(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112074506 B
(45)授权公告日 2024.10.11

(21)申请号 201980030574.4
(22)申请日 2019.03.07
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112074506 A
(43)申请公布日 2020.12.11
(30)优先权数据
62/639,725 2018.03.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.11.05
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/021168 2019.03.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/173602 EN 2019.09.12
(73)专利权人 埃默里大学
地址 美国乔治亚州
(72)发明人 乔治·R·佩因特 大卫·佩里曼 格雷戈里·R·布鲁姆林
(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 王春伟 刘继富
(51)Int.Cl.
C07D 307/12(2006.01)
A61K 31/505(2006.01)
C07D 239/10(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 105829333 A,2016.08.03
CN 106573011 A,2017.04.19
审查员 路楠

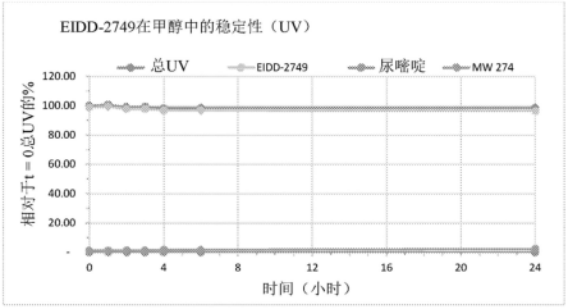
权利要求书3页 说明书271页 附图5页

(54)发明名称

含4′-卤素的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途

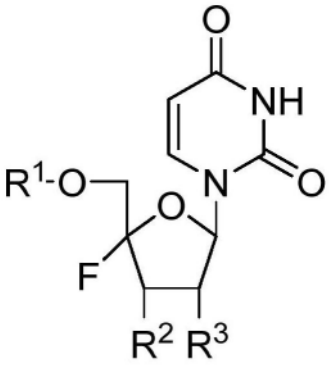
(57)摘要

公开了含卤素的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途。在某些实施例中,本公开涉及病毒感染的治疗或预防。此类病毒感染可以包含披膜病毒科、布尼亚病毒科、沙粒病毒科、冠状病毒科、黄病毒科、微小核糖核酸病毒科、东方马脑炎、西方马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、基孔肯雅热(CHIK)、埃博拉、流感、RSV和寨卡病毒感染。



CN 112074506 B

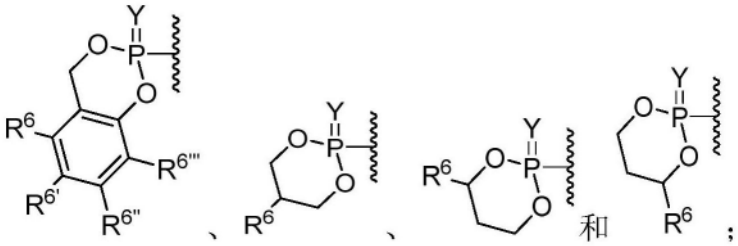
1.一种式XXVIII化合物,



式 XXVIII

或其药用盐或生理盐,其中

R^1选自



和 ;

Y是O;

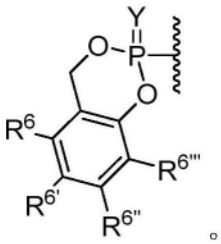
R^2是羟基;

R^3是羟基;

R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、羟基、氨基、卤素、烷基和烷氧基,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$能够各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;并且

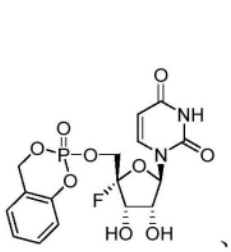
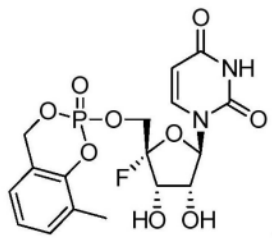
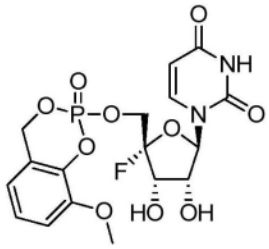
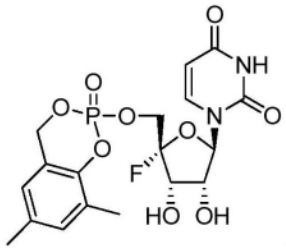
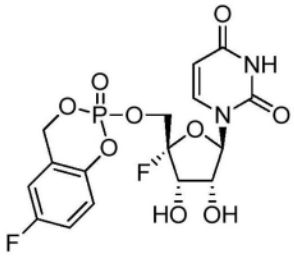
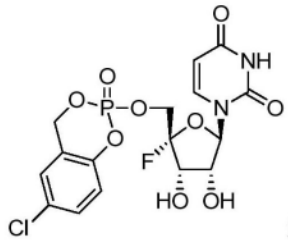
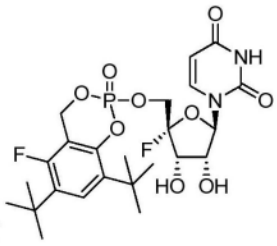
R^{10}是羟基、氨基、卤素、烷基或烷氧基。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1是

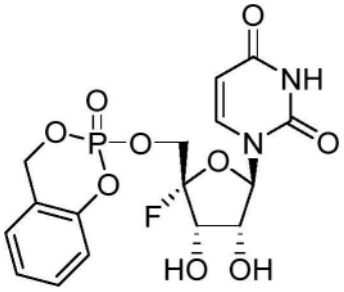


。

3.根据权利要求1所述的化合物,其选自以下的化合物:


、 
、 
、 
、 
、 
和 
。

4.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式

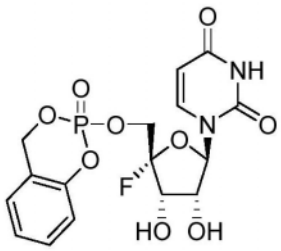
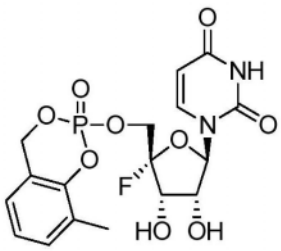
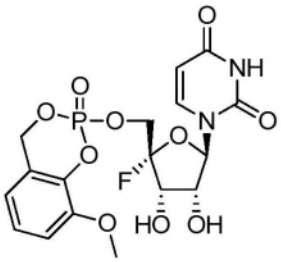
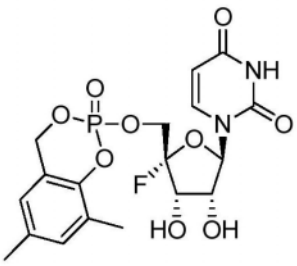
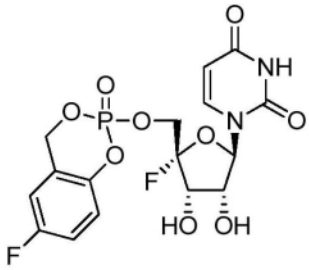
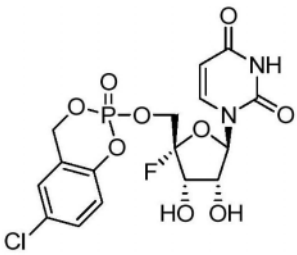
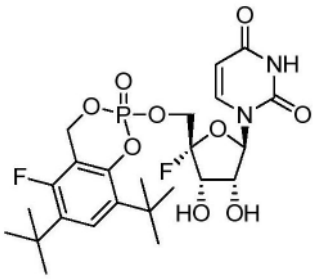

。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物在制备用于治疗或预防病毒感染的药物中的用途。

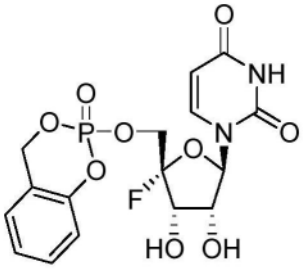
6.根据权利要求5所述的用途,其中所述病毒感染是由披膜病毒科、冠状病毒科、正粘病毒科、肺泡病毒科、沙粒病毒科、布尼亚病毒科、黄病毒科或微小核糖核酸病毒科病毒引起的。

7.根据权利要求5所述的用途,其中所述病毒选自东方马脑炎病毒、西方马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、基孔肯雅病毒、罗斯河病毒、人冠状病毒、SARS冠状病毒、MERS冠状病毒、甲型流感病毒、乙型流感病毒、RSV、塔卡里伯病毒、皮秦德病毒、胡宁病毒、拉沙热病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、裂谷热病毒、蓬塔托罗病毒、拉克罗斯病毒、马普拉病毒、腹地病毒、严重发热伴血小板减少综合征病毒、寨卡病毒、1型登革病毒、2型登革病毒、3型登革病毒、4型登革病毒、西尼罗病毒、黄热病毒、日本脑炎病毒、波瓦森病毒、乌苏图病毒、蜱传脑炎病毒、脊髓灰质炎病毒、柯萨奇病毒和肠道病毒。

8.根据权利要求7所述的用途,其中所述化合物选自:

 、  、  、  、  、  、  或其药学上可接受的盐或生理盐。

9.根据权利要求8所述的用途,其中所述化合物是:

 。

含4′-卤素的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2018年3月7日提交的并且题为“含4′-卤素的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途(4′-HALOGEN CONTAINING NUCLEOTIDE AND NUCLEOSIDE THERAPEUTIC COMPOSITIONS AND USES RELATED THERETO)”的美国临时专利申请第62/639,725号的优先权,所述美国临时专利申请的全部公开内容通过引用并入本文中。

[0003] 政府支持声明

[0004] 本发明是在由国防威胁降低局授予的批准号HDTRA1-13-C-0072和HDTRA1-15-C-0075以及由美国国家过敏和传染病研究所授予的批准号HHSN272201500008C下由政府支持完成的。政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 本公开涉及含卤素的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途。在某些实施例中,本公开涉及病毒感染的治疗或预防,所述病毒感染例如披膜病毒科、布尼亚病毒科、沙粒病毒科、冠状病毒科、黄病毒科、微小核糖核酸病毒科(picornaviridae)、东方马脑炎、西方马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、基孔肯雅热(CHIK)、埃博拉、流感、RSV和寨卡病毒(Zika virus)感染。

背景技术

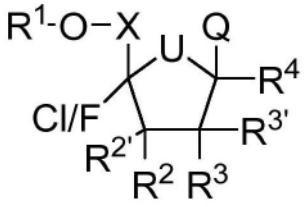
[0006] 东方马脑炎、西方马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)以及基孔肯雅热(CHIK)的致病因子是可以通过蚊虫叮咬传播给人类的载体传播病毒(披膜病毒科,甲病毒属)。马脑炎病毒是CDC B类病原体,而CHIK病毒是C类。对通过气溶胶递送的VEE病毒的强毒株用作针对作战人员的生物武器非常担忧。动物研究表明,通过气溶胶暴露感染VEE病毒会迅速导致大规模的脑感染,具有高死亡率和发病率。参见Roy等人,“气溶胶化东方马脑炎病毒感染在豚鼠中的发病机制(Pathogenesis of aerosolized Eastern equine encephalitis virus infection in guinea pigs)”《病毒学杂志(Virol J)》,2009,6:170。

[0007] 需要的是用于病毒感染的新化合物和治疗。本文所公开的化合物和方法满足了这些需求。

[0008] 本文所引用的参考文献并非对现有技术的承认。

发明内容

[0009] 本公开涉及含卤素(例如,4′-卤素)的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途。包含任选地与磷氧化物或其盐缀合的核苷、包括氨基酸酯、脂质或鞘脂的前药或缀合化合物或其盐、或由磷氧化物连接到核苷酸或核苷的衍生物。在某些实施例中,本公开涉及一种具有式A的化合物,

[0010] 

式 A

[0011] 或其药学上可接受的盐、衍生物或前药,如本文所定义的。

[0012] 在某些实施例中,本公开设想了本文所公开的化合物的衍生物,如含有一个或多个相同或不同的取代基的衍生物。

[0013] 在某些实施例中,本公开设想了包括药学上可接受的赋形剂和本文所公开的化合物的药物组合物。在某些实施例中,所述药物组合物呈片剂、胶囊、丸剂或水性缓冲液(如盐水或磷酸盐缓冲液)的形式。

[0014] 在某些实施例中,所公开的药物组合物可以包括本文所公开的化合物和推进剂。在某些实施例中,所述推进剂是气溶胶化推进剂,如压缩空气、乙醇、氮气、二氧化碳、一氧化二氮、氢氟烷烃(HFA)、1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷或其组合。

[0015] 在某些实施例中,本公开设想了包括如本文所描述的化合物或药物组合物的加压或非加压的容器。在某些实施例中,所述容器是手动泵喷雾器、吸入器、计量剂量吸入器、干粉吸入器、雾化器、振动网孔雾化器、喷射雾化器或超声波雾化器。

[0016] 在某些实施例中,本公开涉及增加用于治疗或预防病毒感染的生物利用度的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所公开的化合物或药物组合物。

[0017] 在某些实施例中,本公开涉及治疗或预防病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所公开的化合物或药物组合物。在某些实施例中,所述病毒感染是披膜病毒科、布尼亚病毒科、沙粒病毒科、冠状病毒科、黄病毒科、微小核糖核酸病毒科、寨卡病毒感染、东方马脑炎、西方马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、基孔肯雅热(CHIK)、埃博拉、流感和RSV。

[0018] 在某些实施例中,所述化合物或药物组合物通过口服、静脉内或通过肺(即,肺部施用)施用。

[0019] 在某些实施例中,本公开涉及一种本文所描述的化合物的用途,其用于产生用于治疗或预防病毒感染的药物,所述病毒感染如东方马脑炎、西方马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、基孔肯雅热(CHIK)、埃博拉、流感、RSV或寨卡病毒感染。

[0020] 在某些实施例中,本公开涉及通过在形成本文所公开的化合物的条件下混合本文所公开的起始材料和试剂来制备所述化合物的方法。

[0021] 另外的优点将在以下描述中部分地阐述,并且将部分地通过所述描述变得显而易见,或者可以通过实践以下描述的方面进行了解。通过所附权利要求中特别指出的要素和组合,将实现并获得以下描述的优点。应当理解的是,前述一般描述和以下详细描述都仅仅是示例性和解释性的,而并非限制性的。

附图说明

[0022] 图1示出了EIDD-02749在甲醇中的稳定性。

[0023] 图2示出了EIDD-02749在水中的稳定性。

[0024] 图3示出了EIDD-02749在0.1N HCl中的稳定性。

[0025] 图4示出了EIDD-02749在pH为7.4的PBS中的稳定性。

[0026] 图5示出了EIDD-02749在pH 9缓冲液中的稳定性。

[0027] 图6示出了与EIDD-02749或前药一起温育的Huh-7细胞中的三磷酸盐浓度。

[0028] 图7示出了与EIDD-02749或前药一起温育的Vero细胞中的三磷酸盐浓度。

[0029] 图8示出了来自接受经口(PO)50、150和500mg/kg或腹膜内(ip)10mg/kg单剂量EIDD-02749的CD-1小鼠的血浆PK曲线。

[0030] 图9示出了每日一次(QD)给药10、30和100mg/kg EIDD-02749持续10天的AG129小鼠的体重变化。

具体实施方式

[0031] 在更详细地描述本公开之前,应理解的是,本公开不限于所描述的具体实施例,并且因此当然可以变化。还应当理解,本文所使用的术语仅仅是出于描述具体实施例的目的,并且不旨在是限制性的,因为本公开的范围将仅由所附权利要求限定。

[0032] 除非另外定义,否则本文所使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。虽然与本文所描述的那些方法和材料类似或等同的任何方法和材料也可以用于本公开的实践和测试中,但是现在描述优选的方法和材料。

[0033] 本说明书中引用的所有出版物和专利均通过引用并入本文中,就好像每个单独的出版物或专利被具体地并单独地指示为通过引用并入一样,并且通过引用并入本文中以结合所引用的出版物来公开和描述所述方法和/或材料。对任何出版物的引用是针对其在提交日之前的公开内容,并且不应被解释为承认本公开因先前的公开而无权先于此类出版物。此外,所提供的公开日期可能与实际的公开日期不同,实际的公开日期可能需要单独确认。

[0034] 如对于本领域的技术人员而言,在阅读本公开内容后将显而易见的是,本文所描述和展示的单独实施例中的每一个都具有离散的组成部分和特征,所述组成部分和特征可以在不偏离本公开的范围或精神的情况下容易地与其它若干实施例中的任何实施例的特征分离或组合。任何所叙述的方法都可以按所叙述的事件顺序或逻辑上可能的任何其它顺序进行。

[0035] 除非另有说明,否则本公开的实施例将采用在本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充分解释。

[0036] 本公开涉及含4′-卤素的核苷酸和核苷治疗组合物以及其相关用途。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核苷。在某些实施例中,本公开涉及包括氨基酸酯、脂质或鞘脂的缀合化合物或其盐,或由磷氧化物连接到核苷酸或核苷的衍生物。在某些实施例中,本公开设想了包括这些用于治疗感染性疾病、病毒感染和癌症的化合物的药物组合物。

[0037] 在某些实施例中,本公开涉及用于通过靶向病毒编码的RNA依赖性RNA聚合酶(RdRp)治疗正义和负义RNA病毒感染的含4′-卤素的核苷的磷氧化物前药。本公开还提供了

脂质和鞘脂的一般用途,其用于递送用于治疗感染性疾病和癌症的核苷类似物。

[0038] 在某些实施例中,本公开涉及包括鞘脂的缀合化合物或其盐或由磷氧化物连接到核苷酸或核苷的衍生物。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、膦酸盐或多磷酸盐或多膦酸盐中的磷酸盐任选地是硫代磷酸酯或磷酰胺酯。在某些实施例中,脂质或鞘脂通过氨基或羟基共价键合到磷氧化物。

[0039] 核苷酸或核苷包括包含两个或更多个氮杂原子的杂环,其中经取代的杂环任选地被一个或多个相同或不同的烷基、卤素或环烷基取代。

[0040] 在某些实施例中,鞘脂是任选地被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被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被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。

[0041] 在某些实施例中,本公开设想了包括本文所公开的化合物中的任一种化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在某些实施例中,药物组合物呈丸剂、胶囊、片剂或包括糖类的盐水缓冲液的形式。在某些实施例中,所述组合物可以含有第二活性剂,如止痛药、抗炎剂、非甾体抗炎剂、抗病毒剂、抗生素或抗癌剂。

[0042] 在某些实施例中,本公开涉及治疗或预防感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所公开的化合物。通常,受试者被诊断患有或有风险患有病毒、细菌、真菌、原生动物或寄生虫感染。

[0043] 在某些实施例中,本公开涉及治疗病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所公开的药物组合物。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,受试者被诊断患有慢性病毒感染。在某些实施例中,施用是在不再检测到病毒感染的条件下进行的。在某些实施例中,受试者被诊断患有RNA病毒、DNA病毒或逆转录病毒。在某些实施例中,受试者被诊断患有病毒,所述病毒是双链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。

[0044] 在某些实施例中,受试者被诊断患有甲型流感病毒(包含亚型H1N1、H3N2、H7N9或H5N1)、乙型流感病毒、丙型流感病毒、A型轮状病毒、B型轮状病毒、C型轮状病毒、D型轮状病毒、E型轮状病毒、人冠状病毒、SARS冠状病毒、MERS冠状病毒、(HAdV-1到55)型人腺病毒、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和59型人乳头瘤病毒(HPV)、细小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒(JCV)、BK病毒、默克尔(Merkel)细胞多瘤病毒、甲型柯萨奇病毒、乙型柯萨奇病毒、诺如病毒、风疹病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、基孔肯雅病毒、东方马脑炎病毒(EEEV)、西方马脑炎病毒(WEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、罗斯河病毒、巴马森林(Barmah Forest)病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、牛瘟病毒、加利福尼亚脑炎病毒、汉坦病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、单纯性疱疹病毒-1(HSV-1)、单纯性疱疹病毒-2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、埃-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus,EBV)、巨细胞病毒(CMV)、疱疹淋巴细胞病毒、玫瑰疹病毒(roseolovirus)或卡波西氏(Kaposi′s)肉瘤相关疱疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人免疫缺陷病毒(HIV)。

[0045] 在某些实施例中、受试者被诊断患有甲型流感病毒(包含亚型H1N1、H3N2、H7N9、

H5N1(低致病性)和H5N1(高致病性))、乙型流感病毒、丙型流感病毒、A型轮状病毒、B型轮状病毒、C型轮状病毒、D型轮状病毒、E型轮状病毒、SARS冠状病毒、MERS-CoV、(HAdV-1到55)型人腺病毒、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和59型人乳头瘤病毒(HPV)、细小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒(JCV)、BK病毒、默克尔细胞多瘤病毒、甲型柯萨奇病毒、乙型柯萨奇病毒、诺如病毒、风疹病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、1和3型副流感病毒、牛瘟病毒、基孔肯雅病毒、东方马脑炎病毒(EEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、西方马脑炎病毒(WEEV)、加利福尼亚脑炎病毒、裂谷热病毒(RVFV)、腹地病毒、拉克罗斯病毒、马普拉病毒、严重发热伴血小板减少综合征病毒、皮秦德病毒、汉坦病毒、塔卡里伯病毒、胡宁病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、腺病毒、单纯性疱疹病毒-1(HSV-1)、单纯性疱疹病毒-2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、埃-巴二氏病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、疱疹淋巴细胞病毒、玫瑰疹病毒或卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人免疫缺陷病毒(HIV)。

[0046] 在某些实施例中,本公开涉及本文所公开的化合物的用途,其用于产生或制造用于治疗或预防感染性疾病、病毒感染或癌症的药物。

[0047] 在某些实施例中,本公开涉及本文所公开的化合物或任何式的衍生物。

[0048] 除非另有说明,否则本公开的实施例将采用在本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充分解释。

[0049] 在某些实施例中,可能呈盐或前药形式的药剂以按重量指定的本文所公开的方法施用。重量是指所叙述化合物的重量。如果呈盐或前药形式,则所述重量是对应的盐或前药的摩尔当量。

[0050] 必须注意,如在说明书和所附权利要求中所使用,单数形式“一个/一种(a/an)”和“所述(the)”包含复数指示物,除非上下文另外清楚地指示。在本说明书和以下权利要求中,将参考大量术语,这些术语将被定义为具有以下含义,除非具有明显的相反意图。

[0051] 在描述各个实施例之前,除非另有指示,否则提供以下定义并且应当使用以下定义。

[0052] 如本文所使用的,术语“氘”或“D”是指D相对于H(氢)的同位素丰度为至少50%、至少75%或至少90%。

[0053] 如本文所使用的,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。当在本文中用作连接基团时,所接合的分子可以键合到氧或直接键合到磷原子。所述术语旨在包含但不限于磷酸盐和膦酸盐,在所述磷酸盐中,磷通常键合到四个氧,并且在所述膦酸盐中,磷通常键合到一个碳和三个氧。“多磷酸盐”通常指通过至少一个磷-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,所述磷-硫醇键和所述磷-胺键分别称为硫代磷酸酯或磷酰胺酯。在磷氧化物中,氧原子可以与磷形成双键或单键或组合,并且氧可以进一步与如碳等其它原子键合,或者可以作为与阳离子(例如,金属或季胺)平衡的阴离子存在。

[0054] “受试者”是指任何动物,优选地人类患者、家畜、或家养宠物。

[0055] 如本文所使用的,术语“预防(prevent和preventing)”包含对复发、传播或发作的

预防。这并不意味着本公开限于完全预防。在一些实施例中,发作被延缓,或疾病的严重程度被降低。

[0056] 如本文所使用的,术语“治疗(treat和treating)”并不限于受试者(例如,患者)被治愈并且疾病被根除的情况。相反,本公开的实施例还设想了仅减轻症状和/或延缓疾病进展的治疗。

[0057] 如本文所使用的,当用于描述与另外的治疗一起施用时,术语“与……组合”意指药剂可以在另外的治疗之前、与其一起、或之后、或其组合被施用。

[0058] 如本文所使用的,“烷基”意指直链或支链饱和烃部分,如含有1到10个碳原子的那些部分。“高级烷基”是指具有11个或更多个碳原子的饱和烃。“C_6-C_{16}”是指含有6到16个碳原子的烷基。同样地,“C_6-C_{22}”是指含有6到22个碳原子的烷基。代表性饱和直链烷基包含甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基等;而饱和支链烷基包含异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。

[0059] 如本文所使用的,术语“链烯基”是指含有双键的不饱和、直链或支链烃部分。除非另有说明,否则C_2-C_{24}(例如,C_2-C_{22}、C_2-C_{20}、C_2-C_{18}、C_2-C_{16}、C_2-C_{14}、C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_4)烯基是预期的。烯基可以含有多于一个不饱和键。实例包含乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。术语“乙烯基”是指具有结构-CH=CH_2的基团;1-丙烯基是指具有结构-CH=CH-CH_3的基团;并且2-丙烯基是指具有结构-CH_2-CH=CH_2的基团。如$(Z^1Z^2)C=C(Z^3Z^4)$等不对称结构旨在包含E和Z异构体两者。这可以在存在不对称烯烃的结构式中假定,或者可以用键符号C=C明确表示。

[0060] 如本文所使用的,术语“炔基”代表含有三键的直链或支链烃部分。除非另有说明,否则C_2-C_{24}(例如,C_2-C_{24}、C_2-C_{20}、C_2-C_{18}、C_2-C_{16}、C_2-C_{14}、C_2-C_{12}、C_2-C_{10}、C_2-C_8、C_2-C_6或C_2-C_4)炔基是预期的。炔基可以含有多于一个不饱和键。实例包含C_2-C_6炔基,如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(或炔丙基)、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-

3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、3-甲基-1-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。

[0061] 非芳香族单环或多环烷基在本文中被称为“碳环”或“碳环基”基团。代表性饱和碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等;而不饱和碳环包括环戊烯基和环己烯基等。

[0062] “杂碳环”或“杂碳环基”基团是含有1到4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的碳环,所述杂原子可以是饱和或不饱和的(但不是芳香族的)、单环或多环的,并且其中所述氮和硫杂原子可以任选地被氧化,并且所述氮杂原子可以任选地被季铵化。杂碳环包含吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基(hydantoinyl)、戊内酰胺基(valerolactamyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基、四氢嘧啶基、四氢苯硫基、四氢硫代吡喃基等。

[0063] 术语“芳基”是指优选地具有6到12个成员的芳香族同素环(即,烃)单环、双环或三环含环基团,如苯基、萘基和联苯基。苯基是优选的芳基基团。术语“经取代的芳基”是指被一个或多个基团取代的芳基基团,所述一个或多个基团优选地选自烷基、经取代的烷基、烯基(任选地经取代的)、芳基(任选地经取代的)、杂环(任选地经取代的)、卤素、羟基、烷氧基(任选地经取代的)、芳氧基(任选地经取代的)、烷酰基(任选地经取代的)、芳酰基(任选地经取代的)、烷基酯(任选地经取代的)、芳基酯(任选地经取代的)、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、内酰胺、脲、尿烷、磺酰基等,其中任选地一对或多对取代基与其所键合的原子一起形成3到7元环。

[0064] 如本文所使用的,“杂芳基”或“杂芳香族”是指具有1到4个选自氮、氧和硫的杂原子并含有至少1个碳原子的芳香族杂碳环,包含单环和多环环系统。多环环系统可以(但不必需)含有一个或多个非芳香族环,只要这些环中的一个环是芳香族即可。代表性杂芳基是呋喃基、苯并呋喃基、苯硫基、苯并苯硫基、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、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、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。可以考虑到,术语“杂芳基”的使用包含N-烷基化衍生物,如1-甲基咪唑-5-基取代基。

[0065] 如本文所使用的,“杂环”或“杂环基”是指具有1到4个选自氮、氧和硫的杂原子并含有至少1个碳原子的单环和多环环系统。这些单环和多环环系统可以是芳香族环、非芳香族环或芳香族环与非芳香族环的混合物。杂环包含杂碳环、杂芳基等。

[0066] “烷硫基”是指通过硫桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基。烷硫基的实例是甲硫基(即,-S-CH_3)。

[0067] “烷氧基”是指通过氧桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基。烷氧基的实例包含但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基以及仲戊氧基。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、叔丁氧基。

[0068] “烷氨基”是指通过氨基桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基。烷基氨基的实例是甲基氨基(即,-NH-CH_3)。

[0069] “烷酰基”是指通过羰基桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基(即,-(C=O)烷基)。

[0070] “烷基磺酰基”是指通过磺酰基桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基(即,-S(=O)$_2$烷基),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)。

[0071] “烷基氨磺酰基”是指通过氨磺酰基(sulfamoyl)桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基(即,-NHS(=O)$_2$烷基),并且“芳基氨磺酰基”是指通过氨磺酰基桥连接的芳基(即,-NHS(=O)$_2$芳基)。

[0072] “烷基亚磺酰基”是指通过亚磺酰基(sulfinyl)桥连接的具有指定数目的碳原子的如以上所定义的烷基(即,-S(=O)烷基)。

[0073] 术语“环烷基”和“环烯基”是指具有分别完全饱和和部分不饱和的3到15个碳原子的单、双或三同素环环基团。术语“环烯基”包含作为整体不是芳香族但含有芳香族部分(例如,芴、四氢萘、二氢茚等)的二环和三环环系统。多环环烷基基团的环可以通过一个或多个螺环接稠合、桥接和/或结合。术语“经取代的环烷基”和“经取代的环烯基”分别指被一个或多个基团取代的环烷基和环烯基基团,所述一个或多个基团优选地选自芳基、经取代的芳基、杂环、经取代的杂环、碳环、经取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选地经取代的)、芳氧基(任选地经取代的)、烷基酯(任选地经取代的)、芳基酯(任选地经取代的)、烷酰基(任选地经取代的)、芳酰基(任选地经取代的)、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、内酰胺、脲、尿烷、磺酰基等。

[0074] 术语“卤素”和“卤代”是指氟、氯、溴和碘。

[0075] 术语“经取代的”是指其中至少一个氢原子被取代基代替的分子。当被取代时,这些基团中的一个或多个基团是“取代基”。分子可以被多重取代。在氧代取代基(“=O”)的情况下,两个氢原子被代替。此上下文内的示例取代基可以包含卤素、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。此上下文中的Ra和Rb可以相同或不同并且独立地是氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基、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。

[0076] 如本文所使用的,术语“任选地被取代”意指用另外的基团进行的取代是任选的并且因此所指定原子有可能未被取代。因此,通过使用术语“任选地被取代”,本公开包含基团被取代的实例和未被取代的实例。

[0077] 可以用于提高生物利用度的前药的实例包含酯、任选地经取代的酯、支链酯、任选地经取代的支链酯、碳酸酯、任选地经取代的碳酸酯、氨基甲酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、硫代酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、支链硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、S-硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、二硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代氨基

甲酸酯、氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基羰基、氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、氧甲基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、次磺酰基(sulfenyl)、任选地经取代的次磺酰基、酰亚胺酯(imidate)、任选地经取代的酰亚胺酯、腙酸酯(hydrazonate)、任选地经取代的腙酸酯、肟基、任选地经取代的肟基、亚胺基(imidinyl)、任选地经取代的亚胺基、酰亚胺基(imidyl)、任选地经取代的酰亚胺基、缩醛胺、任选地经取代的缩醛胺、半缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、缩醛、任选地经取代的缩醛、半缩醛、任选地经取代的半缩醛、碳酰亚胺酯(carbonimidate)、任选地经取代的碳酰亚胺酯、硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、碳酰亚胺基、任选地经取代的碳酰亚胺基、氨基甲酸酰亚胺酯(carbamimidate)、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、氨基甲酸酰亚胺基(carbamimidyl)、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、硫代缩醛、任选地经取代的硫代缩醛、S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯。

[0078] 如本文所使用的,“盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐来改性。盐的实例包含但不限于:如胺、烷基胺或二烷基胺等碱性残基的无机酸盐或有机酸盐;|如羧酸等酸性残基的碱金属盐或有机盐;等等。在典型实施例中,盐是常规无毒的药学上可接受的盐,所述药学上可接受的盐包含所形成母体化合物的季铵盐以及无毒的无机酸或有机酸。优选的盐包含衍生自如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等无机酸的盐;以及由以下有机酸制备的盐,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、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷磺酸、草酸、羟乙基磺酸等。

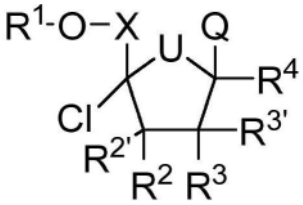
[0079] 术语“前药”是指在体内转化为生物活性形式的药剂。因为在一些情况下前药比母体化合物更易于施用,所以前药通常是有用的。例如,其可以通过口服施用而成为生物可利用的,而母体化合物却不行。前药还可以在药物组合物中具有改进的超过母体药物的溶解性。前药可以通过各种机制(包含酶促过程和代谢水解)转化成母体药物。

[0080] 如本文所使用的,术语“衍生物”是指保留所鉴定类似物的足够功能属性的结构上类似的化合物。衍生物可能在结构上类似,因为其缺少一个或多个原子,在不同的水合/氧化状态下被一个或多个取代基、盐取代,例如,取代单键或双键,用羟基取代酮,或者因为分子内的一个或多个原子被转换,如但不限于用硫或氮原子代替氧原子或用羟基代替氨基,反之亦然。在芳香族环中用氮代替碳是预期的衍生物。所述衍生物可以是前药。衍生物可以通过化学文献或如合成或有机化学教材中呈现的各种合成方法或适当的适应来制备,如三月份的《高级有机化学:反应、机制和结构(Reactions,Mechanisms,and Structure)》,威利出版社(Wiley),第6版(2007),Michael B.Smith或《有机合成中的多米诺反应(Domino Reactions in Organic Sy)》,威利出版社(2006),Lutz F.Tietze,所述文献通过引用并入本文。

[0081] 化合物

[0082] 在某些实施例中,本公开涉及与磷部分缀合的核苷或其药学上可接受的盐。

[0083] 在某些实施例中,本公开涉及式I化合物,

[0084] 

式 I

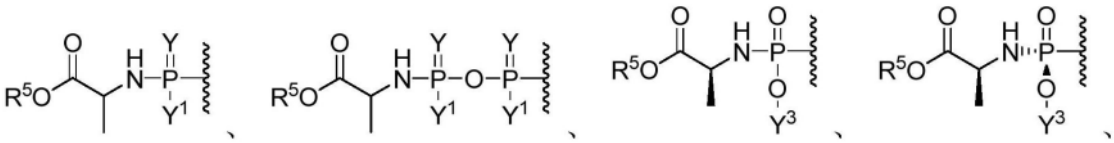
[0085] 或其药用盐或生理盐,其中

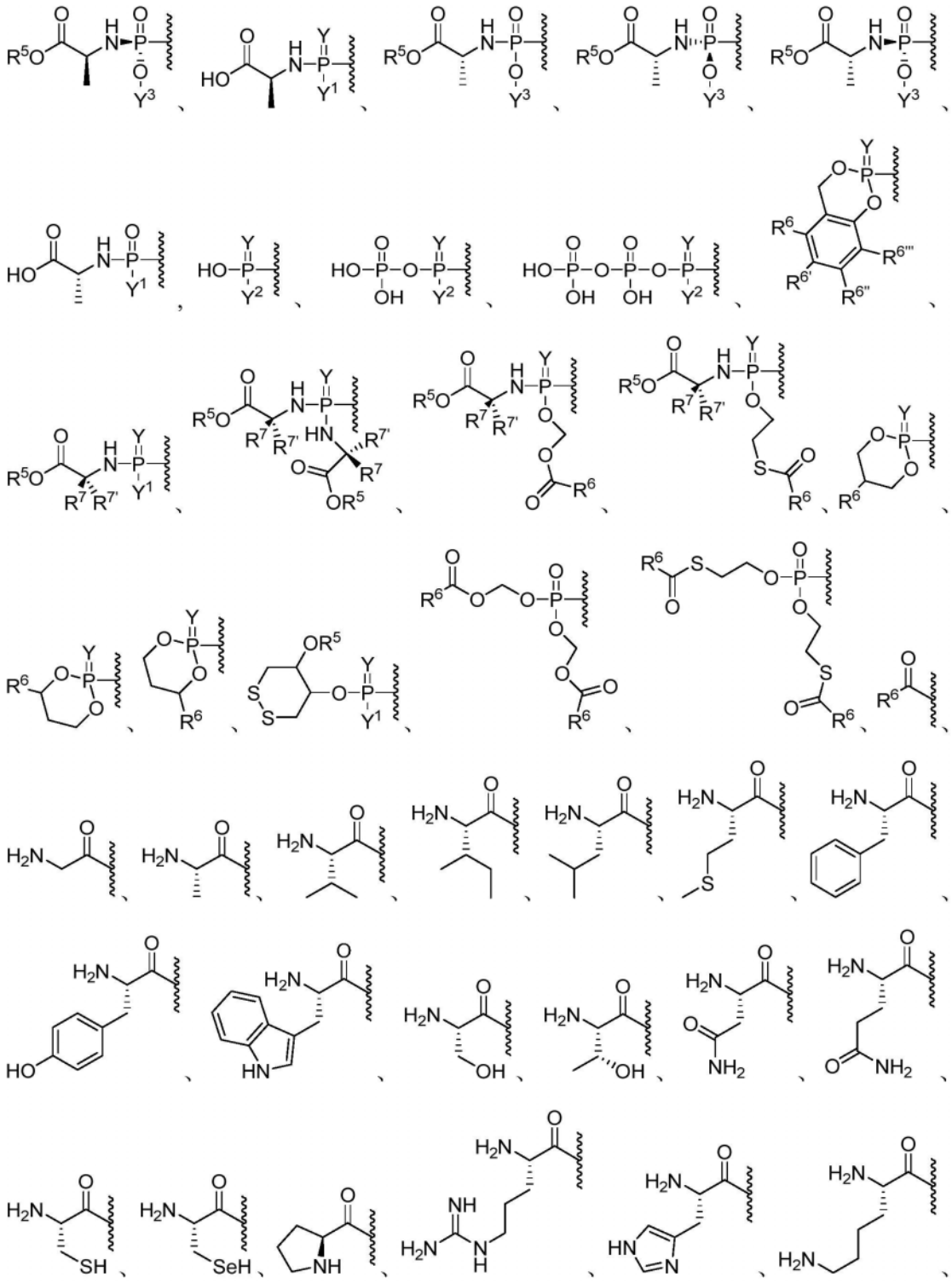
[0086] X是CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

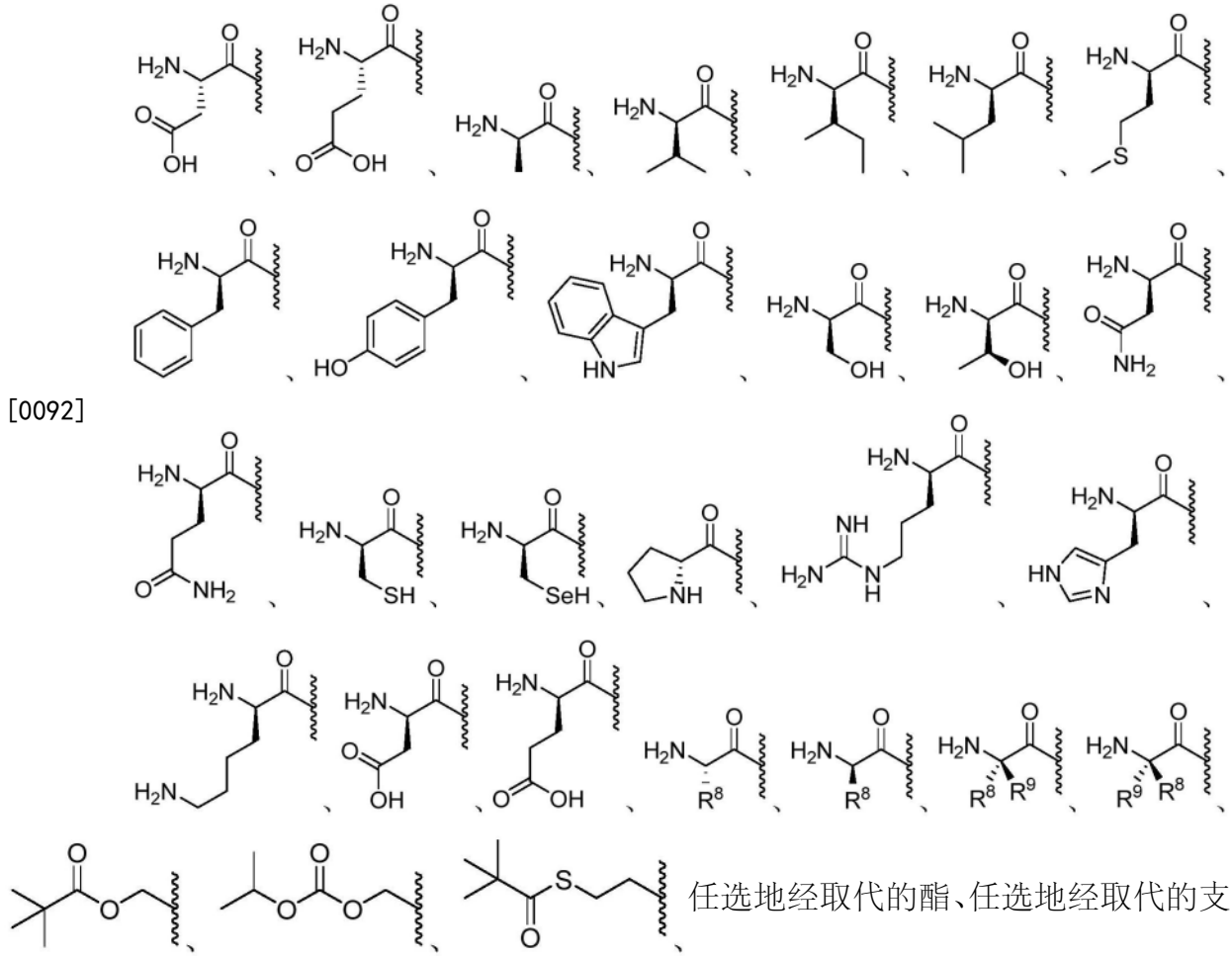
[0087] U是O、S、NH、NR_7、CH_2、CHF、CF_2、CCH_2或CCF_2;

[0088] Q是天然或非天然的核碱基;

[0089] R^1选自H、

[0090] 

[0091] 

[0092] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0093] Y是O或S;

[0094] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0095] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0096] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0097] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫

醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0098] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0099] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0100] R^4是氢或氘；

[0101] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0102] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0103] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0104] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0105] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0106] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0107] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0108] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0109] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0110] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0111] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0112] 在某些实施例中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0113] 在某些实施例中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、ω不饱和或ω多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0114] 在某些实施例中,脂质是衍生自其碳单位中的一个或多个被氧、氮或硫取代的必需和非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0115] 在某些实施例中,脂质是衍生自其碳单位中的一个或多个被氧、氮或硫取代的必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、ω不饱和或ω多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0116] 在某些实施例中,脂质是衍生自任选地被取代的必需和/或非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0117] 在某些实施例中,脂质是衍生自任选地被取代的必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、ω不饱和或ω多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0118] 在某些实施例中,脂质是衍生自其碳单位中的一个或多个被氧、氮或硫取代的任选地被取代的必需和/或非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0119] 在某些实施例中,脂质是衍生自其碳单位中的一个或多个被氧、氮或硫取代的还任选地被取代的必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、ω不饱和或ω多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0120] 在某些实施例中,脂质是十六烷氧基丙基。

[0121] 在某些实施例中,脂质是2-氨基十六烷氧基丙基。

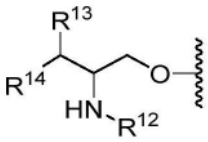
[0122] 在某些实施例中,脂质是2-氨基二十烷基。

[0123] 在某些实施例中,脂质是2-苄氧基十六烷氧基丙基。

[0124] 在某些实施例中,脂质是月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、山嵛基或

木蜡基。

[0125] 在某些实施例中,脂质是具有以下式的鞘脂:

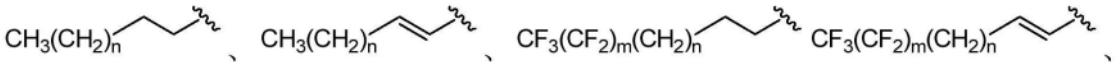
[0126] 

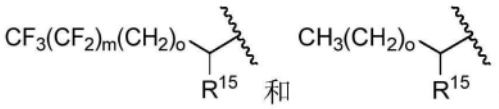
[0127] 其中

[0128] 鞘脂的R^{12}是氢、烷基、C(=O)R^{16}、C(=O)OR^{16}或C(=O)NHR^{16};

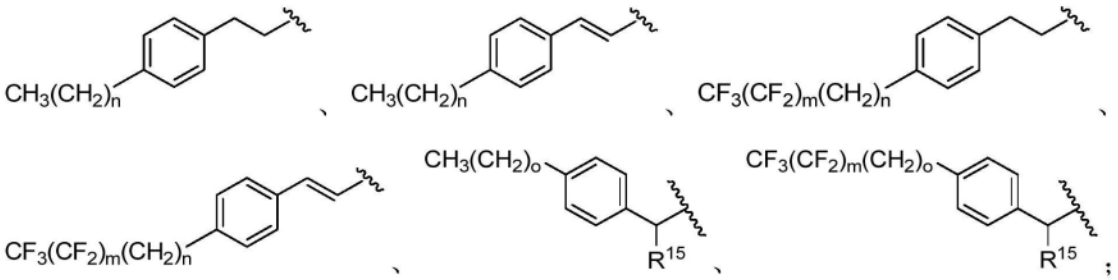
[0129] 鞘脂的R^{13}是氢、氟、OR^{16}、OC(=O)R^{16}、OC(=O)OR^{16}或OC(=O)NHR^{16};

[0130] 鞘脂的R^{14}是任选地被一个或多个卤素或羟基或具有以下式的结构取代的具有大于6个且小于22个碳的饱和或不饱和的烷基链:

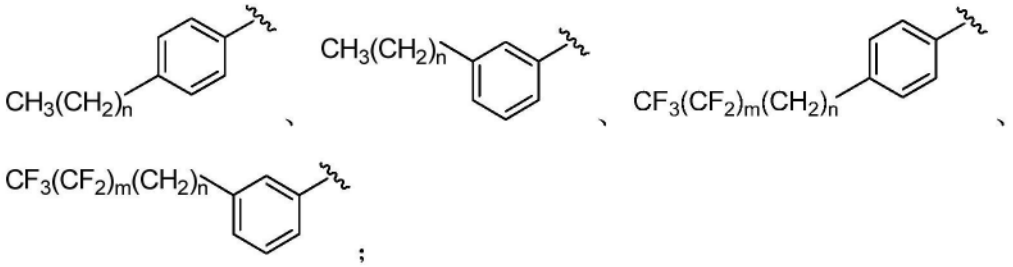


[0131] 

[0132] 其中n为8到14或者小于或等于8到小于或等于14,o为9到15或者小于或等于9到小于或等于15,m和n的总数为8到14或者小于或等于8到小于或等于14,m和o的总数为9到15或者小于或等于9到小于或等于15;或者

[0133] 

[0134] 其中n为4到10或者小于或等于4到小于或等于10,o为5到11或者小于或等于5到小于或等于11,m和n的总数为4到10或者小于或等于4到小于或等于10,并且m和o的总数为5到11或者小于或等于5到小于或等于11;或者

[0135] 

[0136] 其中n为6到12,或者n为小于或等于6到小于或等于12,m和n的总数为6到12,或者n为小于或等于6到小于或等于12;

[0137] 鞘脂的R^{15}是OR^{16}、OC(=O)R^{16}、OC(=O)OR^{16}或OC(=O)NHR^{16};

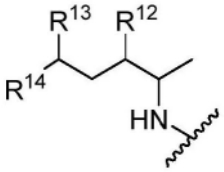
[0138] 鞘脂的R^{16}是氢、氰基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨

基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基或脂质;其中R^{16}任选地被一个或多个相同或不同的R^{17}取代;并且

[0139] 鞘脂的R^{17}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基。

[0140] 在某些实施例中,鞘脂的R^{12}是H、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、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基或苯基。

[0141] 在某些实施例中,鞘脂是具有以下式的鞘脂:

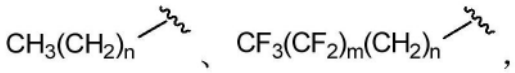
[0142] 

[0143] 其中

[0144] 鞘脂的R^{12}是氢、羟基、氟、OR^{16}、$OC(=O)R^{16}$、$OC(=O)OR^{16}$或$OC(=O)NHR^{16}$;

[0145] 鞘脂的R^{13}是氢、羟基、氟、OR^{16}、$OC(=O)R^{16}$、$OC(=O)OR^{16}$或$OC(=O)NHR^{16}$;

[0146] 鞘脂的R^{14}是任选地被一个或多个卤素或具有以下式的结构取代的具有大于6个且小于22个碳的饱和或不饱和的烷基链:

[0147] 

[0148] 其中n为8到14或者小于或等于8到小于或等于14,m和n的总数为8到14或者小于或等于8到小于或等于14;

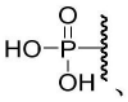
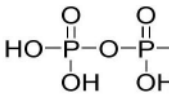
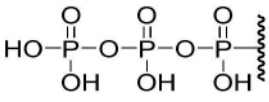
[0149] 鞘脂的R^{16}是氢、氰基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基或脂质;其中R^{16}任选地被一个或多个相同或不同的R^{17}取代;并且

[0150] 鞘脂的R^{17}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基、酯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、氨基或酰基。

[0151] 在某些实施例中,鞘脂的R^{16}是H、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、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或苄基。

[0152] 适合的鞘脂包含但不限于鞘氨醇、神经酰胺或鞘磷脂、或任选地被一个或多个取代基取代的2-氨基烷基。

[0153] 其它适合的鞘脂包含但不限于: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;以及(2S,3S,5S)-2-氨基-18,18,18-三氟十八烷-3,5-二醇,其可以任选地被一个或多个取代基取代。

[0154] 在式I的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0155] 在式I的例示实施例中,X是CH_2。

[0156] 在式I的例示实施例中,U是O。

[0157] 在式I的例示实施例中,Q是尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤。

[0158] 在式I的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0159] 在式I的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0160] 在式I的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

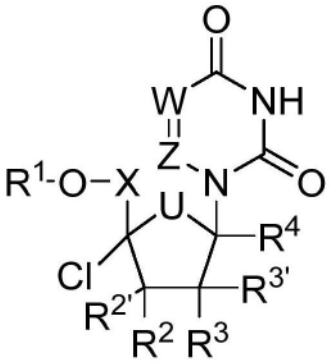
[0161] 在式I的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0162] 在式I的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊

基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0163] 在式I的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0164] 在某些实施例中,本公开涉及式II化合物,

[0165] 

式 II

[0166] 或其药用盐或生理盐,其中

[0167] X是CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0168] U是O、S、NH、NR_7、CH_2、CHF、CF_2、CCH_2或CCF_2;

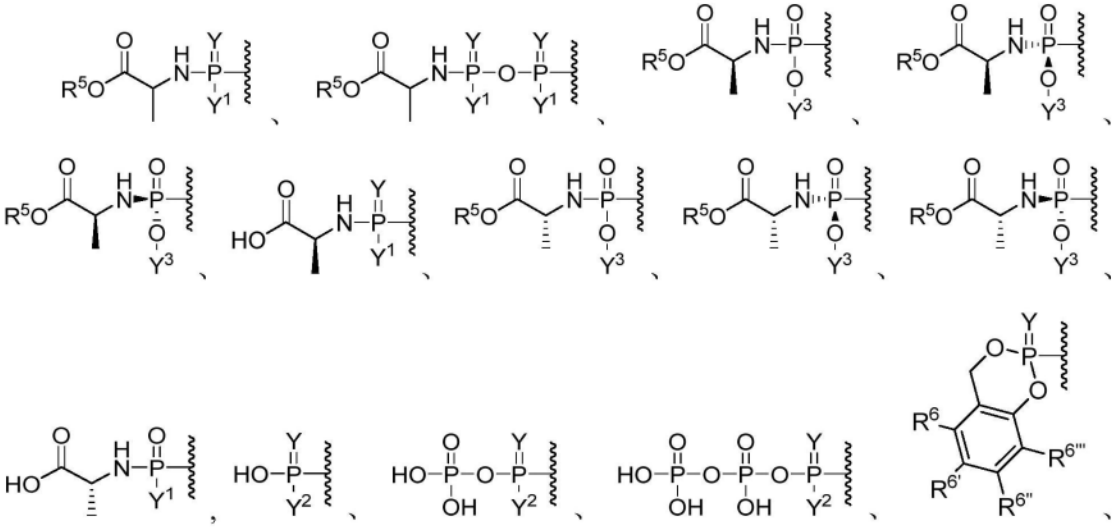
[0169] W是N或CR′;

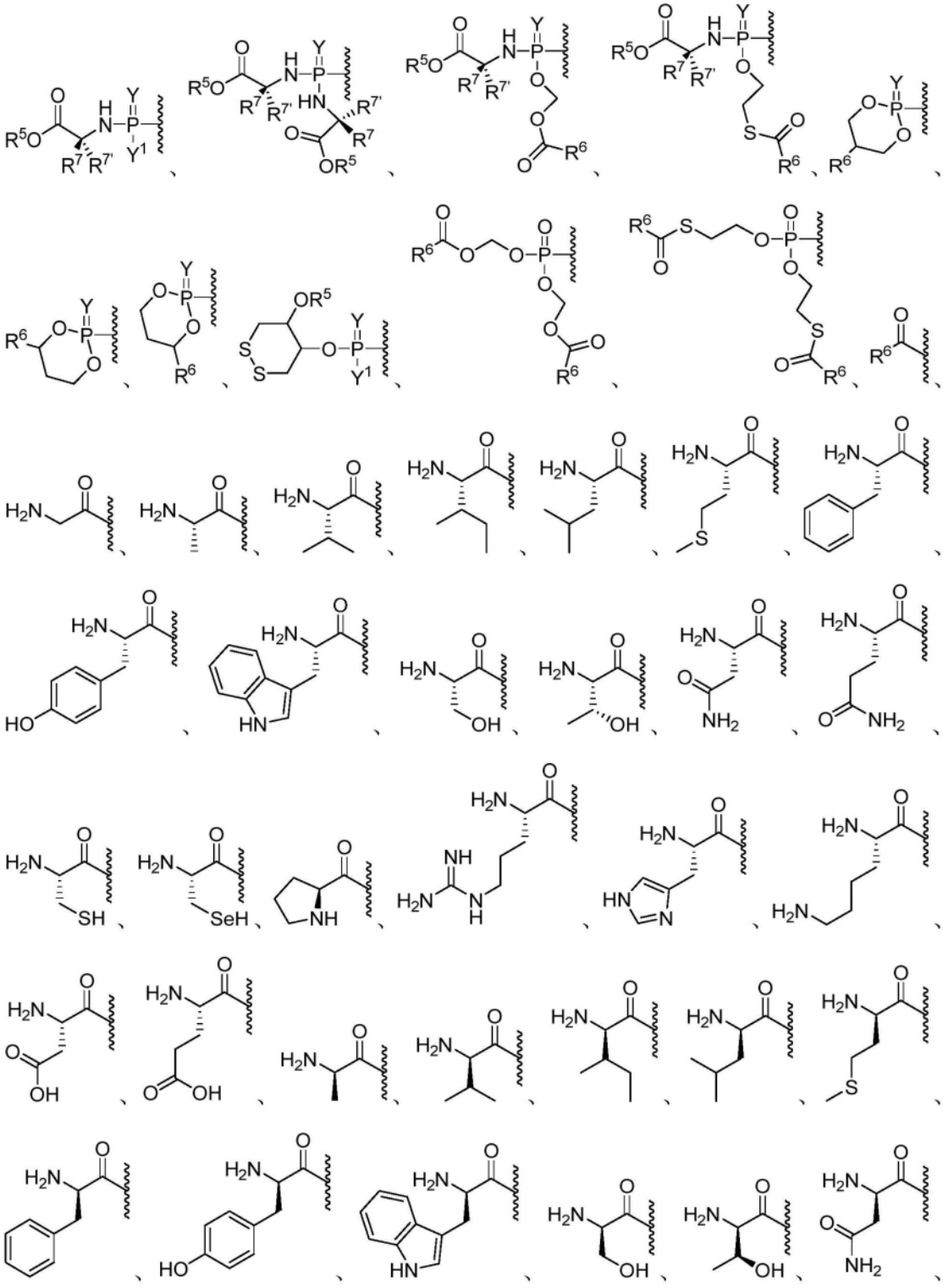
[0170] Z是N或CR″;

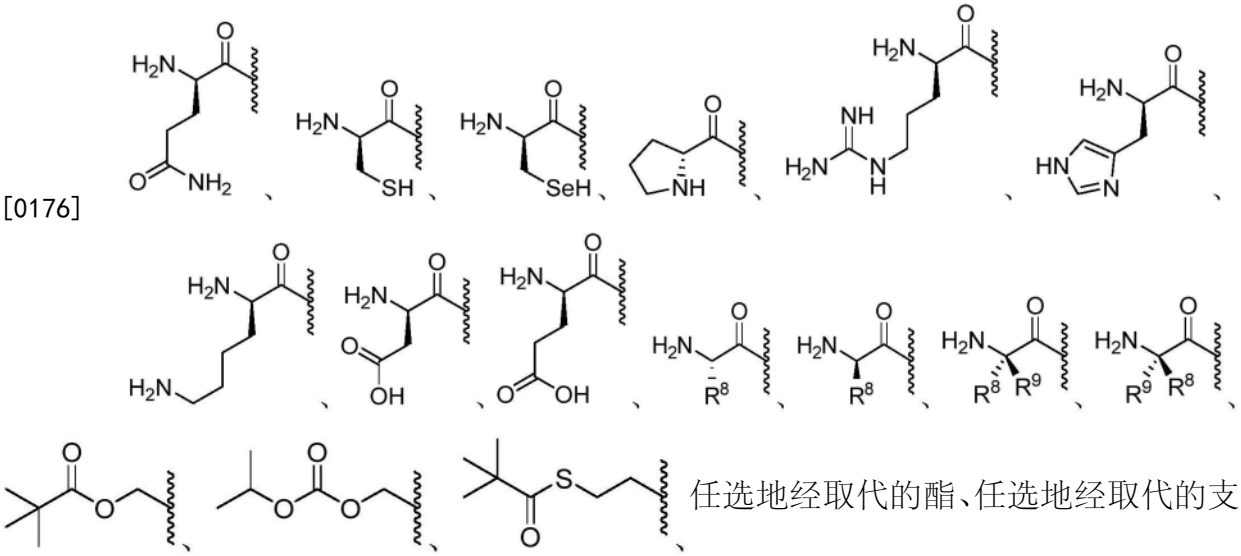
[0171] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0172] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0173] R^1选自H、

[0174] 

[0175] 

[0176] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0177] Y是O或S;

[0178] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0179] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0180] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0181] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0182] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0183] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0184] R^4是氢或氘;

[0185] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0186] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0187] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0188] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0189] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0190] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0191] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

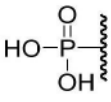
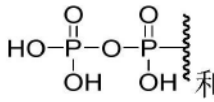
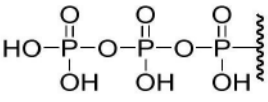
[0192] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0193] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0194] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环

基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0195] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0196] 在式II的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0197] 在式II的例示实施例中,X是CH_2。

[0198] 在式II的例示实施例中,U是O。

[0199] 在式II的例示实施例中,W是CR′。

[0200] 在式II的例示实施例中,Z是CR″。

[0201] 在式II的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0202] 在式II的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0203] 在式II的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0204] 在式II的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

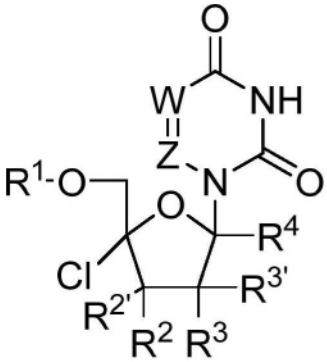
[0205] 在式II的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0206] 在式II的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

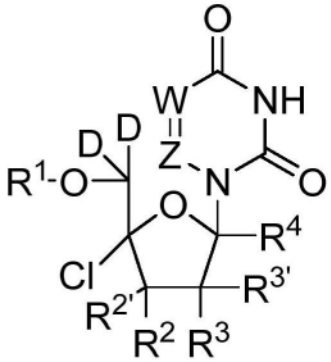
[0207] 在式II的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0208] 在式II的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0209] 在某些实施例中,本公开涉及式III化合物,

[0210] 

式 IIIa



式 IIIb

[0211] 或其药用盐或生理盐,其中

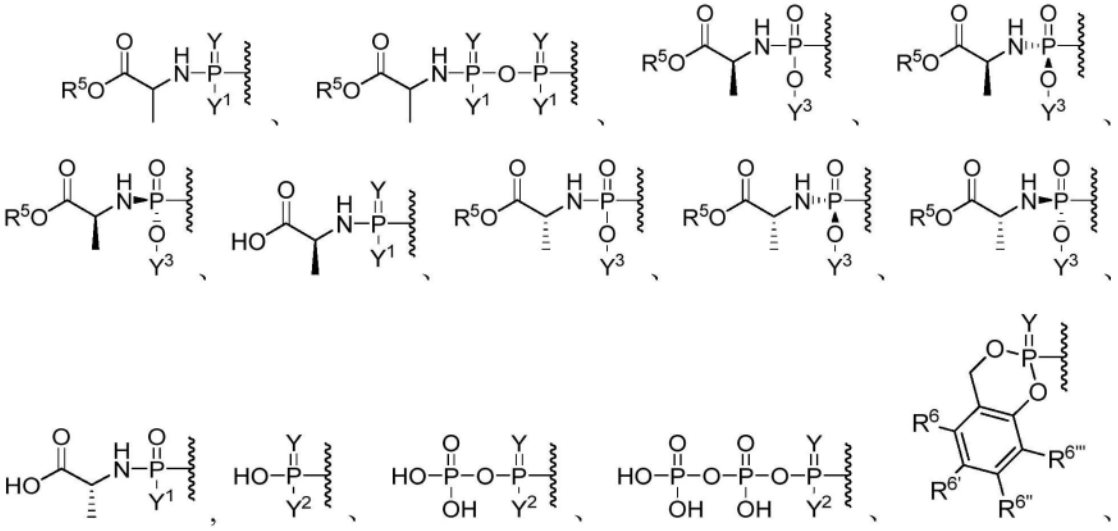
[0212] W是N或CR′;

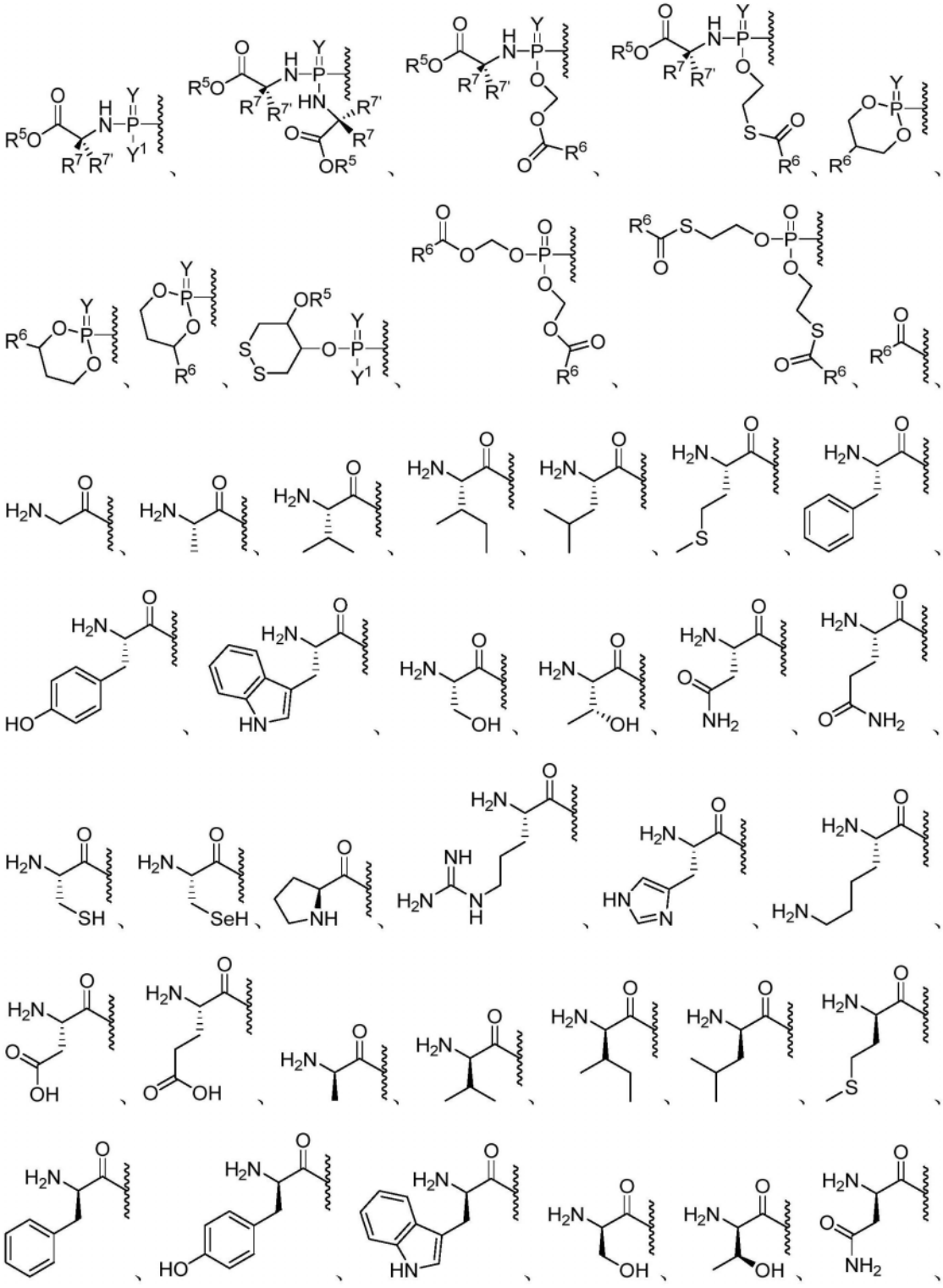
[0213] Z是N或CR″;

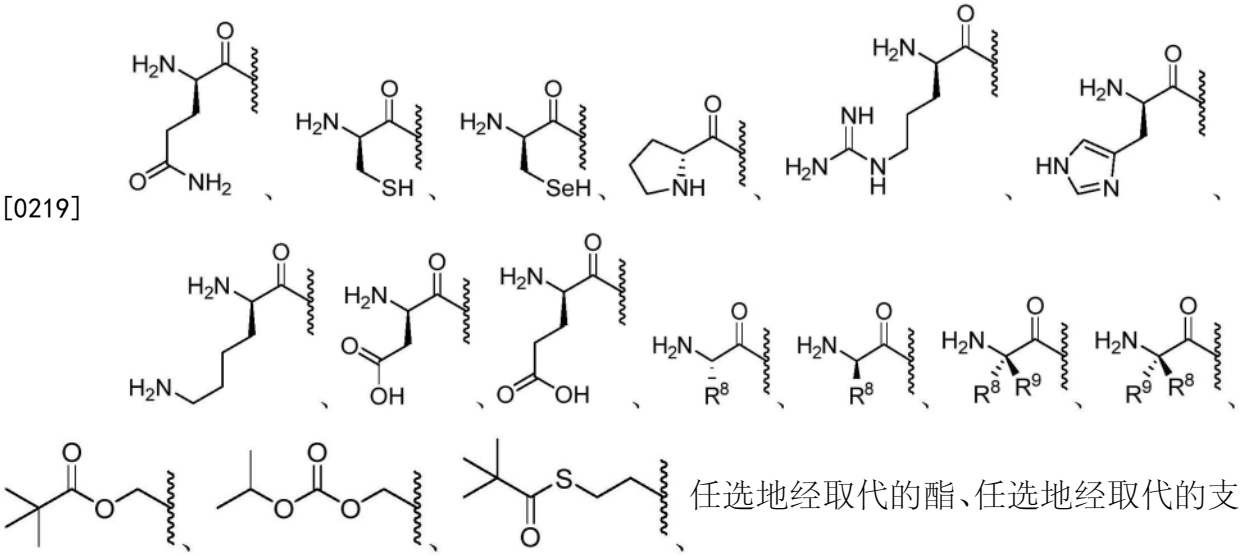
[0214] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0215] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0216] R^1选自H、

[0217] 

[0218] 

[0219] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0220] Y是O或S;

[0221] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0222] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0223] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0224] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0225] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0226] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0227] R^4是氢或氘;

[0228] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0229] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0230] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0231] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0232] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0233] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0234] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

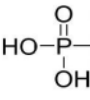
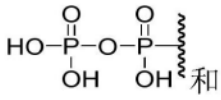
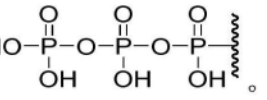
[0235] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0236] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0237] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环

基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0238] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0239] 在式III的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0240] 在式III的例示实施例中,W是CR′。

[0241] 在式III的例示实施例中,Z是CR″。

[0242] 在式III的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0243] 在式III的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0244] 在式III的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0245] 在式III的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0246] 在式III的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

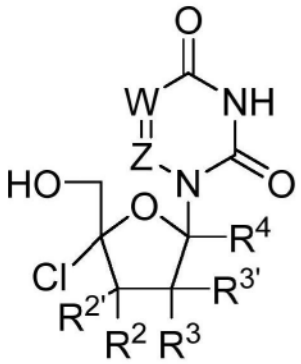
[0247] 在式III的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0248] 在式III的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

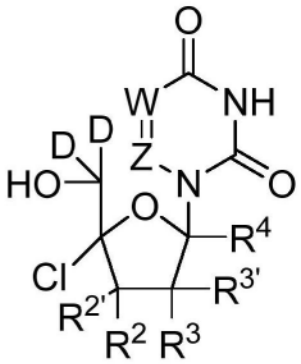
[0249] 在式III的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0250] 在某些实施例中,本公开涉及式IV化合物,

[0251]



式 IVa



式 IVb

[0252] 或其药用盐或生理盐,其中

[0253] W是N或CR′;

[0254] Z是N或CR″;

[0255] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0256] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0257] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0258] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0259] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0260] R^4是氢或氘;

[0261] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0262] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0263] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0264] 在式IV的例示实施例中,W是CR′。

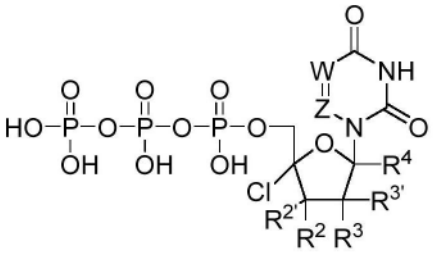
[0265] 在式IV的例示实施例中,Z是CR″。

[0266] 在式IV的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

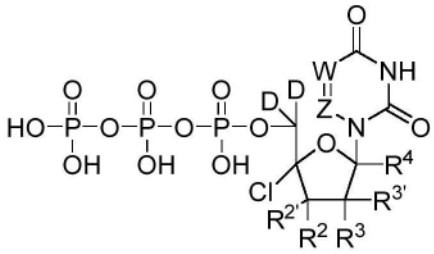
[0267] 在式IV的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0268] 在式IV的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0269] 在某些实施例中,本公开涉及式V化合物,

[0270] 

式 Va



式 Vb

[0271] 或其药用盐或生理盐,其中

[0272] W是N或CR′;

[0273] Z是N或CR″;

[0274] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0275] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0276] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0277] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0278] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0279] R^4是氢或氘;

[0280] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0281] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨

基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0282] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0283] 在式V的例示实施例中,W是CR′。

[0284] 在式V的例示实施例中,Z是CR″。

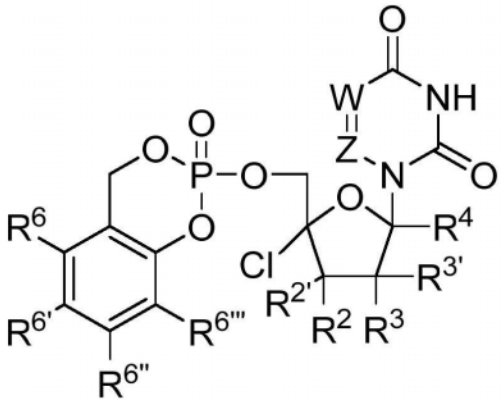
[0285] 在式V的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0286] 在式V的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

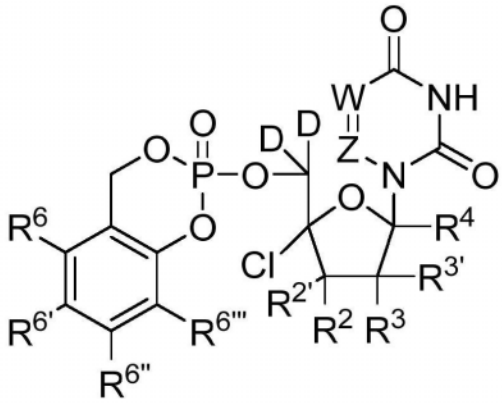
[0287] 在式V的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0288] 在某些实施例中,本公开涉及式VI化合物,

[0289]



式 VIa



式 VIb

[0290] 或其药用盐或生理盐,其中

[0291] W是N或CR′;

[0292] Z是N或CR″;

[0293] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0294] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0295] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0296] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0297] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0298] R^4是氢或氘;

[0299] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0300] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0301] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0302] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0303] 在式VI的例示实施例中,W是CR′。

[0304] 在式VI的例示实施例中,Z是CR″。

[0305] 在式VI的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0306] 在式VI的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0307] 在式VI的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0308] 在式VI的例示实施例中,R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$都是氢。

[0309] 在式VI的例示实施例中,R^6、$R^{6'}$和$R^{6''}$是氢,并且$R^{6'''}$是甲基。

[0310] 在式VI的例示实施例中,R^6、$R^{6'}$和$R^{6''}$是氢,并且$R^{6'''}$是甲氧基。

[0311] 在式VI的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是甲基。

[0312] 在式VI的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是甲氧基。

[0313] 在式VI的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是氟。

[0314] 在式VI的例示实施例中,R6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是叔丁基。

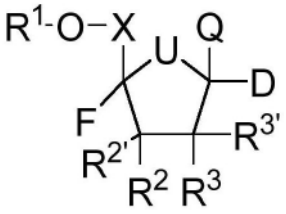
[0315] 在式VI的例示实施例中,R6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是氯。

[0316] 在式VI的例示实施例中,R^6和$R^{6''}$是氢,并且$R^{6'}$和$R^{6'''}$是甲基。

[0317] 在式VI的例示实施例中,$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且R^6是氟。

[0318] 在式VI的例示实施例中,$R^{6''}$是氢,$R^{6'}$和$R^{6'''}$是叔丁基,并且R^{6}是氟。

[0319] 在某些实施例中,本公开涉及式VII化合物,

[0320] 

式 VII

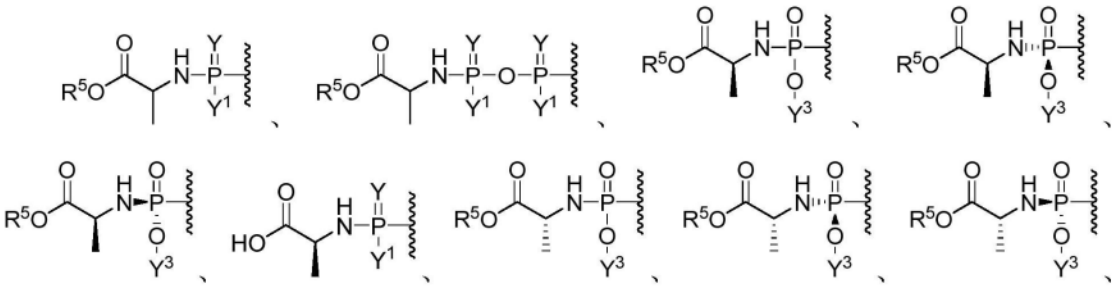
[0321] 或其药用盐或生理盐,其中

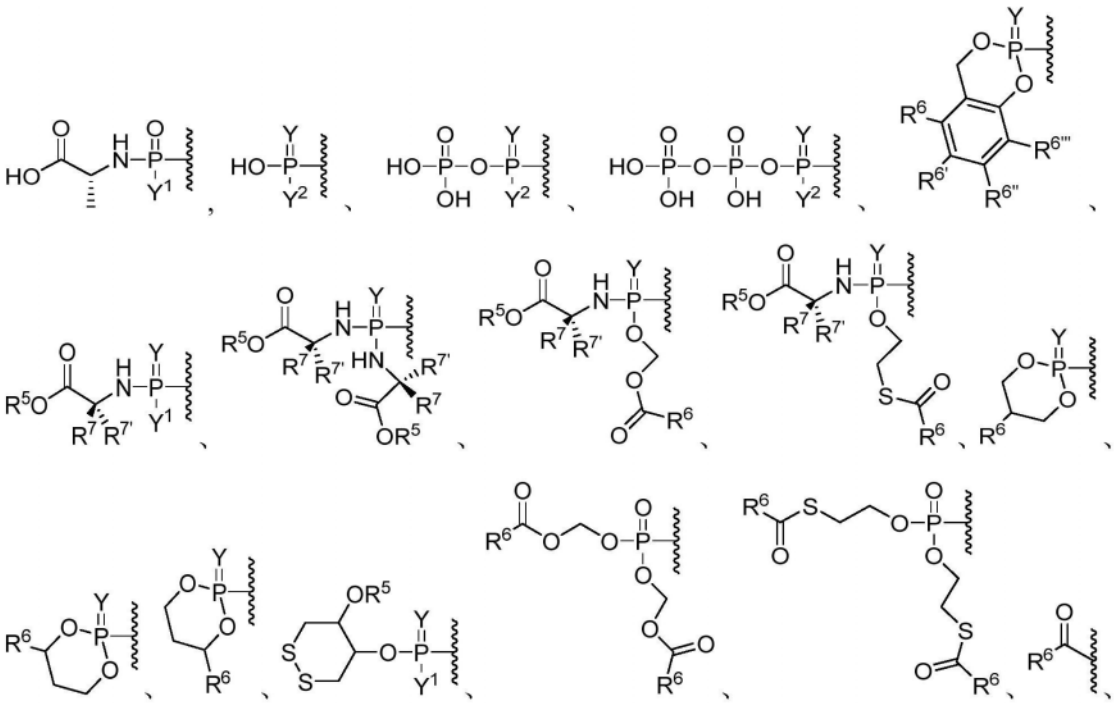
[0322] X是CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0323] U是O、S、NH、NR_7、CH_2、CHF、CF_2、CCH_2或CCF_2;

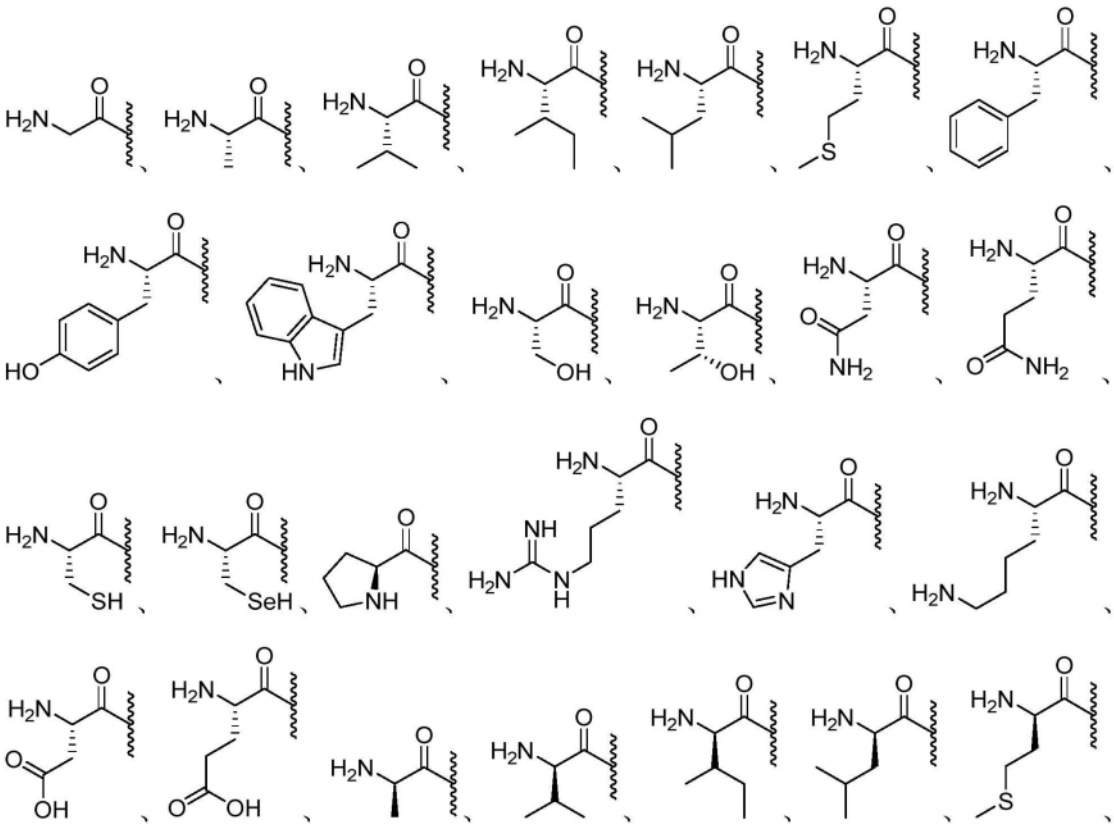
[0324] Q是天然或非天然的核碱基;

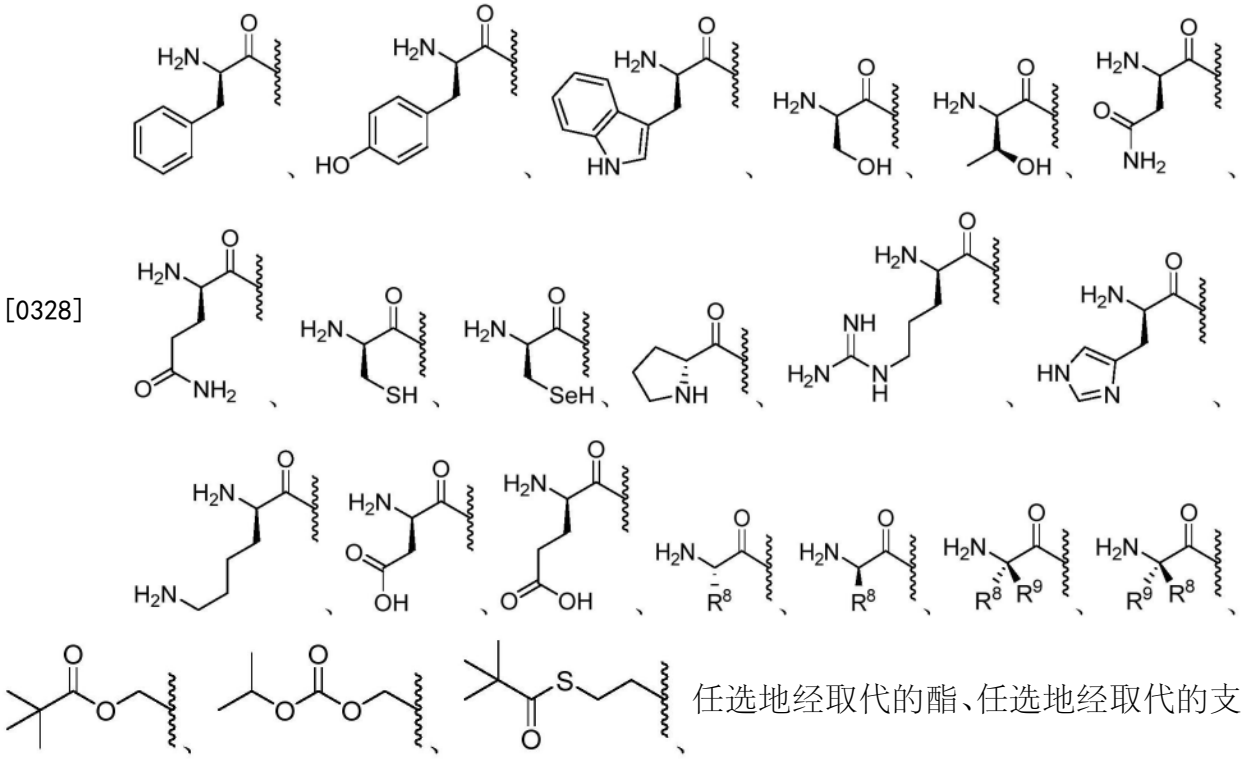
[0325] R^1选自H、

[0326] 



[0327]



[0328] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0329] Y是O或S;

[0330] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0331] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0332] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0333] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0334] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0335] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同

的R^{10}取代；

[0336] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0337] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0338] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0339] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0340] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0341] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0342] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

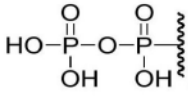
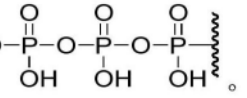
[0343] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0344] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳

硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0345] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0346] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0347] 在式VII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0348] 在式VII的例示实施例中,X是CH_2。

[0349] 在式VII的例示实施例中,U是O。

[0350] 在式VII的例示实施例中,Q是尿嘧啶、胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤。

[0351] 在式VII的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0352] 在式VII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

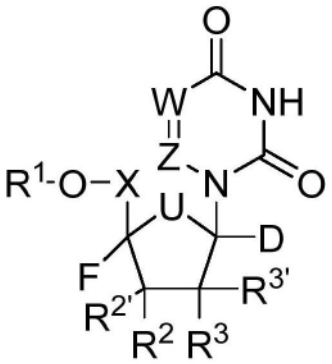
[0353] 在式VII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0354] 在式VII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0355] 在式VII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0356] 在式VII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0357] 在某些实施例中,本公开涉及式VIII化合物,

[0358] 

式 VIII

[0359] 或其药用盐或生理盐,其中

[0360] X是CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0361] U是O、S、NH、NR_7、CH_2、CHF、CF_2、CCH_2或CCF_2;

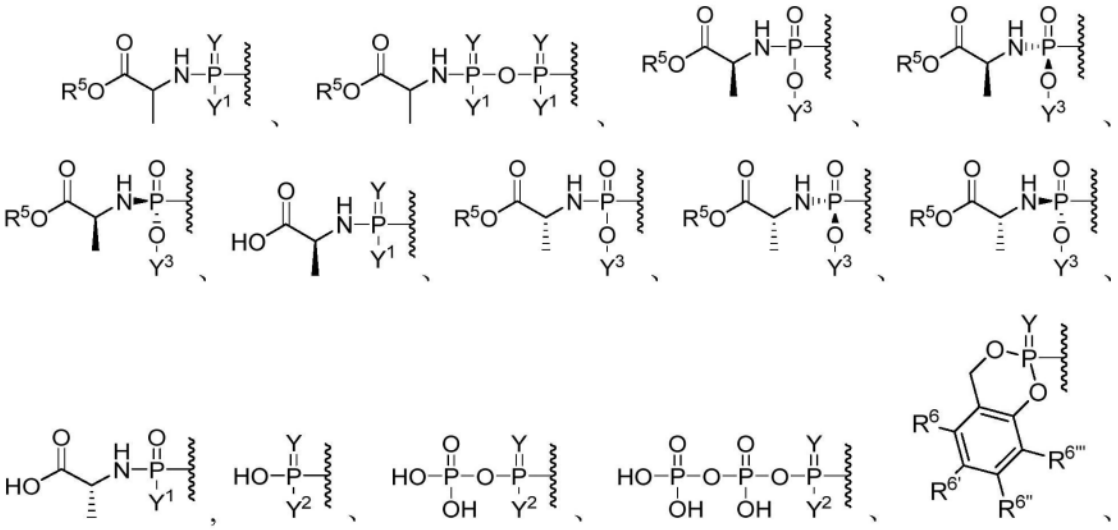
[0362] W是N或CR′;

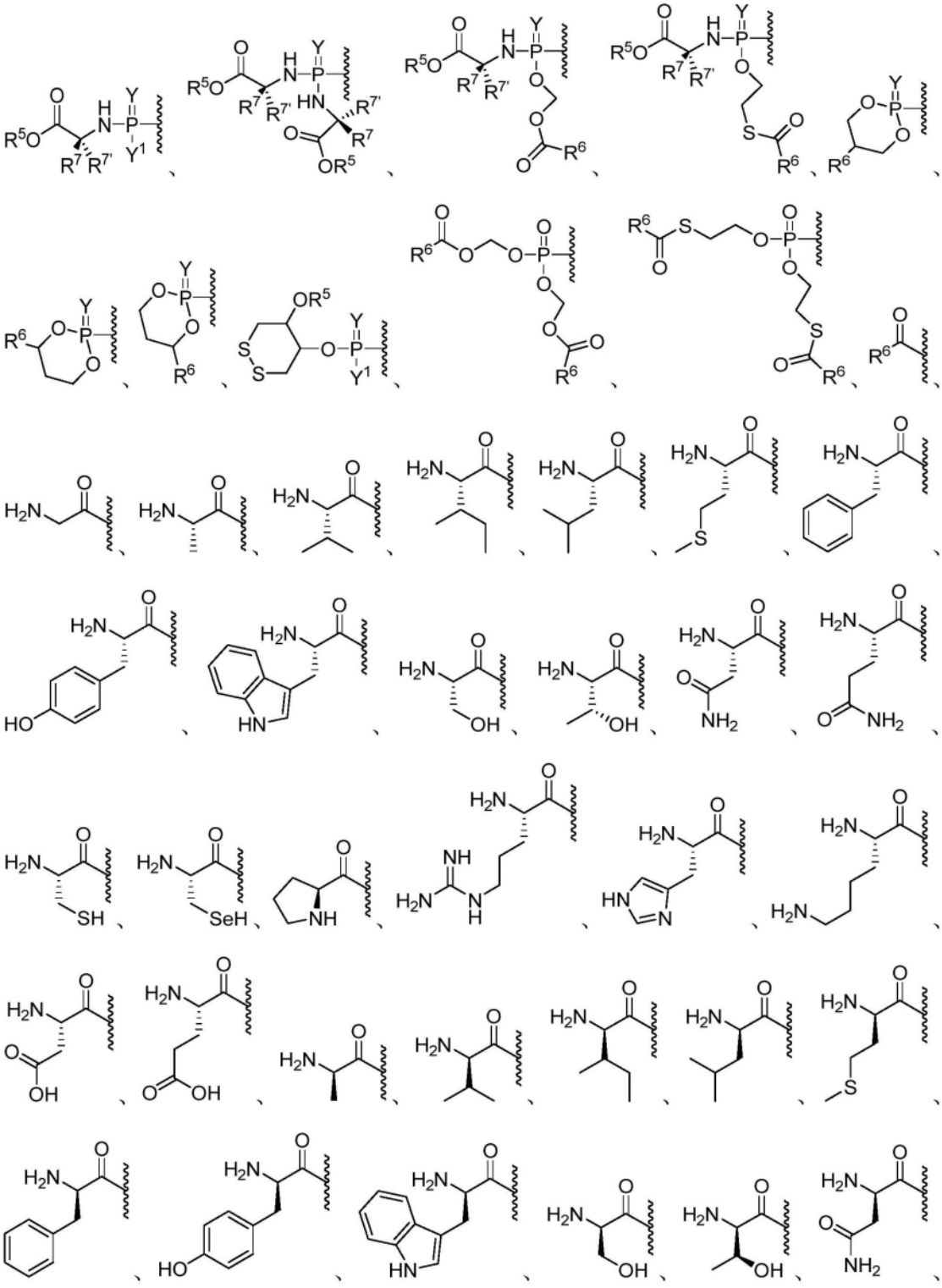
[0363] Z是N或CR″;

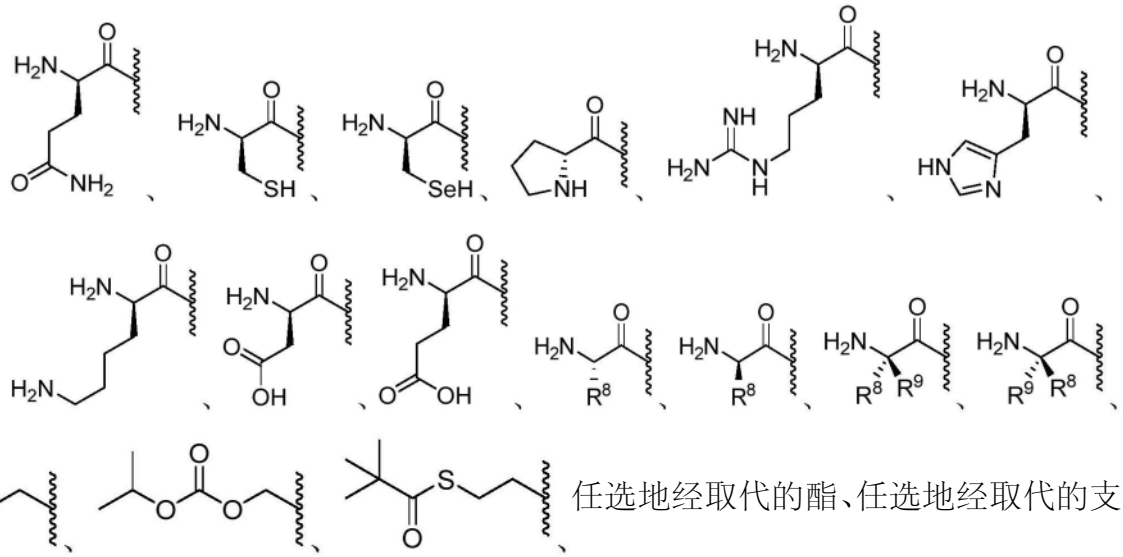
[0364] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0365] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0366] R^1选自H、

[0367] 

[0368] 

[0369] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0370] Y是O或S;

[0371] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0372] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0373] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0374] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0375] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0376] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0377] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0378] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤

素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0379] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0380] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0381] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0382] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0383] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

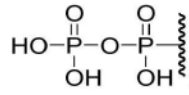
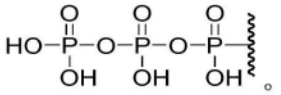
[0384] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0385] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0386] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧

基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0387] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0388] 在式VIII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0389] 在式VIII的例示实施例中,X是CH_2。

[0390] 在式VIII的例示实施例中,U是O。

[0391] 在式VIII的例示实施例中,W是CR′。

[0392] 在式VIII的例示实施例中,Z是CR″。

[0393] 在式VIII的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0394] 在式VIII的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0395] 在式VIII的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0396] 在式VIII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

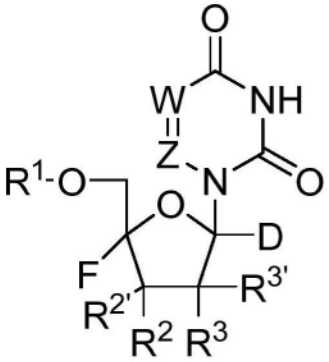
[0397] 在式VIII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0398] 在式VIII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

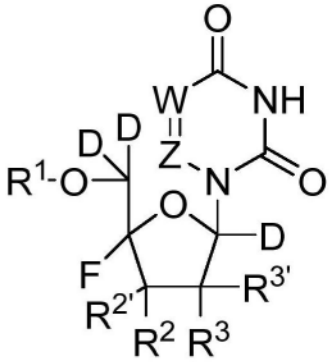
[0399] 在式VIII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0400] 在式VIII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0401] 在某些实施例中,本公开涉及式IX化合物,

[0402] 

式 IXa



式 IXb

[0403] 或其药用盐或生理盐,其中

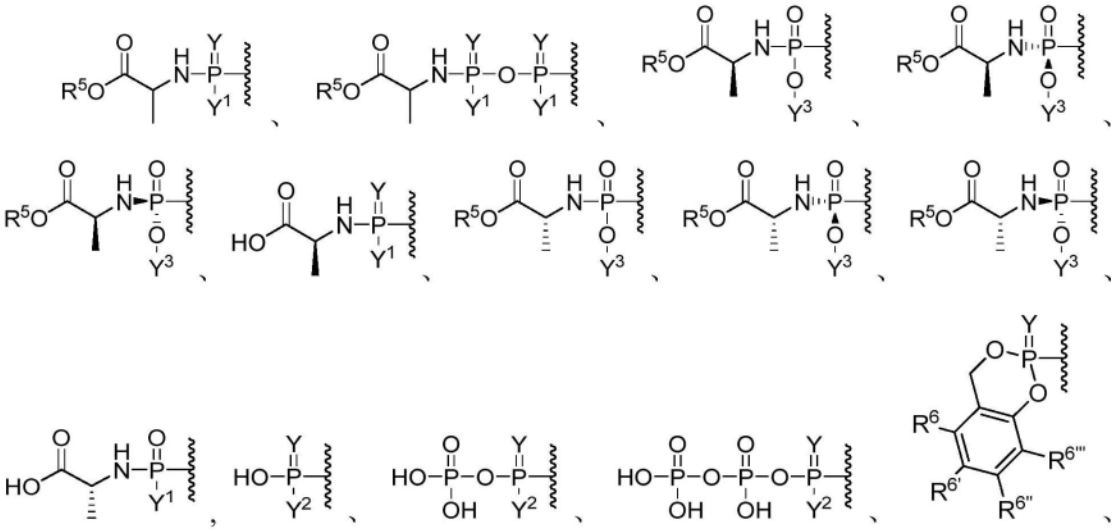
[0404] W是N或CR′;

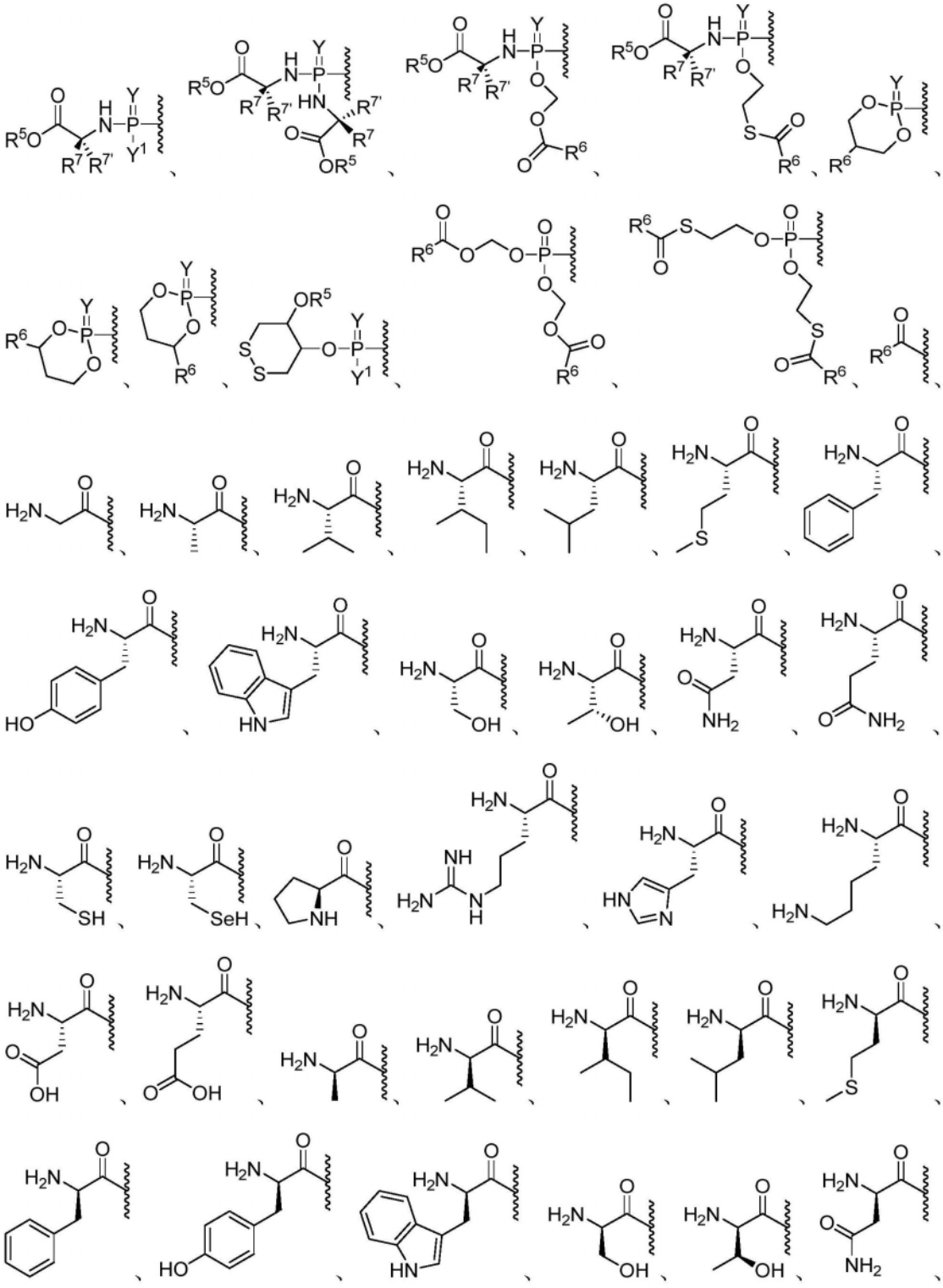
[0405] Z是N或CR″;

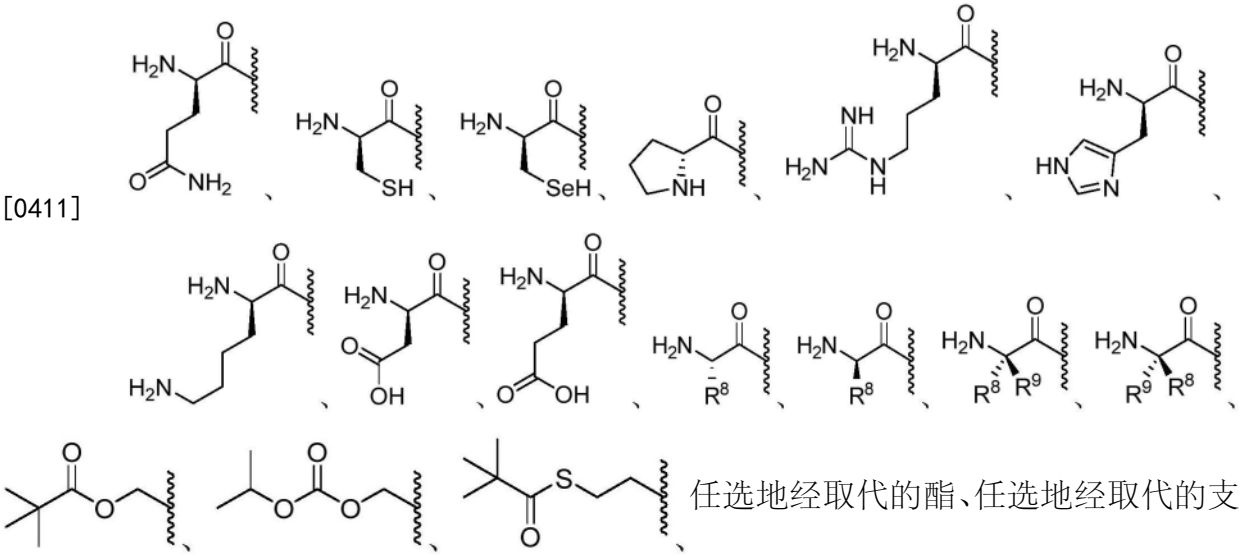
[0406] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0407] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0408] R^1选自H、

[0409] 

[0410] 

[0411] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0412] Y是O或S;

[0413] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0414] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0415] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0416] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0417] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0418] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0419] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0420] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤

素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0421] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0422] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0423] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0424] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0425] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

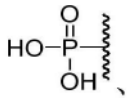
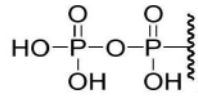
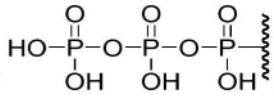
[0426] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0427] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0428] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧

基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0429] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0430] 在式IX的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0431] 在式IX的例示实施例中,W是CR′。

[0432] 在式IX的例示实施例中,Z是CR″。

[0433] 在式IX的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0434] 在式IX的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0435] 在式IX的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0436] 在式IX的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0437] 在式IX的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

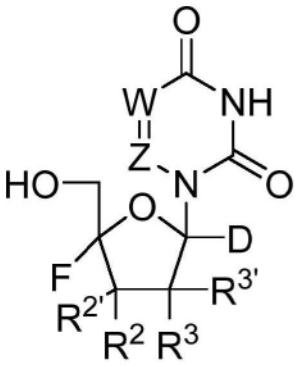
[0438] 在式IX的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0439] 在式IX的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

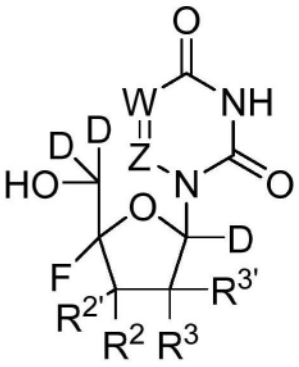
[0440] 在式IX的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0441] 在某些实施例中,本公开涉及X化合物,

[0442]



式 Xa



式 Xb

[0443] 或其药用盐或生理盐,其中

[0444] W是N或CR′;

[0445] Z是N或CR″;

[0446] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0447] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0448] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0449] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0450] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0451] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0452] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0453] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0454] 在式X的例示实施例中,W是CR′。

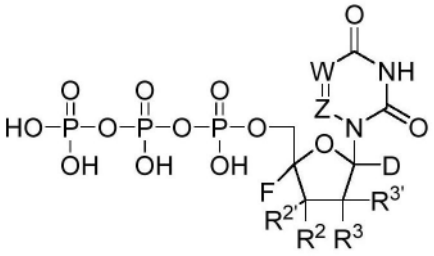
[0455] 在式X的例示实施例中,Z是CR″。

[0456] 在式X的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

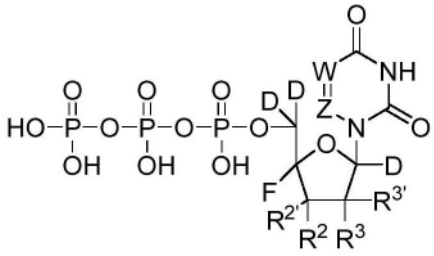
[0457] 在式X的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0458] 在式X的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0459] 在某些实施例中,本公开涉及式XI化合物,

[0460] 

式 XIa



式 XIb

[0461] 或其药用盐或生理盐,其中

[0462] W是N或CR′;

[0463] Z是N或CR″;

[0464] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0465] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0466] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0467] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0468] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0469] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0470] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰

基、脂质、硝基或羰基;并且

[0471] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0472] 在式XI的例示实施例中,W是CR′。

[0473] 在式XI的例示实施例中,Z是CR″。

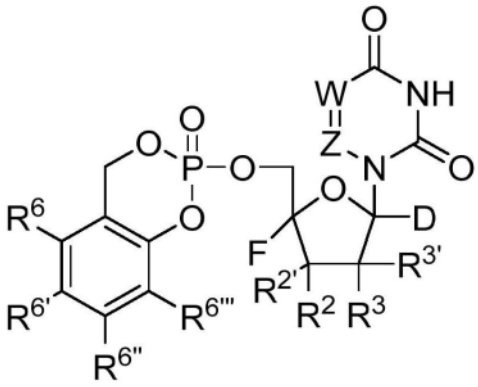
[0474] 在式XI的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0475] 在式XI的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

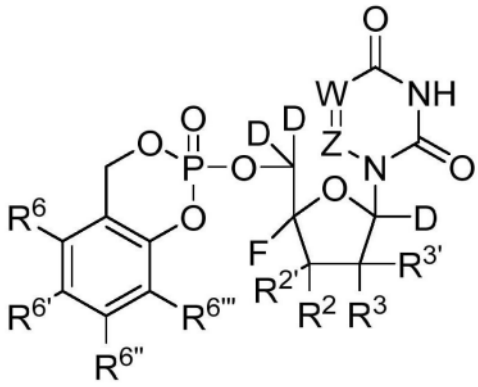
[0476] 在式XI的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0477] 在某些实施例中,本公开涉及式XII化合物,

[0478]



式 XIIa



式 XIIb

[0479] 或其药用盐或生理盐,其中

[0480] W是N或CR′;

[0481] Z是N或CR″;

[0482] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0483] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0484] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0485] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0486] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0487] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、

(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0488] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0489] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0490] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0491] 在式XII的例示实施例中,W是CR′。

[0492] 在式XII的例示实施例中,Z是CR″。

[0493] 在式XII的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0494] 在式XII的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0495] 在式XII的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0496] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$都是氢。

[0497] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$是氢,并且$R^{6'''}$是甲基。

[0498] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$是氢,并且$R^{6'''}$是甲氧基。

[0499] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是甲基。

[0500] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是甲氧基。

[0501] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是氟。

[0502] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是叔丁基。

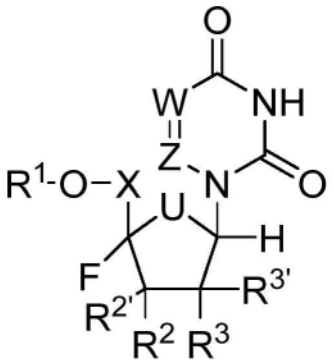
[0503] 在式XII的例示实施例中,R^6、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且$R^{6'}$是氯。

[0504] 在式XII的例示实施例中,R^6和$R^{6''}$是氢,并且$R^{6'}$和$R^{6'''}$是甲基。

[0505] 在式XII的例示实施例中,$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$是氢,并且R^6是氟。

[0506] 在式XII的例示实施例中,$R^{6''}$是氢,$R^{6'}$和$R^{6'''}$是叔丁基,并且R^6是氟。

[0507] 在某些实施例中,本公开涉及式XIII化合物,

[0508] 

式 XIII

[0509] 或其药用盐或生理盐,其中

[0510] X是CH_2、CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

[0511] U是S、NH、NR_7、CH_2、CHF、CF_2、CCH_2或CCF_2;

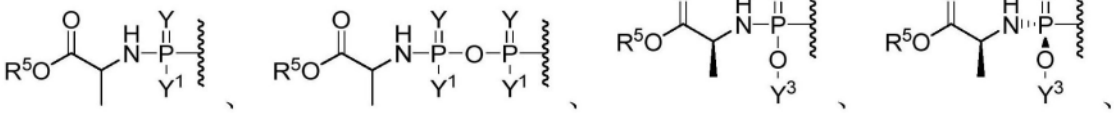
[0512] W是N或CR′;

[0513] Z是N或CR″;

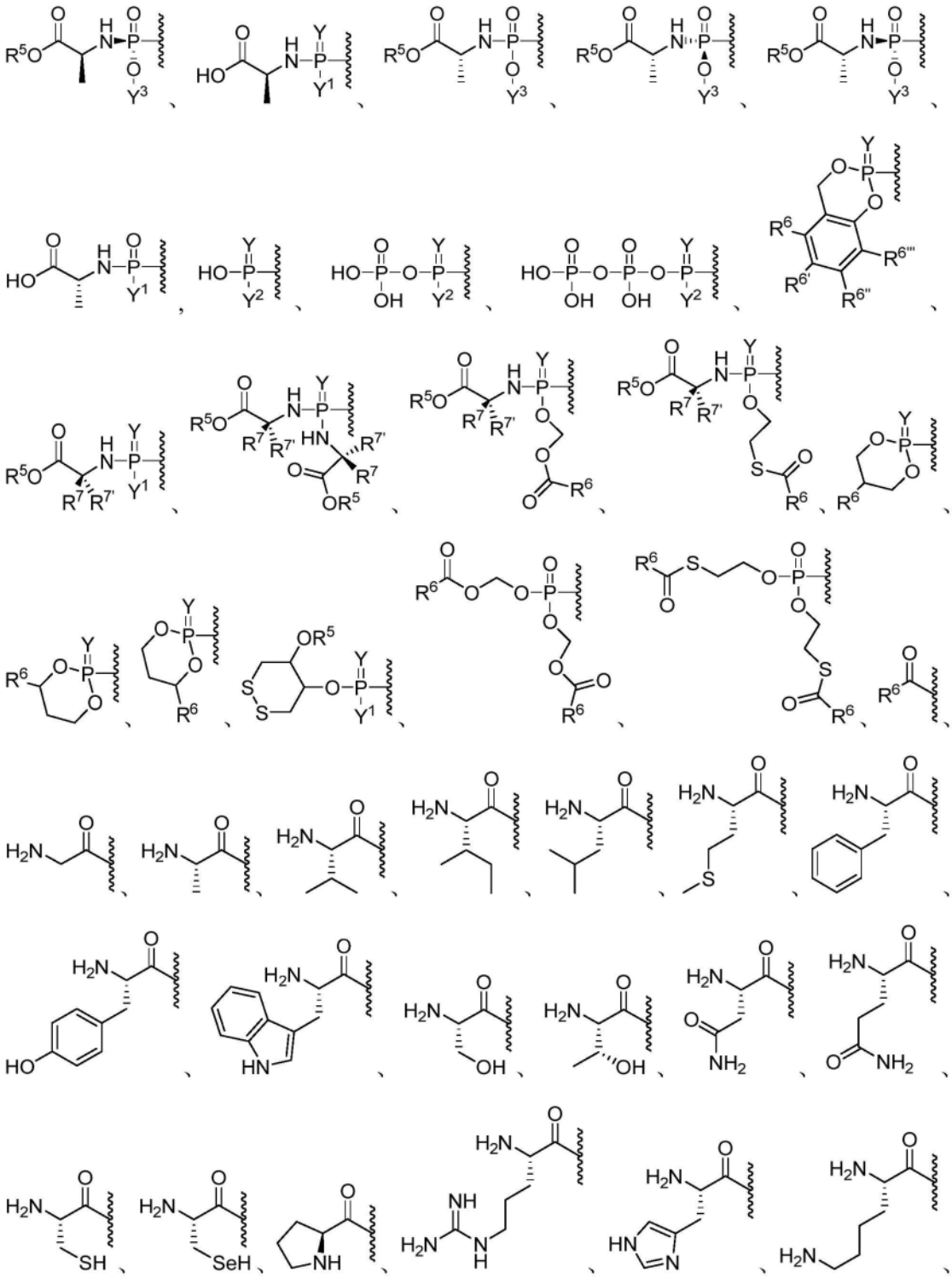
[0514] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

