(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 5 月 5 日 (05.05.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/089614 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/7064 (2006.01) *A61K 31/706* (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/127683

(22) 国际申请日: 2021 年 10 月 29 日 (29.10.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011192954.9 2020年10月30日 (30.10.2020) CN

(71) 申请人: 上海岸阔医药科技有限公司(ONQUALITY PHARMACEUTICAL (SHANGHAI) LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。

(72) 发明人: 张诗宜(ZHANG, Shiyi); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。 吴兆宇(WU, Zhaoyu); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。 刘世岚(LIU, Shilan); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201112 (CN)。

(74) 代理人: 上海巅石知识产权代理事务所（普通合伙）(SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C.); 中国上海市上海市浦东新区盛夏路608号2号楼103室/张琤, 蒋舫玮, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

WO 2022/089614 A1

(54) **Title:** APPLICATION OF THYMIDINE DERIVATIVE IN PREPARATION OF DRUGS

(54) 发明名称: 胸苷衍生物在制备药物中的应用

(57) **Abstract:** The present application relates to a thymidine derivative, or a use of a uridine derivative in combination with a thymidine derivative in preparation of drugs. The drugs are used for preventing or treating diseases or conditions associated with administration of chemotherapeutic drugs in a subject. Also provided is a method for preventing or treating diseases or conditions associated with administration of chemotherapeutic drugs in a subject. The method may comprise administering to a subject in need a prophylactically or therapeutically effective amount of a thymidine derivative or uridine and thymidine derivatives.

(57) 摘要: 涉及一种胸苷衍生物，或尿苷衍生物与胸苷衍生物联用在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症。还提供预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症的方法，所述方法可包括向有需要的受试者施用预防或治疗有效量的胸苷衍生物或尿苷和胸苷衍生物。

胸苷衍生物在制备药物中的应用

技术领域

本申请涉及生物医药领域，具体的涉及一种胸苷衍生物和尿苷衍生物、胸苷衍生物联用治疗化疗药物引起的副作用。

背景技术

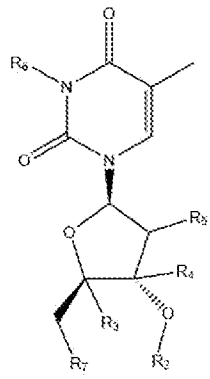
目前，化疗是癌症治疗的主要手段之一。化疗药物在杀伤癌细胞的同时也会伤害患者的正常组织，因此化疗往往会引起严重的副作用，特别是在皮肤，五官，造血组织和胃肠道发生的副作用。化疗引起的严重副作用会损害患者的生活质量，引起患者用药的耐受性降低，从而对治疗效果产生不利的影响，导致疾病进展，进而影响患者的生存期。

目前，尚没有有效的治疗方案来控制施用化疗药物相关的副作用，因此，迫切需要新的方案来填补这一空白。

发明内容

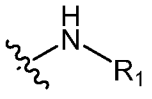
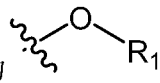
本申请涉及一种胸苷衍生物和尿苷衍生物、胸苷衍生物联用在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症。具体而言，本申请涉及使用胸苷衍生物和尿苷衍生物、胸苷衍生物来预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症，其可有效控制由化疗药物所引起的副作用，如与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症等。本申请的尿苷衍生物和/或胸苷衍生物可包含 NSAID 部分，在治疗和/或预防化疗药物相关的疾病或病症的同时，具有镇痛抗炎效果，进一步改善受试者的症状。

一方面，本申请提供了一种胸苷衍生物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症，其中所述胸苷衍生物在脱氧核糖上的至少一个羟基氢被取代。

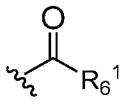
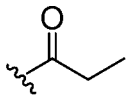


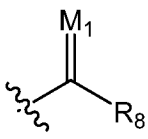
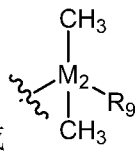
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物包含式（I）的结构： ，式（I）

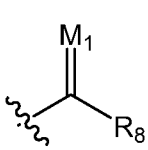
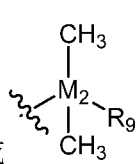
其中，R_2、R_3、R_4、R_5、R_6和R_7不同时为氢。

在某些实施方式中，R_7为  。在某些实施方式中，R_7为  。

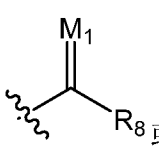
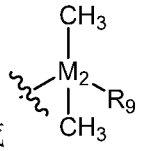
在某些实施方式中，R_6为氢。

在某些实施方式中，R_6为  ，其中所述R_6^1为C1至C6的烷基。在某些实施方式中，R_6为  。

在某些实施方式中，R_1为  或  ，其中，M_1为氧或硫，并且R_8包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的C1至C5烷基、取代或未取代的C1至C5炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2为硅或碳，并且R_9选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的C1至C5烷基、取代或未取代的C1至C5炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；R_9包含选自下组中的一种或多种基团：C1至C5烷基、C1至C5的环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_2为  或  ，其中，M_1为氧或硫，并且R_8包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的C1至C5烷基、取代或未取代的C1至C5炔基、取代或未取代的

环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2 为硅或碳，并且 R_9 选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；R_9 包含选自下组中的一种或多种基团：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_3 为  或  ，其中，M_1 为氧或硫，并且 R_8 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2 为硅或碳，并且 R_9 选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；R_9 包含选自下组中的一种或多种基团：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_1 选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，R_2 选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，R_3 选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代

或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组中的一种或多种基团：氢、C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、C1 至 C5 的杂环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_8^1 选自下组：C_1 至 C_5 烷基、C_1 至 C_5 的环烷基、苯基和苯甲基。在某些实施方式中，R_8^1 选自下组：甲基、乙基、丙基、丁基、环戊烷基、环丙烷基和苯甲基。

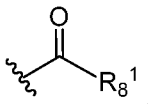
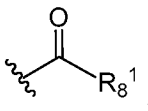
在某些实施方式中，R_8^2 选自下组：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基和苯甲基。在某些实施方式中，R_8^2 选自下组：环丙基、丙基、丁基、戊基、苯基和苯甲基。

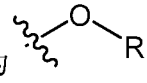
在某些实施方式中，R_8^3 为氢。

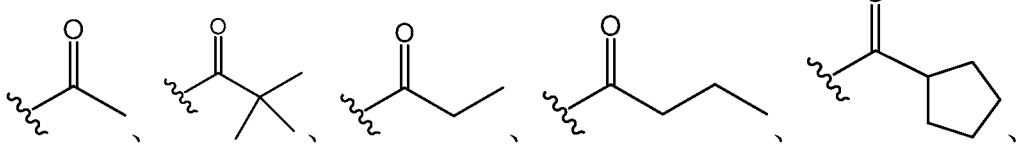
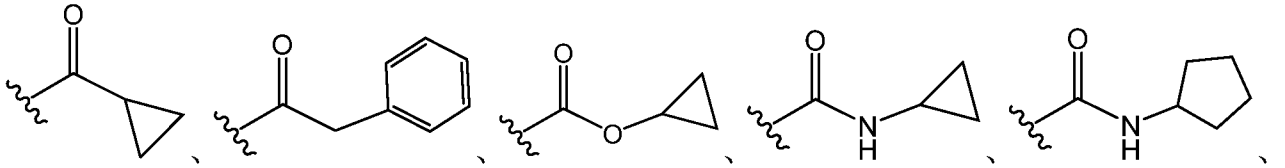
在某些实施方式中，R_8^4 选自下组:：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基和苯甲基。在某些实施方式中，R_8^4 选自下组：环丙基、环戊基和苯基。

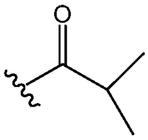
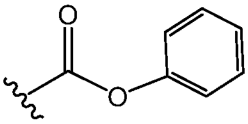
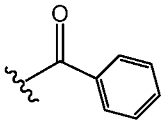
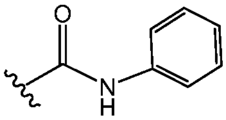
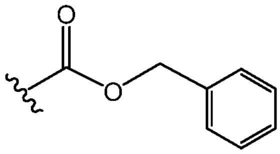
在某些实施方式中，R_9 为丁基。

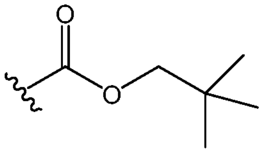
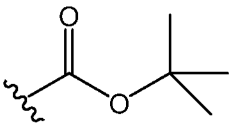
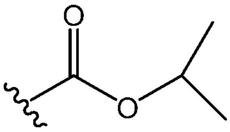
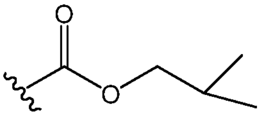
在某些实施方式中，R_3 为氢。在某些实施方式中，R_4 为氢。在某些实施方式中，R_5 为氢。

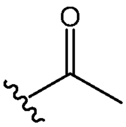
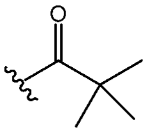
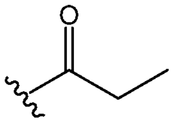
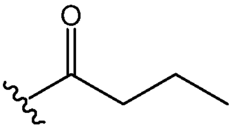
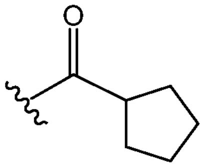
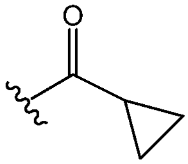
在某些实施方式中，R_1 为  ，其中，R_8^1 包含选自下组中的一种或多种基团：C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 硅烷基、C1 至 C6 烷氧基、C1 至 C6 烷基硝基、C3 至 C7 环烷基、C3 至 C7 环烷基硝基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 烷氧基芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基。在某些实施方式中，R_2 为  ，其中，R_8^1 包含选自下组中的一种或多种基团：C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 硅烷基、C1 至 C6 烷氧基、C1 至 C6 烷基硝基、C3 至 C7 环烷基、C3 至 C7 环烷基硝基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 烷氧基芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基。

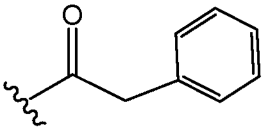
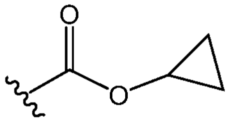
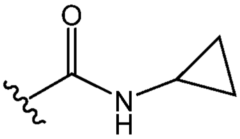
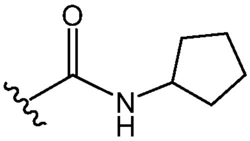
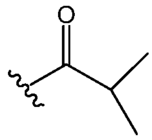
在某些实施方式中，在式（I）所示的结构中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 均为氢，R_7 为  ，

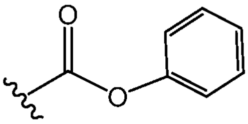
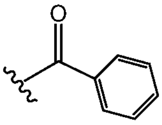
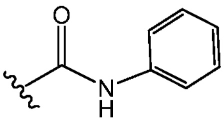
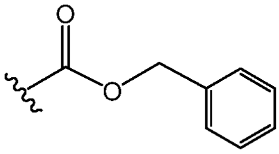
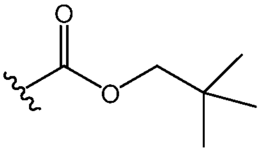
R_1 选自下组：氢、  、  。

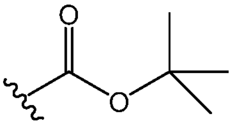
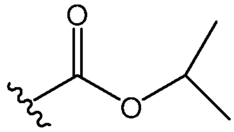
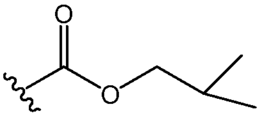
 、  、  、  、  、

 、  、  和  ，R_2选自下组：

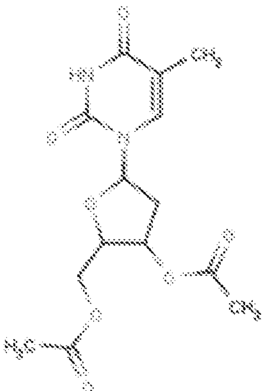
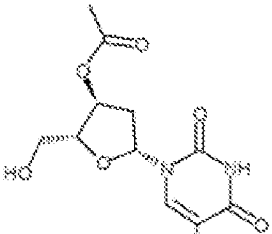
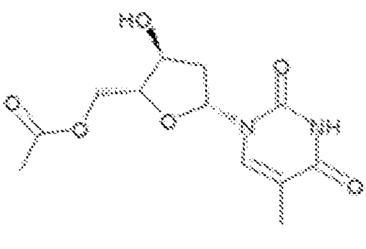
氢、  、  、  、  、  、  、

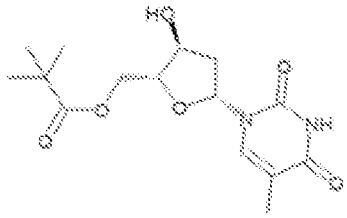
 、  、  、  、  、

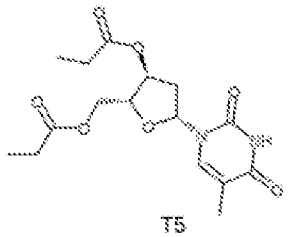
 、  、  、  、  、

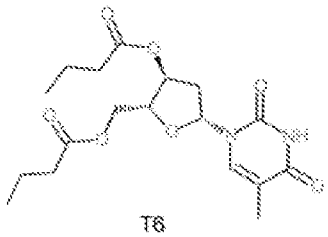
 、  和  ，且R_2和R_1不同时为氢。

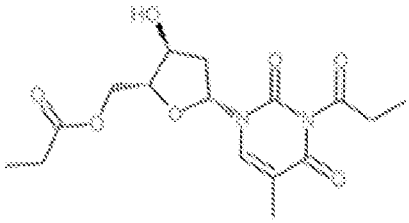
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物选自下组的化合物 T1 至化合物 T24 中的一种或多种：

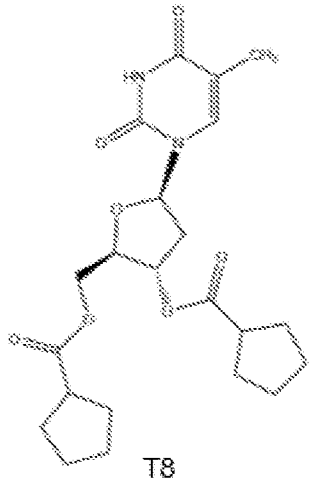

T1
、

T2
、

T3
、

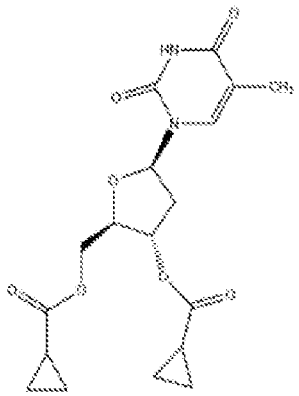

T4

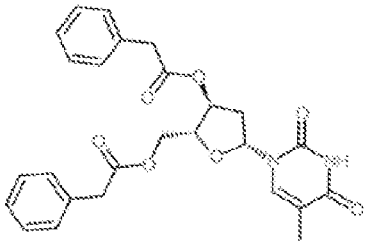

T5

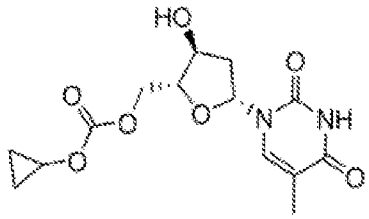

T6


T7

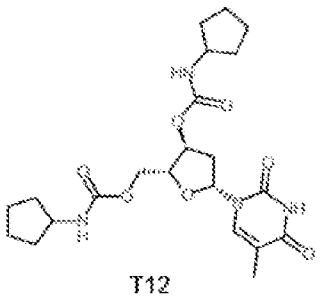

T8

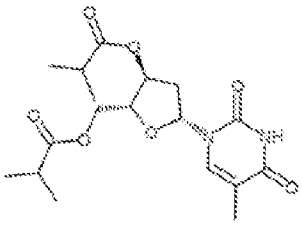

T9

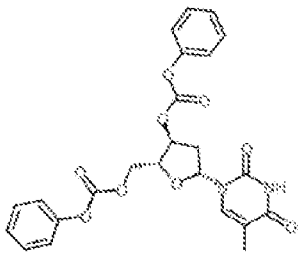

T10

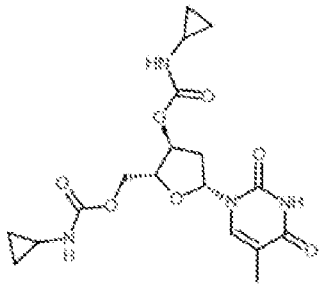


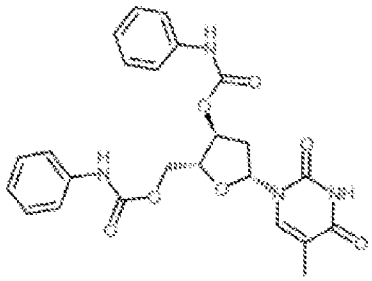
T11

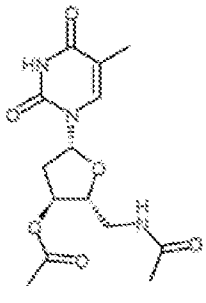

T12

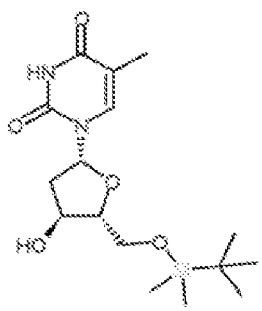

T13


T14

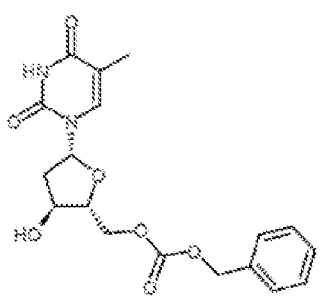

T15


T16

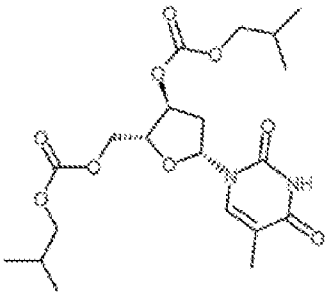

T17

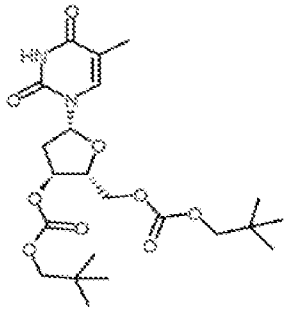


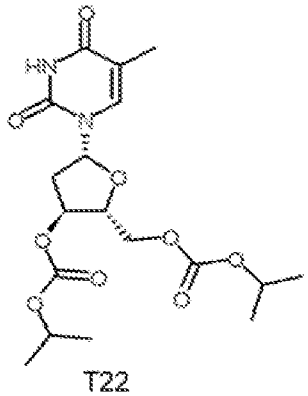
T18

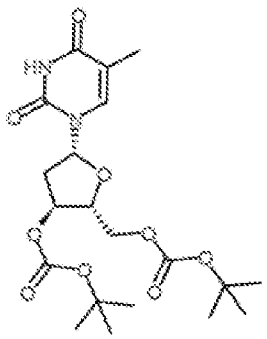


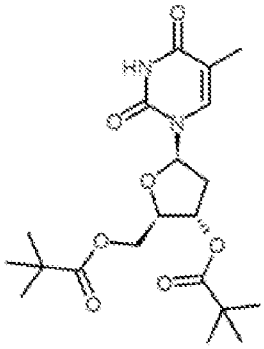
T19


T20、

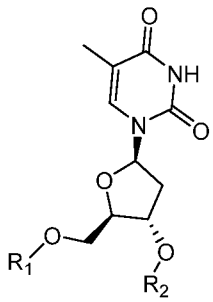

T21、


T22、


T23 和


T24。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物包含式（II）所示的结构：



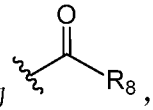
，式（II），其中，R_1 和/或 R_2 包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。例如，R_1 包含 NSAID 部分，且 R_2 为氢。例如，R_2 包含 NSAID 部分，且 R_1 为氢。例如，R_1 包含 NSAID 部分，且 R_2 包含 NSAID 部分。

在某些实施方式中，所述 NSAID 部分包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。

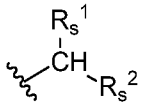
在某些实施方式中，R_1 或 R_2 为氢。

在某些实施方式中，R_1 和 R_2 不同时为氢。

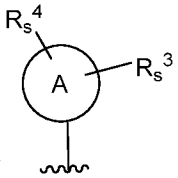
在某些实施方式中，R_1 和/或 R_2 为

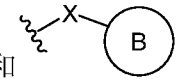


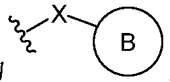
，其中，R_8 为 R_s^2 或

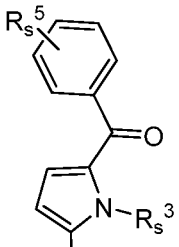


，其中，R_s^1 为

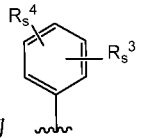


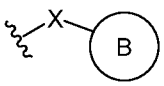
氢或甲基，R_s^2 为 ，其中，所述环 A 为 C4 至 C7 芳基、C4 至 C7 杂芳基、茚环、萘环、吲哚啉环、不饱和多环烃和/或杂环多环，R_s^3 和/或 R_s^4 独立地选自：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基酯、卤素、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基和  ，其中，环 B 为 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基，X 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；其中，所述 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 炔基和 C1 至 C6 烯基。

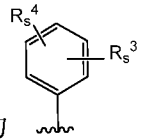
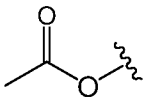
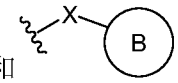
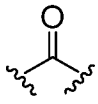
在某些实施方式中，环 A 为吡咯环，R_s^3 为 C1-C6 烷基，R_s^4 为  ，其中，X 为  ，环 B 为苯环，所述环 B 可选地被一个或多个 C1 至 C6 烷基取代。

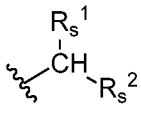
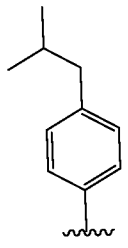
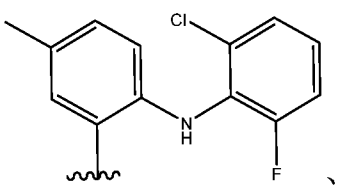
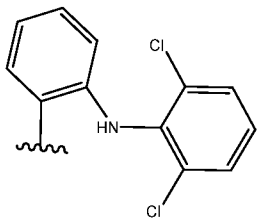
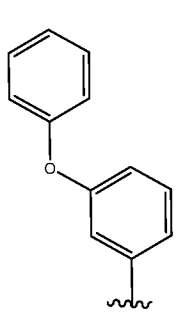
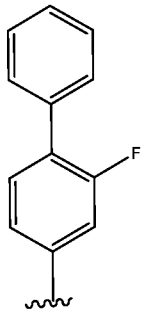
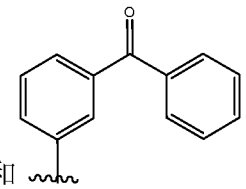


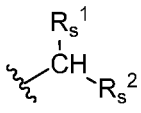
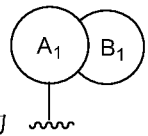
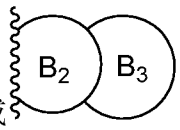
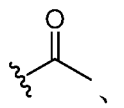
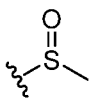
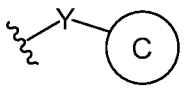
在某些实施方式中，R_s^1 和/或 R_s^2 为  ，其中，所述 R_s^3 为 C1 至 C6 烷基或卤素。

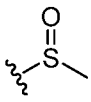


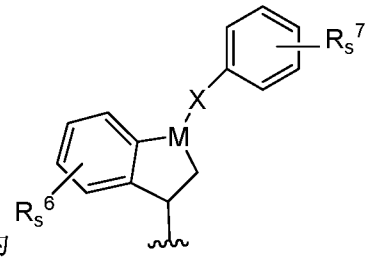
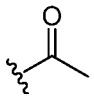
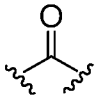
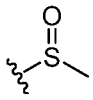
在某些实施方式中，R_s^1 和/或 R_s^2 为 ，其中，R_s^3 和/或 R_s^4 选自：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基酯、卤素、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基、  ，环 B 为 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基，X 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；其中，所述 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 炔基和 C1 至 C6 烯基。

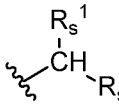
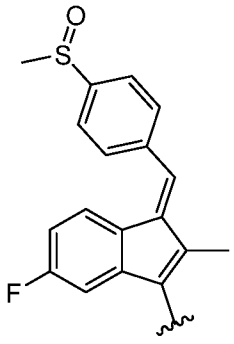
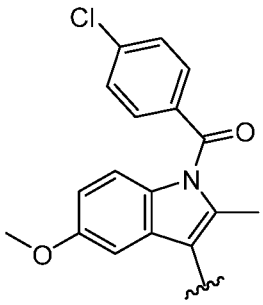
在某些实施方式中，R_s^2 为  ，其中，R_s^3 和/或 R_s^4 选自：氢、C1 至 C6 烷基、  、氟、氯、溴、苯环和  ，其中，环 B 为苯环，X 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；所述苯环可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：氟、氯和溴。

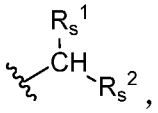
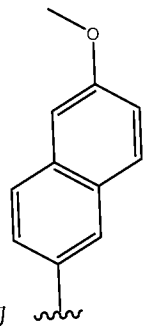
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 选自  、  、  、  、  和  。

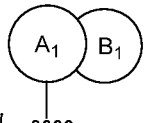
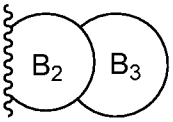
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  ，其中，环 A_1 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，环 B_1 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基或  ，其中，环 B_2 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，环 B_3 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，其中，所述 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基可选地被卤素、  、  、  、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基取代的酯基和/或 C1 至 C6 烷基取代的醛基取代，其中，环 C 为苯环，Y 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；所述苯环可选

地被一个或多个选自下组的取代基取代：氟、氯、溴和  ；所述 Y 可以与环 B_2 或环 B_3 上的环原子形成双键。

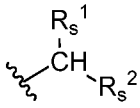
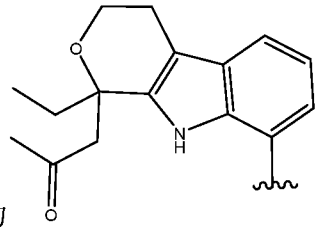
在某些实施方式中，R_s^2 为  ，其中，所述 R_s^6 为氟、氯或溴、  ，M 为氮或碳，X 为碳或  ，X 与 M 间可选地形成双键，R_s^7 为氟、氯、溴或  。

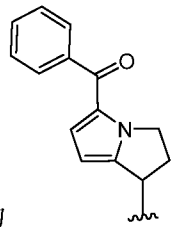
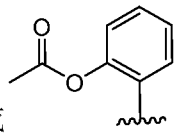
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  或  。

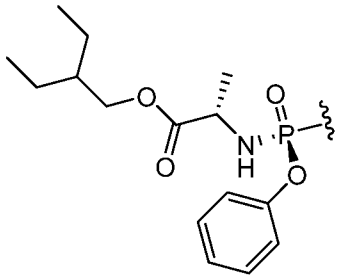
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  。

在某些实施方式中，R_s^2 为  ，所述环 A_1 为苯环，环 B_1 为  ，且环 B_2 为吡咯环，B_3 为吡喃环，所述吡喃环可选地被一个或多个 C1 至 C6 烷基和/或 C1 至 C6 烷基

取代的醛基取代。

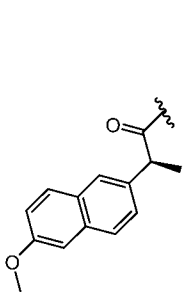
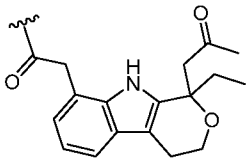
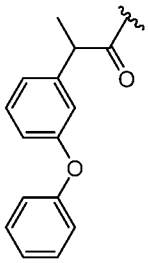
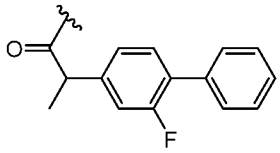
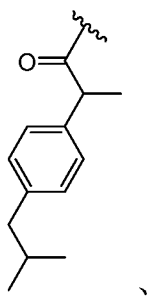
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  。

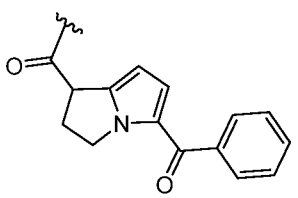
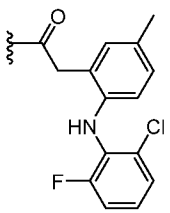
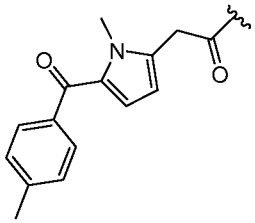
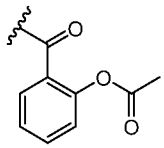
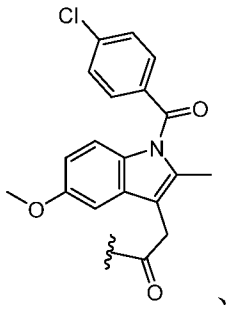
在某些实施方式中，R_8^1 为  或  。

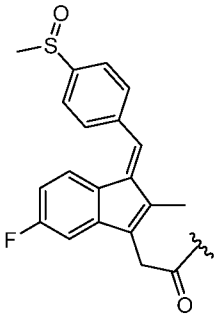
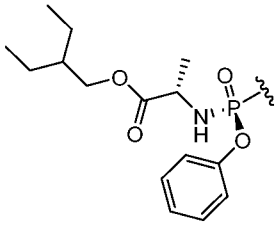
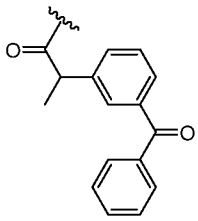
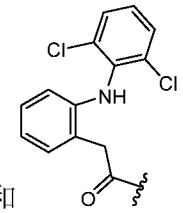
在某些实施方式中，R_1 和/或 R_2 为  。

在某些实施方式中，所述 R_1 包含 NSAID 部分，且 R_2 为氢。

在某些实施方式中，所述 R_1 为选自下组中的任意一种基团：

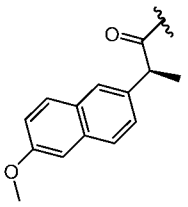
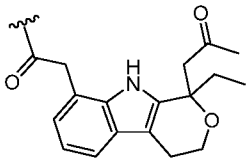
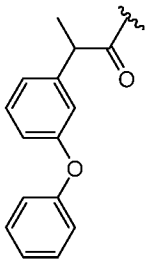
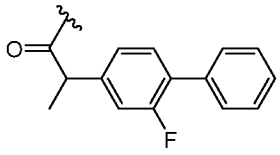
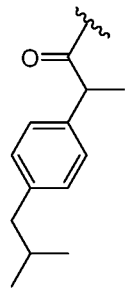
 、  、  、  、  、

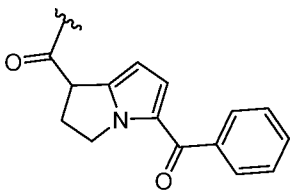
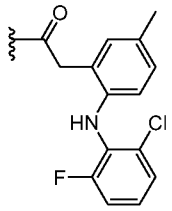
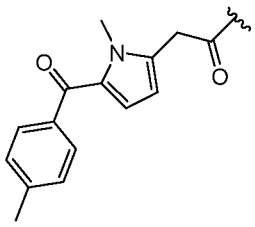
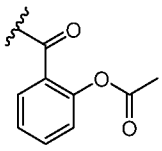
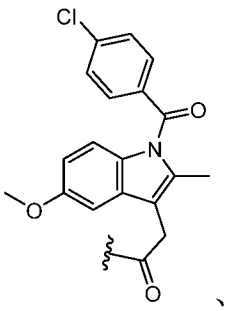
 、  、  、  、  、

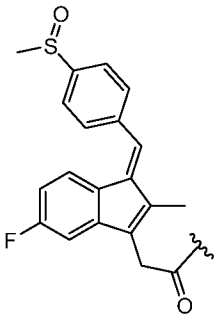
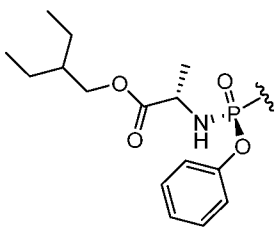
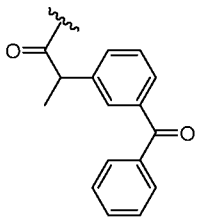
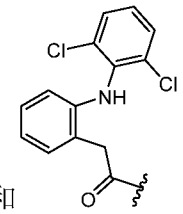
 、  、  和  ，且 R_2 为氢。

在某些实施方式中，所述 R_2 包含 NSAID 部分，且 R_1 为氢。

在某些实施方式中，所述 R_2 为选自下组中的任意一种基团：

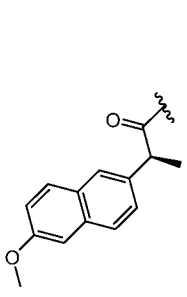
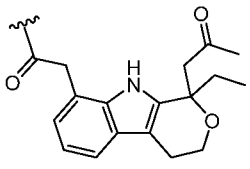
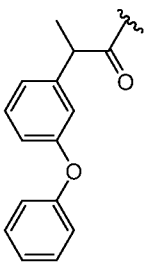
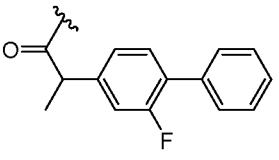
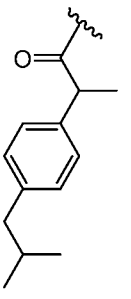
 、  、  、  、  、

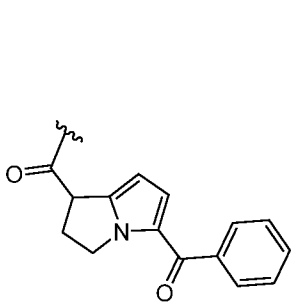
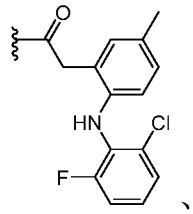
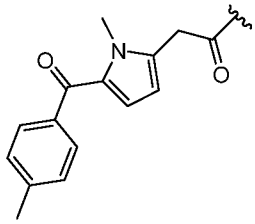
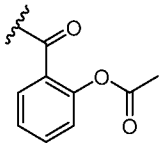
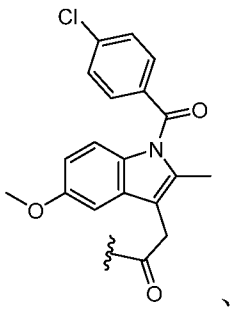
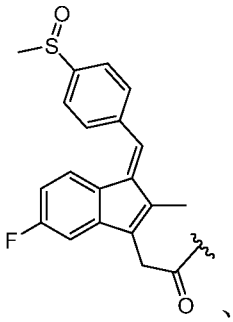
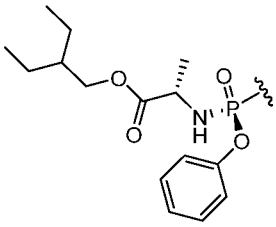
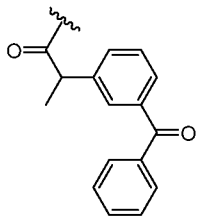
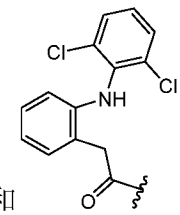
 、  、  、  、  、

 、  、  和  ，且 R_1 为氢。

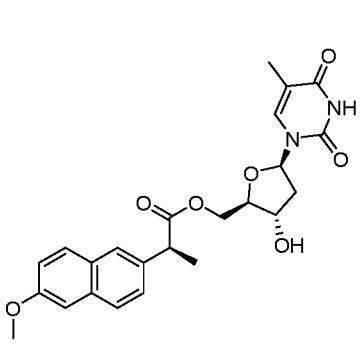
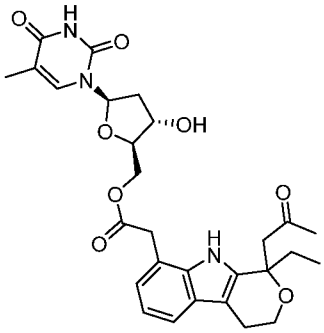
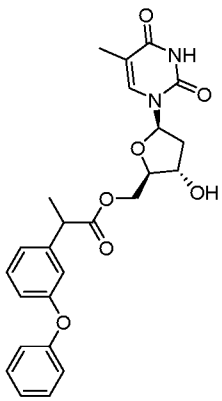
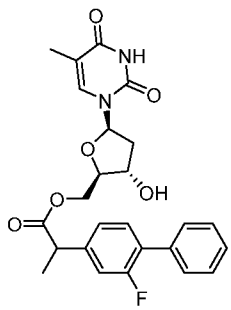
在某些实施方式中，所述 R_1 和 R_2 均包含所述 NSAID 部分。

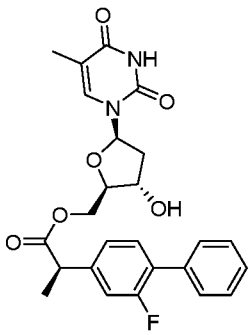
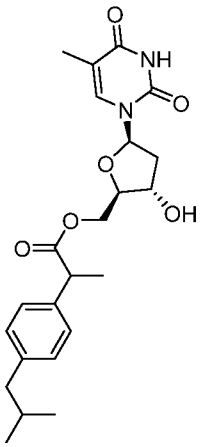
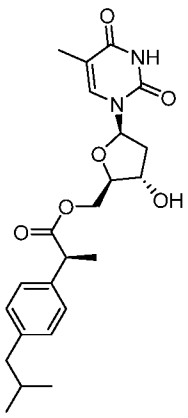
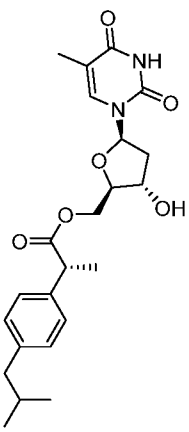
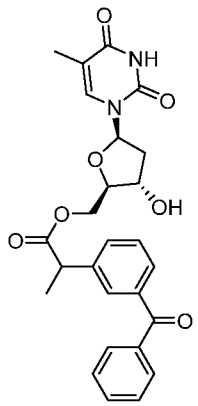
在某些实施方式中，所述 R_1 和 R_2 各自独立地为选自下组中的任意一种基团：

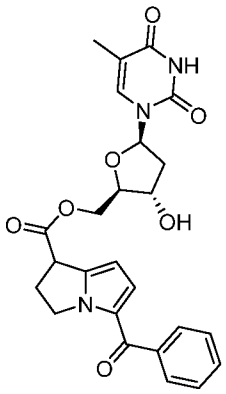
 、  、  、  、  、


、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
和 
。

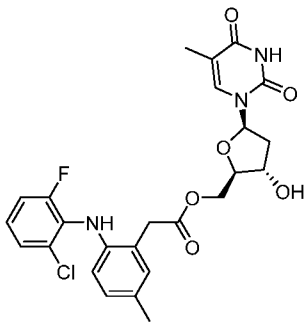
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物选自下组化合物 T25 至化合物 T50 中的一种或多种：


T25、 
T26、 
T27、 
T28、

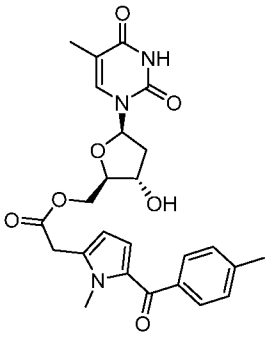

T29、 
T30、 
T31、 
T32、 
T33、



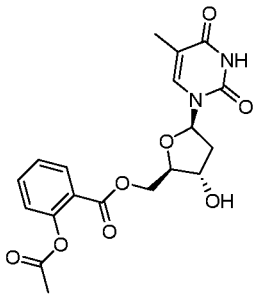
T34



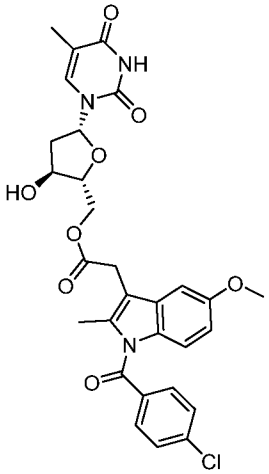
T35



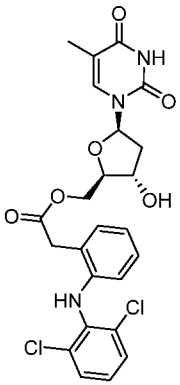
T36



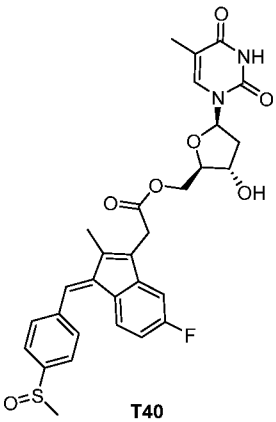
T37



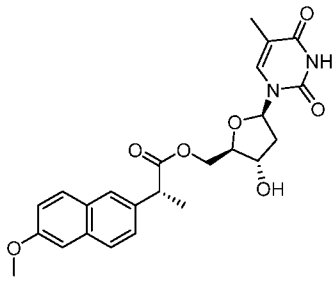
T38



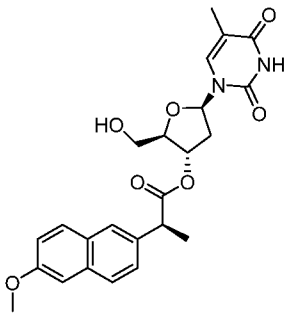
T39



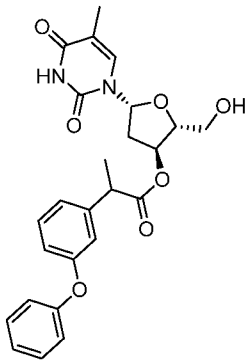
T40



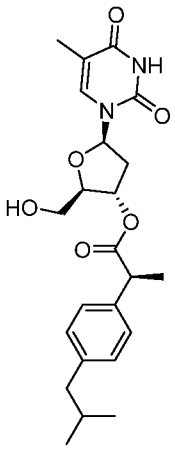
T41



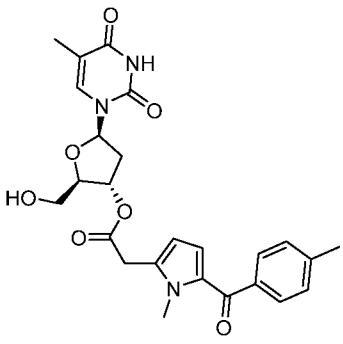
T42



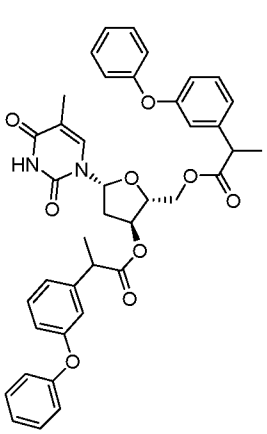
T43



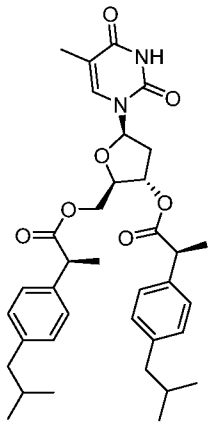
T44



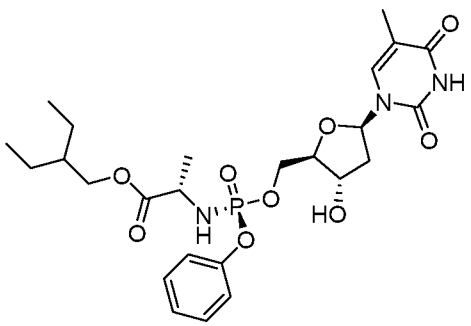
T45



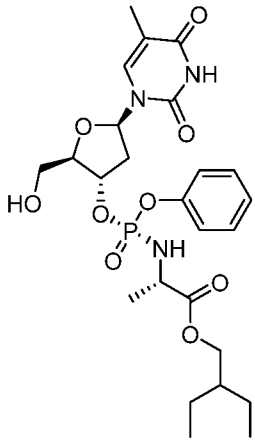
T46、



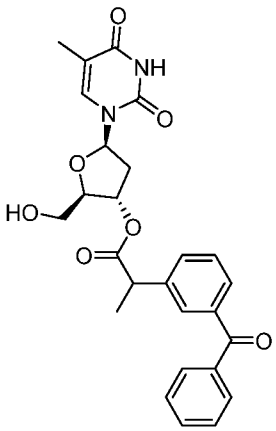
T47、



T48、



T49



和 T50。

在某些实施方式中，所述化疗药物用于治疗癌症。

在某些实施方式中，所述化疗药物包括嘧啶核苷类似物或其前药。

在某些实施方式中，所述化疗药物包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体（例如，喃氟啶和 5’-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2’-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物或 2’-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2’-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷、3-脱氮杂尿苷）。

在某些实施方式中，所述的用途中所述疾病或病症由施用所述化疗药物引起。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的四肢疾病或病症、与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症、与施用化疗药物相关的神经系统疾病或病症、与施用化疗药物相关的五官疾病或病症和/或与施用化疗药物相关的胃肠道疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症包括与施用化疗药物相关的骨髓疾病或病症和与施用化疗药物相关的血液疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症包括与施用化疗药物相关的血液细胞增殖异常疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括皮肤、四肢、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症。

在某些实施方式中，所述皮肤、四肢、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的所述疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的所述疾病或病症，且其中所述内皮细胞病变和/或上皮细胞病变与所述施用化疗药物相关。

在某些实施方式中，所述内皮细胞包括血管内皮细胞。

在某些实施方式中，所述上皮细胞包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

在某些实施方式中，所述的用途中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的皮疹、与施用化疗药物相关的手足综合征、与施用化疗药物相关的瘙痒、与施用化疗药物相关的红斑、与施用化疗药物相关的皮肤干燥、与施用化疗药物相关的脱发、与施用化疗药物相关的甲沟炎、与施用化疗药物相关的色素沉积紊乱、与施用化疗药物相关的口腔溃疡、与施用化疗药物相关的口干、与施用化疗药物相关的鼻衄、与施用化疗药物相关的鼻咽炎、与施用化疗药物相关的唇炎、与施用化疗药物相关的食管黏膜炎、与施用化疗药物相关的胃黏膜炎、与施用化疗药物相关的胃溃疡、与施用化疗药物相关的腹泻、与施用化疗药物相关的呕吐、与施用化疗药物相关的恶心、与施用化疗药物相关的厌食、与施用化疗药物相关的便秘、与施用化疗药物相关的腹痛、与施用化疗药物相关的非特异性胸痛、与施用化疗药物相关的心绞痛、与施用化疗药物相关的心悸、与施用化疗药物相关的呼吸困难、与施用化疗药物相关的与施用化疗药物相关的弥漫性胸膜炎性胸痛、与施用化疗药物相关的室上性心率失常、与施用化疗药物相关的低血压、与施用化疗药物相关的心肌梗死、与施用化疗药物相关的心动过缓、与施用化疗药物相关的心律失常、与施用化疗药物相关的室颤、与施用化疗药物相关的室性心动过速、与施用化疗药物相关的心肌炎、与施用化疗药物相关的心力衰竭、与施用化疗药物相关的急性肺水肿、与施用化疗药物相关的心搏骤停、与施用化疗药物相关的心包炎、与施用化疗药物相关的白血病、与施用化疗药物相关的骨髓增殖性疾病、与施用化疗药物相关的骨髓抑制、与施用化疗药物相关的贫血、与施用化疗药物相关的白细胞减少、与施用化疗药物相关的血小板减少、与施用化疗药物相关的远端感觉异常、

与施用化疗药物相关的肌肉收缩，和/或与施用化疗药物相关的四肢僵硬。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的手足综合征。在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的甲沟炎。在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的胃肠道疾病。在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的腹泻。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

在某些实施方式中，所述药物被制备为适用于外用给药。在某些实施方式中，所述药物被制备为适用于局部给药。在某些实施方式中，所述药物被制备为适用于口服给药。

在某些实施方式中，所述药物被制备为适用于口服给药。口服制剂可以包括但不限于，胶囊、囊剂、药丸、片剂、锭剂、粉末、颗粒剂、水或非水溶液或悬浮液、油包水或水包油的乳剂、酏剂或糖浆、糖果锭剂和/或漱口药及其类似物。

在某些实施方式中，所述药物被制备为乳膏、乳液、凝胶、油、软膏、喷雾剂、泡沫、脂质体制剂，搽剂，洗剂、气雾剂和/或经皮肤吸收的透皮剂。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.0001%（w/w）至约 50%（w/w）。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.1%（w/w）至约 5%（w/w）。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.5%（w/w）至约 3%（w/w）。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 1000μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 1μM 至约 500μM。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 15mpk 至约 300mpk。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 10mpk 至约 500mpk。

在某些实施方式中，所述药物中进一步包含一种或多种活性成分。

在某些实施方式中，所述药物基本上不影响所述化疗药物的治疗效果。

在某些实施方式中，所述的用途中所述受试者包含癌症患者。

在某些实施方式中，所述受试者曾经、正在和/或将来被施用所述化疗药物。

在某些实施方式中，所述受试者患有或易患有所述与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述的用途中所述疾病或病症的严重程度在施用所述化疗药物之后增加。

