rt。TLC(5%甲醇/二氯甲烷)指示起始材料的完全转换。用冰浴将混合物冷却至0℃并且然后用乙酸(大约1mL)缓慢猝灭。将澄清溶液温热至rt并且然后在乙酸乙酯(30mL)与盐水(3mL)之间分配。将有机相浓缩并且然后使用5%甲醇/二氯甲烷作为流动相在硅胶上通过色谱法(19mm x180mm)纯化。

[2670] 实例125.

[2671] 1'-氘化核苷类似物的合成

[2672] 

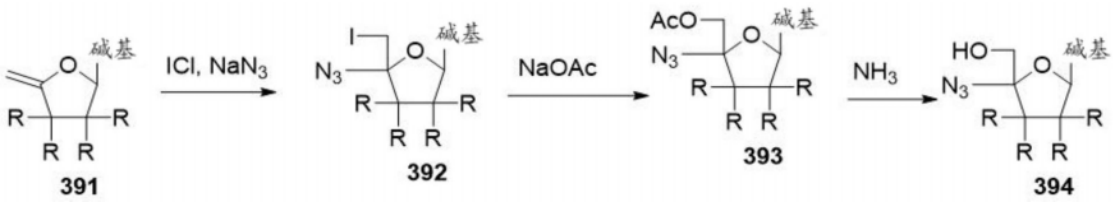
389 390

[2673] 在氩气气氛下将内酯(0.0325mol)添加到干燥烧瓶中并且然后溶解在干燥THF(250mL)中。然后将溶液冷却至-78℃,并且DIBAL-D的甲苯溶液(0.065mol)是逐滴的。使反应在-78℃搅拌3-4小时。然后通过缓慢添加水(3mL)将反应猝灭。然后使反应搅拌,同时升

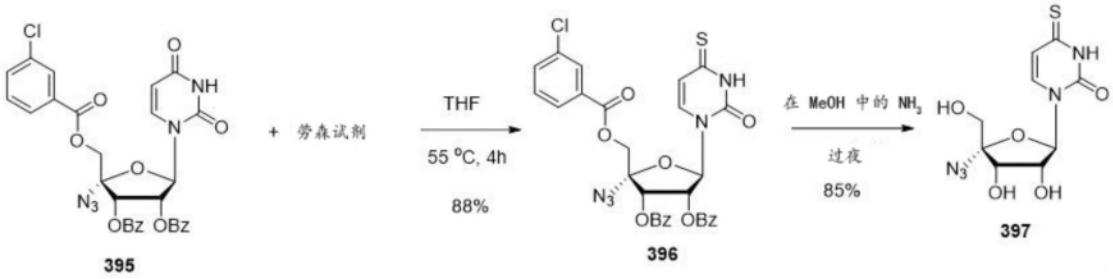
温至室温。然后将混合物用两倍体积的二乙醚稀释并且然后倒入等体积的饱和酒石酸钠钾溶液中。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物在二氧化硅上纯化,用已烷/乙酸乙酯洗脱。

[2674] 实例126.

[2675] 4'-取代的核苷类似物的合成

[2676] 

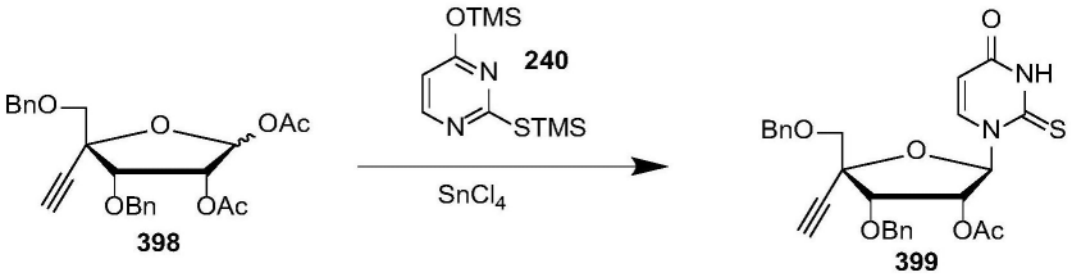
[2677] 实例127.

[2678] 

[2679] 1-(4'-叠氮基-5'-O-(3-氯)苯甲酰基-2',3'-O-二苯甲酰基-β-D-呋喃核糖基)4-硫尿嘧啶(396):在氮气气氛下向梨形烧瓶中加入1-(4'-叠氮基-5'-O-(3-氯)苯甲酰基-2',3'-O-二苯甲酰基-β-D-呋喃核糖基)尿嘧啶(1.08g,1.709mmol)、劳森试剂(0.76g,1.88mmol)、THF(40mL),并置于55℃油浴中。通过TLC监测的反应在~4h后完成。然后将混合物通过旋转蒸发浓缩,以得到油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(20%-25%EtOAc/已烷)纯化,以提供呈黄色固体的1-(4'-叠氮基-5'-O-(3-氯)苯甲酰基-2',3'-O-二苯甲酰基-β-D-呋喃核糖基)4-硫尿嘧啶(1.04g,94%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ9.51(br s,1H),8.04-7.91(m,5H),7.59-7.51(m,3H),7.41-7.30(m,6H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.40(d,J=7.6Hz,1H),6.25(d,J=7.6Hz,1H),5.97(dd,J=2.4,7.6Hz,1H),5.86(d,J=2.4Hz,1H),4.82(d,J=12.0Hz,1H),4.77(d,J=12.0Hz,1H)。

[2680] 1-(4'-叠氮基-□-D-呋喃核糖基)4-硫尿嘧啶(397):在0℃向1-(4'-叠氮基-5'-O-(3-氯)苯甲酰基-2',3'-O-二苯甲酰基-β-D-呋喃核糖基)4-硫尿嘧啶(1.04g,1.605mmol)在甲醇(32ml)中的搅拌溶液中添加甲醇氨(7mL,7M在MeOH中)。使混合物温热至室温并在室温搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发,并将残余物通过硅胶柱色谱法[洗脱液:甲醇(5%-8%)/二氯甲烷的逐步梯度]纯化,以得到呈黄色固体的纯1-(4'-叠氮基-β-D-呋喃核糖基)4-硫尿嘧啶(410mg,85%)。^1H NMR(400MHz,CD_3OD);δ7.71(d,J=8.0Hz,1H),6.37(d,J=8.0Hz,1H),6.13(d,J=5.2Hz,1H),4.38(t,J=5.2Hz,1H),4.30(d,J=5.2Hz,1H),3.67(d,J=12.0Hz,1H),3.58(d,J=12.0Hz,1H)。^{13}C NMR(100MHz,CD_3OD);δ192.4,149.8,136.6,114.7,100.8,92.1,74.6,73.3,64.9。$C_9H_{11}O_5N_5NaS[M+Na]^+$的HRMS(ESI)计算值:324.0373。实测值:324.0372。

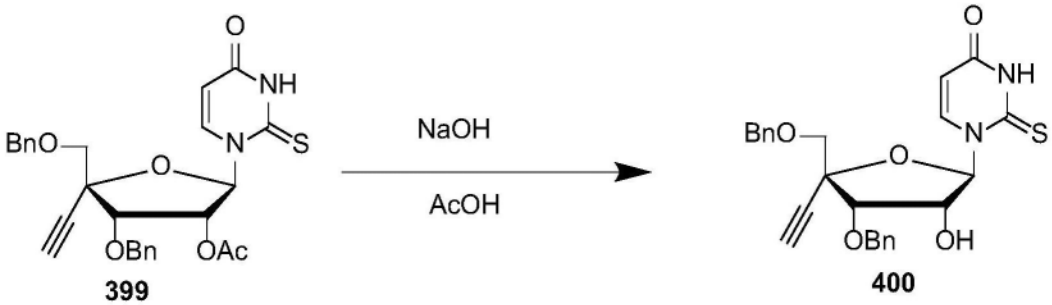
[2681] 实例128.

[2682] 

398 399

[2683] 在氮气下向圆底烧瓶中加入2-硫尿嘧啶(1.28g,10.0mmol)、$(NH_4)_2SO_4$(66mg,0.50mmol)和双(三甲基甲硅烷基)胺(21mL,100mmol)。将混合物在搅拌下回流过夜(16h),直至蓝绿色溶液形成。将混合物冷却至室温,并将挥发物通过旋转蒸发、随后高真空去除,以得到呈浅蓝色液体的全甲硅烷基化2-硫尿嘧啶。假定定量产率,并且将该化合物立即用于下一步骤。

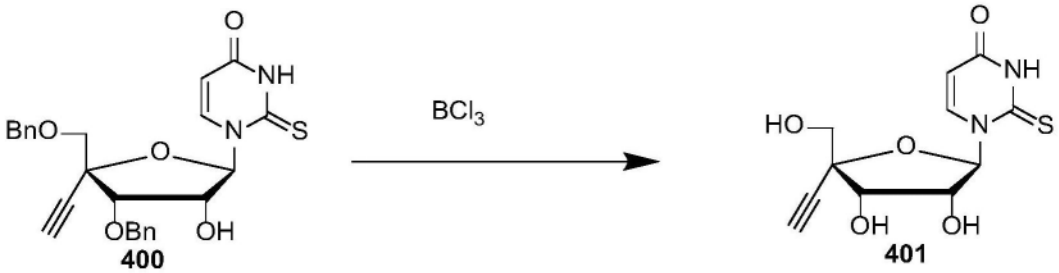
[2684] 在氮气下将398(2.19g,5.00mmol)在1,2-二氯乙烷(50mL)中的溶液添加到新鲜制备的240中,并在搅拌下将所得混浊混合物冷却至0℃。经由注射器在一分钟内将氯化锡(IV)(1.17mL,10.0mmol)添加到搅拌的混合物中,并使混合物温热至室温。搅拌20h后,将混合物用75mL DCM稀释,并将固体$NaHCO_3$和硅藻土(各2.0g)小心地添加到剧烈搅拌的反应混合物中。将混合物冷却至0℃,并将饱和$NaHCO_3$水溶液(1.2mL)逐滴添加到剧烈搅拌的混合物中。将混合物温热至室温并搅拌2h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该硅藻土垫用DCM(30mL)冲洗。将合并的滤液通过旋转蒸发浓缩,以得到~5g粗橙色油状物。将粗品吸收在DCM中,并且在Combiflash上进行自动快速色谱法(80g柱,5%至50%EtOAc/己烷梯度)得到95%纯度呈白色片状固体的399(2.21g,83%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)□9.17(br s,1H),7.96(d,1H),7.40-7.30(m,8H),7.14-7.06(m,2H),6.75(d,J=1.9Hz,1H),5.45(dd,J=5.4Hz,2.0Hz,1H),5.27(dd,J=8.3Hz,2.5Hz,1H),4.76(d,J=12.4Hz,1H),4.50(d,J=12.4Hz,1H),4.33(d,J=10.6Hz,1H),4.25-4.20(m,2H),3.92(d,J=10.7Hz,1H),3.61(d,J=10.7Hz,1H),2.72(s,1H),2.20(s,3H)。ESI-MS:m/z 379.1([M-硫代尿苷]$^+$)。

[2685] 

399 400

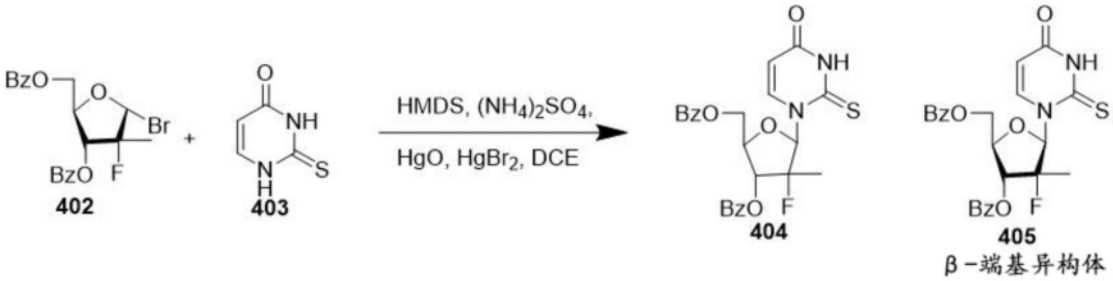
[2686] 在室温向399(2.21g,4.36mmol)在1,4-二噁烷(227mL)和水(38mL)中的搅拌溶液中一次性添加全部1.0M NaOH水溶液(38mL,38mmol)。将混合物在室温搅拌16h,并通过逐滴添加AcOH(2.17mL,38mmol)来中和。将混合物搅拌30min并且然后通过旋转蒸发浓缩。将残余物在EtOAc与水(各100mL)之间分配。将有机层去除,并将水层用EtOAc(1x100mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到2.5g粗材料。将粗品吸收在DCM中,并且在Combiflash上进行自动快速色谱法(80g柱,5%至50%EtOAc/己烷梯度)得到呈白色固体的400(1.57g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□9.21(br s,1H),7.91(d,J=8.2Hz,1H),7.45-7.30(m,8H),7.20-7.15(m,2H),6.72(d,J=2.5Hz,1H),5.37(dd,J=

8.2Hz,2.3Hz,1H),4.79(d,J=11.9Hz,1H),4.70(d,J=11.9Hz,1H),4.45(d,J=10.8Hz,1H),4.41(d,J=10.8Hz,1H),4.28(td,J=5.6Hz,2.6Hz,1H),4.21(d,J=5.6Hz,1H),3.95(d,J=10.6Hz,1H),3.71(d,J=10.7Hz,1H),3.08(d,J=5.7Hz,1H),2.77(s,1H)。ESI-MS:m/z 465.1([M+H]$^+$)。

[2687] 

[2688] 在氮气下在-78℃经由注射器向400(1.57g,3.38mmol)在DCM(68mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1.0M BCl_3在DCM(16.9mL,16.9mmol)中的溶液。将混合物在-78℃搅拌3h,然后通过缓慢逐滴添加7:10v/v吡啶/MeOH混合物(68mL)来猝灭。将混合物在搅拌下温热至室温,并通过旋转蒸发浓缩,以得到11g粗油状物。将粗品吸收在9:1DCM:MeOH中,并且在Combiflash上进行自动快速色谱法(120g柱,10%至25%MeOH/DCM梯度)去除大量杂质。收集含有期望的产物的级分并浓缩,以得到2g半纯产物。将该粗品吸收在MeOH中并固定在硅藻土上。在Combiflash上进行第二次自动快速色谱法(40g柱,2.5%至25%MeOH/DCM梯度)得到呈粉状白色固体的401(0.622g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)□8.19(d,J=8.1Hz,1H),6.88(d,J=3.3Hz,1H),5.95(d,J=8.1Hz,1H),4.26(d,J=6.0Hz,1H),4.23(dd,J=5.9Hz,3.4Hz,1H),3.85(d,J=12.2Hz,1H),3.77(d,J=12.2Hz,1H),3.08(s,1H)。^{13}C NMR(100MHz,CD_3OD)□178.2,162.3,142.7,106.9,94.7,85.6,80.6,79.2,76.4,71.0,65.8。ESI-MS:m/z 285.0([M+H]$^+$)。

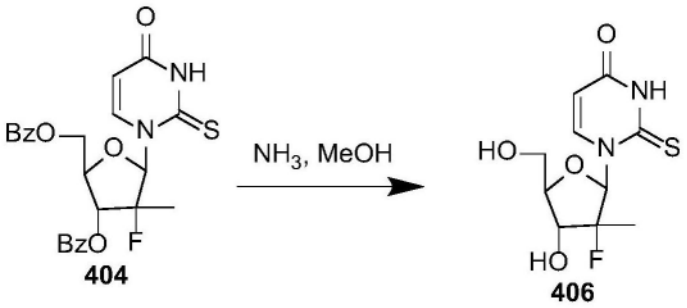
[2689] 实例129.

[2690] 

[2691] 将硫尿嘧啶(3.48g,27.2mmol,2.2eq)在HMDS(25.9mL,1M)中的搅拌悬浮液与10mg硫酸铵在氩气下加热至回流。2h后,将所得的澄清溶液冷却并浓缩至白色糊状物。然后经由插管将溴糖(5.4g,12.35mmol,1eq)在DCE(40mL)中的溶液添加到硫尿嘧啶烧瓶中,用2x10mL DCE洗涤。向反应中加入氧化汞(3.48g,16mmol,1.3eq),添加溴化汞(3.56g,9.88mmol,.8eq),并将反应配有回流冷凝器并回流。16h后,冷却,并用100mL甲醇和水的3:1混合物猝灭。搅拌30min后,将反应稀释在300mL水中并用二氯甲烷(3x100mL)萃取。将合并的有机物用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗反应通过硅胶色谱法(2%-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,以提供呈具有正确质量的两种化合物的混合物的2.5g核苷。进一步的硅胶色谱法(20%-70%乙酸乙酯/已烷)得到785mg化合物404(13%)和805mg化合物405(13%)。

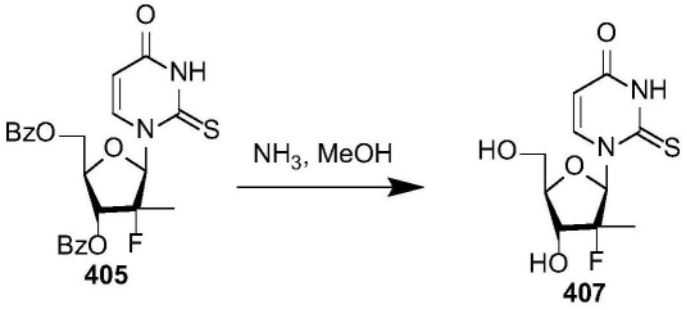
[2692] 化合物404 ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.03(dd,J＝34.2,7.8Hz,4H),7.86(d,J＝6.6Hz,1H),7.61(d,J＝7.5Hz,1H),7.57-7.32(m,4H),6.48(d,J＝21.7Hz,1H),6.30(d,J＝6.6Hz,1H),5.50(dd,J＝16.6,8.1Hz,1H),4.87-4.48(m,4H),1.71(d,J＝21.5Hz,3H)。

[2693] 化合物405 ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.06(dd,J＝26.3,8.0Hz,5H),7.86(d,J＝6.7Hz,1H),7.71-7.33(m,7H),6.43(d,J＝17.5Hz,1H),6.29(d,J＝6.7Hz,1H),5.69(dd,J＝21.8,8.5Hz,1H),4.94-4.35(m,5H),1.66(d,J＝22.1Hz,3H)。

[2694] 

404 406

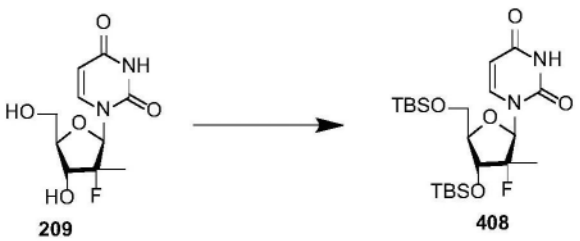
[2695] 制备化合物404(785mg,1.62mmol)在7M氨/甲醇(16mL,.1M)中的悬浮液。16h后,将反应浓缩并通过硅胶色谱法(5％-20％甲醇/dcm)纯化,提供220mg二醇(49％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.85(d,J＝6.6Hz,1H),6.38(d,J＝28.2Hz,1H),6.19(t,J＝5.4Hz,1H),4.13-3.91(m,2H),3.85(dd,J＝12.6,1.9Hz,1H),3.64(dd,J＝12.5,3.7Hz,1H),1.62-1.42(m,3H)。$C_{10}H_{13}FN_2O_4S$的LCMS计算值276.06实测值277.00M+1;274.90M-1

[2696] 

405 407

[2697] 制备化合物405(805mg,1.62mmol)在7M氨/甲醇(16mL,.1M)中的悬浮液。16h后,将反应浓缩并通过硅胶色谱法(5％-20％甲醇/dcm)纯化,提供210mg二醇(46％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.89(d,J＝6.6Hz,1H),6.43(d,J＝18.3Hz,1H),6.19(d,J＝6.6Hz,1H),4.02-3.88(m,1H),3.81(dd,J＝12.5,2.1Hz,1H),3.72-3.53(m,1H),3.39-3.23(m,1H),1.56(d,J＝22.3Hz,3H)。$C_{10}H_{13}FN_2O_4S$的LCMS计算值276.06实测值274.90M-1。化合物236的氨基磷酸酯前药可以使用实例93中的一般程序合成,并且化合物236的三磷酸酯可以使用实例98中的一般程序合成。

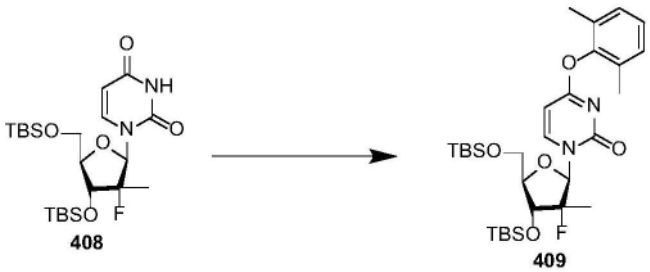
[2698] 实例130.

