(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109689065 A
(43)申请公布日 2019.04.26

(21)申请号 201780050071.4

(22)申请日 2017.06.23

(30)优先权数据
62/354,471 2016.06.24 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.02.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/038963 2017.06.23

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/223421 EN 2017.12.28

(71)申请人 埃默里大学
地址 美国乔治亚州

(72)发明人 亚伯·德拉罗莎 乔治·佩因特 格雷戈里·R·布鲁姆林

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事务所(普通合伙) 11413
代理人 王春伟 刘继富

(51)Int.Cl.
A61K 31/7068(2006.01)
C07H 19/10(2006.01)

权利要求书31页 说明书64页 附图2页

(54)发明名称

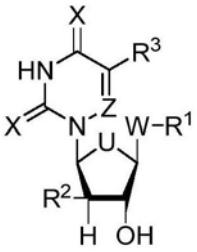
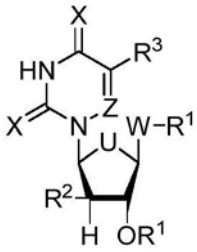
用于治疗乙型肝炎病毒的磷酰胺化物

(57)摘要

公开了用于治疗感染性疾病的化合物和组合物以及治疗这类疾病的方法。所述化合物和组合物包括克拉夫定的衍生物。所述化合物和组合物包括克拉夫定的衍生物与另一种抗病毒剂相组合。所述化合物和组合物包括克拉夫定的衍生物与拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定、恩替卡韦的磷酰胺化物或其组合相组合。

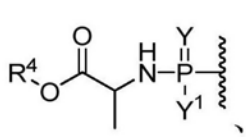
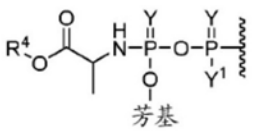
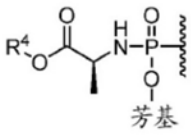
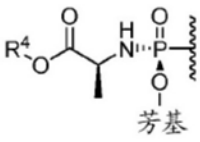
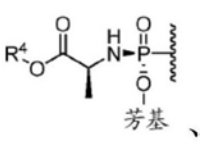
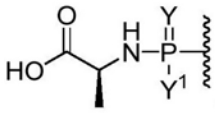
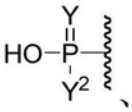
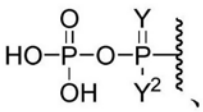
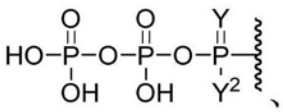
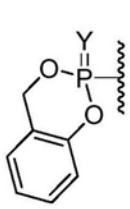
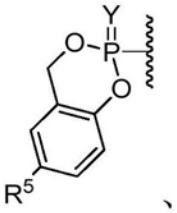
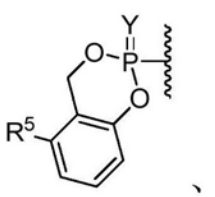
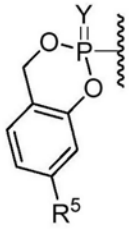
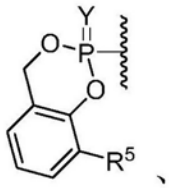
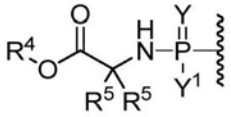
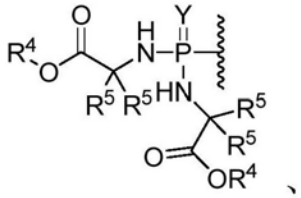
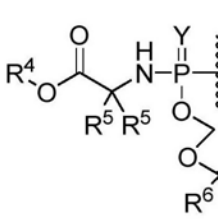
CN 109689065 A

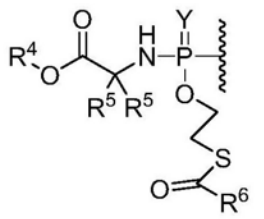
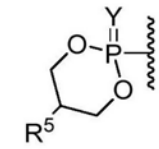
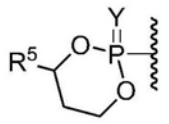
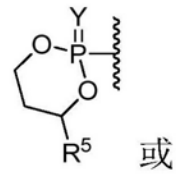
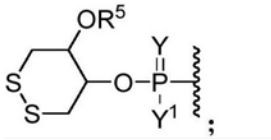
1.一种组合物,其包含下式的化合物:

或其药学上可接受的盐,其中

每个R^1独立地为氢或选自下式之一:

每个X独立地为O或S;

Z是N或CR^7;

U是O或S;

W是CH_2O、CD_2O、CF_2O、CH_2CH_2;

Y是O或S;

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$;

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基;

R^2是Cl、Br、I、甲基、三氟甲基、氰基、烷基、烯基、炔丙基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、烷氧基、取代的乙炔基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、甲酰基、酰基、氨基、取代的氨基、叠氮基、硫醇、羟氨基或取代的硫基;且

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基;

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质;

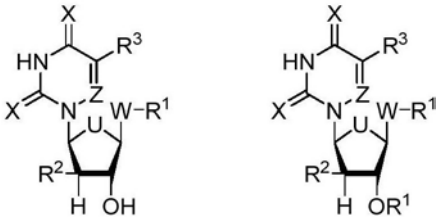
R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基;

R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基;且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基,

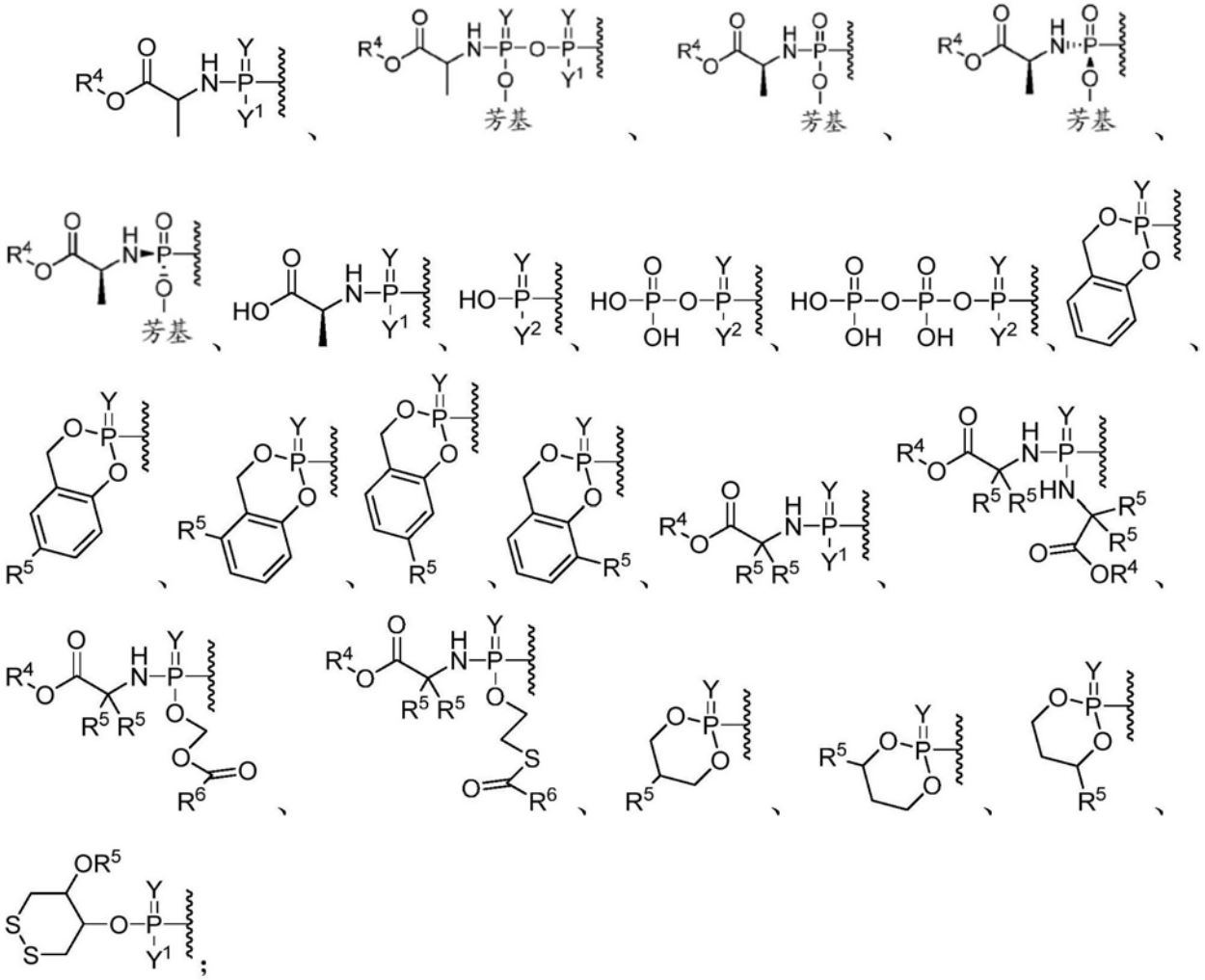
和第二种抗病毒剂。

2.一种组合物,其包含下式的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

每个R^1独立地为氢或选自下式之一:



每个X独立地为O或S；

Z是N或CR^7；

U是O或S；

W是CD_2O、CF_2O、CH_2CH_2；

Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^2是F、OH、炔基、乙炔基；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

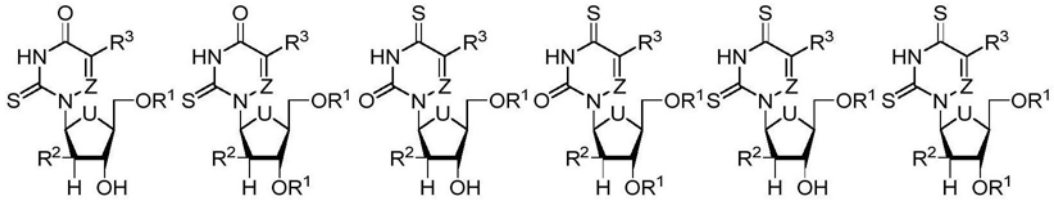
R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或

烷氧基;且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基,

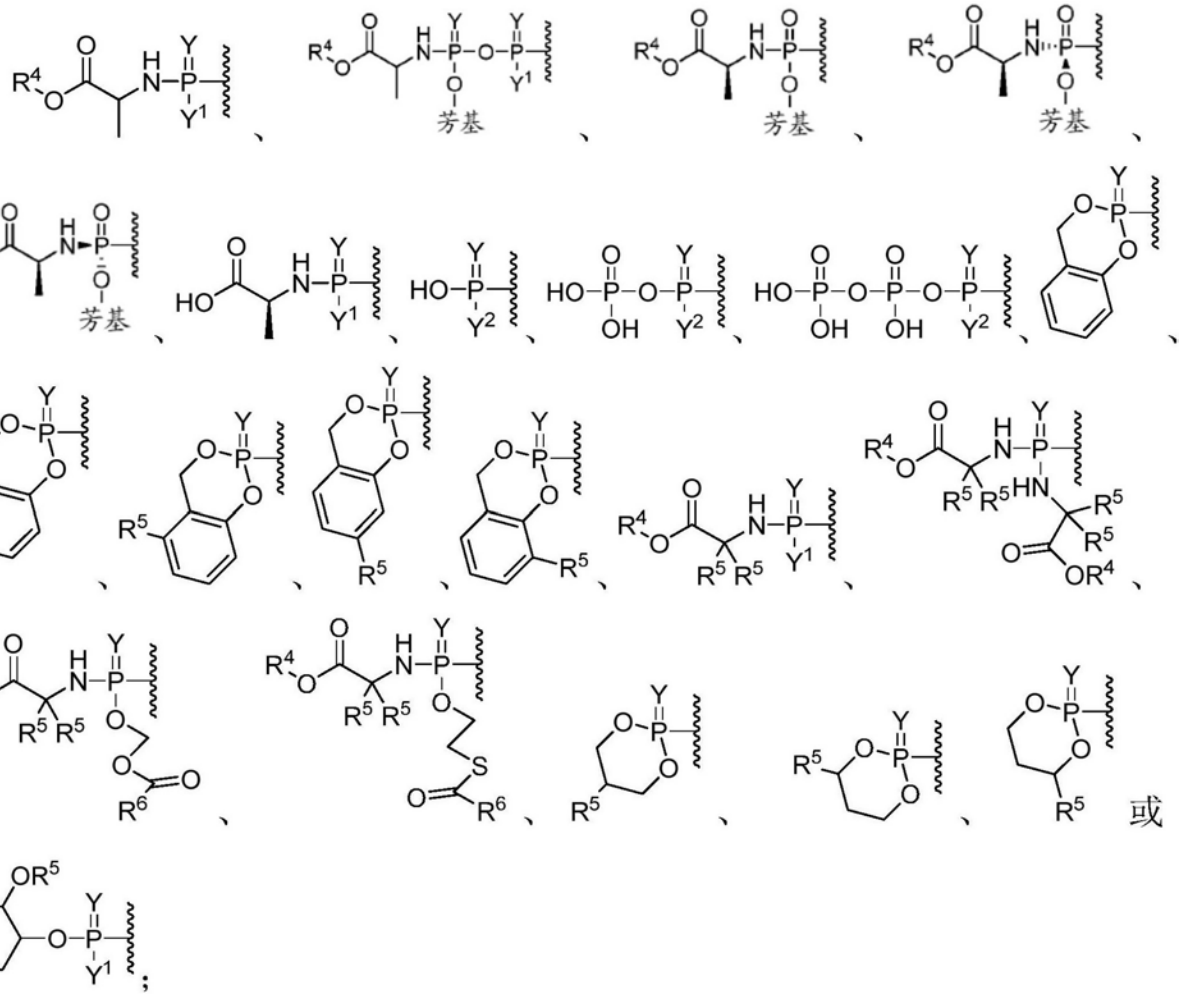
和第二种抗病毒剂。

3.一种组合物,其包含下式的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

每个R^1独立地为氢或选自下式之一:



Z是N或CR^7;

U是O或S;

Y是O或S;

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$;

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^2是F、OH、炔基、乙炔基；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

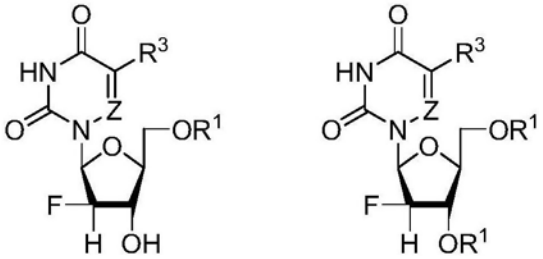
R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基，

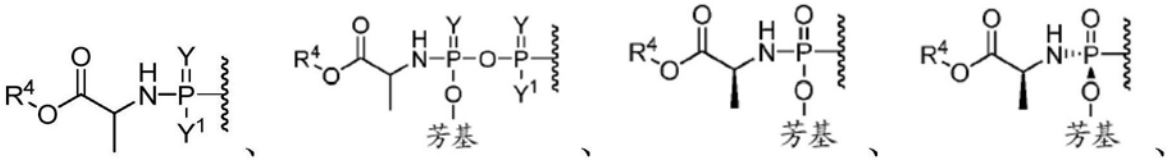
和第二种抗病毒剂。

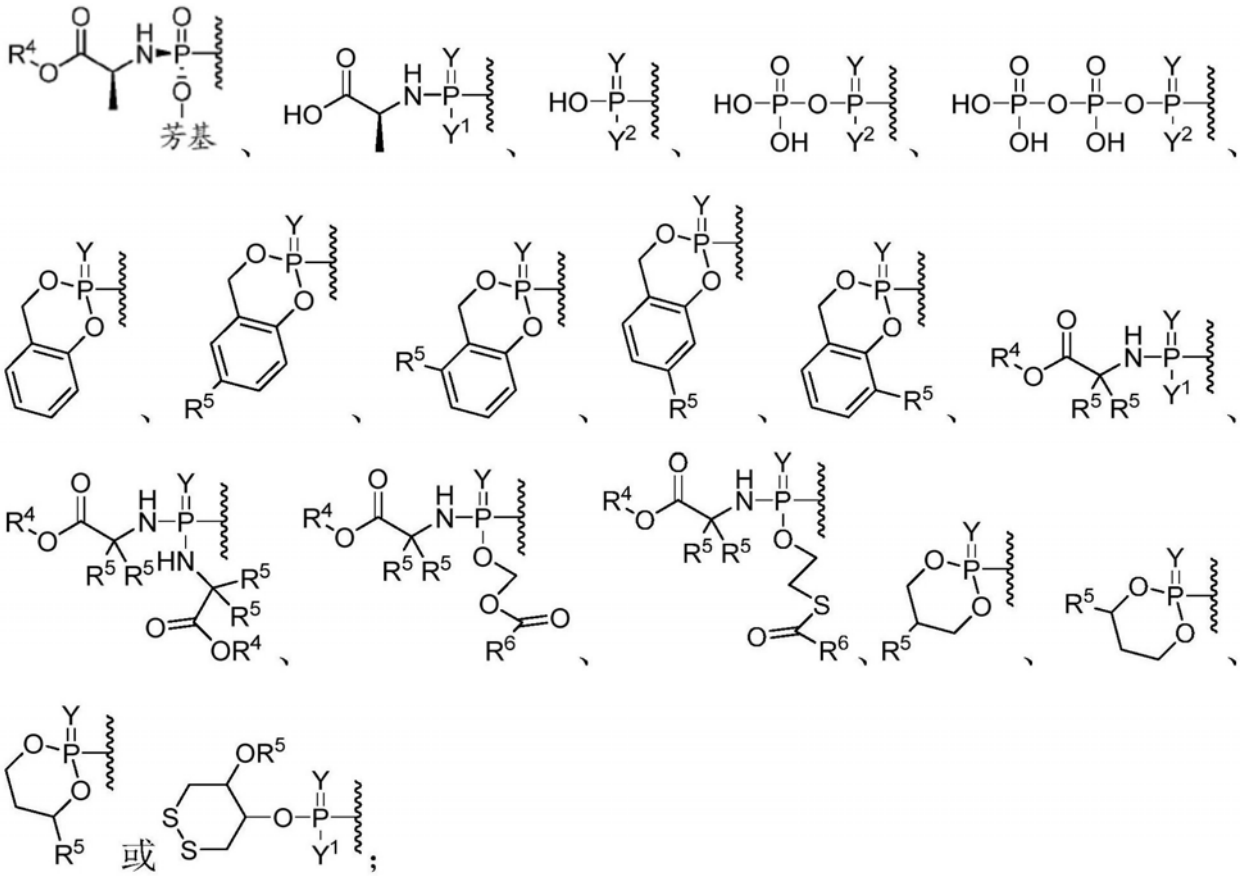
4.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

每个R^1独立地为氢或选自下式之一：





Z是N或CR^7；

Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

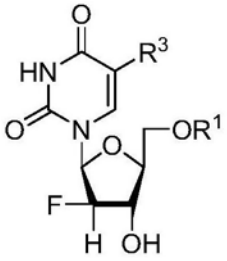
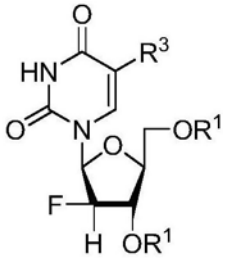
R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

R^7是D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基，

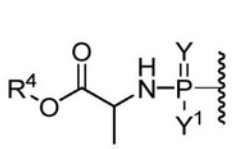
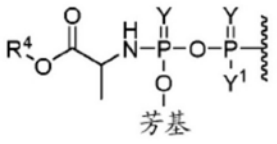
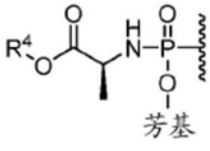
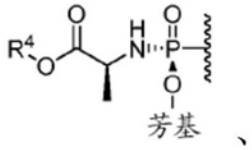
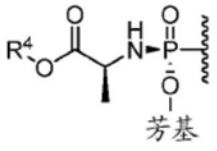
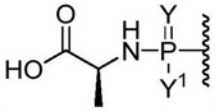
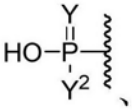
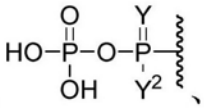
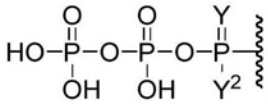
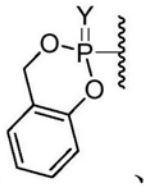
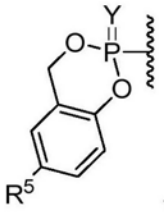
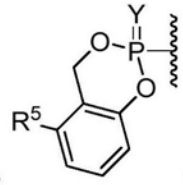
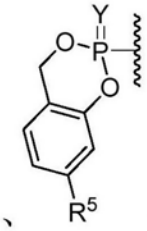
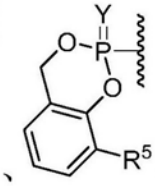
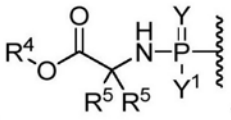
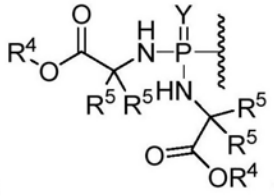
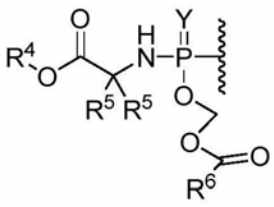
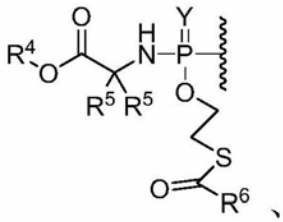
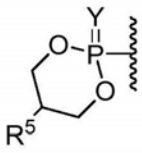
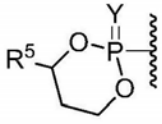
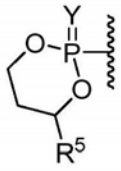
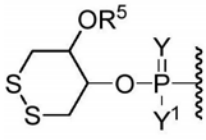
和第二种抗病毒剂。

5.一种组合物，其包含下式的化合物：

或其药学上可接受的盐，其中

每个R^1独立地选自下式之一：


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

；

Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^3是氢、氘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

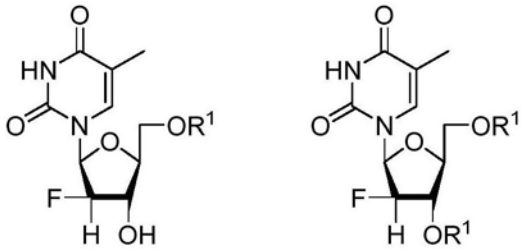
R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、

C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基;且

R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基,

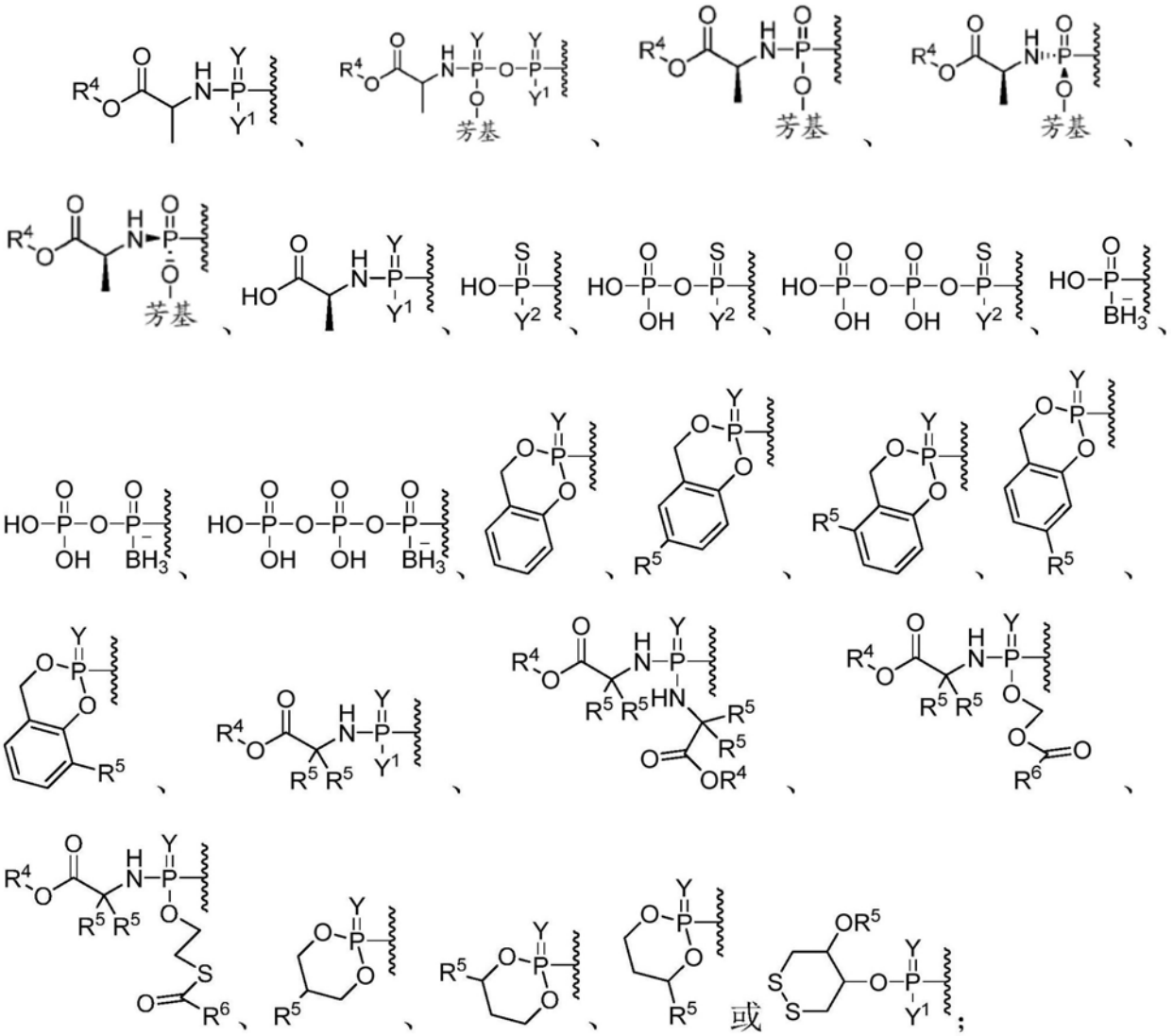
和第二种抗病毒剂。

6.一种组合物,其包含下式的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

每个R^1独立地选自下式之一:



Y是O或S;

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$;

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$;

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

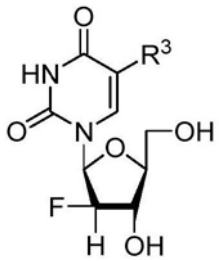
R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；且

R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基，

和第二种抗病毒剂。

7.一种组合物，其包含下式的化合物：

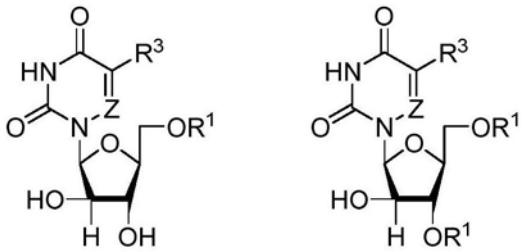


或其药学上可接受的盐，其中

R^3是氘、氟甲基、二氟甲基、C_3-C_6烷基、炔丙基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的炔基、取代的氨基、取代的乙炔基或羟甲基，

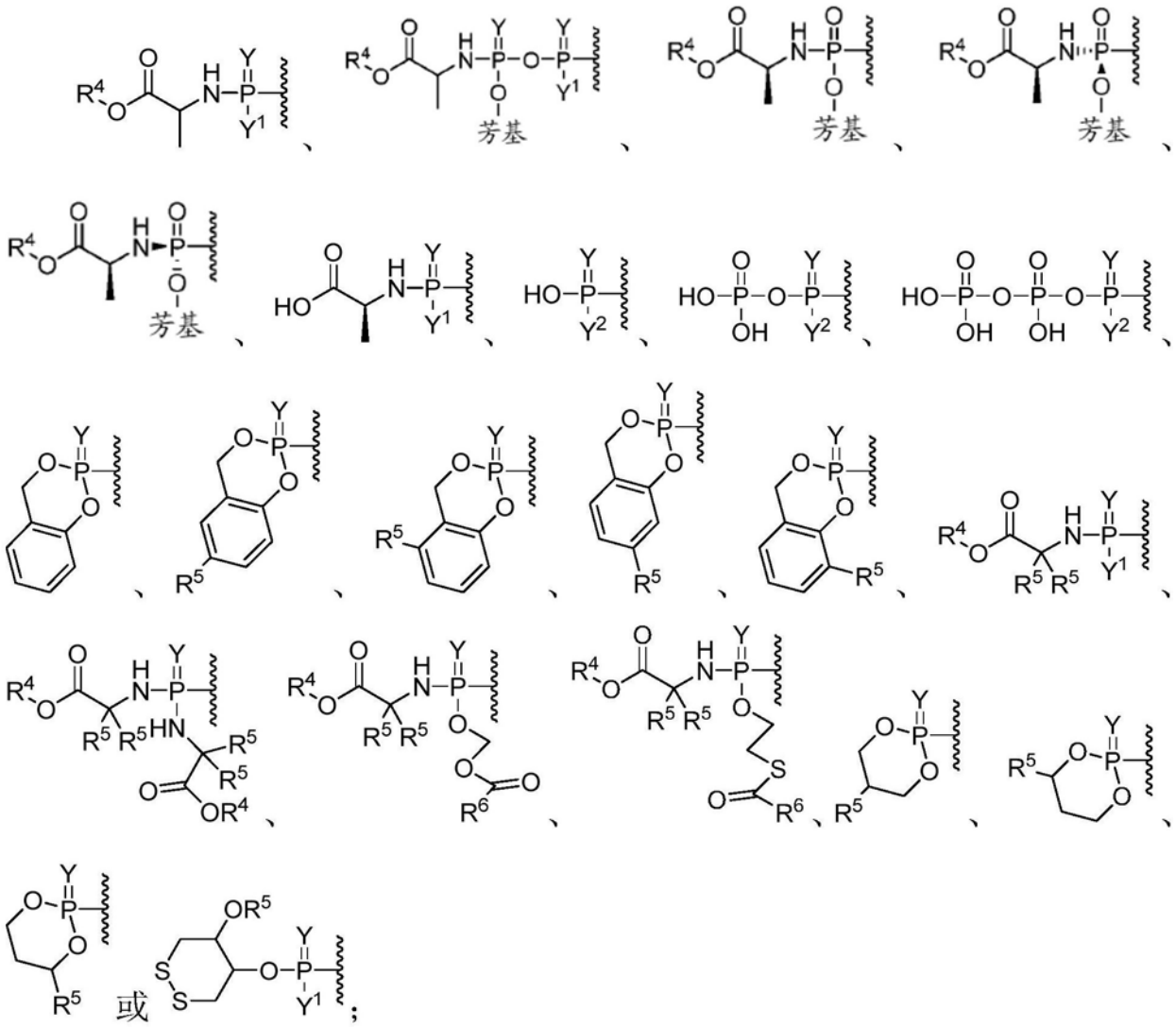
和第二种抗病毒剂。

8.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

每个R^1独立地选自下式之一：



Z是N或CR^7；

Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

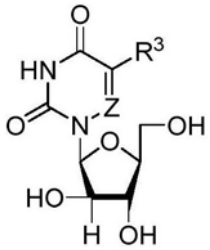
R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基

或氰基，

和第二种抗病毒剂。

9.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

Z是N或CR^7；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

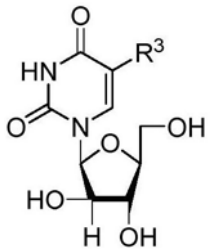
R^7是D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基；

其中R^3是甲基时R^7不能是甲基；且

其中R^3是H时R^7不能是甲基，

和第二种抗病毒剂。

10.一种组合物，其包含下式的化合物：

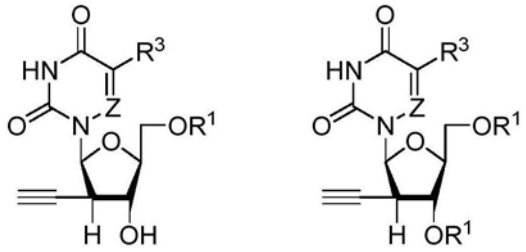


或其药学上可接受的盐，其中

R^3是氘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯丙基、取代的烯丙基、炔丙基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的炔基、取代的乙炔基、取代的氨基或羟甲基，

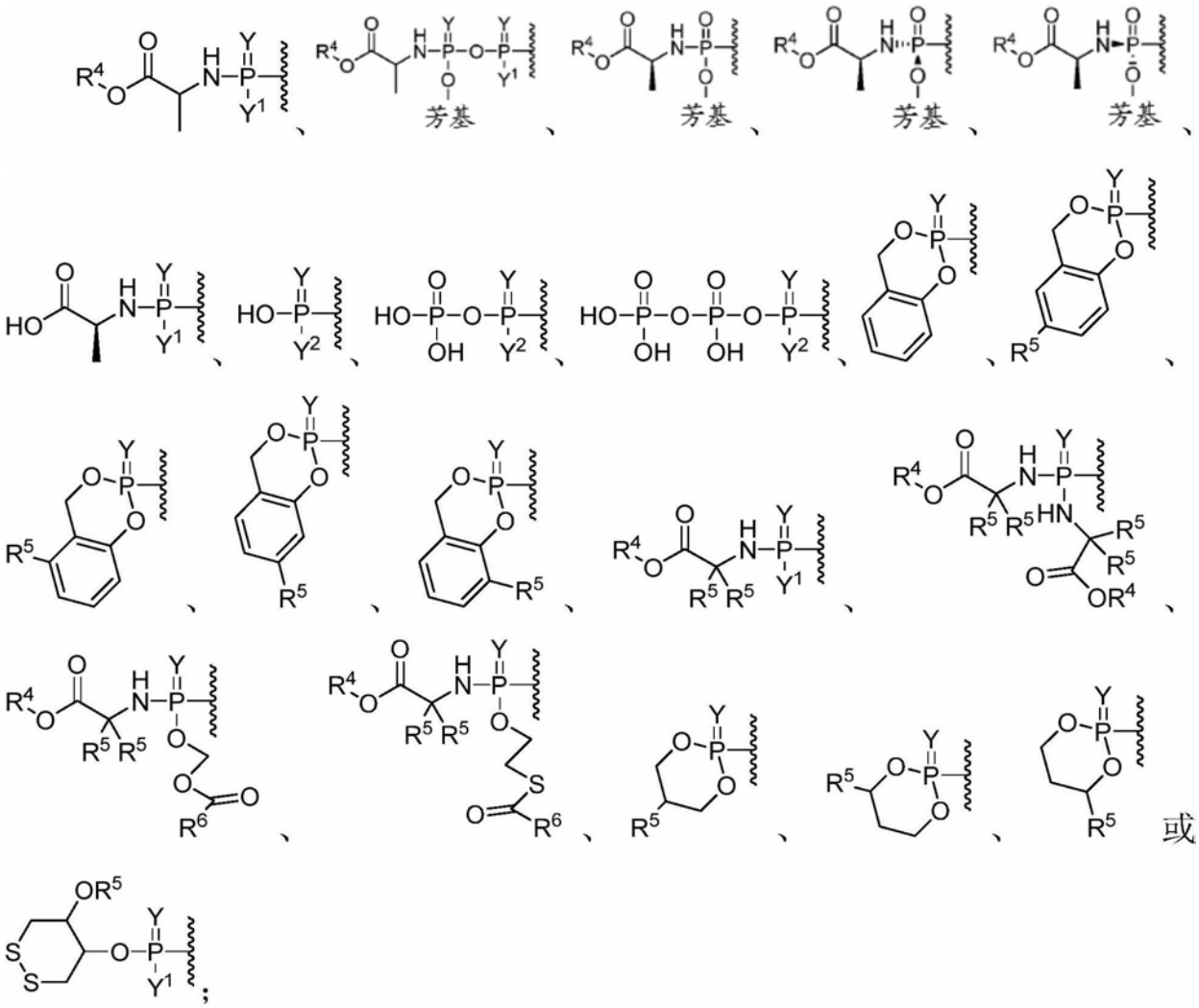
和第二种抗病毒剂。

11.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

每个R^1独立地选自下式之一：



Z是N或CR^7；

Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

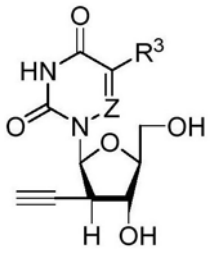
R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基

或氰基，

和第二种抗病毒剂。

12.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

Z是N或CR^7；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

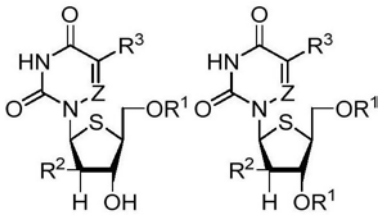
R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基；

其中R^7是H时，则R^3不能是H；且

其中R^7是H时，则R^3不能是羟甲基，

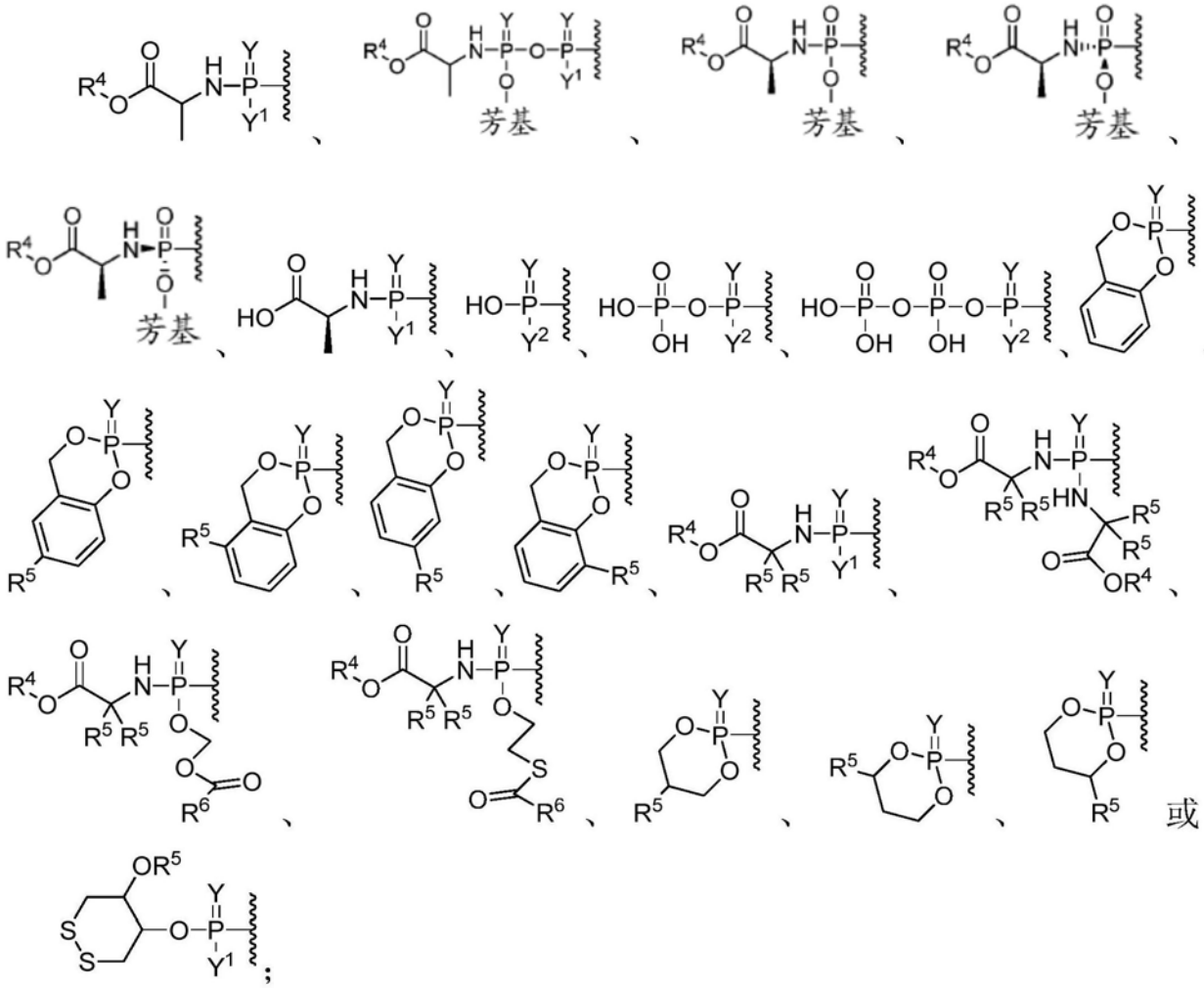
和第二种抗病毒剂。

13.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

每个R^1独立地选自下式之一：



Z是N或CR^7；

Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^2是F、OH、炔基、乙炔基；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

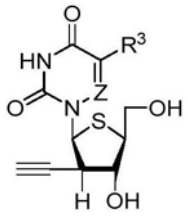
R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基

或氰基，

和第二种抗病毒剂。

14.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

Z是N或CR^7；

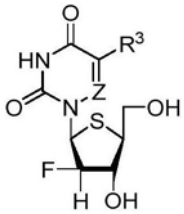
R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；且