在某些实施方式中，在施用所述化疗药物之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种药物组合或试剂盒，其包含：1）所述的化疗药物；以及 2）所述的胸苷衍生物。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中所述化疗药物与所述胸苷衍生物彼此不混合。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中所述化疗药物与所述胸苷衍生物各自独立地存在于单独的容器中。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中 2）中的所述胸苷衍生物能够预防或治疗与施用 1）中的所述化疗药物相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中 2）中的所述胸苷衍生物基本上不影响 1）中的所述化疗药物的治疗效果。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中在施用 1）的所述化疗药物之前、同时或者之后施用 2）的所述胸苷衍生物。

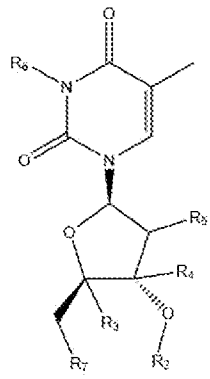
另一方面，本申请提供了一种方法，其包含向受试者施用胸苷衍生物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用化疗药物且患有或易患有与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种用于预防或治疗疾病或病症的方法，包含向易患有或患有施用所述化疗药物相关的疾病或病症的受试者施用胸苷衍生物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用化疗药物。

另一方面，本申请提供了一种预防或治疗疾病或病症的方法，包含向易患有或患有所述疾病或病症的受试者施用包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合，其中所述疾病或病症为与施用化疗药物相关的疾病或病症。

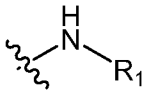
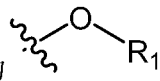
在某些实施方式中，所述的方法中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用所述化疗药物。。

另一方面，本申请提供了一种包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症，其中所述胸苷衍生物在脱氧核糖上的至少一个羟基氢被取代。

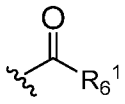
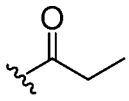


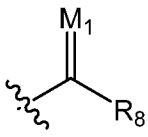
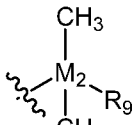
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物包含式（I）的结构： ，式（I）

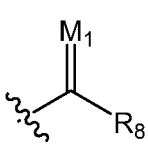
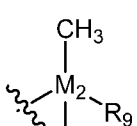
其中，R_2、R_3、R_4、R_5、R_6和R_7不同时为氢。

在某些实施方式中，R_7为  。在某些实施方式中，R_7为  。

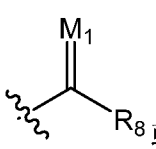
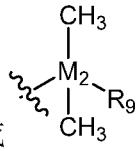
在某些实施方式中，R_6为氢。

在某些实施方式中，R_6为  ，其中所述R_6^1为C1至C6的烷基。在某些实施方式中，R_6为  。

在某些实施方式中，R_1为  或  ，其中，M_1为氧或硫，并且R_8包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的C1至C5烷基、取代或未取代的C1至C5炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2为硅或碳，并且R_9选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的C1至C5烷基、取代或未取代的C1至C5炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；R_9选自下组：C1至C5烷基、C1至C5的环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_2为  或  ，其中，M_1为氧或硫，并且R_8包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的C1至C5烷基、取代或未取代的C1至C5炔基、取代或未取代的环

烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2 为硅或碳，并且 R_9 选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；R_9 选自下组：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_3 为  或  ，其中，M_1 为氧或硫，并且 R_8 包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2 为硅或碳，并且 R_9 选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；R_9 选自下组：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_1 选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，R_2 选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，R_3 选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代

或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地包含选自下组的一中或多种基团：氢、C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、C1 至 C5 的杂环烷基、苯基或苯甲基。

在某些实施方式中，R_8^1 包含选自下组的一中或多种基团：C_1 至 C_5 烷基、C_1 至 C_5 的环烷基、苯基和苯甲基。在某些实施方式中，R_8^1 包含选自下组的一中或多种基团：甲基、乙基、丙基、丁基、环戊烷基、环丙烷基和苯甲基。

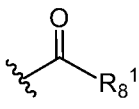
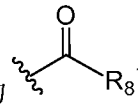
在某些实施方式中，R_8^2 包含选自下组的一中或多种基团：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基和苯甲基。在某些实施方式中，R_8^2 包含选自下组的一中或多种基团：环丙基、丙基、丁基、戊基、苯基和苯甲基。

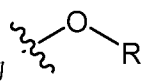
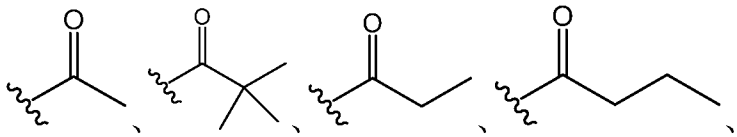
在某些实施方式中，R_8^3 为氢。

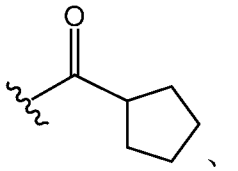
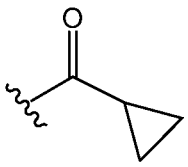
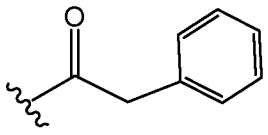
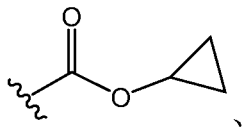
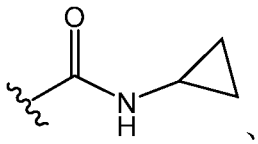
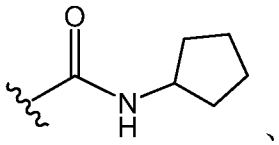
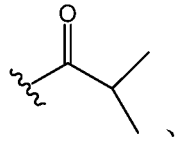
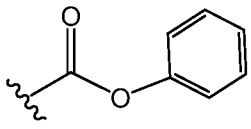
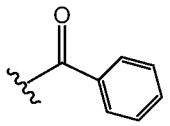
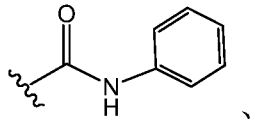
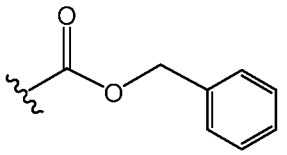
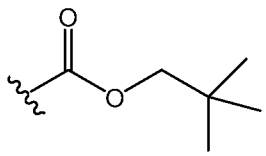
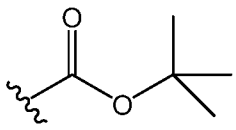
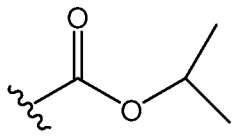
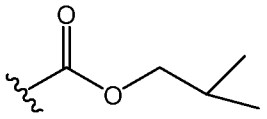
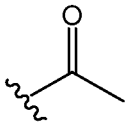
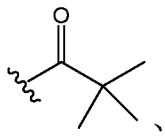
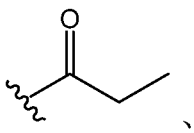
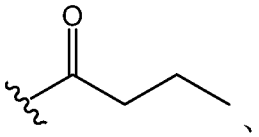
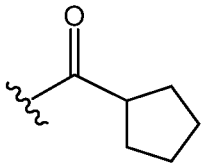
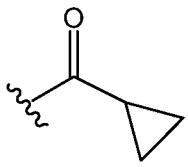
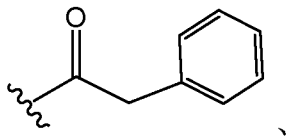
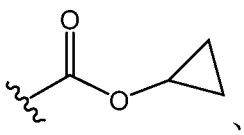
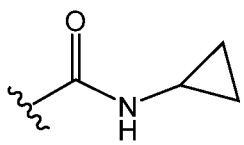
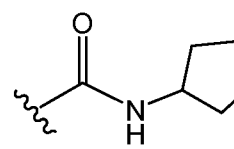
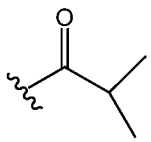
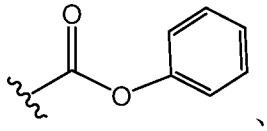
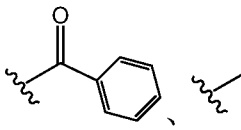
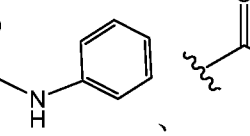
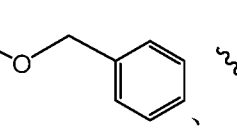
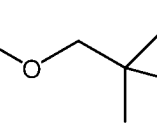
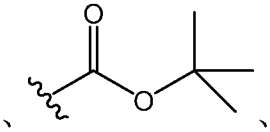
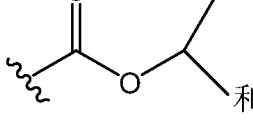
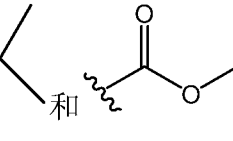
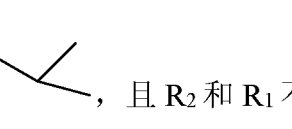
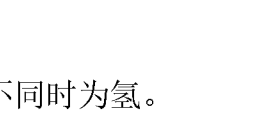
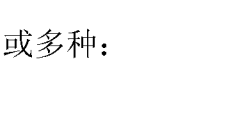
在某些实施方式中，R_8^4 包含选自下组的一中或多种基团：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基和苯甲基。在某些实施方式中，R_8^4 包含选自下组的一中或多种基团：环丙基、环戊基和苯基。

在某些实施方式中，R_9 为丁基。

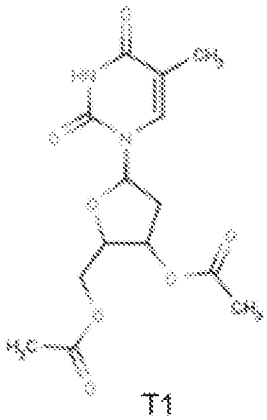
在某些实施方式中，R_3 为氢。在某些实施方式中，R_4 为氢。在某些实施方式中，R_5 为氢。

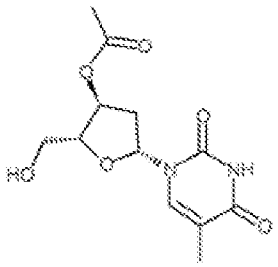
在某些实施方式中，R_1 为  ，其中，R_8^1 包含选自下组的一中或多种基团：C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 硅烷基、C1 至 C6 烷氧基、C1 至 C6 烷基硝基、C3 至 C7 环烷基、C3 至 C7 环烷基硝基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 烷氧基芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基。在某些实施方式中，R_2 为  ，其中，R_8^1 包含选自下组的一中或多种基团：C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 硅烷基、C1 至 C6 烷氧基、C1 至 C6 烷基硝基、C3 至 C7 环烷基、C3 至 C7 环烷基硝基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 烷氧基芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基。

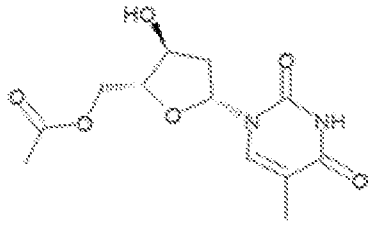
在某些实施方式中，在式（I）所示的结构中，R_3、R_4、R_5 和 R_6 均为氢，R_7 为  ，R_1 包含选自下组的一中或多种基团：氢、  、、、、

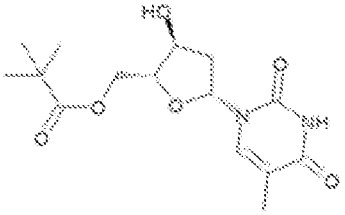
 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  ，R_2 包含选自下组的一中或多种基团：氢、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  和，且 R_2 和 R_1 不同时为氢。

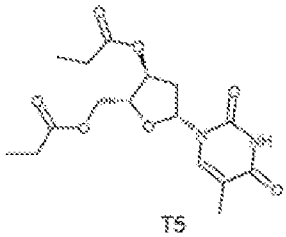
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物包含选自下组的化合物 T1 至化合物 T24 中的一种或多种：

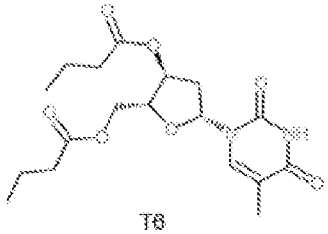

T1

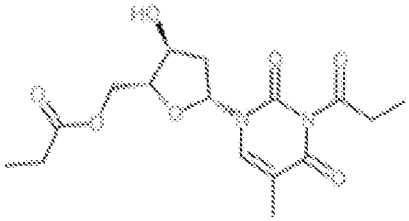

T2

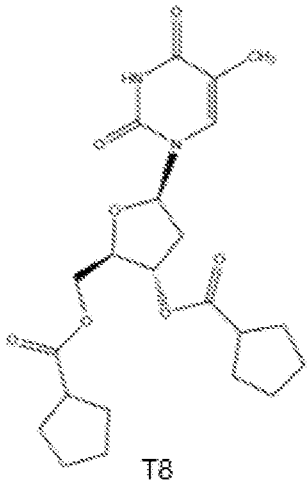

T3

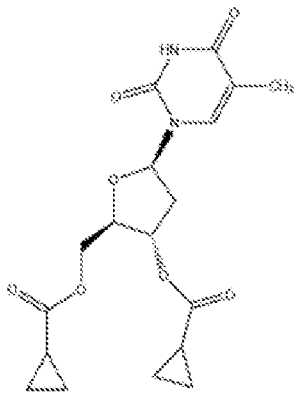

T4

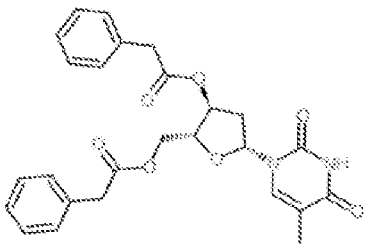

T5

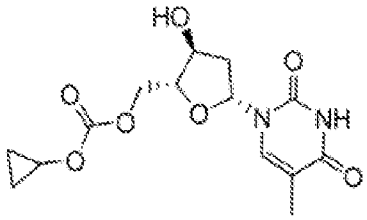

T6

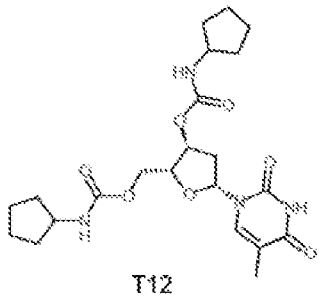

T7

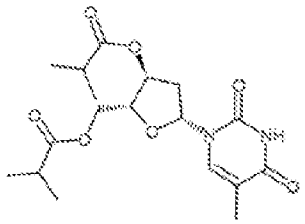

T8


T9

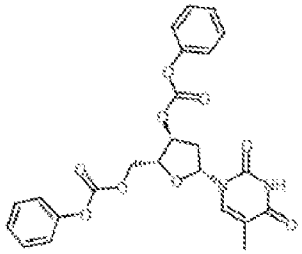

T10


T11

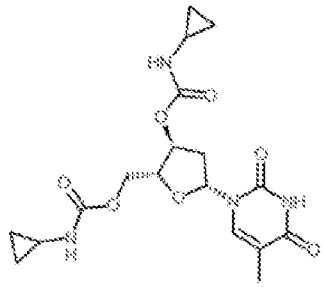

T12



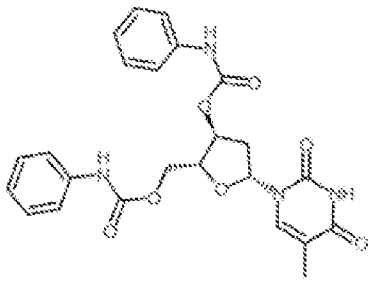
T13、



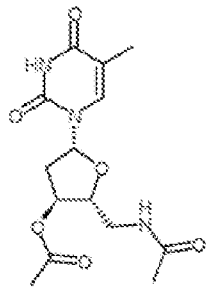
T14、



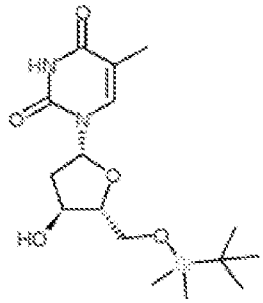
T15、



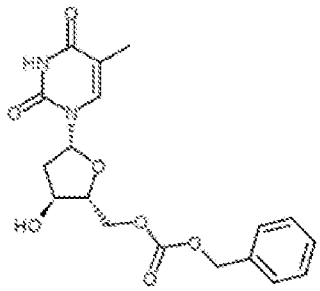
T16、



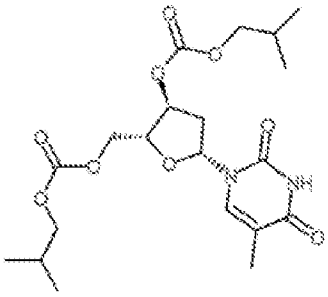
T17、



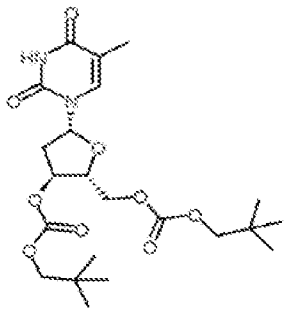
T18、



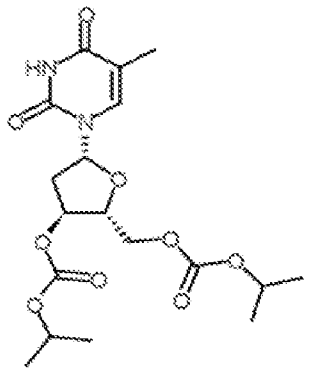
T19、



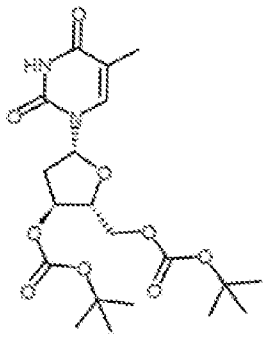
T20、



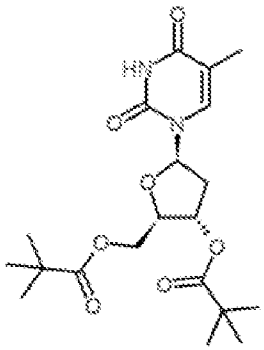
T21、



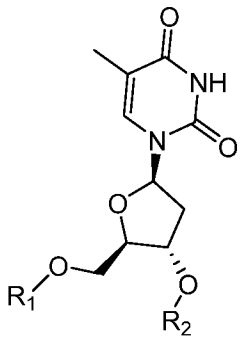
T22、



T23和



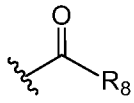
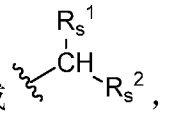
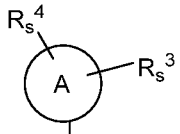
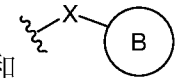
T24。

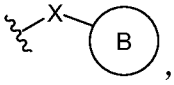
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物包含式（II）所示的结构：  ，式（II），其中，R_1 和/或 R_2 包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。

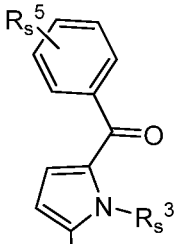
在某些实施方式中，所述 NSAID 部分包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。

在某些实施方式中，R_1 或 R_2 为氢。

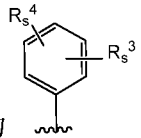
在某些实施方式中，R_1 和 R_2 不同时为氢。

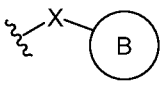
在某些实施方式中，R_1 和/或 R_2 为  ，其中，R_8 为 R_s^2 或  ，其中，R_s^1 为  氢或甲基，R_s^2 为，其中，所述环 A 为 C4 至 C7 芳基、C4 至 C7 杂芳基、茚环、萘环、吲哚啉环、不饱和多环烃和/或杂环多环，R_s^3 和/或 R_s^4 独立地选自：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基酯、卤素、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基和  ，其中，环 B 为 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基，X 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；其中，所述 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 炔基和 C1 至 C6 烯基。

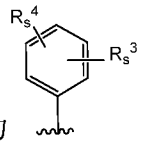
在某些实施方式中，环 A 为吡咯环，R_s^3 为 C1-C6 烷基，R_s^4 为  ，其中，X 为  ，环 B 为苯环，所述环 B 可选地被一个或多个 C1 至 C6 烷基取代。

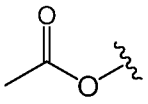
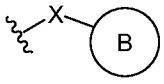
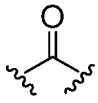


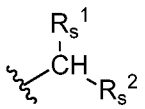
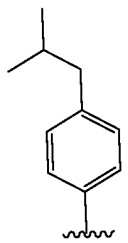
在某些实施方式中，R_s^1 和/或 R_s^2 为  ，其中，所述 R_s^3 为 C1 至 C6 烷基或卤素。

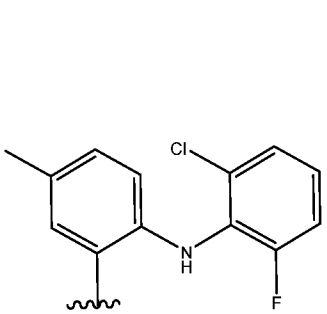
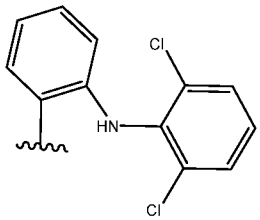
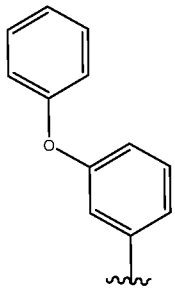
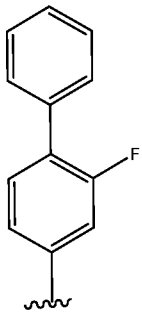
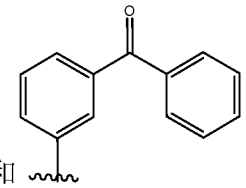


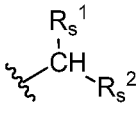
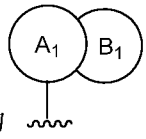
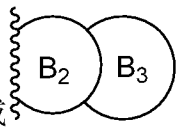
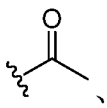
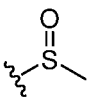
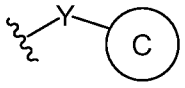
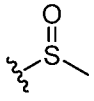
在某些实施方式中，R_s^1 和/或 R_s^2 为 ，其中，R_s^3 和/或 R_s^4 选自：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基酯、卤素、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基、  ，环 B 为 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基，X 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；其中，所述 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 炔基和 C1 至 C6 烯基。

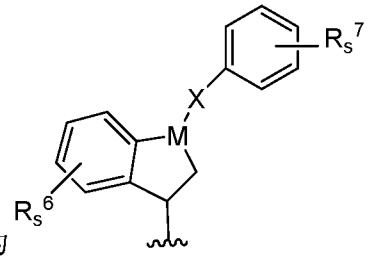
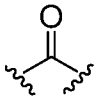


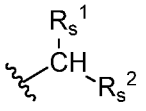
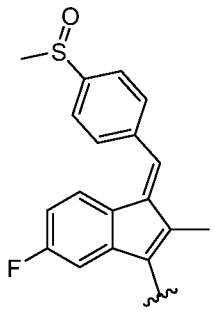
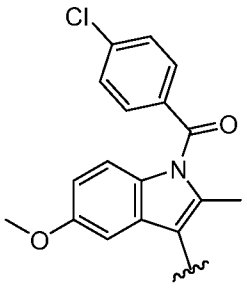
在某些实施方式中，R_s^2 为 ，其中，R_s^3 和/或 R_s^4 选自：氢、C1 至 C6 烷基、  、氟、氯、溴、苯环和  ，其中，环 B 为苯环，X 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；所述苯环可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：氟、氯和溴。

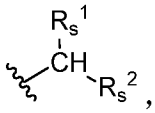
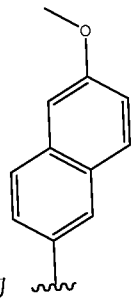
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 选自  、

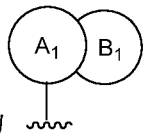
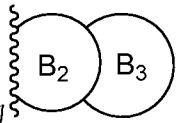

、 
、 
、 
和 
。

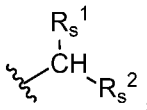
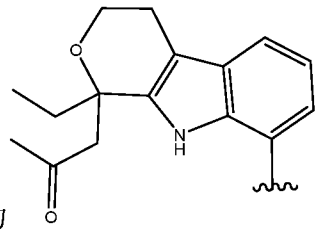
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  ，其中，环 A_1 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，环 B_1 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基或  ，其中，环 B_2 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，环 B_3 为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，其中，所述 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基可选地被卤素、  、  、  、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基取代的酯基和/或 C1 至 C6 烷基取代的醛基取代，其中，环 C 为苯环，Y 为-CH_2、-NH-、-O-或  ；所述苯环可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：氟、氯、溴和  ；所述 Y 可以与环 B_2 或环 B_3 上的环原子形成双键。

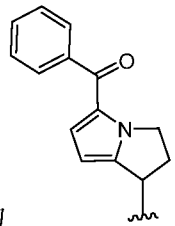
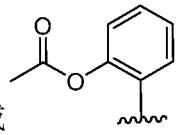
在某些实施方式中，R_s^2 为  ，其中，所述 R_s^6 为氟、氯或溴、  ，M 为氮或碳，X 为碳或  ，X 与 M 间可选地形成双键，R_s^7 为氟、氯、溴或  。

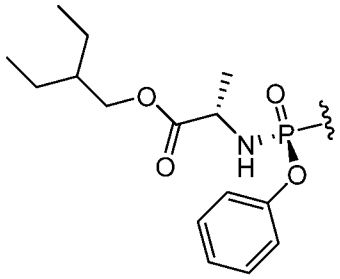
在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  或  。

在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  。

在某些实施方式中，R_s^2 为  ，所述环 A_1 为苯环，环 B_1 为  ，且环 B_2 为吡咯环，B_3 为吡喃环，所述吡喃环可选地被一个或多个 C1 至 C6 烷基和/或 C1 至 C6 烷基取代的醛基取代。

在某些实施方式中，R_8 为  ，R_s^1 为氢或甲基，R_s^2 为  。

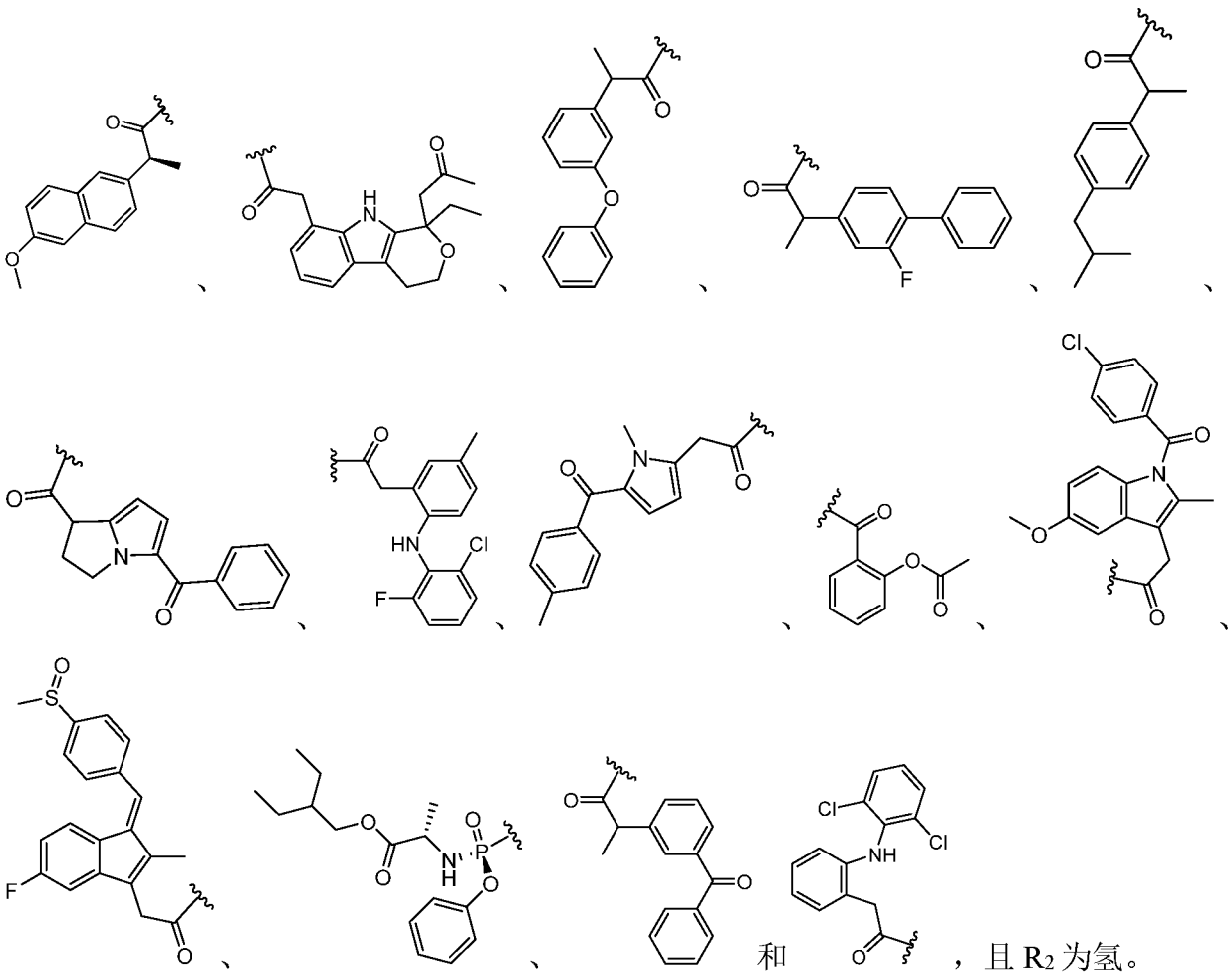
在某些实施方式中，R_8^1 为  或  。



在某些实施方式中，R_1 和/或 R_2 为 。

在某些实施方式中，所述 R_1 包含所述 NSAID 部分，且 R_2 为氢。

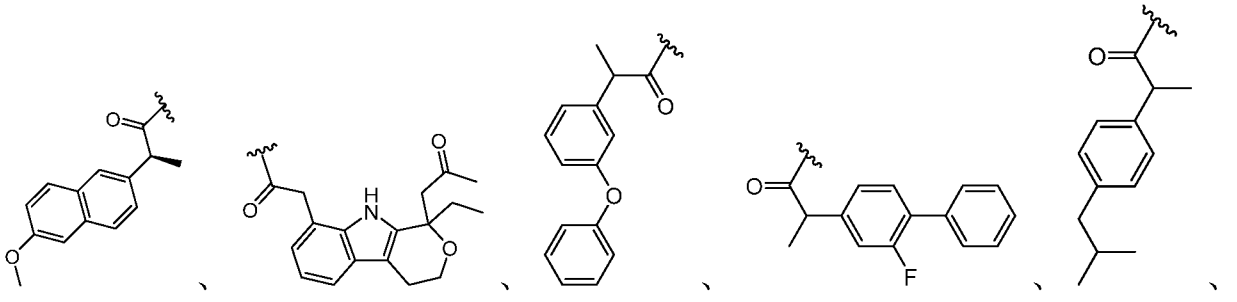
在某些实施方式中，所述 R_1 包含选自下组中的任意一种基团：

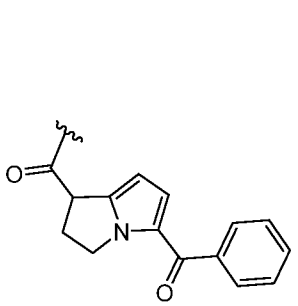
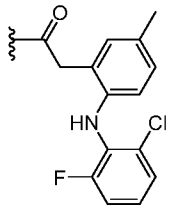
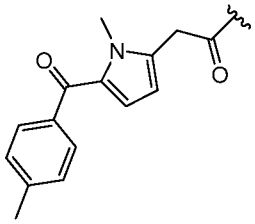
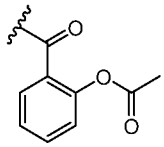
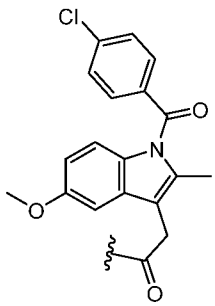
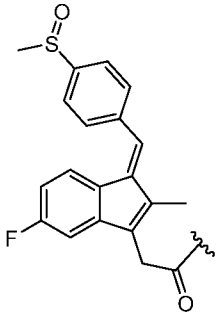
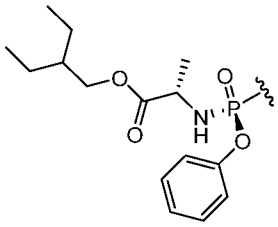
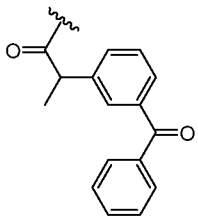
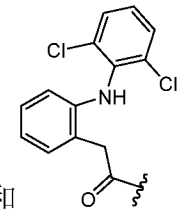


和 ，且 R_2 为氢。

在某些实施方式中，所述 R_2 包含所述 NSAID 部分，且 R_1 为氢。

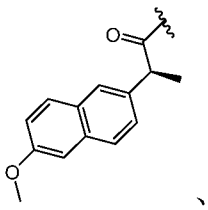
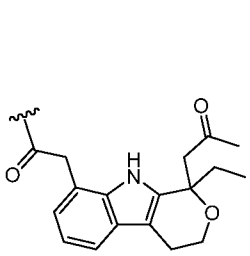
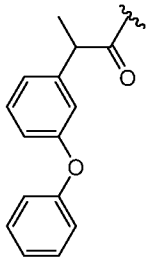
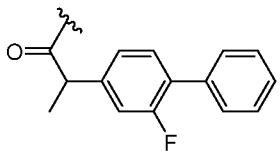
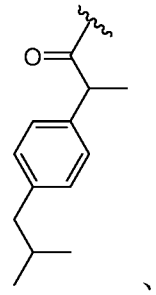
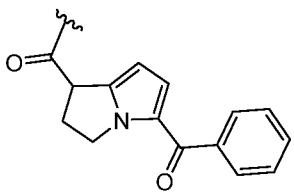
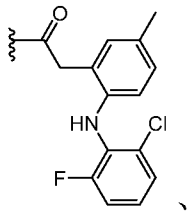
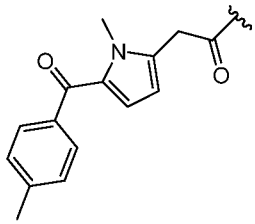
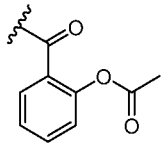
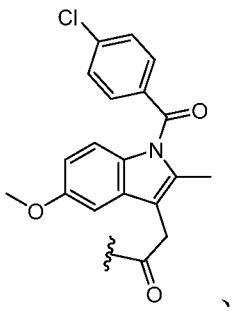
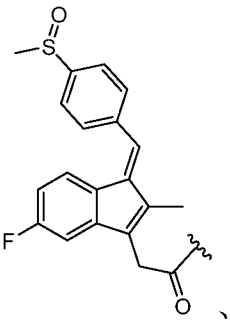
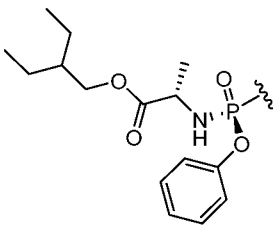
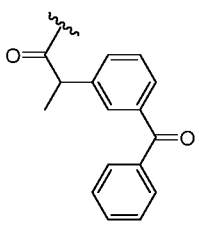
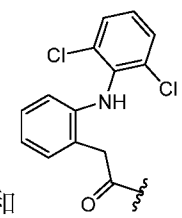
在某些实施方式中，所述 R_2 选自下组中的任意一种基团：



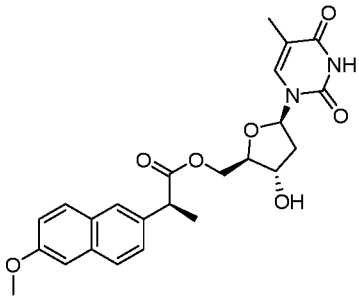
 、  、  、  、  、  、  、  和  ，且 R_1 为氢。

在某些实施方式中，所述 R_1 和 R_2 均包含所述 NSAID 部分。

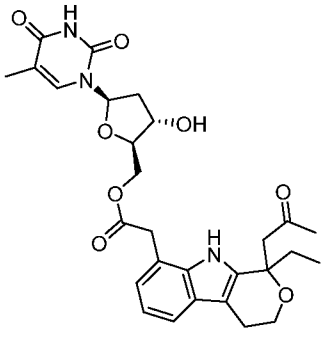
在某些实施方式中，所述 R_1 和 R_2 各自独立地选自下组中的任意一种基团：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

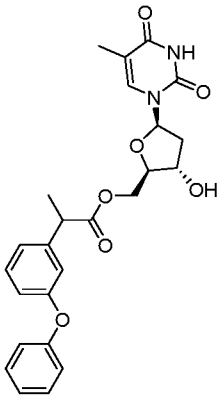
在某些实施方式中，所述胸苷衍生物选自下组中的一种或多种：



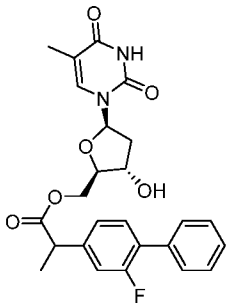
T25、



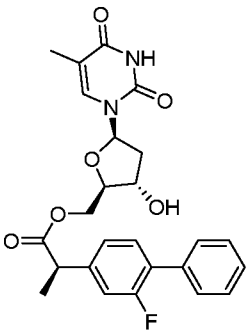
T26、



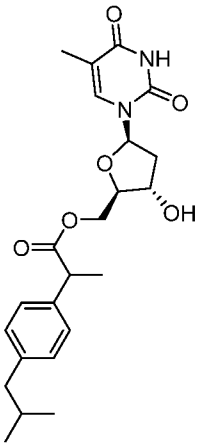
T27、



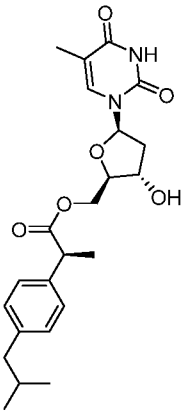
T28、



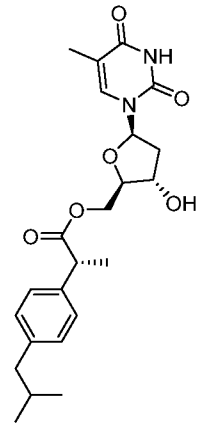
T29、



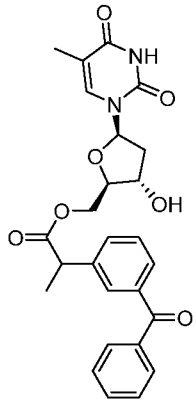
T30、



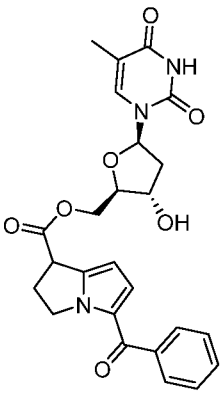
T31、



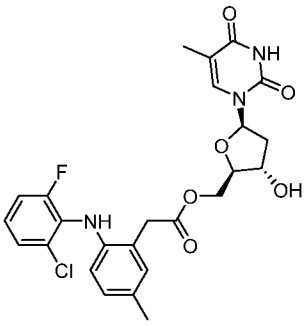
T32、



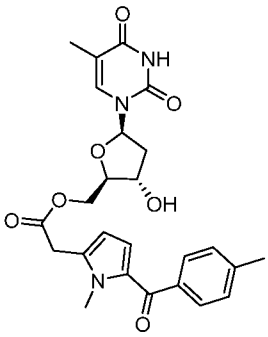
T33、



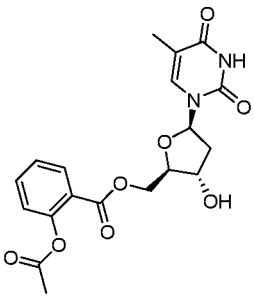
T34、



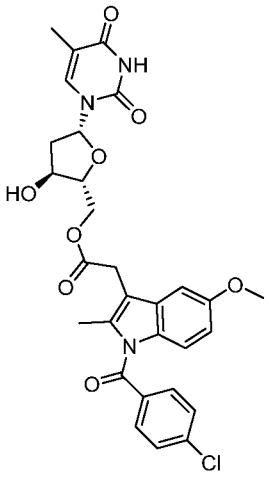
T35、



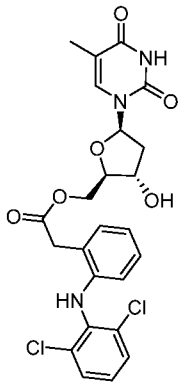
T36、



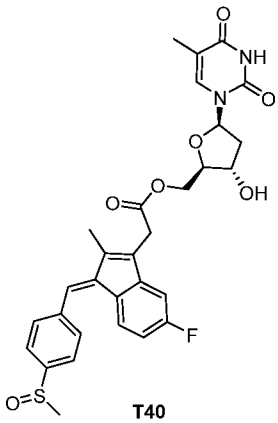
T37、



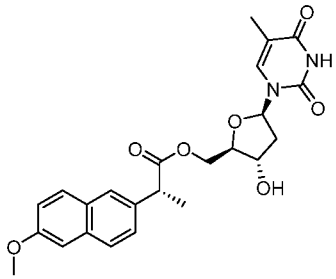
T38



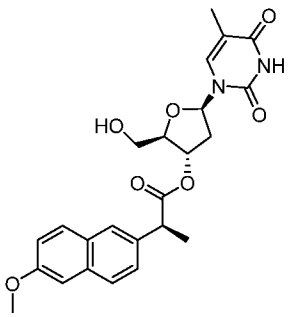
T39



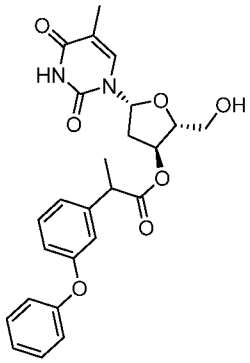
T40



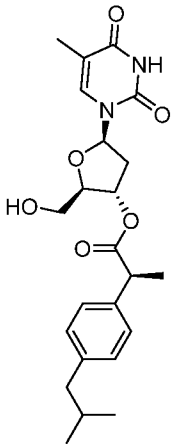
T41



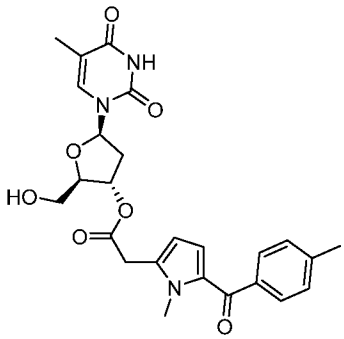
T42



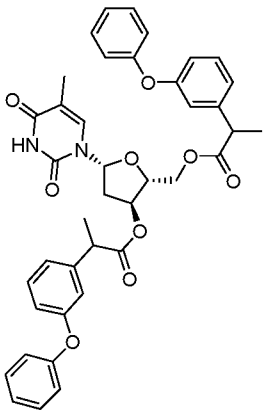
T43



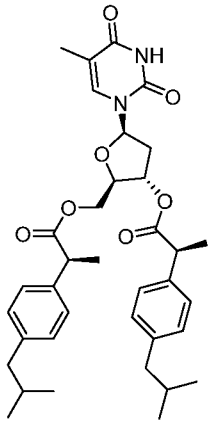
T44



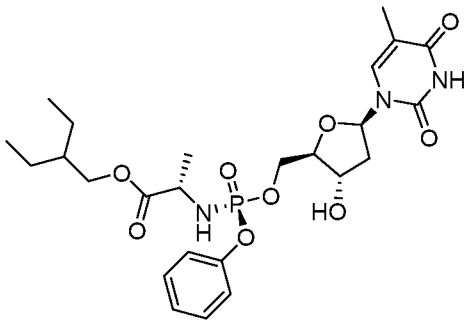
T45



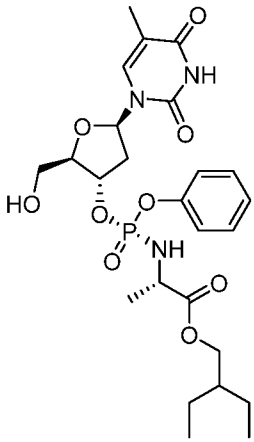
T46



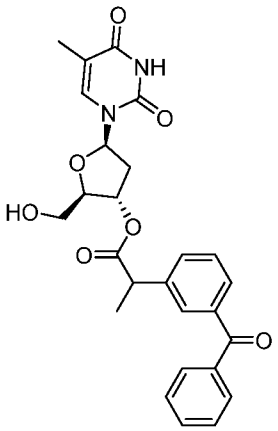
T47



T48

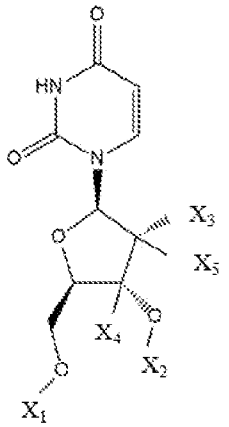


T49

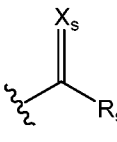


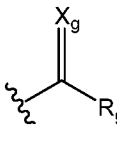
和 **T50** 。

在某些实施方式中，所述尿苷衍生物可以包含式（III）的结构：

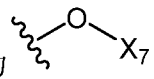
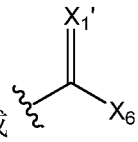


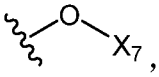
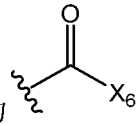
，式（III），其中，当 X_4 和 X_5 均为氢时，X_1、X_2 和 X_3 不同时为氢或不同时为 CH_3CO–。

在某些实施方式中，X_1 为氢或  ，其中所述 X_s 为氧或硫，R_s 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、C1 至 C5 的取代或未取代的烷基、C1 至 C5 的取代或未取代的炔基、C1 至 C5 的取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的芳烷基。在某些实施方式中，X_s 为氧。

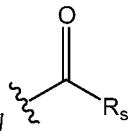
在某些实施方式中，X_2 为氢或  ，其中所述 X_g 为氧或硫，R_g 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、C1 至 C5 的取代或未取代的烷基、C1 至 C5 的取代或未取代的炔基、C1 至 C5 的取代或未取

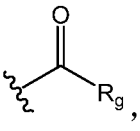
代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的芳烷基。在某些实施方式中，X_g 为氧。

在某些实施方式中，X_3 为  或氢，其中所述 X_7 为氢或  ，其中所述 X_1' 为氧或硫，X_6 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、C1 至 C5 的取代或未取代的烷基、C1 至 C5 的取代或未取代的炔基、C1 至 C5 的取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的芳烷基。在某些实施方式中，X_1'为氧。

在某些实施方式中，X_3 为  ，所述 C_7 为  ，其中，X_6 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷氧基、C3 至 C10 环烷基、C3 至 C10 环烷基氧基、C4 至 C10 芳基烷基、C4 至 C10 芳基烷氧基或 C4 至 C10 芳香基。

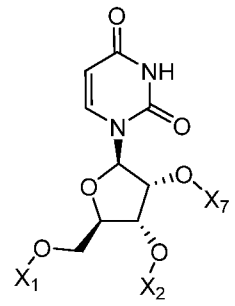
在某些实施方式中，所述 X_3 为氢。

在某些实施方式中，所述 X_1 为  ，其中，R_s 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷氧基、C3 至 C10 环烷基、C3 至 C10 环烷基氧基、C4 至 C10 芳基烷基、C4 至 C10 芳基烷氧基或 C4 至 C10 芳香基。

在某些实施方式中，所述 X_2 为  ，其中，R_g 包含选自下组中的一种或多种基团：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷氧基、C3 至 C10 环烷基、C3 至 C10 环烷基氧基、C4 至 C10 芳基烷基、C4 至 C10 芳基烷氧基或 C4 至 C10 芳香基。

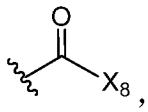
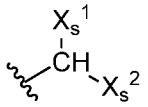
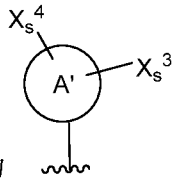
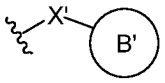
在某些实施方式中，X_4 为氢。在某些实施方式中，X_5 为氢。

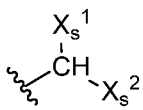
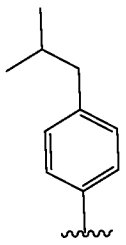
在某些实施方式中，所述尿苷衍生物选自 U1 至 U13 中的一种或多种。

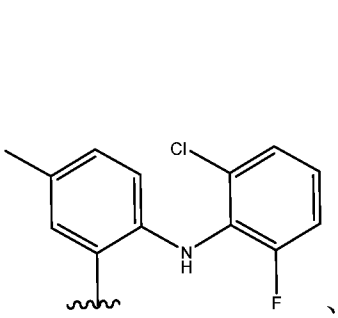
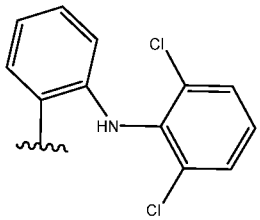
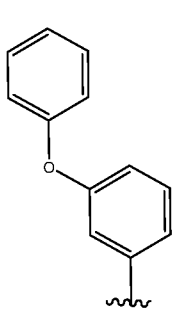
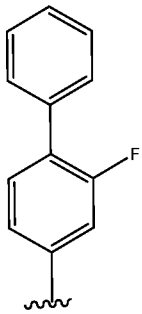
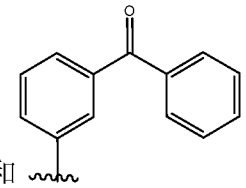
在某些实施方式中，所述尿苷衍生物包含如式（IV）所示的化合物：  ，式（IV），其中，所述 X_1、X_2 和 X_7 中的至少一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。