[2699] 

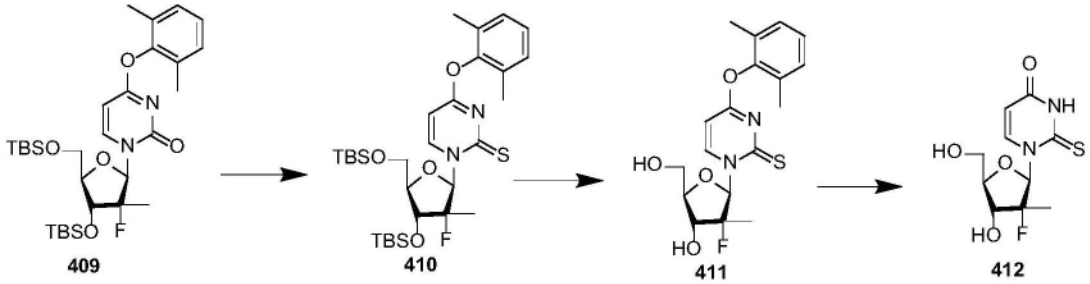
209 408

[2700] 向核苷(190mg,0.73mmol)在二氯甲烷(14.6mL,.05M)中的搅拌悬浮液中依次加入

DMAP(89mg,0.73mmol)、咪唑(124mg,1.83mmol)和TBSCl(242mg,1.61mmol),并搅拌过夜。18h后,将反应浓缩,稀释在乙醚中并过滤。将液体浓缩并通过硅胶色谱法(5%-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供200mg(57%)期望的双TBS核苷。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.89(d,J=8.1Hz,1H),6.18(d,J=17.8Hz,1H),5.70(d,J=8.1Hz,1H),4.17-3.90(m,3H),3.87-3.64(m,1H),1.31(d,J=21.7Hz,3H),0.90(d,J=10.2Hz,18H),0.10(s,12H)。

[2701] 

[2702] 向408(200mg,0.409mmol)在DCM(4mL)中的搅拌溶液中加入DMAP(100mg,0.818mmol)和三乙胺(120μl,0.859mmol)。将澄清溶液冷却至0℃,并且然后加入2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(248mg,0.818mmol)。将反应搅拌18h,然后冷却回0℃。制备2,6-二甲基苯酚(150mg,1.228mmol)、DABCO(9.18mg,0.082mmol)和三乙胺(171μl,1.228mmol)在DCM(4mL)中的0℃溶液,并将其逐滴添加到反应中。将反应搅拌3h,然后用冷的50mL饱和$NaHCO_3$和100mL DCM猝灭。将分离的有机层用盐水洗涤一次,干燥($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。将所得油状物用5%-50%EtOAc/己烷纯化,以提供呈玻璃的234mg苯酚醚。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.33(d,J=7.4Hz,1H),7.04(s,3H),6.33(d,J=17.8Hz,1H),6.08(d,J=7.4Hz,1H),4.30-3.94(m,3H),3.84(d,J=12.0Hz,1H),2.13(s,6H),1.32(d,J=21.8Hz,3H),0.95(d,J=27.3Hz,18H),0.15(d,J=15.3Hz,12H)。

[2703] 

[2704] 向409(200mg,0.338mmol)在甲苯(6.6mL,0.05M)中的搅拌溶液中加入劳森试剂(204mg,0.506mmol)并加热至110℃。3h后,将反应冷却,浓缩到1g硅藻土上,并通过硅胶色谱法(1%-20%EtOAc/己烷)纯化,以提供含有被携带的微量磷杂质的总共200mg材料续。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.42(d,J=7.4Hz,1H),7.41(d,J=18.2Hz,1H),7.03(s,3H),6.28(d,J=7.4Hz,1H),4.34-3.95(m,4H),2.11(s,6H),1.44(d,J=21.6Hz,3H),1.06-0.82(m,18H),0.14(dd,J=9.0,1.1Hz,12H)。

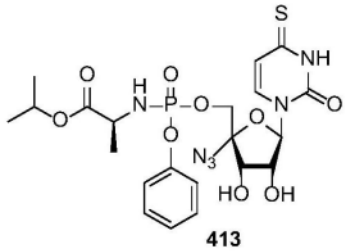
[2705] 向410(200mg,~0.338mmol)在THF(6.6mL,0.5M)中的搅拌溶液中加入TBAF(821uL 1M在THF中,0.821mmol)。将反应物搅拌18h,浓缩在1g硅藻土上,并且然后经由硅胶色谱法(2%-7%甲醇/DCM)纯化,以提供含有微量四丁基铵盐的100mg(~80%2步)材料。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.75(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),7.35(dd,J=18.2,1.7Hz,1H),7.22-6.96(m,3H),6.60-6.41(m,1H),4.13-3.91(m,3H),3.91-3.73(m,2H),2.11(s,6H),1.42(dd,J=22.2,1.6Hz,3H)。

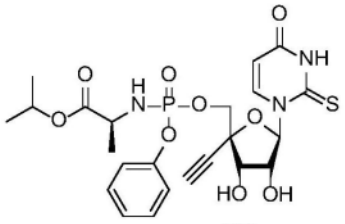
[2706] 向顺式邻硝基苯甲醛肟(131mg,0.789mmol)在乙腈(2.6mL)中的溶液中加入1,1,3,3-四甲基胍(99μl,0.789mmol),以得到橙色溶液。15分钟后,将所得溶液逐滴添加到411(100mg,0.63mmol)在乙腈(2.6mL)中的搅拌溶液中。3h后,将反应浓缩到500mg硅藻土上并通过硅胶色谱法(2%-20%甲醇/DCM)纯化,以提供45mg 412 62%。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.17(d,J=8.1Hz,1H),7.16(d,J=18.7Hz,1H),5.98(d,J=8.1Hz,1H),4.09-3.87(m,3H),3.80(dd,J=12.5,1.9Hz,1H),1.43(d,J=22.2Hz,3H)。MS $C_{10}H_{13}FN_2O_4S$[M-H$^+$];计算值:277.1,实测值:277.0。

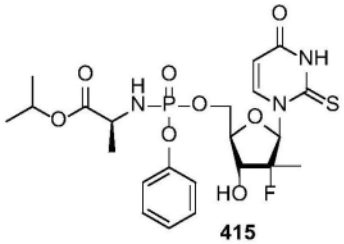
[2707] 化合物412的三磷酸酯针对登革热病毒感染具有活性。

[2708] 实例131.

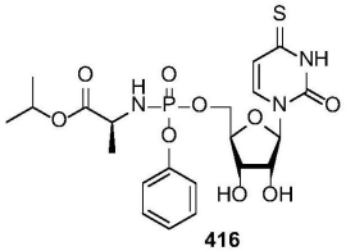
[2709] 利用一般程序合成的5'-氨基磷酸酯前药:

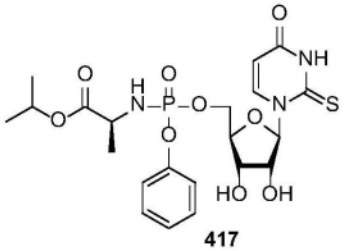

413

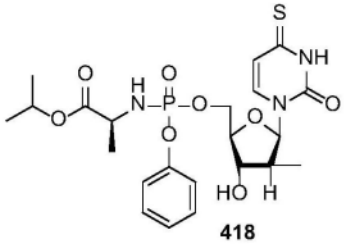

414

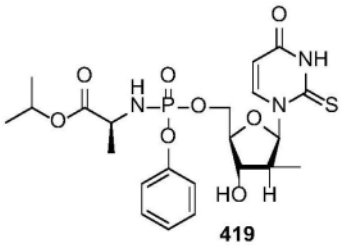

415

[2710]


416


417

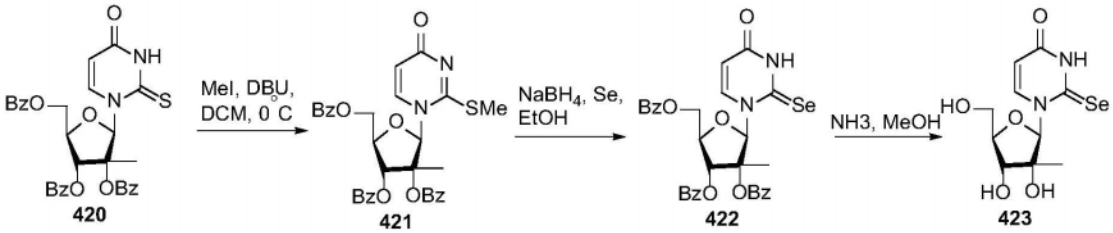

418


419

[2711] 实例132.

[2712] 2'-甲基-2-硒尿苷的合成:

[2713]



420 421 422 423

[2714] 421的合成。向(2R,3R,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-3-甲基-2-(4-氧代-2-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3,4-二苯甲酸二酯420(2.899g,4.94mmol)在无水CH_2Cl_2(35ml)中的搅拌溶液中添加碘甲烷(3.08ml,49.4mmol)并冷却至0℃。然后逐滴添加DBU(1.106ml,7.41mmol)并在0℃搅拌1h。通过添加15mL水将反应猝灭并用CH_2Cl_2萃取。将水层分离,并将有机层用水(2X15mL)洗涤,并将水层用CH_2Cl_2(25mL)反萃取。将合并的有机层

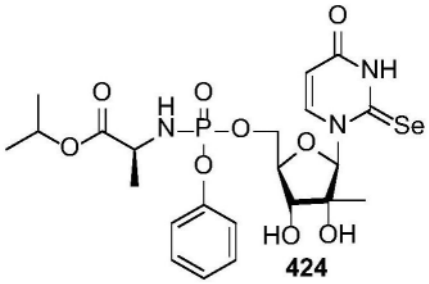
干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,以得到油状物,将该油状物使用0%-50%EtOAC/己烷的线性梯度通过硅胶柱色谱法纯化,以得到呈白色固体的纯421(2.678g,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.11-7.98(m,4H),7.83-7.79(m,2H),7.67(d,J=7.9Hz,1H),7.65-7.53(m,2H),7.53-7.32(m,5H),7.32-7.16(m,2H),6.63(s,1H),5.95(dd,J=7.8,0.6Hz,1H),5.64(d,J=6.0Hz,1H),5.00-4.63(m,3H),2.63(s,3H),1.68(s,3H)。13CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ167.7,166.2,165.5,165.3,162.9,138.5,134.0,133.9,130.1,129.9,129.8,129.6,129.4,129.3,128.9,128.8,128.6,128.4,109.6,91.21,85.5,80.5,77.5,77.2,76.9,74.7,62.6,19.4,15.4。

[2715] 422的合成。将无水乙醇(10ml)在0℃冷却并通过通入氩气15min来脱氧,并将该溶液添加到在冰浴中冷却的灰色粉末硒(0.263g,3.33mmol)和四氢硼酸钠(0.132g,3.50mmol)的混合物中。搅拌30min后,在0℃将该溶液小心地添加到421的脱氧纯固体(1.000g,1.665mmol)中并在0℃搅拌10min,然后温热至RT过夜。TLC(5%MeOH:CH_2Cl_2)示出产物R_f=0.71。将混合物用氩气鼓泡一小时以去除H_2Se,用EtOAC(30mL)稀释并用水(15mL)、随后用盐水(15mL)洗涤。将水层用EtOAC(30mL)再萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,以得到粗固体,将该粗固体使用0%-10%甲醇/二氯甲烷线性梯度通过二氧化硅柱色谱法纯化,以获得呈浅黄色固体的422。将固体使用EtOAC和己烷通过柱色谱法重新纯化以去除微量杂质并以99%产率获得纯422。^{1}HNMR(300MHz,氯仿-d)δ10.25(s,1H),8.07(t,J=8.4Hz,4H),7.81(d,J=6.0Hz,2H),7.77(s,1H),7.71(d,J=6.0Hz,1H),7.67-7.36(m,7H),7.30-7.19(m,2H),5.96(d,J=8.3Hz,1H),5.61(d,J=6.0Hz,1H),5.01-4.59(m,3H),1.77(s,3H)。

[2716] 423的合成。将422(0.950g,1.500mmol)在7N NH_3/甲醇(10mL)中的溶液在密封管中在40℃加热过夜。TLC(10%MeOH:CH_2Cl_2)示出完全转换,其中产物R_f=0.2,而起始材料R_f=0.7。将反应混合物浓缩,并将所得粗混合物通过硅胶柱色谱法纯化并用0%-20%甲醇/CH_2Cl_2线性梯度洗脱,以获得呈浅黄色固体的423(0.350g,72.7%产率)。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.29(d,J=8.1Hz,1H),7.10(s,1H),6.08(d,J=8.1Hz,1H),4.62(s,1H),4.08-3.69(m,4H),1.28(s,3H);^{13}C NMR(150MHz,DMSO):179.3,161.76,143.8,111.1,100.5,85.4,81.8,74.5,61.4,23.5;HRMS[M+Na]$^+$$C_{10}H_{14}N_2O_5NaSe$计算值:344.99601,观测值:344.99632。

[2717] 实例133.

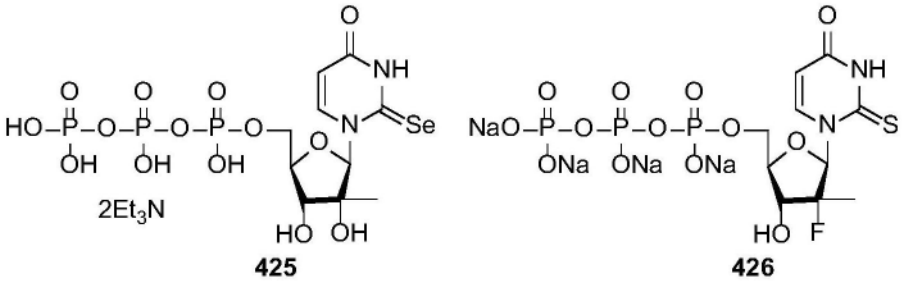
[2718] 利用一般程序合成的5'-氨基磷酸酯前药:

[2719] 

424

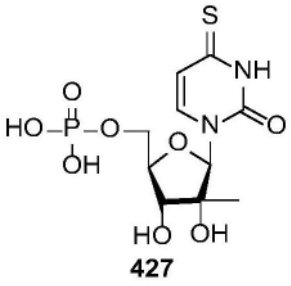
[2720] 实例134.

[2721] 利用一般程序合成的5'-三磷酸酯:

[2722] 

[2723] 实例135.

[2724] 2'-甲基-4-硫代尿苷-5'-单磷酸酯的合成:

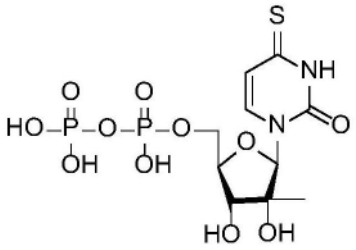
[2725] 

[2726] 向加入有1-((2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)-4-硫代氧代-3,4-二氢嘧啶-2(1H)-酮(0.205g,0.747mmol)的10mL经火焰干燥的梨形烧瓶中添加PO(OMe)$_3$(1.868ml),以得到亮黄色溶液。将该溶液冷却至0℃,并且然后逐滴添加$POCl_3$(0.139ml,1.495mmol),以仍得到亮黄色溶液。在0℃搅拌4.5h后,TLC示出无SM。将粗混合物倒入30mL冷DI水中。搅拌5min后,将其转移到分液漏斗,并添加$CHCl_3$(30mL)。将水层用$CHCl_3$(30mL)再洗涤一次。然后通过逐滴添加浓NH_4OH来将水层中和至约pH=7.2。将混合物用$CHCl_3$(30mL)再萃取一次。将水层真空浓缩,以得到浅黄色固体。将固体与MeOH(60mL)一起搅拌1h,并且然后,将其通过烧结的玻璃过滤。将滤液用硅藻土处理并真空浓缩。将粗材料通过SiO_2柱色谱法纯化,从100%DCM:100%IPA:IPA/NH_4OH/H_2O=8/1/1至7/2/1洗脱,以得到产物和一些其他无机物(白色)。然后将材料用MeOH稀释并添加硅藻土。将粗材料真空浓缩并通过100%IPA:IPA/NH_4OH/H_2O=9/1/1至8/1/1至7/2/1纯化。将含有产物的级分合并在一起并真空浓缩并与MeOH共蒸发,以得到黄色油状物,将该黄色油状物溶解在水中并冻干过夜,以得到呈黄色固体的427(25mg)。

[2727] ^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD);δ7.99(d,J=8.0Hz,1H),6.51(d,J=7.6Hz,1H),5.93(s,1H),4.29-4.25(m,1H),4.14-4.09(m,1H),4.03-3.94(m,2H),1.18(s,3H)。^{13}C NMR(100MHz,CD_3OD);δ192.3,150.2,136.7,114.8,93.2,83.1,80.3,73.0,63.3,20.3。^{31}P NMR(400MHz,CD_3OD);δ1.27。$C_{10}H_{14}O_8N_2PS[M-H]^+$的HRMS(ESI)计算值:353.0214。实测值:353.0213。

[2728] 实例136.

[2729] 2'-甲基-4-硫代尿苷-5'-二磷酸酯的合成:

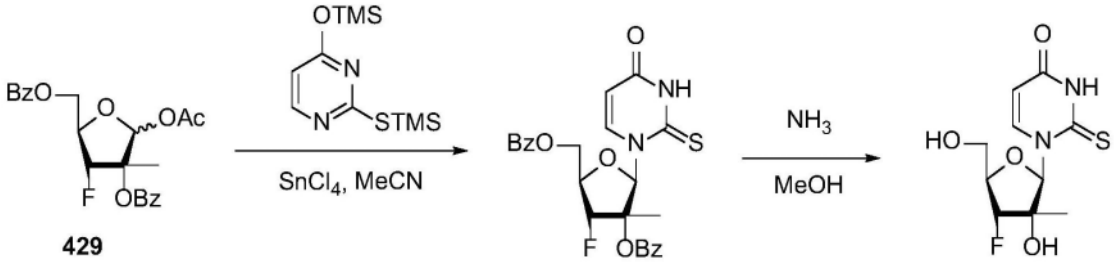
[2730] 

428

[2731] 向427(39mg,110umol)在DMF(1.1mL,0.1M)中的搅拌溶液中加入三丁胺(262uL,1.1mmol)。将反应搅拌25min,然后真空浓缩。将所得糊状物重新溶解在DMF(1.1mL,0.1M)中并加入羰基二咪唑(89mg,550umol),以得到澄清溶液。搅拌24h后,逐滴添加甲醇(150uL,1.4mmol)。2h后,向反应中加入三丁基磷酸铵(12mL,0.5M在DMF中,2.2mmol),以得到混浊溶液。将反应搅拌2d,然后去除溶剂,并将粗糊状物装载到DEAE柱上,从50-450mM TEAB洗脱,以提供二磷酸酯的三乙基铵盐。将二磷酸酯转化为钠盐,在0℃通过Na^+Dowex柱洗脱,以得到二磷酸酯的28mg 51%产率钠盐。

[2732] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.73(d,J=7.6Hz,1H),6.53(d,J=7.5Hz,1H),5.87(s,1H),4.24-4.11(m,2H),4.00(d,J=2.1Hz,2H),1.08(s,3H)。^{32}P NMR(162MHz,D_2O)-6.55(d,J=23.0Hz),-11.02(d,J=22.9Hz)。HRMS $C_{10}H_{16}N_2O_{11}P_2S[M^-]$;计算值:432.995,实测值:432.988。

[2733] 实例137.

[2734] 

429 430 431

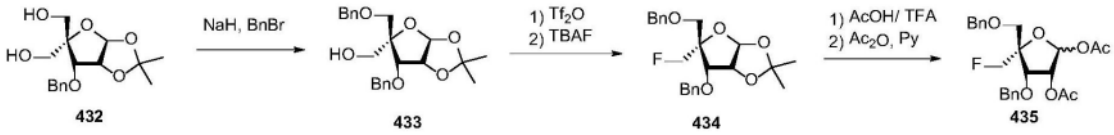
[2735] 通过与在六甲基二硅氮烷(16.77mL,80.0mmol)中的硫酸铵(0.053g,0.400mmol)混合并将混合物加热至回流16h,将2-硫尿嘧啶(1.025g,8.0mmol)全甲硅烷基化。将所得浅蓝色溶液冷却至室温,并将挥发物通过旋转蒸发、随后高真空去除,以得到呈浅蓝色液体的全甲硅烷基化2-硫氧嘧啶,其通过^{1}H NMR分析是>95%纯的。将该材料全部立即用于下一步骤。

[2736] 在氮气下在室温向新鲜制备的粗全甲硅烷基-2-硫尿嘧啶(8.0mmol)在1,2-二氯乙烷(20.0mL)中的搅拌溶液中一次性全部添加429(1.666g,4.00mmol)在1,2-二氯乙烷中的溶液。将搅拌溶液冷却至0℃,并经由注射器逐滴添加$SnCl_4$(0.94mL,8.00mmol)。将混合物温热至rt并搅拌过夜16h。然后将混合物重新冷却至0℃并用饱和$NaHCO_3$水溶液(40mL)小心猝灭。将混合物温热至rt并剧烈搅拌1h。将混合物用EtOAc(2x150mL)萃取,并将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到3.5g粗残余物。将粗残余物吸收在DCM中,并且在Combiflash上进行自动快速色谱法(80g柱,5%至50%EtOAc/己烷梯度)得到呈白色片状固体的430(0.708g,1.46mmol,37%产率)。^{1}H NMR分析示出~95%纯度;化合物全部直接用于下一步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)□9.52(br s,1H),8.18(d,J=7.0Hz,2H),

8.06(d,J＝7.0Hz,2H),7.67-7.57(m,2H),7.59(d,J＝8.3Hz,1H),7.55-7.45(m,5H),5.96(dd,J＝8.3Hz,2.1Hz,1H),5.33(dd,J＝52.0Hz,2.4Hz,1H),4.84-4.68(m,3H),1.65(d,J＝2.0Hz,3H)。

[2737] 将搅拌棒、430(0.708g,1.461mmol)和7N氨的MeOH溶液(20mL,140mmol)在0℃加入可密封压力管中。将管密封,温热至室温,并在rt搅拌3天。然后将管在45℃加热5h,再冷却至rt,并通过旋转蒸发浓缩,以得到700mg粗品。将粗品溶解在MeOH中并固定在硅藻土上。在Combiflash上进行自动快速色谱法(24g柱,0％至10％MeOH/DCM梯度)得到大约450mg部分脱保护的2'-单苯甲酸酯产物。将该化合物置于带有搅拌棒和7N氨的MeOH溶液(20mL,140mmol)的可密封压力管中。将混合物在搅拌下加热,逐渐增加热量,直至反应完成:45℃24h,55℃24h,以及最后75℃24h。将混合物冷却至rt并通过旋转蒸发浓缩,以得到500mg棕色油状物。将粗品溶解在MeOH中并固定在硅藻土上。在Combiflash上进行自动快速色谱法(24g柱,0％至10％MeOH/DCM梯度)得到160mg大部分纯的化合物。将该化合物再次吸收在MeOH中并固定在硅藻土上。Combiflash上的第二自动快速柱(12g柱,0％至7％MeOH/DCM梯度)得到115mg白色固体,其中一些溶剂被堵塞。将固体溶解在水中,在干冰/丙酮浴中冷冻,并冻干,以得到呈白色固体的431(0.102g,0.369mmol,2步产率9.2％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)□12.70(s,1H),8.03(d,J＝8.2Hz,1H),6.85(d,J＝2.5Hz,1H),6.02(d,J＝8.2Hz,1H),5.86(s,1H),5.47(t,J＝4.9Hz,1H),4.76(dd,J＝52.9Hz,8.7Hz,1H),4.20-4.10(br m,1H),3.85(ddd,J＝13.1Hz,5.4Hz,2.1Hz,1H),3.66(ddd,J＝12.8Hz,4.9Hz,2.5Hz,1H),1.20(s,3H);^{1}H NMR(400MHz,D_2O)□7.94(d,J＝8.2Hz,1H),6.98(d,J＝2.1Hz,1H),6.17(d,J＝8.2Hz,1H),4.81(dd,J＝52.4,8.1Hz,1H),4.38-4.27(m,1H),4.04(dd,J＝13.2Hz,2.7Hz,1H),3.90(dd,J＝13.2Hz,3.6Hz,1H),1.34(s,3H);^{13}C NMR(100MHz,D_2O)□176.5,162.2,141.8,106.9,94.2(d,J＝3.8Hz),91.3(d,J＝190.6Hz),79.9(d,J＝24.3Hz),78.6(d,J＝14.2Hz),59.0,19.5;^{19}F NMR(376MHz,D_2O)□-212.37(dd,J＝52.3Hz,14.3Hz);HRMS计算$C_{10}H_{13}FN_2O_4SNa[M+Na]^+$:299.04723,实测值:299.04743。

[2738] 实例138.