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基，

其中R^3是H时，则R^7不能是H，

和第二种抗病毒剂。

15.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

Z是N或CR^7；

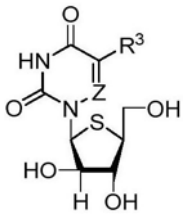
R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基，

其中R^3是甲基时，则R^7不能是H，

和第二种抗病毒剂。

16.一种组合物，其包含下式的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

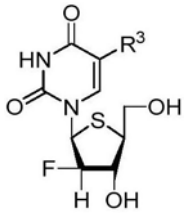
Z是N或CR^7；

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；且

R^7是D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基，

和第二种抗病毒剂。

17.一种组合物，其包含下式的化合物：

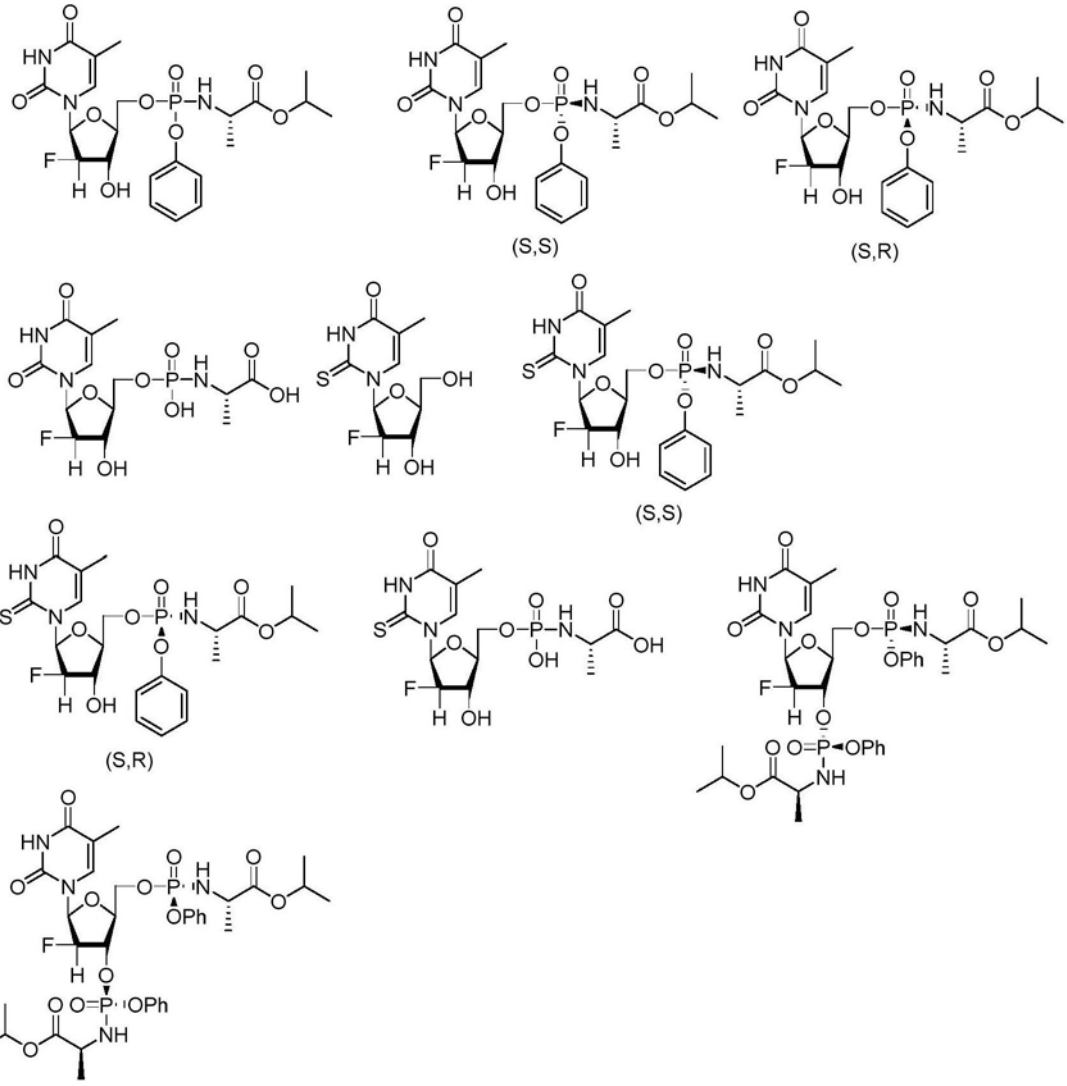


或其药学上可接受的盐，其中

R^3是氘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基，

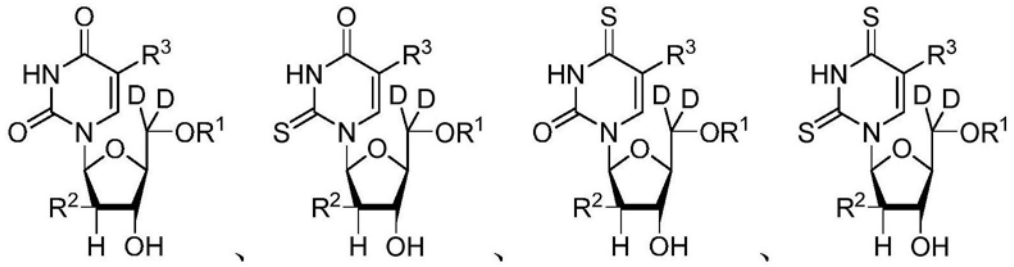
和第二种抗病毒剂。

18.一种组合物，其包含选自以下的化合物：



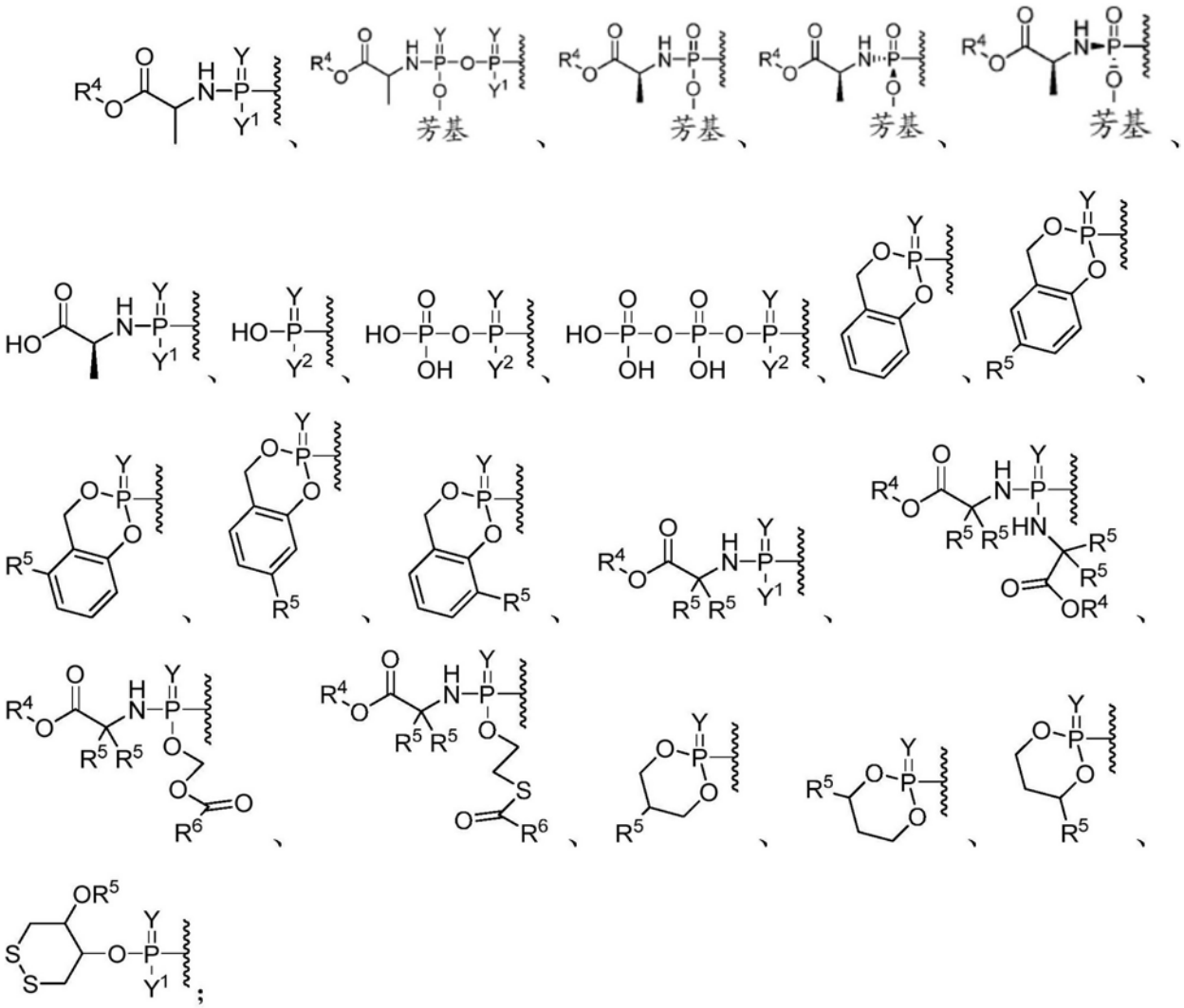
或其药学上可接受的盐和第二种抗病毒剂。

19.一种组合物,其包含下式的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

R^1是氢或选自下式之一:



Y是O或S；

Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

R^2是D、F、Cl、Br、I、羟基、甲基、三氟甲基、氰基、烷基、烯基、炔基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、烷氧基、乙炔基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、甲酰基、酰基、氨基、取代的氨基、叠氮基、硫醇、羟氨基或取代的硫基；且

R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

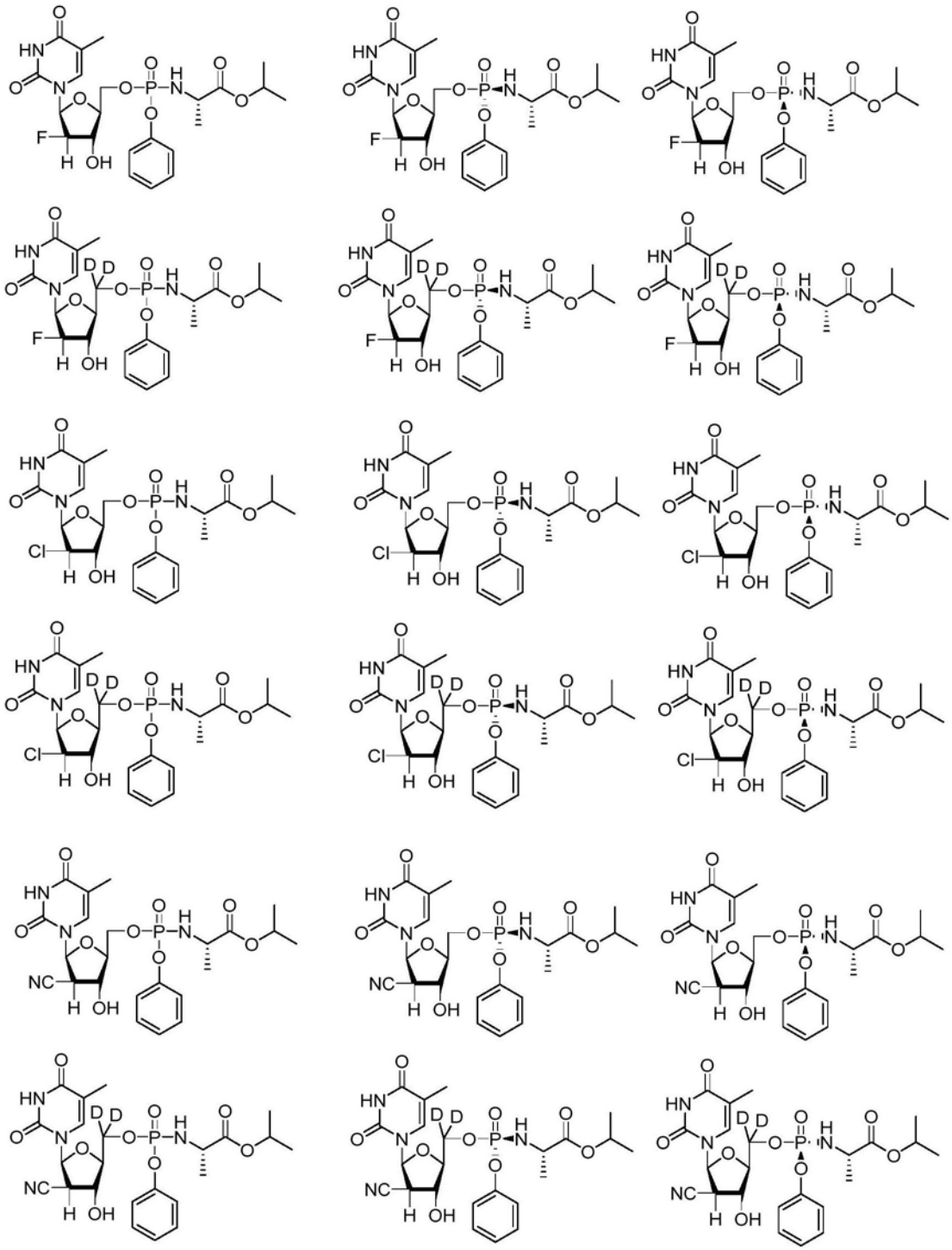
R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

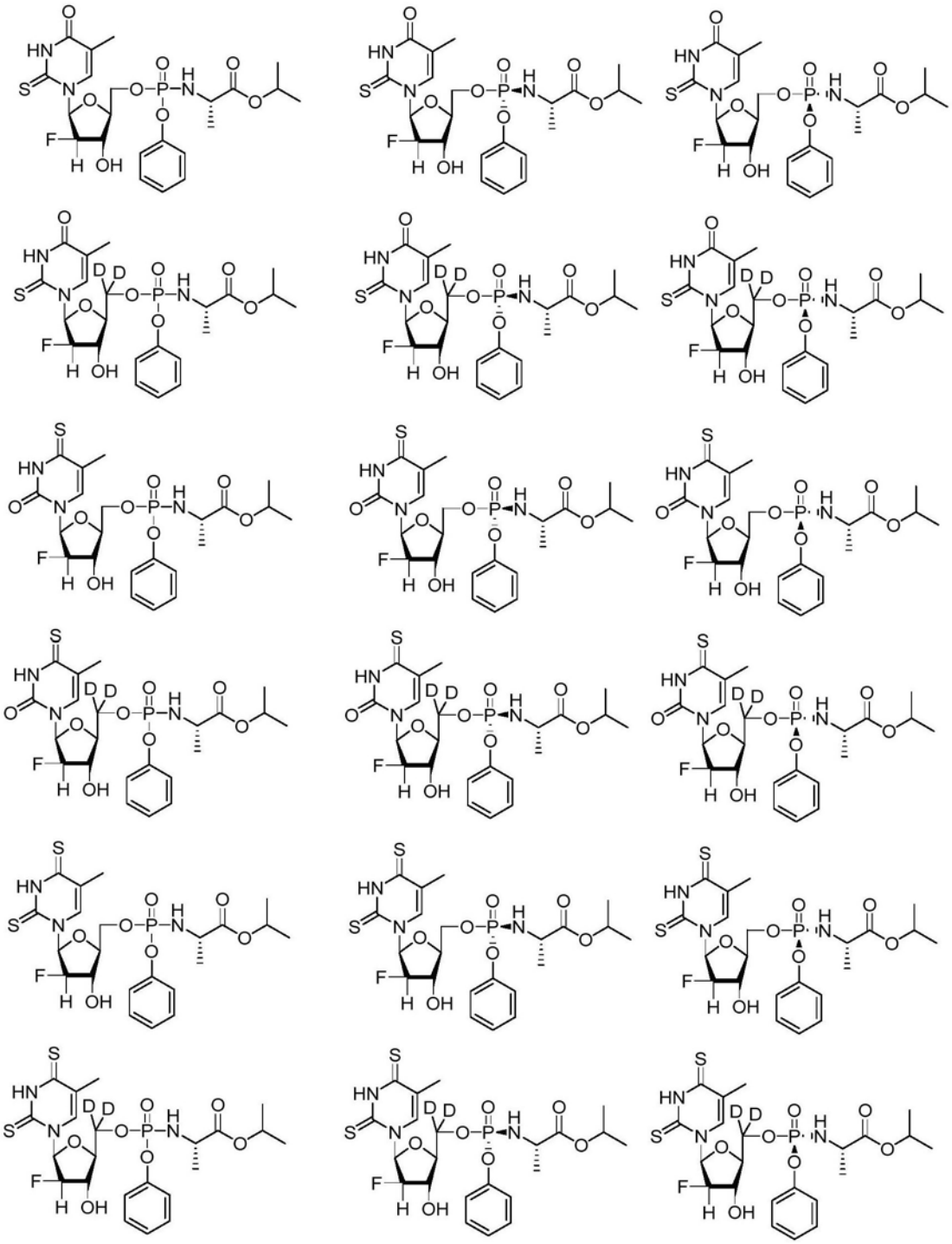
R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；且

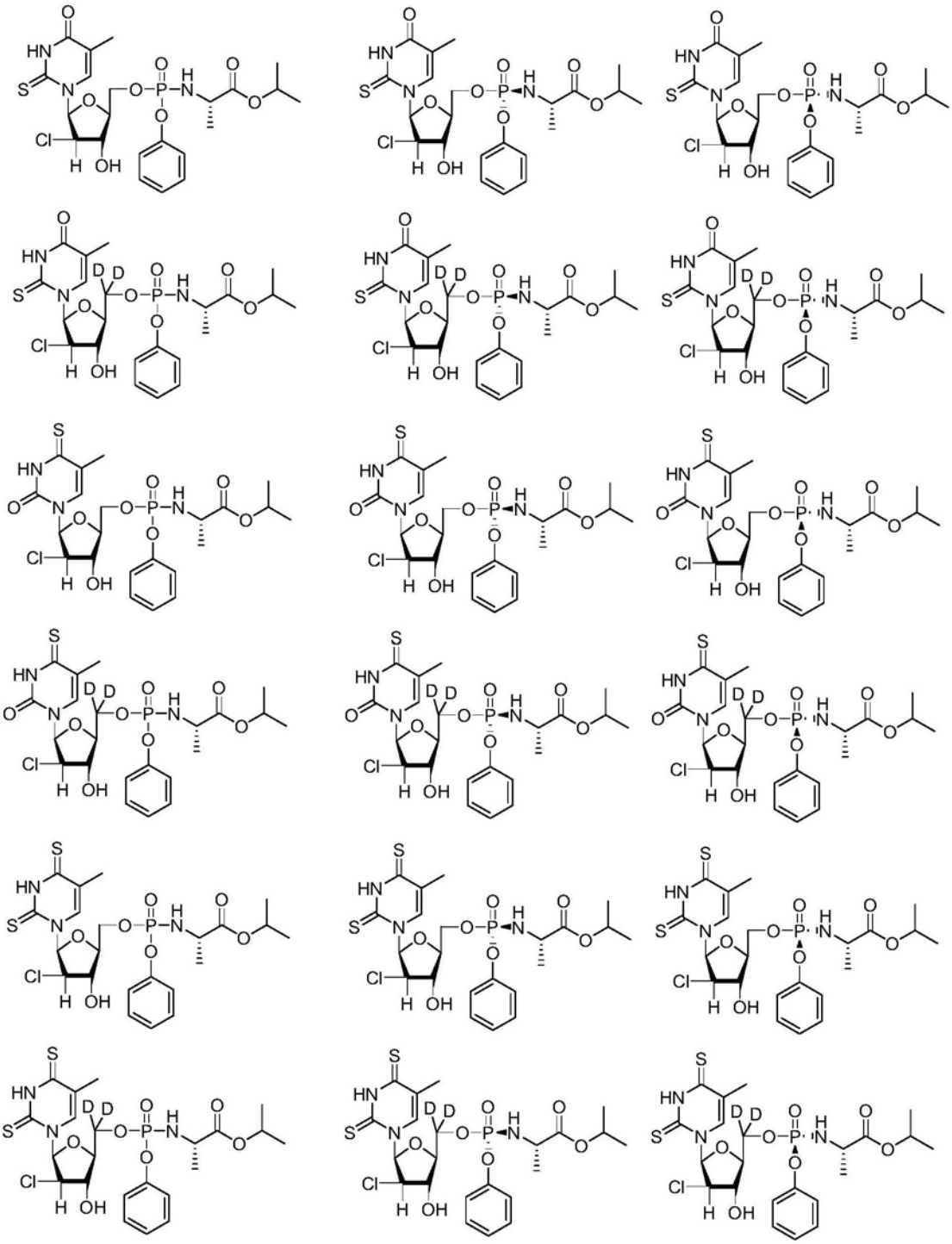
R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基，

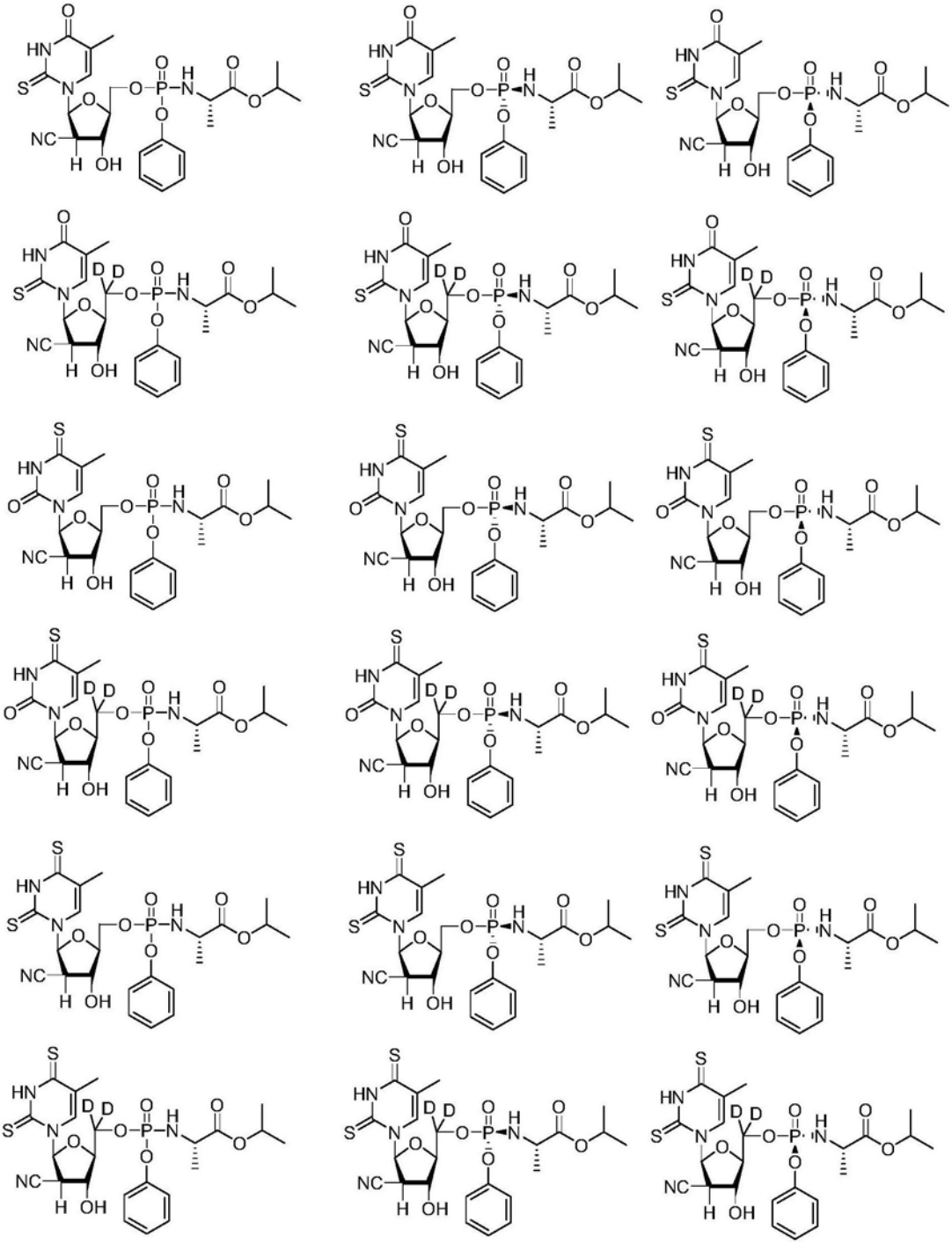
和第二种抗病毒剂。

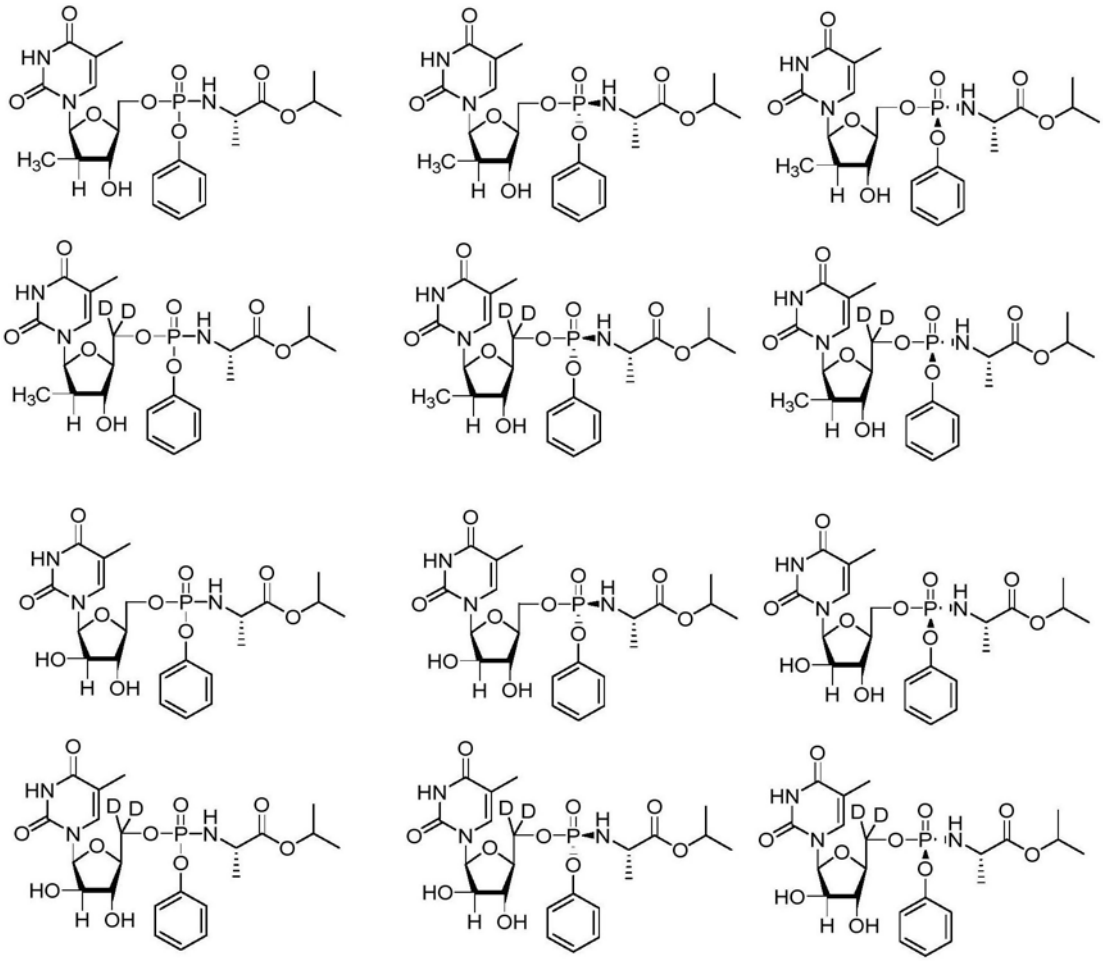
20.一种组合物,其包含选自以下的化合物:

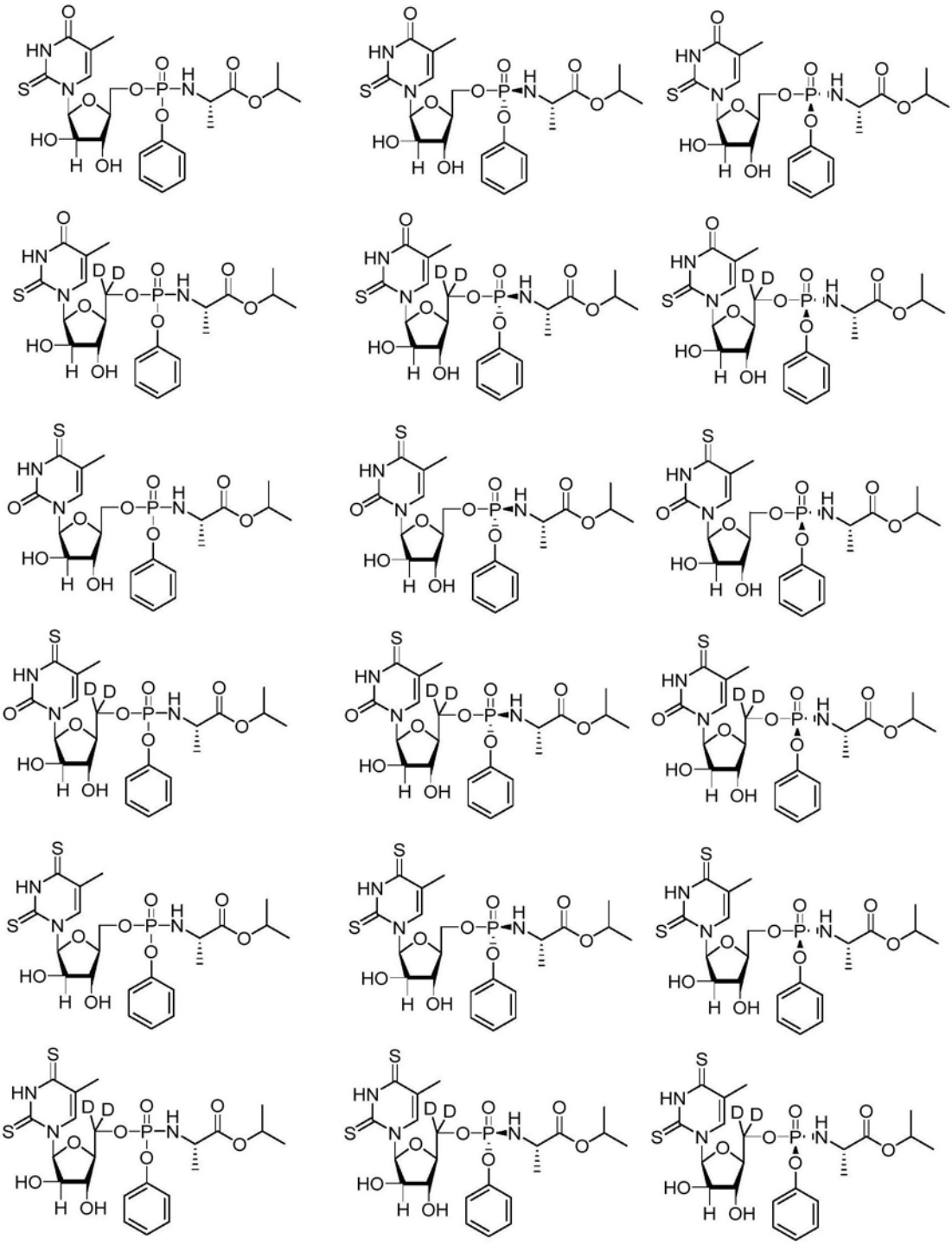


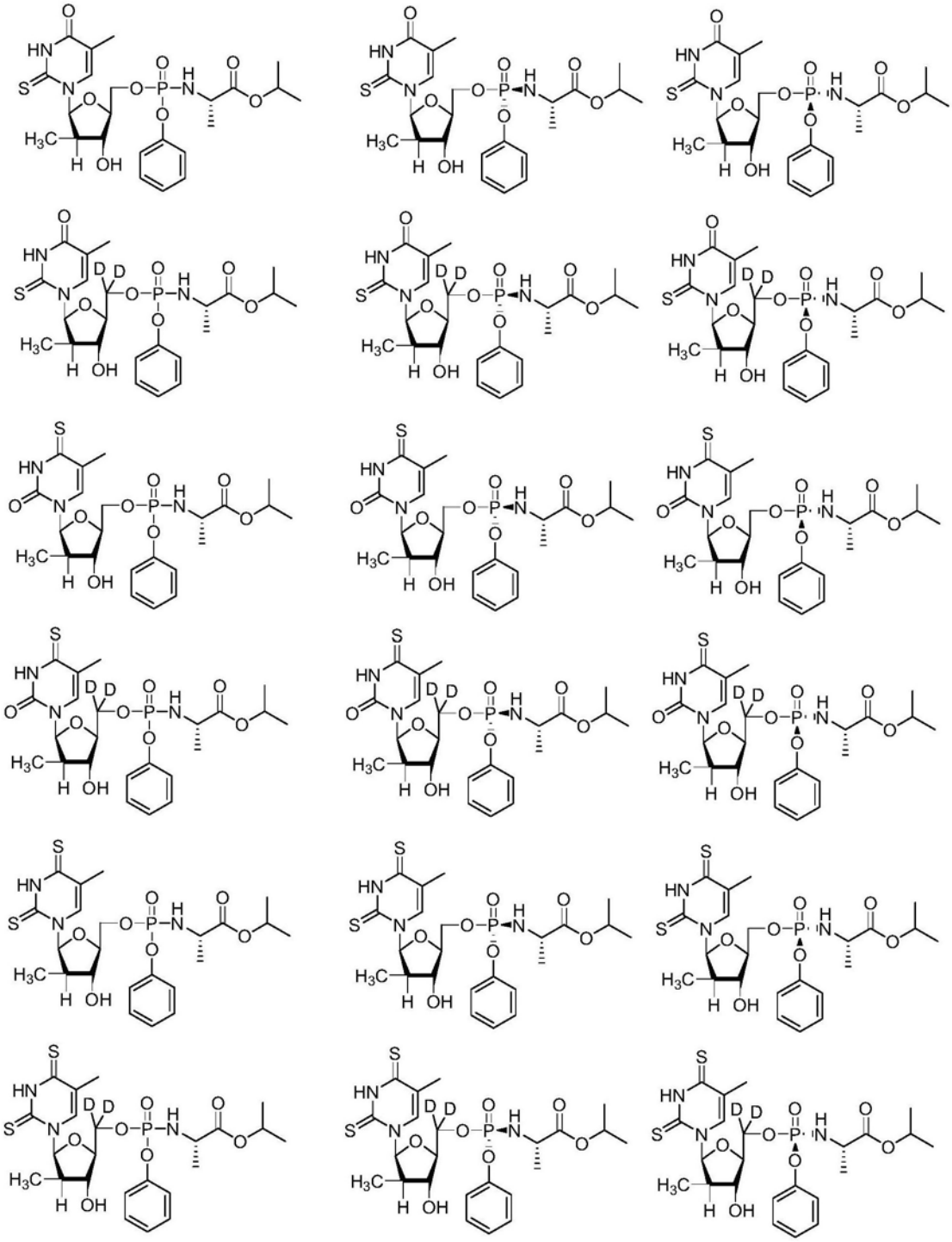






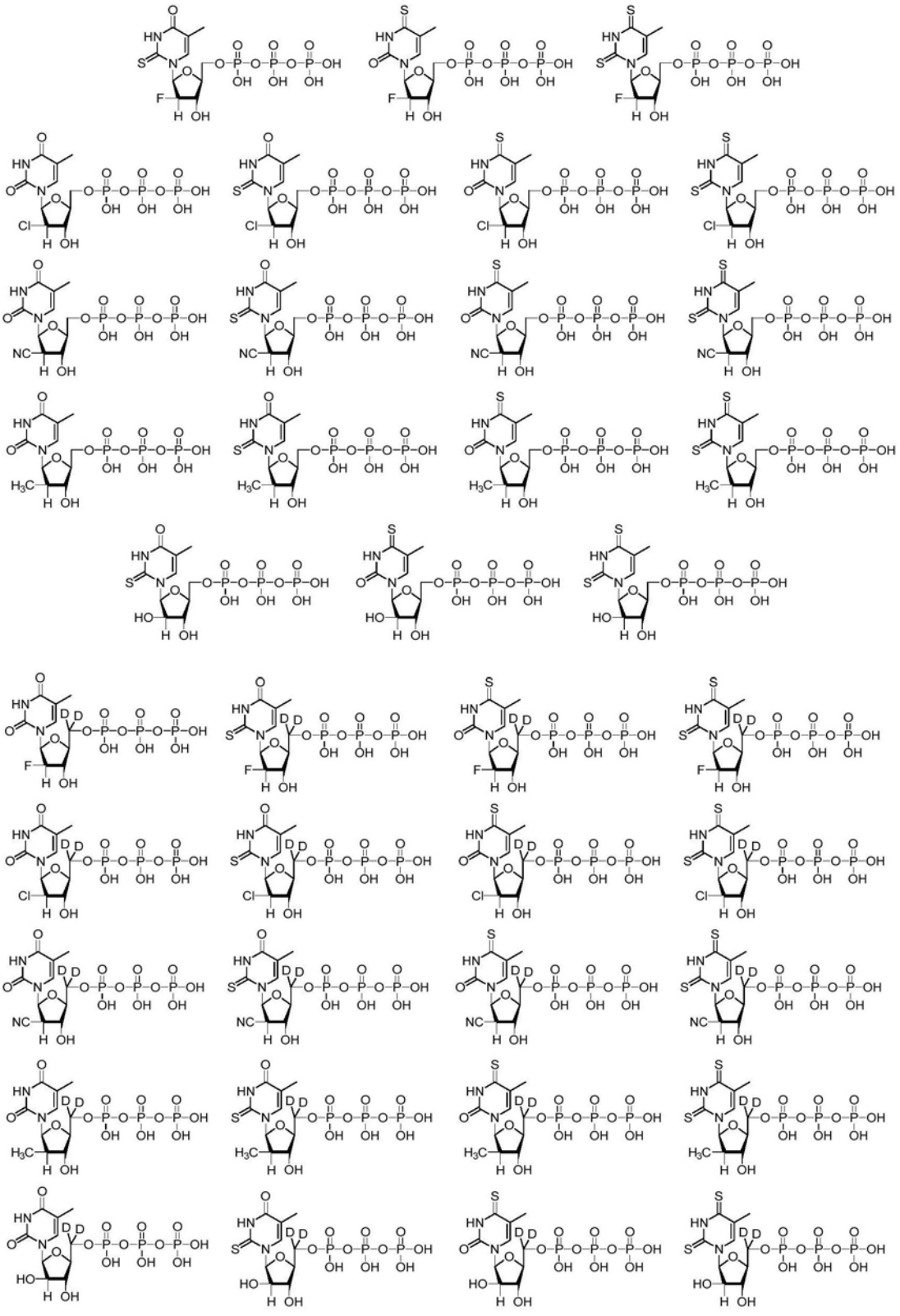






或其药学上可接受的盐和第二种抗病毒剂。

21.一种组合物,其包含选自以下的化合物:



或其药学上可接受的盐和第二种抗病毒剂。

22.一种用于治疗或预防病毒感染的药物组合物,其包含权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

23.如权利要求22所述的药物组合物,其中所述病毒感染是由包含DNA病毒的感染剂引起的。

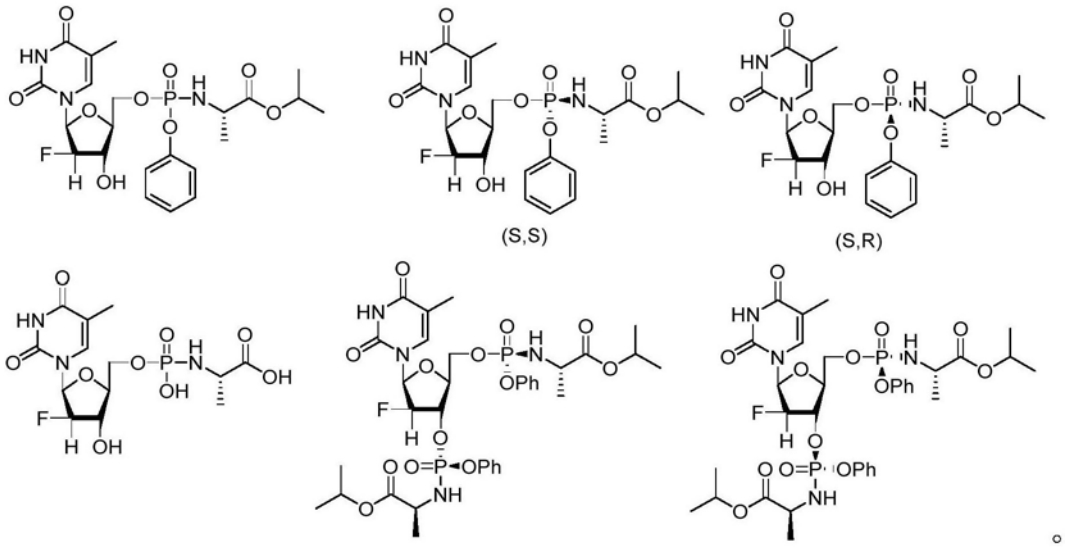
24.如权利要求22所述的药物组合物，其中所述DNA病毒包括嗜肝DNA病毒。

25.一种脂质体组合物，其包含权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

26.一种治疗或预防由DNA病毒引起的感染的方法，其包括对有需要的宿主施用有效量的权利要求1-21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