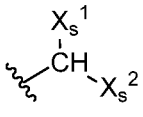
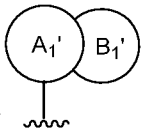
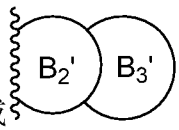
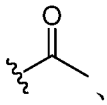
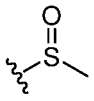
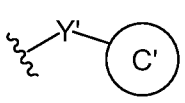
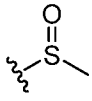
在某些实施方式中，所述 NSAID 部分包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。

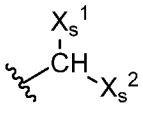
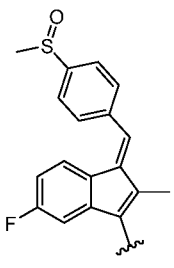
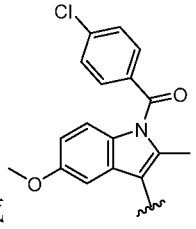
在某些实施方式中，X_1、X_2 或 X_7 为氢。在某些实施方式中，X_1、X_2 和 X_7 不同时为氢。

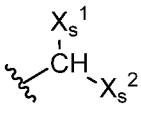
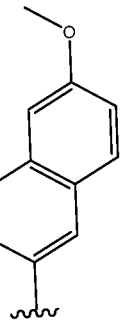
在某些实施方式中，X_1、X_2 和 X_7 中的任意一个独立地为  ，其中，X_8 为 X_s^2 或  ，其中，X_s^1 为氢或甲基，X_s^2 为  ，其中，所述环 A’为 C4 至 C7 芳基、C4 至 C7 杂芳基、茚环、萘环、吲哚啉环、不饱和多环烃和/或杂环多环，Xs^3 和/或 Xs^4 独立地选自：氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基酯、卤素、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基和  ，其中，环 B’为 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基，X’为-CH_2、-NH-、-O-或  ；其中，所述 C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：卤素、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 炔基和 C1 至 C6 烯基。

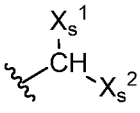
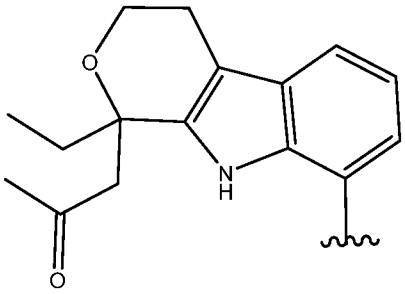
在某些实施方式中，X_8 为  ，X_s^1 为氢或甲基，X_s^2 选自  、

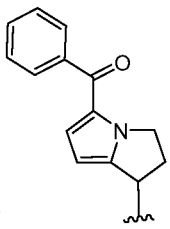
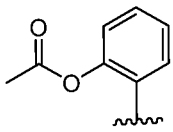

、 
、 
、 
和 
。

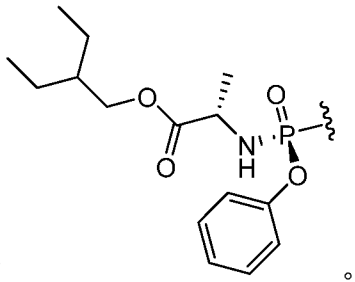
在某些实施方式中，X_8 为  ，X_s^1 为氢或甲基，X_s^2 为  ，其中，环 A_1'为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，环 B_1'为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 杂芳基或  ，其中，环 B_2'为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，环 B_3'为 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基，其中，所述 C4 至 C7 环烷基、C4 至 C7 杂环烷基、C4 至 C7 芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基可选地被卤素、  、  、  、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷基取代的酯基和/或 C1 至 C6 烷基取代的醛基取代，其中，环 C'为苯环，Y'为-CH_2、-NH-、-O-或  ；所述苯环可选地被一个或多个选自下组的取代基取代：氟、氯、溴和  ；所述 Y'可以与环 B_2 或环 B_3 上的环原子形成双键。

在某些实施方式中，X_8 为  ，X_s^1 为氢或甲基，X_s^2 为  或  。

在某些实施方式中，X_8 为  ，X_s^1 为氢或甲基，X_s^2 为  。

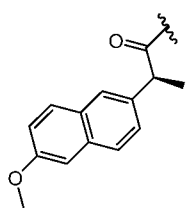
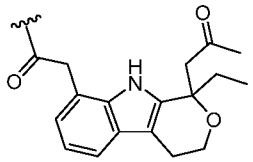
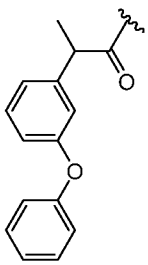
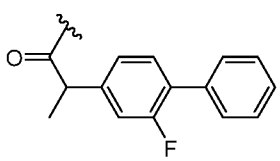
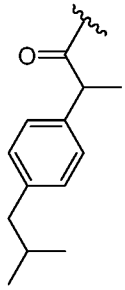
在某些实施方式中，X_8 为  ，X_s^1 为氢或甲基，X_s^2 为  。

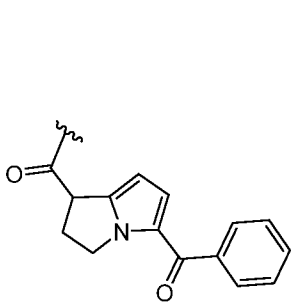
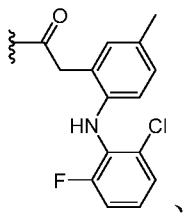
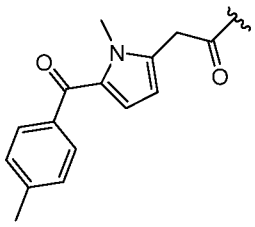
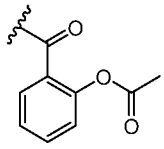
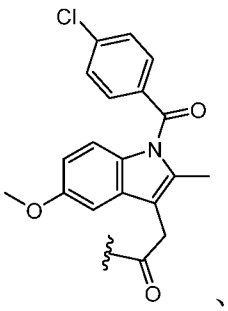
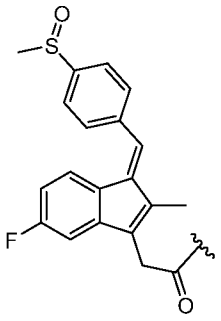
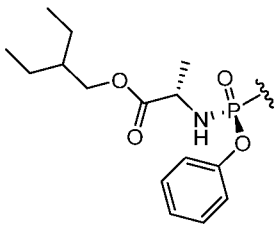
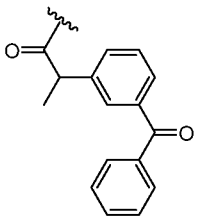
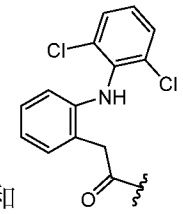
在某些实施方式中，X_8^1 为  或  。

在某些实施方式中，X_1、X_2 和 X_7 中的任意一个独立地为  。

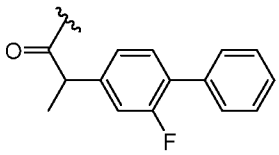
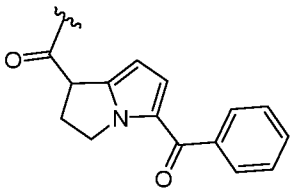
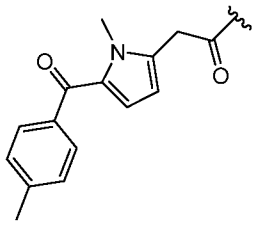
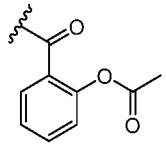
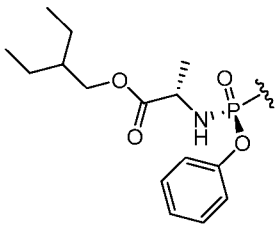
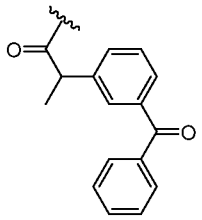
在某些实施方式中，X_1、X_2 和 X_7 中的至少一个（例如，X_1，X_2，X_7，X_1 和 X_2，X_2 和 X_7，X_1 和 X_7，或者，X_1、X_2 和 X_7）包含 NSAID 部分，剩下的为氢。

在某些实施方式中，所述 X_1 选自下组：

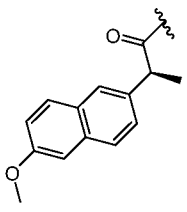
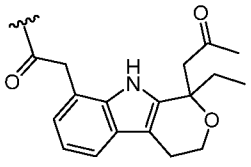
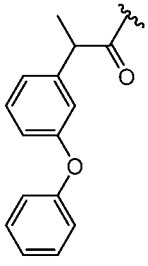
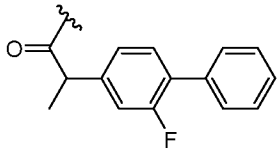
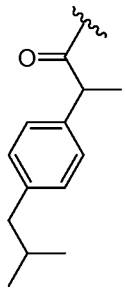
 、  、  、  、  、

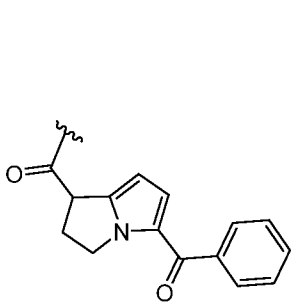
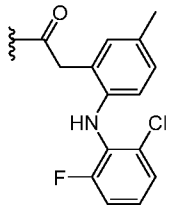
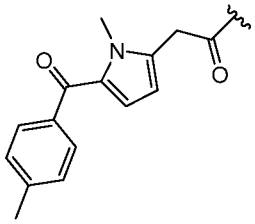
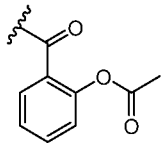
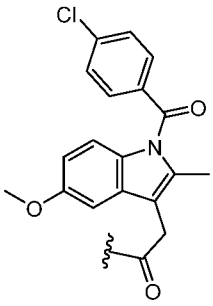
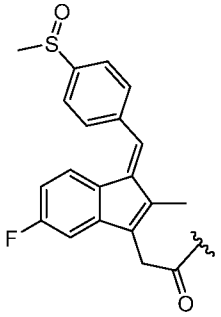
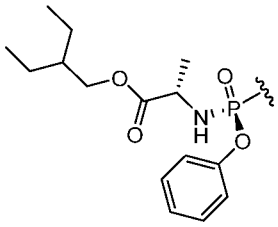
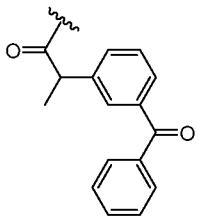
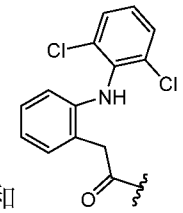
 、  、  、  、  、  、  、  和  。

在某些实施方式中，所述 X_1 选自下组：

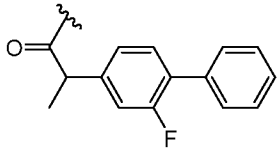
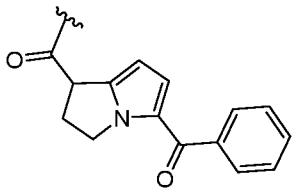
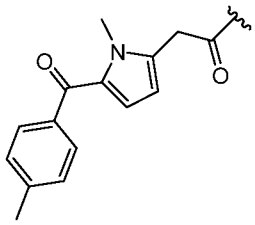
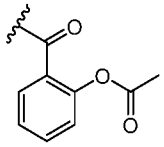
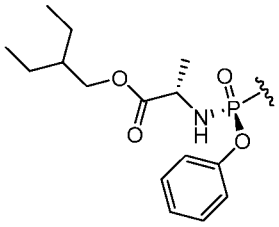
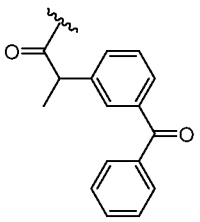
 、  、  、  、  和  。

在某些实施方式中，所述 X_2 选自下组：

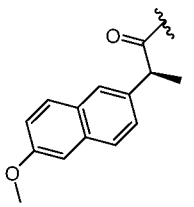
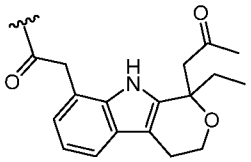
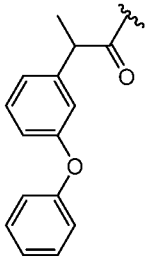
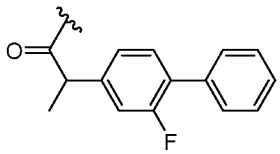
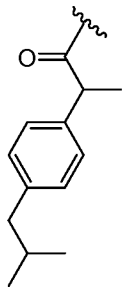
 、  、  、  、  、

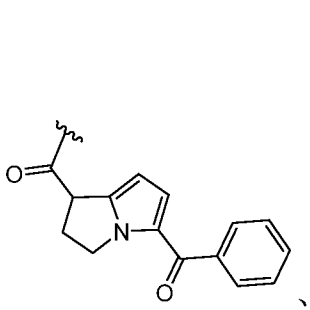
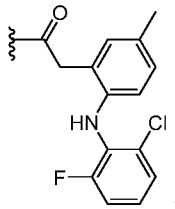
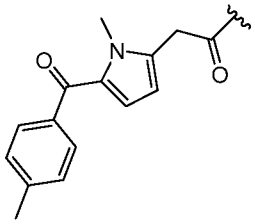
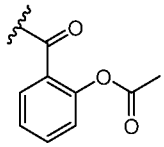
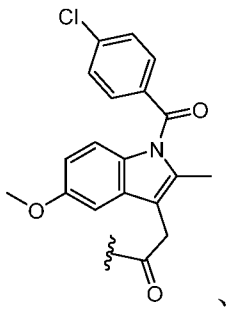
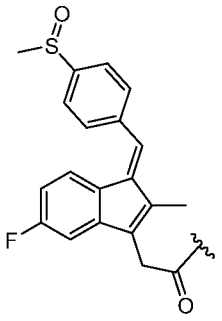
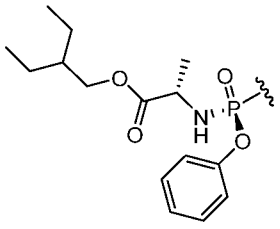
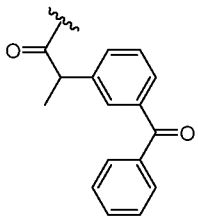
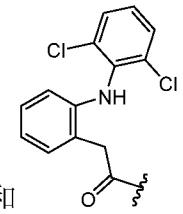
 、  、  、  、  、  、  、  和  。

在某些实施方式中，所述 X_2 选自下组：

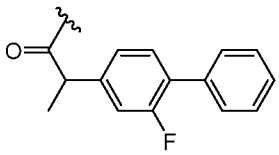
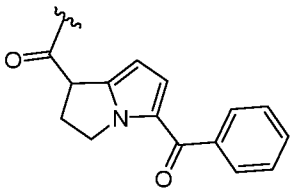
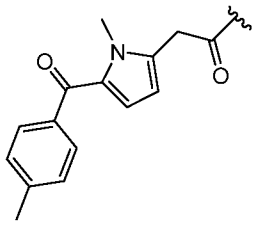
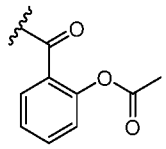
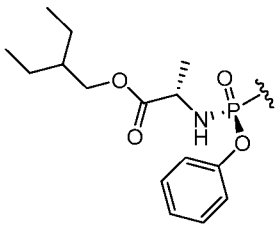
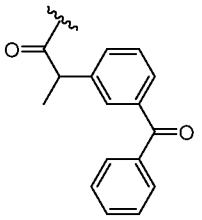
氢、  、  、  、  、  和  。

在某些实施方式中，所述 X_7 选自下组：

 、  、  、  、  、

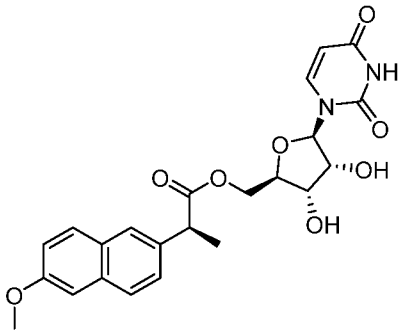
 、  、  、  、  、  、  、  和  。

在某些实施方式中，所述 X_7 选自下组：

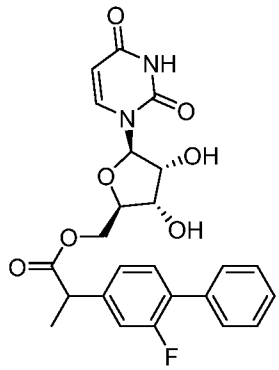
 、  、  、  、  和  。

在某些实施方式中，当 X_1、X_2 或 X_7 中的一种或多种各自独立地选自上述组中的具体基团时，不选自上述组中的 X_1、X_2 或 X_7 中的那些为氢，但 X_1、X_2 或 X_7 不同时为氢。在某些实施方式中，X_1 X_2 或 X_7 可以均为相同的基团。在某些实施方式中，X_1、X_2 或 X_7 中的两种为相同的基团。在某些实施方式中，X_1、X_2 或 X_7 为各不相同的基团。

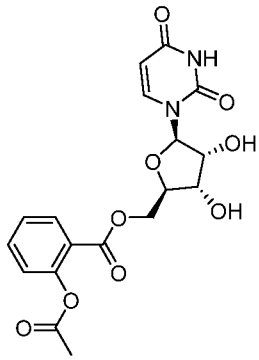
在某些实施方式中，所述尿苷衍生物选自下组中的一种或多种：



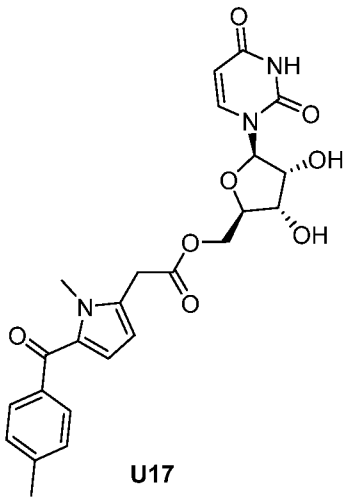
U14、



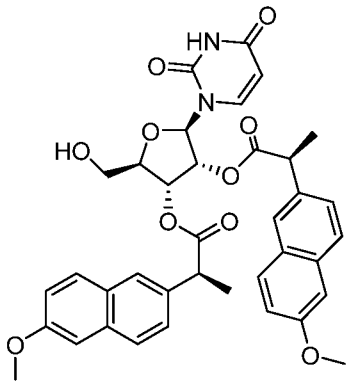
U15、



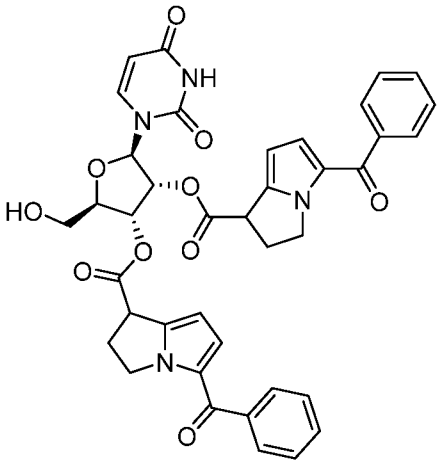
U16、



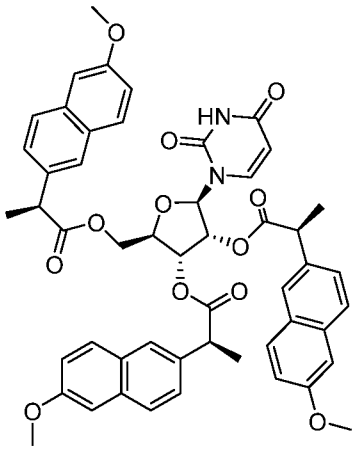
U17、



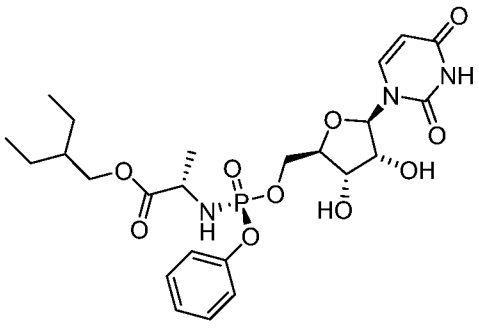
U18、



U19、



U20 和



U21。

在某些实施方式中，所述的用途中所述化疗药物用于治疗癌症。

在某些实施方式中，所述化疗药物包括嘧啶核苷类似物或其前药。

在某些实施方式中，所述化疗药物包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体（例

如，喃氟啶和 5’-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2’-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物或 2’-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2’-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷或 3-脱氮杂尿苷）。

在某些实施方式中，所述的用途中所述疾病或病症由施用所述化疗药物引起。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的四肢疾病或病症、与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症、与施用化疗药物相关的神经系统疾病或病症、与施用化疗药物相关的五官疾病或病症和/或与施用化疗药物相关的胃肠道疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症包括与施用化疗药物相关的骨髓疾病或病症和与施用化疗药物相关的血液疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症包括与施用化疗药物相关的血液细胞增殖异常疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的所述疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的所述疾病或病症，且其中所述内皮细胞病变和/或上皮细胞病变与所述施用化疗药物相关。

在某些实施方式中，所述内皮细胞包括血管内皮细胞。

在某些实施方式中，所述上皮细胞包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的皮疹、与施用化疗药物相关的手足综合征、与施用化疗药物相关的瘙痒、与施用化疗药物相关的红斑、与施用化疗药物相关的皮肤干燥、与施用化疗药物相关的脱发、与施用化疗药物相关的甲沟炎、与施用化疗药物相关的色素沉积紊乱、与施用化疗药物相关的口腔溃疡、与施用化疗药物相关的口干、与施用化疗药物相关的鼻衄、与施用化疗药物相关的鼻咽炎、与施用化疗药物相关的唇炎、与施用化疗药物相关的食管黏膜炎、与施用化疗药物相关的胃黏膜炎、与施用化疗药物相关的胃溃疡、与施用化疗药物相关的腹泻、与施用化疗药物相关的呕吐、与施用化疗药物相关的恶心、与施用化疗药物相关的厌食、与施用化疗药物相关的便秘、或与施用化疗药物相关的腹痛、与施用化疗药物相关的非特异性胸痛、与施用化疗药物相关的心绞痛、与施用化疗药物相关的心悸、与施用化疗药物相关的呼吸困难、与施用化疗

药物相关的与施用化疗药物相关的弥漫性胸膜炎性胸痛、与施用化疗药物相关的室上性心率失常、与施用化疗药物相关的低血压、与施用化疗药物相关的心肌梗死、与施用化疗药物相关的心动过缓、与施用化疗药物相关的心律失常、与施用化疗药物相关的室颤、与施用化疗药物相关的室性心动过速、与施用化疗药物相关的心肌炎、与施用化疗药物相关的心力衰竭、与施用化疗药物相关的急性肺水肿、与施用化疗药物相关的心搏骤停、与施用化疗药物相关的心包炎、与施用化疗药物相关的白血病、与施用化疗药物相关的骨髓增殖性疾病、与施用化疗药物相关的骨髓抑制、与施用化疗药物相关的贫血、与施用化疗药物相关的白细胞减少、与施用化疗药物相关的粒细胞减少、与施用化疗药物相关的血小板减少、与施用化疗药物相关的远端感觉异常、与施用化疗药物相关的肌肉收缩，和/或与施用化疗药物相关的四肢僵硬。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的手足综合征和/或与施用化疗药物相关的甲沟炎。

在某些实施方式中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

在某些实施方式中，所述的用途中所述药物被制备为适用于外用给药。在某些实施方式中，所述的用途中所述药物被制备为适用于口服给药。在某些实施方式中，所述的用途中所述药物被制备为适用于局部给药。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.0001%（w/w）至约 50%（w/w）。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.1%（w/w）至约 5%（w/w）。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.5%（w/w）至约 3%（w/w）。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 1000μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 1μM 至约 500μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 20μM 至约 300μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 20μM 至约 200μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 30μM 至约 200μM。

在某些实施方式中，所述尿苷衍生物的给药剂量为约 100μM 至约 500μM。在某些实施方式中，所述尿苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 50μM。在某些实施方式中，所述尿苷衍生物的给药剂量为约 1μM 至约 50μM。在某些实施方式中，所述尿苷衍生物的给药剂量为约 1μM 至约 30μM。在某些实施方式中，所述尿苷衍生物的给药剂量为约 10μM 至约 50μM。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 1000μM。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 1μM 至约 500μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 25μM。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 0.8μM 至约 25μM。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 15mpk 至约 300mpk。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 10mpk 至约 500mpk。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 10mpk 至约 100mpk。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物的给药剂量为约 50mpk 至约 100mpk。

在某些实施方式中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 50mpk 至约 1000mpk。在某些实施方式中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 300mpk 至约 1000mpk。

在某些实施方式中，所述药物中进一步包含一种或多种活性成分。

在某些实施方式中，所述药物基本上不影响所述化疗药物的治疗效果。

在某些实施方式中，所述的用途中所述受试者包含癌症患者。

在某些实施方式中，所述受试者曾经、正在和/或将来被施用所述化疗药物。

在某些实施方式中，所述受试者患有或易患有所述与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述的用途中所述疾病或病症的严重程度在施用所述化疗药物之后增加。

在某些实施方式中，在施用所述化疗药物之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种药物组合或试剂盒，其包含：1）所述的化疗药物；以及 2）所述的包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中所述化疗药物与所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合彼此不混合。

在某些实施方式中，所述化疗药物与所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合各自独立地存在于单独的容器中。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中 2）中的所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合能够预防或治疗与施用 1）中的所述化疗药物相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中 2）中的所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合基本上不影响 1）中的所述化疗药物的治疗效果。

在某些实施方式中，所述的药物组合或试剂盒中在施用 1）的所述化疗药物之前、同时或者之后施用 2）的所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合。

另一方面，本申请提供了一种方法，其包含向受试者施用包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用化疗药物且患有或易患有与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了一种预防或治疗疾病或病症的方法，包含向易患有或患有所述疾病或病症的受试者施用包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合，其中所述疾病或病症为与施用化疗药物相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述的方法中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用所述化疗药物。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述的示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明书如下：

图 1A-图 1D 显示的是本申请所述的胸苷衍生物化合物及其编号；

图 2A-图 2B 显示的是本申请所述的尿苷衍生物化合物及其编号

图 3-图 10 显示的是示例性的胸苷衍生物及胸苷衍生物与尿苷衍生物联用，在 Hacat 细胞中，对氟类药物产生毒性的缓解作用；同时结果显示，衍生物系列化合物缓解作用优于尿苷的缓解作用。

图 11 显示的是卡培他滨在大鼠产生手足综合症的模型。从照片可以看出，模型特征明显。

图 12 显示的是本申请所述胸苷衍生物及胸苷衍生物与尿苷衍生物联用预防和/或治疗卡培他滨在大鼠产生手足综合征的示例性结果。从图中可以看出，涂药后症状相较于模型组可以显著缓解。

图 13 显示的是卡培他滨在小鼠产生手足综合症的模型。

图 14 显示的是本申请所述胸苷衍生物及胸苷衍生物与尿苷衍生物联用预防和/或治疗卡培他滨在小鼠产生手足综合症的示例性结果。从图中可以看出，涂药后症状相较于模型组可

以显著缓解。

图 15-图 20 显示的是示例性的包含 NSAID 的胸苷衍生物在 Hacat 细胞中，对氟类药物产生毒性的缓解作用；同时结果显示，尿苷衍生物化合物缓解作用优于胸苷的缓解作用。

图 21 显示的是示例性的包含 NSAID 的胸苷衍生物和包含 NSAID 的尿苷衍生物联用在 Hacat 细胞中，对氟类药物产生毒性的缓解作用。

图 22 显示的是示例性的包含 NSAID 的胸苷衍生物缓解化疗药物施用后的手足综合征大鼠的炎症反应。

图 23 显示的是示例性的包含 NSAID 的胸苷衍生物，以及包含 NSAID 的胸苷衍生物和包含 NSAID 的尿苷衍生物联用缓解化疗药物施用后的手足综合征大鼠的疼痛。

图 24 显示的是示例性的包含 NSAID 的胸苷衍生物，以及包含 NSAID 的胸苷衍生物和包含 NSAID 的尿苷衍生物联用缓解化疗药物施用后的腹泻。

具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

术语定义

在本申请中，术语“化疗药物”通常是指能作用在肿瘤细胞生长繁殖的不同环节上，抑制或者杀死肿瘤细胞的药物。在某些实施方式中，化疗药物可以包括嘧啶核苷类似物或其前药。例如，化疗药物可以包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺和长春新碱。例如，化疗药物可以直接作用于 DNA 上，防止癌细胞再生。例如，化疗药物可以干扰 DNA 和 RNA 的合成。例如，化疗药物可以通过抑制酶的作用或者有丝分裂来阻断癌细胞增殖。

在本申请中，术语“癌症”通常是指机体在各种致癌因子作用下，局部组织细胞增生所形成的新生物，由于这种新生物多呈占位性块状凸起，也称赘生物。所述的癌症可以选自下组：肺癌、胰腺癌、皮肤癌、膀胱癌、结肠癌、子宫癌、乳腺癌、肠道癌、前列腺癌、宫颈癌、卵巢癌、食管癌、头颈部癌、胃癌和喉癌。例如，所述的癌症可以是结肠癌。

在本申请中，术语“与施用化疗药物相关的疾病或病症”通常是指与向受试者施用化疗药物存在一定相关性的疾病或病症。例如，所述疾病或病症可以是因向受试者施用所述化疗药物而引起的疾病或病症。所述疾病或病症可能在施用化疗药物后产生或加重。例如，所述

与施用化疗药物相关的疾病或病症可以为手足综合征。例如，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症可以为腹泻。

在本申请中，术语“皮肤组织疾病或病症”通常是指皮肤（包括毛发和甲）的形态、结构和/或功能发生的病理性变化。例如，所述皮肤组织疾病或病症可以包括但不限于皮疹、手足综合征、瘙痒、红斑、皮肤干燥、脱发、甲沟炎、色素沉积紊乱等。

在本申请中，术语“皮疹”通常是指会影响皮肤颜色、外观或纹理的皮肤变化。皮疹可以仅局限在身体的一部分，或影响整个皮肤。皮疹还可以包括荨麻疹。

在本申请中，术语“手足综合征”又称为 Hand Foot Syndrome（HFS），或 Palmar Plantar Erythrodysesthesia（PPE）或 Hand-foot skin reaction（HFSR），其是由哈佛医学院新英格兰戴肯尼斯医院的 Jacob Lokich 和 Cery Moor 于 1984 年首次描述的。典型的临床表现呈进展性，临床主要可以表现为指（趾）热、痛、红斑性肿胀，严重者可以发展至脱屑、溃疡和剧烈疼痛等。HFS 的病理表现可以包括基底角质细胞空泡变性、皮肤血管周围淋巴细胞浸润、角质细胞凋亡和皮肤水肿等。例如，HFS 可以包括手掌、足底感觉迟钝或化疗引起的肢端红斑等。在本申请中，癌症患者在接受化疗的过程中可能出现相应症状。

在本申请中，术语“胸苷衍生物”通常是指胸苷中的氢原子被其它原子或原子团取代而衍生的产物。在一些实施方式中，所述胸苷衍生物在脱氧核糖上的至少一个羟基氢可以被取代。在一些实施方式中，所述胸苷衍生物可以预防和/或治疗曾经、正在和/或将来被施用化疗药物且患有或易患有与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

在本申请中，术语“烷基”通常指包含 1-20 个碳原子的直链或支链饱和烃基取代基（例如，通过除去氢而从烃中获得的取代基）；例如 1-12 个碳原子；在另一些实施方案中，碳原子数为 1-10；在另一些实施方案中，为 1-6 个碳原子，在另一些实施方案中，为 1-4 个碳原子（比如 1，2，3 或更多碳原子）。取代基的实例包括：例如，甲基、乙基、丙基（包括正丙基和异丙基），丁基（包括正丁基，异丁基，仲丁基和叔丁基），戊基，异戊基，己基等。在某些情况下，烃基取代基（即烷基，烯基，环烷基，芳基等）中的碳原子数用前缀“ C_a-C_b”表示，其中 a 为最小，b 为最大的取代基中的碳原子数。因此，例如，“ C_1-C_6 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的烷基取代基。

在本申请中，术语“环烷基”通常指通过从饱和碳环分子中除去氢并具有 3-14 个碳原子的碳原子而获得的碳环取代基。在一些实施方案中，一个环烷基取代基具有 3-10 个碳原子。环烷基可以是单环，其通常包含 4-7 个环原子。环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基也可以是稠合在一起的 2-3 个环，例如双环[4.2.0]辛烷和十氢化萘基，也可以称为

“双环烷基”。

在本申请中，术语“环烷基”还包括稠合至 C_6-C_{10} 芳环或 5-10 元杂芳族环的取代基，其中具有这种稠合的环烷基作为取代基的基团结合至环烷基的碳原子上。当这种稠合的环烷基被一个或多个取代基取代时，除非另有说明，一个或多个取代基各自键合至环烷基的碳原子上。稠合的 C_6-C_{10} 芳环或 5-10 元杂芳环可任选被进一步取代。

在本申请中，术语“氢”通常指氢取代基，可能被描述为-H。

在本申请中，术语“氧”通常指氧取代基，可能被描述为-O-。

在本申请中，术语“羟基”通常指-OH。当与另一个术语结合使用时，前缀“羟基”通常表示该前缀所连接的取代基被一个或多个羟基取代基取代。带有连接有一个或多个羟基取代基的碳的化合物包括：例如，醇，烯醇和苯酚。

在本申请中，术语“取代基”“自由基”和“基团”可以互换使用。

如果取代基被描述为是“任选取代的”，则该取代基可以是：（1）未取代的或（2）取代的。如果取代基的碳被描述为任选地被一个或多个取代基取代，则该碳上的一个或多个氢（就存在的程度而言）可以分别和/或一起被独立选择的任选取代基取代。如果取代基的氮被描述为任选地被一个或多个取代基取代，则该氮上的一个或多个氢（就存在的程度而言）可以各自被独立选择的任选取代基取代。一个示例性的取代基可以被描述为－NR’R”，其中 R’和 R”与它们所连接的氮原子一起可以形成包含 1 或 2 个独立地选自氧、氮和硫的杂原子的杂环，其中所述杂环烷基部分可以任选地被取代。由 R’和 R”与它们所连接的氮原子一起形成的杂环可以是部分或完全饱和的，或者是芳香族的。在一些实施方式中，杂环由 4 至 10 个原子组成。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组基团，则每个取代基均独立于其他取代基进行选择。因此，每个取代基可以与其他取代基相同或不同。

在本申请中，术语“式（I）”、“式（II）”、“式（III）”、“式（IV）”可以称为“式（I）所示的化合物”、“式（II）所示的化合物”、“式（III）所示的化合物”或“式（IV）所示的化合物”。这样的术语也被定义为包括式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物的所有形式，包括水合物，溶剂合物，异构体，结晶和非结晶形式，同晶型，多晶型和代谢物。例如，式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐，式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物或其药学上可接受的盐，可以未溶剂化和溶剂化地形式存在。当溶剂或水的结合力较强时，配合物具有

明确地化学计量，其不受湿度影响。但是，当溶剂或水的结合力较弱时，例如在通道溶剂化物和吸湿性化合物中，水/溶剂的含量将取决于湿度和干燥条件，在这种情况下，非化学计量是常态。

“式（I）所示的化合物”、“式（II）所示的化合物”、“式（III）所示的化合物”或“式（IV）所示的化合物”可具有不对称碳原子。在本申请中，式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物的碳-碳键可用实线，实心楔形或点状楔形表示。使用实线描绘与不对称碳原子的键表示包括该碳原子上的所有可能的立体异构体（例如特定对映异构体，外消旋混合物等）。本申请的化合物可能包含一个以上的不对称碳原子。在这些化合物中，使用实线表示与不对称碳原子的键意在表明所有可能的立体异构体均应包括在内。例如，除非另有说明，否则意指式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物可以对映体和非对映体或作为外消旋体和混合物存在。表示使用实线描绘与式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物中一个或多个不对称碳原子的键，以及使用实心或虚线楔形描述与同一化合物中其他不对称碳原子的键表明存在非对映异构体的混合物。

本申请的化合物可以以包合物或其他配合物的形式存在。在本发明的范围内包括复合物，例如包合物，药物-宿主包合复合物，其中与上述溶剂化物相反，药物和主体以化学计量或非化学计量的量存在。还包括式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物的配合物，其含有两种或更多种可以化学计量或非化学计量的有机和/或无机组分。所得的络合物可以被电离，部分被电离或未被电离。

式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物的立体异构体包括顺式和反式异构体，光学异构体，例如 R 和 S 对映异构体，非对映异构体，几何异构体，旋转异构体，构象异构体和互变异构体，式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物包括表现出一种以上类型异构性的化合物；及其混合物（例如外消旋体和非对映体对）。还包括其中抗衡离子具有旋光性的酸加成盐或碱加成盐，例如 D-乳酸酯或 L-赖氨酸，或外消旋体，例如 DL-酒石酸酯或 DL-精氨酸。

当任何外消旋物结晶时，可能有两种不同类型的晶体。第一类是上述外消旋化合物（真正的外消旋体），其中产生了一种均质形式的晶体，其中含有等摩尔量的两种对映异构体。第二类是外消旋混合物或团聚体，其中以等摩尔量产生两种形式的晶体，每种形式包含单个对映体。

式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物可以表现出互变异构现象和结构异构现象。例如，式（I）化合物或式（I）化合物可以几种互变异构形式存在，包括烯醇和亚胺形式，以及酮和烯胺形式，以及几何异构体及其混合物。所有这些互变异构形式都包括在式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物的范围内。互变异构体以互变异构体的混合物形式存在于溶液中。在固体形式中，通常一个互变异构体占主导。即使可以描述一个互变异构体，本发明也包括式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物的所有互变异构体。

本发明还包括同位素标记的化合物，其与式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物中所述相同，但其一个或多个原子被具有不同于自然界已发现的原子质量或质量数的原子取代。可加入式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物化合物的同位素包括氢，碳，氮，氧，磷，氟和氯的同位素，例如但不限于：2H, 3H, 13C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F, 和 36Cl。某些同位素标记的式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物，例如其中加入放射性同位素（如 3H 和 14C），由于其易于制备和可检测性，可用于药物和/或底物组织分布测定。较重的同位素如 2H，由于其较大的代谢稳定性，例如在体内半衰期延长或剂量要求降低，可以提供某些治疗上的优势。同位素标记的式（I）所示的化合物、式（II）所示的化合物、式（III）所示的化合物或式（IV）所示的化合物通常可通过用同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂制备。

本申请的化合物可以以衍生自无机或有机酸的盐的形式使用。某些化合物由于具有一种或多种盐的物理性质，具有如在不同温度和湿度下增强的药物稳定性，或在水/油中的所需溶解度的优势。在某些情况下，化合物的盐也可以用作化合物的分离，纯化和/或解析的助剂。

在本申请中，术语“药物前体”通常是指定化合物的前体，其在施用给受试者后，通过诸如溶剂分解或酶促裂解之类的化学或生理过程，或者在生理条件下，体内产生该化合物。“药物前体”通常是指无毒的、生物学上可耐受的，以及在生物学上适于施用给受试者的前药。选择和制备合适的药物前体衍生物的示例性方法在以下文献中有所描述：例如“Design of Prodrugs”，H.Bundgaard(编辑)，Elsevier，1985。

在本申请中，术语“非甾体抗炎药（NSAID）”通常是指一类具有解热镇痛效果的药物。大多数 NSAID 可以抑制环氧合酶（COX，例如，COX-1 和 COX-2）的活性，进而减少前列腺素和血栓素的合成。非甾体表示非糖皮质激素。在本申请中，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍

生物可以包含 NSAID 部分，所述 NSAID 可以是常用的 NSAID，例如，COX-1 和/或 COX-2 抑制剂。所述 NSAID 部分可通过酯键与胸苷或尿苷连接。所述 NSAID 可包括但不限于吡唑烷类、水杨酸类、乙酸衍生物、昔康类、丙酸衍生物、洛芬类和/或芬那酸类。例如，所述 NSAID 可以包括氨基安替比林、阿扎丙酮、氯非宗、酮保泰松、非普拉酮、安乃近、单苯基保泰松、尼芬那宗、羟基保泰松、保泰松、安替比林、异安替比林、苯磺唑酮、琥保松、阿司匹林(乙酰水杨酸)、氧化铝缩乙酰水杨酸、贝诺酯、卡巴匹林钙、二氟苯水杨酸、双乙酰水杨酸、乙水杨胺、醋柳愈酯、水杨酸镁、水杨酸甲酯、双水杨酯、水杨苷、水杨酰胺、水杨酸钠、醋氯芬酸、阿西美辛、阿氯芬酸、氨芬酸、芐达酸、溴芬酸、布马地宗、丁苯羟酸、双氯芬酸钠、双苯哌醋胺、依托度酸、联苯乙酸、芬替酸、吲哚美辛、法呢吲哚美辛、酮咯酸、氯那唑酸、奥沙美辛、丙谷美辛、舒林酸、托美丁、佐美酸、安吡昔康、屈昔康、伊索昔康、氯诺昔康、美洛昔康、吡罗昔康、替诺昔康、阿明洛芬、苯恶洛芬、卡布洛芬、右旋布洛芬、右旋酮洛芬、芬布芬、苯氧布洛芬、氟诺洛芬、氟布洛芬、布洛芬、布洛新、吲哚布洛芬†、酮基布洛芬、洛索洛芬、咪洛芬、萘普生、奥沙普秦、吡洛芬、舒洛芬、达连福比、替泊沙林‡、噻洛芬酸、维达洛芬、萘普西诺、阿扎丙酮、依托芬那酯、氟灭酸、氟胺烟酸、甲氯灭酸、甲芬那酸、吗尼氟酯、尼氟灭酸、托芬那酸、帕瑞昔布、塞来昔布、西咪考昔、地拉考昔、艾托考昔、非罗考昔、罗美昔布、吗瓦考昔、帕瑞考昔、罗贝考昔、罗非昔布、伐地考昔、氨基丙腈、芐达明、硫酸软骨素、双醋瑞因、氟丙喹宗、氨基葡萄糖、糖胺聚糖、水杨酸镁、萘丁美酮、尼美舒利、奥沙西罗、普罗喹宗、超氧化物歧化酶（奥古蛋白）和/或替尼达普。

发明详述

化疗药物

在本申请中，化疗药物可以治疗癌症。例如，所述化疗药物可以包括嘧啶核苷类似物或其前药。又例如，化疗药物可以包括可代谢形成氟尿苷核苷酸的药物。细胞中的氟尿苷核苷酸可以通过干扰正常的尿苷核苷酸代谢而引起细胞毒性。又例如，化疗药物可以包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体（例如，喃氟啶和 5’-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2’-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物或 2’-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2’-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷、3-脱氮杂尿苷）。

例如，化疗药物可以包括烷基化剂如氮芥、氮芥 N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥、环磷酰

胺、异环磷酰胺、噻替派、异硫氰酸酯、白消安、盐酸尼莫司汀、米托溴铵、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、丙米酚磷酸钠、亚乙基三胺、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、哌泊溴烷（pipobroman）、依托格鲁（ethoglucid）、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、替奈特胺、奥莫司汀、二氯吡啶、氟匹司坦、泼尼匹昔汀、嘌嘧替派（pumitepa）、盐酸苯达莫司汀（Ribomustin）、替莫唑胺、双氯芬酸、曲伐沙星、津诺他汀、辛伐他汀、青霉烯素、半胱胺亚硝脲（cystemustine）和比折来新（bizelesin）；抗代谢药物如巯嘌呤、6-巯基嘌呤核糖苷、硫代肌苷、甲氨蝶呤、培美曲塞、恩替西汀、阿糖胞苷、奥沙利铂、盐酸替沙巴汀、5-FU 及其衍生物（例如，氟尿嘧啶、替加氟、UFT、多西葫芦、卡莫氟、卡培他滨等）、氨基喋呤、奈唑硫胺、甲酰四氢叶酸钙、小叶菌、叶酸钙、左派芬酸钙、克拉屈滨、埃米特福尔、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛（piritrexim）、碘尿苷、米托胍酮、噻唑呋喃、维马司他和苯达莫司汀；抗肿瘤抗生素如放线菌素 D、放线菌素 C、丝裂霉素 C、色霉素 A3、博来霉素盐酸盐、硫酸博莱霉素、盐酸西替霉素、盐酸柔比星、盐酸米托蒽醌和盐酸伊达比星；和/或，依托泊苷、依托泊甙磷酸盐、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、替尼泊苷、紫杉醇、多西他赛和长春瑞滨等植物来源的细胞毒抗癌药物。

例如，化疗药物可以是激素治疗抗癌剂，其可以包括夫司他丁、己烯雌酚、氯代木香烯、醋酸甲羟孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸环丙孕酮、醋酸环丙孕酮、丹那唑、烯丙雌醇、孕酮、美帕曲星（mepartricin）、雷洛昔芬或美洛昔芬、左旋氧氟沙星、抗雌激素（例如，他莫昔芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐等）、避孕药、前列环烷烷、睾酮内酯、氨基丁二酰亚胺、LH-RH 激动剂（例如，醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林等）、屈洛昔芬、表雄甾烷醇、炔雌醇磺酸酯、盐酸呋苯唑、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏罗唑、抗雄激素（例如，氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁他胺等）、5α-还原酶抑制剂（例如，非那雄胺、爱普列特（Epristeride））、皮质类固醇（例如，地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德等）和/或雄激素合成抑制剂（例如，阿比特龙等）。

例如，在某些情形中，化疗药物还可以是免疫治疗抗癌剂，其可以包括布比奈尼、克雷司汀、依托呋喃、香菇多糖、乌苯美辛、干扰素、白细胞介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、小棒状杆菌、依维莫司、左旋咪唑和/或多糖 K 等。

在本申请中，所述化疗药物可以与一种或多种其它疗法联合施用。例如，所述一种或多种其它疗法可以包括一种或多种其它抗肿瘤疗法。例如，其它抗肿瘤疗法也可以包括放射治疗或手术治疗。

在本申请中，在将化疗药物与其他抗肿瘤疗法组合使用的情况下，它们可以同时施用于受试者，或者以一定间隔分开施用。例如，所述其他抗肿瘤疗法可以是单一药剂的一部分，其与所述的化疗药物混合成为单一组合物。又例如，所述其他抗肿瘤疗法可以是单独的药剂，其与所述的化疗药物分别施用。在本申请中，如果所述其他抗肿瘤疗法与所述化疗药物作为单一组合物，所述化疗药物可以以相对于总剂量约 1-99%（例如约 5-95%、约 1%、约 5%、约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%或约 99%）的剂量水平存在和/或被施用。

与施用化疗药物相关的疾病或病症

在本申请中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症可以与化疗药物的施用存在统计学上显著的相关性。在本申请中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症可以是由化疗药物的作用引起的。例如，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症可以包括与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的四肢疾病或病症、与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症、与施用化疗药物相关的神经系统疾病或病症、与施用化疗药物相关的五官疾病或病症和/或与施用化疗药物相关的胃肠道疾病或病症。

例如，所述与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、四肢、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症可以包括皮肤、四肢、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的所述疾病或病症。例如，所述皮肤、四肢、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的所述疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的所述疾病或病症，且其中所述内皮细胞病变和/或上皮细胞病变与所述施用化疗药物相关。

例如，所述的内皮细胞可以包括血管内皮细胞。血管内皮细胞的病变可包括内皮功能障碍。例如，所述血管内皮细胞病变可以包括退行性变性血管疾病（例如，动脉粥样硬化、动脉中层硬化以及小动脉硬化（例如，透明变性型小动脉硬化和增生型小动脉硬化））、炎症性血管疾病（例如，感染性动脉炎、梅毒性动脉炎、巨细胞性动脉炎、血栓闭塞性脉管炎以及风湿性动脉炎）、功能性血管疾病（例如，雷诺氏病、手足发绀以及红斑肢痛症）和/或先天性血管疾病（例如，先天性动静脉瘘）等。

例如，所述的上皮细胞可以包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。例如，所述上皮细胞病变可以包括皮肤上皮细胞病变（例如，皮疹、痤疮、酒糟鼻、异位性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、狼疮、硬皮病、天胞疮、色素沉淀、黑斑病、白癜风、荨麻疹、体癣、皮肤瘙痒、脱发、毛发改变、红斑、甲沟炎及甲裂、皮肤干

燥、超敏反应以及牛皮癣）、口腔上皮细胞病变（例如，天疱疮、唇疱疹、疱疹性口炎、肉芽肿性唇炎、口腔溃疡、类天疱疮、舍格林氏综合征、贝赫切特综合征以及口腔结节病等）、鼻腔上皮细胞病变(鼻衄、鼻窦炎、鼻疖以及鼻息肉等)、胃上皮细胞病变（例如，胃炎、肠化生、胃穿孔、胃瘘、胃溃疡以及胃肠道息肉）和/或小肠上皮细胞病变（例如，肠炎、克罗恩病、肠穿孔、肠瘘、肠溃疡、溃疡性结肠炎以及 NSAIDs 肠病）等。

