



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116710465 A

(43) 申请公布日 2023. 09. 05

(21) 申请号 202280009277.3

(22) 申请日 2022.01.25

(30) 优先权数据

63/141,450 2021.01.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.07.13

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/013660 2022.01.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/159872 EN 2022.07.28

(71) 申请人 腾盛博药生物科技有限公司

地址 美国北卡罗莱纳州达勒姆市科克兰街

110,05-130单元,壹城中心WeWork工

作室,邮编:27701

(72) 发明人 徐连红

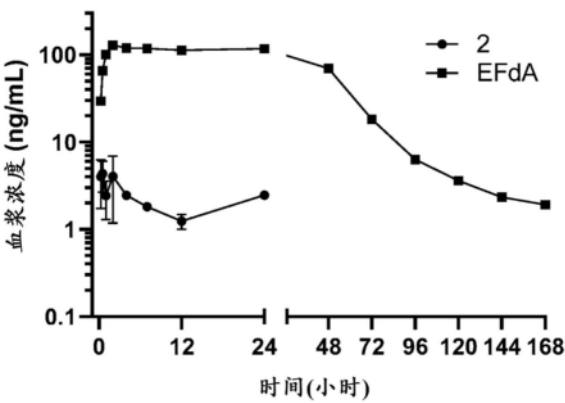
权利要求书6页 说明书98页 附图2页

(54) 发明名称

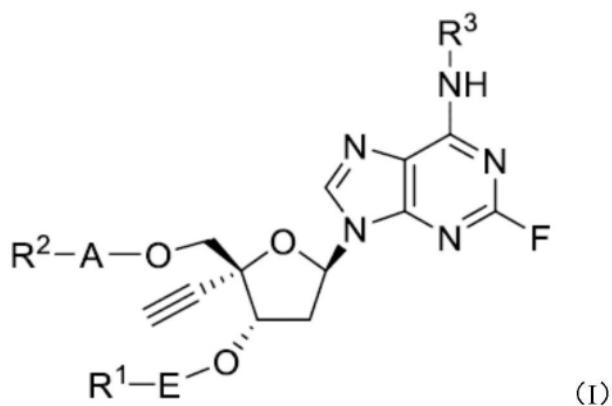
腺苷衍生物和包含其的药物组合物

(57) 摘要

本申请公开了可用于治疗HIV感染或RNA病毒感染的腺苷衍生物前药和其组合物。



1. 一种具有式(I)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其特征在于:

A和E各自独立地选自:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自:化学键、O、NH和S;

J选自:化学键、O、NH、S、和-(CO)-G-;

R¹选自:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一个不为H;

R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R³选自:H、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

2. 如权利要求1所述的腺苷衍生物,其特征在于,A选自:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。

3. 如权利要求1或2所述的腺苷衍生物,其特征在于,A是-(CO)-G-或-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,E是化学键、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,E是化学键。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,G是化学键或O。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,J是化学键或O。

8. 如权利要求1-7中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,G是O并且所述J是化学键。

9. 如权利要求1-8中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,R¹是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,R¹是H。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,R²是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基。

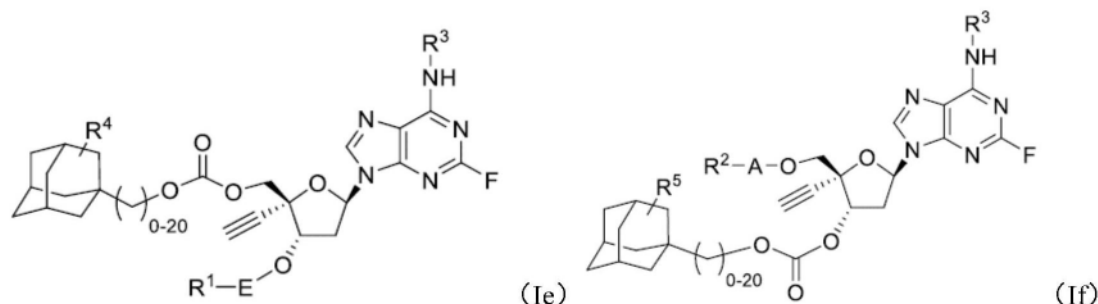
12. 如权利要求1-11中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,R²是金刚烷基。

13. 如权利要求1-8中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^1 和 R^2 与其连接的原子一起形成6至15元杂环。

14. 如权利要求1-13中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^3 是-(CO)- C_{1-5} 烷基、-(CO)-O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^3 是H。

16. 如权利要求1所述的腺苷衍生物,其特征在于,所述腺苷衍生物是式(Ie)、(If)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其特征在于:

A和E各自独立地选自:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

G选自:化学键、O、NH和S;

J选自:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R^1 选自:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^2 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;

R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^5 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

17. 如权利要求1所述的腺苷衍生物,其特征在于,A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-J-。

18. 如权利要求17所述的腺苷衍生物,其特征在于,A是-(CO)-G-或-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-J-。

19. 如权利要求17或18所述的腺苷衍生物,其特征在于,E是化学键。

20. 如权利要求17-19中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,G是化学键或O。

21. 如权利要求17-20中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,J是化学键或O。

22. 如权利要求17-21中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于,G是O并且J是化学键。

23. 如权利要求17-22中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^1 和 R^2 各自独立地是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。

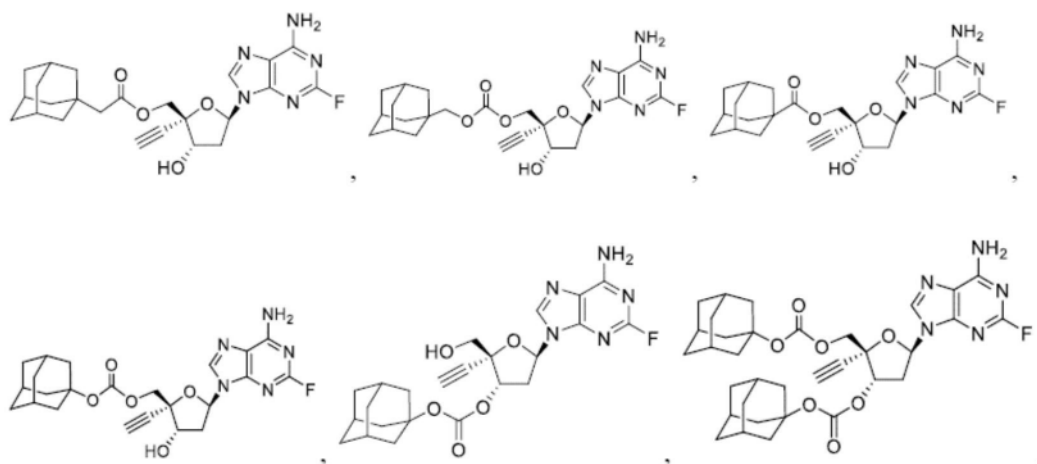
24. 如权利要求17-23中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^1 是H。

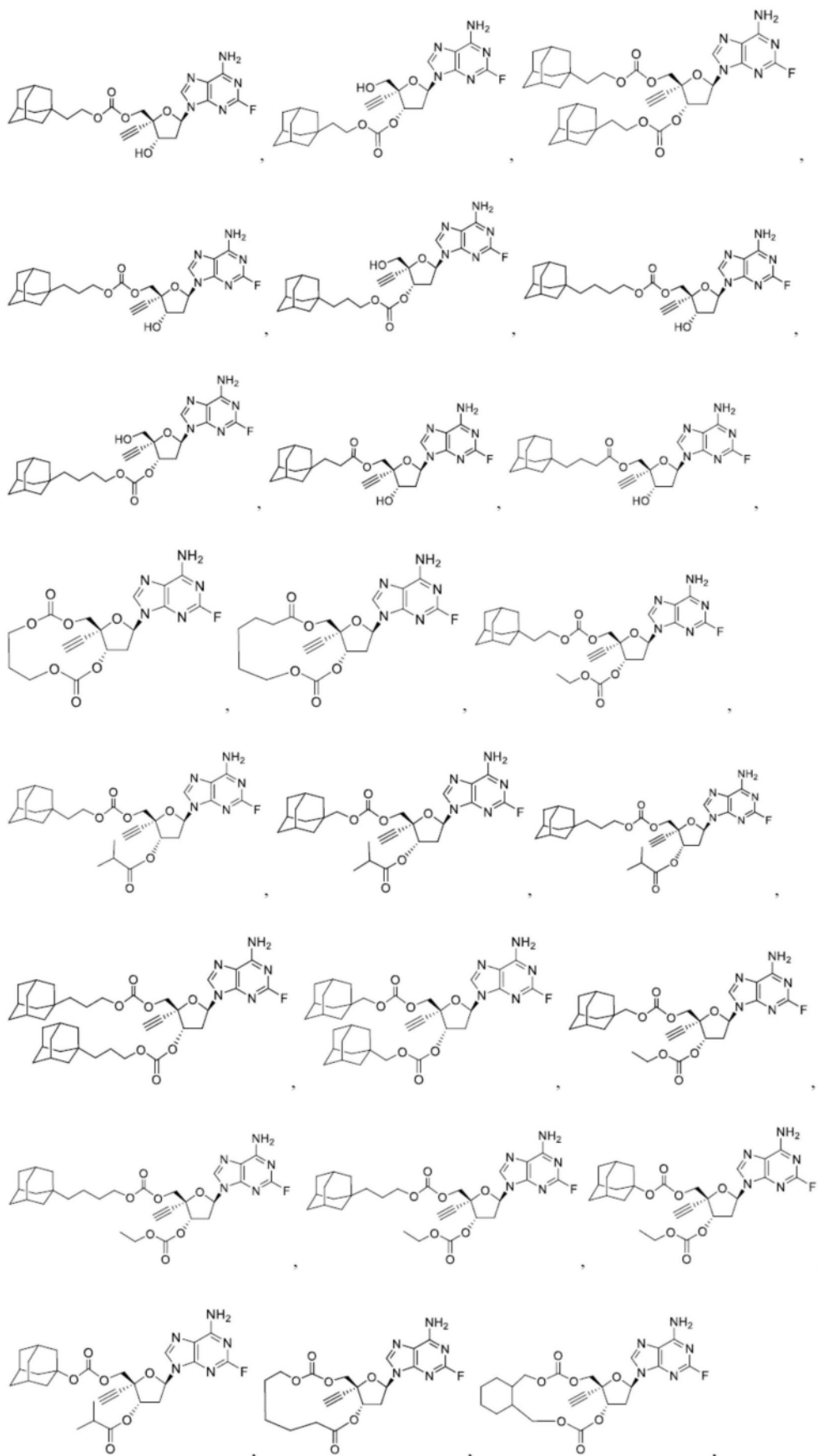
25. 如权利要求17-24中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。

26. 如权利要求17-25中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^2 是金刚烷基。

27. 如权利要求17-26中任一项所述的腺苷衍生物,其特征在于, R^3 是H。

28. 如权利要求1所述的腺苷衍生物,其特征在于,所述腺苷衍生物选自由以下组成的组:





29. 如权利要求1-28中任一项所述的腺苷衍生物, 其特征在于, 所述腺苷衍生物包含体

内逆转录酶抑制剂活性、体内逆转录酶链终止子活性、体内DNA易位抑制剂活性或其任意组合。

30. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-29中任一项所述的腺苷衍生物和药学上可接受的载体。

31. 如权利要求30所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物适于口服给药。

32. 如权利要求30所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物适于肠胃外给药。

33. 如权利要求32所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是长效可注射组合物。

34. 如权利要求32或33所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物适于肌肉或皮下注射。

35. 如权利要求30-34中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是液体剂型。

36. 如权利要求35所述的药物组合物,其特征在于,所述液体剂型是溶液、乳液或液体悬浮液。

37. 如权利要求30-34中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物是固体剂型。

38. 如权利要求37所述的药物组合物,其特征在于,所述固体剂型是片剂、胶囊、颗粒、粉末、小药囊、可复水粉末、可吸入干燥粉末或可咀嚼剂。

39. 如权利要求30-38中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述药学上可接受的载体包括聚乙二醇(PEG)、磺丁基醚 β -环糊精(SRBCD)、阿拉伯树胶、动物油、苜蓿醇、苯甲酸苄酯、硬脂酸钙、卡波姆、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、胆固醇、环糊精、右旋糖、二乙醇胺、乳化蜡、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、甘油、甘油单硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、含水的、组氨酸、盐酸、羟丙基纤维素、羟丙基- β -环糊精(HPBCD)、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羊毛脂、羊毛脂醇、卵磷脂、中链三酸甘油酯、金属皂类、甲基纤维素、矿物油、磷酸二氢钠、单乙醇胺、油酸、聚乙二醇、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆)、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯(20)山梨醇酐单月桂酸酯(Tween 20、聚山梨醇酯20)、聚氧乙烯(20)山梨醇酐单油酸酯((Tween 80、聚山梨醇酯80)、聚维酮、丙二醇海藻酸酯、生理盐水、氯化钠、柠檬酸钠、柠檬酸钠二水合物、氢氧化钠、月桂基硫酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、山梨醇酐酯、硬脂酸、硬脂醇、葵花油、黄耆胶、三乙醇胺、植物油、水、黄原胶或其任意组合。

40. 如权利要求39所述的药物组合物,其特征在于,所述药学上可接受的载体包含聚乙二醇400。

41. 如权利要求30-40中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物还包含有效剂量的其他抗病毒剂,所述其他抗病毒剂选自以下一种或多种:来那卡韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、比克替拉韦、卡博特韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、马拉维若、利匹韦林、MK-8507,或其任意组合。

42. 如权利要求41所述的药物组合物,其特征在于,所述其他抗病毒剂是来那卡韦、卡

博特韦,或它们的前药。

43. 一种治疗HIV感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效剂量的如权利要求30-42中任一项所述的药物组合物。

44. 一种预防HIV感染的方法,所述方法包括:向有需要的受试者施用有效剂量的如权利要求30-42中任一项所述的药物组合物。

45. 如权利要求43或44所述的方法,其特征在于,所述HIV感染由野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多重耐药HIV引起。

46. 如权利要求43-45中任一项所述的方法,其特征在于,所述施用是通过口服施用。

47. 如权利要求43-45中任一项所述的方法,其特征在于,所述施用是通过肠胃外施用。

48. 如权利要求47所述的方法,其特征在于,所述肠胃外施用是通过肌肉或皮下注射。

49. 如权利要求43-48中任一项所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生EFdA的持久血浆浓度。

50. 如权利要求43-48中任一项所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生较高的EFdA的血浆浓度。

51. 如权利要求50所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高出至少约10%、20%、30%、40%或50%的EFdA的血浆浓度。

52. 如权利要求43-48中任一项所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生EFdA的延长释放。

53. 如权利要求43-52中任一项所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生较高的EFdA的AUC。

54. 如权利要求53所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高出至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的EFdA的AUC。

55. 如权利要求43-48中任一项所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生较高的EFdA的 $C_{\max}$ 。

56. 如权利要求55所述的方法,其特征在于,与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高出至少约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%的EFdA的 $C_{\max}$ 。

57. 如权利要求43-56中任一项所述的方法,所述方法还包含有效剂量的其他抗病毒剂,所述其他抗病毒剂选自以下一种或多种:来那卡韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、比克替拉韦、卡博特韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、利匹韦林、MK-8507或其任意组合。

58. 如权利要求57所述的方法,其特征在于,所述其他抗病毒剂是来那卡韦、卡博特韦或它们的前药。

腺苷衍生物和包含其的药物组合物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请基于并要求2021年1月25日提交的申请号为63/141,450的美国临时申请的优先权,其全部内容通过引用的方式合并于此。

技术领域

[0002] 本申请涉及可抑制逆转录酶的腺苷衍生物前药。本申请还涉及包含腺苷衍生物前药的药物组合物,其可用于治疗获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、HIV-1、HIV-2、多重耐药HIV或它们的组合。

背景技术

[0003] 逆转录病毒,例如人类免疫缺陷病毒(HIV),与称为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的免疫抑制疾病相关联。已知多种逆转录病毒毒株与疾病相关,例如1型HIV(HIV-1)和2型HIV(HIV-2)。感染HIV逆转录病毒的个体初始可能无症状,但后来发展为AIDS相关并发症(ARC),之后发展为AIDS。宿主细胞复制HIV需要将病毒基因组整合到宿主细胞的DNA中。该过程中的关键步骤包括通过逆转录酶(RT)将病毒RNA基因组转录成DNA。

[0004] 逆转录酶通常可具有多种酶功能,其可(1)作为一种RNA依赖性DNA聚合酶,将病毒RNA转录为单链DNA(第一DNA), (2)作为一种核糖核酸酶,破坏原始病毒RNA,并释放从原始RNA产生的DNA,和(3)作为一种DNA依赖性DNA聚合酶,以第一DNA链作为模板,产生第二互补DNA链。两条DNA链之后形成双链DNA,通过整合酶整合到宿主细胞的基因组中。

[0005] 多种化合物可抑制逆转录酶(RT)活性。这些化合物可抑制HIV在感染细胞或个体中的复制,用于治疗人的HIV感染。批准用于治疗HIV感染和AIDS的化合物的实例包括核苷逆转录酶抑制剂(NRTI),例如3'-叠氮基-3'-脱氧胸苷(AZT,又称为齐多夫定(Zidovudine, ZDV)、叠氮基胸苷(AZT)、2',3'-二脱氧肌苷(ddI)、2',3'-二脱氧胞苷(ddC)、d4T、3TC、阿巴卡韦(abacavir)、恩曲他滨(emtricitabine)和富马酸替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate);以及非核苷RT抑制剂(NNRTI),例如奈韦拉平(nevirapine)、地拉韦定(delavirdine)、依法韦仑(efavirenz)、利匹韦林(rilpivirine)和多拉韦林(doravirine)(DHHS指南:<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids>, Iyidogan和Anderson, Viruses, 6, 4095-4139, 2014, doi:10.3390/v6104095; Hayakawa等人, Antiviral Chem&Chemotherapy, 15:169-187, 2004; Ohrul等人, J. Med. Chem. 43, 4516-4525, 2000; Pauwels, Antiviral Research, 71, 77-89, 2006.)。

[0006] 腺苷衍生物EFdA(4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷, 又称为MK-8591, 艾司拉韦(islatravir)是一种核苷逆转录酶抑制剂, 已被证明它是通过阻止易位来抑制逆转录酶, 从而具有抗HIV活性的(美国专利号7,339,053、7,625,877、8,039,614。Singh等人, Pharmaceuticals, 12, 62, 2019, DOI:10.3390/ph12020062, 其全部内容以引用的方式合并于此)。该化合物对不同亚型和突变(包括HIV-1、HIV-2、多重耐药(MDR)和野生型(WT)毒株以及逆转录酶抑制剂(RTI)耐药性病毒)具有广泛的抑制活性和功效。一些经修饰的EFdA和

前药已在美国专利公布号为2018/0002366的公开文本中被描述,其全部内容以引用的方式合并于此。

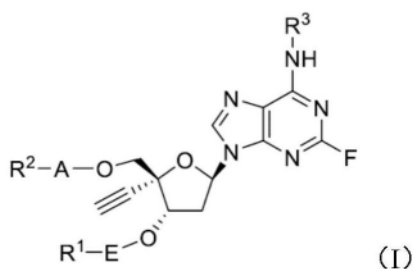
[0007] 利用抗逆转录病毒抑制性化合物治疗HIV感染引起的常见问题是病毒对抑制剂的耐药性。这类耐药性通常是pol基因的逆转录酶链段中发生突变的结果。继续使用抗病毒化合物(例如抑制性化合物)来预防HIV感染将不可避免地导致HIV的新耐药性毒株的出现。因此,持续需要有效抵抗HIV毒株(包括突变HIV和多重耐药HIV毒株)的新RT抑制剂。

[0008] 另一常见问题是药物依从性。药物依从性对于患有HIV的个体来说,在一生中成功治疗至关重要。坚持每天的治疗方案可能具有挑战性,这也对患者的生活质量具有负面影响,因为每天要提醒他们的艾滋病毒状态。因此,有必要为患者确定长效化合物或方案(例如,一周一次、一个月一次或每两个月一次的疗法),以使患者克服与每天服用口服药物相关的这些挑战。

发明内容

[0009] 本申请涉及可用于治疗逆转录病毒疾病(例如HIV和AIDS)的腺苷衍生物和其组合物。

[0010] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(I)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

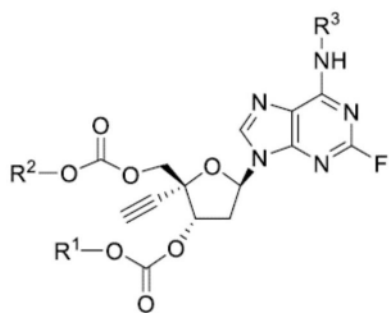
R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;

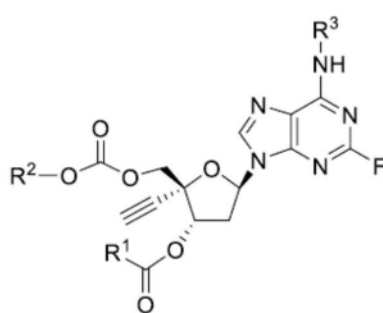
R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R³选自由以下组成的组:H、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0011] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Ia)、(Ib)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



(Ia)、



(Ib)

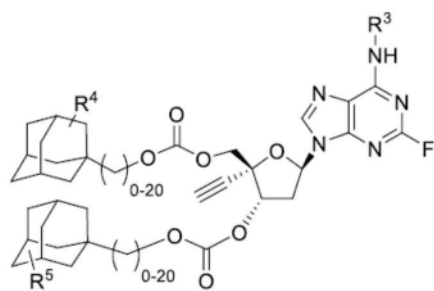
其中：

R^1 选自自由以下组成的组： H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

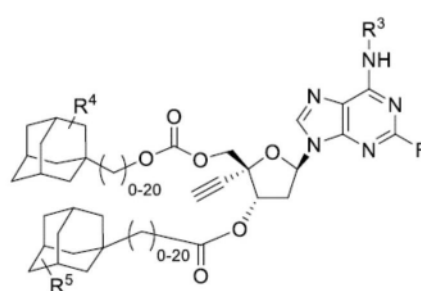
R^2 选自自由以下组成的组： H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基，其中 R^1 和 R^2 中的至少一者不为 H ；并且

R^3 选自自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0012] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Ic)、(Id) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



(Ic)、



(Id)

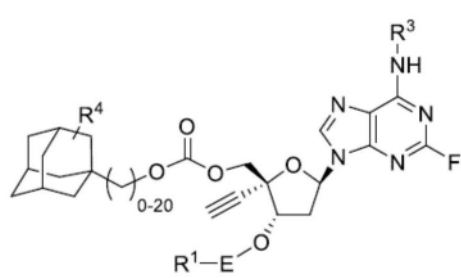
其中：

R^3 选自自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基和 C_{1-10} 烷基；

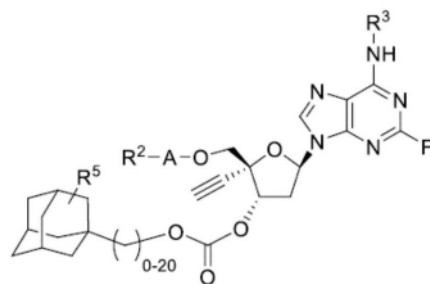
R^4 选自自由以下组成的组： H 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^5 选自自由以下组成的组： H 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0013] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Ie)、(If) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



(Ie)、



(If)

其中：

A和E各自独立地选自自由以下组成的组：化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$

亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R¹选自自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

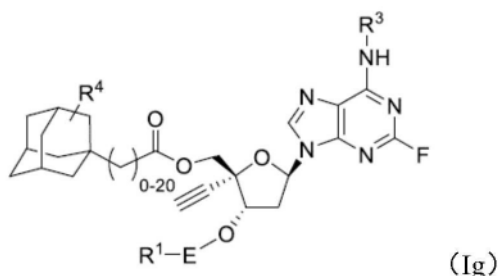
R²选自自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R³选自自由以下组成的组:H、-(CO)-O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基;

R⁴选自自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R⁵选自自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0014] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Ig)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

E选自自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

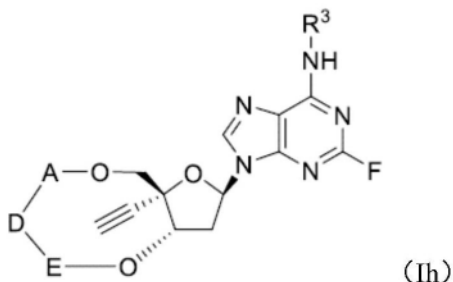
J选自自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R¹选自自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R³选自自由以下组成的组:H、-(CO)-O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基;并且

R⁴选自自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0015] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Ih)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基)-J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基)-J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基)-J-；其中：

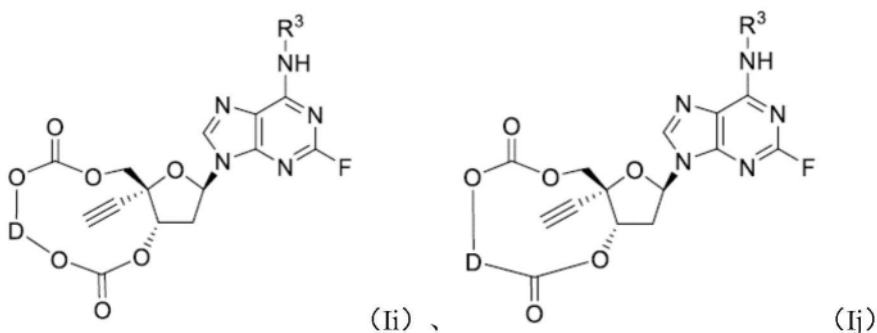
G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

D选自由以下组成的组：- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-、- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0016] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Ii)、(Ij) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：

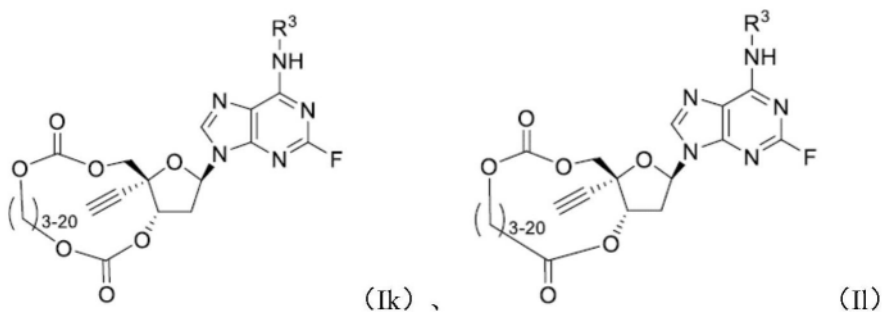


其中：

D选自由以下组成的组：- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-和- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

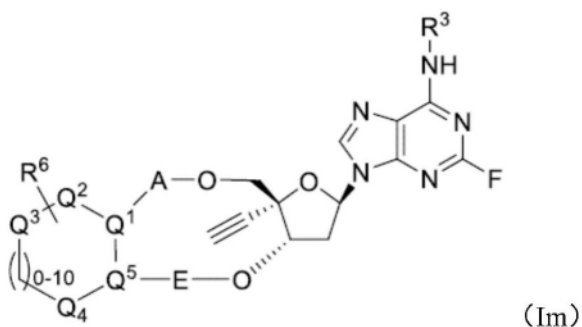
[0017] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Ik)、(Il) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0018] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Im) 的结构腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

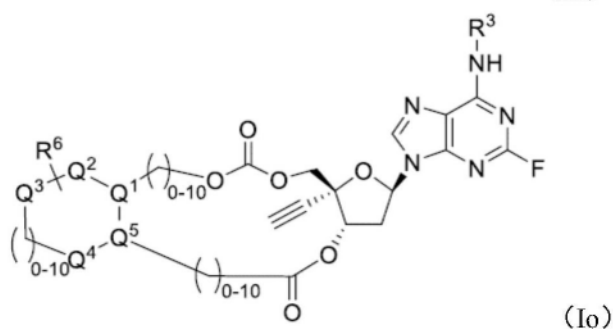
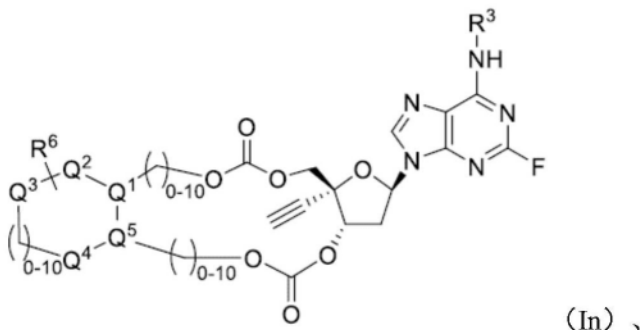
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R⁶选自由以下组成的组：C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0019] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (In)、(Io) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



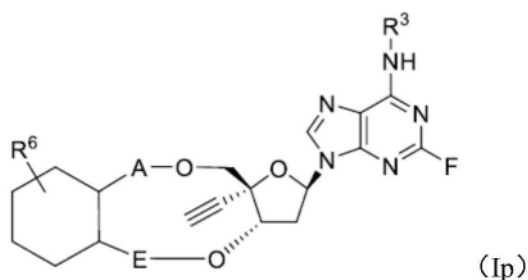
其中：

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0020] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Ip)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

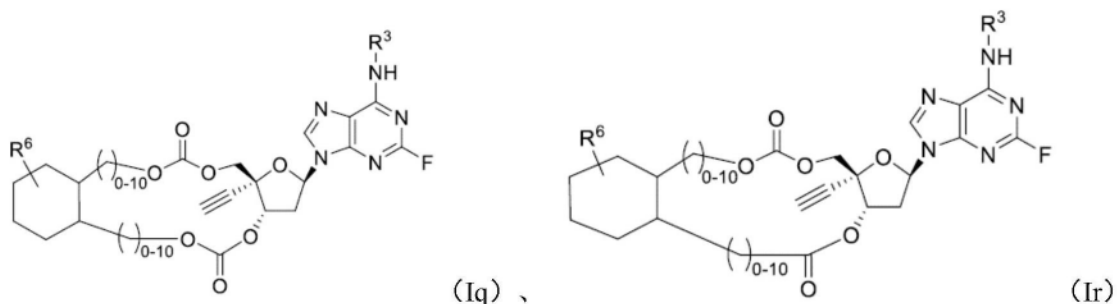
G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0021] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Iq)、(Ir)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:

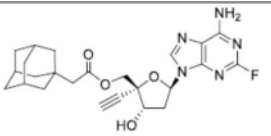
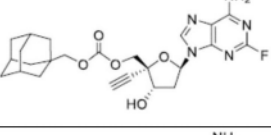
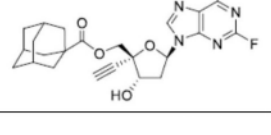


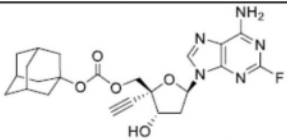
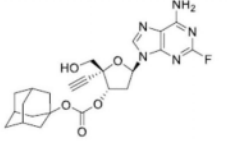
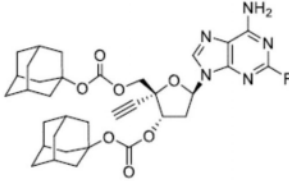
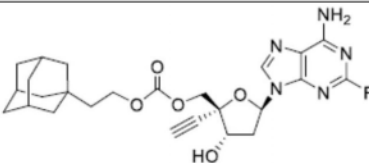
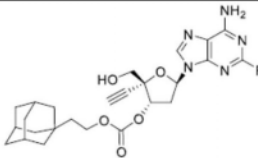
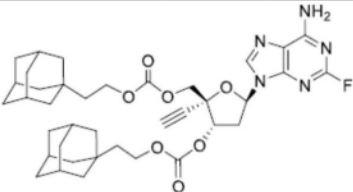
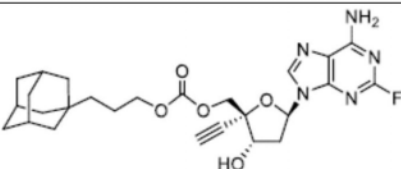
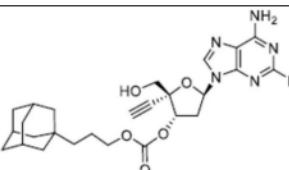
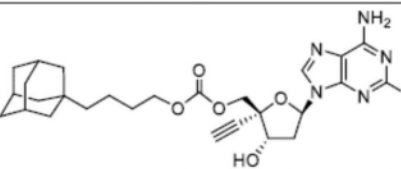
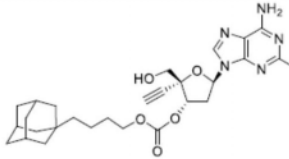
其中:

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

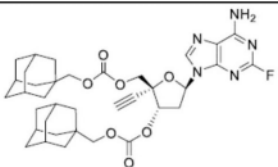
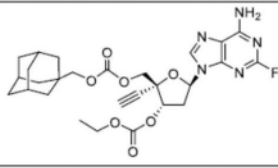
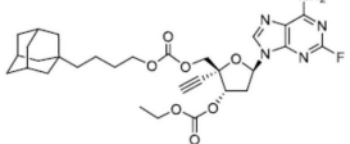
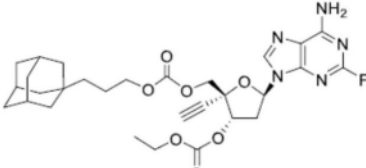
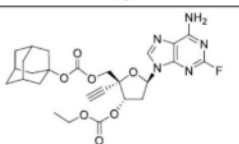
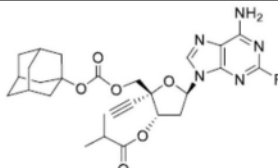
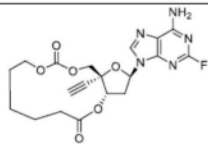
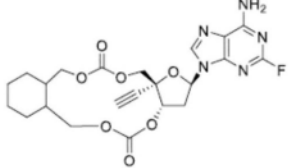
R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0022] 在一些实施例中,腺苷衍生物选自由以下组成的组:

化合物编号	结构	化学名称
1		2-(1-金刚烷基)乙酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯
2		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 1-金刚烷基甲基酯
3		金刚烷-1-甲酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯

4		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 1-金刚烷基酯
5		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯 1-金刚烷基酯
6		碳酸((2R, 3S, 5R)-3-((1-金刚烷基)氧基)羧基)氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-2-基)甲基)酯 1-金刚烷基酯
7		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 2-(1-金刚烷基)乙基酯
8		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯 2-(1-金刚烷基)乙基酯
9		碳酸(2R, 3S, 5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羧基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯 2-(1-金刚烷基)乙基酯
10		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 3-(1-金刚烷基)丙基酯
11		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯 3-(1-金刚烷基)丙基酯
12		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 4-(1-金刚烷基)丁基酯
13		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯 4-(1-金刚烷基)丁基酯

14		3-(1-金刚烷基)丙酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢咪喃-2-基)甲基酯
15		4-(1-金刚烷基)丁酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢咪喃-2-基)甲基酯
16		(10aR, 12R, 13aS)-12-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10a-乙炔基六氢-4H, 10H-咪喃并[3, 2-d][1, 3, 7, 9]四氧杂环十二烷-2, 8-二酮
17		(11aR, 13R, 14aS)-13-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-11a-乙炔基八氢-11H-咪喃并[3, 2-d][1, 3, 7]三氧杂十三烷-2, 9(4H)-二酮
18		碳酸(2R, 3S, 5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢咪喃-3-基)酯乙基酯
19		异丁酸(2R, 3S, 5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢咪喃-3-基)酯
20		异丁酸(2R, 3S, 5R)-2-(((1-金刚烷基)甲氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢咪喃-3-基)酯
21		异丁酸(2R, 3S, 5R)-2-((3-(1-金刚烷基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢咪喃-3-基)酯
22		碳酸(2R, 3S, 5R)-3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基羰基氧基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢咪喃-2-基)甲基酯 3-(1-金刚烷基)丙基酯