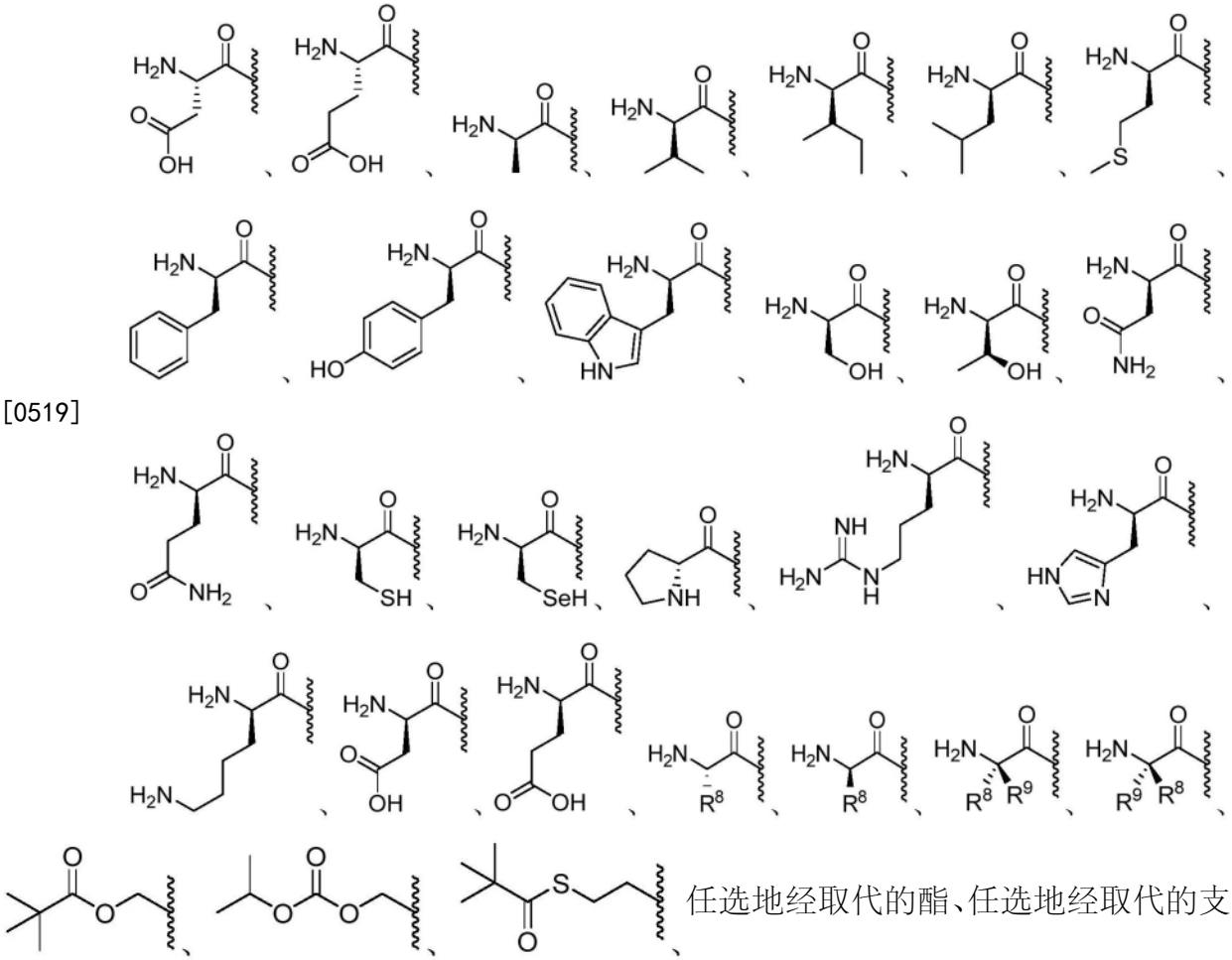
[0515] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0516] R^1选自H、

[0517] 

[0518]



[0519] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0520] Y是O或S;

[0521] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0522] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0523] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0524] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫

醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0525] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0526] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0527] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0528] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0529] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0530] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0531] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0532] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0533] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

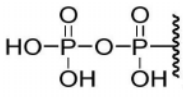
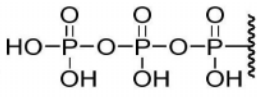
[0534] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不

同的R^{10}取代；

[0535] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[0536] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；并且

[0537] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0538] 在式XIII的例示实施例中，R^1是氢、  、  和  。

[0539] 在式XIII的例示实施例中，X是CH_2。

[0540] 在式XIII的例示实施例中，W是CR′。

[0541] 在式XIII的例示实施例中，Z是CR″。

[0542] 在式XIII的例示实施例中，R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0543] 在式XIII的例示实施例中，R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0544] 在式XIII的例示实施例中，R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0545] 在式XIII的例示实施例中，R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0546] 在式XIII的例示实施例中，R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

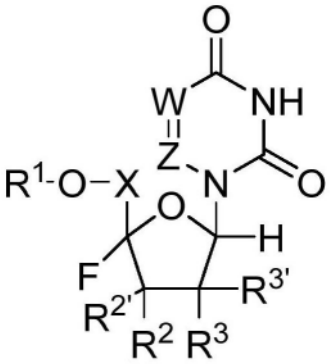
[0547] 在式XIII的例示实施例中，R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0548] 在式XIII的例示实施例中，R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、

戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0549] 在式XIII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0550] 在某些实施例中,本公开涉及式XIV化合物,

[0551] 

式 XIV

[0552] 或其药用盐或生理盐,其中

[0553] X是CHMe、CMe_2、CHF、CF_2或CD_2;

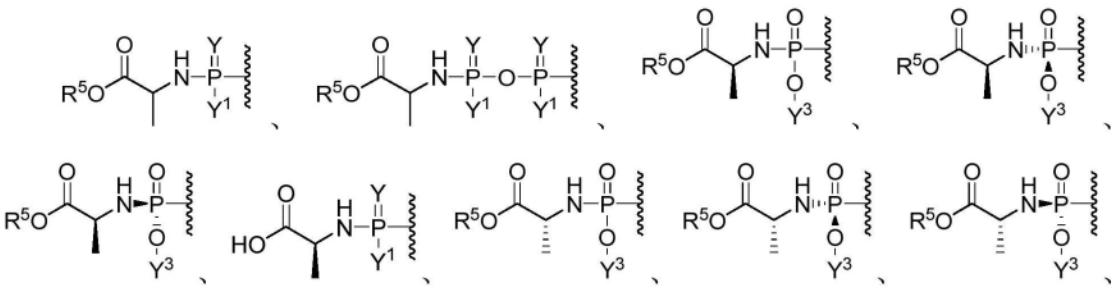
[0554] W是N或CR′;

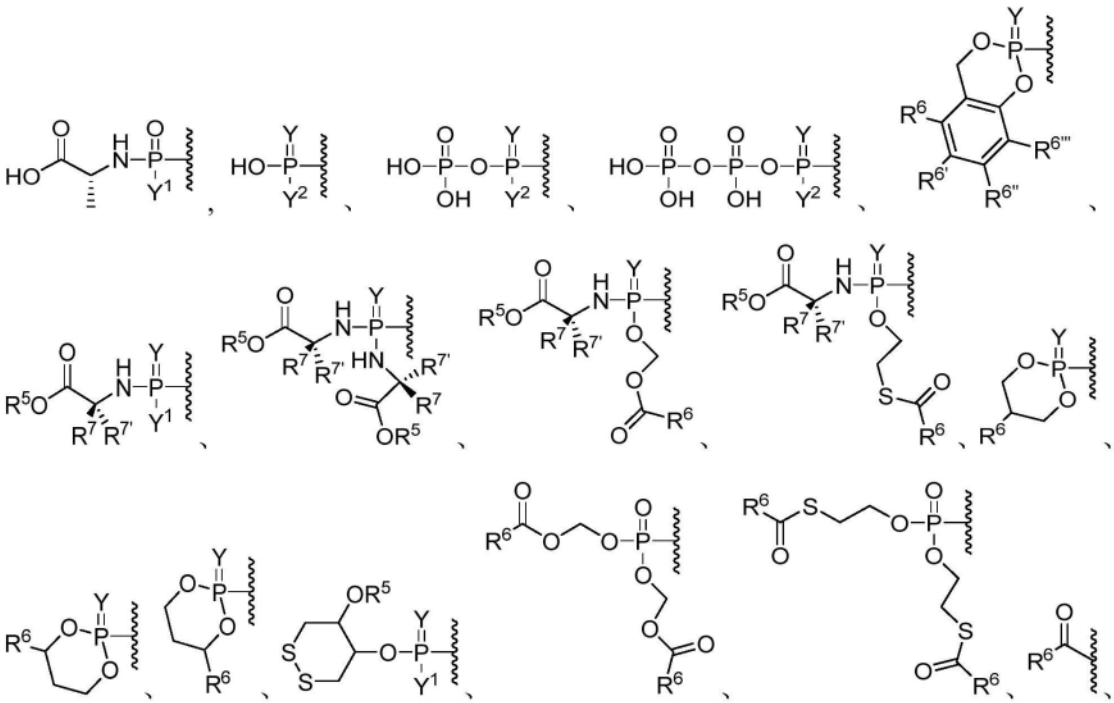
[0555] Z是N或CR″;

[0556] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

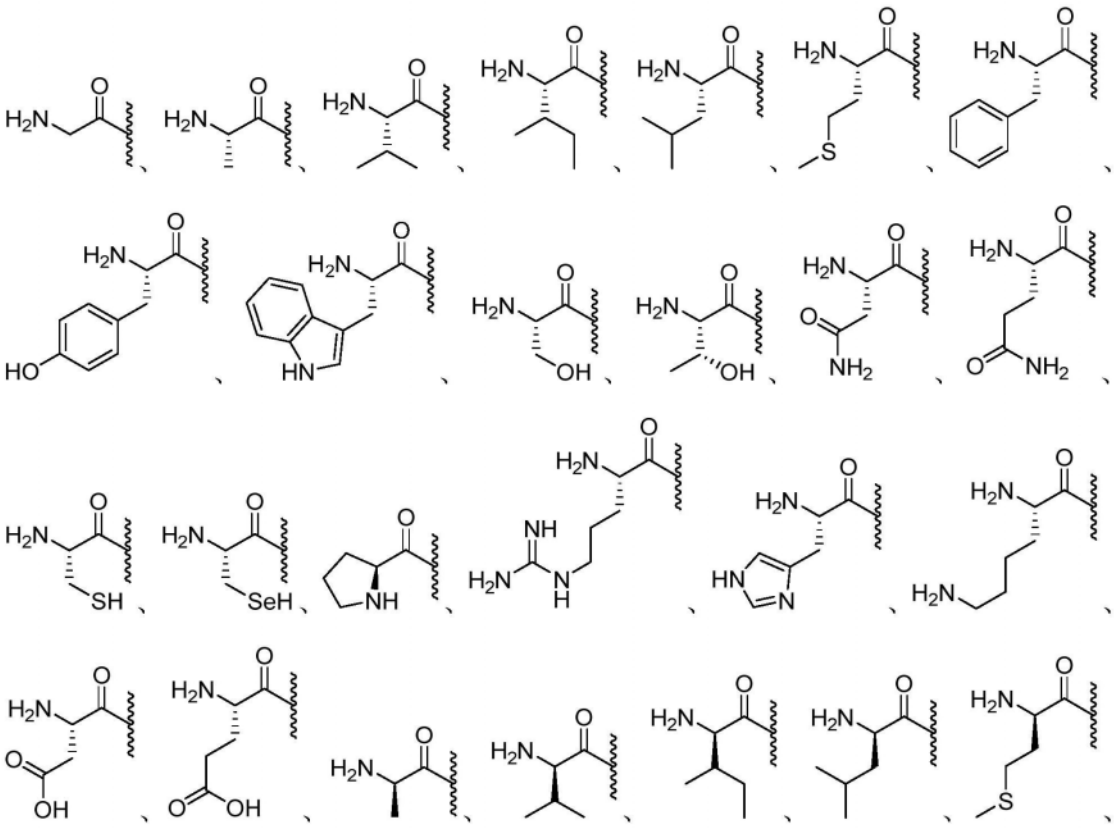
[0557] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

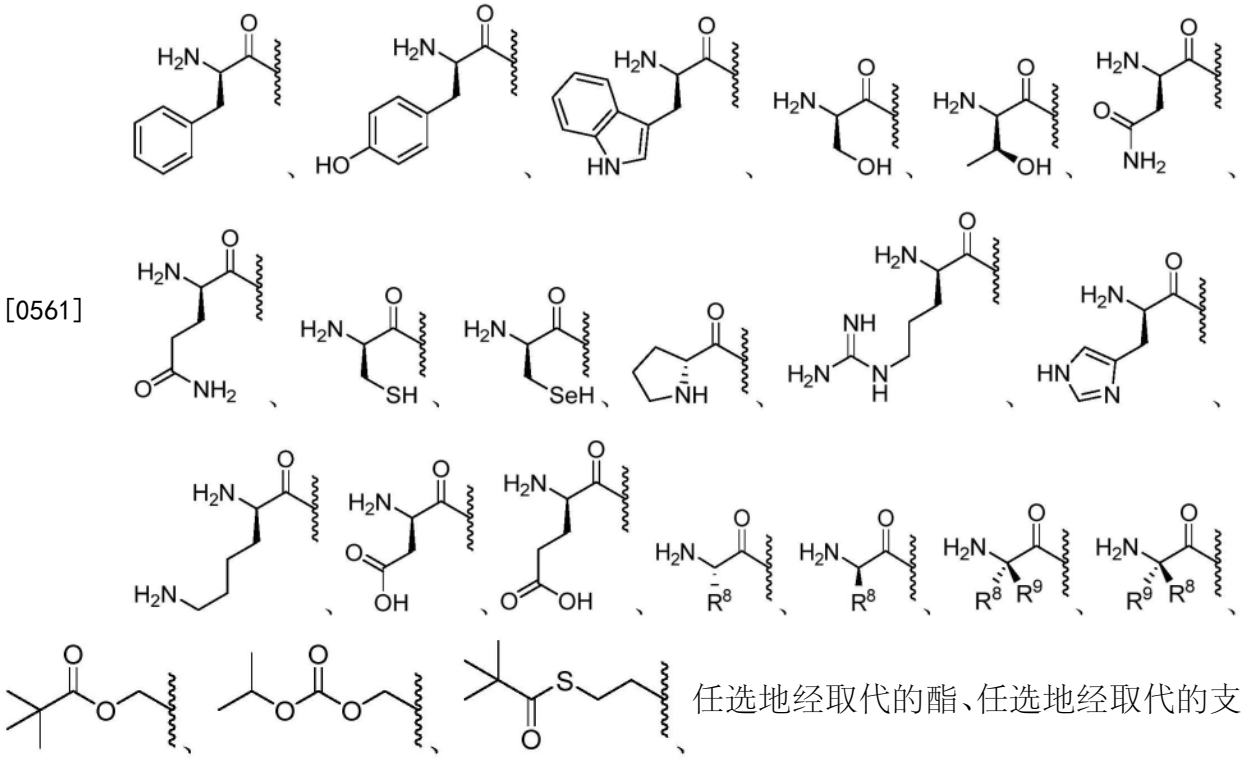
[0558] R^1选自H、

[0559] 



[0560]



[0561] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0562] Y是O或S;

[0563] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0564] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0565] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0566] R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0567] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0568] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同

的R^{10}取代；

[0569] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0570] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0571] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0572] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0573] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0574] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0575] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

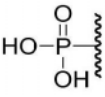
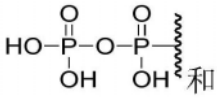
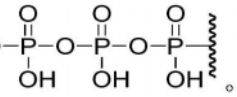
[0576] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0577] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳

硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0578] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0579] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0580] 在式XIV的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0581] 在式XIV的例示实施例中,W是CR′。

[0582] 在式XIV的例示实施例中,Z是CR″。

[0583] 在式XIV的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0584] 在式XIV的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0585] 在式XIV的例示实施例中,R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[0586] 在式XIV的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0587] 在式XIV的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

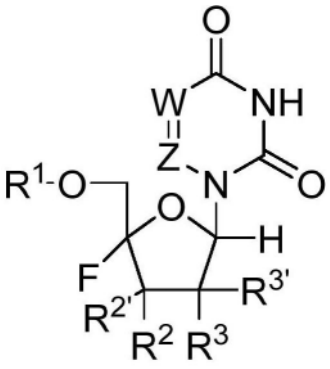
[0588] 在式XIV的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0589] 在式XIV的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0590] 在式XIV的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,

N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0591] 在某些实施例中,本公开涉及式XV化合物,

[0592] 

式 XV

[0593] 或其药用盐或生理盐,其中

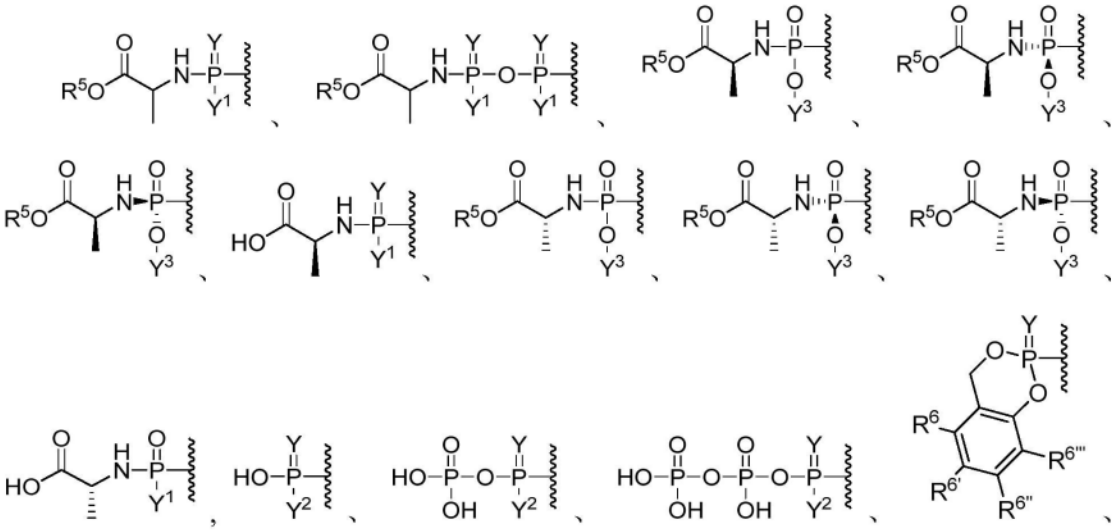
[0594] W是N或CR′;

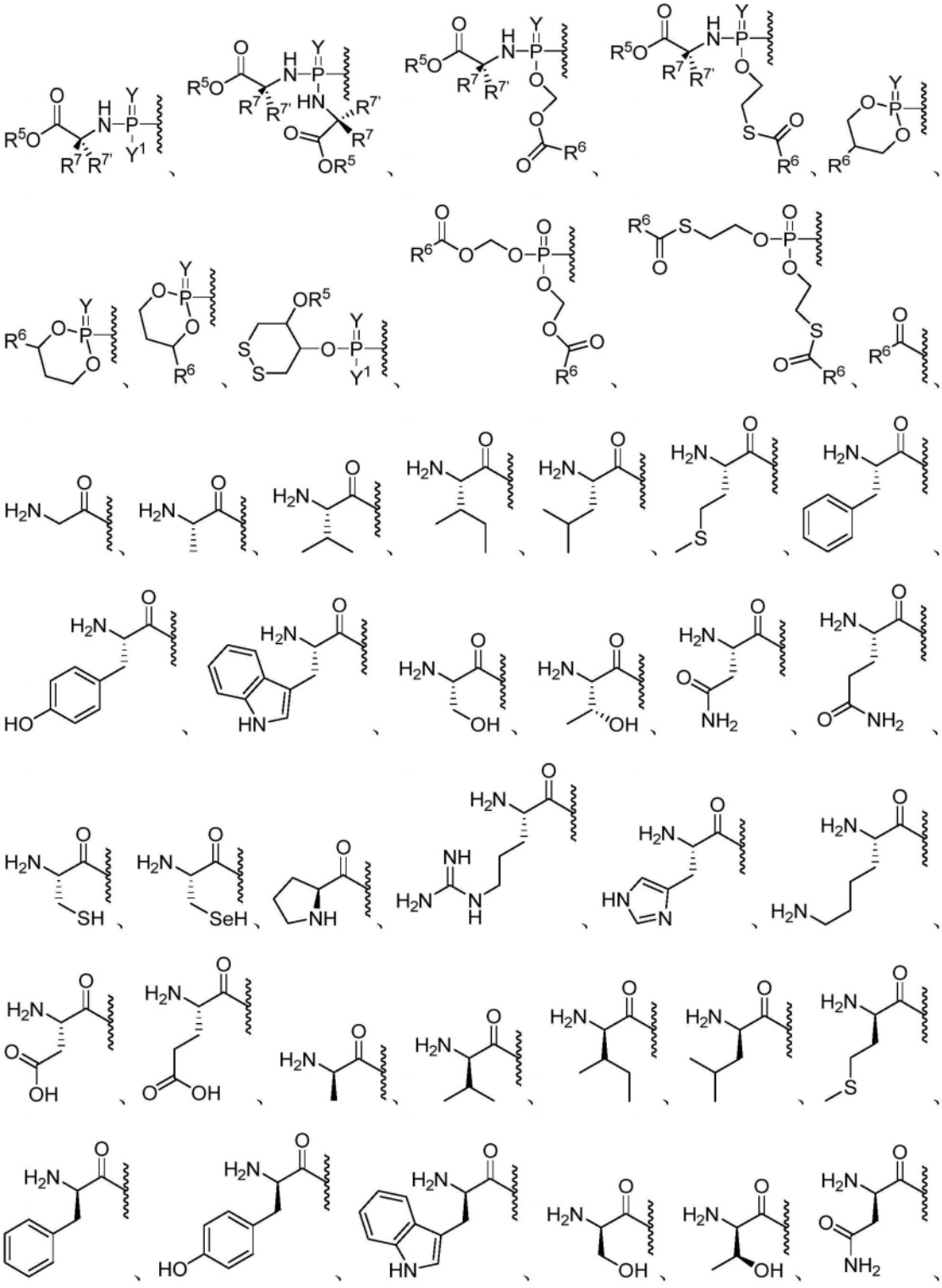
[0595] Z是N或CR″;

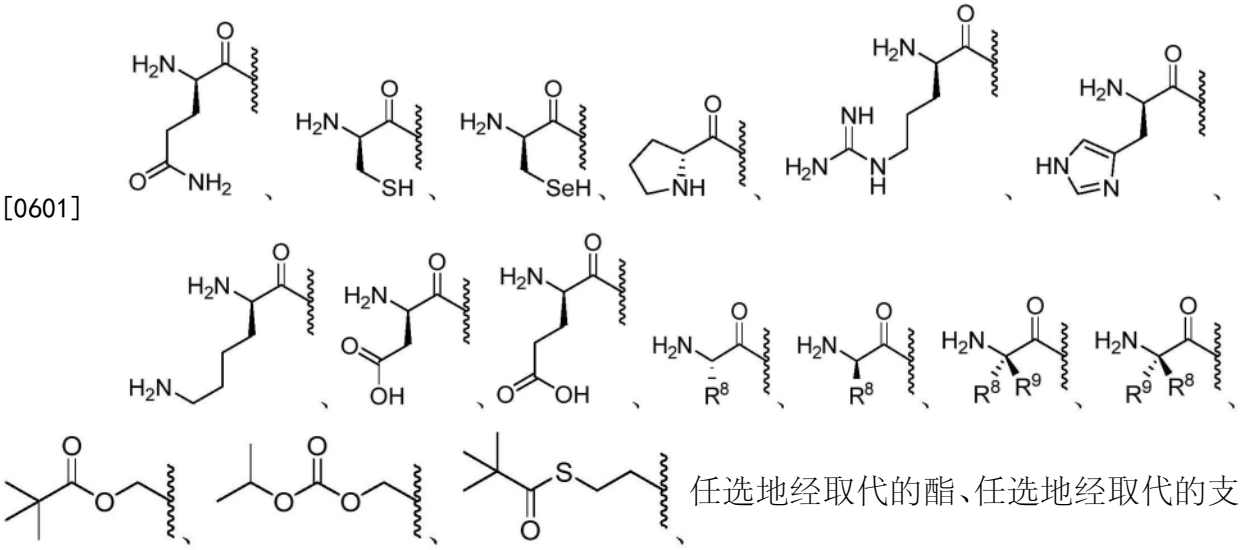
[0596] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0597] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0598] R^1选自H、

[0599] 

[0600] 

[0601] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0602] Y是O或S;

[0603] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0604] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0605] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0606] R^2选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0607] $R^{2'}$选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中$R^{2'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0608] R^3选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0609] $R^{3'}$选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰

基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0610] R^2和$R^{2'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0611] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0612] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0613] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0614] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0615] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0616] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0617] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0618] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

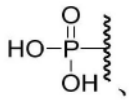
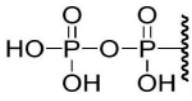
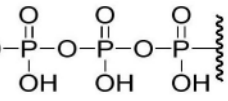
[0619] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不

同的R^{10}取代；

[0620] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[0621] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；并且

[0622] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0623] 在式XV的例示实施例中，R^1是氢、  、  和  。

[0624] 在式XV的例示实施例中，W是CR′。

[0625] 在式XV的例示实施例中，Z是CR″。

[0626] 在式XV的例示实施例中，R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0627] 在式XV的例示实施例中，R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0628] 在式XV的例示实施例中，R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

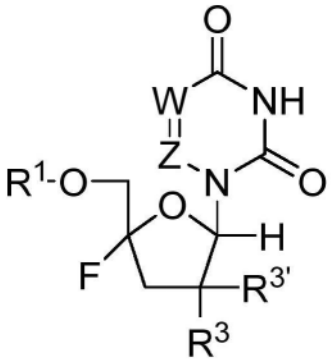
[0629] 在式XV的例示实施例中，R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0630] 在式XV的例示实施例中，R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0631] 在式XV的例示实施例中，R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0632] 在式XV的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0633] 在某些实施例中,本公开涉及式XVI化合物,

[0634] 

式 XVI

[0635] 或其药用盐或生理盐,其中

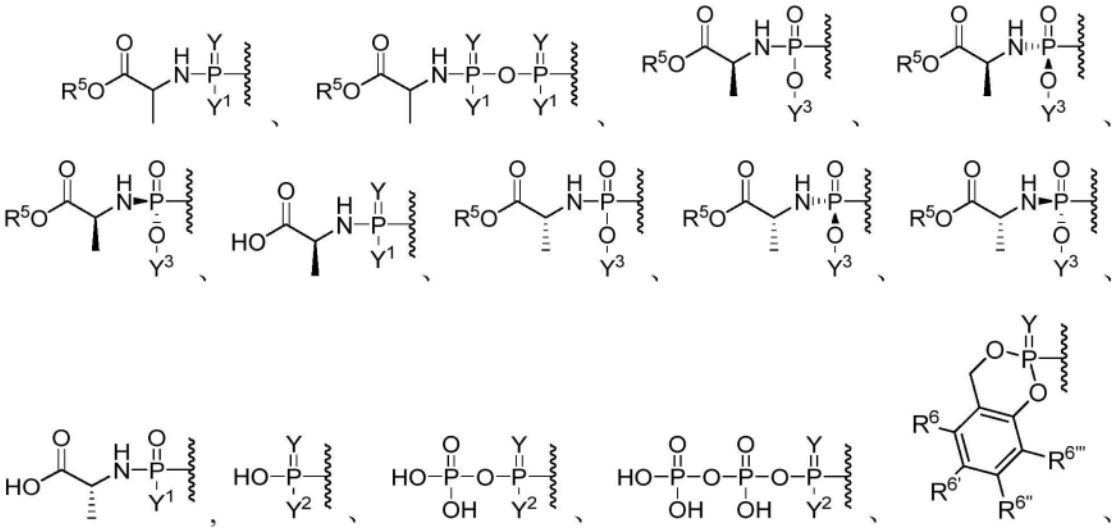
[0636] W是N或CR′;

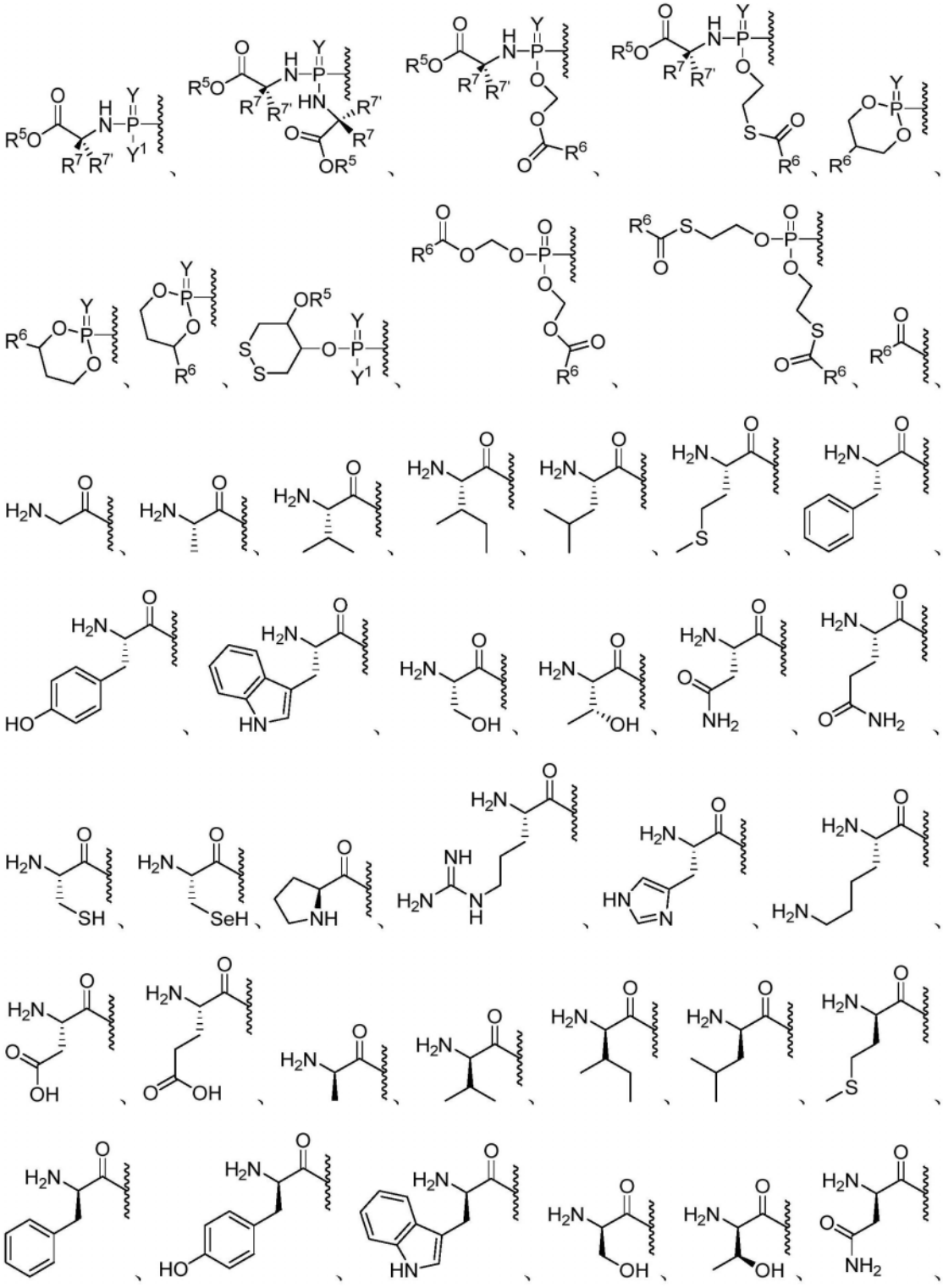
[0637] Z是N或CR″;

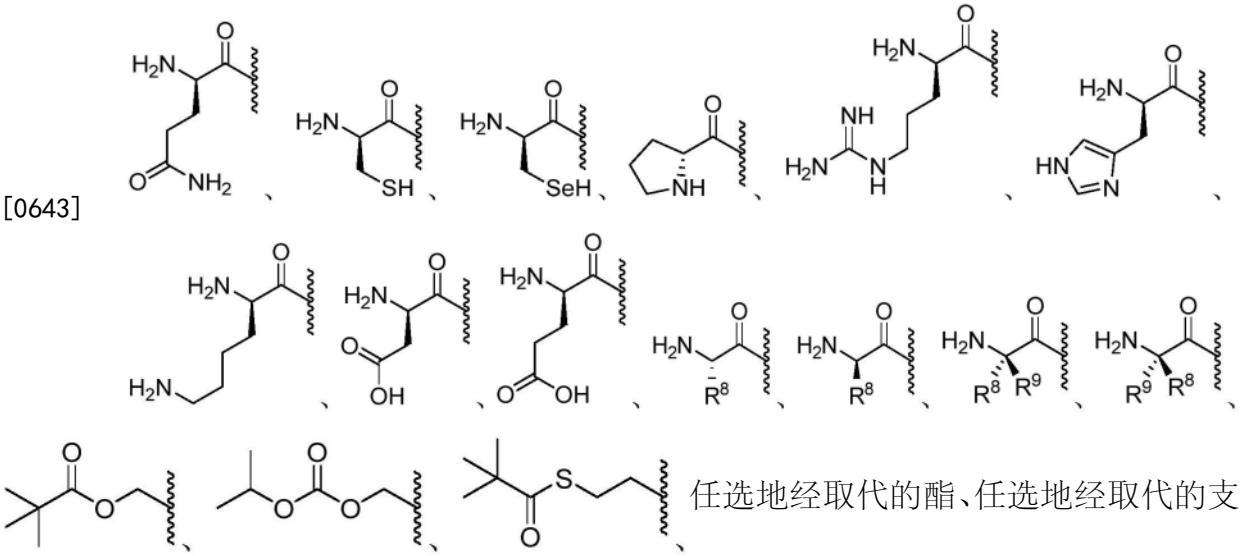
[0638] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0639] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0640] R^1选自H、

[0641] 

[0642] 

[0643] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0644] Y是O或S;

[0645] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0646] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0647] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0648] R^3选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0649] $R^{3'}$选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0650] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0651] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0652] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0653] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0654] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0655] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0656] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0657] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

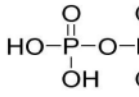
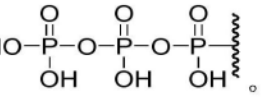
[0658] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0659] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0660] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环

基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0661] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0662] 在式XVI的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0663] 在式XVI的例示实施例中,W是CR′。

[0664] 在式XVI的例示实施例中,Z是CR″。

[0665] 在式XVI的例示实施例中,R′是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0666] 在式XVI的例示实施例中,R″是H、F、Cl、OH、甲基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙烯基、乙炔基、甲酰基。

[0667] 在式XVI的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

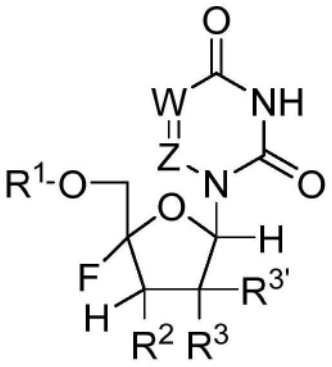
[0668] 在式XVI的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0669] 在式XVI的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0670] 在式XVI的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0671] 在式XVI的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0672] 在某些实施例中,本公开涉及式XVII化合物,

[0673] 

式 XIX

[0674] 或其药用盐或生理盐,其中

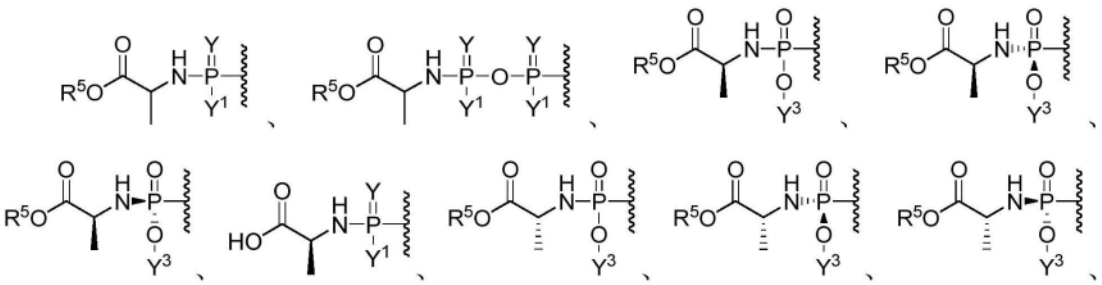
[0675] W是N或CR′;

[0676] Z是N或CR″;

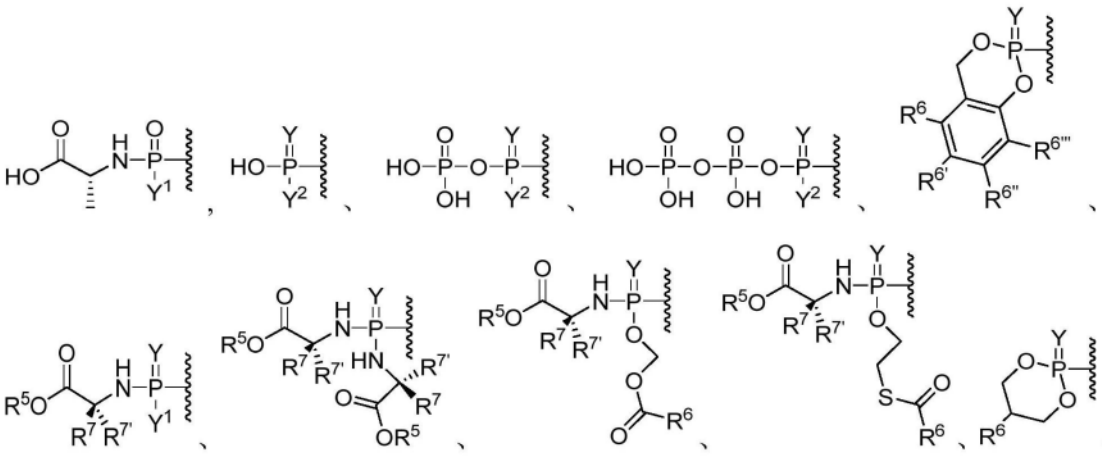
[0677] R′是氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

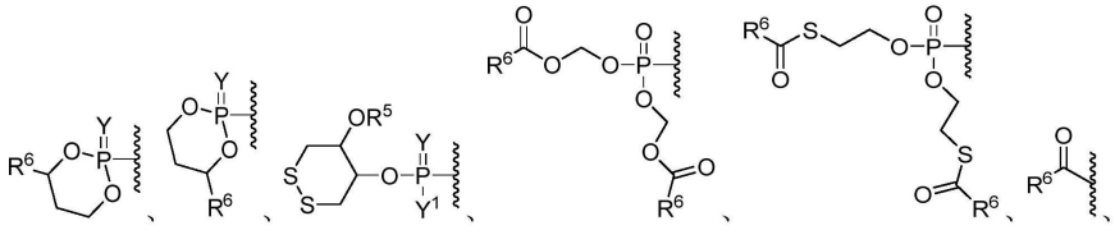
[0678] R″是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

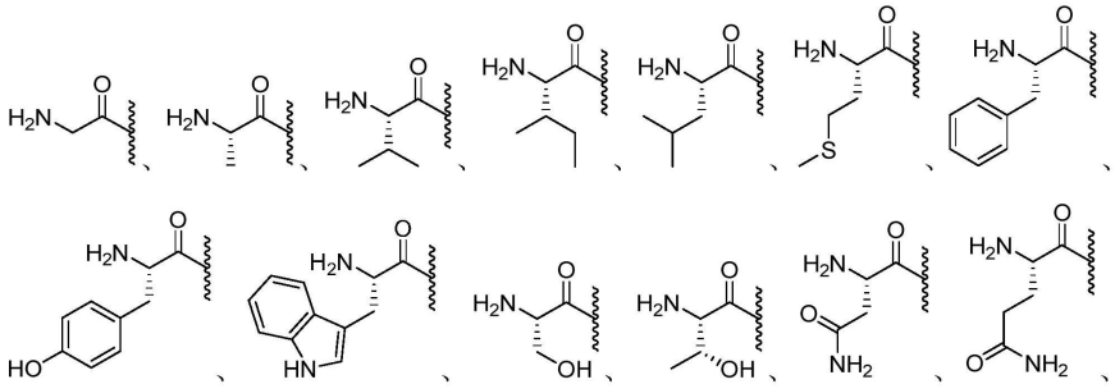
[0679] R^1选自H、



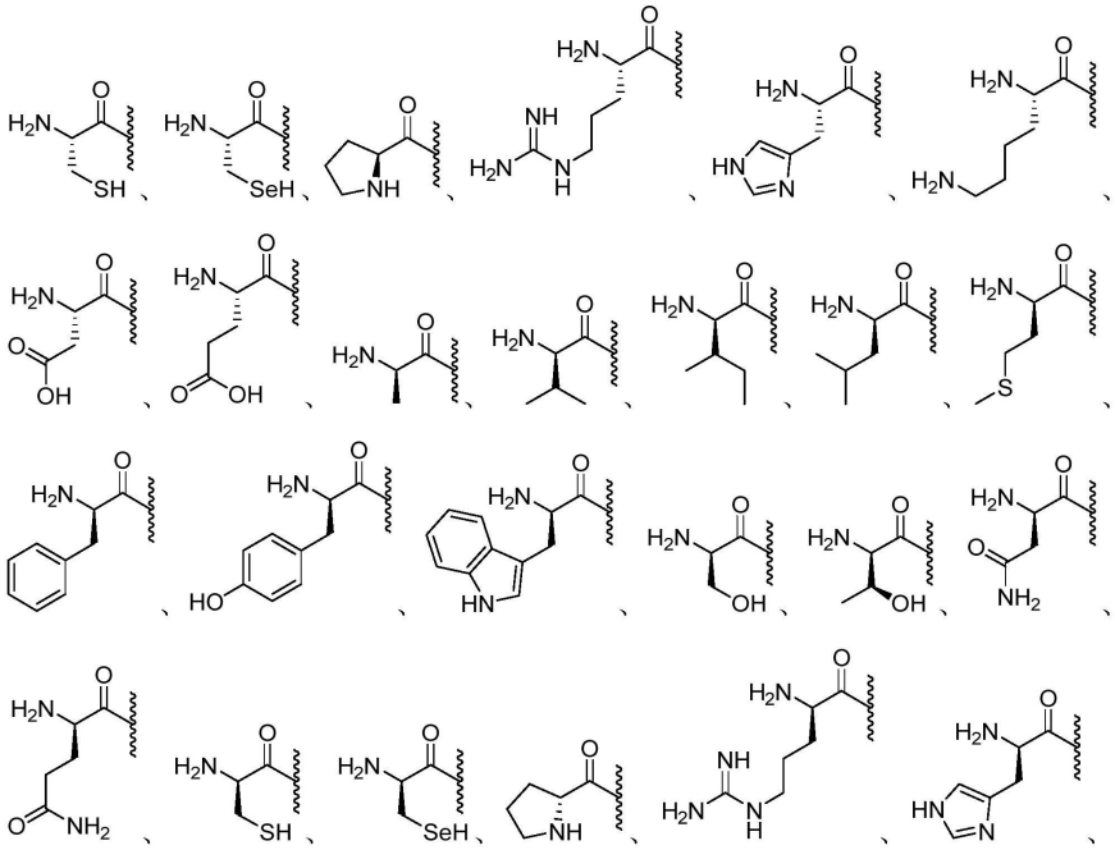
[0680]



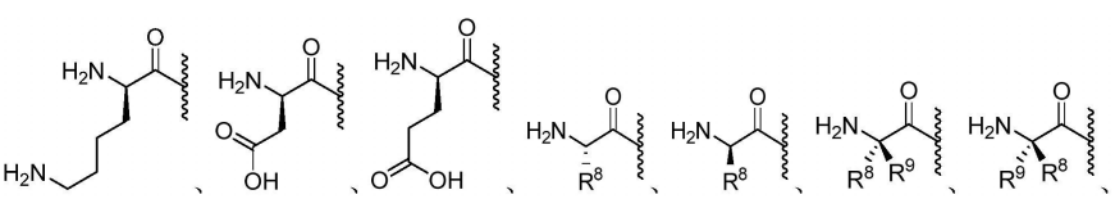


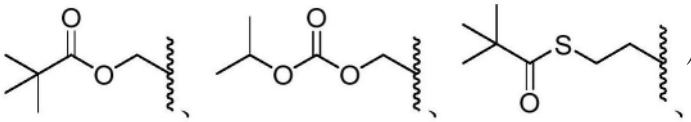


[0681]



[0682]





任选地经取代的酯、任选地经取代的支

链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0683] Y是O或S;

[0684] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0685] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0686] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0687] R^2选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0688] R^3和$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3和$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0689] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0690] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0691] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0692] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚

磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0693] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0694] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0695] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

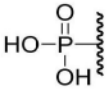
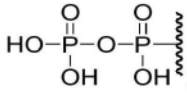
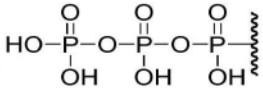
[0696] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0697] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0698] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0699] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0700] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0701] 在式XVII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0702] 在式XVII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基

氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

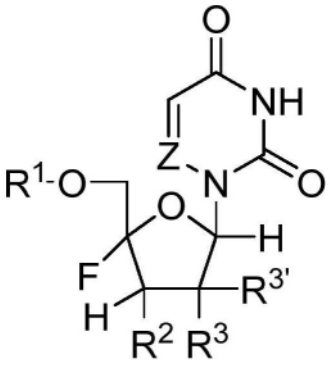
[0703] 在式XVII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0704] 在式XVII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0705] 在式XVII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0706] 在式XVII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0707] 在某些实施例中,本公开涉及式XVIII化合物,

[0708] 

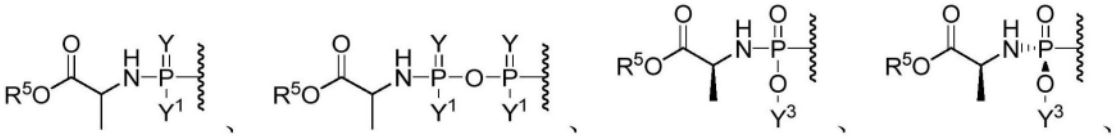
式 XVIII

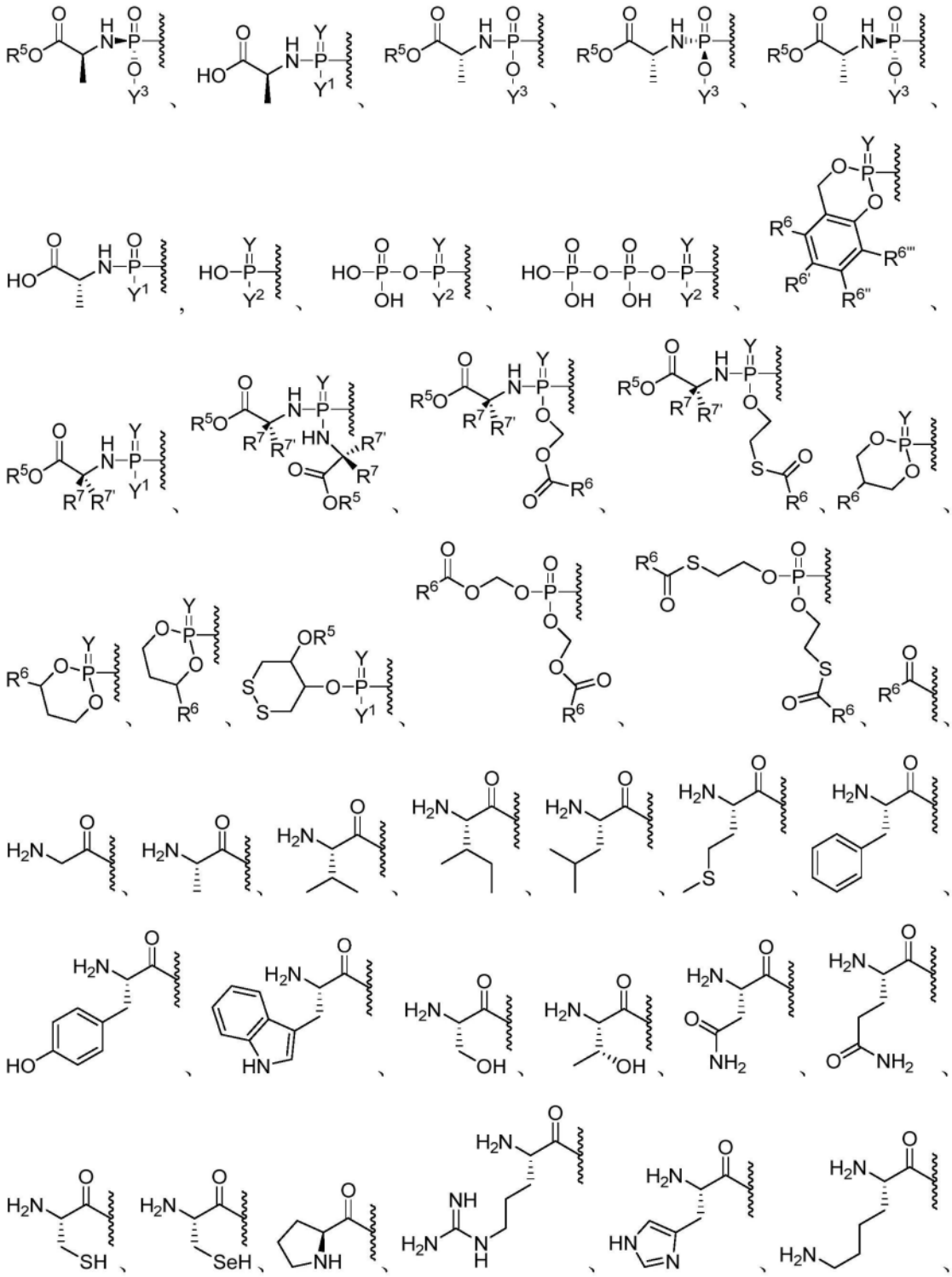
[0709] 或其药用盐或生理盐,其中

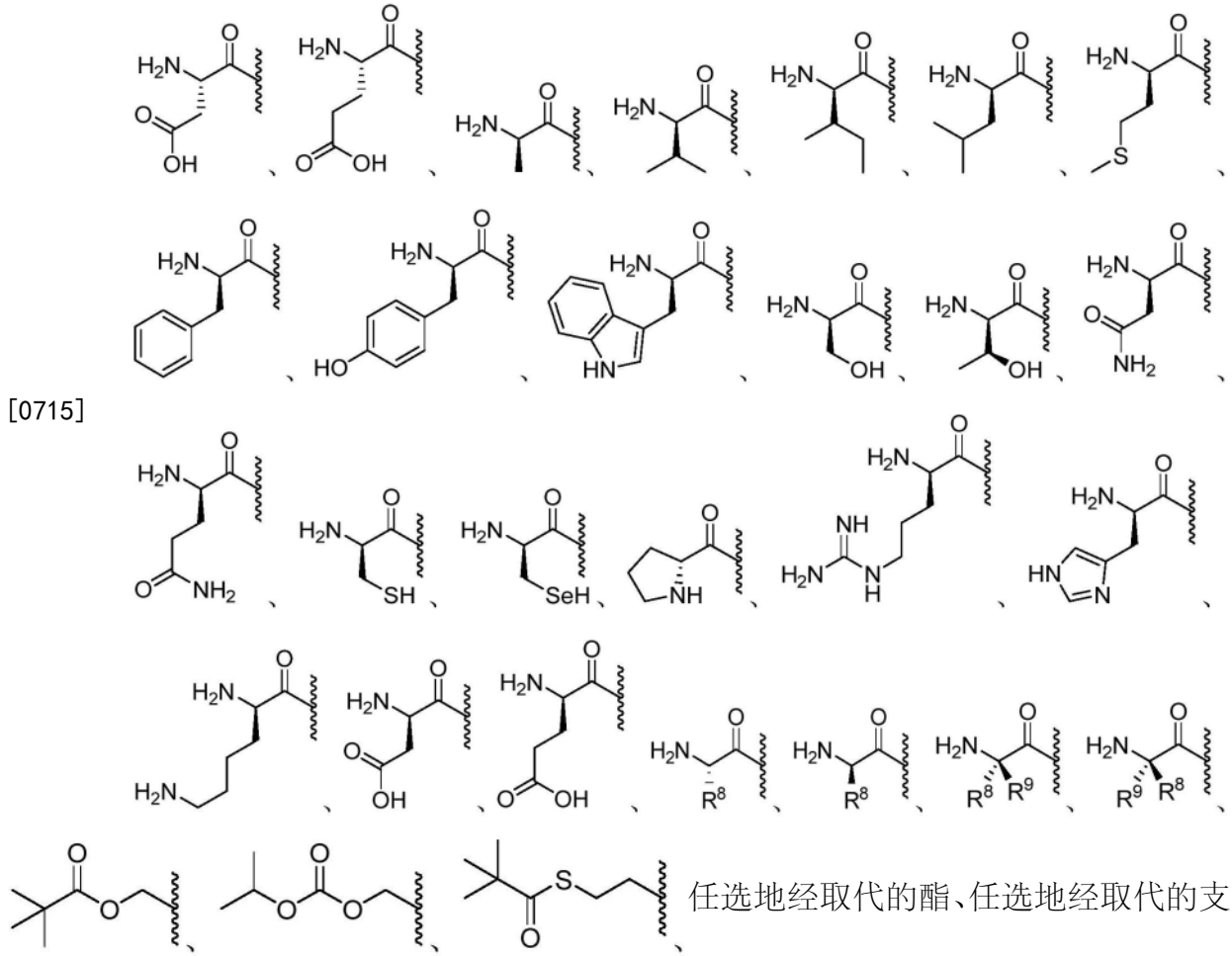
[0710] Z是N或CR″;

[0711] R″是氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0712] R^1选自H、

[0713] 

[0714] 

[0715] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0716] Y是O或S;

[0717] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0718] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0719] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0720] R^2选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰

基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中R^2任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0721] R^3和$R^{3'}$各自独立地选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中R^3和$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0722] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0723] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0724] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0725] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0726] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0727] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0728] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

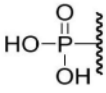
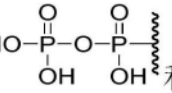
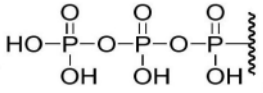
[0729] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0730] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0731] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0732] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0733] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0734] 在式XVIII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0735] 在式XVIII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

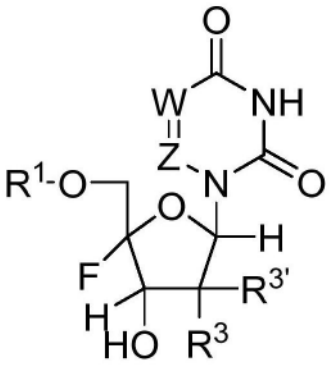
[0736] 在式XVIII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0737] 在式XVIII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0738] 在式XVIII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0739] 在式XVIII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0740] 在某些实施例中,本公开涉及式XIX化合物,

[0741] 

式 XIX

[0742] 或其药用盐或生理盐,其中

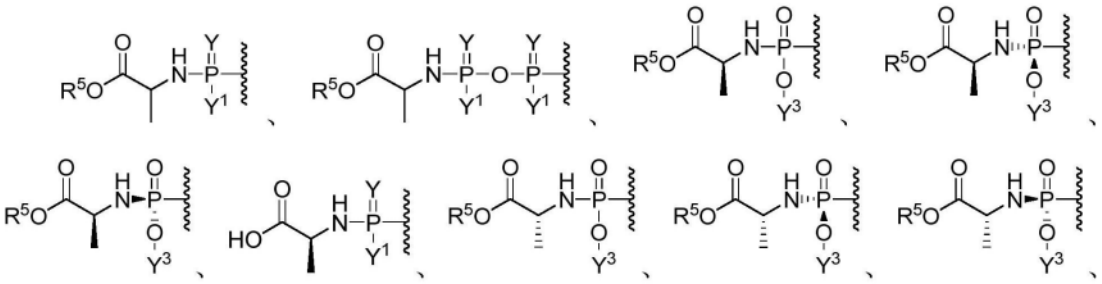
[0743] W是N或CR′;

[0744] Z是N或CR″;

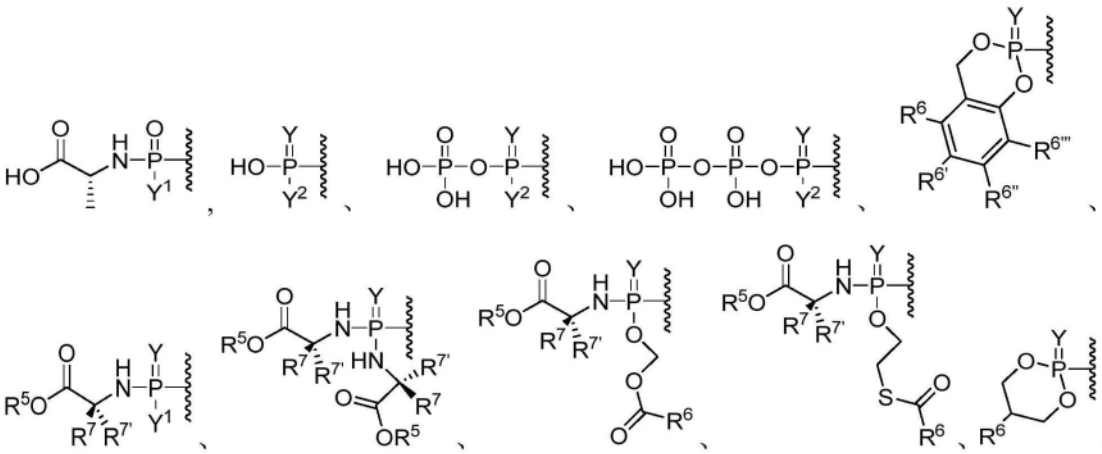
[0745] R′是氢、氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

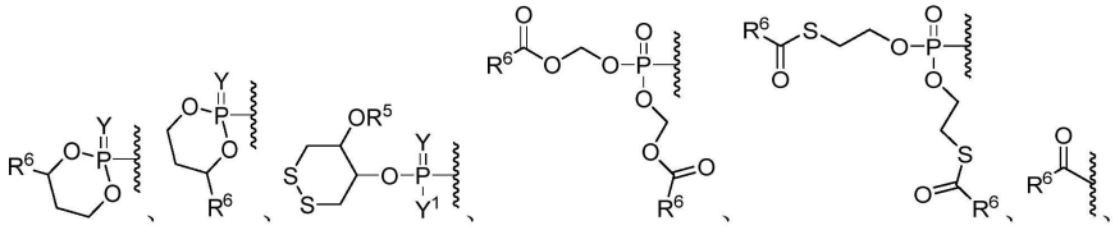
[0746] R″是氘、卤素、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R″任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

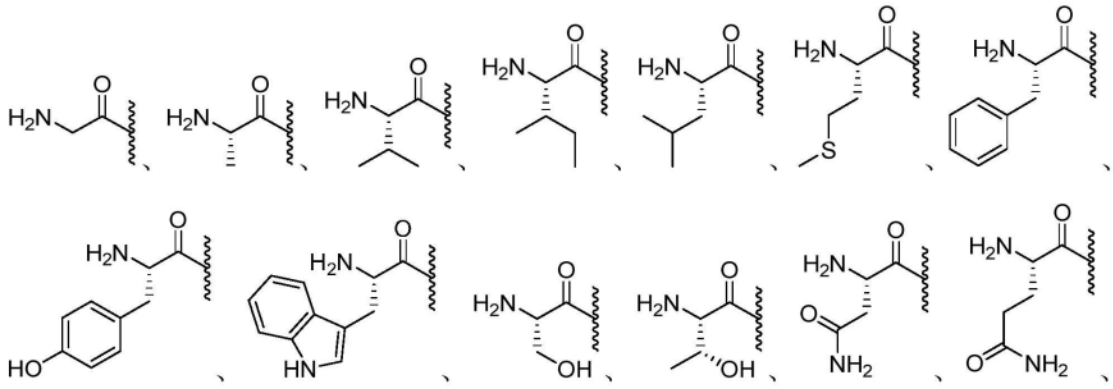
[0747] R^1选自H、



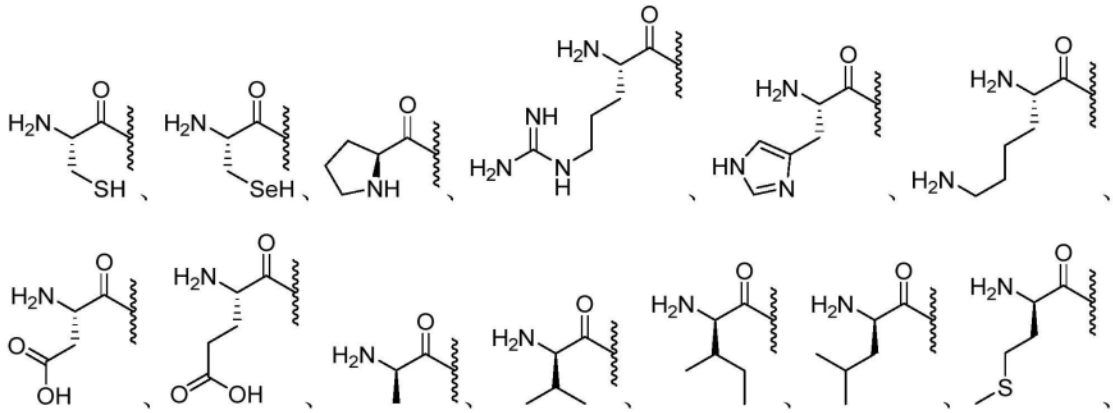
[0748]



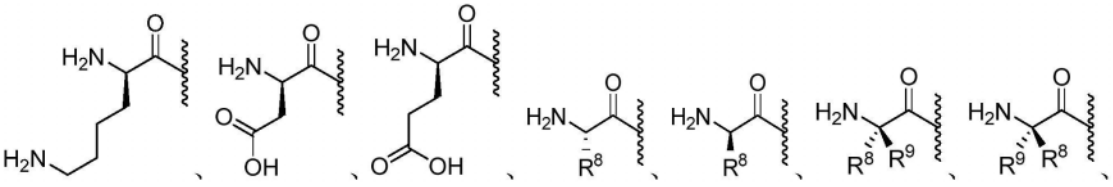


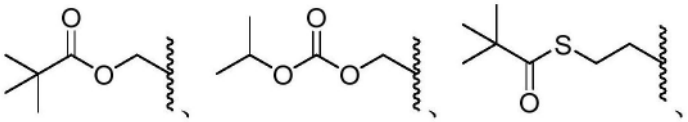


[0749]



[0750]





任选地经取代的酯、任选地经取代的支

链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的脲酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0751] Y是O或S;

[0752] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0753] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0754] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0755] R^3选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0756] $R^{3'}$选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0757] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0758] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0759] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0760] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚

磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0761] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0762] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0763] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

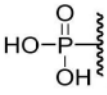
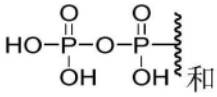
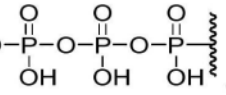
[0764] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0765] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0766] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0767] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0768] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0769] 在式XIX的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0770] 在式XIX的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨

基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

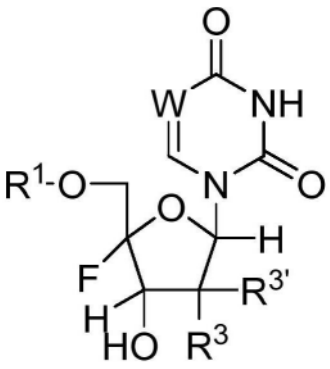
[0771] 在式XIX的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0772] 在式XIX的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0773] 在式XIX的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0774] 在式XIX的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0775] 在某些实施例中,本公开涉及式XX化合物,

[0776] 

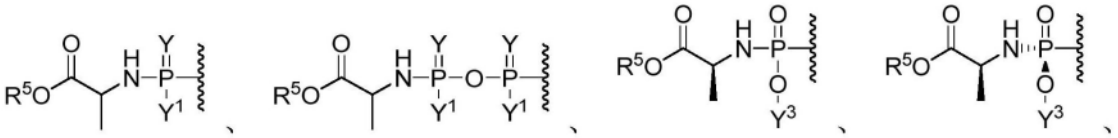
式XX

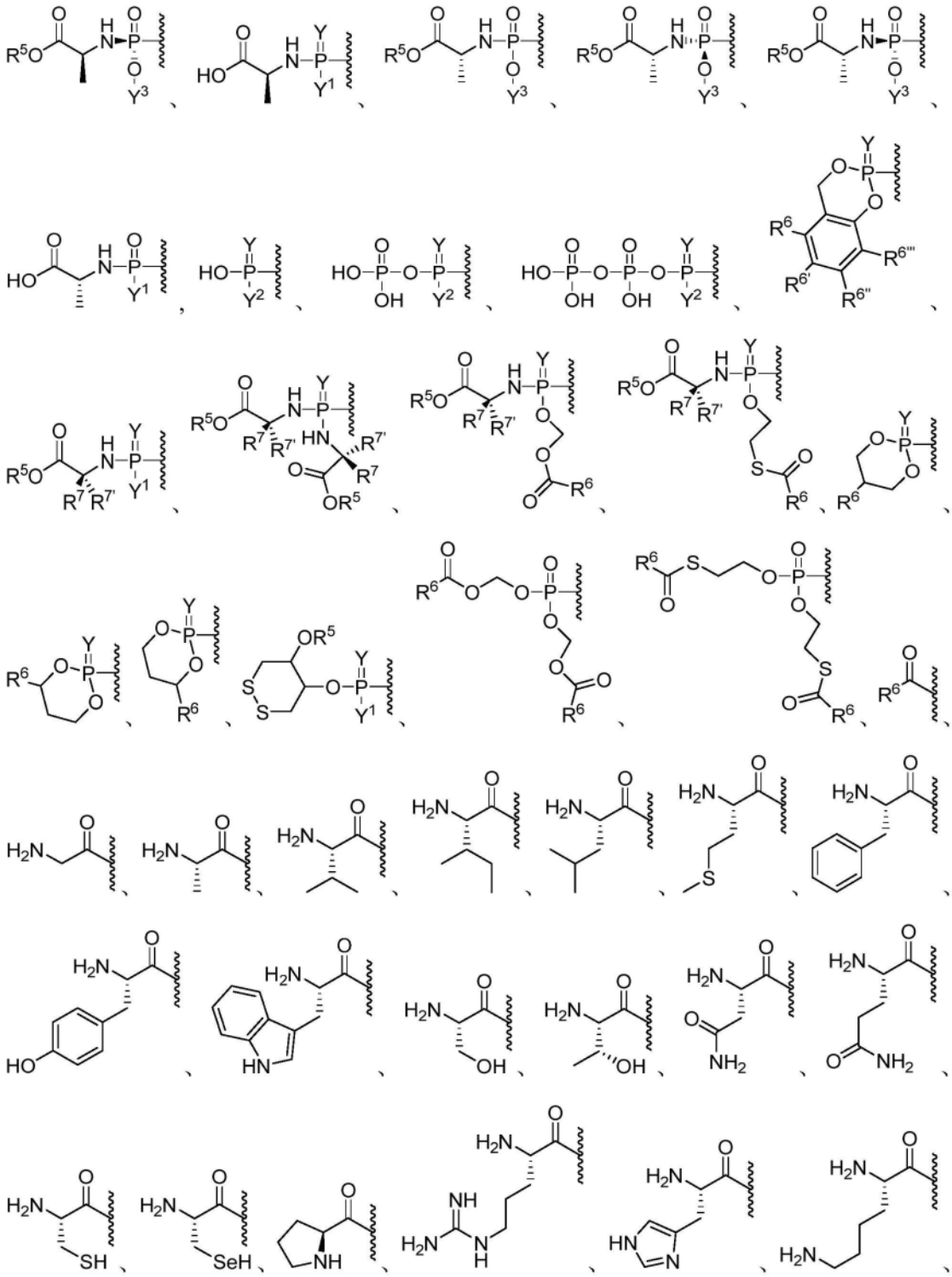
[0777] 或其药用盐或生理盐,其中

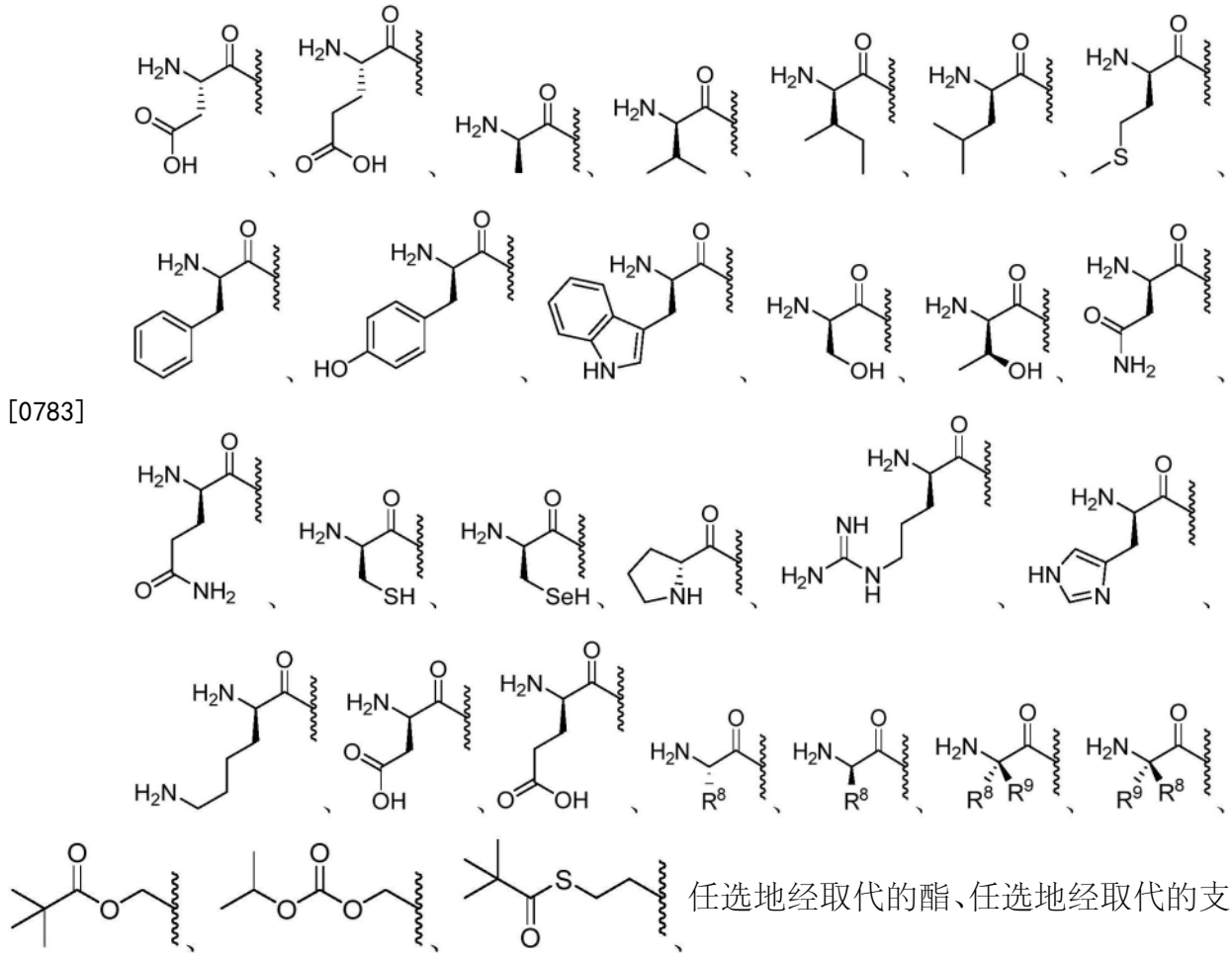
[0778] W是N或CR′;

[0779] R′是氘、氯、碘、羟基、氨基、硫醇、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或酰基,其中R′任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0780] R^1选自H、

[0781] 

[0782] 

[0783] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0784] Y是O或S;

[0785] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0786] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0787] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0788] R^3选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰

基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中R^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0789] $R^{3'}$选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0790] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0791] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0792] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0793] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0794] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0795] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0796] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

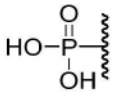
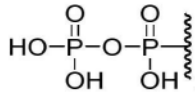
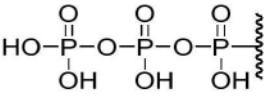
[0797] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0798] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0799] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0800] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0801] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0802] 在式XX的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0803] 在式XX的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

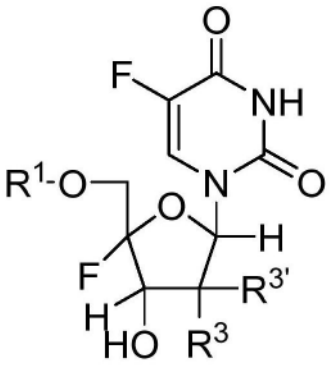
[0804] 在式XX的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0805] 在式XX的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0806] 在式XX的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0807] 在式XX的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

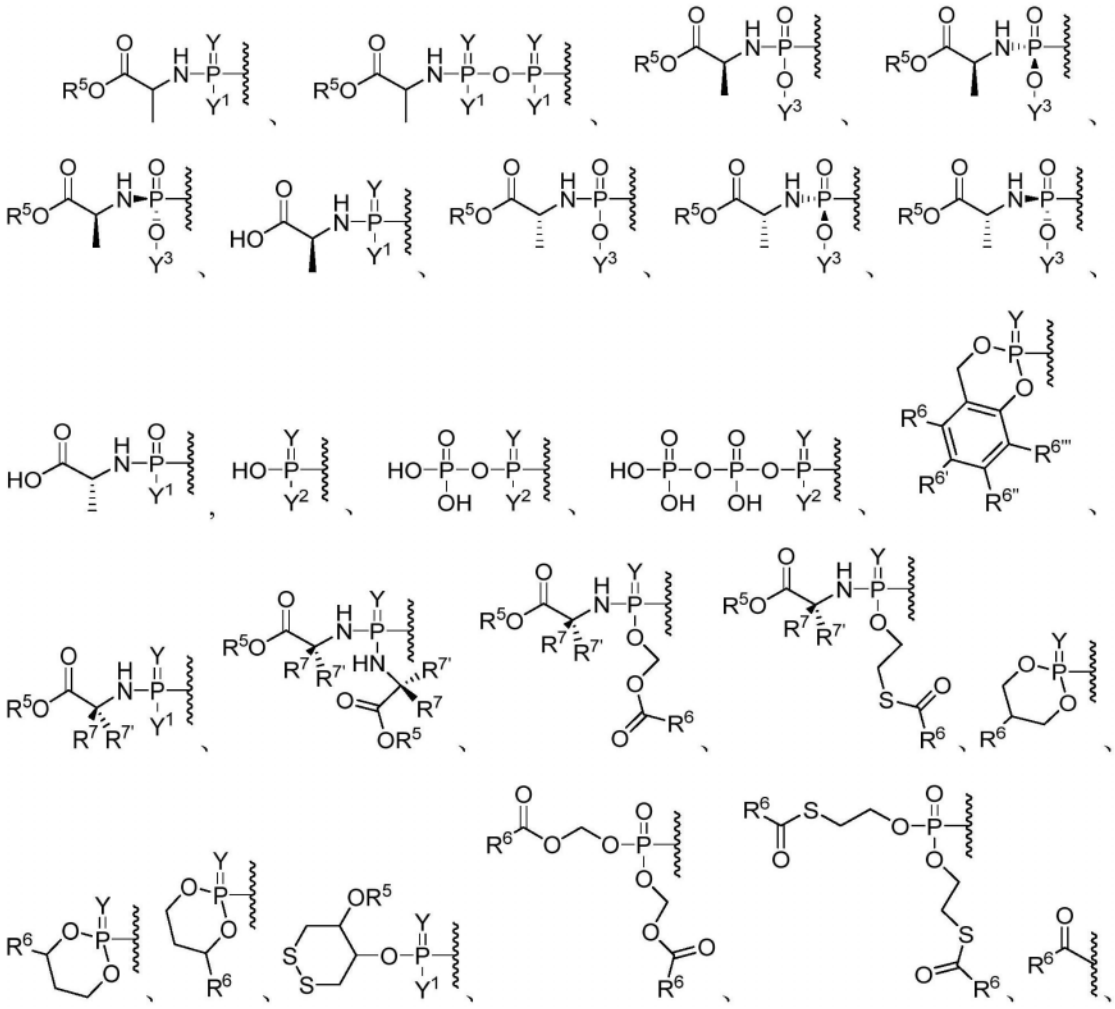
[0808] 在某些实施例中,本公开涉及式XXI化合物,

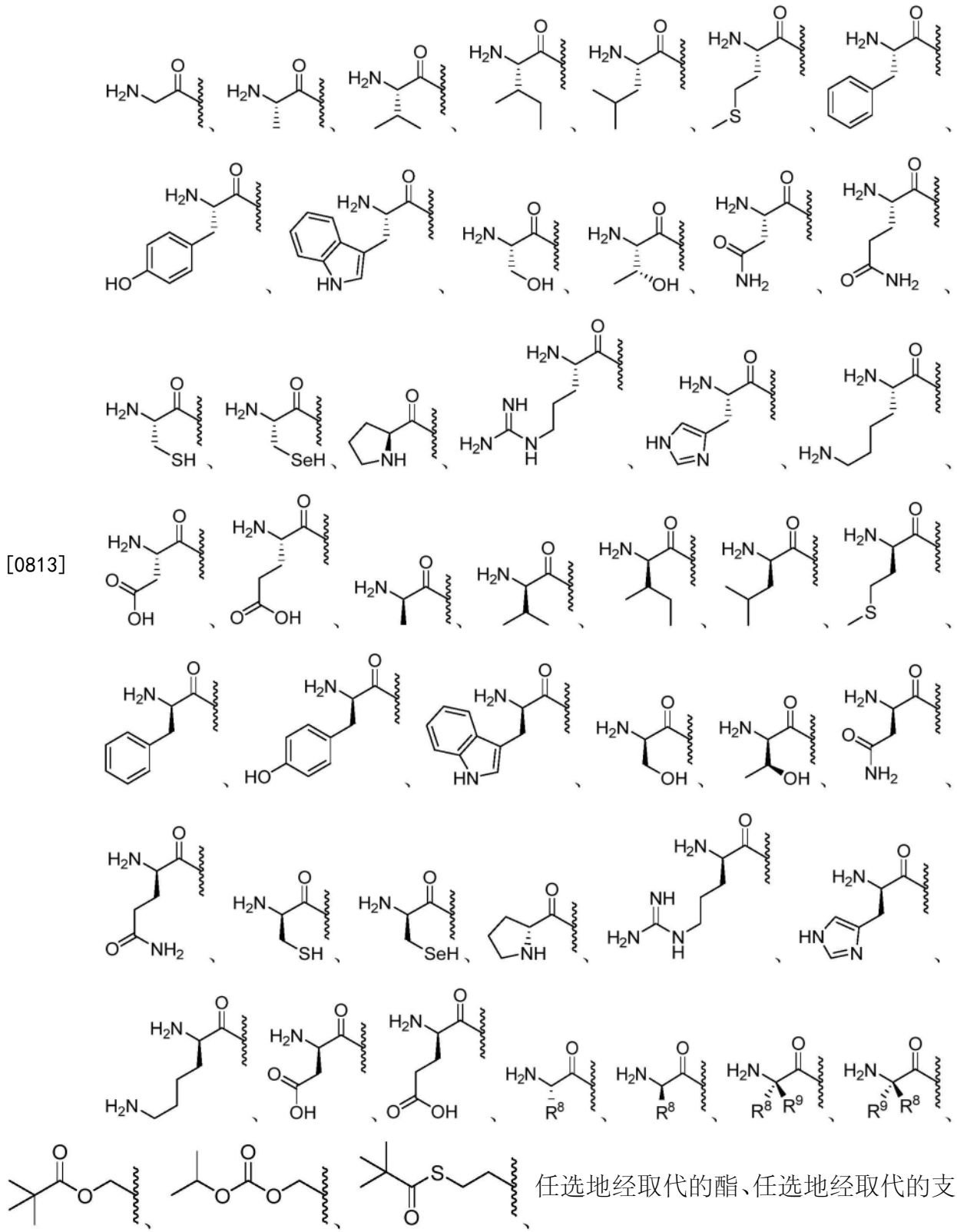
[0809] 

式 XXI

[0810] 或其药用盐或生理盐,其中

[0811] R^1选自H、

[0812] 

[0813] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基

酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0814] Y是O或S;

[0815] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0816] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0817] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0818] R^3选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0819] $R^{3'}$选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0820] R^3和$R^{3'}$可以与其所连接的碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0821] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0822] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0823] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0824] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨

基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0825] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0826] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

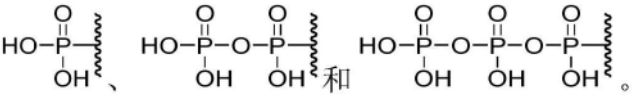
[0827] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0828] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0829] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0830] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0831] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0832] 在式XXI的例示实施例中,R^1是氢、  、和。

[0833] 在式XXI的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

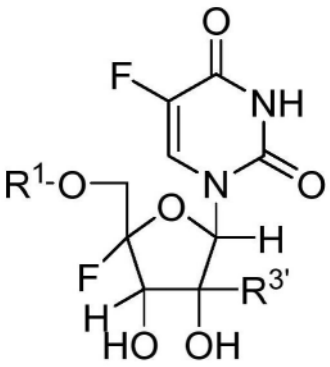
[0834] 在式XXI的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0835] 在式XXI的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0836] 在式XXI的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0837] 在式XXI的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

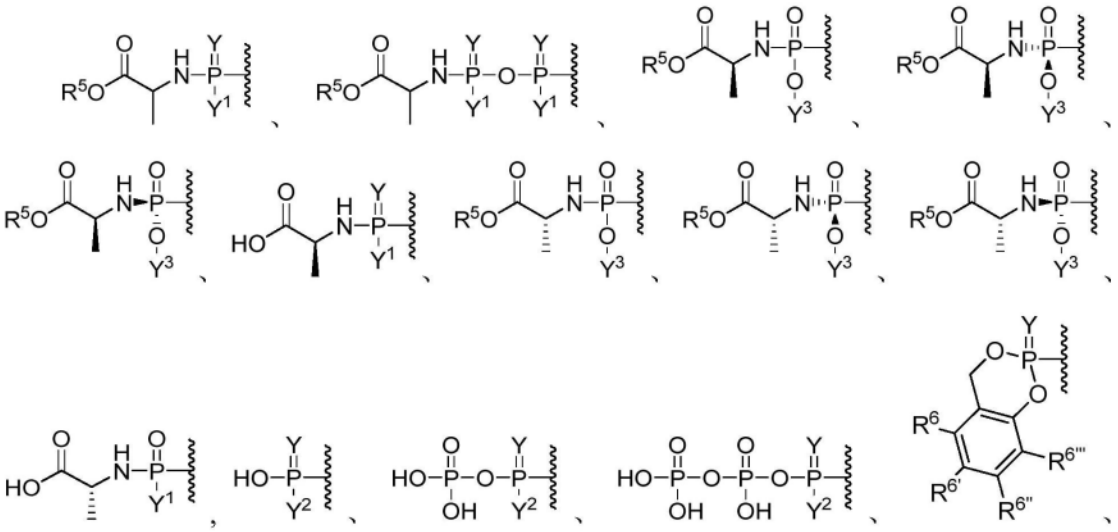
[0838] 在某些实施例中,本公开涉及式XXII化合物,

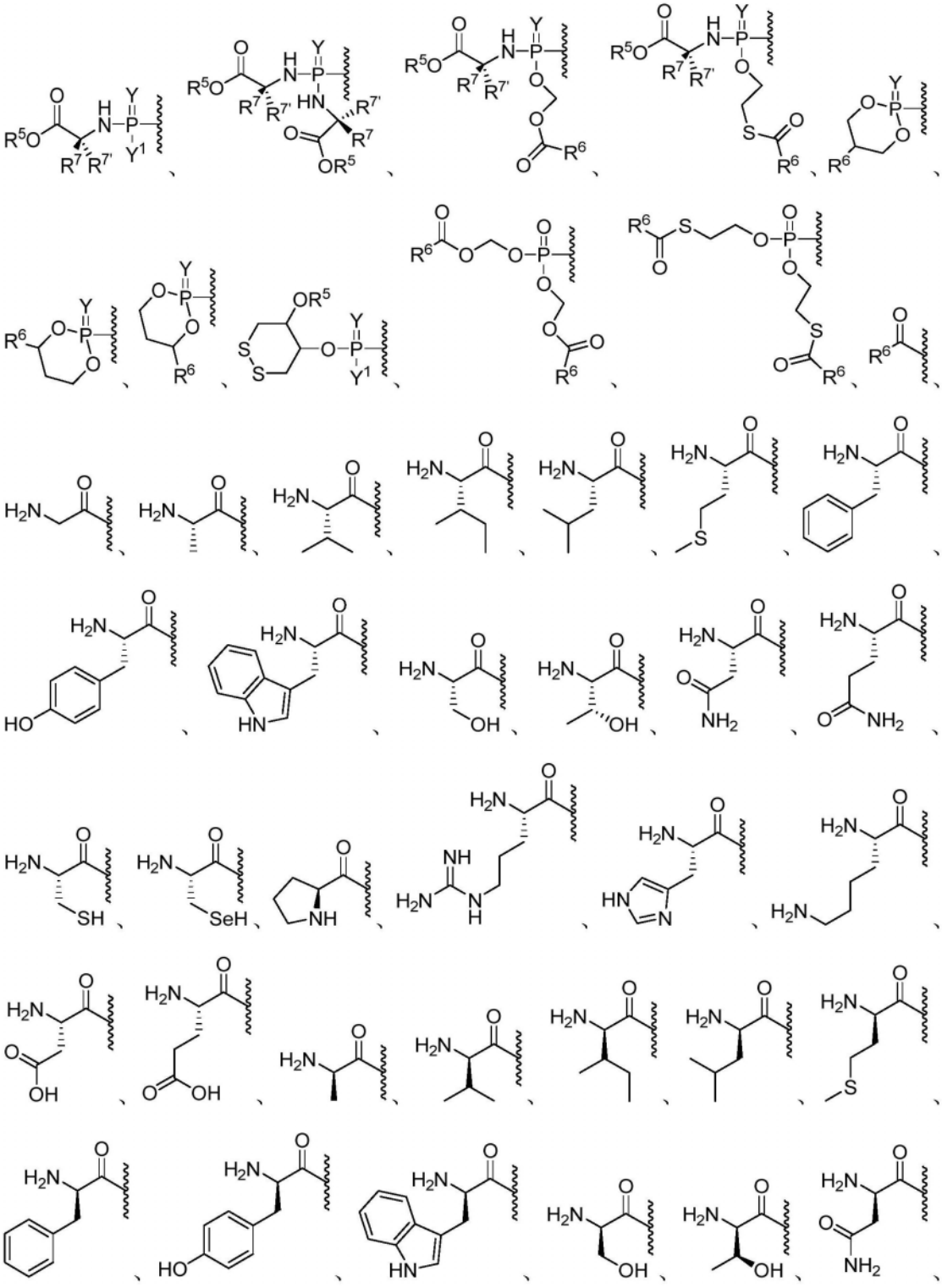
[0839] 

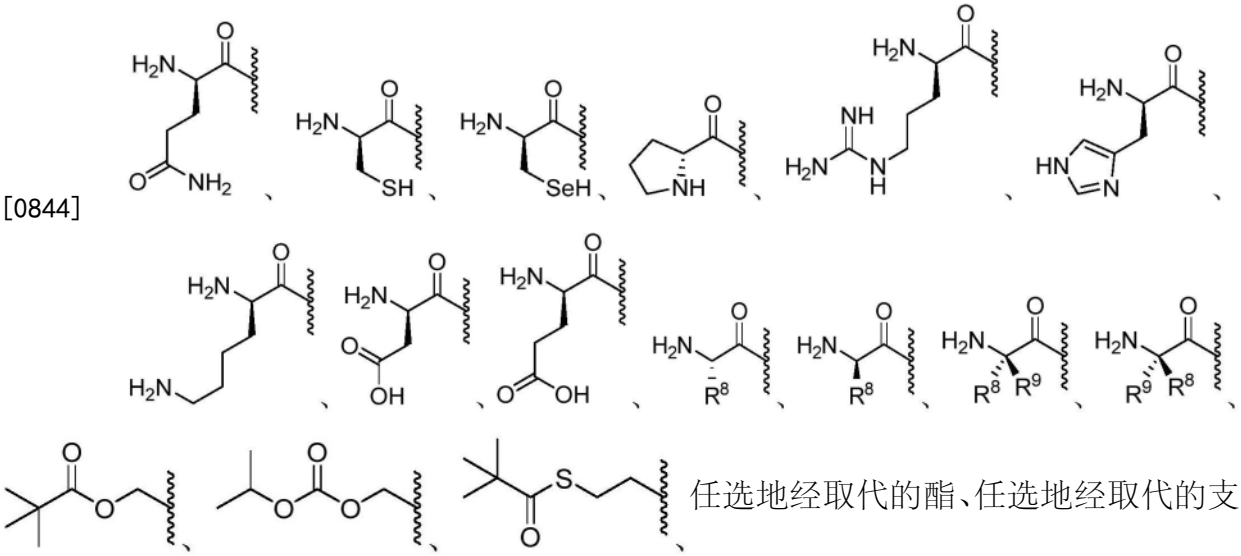
式 XXII

[0840] 或其药用盐或生理盐,其中

[0841] R^1选自H、

[0842] 

[0843] 

[0844] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0845] Y是O或S;

[0846] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0847] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0848] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0849] $R^{3'}$选自氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0850] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0851] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环

烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质,其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0852] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0853] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0854] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0855] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

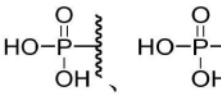
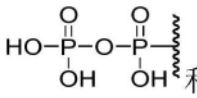
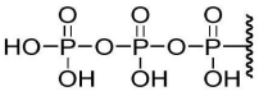
[0856] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0857] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环,其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0858] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0859] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0860] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0861] 在式XXII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0862] 在式XXII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

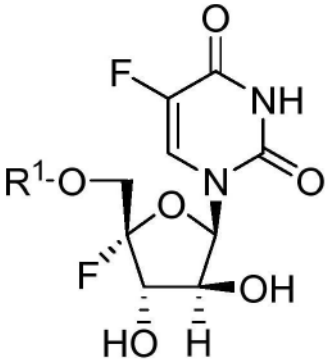
[0863] 在式XXII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0864] 在式XXII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

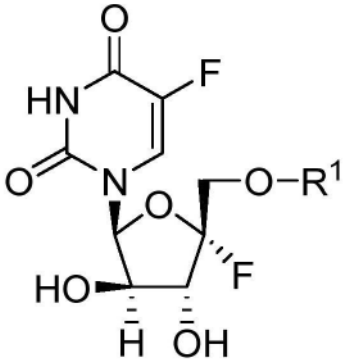
[0865] 在式XXII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0866] 在式XXII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0867] 在某些实施例中,本公开涉及式XXIII化合物,

[0868] 

式 XXIIIa

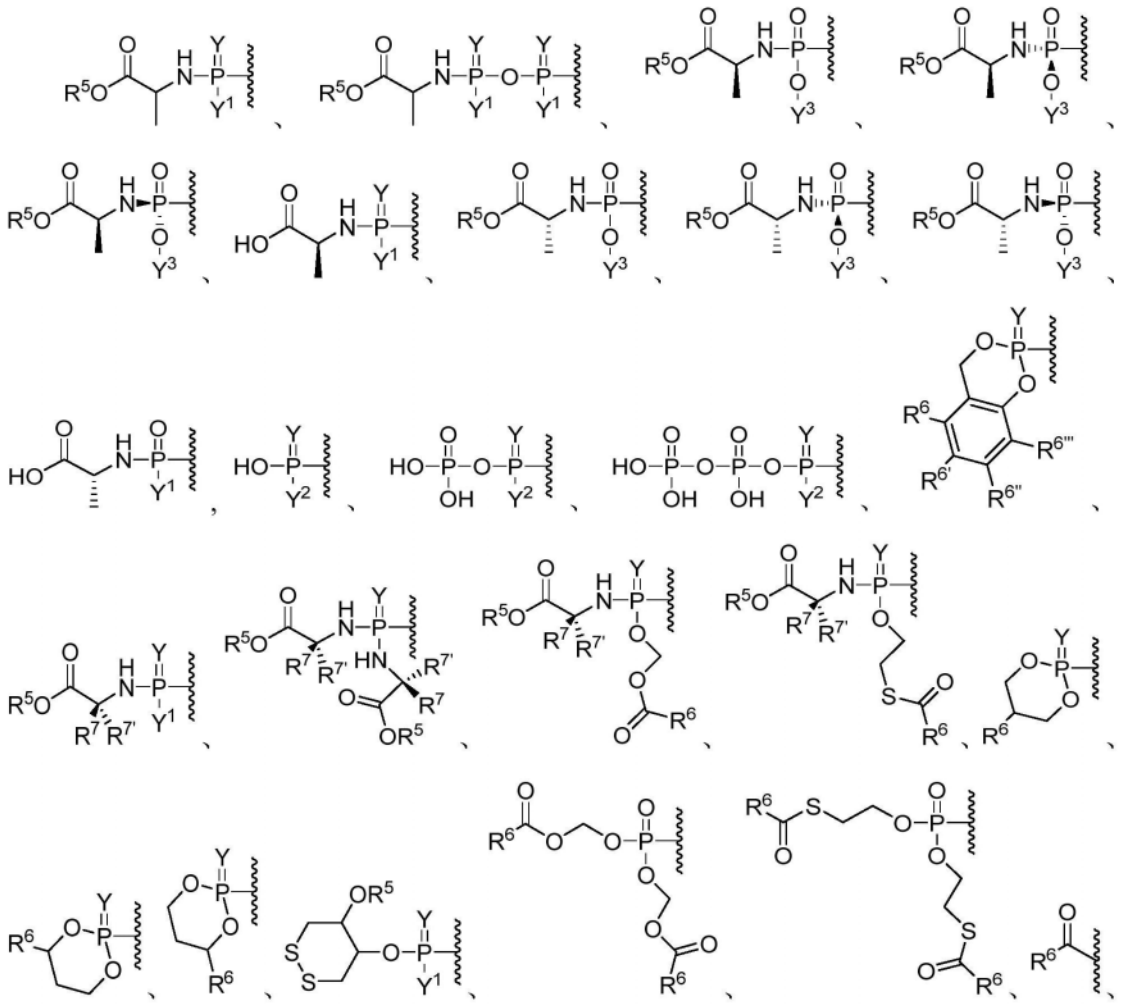


式 XXIIIb

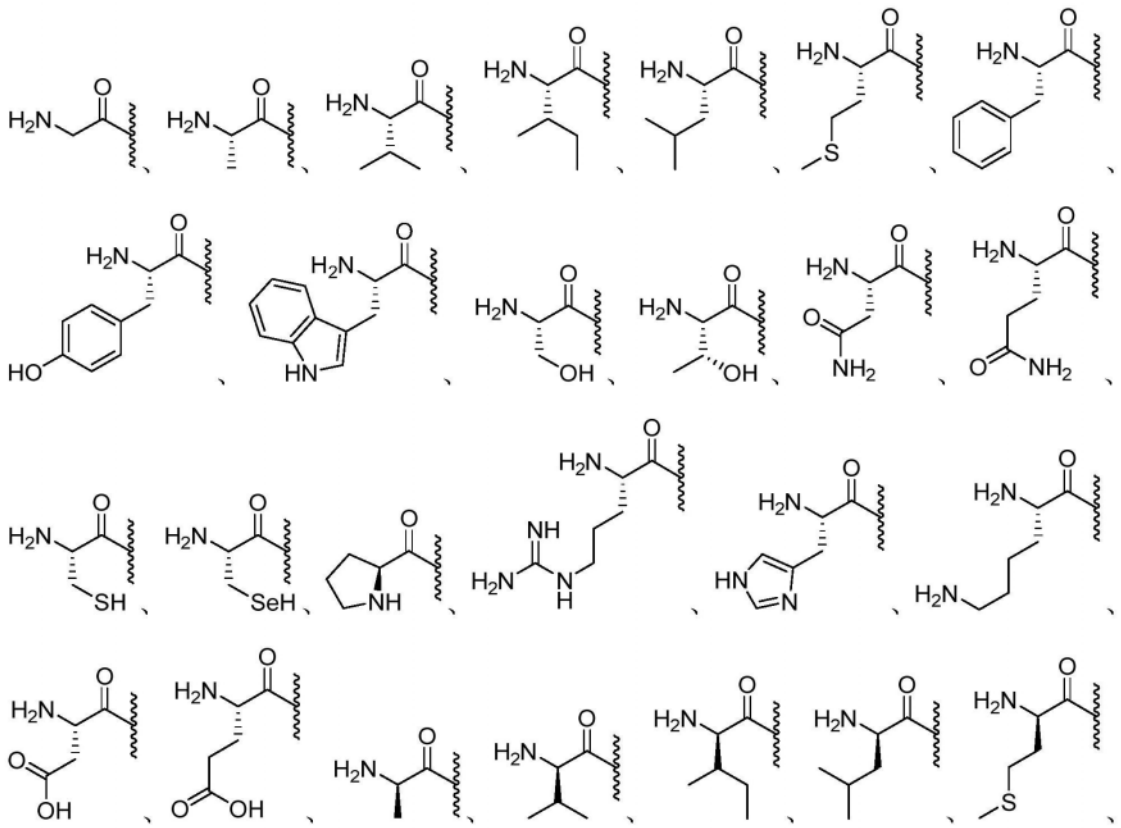
[0869] 或其药用盐或生理盐,其中

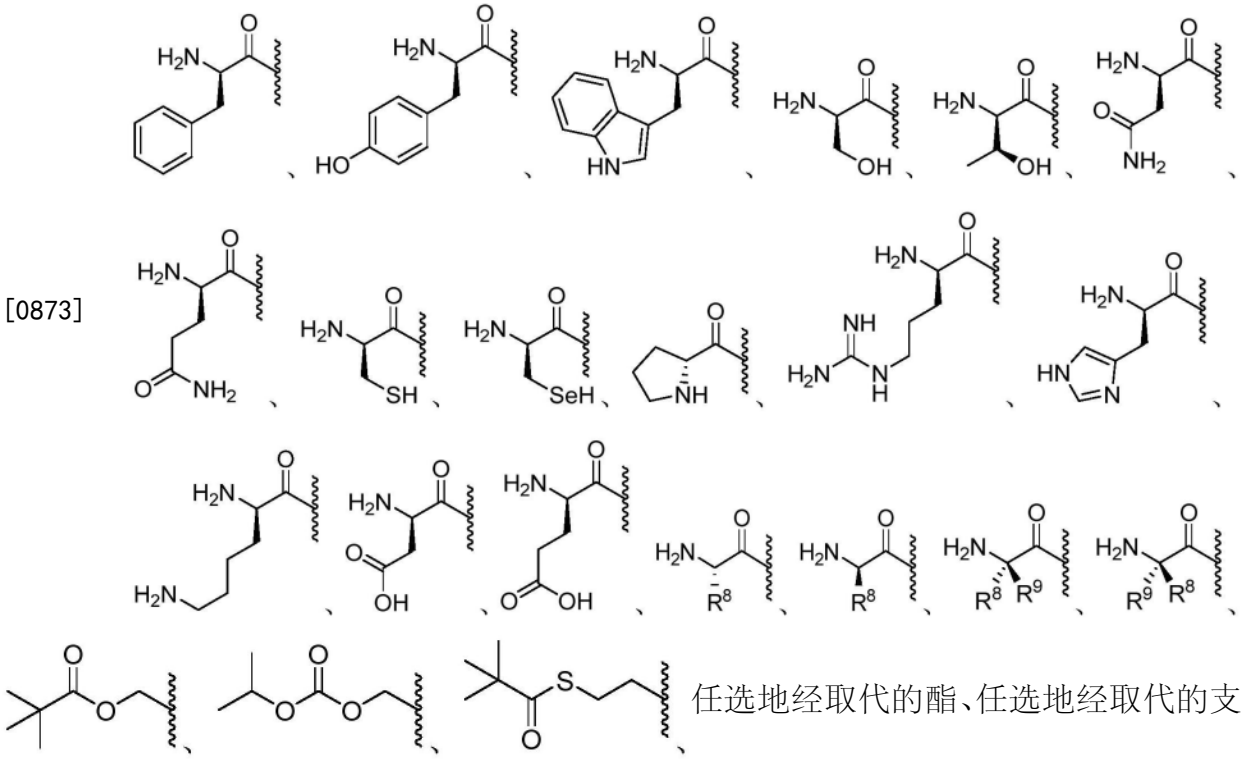
[0870] R^1选自H、

[0871]



[0872]



[0873] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0874] Y是O或S;

[0875] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0876] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0877] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0878] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0879] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环

烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0880] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0881] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0882] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0883] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0884] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

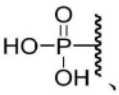
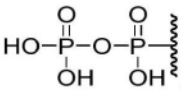
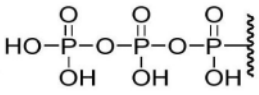
[0885] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0886] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[0887] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰

基、脂质、硝基或羰基;并且

[0888] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0889] 在式XXIII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0890] 在式XXIII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

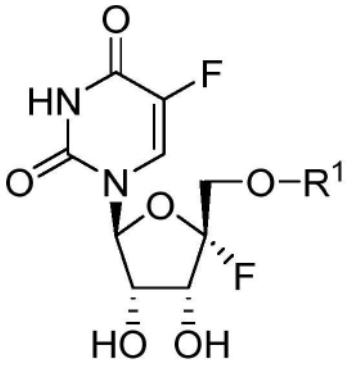
[0891] 在式XXIII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0892] 在式XXIII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0893] 在式XXIII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0894] 在式XXIII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0895] 在某些实施例中,本公开涉及式XXIV化合物,

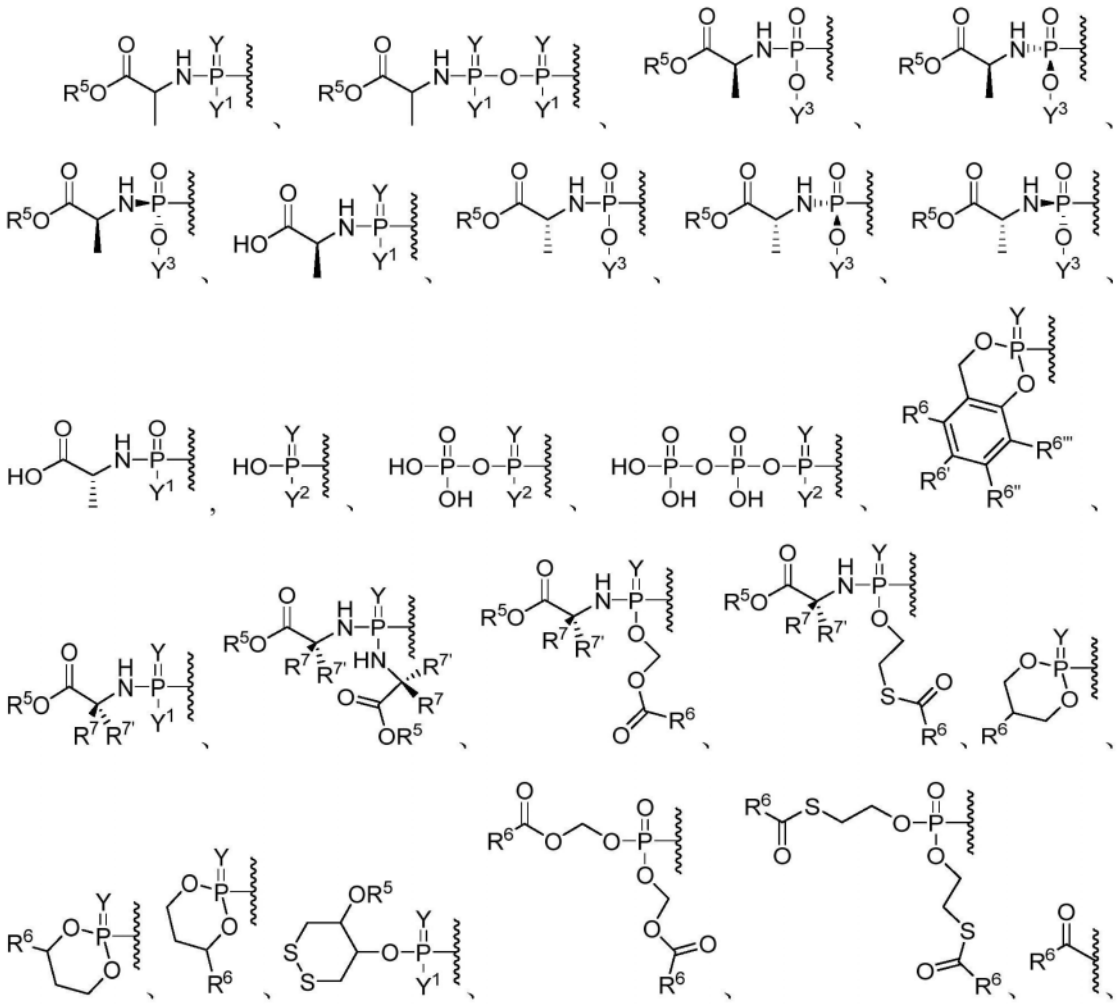
[0896] 

式 XXIV

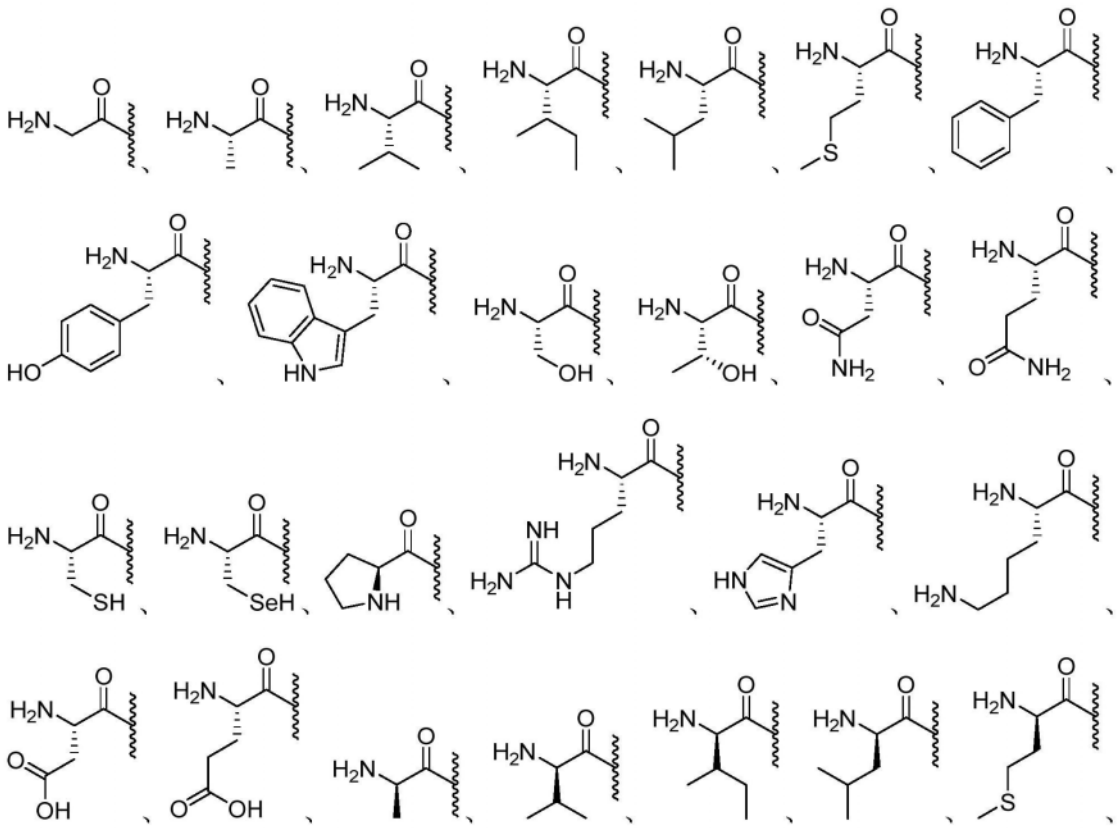
[0897] 或其药用盐或生理盐,其中

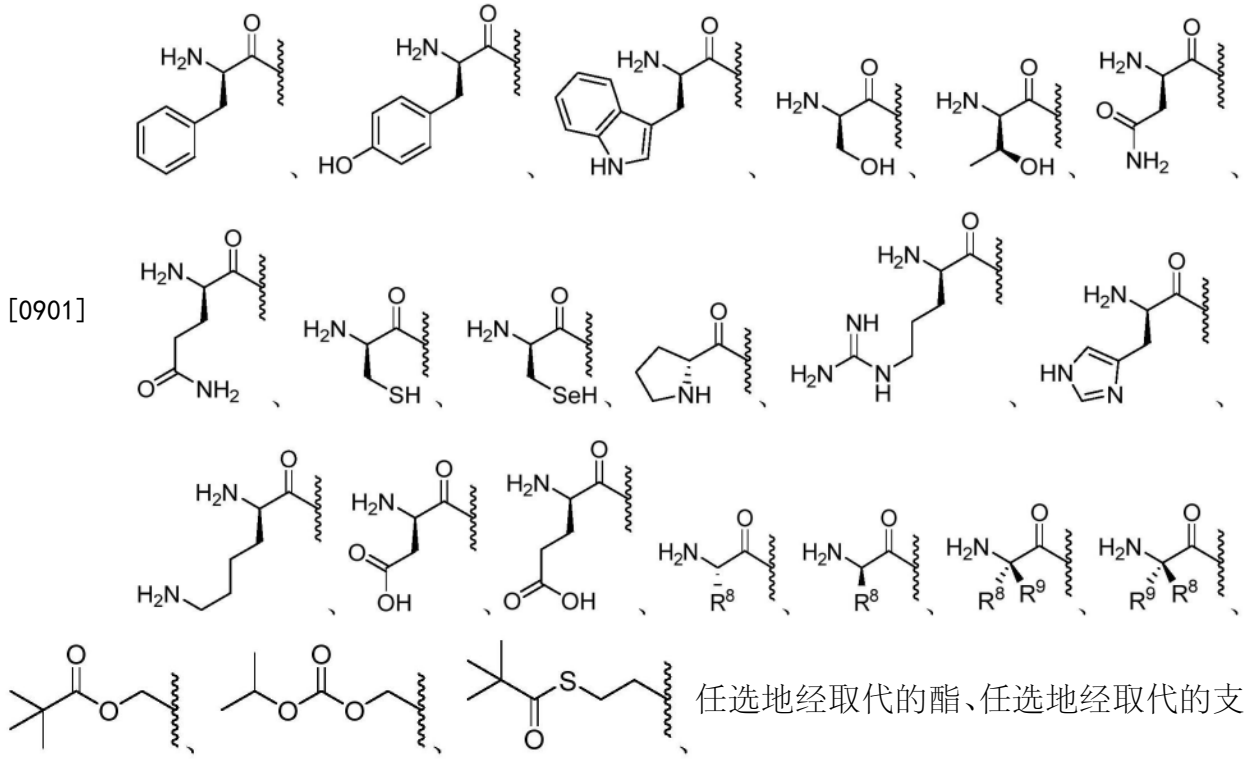
[0898] R^1选自H、

[0899]



[0900]



[0901] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0902] Y是O或S;

[0903] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0904] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0905] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0906] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0907] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环

烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0908] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0909] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0910] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0911] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0912] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

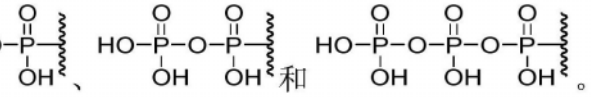
[0913] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0914] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[0915] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰

基、脂质、硝基或羰基;并且

[0916] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0917] 在式XXIV的例示实施例中,R^1是氢、  。

[0918] 在式XXIV的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

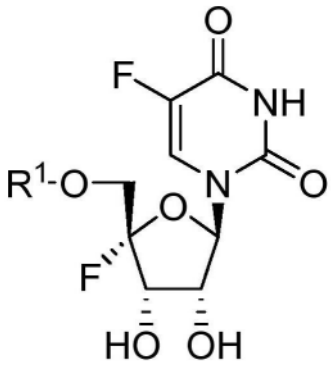
[0919] 在式XXIV的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0920] 在式XXIV的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0921] 在式XXIV的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0922] 在式XXIV的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0923] 在某些实施例中,本公开涉及式XXV化合物,

