

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 02827840.2

[51] Int. Cl.

A61K 31/513 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 11 月 18 日

[11] 授权公告号 CN 100560073C

[22] 申请日 2002.12.13 [21] 申请号 02827840.2
[30] 优先权

[32] 2001.12.14 [33] US [31] 60/341,555

[86] 国际申请 PCT/US2002/040081 2002.12.13

[87] 国际公布 WO2003/063771 英 2003.8.7

[85] 进入国家阶段日期 2004.8.4

[73] 专利权人 法玛塞特公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 K·A·瓦塔纳贝 J·史

M·J·奥特托

[56] 参考文献

WO9943691 A1 1999.9.2

审查员 修 文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 刘 冬

权利要求书 11 页 说明书 146 页 附图 2 页

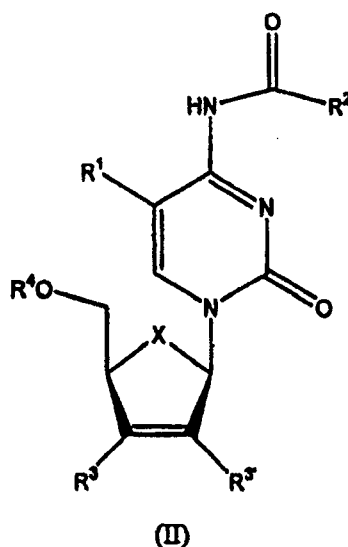
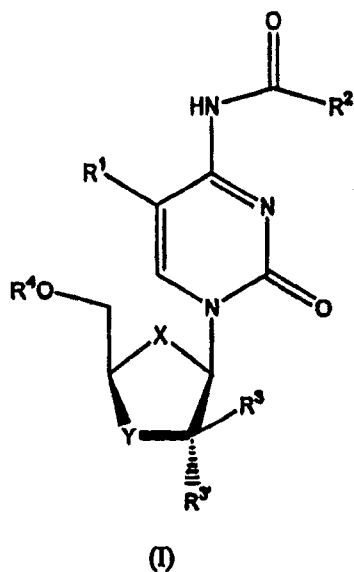
[54] 发明名称

用于治疗病毒感染的 N⁴-酰基胞嘧啶核苷

[57] 摘要

本发明涉及一种治疗或预防人类或其它宿主动物病毒感染,特别是人免疫缺陷病毒(HIV)和乙型肝炎病毒(HBV)感染的方法和组合物,包括给药有效量的 N⁴-酰基-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或 N⁴-酰基-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷,及其可药用盐、前药和其它衍生物。

1. 式(I)或(II)的化合物或其可药用盐:



其中

i) X 为 O, S, NR⁵, CH₂, CHF 或 CF₂;

ii) Y 为 CH₂, CHF 或 CF₂;

iii) R¹ 选自氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 链烯基, 卤代链烯基, 炔基, 卤代炔基, 环烷基, CN, CF₃, N₃, NO₂, 芳基, 杂芳基和酰基;

iv) R² 选自链烯基, 炔基, 环烷基, 氨基烷基, 羟基烷基, 卤代烷基, 硫代烷基, 芳基, 杂芳基, 和 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自卤素, CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷氧基, 硫代烷基, 链烯基, 炔基, 和芳基;

v) R³ 和 R^{3'} 独立选自 H, 卤素, CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基, 链烯基, 和炔基;

vi) R⁴ 为 H, 磷酸酯, 被烷基, 链烯基, 炔基, 芳基, 磺酸酯, 脂质, 氨基酸, 肽或胆固醇或药学上可接受的离去基团取代的羧基, 当体内给药时该离去基团能提供其中 R³ 和 R^{3'} 为 H 或磷酸酯的化合物; 和

vii) R⁵ 为 H, 酰基, 烷基, 链烯基, 炔基或环烷基。

2. 一种药物组合物, 其包含在可药用载体或稀释剂中的 HIV 或 HBV 治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

3. 权利要求 1 或 13 的化合物与另一种抗 HIV 剂在制备用于治疗宿主 HIV 感染的药物中的用途。

4. 权利要求 1 或 13 的化合物与另一种抗 HBV 剂在制备用于治疗宿主 HBV 感染的药物中的用途。

5. 权利要求 1 或 13 的化合物在制备治疗宿主 HIV 感染用的药物中的用途。

6. 权利要求 1 或 13 的化合物在制备治疗宿主 HBV 感染用的药物中的用途。

7. 权利要求 1 的化合物, 其选自 β -D-N⁴-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β -D-N⁴-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

8. 权利要求 1 的化合物, 其选自 β -D-N⁴-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β -D-N⁴-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

9. 权利要求 3 或 4 的用途, 其中所述化合物选自 β -D-N⁴-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β -D-N⁴-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

10. 权利要求 3 或 4 的用途, 其中所述化合物选自:

β -D-N⁴-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N⁴-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-

氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β -D-N'-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

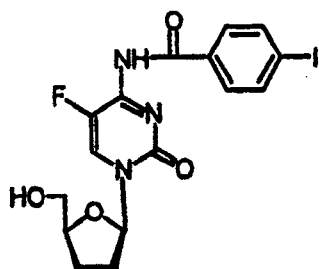
11. 权利要求 5 或 6 的用途, 其中所述化合物选自 β -D-N'-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β -D-N'-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

12. 权利要求 5 或 6 的用途, 其中所述化合物选自:

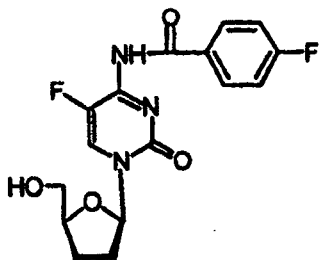
β -D-N'-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β -D-N'-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β -D-N'-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

13. 选自以下的化合物或其可药用盐:

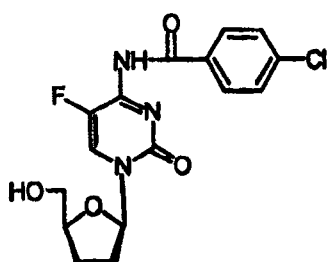
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N'-(4-碘苯甲酰基)胞嘧啶核苷:



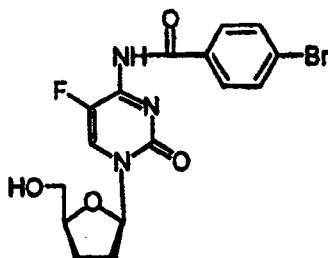
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N'-(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷:



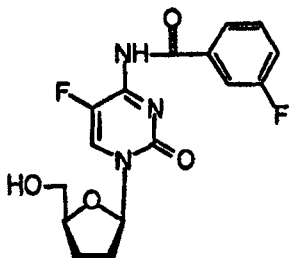
结构如下的 β -D-N'-(4-氟苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



结构如下的 β -D-N'-(4-溴苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:

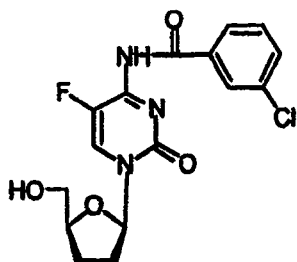


结构如下的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N'-(3-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷:

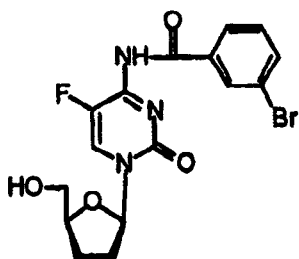


结构如下的 β -D-N'-(3-氟苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷

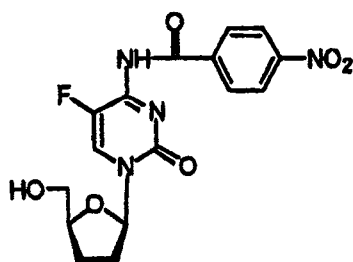
核苷:



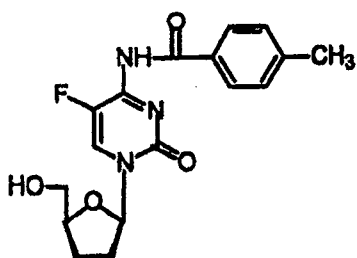
β -D-N'-(3-溴苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



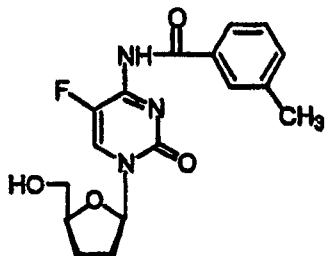
结构如下的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N'-(4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷:



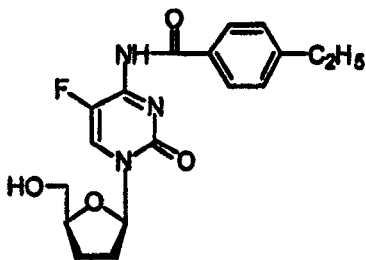
结构如下的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N'-对-甲苯甲酰基胞嘧啶核苷:



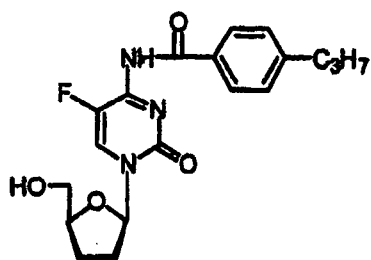
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N¹-(间-甲苯甲酰)胞嘧啶核苷:



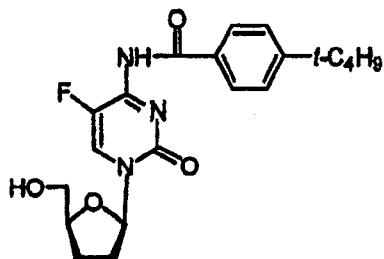
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氧-N¹-(4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷:



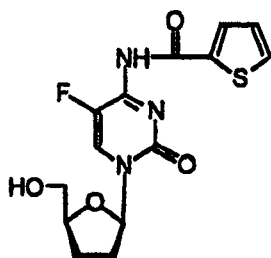
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N¹-(4-丙基苯甲酰基)胞嘧啶核苷:



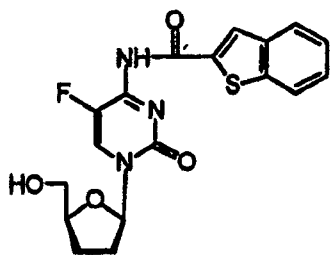
结构如下的 β -D-N¹-(4-叔丁基苯甲酰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



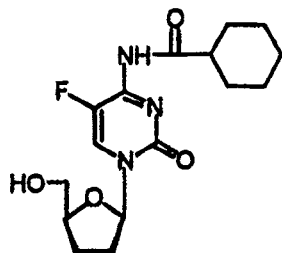
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N¹-(2-噻吩羰基)胞嘧啶核苷:



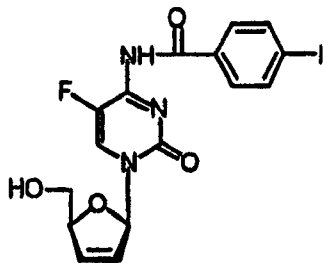
结构如下的 β -D-N¹-(苯并-[b]-噻吩-2-羰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



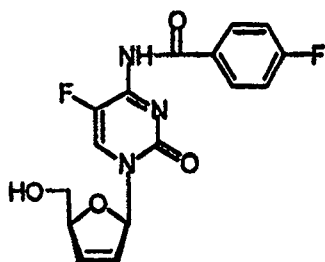
结构如下的 β -D-N¹-(环己烷-羰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



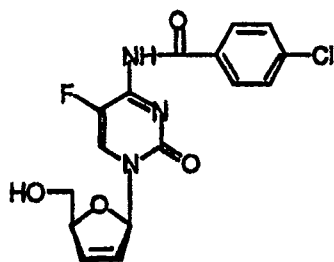
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-碘苯甲酰基)胞嘧啶核苷:



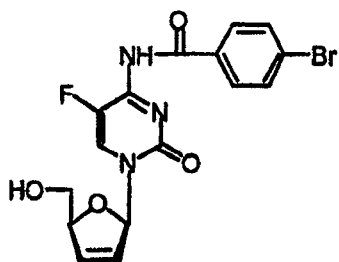
结构如下的 β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷:



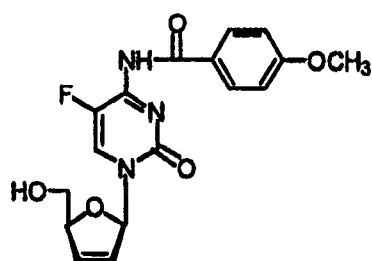
结构如下的 β -D-N⁴-(4-氯苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



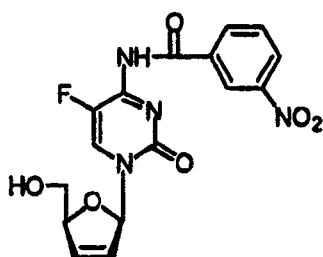
结构如下的 β -D-N⁴-(4-溴苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



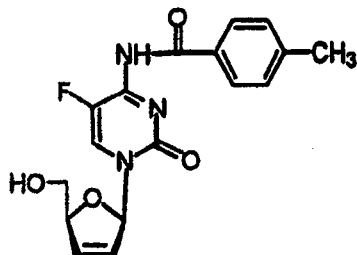
结构如下的 β -D-N'-对-甲氧苯甲酰基-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



结构如下的 β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟-N'-(3-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷:

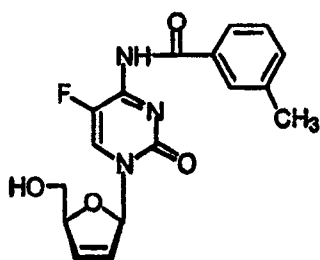


结构如下的 β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟-N'-对-甲苯甲酰胞嘧啶核苷:

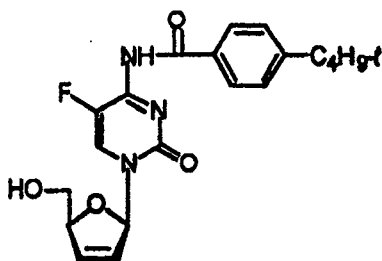


结构如下的 β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟-N'-间-甲苯

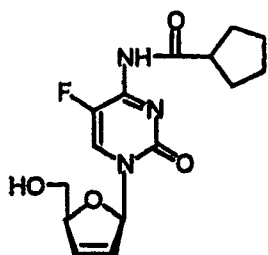
乙酰胞嘧啶核苷:



结构如下的 β -D-N⁴-(4-叔丁基苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:

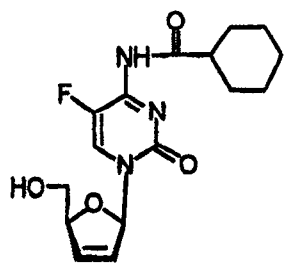


结构如下的 β -D-N⁴-环戊烷羰基-2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



和

结构如下的 β -D-N⁴-(环己烷羰基)-2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷:



。

用于治疗病毒感染的 N⁴-酰基胞嘧啶核苷

本申请要求 2001 年 12 月 14 日递交的 U.S.S.N. 60/341,555 为优先权。

发明领域

本发明涉及化合物、使用核苷类似物治疗或预防病毒的方法和组合物。更具体讲,本发明描述了 N⁴-酰基-取代的胞嘧啶核苷类似物,其可药用盐、前药或其他类似物,以及它们在治疗病毒感染,特别是人免疫缺陷病毒(HIV)或乙型肝炎病毒(HBV)感染方面的应用。

发明背景

1981 年,获得性免疫缺陷综合症(AIDS)被确认为一种严重危害人类免疫系统的疾病,该疾病无一例外地导致死亡。1983 年,AIDS 的病因确认是由现称为人体免疫缺陷病毒(HIV)所引起。

另一种对人类造成严重健康问题的病毒是乙型肝炎病毒(HBV)。作为人类癌症的引发因素,HBV 仅次于烟草。HBV 的致癌机理尚不清楚。但有假说认为它可能直接引发肿瘤的生长,或者通过与感染相关的慢性炎症、肝硬化以及细胞再生间接引发肿瘤的生长。

经过 2-6 个月宿主未察觉的潜伏期后,HBV 感染可能会致急性肝炎和肝损伤,从而引起异常疼痛、黄疸以及某些酶的血浆浓度升高。HBV 可能会引起暴发性肝炎,这是一种发展迅速、常常致死的疾病,其肝脏的大部分受到损害。

患者一般能够从 HBV 感染的急性肝期恢复。但对于有些患者,病毒抗原会在血液中长期或无限期地保持高浓度,从而引发慢性肝炎。慢性肝炎会引起慢性迁延性肝炎。慢性迁延性 HBV 感染的患者最常见于发展中国家。截至 1991 年中期,仅亚洲就有大约 2.25 亿慢性 HBV 携带者,在全球几乎有 3 亿携带者。慢性迁延性肝炎可引起疲劳、肝硬化和肝细胞癌症(一种原发性肝癌)。

在西方工业化国家,HBV 感染的高危人群包括那些与 HBV 携带者或其血样接触的人。HBV 的流行病学与获得性免疫缺陷综合症非常相似,

这就是为什么 HIV 感染者或 AIDS 患者中会常常发生 HBV 感染的原因。然而, HBV 比 HIV 的传染性更强。

1985 年报道了合成核苷 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷 (AZT) 能够抑制 HIV 的复制。此后, 许多其他合成核苷已被证明能有效地抗 HIV, 这些核苷包括但不限于 2', 3'-二脱氧肌苷 (ddI), 2', 3'-二脱氧胞嘧啶核苷 (ddC), 2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢胸苷 (d4T), (-)-2', 3'-二脱氧-3'-硫代胞嘧啶核苷 (3TC), 和 (-)-碳环 2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧鸟苷 (卡波韦尔) 及其前药 abacavir。这些合成核苷被细胞激酶磷酸化生成 5'-三磷酸酯之后掺入到病毒 DNA 的生长链中, 由于它们没有 3'-羟基基团而导致链增长终止。一些核苷也能抑制病毒逆转录酶。

3TC (拉米夫定) 和干扰素是目前 FDA 批准用于治疗 HBV 感染的仅有药物。但用 3TC 治疗 6 个月内大约有 14% 的患者产生病毒耐药性。

Triangle Pharmaceuticals, Inc. 目前正在分别进行顺式-2-羟甲基-5-(5-氟胞嘧啶-1-基)-1, 3-氧硫戊环 (FTC) 治疗 HIV 和 HBV 的临床试验。参见 Schinazi 等 (1992), “顺式-5-氟-1-[2-(羟甲基)-1, 3-氧硫戊环-5-基]胞嘧啶的外消旋体及对映体对人体免疫缺陷病毒的选择性抑制”, *Antimicrob. Agents Chemother.* 36, 2423-2431; 美国专利 5,210,085; 5,914,331; 5,814,639; WO 91/11186; 和 WO 92/14743。

2', 3'-二脱氧-和 2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-核苷 (分别称作 “ddN” 或 “d2N” 核苷和 “d4N” 核苷) 成功地抑制体内或体外 HIV 的复制促使许多研究人员设计并测试各种经过修饰的 d2-和 d4-核苷。一种修饰方式是用氟置换胞嘧啶核苷上的 5-氢, 生成一些具有抗病毒活性的 5-氟胞嘧啶核苷, 包括但不限于 β -D-和 β -L-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (β -D-D2FC 和 β -L-D2FC) (美国专利: 4,788,181 和 6,156,737)。

欧洲专利申请 0409227A2 (Ajinomoto Co., Inc.) 中实施例 2 第一次描述了 β -D-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢-5-氟胞嘧啶核苷 (d4FC) 及其治疗乙型肝炎的应用。荷兰专利 8901258 (Stichting Rega V. Z. W.) 概括性地公开了可用于治疗 HIV 和 HBV 的 5-卤代-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢胞嘧啶核苷衍生物。美国专利 5,703,058; 5,905,070; 6,232,300 和 5,561,120 进一步公开了 β -D-和 β -L-2', 3'-二脱氢-

2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。USP 5,703,058 请求保护治疗 HIV 和 /或 HBV 感染的方法, 包括联合或交替给药有效量的 β -L-d4FC 与下述药物: 顺式-2-羟甲基-5-(5-氟胞嘧啶-1-基)-1,3-氧硫戊环, 顺式-2-羟甲基-5-(胞嘧啶-1-基)-1,3-氧硫戊环, 9-[4-(羟甲基)-2-戊环烯-1-基]-鸟嘌呤(卡波佛), 9-[(2-羟基乙氧基)甲基]-鸟嘌呤(acyclovir), 干扰素, 3'-脱氧-3'-叠氮基-胸腺嘧啶核苷(AZT), 2', 3'-二脱氧肌苷(ddI), 2', 3'-二脱氧胞嘧啶核苷(ddC), (-)-2'-氟-5-甲基- β -L-阿拉伯呋喃糖基尿嘧啶核苷(L-FMAC)或 2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧胸腺嘧啶核苷(d4T)。USP5,905,070 请求保护治疗 HIV 和 HBV 感染的方法, 包括联合或交替给用有效量的 β -D-4dFC 与下列药物: 顺式-2-羟甲基-5-(5-氟胞嘧啶-1-基)-1,3-氧硫戊环, 顺式-2-羟甲基-5-(胞嘧啶-1-基)-1,3-氧硫戊环, 9-[4-(羟甲基)-2-戊环烯-1-基]-鸟嘌呤(卡波佛), 9-[(2-羟基乙氧基)甲基]-鸟嘌呤(acyclovir), 干扰素, 3'-脱氧-3'-叠氮基-胸腺嘧啶核苷(AZT), 2', 3'-二脱氧肌苷(ddI), 2', 3'-二脱氧胞嘧啶核苷(ddC), (-)-2'-氟-5-甲基- β -L-阿拉伯呋喃糖基尿嘧啶核苷(L-FMAC)或 2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧胸腺嘧啶核苷(d4T)。USP 6,232,300 请求保护用 β -D-d4FC 治疗 HIV 的方法。

