(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107056838 A
(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201710272746.1

(22)申请日 2014.03.14

(30)优先权数据
61/793,993 2013.03.15 US

(62)分案原申请数据
201480026709.7 2014.03.14

(71)申请人 加利福尼亚大学董事会
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 K·Y·霍斯泰特勒 J·R·比德勒
N·瓦利埃瓦

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256
代理人 陈长会 黄海波

(51)Int.Cl.
*C07F 9/6561*(2006.01)
*C07F 9/6512*(2006.01)
*A61K 31/675*(2006.01)
*A61P 31/20*(2006.01)
*A61P 31/22*(2006.01)
*A61P 31/18*(2006.01)
*A61P 31/14*(2006.01)
*A61P 31/12*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)

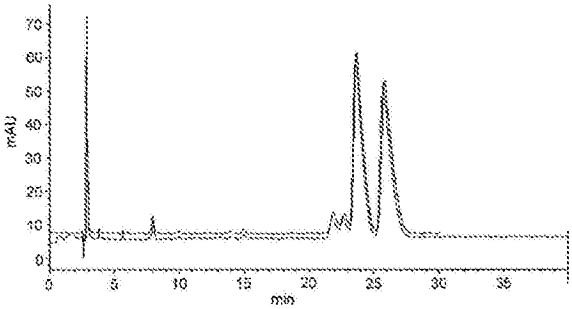
权利要求书6页 说明书110页
序列表2页 附图1页

(54)发明名称

无环核苷膦酸二酯

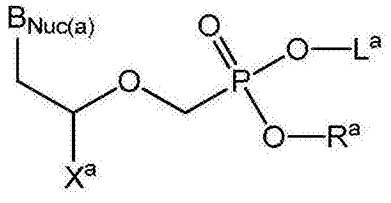
(57)摘要

本公开尤其涉及用于治疗病毒疾病和癌症的组合物和方法。公开了亲脂性抗病毒和抗癌的无环核苷膦酸二酯、其制备、以及使用所述化合物治疗病毒疾病和癌症的方法。




CN 107056838 A

1.一种式(Ia)化合物、或其药学上可接受的盐：




(Ia)

其中：

$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、或2,6-二氨基嘌呤；

$L^a$是具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$的取代的甘油基部分，其中所述$R^1$和$R^2$独立地选自：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基-$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的杂芳基-$C_{1-6}$烷基和取代的或未取代的杂环烷基-$C_{1-6}$烷基；

$R^a$选自由以下组成的组：取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基-$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的杂芳基-$C_{1-6}$烷基和取代的或未取代的杂环烷基-$C_{1-6}$烷基；以及

$X^a$是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。

2.如权利要求1所述的化合物，其中$X^a$是氢。

3.如权利要求1所述的化合物，其中$X^a$是甲基。

4.如权利要求1所述的化合物，其中$X^a$是甲氧基。

5.如权利要求1所述的化合物，其中$X^a$是氟取代的$C_{1-6}$烷基。

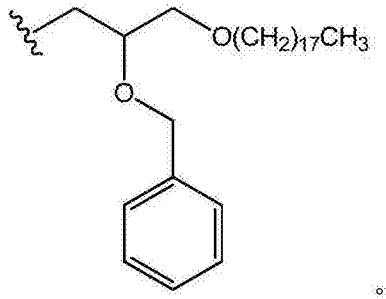
6.如权利要求5所述的化合物，其中$X^a$是$CH_2F$。

7.如权利要求1所述的化合物，其中$X^a$是$CH_2OH$。

8.如权利要求1-7中任一项所述的化合物，其中$L^a$是取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分被未取代的$C_{13-29}$烷基取代。

9.如权利要求8所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)-CH(OR^{a1})-(CH_2)-O(CH_2)_{11-21}-CH_3$，其中$R^{a1}$是取代的或未取代的芳基-$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的杂芳基-$C_{1-6}$烷基或取代的或未取代的杂环烷基-$C_{1-6}$烷基。

10.如权利要求9所述的化合物，其中$L^a$具有结构




。

11.如权利要求1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的芳基。

12.如权利要求11所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的苯基。

13.如权利要求11所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的萘基。

14.如权利要求1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的芳基-$C_{1-6}$烷基。

15.如权利要求14所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基-$C_{1-6}$烷基是取代的或未取代的苄基。

16.如权利要求1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的杂环烷基-$C_{1-6}$烷基。

17.如权利要求16所述的化合物，其中所述取代的或未取代的杂环烷基-$C_{1-6}$烷基是取代的或未取代的半乳糖基。

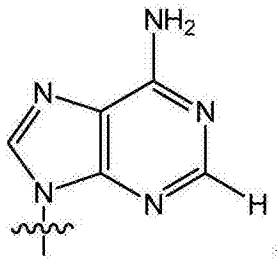
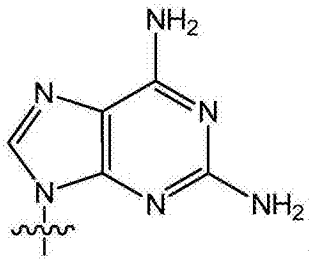
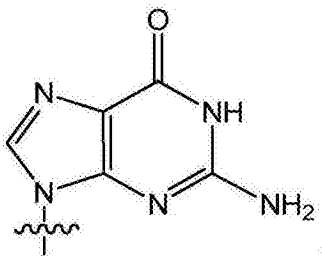
18.如权利要求1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤。

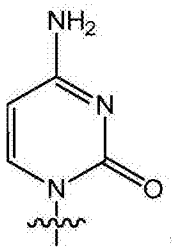
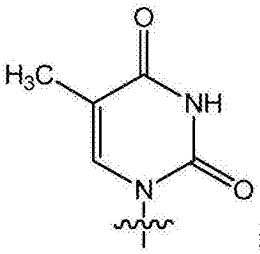
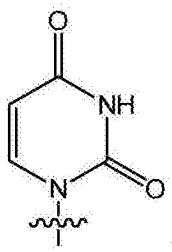
19.如权利要求1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘧啶。

20.如权利要求1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是2,6-二氨基嘌呤。

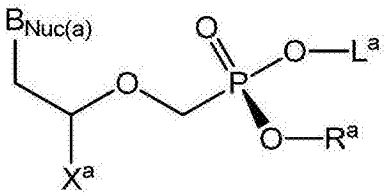
21.如权利要求1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是鸟嘌呤、腺嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶、或尿嘧啶。

22.如权利要求1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$选自由以下组成的组：

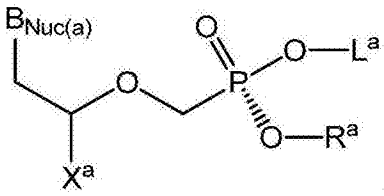

、

、

、


、

和

。

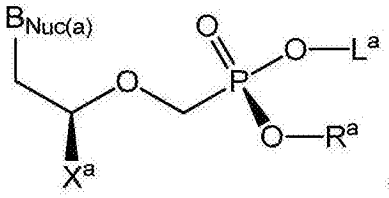
23.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

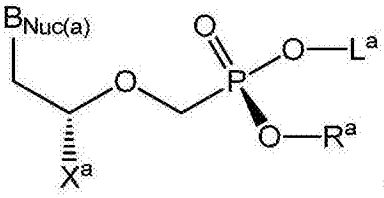

。

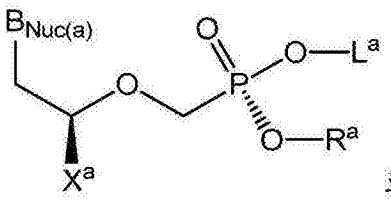
24.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

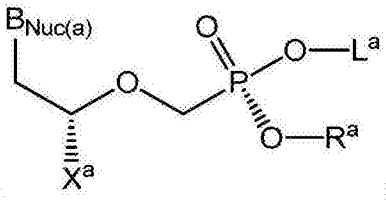

。

25.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：



、


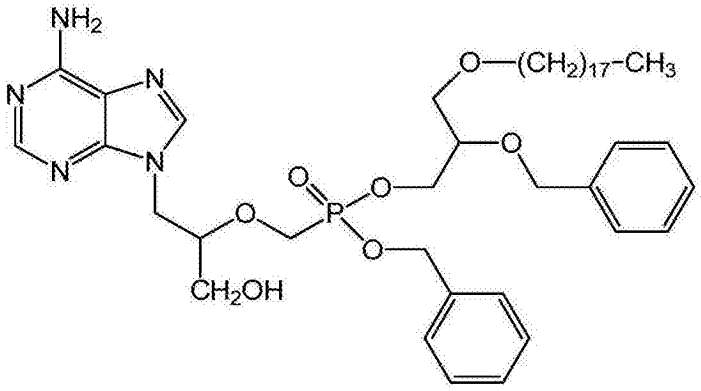
、


或


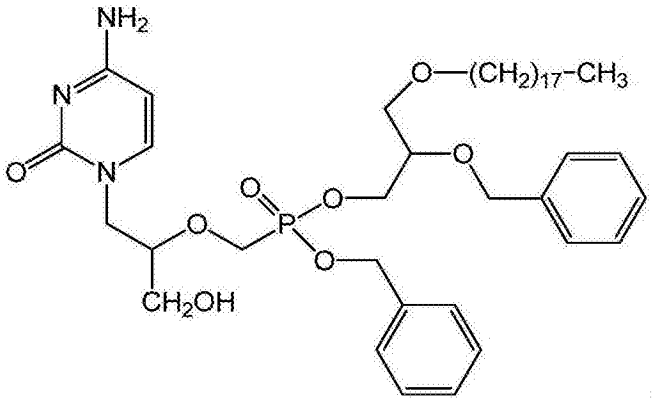
，

其中$X^a$是未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。

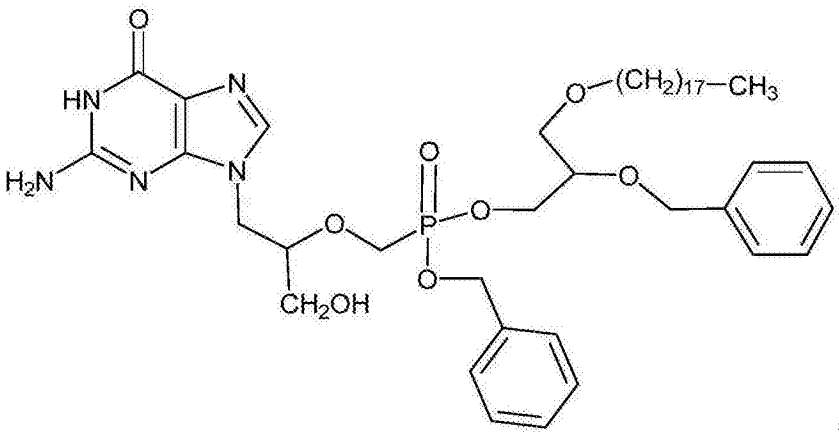
26.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自由以下组成的组：



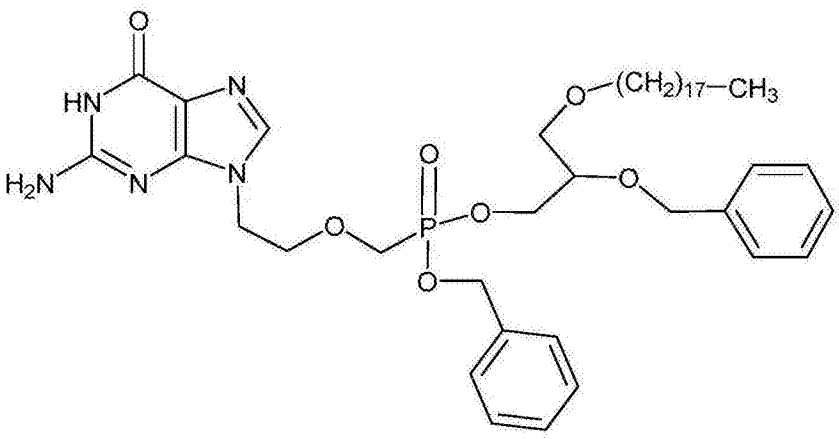
，




,



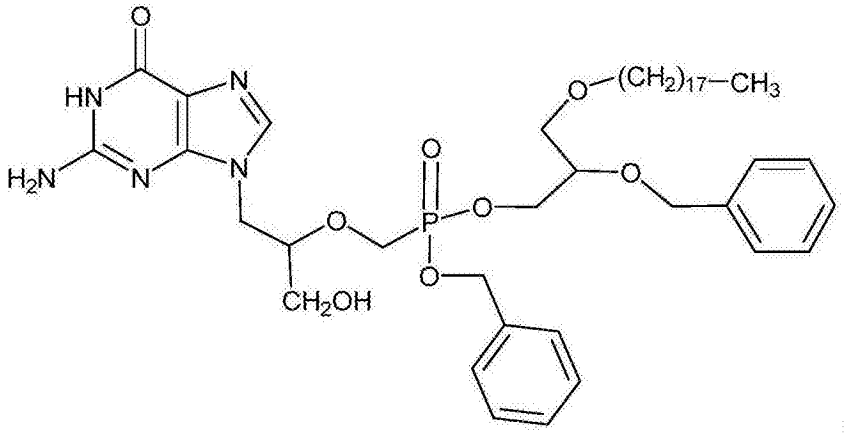

或




,

或任何前述化合物的药学上可接受的盐。

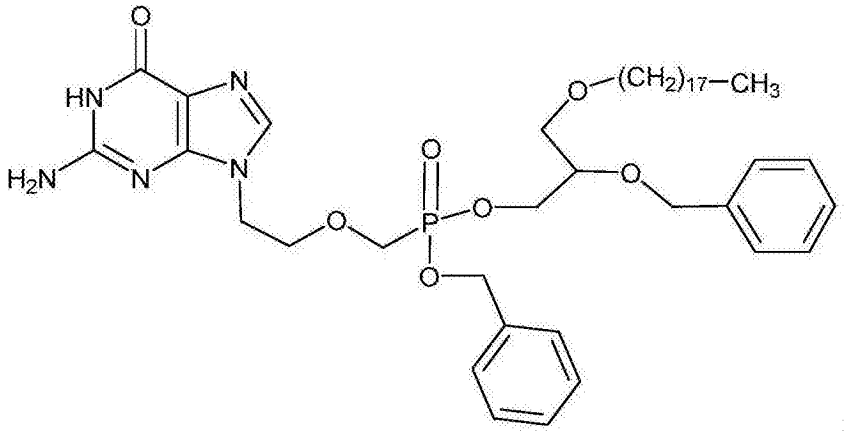
27.如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



,

或其药学上可接受的盐。

28.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是：



,

或其药学上可接受的盐。

29.一种药物组合物，其包含有效量的如权利要求1-28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的赋形剂。

30.如权利要求29所述的药物组合物，其中所述药物组合物呈霜剂、凝胶或软膏剂的形式。

31.如权利要求29或30所述的药物组合物，其中所述药物组合物是局部用制剂。

32.如权利要求1-28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的病毒疾病的药剂中的用途，其中所述病毒疾病选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、乙肝病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、宫颈上皮内瘤变(CIN)、肛门上皮内瘤变(AIN)和外阴上皮内瘤变(VIN)。

33.如权利要求32所述的用途，其中所述病毒是人乳头状瘤病毒。

34.如权利要求33所述的用途，所述化合物、或其药学上可接受的盐用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒。

35.如权利要求33所述的用途，其中所述人乳头状瘤病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

36.如权利要求1-28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗受试者的宫颈癌的药剂中的用途。

37.如权利要求1-28中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于抑制由病毒转化的细胞生长的药剂中的用途，其中所述病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、乙肝病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、宫颈上皮内瘤变(CIN)、肛门上皮内瘤变(AIN)和外阴上皮内瘤变(VIN)。

# 无环核苷膦酸二酯

[0001] 本申请是申请日为2014年3月14日、申请号为201480026709.7、名称为“无环核苷膦酸二酯”的专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求于2013年3月15日提交的美国临时申请No.61/793,993的权益，其内容以引用方式整体并入本文且用于所有目的。

[0004] 关于在联邦资助的研究或开发下作出的发明的权利的声明

[0005] 本发明是在国立卫生研究院授予的拨款号AI-071803、AI-074057和EY07366的政府资助下完成的。

[0006] 对"序列表"、表或作为ASCII文件提交的计算机程序列出的附录的引用

[0007] 于2014年3月11日创建的写于文件88654-900583_ST25.TXT中的序列表(1,866字节，机器格式IBM-PC,MS-Windows操作系统)据此通过引用并入。

[0008] 背景

[0009] 本公开尤其涉及用于治疗病毒疾病和癌症的组合物和方法。一方面其涉及亲脂性抗病毒和抗癌无环核苷膦酸二酯，其制备、及使用化合物治疗病毒疾病和癌症的方法。

[0010] 病毒是可仅在宿主细胞中复制其DNA和RNA的传染性微粒。在人和哺乳动物中，病毒感染可导致轻微或严重病患。病毒感染的实例包括乙肝和丙肝、天花、单纯性疱疹、巨细胞病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)、流感、腺病毒、水痘、BK病毒、JC病毒和通过被人乳头瘤病毒(宫颈上皮内瘤变、阴道和肛门上皮内瘤变)感染而导致的癌前期病变。病毒感染也可导致人和其他物种中的癌症。已知导致癌症的病毒包括但不限于人乳头状瘤病毒(HPV)、乙肝病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、HIV和埃-巴二氏病毒(EBV)。疫苗接种已成功防止被很多病毒感染。已知抗病毒剂干扰病毒DNA或RNA合成和病毒复制并且用于预防或治疗哺乳动物和人中的病毒感染。例如，抗病毒药物的组合用于治疗AIDS、乙肝、丙肝、单纯性疱疹病毒、巨细胞病毒和流感。尽管已获得这些，但是病毒疾病保持重要的公共健康问题并且改善需要的抗病毒剂和抗癌剂。例如，目前未批准用于人乳头瘤病毒感染的抗病毒治疗。

[0011] 很多抗病毒药是核苷或核苷酸类似物。抗病毒核苷类似物的实例包括叠氮基胸苷、阿昔洛韦、更昔洛韦、拉米夫定和恩曲他滨。无环核苷膦酸酯(ANP)是一类核苷酸类似物并且为有效的抗病毒剂。阿德福韦、替诺福韦和西多福韦(CDV)是已被批准用于分别抵抗人被HBV、HIV和CMV感染的临床使用的ANP。

[0012] 本领域中已知，ANP因为它们的分子量和双负电荷在膦酸酯上的存在而不从哺乳动物的胃肠道容易地吸收。因为它们的较差的口服药动学性质，所以ANP通常被转化成前药以产生临床有用的治疗剂。已表明，用前部分掩蔽一个或两个负电荷则改善向小肠肠细胞的摄取和转运，在所述肠细胞中前部分断裂，释放ANP进入循环；实例包括替诺福韦二匹伏酯富马酸盐和阿德福韦二匹伏酯。另一方法是制备ANP的烷氧基烷基或烷基单酯以增加药物的口服生物利用度。在烷氧基烷基ANP单酯方法下，当非靶组织诸如小肠过暴露时副作用可发生。例如，在肠细胞中，磷脂酶C或酸鞘磷脂酶将前部分酶切割成ANP可导致局部毒性，这是因为进一步同化性磷酸化成ANP二磷酸盐(其可抑制肠细胞DNA合成)。预期亲脂性ANP

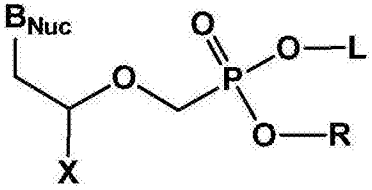
二酯化合物在口服施用后在小肠肠细胞中经历的从完整前药至ANP的裂解较少，从而减少GI副作用以及释放更多的原料药进入循环，以及产生更高的原料药在血液中的水平。

[0013] ANP或其烷基或烷氧基烷基单酯可在某些靶组织诸如中枢神经系统中展现出有限的摄取。另外的核苷膦酸二酯的优势是用第二掩蔽基团掩蔽膦酸酯氧上的剩余负电荷，其可增加原料药渗透到中枢神经系统(CNS)中用于治疗CNS病毒感染(例如，HIV或JC病毒)或用于治疗脑癌诸如成胶质细胞瘤。癌细胞快速地合成DNA并且经历未经控制的细胞分裂。本文所述的亲脂性无环核苷膦酸酯(ANP)二酯组合物可被代谢成其二磷酸酯，后者抑制或阻断在靶癌细胞中DNA合成和细胞分裂，导致细胞死亡，同时具有显著更少的对非恶性细胞的效应。各种类型的癌细胞暴露于无环核苷膦酸酯二酯可导致细胞毒性比正常非恶性细胞中观察到的细胞毒性大得多。例如，白血病、淋巴瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤和宫颈癌细胞当暴露于亲脂性ANP二酯时可比相应的非恶性细胞系更易受细胞毒性效应的影响。当与无环核苷膦酸单酯组合物比较时，亲脂性无环核苷膦酸二酯展现出更高的选择性毒性，改善的至中枢神经系统的进入以及有效的局部摄取以治疗皮肤癌、病毒皮肤感染、宫颈上皮内瘤变(CIN)、阴道和肛门上皮内发育不良、性病疣和由人乳头瘤病毒所致的相关感染。

[0014] 本文公开的具有用官能团掩蔽的ANP膦酸酯负电荷的化合物提供更有效的作为用于治疗皮肤癌和病毒感染的局部剂的用途。特别地，本文公开的化合物提供针对宫颈、阴道、直肠和阴茎上皮被人乳头状瘤病毒(包括与宫颈癌、直肠癌、阴茎癌和阴道癌以及性病疣相关的高风险亚型诸如16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68、73和82亚型)的感染有效的治疗。

[0015] 概述

[0016] 在第一方面，提供了具有式(I)的结构的化合物，

[0017] 

(I)，

[0018] 或其立体异构体、盐、水合物、溶剂化物、或结晶形式。关于式(I)，L是亲脂性前部分、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、或具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$(II)的O-取代的甘油基，其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。R是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级杂烷基、取代的或未取代的低级环烷基、取代的或未取代的低级杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的低级杂芳基。X是氢、取代的或未取代的低级烷基、或取代的或未取代的低级杂烷基。

[0019] 在另一方面，提供了治疗受试者的病毒疾病的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物。

[0020] 在另一方面，提供了用于治疗受试者的癌症的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物。

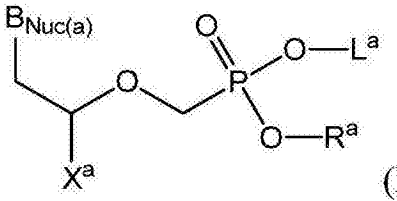
[0021] 在另一方面，提供了用于杀死或抑制经转化细胞的生长的方法，其包括使经转化细胞与治疗有效量的式(I)化合物接触。

[0022] 在另一方面，提供了用于治疗受试者的增殖性病症的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的式(I)化合物。

[0023] 在另一方面，提供了药物组合物，其包括根据式(I)的化合物、和药学上可接受的赋形剂。

[0024] 在另一方面，提供了根据本文公开的方案2合成具有式(I)的结构的化合物的方法。所述方法包括使具有式(2-1)的结构的经保护的核苷$B_{Nuc}$与具有式(2-2)的结构的酯在强碱存在下在适合的条件下接触以提供具有式(2-3)的结构的单酯；以及将所提供的单酯与L-OH在偶联剂存在下反应，从而合成具有式(I)的结构的化合物。

[0025] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式：

[0026] 

(Ia)。

[0027] 对于式(Ia)，$B_{Nuc(a)}$可以是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶；$L^a$可以是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分可被一个或多个选自以下的基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；$R^a$可选自未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；且$X^a$可以是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[0028] 在另一方面，提供了药物组合物，其可包括有效量的本文公开的化合物(例如，式(Ia)化合物)、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式、和药学上可接受的赋形剂。

[0029] 在另一方面，提供了本文公开的化合物(例如，式(Ia)化合物)、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的病毒疾病，其中病毒疾病可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0030] 在另一方面，提供了本文公开的化合物(例如，式(Ia)化合物)、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的宫颈癌。

[0031] 在另一方面，提供了本文公开的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于抑制由病毒转化的细胞生长，其中病毒可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0032] 在另一方面，提供了本文公开的化合物(例如，式(Ia)化合物)、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的病毒疾病的药剂中的用途，其中病毒疾病可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、

猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

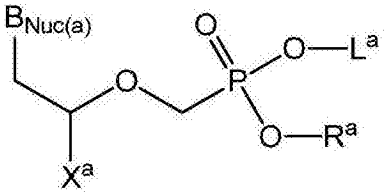
[0033] 在另一方面，提供了本文公开的化合物(例如，式(Ia)化合物)、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的宫颈癌的药剂中的用途。

[0034] 在另一方面，提供了本文公开的化合物(例如，式(Ia)化合物)、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于抑制由病毒转化的细胞生长的药剂中的用途，其中病毒可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0035] 在另一方面，提供了合成具有式(Ia)的结构的化合物的方法。

[0036] 本申请还涉及以下项目。

[0037] 1.一种式(Ia)化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式：

[0038] 

(Ia)

[0039] 其中：

[0040] $B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶；

[0041] $L^a$是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分被选自以下的一个或多个基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；

[0042] $R^a$选自由以下组成的组：未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；以及

[0043] $X^a$是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[0044] 2.如项目1所述的化合物，其中$X^a$是氢。

[0045] 3.如项目1所述的化合物，其中$X^a$是甲基。

[0046] 4.如项目1所述的化合物，其中$X^a$是甲氧基。

[0047] 5.如项目1所述的化合物，其中$X^a$是氟取代的$C_{1-6}$烷基。

[0048] 6.如项目5所述的化合物，其中$X^a$是$CH_2F$。

[0049] 7.如项目1所述的化合物，其中$X^a$是$CH_2OH$。

[0050] 8.如项目1-7中任一项所述的化合物，其中$L^a$是未取代的$C_{13-29}$杂烷基。

[0051] 9.如项目8所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{11-21}-CH_3$。

[0052] 10.如项目9所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}-CH_3$。

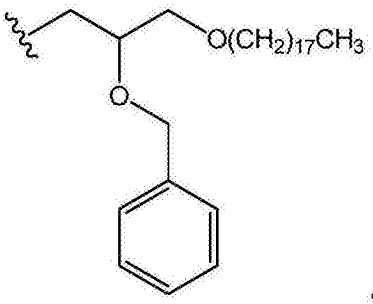
[0053] 11.如项目9所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{15}-CH_3$。

[0054] 12.如项目8所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{10-20}-(CHCH_3)-CH_3$。

[0055] 13.如项目1-7中任一项所述的化合物，其中$L^a$是取代的甘油基部分。

[0056] 14.如项目13所述的化合物，其中$L^a$具有结构-$(CH_2)$-$CH(OR^{a1})$-$(CH_2)$-$O(CH_2)_{11-21}$-$CH_3$，其中$R^{a1}$是取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。

[0057] 15.如项目14所述的化合物，其中$L^a$具有结构

[0058] 

。

[0059] 16.如项目1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的芳基。

[0060] 17.如项目16所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的苯基。

[0061] 18.如项目16所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的萘基。

[0062] 19.如项目1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)。

[0063] 20.如项目19所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)是取代的或未取代的苄基。

[0064] 21.如项目1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。

[0065] 22.如项目21所述的化合物，其中所述取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)是取代的或未取代的半乳糖基。

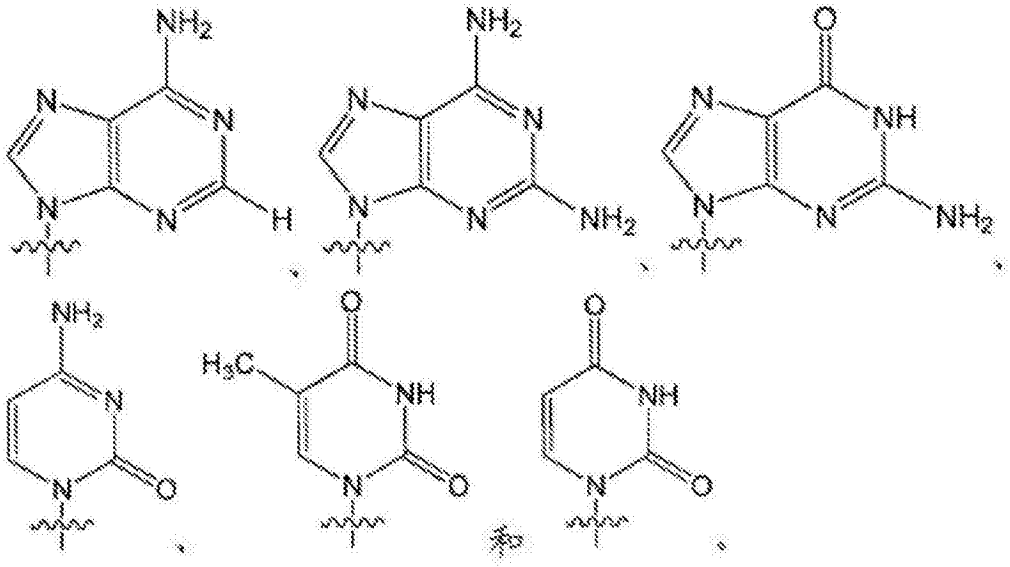
[0066] 23.如项目1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤。

[0067] 24.如项目1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘧啶。

[0068] 25.如项目1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是非天然存在的嘌呤。

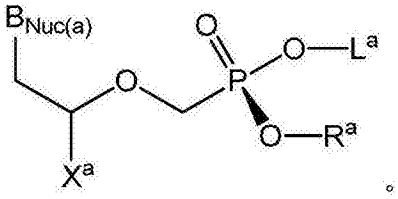
[0069] 26.如项目1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是非天然存在的嘧啶。

[0070] 27.如项目1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$选自由以下组成的组：

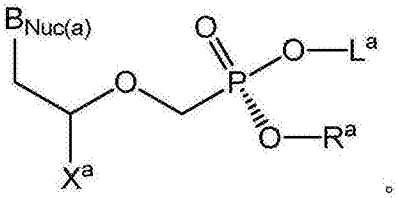
[0071] 

。

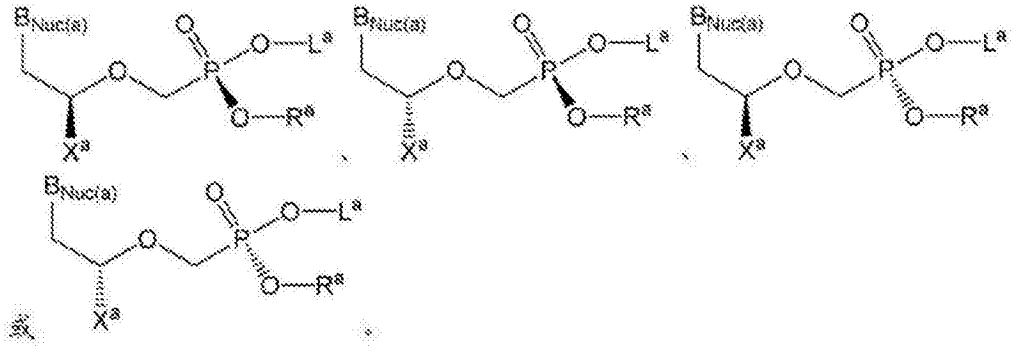
[0072] 28.如项目1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

[0073] 

[0074] 29.如项目1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

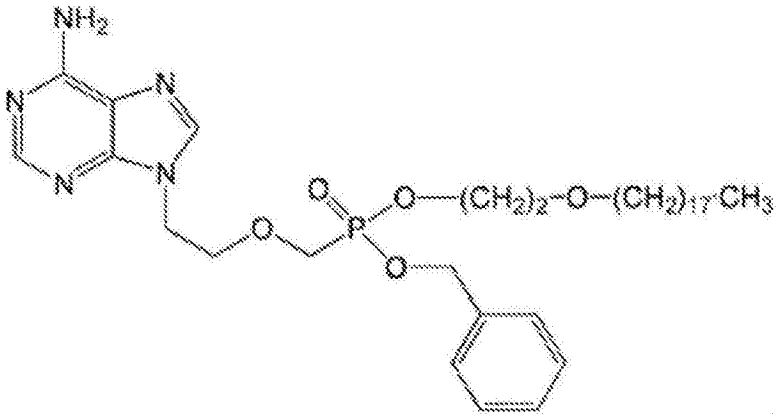
[0075] 

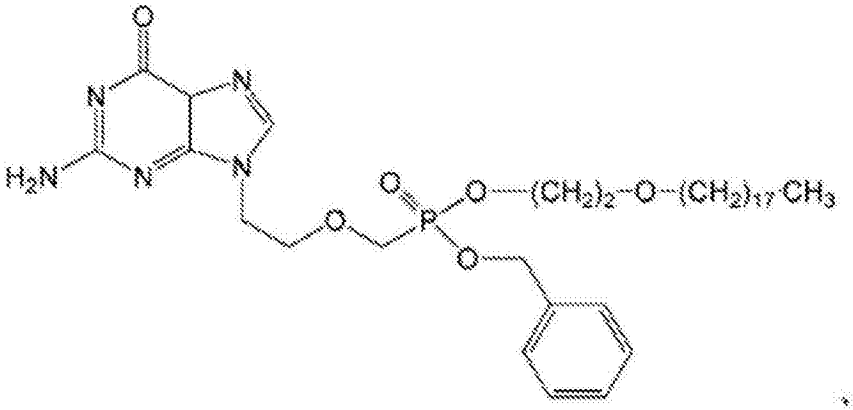
[0076] 30.如项目1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

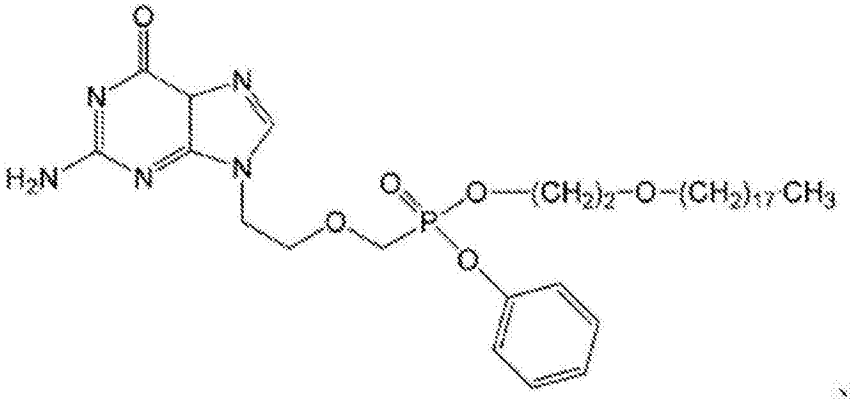
[0077] 

[0078] 31.如项目1所述的化合物，其中所述化合物选自表1-10中的化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式。