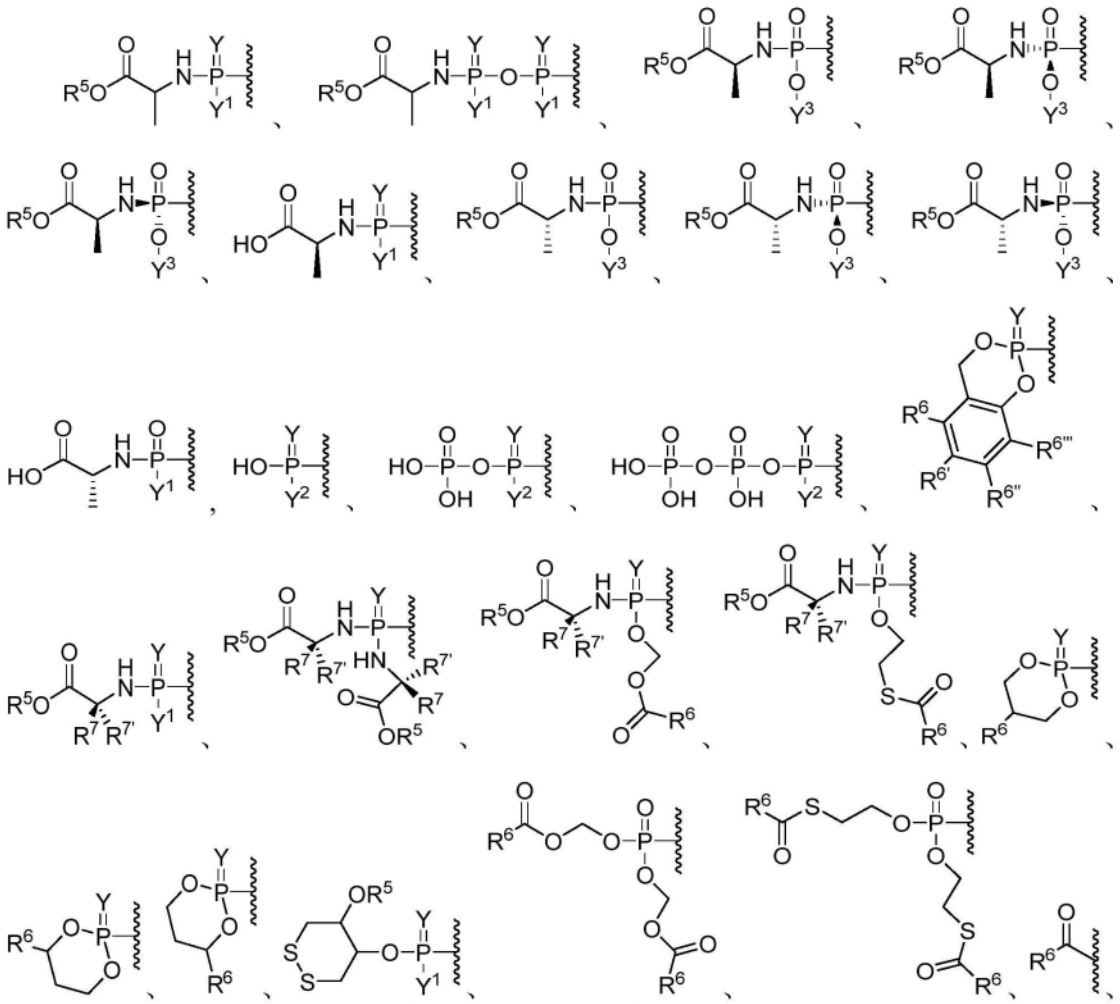
[0924] 

式 XXV

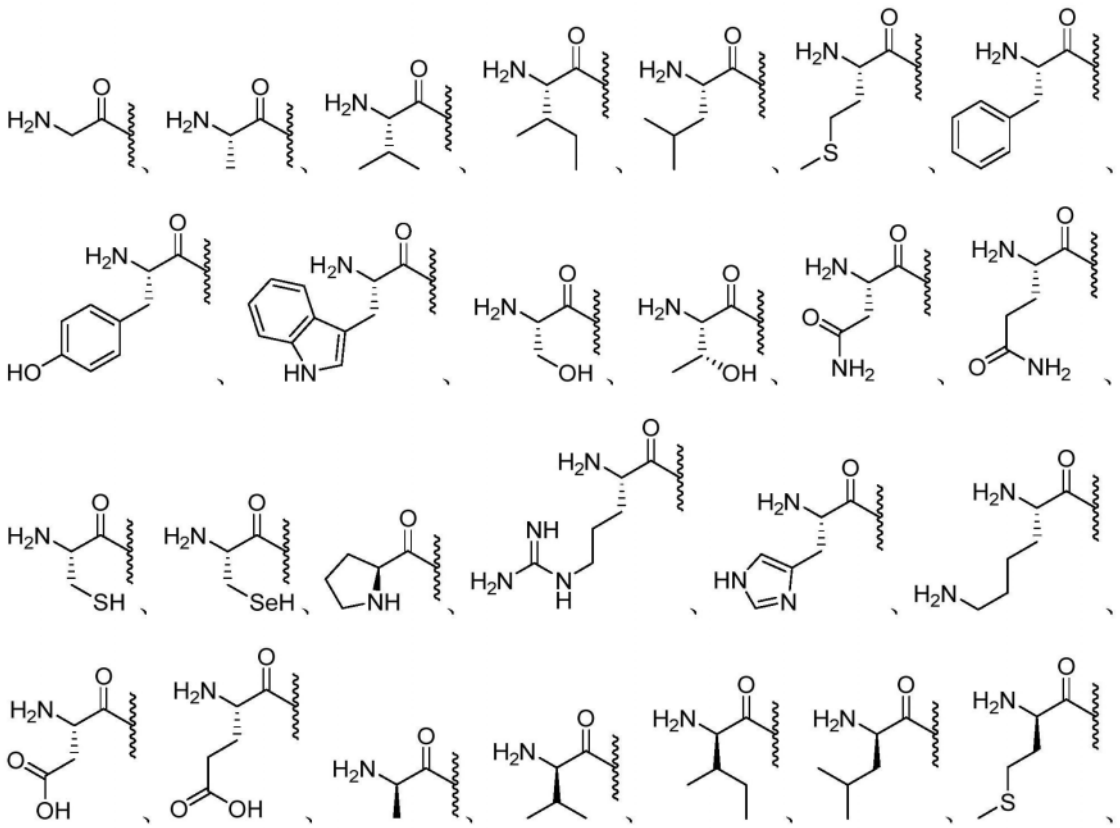
[0925] 或其药用盐或生理盐,其中

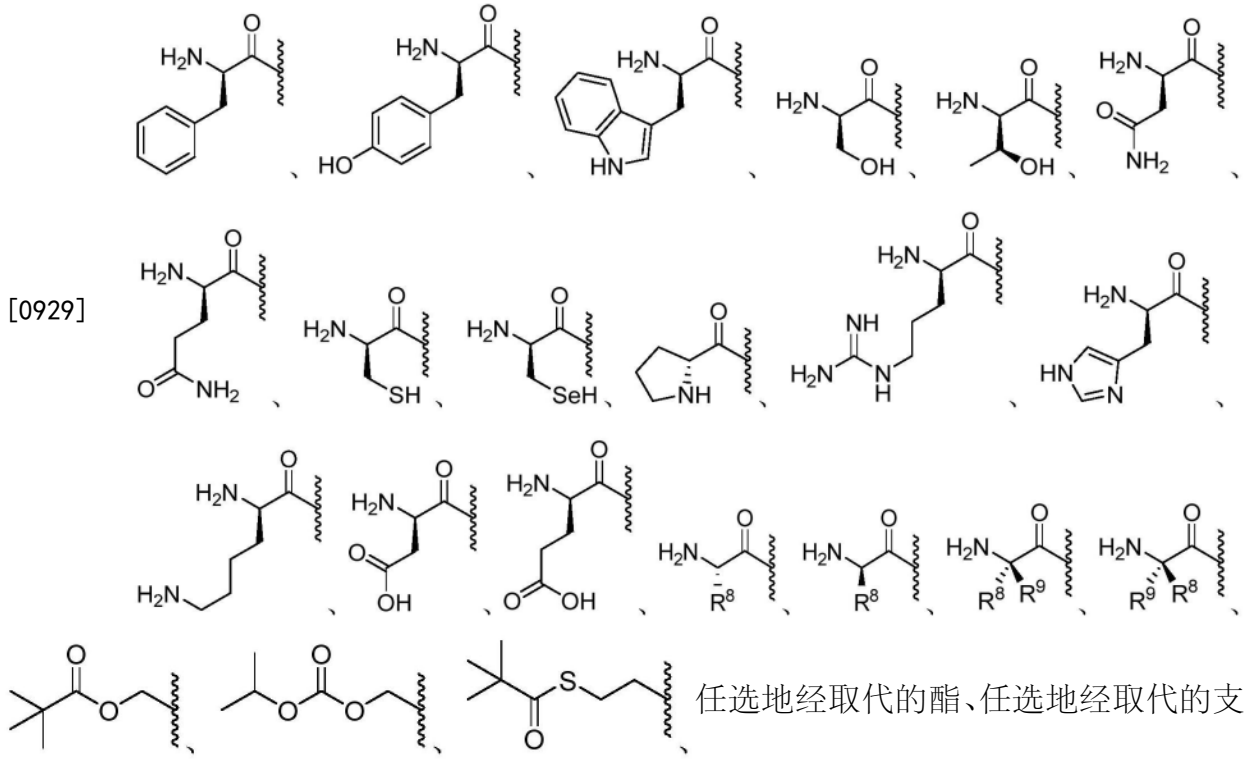
[0926] R^1选自

[0927]



[0928]



[0929] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0930] Y是O或S;

[0931] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0932] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0933] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0934] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质,其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0935] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环

烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0936] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0937] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0938] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0939] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0940] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

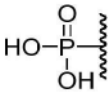
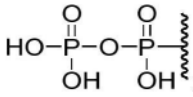
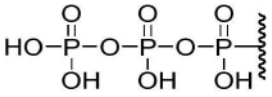
[0941] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0942] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[0943] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰

基、脂质、硝基或羰基;并且

[0944] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0945] 在式XXV的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0946] 在式XXV的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

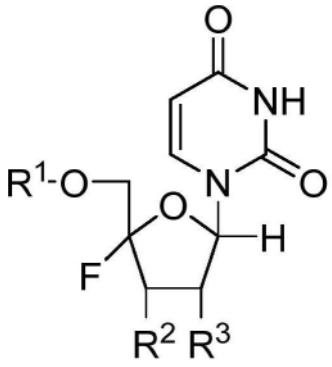
[0947] 在式XXV的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0948] 在式XXV的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0949] 在式XXV的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0950] 在式XXV的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0951] 在某些实施例中,本公开涉及式XXVI化合物,

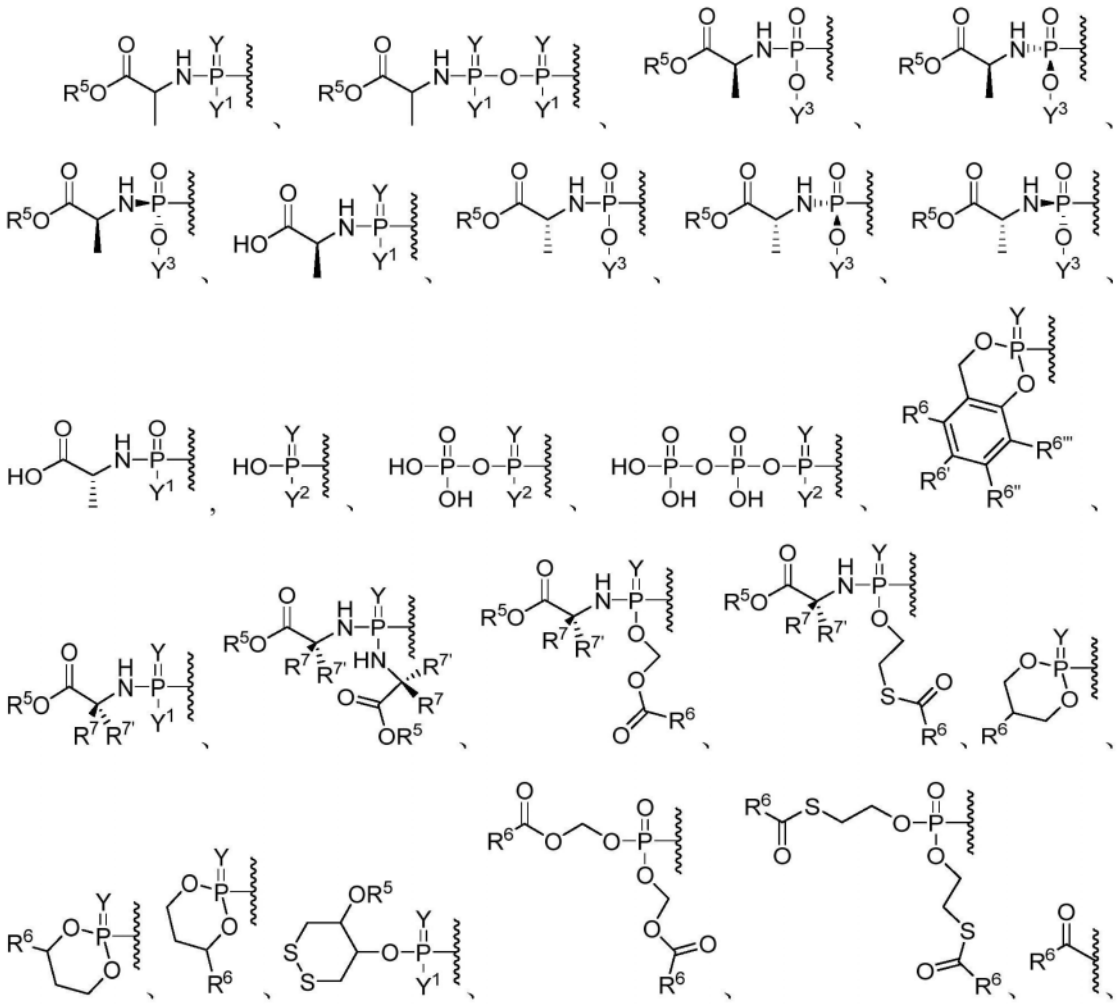
[0952] 

式 XXVI

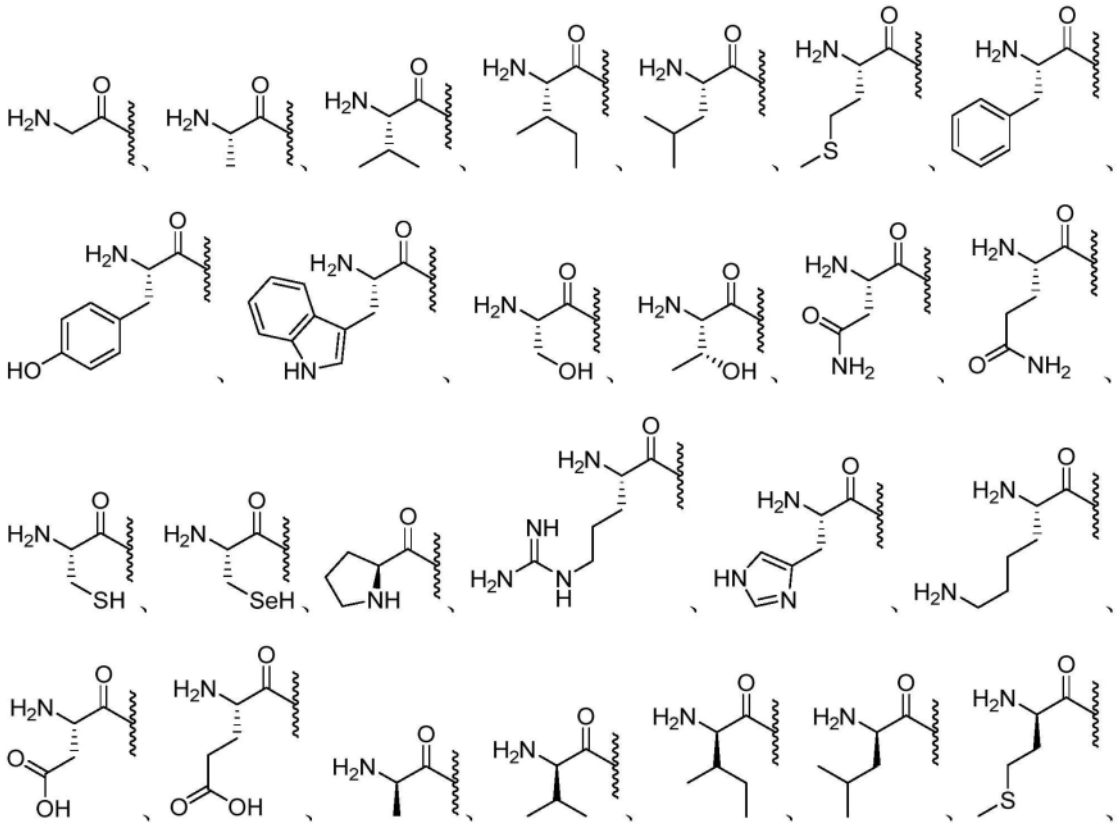
[0953] 或其药用盐或生理盐,其中

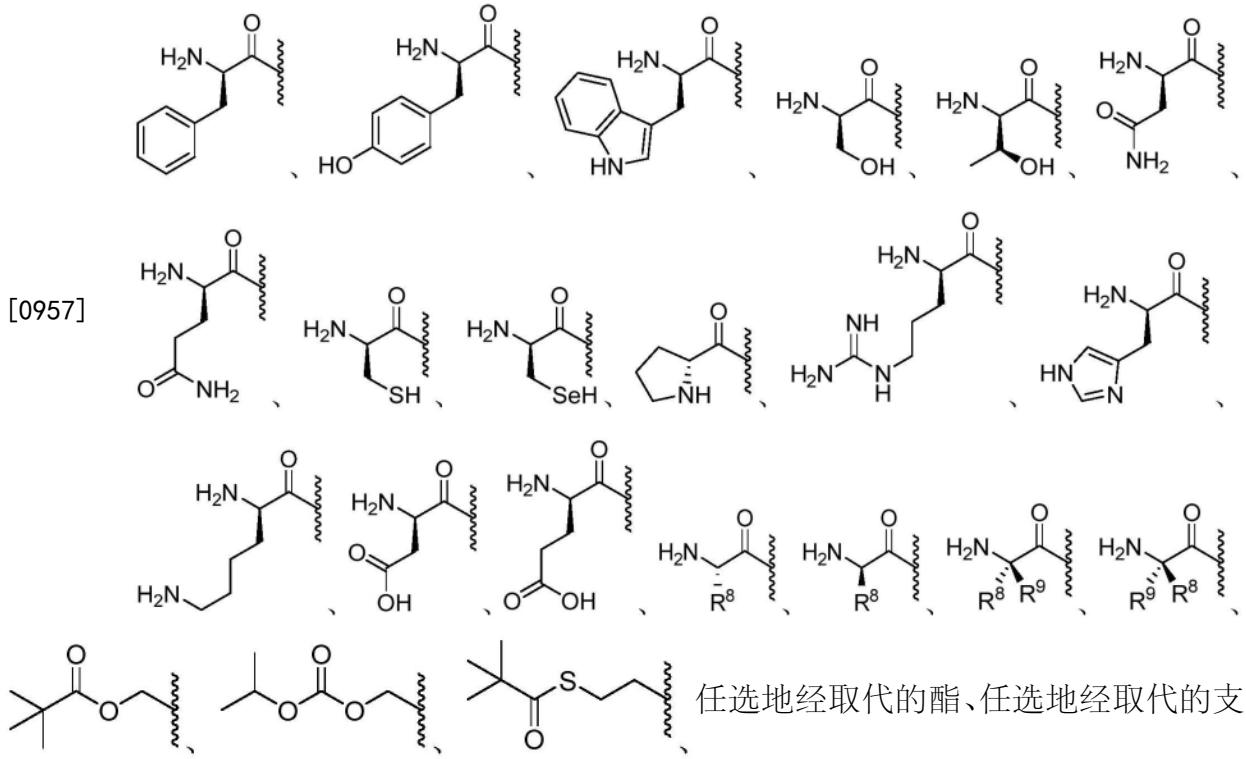
[0954] R^1选自H、

[0955]



[0956]



[0957] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0958] Y是O或S;

[0959] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0960] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0961] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0962] R^2选自氘、C2-C22烷基、烯基、炔基、联烯基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、氯、溴、碘、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0963] R^3选自氘、C2-C22烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3和$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0964] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0965] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0966] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0967] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0968] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0969] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0970] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

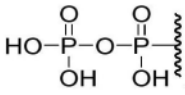
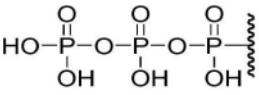
[0971] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0972] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰

基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[0973] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、胍基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[0974] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[0975] 在式XXVI的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[0976] 在式XXVI的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

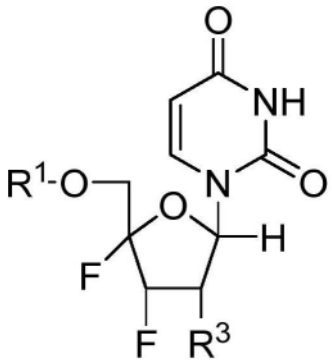
[0977] 在式XXVI的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0978] 在式XXVI的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0979] 在式XXVI的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0980] 在式XXVI的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

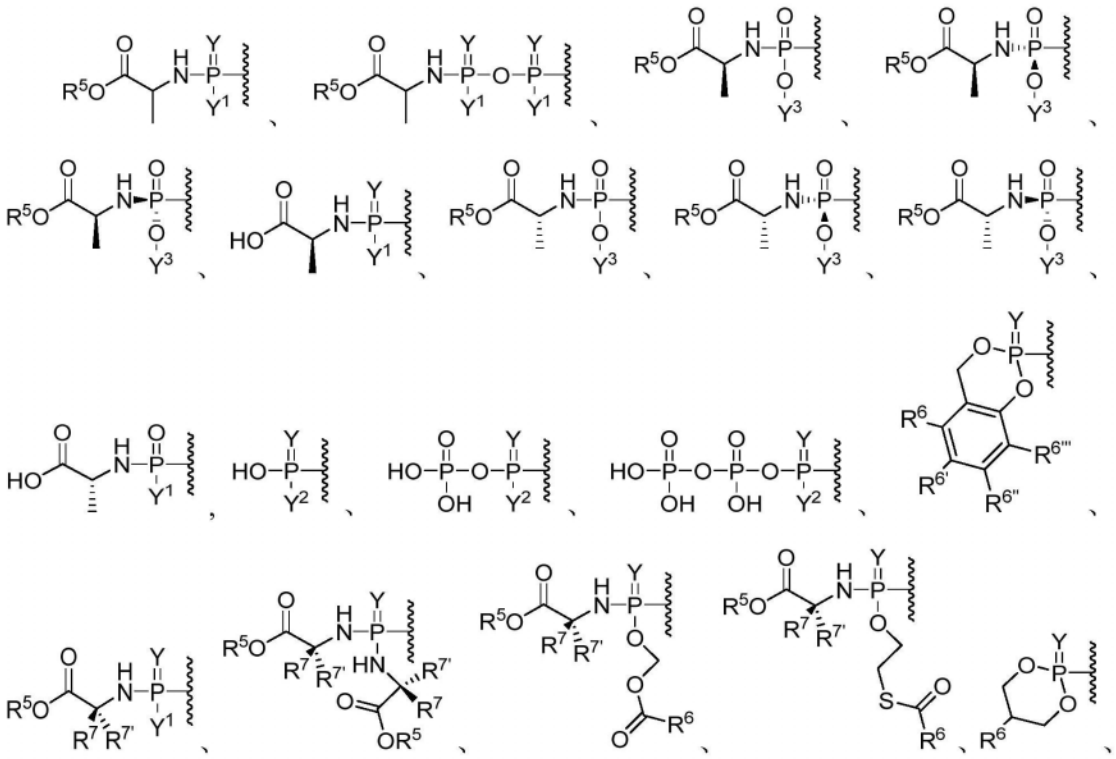
[0981] 在某些实施例中,本公开涉及式XXVII化合物,

[0982] 

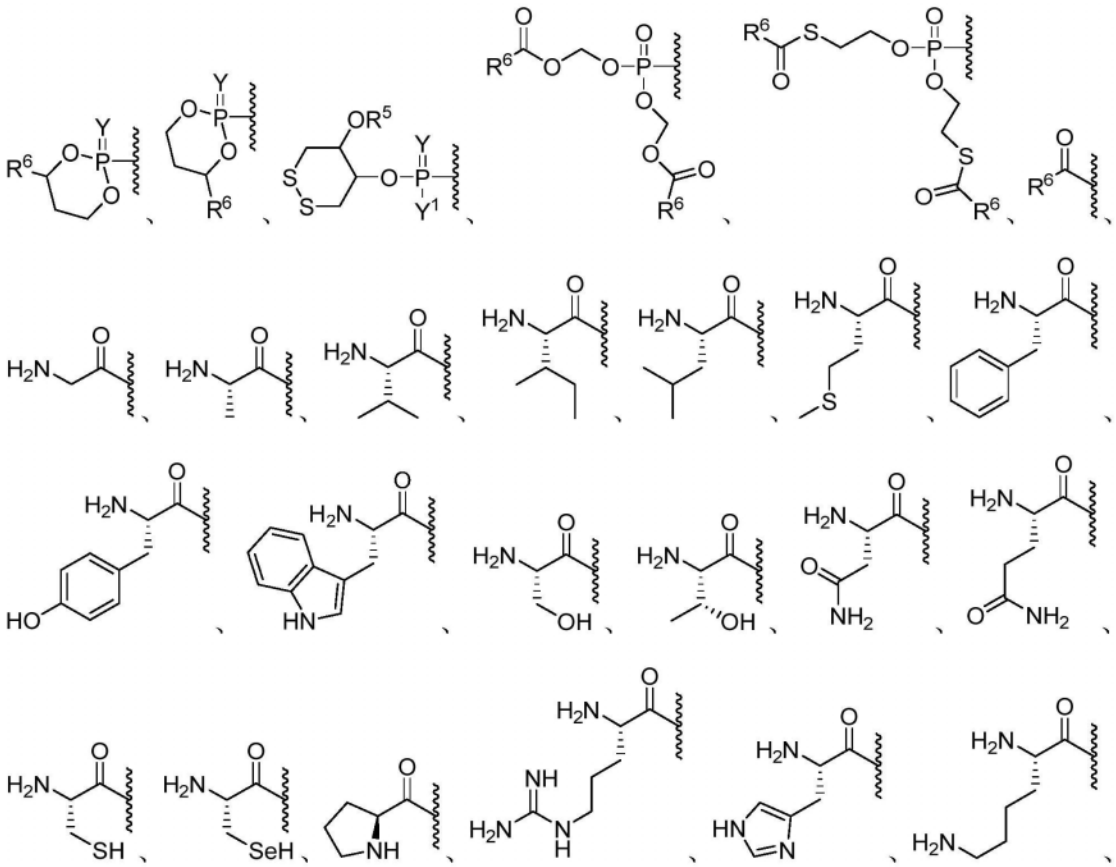
式 XXVII

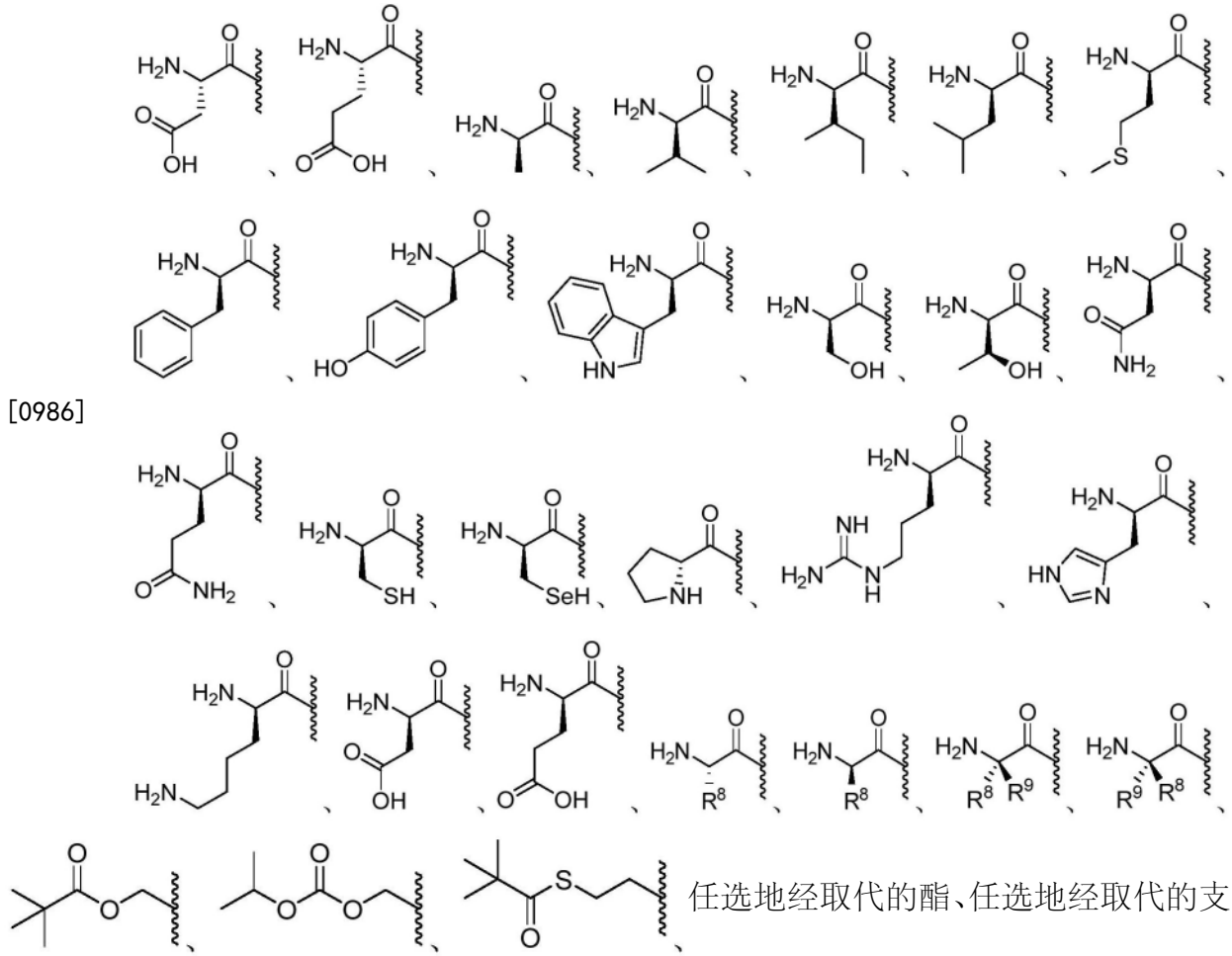
[0983] 或其药用盐或生理盐,其中

[0984] R^1选自H、



[0985]



[0986] 

任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0987] Y是O或S;

[0988] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[0989] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

[0990] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[0991] R^3选自氘、C2-C22烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲

酰基、酰基、氯、溴、碘、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基，其中R^3和$R^{3'}$任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0992] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0993] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0994] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0995] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0996] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0997] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[0998] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

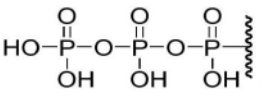
[0999] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1000] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨

基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代;

[1001] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、胍基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[1002] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[1003] 在式XXVII的例示实施例中,R^1是氢、  、  和  。

[1004] 在式XXVII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

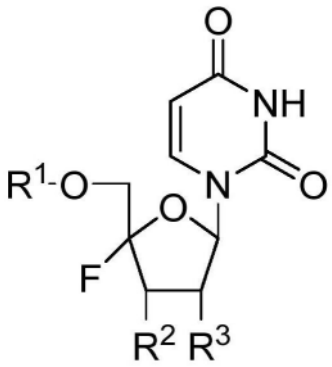
[1005] 在式XXVII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[1006] 在式XXVII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[1007] 在式XXVII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[1008] 在式XXVII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

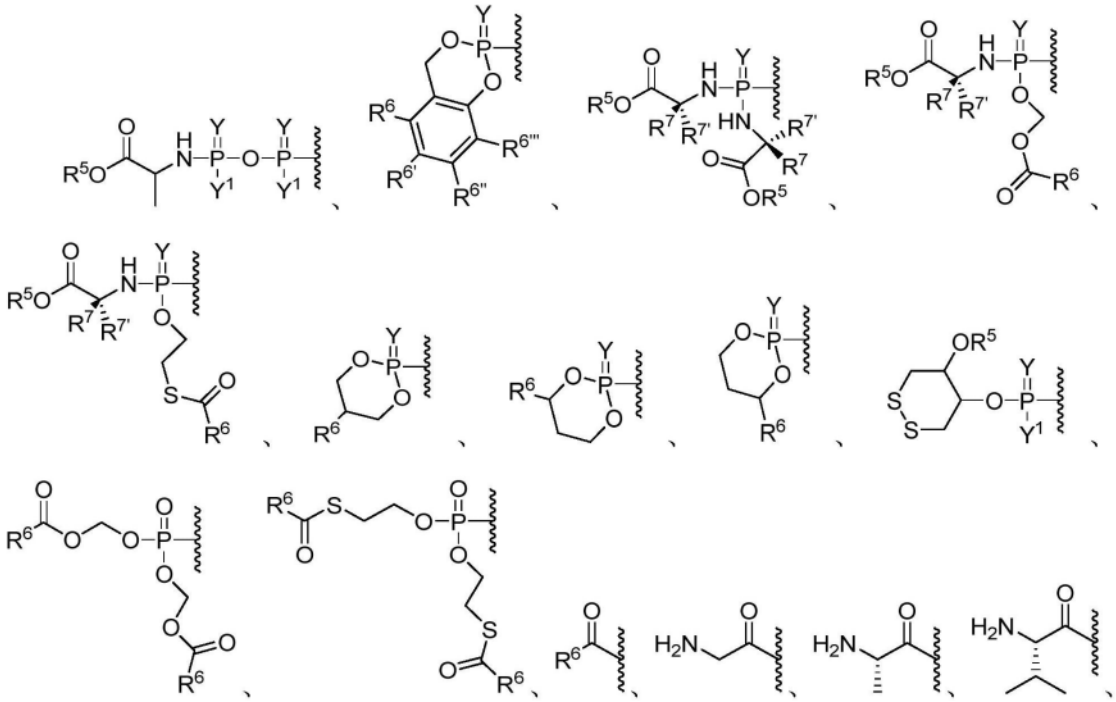
[1009] 在某些实施例中,本公开涉及式XXVIII化合物,

[1010] 

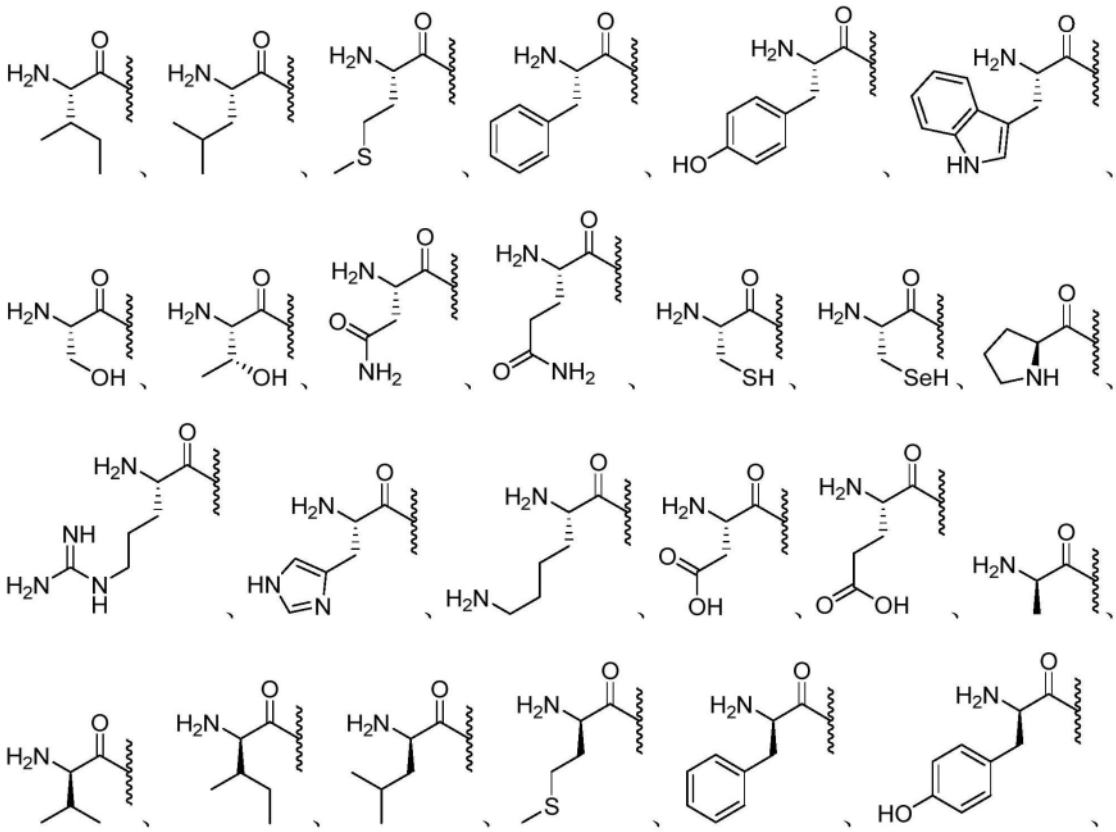
式 XXVIII

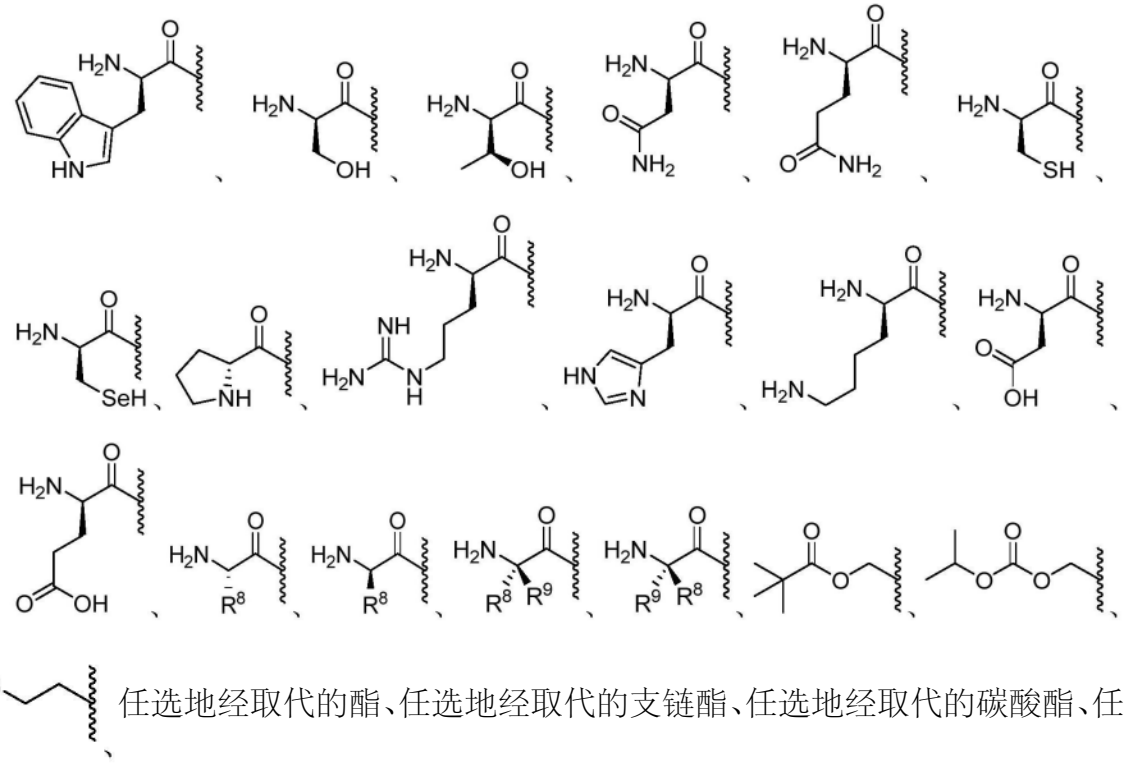
[1011] 或其药用盐或生理盐,其中

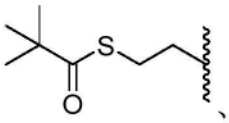
[1012] R^1选自



[1013]



[1014] 



任选地经取代的酯、任选地经取代的支链酯、任选地经取代的碳酸酯、任选地经取代的氨基甲酸酯、任选地经取代的硫代酸酯、任选地经取代的支链硫代酸酯、任选地经取代的硫代碳酸酯、任选地经取代的S-硫代碳酸酯、任选地经取代的二硫代碳酸酯、任选地经取代的硫代氨基甲酸酯、任选地经取代的氧甲氧基羰基、任选地经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选地经取代的氧甲基羰基、任选地经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-经取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-经取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选地经取代的次磺酰基、任选地经取代的酰亚胺酯、任选地经取代的腙酸酯、任选地经取代的肟基、任选地经取代的亚胂基、任选地经取代的酰亚胺基、任选地经取代的缩醛胺、任选地经取代的半缩醛胺、任选地经取代的缩醛、任选地经取代的半缩醛、任选地经取代的碳酰亚胺酯、任选地经取代的硫代碳酰亚胺酯、任选地经取代的碳酰亚胺基、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺酯、任选地经取代的氨基甲酸酰亚胺基、任选地经取代的硫代缩醛、任选地经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选地经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选地经取代的(酰氧基苄基)酯以及BAB-酯,其中R^1任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[1015] Y是O或S;

[1016] Y^1是OH、OY^3或$BH_3^-M^+$;

[1017] Y^3是芳基、杂芳基或杂环基,其中Y^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[1018] R^2选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^2任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[1019] R^3选自氢、氘、烷基、烯基、炔基、联烯基、烷氧基、羟基、硫醇、氨基、叠氮基、甲酰基、酰基、氰基、卤素、芳基、杂芳基、杂环基、碳环基、杂碳环基、亚磺酰基、氨磺酰基或磺酰基,其中R^3任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代;

[1020] R^5是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯

基、联烯基或脂质，其中R^5任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1021] R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$各自独立地选自氢、氘、羟基、氨基、叠氮基、硫醇、酰基、甲酰基、卤素、硝基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、联烯基、氰基或脂质，其中R^6、$R^{6'}$、$R^{6''}$和$R^{6'''}$可以各自任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1022] R^7和$R^{7'}$各自独立地选自氢、氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^7任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1023] R^8是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^8任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1024] R^9是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^9任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1025] R^7、$R^{7'}$、R^8和R^9可以与其所连接的α-碳和连接到所述α-碳的氨基形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1026] R^7和$R^{7'}$可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1027] R^8和R^9可以与其所连接的α-碳形成环，其中所述环任选地被一个或多个相同或不同的R^{10}取代；

[1028] R^{10}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、$(烷基)_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中R^{10}任选地被一个或多个相同或不同的R^{11}取代；

[1029] R^{11}是氘、羟基、叠氮基、硫醇、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)$_2$氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环基氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷硫基、碳环硫基、杂碳环硫基、芳硫基、杂芳基硫基、杂环硫基、环烷基硫基、环烯基硫基、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;并且

[1030] 脂质是C_{11}-C_{22}高级烷基、C_{11}-C_{22}高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基、或如本文所述的脂质。

[1031] 在式XXVIII的例示实施例中,R^2和R^3是氢、羟基、氨基、氟、氯、氰基、甲基、氟甲基、甲氧基、乙烯基、乙炔基和氯乙炔基。

[1032] 在式XXVIII的例示实施例中,R^5是脂质、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

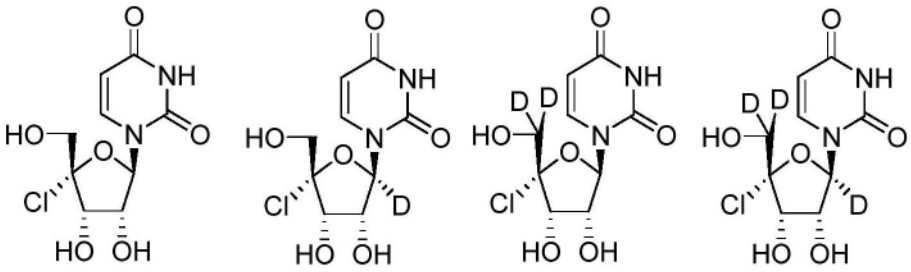
[1033] 在式XXVIII的例示实施例中,R^6是氢、羟基、氟、氯、氨基、脂质、甲基、甲氧基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[1034] 在式XXVIII的例示实施例中,R^7是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

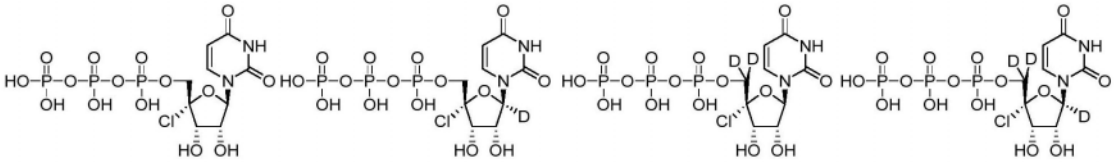
[1035] 在式XXVIII的例示实施例中,R^8是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[1036] 在式XXVIII的例示实施例中,R^9是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇、叔丁醇、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

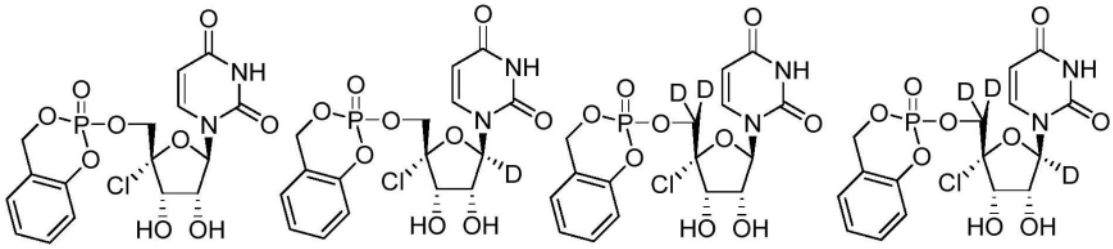
[1037] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1038] 

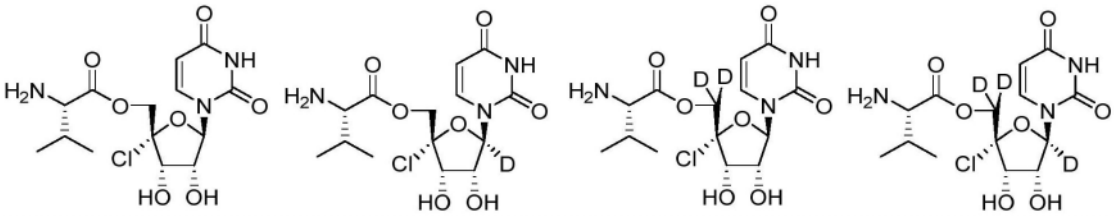
[1039] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1040] 

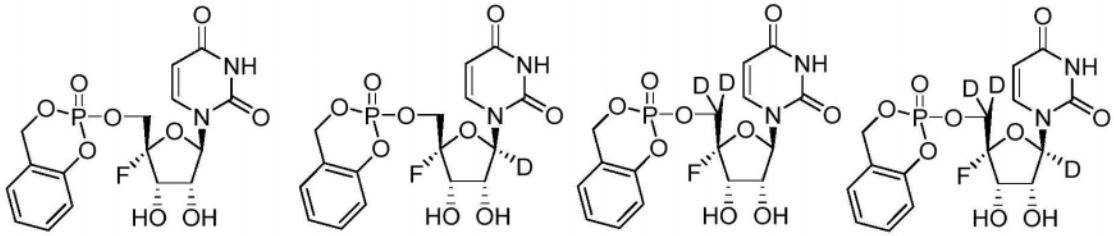
[1041] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1042] 

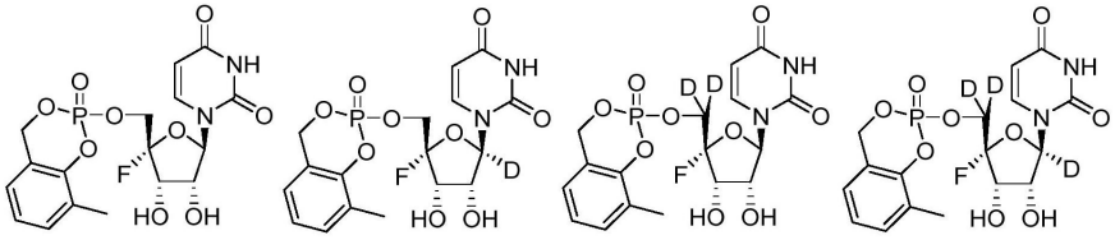
[1043] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1044] 

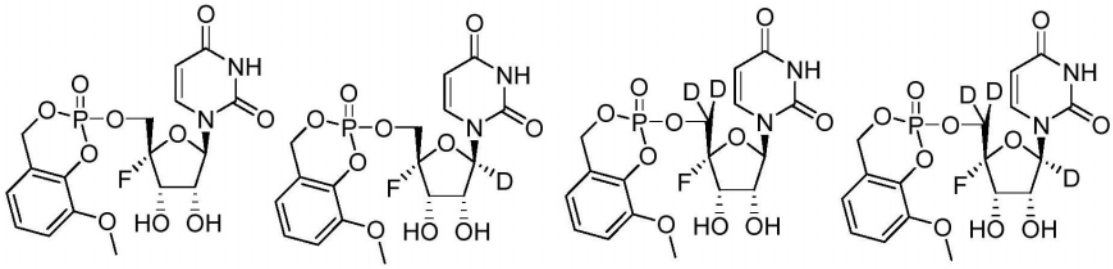
[1045] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1046] 

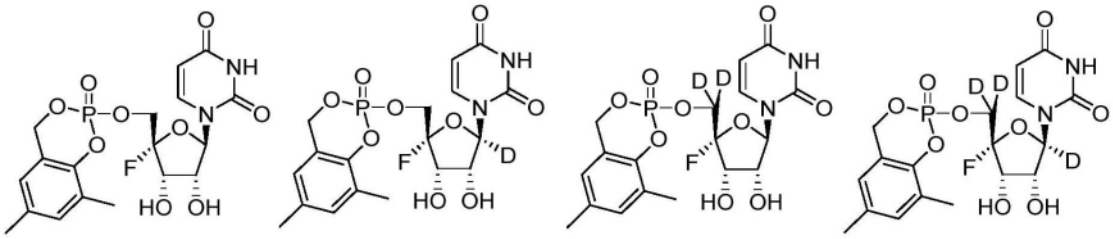
[1047] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1048] 

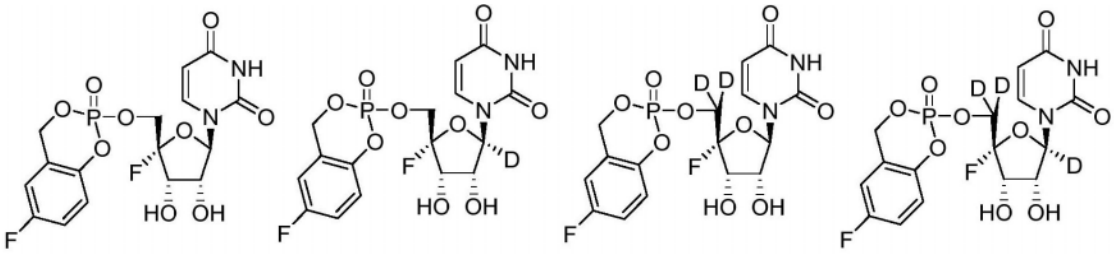
[1049] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1050] 

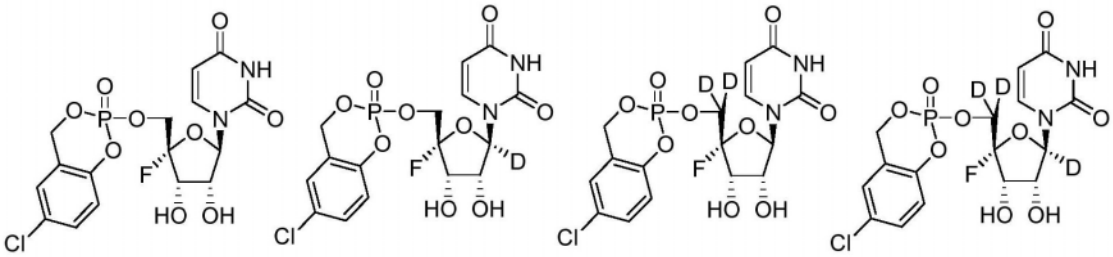
[1051] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1052] 

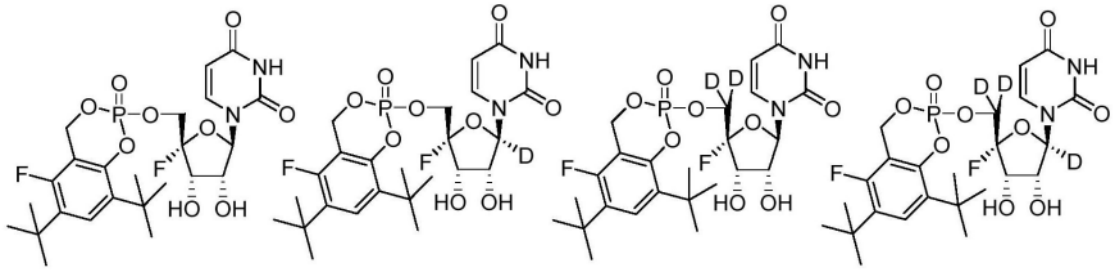
[1053] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1054] 

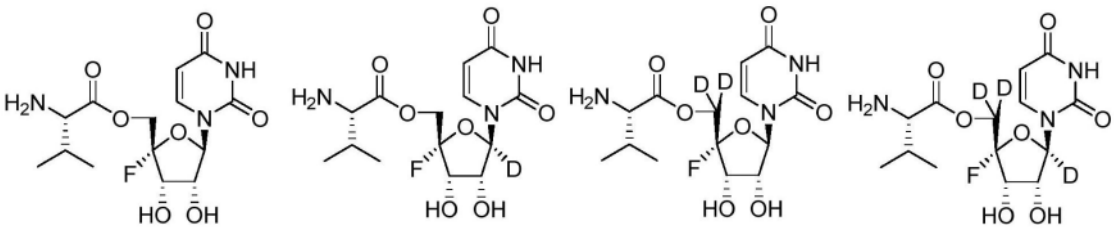
[1055] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1056] 

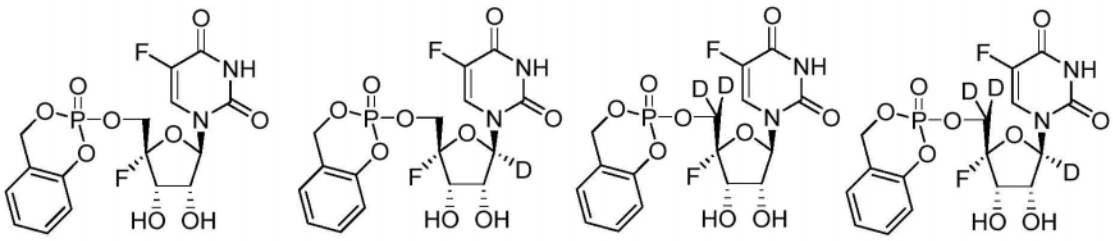
[1057] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1058] 

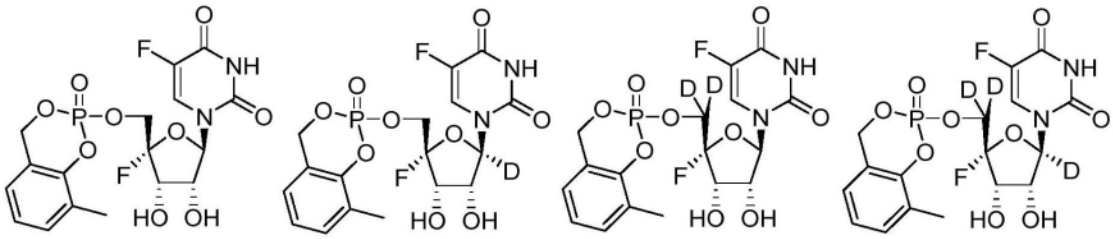
[1059] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1060] 

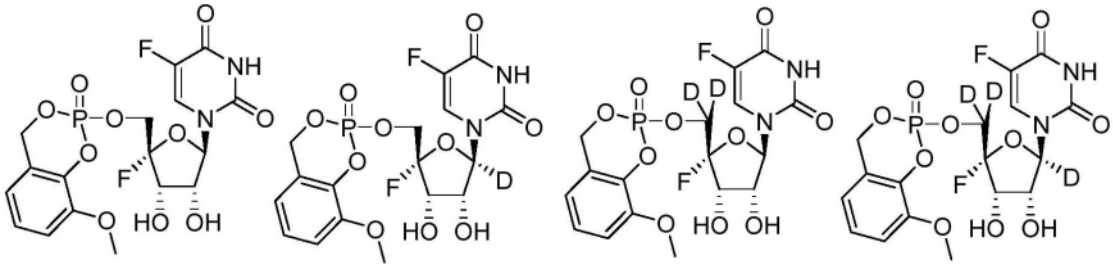
[1061] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1062] 

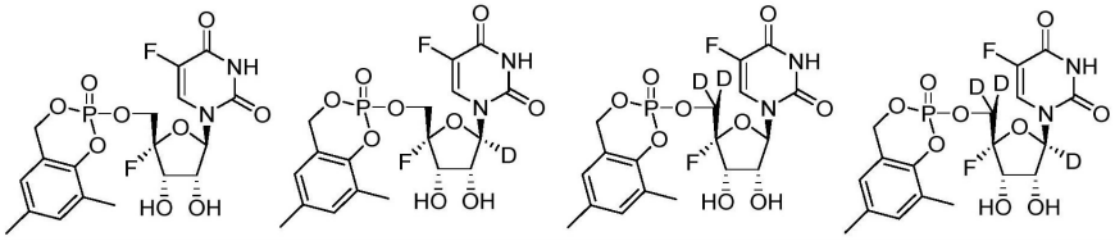
[1063] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1064] 

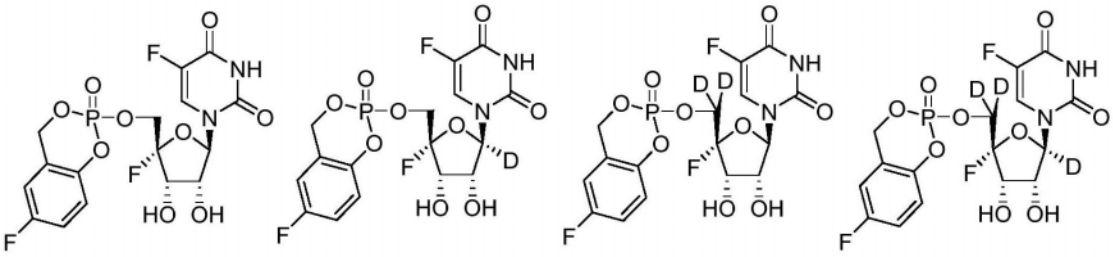
[1065] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1066] 

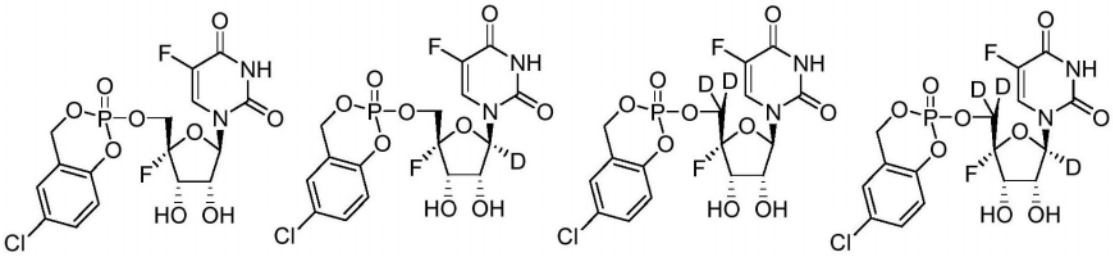
[1067] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1068] 

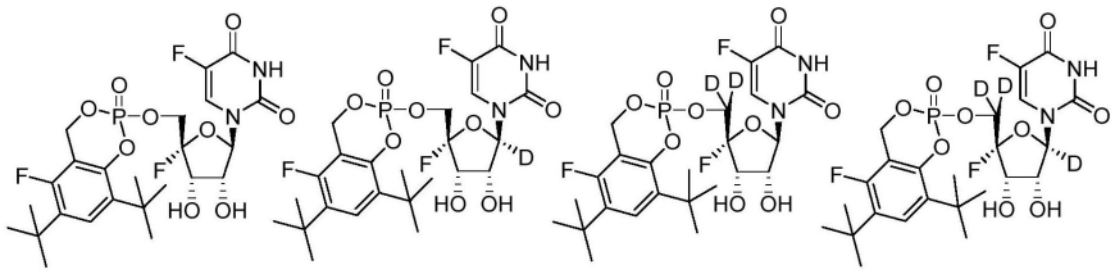
[1069] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1070] 

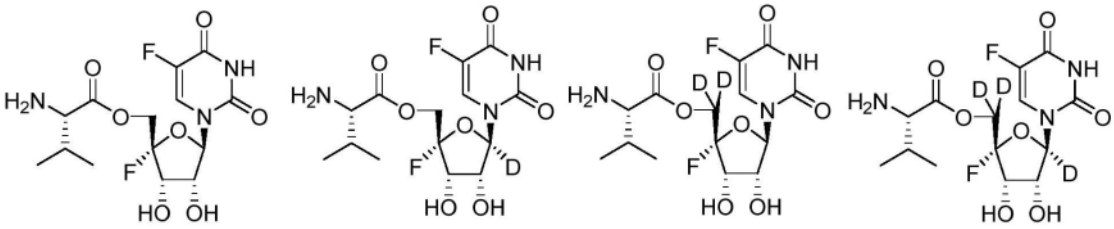
[1071] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1072] 

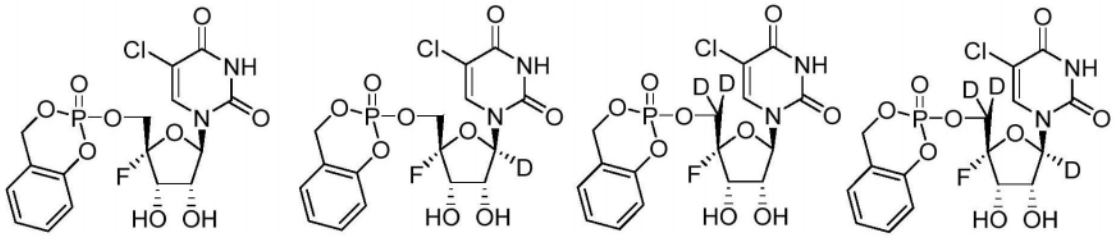
[1073] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1074] 

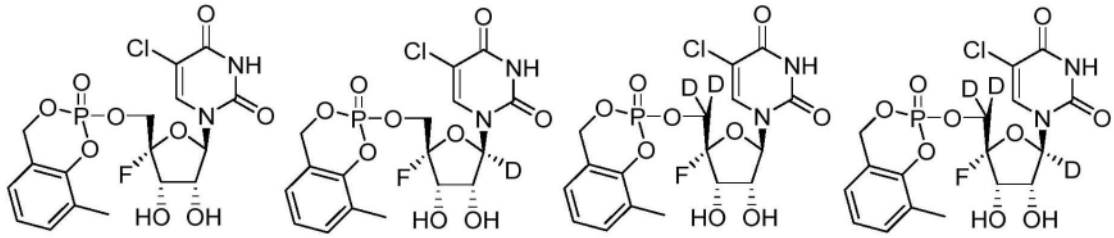
[1075] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1076] 

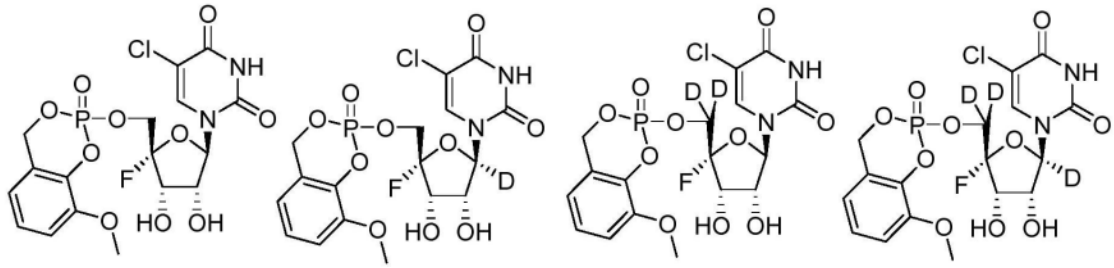
[1077] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1078] 

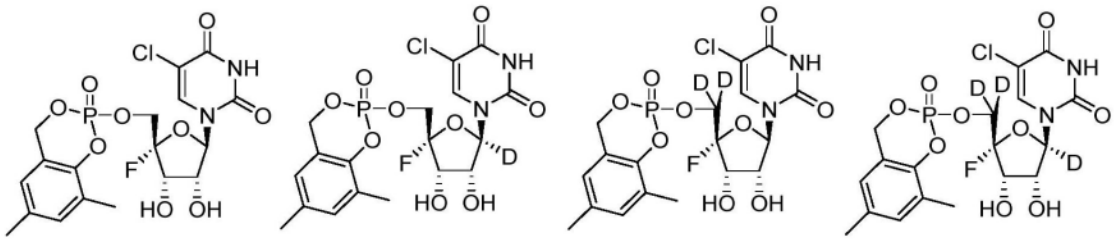
[1079] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1080] 

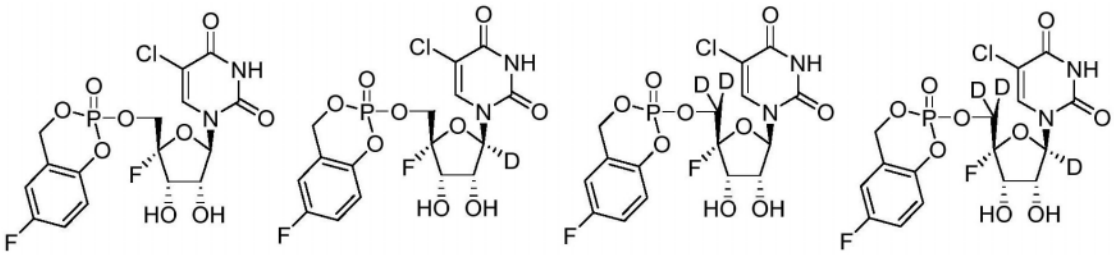
[1081] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1082] 

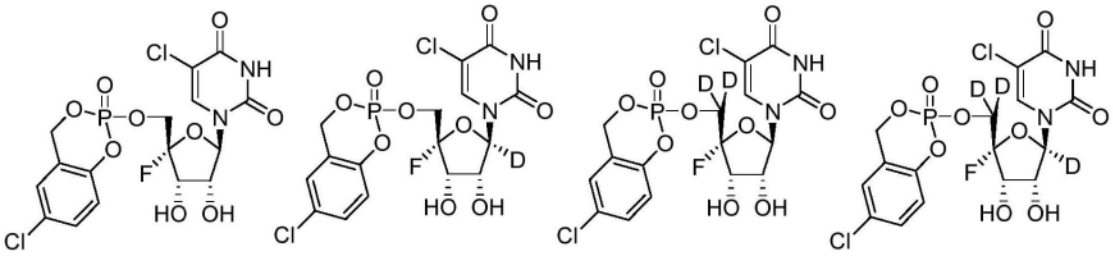
[1083] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1084] 

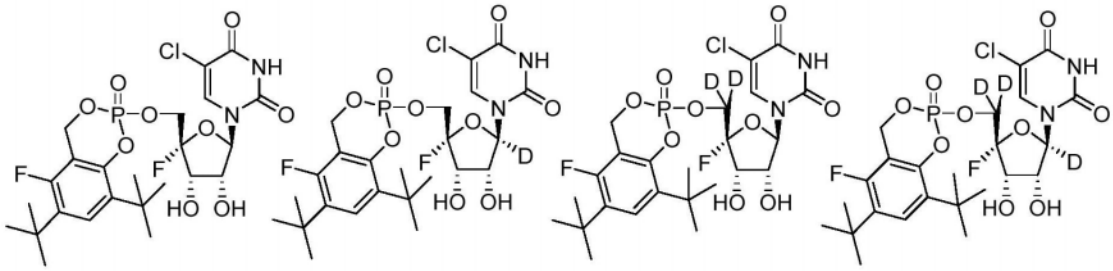
[1085] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1086] 

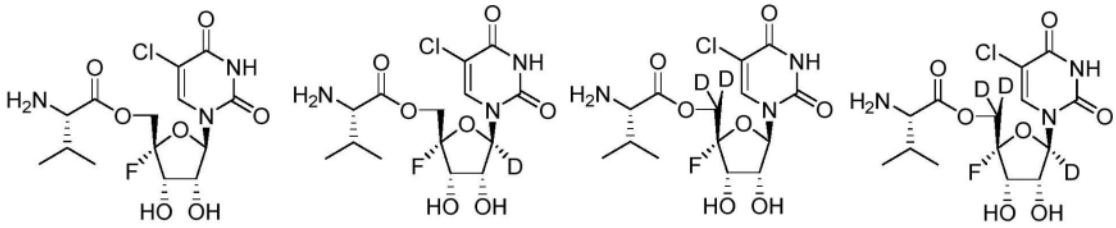
[1087] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1088] 

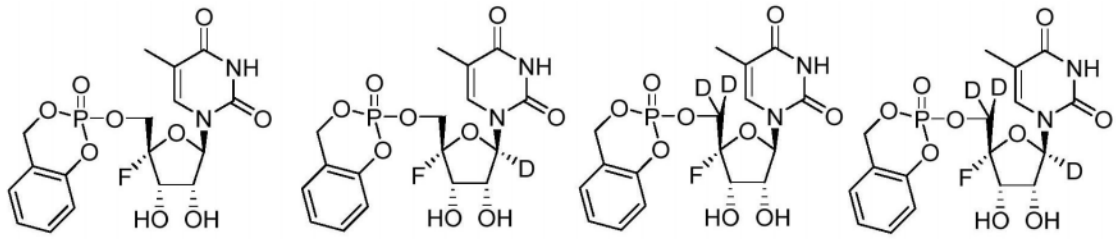
[1089] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1090] 

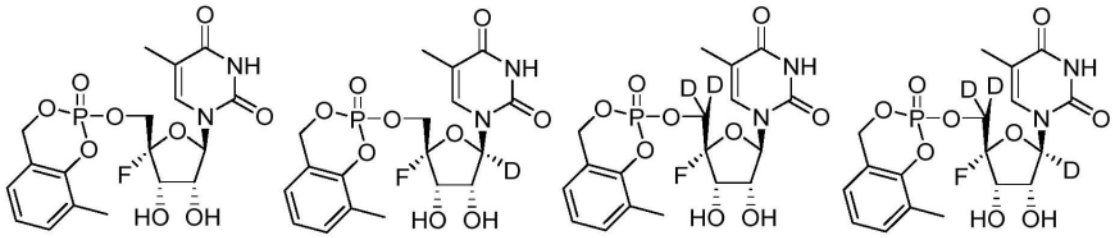
[1091] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1092] 

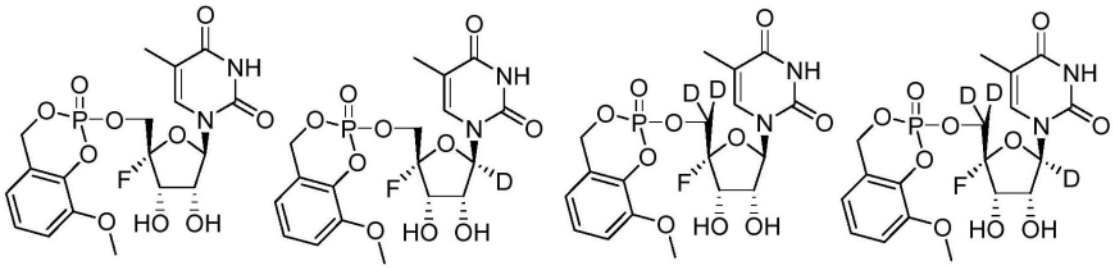
[1093] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1094] 

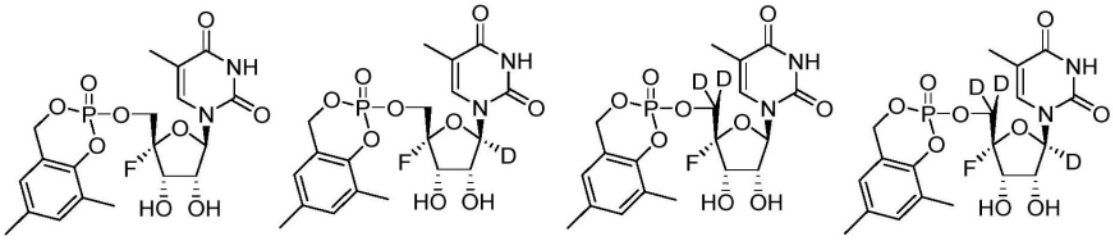
[1095] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1096] 

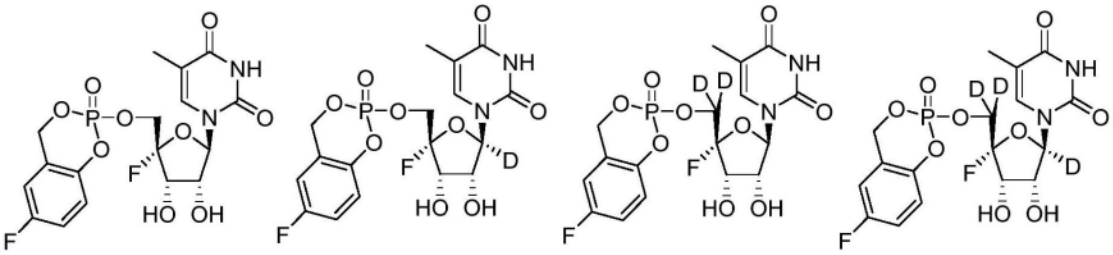
[1097] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1098] 

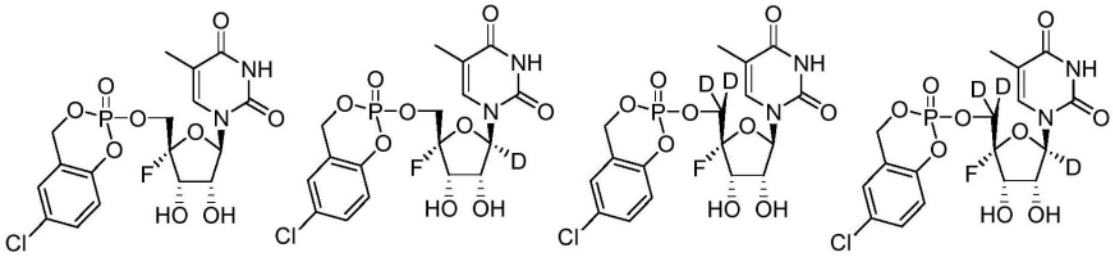
[1099] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1100] 

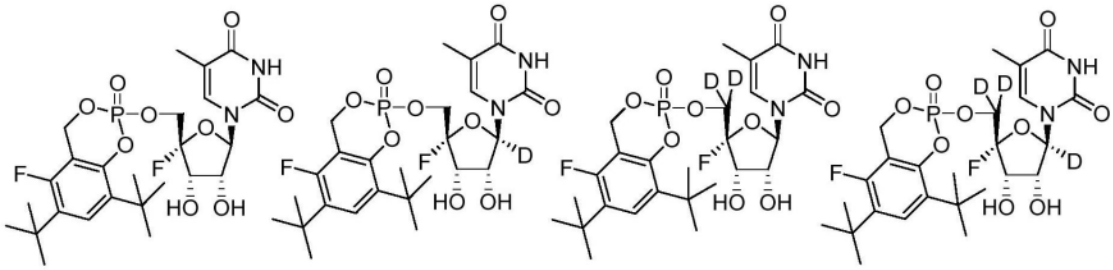
[1101] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1102] 

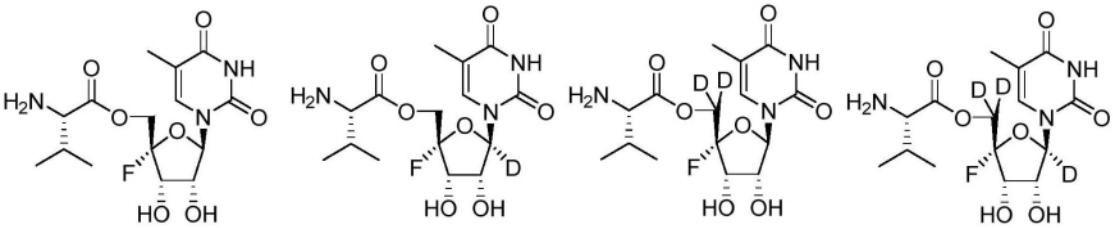
[1103] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1104] 

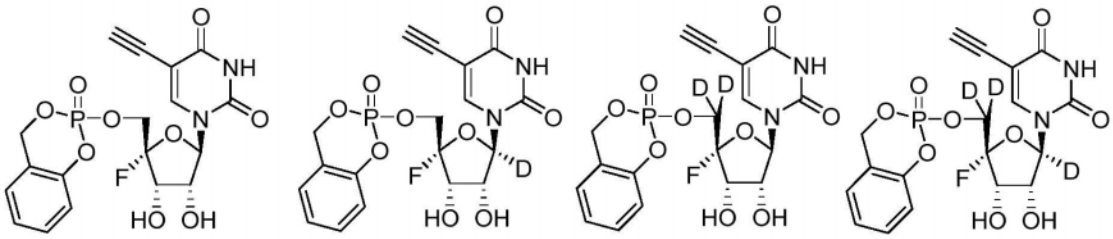
[1105] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1106] 

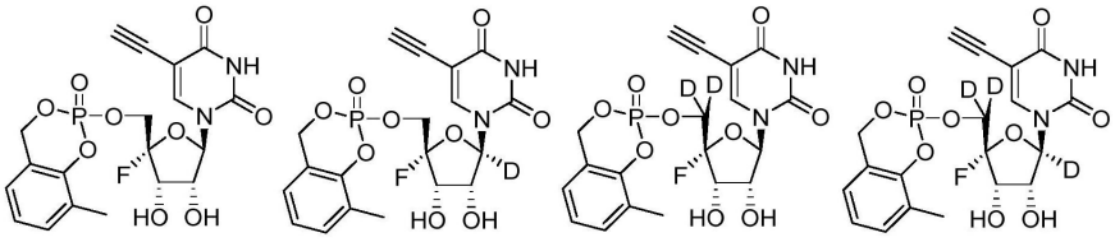
[1107] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1108] 

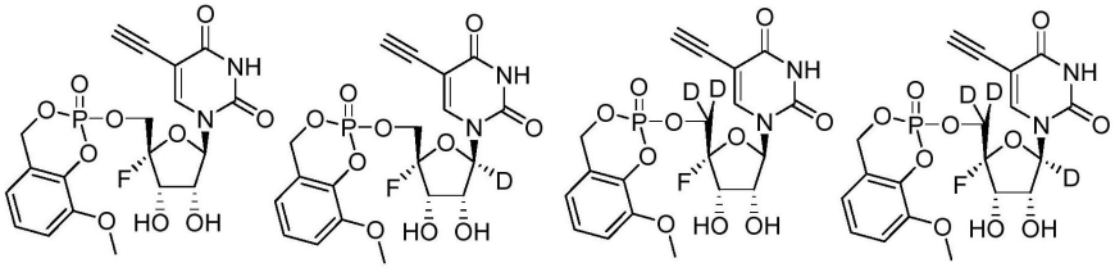
[1109] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1110] 

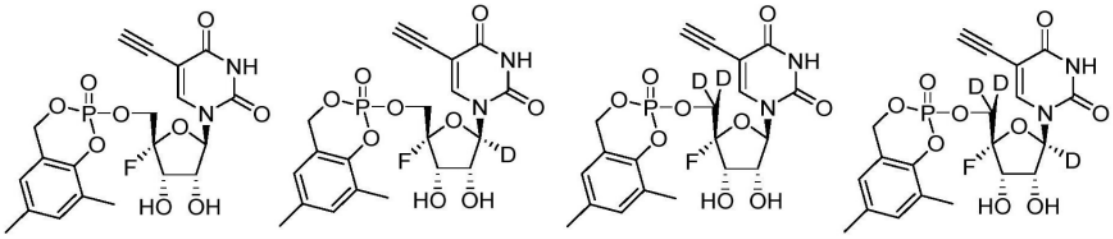
[1111] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1112] 

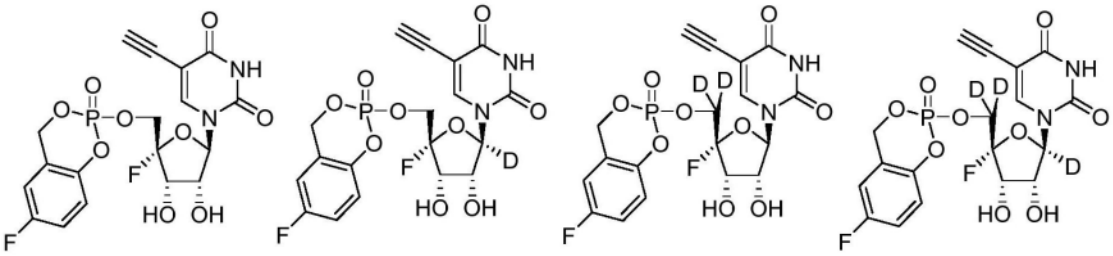
[1113] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1114] 

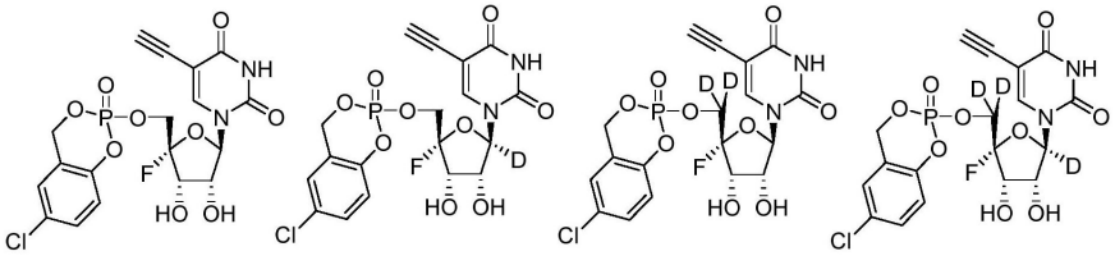
[1115] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1116] 

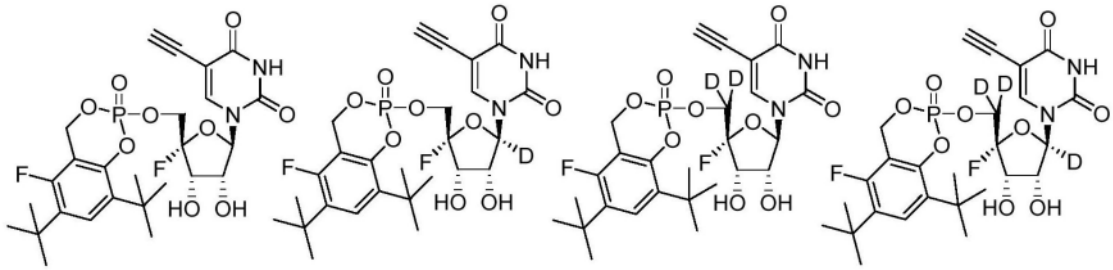
[1117] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1118] 

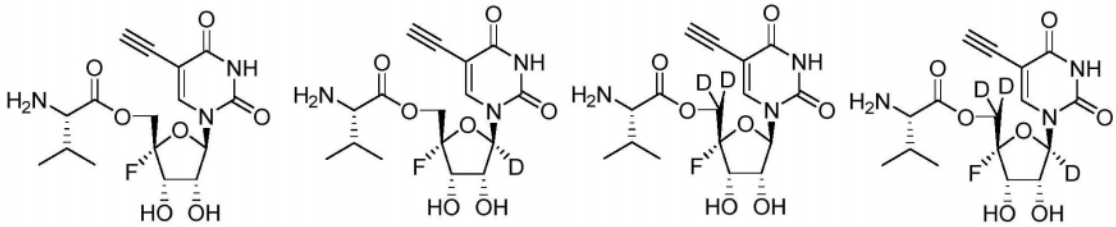
[1119] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1120] 

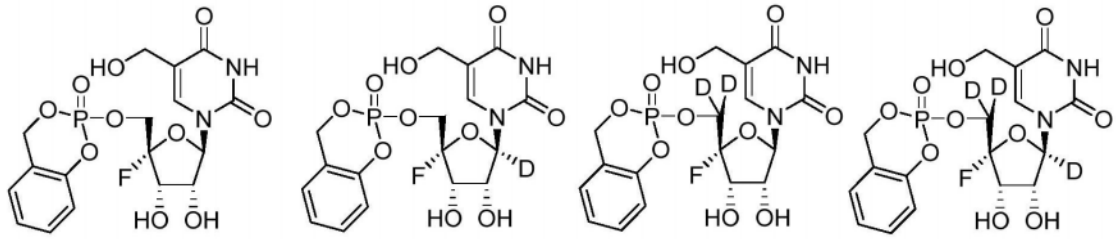
[1121] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1122] 

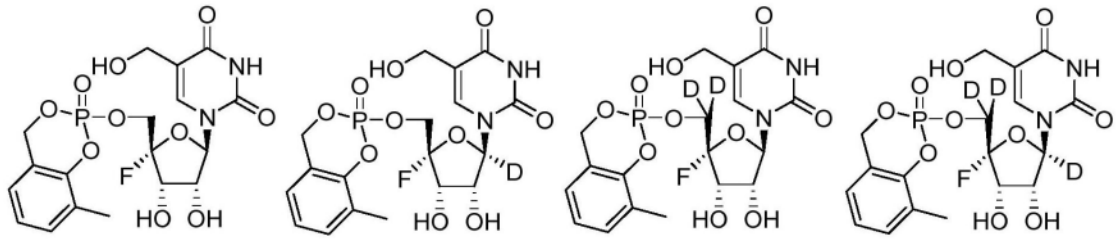
[1123] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1124] 

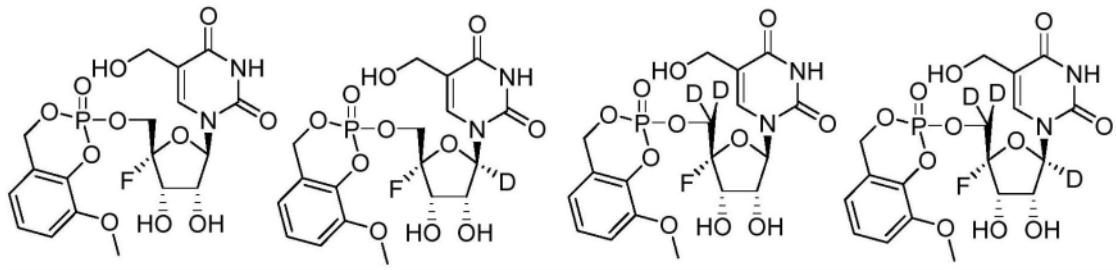
[1125] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1126] 

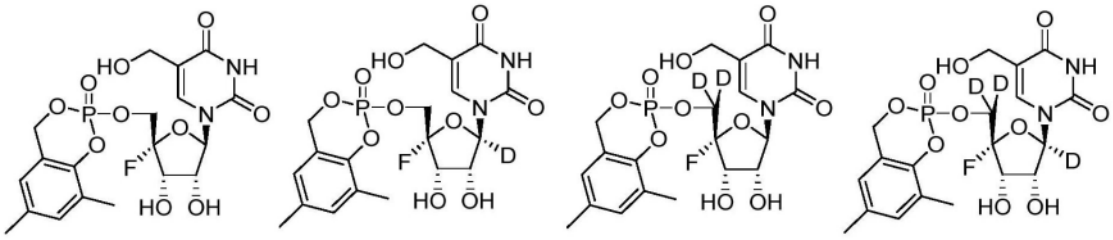
[1127] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1128] 

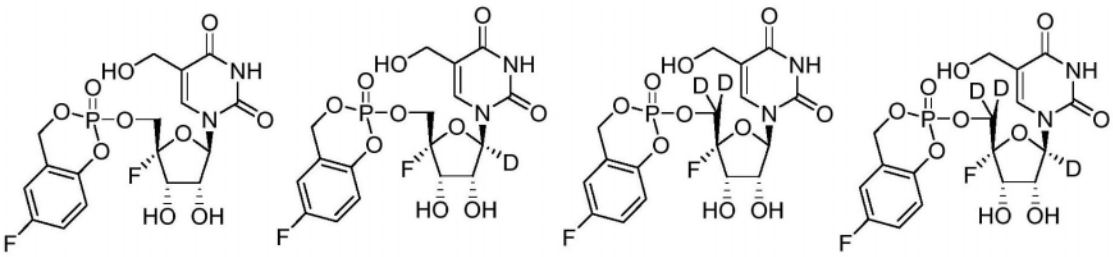
[1129] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1130] 

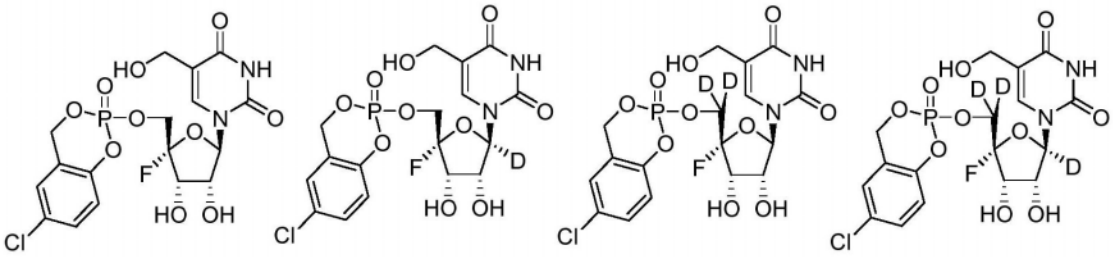
[1131] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1132] 

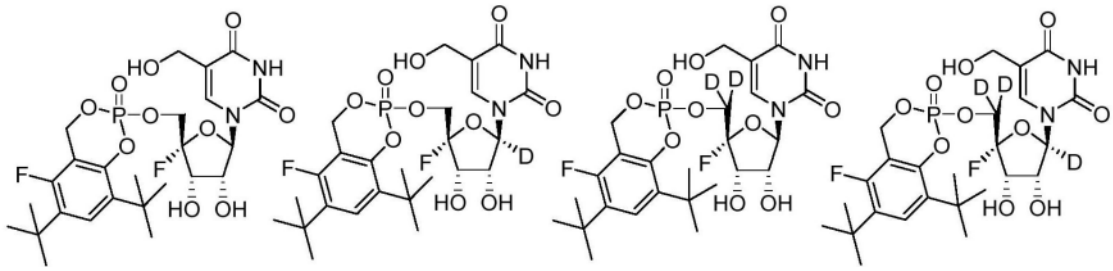
[1133] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1134] 

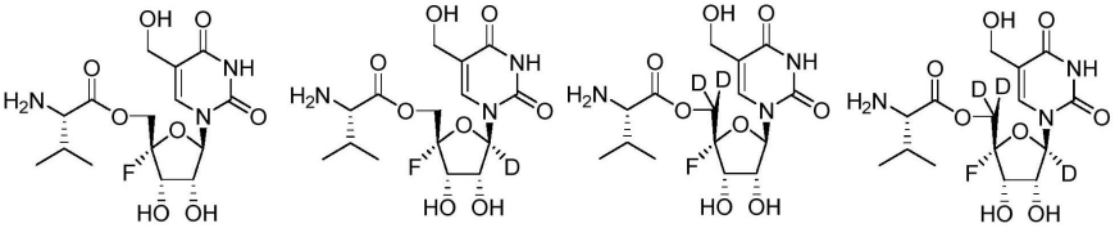
[1135] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1136] 

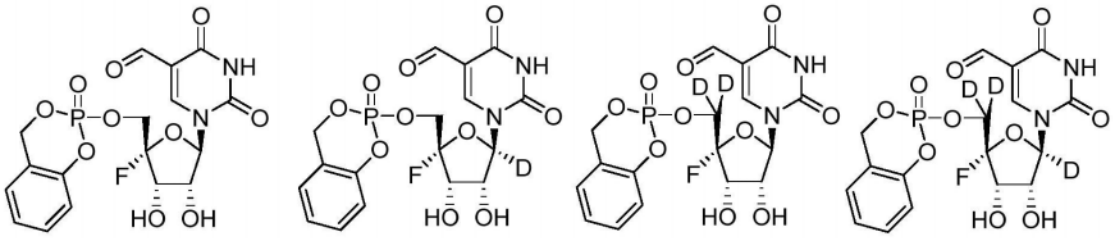
[1137] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1138] 

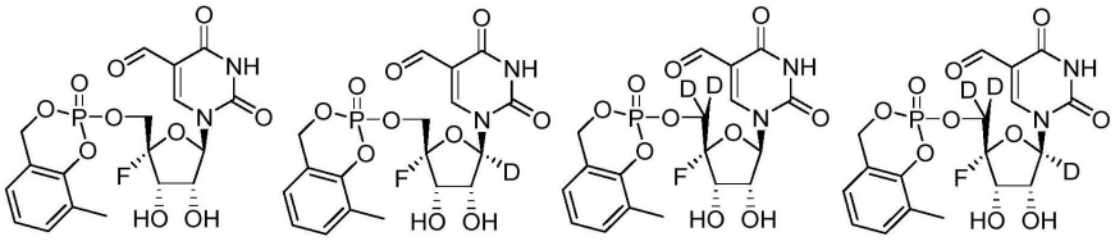
[1139] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1140] 

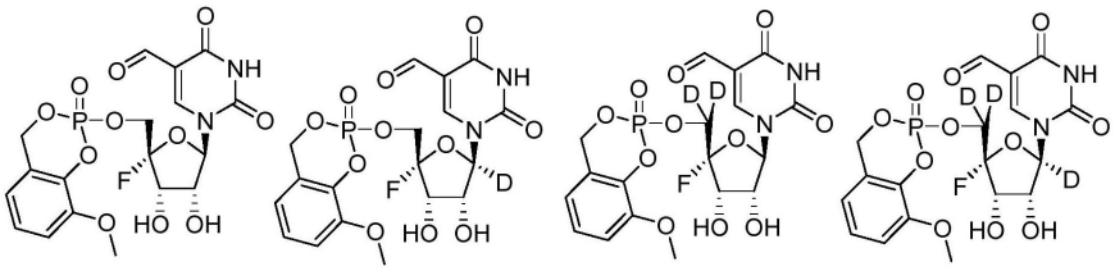
[1141] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1142] 

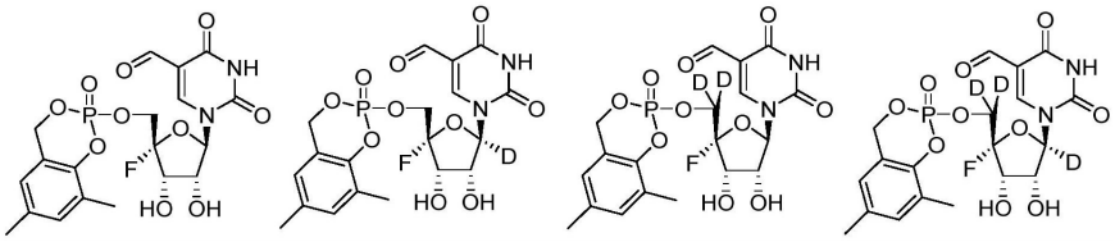
[1143] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1144] 

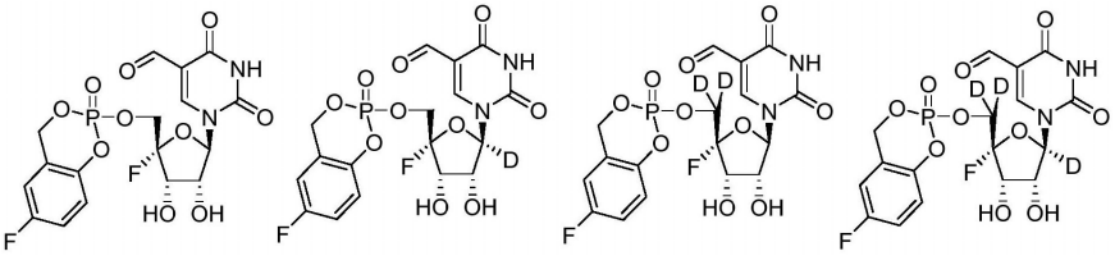
[1145] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1146] 

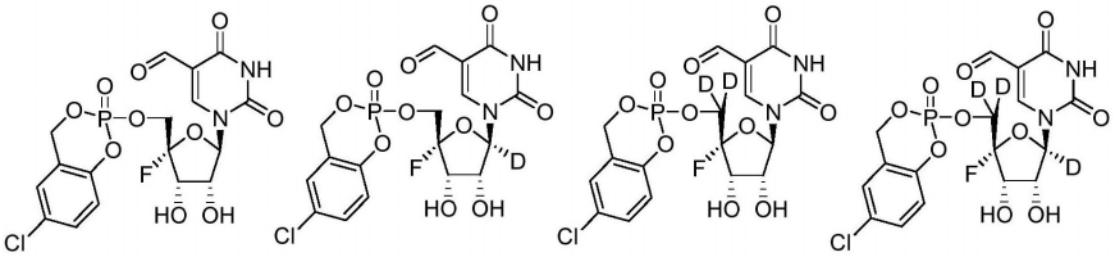
[1147] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1148] 

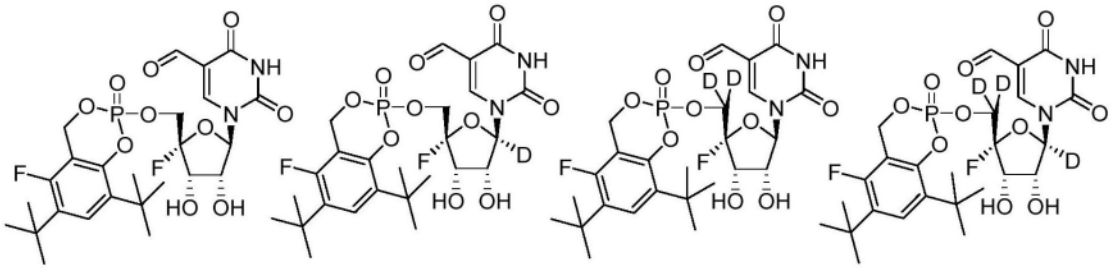
[1149] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1150] 

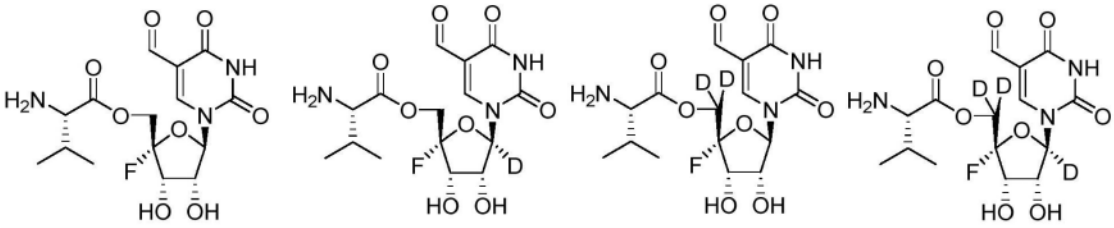
[1151] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1152] 

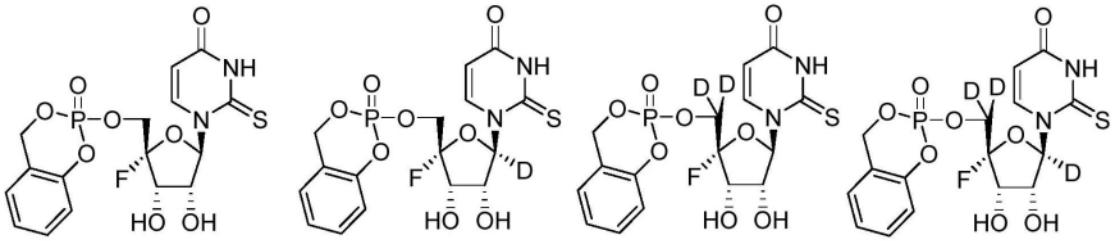
[1153] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1154] 

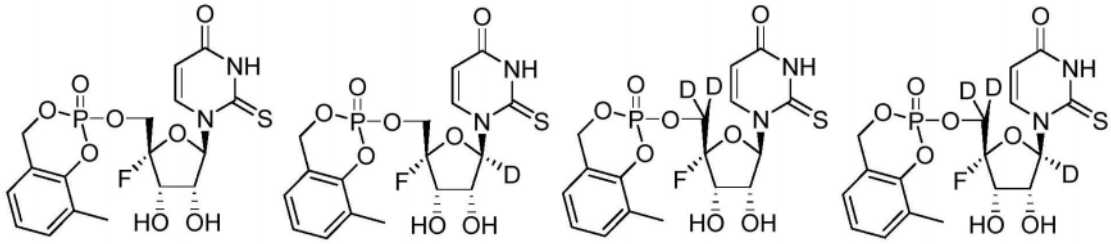
[1155] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1156] 

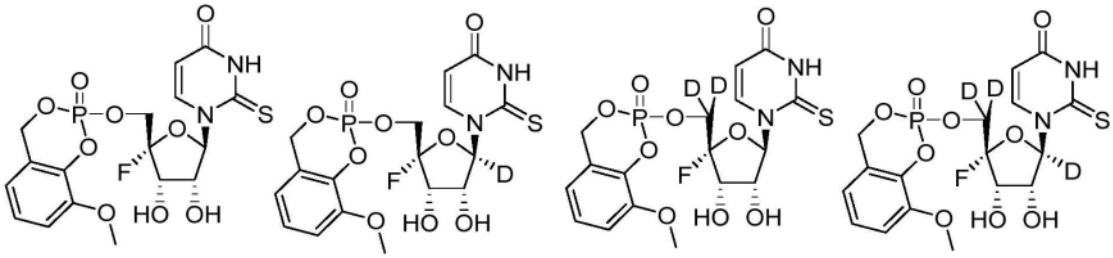
[1157] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1158] 

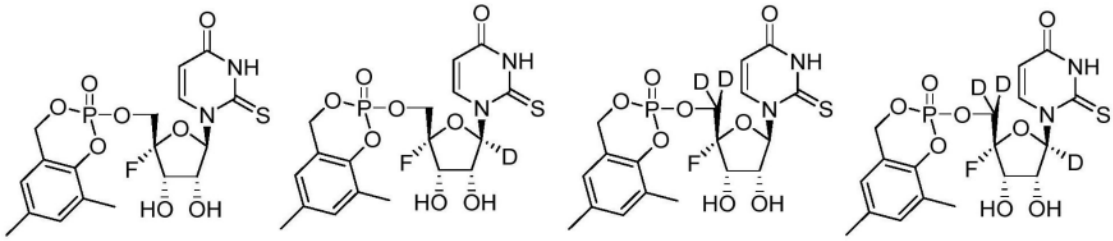
[1159] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1160] 

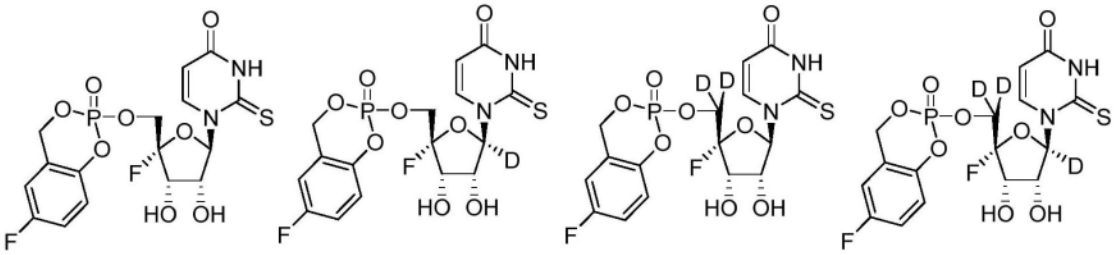
[1161] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1162] 

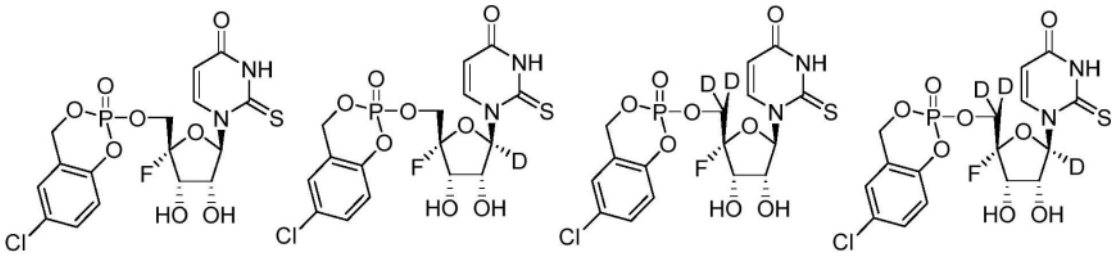
[1163] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1164] 

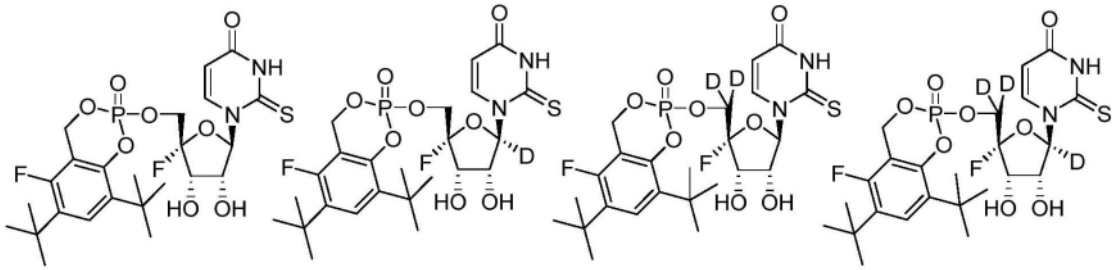
[1165] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1166] 

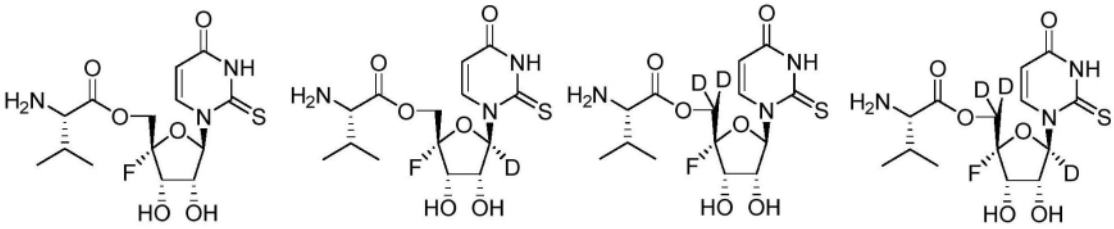
[1167] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1168] 

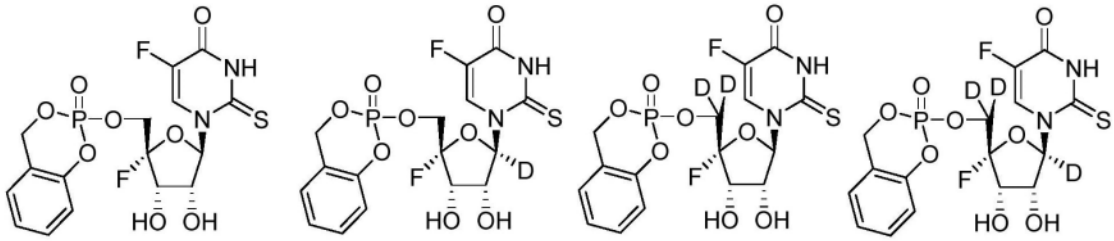
[1169] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1170] 

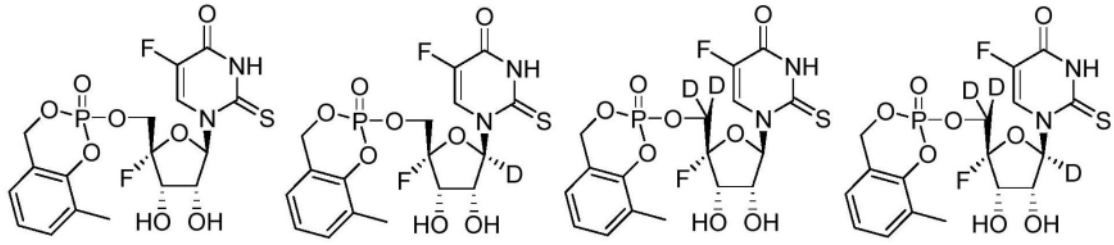
[1171] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1172] 

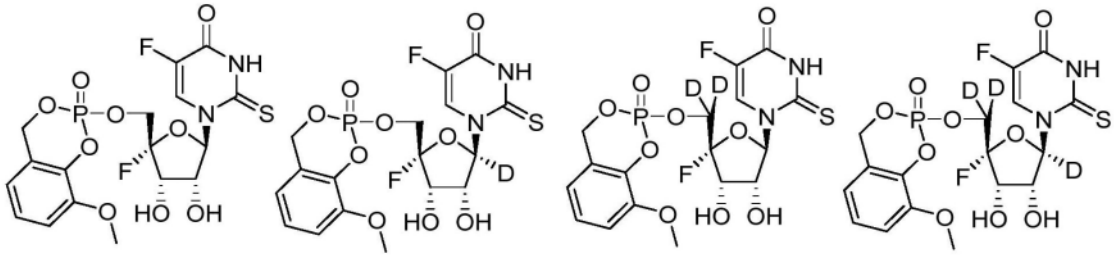
[1173] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1174] 

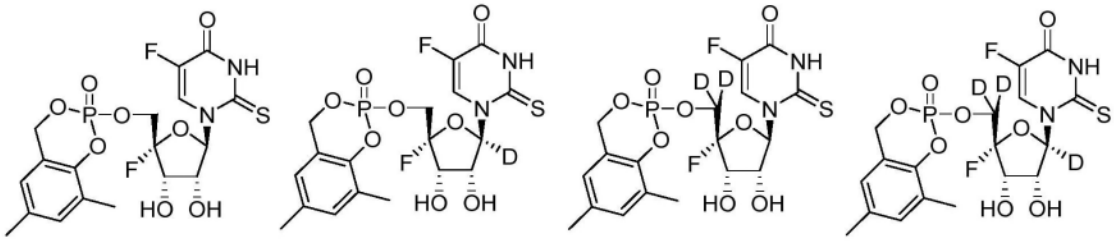
[1175] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1176] 

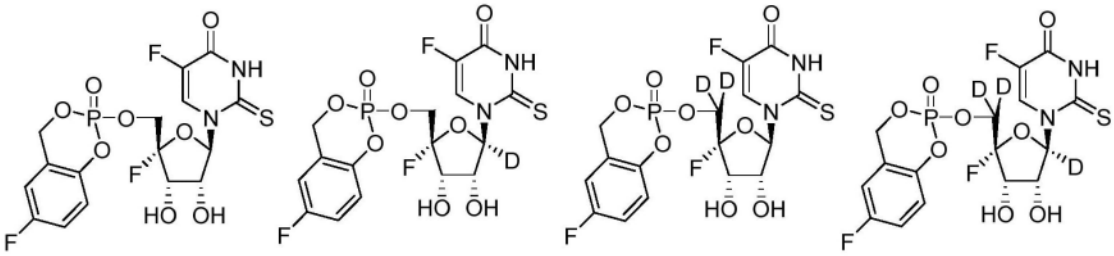
[1177] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1178] 

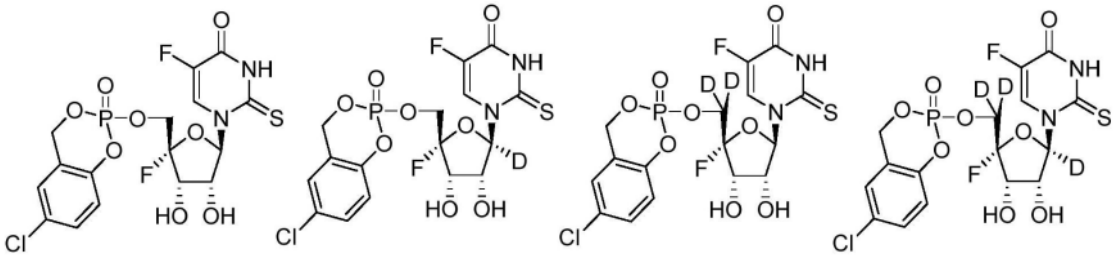
[1179] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1180] 

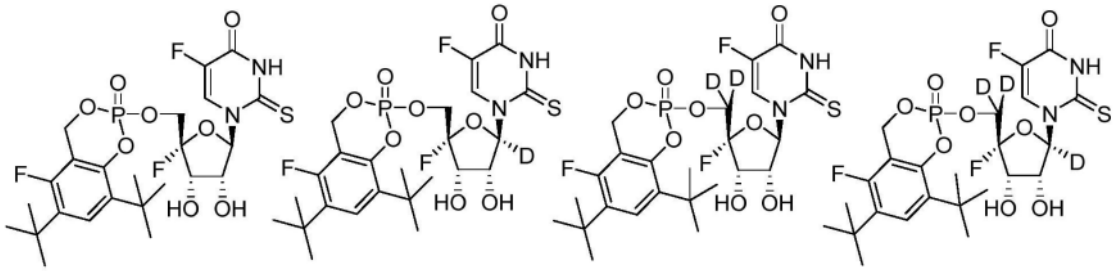
[1181] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1182] 

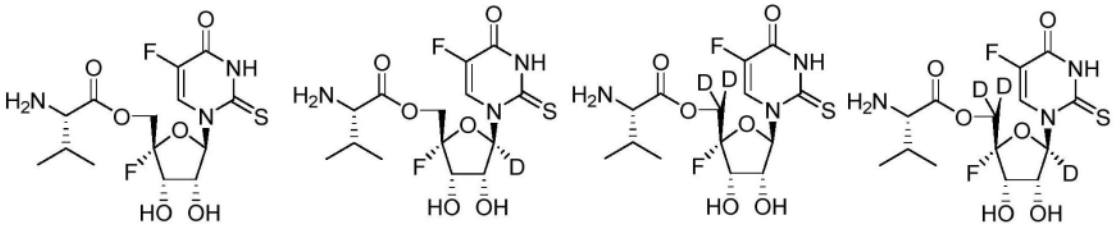
[1183] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1184] 