27.如权利要求26所述的方法，其中所述DNA病毒包括嗜肝DNA病毒。

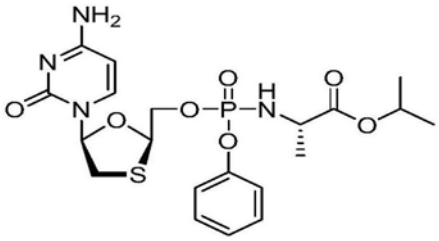
28.如权利要求26所述的方法，其中至少一第二种抗病毒剂选自阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、阿曲普拉、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、达芦那韦、地拉韦啶、地达诺新、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸盐、膦乙酸盐、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、奥司他韦、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普可那利、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、普拉咪定、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、舒发泰、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维克利诺、阿糖腺苷、韦拉咪啶、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定及其组合，与以下化合物中的一种或多种一起施用：

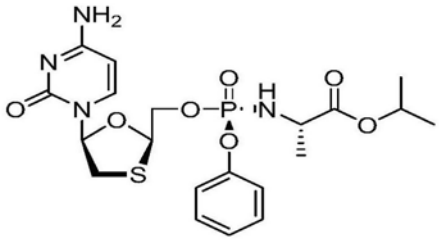


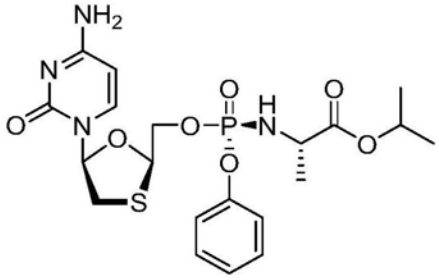
29.一种用于治疗或预防病毒感染的药物组合物，其包含权利要求1-21中任一项所述的组合物，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体，与至少一种选自已被修饰以靶向肝脏的拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦的第二种抗病毒剂相组合。

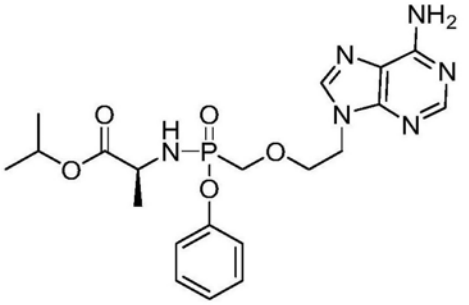
30.一种药物组合物，其包含权利要求1-21中任一项所述的组合物，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体，与至少一种选自拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定、恩替卡韦的磷酰胺化物或其组合的第二种抗病毒剂。

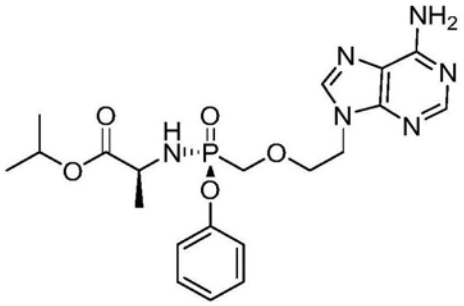
31.一种用于治疗或预防病毒感染的药物组合物，其包含权利要求1-21中任一项所述的组合物，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体，与至少一第二种抗病毒剂，所述第二种抗病毒剂选自一种或多种选自以下的化合物：

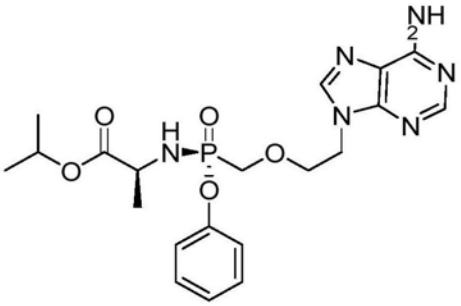


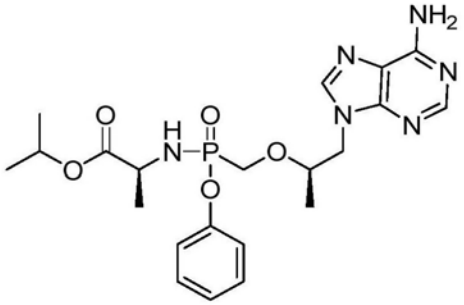


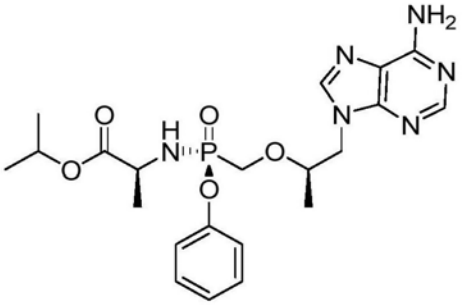


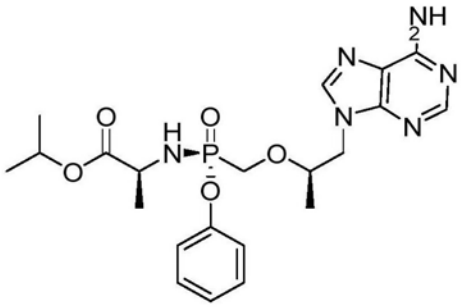


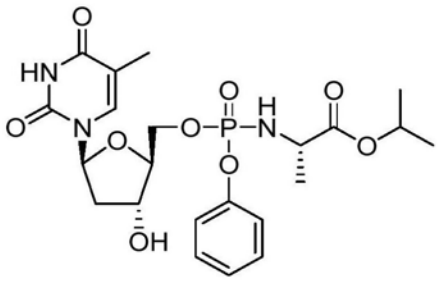


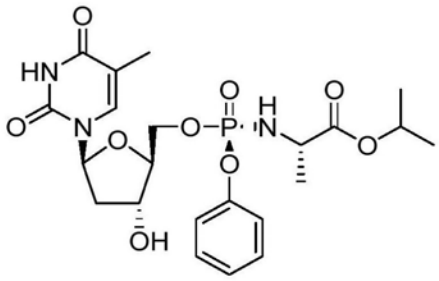


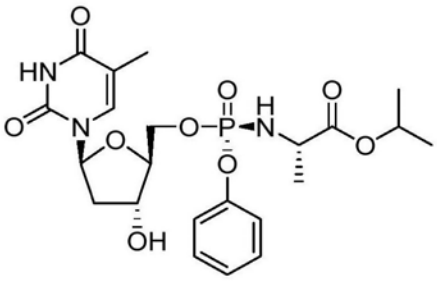


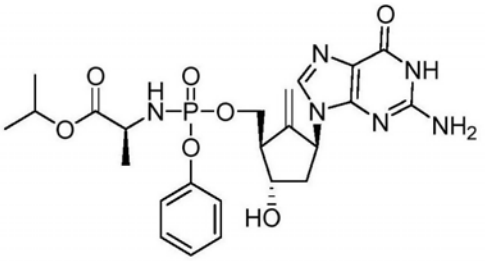
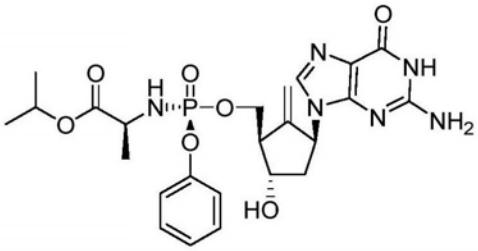
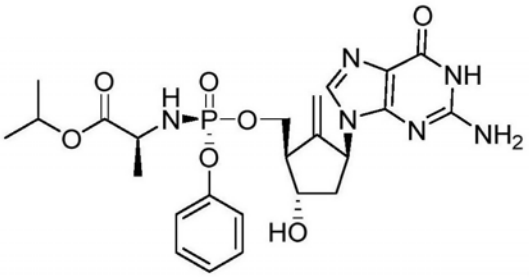











、

、

。

32.一种脂质体组合物，其包含权利要求29-31中任一项所述的药物组合物。

33.一种治疗或预防病毒感染的方法，其包括对有需要的宿主施用有效量的权利要求29-31中任一项所述的药物组合物。

34.如权利要求33所述的方法，其中所述病毒感染是由包含DNA病毒的感染剂引起的。

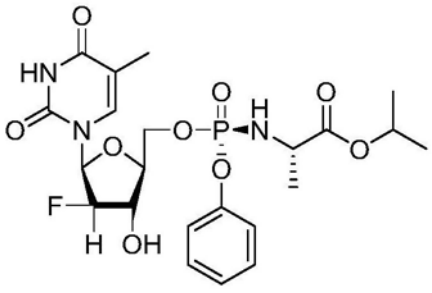
35.如权利要求34所述的方法，其中所述DNA病毒包括嗜肝DNA病毒。

36.一种治疗或预防由DNA病毒引起的感染的方法，其包括对有需要的宿主施用有效量的权利要求29-31中任一项所述的药物组合物。

37.如权利要求36所述的方法，其中所述DNA病毒包括嗜肝DNA病毒。

38.一种组合物，其包含权利要求1-21中任一项所述的化合物和至少一种另外的抗病毒剂。

39.如权利要求38所述的组合物，其中所述化合物是：


(S,S)
。

40.如权利要求38所述的组合物，其中所述至少一种另外的抗病毒剂是进入抑制剂、cccDNA形成抑制剂、cccDNA的TALENS基因编辑、cccDNA的CRISPR/Cas9基因编辑、RNAi/反义、核心调节剂、衣壳组装抑制剂、CpAM、HBx抑制剂、非核苷聚合酶抑制剂、核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、RNA酶H抑制剂、表面抗原释放抑制剂、TLR7激动剂、TLR9激动剂、RIG-I/Nod2激活剂、STING激动剂、亲环蛋白抑制剂、抗PD1、治疗性疫苗或工程化T细胞。

41.如权利要求38所述的组合物，其中所述至少一种另外的抗病毒剂选自阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、阿曲普拉、波普瑞

韦、西多福韦、双汰芝、达芦那韦、地拉韦啶、地达诺新、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸盐、膦乙酸盐、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、奥司他韦、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普可那利、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、普拉咪定、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、舒发泰、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维克利诺、阿糖腺苷、韦拉咪啶、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定、Myrcludex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx(GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx(GSK3389404)、NVR 3-778/1221、ABI-H101、AB-423、莫非赛定、替诺福韦艾拉酚胺、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB 9200、CRV431、NVP018、可瑞达、欧狄沃、GS-4774、INO-1800、HepTcell和TG1050。

42.一种脂质体组合物,其包含权利要求38-41中任一项所述的药物组合物。

43.一种治疗或预防病毒感染的方法,其包括对有需要的宿主施用有效量的权利要求38-42中任一项所述的药物组合物。

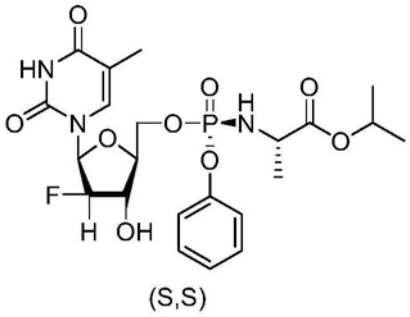
44.如权利要求43所述的方法,其中所述宿主是人。

45.如权利要求43所述的方法,其中所述病毒感染是由包含DNA病毒的感染剂引起的。

46.如权利要求43所述的方法,其中所述DNA病毒包括嗜肝DNA病毒。

47.一种组合物,其包含权利要求1-21中任一项所述的化合物以及核苷/核甘酸聚合酶抑制剂或肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂和至少一种另外的抗病毒剂。

48.如权利要求47所述的组合物,其中所述化合物是:



(S,S)。

49.如权利要求47所述的组合物,其中所述核苷/核甘酸聚合酶抑制剂或肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂选自阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿德福韦、阿曲普拉、西多福韦、双汰芝、地达诺新、依度尿苷、恩曲他滨、恩替卡韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、肌苷、拉米夫定、喷昔洛韦、利巴韦林、索非布韦、司他夫定、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、曲氟尿苷、三协唯、舒发泰、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、阿糖腺苷、韦拉咪啶、扎西他滨、齐多夫定或其肝靶向衍生物。

50.如权利要求47所述的组合物,其中所述至少一种另外的抗病毒剂选自进入抑制剂、cccDNA形成抑制剂、cccDNA的TALENS基因编辑、cccDNA的CRISPR/Cas9基因编辑、RNAi/反义、核心调节剂、衣壳组装抑制剂、CpAM、HBx抑制剂、非核苷聚合酶抑制剂、核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、RNA酶H抑制剂、表面抗原释放抑制剂、TLR7

激动剂、TLR9激动剂、RIG-I/Nod2激活剂、STING激动剂、亲环蛋白抑制剂、抗PD1、治疗性疫苗或工程化T细胞。

51.如权利要求47所述的组合物，其中所述至少一种另外的抗病毒剂选自阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、阿曲普拉、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、达芦那韦、地拉韦啶、地达诺新、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸盐、膦乙酸盐、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、奥司他韦、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普可那利、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、普拉咪定、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、舒发泰、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维克利诺、阿糖腺苷、韦拉咪啶、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定、Myrcludex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx(GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx(GSK3389404)、NVR 3-778/1221、ABI-H101、AB-423、莫非赛定、替诺福韦艾拉酚胺、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB 9200、CRV431、NVP018、可瑞达、欧狄沃、GS-4774、INO-1800、HepTcell和TG1050。

52.一种脂质体组合物，其包含权利要求47-51中任一项所述的药物组合物。

53.一种治疗或预防病毒感染的方法，其包括对有需要的宿主施用有效量的权利要求47-52中任一项所述的药物组合物。

54.如权利要求52所述的方法，其中所述宿主是人。

55.如权利要求52所述的方法，其中所述病毒感染是由包含DNA病毒的感染剂引起的。

56.如权利要求52所述的方法，其中所述DNA病毒包括嗜肝DNA病毒。

用于治疗乙型肝炎病毒的磷酰胺化物

背景技术

[0001] 乙型肝炎病毒(HBV)是一种针对肝脏的感染性疾病,其要么导致急性感染,症状在45至160天内出现,要么导致慢性感染,全世界有3.5亿人受其影响。估计表明由于与HBV感染有关的后果,每年有600,000例死亡。HBV具有3.2-kb的松弛环状DNA(rcDNA)基因组,其用于在宿主细胞中形成共价闭合的环状DNA(cccDNA)。然后cccDNA被RNA聚合酶II(一种宿主DNA依赖性RNA聚合酶)转录以产生前基因组RNA(pgRNA)。然后pgRNA被病毒编码的逆转录酶用来形成rcDNA。目前治疗慢性HBV感染的目标是减少HBV复制并减少肝损伤。

[0002] 目前慢性HBV感染的治疗包括聚乙二醇化α干扰素及核苷/核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)。在含有NRTI的膦酸盐的情况下,NRTI被转化为其相应的5'-三磷酸盐或二磷酸盐,并通过抑制HBV编码的聚合酶来减少病毒复制。克拉夫定(Clevudine)是一种NRTI,由于有药物相关的骨骼肌病变,其不再被研发用于治疗慢性HBV,这种骨骼肌病变是因为患者的线粒体功能障碍所致。有意思的是,已表明三磷酸克拉夫定是HBV编码的聚合酶的竞争性非底物抑制剂,并且由于其细胞内半衰期长,因此在停药后的很长一段时间里能够抑制HBV复制。

[0003] 因此,需要开发用于治疗HBV的新化合物。本文公开的组合物和方法解决了这些及其它需求。

发明内容

[0004] 根据如本文具体实施和广泛描述的所公开的物质和方法的目的,所公开的主题一方面涉及化合物、组合物以及制备和使用化合物和组合物的方法。在具体方面,所公开的主题包括克拉夫定的衍生物以及制备和使用这类衍生物的方法。还公开了用所公开的化合物治疗HBV感染的方法。还公开了用所公开的化合物与抗病毒剂组合治疗HBV感染的方法。另外的优点将部分地在随后的描述中予以阐述,并且部分地将会由描述内容显而易见,或者可通过下面描述的各方面的实践而得知。借助于在所附权利要求中特别指出的要素及组合将会实现及获得下面描述的优点。要理解的是,前面的一般性描述及以下的详细描述都仅是示例性和解释性而非限制性的。

附图说明

[0005] 结合在本说明书中并构成其一部分的附图举例说明了下面描述的若干方面。

[0006] 图1是显示用EIDD-2173口服(P.O.)给药的大鼠中的5'-三磷酸克拉夫定平均组织水平的图示。

[0007] 图2是显示EIDD-02173(20μM)的Huh-7细胞吸收和代谢的图示。

[0008] 图3是显示用EIDD-2173(5'-磷酰胺化物(Phosphoramidate))P.O.给药的大鼠中的克拉夫定核苷组织水平的图示。

具体实施方式

[0009] 通过参考以下对所公开的主题的具体方面的详细描述、附图和其中包括的实施例可以更容易地理解本文所述的物质、化合物、组合物和方法。

[0010] 在公开和描述本发明的物质、化合物、组合物和方法之前要理解的是，下面描述的方面不限于具体的合成方法或具体的试剂，因为这些当然可以改变。还要理解的是，本文所用的术语仅用于描述特定方面的目的，并不旨在具有限制意义。

[0011] 另外，在整个本说明书中引用了各种公开出版物。这些公开出版物的全部公开内容特此以引用的方式并入到本申请中，以便更全面地描述所公开的内容所属领域的现有技术。所公开的参考文献关于其中所含的材料也单独并具体地以引用的方式并入本文，这些材料在参考文献所依据的句子中有讨论。

[0012] 一般定义

[0013] 在本说明书以及在随后的权利要求中，将会引用许多术语，这些术语将被定义为具有以下含义：

[0014] 在整个说明书和权利要求中，词语“包含”(comprise/comprising/comprises)意指包括但不限于，并且不旨在排除例如其它添加剂、组分、整体或步骤。

[0015] 如说明书和所附权利要求中所用，除上下文另有明确规定外，单数形式“一个(种)”(a/an)和“所述(该)”(the)包括复数指代项。因此，例如提到“一种组合物”包括两种或更多种这类组合物的混合物，提到“一种抗生素”包括两种或更多种这类抗生素的混合物，提到“所述化合物”包括两种或更多种这类化合物的混合物，等等。

[0016] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生，并且该描述包括其中该事件或情况发生的例子以及其中该事件或情况不发生的例子。

[0017] 尽管阐述本公开的宽范围的数值范围和参数是近似值，但在具体实施例中列出的数值是尽可能精确地报告的。然而，任何数值都内在地含有由其各自的测试测量中存在的标准偏差所必然产生的某些误差。此外，当本文列出变化范围的数值范围时，预期可以使用这些值的任意组合，包括所引述的值在内。进一步地，在本文中可将范围表示为从“约”一个特定值和/或至“约”另一特定值。当表示这样的范围时，另一方面包括从该一个特定值和/或至该另一个特定值。类似地，当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时，将要理解的是，该特定值形成了另一方面。将要进一步理解的是，每个范围的端点相对于另一个端点和独立于另一个端点都是有意义的。除另有说明外，术语“约”意指在由术语“约”修饰的特定值的5％以内(例如，2％或1％以内)。

[0018] 所谓“减少”(reduce/reducing/reduction)意味着事件或特征(例如，病毒感染)的降低。要理解的是，这通常与某个标准或期望值有关，换言之，其是相对的，但并不总是需要提到标准或相对值。例如，“减少病毒感染”意指相对于标准或对照减少细菌的量。

[0019] 所谓“预防”(prevent/preventing/prevention)意味着停止特定的事件或特征，稳定或延迟特定事件或特征的发展或进展，或者最大程度地减少将发生特定事件或特征的机会。预防不需要与对照进行比较，因为其通常比例如减少更绝对。如本文所用，某一事物可能被减少但不能被预防，但是被减少的某一事物也可能被预防。同样，某一事物可能被预防但不能被减少，但是被预防的某一事物也可能被减少。要理解的是，除特别另指出外，在使用减少或预防的情况下，也明确公开了另一个词的使用。

[0020] 如本文所用，“治疗”是指获得有益或所需的临床结果。有益或所需的临床结果包括但不限于以下中的任何一种或多种：一种或多种症状(如感染)减轻、感染的程度减小、感染的状态稳定(即，不恶化)、预防或延迟感染的扩散、预防或延迟感染的发生或复发以及延迟或减缓感染进展。

[0021] 术语“患者”优选是指需要用抗生素治疗或出于任何目的治疗的人，更优选为需要这种治疗以治疗病毒感染的人。然而，术语“患者”也可指需要用抗生素治疗的非人类动物，优选哺乳动物，如狗、猫、马、母牛、猪、绵羊和非人类灵长动物等。

[0022] 要理解的是，在整个说明书中，标识“第一”和“第二”仅用于帮助区分所公开的主题的各种组分和各个步骤。标识“第一”和“第二”并不旨在暗示由这些术语修饰的组分或步骤的任何特定顺序、数量、优先性或重要性。

[0023] 化学定义

[0024] 如本文所用，术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产物，以及直接或间接由指定量的指定成分的组合产生的任何产物。

[0025] 在说明书和最后的权利要求中提到组合物中特定元素或组分的重量份数指示以重量份表示的组合物或制品中该元素或组分与任何其它元素或组分之间的重量关系。因此，在含有2重量份的组分X和5重量份的组分Y的混合物中，X和Y以2:5的重量比存在，并且不管混合物中是否含有另外的组分都以这样的比例存在。

[0026] 除明确指出相反的情况外，组分的重量百分数(重量%)是基于包括该组分的制剂或组合物的总重量。

[0027] 如本文所用，预期术语“取代的”包括有机化合物的所有可允许的取代基。在广义方面，可允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环以及芳族和非芳族取代基。示例性取代基包括例如下述的那些。对于适当的有机化合物，可允许的取代基可以是一个或多个以及相同或不同的。出于本公开的目的，杂原子(如氮)可具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价的本文所述的有机化合物的任何可允许的取代基。本公开不旨在以任何方式受有机化合物的可允许的取代基的限制。另外，术语“取代”或“被……取代”包括隐含的条件，即这种取代符合被取代原子和取代基的允许化合价，并且所述取代产生稳定的化合物，例如不会诸如通过重排、环化、消除等自发地经历转化的化合物。

[0028] 如本文所用的术语“脂族”是指非芳族烃基团，并且包括支链和非支链的烷基、烯基或炔基。

[0029] 如本文所用的术语“烷基”是1至24个碳原子的支链或非支链饱和烃基团，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。烷基也可以是取代的或未取代的。如下所述，烷基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇。

[0030] 符号A^n在本文中仅用作下面的定义中的通用取代基。

[0031] 如本文所用的术语“烷氧基”是通过单个末端醚键结合的烷基；即，“烷氧基”基团可被定义为—OA^1，其中A^1是如上所定义的烷基。

[0032] 如本文所用的术语“烯基”是具有含至少一个碳-碳双键的结构式的2至24个碳原

子的烃基团。诸如$(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$的不对称结构旨在包括E和Z异构体两者。这可以在本文的结构式中推定，其中存在不对称烯烃，或者其可以用键符号C＝C明确指示出来。如下所述，烯基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇。

[0033] 如本文所用的术语“炔基”是具有含至少一个碳-碳三键的结构式的2至24个碳原子的烃基团。如下所述，炔基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇。

[0034] 如本文所用的术语“芳基”是含有任何碳基芳族基团的基团，包括但不限于苯、萘、苯基、联苯、苯氧基苯等。术语“杂芳基”被定义为含有芳族基团的基团，所述芳族基团具有至少一个并入该芳族基团的环内的杂原子。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。包括在术语“芳基”中的术语“非杂芳基”定义了含有不含杂原子的芳族基团的基团。芳基和杂芳基可以是取代的或未取代的。如本文所述，芳基和杂芳基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代：烷基、卤代烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇。术语“联芳基”是特定类型的芳基，并且被包括在芳基的定义中。联芳基是指经由稠环结构结合在一起(如在萘中)或者经由一个或多个碳-碳键连接(如在联苯中)的两个芳基。

[0035] 如本文所用的术语“环烷基”是由至少三个碳原子组成的非芳族碳基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。术语“杂环烷基”是如上所定义的环烷基，其中环的至少一个碳原子被诸如但不限于氮、氧、硫或磷的杂原子取代。环烷基和杂环烷基可以是取代的或未取代的。如本文所述，环烷基和杂环烷基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代：烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇。

[0036] 如本文所用的术语“环烯基”是由至少三个碳原子组成并且含有至少一个双键(即，C＝C)的非芳族碳基环。环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。术语“杂环烯基”是如上所定义的一种类型的环烯基，其中环的至少一个碳原子被诸如但不限于氮、氧、硫或磷的杂原子取代。环烯基和杂环烯基可以是取代的或未取代的。如本文所述，环烯基和杂环烯基可以被包括但不限于以下的一个或多个基团取代：烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、磺酰基、砜、亚砜或硫醇。

[0037] 术语“环状基团”在本文中用来指芳基、非芳基(即，环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基)或这两者。环状基团具有一个或多个可以是取代的或未取代的环体系。环状基团可含有一个或多个芳基、一个或多个非芳基或者一个或多个芳基和一个或多个非芳基。

[0038] 如本文所用的术语“醛”由式—C(O)H表示。在整个本说明书中，“C(O)”是C＝O的简写符号。

[0039] 如本文所用的术语“胺”或“氨基”由式$NA^1A^2A^3$表示，其中A^1、A^2和A^3可独立地为氢、上述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0040] 如本文所用的术语“羧酸”由式—C(O)OH表示。如本文所用的“羧酸根”由式—C(O)

O^-表示。

[0041] 如本文所用的术语“酯”由式—OC(O)A^1或—C(O)OA^1表示，其中A^1可以是上述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0042] 如本文所用的术语“醚”由式A^1OA^2表示，其中A^1和A^2可独立地为上述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0043] 如本文所用的术语“酮”由式$A^1C(O)A^2$表示，其中A^1和A^2可独立地为上述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0044] 如本文所用的术语“卤化物”是指卤素氟、氯、溴和碘。

[0045] 如本文所用的术语“羟基”由式—OH表示。

[0046] 如本文所用的术语“硝基”由式—NO_2表示。

[0047] 如本文所用的术语“氰基”由式—CN表示

[0048] 如本文所用的术语“叠氮基”由式-N_3表示。

[0049] 术语“磺酰基”在本文中用来指由式--S(O)$_2A^1$表示的磺基-氧代基团，其中A^1可以是氢、上述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基。

[0050] 如本文所用的术语“磺酰氨基”或“磺酰胺”由式--S(O)$_2NH_2$表示。

[0051] 如本文所用的术语“硫醇”由式--SH表示。

[0052] 要理解的是，本文提供的化合物可含有手性中心。这类手性中心可以是(R-)或(S-)构型的。本文提供的化合物可以是对映体纯的，或者是非对映体或对映体混合物。要理解的是，本文提供的化合物的手性中心可在体内经历差向异构化。如此，本领域技术人员将会认识到，对于在体内经历差向异构化的化合物来说，以其(R-)形式施用化合物等同于以其(S-)形式施用该化合物。

[0053] 如本文所用，基本上纯的意指足够均匀，以至于如通过本领域技术人员用来评估这种纯度的标准分析方法测定看起来不含可容易地检测到的杂质，或者足够纯，使得进一步纯化将不会可检测地改变物质的物理和化学性质，如酶活性和生物活性，所述标准分析方法如薄层色谱法(TLC)、核磁共振(NMR)、凝胶电泳、高效液相色谱法(HPLC)和质谱法(MS)、气相色谱质谱法(GC-MS)等。将化合物纯化以产生基本上化学纯的化合物的传统方法和现代方法都是本领域技术人员已知的。然而，基本上化学纯的化合物可以是立体异构体的混合物。

[0054] 除指出相反的情况外，化学键仅显示为实线而不是楔形或虚线的化学式涵盖每种可能的异构体，例如每种对映体、非对映体和内消旋化合物，以及异构体的混合物，如外消旋或部分消旋(scalemic)混合物。

[0055] “药学上可接受的”组分是与合理的利益/风险比相称的适用于人和/或动物而没有不适当的不良副作用(如毒性、刺激性和过敏反应)的组分。

[0056] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受并具有所需药理学性质的盐。这类盐包括可在化合物中存在的酸性质子能够与无机或有机碱反应的情况下形成的那些盐。合适的无机盐包括与例如钠、钾、镁、钙和铝的碱金属形成的那些盐。合适的有机盐包括与诸如胺碱的有机碱形成的那些盐，所述胺碱例如为乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等。这类盐还包括与无机酸(例如，盐酸和氢溴酸)和有机酸(例如，乙酸、柠檬酸、马来

酸以及烷烃-和芳烃-磺酸，如甲磺酸和苯磺酸)形成的酸加成盐。当存在两个酸性基团时，药学上可接受的盐可以是单酸单盐或二盐；类似地，在存在多于两个酸性基团的情况下，这类基团中的一些或全部可以被转化成盐。

[0057] “药学上可接受的赋形剂”是指常规上可用于制备通常是安全、无毒且合乎需要的药物组合物的赋形剂，并且包括对于兽医用途以及对于人药物用途来说可接受的赋形剂。这类赋形剂可以是固体、液体、半固体，或者在气雾剂组合物的情况下是气态的。

[0058] “药学上可接受的载体”是用于将所公开的化合物递送给患者的载体，如溶剂、助悬剂或媒介物。载体可以是液体或固体，并且在选择时要考虑到计划的施用方式。脂质体也是药物载体。如本文所用，“载体”包括任何及所有的溶剂、分散介质、媒介物、涂料、稀释剂、抗菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂、缓冲剂、载体溶液、悬浮液、胶体等。用于药物活性物质的这类介质和试剂的用途是本领域中熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容，否则可考虑其在治疗组合物中的用途。

[0059] 如本文所用的术语“治疗有效量”意指在组织、系统、动物或人中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的生物或药物反应的活性化合物或药剂的量。

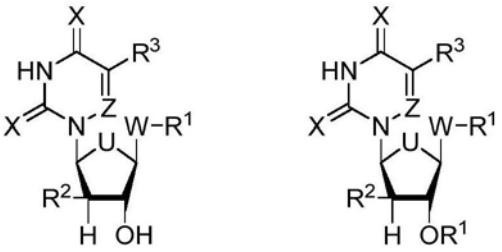
[0060] 用于治疗哺乳动物受试者的本文所述的化合物或组合物的有效量可包括约0.1至约1000mg/Kg受试者体重/天，如约1至约100mg/Kg/天，特别是约10至约100mg/Kg/天。剂量可以是急性或慢性剂量。宽范围的公开组合物剂量被认为是既安全又有效的。

[0061] 现在将详细参考所公开的物质、化合物、组合物、制品和方法的具体方面，其实例在所附实施例和附图中示出。

[0062] 组合物

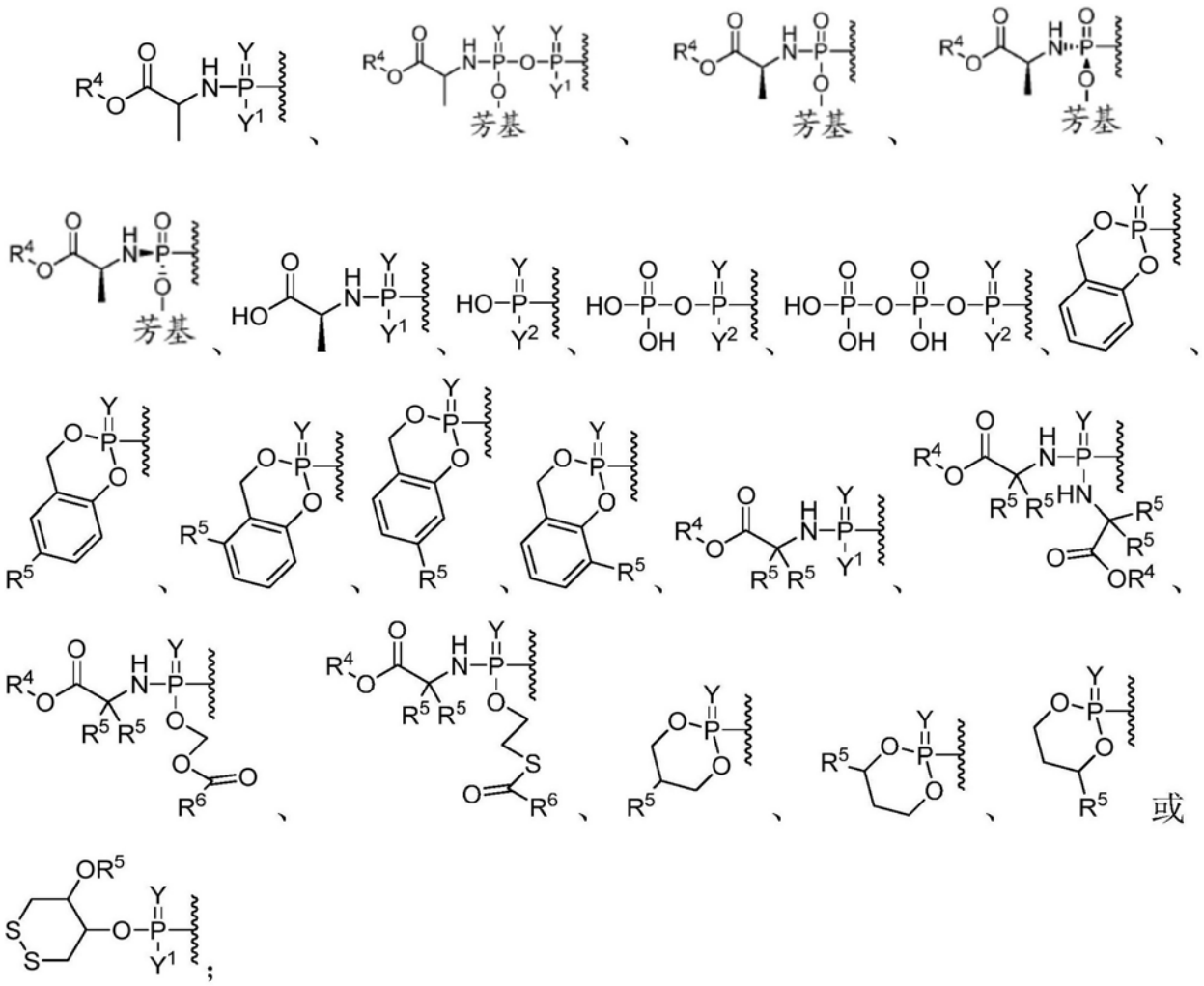
[0063] 为解决与克拉夫定相关的肌病变问题，进行克拉夫定磷酰胺化物的(S,S)和(S,R)非对映体的合成。磷酰胺化物部分被用来将克拉夫定作为其5'-单磷酸盐递送至肝脏，从而减少1)对克拉夫定的全身性暴露和2)骨骼肌病变的可能性。两种磷酰胺化物均显示出与克拉夫定类似的抗HBV活性，(S,S)非对映体略微更强效。

[0064] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0065] 

[0066] 或其药学上可接受的盐，其中

[0067] 每个R^1独立地为氢或选自下式之一：

[0068] 

[0069] 每个X独立地为O或S；

[0070] Z是N或CR^7；

[0071] U是O或S；

[0072] W是CH_2O、CD_2O、CF_2O、CH_2CH_2；

[0073] Y是O或S；

[0074] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0075] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0076] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0077] R^2是Cl、Br、I、甲基、三氟甲基、氰基、烷基、烯基、炔丙基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、烷氧基、取代的乙炔基(substituted ethnyl)、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、甲酰基、酰基、氨基、取代的氨基、叠氮基、硫醇、羟氨基或取代的硫基(substituted thio)；且

[0078] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

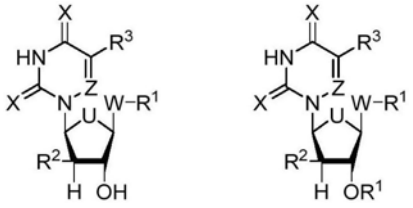
[0079] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0080] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0081] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

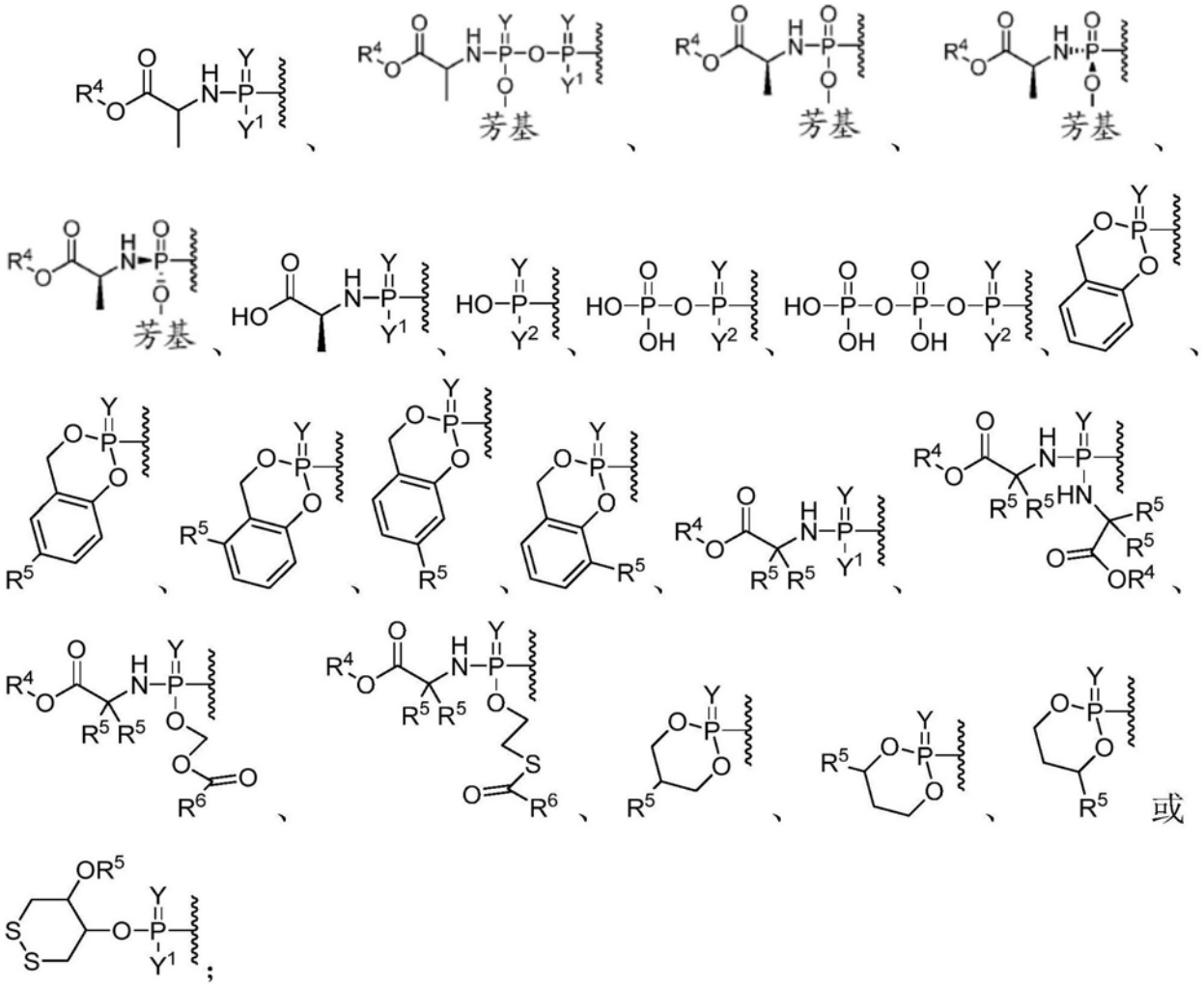
[0082] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

[0083] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0084] 

[0085] 或其药学上可接受的盐，其中

[0086] 每个R^1独立地为氢或选自下式之一：

[0087] 

[0088] 每个X独立地为O或S；

[0089] Z是N或CR^7；

[0090] U是O或S；

[0091] W是CD_2O、CF_2O、CH_2CH_2；

[0092] Y是O或S；

[0093] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0094] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0095] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0096] R^2是F、OH、炔基、乙炔基；

[0097] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

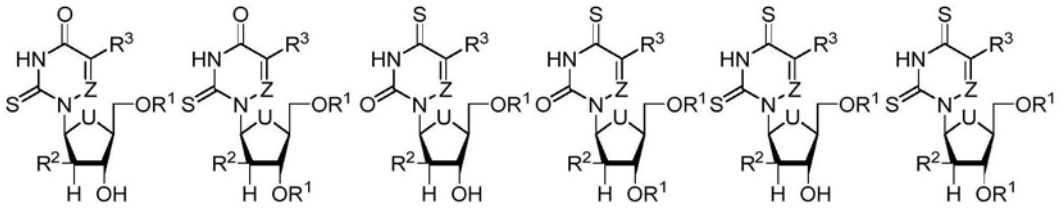
[0098] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0099] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0100] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