23		碳酸 (2R, 3S, 5R) -3- (1-金刚烷基甲氧基羰基氧基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯 1-金刚烷基甲基酯
24		碳酸 (2R, 3S, 5R) -2- (1-金刚烷基甲氧基羰基氧基甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-四氢呋喃-3-基) 酯乙基酯
25		碳酸 (2R, 3S, 5R) -2-[4- (1-金刚烷基) 丁氧基羰基氧基甲基]-5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-四氢呋喃-3-基) 酯乙基酯
26		碳酸 (2R, 3S, 5R) -2-[3- (1-金刚烷基) 丙氧基羰基氧基甲基]-5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-四氢呋喃-3-基) 酯乙基酯
27		碳酸 1-金刚烷基 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -3-乙氧基羰基氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯
28		2-甲基丙酸 (2R, 3S, 5R) -2- (1-金刚烷基氧基羰基氧基甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-四氢呋喃-3-基) 酯
29		(1R, 13R, 15R) -15- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -13-乙炔基-2, 9, 11, 14-四氧杂二环[11.3.0]十六烷-3, 10-二酮
30		(6R, 8R, 10R) -8- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -10-乙炔基-3, 5, 9, 12, 14-五氧杂三环[14.4.0.06, 10]二十碳烷-4, 13-二酮

和其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

[0023] 本申请还涉及药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种本申请公开的腺苷衍生物、其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体或溶剂化物或它们的组合、和一种或多种药学上可接受的载体。

[0024] 本申请还涉及制备具有式 (I) 的化合物的方法。在一个实施例中,具有式 (I) 的化合物的方法如本文提供的实施例中所述。

[0025] 本申请还涉及治疗疾病,例如治疗获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 或人类免疫缺陷病毒 (HIV) 的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效剂量的包含一种或多种本申请公开的腺苷衍生物的药物组合物。

[0026] 本申请还涉及预防感染的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效剂量的

包含一种或多种本申请公开的腺苷衍生物的药物组合物。

附图说明

[0027] 图1显示在食蟹猴中单次IM注射化合物2 (10mg/kg) 后化合物2和EFdA的血浆浓度-时间曲线。

[0028] 图2显示在食蟹猴中单次IM注射化合物7 (10mg/kg) 后化合物7和EFdA的血浆浓度-时间曲线。

[0029] 图3显示在食蟹猴中单次IM注射化合物10 (10mg/kg) 后化合物10和EFdA的血浆浓度-时间曲线。

[0030] 图4显示在食蟹猴中单次IM注射化合物12 (10mg/kg) 后化合物12和EFdA的血浆浓度-时间曲线。

以引用方式并入

[0031] 本说明书中所提及的所有出版物、专利和专利申请皆以引用方式并入本文中,其并入程度如同明确地和个别地指出将每一个别出版物、专利或专利申请以引用方式合并于此。

具体实施方式

[0032] 以下是与根据本申请的方法和装置相关的各种概念以及实施例的更详细说明。应了解,上文介绍和下文更详细论述的主题的各个方面可以多种方式中的任一者执行,这是因为主题并不限于任何特定执行方式。具体执行和应用的实例主要出于阐释性目的提供。

[0033] 如本文所用,术语“烷基”是指具有1至20个碳原子的完全饱和的、直链或具有支链的烃链自由基,并且其通过单键连接到分子的其余部分。包括包含1至20的任一数目的碳原子的烷基。包含至多12个碳原子的 C_1-C_{12} 烷基,包含至多10个碳原子的 C_1-C_{10} 烷基,包含至多6个碳原子的 C_1-C_6 烷基,以及包含至多5个碳原子的 C_1-C_5 烷基。 C_1-C_5 烷基包括 C_5 烷基、 C_4 烷基、 C_3 烷基、 C_2 烷基和 C_1 烷基(即,甲基)。 C_1-C_6 烷基包括上文针对 C_1-C_5 烷基阐述的所有部分,但也包括 C_6 烷基。 C_1-C_{10} 烷基包括上文针对 C_1-C_5 烷基和 C_1-C_6 烷基阐述的所有部分,但也包括 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 烷基。类似地, C_1-C_{20} 烷基包括所有前述部分,但也包括 C_{11} 和 C_{20} 烷基。 C_1-C_{20} 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。除非说明书中另有明确阐述,否则烷基可任选地取代。

[0034] 如本文所用,术语“亚烷基”或“亚烷基链”是指完全饱和的、直链或具有支链的二价烃链自由基并具有1至20个碳原子。 C_1-C_{20} 亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等。亚烷基链通过单键连接到分子的其余部分并经由单键连接到基团(例如,本文所述的基团)。亚烷基链与分子的其余部分和自由基的连接点可以通过链内的一个碳或任两个碳。除非说明书中另有明确阐述,否则亚烷基链可任选地取代。

[0035] 如本文所用,术语“烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并具有指定范围内的碳原子数的直链的或具有支链的烃链自由基,并且其通过单键连接到分子的其余部分。举例而言,“ C_2-C_{20} 烯基”(或“ C_2-C_{20} 烯基”)是指任何具有2至20个碳原子的直链或具支链烯基、或异构体。在另一实例中, C_2-C_6 烯基可具有1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、异丁烯基、1-丙烯基、

2-丙烯基和乙烯基。除非说明书中另有明确阐述，否则烯基可任选地取代。

[0036] 如本文所用，术语“亚烯基”或“亚烯基链”是指具有一个或多个碳-碳双键和2至20个碳原子的不饱和的、直链的或具有支链的二价烃链自由基。 C_2-C_{20} 亚烯基的非限制性实例包括亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基等。亚烯基链经由单键连接到分子的其余部分并通过单键连接到基团（例如，本文所述的那些基团）。亚烯基链与分子的其余部分和自由基的连接点可以通过链内的一个碳或任两个碳。除非说明书中另有明确阐述，否则亚烯基链可任选地取代。

[0037] 如本文所用，术语“炔基”或“炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并具有指定范围内的碳原子数的直链的或具有支链的烃链自由基，并且其通过单键连接到分子的其余部分。举例而言，“ C_2-C_{20} 炔基”（或 C_2-C_{20} 炔基）是指任何具有2至20个碳原子的直链的或具有支链的炔基、或异构体。在另一实例中， C_2-C_6 炔基可具有1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、异丁炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和乙炔基。除非说明书中另有明确阐述，否则炔基链可任选地取代。

[0038] 如本文所用，术语“亚炔基”或“亚炔基链”是指具有一个或多个碳-碳三键和2至20个碳原子的不饱和的、直链的或具有支链的二价烃链自由基。 C_2-C_{20} 亚炔基的非限制性实例包括亚乙炔基、亚炔丙基、正亚丁炔基等。亚炔基链通过单键连接到分子的其余部分并通过单键连接到基团（例如，本文所述的基团）。亚炔基链与分子的其余部分和自由基的连接点可以通过链内的一个碳或任两个碳。除非说明书中另有明确阐述，否则亚炔基链可任选地取代。

[0039] 如本文所用，术语“环烷基”是指仅仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环完全饱和烃，其可包括具有3至25个碳原子的稠合或桥接环系统，并且其通过单键连接到分子的其余部分。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包括（例如）金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-二环[2.2.1]庚基等。在一些实施例中，“环烷基”是指具有指定范围内的碳原子数的烷烃的任何单环。举例而言，“ C_3-C_{25} 环烷基”（或“ C_3-C_{25} 环烷基”）是指具有3至25个碳原子的烷烃的单环，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。除非说明书中另有明确阐述，否则环烷基可任选地取代。

[0040] 如本文所用，术语“杂环烷基”、“杂环”是指由2至24个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫组成的群的杂原子组成的饱和、或部分饱和3至25元环，并且其通过单键连接到分子的其余部分。除非说明书中另有明确阐述，否则杂环烷基可以是单环、二环、三环或四环系统，其可包括稠合或桥接环系统；并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地氧化，以形成例如N-氧化物、亚砷、或砷，和/或氮原子可任选地四级化，以例如形成四级铵阳离子。这类杂环基的实例包括（但不限于）二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代基哌嗪基、2-氧代基哌啶基、2-氧代基吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫吗啉基、1-氧代基-硫吗啉基和1,1-二氧代基-硫吗啉基。在一些实施例中，“3至10元杂环烷基”是指包含一个或多个选自N、O和S组成的群的杂原子的环烷基。在一些实施例中，“杂环烷基”、“杂环”是指具有碳原子和一个或多个选自N、O、S或它们的组合的杂原子作为环结构的成员的3-10

元环结构。除非说明书中另有明确阐述,否则杂环烷基可任选地取代并包括饱和和/或不饱和和环。

[0041] 如本文所用,术语“芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳香族环的烃环系统,并且其通过单键连接到分子的其余部分。出于本申请的目的,芳基可以是单环、二环、三环或四环系统,其可包括稠合或桥接环系统。芳基包括但不限于衍生自醋蒽烯(aceanthrylene)、茕烯(acenaphthylene)、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、甘菊蓝、苯、茈、荧蒽、茈、不对称-二环戊二烯并苯、对称-二环戊二烯并苯、二氢茈、茈、茈、非那烯、菲、七曜烯(pleiadene)、茈和苯并菲的芳基。在一些实施例中,“芳基”是指苯基或一个或多个稠合环状烃环系统,其中至少一个环是芳香族。除非说明书中另有明确阐述,否则“芳基”可任选地取代。

[0042] 如本文所用,术语“杂芳基”是指包含氢原子、1至19个碳原子、1至6个选自由氮、氧和硫组成的群的杂原子、至少一个芳香族环的5至20元环系统,并且其通过单键连接到分子的其余部分。出于本申请的目的,杂芳基可以是单环、二环、三环或四环系统,其可包括稠合或桥接环系统;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地氧化,以例如形成N-氧化物、亚砷、或砷,和/或氮原子可任选地四级化,以例如形成四级铵阳离子。杂芳基的非限制性实例可包括吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基(即,1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(即,1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-(呋咱基)或1,3,4-异构体)、噁三唑基、噻唑基、异噻唑基和噻二唑基。9和10元杂二环、稠合环系统包括(例如)苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、蔡啶基、异苯并呋喃基、苯并哌啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、色烯基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹唑啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、异吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并哌啶基、苯并异噁唑基、苯并噁唑基、色烷基、异色烷基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并三唑基、二氢吲哚基、二氢异吲哚基、吲唑基、吲唑啉基、异吲唑啉基、喹啉基、喹唑啉基、2,3-二氢苯并呋喃基和2,3-二氢苯并-1,4-二氧杂环己烯基。除非说明书中另有明确阐述,否则杂芳基可任选地取代。

[0043] 应理解,除非在特定上下文中明确指出相反的情况,否则本文所述的各种环和环系统中的任一者可在任何环原子(即,任何碳原子或任何杂原子)处连接到化合物的其余部分,或可在任两个环原子处连接到化合物的其余部分,条件是在化学上允许连接。

[0044] 如本文所用,术语“卤素”(或“卤基”)是指氟、氯、溴和碘(或者称为氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)和碘(-I))。

[0045] 如本文所用,术语“取代”意指本文所述基团中的任一者(例如,烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、碳环基、环烷基、环烯基、环炔基、卤代烷基、杂环基、和/或杂芳基),其中至少一个氢原子被与非氢原子的键置换,所述非氢原子例如但不限于:卤素原子,例如F、Cl、Br和I;例如羟基、烷氧基和酯基团等基团中的氧原子;例如硫醇基团、硫代烷基、砷基团、磺酰基和亚砷基团等基团中的硫原子;例如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺等基团中的氮原子;例如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基等基团中的硅原子;和各种其它基团中的其它杂原子。“取代”还意指上述基团中的任一者,其中一个或多个氢原子被与杂原子(例如氧代基、羰基、羧基和酯基团中的氧;以及例如亚胺、肟、肟和脒等基团中的氮)的更

高级键(例如双键或三键)置换。举例来说,“取代”包括上述基团中的任一者,其中一个或多个氢原子经 $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置换。“取代”还意指上述基团中的任一者,其中氢原子经 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置换。在上文中, R_g 和 R_h 相同或不同并且独立地是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“取代”进一步意指上述基团中的任一者,其中一个或多个氢原子被与氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫基、卤基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基的键置换。另外,上述取代基中的每一者还可任选地经上述取代基中的一或多者取代。

[0046] 如本文所用,术语“异构体”是指结构异构体,例如位于分子的不同位置的基团或原子;立体异构体,例如手性异构体、对映异构体、非对映异构体和顺式/反式异构体;互变异构体,例如氨基异构体、亚氨基异构体或它们的组合。在非限制性实例中,本申请的腺苷衍生物可具有氨基异构体、亚胺基异构体或它们的组合。在另一非限制性实例中,在杂芳香族环上允许-OH取代基并且酮-烯醇互变异构可能的情况下,应理解,事实上,取代基可全部或部分以氧代基(=O)形式存在。异构体的混合物也是合适的。异构体的混合物可包含所有比率的各自的异构体。异构体的盐也是合适的。本申请的腺苷衍生物可包含其异构体、其一种或多种盐、其一种或多种溶剂化物(包括水合物)、其溶剂化盐或它们的混合物。绝对立体化学或异构体构形可通过X射线结晶学、通过振动圆二色(VCD)光谱分析或它们的组合来测定。

[0047] 腺苷衍生物可通过基于由国际纯化学和应用化学联合会(IUPAC)推荐的命名法或基于核苷进行命名。腺苷衍生物还可通过化学结构图示来鉴别。除非在特定上下文中明确指出相反的情况,否则名称和结构可互换使用。

[0048] 本申请公开的化合物中的任何原子可显示其天然同位素丰度,或一个或多个原子可人工富集在具有相同原子序数,但原子质量或质量数不同于自然界中主要发现的原子质量或质量数的特定同位素中。本申请旨在包括本申请公开的化合物的所有合适的同位素变化。

[0049] 化合物可以药学上可接受的盐或溶剂化物的形式施用。术语“药学上可接受的盐”是指在生物学上或其它方面并非不期望(例如,对其受体或受试者既无毒也无其它方面害处)的盐或溶剂化物。本文还考虑本申请公开的化合物和其一种或多种盐或溶剂化物的混合物。药学上可接受的盐的示例性实例包括但不限于硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、苯甲酸甲酯、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、 γ -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲烷磺酸盐、丙烷磺酸盐、萘-1-

磺酸盐、萘-2-磺酸盐和扁桃酸盐。

[0050] 此外,本申请公开的化合物可以无定形和/或一种或多种结晶型或它们的组合存在。

[0051] 术语“RNA病毒感染”是指由RNA病毒引起的疾病,例如普通感冒、流行性感冒、SARS、COVID-19、C型肝炎、E型肝炎、西尼罗热(West Nile fever)、伊波拉病毒疾病(Ebola virus disease)、狂犬病、脊髓灰质炎和麻疹。

[0052] 术语“HIV感染”是指由人类免疫缺陷病毒(HIV),例如HIV-1和HIV-2引起的疾病。在一些情形下,HIV感染可由野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多重耐药HIV。术语“AIDS”是指获得性免疫缺陷综合征,其是由HIV感染和晚期形式的疾病引起。

[0053] 术语“前药”是指可在生理条件下或通过溶剂分解转化为本文所述的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。前药可以是生物学上无活性或基本上无活性的化合物,其可在身体内、即体内代谢以产生具有期望活性的药物。术语“基本上无活性”意指前药的活性可以是相应药物或在体内代谢后的约1%至约10%,百分比是基于前药的重量。在一些实施例中,术语“基本上无活性”意指前药的活性是相应药物或在体内代谢后的小于约5%,百分比是基于前药的重量。当前药和其生物活性化合物的摩尔量相同时,它们剂量被认为是等效剂量。

[0054] 术语“抗HIV剂”、“抗病毒剂”或语法变体是指化合物、一种或多种化合物的混合物、制剂、化学试剂或生物试剂,例如抗体、蛋白质、肽、核苷酸、其它生物化合物或它们的组合,其可直接或间接有效抑制HIV、治疗或预防HIV感染、和/或治疗、预防或延迟AIDS和/或由AIDS引起或与之相关的疾病或病症、RNA病毒感染或它们的组合的发作或进展。抗HIV剂可包含可用于治疗HIV感染或AIDS的HIV抗病毒剂、免疫调节剂、抗感染药、疫苗或它们的组合。用于治疗HIV感染或AIDS的抗病毒剂的实例包括但不限于:在相应商标或具有相应所有者的注册商标下,阿扎那韦(Reyataz®)、达芦那韦

(Prezista®)、度鲁特韦(Tivicay®)、多拉韦林(MK-1439)、依法韦仑(EFV, Sustiva®, Stocrin®)、卡博特韦、比克替拉韦、恩曲他滨(FTC, Emtriva®)、利匹韦林、依曲韦林(TMC-125)、马拉维若(Selzentry®)、利匹韦林(Edurant®)、替诺福韦DF(DF=富马酸二吡呋酯、TDF, Viread®)、十六烷基氧基丙基替诺福韦酯(CMX-157)、富马酸替诺福韦艾拉酚胺(GS-7340)、来那卡韦(GS-6207)、MK-8507。上文所示的一些抗HIV可以盐的形式使用;例如,硫酸阿扎那韦、富马酸替诺福韦艾拉酚胺或其它盐。抗HIV剂可具有一种或多种活性,例如进入抑制剂(EI)、融合抑制剂(FI);整合酶抑制剂(InI);蛋白酶抑制剂(PI);核苷逆转录酶抑制剂(nRTI或NRTI)或非核苷逆转录酶抑制剂(nnRTI或NNRTI)、衣壳抑制剂。抗HIV剂可包含两种或更多种本申请公开的药剂。本申请的腺苷衍生物可以是抗HIV剂,与一种或多种其它抗HIV剂一起组合。

[0055] 除非明确说明相反的情况,否则本文引用的所有范围均包括在内。举例来说,阐述为包含在“1至4个杂原子”范围内的杂芳基环意指该环可包含1、2、3或4个杂原子。还应理解,本文引用的任何范围在其范畴内包括该范围内的所有子范围。因此,例如,阐述为含有“1至4个杂原子”的杂环旨在包括含有2至4个杂原子、3或4个杂原子、1个至3个杂原子、2或3个杂原子、1或2个杂原子、1个杂原子、2个杂原子、3个杂原子或4个杂原子的杂环作为它的

各方面。在其它实例中, C_1 - C_{10} 烷基意指烷基包含1、2、3、4、5、6、7、8、9和10个碳原子, 包括所有子范围。因此, C_1 - C_{10} 烷基可以是直链的或具有支链的甲基、乙基、 C_4 烷基、 C_5 烷基、 C_6 烷基、 C_7 烷基、 C_8 烷基、 C_9 烷基和 C_{10} 烷基。二价 C_1 - C_{10} 烷基可以是直链的或具有支链的 $-CH_2-$ 、 $-C_2H_4-$ 、 $-C_3H_6-$ 、 $-C_4H_8-$ 、 $-C_5H_{10}-$ 、 $-C_6H_{12}-$ 、 $-C_7H_{14}-$ 、 $-C_8H_{16}-$ 、 $-C_9H_{18}-$ 或 $-C_{10}H_{20}-$ 。类似地, C_2 - C_{10} 烯基意指包含2、3、4、5、6、7、8、9和10个碳原子的直链的或具有支链的烯基, 包括所有子范围。 C_3 - C_{10} 环烷基意指包含3、4、5、6、7、8、9和10个碳原子的直链的或具有支链的环烷基。

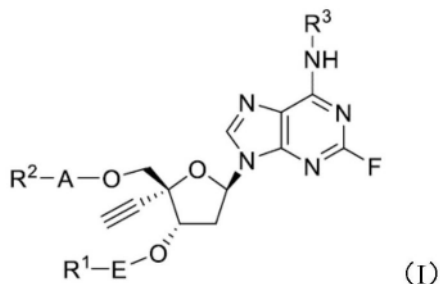
[0056] 除非另外指示, 否则例如“含有”、“包括”、等的开放术语意指包含。

[0057] 除非上下文另外明确指出, 否则单数形式“一”、“一个”和“所述”在本文中用于包括多个指示物。因此, 除非指明相反的情形, 否则本申请中列出的数值参数是近似值, 可以根据通过本申请寻求获得的所需特性而变化。

[0058] 与本文中使用的参考数值和其语法等效词有关的术语“约”和其语法等效词可包括该值加或减10%的值范围, 例如该值加或减10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%的值范围。举例来说, 数量“约10”包括9至11的数量。

[0059] 药物组合物可适于静脉内、肌内、皮下、肠胃外、脊髓或表皮施用(例如, 通过注射或输注)。取决于施途径, 可将活性成分涂覆于一材料中以保护其免受酸作用和其它可将其钝化的天然条件影响。本文所用片语“肠胃外施用”意指除经肠和局部施用以外的施用方式, 通常通过注射, 并且包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眼窝内、心内、皮内、腹膜腔内、经气管、皮下、表皮下、关节内、经囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施例中, 本申请的药物组合物被配制用于肌内注射和/或皮下注射。或者, 药物组合物可经由非注射用途施用, 例如局部、表皮或粘膜施用途, 例如经鼻内、经口、经阴道、经直肠、经舌下或经局部。药物组合物可呈无菌水溶液或分散液的形式。药物组合物还可以配制于微乳液、脂质体或其它适用于高药物浓度的有序结构中。

[0060] 在一些实施例中, 本申请提供了具有式(I)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基) $-J-$ 、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基) $-J-$ 和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基) $-J-$; 其中:

G选自由以下组成的组: 化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组: 化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$;

R^1 选自由以下组成的组: H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^2 选自由以下组成的组: H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一者不为H;

R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0061] 在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-J-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-G-或-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-

(CO)-O-和-(CO)-O-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-O-和-(CO)-O-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-O-或-(CO)-O-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-O-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

[0062] 在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-J-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-O-和-(CO)-O-(C_{1-5} 亚烷基)-。在一些实施例中,E是化学键。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

[0063] 在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-20} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-15} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中, R^1 是H或金刚烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

[0064] 在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-20} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-10} 烷基或 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

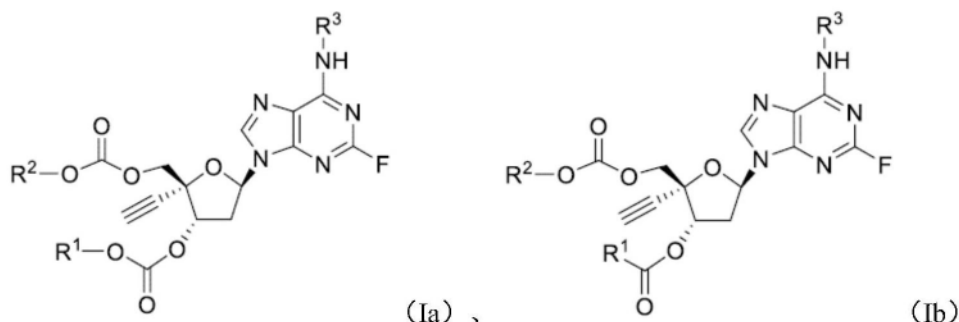
[0065] 在一些实施例中, R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成6至25元杂环。在一些实施例中, R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成6至15元杂环。在一些实施例中, R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成10至15元杂环。在一些实施例中, R^1 和 R^2 中的至少一者不为H。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-20} 环烷基并且 R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基并且 R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基并且 R^2 是H。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

[0066] 在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)- C_{1-5} 烷基、-(CO)-O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)-CH₃、-(CO)-O-CH₃或CH₃。在一些实施例中, R^3 是H。

[0067] 在一些实施例中, R^1 和 R^2 各自如本文中所定义并且 R^3 是H。

[0068] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Ia)、(Ib)的结构的腺苷衍生物、或其药学

上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^1 选自由以下组成的组：H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^2 选自由以下组成的组：H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基，其中 R^1 和 R^2 中的至少一者不为H；并且

R^3 选自由以下组成的组：H、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0069] 在一些实施例中， R^1 是H、 C_{1-20} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中， R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-15} 环烷基。在一些实施例中， R^1 是H或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中， R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中， R^1 是H或金刚烷基。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

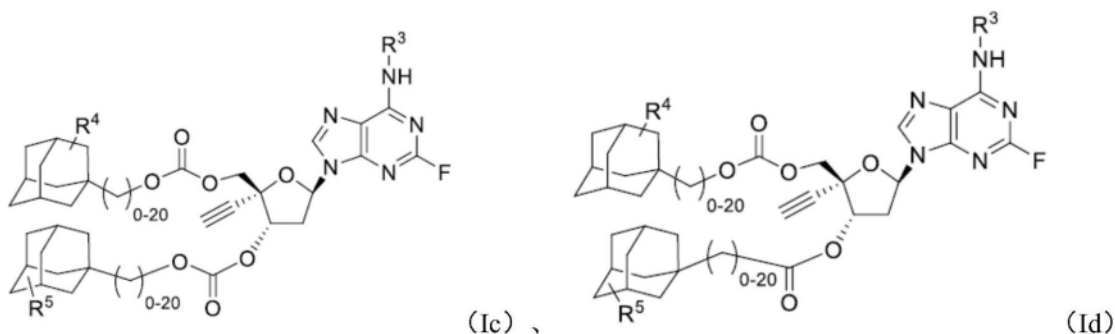
[0070] 在一些实施例中， R^2 是H、 C_{1-20} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中， R^2 是H、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中， R^2 是H、 C_{1-10} 烷基或 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中， R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中， R^2 是 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中， R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

[0071] 在一些实施例中， R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成6至25元杂环。在一些实施例中， R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成6至15元杂环。在一些实施例中， R^1 和 R^2 可与其连接的原子接合在一起以形成10至15元杂环。在一些实施例中， R^1 和 R^2 中的至少一者不为H。在一些实施例中， R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-20} 环烷基并且 R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中， R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基并且 R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中， R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基并且 R^2 是H。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

[0072] 在一些实施例中， R^3 是H、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中， R^3 是H、 $-(CO)-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CO)-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， R^3 是H、 $-(CO)-CH_3$ 、 $-(CO)-O-CH_3$ 或 CH_3 。在一些实施例中， R^3 是H。

[0073] 在一些实施例中， R^1 和 R^2 各自如本文中所定义并且 R^3 是H。

[0074] 在一些实施例中，本申请提供了具有式(Ic)、(Id)的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基；

R^4 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

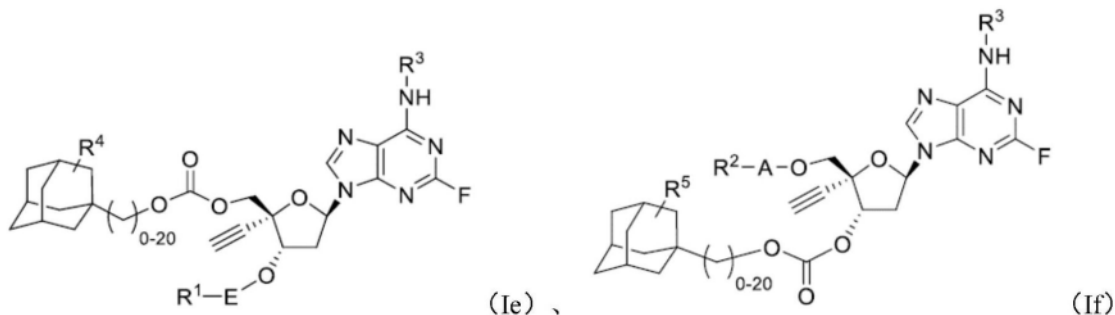
R^5 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0075] 在一些实施例中， R^3 是H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中， R^3 是H、- (CO) - C_{1-5} 烷基、- (CO) -O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， R^3 是H、- (CO) -CH₃、- (CO) -O-CH₃或CH₃。在一些实施例中， R^3 是H。

[0076] 在一些实施例中， R^4 选自由以下组成的组：H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中， R^4 选自由以下组成的组：H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基和 C_{1-5} 烷氧基。在一些实施例中， R^4 选自由以下组成的组：H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中， R^4 是H。

[0077] 在一些实施例中， R^5 选自由以下组成的组：H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中， R^5 选自由以下组成的组：H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基和 C_{1-5} 烷氧基。在一些实施例中， R^5 选自由以下组成的组：H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中， R^5 是H。

[0078] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Ie)、(If) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^1 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^2 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^3 选自由以下组成的组:H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;

R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^5 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0079] 在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G- 和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -J-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G- 和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,A是- (CO) -G- 或- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,A是- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、-

(CO) -O- 和- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -O- 和- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,A是- (CO) -O- 或- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,A是- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

[0080] 在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G- 和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -J-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G- 和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -O- 和- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中,E是化学键。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

[0081] 在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-20} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{3-15} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中, R^1 是H或金刚烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

[0082] 在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-20} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-10} 烷基或 C_{3-20} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-10} 烷基或 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是 C_{5-15} 环烷基。在一些实施例中, R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, C_{3-20} 环烷基是金刚烷基。

[0083] 在一些实施例中,E是化学键并且 R^1 是H。

[0084] 在一些实施例中,A是化学键并且 R^2 是H。

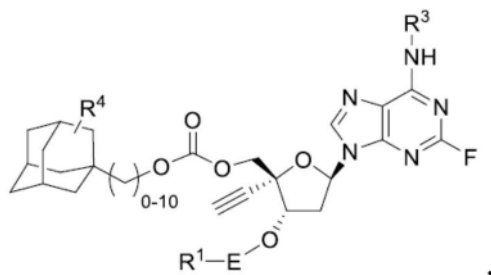
[0085] 在一些实施例中, R^3 是H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是H、- (CO) - C_{1-5} 烷基、- (CO) -O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是H、- (CO) -CH₃、- (CO) -O-CH₃或CH₃。在一些实施例中, R^3 是H。

[0086] 在一些实施例中, R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、

C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中，R⁴选自自由以下组成的组：H、C₁₋₅烷基、C₁₋₅卤代烷基和C₁₋₅烷氧基。在一些实施例中，R⁴选自自由以下组成的组：H、C₁₋₃烷基、C₁₋₂卤代烷基和C₁₋₃烷氧基。在一些实施例中，R⁴是H。

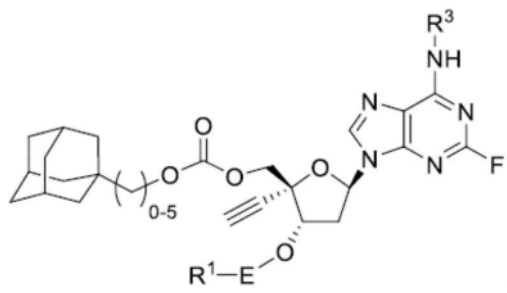
[0087] 在一些实施例中，R⁵选自自由以下组成的组：H、C₁₋₅烷基、C₁₋₅卤代烷基、C₁₋₅烷氧基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₆环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中，R⁵选自自由以下组成的组：H、C₁₋₅烷基、C₁₋₅卤代烷基和C₁₋₅烷氧基。在一些实施例中，R⁵选自自由以下组成的组：H、C₁₋₃烷基、C₁₋₂卤代烷基和C₁₋₃烷氧基。在一些实施例中，R⁵是H。

[0088] 在一些实施例中，式(Ie)的腺苷衍生物具有结构：



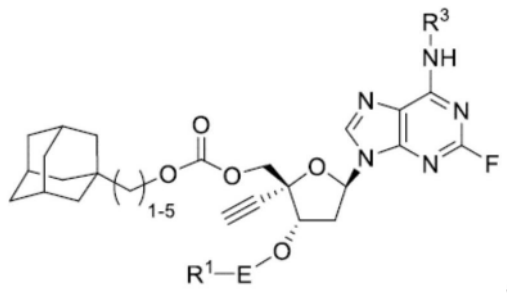
或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物，其中E、R¹、R³和R⁴如上文所定义。

[0089] 在一些实施例中，式(Ie)的腺苷衍生物具有结构：



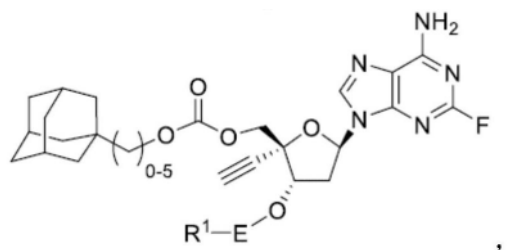
或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物，其中E、R¹和R³如上文所定义。

[0090] 在一些实施例中，式(Ie)的腺苷衍生物具有结构：



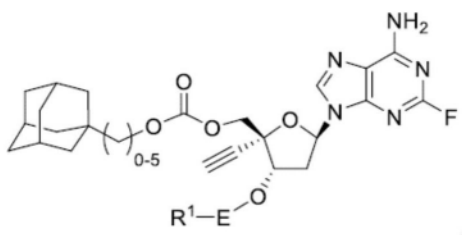
或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物，其中E、R¹和R³如上文所定义。

[0091] 在一些实施例中，式(Ie)的腺苷衍生物具有结构：



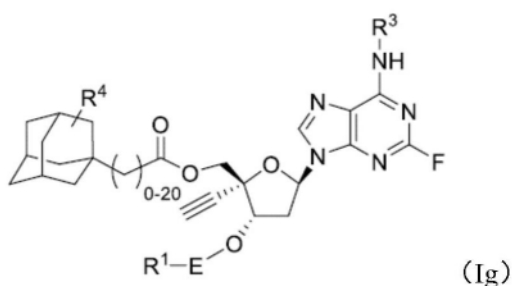
或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物,其中E和R¹如上文所定义。

[0092] 在一些实施例中,式(Ie)的腺苷衍生物具有结构:



或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物,其中E和R¹如上文所定义。

[0093] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Ig)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R³选自由以下组成的组:H、-(CO)-O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基;并且

R⁴选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0094] 在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-O-和-(CO)-O-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,E是化学键。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

[0095] 在一些实施例中,R¹是H、C₁₋₂₀烷基或C₃₋₂₀环烷基。在一些实施例中,R¹是H、C₁₋₅烷基或C₃₋₁₅环烷基。在一些实施例中,R¹是H或C₃₋₂₀环烷基。在一些实施例中,R¹是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基。在一些实施例中,R¹是H或金刚烷基。在一些实施例中,C₁₋₅烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中,C₃₋₂₀环烷基是金刚烷基。

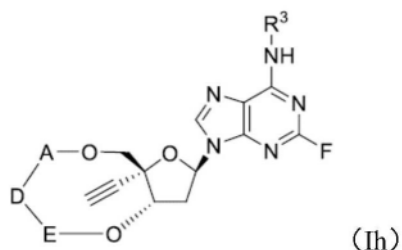
[0096] 在一些实施例中,E是化学键并且R¹是H。

[0097] 在一些实施例中,R³是H、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基或C₁₋₁₀烷基。在一些实施例中,R³是H、-(CO)-C₁₋₅烷基、-(CO)-O-C₁₋₅烷基或C₁₋₅烷基。在一些实施例中,C₁₋₅烷基是甲基、乙

基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是 H、 $-(CO)-CH_3$ 、 $-(CO)-O-CH_3$ 或 CH_3 。在一些实施例中, R^3 是 H。

[0098] 在一些实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 卤代烷基和 C_{1-5} 烷氧基。在一些实施例中, R^4 选自由以下组成的组: H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中, R^4 是 H。

[0099] 在一些实施例中, 本申请提供了具有式 (Ih) 的结构腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E独立地选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基)-J-、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基)-J-和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基)-J-; 其中:

G选自由以下组成的组: 化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组: 化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$;

D选自由以下组成的组: $-(C_{1-20}$ 亚烷基)-、 $-(C_{2-20}$ 亚烯基)-和 $-(C_{2-20}$ 亚炔基)-、 $-(C_{1-20}$ 卤代亚烷基)-、 $-(C_{1-20}$ 烷氧基亚烷基)-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^3 选自由以下组成的组: H、 $-(CO)-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