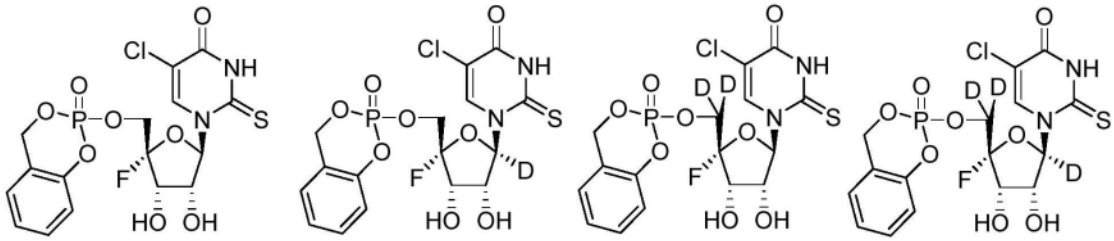
[1185] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1186] 

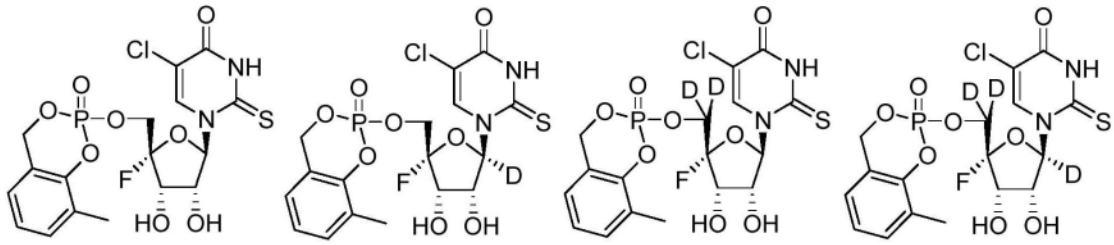
[1187] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1188] 

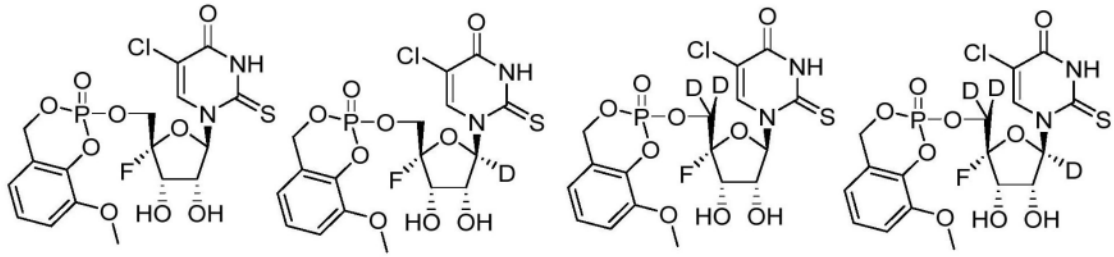
[1189] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1190] 

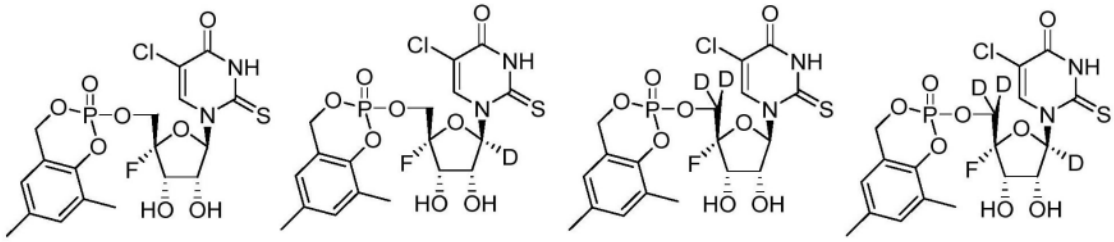
[1191] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1192] 

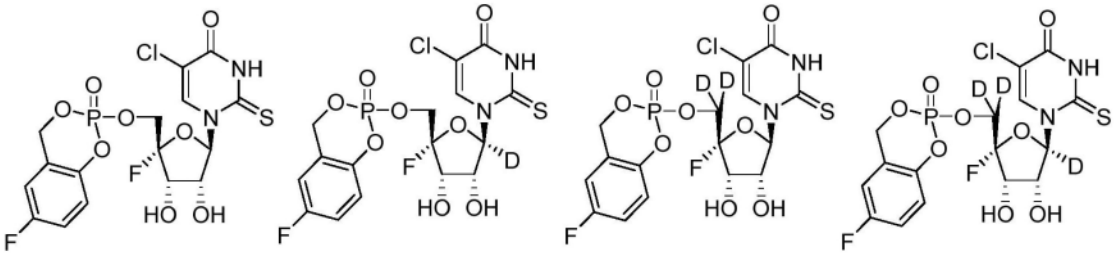
[1193] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1194] 

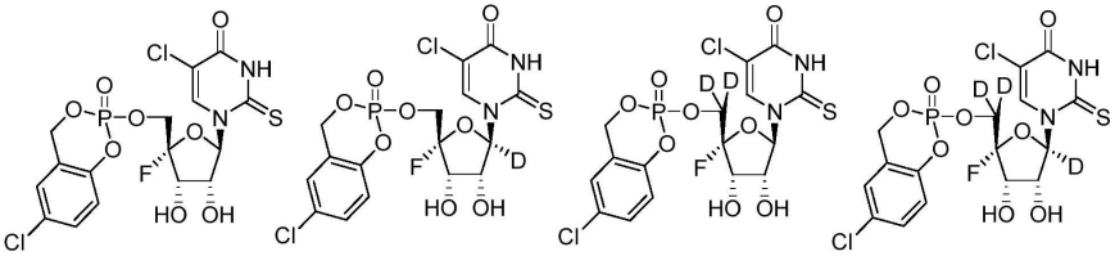
[1195] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1196] 

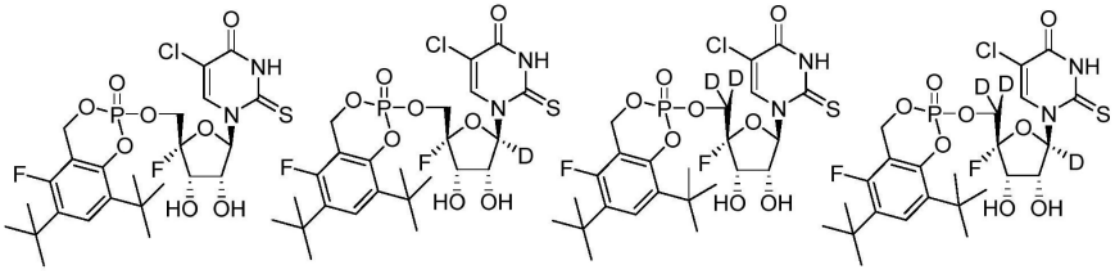
[1197] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1198] 

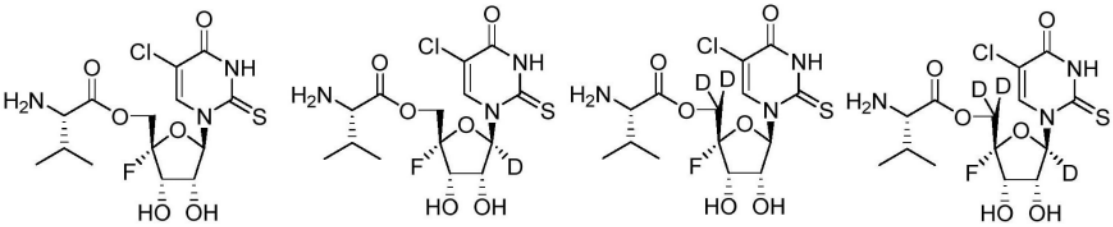
[1199] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1200] 

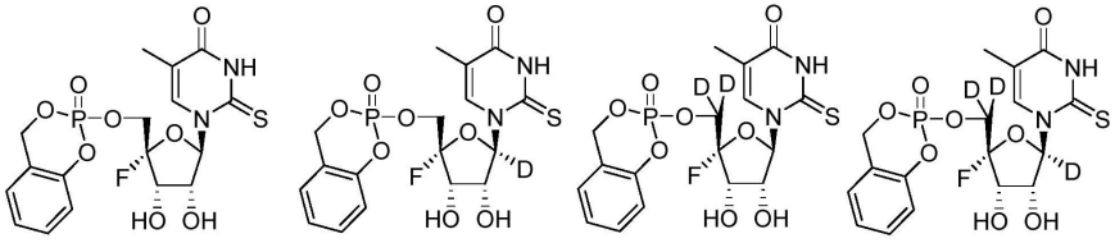
[1201] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1202] 

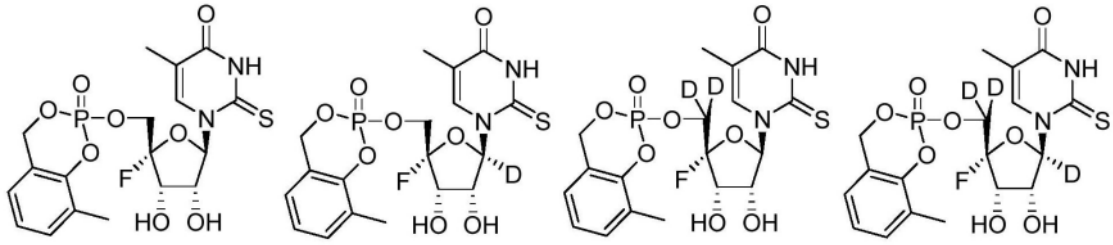
[1203] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1204] 

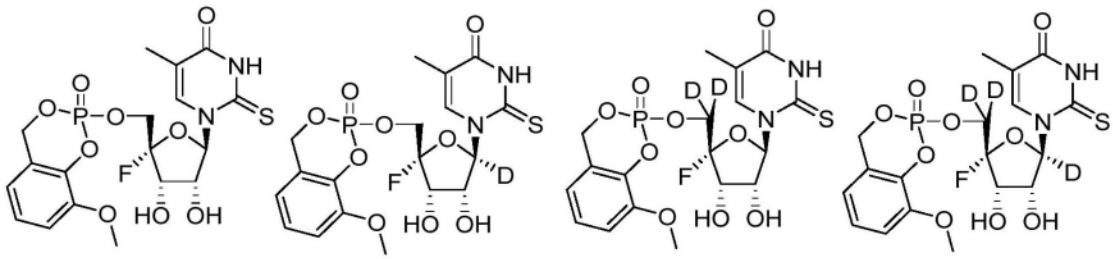
[1205] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1206] 

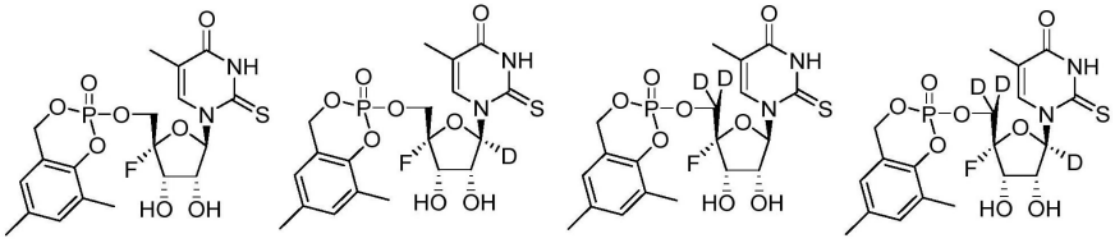
[1207] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1208] 

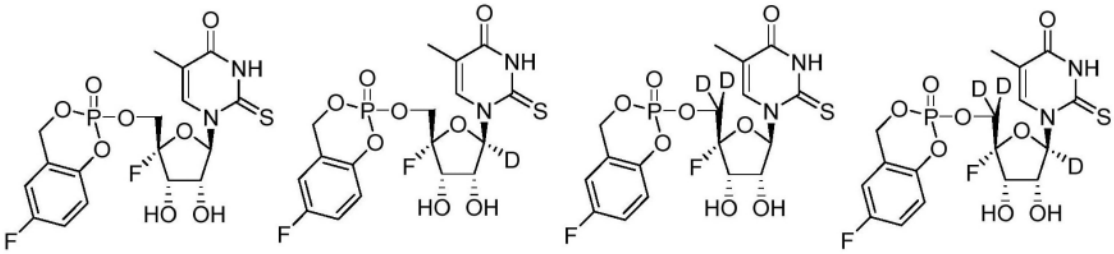
[1209] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1210] 

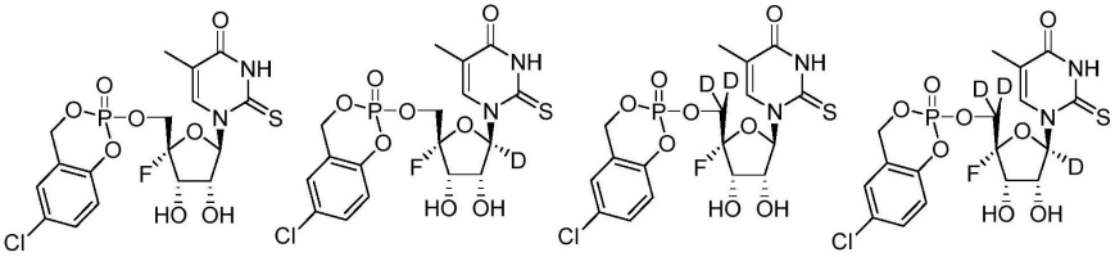
[1211] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1212] 

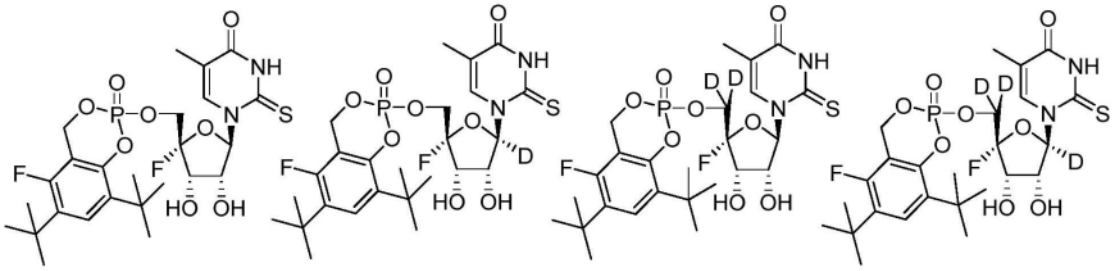
[1213] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1214] 

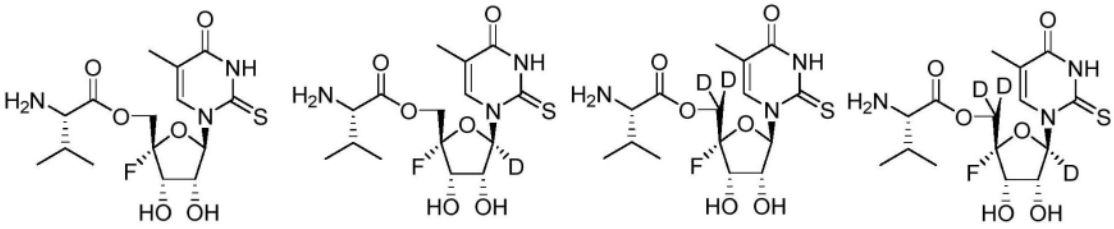
[1215] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1216] 

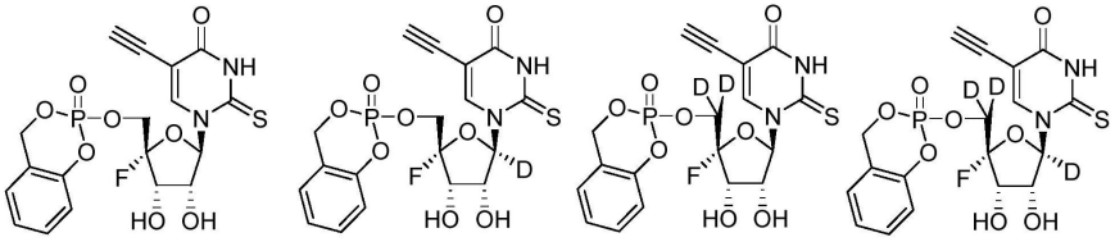
[1217] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1218] 

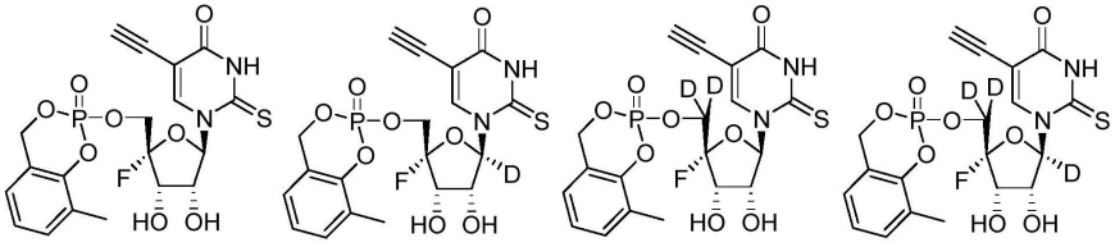
[1219] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1220] 

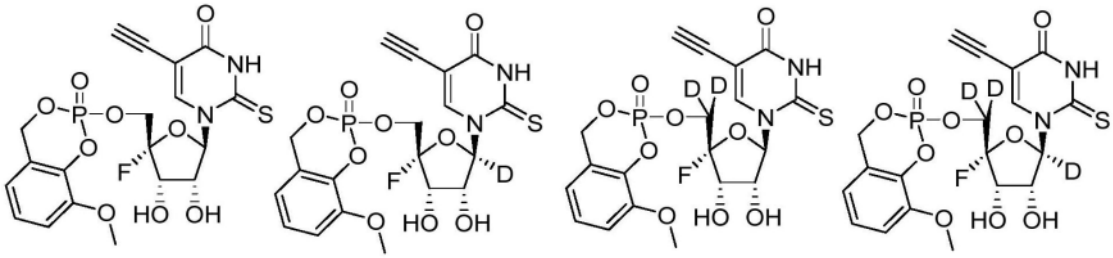
[1221] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1222] 

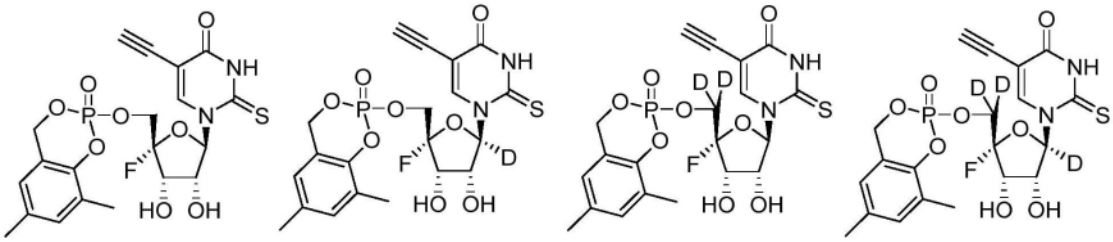
[1223] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1224] 

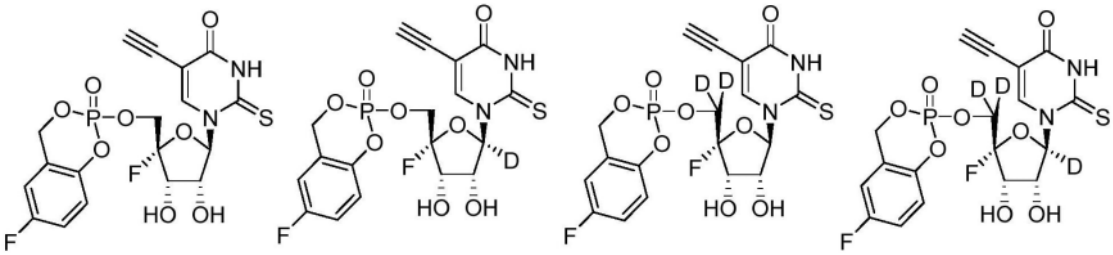
[1225] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1226] 

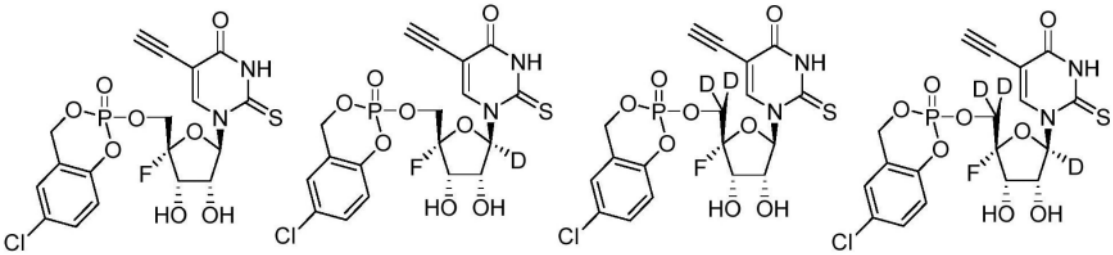
[1227] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1228] 

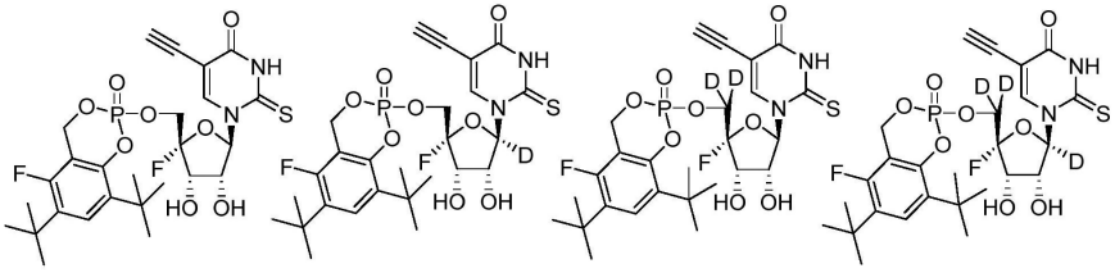
[1229] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1230] 

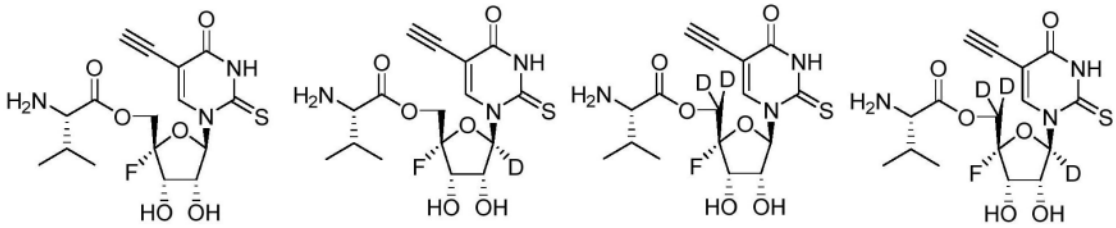
[1231] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1232] 

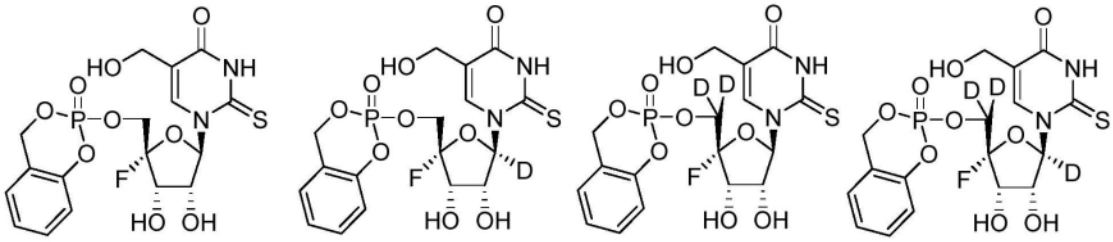
[1233] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1234] 

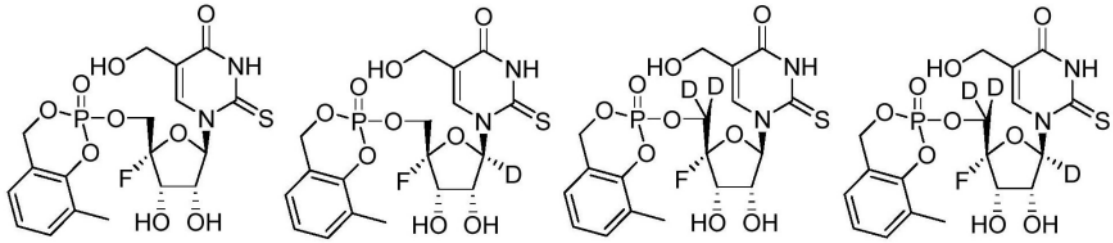
[1235] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1236] 

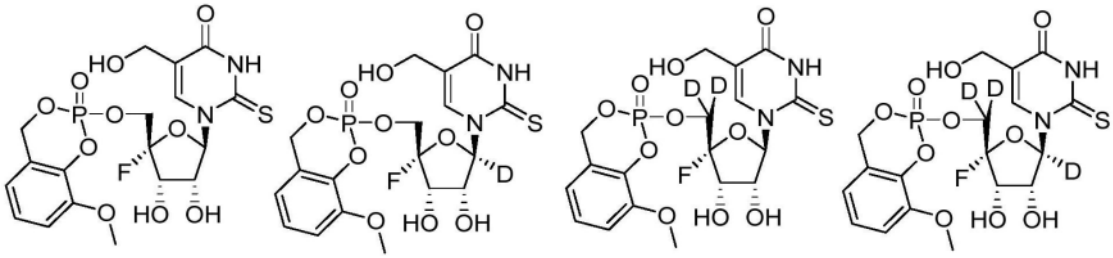
[1237] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1238] 

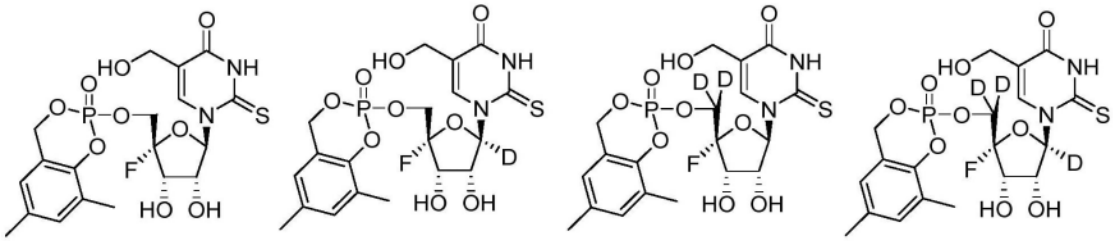
[1239] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1240] 

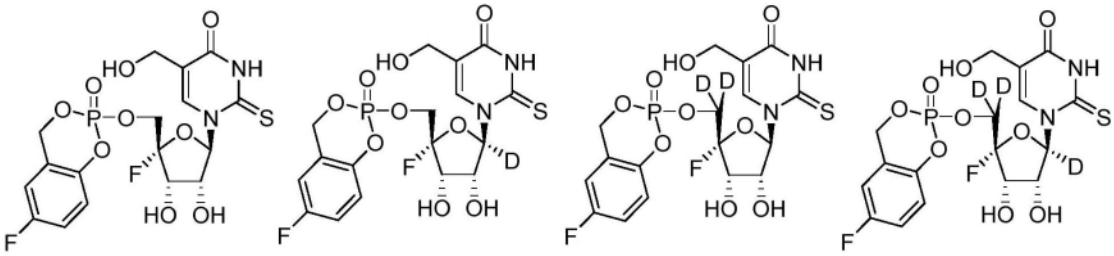
[1241] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1242] 

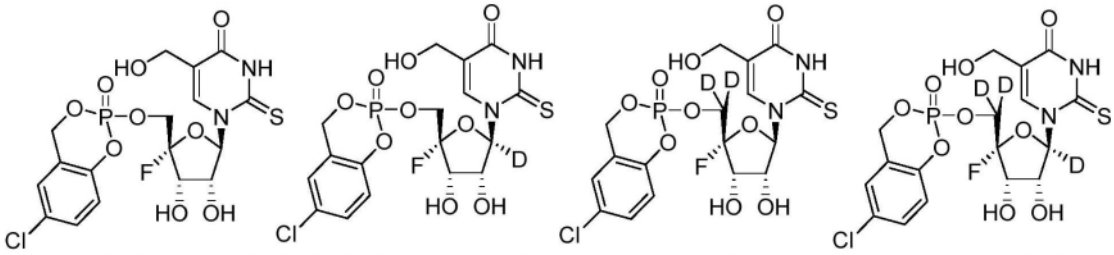
[1243] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1244] 

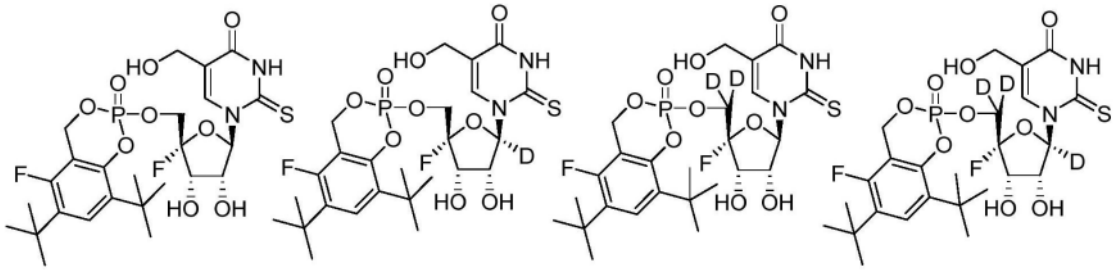
[1245] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1246] 

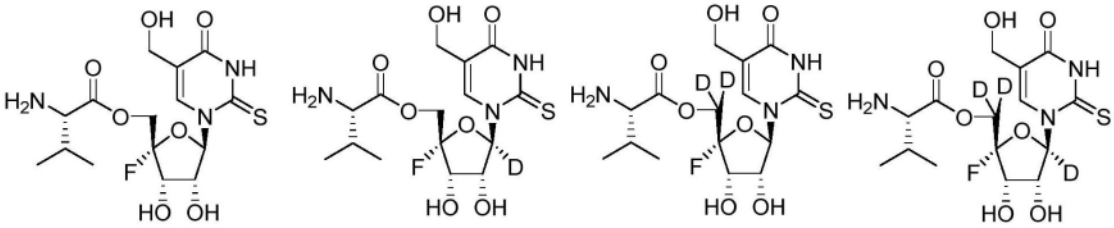
[1247] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1248] 

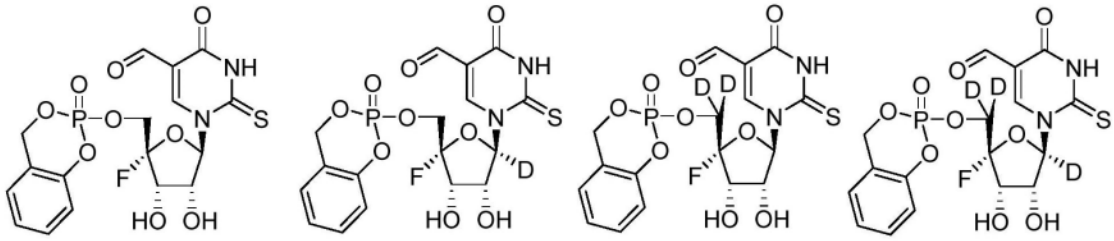
[1249] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1250] 

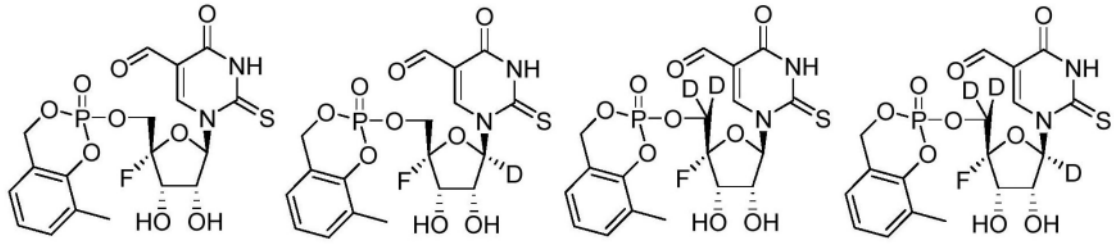
[1251] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1252] 

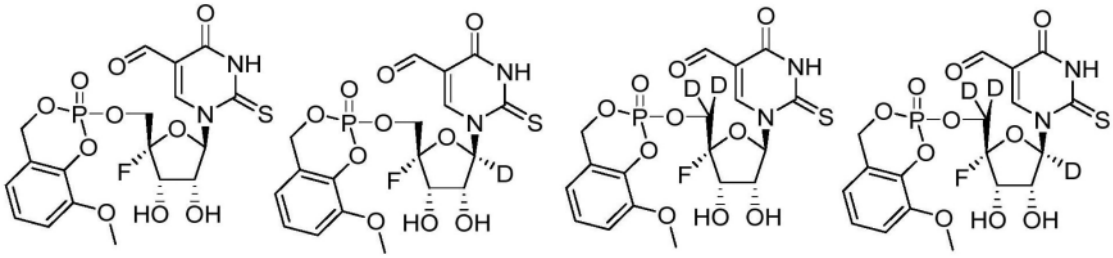
[1253] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1254] 

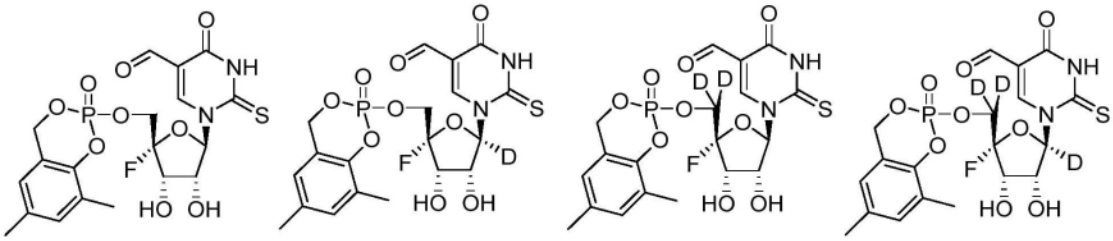
[1255] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1256] 

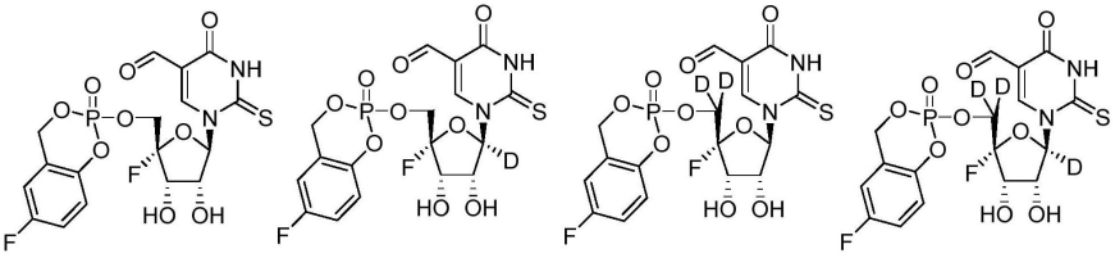
[1257] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1258] 

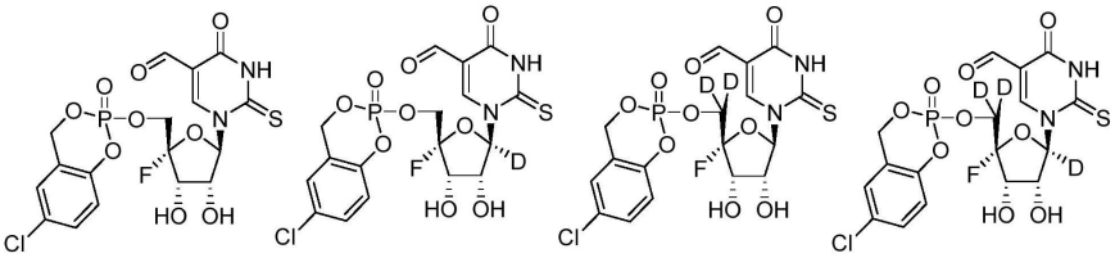
[1259] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1260] 

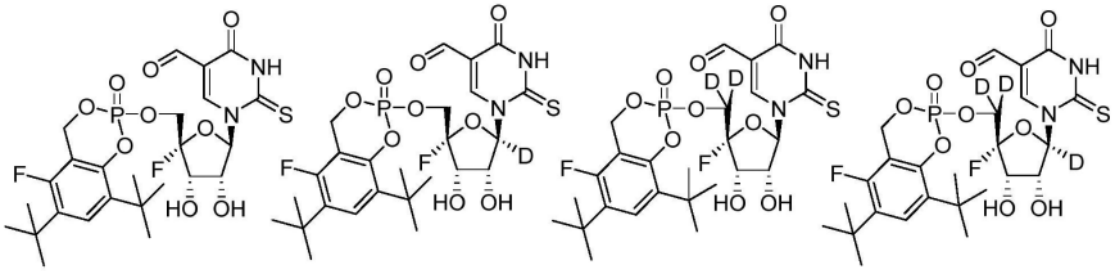
[1261] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1262] 

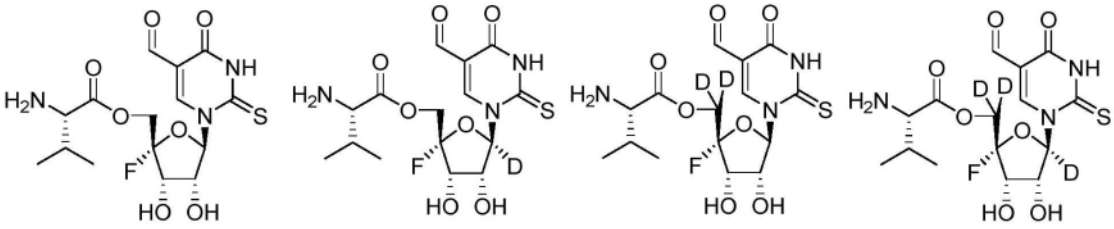
[1263] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1264] 

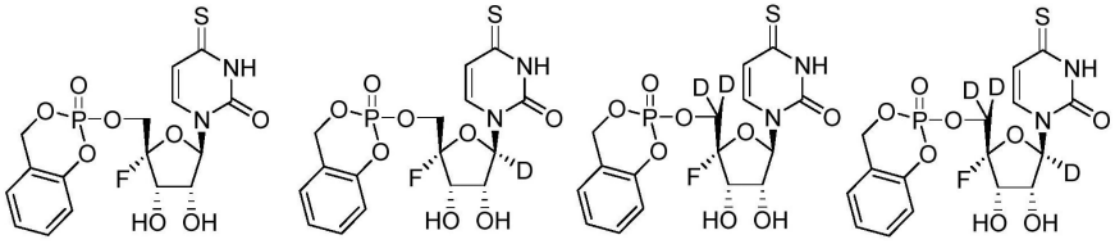
[1265] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1266] 

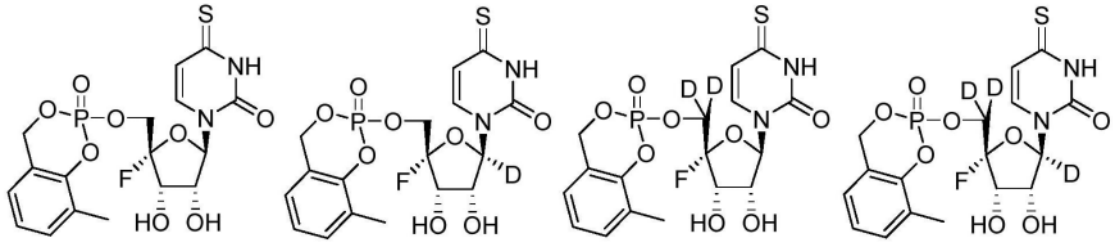
[1267] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1268] 

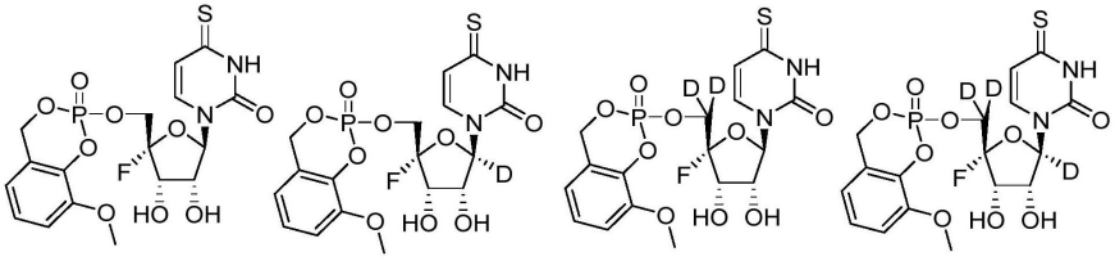
[1269] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1270] 

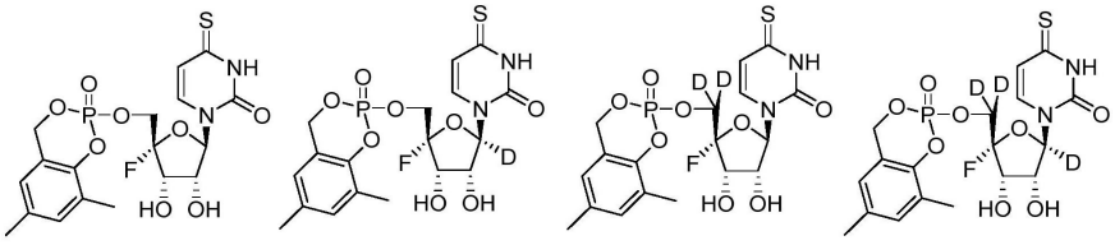
[1271] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1272] 

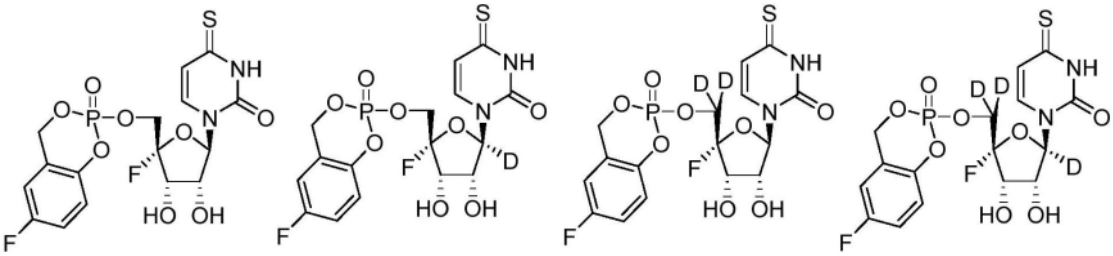
[1273] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1274] 

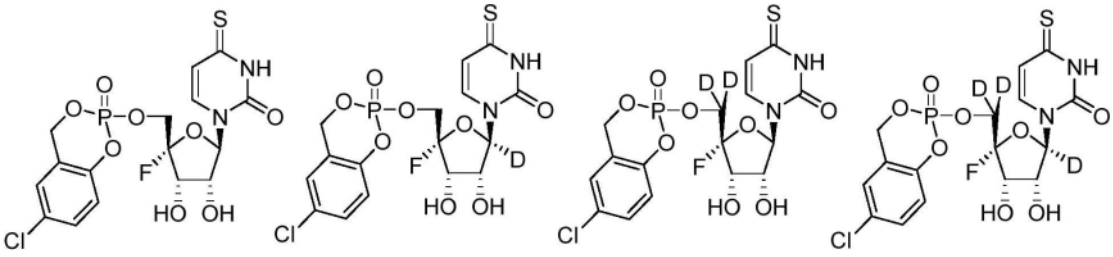
[1275] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1276] 

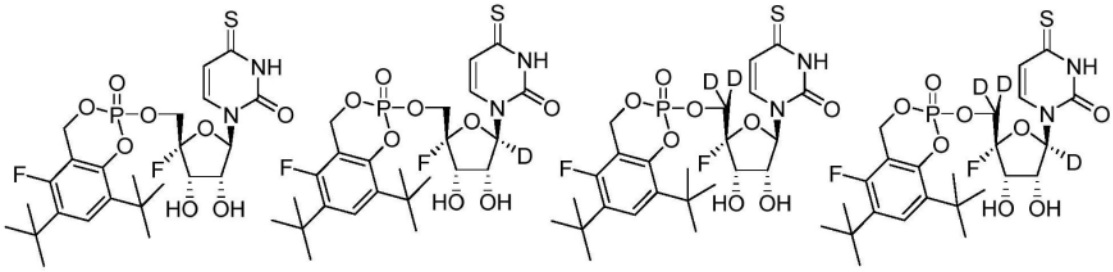
[1277] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1278] 

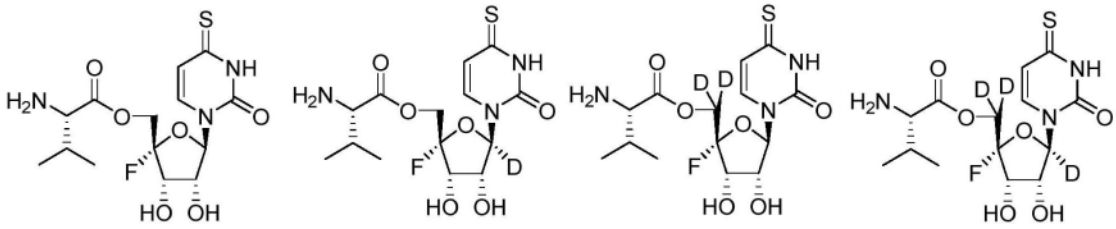
[1279] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1280] 

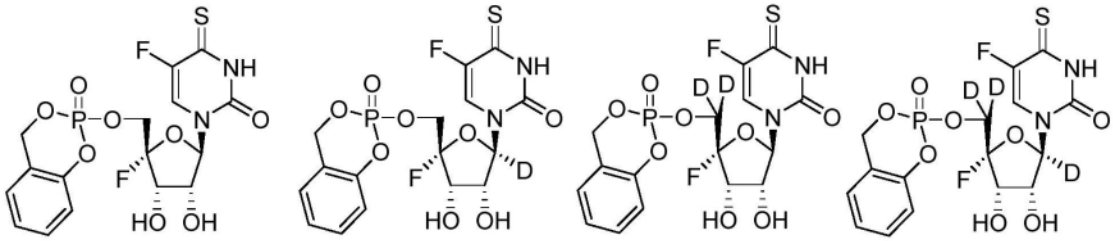
[1281] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1282] 

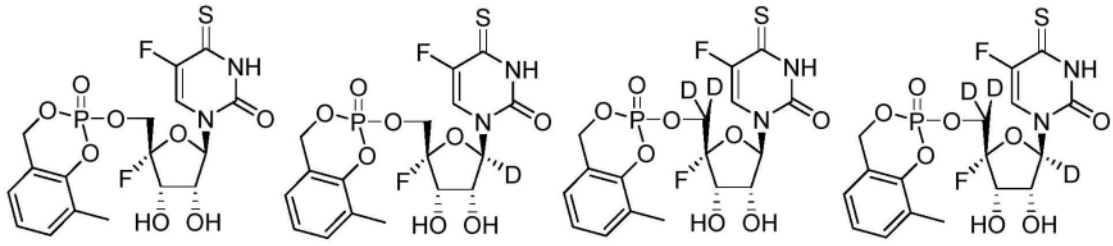
[1283] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1284] 

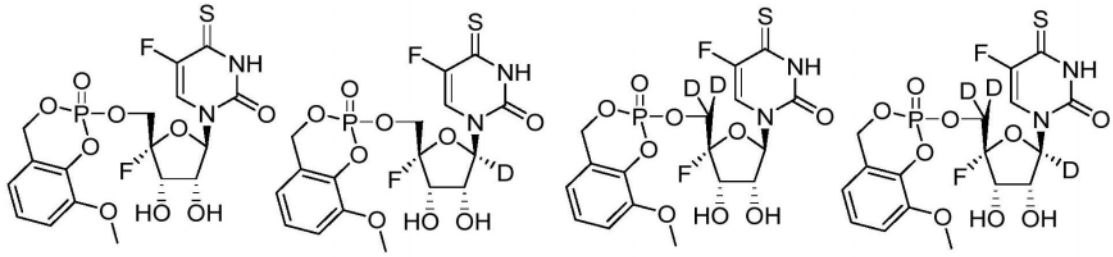
[1285] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1286] 

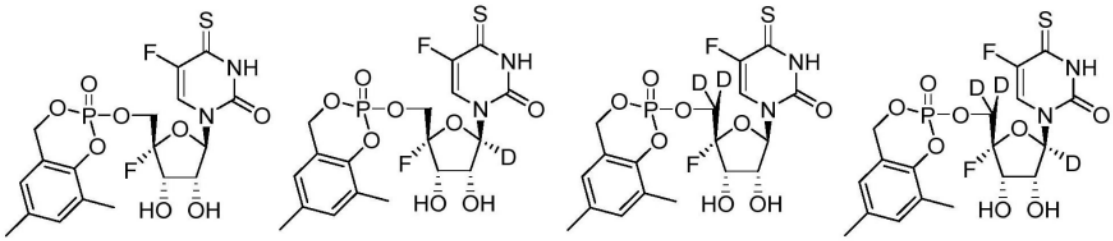
[1287] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1288] 

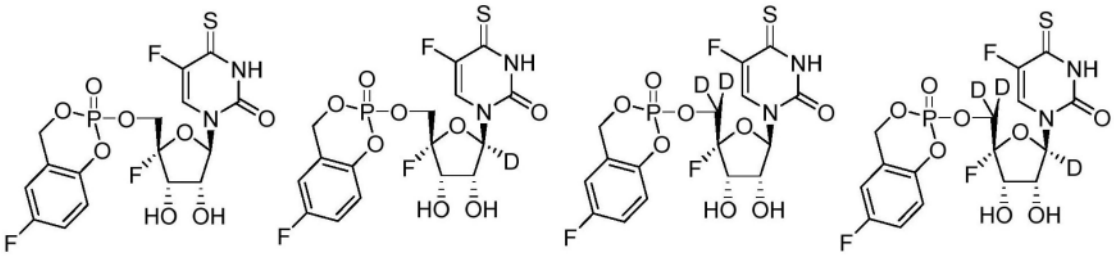
[1289] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1290] 

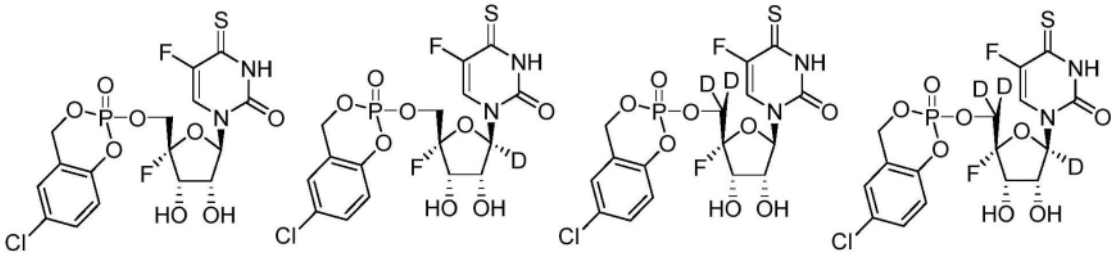
[1291] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1292] 

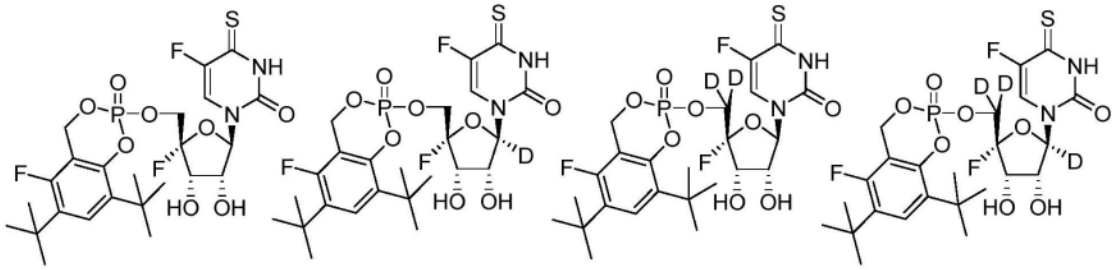
[1293] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1294] 

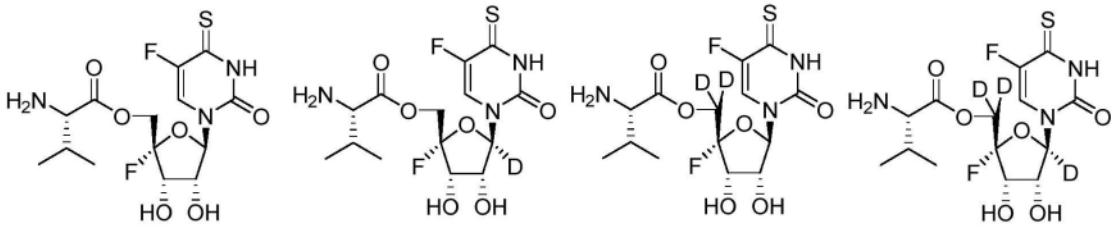
[1295] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1296] 

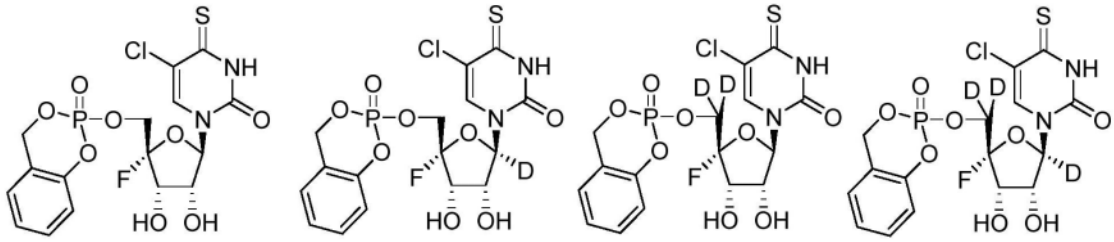
[1297] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1298] 

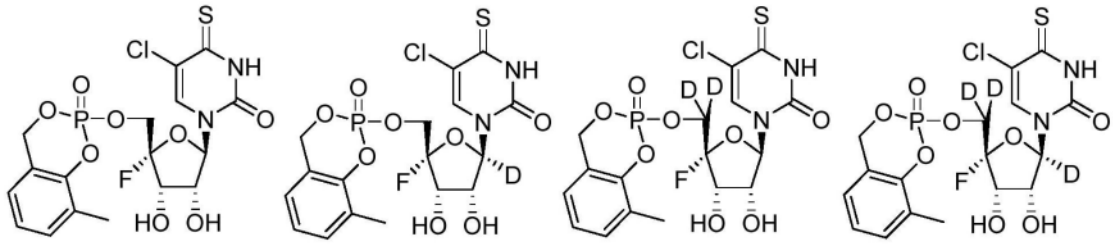
[1299] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1300] 

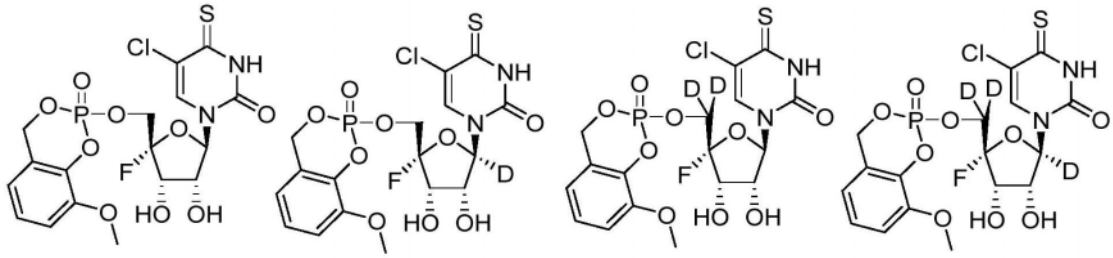
[1301] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1302] 

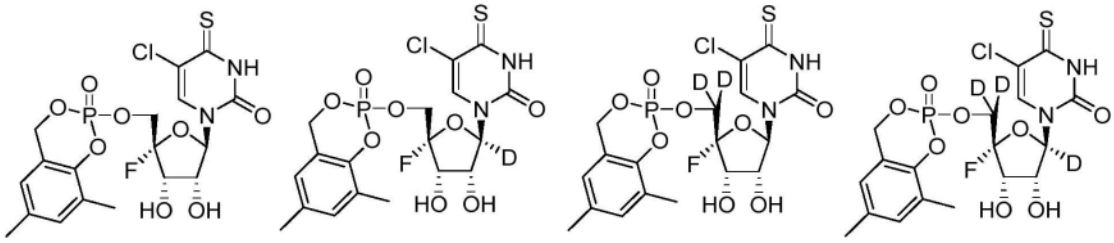
[1303] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1304] 

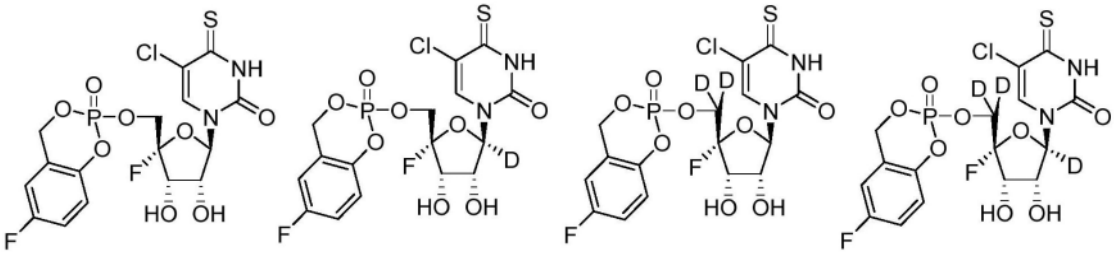
[1305] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1306] 

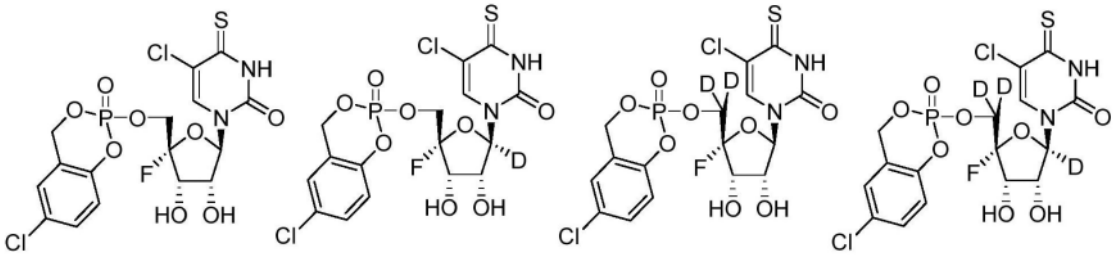
[1307] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1308] 

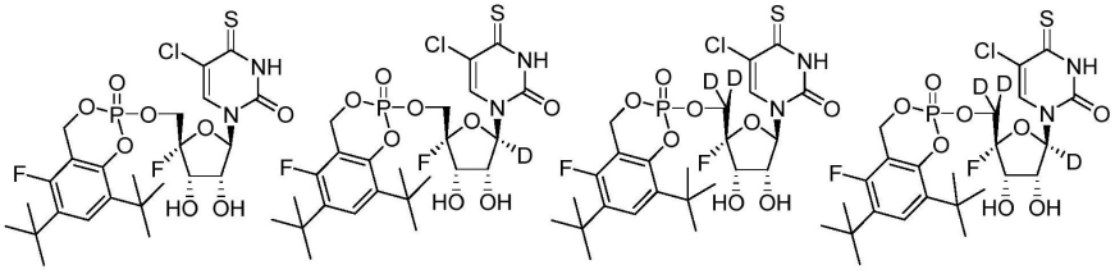
[1309] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1310] 

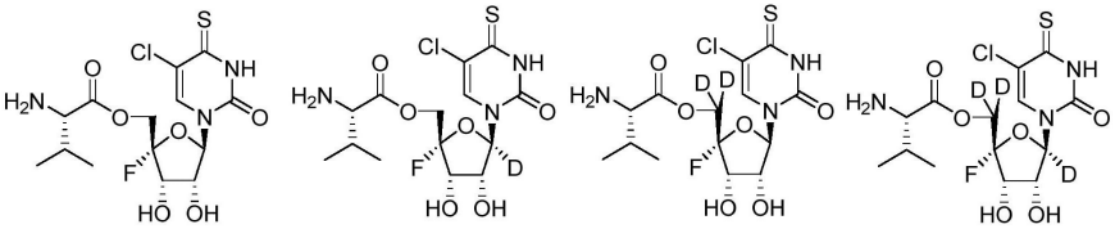
[1311] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1312] 

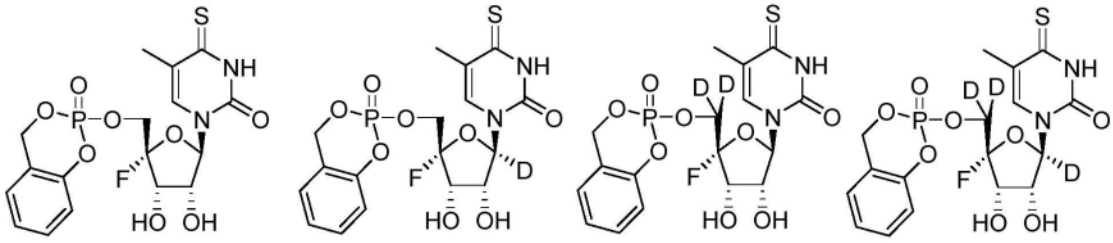
[1313] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1314] 

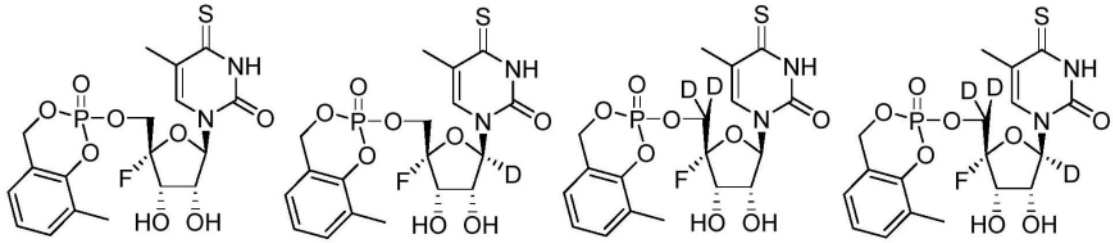
[1315] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1316] 

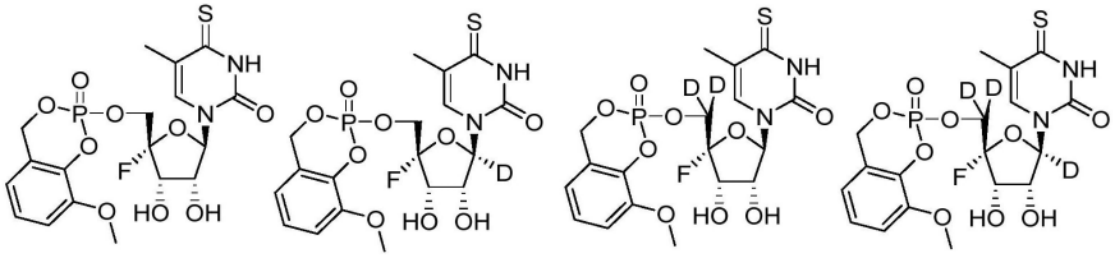
[1317] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1318] 

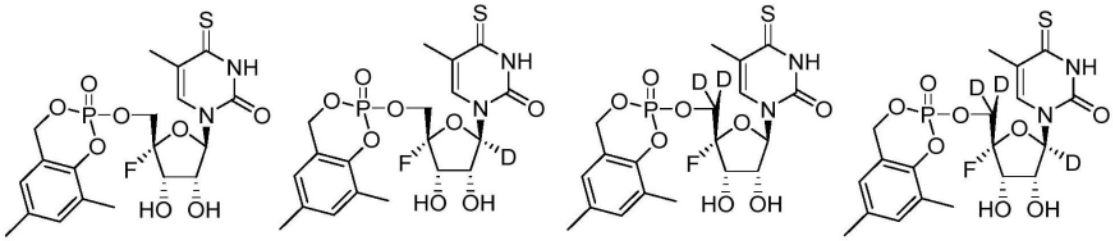
[1319] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1320] 

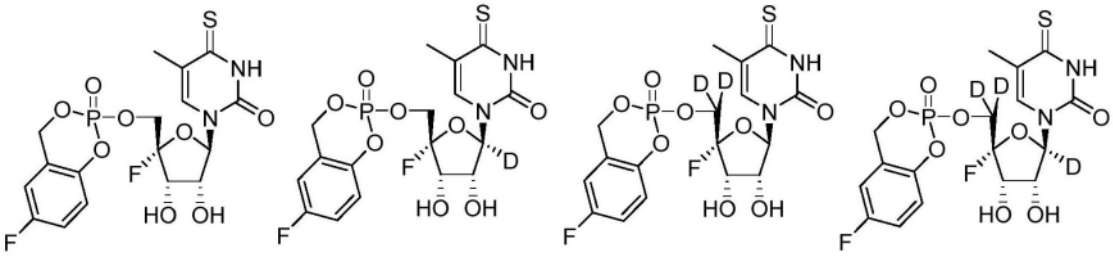
[1321] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1322] 

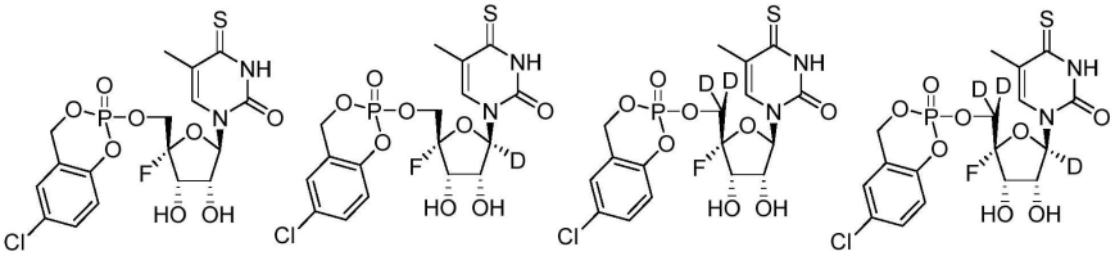
[1323] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1324] 

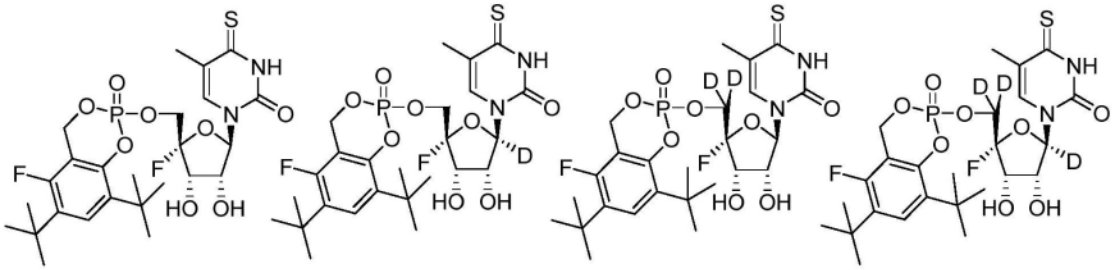
[1325] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1326] 

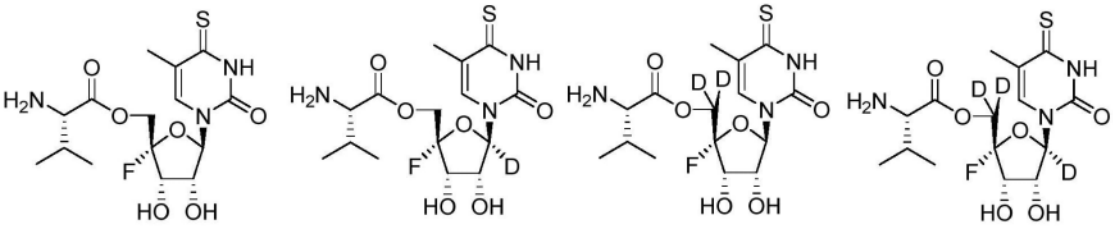
[1327] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1328] 

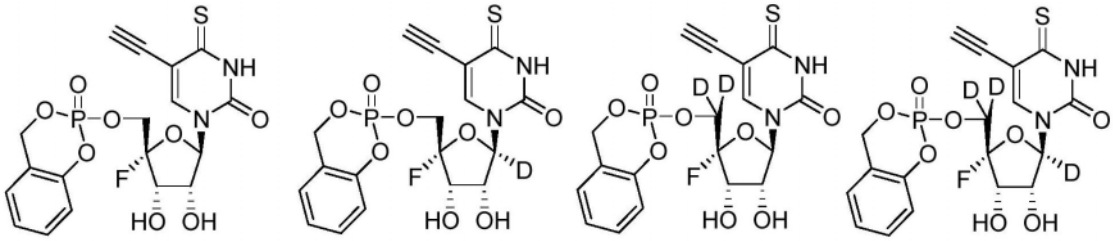
[1329] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1330] 

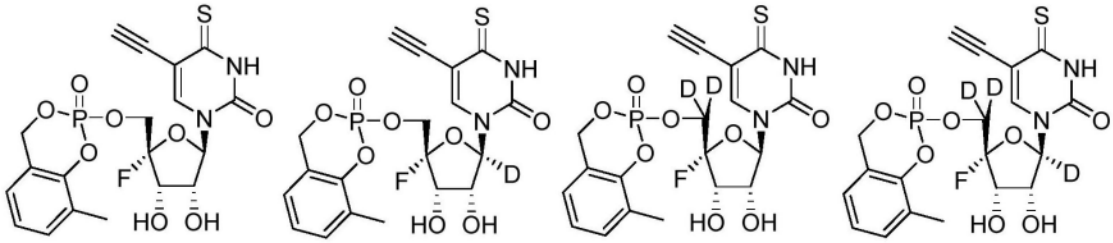
[1331] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1332] 

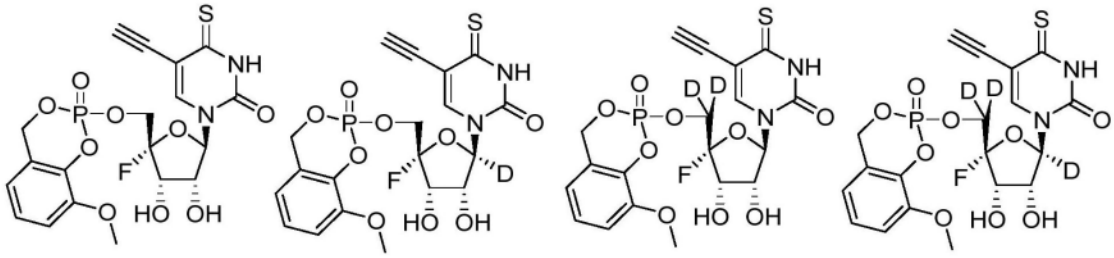
[1333] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1334] 

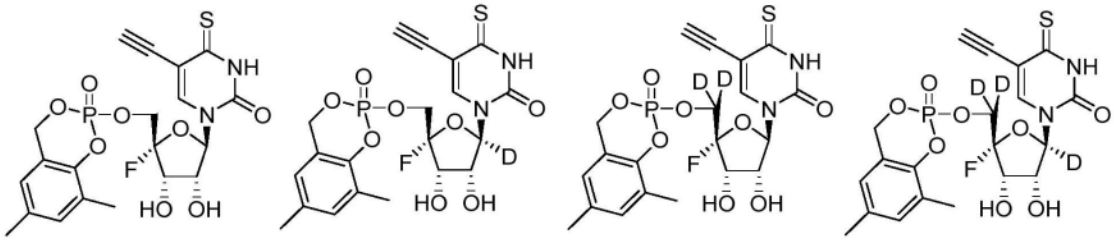
[1335] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1336] 

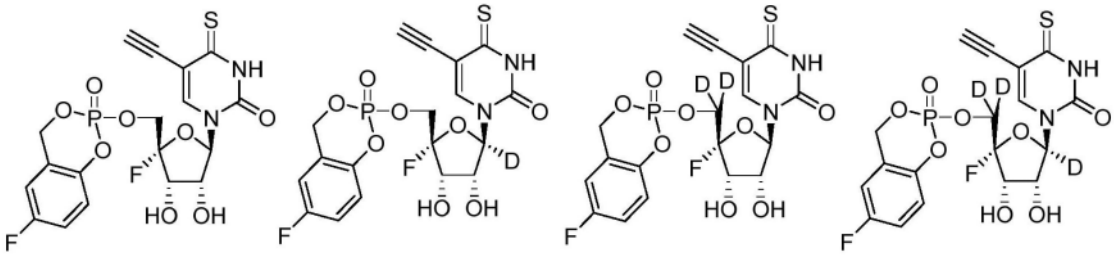
[1337] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1338] 

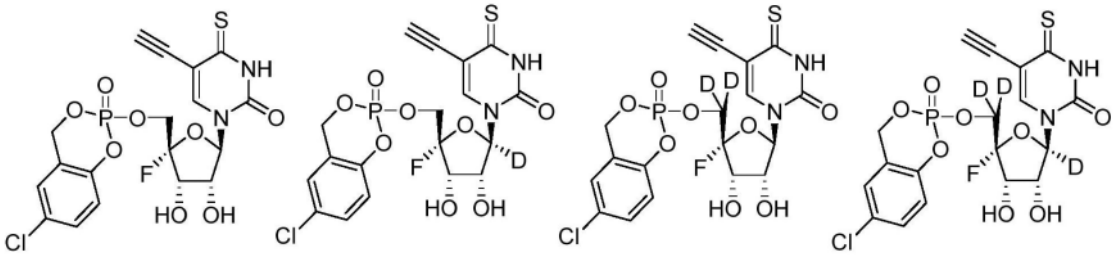
[1339] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1340] 

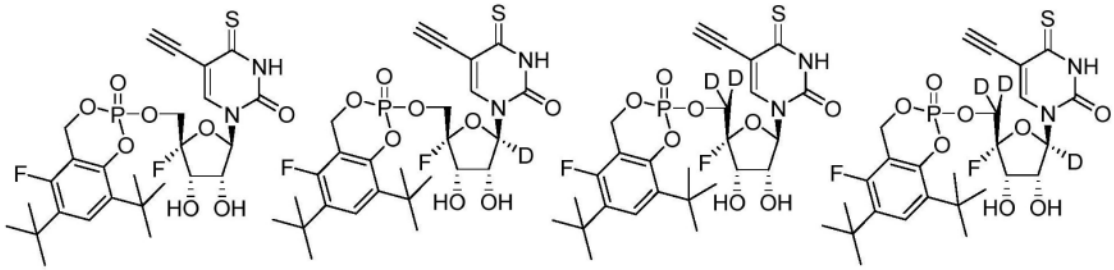
[1341] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1342] 

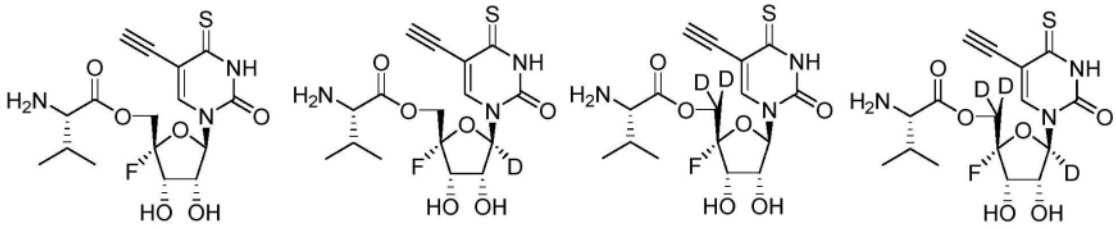
[1343] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1344] 

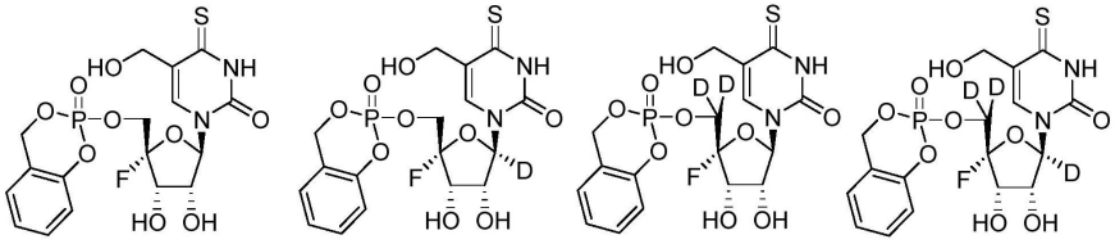
[1345] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1346] 

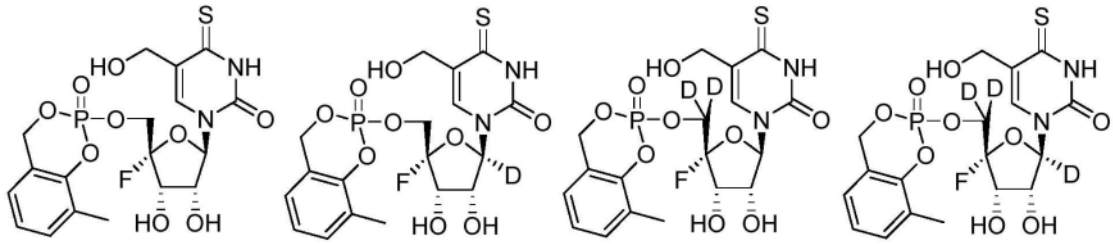
[1347] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1348] 

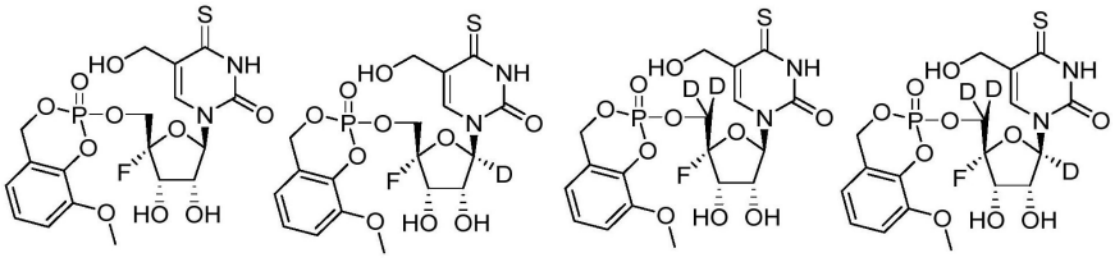
[1349] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1350] 

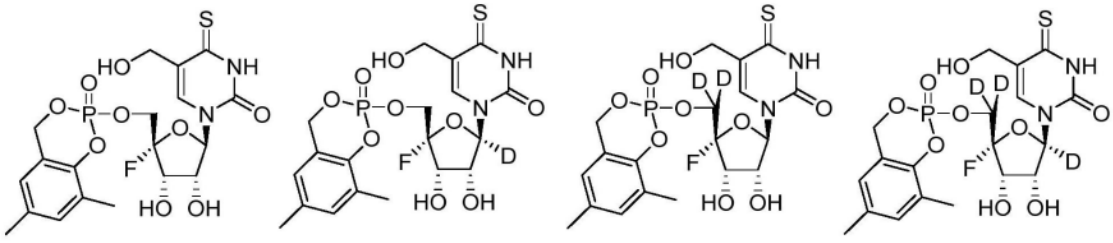
[1351] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1352] 

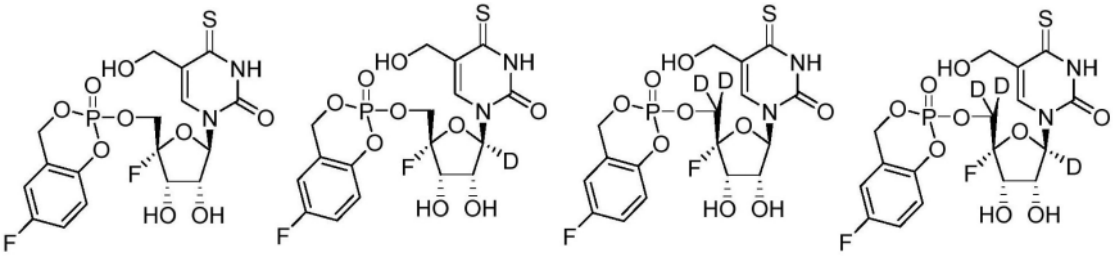
[1353] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1354] 

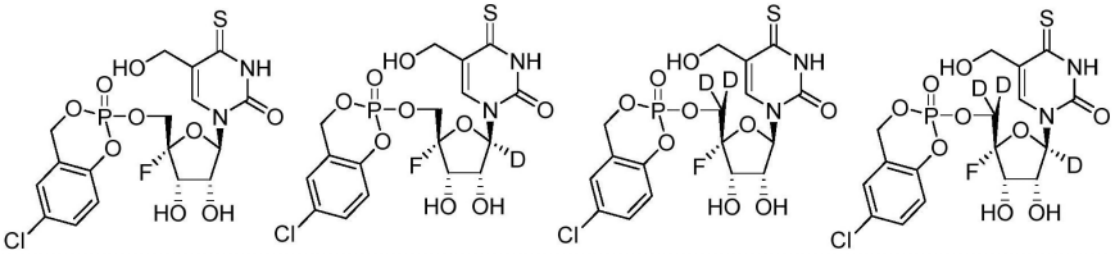
[1355] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1356] 

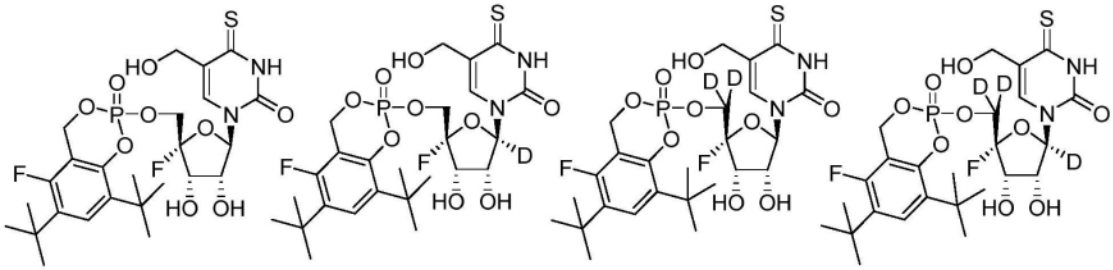
[1357] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1358] 

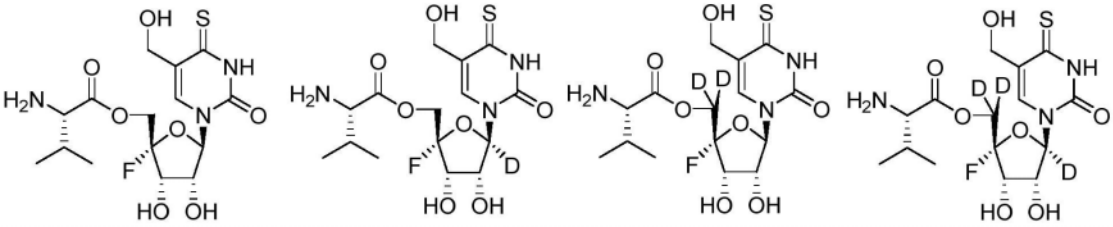
[1359] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1360] 

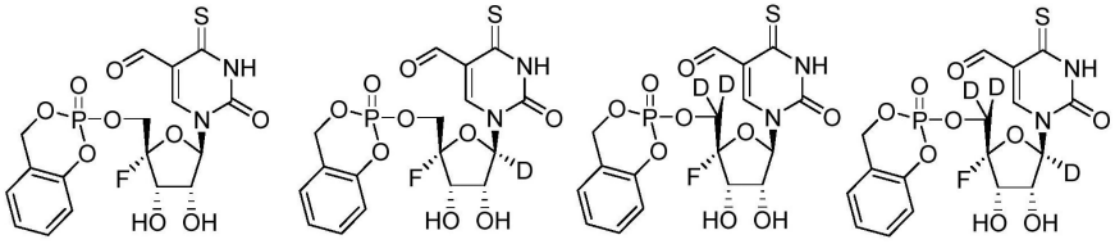
[1361] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1362] 

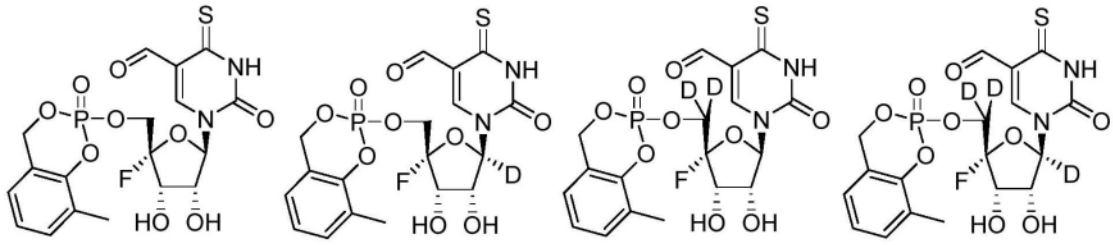
[1363] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1364] 

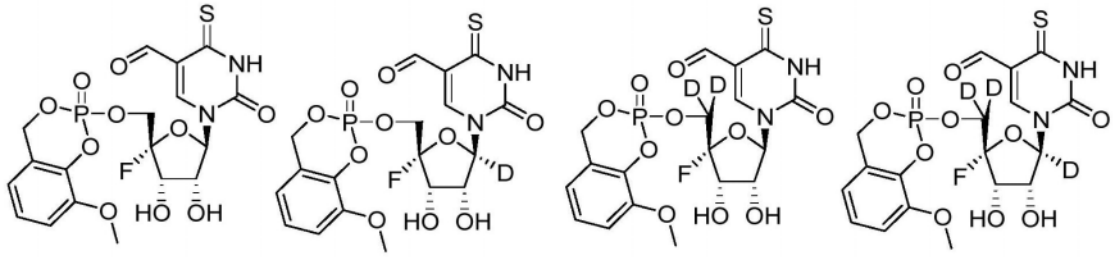
[1365] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1366] 

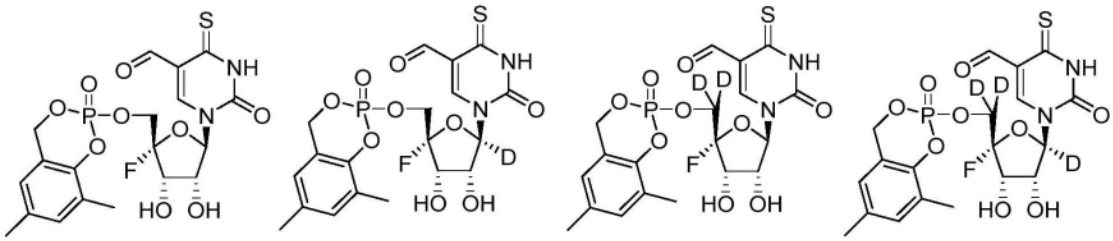
[1367] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1368] 

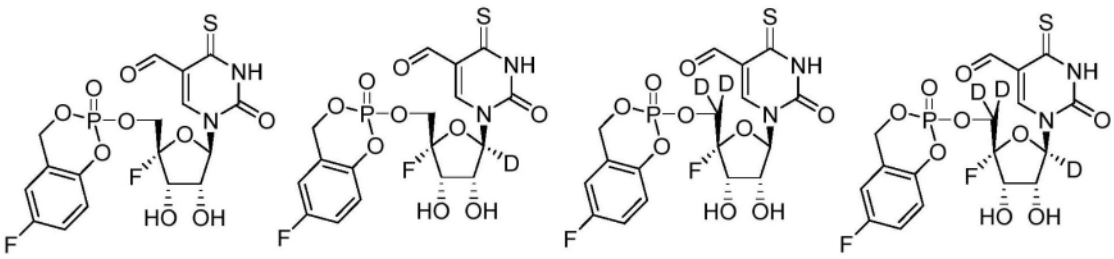
[1369] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1370] 

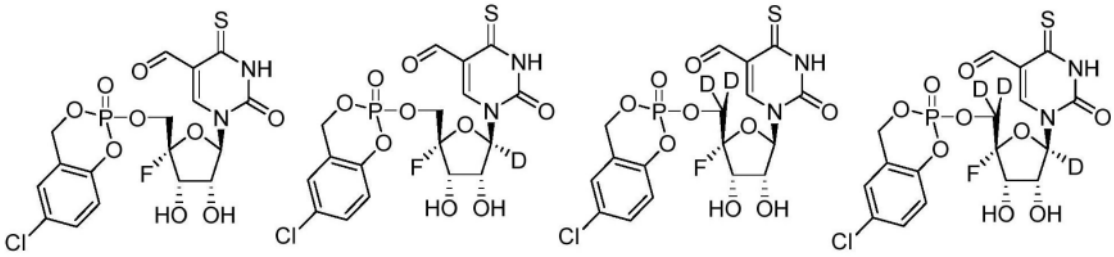
[1371] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1372] 

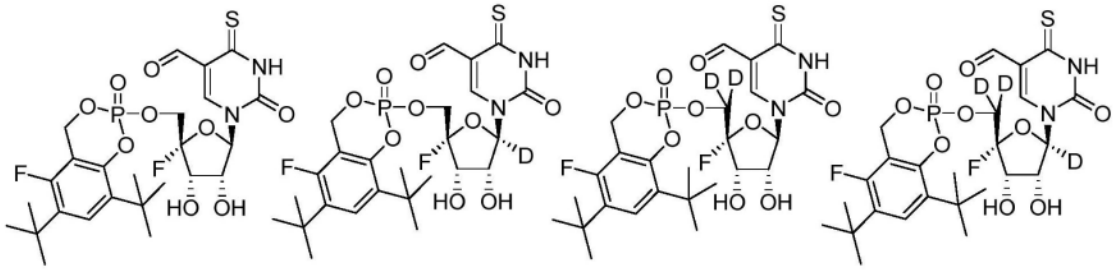
[1373] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1374] 

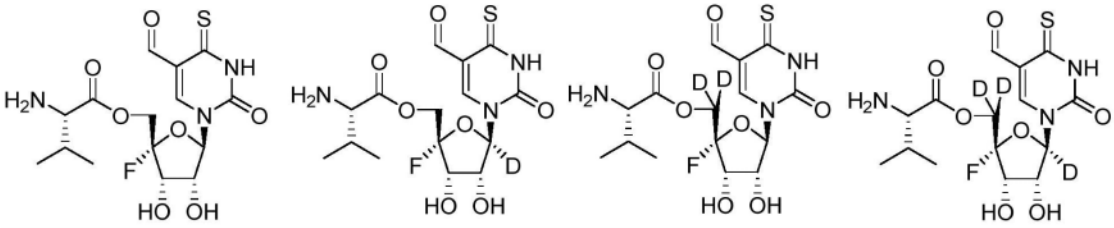
[1375] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1376] 

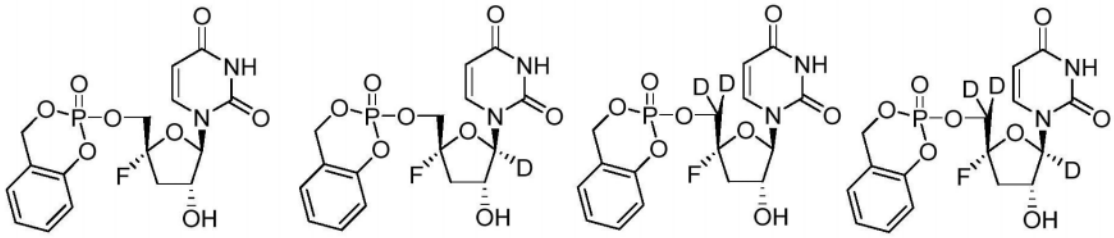
[1377] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1378] 

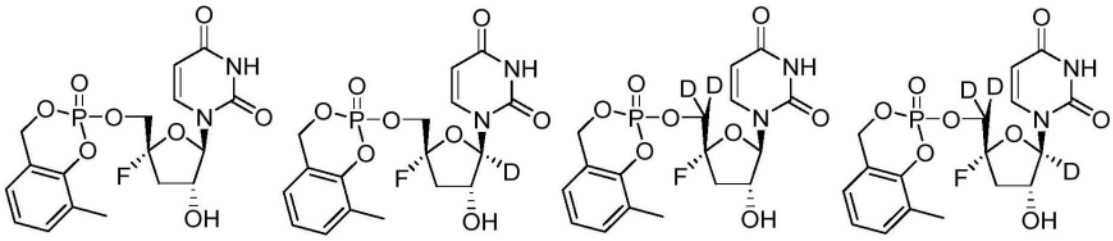
[1379] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1380] 

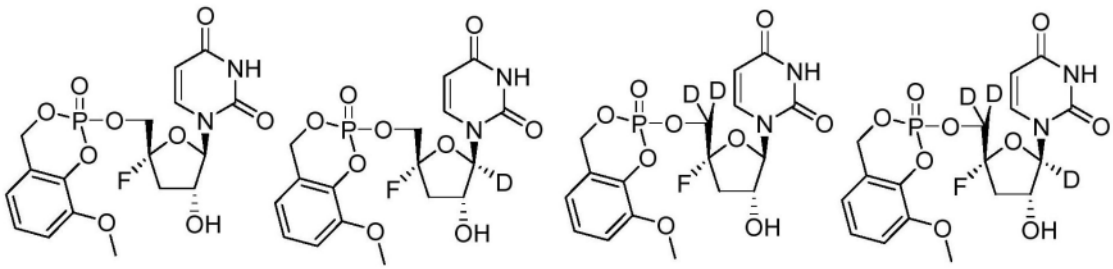
[1381] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1382] 

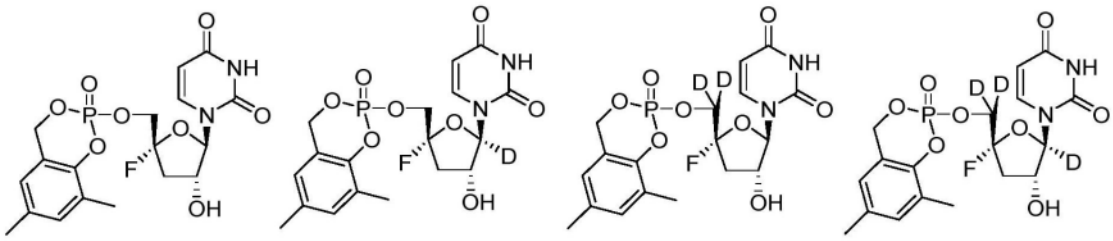
[1383] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1384] 

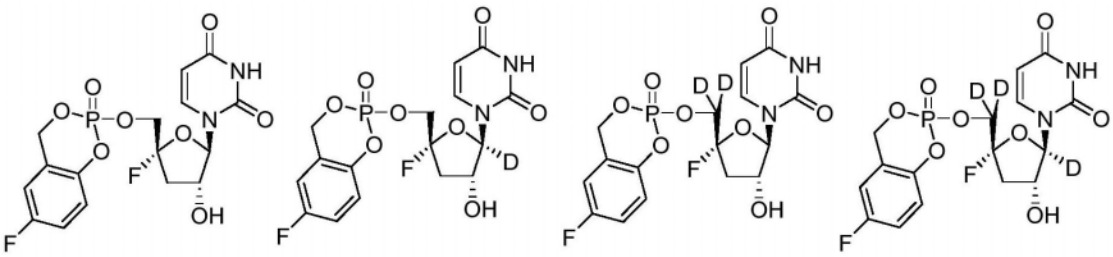
[1385] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1386] 

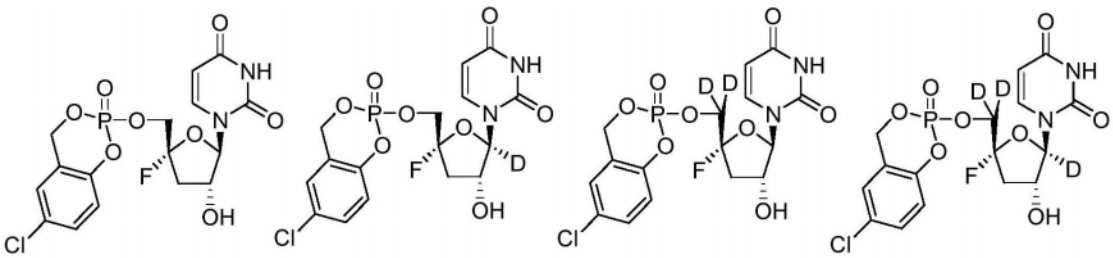
[1387] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1388] 

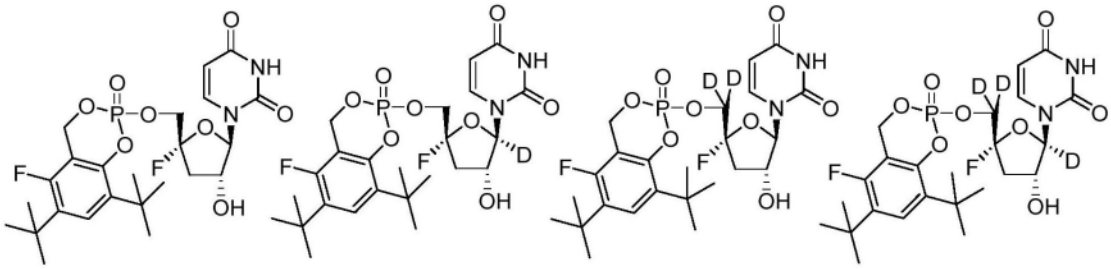
[1389] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1390] 

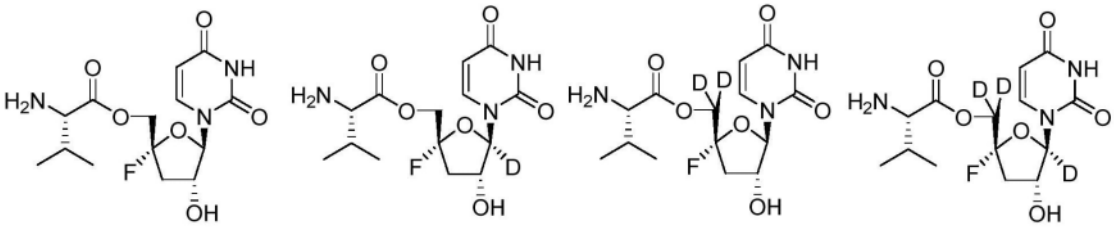
[1391] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1392] 

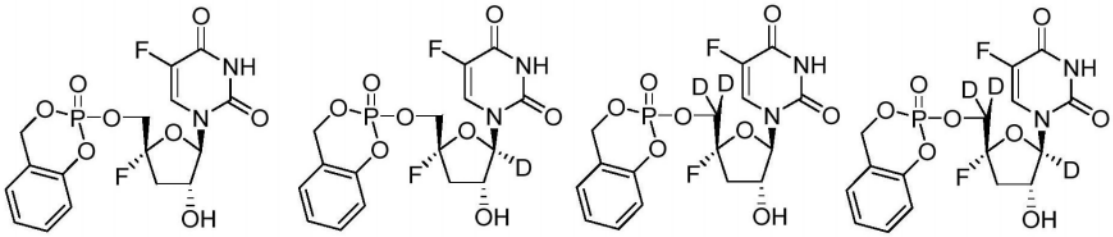
[1393] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1394] 

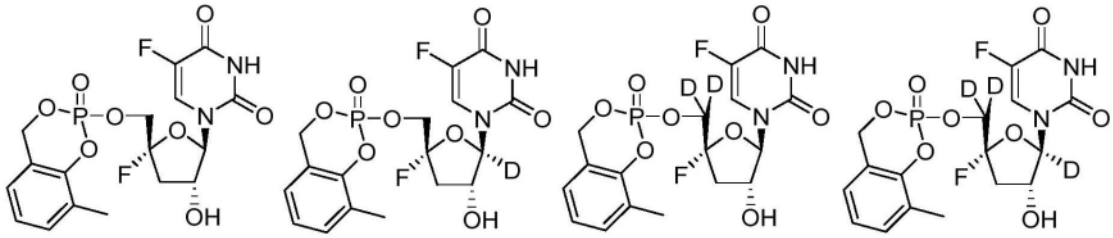
[1395] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1396] 

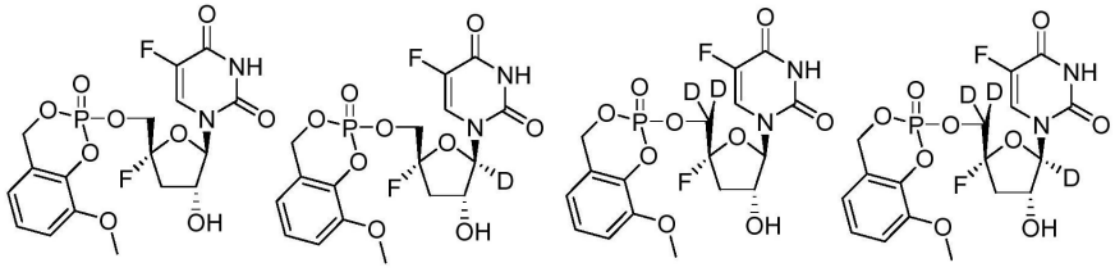
[1397] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1398] 

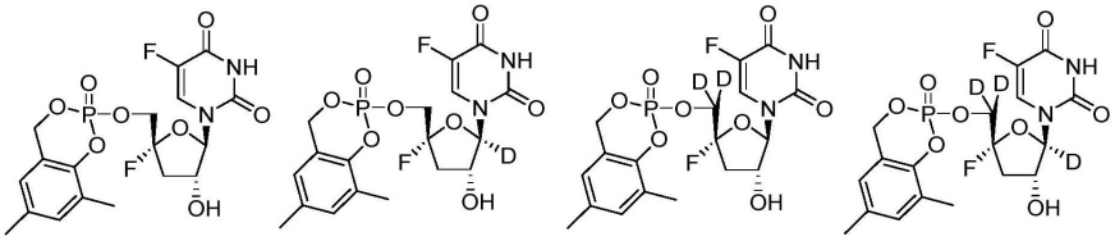
[1399] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1400] 

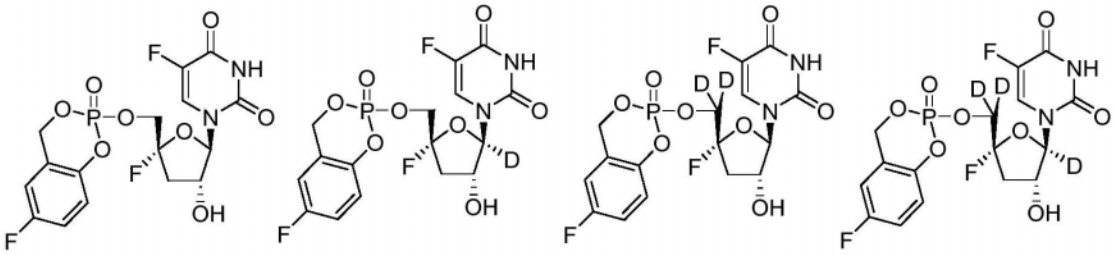
[1401] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1402] 

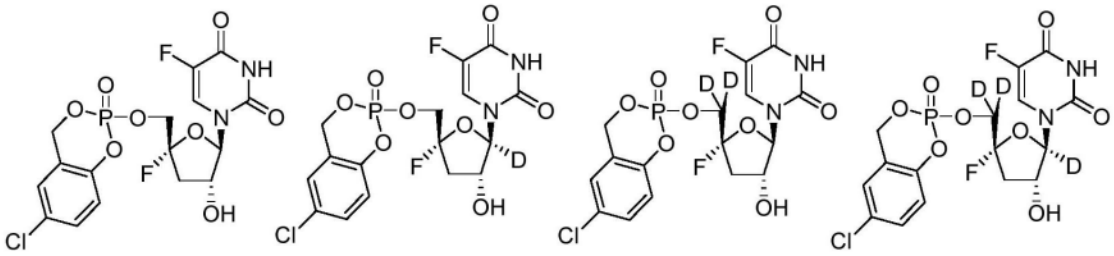
[1403] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1404] 

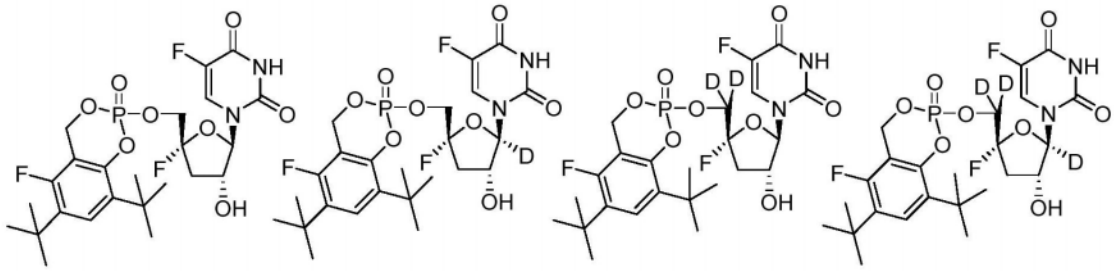
[1405] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1406] 

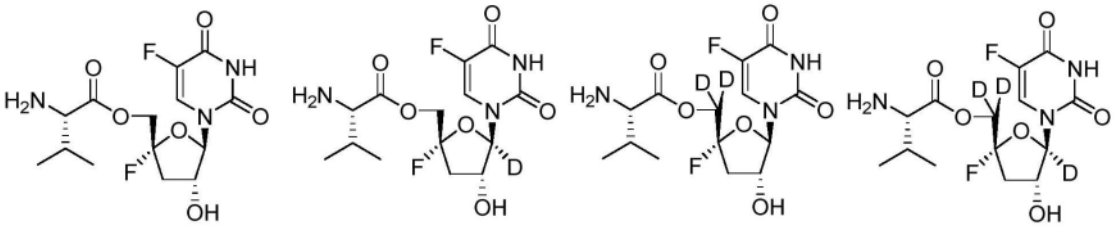
[1407] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1408] 

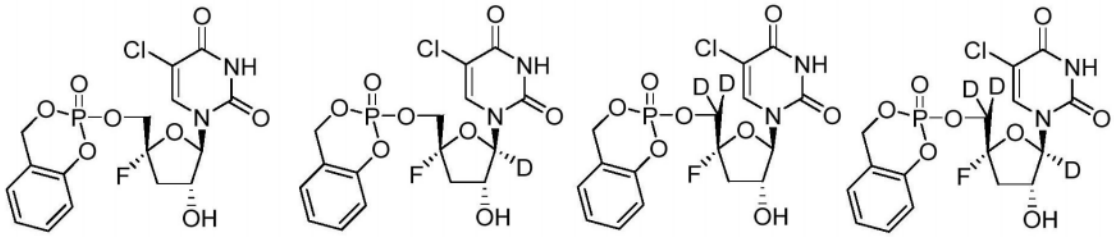
[1409] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1410] 

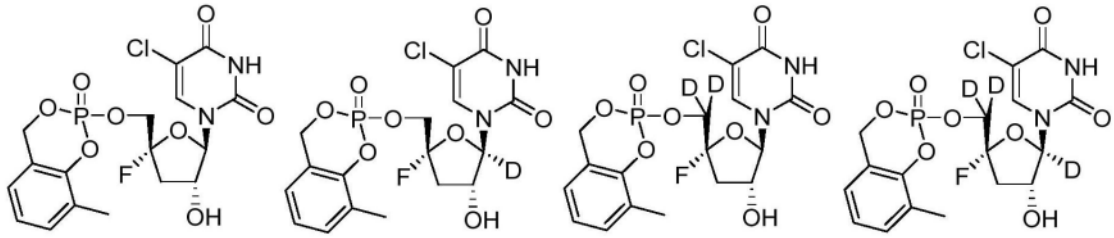
[1411] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1412] 

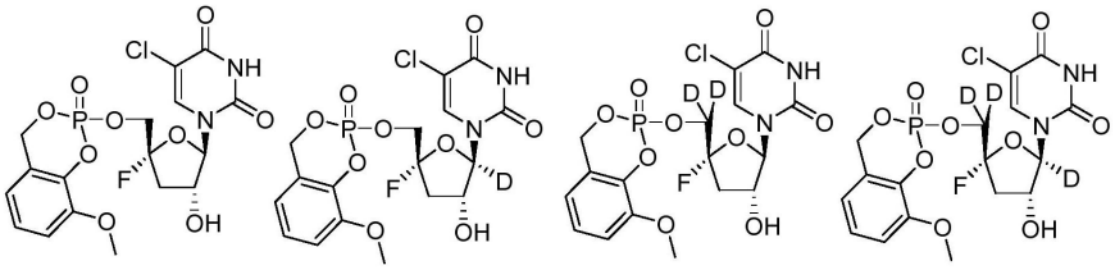
[1413] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1414] 

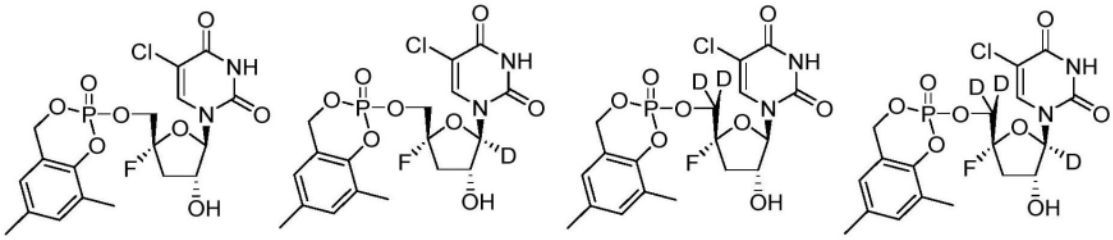
[1415] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1416] 

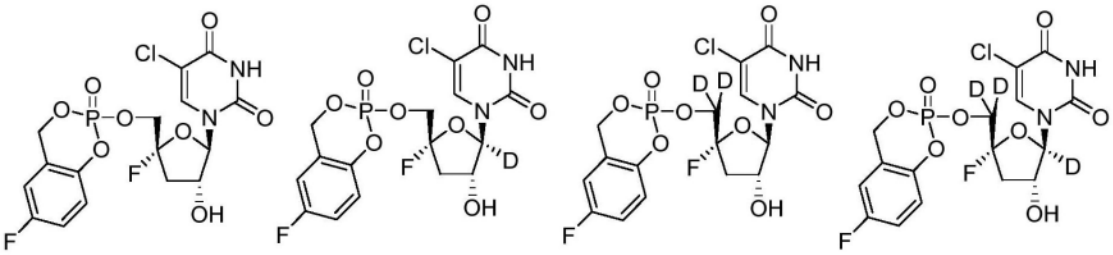
[1417] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1418] 

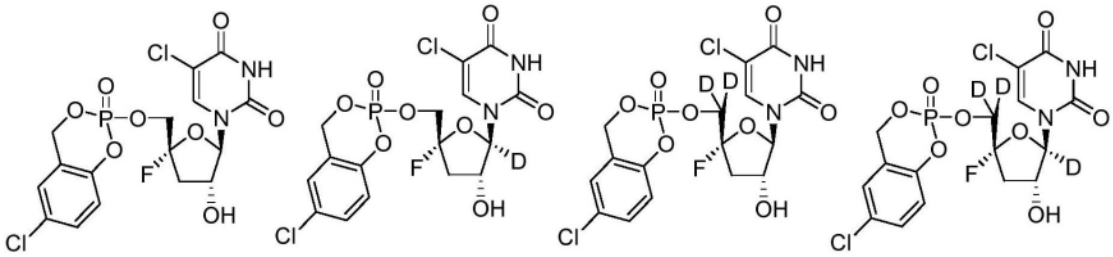
[1419] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1420] 

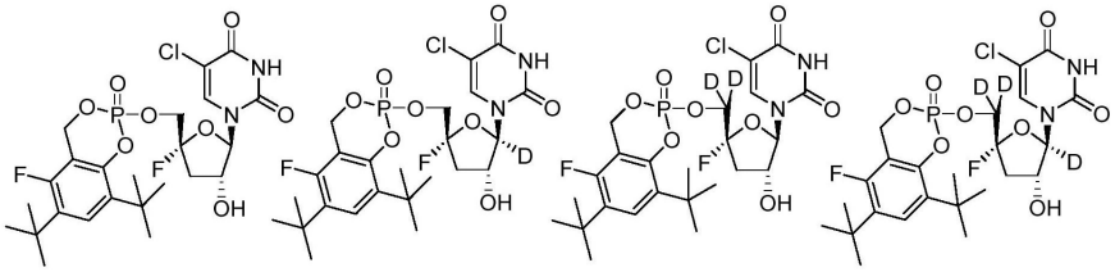
[1421] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1422] 

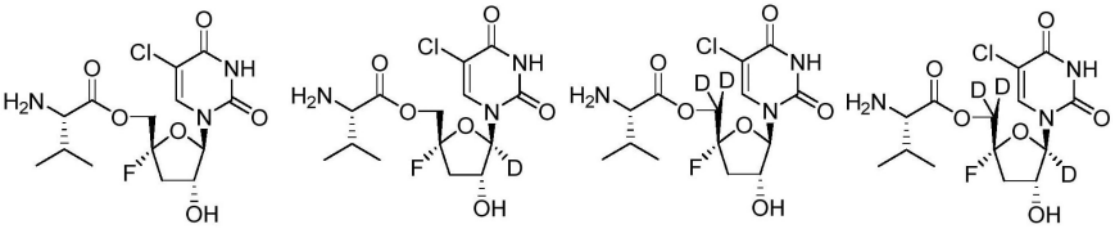
[1423] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1424] 

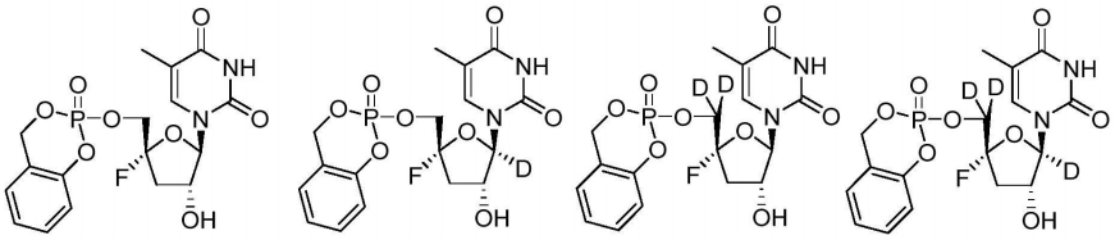
[1425] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1426] 

