



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118477088 A

(43) 申请公布日 2024. 08. 13

(21) 申请号 202410334363.2

(22) 申请日 2018.12.07

(30) 优先权数据

62/595,907 2017.12.07 US

62/626,998 2018.02.06 US

62/760,434 2018.11.13 US

(62) 分案原申请数据

201880073278.8 2018.12.07

(71) 申请人 埃默里大学

地址 美国乔治亚州

(72) 发明人 乔治·R·佩因特

格雷戈里·R·布鲁姆林

迈克尔·G·纳特丘斯

大卫·格思里

(74) 专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事

务所(普通合伙) 11413

专利代理师 回振海 王春伟

(51) Int.Cl.

A61K 31/706 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 31/16 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

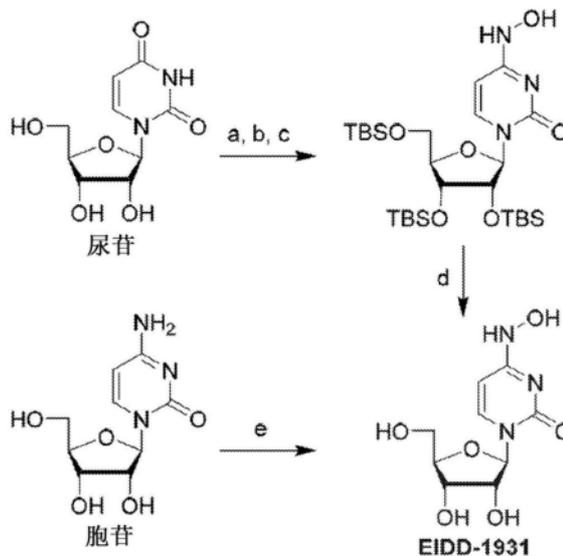
权利要求书42页 说明书133页 附图13页

(54) 发明名称

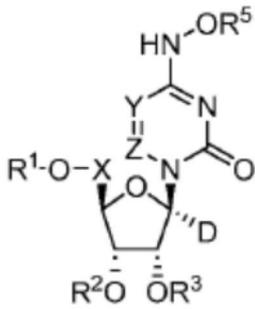
N4-羟基胞苷及衍生物和与其相关的抗病毒用途

(57) 摘要

本公开涉及某些N4-羟基胞苷衍生物、药物组合物和与其相关的方法。在某些实施方案中,本公开涉及病毒感染的治疗或预防,所述病毒感染例如东部马脑炎、西部马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、奇昆古尼亚热(CHIK)、埃博拉、流感、RSV和寨卡病毒感染。



1. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式I的化合物,



式 I

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

X是 CH_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHF 、 CF_2 或 CD_2 ;

Y是N或 CR' ;

Z是N或 CR'' ;

R' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或羰基,其中 R' 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R'' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羟基、巯基或羰基,其中 R'' 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

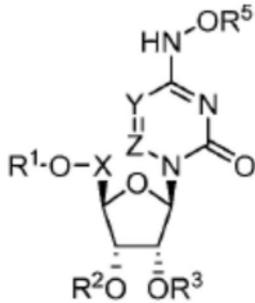
R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂

环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基，或如本文所述的脂质。

2. 一种药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂和式II的化合物，



式 II

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐，其中

X是CH₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHF、CF₂或CD₂；

Y是N或CR'；

Z是N或CR''；

R'是氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或羰基，其中R'任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代；

R''是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羟基、巯基或羰基，其中R''任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代；

R¹、R²、R³和R⁵各自独立地选自H、任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯，其中R¹、R²、R³和R⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代；

条件是R¹、R²、R³和R⁵不全为H；

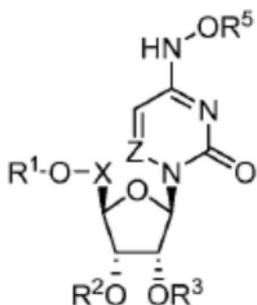
R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳

基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

3. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式III的化合物,



式 III

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

X是CH₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHF、CF₂或CD₂;

Z是N或CR”;

R”是氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羟基、巯基或羰基,其中R’任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R¹、R²、R³和R⁵各自独立地选自H、任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄

基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

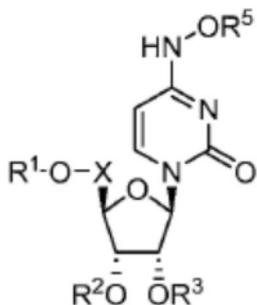
条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H;

R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

4. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式IV的化合物,



式 IV

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

X是 $CHCH_3$ 、 $C(CH_3)_2$ 、 CHF 、 CF_2 或 CD_2 ;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲

基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

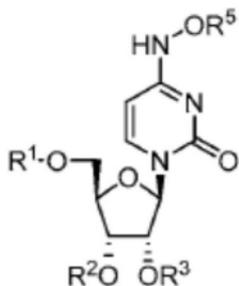
条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H;

R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

5. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式V的化合物,



式 V

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的

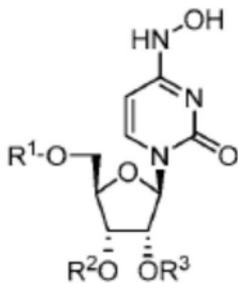
异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

6. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式VI的化合物,



式 VI

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

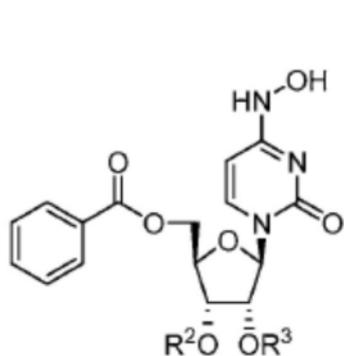
R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自以下:任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

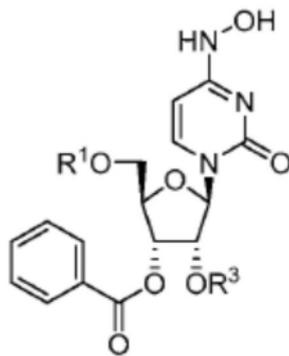
R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

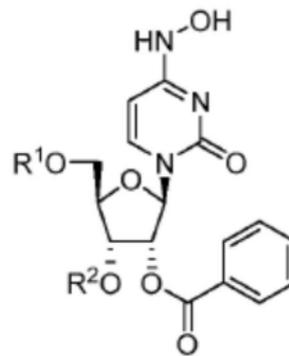
7. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式VIa至式VI f的化合物,



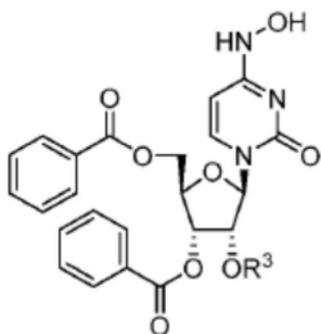
式 VIa



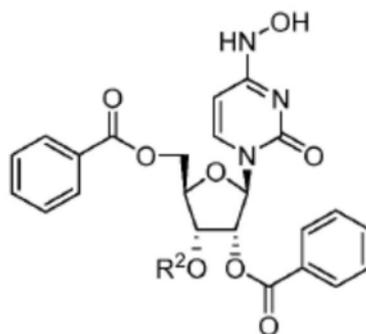
式 VIb



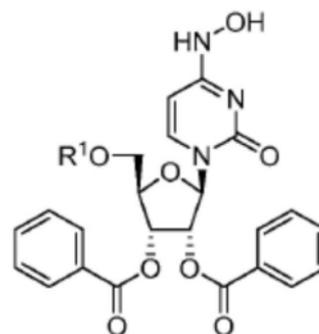
式 VIc



式 VI d



式 VI e



式 VI f

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自以下:任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸乙酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代

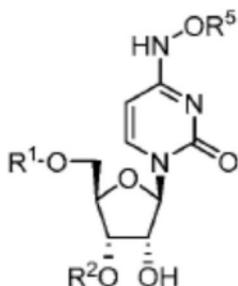
的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 和 R^3 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

8. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式VII的化合物,



式 VII

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、

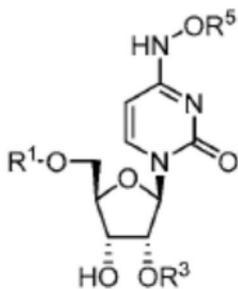
N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 和 R^5 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

9. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式VIII的化合物,



式 VIII

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨

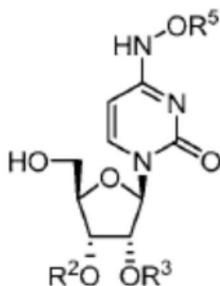
基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

10. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式IX的化合物,



式 IX

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的

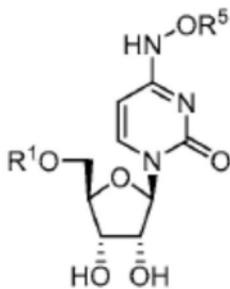
脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

11. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式X的化合物,



式 X

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^1 和 R^5 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代

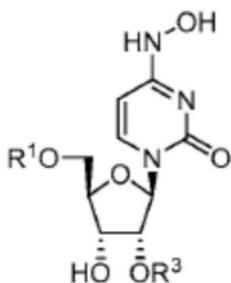
的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹和R⁵任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

12. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XI的化合物,



式 XI

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R¹和R³各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经

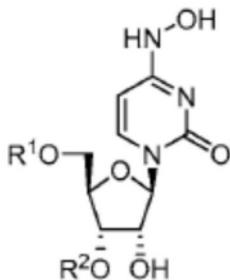
取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹和R³任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

13. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XII的化合物,



式 XII

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R¹和R²各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲

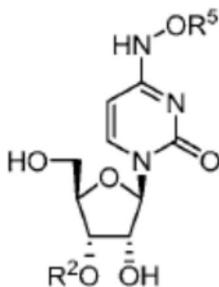
基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹和R²任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

14. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XIII的化合物,



式 XIII

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R²和R⁵各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄

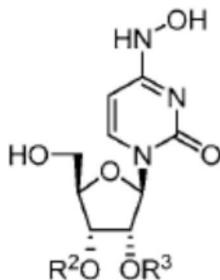
基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^2 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

15. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XIV的化合物,



式 XIV

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

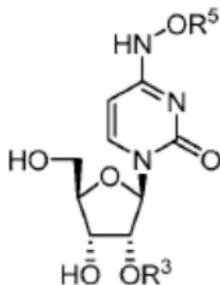
R^2 和 R^3 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的腺酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^2 和 R^3 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

16. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XV的化合物,



式 XV

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R^3 和 R^5 各自独立地选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

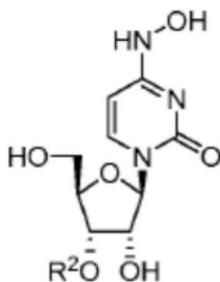
R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂

环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

17. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XVI的化合物,



式 XVI

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

R²选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R²任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

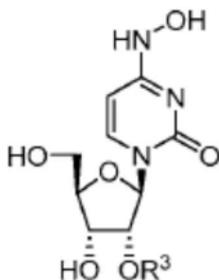
R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫

代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

18. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和式XVII的化合物,



式 XVII

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

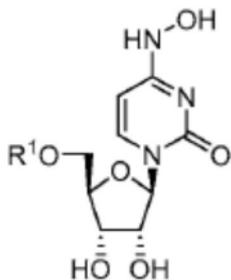
R^3 选自以下:任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^3 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基，或如本文所述的脂质。

19. 一种药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂和式XVIII的化合物，



式 XVIII

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐，其中

R^1 选自以下：任选经取代的带支链的酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯，其中 R^1 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代；

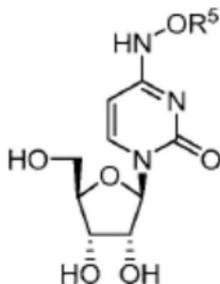
R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代；

R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂

芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基，或如本文所述的脂质。

20. 一种药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂和式XIX的化合物，



式 XIX

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐，其中

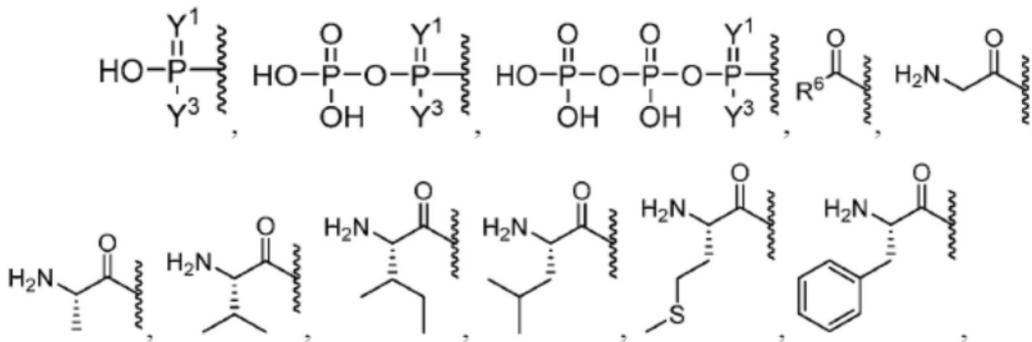
R^5 选自以下：任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯，其中 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代；

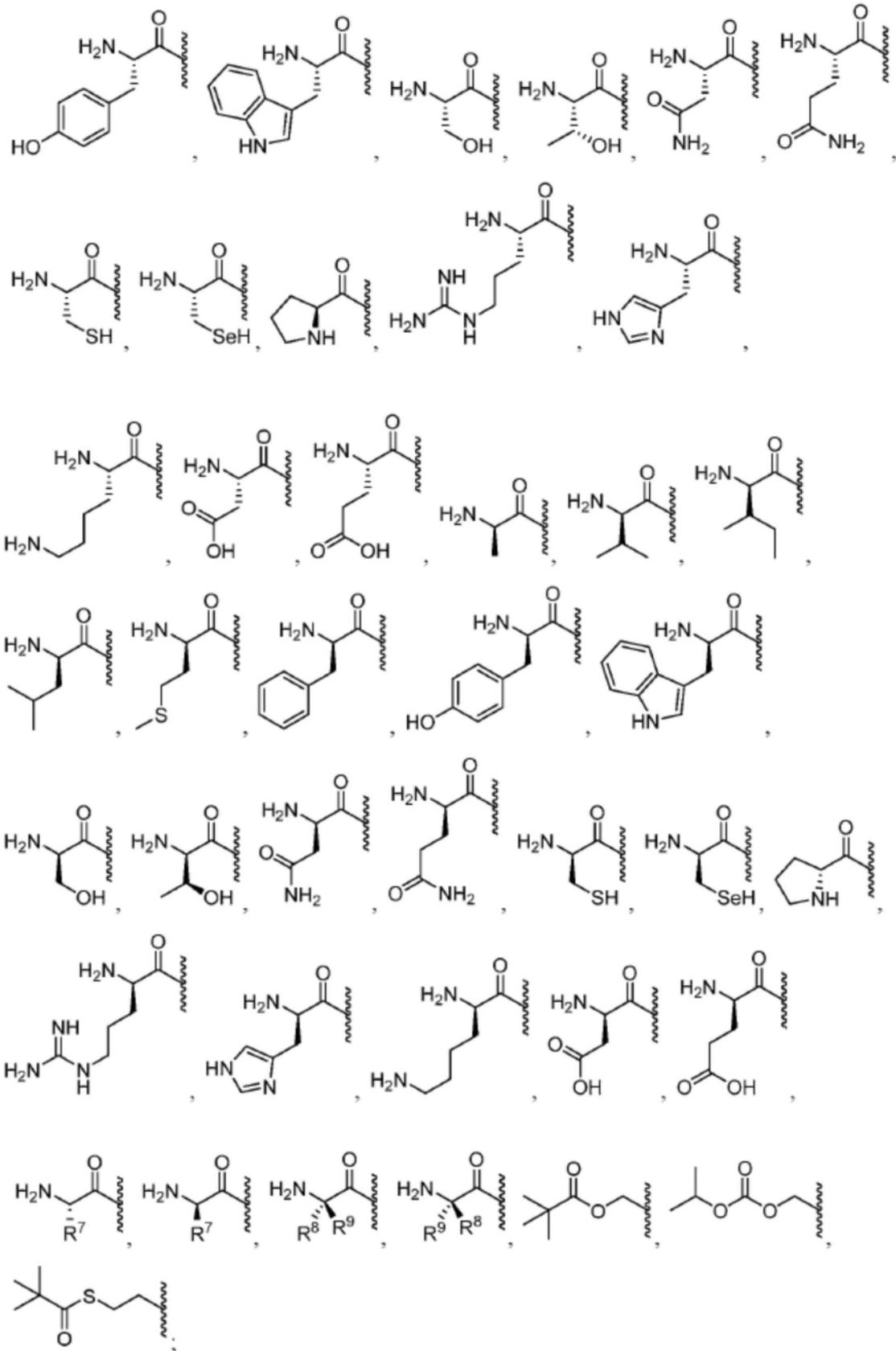
R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代；

R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

21. 根据权利要求1所述的药物组合物,其中R¹、R²、R³和R⁵各自独立地选自H、





Y^1 是O或S;

Y^3 是OH或 $BH_3^-M^+$;

R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷

氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

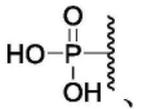
R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

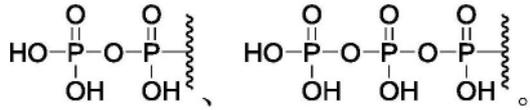
R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

22. 根据权利要求 21 所述的药物组合物, 其中 R^1 是 H、、



23. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中 R' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

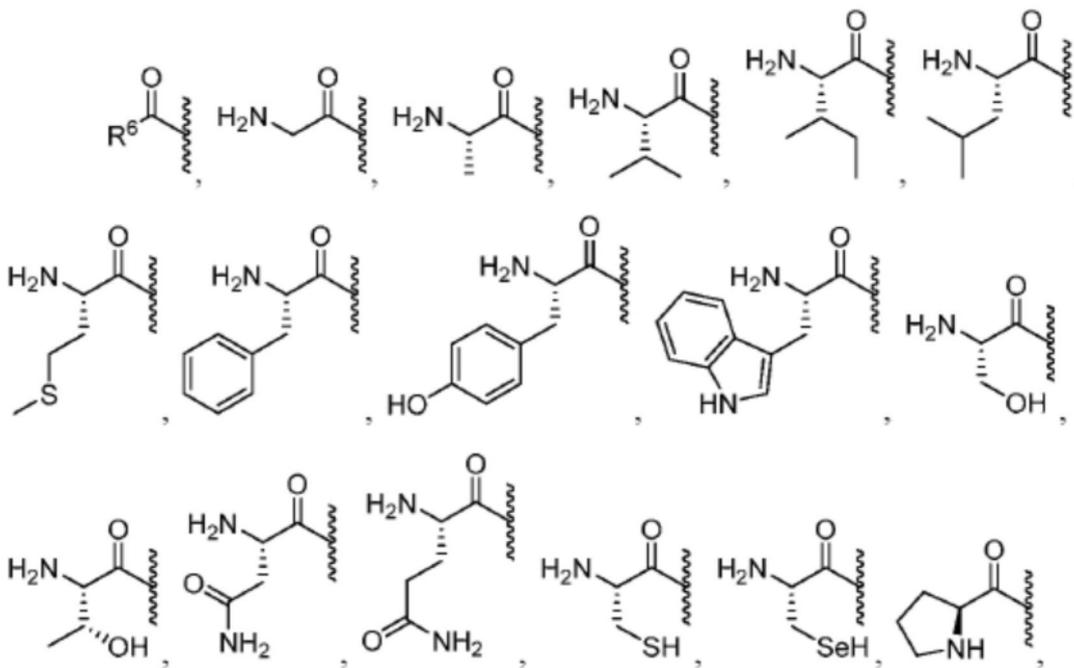
24. 根据权利要求 1 所述的药物组合物, 其中 R'' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

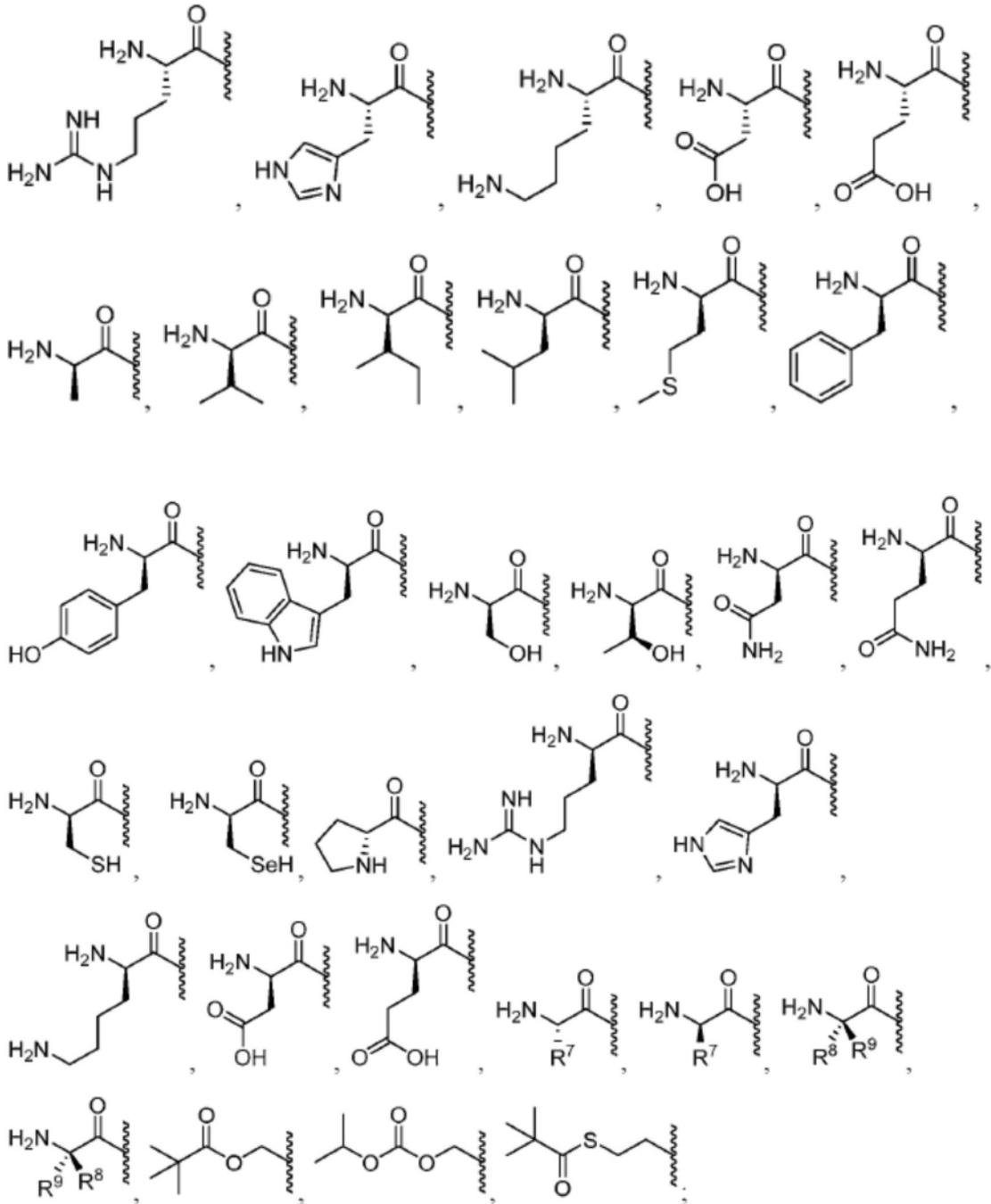
25. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中 R' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

26. 根据权利要求 2 所述的药物组合物, 其中 R'' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

27. 根据权利要求 3 所述的药物组合物, 其中 R'' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

28. 根据权利要求 2 至 5 或 8 至 17 中任一项所述的药物组合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自 H、





条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H；

R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质，其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代；

R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂

芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

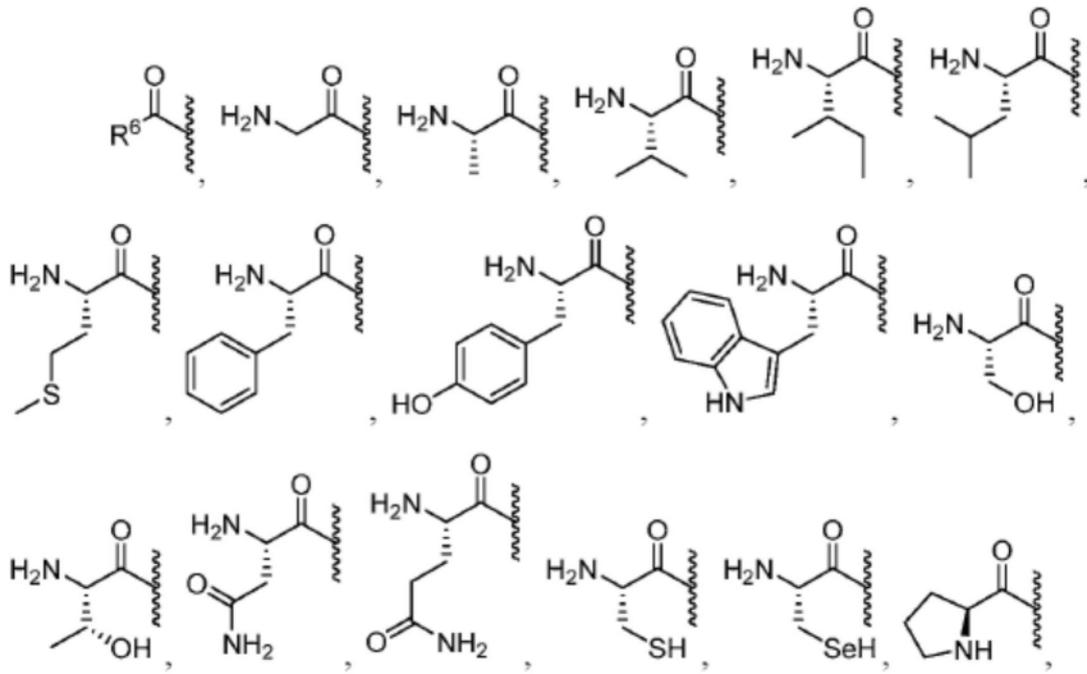
R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基氨基、环烯基氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

29. 根据权利要求6或7所述的药物组合物,其中R¹、R²和R³各自独立地选自以下:



基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

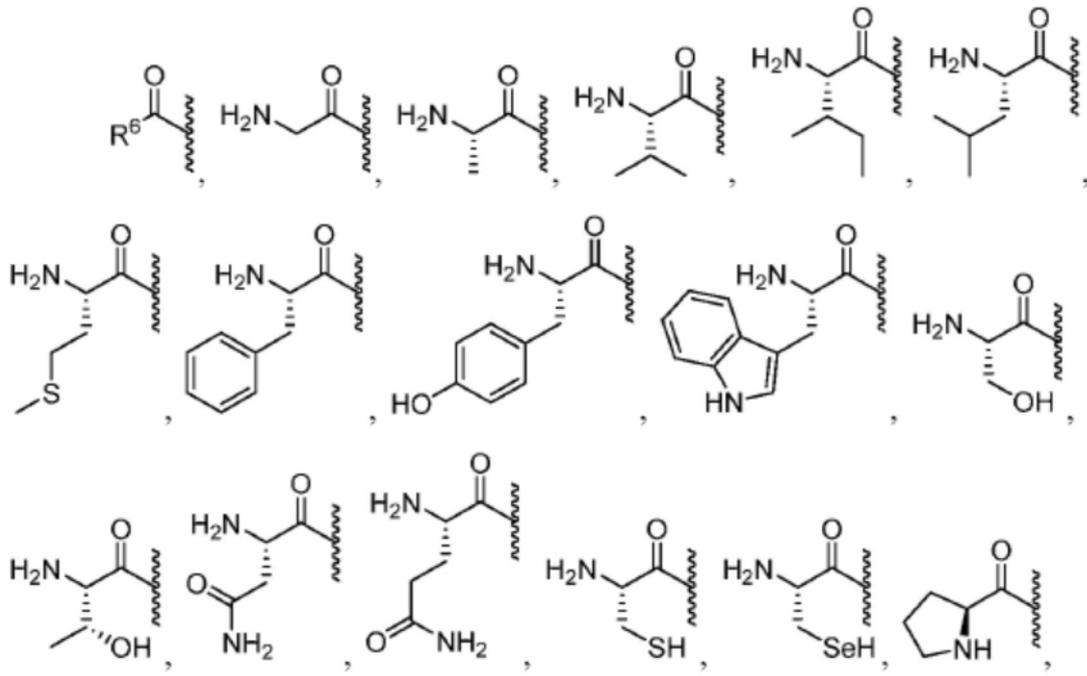
R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

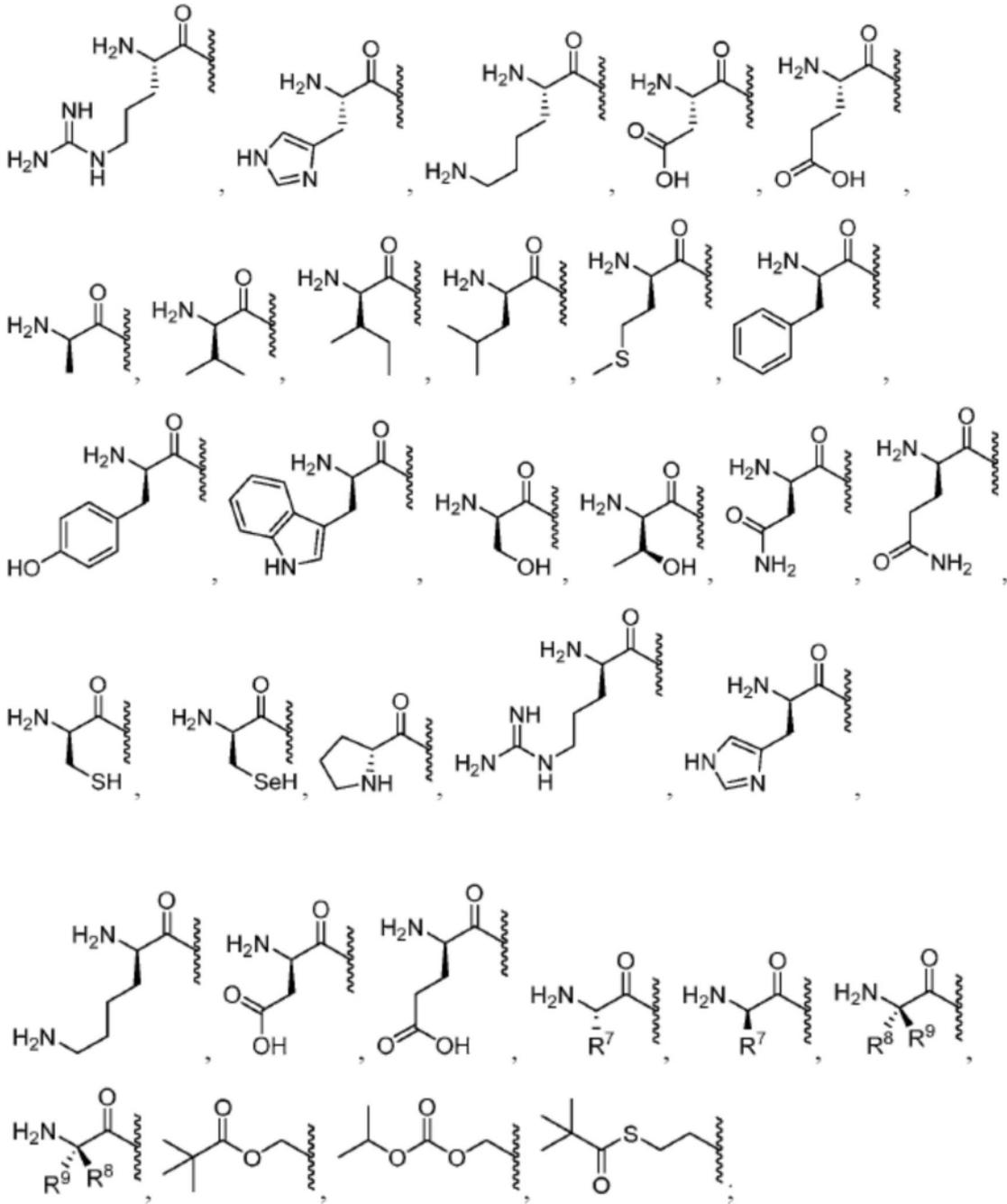
R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

30. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中R¹选自以下:





R^6 是氢、 C_1 至 C_7 正烷基、 C_9 至 C_{22} 正烷基、任选经取代的 C_8 正烷基、带支链的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、-0(C_1 至 C_6 正烷基)、-0(C_8 至 C_{21} 正烷基)、任选经取代的-0(C_7 正烷基)、-0(带支链的烷基)碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、-NH(C_1 至 C_6 正烷基)、-NH(C_8 至 C_{21} 正烷基)、任选经取代的-NH(C_7 正烷基)、-NH(带支链的烷基)、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂

环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

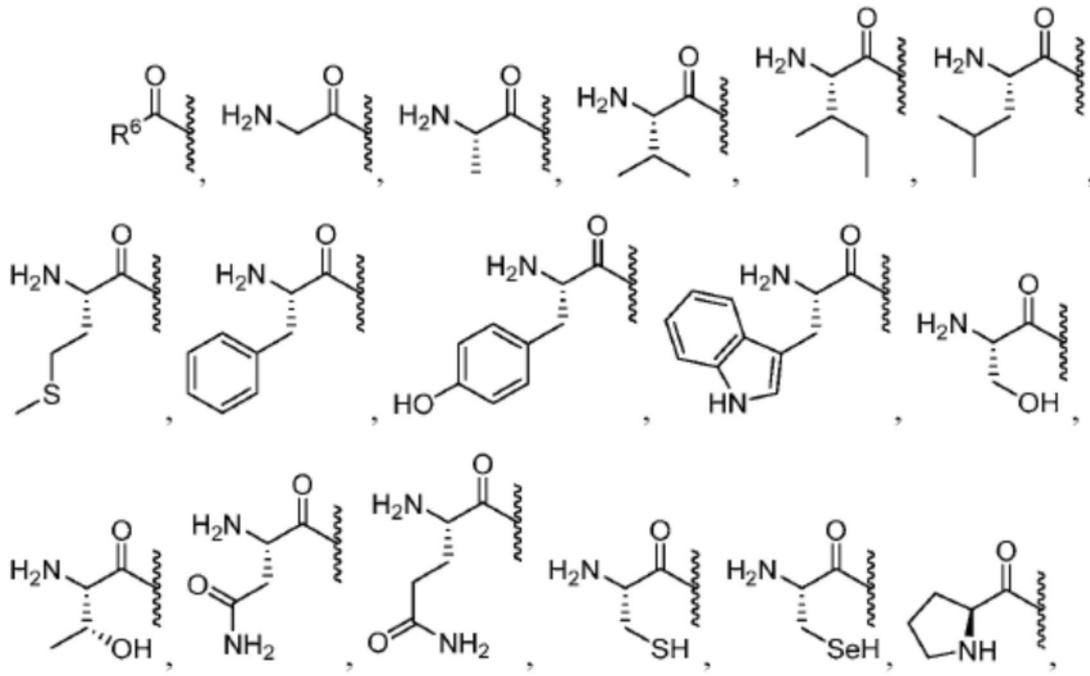
R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

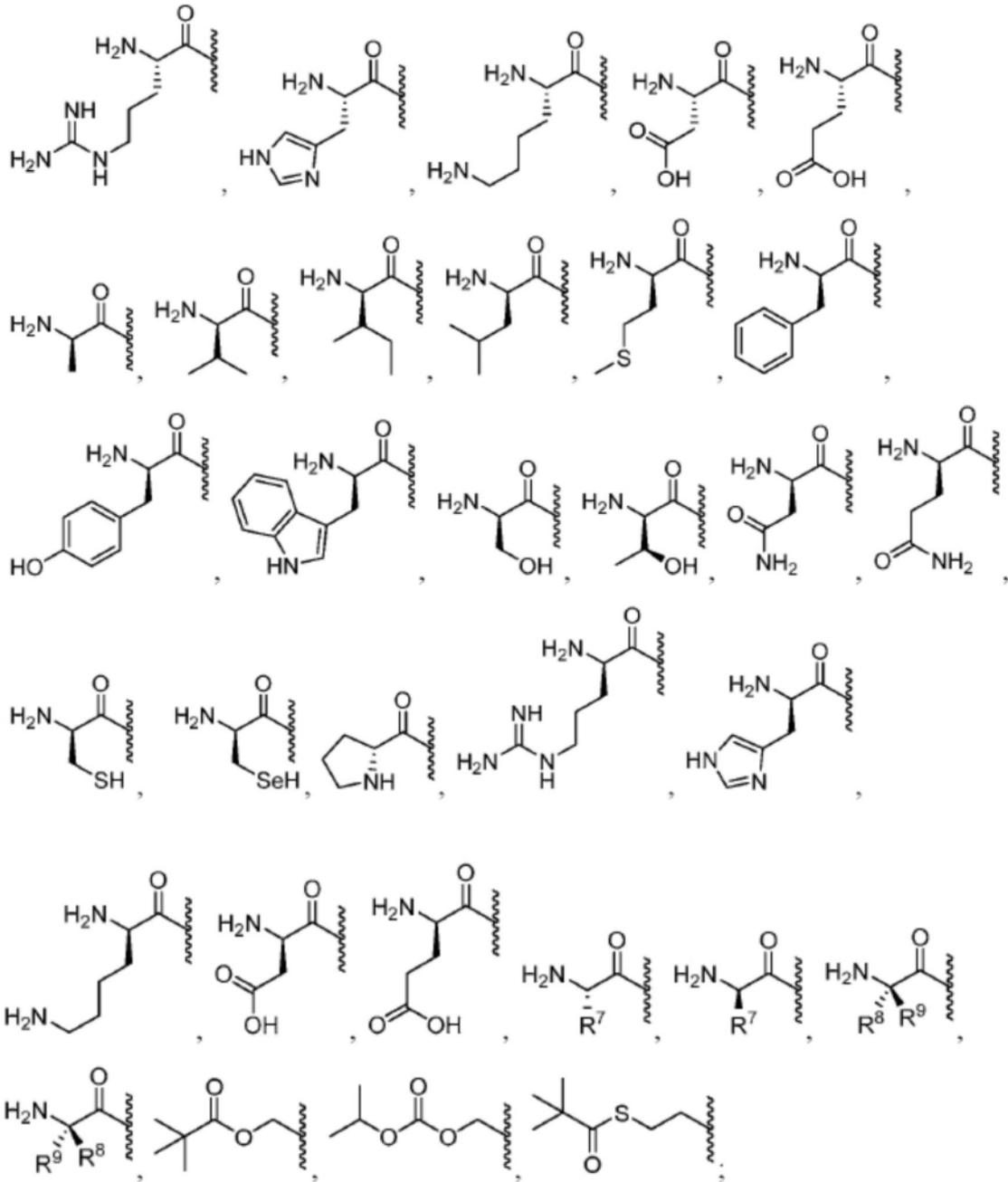
R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

31. 根据权利要求19所述的药物组合物,其中R⁵选自以下:





R^6 是氢、 C_2 至 C_7 正烷基、任选经取代的 C_8 正烷基、 C_9 至 C_{22} 正烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_3 至 C_9 环烷基、 C_{11} 至 C_{22} 环烷基、任选经取代的 C_{10} 环烷基、环烯基、-O(C_1 至 C_6 正烷基)、-O(任选经取代的 C_7 正烷基)、-O(C_8 至 C_{21} 正烷基)、-O(带支链的烷基)、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、-N(C_2 至 C_{21} 正烷基)₂、-N(任选经取代的 C_1 烷基)₂、-NH(任选经取代的 C_1 烷基)、-NH(C_2 至 C_6 正烷基)、-NH(任选经取代的 C_7 正烷基)、-NH(C_8 至 C_{15} 正烷基)、-NH(任选经取代的 C_{16} 正烷基)、-NH(C_{17} 正烷基)、-NH(任选经取代的 C_{18} 正烷基)、-NH(C_{19} 至 C_{21} 正烷基)、-NH(带支链的烷基)、-N(带支链的烷基)₂、碳环氨基、杂碳环氨基、任选经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质，其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代；

R^7 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^8 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^9 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

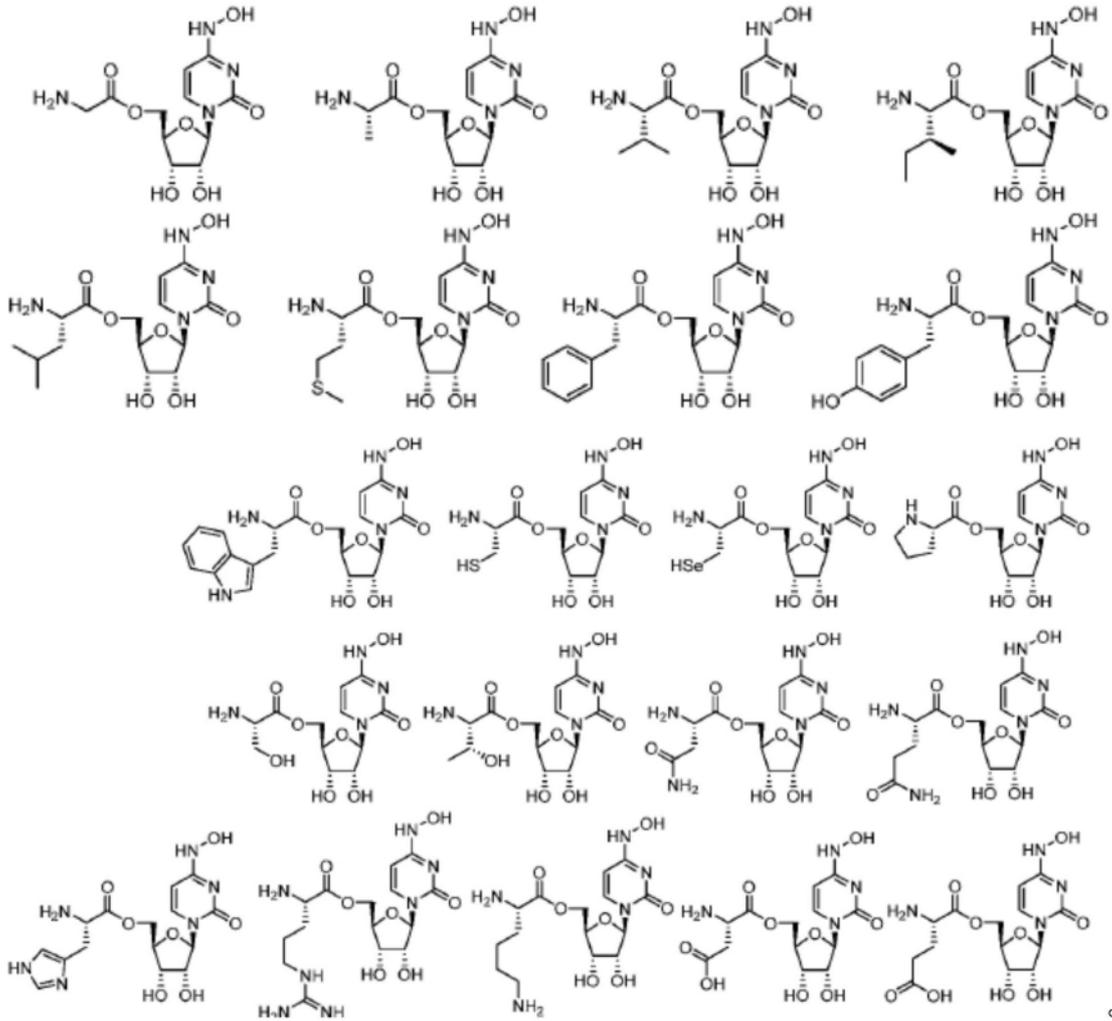
R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

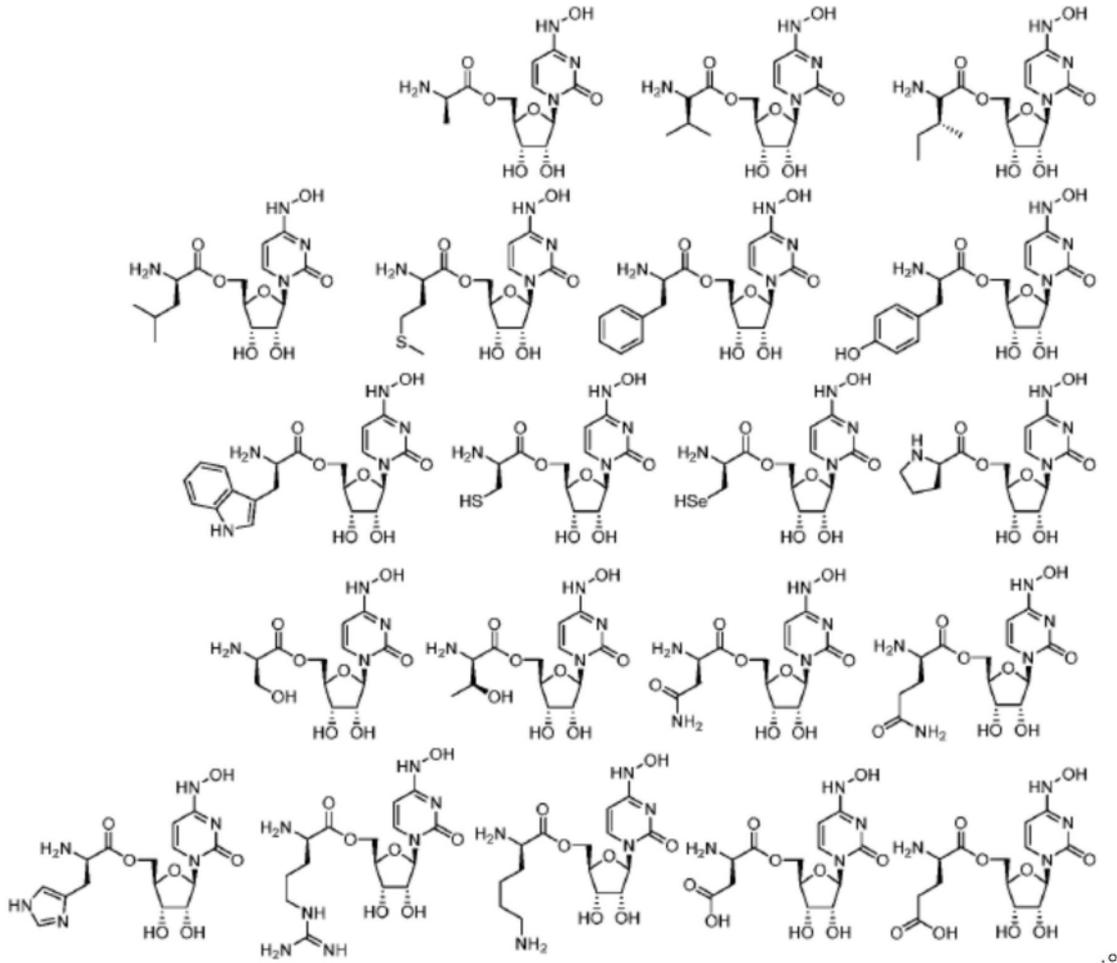
R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

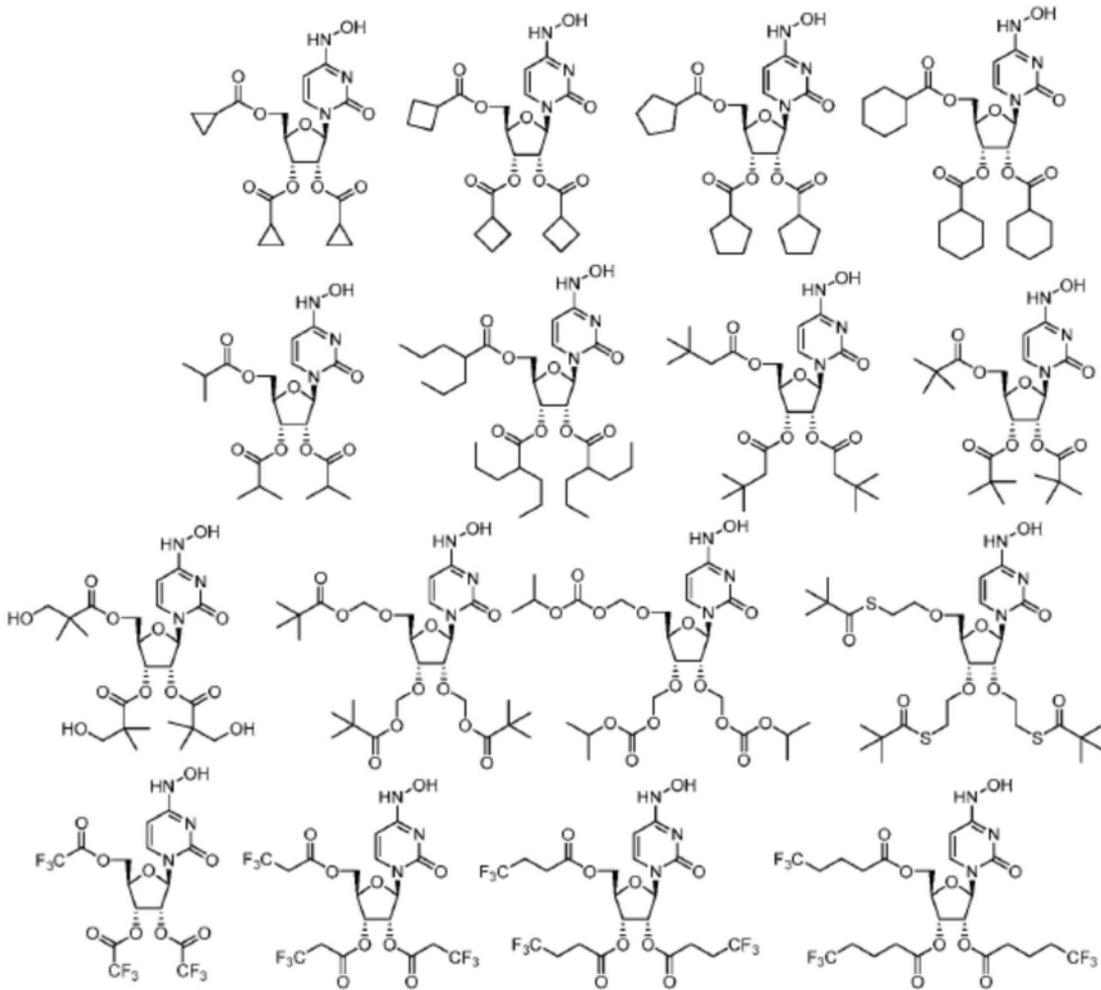
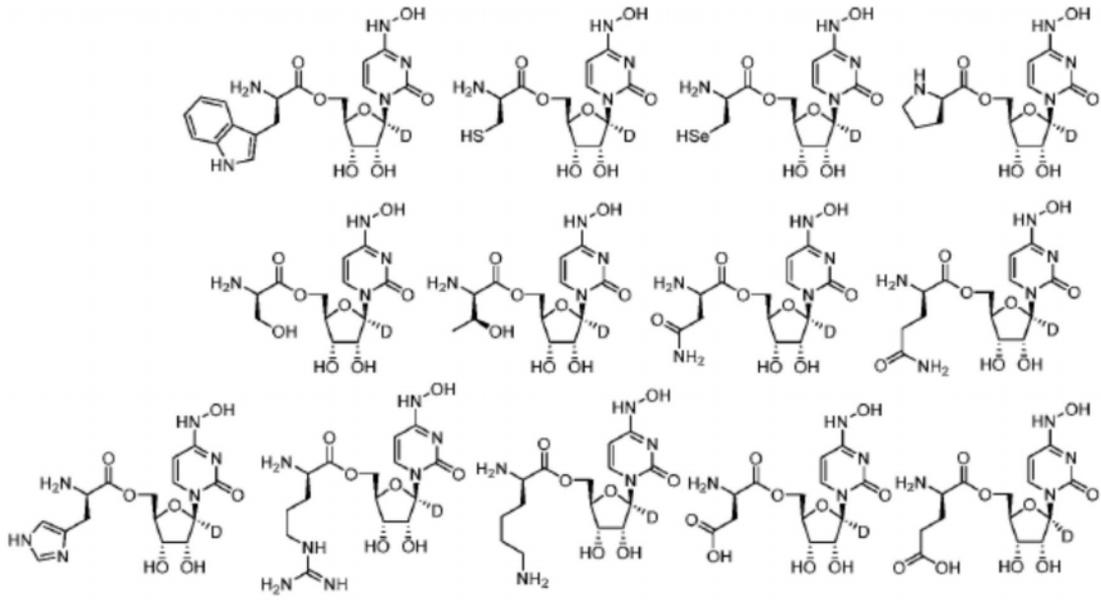
32. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和选自以下的化合物:

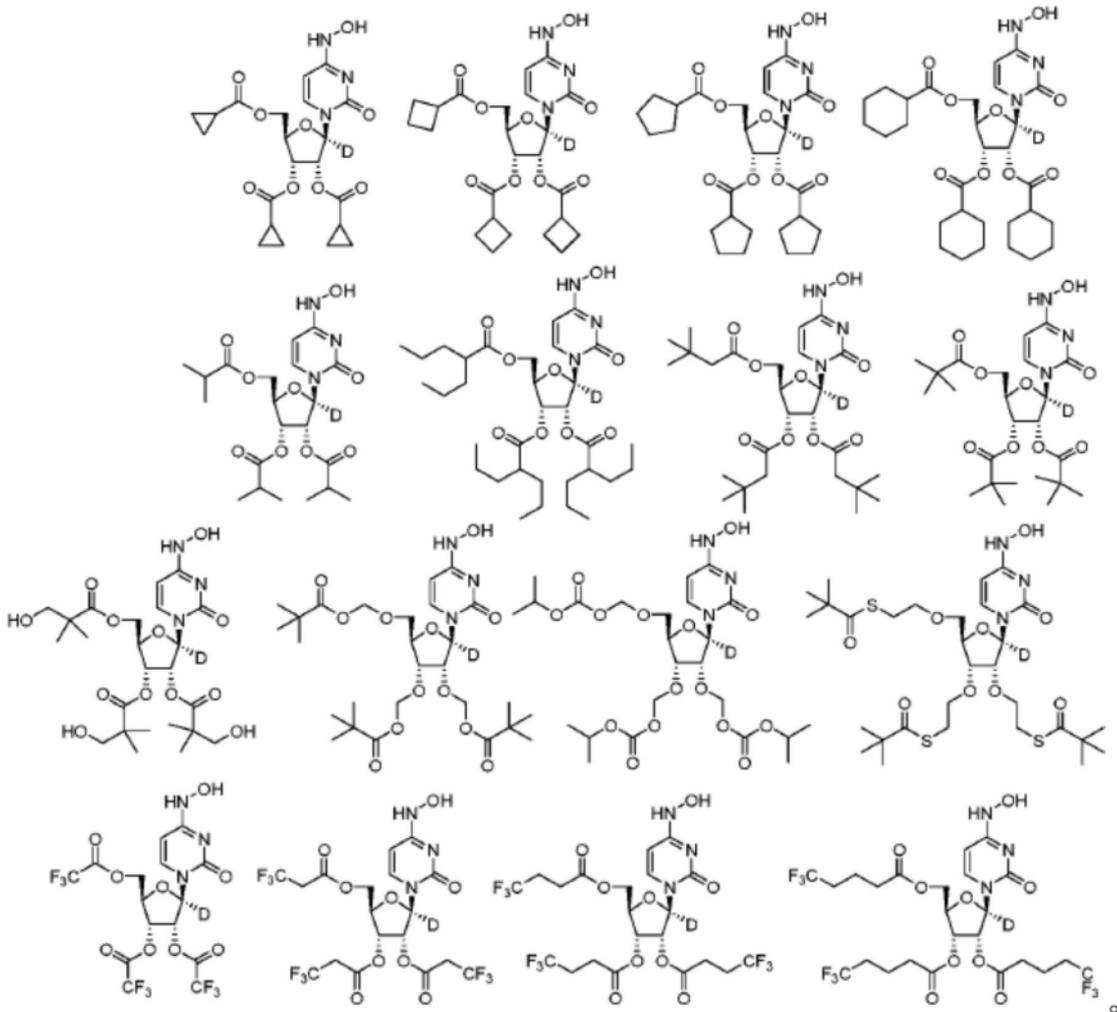


33. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和选自以下的化合物:

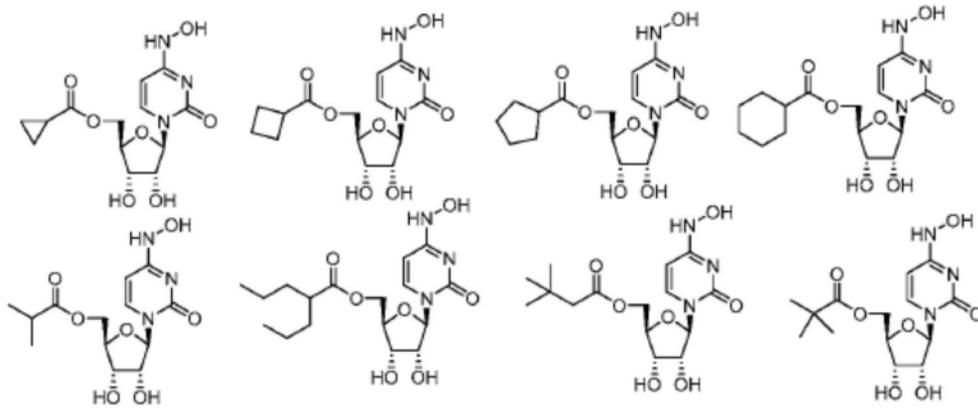


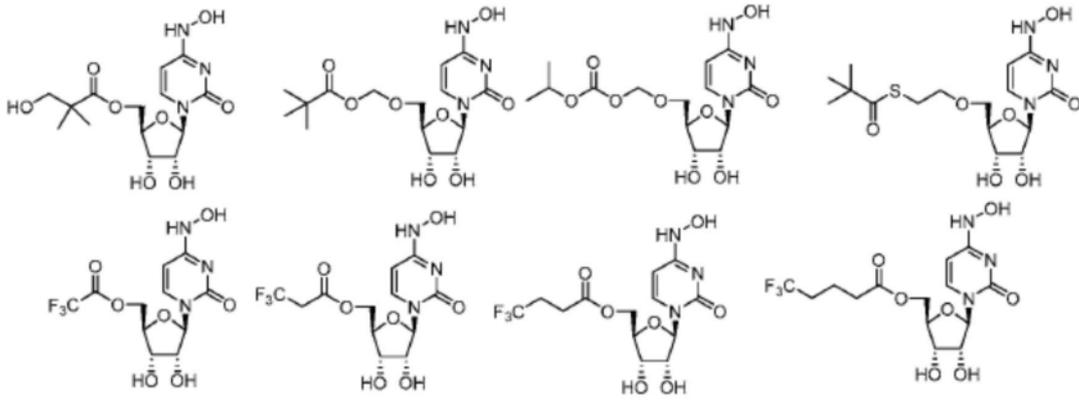
34. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和选自以下的化合物:



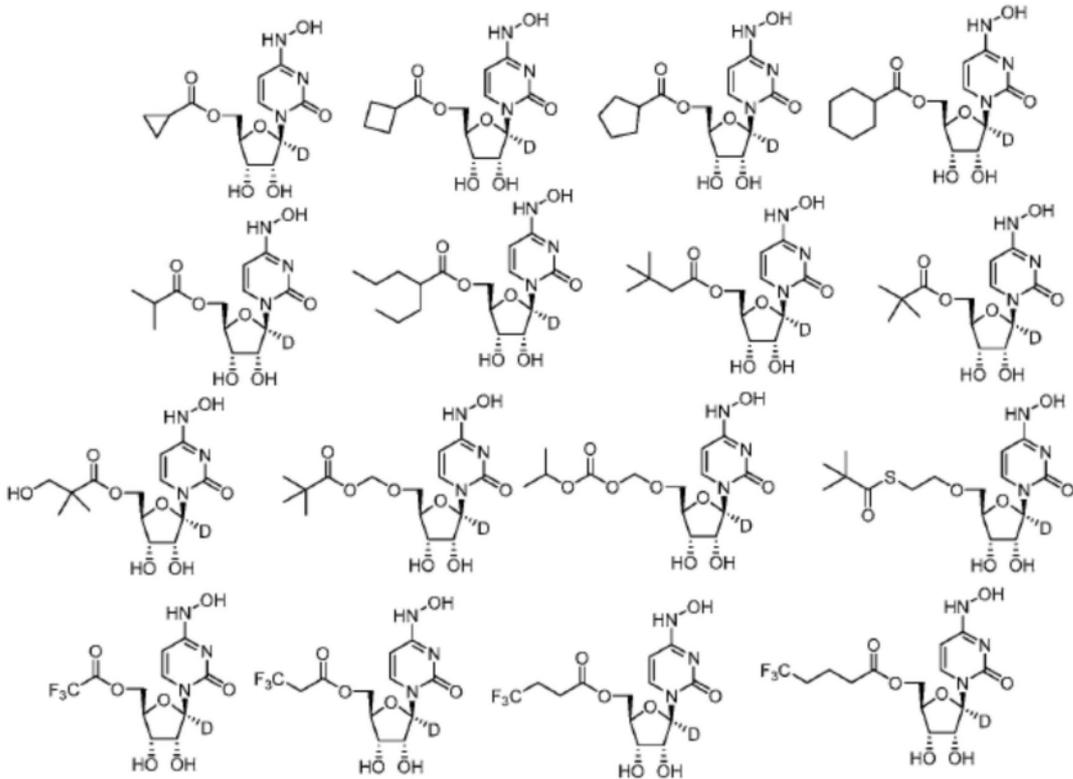


38. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和选自以下的化合物:

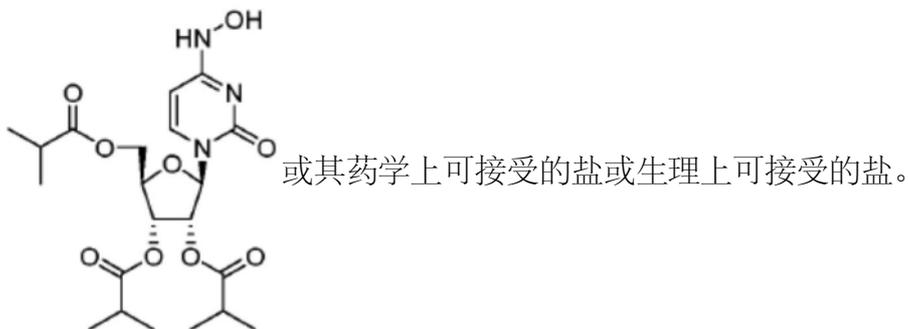




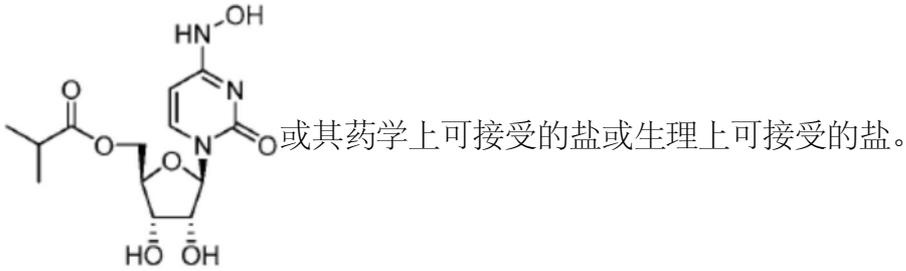
39. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和选自以下的化合物:



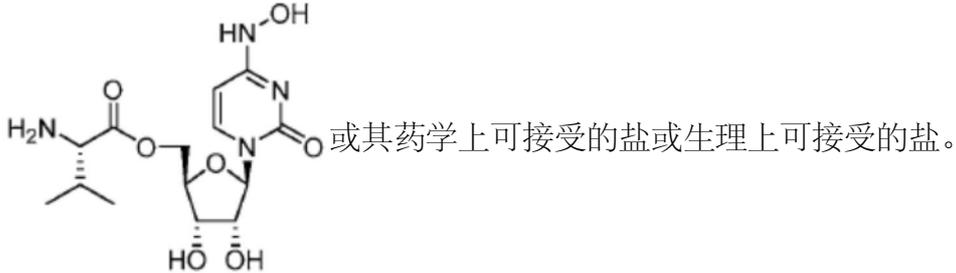
40. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和具有以下结构的化合物:



41. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和具有以下结构的化合物:



42. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的赋形剂和具有以下结构的化合物:



43. 根据权利要求1至42中任一项所述的药物组合物,其还包含推进剂。

44. 根据权利要求43所述的药物组合物,其中所述推进剂是压缩空气、乙醇、氮气、二氧化碳、一氧化二氮、氢氟烷烃(HFA)、1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷或其组合。

45. 一种加压容器,其包含根据权利要求1至42中任一项所述的药物组合物。

46. 根据权利要求45所述的容器,其是手动泵喷雾器、吸入器、计量吸入器、干粉吸入器、喷雾器、振动筛网喷雾器、喷射喷雾器或超声波喷雾器。

N4-羟基胞苷及衍生物和与其相关的抗病毒用途

[0001] 本申请是申请日为2018年12月7日、申请号为201880073278.8、发明名称为“N4-羟基胞苷及衍生物和与其相关的抗病毒用途”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 承认政府的支持

[0003] 本发明是在政府的支持下以国防部授予的批准号HDTRA1-13-C-0072和HDTRA1-15-C-0075编号和国立卫生研究院授予的批准号HHSN272201500008C完成的。政府具有本发明的某些权利。

技术领域

[0004] 本公开涉及N4-羟基胞苷核苷及衍生物,以及与其相关的组合物和方法。在某些实施方案中,本公开涉及病毒感染的治疗或预防,所述病毒感染特别是东部马脑炎、西部马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、奇昆古尼亚热(CHIK)、埃博拉、流感、RSV和寨卡病毒感染。

背景技术

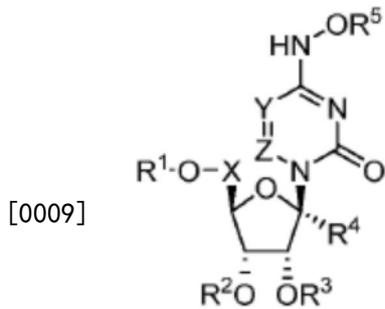
[0005] 东部马脑炎、西部马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)和奇昆古尼亚热(CHIK)的病原体是媒介传播的病毒(披膜病毒科,甲病毒属),其可通过蚊叮咬传播给人类。马脑炎病毒是CDC B类病原体,CHIK病毒是C类。非常关注通过气溶胶递送的VEE病毒的毒性菌株作为对抗作战人员的生物武器用途。动物研究表明,通过气溶胶暴露感染VEE病毒会迅速导致大量的脑部感染,其具有高死亡率和发病率。参见Roy等人,豚鼠中气溶胶化的东部马脑炎病毒感染的发病机理。*Virology*, 2009, 6:170。

[0006] Stuyver等人报告发现了 β -D-N(4)-羟基胞苷(NHC)具有抗瘟病毒和抗肝炎病毒的活性。*Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(1):244-54。Constantini等人报告评估了2'-C-MeC、2'-F-2'-C-MeC和NHC对诺沃克病毒的疗效。还参见Purohit等人,*J Med Chem*, 2012, 55(22):9988-9997; Ivanov等人,*Collection of Czechoslovak Chem Commun*, 2006, 71(7):1099-1106;和Fox等人,*JACS*, 1959, 81:178-87。

[0007] 需要用于病毒感染的新化合物和治疗方法。本文公开的化合物和方法解决了这些需求。

发明内容

[0008] 本公开涉及某些N4-羟基胞苷及衍生物、组合、药物组合物和与其相关的方法。在某些实施方案中,本公开涉及具有式I的化合物,



式 A

[0010] 或其药学上可接受的盐、衍生物或前药,如本文所定义。

[0011] 在某些实施方案中,本公开考虑了本文公开的化合物的衍生物,例如含有一个或多个相同或不同的取代基的那些化合物。

[0012] 在某些实施方案中,本公开考虑了包含药学上可接受的赋形剂和本文公开的化合物的药物组合物。在某些实施方案中,药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂或含水缓冲剂,例如盐水或磷酸盐缓冲剂的形式。

[0013] 在某些实施方案中,公开的药物组合物可包含本文公开的化合物和推进剂。在某些实施方案中,推进剂是气溶胶化推进剂,例如压缩空气、乙醇、氮气、二氧化碳、一氧化二氮、氢氟烷烃(HFA)、1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷或其组合。

[0014] 在某些实施方案中,本公开考虑了包含本文所述的化合物或药物组合物的加压容器或非加压容器。在某些实施方案中,容器是手动泵喷雾器、吸入器、计量吸入器、干粉吸入器、喷雾器、振动筛网喷雾器、喷射喷雾器或超声波喷雾器。

[0015] 在某些实施方案中,本公开涉及增加用于治疗或预防病毒感染的生物利用度的方法,该方法包括向需要其的对象施用有效量的本文公开的化合物或药物组合物。

[0016] 在某些实施方案中,本公开涉及用于治疗或预防病毒感染的方法,该方法包括向需要其的对象施用有效量的本文公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,病毒感染是寨卡病毒感染。在其他实施方案中,病毒感染是东部马脑炎、西部马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、奇昆古尼亚热(CHIK)、埃博拉、流感或RSV。

[0017] 在某些实施方案中,化合物或药物组合物口服施用、静脉内施用或通过肺部,即肺部施用。

[0018] 在某些实施方案中,本公开涉及本文所述的化合物在制备用于治疗或预防病毒感染的药物中的用途,所述病毒感染例如为东部马脑炎、西部马脑炎和委内瑞拉马脑炎(分别为EEE、WEE和VEE)、奇昆古尼亚热(CHIK)、埃博拉、流感、RSV或寨卡病毒感染。

[0019] 在某些实施方案中,本公开涉及通过在形成本文公开的化合物的条件下混合本文公开的起始材料和试剂来制备化合物的方法。

[0020] 在随后的说明书中会部分地陈述额外的优点,其部分由说明书来看是明显的,或可以通过以下描述的方面的实践来学习。通过在附加的权利要求中特别指出的要素和组合的方式会实现和获得以下描述的优点。应理解上述一般的说明和以下详细的说明都仅是示例性和解释性的,而非限制性的。

附图说明

[0021] 并入本说明书并构成本说明书一部分的附图示出了以下描述的几个方面。

[0022] 图1是说明 β -D-N-羟基胞苷的制备的示意图。合成步骤为a.) TBSCl、DMAP、DIPEA、DCM;b.) (2,4,6-iPr)PhSO₂Cl、DIPEA、DMAP、DCM;c.) NH₂OH-HCl、DIPEA、DCM;d.) F源;和e) 含水NH₂OH、AcOH, 50°C。

[0023] 图2说明了某些示例性化合物。

[0024] 图3说明了某些示例性化合物。

[0025] 图4显示了用示例性化合物治疗的小鼠的平均血浆浓度和药代动力学参数。

[0026] 图5显示了在用示例性化合物治疗的小鼠中,小鼠器官中核苷的累积。

[0027] 图6显示了在用示例性化合物治疗的小鼠中,小鼠器官中三磷酸盐的累积。

[0028] 图7显示了在用示例性化合物治疗的CHIKV感染的小鼠中,足垫肿胀的减少。

[0029] 图8显示了在用示例性化合物治疗的CHIKV感染的小鼠中,通过PCR的CHIKV-RNA拷贝的减少。

[0030] 图9显示了在用示例性化合物治疗ZIKV感染的小鼠7天的存活。

[0031] 图10显示了在用示例性化合物治疗ZIKV感染的小鼠7天的存活,其中感染后的治疗起始时间不同。

[0032] 图11显示了来自口服施用EIDD-1931 (100mg/kg) 的食蟹猕猴的N4-羟基胞苷核苷组织浓度。

[0033] 图12显示了来自静脉内施用EIDD-1931 (10mg/kg) 的食蟹猕猴的N4-羟基胞苷核苷组织浓度。

[0034] 图13显示了向食蟹猕猴口服施用的化合物的结构。

[0035] 图14显示了来自中口服施用酯衍生物的食蟹猕猴的平均N4-羟基胞苷核苷血浆浓度。

[0036] 图15显示了来自口服施用酯衍生物的食蟹猕猴的血浆中N4-羟基胞苷核苷的平均最大浓度。

[0037] 图16显示了用EIDD-2801BID或载剂口服治疗的甲型流感/加利福尼亚州/07/2009 (H1N1) 感染的雪貂中来自鼻灌洗的病毒滴度和发热。

[0038] 图17显示了用EIDD-2801BID或载剂口服治疗的甲型流感/威斯康星州/67/2005 (H3N2) 感染的雪貂中来自鼻灌洗的病毒滴度、发热和鼻甲中的病毒滴度。

[0039] 图18显示了EIDD-2801治疗对鼻内VEEV感染的小鼠的存活的影响。

[0040] 图19显示了EIDD-2801治疗起始时间对鼻内VEEV感染的小鼠的存活的影响。

[0041] 图20显示了EIDD-2801预防性治疗对SARS感染的小鼠的肺病毒滴度的影响。

[0042] 图21显示了EIDD-2801治疗时间对SARS感染的小鼠的肺出血评分的影响。

[0043] 图22显示了EIDD-2801治疗时间对SARS感染的小鼠的肺病毒滴度的影响。

[0044] 图23显示了EIDD-2801治疗对MERS感染的小鼠的肺出血评分的影响。

具体实施方式

[0045] 在更详细地描述本公开之前,应当理解,本公开不限于所描述的特定实施方案,因此当然可以变化。还应理解,本文使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,而不旨在限

制,因为本公开的范围将仅由所附权利要求限制。

[0046] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的不同含义。尽管类似于或等同于本文描述的那些方法和材料的任何方法和材料也可以用于本公开的实践或测试中,但是现在描述优选的方法和材料。

[0047] 本说明书中引用的所有出版物和专利均通过引用并入本文,如同每个单独的出版物或专利均被明确地和单独地指出通过引用并入本文一样,并且通过引用并入本文以公开和描述与引用的出版物相关的方法和/或材料。任何出版物的引用均是用于在申请日之前的公开内容,不应解释为承认本公开内容无权凭借在先公开内容而早于该出版物。此外,提供的公布日期可与可能需要独立确认的实际公布日期不同。

[0048] 对于本领域技术人员而言明显的是,在阅读本公开后本文描述和示出的每个单独的实施方案具有离散的部分和特征,这些部分和特征可以容易地与其他几个实施方案中的任何一个的特征分开或组合,而不偏离本公开的范围或精神。任何叙述的方法可以按照叙述的事件的顺序或逻辑上可能的任何其他顺序进行。

[0049] 除非另外说明,否则本公开的实施方案将采用医学、有机化学、生物化学、分子生物学、药理学等技术,其在本领域技术范围内。文献中对这些技术进行了充分的说明。

[0050] 在某些实施方案中,在本文公开的方法中施用以重量规定的可以呈盐或前药形式的药剂。这指所述化合物的重量。如果呈盐或前药形式,则重量为相应盐或前药的摩尔当量。

[0051] 必须注意的是,如说明书和所附权利要求中所使用的,除非上下文另外明确指出,否则不使用数量词包括复数指代物。

[0052] “对象”指任何动物,优选人患者、家畜或家养宠物。

[0053] 如本文所使用的,术语“预防”包括预防复发、扩散或发作。不旨在将本公开限制为完全预防。在一些实施方案中,发作延迟或疾病的严重性降低。

[0054] 如本文所使用的,术语“治疗”不限于对象(例如患者)被治愈并且疾病被根除的情况。而是,本公开的实施方案还预期仅减轻症状和/或延迟疾病进展的治疗。

[0055] 如本文所使用的,当用于描述与另外的治疗方式一起施用,术语“与……组合”指可以在另外的治疗或其组合之前、同时或之后施用试剂。

[0056] 如本文所使用的,“烷基”指直链或带支链的饱和烃部分,例如含有1至10个碳原子的那些。“高级烷基”指具有11个或更多于11个碳原子的饱和烃。“C₆至C₁₆”指含有6个至16个碳原子的烷基。同样地,“C₆至C₂₂”指含有6个至22个碳原子的烷基。代表性的饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基等;饱和的带支链的烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。

[0057] 如本文所使用的,术语“烯基”指含有双键的不饱和的直链或带支链的烃部分。除非另外说明,否则预期C₂至C₂₄(例如C₂至C₂₂、C₂至C₂₀、C₂至C₁₈、C₂至C₁₆、C₂至C₁₄、C₂至C₁₂、C₂至C₁₀、C₂至C₈、C₂至C₆或C₂至C₄)烯基。烯基可包含多于一个不饱和键。实例包括乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基乙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、3-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-甲基-3-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、3-甲基-3-丁烯基、1,1-二甲

基-2-丙烯基、1,2-二甲基-1-丙烯基、1,2-二甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-丙烯基、1-乙基-2-丙烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、3-甲基-1-戊烯基、4-甲基-1-戊烯基、1-甲基-2-戊烯基、2-甲基-2-戊烯基、3-甲基-2-戊烯基、4-甲基-2-戊烯基、1-甲基-3-戊烯基、2-甲基-3-戊烯基、3-甲基-3-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-甲基-4-戊烯基、2-甲基-4-戊烯基、3-甲基-4-戊烯基、4-甲基-4-戊烯基、1,1-二甲基-2-丁烯基、1,1-二甲基-3-丁烯基、1,2-二甲基-1-丁烯基、1,2-二甲基-2-丁烯基、1,2-二甲基-3-丁烯基、1,3-二甲基-1-丁烯基、1,3-二甲基-2-丁烯基、1,3-二甲基-3-丁烯基、2,2-二甲基-3-丁烯基、2,3-二甲基-1-丁烯基、2,3-二甲基-2-丁烯基、2,3-二甲基-3-丁烯基、3,3-二甲基-1-丁烯基、3,3-二甲基-2-丁烯基、1-乙基-1-丁烯基、1-乙基-2-丁烯基、1-乙基-3-丁烯基、2-乙基-1-丁烯基、2-乙基-2-丁烯基、2-乙基-3-丁烯基、1,1,2-三甲基-2-丙烯基、1-乙基-1-甲基-2-丙烯基、1-乙基-2-甲基-1-丙烯基和1-乙基-2-甲基-2-丙烯基。术语“乙烯基”指具有 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 结构的基团；1-丙烯基指具有 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ 结构的基团；2-丙烯基指具有 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 结构的基团。不对称结构，例如 $(Z^1Z^2)\text{C}=\text{C}(Z^3Z^4)$ 旨在包括E异构体和Z异构体。这可以在本文中不存在不对称烯烃的结构式中推定，或者可以通过键符号 $\text{C}=\text{C}$ 明确表示。

[0058] 如本文所使用的，术语“炔基”表示含有三键的直链或带支链的烃部分。除非另外说明，否则预期 C_2 至 C_{24} （例如 C_2 至 C_{24} 、 C_2 至 C_{20} 、 C_2 至 C_{18} 、 C_2 至 C_{16} 、 C_2 至 C_{14} 、 C_2 至 C_{12} 、 C_2 至 C_{10} 、 C_2 至 C_8 、 C_2 至 C_6 或 C_2 至 C_4 ）炔基。炔基可包含多于一个不饱和键。实例包括 C_2 至 C_6 炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基（或炔丙基）、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、1-甲基-2-丁炔基、1-甲基-3-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1,1-二甲基-2-丙炔基、1-乙基-2-丙炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、3-甲基-1-戊炔基、4-甲基-1-戊炔基、1-甲基-2-戊炔基、4-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-4-戊炔基、3-甲基-4-戊炔基、1,1-二甲基-2-丁炔基、1,1-二甲基-3-丁炔基、1,2-二甲基-3-丁炔基、2,2-二甲基-3-丁炔基、3,3-二甲基-1-丁炔基、1-乙基-2-丁炔基、1-乙基-3-丁炔基、2-乙基-3-丁炔基和1-乙基-1-甲基-2-丙炔基。

[0059] 非芳香族单环烷基或多环烷基在本文中被称为“碳环”或“碳环基”。代表性的饱和碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等；不饱和碳环包括环戊烯基和环己烯基等。

[0060] “杂碳环”或“杂碳环基”是含有1个至4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的碳环，其可以是饱和或不饱和的（但非芳香族的）、单环或多环的，并且其中氮和硫杂原子可以是任选被氧化的，并且氮杂原子可以是任选被季铵化的。杂碳环包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢硫代吡喃基、四氢嘧啶基、四氢硫代苯基、四氢硫代吡喃基等。

[0061] 术语“芳基”指含芳香族碳环（即烃）单环、双环或三环的基团，其优选具有6个至12个成员，例如苯基、萘基和联苯基。苯基优选是芳基。术语“经取代的芳基”指被一个或多个基团，优选地选自烷基、经取代的烷基、烯基（任选经取代的）、芳基（任选经取代的）、杂环（任选经取代的）、卤素、羟基、烷氧基（任选经取代的）、芳氧基（任选经取代的）、烷酰基（任选经取代的）、芳酰基（任选经取代的）、烷基酯（任选经取代的）、芳基酯（任选经取代的）

的)、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、内酰胺、脲、尿烷、磺酰基等取代的芳基,其中任选地一对或多于一对取代基与它们所键合的原子一起形成3元至7元环。

[0062] 如本文所使用的,“杂芳基”或“杂芳香族”指具有1个至4个选自氮、氧和硫的杂原子并且含有至少1个碳原子的芳香族杂碳环,包括单环体系和多环体系。多环体系可以但不必须包含一个或多于一个非芳香族环,只要一个环是芳香族的即可。代表性的杂芳基是呋喃基、苯并呋喃基、硫代苯基、苯并硫代苯基、吡咯基、吡啶基、异吡啶基、氮杂吡啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、异咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基和喹唑啉基。可以预期,术语“杂芳基”的使用包括N-烷基化的衍生物,例如1-甲基咪唑-5-基取代基。

[0063] 如本文所使用的,“杂环”或“杂环基”指具有1至4个选自氮、氧和硫的杂原子并且含有至少1个碳原子的单环体系和多环体系。单环体系和多环体系可以是芳香族的、非芳香族的或芳香族环和非芳香族环的混合物。杂环包括杂碳环、杂芳基等。

[0064] “烷基硫代”指具有通过硫桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基。烷基硫代的实例是甲硫基(即, $-S-CH_3$)。

[0065] “烷氧基”指具有通过氧桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。优选的烷氧基是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0066] “烷基氨基”指具有通过氨基桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基。烷基氨基的实例是甲基氨基(即, $-NH-CH_3$)。

[0067] “烷酰基”指具有通过羰基桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基(即, $-(C=O)$ 烷基)。

[0068] “烷基磺酰基”指具有通过磺酰基桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基(即, $-S(=O)_2$ 烷基),例如甲磺酰基等,并且“芳基磺酰基”指通过磺酰基桥连接的芳基(即, $-S(=O)_2$ 芳基)。

[0069] “烷基氨磺酰基”指具有通过氨磺酰基桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基(即, $-NHS(=O)_2$ 烷基),并且“芳基氨磺酰基”指通过氨磺酰基桥连接的芳基(即, $-NHS(=O)_2$ 芳基)。

[0070] “烷基亚磺酰基”指具有通过亚磺酰基桥连接的具有所示碳原子数的如上定义的烷基(即, $-S(=O)$ 烷基)。

[0071] 术语“环烷基”和“环烯基”指具有3个至15个碳原子的单环、双环或三环的碳环基团,其分别是完全饱和和部分不饱和的。术语“环烯基”包括整体上不是芳香族的但包含芳香族部分(例如,茛、四氢萘、二氢化茛等)的双环体系和三环体系。多环环烷基的环可以稠合、桥连和/或通过一个或多于一个螺接连接。术语“经取代的环烷基”和“经取代的环烯基”分别指被一个或多于一个基团取代的环烷基和环烯基,所述基团优选地选自芳基、经取代的芳基、杂环、经取代的杂环、碳环、经取代的碳环、卤素、羟基、烷氧基(任选经取代的)、芳氧基(任选经取代的)、烷基酯(任选经取代的)、芳基酯(任选经取代的)、烷酰基(任选经取代的)、芳酰基(任选经取代的)、氰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、内酰胺、脲、氨基甲酸乙酯、磺酰基等。

[0072] 术语“卤素”和“卤代”指氟、氯、溴和碘。

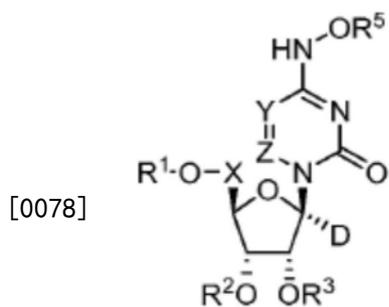
[0073] 术语“经取代的”指其中至少一个氢原子被取代基取代的分子。当被取代时，一个或多个基团是“取代基”。分子可以被多取代。在氧代取代基(“=O”)的情况下，两个氢原子被取代。在这种情况下，取代基的实例可以包括卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-NRaRb、-NRaC(=O)Rb、-NRaC(=O)NRaNRb、-NRaC(=O)ORb、-NRaSO₂Rb、-C(=O)Ra、-C(=O)ORa、-C(=O)NRaRb、-OC(=O)NRaRb、-ORa、-SRa、-SORa、-S(=O)₂Ra、-OS(=O)₂Ra和-S(=O)₂ORa。在本文中，Ra和Rb可以相同或不同，并且独立地为氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基。

[0074] 如本文所使用的，术语“任选经取代的”指被另外的基团取代是任选的，因此指定的原子可能未被取代。因此，通过使用术语“任选经取代的”，本公开包括其中基团被取代的实例和其中基团未被取代的实例。

[0075] 可用于改善生物利用度的前药的实例包括酯、任选经取代的酯、带支链的酯、任选经取代的带支链的酯、碳酸酯、任选经取代的碳酸酯、氨基甲酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、硫代酯、任选经取代的硫代酯、带支链的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、硫代碳酸酯、任选经取代的硫代碳酸酯、S-硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、二硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、硫代氨基甲酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基羰基、氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基羰基、氧甲基硫代羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、氧硫基、任选经取代的氧硫基、亚氨酸酯、任选经取代的亚氨酸酯、脞酯(hydroazonate)、任选经取代的脞酯、脞基、任选经取代的脞基、酰亚胺基(imidiny1)、任选经取代的酰亚胺基、酰亚胺基(imidy1)、任选经取代的酰亚胺基、缩醛胺、任选经取代的缩醛胺、半缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、缩醛、任选经取代的缩醛、半缩醛、任选经取代的半缩醛、碳亚氨酸酯、任选经取代的碳亚氨酸酯、硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、碳酰亚胺基、任选经取代的碳酰亚胺基、异脞、任选经取代的异脞、异脞基、任选经取代的异脞基、硫缩醛、任选经取代的硫缩醛、S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯。

[0076] 化合物

[0077] 在某些实施方案中，本公开涉及式I的化合物，



式 I

[0079] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0080] X是 CH_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHF 、 CF_2 或 CD_2 ;

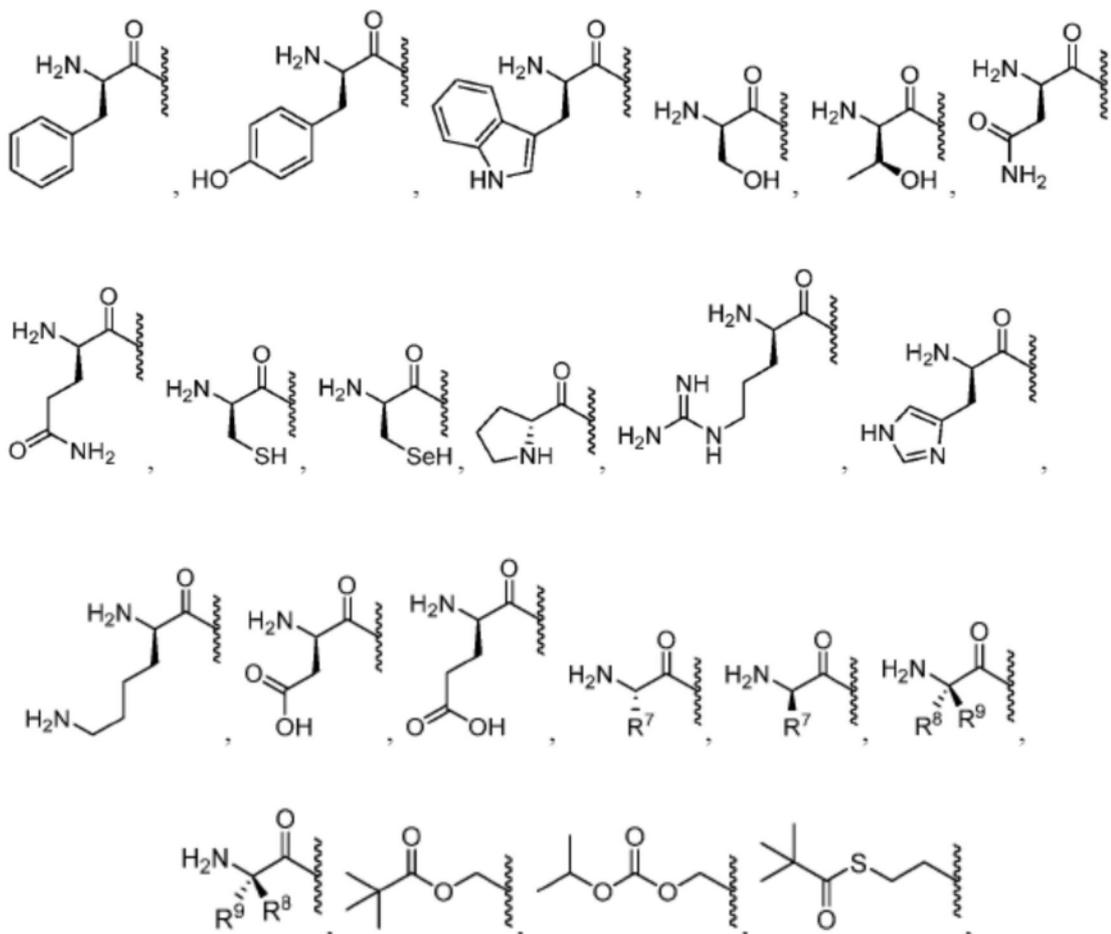
[0081] Y是N或 CR' ;

[0082] Z是N或 CR'' ;

[0083] R' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或羰基,其中 R' 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0084] R'' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羟基、巯基或羰基,其中 R'' 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0085] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、



[0088] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0089] Y^1 是O或S;

[0090] Y^3 是OH或 $BH_3^- M^+$;

[0091] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多于一个相同或不同的 R^{10}

取代;

[0092] R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0093] R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0094] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0095] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0096] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0097] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

[0098] R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0099] 脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

[0100] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0101] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、 ω 不饱和或 ω 多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇。

[0102] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元被氧、氮或硫取代。

[0103] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、 ω 不饱和或 ω 多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元被氧、氮或硫取代。

[0104] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其任选地被取代。

[0105] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、 ω 不饱和或 ω 多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其任选地被取代。

[0106] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元被氧、氮或硫取代,其任选地被取代。

[0107] 在某些实施方案中,脂质是衍生自必需和/或非必需脂肪酸的不饱和、多不饱和、 ω 不饱和或 ω 多不饱和的脂肪醇、脂肪胺或脂肪硫醇,其一个或多个碳单元被氧、氮或硫取代,其任选地被取代。

[0108] 在某些实施方案中,脂质是十六烷氧基丙基。

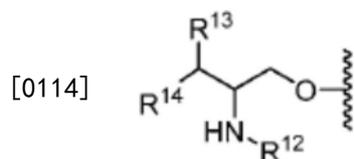
[0109] 在某些实施方案中,脂质是2-氨基十六烷氧基丙基。

[0110] 在某些实施方案中,脂质是2-氨基二十烷基。

[0111] 在某些实施方案中,脂质是2-苄氧基十六烷氧基丙基。

[0112] 在某些实施方案中,脂质是月桂基、肉豆蔻基、棕榈基、硬脂基、二十烷基、二十二烷基或二十四烷基。

[0113] 在某些实施方案中,脂质是下式的鞘脂:

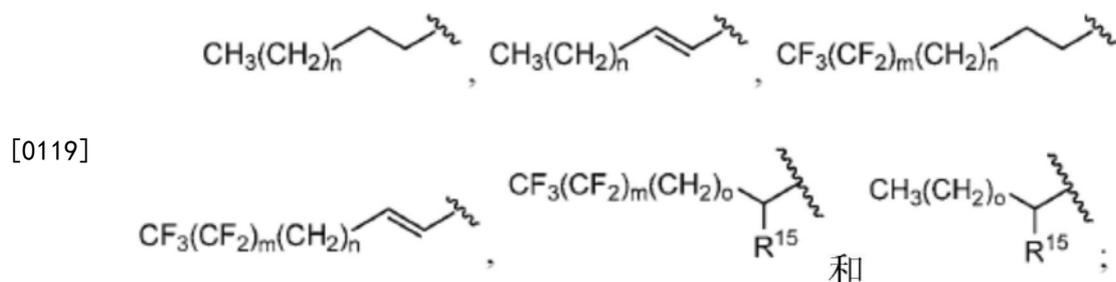


[0115] 其中,

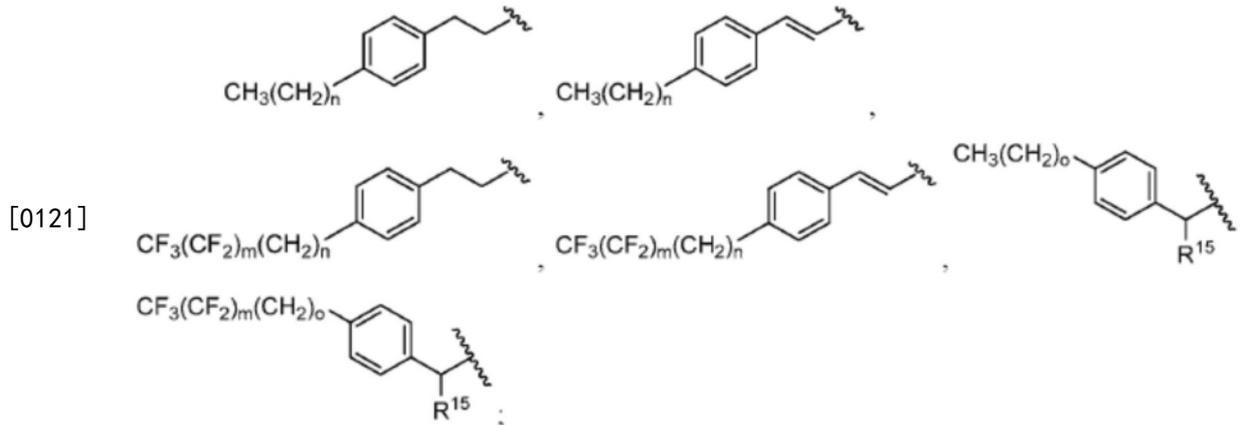
[0116] 鞘脂的 R^{12} 是氢、烷基、 $C(=O)R^{16}$ 、 $C(=O)OR^{16}$ 或 $C(=O)NHR^{16}$;

[0117] 鞘脂的 R^{13} 是氢、氟、 OR^{16} 、 $OC(=O)R^{16}$ 、 $OC(=O)OR^{16}$ 或 $OC(=O)NHR^{16}$;