[0101] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

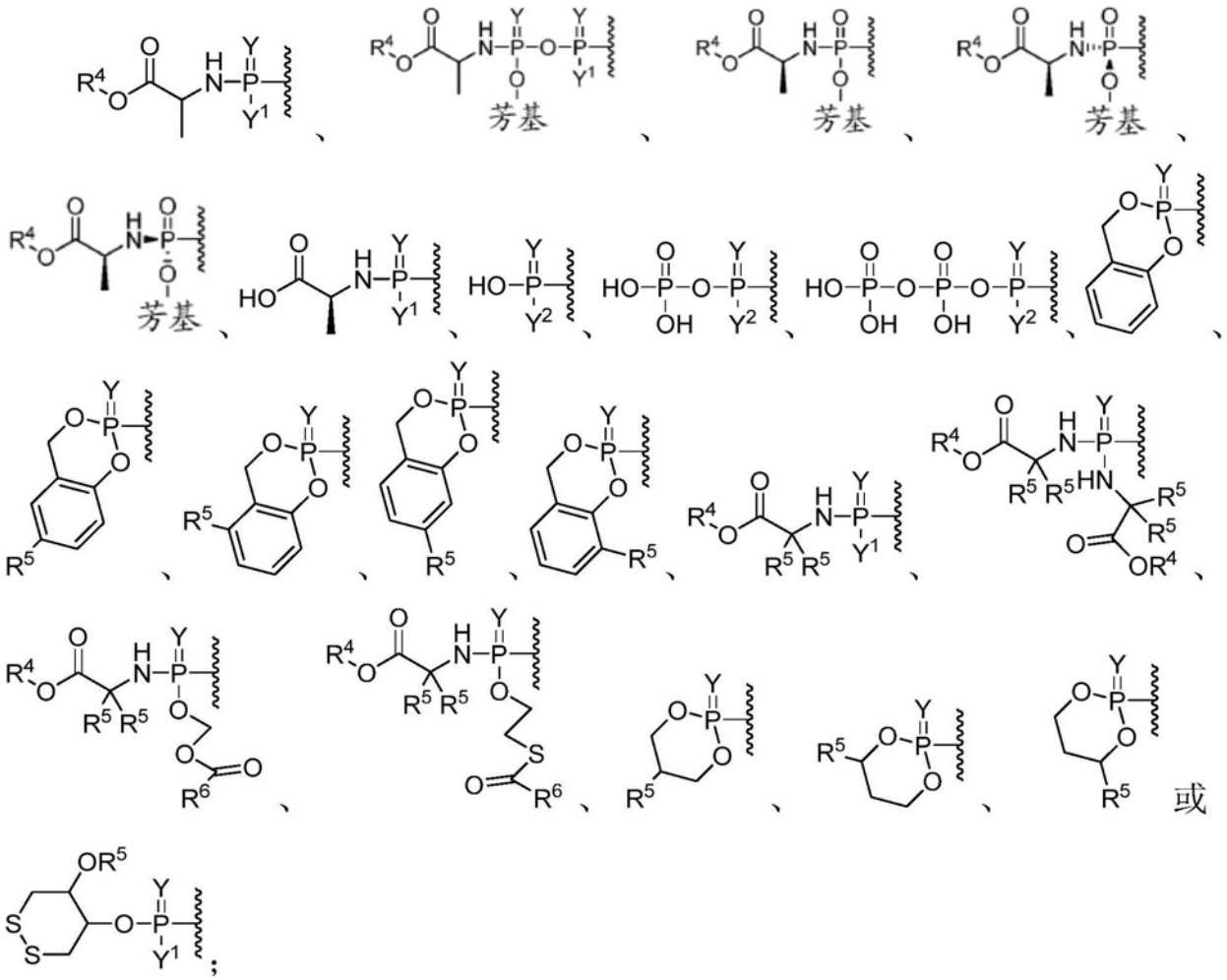
[0102] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0103] 

[0104] 或其药学上可接受的盐，其中

[0105] 每个R^1独立地为氢或选自下式之一：

[0106]



[0107] Z是N或CR^7；

[0108] U是O或S；

[0109] Y是O或S；

[0110] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0111] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0112] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0113] R^2是F、OH、炔基、乙炔基；

[0114] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

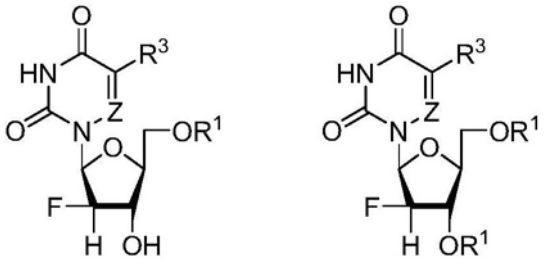
[0115] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0116] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0117] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

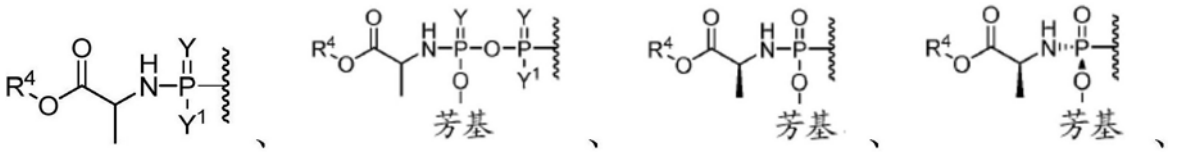
[0118] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

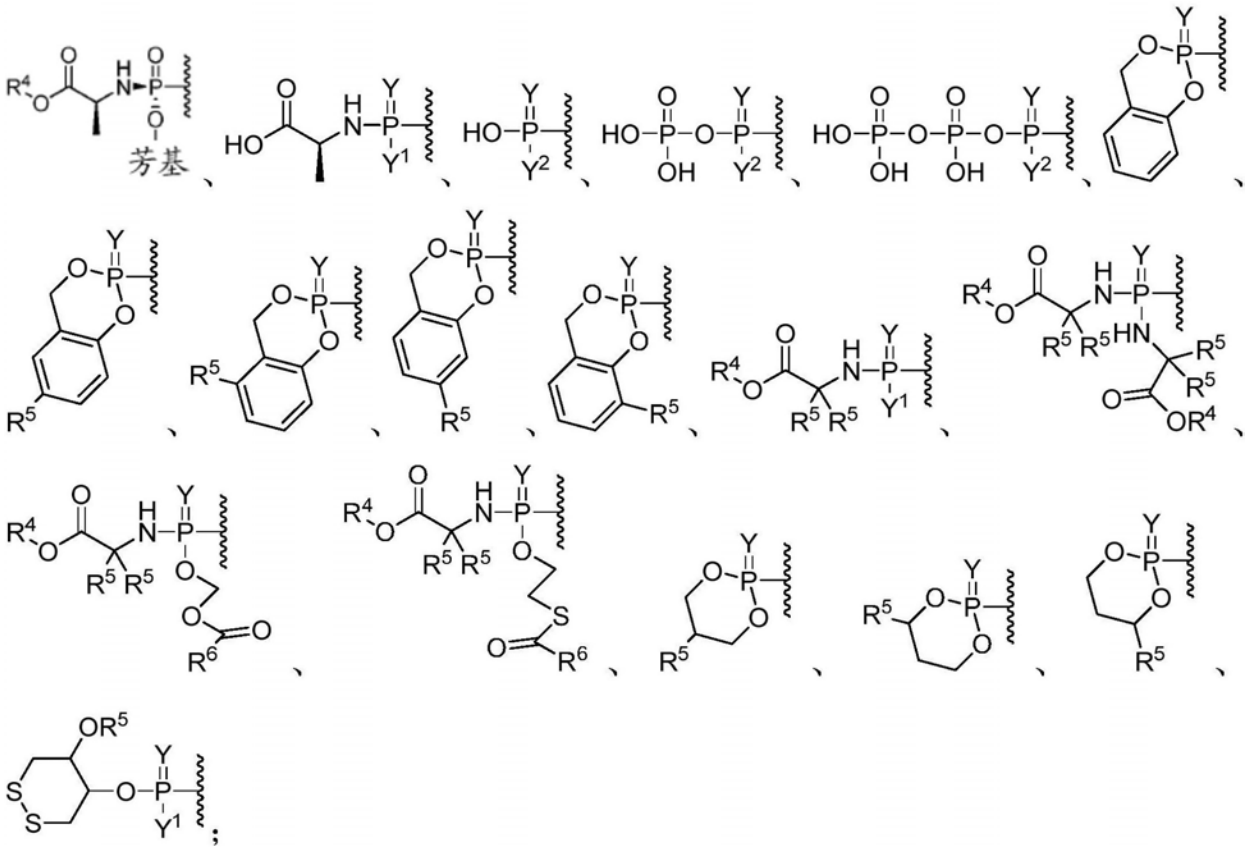
[0119] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0120] 

[0121] 或其药学上可接受的盐，其中

[0122] 每个R^1独立地为氢或选自下式之一：

[0123] 

[0124] 

[0125] Z是N或CR^7；

[0126] Y是O或S；

[0127] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0128] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0129] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0130] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

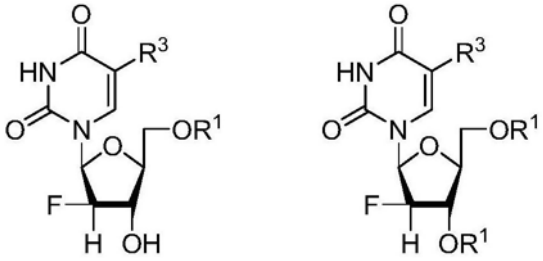
[0131] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0132] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0133] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；且

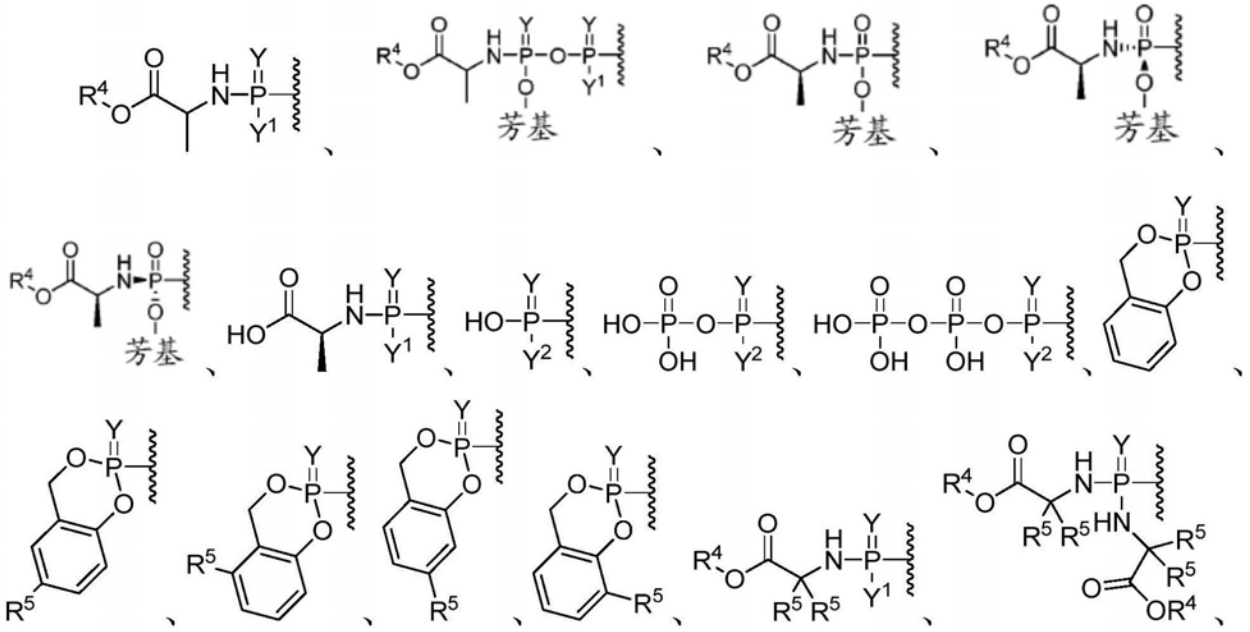
[0134] R^7是D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

[0135] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

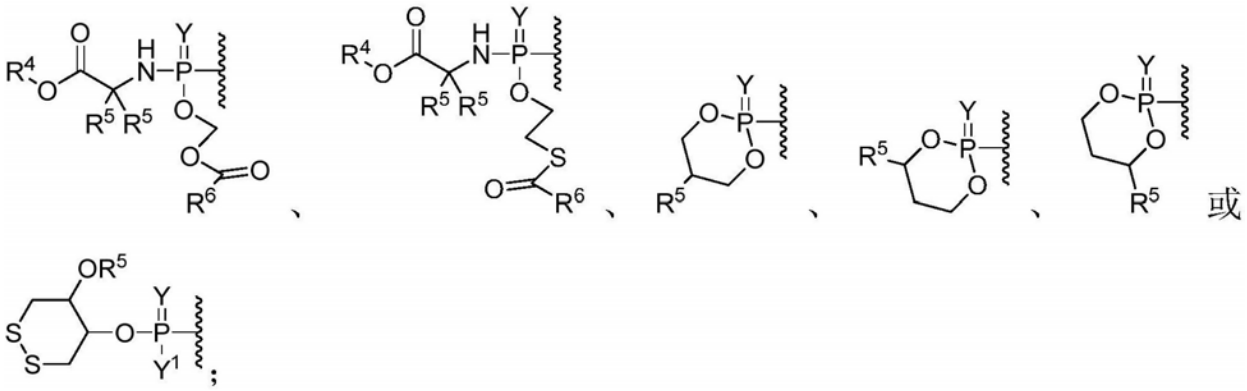
[0136] 

[0137] 或其药学上可接受的盐，其中

[0138] 每个R^1独立地选自下式之一：

[0139] 

[0140]



[0141] Y是O或S；

[0142] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0143] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0144] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

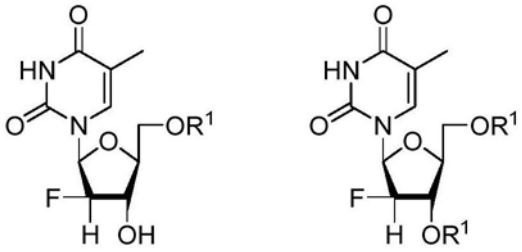
[0145] R^3是氢、氘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

[0146] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0147] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；且

[0148] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基。

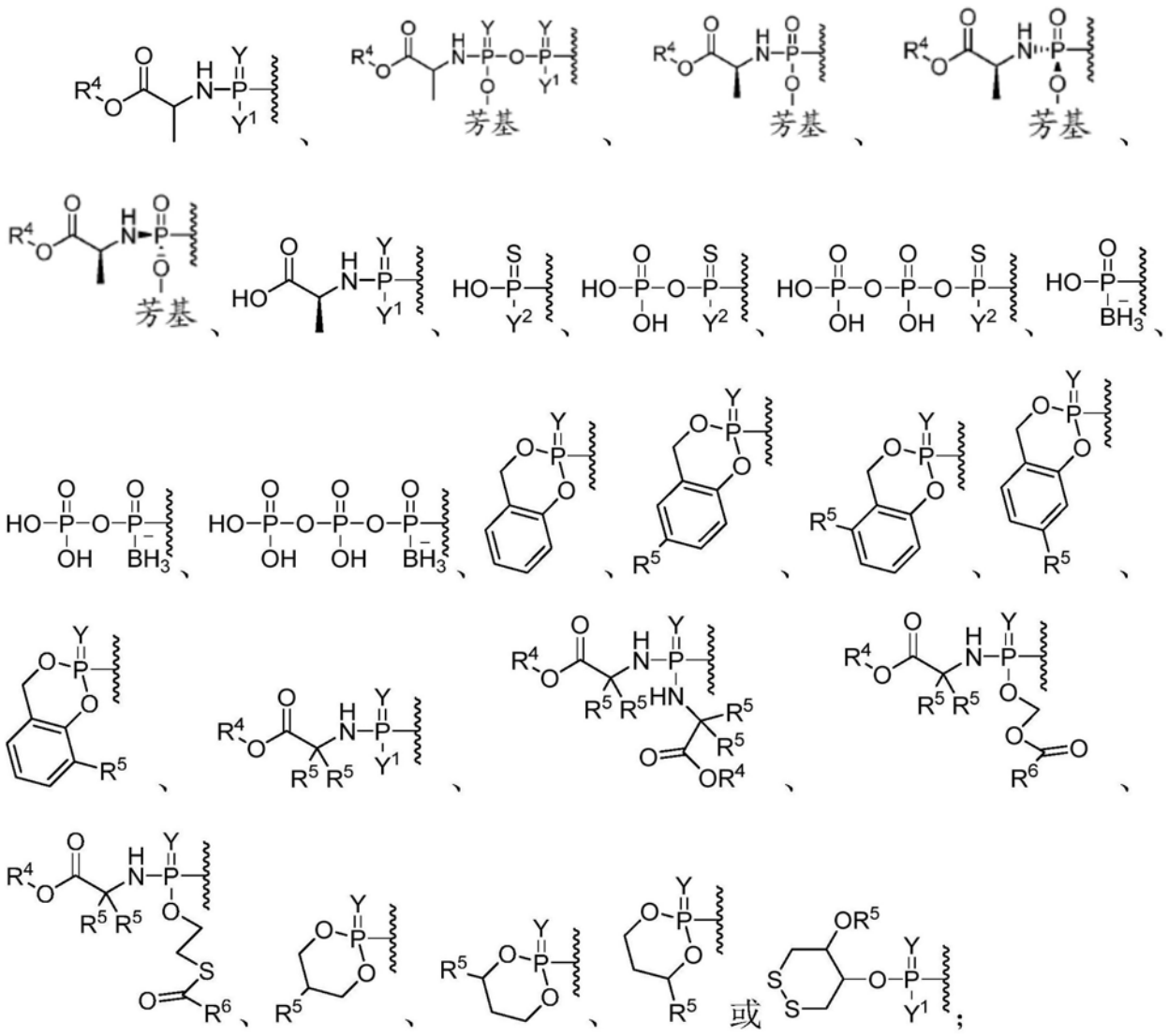
[0149] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0150] 

[0151] 或其药学上可接受的盐，其中

[0152] 每个R^1独立地选自下式之一：

[0153]



[0154] Y是O或S；

[0155] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0156] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

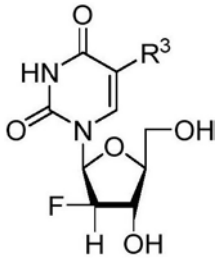
[0157] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0158] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0159] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；且

[0160] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基。

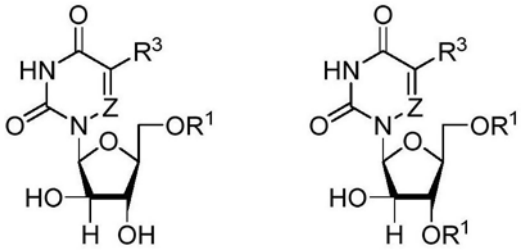
[0161] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0162] 

[0163] 或其药学上可接受的盐，其中

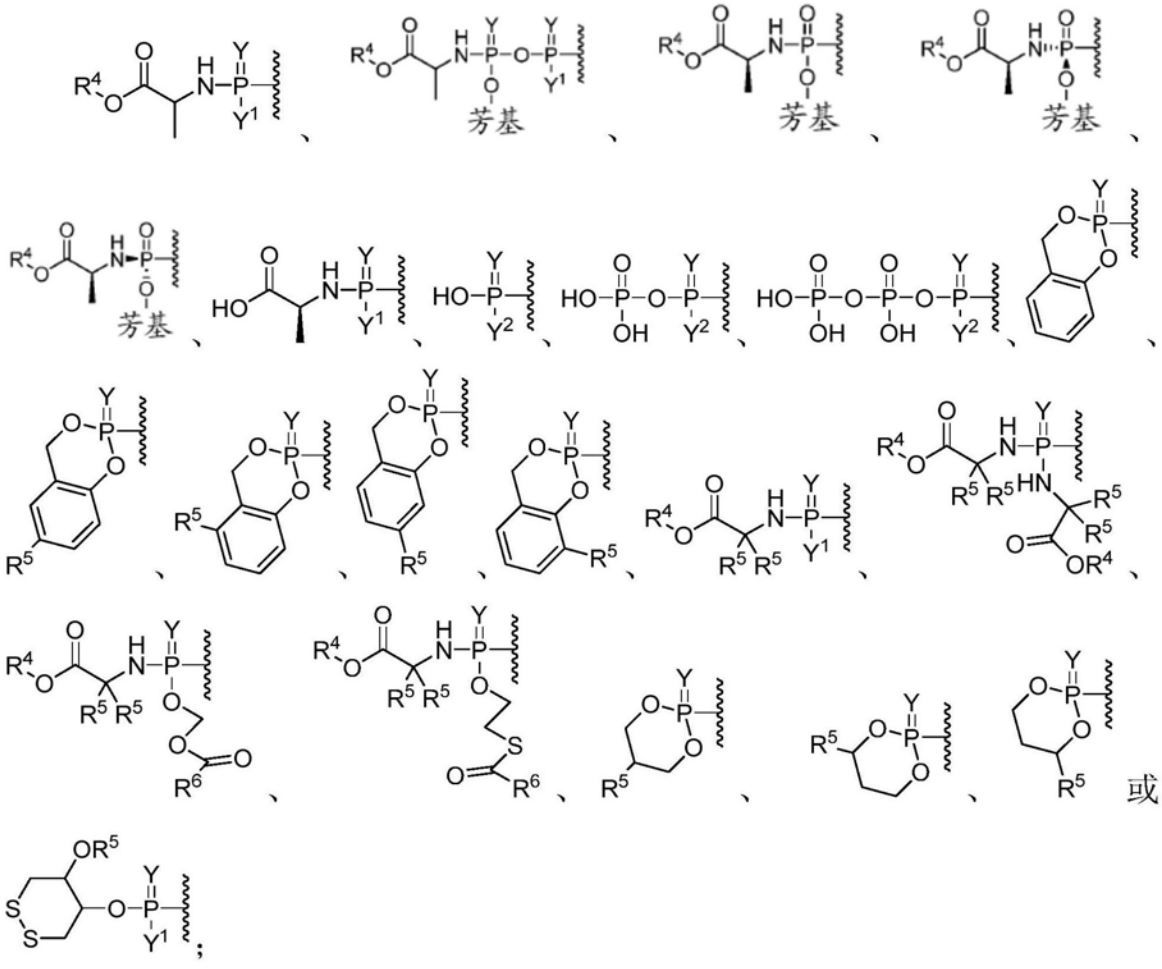
[0164] R^3是氘、氟甲基、二氟甲基、C_3-C_6烷基、炔丙基、氨基、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的炔基、取代的氨基、取代的乙炔基或羟甲基；

[0165] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0166] 

[0167] 或其药学上可接受的盐，其中

[0168] 每个R^1独立地选自下式之一：

[0169] 

[0170] Z是N或CR^7；

[0171] Y是O或S；

[0172] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0173] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0174] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0175] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

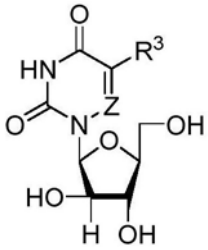
[0176] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0177] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0178] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；

[0179] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

[0180] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0181] 

[0182] 或其药学上可接受的盐，其中

[0183] Z是N或CR^7；

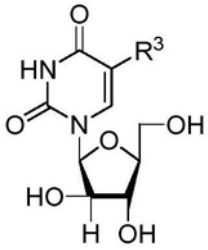
[0184] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；且

[0185] R^7是D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基；

[0186] 其中R^3是甲基时R^7不能是甲基；且

[0187] 其中R^3是H时R^7不能是甲基。

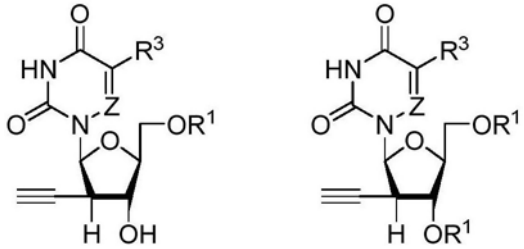
[0188] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0189] 

[0190] 或其药学上可接受的盐，其中

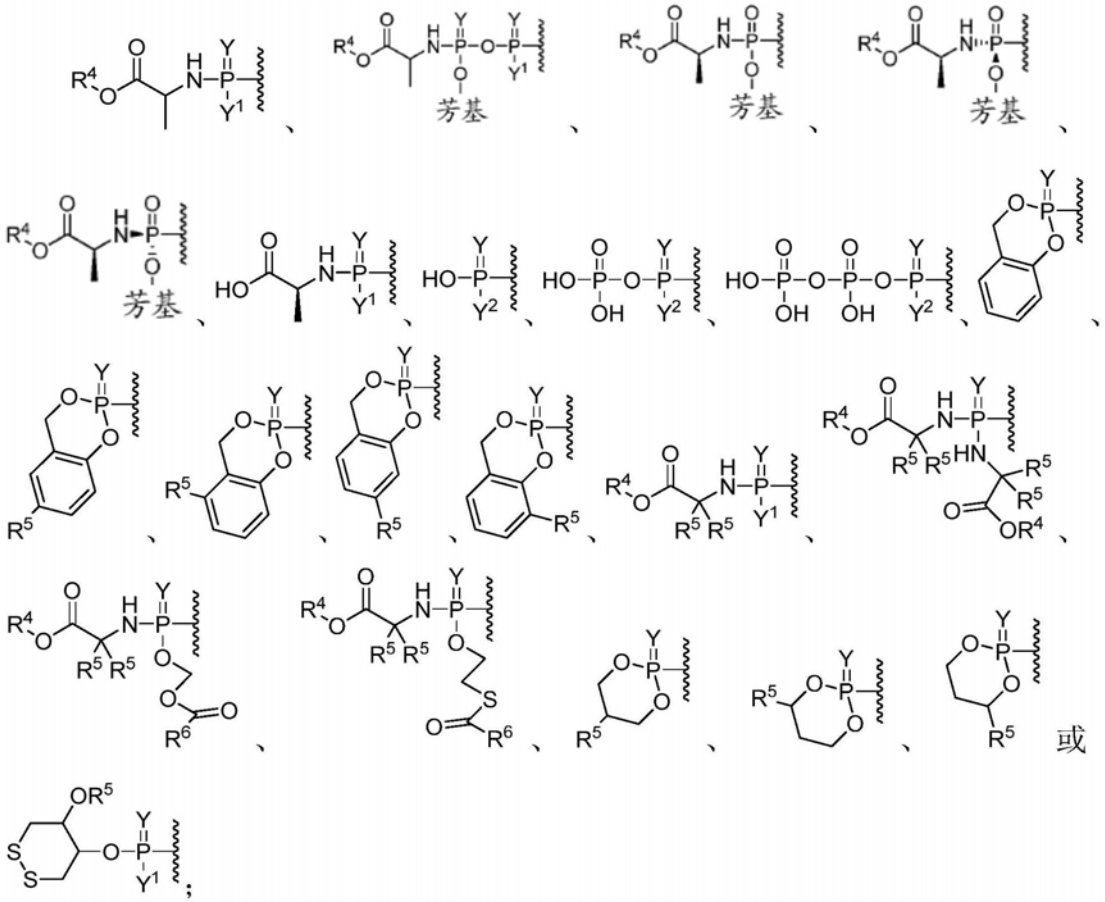
[0191] R^3是氘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯丙基、取代的烯丙基、炔丙基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的炔基、取代的乙炔基、取代的氨基或羟甲基。

[0192] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0193] 

[0194] 或其药学上可接受的盐，其中

[0195] 每个R^1独立地选自下式之一：

[0196] 

[0197] Z是N或CR^7；

[0198] Y是O或S；

[0199] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0200] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$；

[0201] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0202] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

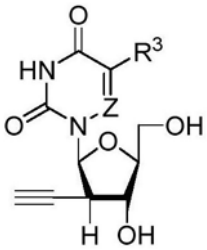
[0203] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0204] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0205] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基；

[0206] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

[0207] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0208] 

[0209] 或其药学上可接受的盐，其中

[0210] Z是N或CR^7；

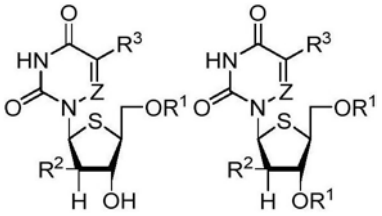
[0211] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、取代的甲基、C_2-C_6烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；且

[0212] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基；

[0213] 其中R^7是H时，则R^3不能是H；且

[0214] 其中R^7是H时，则R^3不能是羟甲基。

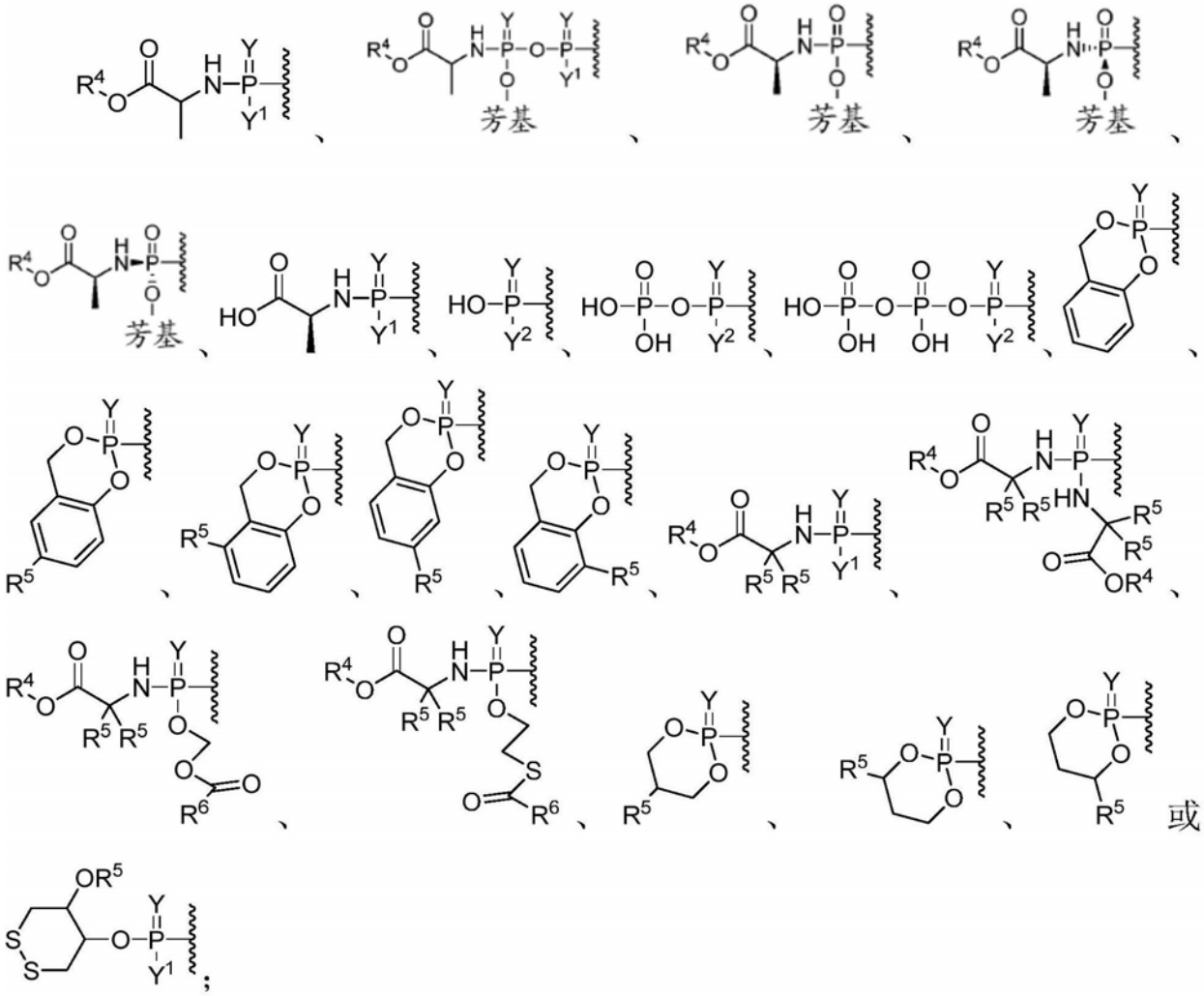
[0215] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0216] 

[0217] 或其药学上可接受的盐，其中

[0218] 每个R^1独立地选自下式之一：

[0219]



[0220] Z是N或CR^7；

[0221] Y是O或S；

[0222] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0223] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

[0224] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0225] R^2是F、OH、炔基、乙炔基；

[0226] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

[0227] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

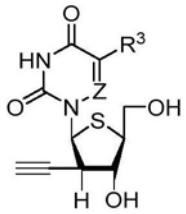
[0228] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0229] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳

基或烷氧基;且

[0230] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

[0231] 在具体的实施例中,公开了具有下式的化合物:

[0232] 

[0233] 或其药学上可接受的盐,其中

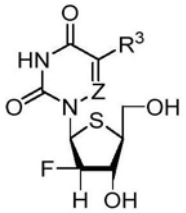
[0234] Z是N或CR^7;

[0235] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基;且

[0236] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基,

[0237] 其中R^3是H时,则R^7不能是H。

[0238] 在具体的实施例中,公开了具有下式的化合物:

[0239] 

[0240] 或其药学上可接受的盐,其中

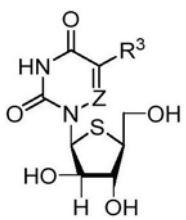
[0241] Z是N或CR^7;

[0242] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基;且

[0243] R^7是H、D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基,

[0244] 其中R^3是甲基时,则R^7不能是H。

[0245] 在具体的实施例中,公开了具有下式的化合物:

[0246] 

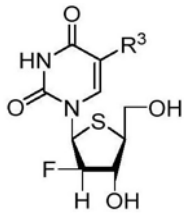
[0247] 或其药学上可接受的盐，其中

[0248] Z是N或CR^7；

[0249] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；且

[0250] R^7是D、羟基、硫醇、氨基、烷基、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、烯基、炔基、乙炔基、叠氮基、卤代、氟代、氯代、溴代、碘代、酰基、酯基、甲酰基、烷氧基、取代的氨基或氰基。

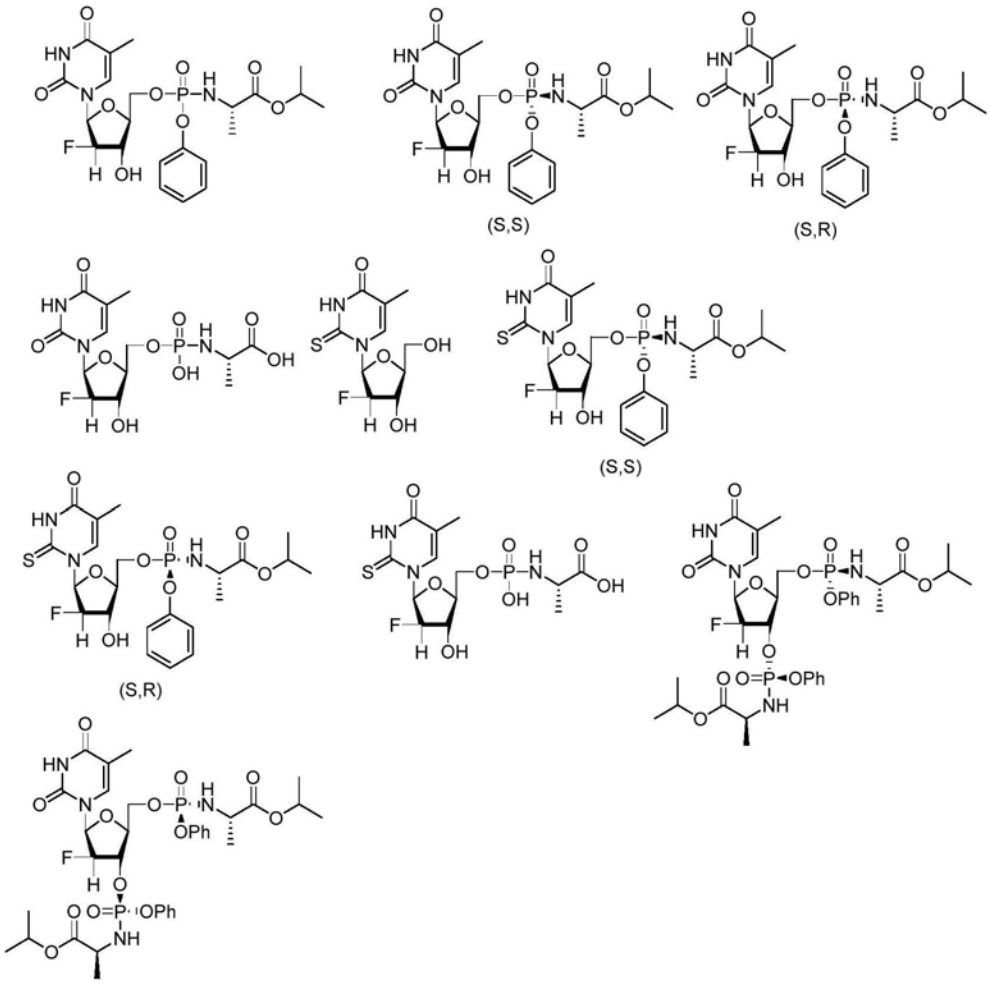
[0251] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0252] 

[0253] 或其药学上可接受的盐，其中

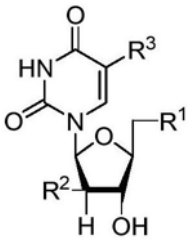
[0254] R^3是氘、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基。

[0255] 公开了以下化合物：

[0256] 

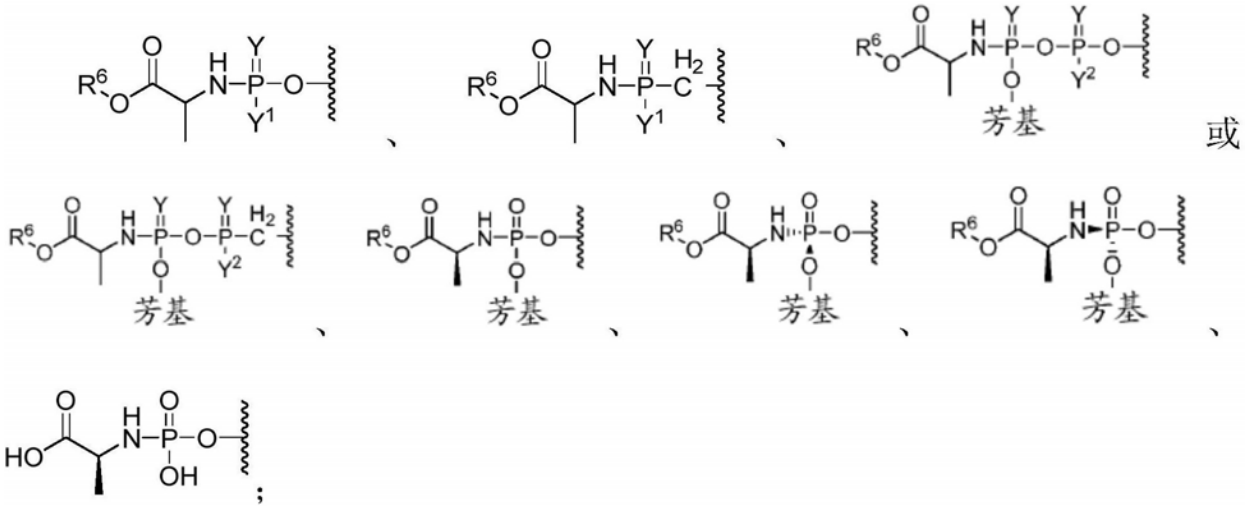
[0257] 或其药学上可接受的盐。

[0258] 在具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0259] 

[0260] 或其药学上可接受的盐，其中

[0261] R^1是下式之一：

[0262] 

[0263] Y是O或S；

[0264] Y^1是O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0265] Y^2是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

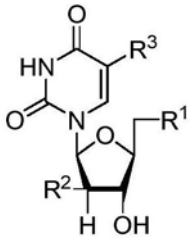
[0266] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0267] R^6是烷基、烯基、炔基、支链烷基、苯基、苄基、碳环基、芳基或杂环基；

[0268] R^2是F或OH；且

[0269] R^3是氢、氘、甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基或羟甲基。

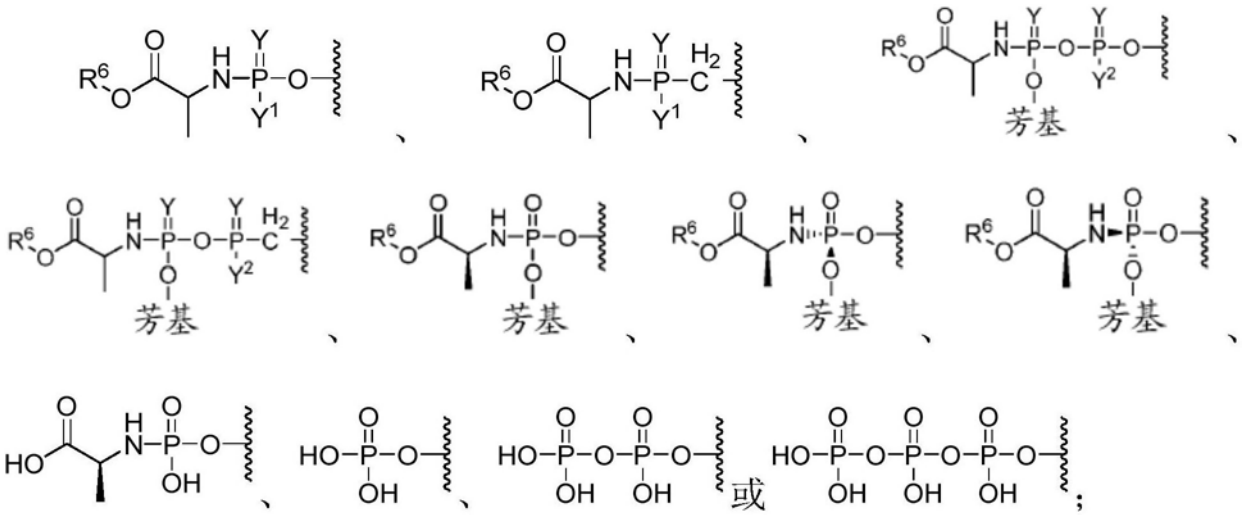
[0270] 在另一具体的实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0271] 