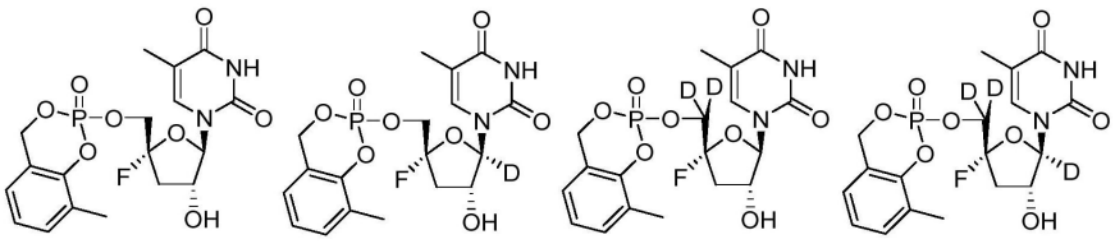
[1427] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1428] 

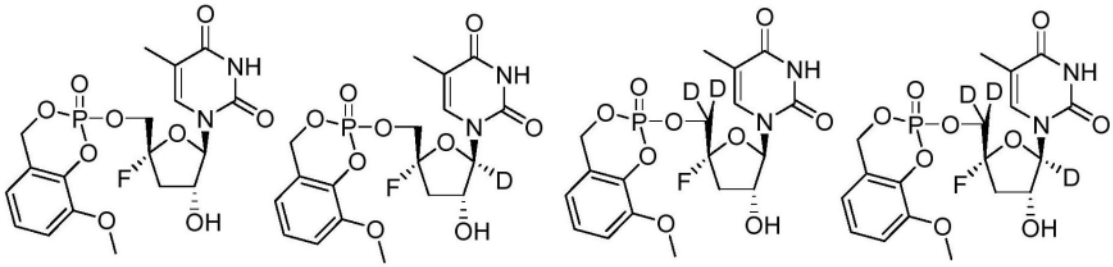
[1429] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1430] 

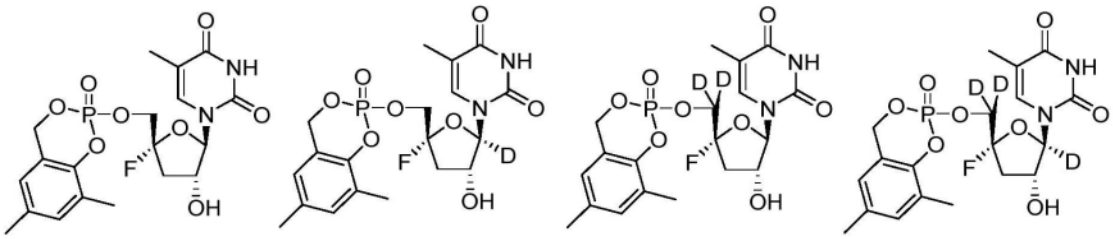
[1431] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1432] 

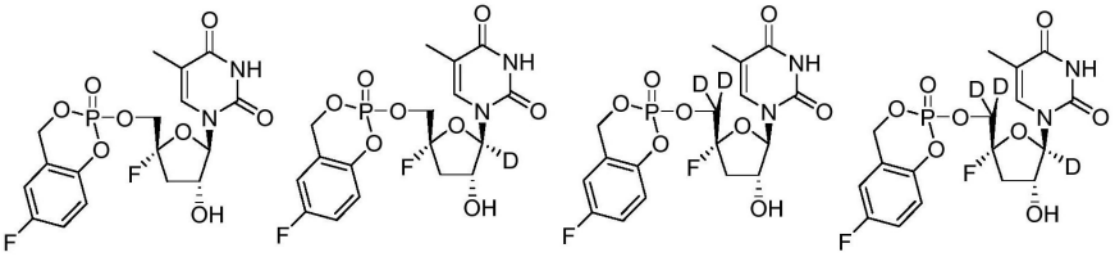
[1433] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1434] 

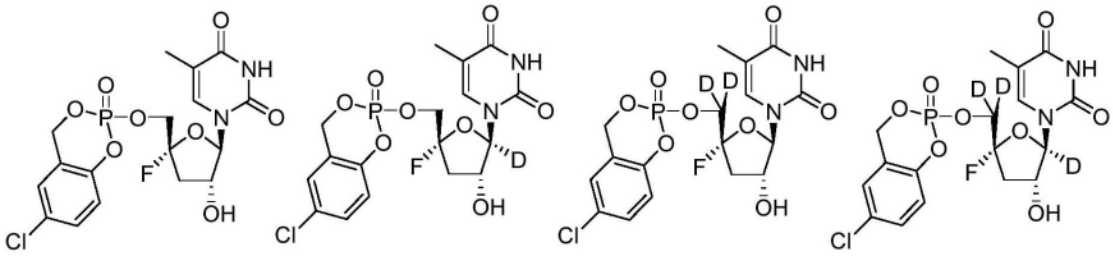
[1435] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1436] 

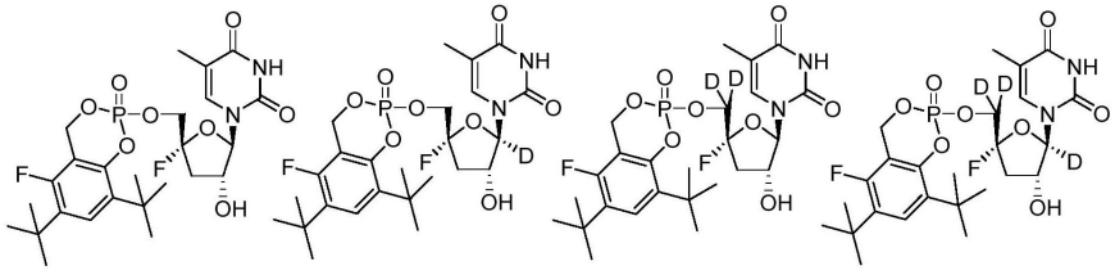
[1437] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1438] 

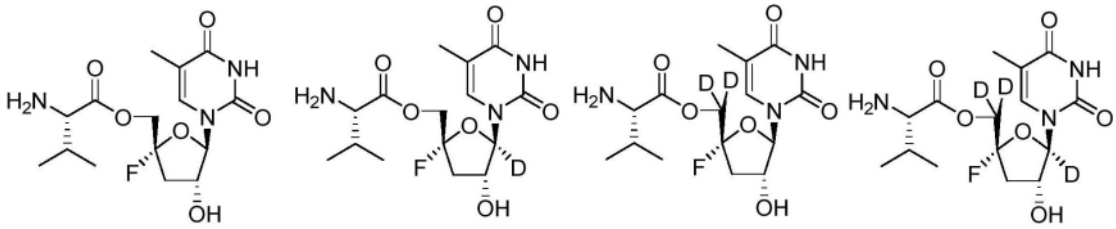
[1439] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1440] 

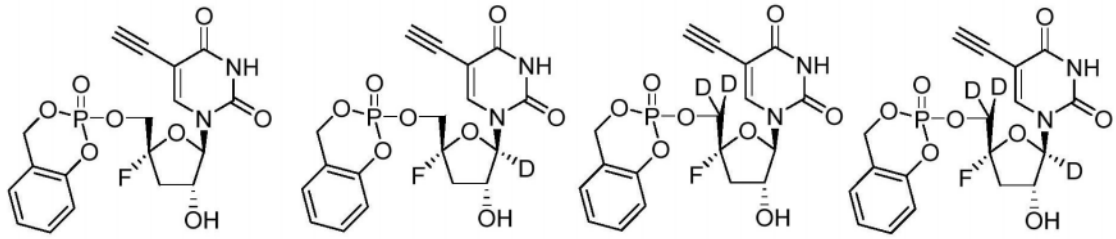
[1441] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1442] 

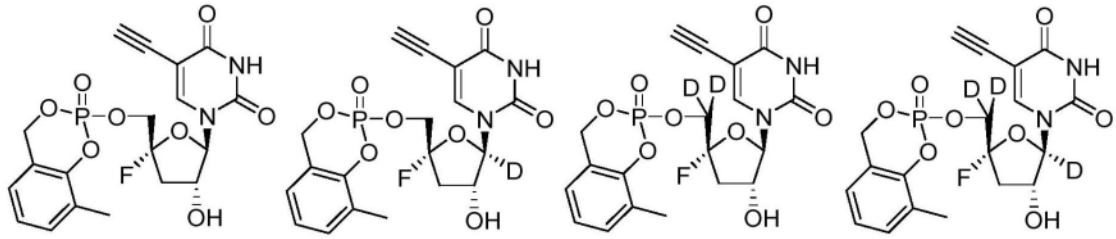
[1443] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1444] 

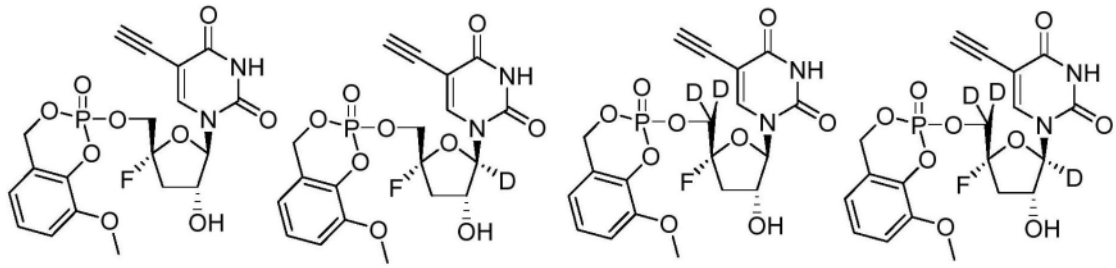
[1445] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1446] 

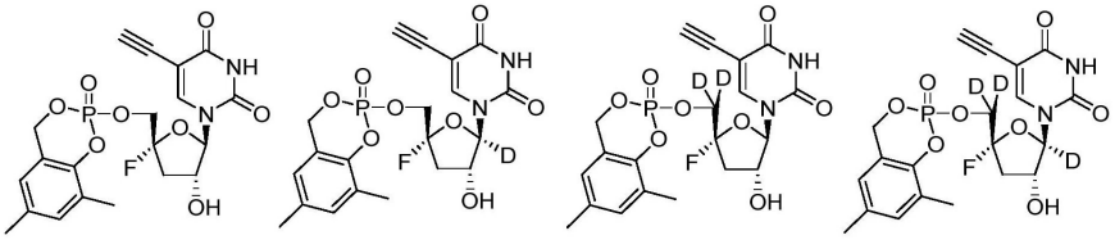
[1447] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1448] 

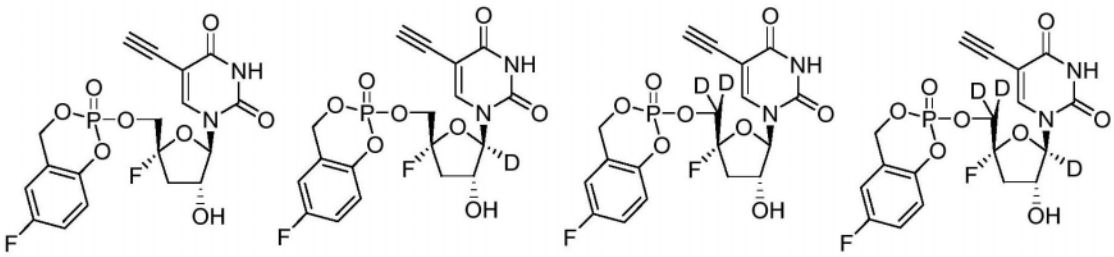
[1449] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1450] 

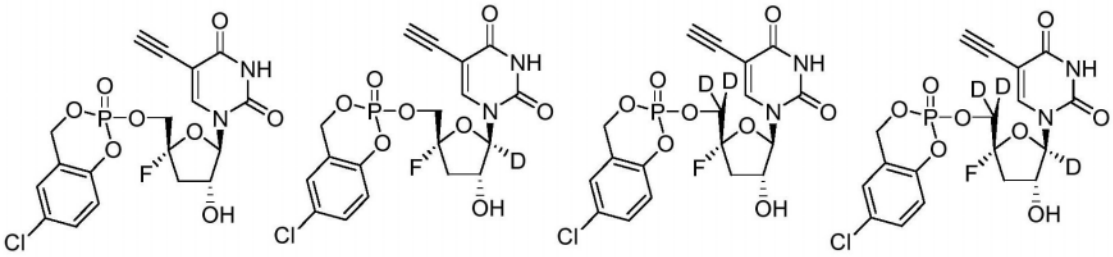
[1451] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1452] 

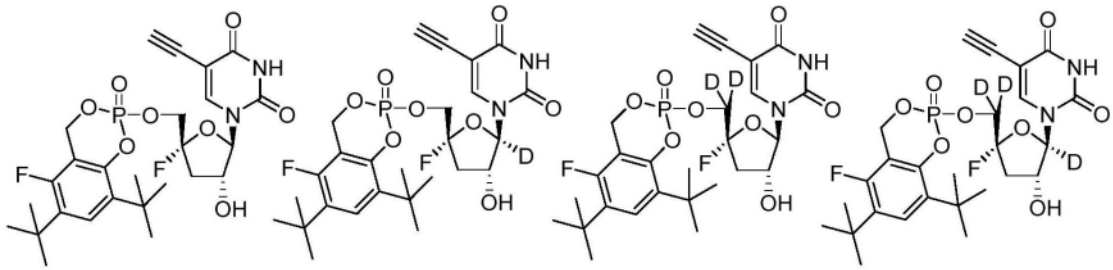
[1453] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1454] 

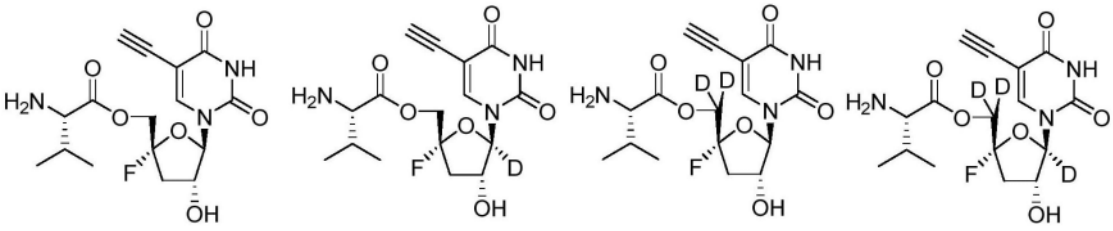
[1455] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1456] 

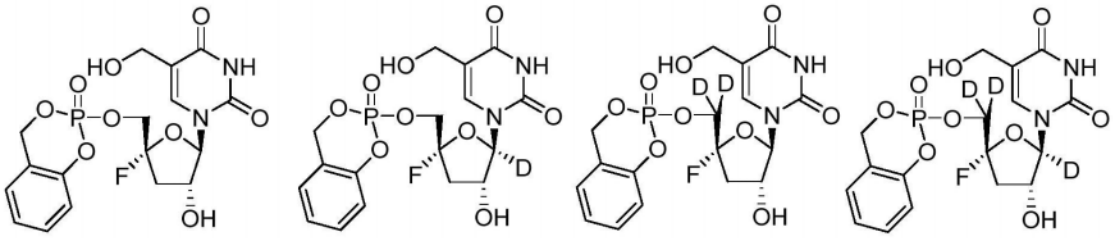
[1457] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1458] 

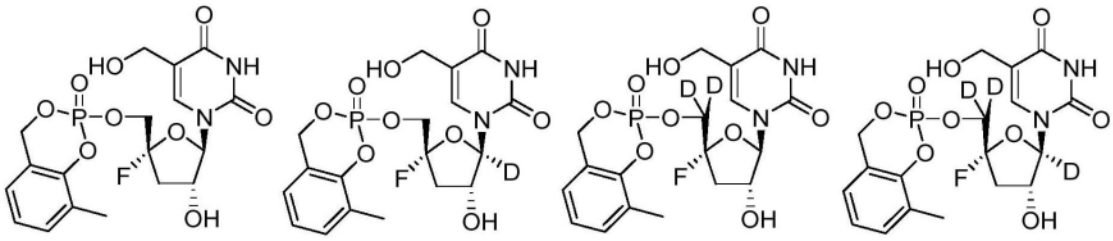
[1459] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1460] 

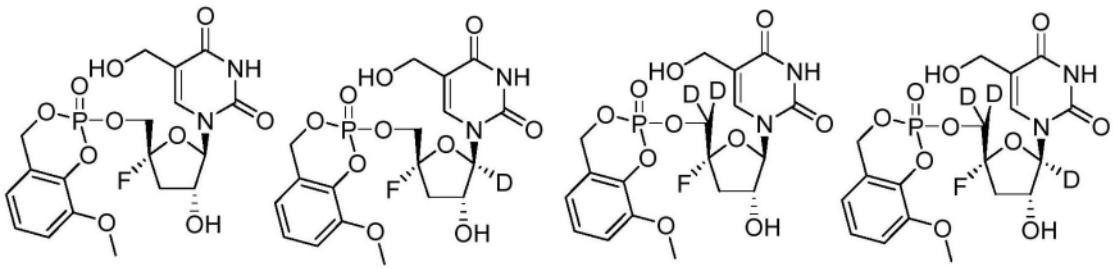
[1461] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1462] 

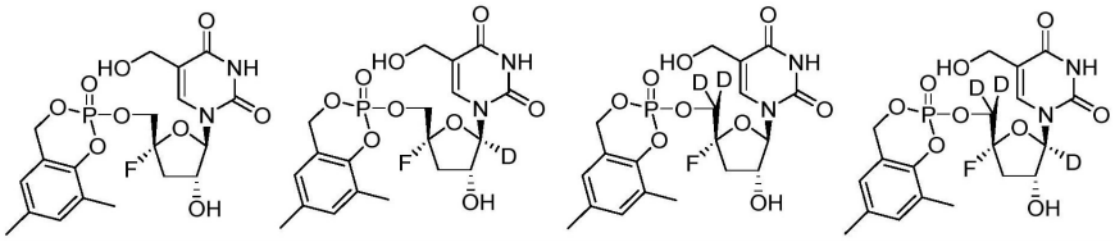
[1463] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1464] 

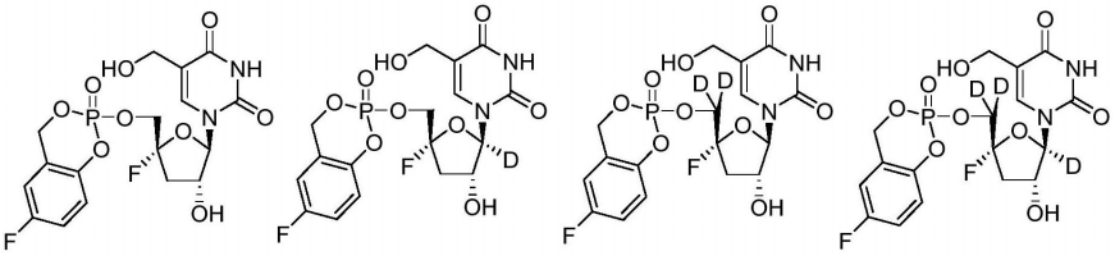
[1465] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1466] 

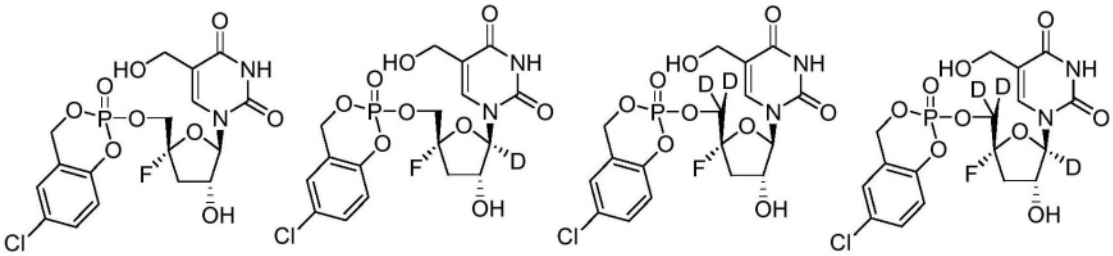
[1467] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1468] 

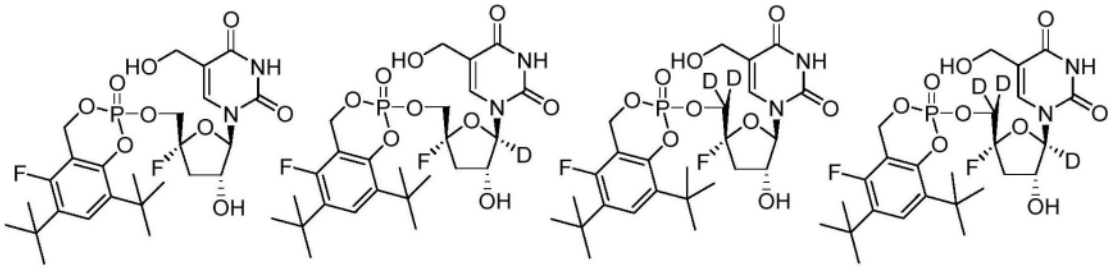
[1469] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1470] 

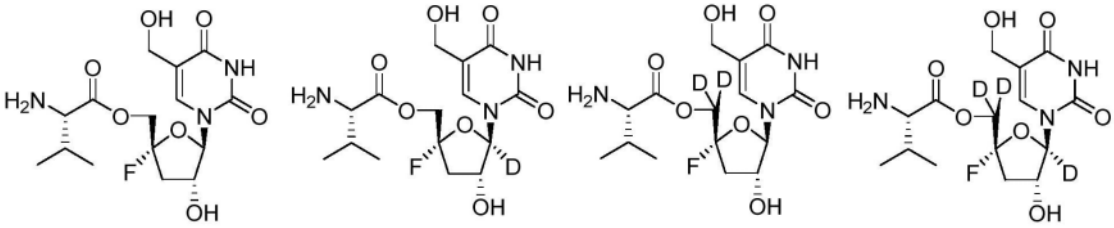
[1471] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1472] 

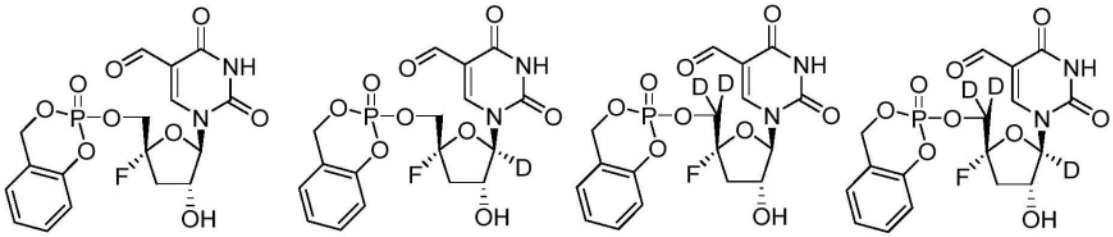
[1473] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1474] 

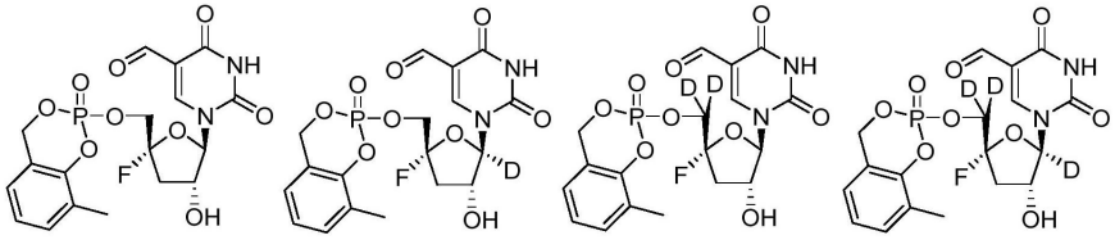
[1475] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1476] 

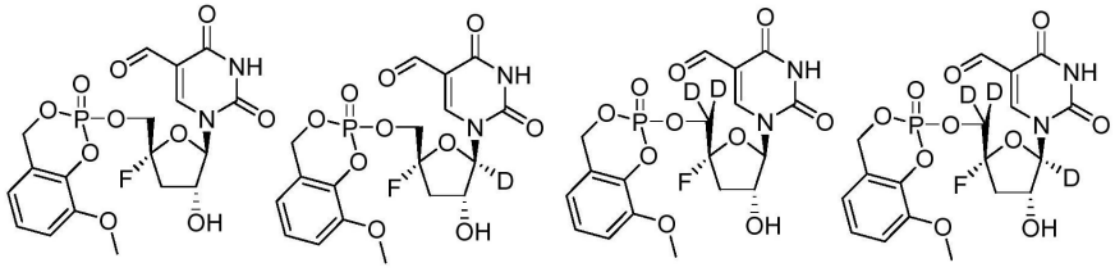
[1477] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1478] 

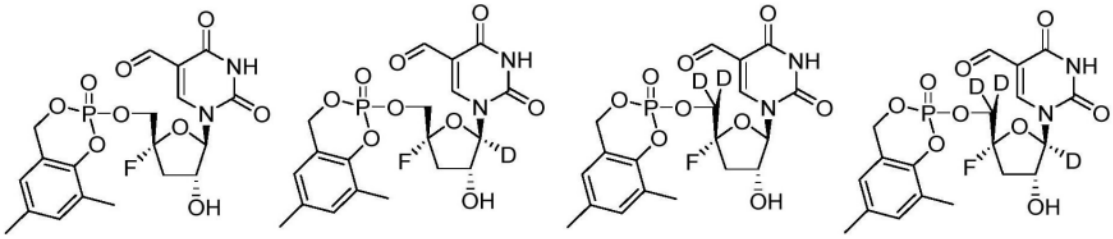
[1479] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1480] 

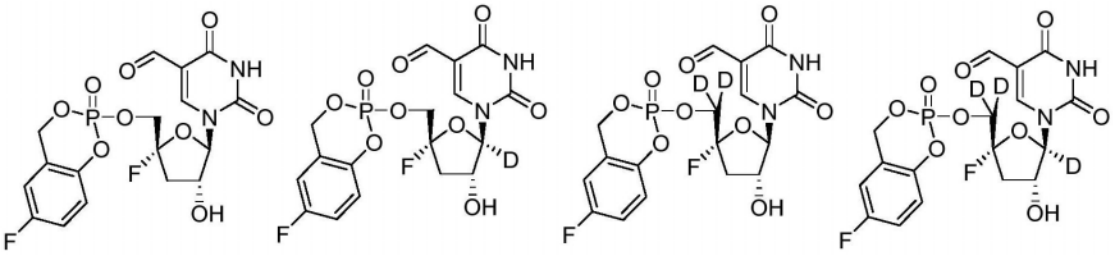
[1481] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1482] 

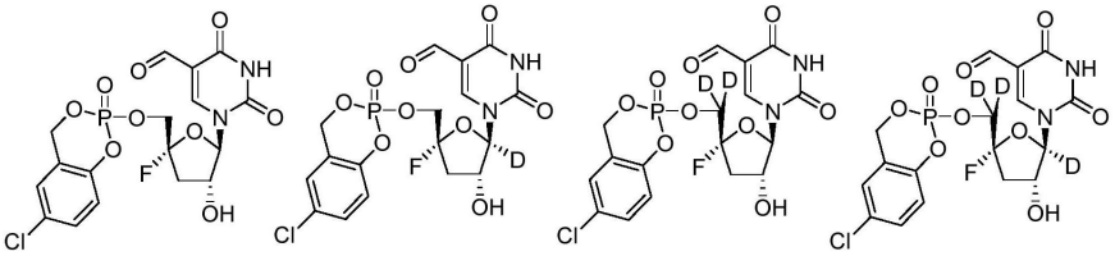
[1483] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1484] 

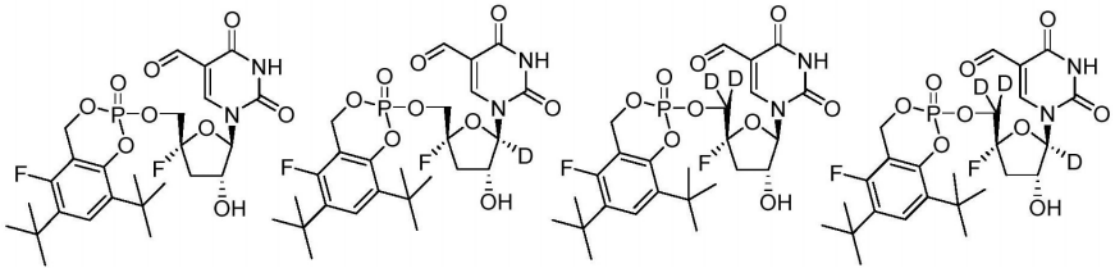
[1485] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1486] 

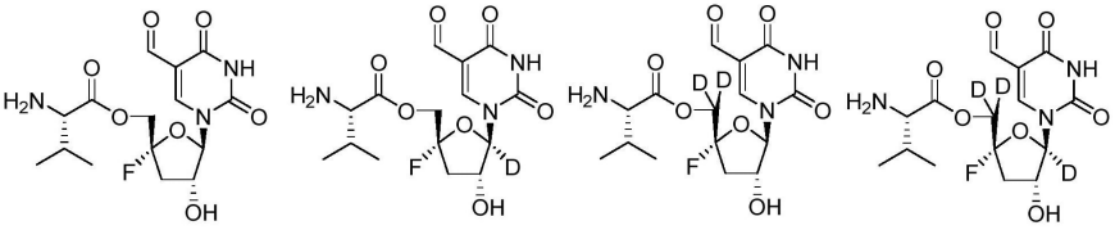
[1487] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1488] 

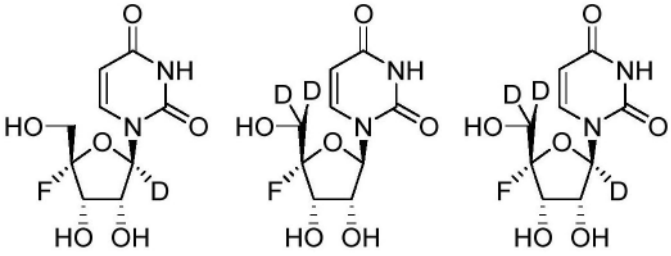
[1489] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1490] 

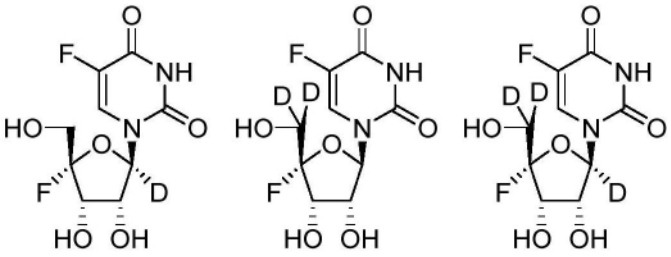
[1491] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1492] 

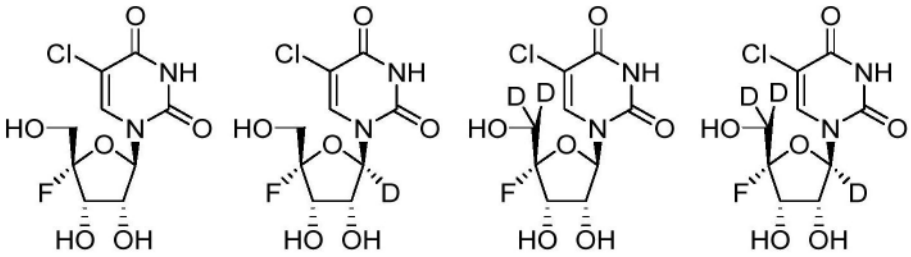
[1493] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1494] 

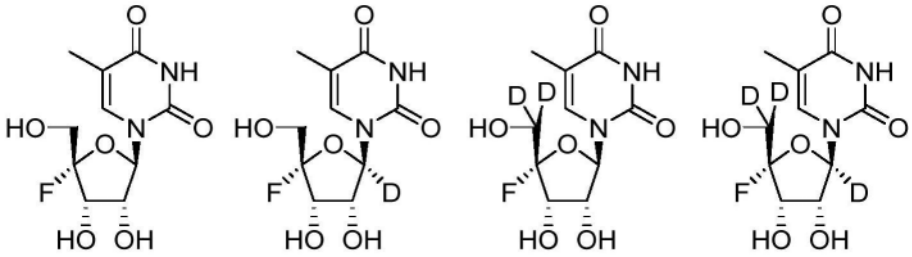
[1495] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1496] 

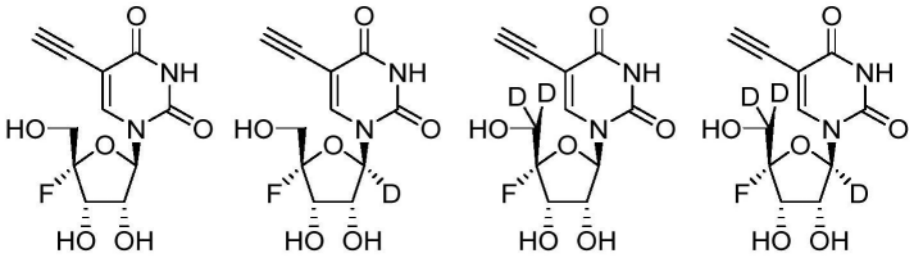
[1497] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1498] 

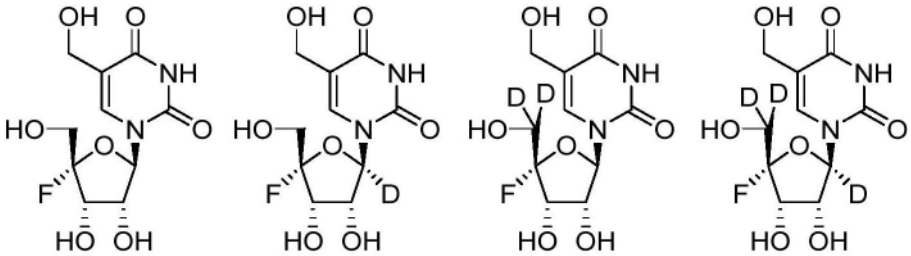
[1499] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1500] 

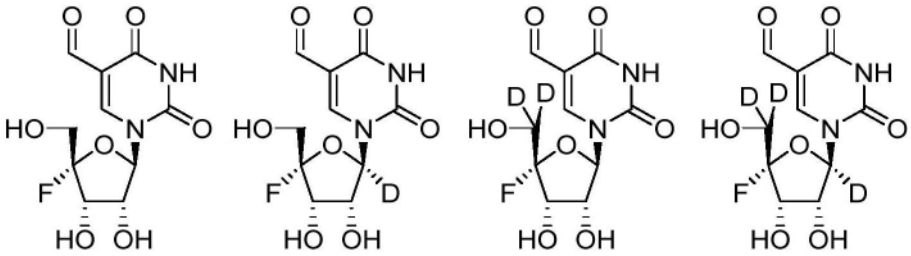
[1501] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1502] 

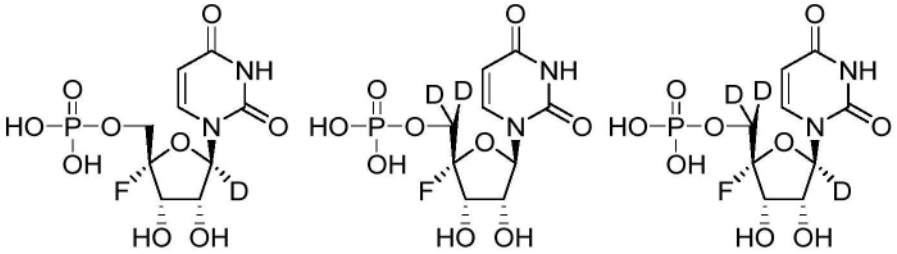
[1503] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1504] 

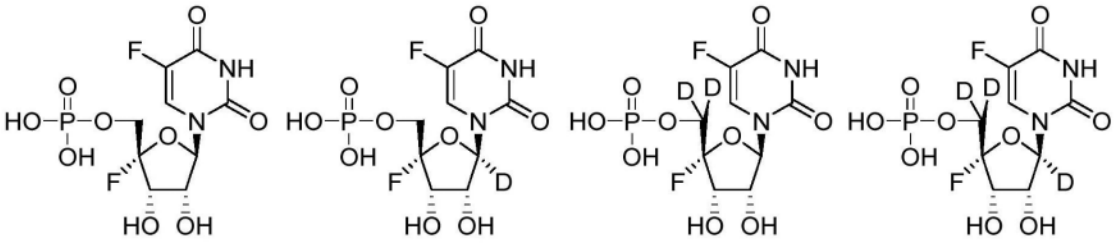
[1505] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1506] 

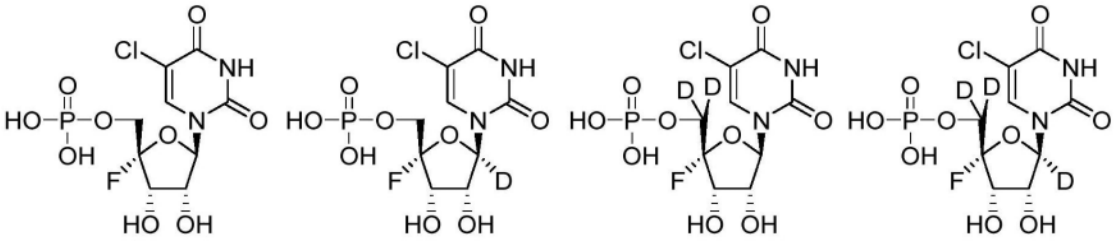
[1507] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1508] 

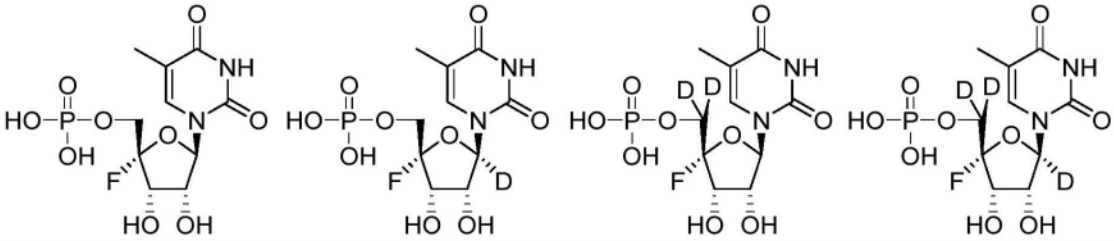
[1509] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1510] 

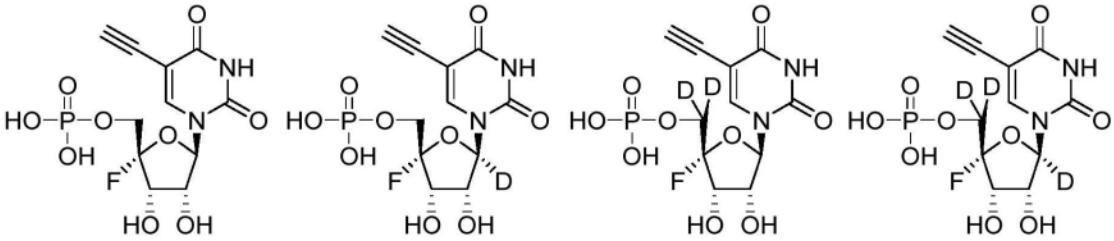
[1511] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1512] 

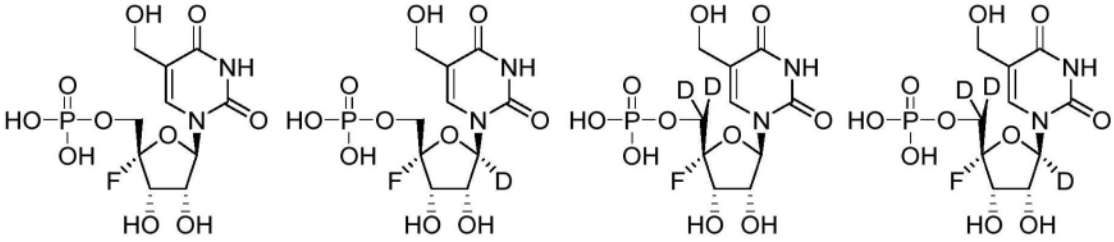
[1513] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1514] 

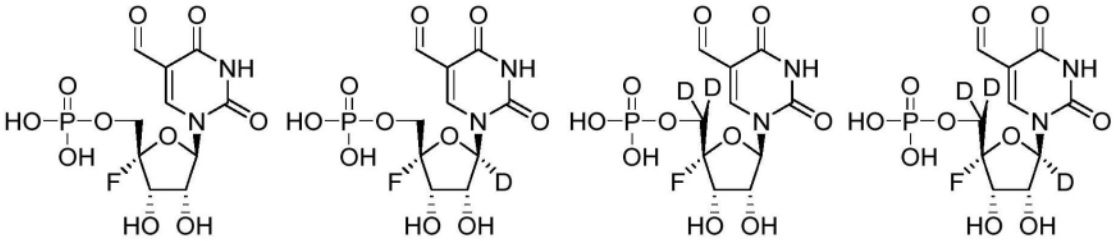
[1515] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1516] 

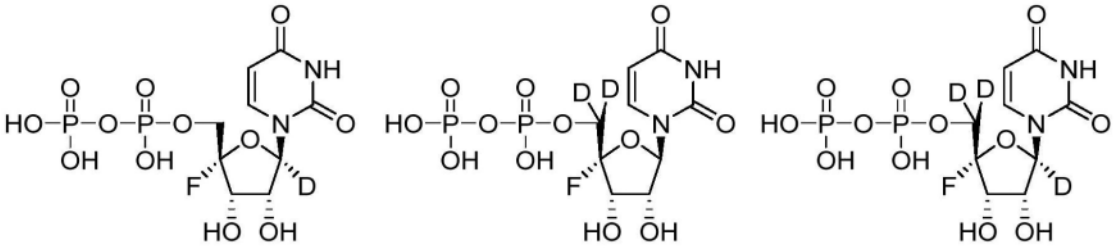
[1517] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1518] 

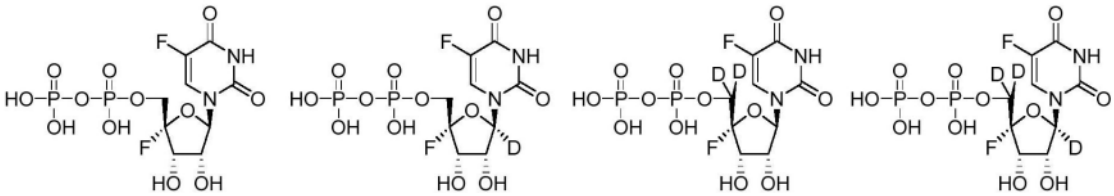
[1519] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1520] 

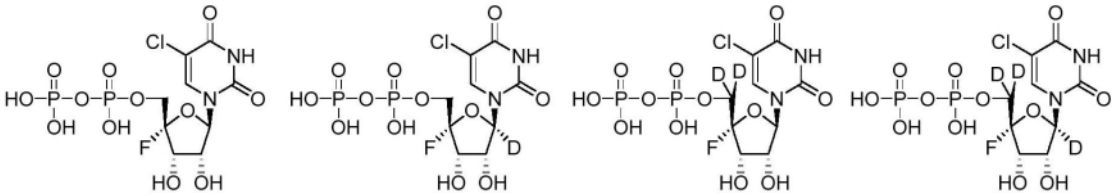
[1521] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1522] 

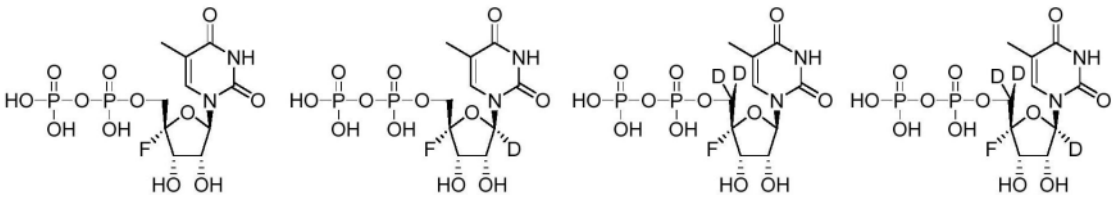
[1523] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1524] 

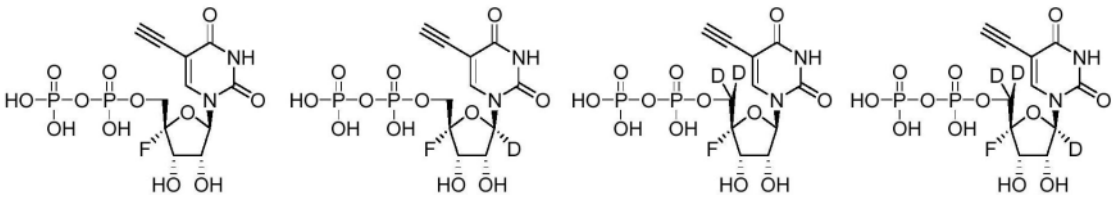
[1525] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1526] 

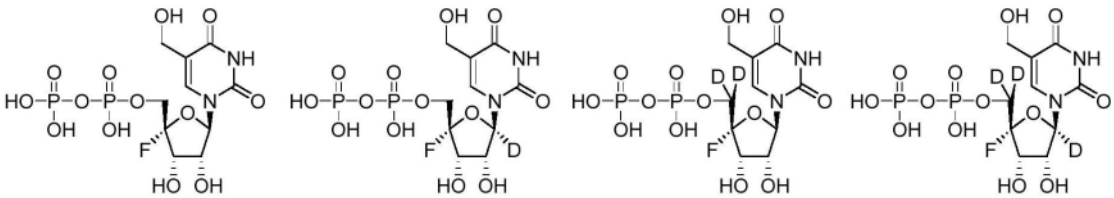
[1527] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1528] 

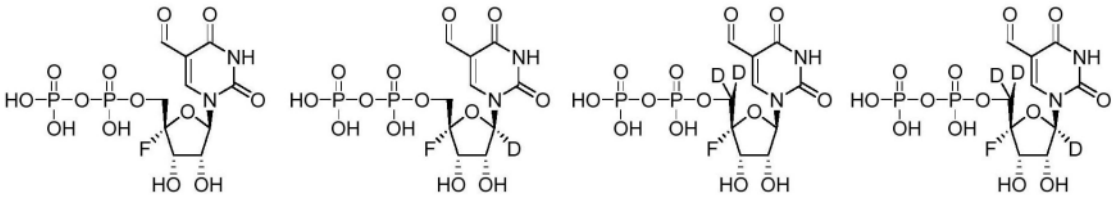
[1529] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1530] 

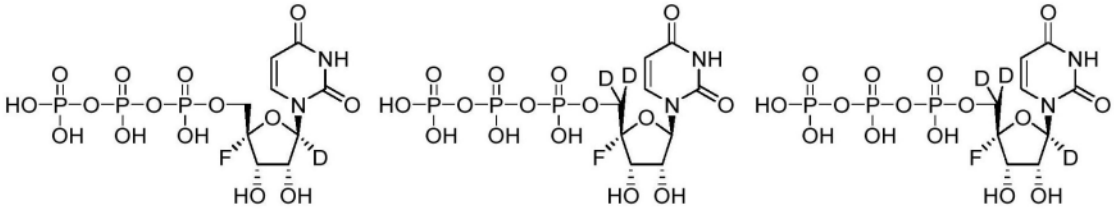
[1531] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1532] 

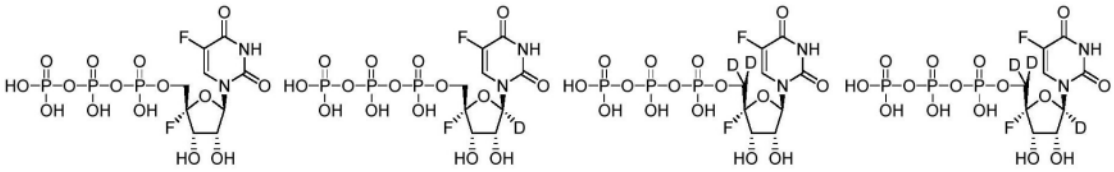
[1533] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1534] 

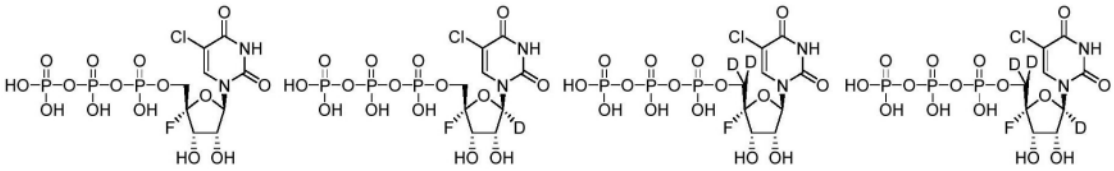
[1535] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1536] 

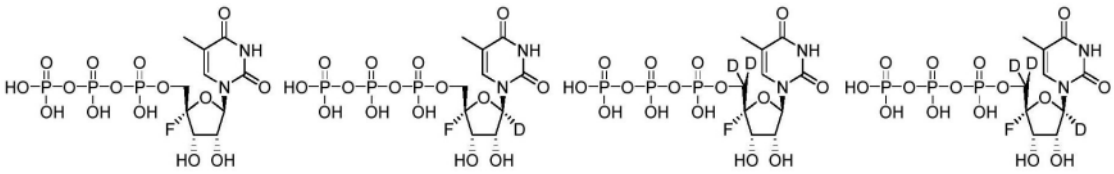
[1537] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1538] 

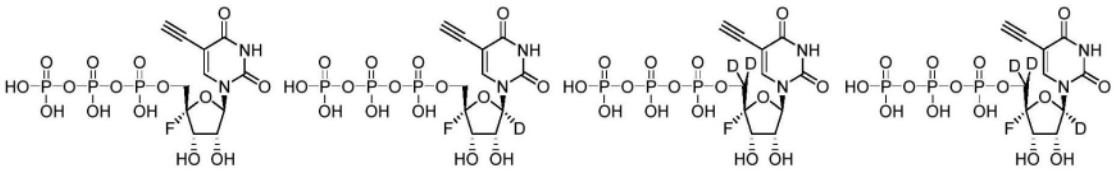
[1539] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1540] 

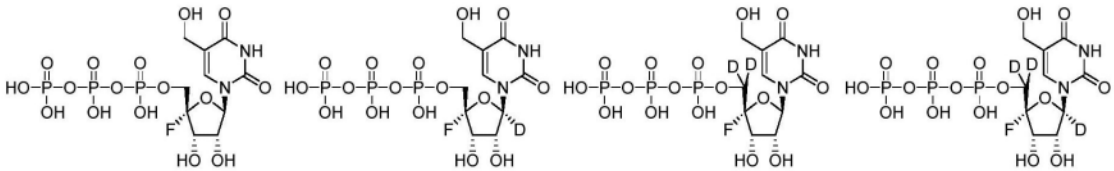
[1541] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1542] 

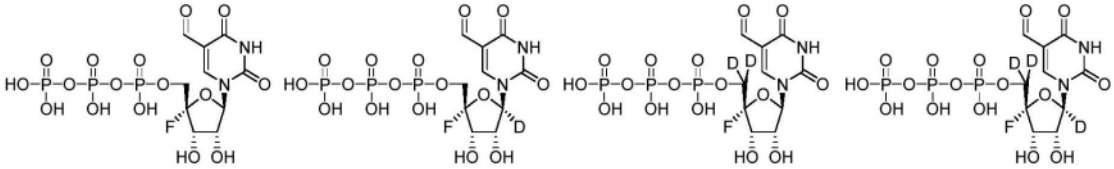
[1543] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1544] 

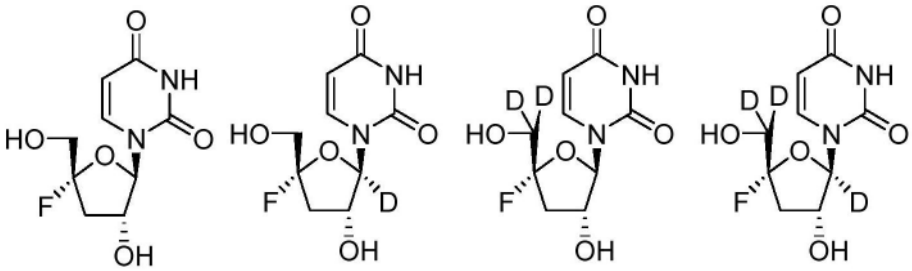
[1545] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1546] 

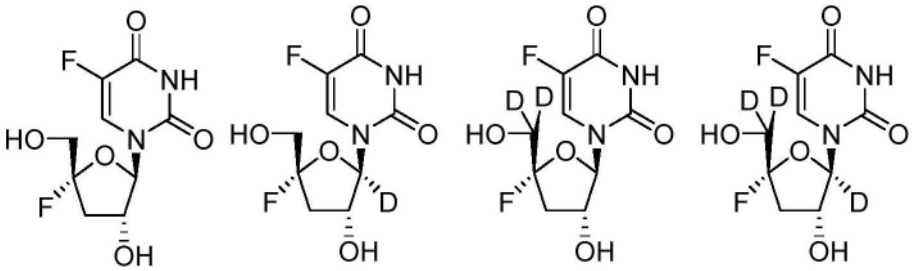
[1547] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1548] 

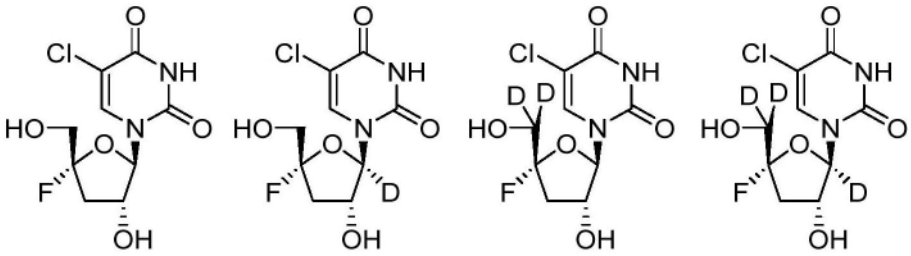
[1549] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1550] 

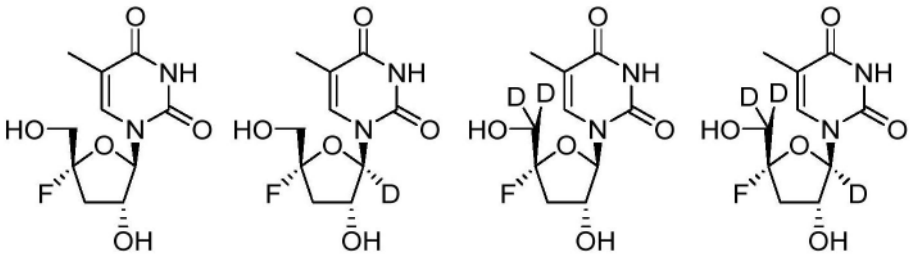
[1551] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1552] 

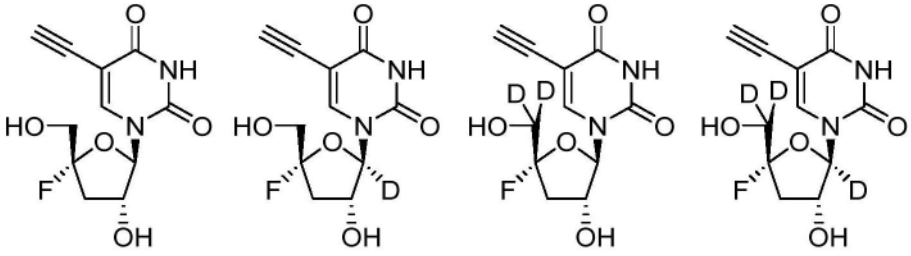
[1553] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1554] 

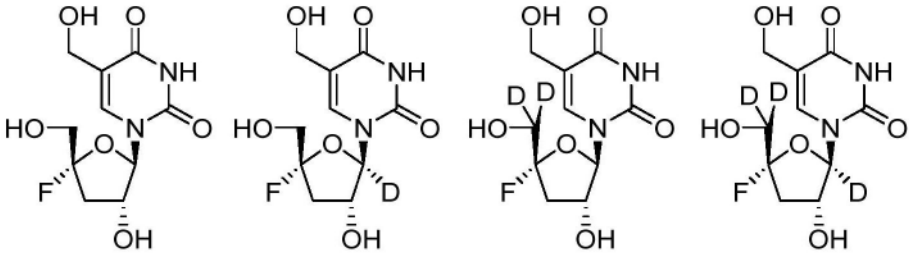
[1555] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1556] 

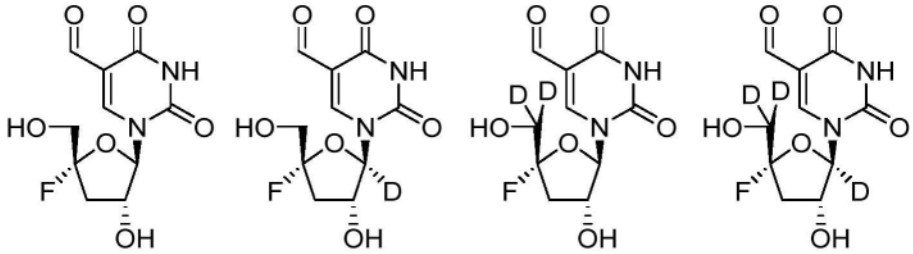
[1557] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1558] 

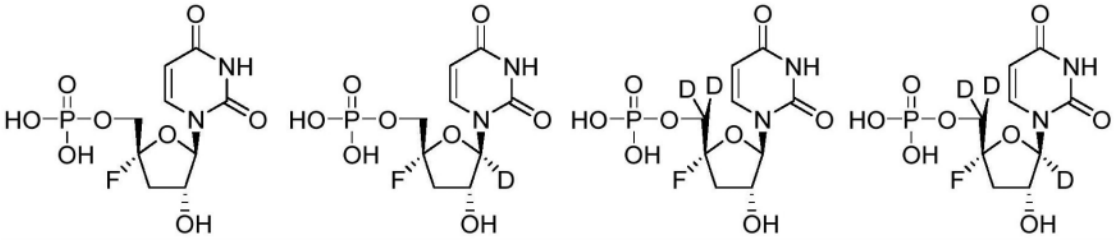
[1559] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1560] 

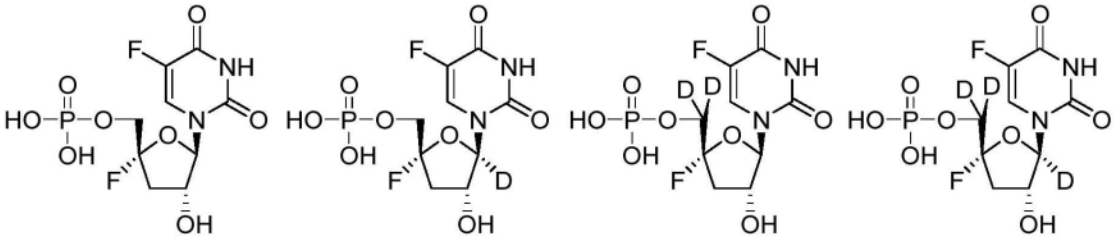
[1561] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1562] 

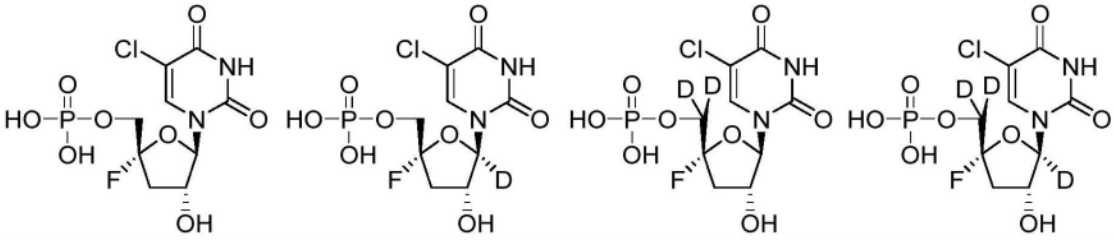
[1563] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1564] 

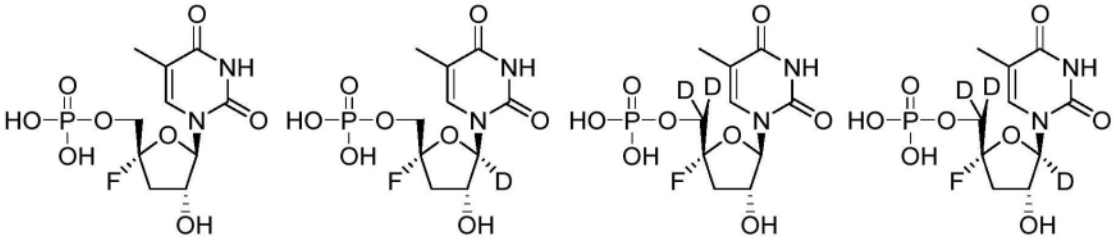
[1565] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1566] 

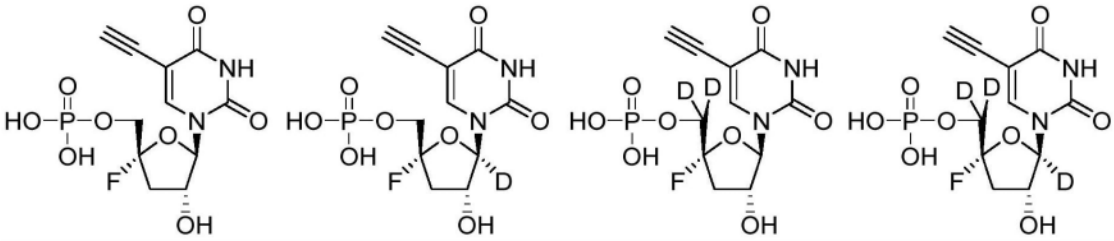
[1567] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1568] 

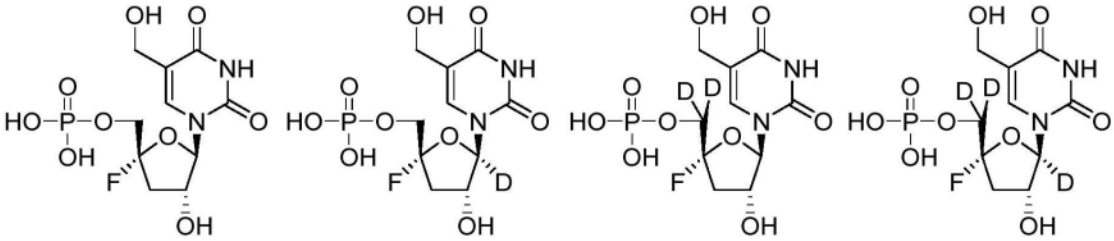
[1569] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1570] 

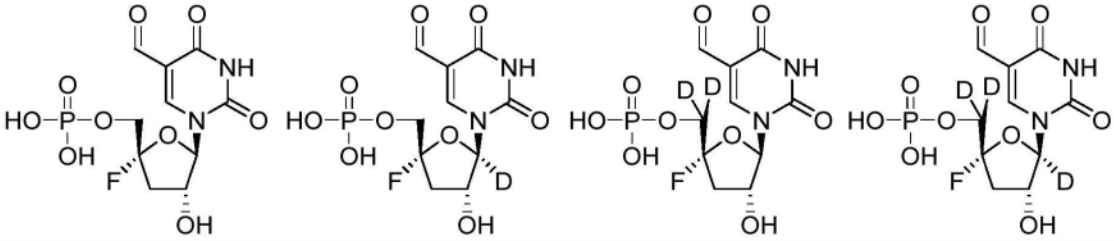
[1571] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1572] 

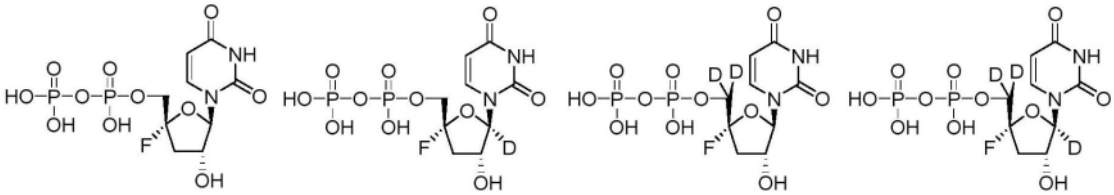
[1573] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1574] 

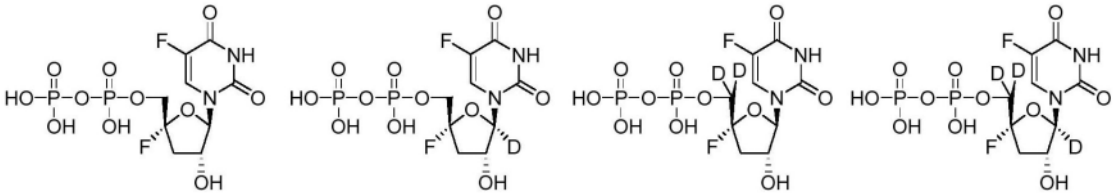
[1575] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1576] 

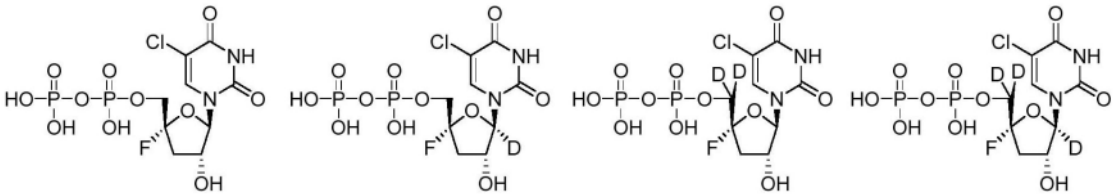
[1577] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1578] 

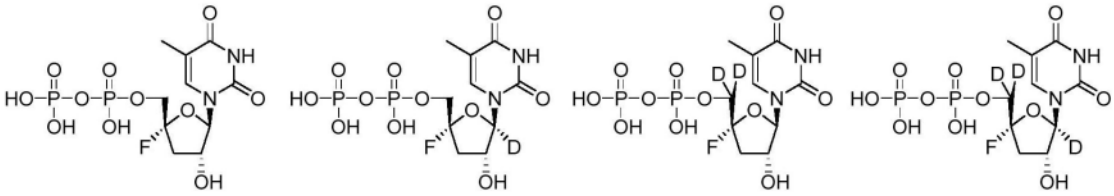
[1579] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1580] 

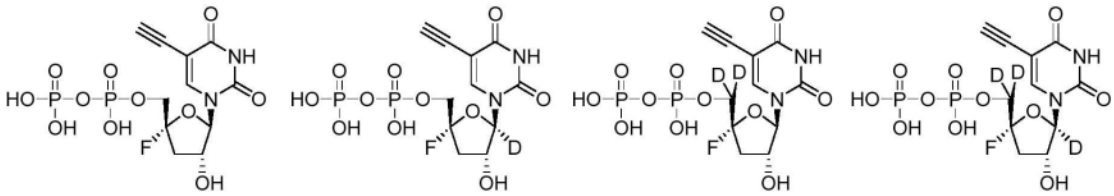
[1581] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1582] 

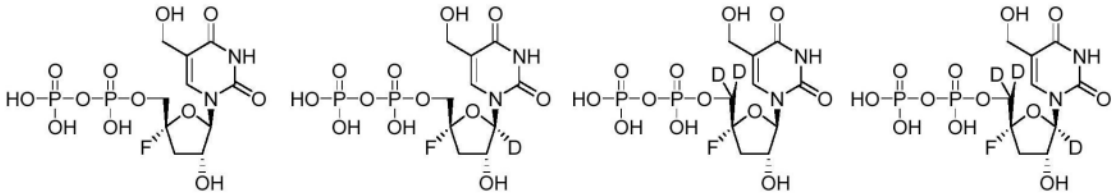
[1583] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1584] 

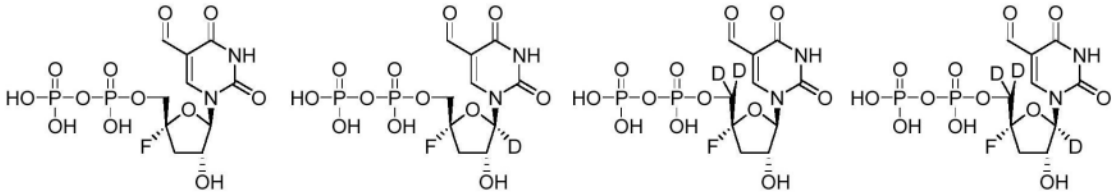
[1585] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1586] 

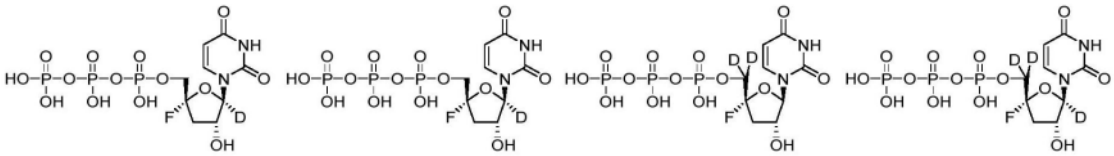
[1587] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1588] 

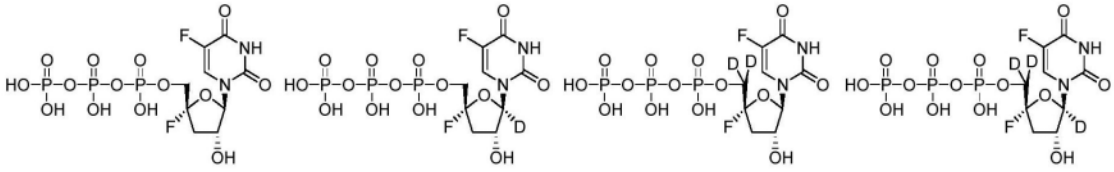
[1589] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1590] 

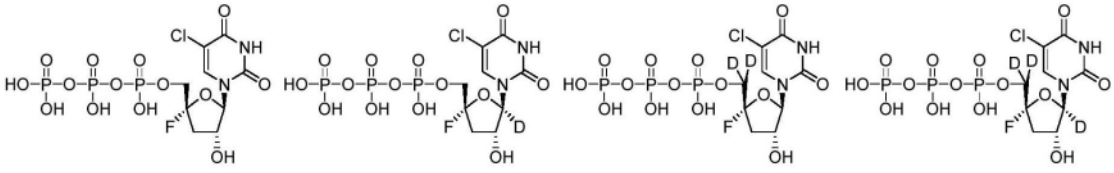
[1591] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1592] 

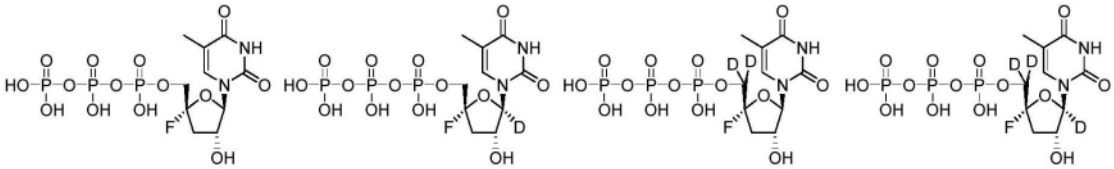
[1593] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1594] 

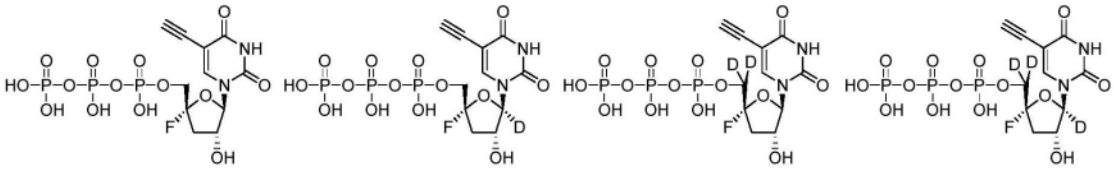
[1595] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1596] 

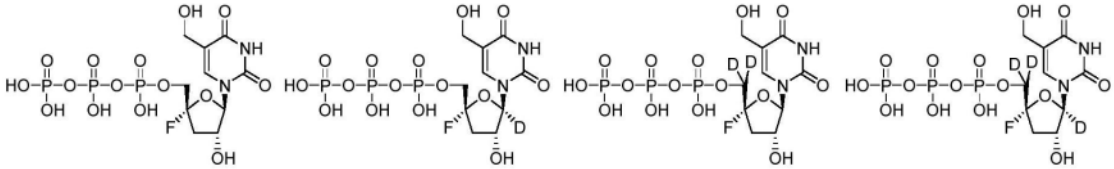
[1597] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1598] 

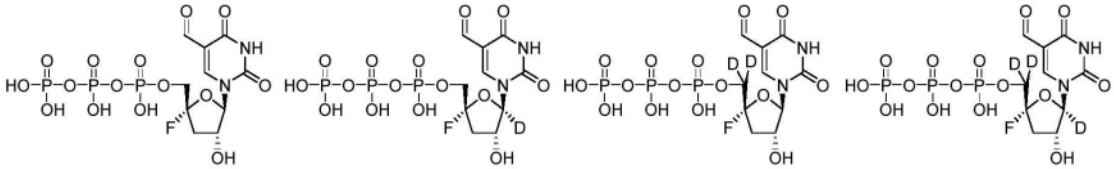
[1599] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1600] 

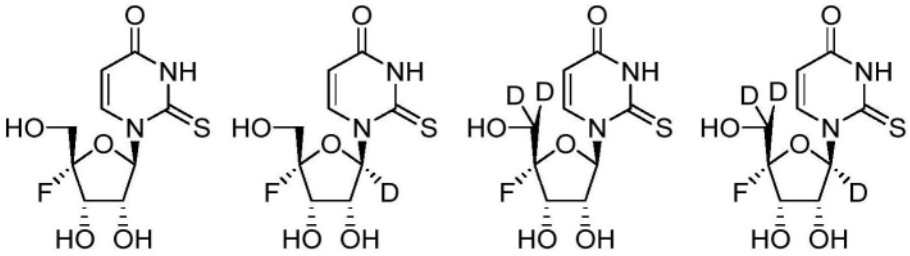
[1601] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1602] 

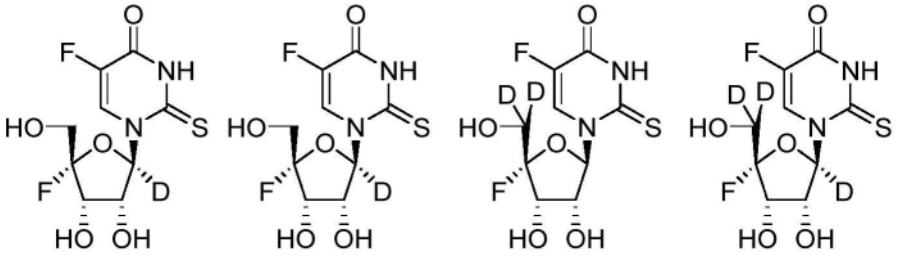
[1603] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1604] 

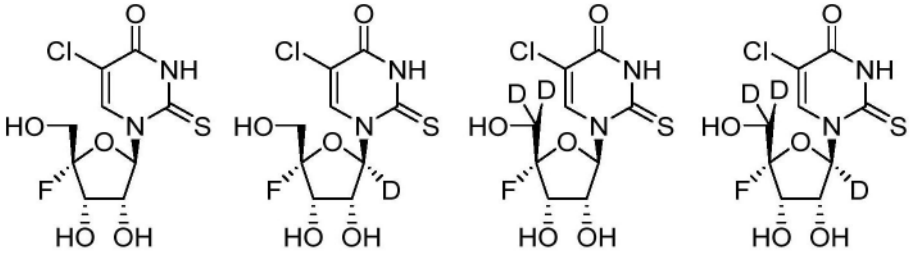
[1605] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1606] 

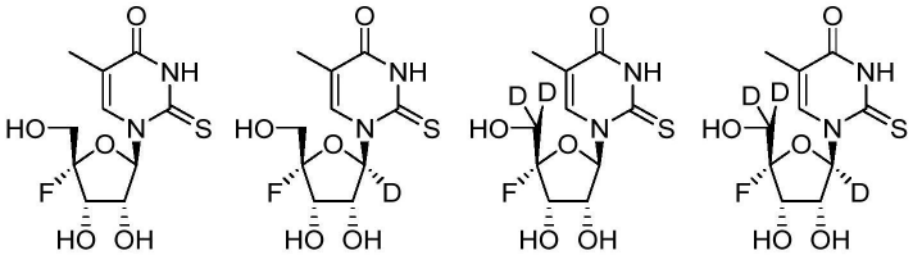
[1607] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1608] 

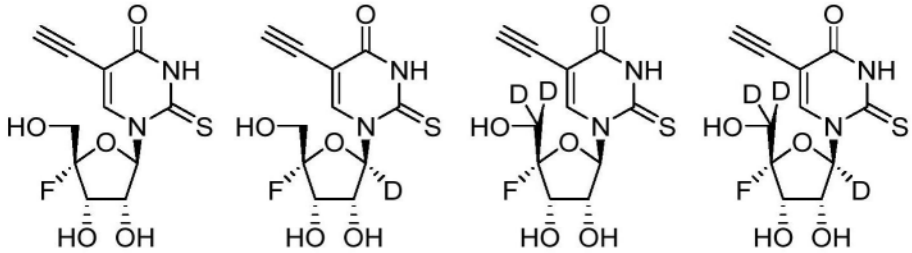
[1609] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1610] 

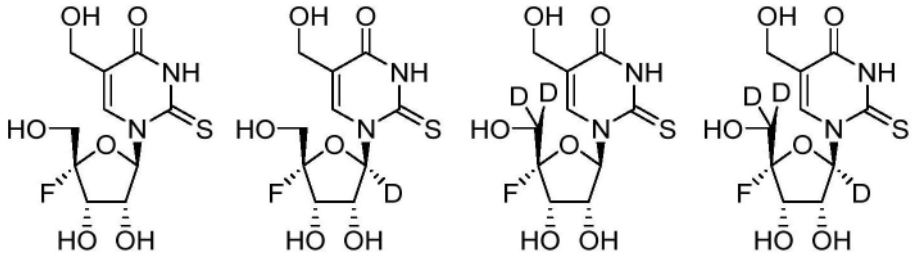
[1611] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1612] 

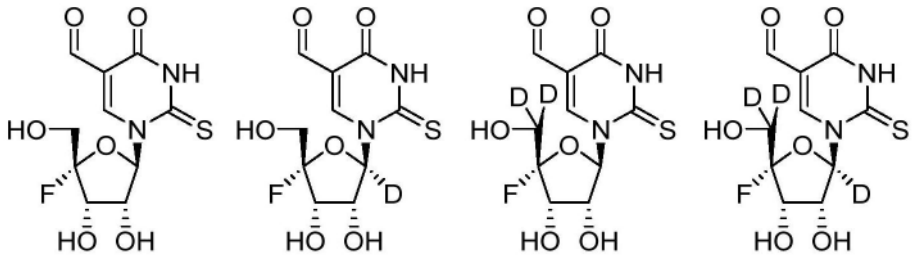
[1613] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1614] 

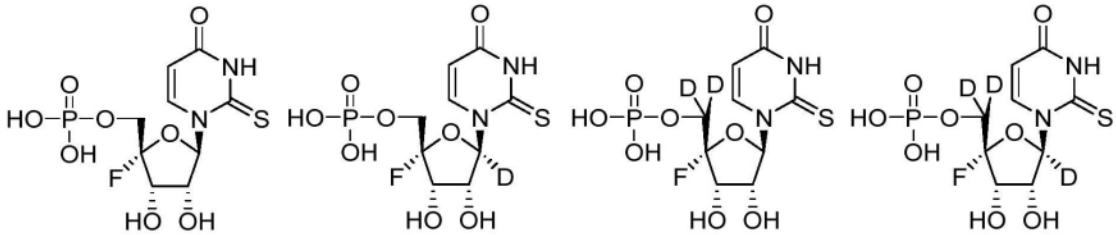
[1615] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1616] 

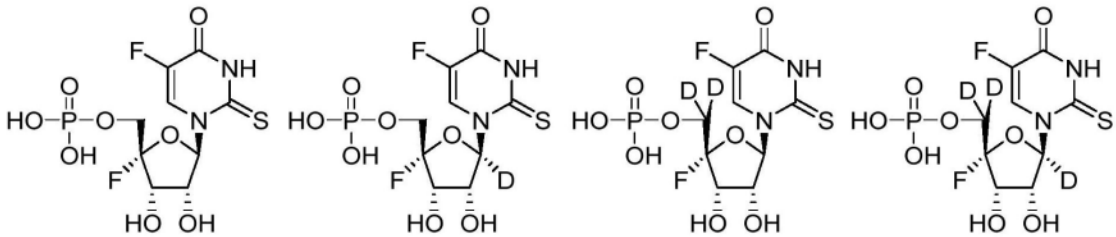
[1617] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1618] 

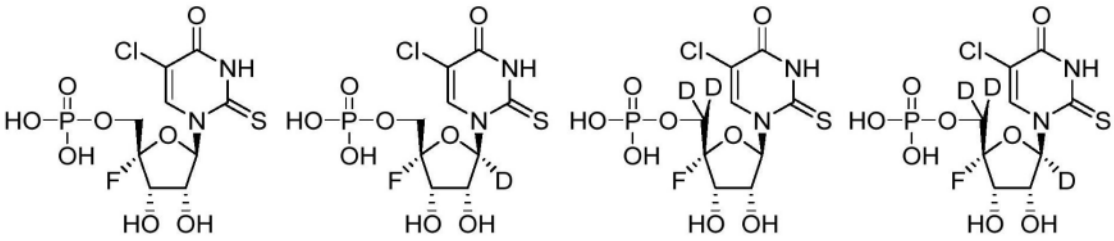
[1619] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1620] 

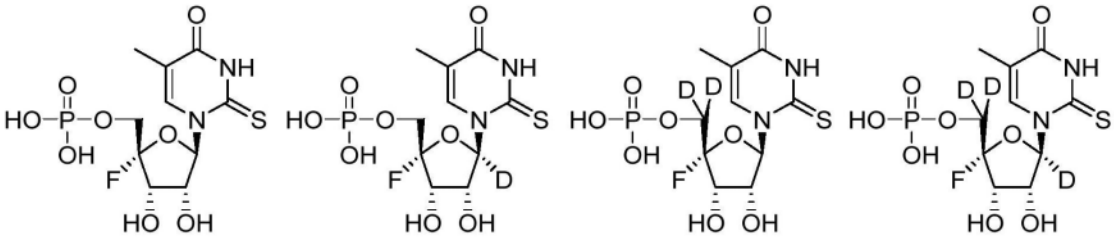
[1621] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1622] 

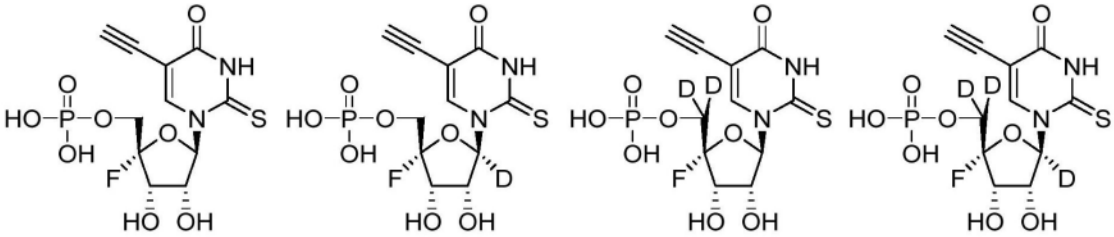
[1623] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1624] 

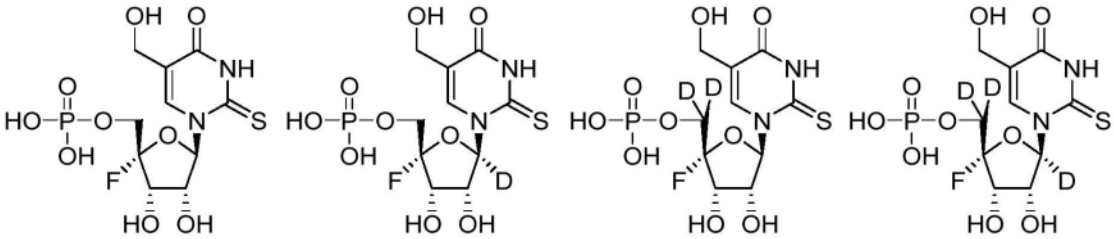
[1625] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1626] 

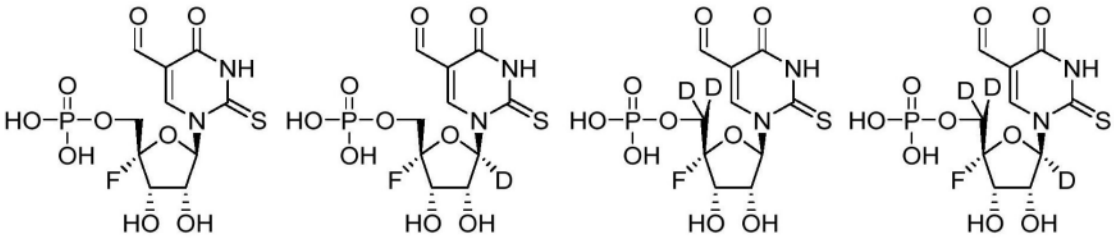
[1627] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1628] 

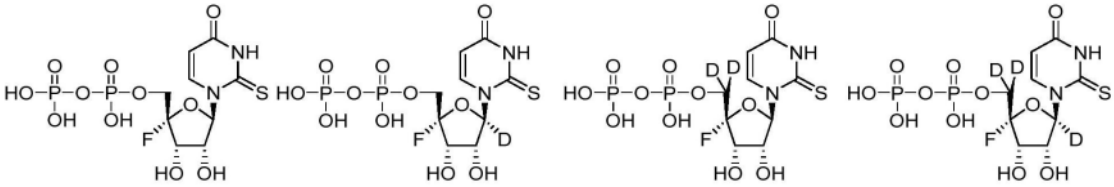
[1629] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1630] 

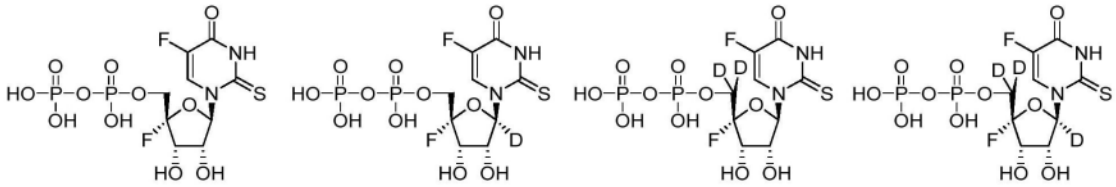
[1631] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1632] 

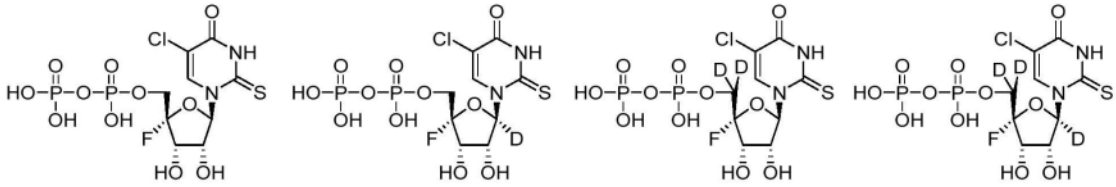
[1633] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1634] 

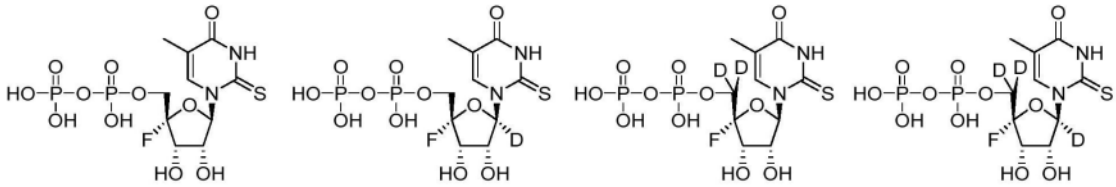
[1635] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1636] 

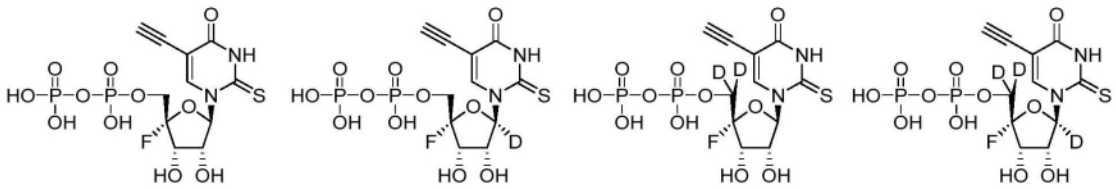
[1637] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1638] 

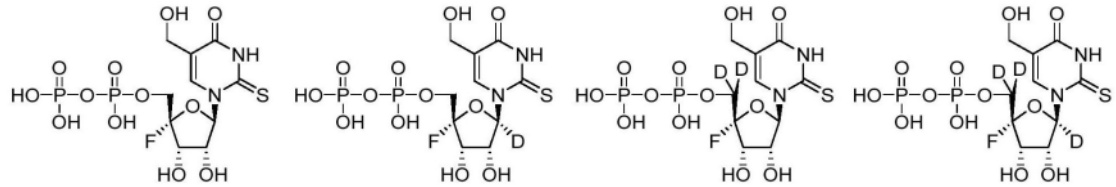
[1639] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1640] 

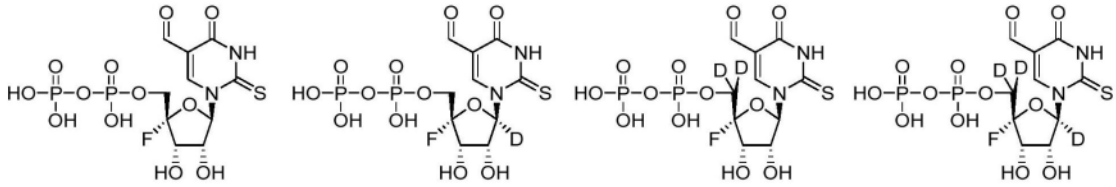
[1641] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1642] 

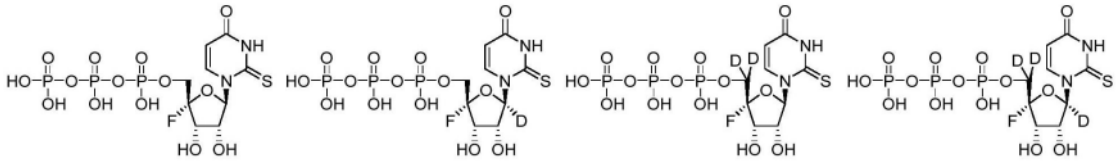
[1643] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1644] 

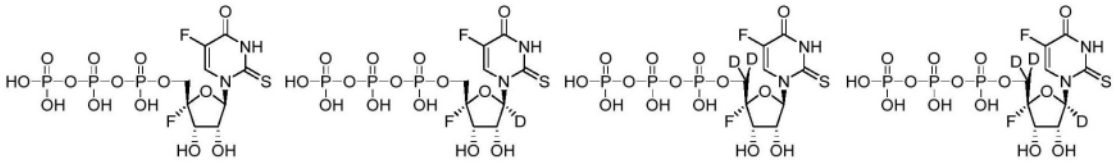
[1645] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1646] 

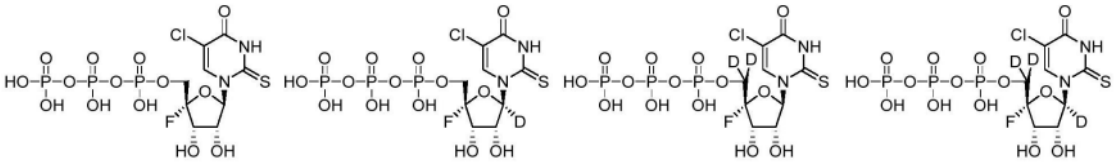
[1647] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1648] 

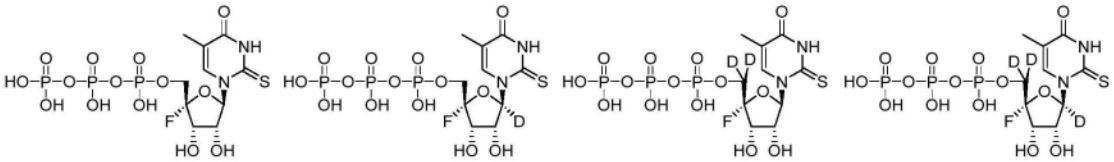
[1649] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1650] 

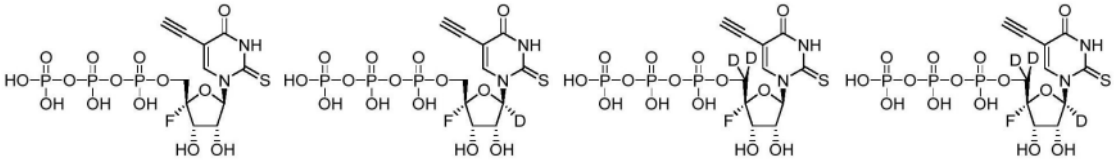
[1651] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1652] 

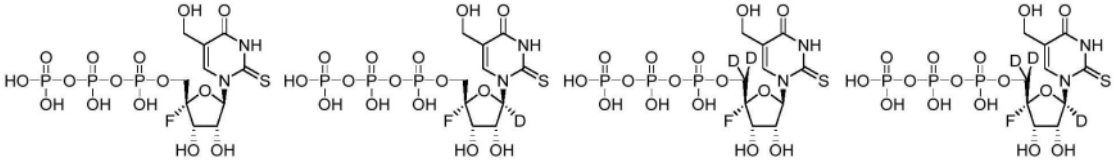
[1653] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1654] 

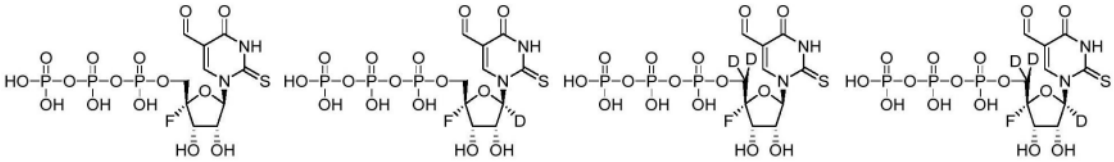
[1655] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1656] 

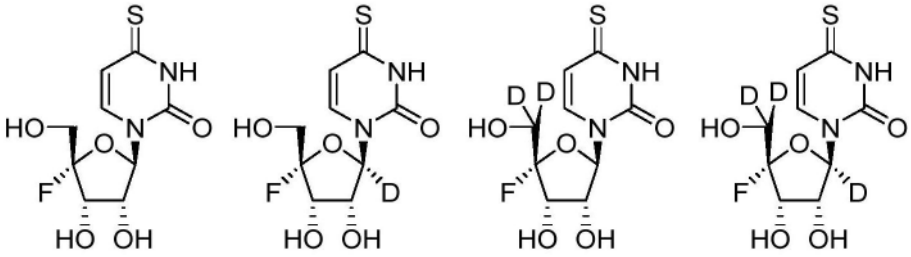
[1657] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1658] 

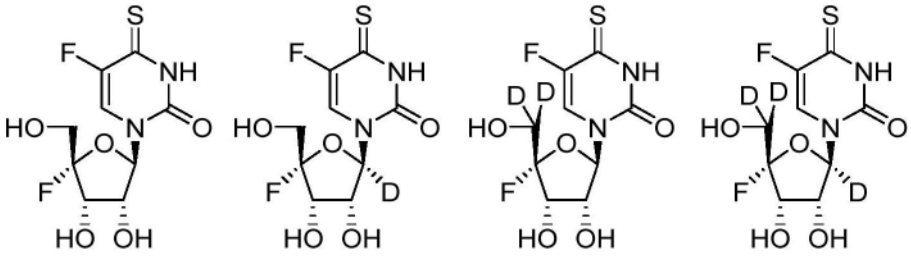
[1659] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1660] 

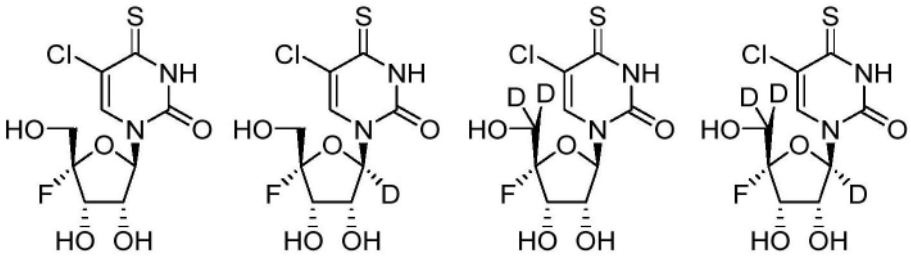
[1661] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1662] 

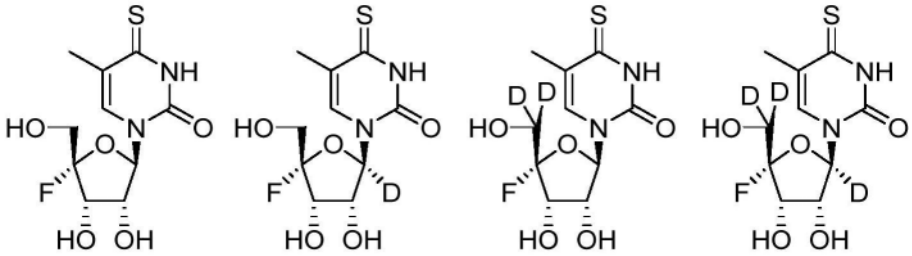
[1663] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1664] 

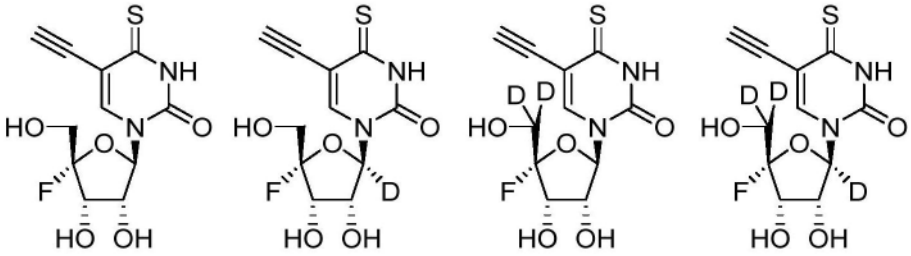
[1665] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1666] 

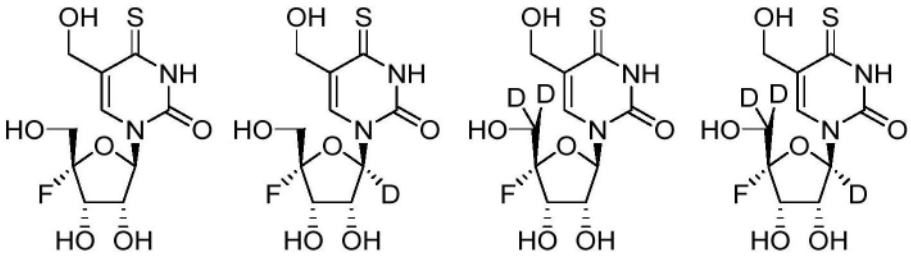
[1667] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1668] 

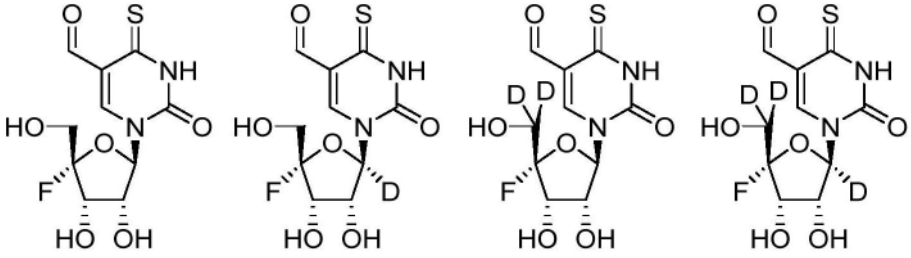
[1669] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1670] 

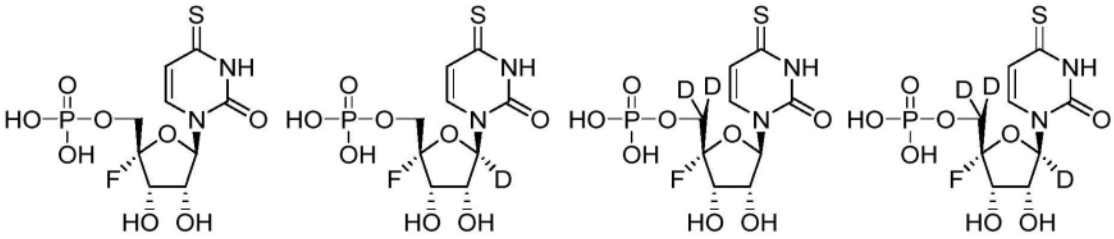
[1671] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1672] 

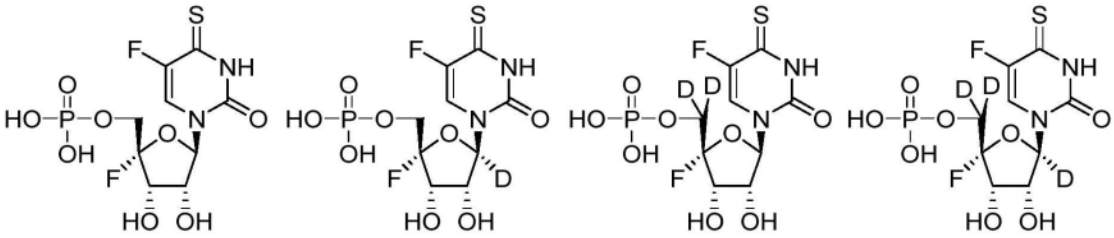
[1673] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1674] 

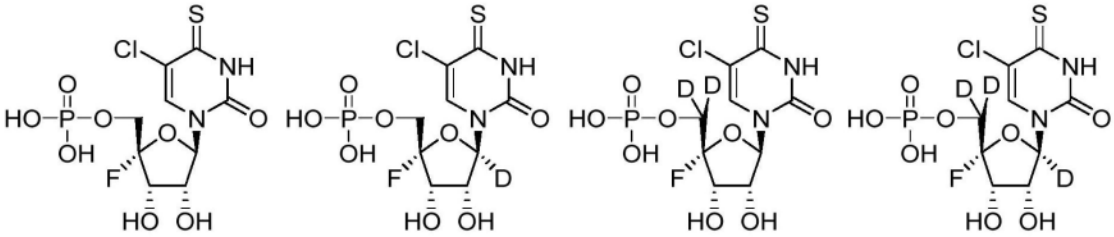
[1675] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1676] 

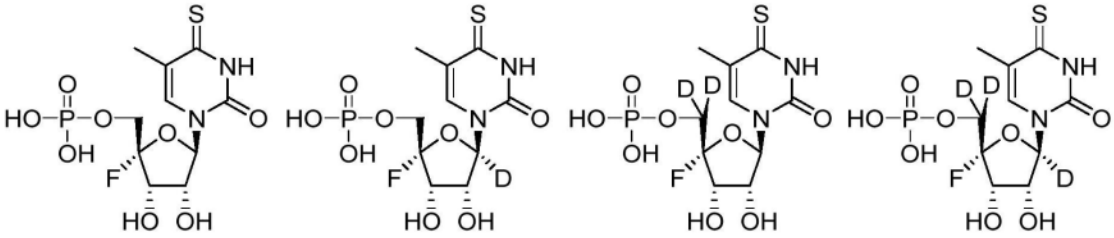
[1677] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1678] 

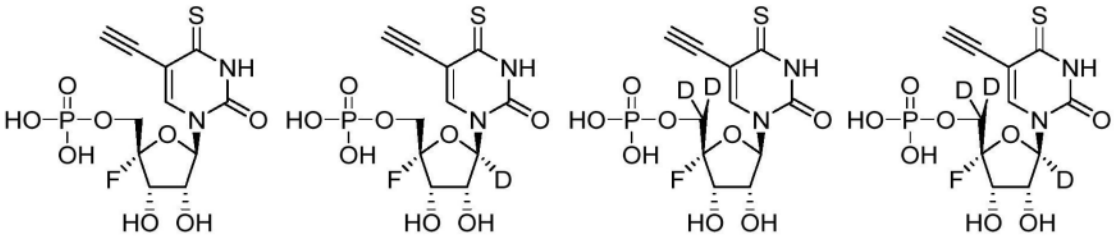
[1679] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1680] 

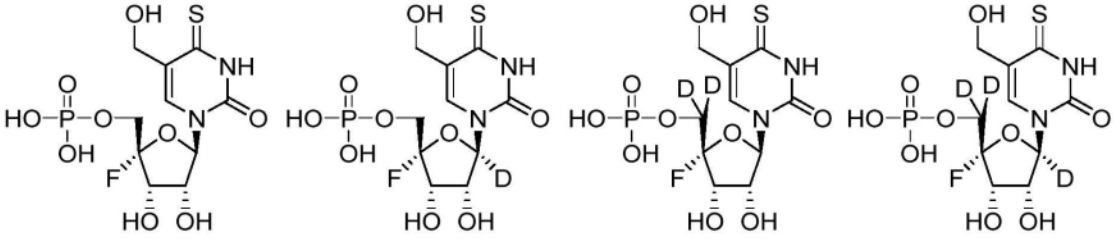
[1681] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1682] 

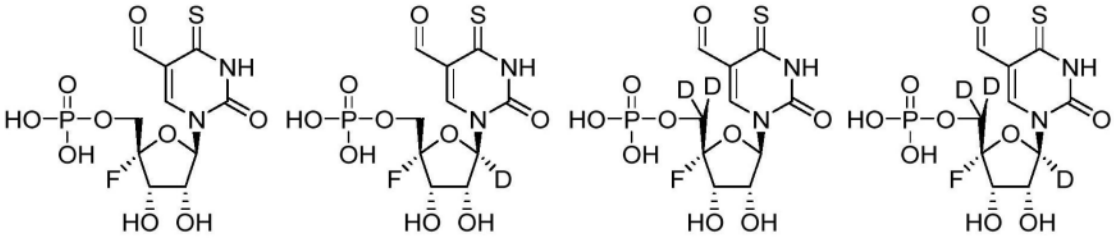
[1683] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1684] 

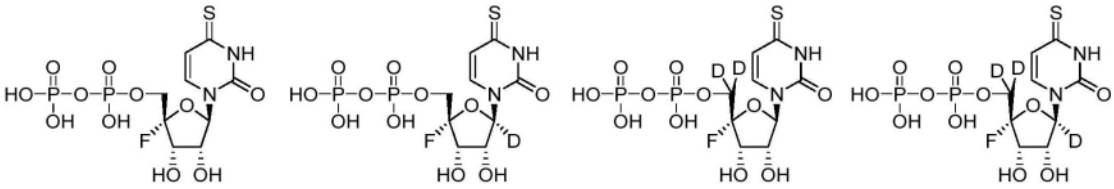
[1685] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1686] 

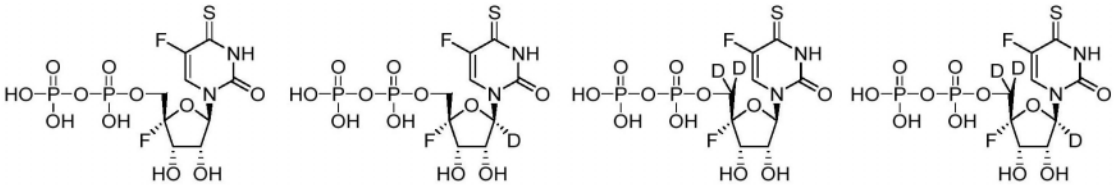
[1687] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1688] 

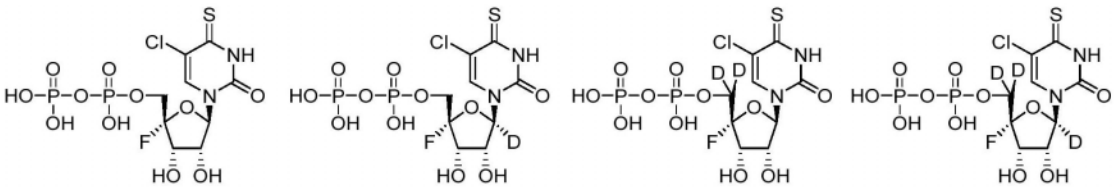
[1689] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1690] 

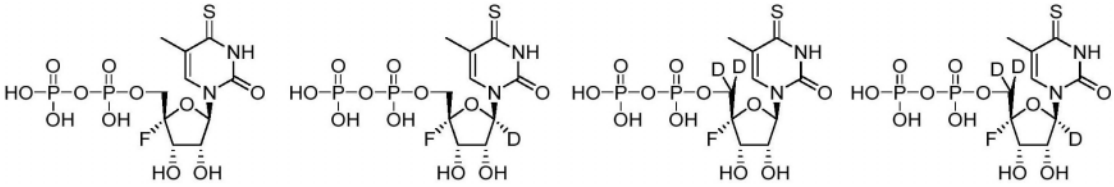
[1691] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1692] 

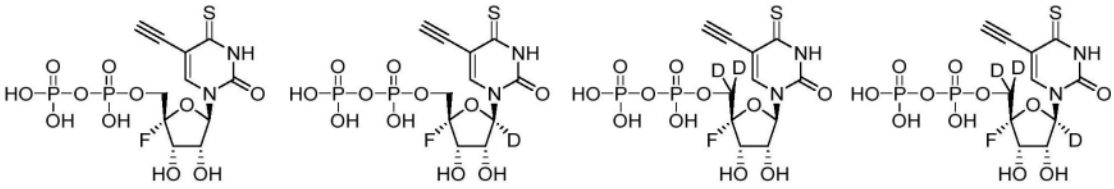
[1693] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1694] 

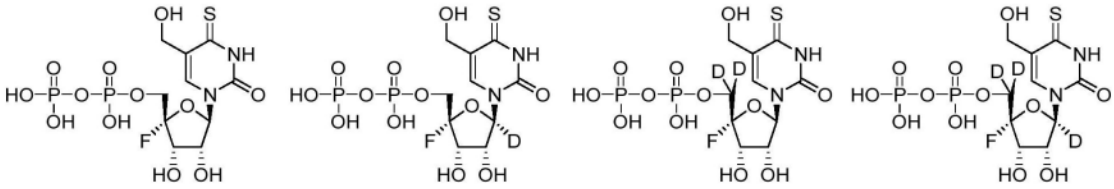
[1695] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1696] 

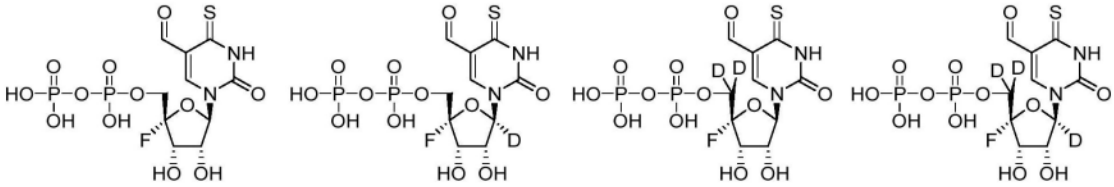
[1697] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1698] 

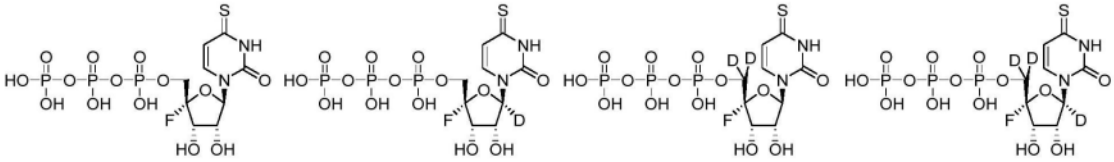
[1699] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1700] 

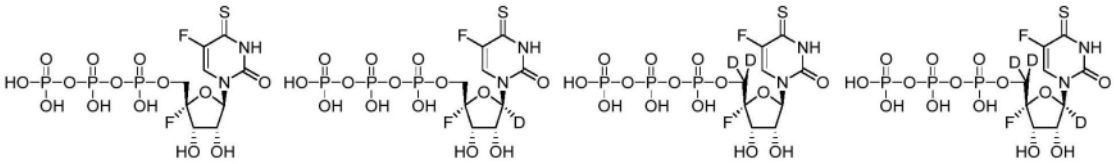
[1701] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1702] 

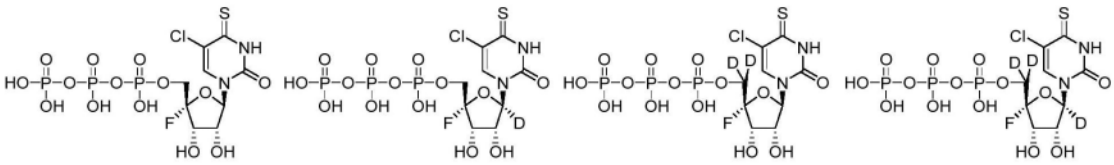
[1703] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1704] 

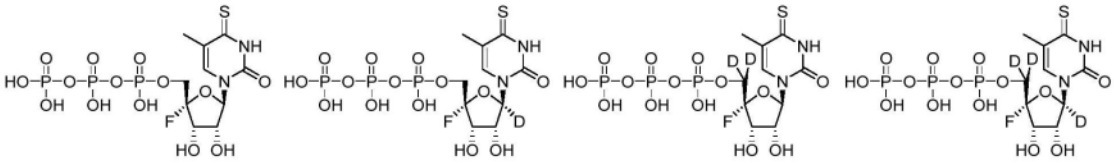
[1705] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1706] 