例如，所述与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症可以包括因施用化疗药物而引起的副作用或不良反应。例如，所述与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症可以包括与施用化疗药物相关的皮疹、与施用化疗药物相关的手足综合征、与施用化疗药物相关的瘙痒、与施用化疗药物相关的红斑、与施用化疗药物相关的皮肤干燥、与施用化疗药物相关的脱发、与施用化疗药物相关的甲沟炎、与施用化疗药物相关的色素沉积紊乱、与施用化疗药物相关的口腔溃疡、与施用化疗药物相关的口干、与施用化疗药物相关的鼻衄、与施用化疗药物相关的鼻咽炎、与施用化疗药物相关的唇炎、与施用化疗药物相关的食管黏膜炎、与施用化疗药物相关的胃黏膜炎、与施用化疗药物相关的胃溃疡、与施用化疗药物相关的腹泻、与施用化疗药物相关的呕吐、与施用化疗药物相关的恶心、与施用化疗药物相关的厌食、与施用化疗药物相关的便秘、和/或与施用化疗药物相关的腹痛、与施用化疗药物相关的远端感觉异常、与施用化疗药物相关的肌肉收缩，和/或与施用化疗药物相关的四肢僵硬。

在本申请中，所述与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症可以包括所述皮肤组织、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症。

在本申请中，术语“皮肤组织疾病或病症”通常是指皮肤（包括毛发和甲）的形态、结构和/或功能发生的病理性变化。例如，所述皮肤组织疾病或病症可包括但不限于皮疹、手足综合征、瘙痒、红斑、皮肤干燥、脱发、甲沟炎、色素沉积紊乱等。

在本申请中，术语“皮疹”通常是指会影响皮肤颜色、外观或纹理的皮肤变化。皮疹可以仅局限在在身体的一部分，或影响整个皮肤。皮疹还包括荨麻疹。

在本申请中，术语“手足综合征”又称为 Hand Foot Syndrome（HFS），或 Palmar Plantar Erythrodysesthesia（PPE）或 Hand-foot skin reaction（HFSR），其是由哈佛医学院新英格兰戴肯尼斯医院的 Jacob Lokich 和 Cery Moor 于 1984 年首次描述的。典型的临床表现呈进展性，临床主要表现为指（趾）热、痛、红斑性肿胀，严重者发展至脱屑、溃疡和剧烈疼痛等。HFS 的病理表现主要包括，例如基底角质细胞空泡变性、皮肤血管周围淋巴细胞浸润、角质细胞凋亡和皮肤水肿等。例如，HFS 可包括手掌、足底感觉迟钝或化疗引起的肢端红斑等。肿瘤

患者在接受化疗或者分子靶向治疗（如化疗药物）的过程中可能出现相应症状。

手足综合征（HFS）目前有多种分级方法，其中以美国国立癌症研究所（NCI）分级标准较为常用，该分级将手足综合征分为 3 级：1 级为轻微的皮肤改变或皮炎伴感觉异常（如指纹消失、色素沉着、红斑、脱皮、感觉异常、感觉迟钝、皮肤麻木等），但不影响日常活动；2 级为皮肤改变同 1 级，并伴疼痛，轻度影响日常活动，皮肤表面完整；3 级为溃疡性皮炎或皮肤改变伴剧烈疼痛，严重影响日常生活，具有明显的组织破坏，（如脱屑、水疱、出血、水肿等）。

此外，世界卫生组织（WHO）对 HFS 的分级则为 4 级：1 级为手和脚感觉迟钝、感觉异常或刺痛感；2 级为在持物和走路时的不舒适、无痛肿胀或红斑；3 级为疼痛的红斑和水肿的手掌和脚底，甲周的红斑和肿胀；4 级为脱皮、溃烂、起疱及剧烈的疼痛。

在本申请中，术语“胃肠道疾病或病症”通常是指胃或肠道组织（例如，从胃幽门至肛门的消化管组织）的形态、结构和/或功能发生的病理性变化。例如，所述胃肠道疾病或病症可包括但不限于腹泻（diarrhea）、呕吐（vomitting）、恶心（nausea）、厌食（anorexia）、便秘（constipation）和/或腹痛（abdominal pain）等。

例如，所述与施用化疗药物相关的造血系统疾病或病症可以包括与施用化疗药物相关的骨髓疾病或病症和与施用化疗药物相关的血液疾病或病症。例如，所述与施用化疗药物相关的造血组织疾病与病症可以包括与施用化疗药物相关的血液细胞增殖异常疾病或病症。例如，所述与施用化疗药物相关的造血系统疾病可以包括与施用化疗药物相关的白血病、与施用化疗药物相关的骨髓增殖性疾病、与施用化疗药物相关的骨髓抑制、与施用化疗药物相关的贫血、与施用化疗药物相关的白细胞减少、和/或与施用化疗药物相关的血小板减少。

在本申请中，所述与施用化疗药物相关的造血系统疾病可以是与施用化疗药物相关的血小板减少。在本申请中，术语“血小板减少”通常是指抗肿瘤化疗药物对骨髓巨核细胞产生抑制作用，导致的外周血中血小板计数低于 100×10^9/L。参照常见不良反应术语标准 5.0 版（2017 年 11 月），血小板减少通常分为四级。其中，$7.5x10^{10}$/L-正常值下限为 1 级，$5x10^{10}$/L-$7.5x10^{10}$/L 为 2 级，$2.5x10^{10}$/L-$5x10^{10}$/L 为 3 级，小于 $2.5x10^{10}$/L 为 4 级。

在本申请中，术语“骨髓抑制”通常是指化疗药物在杀死大量肿瘤细胞的同时也可以杀死不少正常骨髓细胞的现象。在一些实施方式中，某些肿瘤病人在化疗中，随着化疗药物在体内累积量的增加，其骨髓抑制也逐渐加重。例如，骨髓抑制可包括但不限于白细胞减少。

在本申请中，术语“骨髓增殖性疾病”通常是指骨髓中生长的异常造血细胞引起的一组相关疾病。在一些情况下，这些细胞可能发生癌变，变成一种类型的白血病。随着化疗药物

的累积，贫血的发生率和严重程度会增加和加重。

参照美国国家癌症研究所（NCI）和世界卫生组织（WHO）贫血分级标准，同时结合中国国情，对肿瘤化疗相关贫血进行分级和贫血严重程度评估（正常值下限：男性 120g/L；女性 110g/L），见表 1。

表 1 肿瘤贫血严重程度分级（g/L）

血红蛋白	中国标准	NCI 标准	WHO 标准
0 级（正常）	>正常值下限	≥正常值下限	≥110
1 级（轻度）	90~正常值下限	100~正常值下限	95~110
2 级（中度）	60~90	80~100	80~95
3 级（重度）	30~60	<80	65~80
4 级（极重度）	<30	威胁生命	<65

在本申请中，术语“贫血”通常是指人体外周血红细胞容量减少，低于正常范围下限的一种常见的临床症状。在一些实施方式中，化疗药物可通过阻断红系前体细胞的合成直接影响骨髓造血。

例如，所述与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症可以包括心脏与施用化疗药物相关的所述疾病或病症。例如，所述与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症可以包括与施用化疗药物相关的非特异性胸痛、与施用化疗药物相关的心绞痛、与施用化疗药物相关的心悸、与施用化疗药物相关的呼吸困难、与施用化疗药物相关的与施用化疗药物相关的弥漫性胸膜炎性胸痛、与施用化疗药物相关的室上性心率失常、与施用化疗药物相关的心肌梗死、与施用化疗药物相关的心动过缓、与施用化疗药物相关的心律失常、与施用化疗药物相关的室颤、与施用化疗药物相关的室性心动过速、与施用化疗药物相关的心肌炎、与施用化疗药物相关的心力衰竭、与施用化疗药物相关的心搏骤停和/或与施用化疗药物相关的心包炎。

在本申请中，所述化疗药物可用于治疗肿瘤。例如，所述疾病或病症的患处与肿瘤的患处不同。

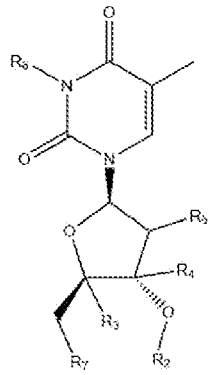
在本申请中，所述与施用化疗药物相关的疾病或病症的严重程度可为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

在施用所述化疗药物后，所述疾病或病症可能产生或加重。

胸苷衍生物和尿苷衍生物

本申请提供了一种胸苷衍生物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中

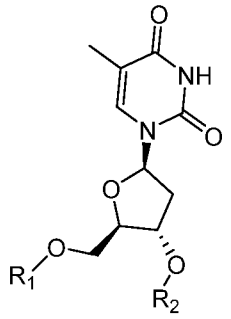
与施用化疗药物相关的疾病或病症，其中所述胸苷可以为胸苷的乙酰衍生物（例如，胸苷的一乙酰衍生物、胸苷的二乙酰衍生物或胸苷的三乙酰衍生物）。



在本申请中，所述胸苷衍生物可以包含式（I）所示的结构： ，其中，R_2、R_3、R_4、R_5和/或R_6可以为氢。

在本申请中，所述胸苷衍生物可以选自 T1 至 T24 中的任意一种或多种。

本申请提供了包含 NSAID 部分的胸苷衍生物在制备药物中的用途，其中，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症（例如，手足综合征，或腹泻）



在本申请中，所述胸苷衍生物包含式（II）所示的结构： ，式（II），其中，R_1和 R_2中的至少一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。例如，式（II）中的R_1包含 NSAID 部分。例如，式(II)中的R_2包含 NSAID 部分。当R_1和R_2中的一个包含非甾体抗炎药(NSAID)部分时，另一个可以为氢。

例如，式（II）中的R_1和R_2均包含 NSAID 部分，且可以包含相同或不同的 NSAID 部分。

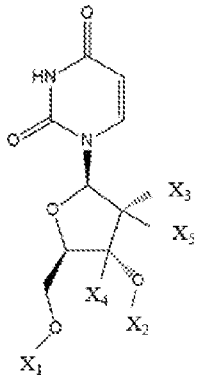
在本申请中，所述 NSAID 部分可以包括但不限于吡唑烷类、水杨酸类、乙酸衍生物、昔康类、丙酸衍生物、洛芬类和/或芬那酸类。在本申请中，所述 NSAID 部分可以包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。所述 NSAID 可以通过酯键与胸苷连接。

例如，所述包含 NSAID 的胸苷衍生物可以选自 T25 至 T50 中的一种或多种。

在本申请中，所述胸苷衍生物可以和尿苷衍生物一起使用治疗受试者中与施用化疗药物

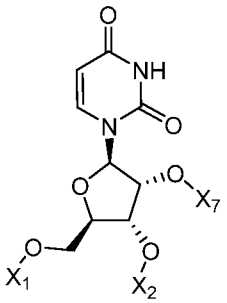
相关的疾病或病症。例如，所述疾病或病症可以是手足综合征或腹泻。

在本申请中，所述尿苷衍生物包含式（III）的结构：



，其中，当 X_4 和 X_5 均为氢时，X_1、X_2 和 X_3 不同时为氢或不同时为 CH_3CO–。例如，所述尿苷衍生物选自 U1 至 U13 中的一种或多种。

在本申请中，所述胸苷衍生物可以包含 NSAID 部分，例如，所述包含 NSAID 部分的胸苷衍生物可以包含式（IV）所示的化合物：



，其中，所述 X_1、X_2 和 X_7 中的至少一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。例如，式（IV）中的 X_1 可以包含 NSAID 部分。例如，式（II）中的 X_2 包含 NSAID 部分。当 X_1 和 X_2 中的一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分涉及，另一个可以为氢。

例如，式（IV）中的 X_1 和 X_2 均包含 NSAID 部分，且可以包含相同或不同的 NSAID 部分。

在本申请中，所述 NSAID 部分可以包括但不限于吡唑烷类、水杨酸类、乙酸衍生物、昔康类、丙酸衍生物、洛芬类和/或芬那酸类。在本申请中，所述 NSAID 部分可以包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。所述 NSAID 可以通过酯键与胸苷连接。

例如，所述包含 NSAID 的尿苷衍生物可以选自 U14 至 U21 中的一种或多种。

在本申请中，所述包含 NSAID 的胸苷衍生物和所述包含 NSAID 的尿苷衍生物可以用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症（例如，手足综合征和/或腹泻）。

预防和/或治疗疾病的方法及相关用途

一方面，本申请提供了一种胸苷衍生物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症（例如，腹泻或手足综合征）。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中式（I）所示的化合物。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中的化合物 T1 至 T24。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中式（II）所示的化合物。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中的化合物 T25 至 T50。

另一方面，本申请提供了一种胸苷衍生物和尿苷衍生物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中式（I）所示的化合物，且所述胸苷衍生物可包含本文中式（III）所示的化合物。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中的化合物 T1 至 T24，且所述胸苷衍生物可包含化合物 U1 至 U13。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中式（II）所示的化合物，且所述胸苷衍生物可包含本文中式（IV）所示的化合物。例如，所述胸苷衍生物可包含本文中的化合物 T25 至 T50，且所述胸苷衍生物可包含化合物 U14 至 U21。

在本申请中，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可以用于预防或治疗化疗药物引起的手足综合征。例如，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可用于 5-FU 或 5-FU 前药引起的手足综合征。例如，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可用于预防或治疗卡培他滨或 5-FU 引起的手足综合征。在本申请中，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可以用于预防或治疗化疗药物引起的腹泻。例如，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可用于 5-FU 或 5-FU 前药引起的腹泻。例如，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可以预防或治疗 5-FU 引起的腹泻。

在本申请中，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可以包含 NSAID 部分，包含 NSAID 部分的胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可以缓解、治疗和/或预防嘧啶核苷类似物或其前药（例如，5-FU 或卡培他滨），和不包含 NSAID 的胸苷衍生物和/或尿苷衍生物相比，能够同时减轻受试者疼痛和炎症反应，说明保留了尿苷和/或胸苷部分和 NSAID 部分的双重效果，具有协同效果。

在本申请中，所述药物可以被制备为适用于外用或口服给药。例如，所述局部给药的给药部位可以不为癌症的发生部位或癌症的潜在转移部位。例如，所述给药部分可以不为癌症的原发部位。又例如，所述给药部分可以不为癌症的转移部位。例如，所述转移部位可以包括淋巴转移、血管转移和/或种植性转移导致的癌症转移的发生部位。例如，所述转移部位可以包括骨、脑、肝、胃和/或肺。又例如，所述给药部分可以不为癌症的复发部位。在本申请的所述药物中，所述胸苷衍生物的浓度可以为约 0.0001%（w/w）至约 50%（w/w），例如，可以在约 0.0001%（w/w）至约 10%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 9.5%（w/w）、约 0.0001%

（w/w）至约 9%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 8.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 8%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 7.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 7%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 6.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 6%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 5.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 4.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 4%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 3.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 3%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 2.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 2%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 1.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 1%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 0.5%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 0.01%（w/w）或更小的范围内变动。在本申请的所述药物中，所述胸苷衍生物的浓度可以为约 0.0001%（w/w）至约 1%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 0.9%（w/w）、约 0.0001%（w/w）至约 0.6%（w/w）、约 0.05%（w/w）至约 0.5%（w/w）、约 0.05%（w/w）至约 0.4%（w/w）、约 0.05%（w/w）至约 0.3%（w/w）、约 0.05%（w/w）至约 0.2%（w/w）、约 0.1%（w/w）至约 0.2%（w/w）或更小的范围内变动。例如，所述胸苷衍生物的浓度可以为约 0.2%（w/w）。或者，所述胸苷衍生物的浓度可以为约 0.1%（w/w）。

在本申请中，包含所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物的所述药物可基本上不影响所述化疗药物的治疗效果。例如，施用包含所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物的所述药物基本上不会使得需要增加施用所述化疗药物的剂量，以达到基本上相同的治疗效果。

例如，所述药物可以被制备为适用于口服给药。

在本申请中，所述药物为口服制剂。口服制剂可以包括但不限于，胶囊、囊剂、药丸、片剂、锭剂（用于味道的基底，通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶）、粉末、颗粒剂、水或非水溶液或悬浮液、油包水或水包油的乳剂、酏剂或糖浆、糖果锭剂（适用惰性基质，如白明胶、甘油、蔗糖或者阿拉伯胶）和/或漱口药及其类似物。

口服的固体制剂（例如，胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末或颗粒等）中可以包括所述的活性物质与一种或多种药学上可接受的辅料，如柠檬酸钠或磷酸二钙，和/或以下物质：（1）填料或者补充剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸；（2）粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻朊酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶；（3）湿润剂，例如丙三醇；（4）分裂剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或者木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和/或碳酸钠；（5）阻滞剂溶液，例如石蜡；（6）加速吸收剂，例如季铵化合物；（7）润滑剂，例如乙酰醇和/或单硬脂酸甘油酯；（8）吸收剂，例如高岭土和/或皂土；（9）助流剂，例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物；与（10）着色剂。

口服的液体制剂可以包括药学可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂

等。除了活性物质之外，液体剂型还可以含有常用的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯（甲）酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类（特别地，棉籽油、花生油、玉米油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脂肪酸山梨醇酯、以及以上两种或多种的混合物。除了惰性稀释液之外，口服的液体制剂也可以添加佐剂例如，润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、颜料、香料或防腐剂。

例如，所述药物可以被制备为适用于外用给药。

例如，所述药物可以被制备为适于局部皮肤施用。例如，所述药物可以为软膏剂，洗剂或霜剂。

在本申请中，所述药物中可以进一步包含一种或多种活性成分。例如，所述活性成分可以指具有医疗效用或者生理活性的单体化合物。例如，所述其他活性成分可以选自下组：抗炎剂、止痛剂、局部麻醉剂、抗生素、抗组胺剂、防腐剂、免疫抑制剂和抗出血剂。

在本申请中，所述药物还可以包括药学上可接受的载体。例如，所述药学上可接受的载体可以选自下组：填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲液、防腐剂、润滑剂、搅味剂、增稠剂、着色剂和乳化剂。

在本申请中，所述受试者可以包含癌症患者。

在本申请中，所述受试者曾经、正在和/或将来可以被施用所述化疗药物。

在本申请中，所述受试者可以患有或易患有所述与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

在本申请中，所述疾病或病症的严重程度可以在施用所述化疗药物之后增加。

在本申请中，在施用所述化疗药物之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。

在本申请中，所述胸苷衍生物的给药剂量可以为约 0.0001μM 至约 1500μM，例如，约 0.001μM 至约 1500μM，约 1μM 至约 1500μM，约 1μM 至约 500μM，约 1μM 至约 100μM，约 30μM 至约 900μM，约 10μM 至约 1000μM，约 10μM 至约 500μM。

在本申请中，所述尿苷衍生物的给药剂量可以为约 0.0001μM 至约 1500μM，例如，约 0.001μM 至约 1500μM，约 1μM 至约 1500μM，约 1μM 至约 500μM，约 1μM 至约 100μM，约 30μM 至约 900μM，约 10μM 至约 1000μM，约 10μM 至约 500μM。

在本申请中，所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量可以为约 0.0001μM 至约 1500μM，例如，约 0.001μM 至约 1500μM，约 1μM 至约 1500μM，约 1μM 至约 500μM，约 1μM 至约 100μM，约 30μM 至约 900μM，约 10μM 至约 1000μM，约 10μM 至约 500μM。

在本申请中，在所述药物中，所述胸苷衍生物的浓度与所述尿苷衍生物的浓度比例为约

1：10 至约 10：1，例如，约 1：8 至约 8：1，约 1：6 至约 6：1，约 1：4 至约 4：1，约 1：2 至约 2：1。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的浓度与所述 U1 至 U13 的化合物的浓度比例为约 1：10，约 1：8，约 1：6，约 1：4，约 1：2，约 2：1，约 4：1，约 6：1，约 8：1 或约 10：1。

在本申请中，在所述方法中，所述胸苷衍生物的给药剂量与所述尿苷衍生物的给药剂量的比例为约 1：10 至约 10：1，例如，约 1：8 至约 8：1，约 1：6 至约 6：1，约 1：4 至约 4：1，约 1：2 至约 2：1。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的浓度与所述 U1 至 U13 的化合物的浓度比例为约 1：10，约 1：8，约 1：6，约 1：4，约 1：2，约 2：1，约 4：1，约 6：1，约 8：1 或约 10：1。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 0.5%（wt%）至约 5.0%（wt%），或约 0.5%（wt%）至约 2.0%（wt%）。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 1μM 至约 1000μM，约 10μM 至约 1000μM，约 30μM 至约 500μM，约 1μM 至约 10μM，约 1μM 至约 100μM，约 1μM 至约 200μM 或约 10μM 至约 500μM。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的腹泻的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 30mpk 至约 150mpk。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物和 U1 至 U13 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的浓度与所述 U1 至 U13 的化合物的浓度比例为约 1：10 至约 10：1，例如，约 1：8 至约 8：1，约 1：6 至约 6：1，约 1：4 至约 4：1，约 1：2 至约 2：1。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的浓度与所述 U1 至 U13 的化合物的浓度比例为约 1：10，约 1：8，约 1：6，约 1：4，约 1：2，约 2：1，约 4：1，约 6：1，约 8：1 或约 10：1。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物和 U1 至 U13 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU

或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 0.5%（wt%）至约 5.0%（wt%），所述 U1 至 U13 的化合物的给药浓度为约 0.5%（wt%）至约 5.0%（wt%），且浓度比为 1：10 至约 10：1。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 1.0%（wt%）至约 5.0%（wt%），所述 U1 至 U13 的化合物的给药浓度为约 1.0%（wt%）至约 5.0%（wt%），且浓度比为 1：10 至约 10：1。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物和 U1 至 U13 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征或腹泻的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 100mpk 至约 300mpk，所述 U1 至 U13 的化合物的给药浓度约 200mpk 至约 300mpk，且浓度比为 1：3 至约 3：1。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物和 U1 至 U13 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的腹泻的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 30mpk 至约 150mpk，所述 U1 至 U13 的化合物的给药浓度约 1mpk 至约 50mpk，且浓度比为 1：3 至约 3：1。

另一方面，本申请提供了 T1 至 T24 的化合物和 U1 至 U13 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的给药浓度为约 30mpk 至约 150mpk，所述 U1 至 U13 的化合物的给药浓度约 1mpk 至约 50mpk，且浓度比为 1：1 至约 2：1。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，T25 至 T50 的化合物的浓度为约 0.5μM 至约 12.5μM，约 0.5μM 至约 50μM，0.5μM 至约 100μM，3μM 至约 100μM，10μM 至约 100μM，5μM 至约 200μM，2μM 至约 1000μM，或 5μM 至约 500μM。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 0.01%（wt%）至约 5.0%（wt%）。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 0.1%（wt%）至约 5.0%（wt%）。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 1.01%（wt%）至约 5.0%（wt%）。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 3.0%（wt%）至约 5.0%（wt%）。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 1.0（wt%）至约 3.0%（wt%）。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足

综合征的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T251 至 T50 的化合物的给药浓度为约 100mpk 至约 500mpk。例如，所述 T251 至 T50 的化合物的给药浓度为约 200mpk 至约 300mpk。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物治疗和/或预防与施用化疗药物相关的腹泻的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 10mpk 至约 50mpk。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 1mpk 至约 100mpk。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的浓度与所述 U14 至 U21 的化合物的浓度比例为约 1：10 至约 10：1，例如，约 1：8 至约 8：1，约 1：6 至约 6：1，约 1：4 至约 4：1，约 1：2 至约 2：1。例如，所述 T1 至 T24 的化合物的浓度与所述 U1 至 U13 的化合物的浓度比例为约 1：10，约 1：8，约 1：6，约 1：4，约 1：2，约 2：1，约 4：1，约 6：1，约 8：1 或约 10：1。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 0.5μM 至约 25μM，所述 U14 至 U21 的化合物的给药浓度为约 0.5μM 至约 25μM，且 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物的浓度比为约 1：10 至约 10：1。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 0.5μM 至约 15μM，所述 U14 至 U21 的化合物的给药浓度为约 0.5μM 至约 15μM，且 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物的浓度比为约 1：3 至约 3：1。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为外用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 0.01%（wt%）至约 5.0%（wt%），所述 U14 至 U21 的化合物的给药浓度为约 1%（wt%）至约 5.0%（wt%）且 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物的浓度比为约 1：3 至约 3：1。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 1.0%（wt%）至约 5.0%（wt%），所述 U14 至 U21 的化合物的给药浓度为约 1.0%（wt%）至约 5.0%（wt%），且 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物的浓度比为约 1：3 至约 3：1。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物联用治疗和/或预

防与施用化疗药物相关的手足综合征的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 30mpk 至约 150mpk，所述 U14 至 U21 的化合物的给药浓度约 1mpk 至约 100mpk，且 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物的浓度比为约 1：3 至约 3：1。

另一方面，本申请提供了 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物联用治疗和/或预防与施用化疗药物相关的腹泻的方法，所述化合物为口服施用。例如，所述化疗药物为 5-FU 或卡培他滨。例如，所述 T25 至 T50 的化合物的给药浓度为约 10mpk 至约 50mpk，所述 U14 至 U21 的化合物的给药浓度约 1mpk 至约 100mpk，且 T25 至 T50 的化合物和 U14 至 U21 的化合物的浓度比为约 1：3 至约 3：1。

另一方面，本申请提供了一种药物组合或试剂盒，其包含：1）所述的化疗药物；以及 2）所述的胸苷衍生物和/或尿苷衍生物。

在本申请中，所述的药物组合或试剂盒中所述化疗药物与所述胸苷衍生物可以各自独立地存在于单独的容器中。

在本申请中，所述的药物组合或试剂盒中 2）中的所述胸苷衍生物可以能够预防或治疗与施用 1）中的所述化疗药物相关的疾病或病症。

在本申请中，所述的药物组合或试剂盒中 2）中的所述胸苷衍生物基本上不影响 1）中的所述化疗药物的治疗效果。

在本申请中，所述的药物组合或试剂盒中可以在施用 1）的所述化疗药物之前、同时或者之后施用 2）的所述胸苷衍生物。

另一方面，本申请提供了一种方法，其包含向受试者施用胸苷衍生物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用化疗药物且患有或易患有与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

在本申请中，所述受试者曾经、正在和/或将来可以被施用所述化疗药物。

在本申请中，所述受试者可以包括人或非人动物。例如，所述非人动物可以选自下组：猴、鸡、鹅、猫、狗、小鼠和大鼠。此外，非人动物也可以包括任何除人以外的动物物种，例如家畜动物，或啮齿类动物，或灵长类动物，或家养动物，或家禽动物。

例如，可以在向所述受试者施用所述化疗药物之前、同时或者之后施用所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物。在所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物与所述化疗药物间隔给药的实施方式中，所述胸苷衍生物和/或尿苷衍生物可以在施用所述化疗药物之前或之后间隔给药。所述间隔的时间可以为 1 分钟、2 分钟、5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、12 小时、18 小时、1 天、2 天、3 天、1 周、2 周、3 周、1

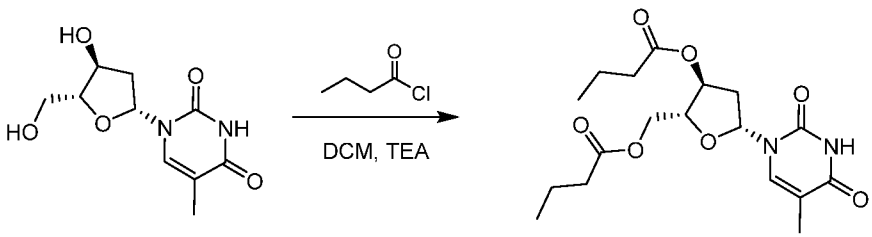
个月、2 个月、3 个月或更长。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的融合蛋白、制备方法和用途等，而不用于限制本申请发明的范围。

实施例

在本申请实施例的结果中，**表示 P<0.01；*表示 P<0.05；***表示 P<0.001，利用 t-test 统计检验。

实施例 1 T6（((2R,3S,5R)-3-(butyryloxy)-5-(5-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methyl butyrate）的合成



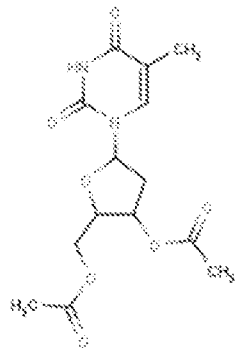
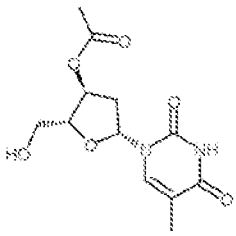
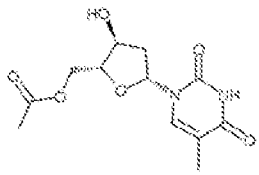
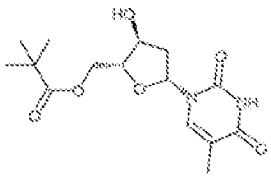
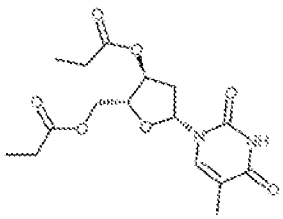
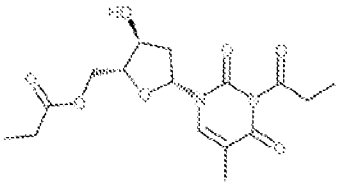
T6

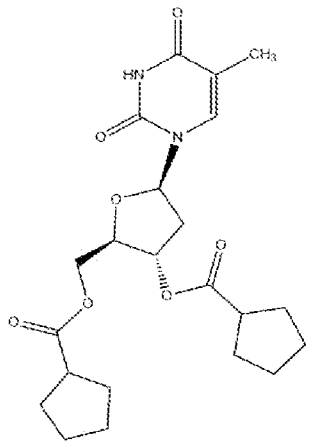
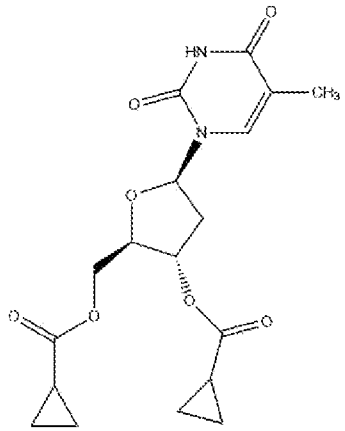
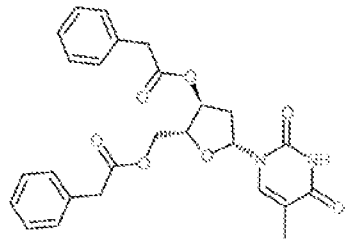
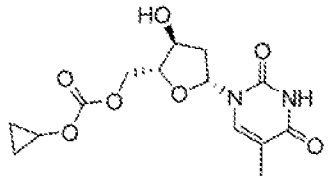
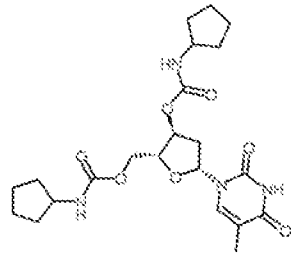
将尿苷胸苷（2.0 g，8.26 mmol）和三乙胺（1.67g，16.5mmol）溶解于 10mL 的二氯甲烷中，在 0 摄氏度下加入丁酰氯（1.76g，16.5mmol）。反应混合物在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。TLC 色谱显示反应完成。反应混合物加入到 20ml 的水和 20ml 的二氯甲烷中，萃取后，分出有机相。再用饱和食盐水洗涤（20ml），无水硫酸钠干燥后，旋转蒸发得到粗品。粗产物通过反相 HPLC 纯化（柱：Xtimate C18 150×40mm×10um；流动相：水（0.225%FA）-ACN；B%：20-50； 10min）,得到产物 T6(40.0 mg, 98.14% purity)。结构检测结果 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.34 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 6.18 (br t, 1H, J = 6.8 Hz), 5.45 (br s, 1H), 4.26 (br d, 2H, J = 3.6 Hz), 4.19 (br s, 1H), 3.9-3.9 (m, 1H), 3.60 (td, 1H, J = 7.2, 10.9 Hz), 3.39 (s, 1H), 2.5-2.6 (m, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.7-1.8 (m, 4H), 1.4-1.5 (m, 2H), 0.7-0.9 (m, 6H). LCMS(M+H) +, 383.0。

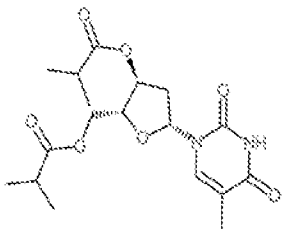
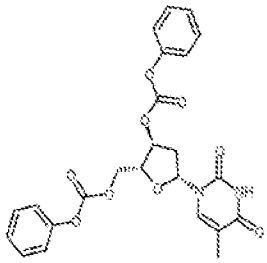
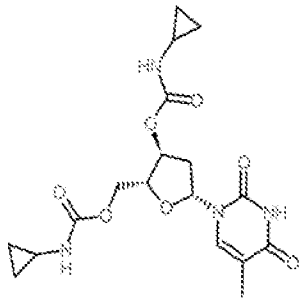
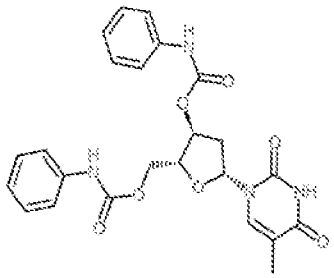
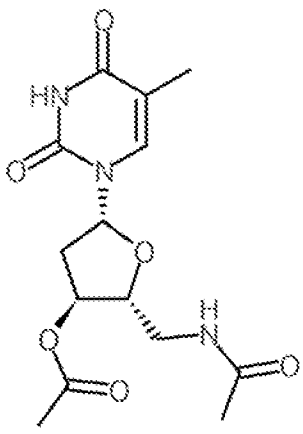
下列化合物合成方法和 T6 相似，结构检测结果如表 2 所示。

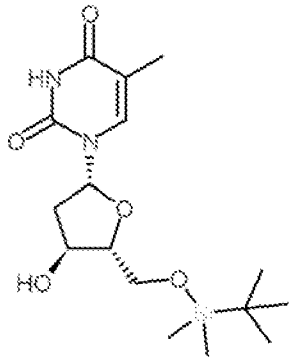
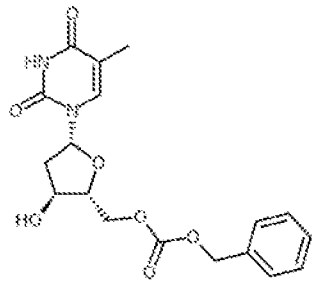
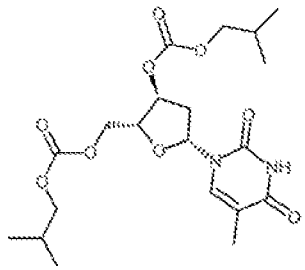
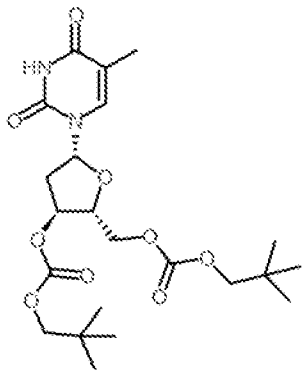
表 2 胸苷衍生物结构检测结果

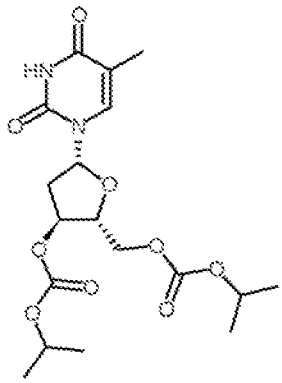
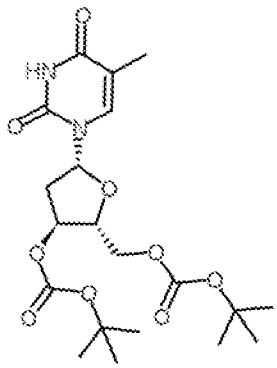
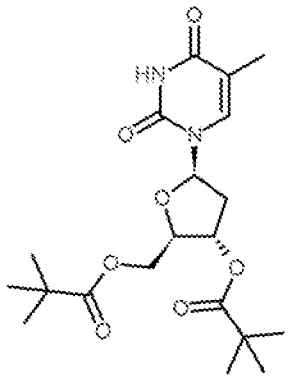
化合物名称	LCMS(M+H)$^+$	化合物结构

T1	327.1	
T2	317.1	
T3	317.1	
T4	327.2	
T5	355.1	
T7	299.1	

T8	435.3	
T9	379.1	
T10	479.2	
T11	327.1	
T12	465.2	

T13	383.2	
T14	483.1	
T15	409.2	
T16	481.2	
T17	326.2	

T18	357.2	
T19	377.1	
T20	443.2	
T21	471.2	

T22	415.2	
T23	443.2	
T24	411.2	

实施例 2-29 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用缓解化疗药物对 HaCaT 细胞增殖毒性的效果

将培养的皮肤细胞 HaCaT 消化下来，计数，接种到 96 孔板中，每孔种植 5000~10000 个细胞。培养 24h 后，将各孔分成空白溶剂对照组、5-FU 组、5-FU +胸苷衍生物组、5-FU +胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药组。5-FU 组：加 1 μL 的 5-FU 溶液（最终浓度如表 3 所示，5-FU 溶液均为 DMSO 溶液）；5-FU +胸苷衍生物组：加入 5-FU 溶液和胸苷衍生物溶液（5-FU 和胸苷衍生物的最终浓度如表 3 所示，除 thymidine 为水溶液之外，胸苷衍生物的溶液均为 DMSO 溶液）；5-FU +胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药组：加入 5-FU 溶液和胸苷衍生物

与尿苷衍生物混合溶液（5-FU 和胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液的最终浓度如表 3 所示，除 thymidine 为水溶液之外，胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液均为 DMSO 溶液）；空白溶剂对照组：加入与对应的 5-FU 组或 5-FU +胸苷衍生物（或胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液）组等体积相同种类的溶液。空白溶剂对照组作为对照，从而排除 5-FU 组和 5-FU+胸苷衍生物（或胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液）组中溶剂对结果的影响。继续培养 48 小时后，使用 Cell Counting Kit-8（CCK-8）检测试剂盒（C0037，购自上海碧云天生物科技有限公司）测定细胞的存活率，从而计算 5-FU 对细胞的增殖毒性以及胸苷衍生物（或胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液）对增殖毒性的缓解作用。使用 GraphPad Prism 6.0 软件、t 检验对结果进行统计分析和画图。

表 3 列出了 5-FU 和胸苷衍生物（或胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液）的组合，以及相应的实验结果（其中，细胞存活率栏的数据表示与 5-FU 组相比，相应的 5-FU+胸苷衍生物组或 5-FU+胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药组所增加的存活细胞的百分比）。图 3-10 列出了几种代表性化合物的实验结果。

表 3 实施例 2-29 的实验条件和实验结果

实施例序号	5-FU	最终浓度	选用的化合物	最终浓度	细胞存活率
2	5-FU	20μM	胸苷	10μM	-5%~-10%
				200μM	3%-8%
				1000μM	15%-23
				1500μM	11%-17%
				2000μM	1%-6%
				3000μM	-25%-20%
3			T1	5μM	1%-6%
				10μM	10%-16%
				50μM	21%-26%
				100μM	31%-37%
				200μM	42%-48%
				500μM	36%-41%
				1000μM	35%-42%
				1500μM	29%-33%
				3000μM	17%-23%

4			T2	1μM	14%-18%
				10μM	35%-45%
				100μM	70%-80%
				500μM	75%-85%
				1000μM	60%-70%
5			T3	1μM	13%-18%
				10μM	30-38%
				100μM	80%-86%
				500μM	69%-75%
				1000μM	58%-65%
6			T4	1μM	20%-36%
				10μM	65%-72%
				100μM	80%-90%
				500μM	70%-77%
				1000μM	2%-7%
7			T5	1μM	18%-24%
				10μM	55%-65%
				100μM	77%-84%
				500μM	78%-85%
				1000μM	35%-45%
8			T6	1μM	27%-34%
				5μM	40%-48%
				10μM	55%-65%
				50μM	65%-75%
				100μM	68%-75%
				200μM	85%-95%
9			T7	1μM	2%-6%
				5μM	18%-24%
				10μM	40%-47%

				50μM	65%-75%
				100μM	70%-80%
				200μM	68%-76%
				500μM	50%-60%
10			T8	1μM	15%-25%
				5μM	27%-37%
				10μM	35%-45%
				50μM	32%-39%
				100μM	40%-47%
				200μM	3%-9%
11			T9	1μM	-10%~-3%
				10μM	10%-18%
				50μM	24%-31%
				200μM	27%-34%
				500μM	30%-38%
				1000μM	35%-40%
				1500μM	13%-20%
12			T10	1μM	5%-10%
				2μM	14%-22%
				5μM	35%-45%
				10μM	60%-70%
				20μM	65%-75%
				50μM	65%-75%
13			T11	1μM	-5%~0%
				5μM	11%-16%
				10μM	27%-33%
				50μM	35%-45%
				100μM	38%-45%
				200μM	38%-46%

				500μM	40%-50%
				1000μM	7%-14%
14			T12	1μM	0%-5%
				10μM	9%-16%
15			T13	1μM	15%-25%
				10μM	40%-50%
				100μM	25%-35%
16			T14	1μM	12%-20%
				10μM	30%-40%
				100μM	8%-15%
17			T15	1μM	13%-20%
				10μM	13%-20%
				100μM	20%-30%
				500μM	25%-35%
				1000μM	9%-16%
18			T16	1μM	0%-5%
				10μM	7%-14%
19			T17	1μM	15%-25%
				10μM	18%-26%
				100μM	25%-35%
				200μM	30%-40%
				500μM	35%-45%
20			T18	1μM	6%-12%
				10μM	7%-15%
21			T19	1μM	35%-45%
				10μM	60%-70%
				100μM	58%-67%
				500μM	35%-45%
22			T20	1μM	48%-58%

				10μM	58%-66%
				100μM	55%-65%
23			T21	1μM	5%-13%%
				10μM	19%-26%
24			T22	1μM	2%-7%
				10μM	10%-17%
				100μM	9%-16%
25			T23	1μM	2%-7%
				10μM	5%-11%
				100μM	20%-26%
26			T24	1μM	27%-35%
				10μM	21%-27%
27			T1+U1	30μM+250μM	20%-27%
				150μM+250μM	83%-93%
				300μM+250μM	107%-117%
				450μM+250μM	112%-122%
				600μM+250μM	127%-137%
				900μM+250μM	98%-108%
				1500μM+250μM	63%-83%
				30μM+500μM	48%-55%
				150μM+500μM	110%-120%
				300μM+500μM	120%-130%
				450μM+500μM	135%-145%
				600μM+500μM	120%-130%
				900μM+500μM	70%-80%
28			T2+U4	1μM+100μM	30%-40%
				10μM+100μM	70%-80%
				100μM+100μM	90%-100%
				500μM+100μM	110%-120%

				1000μM+100μM	90%-100%
				1μM+500μM	45%-55%
				10μM+500μM	60%-70%
				100μM+500μM	100%-110%
				500μM+500μM	115%-125%
				1000μM+500μM	95%-105%
29			T7+U6	5μM+100μM	40%-50%
				10μM+100μM	60%-70%
				50μM+100μM	95%-105%
				100μM+100μM	105%-112%
				500μM+100μM	82%-92%
				5μM+200μM	55%-65%
				10μM+200μM	78%-86%
				50μM+200μM	105%-115%
				100μM+200μM	128%-138%
				500μM+200μM	106%-114%

从表 3 可以看出，氟类药物对皮肤细胞 HaCaT 具有一定的增殖毒性，而胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用对氟类药物引起的增殖毒性有明显的缓解作用；加入胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用后，细胞存活率有增加，同时相对胸苷也有一定的优势。

实施例 30-40 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用能够在大鼠模型上预防/治疗化疗药物引起的手足综合征

构建大鼠动物模型。通过每日灌胃的方式给予 6 周雌性 SD 大鼠卡培他滨，若干天后，大鼠的爪部出现手足综合症（照片如图 11 所示）。两爪出现手足综合症的程度相似，没有左右爪的差异。与在人体上类似，大鼠在口服卡培他滨之后爪部会产生手足综合症。两者病因完全相同，而病症也非常相似。因此，大鼠是非常好的用于模拟卡培他滨引起的手足综合症的动物模型。

SD 大鼠饲养适应一周（约 200 g）后，将大鼠分成每组 10 只，然后进行灌胃给药试验。卡培他滨溶解在蓖麻油：乙醇=1:1 的混合溶液中，用 PBS 缓冲溶液稀释三倍，每只鼠灌胃量 1mL/100g，给药剂量如表 4 所示。灌胃后，用固定筒将大鼠固定，对涂药组大鼠的双后爪（约

1cm*3cm）涂抹胸苷衍生物（或胸苷衍生物与尿苷衍生物复方凝胶）的凝胶（种类和浓度如表 4 所示），空白组涂抹空白凝胶（做空白对照）；涂药后约 4 小时，4 小时后放出大鼠，并用清水擦去涂药部位残留药物，放回鼠笼。卡培他滨的灌胃频率如表 4 所示，胸苷衍生物凝胶（或胸苷衍生物与尿苷衍生物复方凝胶）每天伴随灌胃进行涂药。每日重复灌胃和涂抹试验，直到空白组出现明显的手足综合症，此时将涂药组爪部皮肤保持正常或症状明显轻于空白组手足综合症的大鼠只数计算为有效抑制手足综合症大鼠的只数。

表 4 列出了卡培他滨和胸苷衍生物凝胶（或胸苷衍生物与尿苷衍生物复方凝胶）的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合症出模率－涂药组手足综合症出模率）。

表 4 实施例 30-40 的实验条件和实验结果

实施例序号	化疗剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	对照	天数	控制率
30	卡培他滨	4000mg/kg	一天一次	T1	0.5%	组间	40	20.00%
31				T1	2%	组间	40	27.50%
32				T1	5%	组间	40	56.67%
33				T2	1%	组间	40	23.33%
34				T3	1%	组间	40	27.50%
35				T4	2%	组间	40	32.86%
36				T5	2%	组间	40	30.00%
37				T1+U1	1%+3%	组间	40	45.56%
38				T1+U1	2%+6%	组间	40	70.00%
39				T3+U5	1%+2%	组间	40	45.56%
40				T10+U7	0.5%+2%	组间	40	56.67%

从结果可以看出（表 4 和图 12），不同浓度或不同种类的胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用复方均可在一定程度上对手足综合症有一定的缓解作用。

实施例 41-52 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用能够在小鼠模型上预防/治疗化疗药物引起的手足综合征

构建小鼠动物模型。通过每日灌胃的方式给予 6 周雄性 Balb/c 小鼠卡培他滨，若干天后，

小鼠的爪子出现手足综合征症状（与大鼠模型结果类似，如图 13）。与在人体上类似，小鼠在口服卡培他滨之后前爪和后爪会产生手足综合征。两者病因完全相同，而病症也非常相似。因此，小鼠是非常好的用于模拟卡培他滨引起的手足综合征的动物模型。

Balb/c 小鼠饲养适应一周（约 20 g）后，将小鼠分成每组 10 只。进行灌胃给药试验。卡培他滨溶解在 pH=8 的生理盐水中，每次灌胃剂量不超过 0.3mL，给药剂量如表 5 所示。灌胃后，对空白软膏组的前爪和后爪（约 4*0.5cm*0.5cm）涂抹空白凝胶，对给药组的前爪和后爪（约 4*0.5cm*0.5cm）涂抹含不同药物的凝胶。涂药后用伊丽莎白圈将小鼠固定 4 小时，4 小时后放出小鼠，并用清水擦去涂药部位残留药物，放回鼠笼。卡培他滨的灌胃频率如表 5 所示。每日重复灌胃和涂抹试验，直到空白对照组出现明显的手足综合征，此时将涂药组爪子保持正常或明显轻于非涂药组的小鼠只数计算为有效抑制手足综合征小鼠的只数。另通过口服给药胸苷衍生物及胸苷衍生物与尿苷衍生物联用，观察手足综合症的缓解情况。实施例 41-48 为涂抹胸苷衍生物和/或尿苷衍生物，实施例 49-52 为口服胸苷衍生物和/或尿苷衍生物。

表 5 列出了卡培他滨和胸苷衍生物（或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用）的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合症出模率－涂药组手足综合症出模率）。

表 5 实施例 41-52 的实验条件和实验结果

实施例序号	化疗剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	对照	天数	控制率	
								前爪 /	后爪
41	卡培他滨	1000mg/kg	一天 1 次	T1	0.5%	组间	15	30%	20%
42				T1	2%	组间	15	45.56%	34.44%
43				T1	5%	组间	15	67.78%	78.89%
44				T2	2%	组间	15	40%	27.5%
45				T3	2%	组间	15	20%	30%
46				T1+U1	1.5%+4.5%	组间	15	40%	15%
47				T1+U1	5%+5%	组间	15	67.7	56.6

								8%	7%
48				T2+U3	1%+3%	组间	15	56.67%	67.78%
49				T1	300mpk，一天 2 次	组间	8	80.0%	90%
50				T1+U1	300mpk+300mpk，一天 2 次	组间	8	78.89%	67.78%
51				T6	200mpk，一天 2 次	组间	8	65%	77.5%
52				T5+U9	100mpk+200mpk，一天 2 次	组间	8	78.89%	67.78%

