



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107250145 A

(43)申请公布日 2017. 10. 13

(21)申请号 201580076647.5

(22)申请日 2015.12.16

(30)优先权数据

62/094418 2014.12.19 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.08.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/066193 2015.12.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/100569 EN 2016.06.23

(71)申请人 艾丽奥斯生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 王广义 D.B.史密斯 L.贝格曼

C.A.杰克勒

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 彭昶 黄希贵

(51)Int.Cl.

C07H 19/067(2006.01)

C07H 19/073(2006.01)

A61K 31/7072(2006.01)

A61P 31/16(2006.01)

权利要求书17页 说明书80页

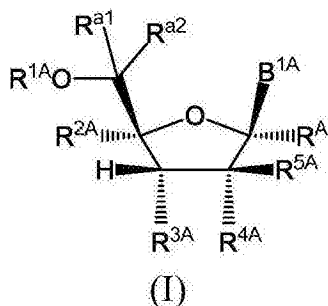
(54)发明名称

被取代的核苷、核苷酸及其类似物

(57)摘要

本文所公开的是核苷、核苷酸和核苷酸类似物、它们的合成方法、以及用一种或多种核苷、核苷酸和核苷酸类似物治疗疾病和/或病症如小核糖核酸病毒感染的方法。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,

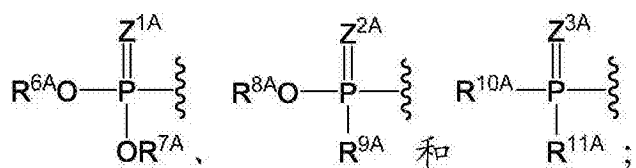


其中:

$B^{1A}$  为任选地被取代的杂环碱基或具有受保护的氨基基团的任选地被取代的杂环碱基;

$R^A$  为氢或氘;

$R^{1A}$  选自氢、任选地被取代的酰基、任选地被取代的 O 连接的氨基酸、



$R^{a1}$  和  $R^{a2}$  独立地为氢或氘;

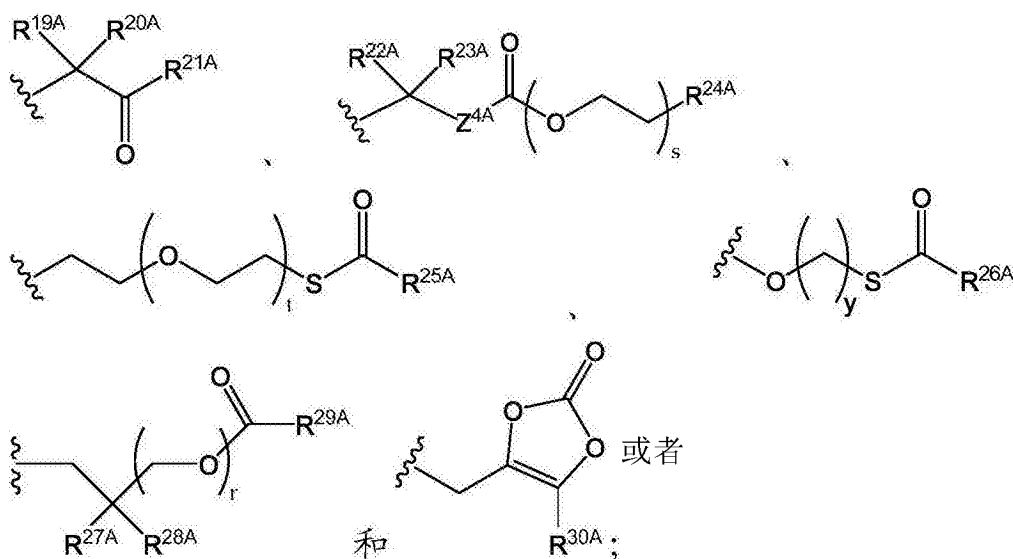
$R^{2A}$  为未被取代的  $C_{1-4}$  烷基、未被取代的  $C_{2-4}$  烯基、未被取代的  $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  叠氮烷基或  $C_{1-6}$  氨基烷基;

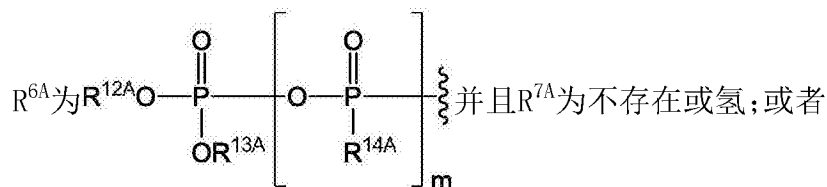
$R^{3A}$  选自氢、氘、卤代基、OH、 $-OC(=O)R^{7A}$  和任选地被取代的 O 连接的氨基酸;

$R^{4A}$  为氢或氘;

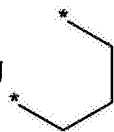
$R^{5A}$  为氢、氘、卤素、 $N_3$ 、OH、任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-6}$  烯基和任选地被取代的  $C_{2-6}$  炔基;

$R^{6A}$ 、 $R^{7A}$  和  $R^{8A}$  独立地选自不存在、氢、任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基、任选地被取代的  $C_{3-24}$  烯基、任选地被取代的  $C_{3-24}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基)、任选地被取代的  $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  烷基、任选地被取代的  $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{1-24}$  烯基、

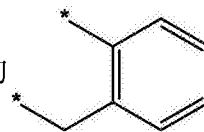




$R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 合在一起形成选自任选地被取代的



和任选地被取代的



的部分,其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 所连接的氧、磷和该部分形成六元至十元环系;

$R^{9A}$ 独立地选自任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基、 $NR^{31A}R^{32A}$ 、任选地被取代的N连接的氨基酸和任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物;

$R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 独立地为任选地被取代的N连接的氨基酸或任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物;

$R^{12A}$ 和 $R^{13A}$ 独立地为不存在或氢;

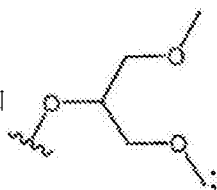
$R^{14A}$ 为 $O^-$ 、OH或甲基;

每个 $R^{15A}$ 、每个 $R^{16A}$ 、每个 $R^{17A}$ 和每个 $R^{18A}$ 独立地为氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基或烷氧基;

$R^{19A}$ 、 $R^{20A}$ 、 $R^{22A}$ 和 $R^{23A}$ 独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基和任选地被取代的芳基;

$R^{21A}$ 和 $R^{24A}$ 独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $-O-$ 芳基、任选地被取代的 $-O-$ 杂芳基、任选地被取代的 $-$

$O-$ 单环杂环基和



$R^{25A}$ 、 $R^{26A}$ 和 $R^{30A}$ 独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基和任选地被取代的芳基;

$R^{27A}$ 和 $R^{28A}$ 独立地为 $-C\equiv N$ 或任选地被取代的取代基,所述任选地被取代的取代基选自 $C_{2-8}$ 有机基羰基、 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基和 $C_{2-8}$ 有机基氨基羰基;

$R^{29A}$ 选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基和任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基;

$R^{31A}$ 和 $R^{32A}$ 独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基和任选地被取代的芳基( $C_{1-4}$ 烷基);

$R^{7A}$ 为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基;

$m$ 和 $t$ 独立地为0或1;

$p$ 和 $q$ 独立地选自1、2和3;

$s$ 为0、1、2或3;

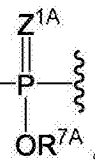
$r$ 和 $u$ 独立地为1或2;

$y$ 为3、4或5;并且

$Z^{1A}$ 、 $Z^{2A}$ 、 $Z^{3A}$ 和 $Z^{4A}$ 独立地为0或S。

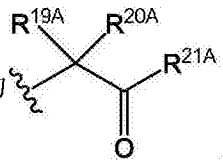
2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2A}$ 为未被取代的 $C_{1-4}$ 烷基。
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2A}$ 为未被取代的 $C_{2-4}$ 烯基。
4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2A}$ 为未被取代的 $C_{2-4}$ 炔基。
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2A}$ 为 $C_{1-6}$ 卤代烷基。
6. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2A}$ 为 $C_{1-6}$ 叠氮烷基。
7. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2A}$ 为 $C_{1-6}$ 氨基烷基。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物, 其中 $R^{1A}$ 为 $R^{6A}O-P(=Z^{1A})(OR^{7A})$ 。

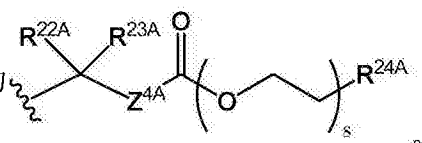


9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为氢。
10. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均不存在。
11. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均独立地选自任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{3-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{3-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基)。
12. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基。
13. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为任选地被取代的 $C_{3-24}$ 烯基。
14. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为 $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。
15. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为 $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。
16. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为任选地被取代的芳基。
17. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基)。

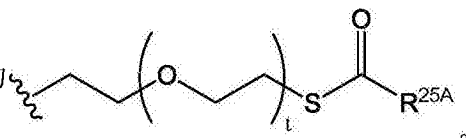
18. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为 $R^{19A}R^{20A}C(R^{21A})C(=O)-$ 。



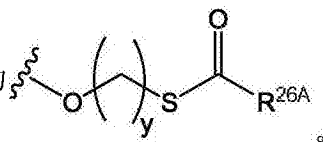
19. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为 $R^{22A}R^{23A}C(Z^{4A})C(=O)O(CH_2)_sR^{24A}$ 。



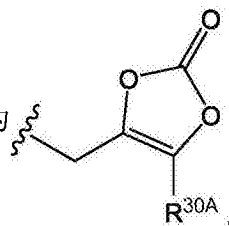
20. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为 $(OCH_2)_tSC(=O)R^{25A}$ 。



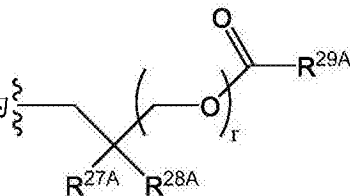
21. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为 $(OCH_2)_ySC(=O)R^{26A}$ 。



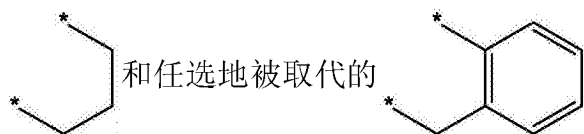
22. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为



23. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均为



24. 根据权利要求8所述的化合物, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 能合在一起形成选自任选地被取代的

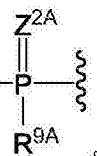


和任选地被取代的部分, 其中 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 所连接的氧、磷和该部分形成六元至十元环系。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物, 其中 $Z^{1A}$ 为O。

26. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物, 其中 $Z^{1A}$ 为S。

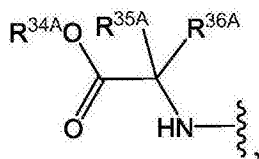
27. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{1A}$ 为



28. 根据权利要求27所述的化合物, 其中 $R^{8A}$ 为氢, 并且 $R^{9A}$ 为 $NR^{31A}R^{32A}$ , 其中 $R^{30}$ 和 $R^{31}$ 独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基和任选地被取代的芳基 ( $C_{1-4}$ 烷基)。

29. 根据权利要求27所述的化合物, 其中 $R^{8A}$ 为任选地被取代的芳基; 并且 $R^{9A}$ 为任选地被取代的N连接的氨基酸或任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物。

30. 根据权利要求27所述的化合物, 其中 $R^{8A}$ 为任选地被取代的芳基; 并且 $R^{9A}$ 具有结构

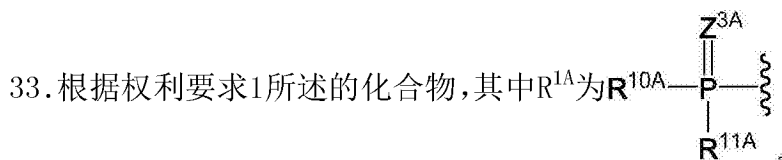


其中 $R^{34A}$ 选自氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、

任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$ 烷基) 和任选地被取代的卤代烷基;  $R^{35A}$ 选自氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_6$ 芳基、任选地被取代的 $C_{10}$ 芳基和任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$ 烷基); 并且 $R^{36A}$ 为氢或任选地被取代的 $C_{1-4}$ 烷基; 或者 $R^{35A}$ 和 $R^{36A}$ 合在一起形成任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基。

31. 根据权利要求27至30中任一项所述的化合物, 其中 $Z^{2A}$ 为O。

32. 根据权利要求27至30中任一项所述的化合物, 其中 $Z^{2A}$ 为S。



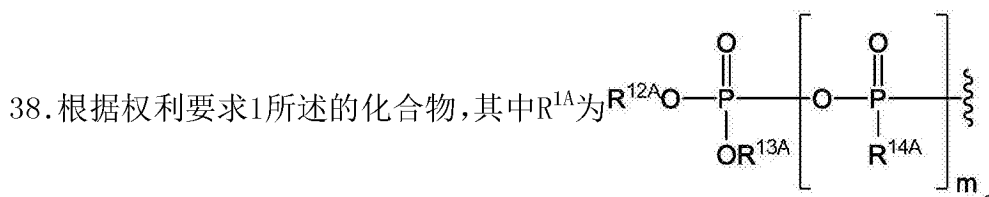
34. 根据权利要求33所述的化合物, 其中 $R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 均为任选地被取代的N连接的氨基酸或任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物。



中 $R^{37A}$ 选自氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ -烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基)和任选地被取代的卤代烷基; $R^{38A}$ 选自氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_6$ 芳基、任选地被取代的 $C_{10}$ 芳基和任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基);并且 $R^{39A}$ 为氢或任选地被取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或者 $R^{38A}$ 和 $R^{39A}$ 合在一起形成任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基。

36. 根据权利要求33至35中任一项所述的化合物, 其中 $Z^{3A}$ 为O。

37. 根据权利要求33至35中任一项所述的化合物, 其中 $Z^{3A}$ 为S。



39. 根据权利要求38所述的化合物, 其中m为0, 并且 $R^{12A}$ 和 $R^{13A}$ 独立地为不存在或氢。

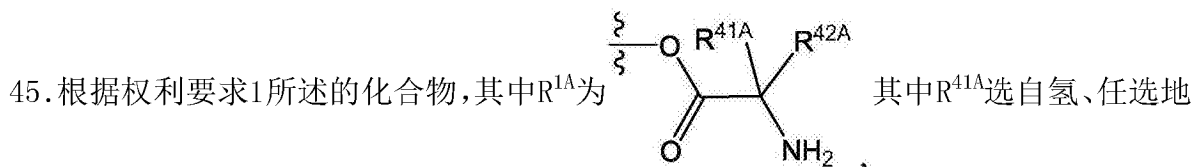
40. 根据权利要求38所述的化合物, 其中m为1,  $R^{12A}$ 和 $R^{13A}$ 独立地为不存在或氢, 并且 $R^{14A}$ 为O<sup>-</sup>或OH。

41. 根据权利要求38所述的化合物, 其中m为1,  $R^{12A}$ 和 $R^{13A}$ 独立地为不存在或氢, 并且 $R^{14A}$ 为甲基。

42. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{1A}$ 为H。

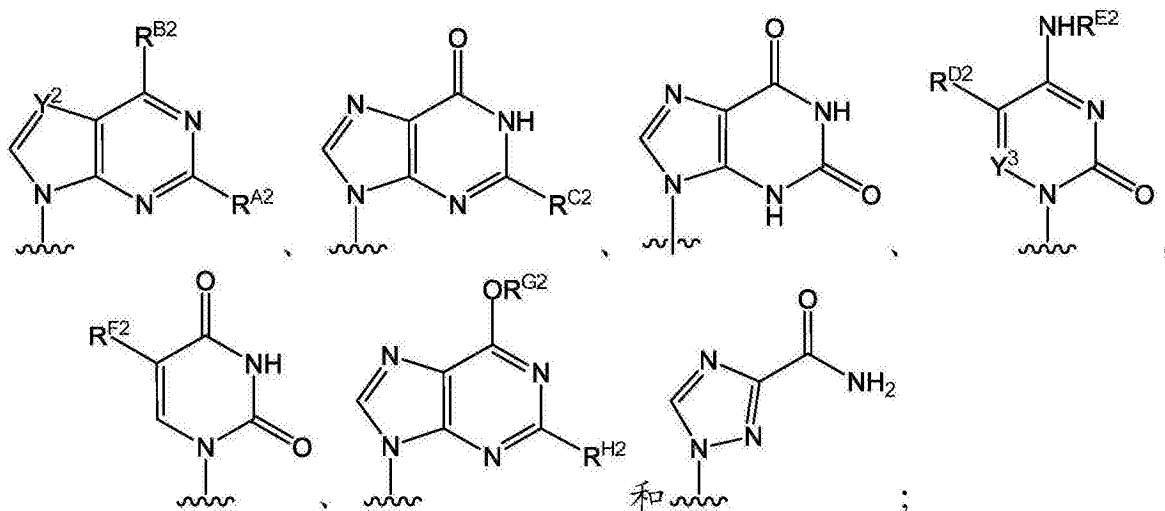
43. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{1A}$ 为任选地被取代的酰基。

44. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{1A}$ 为任选地被取代的O连接的氨基酸。



被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_6$ 芳基、任选地被取代的 $C_{10}$ 芳基和任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基);并且 $R^{42A}$ 为氢或任选地被取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或者 $R^{41A}$ 和 $R^{42A}$ 合在一起形成任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基。

46. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物, 其中 $B^{1A}$ 选自:



其中：

$R^{A2}$ 选自氢、卤素和 $NHR^{J2}$ ，其中 $R^{J2}$ 选自氢、 $-C(=O)R^{K2}$ 和 $-C(=O)OR^{L2}$ ；

$R^{B2}$ 为卤素或 $NHR^{W2}$ ，其中 $R^{W2}$ 选自氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 和 $-C(=O)OR^{N2}$ ；

$R^{C2}$ 为氢或 $NHR^{O2}$ ，其中 $R^{O2}$ 选自氢、 $-C(=O)R^{P2}$ 和 $-C(=O)OR^{Q2}$ ；

$R^{D2}$ 选自氢、氘、卤素、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基和任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基；

$R^{E2}$ 选自氢、羟基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(=O)R^{R2}$ 和 $-C(=O)OR^{S2}$ ；

$R^{F2}$ 选自氢、卤素、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基和任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基；

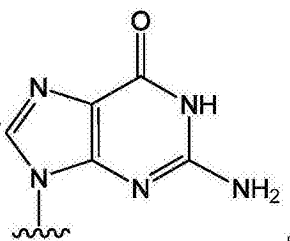
$Y^2$ 和 $Y^3$ 独立地为N或 $CR^{I2}$ ，其中 $R^{I2}$ 选自氢、卤素、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基和任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基；

$R^{G2}$ 为任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

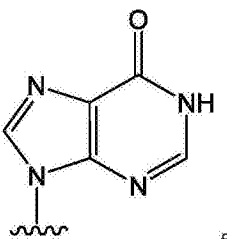
$R^{H2}$ 为氢或 $NHR^{T2}$ ，其中 $R^{T2}$ 独立地选自氢、 $-C(=O)R^{U2}$ 和 $-C(=O)OR^{V2}$ ；并且

$R^{K2}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{M2}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{R2}$ 、 $R^{S2}$ 、 $R^{U2}$ 和 $R^{V2}$ 独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烯基、 $C_{6-10}$ 芳基、杂芳基、杂环基、芳基( $C_{1-6}$ 烷基)、杂芳基( $C_{1-6}$ 烷基)和杂环基( $C_{1-6}$ 烷基)。

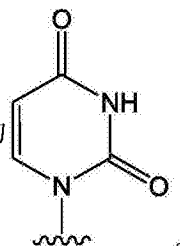
47. 根据权利要求46所述的化合物，其中 $B^{1A}$ 为



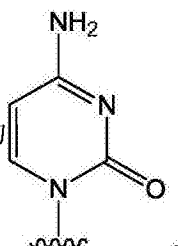
48. 根据权利要求46所述的化合物, 其中B<sup>1A</sup>为



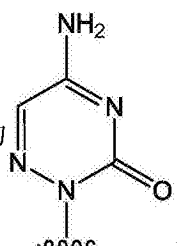
49. 根据权利要求46所述的化合物, 其中B<sup>1A</sup>为



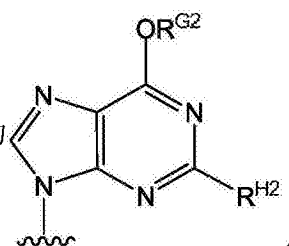
50. 根据权利要求46所述的化合物, 其中B<sup>1A</sup>为



51. 根据权利要求46所述的化合物, 其中B<sup>1A</sup>为



52. 根据权利要求46所述的化合物, 其中B<sup>1A</sup>为



53. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为氢。

54. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为氘。

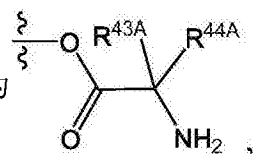
55. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为卤代基。

56. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为OH。

57. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为-OC(=O)R<sup>4A</sup>。

58. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为O连接的氨基酸。

59. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物, 其中R<sup>3A</sup>为



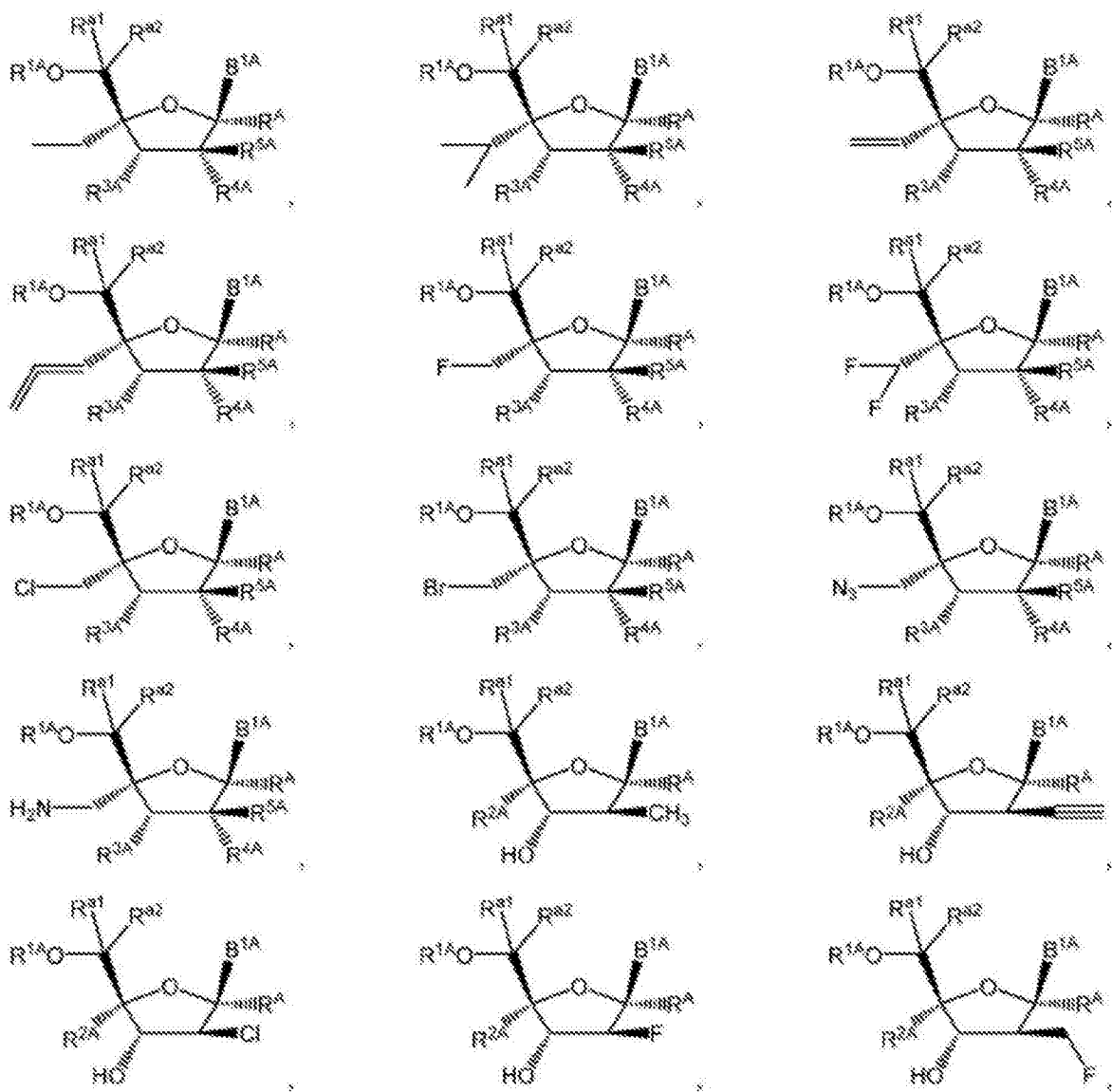
其中R<sup>43A</sup>选

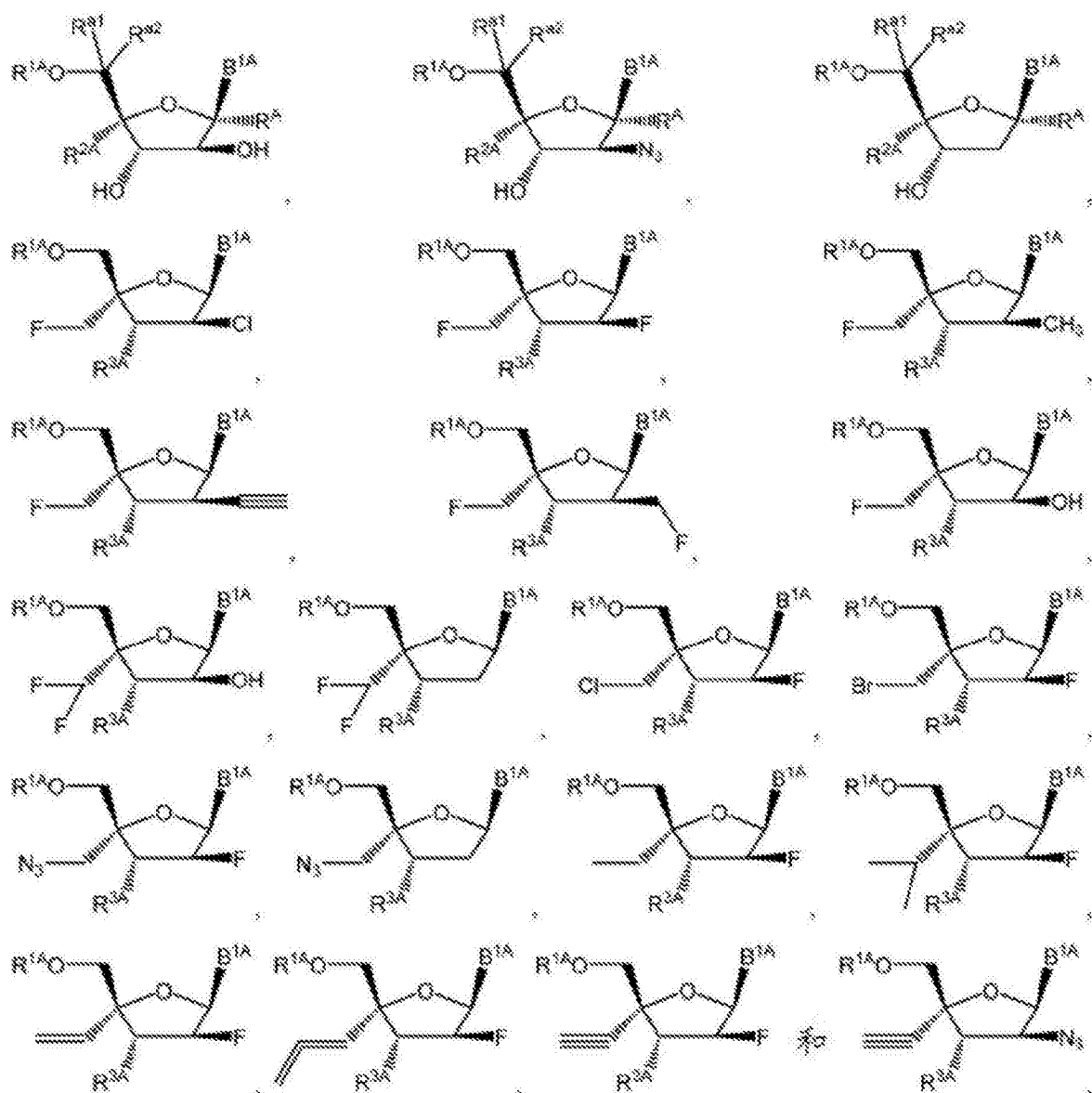
自氢、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>卤代烷基、任选地被取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、任选地被取代的C<sub>6</sub>芳基、任选地被取代的C<sub>10</sub>芳基和任选地被取代的芳基(C<sub>1-6</sub>烷基); 并且



$R^{44A}$ 为氢或任选地被取代的 $C_{1-4}$ 烷基;或者 $R^{43A}$ 和 $R^{44A}$ 合在一起形成任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基。

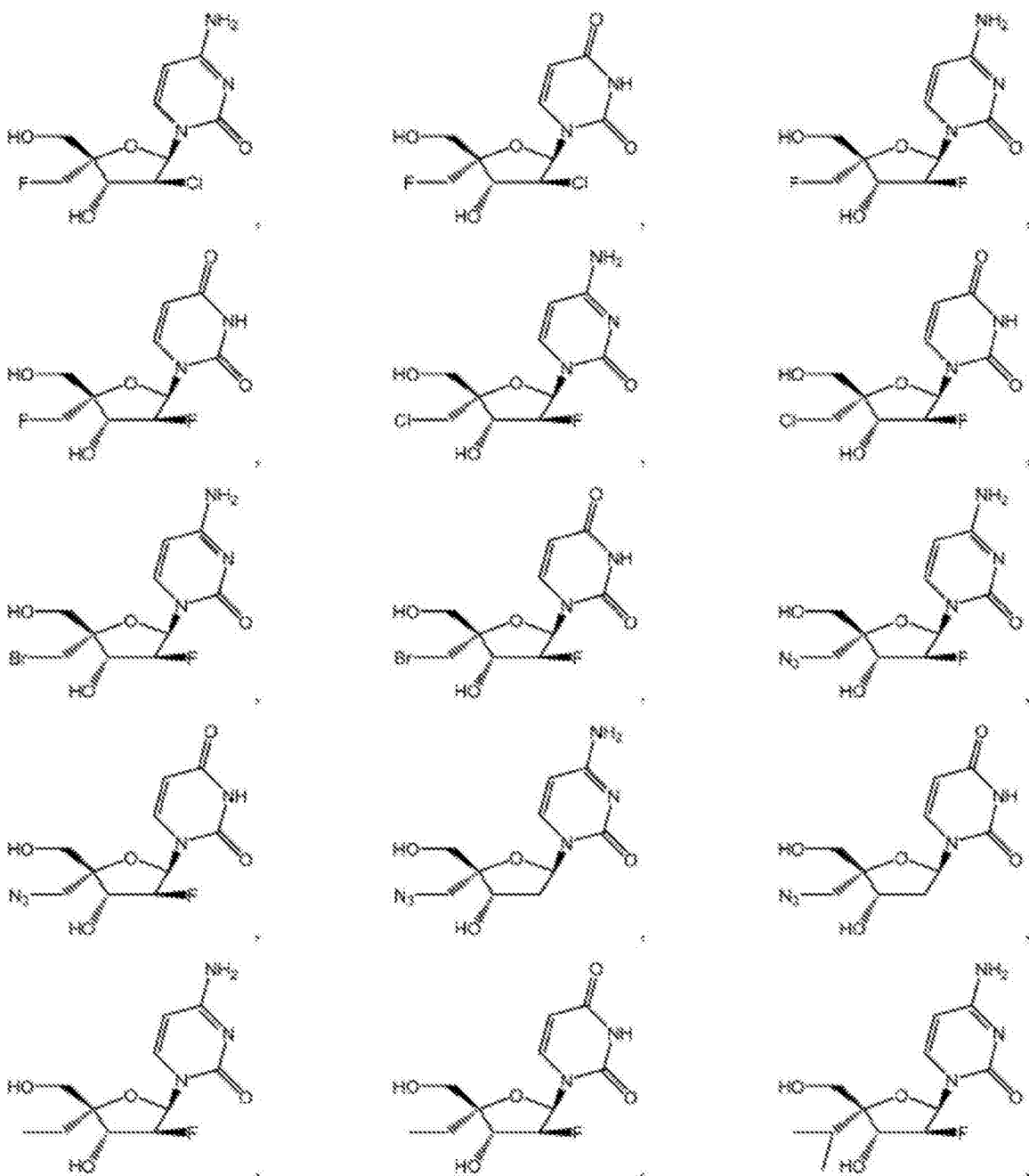
60. 根据权利要求1至59中任一项所述的化合物,其中 $R^{4A}$ 为氢。
61. 根据权利要求1至59中任一项所述的化合物,其中 $R^{4A}$ 为氘。
62. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为氢。
63. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为氘。
64. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为卤素。
65. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为 $N_3$ 。
66. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为OH。
67. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基。
68. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基。
69. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物,其中 $R^{5A}$ 为任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基。
70. 根据权利要求1至69中任一项所述的化合物,其中 $R^{a1}$ 和 $R^{a2}$ 均为氢。
71. 根据权利要求1至69中任一项所述的化合物,其中 $R^{a1}$ 和 $R^{a2}$ 均为氘。
72. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 $R^A$ 为氢。
73. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 $R^A$ 为氘。
74. 根据权利要求1所述的化合物,其中式(I)的化合物选自:

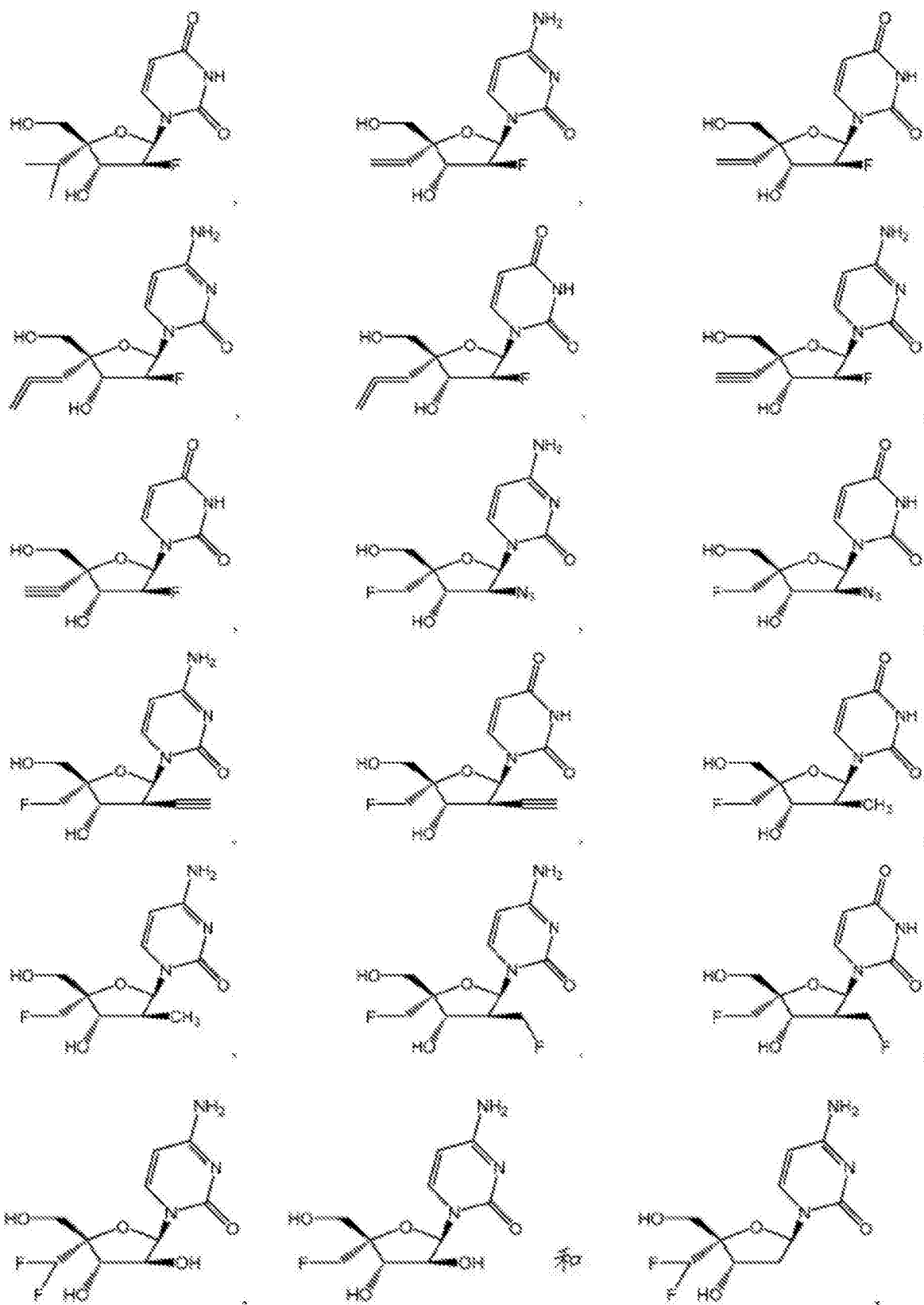




或上述物质药学上可接受的盐。

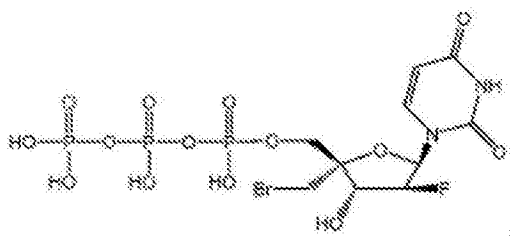
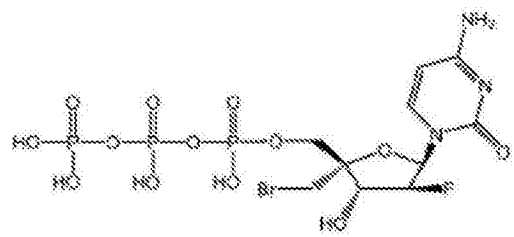
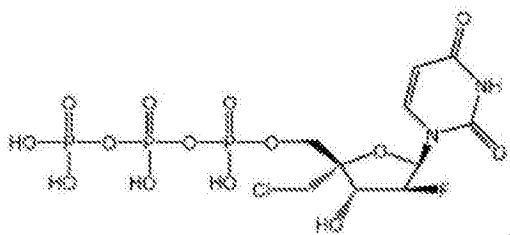
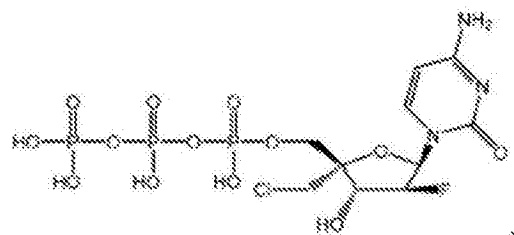
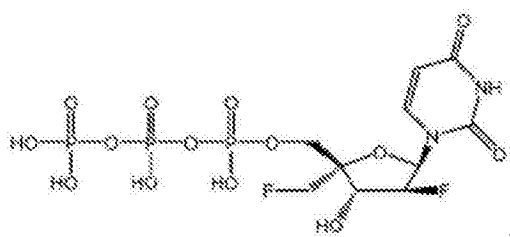
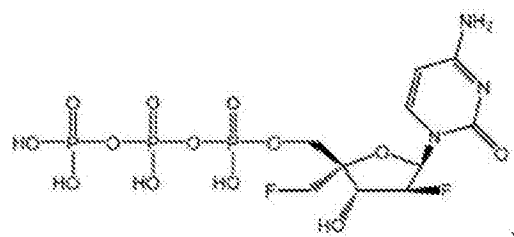
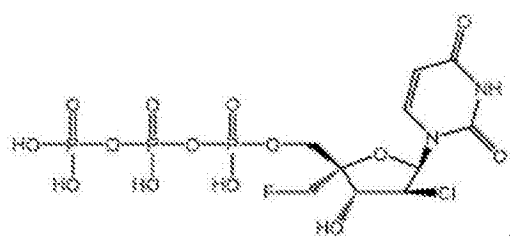
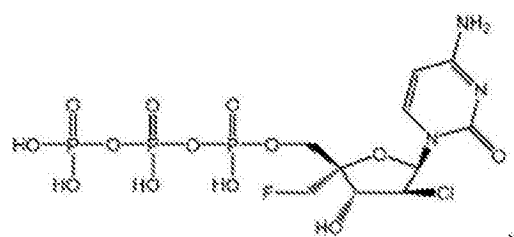
75. 根据权利要求1所述的化合物,其中式(I)的化合物选自:

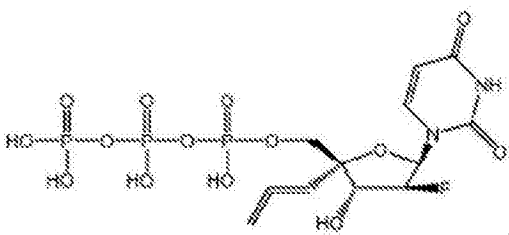
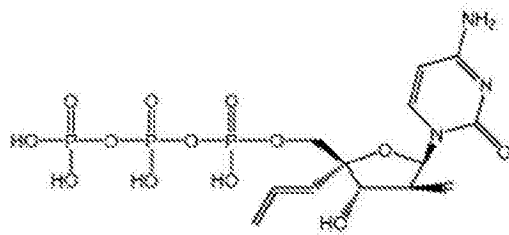
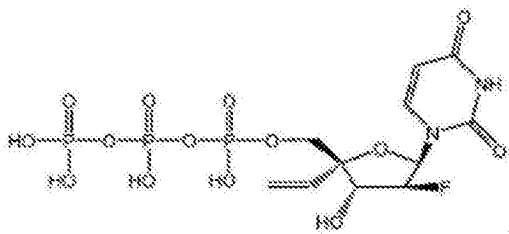
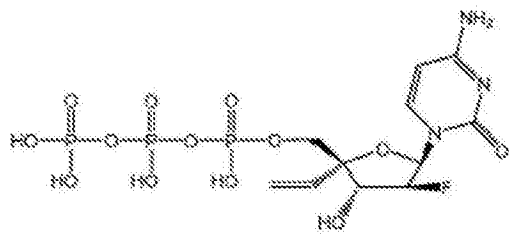
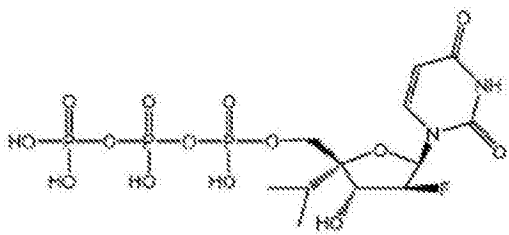
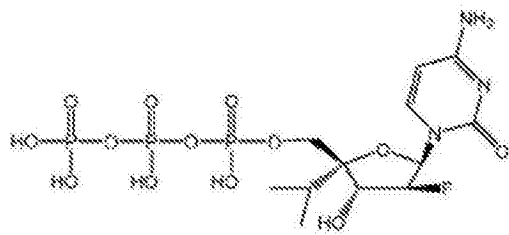
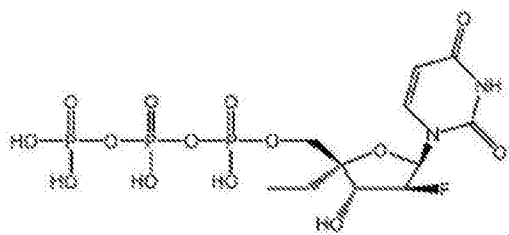
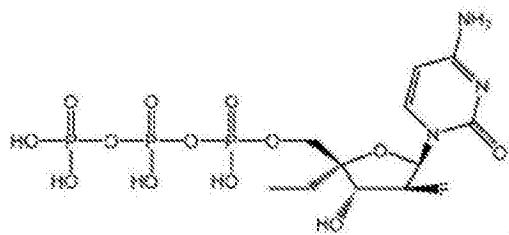
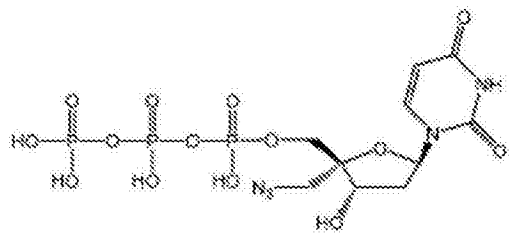
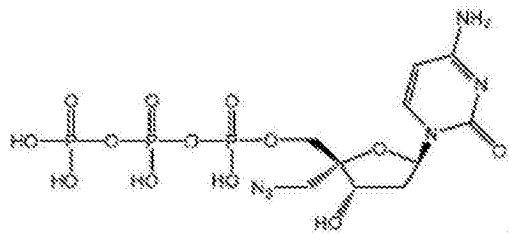
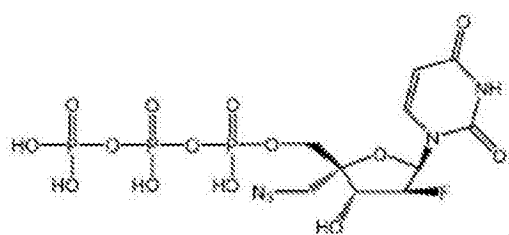
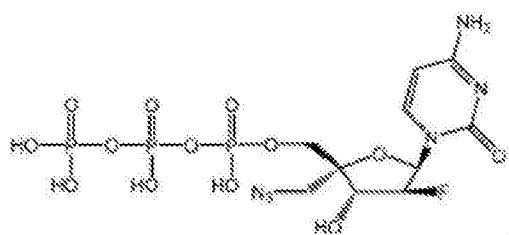