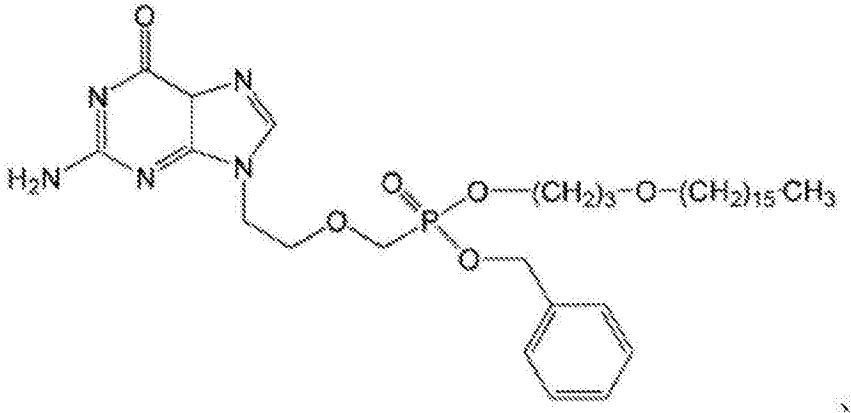
[0079] 32.如项目1所述的化合物，其中所述化合物选自由以下组成的组：

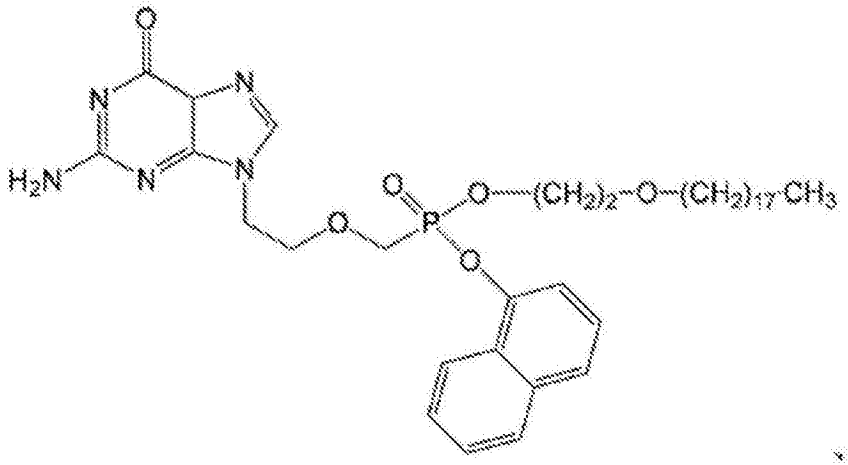
[0080] 

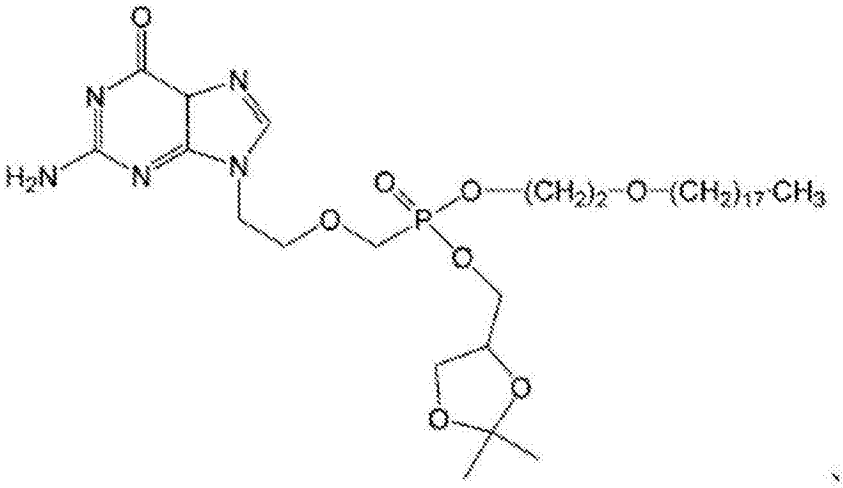


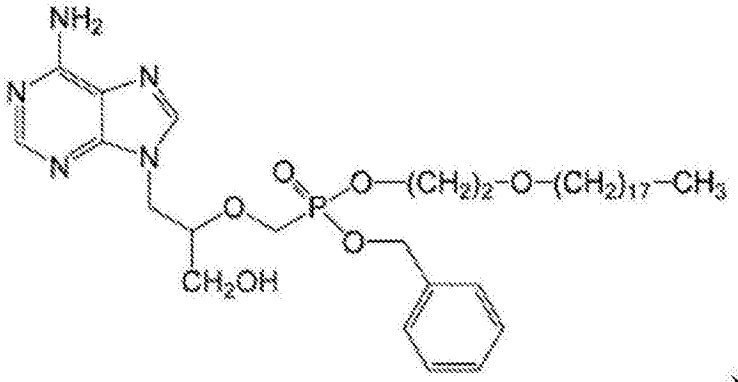


[0081]

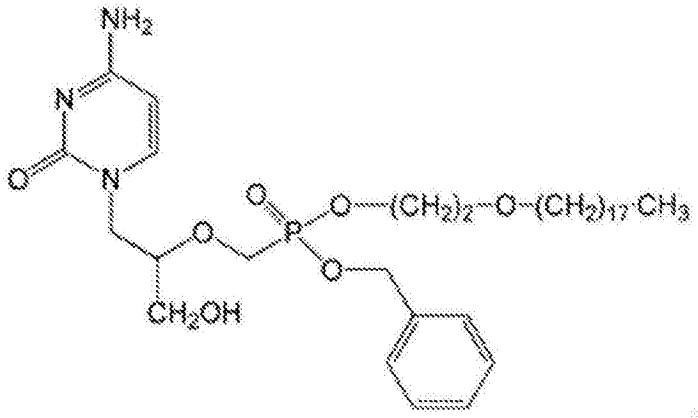


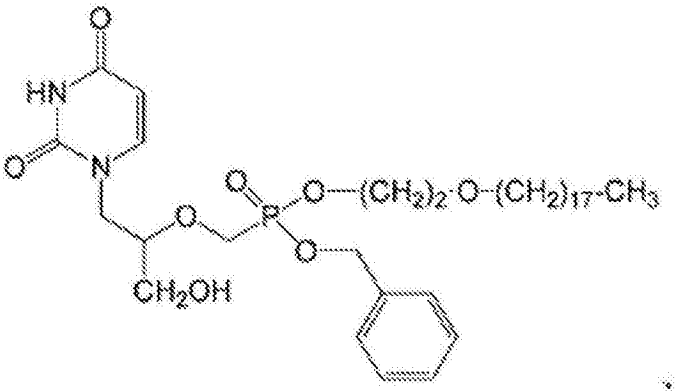


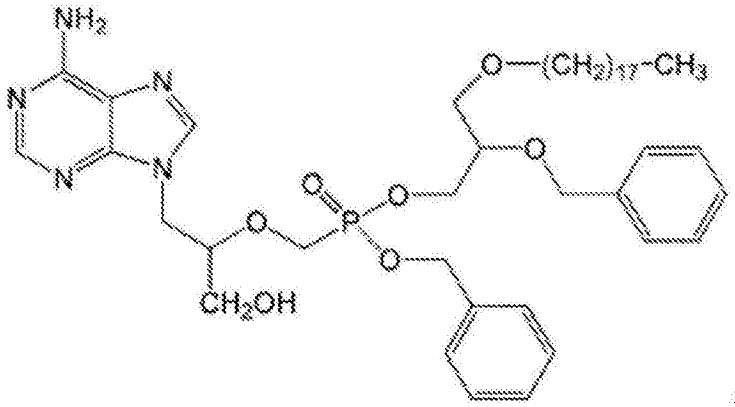


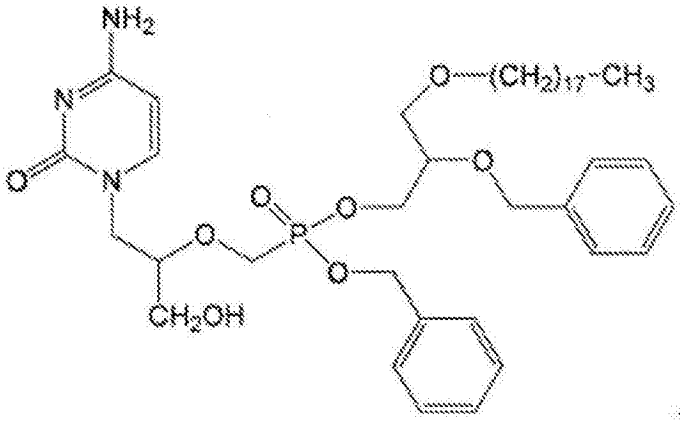


[0082]

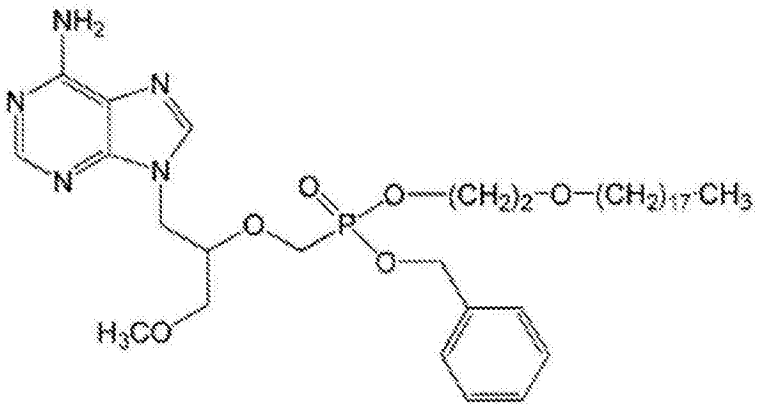


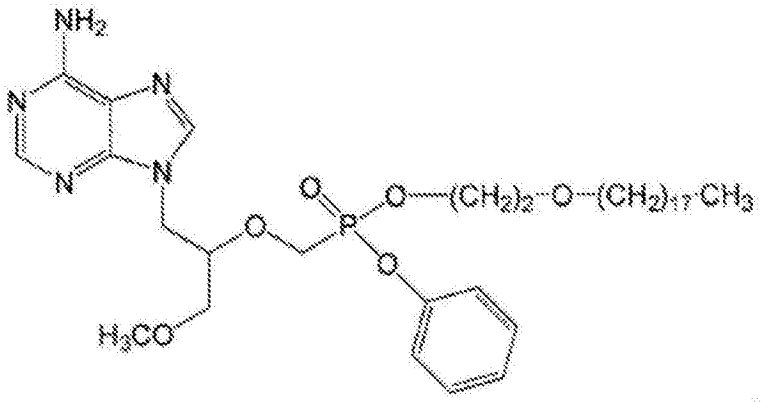


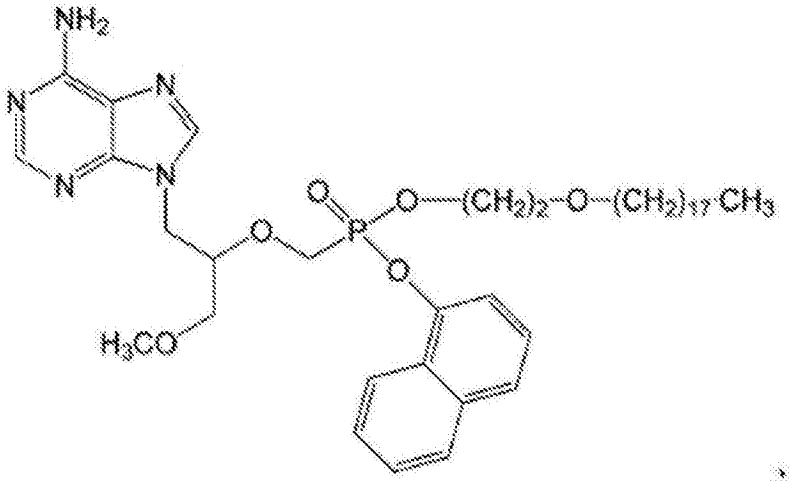


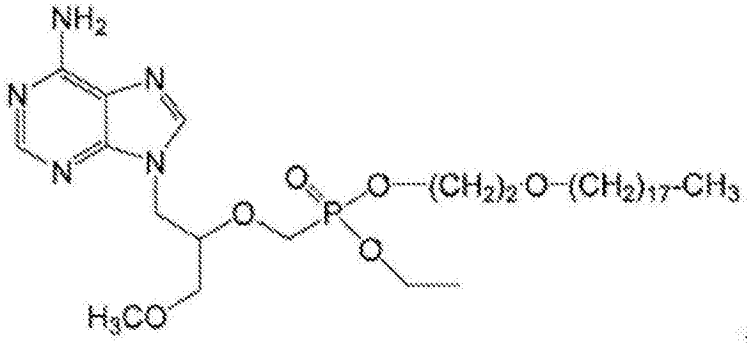


[0083]

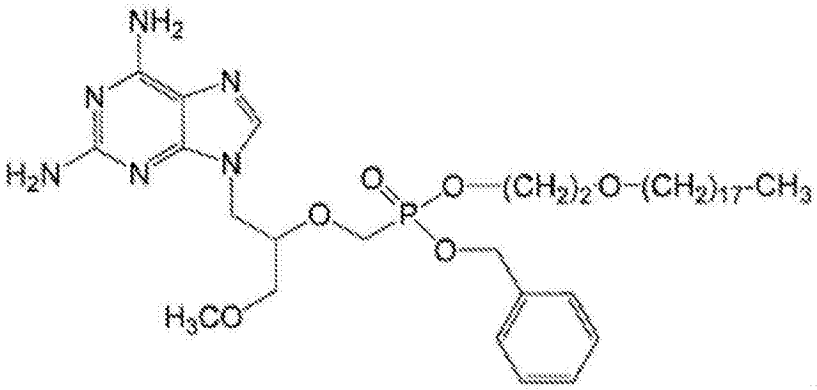


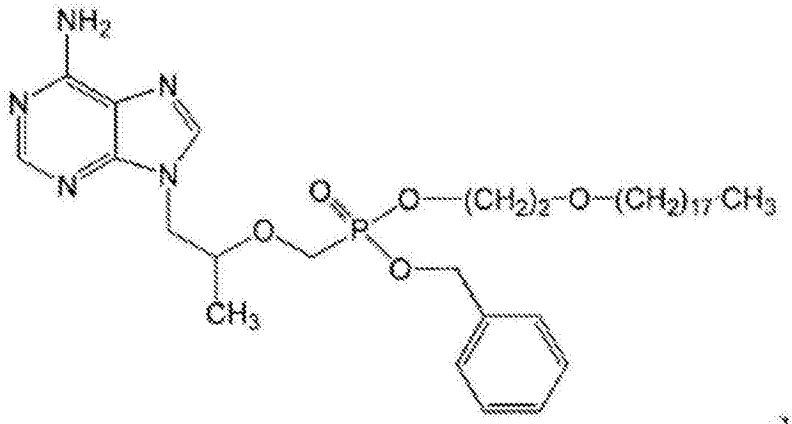


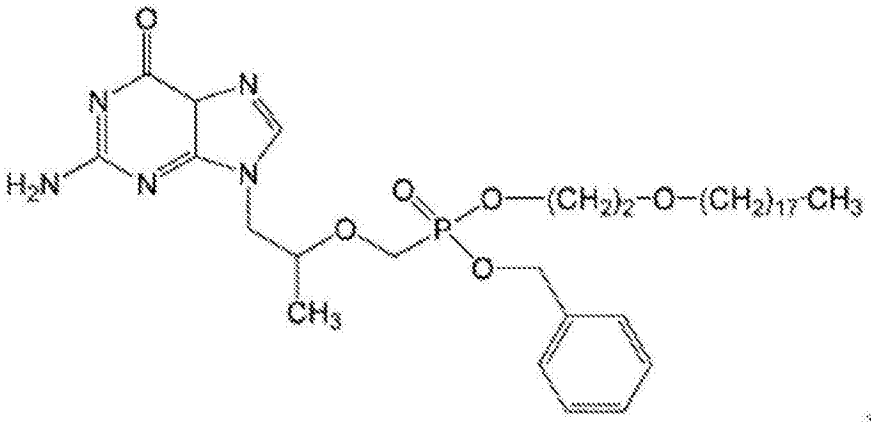




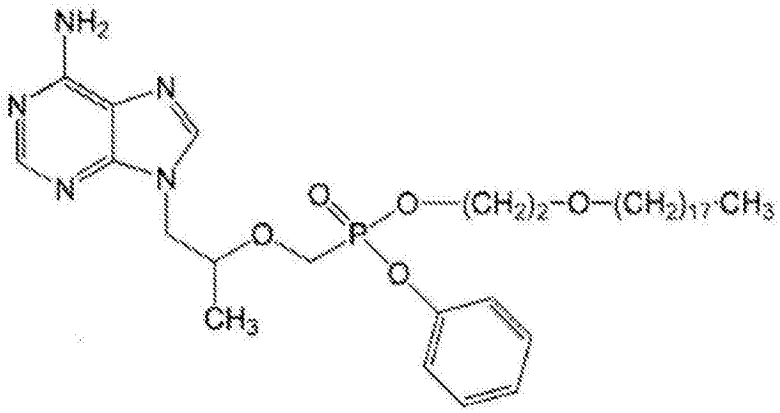
[0084]



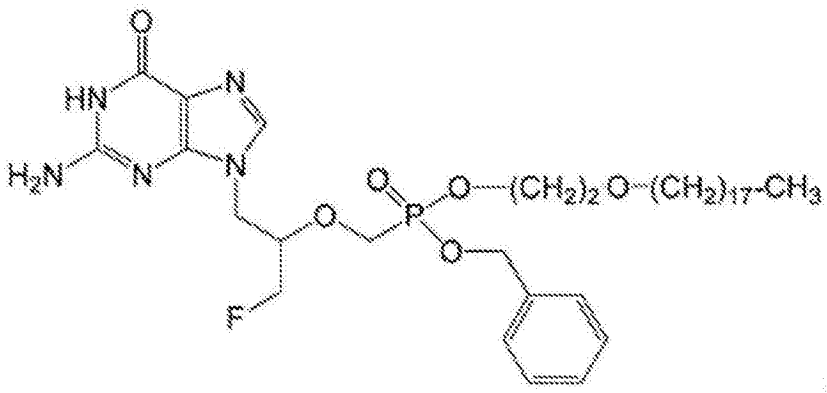




[0085]



和



[0086] 或任何前述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式。

[0087] 33.一种药物组合物，其包含有效量的如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式、和药学上可接受的赋形剂。

[0088] 34.如项目33所述的药物组合物，其中所述药物组合物呈霜剂、凝胶或软膏剂的形式。

[0089] 35.如项目33或34所述的药物组合物，其中所述药物组合物是局部用制剂。

[0090] 36.如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的病毒疾病的药剂中的用途，其中所述病毒疾病选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0091] 37.如项目36所述的用途，其中所述病毒是人乳头状瘤病毒。

[0092] 38.如项目37所述的用途，所述化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒。

[0093] 39.如项目37所述的用途，其中所述人乳头状瘤病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

[0094] 40.如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的宫颈癌的药剂中的用途。

[0095] 41.如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于抑制由病毒转化的细胞生长的药剂中的用途，其中所述病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0096] 42.如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的病毒疾病，其中所述病毒疾病选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0097] 43.如项目42所述的化合物，其中所述病毒是人乳头状瘤病毒。

[0098] 44.如项目43所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒。

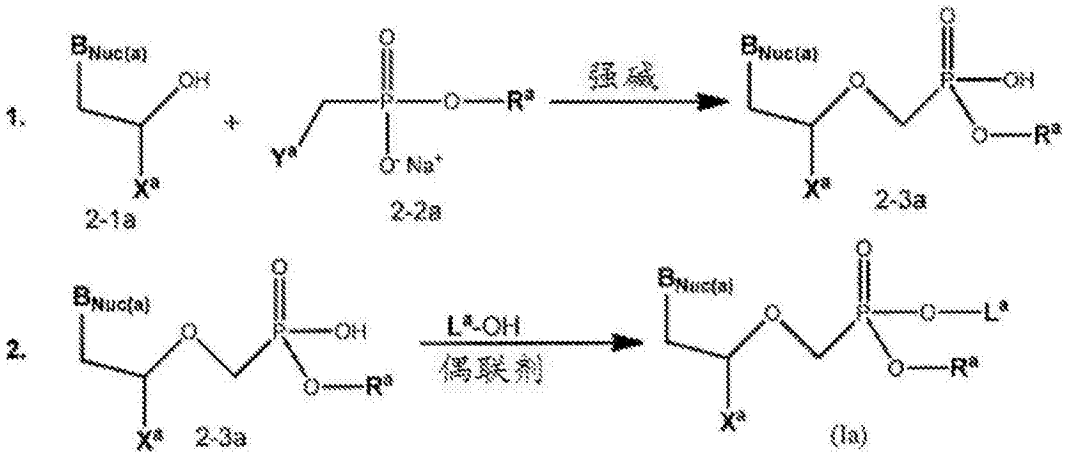
[0099] 45.如项目43所述的化合物，其中所述人乳头状瘤病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

[0100] 46.如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的宫颈癌。

[0101] 47.如项目1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于抑制由病毒转化的细胞生长，其中所述病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0102] 48.一种用于合成根据项目1所述的式(Ia)化合物的方法：

[0103]



[0104] 其中：

[0105] $B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶；

[0106] $L^a$是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分被选自以下的一个或多个基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；

[0107] $R^a$选自由以下组成的组：未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；

[0108] $X^a$是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基；以及

[0109] $Y^a$是离去基团；

[0110] 所述方法包括：

[0111] 使具有经保护的$B_{Nuc(a)}$的式(2-1a)化合物与式(2-2a)化合物在强碱存在下接触以形成式(2-3a)化合物；以及

[0112] 将式(2-3a)化合物与$L^a$-OH在偶联剂存在下反应以形成式(Ia)化合物。

[0113] 附图简述

[0114] 图1提供化合物1a(快速洗脱)和化合物1b(缓慢洗脱)的色谱图，如实施例2中所述。X轴：时间(min)；Y轴(毫吸收单位，mAu)。溶剂：50:50:0.1水:乙腈:TFA。

[0115] 详细描述

[0116] I.定义

[0117] 本文所使用的缩写在化学和生物领域内具有其常规含义。本文列出的化学结构和式根据化学领域中已知的化学价的标准规范来构建。

[0118] 当取代基是通过从左至右书写的它们的常规化学式限定时，它们同样涵盖了将结构从右至左书写得到的化学相同的取代基，例如$-CH_2O-$等同于$-OCH_2-$。

[0119] 除非另有说明，否则如本文所使用的单独地或作为另一个取代基的一部分的术语“烷基”，意指且包括具有指定的碳原子数(即，$C_1$-$C_{10}$意指1至10个碳)的直链(即，非分支)或支链、或其组合，其可以是完全饱和的、单-或多不饱和的并且可包括二价和多价基团。烷基是未环化的链。饱和的烃基团的实例包括但不限于基团诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基，例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。

[0120] 不饱和的烷基是具有一个或多个双键(“烯基”)或三键(“炔基”)的烷基。不饱和的烷基的实例包括但不限于，烯基(乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基))和炔基(乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基)、以及高级同系物和异构体。

[0121] 烷氧基是经由氧接头(-O-)与分子的其余部分连接的烷基。

[0122] 除非另有说明，否则单独地或作为另一个取代基的一部分的术语“亚烷基”，意指衍生自烷基的二价基团，如通过$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$示例，但不限于此。通常，烷基(或亚烷基)具

有1至24个碳原子、或者10个或少于10个的碳原子。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短的链烷基或亚烷基基团，一般具有8个或少于8个的碳原子。

[0123] 除非另有说明，否则单独地或与另一个术语组合的术语“杂烷基，”意指由至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的杂原子组成的稳定的直链或支链、或其组合，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化，并且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可位于杂烷基的任何内部位置处或位于烷基连接到分子的其余部分的位置处。杂烷基是未环化链。实例包括但不限于：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$、$-O-CH-_2-CH_3$和-CN。多达两个杂原子可以是连续的，诸如，例如，$-CH_2-NH-OCH_3$。

[0124] 类似地，除非另有说明，否则单独地或作为另一个取代基的一部分的术语“亚杂烷基”，意指衍生自杂烷基的二价基团，如通过$-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$和$-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$示例的，但不限于此。对于亚杂烷基，杂原子还可占据链末端的一个或两个(例如，亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。更进一步地，对于亚烷基和亚杂烷基连接基团，连接基团的式的书写方向不暗示该连接基团的定向。例如，式$-C(O)_2R'-$表示$-C(O)_2R'-$和$-R'C(O)_2-$。

[0125] 如上所述，如本文所使用的杂烷基包括通过杂原子连接到分子的其余部分的那些基团，诸如-NR'R"、-OR'、-SR'和/或$-SO_2R'$。在陈述了“杂烷基”，随后陈述了具体的杂烷基诸如-NR'R"等时，应理解术语杂烷基和-NR'R"不是多余的或互相排斥的。相反，陈述了具体的杂烷基以增加清楚性。因此，术语“杂烷基”在本文中不应被理解为不包括具体的杂烷基，诸如-NR'R"等。

[0126] 除非另有说明，否则术语单独地或与其他术语组合的“环烷基”和“杂环烷基”分别意指“烷基”和“杂烷基”的环状形式。环烷基和杂烷基不是芳族。此外，对于杂环烷基，杂原子可占据杂环连接到分子的其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环烷基的实例包括但不限于，1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。

[0127] 单独地或作为另一取代基的部分的“亚环烷基”和“亚杂环烷基”分别意指衍生自环烷基和杂环烷基的二价基团。

[0128] 除非另有说明，否则单独地或作为另一取代基的部分的术语“卤代”或“卤素”意指氟、氯、溴或碘原子。此外，术语诸如“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代($C_1$-$C_4$)烷基”包括但不限于，氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0129] 除非另有说明，否则术语“酰基”意指$-C(O)R^*$，其中$R^*$是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的杂芳基。

[0130] 除非另有说明，否则术语“芳基”意指多不饱和的芳族烃取代基，其可以为单环或稠合在一起(即，稠环芳基)或共价连接的多环(优选1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环，其中至少一个稠环是芳基环。

[0131] 术语“杂芳基”是指含有一至四个选自N、O和S的杂原子的芳基(或环)，其中氮和原子任选地被氧化，且氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即，稠合在一起的多环，其中至少一个稠环为杂芳族环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有5个成员且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环为杂芳基环。同样地，6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员并且另一个环具有6个成员，并且其中至少一个环为杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环具有6个成员并且另一个环具有5个成员，并且其中至少一个环为杂芳基环。杂芳基可通过碳或杂原子连接至分子的其余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。每个以上所述的芳基和杂芳基环系统的取代基选自下述可接受的取代基。单独地或作为另一取代基的部分的“亚芳基”和“亚杂芳基”分别意指衍生自芳基和杂芳基的二价基团。

[0132] 为了简洁起见，术语“芳基”当与其他术语组合使用时(例如，芳氧基、芳基硫氧基、芳基烷基)包括如上文定义的芳基和杂芳基环二者。因此，术语“芳基烷基”[例如，芳基($C_{1-6}$烷基)]意在包括其中芳基连接至烷基的那些基团(例如，苄基(Bn)、苯乙基、吡啶基甲基等)，所述烷基包括其中碳原子(例如，亚甲基)被例如氧原子替换的那些烷基(例如，苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘基氧基)丙基等)。因此，术语“杂芳基烷基”[例如，杂芳基($C_{1-6}$烷基)]是指其中杂芳基连接至烷基的那些基团。术语“杂环烷基烷基”[例如，杂环烷基($C_{1-6}$烷基)]是指其中杂环烷基连接至烷基的那些基团。

[0133] 如本文所使用的术语“氧代”意指以双键键合到碳原子的氧。

[0134] 如本文所使用的术语“烷基磺酰基”意指具有式$-S(O_2)-R'$的部分，其中R'是如上文定义的烷基。R'可具有指定的碳数(例如，“$C_1$-$C_4$烷基磺酰基”)。

[0135] 上述术语(例如，“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”)各自包括所示基团的取代和未取代的形式二者。以下提供了对于各类型的基团而言优选的取代基。

[0136] 烷基和杂烷基(包括通常被称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自(但不限于)如下的多个基团中的一个或多个：-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R"、-SR'、-卤素、-SiR'R"R"'、-OC(O)R'、-C(O)R'、$-CO_2R'$、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'-C(O)NR"R"'、$-NR"C(O)_2R'$、-NR-C(NR'R"R"')=NR""、-NR-C(NR'R")=NR"'、-S(O)R'、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R"$、$-NRSO_2R'$、-CN和$-NO_2$，其数量范围为零至(2m'+1)，其中m'是在这样的基团中碳原子的总数。R'、R"、R"'和R""各自优选独立地是指氢、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基(例如，被1-3个卤素取代的芳基)、取代的或未取代的烷基、烷氧基、或硫代烷氧基、或芳基烷基。例如，当化合物包括多于一个R基团时，独立地选择各R基团，如同当存在这些基团中的多于一个时，独立地选择各R'、R"、R"'和R""基团。当R'和R"连接至相同的氮原子时，它们可与氮原子组合以形成4-、5-、6-、或7-元环。例如，-NR'R"包括但不限于，1-吡咯烷基和4-吗啉基。通过取代基的以上讨论，本领域技术

人员将理解术语“被取代的烷基”意在包括包含结合到除氢基团之外的基团的碳原子的基团，诸如卤代烷基(例如，$-CF_3$和$-CH_2CF_3$)和酰基(例如，$-C(O)CH_3$、$-C(O)CF_3$、$-C(O)CH_2OCH_3$等)。

[0137] 与针对烷基描述的取代基类似，芳基和杂芳基的取代基是各种各样的，并且选自例如：-OR'、-NR'R"、-SR'、-卤素、-SiR'R"R"'、-OC(O)R'、-C(O)R'、$-CO_2R'$、-CONR'R"、-OC(O)NR'R"、-NR"C(O)R'、-NR'-C(O)NR"R"'、$-NR"C(O)_2R'$、-NR-C(NR'R"R"')＝NR""、-NR-C(NR'R")＝NR"'、$-S(O)R'$、$-S(O)_2R'$、$-S(O)_2NR'R"$、$-NRSO_2R'$、-CN、$-NO_2$、-R'、$-N_3$、$-CH(Ph)_2$、氟($C_1$-$C_4$)烷氧基和氟($C_1$-$C_4$)烷基，其数量范围为零至芳族环系统开放化合价(open valence)的总数；并且其中R'、R"、R"'和R""优选独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。例如，当化合物包括多于一个R基团时，独立地选择各R基团，如同当存在这些基团中的多于一个时，独立地选择各R'、R"、R"'和R""基团。

[0138] 两个或更多个取代基可任选地联接以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。发现此类所谓的成环取代基通常，但不一定，连接至环状基础结构。在实施方案中，成环取代基连接至基础结构的相邻成员。例如，连接至环状基础结构的相邻成员的两个成环取代基形成稠环结构。在另一个实施方案中，成环取代基连接至基础结构的单个成员。例如，连接至环状基础结构的单个成员的两个成环取代基形成螺环结构。在又一实施方案中，成环取代基连接至基础结构的非相邻成员。

[0139] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地形成式$-T-C(O)-(CRR')_q-U-$的环，其中T和U独立地是-NR-、-O-、-CRR'-、或单键，且q是0至3的整数。可选地，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被替换为式$-A-(CH_2)_r-B-$的取代基，其中A和B独立地是-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、$-S(O)_2NR'-$、或单键，且r是1至4的整数。如此形成的新环的单键可任选地被替换为双键。可选地，芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被替换为式$-(CRR')_s-X'-(C"R"')_d-$的取代基，其中s和d独立地0至3的整数，且X'是-O-、-NR'-、-S-、$-S(O)-$、$-S(O)_2-$、或$-S(O)_2NR'-$。取代基R、R'、R"和R"'优选独立地选自氢、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基和取代的或未取代的杂芳基。

[0140] 如本文所使用，术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0141] 如本文所使用的“取代基”意指选自下列部分的基团：

[0142] (A)-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、氧代、卤素、未经取代烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基，以及

[0143] (B)烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其被至少一个选自以下的取代基取代：

[0144] (i)氧代、-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、卤素、未经取代烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基，以及

[0145] (ii)烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其被至少一个选自以下的取代基取代：

[0146] (a)氧代、-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、卤素、未经取代烷基、未取代的杂烷基、未

取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基，以及

[0147] (b)烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、或杂芳基，其被至少一个选自以下的取代基取代：

[0148] 氧代、-OH、$-NH_2$、-SH、-CN、$-CF_3$、$-NO_2$、卤素、未经取代烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基和未取代的杂芳基。

[0149] 如本文所使用的“尺寸有限的取代基”或“尺寸有限的取代基团”意指选自上文对于“取代基”所述的所有取代基的基团，其中每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的$C_1$-$C_{29}$烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至30元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的$C_3$-$C_8$环烷基，每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至8元杂环烷基，每个取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的$C_6$-$C_{10}$芳基并且每个取代的或未取代的杂芳基是取代的或未取代的5至10元杂芳基。

[0150] 如本文所使用的“低级取代基”或“低级取代基”意指选自上文对于“取代基”所述的所有取代基的基团，其中每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的$C_1$-$C_8$烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至8元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的$C_3$-$C_7$环烷基，每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至7元杂环烷基，每个取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的$C_6$-$C_{10}$芳基，并且每个取代的或未取代的杂芳基是取代的或未取代的5至9元杂芳基。

[0151] 在实施方案中，本文在化合物中描述的每个取代的基团被至少一个取代基取代。更具体地，在实施方案中，本文在化合物中描述的每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基、和/或取代的亚杂芳基被至少一个取代基取代。在实施方案中，这些基团中的至少一个或所有基团被至少一个尺寸有限的取代基取代。在实施方案中，这些基团中的至少一个或所有基团被至少一个低级取代基取代。

[0152] 在本文化合物的实施方案中，每个取代的或未取代的烷基可以是取代的或未取代的$C_1$-$C_{30}$烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至30元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的$C_3$-$C_8$环烷基，每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至8元杂环烷基，每个取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的$C_6$-$C_{10}$芳基、和/或每个取代的或未取代的杂芳基是取代的或未取代的5至10元杂芳基。在本文化合物的实施方案中，每个取代的或未取代的亚烷基是取代的或未取代的$C_1$-$C_{30}$亚烷基，每个取代的或未取代的亚杂烷基是取代的或未取代的2至30元亚杂烷基，每个取代的或未取代的亚环烷基是取代的或未取代的$C_3$-$C_8$亚环烷基，每个取代的或未取代的亚杂环烷基是取代的或未取代的3至8元亚杂环烷基，每个取代的或未取代的亚芳基是取代的或未取代的$C_6$-$C_{10}$亚芳基、和/或每个取代的或未取代的亚杂芳基是取代的或未取代的5至10元亚杂芳基。

[0153] 在实施方案中，每个取代的或未取代的烷基是取代的或未取代的$C_1$-$C_8$烷基，每个取代的或未取代的杂烷基是取代的或未取代的2至8元杂烷基，每个取代的或未取代的环烷基是取代的或未取代的$C_3$-$C_7$环烷基，每个取代的或未取代的杂环烷基是取代的或未取代的3至7元杂环烷基，每个取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的$C_6$-$C_{10}$芳基、和/或每个取代的或未取代的杂芳基是取代的或未取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中，每个取

代的或未取代的亚烷基是取代的或未取代的$C_1$-$C_8$亚烷基，每个取代的或未取代的亚杂烷基是取代的或未取代的2至8元亚杂烷基，每个取代的或未取代的亚环烷基是取代的或未取代的$C_3$-$C_7$亚环烷基，每个取代的或未取代的亚杂环烷基是取代的或未取代的3至7元亚杂环烷基，每个取代的或未取代的亚芳基是取代的或未取代的$C_6$-$C_{10}$亚芳基、和/或每个取代的或未取代的亚杂芳基是取代的或未取代的5至9元亚杂芳基。