[0272] 或其药学上可接受的盐，其中

[0273] R^1是羟基或选自下式之一：

[0274]



[0275] Y是O或S；

[0276] Y^1是O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0277] Y^2是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

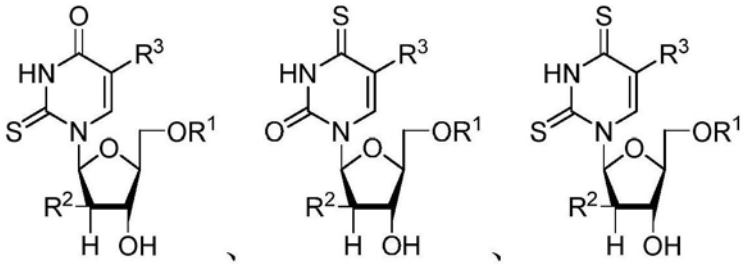
[0278] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0279] R^6是烷基、烯基、炔基、支链烷基、苯基、苄基、碳环基、芳基或杂环基；

[0280] R^2是D、Cl、Br、I、甲基、三氟甲基、氰基、烷基、烯基、炔基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、烷氧基、乙炔基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、甲酰基、酰基、氨基、叠氮基、硫醇、羟氨基或取代的硫基；且

[0281] R^3是氢、氘、甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基或羟甲基。

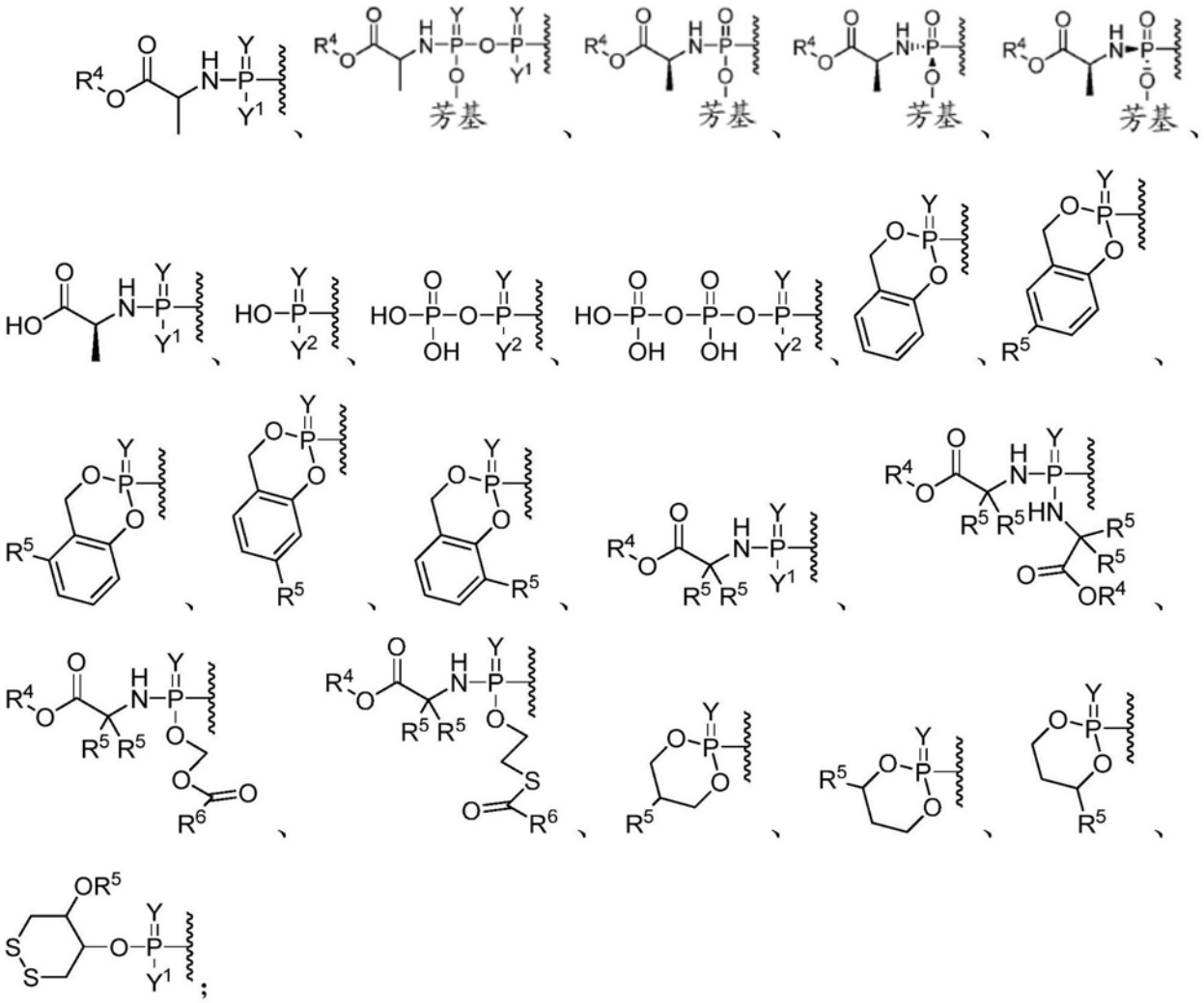
[0282] 在进一步的具体实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0283] 

[0284] 或其药学上可接受的盐，其中

[0285] R^1是氢或选自下式之一：

[0286]



[0287] Y是O或S；

[0288] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0289] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

[0290] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0291] R^2是D、F、Cl、Br、I、羟基、甲基、三氟甲基、氰基、烷基、烯基、炔基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、烷氧基、乙炔基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、甲酰基、酰基、氨基、取代的氨基、叠氮基、硫醇、羟氨基或取代的硫基；且

[0292] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基；

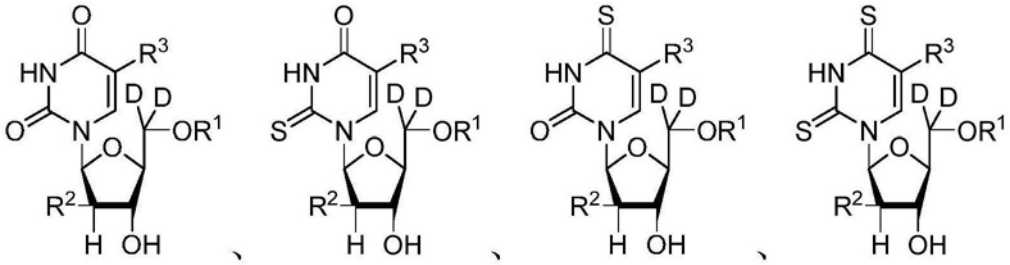
[0293] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质；

[0294] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基；

[0295] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳

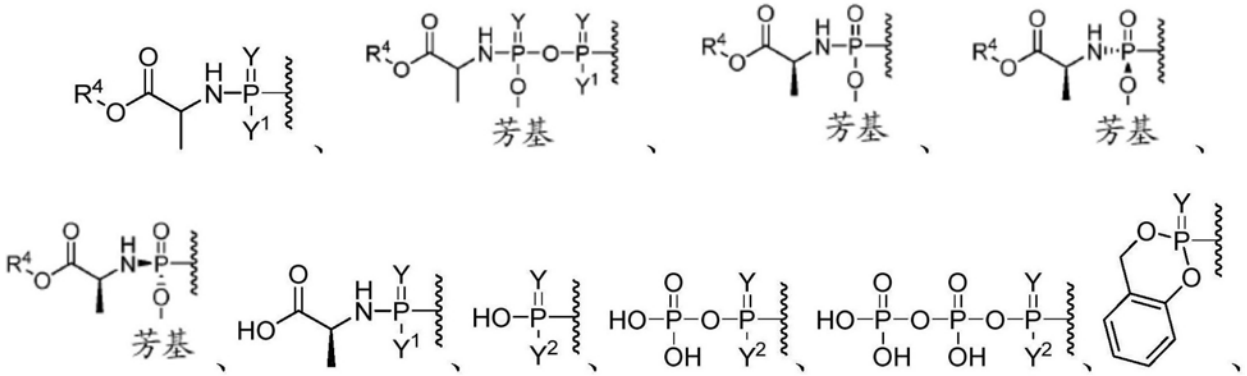
基或烷氧基。

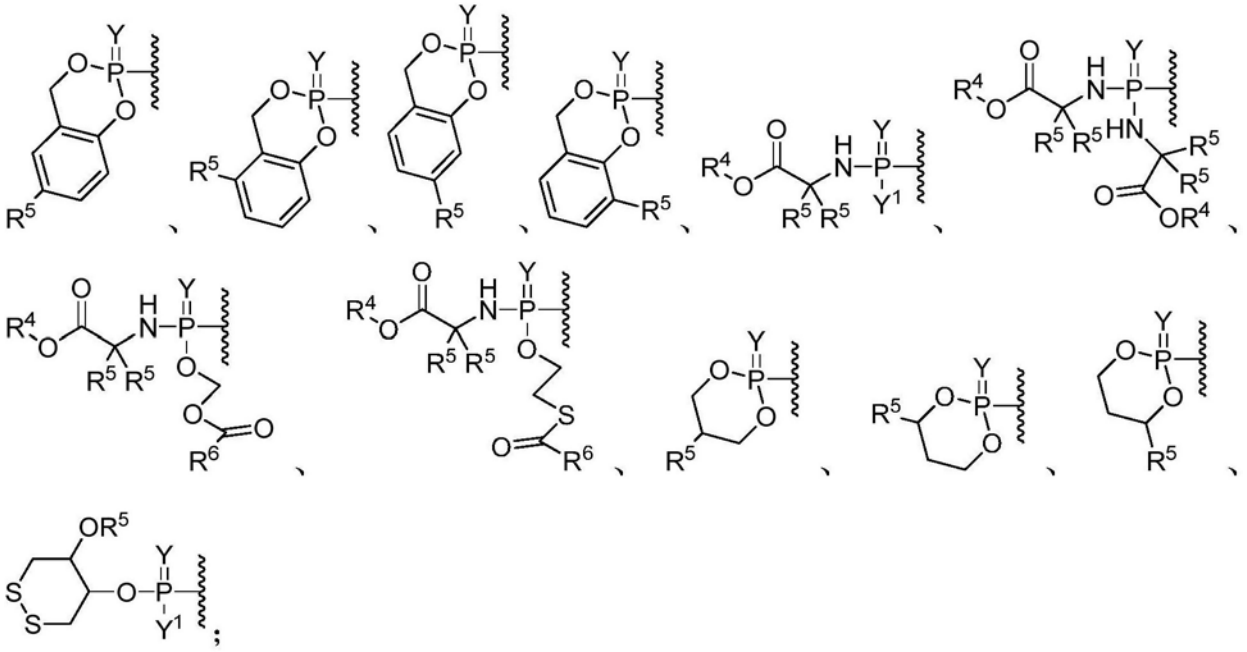
[0296] 在进一步的具体实施例中，公开了具有下式的化合物：

[0297] 

[0298] 或其药学上可接受的盐，其中

[0299] R^1是氢或选自下式之一：

[0300] 

[0301] 

[0302] Y是O或S；

[0303] Y^1是OH、O芳基、O烷基或$BH_3^-M^+$；

[0304] Y^2是OH或$BH_3^-M^+$

[0305] 芳基是苯基、1-萘基、2-萘基、芳族基、杂芳族基、4-取代的苯基、4-氯苯基或4-溴苯基；

[0306] R^2是D、F、Cl、Br、I、羟基、甲基、三氟甲基、氰基、烷基、烯基、炔基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、烷氧基、乙炔基、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、甲酰基、酰基、氨基、取代的氨基、叠氮基、硫醇、羟氨基或取代的硫基;且

[0307] R^3是氢、氘、甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、烷基、烯基、炔基、氨基、氟代、氯代、溴代、碘代、羟基、氰基、甲酰基、酰基、取代的烷基、取代的烯基、取代的炔基、取代的氨基或羟甲基;

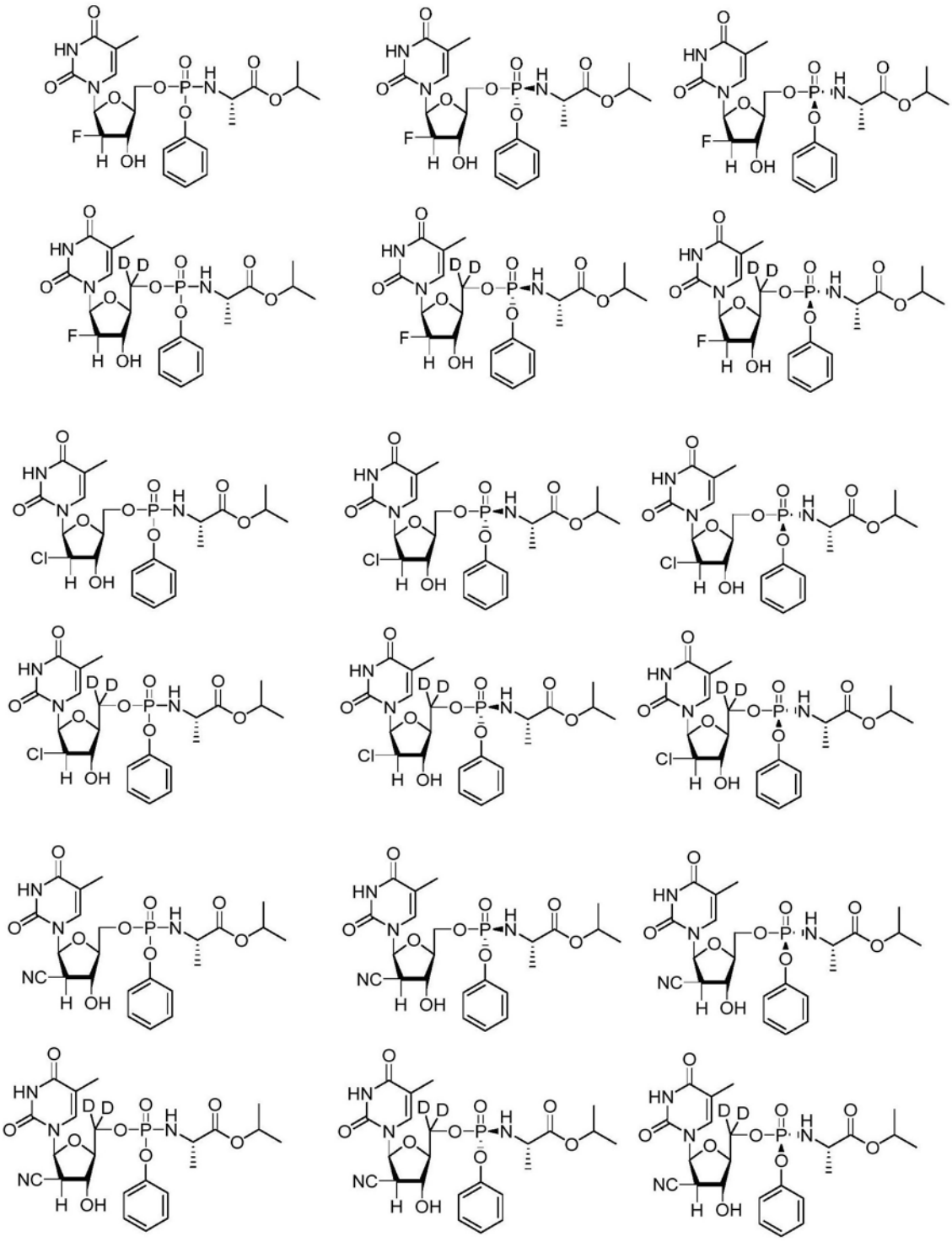
[0308] R^4是氢、甲基、乙基、异丙基、环戊基、环己基、新戊基、苄基、烷基、支链烷基、环烷基或脂质;

[0309] R^5是氢、氘、羟基、氰基、叠氮基、氨基、取代的氨基、芳基、杂芳基、取代的芳基、脂质、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、C_{2-22}烯基、C_{2-22}炔基或取代的杂芳基;

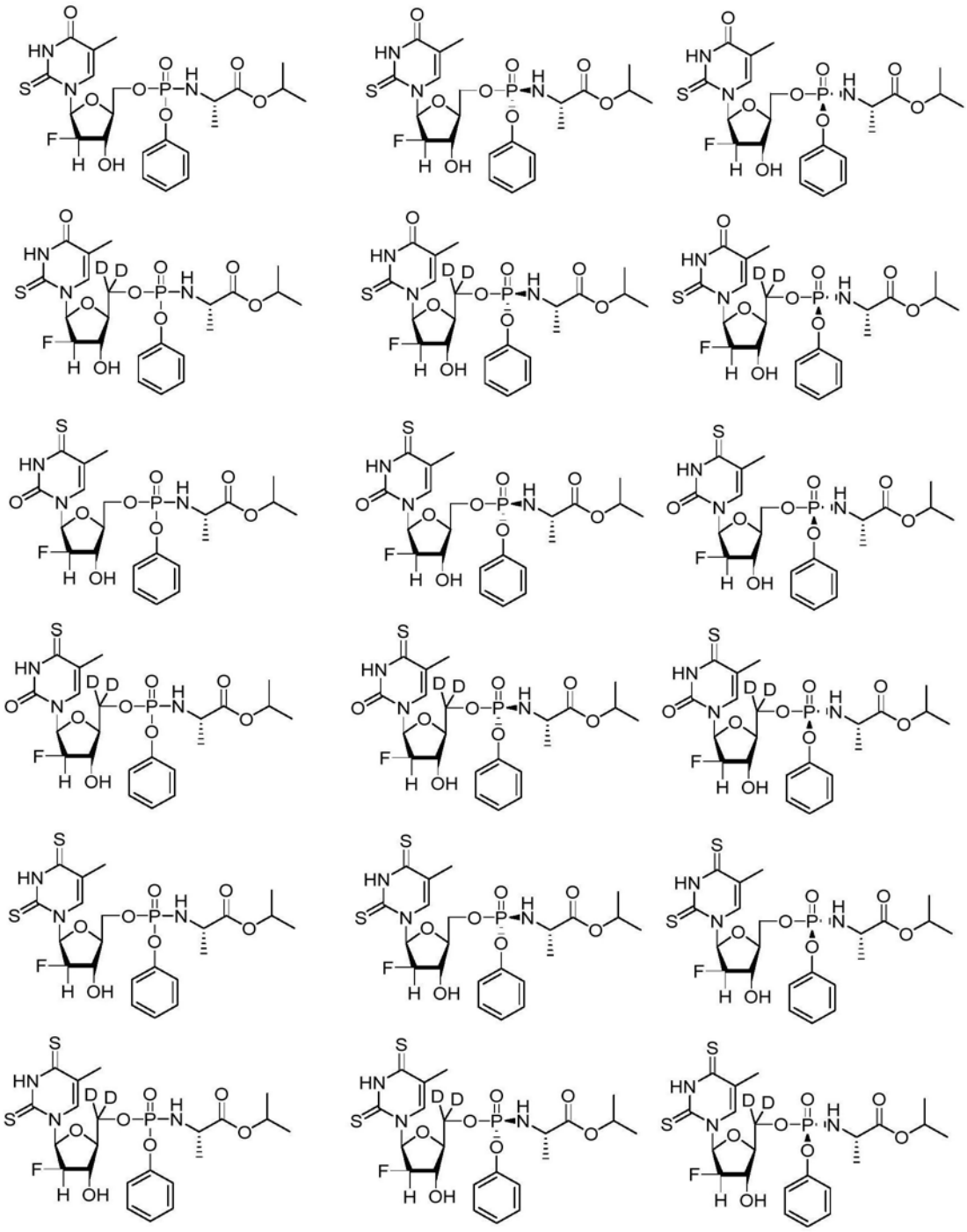
[0310] R^6是甲基、乙基、叔丁基、C_{1-22}烷氧基、C_{1-22}烷基、支链烷基、环烷基、芳基、取代的芳基或烷氧基。

[0311] 在示例性实施方案中,所述化合物选自:

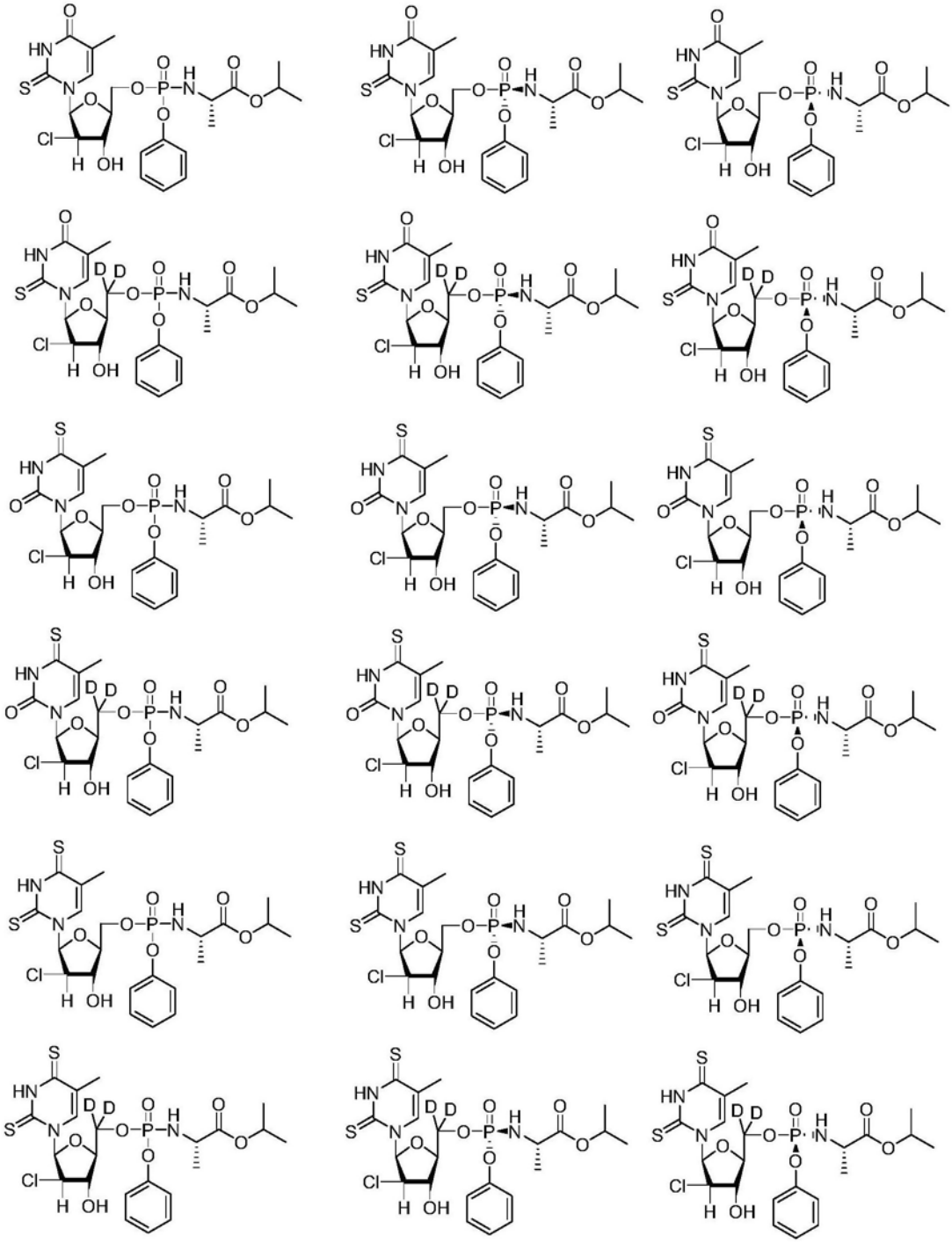
[0312]



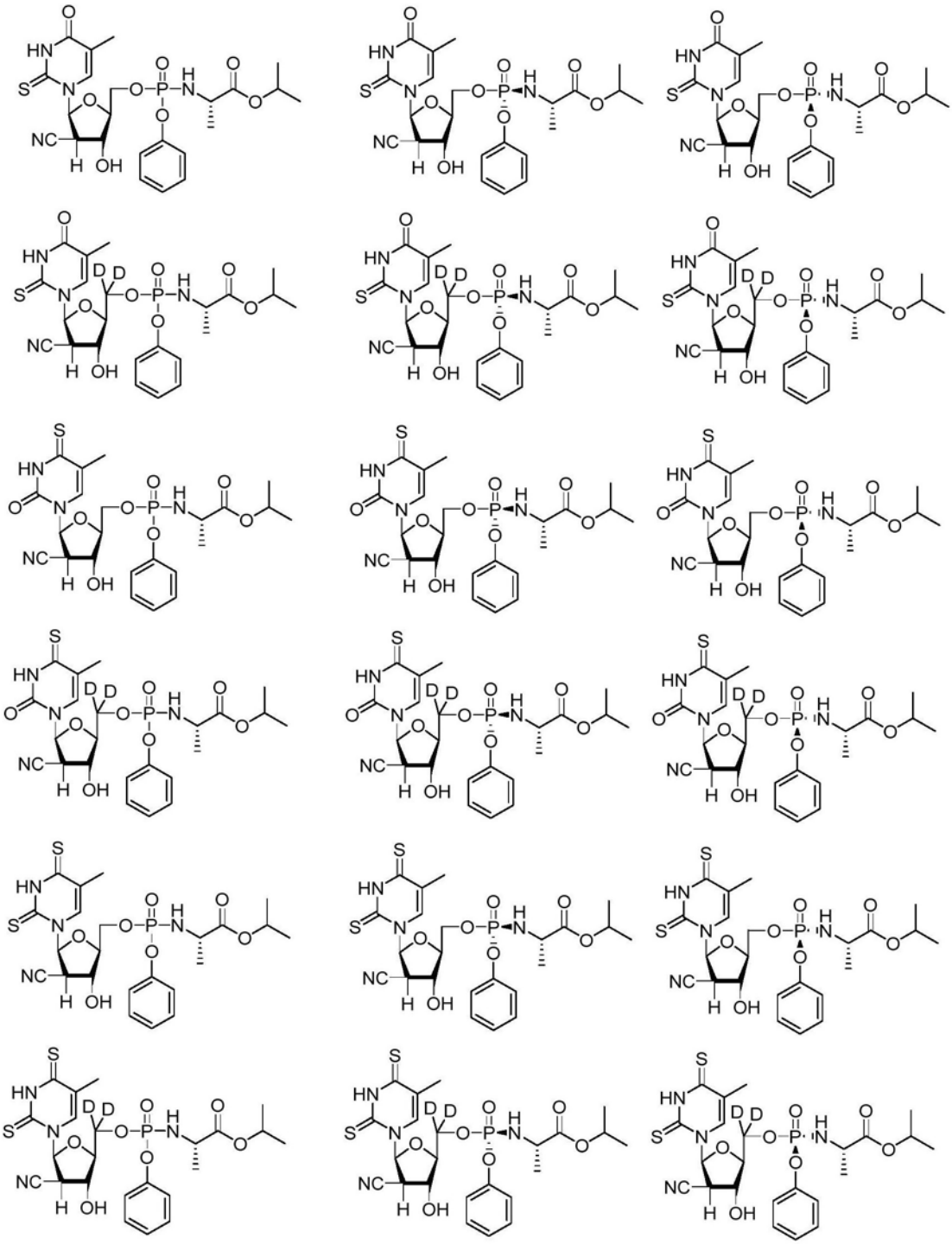
[0313]



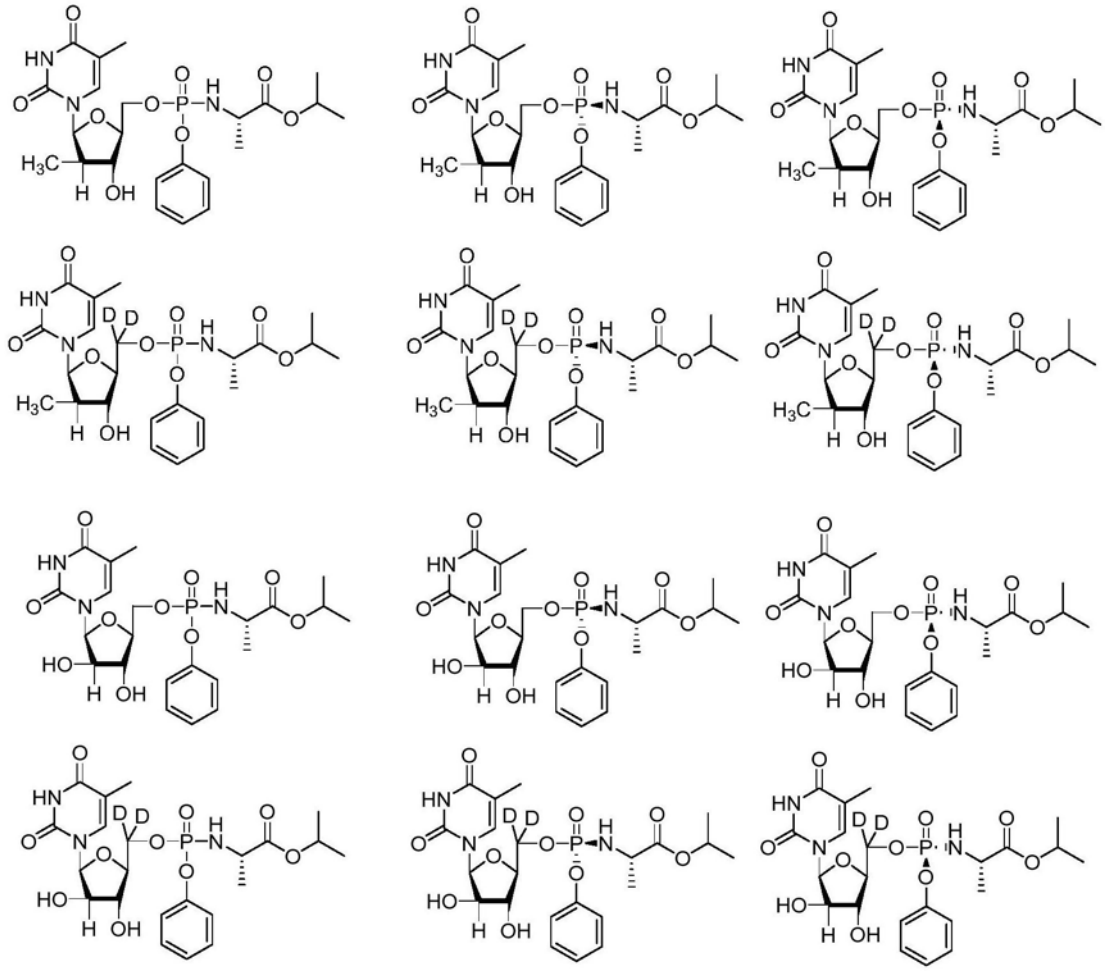
[0314]



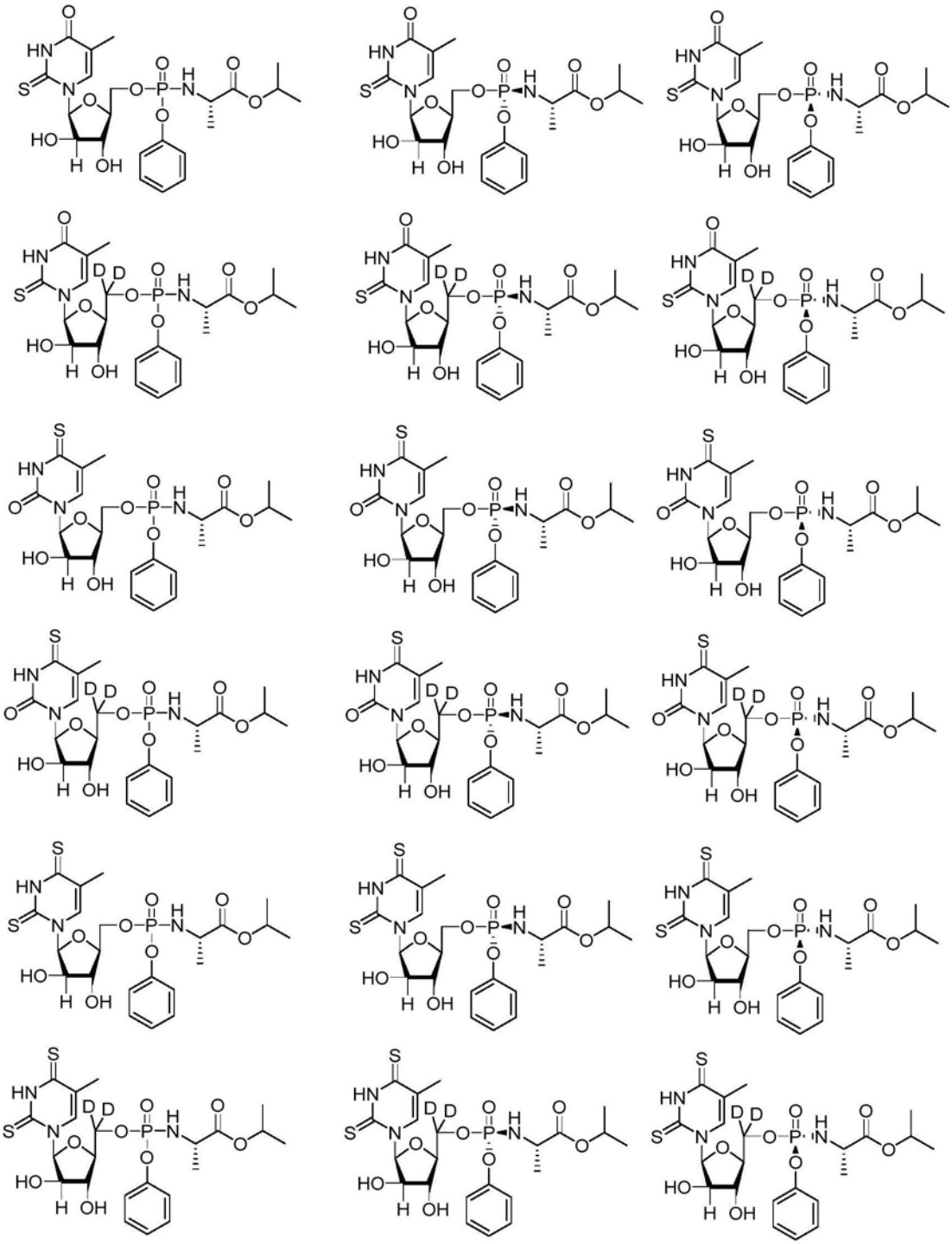
[0315]

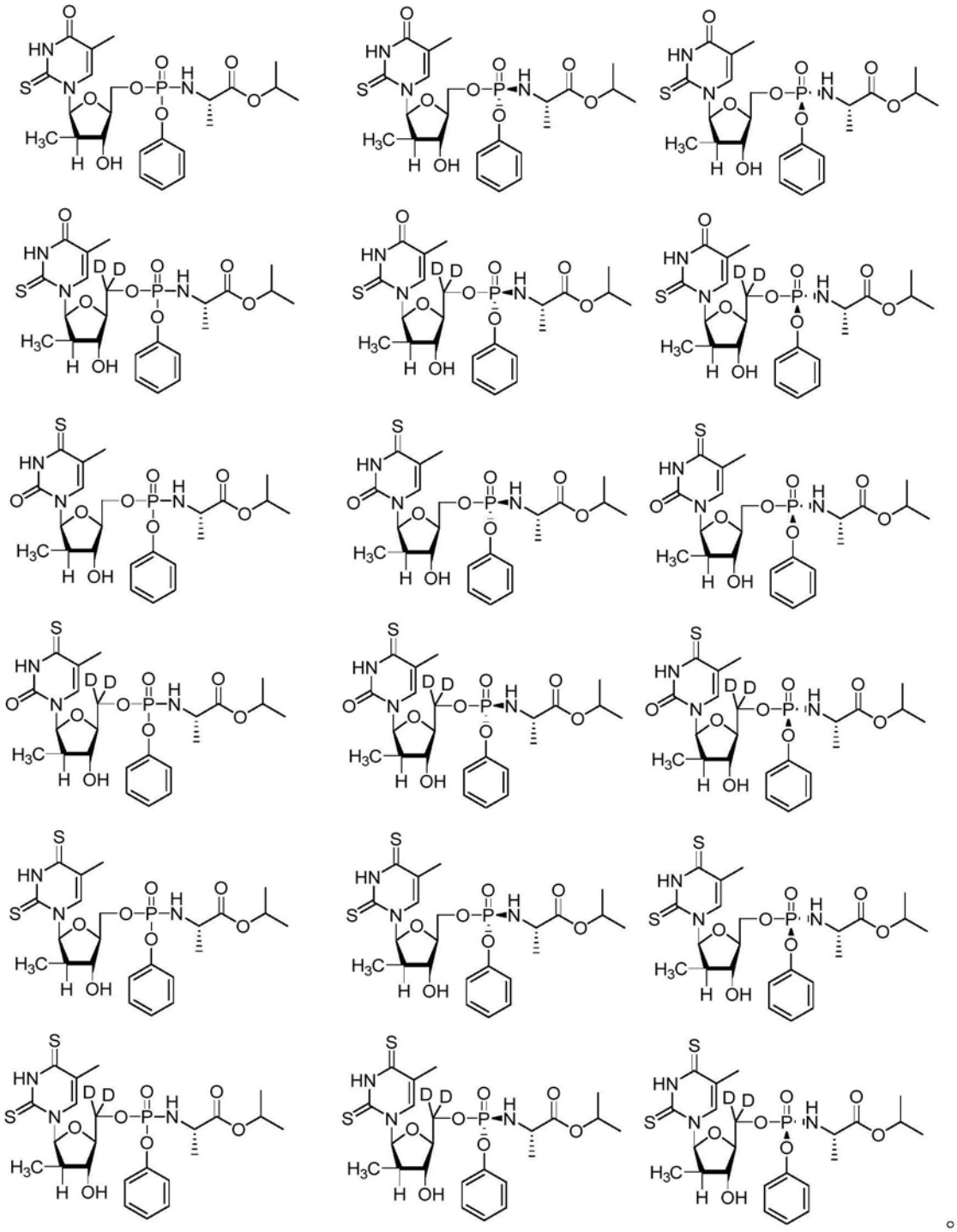


[0316]

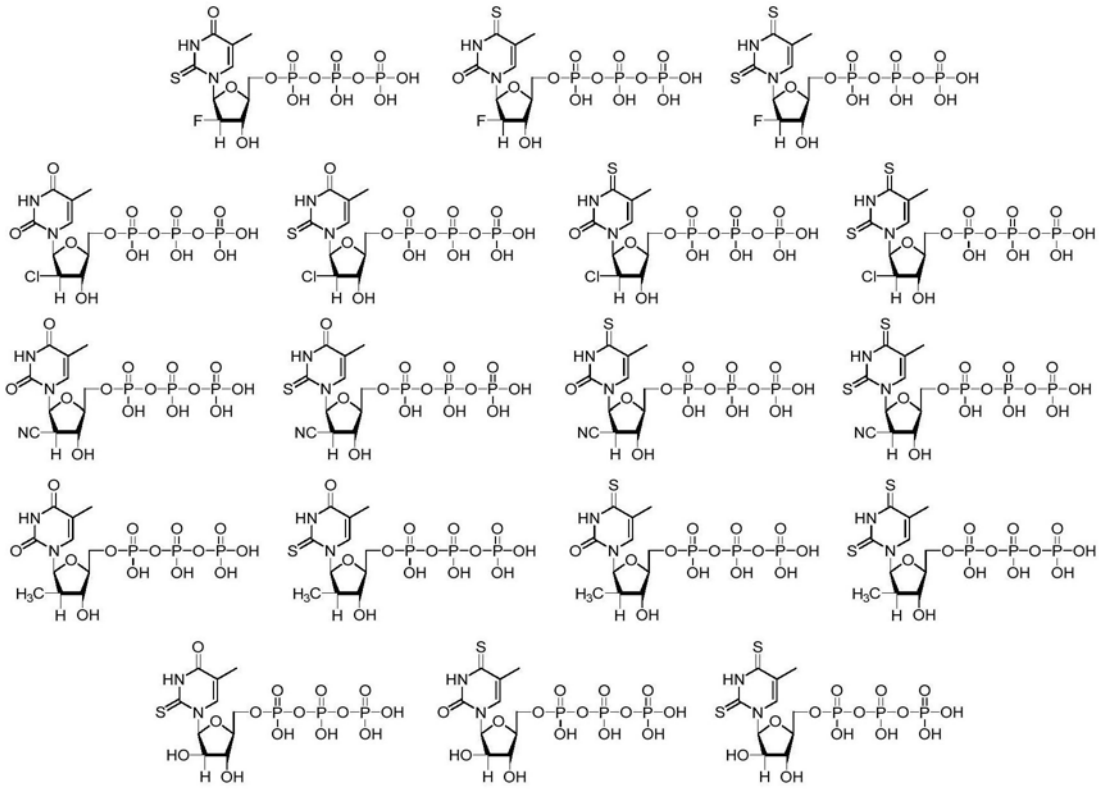


[0317]