从结果可以看出（表 5 和图 14），不同浓度或不同种类的胸苷衍生物以及胸苷衍生物和尿苷衍生物联用均可在一定程度上对手足综合症有一定的缓解作用；同时口服胸苷衍生物及胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药，均可降低使用卡培他滨时的手足综合症的发生；同时实验中发现模型组中有部分实验鼠也出现甲沟炎等症状，而在口服给药组中未发现甲沟炎等其他严重皮肤副作用症状（非手足综合症）的出现。

实施例 53-61 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用对 5-FU 诱导的小鼠腹泻模型的缓解效果

通过腹腔注射的方式，给雄性 Balb/c 小鼠（7-8 周，23-25g）注射 70mg/kg/d，持续注射三天。空白组小鼠注射 0.9%NaCl，通过观察腹泻等级变化、摄食量、体重变化来判断效果。腹泻的严重程度按以下标准评分，0：正常大便，1：软便，2：微湿软便，3：湿润、未成形大便，有中度的肛周染色，4：水样大便伴严重的肛周毛染色。以各腹泻发生率评分（0～4 分）和平均腹泻评分评价腹泻的严重程度；最终发现建模后腹泻模型均在 3 级左右，模型稳定，符合实验需求。

将所述雄性 Balb/c 小鼠（7-8 周，23-25g）饲养适应一周后，将其分组，每组 10 只，进行给药试验。将 5-FU 溶解在 0.9%NaCl 溶液中，模型组及治疗组的小鼠均腹腔注射给药量为 70mg/kg/d，给药剂量如表 6 所示，三天后建模完成。在注射给药 5-FU 建模的同时，灌胃给

药胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药，系列化合物用 5%DMSO+1%HPMC 的 PBS 溶液溶解。选用化合物的给药频率及给药剂量如表 6 所示，每天观察统计腹泻情况、摄食量、体重变化（Δ%BW）（表中体重变化记录的是第 9 日的数值）等信息，12 天后试验结束，统计分析结果。

表 6 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药后小鼠腹泻情况、摄食量、存活数和体重变化（Δ%BW）统计表

实施例	药物	剂量	待测化合物	给药剂量	实验时间	腹泻平均等级	存活数	摄食量	Δ%BW 第 9 日
53	5-FU	70mg/kg/d，持续注射三天	空白	200μl/20g	12	2.4	70%	74	29.4%±1.2
54			T1	37mpk，BID，PO	12	1.4	100%	155	4.3%±3.7**
55			T1	75mpk，BID，PO	12	1.3	80%	100	3.8%±1.6**
56			T1	150mpk，BID，PO	12	1.5	80%	89	16.3%±6.5**
57			T2	75mpk，BID，PO	12	1.4	100%	123	6.6%±3.1**
58			T3	50mpk，BID，PO	12	1.6	70%	109	8.4%±3.2**
59			T1+U1	75mpk+37mpk,BID,PO	12	1.6	100%	159	9.2%±5.9**
60			T1+U1	150mpk+70mpk,BID,PO	12	1.3	80%	113	15.7%±3.2
61			T2+U3	75mpk+37mpk,BID,PO	12	1.5	80%	96	13.9%±2.8**

Δ%BW=(BW（day0）-BW（day9）)/BW(day0)，结果显示出腹泻、存活数、摄食量与体

重(BW)的均值±SEM，其中*P ＜ 0.05，**P ＜ 0.01，***P ＜ 0.001；即治疗组大鼠与模型组大鼠进行比较。因为 9 天后会陆续出现动物死亡，导致数据不稳定，故选择 9 天进行体重变化分析。

从结果可以看出，胸苷衍生物单用或者胸苷衍生物和尿苷衍生物联合应用，均可有效地降低 5-FU 药物引起的腹泻等级，同时给药组小鼠的生存状态、摄食量也较模型组有明显改善；从数据可以看出，口服胸苷衍生物单药或胸苷衍生物及尿苷衍生物联用后，小鼠的体重变化也得到了明显的缓解。

在试验结束后，对 5-FU 对照组及实验组小鼠进行眼窦取血，进行血细胞计数，结果发现 5-FU 可以使检测到的血细胞都有所下降，而使用胸苷衍生物或者胸苷衍生物和尿苷衍生物联合治疗后，动物的嗜中性粒细胞、血小板等都显著高于 5-FU 单独给药组。

实施例 62 胸苷衍生物对卡培他滨治疗效果的影响

建立 BALB/C 裸鼠（人结肠癌细胞 HCT116 移植瘤）模型，模型稳定后，将模型鼠分成 4 组（4 组鼠肿瘤大小平均值尽可能保持一致），空白组（5 只）除外，其他组每组 10 只，进行灌胃给药及涂抹药物实验。

卡培他滨溶解在蓖麻油:乙醇=1:1（体积比）的混合溶液中，灌胃前用 PBS 定容至所需浓度（用 PBS 溶液稀释约 3 倍），灌胃量不超过 0.2mL，每周灌胃给药 5 天，给药剂量逐渐增加。除空白组外，其他三组带瘤鼠口服卡培他滨来控制或缩小肿瘤。同时通过透皮给药的方式，在小鼠背部涂抹衍生物为主要成分的凝胶，具体实施如下：

A 空白组：带瘤鼠 5 只，不灌胃不涂药；B 空白基质组：肿瘤鼠 10 只，口服灌胃卡培他滨（1.5mmol/kg），背部涂空白凝胶（每天涂抹一次，连续涂抹 14 天）；C 0.5%T1 凝胶组：肿瘤鼠 10 只，口服灌胃卡培他滨，涂 0.5%T1 凝胶（给药方式和频次同 B 组）；D 2%T1 凝胶组：肿瘤鼠 10 只，口服灌胃卡培他滨，涂 2%T1 凝胶（给药方式和频次同 B 组）；用记号笔标记出约为 5.8 平方厘米涂抹面积，并且，该被涂抹的区域不能是小鼠嘴能触碰到的区域，也不能是紧挨着肿瘤的区域。B、C、D 实验组在每日灌胃结束后，在模型鼠背部标定的区域，用棉签涂抹相应药膏，涂抹均匀，保证皮肤润湿即可；涂药后，每只老鼠在一个相对独立的空间中保持 4 小时，保证背部涂抹的药物透皮吸收；4 小时后，用纸巾，或者沾水的纸巾轻轻擦去小鼠背部残留的药膏；然后小鼠可以回到之前饲养的笼子中正常活动。每 2 天测量并记录肿瘤的尺寸。实验 14 天结束后，解剖老鼠，取出肿瘤，称量并记录，观察不同实验组瘤体积变化情况。

从结果可知，B、C、D 组（卡培他滨灌胃给药组）肿瘤组织的体积明显小于 A 组（卡培

他滨未灌胃给药组）；涂 T1 凝胶组（C、D 组）肿瘤体积接近或略小于涂空白凝胶组（B 组）。由此可见胸苷衍生物凝胶不会影响卡培他滨对肿瘤的治疗效果。

实施例 63-90 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用缓解化疗药物对 HaCaT 细胞增殖毒性的效果

按照实施例 2-29 的方法，检测胸苷衍生物，或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用缓解化疗药物（5-FU）对 HaCaT 细胞增殖毒性的效果。测试的胸苷衍生物，或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用方案，以及测试化合物的最终浓度请见表 7。

表 7 列出了 5-FU 和胸苷衍生物（或胸苷衍生物+尿苷衍生物混合溶液）的组合，以及相应的实验结果（其中，细胞存活率栏的数据表示与 5-FU 组相比，相应的 5-FU+胸苷衍生物组或 5-FU+胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药组所增加的存活细胞的百分比）。图 15-21 列出了几种示例性化合物的实验结果。

表 7 实施例 63-90 的实验条件和实验结果

实施例序号	化疗药物	最终浓度	选用的化合物	最终浓度（μM）	细胞存活率
63	5-Fu	20μM	T31	0.8	23%-30%
	5-Fu	20μM		1.6	29%-38%
	5-Fu	20μM		3.13	37%-43%
	5-Fu	20μM		6.25	41%-47%
	5-Fu	20μM		12.5	44%-51%
64	5-Fu	20μM	T29	0.8	19%-25%
	5-Fu	20μM		1.6	19%-27%
	5-Fu	20μM		3.13	35%-42%
	5-Fu	20μM		6.25	43%-50%
	5-Fu	20μM		12.5	69%-76%
	5-Fu	20μM		25	54%-62%
	5-Fu	20μM		50	48%-54%
65	5-Fu	20μM	T32	3.13	35%-41%
	5-Fu	20μM		6.25	29%-36%
	5-Fu	20μM		12.5	46%-52%

	5-Fu	20μM		25	53%-60%
	5-Fu	20μM		50	59%-66%
	5-Fu	20μM		100	78%-85%
66	5-Fu	20μM	T34	12.5	28%-35%
	5-Fu	20μM		25	43%-51%
	5-Fu	20μM		50	69%-77%
	5-Fu	20μM		100	67%-74%
67	5-Fu	20μM	T35	0.8	23%-31%
	5-Fu	20μM		1.6	25%-33%
	5-Fu	20μM		3.13	42%-48%
	5-Fu	20μM		6.25	64%-70%
	5-Fu	20μM		12.5	95%-101%
	5-Fu	20μM		25	84%-91%
	5-Fu	20μM		50	85%-92%
	5-Fu	20μM		100	39%-47%
68	5-Fu	20μM	T48	0.8	26%-34%
	5-Fu	20μM		1.6	38%-46%
	5-Fu	20μM		3.13	41%-48%
	5-Fu	20μM		6.25	66%-73%
	5-Fu	20μM		12.5	68%-76%
	5-Fu	20μM		25	77%-85%
	5-Fu	20μM		50	69%-76%
69	5-Fu	20μM	T49	0.8	35%-42%
	5-Fu	20μM		1.6	56%-63%
	5-Fu	20μM		3.13	72%-79%
	5-Fu	20μM		6.25	68%-74%
	5-Fu	20μM		12.5	36%-44%
70	5-Fu	20μM	T33	0.8	36%-42%
	5-Fu	20μM		1.6	37%-44%

	5-Fu	20μM		3.13	39%-49%
	5-Fu	20μM		6.25	36%-42%
	5-Fu	20μM		12.5	55%-63%
	5-Fu	20μM		25	64%-71%
	5-Fu	20μM		50	66%-73%
	5-Fu	20μM		100	55%-63%
71	5-Fu	20μM	T36	3.13	27%-35%
	5-Fu	20μM		6.25	38%-46%
	5-Fu	20μM		12.5	52%-60%
	5-Fu	20μM		25	53%-61%
	5-Fu	20μM		50	49% -57%
72	5-Fu	20μM	T37	0.8	36%-44%
	5-Fu	20μM		1.6	55%-62%
	5-Fu	20μM		3.13	61%-69%
	5-Fu	20μM		6.25	68%-76%
	5-Fu	20μM		12.5	52%-60%
	5-Fu	20μM		25	49%-57%
	5-Fu	20μM		50	52%-59%
73	5-Fu	20μM	T45	0.8	34%-41%
	5-Fu	20μM		1.6	39%-46%
	5-Fu	20μM		3.13	63%-70%
	5-Fu	20μM		6.25	59%-67%
	5-Fu	20μM		12.5	48%-55%
	5-Fu	20μM		25	44%-51%
	5-Fu	20μM		50	39%-46%
74	5-Fu	20μM	T27	1.6	39%-45%
	5-Fu	20μM		3.13	51%-58%
	5-Fu	20μM		6.25	54%-61%
	5-Fu	20μM		12.5	51%-59%

	5-Fu	20μM		25	49%-57%
	5-Fu	20μM		50	46%-53%
75	5-Fu	20μM	T28	3.13	46%-53%
	5-Fu	20μM		6.25	49%-56%
	5-Fu	20μM		12.5	39%-47%
	5-Fu	20μM		25	43%-49%
76	5-Fu	20μM	T30	3.13	39%-47%
	5-Fu	20μM		6.25	45%-53%
	5-Fu	20μM		12.5	54%-61%
	5-Fu	20μM		25	44%-51%
	5-Fu	20μM		50	39%-46%
77	5-Fu	20μM	T44	6.25	13%-20%
	5-Fu	20μM		12.5	27%-35%
	5-Fu	20μM		25	53%-60%
	5-Fu	20μM		50	69%-76%
78	5-Fu	20μM	T46	3.13	27%-34%
	5-Fu	20μM		6.25	34%-41%
	5-Fu	20μM		12.5	48%-55%
	5-Fu	20μM		25	61%-68%
	5-Fu	20μM		50	65%-72%
	5-Fu	20μM		100	75%-83%
	5-Fu	20μM		200	54%-62%
79	5-Fu	20μM	T38	0.8	13%-21%
	5-Fu	20μM		1.6	29%-38%
	5-Fu	20μM		3.13	38%-47%
	5-Fu	20μM		6.25	46%-55%
	5-Fu	20μM		12.5	53%-60%
	5-Fu	20μM		25	58%-65%
	5-Fu	20μM		50	67%-75%

	5-Fu	20μM		100	55%-63%
80	5-Fu	20μM	T39	0.8	36%-43%
	5-Fu	20μM		1.6	58%-66%
	5-Fu	20μM		3.13	64%-71%
	5-Fu	20μM		6.25	67%-74%
	5-Fu	20μM		12.5	65%-72%
	5-Fu	20μM		25	69%-77%
	5-Fu	20μM		50	69%-77%
	5-Fu	20μM		100	75%-83%
81	5-Fu	20μM	T40	0.8	42%-50%
	5-Fu	20μM		1.6	57%-65%
	5-Fu	20μM		3.13	45%-52%
	5-Fu	20μM		6.25	47%-56%
	5-Fu	20μM		12.5	49%-54%
	5-Fu	20μM		25	58%-65%
	5-Fu	20μM		50	48%-55%
82	5-Fu	20μM	T41	12.5	39%-46%
	5-Fu	20μM		25	47%-55%
	5-Fu	20μM		50	44%-51%
83	5-Fu	20μM	T42	0.8	38%-45%
	5-Fu	20μM		1.6	59%-67%
	5-Fu	20μM		3.13	85%-93%
	5-Fu	20μM		6.25	85%-92%
	5-Fu	20μM		12.5	58%-66%
	5-Fu	20μM		25	68%-75%
	5-Fu	20μM		50	66%-74%
84	5-Fu	20μM	T43	0.8	23%-31%
	5-Fu	20μM		1.6	49%-56%
	5-Fu	20μM		3.13	72%-79%

	5-Fu	20μM		6.25	91%-98%
	5-Fu	20μM		12.5	125%-133%
	5-Fu	20μM		25	99%-106%
	5-Fu	20μM		50	100%-107%
	5-Fu	20μM		100	34%-41%
85	5-Fu	20μM	T47	8	21%-28%
	5-Fu	20μM		16	35%-42%
	5-Fu	20μM		32	49%-56%
	5-Fu	20μM		62.5	63%-71%
	5-Fu	20μM		125	64%-72%
	5-Fu	20μM		250	44%-51%
	5-Fu	20μM		500	24%-31%
86	5-Fu	20μM	T50	2	13%-20%
	5-Fu	20μM		4	26%-33%
	5-Fu	20μM		8	36%-43%
	5-Fu	20μM		16	47%-53%
	5-Fu	20μM		32	68%-76%
	5-Fu	20μM		62.5	74%-82%
	5-Fu	20μM		125	75%-85%
	5-Fu	20μM		250	75%-82%
	5-Fu	20μM		500	65%-73%
	5-Fu	20μM		1000	58%-65%
87	5-Fu	20μM	T33 + U14	0.8+6.25	63%-69%
	5-Fu	20μM		1.6+6.25	65%-70%
	5-Fu	20μM		3.13+6.25	89%-96%
	5-Fu	20μM		6.25+6.25	86%-91%
	5-Fu	20μM		12.5+6.25	79%-85%
	5-Fu	20μM		25+6.25	103%-111%
	5-Fu	20μM		50+6.25	123%-130%

88	5-Fu	20μM	T33 + U21	0.8+12.5	65%-71%
	5-Fu	20μM		1.6+12.5	69%-78%
	5-Fu	20μM		3.13+12.5	82%-90%
	5-Fu	20μM		6.25+12.5	88%-95%
	5-Fu	20μM		12.5+12.5	97%-105%
	5-Fu	20μM		25+12.5	104%-112%
89	5-Fu	20μM	T26 + U21	0.8+12.5	58%-66%
	5-Fu	20μM		1.6+12.5	66%-75%
	5-Fu	20μM		3.13+12.5	67%-77%
	5-Fu	20μM		6.25+12.5	73%-80%
	5-Fu	20μM		12.5+12.5	80%-89%
	5-Fu	20μM		25+12.5	83%-91%
90	5-Fu	20μM	T26 + U14	0.8+6.25	67%-75%
	5-Fu	20μM		1.6+6.25	77%-85%
	5-Fu	20μM		3.13+6.25	85%-94%
	5-Fu	20μM		6.25+6.25	99%-107%
	5-Fu	20μM		12.5+6.25	108%-116%
	5-Fu	20μM		25+6.25	93%-99%

从表 7 可以看出，氟类药物对皮肤细胞 HaCaT 具有一定的增殖毒性，而胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用对氟类药物引起的增殖毒性有明显的缓解作用；加入胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用后，细胞存活率有增加，同时相对胸苷也有一定的优势。包含 NSAID 的胸苷衍生物和尿苷衍生物仍具有缓解 5-FU 引起的细胞毒性的作用，且缓解效果好于不包含 NSAID 的胸苷衍生物和尿苷衍生物：相同浓度下，包含 NSAID 的胸苷衍生物和尿苷衍生物的细胞缓解率更高，或在较低浓度下即可达到较高缓解率。

实施例 91-117 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用能够在大鼠模型上预防/治疗化疗药物引起的手足综合征

按照实施例 30-40 的方法，检测胸苷衍生物，或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用在化疗剂诱导手足综合征的大鼠模型上的效果。同时对给药治疗后的大鼠爪子进行取材，做苏木精-伊红染色（HE）及免疫组化染色（IHC）观察炎症情况。

测试的胸苷衍生物，或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用方案，以及测试化合物的最终浓度请见表 8。表 8 列出了化疗药物和胸苷衍生物凝胶（或胸苷衍生物与尿苷衍生物复方凝胶）的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合症出模率－涂药组手足综合症出模率）。

表 8 实施例 91-117 的的实验条件和实验结果

实施例序号	化疗药物	药量	频次	涂药	浓度 wt%	对照	天数	控制率	
								前爪	后爪
91	卡培他滨	4000mg/kg	一天 1 次	T25	0.10%	组间	40	22.22%	33.33%
					0.50%	组间	40	22.22%	44.44%
					1%	组间	40	37.50%	50.00%
					3%	组间	40	62.50%	75.00%
					5%	组间	40	57.14%	71.43%
92				T27	0.10%	组间	40	22.22%	44.44%
					0.50%	组间	40	33.33%	33.33%
					1%	组间	40	25%	50%
					3%	组间	40	57.14%	71.43%
					5%	组间	40	50%	75.00%
93				T26	1%	组间	40	22.22%	44.44%
					3%	组间	40	57.14%	71.43%
94				T35	1%	组间	40	25%	37.50%
					5%	组间	40	75.00%	88%
95				T50	3%	组间	40	71.43%	57.14%
96				T36	1%	组间	40	28.57%	42.86%
					3%	组间	40	44.44%	44.44%
97				T32	3%	组间	40	37.50%	62.50%
98				T37	3%	组间	40	28.57%	42.86%
99				T40	3%	组间	40	44.44%	66.67%

100				T41	3%	组间	40	50.00%	62.50%
					5%	组间	40	50%	75.00%
101				T45	1%	组间	40	25%	37.50%
					5%	组间	40	55.56%	77.78%
102				T25+U14	1%+3%	组间	40	57.14%	42.86%
103				T25+U16	1%+3%	组间	40	33.33%	33.33%
					3%+3%	组间	40	71.43%	57.14%
104				T26+U18	1%+3%	组间	40	37.50%	62.50%
105				T45+U20	1%+3%	组间	40	25%	37.50%
					3%+5%	组间	40	44.44%	66.67%
106				T1	3%	组间	40	57.14%	71.43%
107				T4	3%	组间	40	28.57%	42.86%
108	阿糖胞苷	120mg/kg	一天2次	T25	3%	组间	30	42.86%	57.14%
109				T32	2%	组间	30	33.33%	33.33%
110				T37	3%	组间	30	22.22%	44.44%
111	多柔比星	7mg/kg，尾静脉注射	3天1次，20天	T25	3%	组间	30	37.50%	62.50%
112				T41	3%	组间	30	57.14%	42.86%
113	Acelarin（NUC-1031）	130mg/kg，腹腔注射	一周2次	T25	3%	组间	30	57.14%	42.86%
114				T32	3%	组间	30	50%	62.50%
115				T37	3%	组间	30	42.86%	71.43%
116				T40	3%	组间	30	50%	62.50%
117				T26+U18	1%+3%	组间	30	37.50%	62.50%

从结果可以看出（表 8），不同浓度或不同种类的胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用复方均可在一定程度上对手足综合症有一定的缓解作用，说明包含 NSAID 的胸苷衍生物和尿苷衍生物仍具有缓解化疗药诱导的手足综合征的效果。图 22 是有代表性的包含 NSAID 的胸苷衍生物和不包含 NSAID 的胸苷衍生物的一个染色结果图，结果显示，包含 NSAID 的胸苷衍生物（例如，T25 至 T50 的化合物）、或包含 NSAID 的胸苷衍生物和包含 NSAID 的尿

苷衍生物联用改善大鼠爪子炎症的效果优于不包含 NSAID 的胸苷衍生物（例如，T1 至 T24 的化合物）及对照的手足综合征模型组，说明包含 NSAID 的胸苷衍生物能够同时产生 NSAID 和胸苷衍生物的双重效果，在治疗及预防手足综合征方面优势更明显。

实施例 118 包含 NSAID 的胸苷衍生物和/或尿苷衍生物缓解化疗药物引起的手足综合征的疼痛

按照实施例 91-115 的方法，在 4000mg/kg 的卡培他滨构建的大鼠手足综合征模型给药胸苷衍生物（浓度为 3%），胸苷衍生物（浓度为 1%）尿苷衍生物（浓度为 3%）联用一段时间后，对大鼠进行疼痛分析，疼痛评估模型为大鼠的机械敏感性（von Frey）；实验步骤如下：首先让大鼠在房间内适应 1 小时，然后将大鼠放入带有金属网地板的观察箱中，让小鼠在箱中待 20 分钟，以适应实验平台的环境。然后用 von Frey 设备来检测爪子的疼痛情况，用特制的纤毛刺激大鼠掌心表面，以检测动物的机械敏感性，其力度为 0.4 克、0.8 克、1.5 克、2.5 克、4 克、8 克、10 克和 20 克（IITC Life Science，Woodland Hills，2390 系列）。在被施以特定的压力后，大鼠立即抽出爪子或舔舐被定义为有反应，而在 6 秒内没有撤回爪子被定义为无反应。大鼠移动反应被认为是一种模糊的反应，在这种情况下会重复刺激实验。

结果如图 23 所示，不包含 NSAID 的胸苷衍生物（T1 和 T4，浓度均为 3%）对大鼠的疼痛没有明显的改善；包含 NSAID 的胸苷衍生物（T25、T26、T27、T50、T36、T32、T37、T41、T45，浓度均为 3%）以及包含 NSAID 的胸苷衍生物和包含 NSAID 的尿苷衍生物（T25+U14、T25+U16 和 T45+U20，浓度均为 1%+3%）联用在大鼠疼痛上面能够明显改善。图 23 中，Cape4000 表示 4000mg/kg 的卡培他滨，胸苷衍生物单用时浓度均为 3%，胸苷衍生物与尿苷衍生物联用时，胸苷衍生物浓度为 1%，尿苷衍生物浓度均为 3%。

实施例 119-123 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用能够在小鼠模型上预防/治疗化疗药物引起的手足综合征

按照实施例 41-52 的方法，检测胸苷衍生物，或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用在化疗药（卡培他滨）诱导手足综合征的小鼠模型上的效果。其中，实施例 119-120 为透皮给药，实施例 121-123 为口服给药。

测试的胸苷衍生物，或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用方案，以及测试化合物的最终浓度请见表 9。表 9 列出了卡培他滨和胸苷衍生物凝胶（或胸苷衍生物与尿苷衍生物复方凝胶）的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=空白组手足综合症出模率－涂药组手足综合症出模率）。

表 9 实施例 119-123 的实验条件和实验结果

实施例序号	化疗剂	药量	频次	涂药	浓度	对照	天数	控制率	
								前爪	后爪
119	卡培他滨	1000mg/kg	一天 1 次	T25	1%（wt%）	组间	15	22.22%	44.44%
					3%（wt%）	组间	15	25%	37.50%
					5%（wt%）	组间	15	44.44%	66.67%
120				T27	1%（wt%）	组间	15	50%	62.50%
					3%（wt%）	组间	15	42.86%	71.43%
121				T32	300mpk ，一天 2 次	组间	8	71.43%	57.14%
122				T40	200mpk ，一天 2 次	组间	8	75.00%	88%
123				T45	250mpk ，一天 2 次	组间	8	57.14%	42.86%

表 9 的结果显示，不同浓度或不同种类的胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用复方均可在一定程度上对手足综合症有一定的缓解作用。

实施例 124-131 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用对 5-FU 诱导的小鼠腹泻模型的缓解效果

使用 7-8 周雄性 Balb/c 小鼠检测建立 5-FU 诱导腹泻模型，检测胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用对腹泻的缓解效果。

5-Fu 造模剂量：175 mg/kg；单次给药，腹腔注射（ip.）；

待测试化合物（胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联用）的给药方式：单次给药，灌胃给药，于腹腔注射 5-FU 前各时间点提前给待测试化合物。5-FU 给药前 1h 给药待测试化合物，然后 1h 时腹腔注射一定量的 5-FU，注射 5-FU 后 7h，再一次给药待测试化合物。

将所述小鼠饲养适应一周后，将其分组，每组 10 只，进行给药试验。

空白组小鼠注射 0.9%NaCl，通过观察腹泻等级变化、摄食量、体重变化来判断效果。腹泻的严重程度按以下标准评分，0：正常大便，1：软便，2：微湿软便，3：湿润、未成形大便，有中度的肛周染色，4：水样大便伴严重的肛周毛染色。以各腹泻发生率评分（0～4 分）

和平均腹泻评分评价腹泻的严重程度；最终发现建模后腹泻模型均在 3 级左右，模型稳定，符合实验需求。

将 5-FU 溶解在 0.9%NaCl 溶液中，模型组及治疗组的小鼠均腹腔注射给药量为 175mg/kg/d，三天后建模完成。在注射给药 5-FU 建模的同时，灌胃给药胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药，待测试化合物用 5%DMSO+1%HPMC 的 PBS 溶液溶解。选用化合物的给药频率及给药剂量如表 10 所示。每天称体重，统计体重变化（Δ%BW，表中体重变化记录的是第 6 日的数值）；每天称取食物重量，以计算摄食量。每天观察各小鼠的临床状态，例如活动、腹泻、毛发、打架情况等。6 天后试验结束，统计分析结果。

表 10 胸苷衍生物或胸苷衍生物与尿苷衍生物联合给药后小鼠腹泻情况、摄食量、存活数和体重变化（Δ%BW）统计表

实施例	药物	剂量	待测试化合物	给药剂量	实验时间（天）	腹泻平均等级	存活数	Δ%BW（第 6 日）
124	5-FU	175 mg/kg；单次给药，腹腔注射	-	-	6	3	100%	-4.96% ± 0.74%
125			T33	50 mpk（灌胃给药）	6	1	100%	4.18% ± 0.56%
126			T36	50 mpk（灌胃给药）	6	1.6	100%	2.25% ± 0.54%
127			T45	15 mpk（灌胃给药）	6	1.4	100%	-0.34% ± 0.36%
128			T49	15 mpk（灌胃给药）	6	0.75	80%	-1.97% ± 0.67%
129			T48	15 mpk（灌胃给药）	6	1.3	100%	-1.97% ± 0.67%
130			T50	50 mpk	6	1.1	100%	2.08% ±

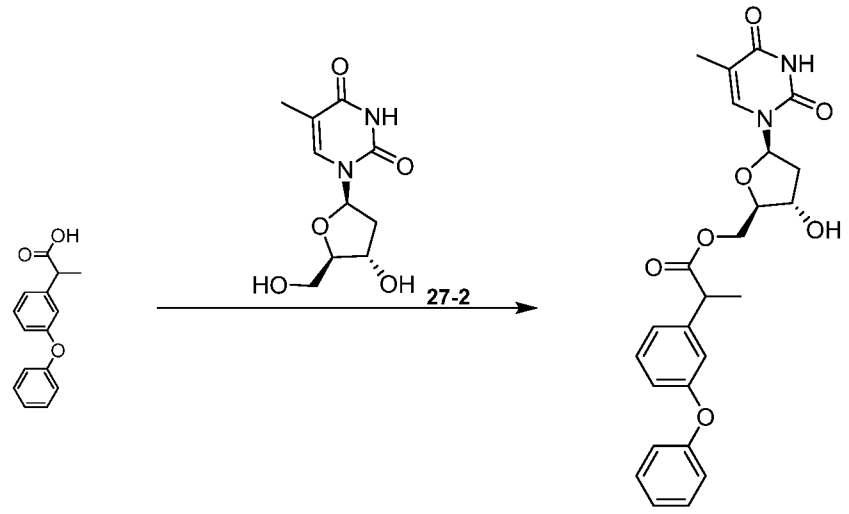
				（灌胃给药）				0.86%
131			T33+U19	50 mpk+80 mpk（灌胃给药）	6	1.25	80%	1.92% ± 0.81%

结果如表 10 和图 24 所示，图 24 中各组的化合物的浓度对应表 10 的浓度。从结果（表 10 和图 25）可以看出，胸苷衍生物单用或者胸苷衍生物和尿苷衍生物联合应用，均可有效地降低 5FU 药物引起的腹泻等级，同时给药组小鼠的生存状态、摄食量和体重变化上也较未使用胸苷衍生物和/或胸苷衍生物的模型组有明显改善。

实施例 132 化合物制备

本实施例列举了 T25 至 T50、U14 至 U21 中代表性的几种化合物的制备方法，其他未列举的化合物制备采用相应的反应物，在相同的条件下制备。

（1）((2R，3S，5R）-3-羟基-5-（5-甲基-2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）四氢呋喃-2-基）2-（3-苯氧基苯基）丙酸甲酯（T27）的合成

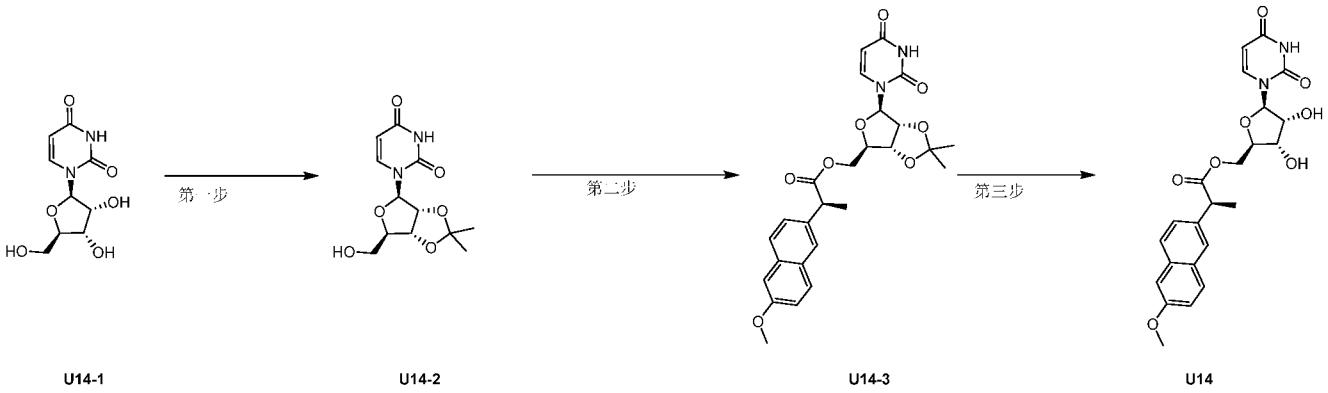


27-1 T27

向 2-[3-(苯氧基)苯基]丙酸(0.5 g, 2.1 mmol)的二氯甲烷(10 mL) 溶液中逐滴加入草酰氯(310 mg, 2.5 mmol)。25 °C 下搅拌 3 小时。减压蒸馏除去溶剂得到黄色固体。0 °C 下向 β-胸苷(1.0 g, 4.2 mmol) 的二氯甲烷(10 mL)和吡啶(10mL)溶液中加入上述黄色固体，搅拌 1 小时。25 °C 搅拌 12 小时。旋蒸去除溶剂，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。有机相收

集，无水硫酸钠干燥，过滤，旋蒸去除溶剂。硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)后得到粗产物，进一步通过制备 HPLC 纯化得到化合物（(2R，3S，5R）-3-羟基-5-（5-甲基-2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）四氢呋喃-2-基）2-（3-苯氧基苯基）丙酸甲酯(192.9 mg)。LCMS: MS (ESI) m/z $[M+H]^+$= 476.2。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.46 – 11.16 (m, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 4H), 7.22-7.10 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05-6.90 (m, 3H), 6.96-6.80 (m, 1H), 6.24-6.09 (m, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 3H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.94 – 3.80 (m, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.45-1.35 (m, 3H)。

（2）((2R，3S，4R，5R）-5-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基）甲基-2-（6-甲氧基萘-2-基）丙酸酯（U14）



第一步，1-((3aR，4R，6R，6aR）-6-（羟甲基）-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧醇-4-基）嘧啶-2,4（1H，3H）-二酮的合成

0 °C 下向 β-胸苷(750.0 g, 0.5 mol, 1.0 eq)和对甲基苯磺酸(52.9 g, 51.2 mmol, 0.1 eq)的丙酮(18.0 L)溶液中加入 2,2-二甲氧基丙烷(352.0 g, 563.0 mmol, 68.9 mL, 1.1 eq)。混合物 56 °C 下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，加入碳酸氢钠(46.4 g, 92.1 mmol)，25 °C 下搅拌 0.5 小时。混合物减压浓缩，粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 1-[(3aR，4R，6R，6aR）-6-（羟甲基）-2,2-二甲基-3a，4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧醇-4-基]嘧啶-2,4-二酮(800.0 g). LC-MS: $(M+H)^+$, 284.9。

第二步，((3aR，4R，6R，6aR）-6-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧基-4-基）甲基-2-（6-甲氧基萘-2-基）丙酸酯的合成

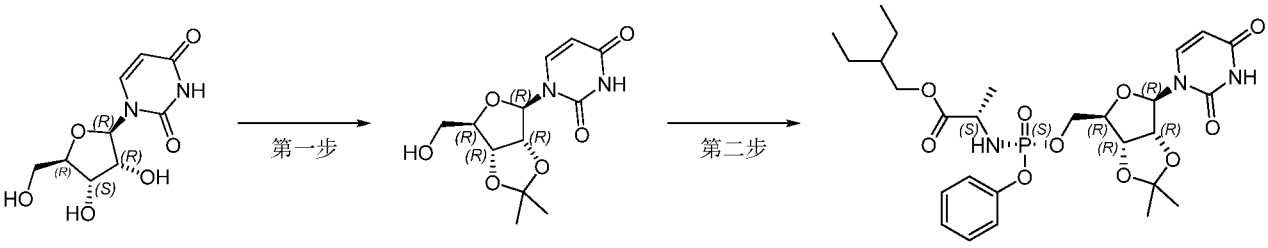
-30 °C 下向 1-[（3aR，4R，6R，6aR）-6-（羟甲基）-2,2-二甲基-3a，4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧醇-4-基]嘧啶-2,4-二酮(188 g, 662 mmol, 1.0 eq)的吡啶(2.0 L)溶液中逐滴加入（2S）-2-（6-甲氧基-2-萘基）丙酰氯(168 g, 676 mmol, 1.02 eq)的二氯甲烷(500 mL)溶液。反应液-30 °C 搅拌 4 小时，升温至 25 °C，加入水(10 mL)淬灭，减压浓缩，粗产物加入乙酸乙酯(400 mL)，

盐酸水溶液(200 mL*3, 1 M)清洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产物。醋酸异丙酯(4.0 L)重结晶得到[（3aR，4R，6R，6aR）-4-（2,4-二氧嘧啶-1-基）-2,2-二甲基-3a，4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧基-6-基]甲基（2S）-2-（6-甲氧基-2-萘基）丙酸酯(160 g, 96.4% purity)。

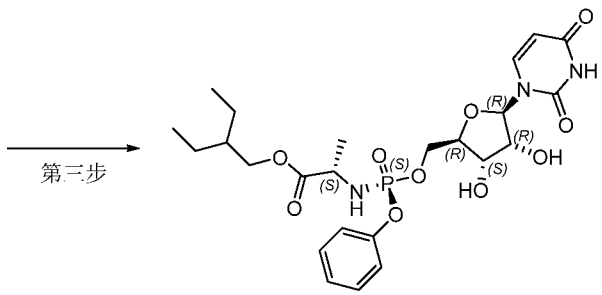
第三步，（（2R，3S，4R，5R）-5-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基）甲基-2-（6-甲氧基萘-2-基）丙酸酯的合成

25 °C 下，向[（3aR，4R，6R，6aR）-4-（2,4-二氧嘧啶-1-基）-2,2-二甲基-3a，4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧基-6-基]甲基（2S）-2-（6-甲氧基-2-萘基）丙酸酯(150 g, 302 mmol, 1.0 *eq*) 的水(225 mL)溶液中加入三氟乙酸(225 mL)。25 °C 搅拌 1 小时。混合物加水(500 mL)稀释后过滤得到固体粗产品。乙酸异丙酯重结晶得到（2R，3S，4R，5R）-5-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基）甲基-2-（6-甲氧基萘-2-基）丙酸酯(95 g, 98.6% purity)。白色固体。LC-MS: $(M+H)^+$, 457.1。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ (ppm) 11.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 5.80-5.58 (M, 1H), 5.62-5.47 (m, 1H), 4.41-4.20 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 3.84-3.89 (m, 4H), 3.79-3.82 (m, 1H), 1.48 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

（3）2-乙基丁基（（S）-（2R，3S，4R，5R）-5-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-3,4-二羟四氢呋喃-2-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯（U21）的合成



U21-1 U21-2 U21-3



U21

第一步，1-（（3aR，4R，6R，6aR）-6-（羟甲基）-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧醇-4-基）嘧啶-2,4（1H，3H）-二酮的合成

在尿嘧啶-1-B-D-呋喃核糖苷(1.0 g, 4.1 mmol)的丙酮(50 mL)溶液中逐滴加入硫酸(0.5 mL)，25 °C下搅拌 1 小时。反应液用三乙胺中和，浓缩得到粗产品，硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)

纯化得到 1-（(3aR，4R，6R，6aR）-6-（羟甲基）-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧醇-4-基）嘧啶-2,4（1H，3H）-二酮(1.2 g)。

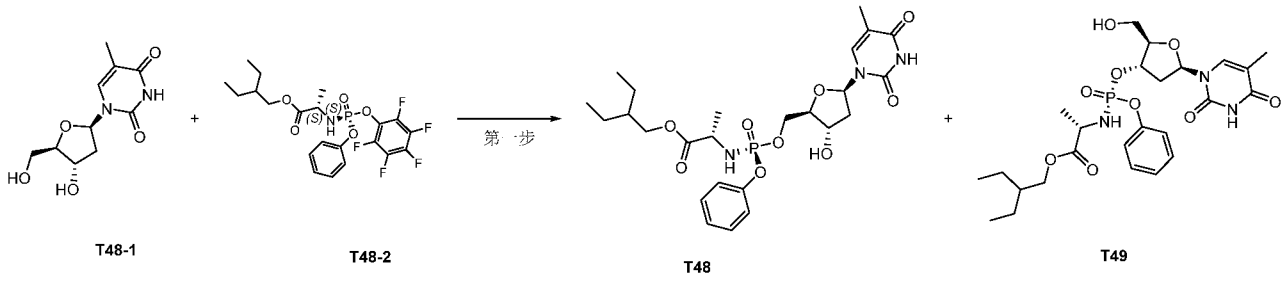
第二步，2-乙基丁基（(S）-（3aR，4R，6R，6aR）-6-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-2,2-二甲基四氢糠醛[3,4-d][1,3]二氧基-4-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯的合成

25 ℃下向 N-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)苯氧基磷酰基]-L-丙氨酸异丙酯(418 mg, 0.84 mmol, 1.2 eq) 和 1-（(3aR，4R，6R，6aR）-6-（羟甲基）-2,2-二甲基四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧醇-4-基）嘧啶-2,4（1H，3H）-二酮 (200 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq) 的乙腈(20 mL)溶液中加入无水氯化镁(67 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq)。反应液 50 ℃下搅拌十分钟，之后 N,N-二甲基乙二胺(227 mg, 1.76 mmol, 2.5 eq)逐滴滴入。反应液 50 ℃下搅拌 2 小时。加入水(50 mL)淬灭，乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL)清洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压旋蒸除去溶剂，硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化得到 2-乙基丁基（(S）-（3aR，4R，6R，6aR）-6-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-2,2-二甲基四氢糠醛[3,4-d][1,3]二氧基-4-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯(400 mg)。

第三步，2-乙基丁基（(S）-（2R，3S，4R，5R）-5-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-3,4-二羟四氢呋喃-2-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯

向 2-乙基丁基（(S）-（3aR，4R，6R，6aR）-6-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-2,2-二甲基四氢糠醛[3,4-d][1,3]二氧基-4-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯(400 mg, 67.2 mmol, 1.0 eq)的水(1 mL)中加入三氟乙酸(4 mL)。反应液 25 ℃搅拌 2 小时。之后反应液减压浓缩，通过制备 HPLC 纯化得到 2-乙基丁基（(S）-（2R，3S，4R，5R）-5-（2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）-3,4-二羟四氢呋喃-2-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯(99.8 mg)。LCMS: MS (ESI) m/z $[M+H]^+$= 556.1。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 3H), 6.22-6.00 (m, 1H), 5.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.59-5.48 (m, 1H), 5.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.37-5.10 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.04 – 3.81 (m, 6H), 1.45 (m, 1H), 1.35 – 1.19 (m, 7H), 0.82 (t, J = 8.0 Hz, 6H)。

（4）2-乙基丁基（(S）-（2R，3S，5R）-3-羟基-5-（5-甲基-2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）四氢呋喃-2-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯（T48）和 2-乙基丁基（(S）-（2R，3S，5R）-2-（羟甲基）-5-（5-甲基-2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）四氢呋喃-3-基）氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯（T49）的合成



T48-1 T48-2 T48 T49

0 ℃下向 β-胸苷(200 mg, 0.82 mmol, 1.0 eq)的 DMF(10 mL)溶液中缓慢加入叔丁基氯化酶(0.8 mL, 1 M)。反应液 0 ℃下搅拌 0.5 小时，室温搅拌 30 分钟。之后缓慢加入 N-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)苯氧基磷酰基]-L-丙氨酸异丙酯(409 mg, 0.83 mmol, 1.0 eq)的 DMF(1 mL)溶液。反应液 25 ℃下搅拌 12 小时。之后反应液用饱和氯化铵水溶液(30 mL)淬灭，乙酸乙酯(20 mL*3)萃取，有机相用饱和食盐水(10 mL)清洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗产品。经制备 HPLC 和制备 SFC 得到 2-乙基丁基（（S）-（2R，3S，5R）-3-羟基-5-（5-甲基-2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）四氢呋喃-2-基）甲氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯(95.7 mg) LCMS：MS (ESI) m/z = 554.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 7.49 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 3H), 6.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10-5.97 (M, 1H), 5.39 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 2H), 4.13 – 4.03 (m, 1H), 4.00 – 3.77 (m, 4H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.78-1.70 (M, 3H), 1.44 (m, 1H), 1.34 – 1.18 (m, 7H), 0.82 (t, J = 8.0 Hz, 6H).