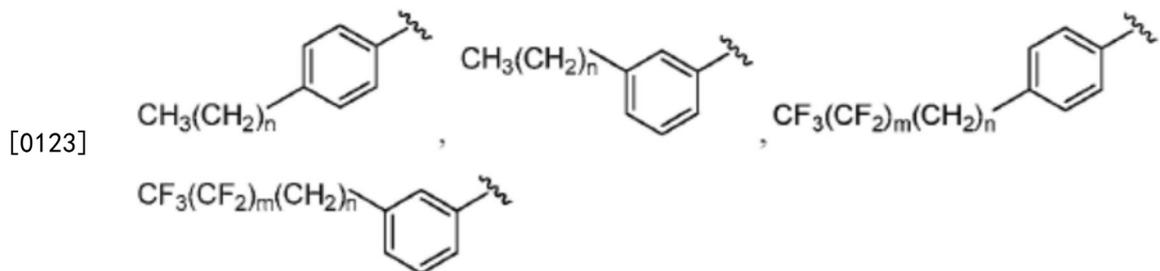
[0118] 鞘脂的 R^{14} 是大于6且小于22个碳的饱和或不饱和的烷基链,其任选地被一个或多个卤素或羟基或下式的结构取代:



[0120] 其中 n 为8至14或小于或等于8至小于或等于14, o 为9至15或小于或等于9至小于或等于15, m 和 n 的和为8至14或小于或等于8至小于或等于14, m 和 o 的和为9至15或小于或等于9至小于或等于15;或



[0122] 其中n为4至10或小于或等于4至小于或等于10, o为5至11或小于或等于5至小于或等于11, m和n的和为4至10或小于或等于4至小于或等于10, 且m和o的和为5至11或小于或等于5至小于或等于11; 或



[0124] 其中n为6至12或n为小于或等于6至小于或等于12, m和n的和为6至12或n为小于或等于6至小于或等于12;

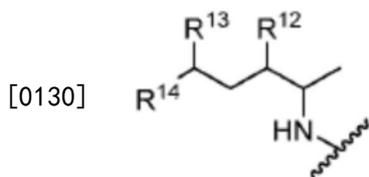
[0125] 鞘脂的 R^{15} 是 OR^{16} 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{16}$ 或 $\text{OC}(=\text{O})\text{NHR}^{16}$;

[0126] 鞘脂的 R^{16} 是氢、氰基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基或脂质; 其中 R^{16} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{17} 取代; 和

[0127] 鞘脂的 R^{17} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基。

[0128] 在某些实施方案中, 鞘脂的 R^{12} 为H、甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基或苯基。

[0129] 在某些实施方案中, 鞘脂是下式的鞘脂:

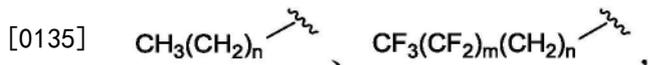


[0131] 其中,

[0132] 鞘脂的R¹²是氢、羟基、氟、OR¹⁶、OC(=O)R¹⁶、OC(=O)OR¹⁶或OC(=O)NHR¹⁶;

[0133] 鞘脂的R¹³是氢、羟基、氟、OR¹⁶、OC(=O)R¹⁶、OC(=O)OR¹⁶或OC(=O)NHR¹⁶;

[0134] 鞘脂的R¹⁴是大于6且小于22个碳的饱和或不饱和的烷基链,其任选地被一个或多个卤素或下式的结构取代:



[0136] 其中n为8至14或小于或等于8至小于或等于14,m和n的和为8至14或小于或等于8至小于或等于14;

[0137] 鞘脂的R¹⁶是氢、氰基、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基或脂质;其中R¹⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁷取代;和

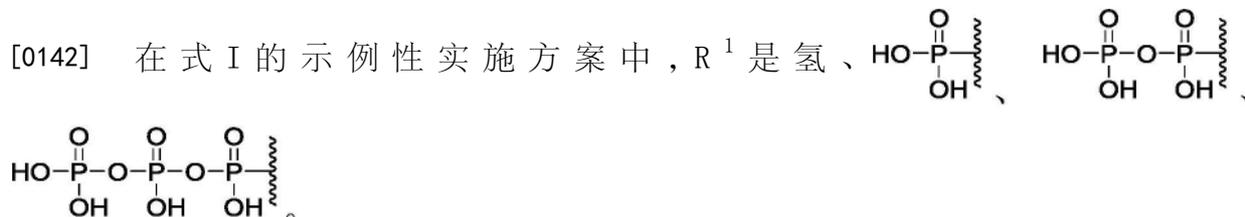
[0138] 鞘脂的R¹⁷是氢、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨基磺酰基、磺酰基、脂质、硝基、酯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、酰胺基或酰基。

[0139] 在某些实施方案中,鞘脂的R¹⁶为H、甲基、乙基、丙基、正丁基、异丙基、2-丁基、1-乙基丙基、1-丙基丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或苄基。

[0140] 合适的鞘脂包括但不限于鞘氨醇、神经酰胺或鞘磷脂或任选被一个或多个取代基取代的2-氨基烷基。

[0141] 其他合适的鞘脂包括但不限于2-氨基十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-2-氨基十八烷-3,5-二醇;(2S,3R,5S)-2-氨基十八烷-3,5-二醇;2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;(2S,3R,5S)-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;2-(二甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;(2R,3S,5S)-2-(二甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;1-(吡咯烷-2-基)十六烷-1,3-二醇;(1S,3S)-1-((S)-吡咯烷-2-基)十六烷-1,3-二醇;2-氨基-11,11-二氟十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-2-氨基-11,11-二氟十八烷-3,5-二醇;11,11-二氟-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;(2S,3S,5S)-11,11-二氟-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇;N-((2S,3S,5S)-3,5-二羟基十八烷-2-基)乙酰胺;N-((2S,3S,5S)-3,5-二羟基十八烷-2-基)棕榈酰胺;1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇;(1S,3R)-1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇;(1S,3S)-1-(1-氨基环丙基)十六烷-1,3-二醇;2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇;(3S,5S)-2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-

二醇; (3S,5R)-2-氨基-2-甲基十八烷-3,5-二醇; (3S,5S)-2-甲基-2-(甲基氨基)十八烷-3,5-二醇; 2-氨基-5-羟基-2-甲基十八烷-3-酮; (Z)-2-氨基-5-羟基-2-甲基十八烷-3-酮; (2S,3R,5R)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇; (2S,3S,5R)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇; (2S,3S,5S)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇; (2S,3R,5S)-2-氨基-6,6-二氟十八烷-3,5-二醇; (2S,3S,5S)-2-氨基-18,18,18-三氟十八烷-3,5-二醇,其可以任选地被一个或多个取代基取代。



[0143] 在式 I 的示例性实施方案中, R' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

[0144] 在式 I 的示例性实施方案中, R'' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

[0145] 在式 I 的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或 N,N-二丙基氨基。

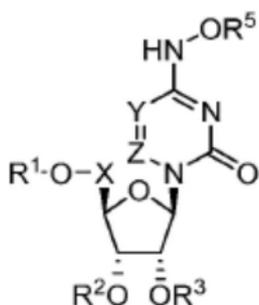
[0146] 在式 I 的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或 N,N-二丙基氨基。

[0147] 在式 I 的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或 N,N-二丙基氨基。

[0148] 在式 I 的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或 N,N-二丙基氨基。

[0149] 在某些实施方案中,本公开涉及式 II 的化合物,

[0150]



式 II

[0151] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0152] X是CH₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHF、CF₂或CD₂;

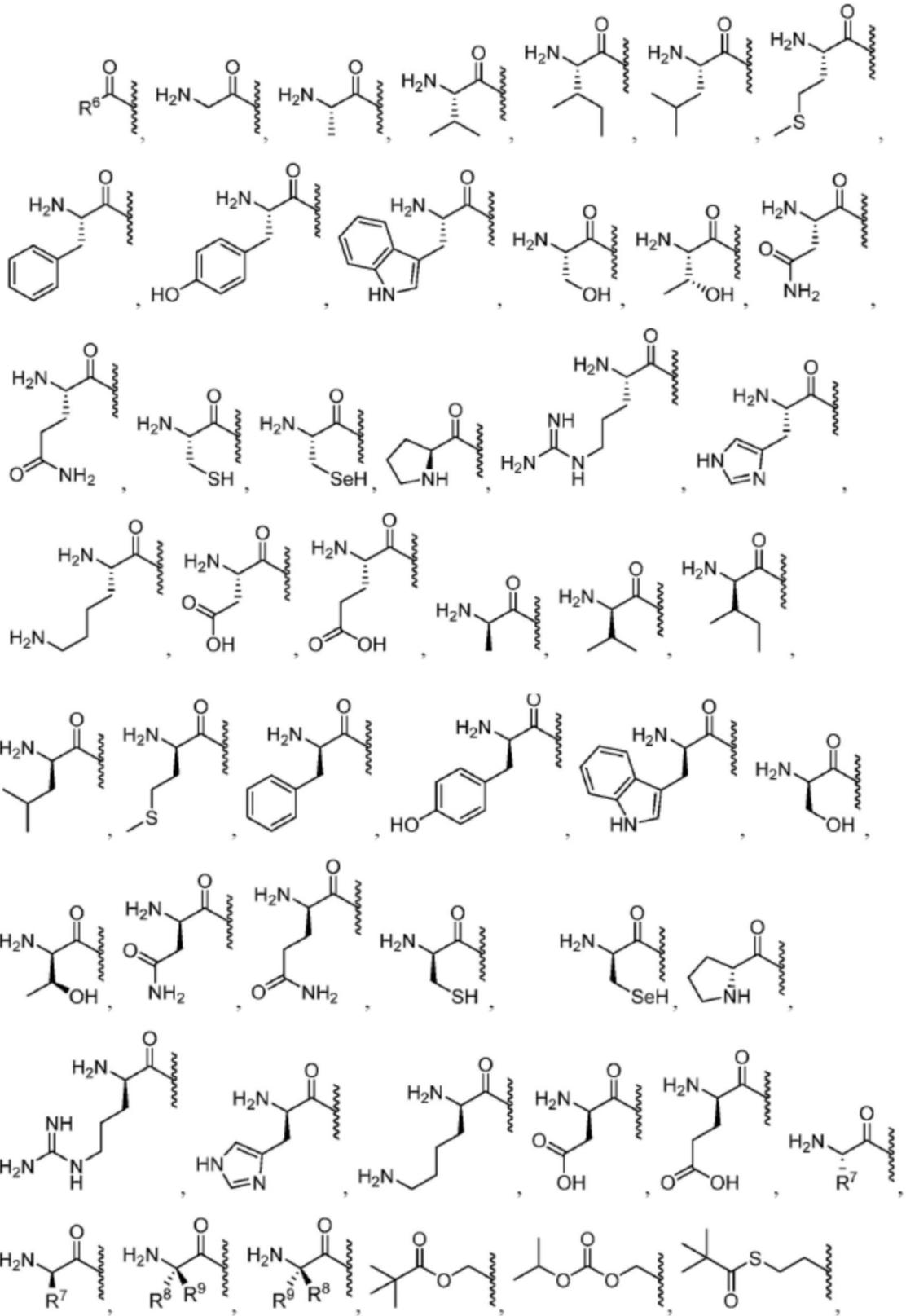
[0153] Y是N或CR' ;

[0154] Z是N或CR'' ;

[0155] R' 是氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或羰基,其中R' 任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0156] R'' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羟基、巯基或羰基,其中R'' 任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0157] R¹、R²、R³和R⁵各自独立地选自H、



[0159] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基

基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0160] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H;

[0161] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0162] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0163] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0164] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0165] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0166] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0167] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0168] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0169] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

[0170] 在式II的示例性实施方案中, R' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

[0171] 在式II的示例性实施方案中, R'' 是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

[0172] 在式II的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

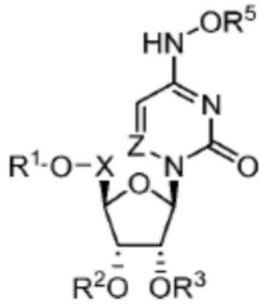
[0173] 在式II的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0174] 在式II的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0175] 在式II的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0176] 在某些实施方案中,本公开涉及式III的化合物,

[0177]



式 III

[0178] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

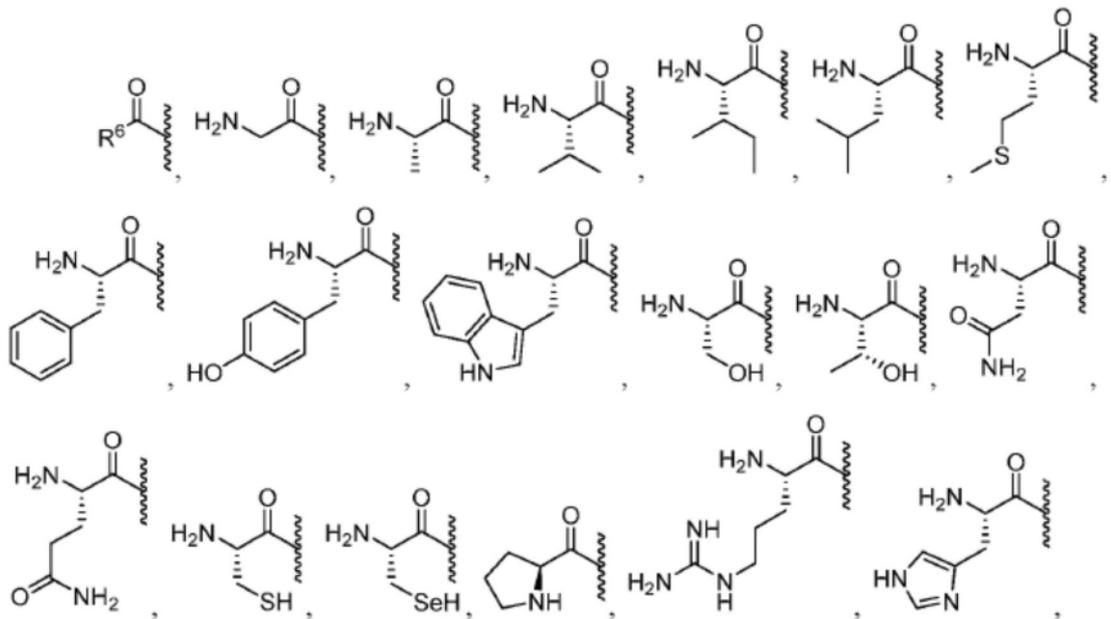
[0179] X是CH₂、CHCH₃、C(CH₃)₂、CHF、CF₂或CD₂;

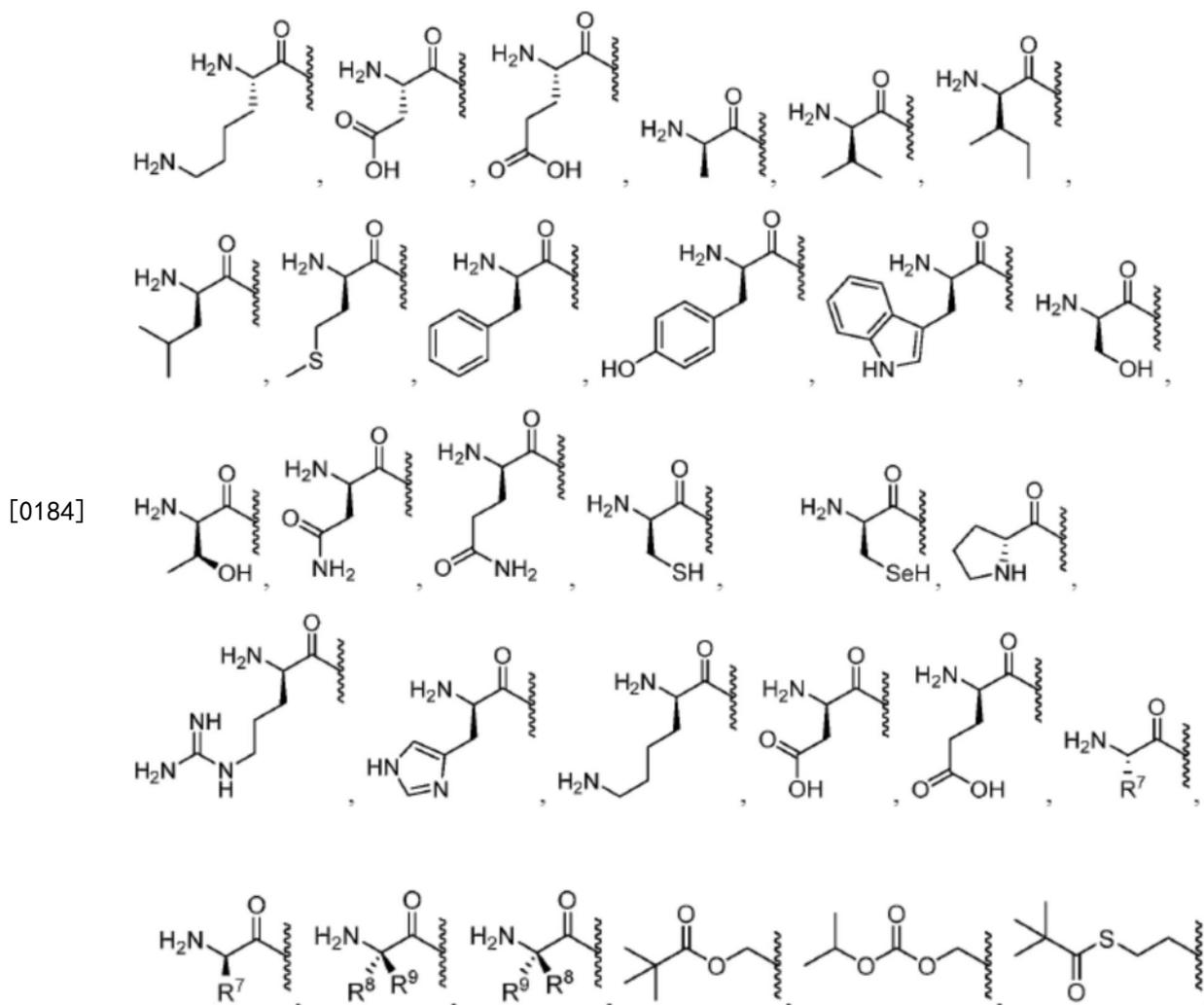
[0180] Z是N或CR”;

[0181] R”是氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羧基、巯基或羰基,其中R’任选地被一个或多个不同的R¹⁰取代;

[0182] R¹、R²、R³和R⁵各自独立地选自H、

[0183]





[0185] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0186] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H;

[0187] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基

硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0188] R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0189] R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0190] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0191] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0192] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0193] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

[0194] R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0195] 脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

[0196] 在式III的示例性实施方案中,Rⁿ是甲基、氟、羟甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氘甲基、硫代甲基、羧酸、甲酰基、乙烯基或乙炔基。

[0197] 在式III的示例性实施方案中,R⁶是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁

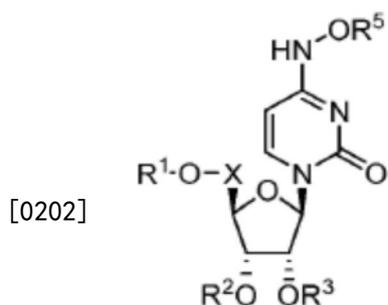
基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0198] 在式III的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0199] 在式III的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0200] 在式III的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0201] 在某些实施方案中, 本公开涉及式IV的化合物,

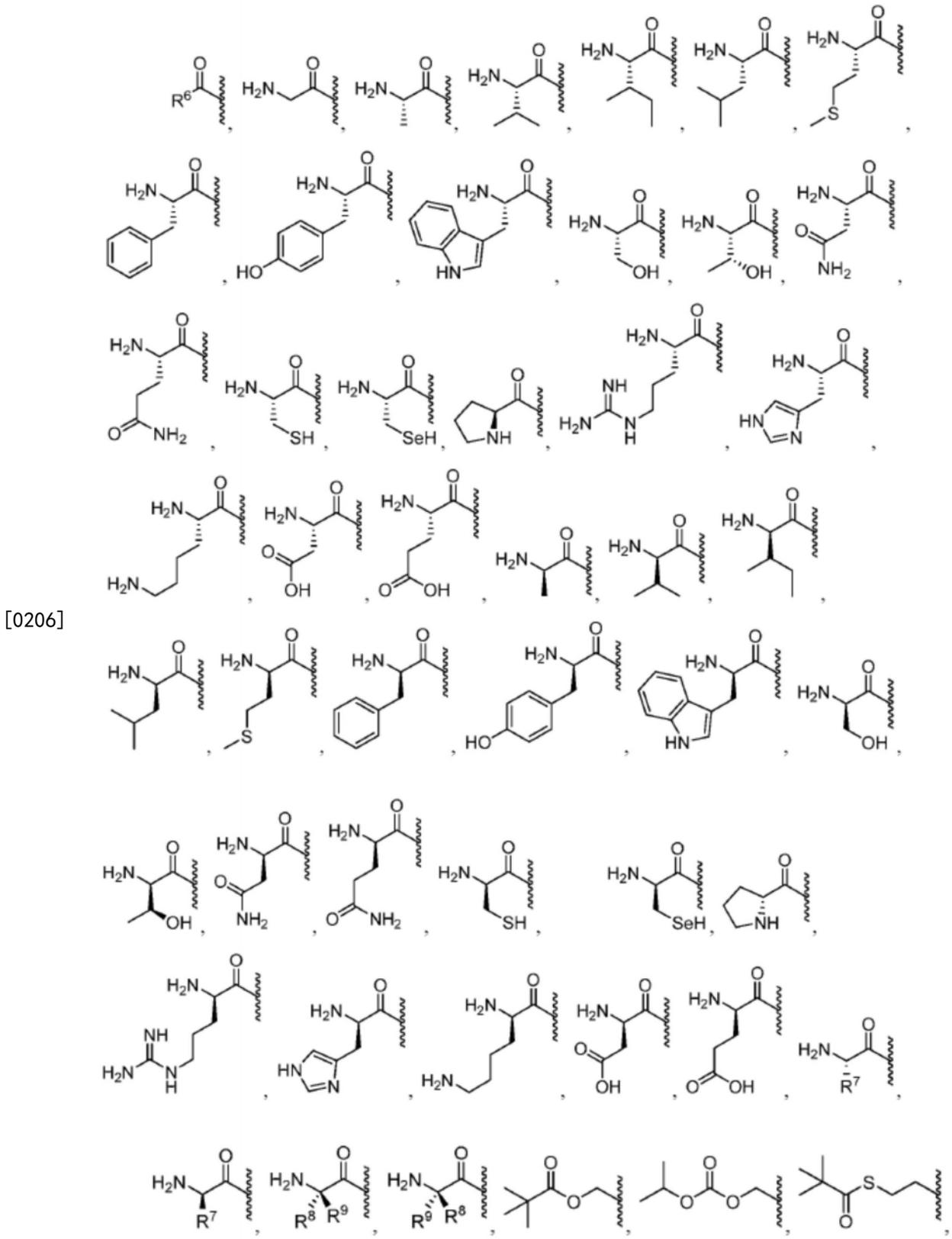


式 IV

[0203] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐, 其中

[0204] X是 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHF 、 CF_2 或 CD_2 ;

[0205] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、



[0206]

[0207] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰

基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0208] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H;

[0209] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0210] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0211] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0212] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0213] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0214] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0215] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0216] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0217] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

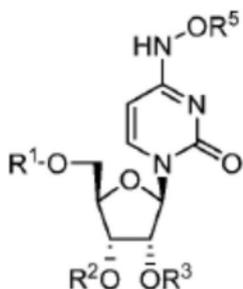
[0218] 在式IV的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0219] 在式IV的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0220] 在式IV的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

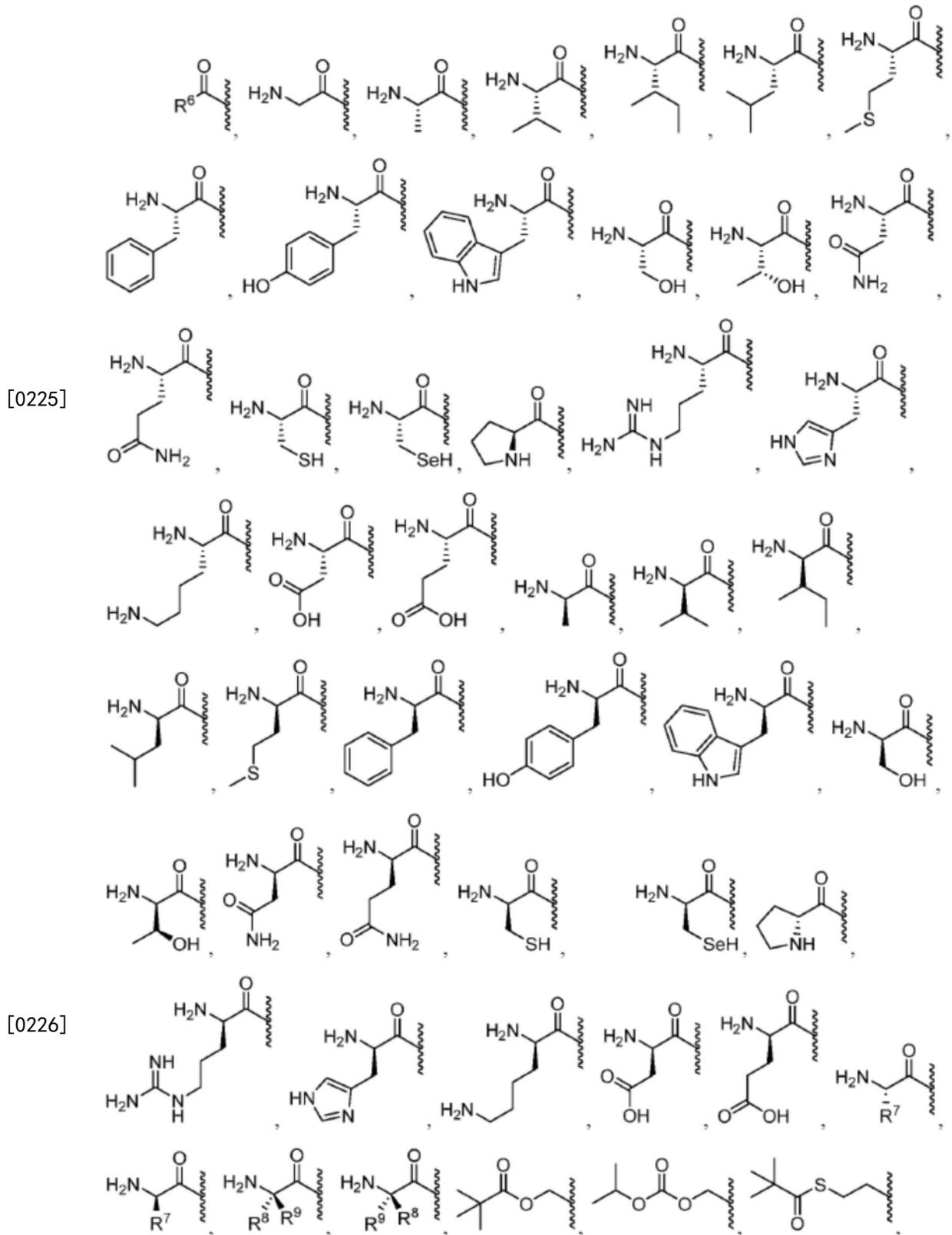
[0221] 在式IV的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0222] 在某些实施方案中,本公开涉及式V的化合物,



式 V

[0224] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自



[0227] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二

取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0228] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0229] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0230] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0231] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0232] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0233] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0234] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0235] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

[0236] 脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基，或如本文所述的脂质。

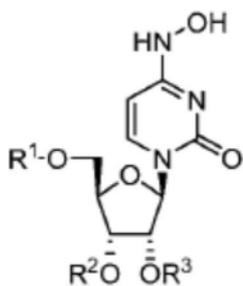
[0237] 在式V的示例性实施方案中， R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0238] 在式V的示例性实施方案中， R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0239] 在式V的示例性实施方案中， R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0240] 在式V的示例性实施方案中， R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0241] 在某些实施方案中，本公开涉及式VI的化合物，



[0242]

式 VI

[0243] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐，其中

[0244] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自

酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨基酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨基酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨基酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹、R²和R³任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

[0248] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、任选经取代的苯基、任选经取代的芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

[0249] R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

[0250] R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

[0251] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹⁰取代;

[0252] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0253] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0254] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、

磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0255] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0256] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

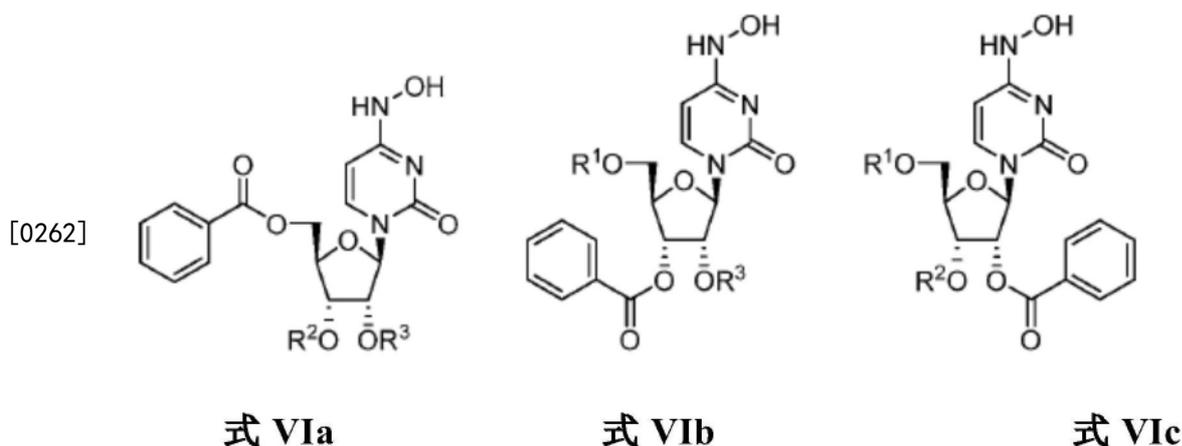
[0257] 在式VI的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0258] 在式VI的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

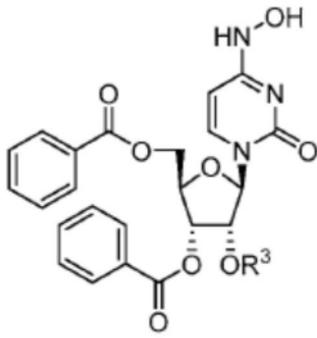
[0259] 在式VI的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0260] 在式VI的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

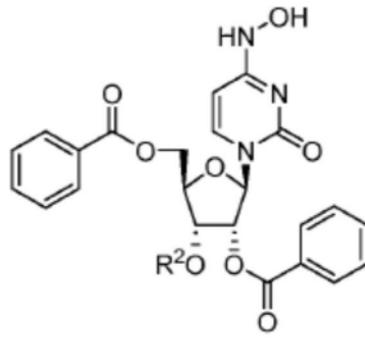
[0261] 在某些实施方案中,本公开涉及式VIa至式VIc的化合物,



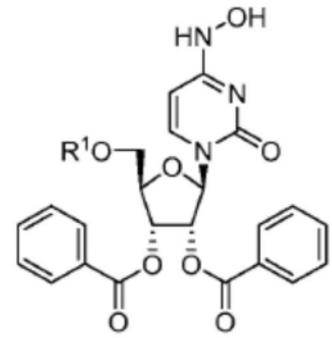
[0263]