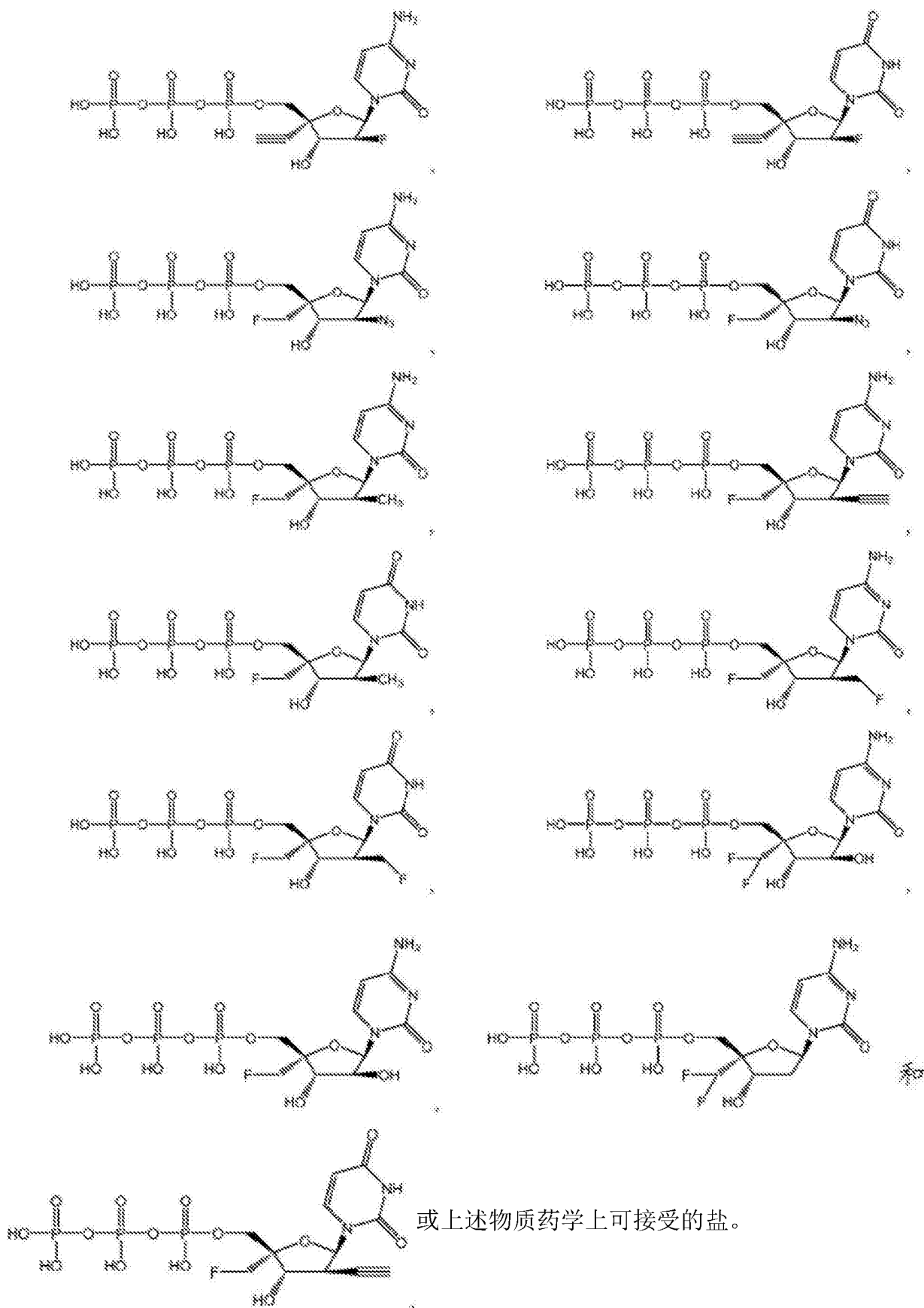


或上述物质药学上可接受的盐。

76. 根据权利要求1所述的化合物,其中式(I)的化合物选自:







77. 一种药物组合物, 包含有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。



78. 一种用于改善或治疗小核糖核酸病毒感染的方法, 包括向识别为感染所述小核糖核酸病毒的受试者施用有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物。

79. 一种用于抑制小核糖核酸病毒复制的方法, 包括使感染所述小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物。

80. 一种用于改善或治疗小核糖核酸病毒感染的方法, 包括使识别为感染所述小核糖核酸病毒的受试者中感染所述病毒的细胞接触有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物。

81. 一种与一种或多种药剂联合用于改善或治疗小核糖核酸病毒感染的方法, 包括向识别为感染所述小核糖核酸病毒的受试者的细胞施用或使所述细胞接触有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物。

82. 根据权利要求78至81中任一项所述的方法, 其中所述小核糖核酸病毒选自口蹄疫病毒、肠道病毒、鼻病毒、肝病毒和双埃柯病毒。

83. 根据权利要求82所述的方法, 其中所述肠道病毒选自肠道病毒A、肠道病毒B、肠道病毒C、肠道病毒D、肠道病毒E、肠道病毒F、肠道病毒G、肠道病毒H、肠道病毒J。

84. 根据权利要求82所述的方法, 其中所述肠道病毒选自脊髓灰质炎病毒1、脊髓灰质炎病毒2、脊髓灰质炎病毒3、CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22、CV-A23、CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、CV-B6、埃柯病毒1、埃柯病毒2、埃柯病毒3、埃柯病毒4、埃柯病毒5、埃柯病毒6、埃柯病毒7、埃柯病毒9、埃柯病毒11、埃柯病毒12、埃柯病毒13、埃柯病毒14、埃柯病毒15、埃柯病毒16、埃柯病毒17、埃柯病毒18、埃柯病毒19、埃柯病毒20、埃柯病毒21、埃柯病毒24、埃柯病毒25、埃柯病毒26、埃柯病毒27、埃柯病毒29、埃柯病毒30、埃柯病毒31、埃柯病毒32、埃柯病毒33、肠道病毒68、肠道病毒69、肠道病毒70、肠道病毒71和维柳伊斯克人脑脊髓炎病毒。

85. 根据权利要求82所述的方法, 其中所述肠道病毒选自鼻病毒A、鼻病毒B和鼻病毒C。

86. 根据权利要求82所述的方法, 其中肝病毒为甲型肝炎病毒。

87. 根据权利要求82所述的方法, 其中所述双埃柯病毒选自人双埃柯病毒1、人双埃柯病毒2、人双埃柯病毒3、人双埃柯病毒4、人双埃柯病毒5和人双埃柯病毒6。

88. 根据权利要求78至81中任一项所述的方法, 其中所述小核糖核酸病毒选自Aquamavirus、禽肝病毒、心病毒、Cosavirus、Dicipivirus、马鼻炎病毒、嵴病毒、Megrivirus、赛利病毒、萨佩罗病毒、塞内卡病毒、捷申病毒和震颤病毒。

89. 有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物在制备用于改善或治疗识别为感染小核糖核酸病毒的受试者的所述小核糖核酸病毒感染的药物中的用途。

90. 有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物在制备用于抑制小核糖核酸病毒复制的药物中的用途。

91. 有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利

要求77所述的药物组合物在制备用于接触感染小核糖核酸病毒的细胞的药物中的用途。

92. 有效量的权利要求1至76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求77所述的药物组合物在制备与一种或多种药剂联合用于改善或治疗小核糖核酸病毒感染的药物中的用途,所述改善或治疗小核糖核酸病毒感染包括向识别为感染所述小核糖核酸病毒的受试者的细胞施用或使所述细胞接触有效量的权利要求1至75中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者权利要求76所述的药物组合物。

93. 根据权利要求89至92中任一项所述的用途,其中所述小核糖核酸病毒选自口蹄疫病毒、肠道病毒、鼻病毒、肝病毒和双埃柯病毒。

94. 根据权利要求93所述的用途,其中所述肠道病毒选自肠道病毒A、肠道病毒B、肠道病毒C、肠道病毒D、肠道病毒E、肠道病毒F、肠道病毒G、肠道病毒H、肠道病毒J。

95. 根据权利要求93所述的用途,其中所述肠道病毒选自脊髓灰质炎病毒1、脊髓灰质炎病毒2、脊髓灰质炎病毒3、CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22、CV-A23、CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5、CV-B6、埃柯病毒1、埃柯病毒2、埃柯病毒3、埃柯病毒4、埃柯病毒5、埃柯病毒6、埃柯病毒7、埃柯病毒9、埃柯病毒11、埃柯病毒12、埃柯病毒13、埃柯病毒14、埃柯病毒15、埃柯病毒16、埃柯病毒17、埃柯病毒18、埃柯病毒19、埃柯病毒20、埃柯病毒21、埃柯病毒24、埃柯病毒25、埃柯病毒26、埃柯病毒27、埃柯病毒29、埃柯病毒30、埃柯病毒31、埃柯病毒32、埃柯病毒33、肠道病毒68、肠道病毒69、肠道病毒70、肠道病毒71和维柳伊斯克人脑脊髓炎病毒。

96. 根据权利要求93所述的用途,其中所述肠道病毒选自鼻病毒A、鼻病毒B和鼻病毒C。

97. 根据权利要求93所述的用途,其中肝病毒为甲型肝炎病毒。

98. 根据权利要求93所述的用途,其中所述双埃柯病毒选自人双埃柯病毒1、人双埃柯病毒2、人双埃柯病毒3、人双埃柯病毒4、人双埃柯病毒5和人双埃柯病毒6。

99. 根据权利要求89至92中任一项所述的用途,其中所述小核糖核酸病毒选自Aquamavirus、禽肝病毒、心病毒、Cosavirus、Dicpivirus、马鼻炎病毒、嵴病毒、Megrivirus、赛利病毒、萨佩罗病毒、塞内卡病毒、捷申病毒和震颤病毒。

## 被取代的核苷、核苷酸及其类似物

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 例如在与本申请一起提交的申请数据表或请求中标识了国外或国内优先权要求的任何和所有申请,根据37CFR1.57和细则4.18和20.6以引用方式并入本文。

### 技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地,本文公开的是核苷酸类似物、包括一种或多种核苷和/或核苷酸类似物的药物组合物以及合成它们的方法。本文还公开了单独用核苷和/或核苷酸类似物、或者用它们与一种或多种其它治疗剂的联合疗法治疗疾病和/或病症的方法。

### 背景技术

[0004] 核苷类似物是一类已被证实既能在体外又能在体内发挥抗病毒和抗癌活性的化合物,因此成为治疗病毒感染的广泛研究主题。核苷类似物通常是治疗上无活性的化合物,其通过宿主或病毒酶转化成其相应的活性抗代谢物,活性抗代谢物继而可抑制参与病毒或细胞增殖的聚合酶。活化通过多种机制发生,诸如添加一个或多个磷酸基团和/或与其它代谢过程组合。

### 发明内容

[0005] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0006] 本文公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的方法,该方法可包括向识别为感染小核糖核酸病毒的受试者施用有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或者包括一种或多种式(I)的化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐。本文所述的其它实施方案涉及使用一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐制造用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的药物。本文所述的其它实施方案涉及一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或者包括一种或多种式(I)的化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐,它们可用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染。

[0007] 本文公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的方法,该方法可使感染小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或者包括本文所述的一种或多种化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐。本文所述的其它实施方案涉及使用本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)制造用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的药物,其可包括使感染小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的所述化合物。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或者包括本文所述的一种或多种化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐,它们可通过使感染小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的所述化合物,改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染。

[0008] 本文公开的一些实施方案涉及抑制小核糖核酸病毒复制的方法,该方法可使感染小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或者包括本文所述的一种或多种化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐。本文所述的其它实施方案涉及使用本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)制造用于抑制小核糖核酸病毒复制的药物,其可包括使感染小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的所述化合物。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或者包括本文所述的一种或多种化合物的药物组合物或其药学上可接受的盐,它们可通过使感染小核糖核酸病毒的细胞接触有效量的所述化合物,抑制小核糖核酸病毒的复制。在一些实施方案中,小核糖核酸病毒可选自鼻病毒、甲型肝炎病毒、柯萨奇病毒和肠道病毒。

### 具体实施方式

[0009] 小核糖核酸病毒(Picornaviridae)家族内的病毒为无包膜的正义单链球形RNA病毒,带有一个二十面体衣壳。小核糖核酸病毒基因组长约7-8千碱基,并且具有一个IRES(内部核糖体进入位点,Internal Ribosomal Entry Site)。这些病毒在3'末端聚腺苷酸化,并且在5'末端具有一个VPg蛋白取代帽子。小核糖核酸病毒(Picornaviridae)家族内的病毒属包括口蹄疫病毒(Aphthovirus)、Aquamavirus、禽肝病毒(Avihepatovirus)、心病病毒(Cardiovirus)、Cosavirus、Dicipivirus、肠道病毒(Enterovirus)、马鼻炎病毒(Erbovirus)、肝病毒(Hepatovirus)、嶂病毒(Kobuvirus)、Megrivirus、双埃柯病毒(Parechovirus)、鼻病毒(Rhinovirus)、赛利病毒(Salivirus)、萨佩罗病毒(Sapelovirus)、塞内卡病毒(Senecavirus)、捷申病毒(Teschovirus)和震颤病毒(Tremovirus)。

[0010] 肠道病毒通过粪口途径传播和/或经由呼吸道飞沫空气传播,并且是高传染性的。肠道病毒属包括多个种属,包括:肠道病毒A、肠道病毒B、肠道病毒C、肠道病毒D、肠道病毒E、肠道病毒F、肠道病毒G、肠道病毒H、肠道病毒J、鼻病毒A、鼻病毒B和鼻病毒C。在前述肠道病毒的种属中有以下血清型:脊髓灰质炎病毒、鼻病毒、柯萨奇病毒、埃柯病毒和肠道病毒。

[0011] 鼻病毒引起常见的感冒。鼻病毒的得名是因为它们通过呼吸途径传播并在鼻中复制。一个人一生中可能感染多种鼻病毒,这是因为对每个血清型的免疫发展。因此,每个血清型可引起一次新感染。

[0012] 甲型肝炎感染是甲型肝炎病毒感染的结果。肝病毒通过粪口途径传播。传播可发生在人与人之间,通过摄入受污染的食物或水、或者直接接触感染者来传播。

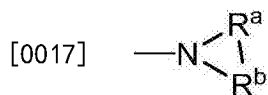
[0013] 双埃柯病毒包括人双埃柯病毒1(埃柯病毒22)、人双埃柯病毒2(埃柯病毒23)、人双埃柯病毒3、人双埃柯病毒4、人双埃柯病毒5和人双埃柯病毒6。

### [0014] 定义

[0015] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、已公开的申请和其它公开均以引用方式全文并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0016] 如本文所用,任何“R”基团(诸如但不限于R<sup>1A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>7A</sup>、R<sup>8A</sup>、R<sup>9A</sup>、R<sup>10A</sup>、

R<sup>11A</sup>、R<sup>12A</sup>、R<sup>13A</sup>、R<sup>14A</sup>、R<sup>15A</sup>、R<sup>16A</sup>、R<sup>17A</sup>、R<sup>18A</sup>、R<sup>19A</sup>、R<sup>20A</sup>、R<sup>21A</sup>、R<sup>22A</sup>、R<sup>23A</sup>、R<sup>24A</sup>、R<sup>25A</sup>、R<sup>26A</sup>、R<sup>27A</sup>、R<sup>28A</sup>、R<sup>29A</sup>、R<sup>30A</sup>、R<sup>31A</sup>、R<sup>32A</sup>、R<sup>33A</sup>、R<sup>34A</sup>、R<sup>35A</sup>、R<sup>36A</sup>、R<sup>37A</sup>和R<sup>38A</sup>)表示可连接到所指示的原子的取代基。R基团可以是被取代的或未被取代的。如果两个“R”基团被描述为“结合在一起”，则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于，如果NRaRb基团的Ra和Rb被表示为“结合在一起”，则意味着它们彼此共价结合形成环：



[0018] 此外，作为替代，如果两个“R”基团被描述为与它们所连接的原子“结合在一起”形成环，则R基团不限于前面定义的变量或取代基。

[0019] 每当基团被描述为“任选地被取代”时，该基团可以是未被取代的，或者被一个或多个所指示的取代基取代。同样，当基团被描述为“未被取代或被取代”，如果是被取代，则取代基可选自一个或多个所指示的取代基。如果没有指示取代基，则意味着所指示的“任选地被取代的”或“被取代的”基团可被一个或多个基团取代，该一个或多个基团单独且独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨甲酰基、N-氨甲酰基、O-硫代氨甲酰基、N-硫代氨甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、O-羧基、异氰酸基、硫氰酸基、异硫氰酸基、叠氮基、硝基、甲硅烷基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤代甲磺酰基、三卤代甲磺酰氨基、氨基、单取代的氨基基团和双取代的氨基基团。

[0020] 如本文所用，“Ca至Cb”（其中“a”和“b”为整数）是指烷基、烯基或炔基基团中的碳原子数，或环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂脂环基基团的环中的碳原子数。也就是说，烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂环基的环可含有“a”至“b”（包括“a”和“b”）个碳原子。因此，例如，“C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团，即CH<sub>3</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-和(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-。如果没有指定有关烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环基基团的“a”和“b”，则假定为这些定义中描述的最宽范围。

[0021] 如本文所用，“烷基”是指包含完全饱和的（无双键或三键）烃基团的直链或支链烃链。烷基基团可具有1至20个碳原子（在本文中出现时，诸如“1至20”的数值范围是指给定范围中的每个整数；例如，“1至20个碳原子”是指该烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，至多包含20个碳原子，但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”）。烷基基团也可以是具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可以是具有1至6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基基团可被指定为“C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基”或类似的指定。仅以举例的方式，“C<sub>1</sub>至C<sub>4</sub>烷基”表示烷基链中存在一至四个碳原子，即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但决不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0022] 如本文所用，“烯基”是指直链或支链烃链中含有一个或多个双键的烷基基团。烯基基团的示例包括联烯基、乙烯基甲基和乙烯基。烯基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0023] 如本文所用，“炔基”是指直链或支链烃链中含有一个或多个三键的烷基基团。炔

基的示例包括乙炔基和丙炔基。炔基基团可以是未被取代的或被取代的。

[0024] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和的(无双键或三键)单环或多环烃环系。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合的方式结合在一起。环烷基基团可在环中含有3至10个原子,或者在环中含有3至8个原子。环烷基基团可以是未被取代的或被取代的。典型的环烷基基团包括但决不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0025] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环系;但是,如果存在一个以上的环,则双键不能遍及所有环形成完全离域 $\pi$ 电子体系(否则该基团将是本文所定义的“芳基”)。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合的方式连接在一起。环烯基可在环中含有3至10个原子,或者在环中含有3至8个原子。环烯基基团可以是未被取代的或被取代的。

[0026] 如本文所用,“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域 $\pi$ 电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环系)。芳基基团中的碳原子数可以变化。例如,芳基基团可以是C<sub>6</sub>至C<sub>14</sub>芳基基团、C<sub>6</sub>至C<sub>10</sub>芳基基团或C<sub>6</sub>芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0027] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1至5个杂原子)的单环或多环芳环系(具有完全离域 $\pi$ 电子体系的环系),杂原子即不同于碳的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可以变化。例如,杂芳基基团可在环中含有4至14个原子,在环中含有5至10个原子,或者在环中含有5至6个原子。另外,术语“杂芳基”包括其中两个环(诸如,至少一个芳基环和至少一个杂芳基环,或至少两个杂芳基环)共享至少一个化学键的稠环系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、吡嗪、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是被取代的或未被取代的。

[0028] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环系,其中碳原子与1至5个杂原子一起构成所述环系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域 $\pi$ 电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是不同于碳的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合的方式结合在一起。另外,杂环或杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基基团可以是未被取代的或被取代的。这类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧杂环戊烷、1,3-二氧杂环戊烷、1,4-二氧杂环戊烷、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啉、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、噻吗啉、噻吗啉亚砷、噻吗啉砷以

及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0029] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是被取代的或未被取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)和萘基(烷基)。

[0030] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可以是被取代的或未被取代的。示例包括但不限于2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、异噻唑基(烷基)、咪唑基(烷基)和它们的苯并稠合类似物。

[0031] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指通过低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。杂脂环基(烷基)的低级亚烷基和杂环基可以是被取代的或未被取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0032] “低级亚烷基基团”是形成键以通过其末端碳原子连接分子片段的直链-CH<sub>2</sub>-系链基团。示例包括但不限于亚甲基(-CH<sub>2</sub>-)、亚乙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)、亚丙基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)和亚丁基(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)。低级亚烷基基团可通过以下方式被取代:用根据定义“被取代的”所列出的取代基来替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢。

[0033] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R是本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是被取代的或未被取代的。

[0034] 如本文所用,“酰基”是指通过羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0035] 如本文所用,“羟烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基基团替代的烷基基团。示例性羟烷基基团包括但不限于2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟乙基。羟烷基可以是被取代的或未被取代的。

[0036] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。这类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以是被取代的或未被取代的。

[0037] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。这类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是被取代的或未被取代的。

[0038] “亚氧硫基”基团是指其中R可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是被取代的或未被取代的。

[0039] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是被取代的或未被取代的。

[0040] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO<sub>2</sub>R”基团。磺酰

基可以是取代的或未被取代的。

[0041] “O-羧基”基团是指其中R可以是本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ ”基团。O-羧基可以是取代的或未被取代的。

[0042] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“ $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ ”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未被取代的。

[0043] “硫代羧基”基团是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“ $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ ”基团。硫代羧基可以是取代的或未被取代的。

[0044] “三卤代甲磺酰基”基团是指其中每个X均为卤素的“ $\text{X}_3\text{CSO}_2-$ ”基团。

[0045] “三卤代甲磺酰胺基”基团是指其中每个X均为卤素并且 $\text{R}^A$ 为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^A)-$ ”基团。

[0046] 如本文所用,术语“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 基团。

[0047] 如本文所用,术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

[0048] “氰基”基团是指“ $-\text{CN}$ ”基团。

[0049] 如本文所用,术语“叠氮基”是指 $-\text{N}_3$ 基团。

[0050] “异氰酸基”基团是指“ $-\text{NCO}$ ”基团。

[0051] “氰硫基”基团是指“ $-\text{CNS}$ ”基团。

[0052] “异硫氰基”基团是指“ $-\text{NCS}$ ”基团。

[0053] “羰基”基团是指 $\text{C}=\text{O}$ 基团。

[0054] “S-磺酰胺基”基团是指其中 $\text{R}^A$ 和 $\text{R}^B$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^A\text{R}^B)$ ”基团。S-磺酰胺基可以是取代的或未被取代的。

[0055] “N-磺酰胺基”基团是指其中R和 $\text{R}^A$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}^A)-$ ”基团。N-磺酰胺基可以是取代的或未被取代的。

[0056] “O-氨甲酰基”基团是指其中 $\text{R}^A$ 和 $\text{R}^B$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^A\text{R}^B)$ ”基团。O-氨甲酰基可以是取代的或未被取代的。

[0057] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和 $\text{R}^A$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^A)-$ ”基团。N-氨甲酰基可以是取代的或未被取代的。

[0058] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中 $\text{R}^A$ 和 $\text{R}^B$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^A\text{R}^B)$ ”基团。O-硫代氨甲酰基可以是取代的或未被取代的。

[0059] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和 $\text{R}^A$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^A)-$ ”基团。N-硫代氨甲酰基可以是取代的或未被取代的。

[0060] “C-酰胺基”基团是指其中 $\text{R}^A$ 和 $\text{R}^B$ 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯



基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R<sup>A</sup>RB)”基团。C-酰胺基可以是被取代的或未被取代的。

[0061] “N-酰胺基”基团是指其中R和R<sup>A</sup>可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R<sup>A</sup>)-”基团。N-酰胺基可以是被取代的或未被取代的。

[0062] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”是指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一个,诸如氟、氯、溴和碘。

[0063] 当未指定取代基(例如,卤代烷基)的数目时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。又如,“C1至C3烷氧基苯基”可包括一个或多个相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团。

[0064] 如本文所用,除非另有说明,否则任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写符合其通用用法、公认缩写形式或IUPAC-IUB委员会的生物化学命名规则(参见Biochem.11:942-944(1972))。

[0065] 术语“核苷”本文以本领域技术人员理解的一般意义使用,并且是指经由N-糖苷键附接到杂环碱基或其互变异构体上(例如经由嘌呤-碱基的9-位点或嘧啶-碱基的1-位点附接)的任选地被取代的戊糖部分或修饰戊糖部分构成的化合物。示例包括但不限于包含核糖部分的核糖核苷和包含脱氧核糖部分的脱氧核糖核苷。修饰戊糖部分为其中氧原子已经用碳原子取代和/或碳原子已经用硫或氧原子取代的戊糖部分。“核苷”是可具有取代碱基和/或糖部分的单体。另外,可将核苷结合到较大的DNA和/或RNA聚合物和低聚物中。在一些示例中,核苷可为核苷类似物药物。

[0066] 术语“核苷酸”本文以本领域技术人员理解的一般意义使用,并且是指具有结合到戊糖部分上的磷酸酯的核苷,例如在5'-位点。

[0067] 如本文所用,术语“杂环碱基”是指任选地被取代的含氮杂环基,其可附接到任选地被取代的戊糖部分或修饰的戊糖部分。在一些实施方案中,杂环碱基可选自任选地被取代的嘌呤-碱基、任选地被取代的嘧啶-碱基和任选地被取代的三唑-碱基(例如1,2,4-三唑)。术语“嘌呤-碱基”本文以本领域技术人员理解的一般意义使用,并且包括它的互变异构体。相似地,术语“嘧啶-碱基”本文以本领域技术人员理解的一般意义使用,并且包括它的互变异构体。任选地被取代的嘌呤-碱基的非限制性列表包括嘌呤、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、别黄嘌呤、7-烷基鸟嘌呤(例如7-甲基鸟嘌呤)、可可碱、咖啡因、尿酸和异鸟嘌呤。嘧啶-碱基的示例包括但不限于胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氢尿嘧啶和5-烷基胞嘧啶(例如5-甲基胞嘧啶)。任选地被取代的三唑-碱基的示例是1,2,4-三唑-3-酰胺。杂环碱基的其它非限制性示例包括二氨基嘌呤、8-氧-N6-烷基腺嘌呤(例如,8-氧-N6-甲基腺嘌呤)、7-脱氮黄嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-桥亚乙基胞嘧啶、N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-桥亚乙基-2,6-二氨基嘌呤、5-卤代尿嘧啶(例如5-氟尿嘧啶和5-溴尿嘧啶)、假异胞嘧啶、异胞嘧啶、异鸟嘌呤、以及在美国专利5,432,272和7,125,855中描述的其它杂环碱基,这些专利以引用方式并入本文用于公开附加的杂环碱基的限制性目的。在一些实施方案中,杂环碱基可任选地用胺或烯醇保护基团取代。

[0068] 术语“-N-连接的氨基酸”是指通过主链氨基或单取代的氨基基团连接到所表示的部分的氨基酸。当氨基酸连接在-N-连接的氨基酸中时,作为主链氨基或单取代的氨基基团

的一部分的氢中的一个不存在,并且氨基酸通过氮连接。N连接的氨基酸可以是被取代的或未被取代的。

[0069] 术语“-N-连接的氨基酸酯衍生物”是指其中主链羧酸基团已被转换为酯基团的氨基酸。在一些实施方案中,酯基团具有选自烷基-O-C(=O)-、环烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-和芳基(烷基)-O-C(=O)-的式。酯基团的非限制性列表包括以下基团的被取代的和未被取代的型式:甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、异丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、异丁基-O-C(=O)-、叔丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、环丙基-O-C(=O)-、环丁基-O-C(=O)-、环戊基-O-C(=O)-、环己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-、苄基-O-C(=O)-和萘基-O-C(=O)-。N连接的氨基酸酯衍生物可以是被取代的或未被取代的。

[0070] 术语“-O-连接的氨基酸”是指通过来自其主链羧酸基团的羟基连接到所表示的部分的氨基酸。当氨基酸连接在-O-连接的氨基酸中时,作为来自其主链羧酸基团的羟基的一部分的氢不存在,并且氨基酸通过氧连接。O连接的氨基酸可以是被取代的或未被取代的。

[0071] 如本文所用,术语“氨基酸”是指任何氨基酸(标准氨基酸和非标准氨基酸两者),包括但不限于 $\alpha$ -氨基酸、 $\beta$ -氨基酸、 $\gamma$ -氨基酸和 $\delta$ -氨基酸。合适的氨基酸的示例包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的氨基酸的另外示例包括但不限于鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\alpha$ -乙基-甘氨酸、 $\alpha$ -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

[0072] 本文所用的术语“干扰素”是本领域普通技术人员通常理解的含义。几种类型的干扰素是本领域技术人员已知的,诸如I型干扰素、2型干扰素和3型干扰素。示例的非限制性列表包括: $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -干扰素、 $\delta$ -干扰素、 $\gamma$ -干扰素、 $\lambda$ -干扰素、 $\omega$ -干扰素、 $\tau$ -干扰素、 $x$ -干扰素、共有序列干扰素和去唾液酸-干扰素。干扰素可以是被聚乙二醇化的。1型干扰素的示例包括干扰素 $\alpha$ 1A、干扰素 $\alpha$ 1B、干扰素 $\alpha$ 2A、干扰素 $\alpha$ 2B、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2a(PEGASYS, Roche)、重组干扰素 $\alpha$ 2a(ROFERON, Roche)、吸入干扰素 $\alpha$ 2b(AERX, Aradigm)、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2b(ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis; PEGINTRON, Schering)、重组干扰素 $\alpha$ 2b(INTRON A, Schering)、聚乙二醇化干扰素 $\alpha$ 2b(PEG-INTRON, Schering; VIRAFERONPEG, Schering)、干扰素 $\beta$ -1a(REBIF, Serono, Inc.和Pfizer)、共有序列干扰素 $\alpha$ (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical)。2型干扰素示例包括干扰素 $\gamma$ 1、干扰素 $\gamma$ 2和聚乙二醇化干扰素 $\gamma$ , 3型干扰素的示例包括干扰素 $\lambda$ 1、干扰素 $\lambda$ 2和干扰素 $\lambda$ 3。

[0073] 术语“硫代磷酸酯”和“硫代磷酸酯”是指通式 $\text{S}=\text{P}(\text{O})_2\text{O}-\text{R}$ 的化合物、其质子化形式

(例如,  $\text{S}=\text{P}(\text{OH})_2\text{O}-\text{R}$  和  $\text{S}=\text{P}(\text{OH})(\text{SH})\text{O}-\text{R}$ ) 以及其互变异构体 (诸如,  $\text{O}=\text{P}(\text{SH})(\text{OH})\text{O}-\text{R}$ )。

[0074] 如本文所用,术语“磷酸酯”以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括

其质子化形式 (例如,  $\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{O}-\text{R})$  和  $\text{O}=\text{P}(\text{OH})_2(\text{O}-\text{R})$ )。如本文所用, 术语“单磷酸酯”、“二磷酸酯”和“三磷酸酯”以本领域技术人员所理解的普通含义使用, 并且包括质子化形式。

[0075] 如本文所用, 术语“保护基团”和“多个保护基团”是指添加到分子中以防止分子中的现有基团经受不希望的化学反应的任何原子或原子团。保护基团部分的示例在“T.W.Greene和P.G.M.Wuts,《Protective Groups in Organic Synthesis》第3版, John Wiley&Sons, 1999”和“J.F.W.McOmie,《Protective Groups in Organic Chemistry》, Plenum Press, 1973”中有所描述, 这两本书以引用方式并入本文用于公开合适的保护基团的限制性目的。可以一定方式选择保护基团部分, 使得它们在某些反应条件下是稳定的, 并且在方便的阶段可使用本领域已知的方法将它们轻松移除。保护基团的非限制性列表包括苄基、被取代的苄基、烷基羰基和烷氧基羰基 (例如, 叔丁氧羰基 (BOC)、乙酰基或异丁酰基)、芳基烷基羰基和芳基烷氧基羰基 (例如, 苄氧基羰基)、被取代的甲基醚 (例如, 甲氧基甲基醚)、被取代的乙基醚、被取代的苄基醚、四氢吡喃基醚、甲硅烷基 (例如, 三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、三-异-丙基硅烷基氧基甲基、[2-(三甲基硅烷基)乙氧基]甲基或叔丁基二苯基甲硅烷基)、酯 (例如, 苯甲酸酯)、碳酸酯 (例如, 甲氧基甲基碳酸酯)、磺酸酯 (例如, 甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)、无环缩酮 (例如, 二甲基缩醛)、环缩酮 (例如, 1,3-二噁烷、1,3-二氧杂环戊烷和本文所述的那些)、无环缩醛、环缩醛 (例如, 本文所述的那些)、无环半缩醛、环半缩醛、环二硫缩酮 (例如, 1,3-二噁烷或1,3-二硫戊环)、原酸酯 (例如, 本文所述的那些) 和三芳基甲基基团 (例如, 三苯甲基、单甲氧基三苯甲基 (MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基 (DMTr)、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基 (TMTr) 和本文所述的那些)。

[0076] 术语“药学上可接受的盐”是指对所施用的生物体不会引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中, 盐是化合物的酸加成盐。药用盐可通过使化合物与无机酸 (诸如, 氢卤酸 (如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸) 反应而获得。药用盐也可通过使化合物与有机酸 (诸如, 脂族或芳族羧酸或磺酸, 如甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸) 反应而获得。药用盐也可通过使化合物与碱反应形成盐 (诸如, 铵盐、碱金属盐 (如钠盐或钾盐)、碱土金属盐 (如钙盐或镁盐)、有机碱的盐 (如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C1至C7烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺), 以及具有氨基酸 (如精氨酸和赖氨酸) 的盐) 而获得。

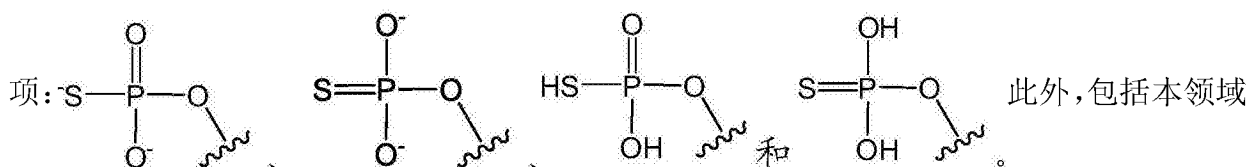
[0077] 除非另有明确说明, 否则本申请中所用的术语和短语以及其变型, 特别是所附权利要求中所用的术语和短语以及其变型应被解释为与限制性相反的开放式。作为前述的示例, 术语“包括 (including)”应当被理解为“包括但没有限制”、“包括但不限于”等; 本文所用的术语“包含”与“包括”、“含有”或“其特征在于”同义并且是包括性的或开放式的, 并且不排除另外的未列举要素或方法步骤; 术语“具有”应当被解释为“至少具有”; 术语“包括 (includes)”应当被解释为“包括但不限于”; 术语“示例”被用来提供讨论中的项的示例性示例, 而不是其穷举性或限制性列表; 并且使用如“优选地”、“优选的”、“所需的”或“期望的”的术语以及类似含义的词语不应被理解为暗示某些特征对于结构或功能是关键、必

要的或甚至重要的,而是仅旨在强调可能或可能不在具体实施方案中使用的替代或另外的特征。此外,术语“包含”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当在过程的上下文中使用时,术语“包含”是指该过程至少包括所列举的步骤,但可包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时,术语“包含”是指该化合物、组合物或装置至少包括所列举的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。同样,与连接词“和”联系在一起的一组项不应被解读为要求这些项中的每一个均存在于该分组中,而是应被解读为“和/或”,除非另有明确说明。类似地,与连接词“或”联系在一起的一组项不应被解读为在该组中要求相互排他性,而是应被解读为“和/或”,除非另有明确说明。

[0078] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,各种单数/复数置换可在本文中明确表述。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。单个处理器或其它单元可满足权利要求中所列举的若干项的功能。在相互不同的从属权利要求中列举某些措施这一不争事实并不表示不能有利地使用这些措施的组合。权利要求中的任何参考标记不应被解释为限制范围。

[0079] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果没有明确指出绝对立体化学结构,则每个中心可独立地具有R-构型或S-构型,或它们的混合物。因此,本文提供的化合物可以是对映体纯的、对映体富集的、外消旋混合物、非对映体纯的、非对映体富集的或立体异构体混合物。另外,应当理解,在本文所述的具有一个或多个双键(其产生可被定义为E或Z的几何异构体)的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z,或它们的混合物。

[0080] 同样,应当理解,在所述的任何化合物中,还包括所有互变异构形式。例如,包括磷酸酯和硫代磷酸酯基团的所有互变异构体。硫代磷酸酯的互变异构体的示例包括以下各



已知的杂环碱基的所有互变异构体,包括天然和非天然嘌呤碱基和嘧啶碱基的互变异构体。

[0081] 应当理解,如果本文公开的化合物具有未填充的化合价时,则该化合价要用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来填充。

[0082] 应当理解,本文所述的化合物可用同位素标记。此外,用同位素诸如氘进行取代可提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如延长体内半衰期或降低剂量要求。在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物中可存在氢原子的任何位置,氢原子可以是氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,本文提及化合物包括所有潜在的同位素形式,除非上下文另有明确规定。

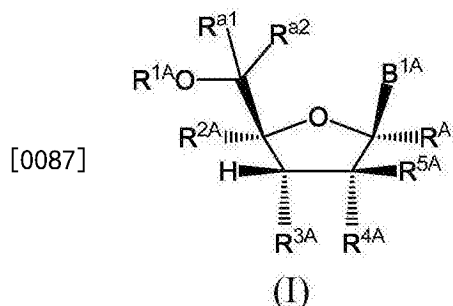
[0083] 应当理解,本文所述的方法和组合包括结晶形式(也称为多晶型,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、无定形相、盐、溶剂合物和水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其

它实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂合物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且可用药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)在结晶的过程中形成。当溶剂为水时,形成水合物,或者当溶剂为醇时,形成醇化物。此外,本文提供的化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来讲,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

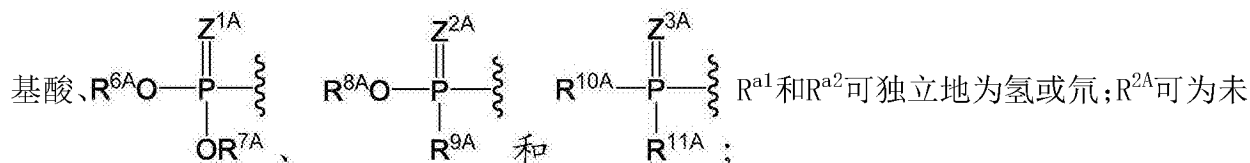
[0084] 在提供值范围的情况下,应当理解,上限和下限以及该范围的上限和下限之间的每个中间值均包括在实施方案中。

[0085] 化合物

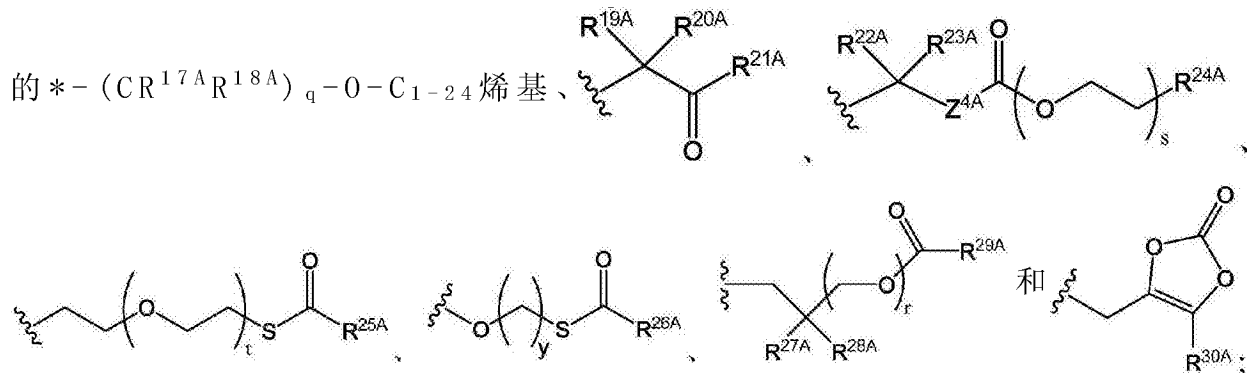
[0086] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:

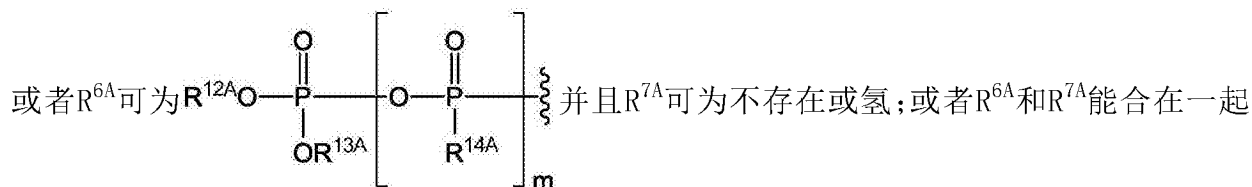


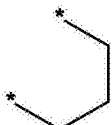
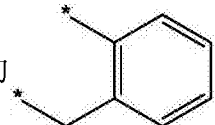
[0088] 其中:  $B^{1A}$  可为任选地被取代的杂环碱基或具有受保护的氨基基团的任选地被取代的杂环碱基;  $R^A$  可为氢或氘;  $R^{1A}$  可选自氢、任选地被取代的酰基、任选地被取代的O连接的氨基



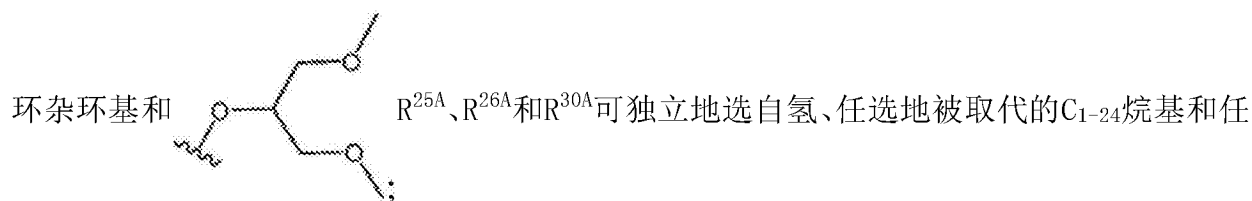
被取代的  $C_{1-4}$  烷基、未被取代的  $C_{2-4}$  烯基、未被取代的  $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  叠氮烷基或  $C_{1-6}$  氨基烷基;  $R^{3A}$  可选自氢、氘、卤代基、OH、 $-OC(=O)R^{7A}$  和任选地被取代的O连接的氨基酸;  $R^{4A}$  可为氢或氘;  $R^{5A}$  可为氢、氘、卤素、 $N_3$ 、OH、任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-6}$  烯基和任选地被取代的  $C_{2-6}$  炔基;  $R^{6A}$ 、 $R^{7A}$  和  $R^{8A}$  可独立地选自不存在、氢、任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基、任选地被取代的  $C_{3-24}$  烯基、任选地被取代的  $C_{3-24}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基)、任选地被取代的  $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$  烷基、任选地被取代