[0154] 术语“药学上可接受的盐”意在包括活性化合物的盐，所述盐用相对无毒的酸或碱制备，这取决于本文描述的化合物上存在的特定取代基。当本文所述的化合物含有相对酸性的官能度时，可通过使中性形式的此类化合物与足量的期望的碱(纯净的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐、或者类似盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能度时，可通过使中性形式的该化合物与足量的期望的酸(纯净的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括：衍生自无机酸的盐，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸(monohydrogencarbonic acid)、磷酸、一氢磷酸(monohydrogenphosphoric acid)、二氢磷酸(dihydrogenphosp horic acid)、硫酸、一氢硫酸(monohydrogensulfuric acid)、氢碘酸或亚磷酸等；以及衍生自相对无毒的有机酸的盐，所述有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲烷磺酸等。还包括氨基酸的盐如精氨酸盐等，以及有机酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(例如，参见Berge等人，“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。本发明的某些具体化合物含有碱性和酸性官能度两者，从而允许所述化合物转化成碱加成盐或酸加成盐。

[0155] 因此，本文所述的化合物[例如，式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]可以以盐(诸如具有药学上可接受的酸的盐)形式存在。此类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如，(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和具有氨基酸诸如谷氨酸的盐。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0156] 中性形式的化合物可通过使所述盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。所述化合物的母体形式在某些物理性质方面(诸如在极性溶剂中的溶解度)与各种盐形式不同。

[0157] 除盐形式以外，本文所述的化合物[例如，式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]可以呈前药形式。本文所述的化合物的前药是在生理条件下易于经历化学变化以提供本文所述的化合物的那些化合物。此外，在离体环境中，前药可通过化学或生物化学方法转化成本文所述的化合物。例如，当置于具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂储库中时，前药可缓慢转化成本文所述的化合物。术语“前部分(promoiety)”意在是指可逆地连接至药物的化学实体，其通过掩蔽前部分官能团改善药物性能的方面。

[0158] 本文所述的某些化合物[例如，式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]可以未溶剂化形式以及溶剂化形式(包括水合物形式)存在。通常，溶剂化形式等同于未溶剂化形式并且被涵盖。本文所述的某些化合物[例如，式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]可以以多晶或无定形形式存在。通常，所有物质形态对于涵盖的用途而言是等同的并且意图在本发明的范围

内。

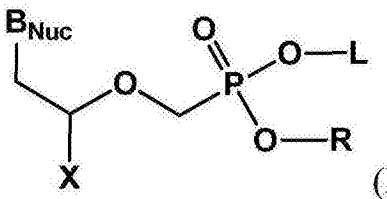
[0159] 本文所述的某些化合物[例如,式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]可具有不对称原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、互变异构体、几何异构体和个体异构体被涵盖。本文所述的化合物[例如,式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]不包括现有技术中已知为太不稳定以至于无法合成和/或分离的那些。

[0160] 在一个或多个构成此类化合物的原子处,本文所述的化合物[例如,式(I)化合物和/或式(Ia)化合物]也可含有非天然比例的原子同位素。例如,所述化合物可用放射性同位素诸如例如氚($^{3}H$)、碘-125($^{125}I$)或碳-14($^{14}C$)进行放射性标记。所有化合物的所有同位素变型,无论有无放射性,均被涵盖。

[0161] 符号"〰"指示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0162] II.化合物

[0163] 在第一方面,提供了具有式(I)的结构的化合物:

[0164] 

(I)

[0165] 或其立体异构体、盐、水合物、溶剂化物、或结晶形式。对于具有式(I)的结构的化合物,$B_{Nuc}$是天然存在的嘌呤或嘧啶碱、或其类似物;L是亲脂性前部分、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、或具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$(II)的O-取代的甘油基,其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基、或取代的或未取代的芳基;R是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级杂烷基、取代的或未取代的低级环烷基、取代的或未取代的低级杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的低级杂芳基;且X是氢、取代的或未取代的低级烷基、或取代的或未取代的低级杂烷基。

[0166] 在实施方案中,所述化合物是具有式(I)的结构的立体异构体。在实施方案中,所述化合物是具有式(I)的结构的化合物的盐。在实施方案中,所述化合物是具有式(I)的结构的化合物的溶剂化物。在实施方案中,所述化合物是具有式(I)的结构的化合物的结晶形式。

[0167] 在本领域中采用的常用和常规的含义中,术语"天然存在的嘌呤或嘧啶碱"等是指嘌呤或嘧啶碱例如鸟嘌呤、腺嘌呤、胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶或2,6-二氨基嘌呤。天然存在的嘌呤或嘧啶碱的连接可以在任何可用的位点处,例如,鸟嘌呤-9-基、腺嘌呤-9-基、胞嘧啶-1-基、胸腺嘧啶-1-基、尿嘧啶-1-基、2,6-二氨基嘌呤-9-基等。当连接至本文所述的化合物的其余部分时,天然存在的嘌呤或嘧啶碱呈单价形式(如本领域中已知的化学部分或取代基的形式)。

[0168] 在本领域中采用的常用和常规的含义中,术语"天然存在的嘌呤或嘧啶碱的类似物"等是指如本领域中已知的天然存在的嘌呤或嘧啶碱的化学类似物。当连接至本文所述的化合物的其余部分时,天然存在的嘌呤或嘧啶碱呈单价形式(如本领域中已知的化学部分或取代基的形式)。

[0169] 因此,在实施方案中,$B_{Nuc}$是天然存在的嘌呤或嘧啶碱。在实施方案中,$B_{Nuc}$是天然存在的嘌呤碱基。在实施方案中,$B_{Nuc}$是天然存在的嘧啶碱。在实施方案中,$B_{Nuc}$是天然存在

的嘌呤或嘧啶碱的类似物。在实施方案中，$B_{Nuc}$是天然存在的碱基的类似物。在实施方案中，$B_{Nuc}$是天然存在的嘧啶碱的类似物。

[0170] 术语“亲脂性前部分”等是指当并入具有式(I)的结构的化合物时赋予增加的亲脂性的化学部分。在实施方案中，亲脂性前部分是取代的或未取代的$C_{8-24}$烷基。在实施方案中，亲脂性前部分是取代的或未取代的$C_{8-24}$杂烷基。在实施方案中，亲脂性前部分是取代的或未取代的$C_{8-24}$烷氧基烷基。示例性亲脂性前部分包括具有取代的或未取代的烷基、和/或取代的或未取代的芳基取代基的甘油基部分。在实施方案中，在甘油基部分处的取代是经由被取代的或未取代的烷基的O-取代、和/或经由被取代的或未取代的芳基的O-取代。因此，亲脂性前部分L赋予亲脂性且因此可以包括甘油基醚连接的化合物(例如，1-O-十八烷基-2-O-苄基)，其中所述甘油基羟基的氢被替换为不赋予亲水性的取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基，并且所述甘油基的碳原子未被进一步取代。在一些实施方案中，L是具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$ (II)的O-取代的甘油基，其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。

[0171] 在一些实施方案中，L是取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、或具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$ (II)的O-取代的甘油基，其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。在实施方案中，L是O-取代的甘油基。在一个实施方案中，L是1-O-烷基-2-O-苄基-sn-甘油基。在实施方案中，L是1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油基。在实施方案中，L是未取代的烷基。在实施方案中，L是尺寸有限的未取代的烷基。在实施方案中，L是$C_{8-24}$烷基。在实施方案中，L是未取代的杂烷基。在实施方案中，L是尺寸有限的未取代的杂烷基。在实施方案中，L是$C_{8-24}$杂烷基。在实施方案中，L是未取代的烷氧基烷基。在实施方案中，L是尺寸有限的未取代的烷氧基烷基。在实施方案中，L是$C_{8-24}$烷氧基烷基。

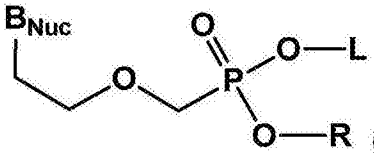
[0172] 在实施方案中，R是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级杂烷基、取代的或未取代的低级环烷基、取代的或未取代的低级杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的低级杂芳基。在实施方案中，R是取代的或未取代的低级烷基。在实施方案中，R是取代的或未取代的低级杂烷基。在实施方案中，R是具有式$-CH_2CH(OR^3)-CH_2(OR^4)$ (III)的O-取代的甘油基，其中$R^3$和$R^4$独立地是取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基。在实施方案中，R是取代的或未取代的低级环烷基。在实施方案中，R是取代的或未取代的低级杂环烷基。在实施方案中，R是取代的或未取代的己吡喃糖基。在实施方案中，R是未取代的己吡喃糖基。在实施方案中，R是取代的或未取代的芳基。在实施方案中，R是取代的或未取代的低级杂芳基。在实施方案中，R是未取代的低级烷基。在实施方案中，R是未取代的低级杂烷基。在实施方案中，R是未取代的低级环烷基。在实施方案中，R是未取代的低级杂环烷基。在实施方案中，R是未取代的芳基。在实施方案中，R是未取代的低级杂芳基。在实施方案中，R是尺寸有限的取代的或未取代的低级环烷基。在实施方案中，R是尺寸有限的取代的或未取代的低级杂环烷基。在实施方案中，R是尺寸有限的取代的或未取代的芳基。在实施方案中，R是尺寸有限的取代的或未取代的低级杂芳基。在实施方案中，R是$C_{1-8}$取代的或未取代的烷基。在实施方案中，R是$C_{1-8}$取代的或未取代的杂烷基。在实施方案中，R是$C_{4-8}$取代的或未取代的环烷基。在实施方案中，R是$C_{4-8}$取代的或未取代的杂环烷基。在实施方案中，R是$C_{6-10}$取代的或未取代的芳基。在实施方案中，R是$C_{6-10}$取代的或未取代的杂芳基。在实施方案中，R是$C_{1-8}$未取代的烷基。在实施方案中，R是$C_{2-8}$未取代的杂烷基。在实

施方案中，R是$C_{4-8}$未取代的环烷基。在实施方案中，R是$C_{4-8}$未取代的杂环烷基。在实施方案中，R是$C_{6-10}$未取代的芳基。在实施方案中，R是$C_{6-10}$未取代的杂芳基。

[0173] 在实施方案中，R是取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的萘基、取代的或未取代的苄基、取代的或未取代的甘油基、或取代的或未取代的己吡喃糖基。在实施方案中，R是取代的苯基。在实施方案中，R是取代的萘基。在实施方案中，R是取代的苄基。在实施方案中，R是取代的甘油基。在实施方案中，R是取代的己吡喃糖基。在实施方案中，R是未取代的苯基。在实施方案中，R是未取代的萘基。在实施方案中，R是未取代的苄基。在实施方案中，R是未取代的甘油基。在实施方案中，R是未取代的己吡喃糖基。

[0174] 在实施方案中，X是氢、取代的或未取代的低级烷基、或取代的或未取代的低级杂烷基。在实施方案中，X是氢。在实施方案中，X是取代的或未取代的低级烷基。在实施方案中，X是取代的或未取代的低级杂烷基。在实施方案中，X是未取代的低级烷基。在实施方案中，X是未取代的低级杂烷基。在实施方案中，X是尺寸有限的取代的或未取代的烷基。在实施方案中，X是尺寸有限的取代的或未取代的杂烷基。在实施方案中，X是尺寸有限的未取代的烷基。在实施方案中，X是尺寸有限的未取代的杂烷基。在实施方案中，X是甲基。在实施方案中，X是甲氧基甲基。在实施方案中，X是羟甲基。在实施方案中，X是氟甲基。

[0175] 在实施方案中，具有式(I)的结构的化合物具有式(I-1)的结构：

[0176] 

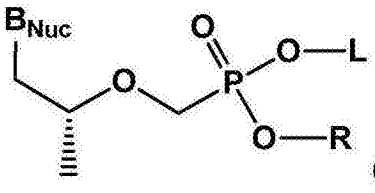
(I-1)。

[0177] 对于具有式(I-1)结构的化合物，$B_{Nuc}$如对于本文公开的式(I)化合物的任何实施方案所述。

[0178] 在实施方案中，L如对于本文所述的式(I)化合物的任何实施方案所述。在实施方案中，L是十八烷基氧基乙基、十六烷基氧基丙基、或1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油基。在实施方案中，L是十八烷基氧基乙基。在实施方案中，L是十六烷基氧基丙基。在实施方案中，L是1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油基。

[0179] 在实施方案中，R如对于本文所述的式(I)化合物的任何实施方案所述。在实施方案中，R是取代的或未取代的苯基、取代的或未取代的萘基、取代的或未取代的苄基、取代的或未取代的甘油基、或取代的或未取代的己吡喃糖基。在实施方案中，R是取代的苯基。在实施方案中，R是取代的萘基。在实施方案中，R是取代的苄基。在实施方案中，R是取代的甘油基。在实施方案中，R是取代的己吡喃糖基。在实施方案中，R是未取代的苯基。在实施方案中，R是未取代的萘基。在实施方案中，R是未取代的苄基。在实施方案中，R是未取代的甘油基。在实施方案中，R是未取代的己吡喃糖基。

[0180] 在实施方案中，具有式(I)的结构的化合物具有式(I-2)的结构：

[0181] 

(I-2)。

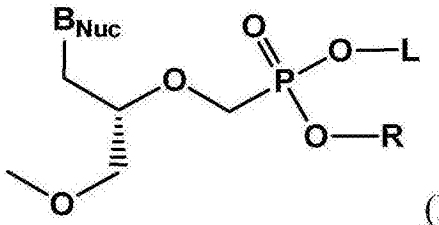
[0182] 对于具有式(I-2)的结构的化合物，在一个实施方案中，$B_{Nuc}$如对于本文所述的式

(I)-(I-1)化合物的任何实施方案所述。

[0183] 在实施方案中,L如对于本文所述的式(I)-(I-1)化合物的任何实施方案所述。

[0184] 在实施方案中,R如对于本文所述的式(I)-(I-1)化合物的任何实施方案所述。

[0185] 在实施方案中,具有式(I)的结构的化合物具有式(I-3)的结构:

[0186] 

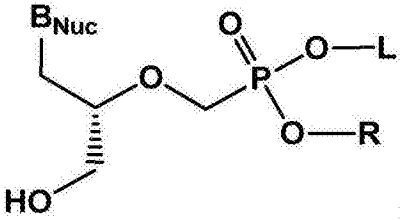
(I-3)。

[0187] 对于具有式(I-3)结构的化合物,在一个实施方案中,$B_{Nuc}$如对于本文公开的式(I)-(I-2)化合物的任何实施方案所述。

[0188] 在实施方案中,L如对于本文所述的式(I)-(I-2)化合物的任何实施方案所述。

[0189] 在实施方案中,R如对于本文所述的式(I)-(I-2)化合物的任何实施方案所述。

[0190] 在实施方案中,具有式(I)的结构的化合物具有式(I-4)的结构:

[0191] 

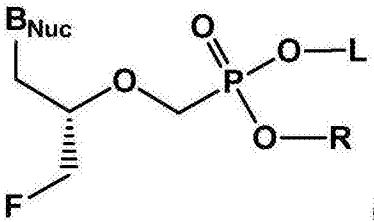
(I-4)。

[0192] 对于具有式(I-4)的结构的化合物,在一个实施方案中,$B_{Nuc}$如对于本文所公开的式(I)-(I-3)化合物的任何实施方案所述。

[0193] 在实施方案中,L如对于本文所述的式(I)-(I-3)化合物的任何实施方案所述。

[0194] 在实施方案中,R如对于本文所述的式(I)-(I-3)化合物的任何实施方案所述。

[0195] 在实施方案中,具有式(I)的结构的化合物具有式(I-5)的结构:

[0196] 

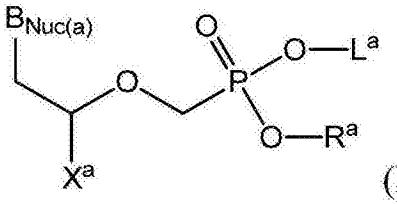
(I-5)。

[0197] 对于具有式(I-5)的结构的化合物,在一个实施方案中$B_{Nuc}$如对于本文所公开的式(I)-(I-4)化合物的任何实施方案所述。

[0198] 在实施方案中,L如对于本文所述的式(I)-(I-4)化合物的任何实施方案所述。

[0199] 在实施方案中,R如对于本文所述的式(I)-(I-4)化合物的任何实施方案所述。

[0200] 在另一方面,提供了式(Ia)化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式:

[0201] 

(Ia)。

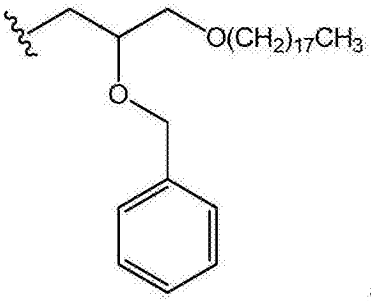
[0202] 对于该方面，$B_{Nuc(a)}$可以是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶。$L^a$可以是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分。甘油基部分可以被一个或多个选自以下的基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。$R^a$可选自未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。$X^a$可以是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[0203] 在实施方案中，$X^a$可以是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。在实施方案中，$X^a$可以是氢。在实施方案中，$X^a$可以是未取代的$C_{1-6}$烷基。在实施方案中，$X^a$可以是甲基。在实施方案中，$X^a$可以是羟基取代的$C_{1-6}$烷基。在实施方案中，$X^a$可以是$-CH_2OH$。在实施方案中，X可以是未取代的$C_{1-6}$烷氧基。在实施方案中，$X^a$可以是甲氧基。在实施方案中，$X^a$可以是卤素取代的$C_{1-6}$烷基。在实施方案中，$X^a$可以是氟取代的$C_{1-6}$烷基。在实施方案中，$X^a$可以是$-CH_2F$。

[0204] 进一步关于上述任何实施方案，在实施方案中，$L^a$可以是未取代的$C_{13-29}$杂烷基。在实施方案中，$L^a$可具有结构$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{11-21}-CH_3$。在实施方案中，$L^a$可具有结构$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}-CH_3$。在实施方案中，$L^a$可具有结构$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{15}-CH_3$。在实施方案中，$L^a$可具有结构$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{10-20}-(CHCH_3)-CH_3$。

[0205] 进一步关于上述任何实施方案，在实施方案中$L^a$可以是取代的甘油基部分。在实施方案中，$L^a$可具有结构$-(CH_2)-CH(OR^{a1})-(CH_2)-O(CH_2)_{11-21}-CH_3$，其中$R^{a1}$可以是取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)或取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，$R^{a1}$可以是取代的芳基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，$R^{a1}$可以是未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，$R^{a1}$可以是取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，$R^{a1}$可以是未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)。)。在实施方案中，$R^{a1}$可以是取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，$R^{a1}$可以是未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。

[0206] 在实施方案中，$L^a$可具有结构

[0207] 

。

[0208] 进一步关于式(Ia)化合物的任何实施方案，在实施方案中$R^a$可以是取代的或未取代的芳基。在实施方案中，取代的芳基可以是取代的苯基。在实施方案中，未取代的芳基可

以是未取代的苯基。在实施方案中，取代的芳基可以是取代的萘基。在实施方案中，未取代的芳基可以是未取代的萘基。

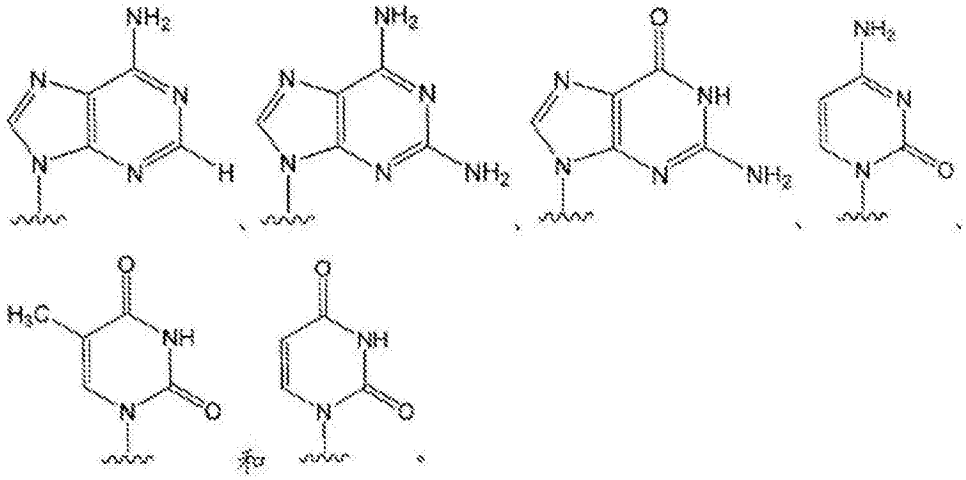
[0209] 进一步关于式(Ia)化合物的任何实施方案，在实施方案中$R^a$可以是取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，取代的芳基($C_{1-6}$烷基)可以是取代的苄基。在实施方案中，未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)可以是未取代的苄基。

[0210] 进一步关于式(Ia)化合物的任何实施方案，在实施方案中$R^a$可以是取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。在实施方案中，取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)是取代的或未取代的半乳糖基。

[0211] 进一步关于式(Ia)化合物的任何实施方案，在实施方案中$B_{Nuc(a)}$可以是天然存在的嘌呤。在实施方案中，$B_{Nuc(a)}$可以是天然存在的嘧啶。在实施方案中，$B_{Nuc(a)}$可以是非天然存在的嘌呤。在实施方案中，$B_{Nuc(a)}$可以是非天然存在的嘧啶。在$B_{Nuc(a)}$基团的嘌呤或嘧啶核苷的上下文中，术语“非天然存在”等是指具有嘌呤或嘧啶核心的部分和在存在于天然存在的系统中的另外的化学修饰。嘌呤的实例包括腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、可可碱、咖啡因、尿酸、异鸟嘌呤、2,6-二氨基嘌呤。嘧啶的实例包括胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶。

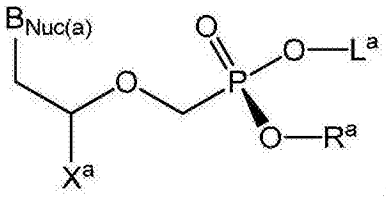
[0212] 在实施方案中，$B_{Nuc(a)}$可选自：

[0213]



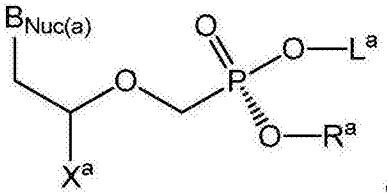
[0214] 在实施方案中，式(Ia)化合物可具有结构：

[0215]

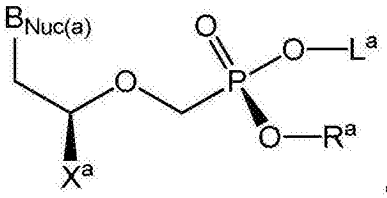


[0216] 在实施方案中，式(Ia)化合物可具有结构：

[0217]

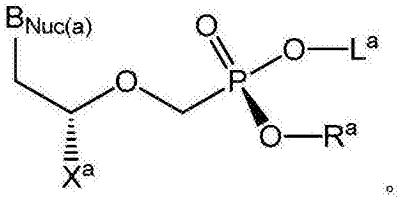


[0218] 在实施方案中，式(Ia)化合物可具有结构：

[0219] 

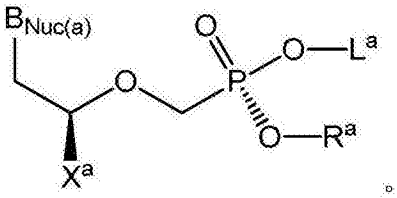
。

[0220] 在实施方案中，式(Ia)化合物可具有结构：

[0221] 

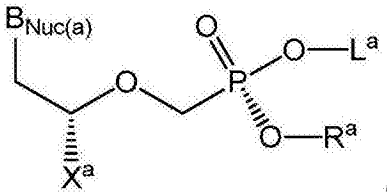
。

[0222] 在实施方案中，式(Ia)化合物可具有结构：

[0223] 

。

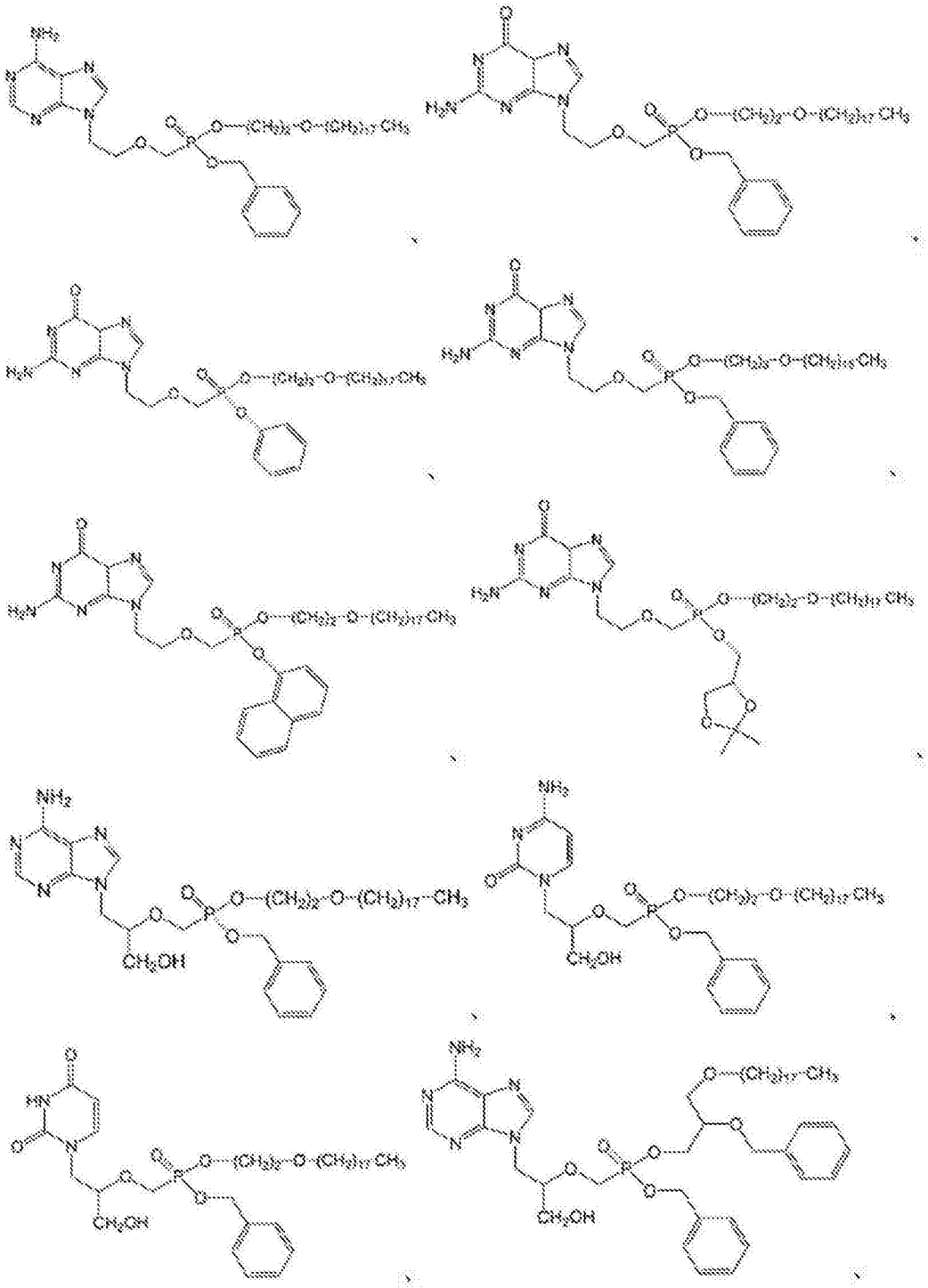
[0224] 在实施方案中，式(Ia)化合物可具有结构：

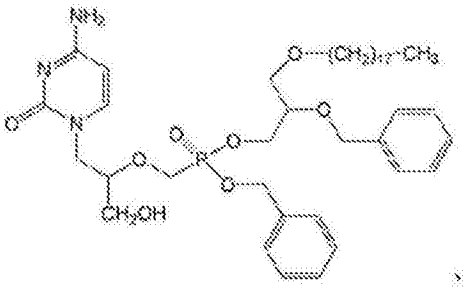
[0225] 

。

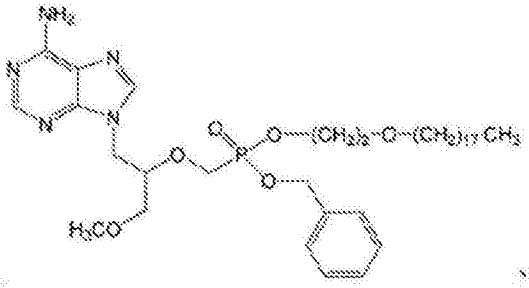
[0226] 在实施方案中，所述化合物可选自：

[0227]

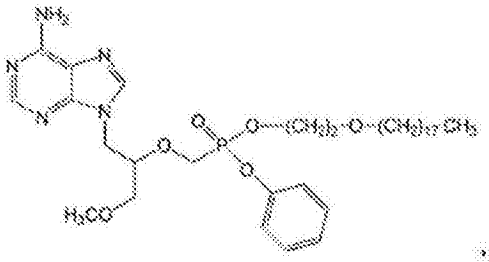




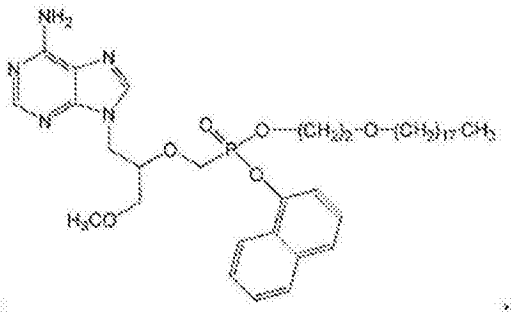
、



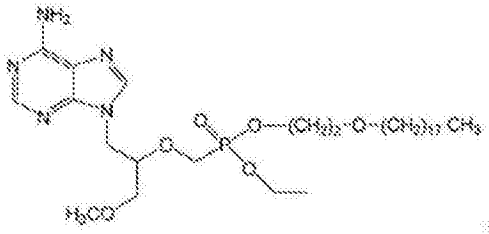
、



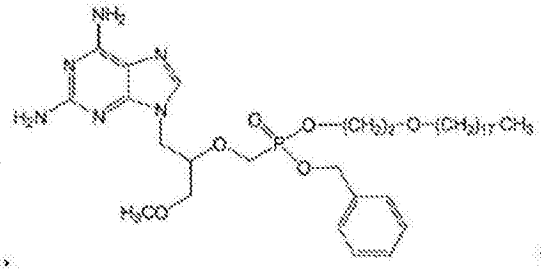
、



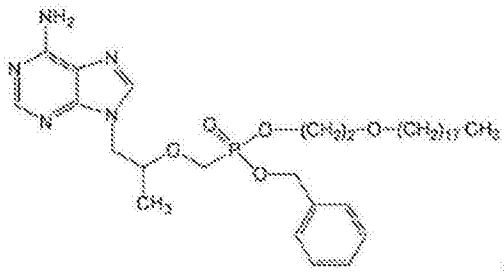
、



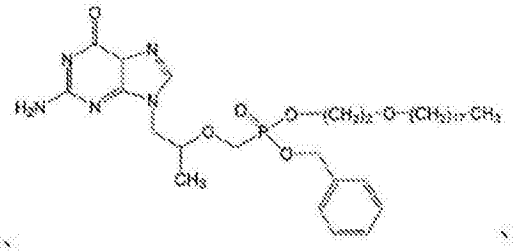
、



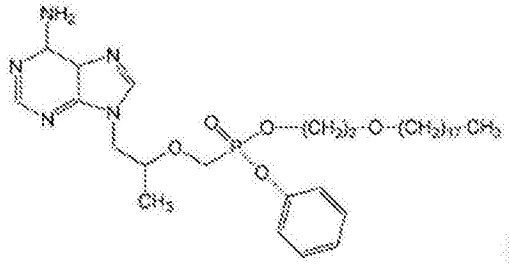
、



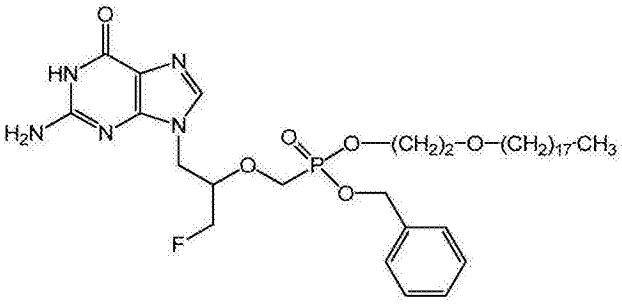
、



、



和



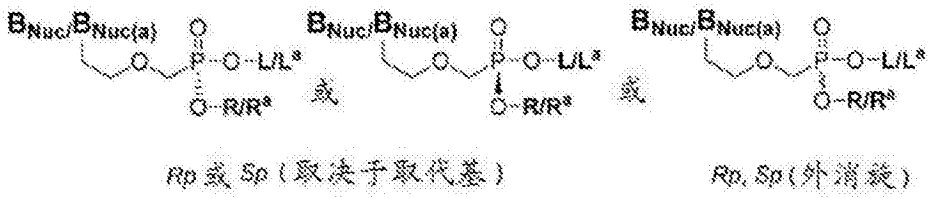
或任何前述的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式。

[0228] 如从式(I)和(Ia)可见，存在很多实施方案。例如，存在涉及基于无环核苷膦酸酯

支架的身份的式(I)化合物和式(Ia)化合物的公开的实施方案。这并不旨在明确或含蓄的承认实施方案是独立的或不同的，也不应该解释成这样。相反地，意图传递信息以使可理解式(I)和(Ia)的全部广度。此外，下列实施方案及其方面并不意指限于式(I)的结构和/或式(Ia)的结构的全部广度。

[0229] 下面表1-10公开本文涵盖的结构。表1-10的结构并不旨在限于所涵盖的由式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和(Ia)的结构表示的化合物的全部广度。此外，应涵盖，所涵盖的无环核苷膦酸酯(ANP)支架(PME-、(R)-PMP-、(S)-MPMP-、(S)-HPMP-和(S)-FPMP-)或它们的立体异构体中的任一个可与天然存在的或修饰的嘌呤或嘧啶碱($B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$)、$L/L^a$和$R/R^a$的涵盖组合中的任一个组合使用。此外，由于ANP二酯的磷原子是潜在的手性中心，应理解Rp和Sp(即，如本领域中已知的Cahn-Ingold-Prelog命名)立体化学构型是可能的。因此，以下结构包括对于磷而言可能的立体化学构型。

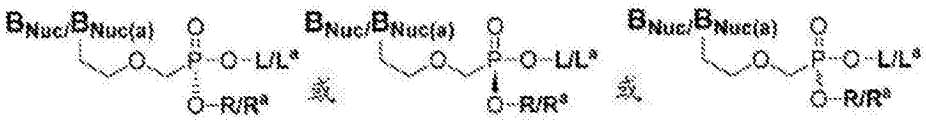
[0230] 表1.膦酰基甲氧基乙基(PME)二酯化合物




[0231]

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **1-(*Rp*, *Sp*)** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **1a** (快速) | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **1b** (缓慢) | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **2** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |

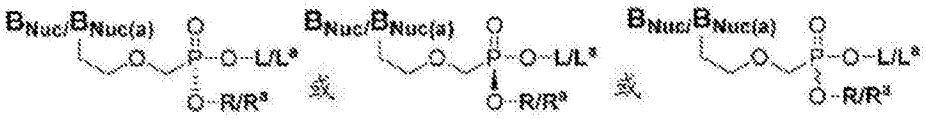
[0232]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **3** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **4** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **5** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **6** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **7** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **8** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **9** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **10** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **11** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **12** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **13** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **14** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **15** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **16** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基-乙基)胸腺嘧啶 |