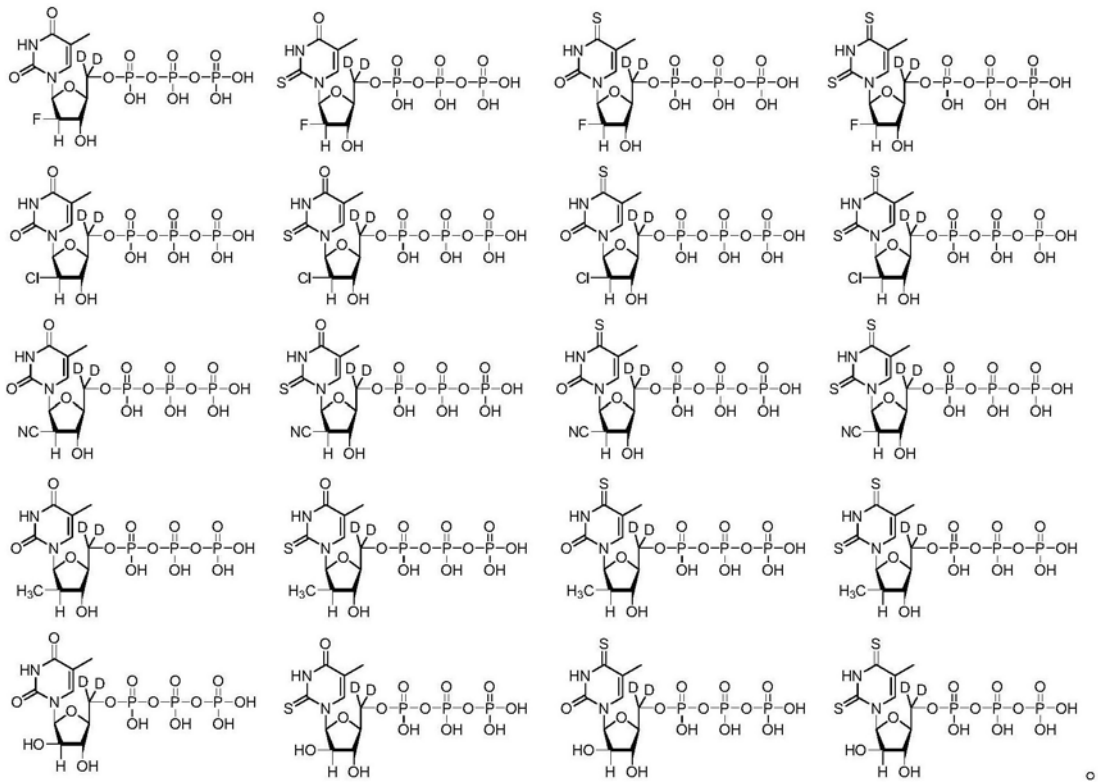


[0318] 

[0319] 在示例性实施方案中,所述化合物选自:

[0320] 

[0321] 在示例性实施方案中,所述化合物选自:

[0322] 

[0323] 使用方法

[0324] 本文提供的化合物可用于治疗病毒感染性疾病。病毒感染的实例包括但不限于由RNA病毒(包括负链RNA病毒、正链RNA病毒、双链RNA病毒和逆转录病毒)或DNA病毒引起的感染。本文涵盖RNA病毒和DNA病毒的所有株系、类型和亚型。

[0325] 病毒是通常可以在生物体的活细胞内复制的感染因子。病毒颗粒(病毒粒子)通常由核酸、蛋白质衣壳以及在一些情况下包围蛋白质衣壳的脂质包膜组成。病毒的形状从简单的螺旋形和二十面体形式到更复杂的结构不等。病毒编码的蛋白质亚基会自组装以形成衣壳,通常需要存在病毒基因组。复杂的病毒可编码有助于构建其衣壳的蛋白质。与核酸相关的蛋白质被称为核蛋白,且病毒衣壳蛋白与病毒核酸的结合被称为核衣壳。

[0326] 病毒是通过多种方法传播的,包括直接接触或体液接触,所述体液例如为血液、眼泪、精液、前精液(preseminal fluid)、唾液、乳汁、阴道分泌物、病灶;飞沫接触、粪便-口腔接触,或者是动物咬伤或分娩的结果。病毒具有DNA或RNA基因,分别被称为DNA病毒或RNA病毒。病毒基因组要么是单链的,要么是双链的。一些病毒含有部分双链和部分单链的基因组。对于具有RNA或单链DNA的病毒,链根据其是否与病毒信使RNA(mRNA)互补而被认为是正义(称为正链)或负义(称为负链)。正义病毒RNA与病毒mRNA相同,因此可以被宿主细胞立即翻译。负义病毒RNA与mRNA互补,因此必须在翻译前通过RNA聚合酶被转化为正义RNA。DNA命名法与RNA命名法类似在于病毒mRNA的编码链与其互补(负),且非编码链是其拷贝(正)。

[0327] 抗原转移或重配可导致新株系。病毒通过若干机制经历遗传变化。这些包括被称为遗传漂变的过程,其中DNA或RNA中的个别碱基突变为其它碱基。当病毒的基因组中有重大变化时就会发生抗原转移。这可能是重组或重配的结果。RNA病毒常常作为相同物种的准种或病毒群存在,但基因组核苷序列略有不同。

[0328] 在病毒的不同类型之间,病毒内的遗传物质以及复制这些物质的方法有所不同。大多数DNA病毒的基因组复制发生在细胞核中。如果细胞在其表面上有适当的受体,则这些病毒通过与细胞膜融合或通过内吞作用进入细胞。大多数DNA病毒完全依赖于宿主DNA和RNA合成机制以及RNA加工机制。复制通常发生在细胞质中。RNA病毒通常使用其自身的RNA复制酶来创建其基因组的拷贝。

[0329] 病毒的巴尔的摩分类是基于mRNA产生的机制。病毒必须由其基因组生成mRNA以产生蛋白质并自我复制,但采用不同的机制来实现这一点。病毒基因组可以是单链(ss)或双链(ds)RNA或DNA,并且可以使用或可以不使用逆转录酶(RT)。另外,ssRNA病毒可以是有义(正)或反义(负)的。这种分类将病毒分成七组:I,dsDNA病毒(例如腺病毒、疱疹病毒、痘病毒);II,ssDNA病毒(正)有义DNA(例如细小病毒);III,dsRNA病毒(例如呼肠孤病毒);IV,(正)ssRNA病毒(正)有义RNA(例如小核糖核酸病毒、披膜病毒);V,(负)ssRNA病毒(负)有义RNA(例如正粘病毒、棒状病毒);VI,在生命周期中有DNA中间体的ssRNA-RT病毒(正)有义RNA(例如,逆转录病毒);和VII,dsDNA-RT病毒(例如,嗜肝DNA病毒)。

[0330] 乙型肝炎病毒是一种嗜肝DNA病毒。病毒颗粒(病毒粒子)由外脂质包膜和由蛋白质组成的二十面体核衣壳核心构成。HBV的基因组是由环状DNA组成的,但DNA不是完全双链的。链的一端与病毒DNA聚合酶连接。病毒通过逆转录经由RNA中间体形式复制。复制通常发生在肝脏中,其在那里引起炎症(肝炎)。病毒传播到血液中,在那里发现感染人群有病毒特异性蛋白及其相应的抗体。对于这些蛋白质和抗体的血液检测被用来诊断感染。

[0331] 乙型肝炎病毒通过内吞作用得以进入细胞。因为病毒经由通过宿主酶产生的RNA繁殖,所以病毒基因组DNA必须通过宿主伴侣转移至细胞核。然后部分双链的病毒DNA变成完全双链,并转化成共价闭合的环状DNA(cccDNA),其用作病毒mRNA的转录的模板。病毒基于其包膜蛋白上呈现的抗原表位被分成四种主要血清型(adr、adw、ayr、ayw),并根据基因

组的总核苷酸序列变异分成八种基因型(A-H)。

[0332] 乙型肝炎表面抗原(HBsAg)通常用于筛查这种感染的存在。其是在感染期间出现的第一种可检测的病毒抗原。然而,在感染早期,这种抗原可能不呈现,并且如果其被宿主清除,则在感染后期可能无法检测到。感染病毒粒子含有封闭病毒基因组的内部“核心颗粒”。二十面体核心颗粒由核心蛋白或者被称为乙型肝炎核心抗原或HBcAg构成。乙型肝炎核心抗原的IgM抗体(抗HBc IgM)可用作血清标志物。乙型肝炎e抗原(HBeAg)可能会出现。宿主的血清中HBeAg的存在与病毒复制的高速率相关。乙型肝炎病毒的某些变体不产生‘e’抗原,

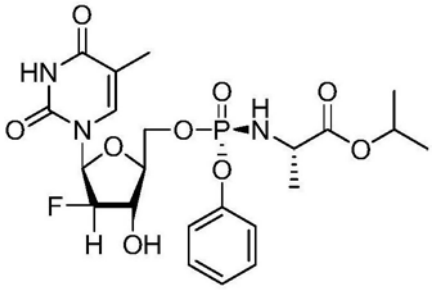
[0333] 如果宿主能够清除感染,则通常HBsAg将变得检测不到,接着将是乙型肝炎表面抗原和核心抗原的IgG抗体(抗HBs和抗HBc IgG)。去除HBsAg与出现抗HBs之间的时间称为窗口期。HBsAg呈阴性但抗HBs呈阳性的人要么已经清除了感染,要么先前已经接种过疫苗。保持HBsAg阳性至少六个月的个体被认为是乙型肝炎携带者。病毒的携带者可能患有慢性乙型肝炎,这将通过由活组织检查可确认的血清丙氨酸转氨酶水平升高和肝脏的炎症反映出来。已经开发出核酸(PCR)测试来检测和测量临床样本中的HBV DNA的量。

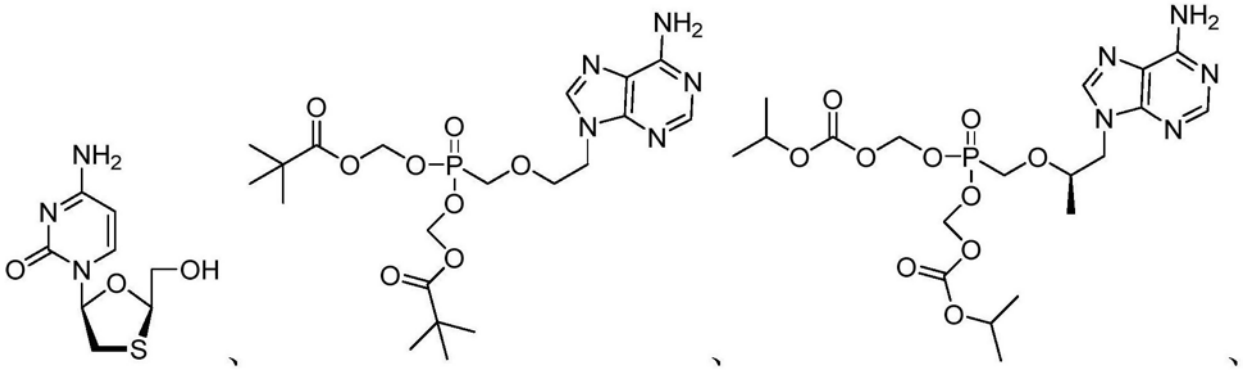
[0334] 急性感染乙型肝炎病毒与急性病毒性肝炎有关。急性病毒性肝炎通常始于一般健康状况不佳、食欲不振、恶心、呕吐、身体疼痛、轻度发烧、尿色深的症状,然后进展为形成黄疸。慢性感染乙型肝炎病毒可以是无症状的,或者可能与肝脏的慢性炎症相关(慢性肝炎),有可能会导致肝硬化。慢性乙型肝炎感染会增加肝细胞癌(肝癌)的发病率。

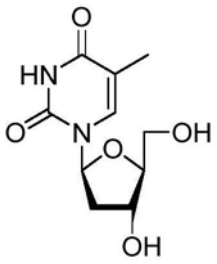
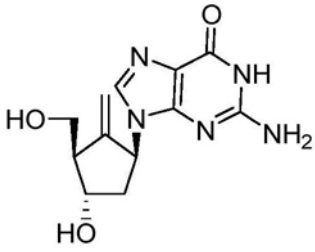
[0335] 在HBV感染期间,宿主免疫反应引起肝细胞损伤和病毒清除。适应性免疫反应,特别是病毒特异性细胞毒性T淋巴细胞(CTL),促成了与HBV感染相关的大部分肝损伤。通过杀死受感染的细胞并通过产生能够从活肝细胞中清除HBV的抗病毒细胞因子,CTL会消除病毒。虽然肝损伤是由CTL引发和介导的,但抗原非特异性炎性细胞可使CTL诱导的免疫病理恶化,并且在感染部位激活的血小板可促进CTL在肝脏中的积累。

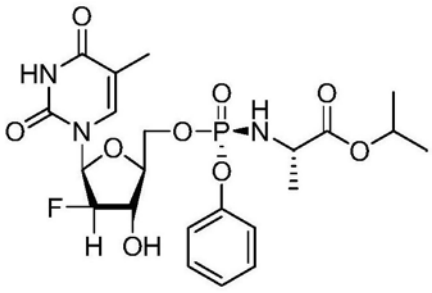
[0336] 治疗剂可阻止病毒复制,从而最大程度地减少肝损伤。在某些实施方案中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物来治疗被诊断为患有HBV的受试者的方法。在某些实施方案中,受试者是免疫受损的。在某些实施方案中,与另一种抗病毒剂组合施用所述化合物,所述另一种抗病毒剂如拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦和/或免疫系统调节剂干扰素α-2a和聚乙二醇化干扰素α-2a(Pegasys)。在某些实施方案中,本公开涉及通过施用本文公开的药物组合物和任选一种或多种抗病毒剂来预防有感染风险的免疫受损受试者的HBV感染。在某些实施方案中,受试者有感染风险是因为受试者的性伴侣被诊断为患有HBV。

[0337] 在某些实施方案中,本公开涉及通过施用本文公开的化合物来治疗被诊断为患有HBV的受试者的方法。在某些实施方案中,受试者是免疫受损的。在某些实施方案中,与另一种抗病毒剂组合施用所述化合物,所述另一种抗病毒剂如已被修饰以靶向肝脏的拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦。在某些实施方案中,所述化合物可以与一种或多种作为另一种抗病毒剂的磷酰胺化物的化合物组合施用,所述另一种抗病毒剂如拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦。在具体的实施方案中,克拉夫定的磷酰胺化物可与拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦的一种或多种磷酰胺化物组合。

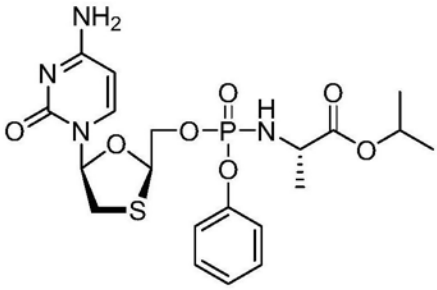
[0338] 例如，可与一种或多种选自以下的化合物组合：

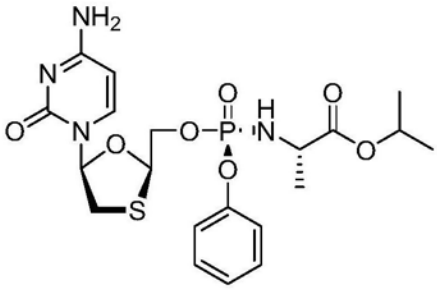
、、、

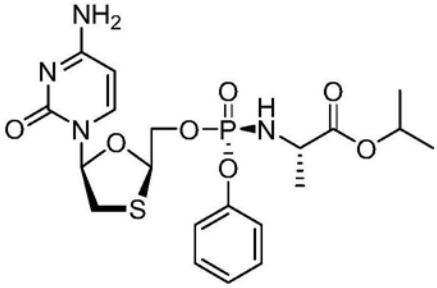
、及其组合。在一些实施例中，

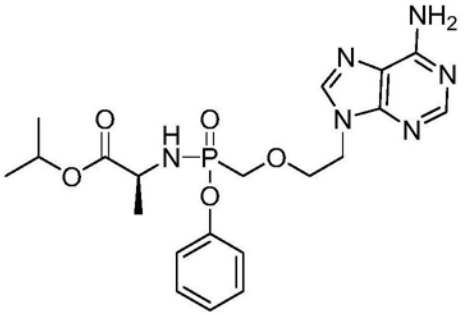
可与一种或多种选自以下的化合物组合：

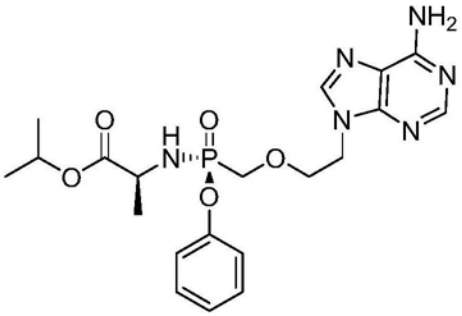
[0339]

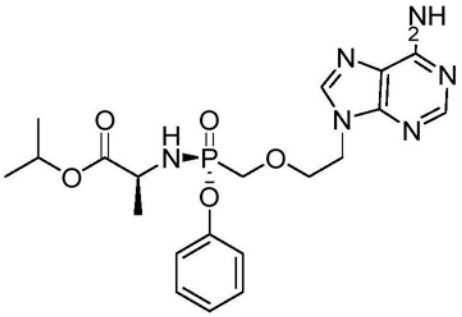


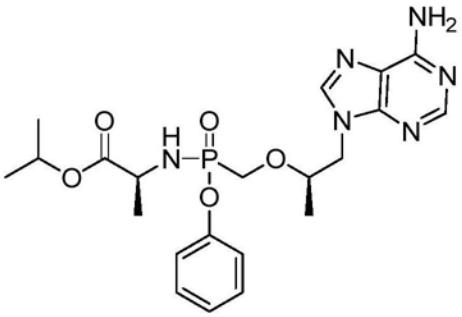


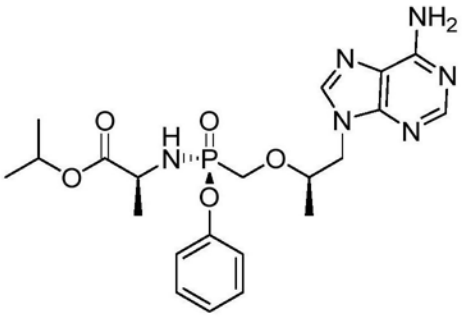


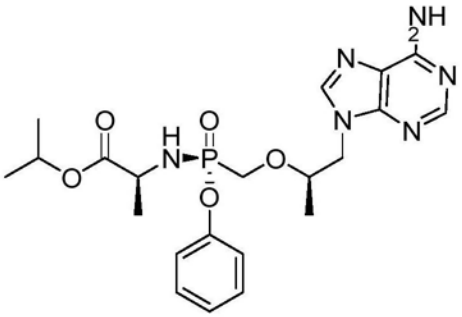


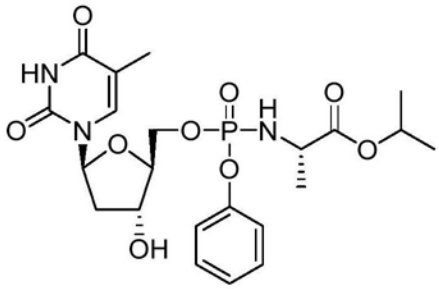




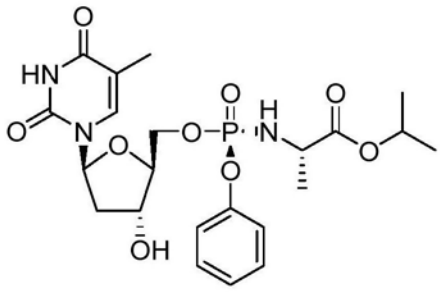
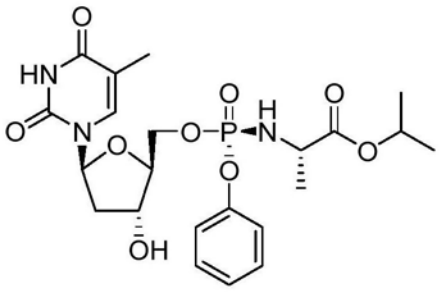
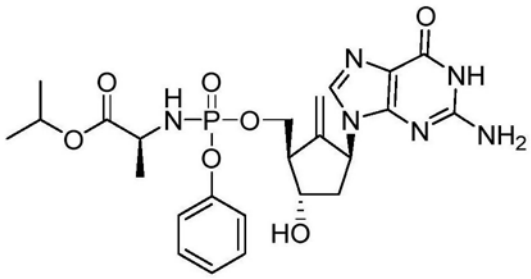
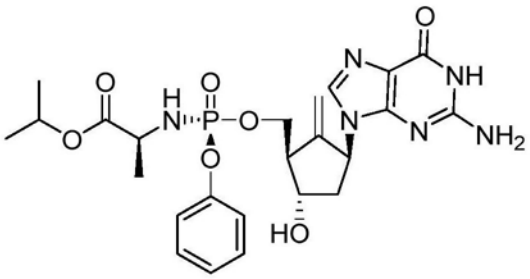
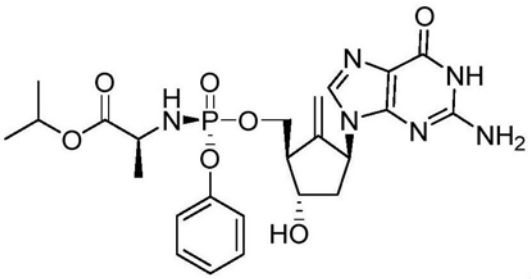








[0340]


、

、

、

、

及其组合。

[0341] 在某些实施方案中，本发明的化合物，例如克拉夫定的磷酰胺化物，可与至少一种另外的抗病毒剂组合，所述至少一种另外的抗病毒剂如进入抑制剂、cccDNA形成抑制剂、cccDNA的TALENS基因编辑、cccDNA的CRISPR/Cas9基因编辑、RNAi/反义、核心调节剂、衣壳组装抑制剂、CpAM、HBx抑制剂、非核苷聚合酶抑制剂、核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、RNA酶H抑制剂、表面抗原释放抑制剂、TLR7激动剂、TLR9激动剂、RIG-I/Nod2激活剂、STING激动剂、亲环蛋白抑制剂、抗PD1、治疗性疫苗或工程化T细胞。

[0342] 在某些实施方案中，本发明的化合物，例如克拉夫定的磷酰胺化物，可与核苷/核甘酸聚合酶抑制剂或肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂和至少一种另外的抗病毒剂组合，所述至少一种另外的抗病毒剂如进入抑制剂、cccDNA形成抑制剂、cccDNA的TALENS基因编辑、cccDNA的CRISPR/Cas9基因编辑、RNAi/反义、核心调节剂、衣壳组装抑制剂、CpAM、HBx抑制剂、非核苷聚合酶抑制剂、核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、肝靶向核苷/核甘酸聚合酶抑制剂、RNA酶H抑制剂、表面抗原释放抑制剂、TLR7激动剂、TLR9激动剂、RIG-I/Nod2激活剂、STING激动剂、亲环蛋白抑制剂、抗PD1、治疗性疫苗或工程化T细胞。

[0343] 在某些实施方案中，克拉夫定的磷酰胺化物可与以下中的一种或多种组合：阿巴卡韦(abacavir)、阿昔洛韦(acyclovir)、阿德福韦(adefovir)、金刚烷胺、安普那韦(amprenavir)、安普利近(ampligen)、阿比朵尔(arbidol)、阿扎那韦(atazanavir)、阿曲普拉(atripla)、波普瑞韦(boceprevir)、西多福韦(cidofovir)、双汰芝(combivir)、达芦那韦(darunavir)、地拉韦啶(delavirdine)、地达诺新(didanosine)、二十二醇、依度尿苷(edoxudine)、依法韦仑(efavirenz)、恩曲他滨(emtricitabine)、恩夫韦地

(enfuvirtide)、恩替卡韦(entecavir)、泛昔洛韦(famciclovir)、福米韦生(fomivirsen)、福沙那韦(fosamprenavir)、膦甲酸盐(foscarnet)、膦乙酸盐(fosfonet)、更昔洛韦(ganciclovir)、伊巴他滨(ibacitabine)、异丙肌苷(imunovir)、碘苷(idoxuridine)、咪喹莫特(imiquimod)、茚地那韦(indinavir)、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定(lamivudine)、洛匹那韦(lopinavir)、洛韦胺(loviride)、马拉韦罗(maraviroc)、吗啉胍(moroxydine)、美替沙腙(methisazone)、奈非那韦(nelfinavir)、奈韦拉平(nevirapine)、多吉美(nexavir)、奥司他韦(oseltamivir)、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦(penciclovir)、帕拉米韦(peramivir)、普可那利(pleconaril)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、拉替拉韦(raltegravir)、利巴韦林(ribavirin)、金刚乙胺(rimantadine)、利托那韦(ritonavir)、普拉咪定(pyramidine)、沙奎那韦(saquinavir)、索非布韦(sofosbovir)、司他夫定(stavudine)、特拉匹韦(telaprevir)、替比夫定(telbivudine)、替诺福韦(tenofovir)、替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、替拉那韦(tipranavir)、曲氟尿苷(trifluridine)、三协唯(trizivir)、曲金刚胺(tromantadine)、舒发泰(truvada)、伐昔洛韦(valaciclovir)、缬更昔洛韦(valganciclovir)、维克利诺(vicriviroc)、阿糖腺苷(vidarabine)、韦拉咪啶(viramidine)、扎西他滨(zalcitabine)、扎那米韦(zanamivir)、齐多夫定(zidovudine)、Myrcludex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx(GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx(GSK3389404)、NVR 3-778/1221、ABI-H101、AB-423、莫非赛定(Morphothiadin)、替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB 9200、CRV431、NVP018、可瑞达(Keytruda)、欧狄沃(Opdivio)、GS-4774、INO-1800、HepTcell和TG1050。

[0344] 在某些实施方案中，本发明的化合物，例如克拉夫定的磷酰胺化物，可与拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦或已被修饰以靶向肝脏的拉米夫定、阿德福韦、替诺福韦、替比夫定和恩替卡韦中的一种或多种和至少一种另外的抗病毒剂组合，所述至少一种另外的抗病毒剂如阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、阿曲普拉、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、达芦那韦、地拉韦啶、地达诺新、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸盐、膦乙酸盐、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、奥司他韦、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普可那利、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、普拉咪定、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、舒发泰、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维克利诺、阿糖腺苷、韦拉咪啶、扎西他滨、扎那米韦、齐多夫定、Myrcludex B、ARC-520、ARC-521、ARB-1467、ARB-1740、ALN-HBV、ASMB-102、ASMB-103、ASMB CpAM、IONIS-HBVRx(GSK3228836)、IONIS-HBV-LRx(GSK3389404)、NVR 3-778/1221、ABI-H101、AB-423、莫非赛定、替诺福韦艾拉酚胺、CMX157、REP2139、REP2165、GS-9620、RO6864018、RG-7834ARB-1598、SB 9200、CRV431、NVP018、可瑞达、欧狄沃、GS-4774、INO-1800、HepTcell和TG1050。

[0345] 在某些实施方案中，本公开涉及通过施用包含本文公开的化合物的药物组合物和

任选一种或多种抗病毒剂来预防有感染风险的免疫受损受试者的HBV感染。在某些实施方案中，受试者有感染风险是因为受试者的性伴侣被诊断为患有HBV。

[0346] 本发明的化合物可与第二种抗病毒剂组合施用，所述第二种抗病毒剂如阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安普那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、阿曲普拉、波普瑞韦、西多福韦、双汰芝、达芦那韦、地拉韦啶、地达诺新、二十二醇、依度尿苷、依法韦仑、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、福米韦生、福沙那韦、膦甲酸盐、膦乙酸盐、更昔洛韦、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茚地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、美替沙腙、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、奥司他韦、聚乙二醇干扰素α-2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普可那利、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、普拉咪定、沙奎那韦、索非布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替拉那韦、曲氟尿苷、三协唯、曲金刚胺、舒发泰、伐昔洛韦、缬更昔洛韦、维克利诺、阿糖腺苷、韦拉咪啶扎西他滨、扎那米韦或齐多夫定及其组合。

[0347] 在某些实施方案中，可结合以下文件中的任一者来施用本文公开的药物组合物：CA2829916A1、EP2688588A1、EP2688588A4、US9175310、US20120276138、US20140141041、WO2012129295A1、CA2697729A1、CA2697729C、CN101827607A、EP2190474A1、EP2190474B1、EP2762164A1、US8642531、US20090191233、US20140234356、US20170049898、WO2009027688A1、US9605275、US20120276138、US20140141041、WO2012129295A1、CA2619174A1、CA2619174C、CN101365484A、EP1924282A2、EP1924282A4、US20070178115、US20140037679、WO2007022151A2、WO2007022151A3、CA2923406A1、EP3041503A4、US20150071964、WO2015035128A1、EP1648388A2、EP1648388A4、US20050271689、WO2005013898A2、WO2005013898A3、CN102245590A、CN102245590B、CN104119242A、EP2350043A1、EP2350043A4、EP2350043B1、EP2350043B9、EP2743265A1、EP2743265B1、US9139554、US20110256175、US20160095924、WO2010042877A1、CN104837483A、EP2922529A1、US20150290184、WO2014081887A1、CN103889428A、EP2624837A2、EP2624837A4、US8921381、US20130303552、US20150087659、WO2012047856A2、WO2012047856A3、CA2751342A1、EP2391343A2、US20120101148、WO2010088537A2、WO2010088537A3、CA2708153A1、CA2708173A1、CA2708173C、CA2910760A1、CA2930393A1、CN102006890A、EP2229186A2、EP2231195A2、EP3141265A1、EP3156077A1、US8106022、US8450467、US8828956、US9352048、US9370581、US9370582、US20090239814、US20090247608、US20120136042、US20130178512、US20140179761、US20150011615、US20150119444、US20150119445、US20160051691、US20160375137、WO2009073809A2、WO2009073809A3、WO2009082607A2、WO2009082607A3、WO2009082607A8、EP2416652A1、EP2416652A4、US20100285112、WO2010129687A1、CA2760776A1、CN102421417A、CN102421417B、CN105903022A、EP2416760A1、EP2416760A4、US8883202、US20120128760、US20150190515、WO2010129709A1、EP2224912A1、EP2224912A4、EP2224912B1、EP3100718A1、US20110117125、WO2009086558A1、CA2743136A1、CA2743139A1、CN102281899A、CN102281899B、CN102361650A、CN102361650B、CN105152939A、CN105709229A、EP2355658A1、EP2355658A4、EP2355851A1、EP2355851A4、EP2367571A1、EP2367571A4、US8999351、

US9186325、US9220683、US20110311582、US20110311583、US20120027796、US20120095075、US20150265708、US20160199485、US20160213785、WO2010054401A1、WO2010054405A1、WO2010054406A1、US8350021 B2、CA2528510A1、CN1836042A、EP1631670A2、EP1631670B1、EP2270162A2、EP2270162A3、EP2284268A2、EP2284268A3、US20080070854、WO2005014806A2、WO2005014806A3、US8575327 B2、US9200281、US20120035240、US20140273213、US20160177310、EP2169072 A1、CA2577519A1、DE602005024015D1、EP1784492A2、EP1784492B1、EP2270161A2、EP2270161A3、US7985581、US20090298909、US20120028348、WO2006033756A2、WO2006033756A3、US20140309411 A1、CA2518475A1、CA2518475C、EP1605978A2、EP1605978A4、EP1605978B1、EP2216407A2、EP2216407A3、EP2216407B1、EP2239329A1、US8110674、US8420799、US8445665、US8754201、US8809516、US9222091、US20070275914、US20100240881、US20110054160、US20110201798、US20130144048、US20160076040、WO2004080406A2、WO2004080406A3、US20160208261 A1、CA2370628A1、CN1375004A、EP1171586A2、EP1171586B1、EP2363478A1、US20040147476、US20050239202、US20060104956、US20070219151、US20070232557、US20070238178、US20080081792、US20080194514、US20100029747、US20100172976、US20150093824、WO2000063364A2、WO2000063364A3、US20080213891 A1、US20110097707、WO2009020771A2、WO2009020771A3、US8828956 B2、CA2708153A1、CA2708173A1、CA2708173C、CA2910760A1、CA2930393A1、CN102006890A、EP2229186A2、EP2231195A2、EP2231195B1、EP3141265A1、EP3156077A1、US8106022、US8450467、US9352048、US9370581、US9370582、US20090239814、US20090247608、US20120136042、US20130178512、US20140179761、US20150011615、US20150119444、US20150119445、US20160051691、US20160375137、WO2009073809A2、WO2009073809A3、WO2009082607A2、WO2009082607A3、WO2009082607A8、US9587240 B2、US8546143、US9074213、US20110111493、US20140106450、US20150353937、WO2009100351A2、US20110118340、WO2009100351A3、WO2009100351A8、EP2325314 A2、CA2581224A1、CA2581224C、CA2824308A1、DE602005027479D1、EP1797185A2、EP1797185B1、EP2325314A3、EP2325314B1、EP2772541A2、EP2772541A3、US9198927、US20090137039、US20100267805、WO2006036872A2、WO2006036872A3、WO2009082606 A2、CA2708171A1、EP2231194A2、EP2231194B1、US8507455、US20090247614、US20140045919、WO2009082606A3、WO2006073458A2、CA2562151A1、CA2562151C、EP1750776A2、EP3034510A1、US7674778、US20050288244、WO2006073458A3、WO2006073458A8、US8299042 B2、US20040180438、US20070027103、US20090137514、US7626014 B2、CA2562685A1、CA2562685C、EP1768998A2、US8470988、US20060008822、US20100197899、WO2006078278A2、WO2006078278A3、US9254327 B2、US20130129785、WO2011143230A1、EP1913011 B1、CA2574603A1、CA2574603C、EP1913011A2、US76 CA2709875A1、US7893224、US20070054279、US20090312531、WO2006112872A2、WO2006112872A3、WO2006063252 A2、CA2589406A1、EP1819365A2、EP1819365A4、EP1819365B1、US8003619、US20060217330、US20120045461、WO2006063252A3、US8013136B2、CA2572151A1、EP1789553A2、EP1789553B1、US7615618、US7723512、US20060287260、US20090281299、US20090318676、WO2006088490A2、WO2006088490A3、US7772387 B2、CA2574088A1、CA2574088C、EP1828215A2、US7579451、US20060035254、US20090281298、

WO2006093526A2、WO2006093526A3、WO2006093526A8、EP2663548 B1、CA2824526A1、EP2663548A1、US20140200257、WO2012099755A1、US9051566 B2、CA2369944A1、EP1229134A2、EP1229134A3、US20020132257、US20040152117、US20150232930、US20160083723、WO2004030634 A2、WO2004030634A3、EP2512449 A1、CA2784568A1、EP2512449A4、US20130017223、US20160317676、WO2011075656A1、WO2013049328 A1、CA2849476A1、EP2760477A1、US20150203446、WO2013049328A9、US8324366 B2、US20090286851、US7851615 B2、US20080108801、US9290760 B2、CA2812046A1、EP2616543A1、US20130317080、WO2012037254A1、WO2009142822 A2、US20110130440、US20110269814、WO2009120878A2、WO2009120878A3、WO2009142822A3、WO2009142822A9、US20110123520 A1、CA2721183A1、EP2274425A2、US8575123、US9345780、US20140256785、US20160367687、WO2009126933A2、WO2009126933A3、US20120107272 A1、CA2735860A1、EP2344514A2、US9035041、US20120220761、WO2010028079A2、WO2010028079A3、US8796436 B2、US9394540、US20130211063、US20140316124、US20160264968、WO2004090108 A2、CA2488224A1、EP1608735A2、EP1608735A4、US20050153337、WO2004090108A3、CA2522637A1、CA2522637C、EP1620544A2、EP1620544A4、EP2660322A2、EP2660322A3、EP2664672A1、EP2666858A1、EP2669377A2、EP2669377A3、EP2669377A8、US7745608、US8344125、US8507661、US20050107325、US20050119214、US20050164235、US20100179309、US20100292455、WO2004094595A2、WO2004094595A3、US8404862 B2、CA2576233A1、CA2576233C、EP1791567A2、EP1791567A4、EP1791567B1、EP2990410A1、US7582744、US8017763、US8957223、US9453222、US20060058266、US20090286973、US20100069471、US20130184328、US20150191726、WO2006020768A2、WO2006020768A3、US7786290 B2、EP1633770A2、EP1633770A4、EP1633770B1、EP2336317A1、US20070275465、US20100280102、WO2005014782A2、WO2005014782A3、WO2005014782A8、WO2005014782B1、WO2009132131 A1、US8877917 B2、CA2685127A1、US20090203135、US20150065558、WO2008131419A2、WO2008131419A3、WO2011029016 A1、US20120245076、EP2509636 A2、CA2783372A1、EP2509636A4、US20130338210、WO2011071860A2、EP2224912A1、EP2224912A4、EP2224912B1、EP3100718A1、US20110117125、WO2009086558A1、US20120183602 A1、CA2764609A1、CN102625696A、CN102625696B、CN104873464A、EP2440183A1、EP2440183A4、US8158601、US8802644、US9394234、US20100324120、US20150166465、US20170143631、WO2010144740A1、CA2732229 A1、EP2321414A1、US20110223665、US20130196434、WO2010011895A1、US20150087607 A1、US8846631、US20130123329、WO2011088309A1、WO2011163121 A1、US20130236968、US9012498 B2、CA2800401A1、CN103096875A、CN103096875B、EP2575764A2、EP2575764B1、US20120027803、US20160009637、WO2011153493A2、WO2011153493A3、US20120157511 A1、US8927513、US20150080457、WO2011005860A2、WO2011005860A3、US9476045 B2、US7723509、US8426377、US8865677、US20050256069、US20100267941、US20130281685、US20150073133、US20160376591、US20170035796、WO2017027350、CA2942533A1、CN106413402A、EP3116316A1、US20170015658、WO2017048962 A1、WO2017048950A1、WO2017048954A1、WO2015138895 A1、EP3139954 A1、CA2948580A1、WO2015172128A1、US20170002356 A1、US9410154 B2、CA2853613A1、CN103370415A、

EP2633051A1、EP2633051A4、EP2633051B1、EP3124610A1、US9080174、US20130296401、US20150344885、WO2012055362A1、WO2012109798 A1、WO2016176745 A1、CA2732146 A1、CN102164948A、EP2307446A1、EP2307446A4、US20130190223、WO2010012073A1、US9200038B2、CA2821009A1、CN103443119A、EP2651965A1、US20140142033、US20160207961、WO2012079172A1、WO2009094190 A3、CA2713105A1、CA2713105C、CN101977610A、CN101977610B、CN102670628A、CN102670628B、CN105055432A、EP2254582A2、EP2254582A4、EP2254582B1、EP3085377A1、US8993542、US20110021464、WO2009094190A2、WO2009094191A2、WO2009094191A3、EP2563367 A4、CA2797601A1、EP2563367A1、US9278135、US20130072460、US20160158259、WO2011139709A2、WO2011139709A9、EP2869823 A1、CA2877335A1、CN104797259A、EP2869823A4、US20140011769、WO2014008344A1、US20160303147 A1、CA2685285A1、CN101678122A、CN102702260A、EP2155257A1、EP2155257B1、US20120010170、WO2008133966A1、US9006218 B2、CA2789443A1、CA2789443C、EP2534150A2、EP2534150A4、EP2534150B1、US20130035313、US20150203519、WO2011100698A2、WO2011100698A3、EP2842559 A2、EP1865967A2、EP1865967A4、EP2842559A3、US20070003608、US20110015149、WO2006110656A2、WO2006110656A3、WO2006110656A9、EP0350287 B1、CA1334846C、DE68929250D1、DE68929250T2、EP0350287A2、EP0350287A3、US5223263、WO1990000555A1、US6599887 B2、US20010033862、US9303051B2、CA2809679A1、CN103209985A、CN103209985B、CN105218580A、CN105998039A、EP2611818A2、EP2611818A4、EP2611818B1、EP3020720A1、US8569321、US20120058976、US20140046085、US20150329575、WO2012031045A2、WO2012031045A3、EP2012799 B1、EP2012799A2、EP2012799A4、US7749983、US7994143、US20080009462、US20100249056、WO2007130783A2、WO2007130783A3、US6448392 B1、DE69532642 T2、CA2205136A1、CA2205136C、DE69532642D1、EP0792275A1、EP0792275A4、EP0792275B1、US5696277、US6002029、WO1996015132A1、WO2013140250A1、CA2868055A1、EP2828384A1、US20150037809、WO2013140250A8、US9315788 B2、CA2832534A1、CN103608027A、CN103608027B、EP2694089A1、EP2694091A2、US20130117869、US20140115726、US20160298098、WO2012138927A2、WO2012138927A3、WO2012138939A1、CA2802822 A1、EP2582845A2、US20130196320、WO2012001527A2、WO2012001527A3、US9540623 B2、EP2729567A1、EP2729567B1、US20140234975、WO2013009525A1、WO2014198911 A1、US20160138047、EP2855671 A2、US20150203871、WO2013182910A2、WO2013182910A3、US20130045539 A1、CA2789962A1、CN102858966A、EP2536831A2、WO2011101696A1、WO2855666A2、WO2011101811A3、US20150067900 A1、EP2825190A2、EP2825190B1、EP3141259A2、EP3141259A3、WO2013136175A2、WO2013136175A3、WO2012138901 A1、EP2855666 A1、CA2874609A1、CA2874611A1、CN104718284A、EP2855667A1、US20130315884、US20140134142、US20150203817、US20160120905、US20160145337、WO2013176915A1、WO2013176916A1、WO2013176916A8、WO2014018601 A2、EP2877488A2、US20140230083、US20150225465、WO2014018601A3、CA2883502 A1、CN104769103A、EP2893004A1、WO2014039523A1、EP2582845A2、CA2802822A1、US20130196320、WO2012001527A2、WO2012001527A3、US9296769B2、CA2845553A1、CN103732594A、EP2744810A1、EP2744810B1、EP3070088A1、US8754065、