[2739] 

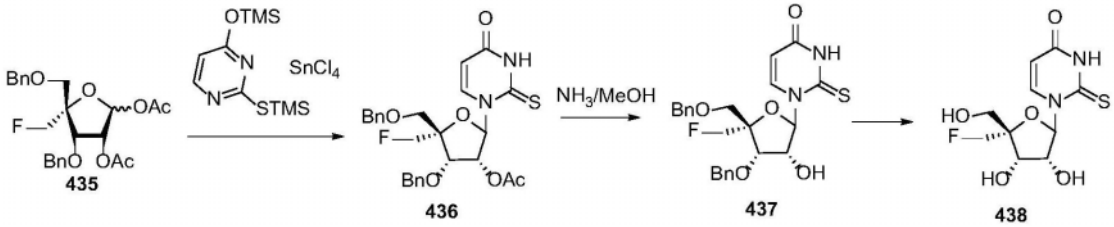
432 433 434 435

[2740] 3,5-二-O-苄基-4-C-羟基甲基-1,2-O-亚异丙基-α-D-呋喃核糖:在-5℃向3-O-苄基-4-C-羟基甲基-1,2-O-亚异丙基-α-D-呋喃核糖(10.0g,32.2mmol)在无水DMF(50mL)中的溶液中添加NaH悬浮液(60％在矿物油中(w/w),30min期间两个部分,总共1.48g,37.1mmol)。逐滴添加苄基溴(4.4mL,37.1mmol),并且继续在室温搅拌3h,随后添加冰冷的水(50mL)。将混合物用EtOAc(4x50mL)萃取,并将合并的有机相干燥(Na2SO4)。蒸发后,将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用15％-20％EtOAc/己烷(v/v)洗脱,以得到呈无色液体的产物433(8.84g,69％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ7.37-7.25(m,10H),5.79(d,J＝4.0Hz,1H),4.79(d,J＝12.0Hz,1H),4.65(t,J＝4.8Hz,1H),4.54(d,J＝12.0Hz,1H),4.51(d,J＝12.0Hz,1H),4.46(d,J＝12.0Hz,1H),4.27(d,J＝4.8Hz,1H),3.93(d,J＝12.0Hz,1H),3.83(d,J＝12.0Hz,1H),3.61(d,J＝12.0Hz,1H),3.54(d,J＝12.0Hz,1H),2.26(br s,1H),1.64(s,3H),1.35(s,3H)。

[2741] 3,5-二-O-苄基-4-C-氟甲基-1,2-O-亚异丙基-α-D-呋喃核糖:在0℃向433(7.87g,19.65mmol)在CH2C12(190mL)中的搅拌溶液中连续添加吡啶(2.37mL,29.5mmol)和三氟甲磺酸酐(3.64mL,21.62mmol)。将反应混合物在0℃搅拌~45min,并且然后,TLC指示反应完成至单一的移动较快的化合物。在这之后,将混合物用水和盐水洗涤。将合并的水层用CH2C12反萃取。将合并的有机相干燥(Na2SO4),在减压下浓缩,以得到浅棕色固体。

[2742] 将从先前步骤获得的固体溶解在乙腈(100ml)中。添加1M四丁基氟化铵的THF溶液(78mL,78.0mmol),并将反应混合物在~50℃搅拌过夜。在减压下去除溶剂,并对深色油状残余物进行硅胶色谱法[10%-15%EtOAc/己烷]得到呈无色油状物的434(4.3g,55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ7.34-7.26(m,10H),5.77(d,J=3.6Hz,1H),4.87(dd,J=10.0,48.8Hz,1H),4.73(d,J=10Hz,1H),4.63-4.47(m,5H),4.26(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),3.61(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),3.55(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),1.63(s,3H),1.35(s,3H)。^{19}FNMR(400MHz,$CDCl_3$);δ-28.46(t,J=48.8Hz)。

[2743] 1,2-二-O-乙酰基-3,5-二-O-苄基-4-C-氟甲基-D-呋喃核糖:向434在70%乙酸(73mL)中的搅拌溶液中加入TFA(7.3mL),并加热至40℃。4h后,将反应浓缩并与甲苯共蒸发。然后将糊状物溶解在吡啶(27mL)中并加入乙酸酐(10.57mL,112mmol)。搅拌过夜后,将反应浓缩并在乙酸乙酯中拉升并用水洗涤。将干燥的(Na2SO4)过滤并浓缩至油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(5%-20%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供呈无色液体的435(3.54g,71%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ7.35-7.25(m,10H),6.18(s,1H),5.35(d,J=5.2Hz,1H),4.73-4.66(m,1H),4.60-4.48(m,5H),4.43(d,J=4.8Hz,1H),3.68(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),3.51(dd,J=1.6,10.4Hz,1H),2.11(s,3H),1.90(s,3H)。

[2744] 

[2745] 1-(2'-O-乙酰基-3',5'-二-O-苄基-4'-C-氟甲基-β-D-呋喃核糖基)2-硫尿嘧啶:将2-硫尿嘧啶(600mg,4.68mmol)和硫酸铵(30mg,0.23mmol)在六甲基二硅氮烷(4.9mL,23.41mmol)和氯苯(10mL)中的搅拌混合物在氮气下加热至回流3-4h,直至所有固体溶解并且浅蓝色溶液形成。将混合物冷却至rt并通过旋转蒸发、随后高真空浓缩,以得到其中含有一些白色固体的蓝色液体。将全部粗品立即用于下一步骤。

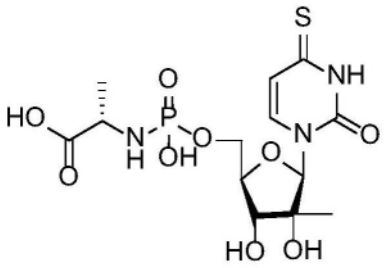
[2746] 在0℃、氮气下向435(950mg,2.13mmol)和双-甲硅烷基化2-硫尿嘧啶在1,2-DCE(10.0ml)中的搅拌浑浊溶液中添加氯化锡(IV)(0.5ml,4.26mmol)。混合物立即变黄,并且混合物变得不那么浑浊。将混合物温热至rt并搅拌过夜。在rt搅拌15h后,将混合物用25mL DCM稀释,并将固体NaHCO3和硅藻土各1.0g小心地添加到剧烈搅拌的反应混合物中。将混合物冷却至0℃,并在剧烈搅拌下逐滴添加饱和NaHCO3水溶液(2mL)。将混合物温热至rt并搅拌2h。将混合物通过小硅藻土垫过滤,然后将该小硅藻土垫用DCM(20mL)冲洗。将合并的滤液浓缩至油状物,将该油状物通过硅胶色谱法(30%-35%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供呈无色泡沫状固体的436(890mg,81%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ10.11(br s,1H),8.05(d,J=8.0Hz,1H),7.40-7.19(m,10H),6.81(d,J=2.8Hz,1H),5.49(dd,J=3.2,4.8Hz,1H),

5.38(d,J＝8.0Hz,1H),4.73-4.59(m,3H),4.50-4.35(m,4H),3.95(d,J＝10.0Hz,1H),3.57(d,J＝10.4Hz,1H),2.15(s,3H)。^{19}F NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ-28.22(t,J＝50.8Hz)。

[2747] 1-(3',5'-二-O-苄基-4'-C-氟甲基-β-D-呋喃核糖基)2-硫尿嘧啶:在0℃向436(890mg,1.73mmol)在甲醇(29ml)中的搅拌溶液中添加甲醇氨(6.2mL,7M在MeOH中)。使混合物温热至40℃并搅拌过夜。将溶剂在减压下蒸发并且然后通过硅胶色谱法(25%-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,以提供呈无色泡沫状固体的437(800mg,89%)。

[2748] 1-(4'-β-氟甲基-β-D-呋喃核糖基)2-硫尿嘧啶:在N2下在加入有437(800mg,1.693mmol)的50mL梨形烧瓶中添加干燥DCM(20.0mL)。将其冷却至-78℃,并且然后逐滴添加BCl3(11.8mL,11.8mmol,1.0M在DCM中)。使反应在-78℃搅拌15min,并且然后缓慢升温至-40℃,TLC示出无SM,然后逐滴添加MeOH(5mL)并在-40℃搅拌。在这之后,将溶剂真空去除,并将粗材料通过SiO2柱色谱法纯化,洗脱5%-7%MeOH/DCM,以提供呈白色固体的438(340mg,69%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD);δ8.21(d,J＝8.0Hz,1H),6.96(d,J＝5.6Hz,1H),5.98(d,J＝8.0Hz,1H),4.67(d,J＝0.8Hz,1H),4.56(d,J＝2.0Hz,1H),4.34-4.30(m,2H),3.81-3.78(m,2H)。^{13}C NMR(100MHz,CD_3OD);δ178.9,162.4,143.0,107.3,93.3,88.9,88.8,85.3,83.6,76.7,72.3,63.5。^{19}F NMR(400MHz,$CDCl_3$);δ-30.18(t,J＝50.8Hz)。$C_{10}H_{13}O_5N_2FNaS[M+Na]^+$的HRMS(ESI)计算值:315.0421。实测值:315.0424。

[2749] 实例139.

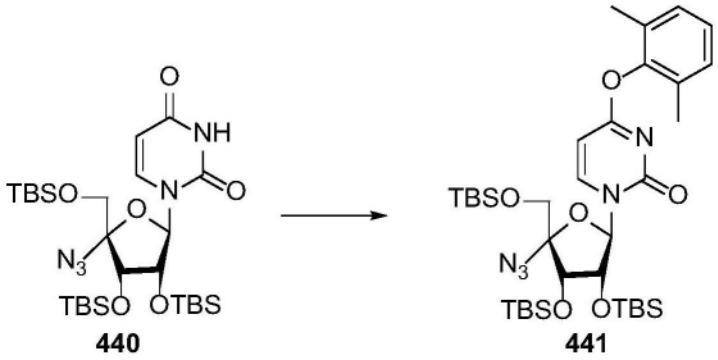
[2750] 

439

[2751] 向加入有260(300mg,0.552mmol)的100mL梨形烧瓶中添加H_2O(8.00ml)和Et_3N(8ml)。将其加热至35℃(油浴温度)。在4:50pm开始并在9am停止。搅拌过夜后,TLC示出无SM。然后将溶剂真空去除,并且然后添加硅藻土并将混合物真空浓缩。将粗材料通过SiO_2柱色谱法纯化,从iPrOH(3CV):iPrOH/NH4OH/H2O＝8/1/1洗脱,以得到呈黄色固体的439(0.18g,77%产率)。

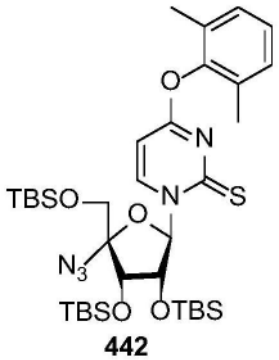
[2752] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O);δ7.91(d,J＝7.6Hz,1H),6.66(d,J＝7.6Hz,1H),5.98(s,1H),4.23-4.11(m,2H),4.03-3.96(m,2H),3.62-3.55(m,1H),1.29(d,J＝6.8Hz,3H),1.21(s,3H)。^{13}C NMR(100MHz,D_2O);δ190.4,180.4,149.0,136.2,113.7,91.7,80.7,79.0,71.6,61.9,51.0,20.4,18.8。^{31}P NMR(400MHz,D2O);δ7.67。$C_{13}H_{19}O_9N_3PS[M-H]^+$的HRMS(ESI)计算值:424.0585。实测值:424.0584。

[2753] 实例140.

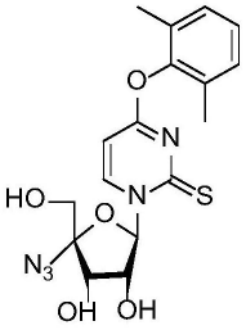
[2754] 

[2755] 在氩气下向加入有1-((2R,3R,4S,5R)-5-叠氮基-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.4g,10.19mmol)的250mL梨形烧瓶中添加干燥DCM(85ml),以得到无色溶液。将该溶液用N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.490g,20.38mmol)和三乙胺(2.98ml,21.40mmol)处理,以得到仍然无色的溶液。将烧瓶冷却至0℃,并且然后添加2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(6.17g,20.38mmol)。1h后,去除冰水浴。搅拌17h后,反应变成棕色溶液。将该溶液冷却至0℃,并且然后逐滴添加2,6-二甲基苯酚(3.73g,30.6mmol)、DABCO(0.229g,2.038mmol)和三乙胺(4.26ml,30.6mmol)的干燥DCM(21.23ml)溶液。添加后,去除冰水浴。搅拌5h后,将其用50mL NaHCO3猝灭,将有机层分离,再用50mL水洗涤一次,50mL盐水洗涤一次,干燥(Na2SO4),过滤并真空浓缩。将粗材料溶解在DCM中并通过ISCO柱色谱法(120g,各50mL)纯化,从100%至20%EtOAc/己烷洗脱30min(产物出现~4.5%EtOAc/己烷),以得到产物,将该产物与己烷一起研磨以得到呈白色固体的441(4.7g,6.42mmol,63.0%产率)。

[2756] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=7.4Hz,1H),7.04(d,J=1.6Hz,3H),6.14(d,J=3.7Hz,1H),6.10(d,J=7.4Hz,1H),4.37-4.29(m,1H),4.26(d,J=4.7Hz,1H),3.86(d,J=11.3Hz,1H),3.64(d,J=11.3Hz,1H),2.14(s,6H),0.99(s,8H),0.96(s,8H),0.92(s,8H),0.18(d,J=7.1Hz,6H),0.14(d,J=3.1Hz,6H),0.08(d,J=0.5Hz,5H)。

[2757] 

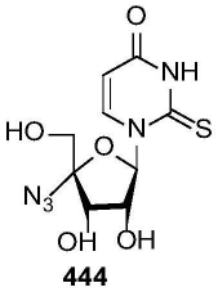
[2758] 在氩气下向加入有441(12.7g,17.35mmol)的500mL rbf中添加干燥甲苯(173ml)。然后添加2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二膦烷2,4-二硫化物(10.52g,26.0mmol)。将该混合物加热至110℃5小时,将粗材料真空浓缩,并将粗材料通过SiO_2柱色谱法纯化,从100%己烷至5%EtOAc/己烷至10%EtOAc/己烷洗脱,以得到呈玻璃状固体的442(10g,13.37mmol,77%产率),该固体含有一些杂质,但直接用于下一步骤。

[2759] 

443

[2760] 向加入有442(0.14g,0.187mmol)(黄色固体)的200mL梨形烧瓶中添加干燥THF(1.871ml),以得到黄色溶液。将该溶液抽真空并加入氩气。将烧瓶冷却至0℃,并且然后逐滴添加TBAF(0.599ml,0.599mmol),随后添加冰AcOH(0.034ml,0.599mmol)。3min后,去除冰水浴。1.5h后,TLC示出无SM。然后将粗混合物用$CHCl_3$稀释,将其倒入分液漏斗中。然后添加饱和$NaHCO_3$。将水层用CHCl3再萃取一次,将合并的有机层用盐水洗涤一次。再次将水层用DCM再萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。将粗材料通过SiO_2柱色谱法纯化,从100%DCM(75mL,3CV)至1%MeOH/DCM(100mL)至2%MeOH/DCM(200mL)洗脱,以得到呈灰白色固体的443(70mg,0.173mmol,92%产率)。

[2761] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(d,J=7.2Hz,1H),7.9(s,3H),6.60(s,1H),6.39(d,J=7.6Hz,1H),4.39-4.26(m,3H),4.05-3.90(m,2H),3.16(d,J=8.8Hz,1H),2.14(s,6H)。

[2762] 

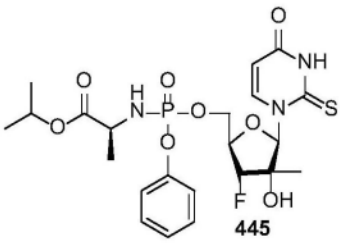
444

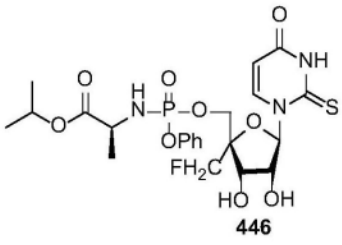
[2763] 向加入有443(70mg,0.173mmol)的10mL梨形烧瓶中添加干燥CH_3CN(1.7mL),以得到浅黄色溶液。然后向加入有顺式邻硝基苯甲醛肟(86mg,0.518mmol)的另一个10mL烧瓶中添加干燥CH_3CN(1.7mL),随后添加1,1,3,3-四甲基胍(0.065mL,0.518mmol),以得到橙色溶液。将该溶液逐滴添加到先前的烧瓶中,以最终得到橙色溶液。在rt搅拌2h后,TLC示出无SM。然后添加硅胶并将粗材料真空浓缩。将粗材料通过SiO_2柱色谱法纯化,从5%MeOH/DCM至7.5%MeOH/DCM洗脱,以得到呈灰白色固体的444(38mg,73%产率)。

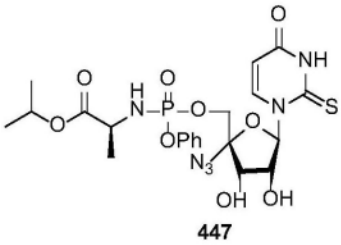
[2764] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.20(d,J=8.0Hz,1H),7.06(d,J=4.0Hz,1H),5.97(d,J=8.4Hz,1H),4.34-4.27(m,2H),3.68(dd,J=38.4,12.0Hz,2H)。^{13}C NMR(100MHz,CD_3OD);δ178.5,162.4,142.4,107.3,101.1,95.2,75.8,72.4,64.2。$C_9H_{11}O_5N_5NaS[M+Na]^+$的HRMS(ESI)计算值:324.0373。实测值:324.0370。

[2765] 实例141.

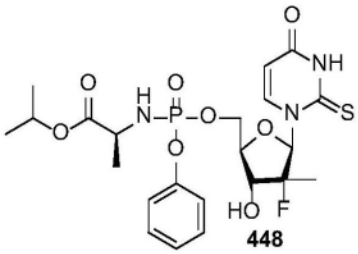
[2766] 利用一般程序合成的5'-氨基磷酸酯前药:

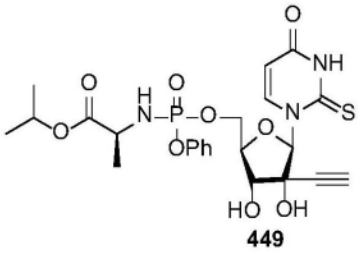

445


446


447

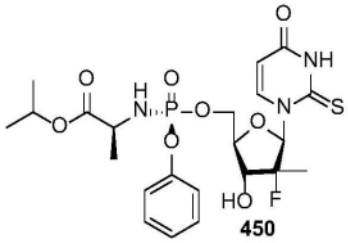
[2767]

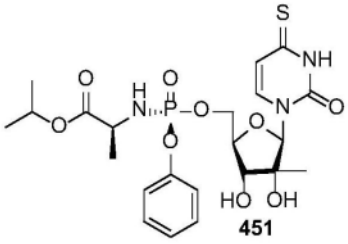

448

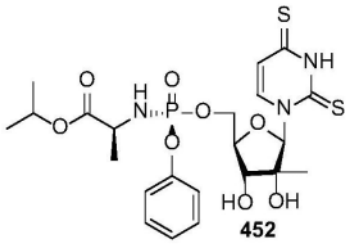

449

[2768] 实例142.

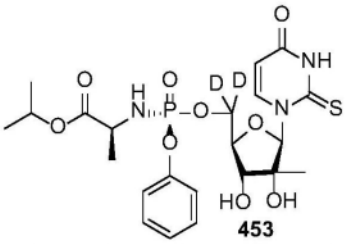
[2769] 利用一般程序合成的(S,S)5'-氨基磷酸酯前药:


450


451

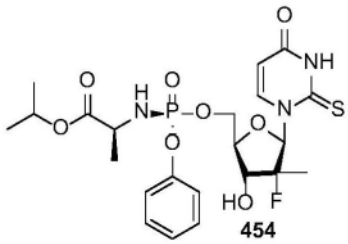

452

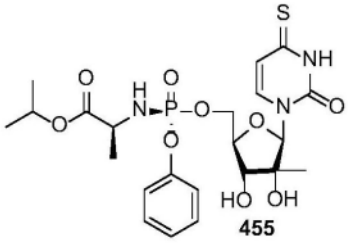
[2770]

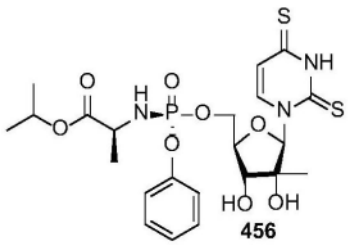

453

[2771] 实例143.

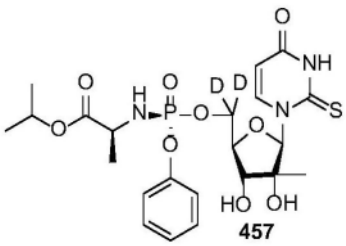
[2772] 利用一般程序合成的(S,R)5'-氨基磷酸酯前药:


454


455

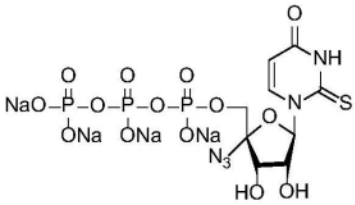

456

[2773]

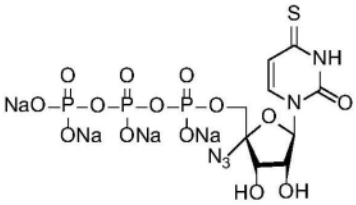

457

[2774] 实例144.

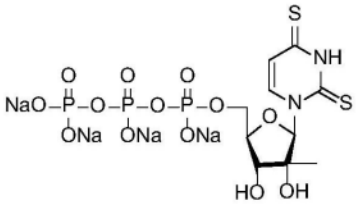
[2775] 利用一般程序合成的5'-三磷酸酯：



458

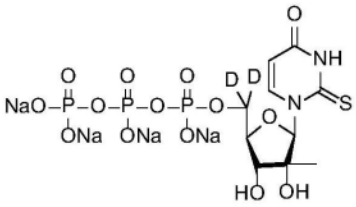


459

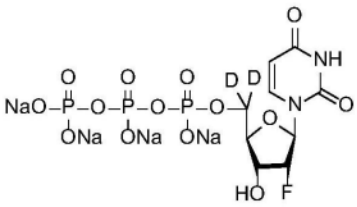


460

[2776]



461

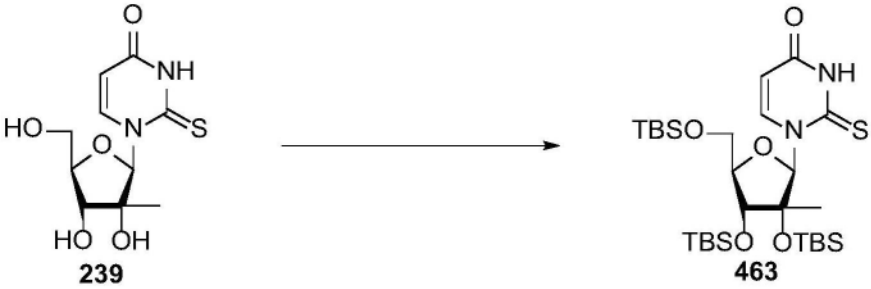


462

[2777] 实例145.