式 VI d



式 VI e



式 VI f

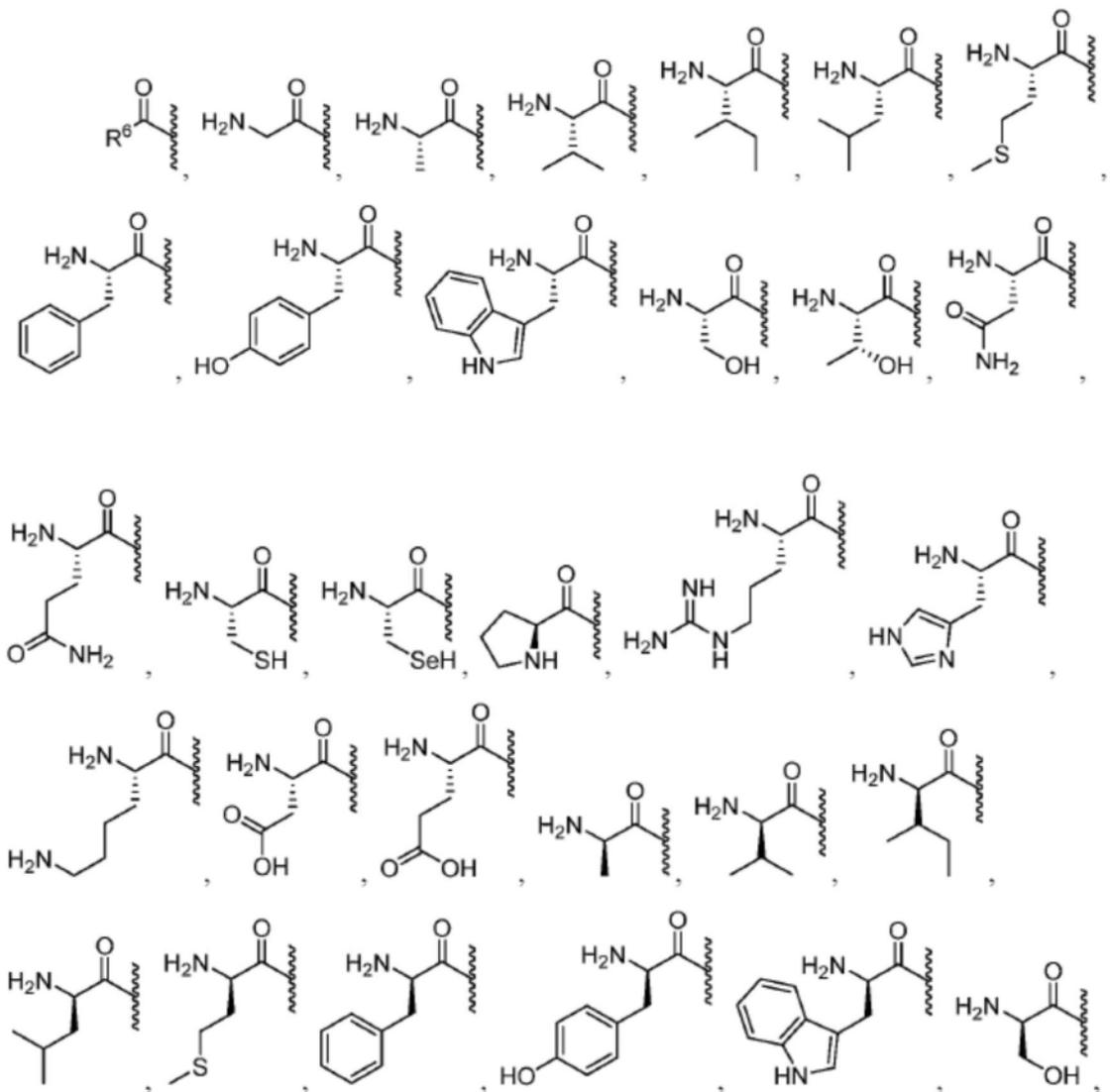
[0264]

或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0265]

R¹、R²和R³各自独立地选自

[0266]



基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基、环烯基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0272] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基、环烯基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0273] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0274] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0275] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基、环烯基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

[0276] R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷基、环烯基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0277] 脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

[0278] 在式VIa至式VI f的示例性实施方案中,R⁶是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

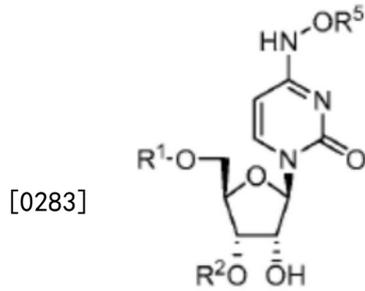
[0279] 在式VIa至式VI f的示例性实施方案中,R⁷是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0280] 在式VIa至式VI f的示例性实施方案中,R⁸是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0281] 在式VIa至式VI f的示例性实施方案中,R⁹是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、

环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

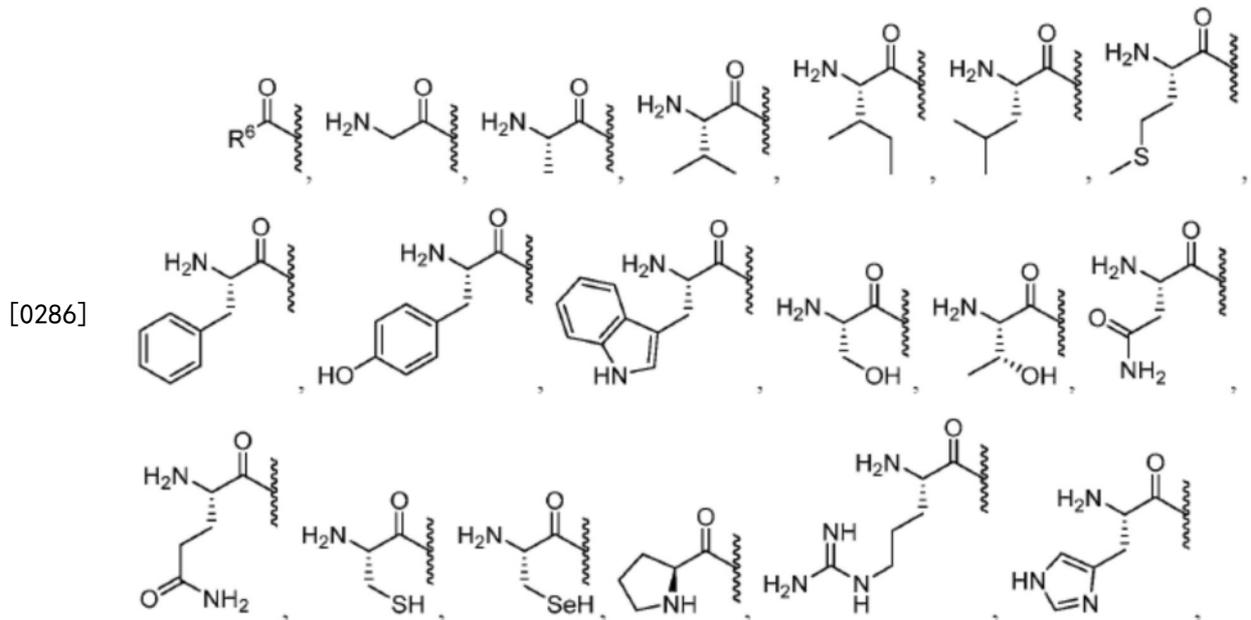
[0282] 在某些实施方案中,本公开涉及式VII的化合物,

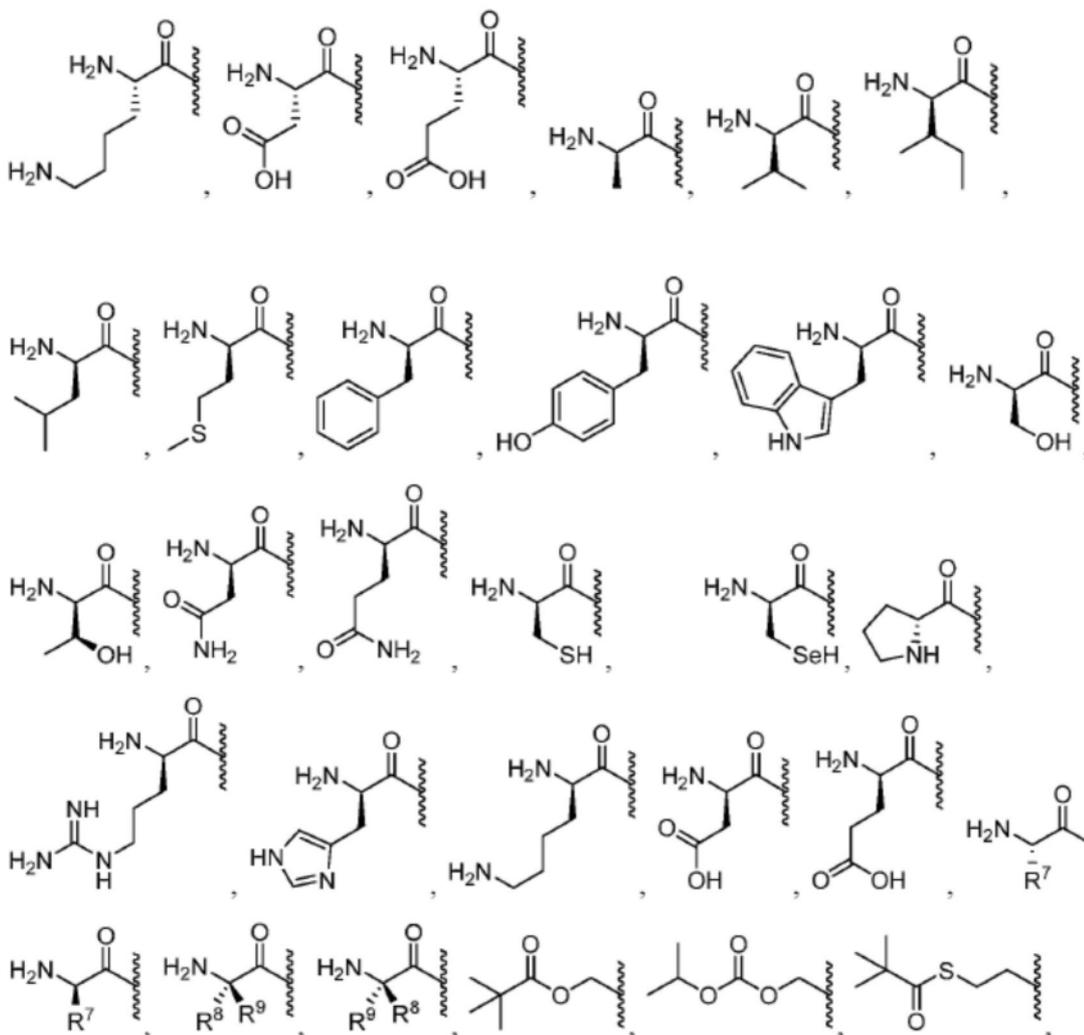


式 VII

[0284] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0285] R^1 、 R^2 和 R^5 各自独立地选自





[0288] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹、R²和R⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0289] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰

取代;

[0290] R^7 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0291] R^8 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0292] R^9 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0293] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0294] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0295] R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0296] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0297] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

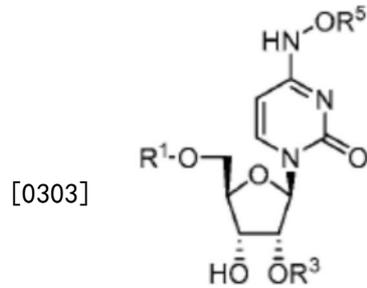
[0298] 在式VII的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0299] 在式VII的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0300] 在式VII的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0301] 在式VII的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

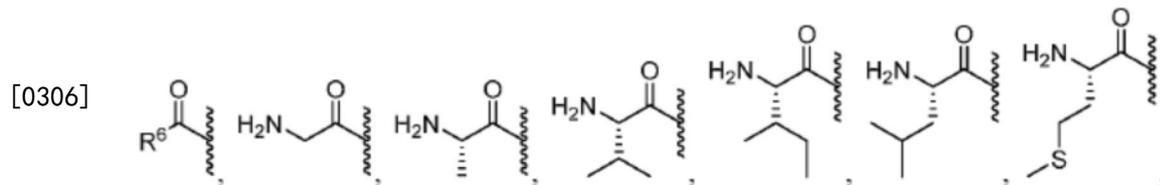
[0302] 在某些实施方案中, 本公开涉及式VIII的化合物,

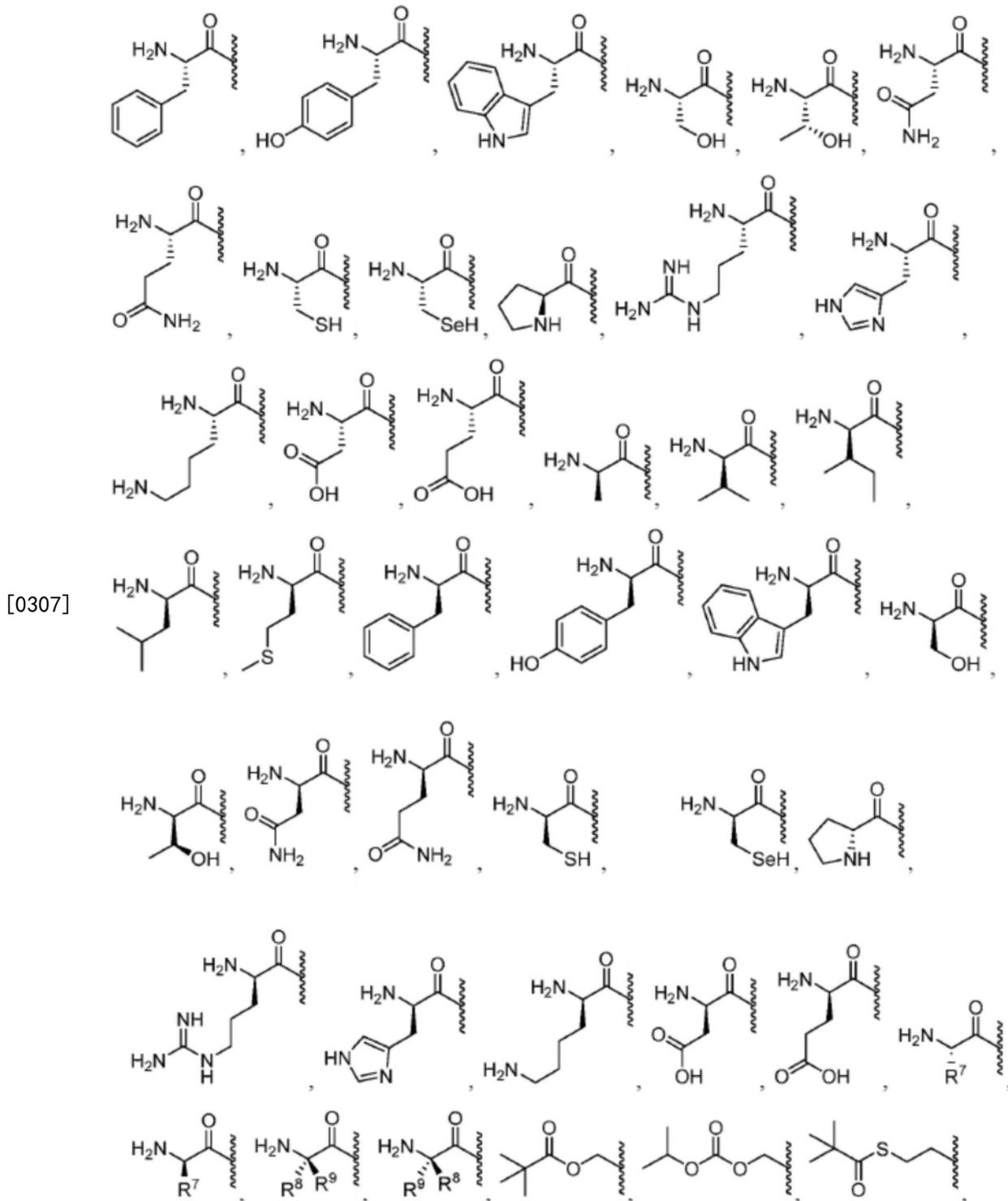


式 VIII

[0304] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐, 其中

[0305] R^1 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自





[0308] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺

基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹、R³和R⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0309] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0310] R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0311] R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0312] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0313] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0314] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0315] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个相同或不同的R¹¹取代;

[0316] R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧

基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

[0317] 脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基，或如本文所述的脂质。

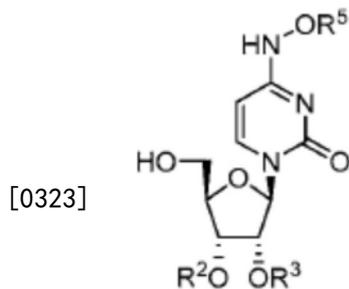
[0318] 在式VIII的示例性实施方案中，R⁶是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0319] 在式VIII的示例性实施方案中，R⁷是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0320] 在式VIII的示例性实施方案中，R⁸是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0321] 在式VIII的示例性实施方案中，R⁹是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0322] 在某些实施方案中，本公开涉及式IX的化合物，



式 IX

[0324] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐，其中R²、R³和R⁵各自独立地选自

基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0327] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0328] R^7 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0329] R^8 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0330] R^9 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0331] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0332] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0333] R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、

磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0334] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0335] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

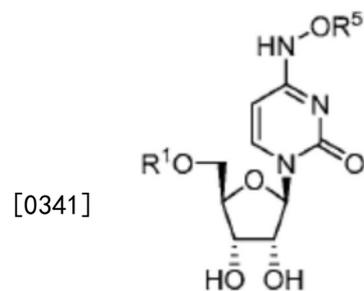
[0336] 在式IX的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0337] 在式IX的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0338] 在式IX的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

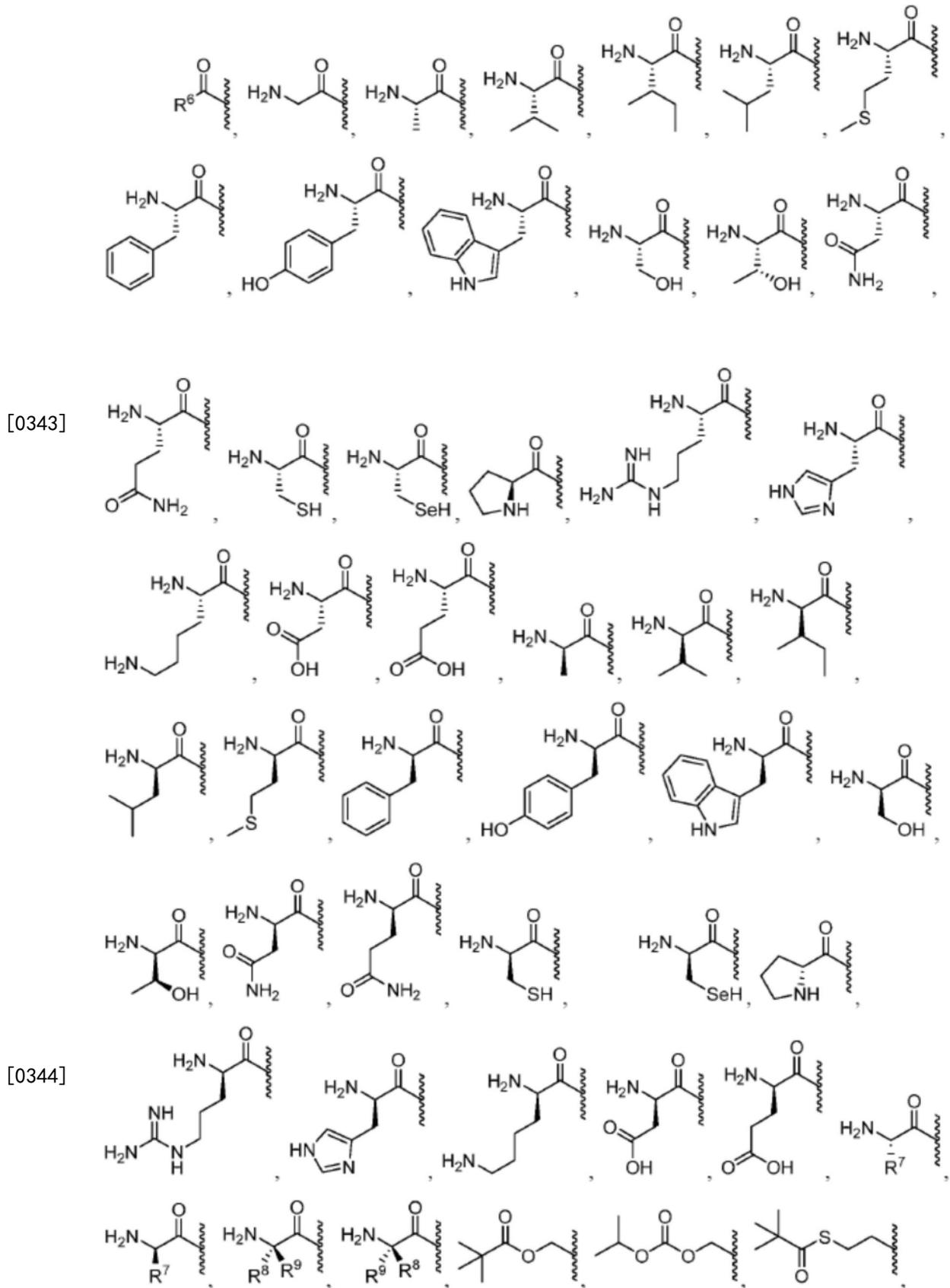
[0339] 在式IX的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0340] 在某些实施方案中,本公开涉及式X的化合物,



式 X

[0342] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中 R^1 和 R^5 各自独立地选自



酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 和 R^5 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0346] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0347] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0348] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0349] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0350] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0351] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0352] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0353] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0354] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

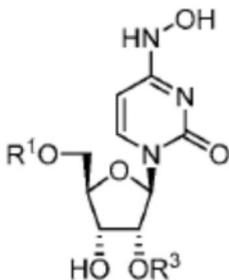
[0355] 在式X的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0356] 在式X的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0357] 在式X的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0358] 在式X的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0359] 在某些实施方案中,本公开涉及式XI的化合物,



[0360]

式 XI

[0361] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0362] R^1 和 R^3 各自独立地选自

酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 和 R^3 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0366] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0367] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0368] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0369] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0370] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0371] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0372] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0373] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0374] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

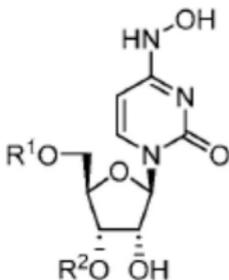
[0375] 在式XI的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0376] 在式XI的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0377] 在式XI的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0378] 在式XI的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0379] 在某些实施方案中,本公开涉及式XII的化合物,



[0380]

式 XII

[0381] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0382] R^1 和 R^2 各自独立地选自

酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 和 R^2 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0386] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0387] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0388] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0389] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0390] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0391] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0392] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0393] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0394] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

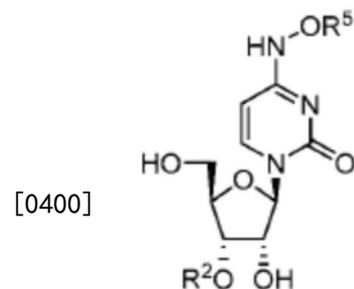
[0395] 在式XII的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0396] 在式XII的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0397] 在式XII的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

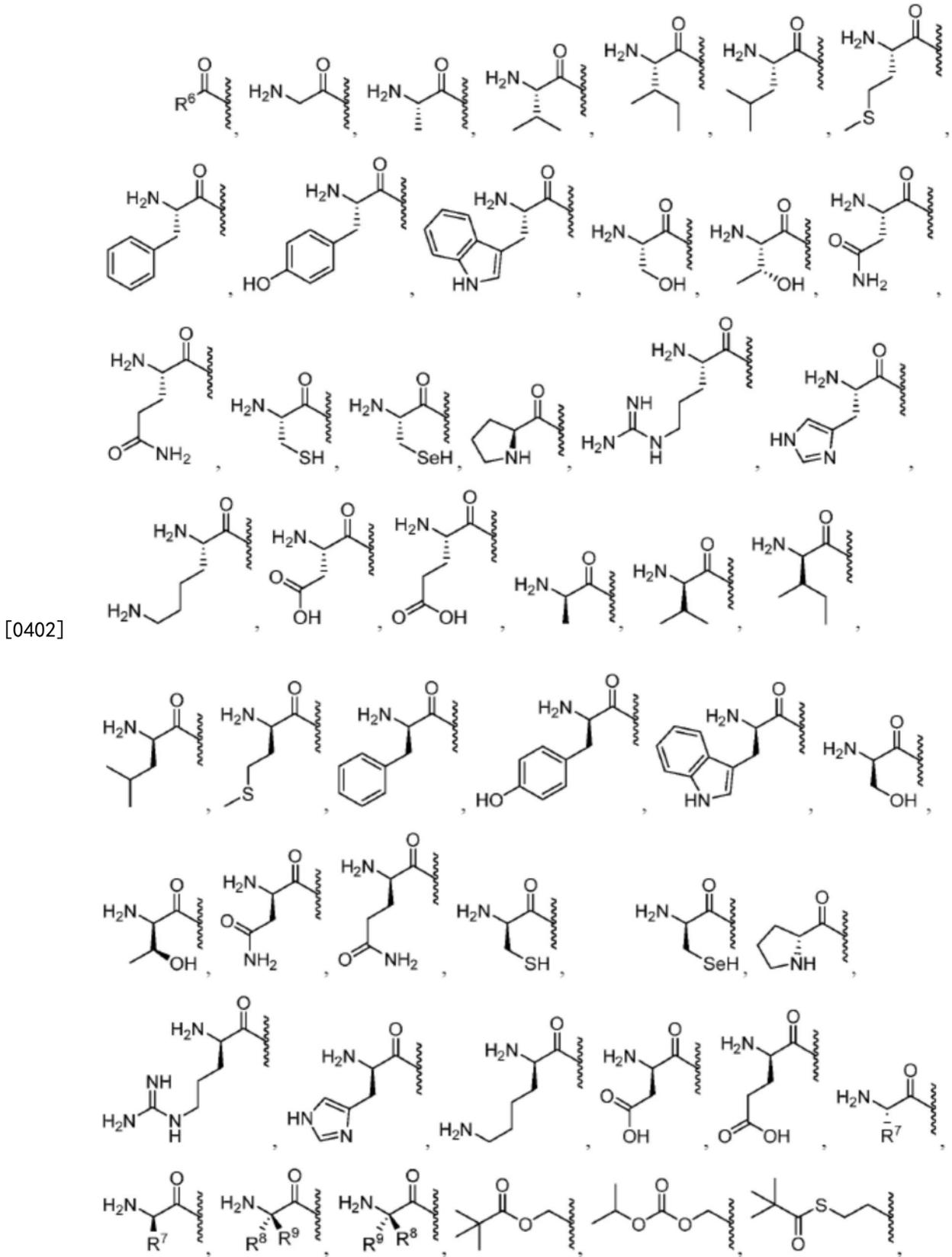
[0398] 在式XII的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0399] 在某些实施方案中,本公开涉及式XIII的化合物,



式 XIII

[0401] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中 R^2 和 R^5 各自独立地选自



[0402]

[0403] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰

基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R²和R⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0404] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0405] R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0406] R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0407] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0408] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0409] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0410] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、

磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0411] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0412] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

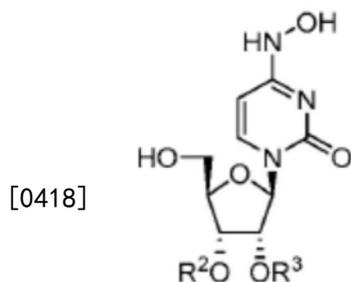
[0413] 在式XIII的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0414] 在式XIII的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0415] 在式XIII的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

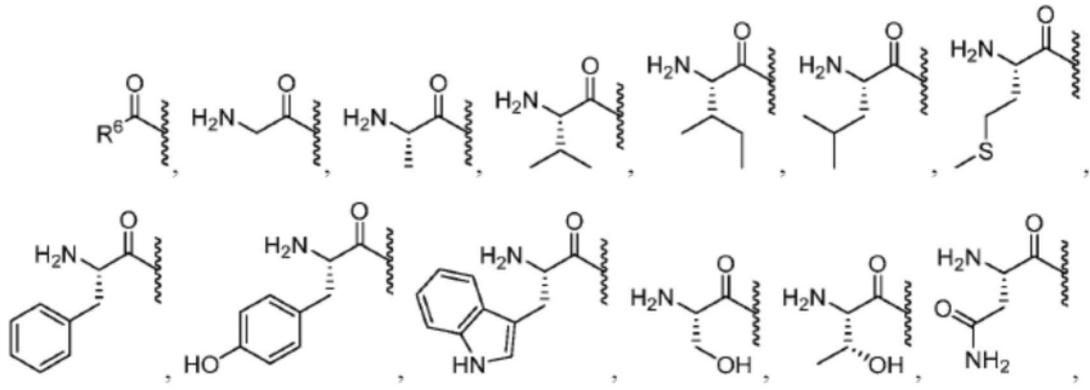
[0416] 在式XIII的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0417] 在某些实施方案中,本公开涉及式XIV的化合物,

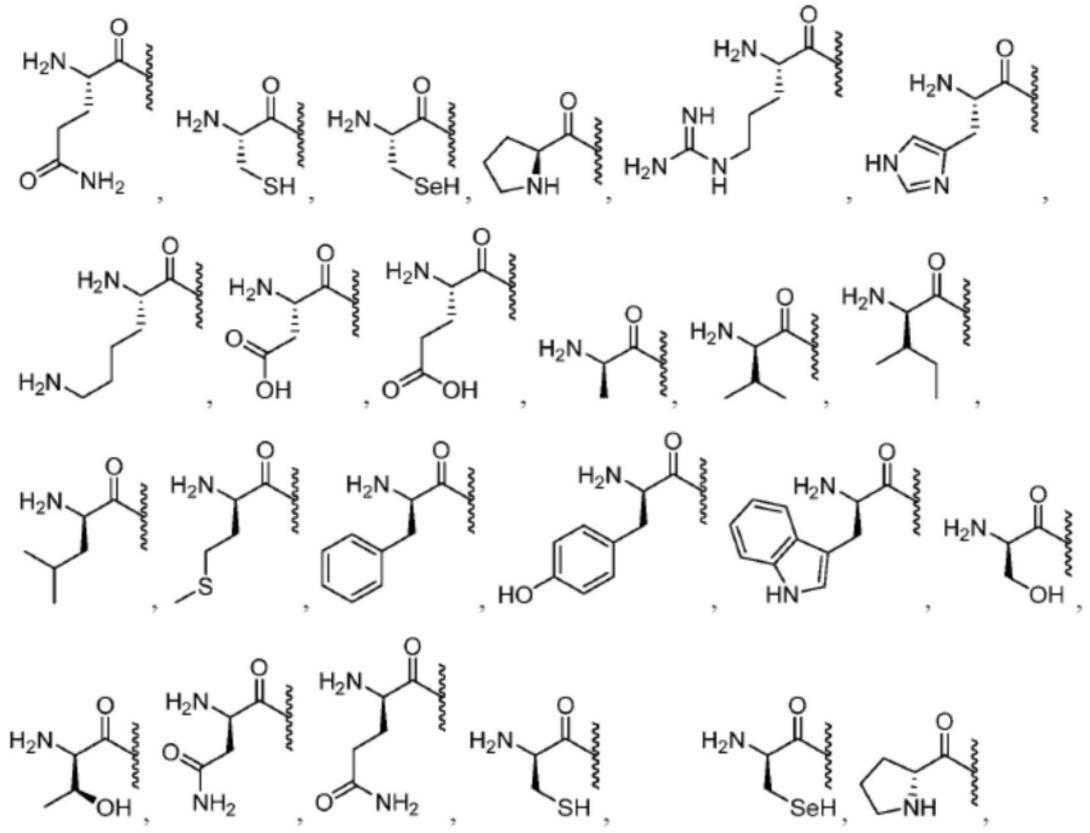


式 XIV

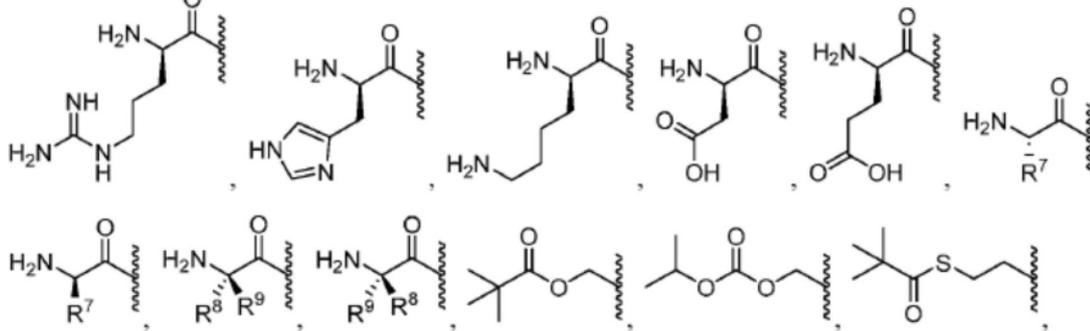
[0419] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自