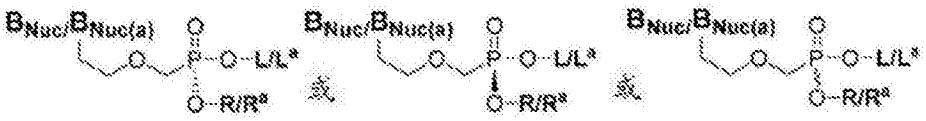
[0233]




Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **17** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基-乙基)尿嘧啶 |
| **18** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基-乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **19** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **20** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **21** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **22** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **23** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **24** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **25** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **26** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **27** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **28** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **29** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **30** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **31** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |

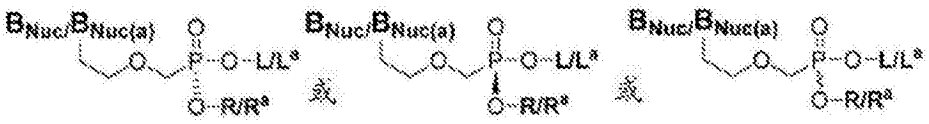
[0234]




Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **32** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **33** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **34** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **35** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **36** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **37** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **38** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **39** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **40** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **41** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **42** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **43** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **44** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **45** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **46** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |

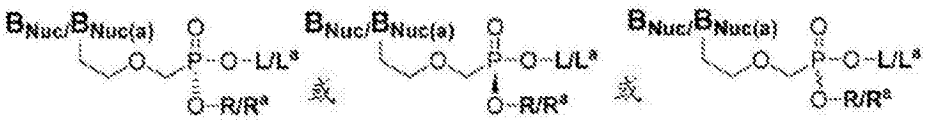
[0235]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **47** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **48** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **49** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **50** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **51** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **52** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **53** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **54** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **55** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **56** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **57** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **58** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |

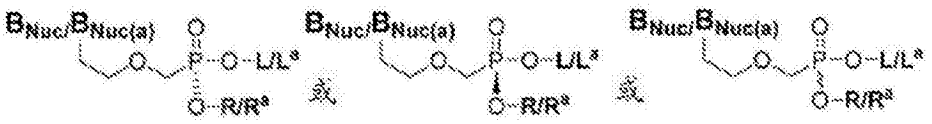
[0236]




Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

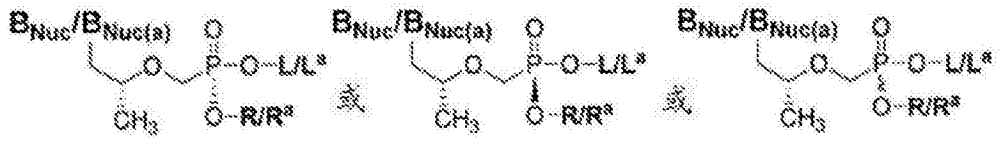
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **59** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **60** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **61** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **62** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **63** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **64** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| **65** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **66** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| **67** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| **68** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| **69** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| **70** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |

[0237]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **71** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| **72** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |

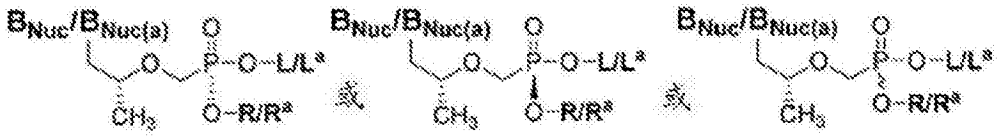
[0238] 表2.(R)-膦酰基甲氧基丙基[(R)-PMP]二酯化合物




[0239]

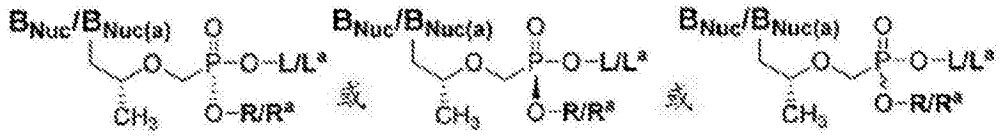
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **73** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **74** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **75** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **76** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **77** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **78** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0240]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **79** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **80** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **81** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **82** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **83** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **84** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **85** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **86** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **87** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **88** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **89** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **90** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

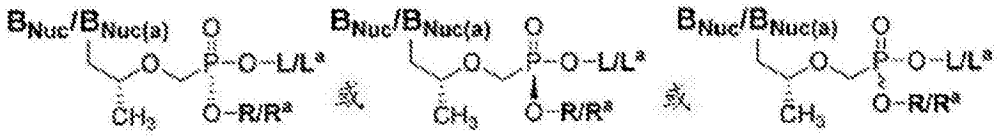
[0241]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

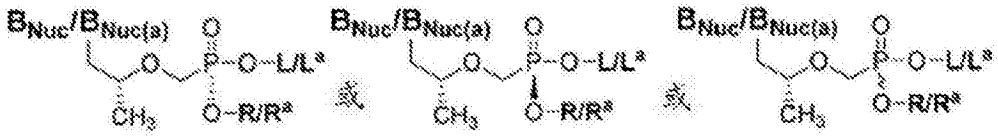
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **91** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **92** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **93** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **94** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **95** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **96** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **97** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **98** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **99** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **100** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **101** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **102** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0242]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **103** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **104** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **105** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **106** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **107** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **108** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **109** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **110** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **111** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **112** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **113** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **114** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

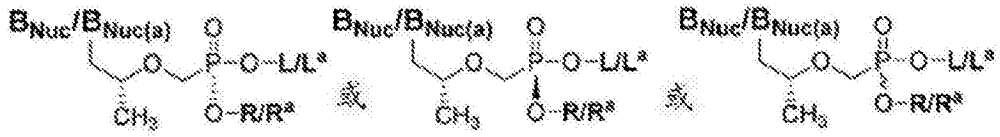
[0243]




Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

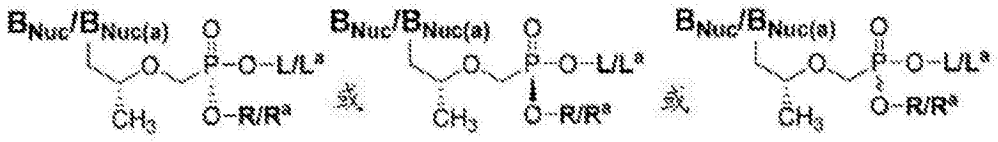
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **115** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **116** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **117** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **118** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **119** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **120** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **121** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **122** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **123** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **124** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **125** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **126** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0244]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

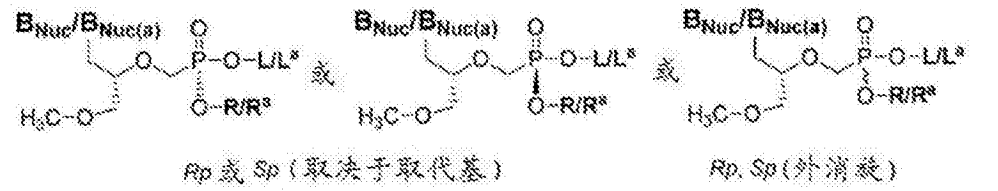
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **127** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **128** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **129** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **130** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **131** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **132** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **133** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **134** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **135** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **136** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **137** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **138** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **139** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **140** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **141** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **142** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **143** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **144** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

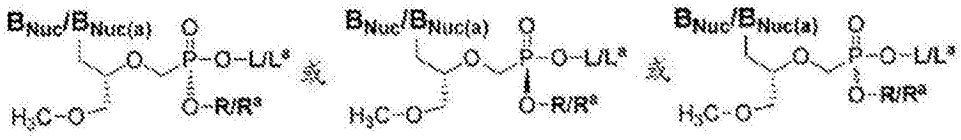
[0245]

[0246] 表3.(S)-3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基丙基[(S)-MPMP]二酯化合物




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **145** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **146** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |

[0247]

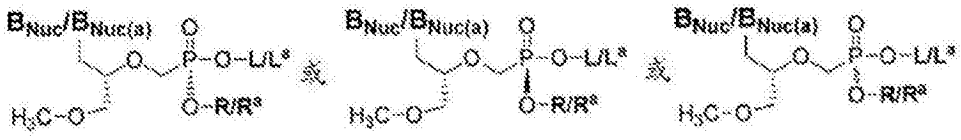



Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **147** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **148** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **149** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **150** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **151** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **152** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **153** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **154** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **155** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **156** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **157** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |

[0248]

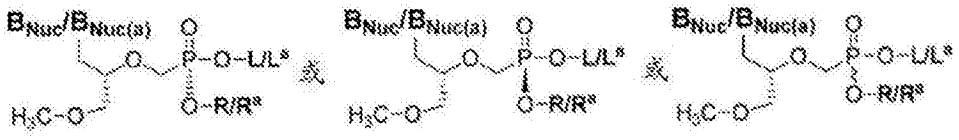
[0249]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

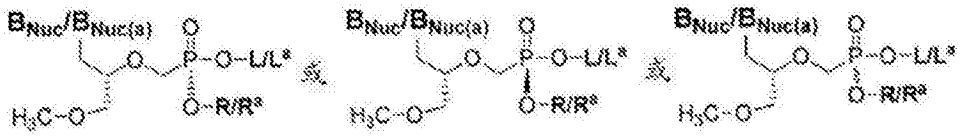
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **158** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **159** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **160** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **161** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **162** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **163** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **164** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **165** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **166** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **167** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |

[0250]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **168** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **169** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **170** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **171** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **172** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **173** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **174** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **175** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **176** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **177** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **178** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

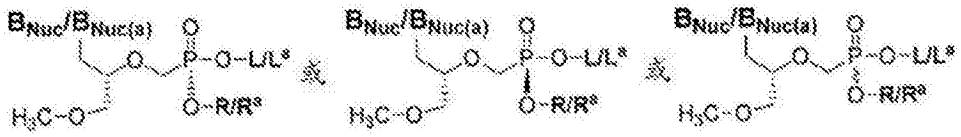
[0251]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

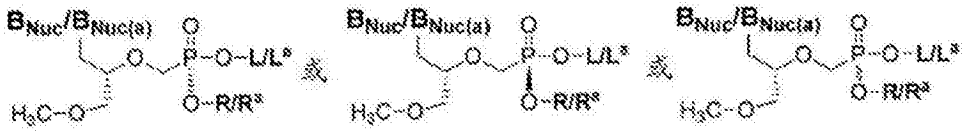
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **179** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **180** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **181** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **182** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **183** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **184** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **185** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **186** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **187** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **188** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **189** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |

[0252]



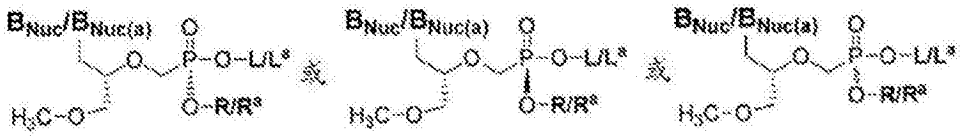

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **190** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **191** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **192** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **193** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **194** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **195** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **196** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **197** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **198** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **199** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |

[0253]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **200** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **201** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **202** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **203** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **204** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **205** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **206** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **207** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **208** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **209** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **210** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **211** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |

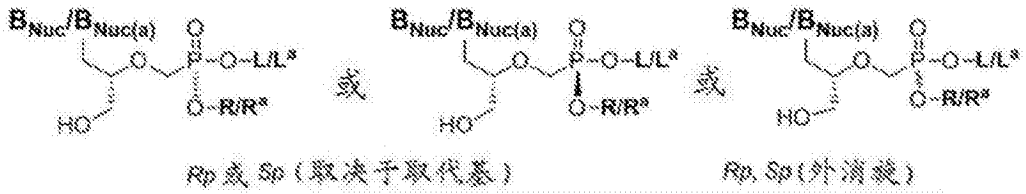
[0254]



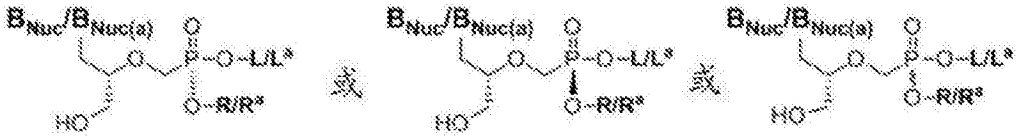

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **212** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **213** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **214** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **215** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **216** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0255] 表4.(S)-3-羟基-2-膦酰基甲氧基丙基[(S)-HPMP]二酯化合物

[0256]



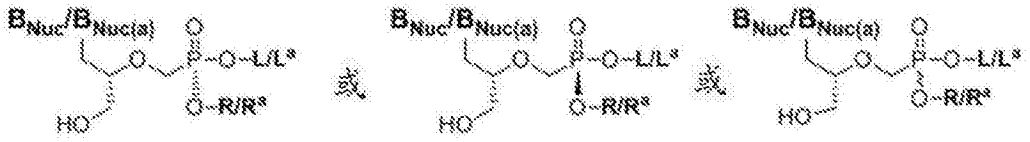

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **217** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **218** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **219** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |




Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

[0257]

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **220** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **221** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **222** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **223** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **224** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **225** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **226** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **227** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **228** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **229** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **230** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **231** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **232** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

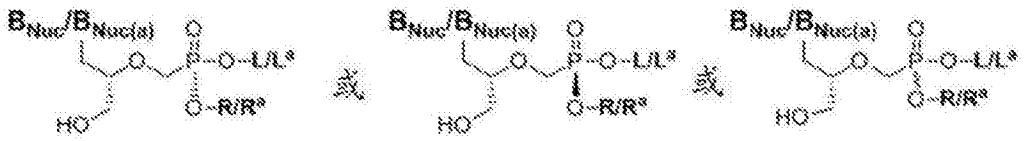



Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **233** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **234** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **235** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **236** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **237** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **238** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **239** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **240** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **241** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **242** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **243** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **244** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **245** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **246** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

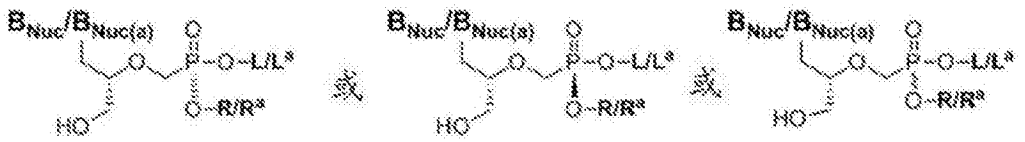
[0258]

[0259]

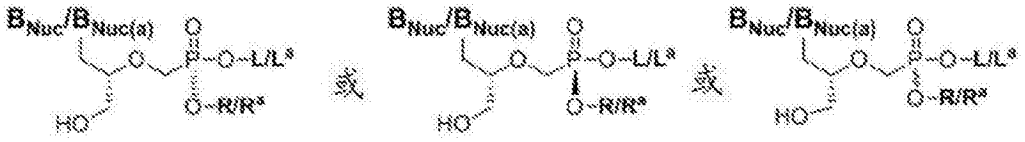



| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **247** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **248** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **249** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **250** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **251** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **252** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **253** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **254** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **255** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **256** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **257** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **258** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **259** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **260** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |

[0260]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **261** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **262** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **263** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **264** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **265** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **266** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **267** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **268** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **269** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **270** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 乙基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **271** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **272** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |

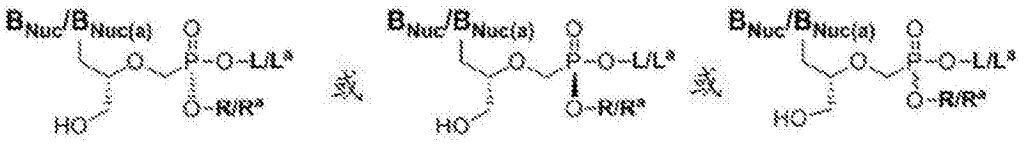



Rp或Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

[0261]

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **273** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **274** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **275** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **276** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **277** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **278** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **279** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **280** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **281** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **282** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **283** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **284** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |

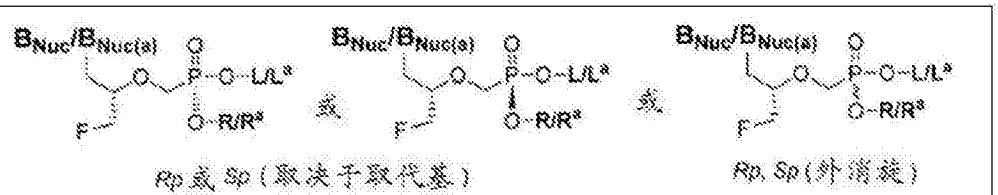
[0262]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **285** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **286** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **287** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **288** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

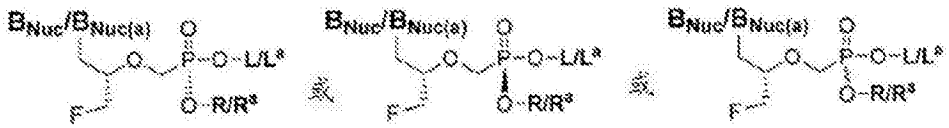
[0263] 表5.(S)-3-氟-2-膦酰基甲氧基丙基[(S)-FPMP]二酯化合物

[0264]



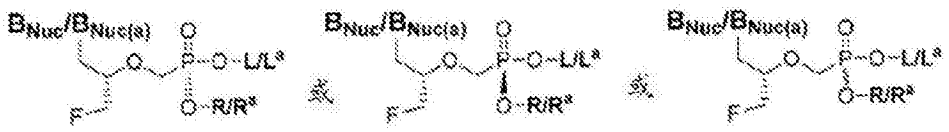

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **289** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **290** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **291** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **292** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

[0265]




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **293** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **294** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苄基 | 苄基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **295** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **296** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **297** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **298** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **299** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **300** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苄基 | 苄基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **301** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **302** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **303** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **304** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

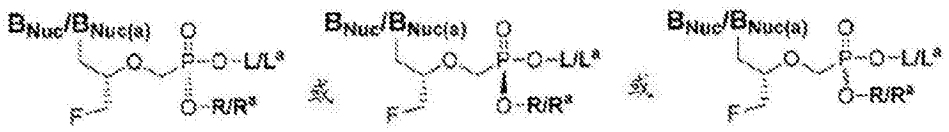
[0266]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **305** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **306** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苄基 | 苄基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **307** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **308** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **309** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **310** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **311** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **312** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 苯基 | 苯基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **313** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **314** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **315** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **316** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

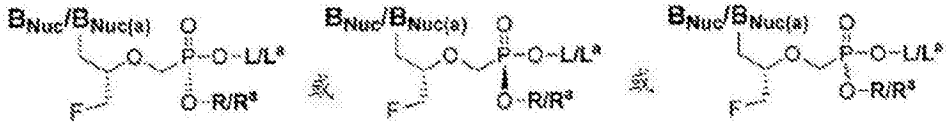
[0267]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

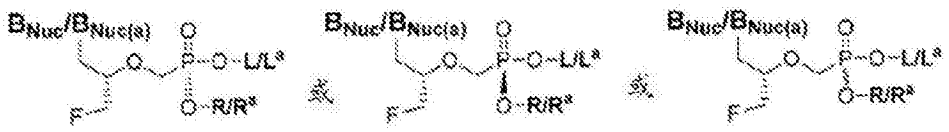
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **317** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **318** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 苯基 | 苯基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **319** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **320** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **321** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **322** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **323** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **324** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 苯基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **325** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **326** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **327** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **328** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

[0268]



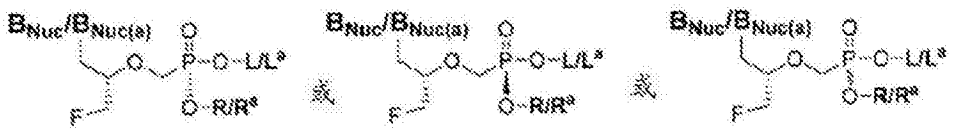

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **329** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **330** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 乙基 | 乙基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **331** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **332** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **333** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **334** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **335** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **336** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 乙基 | 乙基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **337** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **338** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **339** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **340** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

[0269]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **341** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 乙基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **342** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 乙基 | 苯基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **343** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **344** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **345** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **346** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **347** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **348** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **349** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **350** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **351** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **352** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |

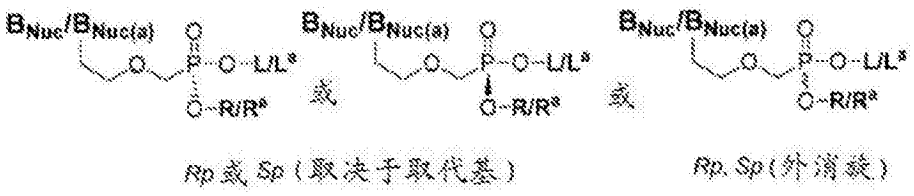



| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **353** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **354** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 半乳糖基 | 半乳糖基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **355** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **356** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **357** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **358** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **359** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **360** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 半乳糖基 | 半乳糖基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0270]

[0271] 表6.膦酰基甲氧基乙基(PME)二酯化合物

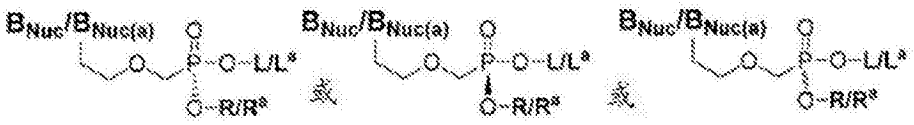
[0272]



[0273]

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| 361 | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| 362 | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| 363 | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| 364 | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| 365 | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| 366 | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| 367 | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| 368 | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| 369 | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| 370 | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胸腺嘧啶 |
| 371 | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)尿嘧啶 |
| 372 | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(2-膦酰基甲氧基乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |
| 373 | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤 |
| 374 | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)腺嘌呤 |
| 375 | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基乙基)胞嘧啶 |
| 376 | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(2-膦酰基甲氧基-乙基)胸腺嘧啶 |
| 377 | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(2-膦酰基甲氧基-乙基)尿嘧啶 |

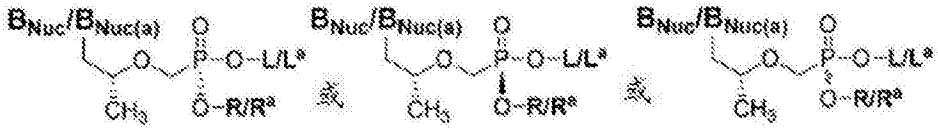
[0274]




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **378** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(2-膦酰基甲氧基-乙基)-2,6-二氨基嘌呤 |

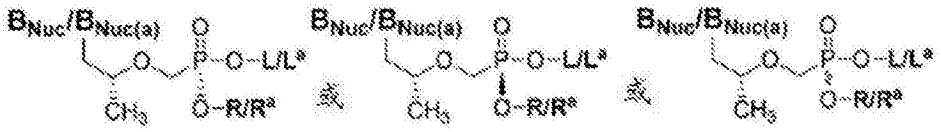
[0275] 表7.(R)-膦酰基甲氧基丙基[(R)-PMP]二酯化合物




Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

[0276]

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **379** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **380** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **381** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **382** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **383** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **384** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **385** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |

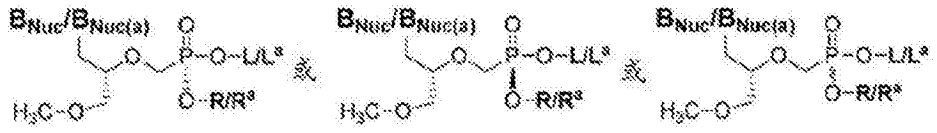



Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **386** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **387** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **388** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **389** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **390** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **391** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **392** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **393** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **394** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **395** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **396** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*R*)-[(2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0277]

[0278] 表8.(S)-3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基丙基[(S)-MPMP]二酯化合物

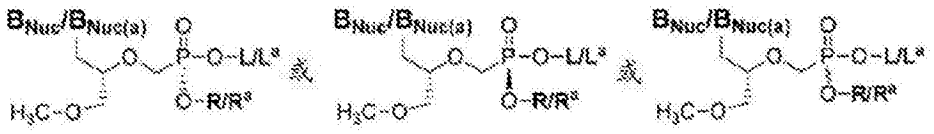



Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **397** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **398** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **399** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **400** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **401** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **402** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **403** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **404** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **405** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **406** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **407** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **408** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0279]

[0280]

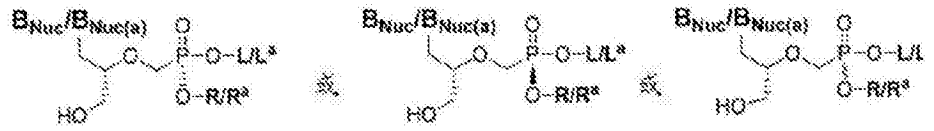



Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **409** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **410** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **411** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **412** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **413** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **414** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-甲氧基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0281] 表9.(S)-3-羟基-2-膦酰基甲氧基丙基[(S)-HPMP]二酯化合物

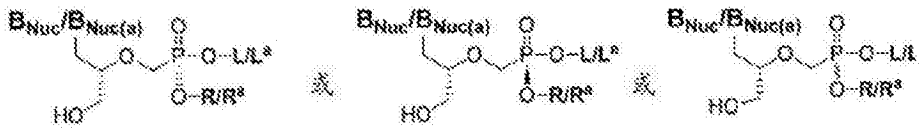
[0282]



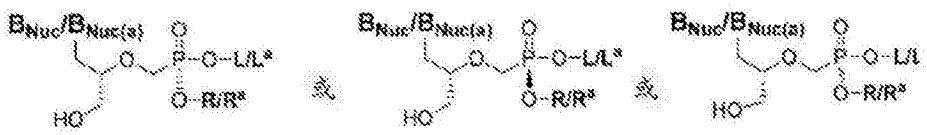

Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋）

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **415** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |

[0283]



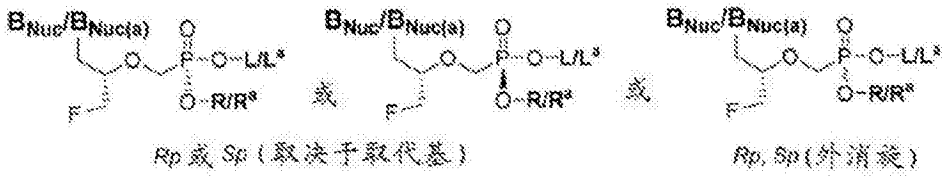

| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **416** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **417** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **418** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **419** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **420** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **421** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **422** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **423** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **424** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **425** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **426** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **427** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |




| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **428** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **429** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **430** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **431** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 1-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **432** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn* 甘油基 9-(*S*)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0284]

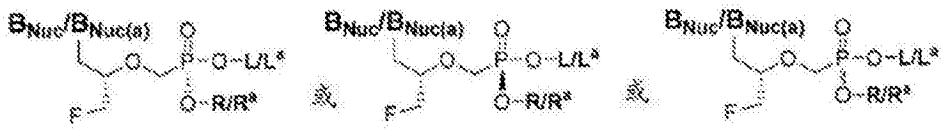
[0285] 表10.(S)-3-氟-2-膦酰基甲氧基丙基[(S)-FPMP]二酯化合物

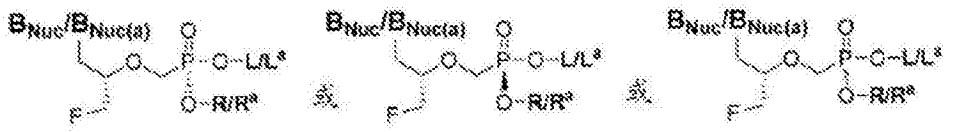



| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **433** | 鸟嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **434** | 腺嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **435** | 胞嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |

[0286]

[0287]

|  <br>Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp, Sp（外消旋） | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **化合物编号** | **$B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$** | **$L/L^a$** | **$R/R^a$** | **名称** |
| **436** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **437** | 尿嘧啶-1-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **438** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十八烷基氧基乙基 | 萘基 | 萘基十八烷基氧基乙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **439** | 鸟嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **440** | 腺嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **441** | 胞嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |
| **442** | 胸腺嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **443** | 尿嘧啶-1-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **444** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 十六烷基氧基丙基 | 萘基 | 萘基十六烷基氧基丙基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |
| **445** | 鸟嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤 |
| **446** | 腺嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤 |
| **447** | 胞嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶 |

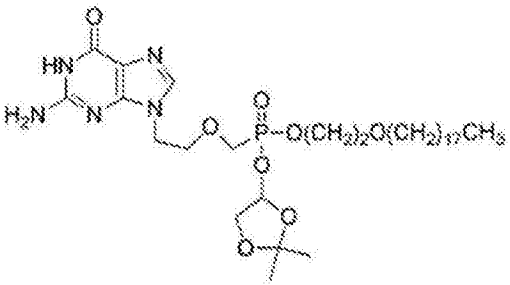



Rp 或 Sp（取决于取代基） Rp、Sp（外消旋）

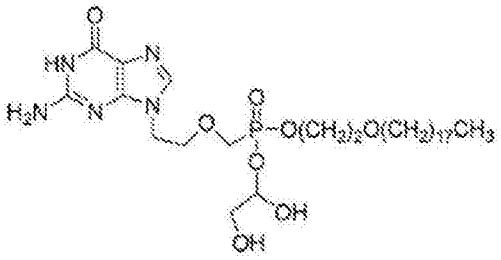
| 化合物编号 | $B_{Nuc}/B_{Nuc(a)}$ | $L/L^a$ | $R/R^a$ | 名称 |
|---|---|---|---|---|
| **448** | 胸腺嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]胸腺嘧啶 |
| **449** | 尿嘧啶-1-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 1-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶 |
| **450** | 2,6-二氨基嘌呤-9-基 | 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 | 萘基 | 萘基 1-*O*-十八烷基-2-*O*-苄基-*sn*甘油基 9-(*S*)-[(3-氟-2-膦酰基甲氧基)丙基]2,6-二氨基嘌呤 |

[0288]

[0289] 本文涵盖的具体化合物包括：

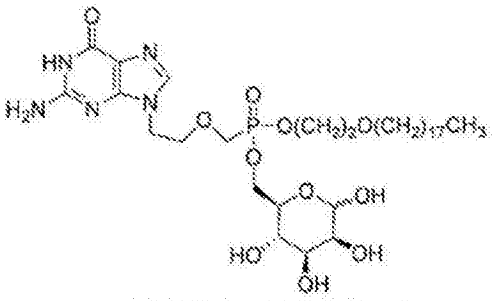


亚异丙基甘油基十八烷基氧基乙基 9-[(2-膦酰基甲氧基)乙基]]鸟嘌呤、

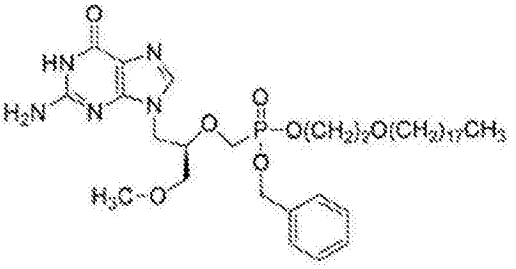


甘油基十八烷基氧基乙基 9-[(2-膦酰基甲氧基)乙基]]鸟嘌呤、

[0290]



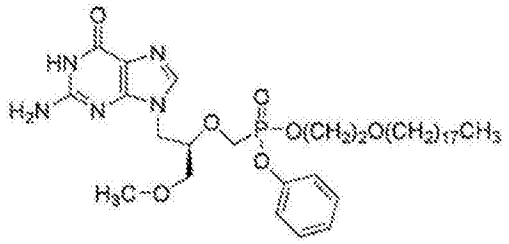
甘露糖基十八烷基氧基乙基 9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤、



苄基十八烷基氧基乙基 9-(R)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤

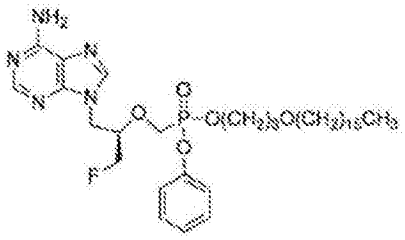
、

[0291]



苯基十八烷基氧基乙基
9-(R)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤

和



苯基十六烷基氧基丙基
9-(R)-[3-氟-2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤。

[0292] III.使用方法

[0293] 在另一方面，提供了用于治疗受试者的病毒疾病的方法。所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的结构的化合物。在实施方案中，式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的$L/L^a$是亲脂性前部分。

[0294] 示例性病毒疾病包括人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒(smallpox)、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒(CMV)、单纯性疱疹病毒、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、任何双链DNA病毒、猫白血病病毒、猫免疫缺陷病毒等。可向需要病毒疾病治疗的人或哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物。

[0295] 在实施方案中，所述化合物通过途径(局部、玻璃体内、口服、静脉内等)施用，这导致递送足以抑制病毒复制的量。在实施方案中，所述化合物可局部施用。例如，化合物可以霜剂、凝胶或软膏剂的形式局部施用。

[0296] 在另一方面，提供了用于治疗需要其的受试者的疾病或病症的方法，所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的结构的化合物。用于治疗本文涵盖的癌症和其他肿瘤病症的方面是基于以下令人惊讶的发现，即式(I)和/或(Ia)的化合物在杀死或抑制由人乳头瘤病毒(HPV)转化的细胞(例如宫颈癌细胞)生长、以及宫颈上皮内瘤变(CIN)损伤方面有效。因此，治疗有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)的化合物可通过适当的途径(局部、口服、静脉内等)施用以杀死或抑制所感染/转化细胞生长。由其它类型的病毒、诸如单纯性疱疹病毒-2(HSV-2)转化的细胞也可用式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)的化合物治疗。

[0297] 在另一方面，提供了用于治疗受试者的癌症的方法。所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的结构的化合物。在实施方案中，式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的$L/L^a$是亲脂性前部分。

[0298] 在实施方案中，所述癌症是白血病、癌和/或肉瘤，诸如脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胰癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌和/或成神经管细胞瘤。另外实例包括霍奇金疾病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、恶性胰岛癌、恶性类癌、尿膀胱癌、癌变前皮肤损伤、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌症、神经细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、以及

内分泌和外分泌胰脏肿瘤。在实施方案中，所述癌症为肝癌、结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病和/或非小细胞肺癌。

[0299] 在另一方面，提供了用于治疗受试者的增殖性病症的方法。所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的结构的化合物。增殖性病症可由人乳头状瘤病毒引起。示例性增殖性病症包括，例如，宫颈上皮内瘤变(CIN)、外阴上皮内瘤变(VIN)和肛门上皮内瘤变(AIN)、或阴茎和性病疣。在实施方案中，式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的$L/L^a$是亲脂性前部分。

[0300] 在另一方面，提供了用于杀死或抑制经转化细胞的生长的方法。所述方法包括使经转化细胞与治疗有效量的式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5)和/或(Ia)中任一个的化合物接触。

[0301] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的病毒疾病，其中所述病毒疾病可选自人乳头状瘤病毒(HPV)、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0302] 在实施方案中，所述病毒可以是人乳头状瘤病毒。根据CDC，HPV是最常见的性传播感染(STI)。HPV病毒可被分类成粘膜和皮肤HPV。在这些组中的每个内，个体病毒被指定为高风险或低风险。超过40种类型的HPV可感染女性和男性的生殖器区，并且数种HPV类型可感染口和喉咙。此外，HPV是最常见的宫颈癌病因。16型是HPV的最突出菌株之一并且可引起宫颈癌。其它类型的HPV包括但不限于2、3、4、5、6、8、11、16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、63、66、68、69和82型。在实施方案中，所述用途是用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒，例如，本文所述的类型。在实施方案中，所述用途是针对超过2种类型的HPV、超过5种类型的HPV或超过10种类型的HPV。在实施方案中，人乳头状瘤病毒可选自人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