[2778] 2'-甲基-2,4-二硫代尿苷的合成

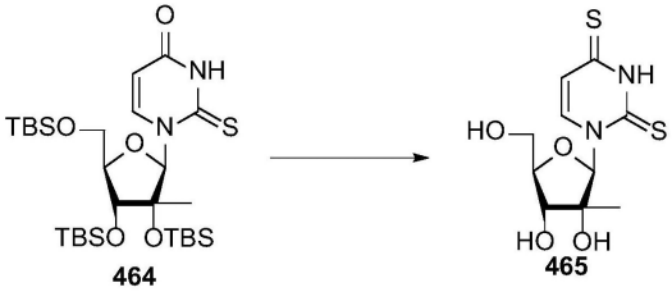
[2779]



239 463

[2780] 向2'甲基-2-硫代尿苷(1.18g,4.3mmol)在DCM(43mL,.1M)中的搅拌悬浮液中依次加入咪唑(1.75g,25.8mmol,6eq)、DMAP(526mg,4.3mmol,1eq)和TBSCl(2.59g,17.21mmol,4eq)。18小时后,添加附加当量的TBSCl(640mg,4.3mmol,1eq)。然后使反应混合物搅拌4小时。然后将反应混合物浓缩到硅藻土(2g)上,然后将其装载到硅胶柱上。使用10%-50%乙酸乙酯/己烷将产物洗脱,以得到单甲硅烷基化材料和双甲硅烷基化材料的混合物。

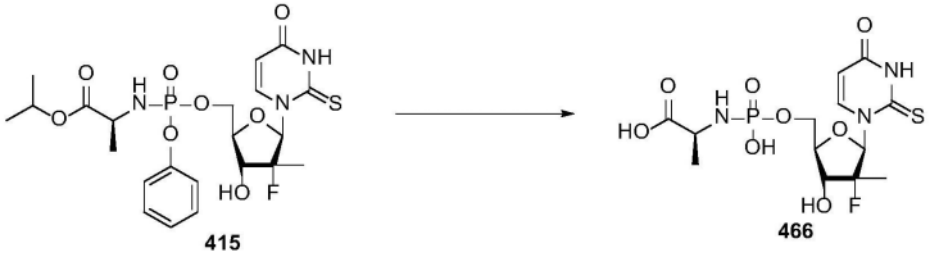
[2781] 将单甲硅烷基核苷和双甲硅烷基核苷的混合物溶解在DCM(8.6mL,0.5M)中并冷却至-78℃。然后向反应容器中加入2,6-二甲基吡啶(2mL,17.2mmol,4eq),随后逐滴添加TBSOTf(1.95mL,8.6mmol,2eq)。然后使反应混合物在2小时内从-78℃温热至室温。然后使反应混合物再搅拌18小时。在0℃将另一等分试样的TBSOTf(1mL,4.3mmol,1eq)添加到反应混合物中。然后使反应混合物再搅拌28小时。将反应用饱和氯化铵水溶液(100mL)猝灭并用乙酸乙酯(3x75mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)和盐水(50mL)洗涤。将经干燥的(硫酸钠)有机层过滤并真空浓缩至油状物。将产物通过硅胶色谱法纯化,用10%-35%乙酸乙酯/己烷洗脱,以提供甲硅烷基化物核苷(1.7g,2.75mmol,64%)。

[2782] 

[2783] 向甲硅烷基化核苷(1.7g,2.75mmol)在甲苯(55mL,.01M)中的搅拌溶液中添加劳森试剂(1.67g,4.13mmol,1.5eq)。将反应混合物加热至110℃1小时并且然后冷却。然后将反应混合物浓缩到1克硅藻土上,然后将其装载到硅胶柱上。将产物在1%-20%乙酸乙酯/己烷中洗脱,以得到受保护的2'-甲基-2,4-二硫代尿苷和微量芳基副产物。

[2784] 向受保护的2'-甲基-2,4-硫代尿苷(2.75mmol)在THF(55mL,.01M)中的搅拌溶液中添加TBAF(9.62mL,9.62mmol,3.5eq 1M在THF中)。将反应搅拌过夜并浓缩到1克硅藻土上,然后将其装载到硅胶柱上。将产物在1%-20%甲醇/DCM中洗脱,以提供2'-甲基-2,4-二硫代尿苷(650mg,81%2个步骤)。

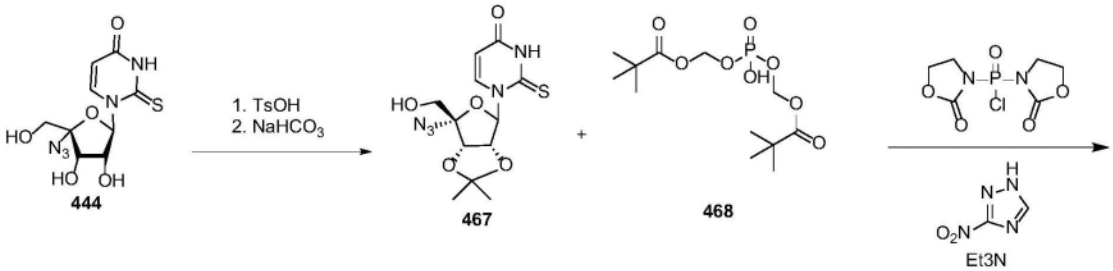
[2785] 实例146.

[2786] 

[2787] 将氨基磷酸酯(52mg,95umol)在水和三乙胺(2.7mL,1:1,.035M)中的溶液在35℃加热20小时。然后将反应浓缩至糊状物,将该糊状物溶解在40mL水中并用40mL DCM洗涤。将水层浓缩到500mg硅藻土上。将产物通过硅胶色谱法纯化,从异丙醇(100%)至异丙醇/水/氢氧化铵的8:1:1混合物洗脱,以提供期望的产物(18mg,42umol,42%)。

[2788] 实例147.

[2789] 4'-叠氮基-2-硫代尿苷-双-POM-5'-单磷酸酯的合成



444 467 468

[2790]



469 470

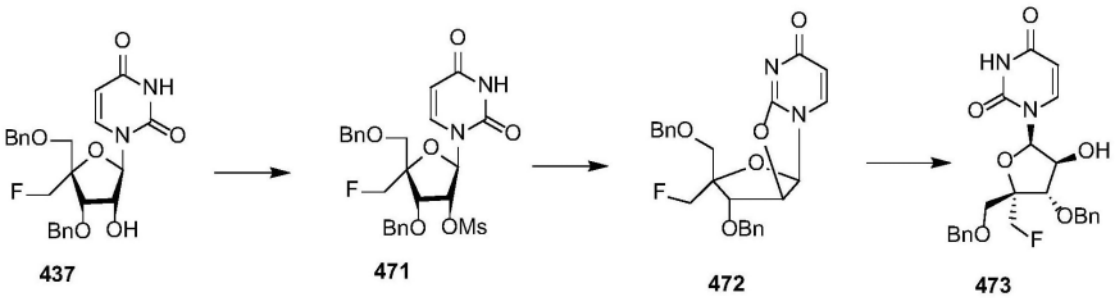
[2791] 向加入有1-((2R,3R,4S,5R)-5-叠氮基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-硫代氧代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(0.15g,0.498mmol)(浅黄色固体,含有少量Et3N盐)的25mL梨形烧瓶中添加分子筛干燥的丙酮(3.11ml),产生悬浮液。在烧瓶上抽真空,并且然后向烧瓶加入氩气。接下来,添加2,2-二甲氧基丙烷(3.11ml)以得到黄色悬浮液。然后立即将反应混合物用Ts-OH(0.028g,0.149mmol)处理,产生黄色溶液。使反应混合物在室温搅拌。搅拌过夜(22h)后,添加固体碳酸氢钠(0.013g,0.149mmol)。在室温搅拌30min后,将粗材料真空浓缩。将粗材料用EtOAc和水处理。将有机层分离,干燥(Na2SO4),过滤并真空浓缩。将粗材料通过ISCO柱色谱法(12g柱)纯化,从100%DCM至5%MeOH/DCM洗脱,以得到产物,该产物具有杂质。将该材料溶解在DCM中并通过ISCO柱色谱法(12g柱)纯化,从100%己烷至80%EtOAc/己烷洗脱,以得到呈白色固体的产物(0.12g),该产物仍然包含少量杂质,但是用于下一反应。

[2792] 向加入有((羟基磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)双(2,2-二甲基丙酸酯)(0.229g,0.703mmol)的50mL梨形烧瓶中添加干燥THF(4mL),以得到无色溶液。将烧瓶抽真空并加入氩气。接下来,逐滴添加三乙胺(0.108ml,0.773mmol)。在室温搅拌30min后,添加1-((3aR,6R,6aS)-6-叠氮基-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-2-硫代氧代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(0.12g,0.352mmol)。将反应混合物冷却至0℃,并且然后添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.245ml,1.406mmol)、双(2-氧代恶唑烷-3-基)次膦酰氯(0.224g,0.879mmol)和3-硝基-1H-1,2,4-三唑(0.100g,0.879mmol)。使反应混合物搅拌过夜,逐渐温热至室温。然后将反应用EtOAc稀释并用饱和$NaHCO_3$猝灭。将有机层分离,干燥(Na2SO4),过滤并真空浓缩。将粗材料通过ISCO柱色谱法(12g柱)纯化,从100%DCM至5%MeOH/DCM洗脱,以得到半纯产物。通过将粗硅藻土固体装载到ISCO(12g柱)上来将产物进一步纯化,从10%EtOAc/己烷至80%EtOAc/己烷洗脱,以得到呈黄色固体的期望产物(25mg,11%产率)。

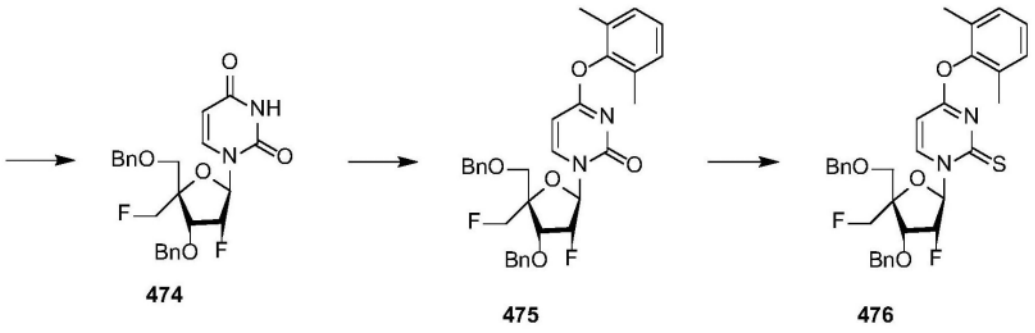
[2793] 在室温向加入有467(25mg,0.038mmol)的10mL梨形烧瓶中添加80%甲酸(1mL)。22.5小时后,将溶剂真空去除并添加DCM以共蒸发,产生黄色固体。将粗材料通过ISCO柱色谱法(4g柱)纯化,从100%DCM至5%MeOH/DCM洗脱20min,以得到呈白色固体的期望核苷

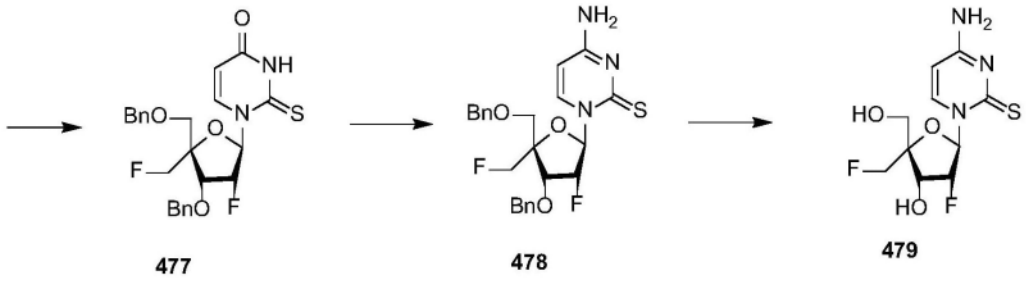
(14mg,60％产率)。

[2794] 实例148.



[2795]





[2796] 在0℃向1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.6g,7.89mmol)在吡啶(35.0ml)中的溶液中添加甲磺酰氯(0.671ml,8.68mmol)。使反应混合物缓慢达到室温并搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(150.0ml)稀释。将有机层用水(50ml)、饱和$NaHCO_3$水溶液(50ml)洗涤。然后将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,产生粗产物。

[2797] 在室温将DBU(1.060ml,7.10mmol)添加到(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-基甲磺酸酯(3.3g,6.17mmol)在乙腈(31.0ml)中的溶液。使反应混合物在室温搅拌2小时。然后将反应混合物用乙酸(0.406ml,1.0mmol)中和。将反应混合物浓缩并通过柱色谱法(DCM/甲醇)纯化,以得到呈浅黄色固体的(2R,3S,3aR,9aR)-3-(苄氧基)-2-((苄氧基)甲基)-2-(氟甲基)-3,3a-二氢-2H-呋喃[2',3':4,5]恶唑并[3,2-a]嘧啶-6(9aH)-酮(2.5g,92％)。

[2798] 在室温向(2R,3S,3aS,9aR)-3-(苄氧基)-2-((苄氧基)甲基)-2-(氟甲基)-3,3a-二氢-2H-呋喃[2',3':4,5]恶唑并[3,2-a]嘧啶-6(9aH)-酮(2.50g,5.7mmol)在乙醇(35ml)中的溶液中添加1M NaOH(5.7ml,5.70mmol)。使反应混合物在室温搅拌48h。然后将反应混合物用1MHCl(5.70ml)中和,随后添加乙酸乙酯(100.0ml)。将有机层分离并用盐水

(50.0ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到白色粗产物。将产物通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化,产生白色固体(1.8g,69.2%)。

[2799] 向1-((2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg,0.11mmol)在二氯甲烷(2.0ml)中的溶液中添加吡啶(0.018ml,0.219mol),随后添加DAST(0.087ml,0.657mmol)。将反应混合物在室温搅拌24小时。然后将反应混合物用二氯甲烷稀释,经无水硫酸钠干燥并在减压下蒸发至干燥。将产物通过柱色谱法纯化。

[2800] 向加入有1-((2R,3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氟-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,1.091mmol)的25mL梨形烧瓶中添加干燥DCM(体积:8.72ml,比率:4),以得到无色溶液。将反应容器抽真空并且然后加入氩气。接下来,添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.266g,2.181mmol)和三乙胺(0.232g,2.290mmol)。将澄清溶液冷却至0℃,随后添加2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(0.661g,2.181mmol)。搅拌过夜(18.5h)后,TLC示出无起始材料。然后在0℃添加2,6-二甲基苯酚(0.400g,3.27mmol)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(0.024g,0.218mmol)和三乙胺(0.331g,3.27mmol)的干燥DCM(体积:2.181ml,比率:1)溶液。添加完成后,去除冰浴。搅拌3小时20分钟后,TLC示出反应完成。接下来,将粗反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液和DCM处理。将分离的有机层用盐水洗涤一次,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将粗材料通过ISCO柱色谱法(24g柱)纯化,从100%己烷至20%EtOAc/己烷洗脱40min,以得到呈白色固体的产物(0.54g,88%产率)。

[2801] 向加入有1-((2R,3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氟-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(2,6-二甲基苯氧基)嘧啶-2(1H)-酮(0.15g,0.267mmol)(白色固体)的35mL梨形烧瓶中添加干燥甲苯(5.33ml),以得到白色悬浮液。将反应容器抽真空并且然后加入氩气。添加劳森试剂(0.200g,0.493mmol)。将反应混合物加热至115℃,并且浅黄色悬浮液回流后变成黄色溶液。2小时后,使反应混合物冷却,产生黄色悬浮液,将该黄色悬浮液通过烧结的玻璃过滤。将固体用EtOAc洗涤。将滤液用硅胶处理并真空浓缩。将粗材料通过SiO2柱色谱法纯化,从5%EtOAc至10%至20%洗脱,以得到具有一些劳森副产物的产物,该产物直接用于下一步骤。

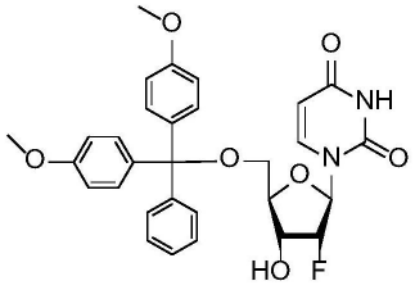
[2802] 在氩气下向加入有1-((2R,3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氟-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(2,6-二甲基苯氧基)嘧啶-2(1H)-硫酮(0.57g,0.985mmol)的10mL梨形烧瓶中添加干燥CH_3CN(1.7mL)。向单独的烧瓶中加入顺式邻硝基苯甲醛肟(0.491g,2.96mmol),随后加入干燥CH_3CN(1.700mL)和1,1,3,3-四甲基胍(0.371mL,2.96mmol),以得到橙色溶液。然后将该溶液逐滴添加到先前的烧瓶中。搅拌3.5h后,TLC示出起始材料被消耗。将硅胶添加到反应混合物中并将混合物真空浓缩。将材料通过ISCO柱色谱法(24g柱)纯化,从100%DCM至10%MeOH/DCM洗脱17min,以得到呈灰白色固体的产物(0.21g,45%产率)。

[2803] 在氩气下向加入有1-((2R,3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氟-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)-2-硫代氧代-2,3-二氢嘧啶-4(1H)-酮(0.224g,0.472mmol)的25mL梨形烧瓶中添加干燥DCM(体积:4.72ml),以得到浅黄色溶液。然后添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.115g,0.944mmol),随后添加三乙胺(0.138ml,0.991mmol)。将反应冷却至0℃,并且然后添加2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(0.286g,0.944mmol),产生亮黄色溶液。在0℃

搅拌1小时45分钟后,在室温将反应混合物用10mL 28%氢氧化氨水溶液处理。在室温搅拌1小时35分钟后,TLC示出起始材料被消耗。接下来,将有机层分离并用盐水洗涤一次,经Na_2SO_4干燥,过滤并真空浓缩。将粗材料通过ISCO柱色谱法(24g柱)纯化,从100%DCM至10%MeOH/DCM洗脱20分钟,以得到半纯产物。将该材料再次进行ISCO柱色谱法(12g柱),从100%DCM至5%MeOH/DCM洗脱15分钟,以得到呈白色固体的产物(0.18g,81%产率)。

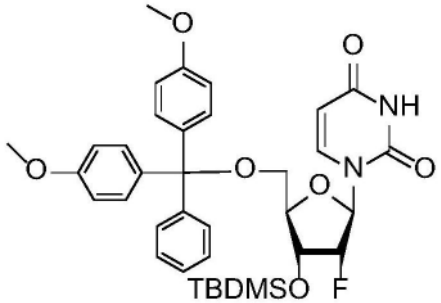
[2804] 向加入有4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-氟-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-硫酮(0.18g,0.380mmol)的25mL梨形烧瓶中添加干燥DCM(7.60ml),以得到无色溶液。将反应容器抽真空并且然后加入氩气。将烧瓶冷却至-78℃,并且然后逐滴添加三氯化硼(3.04ml,3.04mmol)。在-78℃搅拌35分钟后,将干冰丙酮浴替换为冰水浴。再搅拌4小时后,通过逐滴添加干燥MeOH来将反应猝灭。接下来,添加硅胶并将粗材料真空浓缩。将粗材料通过SiO_2柱色谱法纯化,用5%-15%MeOH/DCM洗脱,以得到半纯产物。将产物通过ISCO柱色谱法(12g柱)再纯化,从5%MeOH/DCM至20%MeOH/DCM洗脱。然而,产物仍被10%的杂质污染。将材料再次通过ISCO柱色谱法(12g柱)再纯化,用DCM和30%MeOH/DCM(4%氢氧化氨)的梯度洗脱,以得到呈白色固体的最终产物(39mg,35%产率)。

[2805] 实例149.

[2806] 

480

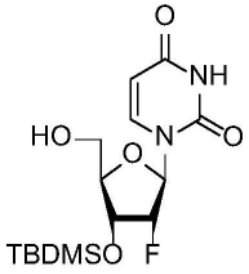
[2807] 将2'-脱氧-2'-氟尿苷(6g,24.37mmol)和4,4'-(氯(苯基)亚甲基)-双(甲氧基苯)(9.91g,29.2mmol)在吡啶(48.7ml)中的溶液在室温搅拌16小时。将混合物用MeOH(20mL)处理,浓缩至干燥并在水(50mL)与EtOAc(250mL)之间分配。将水相用EtOAc(50mL)反萃取并将合并的有机层用水(50mL)洗涤并经Na2SO4干燥。将溶液浓缩,以得到2'-脱氧-2'-氟-5'-(4',4'-二甲氧基三苯甲基)尿苷(14g,定量),其无需进一步纯化即可使用。

[2808] 

481

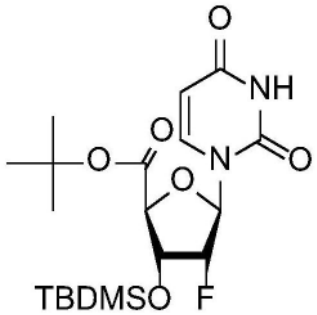
[2809] 向2'-脱氧-2'-氟-5'-(4',4'-二甲氧基三苯甲基)尿苷(13.37g,24.37mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加1H-咪唑(2.48g,36.6mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(5.51g,36.6mmol)。将反应搅拌16小时,并且然后用EtOAc(250mL)稀释。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经Na2SO4干燥,过滤并浓缩,以得到2'-脱氧-2'-氟-3'-

O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-(4',4'-二甲氧基三苯甲基)尿苷(16g,99%)。该产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2810] 

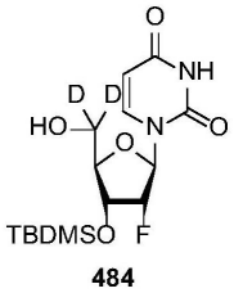
482

[2811] 向2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-(4',4'-二甲氧基三苯甲基)尿苷(13.37g,20.17mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加乙酸(20.19ml,353mmol)和水(5ml)。将反应在室温搅拌20小时,用EtOAc(250mL)稀释,用饱和NaHCO3水溶液(2x100mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱色谱法(1%MeOH/DCM、2%MeOH/DCM)纯化,以得到呈黄色固体的2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(6.73g,93%产率)。

[2812] 

483

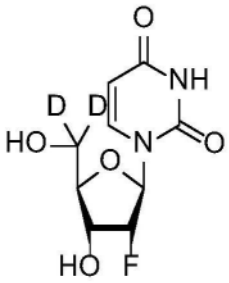
[2813] 向PDC(14.05g,37.3mmol)在无水DCM(37.3ml)/DMF(9.34ml)中的悬浮液中依次添加2-甲基丙-2-醇(35.7ml,373mmol)、2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(6.73g,18.67mmol)和乙酸酐(17.62ml,187mmol)。18小时后,将混合物用绝对EtOH(5mL)猝灭,用EtOAc(15mL)稀释,经Na2SO4干燥,通过硅藻土过滤并浓缩。将粗残余物使用1%MeOH/DCM在硅胶上通过柱色谱法纯化,以得到(2S,3R,4R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟四氢呋喃-2-甲酸叔丁酯(6.72g,83%)

[2814] 

484

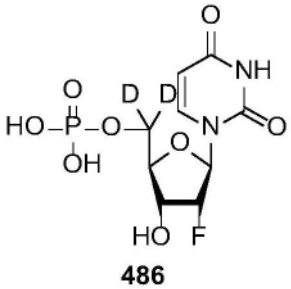
[2815] 向(2S,3R,4R,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟四氢呋喃-2-甲酸叔丁酯(3.29g,7.64mmol)的溶液中添加一份硼氘化钠(1.422g,30.6mmol)。将反应在密封管中在80℃搅拌20小时。将混合物冷却至室温并且

然后用乙酸(6.99ml,122mmol)猝灭。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和并用EtOAc萃取。浓缩后,将所得残余物在硅胶上通过柱色谱法(Rf＝0.5己烷EtOAc 1:1)纯化,以得到[5'-$^{2}H_{2}$]-2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(1g,36%)。

[2816] 