[0420]



[0421]



[0422] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸

酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^2 和 R^3 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0423] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0424] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0425] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0426] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0427] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0428] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0429] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0430] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0431] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

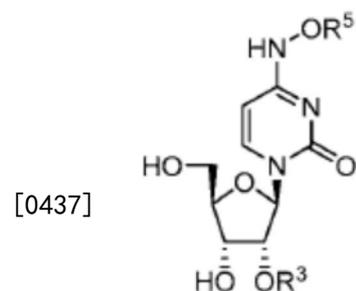
[0432] 在式XIV的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0433] 在式XIV的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0434] 在式XIV的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0435] 在式XIV的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0436] 在某些实施方案中,本公开涉及式XV的化合物,



式 XV

[0438] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0439] R^3 和 R^5 各自独立地选自

酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R³和R⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0443] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0444] R⁷是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0445] R⁸是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0446] R⁹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0447] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0448] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0449] R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0450] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0451] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

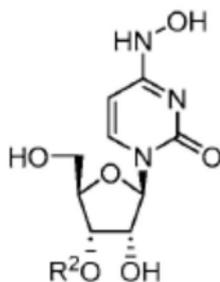
[0452] 在式XV的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0453] 在式XV的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0454] 在式XV的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0455] 在式XV的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0456] 在某些实施方案中,本公开涉及式XVI的化合物,



[0457]

式 XVI

[0458] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0459] R^2 选自以下:

酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R²任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0463] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0464] R⁷是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0465] R⁸是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0466] R⁹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0467] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0468] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0469] R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳

基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0470] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0471] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

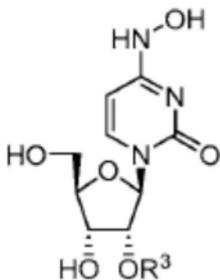
[0472] 在式XVI的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0473] 在式XVI的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0474] 在式XVI的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0475] 在式XVI的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

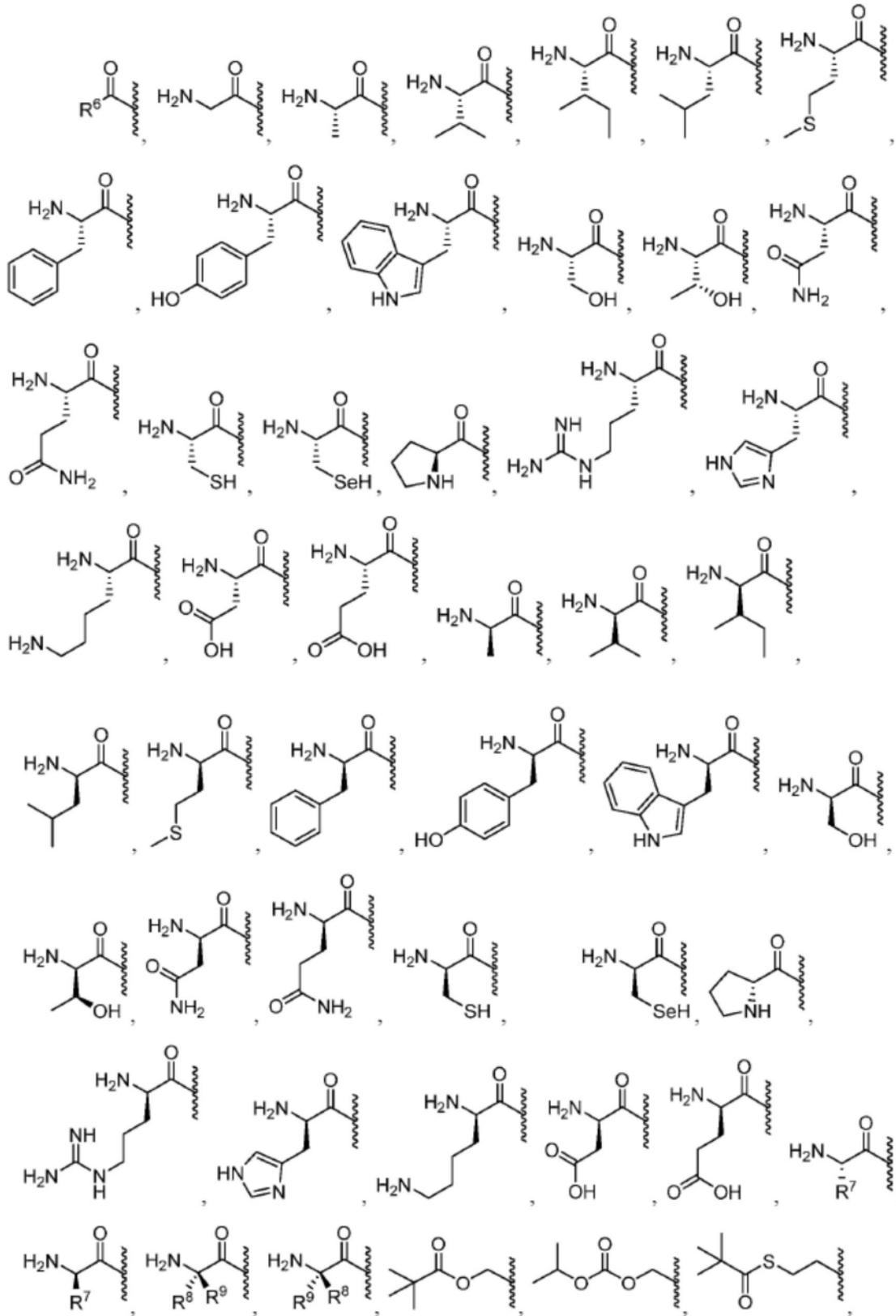
[0476] 在某些实施方案中,本公开涉及式XVII的化合物,



[0477]

式 XVII

[0478] 或其药理学上可接受的盐或生理学上可接受的盐,其中 R^3 选自以下:



[0479]

[0480] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰

基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脲酯、任选经取代的脲基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R³任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0481] R⁶是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0482] R⁷是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0483] R⁸是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0484] R⁹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0485] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0486] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0487] R¹⁰是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、

磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0488] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0489] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

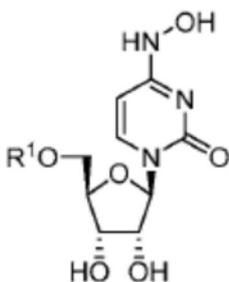
[0490] 在式XVII的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0491] 在式XVII的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0492] 在式XVII的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0493] 在式I的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0494] 在某些实施方案中,本公开涉及式XVIII的化合物,



[0495]

式 XVIII

[0496] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0497] R^1 选自

任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R¹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0501] R⁶是氢、C₁至C₇正烷基、C₉至C₂₂正烷基、任选经取代的C₈正烷基、带支链的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、-O(C₁至C₆正烷基)、-O(C₈至C₂₁正烷基)、任选经取代的-O(C₇正烷基)、-O(带支链的烷基)碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、-NH(C₁至C₆正烷基)、-NH(C₈至C₂₁正烷基)、任选经取代的-NH(C₇正烷基)、-NH(带支链的烷基)、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0502] R⁷是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0503] R⁸是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0504] R⁹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0505] R⁷、R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0506] R⁸和R⁹可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0507] R¹⁰是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧

基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R¹⁰任选地被一个或多个于一个相同或不同的R¹¹取代;

[0508] R¹¹是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0509] 脂质是C₁₁至C₂₂高级烷基、C₁₁至C₂₂高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

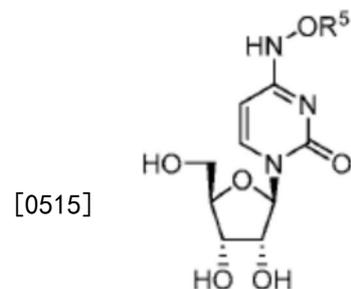
[0510] 在式XVIII的示例性实施方案中,R⁶是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0511] 在式XVIII的示例性实施方案中,R⁷是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0512] 在式XVIII的示例性实施方案中,R⁸是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0513] 在式XVIII的示例性实施方案中,R⁹是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

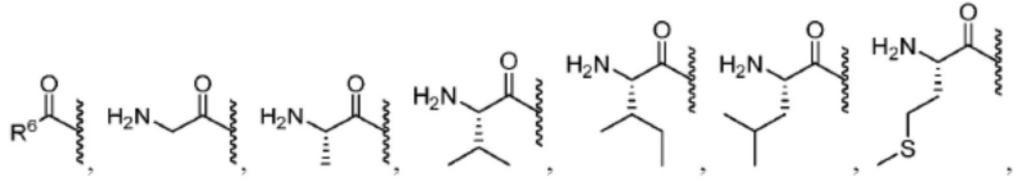
[0514] 在某些实施方案中,本公开涉及式XIX的化合物,



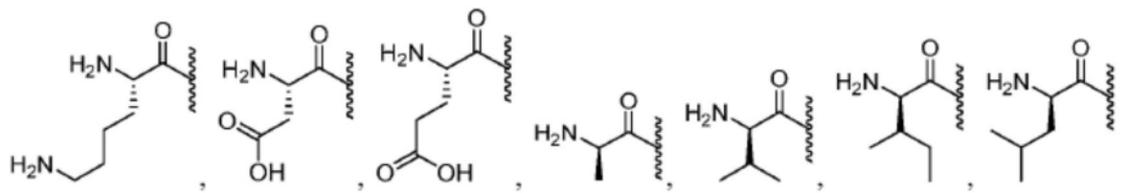
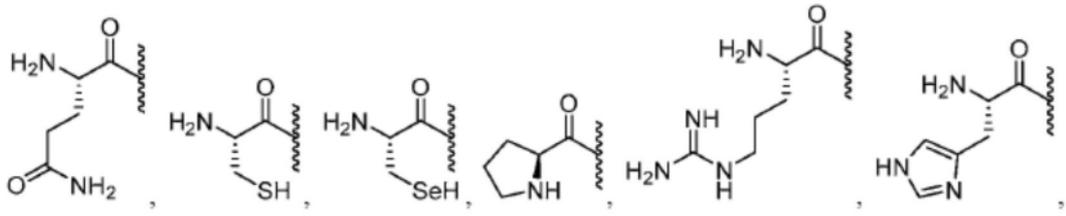
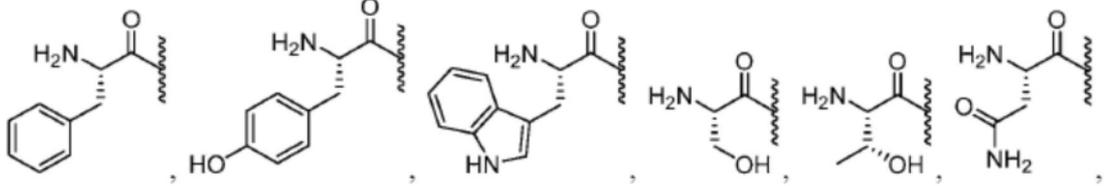
式 XIX

[0516] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

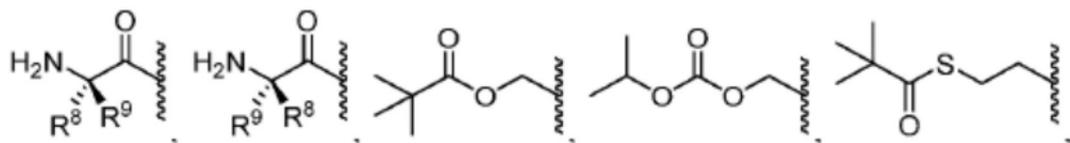
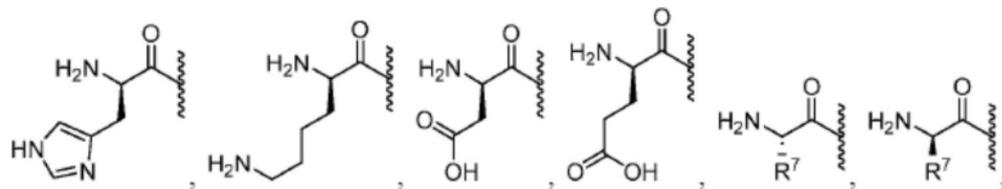
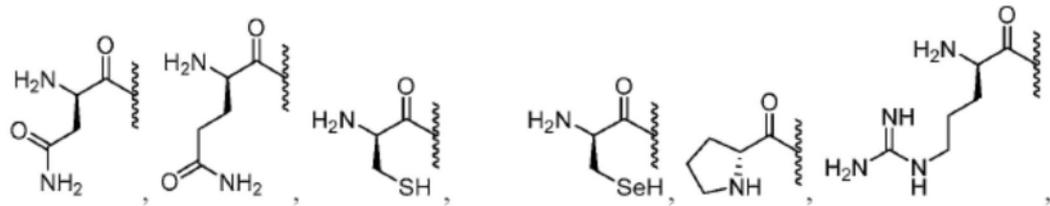
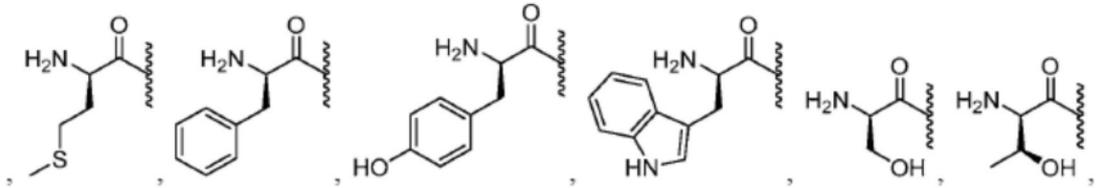
[0517] R⁵选自以下:



[0518]



[0519]



[0520] 任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、

任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的脞酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脞、任选经取代的异脞基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中R⁵任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0521] R⁶是氢、C₂至C₇正烷基、任选经取代的C₈正烷基、C₉至C₂₂正烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、C₃至C₉环烷基、C₁₁至C₂₂环烷基、任选经取代的C₁₀环烷基、环烯基、-O(C₁至C₆正烷基)、-O(任选经取代的C₇正烷基)、-O(C₈至C₂₁正烷基)、-O(带支链的烷基)、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、-N(C₂至C₂₁正烷基)₂、-N(任选经取代的C₁烷基)₂、-NH(任选经取代的C₁烷基)、-NH(C₂至C₆正烷基)、-NH(任选经取代的C₇正烷基)、-NH(C₈至C₁₅正烷基)、-NH(任选经取代的C₁₆正烷基)、-NH(C₁₇正烷基)、-NH(任选经取代的C₁₈正烷基)、-NH(C₁₉至C₂₁正烷基)、-NH(带支链的烷基)、-N(带支链的烷基)₂、碳环氨基、杂碳环氨基、任选经取代的芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中R⁶任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0522] R⁷是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁷任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0523] R⁸是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁸任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0524] R⁹是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中R⁹任选地被一个或多个相同或不同的R¹⁰取代;

[0525] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环；

[0526] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环；

[0527] R^{10} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基，其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代；

[0528] R^{11} 是氘、羟基、叠氮基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基；和

[0529] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基，或如本文所述的脂质。

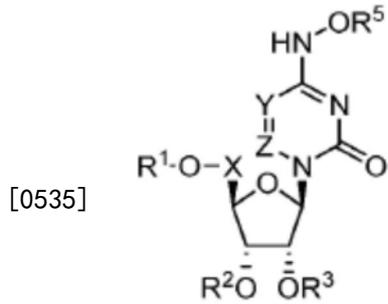
[0530] 在式XIX的示例性实施方案中， R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

[0531] 在式XIX的示例性实施方案中， R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0532] 在式XIX的示例性实施方案中， R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0533] 在式XIX的示例性实施方案中， R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0534] 在某些实施方案中，本公开涉及式XX的化合物，



式 XX

[0536] 或其药学上可接受的盐或生理上可接受的盐,其中

[0537] X是 CH_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHF 、 CF_2 或 CD_2 ;

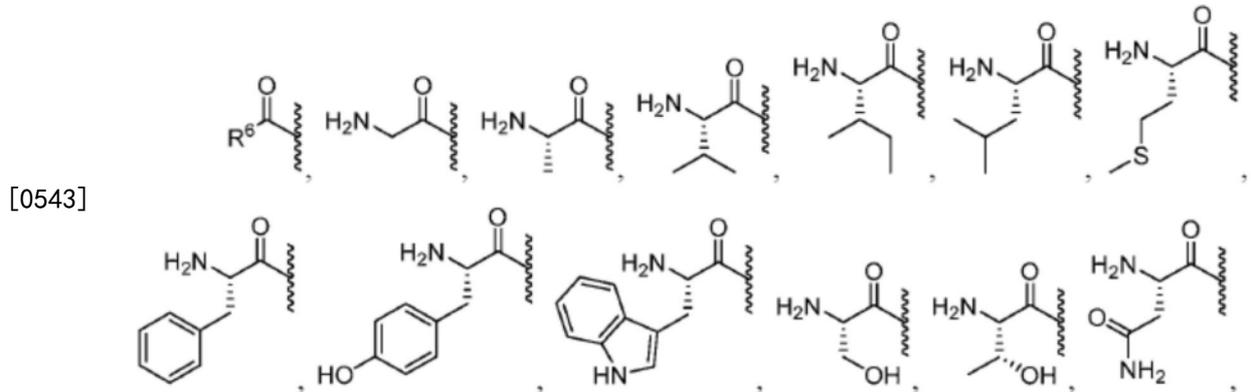
[0538] Y是N或 CR' ;

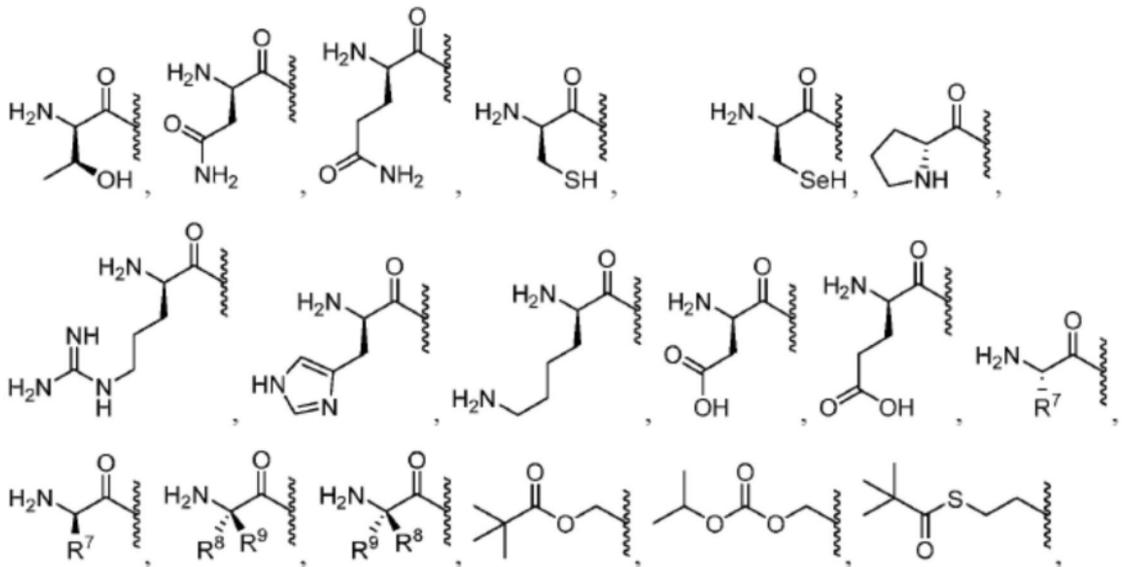
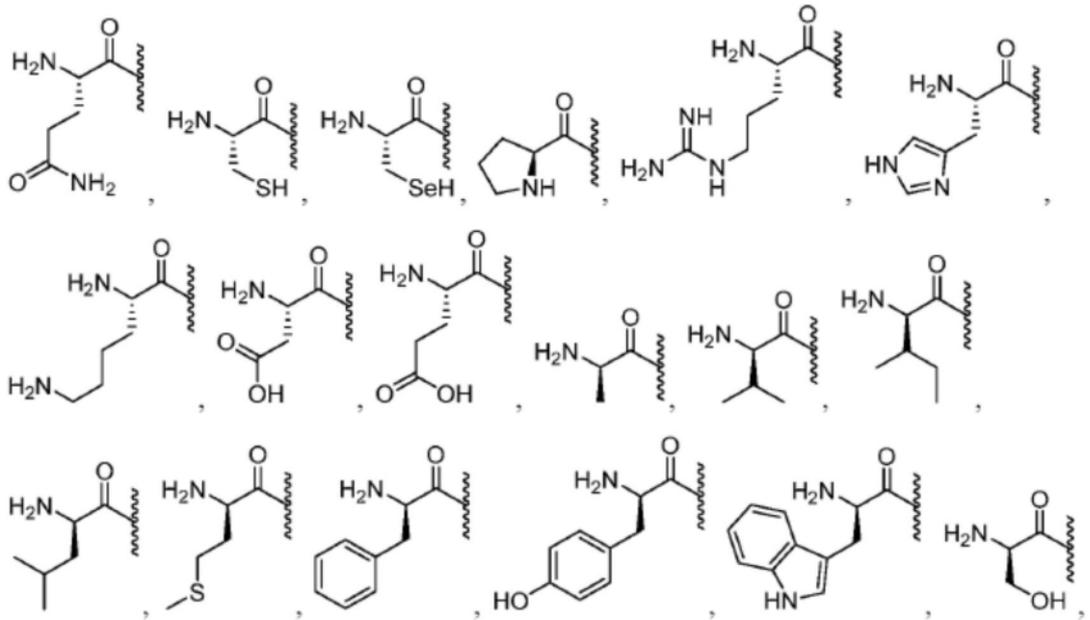
[0539] Z是N或 CR'' ;

[0540] R' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基或羰基,其中 R' 任选地被一个或多个不同的 R^{10} 取代;

[0541] R'' 是氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、碳环基、杂碳环基、环烷基、杂环基、羟基、巯基或羰基,其中 R'' 任选地被一个或多个不同的 R^{10} 取代;

[0542] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自H、





[0545] 任选经取代的酯、任选经取代的带支链的酯、任选经取代的碳酸酯、任选经取代的氨基甲酸酯、任选经取代的硫代酯、任选经取代的带支链的硫代酯、任选经取代的硫代碳酸酯、任选经取代的S-硫代碳酸酯、任选经取代的二硫代碳酸酯、任选经取代的硫代氨基甲酸酯、任选经取代的氧甲氧基羰基、任选经取代的氧甲氧基硫代羰基、任选经取代的氧甲基羰基、任选经取代的氧甲基硫代羰基、L-氨基酸酯、D-氨基酸酯、N-取代的L-氨基酸酯、N,N-二取代的L-氨基酸酯、N-取代的D-氨基酸酯、N,N-二取代的D-氨基酸酯、任选经取代的氧硫基、任选经取代的亚氨酸酯、任选经取代的腺酯、任选经取代的脞基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的酰亚胺基、任选经取代的缩醛胺、任选经取代的半缩醛胺、任选经取代的缩醛、任选经取代的半缩醛、任选经取代的碳亚氨酸酯、任选经取代的硫代碳亚氨酸酯、任选经取代的碳酰亚胺基、任选经取代的异脲、任选经取代的异脲基、任选经取代的硫缩醛、任选经取代的S-酰基-2-硫代乙基、任选经取代的双-(酰氧基苄基)酯、任选经取代的(酰氧基苄基)酯和BAB酯,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 任选地被一个或多个于一个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0546] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 不全为H;

[0547] R^6 是氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、氰基或脂质,其中 R^6 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0548] R^7 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^7 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0549] R^8 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^8 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0550] R^9 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^9 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{10} 取代;

[0551] R^7 、 R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳和与 α -碳连接的氨基形成环;

[0552] R^8 和 R^9 可以与它们连接的 α -碳形成环;

[0553] R^{10} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基,其中 R^{10} 任选地被一个或多个相同或不同的 R^{11} 取代;

[0554] R^{11} 是氘、羟基、叠氨基、巯基、氨基、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、碳环基、杂碳环基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基、环烯基、烷氧基、碳环氧基、杂碳环氧基、芳氧基、杂芳氧基、杂环氧基、环烷氧基、环烯氧基、烷基氨基、(烷基)₂氨基、碳环氨基、杂碳环氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、杂环氨基、环烷氨基、环烯氨基、烷基硫代、碳环基硫代、杂碳环基硫代、芳基硫代、杂芳基硫代、杂环基硫代、环烷基硫代、环烯基硫代、联烯基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酰基、脂质、硝基或羰基;和

[0555] 脂质是 C_{11} 至 C_{22} 高级烷基、 C_{11} 至 C_{22} 高级烷氧基、聚乙二醇或被烷基取代的芳基,或如本文所述的脂质。

[0556] 在式XX的示例性实施方案中, R^6 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基和N,N-二丙基氨基。

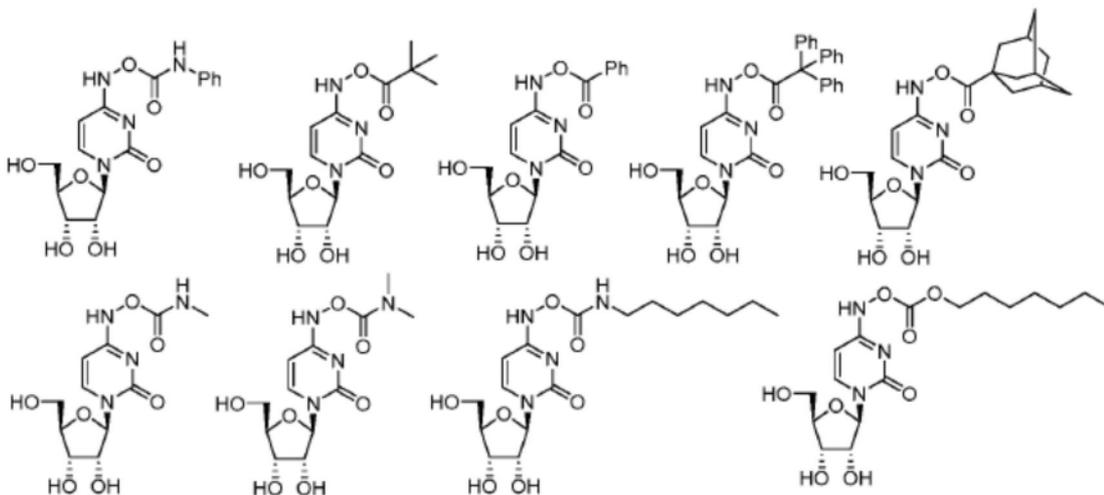
[0557] 在式XX的示例性实施方案中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

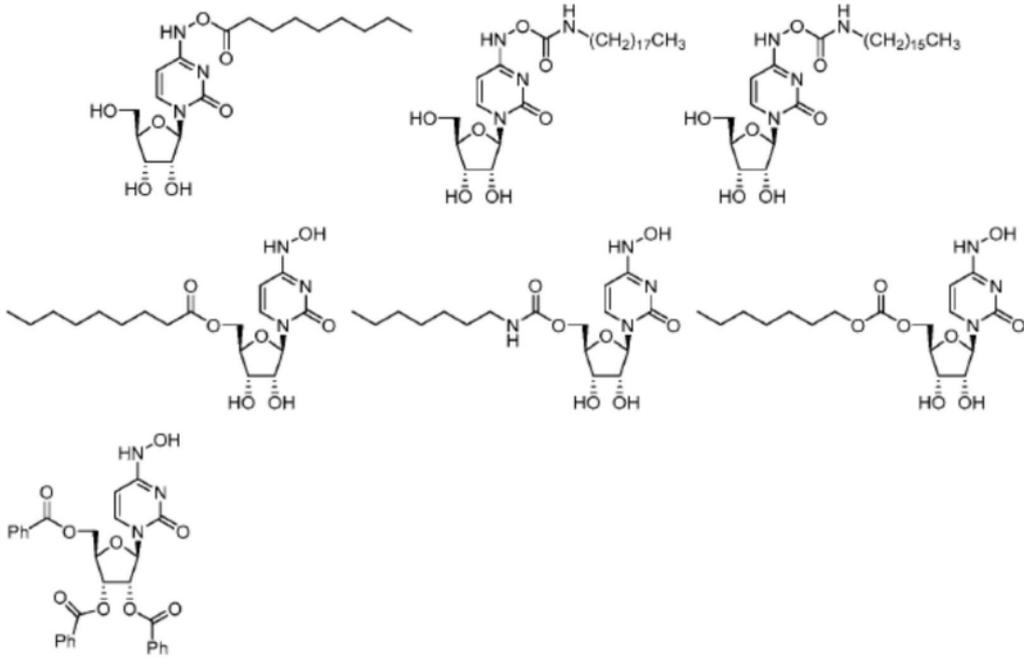
[0558] 在式XX的示例性实施方案中, R^8 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

[0559] 在式XX的示例性实施方案中, R^9 是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、3-戊基、己基、叔己基、4-庚基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、2,6-二甲基苯基、异丙醇化物、叔丁醇化物、N-丙基氨基、N-异丙基氨基、N-叔丁基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基或N,N-二丙基氨基。

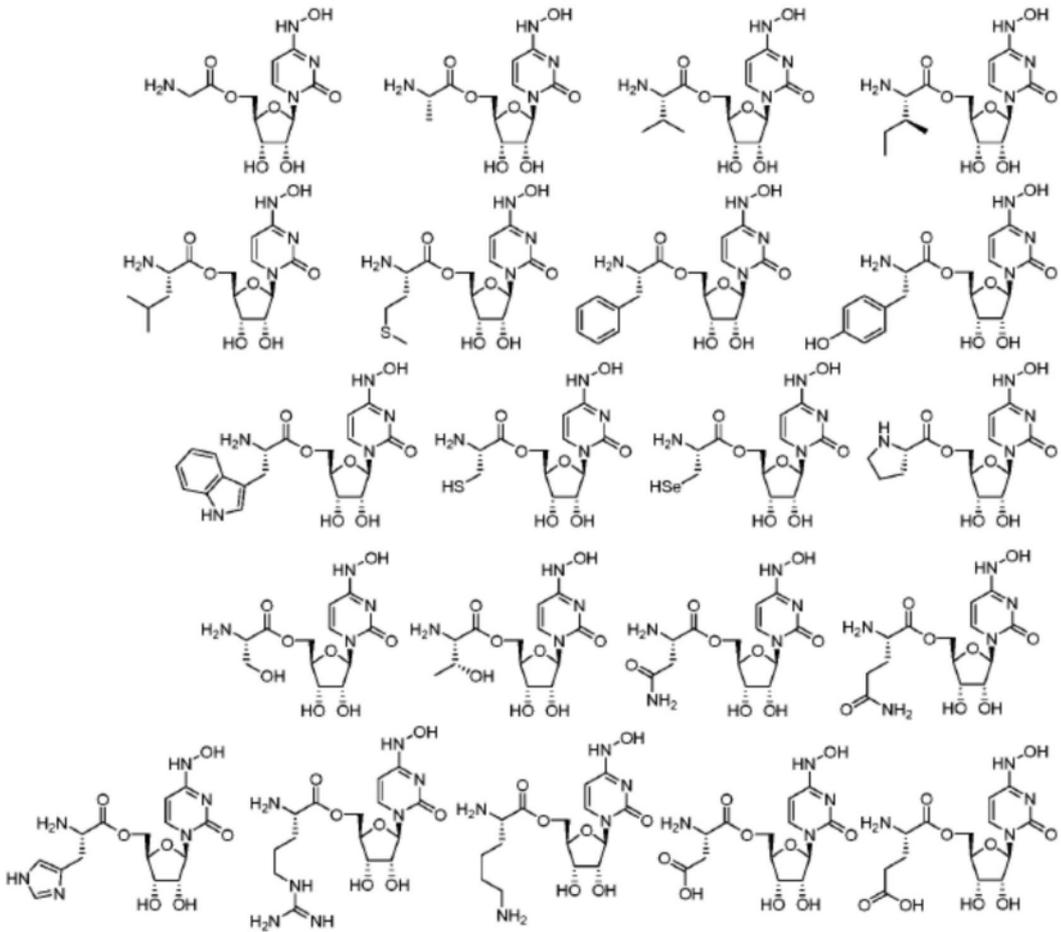
[0560] 在某些实施方案中,式XX的化合物不是以下结构中的一种:

[0561]



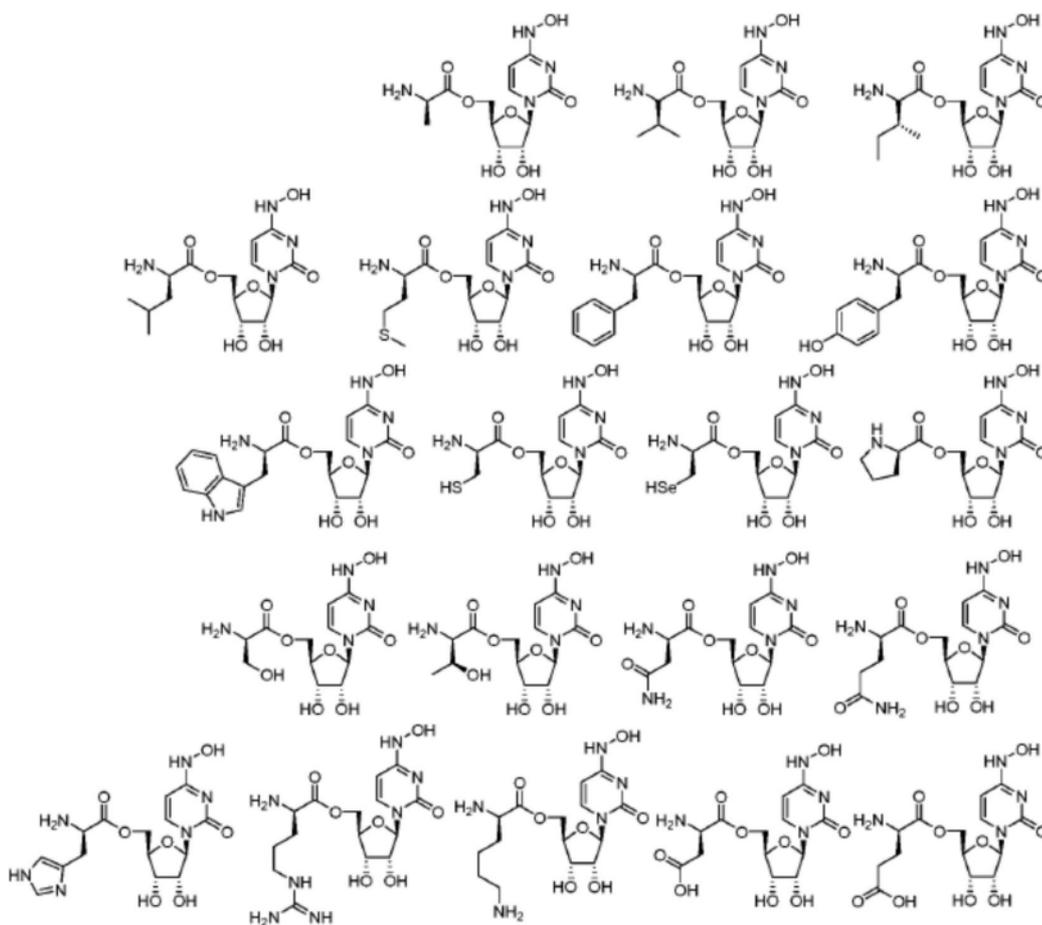


[0562]



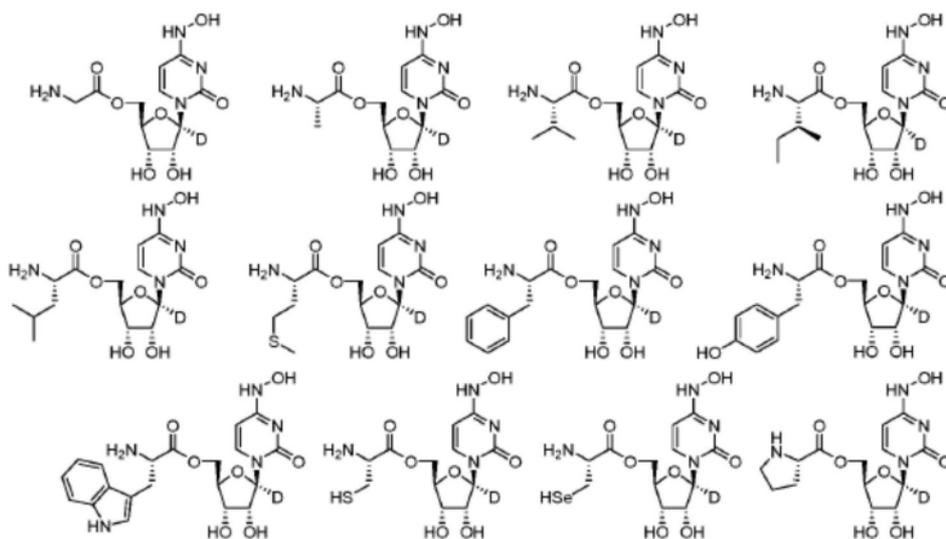
[0563] 在示例性实施方案中,化合物选自:

[0564]

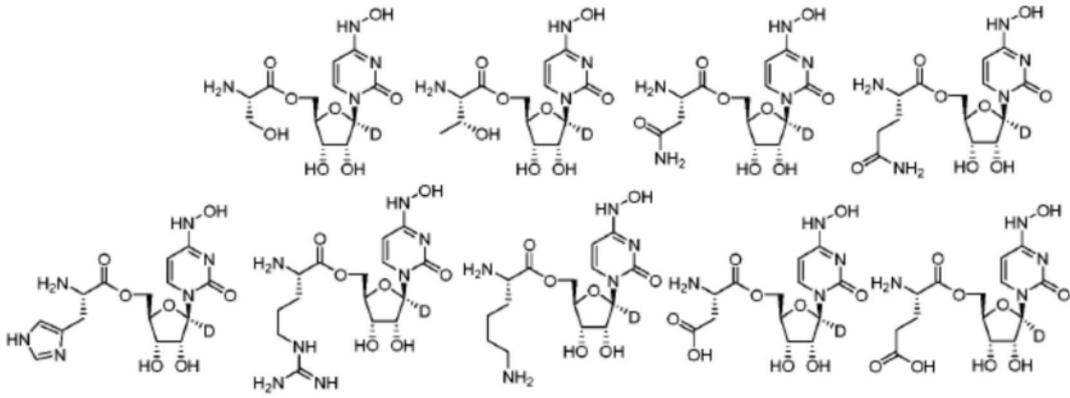


[0565] 在示例性实施方案中,化合物选自:

[0566]

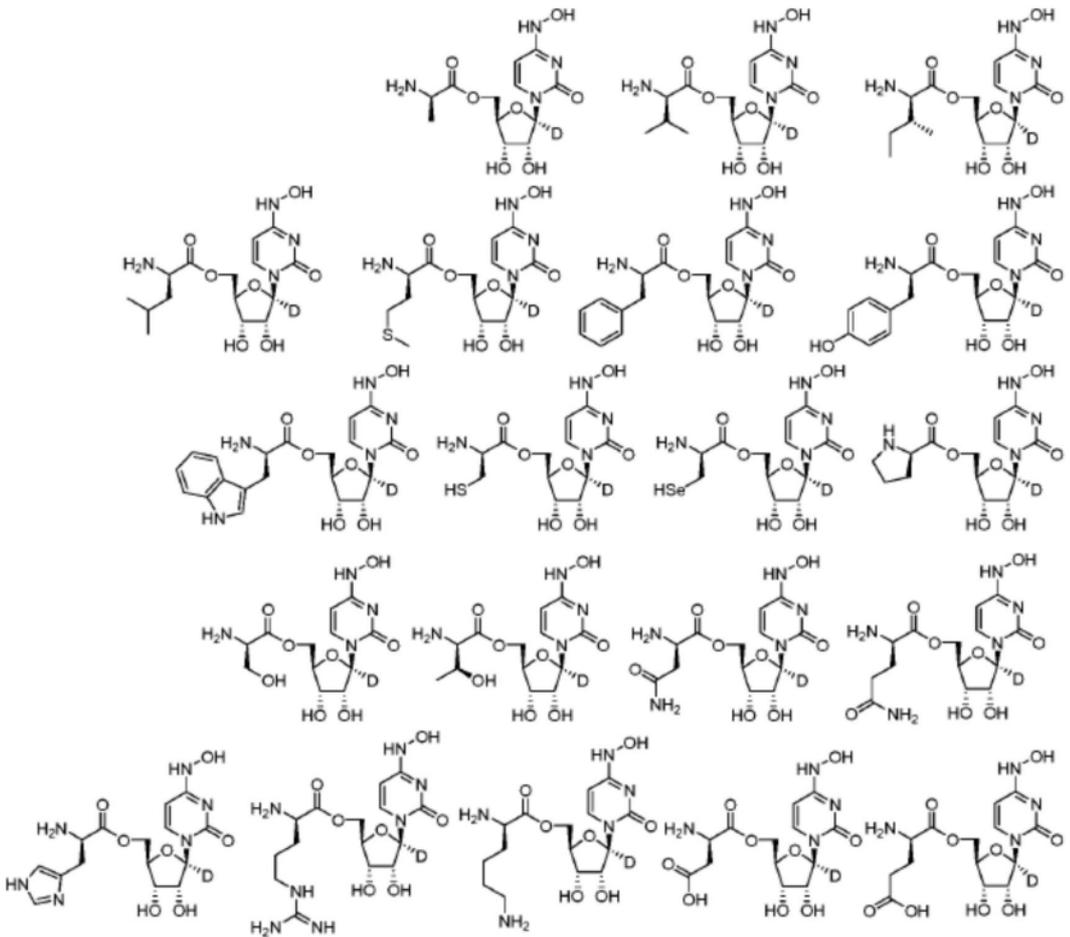


[0567]



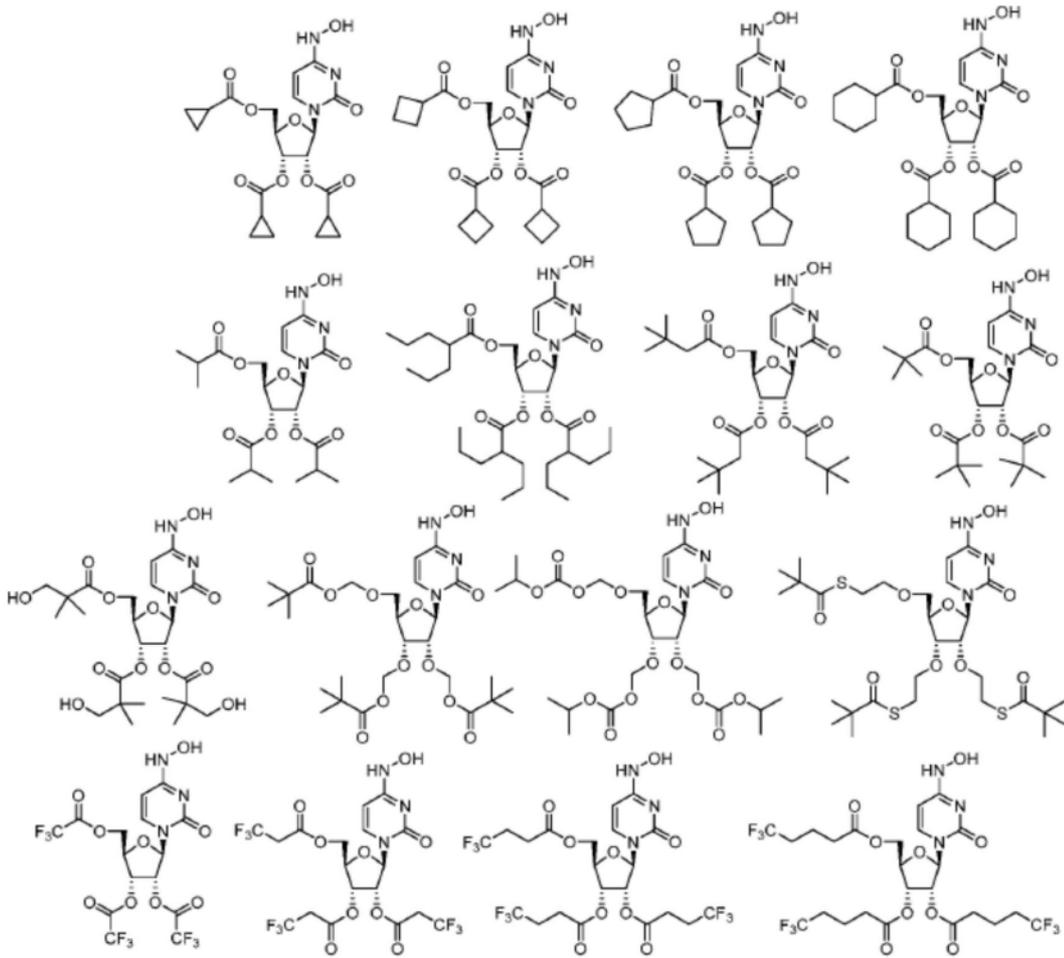
[0568] 在示例性实施方案中,化合物选自:

[0569]



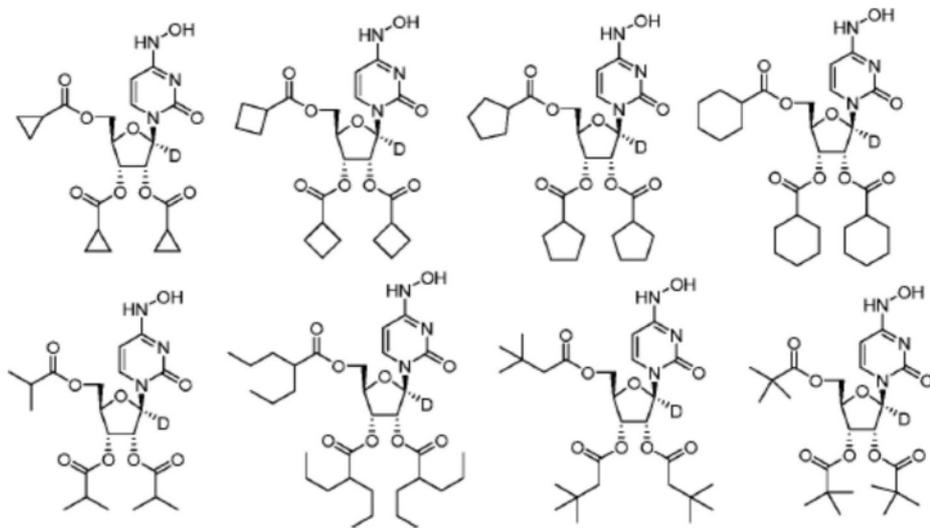
[0570] 在示例性实施方案中,化合物选自:

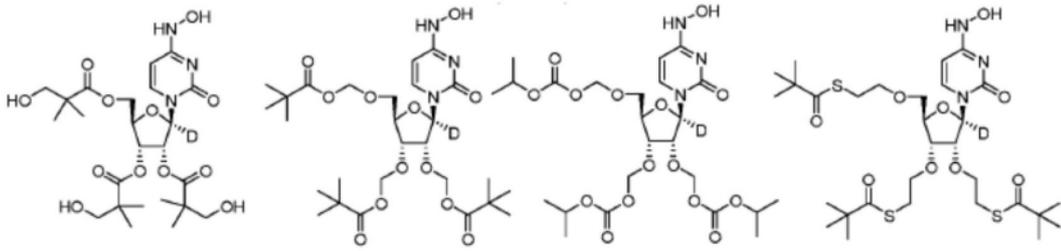
[0571]



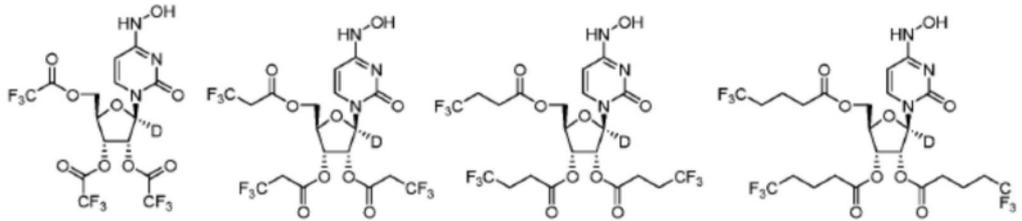
[0572] 在示例性实施方案中,化合物选自:

[0573]

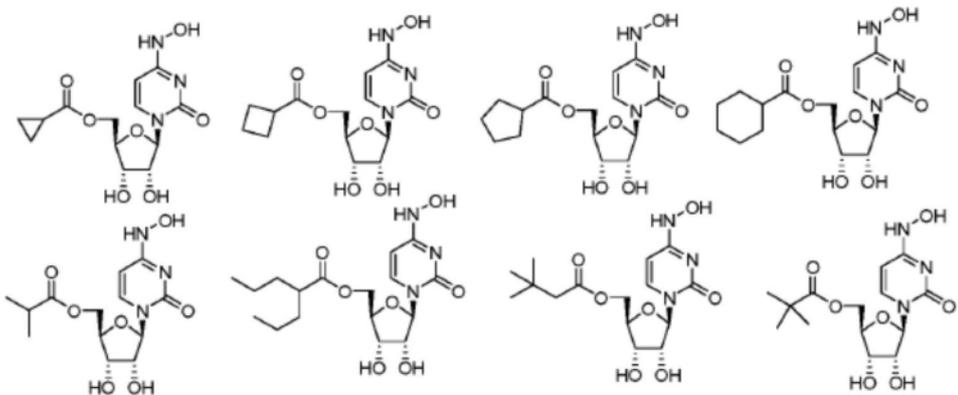




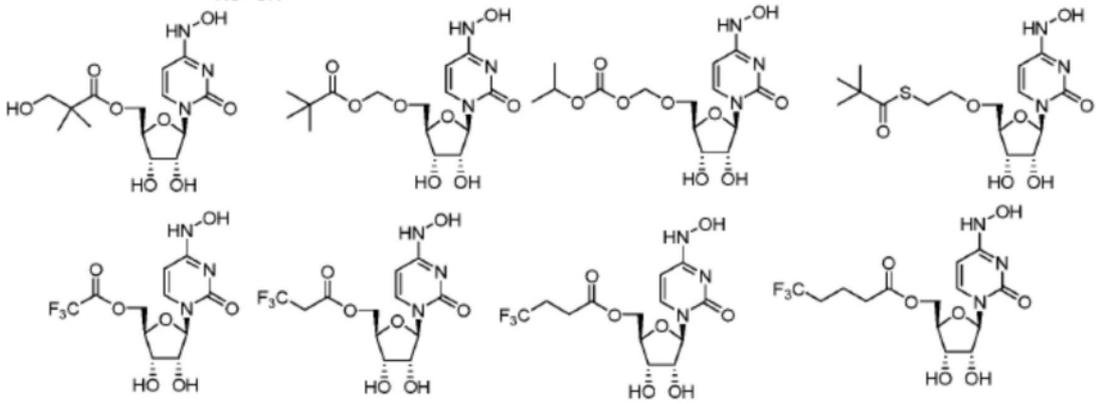
[0574]



[0575] 在示例性实施方案中,化合物选自:



[0576]



[0577] 在示例性实施方案中,化合物选自:

毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞体病毒、牛瘟病毒、加利福尼亚脑炎病毒、汉坦病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、单纯疱疹病毒1 (HSV-1)、单纯疱疹病毒2 (HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒 (VZV)、EB病毒 (EBV)、巨细胞病毒 (CMV)、疱疹嗜淋巴病毒、玫瑰疹病毒、或卡波西肉瘤相关的疱疹病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎或人免疫缺陷病毒 (HIV)、嗜人T淋巴细胞病毒I型 (HTLV-1)、弗氏脾病灶形成病毒 (SFFV) 或嗜异性 MuLV 相关病毒 (XMRV)。在一些实施方案中,对象处于寨卡病毒感染的风险中、表现出寨卡病毒感染的症状或被诊断患有寨卡病毒感染。

[0585] 在某些实施方案中,对象被诊断为甲型流感病毒,包括H1N1、H3N2、H7N9、H5N1 (低通路) 和H5N1 (高通路) 亚型,乙型流感病毒、丙型流感病毒、轮状病毒A、轮状病毒B、轮状病毒C、轮状病毒D、轮状病毒E、SARS冠状病毒、MERS冠状病毒、人腺病毒类型 (HAdV-1至HAdV55)、人乳头状瘤病毒 (HPV) 16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型和59型,细小病毒B19、传染性软疣病毒、JC病毒 (JCV)、BK病毒、默克尔细胞多瘤病毒、柯萨奇A病毒、诺如病毒、风疹病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV)、黄热病病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、呼吸道合胞体病毒、副流感病毒1和副流感病毒3、牛瘟病毒、基孔肯亚、东部马脑炎病毒 (EEEV)、委内瑞拉马脑炎病毒 (VEEV)、西部马脑炎病毒 (WEEV)、加利福尼亚脑炎病毒、日本脑炎病毒、裂谷热病毒 (RVFV)、汉坦病毒、登革病毒血清型1、登革病毒血清型2、登革病毒血清型3、登革病毒血清型4、寨卡病毒、西尼罗河病毒、塔卡里伯病毒、胡宁病毒、狂犬病病毒、埃博拉病毒、马尔堡病毒、腺病毒、单纯疱疹病毒1 (HSV-1)、单纯疱疹病毒2 (HSV-2)、水痘-带状疱疹病毒 (VZV)、EB病毒 (EBV)、巨细胞病毒 (CMV)、疱疹嗜淋巴病毒、玫瑰疹病毒、或卡波西肉瘤相关的疱疹病毒、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎或人免疫缺陷病毒 (HIV)。在某些实施方案中,对象被诊断患有寨卡病毒感染。

[0586] 在某些实施方案中,对象被诊断患有胃肠炎、急性呼吸道疾病、严重急性呼吸综合征、病毒后疲劳综合征、病毒性出血热、获得性免疫缺陷综合征或肝炎。

[0587] 制剂

[0588] 在示例性实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和本文所述的示例性化合物,所述赋形剂例如药学上可接受的载体。

[0589] 在某些示例性实施方案中,药物组合物包含药学上可接受的盐,或为药学上可接受的盐的形式,如下文一般描述。合适的药学上可接受的有机酸和/或无机酸的一些优选但非限制性实例是盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、乙酸和柠檬酸,以及本身已知的其他药学上可接受的酸(其参考以下参考文献)。

[0590] 当示例性化合物包含酸性基团以及碱性基团时,化合物可以形成内盐,其也可以用于本文所述的组合物和方法中。当示例性化合物包含供氢的杂原子(例如NH)时,考虑盐来覆盖通过将所述氢原子转移至分子内的碱性基团或原子而形成的异构体。

[0591] 示例性化合物的药学上可接受的盐包括酸加成盐和其碱盐。合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己烷氨基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羧基苯磺酸盐、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羧基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐 (naphthylate)、2-萘磺酸

盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和昔萘酸盐(xinofolate)。合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝、精氨酸、苜蓿青霉素、钙、胆碱、二乙胺、二乙醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、甲葡胺、乙醇胺、钾、钠、氨基丁三醇和锌盐。还可形成酸和碱的半盐,例如半硫酸盐和半钙盐。关于合适的盐的综述,参见StahlWermuth的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (Wiley-VCH, 2002), 其通过引用并入本文。

[0592] 示例性化合物的生理学上可接受的盐是施用的用于治疗或预防疾病的化合物在对象体内形成的那些。合适的盐包括锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐、锰盐、胆汁盐中的那些。

[0593] 示例性化合物可以前药的形式施用。前药可包含共价键合的载体,其施用于哺乳动物对象时释放活性母体药物。前药可以通过以这种方式修饰化合物中存在的功能基团使得修饰在例行操作中或在体内裂解为母体化合物。前药包含例如其中羟基键合至向对象施用时代裂解形成游离羟基的任何基团上的化合物。前药的实例包括但不限于化合物中醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。使化合物结构化作为前药的方法可以在Testa和Mayer, Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley (2006) 一书中找到。典型的前药通过水解酶,水解酰胺、内酰胺、肽、羧酸酯、环氧化物或裂解无机酸的酯来转化前药而形成活性代谢物。

[0594] 在示例性实施方案中,药物组合物包含有效量的示例性化合物和药学上可接受的载体。通常,对于药物用途,可以将化合物配制成包含至少一种化合物和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂和/或佐剂,以及任选的一种或多种于一种其他药学活性化合物的药物制剂。制剂可以以本身已知的方式制备,这通常包括将至少一种根据本公开的化合物与一种或多种于一种药学上可接受的载体混合,并且如果需要,与其他药物活性化合物组合,必要时在无菌条件下进行。再次参考美国专利第6372778号、美国专利第6369086号、美国专利第6369087号和美国专利第6372733号和上述其他参考文献以及标准手册,例如最新版的Remington's Pharmaceutical Sciences。所公开的药物组合物可以是单位剂型,并且可以适当地包装,例如在盒子、泡罩、小瓶、瓶、香囊、安瓿中或在任何其他合适的单剂量或多剂量保持器或容器中(其可以被适当标记);其任选地具有一张或多种于一张包含产品信息和/或使用说明的传单。通常,这些单位剂型将包含1mg至1000mg,通常为5mg至500mg的本公开的至少一种化合物,例如每单位剂型约10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、300mg或400mg。

[0595] 化合物可通过多种途径施用,包括口服途径、眼部途径、直肠途径、经皮途径、皮下途径、静脉内途径、肌肉途径或鼻内途径,其主要取决于所用的具体制剂。化合物通常以“有效量”施用,这是指在适当施用后足以在所施用的对象中实现所需的治疗作用或预防作用的任何量的化合物。通常,根据待预防或治疗的症状和施途径,这种有效量通常为每天每千克患者体重0.01mg至1000mg,更通常为每天每千克患者体重0.1mg至500mg,例如1mg至250mg,例如约5mg、10mg、20mg、50mg、100mg、150mg、200mg或250mg,可以按单日剂量施用,分为每日一次多于一次剂量。治疗的临床医生可以根据例如年龄、性别和患者的一般状况以及待治疗的疾病/症状的性质和严重性的因素来确定施用的量、施途径和进一步的治疗方案。再次参考美国专利第6372778号、美国专利第6369086号、美国专利第6369087号和美国专利第6372733号和上述其他参考文献以及标准手册,例如最新版的Remington's

Pharmaceutical Sciences。

[0596] 取决于引入的方式,本文所述的化合物可以多种方式配制。包含一种或多种化合物的制剂可以各种药物形式制备,例如颗粒剂、片剂、胶囊剂、栓剂、粉剂、控释制剂、悬浮剂、乳剂、乳膏剂、凝胶剂、软膏剂、药膏、洗剂或气雾剂等。在某些实施方案中,制剂以适合于简单且优选口服施用精确剂量的固体剂型使用。用于口服施用的固体剂型包括但不限于片剂、软明胶或硬明胶或非明胶胶囊和囊片。但是,也可以使用液体剂型,例如溶液剂、糖浆剂、混悬剂、摇剂等。在另一个实施方案中,制剂被局部施用。合适的局部用制剂包括但不限于洗剂、软膏剂、乳膏剂和凝胶剂。在优选的实施方案中,局部用制剂是凝胶。在另一个实施方案中,制剂被鼻内施用。

[0597] 包含一种或多种本文所述化合物的制剂可以使用药学上可接受的载体制备,所述载体由被认为是安全且有效的材料组成,并且可以对个体施用而不会引起不良的生物学副作用或不期望的相互作用。载体是药物制剂中存在的除活性成分以外的所有成分。如本文通常所使用的,“载体”包括但不限于稀释剂、黏合剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、pH调节剂、防腐剂、抗氧化剂、溶解性增强剂和包衣组合物。

[0598] 载体还包括包衣组合物的所有组分,其可以包含增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂和助流剂。缓释剂型、延长释放剂型和/或脉冲释放剂型可以如标准参考文献,例如“Pharmaceutical dosage form tablets”,Lieberman等人编辑,(New York,Marcel Dekker,Inc.,1989)、“Remington-The science and practice of pharmacy”,第20版,Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000,和“Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems”,第六版,Ansel等人,(Media,PA:Williams和Wilkins,1995)中所述的制备。这些参考文献提供了关于制备片剂、胶囊剂和片剂、胶囊剂和颗粒剂的缓释剂型的载体、材料、设备和方法的信息。

[0599] 合适的涂层材料的实例包括但不限于纤维素聚合物,例如邻苯二甲酸乙酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素;聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、丙烯酸聚合物和共聚物,以及可以商品名 EUDRAGIT™(Roth Pharma,Westerstadt,Germany) 商购获得的甲基丙烯酸树脂、玉米醇溶蛋白、紫胶和多糖。

[0600] 另外,包衣材料可以包含常规的载体,例如增塑剂、颜料、着色剂、助流剂、稳定剂、造孔剂和表面活性剂。

[0601] 存在于含药物的片剂、珠子、颗粒剂或颗粒中的任选的药学上可接受的赋形剂包括但不限于稀释剂、黏合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、稳定剂和表面活性剂。稀释剂,也被称为“填充剂”,其通常是增加固体剂型的体积从而提供用于压制片剂或形成珠子和颗粒的实用大小所必需的。合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙二水合物、硫酸钙、乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纤维素、微晶纤维素、高岭土、氯化钠、干淀粉、水解淀粉、预胶化淀粉、二氧化硅、氧化钛、硅酸铝镁和糖粉。

[0602] 黏合剂被用于赋予固体剂型黏结性,从而确保剂型形成后片剂或珠子或颗粒保持完整。合适的黏合剂材料包括但不限于淀粉、预胶化淀粉、明胶、糖类(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨糖醇)、聚乙二醇、蜡、天然树胶和合成树胶,例如阿拉伯树胶、黄芪胶、藻酸钠、纤维素,包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素和硅酸铝镁,以及合成聚

合物,例如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷醇酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸和聚乙烯吡咯烷酮。

[0603] 润滑剂用于促进片剂的制造。合适的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、山嵛酸甘油酯、聚乙二醇、滑石粉和矿物油。

[0604] 崩解剂用于在施用后促进剂型崩解或“分解”,并且通常包括但不限于淀粉、淀粉乙醇酸钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、预胶化淀粉、黏土、纤维素、海藻酸盐、胶或交联的聚合物,例如交联的PVP(来自GAF Chemical Corp的Polyplasdone XL)。

[0605] 稳定剂用于抑制或延缓药物分解反应,例如包括氧化反应。

[0606] 表面活性剂可以是阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、两性表面活性剂或非离子表面活性剂。合适的阴离子表面活性剂包括但不限于含有羧酸根、磺酸根和硫酸根离子的那些。阴离子表面活性剂的实例包括长链烷基磺酸和烷基芳基磺酸的钠盐、钾盐、铵盐,例如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,例如十二烷基苯磺酸钠;二烷基磺基琥珀酸钠,例如双-(2-乙基硫氧基)-磺基琥珀酸钠;和烷基硫酸盐,例如月桂基硫酸钠。阳离子表面活性剂包括但不限于季铵化合物,例如苯扎氯铵、苄索氯铵、十六烷基三甲基溴化铵、硬脂基二甲基苄基氯化铵、聚氧乙烯和椰油胺。非离子表面活性剂的实例包括单硬脂酸乙二醇酯、肉豆蔻酸丙二醇酯、单硬脂酸甘油酯、硬脂酸甘油酯、聚甘油-4-油酸酯、失水山梨醇酯化物、蔗糖酯化物、PEG-150月桂酸酯、PEG-400单月桂酸酯、聚氧乙烯单月桂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯辛基苯基醚、PEG-1000十六烷基醚、聚氧乙烯十三烷基醚、聚丙二醇丁基醚、POLOXAMER™ 401、硬脂酰单异丙醇酰胺和聚氧乙烯氢化牛脂酰胺。两性表面活性剂的实例包括N-十二烷基-β-丙氨酸钠、N-月桂基-β-亚氨基二丙酸钠、肉豆蔻酰两性基乙酸盐、月桂基甜菜碱和月桂基硫代甜菜碱。