[0303] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的病毒疾病的药剂中的用途，其中所述病毒疾病可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0304] 在实施方案中，所述病毒可以是人乳头状瘤病毒。在实施方案中，所述用途是用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒，例如，本文所述的类型。在实施方案中，，所述用途是针对超过2种类型的HPV、超过5种类型的HPV或超过10种类型的HPV。在实施方案中，人乳头状瘤病毒可选自人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

[0305] 在另一方面，提供了治疗具有病毒疾病的受试者的方法。所述方法包括向需要其的具有病毒疾病的受试者施用有效量的式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，从而治疗病毒疾病，其中所述病毒疾病可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷

病毒。

[0306] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的宫颈癌。在一些实施方案中，宫颈癌可由HPV感染，例如，16型HPV感染引起。

[0307] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的宫颈癌的药剂中的用途。在一些实施方案中，宫颈癌可由HPV感染，例如，16型HPV感染引起。

[0308] 在另一方面，提供了治疗具有宫颈癌的受试者的方法。所述方法包括向需要其的具有宫颈癌的受试者施用有效量的式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，从而治疗具有宫颈癌的受试者。在一些实施方案中，宫颈癌可由HPV感染，例如，16型HPV感染引起。

[0309] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于抑制由病毒转化的细胞生长，其中所述病毒可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0310] 在另一方面，提供了式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于抑制由病毒转化的细胞生长的药剂中的用途，其中所述病毒可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0311] 在另一方面，提供了抑制由病毒转化的细胞生长的方法。所述方法包括使式(Ia)化合物或其实施方案、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式与由病毒转化的细胞接触，从而抑制由病毒转化的细胞的生长，其中所述病毒可选自人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

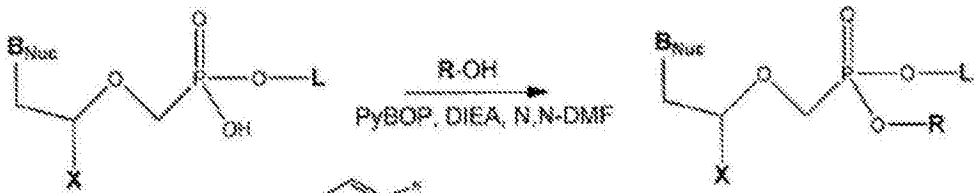
[0312] IV.合成方法

[0313] 在另一方面，提供了用于合成式(I)化合物的方法，如下面方案1中所述。对于方案1，取代基$B_{Nuc}$、X、R和L如本文对于式(I)所述。

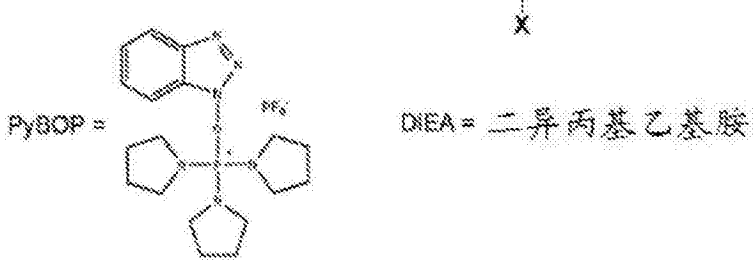
[0314] 在另一方面，提供了用于合成式(Ia)化合物的方法，如下面方案1a中所述。对于方案1a，取代基$B_{Nuc(a)}$、$X^a$、$R^a$和$L^a$如本文对于式(Ia)所述。

[0315] 所述方法包括将适合取代的ANP单酯与R-OH或$R^a$-OH在偶联剂诸如(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®)存在下反应以得到二酯。用于制备ANP单酯的方式是熟知的。例如，参见Beadle,J.R等人Journal of Medicinal Chemistry,2006,49:2010-2015，和Valiaeva,N.等人Antiviral Research,2006,72:10-19。PYBOP®用于合成膦酸二酯的用途首先描述于Campagne,J-M.等人Tetrahedron Letters,1993,34:6743-6744中。也可使用其他偶联/缩合试剂例如脲鎓、碳二亚胺、咪唑鎓和酰基氯试剂(对于偶联剂的综述参见例如，El-Faham,A.&Albericio,F.Chemical Reviews,2011,111:6557-6602)。

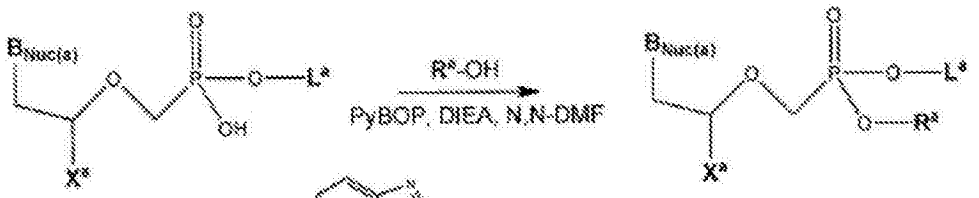
[0316] 方案1



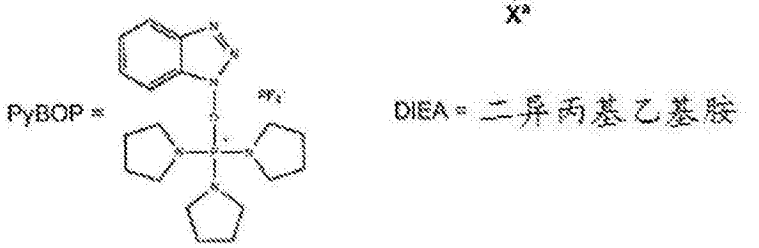

[0317]




[0318] 方案1a

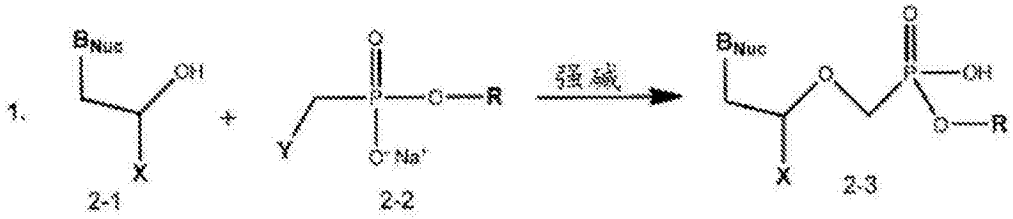



[0319]

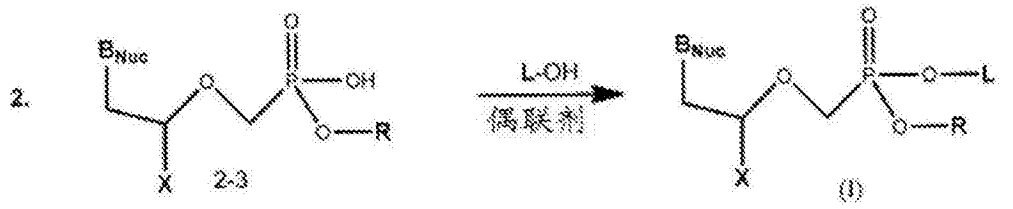



[0320] 在另一方面，提供了用于合成式(I)化合物的方法。所述方法包括下面方案2中提供的步骤：

[0321] 方案2




[0322]



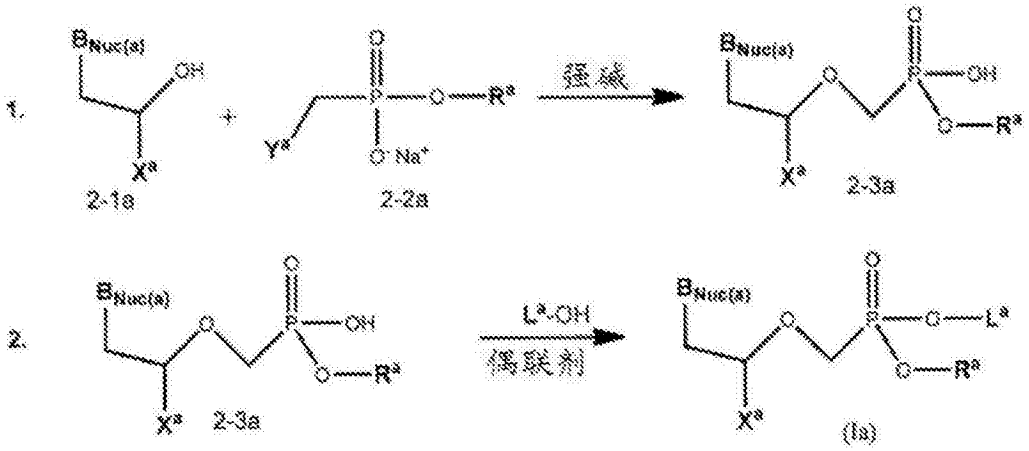

[0323] 在方案2的方法中，$B_{Nuc}$是天然存在的嘌呤或嘧啶碱、或其类似物；L是亲脂性前部分、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、或具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$(II)的O-取代的甘油基，其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基或取代的或未取代的芳基；R是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级杂烷基、取代的或未取代的低级环烷基、取代的或未取代的低级杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的低级杂芳基；X为氢、取代的或未取代的低级烷基、或取代的或未取代的低级杂烷基；且Y是离去基团。

[0324] 所述方法包括：1)使具有式(2-1)的结构的经保护的核苷$B_{Nuc}$与具有式(2-2)的结构的酯在强碱存在下在适合的条件下接触以提供具有式(2-3)的结构的单酯；以及2)将如此形成的具有式(2-3)的结构的单酯与L-OH在本领域中已知的的偶联剂存在下反应，从而合成具有式(I)的结构的化合物。

[0325] 在另一方面，提供了用于合成式(Ia)化合物的方法。所述方法包括如方案2a中提供的下列步骤。对于方案2a，取代基$B_{Nuc(a)}$、$X^a$、$R^a$和$L^a$如本文对于式(Ia)所述，并且$Y^a$可以是离去基团。

[0326] 方案2a

[0327]

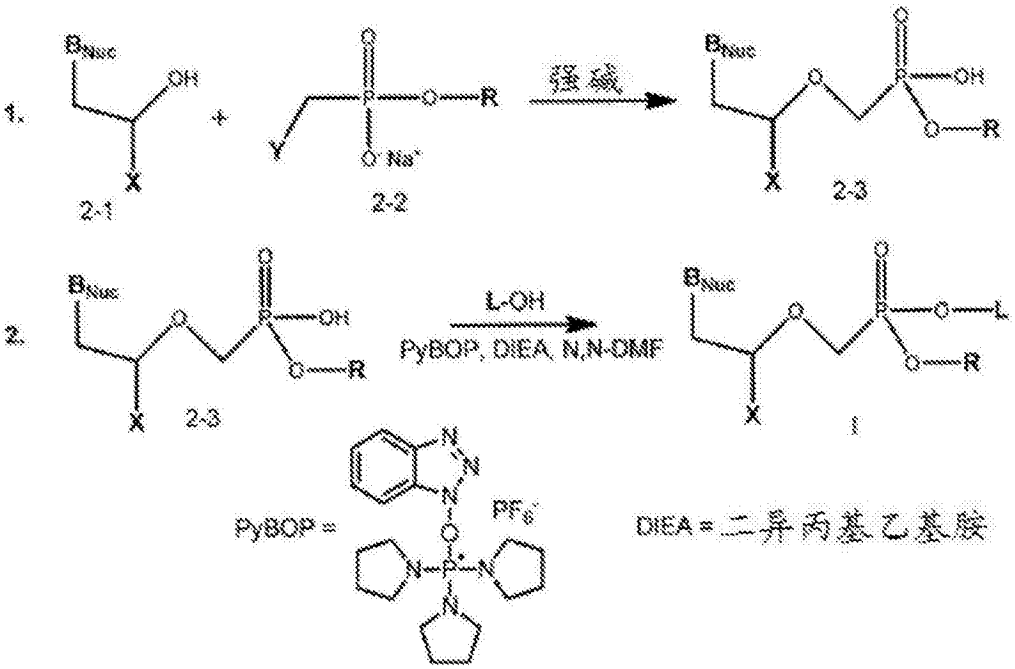



[0328] 所述方法包括：1)使经保护的具有式(2-1a)的结构的核苷$B_{Nuc(a)}$与具有式(2-2a)的结构的酯在强碱存在下在适合的条件下接触以提供具有式(2-3a)的结构的单酯；以及2)将如此形成的具有式(2-3a)的结构的单酯与$L^a$-OH在本领域中已知的偶联剂存在下反应，从而合成具有式(Ia)的结构的化合物。

[0329] 在实施方案中，所述方法包括下面方案2-1中提供的步骤，尤其，使适合保护的核苷(一般结构2-1，其中$B_{Nuc}$是天然存在的或修饰的嘌呤或嘧啶碱)与一般结构2-2的酯(其中Y是离去基团诸如对甲苯磺酰基、甲烷磺酰基、三氟甲烷磺酰基、溴、碘等)在强碱和适合溶剂存在下接触以获得式2-3的ANP单酯，以及其次，将ANP单酯2-3与L-OH(即，L的羟基形式)在偶联剂诸如PYBOP®存在下反应以得到式(I)的二酯。

[0330] 方案2-1

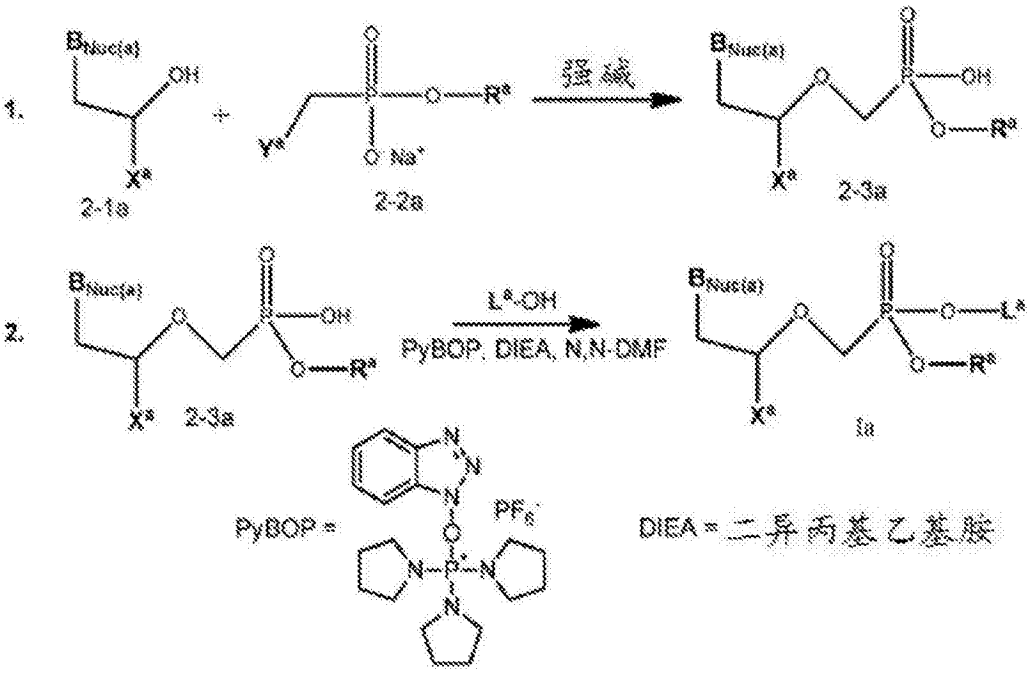
[0331] 2.




[0332] 在另一方面，提供了根据方案2-1合成具有式(I)的结构的化合物的方法。$B_{Nuc}$、X、R和L如本文对于式(I)所述，并且Y可以是离去基团；所述方法包括：使具有经保护的$B_{Nuc}$的式(2-1)化合物与式(2-2)化合物在强碱存在下接触以形成式(2-3)化合物；以及将式(2-3)化合物与L-OH在偶联剂存在下反应以形成式(I)的化合物。

[0333] 方案2-1a

[0334] 2.



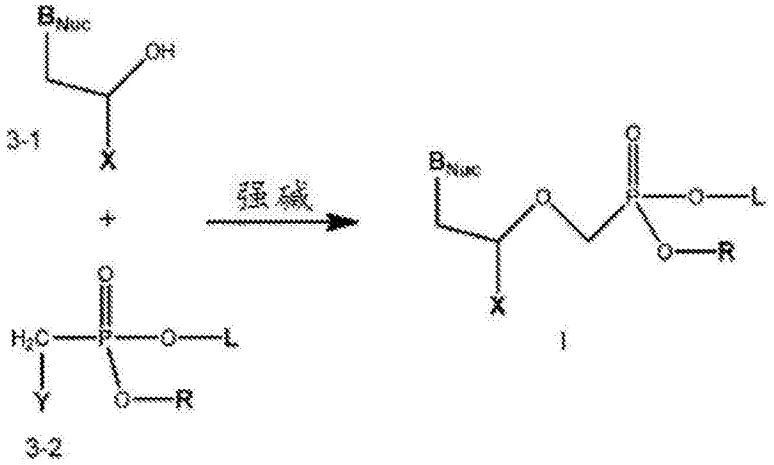

[0335] 在另一方面，提供了根据方案2-1a合成具有式(Ia)的结构的化合物的方法。对于此方法，$B_{Nuc(a)}$可以是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶；$L^a$可以是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分可被一个或多个选自以下的基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未

取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基);$R^a$可选自未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基);$X^a$可以是氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基;且$Y^a$可以是离去基团;所述方法包括:将具有经保护的$B_{Nuc(a)}$的式(2-1a)化合物与式(2-2a)化合物在强碱存在下接触以形成式(2-3a)化合物;以及将式(2-3a)化合物与$L^a$-OH在偶联剂存在下反应以形成式(Ia)化合物。

[0336] 在另一方面,提供了如下面方案3中所述的用于合成式(I)化合物的方法。对于方案3,取代基$B_{Nuc}$、X、R和L如本文对于式(I)所述。

[0337] 方案3

[0338]

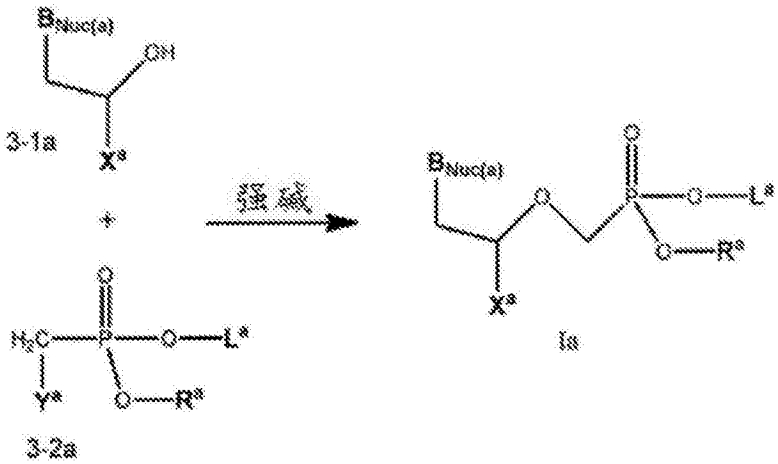



[0339] 所述方法包括使适合保护的核苷(一般结构3-1,其中$B_{Nuc}$是天然存在的或修饰的嘌呤或嘧啶碱)与一般结构3-2的二酯(其中Y是离去基团诸如对甲苯磺酰基、甲烷磺酰基、三氟甲烷磺酰基、溴、碘等)在强碱以及适合溶剂存在下接触以获得式(I)化合物。

[0340] 在另一方面,提供了如方案3a中所述的用于合成式(Ia)化合物的方法。对于方案3a,取代基$B_{Nuc(a)}$、$X^a$、$R^a$和$L^a$如本文对于式(Ia)所述,并且$Y^a$是离去基团。

[0341] 方案3a

[0342]




[0343] 所述方法包括使适合保护的核苷(3-1a)与二酯3-2(其中$Y^a$是离去基团诸如对甲苯磺酰基、甲烷磺酰基、三氟甲烷磺酰基、溴、碘等)在强碱和适合溶剂存在下接触以获得式(Ia)化合物。

[0344] V.药物组合物

[0345] 在另一方面，提供了药物组合物，其包括式(I)化合物和/或式(Ia)化合物的药学上可接受的赋形剂(例如，载体)的组合。

[0346] 如本文所使用的术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”等是指适用于肠内或胃肠外应用的且不有害地与活性剂反应的药用赋形剂，例如，药学上、生理上可接受的有机或无机载体物质。适合的药学上可接受的载体包括水、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇、油、明胶和碳水化合物诸如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟基甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷。此类制剂可被灭菌并且，如果需要的话，与不有害地与本文所述的化合物反应的辅助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲液、着色剂和/或芳族物质等混合。

[0347] 本文所述的化合物可单独施用或可共施用至受试者。共施用意在包括同时或顺序施用单独的化合物或组合的化合物(一种以上化合物)。如有需要，制剂也可与其他活性物质组合(例如，以减少代谢降解)。

[0348] A.制剂

[0349] 本文所述的化合物可以以多种口服、胃肠外和局部剂型制备且施用。因此，本文所述的化合物可通过注射(例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内、或腹膜内)施用。而且，本文所述的化合物可通过吸入例如鼻内施用。此外，本文所述的化合物可经皮施用。还预想多种施用途径(例如，肌内、口服、经皮)可用于施用本文所述的化合物。因此，涵盖包含药学上可接受的载体或赋形剂和一种或多种化合物的药物组合物。

[0350] 为了制备药物组合物，药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体形式制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒。固体载体可以为一种或多种物质，其也可充当稀释剂、调味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或封装材料。

[0351] 在粉末中，载体是细碎的固体，其为与细碎的活性组分的混合物的形式。在片剂中，活性组分以合适的比例与具有必需的粘合性质的载体混合，并以所需的形状和尺寸压实。

[0352] 粉末和片剂优选含有5%至70%的活性化合物。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”意图包括活性化合物与作为提供胶囊的载体的封装材料的制剂，在所述胶囊中，活性组分与或不与其它载体一起被载体包围，从而与该载体相结合。类似地，包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适合于口服给药的固体剂型。

[0353] 为了制备栓剂，首先将低熔点蜡如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔融，并例如通过搅拌将活性组分均匀分散于其中。然后将熔融的均匀混合物倒入合宜尺寸的模具中，使其冷却，并从而凝固。

[0354] 液体形式的制剂包括溶液、混悬液和乳液，例如水或水/丙二醇溶液。为了胃肠外注射，可在聚乙二醇水溶液中将液体制剂配制为溶液。

[0355] 当需要或期望胃肠外应用时，特别适合的混合物是可注射的无菌溶液，优选油性或水性溶液，以及混悬液、乳液或植入物，包括栓剂。特别地，用于胃肠外施用的载体包括葡萄糖水溶液、环糊精、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯-嵌段聚合

物等。安瓿是适宜的单位剂量。本文所述的化合物也可掺入脂质体或经由经皮泵或贴剂施用。适用于应用的药物掺混物包括例如于PHARMACEUTICAL SCIENCES(第17版,Mack Pub.Co.,Easton,PA)和WO 96/05309中描述的那些,其二者的教义据此通过引用并入。

[0356] 适用于口服使用的水溶液可通过如下制备:将活性组分溶解在水中,并根据需要加入合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。适合于口服使用的含水混悬液可通过将细碎的活性组分与粘性材料诸如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知助悬剂分散在水中而制得。

[0357] 还包括固体形式的制剂,其意图在使用前不久转化为用于口服施用的液体形式的制剂。这样的液体形式包括溶液、混悬液和乳液。除活性组分外,这些制剂还可包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然的甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0358] 药物制剂优选呈单位剂型。在此类形式中,制剂被细分成含有适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,包装含有离散量的制剂,诸如包装于小瓶或安瓿中的片剂、胶囊和粉末。同样,单位剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂,或其可以为呈包装形式的适当数量的这些中的任何。在实施方案中,单位剂型可以呈用本文所述的药物组合物(例如,含有有效量的式(I)化合物和/或式(Ia)化合物的药物组合物)预填充的涂药器(applicator)的形式。在实施方案中,预填充的涂药器可用呈霜剂、凝胶或软膏剂形式的含有本文所述的化合物(例如,式(I)化合物和/或式(Ia)化合物)的药物组合物填充。

[0359] 根据活性组分的特定应用和效能,单位剂量制剂中的活性组分的量可从0.1mg至10000mg,更典型地1.0mg至1000mg,最典型地10mg至500mg变化或调节。如果需要的话,组合物也可含有其它相容的治疗剂。

[0360] 一些化合物可具有有限的水溶解度且因此可在组合物中需要表面活性剂或其他适当的共溶剂。此类共溶剂包括:聚山梨酯20、60和80;Pluronic F-68、F-84和P-103;环糊精;以及polyoxyl 35蓖麻油。此类共溶剂通常以按重量计约0.01%至约2%之间的水平采用。

[0361] 大于单一水溶液粘度的粘度可期望减少分发制剂的变化性,减少制剂的混悬液或乳液的组分的物理分离,和/或另外改善制剂。此类粘度构建剂包括,例如聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐,以及前述的组合。此类剂通常以按重量计约0.01%至约2%之间的水平采用。

[0362] 组合物可额外包括提供持续释放和/或舒适度的组分。此类组分包括高分子量、阴离子粘液样聚合物、胶凝多糖和细分的药物载体基板。在美国专利No.4,911,920;5,403,841;5,212,162;和4,861,760中更详细地讨论这些组分。这些专利的全部内容为了所有目的以引用方式整体并入本文。

[0363] B.有效剂量

[0364] 药物组合物包括其中以治疗有效量(即对于实现其意图目的有效的量)含有活性成分的组合物。对具体应用有效的实际量将尤其依赖于待治疗的疾患。例如,当在治疗癌症的方法中施用时,此类组合物将含有对于实现所需结果(例如降低受试者中的癌细胞数量)有效的量的活性成分。

[0365] 化合物施用的剂量和频率(单剂量或多剂量)可取决于多种因素变化,所述因素包

括施用途径;受者的大小、年龄、性别、健康状况、体重、体重指数和饮食;待治疗疾病的性质和症状程度;其它疾病或其它健康有关问题的存在;同时发生的治疗的种类;以及来自任何疾病或治疗方案的并发症。其它的治疗方案或试剂可与本文所述的方法和化合物结合使用。

[0366] 对于本文所述的任何化合物,最初可由细胞培养测定确定治疗有效量。人用治疗有效量随后可由动物模型使用在实际临床试验中确认或改善的中常规技术来估算。

[0367] 可取决于患者的需求和采用的化合物改变剂量。施用至患者的剂量应足以影响随时间流逝在患者中的有益治疗响应。剂量的大小还将通过任何不良副作用的存在、性质和程度而确定。通常地,以小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。然后,小幅增大所述剂量直至达到在各情况下的最佳效果。在一个实施方案中,所述剂量范围为0.001%至10%w/v。在另一个实施方案中,所述剂量范围为0.1%至5%w/v。

[0368] 服用量和间隔可依个体调节以提供对于待治疗的特定临床适应症有效的施用化合物水平。这将提供与个体的疾病状态的严重性相当的治疗方案。

[0369] 利用本文提供的教导,可制订有效的防治性或治疗性治疗方案,所述方案不引起显著的毒性,而对于治疗特定患者表现出的临床症状是完全有效的。这种制订应涉及通过考虑例如以下因素而对活性化合物做出的仔细选择:化合物效能、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在和严重程度、优选的施用模式和所选择药剂的毒性谱(toxicity profile)。

[0370] C.毒性

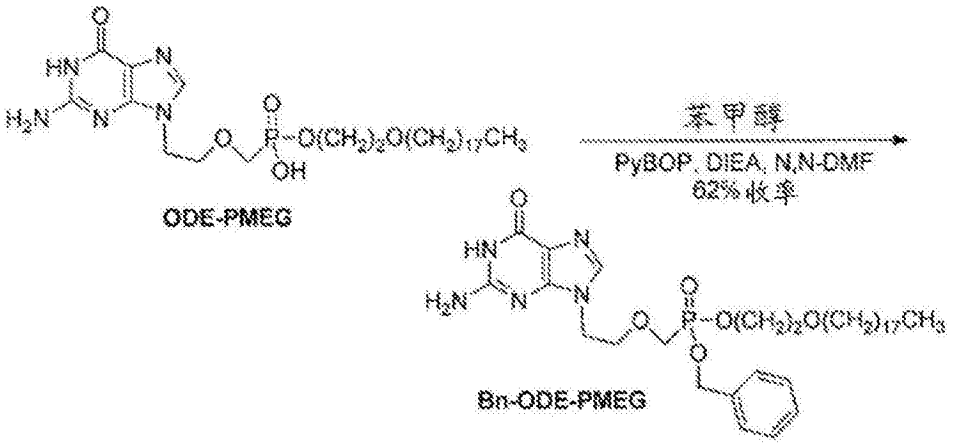
[0371] 特定化合物的毒性与治疗效果之比是其治疗指数,且可表示为$LD_{50}$(在群体的50%中致死的化合物的量)与$ED_{50}$(在群体的50%中有效的化合物的量)之比。优选显示出高的治疗指数的化合物。由细胞培养测定和/或动物研究获得的治疗指数数据可用于配制用于人的剂量范围。此类化合物的剂量优选位于包括$ED_{50}$而毒性很小或无毒性的血浆浓度范围内。取决于采用的剂型和使用的施用途径,所述剂量可在这种范围内变化。参见,例如Fingl等,于:THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS,第1章,p.1,1975。鉴于患者的疾患和使用所述化合物的特定方法,精确的配方、施用途径和剂量可由单个医师选择。

[0372] VI.实施例

[0373] 一般化学方法:除非另有指示,否则所有试剂都据偶商品品质且不经进一步纯化即可使用。使用快速法用硅胶60(EMD Chemicals,Inc.,230-400目)进行色谱纯化。在以400MHz操作的Varian HG光谱仪上记录$^1$H NMR光谱并将其以相对于0.00ppm处的内部四甲基硅烷的百万分之一份(ppm)的单位进行报道。在Finnigan LCQDECA光谱仪上记录常规电喷雾电离质谱(ESI-MS),以及在Agilent 6230Accurate-Mass TOFMS质谱仪上以ESI负模式记录高分辨率质谱(HRMS)。目标化合物的纯度使用Beckman Coulter System Gold色谱系统通过高效液相色谱法(HPLC)表征。分析柱是配备有SECURITYGUARD™保护柱的PHENOMENEX®SYNERGI™ Polar-RP(4.6x 150mm)。流动相A是95%水/5%甲醇且流动相B为95%甲醇/5%水。在0.8mL/min的流速下,如下等度洗脱。通过在274nm处的紫外光(UV)吸收对化合物进行检测。还通过薄层色谱法(TLC)使用Analtech硅胶-GF(250μm)板和溶剂系统:$CHCl_3$/MeOH/浓$NH_4OH$/$H_2O$(70:30:3:3v/v)评估目标化合物的均匀性TLC结果用UV光phospray(Supelco,Bellefonte,PA,USA)和在400℃下的炭化可视化。

[0374] 实施例1.制备苄基十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤,1-(Rp,Sp)(化合物1,Bn-ODE-PMEG)。

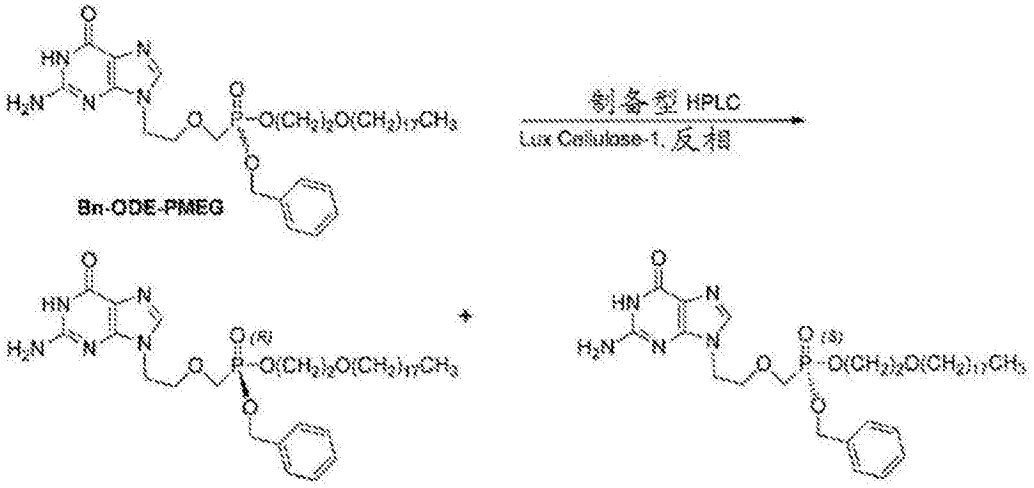
[0375]




[0376] 向十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(ODE-PMEG)[根据:Valiaeva,N.等人;Antiviral Research,2006,72:10-19制备](0.21g,0.35mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.27g,0.525mmol)和无水苯甲醇(0.05ml,0.525mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.24ml,1.4mmol)。将混合物在室温搅拌30min。真空蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和碳酸氢钠(2x 10ml)萃取。蒸发乙酸乙酯层,然后将残余物吸附于硅胶上且通过快速柱色谱纯化。用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)洗脱得到0.15g(62%)为白色粉末的化合物1。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ7.56(s,1H);7.35-7.40(m,5H);5.08(dd,J=9Hz,J1=2Hz,2H);4.19(t,J=7Hz,2H);4.09-4.17(m,2H);3.87(t,J=5Hz,2H),3.85(dd,J=8Hz,J1=2Hz,2H);3.57(t,J=5Hz,2H);3.44(t,J=7Hz,2H);1.50-1.60(m,2H);1.20-1.38(m,30H);0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):676.34$(M+H)^+$,698.41$(M+Na)^+$.

[0377] 实施例2.拆分苄基十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤P-手性对映异构体。

[0378]




[0379] 由于在磷处的手性,实施例1的Bn-ODE-PMEG作为对映异构体的混合物获得。对映异构体在Lux™ Cellulose-1柱(Phenomenex®,Torrance,CA USA)上使用反相条件(50:50:0.1 20mM AmmAc:AcN:TFA的流动相)分离。P-手性对映异构体的绝对立体化学未被确定。实施例1中获得的材料的制备型色谱拆分提供两个对映异构体,其被表征为1a(快速洗

脱对映异构体)和1b(缓慢洗脱对映异构体)。在图1中提供了示例色谱图。

[0380] 在下列实施例中,描述了外消旋混合物的制备。然而,如有需要,可使用实施例2的方法、或其在本领域中已知的改进方式将每一个拆分成光学活性对映异构体或非对映异构体。

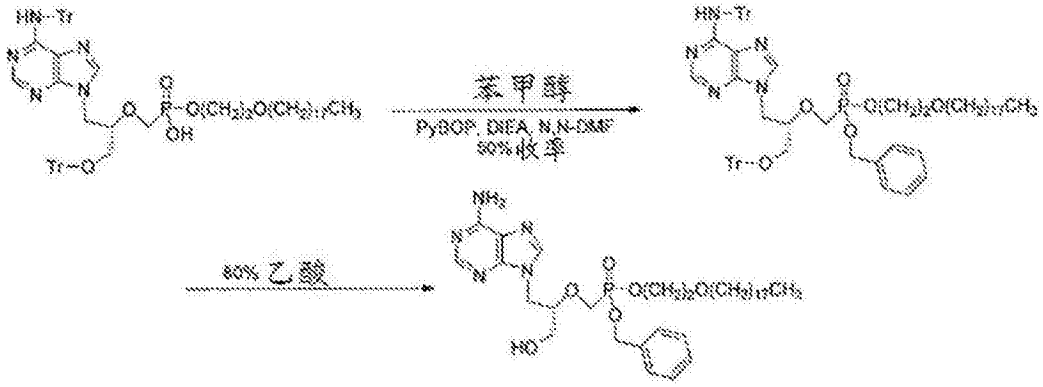
[0381] 实施例3.制备苄基十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]腺嘌呤(化合物2,Bn-ODE-PMEA)。

[0382]


[0383] 向十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]腺嘌呤(ODE PMEA)[根据:Valiaeva,N.等人Antiviral Research 2006,72:10-19制备](0.2g,0.35mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.27g,0.525mmol)、无水苯甲醇(0.05ml,0.525mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.24ml,1.4mmol)。将混合物在室温搅拌30min。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将残余物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.12g(50%)的化合物2。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ8.25(s,1H);7.99(s,1H);7.30-7.40(m,5H);5.07(dd,J=9Hz,J1=2Hz,2H);4.38(t,J=7Hz,2H);4.08-4.18(m,2H);3.88(t,J=5Hz,2H),3.83(dd,J=8Hz,J1=2Hz,2H);3.56(t,J=5Hz,2H);3.42(t,J=7Hz,2H);1.50-1.60(m,2H);1.20-1.38(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):660.55$(M+H)^+$.