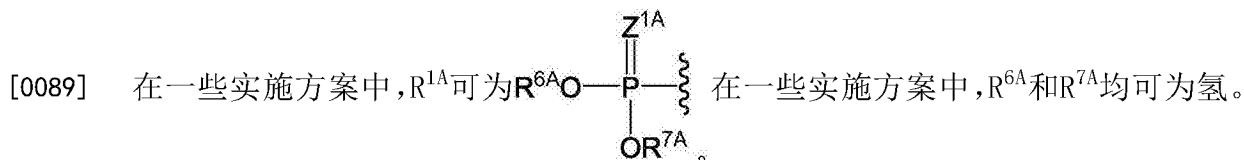


形成选自以下的部分:任选地被取代的  和任选地被取代的  , 其中 $R^{6A}$

和 $R^{7A}$ 所连接的氧、磷和该部分形成六元至十元环系; $R^{9A}$ 可独立地选自任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基、 $NR^{31A}R^{32A}$ 、任选地被取代的N连接的氨基酸和任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物; $R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 可独立地为任选地被取代的N连接的氨基酸或任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物; $R^{12A}$ 和 $R^{13A}$ 可独立地为不存在或氢; $R^{14A}$ 可为 $O^-$ 、 $OH$ 或甲基;每个 $R^{15A}$ 、每个 $R^{16A}$ 、每个 $R^{17A}$ 和每个 $R^{18A}$ 可独立地为氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基或烷氧基; $R^{19A}$ 、 $R^{20A}$ 、 $R^{22A}$ 和 $R^{23A}$ 可独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基和任选地被取代的芳基; $R^{21A}$ 和 $R^{24A}$ 可独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-O-C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $-O-$ 芳基、任选地被取代的 $-O-$ 杂芳基、任选地被取代的 $-O-$ 单



选地被取代的芳基; $R^{27A}$ 和 $R^{28A}$ 可独立地为 $-C\equiv N$ 或任选地被取代的取代基,所述任选地被取代的取代基选自 $C_{2-8}$ 有机基羰基、 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基和 $C_{2-8}$ 有机基氨基羰基; $R^{29A}$ 可独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基和任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基; $R^{31A}$ 和 $R^{32A}$ 可独立地选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基和任选地被取代的芳基( $C_{1-4}$ 烷基); $R''^A$ 可为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基; $m$ 和 $t$ 可独立地为0或1; $p$ 和 $q$ 可独立地选自1、2和3; $s$ 可为0、1、2或3; $r$ 和 $u$ 可独立地为1或2; $y$ 可为3、4或5;并且 $Z^{1A}$ 、 $Z^{2A}$ 、 $Z^{3A}$ 和 $Z^{4A}$ 可独立地为O(氧)或S(硫)。



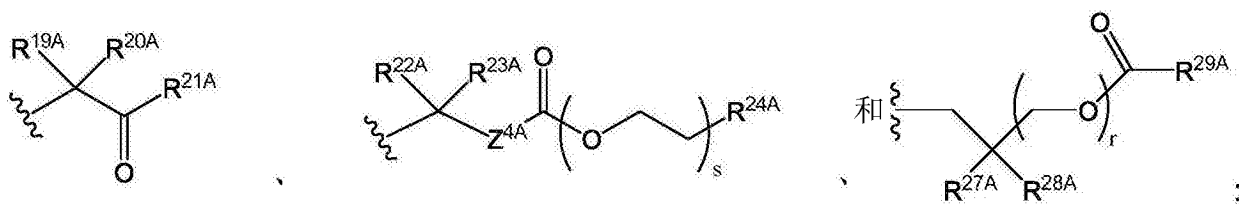
在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可不存在。在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个可不存在。在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个可为氢。本领域的技术人员理解当 $R^{6A}$ 和/或 $R^{7A}$ 不存在时,相关的氧将带有负电荷。例如,当 $R^{6A}$ 不存在时,与 $R^{6A}$ 相关的氧将具有负电荷。在一些实施方案中, $Z^{1A}$ 可为O(氧)。在其它实施方案中, $Z^{1A}$ 可为S(硫)。在一些实施方案中, $R^{1A}$ 可为单磷酸。在其它实施方案中, $R^{1A}$ 可为单硫代磷酸酯。

[0090] 在一些实施方案中,当 $R^{1A}$ 为 $R^{6A}O-P(=Z^{1A})(OR^{7A})$ 时, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的一个可为氢,并且 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的另一个可选自任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{3-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{3-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的一个可为氢,并且 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的另一个可为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基。在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可独立地选自任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{3-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{3-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可作为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基。在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可作为任选地被取代的 $C_{3-24}$ 烯基。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 可独立地为以下任选地被取代的型式:十四碳烯基、十四烷基、棕榈烯基、棕榈基、十六碳烯基、油基、反油基、异油基、亚油基、 $\alpha$ -亚麻基、花生四烯酰基、二十碳五烯酰基、瓢儿菜基、二十二碳六烯酰基、辛酰基、辛基、月桂基、硬脂基、花生基、二十二烷基、二十四酰基和二十六烷基。

[0091] 在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个可为 $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可作为 $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基。在一些实施方案中,每个 $R^{15A}$ 和每个 $R^{16A}$ 均可作为氢。在其它实施方案中, $R^{15A}$ 和 $R^{16A}$ 中的至少一个可为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基。在其它实施方案中, $R^{15A}$ 和 $R^{16A}$ 中的至少一个可为烷氧基(例如苯甲酰氧基)。在一些实施方案中, $p$ 可为1。在其它实施方案中, $p$ 可为2。在其它实施方案中, $p$ 可为3。

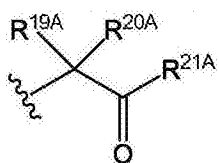
[0092] 在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个可为 $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。在其它实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可作为 $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基。在一些实施方案中,每个 $R^{17A}$ 和每个 $R^{18A}$ 均可作为氢。在其它实施方案中, $R^{17A}$ 和 $R^{18A}$ 中的至少一个可为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基。在一些实施方案中, $q$ 可为1。在其它实施方案中, $q$ 可为2。在其它实施方案中, $q$ 可为3。当 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个为 $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ 烷基或 $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ 烯基时, $C_{1-24}$ 烷基可选自辛酰基、辛基、月桂基、十四烷基、棕榈基、硬脂基、花生基、二十二烷基、二十四酰基、和二十六烷基,并且 $C_{2-24}$ 烯基可选自十四碳烯基、棕榈烯基、十六碳烯基、油基、反油基、异油基、亚油基、 $\alpha$ -亚麻基、花生四烯酰基、二十碳五烯酰基、瓢儿菜基、和二十二碳六烯酰基。

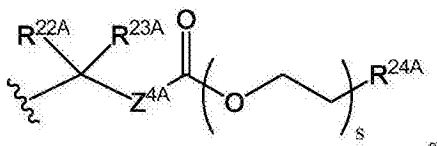
[0093] 在一些实施方案中,当 $R^{1A}$ 为 $R^{6A}O-P(=Z^{1A})(OR^{7A})$ 时, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个可选自

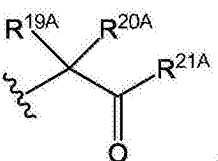


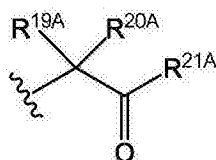
并且 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的另一个可选自不存在、氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$

烯基、任选地被取代的C<sub>2-24</sub>炔基、任选地被取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、任选地被取代的C<sub>3-6</sub>环烯基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的芳基(C<sub>1-6</sub>烷基)。

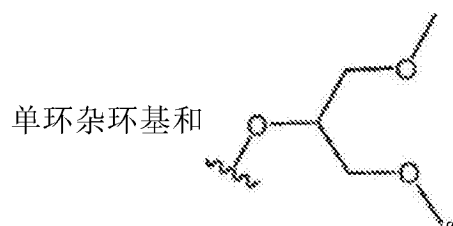
[0094] 在一些实施方案中, R<sup>6A</sup>和R<sup>7A</sup>中的至少一个可为  或



[0095] 在一些实施方案中, R<sup>6A</sup>和R<sup>7A</sup>均可可为  当R<sup>6A</sup>和R<sup>7A</sup>中的一个或两个为

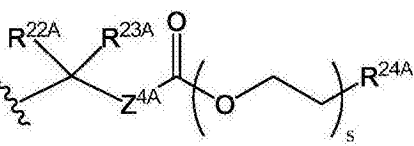


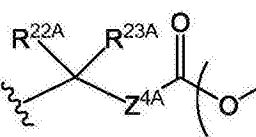
时, R<sup>19A</sup>和R<sup>20A</sup>可独立地选自氢、任选地被取代的C<sub>1-24</sub>烷基和任选地被取代的芳基;并且R<sup>21A</sup>可选自氢、任选地被取代的C<sub>1-24</sub>烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C<sub>1-24</sub>烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基、任选地被取代的-O-



单环杂环基和 在一些实施方案中, R<sup>19A</sup>和R<sup>20A</sup>可为氢。在其它实施方案中,

R<sup>19A</sup>和R<sup>20A</sup>中的至少一个可为任选地被取代的C<sub>1-24</sub>烷基或任选地被取代的芳基。在一些实施方案中, R<sup>21A</sup>可为任选地被取代的C<sub>1-24</sub>烷基。在其它实施方案中, R<sup>21A</sup>可为任选地被取代的芳基。在其它实施方案中, R<sup>21A</sup>可为任选地被取代的-O-C<sub>1-24</sub>烷基或任选地被取代的-O-芳基。在一些实施方案中, R<sup>21A</sup>可为任选地被取代的-O-C<sub>1-24</sub>烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-杂芳基或任选地被取代的-O-单环杂环基。

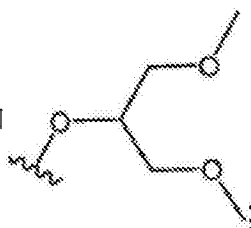
[0096] 在一些实施方案中, R<sup>6A</sup>和R<sup>7A</sup>均可可为  当R<sup>6A</sup>和R<sup>7A</sup>中

的一个或两个为  时, R<sup>22A</sup>和R<sup>23A</sup>可独立地选自氢、任选地被取

代的C<sub>1-24</sub>烷基和任选地被取代的芳基; R<sup>24A</sup>可独立地选自氢、任选地被取代的C<sub>1-24</sub>烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-O-C<sub>1-24</sub>烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代



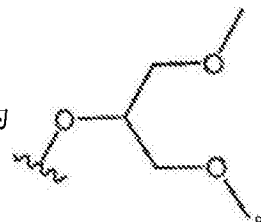
的-O-杂芳基、任选地被取代的-O-单环杂环基和



并且 $Z^{4A}$ 可独立地为O

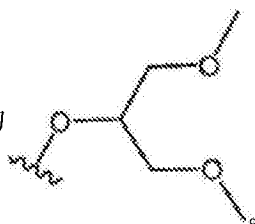
(氧)或S(硫)。在一些实施方案中, $R^{22A}$ 和 $R^{23A}$ 可为氢。在其它实施方案中, $R^{22A}$ 和 $R^{23A}$ 中的至少一个可为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基或任选地被取代的芳基。在一些实施方案中, $R^{24A}$ 可为任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基。在其它实施方案中, $R^{24A}$ 可为任选地被取代的芳基。在其它实施方案中, $R^{24A}$ 可为任选地被取代的-O- $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的-O-芳基、任选地被取代的-O-

杂芳基或任选地被取代的-O-单环杂环基。在其它实施方案中, $R^{24A}$ 可为



在一些实施方案中, $Z^{4A}$ 可为O(氧)。在其它实施方案中, $Z^{4A}$ 可为S(硫)。在一些实施方案中,s可为0。在其它实施方案中,s可为1。在其它实施方案中,s可为2。在其它实施方案中,s可为

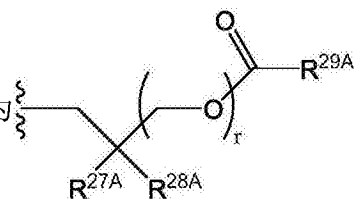
3。在一些实施方案中,s可为0,并且 $R^{24A}$ 可为



在一些实施方案中,u可为1。

在其它实施方案中,u可为2。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的一个或两个可为异丙氧基羰氧基甲基(POC)。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的一个或两个可为新戊酰氧基甲基(POM)。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 可均为异丙氧基羰氧基甲基基团,并且形成双(异丙氧基羰氧基甲基)(双(POC))前药。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 可均为新戊酰氧基甲基基团,并且形成双(新戊酰氧基甲基)(双(POM))前药。

[0097] 在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 可均为

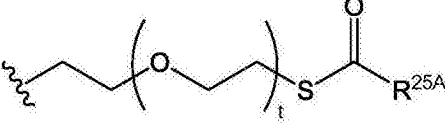


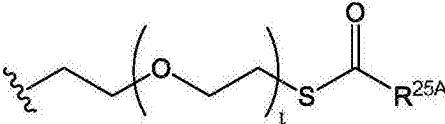
其中 $R^{27A}$ 和 $R^{28A}$ 可独

立地为 $-C\equiv N$ 或任选地被取代的取代基,所述任选地被取代的取代基选自 $C_{2-8}$ 有机基羰基、 $C_{2-8}$ 烷氧基羰基和 $C_{2-8}$ 有机基氨基羰基; $R^{29A}$ 可选自氢、任选地被取代的 $C_{1-24}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{2-24}$ 炔基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基和任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烯基;并且r可为1或2。

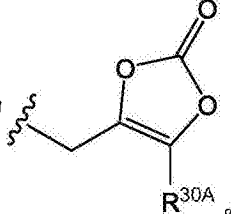
[0098] 在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可任选地被取代的芳基。在一些实施方案中, $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个可为任选地被取代的芳基。例如 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 均可任选地被取代的苯基或任选地被取代的萘基。当被取代时,被取代的芳基可被1、2、3或多于3个取代基取代。当存在超过两个取代基时,取代基可为相同的或不同的。在一些实施方案中,当 $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 中的至少一个为被取代的苯基时,被取代的苯基可为对位、间位或邻位被取代的苯基。

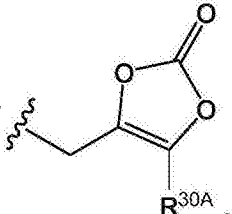
[0099] 在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  均可为任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基)。在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  中的至少一个可为任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基)。例如  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  均可为任选地被取代的苄基。当被取代时, 被取代的苄基可被 1、2、3 或多于 3 个取代基取代。当存在超过两个取代基时, 取代基可为相同的或不同的。在一些实施方案中, 芳基 ( $C_{1-6}$  烷基) 的芳基基团可为对位、间位或邻位被取代的苯基。

[0100] 在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  均可为  在一些实施方案中,

方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  中的至少一个可为  在一些实施方案中,

$R^{25A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{25A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基。在其它实施方案中,  $R^{25A}$  可为任选地被取代的芳基, 例如任选地被取代的苯基。在一些实施方案中,  $R^{25A}$  可为  $C_{1-6}$  烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链) 和己基 (支链和直链)。在一些实施方案中,  $t$  可为 0。在其它实施方案中,  $t$  可为 1。在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  中的一个或两个可为 S-酰硫乙基 (SATE)。

[0101] 在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  均可为  在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$

中的至少一个可为  在一些实施方案中,  $R^{30A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{30A}$

可为任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{30A}$  可为  $C_{1-4}$  烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在其它实施方案中,  $R^{30A}$  可为任选地被取代的芳基, 例如任选地被取代的苯基或任选地被取代的萘基。在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  可均为二氧杂环戊二烯酮基团并形成二氧杂环戊二烯酮前药。

[0102] 在一些实施方案中,  $R^{1A}$  可为  $R^{6A}O-P(=Z^{1A})(OR^{7A})$ ;  $R^{6A}$  可为  $R^{12A}O-P(=O)(OR^{13A})-O-P(=O)(R^{14A})$    $R^{7A}$

可为不存在或氢;  $R^{12A}$  和  $R^{13A}$  可独立地为不存在或氢;  $R^{14A}$  可为  $O^-$ 、 $OH$  或甲基; 并且  $m$  可为 0 或 1。在一些实施方案中,  $m$  可为 0, 并且  $R^{7A}$ 、 $R^{12A}$  和  $R^{13A}$  可独立地为不存在或氢。在其它实施方案中,  $m$  可为 1, 并且  $R^{7A}$ 、 $R^{12A}$  和  $R^{13A}$  可独立地为不存在或氢; 并且  $R^{14A}$  可为  $O^-$  或  $OH$ 。在其它实施方案中,  $m$  可为 1, 并且  $R^{7A}$ 、 $R^{12A}$  和  $R^{13A}$  可独立地为不存在或氢; 并且  $R^{14A}$  可为甲基。本领域的技术人

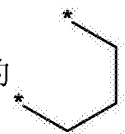
员理解当 $R^{6A}$ 为 $R^{12A}O-P(OR^{13A})_2-O-P(R^{14A})_2$ 时,  $R^{7A}$ 为不存在或氢并且 $m$ 为0,  $R^{1A}$ 可为二磷酸,

此时 $Z^{1A}$ 为氧或 $\alpha$ -硫代磷酸盐时,  $Z^{1A}$ 为硫。同样地, 本领域的技术人员理解当 $R^{6A}$ 为

$R^{12A}O-P(OR^{13A})_2-O-P(R^{14A})_2$ 时,  $R^{7A}$ 为不存在或氢,  $m$ 为1并且 $R^{14A}$ 为 $O^-$ 或 $OH$ 时,  $R^{1A}$ 可为三磷酸盐,

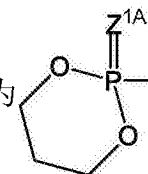
此时 $Z^{1A}$ 为氧或 $\alpha$ -三磷酸腺苷,  $Z^{1A}$ 为硫。

[0103] 在一些实施方案中,  $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 能合在一起形成任选地被取代的



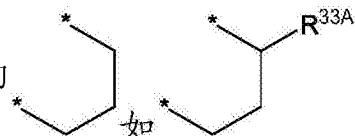
任选地被取代的。当被取代时, 环可被取代1、2、3或3或更多次。当用多个取代基

取代时, 取代基可为相同的或不同的。在一些实施方案中, 当 $R^{1A}$ 为



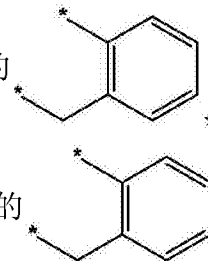
任选地被取代的芳基基团和/或任选地被取代的杂芳基进行取代。合适杂芳基的示例为吡啶

基。在一些实施方案中,  $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 能合在一起形成任选地被取代的



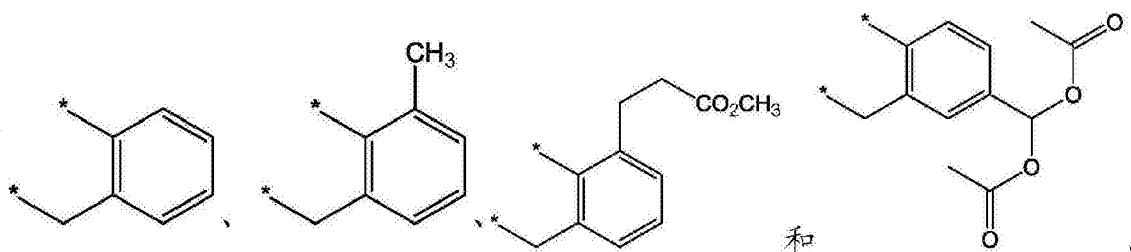
其中 $R^{33A}$ 可为任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基或任选地被取代的杂环基。在一些实施方案中,  $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 可形成环状1-芳基-1,3-丙酯(HepDirect)前药部分。

[0104] 在一些实施方案中,  $R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 能合在一起形成任选地被取代的



$R^{6A}$ 和 $R^{7A}$ 所连接的氧、磷和该部分形成六元至十元环系。任选地被取代的

例包括



在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  可形成环水杨醇 (cyclosaligenyl) (cycloSal) 前药。

[0105] 在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  可为相同的。在一些实施方案中,  $R^{6A}$  和  $R^{7A}$  可为不同的。

[0106] 在一些实施方案中,  $Z^{1A}$  可为 O (氧)。在其它实施方案中,  $Z^{1A}$  可为 S (硫)。

[0107] 在一些实施方案中,  $R^{1A}$  可为  $R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$  在一些实施方案中,  $R^{8A}$  可选自不存在、

氢、任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-24}$  烯基、任选地被取代的  $C_{2-24}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基和任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烯基; 并且  $R^{9A}$  可独立地选自任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-24}$  烯基、任选地被取代的  $C_{2-24}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基和任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烯基。

[0108] 在一些实施方案中,  $R^{8A}$  可为氢, 并且  $R^{9A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基。合适的  $C_{1-6}$  烷基的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链) 和己基 (支链和直链)。在其它实施方案中,  $R^{8A}$  可为氢, 并且  $R^{9A}$  可为  $NR^{30A}R^{31A}$ , 其中  $R^{30}$  和  $R^{31}$  可独立地选自氢、任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-24}$  烯基、任选地被取代的  $C_{2-24}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基和任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烯基。

[0109] 在一些实施方案中,  $R^{8A}$  可为不存在或氢; 并且  $R^{9A}$  可为任选地被取代的 N 连接的氨基酸或任选地被取代的 N 连接的氨基酸酯衍生物。在其它实施方案中,  $R^{8A}$  可为任选地被取代的芳基; 并且  $R^{9A}$  可为任选地被取代的 N 连接的氨基酸或任选地被取代的 N 连接的氨基酸酯衍生物。在其它实施方案中,  $R^{8A}$  可为任选地被取代的杂芳基; 并且  $R^{9A}$  可为任选地被取代的 N 连接的氨基酸或任选地被取代的 N 连接的氨基酸酯衍生物。在一些实施方案中,  $R^{9A}$  可选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸以及它们的酯衍生物。任选地被取代的 N 连接的氨基酸酯衍生物的示例包括任选地被取代的以下型式: 丙氨酸异丙酯、丙氨酸环己酯、丙氨酸新戊酯、缬氨酸异丙酯和亮氨酸异丙酯。在一

些实施方案中,  $R^{9A}$  可具有结构 其中  $R^{34A}$  可选自氢、任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、

任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基) 和任选地被取代的卤代烷基;  $R^{35A}$  可选自氢、任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选地被取代的  $C_{1-6}$  卤代烷基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选地被取代的  $C_6$  芳基、任选地被取代的  $C_{10}$  芳基和任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基); 并且  $R^{36A}$  可为氢或任选地被取代的  $C_{1-4}$  烷基; 或者  $R^{35A}$  和  $R^{36A}$  能合在一起形成任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基。

[0110] 当 $R^{35A}$ 被取代时, $R^{35A}$ 可被一个或多个选自以下基团的取代基取代:N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选地被取代的芳基、羟基、任选地被取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中, $R^{35A}$ 可为未被取代的 $C_{1-6}$ -烷基,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中, $R^{35A}$ 可为氢。在其它实施方案中, $R^{35A}$ 可为甲基。在一些实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基。任选地被取代的 $C_{1-6}$ -烷基的示例包括以下任选地被取代的变体:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中, $R^{34A}$ 可为甲基或异丙基。在一些实施方案中, $R^{34A}$ 可为乙基或新戊基。在其它实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基。任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基的示例包括以下任选地被取代的变体:环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。在一个实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的环己基。在其它实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的芳基,例如苯基和萘基。在其它实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的芳基( $C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的苄基。在一些实施方案中, $R^{34A}$ 可为任选地被取代的 $C_{1-6}$ 卤代烷基如 $CF_3$ 。在一些实施方案中, $R^{36A}$ 可为氢。在其它实施方案中, $R^{36A}$ 可为任选地被取代的 $C_{1-4}$ -烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中, $R^{36A}$ 可为甲基。在一些实施方案中, $R^{35A}$ 和 $R^{36A}$ 能合在一起形成任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基。任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基的示例包括以下任选地被取代的变体:环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。取决于为 $R^{35A}$ 和 $R^{36A}$ 选择的基团, $R^{35A}$ 和 $R^{36A}$ 所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中, $R^{35A}$ 和 $R^{36A}$ 所连接的碳可为(R)-手性中心。在其它实施方案中, $R^{35A}$ 和 $R^{36A}$ 所连接的碳可为(S)-手性中心。

[0111] 在一些实施方案中,当 $R^{1A}$ 为 $R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$ 时, $Z^{2A}$ 可为O(氧)。在其它实施方案中,当

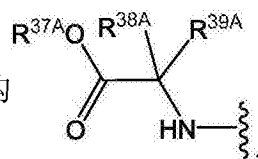
$R^{1A}$ 为 $R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$ 时, $Z^{2A}$ 可为S(硫)。在一些实施方案中,当 $R^{1A}$ 为 $R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$ 时,式(I)的

化合物可为磷酰胺前药,诸如芳基磷酰胺前药。

[0112] 在一些实施方案中, $R^{1A}$ 可为 $R^{10A}-P(=Z^{3A})(R^{11A})$ 。在一些实施方案中, $R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 可为任选

地被取代的N连接的氨基酸或任选地被取代的N连接的氨基酸酯衍生物。在一些实施方案中, $R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 可独立地选自丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸以及它们的酯衍生物。在一些实施方案中, $R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 可为以下任选地被取代的型式:丙氨酸异丙酯、丙氨酸环己酯、丙氨酸新戊酯、缬氨酸异丙酯和亮氨酸

异丙酯。在一些实施方案中, $R^{10A}$ 和 $R^{11A}$ 可独立地具有结构

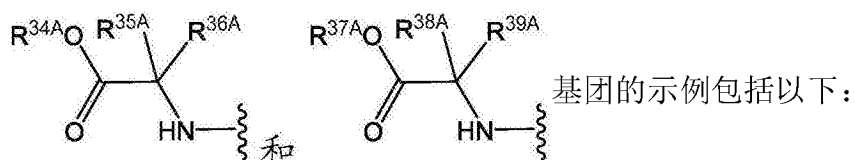


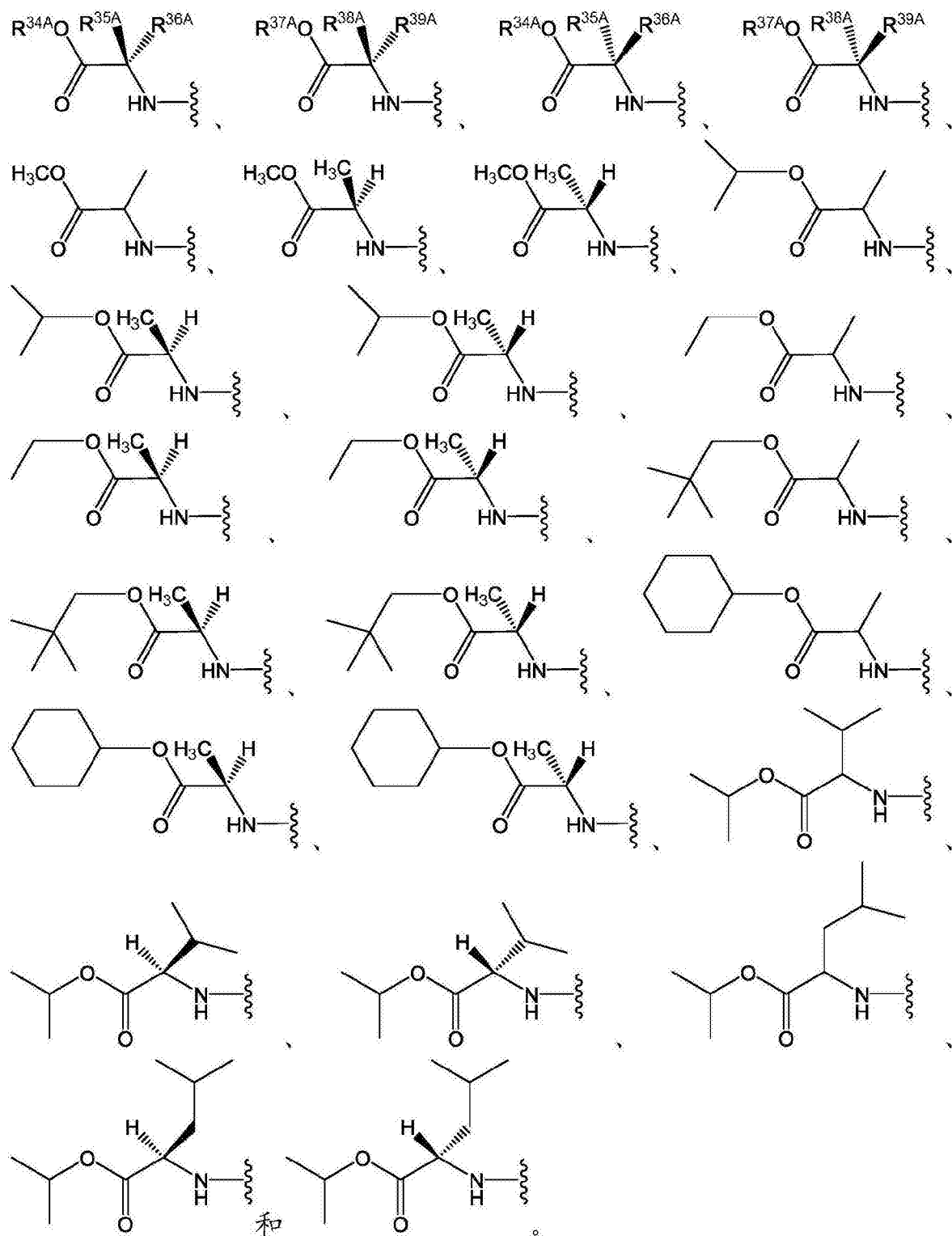
其中 $R^{37A}$ 可选自

氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ -烷基、任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被

取代的芳基 ( $C_{1-6}$ 烷基) 和任选地被取代的卤代烷基;  $R^{38A}$  可选自氢、任选地被取代的  $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的  $C_{1-6}$ 卤代烷基、任选地被取代的  $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的  $C_6$ 芳基、任选地被取代的  $C_{10}$ 芳基和任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$ 烷基); 并且  $R^{39A}$  可为氢或任选地被取代的  $C_{1-4}$ 烷基; 或者  $R^{38A}$  和  $R^{39A}$  能合在一起形成任选地被取代的  $C_{3-6}$ 环烷基。

[0113] 当  $R^{38A}$  被取代时,  $R^{38A}$  可被一个或多个选自以下基团的取代基取代: N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选地被取代的芳基、羟基、任选地被取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中,  $R^{38A}$  可为未被取代的  $C_{1-6}$ -烷基, 诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,  $R^{38A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{38A}$  可为甲基。在一些实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-6}$ 烷基。任选地被取代的  $C_{1-6}$ -烷基的示例包括以下任选地被取代的变体: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链) 和己基 (支链和直链)。在一些实施方案中,  $R^{37A}$  可为甲基或异丙基。在一些实施方案中,  $R^{37A}$  可为乙基或新戊基。在其它实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的  $C_{3-6}$ 环烷基。任选地被取代的  $C_{3-6}$ 环烷基的示例包括以下任选地被取代的变体: 环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。在一个实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的环己基。在其它实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的芳基, 例如苯基和萘基。在其它实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的苄基。在一些实施方案中,  $R^{37A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-6}$ 卤代烷基如  $CF_3$ 。在一些实施方案中,  $R^{39A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{39A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-4}$ -烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,  $R^{39A}$  可为甲基。在一些实施方案中,  $R^{38A}$  和  $R^{39A}$  能合在一起形成任选地被取代的  $C_{3-6}$ 环烷基。任选地被取代的  $C_{3-6}$ 环烷基的示例包括以下任选地被取代的变体: 环丙基、环丁基、环戊基、和环己基。取决于为  $R^{38A}$  和  $R^{39A}$  选择的基团,  $R^{38A}$  和  $R^{39A}$  所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中,  $R^{38A}$  和  $R^{39A}$  所连接的碳可为 (R)-手性中心。在其它实施方案中,  $R^{38A}$  和  $R^{39A}$  所连接的碳可为 (S)-手性中心。合适的





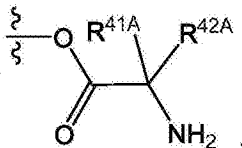
[0114] 在一些实施方案中, R<sup>10A</sup>和R<sup>11A</sup>可为相同的。在一些实施方案中, R<sup>10A</sup>和R<sup>11A</sup>可为不同的。

[0115] 在一些实施方案中,  $Z^{3A}$  可为 O (氧)。在其它实施方案中,  $Z^{3A}$  可为 S (硫)。在一些实施

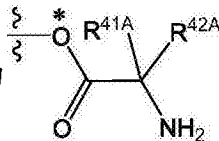
方案中,当R<sup>1A</sup>为 $\text{R}^{10\text{A}}-\text{P}(\text{R}^{11\text{A}})=\text{Z}^{3\text{A}}$ 时,式(I)的化合物可为磷酰二胺前药。

[0116] 在一些实施方案中,  $R^{1A}$  可为氢。在一些实施方案中,  $R^{1A}$  可为任选地被取代的酰基。在其它实施方案中,  $R^{1A}$  可为  $-C(=O)R^{40A}$ , 其中  $R^{40A}$  可选自任选地被取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选地被取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-8}$  环烷基、任选地被取代的  $C_{5-8}$  环烯基、任选地被取代的  $C_{6-10}$  芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基)、任选地被取代的杂芳基 ( $C_{1-6}$  烷基) 和任选地被取代的杂环基 ( $C_{1-6}$  烷基)。在一些实施方案中,  $R^{40A}$  可为被取代的  $C_{1-12}$  烷基。在其它实施方案中,  $R^{40A}$  可为未被取代的  $C_{1-12}$  烷基。

[0117] 在其它实施方案中,  $R^{1A}$  可为任选地被取代的 O 连接的氨基酸。合适的 O 连接的氨基酸的示例包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的氨基酸的另外示例包括但不限于鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\alpha$ -乙基-甘氨酸、 $\alpha$ -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

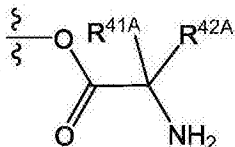
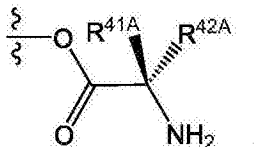
在一些实施方案中, O 连接的氨基酸可具有结构  其中  $R^{41A}$  可选自氢、任

选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选地被取代的  $C_{1-6}$  卤代烷基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选地被取代的  $C_6$  芳基、任选地被取代的  $C_{10}$  芳基和任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基);  $R^{42A}$  可为氢或任选地被取代的  $C_{1-4}$  烷基; 或者  $R^{41A}$  和  $R^{42A}$  可结合在一起形成任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基。本领域技术人员应当理解, 当  $R^{1A}$  为任选地被取代的 O 连接的氨基酸时, 式 (I) 的  $R^{1A}O$ - 的氧是任

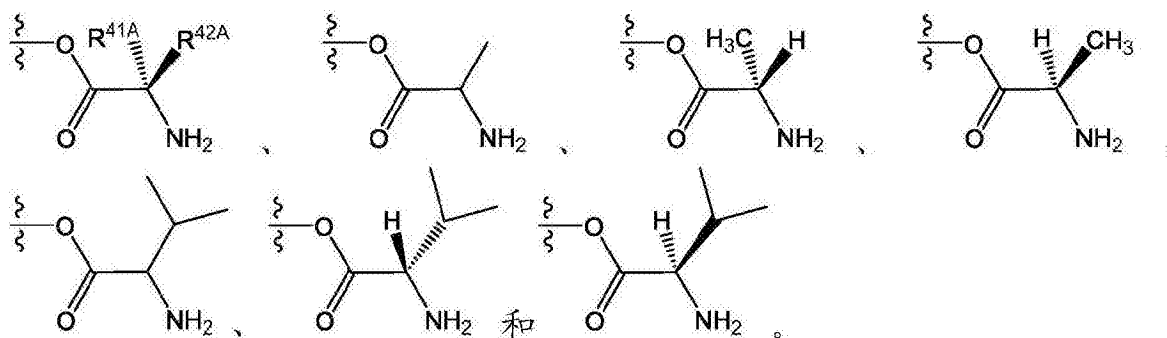
选地被取代的 O 连接的氨基酸的一部分。例如, 当  $R^{1A}$  为  时, 用 “\*” 表示的氧是

式 (I) 的  $R^{1A}O$ - 的氧。

[0118] 当  $R^{41A}$  被取代时,  $R^{41A}$  可被一个或多个选自以下基团的取代基取代: N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选地被取代的芳基、羟基、任选地被取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中,  $R^{41A}$  可为未被取代的  $C_{1-6}$ -烷基, 诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,  $R^{41A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{41A}$  可为甲基。在一些实施方案中,  $R^{42A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{42A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-4}$ -烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,  $R^{42A}$  可为甲基。取决于为  $R^{41A}$  和  $R^{42A}$  选择的基团,  $R^{41A}$  和  $R^{42A}$  所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中,  $R^{41A}$  和  $R^{42A}$  所连接的碳可为 (R)-手性中心。在其它实施方案中,  $R^{41A}$  和  $R^{42A}$  所连接的碳可为 (S)-手性中心。

[0119] 合适的  的示例包括以下: 

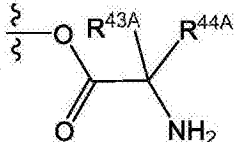




[0120] 各种取代基可存在于戊糖环的4'-位点。在一些实施方案中,  $R^{2A}$  可为未被取代的  $C_{1-4}$  烷基。未被取代的  $C_{1-4}$  烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在其它实施方案中,  $R^{2A}$  可为未被取代的  $C_{2-4}$  烯基, 诸如乙烯基、丙烯基和丁烯基。在其它实施方案中,  $R^{2A}$  可为未被取代的  $C_{2-4}$  炔基, 例如乙炔基、丙炔基和丁炔基。在其它实施方案中,  $R^{2A}$  可为卤代烷基。卤代烷基示例为  $-(CH_2)_{1-6}$  卤素和  $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, 卤代烷基可为  $-(CH_2)_{1-6}F$  或  $-(CH_2)_{1-6}Cl$ 。在其它实施方案中,  $R^{2A}$  可为  $C_{1-6}$  叠氮烷基。例如  $R^{2A}$  可为叠氮甲基、叠氮乙基、叠氮丙基、叠氮丁基、叠氮戊基或叠氮己基。在一些实施方案中,  $R^{2A}$  可为  $C_{1-6}$  氨基烷基。例如  $R^{2A}$  可为氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、氨基戊基或氨基己基。

[0121] 连接到戊糖环的3'-位的基团可变化。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{3A}$  可为氘。在其它实施方案中,  $R^{3A}$  可为卤代基。在其它实施方案中,  $R^{3A}$  可为OH。

[0122] 在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为任选地被取代的O连接的氨基酸。合适的O连接的氨基酸的示例包括丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。合适的氨基酸的另外示例包括但不限于鸟氨酸、高赖氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\alpha$ -乙基-甘氨酸、 $\alpha$ -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。

在一些实施方案中, O连接的氨基酸可具有结构  其中  $R^{43A}$  可选自氢、任

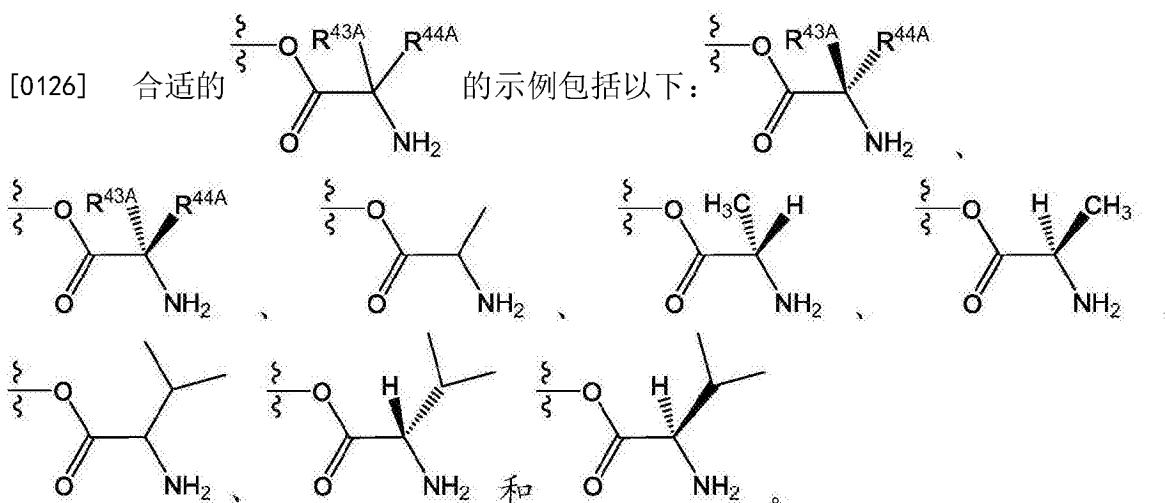
选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基、任选地被取代的  $C_{1-6}$  卤代烷基、任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基、任选地被取代的  $C_6$  芳基、任选地被取代的  $C_{10}$  芳基和任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基);  $R^{44A}$  可为氢或任选地被取代的  $C_{1-4}$  烷基; 或者  $R^{43A}$  和  $R^{44A}$  可结合在一起形成任选地被取代的  $C_{3-6}$  环烷基。

[0123] 当  $R^{43A}$  被取代时,  $R^{43A}$  可被一个或多个选自以下基团的取代基取代: N-酰胺基、巯基、烷硫基、任选地被取代的芳基、羟基、任选地被取代的杂芳基、O-羧基和氨基。在一些实施方案中,  $R^{43A}$  可为未被取代的  $C_{1-6}$ -烷基, 诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,  $R^{43A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{43A}$  可为甲基。在一些实施方案中,  $R^{44A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{44A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-4}$ -烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中,  $R^{44A}$  可为甲基。取决于为  $R^{43A}$  和  $R^{44A}$  选择的基团,  $R^{43A}$  和  $R^{44A}$  所连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中,  $R^{43A}$  和  $R^{44A}$  所连接的碳可为 (R)-手性中心。在其它实施方案中,  $R^{43A}$  和  $R^{44A}$  所连接的碳可为 (S)-手性中心。

[0124] 在其它实施方案中,  $R^{3A}$  可为  $-OC(=O)R''^A$ , 其中  $R''^A$  可为任选地被取代的  $C_{1-24}$  烷基。在一些实施方案中,  $R''^A$  可为被取代的  $C_{1-8}$  烷基。在其它实施方案中,  $R''^A$  可为未被取代的  $C_{1-8}$

烷基。在其它实施方案中,  $R^{3A}$  可为任选地被取代的 -O- 酰基。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 -OC(=O)  $R^{45A}$ , 其中  $R^{45A}$  可选自任选地被取代的  $C_{1-12}$  烷基、任选地被取代的  $C_{2-12}$  烯基、任选地被取代的  $C_{2-12}$  炔基、任选地被取代的  $C_{3-8}$  环烷基、任选地被取代的  $C_{5-8}$  环烯基、任选地被取代的  $C_{6-10}$  芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的杂环基、任选地被取代的芳基 ( $C_{1-6}$  烷基)、任选地被取代的杂芳基 ( $C_{1-6}$  烷基) 和任选地被取代的杂环基 ( $C_{1-6}$  烷基)。在一些实施方案中,  $R^{45A}$  可为被取代的  $C_{1-12}$  烷基。在其它实施方案中,  $R^{45A}$  可为未被取代的  $C_{1-12}$  烷基。在一些实施方案中, 连同  $R^{3A}$  一起附接到 3' - 位点上的、在式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐中所示的氢, 可为氢的同位素如氘。

[0125] 多种取代基也可存在于戊糖环的 2' - 位点。在一些实施方案中,  $R^{4A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{4A}$  可为氘。