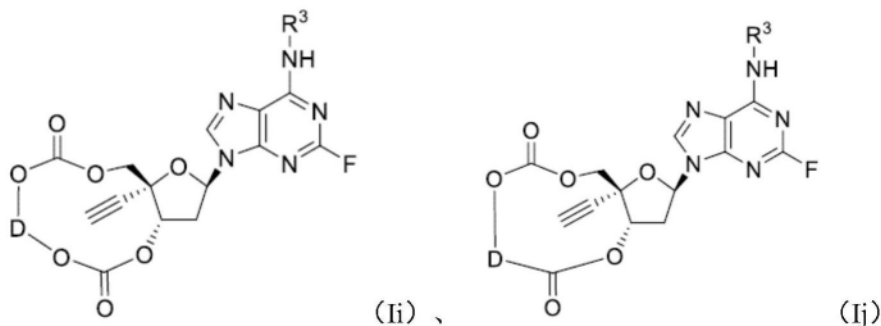
[0100] 在一些实施例中, A选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 和 $-(CO)-G-(C_{1-5}$ 亚烷基)-J-。在一些实施例中, A选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 和 $-(CO)-G-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, A是 $-(CO)-G-$ 或 $-(CO)-G-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, A是 $-(CO)-G-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, A选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 和 $-(CO)-O-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, A是 $-(CO)-O-$ 或 $-(CO)-O-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, A是 $-(CO)-O-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, G是化学键或O。在一些实施例中, G是O。在一些实施例中, J是化学键或O。在一些实施例中, J是化学键。

[0101] 在一些实施例中, D是 C_{1-20} 亚烷基。在一些实施例中, D是 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施例中, D是 C_{3-10} 亚烷基。在一些实施例中, D是 C_{3-6} 亚烷基。

[0102] 在一些实施例中, E选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 和 $-(CO)-G-(C_{1-5}$ 亚烷基)-J-。在一些实施例中, E选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 和 $-(CO)-G-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, E选自由以下组成的组: 化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-O-$ 和 $-(CO)-O-(C_{1-5}$ 亚烷基)-。在一些实施例中, E是化学键。在一些实施例中, G是化学键或O。在一些实施例中, G是O。在一些实施例中, J是化学键或O。在一些实施例中, J是化学键。

[0103] 在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) - C_{1-5} 烷基、- (CO) -O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) -CH₃、- (CO) -O-CH₃ 或 CH₃。在一些实施例中, R^3 是 H。

[0104] 在一些实施例中, 本申请提供了具有式 (Ii)、(Ij) 的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

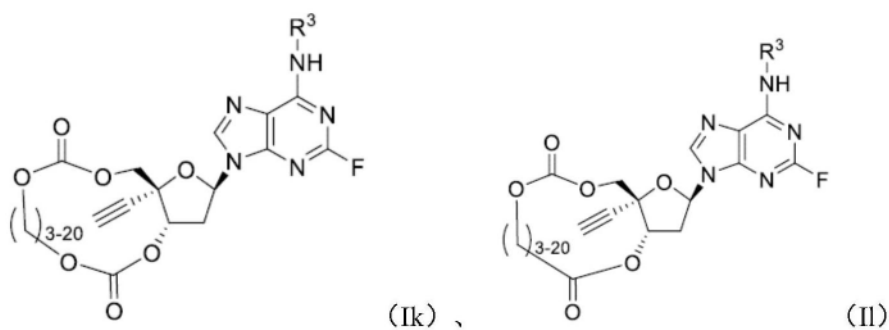
D 选自由以下组成的组: - C_{1-20} 亚烷基、- C_{2-20} 亚烯基、和 - C_{2-20} 亚炔基、- C_{1-20} 卤代亚烷基、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基、- C_{3-20} 环烷基、3 至 20 元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^3 选自由以下组成的组: H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3 至 12 元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0105] 在一些实施例中, D 是 C_{1-20} 亚烷基。在一些实施例中, D 是 C_{1-10} 亚烷基。在一些实施例中, D 是 C_{3-10} 亚烷基。在一些实施例中, D 是 C_{3-6} 亚烷基。

[0106] 在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) - C_{1-5} 烷基、- (CO) -O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) -CH₃、- (CO) -O-CH₃ 或 CH₃。在一些实施例中, R^3 是 H。

[0107] 在一些实施例中, 本申请提供了具有式 (Ik)、(Il) 的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:

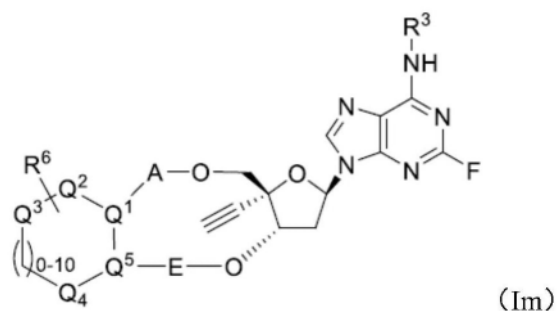


其中:

R^3 选自由以下组成的组: H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3 至 12 元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0108] 在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) - C_{1-5} 烷基、- (CO) -O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是 H、- (CO) -CH₃、- (CO) -O-CH₃ 或 CH₃。在一些实施例中, R^3 是 H。

[0109] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(Im)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R³选自由以下组成的组:H-、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;

Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环,其中所述环选自由以下组成的组:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R⁶选自由以下组成的组:C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0110] 在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-G-或-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-O-和-(CO)-O-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-O-和-(CO)-O-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-O-或-(CO)-O-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,A是-(CO)-O-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

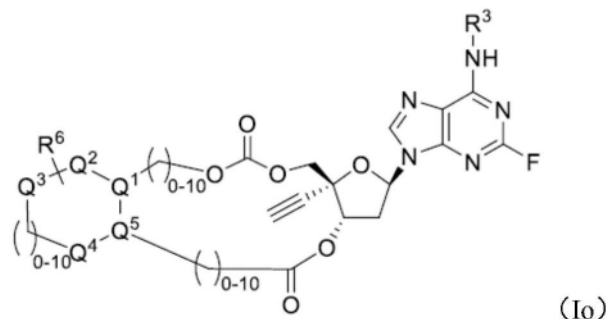
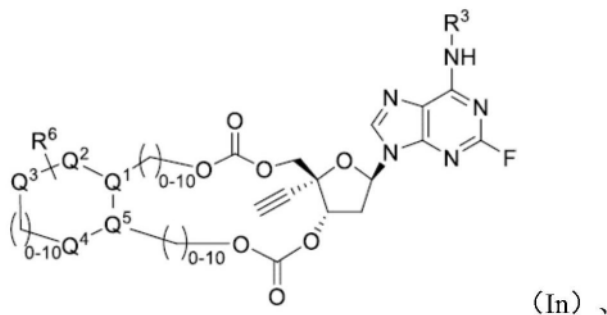
[0111] 在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-O-和-(CO)-O-(C₁₋₅亚烷基)-。在一些实施例中,E是化学键。在一些实施例中,G是化学键或O。在一些实施例中,G是O。在一些实施例中,J是化学键或O。在一些实施例中,J是化学键。

[0112] 在一些实施例中,Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环,其中所述环选自由以下组成的组:环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基、吡啶基、噻吩基、吡嗪基或哒嗪基。在一些实施例中,Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环,其中所述环选自由以下组成的组:环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基。在一些实施例中,Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环,其中所述环选自由以下组成的组:环己基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基。在一些实施例中,Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵形成环,其中所述环选自由以下组成的组:环己基、哌啶基或吗啉基。在一些

实施例中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环,其中所述环是环己基。

[0113] 在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)- C_{1-5} 烷基、-(CO)-O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)-CH₃、-(CO)-O-CH₃或CH₃。在一些实施例中, R^3 是H。

[0114] 在一些实施例中,本申请提供了具有式(In)、(Io)的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

R^3 选自自由以下组成的组:H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环,其中所述环选自自由以下组成的组:环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^6 选自自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

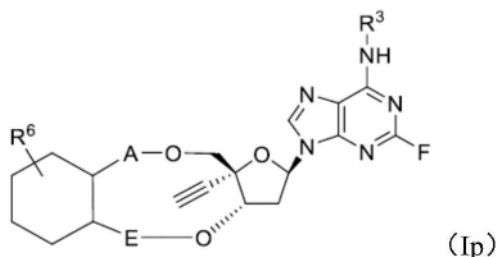
[0115] 在一些实施例中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环,其中所述环选自自由以下组成的组:环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。在一些实施例中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环,其中所述环选自自由以下组成的组:环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基。在一些实施例中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环,其中所述环选自自由以下组成的组:环己基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基。在一些实施例中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环,其中所述环是环己基。

[0116] 在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)- C_{1-5} 烷基、-(CO)-O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中, C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中, R^3 是H、-(CO)-CH₃、-(CO)-O-CH₃或CH₃。在一些实施例中, R^3 是H。

[0117] 在一些实施例中, R^6 选自自由以下组成的组: C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中, R^6 选

自由以下组成的组： C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-5} 烷氧基。在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中， R^6 是甲基、乙基、异丙基、甲氧基、异丙基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

[0118] 在一些实施例中，本申请提供了具有式 (Ip) 的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0119] 在一些实施例中，A选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -J-。在一些实施例中，A选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，A是- (CO) -G-或- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，A是- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，A选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、-

(CO) -O-和- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，A选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -O-和- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，A是- (CO) -O-或- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，A是- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，G是化学键或O。在一些实施例中，G是O。在一些实施例中，J是化学键或O。在一些实施例中，J是化学键。

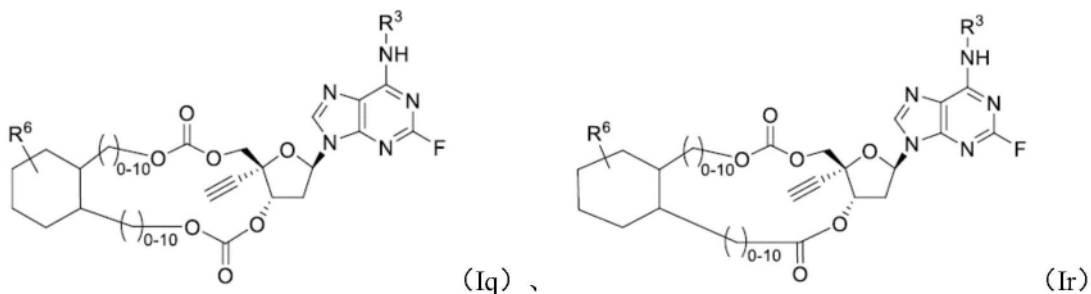
[0120] 在一些实施例中，E选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -J-。在一些实施例中，E选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-和- (CO) -G- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，E选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -O-和- (CO) -O- (C_{1-5} 亚烷基) -。在一些实施例中，E是化学键。在一些实施例中，G是化学键或O。在一些实施例中，G是O。在一些实施例中，J是化学键或O。在一些实施例中，J是化学键。

[0121] 在一些实施例中， R^3 是H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中， R^3 是H、- (CO) - C_{1-5} 烷基、- (CO) -O- C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， R^3 是H、- (CO) - CH_3 、- (CO) -O- CH_3 或 CH_3 。在一些实施例中， R^3 是H。

[0122] 在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{2-5}

烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-5} 烷氧基。在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中， R^6 是甲基、乙基、异丙基、甲氧基、异丙基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

[0123] 在一些实施例中，本申请提供了具有式(Iq)、(Ir)的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0124] 在一些实施例中， R^3 是 H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基或 C_{1-10} 烷基。在一些实施例中， R^3 是 H 、

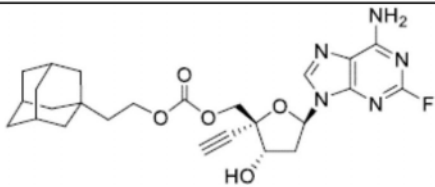
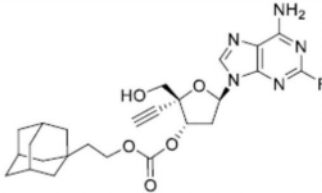
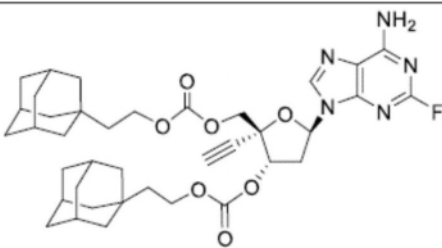
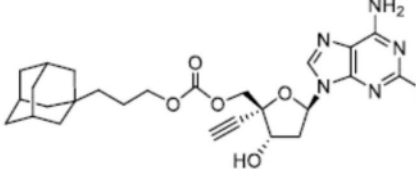
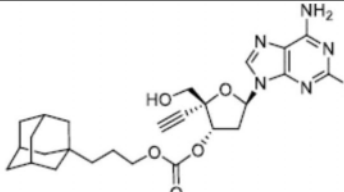
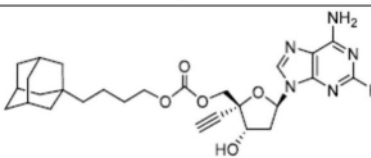
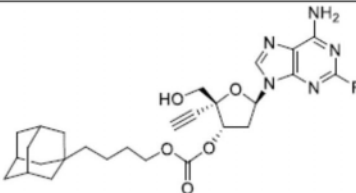
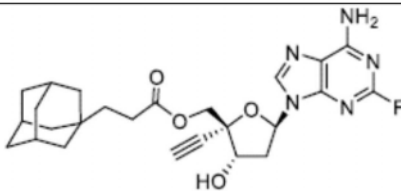
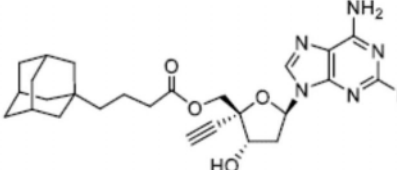
$-(CO)-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CO)-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施例中， C_{1-5} 烷基是甲基、乙基或异丙基。在一些实施例中， R^3 是 H 、 $-(CO)-CH_3$ 、 $-(CO)-O-CH_3$ 或 CH_3 。在一些实施例中， R^3 是 H 。

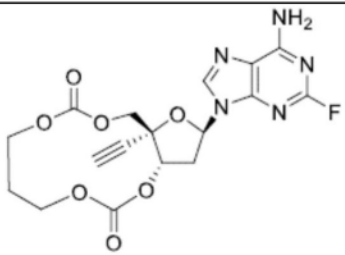
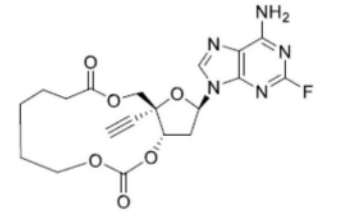
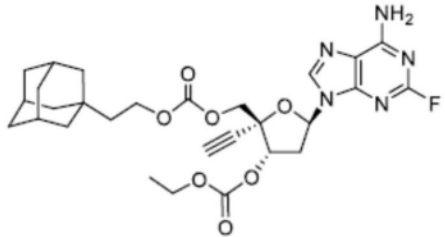
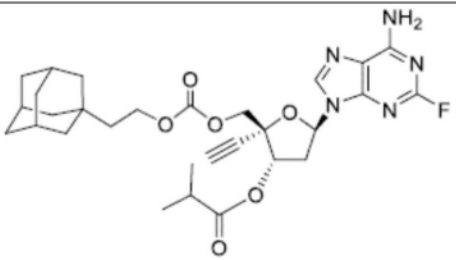
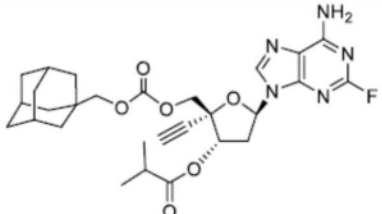
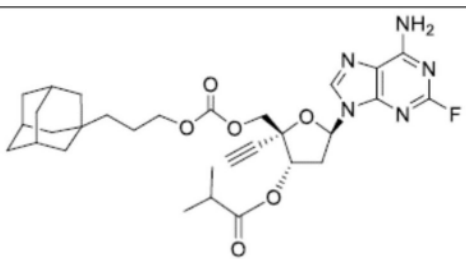
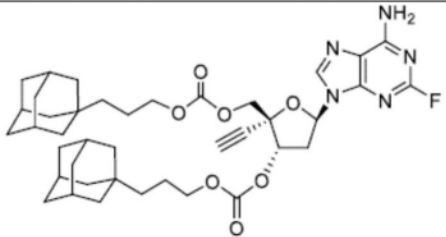
[0125] 在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3至6元杂环烷基、苯基和5至6元杂芳基。在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-5} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基和 C_{1-5} 烷氧基。在一些实施例中， R^6 选自由以下组成的组： C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 卤代烷基和 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施例中， R^6 是甲基、乙基、异丙基、甲氧基、异丙基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

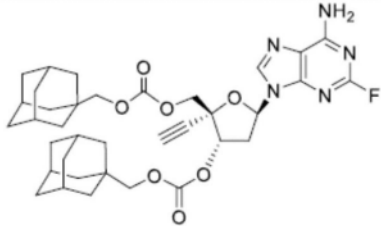
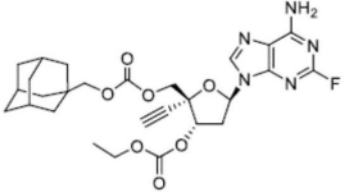
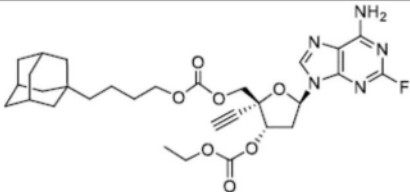
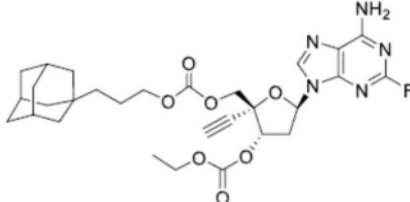
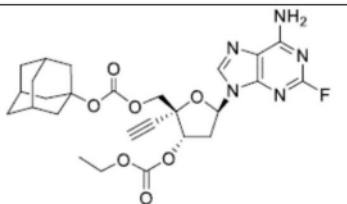
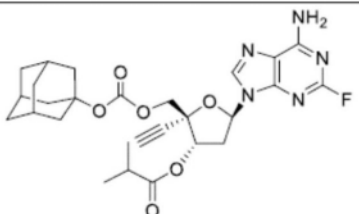
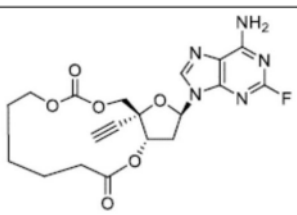
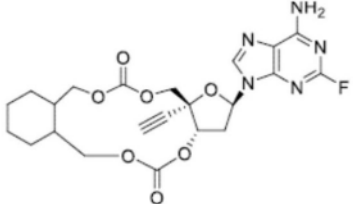
[0126] 在一些实施例中，腺苷衍生物是表1化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

表1. 本申请的腺苷衍生物

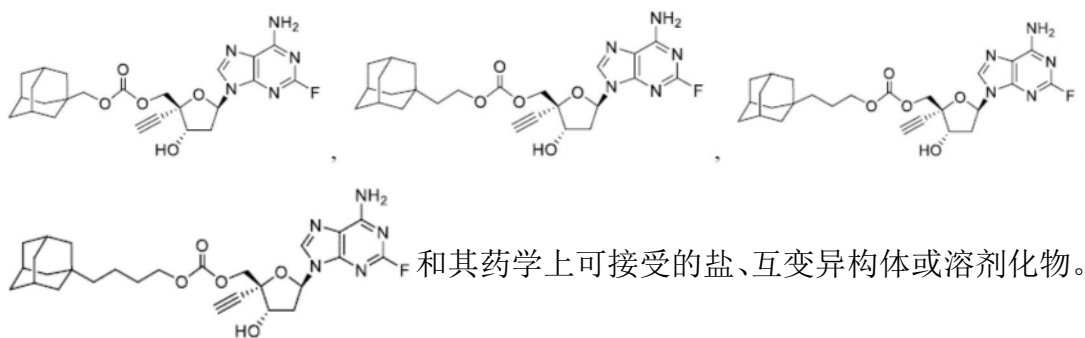
化合物编号	结构	化学名称
1		2-(1-金刚烷基)乙酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯
2		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 1-金刚烷基甲基酯
3		金刚烷-1-甲酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯
4		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 1-金刚烷基酯
5		碳酸(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯 1-金刚烷基酯
6		碳酸((2R, 3S, 5R)-3-((1-金刚烷基)氧基)羧基)氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-2-基)甲基)酯 1-金刚烷基酯

7		碳酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯 2- (1-金刚烷基) 乙基酯
8		碳酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟基甲基) 四氢呋喃-3-基) 酯 2- (1-金刚烷基) 乙基酯
9		碳酸 (2R, 3S, 5R) -2- ((2- (1-金刚烷基) 乙氧基) 羰基) 氧基) 甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基) 酯 2- (1-金刚烷基) 乙基酯
10		碳酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯 3- (1-金刚烷基) 丙基酯
11		碳酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟基甲基) 四氢呋喃-3-基) 酯 3- (1-金刚烷基) 丙基酯
12		碳酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯 4- (1-金刚烷基) 丁基酯
13		碳酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟基甲基) 四氢呋喃-3-基) 酯 4- (1-金刚烷基) 丁基酯
14		3- (1-金刚烷基) 丙酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯
15		4- (1-金刚烷基) 丁酸 (2R, 3S, 5R) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯

16		(10aR, 12R, 13aS) -12- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -10a-乙炔基六氢-4H, 10H-呋喃并[3, 2-d][1, 3, 7, 9]四氧杂环十二烷-2, 8-二酮
17		(11aR, 13R, 14aS) -13- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -11a-乙炔基八氢-11H-呋喃并[3, 2-d][1, 3, 7]三氧杂十三烷-2, 9 (4H) -二酮
18		碳酸 (2R, 3S, 5R) -2- ((2- (1-金刚烷基) 乙氧基) 羰基) 氧基) 甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基) 酯乙基酯
19		异丁酸 (2R, 3S, 5R) -2- ((2- (1-金刚烷基) 乙氧基) 羰基) 氧基) 甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基) 酯
20		异丁酸 (2R, 3S, 5R) -2- (((1-金刚烷基) 甲氧基) 羰基) 氧基) 甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基) 酯
21		异丁酸 (2R, 3S, 5R) -2- ((3- (1-金刚烷基) 丙氧基) 羰基) 氧基) 甲基) -5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基四氢呋喃-3-基) 酯
22		碳酸 (2R, 3S, 5R) -3-[3- (1-金刚烷基) 丙氧基羰基氧基]-5- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-四氢呋喃-2-基) 甲基酯 3- (1-金刚烷基) 丙基酯

23		碳酸(2R, 3S, 5R)-3-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯 1-金刚烷基甲基酯
24		碳酸(2R, 3S, 5R)-2-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯
25		碳酸(2R, 3S, 5R)-2-[4-(1-金刚烷基)丁氧基羰基氧基甲基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)乙基酯
26		碳酸(2R, 3S, 5R)-2-[3-(1-金刚烷基)丙氧基羰基氧基甲基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯
27		碳酸 1-金刚烷基酯(2R, 3S, 5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-乙氧基羰基氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯
28		2-甲基丙酸(2R, 3S, 5R)-2-(1-金刚烷基氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯
29		(1R, 13R, 15R)-15-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-13-乙炔基-2, 9, 11, 14-四氧杂二环[11.3.0]十六烷-3, 10-二酮
30		(6R, 8R, 10R)-8-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10-乙炔基-3, 5, 9, 12, 14-五氧杂三环[14.4.0.06, 10]二十碳烷-4, 13-二酮

[0127] 在一些实施例中,腺苷衍生物选自由以下组成的组:



[0128] 在一些实施例中,式(I)的腺苷衍生物选自由以下组成的组:

[0129] 2-(1-金刚烷基)乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯,

[0130] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基甲基酯,

[0131] 金刚烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯,

[0132] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基酯,

[0133] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯1-金刚烷基酯,

[0134] 碳酸((2R,3S,5R)-3-((1-金刚烷基)氧基)羰基)氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-2-基)甲基)酯1-金刚烷基酯,

[0135] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯2-(1-金刚烷基)乙基酯,

[0136] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯2-(1-金刚烷基)乙基酯,

[0137] 碳酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯2-(1-金刚烷基)乙基酯,

[0138] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯,

[0139] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯3-(1-金刚烷基)丙基酯,

[0140] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯4-(1-金刚烷基)丁基酯,

[0141] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯4-(1-金刚烷基)丁基酯,

[0142] 3-(1-金刚烷基)丙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯,

[0143] 4-(1-金刚烷基)丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯,

[0144] (10aR,12R,13aS)-12-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10a-乙炔基六氢-4H,10H-

呋喃并[3,2-d][1,3,7,9]四氧杂环十二烷-2,8-二酮,

[0145] (11aR,13R,14aS)-13-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-11a-乙炔基八氢-11H-呋喃并[3,2-d][1,3,7]三氧杂十三烷-2,9(4H)-二酮,

[0146] 碳酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯乙基酯,

[0147] 异丁酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯,

[0148] 异丁酸(2R,3S,5R)-2-(((1-金刚烷基)甲氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯,

[0149] 异丁酸(2R,3S,5R)-2-((3-(1-金刚烷基)丙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯,

[0150] 碳酸(2R,3S,5R)-3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基羰基氧基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯,

[0151] 碳酸(2R,3S,5R)-3-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基甲基酯,

[0152] 碳酸(2R,3S,5R)-2-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯,

[0153] 碳酸(2R,3S,5R)-2-[4-(1-金刚烷基)丁氧基羰基氧基甲基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)乙基酯,

[0154] 碳酸(2R,3S,5R)-2-[3-(1-金刚烷基)丙氧基羰基氧基甲基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯,

[0155] 碳酸1-金刚烷基酯(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-乙氧基羰基氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯,

[0156] 2-甲基丙酸(2R,3S,5R)-2-(1-金刚烷基氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯,

[0157] (1R,13R,15R)-15-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-13-乙炔基-2,9,11,14-四氧杂二环[11.3.0]十六烷-3,10-二酮,和

[0158] (6R,8R,10R)-8-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10-乙炔基-3,5,9,12,14-五氧杂三环[14.4.0.06,10]二十碳烷-4,13-二酮。

[0159] 本申请的腺苷衍生物可经历向靶药物的转化,所述靶药物可包含体内逆转录酶抑制剂活性、体内逆转录酶链终止子活性、体内DNA易位抑制剂活性或它们的组合。因此,本申请的腺苷衍生物可用于治疗本申请公开的HIV、AIDS、RNA感染或其它疾病。

[0160] 本申请的腺苷衍生物可以是前药,其呈本文所示的其原始(即母体)形式无活性或具有有限的活性,并且可在体内代谢以展现靶药物的期望活性,包括逆转录酶抑制剂活性、逆转录酶链终止子活性、DNA易位抑制剂活性或它们的组合。

[0161] 不希望受特定机制或理论限制,申请人发现本申请的腺苷衍生物可在体内代谢以产生与具有逆转录酶抑制剂和其它抗病毒活性的靶药物4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷(EFdA)类似或相同的化合物或化合物的混合物。

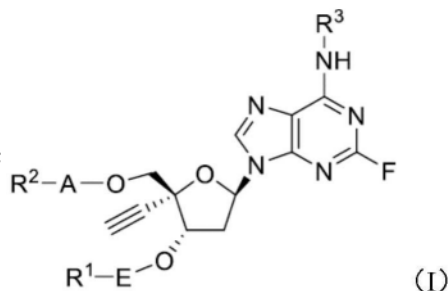
[0162] 本申请的腺苷衍生物可包含其一种或多种异构体。在一些实施例中,本申请的腺

苷衍生物是式(I) - (Ir)的异构体、或化合物(1) - (30)。在一些实施例中,异构体是立体异构体,例如对映异构体或非对映异构体。在一些实施例中,异构体是具有体内活性的逆转录酶的抑制剂。

[0163] 本申请还涉及药物组合物,所述药物组合物包含本申请公开的腺苷衍生物(例如式(I) - (Ir)化合物或化合物(1) - (30)或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物和药学上可接受的载体。

[0164] 在一些实施例中,药物组合物包含具有式(I)的结构的腺苷衍生物或其药学上可

接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、- (CO) -G-;

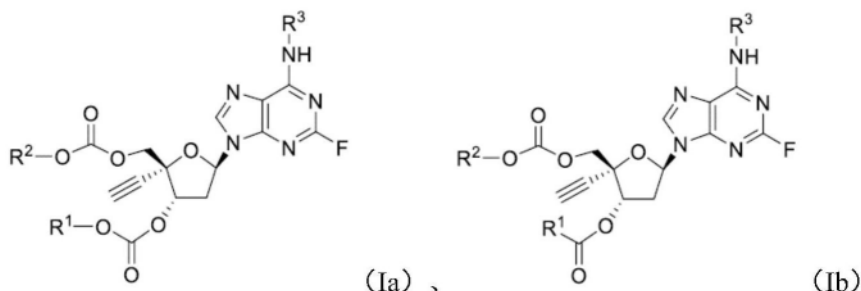
R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;

R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R³选自由以下组成的组:H、- (CO) -G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0165] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含具有式(Ia)、(Ib)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



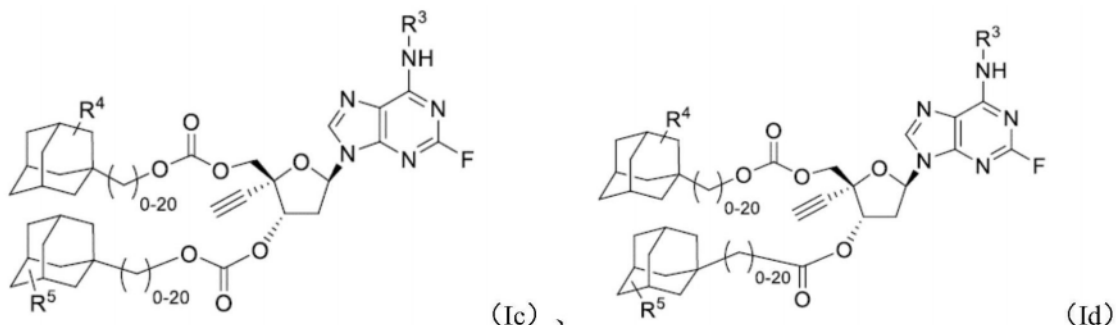
其中:

R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;并且

R^3 选自自由以下组成的组:H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0166] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含具有式(Ic)、(Id)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



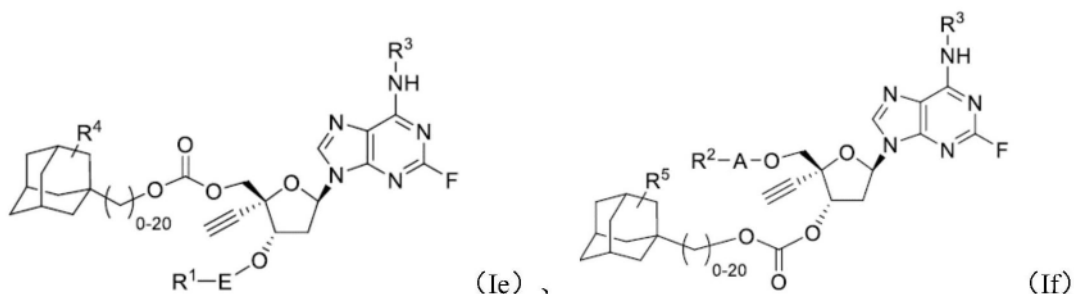
其中:

R^3 选自自由以下组成的组:H、-(CO)-G- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;

R^4 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^5 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0167] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含具有式(Ie)、(If)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G- (C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G- (C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G- (C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

G选自自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R^1 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^2 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

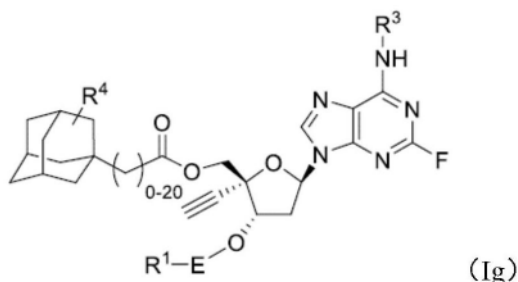
R^3 选自自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;

R^4 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^5 选自自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基

基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0168] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含腺苷衍生物具有式(Ig)的结构的或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

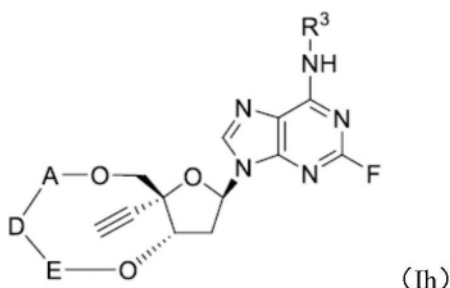
J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R^1 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;并且

R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0169] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含具有式(Ih)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

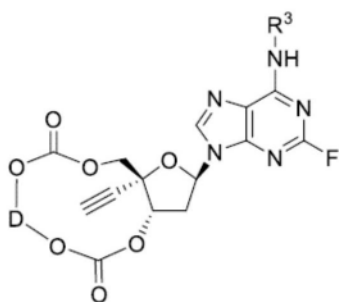
G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

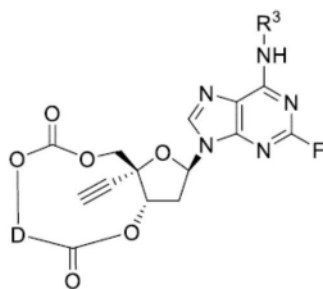
D选自由以下组成的组:- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-和- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0170] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含具有式(Ii)、(Ij)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



(Ii)、



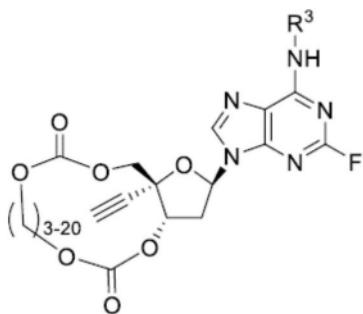
(Ij)

其中：

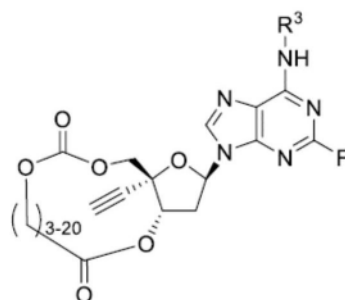
D选自由以下组成的组： $-C_{1-20}$ 亚烷基-、 $-C_{2-20}$ 亚烯基-和 $-C_{2-20}$ 亚炔基-、 $-C_{1-20}$ 卤代亚烷基-、 $-C_{1-20}$ 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^3 选自由以下组成的组：H-、 $-(CO)-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0171] 在一些实施例中，本申请的药物组合物包含具有式 (Ik)、(Il) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



(Ik)、

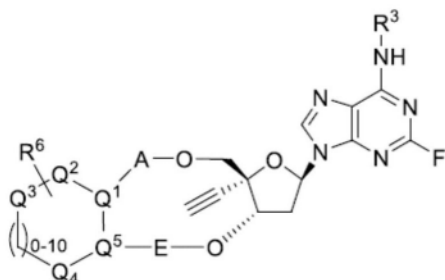


(Il)

其中：

R^3 选自由以下组成的组：H-、 $-(CO)-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0172] 在一些实施例中，本申请的药物组合物包含具有式 (Im) 的结构腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



(Im)

其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键-、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基)-J-、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基)-J-和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基)-J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$ ；

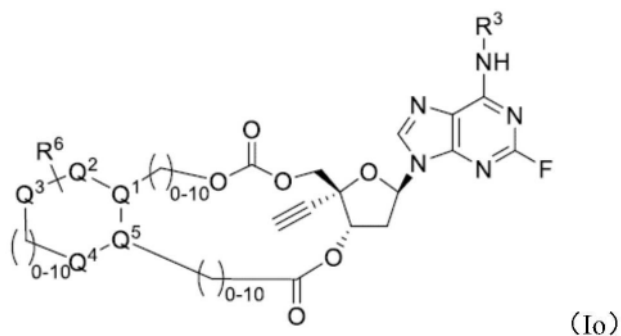
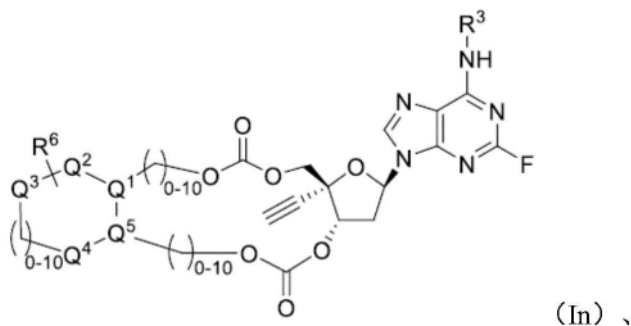
R^3 选自由以下组成的组：H-、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、