US20130065856、US20140187773、WO2013025788A1、WO2016168349 A1、US20160303095、WO2013116730 A1、CA2863662A1、CN104105484A、EP2809323A1、US20150105350、US20170056423、WO2013116720A1、US20170056424 A1、CA2935965A1、CN105960409A、EP3094637A1、US9487546、US20150197535、WO2015108780A1、CA2960436 A1、US20160108045、WO2016044182A1、US20150004239 A1、CA2860995A1、EP2802315A1、WO2013106732A1、EP1301519 A2、CA2416757A1、CA2416757C、CA2725819A1、CA2725819C、CA2893174A1、CN1291994C、CN1443189A、CN1706855A、CN100402539C、EP1301519B1、EP2682397A1、EP2682397B1、US7390791、US7803788、US20020119443、US20030219727、US20040018150、US20050009043、US20050124583、US20050124584、US20050124585、US20050159392、US20060024659、US20080227754、WO2002008241A2、WO2002008241A3、WO2016141092 A1、EP3097102A1、US20160289229、WO2016186967 A1、US20160333009、US20040224916 A1、CA2512319A1、CA2512475A1、CA2512475C、CN102670629A、CN102670629B、CN105596356A、DE602004014470D1、EP1583542A1、EP1583542B1、EP1583542B9、EP1585527A1、EP1923063A2、EP1923063A3、EP3025718A1、US8592397、US8716264、US9457036、US20040224917、US20060234982、US20060246130、US20090036408、US20090143314、US20140213556、US20150111855、US20150111856、WO2004064845A1、WO2004064845A8、WO2004064846A1、US6043230 A、US5922695、US5977089、US6069249、USRE38333、WO2016007765 A1、CA2954056A1、EP3166607A1、US20160008374、WO2017035230A1、US9624195 B2、US20160237062、WO2016105534A1、US20110150836 A1、WO2011079016A1、EP2793891 A1、CA2858090A1、US20130157973、WO2013096512A1、WO2009005687 A1、CA2691444A1、CA2691444C、CN101784548A、CN101784548B、EP2170888A1、EP2170888B1、US7968544、US8993755、US9611268、US20090047249、US20110236348、US20120244121、US20140135492、US20150239888、US8367670 B2、CA2745295A1、CA2745295C、CN102272134A、CN102272134B、CN103497192A、CN103497192B、EP2364314A1、EP2364314B1、EP2818469A1、EP2818469B1、US8629142、US8809527、US9127006、US9452166、US20100143301、US20130071354、US20140081022、US20140316132、US20160015713、US20170065592、WO2010077613A1、US9161934 B2、CA2777824A1、CA2777824C、CN102666541A、CN102666541B、EP2491035A1、US8507507、US8962652、US20110098248、US20140128389、US20150126509、WO2011049825A1、WO2016044183 A1、CA2960384A1、US9573952、US20160075707、US9469613B2、CA2951883A1、CN106458929A、EP3154950A1、US20150361050、US20160347719、WO2015191846A1、CA2772253 A1、EP2477987A1、US8476270、US20110124627、WO2011031965A1、WO2008005555 A1、CA2656427A1、CA2656427C、EP2038290A1、EP2038290B1、US8338593、US20080008682、US20090202484、WO2010002998 A1、

[0348] US8536187、US20110123493、WO2012109668 A1、CA2827080A1、CN103442732A、CN103442732B、EP2672992A1、EP2672992A4、US9403879、US20140023613、US20160317652、US20160114030 A1、CA2882839A1、CN104640565A、EP2897640A1、EP2897640A4、US9238679、US20130209395、WO2014047286A1、CA2833766 A1、CN103582648A、CN103582648B、CN106191060A、EP2699583A1、EP2699583A4、US8642752、US9034841、US9127278、US20130035366、US20140107184、US20140357701、US20160046945、WO2012145697A1、

CA2921167 A1、CA2921162A1、CA2921509A1、CA2921514A1、CA2921518A1、CN105377887A、CN105378082A、CN105378085A、CN105392488A、EP2991656A2、EP2991656A4、EP2991661A1、EP2991661A4、EP2992009A1、EP2992009A4、EP2992097A2、EP2992097A4、EP2992098A2、EP2992098A4、US9127276、US9145558、US9163239、US9181549、US9181550、US20140343123、US20150126718、US20150126719、US20150126720、US20150176007、US20160017323、US20160076030、US20160076032、US20160090595、US20160090596、WO2014179620A1、WO2014179625A1、WO2014179626A2、WO2014179626A3、WO2014179627A2、WO2014179627A3、WO2014179627A9、WO2014179629A2、WO2014179629A3、WO2014179629A8、US9550988 B2、CA2667055A1、CA2667055C、EP2092065A1、EP2092065B1、EP2410053A1、EP2410053B1、EP2410054A1、EP2410054B1、US20100197762、WO2008049085A1、WO2017053995 A1、US9400280 B2、US20150274652、US9205079 B2、US8993771、US9579313、US20140275167、US20150174115、US20160158214、WO2014165128A2、WO2014165128A3、US20150197493 A1、CA2936241A1、CN106132932A、EP3094624A1、US9169212、US9505722、US20150225355、US20170015629、WO2015109130A1、US20170121329 A1、US9518057、US9527845、US9550779、US20160185777、US20160185778、US20160185779、US20170121328、WO2016109663A2、WO2016109663A3、WO2016109684A2、WO2016109684A3、WO2016109689A2、WO2016109689A3、US20160272599 A1、WO2016149581A1、WO2013096744 A1、CA2857344A1、CN104144913A、EP2794565A1、EP2794565A4、US8629274、US9061008、US9066932、US20130251673、US20140178337、US20140179665、US20150152073、US20150259324、US9115113 B2、CA2928003A1、CN106255684A、EP3068774A1、US20150132258、US20150315159、WO2015073774A1、US8629274 B2、CA2857344A1、CN104144913A、EP2794565A1、EP2794565A4、US9061008、US9066932、US20130251673、US20140178337、US20140179665、US20150152073、US20150259324、WO2013096744A1、US20160000812 A1、US9181288、US9339510、US20150197533、US20160185748 A1、US9597332 B2、US20160151375、US9090657 B2、CA2830827A1、CA2830831A1、CN103619869A、CN103619869B、CN103635484A、EP2691412A1、EP2691412B1、EP2691413A1、EP2691413B1、US9139613、US20120251581、US20140038885、WO2012131371A1、WO2012131377A1、EP2654753 A1、CA2822347A1、CN103619336A、US9271977、US20140080837、WO2012085553A1、US9119853 B2、CA2788761A1、CN102770139A、EP2533784A1、EP2533784B1、US20120295841、WO2011098809A1、WO2014032176 A1、CA2883785A1、CN104837501A、EP2890403A1、EP2890403A4、US9133458、US9200283、US9284556、US9533003、US20140065102、US20140369962、US20140369963、US20160263143、WO2016146598 A1、WO2017001307 A1、US9334268 B2、CA2938280A1、CN106232599A、EP3134402A1、US9447097、US20150299194、US20160222010、WO2015162075A1、US20170014423 A1、US9475775、US9597333、US20160257653、WO2016142250A1、WO EP2951305 A1、A1、WO2014056813A1、CA2884220A1、CN104736556A、EP2904003A1、US20160009772、WO2016055553 A1、EP2507381 A2、CA2781682A1、CN102770456A、EP2507381A4、US20130017200、WO2011069104A2、WO2011069104A3、WO2016120186 A1、WO2014037480 A1、CA2881322A1、CN104603125A、EP2892893A1、EP2892893B1、US9447086、US20150031687、US20160237078、WO2015173208 A9、CA2948946A1、CN106470688A、

EP3143142A2、US20160010093、WO2015173208A2、WO2015173208A3、WO2015177326 A1、CA2948589A1、CN106459039A、EP3145929A1、US9346815、US9604984、US20150336962、US20160237086、US20170145020、US20160010093 A1、CA2948946A1、CN106470688A、EP3143142A2、WO2015173208A2、WO2015173208A3、WO2015173208A9、WO2014184328 A1、CA2911214A1、CN105209470A、EP2997032A1、US9266904、US20140343032、US20160122363、US20170057952 A1、CA2948080A1、CN106459032A、EP3143020A1、WO2015173164A1、WO2016177655 A1、US20160326167、US9233978 B2、CA2935811A1、CN106061978A、EP3114128A1、US20150252057、US20160083383、WO2015132276A1、WO2017017043 A1、WO2016180743 A1、CA2952541 A1、CN106573898A、WO2016023877A1、EP2831060 A1、US9637485B2、US20160122344、WO2016071215A1、CA2865259A1、CN104144924A、CN104144924B、EP2831060B1、WO2013144129A1、US20130267517 A1、US20160052921、CA2893801A1、CN104955952A、US20150368642、WO2014118267A1、CA2577526 A1、CN101044151A、CN101044151B、DE602005015466D1、EP1794172A1、EP1794172B1、US7378402、US20060040890、WO2006021341A1、EP2920304 A1、CA2889044A1、CA2889596A1、CN104837996A、CN104884618A、EP2920307A1、US20150275212、US20150291958、WO2014076195A1、WO2014076196A1、WO2016164619 A3、WO2016164619A2、WO2007070598 A3、CN101437397A、CN101437397B、CN102796155A、CN102796155B、EP1968612A2、EP1968612A4、EP1968612B1、EP3090748A1、US8076303、US8691787、US20070149462、US20120264709、US20140323554、US20160060287、WO2007070598A2、WO2007070598A8、WO2007070598A9、US9040234 B2、CN103298475A、EP2611451A2、EP2611451A4、US20120053226、US20150329864、WO2012030626A2、WO2012030626A3、WO2017004499A1、WO2016020538A1、US20130011435 A1、CA2770075A1、CN102573903A、CN102573903B、CN105535960A、EP2461826A2、US9393299、US20170072047、WO2011015656A2、WO2011015656A3、US20080311214A1、US20070237826、WO2007113665A2、WO2007113665A3、WO2008113606 A1、CA2684569A1、EP2124993A1、EP2124993B1、US7695960、US20070269460、EP0988391 B1、CA2292792A1、CA2292792C、DE69828167D1、DE69828167T2、EP0988391A2、US6399587、WO1998055639A2、WO1998055639A3、CA2656266C、CA2656266A1、CN101472610A、EP2029169A2、US20100129403、WO2007147529A2、WO2007147529A3、CA2887156 A1、CN104797242A、EP2903600A1、US20150250869、WO2014053571A1、US6692956B2、CA2358179A1、EP1203819A2、EP1203819A3、US20020106746、US20040121976、US6479290B1、CA2298064A1、DE69924808D1、EP1002120A1、EP1002120B1、WO1999061638A1、US20060140920A1、CA2199715A1、CA2199715C、DE69534633D1、DE69534633T2、EP0781344A1、EP0781344B1、US6960469、US20020107869、WO1996008574A1、US6110735 A、CA2182303A1、CA2182303C、DE69518910D1、DE69518910T2、DE69518910T3、DE69518910T4、EP0742834A1、EP0742834B1、EP0742834B2、EP0742834B9、US6281000、US7067310、US20020090715、WO1996017070A1、CA2276791 A1、DE69903229D1、DE69903229T2、DE69914382D1、DE69914382T2、EP0974668A1、EP0974668B1、EP1199368A2、EP1199368A3、EP1199368B1、US6475480、WO2002096939A2、CA2448908A1、CA2448908C、EP1390398A2、US20030108521、WO2002096939A3、US6133028 A、EP0784693 A1、CA2200696A1、DE69615650D1、

DE69615650T2、EP0784693B1、EP1096018A1、US6204060、US20030203488、WO1997004119A1、WO1992019752 A1、CA2086510A1、EP0537326A1、WO2001038361 A1、CA2392272A1、EP1242449A1、US7560527。

[0349] 制剂

[0350] 本文公开的药物组合物可呈通常如下所述的药学上可接受的盐形式。合适的药学上可接受的有机和/或无机酸的一些优选但非限制性的实例有盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸和柠檬酸，以及本身为已知的其它药学上可接受的酸(对其参考下面提到的参考文献)。

[0351] 当本公开的化合物含有酸性基团以及碱性基团时，本公开的化合物也可形成内盐，并且这类化合物在本公开的范围内。当本公开的化合物含有供氢杂原子(例如，NH)时，本公开还涵盖通过将氢原子转移至分子内的碱性基团或原子上而形成的盐和/或异构体。

[0352] 化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成和碱盐。合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、蔗糖盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐。合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐和锌盐。也可形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。关于合适的盐的综述，参见Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use,Stahl和Wermuth著(Wiley-VCH,2002)，其以引用的方式并入本文。

[0353] 可按前药的形式施用本文所述的化合物。前药可包括共价键合的载体，当对哺乳动物受试者施用时，所述载体释放活性母体药物。可通过以一定的方式修饰化合物中存在的官能团来制备前药，所述方式使得修饰物在常规操作中或在体内裂解成母体化合物。前药包括例如这样的化合物，其中羟基与当对哺乳动物受试者施用时裂解以形成游离羟基的任何基团键合。前药的实例包括但不限于化合物中的醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。将化合物结构化为前药的方法是已知的，例如见于Testa和Mayer,Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism,Wiley(2006)。通过由水解酶转化前药，酰胺、内酰胺、肽、羧酸酯、环氧化物的水解，或者无机酸酯的裂解，典型的前药形成活性代谢物。已显示酯前药在体内容易降解以释放相应的醇。参见例如Imai,Drug Metab Pharmacokinet.(2006)21(3):173-85，标题为“Human carboxylesterase isozymes:catalytic properties and rational drug design”。

[0354] 用于本公开的药物组合物通常包含有效量的化合物和合适的药学上可接受的载体。可按本身为已知的方式制备制剂，其通常涉及将至少一种根据本公开的化合物与一种或多种药学上可接受的载体混合，并且如果需要的话，必要时在无菌条件下与其它药物活性化合物组合。参考6,372,778号美国专利、6,369,086号美国专利、6,369,087号美国专利和6,372,733号美国专利及上面提到的进一步的参考文献以及标准手册，如最新版的

Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0355] 一般来说，对于药物用途，可以将化合物配制为包含至少一种化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及任选一种或多种进一步的药学活性化合物的药物制剂。

[0356] 本公开的药物制剂优选呈单位剂型，并且可以被适当地包装，例如包装在盒、泡罩、小瓶、瓶子、小药囊、安瓿中或在任何其它合适的单剂量或多剂量保持器或容器(其可被适当地贴标签)中；任选有含产品信息和/或使用说明的一张或多张宣传页。一般来说，这类单位剂量将含有1mg与1000mg之间且通常是5mg与500mg之间的至少一种本公开的化合物，例如每单位剂量约10、25、50、100、200、300或400mg。

[0357] 可通过多种途径施用化合物，包括口服、经眼、经直肠、透皮、皮下、静脉内、肌内或鼻内途径，这主要取决于所用的具体制剂。通常将以"有效量"施用化合物，这意味着经适当施用的任何量的化合物足以在施用的受试者中实现所需的治疗或预防效果。通常，根据要预防或治疗的病状和施用途径，这种有效量通常将在每天每千克患者体重0.01至1000mg之间，更常见的是在每天每千克患者体重0.1mg与500mg之间，如1mg与250mg之间，例如约5、10、20、50、100、150、200或250mg，其可作为单次日剂量、分成一个或多个日剂量施用。要施用的量、施用途径和进一步的治疗方案可由治疗临床医生根据诸如患者的年龄、性别和一般状况以及要治疗的疾病/症状的性质和严重程度的因素决定。参考6,372,778号美国专利、6,369,086号美国专利、6,369,087号美国专利和6,372,733号美国专利及上面提到的进一步的参考文献以及标准手册，如最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0358] 对于口服施用形式，可将化合物与诸如赋形剂、稳定剂或惰性稀释剂的合适添加剂混合，并借助于习惯的方法制成合适的施用形式，如片剂、包衣片剂、硬胶囊、水溶液、醇溶液或油性溶液。合适的惰性载体的实例有阿拉伯树胶、氧化镁、碳酸镁、磷酸钾、乳糖、葡萄糖或淀粉，特别是玉米淀粉。在这种情况下，可以干颗粒和以湿颗粒两种形式进行制备。合适的油性赋形剂或溶剂是植物油或动物油，如葵花油或鳕鱼肝油。用于水溶液或醇溶液的合适溶剂是水、乙醇、糖溶液或其混合物。聚乙二醇和聚丙二醇也可用作其它施用形式的进一步的助剂。作为速释片剂时，这些组合物可含有微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和乳糖和/或本领域中已知的其它赋形剂、粘结剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂。

[0359] 当通过鼻气雾剂或吸入施用时，可根据药物制剂领域中熟知的技术来制备组合物，并且可将其制备为盐水中的溶液，使用苄醇或其它合适的防腐剂、用以提高生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或本领域中已知的其它增溶剂或分散剂。用于以气雾剂或喷雾剂形式施用的合适药物制剂例如是本公开的化合物或其生理学上可耐受的盐在药学上可接受的溶剂(如乙醇或水)或这类溶剂的混合物中的溶液、悬浮液或乳液。如果需要的话，制剂可另外含有其它药物助剂，如表面活性剂、乳化剂和稳定剂以及推进剂。

[0360] 对于皮下或静脉内施用，将化合物(如果需要的话)与其习惯用的物质如增溶剂、乳化剂或进一步的助剂制成溶液、悬浮液或乳液。也可将化合物冻干，并将得到的冻干物用于例如制备注射或输注制剂。合适的溶剂例如是水、生理盐水溶液或醇(例如乙醇、丙醇、甘油)、糖溶液(如葡萄糖或甘露糖醇溶液)或所提到的各种溶剂的混合物。可根据已知技术配制可注射溶液或悬浮液，使用合适的无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂，如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液或等渗氯化钠溶液，或者合适的分散剂或润湿剂和助悬剂，如无菌

温和性固定油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯，以及脂肪酸，包括油酸。

[0361] 当以栓剂的形式经直肠施用时，可通过将式I的化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备制剂，所述赋形剂如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，它们在常温下是固体，但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0362] 在某些实施方案中，预期这些组合物可以是延时释放制剂。典型的延时释放形式利用肠溶包衣。通常，将屏障应用于口服药物，其控制药物在消化系统中被吸收的位置。肠溶包衣防止药物在其到达小肠之前释放。肠溶包衣可含有多糖的聚合物，如麦芽糖糊精、黄原胶、硬葡聚糖右旋糖酐、淀粉、海藻酸盐、普鲁兰多糖、透明质酸、甲壳质、壳聚糖等；其它天然聚合物，如蛋白质(白蛋白、明胶等)、聚-L-赖氨酸；聚(丙烯酸)钠；聚(甲基丙烯酸羟烷基酯)(例如聚(甲基丙烯酸羟乙酯))；聚羧乙烯(例如Carbopol™)；卡波姆；聚乙烯吡咯烷酮；树胶，如瓜尔胶、阿拉伯树胶、刺梧桐树胶、印度树胶、刺槐豆胶、罗望子胶、结冷胶、黄蓍胶、琼脂、果胶、谷蛋白等；聚(乙烯醇)；乙烯乙烯醇；聚乙二醇(PEG)；和纤维素醚，如羟甲基纤维素(HMC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、甲基纤维素(MC)、乙基纤维素(EC)、羧乙基纤维素(CEC)、乙基羟乙基纤维素(EHEC)、羧甲基羟乙基纤维素(CMHEC)、羟丙基甲基-纤维素(HPMC)、羟丙基乙基纤维素(HPEC)和羧甲基纤维素钠(Na-CMC)；以及任何上述聚合物的共聚物和/或(简单)混合物。某些上面提到的聚合物可通过标准技术进一步交联。

[0363] 聚合物的选择将由本公开的组合物中使用的活性成分/药物的性质以及所需的释放速率决定。特别地，本领域技术人员将会了解的是，例如在HPMC的情况下，较高的分子量通常将会提供药物从组合物中较慢的释放速率。更进一步地，在HPMC的情况下，甲氧基和羟基丙氧基的不同取代度将会导致药物从组合物中释放速率的变化。在这方面，且如上所述，可取的是以包衣的形式提供本公开的组合物，其中通过例如不同分子量的两种或更多种聚合物的共混物来提供聚合物载体，以便产生特别要求或所需的释放曲线。

[0364] 聚丙交酯、聚乙交酯及其共聚物聚(丙交酯-共-乙交酯)的微球可用于形成缓释蛋白质递送系统。可通过多种方法将蛋白质包埋在聚(丙交酯-共-乙交酯)微球储库中，包括用水性蛋白质和有机溶剂型聚合物形成油包水乳液(乳液法)、用固体蛋白质分散在溶剂型聚合物溶液中形成油包固体悬浮液(悬浮法)或者通过将蛋白质溶解在溶剂型聚合物溶液中(溶解法)。可将聚(乙二醇)连接于蛋白质(PEG化)以增大循环治疗性蛋白质的体内半衰期，并降低免疫反应的可能性。

[0365] 也可通过用以产生药学上可接受的载体的常规方法制备脂质体悬浮液(包括靶向病毒抗原的脂质体)。这可能适于递送根据本发明的核苷化合物的游离核苷、酰基核苷或磷酸酯前药形式。

[0366] 要了解的是，本发明的核苷具有若干个手性中心，并且可以光学活性和外消旋形式存在和分离。一些化合物可表现出多晶型。要理解的是，本发明涵盖具有本文所述的有用性质的本发明化合物的任何外消旋、光学活性、非对映异构、多晶型或立体异构形式，或其混合物。如何制备光学活性形式是本领域中熟知的(例如，通过重结晶技术拆分外消旋形式、通过由光学活性起始物质合成、通过手性合成或者通过使用手性固定相的色谱分离)。

[0367] 核苷的碳是手性的，它们的非氢取代基(分别为碱基和CHOR基团)相对于糖环体系可以呈顺式(在同一侧)或反式(在相反侧)。因此由以下构型表示四种光学异构体(当将水

平面中的糖部分定向成使得氧原子在后面时)：顺式(两个基团都“向上”，这对应于天然存在的β-D核苷的构型)、顺式(两个基团都“向下”，这是非天然存在的β-L构型)、反式(C2’取代基“向上”且C4’取代基“向下”)和反式(C2’取代基“向下”且C4’取代基“向上”)。“D-核苷”是呈天然构型的顺式核苷，且“L-核苷”是呈非天然存在构型的顺式核苷。

[0368] 同样，大多数氨基酸是手性的(标示为L或D，其中L对映体为天然存在的构型)，并且可作为单独的对映体存在。

[0369] 获得光学活性物质的方法的实例是本领域中已知的，并且包括至少以下方法。i)晶体的物理分离—借以手动分离个别对映体的宏观晶体的技术。如果存在单独的对映体，即物质是聚集体(conglomerate)，且晶体在视觉上是明显不同的，则可以采用这种技术；ii)同时结晶—借以从外消旋体的溶液中单独结晶个别对映体的技术，仅在后者是呈固态的聚集体时才有可能；iii)酶促拆分—借以通过对映体与酶反应的不同速率而部分或完全分离外消旋体的技术；iv)酶促不对称合成—合成的至少一个步骤利用酶促反应以得到所需对映体的对映异构纯或富集的合成前体的合成技术；v)化学不对称合成—在于产物中产生不对称性(即，手性)的条件下由非手性前体合成所需对映体的合成技术，其可使用手性催化剂或手性助剂来实现；vi)非对映体分离—外消旋化合物与对映异构纯试剂(手性助剂)反应的技术，其将个别对映体转化成非对映体。然后借助它们现在更明显的结构差异通过色谱法或结晶法分离所得的非对映体，并且随后除去手性助剂以得到所需的对映体；vii)一级和二级不对称转化—一种技术，通过这种技术使来自外消旋体的非对映体平衡，以在来自所需对映体的非对映体的溶液中产生优势，或者其中来自所需对映体的非对映体的优先结晶扰乱平衡，使得最终原则上所有物质都由所需对映体转化为结晶非对映体。然后从非对映体中释放所需的对映体；viii)动力学拆分—这种技术是指借助在动力学条件下对映体与手性非外消旋试剂或催化剂反应速率不相等而实现外消旋体的部分或完全拆分(或部分拆分的化合物的进一步拆分)；ix)由非外消旋前体进行的对映异构特异性合成—一种合成技术，借以由非手性起始物质获得所需对映体，且其中在合成过程中立体化学完整性不受损或仅最小程度地受损；x)手性液相色谱法—由于外消旋体的对映体与固定相的相互作用不同而借以在液体流动相中将其分离的技术。固定相可由手性物质组成，或者流动相可含有另外的手性物质以引起不同的相互作用；xi)手性气相色谱法—一种技术，借以将外消旋体挥发，并且由于对映体在气态流动相中与含有固定非外消旋手性吸附剂相的柱的相互作用不同而将其分离；xii)用手性溶剂萃取—由于一种对映体优先溶解于特定手性溶剂当中而借以将对映体分离的技术；xiii)穿过手性膜的传输—将外消旋体放置成与薄膜屏障相接触的技术。屏障通常将两种可混溶的流体隔开，一种含有外消旋体，并且诸如浓度或压力差的驱动力引起穿过膜屏障的优先传输。由于膜的非外消旋手性性质仅允许外消旋体的一种对映体通过而发生分离。在一个实施方案中采用手性色谱法，包括模拟移动床色谱法。许多种手性固定相是市售的。

[0370] 本文所述的一些化合物含有烯属双键，并且除另有说明外，这意味着包括E和Z两种几何异构体。

[0371] 此外，本文所述的一些核苷可作为互变异构体存在，如酮-烯醇互变异构体。本发明的化合物内旨在涵盖个别互变异构体以及其混合物。

[0372] 实施例

[0373] 下面给出以下实施例以说明根据所公开的主题的方法、组合物和结果。这些实施例并不旨在包括本文公开的主题的所有方面，而是说明代表性的方法、组合物和结果。这些实施例并不旨在排除对本领域技术人员来说是显而易见的本发明的等同方案和变化方案。

[0374] 已经努力确保关于数字(例如，量、温度等)的准确性，但应考虑到一些误差和偏差。除另指出外，份数是重量份，温度以℃计或处于环境温度，且压力为大气压或接近大气压。反应条件有许多变化和组合，所述反应条件如组分浓度、温度、压力以及可用于优化由所述方法得到的产物纯度和产率的其它反应范围和条件。优化这类过程条件将仅需合理和常规的实验。

[0375] 实施例1:HBV测定

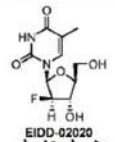
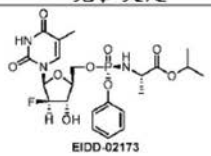
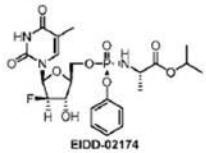
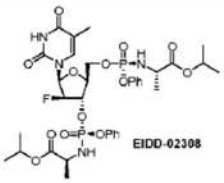
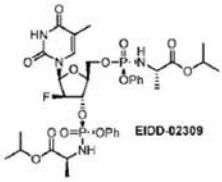
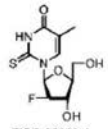
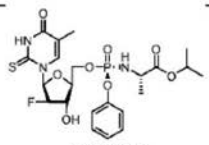
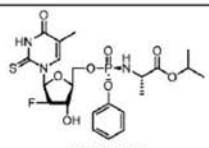
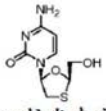
[0376] 将含10％胎牛血清的RPMI1640培养基中的HepG2.2.15细胞(100μL)以每孔1x 10^4 个细胞的密度添加到96孔板的所有孔中，并将板在37℃下在5％CO_2的环境中温育24小时。温育后，将在含10％胎牛血清的RPMI1640培养基中制备的测试化合物的六个十倍系列稀释液一式三份地添加到板的个别孔中。板中的六个孔接受单独的培养基作为仅病毒的对照。将板在37℃下在5％CO_2的环境中温育6天。在第3天用含有指示浓度的每种化合物的培养基进行培养基更换。从每个孔中收集一百微升上清液，用于通过qPCR分析病毒DNA，并在第六天通过细胞培养物单层的XTT染色评估细胞毒性。

[0377] 将在第六天收集的细胞培养物上清液十微升在qPCR稀释缓冲液(40μg/mL剪切鲑鱼精子DNA)中稀释并煮沸15分钟。使用Applied Biosystems 7900HT序列检测系统和辅助性SDS 2.4软件，在386孔板中进行定量实时PCR。对每个样品的五微升(5μL)煮沸的DNA以及定量DNA标准品的连续10倍稀释液进行实时Q-PCR，使用铂定量PCR SuperMix-UDG(Invitrogen)和特异性DNA寡核苷酸引物(IDT，Coralville，ID)HBV-AD38-qF1(5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3')(SEQ ID NO:1)、HBV-AD38-qR1(5'-AGT CCA AGA GTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3')(SEQ ID NO:2)和HBV-AD38-qP1(5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1)(SEQ ID NO:3)，每种引物的最终浓度为0.2μM，总反应体积为15μL。通过SDS.24软件由标准曲线内插每个样品中的HBV DNA拷贝数，并将数据导入Excel电子表格进行分析。

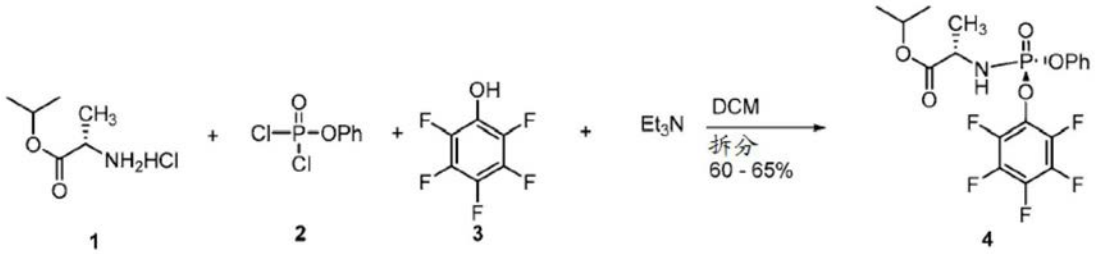
[0378] 通过测量经处理的组织培养板中四唑鎓染料XTT的减少得出测试物质的50％细胞毒性浓度。XTT被线粒体酶NADPH氧化酶代谢为代谢活性细胞中的可溶性甲瓒产物。每天将XTT溶液制备为在PBS中1mg/mL的储液。制备在PBS中0.15mg/mL的吩嗪硫酸甲酯(PMS)储备溶液并在-20℃下在黑暗中储存。临使用前通过在每1mL XTT溶液中添加40μL PMS来制备XTT/PMS溶液。将五十微升XTT/PMS添加到板的每个孔中，并将板在37℃下温育2-4小时。已根据经验确定2-4小时温育是在XTT染料随每个测定的指示细胞数减少的线性响应范围内。使用粘合板密封件代替盖子，将密封板倒置数次以混合可溶性甲瓒产物，并用Molecular Devices SpectraMax Plus 384分光光度计在450nm(650nm参考波长)下读板。通过Softmax 4.6软件收集数据并导入Excel电子表格进行分析。数据汇总在表1中。

[0379] 表1：

[0380]

结构和I.D.	HBV功效测定		细胞毒性 (CC_{50} μM)								
	EC50 (uM)	HepG2 CC_{50} (μM)	Huh-7	HepG2	BxPC3	CEM	A204	IEC-6	H9c	A549	Vero
 EIDD-02020 克拉夫定	0.46	> 100	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400	> 400
 EIDD-02173	1.71	> 100	> 400	> 400	> 400	140	330	307	344	> 400	> 400
 EIDD-02174	4.29	> 100	290	> 400	> 400	> 400	374	338	311	> 400	> 400
 EIDD-02308	2.9	> 100									
 EIDD-02309	2.39	85.1									
 EIDD-02333-1	> 100	> 100									
 EIDD-02334-1	> 100	> 100									
 EIDD-02335-1	> 100	> 100									
 3TC (拉米夫定)	0.14	> 10	> 400	> 400	> 400						

[0381] 实施例2：(S)-2-[-(S)-2-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰氨基]丙酸异丙酯的制备

[0382] 

[0383] 向含有(S)-2-氨基丙酸异丙酯盐酸盐(72.0g,430mmol)的烧瓶中装入二氯磷酸苯酯(64.2mL,430mmol)和二氯甲烷(DCM,1200mL)。将混合物用干冰丙酮浴冷却到-70至-78℃,然后经30分钟的时段滴加三乙胺(120mL,859mmol)进行处理。将混合物在-70至-78℃下再搅拌30分钟,然后升温至环境温度并搅拌1h。

[0384] 然后将反应混合物在冰浴中冷却到0-5℃,并经30分钟的时段添加到2,3,4,5,6-五氟苯酚(79g,430mmol)和三乙胺(59.9mL,430mmol)在100mL DCM中的溶液中。将所得混合物在-70至-78℃下再搅拌30分钟,然后升温至环境温度并搅拌2h。

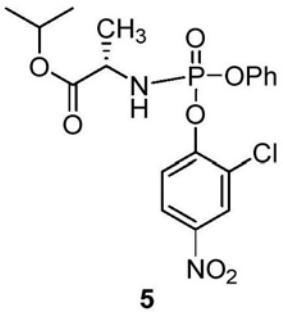
[0385] 滤出固体并用200mL乙酸乙酯洗涤固体滤饼。通过真空蒸馏浓缩滤液和洗涤液,直到剩下半固体残留物。将半固体残留物溶解在500mL乙酸乙酯中,并用水和盐水洗涤。将洗涤液用50mL乙酸乙酯再萃取。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥并浓缩,得到粗外消旋产物210g(100%收率)。基于NMR表征,外消旋产物似乎是两种非对映体的1:1混合物。

[0386] 通过以下方案实现外消旋产物的动力学拆分以制备所需的SS非对映体。

[0387] 1)将粗外消旋混合物在500mL的20%乙酸乙酯/己烷中浆化,并添加到5g五氟苯酚、10mL三乙胺和100mg二甲基氨基吡啶在20mL的20%乙酸乙酯/己烷中的溶液中。将反应混合物升温至45-50℃保持30分钟,并将浆液搅拌过夜。通过过滤收集白色固体并用200mL的20%乙酸乙酯/己烷和100mL己烷洗涤。将产物在40℃和真空下干燥,得到白色固体(重量:98g)。基于NMR表征,产物似乎基本上是SS非对映体。

[0388] 2)合并来自上述反应的滤液和洗涤液并浓缩,得到如通过NMR显示主要为SS非对映体的半固体连同其它杂质。将此残留物溶解在150mL乙酸乙酯中,并用50mL的1N HCl、水和5%K_2CO_3溶液洗涤。将有机层干燥并浓缩。将白色残留物在100mL的20%乙酸乙酯/己烷中浆化,并通过过滤收集固体。然后将滤饼用20%乙酸乙酯/己烷、己烷洗涤并干燥。所得白色固体的重量为22g。基于^1H-和^{31}P-NMR表征,产物似乎基本上是SS非对映体。拆分后产物的总重量:120g(61.6%收率)。

[0389] 实施例3:2-氯-4-硝基苯基磷酰胺化物(5)的合成

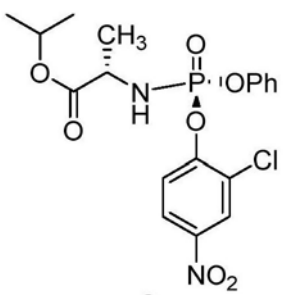
[0390] 

5

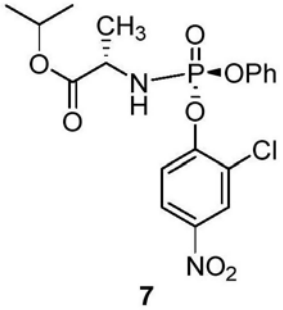
[0391] 将二氯磷酸苯酯(60g,42.5mL,284mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液冷却到0℃,然后用(S)-2-氨基丙酸异丙酯盐酸盐(47.7g,284mmol)处理。将混合物进一步冷却到-78℃,并经1h时段用三乙胺(57.6g,79mL,569mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液逐滴处理。将

反应混合物升温至0℃保持30分钟，然后经20分钟时段用预先形成的2-氯-4-硝基苯酚(46.9g，270mmol)和三乙胺(28.8g，39.6mL，284mmol)在二氯甲烷(120mL)中的混合物处理。在0℃下2h后，通过烧结漏斗过滤混合物，并将收集的滤液浓缩至干。将粗胶状物溶解在MTBE(500mL)中，并用0.2M K_2CO_3(2x 100mL)洗涤，接着用10％盐水(3x 75mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥，过滤并通过旋转蒸发器浓缩至干，得到非对映体混合物(100g，93％)，为淡黄色油状物。

[0392] 实施例4:化合物5非对映体的分离

[0393] 

6

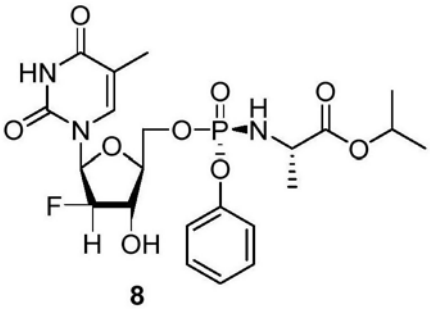


7

[0394] 将非对映体混合物5(28g，63.2mmol)溶解在2:3乙酸乙酯:己烷(100mL)中并冷却到-20℃。16h后，通过过滤收集所得白色固体，并在高真空下干燥，得到16:1S_p:R_p-非对映体混合物(5.5g，19.6％)。浓缩母液，并将所得残留物溶解在2:3乙酸乙酯:己烷(50mL)中。在-10℃下16h后，收集所得白色固体并在高真空下干燥，得到1:6S_p:R_p-非对映体混合物(4g，14％)。将16:1S_p:R_p-非对映体混合物(5.5g，12.4mmol)悬浮在热己烷(50mL)中，并用乙酸乙酯(大约10mL)缓慢处理，直到完全溶解。冷却到0℃后，通过过滤收集所得白色固体，用己烷洗涤，并在高真空下干燥，得到6的S_p-非对映体(4.2g，76％)，为单一异构体。

[0395] 将1:6S_p:R_p-非对映体混合物(4g，12.4mmol)悬浮在热己烷(50mL)中，并用乙酸乙酯(大约5mL)缓慢处理，直到完全溶解。冷却到0℃后，通过过滤收集所得白色固体，用己烷洗涤，并在高真空下干燥，得到7的R_p-非对映体(3.2g，80％)，为单一异构体。

[0396] 实施例5:化合物8的合成

[0397] 

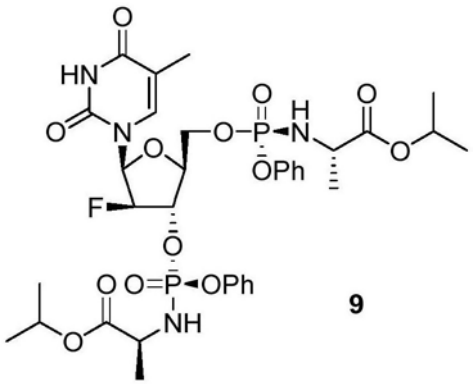
8

[0398] 向干燥的100mL烧瓶中添加1-((2S，3S，4S，5S)-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2，4(1H，3H)-二酮(300mg，1.153mmol)和THF(15mL)。在氮气下将悬浮液在冰浴中冷却。经由注射器添加叔丁基氯化镁(2.260mL，2.260mmol)，形成澄清溶液。将混合物在环境温度下搅拌30分钟并再次冷却到0℃。在0℃下经10分钟时段经由注射器添加化合物4在THF(20mL)中的溶液。将所得微黄色溶液在室温下搅拌过夜。