[0384] 实施例4.制备苄基十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-羟基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物218,Bn-ODE-(S)-HPMPA).

[0385] 方法1:

[0386] 

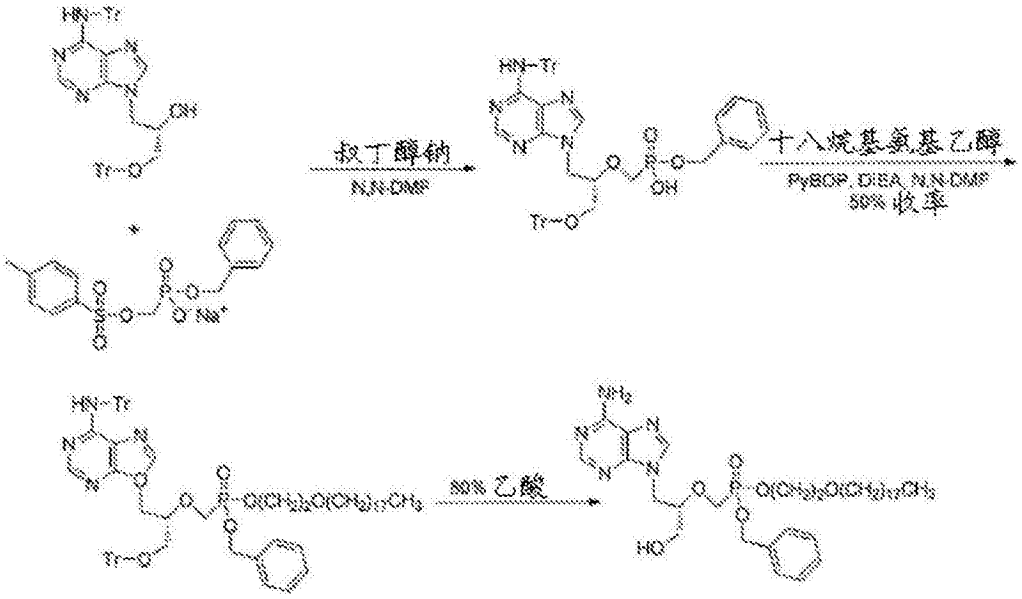

[0387] 向十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-$N^6$-三苯甲基腺嘌呤(如于:Beadle,J.R.等人Journal of Medicinal Chemistry 2006,49:2010-2015中所述进行制备)(0.42g,0.38mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.30g,0.58mmol)、苯甲醇(0.06ml,0.58mmol)于干燥N,N-DMF(2ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.4ml,1.52mmol)。将混合物在室温搅拌30min。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x10ml)。蒸发乙酸乙酯,将

残余物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.23g(51%)的产物。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ7.89(s,1H);7.16-7.40(m,36H);5.03(dd,J=9Hz,J1=2Hz,2H);4.27-4.44(m,2H);4.06-4.14(m,1H);3.91-4.04(m,2H),3.83(dd,J=8Hz,J1=2Hz,2H);3.40-3.50(m,2H);3.27-3.40(m,4H);1.42-1.58(m,2H);1.18-1.38(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):1174.27(M+H)+

[0388] 将经保护的中间体(0.13g,0.11mmol)加入至80%乙酸水溶液(10ml)并在30℃搅拌3h。冷却后,蒸发溶剂并将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到化合物218(0.04g,52%收率)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ8.25(s,1H);7.89(s,1H);7.26-7.38(m,5H);5.09(dd,J=9Hz,J1=2Hz,2H);4.28-4.43(m,2H);4.06-4.18(m,1H);3.95-4.05(m,2H),3.80(dd,J=8Hz,J1=2Hz,2H);3.50-3.60(m,2H);3.25-3.38(m,4H);1.49-1.60(m,2H);1.10-1.40(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):690.49$(M+H)^+$,712.47$(M+H)^+$.

[0389] 方法2:

[0390]




[0391] 将9-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-羟丙基]-$N^6$-三苯甲基腺嘌呤[如于:Webb,R.R.,Nucleosides&Nucleotides,1989,8:619-24中描述](1.4g,2.0mmol)和叔丁醇钠(0.39g,4mmol)于干燥N,N-DMF(10ml)中的混合物在室温搅拌30min,然后加入对甲苯磺酰基氧基甲基膦酸苄酯(0.94g,2.5mmol,参见实施例6)。将混合物在80℃搅拌过夜。蒸发溶剂,然后将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到苄基9-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-$N^6$-三苯甲基腺嘌呤0.75g(42%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ8.09(s,1H);7.88(s,1H);7.08-7.60(m,30H);4.84-4.88(m,2H);4.20-4.30(m,2H);3.78-4.90(m,1H);3.50-3.72(m,2H),2.99-3.18(m,2H).

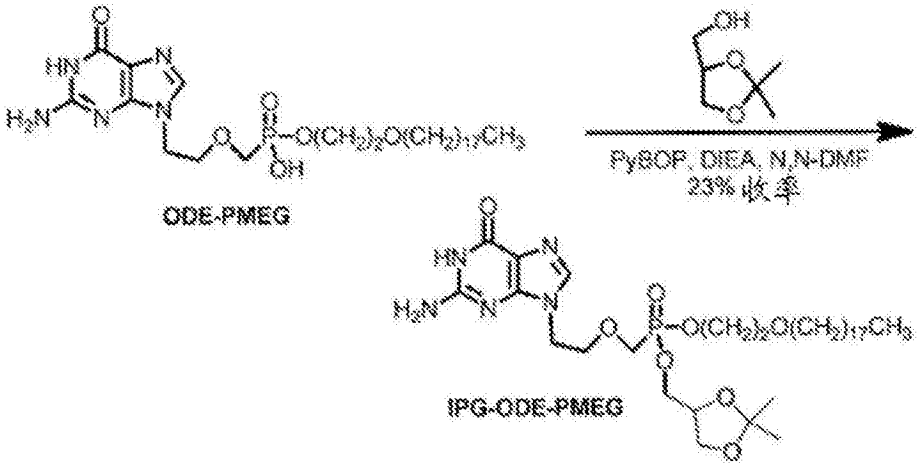
[0392] 向该中间体(0.2g,0.22mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.17g,0.33mmol)和十八烷基氧基乙醇(0.10g,0.33mmol)于干燥N,N-DMF(2ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.15ml,0.88mmol)。将混合物在室温搅拌30min,蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将残余物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.15g(58%)的产物。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.93(s,1H);7.87(s,1H);7.16-7.42(m,35H);5.00(dd,J=

9Hz,$J_1$=2Hz,2H);4.27-4.44(m,2H);4.06-4.14(m,1H);3.91-4.04(m,2H),3.83(dd,J=8Hz,$J_1$=2Hz,2H);3.40-3.50(m,2H);3.27-3.40(m,4H);1.42-1.58(m,2H);1.18-1.38(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):1174.29$(M+H)^+$;1196.52$(M+Na)^+$.

[0393] 在30℃将经保护的化合物(0.15g,0.13mmol)用80%乙酸水溶液(10ml)处理3h。蒸发溶剂,然后将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到化合物218(0.06g,68%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:8.24(s,1H);7.52(s,1H);7.34-7.38(m,5H);5.06(dd,J=9Hz,$J_1$=2Hz,2H);4.28-4.46(m,2H);4.06-4.16(m,2H);3.95-4.16(m,1H),3.76-3.87(m,2H);3.52-3.66(m,4H);3.39-3.48(m,2H);1.49-1.60(m,2H);1.20-1.40(m,30H);0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):690.47$(M+H)^+$,712.45$(M+Na)^+$.

[0394] 实施例5.制备亚异丙基甘油基十八烷基氧基乙基9-(2-膦酰基甲氧基乙基)鸟嘌呤。

[0395]



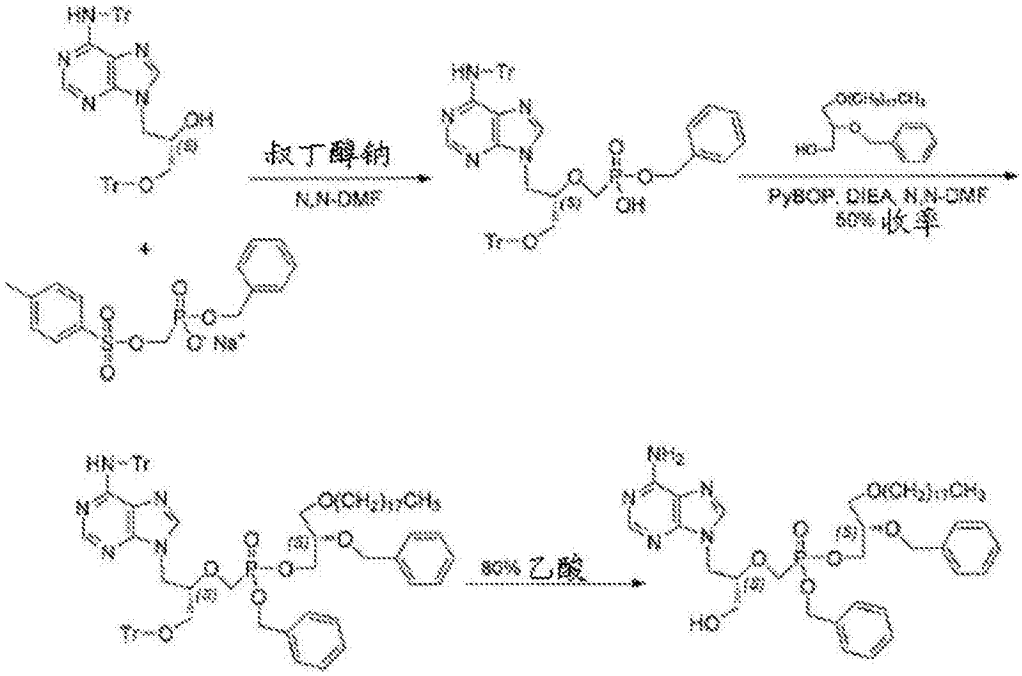

[0396] 向十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(ODE PMEG))[根据:Valiaeva,N.等人;Antiviral Research,2006,72:10-19制备](0.18g,0.30mmol)、草酰氯(0.56ml,0.48mmol)于干燥甲苯(5ml)中的悬浮液加入DMF(0.06ml)。将混合物在室温搅拌1h。将溶剂真空蒸发并与甲苯共蒸发(2x 10ml)。将残余物溶解于甲苯(5ml)中并加入亚异丙基甘油(0.09g,0.6mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液(5ml),并将混合物搅拌30min。将甲苯级分蒸发并通过硅胶柱色谱纯化以得到0.05g的IPG-ODE-PMEG(23%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:8.91(s,1H);8.15(s,1H);4.44-4.52(m,2H);4.18-4.34(m,2H);4.13-4.18(m,1H);4.02-4.13(m,2H);3.95-4.18(m,2H);3.68-3.84(m,2H);3.60-3.67(m,2H);3.44-3.52(m,2H);1.42(t,J=7Hz,3H);1.36(t,J=7Hz,3H);1.22-1.34(m,30H),0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):700.37$(M+H)^+$,722.43$(M+Na)^+$.

[0397] 实施例6.制备对甲苯磺酰基氧基甲基膦酸苄酯钠盐。

[0398] 将对甲苯磺酰基氧基甲基膦酸二乙酯(3.2g,9.9mmol)溶解于N,N-DMF(10ml)中,然后加入溴三甲基硅烷(10ml)。将混合物在室温搅拌过夜。将溶剂蒸发,并与甲苯共蒸发(2x 10ml)。加入乙醇/水混合物(10ml),然后将混合物在室温搅拌30min。将溶剂蒸发并与甲苯共蒸发(2x 10ml)。将残余物悬浮于甲苯(50ml)中,然后加入草酰氯(1.3ml,15.0mmol),然后加入N,N-DMF(0.01ml)。将混合物在室温搅拌1h。将溶剂蒸发并与甲苯共蒸发(2x 10ml)。将残余物悬浮于甲苯(25ml)中,然后加入无水苯甲醇(1.5ml,15.0mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液(15ml),然后将混合物搅拌30min。将甲苯

级分蒸发，将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到2.94g的对甲苯磺酰基氧基甲基膦酸苄酯钠盐(81%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.72(d,J=8Hz,2H);7.30-7.33(m,7H);4.88(d,J=7Hz,2H);4.02(d,J=9Hz,2H);2.44(s,3H).

[0399] 实施例7.制备苄基1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油基9-(S)-[(3-羟丙基-2-膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物230,Bn-ODBG-(S)-HPMPA).

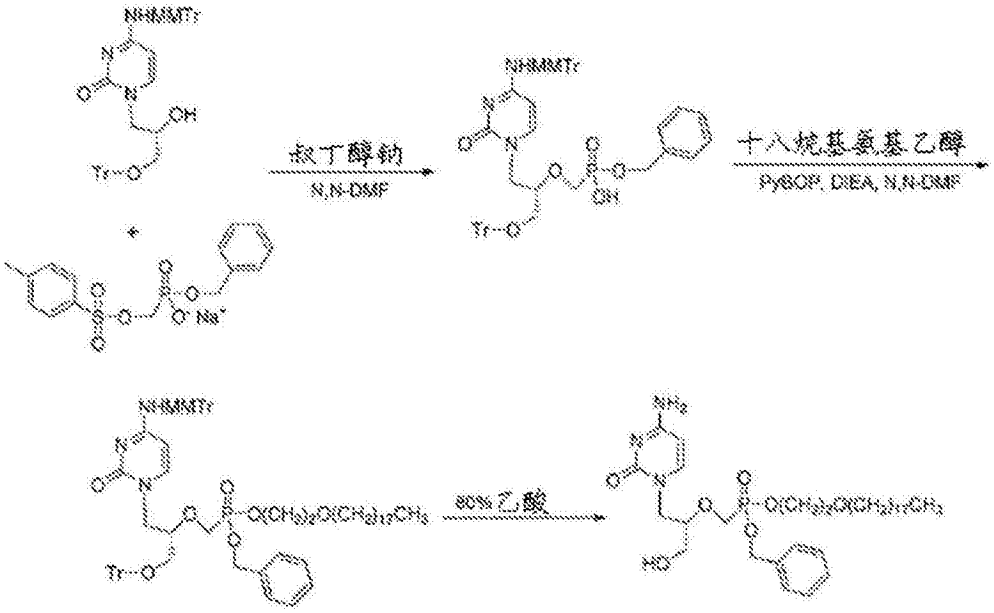
[0400] 


[0401] 向苄基9-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-$N^6$-三苯甲基腺嘌呤(如实施例4,方法2中制备)(0.4g,0.44mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.27g,0.51mmol)、1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油(0.22g,0.51mmol)于干燥N,N-DMF(1ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.30ml,1.7mmol)。将混合物在室温搅拌30min。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中，然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层，然后将残余物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.15g(58%)的产物。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.88(s,1H);7.87(s,1H);7.19-7.42(m,40H);4.95-5.03(m,2H);4.57-4.60(m,2H);4.29-4.39(m,2H);4.16-4.28(m,2H),4.00-4.12(m,1H);3.90-3.98(m,1H);3.65-3.81(m,4H);3.45-3.49(m,2H);1.46-1.53(m,2H);1.22-1.32(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):1294.27$(M+H)^+$;1316.57$(M+Na)^+$.

[0402] 在30℃将经保护的化合物(0.33g,0.13mmol)用80%乙酸水溶液(20ml)处理3h。然后将溶剂蒸发并将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到化合物230(0.13g,65%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:8.22(s,1H);7.65(s,1H);7.27-7.35(m,10H);4.99-5.04(m,2H);4.58-4.66(m,2H);4.33-4.43(m,1H);4.16-4.33(m,2H),3.94-4.12(m,2H);3.80-3.88(m,1H);3.68-3.78(m,2H);3.38-3.62(m,4H);1.50-1.58(m,2H);1.22-1.38(m,30H);0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):810.47$(M+H)^+$,832.44$(M+Na)^+$.

[0403] 实施例8.制备苄基十八烷基氧基乙基1-(S)-[(3-羟基-2-膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶(化合物219,Bn-ODE-(S)-HPMPC)。

[0404]




[0405] 将1-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-羟丙基]-$N^4$-单甲氧基三苯甲基胞嘧啶[如于：Beadle,J.R.等人,于2005年9月22日公布的PCT国际申请WO 2005/087788A2中所述进行制备](1.84g,2.63mmol)和叔丁醇钠(1.24g,3.29mmol)于干燥DMF(20ml)中的混合物在室温搅拌30min。加入对甲苯磺酰基氧基甲基膦酸苄酯(0.94g,2.5mmol,参见实施例6)并将混合物在80℃搅拌过夜。蒸发溶剂,将残余物通过硅胶柱色谱纯化以得到苄基1-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-$N^4$-单甲氧基三苯甲基胞嘧啶1.25g(52%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.12-7.48(m,24H);7.05(d,J=9Hz,1H);6.79(d,J=9Hz,1H);4.70(dd,$J_1$=30Hz,$J_2$=6Hz,2H);4.20-4.30(m,2H);3.78-4.90(m,1H);3.77(s,3H);3.50-3.72(m,2H),2.99-3.18(m,2H).(EI):883.99$(M+H)^+$,906.22$(M+Na)^+$.

[0406] 向该中间体(0.6g,0.66mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.52g,0.99mmol)、十八烷基氧基乙醇(0.31g,0.52mmol)于干燥DMF(5ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.46ml,2.65mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯,将残余物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到产物。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.18-7.44(m,34H);7.13(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);6.85(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);5.00(dd,$J_1$=8Hz,$J_2$=3Hz,2H);4.04-4.12(m,2H);3.88-3.95(m,1H);3.80(s,3H);3.58-3.79(m,4H);3.45-3.57(m,2H);3.16-3.22(m,1H);3.02-3.08(m,1H);1.43-1.52(m,2H);1.08-1.38(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).(EI):1180.10$(M+H)^+$,1202.57$(M+Na)^+$.

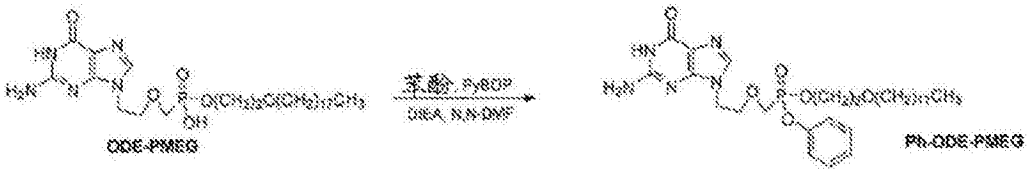
[0407] 在30℃将经保护的化合物(0.44g,0.37mmol)用80%乙酸(20ml)处理3h。蒸发溶剂,并将残余物通过柱色谱纯化以得到化合物219(0.16g,64%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.40-7.42(m,5H);7.38(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);5.73(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);5.12(dd,$J_1$=8Hz,$J_2$=3Hz,2H);4.10-4.20(m,2H),3.99-4.10(m,2H),3.50-3.80(m,7H),3.40-3.50(m,2H);1.50-1.62(m,2H),1.20-1.40(m,30H),0.89(t,J=7Hz,3H)。质谱(ESI):666.54$(M+H)^+$,688.52$(M+Na)^+$.

[0408] 实施例9.制备苄基1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油基1-(S)-[3-羟基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]胞嘧啶(化合物231,Bn-ODBG(S)-HPMPC).

[0409] 向来自实施例8的中间体，苄基1-(S)-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]$N^4$-单甲氧基三苯甲基胞嘧啶(0.57g,0.63mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.49g,0.95mmol)和1-O-十八烷基-2-O-苄基-sn-甘油(0.41g,0.95mmol)于干燥DMF(5ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.44ml,2.52mmol)。将混合物在室温搅拌30min。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x10ml)。蒸发乙酸乙酯，将残余物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.30g(36%)的产物。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.19-7.45(m,39H);7.15(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);6.82(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);5.00(dd,$J_1$=8Hz,$J_2$=3Hz,2H);4.69-4.71(m,2H);4.05(s,3H),3.96-4.05(m,2H);3.82-3.90(m,1H);3.50-3.80(m,4H);3.40-3.53(m,2H);3.24-3.40(m,4H);3.02-3.08(m,1H);1.43-1.50(m,2H);1.20-1.40(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).(EI):1301.06$(M+H)^+$,1322.58$(M+Na)^+$.

[0410] 然后在30℃将经保护的化合物(0.30g,0.23mmol)用80%乙酸(20ml)处理3h。蒸发溶剂，并将残余物通过柱色谱纯化以得到化合物231(0.10g,55%)。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.31-7.40(m,10H);7.28(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);5.66(dd,$J_1$=14Hz,$J_2$=7Hz,1H);5.07(dd,$J_1$=8Hz,$J_2$=3Hz,2H);4.63-4.66(m,2H),4.18-4.27(m,2H),4.02-4.14(m,2H),3.90-3.98(m,2H),3.40-3.84(m,8H);1.50-1.62(m,2H),1.20-1.40(m,30H),0.89(t,J=7Hz,3H)。质谱(ESI):786.43$(M+H)^+$,808.41$(M+Na)^+$.

[0411] 实施例10.制备苯基十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(化合物19,Ph-ODE-PMEG):

[0412] 


[0413] 向十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(ODE-PMEG,0.26g,0.44mmol)[根据:Valiaeva,N.等人Antiviral Research 2006,72:10-19制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.34g,0.66mmol)和苯酚(0.06g,0.66mmol)于无水N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.30ml,1.8mmol)。

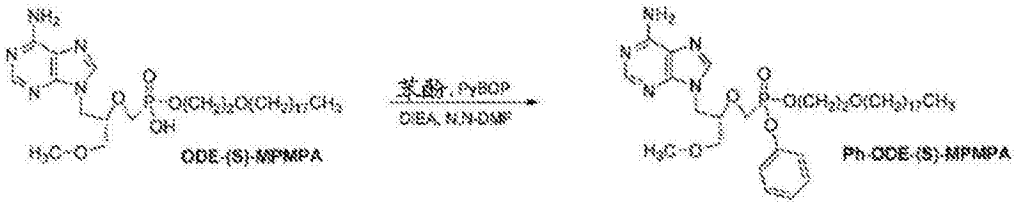
[0414] 将混合物在室温搅拌30min，然后真空蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层，并将粗残余物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以提供0.09g(31%)为白色粉末的化合物19。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.66(s,1H);7.36(t,J=8Hz,2H);7.20(t,J=7Hz,1H);7.13(d,J=8Hz,2H);4.23-4.30(m,4H);4.03(dd,J=8Hz,$J_1$=2Hz,2H);3.93(t,J=5Hz,2H);3.61(t,J=5Hz,2H),3.41-3.45(m,2H);1.50-1.60(m,2H);1.20-1.38(m,30H);0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):662.43$(M+H)^+$,684.39$(M+Na)^+$.

[0415] 实施例11.制备苄基十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物146,Bn-ODE-(S)-MPMPA).

[0416]

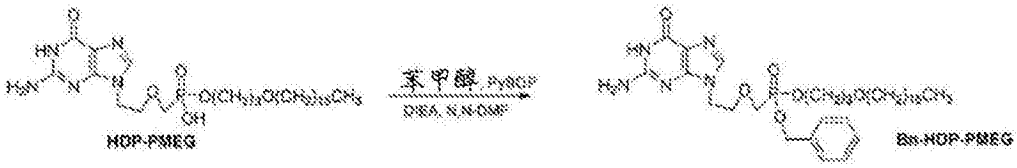
[0417] 向十八烷基氧基乙基9-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(ODE-S)-MPMPA,0.62g,1.00mmol)[如于:Valiaeva,N.等人Bioorganic&Medicinal Chemistry,2011,19:4616-4625中所述进行制备])、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.78g,0.66mmol)和苯甲醇(0.16ml,1.50mmol)于无水N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.70ml,4.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后真空蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和$NaHCO_3$洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,并将残余物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.29g(41%)的化合物146。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ8.24(d,J=5.50Hz,1H),8.05(d,J=7.33Hz,1H),7.30-7.39(m,5H),5.00-5.15(m,2H);4.40-4.45(m,1H);4.28-4.36(m,1H);4.00-4.18(m,3H);3.80-3.98(m,2H);3.40-3.60(m,6H);3.35(s,3H);1.45-1.60(m,2H),1.22-1.36(m,30H),0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):704.52$(M+H)^+$,726.45$(M+Na)^+$.

[0418] 实施例12.制备苯基十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物164,Ph-ODE-(S)-MPMPA).

[0419] 

[0420] 向十八烷基氧基乙基9-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(ODE(S)-MPMPA,0.62g,1.00mmol)[如于:Valiaeva,N.等人Bioorganic&Medicinal Chemistry,2011,19:4616-4625中所述进行制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.78g,0.66mmol)和苯酚(0.14g,1.50mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.70ml,4.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后真空蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和碳酸氢钠洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层。将粗残余物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.29g(41%)为灰白色固体的化合物164。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ8.23(d,J=5.50Hz,1H),8.05(d,J=7.33Hz,1H),7.29-7.37(m,2H),7.20(d,J=6.60Hz,1H),7.12-7.16(m,1H),7.08(dt,J=8.71,1.15Hz,1H),4.30-4.45(m,2H),4.11-4.28(m,3H),3.98-4.07(m,2H),3.42-3.63(m,6H),3.34(s,3H),1.48-1.59(m,2H),1.22-1.36(m,30H),0.89(t,J=7Hz,3H).MS(EI):704.52$(M+H)^+$,726.45$(M+Na)^+$.

[0421] 实施例13.制备苄基十六烷基氧基丙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(化合物25,Bn-HDP-PMEG)

[0422] 

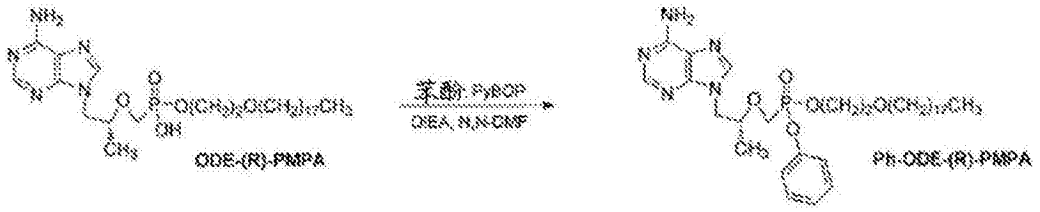
[0423] 向十六烷基氧基丙基9-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤(HDP PMEG,0.28g,0.49mmol)[根据:Valiaeva,N.等人,Antiviral Research,2006,72:10-19制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.39g,0.74mmol)和苯甲醇(0.10ml,0.74mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.35ml,2.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min。将混合物在真空下浓缩。将所得残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和碳酸氢钠洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,并将粗产物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.03g(10%)为粉状白色固体的化合物25。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:7.62(s,1H),7.30-7.44(m,5H),5.07(dd,J=8.98,2.02Hz,2H),4.05-4.24(m,4H),3.83(m,4H),3.31-3.42(m,4H),1.87(m,2H),1.54(m,2H),1.17-1.38(m,26H),0.86-0.91(m,3H).MS(EI):662.46$(M+H)^+$,684.46$(M+Na)^+$.

[0424] 实施例14.制备苄基十八烷基氧基乙基9-(R)-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物74,Bn-ODE-(R)-PMPA)

[0425]


[0426] 向十八烷基氧乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(ODE-(R)-PMPA,0.30g,0.51mmol)[如于:Painter,G等人Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2007,51:3505-3509中所述进行制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.40g,0.77mmol)和苯甲醇(0.08ml,0.77mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.35ml,2.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后在真空下蒸发溶剂。将所得残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和$NaHCO_3$洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,并将粗产物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.24g(70%)的化合物74。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 8.24(s,1H),8.03(d,J=4.40Hz,1H),7.30-7.42(m,5H),4.99-5.14(m,2H),4.35(d,J=14.66Hz,1H),4.07-4.20(m,3H),3.92(ddd,J=13.75,8.98,4.77Hz,2H),3.65-3.73(m,1H),3.50-3.61(m,2H),3.38-3.47(m,2H),1.49-1.61(m,2H),1.27(m,30H),1.21(d,J=6.23Hz,3H),0.09(t,J=8.00Hz,3H).MS(EI):674.48$(M+H)^+$,693.46$(M+Na)^+$.

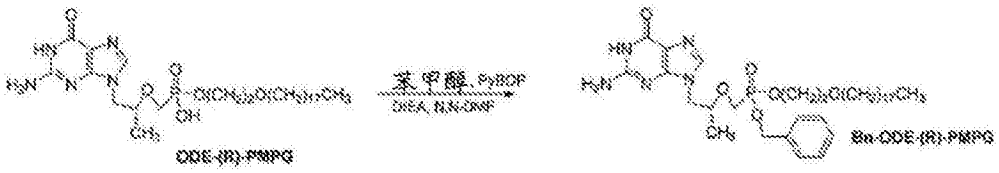
[0427] 实施例15.制备苯基十八烷基氧基乙基9-(R)-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物94,Ph-ODE-(R)-PMPA)

[0428] 


[0429] 向十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(ODE PMPA,0.30g,0.51mmol)[如于:Painter,G等人Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2007,51:3505-3509中所述进行制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.40g,0.77mmol)和苯酚(0.072g,0.77mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异

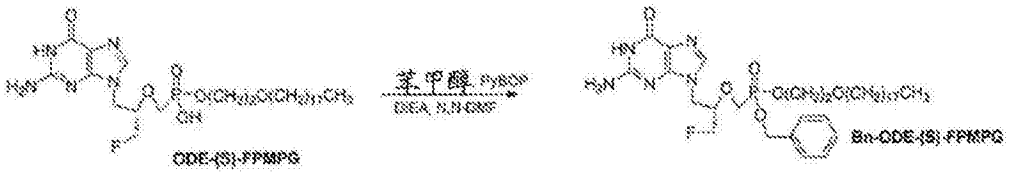
丙基乙胺(DIEA,0.35ml,2.0mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将粗产物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以提供0.25g(75%)的化合物94。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 8.24(d,J=3.30Hz,1H),8.05(d,J=6.23Hz,1H),7.29-7.37(m,2H),7.17-7.24(m,1H),7.05-7.15(m,2H),4.37(d,J=1.47Hz,1H),4.04-4.31(m,4H),3.94-4.03(m,1H),3.86(dd,J=9.53,1.10Hz,1H),3.60(d,J=4.03Hz,2H),3.38-3.47(m,2H),1.48-1.60(m,2H),1.21-1.35(m,33H),0.89(t,J=8.00Hz,3H).MS(EI):660.47$(M+H)^+$,682.41$(M+Na)^+$.

[0430] 实施例16.制备苄基十八烷基氧基乙基9-(R)-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤(化合物73,Bn-ODE-(R)-PMPG)

[0431] 


[0432] 向十八烷基氧基乙基9-(R)-[2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤(Bn-ODE-(R)-PMPG,180mg,0.3mmol)[如于:Painter,G等人Antimicrobial Agents and Chemotherapy,2007,51:3505-3509中所述进行制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,312mg,0.6mmol)和苯甲醇(97mg,0.9mmol)于干燥N,N-DMF(30ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,77mg,0.6mmol)。将混合物在室温搅拌30min,然后在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将粗产物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以提供60mg(29%)的化合物73。$^1$H NMR(400MHz,CDCl3+甲醇-$d_4$)δppm7.82(d,J=5.50Hz,1H),7.75(d,J=7.33Hz,1H),7.43-7.53(m,2H),7.33-7.43(m,3H),5.01-5.17(m,1H),4.07-4.18(m,2H),3.82-4.03(m,2H),3.69-3.81(m,1H),3.51-3.64(m,1H),3.44(d,J=7.70Hz,1H),3.36(dt,J=3.30,1.65Hz,3H),1.54(m,2H),1.21-1.35(m,30H),1.18(dd,J=6.23,2.57Hz,3H),0.88(t,J=8.00Hz,3H).MS(EI):690.49$(M+H)^+$,712.48$(M+Na)^+$.

[0433] 实施例17.制备苄基十八烷基氧基乙基(S)-9-[3-氟-2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤(化合物289,Bn ODE-(S)-FPMPG)

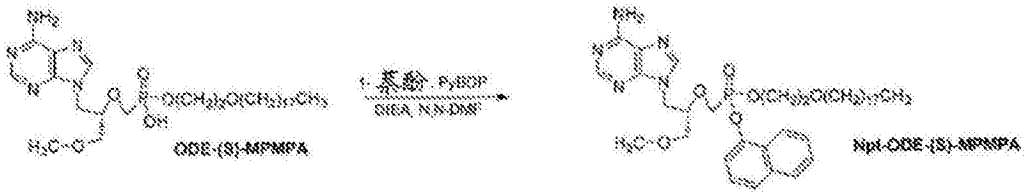
[0434] 


[0435] 9-(S)-[3-氟-2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤[(S)-FPMPG,0.32g,1.05mmol)[如于:Jindřich,J.等人,Collect.Czech.Chem.Commun.,1993,58:1645-1667中所述进行制备]用十八烷基氧基乙醇(0.33g,1.05mmol)、使用含N,N-二环己基碳化二亚胺(DCC,0.43g,2.1mmol)的干燥N,N-DMF(25ml)在50℃酯化过夜。十八烷基氧基乙基(S)-9-[3-氟-2-(膦酰基甲氧基)丙基]鸟嘌呤(ODE(S)-FPMPG)通过柱色谱分离以得到0.11g(17%)的产物。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$),δ8.18(s,1H);4.50-4.75(m,2H);4.43-4.49(m,1H);4.07-4.16(m,1H);3.98-4.17(m,2H);3.84-3.72(m,1H);3.56-3.60(m,2H);3.42-3.48(m,2H);3.35-3.37

(m,1H);1.52-1.60(m,2H);1.20-1.34(m,30H);0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):600.30(M-H)$^-$.