C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0173] 在一些实施例中，本申请的药物组合物包含具有式(In)、(Io)的结构的腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



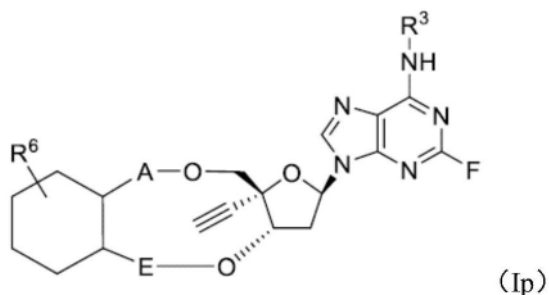
其中：

R^3 选自自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0174] 在一些实施例中，本申请的药物组合物包含具有式(Ip)的结构的腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10}

亚烷基) -J-、-(CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和-(CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-; 其中:

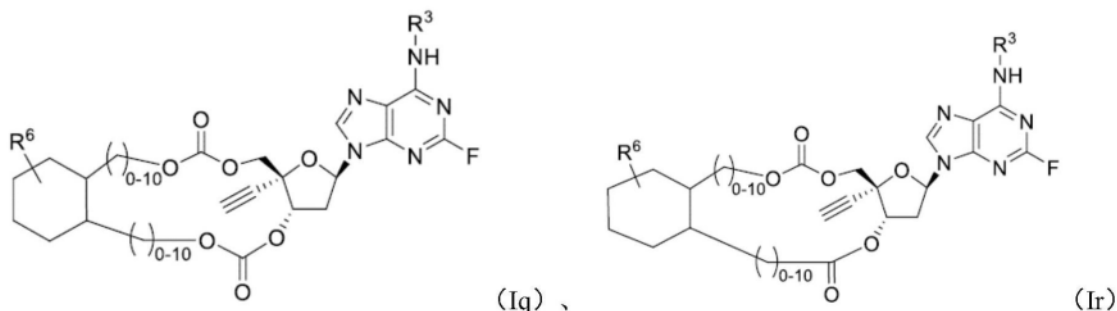
G选自由以下组成的组: 化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组: 化学键、O、NH、S、-(CO) -G-;

R^3 选自由以下组成的组: H、-(CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^6 选自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0175] 在一些实施例中, 本申请的药物组合物包含具有式 (Iq)、(Ir) 的结构腺苷衍生物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

R^3 选自由以下组成的组: H、-(CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^6 选自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0176] 在一些实施例中, 本申请的药物组合物包含选自由以下组成的组的腺苷衍生物: 如表1中公开的化合物和其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

[0177] 本申请的腺苷衍生物可包含其一种或多种异构体。在一些实施例中, 本申请的腺苷衍生物是式 (I) - (Ir) 的异构体、或化合物 (1) - (30)。在一些实施例中, 异构体是立体异构体, 例如对映异构体或非对映异构体。在一些实施例中, 异构体是具有体内活性的逆转录酶的抑制剂。

[0178] 如上文所公开, 本申请的药物组合物包含可不含单磷酸基团、二磷酸基团、三磷酸基团或它们的组合的腺苷衍生物。在一些实施例中, 本申请公开的腺苷衍生物中的 R^1 和/或 R^2 基团不含单磷酸基团、二磷酸基团、三磷酸基团或它们的组合。

[0179] 如所述, 本申请的药物组合物包含药学上可接受的载体。

[0180] 药学上可接受的载体的非限制性实例包括药物赋形剂、表面活性剂、乳化剂、填充剂、载体、等渗剂、分散剂、粘度调节剂、再悬浮剂、缓冲剂或它们的组合。药物赋形剂通常不具有医药或药物活性成分(又称为活性医药成分(API)的性质, 并且通常用于简化活性成分的制造过程或包装, 或向患者或其它受试者递送API。可从US FDA获得的无活性成分数据库(<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>)的药学上可接受的载体、赋形剂或无活性成分是适宜的。可从US FDA's GRAS Substances(SCOGS)数据库(<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>)获得的一些公认安全(GRAS)食品物质也是

适宜的。

[0181] 在本发明的一些实施例中,药学上可接受的载体包含聚乙二醇(PEG)、磺丁基醚b-环糊精(SRBCD)、阿拉伯树胶、动物油、苧醇、苯甲酸苧酯、硬脂酸钙、卡波姆(carbomer)、鲸蜡硬脂醇、鲸蜡醇、胆固醇、环糊精、右旋糖、二乙醇胺、乳化蜡、硬脂酸棕榈酸乙二醇酯、甘油、甘油单硬脂酸酯、硬脂酸甘油酯、单油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、含水的、组氨酸、盐酸、羟丙基纤维素、羟丙基-β-环糊精(HPBCD)、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羊毛脂、羊毛脂醇、卵磷脂、中等链三酸甘油酯、金属皂类、甲基纤维素、矿物油、磷酸二氢钠、单乙醇胺、油酸、聚乙二醇(PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆)、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯(20)山梨醇酐单月桂酸酯(Tween 20、聚山梨醇酯20)、聚氧乙烯(20)山梨醇酐单油酸酯(Tween 80、聚山梨醇酯80)、聚维酮(povidone)、丙二醇海藻酸酯、盐水、氯化钠、柠檬酸钠、柠檬酸钠二水合物、氢氧化钠、月桂基硫酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、山梨醇酐酯、硬脂酸、硬脂醇、葵花油、黄耆胶、三乙醇胺、植物油、水、黄原胶或它们的组合。

[0182] 在其它实施例中,药学上可接受的载体包含右旋糖、甘油、组氨酸、盐酸、羟丙基纤维素、羟丙基-β-环糊精(HPBCD)、羟丙甲纤维素(羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚氧乙烯(20)山梨醇酐单月桂酸酯(Tween 20、聚山梨醇酯20)、聚乙二醇(PEG 400、PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆188、泊洛沙姆407)、聚氧乙烯(20)山梨醇酐单油酸酯(Tween80、聚山梨醇酯80)、盐水、氯化钠、柠檬酸钠、柠檬酸钠二水合物、月桂基硫酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠或它们的组合。

[0183] 本申请的药物组合物还可包含有效剂量的一种或多种额外抗HIV剂(又称为抗病毒剂),其选自以下组成的组:来那卡韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、比克替拉韦、卡博特韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他(cobicistat)的组合、利匹韦林或它们的组合。在一些实施例中,一种或多种额外抗HIV剂选自以下组成的组:来那卡韦、比克替拉韦和卡博特韦。在一些实施例中,本申请的药物组合物还包含有效剂量的一种额外抗HIV剂。在一些实施例中,本申请的药物组合物还包含有效剂量的两种额外抗HIV剂。

[0184] 在一些实施例中,本申请的药物组合物包含腺苷衍生物(例如式(I)-(Ir)化合物或化合物(1)-(30)和一种或多种额外抗HIV剂,其存于可一起施用于受试者的单一制剂中。

[0185] 因此,在一些实施例中,本申请的药物组合物包含(1)有效剂量的以下物质:(a)腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物(例如式(I)-(Ir)化合物、或化合物(1)-

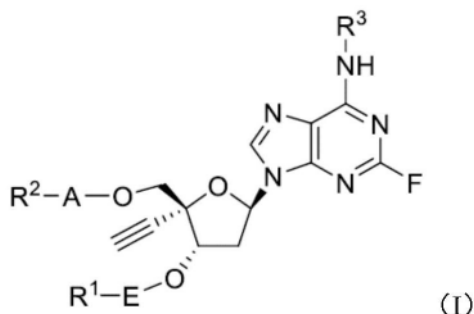
(30);和(b)一种或多种本申请公开的额外抗HIV剂;和(2)本申请公开的药学上可接受的载体。

[0186] 本申请的药物组合物可包含腺苷衍生物和一种或多种额外抗HIV剂,其存于可同时或依序施用于受试者的单独制剂中。本申请的药物组合物也可以与一种或多种额外公开的抗HIV剂在可同时施用于受试者的单独制剂中混合在一起。

[0187] 本申请还涉及治疗疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效剂量的药物组合物,所述药物组合物包含本申请公开的腺苷衍生物(例如式(I)-(Ir)化合物或化

合物(1)-(30)或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

[0188] 在本发明的一些实施例中,腺苷衍生物是式(I)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

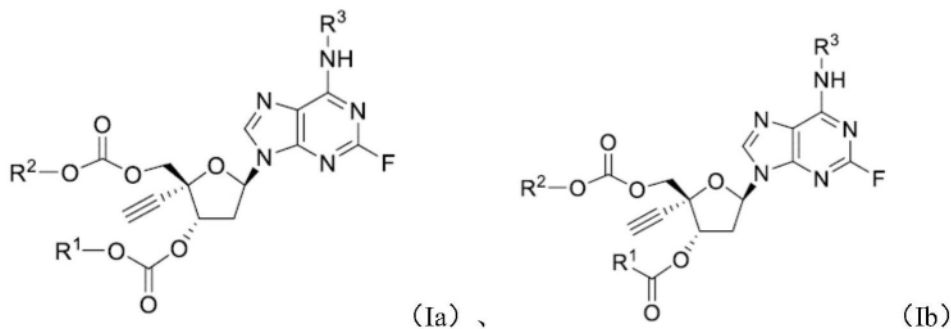
R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;

R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R³选自由以下组成的组:H、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0189] 在本发明方法的一些实施例中,腺苷衍生物是式(Ia)、(Ib)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

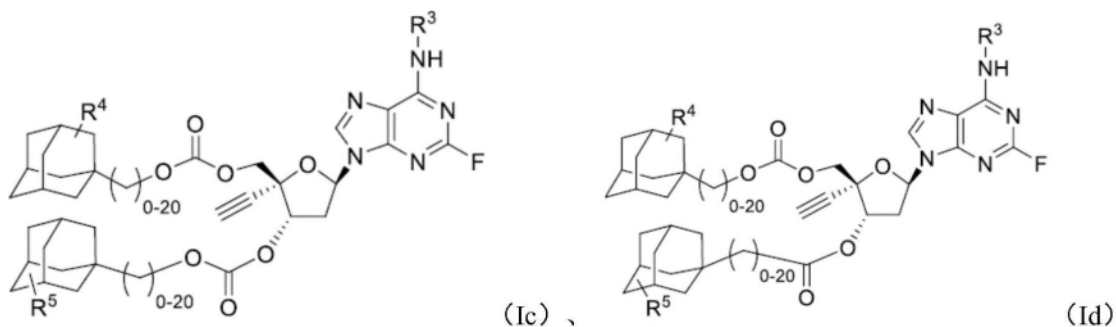
R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;并且

R³选自由以下组成的组:H、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0190] 在本发明方法的一些实施例中,腺苷衍生物是式(Ic)、(Id)化合物、或其药学上可

接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



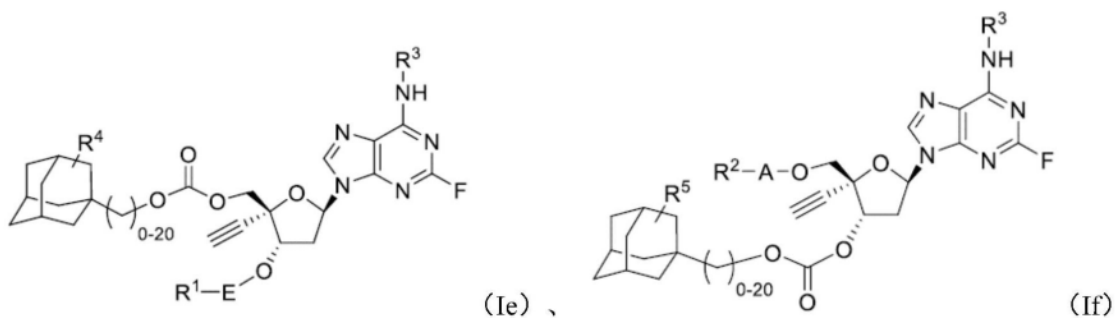
其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基；

R^4 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^5 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0191] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式 (Ie)、(If) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^1 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

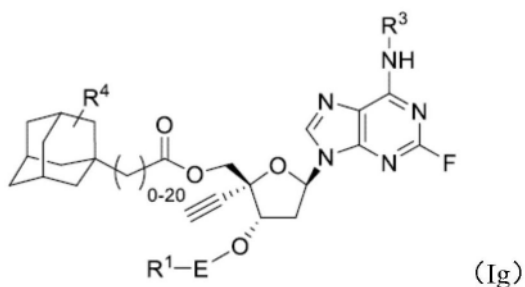
R^2 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基；

R^4 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^5 选自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0192] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式 (Ig) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

E选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J- 和 - (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

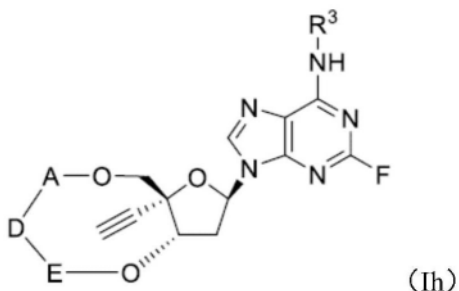
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R¹选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基；并且

R⁴选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0193] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式 (Ih) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J- 和 - (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-；其中：

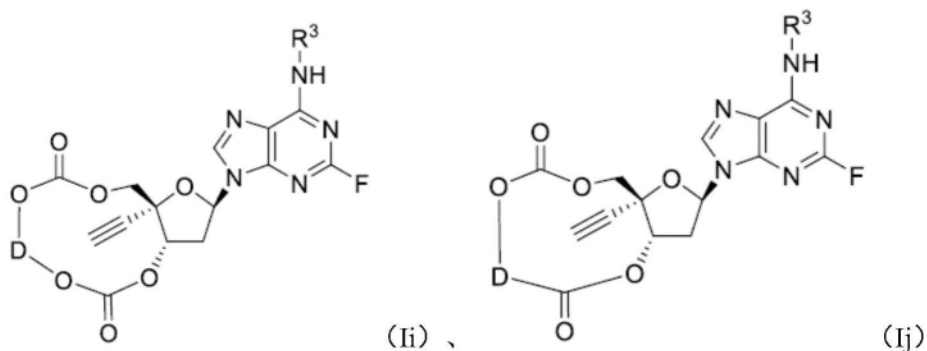
G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

D选自由以下组成的组：-C₁₋₂₀亚烷基-、-C₂₋₂₀亚烯基-、和-C₂₋₂₀亚炔基-、-C₁₋₂₀卤代亚烷基-、-C₁₋₂₀烷氧基亚烷基-、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0194] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式 (Ii)、(Ij) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：

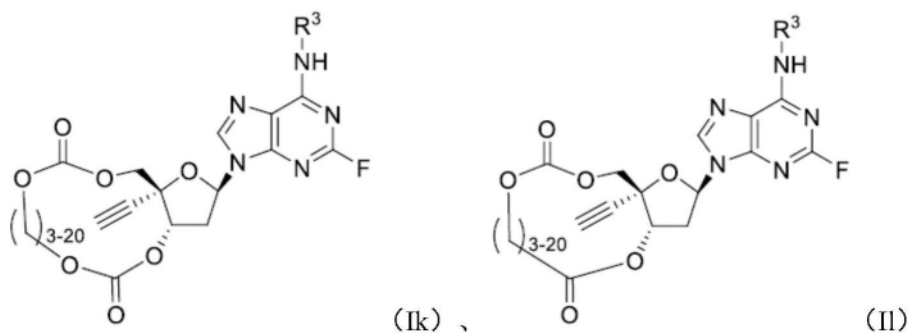


其中：

D选自由以下组成的组： $-C_{1-20}$ 亚烷基-、 $-C_{2-20}$ 亚烯基-、和 $-C_{2-20}$ 亚炔基-、 $-C_{1-20}$ 卤代亚烷基-、 $-C_{1-20}$ 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^3 选自由以下组成的组：H、 $-(CO)-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

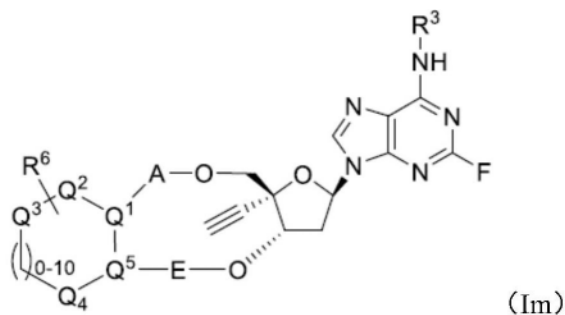
[0195] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式 (Ik)、(Il) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、 $-(CO)-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0196] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式 (Im) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基)-J-、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基)-J-和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基)-J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

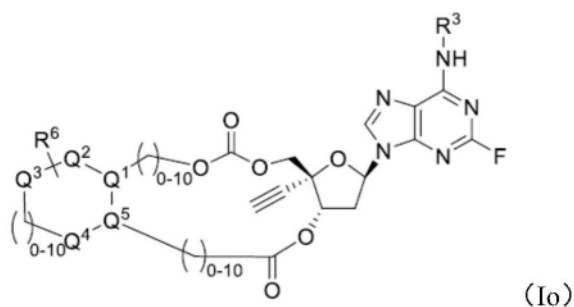
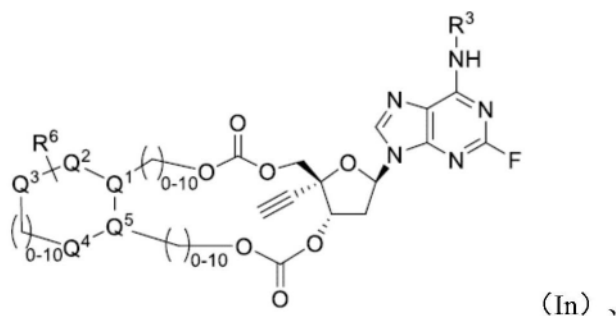
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$ ；

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0197] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式(In)、(Io)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



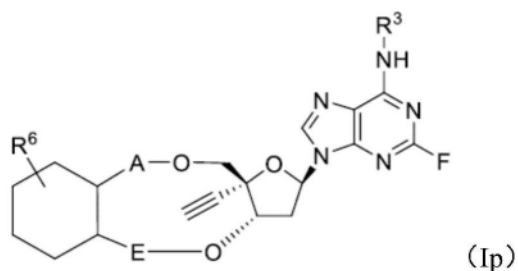
其中：

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0198] 在本发明方法的一些实施例中，腺苷衍生物是式(Ip)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10})$

亚烷基) -J-、-(CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和-(CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-; 其中:

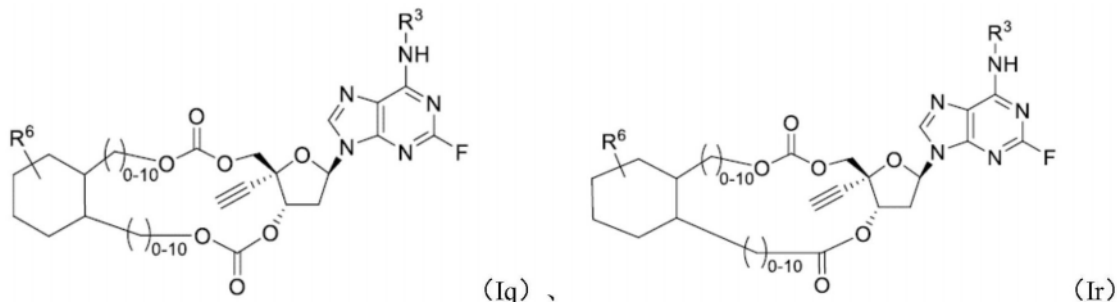
G选自由以下组成的组: 化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组: 化学键、O、NH、S、-(CO) -G-;

R^3 选自由以下组成的组: H、-(CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^6 选自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0199] 在本发明方法的一些实施例中, 腺苷衍生物是式 (Iq)、(Ir) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

R^3 选自由以下组成的组: H、-(CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

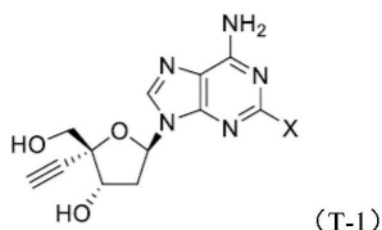
R^6 选自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

[0200] 在本发明方法的一些实施例中, 腺苷衍生物选自由以下组成的组: 如表1中公开的化合物和其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

[0201] 本申请的腺苷衍生物可包含其一种或多种异构体。在一些实施例中, 本申请的腺苷衍生物是式 (I) - (Ir) 的异构体、或化合物 (1) - (30)。在一些实施例中, 异构体是立体异构体, 例如对映异构体或非对映异构体。在一些实施例中, 异构体是具有体内活性的逆转录酶的抑制剂。

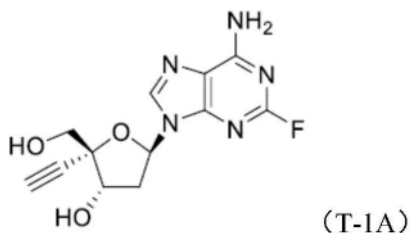
[0202] 在本发明方法的一些实施例中, 药物组合物是经由肌内 (IM) 注射、皮下 (SC) 注射、静脉内 (IV) 注射、经口施用、局部施用、植入体施用或它们的组合来施用于受试者。在一些实施例中, 本申请的药物组合物被配制用于肌内注射和/或皮下注射。植入体施用可包括含有本申请公开的药物组合物的可植入器件或薄膜。植入体施用可包含阴道环、薄膜、膜、贴片、其它器件或它们的组合。

[0203] 本申请的方法还可包括测量受试者的样品以测定样品中靶药物的测量含量, 其中所述靶药物可具有式 (T-1):



其异构体、或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,X是选自以下组成的组的卤素:F、Cl、Br和I。在一些实施例中,X是I。

[0204] 在一些实施例中,靶药物是具有式(T-1A)的结构的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。式(T-1A)在本文中又称为EFdA。

[0205] 在一些实施例中,靶药物是(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(又称为4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、EFdA)或其药学上可接受的盐。

[0206] 在一些实施例中,靶药物是化合物(T-1)、(T-1A)或EFdA的降解或代谢产物。

[0207] 样品可以是来自受试者(例如患者)的血液试样、尿液试样、体液试样、组织试样或它们的组合。

[0208] 靶药物的测量含量可利用所属领域的技术人员已知的分析方法(例如但不限于HPLC、GC、MS、GC-MS或它们的组合)来测定。

[0209] 本申请的方法还可包括如果靶药物的测量含量不同于靶药物的预定靶含量,则调整有效剂量以产生修改的有效剂量,并且将修改的有效剂量施用于受试者。

[0210] 在本发明方法的一些实施例中,疾病是HIV、获得性免疫缺陷综合征(AIDS)或RNA病毒感染。在一些实施例中,疾病是AIDS、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV、多重耐药HIV或RNA病毒感染。在一些实施例中,疾病是野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多重耐药HIV。

[0211] 在一些实施例中,本申请的方法还包括向受试者施用有效剂量的一种或多种额外抗HIV剂,其选自来那卡韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、比克替拉韦、卡博特韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、利匹韦林、MK-8507或它们的组合。在一些实施例中,一种或多种额外抗HIV剂选自以下组成的组:来那卡韦、比克替拉韦和卡博特韦。鉴别或研发的其它抗HIV剂或它们的组合也是适宜的。

[0212] 本申请的腺苷衍生物(例如式(I)-(Ir)或化合物(1)-(30)和本文所述的一种或多种额外抗HIV剂的组合可用于治疗或预防AIDS或其它HIV相关症状。额外抗HIV剂可以业内报告的其常规剂量范围和方案以这些组合使用,包括可如以下中所述的剂量:Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 第57版(2003)、第58版(2004)或第59版(2005)和当前Physicians' Desk Reference(第68版).(2014), Montvale, N.J.: PDR Network。

[0213] 本申请的腺苷衍生物和本文所述的一种或多种额外抗HIV剂可经由经口施用、肠胃外施用或它们的组合一起或分开施用于受试者。在一些实施例中,肠胃外施用包含SC和/

或IM注射。腺苷衍生物和一种或多种额外抗HIV剂可以每日、每周、每两周或每月施用时间表施用于受试者。

[0214] 本申请还涉及药物组合物用于治疗有需要的受试者的疾病的用途,其中所述疾病是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV、多重耐药HIV或RNA病毒感染。上文所提及的药物组合物中的任一者是适宜的。药物组合物可与一种或多种额外抗HIV剂一起用于治疗本文提及的疾病。腺苷衍生物和一种或多种额外抗HIV剂可经由经口施用、肠胃外施用或它们的组合一起或分开施用于受试者。腺苷衍生物和一种或多种额外抗HIV剂可以每日、每周、每两周或每月施用时间表施用于受试者。

[0215] 本申请还涉及本申请公开的腺苷衍生物、任选地一种或多种药学上可接受的载体的用途,其用于制造用于治疗疾病的药剂,其中所述疾病是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV、多重耐药HIV或RNA病毒感染。上文所提及的腺苷衍生物是适宜的。上文所提及的药学上可接受的载体是适宜的。

[0216] 本申请还涉及预防有需要的受试者的感染的方法,所述方法包括向受试者施用有效剂量的本申请公开的本发明方法的药物组合物,其中受试者无可检测的感染症状。在一些实施例中,感染包含选自以下的疾病:获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV、多重耐药HIV感染、RNA病毒感染或它们的组合。

[0217] 可检测的症状包括(但不限于)获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的症状、HIV病毒(包含野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV、多重耐药HIV或它们的组合)的感染症状。HIV病毒的检测可通过PCR、反向PCR、与AIDS或HIV相关的抗原或抗体的免疫检测来进行。

[0218] 在一些实施例中,本发明方法的药物组合物是以每日、每周、每两周或每月施用时间表施用于所述受试者。

[0219] 在一些实施例中,本申请的方法还包括向受试者施用有效剂量的一种或多种额外抗HIV剂,其选自来那卡韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、比克替拉韦、卡博特韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、利匹韦林、MK-8507或它们的组合。在一些实施例中,一种或多种额外抗HIV剂选自由以下组成的组:来那卡韦、比克替拉韦和卡博特韦。

[0220] 一种或多种额外抗HIV剂可与本申请的药物组合物一起或分开施用。

[0221] 不受任何特定理论的限制,本申请公开的腺苷衍生物(例如,式(I)-(Ir)或化合物(1) -

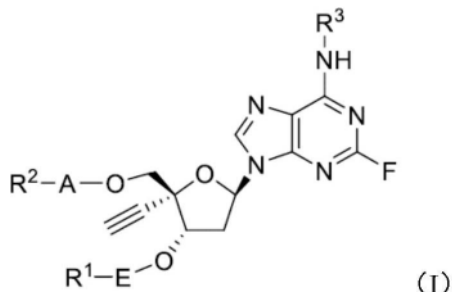
(30)的优点是快速转化为靶药物。在一些实施例中,快速转化是小于约1小时的时间段,例如约30分钟至约45分钟的时间段。如下所述,大于约60%的本申请的腺苷衍生物在与入血浆接触的约30分钟内令人惊奇地和意外地可转化为靶药物。在一些实施例中,大于约60%、大于约65%、大于约70%、大于约75%、大于约80%、大于约85%、大于约90%或大于约95%的本申请公开的腺苷衍生物在不与人血浆接触的约30分钟的情况下转化为靶药物。在一些实施例中,转化在体外发生。在一些实施例中,转化在体内发生。在一些实施例

中,转化在肠胃外(例如SC和/或IM)施用之后发生。在一些实施例中,转化在经口施用之后发生。

公开内容的编号的实施例

[0222] 本申请考虑的其它主题阐述于以下编号的实施例中。

1. 一种具有式(I)的结构腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C₁₋₁₀亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C₂₋₁₀亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;

R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R³选自由以下组成的组:H、-(CO)-G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

1a. 如实施例1的腺苷衍生物,其中A选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。

1b. 如实施例1或1a的腺苷衍生物,其中A是-(CO)-G-或-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。

1c. 如实施例1-1b中任一项的腺苷衍生物,其中E是化学键、-(CO)-G-和-(CO)-G-(C₁₋₅亚烷基)-J-。

1d. 如实施例1-1c中任一项的腺苷衍生物,其中E是化学键。

1e. 如实施例1-1d中任一项的腺苷衍生物,其中G是化学键或O。

1f. 如实施例1-1e中任一项的腺苷衍生物,其中J是化学键或O。

1g. 如实施例1-1f中任一项的腺苷衍生物,其中G是O并且J是化学键。

1h. 如实施例1-1g中任一项的腺苷衍生物,其中R¹是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基



1i. 如实施例1-1h中任一项的腺苷衍生物,其中R¹是H。

1j. 如实施例1-1i中任一项的腺苷衍生物,其中R²是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基。

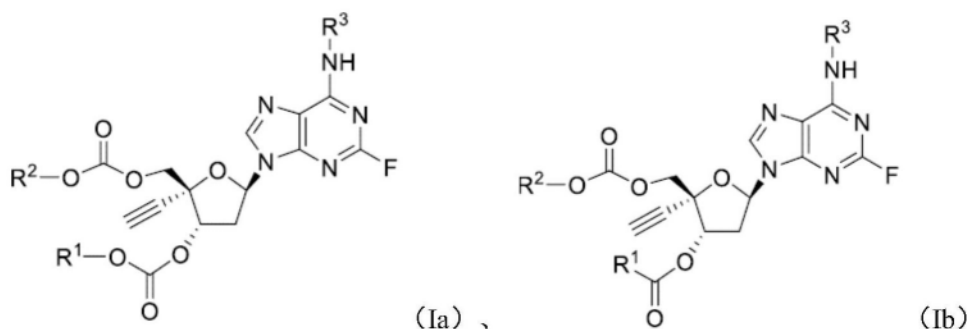
1k. 如实施例1-1j中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^2 是金刚烷基 。

1l. 如实施例1-1g中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^1 和 R^2 与其连接的原子一起形成6至15元杂环。

1m. 如实施例1-1l中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^3 是 $-(CO)-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CO)-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。

1n. 如实施例1-1m中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^3 是H。

2. 如实施例1的腺苷衍生物, 其中所述腺苷衍生物是式(Ia)、(Ib)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



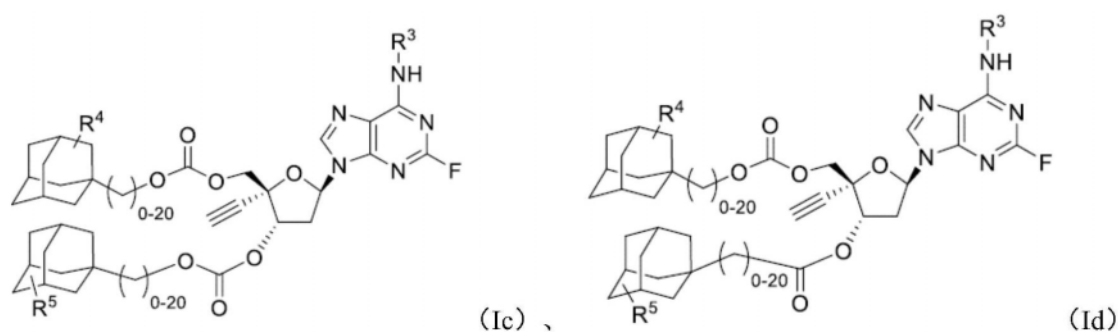
其中:

R^1 选自自由以下组成的组: H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^2 选自自由以下组成的组: H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一者不为H; 并且

R^3 选自自由以下组成的组: H、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

3. 如实施例1的腺苷衍生物, 其中所述腺苷衍生物是式(Ic)、(Id)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



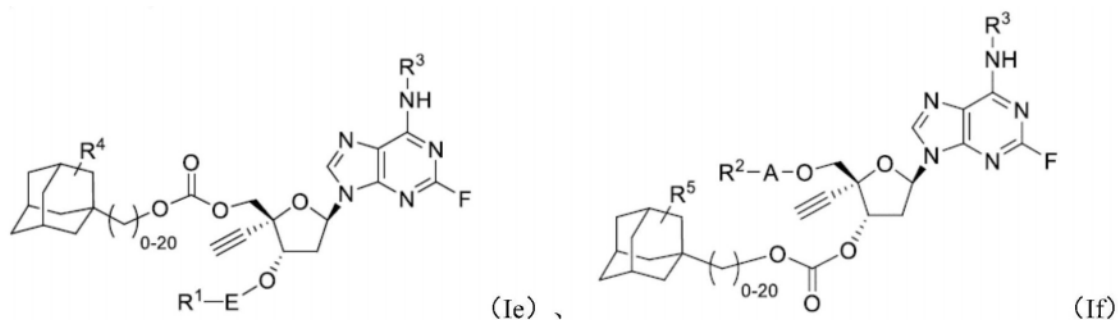
其中:

R^3 选自自由以下组成的组: H、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基和 C_{1-10} 烷基;

R^4 选自自由以下组成的组: H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^5 选自自由以下组成的组: H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

4.如实施例1的腺苷衍生物,其中所述腺苷衍生物是式(Ie)、(If)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、- (CO) -G-;

R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

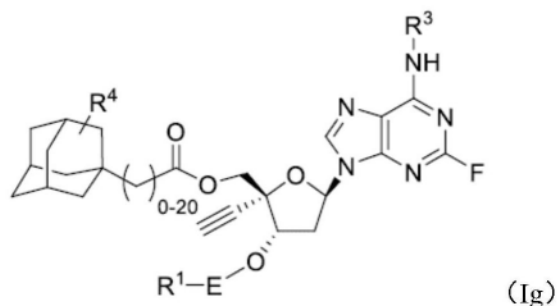
R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R³选自由以下组成的组:H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基;并且

R⁴选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R⁵选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

5.如实施例1的腺苷衍生物,其中所述腺苷衍生物是式(Ig)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

E选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

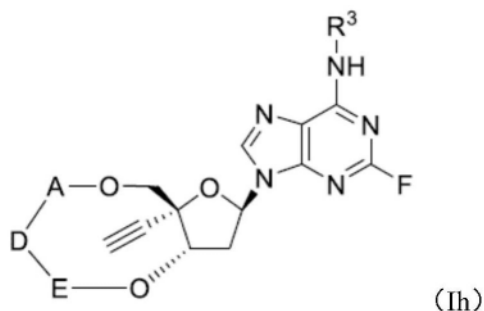
J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、- (CO) -G-;

R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、C₃₋₂₀杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;并且

R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

6.如实施例1的腺苷衍生物,其中所述腺苷衍生物是式(Ih)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

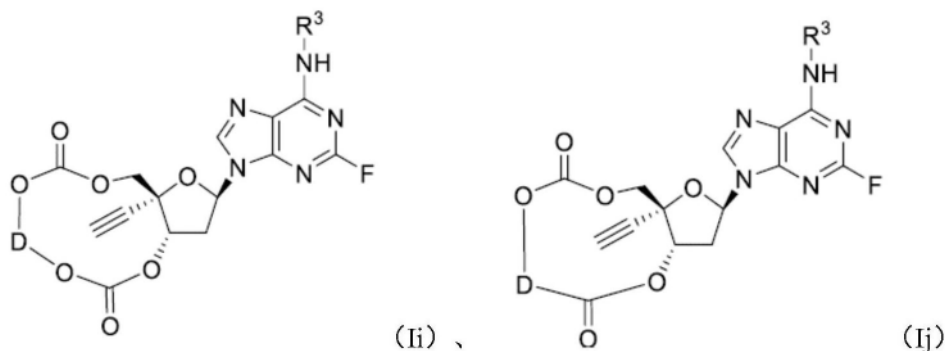
G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

D选自由以下组成的组:- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-、和- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基。

7.如实施例1的腺苷衍生物,其中所述腺苷衍生物是式(Ii)、(Ij)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:

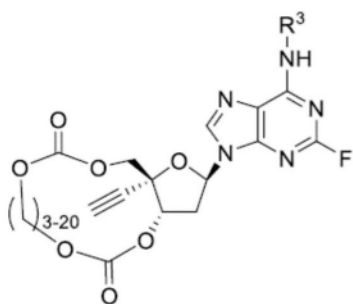


其中:

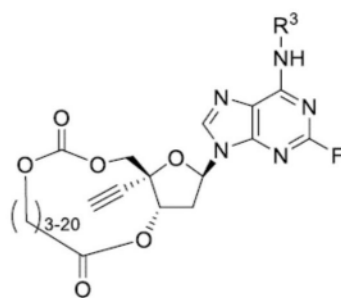
D选自由以下组成的组:- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-、和- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、 C_{3-20} 杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基。

8.如实施例1的腺苷衍生物,其中所述腺苷衍生物是式(Ik)、(Il)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



(Ik)、

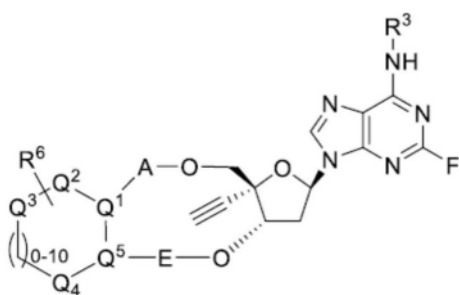


(II)

其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

9. 如实施例1的腺苷衍生物，其中所述腺苷衍生物是式 (Im) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



(Im)

其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

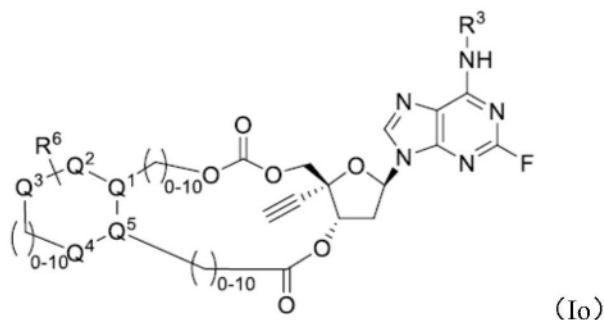
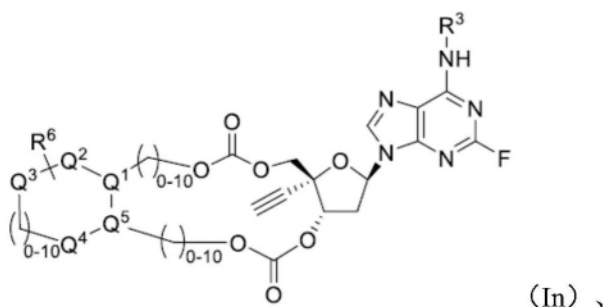
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

10. 如实施例1的腺苷衍生物，其中所述腺苷衍生物是式 (In)、(Io) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



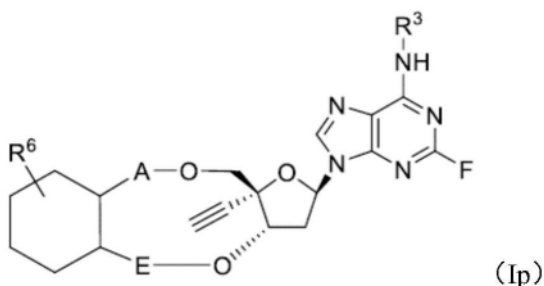
其中：

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

11. 如实施例1的腺苷衍生物，其中所述腺苷衍生物是式(Ip)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基)-J-、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基)-J-和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基)-J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

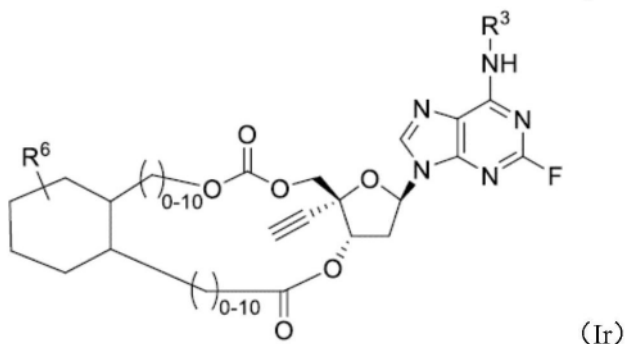
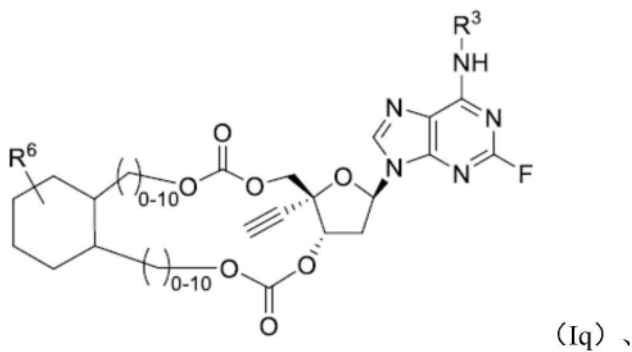
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$ ；

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

12. 如实施例1的腺苷衍生物，其中所述腺苷衍生物是式(Iq)、(Ir)化合物、或其药

学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：

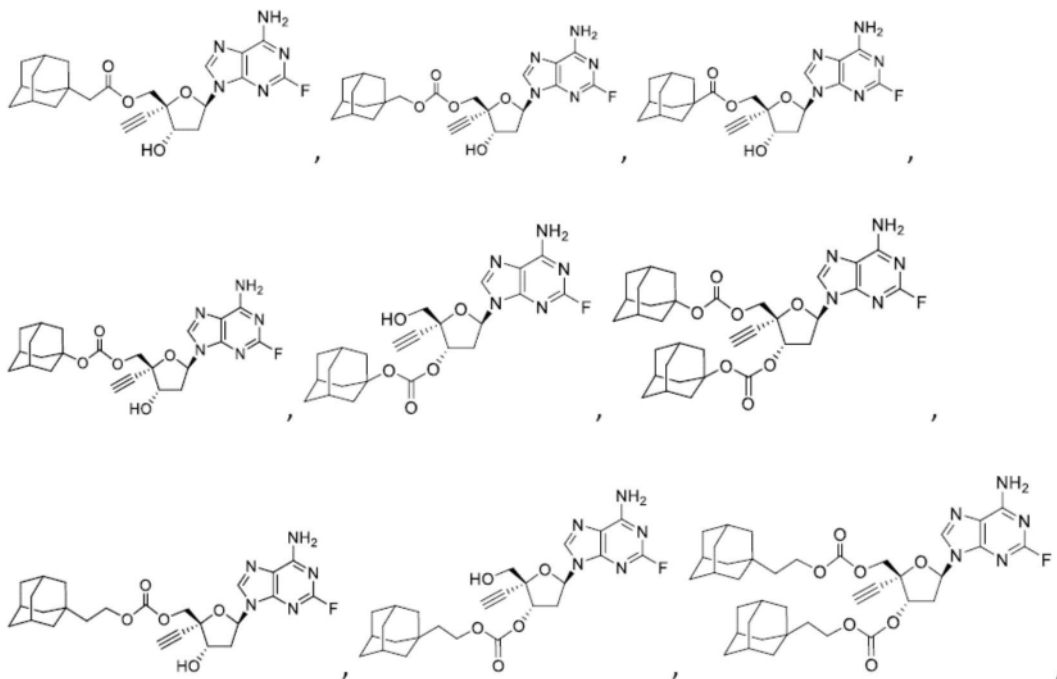


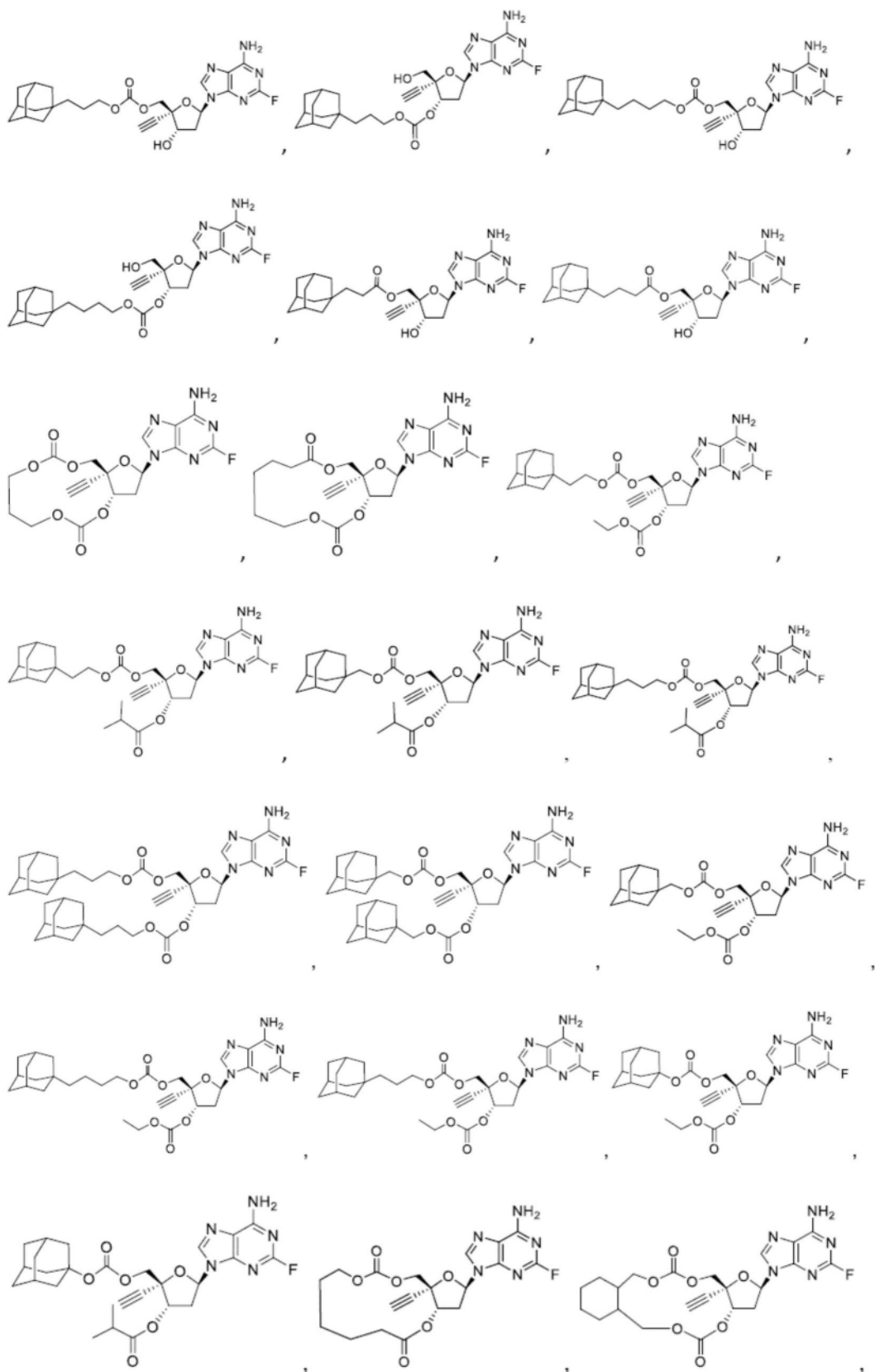
其中：

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{3-12} 杂环烷基、芳基和杂芳基。

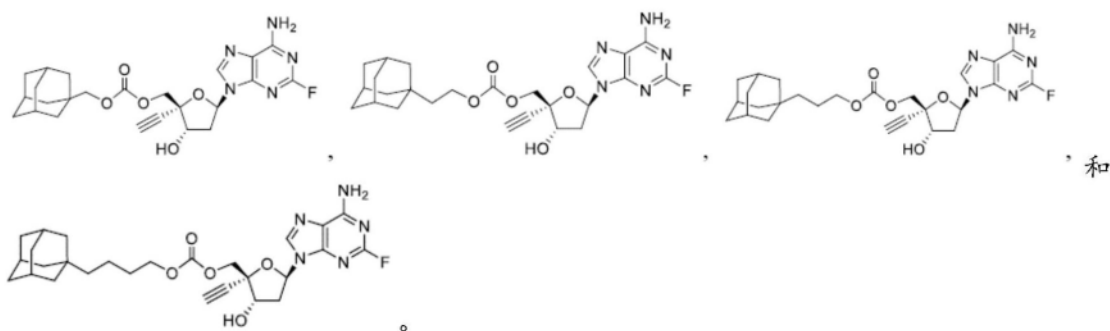
13. 如实施例1的腺苷衍生物，其中所述腺苷衍生物选自由以下组成的组：





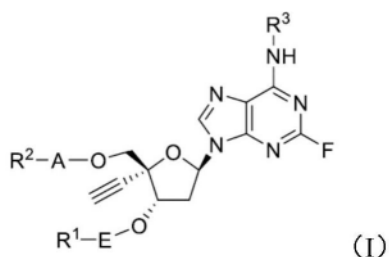
和其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

13a. 如实施例1或13的腺苷衍生物, 其中所述腺苷衍生物选自由以下组成的组:



14. 如实施例1-13中任一项的腺苷衍生物, 其中所述腺苷衍生物包含体内逆转录酶抑制剂活性、体内逆转录酶链终止子活性、体内DNA易位抑制剂活性或它们的组合。

15. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含具有式(I)的结构的腺苷衍生物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组: 化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J- 和 - (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-; 其中:

G选自由以下组成的组: 化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组: 化学键、O、NH、S、- (CO) -G-;

R¹选自由以下组成的组: H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组: H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中R¹和R²中的至少一者不为H;

R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环; 并且

R³选自由以下组成的组: H、- (CO) -G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

15a. 如实施例15的腺苷衍生物, 其中A选自由以下组成的组: 化学键、- (CO) -、- (CO) -G- 和 -

(CO) -G- (C₁₋₅亚烷基) -J-。

15b. 如实施例15或15a的腺苷衍生物, 其中A是 - (CO) -G- 或 - (CO) -G- (C₁₋₅亚烷基) -J-。

15c. 如实施例15-15b中任一项的腺苷衍生物, 其中E是化学键、- (CO) -G- 和 - (CO) -G- (C₁₋₅亚烷基) -J-。

15d. 如实施例15-15c中任一项的腺苷衍生物, 其中E是化学键。

15e. 如实施例15-15d中任一项的腺苷衍生物, 其中G是化学键或O。

15f. 如实施例15-15e中任一项的腺苷衍生物, 其中J是化学键或O。

15g. 如实施例15-15f中任一项的腺苷衍生物, 其中G是O并且J是化学键。

15h. 如实施例15-15g中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^1 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基



15i. 如实施例15-15h中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^1 是H。

15j. 如实施例15-15i中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^2 是H、 C_{1-5} 烷基或金刚烷基。

15k. 如实施例15-15j中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^2 是金刚烷基

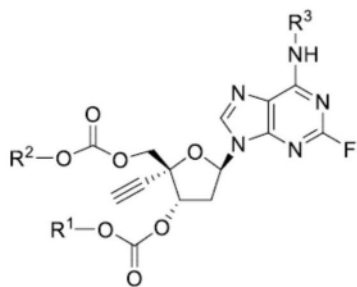


15l. 如实施例15-15g中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^1 和 R^2 与其连接的原子一起形成6至15元杂环。

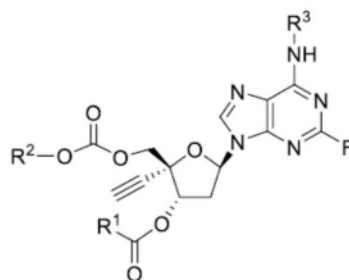
15m. 如实施例15-15l中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^3 是 $-(CO)-C_{1-5}$ 烷基、 $-(CO)-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。

15n. 如实施例15-15m中任一项的腺苷衍生物, 其中 R^3 是H。

16. 如实施例15的药物组合物, 其中所述腺苷衍生物是式(Ia)、(Ib)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



(Ia)、



(Ib)

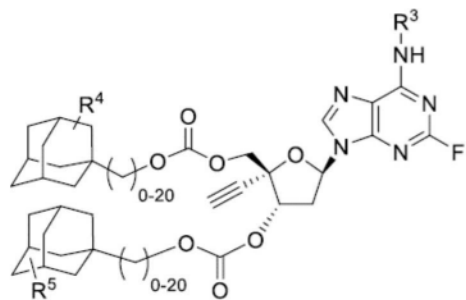
其中:

R^1 选自自由以下组成的组: H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

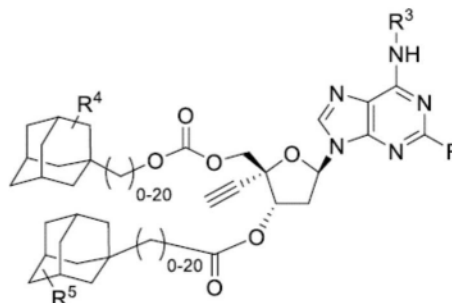
R^2 选自自由以下组成的组: H、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基, 其中 R^1 和 R^2 中的至少一者不为H; 并且

R^3 选自自由以下组成的组: H、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

17. 如实施例15的药物组合物, 其中所述腺苷衍生物是式(Ic)、(Id)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



(Ic)、



(Id)

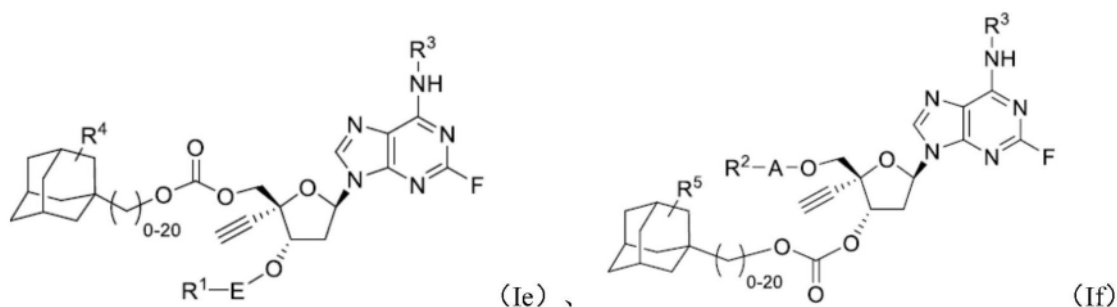
其中:

R^3 选自自由以下组成的组: H、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基和 C_{1-10} 烷基;

R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^5 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

18.如实施例15的药物组合物,其中所述腺苷衍生物是式(Ie)、(If)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、-(CO)-G-;

R^1 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

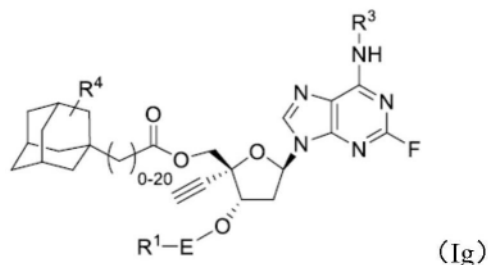
R^2 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R^3 选自由以下组成的组:H、-(CO)-O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基;并且

R^4 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

R^5 选自由以下组成的组:H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

19.如实施例15的药物组合物,其中所述腺苷衍生物是式(Ig)化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

E选自由以下组成的组:化学键、-(CO)-、-(CO)-G-、-(CO)-G-(C_{1-10} 亚烷基)-J-、-(CO)-G-(C_{2-10} 亚烯基)-J-和-(CO)-G-(C_{2-10} 亚炔基)-J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

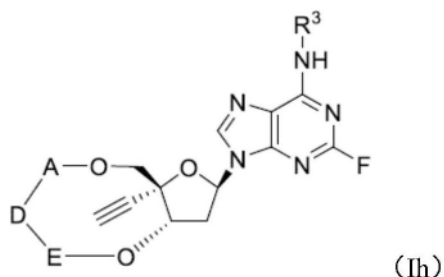
J选自自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^1 选自自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^3 选自自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基；并且

R^4 选自自由以下组成的组：H、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

20. 如实施例15的药物组合物，其中所述腺苷衍生物是式 (Ih) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

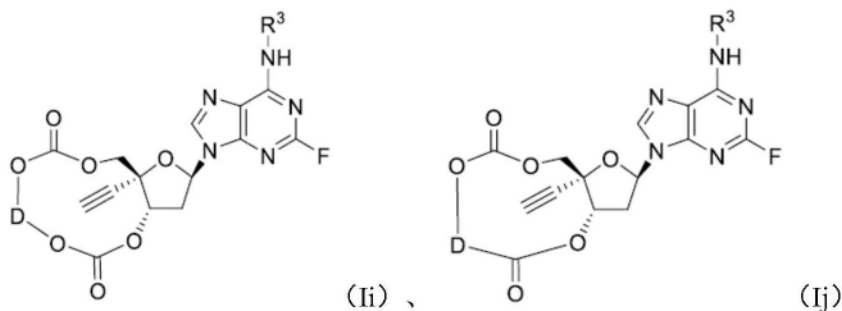
G选自自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

D选自自由以下组成的组：- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-、和- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^3 选自自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基。

21. 如实施例15的药物组合物，其中所述腺苷衍生物是式 (Ii)、(Ij) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：

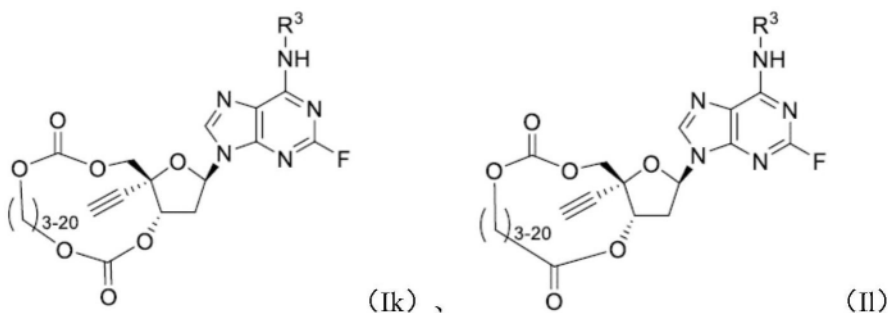


其中：

D选自自由以下组成的组：- C_{1-20} 亚烷基-、- C_{2-20} 亚烯基-、和- C_{2-20} 亚炔基-、- C_{1-20} 卤代亚烷基-、- C_{1-20} 烷氧基亚烷基-、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^3 选自自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基和 C_{1-10} 烷基。

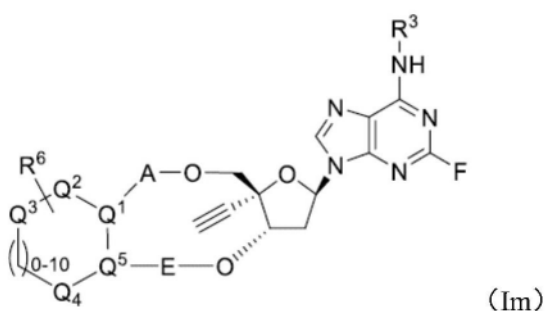
22. 如实施例15的药物组合物，其中所述腺苷衍生物是式 (Ik)、(Il) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

23. 如实施例15的药物组合物，其中所述腺苷衍生物是式 (Im) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

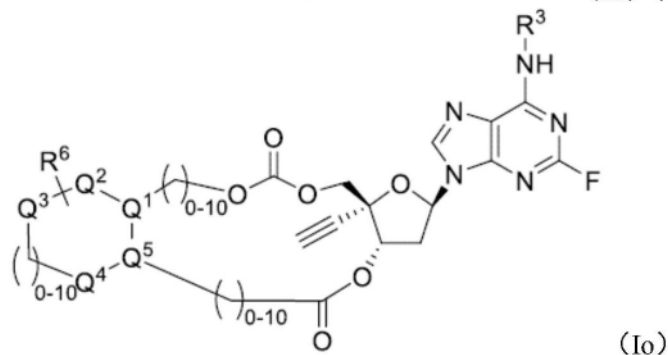
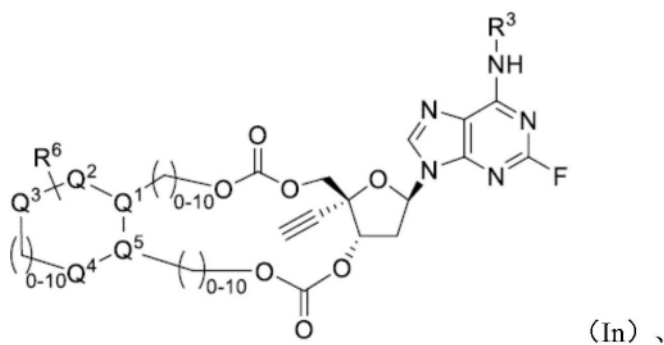
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

24. 如实施例15的药物组合物，其中所述腺苷衍生物是式 (In)、(Io) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



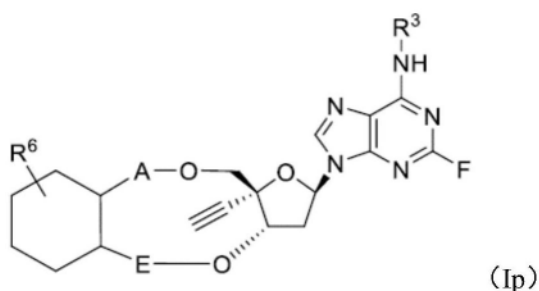
其中：

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

25. 如实施例15的药物组合物，其中所述腺苷衍生物是式 (Ip) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基)-J-、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基)-J-和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基)-J-；其中：

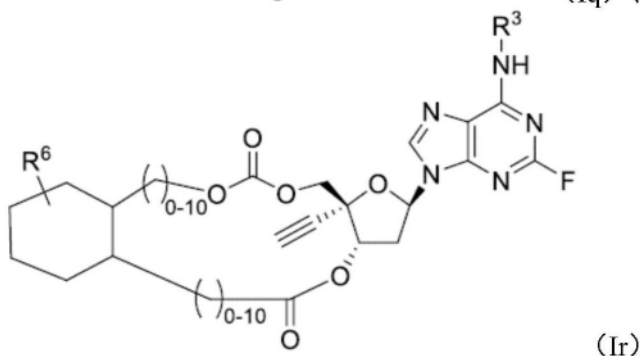
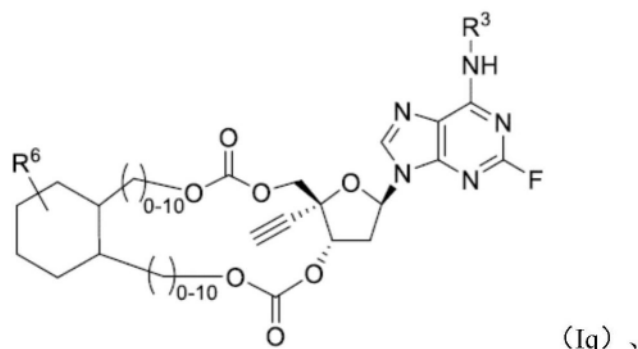
G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$ ；

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

26. 如实施例15的药物组合物,其中所述腺苷衍生物是式(Iq)、(Ir)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

R^3 选自自由以下组成的组:H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

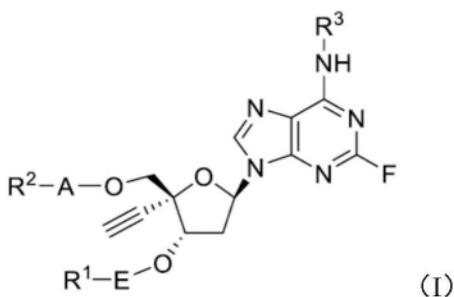
R^6 选自自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

27. 如实施例15的药物组合物,其中所述腺苷衍生物选自自由以下组成的组:如实施例13的表1中所公开的化合物和其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

28. 如实施例15-27中任一项的药物组合物,其还包含药学上可接受的载体。

29. 如实施例14至27中任一项的药物组合物,其还包含有效剂量的一种或多种选自以下的额外抗病毒剂:来那卡韦、比克替拉韦、卡博特韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、恩曲他滨、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、马拉维若、利匹韦林、MK-8507或它们的组合。

30. 一种治疗疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效剂量的药物组合物,所述药物组合物包含具有式(I)的结构腺苷衍生物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

A和E各自独立地选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-;其中:

G选自由以下组成的组:化学键、O、NH和S;

J选自由以下组成的组:化学键、O、NH、S、- (CO) -G-;

R¹选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基;

R²选自由以下组成的组:H、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀卤代烷基、C₁₋₂₀烷氧基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R¹和R²中的至少一者不为H;

R¹和R²可与其连接的原子接合在一起以形成3至25元杂环;并且

R³选自由以下组成的组:H、- (CO) -G-C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

30a.如实施例30的腺苷衍生物,其中A选自由以下组成的组:化学键、- (CO) -、- (CO) -G-和-

(CO) -G- (C₁₋₅亚烷基) -J-。

30b.如实施例30或30a的腺苷衍生物,其中A是- (CO) -G-或- (CO) -G- (C₁₋₅亚烷基) -J-。

30c.如实施例30-30b中任一项的腺苷衍生物,其中E是化学键、- (CO) -G-和- (CO) -G- (C₁₋₅亚烷基) -J-。

30d.如实施例30-30c中任一项的腺苷衍生物,其中E是化学键。

30e.如实施例30-30d中任一项的腺苷衍生物,其中G是化学键或O。

30f.如实施例30-30e中任一项的腺苷衍生物,其中J是化学键或O。

30g.如实施例30-30f中任一项的腺苷衍生物,其中G是O并且J是化学键。

30h.如实施例30-30g中任一项的腺苷衍生物,其中R¹是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基



30i.如实施例30-30h中任一项的腺苷衍生物,其中R¹是H。

30j.如实施例30-30i中任一项的腺苷衍生物,其中R²是H、C₁₋₅烷基或金刚烷基。

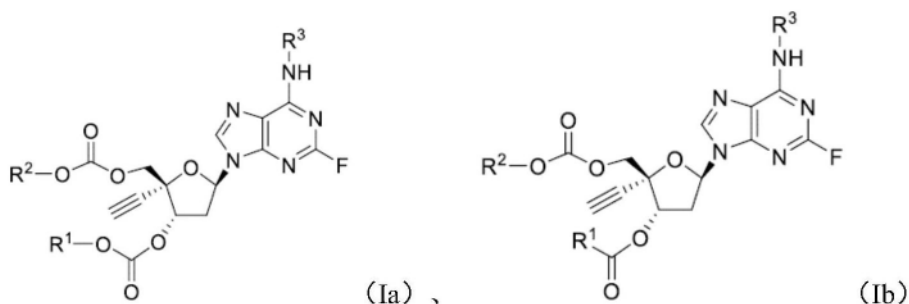
30k.如实施例30-30j中任一项的腺苷衍生物,其中R²是金刚烷基 .

30l.如实施例30-30g中任一项的腺苷衍生物,其中R¹和R²与其连接的原子一起形成6至15元杂环。

30m.如实施例30-30l中任一项的腺苷衍生物,其中R³是- (CO) -C₁₋₅烷基、- (CO) -O-C₁₋₅烷基或C₁₋₅烷基。

30n.如实施例30-30l中任一项的腺苷衍生物,其中R³是H。

31.如实施例30的方法,其中所述腺苷衍生物是式(Ia)、(Ib)化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



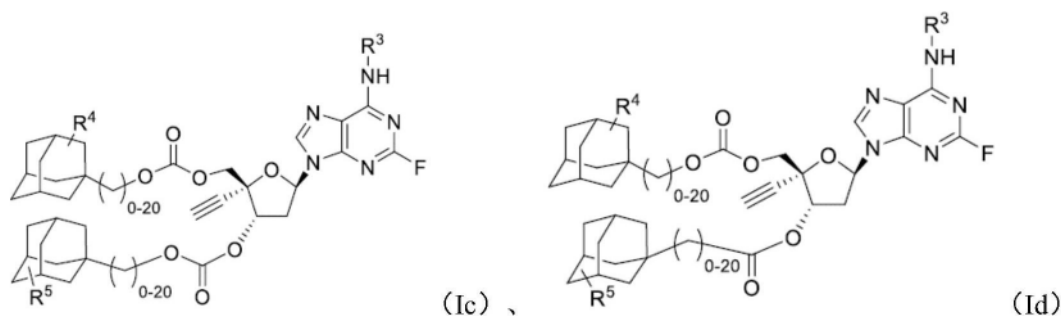
其中：

R^1 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^2 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-20} 环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基，其中 R^1 和 R^2 中的至少一者不为 H ；并且

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

32. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ic)、(Id) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



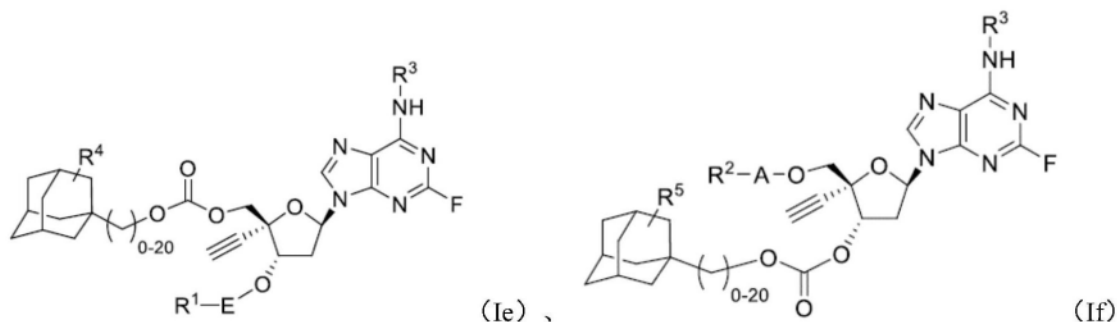
其中：

R^3 选自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基和 C_{1-10} 烷基；

R^4 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^5 选自由以下组成的组： H 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

33. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ie)、(If) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R¹选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

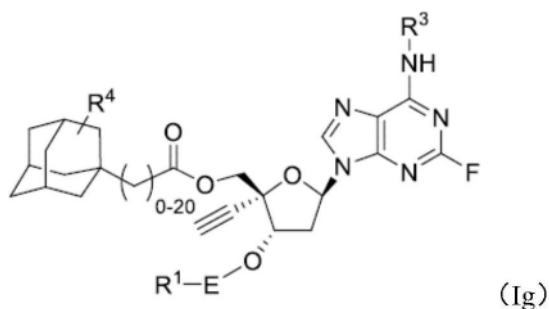
R²选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基；并且

R⁴选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R⁵选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

34. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ig) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

E选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

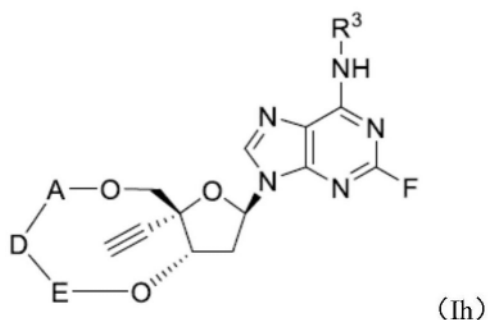
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R¹选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基；并且

R⁴选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

35. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ih) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C₁₋₁₀亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C₂₋₁₀亚炔基) -J-；其中：

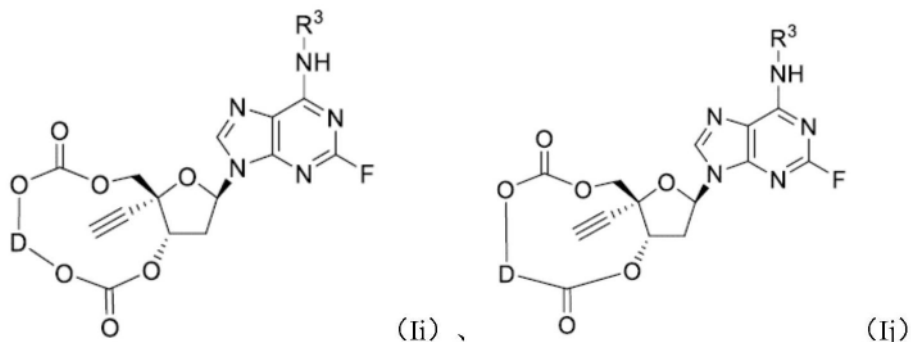
G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

D选自由以下组成的组：-C₁₋₂₀亚烷基-、-C₂₋₂₀亚烯基-、和-C₂₋₂₀亚炔基-、-C₁₋₂₀卤代亚烷基-、-C₁₋₂₀烷氧基亚烷基-、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基。

36. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ii)、(Ij) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：