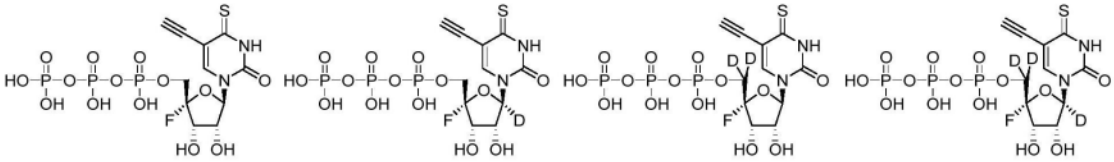
[1707] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1708] 

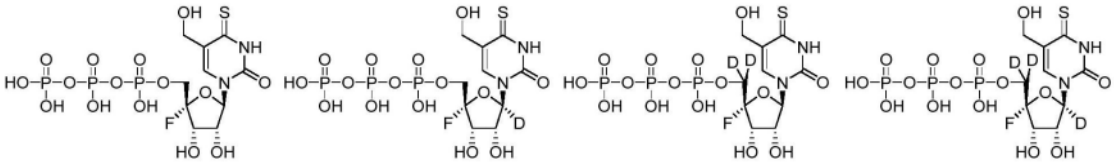
[1709] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1710] 

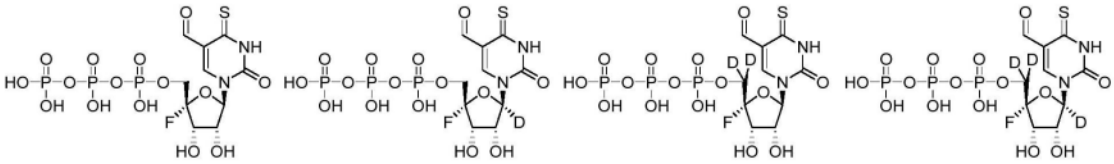
[1711] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1712] 

[1713] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1714] 

[1715] 在示例性实施例中,所述化合物选自:

[1716] 

[1717] 感染性疾病

[1718] 本文所提供的化合物可以用于治疗病毒感染性疾病。病毒感染的实例包含但不限于由RNA病毒(包含负链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。本文设想了RNA病毒和DNA病毒的所有菌株、类型和亚型。

[1719] RNA病毒的实例包含但不限于微小核糖核酸病毒,所述微小核糖核酸病毒包含口疮病毒(例如,O、A、C、亚洲1、SAT1、SAT2和SAT3型口蹄疫病毒)、心脏病毒(例如,脑心肌炎病毒和泰勒氏(Theiller's)鼠类脑脊髓炎病毒)、肠道病毒(例如,1、2和3型脊髓灰质炎病毒、A-D型人肠道病毒、1和2型牛肠道病毒、A1-A22和A24型人柯萨奇病毒、B1-B5型人柯萨奇病毒、1-7、9、11-12、24、27、29-33型人埃可病毒(echovirus)、68-71型人肠道病毒、8-10型猪肠道病毒和1-18型猿肠道病毒)、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甲型肝炎病毒)、嵴病毒(例如,牛嵴病毒和爱知(Aichi)病毒)、双埃可病毒(parechovirus)(例如,1型人双埃可病毒和2型人双埃可病毒)、鼻病毒(例如,甲型鼻病毒、乙型鼻病毒、丙型鼻病毒、HRV16、HRV16(VR-11757)、HRV14(VR-284)或HRV1A(VR-1559)、1-100型人鼻病毒和1-3型牛鼻病毒)以及捷申病毒(teschovirus)(例如,猪捷申病毒)。

[1720] RNA病毒的其它实例包含杯状病毒,所述杯状病毒包含诺如病毒(例如,诺沃克(Norwalk)病毒)、沙波病毒(sapovirus)(例如,札幌(Sapporo)病毒)、兔病毒(lagovirus)(例如,兔出血症病毒和欧洲褐色野兔综合征)以及水泡疹病毒(例如,猪病毒和猫杯状病毒的水泡疹)。其它RNA病毒包含星状病毒,所述星状病毒包含哺乳动物星状病毒(mamastorvirus)和禽星状病毒(avastrovirus)。披膜病毒也是RNA病毒。披膜病毒包含甲病毒(例如,基孔肯雅病毒、辛德比斯(Sindbis)病毒、塞姆利基森林(Semliki Forest)病毒、西方马脑炎病毒、东方盖塔(Getah)病毒、大沼泽地(Everglades)病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、罗斯河病毒、巴马森林病毒和奥拉(Aura)病毒)和风疹病毒。

[1721] RNA病毒的其它实例是冠状病毒,所述冠状病毒包含人呼吸道冠状病毒,如SARS-CoV、HCoV-229E、HCoV-NL63和HCoV-OC43。冠状病毒还包含蝙蝠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。另外的RNA病毒包含动脉炎病毒(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出血热病毒)。其它RNA病毒包含弹状病毒,所述弹状病毒包含狂犬病毒(例如,狂犬病、拉格斯(Lagos)蝙蝠病毒、莫科拉(Mokola)病毒、杜文黑基(Duvenhage)病毒和欧洲蝙蝠狂犬病毒)、水泡病毒(例如,VSV-印第安纳、VSV-新泽西、VSV-阿拉戈斯、帛黎(Piry)病毒、科卡尔(Cocal)病毒、马拉巴(Maraba)病毒、伊斯法罕(Isfahan)病毒和金迪普拉(Chandipura)病毒)和暂时热病毒(ephemeroviruses)(例如,牛暂时热病毒、阿德莱德河(Adelaide River)病毒和贝里马(Berrimah)病毒)。另外的RNA病毒的实例包含丝状病毒。这些丝状病毒包含马尔堡病毒和埃博拉病毒(例如,EBOV-Z、EBOV-S、EBOV-IC和EBOV-R)。

[1722] 副粘病毒也是RNA病毒。这些病毒的实例为腮腺炎病毒(例如,腮腺炎病毒、副流感病毒5型、人副流感病毒2型、马普埃拉(Mapuera)病毒和猪腮腺炎病毒)、禽腮腺炎病毒(例如,新城(Newcastle)疫病毒)、呼吸道病毒(例如,仙台(Sendai)病毒、人副流感病毒1型和3型、牛副流感病毒3型)、亨尼帕病毒(henipaviruses)(例如,亨德拉(Hendra)病毒和尼帕(Nipah)病毒)、麻疹病毒(例如,麻疹、鲸麻疹病毒、犬瘟热病毒、小反刍兽疫病毒(Peste des-petits-ruminants virus)、海豹瘟热病毒和牛瘟病毒)、肺炎病毒(例如,人呼吸道合胞病毒(RSV)A2、B1和S2型、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)。另外的副粘病毒包含矛头蛇(Fer-de-Lance)病毒、树鼩副粘病毒、梅南高(Menangle)病毒、刁曼(Tioman virus)病毒、贝隆(Beilong)病毒、J病毒、莫斯曼(Mossman)病毒、萨勒姆(Salem)病毒和纳里瓦(Nariva)病毒。

[1723] 另外的RNA病毒包含正粘病毒。这些病毒包含流感病毒和毒株(例如,甲型流感、甲型流感毒株A/维多利亚/3/75、甲型流感毒株A/波多黎各/8/34、甲型H1N1流感(包含但不限于A/WS/33、A/NWS/33和A/加利福尼亚/04/2009毒株)、乙型流感、乙型流感毒株Lee和丙型流感病毒)H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3和H10N7)以及禽流感(例如,毒株H5N1、H5N1鸭/MN/1525/81、H5N2、H7N1、H7N7和H9N2)托高土病毒(thogotoviruses)和鲑传贫病毒(isaviruses)。正布尼亚病毒(Orthobunyavirus)(例如,阿卡班(Akabane)病毒、加利福尼亚脑炎、卡奇谷(Cache Valley)病毒、雪鞋野兔(Snowshoe hare)病毒)、内罗病毒(nairovirus)(例如,内罗毕(Nairobi)绵羊病毒、克里米亚-刚果(Crimean-Congo)出血热病毒群和休斯(Hughes)病毒)、白蛉病毒(phlebovirus)(例如,寄生鲇病毒、蓬塔托罗(Punta Toro)病毒、裂谷热病毒、白蛉热病毒、那不勒斯病毒、托斯卡纳(Toscana)病毒、西西里(Sicilian)病毒和查格雷斯(Chagres)病毒)和汉坦病毒(例如,汉坦病毒、多布拉瓦(Dobrava)病毒、首尔病毒、普马拉(Puumala)病毒、辛诺柏(Sin Nombre)病毒、长沼(Bayou)病毒、黑溪运河(Black Creek Canal)病毒、安第斯(Andes)病毒和索托帕拉雅(Thottapalayam)病毒)也是RNA病毒。如淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、卢约(Lujo)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等沙粒病毒也是RNA病毒。博尔纳(Borna)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。

[1724] 另外的RNA病毒包含呼肠孤病毒、轮状病毒、双核糖核酸病毒、金色病毒(chrysovirus)、囊状病毒、低毒病毒、分体病毒和托托病毒(totovirus)。如非洲马瘟病毒、蓝舌(Blue tongue)病毒、昌吉诺拉(Changuinola)病毒、秦纽达(Chenuda)病毒、乔巴峡科里帕塔(Chobar GorgeCorriparta)病毒、流行性出血热病毒、马脑病病毒、北澳蚊(Eubenangee)病毒、伊理(Ieri)病毒、大岛(Great Island)病毒、莱邦博(Lebombo)病毒、奥伦戈(Orungo)病毒、帕利亚姆(Palyam)病毒、秘鲁马病病毒、圣克罗伊河(St.Croix River)病毒、乌马蒂拉(Umatilla)病毒、瓦德迈达尼(Wad Medani)病毒、沃勒尔(Wallal)病毒、瓦雷戈(Warrego)病毒和旺戈尔(Wongorr)病毒等环状病毒也是RNA病毒。逆转录病毒包含α逆转录病毒(例如,劳斯氏(Rous)肉瘤病毒和禽白血病病毒)、β逆转录病毒(例如,小鼠乳腺瘤病毒、梅森-辉瑞(Mason-Pfizer)猴病毒和绵羊肺腺瘤逆转录病毒)、γ逆转录病毒(例如,鼠类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,大眼鲈(Walleye)皮肤肉瘤病毒和大眼鲈表皮增生病毒1型)、网状内皮组织增殖病毒(例如,鸡合胞体病毒)、慢病毒(例如,人免疫缺陷病毒(HIV)1型、人免疫缺陷病毒(HIV)2型、猿猴免疫缺陷病毒3型、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(Visna maedi)病毒)以及泡沫病毒(例如,人泡沫病毒和猫合胞体形成病毒)。

[1725] DNA病毒的实例包含多瘤病毒(例如,猿猴病毒40、猿猴因子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型、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))、细小病毒(例如,犬细小病毒)、红病毒(例如,腺相关病毒1-8型)、β细小病毒、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型(例如,单纯疱疹病毒1型、单纯疱疹病毒2型、水痘带状疱疹病毒、埃-巴二氏病毒、巨细胞病毒、卡波西氏(Kaposi′s)肉瘤相关疱疹病毒、人疱疹病毒6型变体A、人疱疹病毒6型变体B和猴疱疹病毒1型(B病毒))、痘病毒(例如,天花(痘斑)、牛痘、猴痘、痘苗、瓦森伊修病毒(Uasin Gishu)、骆驼痘、伪牛痘、鸽痘、马痘、鸡痘、火鸡痘和猪痘)以及肝脱氧核糖核酸病毒(例如,乙型肝炎和乙型肝炎样病毒)。本文还设想了包括多于一个病毒基因组的部分的嵌合病毒。

[1726] 在某些实施例中,本公开涉及治疗或预防病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文所公开的化合物或药物组合物。在某些示例性实施例中,提供了一种治疗或预防寨卡病毒感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所公开的有效量的化合物或药物组合物。

[1727] 在某些实施例中,病毒感染是甲病毒、黄病毒或冠状病毒、正粘病毒科或副粘病毒科或RSV、流感病毒、玻瓦桑病毒或丝状病毒科或埃博拉病毒或由其引起的。

[1728] 在某些实施例中,病毒感染是选自MERS冠状病毒、东方马脑炎病毒、西方马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、罗斯河病毒、巴马森林病毒、玻瓦桑病毒和基孔肯雅病毒的病毒或由其引起的。在某些示例性实施例中,病毒感染是寨卡病毒或由其引起的。

[1729] 在某些实施例中,化合物通过肺部吸入来施用。

[1730] 在一些实施例中,受试者有风险患有以下病毒、表现出以下病毒的症状或被诊断患有以下病毒:甲型流感病毒(包含亚型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、(HAdV-1到55)型人腺病毒、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和59型人乳头瘤病毒(HPV)、细小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒(JCV)、BK病毒、默克尔细胞多瘤病毒、甲型柯萨奇病毒、诺如病毒、风疹病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、登革病毒、寨卡病毒、基孔肯雅、东方马脑炎病毒(EEEV)、西方马脑炎病毒(WEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、罗斯河病毒、巴马森林病毒、黄热病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞病毒、牛瘟病毒、加利福尼亚脑炎病毒、汉坦病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、单纯性疱疹病毒-1(HSV-1)、单纯性疱疹病毒-2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、埃-巴二氏病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、疱疹淋巴细胞病毒、玫瑰疹病毒、卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人免疫缺陷病毒(HIV)、I型人T淋巴细胞白血病病毒(HTLV-1)、弗罗德脾脏病灶形成病毒(Friend spleen focus-forming virus,SFFV)或嗜异性MuLV相关病毒(XMRV)。在一些实施例中,受试者有风险患有寨卡病毒感染、表现出寨卡病毒感染的症状或被诊断患有寨卡病毒感染。

[1731] 在某些实施例中,受试者被诊断患有以下病毒:甲型流感病毒(包含亚型H1N1、H3N2、H7N9、H5N1(低致病性)和H5N1(高致病性))、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、(HAdV-1至55)型人腺病毒、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58和59型人乳头瘤病毒(HPV)、细小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒(JCV)、BK病毒、默克尔细胞多瘤病毒、甲型柯萨奇病毒、诺如

病毒、风疹病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、黄热病毒、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、东方马脑炎病毒(EEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒(VEEV)、西方马脑炎病毒(WEEV)、加利福尼亚脑炎病毒、日本脑炎病毒、裂谷热病毒(RVFV)、汉坦病毒、登革病毒血清型1、2、3和4、寨卡病毒、西尼罗病毒、塔卡里伯病毒、胡宁病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、腺病毒、单纯性疱疹病毒-1(HSV-1)、单纯性疱疹病毒-2(HSV-2)、水痘带状疱疹病毒(VZV)、埃-巴二氏病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)、疱疹淋巴细胞病毒、玫瑰疹病毒、或卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒、甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒或人免疫缺陷病毒(HIV)。在某些实施例中,所述受试者被诊断患有寨卡病毒感染。

[1732] 在某些实施例中,所述受试者被诊断患有肠胃炎、急性呼吸道疾病、重度急性呼吸道综合征、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。

[1733] 在一些实施例中,本公开涉及治疗或预防由病毒、细菌、真菌、原生动物和寄生虫引起的感染。在一些实施例中,本公开涉及治疗病毒感染的方法,所述方法包括向被诊断患有、怀疑患有病毒感染或表现出病毒感染症状的受试者施用本文中的化合物。

[1734] 病毒是通常可以在生物体的活细胞内复制的感染因子。病毒颗粒(病毒粒子)通常由核酸、蛋白质外壳和在某些情况下包围蛋白质外壳的脂质包膜组成。病毒的形状从简单的螺旋和二十面体形式到更复杂的结构变化。病毒编码的蛋白质亚单位将自组装以形成衣壳,这通常需要病毒基因组的存在。复杂的病毒可以对有助于其衣壳构建的蛋白质进行编码。与核酸相关的蛋白质被称为核蛋白,并且病毒衣壳蛋白与病毒核酸的缔合被称为核衣壳。

[1735] 病毒通过多种方法传播,包含直接或体液接触,例如血液、眼泪、精液、前列腺液(preseminal fluid)、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出生而导致的。病毒具有DNA或RNA基因,并且分别被称为DNA病毒或RNA病毒。病毒基因组是单链或双链的。一些病毒含有部分双链和部分单链的基因组。对于带有RNA或单链DNA的病毒,根据其是否与病毒信使RNA(mRNA)互补,这些链被称为正义的(称为正链)或负义的(称为负链)。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,并且因此必须在翻译前通过RNA聚合酶转化为正义RNA。DNA命名法与RNA命名法类似,因为病毒mRNA的编码链与其互补(阴性),并且非编码链是其拷贝(阳性)。

[1736] 抗原漂变或重配可以产生新颖毒株。病毒通过若干种机制经历遗传变化。这些机制包含被称为遗传漂变的过程,在这一过程中,DNA或RNA中的单独碱基突变为其它碱基。当病毒的基因组中发生重大变化时,就会发生抗原漂变。这可能是重组或重配的结果。RNA病毒通常以物种相同但基因组核苷序列略有不同的病毒准种或病毒群的形式存在。

[1737] 病毒内的遗传材料以及复制这些材料的方法在不同类型的病毒之间变化。大多数DNA病毒的基因组复制发生在细胞核中。如果细胞在其表面上具有适当的受体,则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合成机械以及RNA处理机械。复制通常发生在细胞质中。RNA病毒通常使用其自身的RNA复制酶来创建其基因组的拷贝。

[1738] 巴尔的摩病毒分类是基于mRNA产生的机制的。病毒必须从其基因组中产生mRNA,以产生蛋白质并自我复制,但是使用不同的机制来实现这一目标。病毒基因组可以是单链

(ss)或双链(ds)RNA或DNA,并且可以或可以不使用逆转录酶(RT)。另外,ssRNA病毒可以是有义的(正)或反义的(负)。此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)义DNA(例如,细小病毒);III,dsRNA病毒(例如,呼肠孤病毒);IV,(正)ssRNA病毒(正)义RNA(例如,微小核糖核酸病毒、披膜病毒);V,(负)ssRNA病毒(负)义RNA(例如,正粘病毒、弹状病毒);VI,生命周期中具有DNA中间体的ssRNA-RT病毒(正)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(hepadnavirus))。

[1739] 人免疫缺陷病毒(HIV)是导致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)。慢病毒以单链、正义、有包膜的RNA病毒的形式传播。在进入靶细胞后,病毒RNA基因组通过病毒编码的逆转录酶转化为双链DNA。然后,此病毒DNA通过病毒编码的整合酶与宿主细胞辅助因子一起整合到细胞DNA中。存在两种HIV。HIV-1有时被称为LAV或HTLV-III。

[1740] HIV主要感染人类免疫系统中的重要细胞,如辅助T细胞(CD4+T细胞)、巨噬细胞和树突细胞。HIV感染导致低水平的CD4+T细胞。当CD4+T细胞数量下降到临界水平以下时,细胞介导的免疫力就会丧失,并且身体逐渐变得更容易受到其它病毒或细菌感染的影响。患有HIV的受试者通常会发展成与免疫系统的进行性破坏相关的恶性肿瘤。

[1741] 病毒包膜由两层磷脂构成,所述两层磷脂在新形成的病毒颗粒从细胞中萌发时从人细胞膜中获取。包埋在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)和对19种蛋白质进行编码的九种基因(gag、pol和env、tat、rev、nef、vif、vpr、vpu,并且有时作为tat env和rev的融合体的第十种基因tev)组成。这些基因中的三种基因gag、pol和env含有制备新病毒颗粒的结构蛋白质所需的信息。HIV-1诊断通常使用ELISA、蛋白质印迹或免疫亲和力测定中的抗体或通过核酸测试(例如,病毒RNA或DNA扩增)来完成。

[1742] HIV通常用抗病毒剂的组合来进行治疗,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。这三种药物的组合通常被称为三重鸡尾酒(triple cocktail)。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文所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的组合来治疗被诊断患有HIV的受试者。

[1743] 在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文所公开的化合物、恩曲他滨(emtricitabine)、替诺福韦(tenofovir)和依法韦仑(efavirenz)来治疗受试者。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文所公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦和雷特格韦(raltegravir)来治疗受试者。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文所公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦、利托那韦(ritonavir)和地瑞那韦(darunavir)来治疗受试者。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文所公开的化合物、恩曲他滨、替诺福韦、利托那韦和阿扎那韦(atazanavir)来治疗受试者。

[1744] 香蕉凝集素(BanLec或BanLec-1)是成熟香蕉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结合到HIV-1包膜蛋白gp120。在某些实施例中,本发明涉及通过施用本文所公开的化合物与香蕉凝集素的组合来治疗病毒感染,如HIV。

[1745] 在一些情况下,治疗剂可以抑制病毒持续长时间段。典型的药物是干扰素α和利巴韦林(ribavirin)的组合。受试者可以接受注射聚乙二醇化干扰素α。基因型1和4对基于干扰素的治疗的反应不如其它基因型(2、3、5和6)。在某些实施例中,本公开涉及通过向表现出症状或被诊断患有HCV的受试者施用本文所公开的化合物来治疗患有HCV的受试者。在某些实施例中,所述化合物与干扰素α和另一种抗病毒剂(如利巴韦林)和/或蛋白酶抑制剂(如特拉匹韦(telaprevir)或波普瑞韦(boceprevir))组合施用。在某些实施例中,所述受试者被诊断患有基因型2、3、5或6。在其它实施例中,所述受试者被诊断患有基因型1或4。

[1746] 在某些实施例中,所述受试者通过核酸检测或病毒抗原检测被诊断患有病毒。巨细胞病毒(CMV)属于疱疹病毒科的β疱疹病毒亚科。其在人体中通常被称为HCMV或人疱疹病毒5型(HHV-5)。疱疹病毒通常具有长时间段内潜伏在体内的特有能力。对于免疫功能低下的患者来说,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所公开的化合物来治疗被诊断患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,所述受试者的免疫功能低下。在典型的实施例中,所述受试者是正在经受血液透析、被诊断患有癌症、正在接受免疫抑制药物和/或被诊断患有HIV感染的器官移植接受者。在某些实施例中,所述受试者可能被诊断患有巨细胞病毒肝炎(暴发性肝功能衰竭的原因)、巨细胞病毒视网膜炎(视网膜炎症,可以通过检眼镜检查法检测到)、巨细胞病毒结肠炎(大肠炎症)、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,本文所公开的化合物与如缬更昔洛韦(valganciclovir)或更昔洛韦(ganciclovir)等抗病毒剂组合施用。在某些实施例中,所述受试者经受定期血清监测。

[1747] 怀孕受试者的HCMV感染可能会导致先天性畸形。当母体在妊娠期间遭受原发性感染(或再活化)时,就会发生先天性HCMV感染。在某些实施例中,本公开涉及通过施用本文所公开的化合物来治疗被诊断患有巨细胞病毒的怀孕受试者或预防有怀孕风险、试图怀孕或目前怀孕的受试者的巨细胞病毒感染的方法。

[1748] 已经感染CMV的受试者通常会产生病毒抗体。已经开发了许多检测这些CMV抗体的实验室测试。可以从获自尿液、咽拭子、支气管灌洗和组织样品的标本中培养病毒,以检测活动性感染。可以使用PCR监测CMV感染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力的测定。如果患者具有传染性单核细胞增多症的症状但单核细胞增多症和埃-巴二氏病毒的测试结果为阴性,或者如果患者表现出肝炎的迹象但甲型、乙型和丙型肝炎的测试结果为阴性,则应怀疑患有CMV。可以在受试者有症状的任何时间执行病毒培养。可以执行针对CMV抗体的实验室测试,以确定受试者是否已经患有CMV感染。

[1749] 酶联免疫吸附测定(或ELISA)是最常用的测量CMV抗体的血清学测试。结果可以用于确定婴儿是否存在急性感染、既往感染或被动获得性母体抗体。其它测试包含各种荧光测定、间接血凝、(PCR)和乳胶凝集。可使用针对CMV特异性IgM的ELISA技术。

[1750] 乙型肝炎病毒是一种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,但所述DNA并非是完全双链的。链的一端与病毒DNA聚合酶连接。病毒通过逆转录采用RNA中间体形式复制。复制通常发生在其引起炎症(肝炎)的肝脏中。病毒传播到在感染者体内发现病毒特异性蛋白

质以及其对应抗体的血液中。对这些蛋白质和抗体的血液测试用于诊断感染。

[1751] 乙型肝炎病毒通过内吞作用进入细胞中。因为病毒通过由宿主酶产生的RNA繁殖，所以病毒基因组DNA必须通过宿主伴侣转移到细胞核中。然后，部分双链病毒DNA被制成完全双链的，并转化为充当病毒mRNA转录的模板的共价闭合的环状DNA(cccDNA)。病毒基于在其包膜蛋白上呈递的抗原表位被分为四种主要血清型(adr、adw、ayr、ayw)，并根据基因组的总核苷酸序列变异被分为八种基因型(A-H)。

[1752] 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)通常用于筛查此感染的存在。其是在感染过程中出现的第一可检测病毒抗原。然而，在感染的早期，此抗原可能不存在，并且如果被宿主清除，则在感染的后期可能检测不到此抗原。传染性病毒粒子包含包裹病毒基因组的内部“核心颗粒”。二十面体核心颗粒由核心蛋白构成，所述核心蛋白也称为乙型肝炎核心抗原或HBcAg。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，

[1753] 如果宿主能够清除感染，则HBsAg通常将变得不可检测，并且随后将产生乙型肝炎表面抗原和核心抗原的IgG抗体(抗HB和抗HBc IgG)。去除HBsAg与出现抗HB之间的时间被称为窗口期。HBsAg呈阴性但抗HB呈阳性的人要么已经清除了感染，要么以前接种过疫苗。HBsAg呈阳性持续至少六个月的个体被认为是乙型肝炎携带者。病毒携带者可能患有慢性乙型肝炎，所述慢性乙型肝炎将通过血清丙氨酸氨基转移酶水平升高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)测试来检测和测量临床标本中HBV DNA的量。

[1754] 具有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始于一般健康不佳、食欲不振、恶心、呕吐、身体疼痛、轻度发热、小便黄赤的症状，并且然后发展为黄疸。具有乙型肝炎病毒的慢性感染可能是无症状的，或者可能与肝脏的可能导致肝硬化的慢性炎症(慢性肝炎)相关。患有慢性乙型肝炎感染会增加肝细胞癌(肝癌)的发病率。

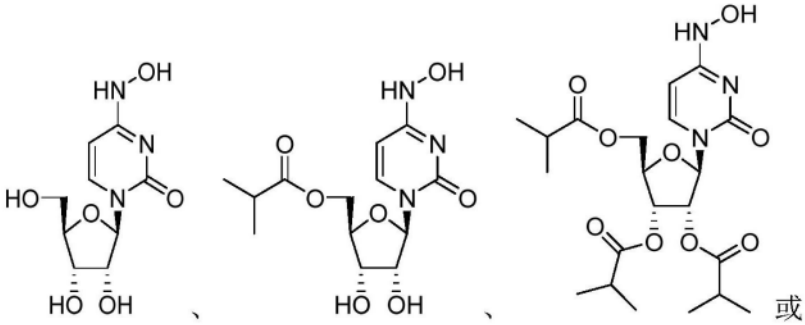
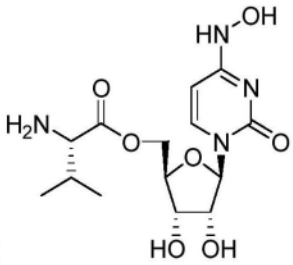
[1755] 在HBV感染期间，宿主免疫应答会产生肝细胞损伤和病毒清除两者。适应性免疫应答(特别是病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL))引起大多数与HBV感染相关的肝损伤。通过杀死被感染的细胞和产生能够从活性肝细胞中清除HBV的抗病毒细胞因子，CTL消灭病毒。虽然肝损伤是由CTL引起和介导的，但抗原非特异性炎性细胞可能使CTL诱导的免疫病理学恶化，并且在感染部位处活化的血小板可以促进CTL在肝脏中的积聚。

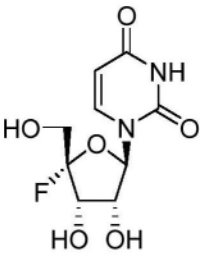
[1756] 治疗剂可以阻止病毒复制，从而使肝脏损伤最小化。在某些实施例中，本公开涉及通过施用本文所公开的化合物来治疗被诊断患有HBV的受试者的方法。在某些实施例中，所述受试者的免疫功能低下。在某些实施例中，化合物与如拉米夫定(lamivudine)、阿德福韦(adefovir)、替诺福韦、替比夫定(telbivudine)和恩替卡韦(entecavir)等另一种抗病毒剂和/或免疫系统调节剂干扰素α-2a和聚乙二醇化干扰素α-2a(Pegasy)组合施用。在某些实施例中，本公开涉及通过施用本文所公开的药物组合物和任选地一种或多种抗病毒剂来预防有感染风险的免疫低下的受试者感染HBV。在某些实施例中，所述受试者有感染的风险，因为受试者的性伴侣被诊断患有HBV。

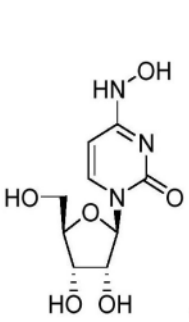
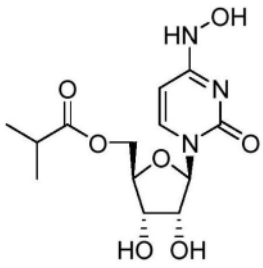
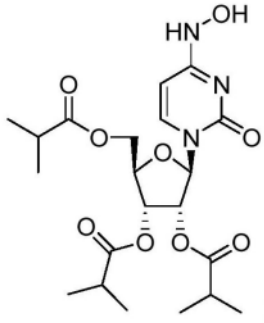
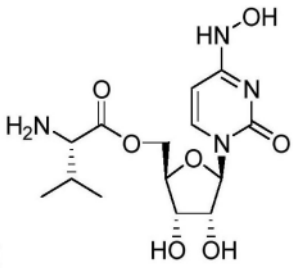
[1757] 在某些实施例中，本文所公开的药物组合物与第二抗病毒剂组合施用，所述第二抗病毒剂如ABT-450、ABT-267、ABT-333、ABT-493、ABT-530、阿巴卡韦(abacavir)、阿昔洛韦(acyclovir)、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺(amantadine)、安普那韦(amprenavir)、安普

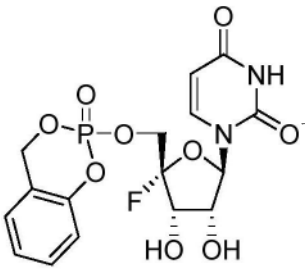
利近(ampligen)、阿比朵尔(arbidol)、阿扎那韦、立普妥(atripla)、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝(combivir)、达卡他韦(daclatasvir)、地瑞纳韦(darunavir)、达撒布韦(dasabuvir)、地拉韦啶(delavirdine)、去羟肌苷(didanosine)、二十二醇、依度尿苷(edoxudine)、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生(fomivirsen)、福沙那韦(fosamprenavir)、膦甲酸盐(foscarnet)、膦乙酸盐(fosfonet)、更昔洛韦、伊巴他滨(ibacitabine)、伊姆诺韦(imunovir)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特(imiquimod)、茚地那韦(indinavir)、肌苷(inosine)、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、雷迪帕韦、洛匹那韦、洛韦胺(loviride)、马拉韦罗(maraviroc)、吗啉胍(moroxydine)、美替沙腙(methisazone)、奈非那韦(nelfinavir)、奈韦拉平(nevirapine)、奈沙韦(nexavir)、翁比他韦(ombitasvir)、奥司他韦(oseltamivir)、帕利瑞韦(paritaprevir)、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦(penciclovir)、帕拉米韦(peramivir)、普来可那立(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、雷特格韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、嘧啶、沙奎那韦、斯密普韦(simeprevir)、索菲布韦(sofosbuvir)、司他夫定(stavudine)、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韦(tipranavir)、三氟尿苷(trifluridine)、三协唯(trizivir)、曲金刚胺、特鲁瓦达、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、韦克利韦洛克(vicriviroc)、阿糖腺苷(vidarabine)、塔利韦林(viramidine)、扎西他滨、扎那米韦(zanamivir)或齐多夫定(zidovudine)以及其组合。

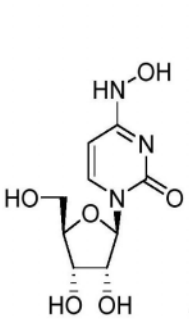
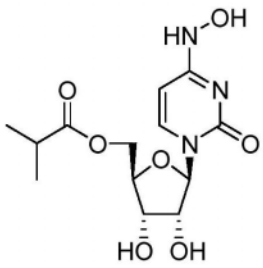
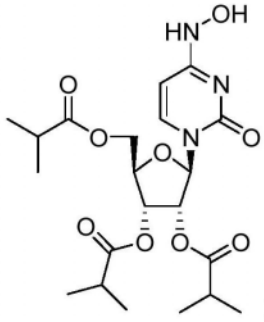
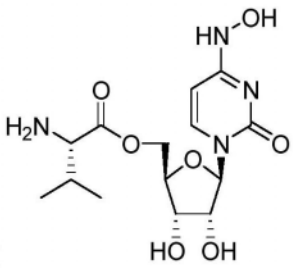
[1758] 在某些实施例中,本文所公开的药物组合物可以与选自以下的第二抗病毒剂组合共调配和施用:

[1759]  、、或  。

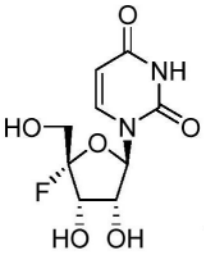
[1760] 在某些实施例中,  可以与选自以下的第二抗病毒剂组合共调配和施用:

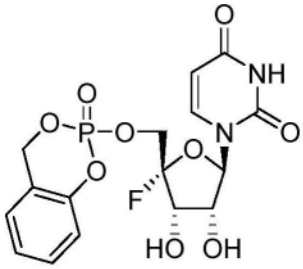
[1761]  、  、  或  。

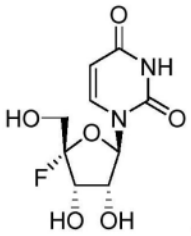
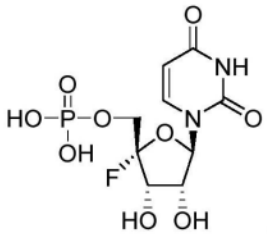
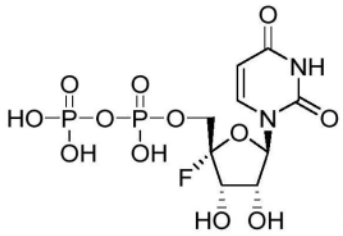
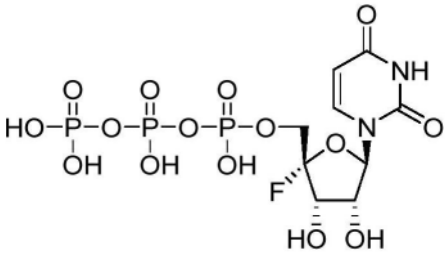
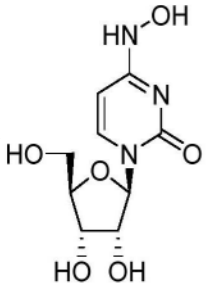
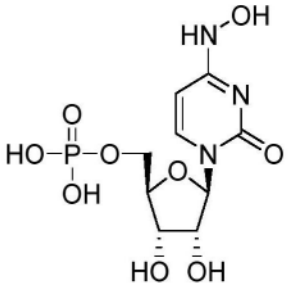
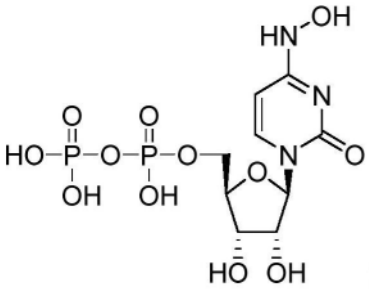
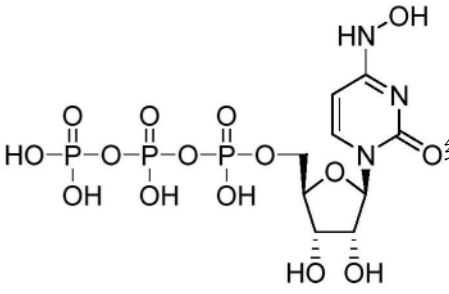
[1762] 在某些实施例中，  可以与选自以下的第二抗病毒剂组合共调配和施用：

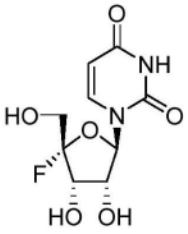
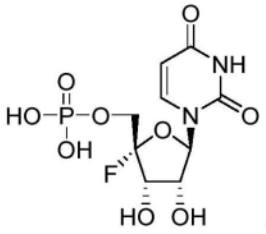
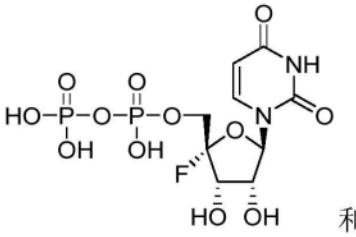
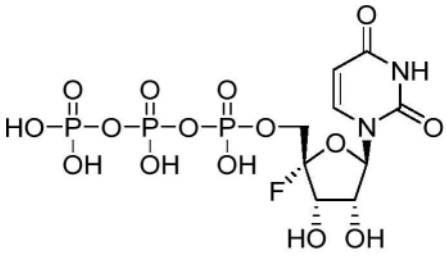
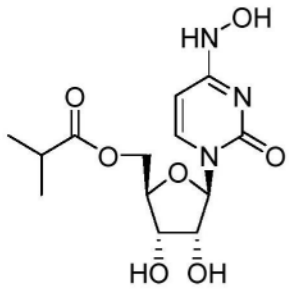
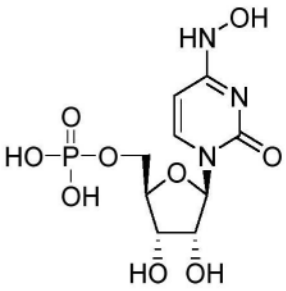
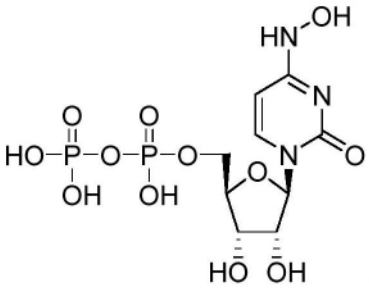
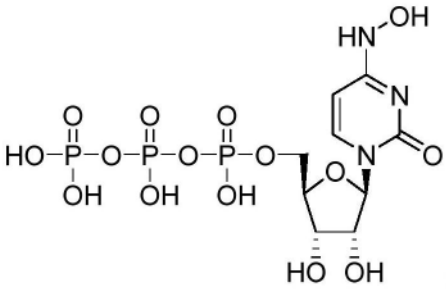
[1763]  、  、  或  。

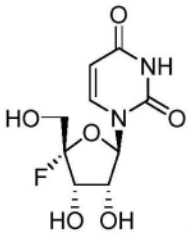
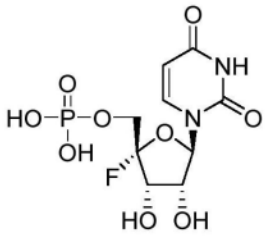
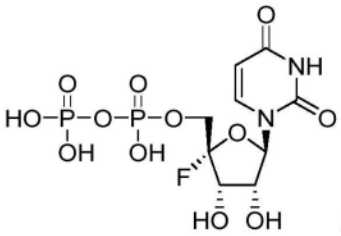
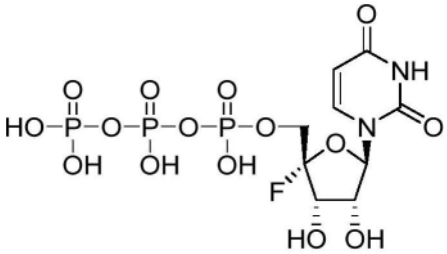
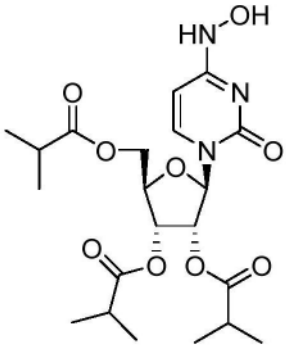
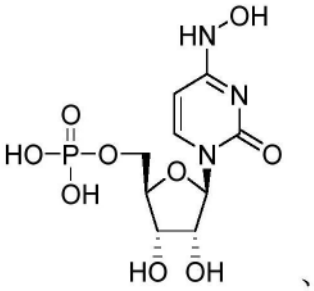
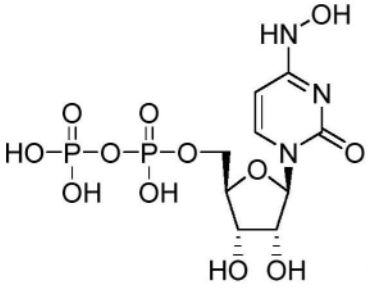
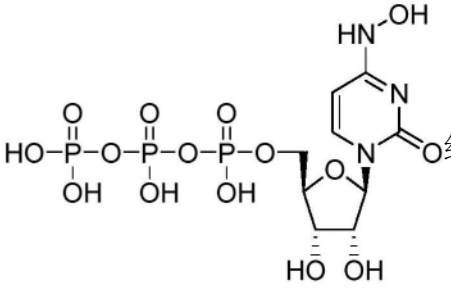
[1764] 在某些实施例中，本文所公开的药物组合物可以与选自WO 2016/106050或WO2017/156380的第二抗病毒剂组合共调配和施用。

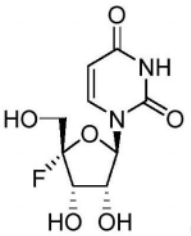
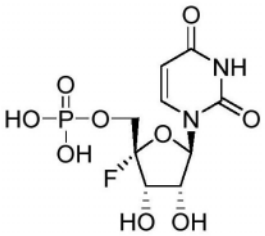
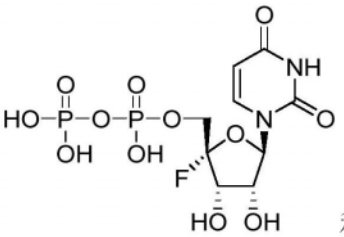
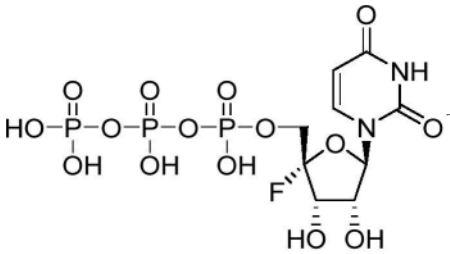
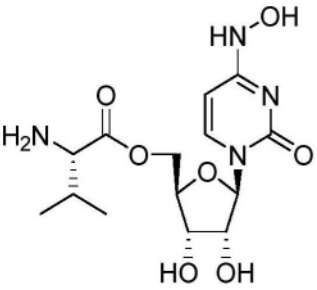
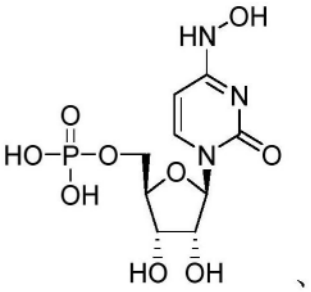
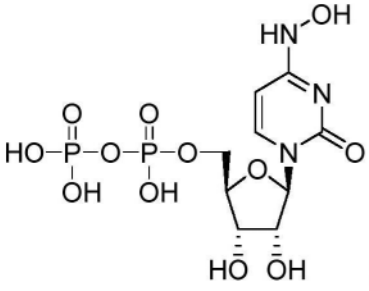
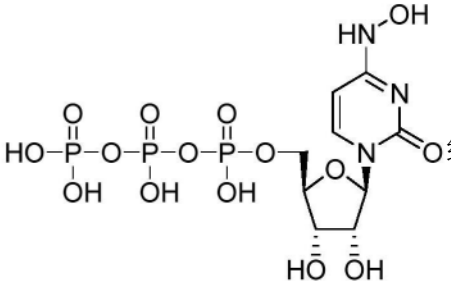
[1765] 在某些实施例中，  可以与选自WO 2016/106050或WO 2017/156380的第二抗病毒剂组合共调配和施用。

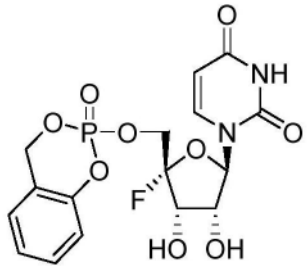
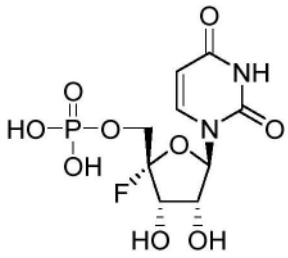
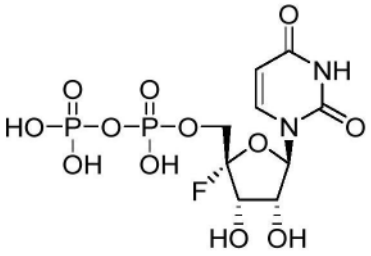
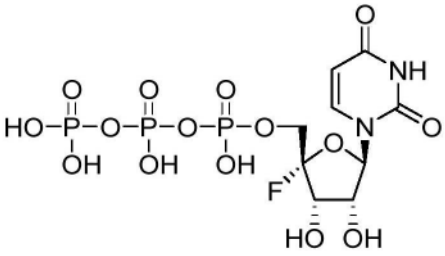
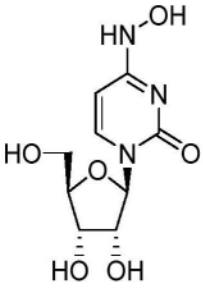
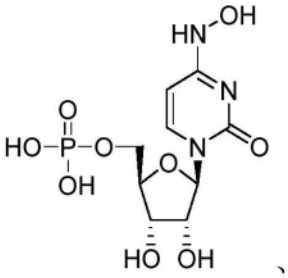
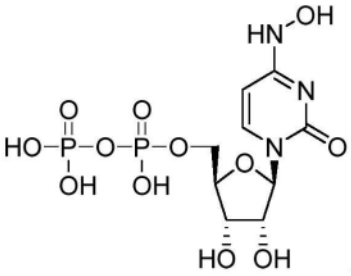
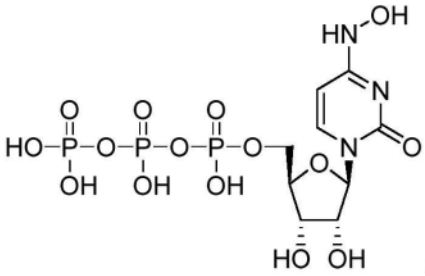
[1766] 在某些实施例中，  可以与选自WO 2016/106050或WO2017/156380的第二抗病毒剂组合共调配和施用。

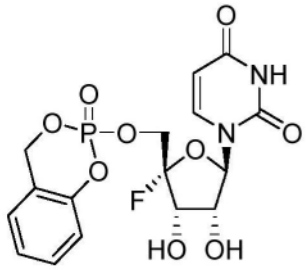
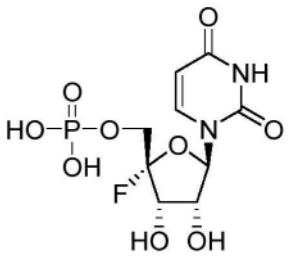
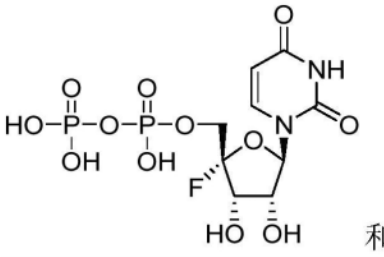
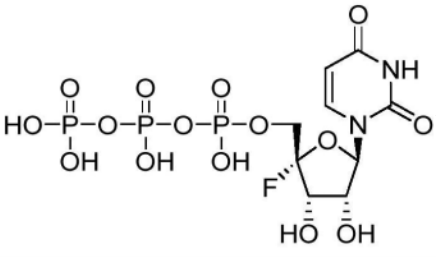
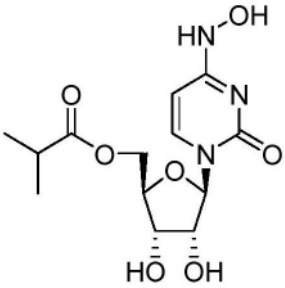
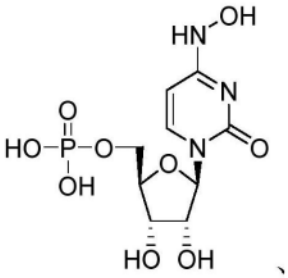
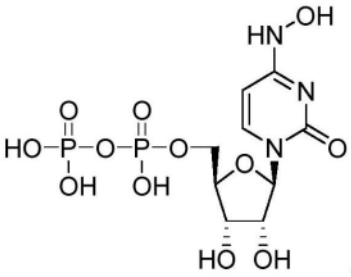
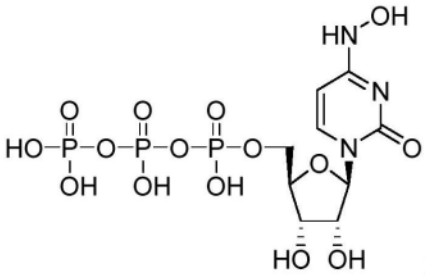
[1767] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

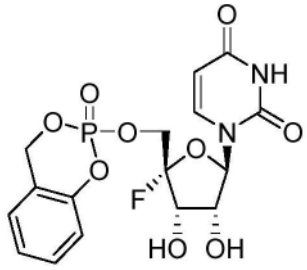
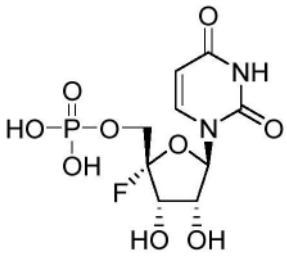
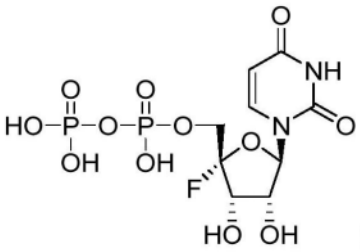
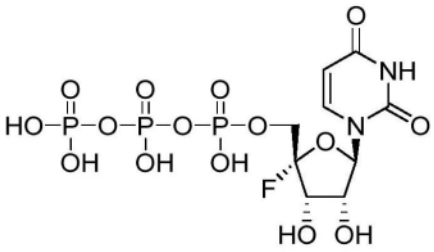
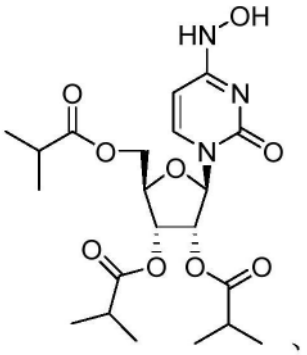
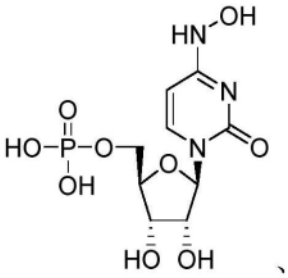
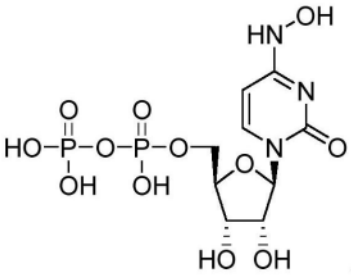
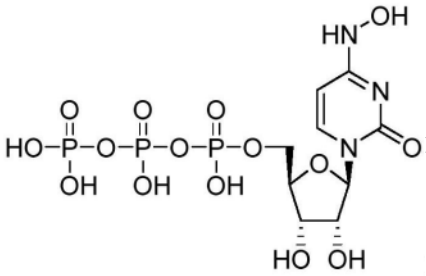
[1768] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

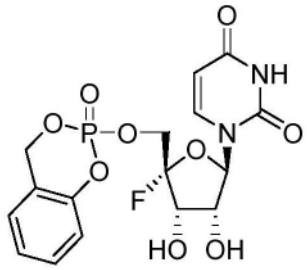
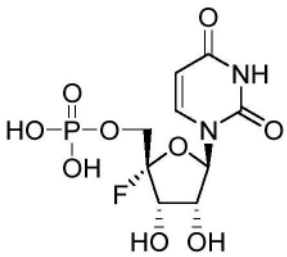
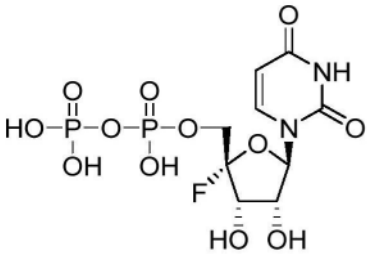
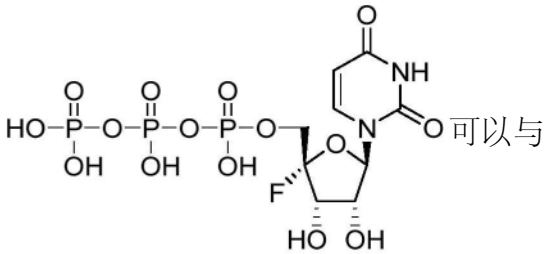
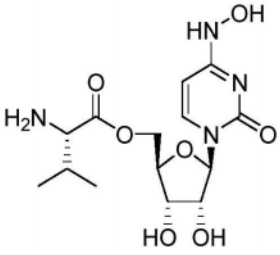
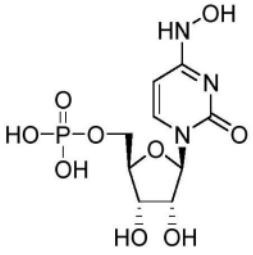
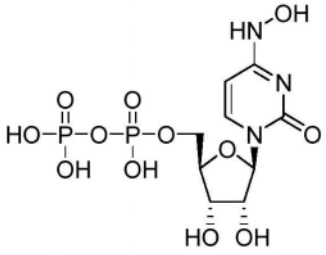
[1769] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

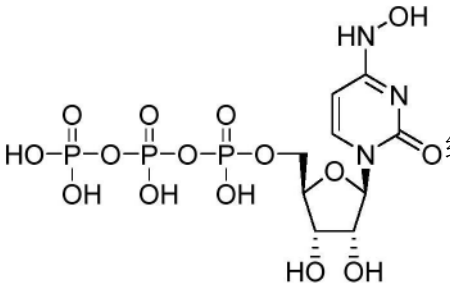
[1770] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

[1771] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

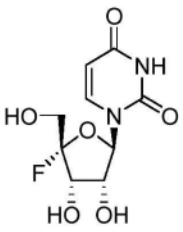
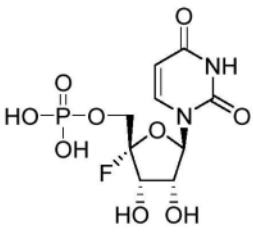
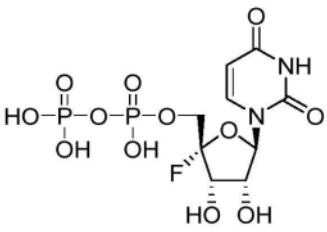
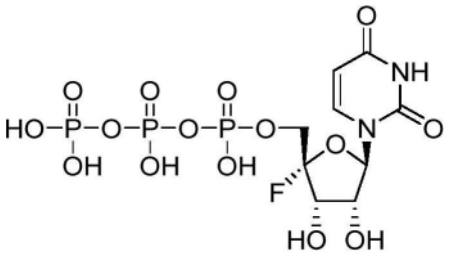
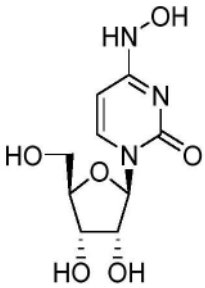
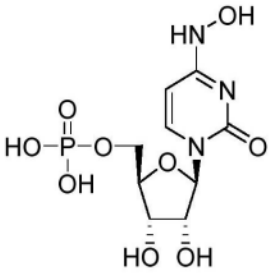
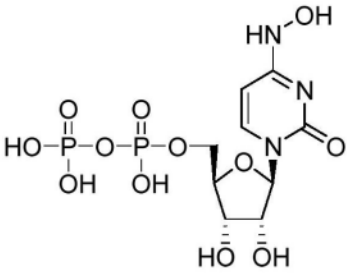
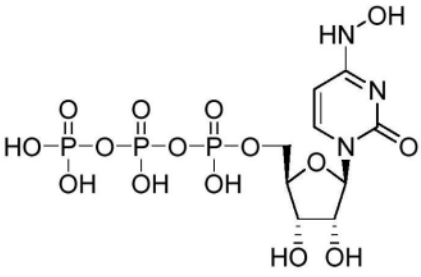
[1772] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

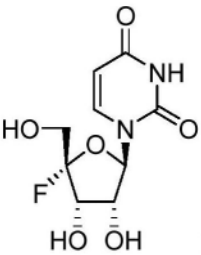
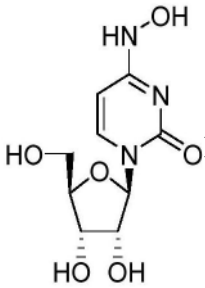
[1773] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和  组合。

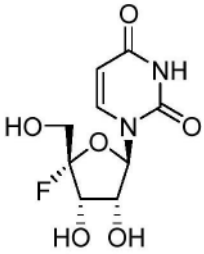
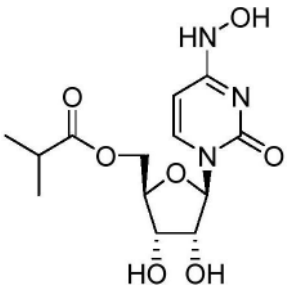
[1774] 在例示实施例中，  、  、  和  可以与  、  、  和

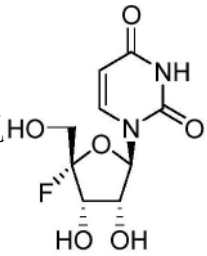
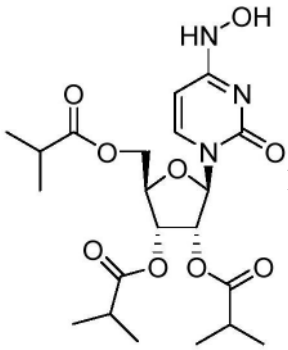
 组合。

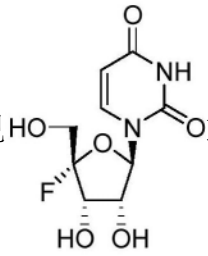
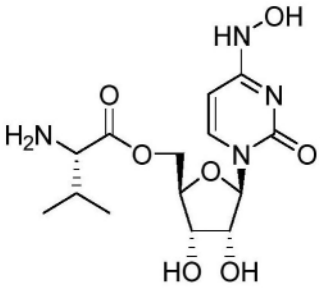
[1775] 在例示实施例中,可以在感染和未感染病毒的宿主细胞、组织和/或器官中发现

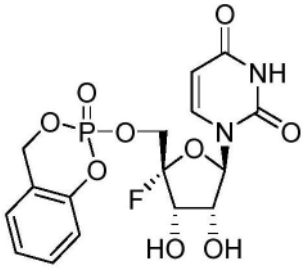
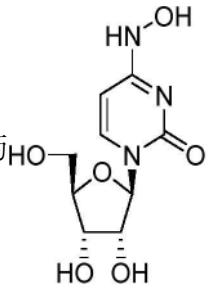
 、  、  、  或其药用盐或生理盐与  、  、  、  或其药用盐或生理盐的组合。

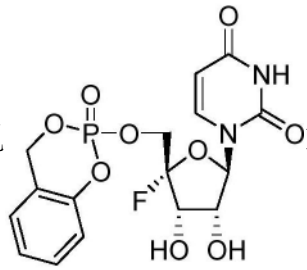
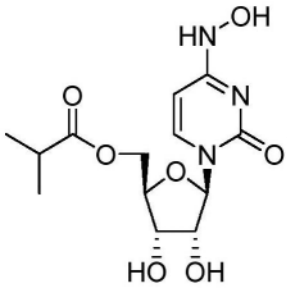
[1776] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

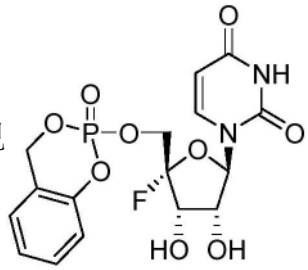
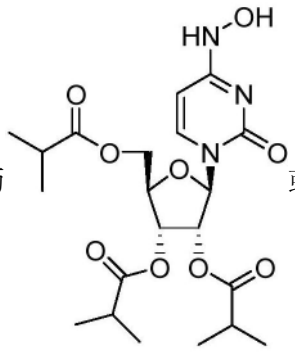
[1777] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

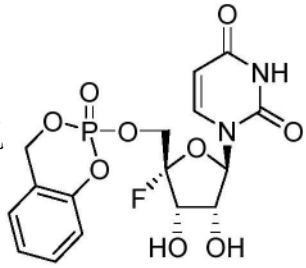
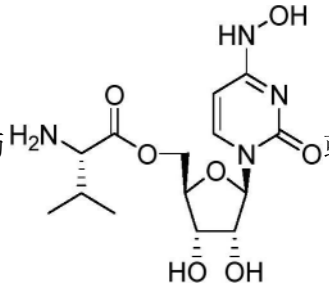
[1778] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

[1779] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

[1780] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

[1781] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

[1782] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

[1783] 在例示实施例中,可以在宿主血浆或全血中发现  或其药用盐或生理盐与  或其药用盐或生理盐的组合。

[1784] 在又另一方面,所述至少两种直接作用的抗病毒剂包括选自由以下组成的组的药物组合:本发明的化合物与ABT-450和/或ABT-267、和/或ABT-333、和/或ABT-493、和/或ABT-530中的一种或多种的组合;本发明的新颖化合物与以下中的任一个所公开的化合物的组合: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;本发明的化合物与西咪匹韦(Simeprevir)和/或GSK805中的一种或多种的组合;本发明的化合物与阿那匹韦(Asunaprevir)和/或达卡他韦(Daclastavir)和/或BMS-325中的一种或多种的组合;本发明的化合物与GS-9451和/或雷迪帕韦和/或索非布韦和/或GS-9669中的一种或多种的组合;本发明的化合物与ACH-2684,和/或ACH-3102,和/或ACH-3422中的一种或多种的组合;本发明的化合物与波普瑞韦和/或MK-8742中的一种或多种的组合;本发明的化合物与福达瑞韦(Faldaprevir)和/或地乐波韦(Deleobuvir)中的一种或多种的组合;本发明的化合物与PPI-668的组合;本发明的化合物与特拉匹韦和/或VX-135中的一种或多种的组合;本发明的化合物与沙他司韦(Samatasvir)和/或IDX-437中的一种或多种的组合;本发明的化合物与PSI-7977和/或PSI-938的组合;本发明的化合物与BMS-790052和/或BMS-650032的组合;本发明的化合物与GS-5885和/或GS-9451的组合;本发明的化合物与GS-5885、GS-9190和/或GS-9451的组合;本发明的化合物与BI-201335和/或BI-27127的组合;本发明的化合物与特拉匹韦和/或VX-222的组合;本发明的化合物与PSI-7977和/或TMC-435的组合;以及本发明的化合物与丹诺普韦(danoprevir)和/或R7128的组合。

[1785] 在本公开的一方面,“感染”或“细菌感染”是指由以下引起的感染:不动杆菌(acinetobacter spp)、类杆菌(bacteroides spp)、伯克霍尔德菌(burkholderia spp)、弯曲杆菌(campylobacter spp)、衣形病毒(chlamydia spp)、嗜衣原体(chlamydophila spp)、梭菌(clostridium spp)、肠杆菌(enterobacter spp)、肠球菌(enterococcus spp)、埃希氏菌(escherichia spp)、梭杆菌(fusobacterium spp)、加德纳菌(gardnerella spp)、嗜血杆菌(haemophilus spp)、螺杆菌(helicobacter spp)、克雷伯氏菌(klebsiella

spp)、军团菌(legionella spp)、莫拉菌(moraxella spp)、摩根菌(morganella spp)、支原菌(mycoplasma spp)、奈瑟氏菌(neisseria spp)、消化球菌(peptococcus spp)、消化链球菌(peptostreptococcus spp)、变形杆菌(proteus spp)、假单胞菌(pseudomonas spp)、沙门氏菌(salmonella spp)、沙雷氏菌(serratia spp)、葡萄球菌(staphylococcus spp)、链球菌(streptoccocus spp)、寡养单胞菌(stenotrophomonas spp)或脲原体(ureaplasma spp)。

[1786] 在本公开的一方面,“感染”或“细菌感染”是指由以下引起的感染:鲍曼不动杆菌(acinetobacter baumanii)、溶血不动杆菌(acinetobacter haemolyticus)、琼氏不动杆菌(acinetobacter junii)、约翰逊不动杆菌(acinetobacter johnsonii)、鲁氏不动杆菌(acinetobacter Iwoffi)、双道拟杆菌(bacteroides bivius)、脆弱拟杆菌(bacteroides fragilis)、洋葱伯克霍尔德菌(burkholderia cepacia)、空肠弯曲菌(campylobacter jejuni)、肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae)、解脲衣原体(chlamydia urealyticus)、肺炎衣原体(chlamydophila pneumoniae)、艰难梭菌(clostridium difficile)、产气肠杆菌(enterobacter aerogenes)、阴沟肠杆菌(enterobacter cloacae)、粪肠球菌(enterococcus faecalis)、屎肠球菌(enterococcus faecium)、大肠埃希菌(escherichia coli)、阴道加德纳菌(gardnerella vaginalis)、副流感嗜血杆菌(haemophilus par influenzae)、流感嗜血杆菌(haemophilus influenzae)、幽门螺杆菌(helicobacter pylori)、肺炎克雷伯菌(klebsiella pneumoniae)、嗜肺军团菌(legionella pneumophila)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus)、甲氧西林敏感金葡菌(methicillin-susceptible staphylococcus aureus)、卡他莫拉菌(moraxella catarrhalis)、摩根菌(morganella morganii)、肺炎支原体(mycoplasma pneumoniae)、淋病奈瑟菌(neisseria gonorrhoeae)、耐青霉素肺炎链球菌(penicillin-resistant streptococcus pneumoniae)、青霉素敏感肺炎链球菌(penicillin-susceptible streptococcus pneumoniae)、大消化链球菌(peptostreptococcus magnus)、微小消化链球菌(peptostreptococcus micros)、厌氧消化链球菌(peptostreptococcus anaerobius)、不解糖消化链球菌(peptostreptococcus asaccharolyticus)、普氏消化球菌(peptostreptococcus prevotii)、四联消化链球菌(peptostreptococcus tetradius)、阴道消化链球菌(peptostreptococcus vaginalis)、奇异变形杆菌(proteus mirabilis)、铜绿假单胞菌(pseudomonas aeruginosa)、耐喹诺酮金黄色葡萄球菌(quino lone-resistant staphylococcus aureus)、耐喹诺酮表皮葡萄球菌(quinolone-resistant staphylococcus epidermis)、伤寒沙门氏菌(salmonella typhi)、副伤寒沙门氏菌(salmonella paratyphi)、肠炎沙门氏菌(salmonella enteritidis)、鼠伤寒沙门氏菌(salmonella typhimurium)、粘质沙雷氏菌(serratia marcescens)、金黄色葡萄球菌(staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(staphylococcus epidermidis)、腐生葡萄球菌(staphylococcus saprophyticus)、无乳链球菌(streptoccocus agalactiae)、肺炎链球菌(streptococcus pneumoniae)、化脓性链球菌(streptococcus pyogenes)、嗜麦芽寡养单胞菌(stenotrophomonas maltophilia)、解脲脲原体(ureaplasma urealyticum)、耐万古霉素屎肠球菌(vancomycin-resistant enterococcus faecium)、耐万古霉素粪肠球菌(vancomycin-resistant enterococcus

faecalis)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant staphylococcus aureus)、耐万古霉素表皮葡萄球菌(vancomycin-resistant staphylococcus epidermis)、结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis)、产气荚膜梭菌(clostridium perfringens)、产酸克雷伯菌(klebsiella oxytoca)、微小奈瑟氏球菌(neisseria miningitidis)、普通变形杆菌(proteus vulgaris)或凝固酶阴性葡萄球菌(coagulase-negative staphylococcus)(包含路邓葡萄球菌(staphylococcus lugdunensis)、头状葡萄球菌(staphylococcus capitis)、人葡萄球菌(staphylococcus hominis)或腐生葡萄球菌(staphylococcus saprophytic))。

[1787] 在本公开的一方面,“感染”或“细菌感染”是指需氧菌、专性厌氧菌、兼性厌氧菌、革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、革兰氏可变菌或非典型呼吸道病原体。

[1788] 在一些实施例中,本公开涉及治疗细菌感染,如妇科感染、呼吸道感染(RTI)、性传播疾病或泌尿道感染。

[1789] 在一些实施例中,本公开涉及治疗细菌感染,如由耐药细菌引起的感染。

[1790] 在一些实施例中,本公开涉及治疗细菌感染,如社区获得性肺炎、医院获得性肺炎、皮肤和皮肤结构感染、淋球菌性宫颈炎、淋球菌性尿道炎、发热性中性粒细胞减少症、骨髓炎、心内膜炎、泌尿道感染和由耐药细菌引起的感染,所述耐药细菌如耐青霉素肺炎链球菌(penicillin-resistant streptococcus pneumoniae)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus epidermidis)和耐万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant enterococci),梅毒、呼吸机相关肺炎、腹内感染、淋病、脑膜炎、破伤风或结核病。

[1791] 在一些实施例中,本公开涉及治疗真菌感染,如由花斑癣、小孢子菌、毛癣菌、表皮癣菌、念珠菌病、隐球菌病或曲霉病引起的感染。

[1792] 在一些实施例中,本公开涉及治疗由原生动物引起的感染,包含但不限于疟疾、阿米巴病、贾第虫病、弓形体病、隐孢子虫病、滴虫病、利什曼病、昏睡病或痢疾。

[1793] 本文所公开的某些化合物可用于预防或治疗受试者的疟原虫感染和/或用于预防、治疗和/或缓解与其相关的并发症和/或症状,并且然后可以用于制备用于治疗和/或预防此类疾病的药物。疟疾可能由恶性疟原虫(Plasmodium falciparum)、间日疟原虫(P.vivax)、卵形疟原虫(P.ovale)或三日疟原虫(P.malariae)引起。

[1794] 在一个实施例中,所述化合物在受试者已经暴露于疟原虫之后施用。在另一个实施例中,本文所公开的化合物在受试者前往疟疾流行的国家之前施用。

[1795] 化合物或上述药物组合物还可以与选自包括以下的组的一种或多种其它治疗上有用的物质组合使用:抗疟药,如喹啉类(例如,奎宁、氯喹、阿莫地喹、甲氟喹、伯氨喹、他非诺喹);过氧化物抗疟药(例如,青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯);乙胺嘧啶-磺胺多辛抗疟药(例如,治疟宁(Fansidar));羟基萘醌(hydroxynaphtoquinone)(例如,阿托伐醌(atovaquone));阿克罗林型抗疟药(例如,咯萘啶(pyronaridine));以及抗原生动物剂,如乙基锑胺(ethylstibamine)、羟芪巴脒(hydroxystilbamidine)、戊烷脒(pentamidine)、二脒替(stilbamidine)、喹匹拉明(quinapyramine)、嘌呤霉素(puromycine)、普罗帕脒(propamidine)、硝呋替莫(nifurtimox)、美拉胂醇(melarsoprol)、尼莫唑(nimorazole)、

哨呋醛肟(nifuroxime)、醋胺硝唑(aminitrozole)等。

[1796] 在一个实施例中,本文所公开的化合物可以与选自由以下组成的组的一种另外的药物组合使用:氯喹、蒿素、青蒿素、8-氨基喹啉、阿莫地喹、蒿乙醚、蒿甲醚、青蒿素、青蒿琥酯、青蒿琥酯酸、蒿醚林酸、阿托伐醌、阿齐霉素、双胍、磷酸氯喹、氯丙胍、环氯胍、氨苯砜、去丁基氯氟菲醇、地昔帕明(desipramine)、强力霉素(doxycycline)、二氢叶酸还原酶抑制剂、双嘧达莫(dipyridamole)、氯氟菲醇(halofantrine)、氟哌啶醇、硫酸羟氯喹、丙咪嗪、甲氟喹、五氟利多(penfluridol)、磷脂抑制剂、伯氨喹、氯胍(proguanil)、乙胺嘧啶、咯萘啶、奎宁、奎尼丁、奎纳克林青蒿素(quinacrineartemisinin)、磺胺、砜、磺胺多辛、磺胺烯、他非诺喹、四环素、汉防己甲素(tetrandine)、三嗪、盐或其混合物。

[1797] 癌症

[1798] 在典型实施例中,本公开涉及一种治疗癌症的方法,所述方法包括向患者施用本文所公开的化合物。在一些实施例中,本公开涉及用于治疗癌症的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1799] 在一些实施例中,本公开涉及如本文所定义的用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌(包含小细胞肺癌、非小细胞肺癌和支气管肺泡癌)和前列腺癌的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1800] 在一些实施例中,本公开涉及如本文所定义的用于治疗胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食管癌、卵巢癌、子宫内膜癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、子宫颈和外阴癌以及白血病(包含ALL和CML)、多发性骨髓瘤和淋巴瘤的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1801] 在一些实施例中,本公开涉及如本文所定义的用于治疗肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌、胃癌、肉瘤、头颈癌、中枢神经系统肿瘤以及其转移并且还用于治疗胶质母细胞瘤的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[1802] 在一些实施例中,本文所公开的化合物在临床中可以单独作为单一药剂使用或与其它临床上相关药剂组合使用。此化合物还可以预防由于一组基因突变而产生的潜在癌症抵抗机制。

[1803] 本文所定义的抗癌治疗可以作为唯一疗法来应用,或者除本公开的化合物之外,还可以涉及常规外科手术或放射疗法或化学疗法。此类化学疗法可以包含以下类别的抗肿瘤剂中的一种或多种:

[1804] (i)如在内科肿瘤学中所使用的抗增殖/抗肿瘤药物以及其组合,如烷基化剂(例如,顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安和亚硝基脲);抗代谢物(例如抗叶酸剂,如氟嘧啶(像5-氟尿嘧啶和吉西他滨)、替加氟、雷替曲塞、甲氨喋呤、阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环类,像阿霉素、博来霉素、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素D和光辉霉素);抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(像长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)和紫杉烷(像紫杉醇和泰索帝));以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(像依托泊苷和替尼泊苷)、安吖啶、拓扑替康和喜树碱);和蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米[Velcade®]);和药剂阿那格雷(anegrilide)[Agrylin®];和药剂α-干扰素;

[1805] (ii)细胞生长抑制剂,如抗雌激素药(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬

(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)和吲哚昔芬(iodoxyfene))、雌激素受体下调剂(例如氟维司群(fulvestrant))抗雄激素药(例如比卡鲁胺(bicalutamide)、氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如,戈舍瑞林(goserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)和布舍瑞林(buserelin))、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如,如阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、伏氯唑(vorazole)和依西美坦(exemestane))以及5α-还原酶抑制剂(如非那雄胺(finasteride));

[1806] (iii)抑制癌细胞侵袭的药剂(例如,金属蛋白酶抑制剂(如马立马司他(marimastat))和尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂);

[1807] (iv)生长因子功能的抑制剂,例如此类抑制剂包含:生长因子抗体、生长因子受体抗体(例如抗erbb2抗体曲妥珠单抗[Herceptin™]和抗erbbl抗体西妥昔单抗)、法呢基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如:N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉-4-胺(吉非替尼)、N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺(埃罗替尼)和6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉丙氧基)喹唑啉-4-胺(CI1033),例如血小板源性生长因子家族的抑制剂以及例如肝细胞生长因子家族的抑制剂,例如磷脂酰肌醇3-激酶的抑制剂(PI3K)和例如丝裂原活化蛋白激酶的抑制剂(MEK1/2)和例如蛋白激酶B的抑制剂(PKB/Akt),例如Src酪氨酸激酶家族和/或阿贝尔森(Abelson,AbI)酪氨酸激酶家族的抑制剂,如达沙替尼(BMS-354825)和甲磺酸伊马替尼(Gleevec™);以及任何修饰STAT信号传导的药剂;

[1808] (v)抗血管生成剂,如抑制血管内皮生长因子作用的那些药剂(例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(bevacizumab)[Avastin™])和通过其它机制起作用的化合物(例如利诺胺(linomide)、整合素ocvβ3功能抑制剂和血管抑素);

[1809] (vi)血管损伤剂,如康普瑞汀(Combretastatin)A4;

[1810] (vii)反义疗法,例如针对以上列出的靶标的那些疗法,如抗ras反义疗法;

[1811] (viii)基因治疗方法,包含例如替换异常基因的方法,如异常p53或异常BRCA1或BRCA2、GDEPT(基因定向酶前药治疗)方法,如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些方法和增加对于化学疗法或放射疗法患者耐受性的方法,如多抗药性基因疗法;以及

[1812] (ix)免疫疗法方法,包含例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法(如用细胞因子(如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)来转染)、降低T-细胞失能的方法、使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突细胞)的方法、使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法以及使用免疫调节药物沙利度胺(thalidomide)和来那度胺(lenalidomide)[Revlimid®]的方法。

[1813] 这种结合治疗可以通过同时、顺序或单独地将治疗的各个组分给药的方式来实现。这种组合产品采用在上文所述的剂量范围内的本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及在其批准的剂量范围内的其它药物活性剂。

[1814] 调配物

[1815] 本文所公开的药物组合物可以呈药学上可接受的盐的形式,如下文通常所描述

的。适合的药学上可接受的有机酸和/或无机酸的一些优选但非限制性实例是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸和柠檬酸以及本身已知的其它药学上可接受的酸(关于这些酸,参考以下引用的参考文献)。

[1816] 当本公开的这些化合物含有酸基以及碱基时,本公开的化合物还可能形成内盐,并且这种化合物在本公开的范围内。当本公开的化合物含有供氢杂原子(例如,NH)时,本公开还覆盖通过将氢原子在分子内转移到碱基或原子而形成的盐和/或异构体。

[1817] 所述化合物的药学上可接受的盐包含其酸加成盐以及碱盐。适合的酸加成盐由形成无毒的盐的酸形成。实例包含乙酸盐、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、环己烷氨基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酚盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖质酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐以及昔萘酸盐盐类。适合的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包含铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、环匹罗司乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可能形成酸和碱的半盐,例如,半硫酸盐和半钙盐。有关适合的盐的综述,参见Stahl和Wermuth的《药用盐手册:性质、选择与使用(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use)》(Wiley-VCH,2002),其通过引用并入本文中。

[1818] 本文描述的这些化合物可能以前药的形式施用。前药可以包含共价键合的载体,所述载体在施用于哺乳动物受试者时释放活性母体药物。前药可以通过修饰存在于这些化合物中的功能基团制备,其方式使得这些修饰在常规操作中或者在体内是可裂解的,以形成这些母化合物。例如,前药包括羟基结合到任意基团的化合物,当施用于哺乳动物受试者中时,羟基裂解以形成自由羟基。前药的实例包括但不限于在这些化合物中的醇功能基团的乙酸盐、甲酸盐以及苯甲酸盐衍生物类。将化合物构建为前药的方法是已知的,例如Testa和Mayer,《药物水解与前药代谢(Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism)》,威利出版社(2006)。典型的前药通过水解酶转变前药、酰胺、内酰胺、肽、羧酸酯、环氧化合物的水解、或无机酸类酯的切割形成活性代谢产物。已经表明,酯前药在体内容易降解,以释放出对应的醇。参见例如,Imai,《药物代谢和药代动力学(Drug Metab Pharmacokinet.)》(2006)21(3):173-85,标题为“人羧酸酯酶同工酶:催化特性和合理的药物设计(Human carboxylesterase isozymes:catalytic properties and rational drug design)”。

[1819] 本公开中使用的药物组合物通常包括有效量的化合物和适合的药学上可接受的载体。这些制剂可以以本身已知的方式制备,所述方式通常涉及将根据本公开所述的至少一种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,与其它药用活性化合物组合,必要时在无菌条件下进行。引用美国专利第6,372,778号、美国专利第6,369,086号、美国专利第6,369,087号和美国专利第6,372,733号和以上提及的另外的参考文献以及标准手册,如最新版本的《雷明顿氏药学科学(Remington's Pharmaceutical

Sciences)》。

[1820] 通常,对于药物使用,这些化合物可以被调配为药物制剂,所述药物制剂包括至少一种化合物以及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另外的药用活性化合物。

[1821] 本公开的药物制剂优选呈单位剂型的形式,并且可以被适当地包装在例如盒子、水疱、小瓶、瓶子、小袋、安瓿或任何其它适合的单剂量或多剂量的固持器或容器中(其可以适当地标记);任选地具有一个或多个包含产品信息和/或使用说明的宣传单。通常,此类单位剂量将包含介于1mg与1000mg之间,并且通常介于5mg与500mg之间的本公开的至少一种化合物,例如,每单位剂量约10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg或400mg。

[1822] 这些化合物可以通过多种途径施用,包含口服、眼睛、直肠、经皮、皮下、舌下、静脉内、肌内或鼻内途径,主要取决于所使用的具体制剂。化合物将通常以"有效量"施用,这意味着在适当施用后足以在所施用的受试者中实现所期望治疗或预防效果的任何量的化合物。通常,取决于要预防或治疗的病状以及施用途径,这种有效量将通常为每天、每隔一天、每周两次或每周介于0.01mg到1000mg之间每千克患者体重,更多地介于0.1mg与500mg之间,如介于1mg与250mg之间,例如每天、每隔一天、每周两次或每周约5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg或250mg每千克患者体重,所述剂量可以每天、每隔一天、每周两次或每周一次施用,或者分成每天、每隔一天、每周两次或每周一次或多次给药。要施用的一种或多种量、施用途径和另外的治疗方案可以由治疗临床医师确定,取决于如年龄、性别以及患者的一般病状和要治疗的疾病/症状的性质和严重程度等因素。引用美国专利第6,372,778号、美国专利第6,369,086号、美国专利第6,369,087号和美国专利第6,372,733号和以上提及的另外的参考文献以及标准手册,如最新版本的《雷明顿氏药学科学》。

[1823] 对于口服施用形式,化合物可以与如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂等适合的添加剂混合,并通过常规方法制成适合的施用形式,如片剂、包衣片剂、硬胶囊、水溶液、醇溶液或油性溶液。适合的惰性载体的实例是阿拉伯胶、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,可以以干颗粒和湿颗粒两种形式制备。适合的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油,如向日葵油或鱼肝油。适合的水溶液或醇溶液溶剂是水、乙醇、糖溶液或其混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可作为其它施用形式的另外的助剂使用。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/或本领域已知的其它赋形剂、粘合剂、增充剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[1824] 当通过鼻用气溶胶或吸入施用时,组合物可以根据药物调配物领域众所周知的技术来制备,并且可以采用苯甲醇或其它适合的防腐剂、用于增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域已知的其它增溶剂或分散剂制备成盐水中的溶液。以气溶胶或喷雾剂形式施用的适合药物调配物是例如本公开的化合物或其生理学上可耐受的盐在药学上可接受的溶剂(如乙醇或水)或这些溶剂的混合物中的溶液、悬浮液或乳液。如果需要,调配物可以另外含有其它药物助剂,如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及推进剂。

[1825] 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(如增溶剂、乳化剂或另外的助剂)一起纳入溶液、悬浮液或乳液中。化合物还可以被冻干,并且所得冻干物用于产生例如注射制剂或输注制剂。适合的溶剂是例如水、生理盐水溶液或醇,例如乙醇、丙醇、甘油、糖溶液(如葡萄糖或甘露醇溶液)或上述各种溶剂的混合物。可注射的溶液或悬

浮液可以根据已知技术使用适合的无毒、肠外可接受的稀释剂或溶剂(如甘露醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液)、或适合的分散剂或润湿剂和悬浮剂(如无菌、温和、固定油,包含合成的单甘酯或双甘酯)以及脂肪酸(包含油酸)调配。

[1826] 当以栓剂形式直肠施用时,可以通过将式I化合物与适合的非刺激性赋形剂(如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇)混合来制备调配物,所述赋形剂在常温下为固体,但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[1827] 在某些实施例中,可设想到,这些组合物可以是缓释调配物。典型的缓释调配物利用肠溶包衣。通常,对口服药物应用屏障,所述屏障控制药物在消化系统中被吸收的位置。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,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、甲壳质、壳聚糖等;其它天然聚合物,如蛋白质(白蛋白、明胶等)、聚-L-赖氨酸;聚(丙烯酸)钠;聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)(例如聚(甲基丙烯酸羟乙酯));羧聚乙烯(carboxypolymethylene)(例如Carbopol™);卡波姆(carbomer);聚乙烯吡咯烷酮;树胶,如瓜尔胶、阿拉伯胶、刺梧桐树胶、印度树胶、刺槐豆胶、罗望子胶、结冷胶、黄芪胶、琼脂、果胶、谷胶等;聚(乙烯醇);乙烯乙烯醇;聚乙二醇(PEG);和纤维素醚,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);以及上述聚合物中的任一种的共聚物和/或(简单)混合物。上述聚合物中的某些聚合物可以通过标准技术进一步交联。

[1828] 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,本领域技术人员将理解,例如在HPMC的情况下,较高的分子量通常会提供药物从组合物中释放的较慢速率。此外,在HPMC的情况下,甲氧基和羟基丙氧基的不同取代度将引起药物从组合物中释放速率的变化。在这方面,并且如上所述,可能期望以包衣的形式提供本公开的组合物,在所述包衣中,聚合物载体以例如不同分子量的两种或更多种聚合物的共混物的方式来提供,以便产生特定的所需或期望的释放曲线。

[1829] 聚丙交酯、聚乙交酯以及其共聚物聚(丙交酯-共-乙交酯)的微球可以用于形成持续释放的蛋白质递送系统。可以通过多种方法将蛋白质包埋在聚(丙交酯-共-乙交酯)微球储库中,所述方法包含用水性蛋白质和有机溶剂型聚合物形成油包水乳液(乳液法)、用分散在基于溶剂的聚合物溶液中的固体蛋白质形成油包固体悬浮液(悬浮法)或通过将蛋白质溶解在基于溶剂的聚合物溶液中(溶解法)。可以将聚(乙二醇)附着到蛋白质上(聚乙二醇化),以增加循环治疗性蛋白质的体内半衰期并减少免疫应答的机会。

[1830] 脂质体悬浮液(包含靶向病毒抗原的脂质体)还可以通过常规方法制备,以产生药学上可接受的载剂。这可能适用于递送根据本发明的游离核苷、酰基核苷或磷酸酯前药形式的核苷化合物。

[1831] 应当理解,本发明的核苷具有若干手性中心,并且可以以光学活性形式和外消旋形式存在和分离。一些化合物可能表现出多态性。应当了解,本发明涵盖本发明的化合物的任何外消旋形式、光学活性形式、非对映形式、多晶形式或立体异构形式或其混合物,所述形式具有本文所述的有用性质。如何制备光学活性形式在本领域中是众所周知的(例如,通过重结晶技术拆分外消旋形式、通过由光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用

手性固定相的色谱分离)。

[1832] 核苷的碳是手性的,其非氢取代基(分别为碱基和CHOR基团)相对于糖环系统可以是顺式的(在同一侧)也可以反式的(在相反侧)。因此,四种光学异构体由以下构型表示(当糖部分在水平面上定向使得氧原子在后面时):顺式(两个基团都"向上",其对应于天然存在的β-D核苷的构型)、顺式(两个基团都"向下",其是非天然存在的β-L构型)、反式(C2′取代基"向上"且C4′取代基"向下")以及反式(C2′取代基"向下"且C4′取代基"向上")。"D-核苷"是天然构型中的顺式核苷,而"L-核苷"是非天然存在构型中的顺式核苷。

[1833] 同样地,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。

[1834] 用于获得光学活性材料的方法的实例在本领域中是已知的,并且至少包含以下:i)晶体的物理分离——一种手动分离单独对映体的宏观晶体的技术。如果存在单独对映体的晶体,即材料是集合体(conglomerate),并且晶体在视觉上是不同的,则可以使用此技术;ii)同时结晶——一种从外消旋体的溶液中单独晶化单独对映体的技术,只有当外消旋体是呈固态的集合体时才有可能;iii)酶促拆分——一种凭借对映体与酶的不同反应速率来部分或完全分离外消旋体的技术;iv)酶促不对称合成——一种合成中的至少一个步骤使用酶促反应来获得期望对映体的对映纯前体或富集的合成前体的合成技术;v)化学不对称合成——一种在产品中产生不对称性(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,所述合成技术可以使用手性催化剂或手性助剂来实现;vi)非对映体分离——一种外消旋化合物与对映纯试剂(手性助剂)反应的将单独对映体转化为非对映体的技术。然后,凭借非对映体现在更明显的结构差异通过色谱或结晶法分离所得的非对映体,并且然后去除手性助剂来获得期望的对映体;vii)一阶和二阶不对称转变——一种由外消旋体制成的非对映体平衡以在由期望的对映体制成的非对映体的溶液中产生优势,或者由期望的对映体制成的非对映体的优先结晶干扰平衡,使得最终原则上所有材料都从期望对映体转化为结晶非对映体的技术。然后从非对映体中释放出期望的对映体;viii)动力学拆分——此技术是指在动力学条件下凭借对映体与手性、非外消旋试剂或催化剂的不等反应速率实现外消旋体的部分或完全拆分(或部分拆分化合物的进一步拆分);ix)从非外消旋前体进行的对映体特异性合成——一种从非手性起始材料中获得期望的对映体和在合成过程中立体化学完整性没有折衷或仅最小程度地折衷的合成技术;x)手性液相色谱——一种凭借对映体与固定相的不同相互作用在液体流动相中分离外消旋体的对映体的技术。固定相可以由手性材料制成,或者流动相可以含有另外的手性材料以引发不同的相互作用;xi)手性气相色谱——一种使外消旋体挥发并且凭借对映体与含有固定的非外消旋手性吸附相的柱的不同相互作用在气体流动相中分离对映体的技术;xii)用手性溶剂进行萃取——一种凭借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)跨手性膜的转运——一种使外消旋体与薄膜屏障接触的技术。所述屏障通常分离两种互溶流体,一种含有外消旋体,并且如浓度或压差等驱动力引起优先跨膜屏障转运。由于膜的仅允许外消旋体的一种对映体通过的非外消旋手性性质,因此发生了分离。一个实施例中使用了手性色谱,包含模拟移动床色谱。多种手性固定相都是可商购获得的。

[1835] 本文所述的化合物中的一些含有烯双键,并且除非另有规定,否则意味着包含E和Z几何异构体。

[1836] 另外,本文所述的核苷中的一些可以作为互变异构体存在,如酮-烯醇互变异构体。单独互变异构体以及其混合物旨在涵盖在本发明的化合物内。

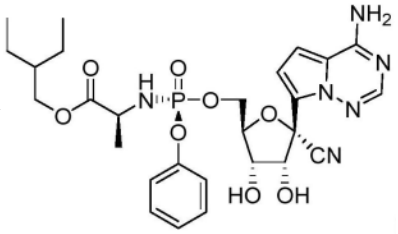
[1837] 组合疗法

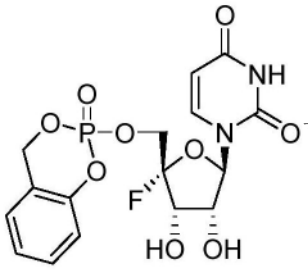
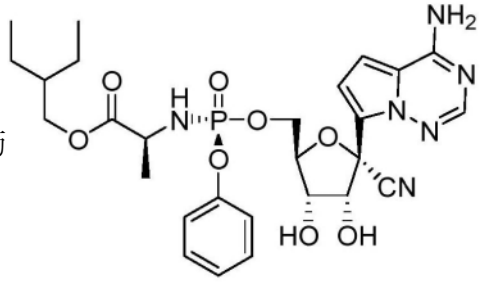
[1838] 本文所述的化合物可以与其它活性化合物辅助地施用。这些化合物包含但不限于镇痛药、消炎药、解热药、抗抑郁药、抗癫痫药、抗组胺药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、抗焦虑药、镇静药、安眠药、抗精神病药、支气管扩张药、抗哮喘药、心血管药、皮质类固醇、多巴胺能药、电解质类、胃肠药、肌肉松弛剂、营养剂、维生素、拟副交感神经药、兴奋剂、食欲抑制剂、抗发作性睡眠症药和抗病毒剂。在特定实施例中,抗病毒剂是非CNS靶向性抗病毒化合物。如本文所使用的,"辅助施用"意指化合物可以与一种或多种其它活性剂以同一剂型或分开的剂型施用。另外的一种或多种活性剂可以被配制成用于立即释放、控制释放或其组合。

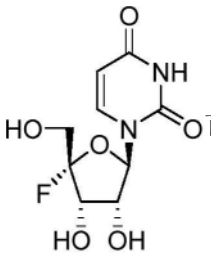
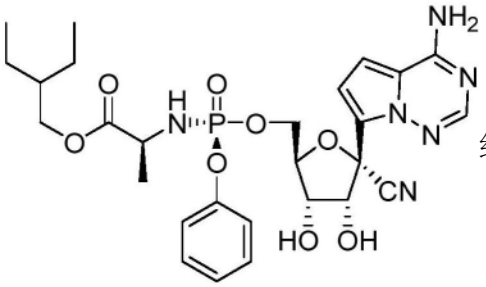
[1839] 可以与这些化合物一起辅助施用的化合物的具体实例包含但不限于:醋氯芬酸、醋氨酚、阿托莫西汀(adomexetine)、阿莫曲坦、阿普唑仑、金刚烷胺、安西奈德、氨基环丙烷、阿米替林、氨氯地平、阿莫沙平、苯丙胺、阿立哌唑、阿司匹林、阿托西汀、阿扎司琼、阿扎他定、倍氯米松、贝那替秦、苯噁洛芬、柏莫洛芬、倍他米松、比西发定、溴隐亭、布地奈德、丁丙诺啡、安非他酮、丁螺环酮、布托啡诺、布替林、咖啡因、卡马西平、卡比多巴、卡立普多、塞来昔布、利眠宁、氯丙嗪、水杨酸胆碱、西酞普兰、氯米帕明、氯硝西泮、可乐定、氯尼他秦、氯氮卓、氯噻西泮、氯噁唑仑、氯氮平、可待因、皮质酮、可的松、环苯扎林、赛庚啶、地美替林、地昔帕明、地索吗啡、地塞米松、地塞比诺、硫酸右苯丙胺、右吗拉胺、右丙氧芬、地佐辛、地西泮、二苯西平、双氯芬酸钠、二氟尼柳、双氢可待因、双氢麦角胺、二氢吗啡、二甲他林、双丙戊酸钠(divalproex)、利扎曲普坦(dizatriptan)、多拉司琼、多奈哌齐、度硫平、多塞平、度洛西汀、麦角胺、依他普仑、艾司唑仑、乙琥胺、依托度酸、法莫克西汀、灭酸酯类、非诺洛芬、芬太尼、氟地西泮、氟西汀、氟非那嗪、氟西泮、氟比洛芬、氟噁唑兰、氟伏沙明、夫罗曲坦、加巴喷丁(gabapentin)、加兰他敏、吉哌隆、银杏(ginko bilboa)、格拉司琼、氟哌啶醇、石杉碱A、氢可酮、氢化可的松、氢吗啡酮、羟嗪、布洛芬、丙咪嗪、茚地普隆、吲哚美辛、吲哚洛芬、伊普吲哚、伊沙匹隆、酮色林、酮洛芬、酮咯酸、来索吡琼、左旋多巴、脂肪酶、洛非帕明、劳拉西泮、洛沙平、马普替林、马吲哚、甲芬那酸、褪黑素、美利曲辛、美金刚、哌替啶、甲丙氨酯、氨水杨酸、美他帕明、美他沙酮、美沙酮、美沙酮、甲基苯丙胺、美索巴莫、甲基多巴、哌醋甲酯、水杨酸甲酯、美西麦角、甲氧氯普胺、米安色林、米非司酮、米那普仑、米那普林、米氮平、吗氯贝胺、莫达非尼(抗发作性睡病药)、吗茚酮、吗啡、吗啡盐酸盐、萘丁美酮、纳多洛尔、萘普生、那拉曲坦、奈法唑酮、加巴喷丁、诺米芬辛、去甲替林、奥氮平、奥沙拉秦、昂丹司琼、奥匹哌醇、奥芬那君、奥沙氟生、奥沙普秦、奥沙西泮、羟色氨酸、羟考酮、羟吗啡酮、胰脂肪酶、帕瑞昔布、帕罗西汀、匹莫林、喷他佐辛、胃蛋白酶、奋乃静、非那西汀、苯甲曲秦、芬美曲秦、保泰松、苯妥英、磷脂酰丝氨酸、匹莫齐特、吡吲哚、吡罗昔康、苯噻啶(pizotifen)、苯噻啶(pizotyline)、普拉克索、泼尼松龙、强的松、普瑞巴林、心得安、丙吡西平、右丙氧芬、普罗替林、夸西泮、奎纽帕明、瑞波西汀、利血平、利培酮、利坦色林、卡巴拉汀、利扎曲坦、罗非昔布、罗匹尼罗、罗替戈汀、双水杨酯、舍曲林、西布曲明、西地那非、柳氮磺胺吡啶、舒林酸、舒马曲坦、他克林、羟基安定、丁苯那嗪(tetrabenazine)、噻嗪类、甲硫哒嗪、氨砜噻吨、硫必利、tiasipirone、替扎尼定、托芬那辛、托美丁、托洛沙酮、托吡酯、曲马多、曲唑

酮、三唑仑、三氟拉嗪、曲美苄胺、曲米帕明、托烷司琼、伐地考昔、丙戊酸、文拉法辛、维洛沙秦、维生素E、齐美定、齐拉西酮、佐米曲坦、唑吡坦、佐匹克隆以及其异构体、盐和组合。

[1840] 在某些实施例中,示例性化合物和药物组合物可以与另外的一种或多种抗病毒剂组合施用,所述一种或多种抗病毒药剂如阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、立普妥、巴拉匹韦、BCX4430、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、达卡他韦、地瑞纳韦、达撒布韦、地拉韦啶、去羟肌苷、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、法匹拉韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸盐、膦乙酸盐、更昔洛韦、GS-5734、伊巴他滨、伊姆诺韦、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、雷迪帕韦、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、NITD008、翁比他韦、奥司他韦、帕利瑞韦、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、嘧啶、沙奎那韦、斯密普韦、索菲布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦酯、替拉那韦前药、三氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、特鲁瓦达、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、韦克利韦洛克、阿糖腺苷、塔利韦林、扎西他滨、扎那米韦或齐多夫定以及其组合。

[1841] 在例示实施例中,示例性化合物和药物组合物可以与  组合施用。

[1842] 在例示实施例中,  可以与  组合施用。

[1843] 在例示实施例中,  可以与  组合施用。

[1844] 实例

[1845] 实例1.

[1846] 缀合制剂

[1847] 已经由若干组制备了单磷酸和二磷酸前药。参见Jessen等人,“核苷二磷酸的生物可逆保护(Bioreversible Protection of Nucleoside Diphosphates)”,《应用化学英文国际版(Angewandte Chemie-International Edition English)》2008,47(45),8719-8722,所述参考文献通过引用特此并入。为了防止P-O-P酐键的断裂,利用迅速破裂的侧基(例如,被内源性酯酶脱酰基的双-(4-酰氧基苄基)-核苷二磷酸(BAB-NDP))在第二磷酸酯上产生负电荷。还参见Routledge等人,“4-酰氧基苄基-双(核苷-5′-基)磷酸酯的合成、生物活性及抗HIV活性(Synthesis,Bioactivation and Anti-HIV Activity of4-Acyloxybenzyl-bis(nucleosid-5′-yl)Phosphates)”,《核苷与核苷酸(Nucleosides&Nucleotides)》1995,14(7),1545-1558和Meier等人,“2′,3′-双脱氧-2′,3′-双脱氢胸苷(d4T)和cycloSal-d4TMP的双(苄基)磷酸三酯的比较研究——水解、机理洞察和抗HIV活性(Comparative study of bis(benzyl)phosphate triesters of2′,3′-dideoxy-2′,3′-didehydrothymidine(d4T)and cycloSal-d4TMP-hydrolysis,mechanistic insights and anti-HIV activity)”,《抗病毒化学与化学疗法(Antiviral Chemistry and Chemotherapy)》2002,13,101-114,两者均通过引用特此并入。一旦发生这种情况,P-O-P酐键就不太容易切割,并且剩下的保护基团然后就可以进行其最后的分解以产生核苷二磷酸。

[1848] 图5示出了制备二磷酸和一硫代二磷酸前药的其它方法。使用标准偶联条件来制备鞘脂-核苷单磷酸前药。对应的二磷酸前药可以根据图5所示的方案和如以下中所提供的来制备:Smith等人,“经取代的核苷酸类似物(Substituted Nucleotide Analogs)”美国专利申请2012/0071434;Skowronska等人,“氧代磷烷-次磺酰基和氧代磷烷-硒基氯化物与二烷基三甲基甲硅烷基亚磷酸酯的反应——在2个磷酰基中心之间含有硫或硒桥的化合物的新颖合成(Reaction of Oxophosphorane-Sulfenyl and Oxophosphorane-Selenenyl Chlorides with Dialkyl Trimethylsilyl Phosphites-Novel Synthesis of Compounds Containing a Sulfur or Selenium Bridge Between 2Phosphoryl Centers)”,《化学学会杂志-珀金会报1(Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1)》1988,8,2197-2201;Dembinski等人,“对称四烷基单硫代焦磷酸酯的权宜合成(An Expedient Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Mono-thiopyrophosphates)”,《四面体快报(Tetrahedron Letters)》1994,35(34),6331-6334;Skowronska等人,“对称四烷基单硫代磷酸酯的新颖合成(Novel Synthesis of Symmetrical Tetra-Alkyl Monothiophosphates)”,《四面体快报》1987,28(36),4209-4210;以及Chojnowski等人,“O,O-双三甲基甲硅烷基硫代磷酸酯的合成方法(Methods of Synthesis of O,O-Bis TrimethylSilyl Phosphorothiolates)”《合成-斯图加特(Synthesis-Stuttgart)》1977,10,683-686,所有参考以全文引用的方式特此并入。

[1849] 实例2.

[1850] 碱基偶联的一般程序

[1851] 在氮气下,在装有干燥核碱基(15.5mmol)、氯三甲基硅烷(12.21mmol)和双(三甲基甲硅烷基)胺(222mmol)的圆底烧瓶中制备全甲硅烷基化核碱基。混合物在搅拌下回流过夜(16小时),直到所有固体溶解。将混合物冷却至室温,并通过旋转蒸发去除挥发物,然后进行高真空,以得到全甲硅烷基化核碱基。立刻将此化合物用于下一步骤。

[1852] 在室温下,将新制备的全甲硅烷基化核碱基(15.50mmol)在氮气下在搅拌下溶解于1,2-二氯乙烷(50mL)或氯苯(50mL)中。将β-D-呋喃核糖1,2,3,5-四乙酸酯(7.75mmol)于1,2-二氯乙烷(50mL)或氯苯(50mL)中的溶液一次性全部添加到经搅拌的混合物中。

[1853] 通过注射器向此混合物中逐滴添加$SnCl_4$(11.63mmol),并且将混合物在室温下搅拌6小时,直到所有起始材料被消耗。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30分钟。将混合物用EtOAc(2×200mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到5.5g粗制产物。将粗制材料溶于二氯甲烷中,固定在硅藻土上,并进行快速色谱,以提供期望的乙酸酯保护型产物。使用一般的脱保护条件使核糖核苷脱保护。

[1854] 实例3.

[1855] 一般胞嘧啶类似物偶联

[1856] 在N_2下,在装有N^4-苯甲酰基保护型胞嘧啶类似物(0.793mmol)的烧瓶中添加双(三甲基甲硅烷基)胺(8.45mmol)和硫酸铵(0.02mmol)。将此烧瓶回流加热2小时,在冷却至室温后,在真空中去除溶剂,并在高真空下进一步干燥持续1小时。将残留物溶解于干燥氯苯(10ml)中,并添加β-D-或β-L-呋喃核糖1,2,3,5-四乙酸酯(0.53mmol)。然后,逐滴添加$SnCl_4$(0.27ml,2.3mmol)。在室温下搅拌1小时后,将其加热到60℃过夜。在冷却至0℃后,添加固体碳酸氢钠(0.85g),随后添加EtOAc(5mL)。使其搅拌15分钟,并且然后缓慢地添加水(0.5mL)。滤出不溶材料,并且用更多的EtOAc(2.5mL)洗涤。将滤液用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,干燥(Na_2SO_4),并在真空中浓缩。通过SiO_2柱色谱纯化粗制材料。

[1857] 实例4.

[1858] 一般脱氨基条件

[1859] 将苯甲酰基保护型胞苷核糖核苷(1.02mmol)于80%AcOH水溶液(30mL)中的溶液在回流下加热16小时。然后,在真空中去除溶剂,并在高真空下干燥。将白色固体与醚一起研磨,滤出并用更多的醚洗涤以获得期望的产物。

[1860] 实例5.

[1861] 一般尿嘧啶类似物偶联

[1862] 在氮气下,在装有尿嘧啶(15.5mmol)、氯三甲基硅烷(12.21mmol)和双(三甲基甲硅烷基)胺(222mmol)的圆底烧瓶中制备全甲硅烷基化尿嘧啶。混合物在搅拌下回流过夜(16小时),直到所有固体溶解,直到形成澄清无色溶液为止。将混合物冷却至室温,并通过旋转蒸发去除挥发物,然后进行高真空,以得到全甲硅烷基化尿嘧啶。立刻将此化合物用于下一步骤。

[1863] 在室温下,将新制备的全甲硅烷基化尿嘧啶(15.50 mmol)在氮气下在搅拌下溶解于1,2-二氯乙烷(50mL)中。将β-D-或β-L-呋喃核糖1,2,3,5-四乙酸酯(7.75mmol)于1,2-二氯乙烷(50mL)中的溶液一次性全部添加到经搅拌的混合物中。

[1864] 通过注射器向此混合物中逐滴添加$SnCl_4$(11.63mmol),并且将混合物在室温下搅拌6小时,直到所有起始材料被消耗。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30分钟。将混合物用EtOAc(2×200mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到5.5g粗制产物。将粗制材料溶于二氯甲烷中,固定在硅藻土上,并在Combiflash(120g柱,含5%

到50％EtOAc的己烷梯度)上进行快速色谱,以提供产物。

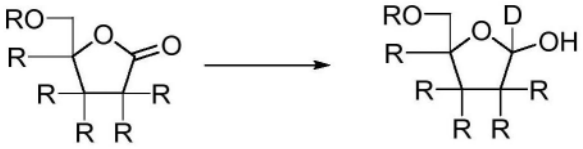
[1865] 实例6.

[1866] 一般乙酸盐或苯甲酰基脱保护条件

[1867] 将苯甲酰基保护型核糖核苷类似物(0.25mmol)与含7N氨的MeOH在室温下搅拌15.5小时。然后去除溶剂,并通过SiO2柱色谱将粗制材料纯化,以获得期望的核糖核苷。

[1868] 实例7.

[1869] 1′-氘化核苷类似物的合成

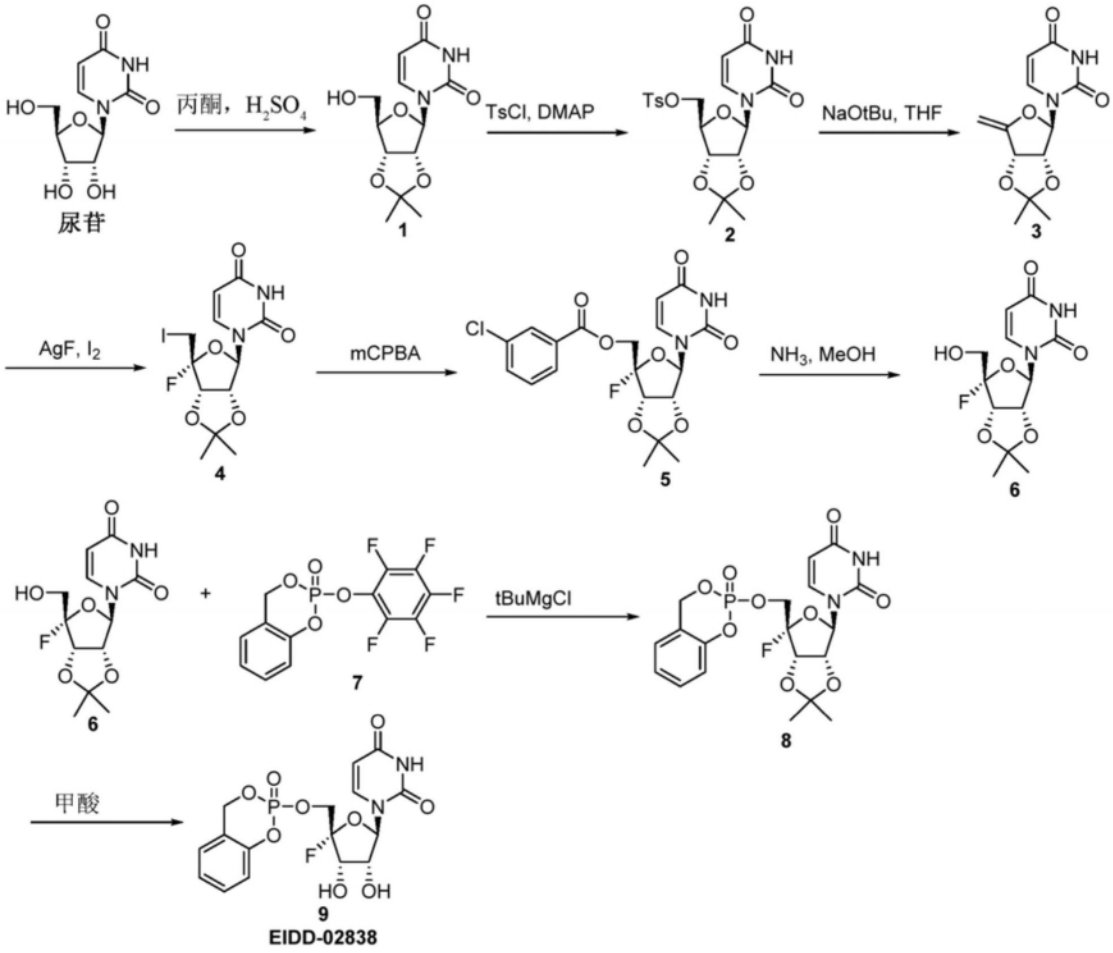
[1870] 

389 390

[1871] 将内酯(0.0325mol)在氩气气氛下添加到干燥烧瓶中,并且然后溶解于干燥THF(250mL)中。然后将溶液冷却至-78℃,并滴加DIBAL-D甲苯溶液(0.065mol)。使反应在-78℃下搅拌3到4小时。然后通过缓慢地添加水(3mL)来淬灭反应。然后在温热至室温的同时使反应搅拌。然后将混合物用两体积的二乙醚稀释,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。将残留物在用已烷/乙酸乙酯洗脱的二氧化硅上纯化。然后,将所得乳醇转化为乙酸盐或苯甲酸酯,并使其经受碱基偶联条件,以引入期望的核碱基。

[1872] 实例8.