[0127] 在一些实施方案中,  $R^{5A}$  可为氢。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为氘。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为卤素, 例如氟或氯。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为  $N_3$ 。在一些实施方案中,  $R^{5A}$  可为 OH。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为任选地被取代的  $C_{1-6}$  烷基。例如在一些实施方案中,  $R^{5A}$  可为被卤素取代的  $C_{1-4}$  烷基, 诸如被氟取代的  $C_{1-4}$  烷基或被氯取代的  $C_{1-4}$  烷基。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为任选地被取代的  $C_{2-6}$  炔基。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为任选地被取代的  $C_{2-6}$  烯基。在一些实施方案中,  $R^{5A}$  可为未被取代的  $C_{1-6}$  烷基, 例如例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链) 和己基 (支链和直链)。在一些实施方案中,  $R^{5A}$  可为未被取代的  $C_{2-6}$  烯基。在其它实施方案中,  $R^{5A}$  可为未被取代的  $C_{2-6}$  炔基。

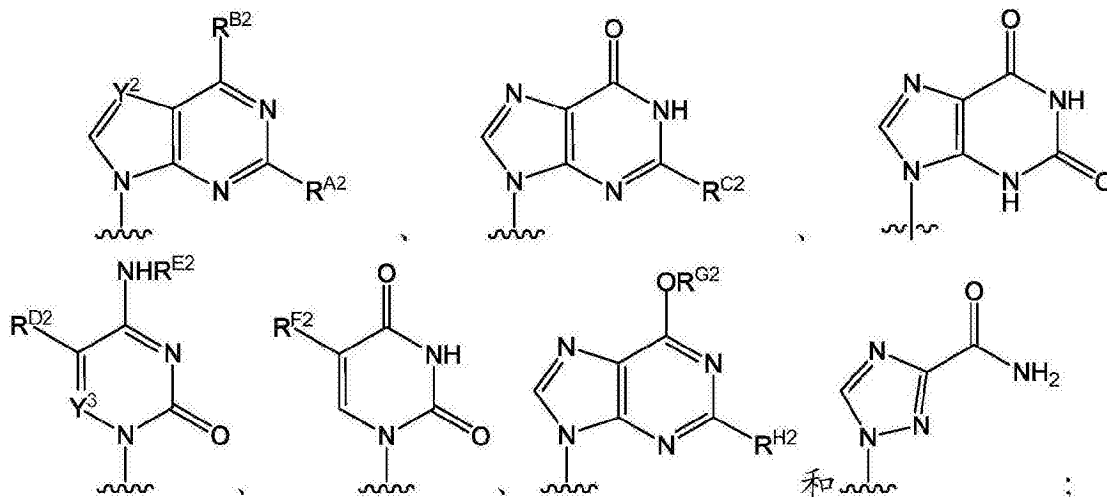
[0128] 在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH 并且  $R^{4A}$  可为氢。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为氢。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为未被取代的  $C_{1-4}$  烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为被取代的  $C_{1-4}$  烷基如被卤素取代的  $C_{1-4}$  烷基。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为未被取代的  $C_{2-4}$  炔基, 例如乙炔基、丙炔基、丁炔基。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为氯。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为氟。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为叠氮基。在一些实施方案中,  $R^{3A}$  可为 OH,  $R^{4A}$  可为氢并且  $R^{5A}$  可为 OH。

[0129] 多种取代基也可存在于戊糖环的 5' - 位点。在一些实施方案中,  $Ra1$  和  $Ra2$  均可可为氢。在其它实施方案中,  $Ra1$  可为氢和并且  $Ra2$  可为氘。在其它实施方案中,  $Ra1$  和  $Ra2$  均可可为

氧。对于1'-位点,在一些实施方案中, $R^A$ 可为氢。在其它实施方案中, $R^A$ 可为氧。

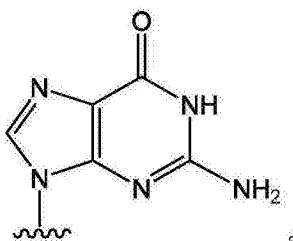
[0130] 多种任选地被取代的杂环碱基可附接到戊糖环上。在一些实施方案中,胺和/或氨基中的一个或多个可受到合适的保护基团的保护。例如氨基可通过将胺和/或氨基转化成酰胺或氨基甲酸酯而被保护。在一些实施方案中,具有一个或多个受保护的氨基基团的任选地被取代的杂环碱基或任选地被取代的杂环碱基可具有以下结构之一:

[0131]

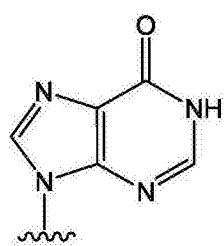


[0132] 其中: $R^{A2}$ 可选自氢、卤素和 $NHR^{J2}$ ,其中 $R^{J2}$ 可选自氢、 $-C(=O)R^{K2}$ 和 $-C(=O)OR^{L2}$ ;  $R^{B2}$ 可为卤素或 $NHR^{W2}$ ,其中 $R^{W2}$ 可选自氢、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基、任选地被取代的 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 和 $-C(=O)OR^{N2}$ ;  $R^{C2}$ 可为氢或 $NHR^{O2}$ ,其中 $R^{O2}$ 可选自氢、 $-C(=O)R^{P2}$ 和 $-C(=O)OR^{Q2}$ ;  $R^{D2}$ 可选自氢、氧、卤素、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基和任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基;  $R^E2$ 可选自氢、羟基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(=O)R^{R2}$ 和 $-C(=O)OR^{S2}$ ;  $R^F2$ 可选自氢、卤素、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基和任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基;  $Y^2$ 和 $Y^3$ 可独立地为N(氮)或 $CR^{I2}$ ,其中 $R^{I2}$ 可选自氢、卤素、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{2-6}$ 烯基和任选地被取代的 $C_{2-6}$ 炔基;  $R^{G2}$ 可为任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基;  $R^{H2}$ 可为氢或 $NHR^{T2}$ ,其中 $R^{T2}$ 可独立地选自氢、 $-C(=O)R^{U2}$ 和 $-C(=O)OR^{V2}$ ; 并且 $R^{K2}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{M2}$ 、 $R^{N2}$ 、 $R^{P2}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{R2}$ 、 $R^{S2}$ 、 $R^{U2}$ 和 $R^{V2}$ 可独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烯基、 $C_{6-10}$ 芳基、杂芳基、杂环基、芳基( $C_{1-6}$ 烷基)、杂芳基( $C_{1-6}$ 烷基)和杂环基( $C_{1-6}$ 烷基)。在一些实施方案中,如上文所示的结构可通过用取代基取代一个或多个氢进行修饰,取代基选自为“被取代的”定义提供的取代基列表。

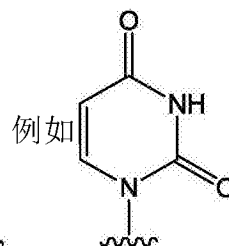
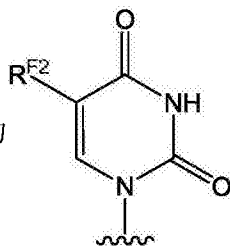
[0133] 在一些实施方案中, $B^{1A}$ 可为



在其它实施方案中, $B^{1A}$ 可为

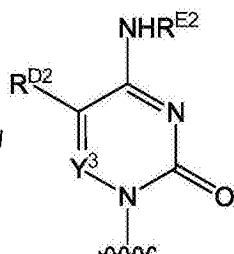


在其它实施方案中,  $B^{1A}$  可为



在其它实

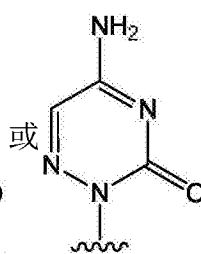
施方案中,  $B^{1A}$  可为



例如

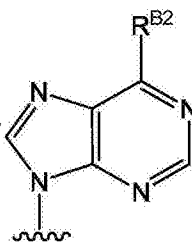


或



在一些实施方案中,

$R^{D2}$  可为氢。在其它实施方案中,  $B^{1A}$  可为

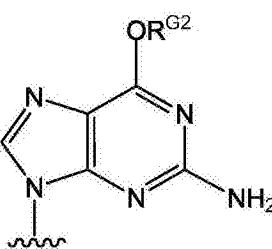


在一些实施方案中,  $R^{B2}$  可为  $NH_2$ 。在

其它实施方案中,  $R^{B2}$  可为  $NHR^{W2}$ , 其中  $R^{W2}$  可为  $-C(=O)R^{M2}$  或  $-C(=O)OR^{N2}$ 。在其它实施方案中,

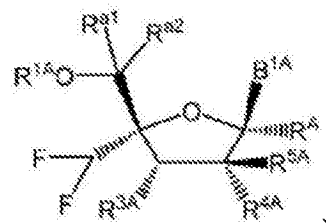
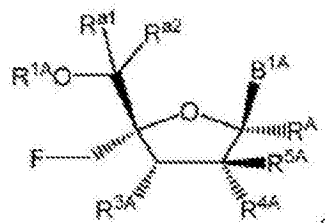
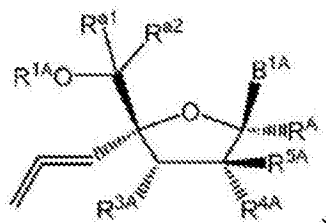
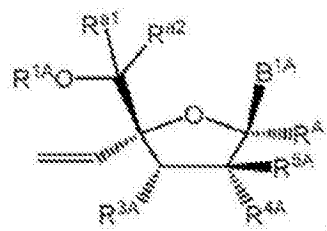
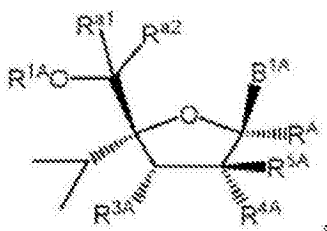
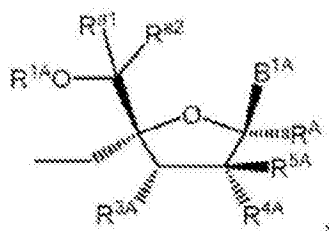


在一些实施方案中,  $B^{1A}$  可为

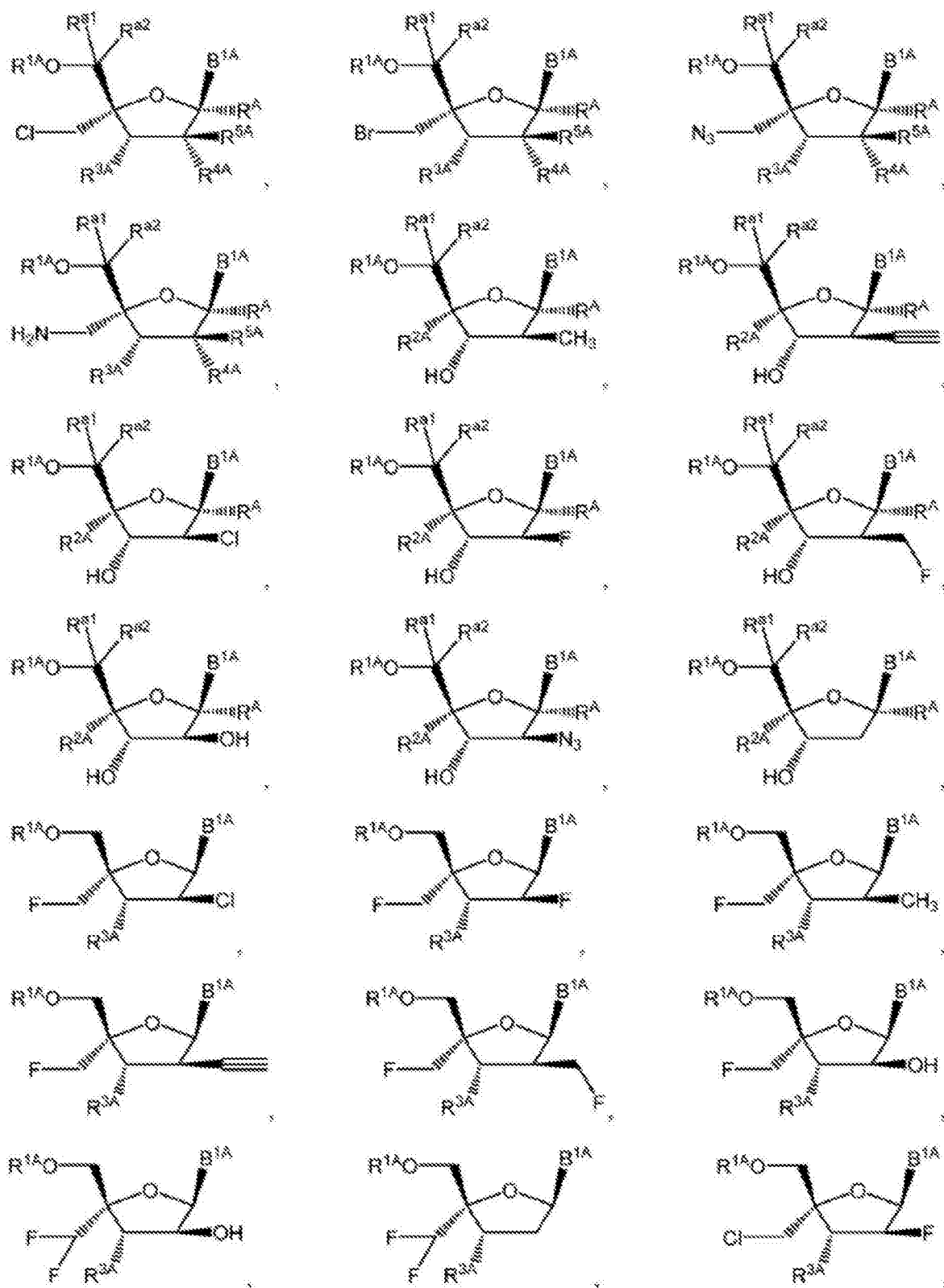


[0134] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物可具有以下结构:

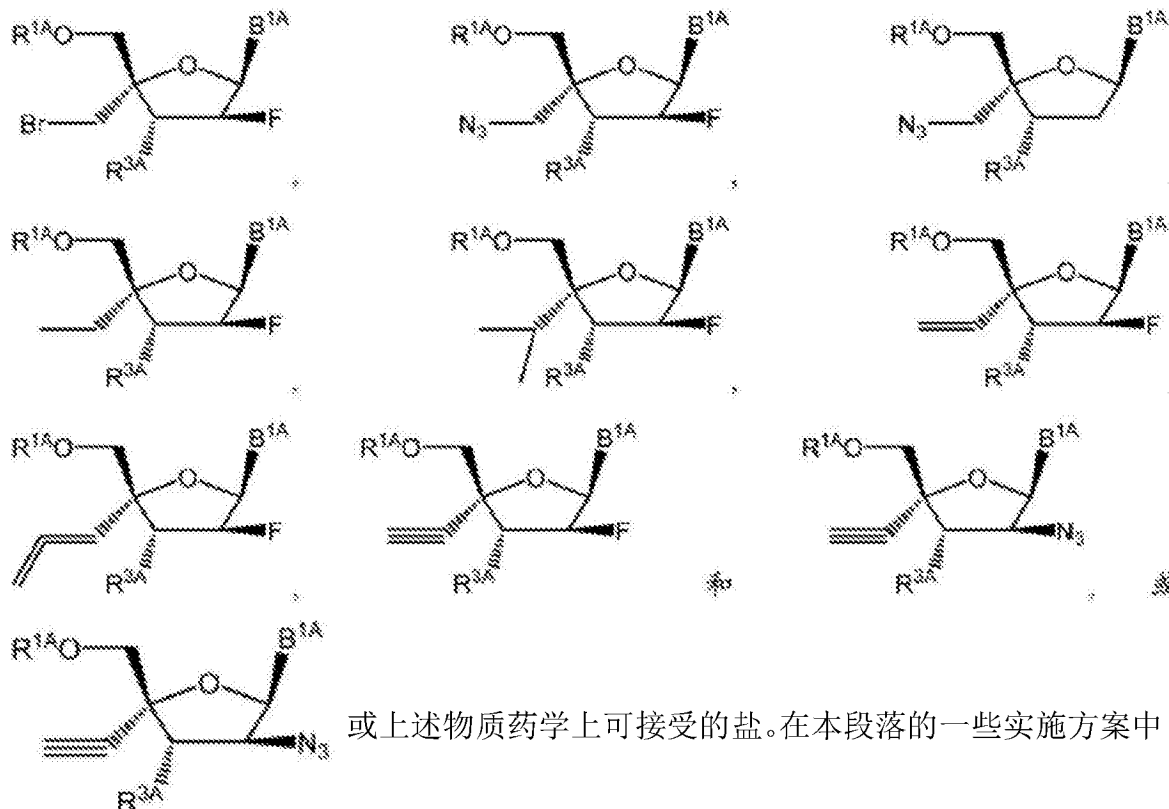
[0135]



[0136]



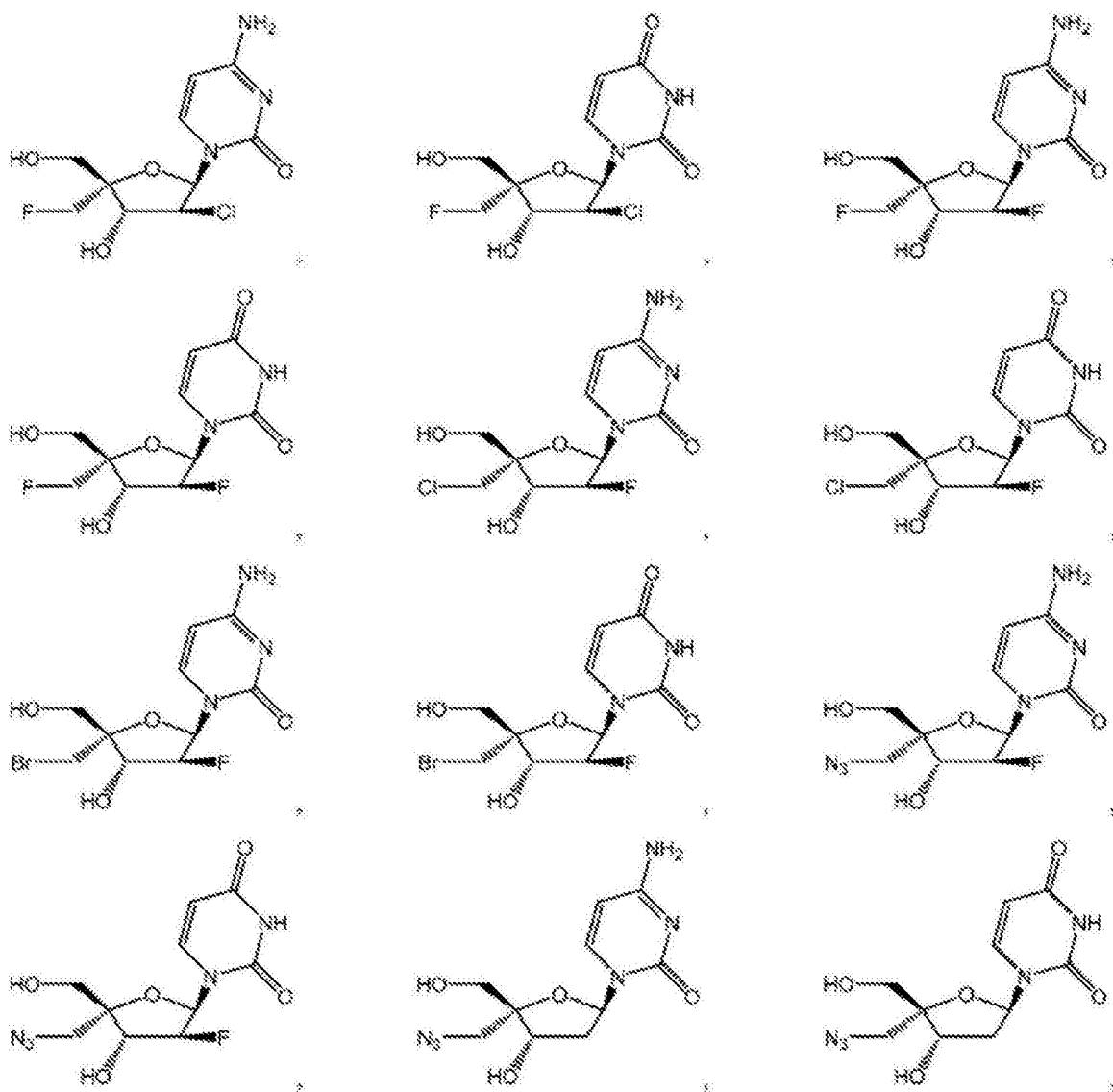
[0137]



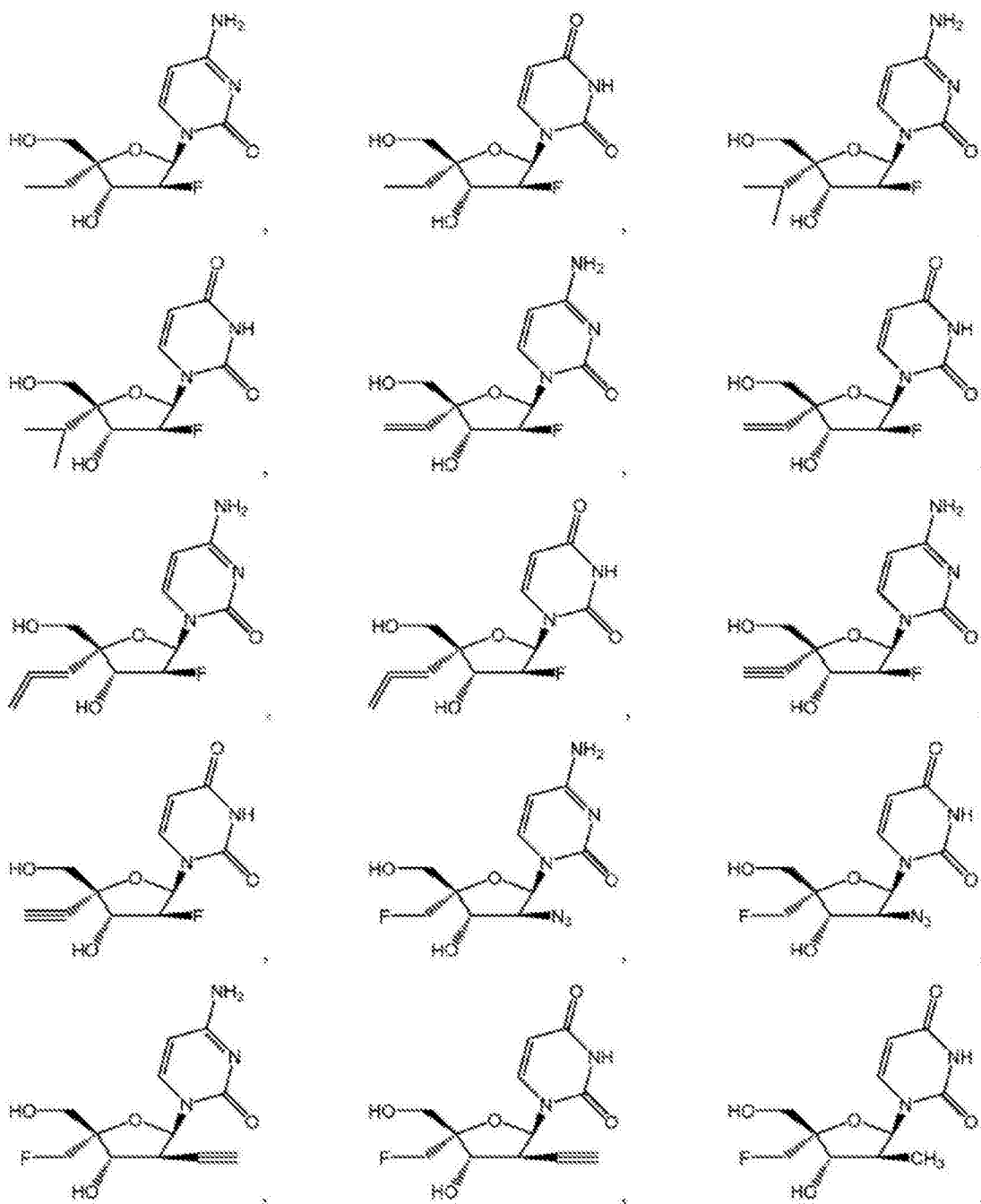
为任选地被取代的嘌呤碱基。在本段落的其它实施方案中, B<sup>1A</sup>可为任选地被取代的嘧啶碱基。在本段落的一些实施方案中, B<sup>1A</sup>可为鸟嘌呤。在本段落的其它实施方案中, B<sup>1A</sup>可为胸腺嘧啶。在本段落的其它实施方案中, B<sup>1A</sup>可为胞嘧啶。在本段落的其它实施方案中, B<sup>1A</sup>可为尿嘧啶。在本段落的一些实施方案中, B<sup>1A</sup>可为腺嘌呤。在本段落的一些实施方案中, R<sup>1A</sup>可为氢。在本段落的其它实施方案中, R<sup>1A</sup>可为任选地被取代的酰基。在本段落的其它实施方案中, R<sup>1A</sup>可为单-、二-或三-磷酸。在本段落的其它实施方案中, R<sup>1A</sup>可为磷酰胺前药, 例如芳基磷酰胺前药。在本段落的一些实施方案中, R<sup>1A</sup>可为丙烯酰氧基烷基磷酸酯前药。在本段落的其它实施方案中, R<sup>1A</sup>可为S-酰硫乙基 (SATE) 前药。在其它实施方案中, R<sup>1A</sup>可为磷酰二胺前药。在本段落的其它实施方案中, R<sup>1A</sup>可为环状1-芳基-1,3-丙酯 (HepDirect) 前药部分。在本段落的一些实施方案中, R<sup>1A</sup>可为环水杨醇 (cyclosaligenyl) (cycloSal) 前药。在本段落的一些实施方案中, R<sup>3A</sup>可为OH。在本段落的一些实施方案中, R<sup>3A</sup>可为任选地被取代的O连接的氨基酸, 例如本文所述的那些中的一个。

[0138] 合适的式 (I) 的化合物的示例包括但不限于如下物质:

[0139]

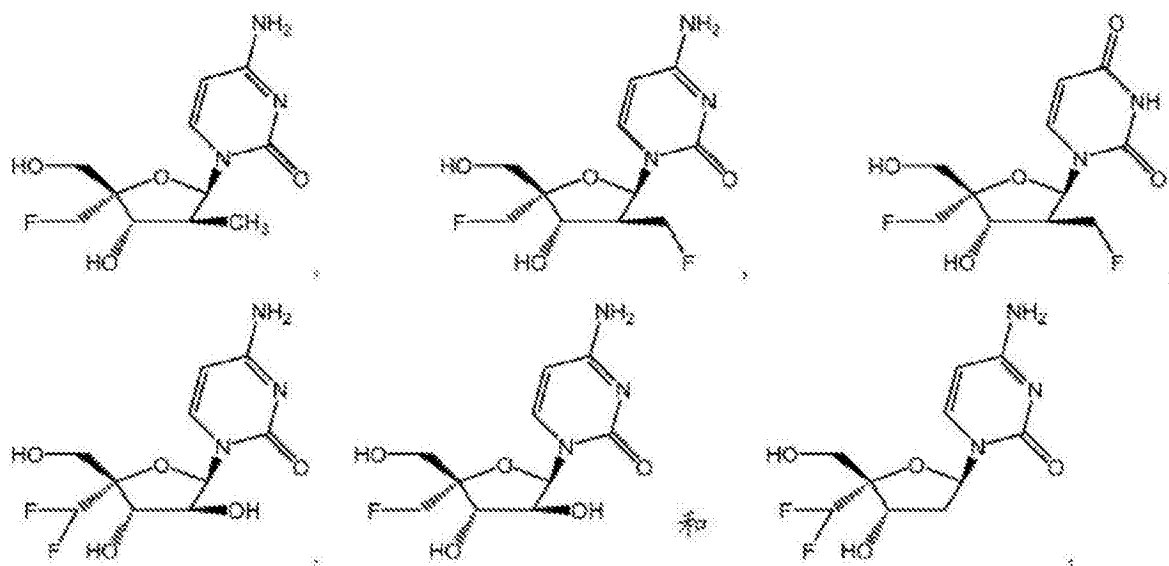


[0140]





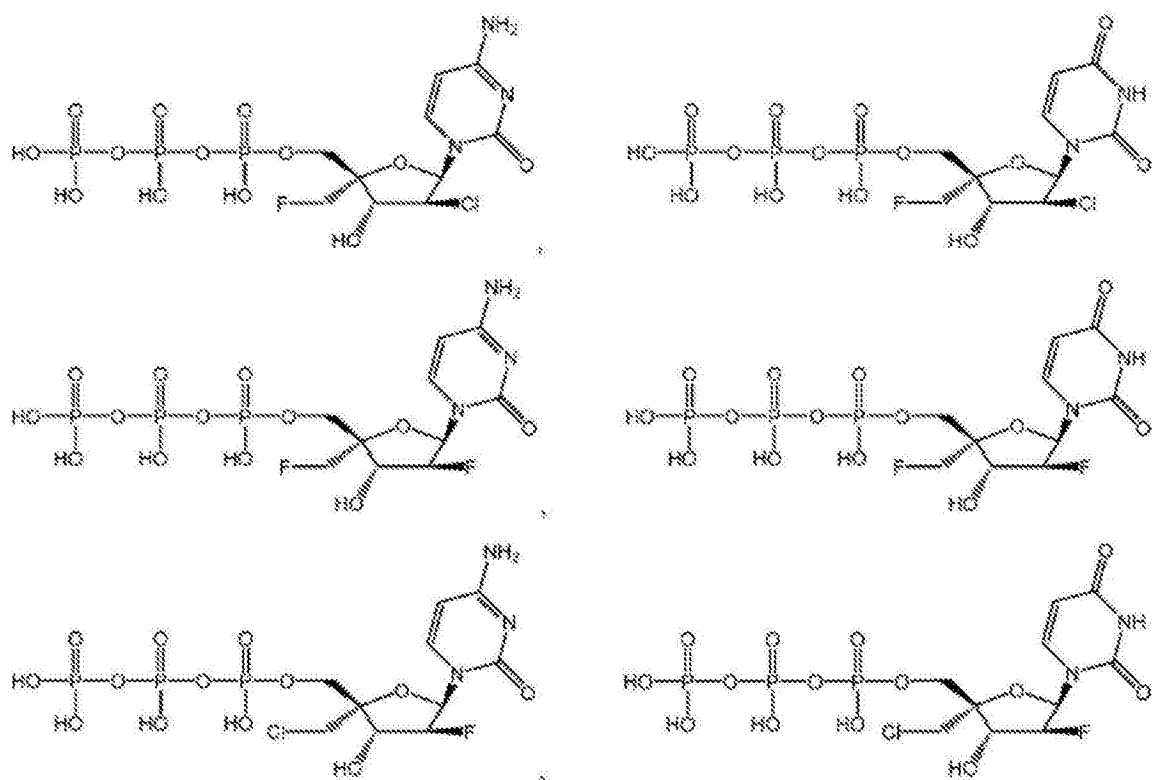
[0141]



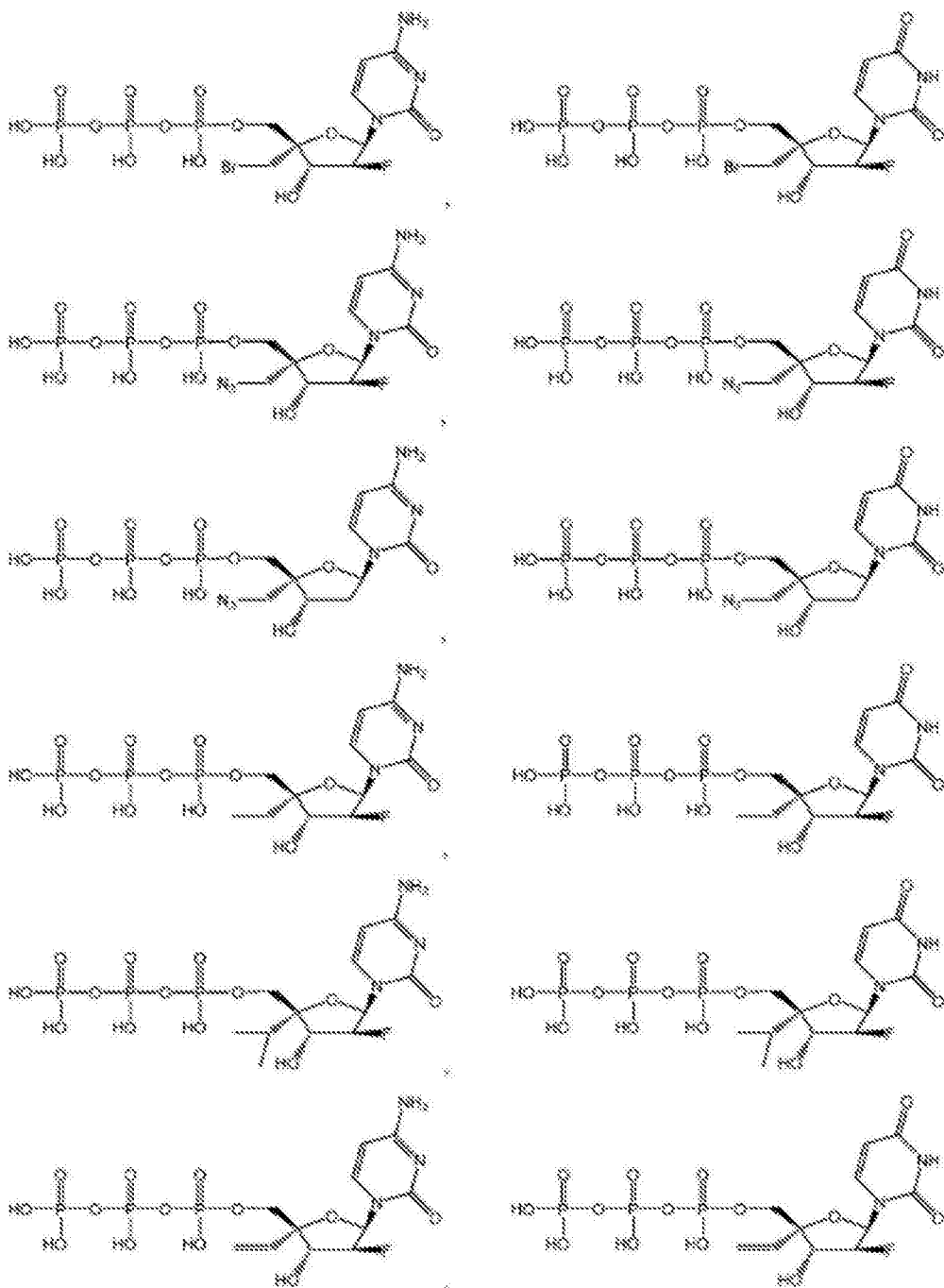
[0142] 或上述物质药学上可接受的盐。

[0143] 合适的式 (I) 的化合物的其它示例包括但不限于如下物质：

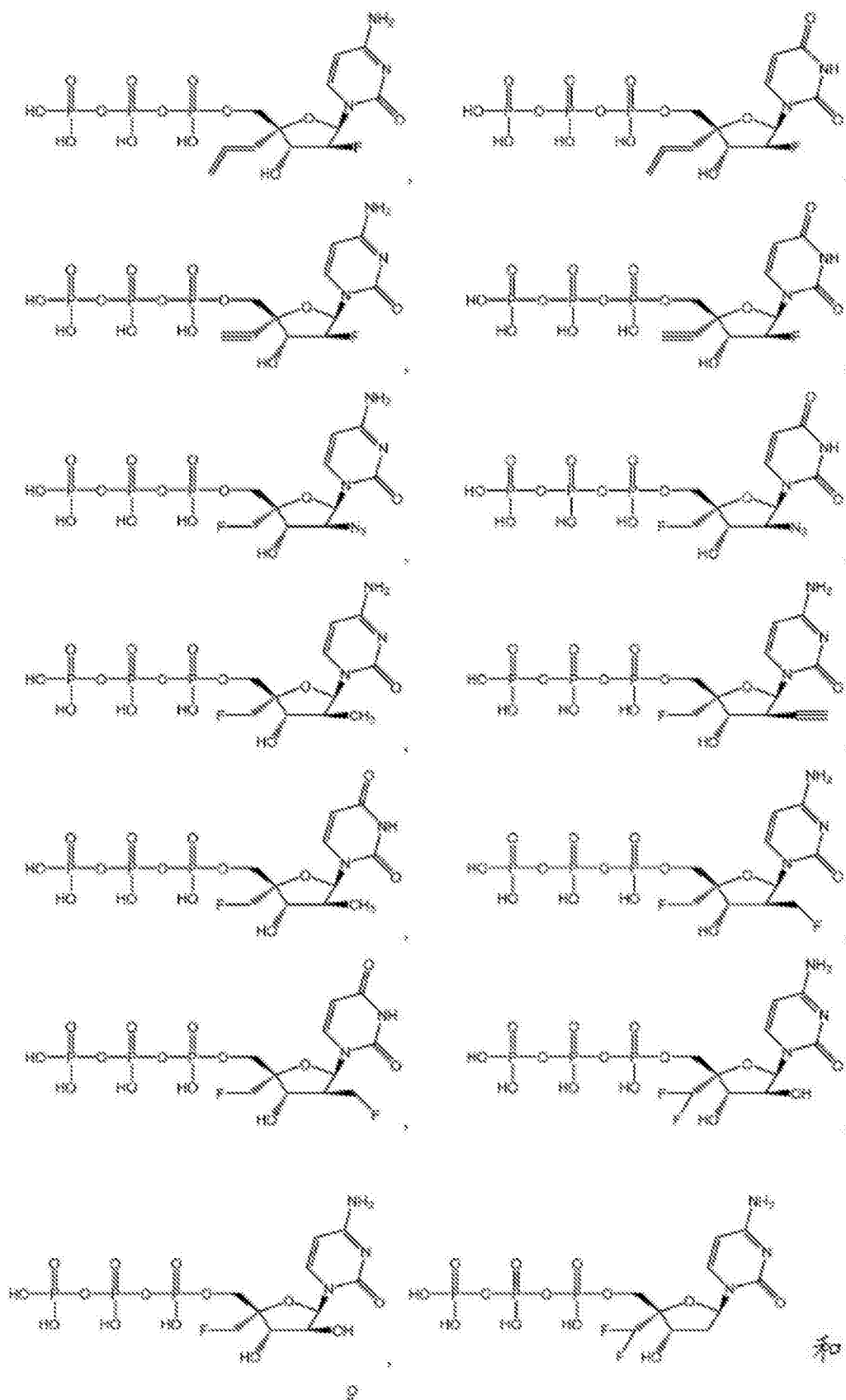
[0144]

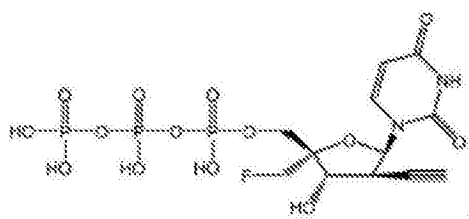


[0145]



[0146]



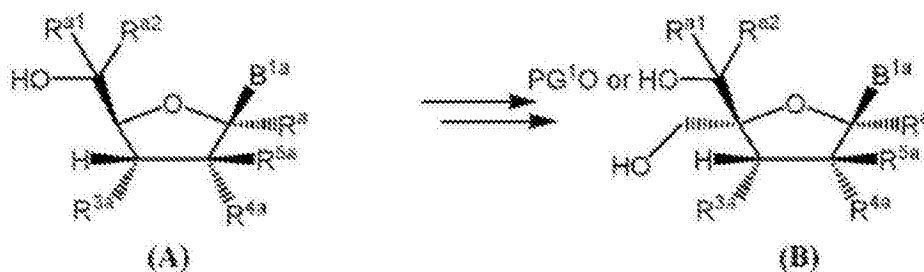


或上述物质药学上可接受的盐。

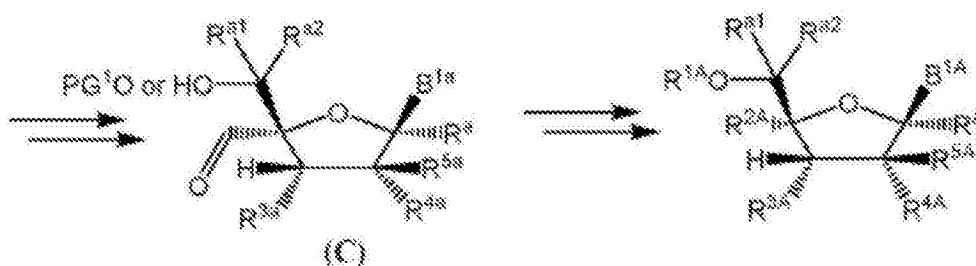
#### [0147] 合成

[0148] 式(I)的化合物和本文所述的那些化合物可以多种方式制备。一些式(I)的化合物可市售获得和/或利用已知的合成方法制备。式(I)的化合物的一般合成路线、以及用于合成式(I)的化合物的起始物质的一些示例如本文所示并描述。如本文所示并描述的路线仅为示例性的并且不旨在、也不应理解为以任何方式限制权利要求的范围。本领域的技术人员将能够识别对公开的合成路线的修改并能够基于本公开设计替代路线；所有此类修改和替代路线在权利要求的范围内。

#### [0149] 方案1

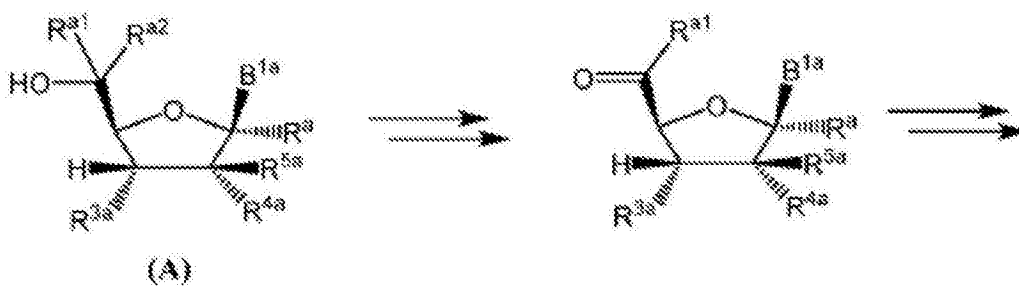


[0150]

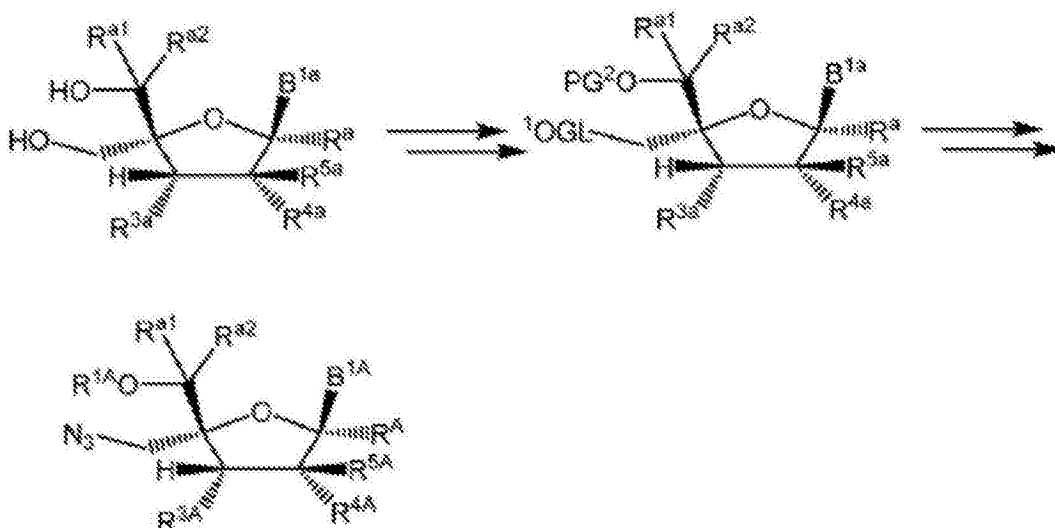


[0151] 如方案1所示,其中4'-位点是卤代烷基的式(I)的化合物可由核苷制备,例如式(A)的核苷。在方案1中、R<sup>a</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>、和B<sup>1A</sup>可分别与如本文所述的式(I)的R<sup>A</sup>、R<sup>3A</sup>、R<sup>4A</sup>、R<sup>5A</sup>、和B<sup>1A</sup>相同,并且PG<sup>1</sup>是合适的保护基团。羟烷基基团可利用本领域的技术人员已知的条件,在戊糖环的4'-位点形成。用于形成羟烷基的合适条件的示例包括使用2-碘酰基苯甲酸(IBX) 甲醛水溶液和硼氢化钠。式(B)的化合物可使用合适的剂转化成卤代烷基,例如使用咪唑、三苯基膦和碘转化成碘化物;使用二乙氨基三氟化硫(DAST)转化成氟化物;或者使用三苯基膦和四氯化碳在二氯乙烯(DCE)中转化成氯化物。