对抗病毒胞嘧啶核苷中氨基的修饰还没有充分研究。仅报道了少量 N^4 -取代的胞嘧啶 2', 3'-二脱氧核苷和 N^4 -取代的胞嘧啶-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧核苷。这些包括 N^4 -苯甲酰基-2', 3'-二氢-2', 3'-二脱氧胞嘧啶核苷(Kawaguchi 等, “2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢胞嘧啶核苷的研究 II: 作为 2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢胞嘧啶核苷(DDCN)的前药的 N^4 -苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氢胞嘧啶核苷”, Chem. Pharm. Bull. (1989), 37(9), 2547-9), N^4 -苯甲酰基-2', 3'-二脱氧胞嘧啶核苷(Gulbis 等(1993), “二脱氧核苷抗 HIV (AIDS) 病毒活性的结构”, Acta Cryst. C49, 1095-1097), N^4 -乙酰基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 N^4 -异丙基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(Shi 等(1999), “2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(d4FC)类似物的合成与生物评价: 对 HIV-1 逆转录酶具有强抑制活性的碳环核苷三磷酸酯的发现”, J. Med. Chem. 42, 859-867)。在糖修饰的胞嘧啶核苷中, 已经合成出一些 N^4 -酰基和亚胺

取代的 2', 3'-二脱氧-3'-C-羟甲基胞嘧啶核苷类似物 (Mauldin 等 (1998), “核苷 1-[2', 3'-二脱氧-3'-C-(羟甲基)- β -D-赤藓呋喃戊糖基]胞嘧啶的前药的合成与抗病毒活性”, Bioorg. Med. Chem. 6, 577-585), 并且也制备出一些 N⁴-乙酰基-和磷酰乙酰基-2', 3'-二脱氧-3'-硫代胞嘧啶核苷核苷 (Charvet 等 (1993), “磷酰甲酸酯-和磷酰乙酸酯-2', 3'-二脱氧-3'-硫代胞嘧啶核苷共轭物对 I 型人体免疫缺陷病毒复制的抑制”, J. Med. Chem. 37, 2216-2223)。

因此, 本发明的一个目的是提供一种治疗或预防人类 HIV 感染的方法和组合物。

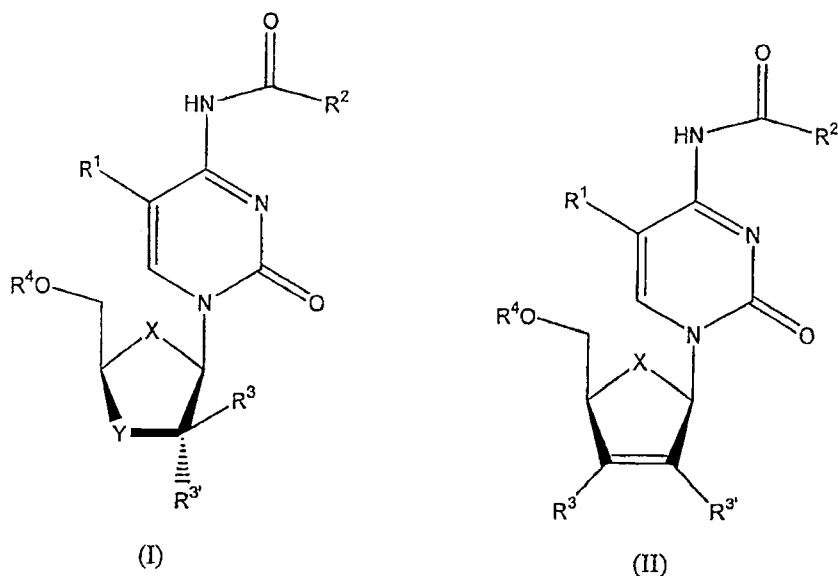
本发明的另一个目的是提供一种治疗或预防人类或其他宿主动物 HBV 感染的方法和组合物。

本发明的再一个目的是提供一种治疗或预防人类或其他宿主动物的 HIV 和 HBV 感染的方法和组合物。

发明概述

已经发现, 某些 N⁴-酰基-胞嘧啶核苷, 特别是 N⁴-酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷和 N⁴-酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 显示出改进的 HIV 和 HBV 的抑制活性。由此本发明提供了一种治疗或预防宿主(尤其是人类)HIV 和/或 HBV 感染的方法, 该方法包括给药有效量的 N⁴-酰基-胞嘧啶核苷。

在本发明的一个实施方案中, 活性化合物为下述式 (I) 或 (II) 的化合物或其可药用的盐或前药:



其中

- i) X 为 O, S, NR⁵, CH₂, CHF 或 CF₂;
- ii) Y 为 CH₂, CHF 或 CF₂;
- iii) R¹ 选自氢, 卤素 (F, Cl, Br, I), 烷基 (包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基 (包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代链烯基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代炔基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 环烷基 (包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), CN, CF₃, N₃, NO₂, 芳基 (包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 杂芳基 (包括但不限于 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, 和 C₁₂) 和酰基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆);
- iv) R² 选自烷基 (包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 链烯基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 炔基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 环烷基 (包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), 氨基烷基 (包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 羟基烷基

- (包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10}), 杂芳基(包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12}) 和 $C_6H_4R^6$, 其中 R^6 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 氨基烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 烷氧基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10});
- v) R^3 和 $R^{3'}$ 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6);
- vi) R^4 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6)、链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6)、炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6)、芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10})、或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在所述定义部分或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇; 和
- vii) R^5 为 H, 酰基, 烷基, 链烯基, 炔基或环烷基。

在本发明的一个实施方案中, 如果活性化合物为式(II), 并且 X 为 O, S, CH_2 , CHF 或 CF_2 , R^1 为 F, 以及 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或 F, 那么 R^2 不能为烷基, 烷氧基烷基(如甲氧基甲基), 芳烷基(如苄基或取代苄基), 芳氧基烷基(如苯氧基甲基)或芳基(包括但不限于任选被卤素(F, Cl,

Br, I)、烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃ 和 C₄)或烷氧基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃ 和 C₄)取代的苯基)。

本发明化合物可以是分离形式的 β-L-或 β-D-构型, 或其混合物形式(但不限于外消旋混合物形式)。在一个实施方案中, Y 为 CH₂, R³ 和 R^{3'} 都为氢, 从而形成 d2 核苷(即 2', 3'-二脱氧核苷)。

在一个实施方案中, 活性化合物是 β-D-N⁴-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。活性化合物的其它具体实例包括 β-D-N⁴-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β-D-N⁴-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β-D-N⁴-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β-D-N⁴-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β-D-N⁴-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

在另一个实施方案中, 活性化合物是 β-D-N⁴-对-溴苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。活性化合物的其它具体实例包括 β-D-N⁴-对-氟苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β-D-N⁴-对-氯苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β-D-N⁴-对-碘苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, β-D-N⁴-对-乙基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷, 和 β-D-N⁴-对-叔丁基苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷。

另外, 2', 3'-二脱氧-N⁴-酰基-胞嘧啶核苷和 2', 3'-二脱氧-2', 3'-二脱氧-N⁴-酰基-胞嘧啶核苷都是 HBV 的抑制剂。因此, 这些化合物也可以用于治疗合并感染 HIV 和 HBV 的患者。

本发明提供了一种用于治疗宿主 HIV 感染的化合物、方法和组合物, 包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

本发明提供了一种用于预防宿主感染 HIV 的化合物、方法和组合物, 包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

本发明提供了一种用于治疗宿主 HBV 感染的化合物、方法和组合物, 包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

本发明提供了一种用于预防宿主感染 HBV 的化合物、方法和组合物, 包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

另一方面, 本发明提供了用于治疗感染 HIV 或 HBV 的宿主的药物

制剂，其包括本发明化合物以及可药用的载体或赋形剂。

再一方面，本发明提供了用于治疗或预防宿主 HIV 感染的化合物、方法和组合物，包括对受治疗者给药包括至少一种本发明化合物和至少一种其它治疗剂的联用药物。

又一方面，本发明提供了用于治疗或预防宿主 HBV 感染的方法和组合物，包括对受治疗者给药包括至少一种本发明化合物和至少一种其它治疗剂的联用药物。

附图简述

图 1 表示合成本发明活性化合物，特别是合成 β -D-N⁴-酰基-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷和 β -D-N⁴-酰基-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷的非限制性实例。

图 2 用图示法说明精选的 N⁴-酰基取代的 β -D-2',3'-二脱氧-和 β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷类似物的抗 HBV 活性。

发明详述

业已发现，N⁴-酰基-胞嘧啶核苷，特别是 N⁴-酰基-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷和 N⁴-酰基-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷，显示出改进的 HIV 和 HBV 抑制活性。由此本发明提供了一种治疗或预防宿主(尤其是人类)HIV 和/或 HBV 感染的方法，该方法包括给药有效量的 N⁴-酰基-胞嘧啶核苷。

本发明还提供了一种用于治疗宿主 HIV 感染的方法和组合物，包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

本发明提供了一种用于预防宿主感染 HIV 的方法和组合物，包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

本发明提供了一种用于治疗宿主 HBV 感染的方法和组合物，包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

本发明提供了一种用于预防宿主感染 HBV 的方法和组合物，包括给药治疗有效量的至少一种本申请所述化合物。

另一方面，本发明提供了药物制剂，其包括本发明化合物以及可药用的载体或赋形剂。

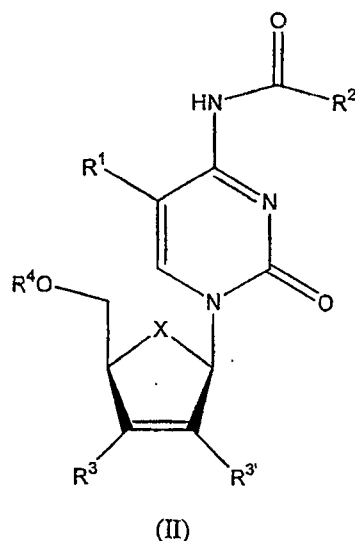
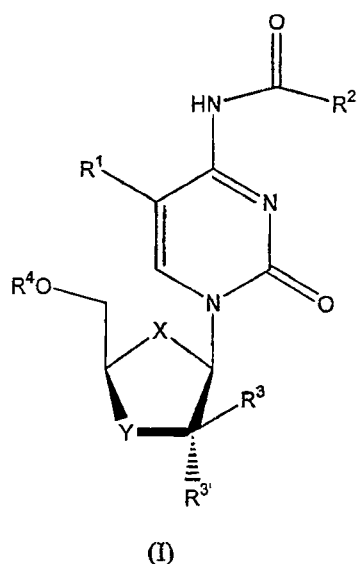
再一方面，本发明提供了治疗或预防宿主 HIV 感染的方法和组合

物，包括对受治疗者给药包括至少一种本发明化合物和至少一种其它治疗剂的联用药物。

又一方面，本发明提供了治疗或预防宿主 HBV 感染的方法和组合，包括对受治疗者给药包括至少一种本发明化合物和至少一种其它治疗剂的联用药物。

I. 活性化合物

在本发明的一个实施方案中，活性化合物为式(I)或(II)化合物或其可药用盐或前药：



其中

- i) X 为 O, S, NR⁵, CH₂, CHF 或 CF₂;
- ii) Y 为 CH₂, CHF 或 CF₂;
- iii) R¹ 选自氢, 卤素 (F, Cl, Br, I), 烷基 (包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基 (包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代链烯基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代炔基 (包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 环烷基 (包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), CN, CF₃, N₃, NO₂, 芳基 (包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 杂芳基 (包括但不限于 C₄, C₅, C₆, C₇,

- C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, 和 C₁₂) 和酰基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆);
- iv) R² 选自烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 环烷基(包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 羟基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 杂芳基(包括但不限于 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, 和 C₁₂) 和 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 烷氧基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀);
- v) R³ 和 R^{3'} 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆);
- vi) R⁴ 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R³ 和 R^{3'} 为 H 或磷酸酯

的化合物)取代的羰基,磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基,包括但不限于甲磺酰基),苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在本文所述定义部分或上述芳基中描述的取代基取代),脂质(包括但不限于磷脂),氨基酸,肽或胆固醇;和

vii) R^5 为 H, 酰基, 烷基, 链烯基, 炔基或环烷基。

本发明化合物可以是 β -L-或 β -D-构型, 或外消旋混合物的形式。

在本发明的一个实施方案中, 如果活性化合物为式(II), 并且 X 为 O, S, CH_2 , CHF 或 CF_2 , R^1 为 F, 以及 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或 F, 则 R^2 不能为烷基, 烷氧基烷基(如甲氧基甲基), 芳烷基(如苄基或取代苄基), 芳氧基烷基(如苯氧基甲基)或芳基(包括但不限于任选被卤素(F, Cl, Br, I)、烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 和 C_4)或烷氧基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 和 C_4)取代的苯基)。

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式(I)化合物或其可药用盐或前药, 其中

- i) X 为 O;
- ii) Y 为 CH_2 , CHF 或 CF_2 ;
- iii) R^1 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 环烷基(包括但不限于 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 和 C_8), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10}), 杂芳基(包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12})和酰基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6);
- iv) R^2 选自烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21} 和 C_{22}), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , C_{12} , C_{13} , C_{14} , C_{15} , C_{16} , C_{17} , C_{18} , C_{19} , C_{20} , C_{21}

- 和 C₂₂), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇, C₁₈, C₁₉, C₂₀, C₂₁ 和 C₂₂), 环烷基(包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 羟基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 杂芳基(包括但不限于 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, 和 C₁₂) 和 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 烷氧基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀);
- v) R³ 和 R^{3'} 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆); 和
- vi) R⁴ 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆)、链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆)、炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆)、芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀)、或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R³ 和 R^{3'} 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苄基基团任选被一个或多个在本文定义部分或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中，活性化合物为式(I)化合物或其可药用盐或前药，其中

- i) X 为 O;
- ii) Y 为 CH₂, CHF 或 CF₂;
- iii) R¹ 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), CN, CF₃, N₃ 或 NO₂;
- iv) R² 选自环烷基(包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 杂芳基(包括但不限于 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, 和 C₁₂) 和 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 烷氧基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀);
- v) R³ 和 R^{3'} 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆); 和
- vi) R⁴ 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 或其它药学上可接受的离去基

团(当体内给药时这种基团能提供其中 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在本文定义部分或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式(I)化合物或其可药用盐或前药, 其中

- i) X 为 O;
- ii) Y 为 CH_2 , CHF 或 CF_2 ;
- iii) R^1 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), CN, CF_3 , N_3 或 NO_2 ;
- iv) R^2 选自环烷基(包括但不限于 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 和 C_8), 氨基烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 杂芳基(包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12});
- v) R^3 和 $R^{3'}$ 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6); 和
- vi) R^4 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10}), 或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰

基,包括但不限于甲磺酰基),苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在本文定义部分或上述芳基中描述的取代基取代),脂质(包括但不限于磷脂),氨基酸,肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中,活性化合物为式(I)化合物或其可药用盐或前药,其中

- i) X 为 O;
- ii) Y 为 CH₂, CHF 或 CF₂;
- iii) R¹ 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), CN, CF₃, N₃ 或 NO₂;
- iv) R² 为 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自 CN, CF₃, N₃, NO₂, 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀);
- v) R³ 和 R^{3'} 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆); 和
- vi) R⁴ 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R³ 和 R^{3'} 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其

中的苯基基团任选被一个或多个在本文定义部分或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式(I)化合物或其可药用盐或前药, 其中

- i) X 为 O;
- ii) Y 为 CH₂, CHF 或 CF₂;
- iii) R¹ 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), CN, CF₃, N₃ 或 NO₂;
- iv) R² 为 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 烷氧基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀);
- v) R³ 和 R^{3'} 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆); 和
- vi) R⁴ 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R³ 和 R^{3'} 为

H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在本文定义部分或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式(II)化合物或其可药用盐或前药:

其中

i) X 为 O;

ii) R^1 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 环烷基(包括但不限于 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 和 C_8), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10}), 杂芳基(包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12})和酰基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6);

iii) R^2 选自环烷基(包括但不限于 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 和 C_8), 氨基烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 杂芳基(包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12})和 $C_6H_4R^6$, 其中 R^6 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 氨基烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 烷氧基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10});

iv) R^3 和 $R^{3'}$ 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 ,

烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6); 和

- v) R^4 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6)、链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6)、炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6)、芳基(包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10})、或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羧基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在所述定义或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式(II)化合物或其可药用盐或前药:

其中

- i) X 为 O;
- ii) R^1 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代炔基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), CN, CF_3 , N_3 , 和 NO_2 ;
- iii) R^2 选自环烷基(包括但不限于 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 和 C_8), 氨基烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 杂芳基(包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12});
- iv) R^3 和 $R^{3'}$ 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基(包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和炔基(包括但不限于 C_2 ,

C₃, C₄, C₅ 和 C₆); 和

- v) R⁴ 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆)、链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆)、炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆)、芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀)、或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R³ 和 R^{3'} 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在所述定义或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式(II)化合物或其可药用盐或前药:

其中

- i) X 为 O;
- ii) R¹ 选自氢, 卤素(F, Cl, Br, I), 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 环烷基(包括但不限于 C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, 和 C₈), CN, CF₃, N₃, NO₂, 芳基(包括但不限于 C₆, C₇, C₈, C₉, 和 C₁₀), 杂芳基(包括但不限于 C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, 和 C₁₂)和酰基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆);
- iii) R² 是 C₆H₄R⁶, 其中 R⁶ 选自卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 卤代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 氨基烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 烷氧基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 硫代烷基(包括但不限于 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 链烯基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 炔基(包括但不限于 C₂, C₃, C₄, C₅ 和 C₆), 和芳基(包

- 括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10});
- iv) R^3 和 $R^{3'}$ 独立选自 H, 卤素 (F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基 (包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 和炔基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6); 和
- v) R^4 为 H, 磷酸酯 (包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基 (包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 芳基 (包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10}), 或其它药学上可接受的离去基团 (当体内给药时这种基团能提供其中 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或磷酸酯的化合物) 取代的羰基, 磺酸酯 (包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基 (其中的苯基基团任选被一个或多个在所述定义或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质 (包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇.