2-乙基丁基（（S）-（2R，3S，5R）-2-（羟甲基）-5-（5-甲基-2,4-二氧基-3,4-二氢嘧啶-1（2H）-基）四氢呋喃-3-基）氧基）（苯氧基）磷酰基）-L-丙氨酸酯(57.0 mg)。LCMS： MS (ESI) m/z = 554.3 $[M+H]^+$。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.32 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.08 (m, 3H), 6.22 – 6.04 (m, 2H), 5.21 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.79 (m, 4H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 1.77 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.36 – 1.19 (m, 7H), 0.89 – 0.77 (m, 6H)。

各化合物的结构检测结果如表 11 所示。

表 11 衍生物结构检测结果

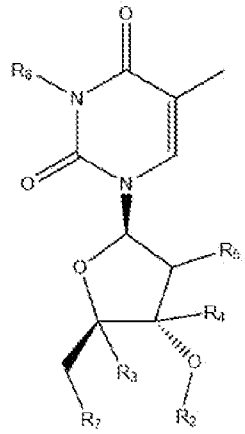
衍生物结构	Ms($M+H^+$)	衍生物结构	Ms($M+H^+$)	衍生物结构	Ms($M+H^+$)
T25	455.1	T38	582.1	U14	457.0
T26	540.2	T39	519.9	U15	471.1
T27	467.0	T40	581.1	U16	407.0
T28	469.0	T41	455.0	U17	484.1
T29	469.0	T42	455.0	U18	669.2

T30	431.2	T43	467.2	U19	719.1
T31	431.2	T44	431.1	U20	881.2
T32	431.2	T45	482.0	U21	556.2
T33	479.1	T46	691.2		
T34	480.1	T47	619.2		
T35	518.5	T48	554.1		
T36	482.0	T49	554.0		
T37	405.1	T50	479.1		

权 利 要 求 书

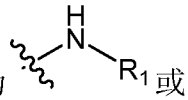
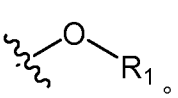
1. 胸苷衍生物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症，其中所述胸苷衍生物在脱氧核糖上的至少一个羟基氢被取代。

2. 根据权利要求 1 中所述的用途，其中所述胸苷衍生物包含式（I）的结构，或其药学上可接受的盐、溶剂、水合物、前药形式及其立体异构体：

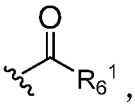


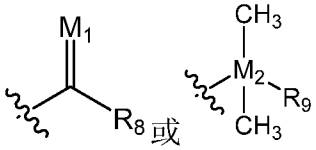
，式（I）

其中，R_2、R_3、R_4、R_5、R_6 和 R_7 不同时为氢。

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中，R_7 为  或  。

4. 根据权利要求 2-3 中任一项所述的用途，其中，R_6 为氢。

5. 根据权利要求 2-3 中任一项所述的用途，其中，R_6 为  ，其中所述 R_6^1 为 C1 至 C6 的烷基。

6. 根据权利要求 2-5 中任一项所述的用途，其中，R_1，R_2 和 R_3 中的任意一个独立地为  或 ，其中，M_1 为氧或硫，并且 R_8 包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C_1 至 C_5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2 为硅或碳，并且 R_9 包含选自下组的基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基，

R_9选自下组：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基或苯甲基。

7. 根据权利要求 2-6 中任一项所述的用途，其中 R_1，R_2 或 R_3 各自独立地选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6 和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基。

8. 根据权利要求 7 所述的用途，其中 R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7 和 R_8^8 中的任意一个独立地选自氢、C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、C1 至 C5 的杂环烷基、苯基和苯甲基。

9. 根据权利要求 7-8 中任一项所述的用途，其中 R_8^1 选自下组：甲基、乙基、丙基、丁基、环戊烷基、环丙烷基和苯甲基。

10. 根据权利要求 7-9 中任一项所述的用途，其中 R_8^2 选自下组：环丙基、丙基、丁基、戊基、苯基和苯甲基。

11. 根据权利要求 7-10 中任一项所述的用途，其中 R_8^3 为氢。

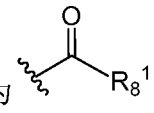
12. 根据权利要求 7-11 中任一项所述的用途，其中 R_8^4 选自下组：环丙基、环戊基和苯基。

13. 根据权利要求 6-12 任一项所述的用途，其中 R_9 为丁基。

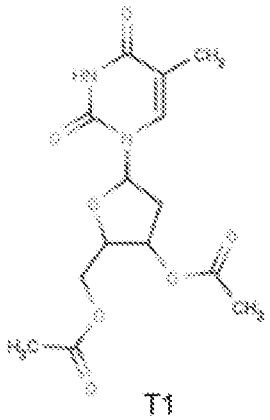
14. 根据权利要求 2-13 任一项所述的用途，其中 R_3 为氢。

15. 根据权利要求 2-14 任一项所述的用途，其中 R_4 为氢。

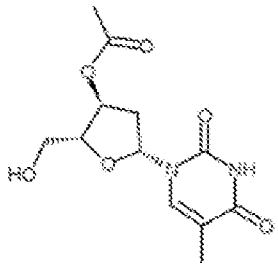
16. 根据权利要求 2-15 任一项所述的用途，其中 R_5 为氢。

17. 根据权利要求 2-16 中任一项所述的用途，其中 R_1 和/或 R_2 为  ，其中，R_8^1 包含选自下组的一中或多种基团：C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 硅烷基、C1 至 C6 烷氧基、C1 至 C6 烷基硝基、C3 至 C7 环烷基、C3 至 C7 环烷基硝基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 烷氧基芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基。

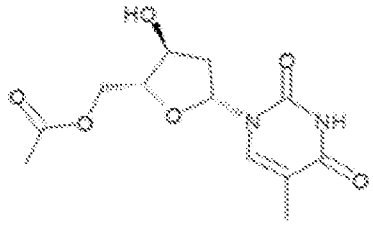
18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物为选自下组中的一种或多种：



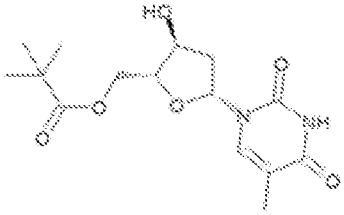
T1、



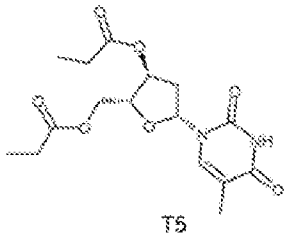
T2、



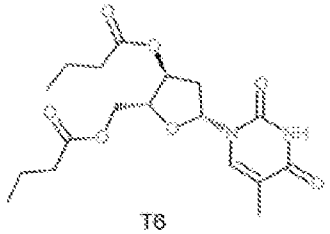
T3、



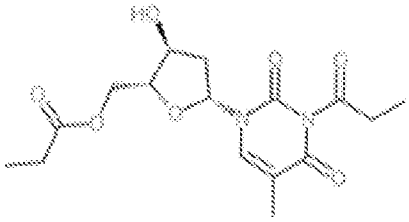
T4、



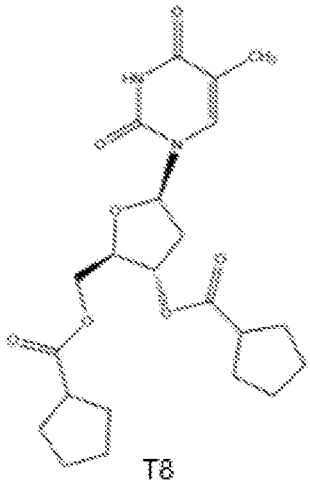
T5、



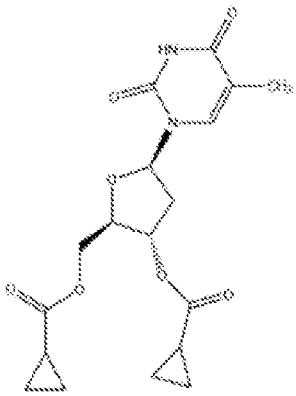
T6、



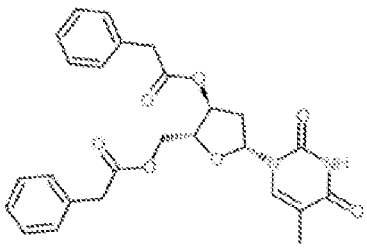
T7、



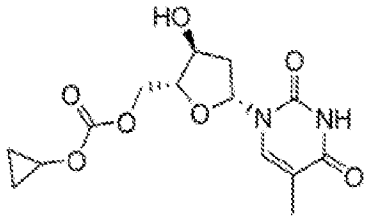
T8、



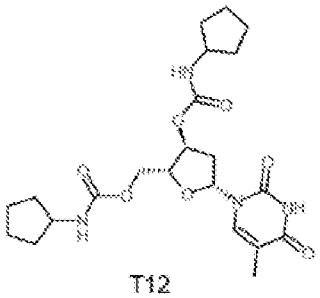
T9、



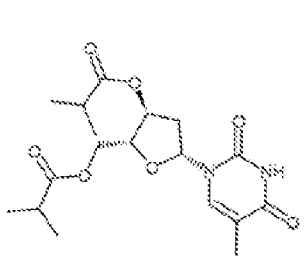
T10、

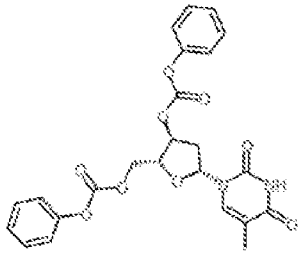


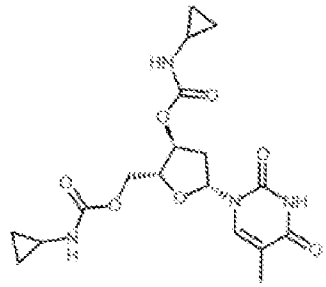
T11、

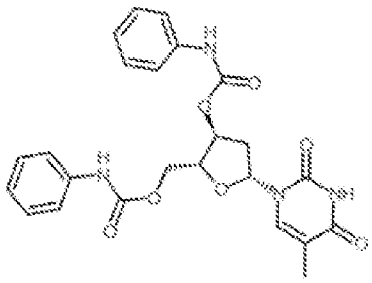


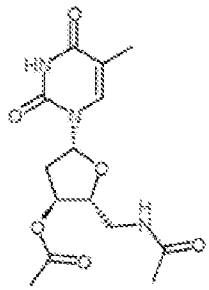
T12、

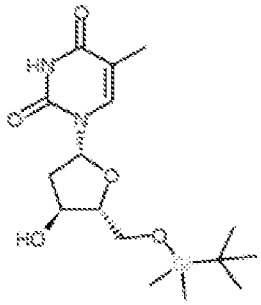

T13、

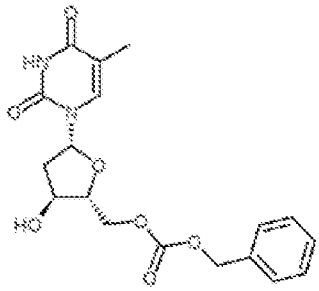

T14、

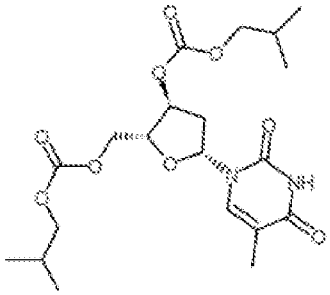

T15、

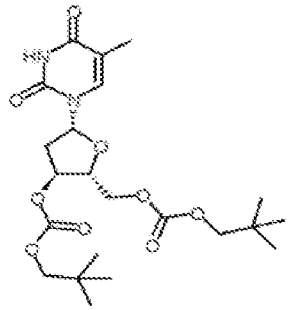

T16、

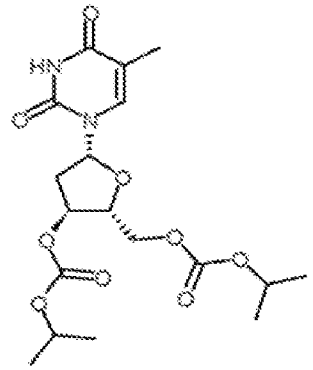

T17、

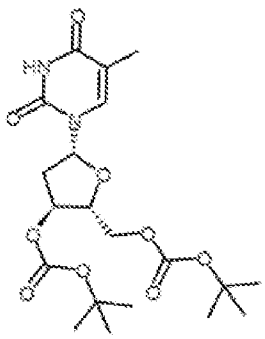

T18、

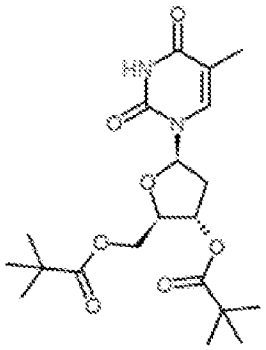

T19、


T20、

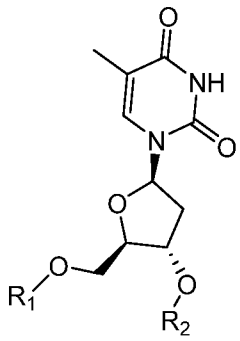

T21、


T22、


T23和


T24。

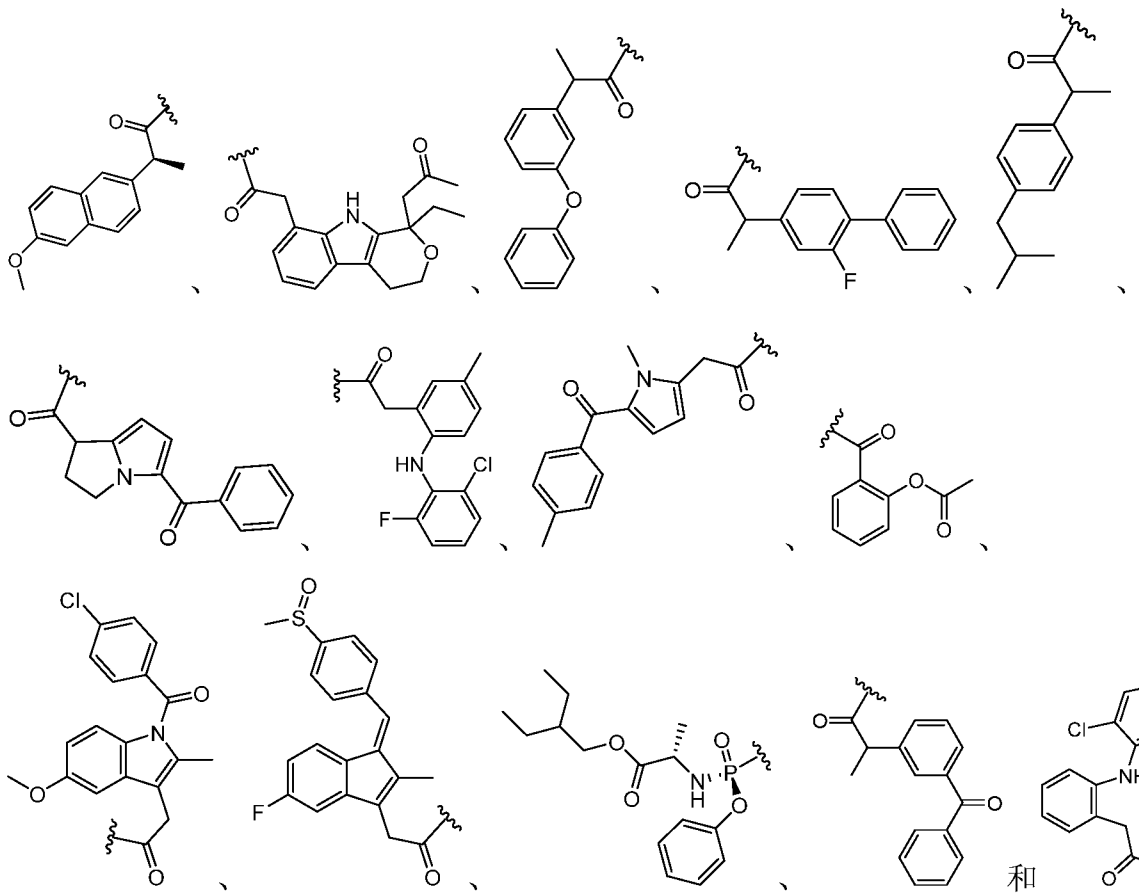
19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物包含式（II）所示的结

构：  ，式（II），其中，R_1 和 R_2 中的至少一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。

20. 根据权利要求 19 所述的用途，其中所述 NSAID 部分包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。

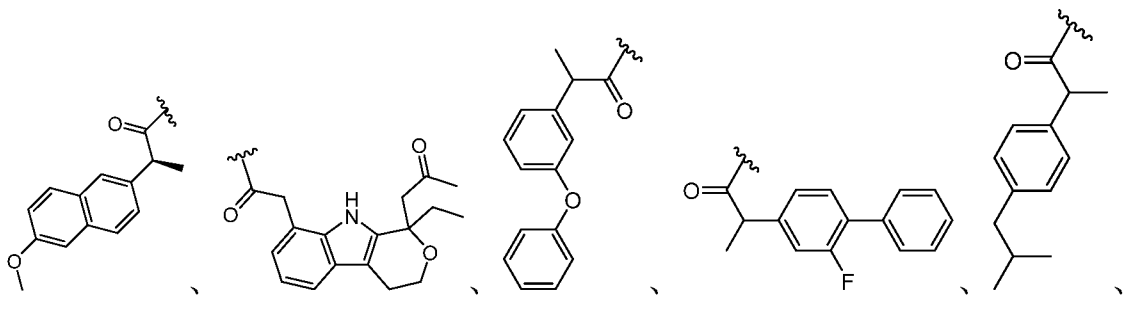
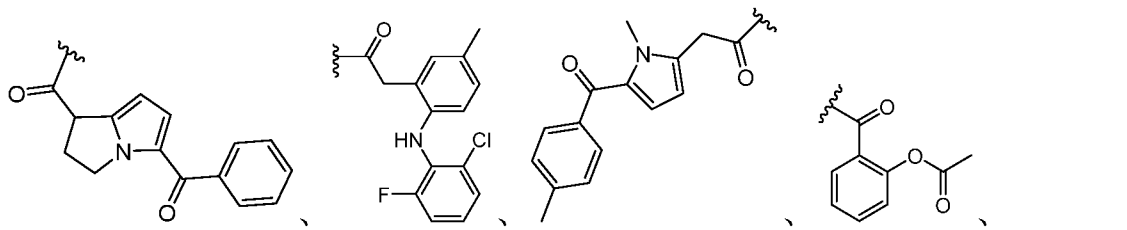
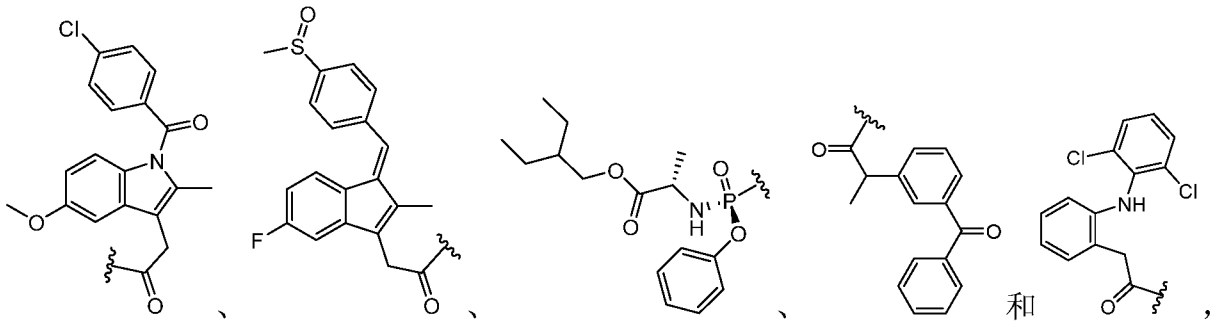
21. 根据权利要求 19-20 中任一项所述的用途，其中 R_1 或 R_2 为氢。

22. 根据权利要求 19-21 中任一项所述的用途，其中 R_1 为选自下组中的任意一种基团：



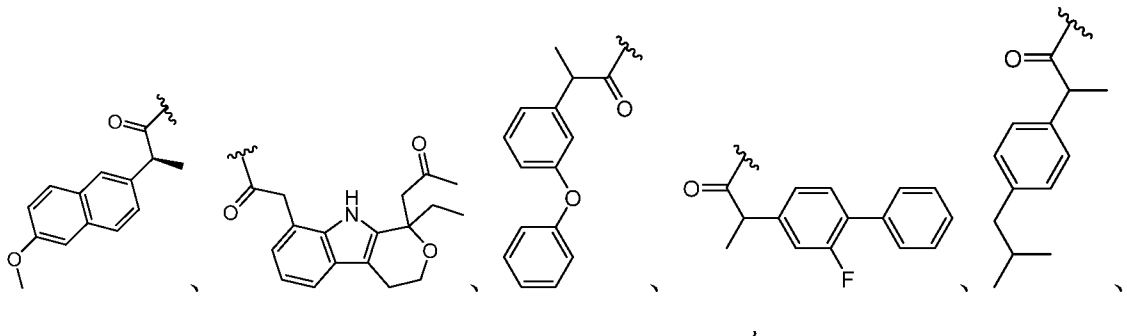
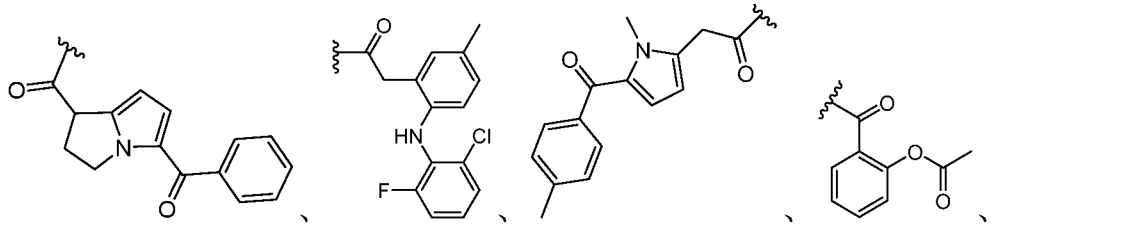
且 R_2 为氢。

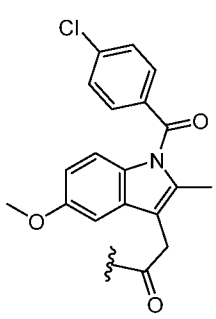
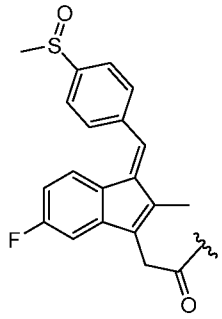
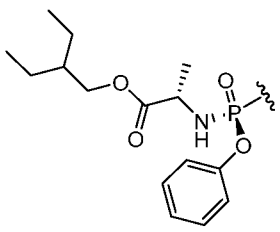
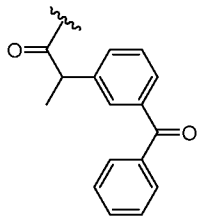
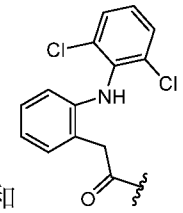
23. 根据权利要求 19-22 中任一项所述的用途，其中 R_2 为选自下组中的任意一种基团：

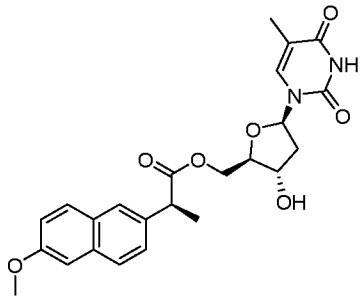
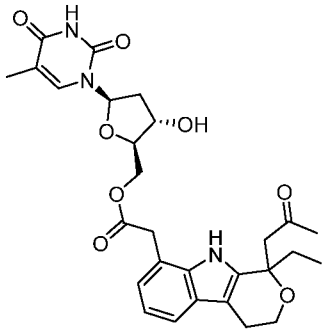
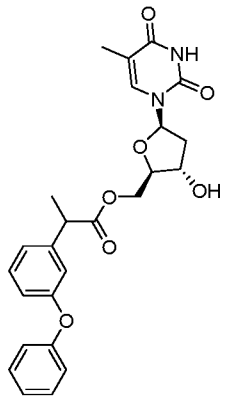
且 R_1 为氢。

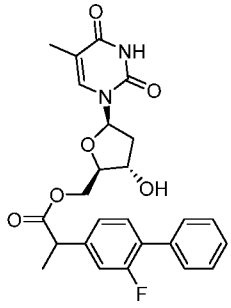
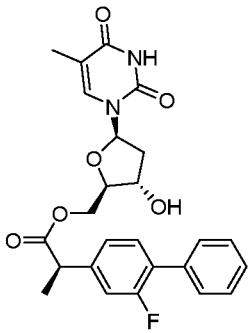
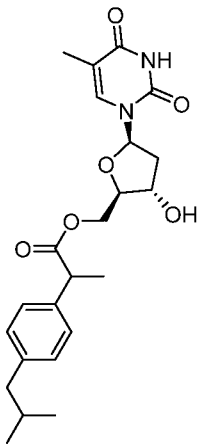
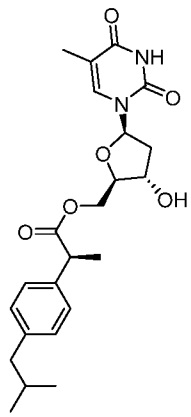
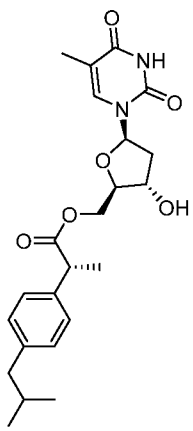
24. 根据权利要求 19-23 中任一项所述的用途，其中 R_1 和 R_2 各自独立地为选自下组中的任意一种基团：

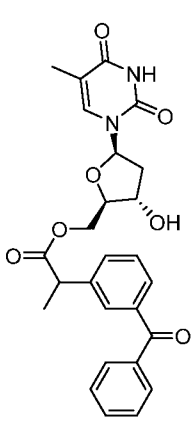




、 
、 
、 
和 
。

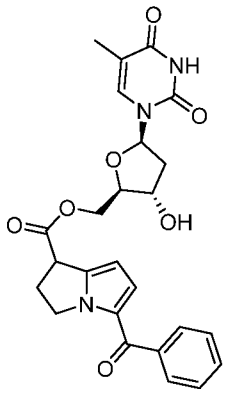
25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物为选自下组中的一种或多种：


T25 、 
T26 、 
T27 、

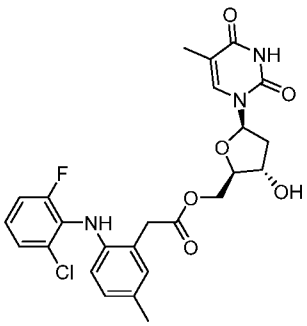

T28 、 
T29 、 
T30 、 
T31 、 
T32 、



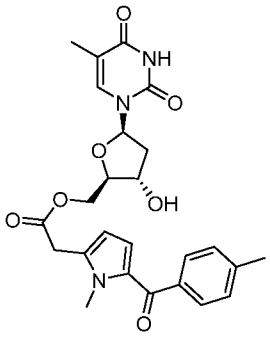
T33、



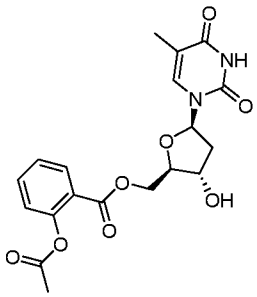
T34、



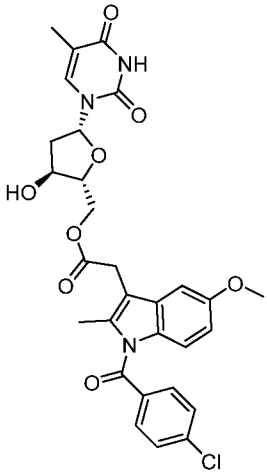
T35、



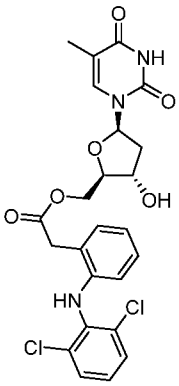
T36、



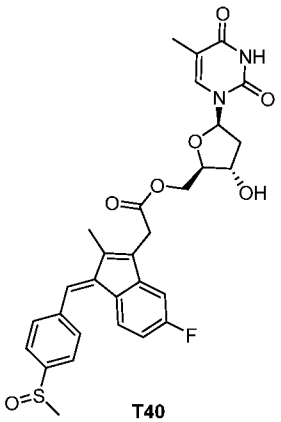
T37、



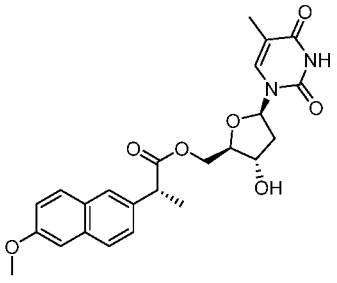
T38、



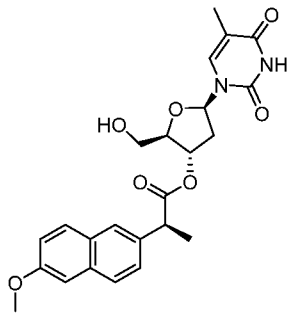
T39、



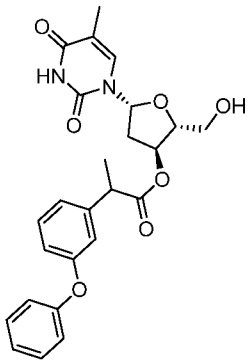
T40、



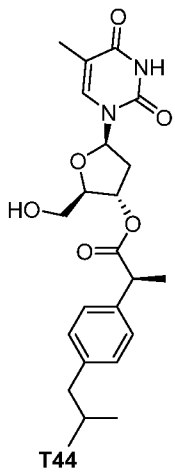
T41、



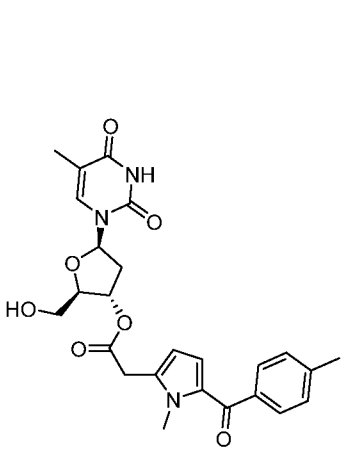
T42、



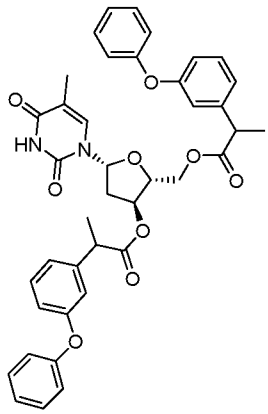
T43、



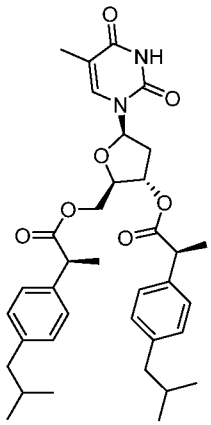
T44、



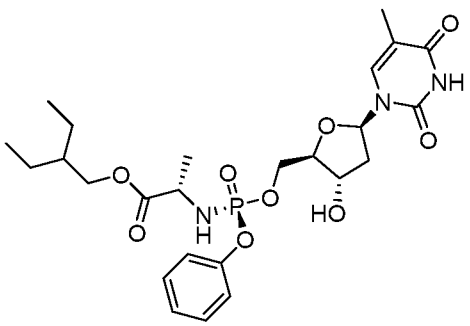
T45、



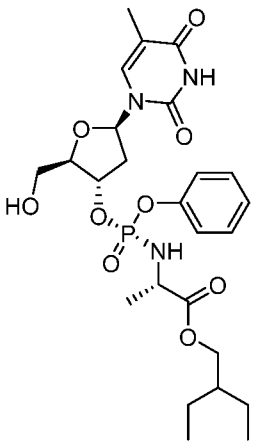
T46、



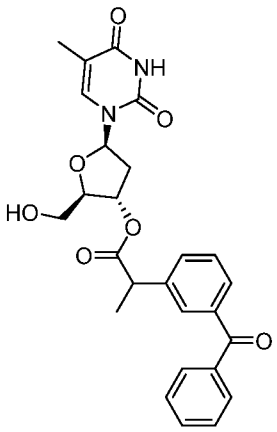
T47、



T48、



T49 和



T50。

26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的用途，其中所述化疗药物用于治疗癌症。

27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的用途，其中所述化疗药物包括嘧啶核苷类似物或其前药。

28. 根据权利要求 1-27 中任一项所述的用途，其中所述化疗药物包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体。

29. 根据权利要求 28 所述的用途，其中所述 5-FU 药物前体包括喃氟啶、5’-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2’-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物或 2’-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2’-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷和/或 3-脱氮杂尿苷。

30. 根据权利要求 1-29 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症由施用所述化疗药物引起。

31. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包

括与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的四肢疾病或病症、与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症、与施用化疗药物相关的神经系统疾病或病症、与施用化疗药物相关的五官疾病或病症和/或与施用化疗药物相关的胃肠道疾病或病症。

32. 根据权利要求 31 所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症包括皮肤、四肢、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症。

33. 根据权利要求 32 所述的用途，其中所述皮肤、四肢、五官和/或胃肠道中与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的所述疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的所述疾病或病症，且其中所述内皮细胞病变和/或上皮细胞病变与所述施用化疗药物相关。

34. 根据权利要求 33 所述的用途，其中所述上皮细胞包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

35. 根据权利要求 1-34 中任一项所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的手足综合征和/或与施用化疗药物相关的腹泻。

36. 根据权利要求 1-35 中任一项所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

37. 根据权利要求 1-36 中任一项所述的用途，其中所述药物被制备为适用于外用给药或口服给药。

38. 根据权利要求 1-37 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.0001%（w/w）至约 50%（w/w）。

39. 根据权利要求 1-38 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 1000μM。

40. 根据权利要求 1-38 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物的给药剂量为约 15mpk 至约 300mpk。

41. 根据权利要求 1-40 中任一项所述的用途，其中所述药物中进一步包含一种或多种活性成分。

42. 根据权利要求 1-41 中任一项所述的用途，其中所述药物基本上不影响所述化疗药物的治疗效果。

43. 根据权利要求 1-42 中任一项所述的用途，其中所述受试者包含癌症患者。

44. 根据权利要求 1-43 中任一项所述的用途，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用所述化疗药物。

45. 根据权利要求 1-44 中任一项所述的用途，其中所述受试者患有或易患有所述与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

46. 根据权利要求 1-45 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症的严重程度在施用所述化疗药物之后增加。

47. 根据权利要求 1-46 中任一项所述的用途，其中在施用所述化疗药物之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。

48. 药物组合或试剂盒，其包含：1）权利要求 1-47 中任一项所述的化疗药物；以及 2）权利要求 1-47 中任一项所述的胸苷衍生物。

49. 根据权利要求 48 所述的药物组合或试剂盒，其中所述化疗药物与所述胸苷衍生物彼此不混合。

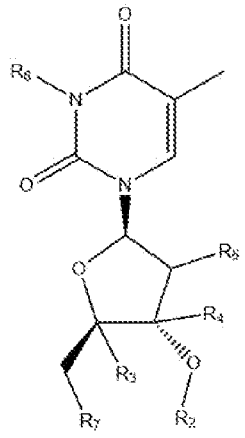
50. 根据权利要求 48-49 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中所述化疗药物与所述胸苷衍生物各自独立地存在于单独的容器中。

51. 根据权利要求 48-50 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中 2）中的所述胸苷衍生物能够预防或治疗与施用 1）中的所述化疗药物相关的疾病或病症。

52. 根据权利要求 48-51 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中 2）中的所述胸苷衍生物基本上不影响 1）中的所述化疗药物的治疗效果。

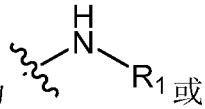
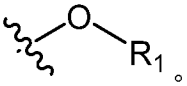
53. 根据权利要求 48-52 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中在施用 1）的所述化疗药物之前、同时或者之后施用 2）的所述胸苷衍生物。

54. 包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗受试者中与施用化疗药物相关的疾病或病症，其中所述胸苷衍生物包含式（I）的结构：

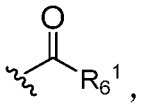


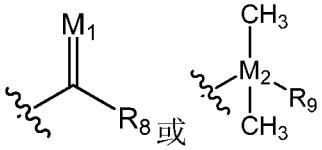
，式（I），

其中，R_2、R_3、R_4、R_5、R_6和R_7不同时为氢。

55. 根据权利要求 54 所述的用途，其中，R_7为  或  。

56. 根据权利要求 54-55 中任一项所述的用途，其中，R_6为氢。

57. 根据权利要求 54-56 中任一项所述的用途，其中，R_6为  ，其中所述R_6^1为 C1 至 C6 的烷基。

58. 根据权利要求 54-57 任一项所述的用途，其中，R_1、R_2和R_3中的任意一个独立地为  ，其中，M_1为氧或硫，并且R_8包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的C_1至C_5炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基；M_2为硅或碳，并且R_9选自下组：氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、取代或未取代的 C1 至 C5 烷基、取代或未取代的 C1 至 C5 炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基，以及，取代或未取代的芳烷基，

R_9选自下组：C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、苯基或苯甲基。

59. 根据权利要求 54-58 中任一项所述的用途，其中R_1、R_2或R_3各自独立地选自下组：–(C=O)–R_8^1、–(C=O)–OR_8^2、–(C=O) –$NR_8^3R_8^4$、–(C=S)–R_8^5、–(C=S)–OR_8^6和–(C=S)–$NR_8^7R_8^8$，其中R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、 R_8^7 和R_8^8中的任意一个独立地包含选自下组的一中或多种基团：氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基。

60. 根据权利要求 59 所述的用途，其中R_8^1、R_8^2、R_8^3、R_8^4、R_8^5、R_8^6、R_8^7和R_8^8中的任意一个独立地选自氢、C1 至 C5 烷基、C1 至 C5 的环烷基、C1 至 C5 的杂环烷基、苯基和苯甲基。

61. 根据权利要求 59-60 中任一项所述的用途，其中R_8^1包含选自下组的一中或多种基团：甲基、乙基、丙基、丁基、环戊烷基、环丙烷基和苯甲基。

62. 根据权利要求 59-61 中任一项所述的用途，其中R_8^2包含选自下组的一中或多种基团：环

丙基、丙基、丁基、戊基、苯基和苯甲基。

63. 根据权利要求 59-62 中任一项所述的用途，其中 R_8^3 为氢。

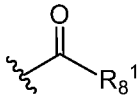
64. 根据权利要求 59-63 中任一项所述的用途，其中 R_8^4 选自下组：环丙基、环戊基和苯基。

65. 根据权利要求 59-64 中任一项所述的用途，其中 R_9 为丁基。

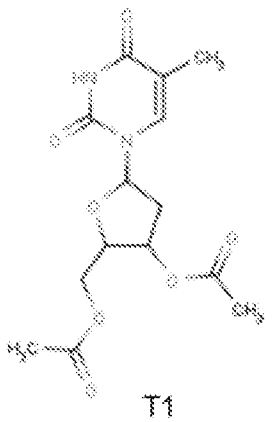
66. 根据权利要求 59-65 中任一项所述的用途，其中 R_3 为氢。

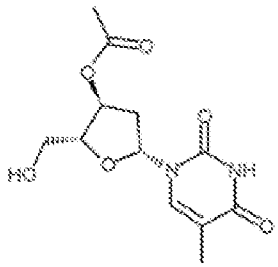
67. 根据权利要求 59-66 中任一项所述的用途，其中 R_4 为氢。

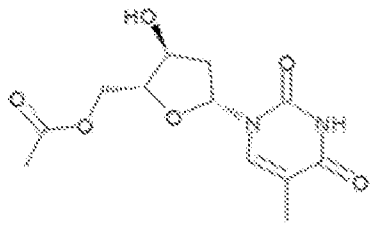
68. 根据权利要求 59-67 中任一项所述的用途，其中 R_5 为氢。

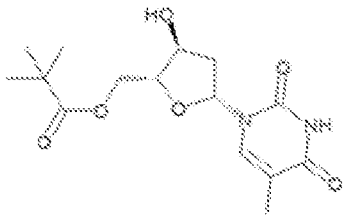
69. 根据权利要求 59-68 中任一项所述的用途，其中 R_1 和/或 R_2 为  ，其中，R_8^1 包含选自下组中的一种或多种基团：C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 硅烷基、C1 至 C6 烷氧基、C1 至 C6 烷基硝基、C3 至 C7 环烷基、C3 至 C7 环烷基硝基、C4 至 C7 芳香基、C4 至 C7 烷氧基芳香基和/或 C4 至 C7 杂芳基。

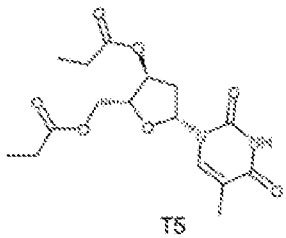
70. 根据权利要求 54-69 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物为选自下组中的一种或多种：

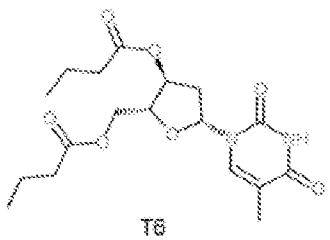

T1、

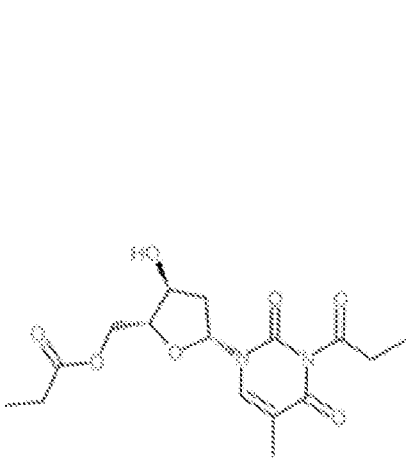

T2、


T3、

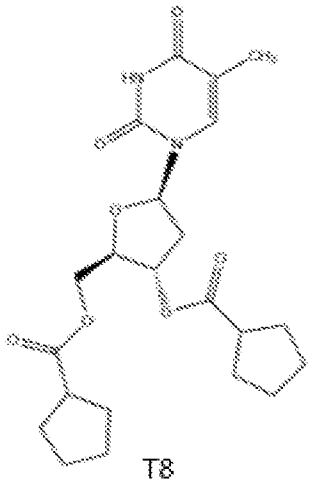

T4、


T5、

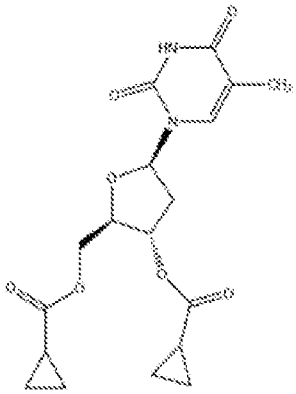

T6、



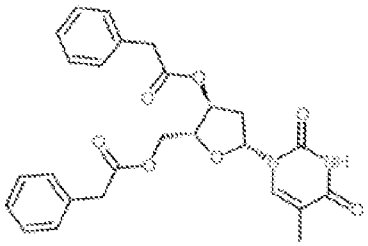
T7、



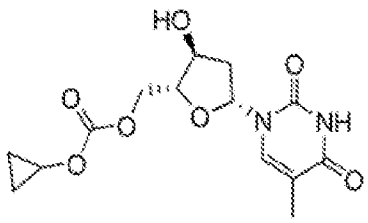
T8、



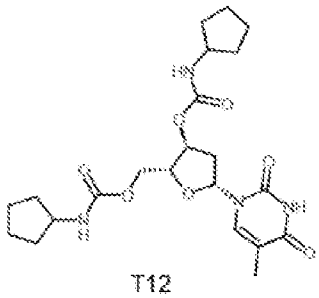
T9、



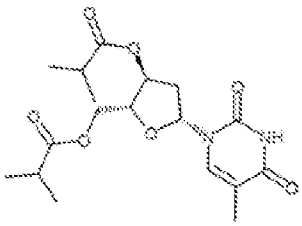
T10、



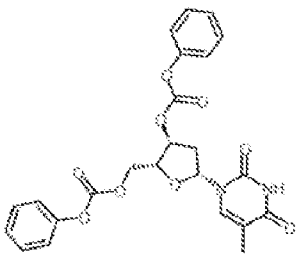
T11、



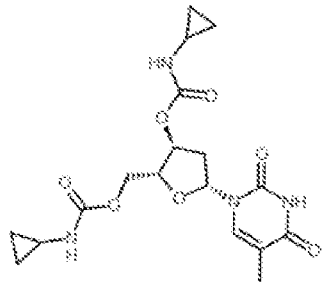
T12、



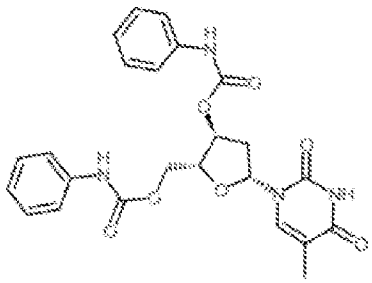
T13、



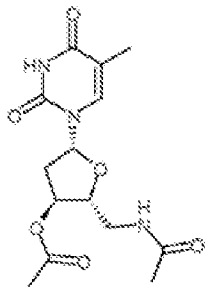
T14、



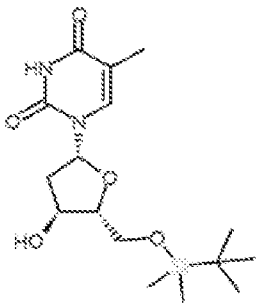
T15、



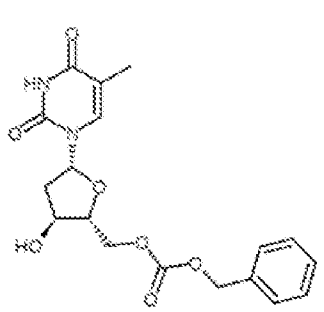
T16、

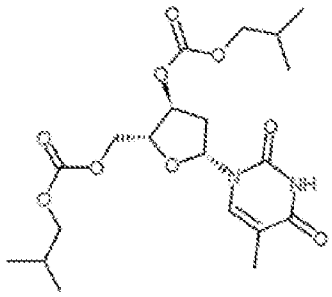


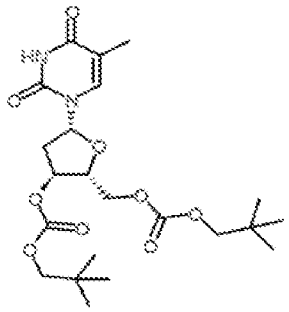
T17、

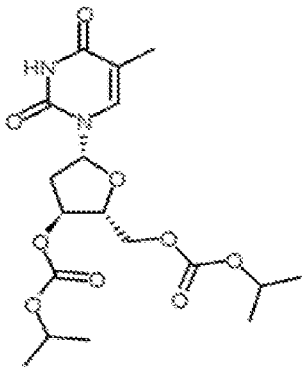


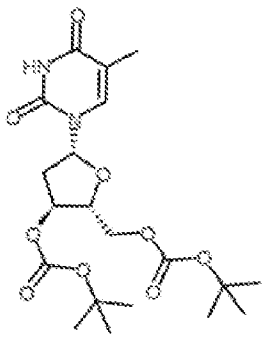
T18、

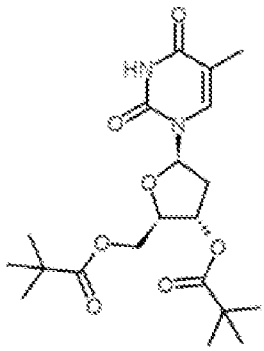

T19、


T20、

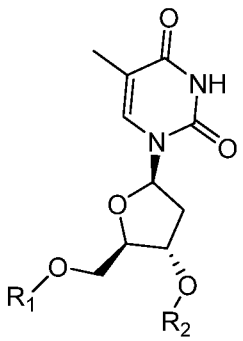

T21、


T22、


T23和


T24。

71. 根据权利要求 54-63 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物包含式（II）所示的结构



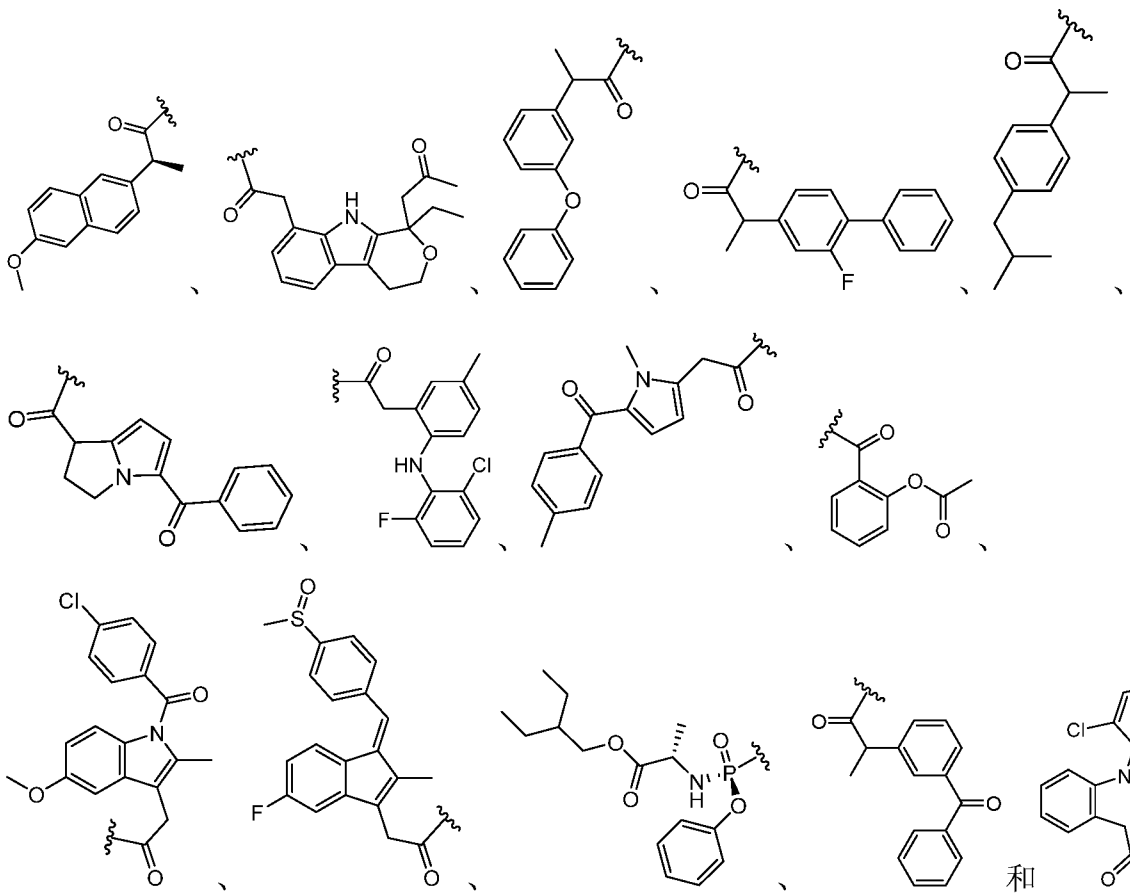
，式（II），其中，R_1 和 R_2 中的至少一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。

72. 根据权利要求 71 所述的用途，其中所述 NSAID 包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。

73. 根据权利要求 71-72 中任一项所述的用途，其中 R_1 或 R_2 为氢。

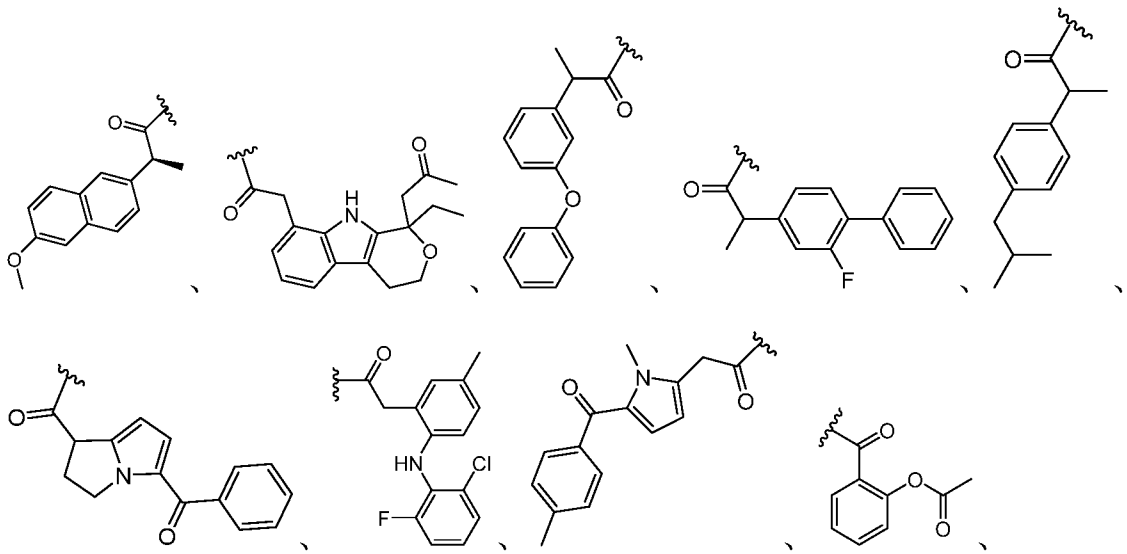
74. 根据权利要求 71-73 中任一项所述的用途，其中 R_1 和 R_2 不同时为氢。

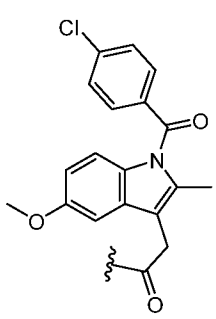
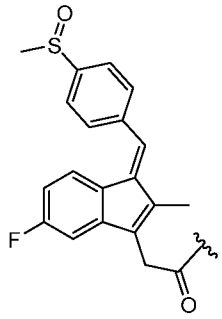
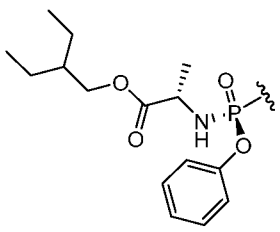
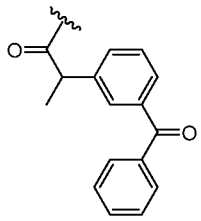
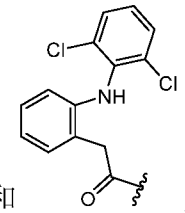
75. 根据权利要求 71-74 中任一项所述的用途，其中 R_1 为选自下组中的任意一种基团：