#### [0152] 方案2



[0153]

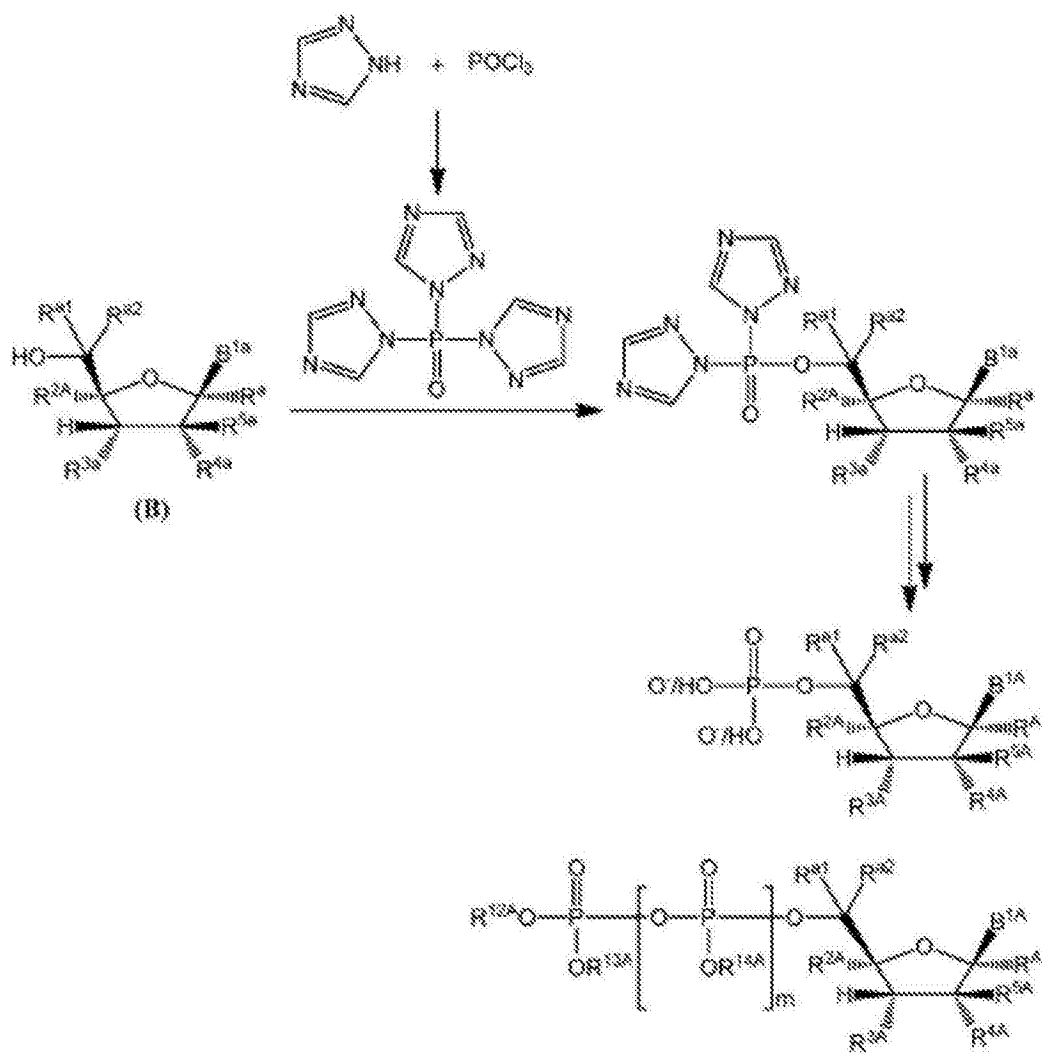


[0154] 式(I)的化合物,其中 $R^{2A}$ 为 $C_{1-6}$ 叠氮烷基,其可由核苷制备,例如式(A)的核苷。在方案2中, $R^A$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$ 和 $B^{1A}$ 可与如本文所述的式(I)的 $R^A$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$ 和 $B^{1A}$ 相同, $PG^2$ 可为合适的保护基团并且 $LG^1$ 可为合适的离去基团。核苷的5'-位点可使用本领域的技术人员已知的方法氧化成醛。合适的氧化条件包括但不限于莫发特氧化(Moffatt oxidation)、斯文氧化(Swern oxidation)和科里-金氧化(Corey-Kim oxidation);并且合适的氧化剂包括但不限于Dess-Martin过碘烷(Dess-Martin periodinane)、IBX(2-碘酰基苯甲酸)、TPAP/NMO(过钌酸四内胺/N-甲基吗啉N-氧化物)、斯文(Swern)氧化剂、PCC(氯铬酸吡啶鎓)、PDC(重铬酸吡啶鎓)、高碘酸盐钠、科林试剂(Collin's reagent)、硝酸铈铵CAN、 $Na_2Cr_2O_7$ 水溶液、硅藻土上的 $Ag_2CO_3$ 、甘醇二甲醚水溶液中的热 $HNO_3$ 、 $O_2$ -吡啶 $CuCl$ 、 $Pb(OAc)_4$ -吡啶和过氧化苯甲酰- $NiBr_2$ 。羟甲基基团可伴随将醛还原成醇被加成到戊糖环的4'-位点。羟甲基基团可经由使用甲醛和碱如氢氧化钠的缩合反应进行加成。在加成羟甲基基团后,带有4'-羟甲基基团的中间化合物的还原可使用还原剂进行。合适的还原剂的示例包括但不限于 $NaBH_4$ 和 $LiAlH_4$ 。合适的离去基团例如三氟甲磺酸酯基可通过置换连接4'-位点的羟甲基基团的氢形成,并且连接5'-位点的氧可受到合适的保护基团的保护(例如通过用碱、 $B^{1A}$ 、或独立的保护基团环化)。离去基团可使用金属叠氮化物试剂如叠氮化钠,用叠氮基团置换。

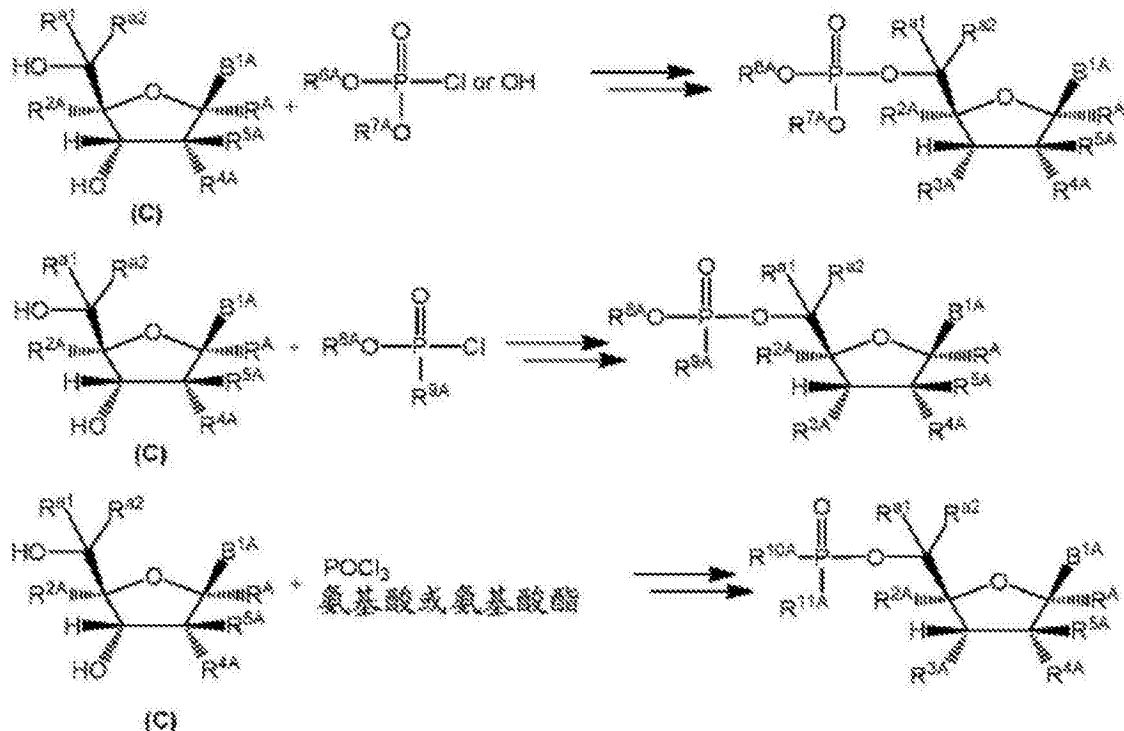
[0155] 在4'-位点的 $C_{1-6}$ 叠氮烷基可还原成 $C_{1-6}$ 氨基烷基。可利用本领域的技术人员已知的各种还原剂/条件。例如叠氮基团可经由氢化(例如 $H_2$ -Pd/C或 $HCO_2NH_4$ -Pd/C)、施陶丁格反应(Staudinger Reaction)、 $NaBH_4/CoCl_2 \cdot 6H_2O$ 、 $Fe/NH_4Cl$ 或 $Zn/NH_4Cl$ 被还原成氨基。

[0156] 方案3

[0157]

[0158] 方案4

[0159]

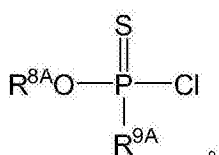


[0160] 具有连接戊糖环的5'-位点的含磷基团的式(I)的化合物可使用本领域的技术人员已知的多种方法制备。方法的示例如方案3和4所示。在方案3和4中, $R_a$ 、 $R_{2a}$ 、 $R_{3a}$ 、 $R_{4a}$ 、 $R_{5a}$ 和 $B_{1a}$ 可与如本文所述的式(I)的 $R^A$ 、 $R^{2A}$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^{4A}$ 、 $R^{5A}$ 和 $B^{1A}$ 相同。含磷前体可与核苷连接,例如式(B)的化合物。如方案3所示,在连接含磷前体后,任何离去基团可在合适条件下裂解,例如水解。另外的含磷基团可使用本领域的技术人员已知的方法加成,例如使用焦磷酸盐。

[0161] 在一些实施方案中,醇化物可利用有机金属试剂如格氏(Grignard)试剂,由式(C)的化合物产生。醇化物可连接含磷前体。合适的格氏(Grignard)试剂是本领域的技术人员已知的,并且包括但不限于烷基镁化氯和烷基镁化溴。在一些实施方案中可使用合适的碱。合适的碱的示例包括但不限于胺碱,诸如烷基胺(包括单烷基胺、二烷基胺和三烷基胺(例如三乙胺))、任选地被取代的吡啶(例如可力丁)以及任选地被取代的咪唑(例如N-甲基咪唑)。另选地,可将含磷前体加成到核苷上并形成亚磷酸盐。亚磷酸盐可使用本领域的技术人员已知的条件经氧化形成磷酸盐。合适的条件包括但不限于间氯过氧苯甲酸(MCPBA)和碘作为氧化剂并且水作为氧供体。

[0162] 当式(I)的化合物具有为硫的 $Z^{1A}$ 、 $Z^{2A}$ 或 $Z^{3A}$ 时,硫可以本领域的技术人员已知的多种

种方式加成。在一些实施方案中,硫可为含磷前体的一部分,例如 $R^{6A}O-P(=S)(R^{7A})_2-Cl$  or  $OH$  or



另选地,硫可使用硫化剂加成。合适的硫化剂是本领域的技术人员已知的,

并且包括但不限于元素硫、劳森试剂(Lawesson's reagent)、环八硫、3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮-1,1-二氧化物(班氏试剂,Beaucage's reagent)、3-(N,N-二甲氨基亚甲基)氨

基)-3H-1,2,4-噻唑-5-硫酮(DDTT)和双(3-三乙氧基硅)丙基-四硫化物(TEST)。

[0163] 合适的含磷前体可市售获得或通过本领域的技术人员已知的合成方法制备。含磷前体的通式结构的示例如方案3和4所示。

[0164] 在本文所述的任何化合物的合成期间,如果需要,连接戊糖环的任何羟基和在B1a上存在的任何-NH和/或NH<sub>2</sub>基团可受到一个或多个合适保护基团的保护。本文描述了合适的保护基团。例如当R3a为羟基基团时,R3a可受到三芳基甲基基团或甲硅烷基基团的保护。同样地,在B1a上存在的任何-NH和/或NH<sub>2</sub>基团可例如用三芳基甲基和甲硅烷基基团保护。三芳基甲基基团的示例包括但不限于三苯基、单甲氧基三苯基(MMTr),4,4'-二甲氧基三苯基(DMTr)、4,4',4''-三甲氧基三苯基(TMTr),4,4',4''-三-(苯甲酰氧基)三苯基(TBTr)、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚氨基)三苯基(CPTr)、4,4',4''-三(乙酰丙氧基)三苯基(TLTr)、对-甲氧苯基-1-萘基苯基甲基、二-邻-甲氧苯基-1-萘基甲基、对-甲苯基二苯基甲基、3-(咪唑基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯基、9-苯基咕吨-9-基(Pixyl)、9-(p-甲氧基苯基)咕吨-9-基(Mox)、4-癸基氧基三苯基、4-十六烷基氧基三苯基、4,4'-双十八烷基三苯基、9-(4-十八烷基氧基苯基)咕吨-9-基、1,1'-双-(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、4,4',4''-双-(叔丁基苯基)甲基(TTTr)和4,4'-二-3,5-己二烯氧基三苯基。合适的甲硅烷基的示例包括但不限于三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三异丙基甲硅烷基氧基甲基和[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基。本领域的技术人员将会知道连接戊糖环的基团和在B1a上存在的任何-NH和/或NH<sub>2</sub>基团可受到多种保护基团的保护,并且存在的任何保护基团可交换成其它保护基团。保护基团的选择和交换在本领域的普通技术人员的技术范围内。任何保护基团可通过在本领域中已知的方法去除,例如用酸(例如,矿物酸或有机酸)、碱或氟化物源去除。

#### [0165] 药物组合物

[0166] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物,其可包括有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)及其药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0167] 术语“药物组合物”是指本文公开的一种或多种化合物与其它化学组分(诸如,稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。药物组合物也可通过使化合物与无机或有机酸(诸如,盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应而获得。一般将根据特定的预期施用途来调整药物组合物。

[0168] 术语“生理上可接受的”定义为不消除化合物的生物活性和性质的载体、稀释剂或赋形剂。

[0169] 如本文所用,“载体”是指促进化合物并入细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是促进许多有机化合物摄入受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0170] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中缺乏药理活性但可能是药学上必需或需要的成分。例如,稀释剂可用于增加对于制备和/或施用而言质量太小的强效药物的体积。稀释剂还可以是用于溶解待通过注射、摄入或吸入而施用的药物的液体。本领域中稀释剂的常见形式是缓冲水溶液,诸如但不限于模拟人类血液组成的磷酸盐缓冲盐水。

[0171] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以为组合物提供(但不限于)体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑性、崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”是一种类型的赋形



剂。

[0172] 本文所述的药物组合物可按原样或以药物组合物施用于人类患者,在以药物组合物施用,它们与其它活性成分(如在联合治疗中)或载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合混合。合适的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述的化合物的配制和施用技术是本领域技术人员已知的。

[0173] 本文公开的药物组合物可以本身已知的方式(例如,通过常规混合、溶解、制粒、制糖衣、研磨、乳化、包封、包埋或制锭方法)制备。此外,含有有效量的活性成分以实现其预期的目的。用于本文公开的药物组合中的许多化合物可作为盐与药学上相容的抗衡离子一起提供。

[0174] 本领域存在多种施用化合物的技术,包括但不限于口服递送、直肠递送、局部递送、气雾剂递送、注射递送和肠胃外递送,肠胃外递送包括肌肉注射、皮下注射、静脉内注射、髓内注射、囊内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射和眼内注射。

[0175] 还可以局部方式而非系统方式施用化合物,例如通常通过将化合物以贮库或持续释放制剂的形式直接注射到感染区域中。此外,可以靶向药物递送系统(例如,以用组织特异性抗体包覆的脂质体)施用化合物。脂质体将被靶向器官并且被器官选择性摄取。

[0176] 如果需要,组合物可存在于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包含一种或多种含有活性成分的单位剂量。包装可例如包括金属或塑料箔,例如泡罩包装。包装或分配器装置可附有施用说明书。包装或分配器装置还可附有与管理药物的生产、使用或销售的政府机构所规定的形式的容器有关的注意事项,其中注意事项反映了该机构批准药物施用于人类或兽类的形式。此类注意事项例如可以是经美国食品与药物管理局批准的处方药的标签或批准的产品插页。还制备了在相容的药物载体中配制的包含本文所述的化合物的组合物,将该组合物放置在合适的容器中并且标记用于治疗指定的病症。

[0177] 使用方法:

[0178] 本文公开的一些实施方案涉及治疗和/或改善小核糖核酸病毒感染的方法,该方法可包括向感染小核糖核酸病毒的受试者施用有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或包括本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文公开的其它实施方案涉及治疗和/或改善小核糖核酸病毒感染的方法,该方法可包括向识别为感染病毒的受试者施用有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或包括本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0179] 本文所述的一些实施方案涉及使用本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)制造用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的药物,其可包括向感染小核糖核酸病毒的受试者施用有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),其可通过向感染小核糖核酸病毒的受试者施用有效量的本文所述的一种或多种化合物,用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染。

[0180] 本文公开的一些实施方案涉及改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的方法,该方法可包括使感染病毒的细胞接触有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化

合物或其药学上可接受的盐)、或者包括本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及使用本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)制造用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染的药物,其可包括使感染病毒的细胞接触有效量的所述化合物。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),其可通过使感染病毒的细胞接触有效量的所述化合物,用于改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染。

[0181] 本文公开的一些实施方案涉及抑制小核糖核酸病毒复制的方法,该方法可包括使感染病毒的细胞接触有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)、或者包括本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的其它实施方案涉及使用本文所述的一种或多种化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)制造用于抑制小核糖核酸病毒复制的药物,其可包括使感染病毒的细胞接触有效量的所述化合物。本文所述的其它实施方案涉及本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),其可通过使感染病毒的细胞接触有效量的所述化合物,用于抑制小核糖核酸病毒的复制。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐能够抑制小核糖核酸病毒的RNA依赖的RNA聚合酶,并且从而抑制RNA的复制。在一些实施方案中,小核糖核酸病毒的聚合酶可通过使感染小核糖核酸病毒的细胞接触本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)而被抑制。

[0182] 在一些实施方案中,小核糖核酸病毒可选自口蹄疫病毒、肠道病毒、鼻病毒、肝病毒和双埃柯病毒。在肠道病毒属中存在肠道病毒的多个种属,包括肠道病毒A、肠道病毒B、肠道病毒C、肠道病毒D、肠道病毒E、肠道病毒F、肠道病毒G、肠道病毒H、肠道病毒J。每个肠道病毒种属包括多个血清型。肠道病毒血清型的示例包括以下:脊髓灰质炎病毒1、脊髓灰质炎病毒2、脊髓灰质炎病毒3、埃柯病毒1、埃柯病毒2、埃柯病毒3、埃柯病毒4、埃柯病毒5、埃柯病毒6、埃柯病毒7、埃柯病毒9、埃柯病毒11、埃柯病毒12、埃柯病毒13、埃柯病毒14、埃柯病毒15、埃柯病毒16、埃柯病毒17、埃柯病毒18、埃柯病毒19、埃柯病毒20、埃柯病毒21、埃柯病毒24、埃柯病毒25、埃柯病毒26、埃柯病毒27、埃柯病毒29、埃柯病毒30、埃柯病毒31、埃柯病毒32、埃柯病毒33、肠道病毒68、肠道病毒69、肠道病毒70、肠道病毒71和维柳伊斯克人脑脊髓炎病毒。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可改善和/或治疗肠道病毒感染。例如通过给感染肠道病毒的受试者施用和/或通过使感染肠道病毒的细胞接触有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可抑制肠道病毒的复制。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐能够有效地抗肠道病毒,并且从而改善肠道病毒感染的一个或多个症状。在一些实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒A。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒B。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒C。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒D。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒E。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒F。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒G。在一些实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒H。在其它实施方案中,肠道病毒可为肠道病毒J。

[0183] 柯萨奇病毒分为组A和组B。组A柯萨奇病毒引起弛缓性瘫痪,而组B柯萨奇病毒引起痉挛性瘫痪。识别出组A的超过20种血清型(CV-A1、CV-A2、CV-A3、CV-A4、CV-A5、CV-A6、CV-A7、CV-A8、CV-A9、CV-A10、CV-A11、CV-A12、CV-A13、CV-A14、CV-A15、CV-A16、CV-A17、CV-A18、CV-A19、CV-A20、CV-A21、CV-A22和CV-A23)和组B的6种血清型(CV-B1、CV-B2、CV-B3、CV-B4、CV-B5和CV-B6)。目前未批准对柯萨奇病毒感染的特定疗法。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可改善和/或治疗柯萨奇病毒感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可抑制柯萨奇病毒的复制。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐能够有效地抗柯萨奇病毒,这通过改善柯萨奇病毒感染的一个或多个症状而被证明。在一些实施方案中,柯萨奇病毒感染可通过给感染柯萨奇病毒的受试者施用和/或通过使感染柯萨奇病毒的细胞接触有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐而被改善、治疗和/或抑制。在一些实施方案中,柯萨奇病毒可为柯萨奇病毒A。在其它实施方案中,柯萨奇病毒可为柯萨奇病毒B。在一些实施方案中,本文所述的化合物(一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可改善和/或治疗由柯萨奇A病毒引起的手足口病。

[0184] 在肠道病毒属中的其它种属包括鼻病毒A、鼻病毒B和鼻病毒C。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可改善和/或治疗鼻病毒感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可抑制鼻病毒的复制。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可有效地抗鼻病毒的多个血清型。例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可用于改善和/或治疗鼻病毒的2、5、10、20、40、60、80或更多个血清型。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可有效地抗鼻病毒,并且从而改善鼻病毒感染的一个或多个症状。在一些实施方案中,鼻病毒感染可通过给感染鼻病毒的受试者施用和/或通过使感染鼻病毒的细胞接触有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐而被改善、治疗和/或抑制。在一些实施方案中,鼻病毒可为鼻病毒A。在其它实施方案中,鼻病毒可为鼻病毒B。在其它实施方案中,鼻病毒可为鼻病毒C。

[0185] 肠道病毒另一个种属是肝病毒。甲型肝炎是肝病毒的血清型。已知甲型肝炎的多个人类基因型IA、IB、IIA、IIB、IIIA和IIIB。基因型I是最常见的。迄今,无治疗甲型肝炎感染的特定疗法。相反,治疗本质上是支持性的。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可改善和/或治疗肝病毒感染,例如甲型肝炎病毒感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可抑制肝病毒(例如甲型肝炎病毒)的复制。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐能够治疗和/或改善甲型肝炎的基因型I。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐有效地抗超过一个甲型肝炎的基因型,例如2、3、4、5或6个甲型肝炎的基因型。在一些实施方案中,肝病毒感染可通过给感染肝病毒的受试者施用和/或通过使感染肝病毒的细胞接触有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐而被改善、治疗和/或抑制。

[0186] 双埃柯病毒是肠道病毒另一个种属。双埃柯病毒的血清型包括人双埃柯病毒1(埃柯病毒22)、人双埃柯病毒2(埃柯病毒23)、人双埃柯病毒3、人双埃柯病毒4、人双埃柯病毒5和人双埃柯病毒6。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上

可接受的盐)可改善和/或治疗双埃柯病毒感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可抑制双埃柯病毒的复制。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐有效地抗超过一个双埃柯病毒的血清型。在一些实施方案中,双埃柯病毒感染可通过给感染双埃柯病毒的受试者施用和/或通过使感染双埃柯病毒的细胞接触有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐而被改善、治疗和/或抑制。

[0187] 小核糖核酸病毒的其它属包括以下:Aquamavirus、禽肝病毒、心病毒、Cosavirus、Dicipivirus、马鼻炎病毒、嗜病毒、Megrivirus、赛利病毒、萨佩罗病毒、塞内卡病毒、捷申病毒和震颤病毒。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可改善和/或治疗小核糖核酸病毒感染,引起该感染的病毒选自Aquamavirus、禽肝病毒、心病毒、Cosavirus、Dicipivirus、马鼻炎病毒、嗜病毒、Megrivirus、赛利病毒、萨佩罗病毒、塞内卡病毒、捷申病毒和震颤病毒。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可抑制小核糖核酸病毒的复制,该病毒选自Aquamavirus、禽肝病毒、心病毒、Cosavirus、Dicipivirus、马鼻炎病毒、嗜病毒、Megrivirus、赛利病毒、萨佩罗病毒、塞内卡病毒、捷申病毒和震颤病毒。本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可通过给感染病毒的受试者施用有效量的本文所述的化合物和/或通过使感染病毒的细胞接触有效量的本文所述的化合物而改善、治疗和/或抑制选自Aquamavirus、禽肝病毒、心病毒、Cosavirus、Dicipivirus、马鼻炎病毒、嗜病毒、Megrivirus、赛利病毒、萨佩罗病毒、塞内卡病毒、捷申病毒和震颤病毒的病毒。

[0188] 在一些实施方案中,有效量式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包括有效量的一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,可有效地治疗超过一个小核糖核酸病毒属。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可用于改善和/或治疗超过一个小核糖核酸病毒的种属。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可用于改善和/或治疗2、3、4、5、或更多个肠道病毒的种属。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可有效地治疗本文所述的小核糖核酸病毒的多个血清型。例如本文所述的化合物(一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可有效地治疗2、5、10、15或更多个柯萨奇病毒的血清型。

[0189] 一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗、改善和/或预防小核糖核酸病毒感染,它们可为在段落[0081]–[0127]中所述的任何实施方案中提供的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0190] 用于确定治疗小核糖核酸病毒感染的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适的指标的示例包括但不限于病毒载量降低、病毒复制降低、血清转换(病毒在患者血清中不可检测)的时间减少、临床结果中的发病率或死亡率降低和/或疾病应答的其它指标。其它指标包括一种或多种总体生活质量健康指标,诸如疾病持续时间减少、疾病严重度减轻、恢复至正常健康和正常活动的时间减少、和一种或多种症状缓解时间减少。在一些实施方案中,与未治疗受试者(小核糖核酸病毒)相比,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致一种或多种前述指标的降低、缓解或积极指示。小核糖核酸病毒感染的效应/症状在本文中描述并且包括但不限于发烧、起泡、皮疹、脑膜炎、结膜炎、急性出血性结膜炎

(AHC)、喉咙痛、鼻充血、流鼻涕、打喷嚏、咳嗽、食欲丧失、肌肉痛、头痛、疲乏、恶心、黄疸、脑炎、疱疹性咽峡炎、心肌炎、心包炎、脑膜炎、博恩霍尔姆病 (Bornholm disease)、肌痛、鼻充血、肌无力、食欲丧失、发烧、呕吐、腹痛、腹部不适、尿色暗和肌肉痛。

[0191] 在一些实施方案中,与未治疗受试者(小核糖核酸病毒)相比,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可导致与小核糖核酸病毒病毒感染相关联的一种或多种症状的长度和/或严重度降低。表1提供相比于感染小核糖核酸病毒的未治疗受试者,使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐获得的百分比改善的一些实施方案。示例包括以下:在一些实施方案中,相比于未治疗的感染受试者所经历的疾病持续时间,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致疾病持续时间降低约10%至约30%的范围;并且在一些实施方案中,相比于未治疗的感染受试者所经历的相同症状的严重度,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐导致症状(诸如本文所述的那些症状之一)的严重度降低25%。给副作用严重度和/或症状定量的方法是本领域的技术人员已知的。

[0192] 表1:

[0193]

| 无应答者百分比     | 复发者百分比      | 耐药百分比       | 病毒载量反弹百分比   | 副作用数量       | 副作用严重度      |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 10%减少       | 10%减少       | 10%减少       | 10%减少       | 10%减少       | 10%减少       |
| 25%减少       | 25%减少       | 25%减少       | 25%减少       | 25%减少       | 25%减少       |
| 40%减少       | 40%减少       | 40%减少       | 40%减少       | 40%减少       | 40%减少       |
| 50%减少       | 50%减少       | 50%减少       | 50%减少       | 50%减少       | 50%减少       |
| 60%减少       | 60%减少       | 60%减少       | 60%减少       | 60%减少       | 60%减少       |
| 70%减少       | 70%减少       | 70%减少       | 70%减少       | 70%减少       | 70%减少       |
| 80%减少       | 80%减少       | 80%减少       | 80%减少       | 80%减少       | 80%减少       |
| 90%减少       | 90%减少       | 90%减少       | 90%减少       | 90%减少       | 90%减少       |
| 约10%至约30%减少 | 约10%至约30%减少 | 约10%至约30%减少 | 约10%至约30%减少 | 约10%至约30%减少 | 约10%至约30%减少 |
| 约20%至约50%减少 | 约20%至约50%减少 | 约20%至约50%减少 | 约20%至约50%减少 | 约20%至约50%减少 | 约20%至约50%减少 |
| 约30%至约70%减少 | 约30%至约70%减少 | 约30%至约70%减少 | 约30%至约70%减少 | 约30%至约70%减少 | 约30%至约70%减少 |
| 约20%至约80%减少 | 约20%至约80%减少 | 约20%至约80%减少 | 约20%至约80%减少 | 约20%至约80%减少 | 约20%至约80%减少 |
| 疾病持续时间      | 疾病持续时间      | 疾病持续时间      | 症状严重度       | 症状严重度       | 症状严重度       |
| 10%减少       | 60%减少       | 约10%至约30%减少 | 10%减少       | 60%减少       | 约10%至约30%减少 |
| 25%减少       | 70%减少       | 约20%至约50%减少 | 25%减少       | 70%减少       | 约20%至约50%减少 |
| 40%减少       | 80%减少       | 约30%至约70%减少 | 40%减少       | 80%减少       | 约30%至约70%减少 |
| 50%减少       | 90%减少       | 约20%至约80%减少 | 50%减少       | 90%减少       | 约20%至约80%减少 |

[0194] 如本文所用,“受试者”是指治疗、观察或实验的动物。“动物”包括冷血和温血脊椎

动物以及无脊椎动物,例如鱼类、贝类、爬行动物、以及尤其是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、奶牛、马、灵长类动物如猴、黑猩猩、和猿,尤其是人类。在一些实施方案中,受试者是人。

[0195] 如本文所用,术语“预防”是指与未接受化合物的受试者相比,在接受化合物的受试者中更大程度地降低了病毒复制效率并且/或者抑制了病毒复制。预防形式的示例包括对已经或可能暴露于感染剂例如小核糖核酸病毒(例如肠道病毒和/或鼻病毒)的受试者进行预防性施用。

[0196] 如本文所用,术语“治疗”和“治疗性的”不一定是指疾病或病症的完全治愈或消除。疾病或病症的任何不希望病征或症状的任何程度的减轻都可被认为是治疗。此外,治疗可包括可能使受试者的整体健康或外貌感觉恶化的行为。

[0197] 术语“治疗有效量”和“有效量”用来指示引起所指示的生物或药物应答的活性化合物或药剂的量。例如,化合物的有效量可以是预防、减轻或改善疾病症状或者延长被治疗的受试者的生存所需的量。这种应答可发生在组织、系统、动物或人类中,并且包括减轻被治疗的疾病的病征或症状。鉴于本文提供的公开内容,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。作为剂量所需的本文公开的化合物的治疗有效量将取决于施用途径、被治疗的动物(包括人)的类型以及所考虑的特定动物的身体特征。可调整剂量以获得期望的效果,但剂量将取决于多种因素,诸如体重、饮食、并行药物和医学领域技术人员将认识到的其它因素。

[0198] 对本领域技术人员显而易见的是,待施用的有用体内剂量和具体的施用方式将根据年龄、体重、病痛的严重性和被治疗的哺乳动物种类、所使用的具体化合物以及使用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平(即实现所需效果所需的剂量水平)的确定可由本领域技术人员使用常规方法(例如,人类临床试验和体外研究)来完成。

[0199] 剂量的范围可比较广泛,取决于所需效果和治疗适应证。如本领域技术人员所理解,剂量另选地可基于患者的表面积并且根据患者的表面积计算而得。尽管精确的剂量将基于各个药物来确定,但在大多数情况下,可对剂量进行一些概括。成人患者的每日剂量方案可为例如每种活性成分介于0.01mg和3000mg之间、优选地介于1mg和700mg之间(例如,5至200mg)的口服剂量。根据受试者的需要,剂量可以是在一天或多天的过程中给予的单一剂量或一系列的两个或更多个剂量。在一些实施方案中,化合物将被施用在一个连续治疗周期,例如一周或多周,或者数月或数年。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的施用频率与标准治疗剂的施用频率相比可降低。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可每日施用一次。例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可每日施用一次于感染小核糖核酸病毒的受试者。在一些实施方案中,利用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗方案的总时间与利用标准治疗的治疗方案的总时间相比可减少。

[0200] 在已经针对至少一些病症建立化合物的人类剂量的情况下,可使用那些相同的剂量,或者介于所建立的人类剂量的约0.1%和500%之间、更优选地介于约25%和250%之间的剂量。在未建立人类剂量的情况下(如新发现的药物组合物的情况),合适的人类剂量可根据ED<sub>50</sub>或ID<sub>50</sub>值或者来源于体外或体内研究的其它适当值推断而得,以上值通过在动物中进行毒性研究和功效研究获得。

[0201] 在施用药学上可接受的盐的情况下,剂量可以游离碱计算。如本领域技术人员将理解,在某些情况下,可能需要以超过或甚至远远超过上述优选剂量范围的量施用本文公开的化合物,以便有效且积极地治疗尤其是具有侵袭性疾病或感染。

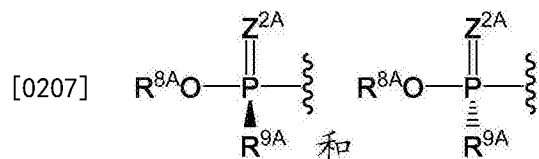
[0202] 可单独调节剂量和间隔,以提供足以维持调节作用或最低有效浓度(MEC)的活性部分血浆水平。每种化合物的MEC将发生变化,但可根据体外数据估算而得。实现MEC所需的剂量将取决于个体特征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。剂量间隔也可使用MEC值确定。应当使用保持血浆水平高于MEC持续10%至90%、优选地30%至90%、最优选地50%至90%的时间的方案施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0203] 应当注意,主治医师将知道如何以及何时因毒性或器官功能障碍而终止、中断或调节施用。相反,如果临床应答不充分(排除毒性),主治医师也将知道将治疗调节至更高水平。在控制所关注的病症中施用的剂量大小将随待治疗的病症的严重性和施用途径而变化。病症的严重性可例如部分地通过标准预后评估方法进行评估。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据个体患者的年龄、体重和应答而变化。与上面讨论的程序相当的程序可用于兽医学。

[0204] 可使用已知方法来评估本文公开的化合物的功效和毒性。例如,可通过测定对细胞系(诸如,哺乳动物细胞系、优选人类细胞系)的体外毒性来建立共享某些化学部分的具体化合物或化合物子集的毒理学。这类研究的结果通常会预测在动物(诸如,哺乳动物,或更具体为人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来测定具体化合物在动物模型(诸如,小鼠、大鼠、兔或猴)中的毒性。可使用多种公认的方法(诸如,体外方法、动物模型或人类临床试验)来确定具体化合物的功效。当选择模型来确定功效时,本领域技术人员可通过现有技术水平的指导来选择合适的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0205] 如本文所述,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可有一个或多个部分来中和磷酸根或硫代磷酸根的电荷。通过中和磷酸根或硫代磷酸根上的电荷,可由于化合物的亲脂性提高而促进细胞膜的渗透。一旦吸收且摄入细胞内,则与磷连接的基团可以容易地通过酯酶、蛋白酶和/或其它酶去除。在一些实施方案中,与磷连接的基团可通过简单水解去除。在细胞内,因此释放的磷酸根然后可通过细胞酶代谢成二磷酸根或活性三磷酸根。同样地,硫代磷酸根可代谢成 $\alpha$ -硫代二磷酸根或 $\alpha$ -硫代三磷酸根。此外,在一些实施方案中,改变本文所述化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)上的取代基可通过减少不期望效应而有助于维持此类化合物的效力。

[0206] 在一些实施方案中,改变本文所述化合物(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)上的取代基可导致5'-O-磷成为手性中心。在一些实施方案中,5'-O-磷可为(R)-构型。在一些实施方案中,5'-O-磷可为(S)-构型。两种构型的示例为:



[0208] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可为相对于5'-O-磷富集的(R)或(S)构型。例如相对于5'-O-磷原子的(R)和(S)构型之一的量相比于相对于5'-O-

磷原子的 (R) 或 (S) 构型的另一者的量可以 >50%、≥75%、≥90%、≥95% 或 ≥99% 的量存在。

[0209] 另外, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的硫代单磷酸酯的磷酸化可以是立体选择性的。例如式 (I) 的化合物的硫代单磷酸酯可经磷酸化以提供 α-硫代磷酸酯和/或 α-硫代三磷酸酯化合物, 它们可相对于 5' -O-磷原子富集 (R) 或 (S) 构型。例如, 相对于 α-硫代磷酸酯和/或 α-硫代三磷酸酯化合物的 5' -O-磷原子的 (R) 和 (S) 构型之一的量相比于相对于 5' -O-磷原子的 (R) 或 (S) 构型的另一者的量可以 >50%、≥75%、≥90%、≥95% 或 ≥99% 的量存在。

[0210] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可充当 RNA 合成的链终止剂。例如式 (I) 的化合物可在 2' 碳位置含有使得一旦化合物并入 RNA 链中则观察不到进一步延长的部分。例如, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可含有非氢 2' -碳修饰, 诸如卤素、叠氮、任选地被取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、任选地被取代的 C<sub>2-6</sub> 烯基或任选地被取代的 C<sub>2-6</sub> 炔基。

[0211] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可具有增强的代谢和/或血浆稳定性。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可更耐受水解和/或更耐受酶促转化。例如, 相比于结构相同、但 R<sup>1A</sup> 为 H, R<sup>A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>5A</sup>、Ra1 和 Ra2 各自为氢并且 R<sup>3A</sup> 和 R<sup>4A</sup> 各自为 OH 的化合物, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可具有增强的代谢稳定性、增强的血浆稳定性、可更耐受水解和/或可更耐受酶促转化。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可具有改善的特性。示例特性的非限制性列表包括但不限于生物半衰期延长、生物利用度增加、效力增强、体内反应持续、给药间隔时间增加、给药量减少、细胞毒性降低、治疗疾病病况所需量减少、病毒载量降低、血清转化 (即, 病毒在患者血清中变得检测不到) 的时间减少、持续病毒性反应增强、临床结果中发病率或死亡率降低、受试者依从性提高、肝病况 (诸如肝纤维化、肝硬化和/或肝癌) 减轻以及与其它药物的相容性。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可具有大于 24 小时的生物半衰期。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的生物半衰期可大于结构相同、但 R<sup>1A</sup> 为 H, R<sup>A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>5A</sup>、Ra1 和 Ra2 各自为氢并且 R<sup>3A</sup> 和 R<sup>4A</sup> 各自为 OH 的化合物的生物半衰期。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的抗病毒活性可强于结构相同、但 R<sup>1A</sup> 为 H, R<sup>A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>5A</sup>、Ra1 和 Ra2 各自为氢并且 R<sup>3A</sup> 和 R<sup>4A</sup> 各自为 OH 的化合物的抗病毒活性。

[0212] 另外, 在一些实施方案中, 存在中和磷酸根或硫代磷酸根电荷的一个或多个部分, 可通过抑制化合物的降解来提高其稳定性。此外, 在一些实施方案中, 存在中和磷酸根或硫代磷酸根电荷的一个或多个部分, 可使得化合物更耐受体内裂解且提供持久延长的效力。在一些实施方案中, 中和磷酸根或硫代磷酸根电荷的一个或多个部分可通过使化合物更亲脂来促进式 (I) 的化合物渗透细胞膜。在一些实施方案中, 中和磷酸根或硫代磷酸根电荷的一个或多个部分可具有改善的口服生物利用度、改善的水性稳定性和/或降低的副产物相关毒性的风险。在一些实施方案中, 出于比较目的, 式 (I) 的化合物可与结构相同、但 R<sup>1A</sup> 为 H, R<sup>A</sup>、R<sup>2A</sup>、R<sup>5A</sup>、Ra1 和 Ra2 各自为氢并且 R<sup>3A</sup> 和 R<sup>4A</sup> 各自为 OH 的化合物进行比较。

#### [0213] 联合疗法

[0214] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物 (诸如式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐) 或包括本文所述化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可与一种或多种用于治



疗、改善和/或抑制小核糖核酸病毒感染的额外药剂联合使用。

[0215] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种额外药剂一起以单一药物组合物的形式施用。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种额外药剂以两种或更多种单独药物组合物的形式施用。例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以一种药物组合物的形式施用,且额外药剂中的至少一种可以第二药物组合物的形式施用。如果存在至少两种额外药剂,则额外药剂中的一种或多种可在包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的第一药物组合物中,并且其它额外药剂中的至少一种可在第二药物组合物中。

[0216] 当使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种额外药剂的药物组合物时的给药量和给药时程在本领域技术人员知识内。例如当实施使用本领域已知的给药量和给药时程的常规标准疗法时,利用如本文所述的有效量和给药方案,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、或包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可在该疗法之外施用,或者取代联合疗法中的其中一种治疗剂。

[0217] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种额外药剂的施用顺序可改变。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在所有额外药剂之前施用。在其它实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在至少一种额外药剂之前施用。在其它实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种额外药剂同时施用。在其它实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在施用至少一种额外药剂之后施用。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可在施用所有额外药剂之后施用。

[0218] 在一些实施方案中,与一种或多种额外药剂组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合可导致累加效应。在一些实施方案中,与一种或多种额外药剂联合使用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合可导致协同效应。在一些实施方案中,与一种或多种额外药剂联合使用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合可导致强协同效应。在一些实施方案中,与一种或多种额外药剂组合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合不是拮抗的。

[0219] 如本文所用,术语“拮抗的”是指化合物组合的活性小于组合中化合物活性的总和(当各化合物的活性个别地(即作为单一化合物)测定时)。如本文所用,术语“协同效应”是指化合物组合的活性大于组合中化合物的个别活性的总和(当各化合物的活性个别地测定时)。如本文所用,术语“累加效应”是指化合物组合的活性约等于组合中化合物的个别活性的总和(当各化合物的活性个别地测定时)。

[0220] 相比于当施用一种或多种额外药剂而不施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐时实现相同治疗结果所需的量,联合使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种额外药剂的潜在优势可以是有效治疗本文所公开的疾病病况(例如小核糖核酸病毒感染)的一种或多种额外药剂的所需量降低。联合使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种额外药剂的另一潜在优势是,相比于化合物作为单一疗法施用时产生的屏障,使用两种或更多种具有不同作用机制的化合物可对耐药性病毒株的发展产生更高的屏障。

[0221] 联合使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种额外药剂的其它优势可包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和其一种或多种额外药剂之间的交叉抗性很小至无交叉抗性;用于消除式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种额外药剂的途径不同;式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种额外药剂之间的重叠毒性很小至无重叠毒性;对细胞色素P450的影响很小至无显著影响;式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种额外药剂之间的药代动力学相互作用很小至无药物动力学相互作用;实现持续病毒反应的受试者百分比大于化合物作为单一疗法施用时的受试者百分比和/或实现持续病毒反应的治疗时间短于化合物作为单一疗法施用时的治疗时间。