[1873]



[1874] 在室温下,通过在氮气下搅拌向1L rbf中装入尿苷(36.6g,150mmol)和丙酮(体积:700ml)。用浓硫酸(0.800ml,15.00mmol)处理浆液,并将混合物在室温下搅拌过夜。搅拌16小时后,一次性添加全部三乙胺(41.8ml,300mmol),将混合物搅拌30分钟,并且然后通过旋转蒸发浓缩,以得到粘性白色固体。将固体溶解于沸腾的iPrOH(约1.4L)中,并使其在室温下冷却过夜。冷却过夜后,形成了小晶体。将烧瓶在冰箱中放置3小时,并且形成更多的晶体。对混合物进行真空过滤,并将固体用冰冷的iPrOH(2×200mL)和冰冷的醚(2×200mL)洗涤。回收固体,以得到呈白色粉末状固体的化合物1(21.75g,77mmol,51.0%产率)。

[1875] 在圆底烧瓶中装入化合物1(21.75g,77mmol)和DCM(219ml),并将混合物在氮气下搅拌。一次性添加全部固体4-DMAP(23.37g,191mmol),并将混合物在室温下搅拌直到所有固体溶解。将混合物冷却至0℃,并在5分钟内分批添加作为固体的甲苯磺酰氯(17.50g,92mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,直到所有起始材料被消耗。将混合物转移到分液漏斗中,并将有机层用1N HCl(2×200mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(1×200mL)和盐水(1×200mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩,以得到呈白色固体的化合物2(34.52g,74.8mmol,98%产率)。

[1876] 在氮气下,在0℃下向化合物2(3.95g,9.01mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液。一次性添加全部固体叔丁醇钾(3.03g,27.0mmol),反应混合物变成黄色浆液。将混合物在0℃下搅拌2小时。添加硅胶(6g)和硅藻土(14g)以及更多的THF,并通过旋转蒸发浓缩混合物。在Isco(80g柱,含1%到5%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到呈白色粉末状固体的化合物3(2.17g,8.15mmol,90%产率)。

[1877] 在0℃下向圆底烧瓶中装入搅拌棒、化合物3(2.17g,8.15mmol)、氟化银(I)(5.17g,40.8mmol)和DCM(体积:152ml,比率:14)。在40分钟内通过注射器向此剧烈搅拌的混合物中逐滴添加碘(4.14g,16.30mmol)于THF(体积:10.87ml,比率:1.000)中的溶液。添加完成后,将混合物在0℃下再搅拌15分钟,然后添加饱和$NaHCO_3$水溶液:饱和Na_2S2O_3水溶液为1:1的混合物(75mL),并将整个混合物通过硅藻土垫过滤,用DCM(2×50mL)洗涤。将滤液转移到分液漏斗,并将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到4g。在Isco(120g柱,含5%到25%EtOAc的DCM)上进行快速色谱得到呈浅黄色片状固体的化合物4(2.06g,5.00mmol,61.3%产率)。

[1878] 向圆底烧瓶中装入化合物4(10.76g,26.1mmol)、四丁基硫酸铵(8.86g,26.1mmol)、磷酸氢二钾三水合物(8.94g,39.2mmol)、DCM(体积:1088ml,比率:5)和水(体积:218ml,比率:1.000),并在室温下剧烈搅拌双相混合物。向此混合物中一次性添加全部77%w/w的固体mCPBA(29.3g,131mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。在室温下搅拌20小时后,所有的SM已通过TLC分析被消耗。通过缓慢地添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(375mL)、随后添加饱和Na_2CO_3水溶液(375mL)来淬灭混合物。去除有机层,并用DCM(1×450mL)萃取水层。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22g粗制品。将粗制品溶于DCM中,并且在Isco(330g柱,含5%到25%EtOAc的DCM)上进行快速色谱得到10g的半纯产物。将化合物溶于DCM中,并且在Isco(330g柱,含5%到70%EtOAc的己烷)上进行快速色谱得到呈灰白色片状固体的化合物5(6.91g,15.68mmol,60.0%产率)。

[1879] 在0℃下向圆底烧瓶中装入化合物5(3.53g,8.0mmol)和含氨的MeOH(34.3ml,240mmol)。将混合物搅拌5小时,此时所有起始材料被消耗。将混合物通过旋转蒸发浓缩,以得到约4g呈黄色油状物的粗制品。将粗制品溶于DCM中,并且在Isco(120g柱,含1%到5%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到呈白色粉末状固体的化合物6(2.20g,7.28mmol,91%产率)。

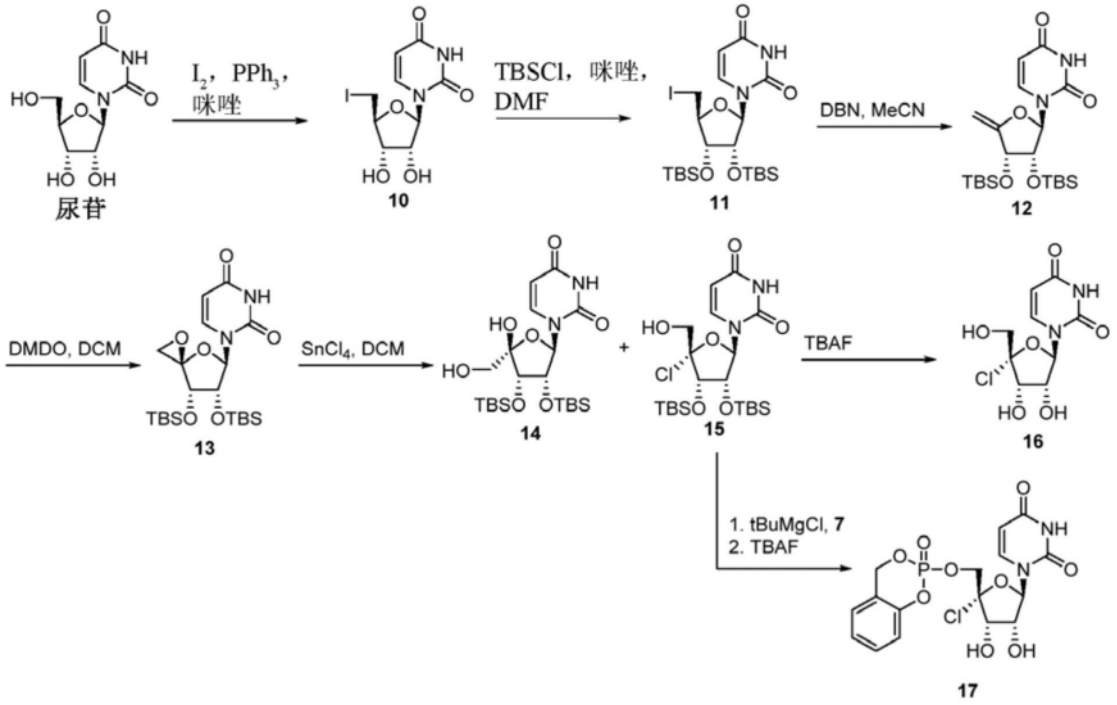
[1880] 向配备有温度探针、顶置式搅拌器和加料漏斗(氩气入口)的1L 3颈RBF中装入含三氯氧化磷(15.50ml,166mmol)的THF(300ml),抽空并用氩气吹扫3次,然后使用干冰/丙酮冷却至<-70℃。在30分钟内通过加料漏斗缓慢地添加2-(羟甲基)苯酚(18.77g,151mmol)和三乙胺(44.3ml,317mmol)于200mL THF中的溶液。将所得浅棕色混合物缓慢温热至室温,并搅拌3小时。使用冰浴冷却至0℃,并添加三乙胺(25.3ml,181mmol),然后向快速搅拌的混合物中缓慢地添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(25.05g,136mmol)的THF溶液(100mL)。温热至室温,并通过TLC(25%,EtOAc/己烷)监测。SM在<2小时内被消耗,只有产物(Rf=0.5)存在。将油状物通过SGC(玻璃柱,10-25%EtOAc/己烷)纯化,将含有产物的级分汇集并在减压下浓缩,以产生呈白色固体的化合物7(41.2g,117mmol,77%产率)。

[1881] 在氮气下,在0℃下通过注射器向化合物6(1.95g,6.45mmol)于THF(体积:96ml,比率:5)中的搅拌溶液逐滴添加1.0M叔丁基氯化镁于THF(14.19ml,14.19mmol)中的溶液。形成白色沉淀物;将混合物温热至室温,并搅拌30分钟,然后重新冷却至0℃。通过注射器逐滴添加化合物7(5.68g,16.13mmol)于THF(体积:19.20ml,比率:1.000)中的溶液,并且将混合物温热至室温,并搅拌过夜。搅拌18小时后,残留少量SM,并形成了一种极性稍小的产物。通过添加固体NH_4Cl(2g)来淬灭混合物,并将混合物固定在硅藻土上。在Isco(220g柱,含1%到5%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到1.94g由期望产物和五氟苯酚组成的白色固体。将固

体溶于DCM中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩,以得到呈白色粉末状固体的化合物8(1.70g,3.61mmol,56.0%产率)。

[1882] 向圆底烧瓶中装入化合物8(250g,0.532mmol)和80%甲酸水溶液(体积:10mL)。在室温下在将混合物在氮气下搅拌过夜。搅拌20小时后,通过旋转蒸发去除所有挥发物。将残留物溶于MeOH中,并固定在硅藻土上。通过NMR在Isco(24g柱,含1%到15%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到175mg纯度为90-95%的白色粉末状固体。将白色粉末溶于5:1的水:MeCN混合物中,并且在Isco(100g C18柱,100%水:100%MeCN)上进行反相快速色谱很好地分离杂质。将含有期望产物的级分浓缩,将其溶于5:1的水:MeCN中,在干冰浴中冷冻,并冻干,以提供化合物9EIDD-02838。

[1883] 实例9.

[1884] 

[1885] 将尿苷(1mmol)悬浮在二噁烷(4mL)中,随后在氩气气氛下添加吡啶(2mmol)、PPh_3(1.5mmol)和碘(1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用甲醇和饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭,并且然后蒸发至干燥,以提供粗制化合物10,所述化合物直接用于下一个步骤。

[1886] 在氩气气氛下将粗制化合物10溶解在干燥DMF中,随后在0℃下添加咪唑(5当量)和TBSCl(4当量)。使混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物在AcOEt/H_2O(3:1)之间分配。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将所得残留物在用己烷和乙酸乙酯洗脱的硅胶柱上纯化,以提供化合物11。

[1887] 将化合物11溶解在干燥MeCN中,并在氩气氛下在0℃下用DBN(2.25当量)处理。使反应搅拌过夜。将反应混合物用AcOH中和,并且然后蒸发至干燥。将残留物在DCM与饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将所得残留物在用己烷和乙酸乙酯洗脱的硅胶柱上纯化,以提供化合物12。

[1888] 在氩气气氛下,在-30℃下向化合物12于干燥DCM(20mL/mmol 12)中的溶液中添加DMDO(丙酮中0.1M,1.2当量)。使反应搅拌1小时,并且然后蒸发至干燥,以提供化合物13,所

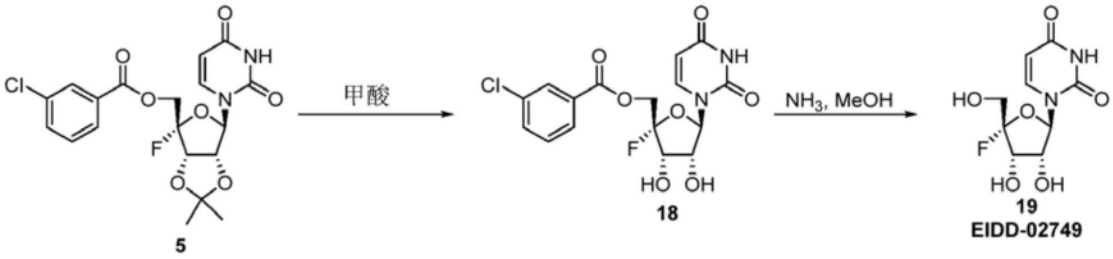
述化合物立刻用于下一个步骤。

[1889] 在氩气气氛下,在-30℃下向化合物13于干燥DCM(20mL/mmol 13)中的溶液中添加$SnCl_4$(3当量)。使混合物搅拌1小时,并且然后用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭。将混合物通过硅藻土垫过滤,并将滤液在DCM与饱和$NaHCO_3$水溶液之间分配。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将所得残留物在用已烷和乙酸乙酯洗脱的硅胶柱上纯化,以提供比率为2:1的化合物14和15。

[1890] 将化合物15用含TBAF(2.5当量)的THF处理。在起始材料被消耗后,将反应混合物在减压下浓缩并通过反相纯化,以获得化合物16。

[1891] 将化合物15在与化合物6相同的条件下处理,随后用TBAF处理,以获得化合物17。

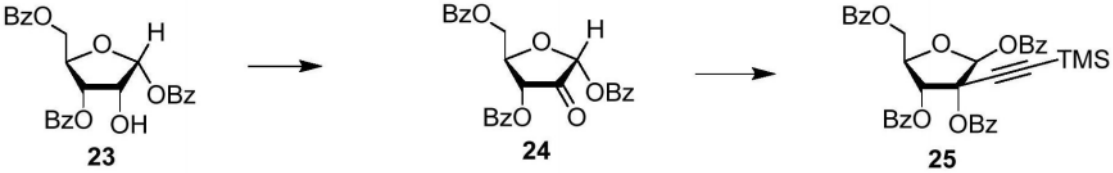
[1892] 实例10.

[1893] 

[1894] 向圆底烧瓶中装入化合物5(250g,0.567mmol)和80%甲酸水溶液(体积:10mL)。将混合物在氮气下在室温下搅拌过夜。搅拌20小时后,通过旋转蒸发去除所有挥发物。将残留物溶于MeOH中,并固定在硅藻土上。通过NMR在Isco(24g柱,含1%到15%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到纯度为90-95%的白色粉末状固体。将白色粉末溶于5:1的水:MeCN混合物中,并且在Isco(100g C18柱,100%水:100%MeCN)上进行反相快速色谱很好地分离杂质。将含有期望产物的级分浓缩,将其溶于5:1的水:MeCN中,在干冰浴中冷冻,并冻干,以提供化合物18。

[1895] 在0℃下向圆底烧瓶中装入化合物18(3.53g,8.8mmol)和含氨的MeOH(34.3ml,240mmol)。使混合物搅拌5小时,此时所有起始材料被消耗。将混合物通过旋转蒸发浓缩,以得到约4g呈黄色油状物的粗制品。将粗制品溶于DCM中,并且在Isco(120g柱,含1%到5%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到呈白色粉末状固体的化合物19EIDD-02749(2.20g,7.28mmol,91%产率)。

[1896] 实例11.

[1897] 

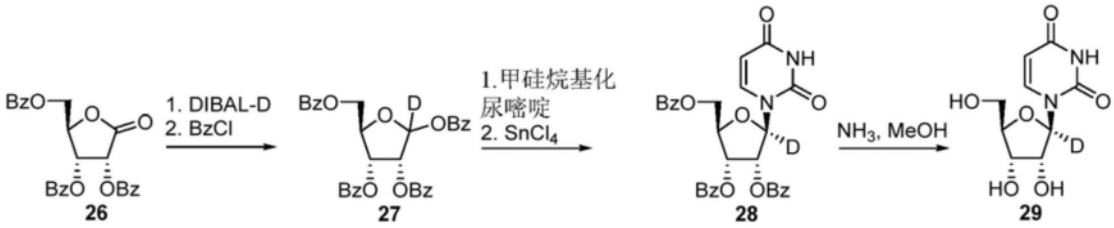
[1898] 将DMP(27.5g,64.9mmol)于DCM(162mL,0.2M)中的搅拌溶液冷却至0℃,并向其添加23(15g,32.4mmol)。将混合物在0℃下搅拌并使其温热至室温。搅拌18小时后,将反应混合物在减压下浓缩成浆体,然后将所述浆体在100mL乙醚中浆化,随后通过50g以质量计1:1的二氧化硅/硫酸镁垫过滤,并用总计400mL的乙醚洗涤。将醚层用含2.5g硫代硫酸钠的15mL水洗涤,然后用2×30mL冷却碳酸氢钠洗涤,并且最后用30mL盐水洗涤。然后,将滤液用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以提供无需进一步纯化即可使用的泡沫。在用于下一

步骤之前,制备酮(32.6mmol)于DCM(200mL)中的溶液,并在室温下经5g硫酸镁搅拌过夜。搅拌18小时后,将溶液过滤并在减压下浓缩。

[1899] 在氩气下向-78℃的TMS乙烯(11.4mL,80mmol)于干燥THF(100mL)中的溶液中添加丁基锂(30.5mL,2.5M已烷,76mmol)。搅拌30分钟后,将锂化炔烃导入到无水$CeCl_3$(33.5g,90mmol,在高真空下在150℃下干燥过夜)于干燥THF(130mL)中的-78℃悬浮液中,用2×15mL THF冲洗。搅拌90分钟后,通过插管(2×10mL冲洗THF)添加24(32.4mmol)于干燥THF(50mL)中的溶液。搅拌3小时后,将所得溶液用饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭。将反应温热至室温,并通过硅藻土垫过滤。将硅藻土垫用乙醚(3×100mL)和饱和氯化铵水溶液(100mL)洗涤。分离滤液,并将有机物用饱和氯化铵水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将滤液经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩以提供油状物,所述油状物通过硅胶色谱用含10-50%乙酸乙酯的已烷纯化,以提供作为异构体混合物的产物。

[1900] 在氩气下,将三乙胺(18mL,130mmol)、DMAP(3.98g,32.4mmol)和苯甲酰氯(9.46mL,82mmol)依次添加到上述产物(32.4mmol)于干燥DCM(163mL,0.2M)中的搅拌的0℃溶液中。搅拌16小时后,在减压下浓缩反应物,并且然后在200mL乙醚中浆化并过滤。在减压下浓缩有机物以提供浆体,所述浆体通过用10%-25%含乙酸乙酯的已烷洗脱的硅胶色谱纯化,以提供作为异构体混合物的25。然后,化合物25可以经受一般的碱基偶联条件,随后是适当的脱保护条件。

[1901] 实例12.

[1902] 

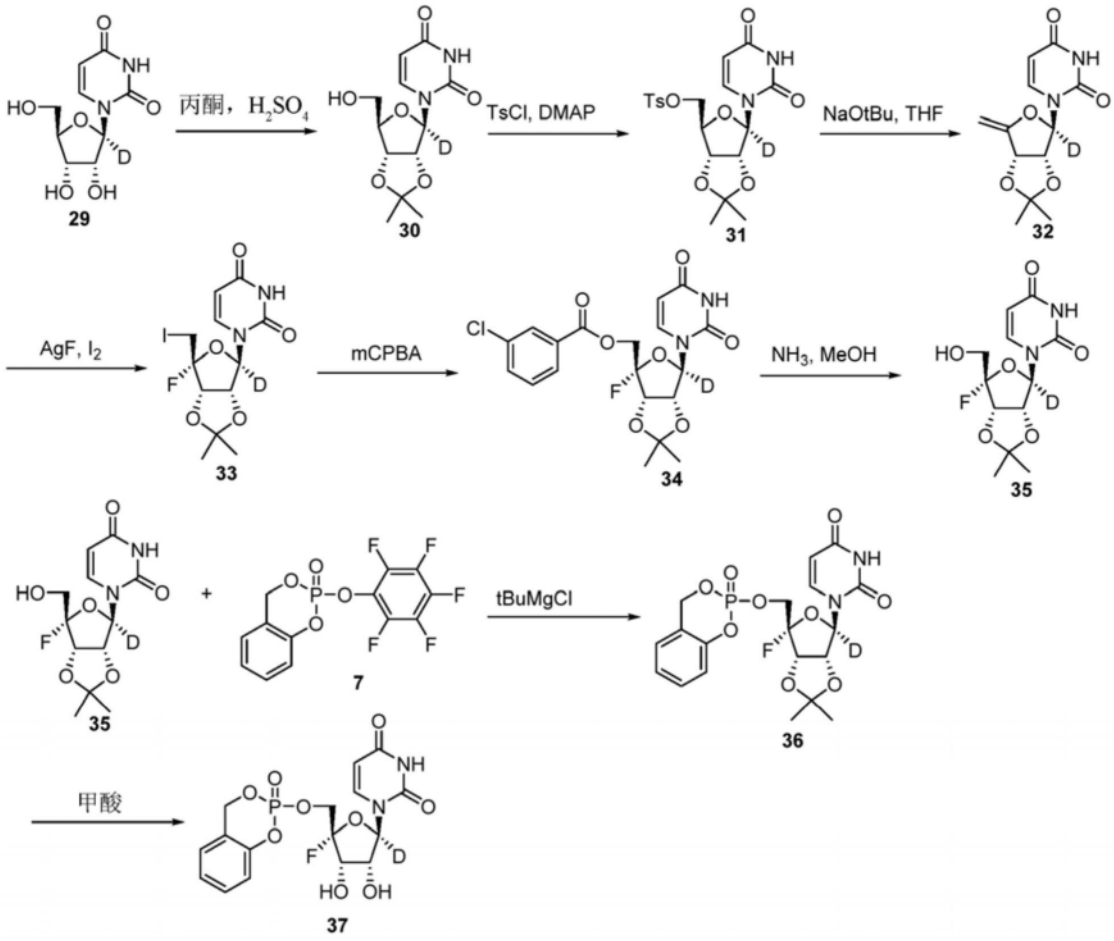
[1903] 将内酯(0.0325mol)在氩气气氛下添加到干燥烧瓶中,并且然后溶解于干燥THF(250mL)中。然后将溶液冷却至-78℃,并逐滴添加DIBAL-D甲苯溶液(0.065mol)。使反应在-78℃下搅拌3到4小时。然后通过缓慢地添加水(3mL)来淬灭反应。然后在温热至室温的同时使反应搅拌。然后将混合物用两体积的二乙醚稀释,并且然后倒入等体积的饱和酒石酸钠钾溶液中。将有机层分离,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物在用已烷/乙酸乙酯洗脱的二氧化硅上纯化。然后,将作为干燥DCM中的溶液的所得内酯用苯甲酰氯、三甲胺和DMAP处理。使反应在0℃下搅拌,直到所有起始材料被消耗。接下来,用水洗涤反应混合物,并且然后用盐水洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将产物在用已烷/乙酸乙酯洗脱的二氧化硅上纯化。

[1904] 向尿嘧啶(3.92g,2当量)于HMDS(18mL)中的搅拌悬浮液中添加硫酸铵(230mg,0.1当量)。然后使悬浮液回流18小时,以获得澄清溶液。将溶液冷却至室温并在减压下浓缩成浆体。将糖27溶解在1,2-二氯乙烷(120mL)中,并且在减压下浓缩至约80mL。然后将糖溶液导入到含有甲硅烷基化碱基的烧瓶中,用2×20mL DCE冲洗。将反应冷却至0℃,并且然后在5分钟内逐滴添加四氯化锡。搅拌30分钟后,使反应温热至室温,并进一步搅拌18小时过夜。向反应中装入10g碳酸氢钠和10g硅藻土。逐滴添加10mL饱和碳酸氢钠水溶液(发生气体析出)。淬灭后,使反应搅拌30分钟,并且然后通过硅藻土垫过滤。将垫用DCM(2×150mL)洗涤,

并且将合并的有机物用100mL饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。收集有机物,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,以提供棕色浆体,所述浆体通过用25-100％含乙酸乙酯的己烷洗脱的硅胶色谱纯化。

[1905] 在0℃下向圆底烧瓶中装入化合物28和含氨的MeOH。使混合物搅拌5小时,此时所有起始材料被消耗。将混合物通过旋转蒸发浓缩,以得到约4g呈黄色油状物的粗制品。将粗制品溶于DCM中,并且在Isco(120g柱,含1％到5％MeOH的DCM)上进行快速色谱得到化合物29。

[1906] 实例13.

[1907] 

[1908] 在室温下,通过在氮气下搅拌向1L rbf中装入化合物29(36.6g,150mmol)和丙酮(体积:700ml)。用浓硫酸(0.800ml,15.00mmol)处理浆液,并将混合物在室温下搅拌过夜。搅拌16小时后,一次性添加全部三乙胺(41.8ml,300mmol),将混合物搅拌30分钟,并且然后通过旋转蒸发浓缩,以得到粘性白色固体。将固体溶解于沸腾的iPrOH(约1.4L)中,并使其在室温下冷却过夜。冷却过夜后,形成了小晶体。将烧瓶在冰箱中放置3小时,并且形成更多的晶体。对混合物进行真空过滤,并将固体用冰冷的iPrOH(2×200mL)和冰冷的醚(2×200mL)洗涤。回收固体,以得到呈白色粉末状固体的化合物30(21.75g,77mmol,51.0％产率)。

[1909] 在圆底烧瓶中装入化合物30(21.75g,77mmol)和DCM(219ml),并将混合物在氮气下搅拌。一次性添加全部固体4-DMAP(23.37g,191mmol),并将混合物在室温下搅拌直到所有固体溶解。将混合物冷却至0℃,并在5分钟内分批添加作为固体的甲苯磺酰氯(17.50g,

92mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,直到所有起始材料被消耗。将混合物转移到分液漏斗中,并将有机层用1N HCl(2×200mL)、饱和$NaHCO_3$水溶液(1×200mL)和盐水(1×200mL)洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩,以得到呈白色固体的化合物31(34.52g,74.8mmol,98%产率)。

[1910] 在氮气下,在0℃下向化合物31(3.95g,9.01mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液。一次性添加全部固体叔丁醇钾(3.03g,27.0mmol),反应混合物变成黄色浆液。将混合物在0℃下搅拌2小时。添加硅胶(6g)和硅藻土(14g)以及更多的THF,并通过旋转蒸发浓缩混合物。在Isco(80g柱,含1%到5%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到呈白色粉末状固体的化合物32(2.17g,8.15mmol,90%产率)。

[1911] 在0℃下向圆底烧瓶中装入搅拌棒、化合物32(2.17g,8.15mmol)、氟化银(I)(5.17g,40.8mmol)和DCM(体积:152ml,比率:14)。在40分钟内通过注射器向此剧烈搅拌的混合物中逐滴添加碘(4.14g,16.30mmol)于THF(体积:10.87ml,比率:1.000)中的溶液。添加完成后,将混合物在0℃下再搅拌15分钟,然后添加饱和$NaHCO_3$水溶液:饱和Na_2S2O_3水溶液为1:1的混合物(75mL),并将整个混合物通过硅藻土垫过滤,用DCM(2×50mL)洗涤。将滤液转移到分液漏斗,并将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩,以得到4g。在Isco(120g柱,含5%到25%EtOAc的DCM)上进行快速色谱得到呈浅黄色片状固体的化合物33(2.06g,5.00mmol,61.3%产率)。

[1912] 向圆底烧瓶中装入化合物33(10.76g,26.1mmol)、四丁基硫酸铵(8.86g,26.1mmol)、磷酸氢二钾三水合物(8.94g,39.2mmol)、DCM(体积:1088ml,比率:5)和水(体积:218ml,比率:1.000),并在室温下剧烈搅拌双相混合物。向此混合物中一次性添加全部77%w/w的固体mCPBA(29.3g,131mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。在室温下搅拌20小时后,所有的SM已通过TLC分析被消耗。通过缓慢地添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(375mL)、随后添加饱和Na_2CO_3水溶液(375mL)来淬灭混合物。去除有机层,并用DCM(1×450mL)萃取水层。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22g粗制品。将粗制品溶于DCM中,并且在Isco(330g柱,含5%到25%EtOAc的DCM)上进行快速色谱得到10g的半纯产物。将化合物溶于DCM中,并且在Isco(330g柱,含5%到70%EtOAc的己烷)上进行快速色谱得到呈灰白色片状固体的化合物34(6.91g,15.68mmol,60.0%产率)。

[1913] 在0℃下向圆底烧瓶中装入化合物34(3.53g,8.0mmol)和含氨的MeOH(34.3ml,240mmol)。将混合物搅拌5小时,此时所有起始材料被消耗。将混合物通过旋转蒸发浓缩,以得到约4g呈黄色油状物的粗制品。将粗制品溶于DCM中,并且在Isco(120g柱,含1%到5%MeOH的DCM)上进行快速色谱得到呈白色粉末状固体的化合物35(2.20g,7.28mmol,91%产率)。

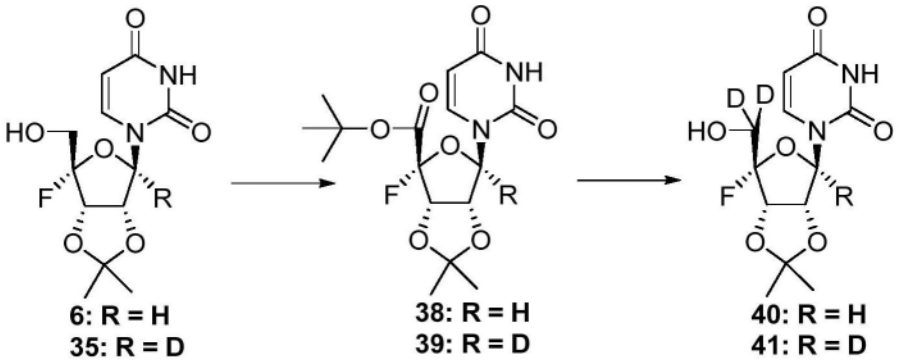
[1914] 向配备有温度探针、顶置式搅拌器和加料漏斗(氩气入口)的1L 3颈RBF中装入含三氯氧化磷(15.50ml,166mmol)的THF(300ml),抽空并用氩气吹扫3次,然后使用干冰/丙酮冷却至<-70℃。在30分钟内通过加料漏斗缓慢地添加2-(羟甲基)苯酚(18.77g,151mmol)和三乙胺(44.3ml,317mmol)于200mL THF中的溶液。将所得浅棕色混合物缓慢温热至室温,并搅拌3小时。使用冰浴冷却至0℃,并添加三乙胺(25.3ml,181mmol),然后向快速搅拌的混合物中缓慢地添加2,3,4,5,6-五氟苯酚(25.05g,136mmol)的THF溶液(100mL)。温热至室温,并通过TLC(25%,EtOAc/己烷)监测。SM在<2小时内被消耗,只有产物(Rf=0.5)存在。将油

状物通过SGC(玻璃柱,10-25％EtOAc/己烷)纯化,将含有产物的级分汇集并在减压下浓缩,以产生呈白色固体的化合物7(41.2g,117mmol,77％产率)。

[1915] 在氮气下,在0℃下通过注射器向化合物35(1.95g,6.45mmol)于THF(体积:96ml,比率:5)中的搅拌溶液逐滴添加1.0M叔丁基氯化镁于THF(14.19ml,14.19mmol)中的溶液。形成白色沉淀物;将混合物温热至室温,并搅拌30分钟,然后重新冷却至0℃。通过注射器逐滴添加化合物7(5.68g,16.13mmol)于THF(体积:19.20ml,比率:1.000)中的溶液,并且将混合物温热至室温,并搅拌过夜。搅拌18小时后,残留少量SM,并形成了一种极性稍小的产物。通过添加固体NH_4Cl(2g)来淬灭混合物,并将混合物固定在硅藻土上。在Isco(220g柱,含1％到5％MeOH的DCM)上进行快速色谱得到1.94g由期望产物和五氟苯酚组成的白色固体。将固体溶于DCM中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液(3×100mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩,以得到呈白色粉末状固体的化合物36(1.70g,3.61mmol,56.0％产率)。

[1916] 向圆底烧瓶中装入化合物36(250g,0.532mmol)和80％甲酸水溶液(体积:10mL)。在室温下在将混合物在氮气下搅拌过夜。搅拌20小时后,通过旋转蒸发去除所有挥发物。将残留物溶于MeOH中,并固定在硅藻土上。通过NMR在Isco(24g柱,含1％到15％MeOH的DCM)上进行快速色谱得到175mg纯度为90-95％的白色粉末状固体。将白色粉末溶于5:1的水:MeCN混合物中,并且在Isco(100g C18柱,100％水:100％MeCN)上进行反相快速色谱很好地分离杂质。将含有期望产物的级分浓缩,将其溶于5:1的水:MeCN中,在干冰浴中冷冻,并冻干,以提供化合物37。

[1917] 实例14.

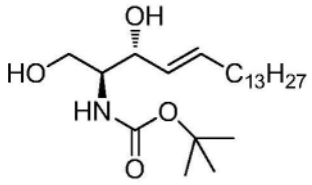
[1918] 

[1919] 将核苷6或35悬浮在亚甲基氯(40mL,部分可溶)中。在室温下搅拌30分钟后,将混合物依次用PDC、乙酸酐然后是叔丁醇进行处理。使混合物在室温下搅拌。TLC(含5％甲醇的DCM)和LCMS指示4小时时仅有少量剩余的起始材料。将混合物通过硅胶垫过滤,所述硅胶垫被装入到150mL烧结漏斗中。用乙酸乙酯洗脱二氧化硅。将收集的滤液在减压下浓缩。经硅胶(25mm×175mm)通过色谱纯化粗制深色油状物,其中乙酸乙酯梯度为2:1己烷:乙酸乙酯。收集纯级分,并在减压下浓缩,以得到白色胶质。将材料在高真空下放置2天,以提供化合物38或39。材料无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1920] 将5′-保护型核苷38或39溶解在200标准乙醇(proof ethanol)中,并且然后用固体硼氘化钠处理。混合物变得均匀,并且然后被加热至80℃。12小时后,形成白色/浅黄色沉淀物。使混合物冷却至室温。TLC(含5％甲醇的亚甲基氯)指示起始材料完全转化。用冰浴将混合物冷却至0℃,并且然后用乙酸(大约1mL)缓慢地淬灭。将澄清溶液温热至室温,并且然后在乙酸乙酯(30mL)与盐水(3mL)之间分配。将有机相浓缩,并且然后经硅胶(19mm×

180mm)使用含5%甲醇的亚甲基氯的流动相通过色谱纯化,以提供化合物40或41。然后,化合物40或41可以使用如前所述的80%甲酸来脱保护,以获得未保护的核糖核苷。另外,化合物40和41可以与前药试剂7偶联,随后进行如前所述的脱保护。

[1921] 实例15.

[1922] 

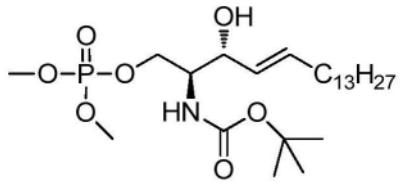
124

[1923] 根据Boumendjel,Ahcene和Miller,Stephen,《脂类研究杂志(Journal of Lipid Research)》1994,35,2305来制备。

[1924] 在4℃下将鞘氨醇(450mg,1.50mmol)和二碳酸二叔丁酯(0.656g,3.01mmol)在亚甲基氯(100mL)中的混合物用二异丙基乙胺(0.53mL,3.01mmol)逐滴处理。在逐渐温热至室温后,将混合物另外搅拌12小时,并且然后用亚甲基氯(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。使用含50%乙酸乙酯的己烷,将粗制残留物经硅胶(19mm×175mm)通过快速柱色谱纯化,以得到呈白色固体的N-叔丁氧羰基-鞘氨醇(540mg,90%)。

[1925] ^{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)。

[1926] 实例16.

[1927] 

125

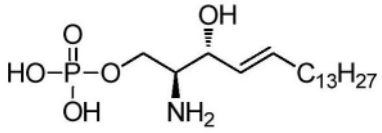
[1928] 通过与无水吡啶(2×12mL)共蒸发,使N-叔丁氧羰基-鞘氨醇124(540mg,1.35mmol)变得无水。然后将残留物溶解在无水吡啶中,用四溴化碳(622mg,1.88mmol)处理。将混合物冷却至0℃,并在30分钟时间段内用亚磷酸三甲酯(0.25mL,2.10mmol)于无水吡啶(3mL)中的溶液逐滴处理。在室温下另外放置12小时后,LCMS和tlc(含5%甲醇的亚甲基氯)分析均指示完全转化。将混合物用水(2mL)淬灭,并且然后浓缩至干燥。将所得深色油状物溶解在乙酸乙酯(150mL)中,并用3%HCL溶液(2×20mL)洗涤,随后用饱和碳酸氢钠溶液(30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。使用含2%甲醇的亚甲基氯,将粗制残留物经硅胶(19mm×175mm)通过快速柱色谱纯化,以得到呈胶质的N-叔丁氧羰基-鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯125(350mg,51%)。

[1929] ^{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)。

[1930] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ2.00。

[1931] MS C17H25NO4[M+Na+];计算值:330.2,测量值:330.2.

[1932] 实例17.

[1933] 

126

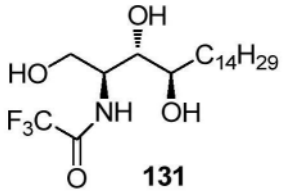
[1934] 在0℃下,用三甲基溴硅烷(trimethylsilyl bromide)(0.45mL,3.45mmol)逐滴处理N-叔丁氧羰基-鞘氨醇-1-O-二甲基磷酸酯125(350mg,0.689mmol)于无水亚甲基氯(8mL)中的溶液。在温热至室温后,使混合物在室温下搅拌6小时,并且然后浓缩至干燥。将所得残留物与亚甲基氯共蒸发以去除过量的三甲基溴硅烷,并且然后用66%THF水溶液(6mL)处理。通过过滤收集所得沉淀物,以得到呈白色固体的鞘氨醇-1-磷酸酯126(218mg,83%)。

[1935] ^{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)。

[1936] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ0.69。

[1937] MS $C_{18}H_{38}NO_5P$[M-H^+];计算值:378.2,测量值:378.2.

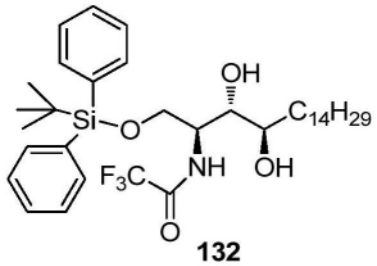
[1938] 实例18.

[1939] 

131

[1940] 向植物鞘氨醇(4g,12.6mmol)和无水粉末状碳酸钾(5.22g,37.8mmol)于亚甲基氯(85mL)中的浆液中添加三氟乙酸酐(1.96mL,13.9mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时,并且然后用亚甲基氯(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%)。

[1941] ^{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)。

[1942] 

132

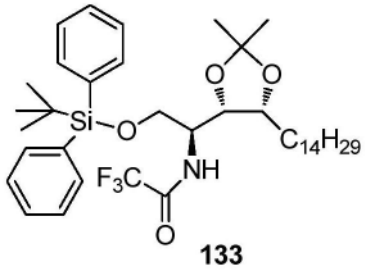
[1943] 实例19.

[1944] 将含N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇(131,1.88g,4.5mmol)的无水吡啶(23mL)用DMAP(56mg,0.45mmol)处理,并且然后用叔丁基二苯基氯硅烷(tert-butyldiphenylsilyl

chloride)(1.38g,5.0mmol)逐滴处理。18小时后浓缩至干燥。将所得残留物溶解在乙酸乙酯(200mL)中,并用饱和氯化铵(2×50mL)洗涤,并且然后用盐水(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,以得到呈胶质的粗制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。

[1945] ^{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)。

[1946] 实例20.

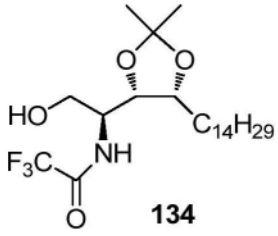
[1947] 

133

[1948] 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)于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,并使其在室温下搅拌16小时。将混合物用饱和碳酸氢钠(30mL)淬灭,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。在用盐水洗涤后,将有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗制油状物经硅胶用己烷/乙酸乙酯流动相通过柱色谱(25mm×175mm)纯化,以得到133(2.45g,78%)。

[1949] ^{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)。

[1950] 实例21.

[1951] 

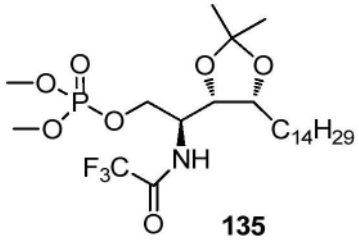
134

[1952] 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)于THF(18mL)中的溶液用四丁基氟化铵(4.25mL的1.0M THF溶液,4.25mmol)处理,并在室温下搅拌12小时。将混合物用乙酸乙酯(100mL)和饱和氯化铵(2×50mL)稀释,并且然后用盐水(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,所述白色固体经硅胶通过柱色谱(25mm×175mm)用9:1的己烷:乙酸乙酯流动相进一步纯化,以得到呈白色固体的134(1.5g,93%)。

[1953] ^{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)。

[1954] 实例22.

[1955] 

135

[1956] 通过与无水吡啶(2×12mL)共蒸发,使3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇134(630mg,1.39mmol)溶液变得无水。然后将残留物溶解在无水吡啶(12mL)中,并用四溴化碳(533mg,1.67mmol)处理。将混合物冷却至0℃,并在30分钟时间段内用亚磷酸三甲酯(0.23mL,1.95mmol)于无水吡啶(3mL)中的溶液逐滴处理。在室温下另外放置12小时后,LCMS和tlc(含5%甲醇的亚甲基氯)分析均指示完全转化。将混合物用水(2mL)淬灭,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(2×20mL)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。使用含2%甲醇的亚甲基氯,将粗制残留物经硅胶(19mm×175mm)通过快速柱色谱纯化,以得到135(650mg,83%)。

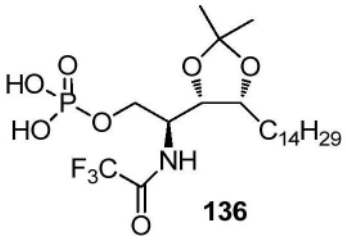
[1957] ^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.42(d,J=8.8Hz,1H),4.36(td,J=10.9,5.0Hz,1H),4.25(m,1H),4.19(m,J=6.5,2.0Hz,3H),3.77(dd,J=11.2,7.5Hz,6H),1.44(s,3H),1.33(s,3H),1.25(m,26H),0.87(t,J=6.6Hz,3H)。

[1958] ^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ1.69。

[1959] MS $C_{25}H_{47}F_3NO_7P$[M-H$^+$];计算值:560.3,测量值:560.2.

[1960] 实例23.

[1961] 3,4-O-亚异丙基-2-N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇-1-磷酸酯(136)

[1962] 

136

[1963] 在0℃下,用三甲基溴硅烷(0.81mL,6.23mmol)逐滴处理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)于无水亚甲基氯(12mL)中的溶液。在室温下12小时后,将混合物浓缩至干燥,并将所得残留物与亚甲基氯(3×50mL)共蒸发,以去除过量的三甲基溴硅烷。然后将残留物溶解在1%NH_4OH的冷(4℃)溶液中,同时维持pH 7-8。在室温下10分钟后,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,并且在减压下干燥,以得到呈白色固体的136(500mg,75%)。

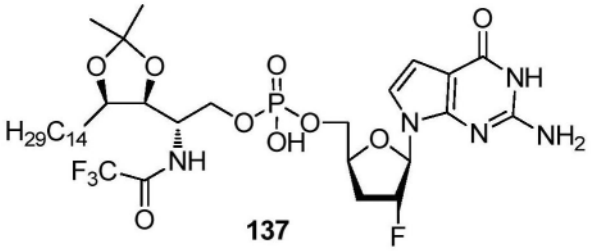
[1964] ^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ4.31(dd,J=8.7,5.4Hz,1H),4.09(m,4H),1.42(s,3H),1.36(s,3H),1.31(m,26H),0.89(t,J=6.4Hz,3H)。

[1965] ^{31}P NMR(121MHz,甲醇-d_4)δ1.28。

[1966] ^{19}F NMR(282MHz,甲醇-d_4)δ-77.13。

[1967] HRMS $C_{23}H_{42}F_3NO_7P$[M-H^+];计算值:532.26565,测量值:532.26630.

[1968] 实例24.

[1969] 

137

[1970] 通过与无水吡啶(3×10mL)共蒸发,使N-三氟乙酰基-植物鞘氨醇-1-磷酸酯136(200mg,0.373mmol)和2′,3′-双脱氧-2′-氟-7-脱氮鸟嘌呤(100mg,0.373mmol)的混合物变得无水。然后将所得残留物溶解在无水吡啶(4mL)中,并用二异丙基碳二亚胺(127mg,1.01mmol)和HOBt(60mg,0.447mmol)处理。在75℃下24小时后,将反应混合物冷却至室温并浓缩至干燥。使用含5%到7.5%甲醇的氯仿与1%(v/v)NH_4OH的溶剂梯度,将粗制材料经硅胶通过快速柱色谱(19mm×170mm)纯化,以得到呈白色固体的137(80mg,27%)。

[1971] ^{1}H 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)。

[1972] ^{31}P NMR(121MHz,甲醇-d_4)δ12.50。

[1973] ^{19}F NMR(282MHz,甲醇-d_4)δ-77.10,-179.69--180.25(m)。

[1974] MS $C_{34}H_{52}2F_4N_5O_9P$[M-H^+];计算值:781.3,测量值:782.2.

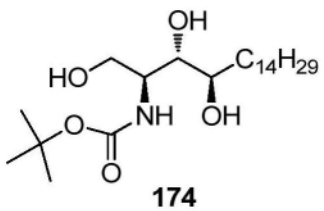
[1975] 实例25.

[1976] 前药合成的实验程序

[1977] 将2-((氯(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(0.397g,1.300mmol)于无水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)于吡啶(10.00ml)中的-78℃搅拌溶液中。15分钟后,使反应温热至室温,并另外搅拌3小时。接下来,在减压下去除溶剂。将粗制产物溶解在120ml的DCM中,并用20ml1N HCl溶液洗涤,随后用10ml水洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物经硅胶柱使用含5%MeOH的DCM分离(通过TEA中和)作为流动相,以得到作为非对映体的对应产物。

[1978] 实例26.

[1979] N-叔丁氧羰基-植物鞘氨醇(174)

[1980] 

174

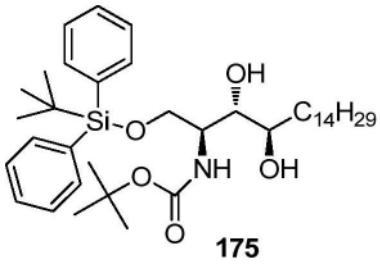
[1981] 将植物鞘氨醇(10.6g,33.5mmol)和三乙胺(5.6ml,40.2mmol)于THF(250mL)中的悬浮液用二碳酸二叔丁酯(8.6mL,36.9mmol)逐滴处理。在室温下12小时后,将混合物浓缩

至干燥,并将所得白色固体由乙酸乙酯(80mL)再结晶,并且然后在35℃下在高真空下干燥12小时,以得到174(10.5g,75%)。

[1982] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.31(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)。

[1983] 实例27.

[1984] 2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔丁氧羰基-植物鞘氨醇(175)

[1985] 

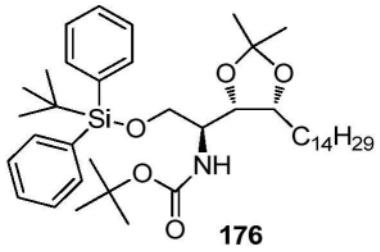
175

[1986] 将N-叔丁氧羰基-植物鞘氨醇174(9.5g,22.65mmol)和三乙胺(3.8mL,27.2mmol)于无水亚甲基氯/DMF(120mL/10mL)中的溶液用叔丁基氯二苯基硅烷(7mL,27.25mmol)逐滴处理。在室温下18小时后,将混合物用亚甲基氯(200mL)稀释,并用0.2N HCl(100mL)洗涤,并且然后用盐水(100mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且然后进行浓缩,以得到呈油状物的175(14.9g),所述175无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1987] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ5.31(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)。

[1988] 实例28.

[1989] 2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔丁氧羰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇(176)

[1990] 

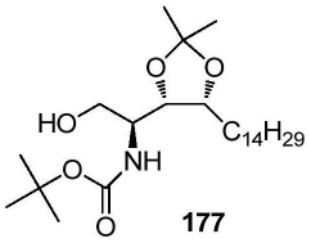
176

[1991] 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)于1/1(v/v)THF/2,2-二甲氧基丙烷中的溶液用催化的对甲苯磺酸(860mg,4.53mmol)处理。24小时后,将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(50mL)淬灭。将混合物浓缩,并且然后溶解在乙酸乙酯(200mL)中,并用盐水(2×50mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,以得到呈胶质的176(15.7g),所述176无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1992] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.66(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)。

[1993] 实例29.

[1994] 1-N-叔丁氧羰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇(177)

[1995] 

177

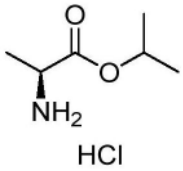
[1996] 在20分钟时间段内,在0℃下将2-O-叔丁基二苯基甲硅烷基-1-N-叔丁氧羰基-3,4-O-亚异丙基-植物鞘氨醇176(15.7g,22.6mmol)于THF中的溶液用四丁基氟化铵(THF中1.0M,24.9mL,24.9mmol)的溶液逐滴处理。在室温下16小时后,tlc(3:1己烷:乙酸乙酯)指示完全转化。将混合物浓缩至干燥,并将所得残留物溶解在乙酸乙酯(300mL)中,并用水(3×100mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得油状物使用含25%到50%乙酸乙酯的己烷的溶剂梯度通常快速柱色谱(35mm×180mm)纯化,以得到呈白色固体的177(7.3g,71%,通过3个步骤)。

[1997] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ4.93(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)。

[1998] 实例30.

[1999] 制备5′-氨基磷酸酯前药的一般程序

[2000] 氯氨基磷酸酯的合成:

[2001] 

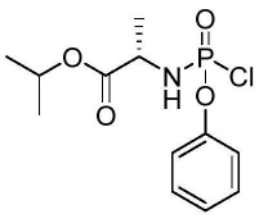
HCl

251

[2002] 在30分钟时间段内,将亚硫酰氯(80g,49.2mL,673mmol)逐滴添加到L-丙氨酸(50g,561mmol)于异丙醇(500mL)中的悬浮液中。将混合物加热至温和回流持续5小时,并且然后由旋转蒸发器浓缩(浴设定为60℃)。在用醚(150ml)研磨后,使所得稠胶质固化。将白色粉末用醚(150mL)研磨第二次,在氩气流下通过过滤收集,并且然后在高真空下干燥18小时,以得到2-氨基丙酸(S)-异丙酯盐酸盐(88g,94%)。

[2003] ^{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)。

[2004] 实例31.

[2005] 

252

[2006] 将二氯磷酸苯酯(30.9g,146mmol)于二氯甲烷(450mL)中的溶液冷却至0℃,然后

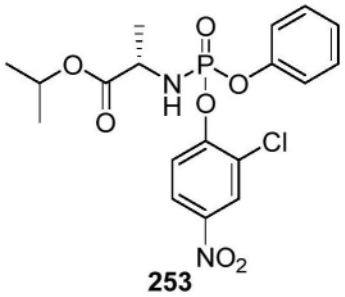
用2-氨基丙酸(S)-异丙酯盐酸盐(24.5g,146mmol)处理。将混合物进一步冷却至-78℃,并且然后在30分钟时间段内用三乙胺(29.6g,40.8mL,293mmol)逐滴处理。将混合物在-78℃下继续搅拌另外2小时,并且然后使其逐渐温热至室温。18小时后,将混合物浓缩至干燥,并将所得胶质溶解在无水醚(150mL)中。将浆液在氩气流下过滤,并将收集的固体用少量无水醚(3×30mL)洗涤。将合并的滤液通过旋转蒸发器浓缩至干燥,以得到呈浅黄色油状物的1:1的磷酰氯(41.5g,93%)的非对映体混合物。

[2007] ^{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)。

[2008] ^{31}P NMR(121MHz,氯仿-d)δ8.18和7.87。

[2009] 实例32.

[2010] 2-氯-4-硝基苯氨基磷酸酯的合成:

[2011] 

253

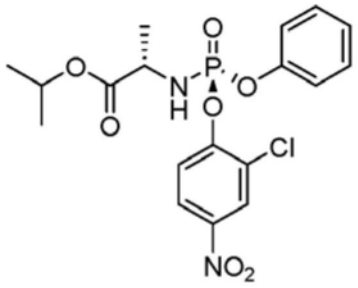
[2012] 将二氯磷酸苯酯(60g,42.5mL,284mmol)于二氯甲烷(300mL)中的溶液冷却至0℃,并且然后用2-氨基丙酸(S)-异丙酯盐酸盐(47.7g,284mmol)处理。将混合物进一步冷却至-78℃,并在1小时时间段内用三乙胺(57.6g,79mL,569mmol)于亚甲基氯(300mL)中的溶液逐滴处理。将反应混合物温热至0℃持续30分钟,并且然后在20分钟时间段内用2-氯-4-硝基苯酚(46.9g,270mmol)和三乙胺(28.8g,39.6mL,284mmol)于二氯甲烷(120mL)中的预形成的混合物处理。在0℃下2小时后,将混合物通过烧结漏斗过滤,并将收集的滤液浓缩至干燥。将粗制胶质溶解在MTBE(500mL)中,用0.2M K_2CO_3(2×100mL)洗涤,随后用10%盐水(3×75mL)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%)。

[2013] ^{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)。

[2014] 实例33.

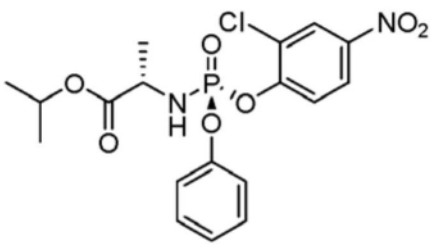
[2015] 化合物253非对映体的分离:

[2016]



Sp-非对映体

254



Rp-非对映体

255

[2017] 将非对映体混合物253(28g,63.2mmol)溶解在2:3的乙酸乙酯:己烷(100mL)中,并冷却至-20℃。16小时后,通过过滤收集所得白色固体,并在高真空下干燥,以得到16:1的S_p:R_p-非对映体混合物(5.5g,19.6%)。将母液浓缩,并将所得残留物溶解在2:3的乙酸乙酯:己烷(50mL)中。在-10℃下16小时后,收集所得白色固体,并在高真空下干燥,以得到1:6的S_p:R_p-非对映体混合物(4g,14%)。将16:1的S_p:R_p-非对映体混合物(5.5g,12.4mmol)悬浮在热己烷(50mL)中,并用乙酸乙酯(大约10mL)缓慢地处理,直到完全溶解为止。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,以得到作为单一异构体的254的Sp-非对映异构体(4.2g,76%)。

[2018] ^{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)。

[2019] 将1:6的S_p:Rp-非对映体混合物(4g,12.4mmol)悬浮在热己烷(50mL)中,并用乙酸乙酯(大约5mL)缓慢地处理,直到完全溶解为止。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,以得到作为单一异构体的255的R_p-非对映异构体(3.2g,80%)。通过X光分析来证实绝对立体化学。

[2020] ^{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)。

[2021] 实例34.

[2022] 氨基磷酸酯前药形成的一般程序:

[2023] 将待转化为其5′-氨基磷酸酯前药的期望核苷(1当量)在真空烘箱中在50℃下干燥过夜。将干燥的核苷放置在惰性气氛下的干燥烧瓶中,并悬浮在干燥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。使反应在室温下搅拌12-72小时。在通过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,将浓缩的粗制产物在用DCM到含5%MeOH的DCM的梯度洗脱的二氧化硅上纯化。

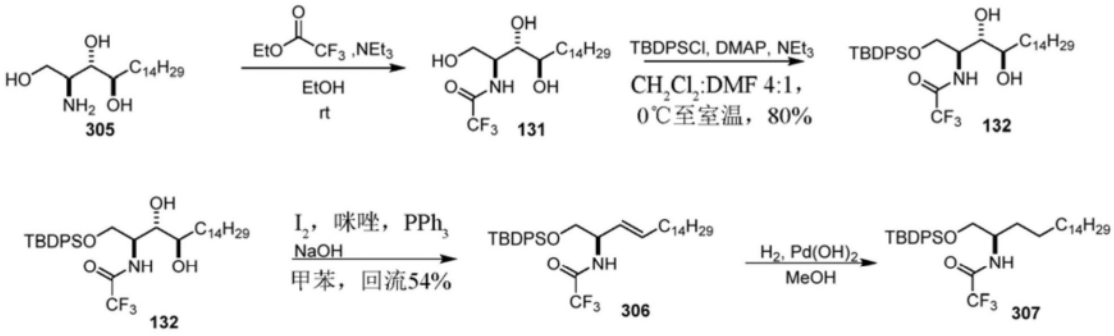
[2024] 实例35.

[2025] 制备5′-三磷酸盐的一般程序：

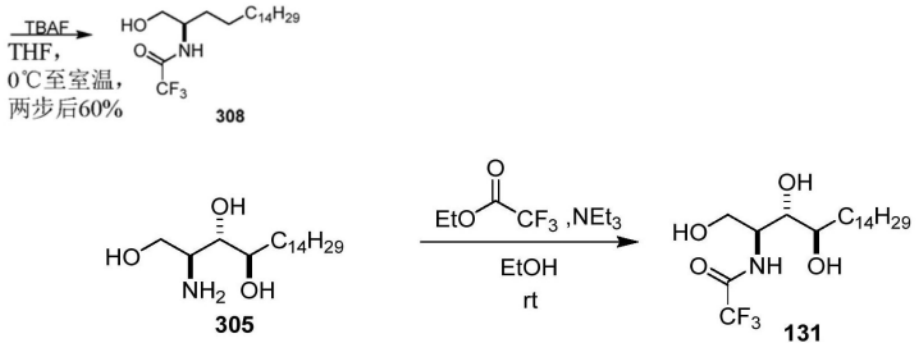
[2026] 将核苷类似物在高真空下在50℃下干燥18小时，并且然后溶解在无水磷酸三甲酯(0.3M)中。在添加proton-sponge® (1.5摩尔当量)后，将混合物冷却至0℃，并在15分钟时间段内通过微量注射器用磷酰氯(1.3摩尔当量)逐滴处理。将混合物在0℃下继续搅拌4到6小时，同时通过tlc(7:2:1异丙醇:浓NH_4OH:水)监测。一旦转化为单磷酸盐的转化率大于85％，则将反应混合物用双(焦磷酸三正丁基铵)(3摩尔当量)和三丁胺(6摩尔当量)于无水DMF(1mL)中的混合物处理。在0℃下用tlc(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)监测20分钟后，将混合物用20mL 100mM的三乙基碳酸氢铵(TEAB)溶液处理，在室温下搅拌1小时，并且然后用醚(3×15mL)萃取。然后，将水相经DEAE Sephadex®A-25树脂(11×200mm)使用50mM(400mL)到600mM(400mL)TEAB的缓冲梯度通过阴离子交换色谱纯化。通过tlc(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)分析10mL的级分。将含有三磷酸盐(以500mM TEAB洗脱)的级分合并，并通过旋转蒸发器浓缩(水浴<25℃)。将所得固体在DI水(10mL)中重构，并通过冻干浓缩。

[2027] 实例36.

[2028] (R)-2,2,2-三氟-N-(1-羟基十八烷-2-基)乙酰胺的合成

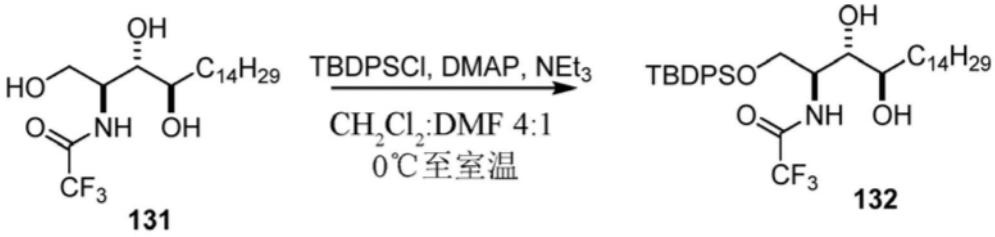


[2029]



[2030] 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。在真空中去除溶剂，并将残留物溶于EtOAc和盐水中，洗涤、干燥并浓缩。呈白色粉末的粗制材料足够好，无需进一步纯化即可用于下一步骤。表征结果匹配文献:《合成(Synthesis)》,2011,867。

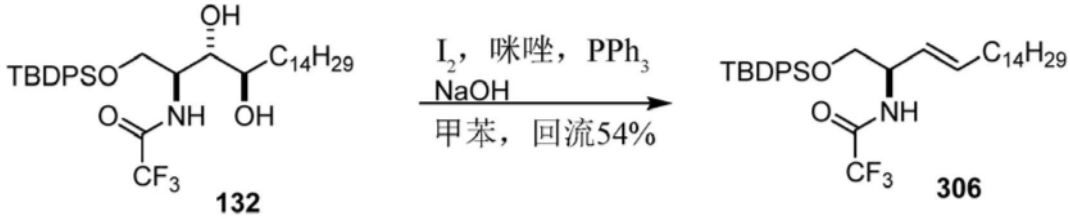
[2031] 实例37.

[2032] 

[2033] 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。

[2034] 添加NH_4Cl溶液以进行淬灭。将反应混合物用EtOAc萃取,并将合并的有机层用水洗涤(2次)以去除DMF。然后干燥并浓缩。运行柱以纯化混合物。10-20%EtOAc/Hex。表征结果匹配文献:《合成》,2011,867。

[2035] 实例38.

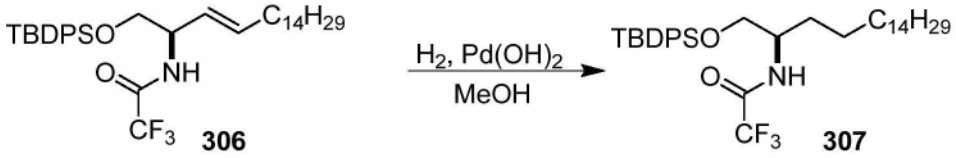
[2036] 

[2037] 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,缓慢地添加碘(37.7mmol),并将反应混合物继续在回流下搅拌。三小时后,将其冷却至室温,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,直到所有固体溶解为止。在分液漏斗中去除水层,并将有机层用$Na_2S_2O_3$溶液洗涤,然后用$NaHCO_3$溶液洗涤,然后用盐水洗涤。对其进行干燥和浓缩。运行柱以纯化混合物0-20%EtOAc/Hex,并且获得顺式和反式的混合物,但进行到下一步骤。

[2038] δ^{1}H 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)。

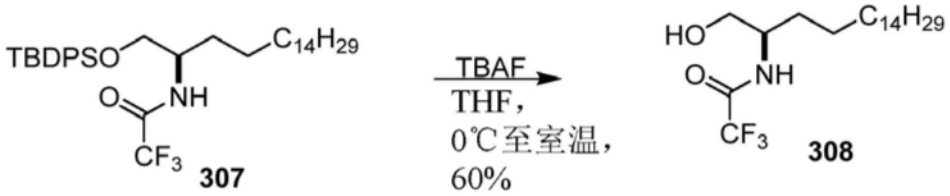
[2039] HRMS:617.38759.

[2040] 实例39.

[2041] 

[2042] 将烯烃(2.91mmol)溶解在MeOH(0.1M)中,并添加$Pd(OH)_2/C$(0.146mmol)。在40psi下使用帕而(Parr)氢化器。将钯催化剂通过硅藻土小心地滤出,并用EtOAc冲洗。将粗制材料用于下一步骤,并提供定量产率。

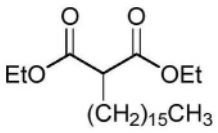
[2043] 实例40.

[2044] 

[2045] 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,将其温热至室温。两小时后,添加NH4Cl溶液,并将其用EtOAc萃取,用盐水洗涤,并且干燥和浓缩。以10-50%EtOAc/Hex运行柱。

[2046] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.60(tt,J=7.0,1.5Hz,2H),7.48-7.33(m,4H),3.733.61(m,1H),1.24(d,J=3.5Hz,18H),1.05(s,6H),0.86(t,J=6.8Hz,3H)。HRMS:381.28546.

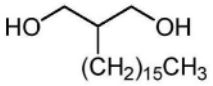
[2047] 实例41.

[2048] 

380

[2049] 向含33.4g乙醇钠溶液(21%wt)的乙醇中逐滴添加丙二酸二乙酯(15g),并且然后逐滴添加1-溴十六烷(31.5g)。在回流8小时后,在真空中蒸发乙醇。将剩余的悬浮液与冰水(200ml)混合,并用二乙醚(3×200ml)萃取。将合并的有机层经MgSO4干燥,过滤,并且将滤液在真空中蒸发,以得到粘稠的油状残留物。使用已烷/二乙醚(12:1)作为流动相通过柱色谱(二氧化硅:500g)来纯化此残留物,以得到主要化合物。

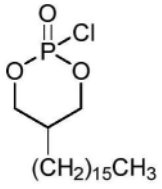
[2050] 实例42.

[2051] 

381

[2052] 在250mL圆底烧瓶中的是含氢化铝锂(2.503g,66.0mmol)的二乙醚(90ml),以得到悬浮液。向此悬浮液中逐滴添加2-十六烷基丙二酸二乙酯(18.12g,47.1mmol),并将反应回流6小时。使用作为干燥剂的PMA和H2SO4通过TLC跟踪反应。过量的氢化铝锂被200ml冰水破坏。添加150ml的10%H2SO4以溶解氢氧化铝。将反应混合物通过二乙醚(100ml×3)萃取。对包含未溶解产物的有机层进行过滤。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。将所述产物在用已烷:EtOAc为(3:1)到(1:1)的硅胶(100g)柱上纯化。

[2053] 实例43.

[2054] 

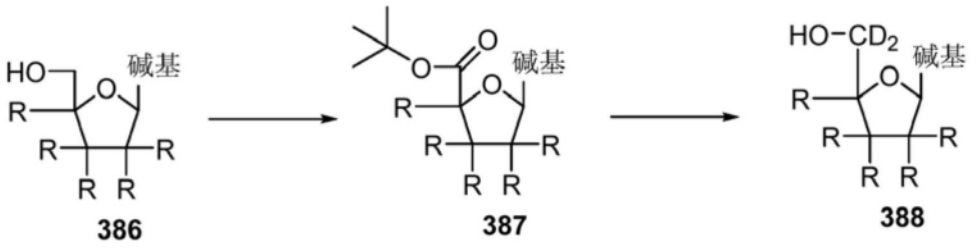
382

[2055] 向2-十六烷基丙烷-1,3-二醇(7.04g,23.43mmol)于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分析示出起始材料被消耗,并形成两个新的点。将混合物浓缩至干燥,溶解在干燥的二乙醚中并过滤。将滤液浓缩,以得到粗制产物(8.85g),所述粗制产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[2056] 实例44.

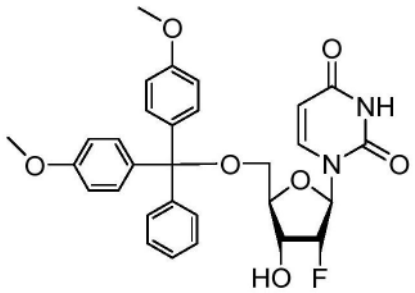
[2057] 5′-氘化核苷类似物的合成

[2058] 

[2059] 将核苷悬浮在亚甲基氯(40mL,部分可溶)中。在室温下搅拌30分钟后,将混合物依次用PDC、乙酸酐然后是叔丁醇进行处理。将混合物在室温下继续搅拌。TLC(含5%甲醇的DCM)和LCMS指示4小时时仅有少量剩余的起始材料。将混合物通过硅胶垫过滤,所述硅胶垫被装入到150mL烧结漏斗中。用乙酸乙酯洗脱二氧化硅。将收集的滤液在减压下浓缩。经硅胶(25mm×175mm)通过色谱纯化粗制深色油状物,其中乙酸乙酯梯度为2:1已烷:乙酸乙酯。收集纯级分并浓缩,以得到白色胶质。将材料在高真空下放置2天,并用于下一步骤,无需进一步纯化。

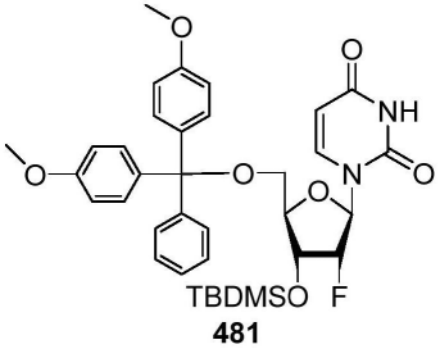
[2060] 将5′-保护型核苷溶解在200标准乙醇中,并且然后用固体硼氘化钠处理。混合物变得均匀,并且然后被加热至80℃。12小时后,形成白色/浅黄色沉淀物。使混合物冷却至室温。TLC(含5%甲醇的亚甲基氯)指示起始材料完全转化。用冰浴将混合物冷却至0℃,并且然后用乙酸(大约1mL)缓慢地淬灭。将澄清溶液温热至室温,并且然后在乙酸乙酯(30mL)与盐水(3mL)之间分配。将有机相浓缩,并且然后经硅胶(19mm×180mm)使用含5%甲醇的亚甲基氯的流动相通过色谱纯化。

[2061] 实例45.

[2062] 

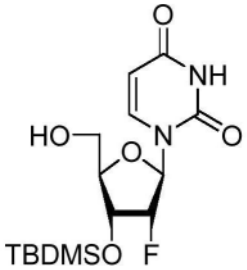
480

[2063] 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)于吡啶(48.7ml)中的溶液在室温下搅拌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Na_2SO_4干燥。将溶液浓缩,以得到无需进一步纯化即可使用的2′-脱氧-2′-氟-5′-(4′,4′-二甲氧基三苯甲基)尿苷(14g,定量)。

[2064] 

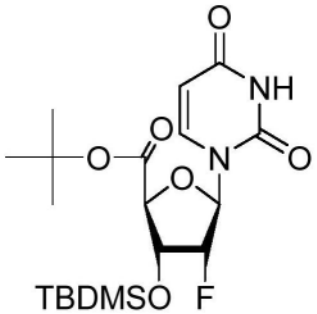
481

[2065] 向2′-脱氧-2′-氟-5′-(4′,4′-二甲氧基三苯甲基)尿苷(13.37g,24.37mmol)于亚甲基氯(30mL)中的溶液中加入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Na_2SO_4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%)。此产物无需进行进一步纯化即可用于下一步骤。

[2066] 

482

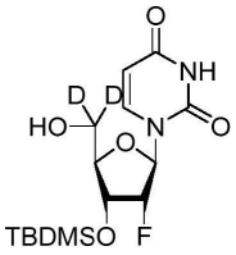
[2067] 向2′-脱氧-2′-氟-3′-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-5′-(4′,4′-二甲氧基三苯甲基)尿苷(13.37g,20.17mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加乙酸(20.19ml,353mmol)和水(5ml)。将反应在室温下搅拌20小时,用EtOAc(250mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩。将残留物经硅胶(含1%MeOH的DCM,含2%MeOH的DCM)通过柱色谱纯化,以得到呈黄色固体的2′-脱氧-2′-氟-3′-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(6.73g,93%产率)。

[2068] 

483

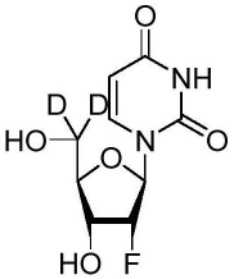
[2069] 向PDC(14.05g,37.3mmol)于无水DCM(37.3ml)/DMF(9.34ml)中的悬浮液中依次添加2-甲基丙-2-醇(35.7ml,373mmol)、2′-脱氧-2′-氟-3′-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(6.73g,18.67mmol)和乙酸酐(17.62ml,187mmol)。18小时后,将混合物用无水EtOH(5mL)淬灭,用EtOAc(15mL)稀释,经Na_2SO_4干燥,通过硅藻土过滤并进行浓缩。使用含1%MeOH的DCM,将粗制残留物经硅胶通过柱色谱纯化,以得到3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2,4-

二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-氟四氢呋喃-2-羧酸(2S,3R,4R,5R)-叔丁酯(6.72g,83%)。

[2070] 

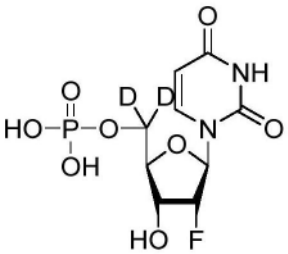
484

[2071] 向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-羧酸(2S,3R,4R,5R)-叔丁酯(3.29g,7.64mmol)的溶液中添加一部分硼氘化钠(1.422g,30.6mmol)。将反应在80℃下在密封管中搅拌20小时。将混合物冷却至室温,并且然后用乙酸(6.99ml,122mmol)淬灭。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液中和,并用EtOAc萃取。浓缩后,将所得残留物经硅胶通过柱色谱纯化(Rf=0.5已烷EtOAc 1:1),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%)。

[2072] 

485

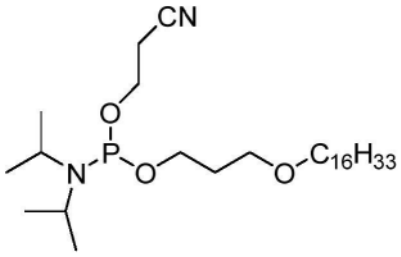
[2073] 向[5′-$^{2}H_{2}$]-2′-脱氧-2′-氟-3′-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)尿苷(200mg,0.552mmol)于MeOH(6mL)中的溶液中添加一部分Dowex 50WX8(H+形式)(6g)。将混合物搅拌72小时,过滤并浓缩,以得到[5′-$^{2}H_{2}$]-2′-脱氧-2′-氟尿苷(150mg,定量)。

[2074] 

486

[2075] 在N_2下在5℃下向三氯氧磷(1.69mL,18.13mmol)于磷酸三甲酯(2mL)中的溶液中添加一小部分[5′-$^{2}H_{2}$]-2′-脱氧-2′-氟尿苷(100mg,0.403mmol)。将溶液在5℃下剧烈搅拌2小时,并且然后通过逐滴添加DI水(8mL)淬灭。将反应混合物用氯仿(2×10mL)萃取,并将水相用NH_4OH处理并浓缩至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。将残留物悬浮在MeOH(15mL)中,过滤并浓缩。将所得固体经硅胶(7:2:1iPrOH/浓NH4OH/H_2O,Rf=0.2)通过柱色谱纯化。将产物经DEAE使用甲醇、随后是0到100mM碳酸氢铵水溶液的水相梯度通过柱色谱进一步纯化。将级分浓缩至干燥,溶解在水中并冻干,以得到呈不定形白色固体的[5′-$^{2}H_{2}$]-2′-脱氧-2′-氟尿苷-5′-单磷酸(27mg,

20%)。

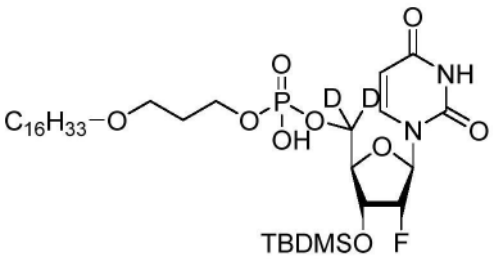
[2076] 

487

[2077] 在10分钟时间段内,将3-十六烷氧基丙-1-醇(2.02g,6.72mmol)和DIPEA(4.7mL,26.9mmol)于无水亚甲基氯(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。在室温下18小时后,将混合物用饱和碳酸氢钠溶液(15mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相浓缩至干燥,并且使用含10%到20%乙酸乙酯的已烷的溶剂梯度,将所得粗制残留物经硅胶(25mm×140mm)通过色谱纯化,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%)。

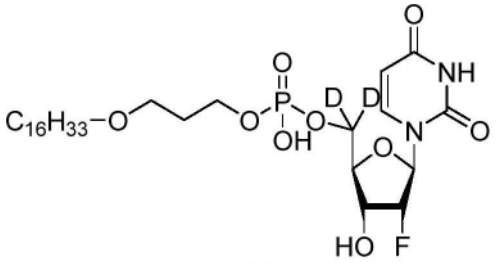
[2078] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ3.89-3.54(m,6H),3.49(t,J=6.3Hz,2H),3.39(t,J=6.7Hz,2H),2.64(t,J=6.6Hz,2H),1.87(p,J=6.3Hz,2H),1.57(p,J=6.3Hz,2H),1.25(s,26H),1.18(dd,J=6.8,3.5Hz,12H),0.87(t,J=6.6Hz,3H)。

[2079] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d)δ147.40。

[2080] 

488

[2081] 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-氰基乙基)二异丙基亚磷酰胺(1.65g,3.31mmol)于无水THF(22mL)中的溶液用1-H-四唑(14.7mL的0.45M乙腈溶液,6.62mmol)逐滴处理。在室温下16小时后,将混合物用叔丁基过氧化氢(1.5mL的5.5M壬烷溶液,8.28mmol)逐滴处理,并在室温下搅拌1小时,并且然后用1.0M硫代硫酸钠水溶液(40mL)淬灭。30分钟后,将混合物用乙酸乙酯(2×80mL)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。使用含1%到5%甲醇的亚甲基氯的流动相梯度,将所得残留物经硅胶(40g)通过柱色谱纯化,以得到氰基乙基磷酸酯中间体,所述氰基乙基磷酸酯中间体无需进一步纯化即可溶于甲醇(30mL)并用浓缩的氢氧化铵(5mL,128mmol)处理。在室温下4小时后,将混合物浓缩至干燥。使用配备有用含5%到25%甲醇的亚甲基氯的溶剂梯度洗脱的40g二氧化硅柱的CombiFlash仪器,将所得残留物经硅胶通过柱色谱纯化,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%)。

[2082] 

489

[2083] 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)于THF(15mL)中的溶液用乙酸(0.5g,8.28mmol)和氟化氢三乙胺(1.2g,5.52mmol)处理。36小时后,将混合物浓缩,并使用甲醇(120mL)作为流动相将所得残留物通过Dowex 50WX8(H+形式)的短柱(11mm×90mm)洗脱。使用含0到25%甲醇的亚甲基氯与2.5%(v/v)氢氧化铵的流动相梯度,将产物经硅胶(24g)通过柱色谱进一步纯化。将纯级分汇集并浓缩。将所得固体与亚甲基氯(2×75mL)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%)。

[2084] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d4/甲醇-d_4)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)。

[2085] ^{13}C 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。

[2086] ^{31}P NMR(162MHz,氯仿-d4/甲醇-d4)δ-0.87。

[2087] HRMS $C_{28}H_{49}D_2FN_2O_9P[M+H^+]$;计算值:611.34359,测量值:611.34363.

[2088] 实例46.

[2089] 测定方案

[2090] (1)DENV、JEV、POWV、WNV、YFV、PTV、RVFV、CHIKV、EEEV、VEEV、WEEV、TCRV、PCV、JUNV、MPRLV的筛选测定

[2091] 原发性细胞病变效应(CPE)降低测定。进行四个浓度的CPE抑制测定。在96孔一次性微孔板中制备融合或接近融合的细胞培养物单层。将细胞维持在补充有FBS的MEM或DMEM中,如对于每个细胞系所需的。对于抗病毒测定,使用相同的培养基,但FBS减少至2%或更少,并补充有50μg/ml庆大霉素。制备在四个$\log_{10}$最终浓度下的测试化合物,通常为0.1、1.0、10和100μg/ml或μM。病毒对照孔和细胞对照孔位于每个微孔板上。同时,使用与应用于测试化合物相同的方法,将已知的活性药物作为阳性对照药物进行测试。将阳性对照在每个测试运行下进行测试。首先通过从细胞的96孔板中去除生长培养基来建立所述测定。然后将在0.1ml体积中的测试化合物以2X浓度应用到孔中。通常将<100 50%细胞培养物感染剂量($CCID_{50}$)的在0.1ml体积中的病毒置于指定用于病毒感染的那些孔中。将没有病毒的培养基置于毒性对照孔和细胞对照孔中。将病毒对照孔与病毒进行类似处理。将板在37℃下在5%CO_2下温育直到在病毒对照孔中观察到最大CPE。然后在37℃下,在5%CO_2培养箱中,将

板用0.011％中性红染色大约两小时。通过完全抽吸去除中性红培养基,并且可以将细胞用磷酸盐缓冲溶液(PBS)冲洗1次以去除残留的染料。将PBS完全去除,并将掺入的中性红用50％索伦森氏(Sorensen′s)柠檬酸盐缓冲液/50％乙醇(pH 4.2)洗脱至少30分钟。将中性红染料渗透到活细胞中,因此,红色越强烈,存在于孔中的活细胞的数量越大。使用96孔分光光度计在540nm波长下定量每个孔中的染料含量。使用基于Microsoft Excel计算机的电子表格将每组孔中的染料含量转化为存在于未处理的对照孔中的染料的百分比。然后通过线性回归分析来计算50％有效(EC_{50},病毒抑制)浓度和50％细胞毒性(CC_{50},细胞抑制)浓度。CC_{50}除以EC_{50}的商给出选择性指数(SI)值。

[2092] 继发性CPE/病毒产率降低(VYR)测定。此测定涉及与使用细胞的96孔微板在前面段落中描述的方法类似的方法。在本节中记下差异。针对抗病毒活性和细胞毒性,测试八个半-log_{10}抑制剂浓度。在发生足够的病毒复制后,如果需要,从每个受感染的孔(将三个重复孔汇集)中取出上清液样本并保留用于此测试的VYR部分。可替代地,可以制备单独的板,并且可以将所述板冷冻用于VYR测定。在观察到最大CPE后,将存活的板用中性红染料染色。将掺入的染料含量如上所述进行定量。从所述测试的这部分产生的数据是中性红EC_{50}、CC_{50}和SI值。将以上观察到有活性的化合物通过VYR测定进行进一步评估。VYR测试是对所述测试化合物抑制多少病毒复制的直接测定。将在测试化合物存在下复制的病毒进行滴定并与来自未处理的感染对照的病毒进行比较。通过终点稀释进行汇集的病毒样品(如上所述收集)的滴定。这是通过终点稀释、在新鲜单层细胞上的每次稀释使用3或4个微孔、通过滴定病毒的log_{10}稀释物来实现的。在观察到明显的CPE(通过中性红吸收来测量)后,针对病毒存在或不存在对孔进行评分。对抑制剂浓度的log_{10}与在每个浓度下产生的病毒的log_{10}的绘图允许通过线性回归计算90％(一个log_{10})有效浓度。在测定的第1部分中获得的EC_{90}除以CC_{50}给出了用于此测试的SI值。

[2093] 实例47.

[2094] (2)拉沙热病毒(LASV)的筛选测定

[2095] 原发性拉沙热病毒测定。在12孔一次性细胞培养板中制备融合或接近融合的细胞培养物单层。将细胞维持在补充有10％FBS的DMEM中。对于抗病毒测定,使用相同的培养基,但FBS减少至2％或更少,并补充1％青霉素/链霉素。制备在四个log_{10}最终浓度下的测试化合物,通常为0.1、1.0、10和100μg/ml或μM。将使用每个测试化合物并行运行病毒对照和细胞对照。进一步地,使用与对于病毒和细胞对照所述相同的实验设置,将已知的活性药物作为阳性对照药物进行测试。将阳性对照在每个测试运行下进行测试。首先通过从细胞的12孔板中去除生长培养基,并用0.01MOI的LASV菌株约西亚(Josiah)感染细胞来建立所述测定。在37℃、5％CO2下,在持续的轻轻摇动下,将细胞温育90分钟:500μl接种物/M12孔。将除去接种物,并且将细胞用培养基洗涤2次。然后将测试化合物应用于1ml总体积的培养基中。组织培养上清液(TCS)将在适当的时间点收集。然后,将使用TCS确定化合物对病毒复制的抑制作用。将在测试化合物存在下复制的病毒进行滴定并与来自未处理的感染对照的病毒进行比较。对于TCS的滴定,将制备连续十倍稀释液并将其用于感染新鲜单层细胞。细胞将用补充有10％FBS和1％青霉素的、与2X MEM以1:1混合的1％琼脂糖覆盖,并确定斑块数。对抑制剂浓度的log_{10}与在每个浓度下产生的病毒的log_{10}的绘图允许通过线性回归计算90％(一个log_{10})有效浓度。

[2096] 继发性拉沙热病毒测定。继发性测定涉及与使用细胞的12孔板的前文段落所描述的方法类似的方法。在本节中记下差异。将细胞如上所述进行感染,但是这次使用用2X MEM以1:1稀释的并且补充有2％FBS和1％青霉素/链霉素并补充有相应药物浓度的1％琼脂糖覆盖。细胞将在37C下在5％CO2下温育6天。然后将覆盖物去除,并在室温下用在10％缓冲福尔马林中的0.05％结晶紫将板染色大约二十分钟。然后将板洗涤、干燥并计数斑块数。将每组化合物稀释液中的斑块数转化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。

[2097] 实例48.

[2098] (3)埃博拉病毒(EBOV)和尼帕病毒(NIV)的筛选测定

[2099] 原发性埃博拉/尼帕病毒测定。进行四个浓度的斑块数降低测定。在12孔一次性细胞培养板中制备融合或接近融合的细胞培养物单层。将细胞维持在补充有10％FBS的DMEM中。对于抗病毒测定,使用相同的培养基,但FBS减少至2％或更少,并补充1％青霉素/链霉素。制备在四个$\log_{10}$最终浓度下的测试化合物,通常为0.1、1.0、10和100μg/ml或μM。将使用每个测试化合物并行运行病毒对照和细胞对照。进一步地,使用与对于病毒和细胞对照所述相同的实验设置,将已知的活性药物作为阳性对照药物进行测试。将阳性对照在每个测试运行下进行测试。首先通过从细胞的12孔板中去除生长培养基来建立所述测定。然后将在0.1ml体积中的测试化合物以2X浓度应用到孔中。通常将在0.1ml体积中的、约200个斑块形成单位的病毒置于指定用于病毒感染的那些孔中。将没有病毒的培养基置于毒性对照孔和细胞对照孔中。将病毒对照孔与病毒进行类似处理。将板在37℃下在5％CO_2下温育一小时。病毒-化合物接种物将被去除,将细胞洗涤并使用用2X MEM以1:1稀释的、并补充有2％FBS和1％青霉素/链霉素并补充有相应药物浓度的1.6％黄芪胶覆盖。细胞将在37℃下在5％CO_2下温育10天。然后将覆盖物去除,并在室温下用在10％缓冲福尔马林中的0.05％结晶紫将板染色大约二十分钟。然后将板洗涤、干燥并计数斑块数。将每组化合物稀释液中的斑块数转化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。

[2100] 具有VYR组分的继发性埃博拉/尼帕病毒测定。继发性测定涉及与使用细胞的12孔板的前文段落所描述的方法类似的方法。在本节中记下差异。针对抗病毒活性,测试八个半-$\log_{10}$抑制剂浓度。每批评估的化合物测试一种阳性对照药物。对于此测定,将细胞用病毒感染。将细胞如上所述进行感染,但是这次用补充有2％FBS和1％青霉素/链霉素并补充相应药物浓度的DMEM进行温育。细胞将在37℃下在5％CO_2下温育10天,每天在显微镜下观察绿色荧光细胞的数量。每天取出来自受感染细胞的上清液的等分试样,并汇集三个重复孔。然后将汇集的上清液用于确定这些化合物对病毒复制的抑制作用。将在测试化合物存在下复制的病毒进行滴定并与来自未处理的感染对照的病毒进行比较。对于汇集的病毒样品的滴定,将制备连续十倍稀释液并将其用于感染新鲜单层细胞。将细胞用黄芪胶覆盖并确定斑块数。对抑制剂浓度的$\log_{10}$与在每个浓度下产生的病毒的$\log_{10}$的绘图允许通过线性回归计算90％(一个$\log_{10}$)有效浓度。

[2101] 实例49.

[2102] 抗登革病毒细胞保护测定:

[2103] 细胞制备-在用于抗病毒测定中之前,将BHK21细胞(叙利亚金仓鼠肾细胞,ATCC目

录号CCL-I 0)、Vero细胞(非洲绿猴肾细胞,ATCC目录号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100μg/mL链霉素的DMEM中进行传代。在测定前一天,将细胞以1:2分开以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法来进行总细胞和活力定量。将用于测定中的细胞的细胞活力大于95％。将细胞以3×10^3个(对于Vero细胞和Huh-7细胞为5×10^5个)细胞每孔重新悬浮于组织培养基中,并以100μL的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5％CO_2下温育过夜来允许细胞粘附。观察到单细胞层为大约70％融合。

[2104] 病毒制备-登革病毒2型新几内亚C菌株获得自ATCC(目录号VR-1584),并在LLC-MK2(恒河猴肾细胞;目录号CCL-7.1)细胞中生长用于生产储备病毒池。从冰箱(-80℃)中取出在BHK21细胞中预滴定的病毒等分试样,并允许其在生物学安全工作橱中缓慢解冻至室温。将病毒重新悬浮并稀释到测定培养基(补充有2％热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的DMEM)中,使得每个孔中添加的在100μL体积中的病毒的量是在感染后6天确定的产生85％至95％细胞杀伤的量。

[2105] 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)、每种化合物一式三份的药物毒性孔(仅细胞加药物)、以及一式三份的实验孔(药物加细胞加病毒)。

[2106] 功效和毒性XTT-在37℃下在5％CO_2培养箱中温育之后,将这些测试板用四氮唑染料XTT(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-四唑氢氧化物)进行染色。XTT-四氮唑被代谢活性细胞的线粒体酶代谢为可溶性甲腊产物,这允许快速定量分析由抗病毒测试物质产生的对病毒诱导的细胞杀伤的抑制。在RPMI 1640中每天将XTT溶液制备为1mg/mL的储备液。在PBS中以0.15mg/mL制备吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液,并且在-20℃下将其储存在黑暗中。在使用前立即通过添加40μL的PMS每ml的XTT溶液来制备XTT/PMS储备液。向板的每个孔中添加五十微升的XTT/PMS,并将板在37℃下重新温育4小时。将板用胶粘板密封剂密封并轻轻摇动或反转数次以混合可溶性甲腊产物,并用分子装置公司(Molecular Devices)Vmax读板仪在450/650nm下用分光光度法读取所述板。

[2107] 数据分析-从Softmax Pro 4.6软件收集原始数据,并将其输入到Microsoft Excel电子表格中进行分析。针对每种化合物计算与未处理的病毒对照相比的病毒细胞病变效应的百分比降低。比较药物处理的未感染细胞与在单独的培养基中的未感染细胞,针对每种化合物计算百分比细胞对照值。

[2108] 实例50.

[2109] 抗RSV细胞保护测定:

[2110] 细胞制备-在用于抗病毒测定中之前,将HEp2细胞(人上皮细胞,ATCC目录号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中进行传代。在测定前一天,将细胞以1:2分开以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法来进行总细胞和活力定量。将用于测定中的细胞的细胞活力大于95％。将细胞以1×10^4个细胞每孔重新悬浮于组织培养基中,并以100μL的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5％CO_2下温育过夜来允许细胞粘附。病毒制备-从ATCC(分别为目录号VR-26和目录号VR-955)获得RSV菌株Long和RSV菌株9320,并在HEp2细胞中生长用于产生储备病毒池。从冰箱(-80℃)中取出预滴定的病毒等分试样,并允许其在生物学安全工作橱中缓慢解冻至室温。将病毒重新悬浮

并稀释到测定培养基(补充有2％热灭活的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,使得每个孔中添加的在100μL体积中的病毒的量是在感染后6天确定的产生85％至95％细胞杀伤的量。功效和毒性XTT-如先前针对登革细胞保护测定所述的,将板进行染色和分析。

[2111] 实例51.

[2112] 抗流感病毒的细胞保护测定:

[2113] 细胞制备-在用于抗病毒测定中之前,将MOCK细胞(犬肾细胞,ATCC目录号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、100μg/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA的DMEM中进行传代。在测定前一天,将细胞以1:2分开以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法来进行总细胞和活力定量。将用于测定中的细胞的细胞活力大于95％。将细胞以1×10^4个细胞每孔重新悬浮于组织培养基中,并以100μL的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5％CO_2下温育过夜来允许细胞粘附。

[2114] 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)菌株从ATCC或疾病控制中心(Center of Disease Control)获得,并在MDCK细胞中生长用于产生储备病毒池。从冰箱(-80℃)中取出预滴定的病毒等分试样,并允许其在生物学安全工作橱中缓慢解冻至室温。将病毒重新悬浮并稀释到测定培养基(补充有0.5％BSA、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、1mM丙酮酸钠、0.1mM NEAA和1μg/ml TPCK-处理的胰蛋白酶的DMEM)中,使得每个孔中添加的在100μL体积中的病毒的量是在感染后4天确定的产生85％至95％细胞杀伤的量。功效和毒性XTT-如先前针对登革细胞保护测定所述的,将板进行染色和分析。

[2115] 实例52.

[2116] 抗丙型肝炎病毒测定:

[2117] 细胞培养-报告基因细胞系Huh-luc/neo-ET通过ImQuest BioSciences公司通过特定的许可协议从Dr.Ralf Bartenschlager(德国海德堡大学卫生研究所分子病毒学系(Department of Molecular Virology,Hygiene Institute,University of Heidelberg,Germany))获得。这种细胞系具有持续地复制I_{389}luc-ubi-neo/NS3-3′/Et的复制子(其含有萤火虫萤光素酶基因-泛素-新霉素磷酸转移酶融合蛋白)和驱动NS3-5B HCV编码序列的EMCV IRES(含有ET组织培养适应性突变(E1202G、T12081和K1846T))。通过在补充有I 0％FCS、2mM谷氨酰胺、青霉素(100μU/mL)/链霉素(100μg/mL)和I X非必需氨基酸加1mg/mL G418的DMEM中扩大培养Huh-luc/neo-ET的储备培养物。将细胞以1:4分开并在相同的培养基加250μg/mL G418中培养两代。将细胞用胰蛋白酶处理,并通过用台盼蓝染色来对这些细胞进行计数,并以7.5×10^3个细胞每孔的细胞培养物密度接种到96孔组织培养板中,并且在37℃、5％CO_2下温育24小时。在24小时温育后,将培养基去除并用相同的培养基减去G418加上一式三份的测试化合物进行替换。每个板中的六个孔只接受培养基作为无处理对照。将细胞在37℃、5％CO_2下再培养72小时,然后通过荧光素酶终点来测量抗HCV活性。处理重复的板,并将其平行地温育用于通过XTT染色来评估细胞毒性。

[2118] 细胞活力-将来自处理的细胞的细胞培养物单层用四氮唑染料XTT进行染色,以便评估在这些化合物存在下的Huh-luc/neo-ET报告基因细胞系的细胞活力。

[2119] 病毒复制的测量-根据制造商的说明书(康涅狄格州谢尔顿市铂金埃尔默公司(Perkin Elmer,Shelton,CT)),使用britelite加上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。简言之,将一小瓶的britelite加冻干底物溶解在10mL的britelite重构缓冲液中,并通过反转轻轻混合。在室温下温育5分钟后,将britelite加上试剂以100μL每孔添加到96孔板中。将板用胶粘膜密封,并在室温下温育大约10分钟以裂解细胞。将孔内容物转移到白色96孔板中,并使用Wallac1450Microbeta Trilux液体闪烁计数器在15分钟内测量发光。将数据输入到定制的Microsoft Excel 2007电子表格中用于确定50%病毒抑制浓度(EC_{50})。

[2120] 实例53.

[2121] 抗副流感病毒-3的细胞保护测定:

[2122] 细胞制备-在用于抗病毒测定中之前,将HEp2细胞(人上皮细胞,ATCC目录号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中进行传代。在测定前一天,将细胞以1:2分开以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法来进行总细胞和活力定量。将用于测定中的细胞的细胞活力大于95%。将细胞以1×10^4个细胞每孔重新悬浮于组织培养基中,并以100μL的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5%CO_2下温育过夜来允许细胞粘附。

[2123] 病毒制备-副流感病毒3型SF4菌株从ATCC(目录号VR-281)获得,并使其在HEp2细胞中生长用于生产储备病毒池。从冰箱(-80℃)中取出预滴定的病毒等分试样,并允许其在生物学安全工作橱中缓慢解冻至室温。将病毒重新悬浮并稀释到测定培养基(补充有2%热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的DMEM)中,使得每个孔中添加的在100μL体积中的病毒的量是在感染后6天确定的产生85%至95%细胞杀伤的量。

[2124] 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)、每种化合物一式三份的药物毒性孔(仅细胞加药物)、以及一式三份的实验孔(药物加细胞加病毒)。功效和毒性XTT-在37℃下在5%CO_2培养箱中温育之后,将这些测试板用四氮唑染料XTT(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-四唑氢氧化物)进行染色。XTT-四氮唑被代谢活性细胞的线粒体酶代谢为可溶性甲腊产物,这允许快速定量分析由抗病毒测试物质产生的对病毒诱导的细胞杀伤的抑制。在RPMI 1640中每天将XTT溶液制备为1mg/mL的储备液。在PBS中以0.15mg/mL制备吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液,并且在-20℃下将其储存在黑暗中。在使用前立即通过添加40μL的PMS每ml的XTT溶液来制备XTT/PMS储备液。向板的每个孔中添加五十微升的XTT/PMS,并将板在37℃下重新温育4小时。将板用胶粘板密封剂密封并轻轻摇动或反转数次以混合可溶性甲腊产物,并用分子装置公司(Molecular Devices)Vmax读板仪在450/650nm下用分光光度法读取所述板。

[2125] 数据分析-从Softmax Pro 4.6软件收集原始数据,并将其输入到Microsoft Excel电子表格中进行分析。针对每种化合物计算与未处理的病毒对照相比的病毒细胞病变效应的百分比降低。比较药物处理的未感染细胞与在单独的培养基中的未感染细胞,针对每种化合物计算百分比细胞对照值。

[2126] 实例54.

[2127] 流感聚合酶抑制测定:

[2128] 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.)(哥伦比亚,马里兰州)获得,将其解冻并分配成五个等分试样以在-80℃下储存直到使用。在建立测定的当天,将20μL的2.5%Triton N-101添加到180μL的纯化病毒中。将破裂的病毒以1:2稀释于含有0.25%Triton和PBS的溶液中。破裂提供了含有流感RNA依赖性RNA聚合酶和模板RNA的流感核糖核蛋白(RNP)的来源。将样品储存在冰上直到在测定中使用。

[2129] 聚合酶反应-每个50μL聚合酶反应包含以下:5μL的破裂的RNP、100mM Tris-HCl(pH 8.0)、100mM KCl、5mM $MgCl_2$。1mM二硫苏糖醇、0.25%Triton N-101、5μCi的[α-^{32}P]GTP、100μM ATP、各自50μM(CTP、UTP)、1μM GTP和200μM腺嘌呤(3′-5′)鸟苷。为了测试抑制剂,这些反应含有抑制剂,并且对含有阳性对照(2′-脱氧-2′-氟代鸟苷-5′-三磷酸酯)的反应进行相同处理。其它对照包含RNP+反应混合物以及RNP+1%DMSO。将不具有ApG引物和NTP的反应混合物在30℃下温育20分钟。一旦将ApG和NTP添加到反应混合物中,然后立即将样品在30℃下温育1小时,然后将反应转移到玻璃纤维滤板上,并且随后用10%三氯乙酸(TCA)沉淀。然后将板用5%TCA洗涤五次,然后用95%乙醇洗涤一次。一旦过滤器已干燥,使用液体闪烁计数器(Micro beta)测量[α-^{32}P]GTP的掺入。

[2130] 板格式-除了RNP+反应混合物(单独的RNP)、RNP+1%DMSO和单独的反应混合物(无RNP)的一式三份样品之外,每个测试板均含有三种化合物(6个浓度)的一式三份样品。

[2131] 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的水平直接相关。通过将每种测试化合物的平均值除以RNP+1%DMSO对照获得“抑制值百分比”。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。然后将数据输入Microsoft Excel电子表格以通过线性回归分析来计算IC_{50}值。

[2132] 实例55.

[2133] HCV聚合酶抑制测定:

[2134] 使用先前描述的方法来评估用于抑制HCV聚合酶的化合物的活性(Lam等人,2010.《抗菌剂与化学疗法(Antimicrobial Agents and Chemotherapy)》54(8):3187-3196)。在96孔反应板中,在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NS5BΔ22基因型-1b聚合酶、20ng/μL的HCV基因型-1b互补的IRES模板、各1μM的四种天然核糖核苷酸、1U/mL Optizyme RNAse酶抑制剂(威斯康星州麦迪逊市普洛麦格公司(Promega,Madison,WI))、1mM $MgCl_2$、0.75mM $MnCl_2$和2mM二硫苏糖醇(DTT)。将反应混合物分两步在冰上组合。步骤1由在聚合酶反应混合物中组合除天然核苷酸和标记的UTP之外的所有反应组分组成。在冰上将十微升(10μL)的聚合酶混合物分配到96孔反应板的各个孔中。因为无酶对照,所以包含不具有NS5B聚合酶的聚合酶反应混合物。在水中制备测试化合物2′-O-甲基-CTP和对照化合物2′-O-甲基-GTP(加利福尼亚州圣地亚哥市曲林克公司(Trilink,San Diego,CA))的连续半对数稀释液,并且将5μL的连续稀释的化合物或单独的水(无化合物对照)添加到含有聚合酶混合物的孔中。然后将五微升的核苷酸混合物(天然核苷酸和标记的UTP)添加到反应板孔中,并将板在27℃下温育30分钟。将反应用添加80μL终止溶液(12.5mM EDTA、2.25M NaCl和225mM柠檬酸钠)来淬灭,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市GE医疗集团(GE Healthcare,Piscataway,NJ))上。从斑点印迹装置中取出膜,并将所述膜用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。将膜进行空气干燥并暴露于磷酸成像屏幕下,并且使用Typhoon 8600Phospho成像仪捕获图像。在捕获图像后,将膜与闪烁液一起置于Micro beta盒中,并将每个反应中的CPM在Micro beta 1450上计数。将CPM数据输入到定制的Excel电子表格中用于确定化合物IC_{50}。

[2135] 实例56.

[2136] NS5B RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[2137] 测定化合物对来自HCV GT-1b Con-1的NS5B-δ21的抑制。反应包含纯化的重组酶、1u/μL负链HCV IRES RNA模板、以及1μM包含[^{32}P]-CTP或[^{32}P]-UTP的NTP底物。在淬灭之前,将测定板在27℃下温育1小时。通过过滤结合来评估[^{32}P]掺入大分子产物。

[2138] 实例57.

[2139] 人DNA聚合酶抑制测定:

[2140] 人DNA聚合酶α(目录号1075)、β(目录号1077)和γ(目录号1076)购自CHIMERx(威斯康星州麦迪逊市(Madison,WI))。在微量滴定板中在50uL反应混合物(含有50mM Tris-HCl(pH 8.7)、KCl(对于β为10mM,且对于γ为100mM)、10mM $MgCl_2$、0.4mg/mL BSA、1mM DTT、15％甘油、0.05mM的dCTP、dTTP和dATP、10uCi[^{32}P]-α-dGTP(800Ci/mmol)、20ug活化的小牛胸腺DNA以及指定浓度下的测试化合物)中测定β和γ DNA聚合酶活性的抑制。在每个样品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的dCTP、dTTP和dATP、10uCi[^{32}P]-α-dGTP(800Ci/mmol)、20ug活化的小牛胸腺DNA以及指定浓度下的测试化合物。对于每个测定,允许酶反应在37℃下进行30分钟,然后转移到玻璃纤维滤板上,并且随后用10％三氯乙酸(TCA)沉淀。然后将板用5％TCA洗涤,然后用95％乙醇洗涤一次。一旦过滤器已干燥,使用液体闪烁计数器(Microbeta)测量放射性的掺入。

[2141] 实例58.

[2142] HIV感染的PBMC测定:

[2143] 新鲜的人外周血单核细胞(PBMC)获得自商业来源(生物专业公司(Biological Specialty))并确定为对HIV和HBV呈血清反应阴性。取决于接受的供体血液的体积,将去除白细胞的血细胞用PBS洗涤数次。洗涤后,将去除白细胞的血液用杜尔贝科氏(Dulbecco's)磷酸盐缓冲盐水(PBS)以1:1稀释,并在50ml锥形离心管中经15mL的Ficoll-Hypaque密度梯度进行分层。将这些管以600g离心30分钟。从所得界面轻轻抽出带状PBMC,并用PBS洗涤三次。在最终洗涤后,通过台盼蓝染料排除法确定细胞数量,并将细胞以1×10^6个细胞/mL在RPMI 1640(具有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)中重新悬浮并允许在37℃下温育48-72小时。温育后,将PBMC离心并重新悬浮于组织培养基中。通过每3天用含有组织培养基的新鲜IL-2的半体积培养物更换,将培养物保持直至使用。在PHA-P刺激后72小时,用PBMC开始测定。

[2144] 为了最小化由于供体变异性引起的影响,测定中使用的PBMC是来自3个供体的细胞的混合物。在即将使用前,将靶细胞以1×10^6个细胞/mL重新悬浮于新鲜组织培养基中,并以50uL/孔置于96孔圆底微量滴定板的内孔中。然后,将100uL的2X浓度的含化合物的培养基转移到在50uL培养基中含有细胞的96孔板中。将AZT用作内部测定标准。

[2145] 向孔中添加测试化合物后,添加50uL预定稀释度的HIV病毒(由最终希望的孔内浓

度的4倍制备),并充分混合。对于感染,每孔添加50-150TCID$_{50}$的每种病毒(最终MOI为大约0.002)。将PBMC以一式三份暴露于病毒,并在96孔微量滴定板中在如上所述的不同浓度下在测试物质存在或不存在的情况下进行培养。培养7天后,通过测量逆转录酶(RT)活性,在组织培养上清液中定量HIV-1复制。具有细胞和病毒的孔只充当病毒对照。相同地制备没有病毒的单独的板用于药物细胞毒性研究。

[2146] 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的上清液中测量逆转录酶活性。以1Ci/mL购买氚化胸苷三磷酸酯(TTP;新英格兰核公司(New England Nuclear)),并且每个酶反应使用1uL。通过将0.5mg/mL聚rA和1.7U/mL寡核苷酸dT在蒸馏水中混合来制备rAdT储备溶液并储存在-20℃下。每天新鲜制备RT反应缓冲液,并且所述RT反应缓冲液由125uL的1mol/L EGTA、125uL的dH$_2$O、125uL的20%Triton X-100、50uL的1mol/L Tris(pH 7.4)、50uL的1mol/L DTT和40uL的1mol/L $MgCl_2$组成。对于每个反应,将1uL的TTP、4uL的dH$_2$O、2.5uL的rAdT和2.5uL的反应缓冲液进行混合。将此反应混合物的十微升置于圆底微量滴定板中,并添加15uL含病毒的上清液并混合。将板在37℃下在潮湿的培养箱中温育90分钟。温育后,将10uL的反应体积以适当的板格式点样到DEAE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(每次1分钟),并且然后风干。将干燥的滤垫放置在塑料套管中,并将4mL的Opti-Fluor O添加到套筒中。利用Wallac 1450Microbeta Trilux液体闪烁计数器对掺入的放射性进行定量。

[2147] 实例59.

[2148] HBV:

[2149] 将在具有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中的HepG2.2.15细胞(100μL)以1×10^4个细胞每孔的密度添加到96孔板的所有孔中,并将板在37℃下在5%CO_2的环境中温育24小时。温育后,将在具有10%胎牛血清的RPMI1640培养基中制备的测试化合物的六十倍连续稀释液一式三份添加到板的各个孔中。板中的六个孔只接受培养基作为病毒唯一对照。将板在5%CO_2的环境中在37℃下温育6天。将培养基在第3天用含有指定浓度的各化合物的培养基进行更换。从每个孔中收集一百微升上清液用于通过qPCR分析病毒DNA,并且在第六天通过将细胞培养单层进行XTT染色来评价细胞毒性。

[2150] 将在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。使用应用生物系统公司7900HT序列检测系统(Applied Biosystems 7900HT Sequence Detection System)和辅助的SDS 2.4软件,在386孔板中进行实时定量PCR。使用铂定量PCR SuperMix-UDG(英杰公司(Invitrogen))和特异性DNA寡核苷酸引物(爱达荷州科拉尔维尔市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),以终浓度为每个引物0.2μM、在15μL的总反应体积中将每个样品的煮沸的DNA和定量DNA标准品的连续10倍稀释液的五微升(5μL)进行实时Q-PCR。从由SDS.24软件得到的标准曲线内推每个样品中的HBV DNA拷贝数,并将数据输入Excel电子表格进行分析。

[2151] 通过测量经处理的组织培养板中四氮唑染料XTT的降低,得到了测试物质的50%细胞毒性浓度。XTT由线粒体酶NADPH氧化酶代谢为代谢活性细胞中的可溶性甲腊产物。在

PBS中每天以1mg/mL的储备液制备XTT溶液。在PBS中以0.15mg/mL制备吩嗪硫酸甲酯(PMS)储备溶液,并且在-20℃下将其储存在黑暗中。在使用前立即通过添加40μL的PMS每1mL的XTT溶液来制备XTT/PMS溶液。向板的每个孔中添加五十微升的XTT/PMS,并将板在37℃下温育2-4小时。每个测定用指定数量的细胞,根据经验确定2-4小时的温育在XTT染料减少的线性响应范围内。胶粘板密封剂用于代替盖子,将密封的板反转数次以混合可溶性甲腊产物,并用分子装置公司(Molecular Devices)SpectraMax Plus 384分光光度计在450nm(650nm参考波长)下读取所述板。通过Softmax 4.6软件收集数据并将所述数据输入Excel电子表格进行分析。

[2152] 实例60.

[2153] 登革RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[2154] 在30℃下,在1.5ml管中使用100μl反应混合物进行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-PolyA(自退火引物)、10μM UTP、26nM RdRp酶。将所述反应混合物与不同化合物(抑制剂)在30℃下温育1小时。为了评估在聚合酶反应期间产生的焦磷酸的量,将30μl聚合酶反应混合物与荧光素酶偶联酶反应混合物(70μl)进行混合。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)的白色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))中用于检测光信号。

[2155] 实例61.

[2156] 细胞温育和分析的程序

[2157] 将Huh-7细胞以0.5×10^6个细胞/孔接种在12孔组织培养处理板中的1mL完全培养基中。使细胞在37℃/5%CO_2下粘附过夜。在100%DMSO中制备40μM测试品的储备溶液。从40μM储备溶液制备在25ml完全DMEM培养基中的20μM测试品的溶液。对于化合物处理,从各孔中吸出培养基,并将在完全DMEM培养基中的1mL的20μM溶液添加到适当的孔中。还制备“没有”添加化合物的单独的细胞板。将板在37℃/5%CO_2下温育持续以下时间点:1小时、3小时、6小时和24小时。在所希望的时间点温育后,将细胞用1mL的DPBS洗涤2次。通过向用测试品处理的每个孔中添加掺有内标的500μl的70%甲醇/30%水来萃取细胞。将未处理的空白板用500ul的70%甲醇/30%水每孔来萃取。将样品在4℃下以16,000rpm离心10分钟。使用具有Hypercarb(PGC)柱的ABSCIEX 5500QTRAP LC-MS/MS系统,通过LC-MS/MS来分析样品。

[2158] 实例62.

[2159] 寨卡RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[2160] 在30℃下,在1.5ml管中使用100μl反应混合物进行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-PolyA(自退火引物)、10μM UTP、26nM RdRp酶。将所述反应混合物与不同化合物(抑制剂)在30℃下温育1小时。为了评估在聚合酶反应期间产生的焦磷酸的量,将30μl聚合酶反应混合物与荧光素酶偶联酶反应混合物(70μl)进行混合。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)的白色板立即转移到光度计Veritas(加利福尼亚州特纳生物系统公

司)中用于检测光信号。

[2161] 实例63.

[2162] 寨卡感染性测定条件

[2163] 在用于抗病毒测定之前,将Vero细胞在含DMEM培养基的T-75烧瓶中进行传代。在测定前一天,将细胞以1:2分开以确保它们在感染时处于指数生长期。将细胞以5×10^3个细胞每孔重新悬浮于组织培养基中,并以100mL的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5%CO_2下温育过夜来允许细胞粘附。另外,在LLCMK2细胞中滴定寨卡病毒,以定义用于抗病毒测定的接种物。将病毒在DMEM培养基中稀释,使得以100mL的体积添加到每个孔中的病毒的量被确定为在感染后5天达到85%到95%的细胞杀伤的量。温育之后,将测试板用XTT染料染色。在RPMI1640中每天将XTT溶液制备为1mg/mL的储备溶液。在PBS中以0.15mg/mL制备PMS溶液,并且在-20℃下将其储存在黑暗中。在使用前立即通过添加40mL的PMS每mL的XTT溶液来制备XTT/PMS储备液。向板的每个孔中添加五十微升的XTT/PMS,并将板在37℃下重新温育4小时。将板用粘性板密封剂密封,并且轻轻摇动以混合可溶性甲腊产物,并且使用分子装置公司Vmax板读取器在450/650nm下用分光光度法读取板。原始数据是从Softmax Pro收集的,并且导入到Microsoft Excel XLfit4电子表格中,以使用四个参数曲线拟合计算进行分析。

[2164] 实例64.

[2165] POLRMT方法

[2166] POLRMT酶纯化

[2167] 从POLRMT cDNA质粒(登录号:BC098387,克隆ID:5264127,Dharmacon,CO)扩增人POLRMT编码序列的变体,并且在tac启动子的控制下克隆到pMal-c5X载体中。对于蛋白质表达,将质粒转化到Stellar感受态细胞(克隆科技公司(Clontech))中。表达载体pMal-c5X含有允许可在Stellar细胞中诱导POLRMT表达的lacI基因。在35℃下,将经转化的细胞在含有100μg/ml氨苄青霉素的LB培养基中生长为在600nm下光密度为1。将细胞在4℃冰箱中冷却1小时。添加$MgCl_2$至最终浓度1mM。通过添加0.4mM IPTG,在16℃下诱导蛋白质表达过夜。通过在4℃下以4000×g离心20分钟来采集细胞。将细胞沉淀物储存在-80℃下直到进一步加工。对于蛋白质纯化,将细胞沉淀物重新悬浮于超声处理缓冲液(20mM Tris-HCl pH 7.5,10%甘油,500mM NaCl,0.5%Triton X-100,10mM DTT,10mM $MgCl_2$,30mM咪唑和1X蛋白酶抑制剂混合物)。使用超声探头超声仪在冰上进行细胞破裂持续10分钟。通过在4℃下以16,000×g离心20分钟来澄清细胞提取物。将上清液与HisPur Ni-NTA琼脂糖树脂在4℃下轻轻摇动温育15分钟。然后将树脂用10体积的含有30mM咪唑的洗涤缓冲液(20mM Tris-HCl pH7.5,10%甘油,500mM NaCl,0.1%Triton X-100,1mM DTT,2mM $MgCl_2$)洗涤5次,并且然后用含有2M NaCl的洗涤缓冲液洗涤一次。用1体积的洗脱缓冲液(20mM Tris-HCl,pH 7.5,10%甘油,50mM NaCl,0.5%Triton X-100,10mM DTT和300mM咪唑)从树脂上洗脱蛋白质。将洗脱的酶调节到50%甘油,并且在使用前储存于-80℃下。通过质谱进行蛋白质鉴别。以BSA(密苏里圣路易斯西格玛公司(Sigma,St.Louis,MO))为标准,通过SDS-PAGE测量靶蛋白的浓度。

[2168] 核糖核苷酸类似物掺入效率的测量

[2169] 设计了不同的模板来测试单独的类似物rNTP,表1。在反应缓冲液(5mM Tris-HCl,

pH 7.5,10mM DTT,20mM $MgCl_2$,0.5%X-100,10%甘油)中,将不同浓度的受试核糖核苷酸类似物添加到含有10nM P/T和20nM POLRMT的反应混合物中以引发反应。反应在22℃下继续持续不同的时间,并且随后用淬灭缓冲液(8M尿素,90mM Tris碱、29mM牛磺酸,10mM EDTA,0.02%SDS和0.1%溴酚蓝)淬灭。使淬灭的样品在95℃下变性持续15分钟,并且在1X TTE缓冲液(90mM Tris碱,29mM牛磺酸和0.5mM EDTA)中使用20%变性聚丙烯酰胺凝胶电泳(尿素PAGE)分离引物延伸产物。电泳之后,使用Odyssey红外成像系统扫描凝胶。使用Image Studio Software Lite 4.0版定量不同RNA条带的强度。通过测量$K_{1/2}$和对应的鉴别值(参考G Lu)来评估不同rNTP类似物的掺入效率。

[2170] 引物延伸聚合酶活性测定

[2171] 使用荧光标记的RNA引物/DNA模板复合物在引物延伸反应中确定POLRMT聚合酶活性。典型的引物延伸反应是在含有反应缓冲液(5mM Tris-HCl,pH 7.5,10mM DTT,20mM $MgCl_2$,0.1%Triton X-100,0.01U RNasin,10%甘油)、10nM P/T复合物和20nM POLRMT的20μl反应混合物中进行的。通过添加最终浓度为100μM的rNTP引发反应,然后在22℃下温育1小时。通过添加20μl淬灭缓冲液(8M尿素,90mM Tris碱,29mM牛磺酸,10mM EDTA,0.02% SDS和0.1%溴酚蓝)淬灭反应。使淬灭的样品在95℃下变性持续15分钟,并且在1X TTE缓冲液(90mM Tris碱,29mM牛磺酸和0.5mM EDTA)中使用20%变性聚丙烯酰胺凝胶电泳(尿素PAGE)分离引物延伸产物。电泳之后,使用Odyssey红外成像系统(内布拉斯加州林肯LI-COR生物科学公司(LI-COR Biosciences,Lincoln,NE))扫描凝胶。分析图像并且使用Image Studio软件Lite 4.0版(内布拉斯加州林肯LI-COR生物科学公司)对适当的RNA条带进行定量。

[2172] 实例65.