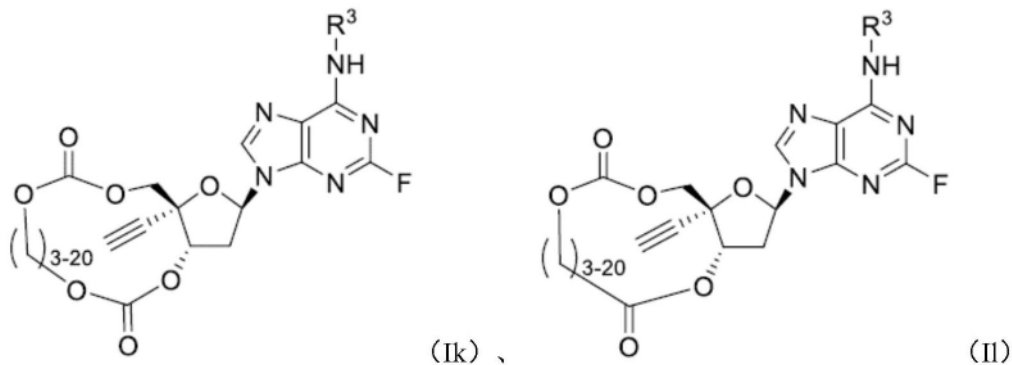


其中：

D选自由以下组成的组：-C₁₋₂₀亚烷基-、-C₂₋₂₀亚烯基-、和-C₂₋₂₀亚炔基-、-C₁₋₂₀卤代亚烷基-、-C₁₋₂₀烷氧基亚烷基-、C₃₋₂₀环烷基、3至20元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R³选自由以下组成的组：H、- (CO) -O-C₁₋₁₀烷基和C₁₋₁₀烷基。

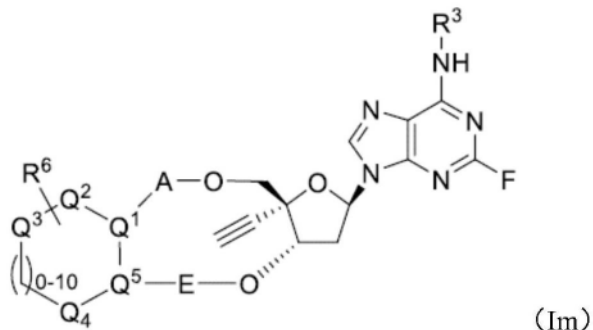
37. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ik)、(Il) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -O- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

38. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Im) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自由以下组成的组：化学键、- (CO) -、- (CO) -G-、- (CO) -G- (C_{1-10} 亚烷基) -J-、- (CO) -G- (C_{2-10} 亚烯基) -J-和- (CO) -G- (C_{2-10} 亚炔基) -J-；其中：

G选自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

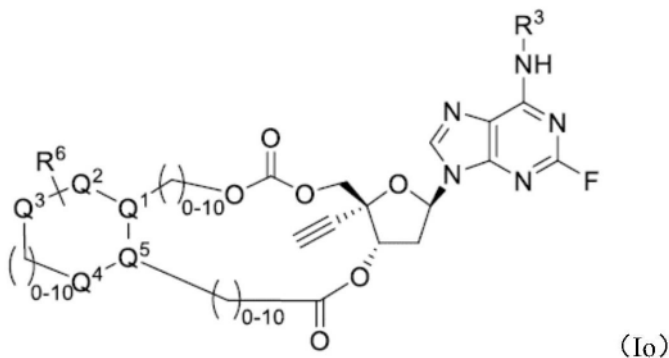
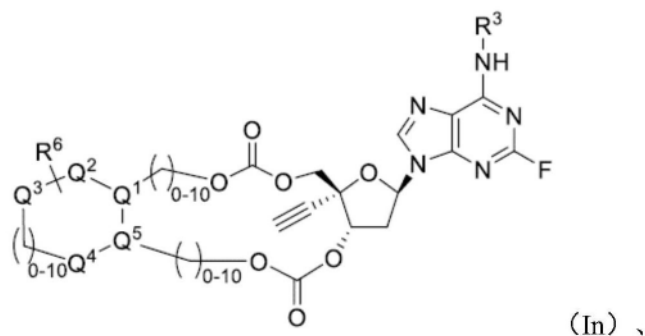
J选自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、- (CO) -G-；

R^3 选自由以下组成的组：H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、和 Q^5 形成环，其中所述环选自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

39. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (In)、(Io) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



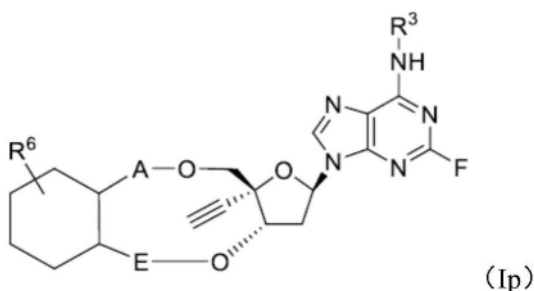
其中：

R^3 选自自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 、和 Q^5 形成环，其中所述环选自自由以下组成的组：环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

40. 如实施例30的方法，其中所述腺苷衍生物是式 (Ip) 化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物：



其中：

A和E各自独立地选自自由以下组成的组：化学键、 $-(CO)-$ 、 $-(CO)-G-$ 、 $-(CO)-G-(C_{1-10}$ 亚烷基)-J-、 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚烯基)-J-和 $-(CO)-G-(C_{2-10}$ 亚炔基)-J-；其中：

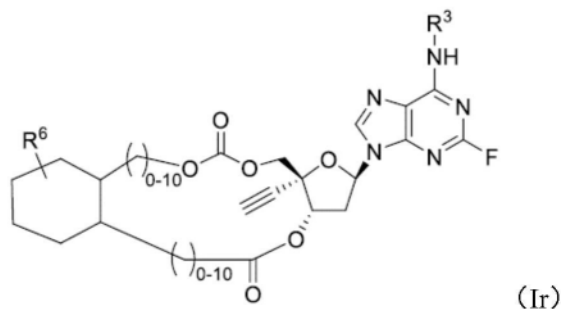
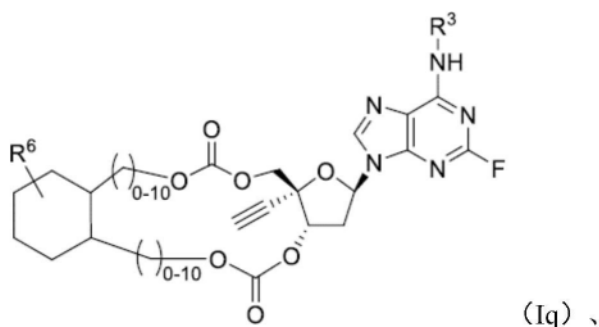
G选自自由以下组成的组：化学键、O、NH和S；

J选自自由以下组成的组：化学键、O、NH、S、 $-(CO)-G-$ ；

R^3 选自自由以下组成的组： H 、 $-(CO)-G-C_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

R^6 选自自由以下组成的组： C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

41. 如实施例30的方法, 其中所述腺苷衍生物是式 (Iq)、(Ir) 化合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物:



其中:

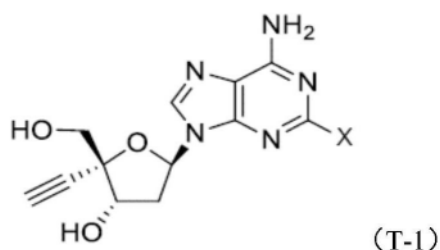
R^3 选自自由以下组成的组: H、- (CO) -G- C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基; 并且

R^6 选自自由以下组成的组: C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3至12元杂环烷基、芳基和杂芳基。

42. 如实施例30的方法, 其中所述腺苷衍生物选自自由以下组成的组: 实施例13的如表1中所公开的化合物和其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂化物。

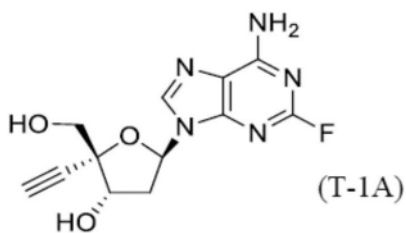
43. 如实施例30-42中任一项的方法, 所述药物组合物经肌内 (IM) 注射、皮下 (SC) 注射、静脉内 (IV) 注射、经口施用、局部施用、植入体施用或它们的组合施用于所述受试者。

44. 如实施例30-43中任一项的方法, 所述方法还包括测量所述受试者的样品以测定所述样品中靶药物的测量含量, 其中所述靶药物具有式 (T-1), 其中X是选自自由以下组成的组的卤素: F、Cl、Br和I:



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

45. 如实施例44的方法, 其中所述靶药物具有式 (T-1A):



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

46. 如实施例44的方法, 其中所述靶药物是 (2R,3S,5R) -5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇或其药学上可接受的盐。

47. 如实施例44-46中任一项的方法, 所述方法还包括如果所述靶药物的所述测量含量不同于所述靶药物的预定靶含量, 则调整所述有效剂量以产生修改的有效剂量, 并且将所述修改的有效剂量施用于所述受试者。

48. 如实施例30-47中任一项的方法, 其中所述疾病是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多种耐药HIV。

49. 如实施例30-48中任一项的方法, 所述方法还包括向所述受试者施用有效剂量的一种或多种选自以下的额外抗HIV剂: 来那卡韦、比克替拉韦、卡博特韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、恩曲他滨、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、马拉维若、利匹韦林、MK-8507或它们的组合。

50. 如实施例49的方法, 其中所述腺苷衍生物和所述一种或多种额外抗HIV剂经由经口施用、肠胃外施用或它们的组合一起或分开施用于所述受试者。

51. 如实施例50的方法, 其中所述腺苷衍生物和所述一种或多种额外抗HIV剂是以每日、每周、每两周、每月、每两个月或每半年施用时间表施用于所述受试者。

52. 一种如实施例1-14中任一项的腺苷衍生物的用途, 所述腺苷衍生物用于制造用于治疗疾病的药剂, 其中所述疾病是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多种耐药HIV。

53. 一种如实施例15-29中任一项的药物组合物的用途, 所述药物组合物用于治疗有需要的受试者的疾病, 其中所述疾病是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多种耐药HIV。

54. 一种如实施例30-51中任一项的方法的用途, 其中所述疾病是获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多种耐药HIV。

55. 一种预防有需要的受试者的感染的方法, 所述方法包括向所述受试者施用有效剂量的如实施例15-29中任一项的药物组合物, 其中所述受试者无所述感染的可检测症状。

56. 如实施例55的方法, 其中所述感染包含选自获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多种耐药HIV或它们的组合的感染的疾病。

57. 如实施例55的方法, 其中所述可检测症状包含获得性免疫缺陷综合征(AIDS)

的症状、包含野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV、多重耐药HIV或它们的组合的HIV病毒的感染的症状。

58. 如实施例55的方法,其中所述药物组合物是以每日、每周、每两周、每月、每两个月或每半年施用时间表施用于所述受试者。

59. 如实施例58的方法,所述方法还包括向所述受试者施用有效剂量的一种或多种选自以下的额外抗HIV剂:来那卡韦、阿扎那韦、硫酸阿扎那韦、比克替拉韦、卡博特韦、达芦那韦、度鲁特韦、多拉韦林、依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、依曲韦林、达芦那韦与可比司他的组合、马拉维若、利匹韦林或它们的组合。

60. 如实施例59的方法,其中所述一种或多种额外抗HIV剂与所述药物组合物一起或分开施用于所述受试者。

61. 一种治疗HIV感染的方法,所述方法包括:向有需要的受试者施用有效剂量的如实施例1-29中任一项的药物组合物。

62. 一种预防HIV感染的方法,所述方法包括:向有需要的受试者施用有效剂量的如实施例1-29中任一项的药物组合物。

63. 如实施例61或62的方法,其中所述HIV感染由野生型HIV-1、NRTI耐药性HIV-1、HIV-2、具有M184V突变的HIV、具有K65R的HIV或多重耐药HIV引起。

64. 如实施例61-63中任一项的方法,其中所述施用是通过经口施用。

65. 如实施例61-63中任一项的方法,其中所述施用是通过肠胃外施用。

66. 如实施例65的方法,其中所述肠胃外施用是通过肌内或皮下注射。

67. 如实施例61-66中任一项的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生较高的EFdA的血浆浓度。

68. 如实施例67的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、或200%的EFdA的血浆浓度。

69. 如实施例67的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高50%-80%、50%-100%或50%-200%的EFdA的血浆浓度。

70. 如实施例61-69中任一项的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生延长的EFdA释放。

71. 如实施例61-70中任一项的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生较高的EFdA的AUC。

72. 如实施例71的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%的EFdA的AUC。

73. 如实施例71的方法,其中与在相同条件下等效剂量的EFdA的施用相比,所述药物组合物的所述施用产生高50%-200%、50%-150%或80%-120%的EFdA的AUC。

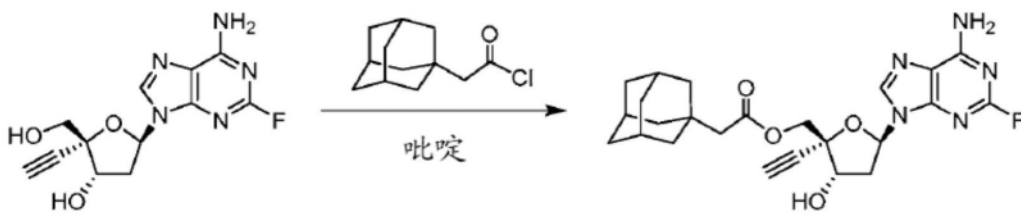
[0223] 现在在以下非限制性实施例中例示本申请内容。

实施例

[0224] 在以下实施例中进一步详细定义本发明。应了解,这些实施例尽管指示本发明的优选实施例,但其仅仅以阐释给出。根据上述论述和这些实施例,所属领域的技术人员可确

定本发明的基本特征,并且可在不背离其精神和范围的情形下对本发明作出各种改变和修改以使其适用于各种用途和条件。

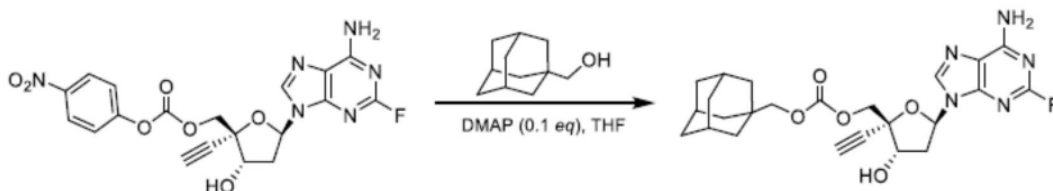
实施例1:2-(1-金刚烷基)乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物1)



[0225] 2-(1-金刚烷基)乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯的制备。

[0226] 于0℃下向含有(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(50mg,0.17mmol,1eq)的吡啶(2mL)溶液中缓慢添加2-(1-金刚烷基)乙酰氯(39.9mg,0.19mmol,1.1eq)。将所得混合物于20℃下搅拌5小时。通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,用0-5% MeOH/DCM以30mL/min洗脱)纯化反应混合物,以产生白色固体状2-(1-金刚烷基)乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(17.9mg,22.4%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₄H₂₈FN₅O₄: 计算值469.21,实验值(M+H)⁺:470.1。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.97 (s, 1H), 6.36 (br s, 2H), 6.26-6.23 (m, 1H), 4.76 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.27 (q, J=12Hz, 2H), 3.72 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.91-2.89 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.22 (s, 1H), 1.84 (br s, 3H), 1.69-1.52 (m, 7H), 1.52-1.42 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.74 (s, 1F)。

实施例2:碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基甲基酯(化合物2)

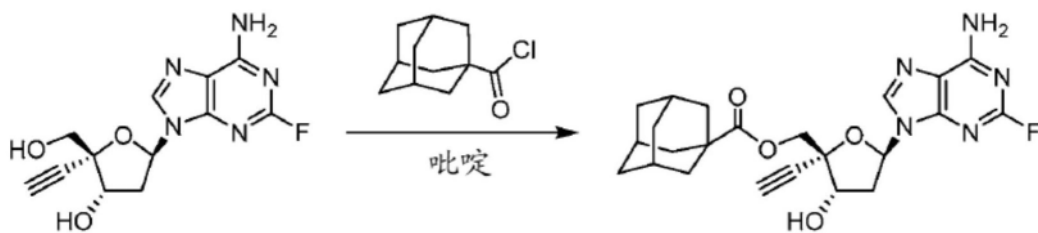


[0227] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基甲基酯的制备。

[0228] 向含有碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(330mg,0.72mmol,1eq)的THF(15mL)溶液中添加DMAP(8.80mg,0.072mol,0.1eq)和1-金刚烷基甲醇(299mg,1.80mmol,2.5eq)。将所得混合物于20℃下搅拌2小时。浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80x30mmx3um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:40%-70%,9min)纯化所得残余物,以产生白色固体状碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基甲基酯(11.1mg,3.2%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₄H₂₈FN₅O₅: 计算值485.21,实验值(M+H)⁺:486.2。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.42 (q, J=12Hz, 2H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.64-

3.56 (m, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 3H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.52 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD) δ (ppm) -52.90 (s, 1F)。

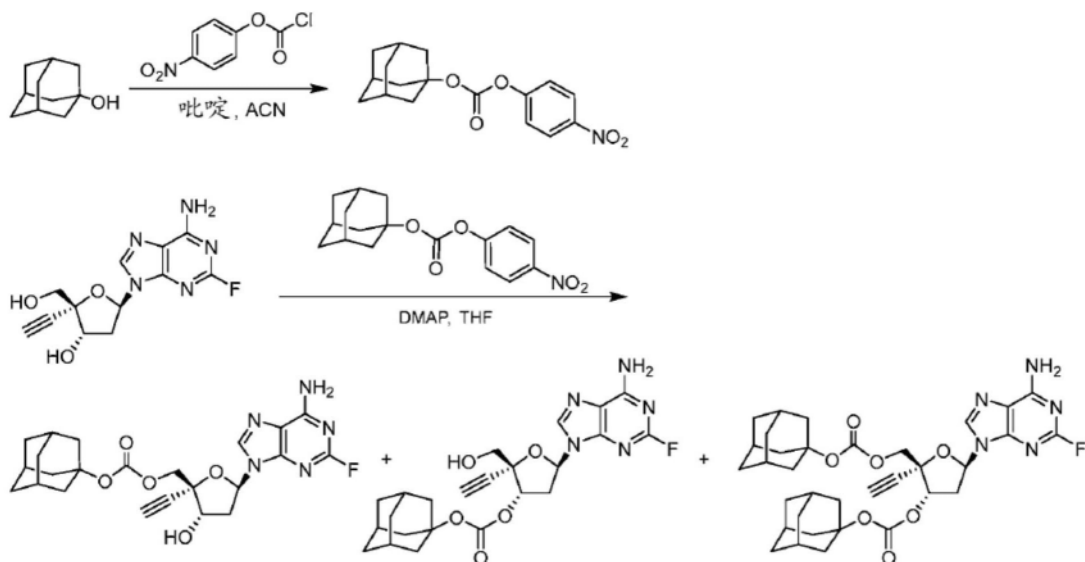
实施例3: 金刚烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物3)



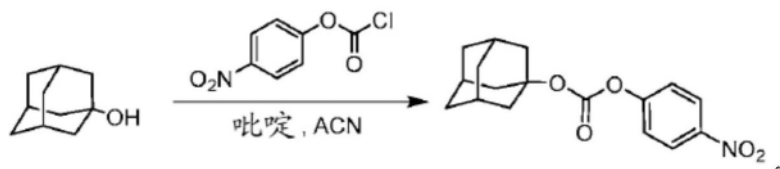
[0229] 金刚烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯的制备。

[0230] 于0℃下向含有(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(500mg, 1.71mmol, 1eq)的吡啶(5mL)溶液中添加含有金刚烷-1-羧酰氯(4.51g, 22.7mmol, 13.3eq)的THF(10mL)。将所得混合物于0℃下搅拌2小时。将反应混合物用H₂O(60mL)淬灭并用DCM(70mL)萃取。将有机层用H₂O(60mL)、盐水(60mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,用0-8%甲醇/二氯甲烷梯度以40mL/min洗脱)纯化所得残余物,以产生白色固体状金刚烷-1-甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(172mg, 21.7%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₃H₂₆FN₅O₄: 计算值455.20, 实验值(M+H)⁺: 456.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 6.32 (br s, 2H), 6.25-6.22 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.27 (q, J=12Hz, 2H), 3.7₁₋₃.70 (m, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 15H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.72 (s, 1F)。

实施例4、实施例5和实施例6: 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基酯(化合物4)、碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯1-金刚烷基酯(化合物5)和碳酸((2R,3S,5R)-3-((1-金刚烷基)氧基)羰基)氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-2-基)甲基)酯1-金刚烷基酯(化合物6)

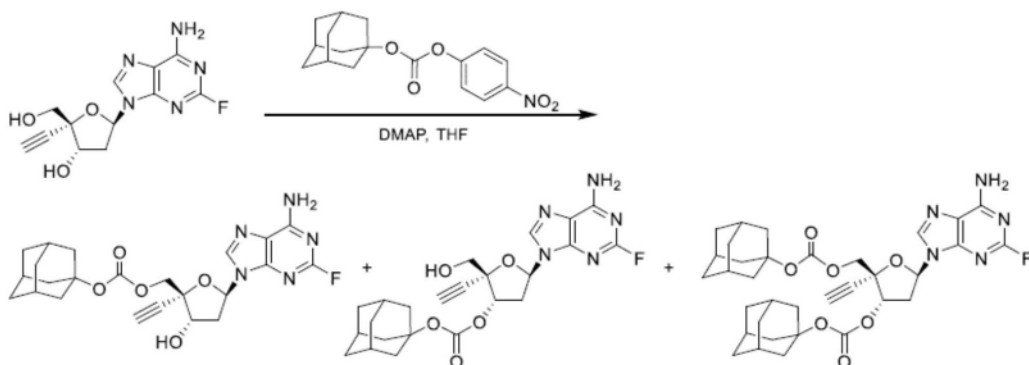


[0231] 碳酸1-金刚烷基酯(4-硝基苯基)酯的制备



[0232] 向含有氯甲酸(4-硝基苯基)酯(992mg, 4.92mmol, 1.5eq)的MeCN(15mL)溶液中添加吡啶(10.6mL, 131mmol, 40eq)和金刚烷-1-醇(500mg, 3.28mmol, 1eq)。将所得混合物于20℃下搅拌4小时, 然后浓缩。通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 20g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 用0-10%乙酸乙酯/石油醚梯度以30mL/min洗脱)纯化所得残余物, 以产生白色固体状碳酸1-金刚烷基酯(4-硝基苯基)酯(868mg, 83.4%产率)。

[0233] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基酯、碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯1-金刚烷基酯和碳酸((2R,3S,5R)-3-((1-金刚烷基)氧基)羰基)氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-2-基)甲基)酯1-金刚烷基酯的制备



[0234] 向 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇 (100mg, 0.34mol, 1eq) 于 THF (20mL) 中的溶液中添加 DMAP (8.32mg, 0.068mol, 0.2eq) 和碳酸 1-金刚烷基酯 (4-硝基苯基) 酯 (162mg, 0.51mol, 1.5eq)。将所得混合物于 20

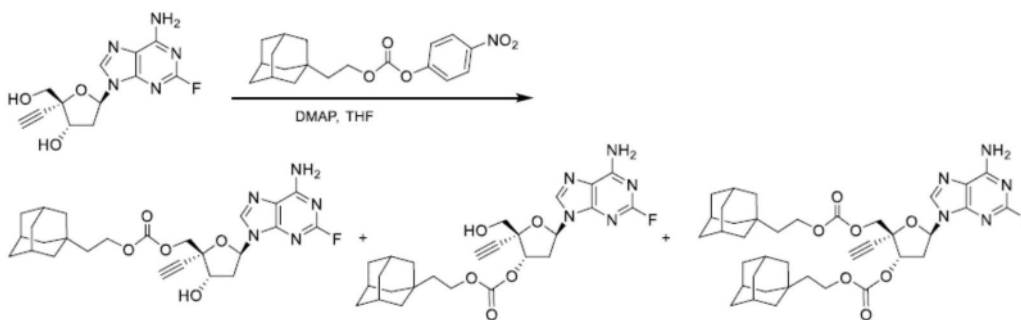
℃下搅拌32小时,然后浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80x30mmx3um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:49%-79%,9min)纯化所得残余物,以产生三种产物。

[0235] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基酯(16.5mg,10.3%产率,白色固体):LCMS (ESI) m/z , $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$:计算值471.19,实验值(M+H)⁺:472.2。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95(s,1H), 6.32(br s, 2H), 6.24-6.23(m,1H), 4.75(q, J=7.2Hz, 1H), 4.44(d, J=12Hz, 1H), 4.14(d, J=12Hz, 1H), 3.70(d, J=6.4Hz, 1H), 2.98(s, 1H), 2.85-2.84(m, 1H), 2.60-2.50(m, 1H), 2.14-2.07(m, 5H), 1.92-1.85(m, 4H), 1.63(s, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.78(s, 1F)。

[0236] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯1-金刚烷基酯(7.8mg,4.87%产率,白色固体)。LCMS (ESI) m/z , $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_5\text{O}_5$:计算值471.19,实验值(M+H)⁺:472.1。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.98(s, 1H), 6.44(br s, 2H), 6.37-6.33(m, 1H), 5.49-5.47(m, 1H), 5.09-5.05(m, 1H), 3.90-3.75(m, 2H), 3.05-3.01(m, 1H), 2.99(s, 1H), 2.59-2.57(m, 1H), 2.15(s, 8H), 1.71(s, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -53.38(s, 1F)。

[0237] 碳酸((2R,3S,5R)-3-((1-金刚烷基)氧基)羰基)氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-2-基)甲基)酯1-金刚烷基酯(4.2mg,1.90%产率,白色固体)。LCMS (ESI) m/z , $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{FN}_5\text{O}_7$:计算值649.29,实验值(M+H)⁺:650.2。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.96(s, 1H), 6.35(br s, 2H), 6.31-6.28(m, 1H), 5.58(t, J=6.4Hz, 1H), 4.35(q, J=11.6Hz, 2H), 3.14-3.12(m, 1H), 3.04(s, 1H), 2.77-2.68(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.13(s, 9H), 2.02-1.95(m, 5H), 1.91(s, 1H), 1.72-1.59(m, 12H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.46(s, 1F)。

实施例7、实施例8和实施例9:碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯2-(1-金刚烷基)乙基酯(化合物7)、碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯2-(1-金刚烷基)乙基酯(化合物8)和碳酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯2-(1-金刚烷基)乙基酯(化合物9)



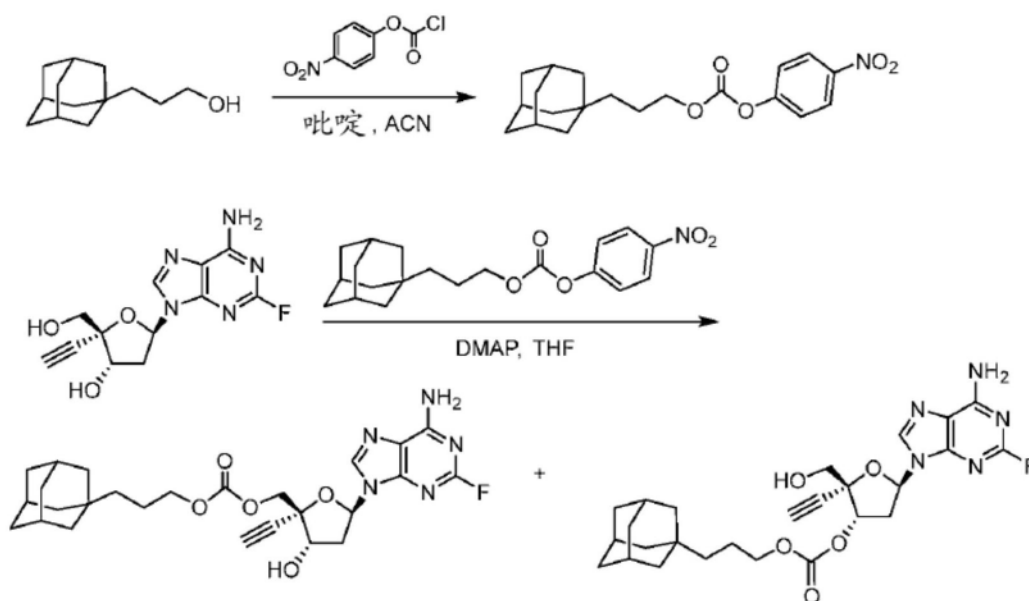
[0238] 标题化合物是根据实施例4、实施例5和实施例6的制备的步骤、用碳酸2-(1-金刚烷基)乙基酯(4-硝基苯基)酯取代碳酸1-金刚烷基酯(4-硝基苯基)酯来制备。碳酸2-(1-金刚烷基)乙基酯(4-硝基苯基)酯与碳酸1-金刚烷基酯(4-硝基苯基)酯类似地制备,惟用2-(1-金刚烷基)乙-1-醇代替金刚烷-1-醇。

[0239] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯2-(1-金刚烷基)乙基酯(12.7mg,14.9%产率,白色固体)。LCMS (ESI) m/z , $C_{25}H_{30}FN_5O_5$: 计算值499.22, 实验值 $(M+H)^+$: 500.2。 ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.29 (br s, 2H), 6.27-6.24 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.36 (q, $J=12$ Hz, 2H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.69 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.75-1.58 (m, 6H), 1.49 (s, 6H), 1.35-1.31 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.84 (s, 1F)。

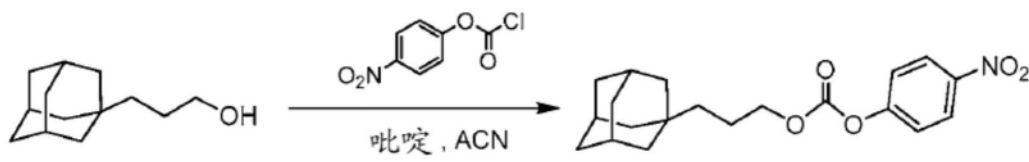
[0240] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯2-(1-金刚烷基)乙基酯(5.9mg,6.93%产率,白色固体)。LCMS (ESI) m/z , $C_{25}H_{30}FN_5O_5$: 计算值499.22, 实验值 $(M+H)^+$: 500.2。 ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.42 (br s, 2H), 6.38-6.31 (m, 1H), 5.5₁₋₅.49 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 8H), 1.56 (m, 6H), 1.49-1.46 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -53.33 (s, 1F)。

[0241] 碳酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯2-(1-金刚烷基)乙基酯(4.2mg,3.49%产率,白色固体)。LCMS (ESI) m/z , $C_{38}H_{48}FN_5O_7$: 计算值705.35, 实验值 $(M+H)^+$: 706.3。 ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.32-6.29 (m, 3H), 5.66-5.63 (m, 1H), 4.42 (q, $J=11.6$ Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 2H), 4.16-4.03 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.76-1.60 (m, 13H), 1.59-1.44 (m, 15H), 1.35 (t, $J=7.2$ Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.54 (s, 1F)。

实施例10和实施例11: 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯(化合物10)和碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯3-(1-金刚烷基)丙基酯(化合物11)



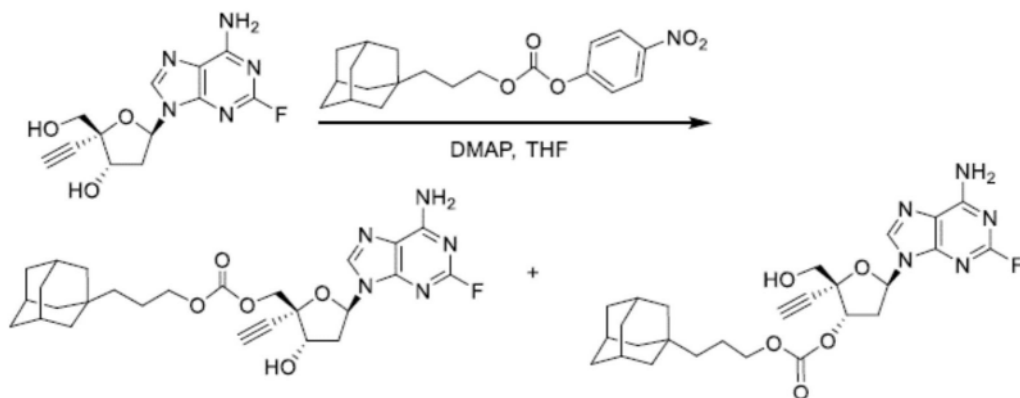
[0242] 碳酸3-(1-金刚烷基)丙基酯(4-硝基苯基)酯的制备



[0243] 3-(1-金刚烷基)丙-1-醇从1-金刚烷基甲醇根据文献步骤(WO 2011/058582 A1)制得。

[0244] 向3-(1-金刚烷基)丙-1-醇(100mg, 0.51mmol, 1eq)于MeCN(2mL)中的溶液中添加吡啶(1.63g, 20.6mmol, 40eq)和氯甲酸(4-硝基苯基)酯(207mg, 1.03mmol, 2eq)。将所得混合物在室温下搅拌4小时,然后浓缩。通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 4g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,用0-30%乙酸乙酯/石油醚梯度以15mL/min洗脱)纯化所得残余物,以产生白色固体状碳酸3-(1-金刚烷基)丙基酯(4-硝基苯基)酯(130mg, 70.9%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.31-8.27 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 3H), 1.77-1.69 (m, 5H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.52-1.47 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H)。

[0245] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯和碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯3-(1-金刚烷基)丙基酯的制备



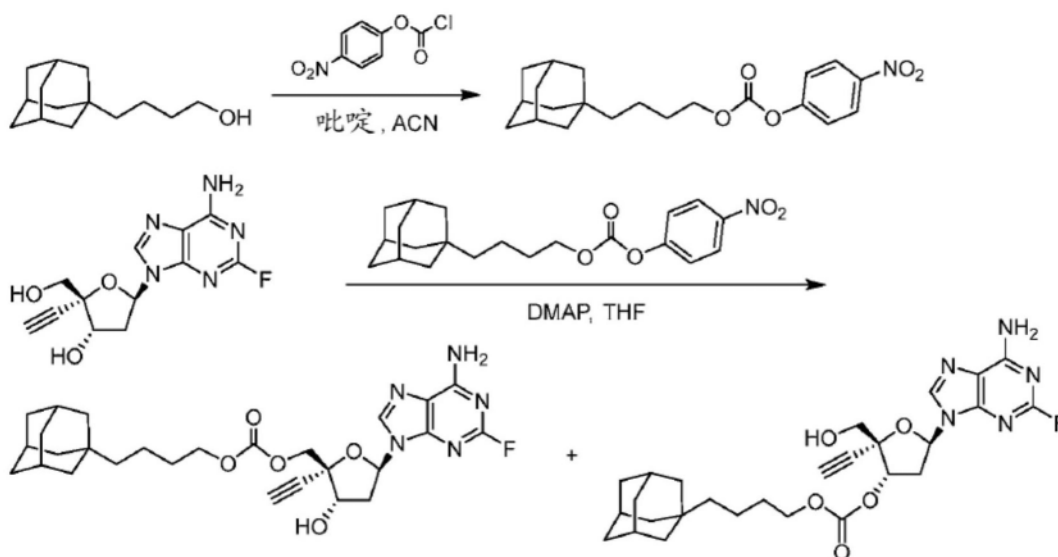
[0246] 向碳酸3-(1-金刚烷基)丙基酯(4-硝基苯基)酯(91.6mg, 0.255mmol, 1.5eq)和(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(50mg, 0.17mmol, 1eq)于THF(2mL)中的溶液中添加DMAP(4.15mg, 0.034mmol, 0.2eq)。将所得混合物在室温下搅拌32小时,然后浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80x30mmx3um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:60%-90%,9min)纯化所得残余物,以产生两种产物。

[0247] 获得白色固体状碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯(4.5mg, 5.2%产率)。LCMS (ESI)m/z, C₂₆H₃₂N₅O₅:计算值513.24,实验值(M+H)⁺:514.3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.4₃₋₆.40 (m, 1H), 6.08-6.01 (m, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.72-2.66 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.46-1.43 (m, 6H), 1.30-1.26 (m, 1H), 1.12-1.06 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ (ppm) -49.39 (s, 1F)。