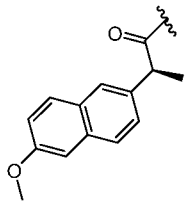
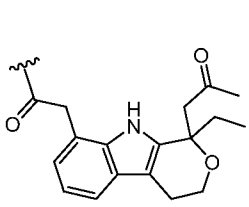
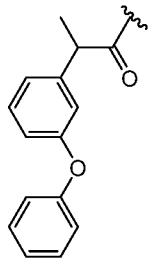
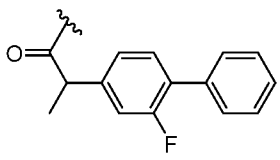
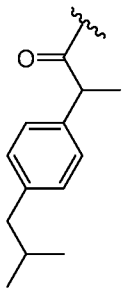
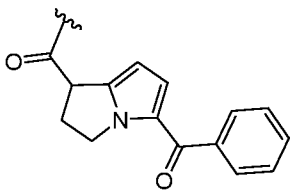
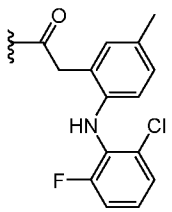
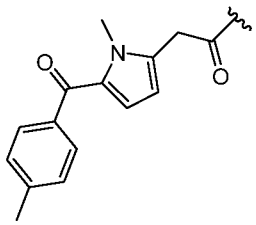
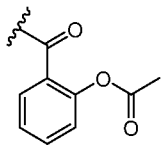
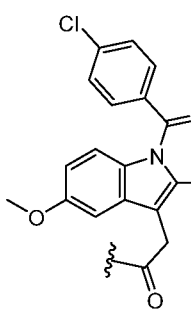
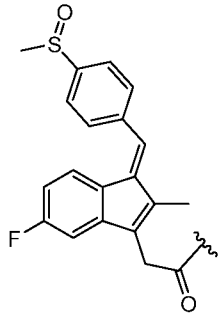
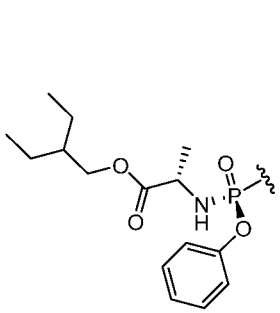
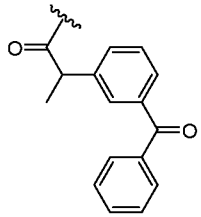
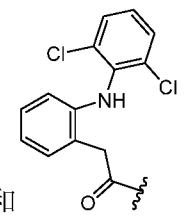
且 R_2 为氢。

76. 根据权利要求 71-74 所述的用途，其中 R_2 为选自下组中的任意一种基团：

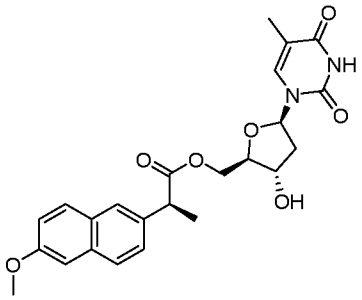


 、  、  、  和  ，且 R_1 为氢。

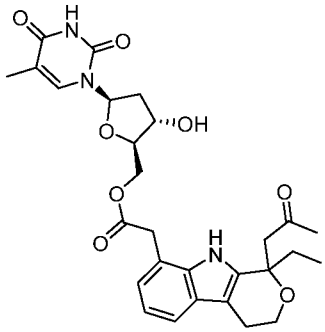
77. 根据权利要求 71-74 中任一项所述的用途，其中 R_1 和 R_2 各自独立地为选自下组中的任意一种基团：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

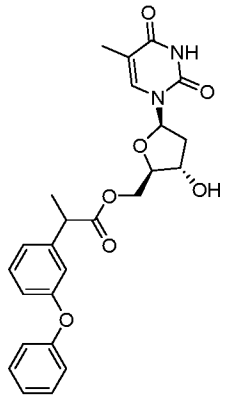
78. 根据权利要求 54-77 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物选自下组中的一种或多种：



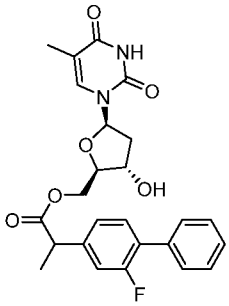
T25、



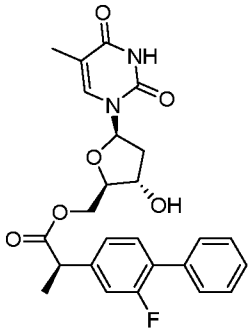
T26、



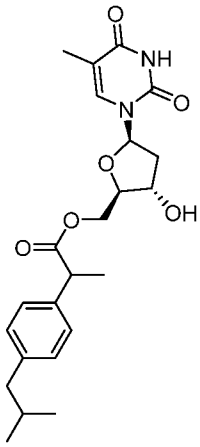
T27、



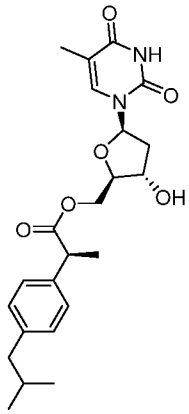
T28、



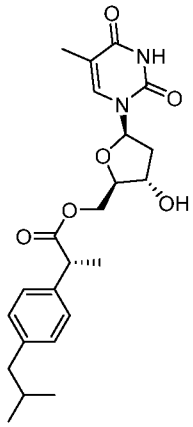
T29、



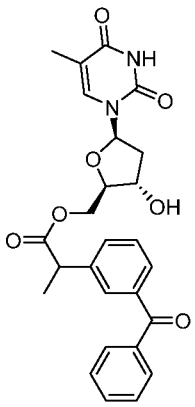
T30、



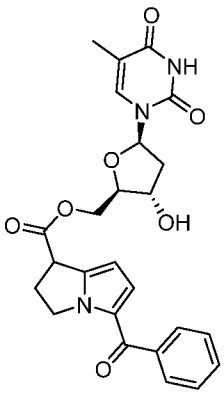
T31、



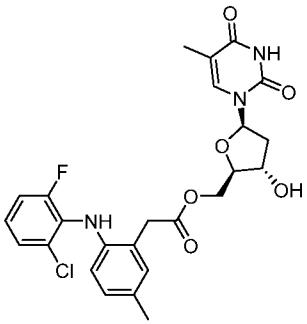
T32、



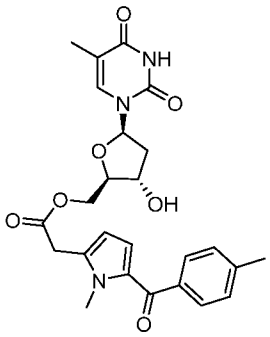
T33、



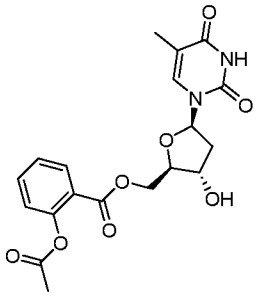
T34、



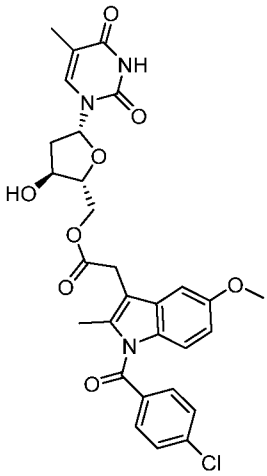
T35、



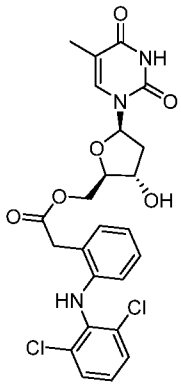
T36、



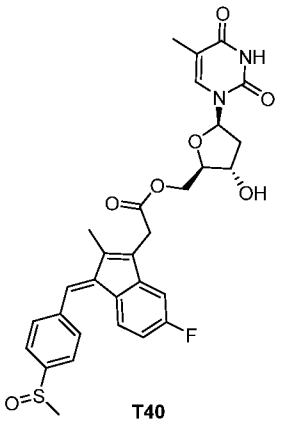
T37



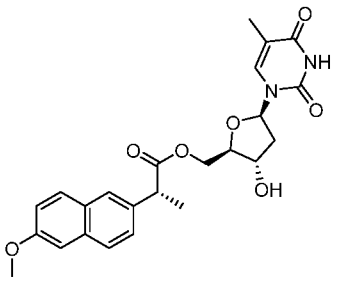
T38



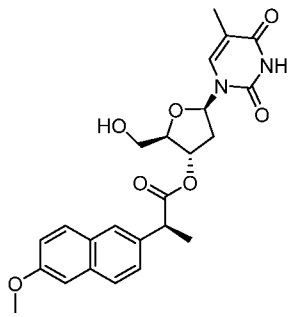
T39



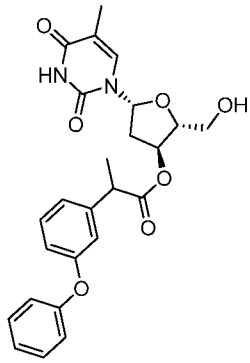
T40



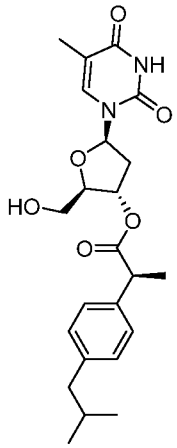
T41



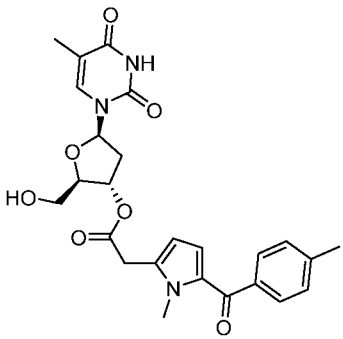
T42



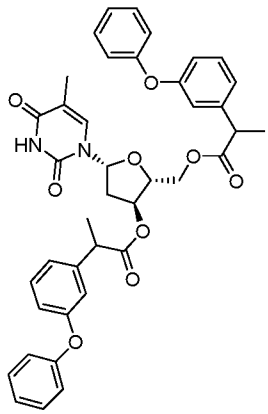
T43



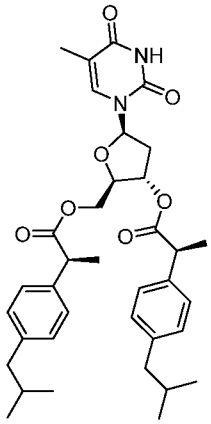
T44



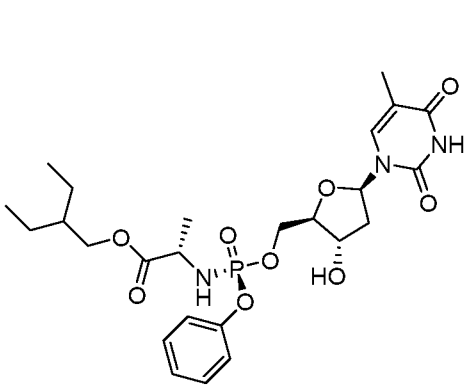
T45



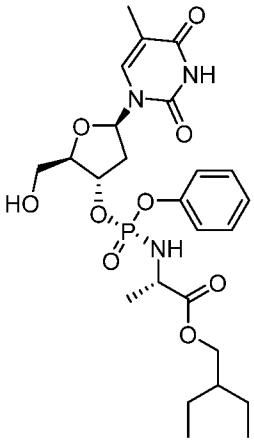
T46



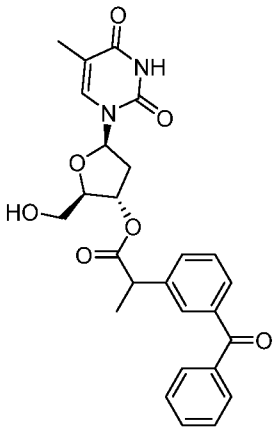
T47



T48 、

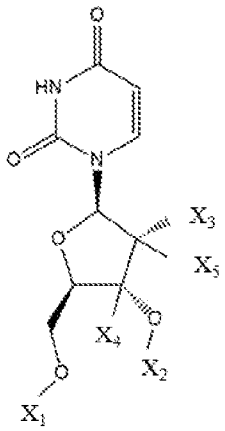


T49 和



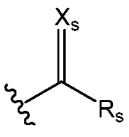
T50 。

79. 根据权利要求 54-78 中任一项所述的用途，其中所述尿苷衍生物包含式（III）的结构：

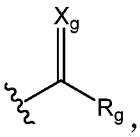


，式（III），

其中，当 X_4 和 X_5 均为氢时，X_1、X_2 和 X_3 不同时为氢或不同时为 CH_3CO–。

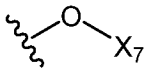
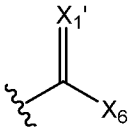
80. 根据权利要求 79 所述的用途，其中 X_1 为氢或  ，其中所述 X_s 为氧或硫，R_s 选自氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、C1 至 C5 的取代或未取代的烷基、C1 至 C5 的取代或未取代的炔基、C1 至 C5 的取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的芳烷基。

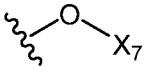
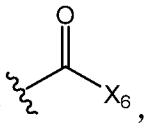
81. 根据权利要求 80 所述的用途，其中 X_s 为氧。

82. 根据权利要求 79-81 中任一项所述的用途，其中 X_2 为氢或  ，其中所述 X_g 为氧或硫，R_g 选自氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、C1 至 C5 的取代或未取代的烷基、C1 至 C5 的取代或未取代的炔基、C1 至 C5 的取代或未取代

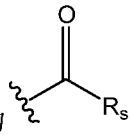
的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的芳烷基。

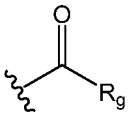
83. 根据权利要求 82 所述的用途，其中 X_g 为氧。

84. 根据权利要求 79-83 中任一项所述的用途，其中 X_3 为  或氢，其中所述 X_7 为氢  或 ，其中所述 X_1'为氧或硫，X_6 选自氢、取代或未取代的羟基、取代或未取代的巯基、取代或未取代的氨基、C1 至 C5 的取代或未取代的烷基、C1 至 C5 的取代或未取代的炔基、C1 至 C5 的取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基以及取代或未取代的芳烷基。

85. 根据权利要求 79-84 中任一项所述的用途，其中 X_3 为  ，所述 C_7 为  ，其中，X_6 选自氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷氧基、C3 至 C10 环烷基、C3 至 C10 环烷基氧基、C4 至 C10 芳基烷基、C4 至 C10 芳基烷氧基或 C4 至 C10 芳香基。

86. 根据权利要求 79-85 中任一项所述的用途，其中所述 X_3 为氢。

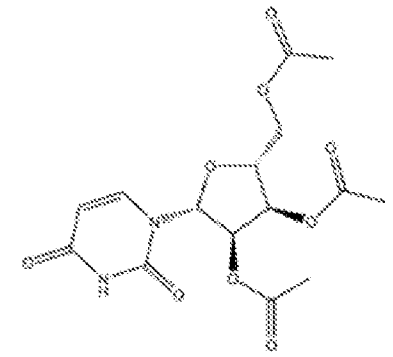
87. 根据权利要求 79-86 中任一项所述的用途，其中所述 X_1 为  ，其中，R_s 选自氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷氧基、C3 至 C10 环烷基、C3 至 C10 环烷基氧基、C4 至 C10 芳基烷基、C4 至 C10 芳基烷氧基或 C4 至 C10 芳香基。

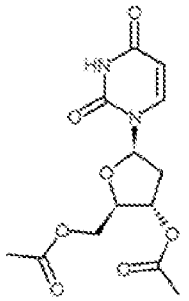
88. 根据权利要求 79-87 中任一项所述的用途，其中所述 X_2 为  ，其中，R_g 选自氢、C1 至 C6 烷基、C1 至 C6 烷氧基、C3 至 C10 环烷基、C3 至 C10 环烷基氧基、C4 至 C10 芳基烷基、C4 至 C10 芳基烷氧基或 C4 至 C10 芳香基。

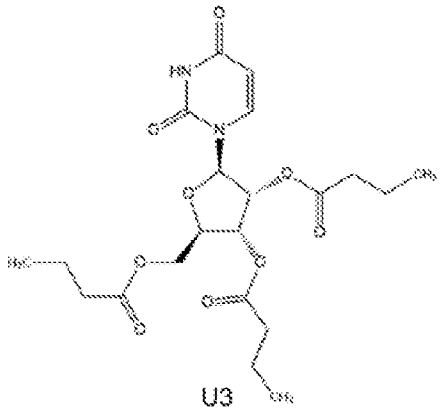
89. 根据权利要求 79-88 中任一项所述的用途，其中 X_4 为氢。

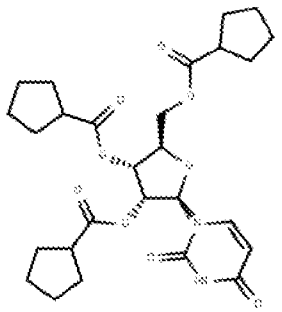
90. 根据权利要求 79-89 中任一项所述的用途，其中 X_5 为氢。

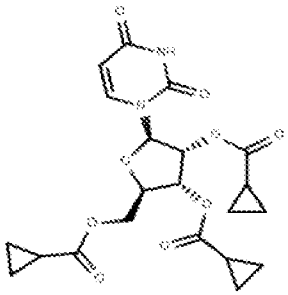
91. 根据权利要求 79-90 中任一项所述的用途，其中所述尿苷衍生物选自下组中的一种或多种：

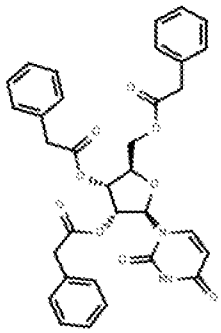

U1、

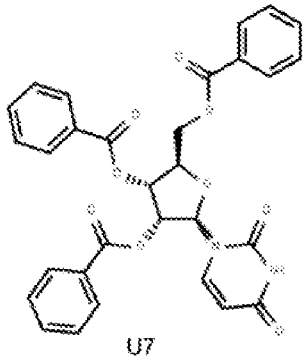

U2、

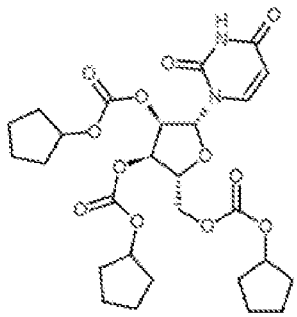

U3、

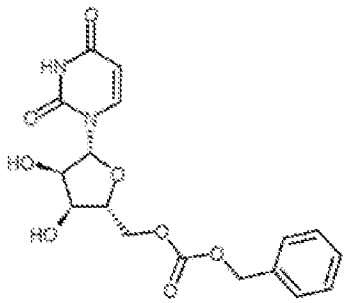

U4、

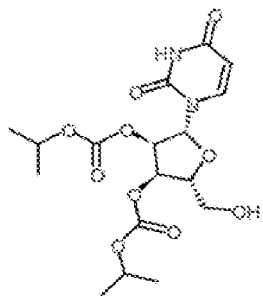

U5、

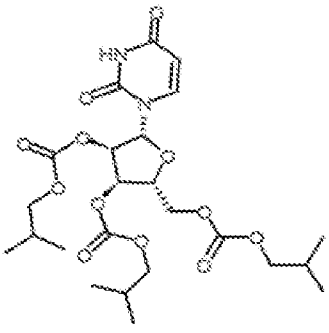

U6、

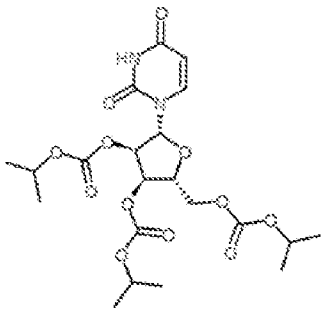

U7、

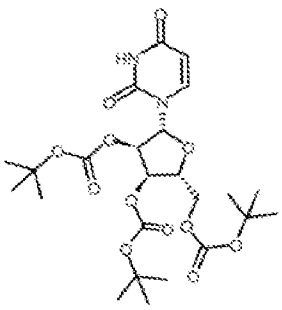

U8、


U9、

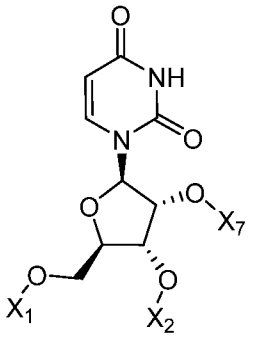

U10、


U11、


U12和


U13。

92. 根据权利要求 54-91 中任一项所述的用途，其中所述尿苷衍生物包含如式（IV）所示的化合物：

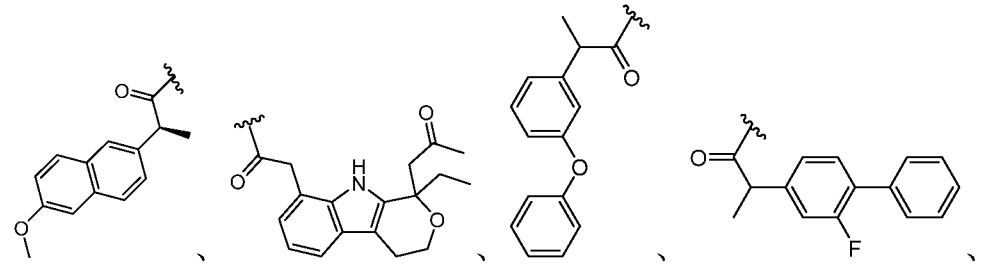
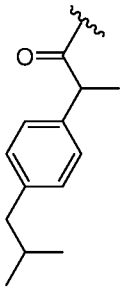
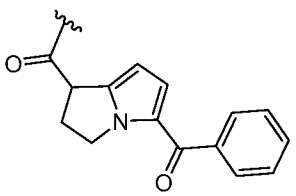
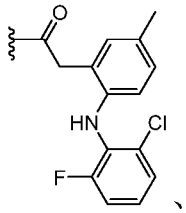
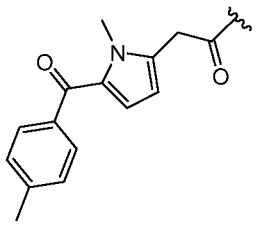
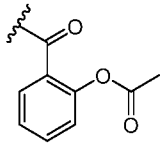
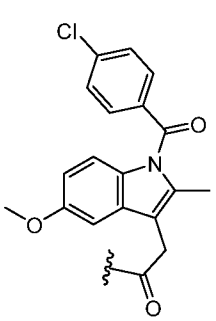
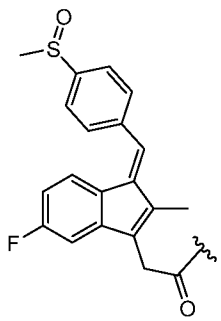
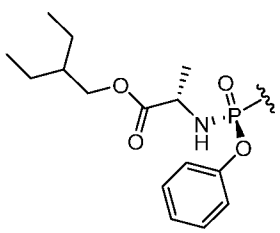
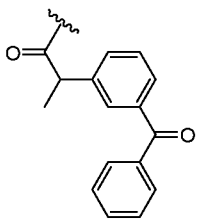
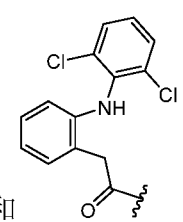

，式（IV），

其中，所述 X_1、X_2 和 X_7 中的至少一个包含非甾体抗炎药（NSAID）部分。

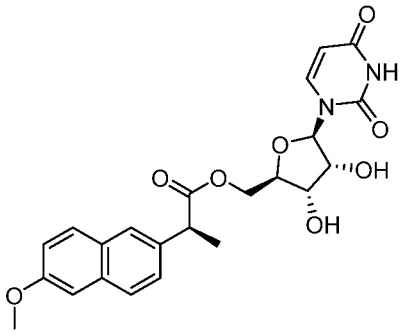
93. 根据权利要求 92 所述的用途，其中所述 NSAID 部分包含水杨酸或其衍生物、芳基乙酸或其衍生物、杂芳基乙酸或其衍生物、吲哚乙酸或其衍生物、茚乙酸或其衍生物、邻氨基苯甲酸或其衍生物和/或烯醇酸或其衍生物。

94. 根据权利要求 92-93 中任一项所述的用途，其中 X_1、X_2 或 X_7 为氢。

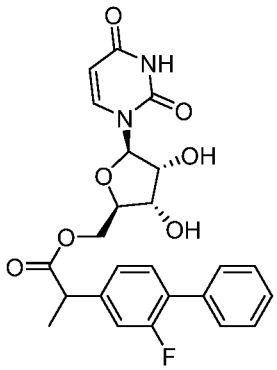
95. 根据权利要求 92-94 中任一项所述的用途，其中 X_1、X_2 和 X_7 不同时为氢。

96. 根据权利要求 92-95 中任一项所述的用途，其中 X_1、X_2 和 X_7 中的任意一个独立地选自下组：  、、、、  、  、  、  、  、  、  、  、  和  。

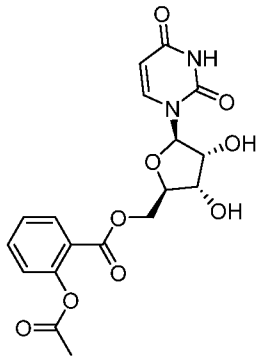
97. 根据权利要求 54-96 中任一项所述的用途，其中所述尿苷衍生物选自下组中的一种或多种：



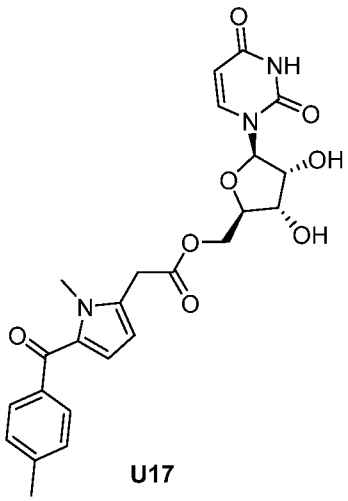
U14、



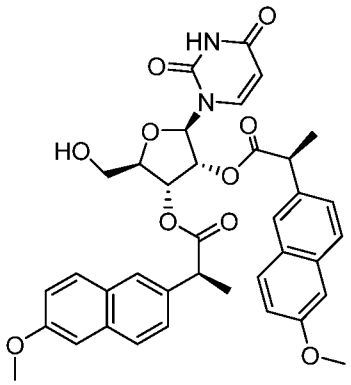
U15、



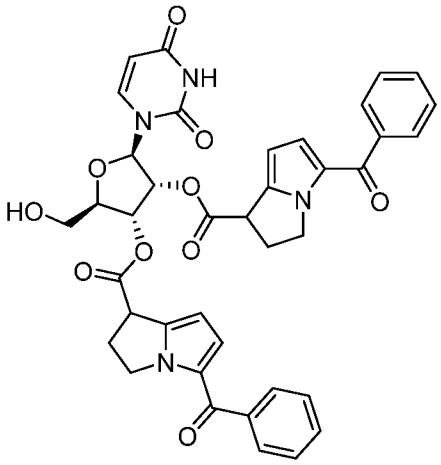
U16、



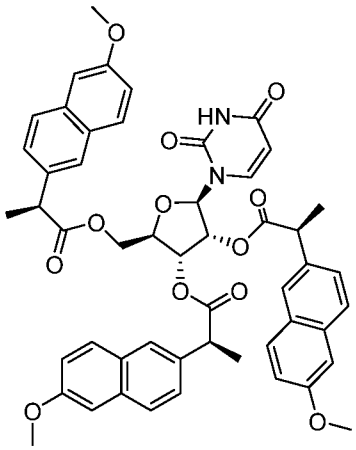
U17、



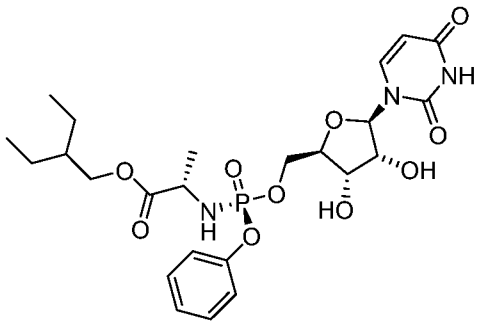
U18、



U19、



U20 和



U21。

98. 根据权利要求 54-97 中任一项所述的用途，其中所述化疗药物用于治疗癌症。

99. 根据权利要求 54-98 中任一项所述的用途，其中所述化疗药物包括嘧啶核苷类似物或其前药。

100. 根据权利要求 54-99 中任一项所述的用途，其中所述化疗药物包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加

氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin（NUC-1031）、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体。

101. 根据权利要求 100 所述的用途，其中所述 5-FU 药物前体包括喃氟啶 5'-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2'-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物或 2'-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2'-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷和 3-脱氮杂尿苷。

102. 根据权利要求 54-101 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症由施用所述化疗药物引起。

103. 根据权利要求 54-102 中任一项所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的皮肤组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症、与施用化疗药物相关的四肢疾病或病症、与施用化疗药物相关的心脏疾病或病症、与施用化疗药物相关的神经系统疾病或病症、与施用化疗药物相关的五官疾病或病症和/或与施用化疗药物相关的胃肠道疾病或病症。

104. 根据权利要求 54-103 所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的造血组织疾病或病症包括与施用化疗药物相关的骨髓疾病或病症和与施用化疗药物相关的血液疾病或病症。

105. 根据权利要求 54-104 所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症。

106. 根据权利要求 105 所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的上皮组织疾病或病症包括与内皮细胞病变相关的所述疾病或病症，和/或与上皮细胞病变相关的所述疾病或病症，且其中所述内皮细胞病变和/或上皮细胞病变与所述施用化疗药物相关。

107. 根据权利要求 106 所述的用途，其中所述内皮细胞包括血管内皮细胞。

108. 根据权利要求 106-107 中任一项所述的用途，其中所述上皮细胞包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

109. 根据权利要求 54-108 中任一项所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症包括与施用化疗药物相关的手足综合征和/或与施用化疗药物相关的腹泻。

110. 根据权利要求 54-109 中任一项所述的用途，其中所述与施用化疗药物相关的疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

111. 根据权利要求 54-110 中任一项所述的用途，其中所述药物被制备为适用于外用或口服给药。

112. 根据权利要求 54-111 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物和尿苷衍生物在所述药物中的浓度为约 0.0001%（w/w）至约 50%（w/w）。

113. 根据权利要求 54-112 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 0.5μM 至约 1000μM。

114. 根据权利要求 54-113 中任一项所述的用途，其中所述胸苷衍生物和尿苷衍生物的给药剂量为约 10mpk 至约 1000mpk。

115. 根据权利要求 54-114 中任一项所述的用途，其中所述药物中进一步包含一种或多种活性成分。

116. 根据权利要求 54-115 中任一项所述的用途，其中所述药物基本上不影响所述化疗药物的治疗效果。

117. 根据权利要求 54-116 中任一项所述的用途，其中所述受试者包含癌症患者。

118. 根据权利要求 54-117 中任一项所述的用途，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用所述化疗药物。

119. 根据权利要求 54-118 中任一项所述的用途，其中所述受试者患有或易患有所述与施用所述化疗药物相关的疾病或病症。

120. 根据权利要求 54-119 中任一项所述的用途，其中所述疾病或病症的严重程度在施用所述化疗药物之后增加。

121. 根据权利要求 54-120 中任一项所述的用途，其中在施用所述化疗药物之前，所述受试者未患有所述疾病或病症。

122. 药物组合或试剂盒，其包含：1）权利要求 54-121 中任一项所述的化疗药物；以及 2）权利要求 54-121 中任一项所述的包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合。

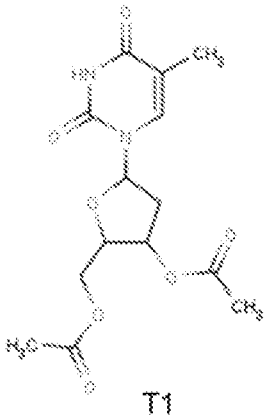
123. 根据权利要求 122 所述的药物组合或试剂盒，其中所述化疗药物与所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合彼此不混合。

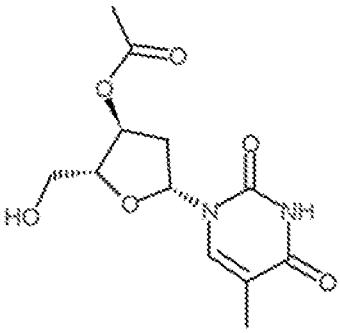
124. 根据权利要求 122-123 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中所述化疗药物与所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合各自独立地存在于单独的容器中。

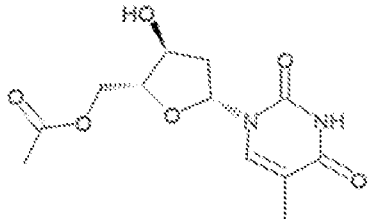
125. 根据权利要求 122-124 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中 2）中的所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合能够预防或治疗与施用 1）中的所述化疗药物相关的疾病或病症。

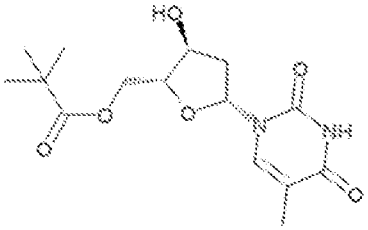
126. 根据权利要求 122-125 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中 2）中的所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合基本上不影响 1）中的所述化疗药物的治疗效果。

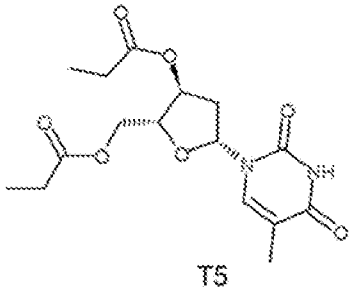
127. 根据权利要求 122-126 中任一项所述的药物组合或试剂盒，其中在施用 1）的所述化疗药物之前、同时或者之后施用 2）的所述包含胸苷衍生物和尿苷衍生物的组合。

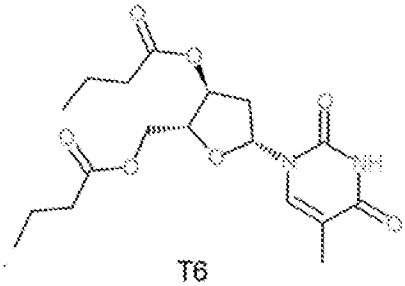

T1

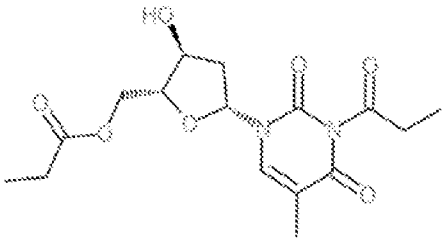

T2

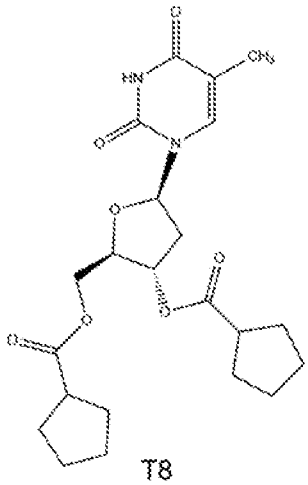

T3

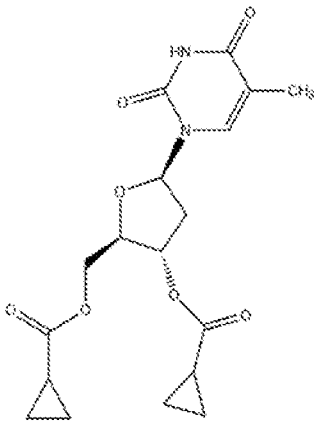

T4

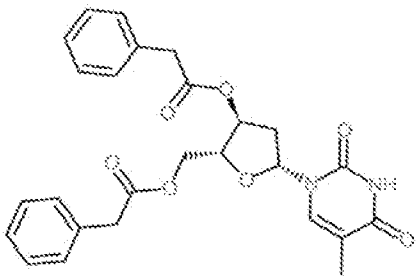

T5

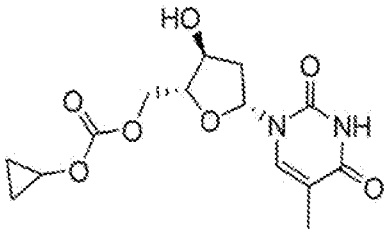

T6


T7


T8


T9


T10


T11

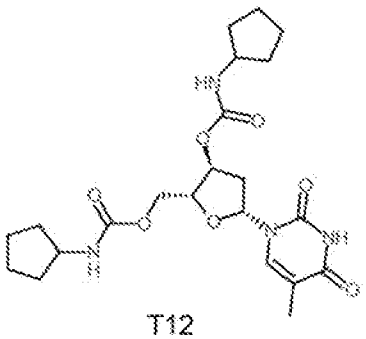
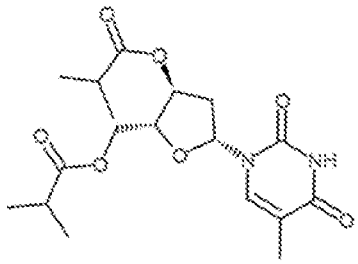
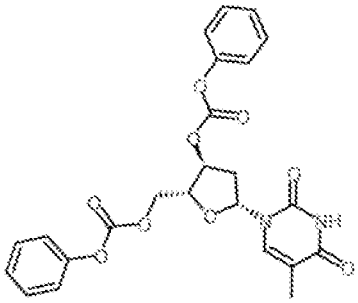

T12

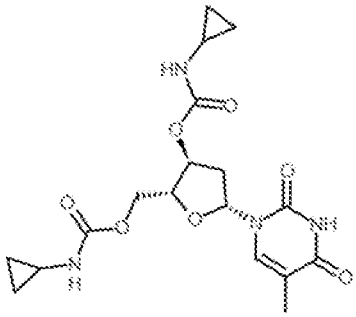
图 1A



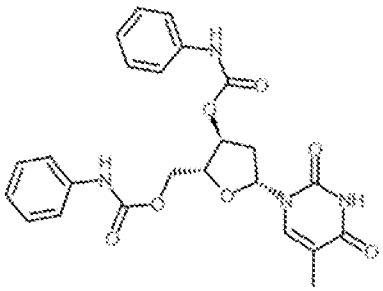
T13



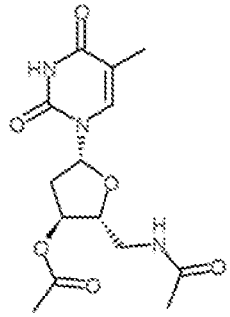
T14



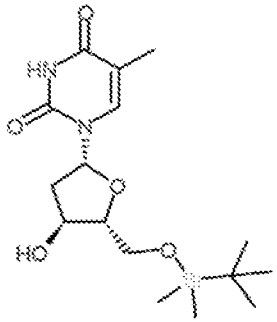
T15



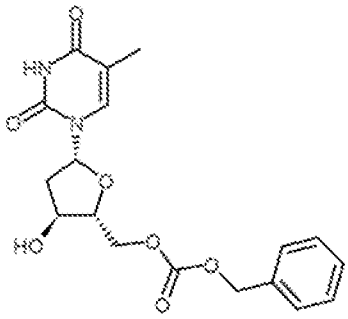
T16



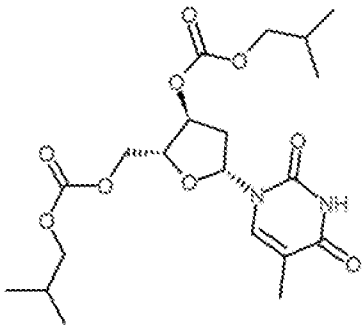
T17



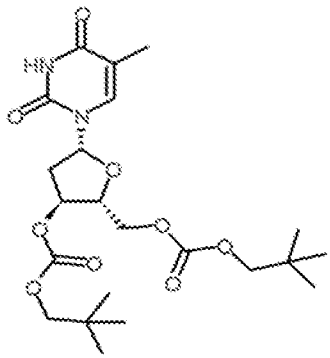
T18



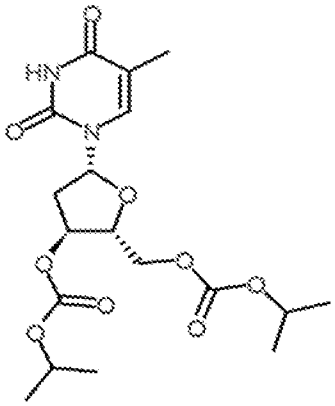
T19



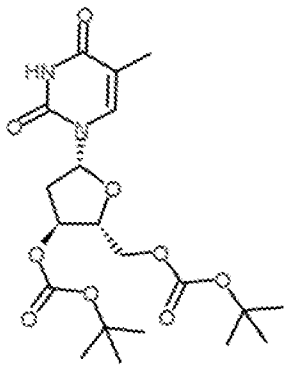
T20



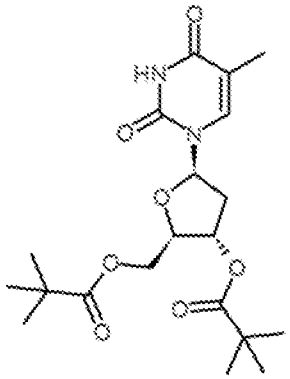
T21



T22



T23



T24

图 1B

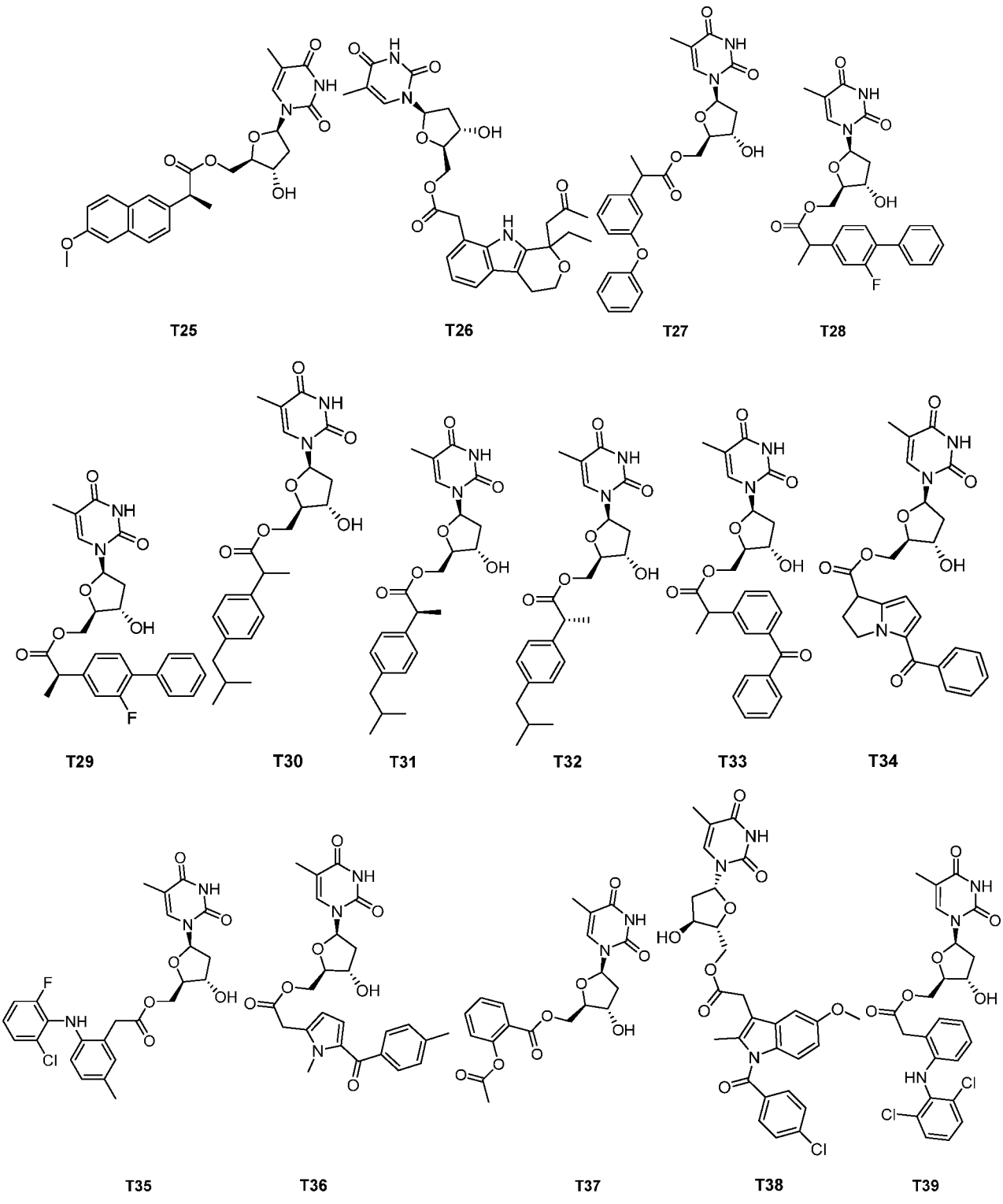


图 1C

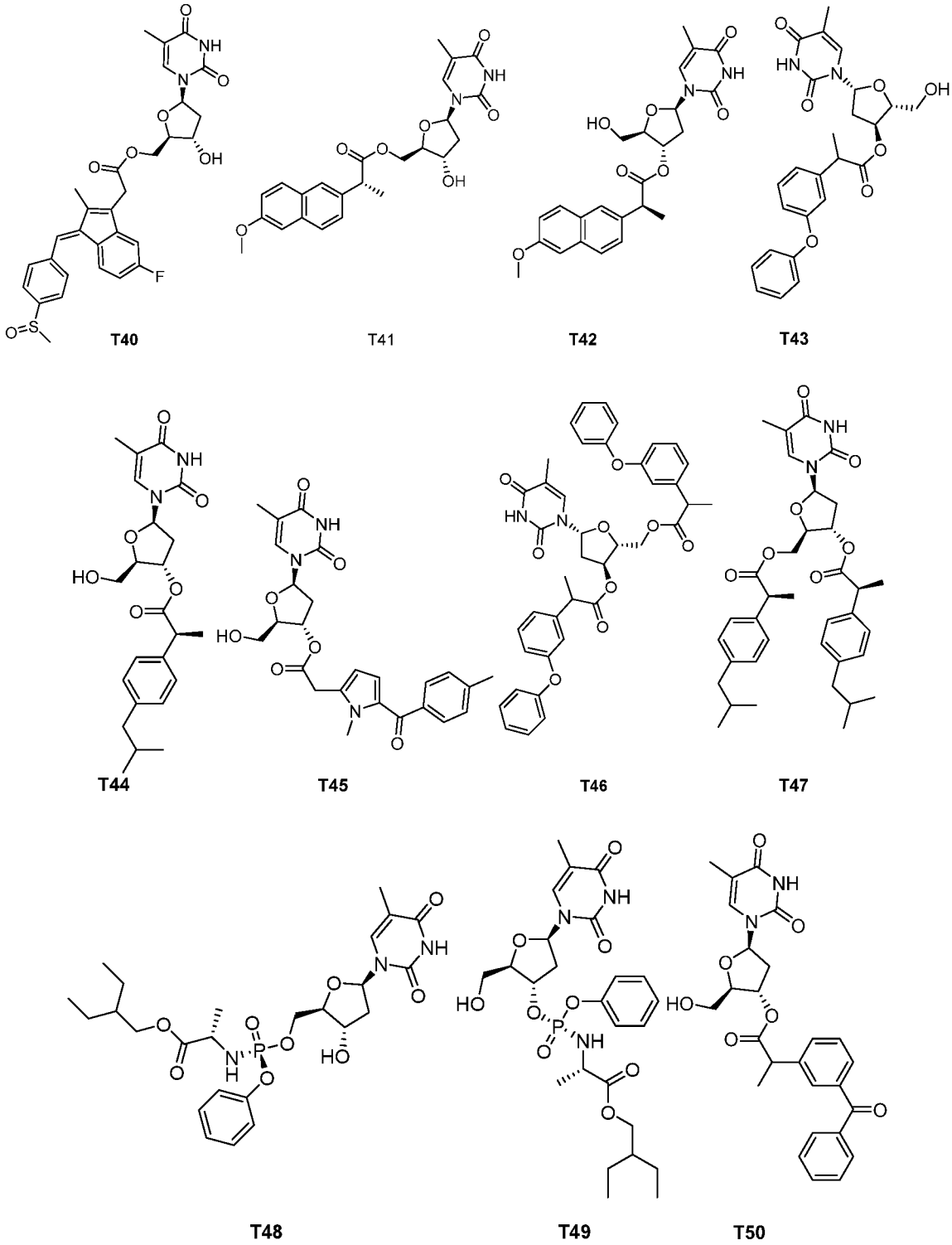


图 1D

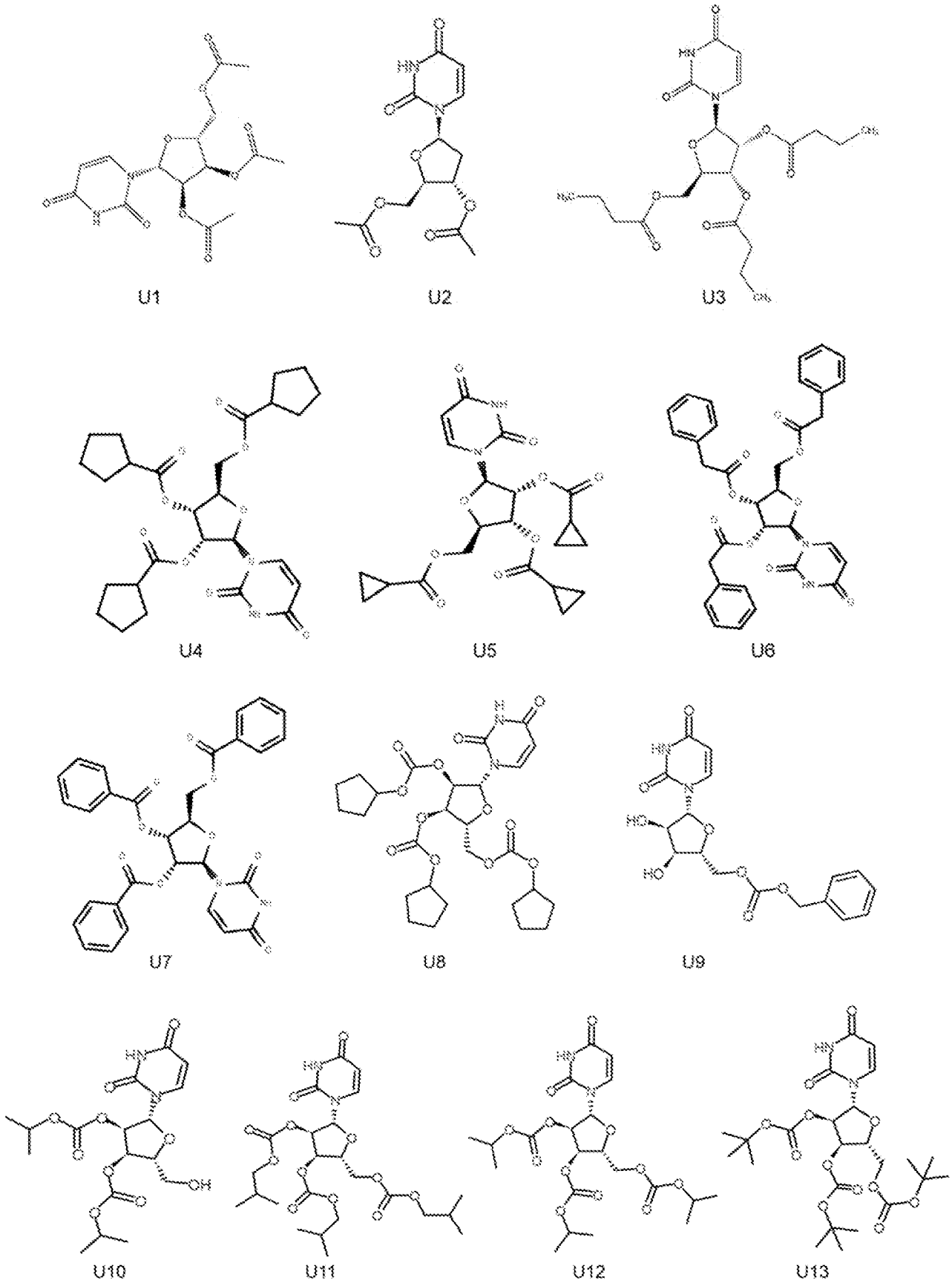
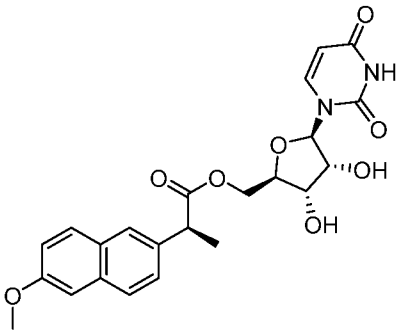
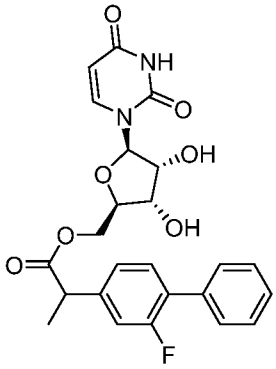