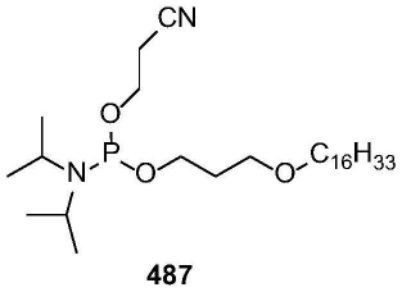
485

[2817] 向[5'-$^{2}H_{2}$]-2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(200mg,0.552mmol)在MeOH(6mL)中的溶液中添加一份Dowex50WX8(H+形式)(6g)。将混合物搅拌72h,过滤并浓缩,以得到[5'-$^{2}H_{2}$]-2'-脱氧-2'-氟尿苷(150mg,定量)。

[2818] 

486

[2819] 在5℃、N2下向三氯氧磷(1.69mL,18.13mmol)在磷酸三甲酯(2mL)中的溶液中添加小份[5'-$^{2}H_{2}$]-2'-脱氧-2'-氟尿苷(100mg,0.403mmol)。将溶液在5℃剧烈搅拌2h并且然后通过逐滴添加DI水(8mL)来猝灭。将反应混合物用氯仿(2x10mL)萃取,并将水相用NH4OH处理浓缩至pH 6.5,同时保持溶液低于30℃。将水层用氯仿(10mL)再萃取一次并且然后浓缩至干燥。将残余物悬浮于MeOH(15mL)中,过滤并浓缩。将所得固体在硅胶上通过柱色谱法(7:2:1iPrOH/浓NH4OH、$H_{2}0$、Rf＝0.2)纯化。使用甲醇、随后使用0至100mM碳酸氢铵水溶液的流动相梯度在DEAE上通过柱色谱法将产物进一步纯化。将级分浓缩至干燥,溶解在水中并冻干,以得到呈无定形白色固体的[5'-$^{2}H_{2}$]-2'-脱氧-2'-氟尿苷-5'-单磷酸酯(27mg,20%)。

[2820] 

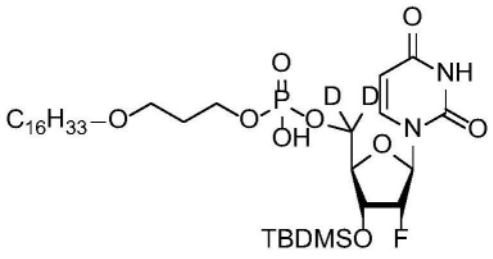
487

[2821] 在10分钟时段内将3-十六烷氧基丙-1-醇(2.02g,6.72mmol)和DIPEA(4.7mL,26.9mmol)在无水二氯甲烷(45mL)中的悬浮液用3-((氯(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(3mL,13.45mmol)逐滴处理。在室温18小时后,将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(15mL)猝灭并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机相浓缩至干燥,并将所得粗残余物使用10%至

20％乙酸乙酯/己烷的溶剂梯度在硅胶上通过色谱法(25mm x140mm)纯化,以得到呈白色固体的十六烷氧基丙基-(2-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(2.1g,65％)。

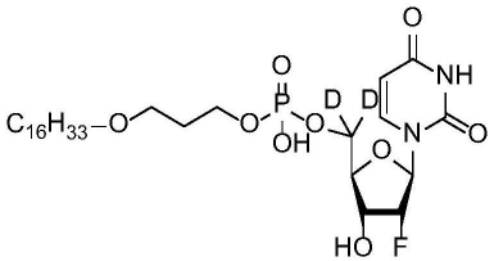
[2822] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.89-3.54(m,6H),3.49(t,J＝6.3Hz,2H),3.39(t,J＝6.7Hz,2H),2.64(t,J＝6.6Hz,2H),1.87(p,J＝6.3Hz,2H),1.57(p,J＝6.3Hz,2H),1.25(s,26H),1.18(dd,J＝6.8,3.5Hz,12H),0.87(t,J＝6.6Hz,3H)。

[2823] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ147.40。

[2824] 

488

[2825] 将[5'-^{2}H$_2$]-2'-脱氧-2-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(600mg,1.65mmol)和十六烷氧基丙基-(2-氰乙基)二异丙基亚磷酰胺(1.65g,3.31mmol)在无水THF(22mL)中的溶液用1-H-四唑(14.7mL 0.45M乙腈溶液,6.62mmol)逐滴处理。在室温16小时后,将混合物用叔丁基过氧化氢(1.5mL 5.5M壬烷溶液,8.28mmol)逐滴处理并在室温搅拌1小时并且然后用1.0M硫代硫酸钠水溶液(40mL)猝灭。30min后,将混合物用乙酸乙酯(2x80mL)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤并经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物在1％至5％甲醇/二氯甲烷的流动相梯度在硅胶上通过柱色谱法(40g)纯化,以得到磷酸氰乙酯中间体,无需进一步纯化,将该中间体溶解在甲醇(30mL)中并用浓氢氧化铵(5mL,128mmol)处理。在室温4小时后,将混合物浓缩至干燥。将所得残余物使用配备有40g二氧化硅药筒的CombiFlash仪器在硅胶上通过柱色谱法纯化,用5％至25％甲醇/二氯甲烷的溶剂梯度洗脱,以得到呈白色泡沫的[5'-^{2}H$_2$]-2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-((十六烷氧基丙基)磷酸)尿苷(1g,82％)。

[2826] 

489

[2827] 将[5'-^{2}H$_2$]-2'-脱氧-2'-氟-3'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5'-((十六烷氧基丙基)磷酸)尿苷(1g,1.38mmol)在THF(15mL)中的溶液用乙酸(0.5g,8.28mmol)和三乙基氟化铵(1.2g,5.52mmol)处理。36小时后,将混合物浓缩,并使用甲醇(120mL)作为流动相通过Dowex50WX8(H+形式)的短柱(11mm x90mm)洗脱所得残余物。产物使用0％至25％甲醇/二氯甲烷的流动相梯度与2.5％(v/v)氢氧化铵通过在硅胶上通过柱色谱法(24g)进一步纯化。合并纯级分并浓缩。将所得固体与二氯甲烷(2x75mL)共蒸发,并且然后在高真空下干燥19小时,以得到呈白色固体的[5'-^{2}H$_2$]-2'-脱氧-2'-氟-5'-((十六烷氧基丙基)磷酸)-尿苷(455mg,54％)。

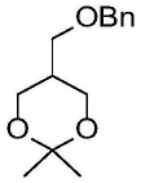
[2828] 1H NMR(400MHz,氯仿-d4/甲醇-d4)δ7.75(d,J=8.1Hz,1H),5.95(dd,J=17.9,1.6Hz,1H),5.70(d,J=8.1Hz,1H),5.01(ddd,J=52.8,4.6,1.7Hz,1H),4.30(ddd,J=20.7,8.1,4.5Hz,1H),4.16-4.07(m,3H),3.51(t,J=6.2Hz,2H),3.41(t,J=6.7Hz,2H),1.92(p,J=7.6Hz,2H),1.53(p,J=7.6Hz,2H),1.25(s,26H),0.87(d,J=7.6Hz,3H)。

[2829] 13C NMR(101MHz,氯仿-d4/甲醇-d4)δ164.31,150.24,140.33,102.11,94.19,92.32,88.88,88.53,80.83,80.75,71.18,67.62,67.45,66.50,66.40,64.83,64.77,63.81,31.81,30.37,30.29,29.59,29.57,29.54,29.51,29.47,29.41,29.25,26.00,25.96,22.57,13.96。

[2830] 31P NMR(162MHz,氯仿-d4/甲醇-d4)δ-0.87。

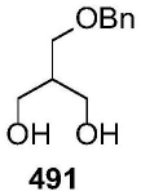
[2831] HRMS $C_{28}H_{49}D2FN_2O9P[M+H^+]$;计算值:611.34359,实测值:611.34363。

[2832] 实例150.

[2833] 

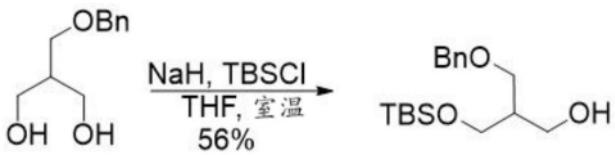
490

[2834] 向丙酮化物(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(3.0g,20.52mmol)和四丁基碘化铵(7.58g,20.52mmol)在无水THF(100mL)中的溶液中添加3份氢化钠(1.108g,27.7mmol)。使混合物在室温搅拌1小时并且然后用苄基溴(2.93ml,24.63mmol)处理3分钟。使混合物在室温搅拌过夜(18小时)。通过tlc(2:1已烷:乙酸乙酯)和1H NMR来分析混合物,该分析示出起始材料完全消耗。将混合物用饱和氯化铵溶液(75mL)猝灭并用乙酸乙酯(200mL和100mL)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥并且然后浓缩至干燥。然后将粗材料在硅胶上通过柱色谱法纯化,用0%-30%EtOAc/己烷洗脱,以获得呈无色油状物的MD-02-130。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.35-7.24(m,5H),4.50(s,2H),3.96(dd,J=12.0,4.2Hz,1H),3.77(dd,J=11.8,6.4Hz,1H),3.51(d,J=6.7Hz,2H),2.04-1.97(m,1H),1.41(s,3H),1.38(s,3H)。

[2835] 

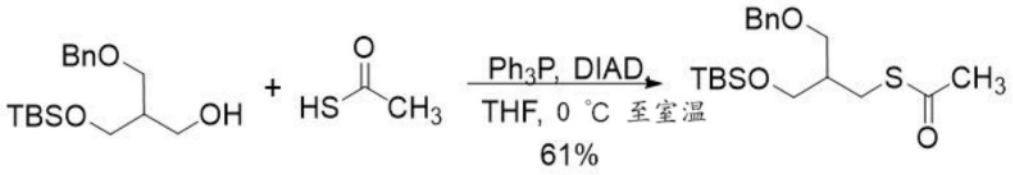
491

[2836] 向5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷(4.1g,17.35mmol)在MeOH(30ml)中的溶液中添加对甲苯磺酸(150mg)并在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用0.5mL Et_3N猝灭,浓缩,用EtOAC稀释并用水、随后用盐水洗涤。将有机层浓缩并进行二氧化硅色谱法,用10%-100%EtOAC/己烷洗脱,以获得呈无色液体的产物(2.7g,13.76mmol,79%)。

[2837] 

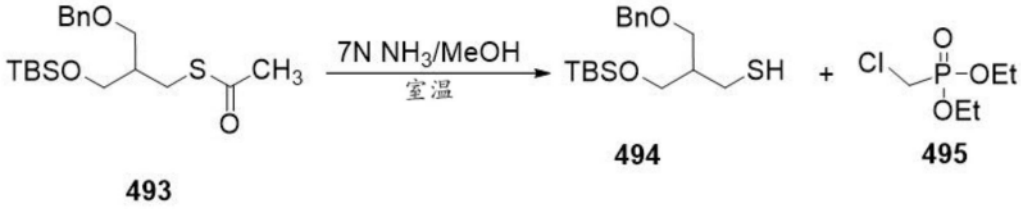
491 **492**

[2838] 在室温将氢化钠(0.228g,5.71mmol)悬浮在无水THF(15mL)中并且然后用中间体2-((苄氧基)甲基)丙烷-1,3-二醇(1.12g,5.71mmol)在无水THF(10mL)溶液逐滴处理。使混合物搅拌45分钟并且然后用TBDMSCl(0.860g,5.71mmol)处理。将混合物在室温下搅拌1h并用10%K_2CO_3溶液猝灭并用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过二氧化硅色谱法纯化,用0%-100%乙酸乙酯/己烷洗脱,以获得呈无色油状物的492(0.99g,3.19mmol,56%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.35-7.26(m,5H),4.49(s,2H),3.79-3.73(m,2H),3.66-3.47(m,2H),2.77(t,J=5.7Hz,2H),2.04-1.99(m,1H),0.86(s,9H),0.03(s,6H)。

[2839] 

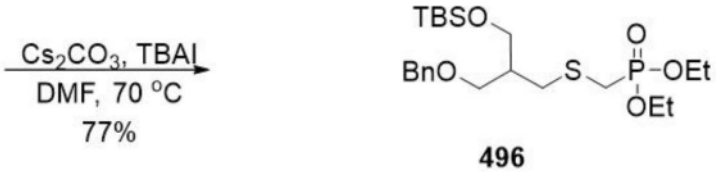
492 493

[2840] 在0℃向三苯基膦(4.24g,16.15mmol)在无水THF(25mL)中的溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(3.18mL,16.15mmol)(添加期间形成淡黄色滤饼)。30min后,添加3-(苄氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)丙-1-醇(2.280g,7.34mmol)在无水THF(10mL)中的溶液并搅拌10分钟,并且然后逐滴添加在无水THF(5mL)中的硫代乙酸(1.139mL,16.15mmol)。在0℃搅拌1小时后,使混合物温热至室温并搅拌过夜。然后将反应混合物在75℃加热至回流1h。使反应混合物冷却至室温并浓缩并按照二氧化硅色谱法纯化,用0%-10%EtOAc/己烷的线性梯度洗脱,以获得呈液体的493(1.65g,4.49mmol,61%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.19-7.05(m,5H),4.29(s,2H),3.48-3.42(m,2H),3.33-3.23(m,2H),2.80-2.75(m,2H),2.12(s,3H),1.85-1.76(m,1H),0.67(s,9H),-0.17(s,6H)。



493 494 495

[2841]

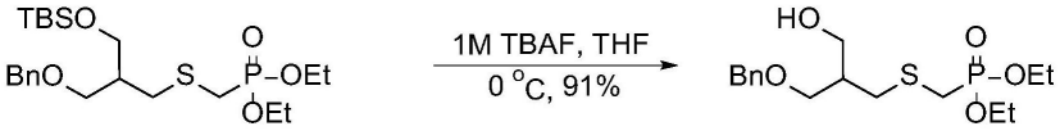


496

[2842] 将S-(3-(苄氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)丙基)硫代乙酸酯(1.654g,4.49mmol)在无水甲醇(10.00ml)中的溶液用氩气彻底冲洗并冷却至0℃。向该溶液中逐滴添加7N NH_3的MeOH溶液(2.5mL),并温热至室温并搅拌5小时。将反应混合物浓缩并真空干燥以获得粗硫醇494,其无需进一步纯化即可立即用于下一反应。

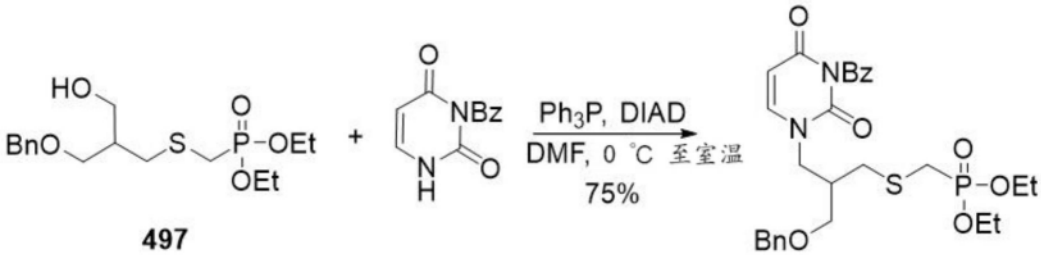
[2843] 在70℃将3-(苄氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)丙烷-1-硫醇(1.465g,4.49mmol)、碳酸铯(1.608g,4.93mmol)、四丁基碘化铵(4.14g,11.22mmol)和(氯甲基)膦酸二乙酯(0.767ml,4.93mmol)在无水DMF(20mL)中的混合物加热过夜。使反应混合

物冷却至室温并用EtOAc稀释并用水、盐水洗涤。将有机层浓缩并通过二氧化硅色谱法纯化,用10%-35%EtOAc/己烷的线性梯度洗脱,随后用等度的35%EtOAc/己烷洗脱,以获得呈无色油状物的496(1.64g,3.45mmol,77%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.33-7.26(m,5H),4.47(s,2H),4.17-4.09(m,4H),3.71-3.64(m,2H),3.55-3.46(m,2H),2.76(d,J=6.7Hz,2H),2.72(d,J=13.6Hz,2H),2.02-1.92(m,1H),1.31(t,J=7.0Hz,6H),0.85(s,9H),0.02(s,6H)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ24.55。

[2844] 

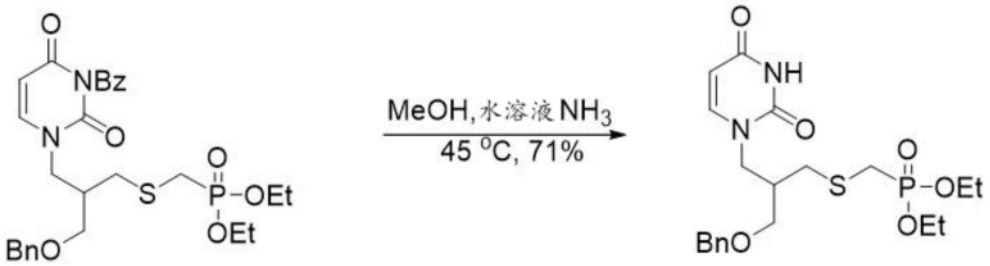
496 497

[2845] 在0℃向(((3-(苄氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(1.5g,3.15mmol)在无水THF(25mL)中的溶液中逐滴添加四丁基氟化铵(3.78mL,3.78mmol)并在0℃搅拌1.5小时。TLC(60%EtOAc/己烷)指示完全转换。将反应混合物浓缩并按照二氧化硅色谱法(24g,30%-100%EtOAc/己烷、随后是100%EtOAc)纯化,以获得呈无色液体的497(1.03g,2.86mmol,91%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.30-7.20(m,5H),4.44(s,2H),4.19-3.97(m,4H),3.71(t,J=5.0Hz,2H),3.51(d,J=6.5Hz,2H),2.82(d,J=6.6Hz,2H),2.65(d,J=12.7Hz,2H),2.03-1.97(m,1H),1.27(t,J=7.1Hz,6H);^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ137.9,128.3,127.6,127.5,73.2,71.1,62.8,62.7,62.7,62.7,62.6,41.0,32.3,26.3,24.9,16.4;^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ24.46。

[2846] 

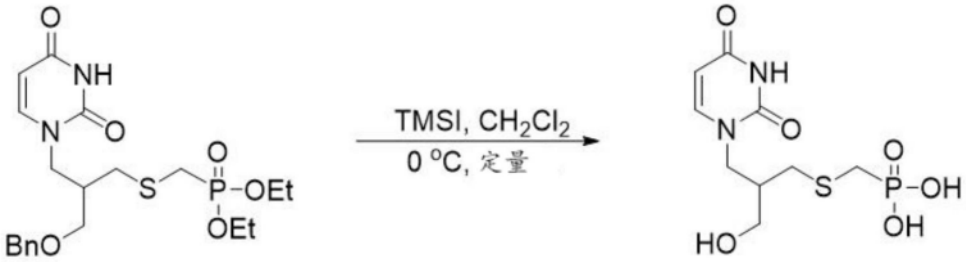
497 498

[2847] 在0℃向(((3-(苄氧基)-2-(羟基甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(1.0g,2.76mmol)和3-苯甲酰基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.491g,6.90mmol)在DMF(20mL)中的溶液中逐滴添加三苯基膦(1.809g,6.90mmol)、随后是(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(1.358ml,6.90mmol),并在室温搅拌过夜。将反应混合物浓缩并按照二氧化硅色谱法纯化,用等度溶剂混合物EtOAc/CH_2Cl_2/己烷(5:3:2)洗脱,直至所有杂质洗脱,并且然后将溶剂改变为0%-20%MeOH/CH_2Cl_2的线性梯度以获得呈无色液体的498(1.16g,2.06mmol,75%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.90(d,J=9.8Hz,2H),7.64(t,J=7.4Hz,1H),7.47(t,J=8.0Hz,2H),7.39-7.30(m,5H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),5.65(d,J=8.0Hz,1H),4.49(q,J=11.8Hz,2H),4.18-4.04(m,5H),3.69(dd,J=13.8,8.8Hz,1H),3.63-3.41(m,2H),2.81-2.55(m,4H),2.42-2.33(m,1H),1.31(td,J=6.9,3.2Hz,6H)。^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ23.89。

[2848] 

498 499

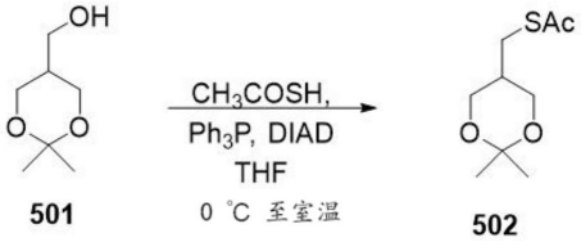
[2849] 在室温向(((3-(3-苯甲酰基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((苄氧基)甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(1.153g,2.057mmol)在MeOH(12mL)中的溶液中添加NH_4OH(6mL),并且然后加热至45℃5小时。TLC(5%MeOH/CH_2Cl_2,产物Rf=0.2)指示完全转换。将反应混合物浓缩,与MeOH(x2)共蒸发并通过二氧化硅色谱法纯化,用0%-5%MeOH/CH_2Cl_2的线性梯度、随后用等度5%MeOH/CH_2Cl_2洗脱,以得到呈无色胶状液体的499(0.66g,1.45mmol,71%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ9.45(s,1H),7.37-7.25(m,5H),7.11(d,J=7.9Hz,1H),5.53(d,J=7.9Hz,1H),4.45(q,J=11.8Hz,2H),4.19-4.09(m,4H),3.99(dd,J=13.7,5.4Hz,1H),3.65(dd,J=13.7,8.7Hz,1H),3.48(ddd,J=32.7,9.8,4.1Hz,2H),2.88(dd,J=13.4,7.1Hz,1H),2.84-2.59(m,3H),2.31(s,1H),1.32(t,J=7.2Hz,6H);^{13}C NMR(75MHz,氯仿-d)δ163.9,151.0,145.4,137.5,128.5,127.9,127.9,101.6,77.4,77.0,76.6,73.3,68.2,62.7(t,J=6.8Hz),49.3,37.7,33.1(d,J=2.9Hz),25.2(d,J=150.1Hz),16.4(d,J=6.0Hz)。

[2850] 

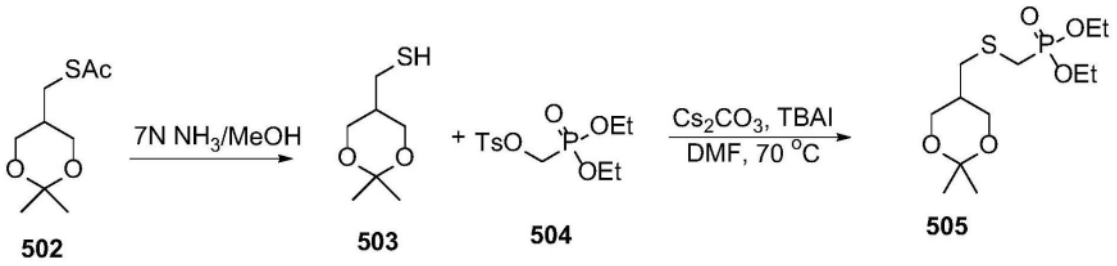
499 500

[2851] 将(((3-(苄氧基)-2-((2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(0.283g,0.620mmol)在无水CH_2Cl_2(6mL)中的溶液在0°用氩气彻底冲洗,并逐滴添加碘三甲基硅烷(0.886mL,6.20mmol)并在0℃搅拌3小时。将反应烧瓶用铝箔覆盖以避免暴露于光并在冰箱中储存过夜。将反应混合物从冰箱中取出并在氩气下温热至室温。然后将反应混合物用无水甲醇(6mL)猝灭并在真空下浓缩。将所得橙色粗混合物溶解在DI水(15mL)中并用1M TEAB(三乙基碳酸氢铵,~6mL)中和至pH=~8.0。将所得混合物用乙醚(3x10 mL)萃取。收集水层,浓缩,并与乙醇共蒸发以去除过量的TEAB盐。^{1}H NMR和^{31}P NMR示出纯产物具有过量的TEAB盐。将固体重新溶解在DI水中并装载到预洗的Dowex-H^+树脂柱上,并用DI水洗脱并以5mL体积分数收集。收集UV活性级分并浓缩以获得呈浅黄色固体的定量产率的500。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d^4)δ7.60(d,J=7.9Hz,1H),5.65(d,J=7.8Hz,1H),4.00-3.72(m,4H),3.71-3.53(m,2H),2.77(m,4H),2.23-2.19(m,1H)。^{31}P NMR(121MHz,甲醇-d^4)δ22.75。

[2852] 实例151.