在本发明的另一个特定分方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物或其可药用盐或前药,

其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 选自氢, 卤素 (F, Cl, Br, I), 烷基 (包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代烷基 (包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 链烯基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代链烯基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 炔基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 卤代炔基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 环烷基 (包括但不限于 C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , 和 C_8), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 芳基 (包括但不限于 C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , 和 C_{10}), 杂芳基 (包括但不限于 C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{11} , 和 C_{12}) 和酰基 (包括但不限于 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6);
- iii) R^2 为 $C_6H_4R^6$, 其中 R^6 选自 CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 卤代烷基 (包括但不限于 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 和 C_6), 氨基烷基 (包括但不限

- 于 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 硫代烷基(包括但不限于 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 和芳基(包括但不限于 C_6, C_7, C_8, C_9 , 和 C_{10});
- iv) R^3 和 $R^{3'}$ 独立选自 H, 卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基(包括但不限于 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 和炔基(包括但不限于 C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6); 和
- v) R^4 为 H, 磷酸酯(包括但不限于单磷酸酯, 二磷酸酯, 三磷酸酯, 或稳定的磷酸酯前药), 被烷基(包括但不限于 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 链烯基(包括但不限于 C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 炔基(包括但不限于 C_2, C_3, C_4, C_5 和 C_6), 芳基(包括但不限于 C_6, C_7, C_8, C_9 , 和 C_{10}), 或其它药学上可接受的离去基团(当体内给药时这种基团能提供其中 R^3 和 $R^{3'}$ 为 H 或磷酸酯的化合物)取代的羰基, 磺酸酯(包括但不限于烷基或芳烷基磺酰基, 包括但不限于甲磺酰基), 苄基(其中的苯基基团任选被一个或多个在所述定义或上述芳基中描述的取代基取代), 脂质(包括但不限于磷脂), 氨基酸, 肽或胆固醇。

在本发明的一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药:

其中

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被卤素(F, Cl, Br, I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷氧基, 硫代烷基, 链烯基, 炔基, 或芳基取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药:

其中

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被卤素 (F, Cl, Br, I) 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被 Br 取代的苯基基团。

在本发明的又一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被 I 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被 F 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被 Cl 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被 NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被甲基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被乙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被异丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被仲丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被叔丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被正戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被异戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被新戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被环戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被环己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 CN 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 CF_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 N_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可

药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被卤代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被氨基烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被烷氧基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被硫代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R^2 为任选在邻位被链烯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被炔基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被芳基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被苄基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被噻吩基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被呋喃基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被萘基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被苯甲酰基取代的苯基基团。

在本发明的一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被卤素(F、Cl、Br、I), CN, CF₃, N₃, NO₂, 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷氧基, 硫代烷基, 链烯基, 炔基, 或芳基取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被卤素 (F、Cl、Br、I) 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 Br 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 I 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 F 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 Cl 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可

药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被 NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被甲基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被乙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R^2 为任选在间位被正丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被异丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被正丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被仲丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被叔丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被正戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被异戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被新戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被环戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被正己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被环己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被 CN 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被 CF₃ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被 N₃ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被卤代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被氨基烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被烷氧基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被硫代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被链烯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被炔基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被芳基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被苄基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在间位被噻吩基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被呋喃基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被萘基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被苯甲酰基取代的苯基基团。

在本发明的一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被卤素(F、Cl、Br、I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷氧基, 硫代烷基, 链烯基, 炔基, 或芳基取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被卤素(F、Cl、Br、I)取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 Br 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 I 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 F 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 Cl 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被甲基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被乙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被异丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被正丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被仲丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被叔丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被异戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被新戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被环戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可

药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被环己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 CN 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 CF₃ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被 N₃ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被卤代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被氨基烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被烷氧基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被硫代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被链烯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被炔基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被芳基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被苄基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被噻吩基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被呋喃基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被萘基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在对位被苯甲酰基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选 2,3-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选 2,4-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 5-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 6-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 3, 4-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 3, 5-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 3, 4-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选 2, 3, 5-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选 2, 4, 5-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选 2, 4, 6-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选 2, 5, 6-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 3, 4, 5-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 3, 4, 5-四卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 3, 4, 5, 6-五卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可

药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 2, 5-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (I) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 2, 6-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (I) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 3, 4-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (I) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 3, 5-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (I) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R^2 为任选被 2, 3, 4-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 5-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 5-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 6-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 5, 6-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为 氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为 氢或氟; R⁴ 为 氢; 和
- iv) R² 为 任选被 3, 4, 5-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为 氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为 氢或氟; R⁴ 为 氢; 和
- iv) R² 为 任选被 2, 3, 4, 5-四烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为 氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为 氢或氟; R⁴ 为 氢; 和
- iv) R² 为 任选被 2, 3, 4, 5, 6-五烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为 氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为 氢或氟; R⁴ 为 氢; 和
- iv) R² 为 任选被 2, 3-二-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为 氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为 氢或氟; R⁴ 为 氢; 和
- iv) R² 为 任选被 2, 4-二-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 2, 5-二-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 2, 6-二-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 3, 4-二-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 3, 5-二-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O; Y 为 CH₂;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 4-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 5-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 5-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 6-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 5, 6-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0; Y 为 CH₂;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选被 3, 4, 5-三-NO₂ 取代的苯基基团。

在本发明的一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R² 为任选在邻位被卤素(F、Cl、Br、I)，CN，CF₃，N₃，NO₂，烷基，卤代烷基，氨基烷基，烷氧基，硫代烷基，链烯基，炔基，或芳基取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被卤素(F、Cl、Br、I)取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R¹ 为氟或氢;
- iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和
- iv) R² 为任选在邻位被 Br 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 I 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 F 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 Cl 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被甲基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被乙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被异丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被仲丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被叔丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被异戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被新戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被环戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被正己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被环己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 CN 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 CF_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被 N_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被卤代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被氨基烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其

可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被烷氧基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被硫代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被链烯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被炔基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在邻位被芳基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 0；

ii) R^1 为氟或氢；

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟； R^4 为氢；和

iv) R^2 为任选在邻位被苯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 0；

ii) R^1 为氟或氢；

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟； R^4 为氢；和

iv) R^2 为任选在邻位被噻吩基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 0；

ii) R^1 为氟或氢；

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟； R^4 为氢；和

iv) R^2 为任选在邻位被呋喃基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 0；

ii) R^1 为氟或氢；

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟； R^4 为氢；和

iv) R^2 为任选在邻位被萘基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在邻位被苯甲酰基取代的苯基基团。

在本发明的一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在间位被卤素(F、Cl、Br、I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷氧基, 硫代烷基, 链烯基, 炔基, 或芳基取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被卤素(F、Cl、Br、I)取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 Br 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 I 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 F 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 Cl 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其

可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被甲基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被乙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被正丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被异丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在间位被正丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被仲丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被叔丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被正戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被异戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被新戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被环戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被正己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被环己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 CN 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 CF_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被 N_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被卤代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被氨基烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被烷氧基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被硫代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被链烯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被炔基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被芳基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被苄基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被噻吩基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被呋喃基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被萘基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在间位被苯甲酰基取代的苯基基团。

在本发明的一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被卤素 (F、Cl、Br、I), CN, CF_3 , N_3 , NO_2 , 烷基, 卤代烷基, 氨基烷基, 烷氧基, 硫代烷基, 链烯基, 炔基, 或芳基取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被卤素 (F、Cl、Br、I) 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 Br 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 I 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 F 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 Cl 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被甲基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被乙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被异丙基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被仲丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被叔丁基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被异戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被新戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被环戊基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被正己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被环己基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 CN 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其

可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 CF_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被 N_3 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被卤代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被氨基烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被烷氧基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被硫代烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被链烯基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被炔基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在对位被芳基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被苄基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被噻吩基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被呋喃基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被萘基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在对位被苯甲酰基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 3-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 4-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 5-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 6-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 3,4-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 3,5-二卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2,3,4-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2,3,5-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2,4,5-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 4, 6-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 5, 6-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 3, 4, 5-三卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 3, 4, 5-四卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;

- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选 2, 3, 4, 5, 6-五卤代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 5-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 6-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其

可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 3, 4-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 3, 5-二烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 4-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 5-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选被 2, 4, 5-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 6-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 5, 6-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 3, 4, 5-三烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 4, 5-四烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式 (II) 化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 4, 5, 6-五烷基取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3-二- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4-二- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 5-二- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 6-二- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 3, 4-二- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 3, 5-二- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 4-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 3, 5-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;

- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 5-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 4, 6-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 2, 5, 6-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的再一个实施方案中, 活性化合物为式 (II) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选被 3, 4, 5-三- NO_2 取代的苯基基团。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式 (I) 化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

- i) X 为 O; Y 为 CH_2 ;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和
- iv) R^2 为任选在 2-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的噻

吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH₂;

ii) R¹ 为氟或氢;

iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R² 为任选在 3-位或 4-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH₂;

ii) R¹ 为氟或氢;

iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R² 为任选在苯环上被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的苯并噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH₂;

ii) R¹ 为氟或氢;

iii) R³ 和 R^{3'} 独立为氢或氟; R⁴ 为氢; 和

iv) R² 为任选在噻吩环上被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的苯并噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(I)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

i) X 为 O; Y 为 CH₂;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在 2-或 3-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的环己基。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(I)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

i) X 为 0; Y 为 CH_2 ;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在 4-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的环己基。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

i) X 为 0;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在 2-或 3-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中, 活性化合物为式(II)化合物, 其可药用盐或其前药, 其中:

i) X 为 0;

ii) R^1 为氟或氢;

iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在 4-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在苯环上被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的苯并噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在噻吩环上被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的苯并噻吩基。

在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;
- iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在 2-或 3-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的环己基。

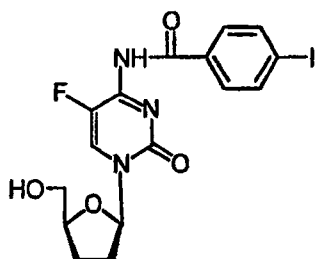
在本发明的另一个实施方案中，活性化合物为式(II)化合物，其可药用盐或其前药，其中：

- i) X 为 0;
- ii) R^1 为氟或氢;

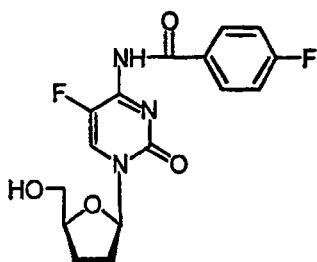
iii) R^3 和 $R^{3'}$ 独立为氢或氟; R^4 为氢; 和

iv) R^2 为任选在 4-位被烷基、卤素、链烯基、炔基、环烷基、氨基烷基、羟基烷基、卤代烷基、硫代烷基、芳基、或杂芳基取代的环己基。

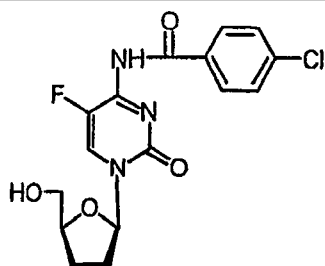
在一个优选实施方案中, 活性化合物为具有以下结构的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-碘苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药:



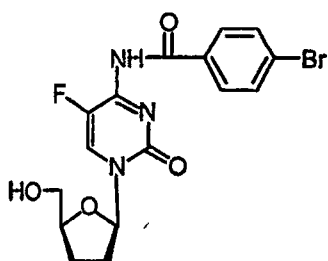
在另一个优选实施方案中, 活性化合物为具有以下结构的 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药:



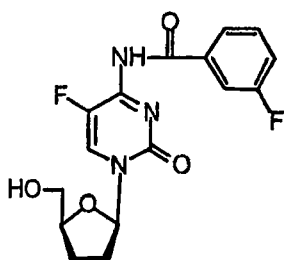
在再一个优选实施方案中, 活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(4-氟苯甲酰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药:



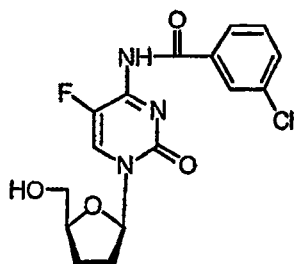
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D- N^4 -(4-溴苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



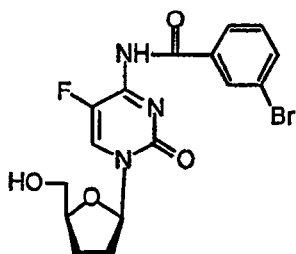
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(3-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



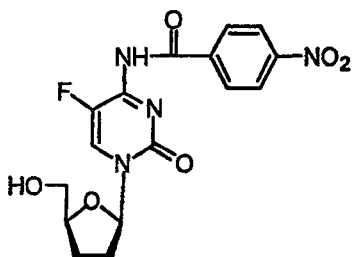
在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D- N^4 -(3-氯苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



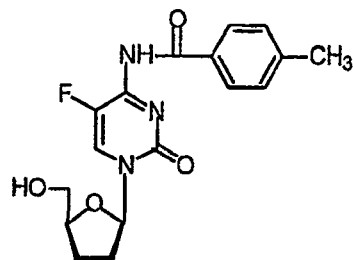
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D- N^4 -(3-溴苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟-胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



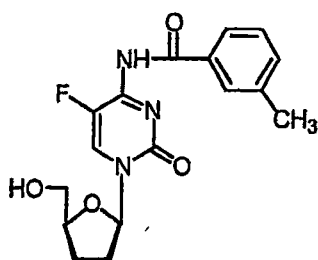
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟- N^4 -(4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



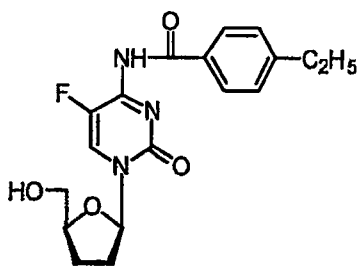
在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟- N^4 -对甲基苯甲酰基胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



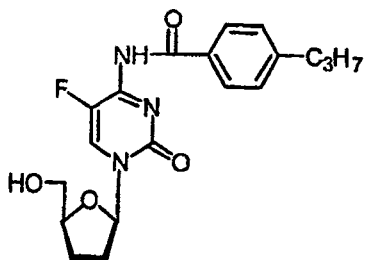
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(间-甲基苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



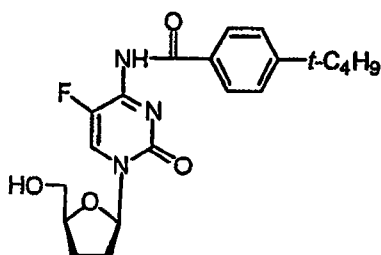
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-N⁴-(4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



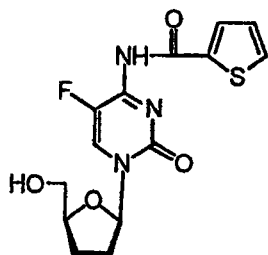
在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-丙基苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



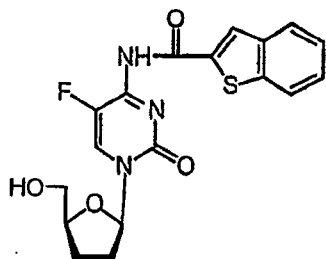
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(4-叔丁基苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



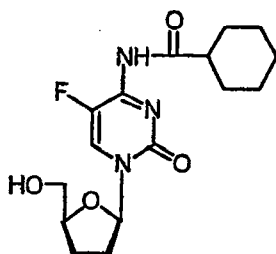
在又一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(2-噻吩基碳酰)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



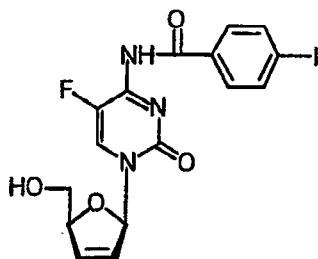
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(苯并-[b]-噻吩-2-碳酰)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



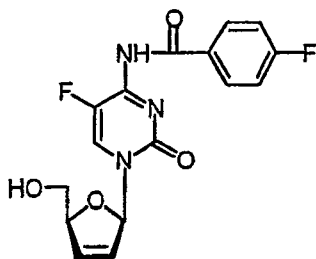
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D- N^4 -(环己烷碳酰)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



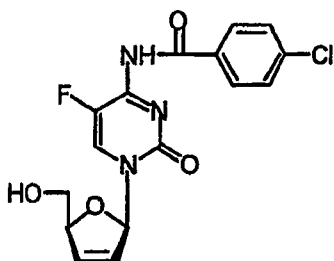
在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟- N^4 -(4-碘苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



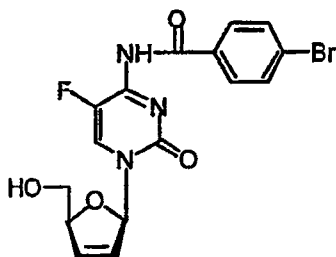
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟- N^4 -(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



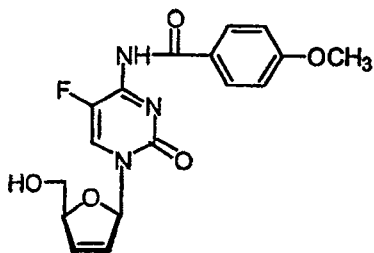
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(4-氯苯甲酰基)-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



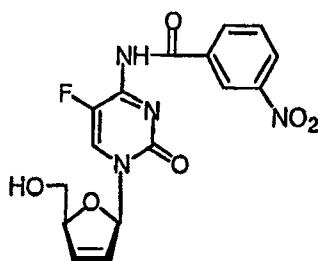
在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(4-溴苯甲酰基)-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



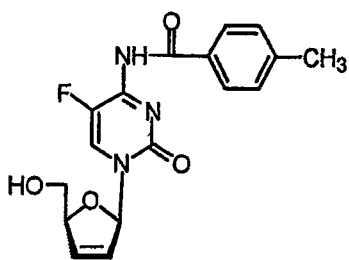
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-对甲氧苯甲酰基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



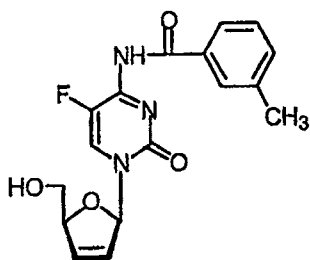
在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(3-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



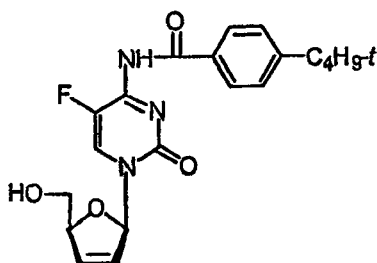
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-对甲苯甲酰胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



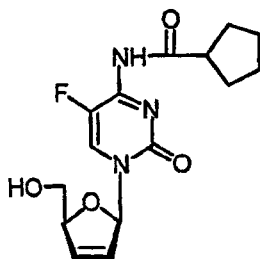
在另一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-间甲苯甲酰胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



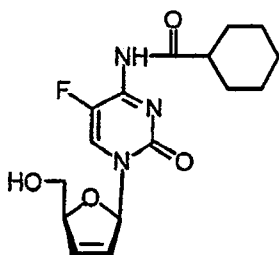
在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(4-叔丁基苯甲酰基)-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



在再一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-环戊烷碳酰-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



在一个优选实施方案中，活性化合物为具有以下结构的 β -D-N⁴-(环己烷碳酰)-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或其可药用盐或前药：



II. 立体异构与同质多晶

本发明化合物具有不对称中心，因而它们能够以外消旋物、外消旋混合物、单一的非对映体或对映体形式存在，其中所有异构体形式都包括在本发明之内。某些化合物呈现出同质多晶现象。本发明包括本发明化合物的外消旋体、旋光体、同质多晶或立体异构体形式，或它们的混合物，它们具有本文所述的有用性质。旋光体可以通过例如用重结晶技术拆分外消旋体、由光活性起始原料合成、手性合成、或利用手性固定相色谱分离或通过酶促拆分的方式制备。

例如，获得光活性物质的方法至少包括以下方法。

i) 晶体物理分离法：一种人工分离肉眼可见各对映体晶体的方法。如果存在各个对映体的晶体(即物料是外消旋混合物)，并且各晶体用肉眼看是不同的，则可以采用这种技术；

ii) 同步结晶法：一种从外消旋物的溶液中分别结晶各单一对映体的方法，该方法只有当外消旋物为固态外消旋混合物时才可行；

iii) 酶法拆分法：一种利用各对映体与酶反应的速率不同而部分或完全分离外消旋物的方法；

iv) 酶促不对称合成法：一种至少一步合成步骤采用酶反应以获得对映体纯或富集的所需对映体的合成前体的合成方法；

v) 化学不对称合成法：一种在能使产物产生不对称性(即手性)的条件下由非手性前体合成所需对映体的合成方法，该方法可能需要使用手性催化剂或手性助剂；

vi) 非对映体分离法：一种使外消旋化合物与对映体纯试剂(手性助剂)反应将各个对映体转化成非对映体的方法。然后利用它们此时更加不同的结构差异通过层析或结晶分离所得非对映体，之后移去手性助剂，得到所需对映体；

vii) 一级和二级不对称转换法：一种通过平衡由外消旋体得到的非对映体，从而优选产生所需对映体的非对映体溶液，或者所需对映

体的非对映体优先结晶扰乱所述平衡，以致最后基本上使所有的原料都转化成所需对映体的非对映体结晶的方法。随后从非对映体中释放出所需对映体。

viii) 动力学拆分：该方法是一种利用各对映体与手性、非外消旋试剂或催化剂在动力学条件下反应速度的不同而实现部分或完全拆分外消旋体(或进一步拆分部分已拆分的化合物)的方法；

ix) 以非外消旋前体为原料的对映专一性合成：一种由非手性起始原料获得所需对映体的合成方法，合成过程中不危及或者仅在很小程度上危及立体化学的完整性；

x) 手性液相色谱法：一种利用外消旋体的各个对映体与固定相之间的不同相互作用在液体流动相中分离它们的方法(包括但不限于通过手性 HPLC 的方法)。固定相可以由手性材料制备，或者流动相可以含有另外的手性物质以诱导不同的相互作用；

xi) 手性气相色谱法：一种通过挥发外消旋体，利用各个对映体在气态流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附相的柱之间不同的相互作用来分离各对映体的方法；

xii) 手性溶剂萃取法：一种利用一种对映体优先溶解于特定手性溶剂来分离各对映体的方法；

xiii) 透过手性膜迁移法：一种使外消旋体与薄膜隔板接触的方法。这种隔板一般将两种互溶液体分隔开，其中一种含有外消旋体，驱动力如浓度或压力的差异导致产生选择性穿越膜隔板的迁移。由于膜的非外消旋性手性性质只允许外消旋体的一种对映体透过，从而实现分离。

在一个实施方案中使用手性色谱法，包括但不限于模拟移动床色谱法(simulated moving bed chromatography)。可以从市场上购得各种各样的手性固定相。