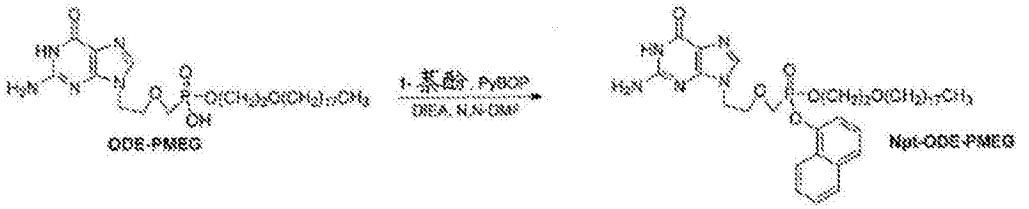
[0436] 将经搅拌的ODE-(S)-FPMPG(0.11g,0.18mmol)、苯甲醇(0.06ml,0.54mmol)和(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.28g,0.54mmol)于干燥DMF中的溶液用二异丙基乙胺(DIEA,0.25ml,1.44mmol)在室温处理4小时。在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(2x10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将粗产物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以提供90mg(71%)的化合物289。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 7.77(s,1H),7.46-7.54(m,2H),7.34-7.42(m,3H),5.04-5.17(m,1H),4.42-4.52(m,2H),4.19-4.38(m,2H),4.09-4.19(m,2H),3.88-4.06(m,2H),3.64-3.73(m,1H),3.55-3.64(m,1H),3.41-3.50(m,1H),3.18(d,J=7.33Hz,1H),1.49-1.60(m,2H),1.21-1.35(m,30H),0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):708.50(M-H)$^-$、730.52(M+Na)$^+$.

[0437] 实施例18.制备萘基十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物398,Npt-ODE-(S)-MPMPA)

[0438] 


[0439] 向十八烷基氧基乙基9-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(ODE MPMPA,0.30g,0.49mmol)[如于:Valiaeva,N.等人Bioorganic&Medicinal Chemistry,2011,19:4616-4625中所述进行制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.38g,0.73mmol)和1-萘酚(0.11g,0.73mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.35ml,2.0mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中并用饱和碳酸氢钠洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将粗产物通过硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.20g(56%)为灰白色固体的化合物398。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 8.18(d,J=8.07Hz,1H),8.02-8.11(m,1H),7.94(s,1H),7.86-7.90(m,1H),7.69-7.74(m,1H),7.48-7.57(m,2H),7.34-7.43(m,2H),4.38-4.46(m,1H),4.26-4.37(m,3H),4.09-4.24(m,2H),3.99-4.09(m,1H),3.59(t,J=4.58Hz,1H),3.47-3.56(m,2H),3.30-3.45(m,5H),1.49(d,J=6.60Hz,2H),1.19-1.34(m,30H),0.85-0.93(t,J=7Hz,3H).MS(EI):740.54(M+H)$^+$,762.52(M+Na)$^+$.

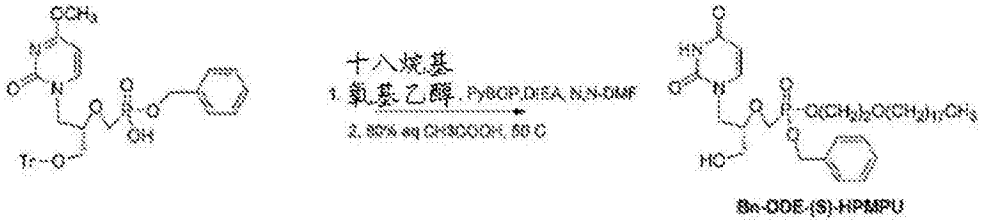
[0440] 实施例19.制备萘基十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(化合物361,Npt-ODE-PMEG)

[0441] 


[0442] 向十八烷基氧基乙基9-[2-(膦酰基甲氧基)乙基]鸟嘌呤(ODE PMEG,0.29g,0.50mmol)[根据:Valiaeva,N.等人Antiviral Research2006,72:10-19制备]、(苯并三唑-

1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.39g,0.75mmol)和1-萘酚(0.11g,0.75mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.35ml,2.0mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和碳酸氢钠洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯层。将粗产物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.23g(65%)的化合物361。$^1$H NMR($CDCl_3$/甲醇-$d_4$)δ:$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 8.07-8.12(m,1H),7.87(dd,J=5.87,3.30Hz,1H),7.71(d,J=5.87Hz,1H),7.59(d,J=4.40Hz,1H),7.52-7.56(m,1H),7.39-7.43(m,1H),4.30(ddd,J=8.62,5.68,3.30Hz,2H),4.16-4.21(m,2H),4.14(d,J=8.07Hz,2H),3.64-3.72(m,2H),3.56-3.61(m,1H),3.38(d,J=4.77Hz,1H),3.19(q,J=7.45Hz,2H),1.45-1.54(m,2H),1.15-1.35(m,30H),0.88(t,J=7Hz,3H).MS(EI):712.49$(M+H)^+$,734.41$(M+Na)^+$.

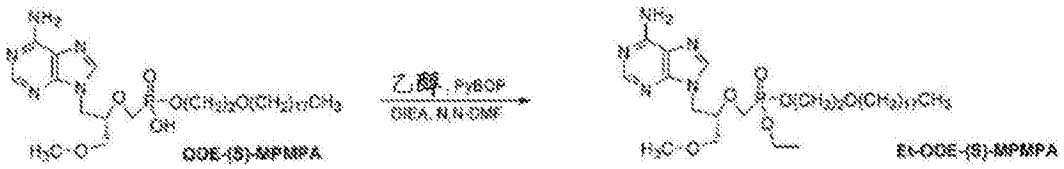
[0443] 实施例20.制备苄基十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-羟基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]尿嘧啶(化合物221,Bn-ODE-(S)-HPMPU).

[0444] 


[0445] 向苄基9-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-4-甲氧基-尿嘧啶(0.1g,0.15mmol)、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®,0.11g,0.20mmol)和十八烷基氧基乙醇(0.06g,0.20mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.03ml,0.20mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,用饱和碳酸氢钠洗涤(2x10ml),然后将乙酸乙酯层在真空下浓缩。将所得粗产物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.024g(17%)的苄基十八烷基氧基乙基9-[3-三苯甲基氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-4-甲氧基尿嘧啶。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇)δppm 7.56(d,J=5.50Hz,1H),7.16-7.51(m,15H),5.46(d,J=5.50Hz,1H),5.10(d,J=8.80Hz,2H),4.03-4.21(m,2H),3.86-3.99(m,1H),3.65-3.85(m,2H),3.37-3.60(m,4H),3.25(s,3H),3.12(m,1H),1.42-1.62(m,2H),1.-5-1.38(m,30H),0.88(t,J=6.97Hz,3H).MS(EI):945.66$(M+Na)^{+\cdot}$

[0446] 然后将经保护的中间体在50℃于80%乙酸水溶液中搅拌过夜。然后在真空下蒸发溶剂,并将残余物通过快速柱色谱纯化以得到0.01g(59%)的化合物221。MS(EI):667.54$(M+H)^+$,689.56$(M+Na)^+$.

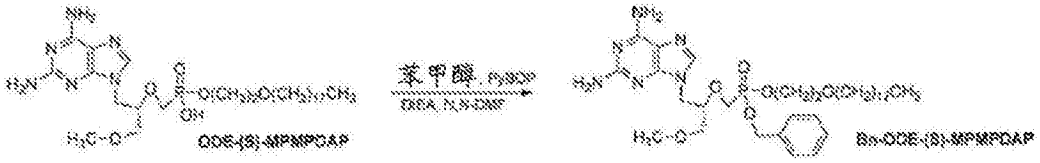
[0447] 实施例21.制备乙基十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(化合物182,Et-ODE-(S)-MPMPA).

[0448] 


[0449] 向十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-腺嘌呤(ODE-(S)-MPMPA,0.30g,0.49mmol)[如于:Valiaeva,N.等人Bioorganic&Medicinal Chemistry,

2011,19:4616-4625中所述进行制备]、(苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻,(PYBOP®,0.38g,0.73mmol)于乙醇(25ml)中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.35ml,2.0mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。然后在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和碳酸氢钠洗涤(2x 10ml)。蒸发乙酸乙酯,并将残余物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.26g(84%)为白色固体的化合物182。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 8.26(s,1H),8.08(d,J=2.20Hz,1H),4.72-4.74(m,1H),4.62-64(m,1H),4.44-4.50(m,1H),4.28-4.35(m,1H),4.10-4.18(m,2H),4.03-4.10(m,2H),3.81-3.89(m,1H),3.53-3.64(m,3H),3.42-3.52(m,3H),3.40(s,3H),1.56(m,2H),1.19-1.37(m,33H),0.89(t,J=7.20Hz,3H).MS(EI):642.69$(M+H)^+$,664.61$(M+Na)^+$.

[0450] 实施例22.制备苄基十八烷基氧基乙基9-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-2,6-二氨基嘌呤(化合物150,Bn-ODE(S)-MPMPDAP).

[0451] 

[0452] 向十八烷基氧基乙基9-(S)-[3-甲氧基-2-(膦酰基甲氧基)丙基]-2,6-二氨基嘌呤(ODE-(S)-MPMP DAP,0.20g,0.32mmol)[如于:Valiaeva,N.等人Bioorganic&Medicinal Chemistry,2011,19:4616-4625中所述进行制备]、((苯并三唑-1-基氧基)-三吡咯烷子基六氟磷酸鏻(PYBOP®)(0.21g,0.40mmol)和苯甲醇(0.04ml,0.40mmol)于干燥N,N-DMF中的溶液加入二异丙基乙胺(DIEA,0.07ml,0.40mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后在真空下蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(50ml)中,然后用饱和碳酸氢钠洗涤(2x10ml)。蒸发乙酸乙酯层,然后将残余物通过快速硅胶柱色谱使用$CH_2Cl_2$/MeOH(0-5%)纯化以得到0.12g(54%)的化合物150。$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$+甲醇-$d_4$)δppm 7.63-7.68(m,1H),7.31-7.43(m,5H),5.02-5.13(m,2H),4.59(s,1H),4.50(s,1H),4.23(d,J=3.67Hz,1H),3.99-4.15(m,3H),3.84-3.92(m,2H),3.39-3.56(m,5H),3.36(s,3H),1.49-1.58(m,2H),1.17-1.35(m,30H),0.89(t,J=6.6Hz,3H).MS(EI):719.62$(M+H)^+$,741.56$(M+Na)^+$.

[0453] 实施例23.核苷膦酸二酯在正常人成纤维细胞和人宫颈癌系中的体外抗增殖活性

[0454] 方法。将一系列浓度的化合物与正常成纤维细胞或人宫颈癌细胞系于单层培养物中温育,4天后,通过如先前所述的中性红还原确定活细胞数(Valiaeva N,等人,Chemotherapy,2010,56(1):54-9)。细胞系获自American Type Culture Collection。将结果作图并确定中性红细胞水平减少50%的浓度($CC_{50}$),一式三份。尽管人宫颈癌细胞系中不再出现病毒复制,但是Caski细胞由HPV-16转化且Hela细胞由HPV-18转化。

[0455] 结果。如于下面表11中列出,这些结果表明,本文所述的化合物减少宫颈癌系中的活细胞数的有效性为减少正常的、未转化的人成纤维细胞中的活细胞数的23.6倍(例如,化合物219)至3,750倍(例如,化合物1)。

[0456] 表11.核苷膦酸二酯在正常人成纤维细胞和人宫颈癌系中的体外抗增殖活性

[0457]

| | 细胞毒性浓度 50% ($CC_{50}$) μM | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 # | 正常人成纤维细胞 (HFF) | Caski (HPV-16) | Hela (HPV-18) |
| 219 | 52 | 2.0 | 2.2 |
| 218 | 5.2 | 0.055 | 0.029 |
| 1 | 15 | 0.004 | 0.009 |

[0458] 实施例24.化合物对人T细胞白血病细胞(MT-2)的抗增殖活性

[0459] 细胞毒性测定方法。将MT-2细胞与药物温育72小时并收获。将流式计数小珠(Beckman Coulter,Miami,FL)加入至细胞悬浮液,然后进行碘化丙啶染色以及使用流式细胞仪的分析,并且自细胞计数和活力计算50%细胞毒性浓度($CC_{50}$)。

[0460] 结果。本文公开的化合物是人T细胞白血病(MT-2)细胞中的有效抗增殖剂(表12)。

[0461] 表12.在人MT-2白血病细胞中的体外抗增殖活性

[0462]

| 化合物 # | $CC_{50}$, 50% 细胞毒性浓度 μMMT2 细胞T细胞白血病 |
|---|---|
| 1 | 0.036 ± 0.04 |
| 1a | <0.01 |
| 1b | <0.01 |
| 2 | <0.010 |

[0463] 实施例25.抗-HIV活性.

[0464] 方法HIV抗病毒测定.将MT-2细胞保持于补充有10%FBS、10mM HEPES缓冲液、50IU青霉素/ml和50μg链霉素/ml的RPMI 1640中。通过用HIV-$1_{LAI}$以0.001$TCID_{50}$/细胞的感染复数(MOI)接种MT-2细胞来确定每种化合物的抗病毒活性,然后在三倍系列药物稀释液(三个孔每种稀释液)存在下温育。感染后四天,收获培养上清液,用0.5%Triton X-100裂解,且使用商业ELISA测定来测定p24抗原浓度(Perkin Elmer Life Sciences,Boston,MA)。每种化合物的抗病毒活性被表示为$EC_{50}$,其为抑制p24抗原生成50%所需的浓度。

[0465] 方法细胞毒性测定。将MT-2细胞与药物温育72小时并收获。将流式计数小珠(Beckman Coulter,Miami,FL)加入至细胞悬浮液,然后进行碘化丙啶染色以及使用流式细胞仪的分析,并且自细胞计数和活力计算50%细胞毒性浓度($CC_{50}$)。

[0466] 结果。表13显示,本文公开的化合物具有相当大的针对HIV-1的抗病毒活性并且展现出选择性。

[0467] 表13.HIV-1感染的人成淋巴细胞性白血病细胞中的抗病毒活性

[0468]

| | MT-2细胞中的HIV抗病毒活性 | | |
|---|---|---|---|
| 化合物 # | $EC_{50}$, μM | $CC_{50}$, μM | 选择性指数 |
| 1 | $<1x10^{-5}$ | 0.036 ± 0.04 | >3600 |
| 2 | $<1x10^{-5}$ | $<1x10^{-2}$ | - |
| 218 | 0.13±0.14 (3) | 2.3±1.6 (3) | 17.7 |
| 219 | 2.7±2.1 (3) | 18±3.6 (3) | 6.7 |
| 230 | 0.05±0.03 (3) | 19±2.6 (3) | 380 |
| 231 | 2.2±2.1 (3) | 22±3.0 (3) | 10 |
| $EC_{50}$,有效剂量50%; $CC_{50}$,细胞毒性剂量50%,选择性指数$CC_{50}/EC_{50}$。测定:p24减少。 | | | |

[0469] 实施例26.ANP二酯在被HSV-2感染的HFF细胞中的抗病毒效应

[0470] 方法。将96-孔板中的原始低代人包皮成纤维细胞(HFF)细胞用单纯性疱疹病毒2型的G株以0.01PFU/细胞的MOI感染并温育3天。然后抽吸培养基,细胞单层用结晶紫染色并用蒸馏水漂洗。然后在分光光度计中定量与细胞缔合的结晶紫并且计算足以减少病毒复制50%($EC_{50}$)的化合物的浓度。通过类似的方法平行测量细胞毒性以得到细胞数减少50%的浓度($CC_{50}$)。

[0471] 结果。结果于下面表14中列出。

[0472] 表14.ANP二酯在被HSV-2感染的HFF细胞中的抗病毒效应

[0473]

| 化合物# | $EC_{50}$,μM | $CC_{50}$,μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 219 | 0.10 | 13.1 | 131 |
| 218 | 0.04 | 6.91 | 173 |
| 231 | 0.80 | 34.8 | 43.5 |
| 230 | 0.71 | 37.1 | 52.2 |
| 221 | 3.8 | ＞10 | ＞2.6 |

[0474] 实施例27.口服无环核苷膦酸十八烷基氧基乙基-苄基-(ODE-bn-)二酯和无环核苷膦酸ODE-单酯对Balb-c小鼠的体重中的效应

[0475] 方法。每天通过口服管饲法以指示剂量施用化合物,持续5天。给药前以及在5个剂量后的第六天测量重量。

[0476] 结果。如于下面表15中列出,这些结果表明,西多福韦(CDV)和PMEG的ODE-单酯分别使体重减少14.7%和19.1%,其相对于第零天为高统计学显著性(p＝0.0007和p＜0.001)。然而,与未修饰的化合物比较,CDV和PMEG核苷膦酸酯的口服ODE-苄基二酯对体重没有展现出统计学显著性效应(“ns”)。

[0477] 表15.口服无环膦酸十八烷基氧基乙基-苄基-(ODE-bn-)二酯和无环核苷膦酸十八烷基氧基乙基-单酯对Balb-c小鼠中的体重的效应

[0478]

| 化合物 | 剂量 | 第0天 | 第6天 | p值，0 vs 6 |
|---|---|---|---|---|
| ODE-CDV | 20 mg/kg/天 | 19.88±0.55 (6) | 16.96±1.38 (6) | 0.0007 |
| ODE-bm-CDV (化合物219) | 20 mg/kg/天 | 19.03±1.16 (6) | 19.27±1.32 (6) | ns |
| | | | | |
| ODE-PMEG | 4 mg/kg/天 | 19.17±0.581 (3) | 15.5±0.514 (3) | <0.001 |
| ODE-bm-PMEG (化合物1) | 4 mg/kg/天 | 18.63±0.728 (3) | 18.42±1.00 (3) | ns |

[0479] 实施例28.ANP二酯在被人巨细胞病毒(AD169)感染的细胞中的抗病毒效应

[0480] 方法。将96-孔板中的原始低代人包皮成纤维细胞(HFF)细胞用人巨细胞病毒的AD169株以0.01PFU/细胞的MOI感染并温育14天。然后抽吸培养基，细胞单层用结晶紫染色并用蒸馏水漂洗。然后在分光光度计中定量与细胞缔合的结晶紫并且计算足以减少病毒复制50％($EC_{50}$)的化合物的浓度。通过类似的方法平行测量细胞毒性以得到细胞数减少50％的浓度($CC_{50}$)。

[0481] 结果。结果于下面表16中列出。

[0482] 表16.ANP二酯在被人巨细胞病毒(AD169)感染的细胞中的抗病毒效应

[0483]

| 化合物# | $EC_{50}$，μM | $CC_{50}$，μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 219 | <0.03 | 84.2 | >2807 |
| 218 | <0.03 | 7.49 | >250 |
| 231 | <0.03 | 19.0 | >633 |
| 230 | <0.03 | 3.72 | >124 |
| 1 | <0.03 | 51.5 | >1717 |
| 2 | 0.11 | 18.3 | 166 |

[0484] 实施例29.ANP二酯在被痘苗病毒(Copenhagen)感染的细胞中的抗病毒效应

[0485] 方法：将96-孔板中的原始低代人包皮成纤维细胞(HFF)细胞用痘苗病毒的Copenhagen株以0.01PFU/细胞的MOI感染且温育7天。然后抽吸培养基，细胞单层用结晶紫染色并用蒸馏水漂洗。然后在分光光度计中定量与细胞缔合的结晶紫并且计算足以减少病毒复制50％($EC_{50}$)的化合物的浓度。通过类似的方法平行测量细胞毒性以得到细胞数减少50％的浓度($CC_{50}$)。

[0486] 结果。结果于下面表17中列出。

[0487] 表17.ANP二酯在被痘苗病毒(Copenhagen)感染的细胞中的抗病毒效应

[0488]

| 化合物# | $EC_{50}$，μM | $CC_{50}$，μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 219 | 0.09 | >100 | >1110 |
| 218 | <0.03 | >100 | >3330 |
| 231 | 0.23 | >100 | >435 |
| 230 | 0.06 | 97.5 | 1625 |

[0489] 实施例30.ANP二酯在被BK病毒(Gardner株)感染的细胞中的抗病毒效应

[0490] 方法：将96-孔板中的原始低代人包皮成纤维细胞(HFF)细胞以0.01PFU/细胞的

MOI感染且温育14天。然后抽吸培养基，分离总DNA且通过qPCR使用引物5'-AGT GGA TGG GCA GCC TAT GTA-3'(SEQ ID NO:1)、5'-TCA TAT CTG GGT CCC CTG GA-3'(SEQ ID NO:2)和探针5'-6-FAM AGG TAG AAG AGG TTA GGG TGT TTG ATG GCA CAG TAMRA-3'(SEQ ID NO:3)定量基因组拷贝数。在未感染细胞的平行实验中，通过CELLTITER-GLO®确定细胞毒性发现细胞数减少50％的浓度($CC_{50}$)。

[0491] 结果。结果于下面表18中列出。

[0492] 表18.ANP二酯在被BK病毒(Gardner株)感染的细胞中的抗病毒效应

[0493]

| 化合物# | $EC_{50}$，μM | $CC_{50}$，μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 219 | ＜0.03 | 6.54 | ＞218 |
| 218 | ＜0.03 | 2.80 | ＞93 |
| 231 | ＜0.03 | 13.29 | ＞443 |
| 230 | 0.06 | 19.61 | 327 |
| 1 | ＜0.03 | 3.06 | ＞102 |
| 2 | ＜0.03 | 7.14 | ＞238 |

[0494] 实施例31.ANP二酯在被HSV-1(E-377)感染的HFF细胞中的抗病毒效应

[0495] 方法。将96-孔板中的原始低代人包皮成纤维细胞(HFF)细胞用单纯性疱疹病毒1型的E377株以0.01PFU/细胞的MOI感染并温育3天。然后抽吸培养基，细胞单层用结晶紫染色并用蒸馏水漂洗。然后在分光光度计中定量与细胞缔合的结晶紫并且计算足以减少病毒复制50％($EC_{50}$)的化合物的浓度。通过类似的方法平行测量细胞毒性以得到细胞数减少50％的浓度($CC_{50}$)。

[0496] 结果。结果于下面表19中列出。

[0497] 表19.ANP二酯在被HSV-1(E-377)感染的HFF细胞中的抗病毒效应

[0498]

| 化合物# | $EC_{50}$，μM | $CC_{50}$，μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 219 | 1.25 | 19.3 | 15.4 |
| 218 | 0.92 | 14.5 | 15.8 |
| 231 | 1.40 | 88.3 | 63 |
| 230 | 2.77 | 82.2 | 30 |
| 1 | 1.08 | ＞100 | ＞93 |
| 2 | ＞4.0 | 16.6 | ＜4.2 |

[0499] 实施例32.ANP二酯在HPV-11感染的HEK293细胞中的抗病毒效应

[0500] 方法。将含有来源的质粒与HPV-11 E1和E2蛋白质表达载体共转染到HEK 293细胞中。在转染后4小时，用化合物稀释液处理细胞并将细胞温育48小时。用DpnI和核酸外切酶III检测病毒来源的复制以除去未复制的输入细菌质粒DNA。通过qPCR定量剩余的复制DNA。通过台盼蓝拒染确定毒性。

[0501] 结果。结果于下面表20中列出。

[0502] 表20.ANP二酯在HPV-11感染的HEK 293细胞中的抗病毒效应

[0503]

| 化合物# | $EC_{50}$,μM | $CC_{50}$,μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 1 | 0.49 | ＞100 | ＞204 |
| 1a | [1.06,$EC_{90}$] | - | - |
| 1b | [1.16,$EC_{90}$] | - | - |
| 218 | 0.77 | ＞100 | ＞370 |
| 2 | 0.27 | ＞100 | ＞130 |
| 219 | 2.04 | ＞10 | ＞4.9 |
| 230 | 0.56 | ＞10 | ＞17.9 |
| 231 | 1.56 | ＞10 | ＞6.41 |

[0504] **$EC_{90}$为病毒复制减少90％所需的浓度。

[0505] 实施例33.ANP二酯在HPV-16感染的HEK293细胞中的抗病毒效应

[0506] 方法。将含有来源的质粒与HPV-16 E1和E2蛋白质表达载体共转染到HEK 293细胞中。在转染后4小时，用化合物稀释液处理细胞并将细胞温育48小时。用DpnI和核酸外切酶III检测病毒来源的复制以除去未复制的输入细菌质粒DNA。通过qPCR定量剩余的复制DNA。通过台盼蓝拒染确定毒性。

[0507] 结果。结果于下面表21中列出。

[0508] 表21.ANP二酯在HPV-16感染的HEK 293细胞中的抗病毒效应

[0509]

| 化合物# | $EC_{50}$,μM | $CC_{50}$,μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 218 | 0.24 | ＞10 | ＞41.7 |
| 219 | 2.23 | ＞10 | ＞4.48 |
| 1 | 0.20 | ＞10 | ＞50 |
| 19 | 5.27 | ＞10 | ＞1.9 |
| 2 | 0.99 | ＞10 | ＞10.1 |

[0510] 实施例34.ANP二酯在HPV-18感染的原发性人角化细胞筏中的抗病毒效应

[0511] 方法。将原发性人角化细胞(PHK)用含有G418抗性基因质粒的HPV-18基因组转染，其通过Cre-loxP-介导的切除重组产生。用G418选择4天后，将存活细胞培养2-3天且用于发展成筏培养物，在筏培养物中在10天或多于10天内PHK细胞分层且分化成鳞状上皮。HPV-18病毒DNA通常在使筏培养物抬升至空气-培养基界面的10-14天之间扩增。从第6或8天在三种加入至培养基的浓度下确定试验化合物的功效和毒性，直到第14天。每隔一天更换培养基。在收获之前，将BrdU以100μg/ml加入至培养基以证明宿主细胞DNA复制。收获一组筏培养物(含或不含试验化合物)用于定量实时PCR(qPCR)以确定HPV-18DNA/细胞的复制数。将另一组的筏培养物固定于福尔马林中，埋入石蜡中并且通过组织学确定毒性。使另外的部分经受原位杂交以定位病毒DNA扩增和BrdU掺入，这指示宿主在基底层和上基底层中的DNA复制。

[0512] 结果。结果于下面表22中列出。

[0513] 表22.ANP二酯在HPV-18感染的原发性人角化细胞筏中的抗病毒效应

[0514]

| 化合物# | $EC_{50}$,μM | $CC_{50}$,μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 218 | 0.25 | ＞10 | ＞39 |
| 219 | 1.06 | ＞10 | ＞9.4 |
| 1 | 0.21 | 10 | 48 |

[0515] 实施例35.ANP二酯在JC病毒(MAD-1)感染的COS7细胞中的抗病毒效应。

[0516] 方法。将96-孔板中的COS7细胞用JC病毒的MAD-1株以0.01PFU/细胞的MOI感染且温育7天。然后抽吸培养基,分离总DNA且通过qPCR使用引物5'-CTG GTC ATG TGG ATG CTG TCA-3'(SEQ ID NO:4)和5'-GCC AGC AGG CTG TTG ATA CTG-3'(SEQ ID NO:5)以及探针5'-6-FAM-CCC TTT GTT TGG CTG CT-TAMRA-3(SEQ ID NO:6)与质粒pMP508一起定量基因组拷贝数以提供用于定量的标准曲线。在未感染细胞的平行实验中,通过CELLTITER-GLO®确定细胞毒性以发现细胞数减少50%的浓度($CC_{50}$)。

[0517] 结果。结果于下面表23中列出。

[0518] 表23.ANP二酯在JC病毒(MAD-1)感染的COS7细胞中的抗病毒效应

[0519]

| 化合物# | $EC_{50}$,μM | $CC_{50}$,μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 1 | 0.07 | 63.8 | 911 |
| 2 | ＞4 | 10.6 | ＜2.7 |
| 218 | ＞4 | 10.2 | ＜2.6 |
| 219 | ＞4 | 12.8 | ＜3.2 |
| 230 | ＞4 | 18.4 | ＜4.6 |
| 231 | ＞20 | 62.6 | ＜3 |

[0520] 实施例36.ANP二酯在HIV-$1_{92US727}$感染的人外周血单核细胞中的抗病毒效应

[0521] 方法。如先前所述执行基于人外周血单核细胞(PBMC)的抗-HIV测定(K.M.Watson,等人,2008,Antimicrob Agents Chemother.52:2787)。简言之,将在IL-2存在下培养的PHA-刺激的PBMC以$1\times10^6$个细胞/mL悬浮且加入至96孔圆底板。将系列稀释的测试材料以一式三份加入至该板,随后加入适当的预滴定的HIV株。将培养物在37℃/5%$CO_2$下温育7天。在温育后,收集上清液以通过上清液的逆转录酶活性来分析病毒复制以及通过四唑鎓染料XTT还原(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-四唑鎓氢氧化物)来分析细胞的活力。以一式三份进行所有测定。Microsoft Excel 2007用于分析数据以及对数据进行绘图。计算每种化合物的病毒复制相较于未处理的病毒对照的还原百分比。将药物处理的未感染的细胞与仅在培养基中的未感染细胞比较,计算每种化合物的细胞对照值百分比

[0522] 结果。结果于下面表24中列出。

[0523] 表24.ANP二酯在HIV-$1_{92US727}$感染的人外周血单核细胞中的抗病毒效应

[0524]

| 化合物# | $EC_{50}$,μM | $CC_{50}$,μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 218 | ＜0.010 | 0.23 | ＞23.0 |
| 230 | ＜0.10 | 0.55 | ＞5.5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 219 | <0.10 | 2.87 | >28.7 |
| 231 | <0.30 | 19.0 | >63.3 |
| 2 | <0.010 | 11.0 | >1100 |
| 1 | <0.010 | 0.04 | >4.0 |
| 19 | <0.003 | 0.018 | >9.0 |
| 25 | <0.002 | 0.25 | >125 |
| 164 | <0.40 | 15.0 | >37.5 |
| 146 | <0.04 | 12.5 | >312 |
| 74 | <0.005 | 24.6 | >4920 |
| 92 | <0.005 | 24.1 | >4820 |
| 73 | <0.005 | 11.3 | >2260 |

[0525] 实施例37.ANP二酯对乙肝病毒在2.2.15细胞中的复制的体外抗病毒效应

[0526] 方法。使用在96孔平底组织培养板上保持的2.2.15细胞(基因型ayw;亲本细胞HepG2)的汇合培养物进行HBV抗病毒测定(Korba&Gerin,Antivir.Res.,1992,19:55和Iyer,等人,Antivir Agents Chem Chemother.,2004,48:2199)。对于等同于慢性感染的个体中观察到的那些的活性、高水平的HBV复制,需要该培养系统中的汇合(Sells,等人,J.Virol.,1988,62:2836;Korba&Gerin,Antivir.Res.,1992,19:55)。将培养物处理7天。在最后一次处理后24小时,通过定量印迹杂交来评估培养基中的HBV DNA水平(表示HBV病毒粒子生成)。在最后一次处理后24小时,通过摄入中性红染料评估细胞毒性($A_{510}$)。拉米夫定(LMV)用作标准测定对照。使用从所有处理培养物组合的数据通过线性回归分析(MS EXCEL®, QUATTROPRO®)计算$EC_{50}$、$EC_{90}$和$CC_{50}$值(Korba&Gerin,1992,同上;Okuse,等人,Antivir.Res.,2005,65:23)。通过回归分析产生的标准误差计算$EC_{50}$和$EC_{90}$值的标准偏差。$EC_{50}$和$EC_{90}$是观察到HBV DNA分别抑制2倍或10倍(相对于未处理培养物中的平均水平)的药物浓度。$CC_{50}$是观察到中性红染料摄入的水平减少2倍(相对于未处理培养物中的平均水平)的药物浓度。

[0527] 结果。结果于下面表25中列出。

[0528] 表25.ANP二酯对乙肝病毒在2.2.15细胞中的复制的体外抗病毒效应

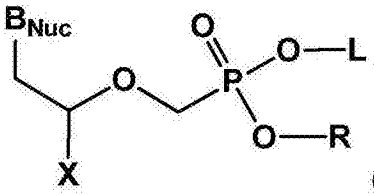
[0529]

| 化合物 # | $EC_{50}$, μM | $CC_{50}$, μM | 选择性指数 |
|---|---|---|---|
| 2 | 0.88 | >100 | >113 |
| 218 | 0.76 | >100 | >132 |
| 219 | 0.45 | >100 | >223 |
| 19 | 43.0 | >100 | >2.33 |
| 1 | 0.44 | >100 | >226 |
| 146 | 33.0 | >100 | >3.03 |
| 164 | 0.46 | >100 | >216 |
| 74 | 6.5 | 64 | 10 |
| 92 | 7.3 | 68 | 9.3 |
| 73 | 34 | 63 | 1.9 |

[0530] VII.实施方案

[0531] 第一组实施方案P1-P7如下。

[0532] 实施方案P1.一种具有式(I)结构的化合物：

[0533] 

(I)

或其立体异构体、盐、水合物、溶剂化物、或结晶形式，其中$B_{Nuc}$是天然存在的嘌呤或嘧啶碱、或其类似物；L是亲脂性前部分、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、或具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$ (II)的O-取代的甘油基，其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基、或取代的或未取代的芳基；R是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级杂烷基、取代的或未取代的低级环烷基、取代的或未取代的低级杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的低级杂芳基；且X为氢、取代的或未取代的低级烷基、或取代的或未取代的低级杂烷基。

[0534] 实施方案P2.一种治疗受试者的病毒疾病的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的实施方案P1的化合物。

[0535] 实施方案P3.一种用于治疗受试者的癌症的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的实施方案P1的化合物。

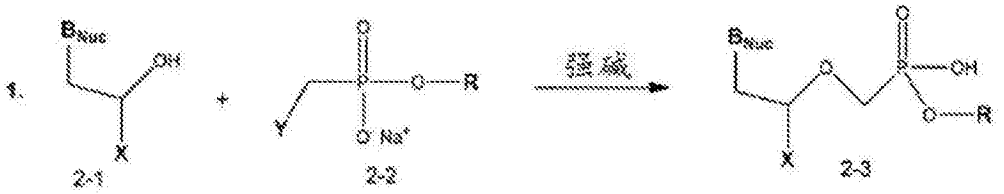
[0536] 实施方案P4.一种杀死或抑制经转化细胞的生长的方法，其包括使经转化细胞与治疗有效量的实施方案P1的化合物接触。

[0537] 实施方案P5.一种用于治疗受试者的增殖性病症的方法，其包括向需要其的受试者施用治疗有效量的实施方案P1的化合物。

[0538] 实施方案P6.一种药物组合物，其包含根据实施方案P1的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0539] 实施方案P7.一种根据方案2合成具有式(I)的结构的化合物的方法：

[0540] 方案2

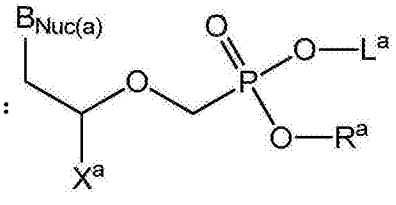



[0541]

[0542] 其中$B_{Nuc}$是天然存在的嘌呤或嘧啶碱、或其类似物；L是亲脂性前部分、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、或具有式$-CH_2CH(OR^1)-CH_2(OR^2)$ (II)的O-取代的甘油基，其中$R^1$和$R^2$独立地是取代的或未取代的烷基、或取代的或未取代的芳基；R是取代的或未取代的低级烷基、取代的或未取代的低级杂烷基、取代的或未取代的低级环烷基、取代的或未取代的低级杂环烷基、取代的或未取代的芳基、或取代的或未取代的低级杂芳基；且X为氢、取代的或未取代的低级烷基、或取代的或未取代的低级杂烷基；且Y是离去基团；所述方法包括：1)使具有式(2-1)的结构的经保护的核苷$B_{Nuc}$与具有式(2-2)的结构的酯在强碱存在下在适合的条件下接触以提供具有式(2-3)的结构的单酯；以及2)使具有式(2-3)的结构的所述单酯与L-OH在偶联剂存在下反应，从而合成具有式(I)的结构的化合物。

[0543] 进一步的实施方案包括下列实施方案。

[0544] 实施方案1.一种式(Ia)化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式：




(Ia)