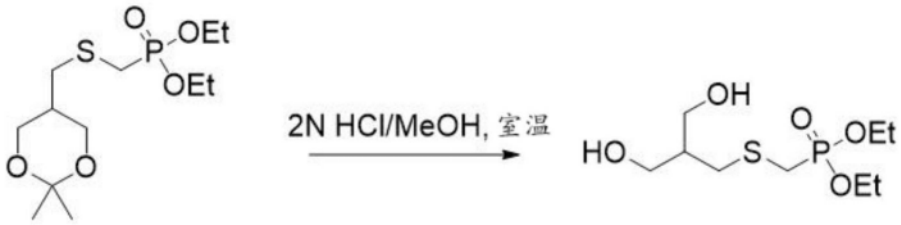
[2853] 

[2854] 在0℃向三苯基膦(19.74g,75mmol)在无水THF(150mL)中的溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(14.82mL,75mmol)(添加期间形成淡黄色滤饼)。20min后,添加(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(5.0g,34.2mmol)在无水THF(5mL)中的溶液并搅拌10分钟,随后逐滴添加纯硫代乙酸(5.30ml,75mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时并且然后在室温搅拌4小时。TLC(40%EtOAc/己烷)指示起始材料完全消耗。将反应混合物过滤以去除固体沉淀物,将该固体沉淀物用EtOAc冲洗。将滤液浓缩并按照二氧化硅色谱法纯化,用0%-30%EtOAc/己烷的线性梯度洗脱。获得呈含有非极性杂质的混合物的产物。将产物级分浓缩并在己烷中沉淀。将沉淀的固体通过过滤去除,并将滤液浓缩(1H-NMR分析指示存在微量杂质)并再次进行二氧化硅色谱法,用1:1己烷/CH_2Cl_2洗脱,以获得呈液体的MD-02-171(6.2g,30.3mmol,89%)。产物Rf=0.26(10%EtOAc/己烷),UV活性,PMA染色。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ3.95(dd,J=11.9,4.0Hz,2H),3.66(dd,J=11.9,6.5Hz,2H),2.94(d,J=7.2Hz,2H),2.33(s,3H),1.88-1.82(m,1H),1.40(s,3H),1.39(s,3H)。

[2855] 

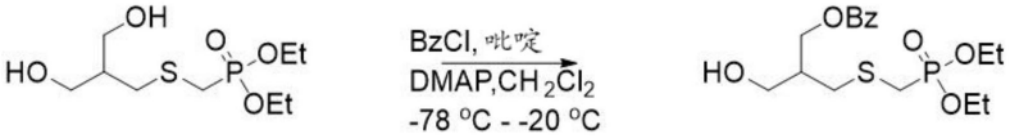
[2856] 将S-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)硫代乙酸酯(3.4g,16.64mmol)在无水MeOH(40ml)中的溶液用氩气彻底冲洗并冷却至0℃。添加7N NH_3的MeOH溶液(20.00mL),并且然后使反应混合物温热至室温。3小时后,将反应混合物浓缩并真空干燥,以得到粗硫醇503。粗混合物的^{1}H-NMR谱示出产物和乙酰胺副产物。无需进一步纯化,粗产物503用于下一反应。

[2857] 将(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲硫醇(2.7g,16.64mmol)、碳酸铯(5.96g,18.31mmol)、4-甲基苯磺酸(二乙氧基磷酰基)甲酯(5.90g,18.31mmol)和四丁基碘化铵(15.37g,41.6mmol)在无水DMF(65mL)中的悬浮液用氩气吹扫并在70℃加热过夜。然后使反应混合物冷却至室温并浓缩至胶状固体。将固体重新悬浮于EtOAC中并过滤以去除固体沉淀物。将滤液浓缩并按照二氧化硅色谱法纯化,用40%-100%EtOAc/己烷洗脱,以获得呈无色油状物的505(5.3g,16.97mmol,定量产率)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.25-4.07(m,4H),3.99(dd,J=11.9,4.2Hz,2H),3.68(dd,J=11.9,6.7Hz,2H),2.78(d,J=7.3Hz,2H),2.68(d,J=13.6Hz,2H),1.93-1.86(m,1H),1.40(s,3H),1.38(s,3H),1.32(t,J=7.1Hz,6H)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ24.04。

[2858] 

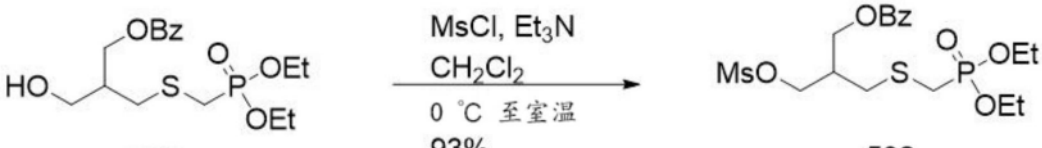
505 506

[2859] 在室温向((((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(5.8g,18.57mmol)在甲醇(70mL)中的溶液中添加2M HCl(7.00mL)并搅拌3小时。TLC(5%MeOH/CH2Cl2)指示如通过$KMnO_4$染色看到的完全转换。将溶剂蒸发并将残余物按照二氧化硅色谱法纯化,用0%-10%MeOH/DCM洗脱。将产物在8%-10%溶剂梯度中洗脱,以获得呈无色液体的506(3.6g,13.46mmol,72%)。^{1}H NMR(399MHz,氯仿-d)δ4.24-4.05(m,4H),3.83(d,J=4.1Hz,4H),3.44(brs,OH),2.96(d,J=7.2Hz,2H),2.69(d,J=12.6Hz,2H),1.68(m,2H),1.33(t,J=7.1Hz,6H)。^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ24.61。

[2860] 

506 507

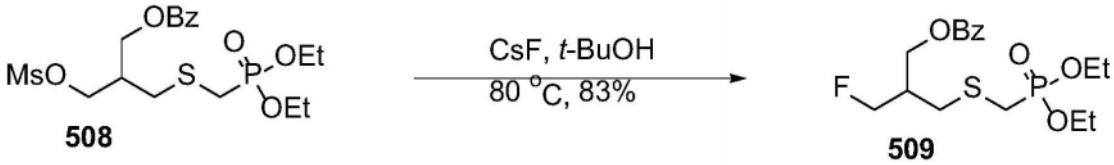
[2861] 向(((3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯506(1.256g,4.61mmol)在无水二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加吡啶(0.372mL,4.61mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.056g,0.461mmol),随后将反应容器冷却至-78℃。然后逐滴添加苯甲酰氯(0.536mL,4.61mmol)并使允许的混合物逐渐温热至-15℃(冰+盐混合物),随后在该温度搅拌5小时。将反应混合物用DI水猝灭并用二氯甲烷萃取。将有机相用1N HCl(x2)、随后用$NaHCO_3$再洗涤。将有机层浓缩并按照二氧化硅色谱法纯化,用30%-100%EtOAc/己烷的线性梯度洗脱,以获得呈无色液体的507(0.83g,2.12mmol,48%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.03(d,J=7.1Hz,2H),7.56(t,J=7.4Hz,1H),7.43(t,J=7.5Hz,2H),4.40(d,J=6.2Hz,2H),4.27-4.05(m,4H),3.92-3.68(m,2H),3.56(s,OH),2.97(d,J=6.7Hz,2H),2.72(d,J=12.3Hz,2H),2.36-2.09(m,1H),1.34(t,J=7.1Hz,6H)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ24.33。

[2862] 

507 508

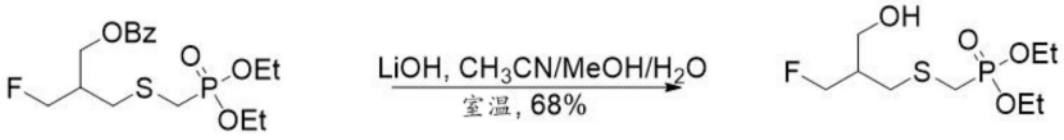
[2863] 在0℃向3-(((二乙氧基磷酰基)甲基)硫代)-2-(羟基甲基)丙基苯甲酸酯(0.2g,0.531mmol)在无水(5mL)中的溶液中添加三乙胺(0.089mL,0.638mmol)、随后添加甲磺酰氯(0.049mL,0.638mmol)。使反应混合物温热至室温并搅拌过夜(注意:产物和起始材料具有接近的Rf,其中产物略微非极性)。将反应混合物浓缩并按照二氧化硅色谱法纯化,用40%-100%EtOAc/己烷洗脱,以获得呈无色液体的508(0.225g,0.495mmol,93%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.03(d,J=7.2Hz,2H),7.58(t,J=7.4Hz,1H),7.45(t,J=7.6Hz,2H),4.53-4.38(m,4H),4.19-4.10(m,4H),3.04(s,3H),2.94(d,J=7.0Hz,2H),2.74(d,J=

13.0Hz,2H),2.58-2.52(m,1H),1.33(t,J＝7.0Hz,6H)。31P NMR(121MHz,氯仿-d)δ23.62。

[2864] 

508 509

[2865] 在氩气下向3-(((二乙氧基磷酰基)甲基)硫代)-2-(((甲磺酰基)氧基)甲基)苯甲酸丙酯(2.1g,4.62mmol)和氟化铯(2.106g,13.86mmol)的悬浮液中添加无水t-BuOH(22mL)。将反应混合物在80℃加热过夜。TLC分析(60％EtOAc/己烷)指示完全转换。将反应混合物浓缩并按照二氧化硅色谱法(干燥装载)纯化,用30％-100％EtOAc/己烷洗脱,以获得呈无色液体的509(1.450g,3.83mmol,83％)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.07-7.98(m,2H),7.62-7.54(m,1H),7.50-7.36(m,2H),4.72(t,J＝4.4Hz,1H),4.57(t,J＝4.5Hz,1H),4.52-4.35(m,2H),4.26-4.03(m,4H),2.93(dt,J＝6.9,1.1Hz,2H),2.75(d,J＝13.1Hz,2H),2.49-2.37(m,1H),1.34(t,J＝7.0Hz,6H)。^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ0.47(td,J＝47.0,23.7Hz)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ23.85。

[2866] 

509 510

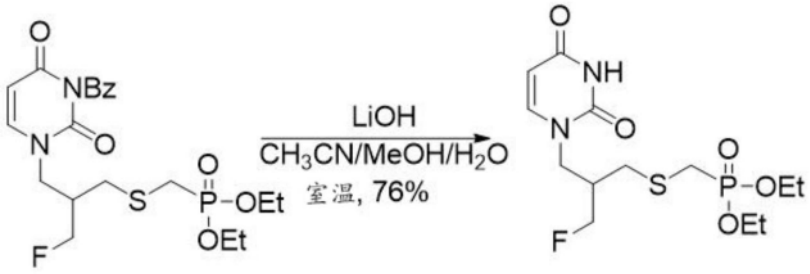
[2867] 将3-(((二乙氧基磷酰基)甲基)硫代)-2-(氟甲基)丙基苯甲酸酯(1.450g,3.83mmol)在无水乙腈(10mL)中的溶液用溶解在4mL水和10mL MeOH中的氢氧化锂(0.138g,5.75mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌1小时并且然后用乙酸中和。将溶剂真空去除并通过二氧化硅色谱法(干燥装载)纯化,用0％-10％MeOH/CH_2Cl_2洗脱,以获得呈无色液体的510(0.72g,2.62mmol,68％)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ4.67-4.51(m,1H),4.50-4.35(m,1H),4.25-4.09(m,4H),3.84(ddd,J＝11.4,4.9,1.6Hz,1H),3.73(dd,J＝11.4,5.2Hz,1H),2.89(d,J＝6.6Hz,2H),2.71(d,J＝12.4Hz,2H),2.22-1.94(m,1H),1.34(t,J＝7.1Hz,6H)。19F NMR(282MHz,氯仿-d)δ2.55(td,J＝47.3,46.3,21.4Hz)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ24.35。

[2868] 

510 511

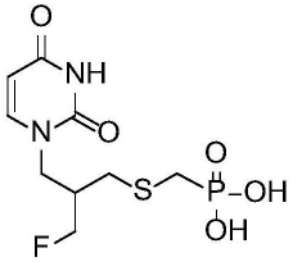
[2869] 在0℃向(((3-氟-2-(羟基甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(0.650g,2.370mmol)和3-苯甲酰基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.281g,5.92mmol)在DMF中的溶液中逐滴添加三苯基膦(1.554g,5.92mmol)、随后是(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(1.166ml,5.92mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。TLC(EtOAc/CH_2Cl_2/己烷(5:3:2)指示产物点位于基线中。将反应混合物浓缩,与甲苯(2x5mL)共蒸发并通过二氧化硅色谱法纯化,用等度

的EtOAc/CH_2Cl_2/已烷(5:3:2)洗脱,直至所有未反应的NBz-尿嘧啶已经洗脱,并且然后将溶剂系统改变为0%-20%MeOH:CH_2Cl_2的线性梯度以洗脱产物。^{1}H-NMR指示产物和痕量的DMF溶剂。将产物重新溶解在DCM中并用盐水溶液(x3)洗涤。将有机相浓缩并真空干燥,以得到呈浅棕黄色胶状液体的511(1.11g,2.34mmol,99%)。^{1}H NMR(600MHz,氯仿-d)δ7.91(d,J=7.2Hz,2H),7.63(t,J=7.4Hz,1H),7.48(t,J=7.7Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),5.80(d,J=8.0Hz,1H),4-61-4.43(m,2H),4.17-4.09(m,4H),4.07(dd,J=14.2,5.5Hz,1H),3.80-3.71(m,1H),2.91(dd,J=13.7,6.9Hz,1H),2.78-2.62(m,3H),2.48-2.43(m,1H),1.30(q,J=6.8Hz,6H)。^{13}C NMR(151MHz,氯仿-d)δ168.6,162.3,150.0,144.8(d,J=8.6Hz),135.1,131.3,130.4,129.1,102.2(d,J=6.6Hz),82.6(d,J=170.2Hz),77.2,77.0,76.8,63.2-62.1(m),49.3,38.3(d,J=18.7Hz),31.9,25.1(d,J=150.4Hz),16.4。^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ0.23(td,J=48.3,16.7Hz)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ23.55。

[2870] 

511 512

[2871] 将(((3-(3-苯甲酰基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(氟甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(1.0g,2.117mmol)在无水乙腈(5mL)中的溶液用在2mL水和5mL MeOH中的氢氧化锂溶液(0.076g,3.17mmol)处理。将反应在室温搅拌过夜。TLC(5%MeOH/CH_2Cl_2)指示完全转换。然后将反应混合物用乙酸(5mL)中和。将溶剂在真空下去除并与甲苯共蒸发以去除痕量的乙酸。将产物通过二氧化硅色谱法(干燥装载)纯化,用0%-10%MeOH/CH_2Cl_2洗脱,以获得呈胶状液体的512(0.59g,1.602mmol,76%)。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ9.90(s,1H),7.28(d,J=7.9Hz,1H),5.69(d,J=8.8Hz,1H),4.65(dd,J=9.9,3.6Hz,0.5H),4.56-4.45(m,1H),4.35(dd,J=9.9,3.7Hz,0.5H),4.14(p,J=7.1Hz,4H),4.00(dd,J=14.0,5.7Hz,1H),3.69(dd,J=13.9,8.6Hz,1H),2.96-2.61(m,4H),2.54-2.29(m,1H),1.31(t,J=7.1Hz,6H)。^{13}C NMR(100MHz,氯仿-d)δ163.9,151.1,145.1,102.3,82.3(d,J=170.0Hz),77.3,77.0,76.7,62.7(t,J=6.1Hz),48.7(d,J=4.7Hz),38.4(d,J=18.7Hz),31.9(d,J=4.3Hz),25.2(d,J=150.6Hz),16.4(d,J=5.9Hz)。^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-0.59(td,J=47.2,28.6Hz)。^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ23.77。

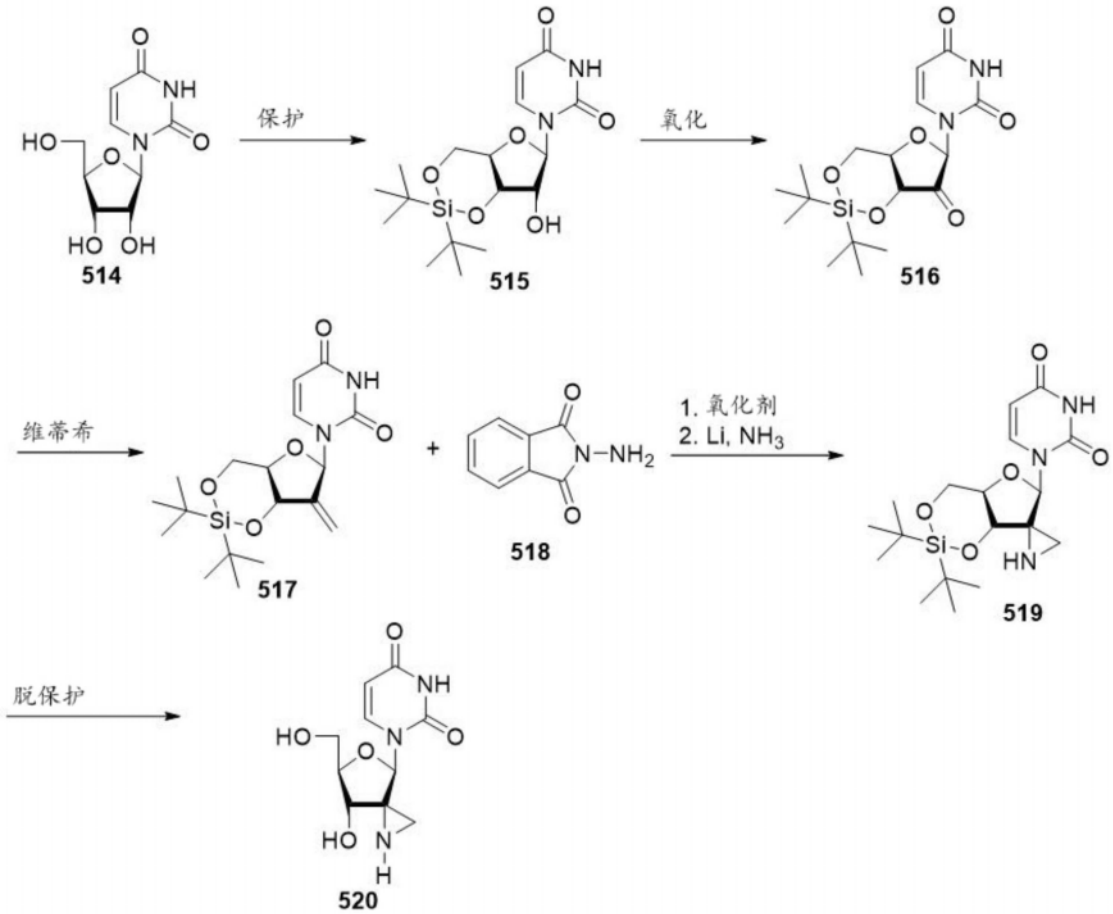
[2872] 

513

[2873] 在室温向(((3-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(氟甲基)丙基)硫代)甲基)膦酸二乙酯(0.577g,1.566mmol)在乙腈(15ml)中的溶液中逐滴添加溴三甲基硅烷(2.067ml,15.66mmol)。使反应混合物搅拌过夜。将反应用无水甲醇(4mL)猝灭,浓缩,与乙腈共蒸发,并真空干燥。将所得亮橙色胶状液体溶解在DI水(10mL)中并用1M TEAB(8mL)中和。将所得水溶液用乙醚(x3)萃取。收集水层,浓缩,并与甲醇共蒸发,以获得固体。1H-NMR示出产物+过量三乙铵盐。通过使固体通过DOWEX-H+(用甲醇、随后用DI水彻底预洗)柱来对固体进行去离子,用DI水洗脱。将TLC上含有UV吸收的级分合并并冻干,以获得浅棕色固体。使用amberchrom树脂将产物进一步纯化,用DI水洗脱,以获得呈白色蓬松固体的513。

[2874] 实例152.

[2875] 氮丙啶类似物的合成。

[2876] 

[2877] 实例153

[2878] 结晶方法:下文提供了用于结晶核苷或核苷酸化合物或者第二抗病毒化合物的各种方法。

[2879] 方法1:本文所述的化合物通过溶解在合适的溶剂或溶剂系统中来结晶以制备接近饱和的溶液。然后盖上容器,但不要盖得太紧,以使溶剂缓慢蒸发。如果需要促进晶体形成,用更浓的溶液重复该方法。

[2880] 方法2:本文所述的化合物通过在它们适度可溶于的溶剂或溶剂系统中混合来结晶。然后将混合物加热至溶剂沸点或低于溶剂沸点几度以提供饱和溶液。然后盖上容器并缓慢冷却以使溶剂缓慢蒸发。如果需要促进晶体形成,使用更多化合物重复该方法以获得

更浓的溶液。

[2881] 方法3:本文所述的化合物通过溶解在溶剂中来结晶以形成饱和或接近饱和的溶液。将合适的沉淀剂(即,化合物不溶于其中的溶剂)缓慢添加到饱和溶液中并在溶液上分层。沉淀剂的密度较小且与溶剂可混溶。如果需要促进晶体形成,用更浓的溶液重复该方法。

[2882] 实例154.