[0248] 获得白色固体状碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-

(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯3-(1-金刚烷基)丙基酯(3.6mg, 4.1%产率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{26}H_{32}FN_5O_5$: 计算值513.24, 实验值(M+H)⁺: 514.2。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.1₃₋₆.08 (m, 2H), 5.65-5.64 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 3H), 1.75-1.72 (m, 3H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.65-1.62 (m, 3H), 1.50-1.45 (m, 7H), 1.17-1.13 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -49.66 (s, 1F)。

实施例12和实施例13: 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯4-(1-金刚烷基)丁基酯(化合物12)和碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯4-(1-金刚烷基)丁基酯(化合物13)



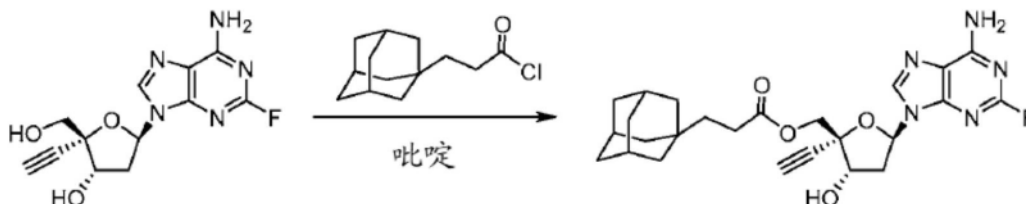
[0249] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯4-(1-金刚烷基)丁基酯和碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯4-(1-金刚烷基)丁基酯是使用与碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯和碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯3-(1-金刚烷基)丙基酯的制备中相同的步骤、用4-(1-金刚烷基)丁-1-醇取代3-(1-金刚烷基)丙-1-醇来制备。4-(1-金刚烷基)丁-1-醇是自2-(1-金刚烷基)乙-1-醇根据文献步骤(WO 2011/058582 A1)制得。

[0250] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯4-(1-金刚烷基)丁基酯(4.6mg, 5.1%产率, 白色固体)。LCMS (ESI) m/z , $C_{27}H_{34}FN_5O_5$: 计算值527.25, 实验值(M+H)⁺: 528.2。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.28-6.25 (m, 3H), 4.75-4.70 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.0₁₋₂.96 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.72-1.69 (m, 3H), 1.64-1.61 (m, 3H), 1.53-1.48 (m, 2H), 1.45-1.44 (m, 6H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.85 (s, 1F)。

[0251] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基)酯4-(1-金刚烷基)丁基酯(6.4mg, 7.1%产率, 白色固体)。LCMS (ESI) m/z ,

$C_{27}H_{34}FN_5O_5$: 计算值 527.25, 实验值 (M+H)⁺: 528.2。 ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95 (m, 1H), 6.40-6.32 (m, 3H), 5.5₂₋₅.49 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 3H), 1.66-1.59 (m, 5H), 1.50-1.43 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -53.34 (s, 1F)。

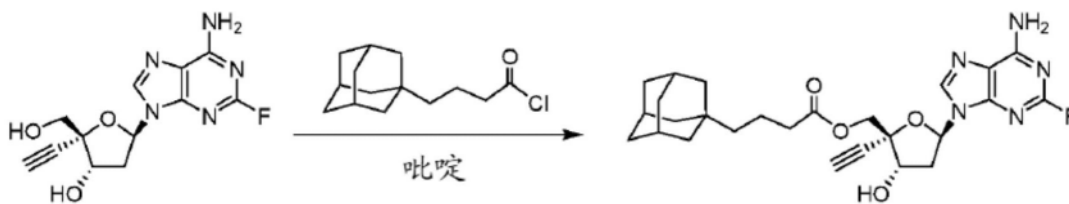
实施例14: 3-(1-金刚烷基)丙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物14)



[0252] 3-(1-金刚烷基)丙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯使用与2-(1-金刚烷基)乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯的制备中相同的步骤、用3-(1-金刚烷基)丙酰氯取代2-(1-金刚烷基)乙酰氯来制备(65.1mg, 53.9%产率, 白色固体)。3-(1-金刚烷基)丙酰氯由3-(1-金刚烷基)丙酸甲酯根据文献步骤(WO 2011/058582 A1)合成。

[0253] LCMS (ESI) m/z, $C_{25}H_{30}FN_5O_4$: 计算值 483.23, 实验值 (M+H)⁺: 484.2。 ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 6.36-6.25 (m, 3H), 4.79-4.75 (m, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.97-1.93 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 3H), 1.62-1.59 (m, 3H), 1.44-1.43 (m, 6H), 1.40-1.38 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) -48.80 (s, 1F)。

实施例15: 4-(1-金刚烷基)丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物15)



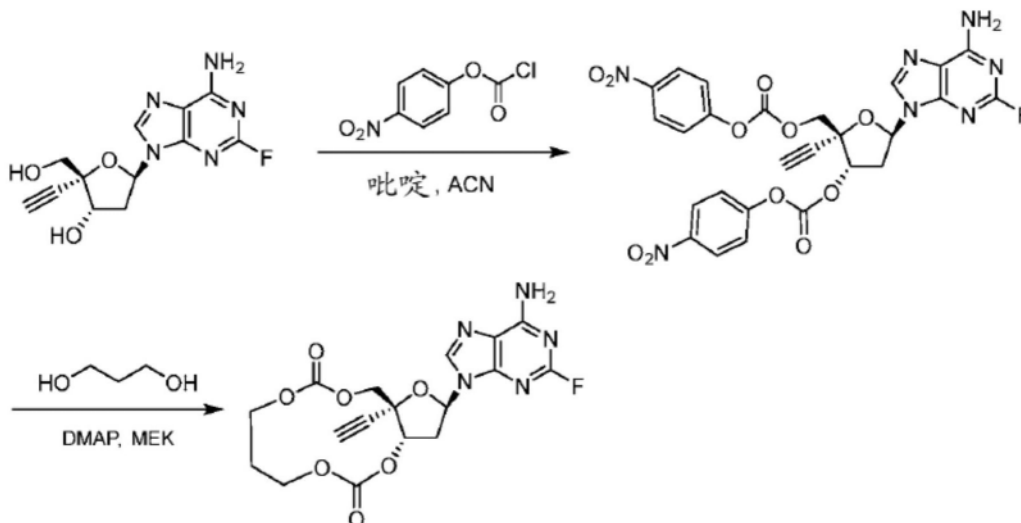
[0254] 4-(1-金刚烷基)丁酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯是使用与3-(1-金刚烷基)丙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯的制备中相同的步骤、用4-(1-金刚烷基)丁酰氯取代3-(1-金刚烷基)丙酰氯来制备(61.4mg, 51.7%产率, 白色固体)。4-(1-金刚烷基)丁酰氯由4-(1-金刚烷基)丁酸甲酯根据文献步骤(WO 2011/058582 A1)合成。

[0255] LCMS (ESI) m/z, $C_{26}H_{32}FN_5O_4$: 计算值 497.24, 实验值 (M+H)⁺: 498.3。 ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 6.30 (br s, 2H), 6.26-6.23 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.41 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.20 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.64 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.98 (s, 1H),

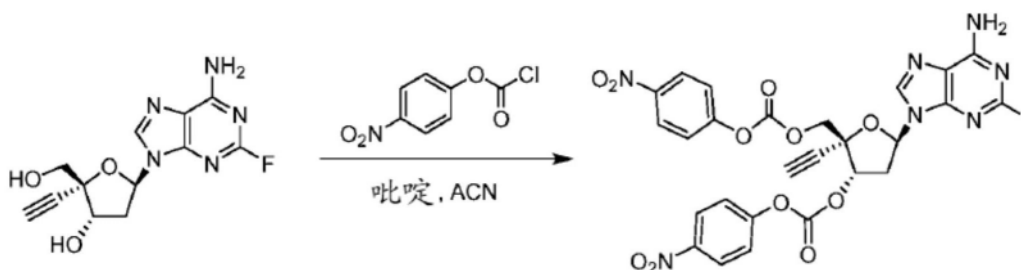
2.83-2.81 (m, 1H), 2.6₁₋₂.57 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 3H), 1.71-1.68 (m, 3H), 1.63-1.60 (m, 3H), 1.46-1.38 (m, 8H), 0.95-0.90 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.81 (s, 1F)。

实施例16: (10aR,12R,13aS)-12-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10a-乙炔基六氢-4H,10H-呋喃并

[3,2-d][1,3,7,9]四氧杂环十二烷-2,8-二酮(化合物16)

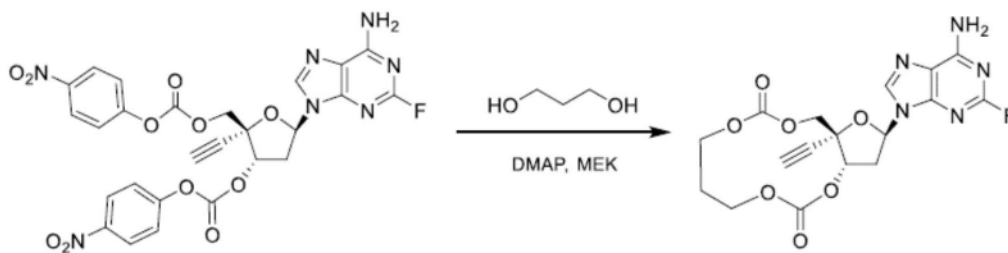


[0256] 碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(4-硝基苯基)酯的制备



[0257] 向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(150mg,0.512mmol,1eq)于MeCN(15mL)中的溶液中添加吡啶(1.62g,20.4mmol,1.65mL,40eq)和氯甲酸(4-硝基苯基)酯(619mg,3.07mmol,6eq)。将所得混合物于15℃下搅拌41小时。浓缩反应混合物并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,用0-5%甲醇/DCM梯度以50mL/min洗脱)纯化,以产生白色固体状碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(4-硝基苯基)酯(250mg,78.3%产率)。

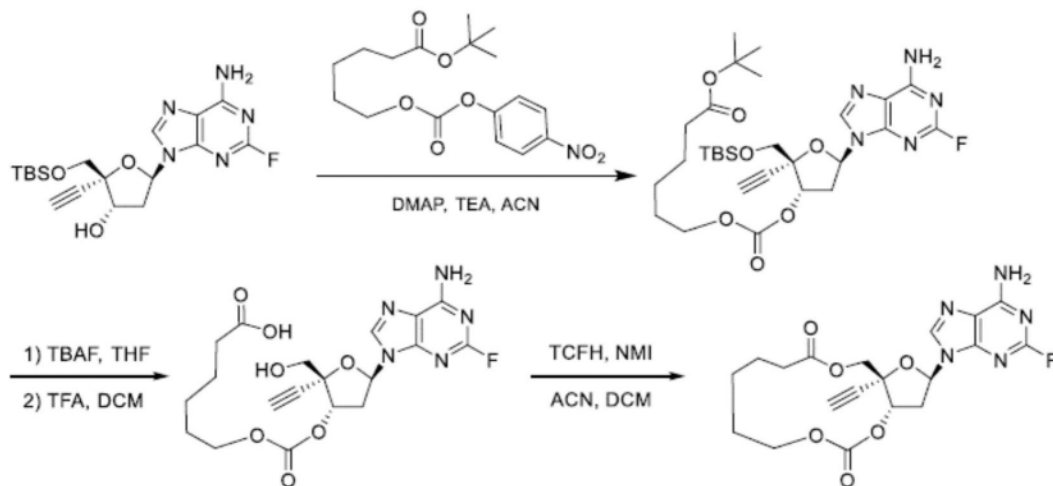
[0258] (10aR,12R,13aS)-12-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10a-乙炔基六氢-4H,10H-呋喃并[3,2-d][1,3,7,9]四氧杂环十二烷-2,8-二酮的制备



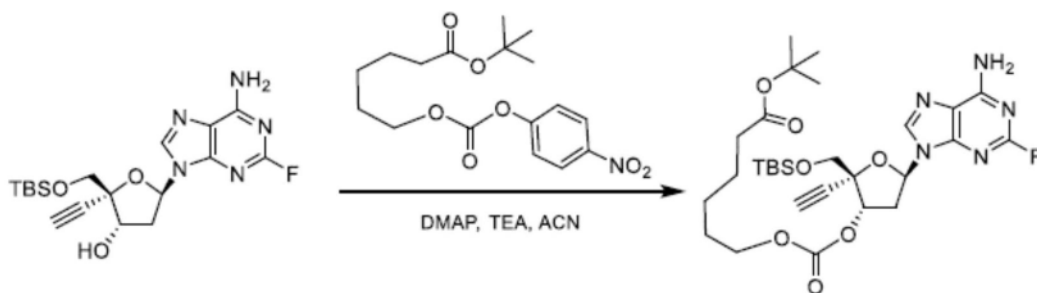
[0259] 向碳酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(4-硝基苯基)酯(300mg,0.481mmol,1eq)于MEK(30mL)中的溶液中添加DMAP(58.8mg,0.481mmol,1eq)和丙-1,3-二醇(32.9mg,0.433mmol,0.9eq)。将所得混合物于20℃下搅拌18小时。浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C₁₈150x25mmx5um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:17%-47%,9min)纯化,以产生(10aR,12R,13aS)-12-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-10a-乙炔基六氢-4H,10H-呋喃并[3,2-d][1,3,7,9]四氧杂环十二烷-2,8-二酮(5.2mg,2.56%产率,白色固体)。LCMS (ESI) m/z, C₁₇H₁₆FN₅O₇: 计算值421.10, 实验值(M+H)⁺: 422.2。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 6.34 (br s, 2H), 6.32-6.29 (m, 1H), 6.05-6.01 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.41-4.37 (m, 4H), 3.11 (s, 1H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.2₁₋₂.19 (m, 1H), 2.13-1.94 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.39 (s, 1F)。

实施例17: (11aR,13R,14aS)-13-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-11a-乙炔基八氢-11H-呋喃并[3,2-

d][1,3,7]三氧杂十三烷-2,9(4H)-二酮(化合物17)



[0260] 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基]氧基羰基氧基己酸叔丁基酯的制备



[0261] 6-(4-硝基苯氧基)羧基氧基己酸叔丁基酯是使用与碳酸3-(1-金刚烷基)丙基酯(4-硝基苯基)酯的制备中相同的步骤、用6-羟基己酸叔丁基酯取代3-(1-金刚烷基)丙-1-醇来制备。6-羟基己酸叔丁基酯由氧杂环庚-2-酮根据文献步骤(WO2015187596 A2)合成。

[0262] 向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氢呋喃-3-醇(200mg,0.49mmol,1eq)于MeCN(20mL)中的溶液中添加DMAP(60.0mg,0.49mmol,1eq)、Et₃N(149mg,1.47mmol,3eq)和6-(4-硝基苯氧基)羧基氧基己酸叔丁基酯(346mg,0.98mmol,2eq)。将所得混合物于15℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12gSepaFlash®二氧化硅快速柱,用0-3%MeOH/DCM以30mL/min洗脱)纯化,以产生黄色固体状6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基]氧基羧基氧基己酸叔丁基酯(250mg,81.9%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃CN) δ(ppm) 8.22(s,1H), 6.52-6.48(m,1H), 6.08(br s,2H), 5.50-5.48(m,1H), 4.25-4.17(m,2H), 4.00(q, J=12Hz, 2H), 2.82-2.79(m, 2H), 2.70(s,1H), 2.26-2.22(m,2H), 1.75-1.71(m,2H), 1.65-1.61(m,2H), 1.47-1.43(m, 11H), 0.93(s,9H), 0.14(s,6H)。¹⁹F NMR(376MHz,CD₃CN) δ(ppm) -49.79(s,1F)。

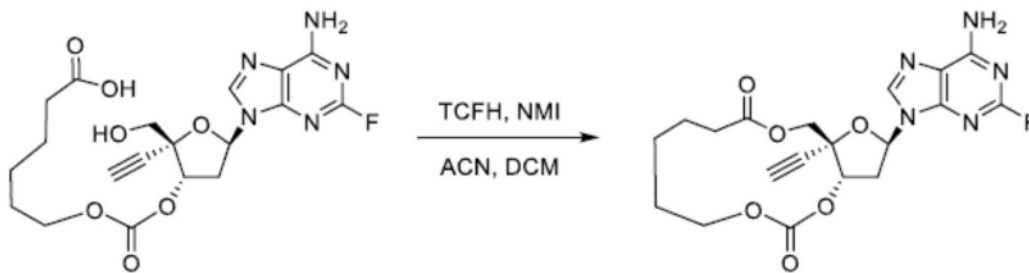
[0263] 6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]氧基羧基氧基己酸的制备



[0264] 向6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基]氧基羧基氧基己酸叔丁基酯(100mg,0.16mmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加TBAF(1M于THF中,0.25mL,1.5eq)。将所得混合物于15℃下搅拌1小时。浓缩反应混合物并通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®二氧化硅快速柱,用0-4%乙酸乙酯/石油醚梯度以25mL/min洗脱)纯化,以产生浅黄色树脂状6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]氧基羧基氧基己酸叔丁基酯(80mg,98.0%产率)。向6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]氧基羧基氧基己酸叔丁基酯(80mg,0.16mmol,1eq)于DCM(20mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将所得混合物于15℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物并

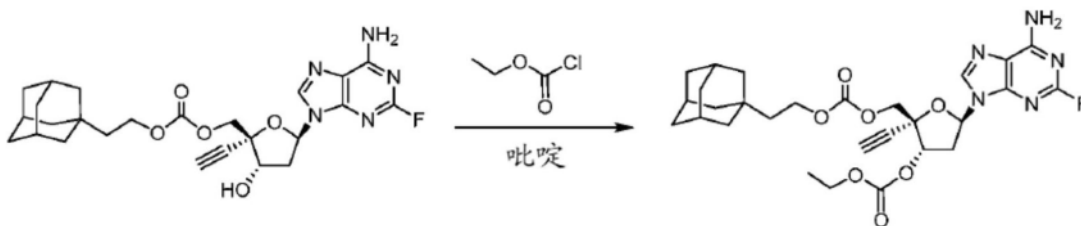
通过制备型TLC(硅胶,DCM/MeOH=10/1)纯化,以产生黄色树胶状6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]氧基羰基氧基己酸(60mg, 84.3%产率)。

[0265] (11aR,13R,14aS)-13-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-11a-乙炔基八氢-11H-呋喃并[3,2-d][1,3,7]三氧杂十三烷环-2,9(4H)-二酮的制备



[0266] 向6-[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]氧基羰基氧基己酸(60mg,0.13mmol,1eq)于DCM(6mL)和ACN(6mL)中的溶液中添加TCFH(104mg,0.37mmol,2.8eq)和NMI(36.0mg,0.44mmol,3.3eq)。将所得混合物于25℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物并通过制备型HPLC(NH_4HCO_3 条件;柱:Welch Xtimate C_{18} 150x25mmx5um;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:32%-62%,9min)纯化,以产生(11aR,13R,14aS)-13-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-11a-乙炔基八氢-11H-呋喃并[3,2-d][1,3,7]三氧杂十三烷环-2,9(4H)-二酮(3.4mg,6.03%产率,白色固体)。LCMS(ESI)m/z, $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_6$:计算值433.14,实验值(M+H)⁺:434.1。¹H NMR(400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95(s, 1H), 6.37-6.34(m, 3H), 5.86-5.83(m, 1H), 4.47-4.41(m, 2H), 4.33(d, J=10.8Hz, 1H), 4.17-4.11(m, 1H), 3.25-3.19(m, 1H), 3.01(s, 1H), 2.75-2.68(m, 1H), 2.43-2.40(m, 2H), 1.75-1.71(m, 2H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.37-1.34(m, 1H), 0.98-0.95(m, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.52(s, 1F)。

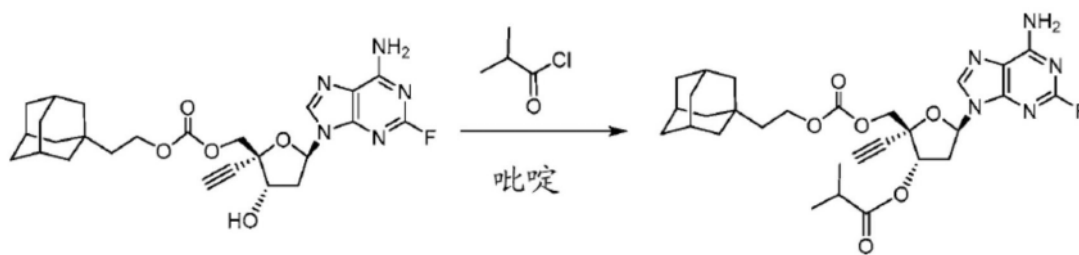
实施例18:碳酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯乙基酯(化合物18)



[0267] 碳酸(2R,3S,5R)-2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基)甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯乙基酯是使用与2-(1-金刚烷基)乙酸(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯的制备中相同的步骤、用氯甲酸乙酯取代2-(1-金刚烷基)乙酰氯来制备(11.2mg,19.6%产率,白色固体)。LCMS(ESI)m/z, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_7$:计算值571.24,实验值(M+H)⁺:572.3。¹H NMR(400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95(s, 1H), 6.34-6.30(m, 3H), 5.65-5.62(m, 1H), 4.43(q, J=11.6Hz, 2H), 4.24-4.20(m, 2H), 4.12-4.06(m, 2H), 3.18-3.11(m, 1H), 3.04(s, 1H), 2.74-

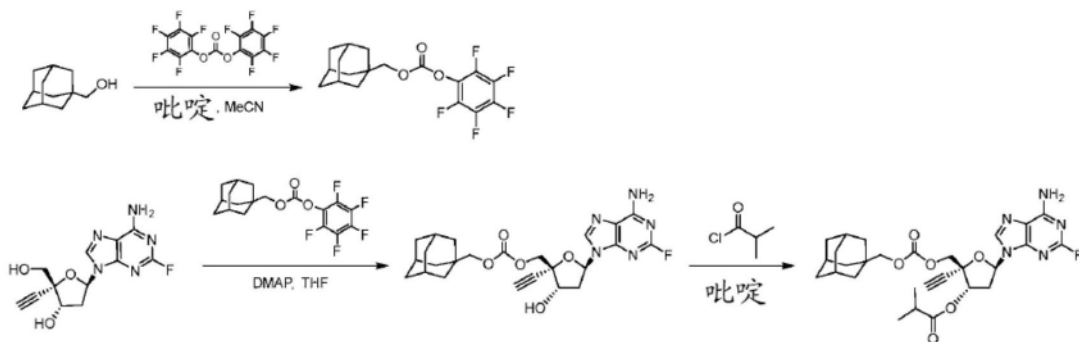
2.70 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 3H), 1.74-1.61 (m, 6H), 1.54-1.65 (m, 6H), 1.36-1.28 (m, 5H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.54 (s, 1F)。

实施例19: 异丁酸 (2R, 3S, 5R) - 2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯 (化合物19)



异丁酸 (2R, 3S, 5R) - 2-((2-(1-金刚烷基)乙氧基)羰基)氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯是使用与2-(1-金刚烷基)乙酸 (2R, 3S, 5R) - 5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲基酯的制备中相同的步骤、用异丁酰氯取代2-(1-金刚烷基)乙酰氯来制备 (12.8mg, 22.5% 产率, 白色固体)。LCMS (ESI) m/z, C₂₉H₃₆N₅O₆: 计算值 569.26, 实验值 (M+H)⁺: 570.3。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 6.38 (br s, 2H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.73-5.70 (m, 1H), 4.41 (q, J = 12Hz, 2H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.69-2.64 (m, 2H), 1.95-1.90 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 6H), 1.50 (s, 6H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.24-1.16 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.63 (s, 1F)。

实施例20: 异丁酸 (2R, 3S, 5R) - 2-(((1-金刚烷基)甲氧基)羰基)氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯 (化合物20)



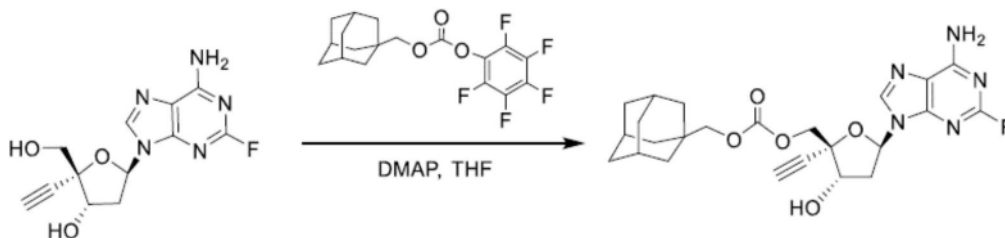
[0268] 碳酸1-金刚烷基甲基酯 (2,3,4,5,6-五氟苯基)酯的制备



[0269] 向1-金刚烷基甲醇 (1.00g, 6.01mmol, 1eq) 于吡啶 (5mL) 和 MeCN (5mL) 中的溶液中添加碳酸双 (2,3,4,5,6-五氟苯基) 酯 (3.08g, 7.82mmol, 1.3eq)。将反应混合物于 15℃ 下搅

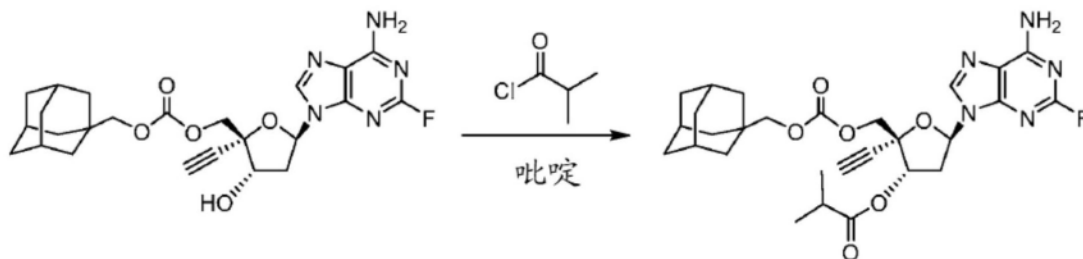
拌16小时,然后浓缩。通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 40g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱液为0-1%乙酸乙酯/石油醚梯度,于25mL/min下) 纯化所得残余物,以产生白色固体状碳酸1-金刚烷基甲基酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(2.20g, 98%产率)。

[0270] 碳酸1-金刚烷基甲基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯的制备



[0271] 于0℃下向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(200mg, 0.68mmol, 1eq)于吡啶(2mL)和DCM(0.5mL)中的溶液中添加DMAP(8.33mg, 0.068mmol, 0.1eq)和碳酸1-金刚烷基甲基酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(898mg, 2.39mmol, 3.5eq)。将反应混合物于15℃下搅拌20小时。通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 20g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱液为0-1.5% MeOH/DCM,于35mL/min下) 纯化所得混合物,以产生白色固体状碳酸1-金刚烷基甲基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(150mg, 45%产率)。

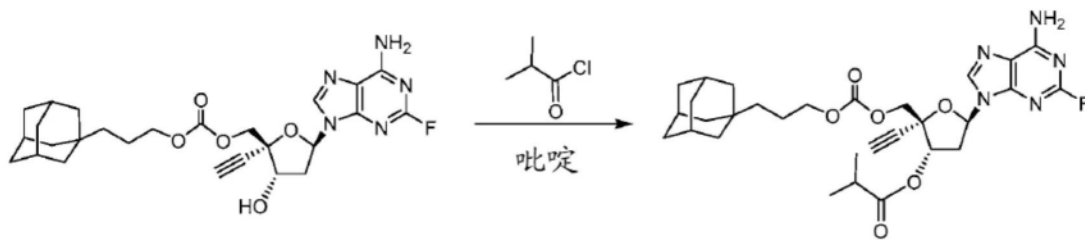
[0272] 异丁酸(2R,3S,5R)-2-(((1-金刚烷基)甲氧基)羰基)氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯的制备



[0273] 于0℃下向碳酸1-金刚烷基甲基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(150mg, 0.309mmol, 1eq)于吡啶(5mL)中的溶液中添加2-甲基丙酰氯(98.8mg, 0.927mmol, 3eq)。将所得混合物于0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层用H₂O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱液为0-1% MeOH/DCM,于25mL/min下) 纯化所得残余物,以产生粗产物。通过制备型TLC (SiO₂, DCM:MeOH=10:1) 进一步纯化粗产物,以产生白色固体状标题化合物(100mg, 58%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₈H₃₄N₅O₆: 计算值555.25, 实验值(M+H)⁺: 556.2。 ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.99 (s, 1H), 6.36-6.33 (m, 3H), 5.73-5.69 (m, 1H), 4.42 (AB q, J=11.2Hz, 2H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 3H), 1.79-1.71 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.50-1.49 (m, 6H), 1.22-1.18 (m, 6H)。 ¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.62 (s, 1F)。

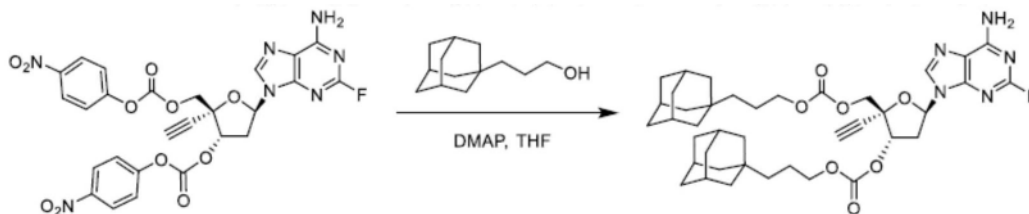
实施例21: 异丁酸(2R,3S,5R)-2-((3-(1-金刚烷基)丙氧基)羰基)氧基甲基)-5-

(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-基)酯(化合物21)



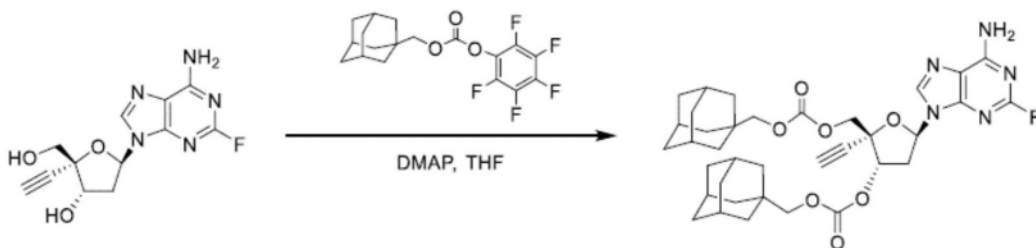
[0274] 于0℃下向碳酸3-(1-金刚烷基)丙基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(24mg,0.047mmol,1eq)于吡啶(1mL)中的溶液中添加2-甲基丙酰氯(0.1mL,0.94mmol,20eq)。将所得混合物于0℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭并用EtOAc(40mL)稀释。将有机层用H₂O(40mL x 3)和盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80x30mmx3um;流动相:[水(10mMNH₄HCO₃)-ACN];B%:73%-100%,9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(5.6mg,20.4%产率)。LCMS(ESI)m/z,C₃OH38FN5O6:计算值583.28,实验值(M+H)⁺:584.3。¹H NMR(400MHz,CD₃CN)δ(ppm)7.98(s,1H),6.37-6.32(m,3H),5.7₂₋₅.69(m,1H),4.49(d,J=11.6Hz,1H),4.33(d,J=11.6Hz,1H),4.04-3.96(m,2H),3.1₁₋₃.05(m,1H),3.01(s,1H),2.68-2.60(m,2H),1.91(br s,3H),1.72-1.61(m,6H),1.57-1.51(m,2H),1.45(d,J=2.4Hz,6H),1.22-1.18(m,6H),1.06-1.02(m,2H)。¹⁹F NMR(376 MHz,CD₃CN)δ(ppm)-52.62(s,1F)。

实施例22:碳酸(2R,3S,5R)-3-[3-(1-金刚烷基)丙氧基羰基氧基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯3-(1-金刚烷基)丙基酯(化合物22)



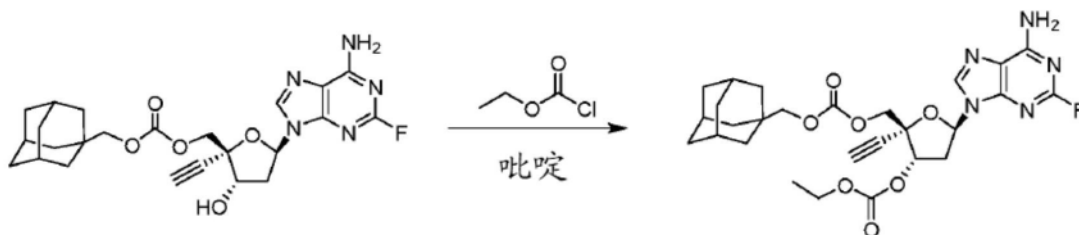
[0275] 向3-(1-金刚烷基)丙-1-醇(28.0mg,0.144mmol,3eq)和碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(4-硝基苯氧基)羰基氧基甲基]四氢呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯(30mg,0.048mmol,1eq)于THF(2mL)中的溶液中添加DMAP(5.88mg,0.048mmol,1eq)。将反应混合物于15℃下搅拌32小时,在真空中浓缩。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX80x30mmx3um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:82%-100%,9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(10.1mg,28.7%产率)。LCMS(ESI)m/z,C₄₀H₅₂FN₅O₇:计算值733.39,实验值(M+H)⁺:734.4。¹H NMR(400MHz,CD₃CN)δ(ppm)7.71(s,1H),6.28-6.05(m,3H),5.37(t,J=7.2Hz,1H),4.27(d,J=11.6Hz,1H),4.07(d,J=11.6Hz,1H),3.9₁₋₃.86(m,2H),3.75-3.73(m,2H),2.88-2.86(m,1H),2.78(s,1H),2.48-2.46(m,1H),1.69-1.67(m,6H),1.44-1.38(m,12H),1.24-1.19(m,16H),0.87-0.80(m,4H)。¹⁹F NMR(376MHz,CD₃CN)δ(ppm)-52.49(s,1F)。

实施例23:碳酸(2R,3S,5R)-3-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯1-金刚烷基甲基酯(化合物23)



[0276] 向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(35mg,0.119mmol,1eq)于THF(5mL)中的溶液中添加DMAP(29.2mg,0.239mmol,2eq)和碳酸1-金刚烷基甲基酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(404mg,1.07mmol,9eq)。将混合物于15℃下搅拌40小时并浓缩。通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱液为0-4% i-PrOH/DCM,以25mL/min)纯化所得残余物,以产生白色固体状标题化合物(72.8mg,90%产率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{36}H_{44}FN_5O_7$: 计算值677.32, 实验值(M+H)⁺: 678.3。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 6.38-6.32 (m, 3H), 5.63 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.7₁₋₃.63 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 2H), 2.11-1.96 (m, 4H), 1.77-1.63 (m, 12H), 1.58-1.57 (m, 6H), 1.50-1.49 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.49 (s, 1F)。

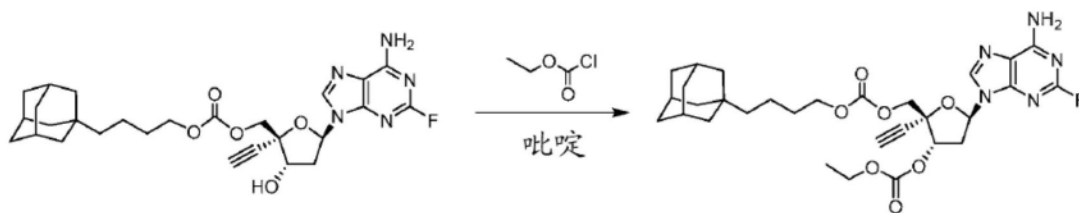
[0277] 实施例24: 碳酸(2R,3S,5R)-2-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯(化合物24)



[0278] 向碳酸1-金刚烷基甲基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(15mg,0.031mmol,1eq)于吡啶(2mL)中的溶液中添加氯甲酸乙酯(0.07mL,0.74mmol,24eq)。将混合物于0℃下搅拌2小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层用盐水(15mL×3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。通过制备型HPLC(柱: Welch Xtimate C_{18} 150x25mmx5 μ m; 流动相: [水(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 67%-97%, 9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(2.5mg, 11%产率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{27}H_{32}FN_5O_7$: 计算值557.23, 实验值(M+H)⁺: 558.2。¹H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.72 (s, 1H), 6.1₃₋₆.07 (m, 3H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.28 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.50-2.48 (m, 1H), 1.69-1.68 (m, 3H), 1.46-1.41 (m, 3H), 1.38-1.24 (m, 3H), 1.26-1.21 (m, 6H), 1.05 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.51 (s, 1F)。