III. 定义

本文所用术语“独立地”表示独立使用的变量在每次使用时都是独立变化的。例如，在化合物如 R''XYR''中，其中的 R''系“独立地为碳或氮”，则表示两个 R''可以同时为碳，两个 R''可以同时为氮，或者

一个 R'' 为碳而另一个 R'' 为氮。

本文所用术语“基本上不含有”或“基本上不存在”是指核苷组分包含至少 95-98%重量，更优选 99%-100%重量所述核苷的指定对映体。在优选实施方案中，在本发明的方法与化合物中，所述化合物基本上不含对映体。

同样，术语“分离的”是指核苷组分包含至少 85 或 90%重量，优选 95%-98%重量，更优选 99%-100%重量的所述核苷，剩余部分包括其它化学物质或对映体。

在本文中，除非另有说明，所用的术语烷基是指饱和的直链、支链或环状的伯、仲或叔烃。该术语包括取代和未取代的烷基。所述烷基可任选被不会另外对反应产生干扰或者能改变反应过程的任何基团所取代，这些基团包括但不限于卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、芳氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、巯基、亚胺、磺酰基、硫烷基(sulfanyl)、亚硫酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、硫酯、硫醚、酰卤、酞、肟、肼(hydrozine)、氨基甲酸酯、膦酸、膦酸酯，所述基团是未保护形式或根据需要可以加以保护，这样的保护是本领域技术人员已知的，例如参见 Greene 等人在 Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中的教导。在此引入该文章内容用作参考。具体包括 CF_3 和 CH_2CF_3 。

在本文中，不论何时使用术语 C(烷基范围)，该术语都独立地包括该类基团中的每一个成员，正象所具体与单独列出的情形一样。作为非限制性实例，术语“ C_{1-22} ”独立地表示其范围内的每一个基团。烷基包括但不限于下列烷烃的基团：甲烷、乙烷、丙烷、环丙烷、2-甲基丙烷(异丁烷)、正丁烷、2,2-二甲基丙烷(新戊烷)、环丁烷、1,1-二甲基环戊烷、2-甲基丁烷、反式-1,2-二甲基环丙烷、乙基环丙烷、正戊烷、甲基环丁烷、顺式-1,2-二甲基环丙烷、螺戊烷、环戊烷、2,2-二甲基丁烷、1,1,2-三甲基环丙烷、2,3-二甲基丁烷、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、1,2,3-三甲基环丙烷、正己烷、乙基环丁烷、甲基环戊烷、2,2-二甲基戊烷、2,4-二甲基戊烷、环己烷、2,2,3-三甲基丁烷、3,3-二甲基戊烷、1,1-二甲基环戊烷、2,3-二甲基戊烷、2-甲基己烷、

反式-1, 3-二甲基环戊烷、顺式-1, 3-二甲基环戊烷、3-甲基己烷、反式-1, 2-二甲基环戊烷、3-乙基戊烷、四环烷(四环[2, 2, 1, 0^{2,6}, 0^{3,5}]庚烷)、正庚烷、2, 2, 4-三甲基戊烷、顺式-1, 2-二甲基环戊烷、甲基环己烷、乙基环戊烷、1, 1, 3-三甲基环戊烷、2, 2-二甲基己烷、2, 5-二甲基己烷、1, 反式-2, 顺式-4-三甲基环戊烷、2, 4-二甲基己烷、2, 2, 3-三甲基戊烷、1, 反式-2, 顺式-3-三甲基环戊烷、3, 3-二甲基己烷、2, 3, 4-三甲基戊烷、1, 1, 2-三甲基环戊烷、2, 3, 3-三甲基戊烷、2, 3-二甲基己烷、3-乙基-2-甲基戊烷、1, 顺式-2, 反式-4-三甲基环戊烷、1, 顺式-2, 反式-3-三甲基环戊烷、2-甲基庚烷、4-甲基庚烷、3, 4-二甲基己烷、1, 顺式-2, 顺式-4-三甲基环戊烷、3-乙基-3-甲基戊烷、3-乙基己烷、3-甲基庚烷、环庚烷(软木烷)、反式-1, 4-二甲基环己烷、1, 1-二甲基环己烷、顺式-1, 3-二甲基环己烷、反式-1-乙基-3-甲基环戊烷、反式-1-乙基-2-甲基环戊烷、顺式-1-乙基-3-甲基环戊烷、1-乙基-1-甲基环戊烷、2, 2, 4, 4-四甲基戊烷、1, 顺式-2-顺式-3-三甲基环戊烷、反式-1, 2-二甲基环己烷、2, 2, 5-三甲基环己烷、反式-1, 3-二甲基环己烷、正辛烷、异丙基环戊烷、2, 2, 4-三甲基己烷、顺式-1-乙基-2-甲基环戊烷、顺式-1, 2-二甲基环己烷、2, 4, 4-三甲基己烷、正丙基环戊烷、2, 3, 5-三甲基己烷、乙基环己烷、2, 2-二甲基庚烷、2, 2, 3, 4-四甲基戊烷、2, 4-二甲基庚烷、甲基环庚烷、2, 2, 3-三甲基己烷、4-乙基-2-甲基己烷、3-乙基-2, 2-二甲基戊烷、4, 4-二甲基庚烷、2, 6-二甲基庚烷、2, 5-二甲基庚烷、3, 5-二甲基庚烷、二环[4, 2, 0]辛烷、顺式-二环[3, 3, 0]辛烷、2, 4-二甲基-3-乙基戊烷、1, 1, 3-三甲基环己烷、3, 3-二甲基庚烷、2, 2, 5, 5-四甲基己烷、2, 3, 3-三甲基己烷、3-乙基-2-甲基己烷、反式-1, 3, 5-三甲基环己烷、2, 3, 4-三甲基己烷、顺式-1, 3, 5-三甲基环己烷、反式-1, 2, 4-三甲基环己烷、2, 2, 3, 3-四甲基戊烷、4-乙基-3-甲基己烷、3, 3, 4-三甲基己烷、2, 3-二甲基庚烷、3, 4-二甲基庚烷、3-乙基-3-甲基己烷、4-乙基庚烷、2, 3, 3, 4-四甲基戊烷、2, 3-二甲基-3-乙基戊烷、反式-1, 2, 3-三甲基环己烷、1-异丙基-e-甲基环戊烷(蒲勒烷)、4-甲基辛烷、1-异丙基-2-甲基环戊烷、3-乙基庚烷、2-甲基辛烷、顺式-1, 2, 3-三甲基环己烷、3-甲基辛烷、2, 4, 6-三甲基庚烷、顺式-1, 2, 4-三甲基环己烷、3, 3-二甲基戊烷、2, 2-二甲基-4-乙基己烷、2, 2, 4-三甲基庚烷、2, 2, 4, 5-

四甲基己烷、2,2,5-三甲基庚烷、2,2,6-三甲基庚烷、2,2,3,5-四甲基己烷、诺品烷(7,7-二甲基二环[3.1.1]庚烷)、反式-1-乙基-*r*-甲基环己烷、环辛烷、1-乙基-2-甲基环己烷、正壬烷、1,3,3-三甲基二环[2.2.1]庚烷(茴香烷)、反式-1-乙基-4-甲基环己烷、顺式-1,1,3,5-四甲基环己烷、顺式-1-乙基-4-甲基环己烷、2,5,5-三甲基庚烷、2,4,4-三甲基庚烷、2,3,3,5-四甲基己烷、2,2,4,4-四甲基己烷、异丙基环己烷、1,1,2,2-四甲基环己烷、2,2,3,4-四甲基己烷、2,2-二甲基辛烷、3-乙基-2,2,4-三甲基戊烷、3,3,5-三甲基庚烷、2,3,5-三甲基庚烷、2,4-二甲基辛烷、*d*,1-顺式-1-乙基-3-甲基环己烷、*d*,1-2,5-二甲基辛烷、1,1,3,5-四甲基环己烷、正丁基环戊烷、正丙基环己烷、2,3,5-三甲基庚烷、2,5-二甲基-3-乙基己烷、2,4,5-三甲基庚烷、2,4-二甲基-3-异丙基戊烷、2,2,3-三甲基庚烷、2,4-二甲基-4-乙基己烷、2,2-二甲基-3-乙基己烷、2,2,3,4,4-五甲基戊烷、1,1,3,4-四甲基环己烷、5-乙基-2-甲基庚烷、2,7-二甲基辛烷、3,6-二甲基辛烷、3,5-二甲基辛烷、4-异丙基庚烷、2,3,3-三甲基庚烷、4-乙基-2-甲基庚烷、2,6-二甲基辛烷、2,2,3,3-四甲基己烷、反式-1-异丙基-4-甲基环己烷(对-薄荷烷)、4,4-二甲基辛烷、2,3,4,5-四甲基己烷、5-乙基-*e*-甲基庚烷、3,3-二甲基辛烷、4,5-二甲基辛烷、3,4-二甲基己烷、4-丙基庚烷、1,1,4-三甲基环庚烷(eucarvane)、反式-1,2,3,5-四甲基环己烷、2,3,4,4-四甲基己烷、2,3,4-三甲基庚烷、3-异丙基-2-甲基己烷、2,2,7-三甲基二环[2.2.1]庚烷(α -小茴香烷)、3-甲基庚烷、2,4-二甲基-3-乙基己烷、3,4,4-三甲基庚烷、3,3,4-三甲基庚烷、3,3,4-三甲基庚烷、3,4,5-三甲基庚烷、2,3-二甲基-4-乙基己烷、1-甲基-*e*-丙基己烷、2,3-二甲基辛烷、*d*,1-蒎烷、2,3,3,4-四甲基己烷、3,3-二甲基-4-乙基己烷、5-甲基壬烷、4-甲基壬烷、3-乙基-2-甲基庚烷、3,4-二甲基辛烷、*d*- α -蒎烷、*d*,1-1-异丙基-3-甲基环己烷(*d*,1-间薄荷烷)、2,2,3,3,4-五甲基戊烷、反式-1,2,4,5-四甲基环己烷、3,3-二乙基己烷、2-甲基壬烷、*d*-1-异丙基-3-甲基环己烷(*d*-间-薄荷烷)、3-乙基-4-甲基庚烷、4-乙基-3-甲基庚烷、4-乙基-4-甲基庚烷、1- β -蒎烷、3-甲基壬烷、3-乙基辛烷、4-乙基辛烷、3-乙基-2,2,3-三甲基戊烷、1-1-异丙基-3-甲基环己烷、(1-间-薄荷烷)顺式-1-异丙基-4-甲基环己烷(顺

式-对-薄荷烷)、顺式-1,2,3,5-四甲基环己烷、2,3-二甲基-3-乙基己烷、1-异丙基-4-甲基环己烷(对-薄荷烷)、3,4-二甲基-3-乙基己烷、3,3,4,4-四甲基己烷、环壬烷、1-异丙基-2-甲基环己烷(邻-薄荷烷)、顺式-1,2,4,5-四甲基环己烷、1-甲基-1-丙基环己烷、正癸烷、1-甲基-4-丙基环己烷、1-甲基-2-丙基环己烷、正戊基环戊烷、正丁基环己烷、反式-十氢化萘(反式-萘烷)、异戊基环己烷、顺式-十氢化萘(顺式-萘烷)、正-十一烷(正-十一碳烷)、环癸烷、正戊基环己烷、正己基环戊烷、9-甲基-反式-十氢化萘、1,10-二甲基-反式-十氢化萘、9-甲基-顺式-十氢化萘、正-十二烷、1,10-二甲基-顺式-十氢化萘、正己基环己烷、正庚基环戊烷、9-乙基-反式-十氢化萘、9-乙基-顺式-十氢化萘、1-甲基-反式-十氢化萘、正-十三烷、联环己烷(bicyclohexyl)、正辛基环戊烷、正庚基环己烷、正-十四烷、正壬基环戊烷、正辛基环己烷、正-十五烷、正癸基环戊烷、正壬基环己烷、正-十一烷基环戊烷(正-十一碳烷基环戊烷)、正-癸基环己烷、2-甲基十七烷、正-十二烷基环戊烷、正-十一烷基环己烷(正-十一基环己烷)、正-十三烷基环戊烷、正-十二基环己烷、正-十四基环戊烷、十五烷基环戊烷、正-十六烷(鲸蜡烷)、十三烷基环己烷、十六烷基环戊烷、正-十七烷、十四烷基环己烷、十七烷基环戊烷、正-十八烷、十五烷基环己烷、十八烷基环戊烷、正-十九烷、十六烷基环己烷、十九烷基环戊烷、正-二十烷、十七烷基环己烷、二十烷基环戊烷、正-二十一烷、十八烷基环己烷、二十一烷基环戊烷、正-二十二烷、二十二烷基环戊烷、十九烷基环己烷、正-二十三烷、二十烷基环己烷、二十三烷基环戊烷、正-二十四烷、二十四烷基环戊烷、二十一烷基环己烷、正-二十五烷、二十五烷基戊烷、二十二烷基环己烷、二十六烷基环戊烷、notricyclene (三环[2.2.1.0^{2,6}]庚烷)、正-二十六烷、环十六烷、二十三烷基环己烷、二十七烷基环戊烷、正-二十七烷、二十四烷基环己烷、环十五烷、二十八烷基环戊烷、正-二十八烷、二十五烷基环己烷、二十九烷基环戊烷、正-二十九烷、二十六烷基环己烷、三十烷基环戊烷、d,1-异冰片烷(2,2,3-三甲基二环[2.2.2]庚烷)、正-三十烷、二十七烷基环己烷、三十一烷基环戊烷、正-三十一烷、二十八烷基环己烷、三十二烷基环戊烷、正-三十二烷(bicetyl)、十九烷基环己烷、三十三烷基环戊烷、三十三烷、三十烷基环己烷、三十四烷

基环戊烷、三十四烷、28-甲基二十九烷、三十一烷基环己烷、三十五烷基环戊烷、三十五烷、三十二烷基环己烷、三十六烷基环戊烷、三十六烷、三十三烷基环己烷、三十七烷、三十四烷基环己烷、三十八烷、三十五烷基环己烷、三十九烷、三十六烷基环己烷、四十烷、降冰片烷(二环[2.2.1]庚烷)、2,2,3,3-四甲基丁烷、莰烷、和金刚烷。本领域技术人员应当理解,相应的烷基是通过将词尾“-ane”换成词尾“-yl”来命名的。

术语“链烯基”是指包含一个或多个双键的直链或支链不饱和烃基。本文所述的链烯基可任选被不会对反应进程产生不利影响的任何基团取代,这些基团包括但不限于烷基、卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、巯基、亚胺、磺酰基、硫烷基(sulfanyl)、亚硫酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、膦、硫酯、硫醚、酰卤、酐、肟、肼(hydrozine)、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,根据需要可以对这些基团进行保护或不保护,这是本领域技术人员熟知的,例如参见 Greene 等在 Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中的教导,并且在此引入该文用作参考。链烯基的非限制性实例包括亚甲基、1,2-亚乙基、甲基亚乙基、亚异丙基、1,2-乙烷-二基、1,1-乙烷-二基、1,3-丙烷-二基、1,2-丙烷-二基、1,3-丁烷-二基和 1,4-丁烷-二基。

术语“炔基”是指包含一个或多个三键的直链或支链不饱和无环烃基。所述炔基可任选被不会对反应进程产生不利影响的任何基团取代,这些基团包括但不限于羟基、卤素(F, Cl, Br, I)、全氟烷基(包括但不限于三氟甲基)、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、酰基、酰氨基、甲酰胺基、羧酸酯、巯基、烷硫基、叠氨基、磺酸、硫酸酯、膦酸、磷酸酯或膦酸酯,根据需要可以对它们进行保护或不保护,这是本领域技术人员熟知的,例如参见 Greene 等在 Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中的教导,并且在此引入该文作为参考。炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、4-甲氧基戊炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、己

炔-1-基、己炔-2-基、和己炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-1-基。

术语“烷基氨基”或“芳基氨基”分别是指连接有一个或两个烷基或芳基取代基的氨基。

本文所述术语“保护的”，除另有说明外，是指为了防止进一步反应或其他目的而加到氧、氮或磷原子上的基团。许多不同种类的氧和氮保护基都是有机合成领域技术人员已知的。

术语“芳基”，不论是单独使用还是组合使用，是指含有一个、两个或三个环的碳环芳香系统，其中的环可以以单键延伸的方式连接在一起或者稠合在一起。芳基的非限制性实例包括苯基、联苯基或萘基，或从下列芳环中去掉氢之后剩下的芳基：苯、甲苯、乙基苯、1,4-二甲苯、1,3-二甲苯、1,2-二甲苯、异丙基苯(枯烯)、正丙基苯、1-乙基-3-甲基苯(间乙基甲苯)、1-乙基-4-甲基苯(对乙基甲苯)、1,3,5-三甲基苯(均三苯)、1-乙基-2-甲基苯(邻乙基甲苯)、叔丁基苯、1,2,4-三甲基苯(假枯烯)、异丁基苯、仲丁基苯、3-异丙基-甲基苯(3-异丙基甲苯；间-伞花烃)、1,2,3-三甲基苯(连三甲苯)、反式-丙烯基苯、2,3-二氢化茚、4-异丙基-1-甲基苯(4-异丙基甲苯；4-伞花烃)、2-异丙基-甲基苯(2-异丙基甲苯；2-伞花烃)、1,3-二乙基苯、1-甲基-3-丙基苯(间-丙基甲苯)、茚、正丁基苯、1-甲基-4-丙基苯(对-丙基甲苯)、1,2-二乙基苯、1,4-二乙基苯、1,3-二甲基-5-乙基苯、1-甲基-2-丙基苯(邻-丙基甲苯)、2,2-二甲基-1-苯基丙烷(新戊基苯)、1,4-二甲基-2-乙基苯、2-甲基-2,3-二氢化茚、3-甲基-2-苯基丁烷、1-甲基-2,3-二氢化茚、1,3-二甲基-4-乙基苯、3-叔丁基甲基苯、(3-叔丁基甲苯)、1,2-二甲基-4-乙基苯、1,3-二甲基-2-乙基苯、3-苯基戊烷、1-乙基-3-异丙基苯、2-甲基-2-苯基丁烷、4-叔丁基-甲基苯(4-叔丁基甲苯)、1-乙基-2-异丙基苯、2-苯基戊烷、1,2-二甲基-3-乙基苯、3-仲丁基-1-甲基苯、(3-仲丁基甲苯)、3-异丁基-1-甲基苯、(3-异丁基甲苯)、d-2-甲基-1-苯基丁烷、1,3-二甲基-5-异丙基-苯、2-苯基-顺式-2-丁烯、4-异丁基-甲基苯(对-异丁基甲苯)、2-仲丁基-1-甲基苯(2-仲丁基甲苯)、2-异丁基-1-甲基苯(邻-异丁基甲苯)、1,4-二甲基-2-异丙基-苯、1-乙基-4-异丙基苯、d,1-2-甲基-1-苯基丁烷、1,2,3,5-四甲基苯(异杜烯)、3-甲基-1-苯基丁烷(异戊基苯)、1,3-二甲基-2-异丙基苯、1,3-二甲基-4-异丙基苯、3-甲

基茚、4-仲丁基-1-甲基苯(对-仲丁基甲苯)、2-叔丁基-1-甲基苯(2-叔丁基甲苯)、3,5-二乙基-1-甲基苯(3,5-二乙基甲苯)、2-丁基-1-甲基苯(2-丁基甲苯)、1-乙基-3-丙基苯、1,2-二甲基-4-异丙基苯、1,2-二甲基-3-异丙基苯、1-乙基-2-丙基苯、1,3-二-异丙基苯、1,2-二乙基-4-甲基苯、1,2-二-异丙基苯、1,4-二甲基-2-丙基苯、1,2,3,4-四甲基苯(连四甲苯)、1-乙基-4-丙基苯、3-丁基-1-甲基苯(间丁基甲苯)、2,4-二乙基-1-甲基苯(2,4-二乙基甲苯)、正戊基苯、3-甲基-3-苯基戊烷、1,3-二甲基-5-叔丁基苯、1,3-二甲基-4-丙基苯、1,2-二乙基-3-甲基苯、4-丁基-1-甲基苯、4-丁基-1-甲基苯、1,2,3,4-四氢化萘、1,3-二乙基-2-丙基苯、2,6-二乙基-1-甲基苯、1,2-二甲基-4-丙基苯、1,3-二甲基-5-丙基苯、2-甲基-3-苯基戊烷、4-叔丁基-1,3-二甲基苯、1,4-二-异丙基苯、1,2-二甲基-3-丙基苯、1-叔丁基-4-乙基苯、d,1-3-苯基己烷、2-乙基-1,3,5-三甲基-苯、3-乙基-4-异丙基-1-甲基苯、5-乙基-1,2,4-三甲基苯、6-乙基-1,2,4-三甲基苯、2-苯基己烷、2-甲基-1-苯基戊烷、4-异丙基-1-丙基苯、1,3-二丙基苯、5-乙基-1,2,3-三甲基苯、1,2,4-三乙基苯、1,3,5-三乙基苯、2-甲基-1,2,3,4-四氢化萘、1-甲基-1,2,3,4-四氢化萘、4-乙基-1,2,3-三甲基苯、1,4-二丙基苯、3-甲基-1-苯基戊烷、2-丙基-1,3,5-三甲基苯、1,1-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、3-叔丁基-1-异丙基苯、1-甲基-3-戊基苯、4-叔丁基-1-异丙基苯、2-甲基-2-苯基己烷、2,4-二异丙基-1-甲基苯、3-甲基-3-苯基己烷、正己基苯、3-苯基庚烷、2,6-二-异丙基-1-甲基苯、5-丙基-1,2,4-三甲基苯、6-甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2,2-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2-苯基庚烷、5-甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2-乙基-1,2,3,4-四氢化萘、环己基苯、1-乙基-1,2,3,4-四氢化萘、2,5-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2,8-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2,7-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2,6-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、1,4-二仲丁基苯、1,5-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、3-乙基-3-苯基己烷、6-乙基-1,2,3,4-四氢化萘、2-甲基-1-苯基-1-丁烯、5-乙基-1,2,3,4-四氢化萘、正庚基苯、1-甲基萘、5,6-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、6,7-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、5,7-二甲基-1,2,3,4-四氢化萘、2-乙基萘、1,7-二甲基萘、1,6-二甲基萘、1,3-二甲基萘、正辛基苯、1-烯丙基萘、1-异丙