其中：$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶；$L^a$是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分被选自以下的一个或多个基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；$R^a$选自由以下组成的组：未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；且$X^a$为氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基。

[0545] 实施方案2.如实施方案1所述的化合物，其中$X^a$为氢。

[0546] 实施方案3.如实施方案1所述的化合物，其中$X^a$是甲基。

[0547] 实施方案4.如实施方案1所述的化合物，其中$X^a$是甲氧基。

[0548] 实施方案5.如实施方案1所述的化合物，其中$X^a$是氟取代的$C_{1-6}$烷基。

[0549] 实施方案6.如实施方案5所述的化合物，其中$X^a$是$CH_2F$。

[0550] 实施方案7.如实施方案1所述的化合物，其中$X^a$是$CH_2OH$。

[0551] 实施方案8.如实施方案1-7中任一项所述的化合物，其中$L^a$是未取代的$C_{13-29}$杂烷基。

[0552] 实施方案9.如实施方案8所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{11-21}-CH_3$。

[0553] 实施方案10.如实施方案9所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_2-O-(CH_2)_{17}-CH_3$。

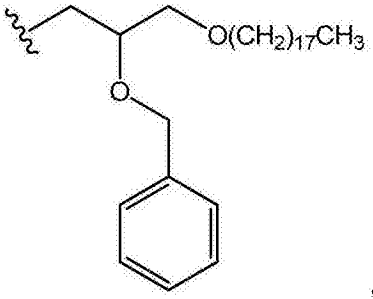
[0554] 实施方案11.如实施方案9所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_3-O-(CH_2)_{15}-CH_3$。

[0555] 实施方案12.如实施方案8所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{10-20}-(CHCH_3)-CH_3$。

[0556] 实施方案13.如实施方案1-7中任一项所述的化合物，其中$L^a$是取代的甘油基部分。

[0557] 实施方案14.如实施方案13所述的化合物，其中$L^a$具有结构$-(CH_2)-CH(OR^{a1})-(CH_2)-O(CH_2)_{11-21}-CH_3$，其中$R^{a1}$是取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。

[0558] 实施方案15.如实施方案14所述的化合物，其中$L^a$具有结构

[0559] 

。

[0560] 实施方案16.如实施方案1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的芳基。

[0561] 实施方案17.如实施方案16所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的苯基。

[0562] 实施方案18.如实施方案16所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基是取代的或未取代的萘基。

[0563] 实施方案19.如实施方案1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)。

[0564] 实施方案20.如实施方案19所述的化合物，其中所述取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)是取代的或未取代的苄基。

[0565] 实施方案21.如实施方案1所述的化合物，其中$R^a$是取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)。

[0566] 实施方案22.如实施方案21所述的化合物，其中所述取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)是取代的或未取代的半乳糖基。

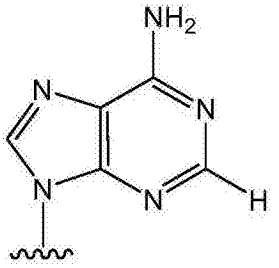
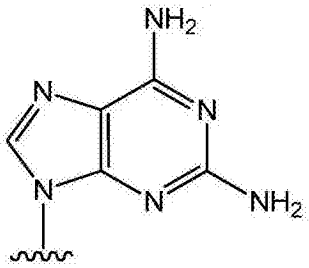
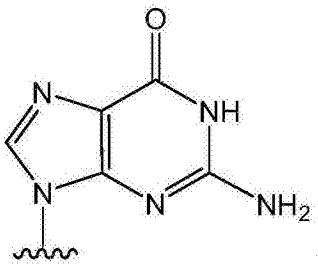
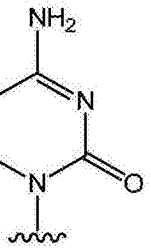
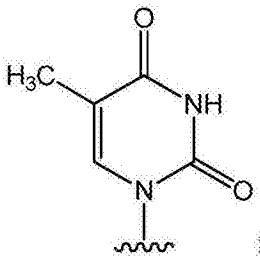
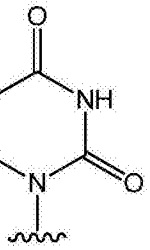
[0567] 实施方案23.如实施方案1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤。

[0568] 实施方案24.如实施方案1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘧啶。

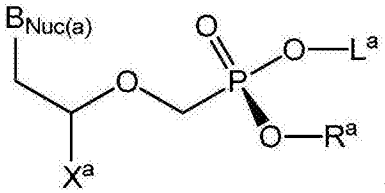
[0569] 实施方案25.如实施方案1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$为非天然存在的嘌呤。

[0570] 实施方案26.如实施方案1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$为非天然存在的嘧啶。

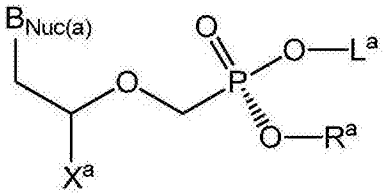
[0571] 实施方案27.如实施方案1所述的化合物，其中$B_{Nuc(a)}$选自由以下组成的组：


、

、

、

、

和

。

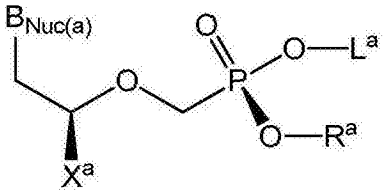
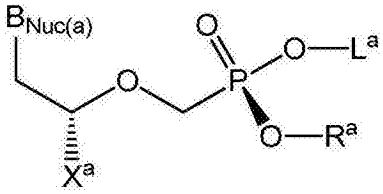
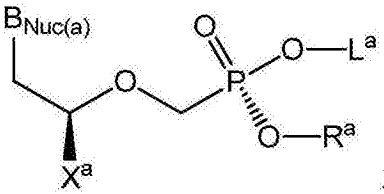
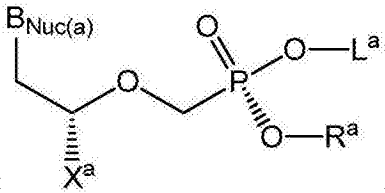
[0572] 实施方案28.如实施方案1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：


。

[0573] 实施方案29.如实施方案1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

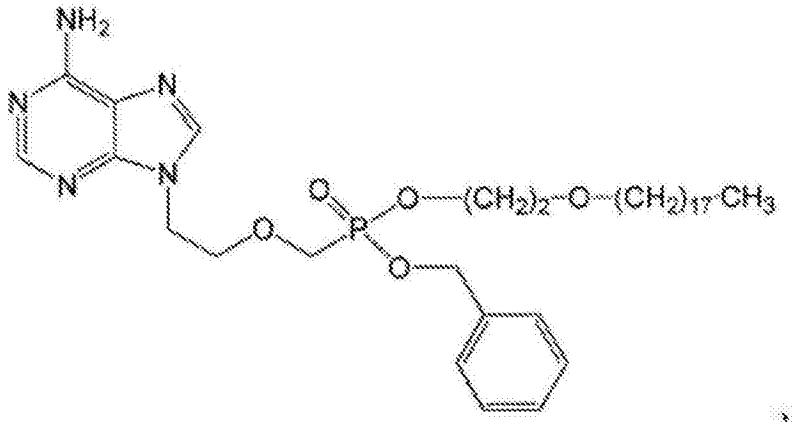

。

[0574] 实施方案30.如实施方案1所述的化合物，其中所述化合物具有结构：

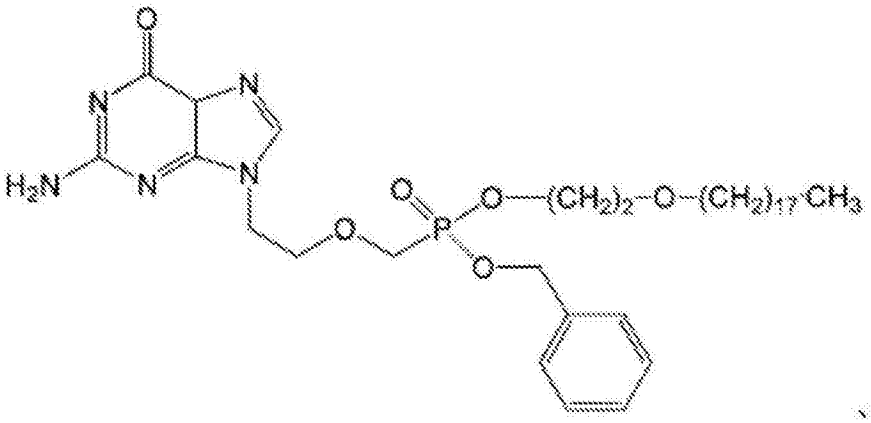

、

、

或

。

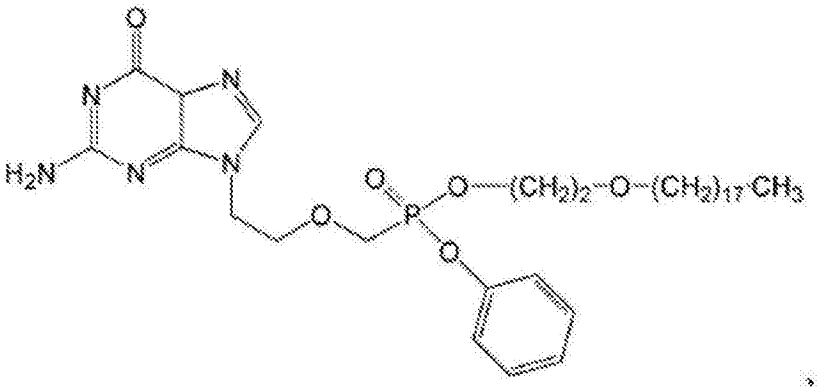
[0575] 实施方案31.如实施方案1所述的化合物，其中所述化合物选自表1-10中的化合物的任一种、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式。

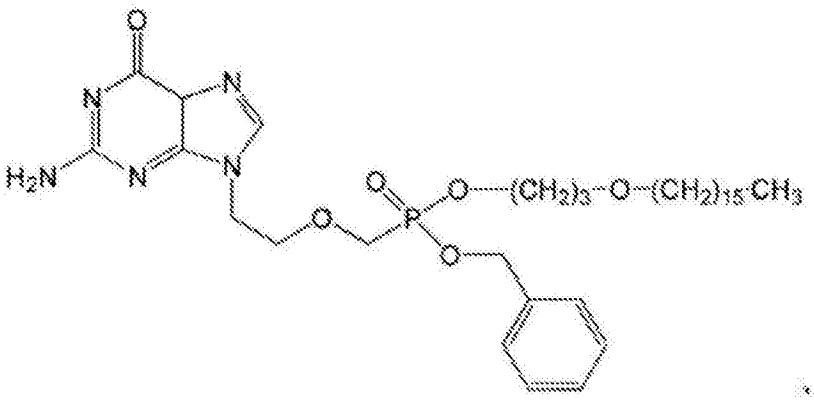
[0576] 实施方案32.如实施方案1所述的化合物，其中所述化合物选自由以下组成的组：



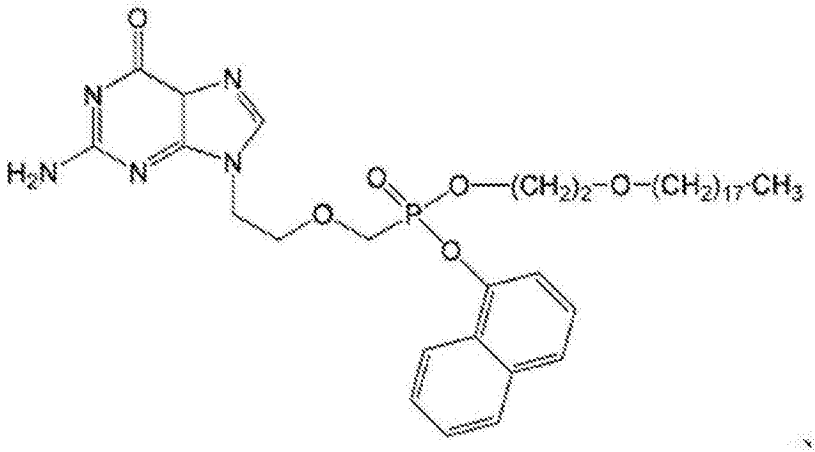
[0577]

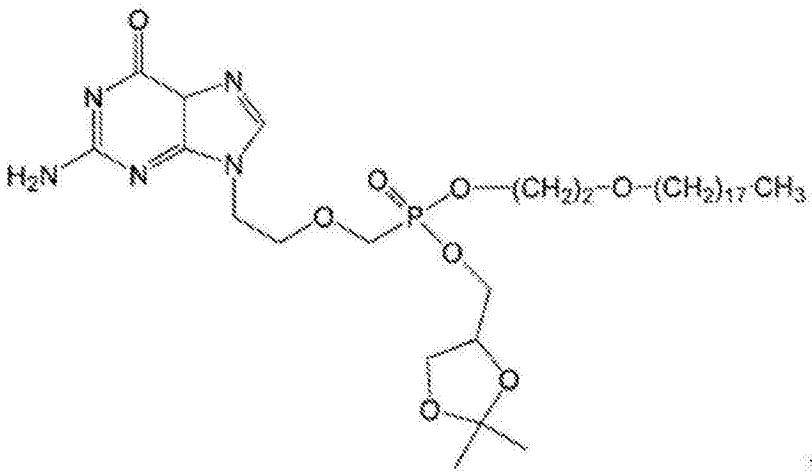


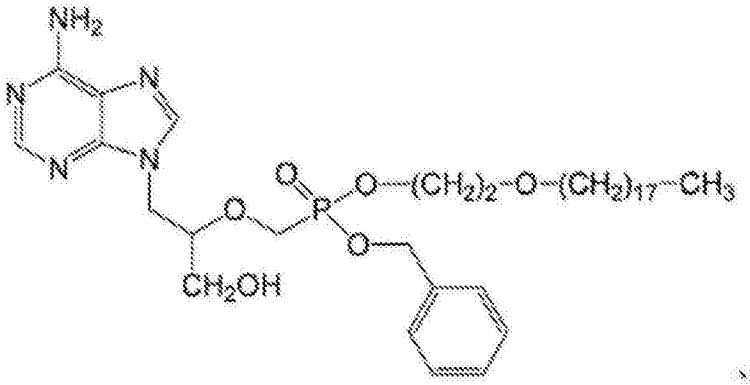


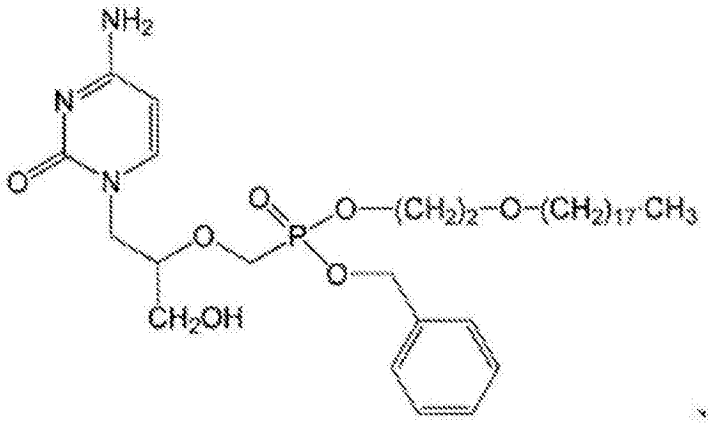


[0578]

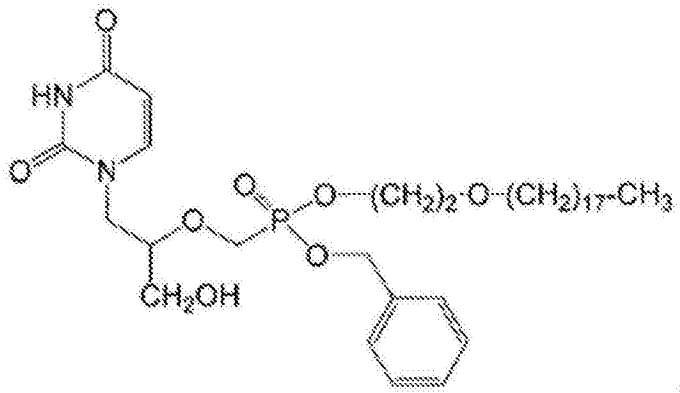


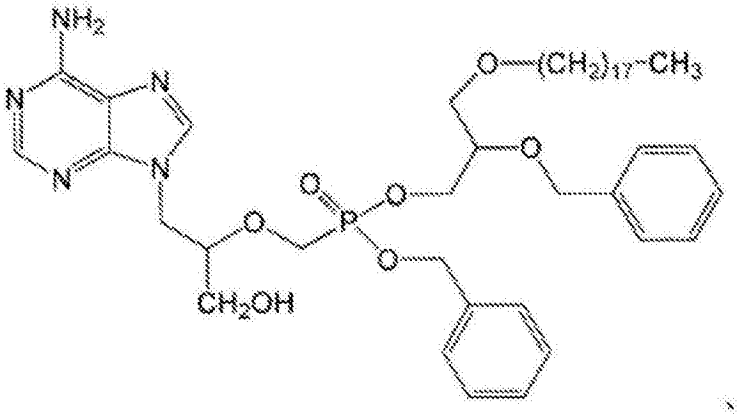


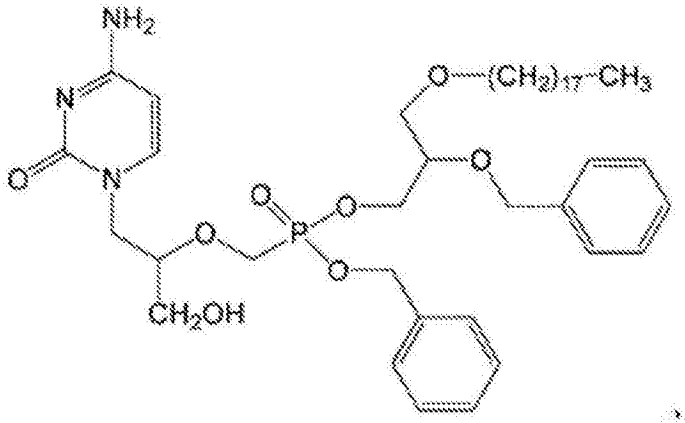


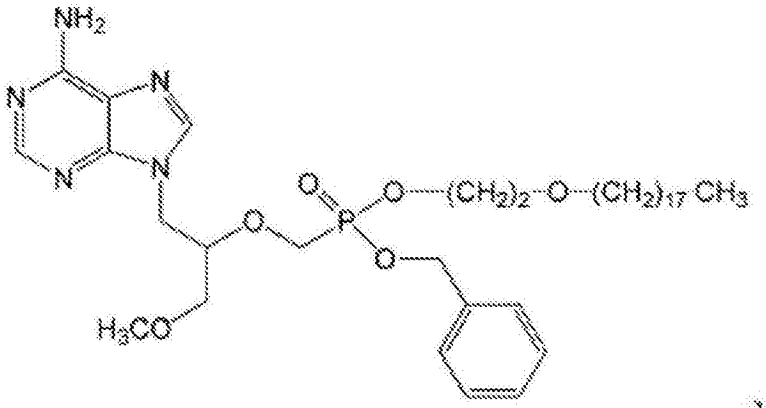


[0579]

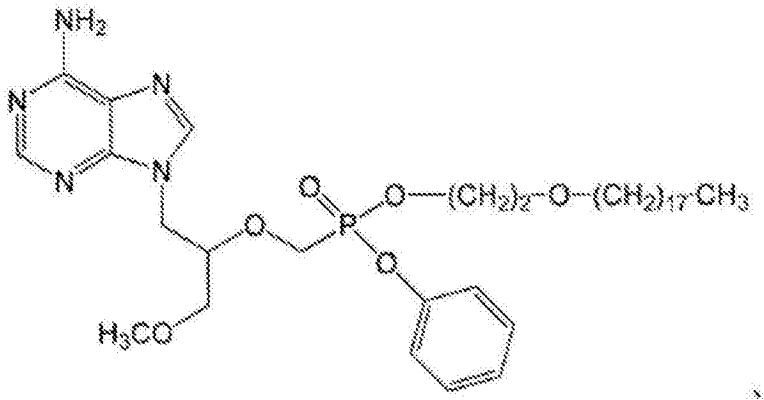


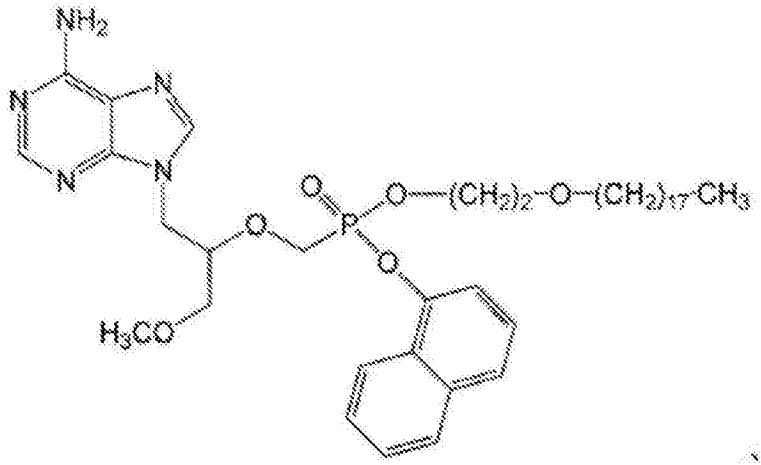


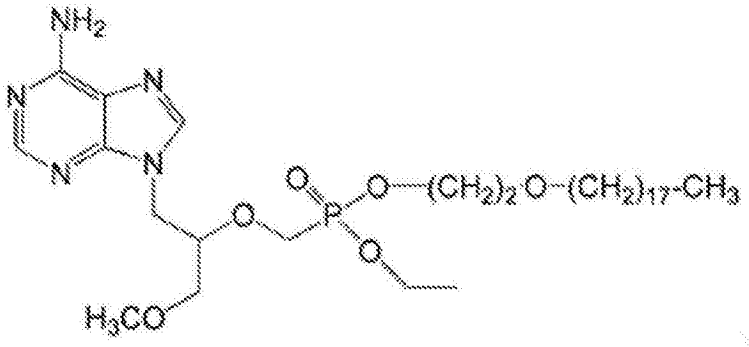


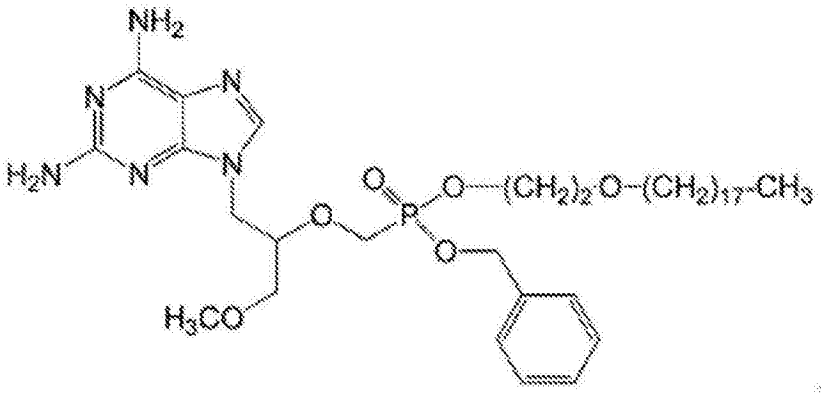


[0580]

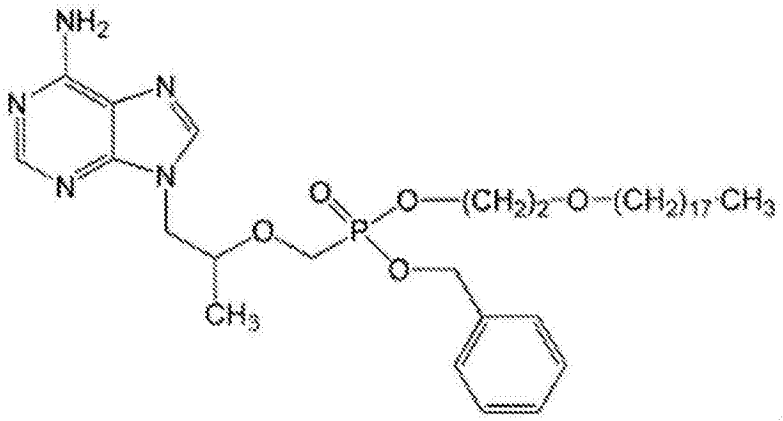


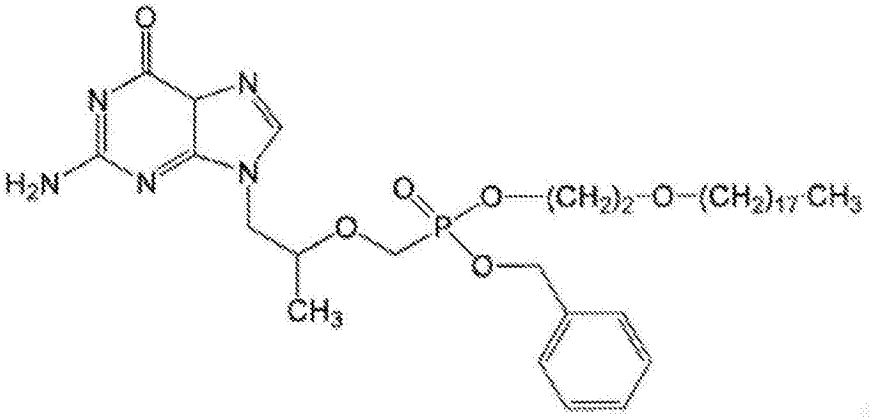


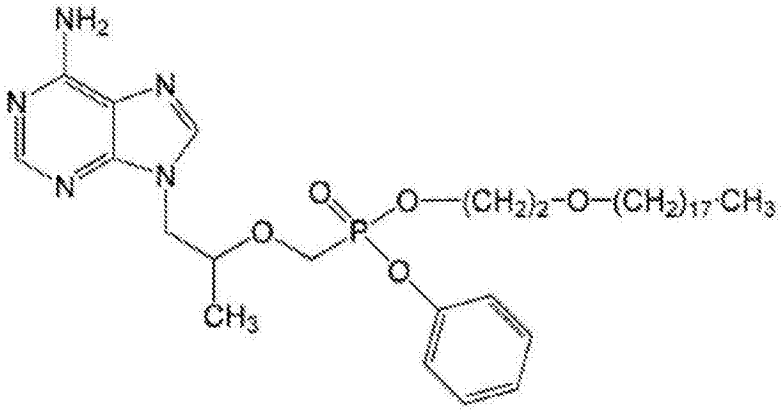




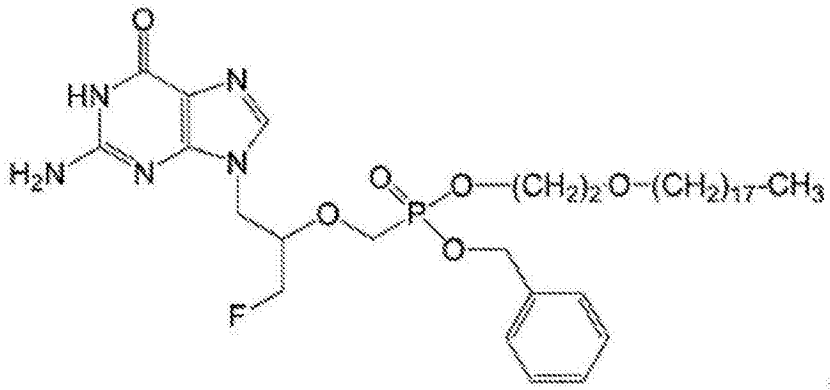
[0581]







[0582]



[0583] 或任何前述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式。

[0584] 实施方案33.一种药物组合物，其包括有效量的如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式、和药学上可接受的赋形剂。

[0585] 实施方案34.如实施方案33所述的药物组合物，其中所述药物组合物呈霜剂、凝胶或软膏剂的形式。

[0586] 实施方案35.如实施方案33或34所述的药物组合物，其中所述药物组合物为局部用制剂。

[0587] 实施方案36.如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的病毒疾病的药剂中的用途，其中所述病毒疾病选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0588] 实施方案37.如实施方案36所述的用途，其中所述病毒为人乳头状瘤病毒。

[0589] 实施方案38.如实施方案37所述的用途，所述化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒。

[0590] 实施方案39.如实施方案37所述的用途，其中所述人乳头状瘤病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

[0591] 实施方案40.如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于治疗受试者的宫颈癌的药剂中的用途。

[0592] 实施方案41.如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式在制备用于抑制由病毒转化的细胞生长的药剂中的用途，其中

所述病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0593] 实施方案42.如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的病毒疾病，其中所述病毒疾病选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0594] 实施方案43.如实施方案42所述的化合物，其中所述病毒为人乳头状瘤病毒。

[0595] 实施方案44.如实施方案43所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗多种类型的人乳头状瘤病毒。

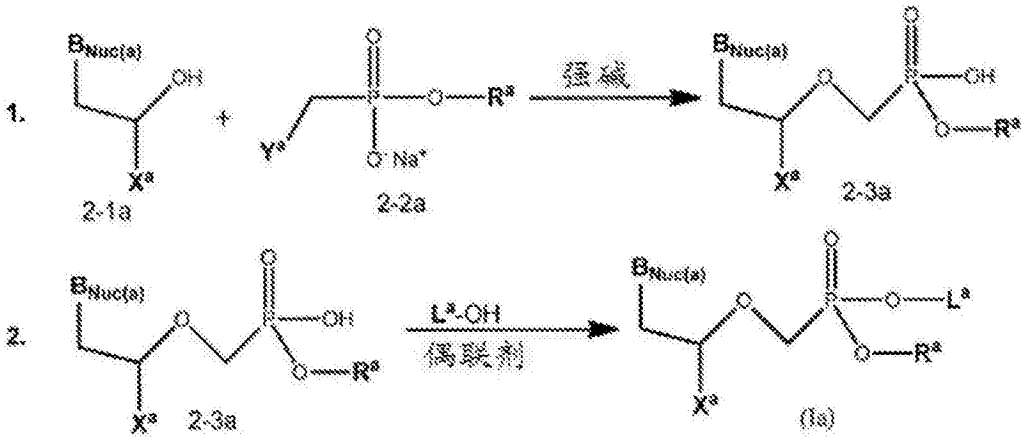
[0596] 实施方案45.如实施方案43所述的化合物，其中所述人乳头状瘤病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒11型、16型和18型。

[0597] 实施方案46.如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于治疗受试者的宫颈癌。

[0598] 实施方案47.如实施方案1-32中任一项所述的化合物、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或结晶形式，其用于抑制由病毒转化的细胞生长，其中所述病毒选自由以下组成的组：人乳头状瘤病毒、HIV、乙肝病毒、丙型肝炎病毒、天花病毒、痘苗病毒、腺病毒、巨细胞病毒、单纯性疱疹病毒1、单纯性疱疹病毒2、埃-巴二氏病毒、BK病毒、JC病毒、猫白血病病毒和猫免疫缺陷病毒。

[0599] 实施方案48.一种根据实施方案1合成所述式(Ia)化合物的方法：

[0600]




[0601] 其中：$B_{Nuc(a)}$是天然存在的嘌呤、天然存在的嘧啶、非天然存在的嘌呤或非天然存在的嘧啶；

[0602] $L^a$是未取代的$C_{12-24}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基或取代的甘油基部分，其中所述甘油基部分被选自以下的一个或多个基团取代：未取代的$C_{13-29}$烷基、未取代的$C_{13-29}$杂烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；$R^a$选自由以下组成的组：未取代的$C_{1-6}$烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的芳基($C_{1-6}$烷基)、取代的或未取代的杂芳基($C_{1-6}$烷基)和取代的或未取代的杂环烷基($C_{1-6}$烷基)；$X^a$为氢、未取代的$C_{1-6}$烷基、卤素取代的$C_{1-6}$烷基、羟基取代的$C_{1-6}$烷基或未取代的$C_{1-6}$烷氧基；且

$Y^a$是离去基团；所述方法包括：使具有经保护的$B_{Nuc(a)}$的式(2-1a)化合物与式(2-2a)化合物在强碱存在下接触以形成式(2-3a)化合物；以及使式(2-3a)化合物与$L^a$-OH在偶联剂存在下反应以形成所述式(Ia)化合物。

序列表
<110> 加利福尼亚大学董事会
Hostetler, Karl Y.
Beadle, James R.
Valiaeva, Nadejda
<120> 无环核苷膦酸二酯
<130> 88654-900583
<150> US 61/793,993
<151> 2013-03-15
<160> 6
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 1
agtggatggg cagcctatgt a 21
<210> 2
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 2
tcatatctgg gtcccctgga 20
<210> 3
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<220>
<221> 杂项特征
<222> (1)..(1)
<223> 用6-FAM修饰的5'残基
<220>

<221> 杂项特征
<222> (33)..(33)
<223> 用TAMRA修饰的3'残基
<400> 3
aggtagaaga ggttagggtg tttgatggca cag 33
<210> 4
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 4
ctggtcatgt ggatgctgtc a 21
<210> 5
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<400> 5
gccagcaggc tgttgatact g 21
<210> 6
<211> 17
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成多核苷酸
<220>
<221> 杂项特征
<222> (1)..(1)
<223> 用6-FAM修饰的5'残基
<220>
<221> 杂项特征
<222> (17)..(17)
<223> 用TAMRA修饰的3'残基
<400> 6
ccctttgttt ggctgct 17

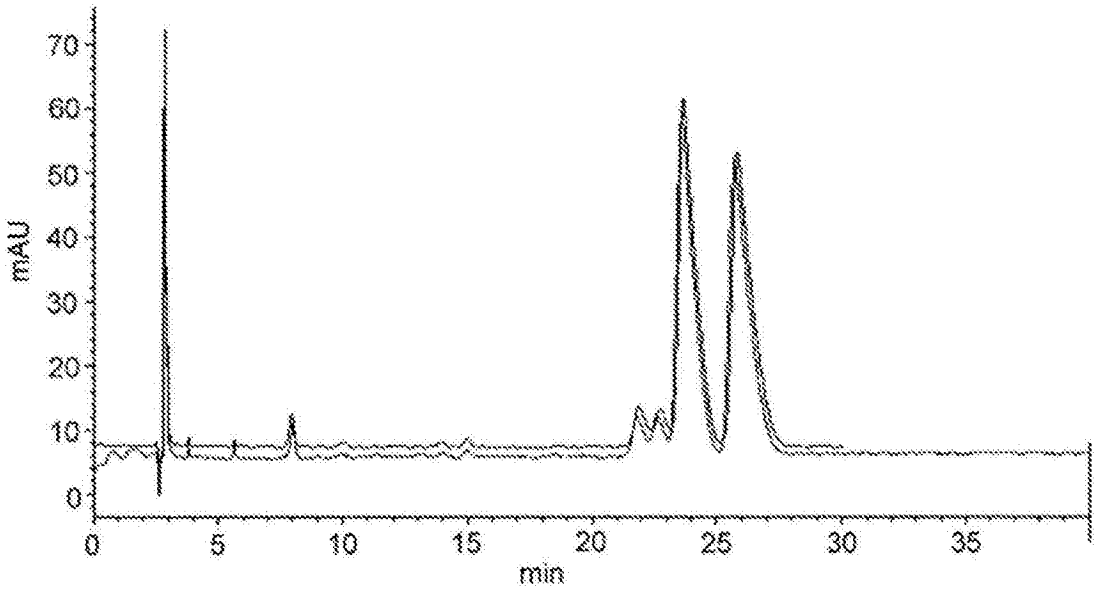



图1