[0399] 将反应物冷却到0℃并用5mL的2N HCl淬灭。然后使反应物升温至室温并搅拌30分钟。接下来，添加30mL甲苯，并将所得各层分离。将有机层用1N HCl(1X 20mL)、水(20mL)、

5％K_2CO_3水溶液(2X 30mL)和盐水(30mL)洗涤。将所有水层用甲苯(30mL)再萃取，并用5％K_2CO_3(1X 30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥并浓缩，得到油性残留物。用1％、然后用2.5％的MeOH/DCM洗脱，将产物在15克硅胶上纯化。在2.5％MeOH/DCM中得到产物，为单点状产物。

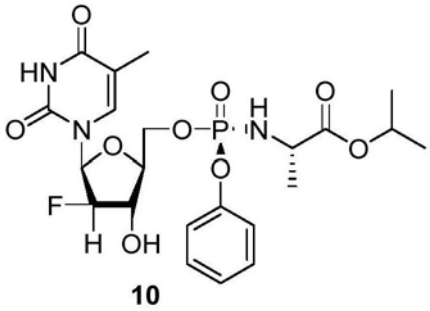
[0400] 实施例6：化合物9的制备

[0401] 

9

[0402] 从合成化合物8的反应混合物中分离化合物。

[0403] 实施例7：化合物10的合成

[0404] 

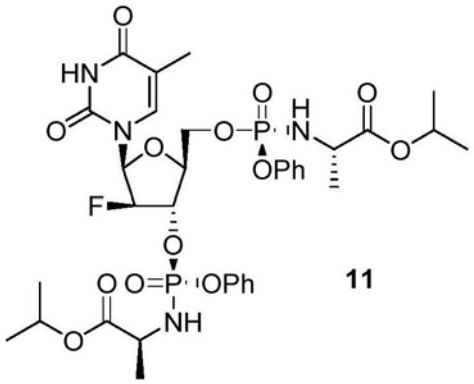
10

[0405] 向干燥的100mL烧瓶中添加1-((2S,3S,4S,5S)-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(400mg，1.537mmol)和THF(20mL)。在氮气下将悬浮液在冰浴中冷却。经10分钟的时段滴加叔丁基氯化镁(1.691mL，1.691mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌30分钟，然后使其升温至室温并搅拌30分钟。经10-50分钟的时段在室温下滴加(2S)-2-(((2-氯-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(817mg，1.845mmol)在THF(150mL)中的溶液。将所得溶液在环境温度下搅拌过夜。

[0406] 将反应物冷却到0℃，并用5mL的2N HCl淬灭。然后使反应混合物升温至室温并搅拌30分钟。接下来，添加30mL甲苯并将各层分离。将有机层用1N HCl(1X 20mL)、水(20mL)、5％K_2CO_3水溶液(2X 30mL)和盐水(30mL)洗涤。将所有水层用甲苯(30mL)再萃取，并用5％K_2CO_3(1X 30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥并浓缩，得到油性残留物。

[0407] 用1％、然后用2.5％的MeOH/DCM洗脱，将产物在15克硅胶上纯化。在2.5％MeOH/DCM中得到产物。

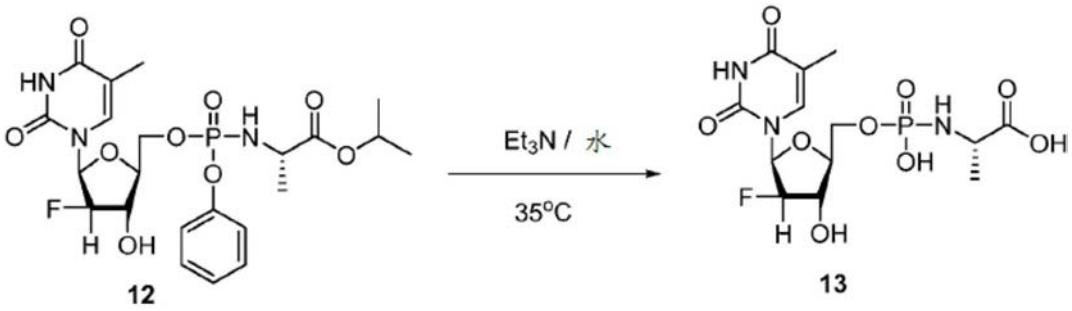
[0408] 实施例8：化合物11的制备

[0409] 

11

[0410] 从合成化合物10的反应混合物中分离化合物。

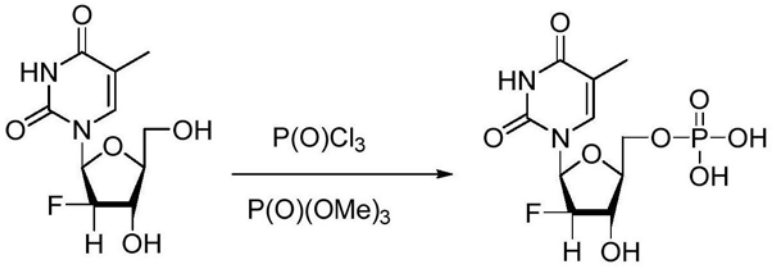
[0411] 实施例9:化合物13的合成

[0412] 

12 13

[0413] 向可密封压力管中装入搅拌棒、12(0.132g,0.25mmol)、三乙胺(12.5mL)和水(12.5mL)。将管密封并在35℃下加热搅拌过夜。16h后,将反应容器冷却到室温并打开,将内含物转移到圆底烧瓶中。通过旋转蒸发浓缩混合物,得到～200mg粗品,将其在水与二氯甲烷(各30mL)之间分配。弃去有机层并通过旋转蒸发浓缩水层,得到～150mg粗品,将其溶于MeOH并固定在硅藻土上。在Combiflash(12g柱,iPrOH至7:2:1iPrOH:浓NH_4OH:水梯度)上进行自动快速色谱操作,得到产物,为湿铵盐。将固体溶于水,在干冰浴中冷冻并冻干,得到13(0.089g,81%),为絮状白色固体,通过^1H NMR分析确定其纯度为～94%:^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)d 7.66(t,J＝1.4Hz,1H),6.18(dd,J＝15.4Hz,4.3Hz,1H),5.00(ddd,J＝52.6Hz,4.2Hz,3.3Hz,1H),4.42(ddd,J＝19.8Hz,4.7Hz,3.4Hz,1H),4.05-3.95(m,3H),3.76(dq,J＝8.9Hz,7.0Hz,1H),1.92(d,J＝1.2Hz,3H),1.35(d,J＝7.0Hz,1H);^1H NMR(400MHz,D_2O)d 7.65(t,J＝1.3Hz,1H),6.25(dd,J＝15.2Hz,4.4Hz,1H),5.16(ddd,J＝51.9Hz,4.3Hz,3.5Hz,1H),4.48(ddd,J＝19.9Hz,5.4Hz,3.5Hz,1H),4.10-3.93(m,3H),3.62(dq,J＝8.7Hz,7.0Hz,1H),1.88(d,J＝1.2Hz,3H),1.28(d,J＝7.1Hz,3H);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 7.64(t,J＝1.4Hz,1H),6.13(dd,J＝13.2Hz,4.9Hz,1H),5.07(dt,J＝53.3Hz,4.6Hz,1H),4.26(dt,J＝20.4Hz,4.7Hz,1H),3.92-3.75(m,3H),3.45-3.35(m,1H,与宽的水峰重叠),1.80(d,J＝1.2Hz,3H),1.14(d,J＝7.2Hz,3H);^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)d 177.1,163.8,150.3,136.5,109.0,95.4(d,J＝190.4Hz),82.1(d,J＝16.6Hz),81.9(t,J＝7.1Hz),72.9(d,J＝23.3Hz),62.6,50.8,19.8(d,J＝6.5Hz),12.1;^{31}P NMR(162MHz,DMSO-d_6)d 6.04(s);ESI-MS:m/z 412.0($[M+H]^+$)。

[0414] 实施例10:化合物15的合成

[0415] 

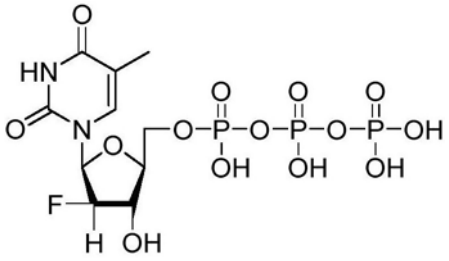
14 15

[0416] 向圆底烧瓶中装入克拉夫定(14)(0.143g,0.55mmol),并将两者在50℃真空烘箱中干燥过夜。将烧瓶取出并在氮气下冷却到室温,在搅拌下将固体溶解在磷酸三甲酯(1.375mL)中。将溶液冷却到0℃,并经由注射器滴加磷酰三氯(0.126g,0.825mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3h,此时通过TLC分析显示反应很少。经由注射器滴加第二等份的磷酰三氯(0.422g,2.75mmol),并将混合物在-5℃冷冻箱中储存过夜。在此温度下20h后,将混合物倒入水(20mL)里,并用氯仿(2x 20mL)洗涤水层。然后通过添加浓氨水将水层中和至pH=7,再次用氯仿(1x 20mL)洗涤,并通过旋转蒸发浓缩(浴温25℃)。将所得粗半固体悬浮在MeOH中并固定在硅藻土上。在Combiflash(12g柱,iPrOH至7:2:1iPrOH:浓NH_4OH:水梯度)上进行自动快速色谱操作,得到~200mg湿白色固体。将固体溶解在水中,在干冰浴中冷冻并冻干,得到15(0.055g,29%),为絮状白色固体,通过^1H NMR分析确定其纯度为~95%:^1H NMR(400MHz,D_2O)d7.69(t,J=1.5Hz,1H),6.28(dd,J=15.6Hz,4.4Hz,1H),5.18(ddd,J=51.8Hz,4.4Hz,3.3Hz,1H),4.51(ddd,J=19.6Hz,5.2Hz,3.2Hz,1H),4.16-4.01(m,3H),1.89(d,1.2Hz,3H);^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)d 7.60(s,1H),6.11(dd,J=13.8Hz,4.6Hz,1H),5.03(dt,J=53.2Hz,4.4Hz,1H),4.29(dt,J=20.2Hz,3.6Hz,1H),3.90(br m,3H),1.79(d,1.2Hz,3H);^{13}C NMR(100MHz,DMSO-d_6)d163.8,150.3,136.6,109.0,95.3(d,J=190.0Hz),82.1(d,J=16.5Hz),81.9(t,J=6.4Hz),72.6(d,J=23.5Hz),62.6,12.2;^{31}P NMR(162MHz,DMSO-d_6)d 0.01(s);ESI-MS:m/z 339.0($[M+H]^+$)。

[0417] 实施例11:制备5'-三磷酸盐的一般程序

[0418] 将核苷类似物在50℃高真空下干燥18h,然后溶解在无水磷酸三甲酯(0.3M)中。添加PROTON-SPONGE™(1.5摩尔当量)后,将混合物冷却到0℃,并经15分钟时段经由微量注射器用磷酰氯(1.3摩尔当量)逐滴处理。在0℃下继续搅拌混合物4至6h,同时通过TLC(7:2:1异丙醇:浓NH_4OH:水)监测。一旦超过85%转化为单磷酸盐,则将反应混合物用双(三正丁基焦磷酸铵)(3摩尔当量)和三丁胺(6摩尔当量)在无水DMF(1mL)中的混合物处理。在0℃下且通过TLC(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)监测20分钟后,将混合物用三乙基碳酸氢铵(TEAB)的100mM溶液20mL处理,在室温下搅拌1h,然后用醚(3x 15mL)萃取。然后通过在DEAE SEPHADEX™ A-25树脂(11x 200mm)上采用50mM(400mL)至600mM(400mL)TEAB缓冲液梯度的阴离子交换色谱法纯化水相。通过tlc(11:7:2NH_4OH:异丙醇:水)分析10mL的级分。将含有三磷酸盐(以500mM TEAB洗脱)的级分合并,并通过旋转蒸发器(浴<25℃)浓缩。将所得固体在DI水(10mL)中进行复水,并通过冻干进行浓缩。

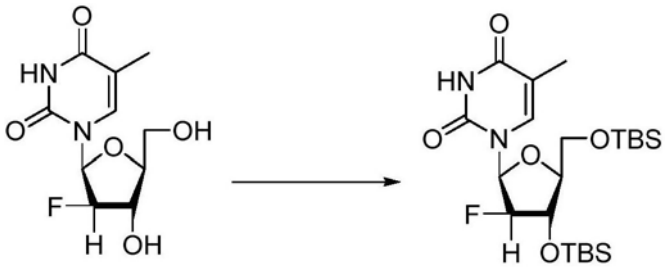
[0419] 实施例12:克拉夫定-5'-三磷酸盐(16)的合成

[0420] 

16

[0421] 采用5'-三磷酸盐合成的一般程序合成化合物16。

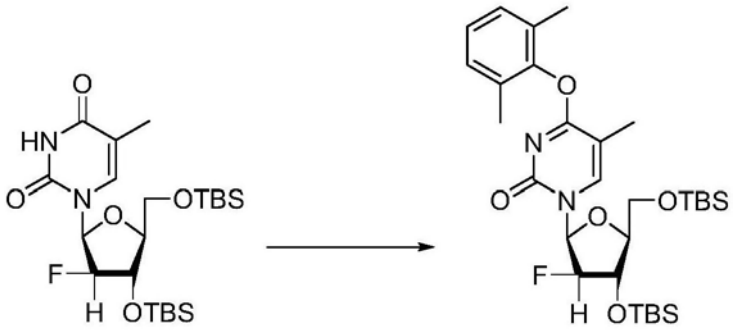
[0422] 实施例13:化合物17的合成

[0423] 

14 17

[0424] 在0℃和氩气下向14(0.980g,3.77mmol)在无水CH_2Cl_2(37.7mL)中的悬浮液中依次添加咪唑(0.769g,11.30mmol)、DMAP(0.046g,0.377mmol)和TBS三氟甲磺酸酯(2.162mL,9.42mmol)。将所得反应物在0℃下搅拌1小时。然后将反应混合物升温至室温并搅拌24小时。将反应混合物用H_2O、盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。除去溶剂后,将得到的无色残留物装载到ISCO柱(40g硅胶)上。收集含有产物的级分,并在旋转蒸发仪上浓缩,得到无色残留物,其在高真空下变成白色泡沫状物,得到17(1.8303g,99%收率)。

[0425] 实施例14:化合物18的合成

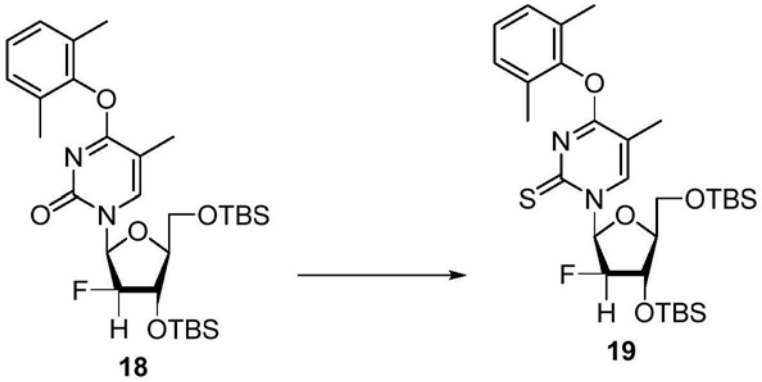
[0426] 

17 18

[0427] 在室温和氩气下向17(1.830g,3.74mmol)在CH_2Cl_2(30.0mL)中的无色溶液中依次添加DMAP(0.915g,7.49mmol)和三乙胺(1.096mL,7.86mmol)。冷却到0℃后,一次性添加2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(2.268g,7.49mmol)。将所得黄色反应物升温至室温并搅拌22小时。TLC显示有未反应的起始物质,因而将反应物升温至40℃并再搅拌24小时。将反应混合物冷却到0℃,向其中添加2,6-二甲基苯酚(1.372g,11.23mmol)、DABCO(0.082mL,0.749mmol)和三乙胺(1.566mL,11.23mmol)在CH_2Cl_2(7.49mL)中的溶液。一旦添加完成,将橙色反应混合物升温至室温并搅拌2天。TLC显示起始核苷完全消耗,因此将反应物用CH_2Cl_2稀释,用$NaHCO_3$、盐水洗涤,并经Na_2SO_4干燥。将有机层在旋转蒸发仪上浓缩,并将得到的橙

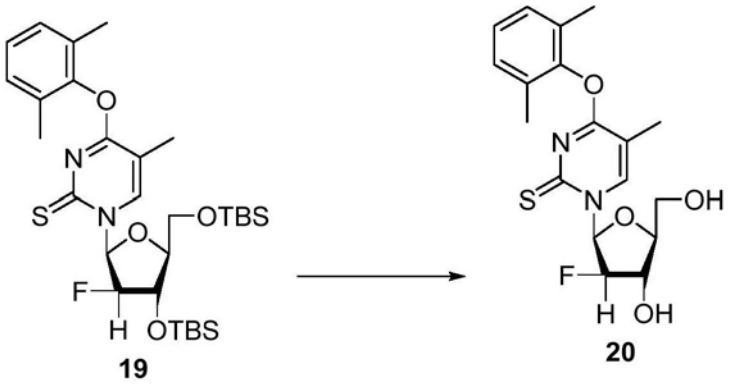
色残留物装载到ISCO柱(120g硅胶,16x 150mm)上。收集含所需产物的所有级分并在旋转蒸发仪上浓缩,得到黄色残留物(2.07g,93%收率),其在高真空下变成黄色泡沫状物。

[0428] 实施例15:化合物19的合成

[0429] 

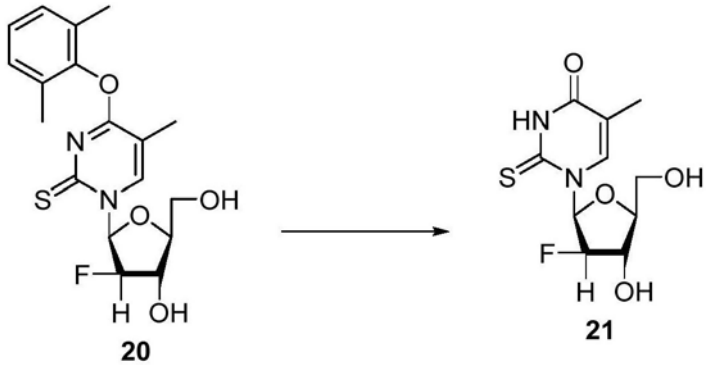
[0430] 向密封管中装入18(0.290g,0.489mmol)、劳森试剂(0.247g,0.611mmol)和甲苯(9.78mL)。将反应混合物加热到110℃并搅拌2小时。黄色混合物经加热变得均匀。在旋转蒸发仪上除去溶剂,^{1}H-NMR确认产物的形成(1'-H的移位),并且得到的黄色混合物不经纯化即用于下一步。

[0431] 实施例16:化合物20的合成

[0432] 

[0433] 在0℃和氩气下向19(0.298g,0.489mmol)在THF(2.447mL)中的溶液中添加TBAF(在THF中1M)(0.297g,1.223mmol),并将所得黄色反应物在0℃下搅拌2小时。在旋转蒸发仪上除去溶剂后,将得到的黄色残留物装载到ISCO柱(40g硅胶)上。

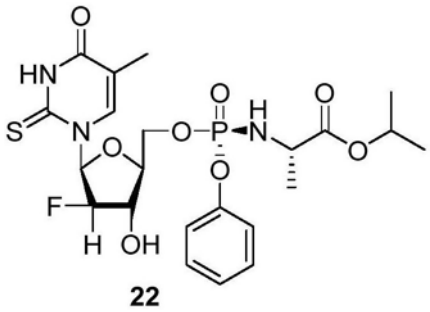
[0434] 实施例17:化合物21的合成

[0435] 

[0436] 在室温和氩气下向20(0.455g,1.197mmol)在无水MeCN(2.394mL)中的搅拌悬浮液中滴加预先制备的2-硝基苯甲醛肟(0.596g,3.59mmol)和1,1,3,3-四甲基胍(0.450mL,

3.59mmol)在无水MeCN(2.394mL)中的橙色溶液。所得橙色溶液经添加变得均匀,将其在相同温度下搅拌过夜。TLC显示没有起始物质,因此将反应物在旋转蒸发仪上浓缩。将得到的橙红色残留物装载到ISCO柱(80g硅胶,16x 150mm)上。收集含有所需产物的级分并浓缩,得到黄色固体,将其用甲醇洗涤,得到最终产物21(0.27g,82%收率),为灰白色片状固体。

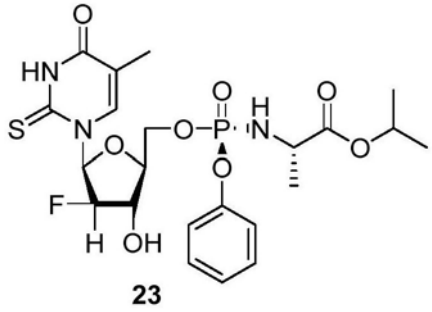
[0437] 实施例18:化合物22的合成

[0438] 

22

[0439] 在0℃和氩气下经由注射器向21(0.089g,0.322mmol)在THF(3.22mL)中的溶液中滴加叔丁基氯化镁(在THF中1M)(0.354mL,0.354mmol),并将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟。在0℃下添加4(0.161g,0.354mmol)在THF(3.22mL)中的溶液后,使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应混合物经添加碱变得浑浊,并在添加4后升温至室温时再次变得均匀。将反应混合物在0℃下用MeOH淬灭。在旋转蒸发仪上浓缩后,将得到的黄色残留物装载到ISCO柱(40g硅胶)上。得到产物22(0.0537g,30.6%收率),为灰白色泡沫状物。

[0440] 实施例19:化合物23的合成

[0441] 

23

[0442] 在0℃和氩气下经由注射器向21(0.081g,0.293mmol)在THF(2.93mL)中的溶液中滴加叔丁基氯化镁(在THF中1M)(0.322mL,0.322mmol),并将所得混合物在相同温度下搅拌30分钟。在0℃下添加(2S)-2-(((2-氯-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(0.143g,0.322mmol)在THF(2.93mL)中的溶液后,使反应物升温至室温并再搅拌24小时。反应物经添加碱变得浑浊,并在添加(2S)-2-(((2-氯-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯后升温至室温时再次变得均匀。在0℃下将反应物用MeOH淬灭。在旋转蒸发仪上浓缩后,将得到的黄色残留物装载到ISCO柱(40g硅胶)上。得到产物23(0.0583g,36.5%收率),为棕色泡沫状物。实施例20。一般的核碱基偶联条件

[0443] 在氩气氛下将所需的核碱基(5当量)转移到干燥烧瓶中,并悬浮在HMDS(2mL/mmol核碱基)中。将催化性硫酸铵(1-3mg)添加到反应容器中,并使悬浮液回流1-8小时。在反应过程期间,白色悬浮液变得澄清。使反应容器冷却到室温,并在减压下除去过量的HMDS。将所得残留物溶解在无水DCE(5mL/mmol碳水化合物)中,接着在室温下添加所需的碳水化合物。最后,将纯TMSOTf(5.5当量)添加到搅拌溶液中。用饱和碳酸氢钠淬灭反应物。收集有机

层，经$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。用9:1DCM/MeOH洗脱，在硅胶上纯化所需被保护的核苷。

[0444] 实施例20：一般的核碱基偶联条件

[0445] 在氩气氛下将所需的核碱基(5当量)转移到干燥烧瓶中，并悬浮在HMDS(2mL/mmol核碱基)中。将催化性硫酸铵(1-3mg)添加到反应容器中，并使悬浮液回流1-8小时。在反应过程期间，白色悬浮液变得澄清。使反应容器冷却到室温，并在减压下除去过量的HMDS。将所得残留物溶解在无水DCE(5mL/mmol碳水化合物)中，接着在室温下添加所需的碳水化合物。最后，将纯TMSOTf(5.5当量)添加到搅拌溶液中。用饱和碳酸氢钠淬灭反应物。收集有机层，经$MgSO_4$干燥，过滤并在减压下浓缩。用9:1DCM/MeOH洗脱，在硅胶上纯化所需被保护的核苷。

[0446] 实施例21：一般的去甲硅烷基化条件

[0447] 用四丁基氟化铵(TBAF，在THF中的1M溶液，1.1当量)处理被保护的核苷溶解在无水THF(10ml/mmol被保护的核苷)中的溶液，并将其在室温下搅拌3小时。真空浓缩粗混合物，并将所得残留物在硅胶(在二氯甲烷中0-10％甲醇)上纯化，得到所需的核苷。

[0448] 实施例22：一般的去苯甲酰化条件

[0449] 向得自碱基偶联反应的被保护的核苷(0.126g，0.315mmol)的溶液中添加在MeOH中的NH_3(7M，1.573ml，11.01mmol)。将反应物在室温下搅拌或在密封管中温和加热4.5小时。将黄色溶液在旋转蒸发仪上浓缩，并装载到ISCO柱(4g柱，8％→15％MeOH/CH_2Cl_2)上，得到所需的核苷。

[0450] 实施例23：5'-氘代核苷的合成

[0451] 将被适当保护的核苷悬浮在二氯甲烷(40mL，部分可溶)中。在室温下搅拌30分钟后，将混合物依次用PDC、乙酸酐并然后用叔丁醇处理。在室温下继续搅拌混合物。TLC(在DCM中5％甲醇)和LCMS指示在4小时的时候仅有少量剩余的起始物质。将混合物通过装入150mL烧结漏斗里的硅胶垫过滤。用乙酸乙酯洗脱二氧化硅。在减压下浓缩收集的滤液。采用2:1己烷:乙酸乙酯至乙酸乙酯梯度，通过硅胶(25mm x 175mm)色谱法纯化粗深色油状物。收集纯的级分并浓缩，得到白色胶状物。将该物质置于高真空下2天，并且不经进一步纯化即用于下一步。

[0452] 将5'-被保护的核苷溶解在200酒精度(proof)的乙醇中，然后用固体硼氘化钠处理。混合物变得均匀，然后加热到80℃。12h后，形成白色/淡黄色沉淀。使混合物冷却到室温。TLC(在二氯甲烷中5％甲醇)指示起始物质完全转化。用冰浴将混合物冷却到0℃，然后用乙酸(大约1mL)缓慢淬灭。将澄清溶液升温至室温，然后在乙酸乙酯(30mL)与盐水(3mL)之间分配。浓缩有机相，然后通过硅胶(19mm x 180mm)色谱法纯化，使用在二氯甲烷中的5％甲醇为流动相。

[0453] 实施例24：双-POM-5'-单磷酸盐前药的合成

[0454] 向装有((羟基磷酰基)双(氧基))双(亚甲基)双(2,2-二甲基丙酸酯)(0.229g，0.703mmol)的50mL烧瓶中添加无水THF(4mL)，得到无色溶液。将烧瓶抽空并充入氩气。接下来，滴加三乙胺(0.108ml，0.773mmol)。在室温下搅拌30分钟后，添加所需的核苷类似物。将反应混合物冷却到0℃，然后添加N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.245ml，1.406mmol)、双(2-氧代噁唑烷-3-基)次膦酰氯(0.224g，0.879mmol)和3-硝基-1H-1,2,4-三唑(0.100g，

0.879mmol)。将反应混合物搅拌过夜，逐渐升温至室温。然后将反应物用EtOAc稀释，并用饱和$NaHCO_3$淬灭。将有机层分离，干燥(Na2SO4)，过滤并真空浓缩。将粗物质通过ISCO柱色谱法(12g柱)纯化，用100％DCM至在DCM中5％MeOH洗脱，得到所需产物。

[0455] 实施例25:2-取代-L-Ara-核苷类似物的合成

[0456] 在氩气氛下的干燥烧瓶中添加1,3,5-三-O-苯甲酰基-L-α-核糖。将碳水化合物溶解在无水DCM中，并将反应烧瓶冷却到0℃。通过添加三氟甲磺酸酐、甲磺酰氯或SO_2Cl_2，接着添加咪唑，由此将2-位活化。接下来，在0℃下向反应烧瓶中添加适当的亲核试剂。一旦通过TLC确定反应完成，将反应物用水淬灭。将含水的反应混合物置于分液漏斗中。收集有机层并用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥，过滤并在减压下浓缩。将产物置于ISCO柱上并纯化。然后使产物经受一般的碱基偶联程序和一般的去苯甲酰化条件，得到所需的核苷类似物。

[0457] 实施例26:2-氟-L-Ara-核苷类似物的合成

[0458] 在氩气氛下的干燥烧瓶中添加1,3,5-三-O-苯甲酰基-L-α-核糖。将碳水化合物溶解在无水DCM中，并将反应烧瓶冷却到0℃。通过添加三氟甲磺酸酐将2-位活化。接下来，在0℃下向反应烧瓶中添加在MeCN中的四丁基氟化铵。一旦通过TLC确定反应完成，将反应物用水淬灭。将含水的反应混合物置于分液漏斗中。收集有机层并用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥，过滤并在减压下浓缩。将产物置于ISCO柱上并纯化。然后使产物经受一般的碱基偶联程序和一般的去苯甲酰化条件，得到所需的核苷类似物。

[0459] 实施例27:2-氯或溴-L-Ara-核苷类似物的合成

[0460] 在氩气氛下的干燥烧瓶中添加1,3,5-三-O-苯甲酰基-L-α-核糖。将碳水化合物溶解在无水DCM中，并将反应烧瓶冷却到0℃。接下来，在0℃下向反应烧瓶中添加三苯基膦和四氯化碳或四溴化碳。一旦通过TLC确定反应完成，将反应物用水淬灭。将含水的反应混合物置于分液漏斗中。收集有机层并用盐水洗涤。将有机层经硫酸镁干燥，过滤并在减压下浓缩。将产物置于ISCO柱上并纯化。然后使产物经受一般的碱基偶联程序和一般的去苯甲酰化条件，得到所需的核苷类似物。

[0461] 实施例28:被2-碳取代基取代的L-Ara-核苷类似物的合成

[0462] 在氩气氛下的干燥烧瓶中添加1,3,5-三-O-苯甲酰基-L-α-核糖。将碳水化合物溶解在无水DCM中，并将反应烧瓶冷却到-78℃。接下来，向反应烧瓶中添加DMSO和草酰氯(oxylayl chloride)。搅拌1小时后，将三甲胺在DCM中的溶液添加到反应烧瓶中。在起始物质消耗后，将反应物用水淬灭。将有机层分离，用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在减压下浓缩。将产物置于ISCO柱上并纯化。

[0463] 将所得2-酮中间体置于氩气氛下的干燥烧瓶中，并溶解在无水THF中。然后将反应烧瓶冷却到-78℃。接下来，添加适当的有机金属试剂。一旦起始物质被消耗，将反应混合物用水淬灭。将有机层分离，用盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤并在减压下浓缩。将产物置于ISCO柱上并纯化。

[0464] 在室温和氮气下经由注射器向被保护的碳水化合物和4-DMAP在乙腈中的搅拌溶液中滴加2-氯-2-氧代乙酸甲酯。将混合物在室温下搅拌2h，然后用EtOAc稀释。将此有机溶液依次用饱和$NaHCO_3$水溶液、水和盐水(各1x 120mL)洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并通过旋转蒸发浓缩。将所得粗品在高真空下干燥过夜成所需产物。将全部粗产物混合物不经进一步纯

化即进入下一步。

[0465] 在氮气和回流下向上述产物和三丁基氢化锡在甲苯中的搅拌溶液中一次性添加固体AIBN。将混合物在回流下加热2h，然后冷却到室温。通过旋转蒸发除去挥发物，并将粗残留物溶于少量PhMe。在Combiflash上进行快速色谱操作，得到所需产物，然后使其经受一般的碱基偶联程序和一般的去苯甲酰化条件。

[0466] 实施例29:细胞温育和分析的程序

[0467] 将Huh-7细胞以0.5x10^6个细胞/孔接种在12孔组织培养物处理板中的1mL完全培养基中。在37°/5％CO_2下使细胞粘附过夜。在100％DMSO中制备测试品的40μM储备溶液。由该40μM储备溶液制备测试品在25ml完全DMEM培养基中的20μM溶液。为了进行化合物处理，将培养基从孔中吸出，并将在完全DMEM培养基中的20μM溶液1mL添加到适当的孔中。还准备了“未”添加化合物的单独的细胞板。将板在37°/5％CO_2下温育达以下时间点:1、3、6和24小时。在所需时间点温育后，将细胞用1mL的DPBS洗涤2X。通过向用测试品处理的每个孔中添加掺有内标物的500μl的70％甲醇/30％水来提取细胞。未处理的空白板每孔用500ul的70％甲醇/30％水提取。在4℃下以16,000rpm将样品离心10分钟。使用带有Hypercarb(PGC)柱的ABSCIEX5500 QTRAP LC-MS/MS系统，通过LC-MS/MS分析样品。

[0468] 实施例30:大鼠药代动力学实验的程序

[0469] 在收到大鼠后使其适应≥2天。在给药前一天给大鼠称重以计算给药量。以50mg/kg、10mg/kg和5ml/kg对大鼠p.o.给药。在6个时间点对大鼠进行采样:1、2、3、4、6和24小时(对于测试药物每个时间点3只大鼠)。将大鼠无痛致死，并收集它们的器官(见下文)。为了收集血液，在上面列出的适当时间点将大鼠用CO_2无痛致死。在每个时间点通过心脏穿刺获得血液(0.3ml)。收集血液后，从大鼠上取出器官(见下文)。通过将含血液的Li-Heparin管轻轻倒置2或3次来处理血液以充分混合。然后将管置于冰水中的架子中，直到能够离心(≤1小时)。一旦可行，将血液在冷冻离心机中以～2000x g离心10分钟以获得血浆。然后，使用200μL移液管，将血浆转移到冰水中带标签的1.5ml Eppendorf管中。然后在冷冻箱中或在干冰上冷冻血浆。在分析之前将样品储存在-80℃下。从无痛致死的大鼠上收集器官。将器官(肺、肝、肾、脾和心脏)取出，置于管中，并立即在液氮中冷冻。然后将管转移到干冰中。将样品保存在低温组织小瓶中。使用带有Hypercarb(PGC)柱的ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS系统，通过LC-MS/MS分析样品。

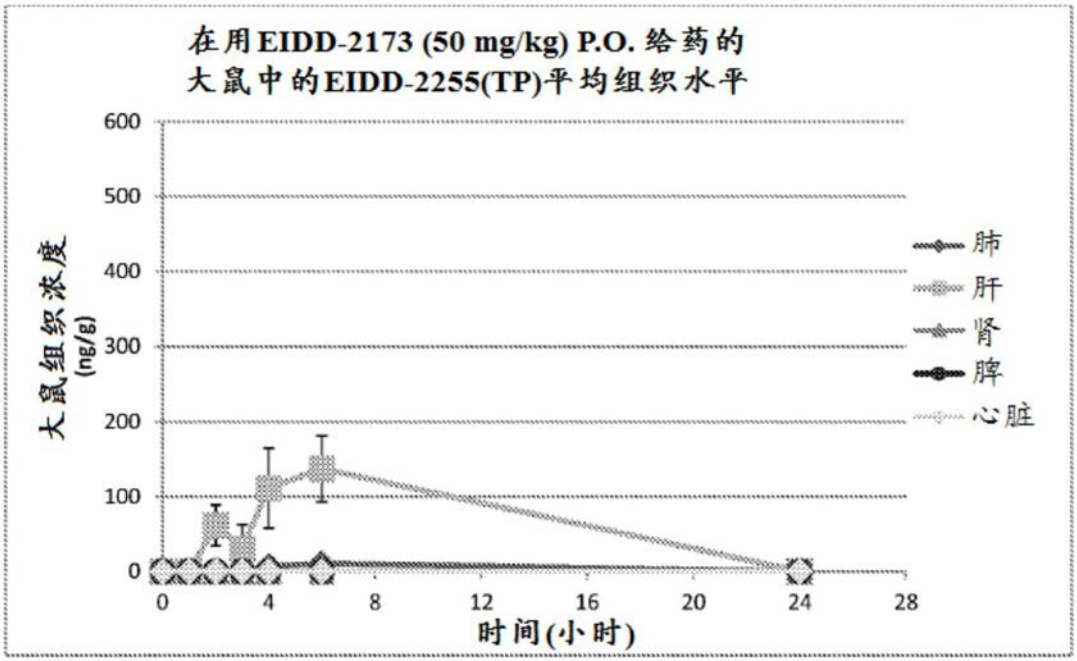

在用EIDD-2173 (50 mg/kg) P.O. 给药的
大鼠中的EIDD-2255(TP)平均组织水平
大鼠组织浓度 (ng/g)
600
500
400
300
200
100
0
0
4
8
12
16
20
24
28
时间(小时)
肺
肝
肾
脾
心脏

图1

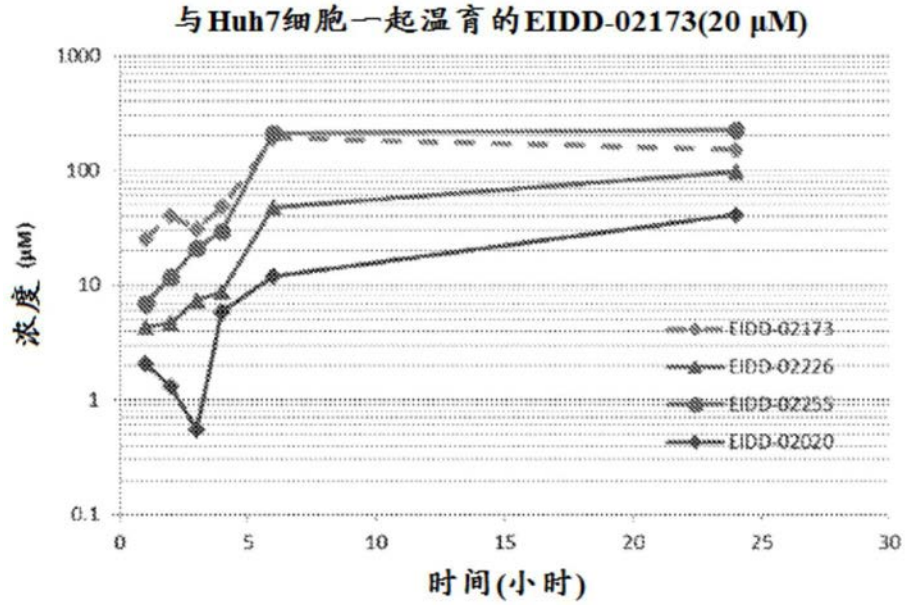

与Huh7细胞一起温育的EIDD-02173(20 μM)
浓度 (μM)
1000
100
10
1
0.1
0
5
10
15
20
25
30
时间(小时)
EIDD-02173
EIDD-02226
EIDD-02255
EIDD-02020

图2

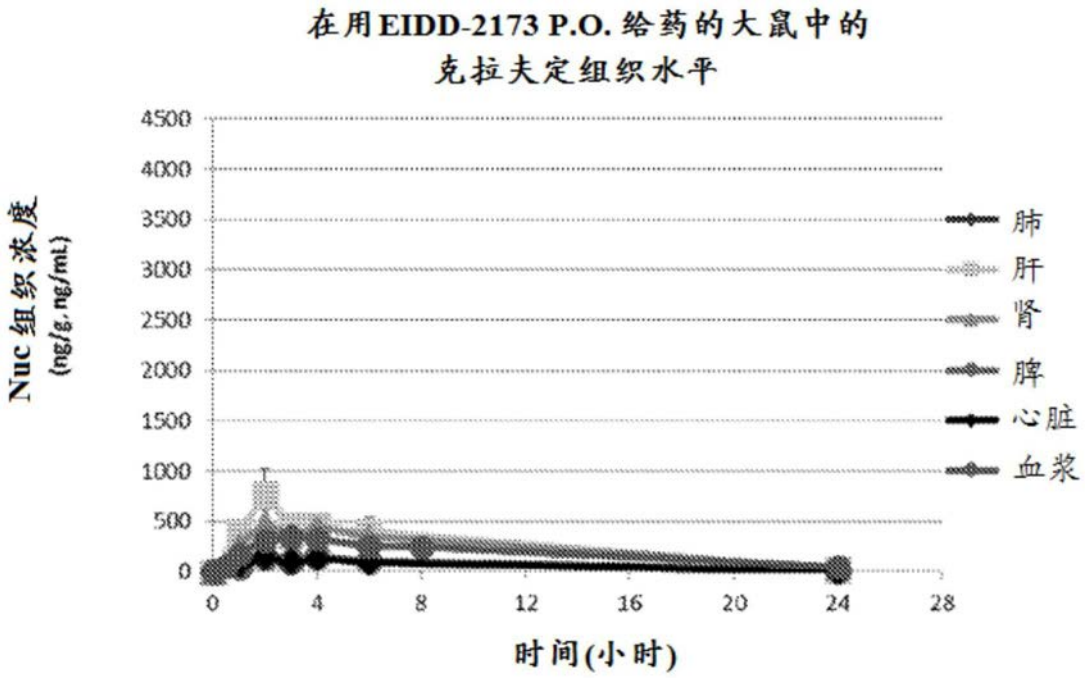

在用EIDD-2173 P.O.给药的大鼠中的
克拉夫定组织水平
Nuc组织浓度
(ng/g,ng/mL)
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
4
8
12
16
20
24
28
时间(小时)
肺
肝
肾
脾
心脏
血浆

图3