[2173] EIDD-02838披膜病毒科活性

[2174]

病毒	细胞系	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
VEEV	Vero76	8.28		> 230
VEEV	Vero76	8.51		> 230
EEEV	Vero76	2.76		> 230
EEEV	Vero76	3.22		> 230
EEEV	Vero76		28.4	> 230
EEEV	Vero76	12.4		> 230
WEEV	Vero76	5.98		> 230
WEEV	Vero76	7.82		> 230
WEEV	Vero76		24.15	> 230
WEEV	Vero76	5.75		> 230
CHIKV	Vero76	2.3		> 230
CHIKV	Vero76	3.68		> 230
CHIKV	Vero76		23.92	> 230
CHIKV	Vero76	3.91		> 230

[2175] 实例66.

[2176] EIDD-02838布尼亚病毒科活性

[2177]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
RVFV	Vero76	3.91		> 230
RVFV	Vero76	3.68		> 230
RVFV	Vero76		2.19	> 230
RVFV	Vero76	4.14		> 230
腹地病毒	Vero		8.05	> 230
拉克罗斯病毒	Vero76	< 0.23		> 230
拉克罗斯病毒	Vero76	< 0.23		193
拉克罗斯病毒	Vero76		0.12	> 23
拉克罗斯病毒	Vero76	0.69		> 23
马普拉病毒	Vero	25.3		> 230
马普拉病毒	Vero	19.1		> 230
蓬塔托罗病毒	Vero76	6.21		> 230
蓬塔托罗病毒	Vero76	5.75		> 230
严重发热伴血小板减少综合征病毒	Vero		7.82	> 230

[2178] 实例67.

[2179] EIDD-02838沙粒病毒科活性

[2180]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
拉沙热病毒	Vero		0.14	> 230
拉沙热病毒	Vero		1.3	213
胡宁病毒	Vero	0.37		> 230
胡宁病毒	Vero	< 0.23		> 230
胡宁病毒	Vero		0.023	> 23
胡宁病毒	Vero	0.023		> 23
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒	Vero		4.6	> 230
皮秦德病毒	Vero	2.76		> 230
皮秦德病毒	Vero	1.45		> 230
皮秦德病毒	Vero		0.55	> 23
皮秦德病毒	Vero	0.35		> 23
塔卡里伯病毒	Vero	< 0.23		> 230
塔卡里伯病毒	Vero	< 0.23		> 230
塔卡里伯病毒	Vero		0.046	> 23
塔卡里伯病毒	Vero	0.046		> 23

[2181] 实例68.

[2182] EIDD-02838流感活性

[2183]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
甲型 H1N1 流感	MDCK	1.2		> 230
甲型 H1N1 流感	MDCK	1.59		> 230
甲型 H7N9 流感（高致病性）	MDCK	5.29		> 230
甲型 H7N9 流感（高致病性）	MDCK	4.37		> 230
甲型 H5N1 流感（高致病性）	MDCK	23		> 230
甲型 H5N1 流感（高致病性）	MDCK	11.27		> 230
甲型 H1N1 流感	MDCK	1.98		> 230
甲型 H1N1 流感	MDCK	2.3		> 230
甲型 H3N2 流感	MDCK	0.97		> 230
甲型 H3N2 流感	MDCK	0.87		> 230
甲型 H5N1 流感（低致病性）	MDCK	0.78		> 230
甲型 H5N1 流感（低致病性）	MDCK	0.71		> 230
乙型流感	MDCK	0.78		> 230
乙型流感	MDCK	0.74		> 230
乙型流感	MDCK	0.74		> 230
乙型流感	MDCK	0.67		> 230

[2184] 实例69.

[2185] EIDD-02838副流感和RSV活性

[2186]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
副流感病毒 3	MA-104	73.6		> 230
副流感病毒 3	MA-104	78.2		> 230
RSV	MA-104	3.45		> 230
RSV	MA-104	2.76		> 230
RSV	MA-104	7.82		> 230
RSV	MA-104	6.21		> 230

[2187] 实例70.

[2188] EIDD-02838埃博拉活性

[2189]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
EBOV	Vero	149.5		> 230

[2190] 实例71.

[2191] EIDD-02838冠状病毒科活性

[2192]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
MERS	Vero76	1.98		> 230
MERS	Vero E6	2.53		> 230

[2193] 实例72.

[2194] EIDD-02838黄病毒科活性

[2195]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
POWV	BHK	75.9		> 230
POWV	BHK	98.9		> 230
ZIKV	Vero76	7.82		> 230
ZIKV	Vero76	9.2		> 230
DENV2	Vero76		29.9	> 230
DENV2	Vero76	> 230		> 230
JEV	Vero76		3.91	> 230
JEV	Vero76	78.2		> 230
乌苏图病毒	Vero76		25.76	> 230
乌苏图病毒	Vero76	6.9		> 230
ZIKV	Vero76		43.7	156.4
ZIKV	Vero76	8.28		156.4

[2196] 实例73.

[2197] EIDD-02838微小核糖核酸病毒科活性

[2198]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
脊髓灰质炎病毒	Vero76	7.36		> 230
脊髓灰质炎病毒	Vero76	8.74		> 230
柯萨奇病毒 B3	Vero76	4.83		> 230
柯萨奇病毒 B3	Vero76	2.76		> 230
肠道病毒-68	RD	7.36		> 230
肠道病毒-68	RD	7.82		> 230
HRV-14	HeLa-Ohio	> 230		> 230
HRV-14	HeLa-Ohio	> 230		> 230

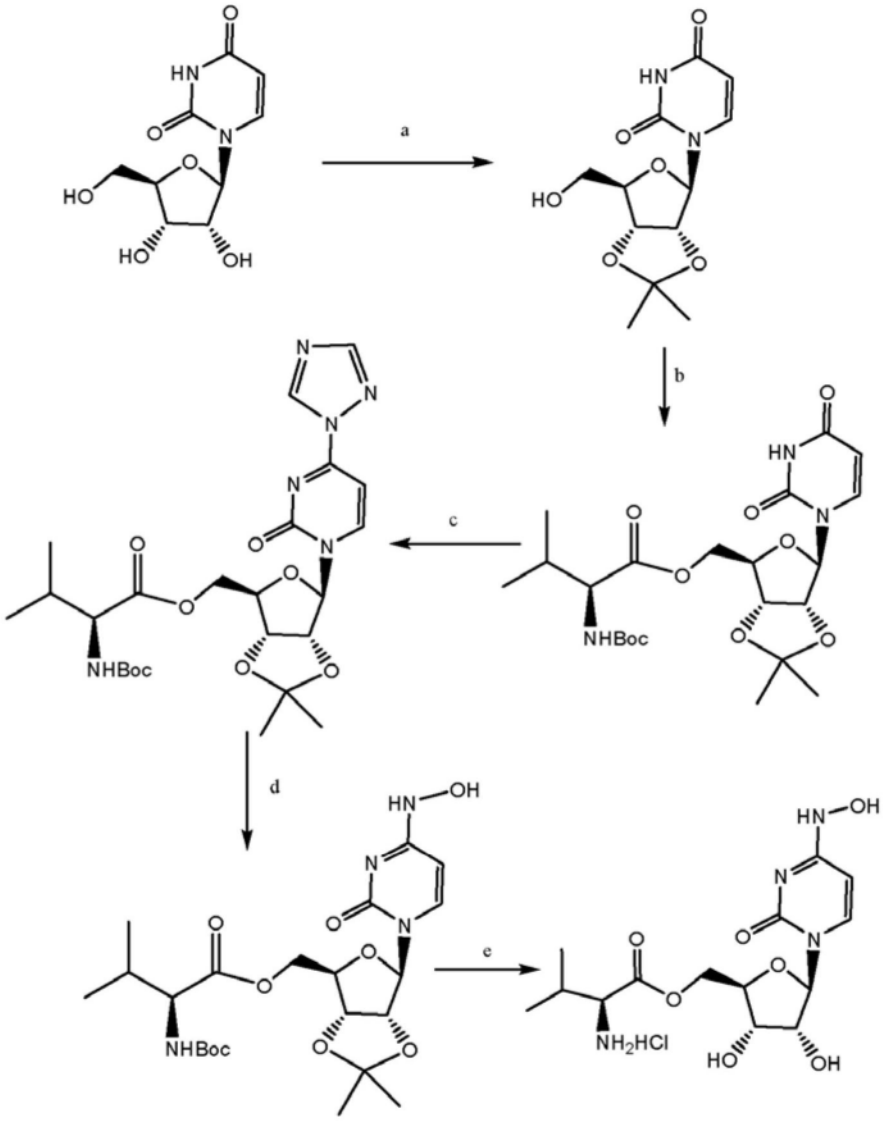
[2199] 实例74.

[2200] EIDD-02749诺如病毒活性

[2201]

病毒	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
鼠类诺如病毒	RAW264.7	2.2	7.2	> 100

[2202] 实例75.

[2203] 

试剂和条件：a）丙酮，H_2SO_4，2,2-DMP，室温，12小时，80-85%；b）Boc-L-Val-OH，DCC，DMAP，DCM，室温5-6小时；c）1,2,4-三唑，POCl3，三乙胺，MeCN；d）含50% NH2OH的水，MeCN；e）浓HCl，MeOH，室温，24小时

[2204] 在2L 3颈RBF中装入1-[(3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]嘧啶-2,4-二酮(61.4g,251.43mmol)和丙酮(1400mL)。将所得浆液在室温下搅拌并添加硫酸(2mL)。继续搅拌过夜。用100mL的三甲胺将澄清的无色溶液淬灭/调节到碱性pH。在减压下浓缩粗溶液,以产生浅黄色油状物。将残留物溶解于600mL EtOAc中,并用水×2、碳酸氢盐×2、水、盐水×2洗涤,并经硫酸钠干燥。在减压下浓缩无色溶液,以产生呈白色固体的1-[(3aR,6R,6aR)-6-(羟甲基)-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]嘧啶-2,4-二酮(45g)。

[2205] 在200mL RBF中装入1-[(3aR,6R,6aR)-6-(羟甲基)-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]嘧啶-2,4-二酮(2.36g,8.3mmol)和DCM(50mL)。搅拌反应直到形成溶液为止。接下来,添加(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸(2.16g,9.96mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.1g,0.8300mmol)。通过冰浴将反应冷却至0℃。缓慢添加N,N′-二环已基碳二亚胺(2.06g,9.96mmol)的DCM溶液。允许反应混合物温热

至室温。通过TLC(EtOAc)进行监测。

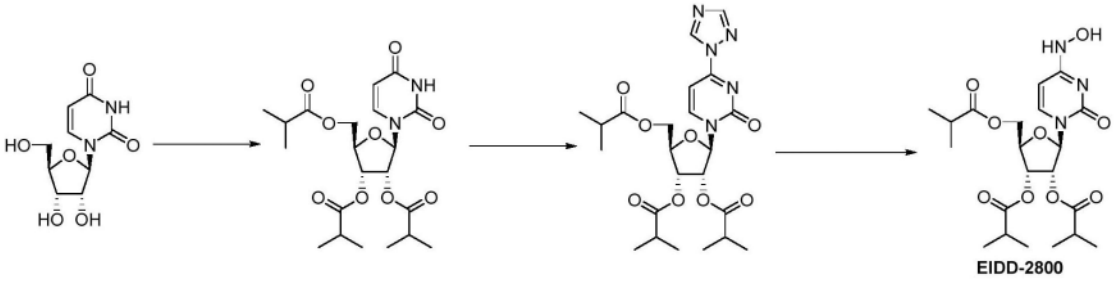
[2206] 约1小时后形成沉淀物(DCU),并且3小时后未检测到起始材料。将固体过滤出,并用EtOAc冲洗。在减压下用水、盐水洗涤滤液,经硫酸钠干燥并浓缩,以产生白色粘稠固体。用醚研磨胶状固体,并过滤以去除固体。在减压下浓缩滤液,以产生约8g的浓厚粘稠油状物。在减压下通过SGC纯化产物,汇集级分6-25,并浓缩,以产生在真空中干燥后呈泡沫白色固体的(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸[(3aR,6R,6aR)-4-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基]甲酯(3.8g,7.8592mmol,94.667%产率)。

[2207] 将1,2,4-三唑溶于无水乙腈中并在30分钟后在室温下搅拌,将反应混合物冷却至0℃并逐滴添加$POCl_3$并继续搅拌2小时。2小时后逐滴添加三乙胺并继续搅拌1小时,将反应混合物缓慢升到室温,并且添加来自上述反应的尿苷源性底物作为乙腈溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,在减压下去除溶剂,并溶于DCM中,并用水萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。通过快速柱色谱纯化粗制产物。

[2208] 向底物于乙腈(10mL/gm)中的溶液逐滴添加含50%羟胺的水并在室温下搅拌2-3小时。反应完成后,在减压下去除溶剂,并通过快速柱色谱使用己烷和EtOAc作为洗脱液来纯化粗制产物。

[2209] 将1g底物溶于20mL甲醇中,并用2mL浓HCl(36%)处理,并在3-4小时后观察到完成30%。添加另外5mL浓HCl并搅拌过夜。反应完成后,去除溶剂,并将粗制产物溶于最小量甲醇中,并在搅拌下逐滴添加到过量的二乙醚中,将产物从溶液中析出并允许沉降,倾析出醚并添加新鲜的醚,搅拌,沉降并且倾析,将相同的过程重复两次。在将醚倾析出后,将固体经旋蒸器和高真空下干燥,以得到自由流动的白色固体。醚被截留在固体中并且难以去除。将固体溶解于甲醇中,蒸发并干燥,以得到仍然保持甲醇的无色泡沫。将泡沫溶于水中并且观察到紫色溶液。通过反相ISCO柱色谱使用水和乙腈来纯化紫色溶液。在减压下蒸发含有产物的级分并冻干以得到无色固体。

[2210] 实例76.

[2211] 

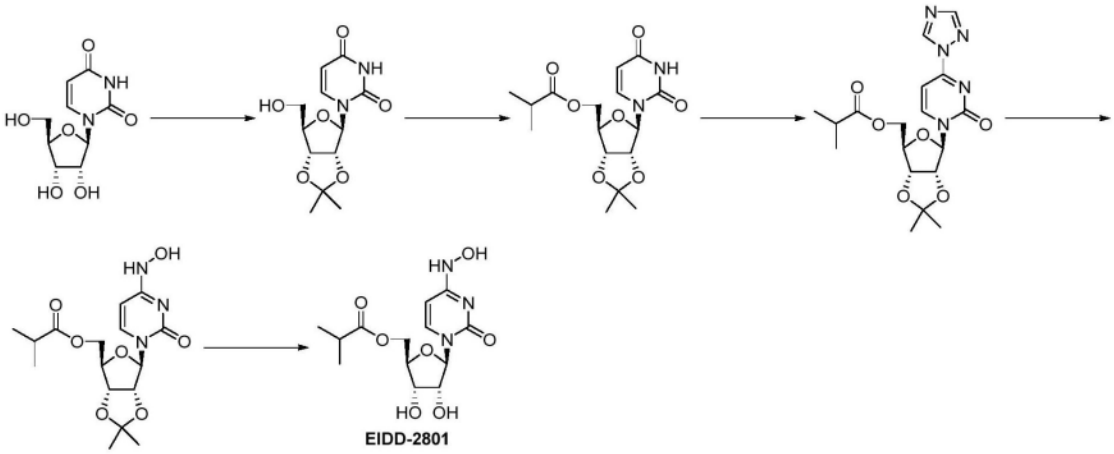
[2212] 在配备有顶置式搅拌器、温度探针和加料漏斗的3颈1L圆底烧瓶中装入尿苷(25g,102.38mmol)和乙酸乙酯(500mL)。将白色浆液在环境温度下搅拌,同时将三乙胺(71.39mL,511.88mmol)和DMAP(0.63g,5.12mmol)添加到混合物。将浆液在冰浴中冷却,并在5分钟时间段内将异丁酸酐(56.02mL,337.84mmol)缓慢添加到反应混合物。在添加期间温度上升25℃。将所得浆液在环境温度下搅拌并通过TLC监测。1小时后,形成澄清的无色溶液,并且TLC显示没有起始材料。用200mL水淬灭反应,在室温搅拌20分钟。分离各层,并将有机物用水(2×100mL)、饱和碳酸氢盐水溶液(100mL×2)、100mL水、盐水(100mL×2)洗涤,并且然后经硫酸钠干燥。将有机物过滤并在45℃下在减压下浓缩滤液,以产生黄色油状物。无需进行任何

进一步纯化将油状物用于下一步骤。

[2213] 在配备有氩气入口、顶置式搅拌器和温度探针的2L 3颈烧瓶中装入1H-1,2,4-三唑(50.88g,736.68mmol)、三乙胺(114.17mL,818.54mmol)和MeCN(350mL)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟。添加2-甲基丙酸[(2R,3R,4R)-5-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-3,4-双(2-甲基丙酰氧基)四氢呋喃-2-基]甲酯(46.5g,102.32mmol)的乙酸乙酯(350mL)溶液,并且使用冰浴将混合物冷却至<5℃。继续搅拌20分钟。接下来,在小于20℃下在氩气下在15分钟内缓慢添加三氯氧磷(V)(14.35mL,153.48mmol)。通过TLC(100%EtOAc)监测反应,在少于2小时内消耗起始材料(R_f=0.89),并且由于存在产物(R_f=0.78)而出现新的点。用500mL水和400mL EtOAc淬灭反应。允许淬灭的反应在室温下搅拌15分钟。分离各层并将有机层用水(2×100mL)、200mL 0.5N HCl和盐水(2×100mL)洗涤。有机物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以产生呈黄色油状物的2-甲基丙酸[(2R,3R,4R)-3,4-双(2-甲基丙酰氧基)-5-[2-氧代-4-(1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-1-基]四氢呋喃-2-基]甲酯(49g,96.93mmol,94.735%产率)。无需进一步纯化将粗制材料用于下一步骤。

[2214] 在500mL的圆底烧瓶中装入2-甲基丙酸[(2R,3R,4R)-3,4-双(2-甲基丙酰氧基)-5-[2-氧代-4-(1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-1-基]四氢呋喃-2-基]甲酯(48.9g,96.73mmol)、乙酸乙酯(400mL)和异丙醇(100mL)。将反应混合物在室温下搅拌,直到所有起始材料溶解为止。将橙色溶液用羟胺(6.52mL,106.41mmol)处理,并将所得浅黄色溶液在室温下搅拌并通过TLC(EtOAc)监测。1小时后未观察到起始材料。用500mL水淬灭反应并分离各层。将有机物用100mL水、100mL×2盐水洗涤,并且然后经硫酸钠干燥。将有机物过滤并在减压下浓缩以产生粗制产物。将粗制产物溶解于180mL热MTBE中并允许冷却至室温。添加晶种,并将烧瓶置于冰箱中。通过过滤收集形成的白色固体,用最小量的MTBE洗涤,并且在真空中干燥,以产生所期望的产物。

[2215] 实例77.

[2216] 

[2217] 在1L圆底烧瓶中装入尿苷(25g,102.38mmol)和丙酮(700mL)。允许在室温下搅拌反应混合物。然后将浆液用硫酸(0.27mL,5.12mmol)处理。允许在室温下继续搅拌18小时。用100mL三甲胺淬灭反应,并且无需进一步纯化就用于下一步骤。

[2218] 在1L圆底烧瓶中装入来自先前反应的反应混合物。然后添加三乙胺(71.09mL,510.08mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.62g,5.1mmol)。使用冰浴冷却烧瓶,并且然后缓慢添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰酯(17.75g,112.22mmol)。允许在室温下搅拌反应混合物,直到反

应完成为止。在减压下浓缩反应混合物,并将残留物溶解于600mL乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢盐水溶液×2、水×2和盐水×2洗涤。有机物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以产生澄清的无色油状物。粗制产物不经进一步纯化而用于下一步骤。

[2219] 在1L圆底烧瓶中装入来自上文的粗制产物(36g,101.59mmol)和MeCN(406.37mL)。允许搅拌反应混合物,直到所有起始材料溶解为止。接下来,添加1,2,4-三唑(50.52g,731.46mmol),随后添加N,N-二乙基乙胺(113.28mL,812.73mmol)。允许在室温下搅拌反应混合物,直到所有固体溶解为止。然后,使用冰浴将反应冷却至0℃。缓慢添加三氯氧磷(24.44mL,152.39mmol)。允许在氩气下搅拌形成的浆液,同时缓慢温热至室温。然后允许搅拌反应,直到通过TLC(EtOAc)完成为止。然后通过添加100mL水来淬灭反应。然后,浆液变成深色溶液,然后在减压下浓缩所述深色溶液。将残留物溶解于DCM中并用水和盐水洗涤。然后将有机物经硫酸钠干燥、过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱(2×330g柱)纯化产物。收集含有产物的所有级分并在减压下浓缩。

[2220] 在500mL圆底烧瓶中装入来自先前步骤的产物(11.8g,29.11mmol)和异丙醇(150mL)。允许在室温下搅拌反应混合物,直到所有固体溶解为止。接下来,添加羟胺(1.34mL,43.66mmol)并在环境温度下继续搅拌。当反应完成(HPLC)时,在环境温度下在高真空下去除一些溶剂。在45℃下在减压下去除残余溶剂。将所得残留物溶解于EtOAc中并用水和盐水洗涤。有机物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩以产生油状物。在室温下静置时形成晶体。通过过滤收集晶体,用醚×3洗涤,并在真空中干燥,以得到呈白色固体的产物。

[2221] 在200mL圆底烧瓶中装入来自先前步骤的产物(6.5g,17.6mmol)和甲酸(100mL,2085.6mmol)。允许在室温下搅拌反应混合物过夜。通过HPLC监测反应进程。在42℃下在减压下浓缩反应混合物,以产生澄清的浅粉色油状物。接下来,添加30mL乙醇。然后在减压下去除溶剂。将MTBE(50mL)添加到固体中并加热。接下来,添加异丙醇并继续加热,直到所有固体材料溶解(5mL)为止。然后允许溶液冷却并在室温下静置。约1小时后开始形成固体。通过过滤收集固体,用MTBE洗涤,并在真空中干燥,以产生呈白色固体的EIDD-2801。在减压下浓缩滤液,以产生粘性固体,将所述粘性固体加热溶解于少量异丙醇中。将溶液在室温下静置过夜。在烧瓶中形成固体,通过过滤收集所述固体,用异丙醇和MTBE冲洗,并在真空中干燥,以得到另一批所期望的产物。

[2222] 通过加热到70℃将EIDD-2801(25g)溶解于250mL异丙醇中,以得到澄清溶液。将温热溶液精制过滤,并用顶置式搅拌器将滤液转移到2L三颈烧瓶。将其温热回到70℃,并将MTBE(250mL)缓慢添加到烧瓶中。接种澄清溶液并允许在搅拌下缓慢冷却18小时至室温。将形成的EIDD-2801固体过滤并用MTBE洗涤并在50℃下在真空下干燥18小时。浓缩滤液,通过温热重新溶解于50mL异丙醇和40mL MTBE中以得到澄清溶液,并允许在室温下静置以得到第二批EIDD-2801。

[2223] 实例78.EIDD-02749的诺如病毒活性

[2224]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50} (μM)	EC_{90} (μM)	CC_{50} (μM)
鼠类诺如病毒	MNV-1	RAW264.7	2.2	7.2	> 100
人诺如病毒	G1	HG23	2.7	9.3	100

[2225] 实例79.EIDD-02749的披膜病毒科活性

[2226]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
CHIKV	S27（VR-64）	Vero76	1.98		> 380
CHIKV	S27（VR-64）	Vero76	2.05		> 380
CHIKV	S27（VR-64）	Vero76		9.12	> 380
CHIKV	S27（VR-64）	Vero76	3.42		> 380
VEEV	TC-83	Huh-7	1.6		> 380
VEEV	TC-83	Huh-7	19		> 380
VEEV	TC-83	Vero76		213	> 380
VEEV	TC-83	Vero76	7.6		> 380
EEEV	FL93-939	Vero76	380		> 380
EEEV	FL93-939	Vero76	> 380		> 380
WEEV	加利福尼亚	Vero76	9.88		> 380
WEEV	加利福尼亚	Vero76	11.8		> 380

[2227] 实例80.EIDD-02749的黄病毒科活性

[2228]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
DENV2	新几内亚 C	Huh-7	> 380		> 380
DENV2	新几内亚 C	Huh-7	> 380		> 380
ZIKV	MR766	Vero76	16.3		> 380
ZIKV	MR766	Vero76	3.8		> 380
ZIKV	MR766	Vero76		> 380	> 380
ZIKV	MR766	Vero76	28.1		> 380

[2229] 实例81.EIDD-02749的微小核糖核酸病毒科活性

[2230]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
ENTV71	台南/4643/98	Vero76	3.27		> 380
ENTV71	台南/4643/98	Vero76	1.33		> 380
柯萨奇病毒 B3	HA201933	Vero76	3.12		> 380
柯萨奇病毒 B3	HA201933	Vero76	3.15		> 380
柯萨奇病毒 B3	HA201933	Vero76		> 380	> 380
柯萨奇病毒 B3	HA201933	Vero76	12		> 380
肠道病毒-68	US/KY/14-18953	RD	13.7		> 380
肠道病毒-68	US/KY/14-18953	RD	11.8		> 380
脊髓灰质炎病毒	马霍尼（Mahoney）	Vero76	12.2		> 380
脊髓灰质炎病毒	马霍尼	Vero76	11.8		> 380

[2231] 实例82.EIDD-02749的呼吸道病毒活性

[2232]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
甲型H1N1流感	CA/07/20/09	MDCK	<0.38	>380
甲型H1N1流感	CA/07/20/09	MDCK	<0.38	>380
甲型H3N2流感	珀斯/16/2009	MDCK	<0.38	>380
甲型H3N2流感	珀斯/16/2009	MDCK	<0.38	>380
甲型H5N1流感(低致病性)	鸭/MN/1525/81	MDCK	<0.38	>380
甲型H5N1流感(低致病性)	鸭/MN/1525/81	MDCK	<0.38	>380

乙型流感	布里斯班/60/2008	MDCK	<0.38	>380
乙型流感	布里斯班/60/2008	MDCK	<0.38	>380
乙型流感	佛罗里达/4/2006	MDCK	<0.38	>380
乙型流感	佛罗里达/4/2006	MDCK	<0.38	>380
副流感病毒3	14702	MA-104	98.8	>380
副流感病毒3	14702	MA-104	60.8	>380
HRV-14	1059	HeLa-Ohio	1.22	32.7
HRV-14	1059	HeLa-Ohio	1.14	31.9
RSV	A2	MA-104	1.22	>380
RSV	A2	MA-104	<0.38	>380

[2233] 实例83.EIDD-02749的冠状病毒活性

[2234]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50} (μM)	CC_{50} (μM)
MERS	EMC	Vero76	>380	>380
MERS	EMC	Vero76	>380	>380

[2235] 实例84.EIDD-02749的布尼亚病毒科活性

[2236]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
RVFV	MP-12	Vero76	3.46		> 380
RVFV	MP-12	Vero76	2.96		> 380
RVFV	MP-12	Vero76		23.9	> 380
RVFV	MP-12	Vero76	16.3		> 380
RVFV	MP-12	Vero76		4.3	> 380
腹地病毒	MO-4	Vero		121.6	> 380
拉克罗斯病毒	威斯康星 1960（VR-744）	Vero76	< 0.38		> 380
拉克罗斯病毒	威斯康星 1960（VR-744）	Vero76	< 0.38		> 380
拉克罗斯病毒	威斯康星 1960（VR-744）	Vero76		0.27	> 380
拉克罗斯病毒	威斯康星 1960（VR-744）	Vero76	0.38		> 380
马普拉病毒	HV97021050	Vero E6	95		> 380
马普拉病毒	HV97021050	Vero E6	57		> 380
蓬塔托罗病毒	Adames	Vero76	72.2		> 380
蓬塔托罗病毒	Adames	Vero76	91.2		> 380
严重发热伴血小板减少综合征病毒	HB-29	Vero		> 380	> 380

[2237] 实例85.EIDD-02749的沙粒病毒科活性

[2238]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
塔卡里伯病毒	TRVL 11573	Vero	< 0.38		> 380
塔卡里伯病毒	TRVL11573	Vero	< 0.38		> 380
塔卡里伯病毒	TRVL 11573	Vero		0.87	> 380
塔卡里伯病毒	TRVL11573	Vero	0.34		> 380
拉沙热病毒	Josiah	Vero	0.38		> 380
拉沙热病毒	Josiah	Vero		9	> 380
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒	Armstrong	Vero		7.22	> 380
皮秦德病毒	An 4763	Vero	2.81		> 380
皮秦德病毒	An 4763	Vero	1.03		> 380
皮秦德病毒	An 4763	Vero		0.19	> 380
胡宁病毒	Candid #1	Vero	1.86		> 380
胡宁病毒	Candid #1	Vero	1.29		> 380
胡宁病毒	Candid #1	Vero		0.38	> 380

[2239] 实例86.EIDD-02749的丝状病毒活性

[2240]

病毒	菌株	细胞系	EC_{50}（μM）	EC_{90}（μM）	CC_{50}（μM）
EBOV	扎伊尔	Vero	1.52		> 380
EBOV	扎伊尔	Vero		22	> 380
马尔堡病毒	安哥拉	Vero	> 380		> 380

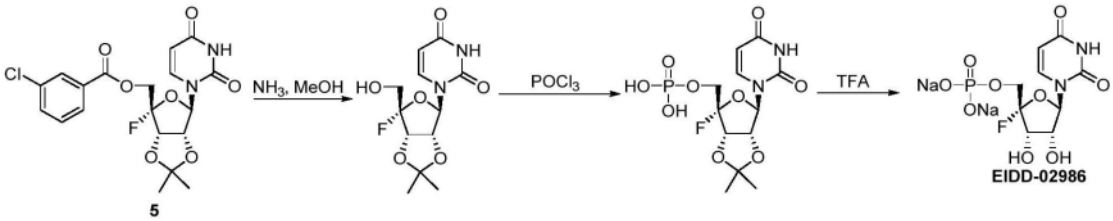
[2241] 实例80.EIDD-02749细胞毒性

[2242]

ID	细胞系	CC_{50}
EIDD-02749	CEM	107.3
EIDD-02749	HepG2	>400
EIDD-02749	Huh-7	>400
EIDD-02749	A-204	>400
EIDD-02749	A549	>400
EIDD-02749	BxPc3	>400
EIDD-02749	H9c-2	>400
EIDD-02749	IEC-6	371.7
EIDD-02749	Vero	>400

[2243] 实例81.EIDD-02749-5′-单磷酸盐(EIDD-02986)的合成

[2244]



5

[2245] 在350mL圆底厚壁压力器皿中装入5′-(3-氯苯甲酰氧基)-4′-氟-2′,3′-O-亚异丙基尿苷(4.1g,9.3mmol)和含7N氨的甲醇(66mL,462mmol)。将混合物在室温下搅拌6小时,在此时间之后,tlc表明起始材料的完全消耗。将混合物在真空中浓缩,并将所得残留物经用

亚甲基氯/甲醇梯度洗脱的硅胶(40g)通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的4′-氟-2′,3′-O-亚异丙基尿苷(2.5g,89%)。

[2246] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.24(s,1H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),5.77(d,J=8.0Hz,1H),5.72(s,1H),5.24(dd,J=12.6,6.5Hz,1H),5.07(dd,J=6.4,1.3Hz,1H),2.50(s,1H),1.59(s,3H),1.38(s,3H)。

[2247] ^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d)δ-115.53(dd,J=12.4,8.8Hz)。

[2248] 通过在-15℃下在5分钟时间段内用三氯氧磷(0.21mL,2.27mmol)逐滴处理1,2,4-三唑(468.91mg,6.79mmol)和三乙胺(0.95mL,6.79mmol)在乙腈(7.5mL)中的混合物来新鲜制备三三唑酰胺(tristriazolide)于乙腈中的溶液。在-15℃下搅拌另外的20分钟后,通过离心去除三乙铵沉淀物,并在-15℃下将三三唑酰胺溶液添加到4′-氟-2′,3′-O-亚异丙基尿苷(225mg,0.74mmol)的乙腈溶液(7.5mL)中。在-15℃下搅拌15分钟后,允许混合物温热到室温并再继续1.5小时。将混合物用50mM TEAB(30mL)淬灭,在室温下搅拌1小时,并在真空中浓缩至干燥。将所得残留物与水(2×20mL)共蒸发,并经用梯度为0到0.2M(700mL)碳酸氢铵水溶液在10%乙醇中洗脱的DEAE-Sephadex A-25(HCO_3^-形式)通过离子交换色谱纯化。通过tlc(7:2:1iPa:NH_4OH:水)分析级分,并合并和浓缩目标级分。通过反相色谱用配备有用0.01M碳酸氢铵水溶液洗脱的C-18柱(50g)的CombiFlash进一步纯化产物。汇集含产物的级分,冷冻,并通过冻干浓缩,以得到呈白色固体的4′-氟-2′,3′-O-亚异丙基尿苷5′-O-磷酸盐(131mg,46%)。

[2249] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.64(d,J=8.0Hz,1H),6.08(s,1H),5.81(d,J=7.8Hz,1H),5.21(dd,J=12.4,6.6Hz,1H),5.14(d,J=6.5Hz,1H),4.02-3.73(m,2H),1.54(s,3H),1.36(s,3H)。

[2250] ^{31}P NMR(162MHz,D_2O)δ3.46。

[2251] ^{19}F NMR(376MHz,D_2O)δ-113.90(q,J=12.4,11.9Hz)。

[2252] 4′-氟尿苷-5′-单磷酸盐(EIDD-02986)

[2253] 在50mL圆底烧瓶中装入4′-氟-2′,3′-O-亚异丙基尿苷-5′-O-磷酸盐(171mg,0.43mmol)、水(0.5mL)和乙酸(1.5mL)。将溶液冷却至10℃并用冷的90%三氟乙酸水溶液(3.3mL,43.15mmol)处理。5分钟后,允许混合物温热至室温并搅拌另外2小时。将混合物在真空中浓缩,并且将所得胶质先与水(5×10mL)再与甲醇(3×10ml)共蒸发。将粗制产物作为甲醇溶液(10mL)过滤,浓缩至大约4mL体积,并用1M高氯酸钠于丙酮中的冷溶液(20mL)处理。在0℃下20分钟后,通过离心收集白色沉淀物。将白色固体用丙酮(5×14mL)洗涤,溶解于水(4mL)中并通过冻干浓缩,以得到呈二钠形式的4′-氟尿苷-5′-单磷酸盐(EIDD-02986)(78mg,45%)。

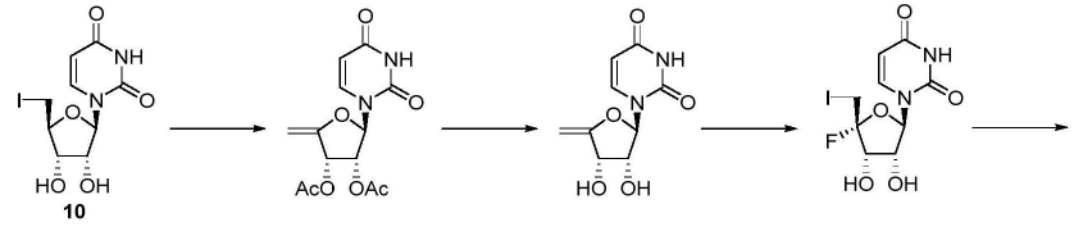
[2254] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.75(d,J=8.1Hz,1H),6.09(s,1H),5.92-5.82(m,1H),4.58-4.49(m,1H),4.42(dd,J=6.4,1.9Hz,1H),4.11(t,J=5.2Hz,3H)。

[2255] ^{31}P NMR(162MHz,D_2O)δ-0.27。

[2256] ^{19}F NMR(376MHz,D_2O)δ-121.26(dt,J=19.1,5.1Hz)。

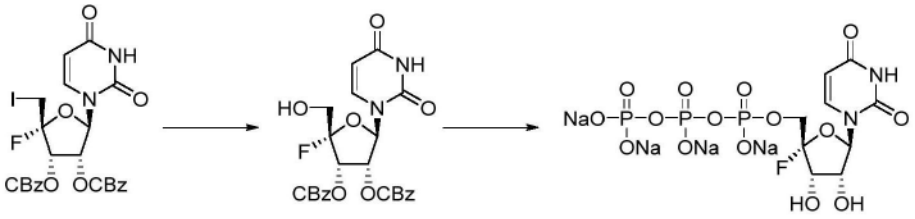
[2257] 针对$C_9H_{11}FN_2O_9P$[M-H+]计算的LCMS:341.0;发现值:340.9.

[2258] 实例82.EIDD-02749-5′-三磷酸盐的合成(EIDD-02991)



10

[2259]



EIDD-02991

[2260] 将2L三颈圆底烧瓶用氩气吹扫,并装配有机械搅拌器,在温度计中装入5′-脱氧-5′-碘尿苷(80g,225.92mmol)和干燥甲醇(500mL)。在氩气气氛下,将白色悬浮液用25%(4.37M)甲醇钠于甲醇中的溶液(103.4mL,451.85mmol)处理。将所得均匀溶液在60℃下搅拌3小时。在真空中去除甲醇,并将所得残留物溶解于无水乙腈(300mL)中。在添加乙酸酐(70.2mL,743mmol)之后,将混合物加热到60℃持续5小时。一旦冷却至室温,将混合物在真空中浓缩,并将所得残留物溶解于乙酸乙酯(500mL)中并用饱和碳酸氢钠(100mL)处理。分离有机层,用盐水(100mL)洗涤,干燥并浓缩至干燥,以得到2′,3′-二-O-乙酰基-4′,5′-二脱氢-5′-脱氧尿苷(70g,99%产率)。

[2261] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.53(d,J=1.9Hz,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),6.07(d,J=4.3Hz,1H),5.92(d,J=6.5Hz,1H),5.69(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),5.63(dd,J=6.4,4.3Hz,1H),4.52(t,J=1.9Hz,1H),4.28(d,J=2.4Hz,1H),2.08(s,3H),2.04(s,3H)。

[2262] 在1L圆底烧瓶中,用30%氢氧化铵(85.3mL,2190.7mmol)处理2′,3′-二-O-乙酰基-4′,5′-二脱氢-5′-脱氧尿苷(70g,225.6mmol)于甲醇(350mL)中的溶液。在室温下18小时后,将混合物在真空中浓缩,并将所得残留物溶解于65:35:5的乙腈:异丙醇:甲醇的混合物中。30分钟后,通过真空过滤收集白色沉淀物并用乙腈和己烷洗涤。通过浓缩滤液并将所得固体与乙腈一起搅拌来分离第二批产物。将合并的产物在高真空下干燥18小时,以得到呈白色固体的4′,5′-二脱氢-5′-脱氧尿苷(35g,68%产率)。

[2263] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.44(s,1H),7.59(d,J=8.1Hz,1H),5.96(d,J=5.4Hz,1H),5.64(d,J=8.1Hz,1H),5.60(d,J=5.8Hz,1H),5.46(d,J=5.7Hz,1H),4.38(t,J=5.5Hz,1H),4.33(s,1H),4.24(q,J=5.5Hz,1H),4.17(d,J=1.8Hz,1H)。

[2264] 在2L三颈圆底烧瓶中装入4′,5′-二脱氢-5′-脱氧尿苷(35g,154.7mmol)和无水乙腈(400mL)。将悬浮液在氩气气氛下冷却至0℃并用三乙胺三氢氟酸盐(12.6mL,77.4mmol)处理,然后添加N-碘代琥珀酰亚胺(45.3g,201.2mmol)。在0℃下1小时后,tlc(含10%甲醇的亚甲基氯)表明完全转化。在仍然冷的同时,将混合物真空过滤。将分离的固体依次用乙腈、二氯甲烷、己烷洗涤,并且然后在高真空下干燥18小时,以得到5′-脱氧-4′-氟-5′-碘尿苷(35g,61%)。

[2265] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.77(d,J=8.1Hz,1H),6.05(s,1H),5.69(d,J=8.1Hz,1H),4.43(dd,J=18.2,6.5Hz,1H),4.25(d,J=6.6Hz,1H),3.85-3.63(m,2H)。

[2266] ^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ-112.49(ddd,J=20.9,18.1,6.1Hz)。

[2267] 在150mL的圆底烧瓶中装入5′-脱氧-5′-碘-4′-氟尿苷(2.6g,6.99mmol)和亚甲基氯(35mL)。在室温下搅拌20分钟后,将悬浮液冷却至0℃并用氯甲酸苄酯(4.49mL,31.44mmol)处理,然后在10分钟时间段内逐滴添加1-甲基咪唑(3.34mL,41.93mmol)。将混合物在0℃下搅拌另外的10分钟,并且然后允许缓慢温热至室温。18小时后,将浑浊的混合物用亚甲基氯(120mL)稀释,并用0.5M HCl溶液(75mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。分离有机层,干燥并在真空中浓缩。将所得残留物经用亚甲基氯/甲醇梯度洗脱的硅胶(80g)通过柱色谱纯化。合并纯级分并在真空中浓缩,以得到呈白色固体的2′,3′-二-O-苄氧羰基-5′-脱氧-4′-氟-5′-碘尿苷(4.2g,94%产率)。

[2268] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),7.44-7.28(m,10H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),5.86-5.72(m,2H),5.69-5.57(m,2H),5.19(d,J=4.3Hz,2H),5.09(d,J=3.1Hz,2H),3.71-3.35(m,2H)。

[2269] ^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-107.06(td,J=18.6,7.3Hz)。

[2270] 在100mL的圆底烧瓶中,在保持温度低于25℃的同时通过逐滴添加三氟乙酸(0.72mL,9.37mmol)将55%四丁基氢氧化铵水溶液(8.04mL,9.37mmol)调节到pH 3.5。然后,将混合物用2′,3′-二-O-苄氧羰基-5′-脱氧-4′-氟-5′-碘尿苷(2g,3.12mmol)的亚甲基氯(15mL)溶液处理,然后在30分钟时间段内分批添加3-间氯过氧苯甲酸(3.6g,15.62mmol)。一小时后,pH漂移到pH 1.4。用1N氢氧化钠将混合物调节回到pH 3.5并允许搅拌16小时,在此时间之后,tlc(含10%甲醇的亚甲基氯)和LCMS表明完全转化。通过分批缓慢添加硫代硫酸钠(3.21g,20.31mmol)淬灭反应混合物,同时保持温度低于25℃。搅拌30分钟后,分离亚甲基氯层,并用另外的亚甲基氯(2×30mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩,并经用含60%乙酸乙酯的已烷洗脱的硅胶(80g),随后是经用亚甲基氯/甲醇梯度洗脱的第二硅胶(80g)柱通过柱色谱纯化,以得到呈白色固体的2′,3′-二-O-苄氧羰基-4′-氟尿苷(1.05g,63%产率)。

[2271] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.30(s,1H),7.39-7.29(m,10H),7.21(d,J=8.1Hz,1H),5.83(dd,J=17.8,7.0Hz,1H),5.77-5.71(m,2H),5.61(dd,J=7.0,2.4Hz,1H),5.17(d,J=4.8Hz,2H),5.09(s,2H),3.86(q,J=5.8,4.9Hz,2H),3.06(s,1H)。

[2272] ^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-121.03(dt,J=17.7,4.6Hz)。

[2273] 4′-氟尿苷5′-O-三磷酸盐(EIDD-02991)

[2274] 在10mL的圆底烧瓶中装入2′,3′-二-O-苄氧羰基-4′-氟尿苷(348mg,0.66mmol)和无水磷酸三甲酯(3.5mL)。在室温下搅拌20分钟后,将溶液冷却至0℃并用1-甲基咪唑(115μL,1.44mmol)处理,然后在40分钟时间段内逐滴添加三氯氧磷(122μL,1.31mmol)。将混合物在0℃下继续搅拌3.5小时,在此时间之后,tlc(含10%甲醇的DCM,并且然后7:2:1iPa:NH_4OH:水)表明完全磷酸化。将混合物用三丁胺(0.94mL,3.94mmol)、三(四丁基铵)焦磷酸盐(887mg,0.98mmol)和无水DMF(1.5mL)处理。在室温下1小时后,将反应混合物用100mM TEAB(20mL)淬灭,搅拌1小时,通过填充氩气(3×)的泵脱气并用10%钯碳(100mg)处理。在用冰浴冷却后,将混合物用泵填充氢气(2×),然后在氢的大气压下剧烈搅拌30分钟。将混合物用泵填充氩气,并且然后通过硅藻土垫真空过滤。用水(2×20mL)洗涤钯。将合并的滤液用醚(4×60mL)洗涤并且然后在25℃下在真空中浓缩。将残留物与水(2×25mL)共蒸发并

经用梯度为100mM到500mM的TEAB(900mL)洗脱的DEAE-Sephadex GE A-25(10mm×130mm)通过柱色谱纯化。合并由tlc确定的纯级分(8:1:1NH_4OH:iPrOH:水)并且在浴温设置为25℃下在真空中浓缩。将所得固体溶解于甲醇(1mL)中并用高氯酸钠于丙酮中的饱和溶液(10mL)处理。通过离心收集所得白色沉淀物并用丙酮(5×5mL)洗涤。将固体溶解于水(1mL)中,冷冻并冻干,以产生呈四钠形式的4′-氟尿苷5′-O-三磷酸盐(3.14mg,产率0.81%)。

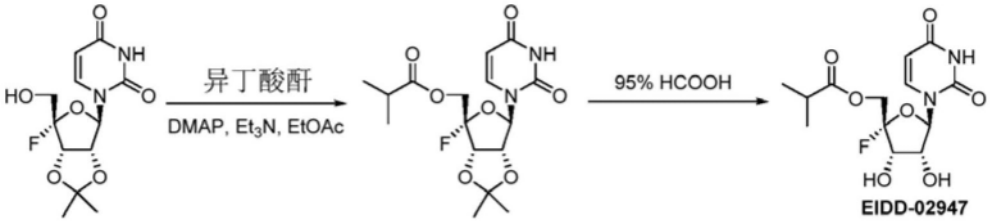
[2275] ^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ7.77(d,J=8.0Hz,1H),6.15(d,J=1.9Hz,1H),5.91(d,J=8.1Hz,1H),4.72-4.57(m,1H),4.41(d,J=6.3Hz,1H),4.30(ddd,J=10.2,6.3,3.0Hz,1H),4.17(dt,J=10.8,5.0Hz,1H)。

[2276] ^{31}P NMR(162MHz,D_2O)δ-7.81(d),-11.84(d,J=19.2Hz),-22.23(t)。

[2277] ^{19}F NMR(376MHz,D_2O)δ-121.09(未解析的dt,J=19.2Hz)。

[2278] 针对$C_9H_{13}FN_2O_{15}P_3$[M-H+]计算的LCMS:500.9;发现值:500.8.

[2279] 实例83.EIDD-02749-5′-异丁酯的合成(EIDD-02947)

[2280] 

[2281] 向装有1-[(3aS,4S)-4-氟-4-(羟甲基)-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基]嘧啶-2,4-二酮(0.1g,0.33mmol)和DMAP(2.0mg,0.02mmol)的25mL梨形烧瓶添加EtOAc(1.1mL),以得到无色溶液。将器皿抽真空并充入氩气。然后添加Et_3N(083.12mL,0.83mmol),随后添加异丁酸酐(0.07mL,0.4mmol)。允许在室温下搅拌此反应溶液过夜。搅拌过夜后,TLC显示无SM。将反应溶液转移到分液漏斗中并添加水。分离水层并用DCM再萃取一次。合并的有机层经(Na_2SO_4)干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗制材料通过ISCO柱色谱(12g)从100%已烷洗脱到含80%EtOAc的已烷来纯化,以得到呈白色玻璃状固体的2-甲基丙酸[(3aS,4S)-6-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-4-氟-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]甲酯(0.11g,89%)。

[2282] 向装有2-甲基丙酸[(3aS,4S)-6-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-4-氟-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]甲酯(0.11g,0.3000mmol)的25mL梨形烧瓶中添加95%甲酸(12mL,0.3mmol),以得到无色溶液。在室温下搅拌3.5小时后,在真空中去除溶剂。然后添加水和硅藻土,在真空中浓缩。将粗制材料通过ISCO柱色谱(12g)从100%DCM洗脱到含15%MeOH的DCM来纯化,以得到具有一些杂质的产物。将此材料通过ISCO柱色谱(12g)从100%已烷洗脱到100%EtOAc来再次纯化,以得到冻干过夜后呈白色蓬松固体的2-甲基丙酸[(2S,3S)-5-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-2-氟-3,4-二羟基-四氢呋喃-2-基]甲酯(EIDD-02947)(7.8mg,产率8%)。

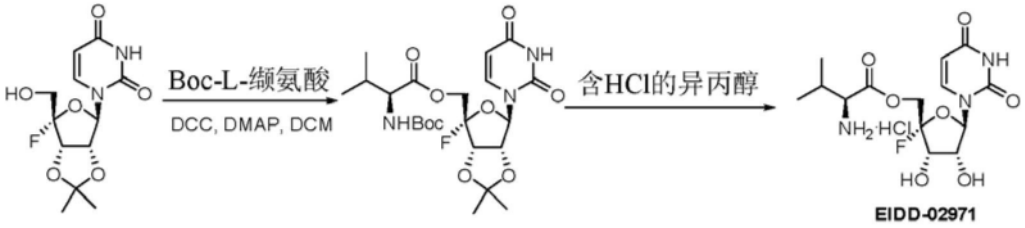
[2283] ^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.59(d,J=8.1Hz,1H),5.87(d,J=2.1Hz,1H),5.69(d,J=8.1Hz,1H),4.51(dd,J=19.2,6.9Hz,1H),4.44-4.34(m,2H),4.28(dd,J=11.9,8.1Hz,1H),2.72-2.53(m,1H),1.17(dd,J=7.0,4.8Hz,6H)。

[2284] ^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ-123.39(dt,J=19.1,8.0Hz)。

[2285] ^{13}C NMR(101MHz,CD_3OD)δ176.24,164.59,150.18,142.88,142.80,116.65,

114.36,101.82,101.62,95.71,95.46,70.98,70.88,70.27,70.07,61.44,61.02,33.66,33.51,17.90,17.84,17.80。

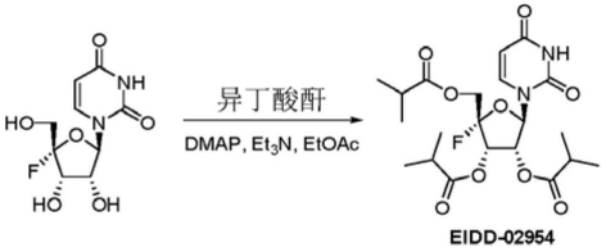
[2286] 实例84.EIDD-02749-5′-L-缬氨酸酯(EIDD-02971)的合成

[2287] 

[2288] 向装有1-[(3aS,4S,6R,6aR)-4-氟-4-(羟甲基)-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基]嘧啶-2,4-二酮(0.15g,0.5mmol)、Boc-L-缬氨酸(0.13g,0.6mmol)和DMAP(0.01g,0.05mmol)的25mL梨形烧瓶添加干燥的DCM(2mL),以得到无色溶液。将反应器皿抽真空并充入氩气。然后一次性添加全部DCC(0.12g,0.6mmol),以得到白色悬浮液。搅拌过夜后,将白色悬浮液通过硅藻土过滤并将固体用DCM洗涤。将硅藻土添加到滤液中,并且然后将滤液在真空中浓缩。将粗制材料通过ISCO柱色谱(24g)从100%已烷洗脱到100%EtOAc来纯化,以得到(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸[(3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-4-氟-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]甲酯(0.158g,63%)。

[2289] 向装有(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁酸[(3aS,4S,6R,6aR)-6-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-4-氟-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]甲酯(50mg,0.1mmol)的10mL梨形小瓶中添加乙酸异丙酯(1.3mL)以在氩气下得到无色溶液。将其冷却至0℃并且然后逐滴添加含5-6N HCl的IPA(0.05mL)。1.5小时后,TLC显示主要为SM。然后添加更多的含5-6N HCl的IPA(0.05mL)并将其放入冰箱中过夜。第二天,烧瓶中形成了一些固体。将其通过中等烧结的玻璃熔块过滤并用Et_2O洗涤。由于固体具有吸湿性,因此将其溶解于MeOH中并在真空中浓缩。先前的母液已经含有添加的固体,将所添加的固体过滤,溶解于MeOH中,并与先前的溶液合并。在真空中浓缩得到具有杂质的产物。将其重新溶解于EtOH中,并用Et_2O研磨。搅拌一会后,将此混合物过滤并将固体溶解于EtOH中。然后添加更多的Et_2O并在搅拌后过滤固体。最后,将固体溶解于MeOH中,在真空中浓缩,溶解于水中并冻干过夜以得到呈浅黄色固体的[(1S)-1-[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-2-氟-3,4-二羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基]-2-甲基-丙基]氯化铵(EIDD-02971)(11mg,30%)。

[2290] 实例85.EIDD-02749-2′,3′,5′-异丁基三酯(EIDD-02954)的合成

[2291] 

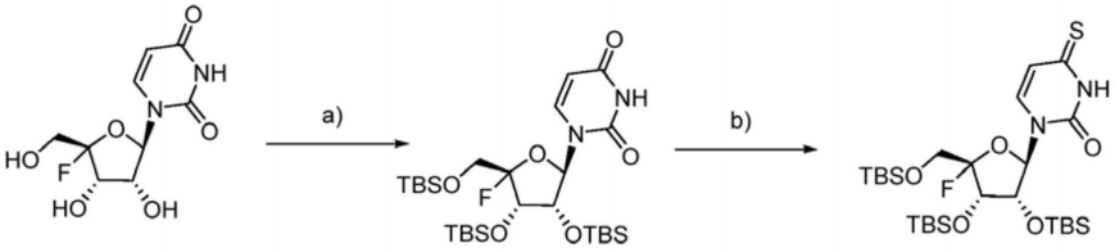
[2292] 向装有1-[(2R,3R,4S,5S)-5-氟-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]嘧啶-2,4-二酮(68g,0.26mmol)和DMAP(6.3mg,0.05mmol)的50mL rbf添加EtOAc(2.6mL),以得到

悬浮液。将其抽真空并充入氩气。然后添加Et_3N(0.18mL,1.3mmol)。将烧瓶冷却至0℃,并逐滴添加异丁酸酐(0.15mL,0.91mmol)。15分钟后,允许在室温下搅拌所得无色溶液。3.5小时后,TLC显示无SM。然后逐滴添加水。搅拌5分钟后,将反应混合物转移到分液漏斗中,并添加更多的EtOAc。将有机层分离,经(Na_2SO_4)干燥,过滤并用硅藻土在真空中浓缩。将粗制材料通过ISCO柱色谱(24g)从100%已烷洗脱到100%EtOAc来纯化,以得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-2-氟-3,4-双(2-甲基丙酰氧基)四氢呋喃-2-基]甲酯(EIDD-02954)(0.1g,82%)。

[2293] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.62(d,J=8.0Hz,1H),5.93-5.78(m,2H),5.69(d,J=7.9Hz,1H),5.64(dd,J=7.2,2.1Hz,1H),4.35(dd,J=7.8,3.5Hz,2H),2.68-2.57(m,3H),1.26-1.07(m,18H)。

[2294] ^{19}F NMR(376MHz,甲醇-d_4)δ-120.16(dt,J=19.6,7.8Hz)。

[2295] 实例86.4′-氟-4-硫尿苷的合成:



[2296] 试剂和条件:a)TBSCl,咪唑,DMF,室温,70%;b)劳森试剂,K_2CO_3,甲苯,回流,60%;c)TBAF,THF,5小时。

[2297] 2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟尿苷的制备

[2298] 在0℃下在惰性气氛下,向容纳于100ml RBF中的4′-氟尿苷(500mg,1.9mmol)于DMF(20ml)中的溶液中添加TBDMSCl(1.2gm,7.6mmol)和咪唑(650mg,9.5mmol)并在室温下继续搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗制产物溶解于二氯甲烷中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,随后用盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。获得呈无色泡沫的产物(产率为58%)。

[2299] 2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟-4-硫尿苷的制备

[2300] 向2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟尿苷(600mg,1mmol)于无水THF(20ml)中的溶液中添加劳森试剂(Lawesson reagent)(新鲜购买)(590mg,1.5mmol)和碳酸钾(29mg,0.2mmol)并将反应混合物回流5小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并将粗制产物通过柱色谱纯化。获得呈无色泡沫的产物(产率为52%)。

[2301] 4′-氟-4-硫尿苷的制备:

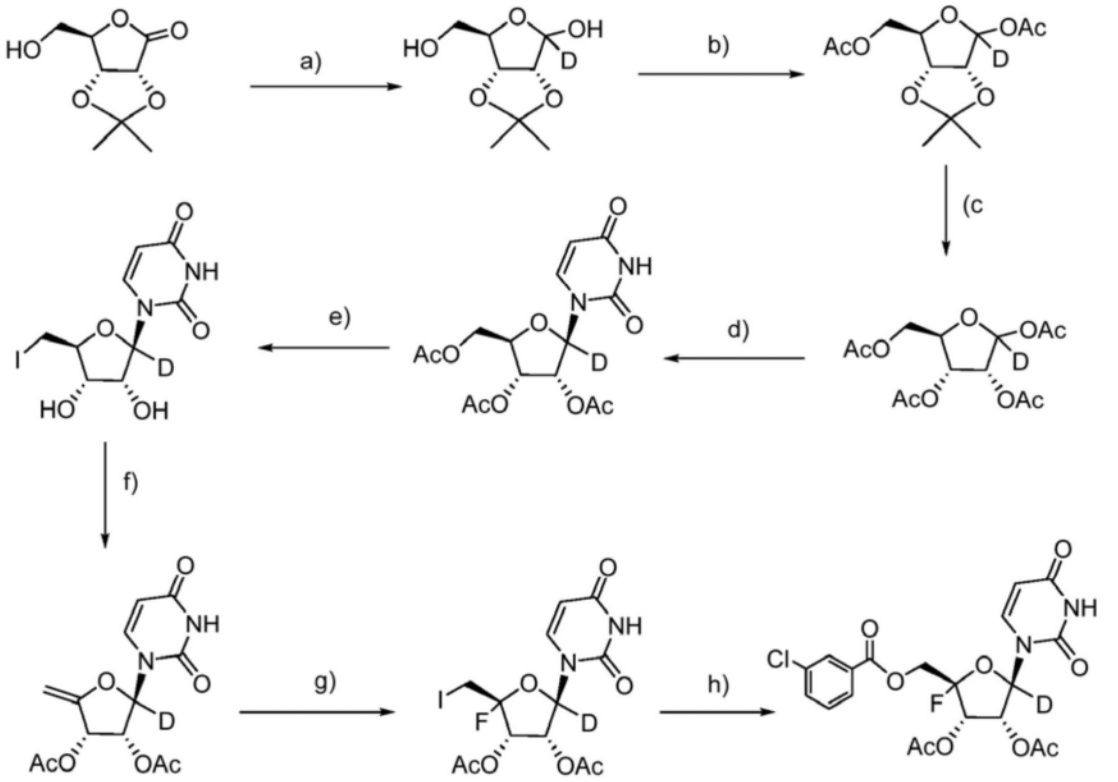
[2302] 向2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟-4-硫尿苷(250mg,0.41mmol)于无水四氢呋喃(5ml)中的溶液中添加1M四丁基氟化铵溶液(2ml)并在室温下搅拌5小时。

完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将粗制产物通过硅胶柱色谱纯化。

[2303] 1H NMR 400MHz,CD_3OD,δ7.77(1H,d,J=8Hz),6.06(1H,d,J=4Hz),5.69(1H,d,J=8Hz),4.42(1H,dd,J=6.4Hz,20Hz),4.25(1H,dd,6.4Hz,2.4Hz),3.73(2H,m);19F NMR 376MHzδ-123.57,(1F,dt,J=18.8Hz,3.7Hz)

[2304] 实例87.1′-氚-4′-氟尿苷的合成

[2305]



试剂和条件：a）$NaBD_4$，THF，H_2O，0℃，3-4小时，65%；b）Ac_2O，吡啶，室温，70%，c）i）80% AcOH，50℃，12小时；ii）Ac_2o，吡啶，室温，62%；d）i）尿嘧啶，HMDS，126℃，$(NH_4)_2SO_4$；ii）DCE，$SnCl_4$，回流，5小时，50%；e）NH_3，MeOH，室温，TBAF，THF，5小时；ii）碘，PPh_3，咪唑，THF；f）NaOMe，MeOH，65℃；ii）Ac_2O，DMAP，MeCN，室温；g）NIS，$(HF)_3Et_3N$，MeCN，0℃至室温；h）mCPBA，TBAHS，K_2HPO_4，DCM，H_20；i）NH_3，MeOH，室温

[2306] 1-氚-2,3-O-亚异丙基-D-呋喃核糖的制备

[2307] 在持续搅拌下在0℃下向2,3-O-亚异丙基-D-核糖内酯(3g,16mmol)于9:1(THF:H20)(50ml)中的溶液(容纳于250ml RBF中)分批缓慢添加$NaBD_4$(1g,24mmol)。完成后,将反应混合物用丙酮淬灭并在室温下搅拌另外的30分钟。将反应混合物用过量乙酸乙酯(100ml)稀释,并用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,随后用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。获得呈无色油状物的产物(产率为65%)。

[2308] 1,5-二-O-乙酰基-1-氚-2,3-O-亚异丙基-D-呋喃核糖的制备

[2309] 在0℃下向1-氚-2,3-O-亚异丙基-D-呋喃核糖(1.9g,10mmol)于DCM(50ml)中的溶

液中添加乙酸酐(2.4ml,25mmol)、三甲胺(4.2ml,30mmol)和DMAP(195mg,1.6mmol)。在室温下继续搅拌。完成后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,随后用饱和$NaHCO_3$水溶液(两次)和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。获得呈无色糖浆的产物(产率为70%)。

[2310] 1,2,3,5-四-O-乙酰基-1-氘-D-呋喃核糖的制备

[2311] 在100ml RBF中将1,5-二-O-乙酰基-1-氘-2,3-O-亚异丙基-D-呋喃核糖(2g,7.2mmol)溶解于80%乙酸(50ml)中并在50℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并与甲苯共蒸发两次。将粗制产物溶解于吡啶(20ml)中。在0℃下添加乙酸酐(1.7ml,18mmol)和DMAP(122mg,1mmol)并在室温下继续搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗制产物溶解于二氯甲烷中,并用5%HCl水溶液洗涤,随后用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。获得呈糖浆的产物,所述糖浆在静置时结晶(2个步骤的产率为62%)。

[2312] 2′,3′,5′-三-O-乙酰基-1′-氘尿苷的制备

[2313] 向100ml RBF中的尿嘧啶(670mg,6mmol)于HMDS(10ml)中的悬浮液中添加催化硫酸铵,并在126℃下在惰性气氛下回流12小时。将反应混合物冷却并在减压下浓缩。使残留物经受高真空,并装入无水乙腈、含化合物1,2,3,5-四-O-乙酰基-1-氘-D-呋喃核糖(950mg,3mmol)的乙腈和四氯化锡(350μL,3mmol)。将反应混合物在惰性气氛下回流5小时。完成后,将反应混合物用固体$NaHCO_3$和硅藻土淬灭,并在室温下搅拌30分钟。几滴饱和$NaHCO_3$水溶液并继续搅拌2-3小时。将形成的白色沉淀物过滤并用DCM洗涤,将滤液在减压下浓缩并通过柱色谱纯化。获得呈无色固体的产物(产率为50%)。

[2314] 5′-脱氧-1′-氘-5′-碘尿苷的制备

[2315] 向2′,3′,5′-三-O-乙酰基-1′-氘尿苷(745mg,2mmol)于甲醇(10ml)中的溶液中添加含7N氨的甲醇并在室温下搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗制产物用乙酸乙酯研磨,并将所得固体容纳于100ml RBF中并悬浮在THF中。添加三苯基膦(786mg,3mmol)、咪唑(200mg,3mmol)和碘(600mg,2.3mmol)并在室温下搅拌8小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将残留物与异丙醇一起搅拌。将形成的无色固体过滤并干燥(产率为45%)。

[2316] 化合物2′,3′-二-O-乙酰基-1′-氘-5′-脱氧-4′,5′-二氢尿苷的制备

[2317] 向5′-脱氧-1′-氘-5′-碘尿苷(530mg,1.5mmol)于甲醇中的溶液中添加含25重量%甲醇钠的甲醇(325μL)并在65℃下在惰性气氛下搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓缩。将粗制产物溶于MeCN(10ml)中,并用乙酸酐(425μL,4.5mmol)和DMAP(20mg,0.15mmol)处理,并在室温下搅拌12小时。完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液淬灭,用DCM稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化,从而产生呈无色固体的产物。

[2318] g)化合物2′,3′-二-O-乙酰基-1′-氘-5′-脱氧-5′-碘-4′-氟尿苷的制备

[2319] 在0℃下向50ml RBF中的化合物2′,3′-二-O-乙酰基-1′-氘-5′-脱氧-4′,5′-二氢尿苷(460mg,2mmol)于无水乙腈(5ml)中的溶液中添加三乙胺三氢氟酸盐(162μL,1mmol)和N-碘代琥珀酰亚胺(2.6mmol)。60分钟后,将反应混合物缓慢温热至室温。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱纯化。

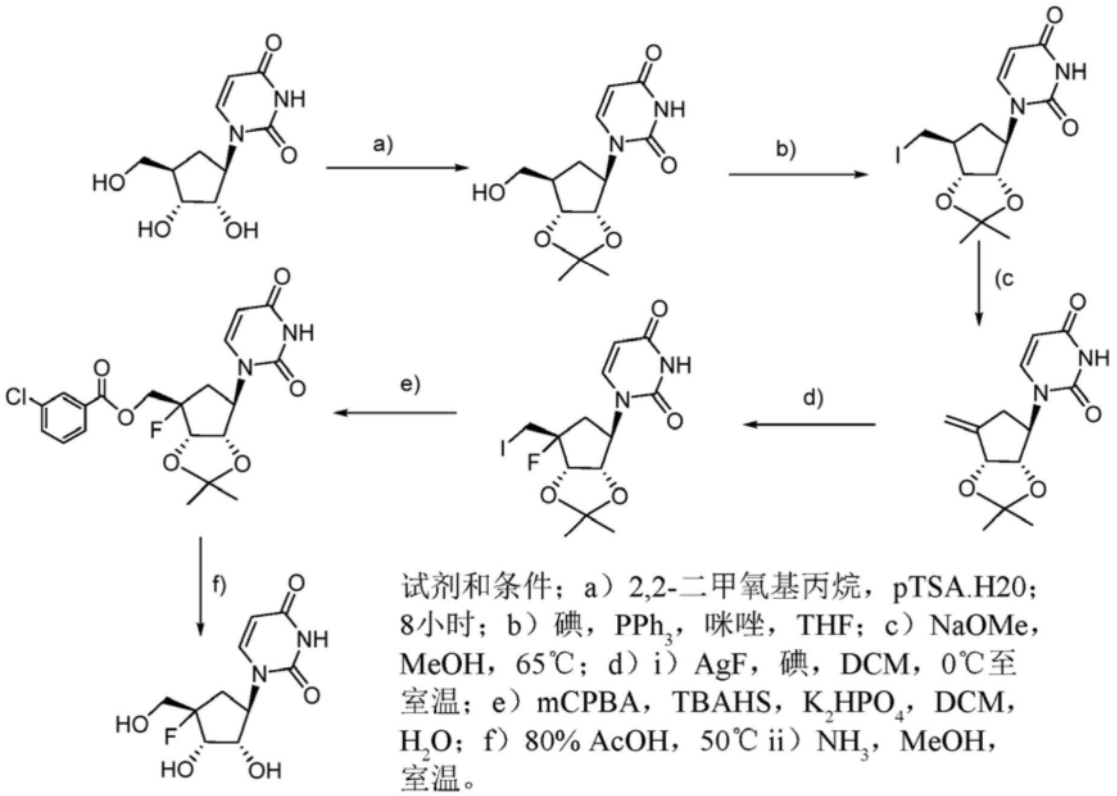
[2320] h)化合物2′,3′-二-O-乙酰基-1′-氘-5′-m-氯苯甲酸-4′-氟尿苷的制备

[2321] 向100ml RBF中的2′,3′-二-O-乙酰基-1′-氘-5′-脱氧-5′-氟-4′-碘尿苷(460mg,1mmol)于5:1(DCM:H_2O)(50ml)的中的溶液中添加硫酸氢四丁基铵(370mg,1.1mmol)和磷酸氢二钾(260mg,1.5mmol),并将反应混合物冷却至0℃,分批缓慢添加间氯过苯甲酸(860mg,4mmol),并且允许反应混合物温热至室温,并继续剧烈搅拌另外12小时。完成后,将反应混合物用Na_2SO_3水溶液淬灭并用DCM(30ml)稀释。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。

[2322] i)1′-氘-4′-氟尿苷的制备

[2323] 向2′,3′-二-O-乙酰基-1′-氘-5′-m-氯苯甲酸-4′-氟尿苷(250mg,0.5mmol)于甲醇(10ml)中的溶液中添加含7N氨的甲醇(2ml)并在室温下搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱纯化。

[2324] 实例88.4′-氟-氨基甲酸尿苷(carbauridine)的合成

[2325] 

[2326] 在0℃下在惰性气氛下向化合物氨基甲酸尿苷(2.5gm,10mmol)于无水丙酮(200ml)中的悬浮液添加2,2-二甲氧基丙烷(1.2ml,10mmol)和浓缩的硫酸(200μL,2mmol)并在室温下继续搅拌。完成后,将反应混合物用$NaHCO_3$淬灭,搅拌30分钟,并过滤。在减压下浓缩滤液,并且通过柱色谱纯化残留物。

[2327] 在0℃下在惰性气氛下向250ml RBF中的上文合成的丙酮化合物(1.4gm,5mmol)于THF(100ml)中的溶液中添加三苯基膦(2gm,7.5mmol)、咪唑(500mg,7.5mmol)和碘(1.4gm,5.5mmol),并在室温下搅拌8小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并将残留物溶于异丙醇(100ml)中,并在室温下搅拌。将形成的无色固体过滤并干燥。

[2328] 向上文合成的碘化合物(1gm,2.5mmol)于甲醇中的溶液中添加含25重量%甲醇钠的甲醇(1.1ml,5mmol)并在65℃下在惰性气氛下搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓

缩。将粗制产物溶解于DCM(100ml)中,并通过硅藻土床过滤。在减压下浓缩滤液,并且通过柱色谱纯化残留物。

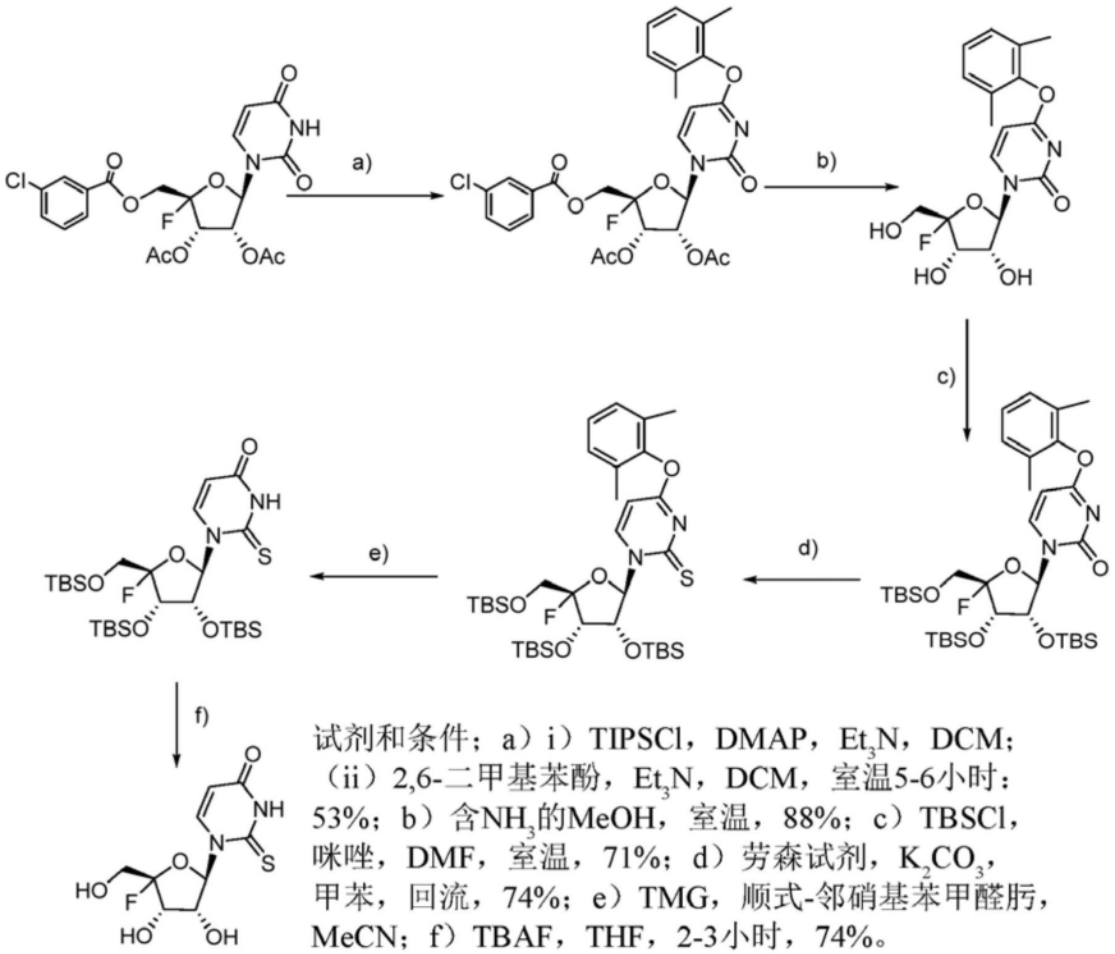
[2329] 向100ml RBF中的上文获得的烯烃产物(800mg,3mmol)于无水DCM(50ml)中的溶液中添加氟化银(950mg,7.5mmol),然后逐滴添加含碘(1.5gm,6mmol)的THF。添加后,允许反应混合物缓慢温热至室温,并在室温下搅拌另外30分钟。完成后,将反应混合物通过硅藻土床过滤,并将滤液用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液洗涤,然后用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。

[2330] 向100ml RBF中的上述化合物(610mg,1.5mmol)于5:1(DCM:H_2O)(50ml)中的溶液中添加硫酸氢四丁基铵(560mg,1.65mmol)和磷酸氢二钾(400mg,2.3mmol)。将反应混合物冷却至0℃,分批缓慢添加m-间氯过氧苯甲酸(1.0gm,6mmol),并允许反应混合物温热至室温。继续剧烈搅拌另外12小时。完成后,将反应混合物用Na_2SO_3水溶液淬灭并用DCM(50ml)稀释。分离有机层并用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。

[2331] 将上述化合物(450mg,1mmol)溶于80%乙酸(20ml)中,并在50℃下搅拌12小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并与无水甲苯共蒸发两次。将残留物溶于甲醇(20ml)中,并用含7N氨的甲醇(2ml)处理,并在室温下搅拌。完成后,将反应混合物在减压下浓缩并通过柱色谱纯化以提供最终的所期望的产物。

[2332] 实例89.4′-氟-2-硫尿苷的合成:

[2333]



[2334] 4-O-(2,6-二甲基苯基)-2′,3′-二-O-乙酰基-5′-O-(4-氯苯甲酰基)-4′-氟尿苷

的制备

[2335] 在100ml RBF中将2′,3′-二-O-乙酰基-5′-O-(4-氯苯甲酰基)-4′-氟尿苷(1gm,2mmol)溶解于无水二氯甲烷(30ml)中。在0℃下在惰性气氛下添加Et_3N(542μL,3.75mmol)、2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(690mg,2.26mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(62mg,0.5mmol),在室温下继续搅拌。反应完成后,在0℃下在惰性气氛下添加2,6-二甲基苯酚(300mg,2.45mmol)、Et_3N(3.45mL,25mmol)和1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷(23mg,0.2mmol),在室温下继续搅拌3-4小时。将反应混合物用二氯甲烷(30ml)稀释,并用饱和$NaHCO_3$(水溶液)洗涤一次,并且用盐水洗涤两次。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱纯化。获得呈无色固体的产物(产率为53%)。

[2336] 4-O-(2,6-二甲基苯基)-4′-氟尿苷的制备

[2337] 向25ml RBF中的4-O-(2,6-二甲基苯基)-2′,3′-二-O-乙酰基-5′-O-(4-氯苯甲酰基)-4′-氟尿苷(600mg)于无水甲醇(6ml)中的溶液中添加1ml含7N氨的甲醇,并在室温下搅拌8小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并且获得呈无色固体的粗制产物(产率为88%)。

[2338] 4-O-(2,6-二甲基苯基)-2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟尿苷的制备

[2339] 在0℃下在惰性气氛下向50ml RBF中的4-O-(2,6-二甲基苯基)-4′-氟尿苷(720mg)于含无水DMF(10ml)中的溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(1185mg,7.8mmol)和咪唑(670mg,9.8mmol),在室温下继续搅拌12小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并将粗制产物溶于DCM中,并用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机萃取物经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过柱色谱纯化,以得到无色泡沫(产率为71%)。

[2340] 4-O-(2,6-二甲基苯基)-2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟-2-硫尿苷的制备

[2341] 向4-O-(2,6-二甲基苯基)-2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟尿苷(750mg,1mmol)于无水甲苯(20ml)中的溶液中添加劳森试剂(新鲜购买)(590mg,1.5mmol)和碳酸钾(29mg,0.2mmol)并将反应混合物回流8小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将粗制产物通过柱色谱纯化。获得呈无色泡沫的产物(产率为74%)。

[2342] 2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟-2-硫尿苷的制备

[2343] 向4-O-(2,6-二甲基苯基)-2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟-2-硫尿苷(500mg,0.68mmol)于乙腈(10ml)中的溶液中添加1,1,3,3-四甲基胍(260μL,2mmol)和顺式-邻硝基苯甲醛肟(343mg,2mmol),并在室温下搅拌5小时。完成后,将混合物在减压下浓缩。将粗制产物溶解于二氯甲烷并用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残留物通过色谱纯化。获得呈无色泡沫的产物(产率为67%)。

[2344] 4′-氟-2-硫尿苷的制备:

[2345] 向2′,3′,5′-三-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4′-氟-2-硫尿苷(270mg,0.43mmol)于无水四氢呋喃(5ml)中的溶液中添加1M四丁基氟化铵溶液(2ml)并在室温下搅拌5小时。完成后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将粗制产物通过硅胶柱色谱纯化。获得呈米白色固体的产物(产率为74%)。

[2346] 1H NMR 400MHz,CD_3OD,δ8.11(1H,d,J＝8Hz),6.84(1H,s),5.94(1H,d,J＝8Hz),4.26(2H,m),3.78(2H,m);13C NMR 100MHzδ176.49,159.90,140.78,119.46,117.16,107.34,95.08,72.83,68.59,59.80;19F NMR 376MHzδ-122.77,(1F,d,J＝18.8Hz);LCMS:$[M+1]^+$279.0。

[2347] 实例90.用于确定血浆稳定性的方案

[2348] 在汇集的混合性别人血浆(BioIVT,K_2EDTA)中,在汇集的雄性CD-1小鼠血浆(BioIVT,K_2EDTA)中,在汇集的雄性斯普拉格-多雷(Sprague-Dawley)大鼠血浆(BioIVT,肝素锂)中,以1.00μM一式三份地温育测试品。在13×100mm玻璃培养管中进行温育。将样品置于设置在37℃下的水浴振荡器中,并以150rpm振荡。并行运行普鲁卡因(Procaine)、苯氟雷司(Benfluorex)或依那普利(Enalapril)(各1μM)作为人、小鼠或大鼠血浆活性的阳性对照物。

[2349] 在以下时间点取100μL的等分试样:0分钟、5分钟、15分钟、30分钟、60分钟和120分钟。将这些等分试样与400μL 100％乙腈在1.7mL锥形聚丙烯微量离心管中混合。将样品涡旋约10秒,并且然后通过离心(在15,000g下2分钟)澄清。通过LC-MS/MS分析上清液。

[2350] HPLC分离是在配备有柱温箱、UV灯和二元泵的Agilent 1200系统(美国加利福尼亚州圣克拉拉安捷伦科技公司(Agilent Technologies,Santa Clara,CA,USA))上进行的。使用Thermo Hypercarb PGC(150×4.6mm,5μm)柱(美国马萨诸塞州沃尔瑟姆赛默飞世尔公司(ThermoFisher,Waltham,MA USA))进行分离。流动相A由HPLC级水(pH10)中的100mM碳酸氢铵缓冲液组成,并且流动相B由纯乙腈组成。将梯度为0-85％的B运行3分钟,然后将梯度为0％的B运行4分钟以进行分离。在多反应监测(MRM)模式下使用负模式电喷雾电离(ESI)在三重四极杆5500质谱仪(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex(AB Sciex,Farmingham,MA,USA))上进行质谱分析。使用Analyst软件(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)进行数据分析。

[2351] 基于标准曲线计算分析物浓度。通过绘制分析物浓度对时间的自然对数并获得线的斜率来计算半衰期($t_{1/2}$)。假设是一阶动力学,则消除速率常数k为曲线斜率的负值(-)(ln[μM]对时间)。半衰期($t_{1/2}$)(最小值)＝-0.693/(斜率)。

[2352] 实例91.用于确定肝微粒体稳定性的方案

[2353] 根据汇集的性别人肝微粒体(BioIVT)、汇集的雄性CD-1小鼠肝微粒体(XenoTech)或汇集的雄性斯普拉格-多雷大鼠肝微粒体(BioIVT),在100mM磷酸盐缓冲液(pH 7.4)、I期辅因子(NADPH再生系统)和0.5mg(总蛋白)中以1.00μM一式三份地温育测试品。在13×100mm玻璃培养管中进行温育。将样品置于设置在37℃下的水浴振荡器中,并以150rpm振荡。并行运行维拉帕米(Verapamil)(1μM)作为阳性对照物。

[2354] HPLC分离是在配备有柱温箱、UV灯和二元泵的Agilent 1200系统(美国加利福尼亚州圣克拉拉安捷伦科技公司)上进行的。使用Thermo Hypercarb PGC(150×4.6mm,5μm)柱(美国马萨诸塞州沃尔瑟姆赛默飞世尔公司)进行分离。流动相A由HPLC级水(pH 10)中的100mM碳酸氢铵缓冲液组成,并且流动相B由纯乙腈组成。将梯度为0-85％的B运行3分钟,然后将梯度为0％的B运行4分钟以进行分离。在多反应监测(MRM)模式下使用负模式电喷雾电离(ESI)在三重四极杆5500质谱仪(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)上进行质谱分析。使用Analyst软件(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)进行数据分析。

[2355] 基于标准曲线计算分析物浓度。通过绘制分析物浓度对时间的自然对数并获得线的斜率来计算半衰期($t_{1/2}$)。假设是一阶动力学,则消除速率常数k为曲线斜率的负值(-)(ln[μM]对时间)。半衰期($t_{1/2}$)(最小值)=-0.693/(斜率)。

[2356] 实例92.用于确定pH稳定性的方案

[2357] 将甲醇、水、0.1N HCl、PBS或pH 9缓冲液中的测试品置于设置在25℃或4℃下的HPLC自动采样器中。在以下时间点在LC-MS/MS上注射样品:0小时、1小时、2小时、3小时、4小时、6小时和24小时。HPLC分离是在配备有柱温箱、UV灯和二元泵的Agilent 1200系统(美国加利福尼亚州圣克拉拉安捷伦科技公司)上进行的。使用Thermo Hypercarb PGC(100×4.6mm,5μm)柱(美国马萨诸塞州沃尔瑟姆赛默飞世尔公司)进行分离。流动相A由HPLC级水(pH 9.4)中的25mM碳酸氢铵缓冲液组成,并且流动相B由纯乙腈组成。将5%B的初始流动相条件保持一分钟。接下来的7分钟,运行梯度为5-60%的B,然后重新平衡所使用的柱。在多反应监测(MRM)模式下使用负模式电喷雾电离(ESI)和在260nm下的UV在QTRAP 5500质谱仪(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)上进行质谱分析。使用Analyst软件(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)进行数据分析。稳定性由从时间零点样品的UV峰面积变化%确定。

[2358] 实例93.EIDD-02749在溶剂和缓冲液中的稳定性

[2359] 图1-5中示出了EIDD-02749在溶剂和酸性、中性和碱性缓冲液中的稳定性。

[2360] 实例94.EIDD-02749前药的稳定性

[2361]

物种	基质	药物（各自 1.00 μM）	半衰期（分钟）	最大[2749]，μM
人	血浆	EIDD-2749（nuc）	26	不适用
		EIDD-2838（cycloSal）	12	0.0521
		EIDD-2947（单酯）	2	0.653
		EIDD-2954（三酯）	2	0.0390
		EIDD-2971（缬氨酸）	81	0.0152
	肝微粒体	EIDD-2749（nuc）	22	不适用
		EIDD-2838（cycloSal）	7	0.130
		EIDD-2947（单酯）	44	0.209
		EIDD-2954（三酯）	< 1	0.342
		EIDD-2971（缬氨酸）	38	0.179
小鼠	血浆	EIDD-2749（nuc）	37	不适用
		EIDD-2838（cycloSal）	1	0.0216
		EIDD-2947（单酯）	1	1.18
		EIDD-2954（三酯）	1	0.716
		EIDD-2971（缬氨酸）	59	0.267
	肝微粒体	EIDD-2749（nuc）	27	不适用
		EIDD-2838（cycloSal）	7	0.0347
		EIDD-2947（单酯）	1	0.602
		EIDD-2954（三酯）	< 1	0.256
		EIDD-2971（缬氨酸）	11	0.305
大鼠	血浆	EIDD-2749（nuc）	22	不适用
		EIDD-2838（cycloSal）	< 1	0.0341
		EIDD-2947（单酯）	9	0.518
		EIDD-2954（三酯）	1	0.142
		EIDD-2971（缬氨酸）	50	0.155
	肝微粒体	EIDD-2749（nuc）	25	不适用
		EIDD-2838（cycloSal）	8	0.218
		EIDD-2947（单酯）	10	0.423
		EIDD-2954（三酯）	< 1	0.149
		EIDD-2971（缬氨酸）	33	0.203

[2362] 实例95.Huh-7细胞中的EIDD-02991浓度

[2363] 图6中示出了与EIDD-02749、EIDD-02947、EIDD-02954或EIDD-02971一起温育的Huh-7细胞中的EIDD-02991浓度。

[2364] 实例96.Vero细胞中的EIDD-02991浓度

[2365] 图7中示出了与EIDD-02749、EIDD-02947、EIDD-02954或EIDD-02971一起温育的Vero细胞中的EIDD-02991浓度。

[2366] 实例83.小鼠PK方案

[2367] 在给药前至少三天使介于7到8周龄的雌性ICR(CD-1)小鼠(来自Envigo)适应其环境。在给药之前,至少对小鼠称重一次以确定给药体积。

[2368] 将测试品以1mg/mL溶解于无菌盐水中以进行腹膜内给药。对于口服给药,将测试品重新悬浮于10mM柠檬酸三钠/0.5％Tween 80/水中。对于腹膜内给药,以10mL/kg剂量体积给药小鼠,并且以10mL/kg剂量体积经口给药小鼠。

[2369] 在给药前,给药后0.25小时、0.50小时、1小时、2小时、3小时、4小时、8小时和24小

时收集从通过口服强饲给药的小鼠中收集的血液样品。在给药前,给药后0.08小时、0.25小时、0.50小时、1小时、2小时、3小时、4小时和8小时收集从通过腹膜内注射给药的小鼠中收集的血液样品。在异氟烷麻醉下通过眶后出血将血液样品收集到锂肝素微容器管中,在5℃下以2000×g离心10分钟,并且将血浆转移到新鲜的管中并储存在-80℃下,然后通过LC-MS/MS进行定量处理。

[2370] 用950μL包含作为内标物的EIDD-2216的乙腈萃取50μL等分试样的小鼠血浆。通过在4℃下以20,000×g离心10分钟来澄清样品。将澄清的上清液转移到HPLC小瓶中进行分析。

[2371] 将样品在Leap Pal自动采样器(瑞士兹温根CTC Analytics AG(CTC Analytics AG,Zwingen,Switzerland))中维持在4℃下。HPLC分离是在配备有柱温箱、UV灯和二元泵的Agilent 1200系统(美国加利福尼亚州圣克拉拉安捷伦科技公司)上进行的。使用Agilent SB-Phenyl(150×4.6mm,5μm)柱(美国加利福尼亚州圣塔克拉拉安捷伦科技公司)进行分离。流动相A由HPLC级水中的100mM甲酸铵缓冲液组成,并且流动相B由纯乙腈组成。在5%流动相B下使用初始1分钟等度步骤,然后对100%流动相B使用1.5分钟梯度,在回到起始条件持续1.5分钟之前将其先保持1.5分钟。在多反应监测(MRM)模式下使用负模式电喷雾电离(ESI)在QTRAP 5500质谱仪(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)上进行质谱分析。使用Analyst软件(美国马萨诸塞州弗雷明汉AB Sciex)进行数据分析。

[2372] 使用Phoenix WinNonLin 6.4(版本6.4.0.768)非隔室分析工具(美国新泽西州普林斯顿Certara(Certara,Princeton,NJ,USA))计算PK参数。通过将口服给药后的暴露量(AUCinf)与腹膜内给药后的暴露量进行比较来计算生物利用度。

[2373] 实例84.EIDD-02749小鼠PK结果

[2374] 图8中示出了EIDD-02749CD-1小鼠PK的图形。PK参数如下表所示。

[2375]

剂量(mg/kg)	t_{max}(小时)	C_{max}(nmol/mL)	$C_{24小时}$(nmol/mL)	AUC-INF(小时*nmol/mL)	C_{max}/剂量(kg*nmol/mL/mmol)	AUC-INF/剂量(小时*kg*nmol/mL/mmol)	$t_{1/2}$(小时)	生物利用度*
10-IP	0.25	7.7 ± 2.3	0.75 ± 0.1	19.6	202.1	514.5	6.3	不适用
50-PO	0.5	35.2 ± 9.7	2.8 ± 1.1	232.3	184.3	1216.0	8.3	236%
150-PO	1	43.6 ± 2.8	3.4 ± 1.3	392.3	76.2	685.8	8.5	133%
500-PO	1	76.0 ± 15.3	9.8 ± 4.2	755.2	39.9	396.0	12.9	77.0%

[2376] 实例85.小鼠耐受性方案

[2377] 在给药前至少三天使介于6到10周龄的AG129小鼠适应其环境。每天对小鼠进行称重,并每天监测发病率和死亡率。对于口服给药,将测试品重新悬浮于10mM柠檬酸三钠/0.5%Tween 80/水中。经口给药的小鼠以10mL/kg剂量体积给药。每日一次以10、30和100mg/kg经口给药小鼠持续10天。

[2378] 实例86.EIDD-02749在AG129小鼠中的耐受性

[2379] 图9中示出了EIDD-02749在AG129小鼠中的耐受性结果。

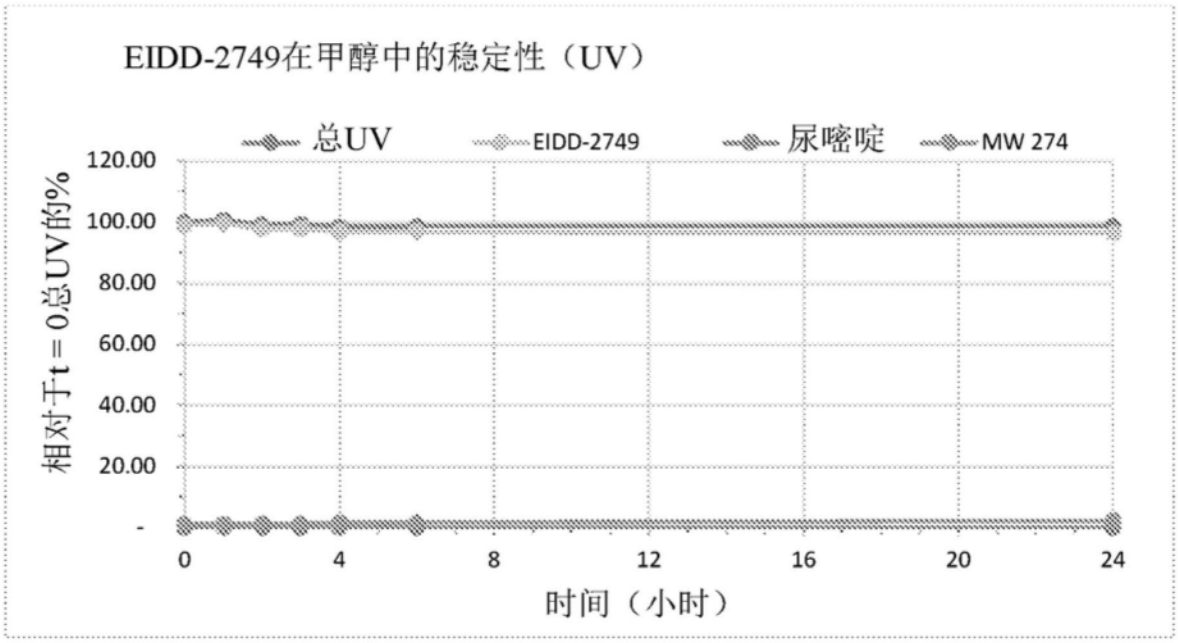

EIDD-2749在甲醇中的稳定性（UV）
总UV
EIDD-2749
尿嘧啶
MW 274
相对于t=0总UV的%
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
-
0
4
8
12
16
20
24
时间（小时）

图1

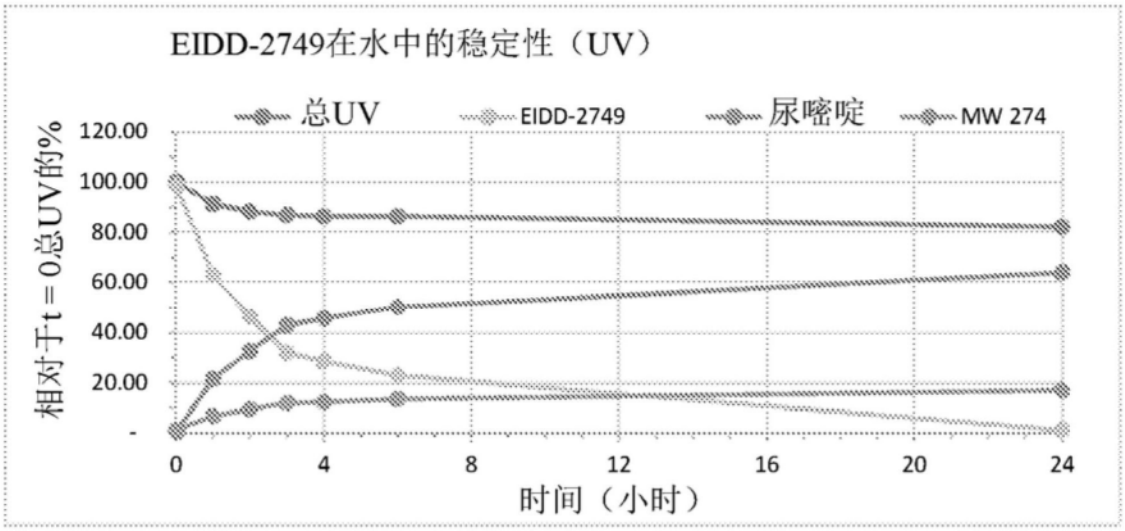

EIDD-2749在水中的稳定性（UV）
总UV
EIDD-2749
尿嘧啶
MW 274
相对于t=0总UV的%
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
-
0
4
8
12
16
20
24
时间（小时）

图2

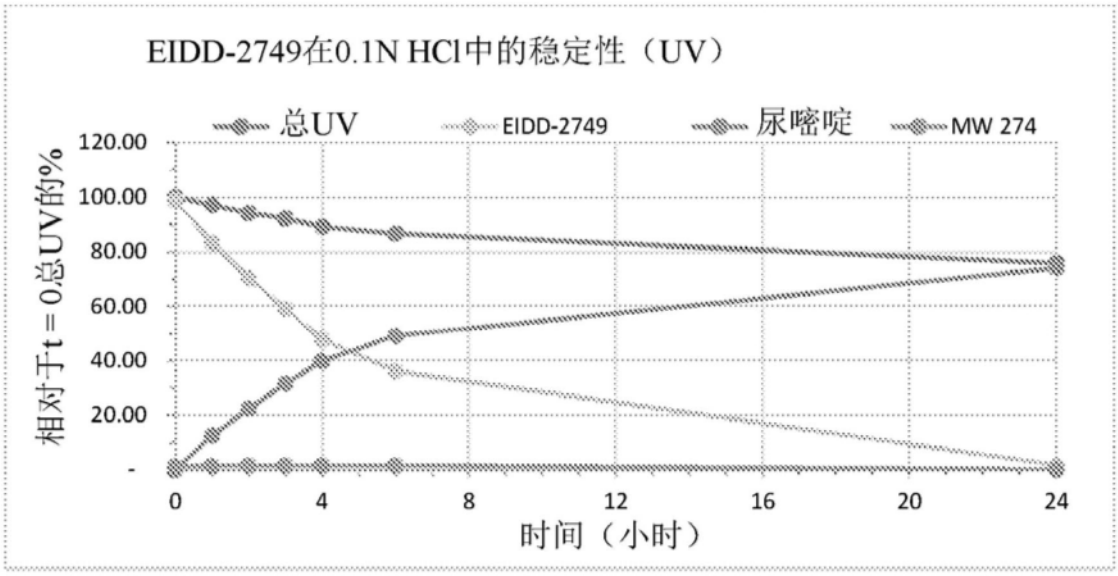

EIDD-2749在0.1N HCl中的稳定性（UV）
总UV
EIDD-2749
尿嘧啶
MW 274
相对于t=0总UV的%
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
-
0
4
8
12
16
20
24
时间（小时）

图3

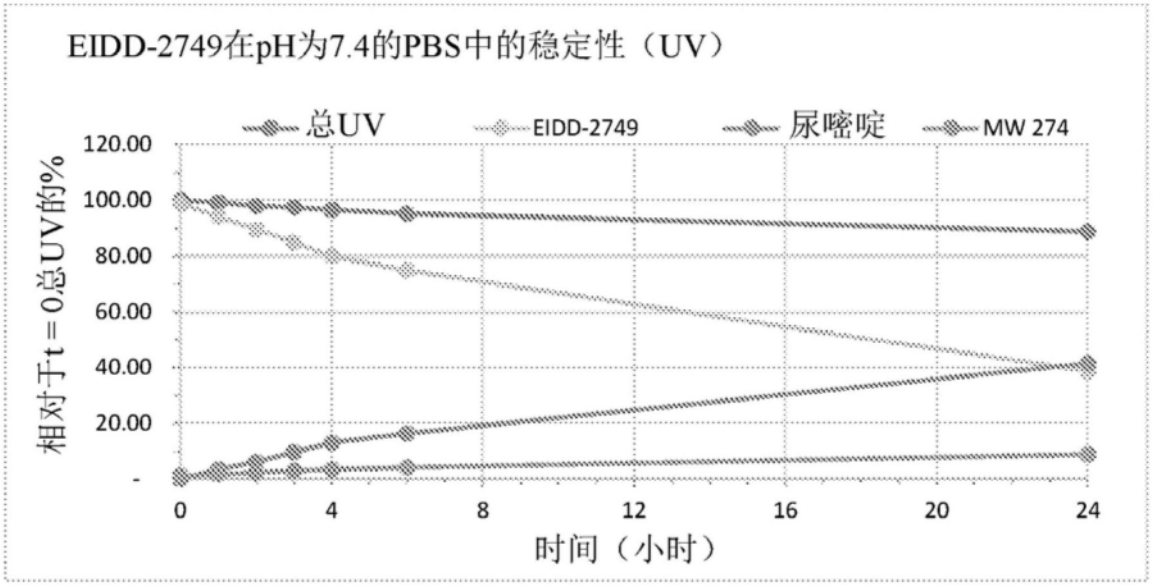

EIDD-2749在pH为7.4的PBS中的稳定性（UV）
总UV
EIDD-2749
尿嘧啶
MW 274
相对于t=0总UV的%
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
-
0
4
8
12
16
20
24
时间（小时）

图4

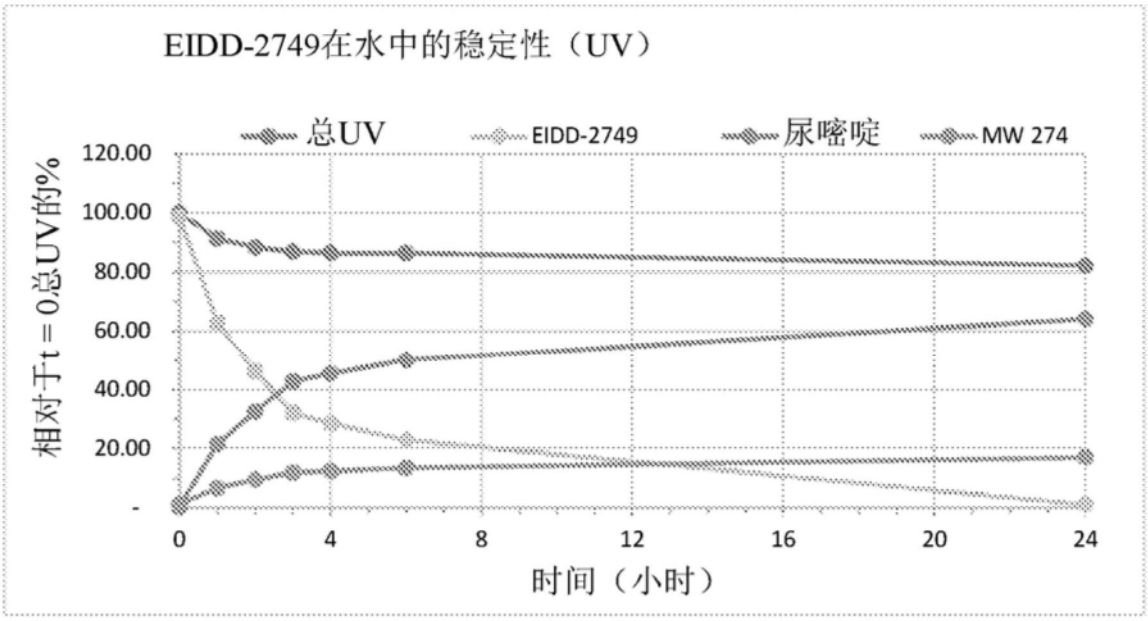

EIDD-2749在水中的稳定性（UV）
总UV
EIDD-2749
尿嘧啶
MW 274
相对于t = 0总UV的%
120.00
100.00
80.00
60.00
40.00
20.00
-
0
4
8
12
16
20
24
时间（小时）

图5

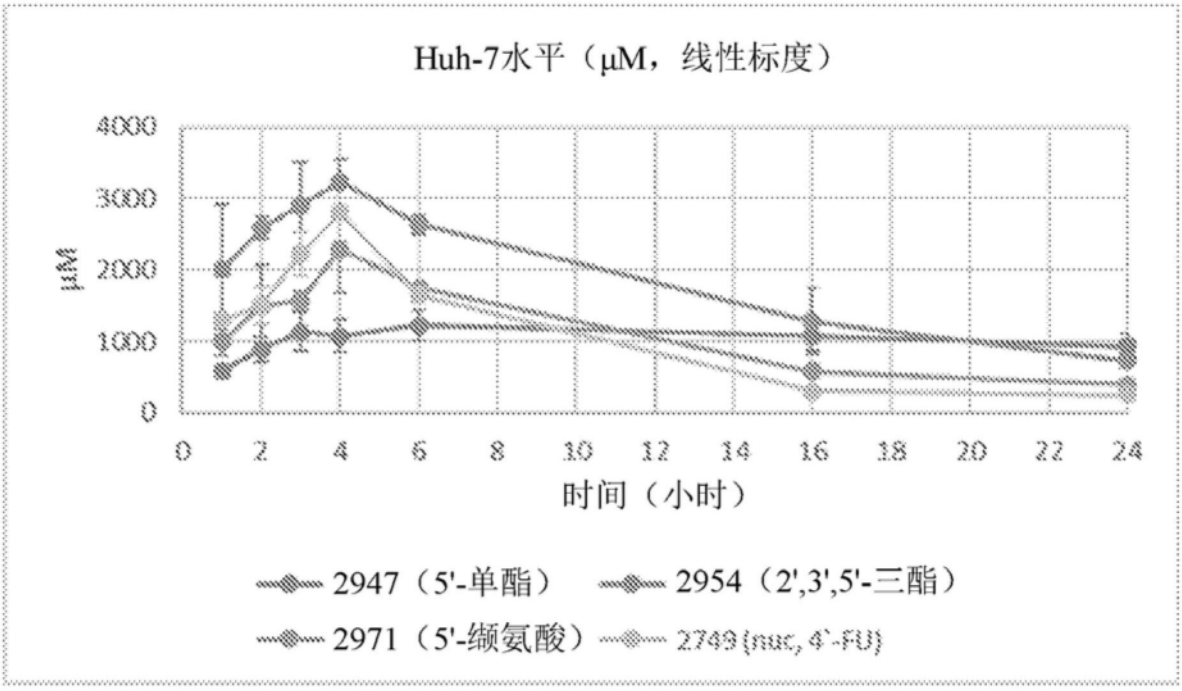

Huh-7水平（μM，线性标度）
μM
4000
3000
2000
1000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
时间（小时）
2947（5'-单酯）
2954（2',3',5'-三酯）
2971（5'-缬氨酸）
2749 (nuc, 4`-FU)

图6

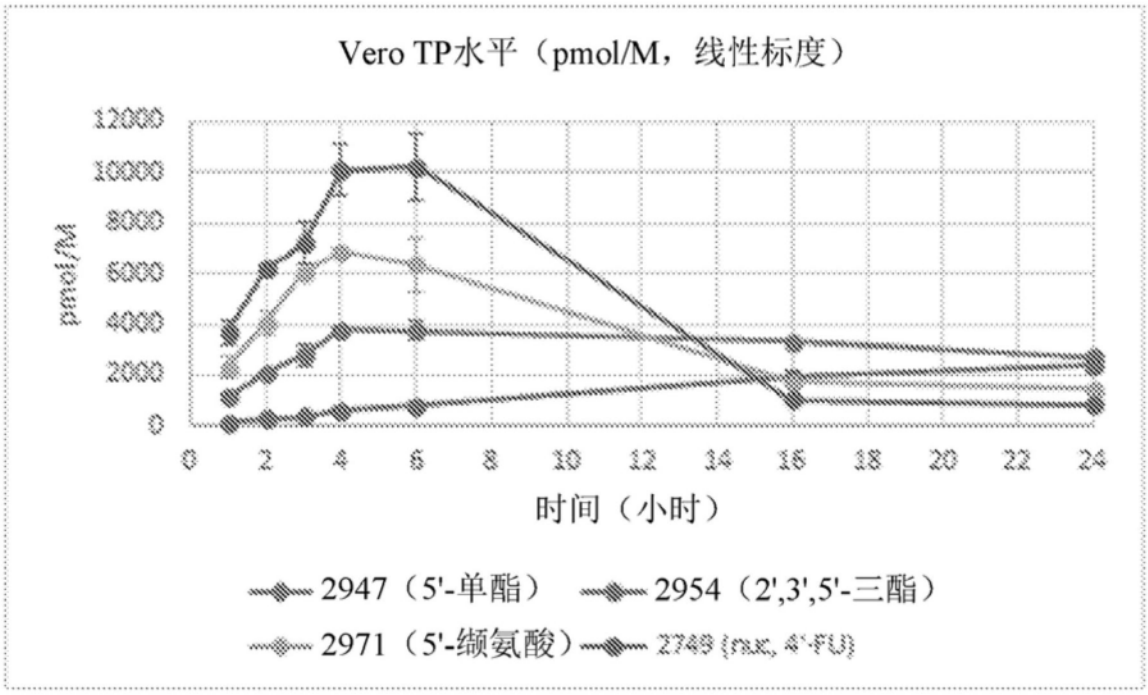

Vero TP水平（pmol/M，线性标度）
pmol/M
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
时间（小时）
2947（5'-单酯）
2954（2',3',5'-三酯）
2971（5'-缬氨酸）
2749 (rac, 4'-FU)

图7

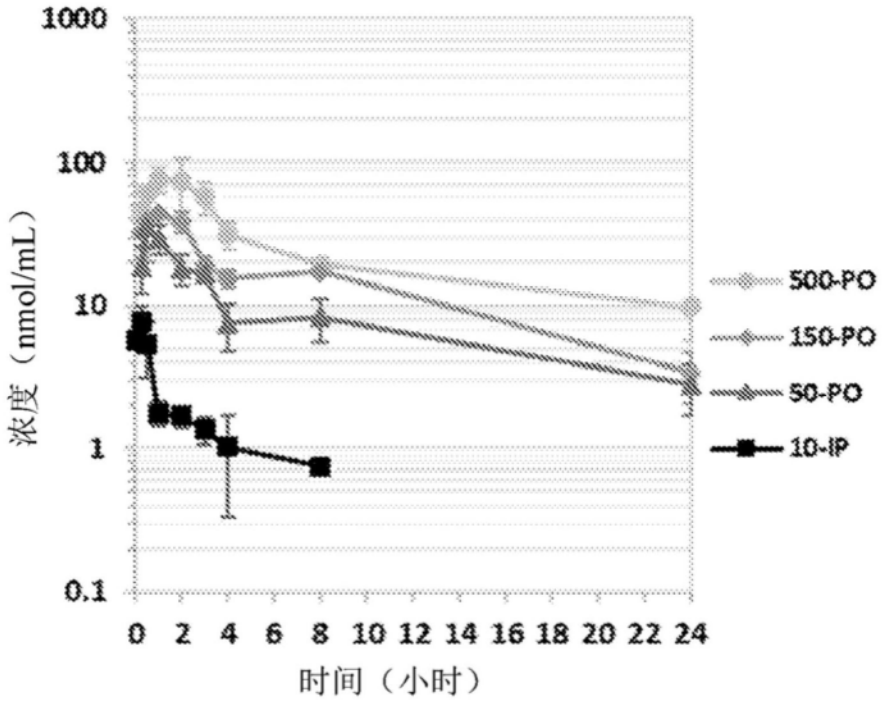

浓度（nmol/mL）
1000
100
10
1
0.1
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
时间（小时）
500-PO
150-PO
50-PO
10-IP

图8

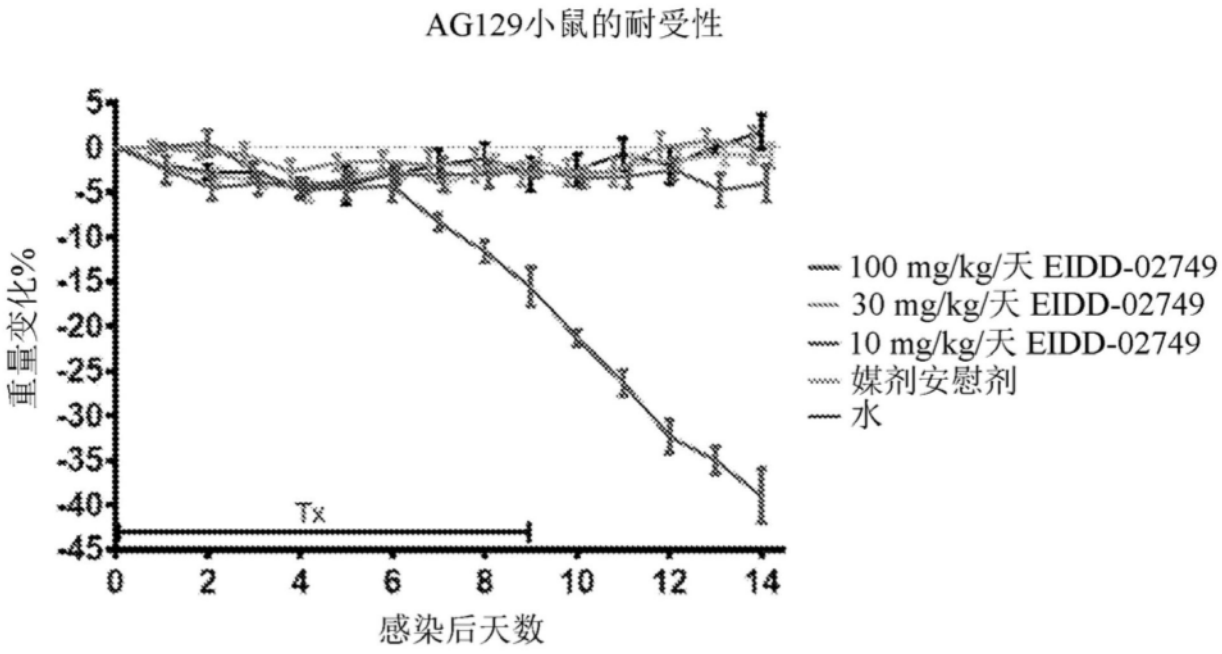

AG129小鼠的耐受性
重量变化%
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
-40
-45
Tx
0
2
4
6
8
10
12
14
感染后天数
100 mg/kg/天 EIDD-02749
30 mg/kg/天 EIDD-02749
10 mg/kg/天 EIDD-02749
媒剂安慰剂
水

图9