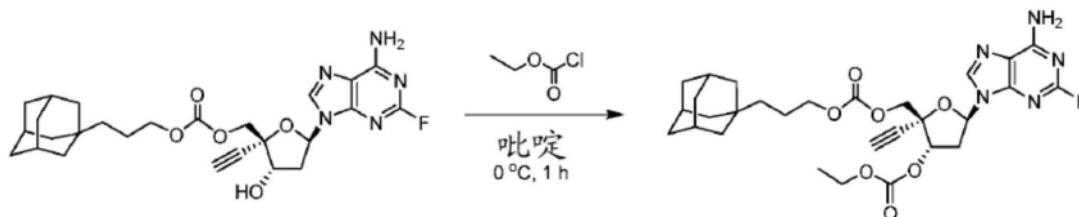
[0279] 实施例25: 碳酸(2R,3S,5R)-2-(1-金刚烷基甲氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-

嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯(化合物25)



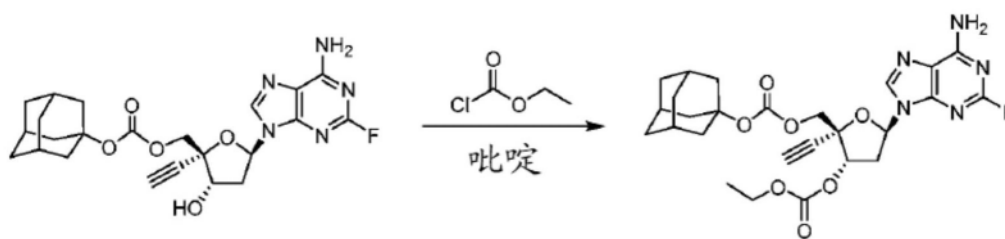
[0280] 向碳酸4-(1-金刚烷基)丁基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(20mg,0.038mmol,1eq)于吡啶(2mL)中的溶液中添加氯甲酸乙酯(0.20mL,2.09mmol,55eq)。将混合物于0℃下搅拌16小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C₁₈ 150x25mmx5um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:70%-100%,9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(4.8mg,21%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₃₀H₃₈FN₅O₇: 计算值599.28, 实验值 (M+H)⁺: 600.3。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.73 (s, 1H), 6.12 (br s, 1H), 6.11-6.07 (m, 2H), 5.4₁₋₅.38 (m, 1H), 4.30 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.10 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.09-3.98 (m, 2H), 3.82-3.78 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.50-2.46 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.48-1.45 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 3H), 1.32-1.25 (m, 2H), 1.22-1.21 (d, J=2.4Hz, 6H), 1.8-1.04 (m, 3H), 1.03-0.97 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.55 (s, 1F)。

实施例26:碳酸(2R,3S,5R)-2-[3-(1-金刚烷基)丙氧基羰基氧基甲基]-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯乙基酯(化合物26)



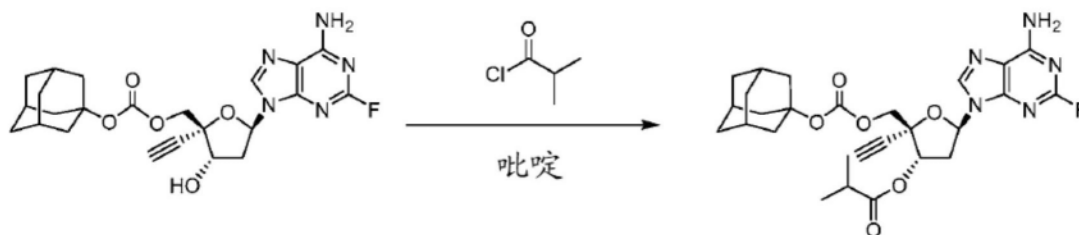
[0281] 向碳酸3-(1-金刚烷基)丙基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(20mg,0.039mmol,1eq)于吡啶(2mL)中的溶液中添加氯甲酸乙酯(0.07mL,0.74mmol,19eq)。将混合物于0℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C₁₈ 150x25mmx5um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:67%-97%,9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(1.3mg,5.7%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₉H₃₆FN₅O₇: 计算值585.26, 实验值 (M+H)⁺: 586.3。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.74 (s, 1H), 6.10 (t, J=6.4Hz, 3H), 5.40 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.31 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.15-4.07 (d, J=11.2Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.36-1.26 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 6H), 1.07 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.84-0.79 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.54 (s, 1F)。

实施例27:碳酸1-金刚烷基酯(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-乙氧基羰基氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基)甲基酯(化合物27)



[0282] 向碳酸1-金刚烷基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(15mg, 0.032mmol, 1eq)于吡啶(1mL)中的溶液中添加氯甲酸乙酯(0.175mL, 1.86mmol, 58eq)。将混合物于0℃下搅拌2小时。于0℃下通过水(5mL)淬灭反应混合物,然后用DCM(10mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。用盐水(10mL)洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C₁₈ 150x25mmx5um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:57%-87%, 9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(5.0mg, 28.67%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₆H₃₀FN₅O₇:计算值543.21, 实验值(M+H)⁺: 544.0。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.96 (s, 1H), 6.36-6.29 (m, 3H), 5.67-5.63 (m, 1H), 4.51 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.26-4.20 (m, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 5H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.32-1.27 (m, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.48 (s, 1F)。

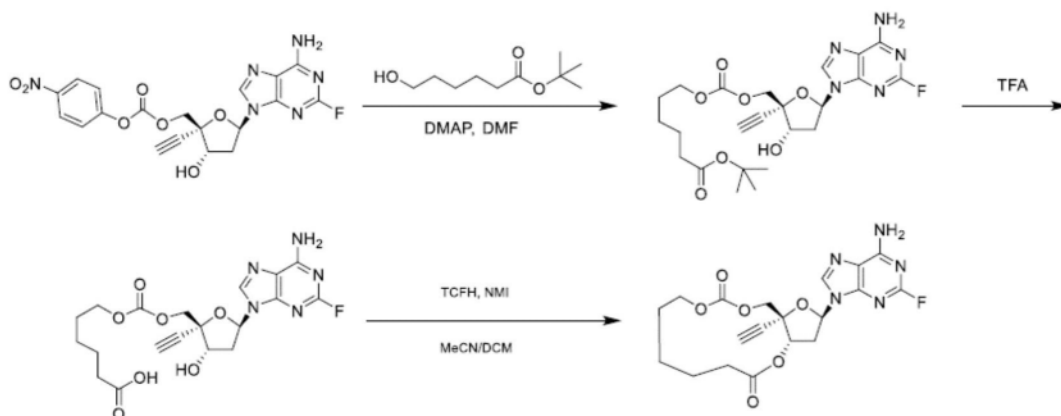
实施例28: 2-甲基丙酸(2R,3S,5R)-2-(1-金刚烷基氧基羰基氧基甲基)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-四氢呋喃-3-基)酯(化合物28)



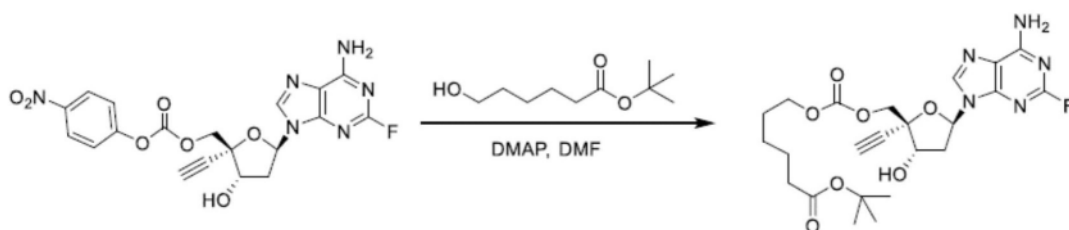
[0283] 向碳酸1-金刚烷基酯[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(15mg, 0.032mmol, 1eq)于吡啶(1mL)中的溶液中添加2-甲基丙酰氯(0.2mL, 1.92mmol, 60eq)。将混合物于0℃下搅拌1小时。将所得混合物用EtOAc(30mL)稀释,然后用H₂O(20mL×2)、盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C₁₈ 150x25mmx5um;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-ACN];B%:66%-99%, 9min)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(2.6mg, 15.0%产率)。LCMS (ESI) m/z, C₂₇H₃₂FN₅O₆:计算值541.23, 实验值(M+H)⁺: 542.0。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 6.37-6.29 (m, 3H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.47 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.21 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 6H), 2.01-1.96 (m, 3H), 1.64 (br s, 6H), 1.22-1.18 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃CN) δ (ppm) -52.58 (s, 1F)。

实施例29: (1R,13R,15R)-15-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-13-乙炔基-2,9,11,14-四氧杂二环

[11.3.0]十六烷-3,10-二酮(化合物29)



[0284] 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]己酸叔丁基酯的制备



[0285] 向碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(150mg,0.327mmol,1eq)于THF(10mL)中的溶液中添加DMAP(4.03mg,0.033mmol,0.1eq)和6-羟基己酸叔丁基酯(185mg,0.982mmol,3eq)。将混合物于15℃下搅拌16小时,然后浓缩。通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4gSepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱液为0-3%MeOH/DCM,于22mL/min下)纯化所得残余物,以产生浅黄色树胶状6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]己酸叔丁基酯(60mg,36%产率)。

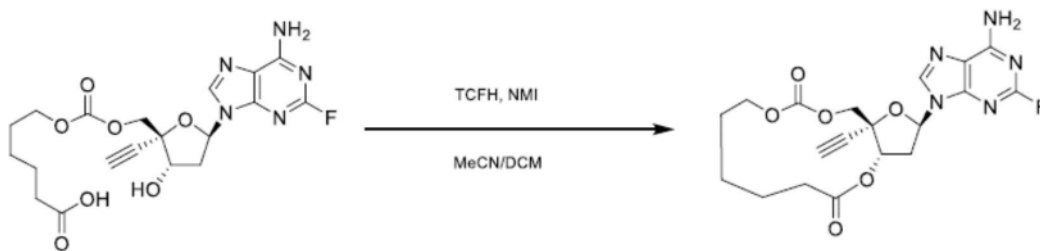
[0286] 6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]己酸的制备



[0287] 向6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]己酸叔丁基酯(90mg,0.177mmol,1eq)于DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物于15℃下搅拌16小时,然后浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)纯化所得残余物,以产生黄色树胶状6-[[[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]己酸(40mg,50%产率)。

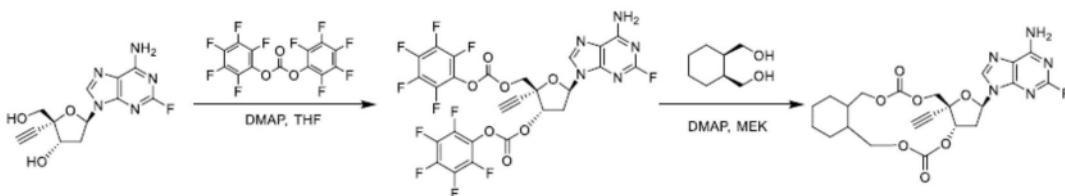
[0288] (1R,13R,15R)-15-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-13-乙炔基-2,9,11,14-四氧杂二

环[11.3.0]十六烷-3,10-二酮的制备

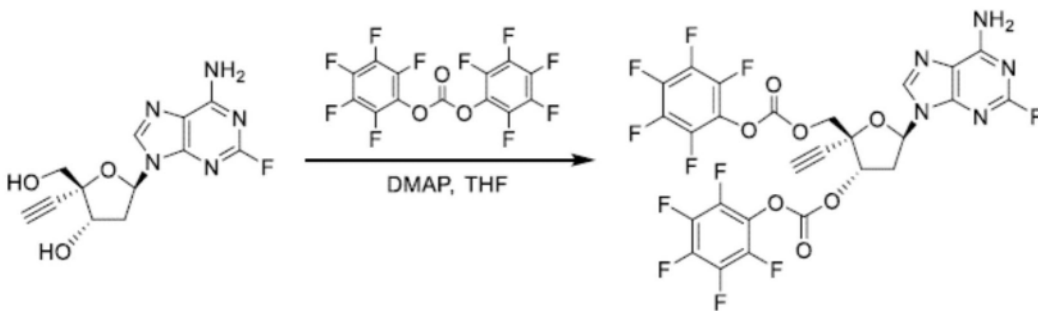


[0289] 向6-[[(2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3-羟基-四氢呋喃-2-基]甲氧基羰基氧基]己酸(40mg,0.089mmol,1eq)于MeCN(3mL)和DCM(3mL)中的溶液中添加TCFH(69.9mg,0.248mmol,2.8eq)和1-甲基咪唑(24.1mg,0.292mmol,3.3eq)。将混合物于15℃下搅拌40小时,然后浓缩。通过制备型HPLC(NH_4HCO_3 条件;柱:Phenomenex Gemini-NX 80x30mmx3 μm ;流动相:[水(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%:31%-61%,9min)纯化所得残余物,以产生白色固体状标题化合物(2.3mg,6.0%产率)。LCMS (ESI) m/z , $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_6$: 计算值433.14,实验值(M+H) $^+$:434.1。 ^1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.95 (s, 1H), 6.3₃₋₆.31 (m, 3H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.76 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 4.16 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.05 (m, 1H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.6₁₋₂.51 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.47-1.29 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.44 (s, 1F)。

实施例30: (6R,8R,10R) -8- (6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基) -10-乙炔基-3,5,9,12,14-五氧杂三环[14.4.0.06,10]二十碳烷-4,13-二酮(化合物30)



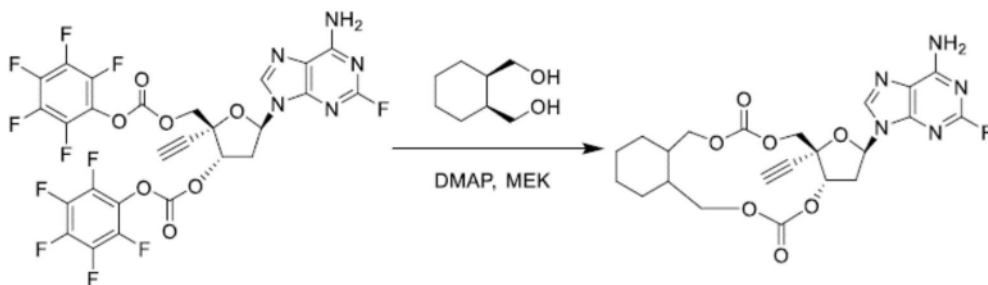
[0290] 碳酸[(2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)羰基氧基甲基]四氢呋喃-3-基]酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯的制备



[0291] 向(2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟基甲基) 四氢呋喃-3-醇(100mg,0.341mmol,1eq)于THF(10mL)中的溶液中添加DMAP(8.3mg,0.068mmol,0.2eq)和碳酸双(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(282mg,0.716mmol,2.1eq)。将混合物于10℃下搅拌6小时,然后浓缩。通过快速硅胶色谱法(ISCO®;4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱液为0~5% MeOH/DCM梯度,于50mL/min下)纯化残余物,以产生白色固体状碳酸[(2R,3S,5R) -5- (6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2- (羟基甲基) 四氢呋喃-3-基]酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯。

基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)羰基氧基甲基]四氢呋喃-3-基]酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(80mg,32.9%产率)。

[0292] (6R,8R,10R)-8-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-10-乙炔基-3,5,9,12,14-五氧杂三环[14.4.0.06,10]二十碳烷-4,13-二酮的制备



[0293] 向碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)羰基氧基甲基]四氢呋喃-3-基]酯(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯(80mg,0.112mmol,1eq)于THF(12mL)中的溶液中添加DMAP(13.7mg,0.112mmol,1eq)和[(1R,2S)-2-(羟基甲基)环己基]甲醇(16.2mg,0.112mmol,1eq)。将混合物于10℃下搅拌44小时,然后浓缩。通过制备型TLC(SiO₂,DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,以产生白色固体状(6R,8R,10R)-8-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-10-乙炔基-3,5,9,12,14-五氧杂三环[14.4.0.06,10]二十碳烷-4,13-二酮(2.8mg,5.1%产率)。LCMS(ESI)m/z,C₂₂H₂₄FN₅O₇:计算值489.17,实验值(M+H)⁺:490.2。¹H NMR(400MHz,CD₃CN)δ(ppm)7.95(d,J=9.6Hz,1H),6.36-6.31(m,2H),6.14-6.10(m,0.5H),5.63-5.61(m,0.5H),4.78(d,J=11.2Hz,0.5H),4.57-4.37(m,2.5H),4.22-4.15(m,2H),4.0₁₋₃.91(m,1H),3.25-3.17(m,0.5H),3.03(d,J=3.2Hz,1H),2.98-2.91(m,0.5H),2.82-2.74(m,0.5H),2.67-2.61(m,0.5H),2.47(br s,0.5H),2.21(br s,0.5H),1.78-1.57(m,2.5H),1.54-1.23(m,7.5H)。¹⁹F NMR(376MHz,CD₃CN)δ(ppm)-52.45(s,1F)。

[0294] 实施例31:腺苷衍生物前药的转化和稳定性。

[0295] 在血浆和肝S9测定中测量前药的稳定性以及前药向母体EFdA(式T-1A)的转化,并且数据示于表2中。

血浆稳定性

[0296] 实验前,将汇集的冷冻血浆在37℃下的水浴中解冻。以4000rpm将血浆离心5分钟,并去除血块(如有)。如果需要,将pH值调整到7.4±0.1。

[0297] 测试化合物和阳性对照(溴丙胺泰林(propantheline bromide)的制备:通过用90μL MeOH稀释10μL原液制备1mM中间体溶液;通过用90μL超纯水稀释10μL原液制备1mM阳性对照丙胺泰林的中间体。通过用180μL MeOH稀释20μL中间体溶液(1mM)制备100μM给药溶液。向98μL空白血浆中掺入2μL给药溶液(100μM),以达到2μM的最终浓度,一式两份,并在37℃下在水浴中孵育试样。在每个时间点(0分钟、10分钟、30分钟、60分钟和120分钟),添加400μL终止溶液(0.1%FA溶于MeOH,含有200ng/mL甲苯磺丁脲和200ng/mL拉贝洛尔(Labetalol)以沉淀蛋白质并充分混合。以4,000rpm将试样板离心10分钟。将等分上清液(100μL)从每一孔转移到另一板。

数据分析:使用以下方程计算在血浆中孵育后测试化合物的%剩余:

%剩余=100×(指定孵育时间时的PAR/T0时间时的PAR)

其中PAR是分析物对内标准品 (IS) 的峰面积比 (LC/MS/MS流动相条件: 0.1% 甲酸的水溶液/0.1% 甲酸的乙腈)。指定的孵育时间点是T0 (0分钟)、Tn (n=0分钟、10分钟、30分钟、60分钟、120分钟)。

肝S9稳定性

[0298] 中间体溶液: 用495μL MeOH (浓度: 100μM, 1% DMSO, 99% MeOH) 从原液 (10mM) 稀释5 μL化合物或对照 (7-乙氧基香豆素)。终止溶液: 冷ACN (包括100ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝洛尔作为内标准品)。向除基质空白以外的所有板 (T0、T5、T10、T20、T30、T60、NCF60) 中添加2μL测试化合物或对照工作溶液/孔。添加600微升/孔的终止溶液 (在4℃中冷却, 包括100ng/mL 甲苯磺丁脲/100ng/mL 拉贝洛尔) 以终止T0板, 然后将其置于冰上。根据板图, 将840微升/孔的S9溶液分配到96孔板作为储存器。然后通过Apricot向每个板添加100微升/孔。将S9溶液和化合物在37℃下孵育约10分钟, NCF60和T0除外。向NCF60中添加S9溶液和98μL PB缓冲液后, 在37℃下孵育而无需预升温, 启动定时器1。60分钟后, 添加600微升/孔的终止溶液以终止反应。预升温后, 根据板图将760微升/孔的辅助因子溶液分配到96孔板作为储存器。然后通过Apricot向每个板添加98微升/孔以开始反应。在37℃下孵育, 启动计时器2, 添加600微升/孔的终止溶液 (在4℃中冷却, 包括100ng/mL 甲苯磺丁脲和拉贝洛尔) 以终止反应。将试样以4000rpm离心20分钟。在离心的同时, 向8×新96孔板中装载300μL HPLC水, 然后转移100μL上清液, 与水混合用于LC/MS/MS, 转移到Bioanalytical Services进行LC-MS/MS分析。使用一级动力学方程计算 $t_{1/2}$ 和CL; 一级动力学方程:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$

$$C_t = \frac{1}{2} C_0, T_{1/2} = \frac{\ln 2}{-k_e} = \frac{0.693}{-k_e}$$

$$CL_{int(s9)} = Vd \cdot k_e$$

$$Vd = 1\text{mL/mg}$$

[0299] 示例性化合物在人血浆和人肝S9中的稳定性结果列于下表2中。

表2. 转化和半衰期数据

化合物	在人血浆中的稳定性 半衰期	30 分钟时 EFdA 的形成	人肝 S9 中的稳定性 半衰期	30 分钟时 EFdA 的形成
1	A	否	C	是
2	B	是	C	是
3	C	否	C	是
4	A	是	C	是
6	A	否	C	是
7	C	是	C	是
8	B	是	C	是
9	A	否	C	是
10	C	是	C	是
11	NA	NA	C	是
12	C	是	C	是
13	NA	NA	C	是
14	C	是	C	是
15	C	是	C	是
16	B	是	NA	NA
17	A	是	C	是
18	C	否	C	是
19	C	否	C	是
20	B	否	C	是
21	B	是	C	是
22	A	否	B	是
23	A	否	C	是
24	B	是	C	是
25	B	是	C	是
26	C	是	C	是
27	A	否	C	是
28	A	否	C	是
29	C	是	C	是
30	B	否	C	是

半衰期范围:A:>200分钟;B:50-200分钟;C:<50分钟;NA:未测试。

实施例32:在向食蟹猴肌内施用前药后的血浆暴露

[0300] 在食蟹猴中,在10mg/kg单次肌内(IM)施用后,研究EFdA和化合物2、化合物7、化合物10和化合物12的药物动力学。

[0301] 制剂:在给药前0.5小时内,将前药在20%PEG400、10%soluto1和88%水中配制为100mg/mL的均质不透明悬浮液。

[0302] 剂量施用和试样采集:本研究的生存阶段在中国苏州无锡Apptec(苏州)有限公司(WuXi Apptec(Suzhou) Co.,Ltd,Suzhou,China)按照无锡市机构动物照护和使用委员会(Institutional Animal Care and Use Committee,IACUC)标准动物步骤以及符合动物福利法案《实验动物照护和使用指南》(the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)的IACUC指南执行并获得IACUA委员会的批准。非幼稚雄性食蟹猴(3+/-1kg)用于研究。每种药物以10mg/kg的单剂量通过肌内注射(0.1ml/kg)施用。在给药后0分钟(给药前)、15分钟和30分钟、1小时、2小时、4小时、7小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小

时、120小时、144小时和168小时采集血浆试样。采集后立即使用预先分装浓缩鸡尾酒血液稳定剂的市售冰冷K₂EDTA管(1:9比率)通过在5℃下以3,500rpm离心10分钟,立即处理血液(约0.9mL)以获取血浆。将血浆试样冷冻并维持在-70℃,直至进行分析。

[0303] 血浆中EFdA和前药的测定:简单地说,将血浆(20μL)与含内标的200μL乙腈混合以沉淀蛋白质。与试样采集步骤一致,还添加相同鸡尾酒方案以稳定标准品和QC试样中的前药。

[0304] 生物分析:使用Sciex API-6500+型三重四极杆质谱仪耦联Waters ACQUITY UPLC系统(MA,Milford)对血浆试样进行定量分析。色谱柱为Waters HSS T3柱(2.1×50mm, 1.8mm)。所用流动相是:A,含0.1%甲酸的水溶液;B,含0.1%甲酸的乙腈溶液。流速为0.6mL/min,总运行时间为2.0分钟。UPLC梯度以95% A/5% B开始,之后在接下来的0.7分钟内线性梯度增加到30% B;随后在接下来的0.5分钟内将梯度增加到流动相B的98%,然后再保持0.6分钟,之后在接下来的0.2分钟内逐渐斜降到流动相B的5%。使用正离子电喷雾质谱模式,单位分辨模式,进行前药和EFdA的检测。使用多反应监测(MRM)模式对前药和EFdA进行定量。使用Sciex程式Analyst® 1.6.3版对峰面积进行积分,其中通过峰面积比(EFdA的峰面积/相应IS的峰面积)对比血浆校正标准品的标称浓度进行的加权(1/x²)线性回归来测定浓度。对不四舍五入的数字执行计算。总之,Analyst®测定校正标准品和QC试样的精密度和准确度。

[0305] 药物动力学计算:使用Phoenix PK/PD平台(Certara Inc.,Princeton,NJ 08540)中的WinNonlin模组,执行EFdA和前药个体血浆浓度-时间数据的非房室(NCA)分析。计算是在四舍五入之前执行,并且药物动力学分析中使用标称取样时间。暴露量表示为0至168小时血浆中浓度曲线下的面积(AUC_{0-168h})。使用线性梯形法则计算AUC值。

[0306] 血浆浓度:PK研究的结果示于表3和图1-4中。这些体内数据确立,化合物2、化合物7、化合物10和化合物12可容易地肌内递送,并且可在体内有效地释放EFdA,在体循环中检测到极少量至低水平的前药。

表3:向食蟹猴单次肌肉注射化合物2、化合物7、化合物10和化合物12后血浆中的EFdA和化合物2、化合物7、化合物10和化合物12暴露

施用的 化合物	剂量 (mg/kg)	PK 参数			
		化合物	AUC _{0-168 hr} (ng*hr/mL)	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)
2	10	化合物 2	27.3	0.917	5.23
		EFdA	6408	12.7	142
7	10	化合物 7	232	0.417	44.6
		EFdA	5859	1.00	127
10	10	化合物 10	34.1	1.00	7.25
		EFdA	900	3.33	6.95
12	10	化合物 12	813	0.583	79.6
		EFdA	5252	1.33	121

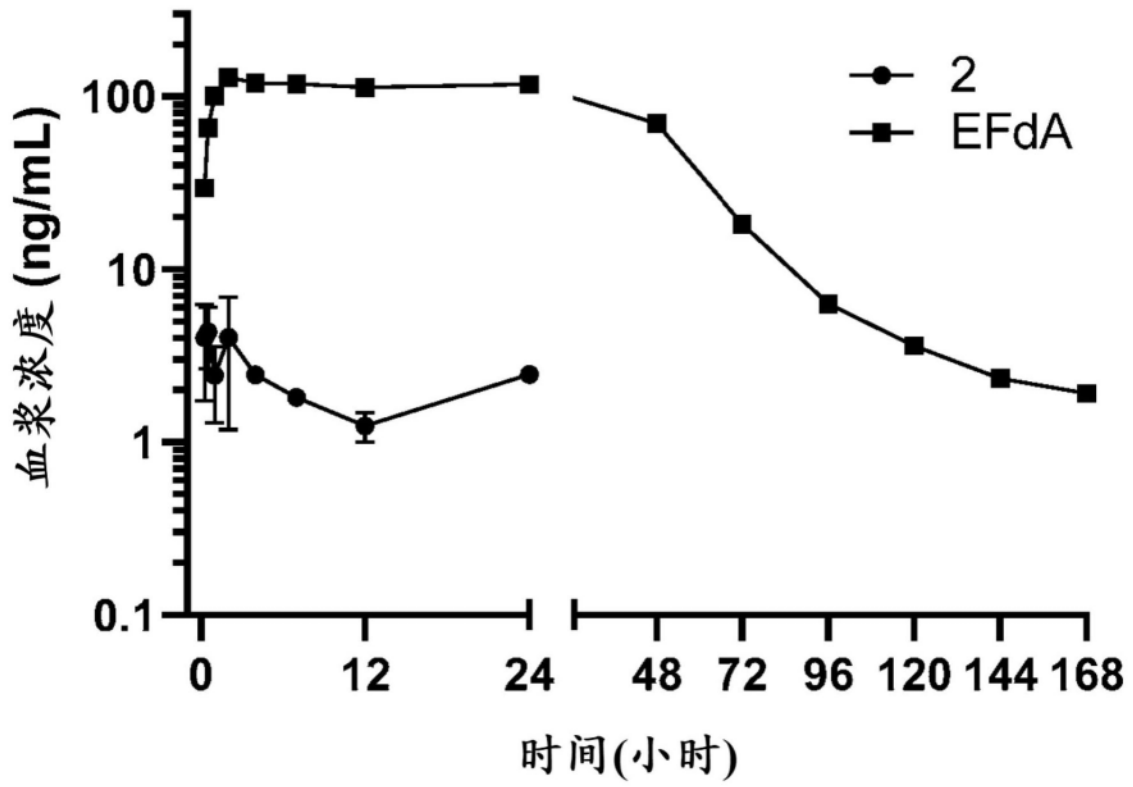


图1

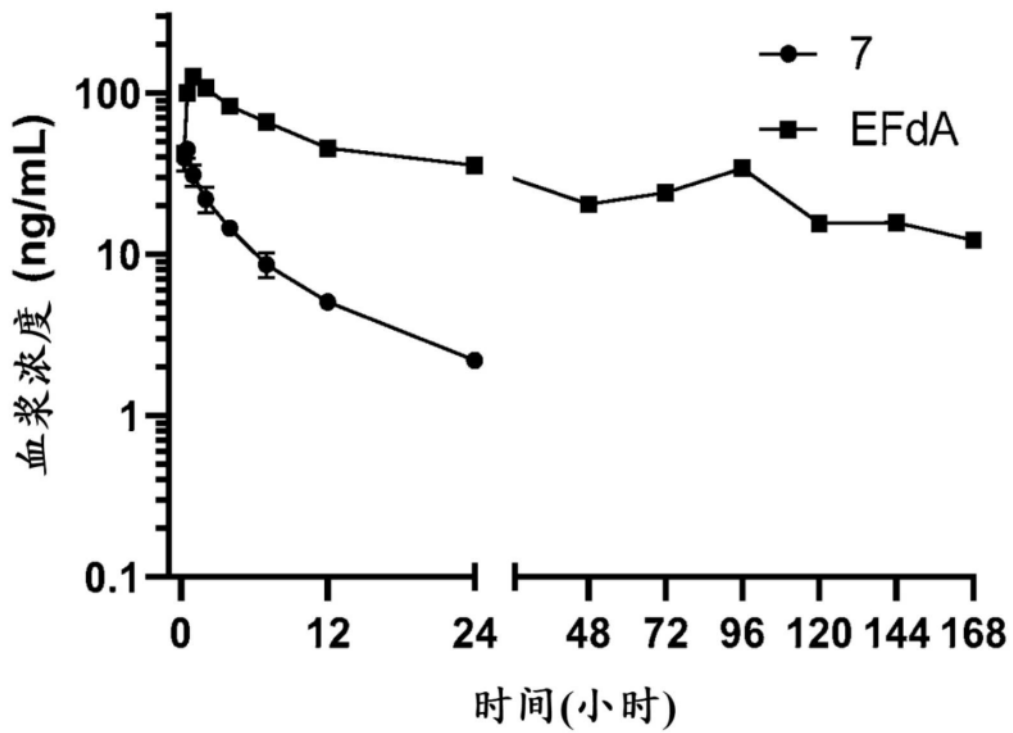


图2

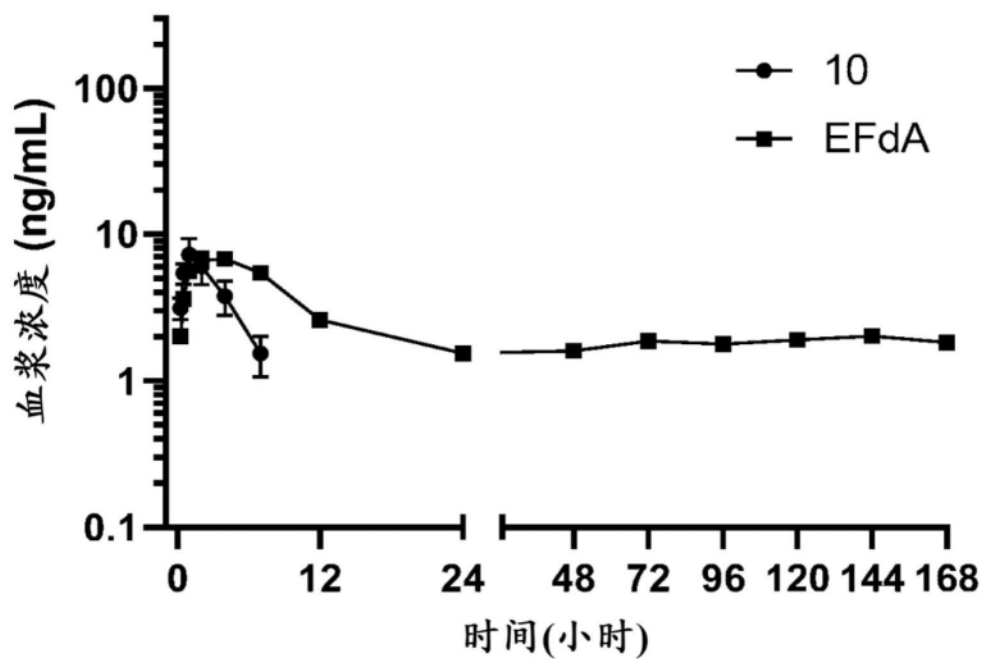


图3

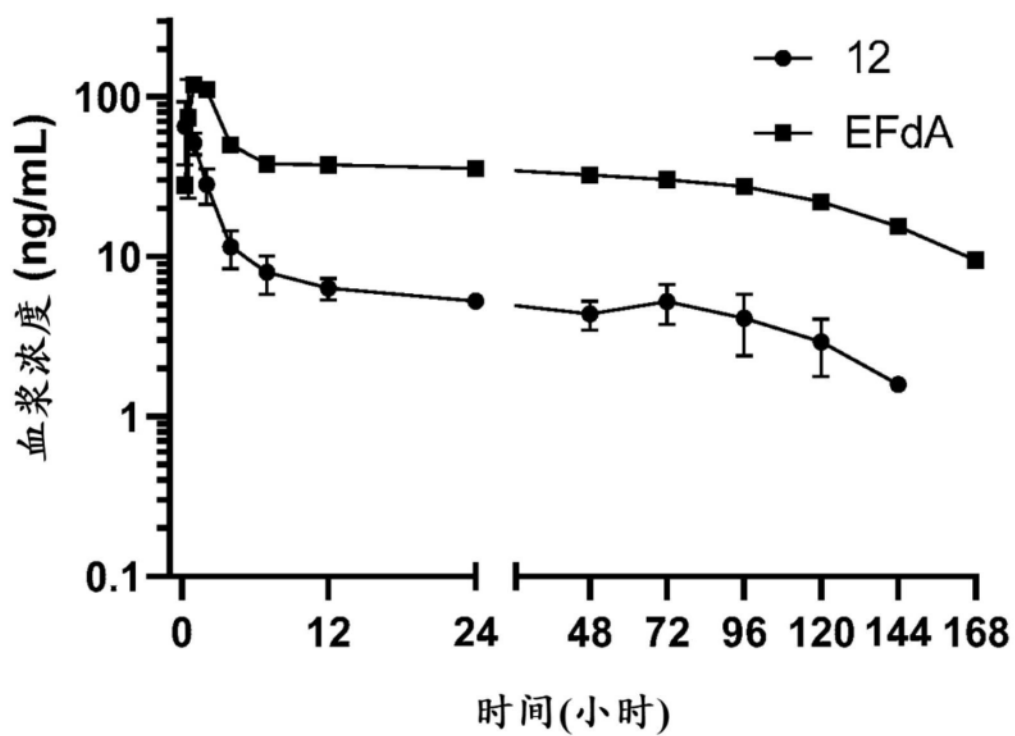


图4