基萘、1,4-二甲基萘、1,1-二苯基乙烷、2-异丙基萘、2-丙基萘、1-丙基萘、1,3,7-三甲基萘、1-异丙基-7-甲基萘、正辛基苯、2-丁基萘、2-叔丁基萘、1-叔丁基萘、1-丁基萘、4,5-苯并二氢化茚(4,5-benzindane)、正癸基苯、1-戊基萘、2-戊基萘、正-十一烷基苯、1-己基萘、2-己基萘、正-十二烷基苯、1-庚基萘、2-庚基萘、十三烷基苯、1-辛基萘、2-辛基萘、1-壬基萘、2-壬基萘、1-癸基萘、1,2,6-三甲基萘、二苯基甲基、1,2,3-三甲基萘、1,6,7-三甲基萘、2-异丙基环戊并环庚戊烯、1,4-二甲基-7-异丙基环戊并环庚戊烯、2,6-二甲基萘、1,2,5-三甲基萘、1-丙基萘、5-异丙基环戊并环庚戊烯、5-异丙基环戊并环庚戊烯、2-丙基菲、2-甲基萘、1-乙基-5-甲基萘、9-异丙基萘、6-异丙基环戊并环庚戊烯、2-乙基-6-甲基萘、2-异丙基菲、6-异丙基-1-甲基菲、2-乙基环戊并环庚戊烯、2,5-二甲基菲、1,3,5-三甲基萘、3-乙基-6-甲基菲、2-甲基环戊并环庚戊烯、1,3,8-三甲基萘、4-甲基菲、1,4-二甲基菲、联苳基、亚甲基苳、3,5-二甲基菲、1,3-二甲基环戊并环庚戊烯、7-甲基-3,4-苯并菲、五甲基苯、1,2,4-三甲基萘、3,3-二甲基-1,2-二苯乙烯、1,4,5,7-四甲基萘、1,2,4,8-四甲基萘、2,9-二甲基菲、1,5-二甲基菲、2-苳基萘、1-苳基萘、1-苳基萘、1,2-二甲基环戊并环庚戊烯、9-丙基菲、1,7-二甲基-4-异丙基萘、3-甲基菲、3,4-二甲基菲、1-乙基菲、sym-二苯基乙炔、9-乙基菲、1,4,5-三甲基萘、4-甲基苳、1,4,6,7-四甲基萘、1,2,3-三甲基菲、1,8-二甲基萘、8-甲基-3,4-苯并菲、2-乙基菲、3,4-苯并非、1,3,7-三甲基菲、4-异丙基-1-甲基菲、4,8-二甲基环戊并环庚戊烯、联苯、2-甲基-3,4-苯并菲、3-甲基苳、1,4,7-三甲基菲、1,4-二甲基苳、4,9-二甲基-1,2-苯并苳、亚苳基苳(benzalfluorene)、1,3-二甲基菲、1-甲基-3,4-苯并菲、3-异丙基-1-甲基菲、1,2-联萘、2,3-二甲基菲、1-乙基-2-甲基菲、1,5-二甲基萘、6-甲基-3,4-苯并菲、萘、1,3,6,8-四甲基萘、1-乙基-7-甲基菲、9-甲基苳、1-异丙基-7-甲基菲、6-甲基环戊并环庚戊烯、1,3-二甲基苳、2,2-二甲基苳、1-甲基苳、1,7-二甲基菲、1,6-二苯基萘、1,6-二甲基菲、1,9-二甲基菲、9-甲基菲、1,2,10-四甲基苳、7-乙基-1-甲基菲、三苯基甲烷、5-异丙基萘并苳、3,9-二甲基-1,2-苯并苳、5,6-苯并二氢茚、12-异丙基萘并苳、苳、2,7-二甲基萘、7-异丙基-1-甲基苳、环戊并环庚戊

烯、蒽烯、菲、2,7-二甲基菲(2,7-dimethylphenanthrene)、2,3,6-三甲基萘(2,3,6-trimethylnaphthalene)、2-苯基萘、1,2,3,4-四氢蒽、2,3-二甲基萘、亚乙基蒽、1,7-二甲基蒽、1,1-二萘基甲烷、蒽并蒽(fluoranthrene)、2,6-二甲基萘、2,4-二甲基菲、蒽、4,10-二甲基-1,2-苯并蒽、4h-环戊并(def)菲、1,3,8-三甲基菲、11-甲基萘并蒽、5-甲基屈(5-methylchrysene)、1,2,5,6-四甲基萘、环庚并(fg)蒽、1,2,7-三甲基菲、1,10-二甲基-1,2-二苯并蒽、9,10-二甲基-1,2-苯并蒽、苯并(bc)醋蒽、1-甲基菲、1,6,7-三甲基菲、1,11-二菲、反式-蒽、3,4-苯并蒽、9-异丙基萘并菲、6-甲基萘并菲、5,8-二甲基-1,2-苯并蒽、8-异丙基萘并蒽、1,4,5,8-四甲基萘、12-甲基萘并蒽、2-甲基-1,2-萘并蒽、2-甲基-1,2-苯并蒽、1,5-二甲基蒽、7-甲基萘并蒽、3,6-二甲基菲并蒽、5-甲基-3,4-苯并菲、1,4-二甲基屈、1,2-二甲基菲、8,10-二甲基-1,2-苯并蒽、1,2,8-三甲基菲、3-甲基-1,2-苯并蒽、9-甲基-1,2-苯并蒽、9-苯基蒽、2-甲基萘并蒽、9-甲基萘并菲、4-甲基屈、反式-反式-1,4-二苯基-1,3-丁二烯、亚肉桂基蒽(cinnamylfluorene)、5-甲基萘并蒽、1,2-苯并蒽、8-甲基萘并蒽、1,1-链萘、di-1-萘并蒽、6-甲基屈、3-甲基萘并蒽、2,6-二甲基-1,2-苯并蒽、环戊二烯并菲、10,11-苯并荧蒽、六甲基苯、3-甲基屈、胆蒽、6-甲基-1,2-苯并蒽、6,7-二甲基-1,2-苯并蒽、1,2-苯并蒽、5,10-二甲基-1,2-苯并蒽、4,5-苯并蒽、9,10-二甲基蒽、10-甲基萘并蒽、5,6-二甲基-1,2-苯并蒽、2,2-联萘、1,2-苯并蒽、1,8-二甲基菲、8-甲基-1,2-苯并蒽、联亚蒽(bifluorenylidene)、1,2,7,8-二比蒽、4-甲基萘并蒽、1,2,3,4-二苯并蒽、双-2-蒽基甲烷、2,3-苯并蒽、5-甲基-1,2-苯并蒽、蒽、11,12-苯并荧蒽、4-甲基-1,2-苯并蒽、2,8-二甲基屈、2-甲基屈、6,12-二甲基屈、1,2-苯并菲、二-2-萘并蒽、1-甲基屈、2,3,6,7-二苯并蒽、2,3,5,6-二苯并菲、1,2,5,6-二苯并蒽、北、恶、1,2,3,4,5,6,7,8-四苯并蒽和蒽。术语芳基包括取代和未取代的形式。所述芳基可任选被不会对反应进程产生不利影响的任何基团取代,这些基团包括但不限于卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、巯基、亚胺、磺酰基、硫烷基(sulfanyl)、亚硫酰基、氨基磺酰

基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、磷、硫酯、硫醚、酰卤、酐、肟、肼(hydrozine)、氨基甲酸酯、膦酸、膦酸酯、或任何其它不会抑制该化合物药理活性的适宜官能团, 这些基团是未保护或视需要加以保护的形式, 而且这种保护技术是本领域技术人员已知的, 例如参见 Greene 等在 Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley and Sons, 第二版, 1991) 中的教导。该内容在此引入用作参考。取代芳基的非限制性实例包括杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、杂芳烷氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、单芳基氨基磺酰基、芳基磺酰氨基、二芳基氨基磺酰基、单芳基氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、羟基芳烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、芳基链烯基、和杂芳基链烯基、烷氧基羰基。术语“烷芳基”或“烷基芳基”是指带有芳基取代基的烷基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指带有烷基取代基的芳基。

本文所用的术语“卤素”包括氯、溴、碘、和氟。

术语“酰基”是指羧酸酯, 其中酯基的非羰基部分选自直链、支链或环状的烷基或低级烷基, 烷氧基烷基包括但不限于甲氧基甲基, 芳烷基包括但不限于苄基, 芳氧基烷基如苯氧基甲基, 芳基包括但不限于任选被下列基团取代的苯基: 卤素(F, Cl, Br, I)、烷基(包括但不限于 C₁、C₂、C₃ 和 C₄)或烷氧基(包括但不限于 C₁、C₂、C₃ 和 C₄ 的烷氧基)取代的苯基、磺酸酯如烷基或芳烷基磺酰基(包括但不限于甲磺酰基)、一、二或三磷酸酯、三苯甲基或单甲氧基三苯甲基、取代苄基、三烷基甲硅烷基(例如二甲基-叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲基甲硅烷基。酯中的芳基优先包括苯基。术语“低级酰基”是指其中的非羰基部分为低级烷基的酰基。

术语“烷氧基”和“烷氧基烷基”包括具有烷基部分的直链或支链含氧基团, 例如甲氧基。术语“烷氧基烷基”还包括具有一个或多个与其相连的烷氧基之烷基, 从而形成单烷氧基烷基和二烷氧基烷基基团。“烷氧基”可进一步被一个或多个卤原子(如氟、氯或溴)取代,

形成“卤代烷氧基”。此类基团的实例包括氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基、和氟丙氧基。

术语“烷基氨基”代表氨基上分别连有一个或两个烷基的“单烷基氨基”和“二烷基氨基”。术语芳基氨基代表氨基上分别连有一个或两个芳基的“单芳基氨基”和“二芳基氨基”。术语“芳烷基氨基”包括连接在氨基上的芳烷基。术语芳烷基氨基代表氨基上分别连有一个或两个芳烷基的“单芳烷基氨基”和“二芳烷基氨基”。术语“芳烷基氨基”进一步代表氨基上连接有一个芳烷基和一个烷基的“单芳烷基单烷基氨基”。

此处使用的术语“杂原子”是指氧、硫、氮和磷。

此处使用的术语“杂芳基”或“杂芳香基”是指芳香环中包括至少一个硫、氧、氮和磷的芳香基团。

术语“杂环基”是指环中含有至少一个杂原子(譬如氧、硫、氮或磷)的非芳香性环状基团。

杂芳基和杂环基的非限制性实例包括呋喃基、咪唑基、噻吩基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吲哚基、异吲哚基、苯并咪唑基、嘌呤基、卡唑基、恶唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基、异恶唑基、吡咯基、喹唑啉基、噌啉基、二氮杂萘基、黄嘌呤基、次黄嘌呤基、噻吩、呋喃、吡咯、异吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、恶唑、异恶唑、噻唑、异噻唑、噻唑或吡嗪、以及喋啶基、氮丙啶、噻唑、异噻唑、1,2,3-恶二唑、噻嗪、吡啶、吡嗪、哌嗪、吡咯烷、氧氮杂环丙烷、吩嗪、吩噻嗪、吗啉基、吡唑基、吡嗪基、吡嗪基、喹喔啉基、黄嘌呤基、次黄嘌呤基、喋啶基、5-氮杂胞啶基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、腺嘌呤、N⁶-烷基嘌呤、N⁶-苄基嘌呤、N⁶-卤代嘌呤、N⁶-乙烯基嘌呤、N⁶-炔基嘌呤、N⁶-酰基嘌呤、N⁶-羟基烷基嘌呤、N⁶-烷基硫基嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、6-氮杂嘧啶、2-巯基嘧啶、尿嘧啶、N⁵-烷基嘧啶、N⁵-苄基嘧啶、N⁵-卤代嘧啶、N⁵-乙烯基嘧啶、N⁵-炔基嘧啶、N⁵-酰基嘧啶、N⁵-羟烷基嘌呤、和 N⁶-烷基硫基嘌呤、以及异恶唑基。杂芳基可如上文芳基所述任选被取代。

杂环基或杂芳基可任选被一个或多个选自以下的取代基所取代：卤素(F, Cl, Br, I)、卤代烷基、烷基、烷氧基、羧基、羧基衍生物、酰氨基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基。杂芳基视需要可被部分或全部氢化。作为非限制性实例，可以使用二氢吡啶替代吡啶。如果需要或必要的话，杂环基或杂芳基中的功能性氧和氮基团加以保护。适宜的保护基是本领域技术人员公知的，包括三甲基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、烷基、酰基如乙酰基和丙酰基，甲磺酰基和对-甲苯磺酰基。杂环基或杂芳基可以被不会对反应产生不利影响的任何基团取代，其中包括但不限于上文芳基中所述的基团。

本文所用术语“宿主”是指病毒可以在其内复制的单细胞或多细胞生物体，包括但不限于细胞系和动物，优选人类。另一方面，宿主可以携带部分病毒基因组，其复制或功能可以被本发明化合物所改变。术语宿主具体指感染细胞，转染了全部或部分病毒基因组的细胞以及动物，特别是灵长目动物(包括但不限于黑猩猩)和人类。在本发明的大多数动物应用中，宿主是指人类患者。但在某些适应征中，本发明明确地考虑了兽医领域(如黑猩猩)。

术语“可药用盐或前药”在本说明书中用于描述核苷化化合物的任何可药用形式(例如酯，磷酸酯，酯或相关基团的盐)，在给药于患者时它们能够提供所述核苷化合物。可药用盐包括衍生于可药用的无机或有机碱和酸的盐。除了衍生于药物领域公知的多种其它酸的盐外，合适的盐还包括衍生于碱金属如钾和钠、碱土金属如钙和镁的盐。可药用的前药是指在宿主中能代谢(例如水解或氧化)形成本发明化合物的化合物。前药的典型实例包括活性化合物的官能团上带有生物不稳定性保护基的化合物。前药包括通过氧化、还原、胺化、脱胺化、羧基化、脱羧基化、水解、脱水、烷基化、脱烷基化、酰化、脱酰化、磷酸化、去磷酸化而能生成活性化合物的化合物。本发明化合物具有抗黄病毒的抗病毒活性，或者可以代谢成显示出这种活性的化合物。

前药也包括所述核苷的天然或非天然氨基酸酯(参见，例如，欧洲专利说明书 99493，其内容在此引入作为参考，该专利描述了阿昔洛韦的氨基酸酯(具体为甘氨酸或丙氨酸酯)，而且与阿昔洛韦相比这种酯显示出改进的水溶性，以及参见 USP 4,957,924 (Beauchamp)，该专

利公开了阿昔洛韦的缬氨酸酯(其特征是 α -碳原子的邻位上具有侧链支化基团),与其丙氨酸和甘氨酸酯相比,口服给药后这种酯显示出改进的生物利用度)。制备这种氨基酸酯的方法记载在US专利4,957,924(Beauchamp)中,其内容引入本文作为参考。作为使用缬氨酸的替代方案,可以使用该氨基酸的官能等价物(例如酰卤(如酰氯)、或酸酐)。在这种情形下,为避免产生副作用,宜使用其氨基被保护的衍生物。

IV. 核苷酸盐或前药制剂

在化合物具有足够强的碱性或酸性能形成稳定的无毒酸或碱盐的情况下,所述化合物宜以可药用盐形式给药。可药用盐的实例是与能提供生理上可接受阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸和 α -甘油基磷酸盐。也可以形成合适的无机酸盐,包括但不限于硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

可药用盐可以使用本领域公知的标准方法制得,例如使具有足够强碱性的化合物(如胺)与能提供生理上可接受阴离子的适宜酸反应。也可以制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

为了增加核苷的活性、生物利用度、稳定性或改变它们的性质,可以将本文所述的核苷以核苷前药的形式施用。许多核苷酸前药配体是已知的。通常,对核苷的单、二或三磷酸酯进行烷基化、酰基化或其它亲脂性修饰会增加核苷酸的稳定性。能够替换磷酸酯部分上的一个或多个氢原子的取代基的实例为烷基,芳基,甾类,碳水化合物(包括但不限于糖),1,2-二酰基甘油和醇。许多此类基团记载在R. Jones & N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995), 1-17中。这些前药都可以与本文公开的核苷联用以达到预期效果。

活性核苷也可以以5'-磷酸醚(phosphoether)脂或5'-醚脂的形式提供,并可参见下列文献(这些文献在此引入用作参考): Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E. K., D.L.W., 和 C. Piantadosi. “抑制感染性HIV-1产生和诱导缺陷病毒形成的新型膜-交互式醚脂类似物”, *AIDS Res. Hum. Retro viruses*. 1990, 6, 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S.

Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, 和 E.J. Modest.

“新的醚脂核苷共轭物的合成及其抗 HIV 活性评价”, J. Med. Chem. 1991, 34:1408-1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, 和 H. van den Bosch. “3'-脱氧胸腺嘧啶二磷酸酯二肉豆蔻酰基甘油 (3'-脱氧胸腺嘧啶的一种脂类前药) 对 CEM 和 HT4-6C 细胞中人 1 型免疫缺陷病毒复制的强抑制作用”, Antimicrob. Agents Chemother. 1992, 36, 2025-2029; Hostetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, 和 D.D. Richman, “叠氮胸苷和其它抗病毒核苷的磷酸脂类似物的合成与抗逆转录病毒活性”, J. Biol. Chem. 1990, 265, 61127.

多篇美国专利公开了能够与核苷共价结合, 优选与核苷 5'-OH 位共价结合的适当亲脂性取代基或亲脂性制剂。例如, 这些美国专利的包括但不限于 USP 5,149,794 (Yatvin 等); 5,194,654 (Hostetler 等); 5,223,263 (Hostetler 等); 5,256,641 (Yatvin 等); 5,411,947 (Hostetler 等); 5,463,092 (Hostetler 等); 5,543,389 (Yatvin 等); 5,543,390 (Yatvin 等); 5,543,391 (Yatvin 等); 和 5,554,728 (Basava 等), 所有这些文献在此引入作为参考。一些外国专利申请也公开了可以连接到本发明核苷上的亲脂性取代基或亲脂性制剂, 包括 WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0350287, EP 93917054.4 和 WO 91/19721.