[2883] 测定方案

[2884] (1)EV68、EV71、COXV、PV、HRV、DENV、JEV、POWV、WNV、YFV、PTV、RVFV、CHIKV、EEEV、VEEV、WEEV、TCRV、PCV、JUNV、MPRLV的筛选测定

[2885] 初级细胞病变效应(CPE)减少测定。进行四浓度CPE抑制测定。在96孔一次性微孔板中制备汇合或接近汇合的细胞培养物单层。如每个细胞系所需,将细胞维持在补充有FBS的MEM或DMEM中。对于抗病毒测定,使用同一培养基,但其中FBS减少至2%或更少并且补充有50μg/ml庆大霉素。以四个$\log_{10}$最终浓度制备测试化合物,通常为0.1、1.0、10和100μg/ml或μM。每一个微孔板上都有病毒对照孔和细胞对照孔。同时,使用与应用于测试化合物的方法相同的方法测试已知的活性药物作为阳性对照药物。每次测试运行都测试阳性对照。通过首先从96孔细胞板中去除生长培养基来设置测定。然后将0.1ml体积的测试化合物以2X浓度应用到孔。将病毒通常以0.1ml体积中<10050%细胞培养感染剂量($CCID_{50}$)置于指定用于病毒感染的那些孔中。将不含病毒的培养基置于毒性对照孔和细胞对照孔中。与病毒类似地处理病毒对照孔。将板在37℃以5%CO_2孵育,直至在病毒对照孔中观察到最大CPE。然后在37℃在5%CO_2培养箱中将板用0.011%中性红进行染色大约两小时。通过完全抽吸来去除中性红培养基,并且可以用磷酸盐缓冲溶液(PBS)冲洗细胞1X以去除残余的染料。将PBS完全去除,并将掺入的中性红用50%索伦森柠檬酸盐缓冲液/50%乙醇(pH 4.2)洗脱至少30分钟。中性红染料渗透到活细胞中,因此,红色越浓,孔中存在的活细胞的数量越多。使用96孔分光光度计在540nm波长下对每个孔中的染料含量进行定量。使用基于Microsoft Excel计算机电子表格将每组孔中的染料含量转换为未处理对照孔中存在的染料百分比。然后通过线性回归分析来计算50%有效(EC_{50},病毒抑制)浓度和50%细胞毒性(CC_{50},细胞抑制)浓度。CC_{50}除以EC_{50}的商得到选择性指数(SI)值。

[2886] 二次CPE/病毒产率降低(VYR)测定。该测定涉及与先前段落中描述的使用96孔细胞微孔板的方法类似的方法。本节指出了差异。测试了八个半$\log_{10}$抑制剂浓度的抗病毒活性和细胞毒性。发生足够的病毒复制后,从每个被感染孔中取出上清液样品(合并三个复制孔)并保留用于该测试的VYR部分(如果需要的话)。替代性地,可以制备单独的板并且可以将板冷冻以用于VYR测定。观察到最大CPE后,用中性红染料对活板进行染色。如上所述对掺入的染料含量进行定量。从该部分测试生成的数据是中性红EC_{50}、CC_{50}和SI值。通过VYR测定进一步评估上述观察到为活性的化合物。VYR测试是对测试化合物抑制病毒复制的程度的直接确定。对在测试化合物的存在下复制的病毒进行滴定,并与来自未处理的被感染对照的病毒进行比较。通过终点稀释来进行合并病毒样品(如上所述收集)的滴定。这是通过借助于终点稀释在新鲜的细胞单层上每次稀释时使用3或4个微孔对病毒的$\log_{10}$稀释度进行滴定来实现的。观察到不同CPE(通过中性红摄取来测量)后,对孔中存在或不存在病毒进行评分。绘制抑制剂浓度的$\log_{10}$相对于每个浓度下产生的病毒的$\log_{10}$使通过线性回归来计

算90％(一个$\log_{10}$)有效浓度。将EC_{90}除以在测定的第1部分中获得的CC_{50}得到该测试的SI值。

[2887] 实例155.

[2888] (2)拉沙热病毒(LASV)的筛选测定

[2889] 初级拉沙热病毒测定。在12孔一次性细胞培养板中制备汇合或接近汇合的细胞培养单层。将细胞维持在补充有10％FBS的DMEM中。对于抗病毒测定,使用同一培养基,但其中FBS减少至2％或更少并且补充有1％青霉素/链霉素。以四个$\log_{10}$最终浓度制备测试化合物,通常为0.1、1.0、10和100μg/ml或μM。病毒对照和细胞对照将与每种测试的化合物同时运行。进一步地,使用与针对病毒和细胞对照所描述的实验设置相同的实验设置测试已知的活性药物作为阳性对照药物。每次测试运行都测试阳性对照。通过首先从12孔细胞板中去除生长培养基并用LASV毒株Josiah的0.01MOI感染细胞来设置测定。将孵育细胞90min:500μl接种物/M12孔,在37℃,5％CO2,持续轻轻摇动。将去除接种物并将用培养基洗涤细胞2X。然后将测试化合物应用于1ml总体积的培养基中。将在适当的时间点收集组织培养上清液(TCS)。然后,将使用TCS来确定化合物对病毒复制的抑制作用。对在测试化合物的存在下复制的病毒进行滴定,并与来自未处理的被感染对照的病毒进行比较。为了滴定TCS,将制备连续十倍稀释液并用于感染新鲜的细胞单层。将用与补充有10％FBS和1％青霉素的2X MEM 1:1混合的1％琼脂糖来覆盖细胞,并确定噬菌斑的数量。绘制抑制剂浓度的$\log_{10}$相对于每个浓度下产生的病毒的$\log_{10}$使通过线性回归来计算90％(一个$\log_{10}$)有效浓度。

[2890] 二次拉沙热病毒测定。二次测定涉及与先前段落中描述的使用12孔细胞板的方法类似的方法。本节指出了差异。如上所述感染细胞,但这次用与2X MEM 1:1稀释并补充有2％FBS和1％青霉素/链霉素并补充有对应的药物浓度的1％琼脂糖覆盖。将在37℃在5％CO2下孵育细胞6天。然后去除覆盖层,并在室温用10％缓冲福尔马林中的0.05％结晶紫对板进行染色大约二十分钟。然后将板洗涤、干燥并计算噬菌斑的数量。将每组化合物稀释液中的噬菌斑数量转换为相对于未处理的病毒对照的百分比。然后通过线性回归分析来计算50％有效(EC50,病毒抑制)浓度。

[2891] 实例156.

[2892] (3)埃博拉病毒(EBOV)和尼帕病毒(NIV)的筛选测定

[2893] 初级埃博拉/尼帕病毒测定。进行四浓度噬菌斑减少测定。在12孔一次性细胞培养板中制备汇合或接近汇合的细胞培养单层。将细胞维持在补充有10％FBS的DMEM中。对于抗病毒测定,使用同一培养基,但其中FBS减少至2％或更少并且补充有1％青霉素/链霉素。以四个$\log_{10}$最终浓度制备测试化合物,通常为0.1、1.0、10和100μg/ml或μM。病毒对照和细胞对照将与每种测试的化合物同时运行。进一步地,使用与针对病毒和细胞对照所描述的实验设置相同的实验设置测试已知的活性药物作为阳性对照药物。每次测试运行都测试阳性对照。通过首先从12孔细胞板中去除生长培养基来设置测定。然后将0.1ml体积的测试化合物以2X浓度应用到孔。病毒通常以0.1ml体积中大约200个空斑形成单位置于指定用于病毒感染的那些孔中。将不含病毒的培养基置于毒性对照孔和细胞对照孔中。与病毒类似地处理病毒对照孔。将板在37℃在5％CO_2下孵育一小时。将去除病毒-化合物接种物,洗涤细胞并用与2X MEM 1:1稀释并补充有2％FBS和1％青霉素/链霉素并补充有对应的药物浓度的1.6％黄蓍胶覆盖。将在37℃在5％CO_2下将细胞孵育10天。然后去除覆盖层,并在室温用

10％缓冲福尔马林中的0.05％结晶紫对板进行染色大约二十分钟。然后将板洗涤、干燥并计算噬菌斑的数量。将每组化合物稀释液中的噬菌斑数量转换为相对于未处理的病毒对照的百分比。然后通过线性回归分析来计算50％有效(EC_{50},病毒抑制)浓度。

[2894] 用VYR组成进行的二次埃博拉/尼帕病毒测定。二次测定涉及与先前段落中描述的使用12孔细胞板的方法类似的方法。本节指出了差异。测试了八个半log_{10}抑制剂浓度的抗病毒活性。每批评估的化合物测试一种阳性对照药物。对于该测定,用病毒感染细胞。如上所述感染细胞,但这次用补充有2％FBS和1％青霉素/链霉素并补充有对应的药物浓度的DMEM孵育。将在37℃在5％CO_2下将细胞孵育10天,每天在显微镜下观察绿色荧光细胞的数量。每天将从被感染细胞中取出等分试样的上清液,并合并三个复制孔。然后使用合并的上清液来确定化合物对病毒复制的抑制作用。对在测试化合物的存在下复制的病毒进行滴定,并与来自未处理的被感染对照的病毒进行比较。为了滴定合并的病毒样品,将制备连续十倍稀释液并用于感染新鲜的细胞单层。将细胞用黄蓍胶覆盖并确定噬菌斑的数量。绘制抑制剂浓度的log_{10}相对于每个浓度下产生的病毒的log_{10}使通过线性回归来计算90％(一个log_{10})有效浓度。

[2895] 实例157.

[2896] 抗登革热病毒细胞保护测定:

[2897] 细胞制备——BHK21细胞(叙利亚金黄仓鼠肾细胞,ATCC目录#CCL-I 0)、猴肾细胞(非洲绿猴肾细胞,ATCC目录#CCL-81)或Huh-7细胞(人肝细胞癌)在T-75烧瓶中在补充有10％FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100□g/mL链霉素的DMEM中传代,之后用于抗病毒测定。在测定前一天,将细胞1:2分割,以确保该细胞在感染时处于指数生长期。使用血细胞计和锥虫蓝染料排除法进行总细胞和活率定量。待在测定中利用的细胞的细胞活率大于95％。将细胞以每孔$3x10^3$个(猴肾细胞和Huh-7细胞为$5x10^5$个)细胞重悬于组织培养基中,并以100□L的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5％CO_2孵育过夜以使细胞粘附。观察到单层大约70％汇合。

[2898] 病毒制备——登革热病毒2型新几内亚C毒株从ATCC(目录#VR-1584)获得并在LLC-MK2(恒河猴肾细胞;目录#CCL-7.1)细胞中生长,以用于产生储备病毒池。将BHK21细胞中预先滴定的病毒的等分试样从冰箱(-80℃)中取出,并在生物安全柜中缓慢解冻至室温。将病毒重悬于并稀释到测定培养基(DMEM,补充有2％热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100□g/mL链霉素)中,使得以100□L的体积添加到每个孔中的病毒量是确定在感染后6天得到85％至95％细胞杀伤的量。

[2899] 板格式——每个板包含细胞对照孔(仅细胞)、病毒对照孔(细胞加病毒)、每种化合物的三份药物毒性孔(仅细胞加药物)以及三份实验孔(药物加细胞加病毒)。

[2900] 功效和毒性XTT——在5％CO_2孵育器中在37℃孵育后,用四唑鎓染料XTT(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-氢氧化四唑鎓)对测试板进行染色。XTT——四唑鎓被代谢活跃细胞的线粒体酶代谢为可溶性甲臜产物,从而使快速定量分析抗病毒测试物质对病毒诱导的细胞杀伤的抑制。每天将XTT溶液制备为RPMI 1640中的1mg/mL储备液。吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液在PBS中以0.15mg/mL制备,并在-20℃储存在黑暗中。XTT/PMS储备液在使用前通过每ml XTT溶液添加40□L PMS来立即制备。将五十微升XTT/PMS添加到板的每个孔中并将板在37℃重新孵育4小时。将板用粘合板密封剂密封并轻

轻摇动或颠倒数次以混合可溶性甲臜产物,并用Molecular Devices Vmax板读取器在450/650nm处以分光光度法读取板。

[2901] 数据分析——从Softmax Pro 4.6软件收集原始数据,并将其导入Microsoft Excel电子表格中进行分析。为每种化合物计算与未处理的病毒对照相比病毒细胞病变效应的减少百分比。将经过药物处理的未感染细胞与单独培养基中的未感染细胞进行比较,为每种化合物计算百分比细胞对照值。

[2902] 实例158.

[2903] 抗RSV细胞保护测定:

[2904] 细胞制备——HEp2细胞(人上皮细胞,TCC目录#CCL-23)在T-75烧瓶中在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100□g/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA的DMEM中传代,之后用于抗病毒测定。在测定前一天,将细胞1:2分割,以确保该细胞在感染时处于指数生长期。使用血细胞计和锥虫蓝染料排除法进行总细胞和活率定量。待在测定中利用的细胞的细胞活率大于95%。将细胞以每孔$1x10^4$个细胞重悬于组织培养基中,并以100□L的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5%CO_2孵育过夜以使细胞粘附。病毒制备——RSV毒株Long和RSV毒株9320从ATCC(分别为目录号#VR-26和目录号#VR-955)获得并在HEp2细胞中生长,以用于产生储备病毒池。将病毒的预先滴定的等分试样从冰箱(-80℃)中取出,并在生物安全柜中缓慢解冻至室温。将病毒重悬于并稀释到测定培养基(DMEM,补充有2%热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100□g/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA)中,使得以100□L的体积添加到每个孔中的病毒量是确定在感染后6天得到85%至95%细胞杀伤的量。功效和毒性XTT——如先前针对登革热细胞保护测定所描述的对板进行染色和分析。

[2905] 实例159.

[2906] 抗流感病毒细胞保护测定:

[2907] 细胞制备——MOCK细胞(犬肾细胞,ATCC目录#CCL-34)在T-75烧瓶中在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100□g/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA的DMEM中传代,之后用于抗病毒测定。在测定前一天,将细胞1:2分割,以确保该细胞在感染时处于指数生长期。使用血细胞计和锥虫蓝染料排除法进行总细胞和活率定量。待在测定中利用的细胞的细胞活率大于95%。将细胞以每孔$1x10^4$个细胞重悬于组织培养基中,并以100□L的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5%CO_2孵育过夜以使细胞粘附。

[2908] 病毒制备——流感A/PR/8/34(ATCC#VR-95)、A/CA/05/09(CDC)、A/NY/18/09(CDC)和A/NWS/33(ATCC#VR-219)毒株从ATCC或疾病控制中心获得并在MDCK细胞中生长,以用于产生储备病毒池。将病毒的预先滴定的等分试样从冰箱(-80℃)中取出,并在生物安全柜中缓慢解冻至室温。将病毒重悬于并稀释到测定培养基(DMEM,补充有0.5%BSA、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100□g/mL链霉素、1mM丙酮酸钠、0.1mM NEAA和1□g/ml经过TPCK处理的胰蛋白酶)中,使得以100□L的体积添加到每个孔中的病毒量是确定在感染后4天得到85%至95%细胞杀伤的量。功效和毒性XTT——如先前针对登革热细胞保护测定所描述的对板进行染色和分析。

[2909] 实例160.

[2910] 抗丙型肝炎病毒测定:

[2911] 细胞培养——报告细胞系Huh-luc/neo-ET由ImQuest BioSciences通过特定许可协议从Ralf Bartenschlager博士(德国海德堡大学卫生研究所分子病毒学系)获得。该细胞系包含持续复制的I_{389} luc-ubi-neo/NS3-3'/ET复制子,该复制子含有萤火虫荧光素酶基因-泛素-新霉素磷酸转移酶融合蛋白和EMCV IRES驱动的NS3-5B HCV编码序列,该编码序列含有ET组织培养适应性突变(E1202G、T12081和K1846T)。Huh-luc/neo-ET的储备培养物通过在补充有I 0%FCS、2mM谷氨酰胺、青霉素(100□U/mL)/链霉素(100□g/mL)和I X非必需氨基酸加1mg/mL G418的DMEM中培养来扩展。将细胞1:4分割,并在相同培养基加250□g/mL G418中培养两代。将细胞用胰蛋白酶处理并通过用锥虫蓝进行染色来枚举,并以细胞培养密度每孔$7.5x10^3$个细胞接种到96孔组织培养板中,并在37℃5%CO_2孵育24小时。24小时孵育后,去除培养基并用减G418加测试化合物的相同培养基替换,一式三份。每个板中的六个孔仅接受培养基作为未处理对照。将细胞在37℃、5%CO_2再孵育72小时,然后通过荧光素酶终点来测量抗HCV活性。同时处理和孵育重复的板,以通过XTT染色来评定细胞毒性。

[2912] 细胞活率——用四唑鎓染料XTT对来自经处理细胞的细胞培养单层进行染色,以评估Huh-luc/neo-ET报告细胞系在化合物的存在下的细胞活率。

[2913] 病毒复制的测量——根据制造商的说明书(Perkin Elmer,Shelton,CT)使用britelite plus发光报告基因试剂盒通过荧光素酶活性来测量来自复制子测定系统的HCV复制。简而言之,将一小瓶britelite plus冻干的底物溶解在10mL britelite重构缓冲液中,并通过颠倒来轻轻混合。在室温孵育5分钟后,将britelite plus试剂以每孔100□L添加到96孔板中。将板用粘合膜密封并在室温孵育大约10分钟以裂解细胞。将孔内容物转移到白色96孔板,并使用Wallac 1450Microbeta Trilux液体闪烁计数器在15分钟内测量发光。将数据导入定制的Microsoft Excel 2007电子表格中,以用于确定50%病毒抑制浓度(EC_{50})。

[2914] 实例161.

[2915] 抗副流感-3细胞保护测定:

[2916] 细胞制备——HEp2细胞(人上皮细胞,ATCC目录#CCL-23)在T-75烧瓶中在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA的DMEM中传代,之后用于抗病毒测定。在测定前一天,将细胞1:2分割,以确保该细胞在感染时处于指数生长期。使用血细胞计和锥虫蓝染料排除法进行总细胞和活率定量。待在测定中利用的细胞的细胞活率大于95%。将细胞以每孔$1x10^4$个细胞重悬于组织培养基中,并以100□L的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5%CO_2孵育过夜以使细胞粘附。

[2917] 病毒制备——副流感病毒3型SF4毒株从ATCC(目录#VR-281)获得并在HEp2细胞中生长,以用于产生储备病毒池。将病毒的预先滴定的等分试样从冰箱(-80℃)中取出,并在生物安全柜中缓慢解冻至室温。将病毒重悬于并稀释到测定培养基(DMEM,补充有2%热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素)中,使得以100μL的体积添加到每个孔中的病毒量是确定在感染后6天得到85%至95%细胞杀伤的量。

[2918] 板格式——每个板包含细胞对照孔(仅细胞)、病毒对照孔(细胞加病毒)、每种化合物的三份药物毒性孔(仅细胞加药物)以及三份实验孔(药物加细胞加病毒)。功效和毒性XTT——在5%CO_2孵育器中在37℃孵育后,用四唑鎓染料XTT(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-氢氧化四唑)对测试板进行染色。XTT——四唑鎓被代

谢活跃细胞的线粒体酶代谢为可溶性甲臜产物,从而使快速定量分析抗病毒测试物质对病毒诱导的细胞杀伤的抑制。每天将XTT溶液制备为RPMI 1640中的1mg/mL储备液。吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液在PBS中以0.15mg/mL制备,并在-20℃储存在黑暗中。XTT/PMS储备液在使用前通过每ml XTT溶液添加40□L PMS来立即制备。将五十微升XTT/PMS添加到板的每个孔中并将板在37℃重新孵育4小时。将板用粘合板密封剂密封并轻轻摇动或颠倒数次以混合可溶性甲臜产物,并用Molecular Devices Vmax板读取器在450/650nm处以分光光度法读取板。

[2919] 数据分析——从Softmax Pro 4.6软件收集原始数据,并将其导入Microsoft Excel电子表格中进行分析。为每种化合物计算与未处理的病毒对照相比病毒细胞病变效应的减少百分比。将经过药物处理的未感染细胞与单独培养基中的未感染细胞进行比较,为每种化合物计算百分比细胞对照值。

[2920] 实例162.

[2921] 流感聚合酶抑制测定:

[2922] 病毒制备——纯化的流感病毒A/PR/8/34(1ml)从先进生物技术公司(Advanced Biotechnologies,Inc.)(马里兰州哥伦比亚(Columbia,MD))获得,解冻并分配成无个等分试样,以在-80℃储存直至使用。在测定设置当天,将20μL 2.5%Triton N-101添加到180μL纯化的病毒中。将破坏的病毒在含有0.25%Triton和PBS的溶液中1:2稀释。破坏提供了含有流感RNA依赖性RNA聚合酶和模板RNA的流感核糖核蛋白(RNP)来源。将样品储存在冰上,直至用于测定。

[2923] 聚合酶反应——每个50μL聚合酶反应包含以下项:5μL破坏的RNP、100mM Tris-HCl(pH 8.0)、100mM KCl、5mM $MgCl_2$。1mM二硫苏糖醇、0.25%Triton N-101、5μCi[α-^{32}P]GTP、100μM ATP、各50μM(CTP、UTP)、1μM GTP和200μM腺嘌呤(3'-5')鸟苷。为了测试抑制剂,反应包含抑制剂,并且对包含阳性对照(2'-脱氧-2'-氟鸟苷-5'-三磷酸酯)的反应进行相同操作。其他对照包括RNP+反应混合物和RNP+1%DMSO。将不含ApG引物和NTP的反应混合物在30℃孵育20分钟。一旦将ApG和NTP添加到反应混合物中,就将样品在30℃孵育1小时,然后立即将反应转移到玻璃纤维过滤板上并且随后用10%三氯乙酸(TCA)沉淀。然后将板用5%TCA洗涤五次,随后用95%乙醇洗涤一次。一旦过滤器已经干燥,使用液体闪烁计数器(Micro beta)测量[α-^{32}P]GTP的掺入。

[2924] 板格式——除了RNP+反应混合物(仅RNP)、RNP+1%DMSO和仅反应混合物(无RNP)的三份样品之外,每个测试板还包含三种化合物的三份样品(6种浓度)。

[2925] 数据分析——从Micro Beta闪烁计数器收集原始数据。放射性GTP的掺入与聚合酶活性水平直接相关。通过将每种测试化合物的平均值除以RNP+1%DMSO对照来获得"抑制百分比值"。将在每个浓度的2DFGTP下获得的平均值与RNP+反应对照进行比较。然后将数据导入Microsoft Excel电子表格中,以通过线性回归分析来计算IC_{50}值。

[2926] 实例163.

[2927] HCV聚合酶抑制测定:

[2928] 使用先前描述的方法评估化合物抑制HCV聚合酶的活性(Lam等人2010.Antimicrobial Agents and Chemotherapy 54(8):3187-3196)。在96孔反应板中以20μL体积进行HCV NS5B聚合酶测定。每个反应含有在50mM HEPES缓冲液(pH 7.5)中的

40ng/μL纯化的重组NS5B□22基因型-1b聚合酶、20ng/μL HCV基因型-1b互补IRES模板、四种天然核糖核苷酸各1μM、1U/mL Optizyme RNA酶抑制剂(威斯康星洲麦迪逊的普洛麦格公司(Promega,Madison,WI)、1mM $MgCl_2$、0.75mM $MnCl_2$和2mM二硫苏糖醇(DTT)。在两个步骤中将反应混合物在冰上组装。步骤1由将除天然核苷酸和标记的UTP之外的所有反应组分组合在聚合酶反应混合物中组成。在冰上将十微升(10μL)聚合酶混合物分配到96孔反应板的各个孔中。包括不含NS5B聚合酶的聚合酶反应混合物作为无酶对照。在水中制备测试和对照化合物2'-O-甲基-CTP和2'-O-甲基-GTP(加利福尼亚州圣地亚哥的Trilink(Trilink,San Diego,CA))的连续半对数稀释液,或者将5μL连续稀释的化合物或仅水(无化合物对照)添加到含有聚合酶混合物的孔中。然后将五微升核苷酸混合物(天然核苷酸和标记的UTP)添加到反应板孔中,并将板在27℃孵育30分钟。通过添加80μL终止溶液(12.5mM EDTA、2.25M NaCl和225mM柠檬酸钠)将反应猝灭,并使用斑点印迹装置在真空压力下将RNA产物应用到Hybond-N+膜(新泽西州皮斯卡塔韦的GE医疗集团(GE Healthcare,Piscataway,N.J))。将膜从斑点印迹装置中取出并用4X SSC(0.6M NaCl和60mM柠檬酸钠)洗涤四次,并且然后用水冲洗一次并用100％乙醇冲洗一次。将膜风干并暴露于磷成像屏幕,并使用Typhoon 8600Phospho成像仪捕获图像。捕获图像后,将膜与闪烁液一起置于Micro beta盒中,并在Micro beta1450上对每个反应中的CPM进行计数。将CPM数据导入自定义Excel电子表格中,以用于确定化合物IC_{50}。

[2929] 实例164.