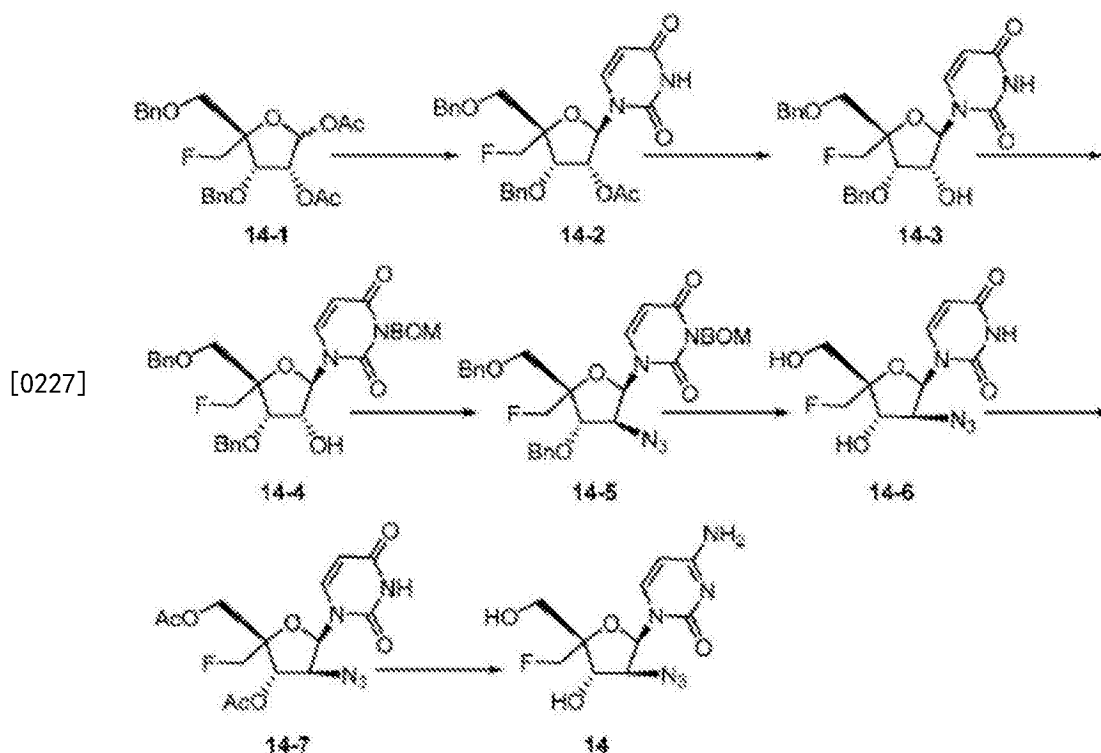
[0222] 对于治疗小核糖核酸病毒病毒感染,可与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物联合使用的额外药剂的示例包括但不限于利巴韦林(ribavirin)和干扰素(包括本文所述的那些)。

### [0223] 实施例

[0224] 在以下实施例中进一步详细公开了其它实施方案,这些实施例不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

### [0225] 实施例1

### [0226] 化合物14的制备



[0228] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的250-mL 3-颈圆底烧瓶中加入尿嘧啶(500mg, 4.46mmol, 1.99当量)的CH<sub>3</sub>CN(15mL)溶液。加入N,O-双(三甲基硅烷基)乙酰胺(2.7g, 13.27mmol, 5.93当量)。将溶液在80℃油浴中搅拌0.5h。滴加14-1(1g, 2.24mmol, 1.00当量)的CH<sub>3</sub>CN(5mL)溶液,同时在RT(室温)下搅拌。滴加四氯化锡(1.2g, 4.62mmol, 2.06当量),同时在RT下搅拌。将溶液在80℃油浴中搅拌0.5h。加入碳酸氢钠水溶液(200mL)猝灭反应并用EA(乙酸乙酯)(2×200mL)进行萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥。在减压浓缩后,粗产物通过硅胶柱用EA:PE(2:1)进行纯化。获取的化合物14-2(1.1g, 99%)

为白色固体。MS (ESI) :m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>。

[0229] 向100mL圆底烧瓶中加入14-2 (3.7g, 7.42mmol, 1.00当量) 的MeOH (30mL) 溶液。加入甲醇钠 (30%的MeOH溶液, 1mL)。将溶液在30℃下搅拌6小时。使用乙酸将pH值调节至7。在减压浓缩后, 粗产物通过硅胶柱用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (20:1) 进行纯化。获取的化合物14-3 (3.2g, 94%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z:457 [M+H]<sup>+</sup>。

[0230] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入14-3 (4.16g, 9.11mmol, 1.00当量) 的DMF溶液 (40mL)。在0℃, 在搅拌下加入1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (4.16g, 27.33mmol, 2.00当量), 随后滴加苄基氯甲基醚 (2.14g, 13.66mmol, 1.50当量)。将溶液在0℃冰浴中搅拌2h。通过加入MeOH (5mL) 来猝灭该反应。溶液用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200mL) 稀释, 用水 (2×50mL) 和NaCl水溶液 (1×50mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。粗产物通过硅胶柱用EA:PE (1:3) 进行纯化。获取的化合物14-4 (4.05g, 76%) 为浅黄色油。MS (ESI) :m/z:577 [M+H]<sup>+</sup>。

[0231] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL 2-颈圆底烧瓶中加入14-4 (1g, 1.73mmol, 1.00当量) 和4-二甲氨基吡啶 (1.06g, 8.68mmol, 5.00当量) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液 (20mL)。滴加三氟甲磺酰氯 (1.06g, 3.76mmol, 2.00当量), 同时在0℃下搅拌。将溶液在25℃下搅拌3小时。用冷的碳酸氢钠水溶液猝灭反应, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50mL) 进行萃取。将合并的有机层用NaCl (5mL) 水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。减压浓缩溶液。获得粗制三氟甲磺酸酯 (~600mg)。向另一个用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的50-mL圆底烧瓶中加入三氟甲磺酸酯 (600mg, 0.85mmol, 1.00当量) 的DMF溶液 (6mL)。加入15-冠醚-5 (600mg, 3.00当量) 和叠氮化钠 (330mg, 5.08mmol, 5.00当量)。将溶液在25℃下搅拌16小时。溶液随后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 稀释, 用水 (25mL) 和NaCl (25mL) 水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。在减压浓缩后, 粗产物通过硅胶柱用EA:PE (3:1) 进行纯化。获取的化合物14-5 (230mg, 21%) 为一种油。MS (ESI) :m/z:602 [M+H]<sup>+</sup>。

[0232] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入14-5 (400mg, 0.66mmol, 1.00当量) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液 (4mL)。滴加三氯乙烷 (1M的二氯甲烷溶液, 4mL), 同时在-78℃下搅拌。将溶液在25℃下搅拌2小时。通过加入MeOH (4mL) 来猝灭该反应。减压浓缩溶液。利用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物 (200mg): 柱, X Bridge C18, 19\*150mm, 5um; 移动相A: 水/碳酸氢铵 (10mmol/L), 移动相B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 10分钟内5%B至25%B; 检测器, 254nm。获取的化合物14-6 (52.6mg, 26%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z:302 [M+H]<sup>+</sup>。

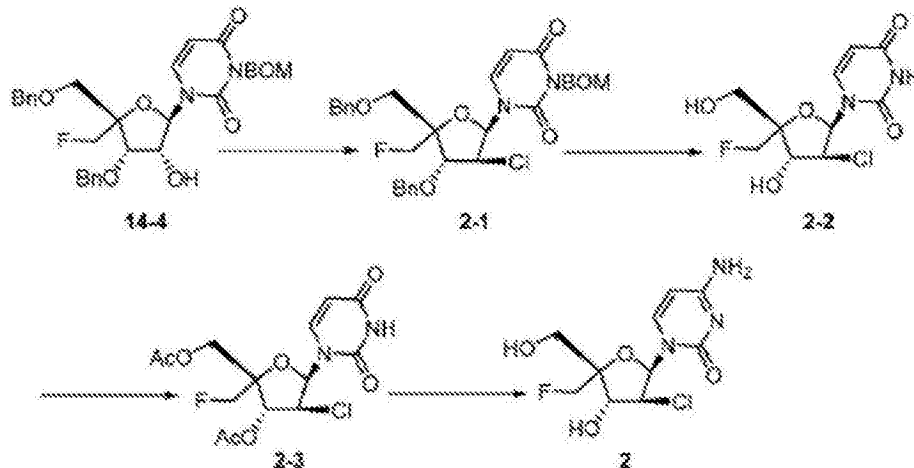
[0233] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的50-mL圆底烧瓶中加入14-6 (300mg, 1.00mmol, 1.00当量) 的吡啶溶液 (3mL)。加入乙酸乙酯 (300mg, 2.94mmol, 3.00当量)。将溶液在25℃下搅拌16小时。在减压浓缩后, 残留物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 稀释, 用1N HCl (25mL) 和NaCl (25mL) 水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。在减压浓缩后, 粗产物通过硅胶柱用EA:PE (1:1) 进行纯化。获取的化合物14-7 (305mg, 78%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z:386 [M+H]<sup>+</sup>。

[0234] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的50-mL圆底烧瓶中加入14-7 (350mg, 0.91mmol, 1.00当量) 的MeCN溶液 (7mL)。加入N,N-二甲基吡啶-4-胺 (150mg, 1.23mmol, 1.00当量)、三乙胺 (275mg, 2.72mmol, 3.00当量) 和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (826mg, 2.73mmol, 3.00当量)。将溶液在25℃下搅拌2小时。加入氢氧化铵 (7mL, 28%), 并且将溶液在25℃下搅拌2小时。在减压浓缩后, 利用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物 (1.3g): 柱, X Bridge

C18, 19\*150mm, 5 $\mu$ m; 移动相A: 水/碳酸氢铵 (10mmol/L), 移动相B: CH<sub>3</sub>CN; 梯度: 10分钟内5% B至15% B; 检测器, 254nm。获取的化合物14 (60.4mg, 22%) 为白色固体。MS (ESI) : m/z: 301 [M+H]<sup>+</sup>。

[0235] 实施例2

[0236] 化合物2的制备



[0237] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL圆底烧瓶中加入14-4 (2g, 3.47mmol, 1.00当量) 的THF溶液 (60mL)。加入4-二甲氨基吡啶 (2.12g, 17.35mmol, 5.00当量)。随后滴加三氟甲烷磺酰氯 (1.17g, 6.94mmol, 2.00当量) 的THF溶液 (5mL), 同时在0℃下搅拌。将溶液在25℃下搅拌2小时。用冷的碳酸氢钠水溶液 (20mL) 猝灭反应并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100mL) 进行萃取。将合并的有机层用1N HCl (50mL) 和NaCl (50mL) 水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。在减压浓缩后, 粗产物通过硅胶柱用EA:PE (1:3) 进行纯化。获取的化合物2-1 (630mg, 31%) 为白色固体。MS (ESI) : m/z: 595 [M+H]<sup>+</sup>。

[0239] 向25mL圆底烧瓶中加入2-1 (350mg, 0.59mmol, 1.00当量) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH溶液 (10mL, 1:1)。加入碳酸氢氧化钡 (350mg)。混合物在H<sub>2</sub>中, 在25℃下搅拌16小时。滤除固体。减压浓缩溶液。利用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物 (175mg): 柱, X Bridge C18, 19\*150mm, 5 $\mu$ m; 移动相A: 水/碳酸氢铵 (10mmol/L), 移动相B: MeCN; 梯度: 15分钟内5% B至25% B; 检测器, 254nm。获取的化合物2-2 (58.9mg, 34%) 为白色固体。MS (ESI) : m/z: 295 [M+H]<sup>+</sup>。

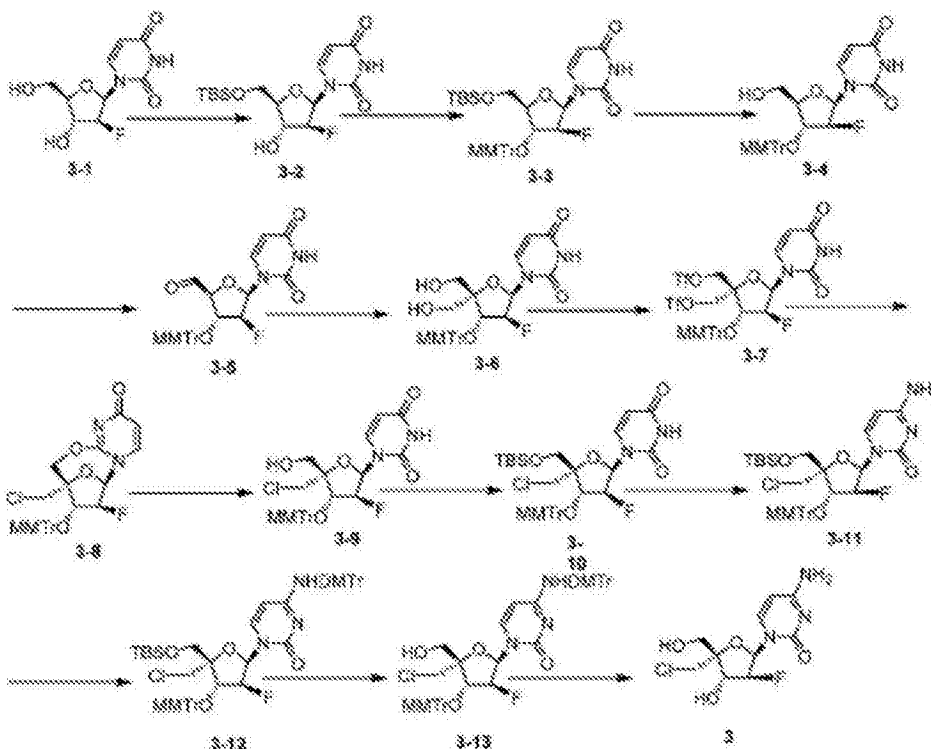
[0240] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入2-2 (300mg, 1.02mmol, 1.00当量) 的吡啶 (5mL)。加入乙酸酐 (322mg, 3.15mmol, 3.00当量)。将溶液在25℃下搅拌3小时。通过MeOH (1mL) 猝灭该反应。溶液用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 稀释, 用1N HCl (20mL) 和NaCl (20mL) 水溶液洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并过滤。减压浓缩溶液以提供2-3 (300mg, 78%) 的白色固体。MS (ESI) : m/z: 379 [M+H]<sup>+</sup>。

[0241] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的50-mL圆底烧瓶中加入2-3 (300mg, 0.79mmol, 1.00当量) 的MeCN溶液 (5mL)。加入4-二甲氨基吡啶 (96.8mg, 0.79mmol, 1.00当量) 和三乙胺 (240mg, 2.37mmol, 3.00当量)。加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (721mg, 2.38mmol, 3.00当量)。在25℃下搅拌溶液2小时, 并且随后加入氢氧化铵 (5mL, 28%)。将溶液在25℃下搅拌2小时。减压浓缩溶液。利用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物 (1.1g): 柱, X Bridge C18, 19\*150mm, 5 $\mu$ m; 移动相A: 水/氢氧化铵 (10mmol/L), 移动相B: MeCN; 梯度: 10分钟内5% B至15% B; 检测器, 254nm。获取的化合物2 (51.8mg, 22%) 为白色固体。MS

(ESI) :m/z:294[M+H]<sup>+</sup>。

[0242] 实施例3

[0243] 化合物3的制备



[0245] 向3-1 (8.67g, 35.2mmol) 的无水吡啶溶液 (50mL) 加入TBSCl (5.84g, 38.7mmol)。将反应在20℃下搅拌超过18小时。减压浓缩溶液, 并且在EA和水之间分配残留物。将有机层分离, 用盐水洗涤并在无水硫酸钠上干燥。减压浓缩溶液以提供3-2 (12g, 95%) 的白色泡沫。

[0246] 向3-2 (12g, 33.3mmol) 的无水DCM溶液 (100mL) 加入AgNO<sub>3</sub> (11.8g, 69.4mmol) 和可力丁可力丁 (12.6g, 0.1mol), 并且在20℃下搅拌混合物。将混合物冷却至0℃并加入MMTrCl (11.8g, 38.2mmol)。在RT下搅拌18小时后, 过滤固体。滤液用HCl溶液 (0.1N) 和盐水洗涤。有机溶液在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥并在真空下浓缩以生成3-3, 其直接用于下一步骤。

[0247] 粗制3-3溶解在THF (150mL) 中并加入TBAF (10.8g, 42mmol)。反应在20℃下搅拌12小时。在低压下蒸发混合物, 并且通过硅胶直接纯化残留物以生成3-4 (13.8g, 81%, 经过2个步骤), 它是一种微黄色固体。

[0248] 向3-4 (13g, 25mmol) 的DCM溶液 (100mL) 加入吡啶 (6.9g, 87mmol)。将溶液冷却至0℃, 并且随后加入Dess-Martin过碘烷 (13.5g, 32mmol) 作为单一部分。反应在RT下搅拌18小时。用4% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/4% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (调节pH至~6) 猝灭反应。搅拌混合物15分钟。分离有机层并用盐水洗涤。减压浓缩溶液, 并且通过硅胶纯化残留物以提供3-5 (9.5g, 73%), 它是一种黄色油。

[0249] 向3-5 (9.5g, 18.4mmol) 的二氧杂环己烷溶液 (50mL) 加入37%的甲醛水溶液 (10mL) 和NaOH水溶液 (2N, 20mL), 并且在RT下搅拌混合物过夜。混合物冷却至0℃并用硼氢化钠 (3.5g, 84mmol) 处理。在RT下搅拌30分钟后, 通过NH<sub>4</sub>Cl饱和水溶液猝灭反应。残留物溶解在EA (60mL) 中。溶液用盐水洗涤, 并且在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥。加压浓缩有机溶剂。残留物通过硅胶纯化以提供3-6 (8.0g, 83%), 它是一种黄色油。

[0250] 化合物3-6 (5.0g, 9.1mmol) 与甲苯 (2x) 共蒸发。残留物溶解在无水DCM (30mL) 和吡啶 (3.6g, 45.5mmol) 中。将溶液冷却至-35℃, 并在10分钟内滴加三氟甲磺酸酐 (5.66g, 20.1mmol)。混合物缓慢升温至RT并且随后在RT下搅拌1.5小时。用水猝灭反应, 并且用碳酸氢钠洗涤混合物。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过硅胶纯化以提供3-7 (5.5g, 75%), 它是一种黄色泡沫。

[0251] 化合物3-7 (5.5g, 6.77mmol) 溶解在无水DMF (20mL) 中。溶液冷却至0℃并且随后用NaH (60%的矿物油溶液, 0.3g, 7.44mmol) 处理。混合物在RT下搅拌1小时。加入LiCl (0.86g, 20.3mmol), 并且搅拌混合物2小时。真空蒸发混合物以提供粗制3-8, 其直接用于下一步骤。

[0252] 向3-8的THF溶液 (40mL) 加入NaOH (2.0N, 5.5mL), 并且在RT下搅拌混合物2小时。在低压下蒸发溶剂后, 残留物溶解在DCM (40mL) 中。溶液用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和盐水洗涤。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过硅胶纯化以提供3-9 (3.75g, 83%)。

[0253] 向3-9 (3.75g, 6.6mmol) 和咪唑 (0.676g, 9.9mmol) 的DCM溶液 (30mL) 加入TBSCl (1.1g, 7.3mmol) 和AgNO<sub>3</sub> (1.68g, 9.9mmol), 并且在RT下搅拌混合物过夜。在滤除固体后, 滤液用饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液洗涤。有机层用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液洗涤, 在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥并在低压下浓缩。残留物通过硅胶纯化以提供3-10 (2.7g, 60%), 它是一种黄色固体。

[0254] 向3-10 (2.25g, 3.3mmol) 的MeCN溶液加入DMAP (0.8g, 6.6mmol) 和TEA (0.67g, 6.6mmol), 并且在RT下搅拌混合物10分钟。用TPSCl (2.0g, 6.6mmol) 处理混合物并且随后搅拌30分钟。加入NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (20mL), 并且搅拌溶液1小时。在低压下蒸发混合物, 并且通过硅胶纯化残留物以提供3-11 (2.0g, 88%)。

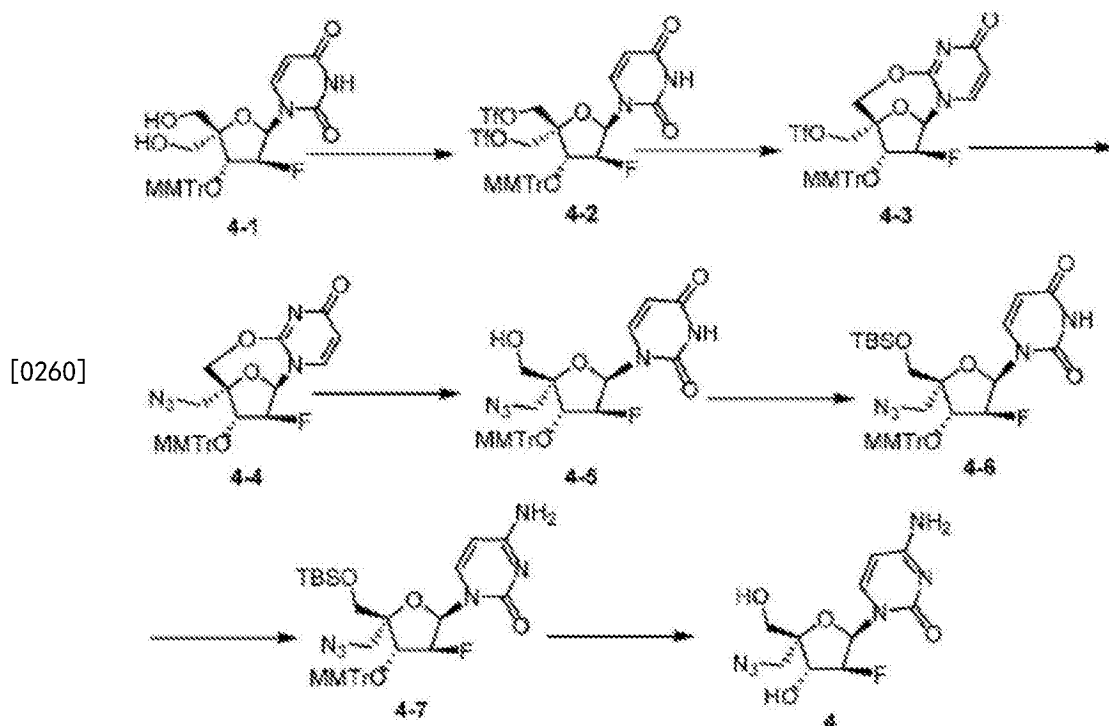
[0255] 在0℃下向3-11 (2.6g, 3.82mmol) 和可力丁 (1.4g, 11.5mmol) 的无水DCM溶液 (40mL) 加入DMTrCl (3.88g, 11.5mmol) 和AgNO<sub>3</sub> (1.95g, 11.5mmol)。混合物在RT下, 在N<sub>2</sub>下搅拌2小时。过滤混合物, 并且在低压下蒸发滤液。残留物通过硅胶纯化以提供3-12 (2.8g, 75%), 它是一种微黄色油。

[0256] 3-12 (2.5g, 2.54mmol) 和TBAF (0.73g, 2.8mmol) 在THF中的混合物在RT下搅拌2小时。在低压下蒸发混合物, 并且通过硅胶纯化残留物以提供3-13 (1.9g, 86%)。

[0257] 化合物3-13 (1.5g, 1.53mmol) 溶解在CH<sub>3</sub>COOH (80%, 20mL) 中。在60-70℃下搅拌混合物2小时。反应物用MeOH猝灭, 并将混合物在低压下浓缩。残留物通过硅胶纯化以提供3 (0.32g, 70%), 它是一种白色固体。MS (ESI): m/z: 293.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0258] 实施例4

[0259] 化合物4的制备



[0261] 在25℃下向4-1 (2.8g, 5.21mmol) 的DCM搅拌溶液 (25mL) 中加入吡啶 (2.1g, 26.07mmol)。溶液冷却至-35℃, 并且随后滴加Tf<sub>2</sub>O (3.2g, 11.47mmol)。混合物在-35℃~25℃下搅拌2小时。用H<sub>2</sub>O在25℃下猝灭反应。用DCM萃取混合物。有机层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥, 并且在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=10:1至0:1) 纯化。获取的化合物4-2 (3.0g, 71.5%) 为黑褐色固体。

[0262] 向4-2 (3.0g, 3.72mmol) 的DCM溶液 (30mL) 加入TEA (755mg, 7.45mmol)。混合物在25℃下搅拌6小时。减压浓缩混合物, 并且残留物通过柱色谱法 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化。获取的化合物4-3 (2.2g, 69%) 为黑褐色固体。

[0263] 向4-3 (2g, 3.02mmol) 的DMF溶液 (20mL) 加入NaN<sub>3</sub> (785mg, 12.08mmol)。在25℃下搅拌混合物1小时。混合物用EA (40mL) 稀释。溶液用盐水洗涤, 并且在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥。减压浓缩有机层。粗制4-4 (1.7g) 用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0264] 向4-4 (1.7g, 粗制) 的THF溶液 (17mL) 加入NaOH (2M, 2mL)。混合物在25℃下搅拌5小时。混合物用H<sub>2</sub>O稀释并用EA萃取 (3×40mL)。将合并的有机层用NH<sub>4</sub>Cl洗涤、过滤并减压浓缩以生成残留物。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=8:1至2:1) 纯化。获取的化合物4-5 (719mg, 41.1%) 为浅褐色固体。

[0265] 向4-5 (719mg, 1.25mmol) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 溶液加入咪唑 (299mg, 4.38mmol) 和TBSCl (472mg, 3.13mmol)。混合物在25℃下搅拌4小时。反应混合物用水稀释并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×20mL) 萃取。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=8:1至3:1) 纯化。获取的化合物4-6 (640mg, 74.2%) 为浅黄色固体。

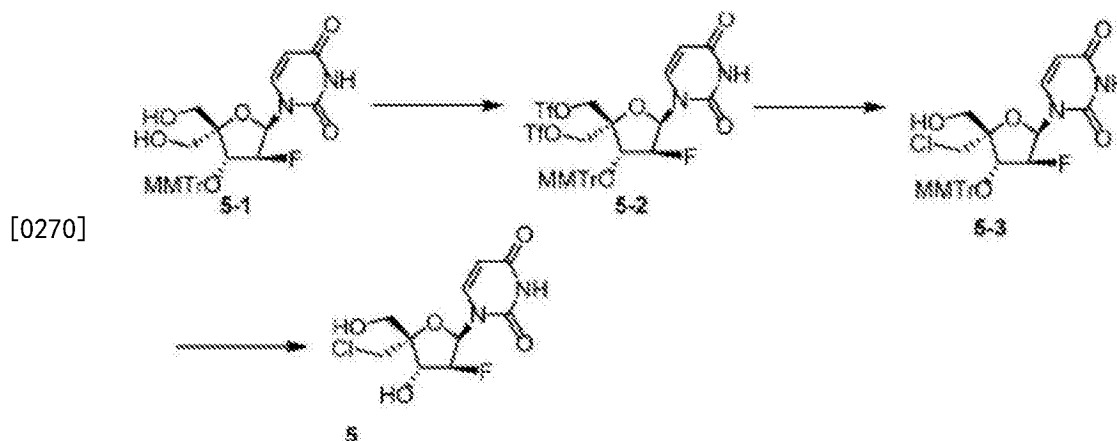
[0266] 向4-6 (640mg, 0.93mmol) 的MeCN溶液 (6mL) 加入DMAP (284mg, 2.32mmol)、TEA (235mg, 2.32mmol) 和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (704mg, 2.32mmol)。混合物在25℃下搅拌1小时。加入NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (5mL), 并且混合物在25℃下搅拌1小时。混合物用H<sub>2</sub>O稀释并用EA (3×20mL) 萃取。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=

5:1至1:1)纯化。获取的化合物4-7 (461mg, 72.1%) 为浅黄色固体。

[0267] 4-7 (250mg, 363.98 $\mu$ mol) 的HCOOH (4mL) 溶液在50℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物, 并且残留物溶解在MeOH (3mL) 中。加入NH<sub>3</sub>/MeOH (7M, 1mL), 并且混合物在25℃下搅拌4小时。减压浓缩混合物, 并且残留物通过柱色谱法 (DCM:MeOH=50:1至10:1) 纯化。获取的化合物4 (85mg, 77%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z:301.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0268] 实施例5

[0269] 化合物5的制备



[0271] 向5-1 (2.00g, 1.82mmol, 1.00当量) 的无水DCM冰冷溶液 (10.00mL) 加入吡啶 (1.44g, 18.23mmol, 10.00当量)。在0℃下滴加三氟甲磺酸酐 (trifluoromethylsulfonyl trifluoromethanesulfonate) (1.18g, 4.19mmol, 2.30当量) 的DCM溶液 (3.50mL)。混合物在0℃下搅拌0.5小时。混合物减压浓缩以提供残留物。通过柱色谱法 (溶于PE的20%EA) 纯化残留物, 得到5-2 (2.00g, 67.61%), 为白色固体。

[0272] 在0℃下, 在N<sub>2</sub>中向5-2 (2.00g, 1.23mmol, 1.00当量) 的无水DMF溶液 (10.00mL) 加入NaH (59mg, 1.48mmol, 1.20当量)。混合物在20℃下搅拌1小时。混合物在0℃下用LiCl (156mg, 3.69mmol, 3.00当量) 处理。反应在20℃下搅拌2小时。混合物用EA (50mL) 稀释, 并且用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液洗涤。溶液在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0273] 残留物溶解在THF (10.00mL) 中。在20℃下用NaOH溶液 (1M, 1.35mL, 1.10当量) 处理混合物。混合物相同温度下搅拌1小时。反应用EA (30mL) 稀释, 并且用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液洗涤。有机层在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。通过柱色谱法 (溶于PE的30%EA) 纯化残留物, 得到5-3 (740mg, 53.05%), 为白色固体。

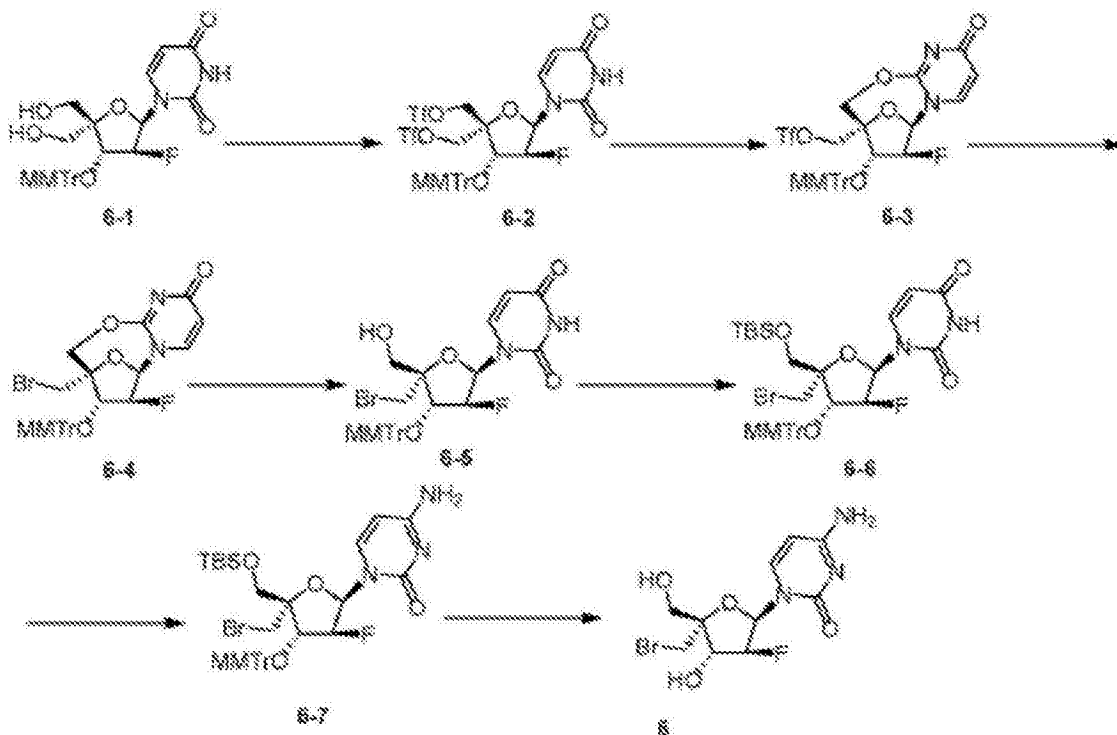
[0274] 化合物5-3 (300mg, 529.10 $\mu$ mol, 1.00当量) 溶解在80%CHOOH (10.00mL) 中, 并且混合物在20℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物。通过柱色谱法 (溶于DCM的5%MeOH) 纯化残余物, 得到粗产物。通过制备型-HPLC (中性条件) 纯化粗产物, 得到5 (71mg, 645.54%), 为白色固体。MS (ESI) :m/z:295 [M+H]<sup>+</sup>。

[0275] 实施例6

[0276] 化合物6的制备



[0277]



[0278] 在25℃下向6-1 (2.9g, 5.21mmol) 的DCM溶液 (25mL) 中加入吡啶 (2.1g, 26.07mmol)。溶液冷却至-35℃, 并且随后滴加Tf<sub>2</sub>O (3.2g, 11.47mmol)。混合物在-35℃~25℃下搅拌2h。将反应用H<sub>2</sub>O猝灭, 并且用DCM (3×50mL) 萃取。溶液用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=10:1至0:1) 纯化。获取的化合物6-2 (3.0g, 71.5%) 为黑褐色固体。

[0279] 向6-2 (3.0g, 3.72mmol) 的DCM溶液 (30mL) 加入TEA (755mg, 7.45mmol)。混合物在25℃下搅拌6小时。减压浓缩混合物, 并且残留物通过柱色谱法 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化。获取的化合物6-3 (2.2g, 69%) 为黑褐色固体。

[0280] 向6-3 (730mg, 1.10mmol) 的DMF溶液 (7mL) 加入LiBr (287mg, 3.30mmol)。混合物在25℃下搅拌16小时。减压浓缩混合物。粗制6-4 (653mg) 用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0281] 向6-4 (653mg, 1.10mmol) 的THF溶液 (6mL) 加入NaOH溶液 (2M, 600μL)。混合物在25℃下搅拌6小时。在低压下蒸发溶剂后, 残留物溶解在EA (40mL) 中并用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液和盐水洗涤。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=10:1至2.5:1) 纯化。获取的化合物6-5 (281mg, 41.7%) 为浅黄色固体。

[0282] 在25℃下向6-5 (281mg, 459μmol) 的吡啶溶液 (2.5mL) 加入TBSCl (121mg, 804μmol) 和咪唑 (78mg, 1.15mmol)。在60℃下搅拌混合物4小时。混合物用水稀释并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 萃取。有机层用盐水洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=5:1至1:1) 纯化。获取的化合物6-6 (204mg, 61.1%) 为浅黄色固体。

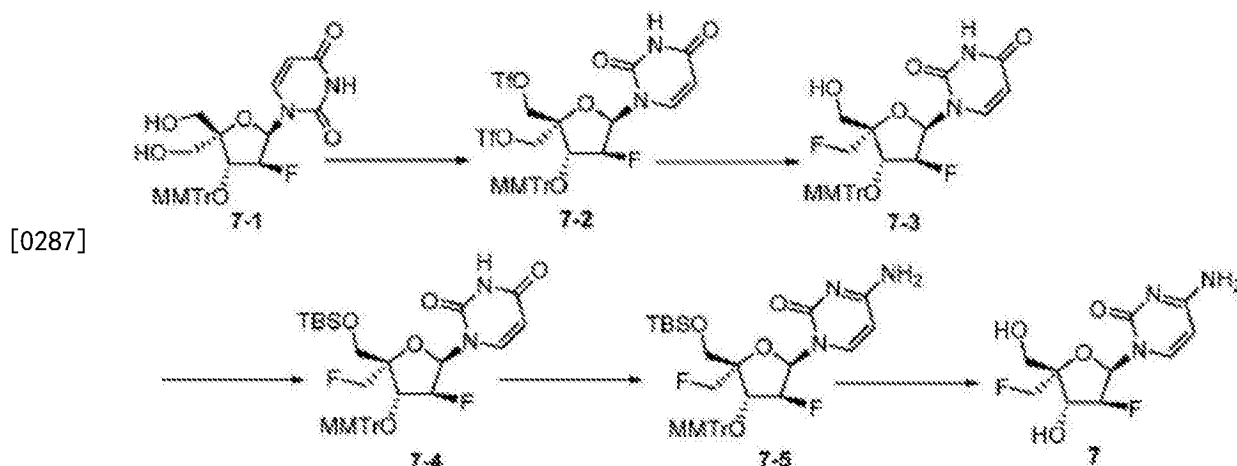
[0283] 在25℃下向6-6 (204mg, 281μmol) 的无水MeCN溶液 (1.5mL) 加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (213mg, 702μmol)、DMAP (85mg, 702μmol) 和TEA (71mg, 702μmol)。混合物在25℃下搅拌2小时。加入NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (3mL), 并且搅拌混合物1小时。混合物用EA稀释并且用水洗涤。在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥有机层并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (PE:EA=10:1至0:1) 纯化。获

取的化合物6-7 (180mg, 88.3%) 为浅黄色固体。

[0284] 6-7 (180mg, 248.36 $\mu$ mol) 的HCOOH溶液 (1mL) 在25~50℃下搅拌17小时。减压浓缩混合物。残留物溶解在MeOH (2mL) 和NH<sub>3</sub>/MeOH (7M, 800 $\mu$ L) 中。混合物在25℃下搅拌1小时。减压浓缩混合物。残留物通过柱色谱法 (DCM:MeOH=30:1至10:1) 纯化。获取的化合物6 (76mg, 90.2%) 为白色固体。MS (ESI) :m/z:677.1 [2M+H]<sup>+</sup>。

#### [0285] 实施例7

#### [0286] 化合物7的制备



[0288] 在0℃下向7-1 (1.0g, 1.8mmol) 的DCM溶液 (10mL) 滴加吡啶 (1.4g, 18.2mmol) 和Tf<sub>2</sub>O (1.1g, 4.0mmol)。混合物在0℃下搅拌1小时。用H<sub>2</sub>O (30mL) 在0℃下猝灭反应。混合物用DCM (2×20mL) 萃取。将合并的有机层在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (10%的EA在PE中的溶液) 纯化以提供7-2 (1.2g, 1.4mmol, 77%), 它是一种黄色固体。

[0289] 向7-2 (1.2g, 1.4mmol) 的CH<sub>3</sub>CN溶液 (5mL) 加入TBAF (1M, 7mL)。混合物在20℃下搅拌12小时。加入NaOH (水溶液) (1M, 3mL), 并且在20℃下搅拌混合物1小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液 (40mL) 在0℃下猝灭反应。混合物用EtOAc (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (75mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (10%的EA在PE中的溶液) 纯化以提供7-3 (500mg, 908 $\mu$ mol, 63%), 它是一种白色固体。

[0290] 向7-3的DMF溶液 (8mL) 加入咪唑 (99mg, 1.5mmol) 和TBSCl (219mg, 1.5mmol)。混合物在20℃下搅拌3小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (30mL) 在20℃下猝灭反应。混合物用EtOAc (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (10%的EA在PE中的溶液) 纯化以提供7-4 (370mg, 556 $\mu$ mol, 77%), 它是一种白色固体。

[0291] 向7-4 (370mg, 557 $\mu$ mol) 的CH<sub>3</sub>CN (2.6mL) 溶液加入DMAP (170mg, 1.4mmol)、TEA (141mg, 1.4mmol) 和TPSCl (410mg, 1.4mmol)。混合物在20℃下搅拌2小时。加入NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (2.3mL), 并且混合物在20℃下搅拌1小时。反应用饱和的NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20mL) 在20℃下猝灭。混合物用H<sub>2</sub>O (10mL) 稀释并用EtOAc (2×20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (10%的MeOH在DCM中的溶液) 以提供7-5 (300mg, 452 $\mu$ mol, 81%), 它是一种白色固体。

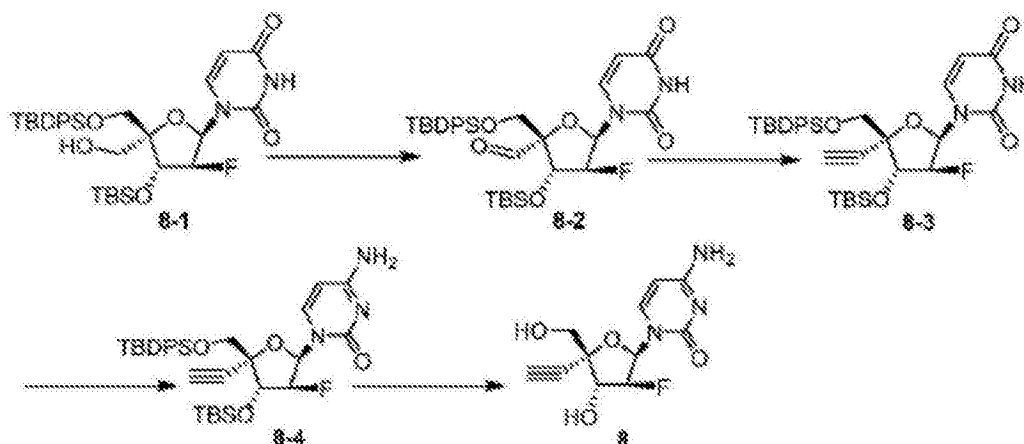
[0292] 化合物7-5溶解在HCOOH (80%) 中, 并且混合物在12℃下搅拌20小时。减压浓缩混

合物。残留物通过制备型-HPLC (0.1%的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 在水和 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中的溶液) 纯化以提供7 (71mg, 45%收率), 它是一种白色固体。MS (ESI) :  $m/z$ : 278  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### [0293] 实施例8

#### [0294] 化合物8的制备

[0295]



[0296] 在 $0^\circ\text{C}$ 下向8-1 (1.5g, 2.4mmol) 的DCM溶液 (12mL) 加入Dess-Martin (1.5g, 3.6mmol)。混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌1.5小时。反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液: 饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30mL:30mL) 在 $20^\circ\text{C}$ 下猝灭。混合物用EtOAc ( $2 \times 50\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤、在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥、过滤并减压浓缩以提供粗制8-2 (1.50g), 其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0297] 向 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.7g, 12.0mmol) 和 $\text{TsN}_3$  (943mg, 4.9mmol) 的 $\text{CH}_3\text{CN}$  (10mL) 溶液加入 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$  (793mg, 4.9mmol)。混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。加入8-2 (1.5g, 2.4mmol) 的MeOH溶液 (10mL), 并且混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。反应用 $\text{H}_2\text{O}$  (70mL) 在 $20^\circ\text{C}$ 下猝灭。混合物用EtOAc ( $2 \times 70\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤、在无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (15%的EA在PE中的溶液) 纯化以提供8-3 (1.1g, 1.8mmol, 73%), 它是一种白色固体。