V. 联合给药或交替给药疗法

在治疗 HIV 或 HBV 感染的另一个实施方案中, 活性化合物或其前药或盐可以与其它抗病毒剂联合施用或交替施用, 这些抗病毒剂例如有其它的活性抗 HIV 或抗 HBV 剂, 并且包括但不限于上式所代表的那些、下文所列举或本领域已知的其它那些。通常, 在联合给药治疗中, 有效剂量的两种或更多种药剂一起给药, 而在交替给药治疗中, 有效剂量的每种药剂顺序给药。给药剂量取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。应当指出的是, 给药剂量值还随受治疗疾病的严重程度而变化。进一步应当理解的是, 对于任何特定的受治疗者, 具体的用药方法与方案应根据个体需要以及根据

给药人员或监督给药人员的职业判断随时调整。

可以与本文所述化合物联合使用的抗病毒剂的非限制性实例包括下表中的那些。

乙型肝炎治疗药物

药物名称	药物类别	公司
Intron A (α -2b 干扰素)	干扰素	Schering-Plough
Epivir-HBV (拉米夫定; 3TC)	核苷类似物	GlaxoSmithKline
Hepsera (阿德福韦酯)	核苷类似物	Gilead Sciences
Coviracil (二脱氧氟硫代胞嘧啶; FTC)	核苷类似物	Triangle Pharmaceuticals
Entecavir	核苷类似物	Bristol-Myers Squibb
Clevudine (L-FMAU)	核苷类似物	Triangle Pharmaceuticals
ACH 126, 443 (L-Fd4C)	核苷类似物	Achillion Pharmaceuticals
AM 365	核苷类似物	Amrad
Amdoxovir (以前称 DAPD)	核苷类似物	Triangle Pharmaceuticals
LdT (telbivudine)	核苷类似物	Idenix
XTL 001	单克隆抗体	XTL Biopharm
Theradigm	免疫增强剂	Epimmune
Zadaxin (胸腺素)	免疫增强剂	SciClone
EHT 899	病毒蛋白	Enzo Biochem
HBV DNA 疫苗	免疫增强剂	PowderJect (UK)
MCC 478	核苷类似物	Eli Lilly
ValLdc (valtorcitabine)	核苷类似物	Idenix
ICN 2001	核苷类似物	ICN
Fluro L 和 D 核苷	核苷类似物	Pharmasset

Racivir	核苷类似物	Pharmasset
Robustaflavone	核苷类似物	Advanced Life Sciences
喷西洛维		
DXG		
HDP-P-阿昔洛韦		
LM-019c		
CS-109		
PS-019		
PS018		
Ara-AMP 前药		
HBV/MF59		
Hammerhead ribozymes		
糖苷酶抑制剂		
Pegylated 干扰素		
人单克隆抗体		
泛西洛维		

HIV 治疗药物：蛋白酶抑制剂 (PIs)

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Invirase®</u>	沙奎那韦 (硬胶囊)	SQV (HGC)	<u>Hoffmann-La Roche</u>
<u>Fortovase®</u>	沙奎那韦 (软胶囊)	SQV (SGC)	<u>Hoffmann-La Roche</u>
<u>Novir®</u>	利托那韦	RTV	<u>Abbott Laboratories</u>
<u>Crixivan®</u>	茚地那韦	IDV	<u>Merck & Co.</u>
<u>Viracept®</u>	奈非那韦	NFV	Pfizer
<u>Agenerase®</u>	安普那韦	APV	GlaxoSmithKline
<u>Kaletra®</u>	Lopinavir + 利托那韦	LPV	Abbott Laboratories
	Fosamprenavir		GlaxoSmithKline
	替普那韦	TPV	<u>Boehringer Ingelheim</u>
	Atazanavir		<u>Bristol-Myers Squibb</u>

HIV 治疗药物：核苷/核苷酸类逆转录酶抑制剂 (NRTIs)

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Retrovir®</u>	齐多夫定	AZT 或 ZDV	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Epivir®</u>	拉米夫定	3TC	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Combivir®</u>	齐多夫定 + 拉米夫定	AZT + 3TC	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Trizivir®</u>	阿巴卡韦 + 齐多夫定 + 拉米夫定	ABC+AZT+3TC	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Ziagen®</u>	阿巴卡韦	ABC	<u>GlaxoSmithKline</u>
<u>Hivid®</u>	扎西他滨	ddC	Hoffmann-La Roche
<u>Videx®</u>	去羟肌苷: 缓冲形式	ddI	Bristol-Myers Squibb
<u>Videx®EC</u>	去羟肌苷: 缓释胶囊	ddI	Bristol-Myers Squibb
<u>Zerit®</u>	司他夫定	d4T	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
<u>Viread™</u>	替诺佛韦 (Tenofovir disoproxil) 富马酸盐 (DF)	TDF 或 Bis (POC) PMPA	<u>Gilead Sciences</u>
<u>Coviracil™</u>	二脱氧氟硫代胞嘧啶	FTC	<u>Triangle Pharmaceuticals</u>
	Amdoxovir	DAPD	<u>Triangle Pharmaceuticals</u>

HIV 治疗药物：非核苷酸类逆转录酶抑制剂 (NRTIs)

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Viramune®</u>	奈韦拉平	NVP	<u>Boehringer Ingelheim</u>
<u>Rescriptor®</u>	地拉韦定	DLV	<u>Pfizer</u>
<u>Sustiva®</u>	依法韦司	EFV	<u>Bristol-Myers Squibb</u>
	<u>(+)-calanolide A</u>	ABC+AZT+3TC	<u>Sarawak Medichem</u>
	<u>Capravirine</u>	CPV	<u>Pfizer</u>
			<u>Bristol-Myers Squibb</u>
			<u>Tibotec-Virco Group</u>
			<u>Tibotec-Virco Group</u>

HIV 治疗药物：其他种类药物

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Viread™</u>	替诺佛韦 (Tenofovir disoproxil) 富马酸盐 (DF)	TDF 或 Bis (POC) PMPA	Gilead Sciences

细胞抑制剂

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Droxia®</u>	羟基脲	HU	Bristol-Myers Squibb

细胞进入抑制剂 (包括融合抑制剂)

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Fuzeon™</u>	Enfuvirtide		Trimeris
			Trimeris
			AnorMed, Inc.
			Progenics Pharmaceuticals

HIV 治疗药物：基于免疫的治疗药物

商品名	通用名	缩写	药业公司
<u>Proleukin®</u>	Aldesleukin, 或 白介素-2	IL-2	<u>Chiron Corporation</u>
<u>Remune®</u>	HIV-1 免疫原, 或 Salk 疫苗		<u>The Immune Response Corporation</u>
			<u>HollisEden Pharmaceuticals</u>

HIV 治疗药物: 针对副作用的治疗物

商品名	通用名	副作用	药业公司
Procrit®	α -红细胞生成素 (红细胞生成素)	贫血	Ortho Biotech

商品名	通用名	副作用	药业公司
Serostim®	索马托品或人生长 激素	脂肪代谢障碍	Serono Laboratories

在一个实施方案中, 本发明化合物可以与至少一种选自逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂、融合蛋白抑制剂、细胞进入抑制剂和聚合酶抑制剂的其他抗病毒剂一起使用。

另外, 本发明的化合物可以与一种或多种包括但不限于本发明其他化合物的抗病毒、抗 HBV、抗 HCV 或抗疱疹剂或干扰素、抗癌或抗菌剂联合用药或交替用药。本发明的一些化合物通过降低其他化合物的代谢、异化或失活作用, 能够有效地增强本发明某些药剂的生物活性, 因此为获得这种预期效果可以一起施用它们。

VI. 药物组合物

感染人免疫缺陷病毒、肝炎病毒或其基因片段的宿主(包括但不限于人类), 可以通过对患者给药有效量的活性化合物或其可药用前药或盐(在可药用载体或稀释剂存在下)进行治疗。活性物质可以以液体或固体形式经任何适当的途径给药, 例如通过口服、非肠道、静脉内、真皮内、皮下或局部途径给药。

对于 HIV 或 HBV 感染, 化合物的优选剂量为每天每千克体重约 1-50mg, 优选 1-20mg, 更常见的为每天每千克体重受药者 0.1 - 约 100mg。根据要给用的母体核苷重量, 可以算出可药用盐和前药的有效剂量范围。如果所述盐或前药本身显示活性, 则可以如上所述根据所用盐或前药的重量, 或者应用本领域技术人员已知的其它方法估算出有效剂量。

本发明化合物宜以合适的单位剂量形式给药, 包括但不限于每单

位剂型中含有 7-3000mg, 优选 70-1400mg 活性成分的单位剂量形式。50-1000mg 的口服剂量通常是合适的。

理想的是, 给药活性成分后应能使活性化合物的血药浓度峰值达到约 0.2 - 70 μ M, 优选约 1.0 - 10 μ M。为此可以通过例如静脉注射 0.1 - 5%的活性成分溶液(任选存在于生理盐水中)或者给药活性成分的药团形式实现。

药物组合物中活性化合物的浓度取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其它因素。应当指出的是, 剂量值还随要缓解病症的严重程度而变化。进一步应当理解的是, 对于任何特定患者, 具体用药剂量与方案应根据个体需要以及给药人员或监督给药人员的职业判断作出随时调整, 此处给出的浓度范围仅仅是举例性的, 不得用来限制所要求保护组合物的范围或实施。活性成分可以一次给药, 或者分成多个小剂量在不同的时间间隔给药。

活性化合物的优选给药方式是口服。口服组合物通常包含惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊内, 或者压制成片剂。对于口服治疗给药, 可以将活性化合物掺入到赋形剂中, 以片剂、锭剂或胶囊剂形式使用。作为组合物中的一部分, 还可以包含可药用的粘合剂和/或辅料物质。

片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以含有以下任一种成分或类似性质的化合物: 粘合剂如微晶纤维素、黄耆胶或明胶; 赋形剂如淀粉或乳糖, 崩解剂如藻酸、Primogel 或玉米淀粉; 润滑剂如硬脂酸镁或 Sterotes; 助流剂如胶体二氧化硅; 甜味剂如蔗糖或糖精; 或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或柑橘调味品。当单位剂型是胶囊时, 其中除上述种类物质外, 它还可以含有液体载体如脂肪油。另外, 单位剂型还可含有能改变剂量单位物理形态的其它各种物质, 例如糖、虫胶或其它肠溶剂的包衣物。

本发明化合物可以作为酞剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂或口香糖等制剂的组分给药。除活性成分外, 糖浆剂还可以含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂以及调味品。

化合物或其可药用前药或盐还可以与不会影响预期作用的其它活性物质混合, 或者与能拓宽所需活性的物质混合, 这些物质如抗生素、抗真菌剂、抗炎症剂、或其它抗病毒剂(包括但不限于其它核苷化合

物)。用于非肠道、真皮内、皮下或局部给药的溶液剂或混悬剂可以包含下列组分：无菌稀释剂如注射用水、生理盐水溶液、不挥发油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苜醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂如乙二胺四乙酸；缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐，以及渗透压调节剂如氯化钠或葡萄糖。非肠道制剂可以包封在安瓿、一次性注射器或玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

如果静脉内给药，优选的载体是生理盐水或磷酸缓冲盐水(PBS)。

在优选实施方案中，将活性化合物与能防止化合物从其体内快速消除的载体一同配制，例如制成缓释剂，包括但不限于植入剂或微囊给药体系。可以使用生物可降解和生物相容的聚合物，如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。例如，肠溶包衣的化合物可用来保护胃酸引起的裂解。制备这类制剂的方法对本领域技术人员而言是显而易见的。适宜的材料可以从市场上购得。

脂质体混悬剂(包括但不限于靶向病毒抗原单克隆抗体感染细胞的脂质体)也是优选的可药用载体。这类制剂可以按照本领域技术人员已知的方法制备，例如参见美国专利 4,522,811(其内容在此引入作为参考)。例如，脂质体制剂可按下文所述制备：在无机溶剂中溶解合适的脂类(如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、二十烷酰基磷脂酰胆碱和胆固醇)，然后蒸发，在容器表面留下干脂类薄膜。之后向容器中加入活性化合物或其一磷酸酯、二磷酸酯和/或三磷酸酯衍生物的水溶液。随后用手转动容器使脂类物质从容器壁上脱落并分散到脂类聚集物中，从而形成脂质体混悬液。

VII. 活性化合物的制备方法

本发明还提供了制备 N^4 -酰基-取代的 2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷和 2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷的简便方法。该方法包括缩合 5'-O-甲硅烷基保护的 2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷或 5'-O-甲硅烷基保护的 2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷与羧酰氯或羧酸酐或羧酸，随后脱除甲硅烷基。其他 N^4 -酰基-取代的胞嘧啶核苷可以用类似方法合成。

本文所述的 N^4 -酰基-取代的 2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷和

2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷可按照下面的详细描述制备, 或用本领域技术人员已知的其他方法制备。

本发明用下列实施例进一步说明。但本领域技术人员应当理解, 这些实施例决非是限制性的, 而且在不偏离本发明的精神与范围的情形下可以作出各种具体改进。

实施例

无水溶剂购自 Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee)。熔点 (mp) 用电热数字 (Electrothermao digit) 熔点仪测定, 未经校正。¹H 和 ¹³C NMR 光谱用 Varian Unity Plus 400 光谱仪在室温下测定, 以距离内标四甲基硅烷的 ppm 低磁场报道。通过氘交换、去偶合实验或 2D-COSY 确认质子的归属。信号多重性表示如下: s (单峰)、d (双峰)、dd (双二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、br (宽峰)、bs (宽单峰)、m (多重峰)。所有 J 值以 Hz 为单位。质谱用 JEOL JMS-SX/SX102A/E 质谱仪记录。元素分析用 Atlantic Microlab Inc. (Norcorss, GA) 测定。分析 TLC 在 Whatman LK6F 硅胶板上进行, 而制备 TLC 则在 Whatman PK5F 硅胶板上进行。柱色谱采用 Silica Gel (Fisher, S733-1) 在常压下进行。

实施例 1

(S)-(+) -5-氧代-2-四氢呋喃羧酸 (2)

0℃、搅拌下, 于 4 小时内向 L-谷氨酸 (1, 25g, 170 mmol) 在水 (67 mL) 和浓 HCl (35 mL) 中的混合液内加入 NaNO₂ (17.5g, 253.6 mmol) 的水 (37.5 mL) 溶液, 然后在室温下搅拌所形成的透明溶液过夜。在真空蒸发除去溶剂之后, 将残留物用 EtOAc (80 mL) 处理, 进而过滤。滤液用 Na₂SO₄ 干燥, 尔后浓缩。残留物用 EtOAc/苯/己烷结晶, 得到白色结晶固体标题化合物 2 (13.12g, 59%)。M.P. 71-73℃; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.20 (m, 1H, CHO), 1.8-2.3 (m, 4H, CH₂CH₂)。

实施例 2

(S)-(+) -二氢-5-(羟甲基)-2 (3H)-呋喃酮 (3)

在 0℃、10 分钟内向 2 (10g, 76.85 mmol) 的无水 THF (200 mL) 溶液中缓慢加入 BH₃-SMe₂ (2M THF 溶液, 46.1 mL, 92.2 mmol)。在

氮气氛围中 0℃搅拌反应溶液 3 小时，其后加入无水 MeOH (20 mL)。除去溶剂之后将残留物用硅胶快速色谱纯化，以 CH₂Cl₂/MeOH (95:5) 洗脱，得到标题化合物 3，为无色油体 (8.41g, 94%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 4.66–4.65 (m, 1H, H-5), 3.95–3.91 (m, 1H, CH₂OH), 3.72–3.65 (m, 1H, CH₂OH), 2.65–2.57 (m, 2H, H-3), 2.30–2.17 (m, 3H, H-4, OH)。

实施例 3

(S)-5-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)羟甲基]-二氢-2(3H)-呋喃酮 (4)

向 3 (7.0g, 60 mmol) 和咪唑 (9.19g, 135 mmol) 在无水 DMF (70 mL) 中的溶液内加入氯化叔丁基二苯基甲硅烷 (18.14g, 66 mmol, 17.2 mL)，在氮气氛围中室温搅拌所得溶液 1 小时。蒸除溶剂，然后将残留物溶于 CHCl₃，用水和盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄)、过滤、浓缩。油状残留物用己烷结晶，得到白色结晶固体标题化合物 4 (20.6g, 97%)。M.P. 76℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.68–7.65 (m, 4H, arom.), 7.47–7.39 (m, 6H, arom.), 4.63–4.61 (m, 1H, H-5), 3.90–3.87 (dd, J=3 & 11 Hz, 1H, CH₂OH), 3.70–3.67 (dd, J=3 & 11 Hz, 1H, CH₂OH), 2.69–2.65 (m, 1H, H-3), 2.56–2.52 (m, 1H, H-3), 2.32–2.23 (m, 2H, H-4), 1.05 (s, 9H, t-Bu)。

实施例 4

(5S, 3R)-5-[(叔丁基二苯基甲硅烷基)羟甲基]-二氢-3-(苯硒基)-2(3H)-呋喃酮 (5)

在 -78℃，于 10 分钟内向 4 (5g, 14.1 mmol) 的无水 THF (50 mL) 溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)氯化锂 (1M THF 溶液, 15.8 mL, 15.8 mmol)。在 -78℃ 搅拌 1 小时后，逐滴加入 Me₃SiCl (1.918g, 17.65 mmol)，温热反应混合物到室温。在室温下搅拌 30 分钟后，冷却混合物到 -78℃，迅速加入 PhSeBr (5g, 21.19 mmol) 的无水 THF (25 mL) 溶液。混合物加乙醚 (50 mL) 稀释，水洗至有机层的颜色从深棕色变为亮黄色，干燥 (Na₂SO₄)，过滤，蒸发。所得油状残留物 [含有 3R (α, 5) 和 3S (β) 异构体; TLC: 己烷/EtOAc, 10:1; R_f 分别为 0.42 和 0.28]

用硅胶快速色谱纯化,以己烷/EtOAc (99:1 - 95:5)洗脱,得到标题化合物 5,为亮黄色油体(4.22g, 59%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.69-7.60 (m, 6H, arom.), 7.46-7.30 (m, 9H, arom.), 4.37-4.34 (m, 1H, H-5), 4.12-4.08 (m, 1H, H-3), 3.86-3.82 (dd, $J = 3 \text{ \& } 11 \text{ Hz}$), 1H, CH_2OH), 3.62-3.59 (dd, $J = 3 \text{ \& } 11\text{Hz}$, 1H, CH_2OH), 2.73-2.67 (m, 1H, H-4), 2.32-2.28 (m, 1H, H-4), 1.02 (s, 9H, t-Bu).

实施例 5

1-0-乙酰基-5-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2,3-二脱氧-2-(苯磺基)- α/β -D-赤藓-呋喃戊糖(6)

在 -78°C ,向 5 (13.68g, 26.88 mmol)在无水甲苯(120 mL)中的搅拌溶液内加入二异丁基氢化铝(1M 甲苯溶液, 43 mL, 43 mmol),并将所得溶液在 -78°C 、氩气氛下搅拌 2 小时。加无水 MeOH (10 mL)终止反应,然后温热所得混合物到室温。在室温下搅拌 30 分钟后加入 EtOAc (50 mL)和水(50 mL)。滤出所产生的白色沉淀物,水层用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)、过滤、蒸发。将所余油状残留物溶于无水 CH_2Cl_2 (60 mL),冷却到 0°C 。加入 4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 5 mg)和吡啶(15 mL),接着再加入 Ac_2O (8.22g, 80.64 mmol)。混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟,然后室温搅拌过夜。真空蒸发溶剂,得黄色透明油体标题化合物 6 (13.45g, 90%)。该粗产物无需进一步纯化,直接使用。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.69-7.55 (m, 6H, arom.), 7.44-7.25 (m, 9H, arom.), 6.47-6.46 (d, H-1), 6.28 (s, H-1), 4.47-4.34 (m, 1H, H-4), 3.82-3.54 (m, 3H, H-5, H-2), 2.50-1.99 (m, 2H, H-3), 2.12, 1.86 (2s, 3H, CH_3CO), 1.05, 1.96 (2s, 9H, t-Bu).

实施例 6

β -D-5'-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2',3'-二脱氧-5-氟-2'-(苯磺基)-胞嘧啶核苷(7)

在氩气氛围中,加热回流 5-氟胞嘧啶(1.61g, 12.5 mmol)和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (165mg, 1.25 mmol)在六甲基二硅氮烷(20 mL)中的悬浮液

2 小时, 然后真空蒸发至干。向残留物中加入 6 (5.53g, 10.0 mmol) 的无水 1,2-二氯乙烷 (25 mL) 溶液, 冷却混合物到 5℃。加入 TMSOTf (2.0 mL, 11 mmol), 在 5℃、氩气氛下搅拌所得溶液 15 分钟, 然后在室温下再搅拌 30 分钟。在搅拌下, 将溶液倒入 EtOAc 与饱和 NaHCO₃ 溶液组成的混合液内。分出有机层, 用饱和 NaHCO₃ 溶液、水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并且浓缩。残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 CH₂Cl₂/MeOH (99:1 - 96:4) 洗脱, 得到 7 (5.36g, 86%), 为白色固体。M.P. 163-164 C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.95 (d, J= 6.4 Hz, 1H, H-6), 7.67-7.62 (m, 6H, arom.), 7.47-7.25 (m, 9H, arom.), 6.90 (bs, 1H, NH), 6.15-6.14 (m, 1H, H-1'), 5.40 (bs, 1H, NH), 4.32-4.30 (m, 1H, H-4'), 4.12-4.08 (m, 1H, H-5' a), 3.84-3.83 (m, 1H, H-2'), 3.65 (dd, J= 2.4 & 11.2 Hz, 1H, H-5' b), 2.45-2.42, 2.01-1.98 (2m, 2H, H-3'), 1.08 (s, 9H, t-Bu); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.0, 156.8, 153.3, 137.3, 135.6, 135.5, 135.4, 134.9, 132.6, 132.3, 130.1, 130.0, 129.2, 128.3, 127.9, 127.4, 125.5, 125.2, 91.0, 80.2, 64.8, 45.4, 32.3, 26.9, 19.2.