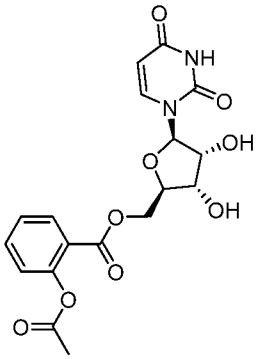
图 2A



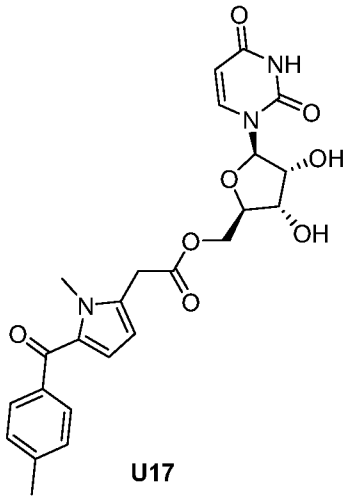
U14



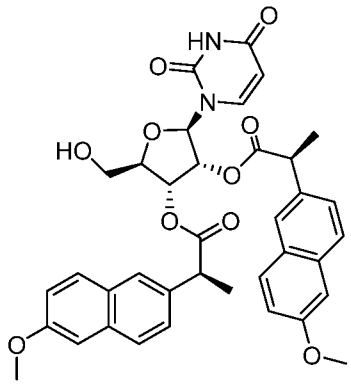
U15



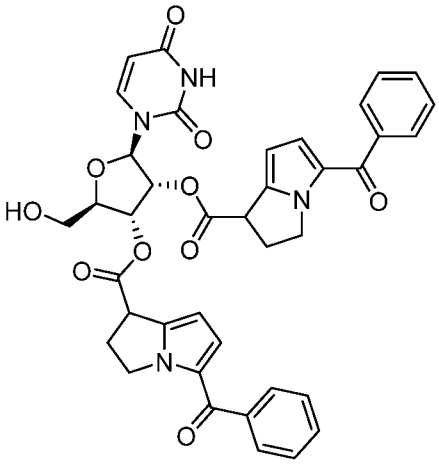
U16



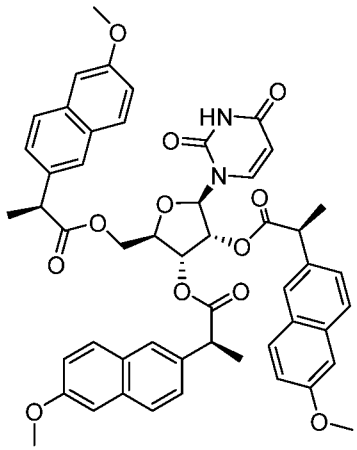
U17



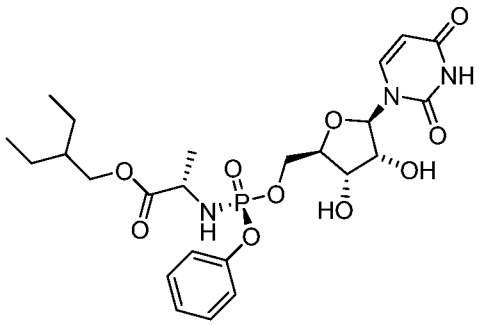
U18



U19



U20



U21

图 2B

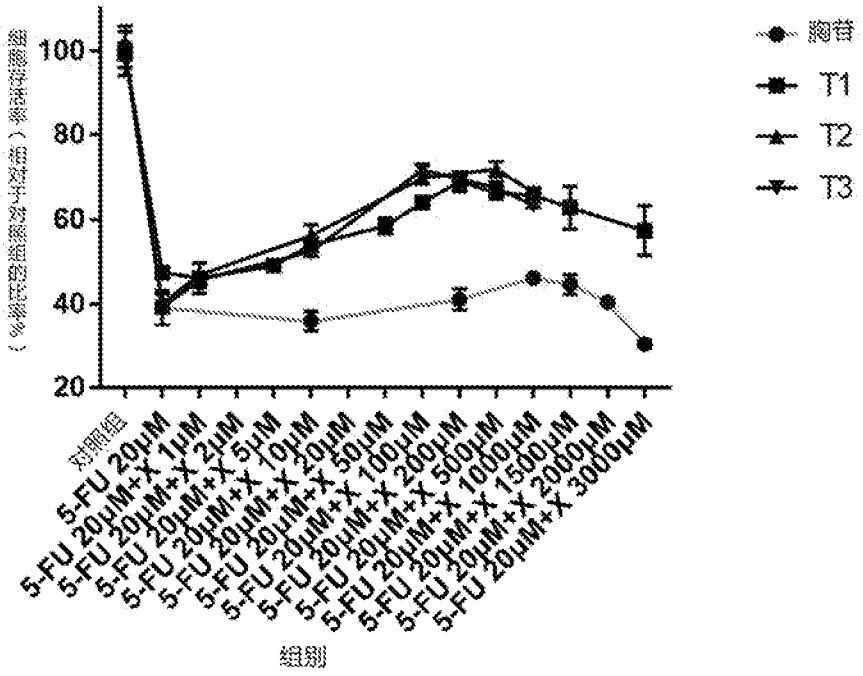

100
80
60
40
20
胸苷
T1
T2
T3
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别

图 3

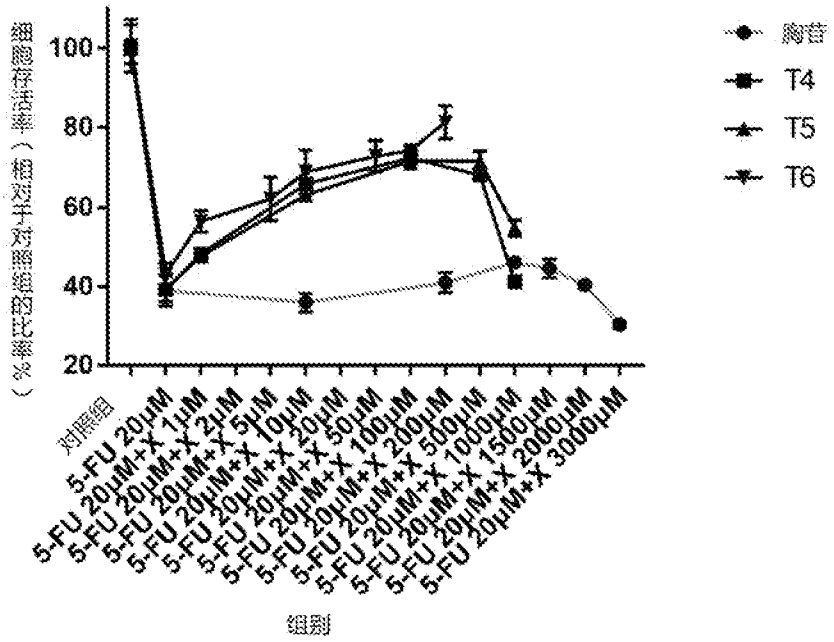

100
80
60
40
20
胸苷
T4
T5
T6
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别

图 4

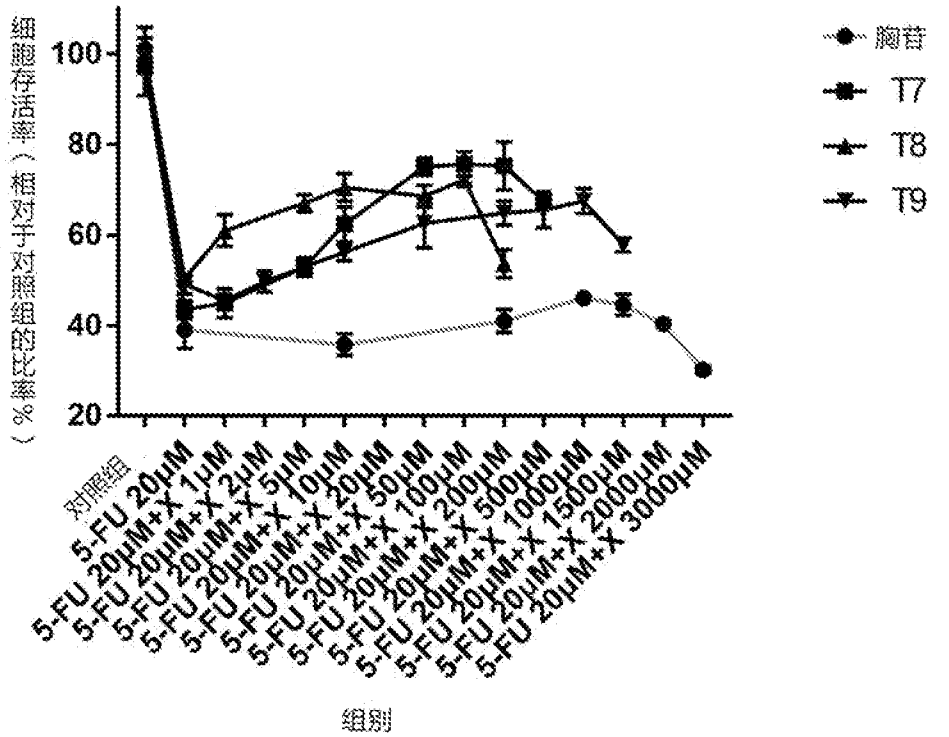

细胞存活率（相对于对照组的百分比）（%）
100
80
60
40
20
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别
胸苷
T7
T8
T9

图 5

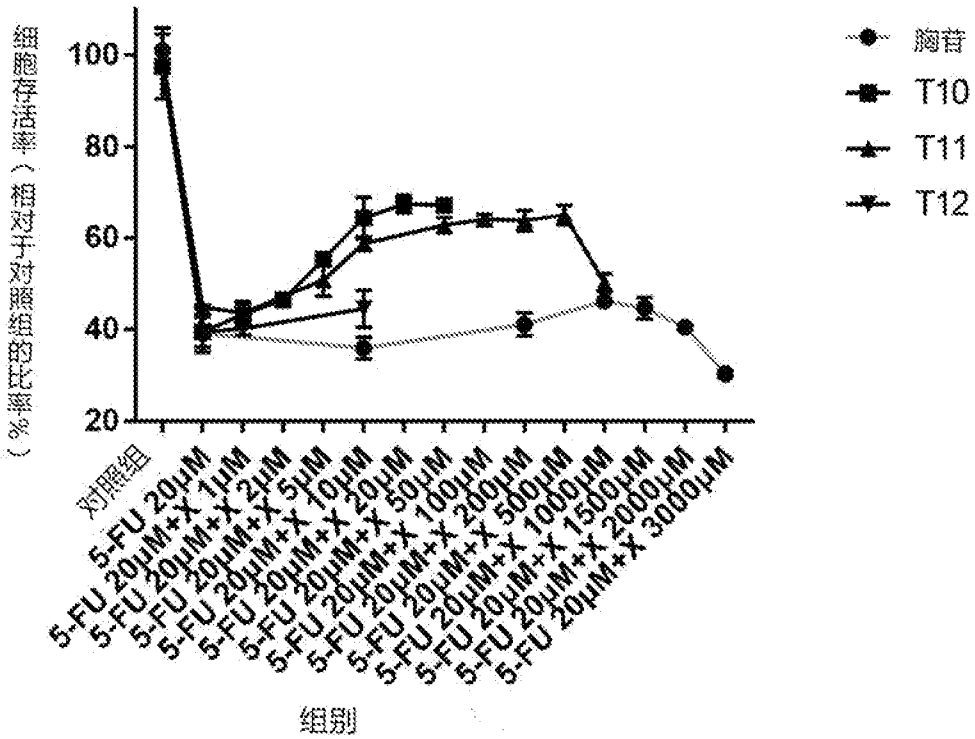

细胞存活率（相对于对照组的百分比）（%）
100
80
60
40
20
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别
胸苷
T10
T11
T12

图 6

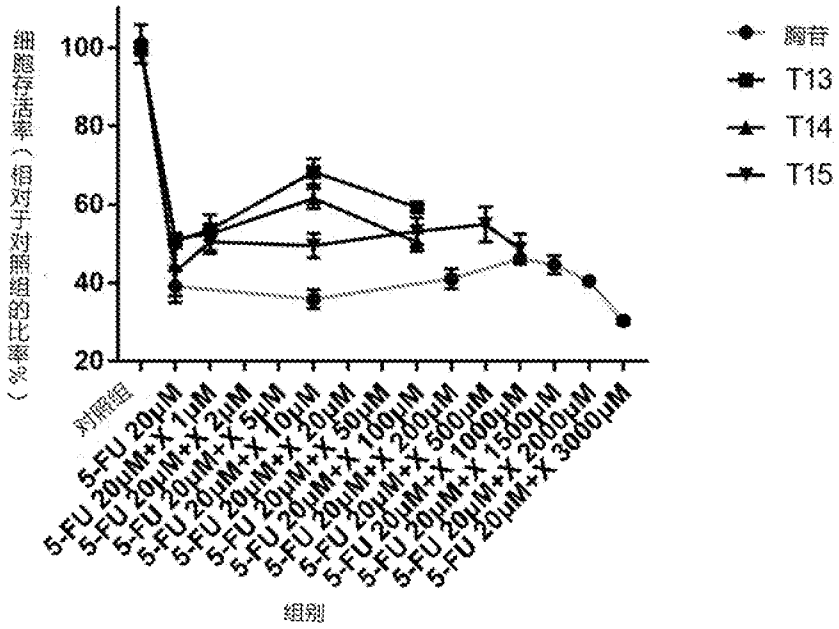

细胞存活率（相对于空白组的比例%）
100
80
60
40
20
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别
胸苷
T13
T14
T15

图 7

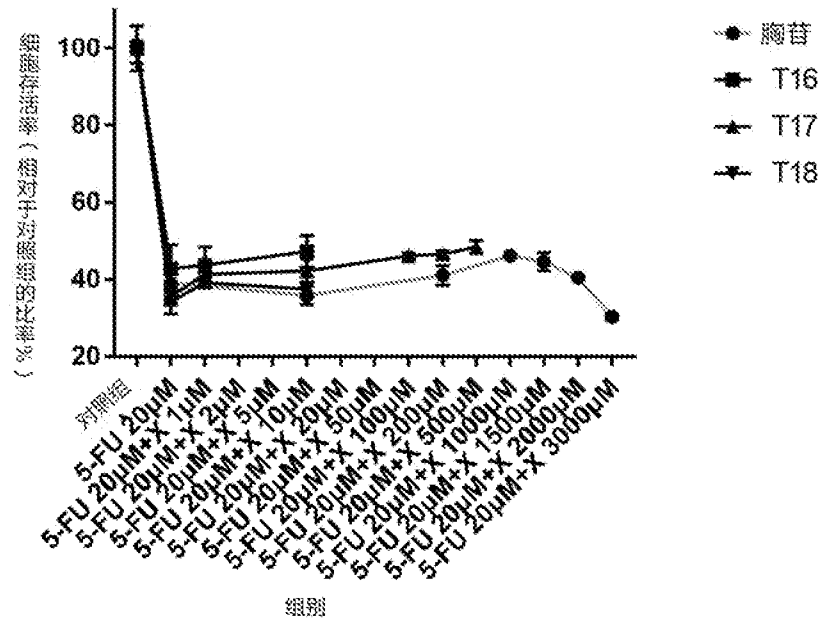

细胞存活率（相对于空白组的比例%）
100
80
60
40
20
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别
胸苷
T16
T17
T18

图 8

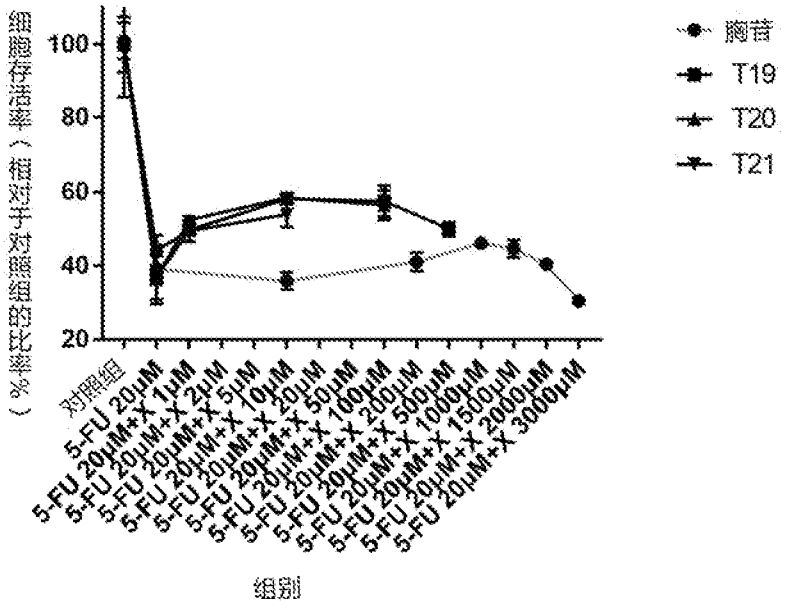

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
80
60
40
20
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别
胸苷
T19
T20
T21

图 9

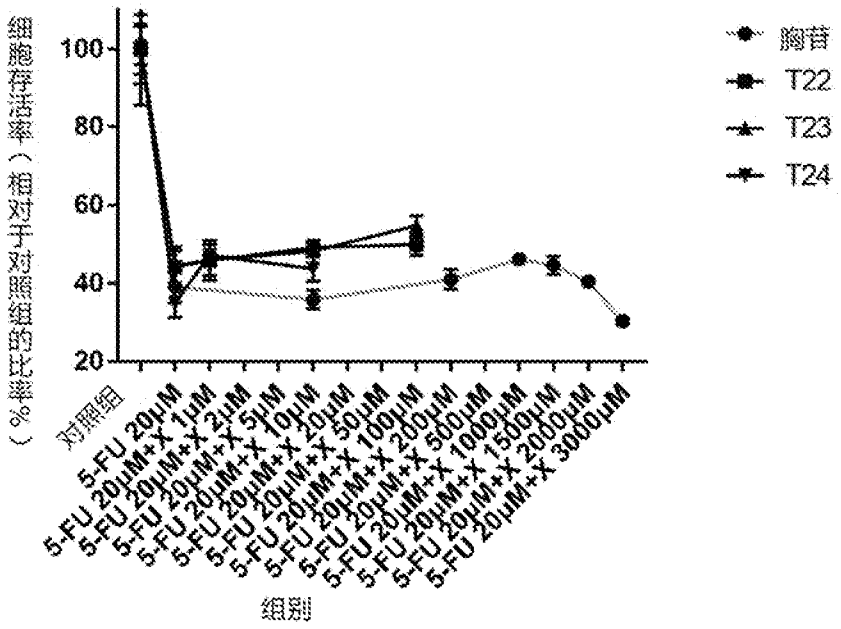

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
80
60
40
20
对照组
5-FU 20μM
5-FU 20μM+X 1μM
5-FU 20μM+X 2μM
5-FU 20μM+X 5μM
5-FU 20μM+X 10μM
5-FU 20μM+X 20μM
5-FU 20μM+X 50μM
5-FU 20μM+X 100μM
5-FU 20μM+X 200μM
5-FU 20μM+X 500μM
5-FU 20μM+X 1000μM
5-FU 20μM+X 1500μM
5-FU 20μM+X 2000μM
5-FU 20μM+X 3000μM
组别
胸苷
T22
T23
T24

图 10

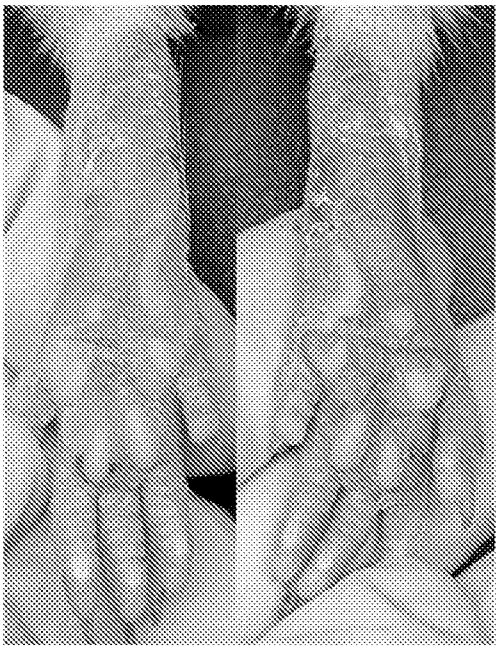


图 11

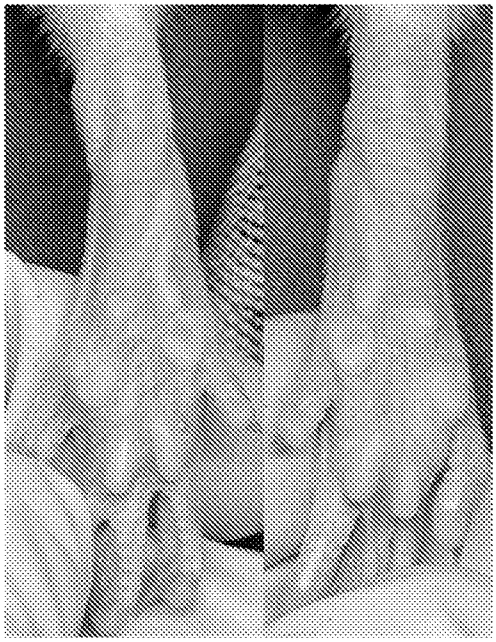


图 12

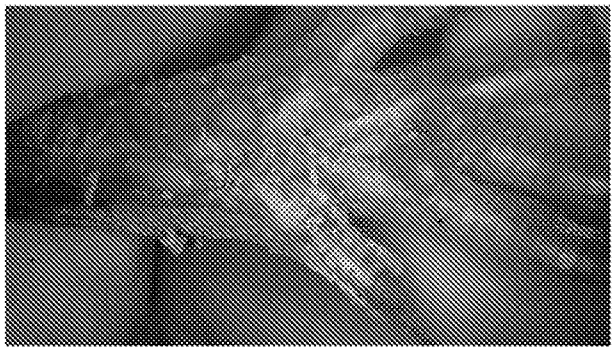


图 13

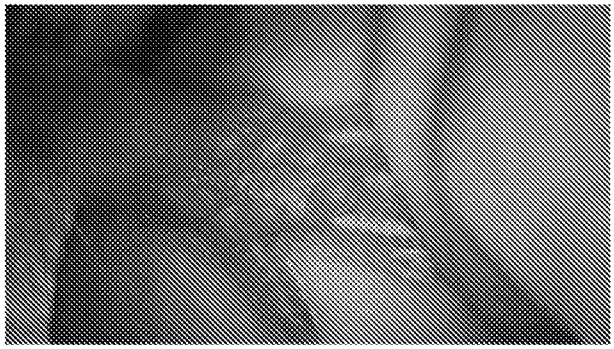


图 14

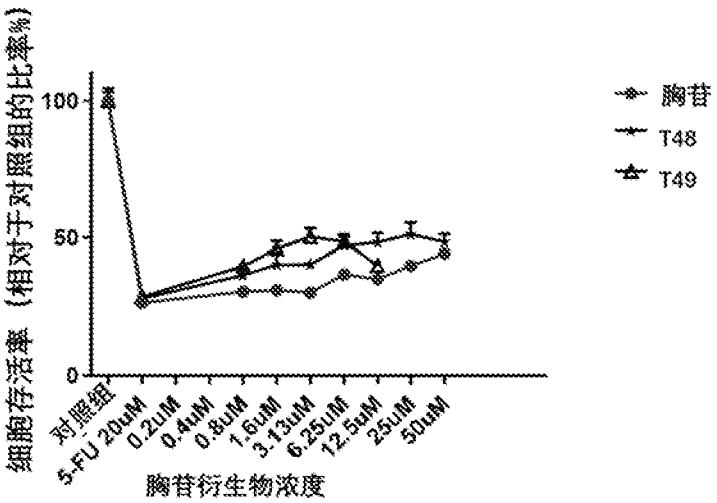

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
50
0
对照组
5-FU 20uM
0.2uM
0.4uM
0.8uM
1.6uM
3.13uM
6.25uM
12.5uM
25uM
50uM
胸苷衍生物浓度
胸苷
T48
T49

图 15

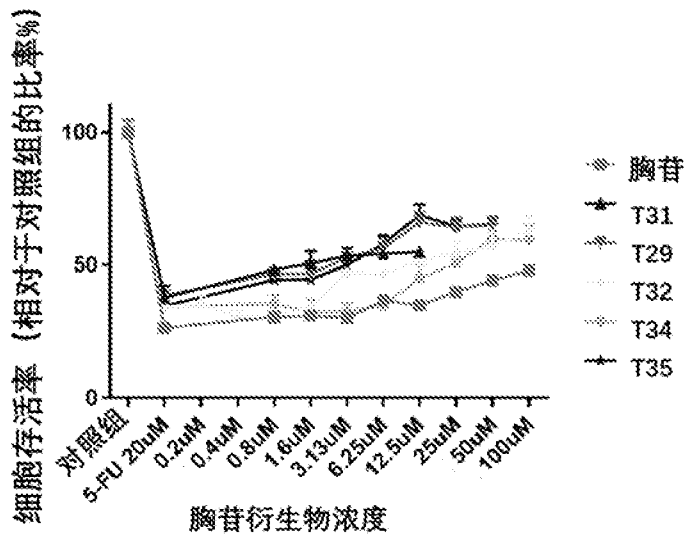

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
50
0
对照组
5-FU 20uM
0.2uM
0.4uM
0.8uM
1.6uM
3.13uM
6.25uM
12.5uM
25uM
50uM
100uM
胸苷衍生物浓度
胸苷
T31
T29
T32
T34
T35

图 16

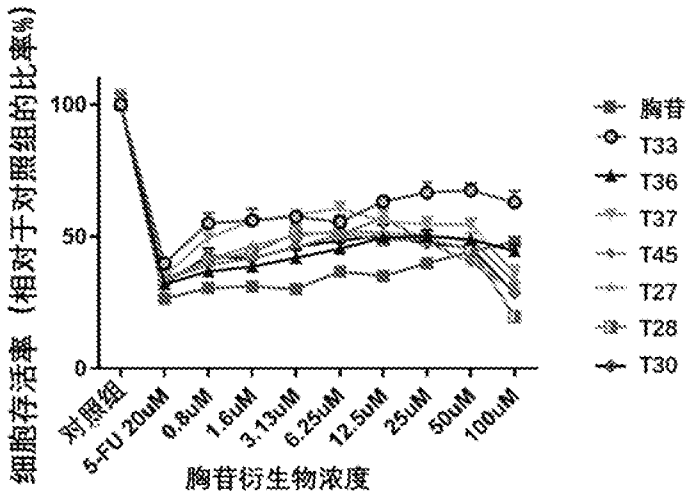

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
50
0
对照组
5-FU 20uM
0.8uM
1.6uM
3.13uM
6.25uM
12.5uM
25uM
50uM
100uM
胸苷衍生物浓度
胸苷
T33
T36
T37
T45
T27
T28
T30

图 17

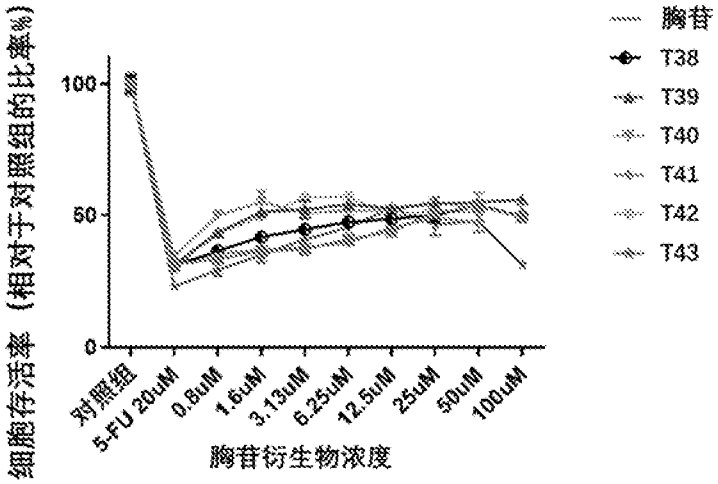

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
50
0
对照组
5-FU 20uM
0.8uM
1.6uM
3.13uM
6.25uM
12.5uM
25uM
50uM
100uM
胸苷衍生物浓度
胸苷
T38
T39
T40
T41
T42
T43

图 18

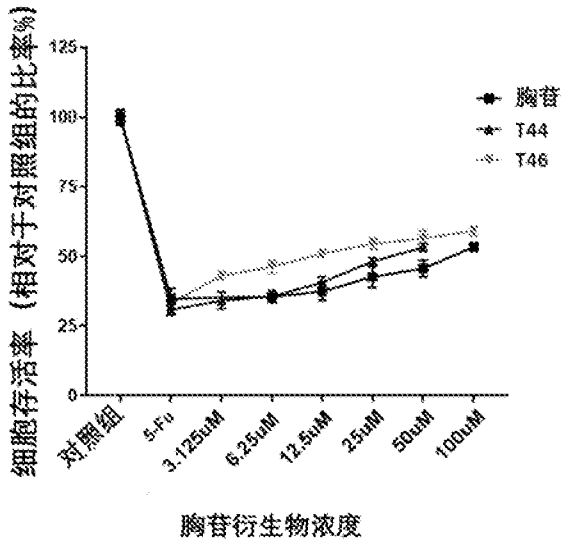

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
125
100
75
50
25
0
对照组
5-Fu
3.125uM
6.25uM
12.5uM
25uM
50uM
100uM
胸苷衍生物浓度
胸苷
T44
T46

图 19

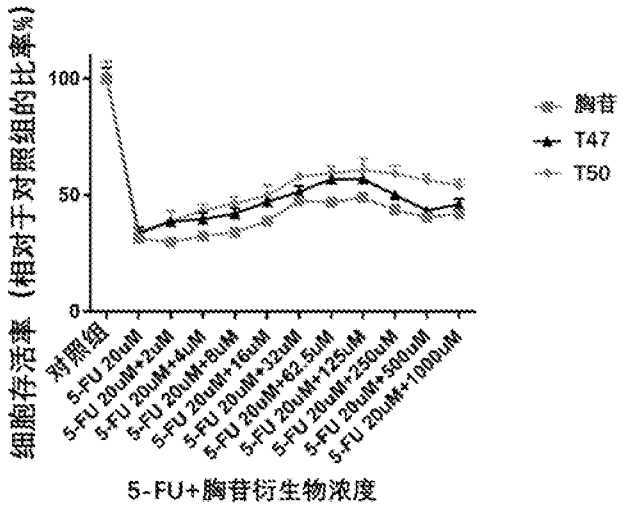

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
100
50
0
对照组
5-FU 20uM
5-FU 20uM+2uM
5-FU 20uM+4uM
5-FU 20uM+8uM
5-FU 20uM+16uM
5-FU 20uM+32uM
5-FU 20uM+62.5uM
5-FU 20uM+125uM
5-FU 20uM+250uM
5-FU 20uM+500uM
5-FU 20uM+1000uM
5-FU+胸苷衍生物浓度
胸苷
T47
T50

图 20

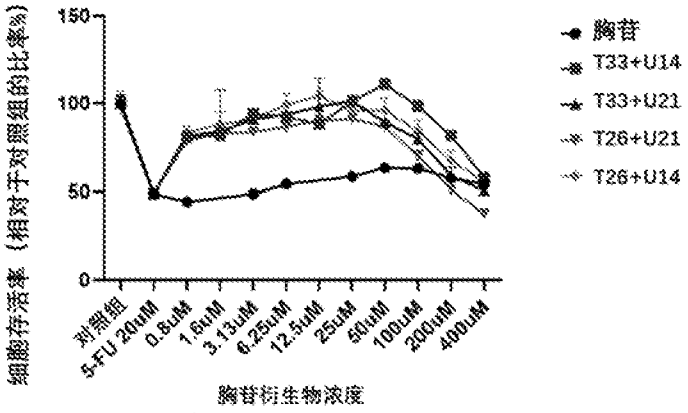

细胞存活率（相对于对照组的比率%）
150
100
50
0
对照组
5-FU 20uM
0.8uM
1.6uM
3.13uM
6.25uM
12.5uM
25uM
50uM
100uM
200uM
400uM
胸苷衍生物浓度
胸苷
T33+U14
T33+U21
T26+U21
T26+U14

图 21

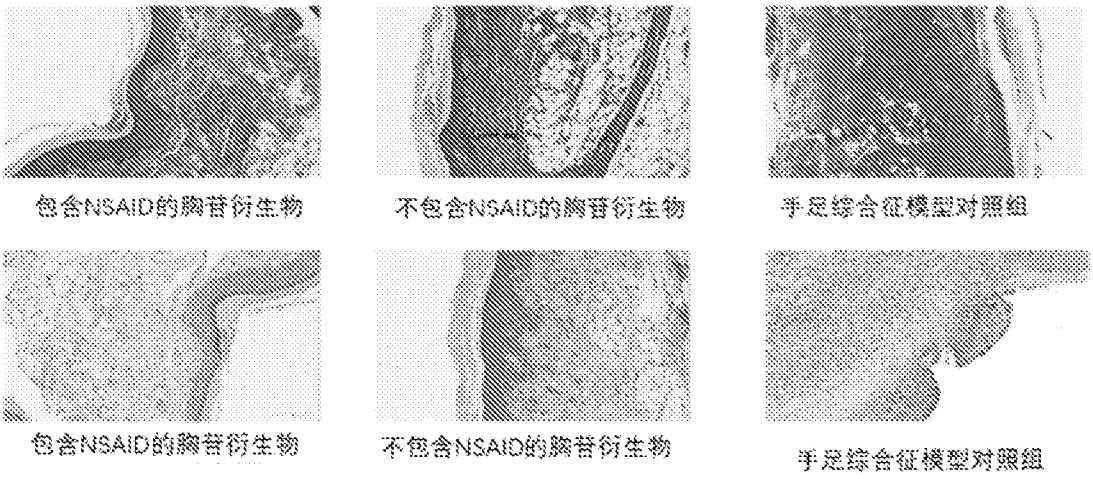

包含NSAID的胸苷衍生物
不包含NSAID的胸苷衍生物
手足综合征模型对照组
包含NSAID的胸苷衍生物
不包含NSAID的胸苷衍生物
手足综合征模型对照组

图 22

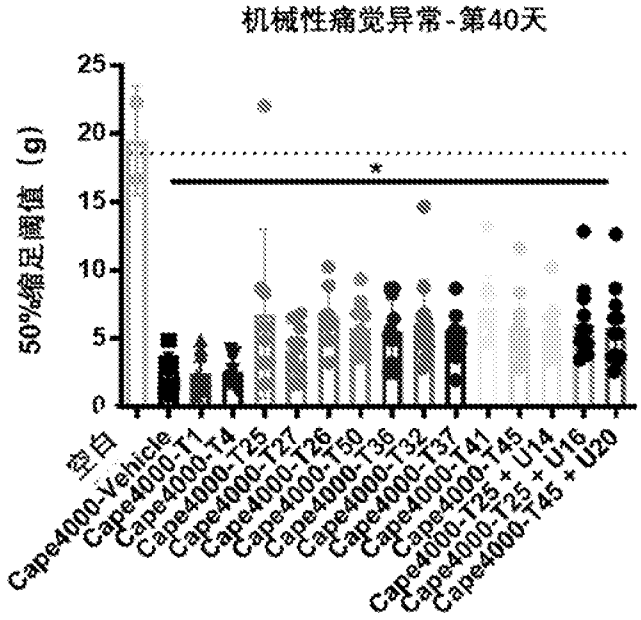

机械性痛觉异常-第40天
50%缩足阈值（g）
25
20
15
10
5
0
*
空白
Cape4000-Vehicle
Cape4000-T1
Cape4000-T4
Cape4000-T25
Cape4000-T27
Cape4000-T26
Cape4000-T50
Cape4000-T36
Cape4000-T32
Cape4000-T37
Cape4000-T41
Cape4000-T45
Cape4000-T25 + U14
Cape4000-T25 + U16
Cape4000-T45 + U20

图 23

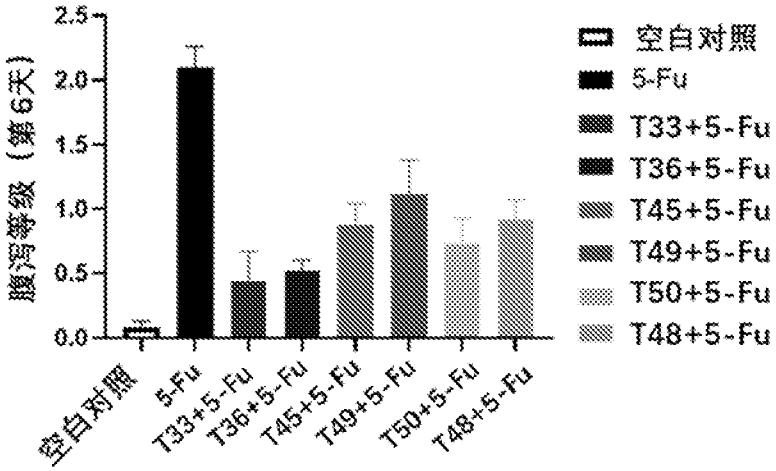

腹泻等级（第6天）
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
空白对照
5-Fu
T33+5-Fu
T36+5-Fu
T45+5-Fu
T49+5-Fu
T50+5-Fu
T48+5-Fu

图 24

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/7064(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61K 31/706(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI, SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI, STNext, ISI Web of Science: 核苷, 胸苷, 尿苷, 化疗, 氟尿嘧啶, 卡培他滨, 副作用, 上海岸阔医药科技有限公司, nucleoside, thymidine, uridine, 5-Fu , capecitabine, side effects, ONQUALITY PHARMACEUTICAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HARTINGER, J. et al. . "Local treatment of hand-foot syndrome with uridine/thymidine: in vitro appraisal on a human keratinocyte cell line HaCaT." *The Scientific World Journal.,* Vol. 2012, 31 July 2012 (2012-07-31), pp. 1-6	1-127
Y	JAVAID, S. et al. . "Thymidine esters as substrate analogue inhibitors of angiogenic enzyme thymidine phosphorylase in vitro." *Bioorganic Chemistry.,* Vol. 70, 23 November 2016 (2016-11-23), pages 44-56	1-127
Y	CN 103209987 A (ALIOS BIOPHARMA, INC) 17 July 2013 (2013-07-17) abstract; claims 1, 52	1-53
Y	LIN, C. L. et al. . "Significant renoprotective effect of telbivudine during preemptive antiviral therapy in advanced liver cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a case-control study." *Scandinavian Journal of Gastroenterology.,* Vol. 49, No. 12, 06 October 2014 (2014-10-06), pp. 1456-1464	1-53

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January 2022	**26 January 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Fc

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2013096680 A1 (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 27 June 2013 (2013-06-27) abstract; claim 54	54-127
A	CN 111789956 A (YALE UNIVERSITY) 20 October 2020 (2020-10-20) entire document	1-127

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	103209987	A	17 July 2013	AP	3584	A	09 February 2016
				PE	20140608	A1	12 June 2014
				US	9278990	B2	08 March 2016
				UY	33621	A	30 April 2012
				EP	2619216	A1	31 July 2013
				NZ	607996	A	25 July 2014
				CA	2810928	A1	29 March 2012
				US	2012071434	A1	22 March 2012
				AP	201306824	A0	30 April 2013
				AR	083070	A1	30 January 2013
				TW	201217392	A	01 May 2012
				MX	2013003153	A	01 May 2013
				JP	6012605	B2	25 October 2016
				BR	112013005872	A2	24 September 2019
				CN	103209987	B	06 June 2017
				AU	2011305655	B2	05 November 2015
				EC	SP13012572	A	28 February 2015
				JP	2016065080	A	28 April 2016
				SG	188497	A1	31 May 2013
				WO	2012040127	A1	29 March 2012
				US	8871737	B2	28 October 2014
				US	2015038451	A1	05 February 2015
				CO	6690792	A2	17 June 2013
				KR	20130110170	A	08 October 2013
				AU	2011305655	A1	02 May 2013
				HK	1216254	A1	28 October 2016
				JP	2013537907	A	07 October 2013
				EA	201390230	A1	30 September 2013
				EA	025341	B1	30 December 2016
				PH	12015501953	A1	10 April 2017
				CL	2013000755	A1	04 October 2013
				EP	2619216	A4	02 April 2014
				JP	6163193	B2	12 July 2017
				CN	105061534	A	18 November 2015
				GE	P20156313	B	10 July 2015
				AP	201306824	D0	30 April 2013
				AP	2013006824	A0	30 April 2013
				PE	20171640	A1	09 November 2017
WO	2013096680	A1	27 June 2013	EP	2794630	A4	01 April 2015
				TW	201333028	A	16 August 2013
				US	8980865	B2	17 March 2015
				EP	2794630	A1	29 October 2014
				AU	2012358804	A2	24 July 2014
				AU	2012358804	A1	24 July 2014
				US	2013164261	A1	27 June 2013
				CA	2860234	A1	27 June 2013
				US	9605018	B2	28 March 2017
				US	2015141363	A1	21 May 2015
				HK	1203075	A1	16 October 2015
				AU	2012358804	B2	19 April 2018

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111789956	A	20 October 2020	US	2014037757	A1	06 February 2014
				CN	103635187	A	12 March 2014
				CN	103635187	B	26 June 2020
				EP	2701700	A1	05 March 2014
				EP	2701700	A4	21 October 2015
				US	2017333474	A1	23 November 2017
				WO	2012149267	A1	01 November 2012
				US	9700579	B2	11 July 2017

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/127683

A. 主题的分类

A61K 31/7064(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 31/7072(2006.01)i; A61K 31/706(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

DWPI,SIPOABS, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNTXT, CATXT, GBTXT, JPTXT, KRABS, CNABS, CNKI,STNext,ISI Web of Science:核苷，胸苷，尿苷，化疗，氟尿嘧啶，卡培他滨，副作用，上海岸阔医药科技有限公司，nucleoside，thymidine，uridine，5-Fu ，capecitabine, side effects，ONQUALITY PHARMACEUTICAL

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	HARTINGER, J. 等. "Local treatment of hand-foot syndrome with uridine/thymidine: in vitro appraisal on a human keratinocyte cell line HaCaT." The Scientific World Journal., 第2012卷，2012年7月31日 (2012-07-31)，第1-6页	1-127
Y	JAVAID, S. 等. "Thymidine esters as substrate analogue inhibitors of angiogenic enzyme thymidine phosphorylase in vitro." Bioorganic Chemistry., 第70卷，2016年11月23日 (2016-11-23)，第 44-56页	1-127
Y	CN 103209987 A (艾丽奥斯生物制药有限公司) 2013年7月17日 (2013-07-17) 摘要；权利要求1, 52	1-53
Y	LIN, C. L. 等. "Significant renoprotective effect of telbivudine during preemptive antiviral therapy in advanced liver cancer patients receiving cisplatin-based chemotherapy: a case-control study." Scandinavian Journal of Gastroenterology., 第49卷，第12期，2014年10月6日 (2014-10-06)，第1456-1464页	1-53

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年1月16日	2022年1月26日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	崔义文
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)53961855

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/127683

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2013096680 A1 (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 2013年6月27日 (2013-06-27) 摘要；权利要求54	54-127
A	CN 111789956 A (耶鲁大学) 2020年10月20日 (2020-10-20) 全文	1-127

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/127683

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103209987	A	2013年7月17日	AP	3584	A	2016年2月9日
				PE	20140608	A1	2014年6月12日
				US	9278990	B2	2016年3月8日
				UY	33621	A	2012年4月30日
				EP	2619216	A1	2013年7月31日
				NZ	607996	A	2014年7月25日
				CA	2810928	A1	2012年3月29日
				US	2012071434	A1	2012年3月22日
				AP	201306824	A0	2013年4月30日
				AR	083070	A1	2013年1月30日
				TW	201217392	A	2012年5月1日
				MX	2013003153	A	2013年5月1日
				JP	6012605	B2	2016年10月25日
				BR	112013005872	A2	2019年9月24日
				CN	103209987	B	2017年6月6日
				AU	2011305655	B2	2015年11月5日
				EC	SP13012572	A	2015年2月28日
				JP	2016065080	A	2016年4月28日
				SG	188497	A1	2013年5月31日
				WO	2012040127	A1	2012年3月29日
				US	8871737	B2	2014年10月28日
				US	2015038451	A1	2015年2月5日
				CO	6690792	A2	2013年6月17日
				KR	20130110170	A	2013年10月8日
				AU	2011305655	A1	2013年5月2日
				HK	1216254	A1	2016年10月28日
				JP	2013537907	A	2013年10月7日
				EA	201390230	A1	2013年9月30日
				EA	025341	B1	2016年12月30日
				PH	12015501953	A1	2017年4月10日
				CL	2013000755	A1	2013年10月4日
				EP	2619216	A4	2014年4月2日
				JP	6163193	B2	2017年7月12日
				CN	105061534	A	2015年11月18日
				GE	P20156313	B	2015年7月10日
				AP	201306824	D0	2013年4月30日
				AP	2013006824	A0	2013年4月30日
				PE	20171640	A1	2017年11月9日
WO	2013096680	A1	2013年6月27日	EP	2794630	A4	2015年4月1日
				TW	201333028	A	2013年8月16日
				US	8980865	B2	2015年3月17日
				EP	2794630	A1	2014年10月29日
				AU	2012358804	A2	2014年7月24日
				AU	2012358804	A1	2014年7月24日
				US	2013164261	A1	2013年6月27日
				CA	2860234	A1	2013年6月27日
				US	9605018	B2	2017年3月28日
				US	2015141363	A1	2015年5月21日
				HK	1203075	A1	2015年10月16日
				AU	2012358804	B2	2018年4月19日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/127683

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN 111789956 A	2020年10月20日	US	2014037757	A1	2014年2月6日
		CN	103635187	A	2014年3月12日
		CN	103635187	B	2020年6月26日
		EP	2701700	A1	2014年3月5日
		EP	2701700	A4	2015年10月21日
		US	2017333474	A1	2017年11月23日
		WO	2012149267	A1	2012年11月1日
		US	9700579	B2	2017年7月11日