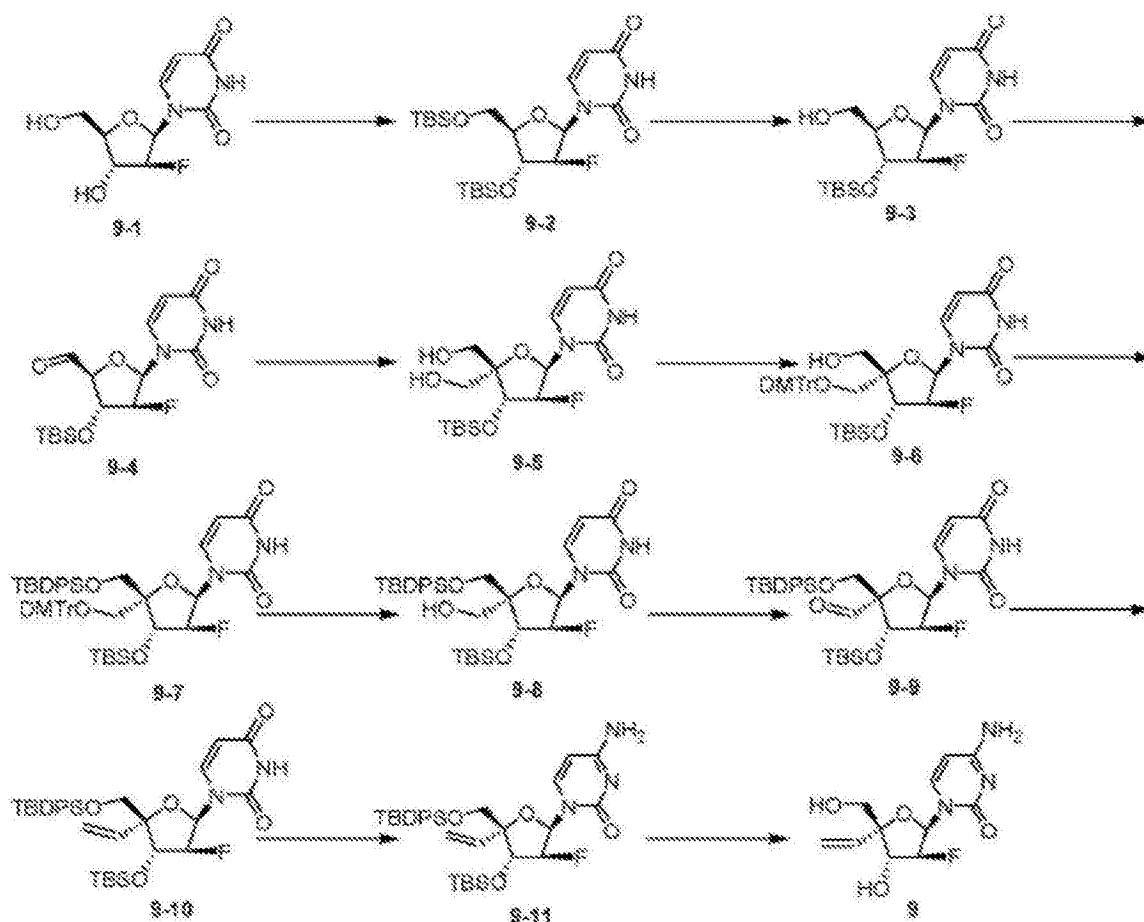
[0298] 向8-3 (500mg, 802 $\mu\text{mol}$ ) 的 $\text{CH}_3\text{CN}$ 溶液 (4mL) 加入TEA (203mg, 2.0mmol)、DMAP (245mg, 2.0mmol) 和TPSCl (592mg, 2.0mmol)。混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。加入 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3mL), 并且混合物在 $20^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时。反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (30mL) 在 $20^\circ\text{C}$ 下猝灭。混合物用EtOAc ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、在 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (10%的MeOH在DCM中的溶液) 纯化以提供8-4 (450mg, 90%), 它是一种白色固体。

[0299] 向8-4 (450mg, 722 $\mu\text{mol}$ ) 的MeOH溶液 (20mL) 加入 $\text{NH}_4\text{F}$  (535mg, 14.5mmol)。混合物在 $80^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。减压浓缩混合物。残留物通过制备型-HPLC (0.1%的 $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 在水和 $\text{CH}_3\text{CN}$ 中的溶液) 纯化以提供8 (65mg, 241 $\mu\text{mol}$ , 33%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :  $m/z$ : 270  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### [0300] 实施例9

#### [0301] 化合物9的制备

[0302]



[0303] 向9-1 (20.0g, 81.2mmol) 的DMF溶液 (160.0mL) 加入咪唑 (22.1g, 324.9mmol) 和 TBSCl (49g, 324.9mmol)。混合物在25℃下搅拌12小时。溶液用EA (100mL) 稀释, 并且用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤。有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (5%的EA在PE中的溶液) 纯化以提供9-2 (39.0g, 粗制), 它是一种黄色固体。

[0304] 向9-2 (20.0g, 42.2mmol) 的THF溶液 (86.0mL) 加入H<sub>2</sub>O (379.6mg, 21.07mmol) 和 HOAc (97.9g, 1.6mol), 并且在80℃下搅拌溶液12小时。混合物用EtOAc稀释并用盐水洗涤。有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (4%的CH<sub>3</sub>OH在DCM:CH<sub>3</sub>OH中的溶液) 纯化以提供9-3 (12.2g, 33.8mmol, 80.3%), 它是一种黄色油。

[0305] 向9-3 (13.0g, 36.07mmol) 的MeCN溶液 (180.0mL) 加入IBX (20.2g, 72.1mmol)。混合物在80℃下搅拌1小时。滤除析出物, 并且浓缩滤液以提供粗产物。粗产物直接用于下一步骤, 无需纯化, 提供9-4 (13.0g, 粗制)。

[0306] 向9-4 (13.0g, 36.3mmol) 的1,4-二氧戊环溶液 (140.0mL) 加入HCHO (11.8g, 145.1mmol) 和NaOH (2M, 27.2mL)。混合物在25℃下搅拌2小时并且随后用AcOH中和至pH=7。混合物用EtOH (90.0mL) 和NaBH<sub>4</sub> (8.2g, 217.6mmol) 处理, 并且随后在25℃下搅拌1小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液在0℃下猝灭, 并且随后用EtOAc稀释。合并的有机层用盐水洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (4%的CH<sub>3</sub>OH在DCM中的溶液) 纯化以提供9-5 (7.9g, 20.2mmol, 55.8%), 它是一种白色固体。

[0307] 向9-5 (7.0g, 17.9mmol) 的吡啶溶液 (11.0mL) 加入DCM (45.0mL) 和DMTrCl (7.3g, 21.5mmol)。混合物在0℃下搅拌40分钟。反应用CH<sub>3</sub>OH (50mL) 在0℃下猝灭。减压浓缩混合物

以提供残留物。残留物通过柱色谱法(溶于PE的50%EA)纯化以提供9-6(8.0g, 64.4%), 它是一种白色固体。

[0308] 向9-6(9.0g, 13.0mmol)的DCM溶液(150.0mL)加入咪唑(3.5g, 51.9mmol)、AgNO<sub>3</sub>(6.6g, 38.9mmol)和TBDPSCl(27.0g, 38.9mmol)。混合物在25℃下搅拌4小时。过滤混合物, 并且滤液用盐水洗涤、在无水MgSO<sub>4</sub>上干燥并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法(溶于PE的33%EA)纯化以提供9-7(10.1g, 83.5%), 它是一种白色固体。

[0309] 向9-7(12.0g, 12.9mmol)的DCM溶液(40.0mL)加入TFA(1.5g, 12.9mmol)和Et<sub>3</sub>SiH(5.8g, 50.2mmol)。混合物在25℃下搅拌30分钟。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液在25℃下猝灭, 并且随后用DCM稀释。合并的有机层用盐水洗涤、在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。纯化残留物以提供以提供9-8(7.5g, 92.5%), 它是一种白色固体。

[0310] 向9-8(1.1g, 1.7mmol)的DCM溶液(8.0mL)加入Dess-Martin(1.5g, 3.5mmol)。混合物在0℃下搅拌1小时。反应用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液在25℃下猝灭, 并且随后用EtOAc(3×40mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。化合物9-9(1.1g, crude)用于下一步骤, 无需进一步纯化。

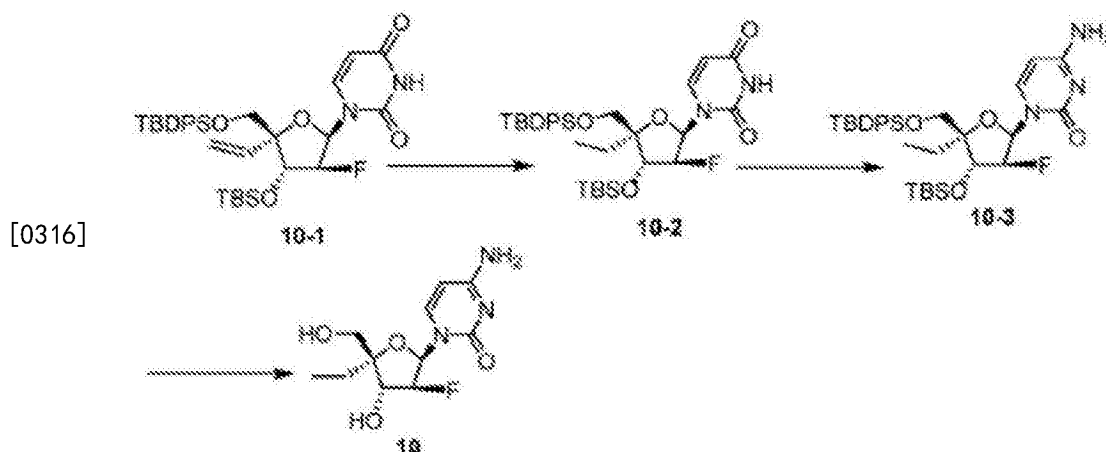
[0311] 在-78℃下, 在N<sub>2</sub>中向PPh<sub>3</sub>Br(2.5g, 7.1mmol)的THF溶液(5.0mL)加入n-BuLi(2.5M, 2.8mL)。混合物在0℃下搅拌30分钟。在0℃下, 在N<sub>2</sub>中滴加9-9(1.1g, 1.8mmol)的THF溶液(5.0mL)。混合物在25℃下搅拌1小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液在25℃下猝灭, 并且随后用EtOAc稀释。合并的有机层用盐水洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法(溶于PE的20%EA)纯化以提供9-10(700mg, 63.3%), 它是一种白色固体。

[0312] 向9-10(350mg, 0.56mmol)的MeCN溶液(3.0mL)加入TPSCl(363mg, 1.2mmol)、Et<sub>3</sub>N(124mg, 1.2mmol)和DMAP(150.5mg, 1.2mmol)。混合物在25℃下搅拌3小时。混合物用NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O(9.1g, 259.6mmol)在25℃下处理, 并且随后搅拌2小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液在25℃下猝灭, 并且随后用EtOAc稀释。合并的有机层用盐水洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法(溶于PE的20%EA)纯化以提供9-11(270.0mg, 77.3%), 它是一种白色固体。

[0313] 向9-11(270mg, 0.4mmol)的MeOH溶液(10.0mL)加入NH<sub>4</sub>F(320mg, 8.6mmol)。在80℃下搅拌混合物10小时。过滤反应混合物, 并且减压浓缩滤液。残留物通过制备型-HPLC(中性条件)纯化以提供9(54mg, 46.0%), 它是一种白色固体。MS(ESI): m/z: 272.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0314] 实施例10

[0315] 化合物10的制备



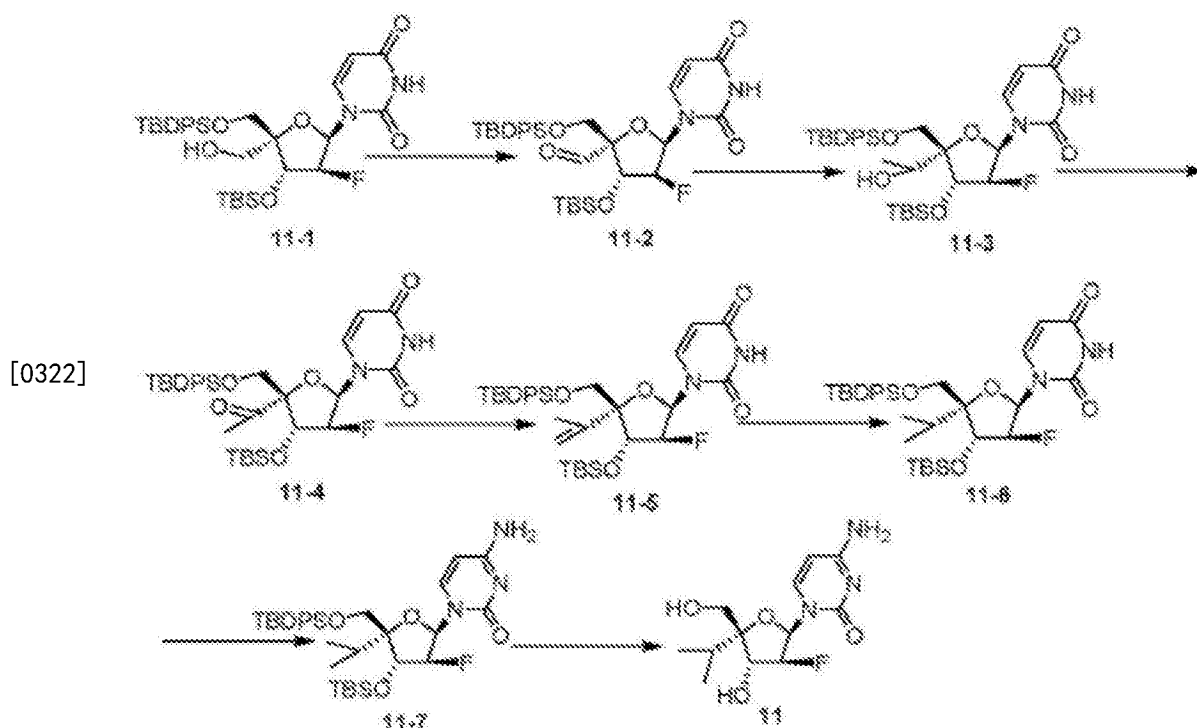
[0317] 向10-1 (350mg, 0.56mmol) 的MeOH溶液 (10.0mL) 加入Pd/C (0.1g), 该过程在N<sub>2</sub>中进行。悬浮液脱气并用H<sub>2</sub> (3x) 吹扫。混合物在H<sub>2</sub>中, 在25℃下搅拌2小时。过滤混合物, 并减压浓缩滤液。粗产物直接用于下一步骤, 无需纯化。获得的化合物10-2 (340mg, 96.8%) 是一种白色固体。

[0318] 向10-2 (340mg, 0.54mmol) MeCN的溶液 (5.0mL) 加入TPSCl (361mg, 1.2mmol)、DMAP (146mg, 1.2mmol) 和Et<sub>3</sub>N (121mg, 1.2mmol)。混合物在25℃下搅拌3小时。混合物用NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (4.5g, 129.8mmol) 在25℃下处理, 并且随后搅拌2小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液在25℃下猝灭。混合物用EtOAc稀释。合并的有机层用盐水洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的20%EA) 纯化以提供10-3 (270mg, 79.5%), 它是一种白色固体。

[0319] 向10-3 (270mg, 0.43mmol) 的MeOH溶液 (10.0mL) 加入NH<sub>4</sub>F (319mg, 8.6mmol)。在80℃下搅拌混合物10小时, 并且然后减压浓缩。残留物通过制备型-HPLC (中性条件) 纯化以提供10 (78mg, 66.2%), 它是一种白色固体。MS (ESI): m/z: 274.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0320] 实施例11

[0321] 化合物11的制备



[0323] 在0℃下向11-1 (1.5g, 2.4mmol) 的DCM溶液 (12mL) 加入Dess-Martin (1.5g, 3.6mmol)。混合物在20℃下搅拌1.5小时。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液: 饱和NaS<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液 930mL: 30mL 在20℃下猝灭。混合物用EtOAc (2×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供粗制11-2 (1.50g), 其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0324] 在0℃下向11-2 (1.0g, 1.6mmol) 的THF溶液 (8mL) 滴加CH<sub>3</sub>MgBr (3M, 1.6mL)。混合物在0℃下搅拌0.5小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液在0℃下猝灭。混合物用EtOAc (2×70mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的15%EA) 纯化以提供11-3 (900mg, 88%), 它是一种白色固体。

[0325] 向11-3 (900mg, 1.4mmol) 的DCM溶液 (10mL) 加入Dess-Martin (1.1g, 2.8mmol)。混合物在20℃下搅拌2小时。反应用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液: 饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (30mL: 30mL) 在20℃下猝灭。混合物用EtOAc (2×40mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (70mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供粗制11-4 (850.00mg), 其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0326] 在0℃下向甲基-三苯基-溴化磷鎓 (3.4g, 9.4mmol) 的THF溶液 (2.7mL) 滴加t-BuOK (1M, 9.3mL)。混合物在20℃下搅拌1小时。在20℃下加入11-4 (850mg, 1.3mmol) 的THF溶液 (3mL)。混合物在20℃下搅拌12小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (35mL) 在20℃下猝灭。混合物用EtOAc (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (70mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的20%EA) 纯化以提供11-5 (650mg, 76%), 它是一种白色固体。

[0327] 11-5 (500mg, 782μmol) 和Pd/C (270mg) 在EtOAc (20mL) 中的混合物脱气并用H<sub>2</sub> (3x) 吹扫, 并且随后混合物在20℃下, 在H<sub>2</sub>中搅拌。减压过滤混合物。滤液减压浓缩以提供粗制11-6 (500.00mg), 其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0328] 在20℃下向11-6 (500mg, 780μmol) 的CH<sub>3</sub>CN溶液 (7mL) 加入TEA (197mg, 1.9mmol)、

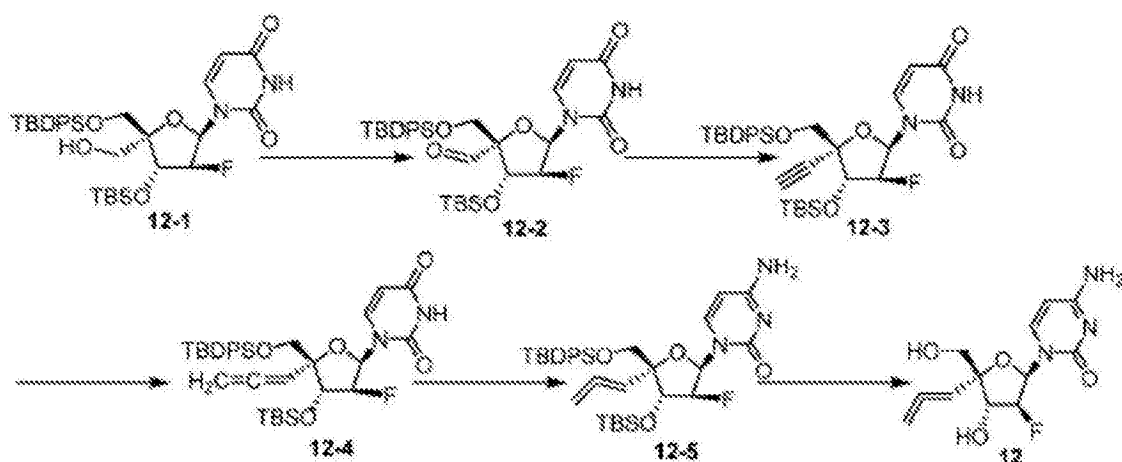
DMAP (238mg, 1.9mmol) 和 TPSCl (575mg, 1.9mmol)。混合物在 20℃ 下搅拌 12 小时。加入  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (7mL), 并且混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。反应用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (30mL) 在 20℃ 下猝灭。混合物用 EtOAc ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于 DCM 的 20% MeOH) 纯化以提供 11-7 (400mg, 80%), 它是一种白色固体。

[0329] 在 80℃ 下向 11-7 (400mg, 625 $\mu\text{mol}$ ) 的 MeOH 溶液 (10mL) 加入  $\text{NH}_4\text{F}$  (695mg, 18.8mmol)。混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。过滤并减压浓缩混合物。残留物通过制备型-HPLC (溶于水和  $\text{CH}_3\text{CN}$  的 0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 纯化以提供 11 (55mg, 191 $\mu\text{mol}$ , 21%), 它是一种白色固体。MS (ESI):  $m/z$ : 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### [0330] 实施例 12

#### [0331] 化合物 12 的制备

[0332]



[0333] 在 0℃ 下向 12-1 (1.5g, 2.4mmol) 的 DCM 溶液 (12mL) 加入 Dess-Martin (1.5g, 3.6mmol)。混合物在 20℃ 下搅拌 1.5 小时。反应用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液: 饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液 (30mL:30mL) 在 20℃ 下猝灭。混合物用 EtOAc ( $2 \times 50\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 (80mL) 洗涤、在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并减压浓缩以提供粗制 12-2 (1.50g), 其用于下一步骤, 无需进一步纯化。

[0334] 向  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.7g, 12.0mmol) 和  $\text{TsN}_3$  (943mg, 4.9mmol) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (10mL) 溶液加入  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{PO}(\text{OMe})_2$  (793mg, 4.9mmol)。混合物在 20℃ 下搅拌 2 小时。加入 12-2 (1.5g, 2.4mmol) 的 MeOH 溶液 (10mL), 并且混合物在 20℃ 下搅拌 12 小时。反应用  $\text{H}_2\text{O}$  (70mL) 在 20℃ 下猝灭。混合物用 EtOAc (70mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤、在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于 PE 的 15% EA) 纯化以提供 12-3 (1.1g, 73%), 它是一种白色固体。

[0335] 向 12-3 (500mg, 802 $\mu\text{mol}$ ) 的二氧杂环己烷溶液 (4mL) 加入  $\text{CuBr}$  (57mg, 401 $\mu\text{mol}$ )、 $(\text{CH}_2\text{O})_n$  (48mg, 1.6mmol) 和二异丙基胺 (203mg, 2.0mmol)。混合物在 140℃ 下搅拌 2.5 小时。反应用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (30mL) 在 15℃ 下猝灭。混合物用 EtOAc ( $2 \times 30\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤、在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于 PE 的 15% EA) 纯化以提供 12-4 (350mg, 68%), 它是一种黄色固体。

[0336] 向 12-4 (350mg, 549 $\mu\text{mol}$ ) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$  溶液 (3mL) 加入 TEA (139mg, 1.4mmol)、DMAP



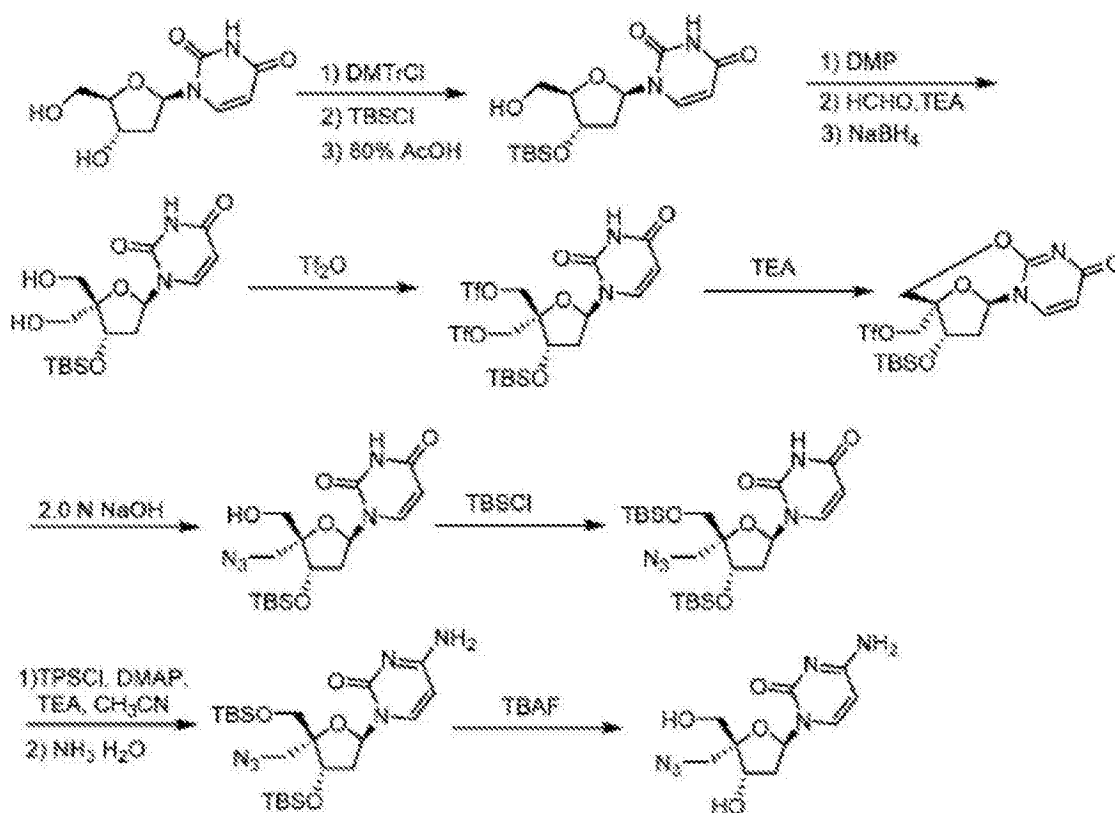
(167mg, 1.4mmol) 和 TPSCl (405mg, 1.4mmol)。混合物在 15℃ 下搅拌 2 小时。加入  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3mL, 并且混合物在 15℃ 下搅拌 1 小时。反应用饱和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (20mL) 在 15℃ 下猝灭。混合物用 EtOAc (2×20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤、在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于 DCM 的 15% MeOH) 纯化以提供 12-5 (200mg, 57%), 它是一种白色固体。

[0337] 在 80℃ 下向 12-5 (200mg, 316 $\mu\text{mol}$ ) 的 MeOH 溶液 (15mL) 加入  $\text{NH}_4\text{F}$  (350mg, 9.5mmol)。混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。过滤并减压浓缩混合物。残留物通过制备型 HPLC (溶于水和  $\text{CH}_3\text{CN}$  的 0.1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 纯化以提供 12 (40mg, 44%), 它是一种白色固体。MS (ESI):  $m/z$ : 284  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0338] 实施例 13

[0339] 化合物 37 的制备

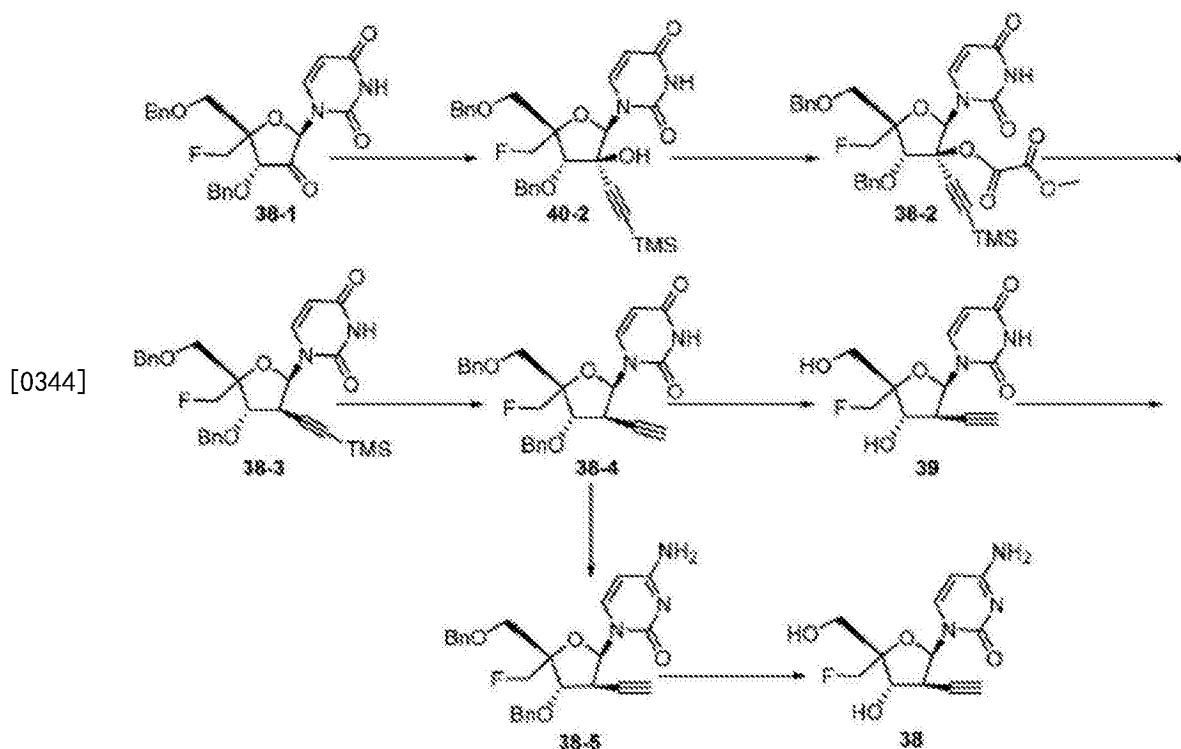
[0340]



[0341] 根据上文提供方案制备化合物 37。MS (ESI):  $m/z$ : 283.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0342] 实施例 14

[0343] 化合物 38 和 39 的制备



[0345] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入乙炔基三甲基硅烷(3.24g, 32.99mmol, 3.00当量)的THF溶液(25mL)。在-78℃, 在搅拌下滴加N-丁基锂(13mL, 32.99mmol, 3.00当量)。溶液在-78℃下搅拌20分钟。在-78℃, 在搅拌下向该溶液滴加38-1(5g, 11.00mmol, 1.00当量)的THF溶液(25mL)。在-78℃, 在搅拌下使溶液反应2小时。反应通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl溶液猝灭, 用EA萃取。合并有机层、在无水硫酸钠上干燥、过滤、并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱商购, 用EA/PE(1:5-1:2)洗脱以提供40-2(2.5g, 41%), 它是一种黄色固体。MS(ESI): m/z: 553[M+H]<sup>+</sup>。

[0346] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL圆底烧瓶中加入40-2(400mg, 0.72mmol, 1.00当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(5mL)。在RT下加入4-二甲氨基吡啶(176.8mg, 1.45mmol, 1.99当量)。随后在RT下加入2-氯-2-氧代乙酸甲酯(132.6mg, 1.08mmol, 以及1.49当量), 溶液在RT下搅拌1小时, 并且随后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释。溶液用水洗涤、在无水硫酸钠上干燥、过滤、并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(50:1-30:1)洗脱以提供38-2(200mg, 43%), 它是一种白色固体。MS(ESI): m/z: 639[M+H]<sup>+</sup>。

[0347] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的250-mL圆底烧瓶中加入38-2(4.2g; 6.58mmol; 1.00当量)的甲苯溶液(50mL)。在RT下加入2,2'-偶氮二异丁腈(2.16g, 13.15mmol, 2.02当量)和三丁基-3-甲锡烷(38.2g, 131.70mmol, 20.04当量)。溶液在110℃下搅拌1小时, 并且随后减压浓缩, 将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(100:1-50:1)洗脱以提供38-3(2.7g, 77%), 它是一种黄色固体。MS(ESI): m/z: 537[M+H]<sup>+</sup>。

[0348] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的250-mL圆底烧瓶中加入38-3(2.7g; 5.03mmol; 1.00当量)的CH<sub>3</sub>OH溶液(30mL)。在RT下加入碳酸钾(1.39g, 9.98mmol, 1.99当量)。溶液在RT下搅拌1小时, 并且滤除固体。减压浓缩溶液。将残留物施加到硅胶柱上, 用EA/PE(1:10-1:1)洗脱以提供38-4(1.0g, 43%), 它是一种白色固体。MS(ESI): m/z: 465[M+H]<sup>+</sup>。

[0349] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入38-4 (200mg; 0.43mmol; 1.00当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(1mL)。在-78℃,在搅拌下滴加三氯乙烷(0.12mL, 5.00当量)。溶液在RT下搅拌1小时。反应通过加入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.5mL)猝灭。减压浓缩混合物。粗产物(200mg)通过制备型-HPLC(柱,X Bridge C18, 19\*150mm, 5μm; 移动相A:水/0.05%TFA, 移动相B:ACN; 流量:20mL/min; 梯度:10分钟内30%B至70%B; 检测器, 254nm)纯化以提供39 (48.8mg, 40%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:285[M+H]<sup>+</sup>。

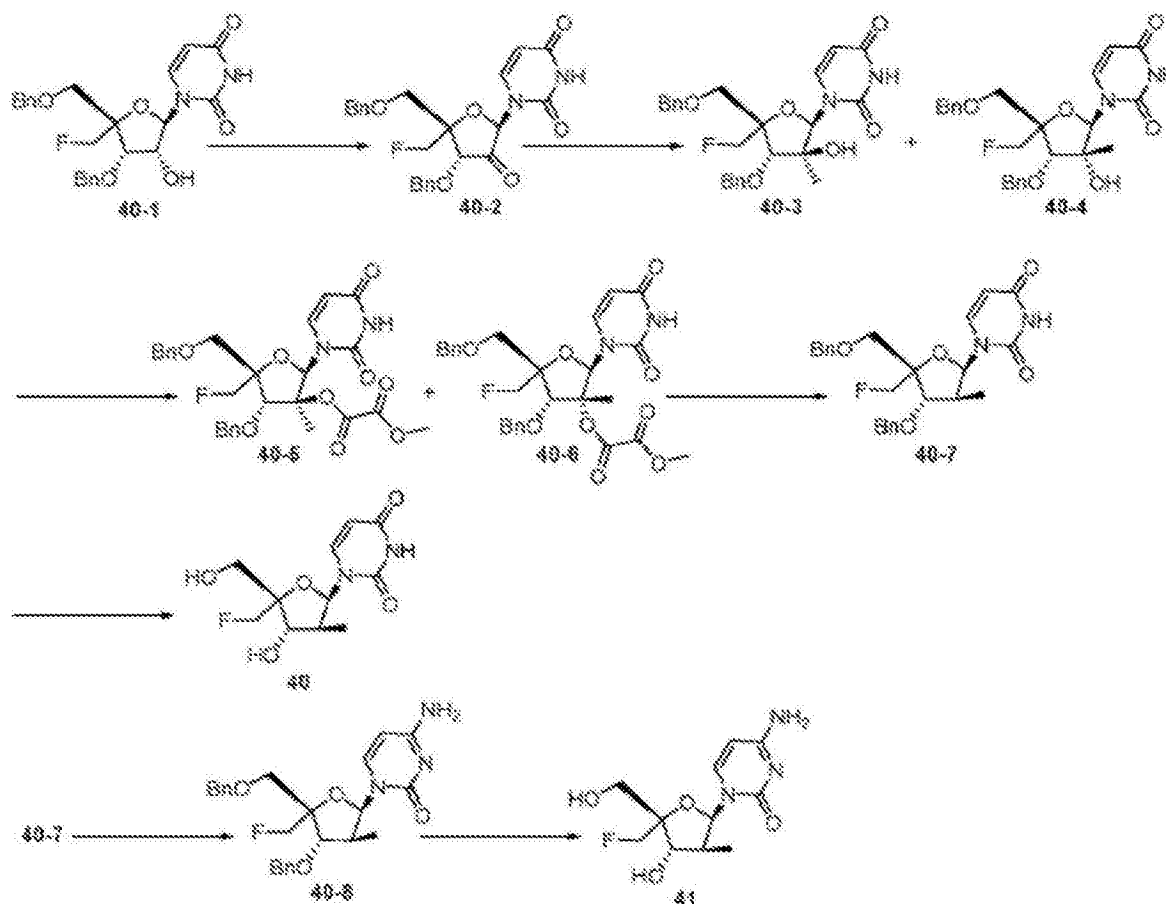
[0350] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入38-4 (300mg; 0.65mmol; 1.00当量)的MeCN溶液(5mL)。在RT下加入4-二甲氨基吡啶(157mg, 1.29mmol, 1.99当量)和三乙胺(196mg, 1.94mmol, 3.00当量)。然后在RT下加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(587mg, 1.94mmol, 3.00当量)。溶液在RT下搅拌1小时。在RT下加入氢氧化铵(3mL, 28%), 并且随后在RT下搅拌1小时。减压浓缩混合物。将残留物施加到硅胶柱, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH. (100:1-20:1)洗脱以提供38-5 (205mg, 68%), 它是一种黄色固体。MS (ESI) :m/z:464[M+H]<sup>+</sup>。

[0351] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入38-5 (200mg; 0.43mmol; 1.00当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(2mL)。在-78℃,在搅拌下滴加三氯乙烷(0.12mL, 5.00当量)。溶液在RT下搅拌1小时。反应用CH<sub>3</sub>OH猝灭。减压浓缩混合物。粗产物(200mg)通过制备型-HPLC(柱;X Bridge C18, 19\*250mm, 5μm; 移动相A:水/10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 移动相B:ACN; 流量:30mL/min; 梯度:6.5分钟内3%B至9.5%B; 检测器)纯化以提供38 (40.4mg, 33%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z 284[M+H]<sup>+</sup>。

[0352] 实施例15

[0353] 化合物40和41的制备

[0354]



[0355] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的250-mL圆底烧瓶中加入40-1的溶液(13g; 28.48mmol; 1.00当量)。40-1如Kitano等人, *Tetrahedron* (1997) 53 (39) :13315-13322) 提供的方法在MeCN(130mL)中制备。在RT下加入2-碘酰基苯甲酸(16g, 57.14mmol, 2.00当量), 并且随后在80℃下搅拌2小时。冷却混合物, 并且滤除固体。减压浓缩溶液以提供40-2(11g, 85%), 它是一种黄色固体。MS (ESI) :m/z:455 [M+H]<sup>+</sup>。

[0356] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL 3-颈圆底烧瓶中加入40-2(1.8g, 3.96mmol, 1.00当量)的THF溶液(20mL), 在-78℃, 在搅拌下滴加甲基溴化镁(1M的THF溶液, 25mL, 500当量)。随后溶液在-30℃下搅拌4小时。反应通过加入NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)猝灭。溶液用EA(2×50mL)萃取。合并有机层、用NaCl水溶液(1×25mL)洗涤、在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用PE/EA(1:1)洗脱以提供40-3和40-4(1.2g, 64%, 混合物, 比率1:1), 它们是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:471 [M+H]<sup>+</sup>。

[0357] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的50-mL圆底烧瓶中加入40-3和40-4(混合物, 比率1:1, 1.2g, 2.55mmol, 1.00当量)的MeCN溶液(20mL)。加入4-二甲氨基吡啶(930mg, 7.61mmol, 3.00当量)。然后在室温, 在搅拌下滴加2-氯-2-氧代乙酸甲酯(635mg, 5.18mmol, 2.00当量)。然后在RT下搅拌溶液1小时。溶液用EA(50mL)稀释, 并且随后用碳酸氢钠水溶液(1×25mL)和NaCl水溶液(1×25mL)洗涤。溶液在无水硫酸钠上干燥、过滤和减压浓缩以提供40-5和40-6(1.2g, 85%, 混合物, 比率1:1), 它们是一种黄色固体, MS (ESI) :m/z:557 [M+H]<sup>+</sup>。

[0358] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL圆底烧瓶中加入40-5和40-6(混合

物,比率1:1,1.2g,2.16mmol,1.00当量)的甲苯溶液(12mL)。加入三-正丁基-氢化锡(12.1g,41.72mmol,20.00当量),随后加入2,2'-偶氮二异丁腈(708mg,4.31mmol,2.00当量)。溶液在110℃下搅拌1小时,并且随后减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(50:1)洗脱。粗产物(1.2g)通过快速-HPLC(柱:XB-C18,250\*50mm,10um;移动相A:水/10mmol/L三氟乙酸,移动相B:乙腈;梯度:45分钟内5%B至40%B;检测器,254nm)纯化以提供40-7(600mg,61%),它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:455[M+H]<sup>+</sup>。

[0359] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的10-mL圆底烧瓶中加入40-7(500mg,1.10mmol,1.00当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(5mL)。在-78℃下加入三氯乙烷(1M的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液,5mL)。溶液在-30℃下搅拌1小时。反应用CH<sub>3</sub>OH(2mL)猝灭。减压浓缩溶液。粗产物(250mg)通过制备型-HPLC(柱,X Bridge C18,19\*150mm,5um;移动相A:水/10mmol/L碳酸氢铵,移动相B:乙腈;梯度:15分钟内5%B至15%B;检测器,254nm)纯化以提供40(76mg,25%),它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:275[M+H]<sup>+</sup>。

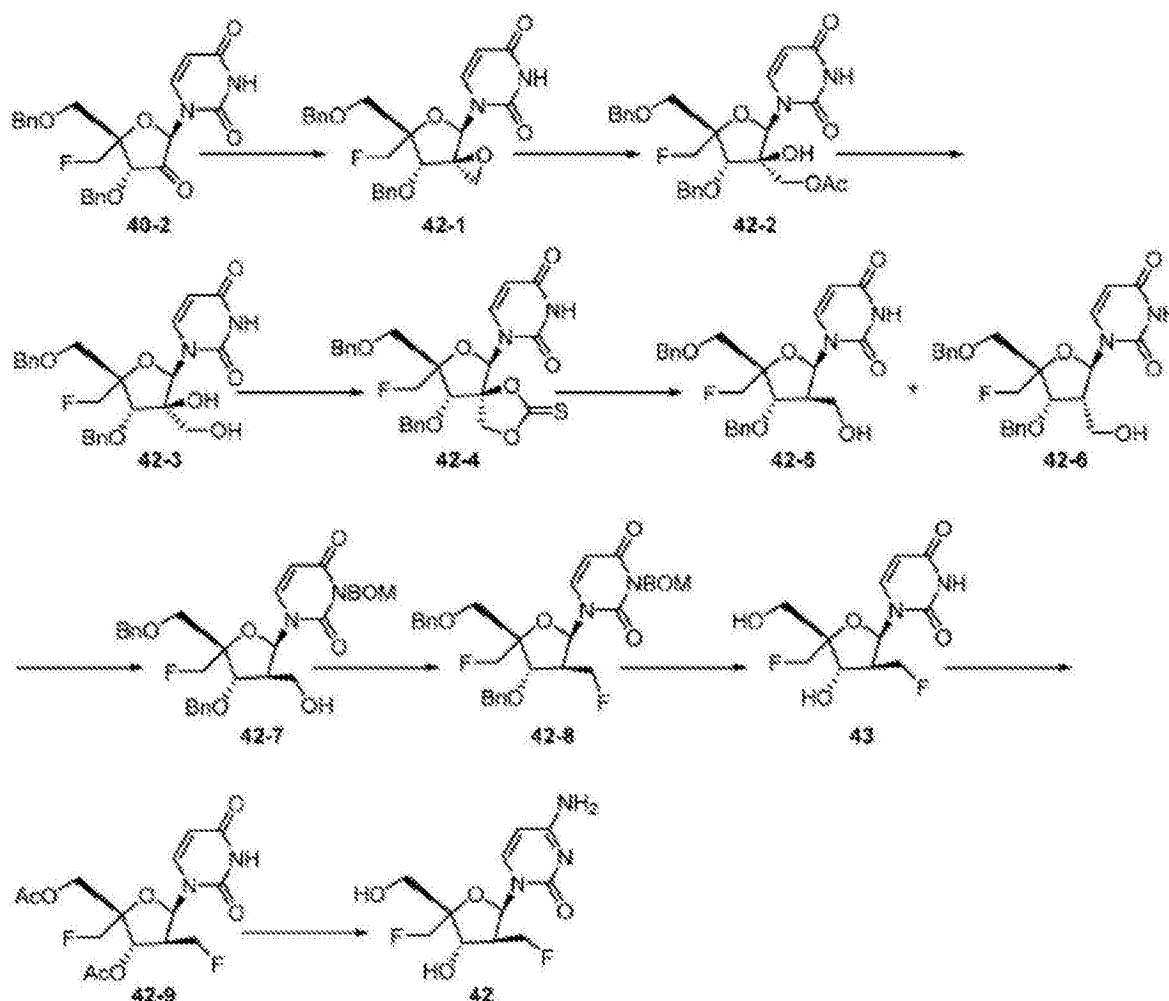
[0360] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL圆底烧瓶中加入40-7(1g,2.20mmol,1.00当量)的MeCN溶液(20mL)。在室温,在搅拌下加入4-二甲氨基吡啶(270mg,2.21mmol,1.00当量)、三乙胺(670mg,6.62mmol,3.00当量)和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(2g,3.00当量),并且溶液在RT下搅拌2小时。加入NH<sub>4</sub>OH氢氧化物(20mL,8%)。使所得溶液在25℃下再搅拌2小时以进行反应。溶液用EA(50mL)稀释,用水(1×25mL)和NaCl水溶液(1×25mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上,用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(50:1)洗脱以提供40-8(600mg,60%),它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:454[M+H]<sup>+</sup>。

[0361] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的50-mL圆底烧瓶中加入40-8(450mg,0.99mmol,1.00当量)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(5mL)。在-78℃,在搅拌下滴加三氯乙烷(1M的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液,4.5mL)。然后在-30℃下搅拌溶液1小时。反应用CH<sub>3</sub>OH(1mL)猝灭,并且随后减压浓缩。粗产物(150mg)通过制备型-HPLC(柱,X Bridge C18,19\*150mm,5um;移动相A:水/10mmol/L碳酸氢铵,移动相B:乙腈;梯度:10分钟内5%B至85%B;检测器,254nm)纯化以提供41(73.5mg,27%),它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:274[M+H]<sup>+</sup>。