实施例 7

β-D-5'-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (8)

在氩气氛围中, 将 7 (4.976g, 8 mmol)、Et₃B (1M 己烷溶液, 8.8 mL, 8.8 mmol) 和 n-Bu₃SnH (3.23mL, 12 mmol) 在无水苯 (40 mL) 中的悬浮液于室温搅拌 5 小时。然后蒸发溶剂, 将残留物通过硅胶快速色谱纯化, 以 CH₂Cl₂/MeOH (99:1 - 96:4) 洗脱, 从而得到标题化合物 8, 为浅黄色泡沫体 (3.45g, 92%). ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (d, J= 6.4 Hz, 1H, H-6), 7.71-7.66 (m, 4H, arom.), 7.49-7.38 (m, 6H, arom.), 6.04 (m, 1H, H-1'), 4.17-4.12 (m, 1H, H-4'), 4.12-4.08 (m, 1H, H-5' a), 3.73-3.69 (m, 1H, H-5' b), 2.54-2.44, 2.18-2.09 (2m, 2H, H-2'), 2.05-1.95, 1.89-1.82 (2m, 2H, H-3'), 1.10 (s, 9H, t-Bu).

实施例 8

β -D-5'-O-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2',3'-二脱氧-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(9)

0℃下,在15分钟内向7 (15.47g, 24.87 mmol)在含有5滴吡啶的CH₂Cl₂ (150 mL)中的溶液内逐滴加入H₂O₂溶液(15.5 mL, 30%溶液)。在0℃搅拌20分钟和室温搅拌30分钟之后,加CHCl₃ (200 mL)稀释反应溶液,继用水、饱和NaHCO₃溶液和H₂O洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。随后以CH₂Cl₂/MeOH (96:4)为洗脱剂通过硅胶色谱纯化残留物,得到9,为浅黄色泡沫体(9.907g, 86%)。M.P. 150-152℃; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.88 (d, J= 6.4 Hz, 1H, H-6), 7.66-7.65 (m, 4H, arom.), 7.47-7.37 (m, 6H, arom.), 7.00-6.99 (m, 1H, H-1'), 6.50 (bs, 1H, NH), 6.12 (d, J= 6.0 Hz, 1H, H-3'), 5.98 (d, J= 4.8 Hz, 1H, H-2'), 5.35 (bs, 1H, NH), 4.89 (bs, 1H, H-4'), 4.00 (dd, J= 3.2 & 11.6 Hz, 1H, H-5'a), 3.81 (dd, J = 3.6 & 12.4 Hz, 1H, H-5'b), 1.06 (s, 9H, t-Bu). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.3, 157.1, 153.6, 137.5, 135.6, 135.4, 135.1, 133.3, 132.8, 132.6, 130.1, 130.0, 127.9, 127.8, 127.4, 126.1, 125.8, 91.3, 87.3, 65.1, 26.9, 19.2.

实施例 9

β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-碘苯甲酰基)胞嘧啶核苷(10)

0℃下,向8 (131mg, 0.28 mmol)和DMAP (5mg)在无水CH₂Cl₂ (2 mL)和Et₃N (0.5 mL)中的溶液内加入4-碘苯甲酰氯(85mg, 0.31 mmol)。反应混合物于0℃搅拌30分钟,进而在室温下再搅拌3小时。然后蒸除溶剂,将残留物与THF (3 mL)混合,加入TBAF (1M THF溶液, 0.28 mL, 0.28 mmol)。室温搅拌2小时,然后蒸发溶剂,并以CH₂Cl₂/MeOH (96:4)为洗脱剂,将残留物通过硅胶快速色谱纯化,在经过CH₂/Cl₂/己烷重结晶后得到标题化合物10,为黄色粉末(48mg, 37%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (bs, 1H, NH), 7.90-7.73 (m, 5H, H-6, arom.), 5.91 (bs, 1H, H-1'), 5.10 (m, 1H, OH), 4.14 (m, 1H, H-4'), 3.80, 3.57 (2m, 2H, H-5'), 2.35, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.86 (m, 2H, H-3').

按照上述相同方法, 使用相应的羧酸酰氯为起始原料, 还制得下列化合物。

β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷 (11)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (bs, 1H, NH), 8.05, 7.34 (2m, 5H, H-6, arom.), 5.90 (d, 1H, H-1'), 5.25 (m, 1H, OH), 4.11 (m, 1H, H-4'), 3.79, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.35, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.85 (m, 2H, H-3').

β -D-N⁴-(4-氯苯甲酰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (12)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (bs, 1H, NH), 7.99, 7.60 (2m, 5H, H-6, arom.), 5.90 (bs, 1H, H-1'), 5.38 (m, 1H, OH), 4.14 (m, 1H, H-4'), 3.82, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.35, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.84 (m, 2H, H-3').

β -D-N⁴-(4-溴苯甲酰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (13)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (bs, 1H, NH), 7.93, 7.72 (2m, 5H, H-6, arom.), 5.91 (d, 1H, H-1'), 5.25 (m, 1H, OH), 4.11 (m, 1H, H-4'), 3.79, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.35, 2.07 (2m, 2H, H-2'), 1.85 (m, 2H, H-3').

β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(3-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷 (14)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.37 (d, 1H, H-6), 8.09-7.24 (m, 4H, arom.), 6.08 (m, 1H, H-1'), 4.27 (m, 1H, H-4'), 4.13, 3.82 (2d, 2H, H-5'), 2.48, 2.20 (2m, 2H, H-2'), 2.02 (m, 2H, H-3').

β -D-N⁴-(3-氯苯甲酰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (15)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.8 (bs, 1H, NH), 8.01-7.53 (m, 5H, H-6, arom.), 5.91 (d, 1H, H-1'), 5.34 (t, 1H, OH), 4.12 (m, 1H, H-4'), 3.81, 3.58 (2d, 2H, H-5'), 2.40, 2.10 (2m, 2H, H-2'), 1.85 (m, 2H, H-3').

β -D-N⁴-(3-溴苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (16)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.75 (bs, 1H, NH), 8.14-7.45 (m, 5H, H-6, arom.), 5.90 (d, 1H, H-1'), 5.29 (bs, 1H, OH), 4.11 (m, 1H, H-4'), 3.80, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.40, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.85 (m, 2H, H-3').

β -D-N⁴-对-甲氧苯甲酰基-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (17)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.1 (bs, 1H, NH), 7.97, 7.04 (2m, 2H, H-6, arom.), 5.95 (m, 1H, H-1'), 4.50 (m, 1H, OH), 4.40 (m, 1H, H-4'), 3.82 (s, 3H, CH₃), 3.80 (m, 2H, H-5'), 2.35, 2.05 (2m, 2H, H-2'), 1.90 (m, 2H, H-3').

β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷 (18)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.9 (bs, 1H, NH), 8.32, 8.23 (2m, 2H, H-6, arom.), 5.92 (d, 1H, H-1'), 5.30 (bs, 1H, OH), 4.11 (m, 1H, H-4'), 3.79, 3.59 (2m, 2H, H-5'), 2.35, 2.10 (2m, 2H, H-2'), 1.86 (m, 2H, H-3').

β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(3-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷 (19)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.76 (d, 1H, H-6), 8.7 (bs, 1H, NH), 8.40, 7.80 (2m, 4H, arom.), 5.95 (d, 1H, H-1'), 5.30 (m, 1H, OH), 4.08 (m, 1H, H-4'), 3.79, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.35, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.85 (m, 2H, H-3').

β -D-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(2-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷 (20)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.49 (d, 1H, H-6), 7.96-7.50 (m, 4H, arom.), 6.02 (d, 1H, H-1'), 4.22 (m, 1H, H-4'), 4.11, 3.81 (2d, 2H, H-5'), 2.45, 2.15 (2m, 2H, H-2'), 1.98 (m, 2H, H-3').

β -D-N⁴-苯甲酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (21)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.2 (bs, 1H, NH), 7.98, 7.52 (2m, 5H, H-6, arom.), 5.95 (d, 1H, H-1'), 5.74 (bs, 1H, OH), 4.57, 4.40 (2m, 3H, H-4', H-5'), 2.35, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.90 (m, 2H, H-3').

 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-对-甲苯甲酰胞嘧啶核苷 (22)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H, H-6), 8.15, 7.24 (2m, 4H, arom.), 6.08 (m, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.10, 3.82 (2m, 2H, H-5'), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.47, 2.15 (2m, 2H, H-2'), 2.00 (m, 2H, H-3').

 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-间-甲苯甲酰胞嘧啶核苷 (23)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (d, 1H, H-6), 8.07, 7.36 (2m, 4H, arom.), 6.09 (m, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.11, 3.83 (2m, 2H, H-5'), 2.45, 2.18 (2m, 2H, H-2'), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.00 (m, 2H, H-3').

 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-邻-甲苯甲酰胞嘧啶核苷 (24)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.8 (bs, 1H, NH), 7.55-7.26 (m, 6H, H-6, arom.), 5.88 (d, 1H, H-1'), 5.30 (t, 1H, OH), 4.12 (m, 1H, H-4'), 3.82, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.32, 2.07 (2m, 2H, H-2'), 1.83 (m, 2H, H-3').

 β -D-2', 3'-二脱氧-N⁴-(4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷 (25)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.24 (d, 1H, H-6), 8.18, 7.29 (2m, 4H, arom.), 6.10 (d, 1H, H-1'), 4.24 (m, 1H, H-4'), 4.10, 3.80 (2m, 2H, H-5'), 2.72 (q, 2H, CH₂), 2.50, 2.20 (2m, 2H, H-2'), 2.00 (m, 2H, H-3'), 1.26 (t, 3H, CH₃).

 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-正丙基苯甲酰基)胞嘧啶核苷 (26)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.30 (d, 1H, H-6), 8.17, 7.25 (2m, 4H, arom.), 6.09 (m, 1H, H-1'), 4.24 (m, 1H, H-4'), 4.11, 3.80 (2m, 2H, H-5'), 2.65 (t, 2H, CH_2), 2.45, 2.18 (2m, 2H, H-2'), 2.02 (m, 2H, H-3'), 1.66 (m, 2H, CH_2), 0.94 (t, 3H, CH_3).

$\beta\text{-D-N}^4\text{-(4-正丁基苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷}$
(27)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.34 (d, 1H, H-6), 8.17, 7.25 (2m, 4H, arom.), 6.10 (m, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.13, 3.82 (2m, 2H, H-5'), 2.68 (t, 2H, CH_2), 2.50, 2.20 (2m, 2H, H-2'), 2.02 (m, 2H, H-3'), 1.66 (m, 2H, CH_2), 1.37 (m, 2H, CH_2), 0.93 (t, 3H, CH_3).

$\beta\text{-D-N}^4\text{-(4-叔丁基苯甲酰基)-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷}$
(28)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.31 (d, 1H, H-6), 8.17, 7.48 (2m, 4H, arom.), 6.08 (m, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.10, 3.80 (2m, 2H, H-5'), 2.47, 2.15 (2m, 2H, H-2'), 2.00 (m, 2H, H-3'), 1.35 (s, 9H, t-Bu).

$\beta\text{-D-2',3'-二脱氧-5-氟-N}^4\text{-(2-呋喃甲酰)胞嘧啶核苷}$ (29)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.37 (d, 1H, H-6), 7.62, 7.38, 6.52 (3m, 3H, 呋喃甲酰), 6.07 (m, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.11, 3.80 (2m, 2H, H-5'), 2.47, 2.17 (2m, 2H, H-2'), 2.01 (m, 2H, H-3').

$\beta\text{-D-2',3'-二脱氧-5-氟-N}^4\text{-(2-噻吩羧基)胞嘧啶核苷}$ (30)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.32 (d, 1H, H-6), 7.96 (d, 1H, 噻吩基), 7.60 (d, 1H, 噻吩基), 7.13 (t, 1H, 噻吩基), 6.08 (m, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.13, 3.82 (2m, 2H, H-5'), 2.47, 2.17 (2m, 2H, H-2'), 2.02 (m, 2H, H-3').

β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(烟酰)胞嘧啶核苷 (31)

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H, 烟酰), 8.53 (d, 1H, H-6), 8.75, 8.54, 7.40 (3m, 3H, 烟酰), 6.10 (m, 1H, H-1'), 4.27 (m, 1H, H-4'), 4.16, 3.83 (2m, 2H, H-5'), 2.48, 2.20 (2m, 2H, H-2'), 2.03 (m, 2H, H-3').

 β -D-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(苯并[b]噻吩-2-羰基)胞嘧啶核苷 (32)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.7 (bs, 1H, NH), 8.00, 7.45 (2m, 6H, H-6, arom.), 5.91 (d, 1H, H-1'), 5.32 (m, 1H, OH), 4.11 (m, 1H, H-4'), 3.80, 3.58 (2m, 2H, H-5'), 2.44, 2.08 (2m, 2H, H-2'), 1.86 (m, 2H, H-3').

 β -D-N⁴-(环己烷羰基)-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (33)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.45 (d, 1H, H-6), 6.04 (d, 1H, H-1'), 4.25 (m, 1H, H-4'), 4.12, 3.81 (2m, 2H, H-5'), 2.50-1.20 (m, 15H, H-2', H-3', 环己基).

实施例 10 **β -D-N⁴-丁酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (34)**

0℃下,向8 (131mg, 0.28 mmol)和DMAP (5 mg)在无水CH₂Cl₂ (2mL)和Et₃N (0.5 mL)中形成的溶液内加入丁酸酐(52mg, 0.33 mmol)。反应混合物于0℃搅拌30分钟,然后在室温下再搅拌2小时。蒸除溶剂后,将残留物与THF (3 mL)混合,并加入TBAF (1M THF溶液, 0.30 mL, 0.30 mmol)。在室温下搅拌2小时后蒸发溶剂,残留物以CH₂Cl₂/MeOH (96:4)为洗脱剂通过硅胶快速色谱纯化,再经CH₂Cl₂/己烷重结晶,得到标题化合物34,为白色固体(31mg, 35%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.21 (d, 1H, H-6), 5.92 (t, 1H, H-1'), 4.26 (m, 1H, H-4'), 4.22 (m, 2H, H-5'), 2.30 (t, 2H, CH₂), 2.38, 2.04 (2m, 2H, H-2'), 1.90 (m, 2H, H-3'), 1.58 (m, 2H, CH₂), 0.85 (t, 3H, CH₃).

实施例 11

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷(35)

0℃下,向 9 (140mg, 0.3 mmol) 和 DMAP (5 mg) 在无水 CH₂Cl₂ (2mL) 和 Et₃N (0.5 mL) 中形成的溶液内加入 4-氟苯甲酰氯 (52mg, 0.33 mmol)。反应混合物于 0℃搅拌 30 分钟,然后在室温下另搅拌 2 小时。蒸除溶剂后,将残留物与 THF (3 mL) 混合,加入 TBAF (1M THF 溶液, 0.30 mL, 0.30 mmol)。在室温搅拌 2 小时后蒸发溶剂,残留物以 CH₂Cl₂/MeOH (96:4) 为洗脱剂通过硅胶快速色谱纯化,再经 CH₂Cl₂/己烷重结晶,得到标题化合物 35,为浅黄色固体 (33mg, 32%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.07, 7.35 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.84 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.98 (m, 1H, H-3'), 5.22 (m, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5')。

按照上述相同方法,使用相应的羧酸酰氯为起始原料,还制得下列化合物:

β -D-N⁴-(4-氟苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(36)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00, 7.59 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.84 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.22 (m, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5')。

β -D-N⁴-(4-溴苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(37)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.86, 7.72 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.85 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.90-3.65 (m, 2H, H-5')。

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(4-碘苯甲酰基)胞嘧啶核苷(38)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.90-7.60 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.22 (m, 1H,

OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(3-氟苯甲酰基)胞嘧啶核苷(39)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.85-7.39 (m, 5H, H-6, arom.), 6.84 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.98 (m, 1H, H-3'), 5.22 (m, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-N⁴-(3-氟苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(40)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.00-7.40 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.84 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.22 (m, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-N⁴-(3-溴苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(41)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.16-7.34 (m, 5H, H-6, arom.), 6.84 (bs, 1H, H-1'), 6.46 (m, 1H, H-2'), 5.98 (m, 1H, H-3'), 5.23 (t, 1H, OH), 4.88 (bs, 1H, H-4'), 3.68 (m, 2H, H-5').

β -D-N⁴-对-甲氧苯甲酰基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(42)

¹H NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆) δ 7.72 (d, 2H, arom.), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-6), 6.93 (m, 1H, H-1'), 6.48 (d, 2H, arom.), 6.45 (m, 1H, H-2'), 5.87 (m, 1H, H-3'), 5.78 (m, 1H, H-4'), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.40 (m, 2H, H-5').

β -D-N⁴-间-甲氧苯甲酰基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(43)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35-6.60 (m, 5H, H-6, H-1', arom.), 6.60 (m, 1H, arom.), 6.58 (m, 1H, H-2'), 5.82 (m, 1H, H-3'), 5.74 (m, 1H, H-4'), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (m, 2H, H-5').

β -D-N⁴-邻-甲氧苯甲酰基-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(44)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.75 (bs, 1H, NH), 8.55 (d, 1H, H-6), 7.77-7.08 (m, 4H, arom.), 6.84 (bs, 1H, H-1'), 6.40 (m, 1H, H-2'), 5.99 (m, 1H, H-3'), 5.19 (t, 1H, OH), 4.89 (m, 1H, H-4'), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟 N⁴-(4-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷(45)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.34-8.20 (m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.95 (m, 1H, H-3'), 5.18 (m, 1H, OH), 4.87 (bs, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(3-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷(46)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.74-7.38 (m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.18 (m, 1H, OH), 4.87 (bs, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(2-硝基苯甲酰基)胞嘧啶核苷(47)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.14-7.71 (m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.95 (m, 1H, H-3'), 5.18 (m, 1H, OH), 4.87 (bs, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-2',3'-二脱氢-2',3'-二脱氧-5-氟-N⁴-对-甲苯甲酰胞嘧啶核苷(48)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.87-7.31 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (m, 1H, H-1'), 6.40 (m, 1H, H-2'), 5.95 (m, 1H, H-3'), 5.18 (m, 1H, OH), 4.85 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5'), 2.37 (s, 3H, CH₃).

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-间-甲苯甲酰胞嘧啶核苷(49)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.78, 7.42 (2m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.41 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.17 (bs, 1H, OH), 4.87 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5'), 2.36 (s, 3H, CH₃).

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-邻-甲苯甲酰胞嘧啶核苷(50)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.60-7.40 (m, 5H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.40 (m, 1H, H-2'), 5.99 (m, 1H, H-3'), 5.17 (bs, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5'), 2.42 (s, 3H, CH₃).

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-N⁴-(4-乙基苯甲酰基)-5-氟胞嘧啶核苷(51)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (m, 2H, arom.), 8.09 (d, 1H, H-6), 7.28 (m, 2H, arom.), 7.03 (m, 1H, H-1'), 6.39 (m, 1H, H-2'), 5.91 (m, 1H, H-3'), 5.20 (m, 1H, OH), 4.97 (m, 1H, H-4'), 4.02-3.85 (m, 2H, H-5'), 2.71 (q, 2H, CH₂), 1.26 (t, 3H, CH₃).

β -D-N⁴-(4-丁基苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(52)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (m, 2H, arom.), 8.12 (d, 1H, H-6), 7.26 (m, 2H, arom.), 7.04 (m, 1H, H-1'), 6.37 (m, 1H, H-2'), 5.92 (m, 1H, H-3'), 4.99 (m, 1H, H-4'), 4.03-3.87 (m, 2H, H-5'), 2.68 (t, 2H, CH₂), 1.66 (m, 2H, CH₂), 1.36 (m, 2H, CH₂), 0.93 (t, 3H, CH₃).

β -D-N⁴-(4-叔丁基苯甲酰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(53)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (m, 2H, arom.), 8.09 (d, 1H, H-6), 7.48 (m, 2H, arom.), 7.04 (m, 1H, H-1'), 6.36 (m, 1H, H-2'), 5.91 (m, 1H, H-3'), 5.22 (m, 1H, OH), 4.98 (m, 1H, H-4'), 4.02-3.86

(m, 2H, H-5'), 1.34 (s, 9H, t-Bu).

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(2-噻吩羰基)胞嘧啶核苷(54)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.30-7.20 (m, 4H, H-6, 噻吩), 6.82 (m, 1H, H-1'), 6.42 (m, 1H, H-2'), 5.93 (m, 1H, H-3'), 5.16 (m, 1H, OH), 4.85 (m, 1H, H-4'), 3.65 (m, 2H, H-5').

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-烟酰胞嘧啶核苷(55)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.11-7.53 (m, 5H, H-6, 烟酰), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.42 (d, 1H, H-2'), 5.95 (m, 1H, H-3'), 5.18 (m, 1H, OH), 4.88 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-(苯并[b]噻吩-2-羰基)胞嘧啶核苷(56)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.34-7.44 (m, 6H, H-6, arom.), 6.83 (bs, 1H, H-1'), 6.41 (d, 1H, H-2'), 5.94 (m, 1H, H-3'), 5.18 (m, 1H, OH), 4.85 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5').

β -D-N⁴-(环戊烷羰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(57)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.60 (bs, 1H, NH), 8.48 (d, 1H, H-6), 6.81 (bs, 1H, H-1'), 6.38 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.16 (t, 1H, OH), 4.88 (bs, 1H, H-4'), 3.65 (m, 2H, H-5'), 3.06 (m, 1H, CH), 1.85-1.51 (m, 8H, 4CH₂).