[2930] NS5B RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[2931] 测定了化合物对来自HCV GT-1b Con-1的NS5B-□21的抑制。反应包括纯化的重组酶、1u/μL负链HCV IRES RNA模板和1μM NTP底物(包括[^{32}P]-CTP或[^{32}P]-UTP)。猝灭前,将测定板在27℃孵育1小时。通过过滤结合来评定到大分子产物中的[^{32}P]掺入。

[2932] 实例165.

[2933] 人DNA聚合酶抑制测定:

[2934] 从CHIMERx(威斯康星州麦迪逊)购买人DNA聚合酶α(目录#1075)、β(目录#1077)和γ(目录#1076)。在微量滴定板中,在含有50mM Tris-HCl(pH 8.7)、KCl(β为10mM并且γ为100mM)、10mM $MgCl_2$、0.4mg/mL BSA、1mM DTT、15％甘油、0.05mM dCTP、dTTP和dATP、10uCi[^{32}P]-α-dGTP(800Ci/mmol)、20ug活化小牛胸腺DNA和指定浓度的测试化合物的50uL反应混合物中测定对β和γ DNA聚合酶活性的抑制。每个样品50uL体积中的αDNA聚合酶反应混合物如下:20mM Tris-HCl(pH 8)、5mM乙酸镁、0.3mg/mL BSA、1mM DTT、0.1mM精胺、0.05mM dCTP、dTTP和dATP、10uCi[^{32}P]-α-dGTP(800Ci/mmol)、20ug活化的小牛胸腺DNA和指定浓度的测试化合物。对于每次测定,使酶反应在37℃进行30分钟,然后转移到玻璃纤维过滤板上并且随后用10％三氯乙酸(TCA)沉淀。然后将板用5％TCA洗涤,随后用95％乙醇洗涤一次。一旦过滤器已经干燥,就使用液体闪烁计数器(Microbeta)测量放射性的掺入。

[2935] 实例166.

[2936] 感染HIV的PBMC测定:

[2937] 从商业来源(Biological Specialty)获得新鲜人外周血单核细胞(PBMC),并将其确定为针对HIV和HBV呈血清阴性。根据所接收的供体血的体积,将去白细胞的血细胞用PBS洗涤数次。洗涤后,将去白细胞的血液用杜氏磷酸盐缓冲盐水(PBS)1:1稀释,并在50ml锥形

离心管中在15mL Ficoll-Hypaque密度梯度上分层。将这些管在600g下离心30min。从所得界面中轻轻吸出带状PBMC,并用PBS洗涤三次。最后一次洗涤后,通过锥虫蓝染料排除法来确定细胞数量,并将细胞以1x10^6个细胞/mL重悬于含有15%胎牛血清(FBS)、2mmol/L L-谷氨酰胺、2ug/mL PHA-P、100U/mL青霉素和100ug/mL链霉素的RPMI 1640中,并在37℃孵育48-72小时。孵育后,将PBMC离心并重悬于组织培养基中。通过每3天用新鲜的含IL-2组织培养基更换半体积培养物,维持培养物直至使用。PHA-P刺激后72小时开始对PBMC的测定。

[2938] 为了最大限度地减少由于供体可变性而产生的影响,测定中采用的PBMC是来自3个供体的细胞的混合物。在使用前立即将靶细胞以1x10^6个细胞/mL重悬于新鲜组织培养基中,并以50uL/孔平板接种在96孔圆底微量滴定板的内部孔中。然后,将100uL 2X浓度的含化合物培养基转移到含有50uL培养基中的细胞的96孔板中。采用AZT作为内部测定标准物。

[2939] 将测试化合物添加到孔中后,添加50uL预定稀释度的HIV病毒(由4X最终期望孔内浓度制备),并充分混合。对于感染,每孔添加50-150$TCID_{50}$的每种病毒(最终MOI大约0.002)。将PBMC一式三份暴露于病毒,并在如上所述不同浓度的测试材料的存在或不存在下在96孔微量滴定板中培养。培养7天后,通过测量逆转录酶(RT)活性来在组织培养上清液中对HIV-1复制进行定量。仅含有细胞和病毒的孔用作病毒对照。相同地制备不含病毒的单独板,以用于药物细胞毒性研究。

[2940] 逆转录酶活性测定——使用标准放射性掺入聚合测定在无细胞上清液中测量逆转录酶活性。氚化胸苷三磷酸(TTP;New England Nuclear)以1Ci/mL购买,并且每个酶反应使用1uL。rAdT储备溶液通过将0.5mg/mL poly rA和1.7U/mL oligo dT在蒸馏水中混合来制备,并储存在-20℃。RT反应缓冲液每天新鲜制备,并由125uL 1mol/L EGTA、125uL dH_2O、125uL 20%Triton X-100、50uL 1mol/L Tris(pH 7.4)、50uL 1mol/L DTT和40uL 1mol/L $MgCl_2$组成。对于每个反应,将1uL TTP、4uL dH_2O、2.5uL rAdT和2.5uL反应缓冲液混合。将十微升该反应混合物置于圆底微量滴定板中,并添加15uL含病毒上清液并混合。将板在加湿孵育器中在37℃培养90分钟。孵育后,将10uL反应体积点样到适当板格式的DEAE过滤垫上,在5%磷酸钠缓冲液中洗涤5次(每次5分钟),在蒸馏水中洗涤2次(每次1分钟)、在70%乙醇中洗涤2次(各1分钟),并且然后风干。将干燥的过滤垫置于塑料套筒中,并向套筒中添加4mL Opti-Fluor O。利用Wallac 1450Microbeta Trilux液体闪烁计数器对掺入的放射性进行定量。

[2941] 实例167.

[2942] HBV:

[2943] 将含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中的HepG2.2.15细胞(100μL)以每孔1x10^4个细胞的密度添加到96孔板的所有孔中,并将板在5%CO_2的环境中在37℃孵育24小时。孵育后,将在含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中制备的测试化合物的六个十倍连续稀释液一式三份地添加到板的各个孔中。板中的六个孔仅接受培养基作为仅病毒对照。将板在5%CO_2的环境中在37℃孵育6天。第3天用含有指定浓度的每种化合物的培养基更换培养基。从每个孔收集一百微升上清液以用于通过qPCR来分析病毒DNA,并在第六天通过对细胞培养物单层的XTT染色来评估细胞毒性。

[2944] 将第六天收集的十微升细胞培养上清液在qPCR稀释缓冲液(40μg/mL剪切的鲑鱼

精子DNA)中稀释,并煮沸15分钟。使用Applied Biosystems 7900HT序列检测系统和支持的SDS2.4软件在386孔板中进行定量实时PCR。使用Platinum定量PCR SuperMix-UDG(英杰公司(Invitrogen))和特定DNA寡核苷酸引物(爱达荷州科勒维尔的IDT公司(IDT,Coralville,ID))HBV-AD38-qF1(5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3')、HBV-AD38-qR1(5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3')和HBV-AD38-qP1(5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1)在15□L的总反应体积以每个引物0.2□M的最终浓度对每个样品进行五微升(5□L)煮沸的DNA和定量DNA标准物的连续10倍稀释液进行实时Q-PCR。通过SDS.24软件从标准曲线中插值每个样品中的HBV DNA拷贝数,并将数据导入Excel电子表格中进行分析。

[2945] 通过测量经处理组织培养板中四唑鎓染料XTT的减少来得出测试材料的50%细胞毒性浓度。XTT在代谢活跃的细胞中被线粒体酶NADPH氧化酶代谢为可溶性甲臜产物。每天将XTT溶液制备为PBS中的1mg/mL储备液。吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液在PBS中以0.15mg/mL制备,并在-20℃储存在黑暗中。XTT/PMS溶液在使用前通过每1mL XTT溶液添加40□L PMS来立即制备。将五十微升XTT/PMS添加到板的每个孔中并将板在37℃重新孵育2-4小时。已经根据经验确定针对每次测定在指示的细胞数量下2-4小时的孵育在XTT染料减少的线性响应范围内。使用粘合板密封剂代替盖子,将密封的板颠倒几次以混合可溶性甲臜产物,并用Molecular Devices SpectraMax Plus 384分光光度计在450nm(650nm参考波长)处读取板。通过Softmax 4.6软件收集数据并导入Excel电子表格中进行分析。

[2946] 实例168.

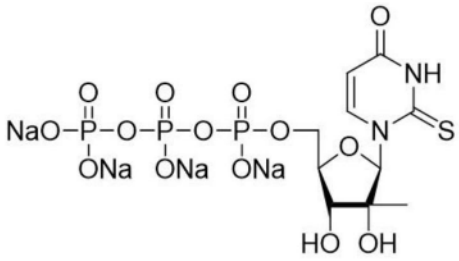
[2947] 登革热RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[2948] 在1.5ml试管中使用100μl反应混合物在30℃进行RNA聚合酶测定。最终反应条件为50mM Hepes(pH 7.0)、2mM DTT、1mM $MnCl_2$、10mM KCl、100nM UTR-Poly A(自退火引物)、10μM UTP、26nM RdRp酶。将含有不同化合物(抑制剂)的反应混合物在30℃孵育1小时。为了评定聚合酶反应期间生成的焦磷酸盐的量,将30μl聚合酶反应混合物与荧光素酶偶联酶反应混合物(70μl)混合。荧光素酶反应的最终反应条件为5mM $MgCl_2$、50mM Tris-HCl(pH 7.5)、150mM NaCl、200μU ATP硫酸化酶、5μM APS、10nM荧光素酶、100μM D-荧光素。将含有反应样品(100μl)的白板立即转移到光度计Veritas(加利福尼亚州特纳生物系统公司(Turner Biosystems,CA))以用于检测光信号。

[2949] 实例169.

[2950] 人DNA聚合酶抑制数据:

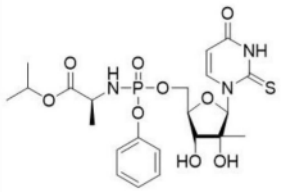
[2951]

结构和 ID	人 DNA pol α (IC50 uM)	人 DNA pol β (IC50 uM)	人 DNA pol γ (IC50 uM)
 ENUC-01992-1	> 1000	588.2	> 1000

[2952] 实例170.

[2953] DNA病毒复制的抑制

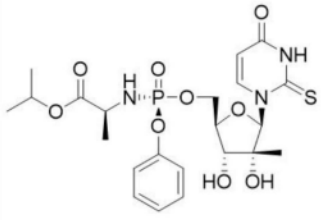
[2954]

结构和 ID	HBV (EC50 uM)	HepG2 细胞 (CC50 uM)	腺病毒 (EC50 uM)	Huh-7 细胞 (CC50 uM)	HSV-1 (EC50 uM)	Huh-7 细胞 (CC50 uM)
 ENUC-01911	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
	HIV (EC50 uM)	PBM 细胞 (CC50 uM)	HCMV (EC50 uM)	MRC-5 细胞 (CC50 uM)	VZV (EC50 uM)	MRC-5 细胞 (CC50 uM)
	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

[2955] 实例171.

[2956] EIDD-2023的肠病毒结果：

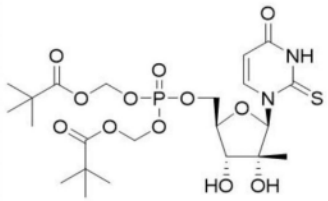
[2957]

化合物 ID	结构	病毒	毒株	细胞系	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
EIDD-2023		EV68	US/KY/14-18953	RD	5.5	> 100
		COXV B3	HA 201933	Huh7	5.9	72
		COXV A18	G13	Huh7	2.64	> 100
		COXV A7	WP Parker	Huh7	4.34	> 100
		COXV B1	Conn5	Huh7	27.4	> 100
		COXV B2	Ohio 1	Huh7	51.3	> 100
		COXV B3	Nancy	Huh7	85.6	> 100
		COXV B4	JVB	Huh7	40.6	> 100
		EV70	J670/71	Huh7	3.28	> 100
		EV71	H	MRC-5	1.93	> 100
		PV	Mahoney	Huh7	5.9	> 100
		HRV-B	5560	Huh7	2.79	> 100

[2958] 实例172.

[2959] EIDD-2523的肠病毒结果：

[2960]

化合物 ID	结构	病毒	毒株	细胞系	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
EIDD-2523		EV68	US/KY/14-18953	RD	0.38	91
		EV71	Tainan/4643/98	RD	5.3	50
		COXV B3	HA 201933	Huh7	9.3	46
		COXV A18	G13	Huh7	2.69	32
		COXV A7	WP Parker	Huh7	3.37	30
		COXV B1	Conn5	Huh7	> 31	31
		COXV B2	Ohio 1	Huh7	2.65	34
		COXV B3	Nancy	Huh7	0.38	32
		COXV B4	JVB	Huh7	> 16	16
		EV70	J670/71	Huh7	0.07	31
		EV71	H	MRC-5	1.71	32
		HRV	26	HeLa	0.43	> 100
		HRV	1059	HeLa	0.72	> 100

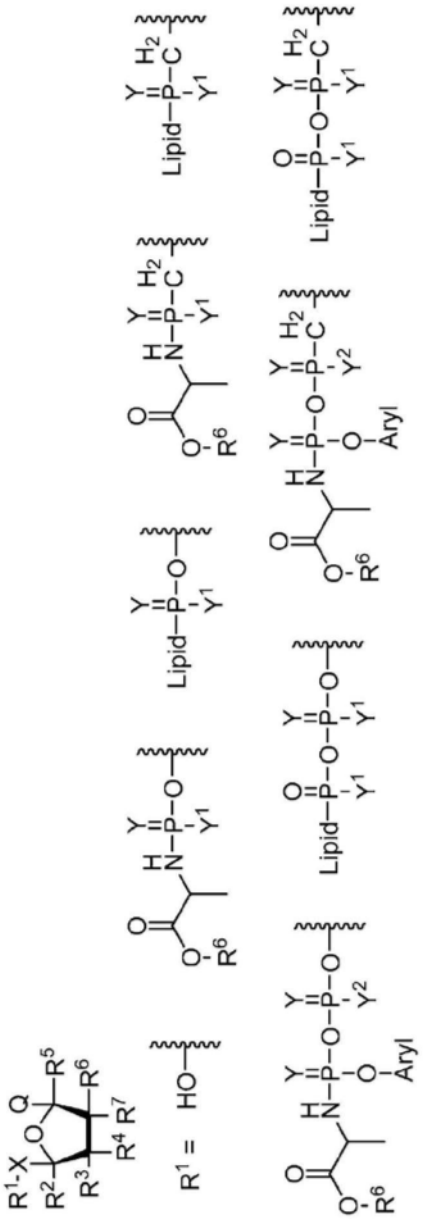


图1

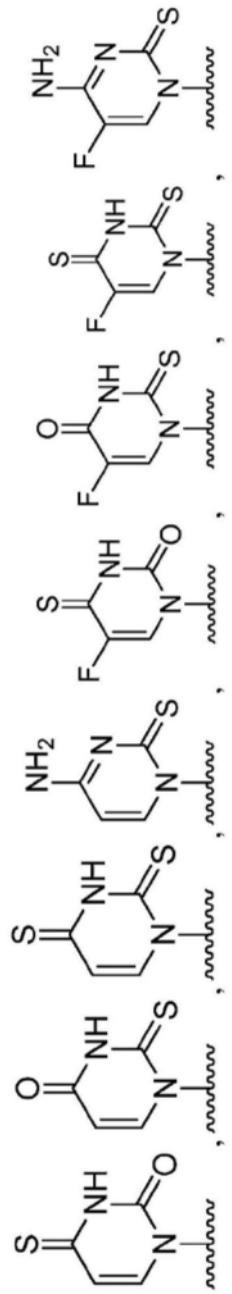


图2



图3

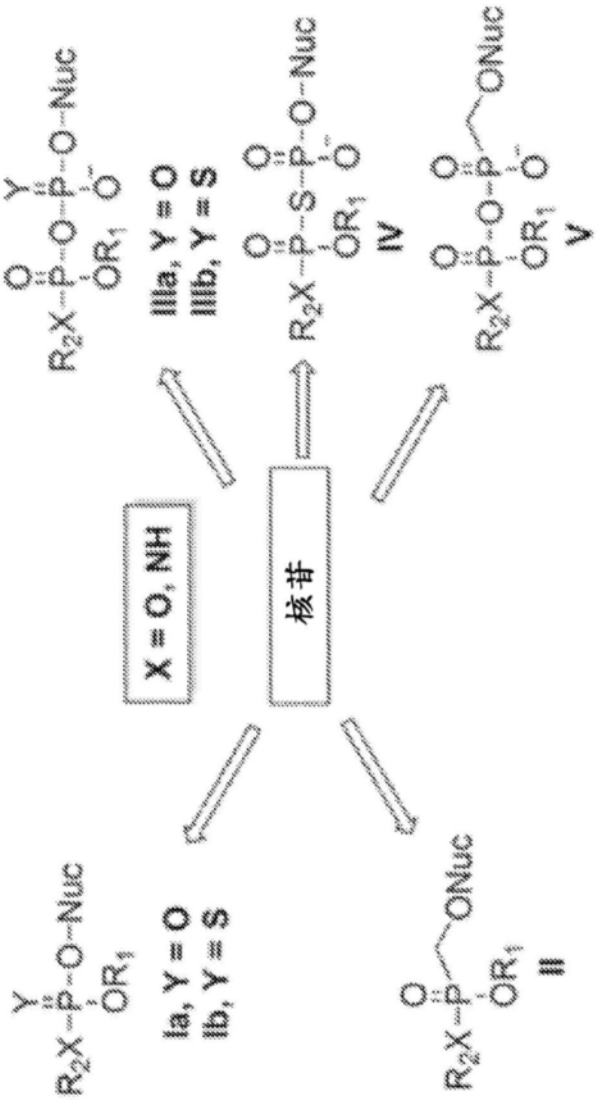


图4

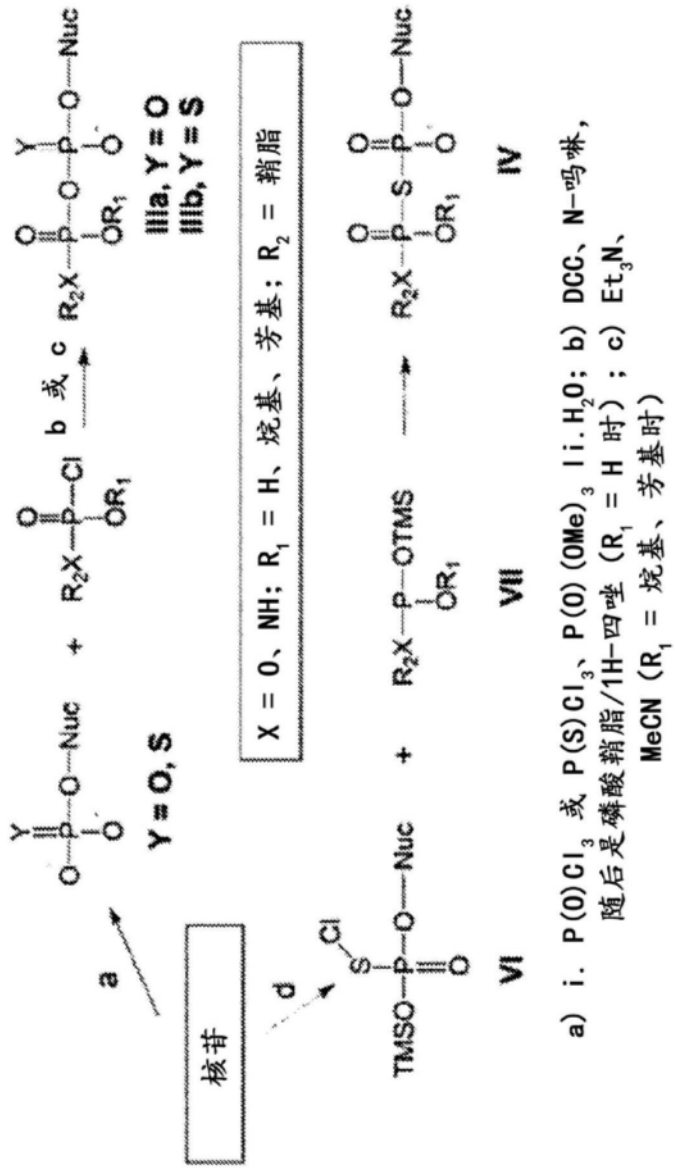

核苷
a
Y = O, S
b 或 c
IIIa, Y = O
IIIb, Y = S
X = O、NH; R1 = H、烷基、芳基; R2 = 鞘脂
d
VI
VII
IV
a) i. P(O)Cl3 或 P(S)Cl3、P(O)(OMe)3 ii. H2O; b) DCC、N-吗啉,
随后是磷酸鞘脂/1H-四唑 (R1 = H 时); c) Et3N、
MeCN (R1 = 烷基、芳基时)

图5

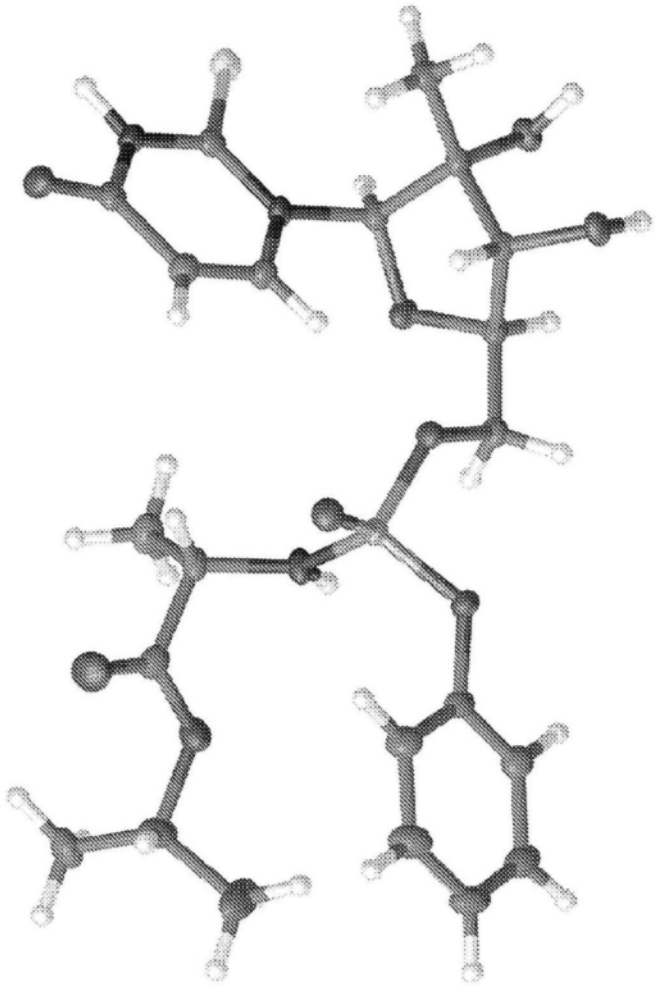


图6