[0362] 实施例16

[0363] 化合物42和43的制备

[0364]



[0365] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的2000-mL 3-颈圆底烧瓶中加入DMSO (600mL)、THE (20mL) 和三甲基碘化亚砷 (43.5g, 197,66mmol, 3.00当量)。在10℃下加入NaH (5.41g, 225.42mmol, 2.00当量)。溶液在RT下搅拌1小时。在0℃, 在搅拌下滴加40-2 (30g, 66.01mmol, 1.00当量) 的THF溶液 (200mL)。使溶液在0℃下搅拌1小时以进行反应。反应用NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭。溶液用EA (2×1000mL) 萃取。合并有机层, 用NaCl水溶液 (1×1000mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (30:1) 洗脱以提供42-1 (21.8g, 70%), 它是一种黄色油。MS (ESI) :m/z:469[M+H]<sup>+</sup>。

[0366] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的1000-mL圆底烧瓶中加入42-1 (21.8g, 46.53mmol, 1.00当量) 的乙酸溶液 (300mL)。在RT下加入乙酸钠 (35g, 426.65mmol, 2.00当量)。溶液在120℃下搅拌3小时, 并且随后减压浓缩。残留物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000mL) 稀释、用碳酸氢钠水溶液 (1×500mL) 和NaCl水溶液 (1×500mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20:1) 洗脱以提供42-2 (14.8g, 60%), 它是一种黄色固体。MS (ESI) :m/z:529[M+H]<sup>+</sup>。

[0367] 向用N<sub>2</sub>惰性气氛吹扫并维持该气氛的500-mL圆底烧瓶中加入42-2 (20g; 37.84mmol; 1.00当量) 的CH<sub>3</sub>OH溶液 (200mL)。加入甲醇钠 (30%的CH<sub>3</sub>OH溶液, 4mL)。溶液在RT下搅拌4小时。反应用乙酸猝灭。减压浓缩混合物。将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20:1) 洗脱以提供42-3 (17.2g, 93%), 它是一种黄色固体。MS (ESI) :m/z:487[M+H]<sup>+</sup>。

[0368] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入42-3 (17g, 34.94mmol, 1.00当量) 的MeCN溶液 (200mL)。加入1,1'-硫代羰基二咪唑 (10.45a, 58.64mmol, 3.00当量)。溶液在40℃下搅拌3小时, 并且随后减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用PE/EA (1:1) 洗脱以提供42-4 (13g, 70%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:529 [M+H]<sup>+</sup>。

[0369] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的500-mL圆底烧瓶中加入42-4 (13g, 24.60mmol, 1.00当量) 的甲苯溶液 (130mL)。加入2,2'-偶氮二异丁腈 (8g, 48.72mmol, 2.00当量) 和三丁基-3-甲锡烷 (143g, 493.02mmol, 20.00当量)。溶液在110℃下搅拌3小时, 并且随后减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20:1) 洗脱以提供42-5 (8g, 69%) 和42-6 (1g, 8.6%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:471 [M+H]<sup>+</sup>。

[0370] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的500-mL 3-颈圆底烧瓶中加入42-5 (7.8g, 16.58mmol, 1.00当量) 和1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (5g, 32.84mmol, 2.00当量) 的THF溶液 (80mL)。在0℃, 在搅拌下滴加苄基氯甲基醚 (3.9g, 24.90mmol, 1.50当量)。溶液在0℃搅拌2小时。反应用CH<sub>3</sub>OH猝灭, 并且随后减压浓缩。残留物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500mL) 稀释, 用水 (1×100mL) 和NaCl水溶液 (1×100mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20:1) 洗脱以提供42-7 (8.4g, 86%), 它是一种黄色油。MS (ESI) :m/z:591 [M+H]<sup>+</sup>。

[0371] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL圆底烧瓶中加入42-7 (4g, 6.77mmol, 1.00当量) 的甲苯溶液 (40mL)。在0℃, 在搅拌下滴加二乙氨基三氟化硫 (3.8g, 23.57mmol, 2.00eq, )。溶液在60℃下搅拌4小时。反应用冷的碳酸氢钠水溶液猝灭。溶液用EA (2×100mL) 萃取。合并有机层, 用NaCl水溶液 (1×50mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用PE/EA (1:1) 洗脱以提供42-8 (1.2g, 30%), 它是一种黄色油。MS (ESI) :m/z:593 [M+H]<sup>+</sup>。

[0372] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入42-8 (500mg, 0.84mmol, 1.00当量) 的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液 (5mL)。在-78℃, 在搅拌下滴加三氯化硼 (1M的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液, 5mL)。然后在-78℃--30℃下搅拌溶液3小时。反应用CH<sub>3</sub>OH猝灭。减压浓缩混合物。粗产物 (220mg) 通过制备型-HPLC (柱, X Bridge C18, 19×150mm, 5μm; 移动相.A: 水/10mmol/L碳酸氢铵, 移动相B: 乙腈; 梯度: 15分钟内5%B至15%B; 检测器, 254nm) 纯化以提供43 (42.2mg, 17%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:293 [M+H]<sup>+</sup>。

[0373] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的100-mL圆底烧瓶中加入43 (500mg, 1.71mmol, 1.00当量) 的吡啶溶液 (5mL)。加入乙酸乙酯 (2mL), 并且溶液在RT下搅拌2小时。减压浓缩溶液。残留物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 稀释, 用水 (1×50mL) 和NaCl水溶液 (1×50mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥、过滤并减压浓缩。将残留物施加到硅胶柱上, 用EA/PE (1:1) 洗脱以提供42-9 (500mg, 78%), 它是一种白色固体。MS (ESI) :m/z:377 [M+H]<sup>+</sup>。

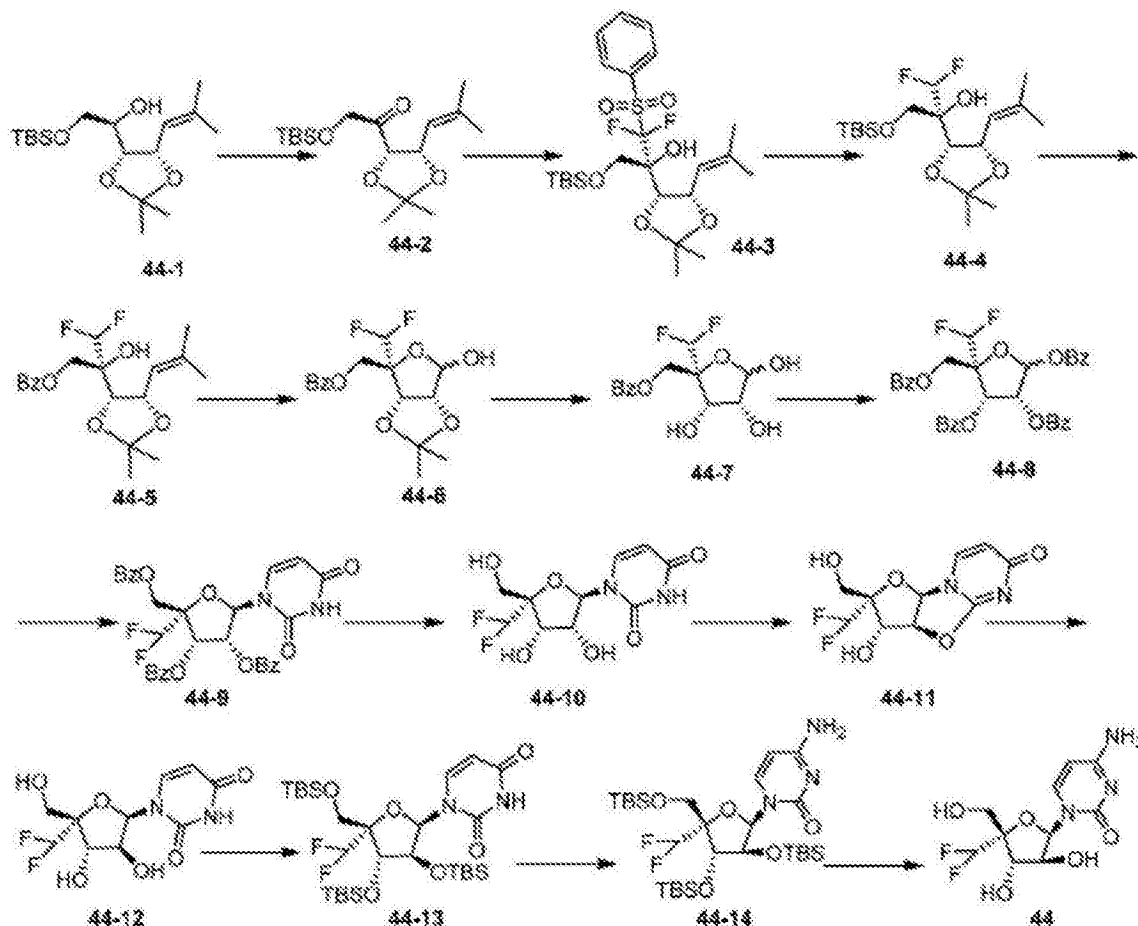
[0374] 向用Ar惰性气氛吹扫并维持该气氛的25-mL圆底烧瓶中加入42-9 (500mg, 1.00当量)、4-二甲氨基吡啶 (162mg, 1.33mmol, 1.00当量) 和三乙胺 (482mg, 4.76mmol, 3.00当量) 的MeCN溶液 (5mL), 加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯 (1.2g, 3.96mmol, 3.00当量), 并且在RT下搅拌溶液2小时。加入NH<sub>4</sub>OH (5mL, 28%), 并且在RT下搅拌溶液2小时。减压浓缩混合物。粗产物 (200mg) 通过制备型-HPLC (柱, X Bridge C18, 19×150mm, 5μm; 移动相.A: 水/10mmol/L, 氢

氧化铵, 移动相B: 乙腈; 梯度: 15分钟内5%B至10%B; 检测器, 254nm) 纯化以提供42 (63.2mg, 16%), 它是一种白色固体。MS (ESI):  $m/z$ : 292  $[M+H]^+$ 。

[0375] 实施例17

[0376] 化合物44的制备

[0377]



[0378] 向44-1 (1g, 3.03mmol, 44-1如Chen等人, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2002) 12 (21): 3093-3096提供的方法进行制备) 的无水MeCN搅拌溶液 (10mL) 加入IBX (1.27g, 4.55mmol), 该过程在室温, 在 $N_2$ 中进行。混合物在90℃下搅拌3小时。通过过滤去除固体, 并且在低压下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的5%至10% EtOAc) 纯化以提供44-2 (875mg, crude), 它是一种无色油。

[0379] 在 $N_2$ 中, 在-78℃下向44-2 (870mg, 2.65mmol) 和二氟甲基苯基砷 (712.5mg, 3.71mmol) 的无水THF搅拌溶液 (10mL) 滴加LiHMDS (1.0M的THF溶液, 4.2mL)。在-78℃下搅拌3小时后, 溶液在RT下搅拌1小时。反应用饱和 $NH_4Cl$  (5mL) 猝灭。分离有机相, 并且水相用EtOAc (2×20mL) 反萃取。合并的有机相用盐水 (10mL) 洗涤, 在无水 $Na_2SO_4$ 上干燥, 并在低压下浓缩。残留物通过硅胶色谱法 (溶于PE的0.08%至2% EtOAc) 纯化以提供44-3 (389mg, 28.2%), 它是一种黄色油。

[0380] 在RT下, 44-3 (389mg, 0.74mmol) 和镁 (164mg, 6.72mmol) 溶解在DMF (5mL)、 $H_2O$  (0.5mL) 和 $CH_3COOH$  (448mg, 7.5mmol) 的混合物中。混合物在RT下搅拌12小时。反应用冷水 (2mL) 猝灭, 并且混合物通过硅藻土过滤。滤液用EA (2×10mL) 萃取。将合并层用水 (10mL) 和



盐水 (10mL) 洗涤。有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并浓缩以提供粗产物。粗产物通过柱色谱法 (溶于PE的0.08%至1%EA) 纯化以提供44-4 (95mg, 33.42%), 它是一种淡黄色油。

[0381] 44-4 (10g, 26.3mmol) 溶解在TBAF (1M, 30mL的THE溶液) 中。混合物在RT下搅拌4小时, 并且通过TLC检查反应。混合物用EA (2×250int) 萃取。合并的有机层用 (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱法 (溶于EA的2.5%至10%的PE) 纯化以提供粗产物 (5.1g, 75.3%) 它是一种黄色油。

[0382] 在0℃下向粗产物 (5g, 18.78mmol) 的干燥DCM溶液 (50mL) 加入TEA (5.7g, 56.34mmol)、DMAP (46mg, 0.375mmol) 和BzCl (5.28g, 37.6mmol)。混合物在0℃下搅拌1小时并且随后在25℃下搅拌2小时。反应用H<sub>2</sub>O (10mL) 在0℃下猝灭, 并且混合物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2×50mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱法 (溶于PE的2%至5%EtOAc) 纯化以提供44-5 (5.1g, 73.3%), 它是一种黄色油。

[0383] 44-5 (5.1g, 13.77mmol) 的无水DCM搅拌溶液 (80mL) 用O<sub>3</sub> (15psi) 在-78℃下起泡10分钟, 直至混合物变蓝。混合物然后用O<sub>2</sub>起泡直至溶液变为无色。蒸发有机层以提供粗制44-6 (4.66g, 粗制), 它是一种黄色油。

[0384] 在0℃下向44-6 (4.6g, 13.36mmol) 的DCM搅拌溶液 (50mL) 加入90%TEA溶液 (25mL), 并且随后将混合物加热至RT。搅拌混合物12小时, 并且通过TLC检查反应。在反应完成后, 混合物与甲苯 (3x) 共蒸发以提供粗制44-7 (4g, 粗制), 它是一种固体。

[0385] 在0℃下向44-7 (4g, 13.15mmol) 的无水DCM溶液 (60mL) 加入TEA (6.15g, 65.7mmol, 9.1mL)、DMAP (8.03g, 65.75mmol) 和BzCl (9.24g, 65.7米诺)。混合物在RT下搅拌12小时, 并且随后反应用CH<sub>3</sub>OH (10mL) 和水 (30mL) 在RT下猝灭。混合物用DCM (2×50mL) 萃取。合并的有机层用饱和NH<sub>4</sub>Cl (3×30mL) 和盐水洗涤、在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过硅胶柱色谱法 (溶于PE的2%至5%EtOAc) 纯化以提供44-8 (4.6g, 56.7%), 它是一种固体。

[0386] 将尿嘧啶 (0.4g, 3.57mmol) 和 (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5mg) 在HMDS (6mL, 28.55mmol) 中的搅拌悬浮液加热至120℃, 保持2小时。在固体溶解后, 混合物冷却至RT并浓缩以提供残留物 (840mg, 91.9%)。残留物溶解在无水MeCN (10mL) 中, 并且溶液用44-8 (1.0g, 1.6mmol) 和TMSOTf (3.6g, 16.2mmol) 在RT下处理。混合物在90℃下搅拌12小时。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 猝灭并用EtOAc (2×25mL) 萃取。有机层在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥并过滤。滤液在低压下蒸发。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的10%至25%EtOAc) 纯化以提供44-9 (0.83g, 84.6%), 它是一种固体。

[0387] 44-9 (1g, 1.65mmol) 用NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (20mL, 7M) 在RT下处理。在RT下搅拌混合物12小时, 并且然后在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的2%至5%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供44-10 (395mg, 81.2%), 它是一种白色固体。

[0388] 在RT下, 在N<sub>2</sub>中向44-10 (800mg, 2.72mmol) 的无水DMF搅拌溶液 (12mL) 加入碳酸二苯酯 (640mg, 3mmol) 和NaHCO<sub>3</sub> (57mg, 680μmol)。混合物在140℃, 在微波下搅拌1小时。减压去除溶剂。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的1%至10%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供44-11 (540mg, 72%), 它是一种褐色固体。

[0389] 44-11 (540mg, 1.96mmol) 用HCl-二氧杂环己烷 (15mL, 4M) 和H<sub>2</sub>O (15mL) 的混合物处理。混合物在80℃下搅拌2小时。减压去除溶剂。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的1%至10%

CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供44-12 (545mg, 94.5%), 它是一种黄色固体。

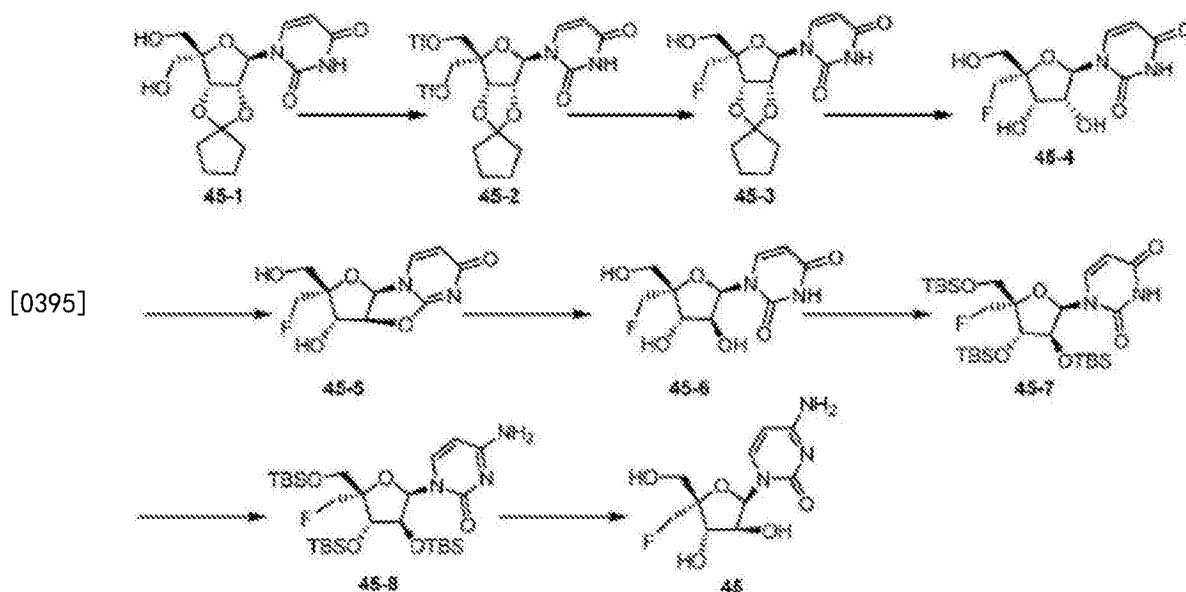
[0390] 在RT下, 在N<sub>2</sub>中向44-12 (545mg, 1.85mmol) 的DMF溶液 (11mL) 加入咪唑 (3.27g, 48.15mmol)、AgNO<sub>3</sub> (3.46g, 20.3mmol) 和TBSCl (3.3g, 22.2mmol)。混合物在100℃下搅拌6小时。混合物冷却至RT, 并且随后用EA (50mL) 稀释。混合物用硅藻土过滤。滤液用EA (60mL) 稀释并用水2×40mL) 洗涤。减压浓缩有机层。残留物通过硅胶色谱法 (溶于PE的3%至20%EA) 纯化以提供44-13 (575mg, 52.2%, 它是一种白色固体。

[0391] 在RT下, 向44-13 (575mg, 901μmol) 的无水MeCN搅拌溶液 (8mL) 加入DMAP (220mg, 1.80mmol)、TEA (182mg, 1.80mmol) 和TPSCl (416mg, 1.37mmol)。混合物在RT下搅拌2小时。混合物用NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (10mL) 处理, 并且随后搅拌混合物2小时。减压浓缩混合物。残留物溶解在EA (30mL) 中。溶液用盐水 (10mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的1%至2%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供44-14 (514mg, 78%), 它是一种淡黄色油。

[0392] 在RT下, 在N<sub>2</sub>中向44-14 (514mg, 807μmol) 的CH<sub>3</sub>OH溶液 (9mL) 加入NH<sub>4</sub>F (898mg, 24.2mmol)。混合物在90℃搅拌12小时。混合物冷却至RT, 并且滤除固体。减压除去滤液。残留物通过硅胶色谱法 (溶于DCM的5%至20%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供粗制44。粗制44通过制备型-HPLC (中性) 纯化以提供纯化的44 (175mg, 74%), 它是一种白色固体。MS (ESI): m/z: 294 [M+H]<sup>+</sup>和587 [2M+H]<sup>+</sup>。

#### [0393] 实施例18

#### [0394] 化合物45的制备



[0396] 向45-1 (5.0g, 14.7mmol, 45-1如Rolland de Ravel等人, J. Med. Chem, (2015) 58 (4):1862-1878提供的方法进行制备) 的DCM溶液 (100.0mL) 加入吡啶 (4.1g, 51.4mmol) 和Tf<sub>2</sub>O (9.1g, 32.3mmol), 该过程在0℃下进行。混合物在0℃下搅拌1小时。反应用H<sub>2</sub>O (200mL) 在15℃下猝灭。混合物用DCM (2×220.0mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (400mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩以提供残留物。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的20%EA) 纯化以提供45-2 (4.9g, 55%), 它是一种黄色固体。

[0397] 45-2 (4.9g, 8.2mmol) 溶解在TBAF (1M的THF溶液, 81.1mL) 中, 并且混合物在15℃,

在N<sub>2</sub>中搅拌30小时。反应用H<sub>2</sub>O (100mL) 在15℃下猝灭。混合物用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的10%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供45-3 (2.2g, 79%), 它是一种白色固体。

[0398] 45-3 (1.0g, 2.9mmol) 溶解在HCOOH (809/°的H<sub>2</sub>O溶液, 30, 0mL) 中。混合物在15℃下搅拌12小时。减压浓缩混合物。残留物溶解在CH<sub>3</sub>OH (80mL) 中, 并且搅拌30分钟。减压浓缩混合物。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的12%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供45-4 (600mg, 74%), 它是一种白色固体。

[0399] 向45-4 (500mg, 1.8mmol) 的DMF溶液 (6.0mL) 加入碳酸二苯酯 (465mg, 2, 2mmol) 和NaHCO<sub>3</sub> (76mg, 905μmol)。混合物在140℃下搅拌1.5小时。减压浓缩混合物以去除DMF。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的12%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供45-5 (260mg, 55%), 它是一种白色固体。

[0400] 向45-5 (500mg, 1.9mmol) 在EtOH (9.0mL) 和H<sub>2</sub>O (1.0mL) 中的溶液加入NaOH (232mg, 5.8mmol)。混合物在15℃下搅拌2小时。减压浓缩混合物以去除EtOH和H<sub>2</sub>O。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的12%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供45-6 (450mg, 83%), 它是一种白色固体。

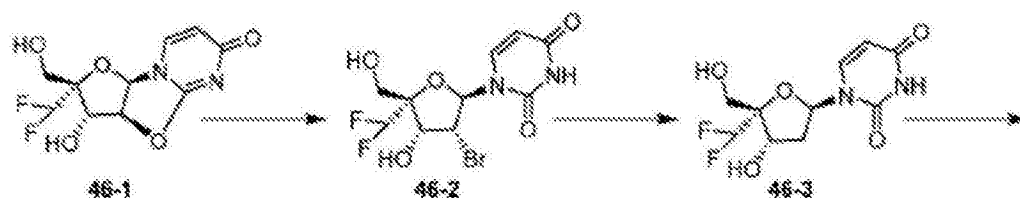
[0401] 向45-6 (450mg, 1.6mmol) 的DMF溶液 (1.0mL) 加入AgNO<sub>3</sub> (3.5g, 19.7mmol)、咪唑 (2.8g, 40, 7mmol) 和TBSCl (3.0g, 19.7mmol)。混合物在100℃下搅拌5小时。反应用H<sub>2</sub>O (30mL) 在20℃下猝灭。混合物用EtOAc (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于PE的30%EA) 纯化以提供45-7 (550mg, 54%), 它是一种白色固体。

[0402] 向45-7 (550mg, 888μmol) 的MeCN溶液 (7.0mL) 加入TEA (224mg, 2.2mmol)、DMAP (271mg, 2.2mmol) 和TPSCl (670mg, 2.22mmol)。混合物在20℃下搅拌12小时。混合物用NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (3.5mL, 28%纯度) 处理, 并且随后在20℃下搅拌1小时。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (30mL) 在15℃下猝灭。混合物用H<sub>2</sub>O (30mL) 稀释并用EtOAc (2×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤、在无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥、过滤并减压浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的10%CH<sub>3</sub>OH) 纯化以提供45-8 (500mg, 91%), 它是一种白色固体。

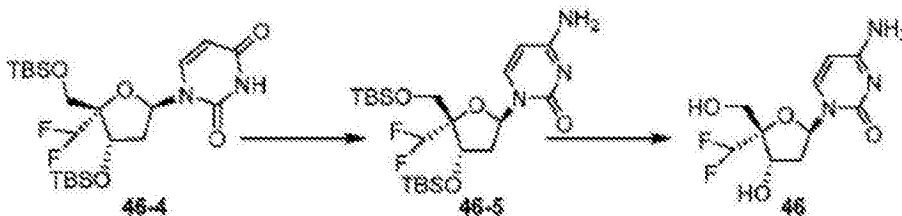
[0403] 向45-8 (200mg, 324μmol) 的CH<sub>3</sub>OH溶液 (10mL) 加入NH<sub>4</sub>F (370mg, 9.7mmol)。混合物在80℃下搅拌12小时。过滤去除固体。在减压下浓缩滤液。残留物通过制备型-HPLC (溶于水和MeCN的0.1%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 纯化以提供45 (35mg, 40%), 它是一种白色固体。MS (ESI) : m/z : 551.1 [2M+H]<sup>+</sup>。

[0404] 实施例19

[0405] 化合物46的制备



[0406]



[0407] 向46-1 (600mg, 2.17mmol) 的二氧杂环己烷溶液 (20mL) 加入  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (338.79mg, 2.39mmol) 和  $\text{LiBr}$  (245mg, 2.82mmol)。混合物在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌2小时。混合物在低压下浓缩, 并且残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的10%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) 纯化以提供46-2 (720mg, 93.09%), 它是一种黄色固体。

[0408] 在  $\text{N}_2$  中向46-2 (700mg, 1.96mmol) 在EA (5mL) 和EtOH (5.00mL) 中的溶液加入  $\text{Pd/C}$  (300mg, 10% 纯度) 和  $\text{NaOAc}$  (234.76mg, 2.86mmol)。悬浮液在真空下脱气并用  $\text{H}^+$  (3x) 吹扫。混合物在  $\text{H}_2$  (15psi) 气氛下, 在RT下搅拌2小时。滤除固体, 并且在低压下浓缩滤液。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的5%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) 纯化以提供46-3 (420mg, 77.02%), 它是一种白色固体。

[0409] 向46-3 (400mg, 1.44mmol) 的DMF溶液 (8mL) 加入咪唑 (978.83mg, 14.38mmol) 和  $\text{AgNO}_3$  (488.47mg, 2.88mmol), 随后加入  $\text{TBSCl}$  (2.17g, 14.38mmol)。混合物在80下搅拌2小时。滤除固体, 并且在低压下浓缩滤液。残留物溶解在EA (20mL) 中。溶液用盐水和水 (1:1, 20mL) 洗涤。有机层在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (EA:PA = 2:1) 纯化以提供46-4 (610mg, 83.60%), 它是一种白色固体。

[0410] 向46-4 (600mg, 1.18mmol) 的MeCN溶液 (1.00mL) 加入2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯 (714.75mg, 2.36mmol)、DMAP (288.32mg, 2.36mmol) 和TEA (238.81mg, 2.36mmol)。混合物在RT下搅拌2小时。混合物用  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2mL, 28% 纯度) 处理并搅拌1小时。混合物用EA (30mL) 稀释。溶液用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液洗涤。有机层在无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥、过滤并在低压下浓缩。残留物通过柱色谱法 (溶于DCM的5%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) 纯化以提供46-5 (420mg, 70.38%), 它是白色固体。

[0411] 向46-5 (420mg, 830.47  $\mu\text{mol}$ ) 的  $\text{CH}_3\text{OH}$  溶液 (20mL) 加入  $\text{NH}_4\text{F}$  (153.80mg, 4.15mmol)。混合物在  $80-100^\circ\text{C}$  下搅拌24小时, 并且随后冷却至RT。滤除固体。在低压下浓缩滤液。通过柱色谱法 (溶于DCM的5%  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) 纯化残留物, 得到粗产物。粗产物通过制备型-HPLC (中性体系) 纯化以提供纯化的46 (81mg, 35.18%), 它是一种白色固体。MS (ESI):  $m/z$ : 555.3 [ $2\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ 。

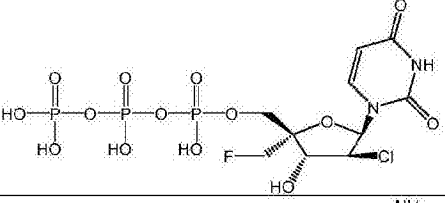
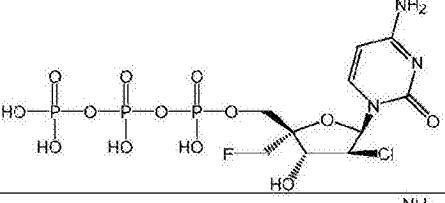
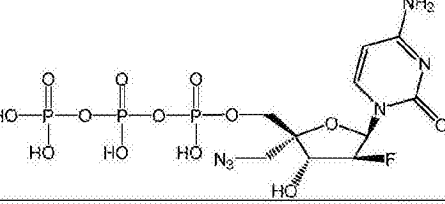
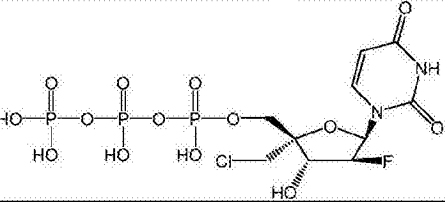
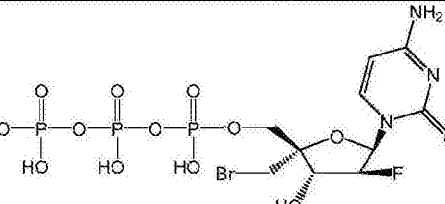
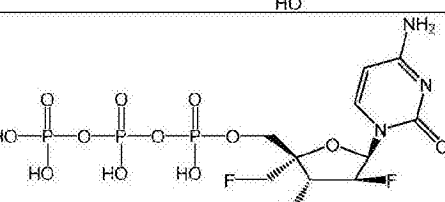
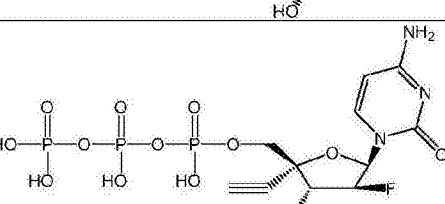
[0412] 实施例20

[0413] 三磷酸盐

[0414] 将干燥的核苷 (0.05mmol) 溶于  $\text{PO}(\text{OMe})_3$  (0.7mL) 和吡啶 (0.3mL) 的混合物中。在浴温 ( $42^\circ\text{C}$ ) 下, 将混合物在真空中蒸发15分钟, 然后冷却至室温。加入N-甲基咪唑 (0.009mL, 0.11mmol), 然后加入  $\text{POCl}_3$  (9  $\mu\text{L}$ , 0.11mmol), 将混合物在室温下保持20-40分钟。反应通过LCMS控制, 并通过出现相应的5'-单磷酸核苷来监测。在完成, 加入焦磷酸盐的四丁基铵

盐 (150mg), 然后加入DMF (0.5mL), 得到均匀溶液。在环境温度下进行1.5小时后, 将反应物用水 (10mL) 稀释并加载到具有Q琼脂糖凝胶高性能 (Q Sepharose High Performance) 的HiLoad 16/10柱上。在溶于50mM TRIS-缓冲液 (pH7.5) 的0N至1N NaCl的线性梯度中进行分离。用75%至80%B洗脱三磷酸盐。浓缩相应的级分。通过RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP柱 (Phenomenex) 上实现脱盐。使用溶于50mM三乙基乙酸铵缓冲液 (pH7.5) 的0%至30%甲醇的线性梯度进行洗脱。合并相应的级分, 浓缩并冻干3次, 以除去过量的缓冲液。

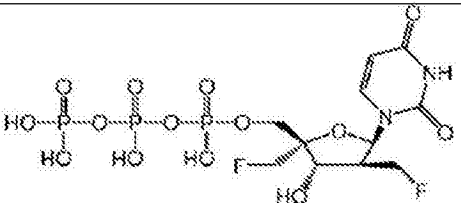
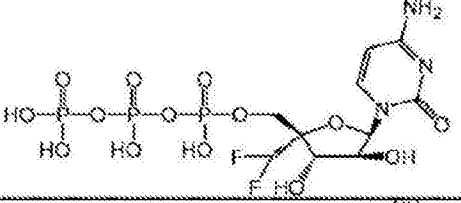
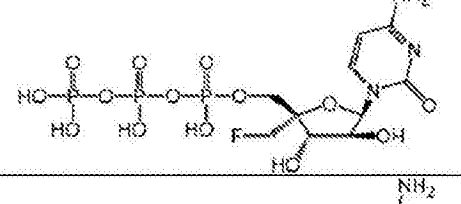
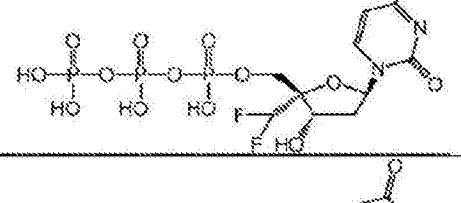
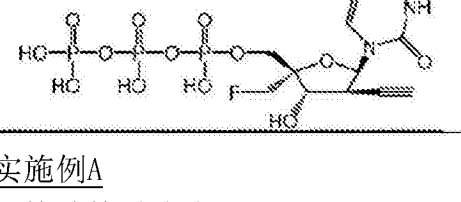
[0415]

|    | 结构                                                                                  | MS<br>[M-1] | P(α)             | P(β)         | P(γ)      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|--------------|-----------|
| 15 |    | 533.1       | -7.23(d)         | -22.50(t)    | -11.70(d) |
| 16 |    | 532.4       | -10.75(d)        | -23.18(t)    | -11.76(d) |
| 18 |   | 539.6       | -9.69(d)         | -23.15(t)    | -11.91(d) |
| 19 |  | 533.3       | -11.02(d)        | -23.43(t)    | -12.00(d) |
| 20 |  | 576.1       | -7.39(s)         | -22.50(br.s) | -11.86(s) |
| 21 |  | 516.1       | -7.39(s)         | -22.49(br.s) | -11.74(s) |
| 22 |  | 508.4       | -<br>10.15(br.s) | -23.01(br.s) | -12.09(d) |

[0416]

|    | 结构 | MS<br>[M-1] | P( $\alpha$ )    | P( $\beta$ ) | P( $\gamma$ ) |
|----|----|-------------|------------------|--------------|---------------|
| 23 |    | 510.1       | -9.09(d)         | -22.86(t)    | -11.82(d)     |
| 24 |    | 512.1       | -<br>10.67(br.s) | -23.06(br.s) | -11.51(d)     |
| 25 |    | 526.2       | -<br>10.28(br.s) | -22.82(br.s) | -11.48(d)     |
| 27 |    | 540.6       | -8.21(d)         | -22.69(t)    | -11.75(d)     |
| 47 |    | 512.2       | -10.01(d)        | -22.23(br.s) | -11.48(s)     |
| 48 |    | 522.3       | -<br>11.50(br.s) | -21.68(br.s) | -11.50(br.s)  |
| 49 |    | 513.0       | -9.70(s)         | -22.68(s)    | -11.65(s)     |
| 50 |    | 529.8       | -<br>10.55(br.s) | -22.90(br.s) | -11.72(br.s)  |

[0417]

|    | 结构                                                                                  | MS<br>[M-1] | P( $\alpha$ )    | P( $\beta$ ) | P( $\gamma$ ) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|--------------|---------------|
| 51 |    | 531.2       | -<br>11.49(br.s) | -22.66(br.s) | -11.49(br.s)  |
| 52 |    | 532.3       | -<br>10.63(br.s) | -22.95(t)    | -11.92(d)     |
| 53 |    | 514.1       | -<br>10.78(br.s) | -23.16(t)    | -11.78(d)     |
| 54 |   | 516.1       | -10.87(d)        | -23.17(t)    | -11.83(d)     |
| 55 |  | 523.5       | -10.79(s)        | -23.09(s)    | -11.87(d)     |

[0418] 实施例A

[0419] 小核糖核酸病毒测定

[0420] 将HeLa-OHI0细胞 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 置于96孔板内的测定培养基 (无酚红或L-谷氨酰胺的MEM, 补充有1%FBS, 1%青霉素/链霉素, 2mM GlutaGro, 以及1×MEM必需氨基酸, 它们均来自Cellgro, Manassas, VA) 中, 细胞密度为 $1.5 \times 10^5$ 个细胞/孔。测定发生在细胞贴壁24小时后。溶解在DMSO中的化合物连续在测定培养基稀释至2x的最终浓度。从细胞中抽出培养基, 并将100 $\mu$ l带有化合物的培养基一式三份地加入。人鼻病毒1B (ATCC, Manassas, VA) 在测定培养基中稀释, 并且将100 $\mu$ L加入细胞和化合物。选择病毒接种物以在4天内引起80-90%的细胞病变效应。感染细胞在33°C, 5%CO<sub>2</sub>条件下培养4天。为了开发测定法, 用100 $\mu$ L CellTiter-Glo<sup>®</sup>试剂 (Promega, Madison, WI) 替代100 $\mu$ L培养基, 并在室温下培养10分钟。在Victor X3多标记读板器上测量发光。

[0421] 式(I)的化合物在此测定中具有活性。示例性化合物的抗病毒活性在表2中示出, 其中‘A’指示EC<sub>50</sub><1 $\mu$ M, ‘B’指示EC<sub>50</sub>≥1 $\mu$ M并<10 $\mu$ M, 并且‘C’指示EC<sub>50</sub>≥10 $\mu$ M并<100 $\mu$ M。

[0422] 表2:

[0423]

| 化合物编号 | EC50 |
|-------|------|
| 2     | B    |
| 3     | A    |
| 4     | A    |
| 7     | A    |
| 9     | A    |
| 10    | B    |
| 37    | A    |

[0424] 将HeLa-0HI0细胞 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 置于96孔板内的测定培养基 (无酚红或L-谷氨酰胺的MEM, 补充有1% FBS, 1% 青霉素/链霉素, 2mM GlutaGro, 以及1×MEM非必需氨基酸, 它们均来自Cellgro, Manassas, VA) 中, 细胞密度为 $1.5 \times 10^5$ 个细胞/孔。测定发生在细胞贴壁24小时后。溶解在DMSO中的化合物连续在测定培养基稀释至2x的最终浓度。从细胞中抽出培养基, 并将100 $\mu$ l带有化合物的培养基一式三份地加入。在感染前, 细胞与稀释化合物一起预培养24小时。人鼻病毒1B (ATCC, Manassas, VA) 在测定培养基中稀释, 并且将100 $\mu$ L加入细胞和化合物。选择病毒接种物以在4天内引起80-90%的细胞病变效应。感染细胞在33°C, 5% CO<sub>2</sub>条件下培养4天。为了开发测定法, 用100 $\mu$ L CellTiter-Glo<sup>®</sup>试剂 (Promega, Madison, WI) 替代100 $\mu$ L培养基, 并在室温下培养10分钟。在VictorX3多标记读板器上测量发光。

[0425] 式 (I) 的化合物在此测定中具有活性。示例性化合物的抗病毒活性在表3中示出, 其中 'A' 指示EC50 < 1 $\mu$ M, 'B' 指示EC50  $\geq$  1 $\mu$ M 并 < 10 $\mu$ M, 并且 'C' 指示EC50  $\geq$  10 $\mu$ M 并 < 100 $\mu$ M。

[0426] 表3:

[0427]

| 化合物编号 | EC50 |
|-------|------|
| 41    | B    |
| 42    | C    |
| 44    | C    |
| 45    | B    |

[0428] 实施例B

[0429] 小核糖核酸病毒聚合酶抑制测定

[0430] 人鼻病毒16聚合酶 (HRV16pol) 的酶活性通过将含氚NMP掺入酸不溶的RNA产物进行测量。HRV16pol测定反应包含30Nm重组酶, 50Nm杂聚RNA, 约0.5 $\mu$ Ci含氚NTP, 0.1 Mm竞争性冷NTP, 40Mm Tris-HCl (Ph 7.0), 3Mm二硫苏糖醇, 和0.5MmMgCl<sub>2</sub>。标准反应在30°C, 在浓度提高的抑制剂存在下温育2.5小时。在反应结束时, RNA用10% TCA沉淀, 并且酸不溶的RNA产物在尺寸排阻96-孔板上过滤。在洗板后, 加入闪烁液体并且根据标准方法, 用Trilux Microbeta闪烁计数器检测放射标记的RNA产物。酶催化速率降低50% (IC50) 时的化合物浓度通过将数据与非线性回归拟合 (S形拟合) 进行计算。

[0431] IC50值来源于几个独立实验的平均值, 并且在表3中示出。式 (I) 的化合物在此测定中显示活性。在下表中 'A' 的值指示IC50 < 5 $\mu$ M, 'B' 的值指示IC50 < 20 $\mu$ M, 并且 'C' 的值指示



IC<sub>50</sub>值<100μM。

[0432] 表4:

[0433]

| 化合物编号 | IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------|
| 16    | C                |
| 18    | B                |
| 19    | A                |
| 20    | C                |
| 21    | A                |
| 22    | B                |
| 23    | A                |
| 24    | A                |
| 47    | A                |
| 48    | A                |
| 50    | B                |
| 52    | A                |
| 53    | A                |

[0434]

| 化合物编号 | IC <sub>50</sub> |
|-------|------------------|
| 54    | A                |

[0435] 实施例C

[0436] 肠道病毒测定

[0437] 细胞

[0438] HeLa OHI0细胞购自Sigma Aldrich (St Louis, MO) 并在MEM中培养, 该MEM带有 Glutamax (Gibco 目录号#41090), 补充有10%FBS (Mediatech 目录号#35-011-CV) 和1%青霉素/链霉素 (Mediatech 目录号#30-002-CI), 培养条件为37℃, 5%CO<sub>2</sub>。RD细胞购自ATCC (Manassas, VA) 并在DMEM中培养, 该DMEM补充有10%FBS (Mediatech 目录号#35-011-CV) 和1%青霉素/链霉素 (Mediatech 目录号#30-002-CI), 培养条件为37℃, 5%CO<sub>2</sub>。

[0439] 抗肠道病毒活性的测定

[0440] 对于HRV16、EV68、和CVB3, HeLa-OHI0细胞在平板中的密度为 $1.5 \times 10^5$ 个细胞/mL ( $1.5 \times 10^4$ 个细胞/孔), 板内有测定培养基(无酚红或L-谷氨酰胺的MEM (Gibco 目录号#51200), 补充有1%FBS, 1%青霉素/链霉素 (Mediatech 目录号#30-002-CI), 和1%Glutamax (Gibco 目录号#35050)), 平板为透明底黑色96孔板。对于EV71, RD细胞在平板中的密度为 $5 \times 10^4$ 个细胞/mL (5000个细胞/孔), 板内有测定培养基 (DMEM, 补充有2%FBS和1%青霉素/链霉素)。在24小时后, 移除培养基并用在测定培养基中连续稀释的化合物取代。对于EC<sub>50</sub>测量, 细胞在带有病毒接种物的100μL测定培养基中感染, 与未感染的对照细胞相比, 该病毒接种物足以将感染的对照细胞的活力降低10倍。在2-6天后, 细胞活力使用CellTiter Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega 目录号#G7572) 来测量。感染EV-71和CVB3的细胞在37℃下培养, 而感染HRV-16或EV-68的细胞在33℃下培养。从每个孔中移除

100 $\mu$ L培养基,并且加入100 $\mu$ L CellTiter Glo试剂。平板在RT下温育5分钟,随后使用Perkin Elmer多标记计数器Victor3V测量发光。EC50值使用XLFit测定。

[0441] 虽然为了清楚和理解的目的,已经通过说明和实施例相当详细地描述了前述内容,但是本领域技术人员将理解,在不脱离本公开的实质的前提下可进行多种和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文公开的形式仅为示例性的并且不旨在限制本公开的范围,而是还覆盖与本发明的真实范围和实质一起出现的所有修改和替代形式。