β -D-N⁴-(环己烷羰基)-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷(58)

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.50 (bs, 1H, NH), 8.47 (d, 1H, H-6), 6.81 (d, 1H, H-1'), 6.38 (m, 1H, H-2'), 5.97 (m, 1H, H-3'), 5.16 (t, 1H, OH), 4.88 (bs, 1H, H-4'), 3.65 (m, 2H, H-5'), 2.60 (m, 1H, CH), 1.81-1.17 (m, 10H, 5CH₂).

β -D-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟-N⁴-庚酰胞嘧啶核苷 (59)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.27 (d, 1H, H-6), 7.00 (bs, 1H, H-1'), 6.28 (m, 1H, H-2'), 5.99 (m, 1H, H-3'), 5.30 (bs, 1H, OH), 5.01 (bs, 1H, H-4'), 4.03-3.86 (m, 2H, H-5'), 1.68, 1.30 (2m, 10H, 5 CH₂), 0.88 (t, 3H, CH₃).

实施例 12

β -D-N⁴-丁酰基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷 (60)

0℃下, 向 9 (140mg, 0.3 mmol) 和 DMAP (5 mg) 在无水 CH₂Cl₂ (2 mL) 和 Et₃N (0.5 mL) 中形成的溶液内加入丁酸酐 (52mg, 0.33 mmol)。0℃搅拌反应混合物 30 分钟, 然后在室温下再搅拌 2 小时。蒸除溶剂, 然后将残留物与 THF (3 mL) 混合, 加入 TBAF (1M THF 溶液, 0.30 mL, 0.30 mmol)。在室温下搅拌 2 小时后蒸发溶剂, 并以 CH₂Cl₂/MeOH (96:4) 为洗脱剂通过硅胶快速色谱纯化残留物, 再经 CH₂Cl₂/己烷重结晶, 得到标题化合物 60, 为白色固体 (31mg, 35%)。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.47 (d, 1H, H-6), 6.82 (t, 1H, H-1'), 6.39 (m, 1H, H-2'), 5.98 (m, 1H, H-3'), 5.20 (t, 1H, OH), 4.89 (m, 1H, H-4'), 3.66 (m, 2H, H-5'), 2.51 (t, 2H, CH₂), 1.58 (m, 2H, CH₂), 0.89 (t, 3H, CH₃).

实施例 13

抗-HIV 试验 (在 PBM 细胞中)

本发明化合物的抗 HIV-1 活性按照早已公开的方法在人外周血单核 (PBM) 细胞中测定 (Schinazi R.F., McMillan A., Cannon D., Mathis R., Lloyd R.M. Jr., Peck A., Sommadossi J.-P., St. Clair M., Wilson J., Furman P.A., Painter G., Choi W.-B., Liotta D.C. Antimicrob. Agents Chemother. 1992, 36, 2423; Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D., Xie M.-Y., Hart G., Smith G., Hahn E. Antimicrob. Agents Chemother. 1990, 34, 1061). 在无菌 DMSO 中配制本发明化合物的贮存液, 然后在生长培养基中稀释到需要浓度。以 0.01 的感染倍数 (multiplicity of

infection)用原型 HIV-1_{LAI} 感染细胞。感染后第6天使用 (rA)_n·(dT)₁₂₋₁₈ 作为模板-引物通过逆转录酶测定法定量测定细胞上清液中的病毒量。稀释溶液中存在的 DMSO (<0.1%) 对病毒产量没有影响。参照早已公开的半数有效方法 (Chou T.-C. & Talalay P. Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F. Antiviral Res. 1994, 25, 1-11), 由浓度-反应曲线求得抗病毒 EC₅₀ 和 EC₉₀。

抗-HIV 试验(在 MT-2 细胞中)

在另一种抗病毒测试体系中, 通过测量病毒 RNA 在 HIV-1_{RF} 感染 MT-2 细胞中的累积来测定化合物的效力 (Bachelier LT, Paul M, Otto MJ, Jadhav PK, Stone BA & Miller JA (1994), HIV RNIn 感染细胞裂解液能力的测试及其在快速评价抗病毒效力方面的应用. Antivir. Chem. Chemother. 5:111-121)。确定病毒滴度以测定感染 3 天每孔产生 15-30ng/RNA 需要的稀释度。参照已公开的方法 (Charvet A-S, Camplo M, Faury P, Graciet JC, Mourier N, Chermann JC & Kraus JL (1994) 磷酰甲酸酯-和磷酰乙酸酯-2', 3'-二脱氧-3'-硫代胞嘧啶核苷化合物对 1 型人免疫缺陷病毒复制的抑制, J. Med. Chem. 37:2216-2223), 使用生物素捕捉和碱性磷酸酶衍生化受体寡核苷酸测定 HIV-1 RNA 的数量。在第三种体系中, 按照已公开的方法 (Jadhav PK & MacKay MF (1997) 环状脲酰胺: 一类对野生型 HIV 和蛋白酶抑制剂耐药性 HIV 突变体具有低纳摩尔级效力的 HIV-1 蛋白酶抑制剂. J. Med. Chem. 40:181-190), 通过 InterCompany Consortium 共有 p24 试验测定类似物对 HIV-1_{NL4-3} 的作用。重组病毒通过用脂质转染法转染适当的 NL4-3 质粒回收。在 MT-4 细胞中滴定转染后 7-10 天回收的病毒原液, 以确定所述稀释度是否在 4 天内产生了 1,000 - 3,000 ng p24。然后将该稀释度用于药物敏感性试验中, 其中药物在细胞感染后 24 小时加入, 并在 3 天后采用 ELISA 法测定 p24 的量。

实施例 14

抗-HBV 试验

在四环素控制下, 通过处理携带野生型 HBV 的 AD-38 细胞系, 测定

本发明化合物的抗 HBV 活性 (Ladner S.K., Otto M.J., Barker C.S., Zaifert K., Wang G.H., Guo J.T., Seeger C. & King R.W. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 1715-1720)。从培养基 [Tet(-)] 中除去四环素导致产生 HBV。比较未处理对照组与化合物处理过的细胞培养基上清液中 HBV 的水平。同时保存含有四环素 [Tet(+)] 的对照培养基以测定 HBV 表达的基态水平。包括使用 3TC 作为阳性对照 (参见表 1, 2)。

实施例 15

细胞毒性测定

按照早已公开的方法 (Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D.L., Xie M.-Y., Hart G.C., Smith G.A. & Hahn E.F. Antimicrob Agents Chemother. 1990, 34, 1061-1067), 在 Vero、人 PBM、CEM (人淋巴母细胞(human lymphoblastoid))、MT-2、和 HepG2 细胞中测定化合物的细胞毒性。包括使用环己酰亚胺作为阳性细胞毒对照, 以及使用在溶剂中的未处理细胞作为阴性对照。采用早已公开的半数有效方法 (Chou T.-C. & Talalay P. Adv. Enzyme Regul. 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F. Antiviral Res. 1994, 25, 1-11), 由浓度-反应曲线求得细胞毒性 IC_{50} (见表 1, 2)。

表1: N⁴-酰基-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷的抗HIV活性和细胞毒性

化合物 序号	N ⁴ -取代基	在不同细胞中的抗 HIV-1活性 (EC ₅₀ , μM)				在不同细胞中的细胞毒性 (IC ₅₀ , μM)					
		PBM	MT-2	MT	HepG2	PBM	CEM	Vero	MT-2	HepG2	
D-D2FC	H	0.32	1.4	1.3	-4	>100	>100	>100	>50	>100	
10	<i>p</i> -IBz	0.019	0.025	0.1	7	>100	>100	>100	>50	>100	
11	<i>p</i> -FBz	0.027	0.32	0.6	1	>100	45.7	>100	>50	>100	
12	<i>p</i> -ClBz	0.02	0.22	0.3	7	>100	33.4	>100	>50	7.3	
13	<i>p</i> -BrBz	0.03	0.14	0.3	0	>100	31.6	>100	>50	>100	
14	<i>m</i> -FBz	0.106	0.46	0.4	3	>100	80.8	>100	>50	>100	

15	<i>m</i> -ClBz	0.08	0.4	0.5	>100	68.1	91.6	>50	>100
16	<i>m</i> -BrBz	0.145	0.51	0.4 2	>100	40.6	80.6	>50	>100
17	<i>p</i> -MeOBz	8.31	6		69.2	31.6	5.3	16	4.5
18	<i>p</i> -NO ₂ Bz	0.18	0.4	0.3 0	>100	>100	>100	>50	>100
19	<i>m</i> -NO ₂ Bz	1.6	1.8	1.5 9	>100	>100	>100	>50	>100
20	<i>o</i> -NO ₂ Bz	1.5	0.7		>100	>100	>100	>50	>100
21	Bz	1.29	1.2		67.0	38.5	5.8	19	15.3
22	<i>p</i> -MeBz	0.028	0.31	0.2 3	>100	>100	>100	>50	>100
23	<i>m</i> -MeBz	0.012	0.24		8.4	>100	61.1	>50	>100
24	<i>o</i> -MeBz	1.2	6.8		20.6	22.5	39.6	>50	>100

25	<i>p</i> -EtBz	0.03	0.12	0.2	>100	89.8	>100	50	>100
26	<i>p</i> -PrBz	0.017	0.1	0.2	>100	>100	>100	>50	>100
27	<i>p</i> -BuBz	0.31		ND	1.1	1.3	3.2	ND	1.9
28	<i>p</i> -t-BuBz	0.088	0.6	ND	12.5	6.0	25.9	50	21.3
29	<i>o</i> -吡喃酰基	1.5	0.9	ND	16.9	5.7	29.6	>50	31.1
30	<i>o</i> - 噻吩羧基	0.052	0.4	ND	19.4	13.7	23.9	>50	37.9
31	烟酰	0.17	5.9	ND	8.8	5.5	28.1	>50	19.4
32	苯并[b]噻吩 -2-羧基	0.19	0.3	ND	23.5	4.5	39.6	>50	1.3
33	环己烷羧基	0.086	0.3	ND	4.5	6.4	11.8	50	6.5
34	丁酰基	1.6	0.71	ND	17.1	31.6	5.8	7.2	7.6

ND= 未测定

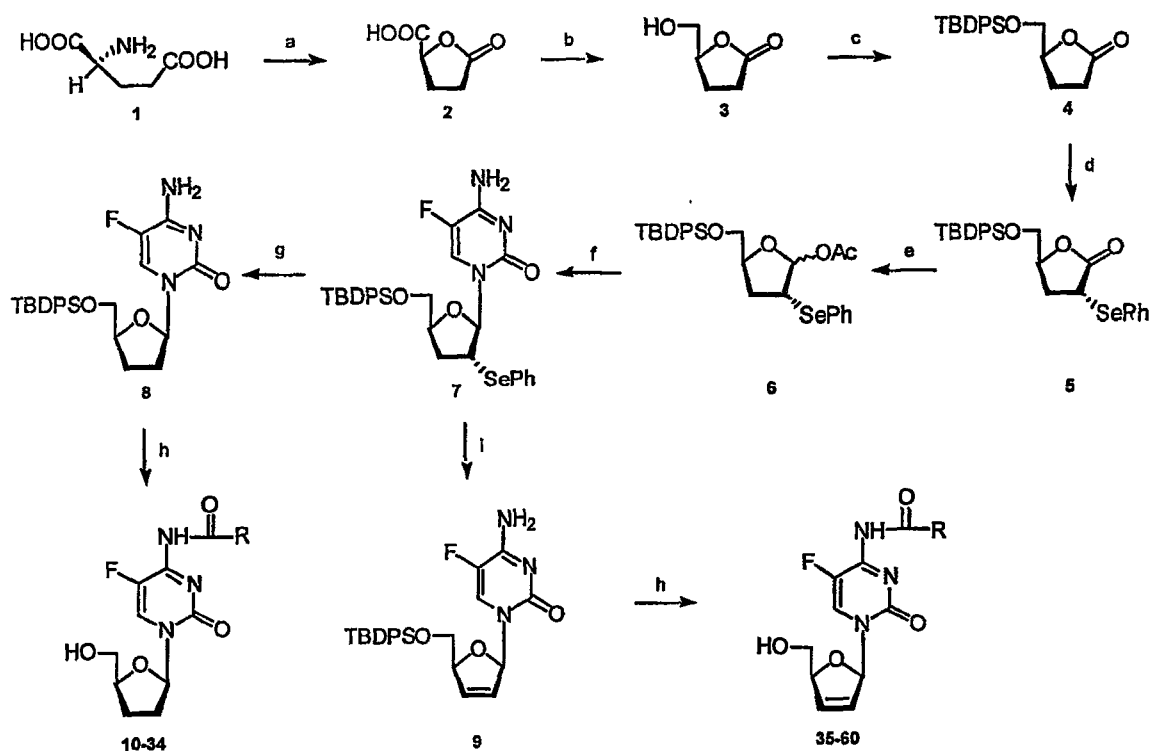
表2: N⁴-酰基-2', 3'-二脱氢-2', 3'-二脱氧-5-氟胞嘧啶核苷的抗HIV活性和细胞毒性

化合物 序号	N ⁴ -取代基	在不同细胞中的抗 HIV-1活性 (EC ₉₀ , μM)				在不同细胞中的细胞毒性 (IC ₅₀ , μM)				
		PBM	MT-2	MT-4		PBM	CEM	Vero	MT-2	HepG2
D-D4FC	H	0.77	1.19	1.15		>100	>100	>100	>50	>100
35	<i>p</i> -FBz	1.08	0.88	7.2		53.1	51.3	83.1	>50	93.6
36	<i>p</i> -ClBz	0.48	0.23	1.9		11.9	16.8	72.2	>50	>100
37	<i>p</i> -BrBz	1.4	0.14	5.2		53	24	40.5	>50	>100
38	<i>p</i> -IBz	0.76	0.31	0.85		57	11.4	100	>50	>100
39	<i>m</i> -FBz	7.82	1.0	3.1		45.3	4.2	>100	>50	>100
40	<i>m</i> -ClBz	1.71	2.0	3.4		45.3	11.2	100	>50	32.4
41	<i>m</i> -BrBz	1.71	1.0	2.2		51.6	24.9	99.7	>50	>100

42	<i>p</i> -MeOBz	0.70	0.58	ND	>100	ND	>50	>100
43	<i>m</i> -MeOBz	2.1	0.34	ND	18.5	24.6	>50	>100
44	<i>o</i> -MeOBz	14.6	>50	ND	13.1	3.9	>50	3.4
45	<i>p</i> -NO ₂ Bz	1.7	0.29	ND	3.4	4.2	>50	5.6
46	<i>m</i> -NO ₂ Bz	0.93	0.58	ND	11.9	54.5	>50	>100
47	<i>o</i> -NO ₂ Bz	39.9	>50	ND	80	>100	>50	>100
48	<i>p</i> -MeBz	0.32	0.21	ND	13.2	31.9	>50	>100
49	<i>m</i> -MeBz	0.7	0.8	ND	57.1	34.9	>50	>100
50	<i>o</i> -MeBz	56.8	>50	ND	58.4	46.4	>50	>100
51	<i>p</i> -EtBz	6.2	0.24	2.3	13	8.1	>50	>100
52	<i>p</i> -BuBz	3.1	ND	ND	7.3	8.5	ND	5.1
53	<i>p</i> -tBuBz	0.41	0.13	1.1	5	9.9	>50	>100
54	<i>o</i> -噻吩羧基	1.6	1.5	ND	10.2	3.9	>50	2.3
55	烟酰基	42.3	29	ND	13.8	6.7	>50	10.3

56	苯并[b]噻吩-2-羧基	0.29	0.3	ND	2.2	2.8	5.6	>50	1.3
57	环戊烷羧基	0.40	0.51	ND	52.9	19.6	87.6	>50	>100
58	环己烷羧基	0.6	0.38	ND	11.7	11.2	>100	>50	>100
59	庚酰基	ND	0.23	ND	ND	ND	ND	6.2	ND
60	丁酰基	1.89	2.4	3.1	52.4	12.2	>100	>50	>100

ND= 未测定



关键词：R=烷基，芳基，卤代芳基，烷基芳基，烷氧基芳基，硝基芳基，或杂芳基；(a) NaNO_2 , HCl , H_2O ; (b) $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$, THF ; (c) DMF , TBDPSCl , 咪唑; (d) THF , LiHMDS , TMSCl , PhSeBr ; (e) i) DIBALH , 甲苯; ii) CH_2Cl_2 , Pyr. , DMAP , Ac_2O ; (f) HMDS , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 5-FC, DCE , TMSOTf ; (g) Et_3B , Bu_3SnH , 甲苯; (h) i) $\text{RCOCl/Et}_3\text{N/DMAP/CH}_2\text{Cl}_2$ 或 $(\text{RCO})_2\text{O/Et}_3\text{N/DMAP/CH}_2\text{Cl}_2$; ii) THF , TBAF ; (i) $\text{H}_2\text{O}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Pyr.}$

图 1. N⁴-酰基D2和D4胞嘧啶核苷类似物的合成

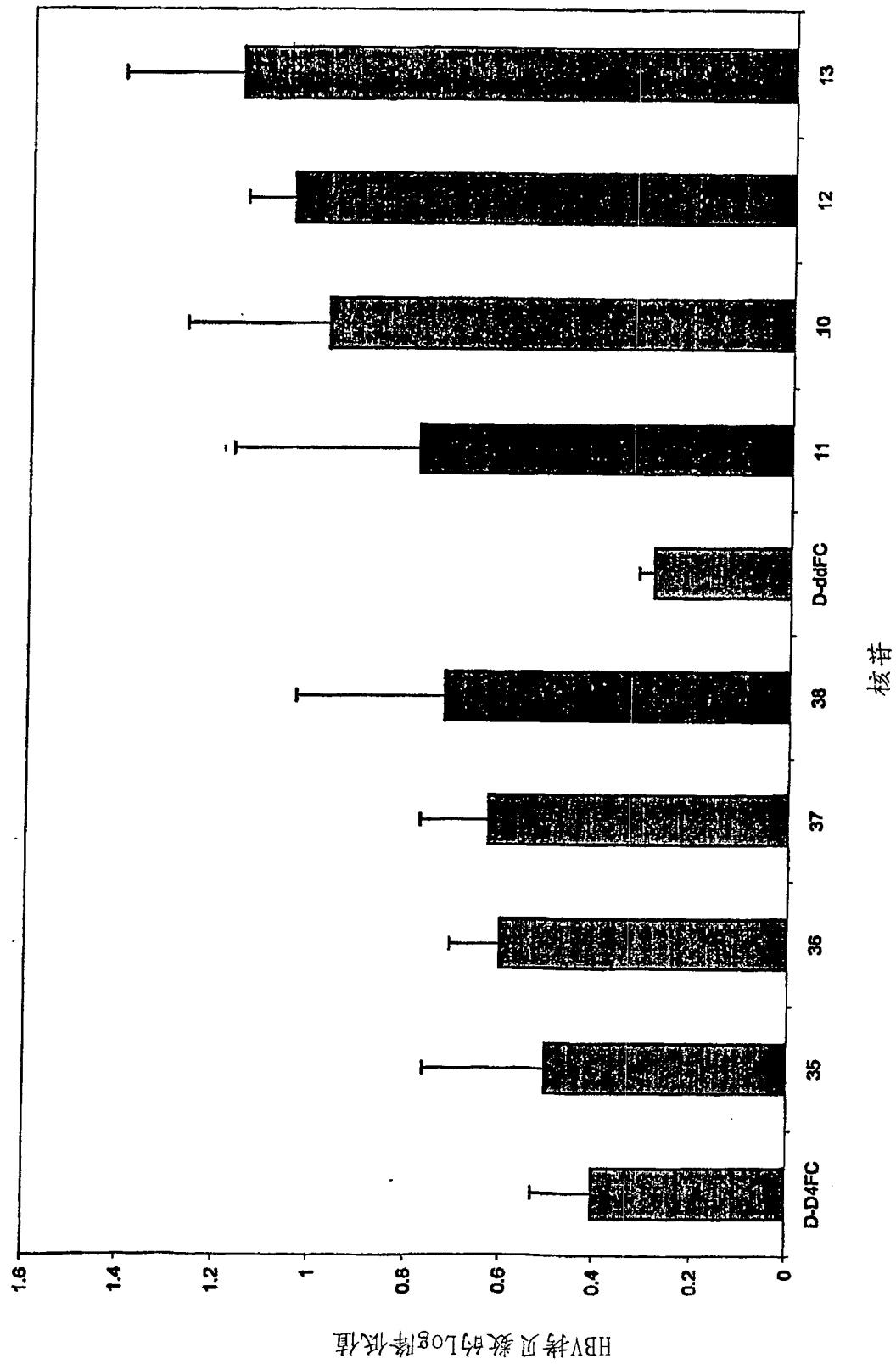


图 2. 精选N⁴-酰基核苷在100 μ M下的抗HBV活性