[0607] 如果需要,片剂、珠子、颗粒剂或颗粒还可以包含少量的无毒性辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、染料、pH缓冲剂或防腐剂。

[0608] 示例性化合物、药学上可接受的载体、赋形剂和/或其他物质的浓度可以为约0.5重量%至约100重量%(重量百分比)。对于口服施用,药物组合物通常可以包含约5重量%至约100重量%的活性物质。对于其他施用,药物组合物通常可以具有约0.5重量%至约50重量%的活性物质。

[0609] 可以配制本文所述的组合物以用于调节释放或控制释放。控释剂型的实例包括延长释放剂型、延迟释放剂型、脉冲释放剂型及其组合。

[0610] 缓释制剂通常被制备为扩散体系或渗透体系,例如,如“Remington-The science and practice of pharmacy”(第20版Lippincott Williams&Wilkins,Baltimore,MD,2000)中所述。扩散体系通常由两种类型的装置组成:储存器和基质,其在本领域中是众所周知且描述了。通常通过将药物与缓慢溶解的聚合物载体一起压制成片剂来制备基质装置。用于制备基质装置的三种主要类型的材料是不溶性塑料、亲水性聚合物和脂肪化合物。塑料基质包括但不限于丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯和聚乙烯。亲水性聚合物包括但不限于纤维素聚合物,例如甲基纤维素和乙基纤维素、羟烷基纤维素,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和CARBOPOL™ 934、聚环氧乙烷及其混合物。脂肪化合物包括但不限于各种蜡,例如巴西棕榈蜡和三硬脂酸甘油酯,以及蜡型物质,包括氢化蓖麻油或氢化植物油,或其混合物。

[0611] 在某些优选的实施方案中,塑料物质是药学上可接受的丙烯酸类聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷醇酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酸酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0612] 在某些优选的实施方案中,丙烯酸类聚合物由一种或多于一种甲基丙烯酸铵共聚物组成。甲基丙烯酸铵共聚物在本领域中是众所周知的,并且在NF XVII中被描述为具有低含量季铵基团的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的完全聚合的共聚物。

[0613] 在一个优选的实施方案中,丙烯酸类聚合物是丙烯酸类树脂漆,例如可从Rohm Pharma以商品名EUDRAGIT商购获得的漆。在其他优选实施方案中,丙烯酸类聚合物包含两种丙烯酸类树脂漆的混合物,其分别可从Rohm Pharma以商品名EUDRAGIT RL30D和EUDRAGIT RS30D商购获得。EUDRAGIT RL30D and EUDRAGIT RS30D是具有低含量季铵盐的丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物,铵基与其余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比在EUDRAGIT RL30D中为1:20,在EUDRAGIT RS30D中为1:40。平均分子量为约150000。还优选EUDRAGIT S-100和EUDRAGIT L-100。规定牌号RL(高渗透性)和RS(低渗透性)指这些试剂的渗透性。EUDRAGIT RL/RS混合物不溶于水和消化液。然而,形成的包含它的多颗粒体系在水溶液和消化液中是可溶胀和可渗透的。

[0614] 可以任何期望的比例将上述聚合物,例如EUDRAGIT RL/RS混合在一起,以最终获得具有期望的溶解特性的缓释制剂。可以例如由100% EUDRAGIT RL、50% EUDRAGIT RL和50% EUDRAGIT RS、10% EUDRAGIT RL和90% EUDRAGITRS获得期望的缓释多颗粒体系。本领域技术人员将认识到,还可以使用其他丙烯酸类聚合物,例如EUDRAGIT L。

[0615] 或者,可以使用渗透系统或通过将半透性包衣应用于剂型来制备延长释放制剂。在后一种情况下,可以通过以合适的比例组合低渗透性和高渗透性包衣材料来实现期望的药物释放曲线。

[0616] 可以将上述具有不同药物释放机制的装置组合成包含单个或多个单元的最终剂型。多个单元的实例包括但不限于多层片剂和含片剂、珠子或颗粒的胶囊。可通过使用包衣或压制法在延长释放核的顶部施加速释层,或使用多单元体系,例如包含延长释放和速释珠子的胶囊将速释部分添加到延长释放体系中。

[0617] 通过本领域通常已知的技术,例如直接压制、湿法制粒或干法制粒制备含有亲水性聚合物的缓释片剂。它们的制剂通常包含聚合物、稀释剂、黏合剂和润滑剂以及活性药物成分。常用的稀释剂包含惰性粉状物质,例如淀粉、粉状纤维素,特别是结晶和微晶纤维素、糖类,例如果糖、甘露醇和蔗糖,谷物粉和类似的可食用粉末。典型的稀释剂包括,例如各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐,例如氯化钠和糖粉。粉状纤维素衍生物也是可用的。典型的片剂黏合剂包含例如淀粉、明胶和糖类,例如乳糖、果糖和葡萄糖的物质。还可以使用天然树胶和合成树胶,包括阿拉伯胶、海藻酸盐、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。聚乙二醇、亲水性聚合物、乙基纤维素和蜡也可以用作黏合剂。片剂制剂中需要润滑剂,以防止片剂和冲头黏在模具中。润滑剂选自滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。

[0618] 通常使用本领域已知的方法例如直接混合法、凝结法和水分散法来制备含有蜡物

质的延长释放片剂。在凝结法中,将药物与蜡物质混合,然后喷雾凝结或凝结、筛选和处理。

[0619] 通过用聚合物膜包衣固体剂型来制备缓释制剂,所述聚合物膜不溶于胃的酸性环境,并且可溶于小肠的中性环境。

[0620] 缓释剂量单位可以例如通过用选择的包衣物质包衣药物或含药物的组合物来制备。含药物的组合物可以是例如用于掺入胶囊的片剂,用作“包衣的核”剂型中的内核的片剂,或用于掺入片剂或胶囊的多个含药物的珠子、颗粒或颗粒剂。优选的包衣物质包含可生物消化的、可逐渐水解的、逐渐水溶性的和/或酶可降解的聚合物,并且可以是常规的“肠溶性”聚合物。如本领域技术人员将认识到的,肠溶性聚合物作为穿过胃肠道的剂型可溶于下胃肠道较高pH的环境中或缓慢腐蚀,而酶可降解的聚合物则被下胃肠道,特别是结肠中存在的细菌酶降解。用于实现缓释的合适的包衣物质包括但不限于纤维素聚合物,例如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、琥珀酸乙酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素和羧甲基纤维素钠;丙烯酸聚合物和共聚物,优选由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯以及其他甲基丙烯酸树脂形成,其他甲基丙烯酸树脂可以商品名EUDRAGIT™ (Rohm Pharma; Westerstadt, 德国),包括EUDRAGIT™ L30D-55和L100-55(在pH为5.5或5.5以上可溶)、EUDRAGIT™ L-100(在pH为6.0或6.0以上可溶)、EUDRAGIT™ S(由于更高的酯化程度在pH为7.0或7.0以上可溶)和EUDRAGIT™ NE、RL和RS(具有不同程度的渗透性和膨胀性的水不溶性聚合物)商购获得;乙烯基聚合物和共聚物,例如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯巴豆酸共聚物和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物;酶可降解的聚合物,例如偶氮聚合物、果胶、壳聚糖、直链淀粉和瓜尔胶;玉米醇溶蛋白和紫胶。还可以使用不同包衣物质的组合。还可以应用使用不同聚合物的多层包衣。

[0621] 对于特定的包衣物质的优选包衣重量可以由本领域技术人员容易地通过评估用不同量的各种包衣物质制备的片剂、珠子和颗粒的单独释放曲线来确定。产生期望释放特性的材料、方法和施用形式的组合只能从临床研究中确定。

[0622] 包衣组合物可包含常规添加剂,例如增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂、助流剂等。通常存在增塑剂以降低包衣的脆性,并且增塑剂通常相对于聚合物的干重为约10重量%至50重量%。典型的增塑剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、三醋精、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、蓖麻油和乙酰化的单甘油酯。优选使用稳定剂来稳定分散体中的颗粒。典型的稳定剂是非离子乳化剂,例如失水山梨醇酯、聚山梨醇酯和聚乙烯吡咯烷酮。助流剂被建议用于减少成膜和干燥过程中的黏附效果,其通常应占包衣溶液中聚合物重量的25重量%至100重量%。一种有效的助流剂是滑石粉。还可以使用其他助流剂,例如硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯。还可以使用颜料,例如二氧化钛。少量的消泡剂,例如硅酮(例如,西甲硅油)也可以添加到包衣组合物中。

[0623] 制剂可以提供一种或的多于一种化合物的脉冲递送。“脉冲”指以间隔开的时间间隔释放多种药物剂量。通常,在吸收剂型时,初始剂量的释放基本上是立即的,即,第一药物释放“脉冲”发生在吸收的约一小时内。该初始脉冲之后是第一时间间隔(滞后时间),在该时间间隔内从剂型中释放出很少药物或不释放药物,然后释放第二剂量。类似地,可以设计

第二药物释放和第三药物释放脉冲之间的第二几乎无药物释放的间隔。几乎无药物释放的时间间隔的持续时间将取决于剂型设计,例如,每天两次施用的曲线、每天三次施用的曲线等。对于每天两次施用的剂型,在第一剂量和第二剂量之间的几乎无药物释放间隔的持续时间约为3小时至14小时。对于每天三次施用的剂型,在三次剂量的每一个之间的几乎无药物释放间隔的持续时间约为2小时至8小时。

[0624] 在一个实施方案中,通过封闭的剂型并且优选容纳至少两个含药物的“剂量单位”的密封胶囊来实现脉冲释放特性,其中胶囊中的每个剂量单位提供不同的药物释放特性。缓释剂量单位的控制是通过在剂量单位上的控释聚合物包衣或通过将活性剂掺入到控释聚合物基质中来实现的。每个剂量单位可包含压制或模制的片剂,其中胶囊内的每个片剂提供不同的药物释放曲线。对于模拟一天两次施用的剂型,第一片剂在吸收剂型后基本上立即释放药物,而第二片剂在吸收剂型后约3小时至少于14小时释放药物。对于模拟一日三次施用的剂型,第一片剂在吸收剂型后基本上立即释放药物,第二片剂在吸收剂型后约3小时至少于10小时释放药物,第三片剂在吸收剂型后至少5小时至约18小时释放药物。剂型可能包含多于三个片剂。虽然剂型通常将不包含多于三个片剂,但是可以使用容纳多于三个片剂的剂型。

[0625] 或者,胶囊中的每个剂量单位可包含多个含药物的珠子、颗粒或颗粒剂。如本领域已知的,含药物的“珠子”指由药物和一种或多于一种赋形剂或聚合物制成的珠子。可以通过将药物施用至惰性载体上,例如,用药物包衣的惰性糖珠或通过产生包含药物和一种或多于一种赋形剂的“核”来制备含药物的珠子。众所周知的,含药物的“颗粒”和“颗粒剂”包含可以包含或不包含一种或多于一种其他赋形剂或聚合物的药物颗粒。与含药物的珠子相反,颗粒和颗粒剂不包含惰性载体。颗粒通常包含药物颗粒并需要进一步处理。通常,颗粒剂小于颗粒,并且不被进一步处理。尽管可以配制珠子、颗粒和颗粒剂以提供立即释放,但是通常使用珠子和颗粒来提供缓释。

[0626] 在一个实施方案中,将化合物配制为用于局部施用。合适的局部用剂型包括洗剂、霜剂、软膏剂和凝胶剂。“凝胶”是半固体体系,其包含活性剂,即化合物在液体载剂中的分散体,其通过在液体载剂中溶解或悬浮的增稠剂或聚合材料的作用而变为半固体。液体可包含亲脂性组分、含水组分或两者。一些乳液可以是凝胶或另外包含凝胶组分。但是,一些凝胶不是乳液,因为它们不包含不溶混组分的均质混合物。制备洗剂、霜剂、软膏剂和凝胶剂的方法是本领域众所周知的。

[0627] 组合疗法

[0628] 本文所述的化合物可以与其他活性化合物附加施用。这些化合物包括但不限于镇痛药、抗炎药、解热药、抗抑郁药、抗癫痫药、抗组胺药、抗偏头痛药、抗毒蕈碱药、抗焦虑药、镇静药、催眠药、抗精神病药、支气管扩张药、抗哮喘药、心血管药物、皮质类固醇、多巴胺、电解质、胃肠药、肌肉松弛剂、营养剂、维生素、拟副交感神经药、兴奋剂、厌食药、抗嗜睡药和抗病毒药。在特定的实施方案中,抗病毒剂是非CNS靶向抗病毒化合物。如本文所使用的,“附加施用”指化合物可以与一种或多于一种其他活性剂以相同剂型或分开剂型施用。可以将另外的活性剂配制为立即释放、控制释放或其组合。

[0629] 可以与化合物附加施用的化合物的具体实例包括但不限于醋氯芬酸、乙酰氨基酚、托莫西汀(adomexetine)、阿莫曲坦、阿普唑仑、金刚烷胺、安西奈德、氨基环丙烷、阿米

替林、氨氯地平、阿莫沙平、苯丙胺、阿立哌唑、阿司匹林、阿托西汀、阿扎司琼、阿扎他啉、倍氯米松、贝那替嗪、苯噁洛芬、柏莫洛芬、倍他米松、比西发定、溴隐亭、布地奈德、丁丙诺啡、安非他酮、丁螺环酮、布托啡诺、布替林、咖啡因、卡马西平、卡比多巴、卡利普多、塞来昔布、氯氮卓、氯丙嗪、水杨酸胆碱、西酞普兰、氯丙咪嗪、氯硝西洋、可乐定、氯尼他秦、氯拉卓酸、氯噻西洋、氯噁唑仑、氯氮平、可待因、皮质酮、可的松、环苯扎林、赛庚啉、地美替林、地昔帕明、地素吗啡、地塞米松、地塞米诺、右旋苯丙胺硫酸盐、右旋吗酰胺、右旋丙氧吩、地佐辛、地西洋、二苯西平、双氯芬酸钠、二氟尼柳、二氢可待因、二氢麦角胺、二氢吗啡、二甲他林、divalproex、dizatriptan、多拉司琼、多奈哌齐、度琉平、多虑平、度洛西汀、麦角胺、艾司西酞普兰、艾司唑仑、乙琥胺、依托度酸、非莫西汀、芬那酸、非诺洛芬、芬太尼、氟地西洋、氟西汀、氟奋乃静、氟西洋、氟比洛芬、氟他唑仑、氟伏沙明、夫罗曲坦、加巴喷丁、加兰他敏、吉哌隆、银杏叶(ginko bilboa)、格拉司琼、氟哌啶醇、石杉碱甲、氢可酮、氢化可的松、氢化吗啡酮、羟嗪、布洛芬、丙咪嗪、茛地普隆、吡哌美辛、吡哌布洛芬、伊普吡哌、伊沙匹隆、酮色林、酮洛芬、酮咯酸、来索吡琼、左旋多巴、脂肪酶、洛非帕明、劳拉西洋、洛沙平、马普替林、马吡哌、甲芬那酸、褪黑素、美利曲辛、美金刚、呱替啉、甲丙氨酯、美沙拉嗪、美他帕明、美他沙酮、美沙酮、美沙酮、甲基苯丙胺、美索巴莫、甲基多巴、哌醋甲酯、水杨酸甲酯、美西麦角、甲氧氯普胺、米安色林、米非司酮、米那普仑、米那普林、米氮平、吗氯贝胺、莫达非尼(抗嗜睡药)、吗啉吡酮、吗啡、盐酸吗啡、萘丁美酮、纳多洛尔、萘普生、纳拉曲坦、奈法唑酮、加巴喷丁、诺米芬辛、去甲替林、奥氮平、奥沙拉秦、昂丹司琼、奥匹哌醇、奥芬那君、奥沙氟生、奥沙普秦、奥沙西洋、羟色氨酸、羟考酮、羟吗啡酮、胰脂肪酶、帕瑞昔布、帕罗西汀、匹莫林、喷他佐辛、胃蛋白酶、奋乃静、非那西汀、苯甲曲秦、芬美曲嗪、苯基丁氮酮、苯妥英、磷脂酰丝氨酸、匹莫齐特、吡哌啉、吡罗昔康、苯噁啉、苯噁啉、普拉克索、泼尼松龙、强的松、普瑞巴林、普奈洛尔、丙吡西平、丙氧芬、普罗替林、夸西洋、奎纽帕明、瑞波西汀、利血平、利培酮、利坦色林、卡巴拉汀、利扎曲坦、罗非考昔、罗匹尼罗、罗替戈汀、双水杨酯、舍曲林、西非那曲、西地那非、柳氮磺吡啶、舒林酸、舒马普坦、他克林、替马西洋、tetrabenazine、噻嗪类、硫代哒嗪、氨砒噻吨、泰必利、tiasipirone、替扎尼定、托芬那辛、托美汀、托洛沙酮、托吡酯、曲马多、曲唑酮、三唑仑、三氟拉嗪、三甲氧苯酰胺、三甲丙咪嗪、托烷司琼、伐地考昔、丙戊酸、文拉法辛、维洛沙嗪、维生素E、齐美定、齐拉西酮、佐米曲普坦、唑吡坦、佐匹克隆和其异构体、盐和组合。

[0630] 在某些实施方案中, 示例性化合物和药物组合物可以与另一种抗病毒剂组合施用, 另一种抗病毒剂例如阿巴卡韦、阿昔洛韦、阿昔洛韦、阿德福韦、金刚烷胺、安瑞那韦、安普利近、阿比朵尔、阿扎那韦、立普妥、balapiravir、BCX4430、博赛泼维、西多福韦、双汰芝、达卡他韦、达鲁那韦、达萨布韦、地拉韦啉、去羟肌苷、二十二烷醇、依度尿苷、依非韦伦、恩曲他滨、恩夫韦地、恩替卡韦、泛昔洛韦、法匹拉韦、福米韦生、夫沙那韦、麟甲酸、麟乙酸、更昔洛韦、GS-5734、伊巴他滨、异丙肌苷、碘苷、咪喹莫特、茛地那韦、肌苷、III型干扰素、II型干扰素、I型干扰素、拉米夫定、雷迪帕韦、洛匹那韦、洛韦胺、马拉韦罗、吗啉胍、甲吡噻啉、奈非那韦、奈韦拉平、多吉美、NITD008、奥比他韦、奥司他韦、帕利普韦、聚乙二醇干扰素 α -2a、喷昔洛韦、帕拉米韦、普利康那利、鬼臼毒素、拉替拉韦、利巴韦林、金刚乙胺、利托那韦、噻啉、沙奎那韦、司美匹韦、索非布韦、司他夫定、特拉匹韦、替比夫定、替诺福韦、替诺福韦

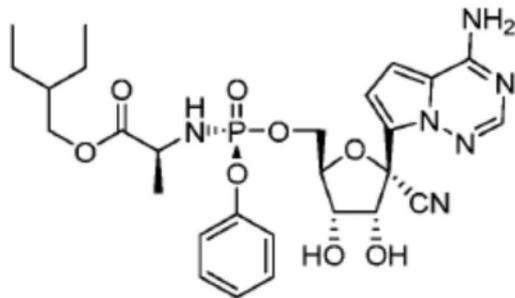
(tenofovir disoproxil)、替诺福韦(Tenofovir Exalidex)、替拉那韦、三氟尿苷、阿巴卡韦(trizivir)、曲金刚胺、特鲁瓦达、万乃洛韦、缙更昔洛韦、vicriviroc、阿糖腺苷、塔利韦林、扎西他宾、扎那米韦或齐多夫定及其组合。

[0631] 在某些实施方案中,本文公开的示例性化合物和药物组合物可以与以下公开的任何化合物组合施用:

[0632] W02003090690A2, W02003090690A3, W02003090691A2, W02003090691A3, W02004005286A2, W02004005286A3, W02004006843A2, W02004006843A3, W02004031224A2, W02004031224A3, W02004035576A2, W02004035576A3, W02004035577A2, W02004035577A3, W02004050613A2, W02004050613A3, W02004064845A1, W02004064846A1, W02004096286A2, W02004096286A3, W02004096287A2, W02004096287A3, W02004096818A2, W02004096818A3, W02004100960A2, W02005002626A2, W02005002626A3, W02005012324A2, W02005012324A3, W02005028478A1, W02005039552A2, W02005039552A3, W02005042772A1, W02005042773A1, W02005047898A2, W02005047898A3, W02W5063744A2, W02005063744A3, W02005063751A1, W02005064008A1, W02005064008A9, W02005066189A1, W02005070901A2, W02005070901A3, W02005072748A1, W02005117904A2, W02005117904A3, W02006015261A2, W02006015251A3, W02006017044A2, W02006017044A3, W02006020276A2, W02006020276A3, W02006033703A1, W02006047661A2, W02006047661A3, W02006069193A2, W02006069193A3, W02006091905A1, W02006110157A2, W02006110157A3, W02006110157A9, W02006125048A2, W02006125048A3, W02007009109A2, W02007009109A3, W02007011658A1, W02007014174A2, W02007014174A3, W02007014352A2, W02007014352A3, W02007079260A1, W02007079260A9, W02007126812A2, W02007126812A3, W02008003149A2, W02008003149A3, W02008005519A2, W02008005519A3, W02008005542A2, W02008005542A3, W02008005555A1, W02008009076A2, W02008009076A3, W02008009077A2, W02008009077A3, W02008009078A2, W02008009078A3, W02008009079A2, W02008009079A3, W02008010921A2, W02008010921A3, W02008011116A2, W02008011116A3, W02008011117A2, W02008011117A3, W02008013834A1, W02008016522A2, W02008016522A3, W02008077649A1, W02008077650A1, W02008077651A1, W02008100447A2, W02008100447A3, W02008103949A1, W02008133669A2, W02008133669A3, W02009005674A2, W02009005674A3, W02009005676A2, W02009005676A3, W02009005677A2, W02009005677A3, W02009005687A1, W02009005690A2, W02009005690A3, W02009005693A1, W02009006199A1, W02009006203A1, W02009009001A1, W02009009001A9, W02009088719A1, W02009105513A2, W02009105513A3, W02009132123A1, W02009132135A1, W02010002998A1, W02010005986A1, W02010011959A1, W02010075127A1, W02010077613A1, W02010080389A1, W02010093608A1, W02010132601A1, W02010151472A1, W02010151487A1, W02010151488A1, W02011005842A1, W02011011303A1, W02011031669A1, W02011031965A1, W02011035231A1, W02011049825A1, W02011079016A1, W02011088303A1, W02011088345A1, W02011106445A1, W02011143105A1, W02011143106A1, W02011146817A1, W02011150288A1, W02011156416A1, W02011156610A2, W02011156610A3, W02011156757A1, W02011163518A1, W02012003497A1, W02012003498A1, W02012012465A1, W02012012776A1, W02012037038A1, W02012039787A1, W02012039791A1, W02012068234A2, W02012068234A3, W02012068535A1, W02012078915A1, W02012087596A1, W02012088153A1,

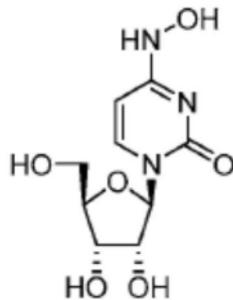
W02012088156A1, W02012088178A1, W02012138669A1, W02012138670A1, W02012142523A2, W02012142523A3, W02012145728A1, W02012151165A1, W02013006721A1, W02013006722A1, W02013006738A1, W02013010112A1, W02013025788A1, W02013040492A2, W02013040492A3, W02013066748A1, W02013075029A1, W02013082003A1, W02013090840A1, W02013090929A1, W02013096512A1, W02013096681A1, W02013103724A1, W02013103738A1, W02013106732A1, W02013115916A1, W02013116720A1, W02013116730A1, W02013138236A1, W02013158776A1, W02013159064A1, W02013173488A1, W02013173492A1, W02013185090A1, W02013185093A1, W02013185103A1, W02014008285A1, W02014028343A1, W02014055618A1, W02014070939A1, W02014074620A1, W02014100323A1, W02014100500A1, W02014110296A1, W02014110297A1, W02014110298A1, W02014134566A2, W02014134566A3, W02014145095A1, W02015023893A1, W02015069939A1, W02015084741A2, W02015084741A3, W02015099989A1, W02015100144A1, W02015108780A1, W02015120057A1, W02015130964A1, W02015130966A1, W02015179448A1, W02015191526A2, W02015191526A3, W02015191726A1, W02015191743A1, W02015191745A1, W02015191752A1, W02015191754A2, W02015191754A3, W02015196137A1, W02016007765A1, W02016018697A1, W02016028866A1, W02016033243A1, W02016033243A9, W02016036759A1, W02016096116A1, W02016096116A1, , , W02016105532A1, W02016105534A1, W02016105564A1, W02016106237A1, W02016141092A1, W02016161382A1, W02016168349A1, W02016186967A1, W02016205141A1, W02017004012A1, W02017004244A1, W02017035230A1, W02017048727A1, W02017049060A1, W02017059120A1, W02017059224A2, W02017059224A3, W02017083304A1, W02017106346A2, W02017106346A3, W02017106556A1, W02017184668A1, W02017184670A2, W02017184670A3, W02017205078A1, W02017205115A1, W02017223268A1, W09015065A1, W09209705A1, W09307157A1, W09310820A1, W09403467A2, W09403467A3, W09424144A2, W09424144A3, W09507919A1, W09507920A1, W09626933A1, W09817647A1。

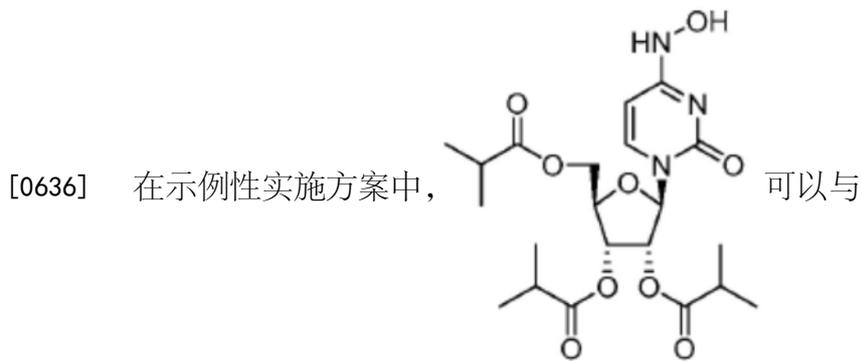
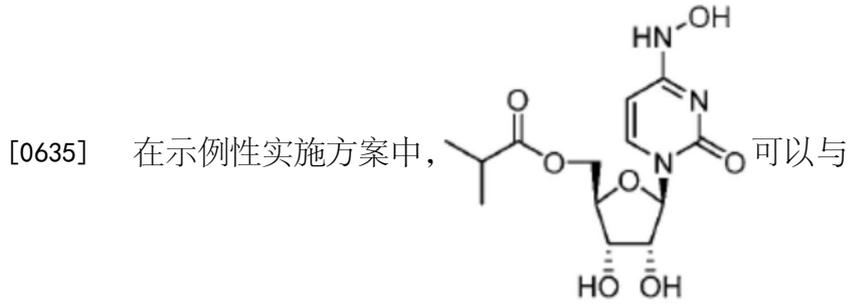
[0633] 在示例性实施方案中, 示例性化合物和药物组合物可以与

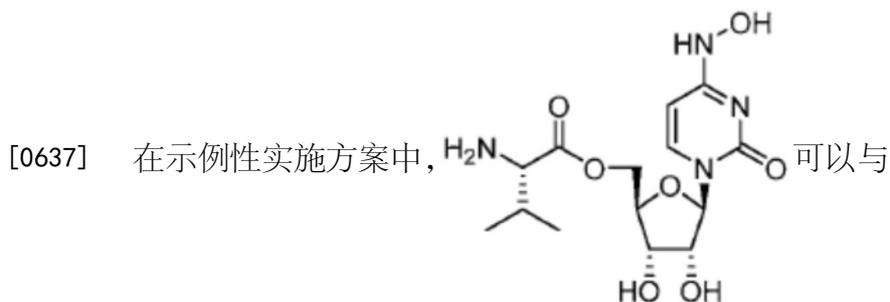


及其衍生物和前药组合施用。

[0634] 在示例性实施方案中, 其衍生物和前药可以与







[0638] 实施例

[0639] 描述以下实施例以说明根据所公开的主题的组合物、方法和结果。这些实施例不旨在包括本文公开的主题的所有方面,而是用于说明代表性的方法、组合物和结果。这些实施例不旨在排除本发明的等同方案和变化方案,这对本领域技术人员是明显的。

[0640] 已经做出努力以确保关于数字(例如,量、温度等)的准确性,但是应考虑一些错误和偏差。除非另外指出,否则份是重量份。有许多反应条件的变化和组合,例如组分浓度、温度、压力和其他可以用于优化产品纯度和由所述的过程获得的产率的反应范围和条件。仅会需要合理的和例行的实验以优化该工艺条件

[0641] 除非另有说明,否则所有化学反应均在氮气气氛下在烘箱干燥的玻璃器皿中进行。化学品和溶剂均为试剂级,并从商业供应商(通常为Aldrich、Fisher、Acros、Carbosynth Limited和Oakwood Chemical)购买,并按原样使用,除非另有说明。特别是, EIDD-1910、EIDD-1993和EIDD-2003购自Carbosynth Limited。在所有情况下,用于反应的溶剂(四氢呋喃、甲醇、乙腈、二氯甲烷、甲苯、吡啶、二甲基甲酰胺) $\geq 99.9\%$ 无水。除非另有说明,否则所有反应之后进行薄层层析法(TLC)确认完成。TLC分析在硅胶上进行,使用UV灯(254nm)照射或用 KMnO_4 染色并加热。使用购自Teledyne Isco的40微米至60微米(粒度为 60\AA) RediSep R_f 硅胶作为固定相进行手动快速柱层析。在Teledyne Isco CombiFlash Companion上进行自动梯度快速柱层析;使用预填充的RediSep R_f 硅胶作为固定相进行正相分离,并使用预填充的RediSep $R_f\text{C}_{18}$ 高性能金固定相进行反相分离。使用离子交换层析进行三磷酸酯纯化,用DEAE(二乙氨基乙基) Sephadex A-25作为固定相,含水TEAB(三乙基碳酸氢氨)作为流动相。

[0642] ^1H NMR谱在Varian 400MHz仪器上测量,并使用MestReNova软件(版本9.0.1)进行处理。测量相对于适当溶剂峰的化学位移: CDCl_3 ($\delta 7.27$)、 DMSO-d_6 ($\delta 2.50$)、 CD_3OD ($\delta 3.31$)、 D_2O ($\delta 4.79$)。以下缩写用于描述耦合:s=单峰、d=双重峰、t=三重峰、q=四重峰、p=五重峰、m=多重峰、br=宽峰。在Varian仪器上以100MHz测量相对于适当溶剂峰的化学位移的 ^{13}C NMR谱: CDCl_3 ($\delta 77.0$)、 DMSO-d_6 ($\delta 39.5$)、 CD_3OD ($\delta 49.0$)。在Varian仪器上以376MHz测量

^{19}F 光谱,在Varian仪器上以162MHz测量 ^{31}P 光谱。使用相同溶剂中相应的 ^1H NMR光谱的绝对参考函数,通过MestReNova软件对 ^{19}F 谱、 ^{31}P 谱和 ^{13}C 谱(仅在 D_2O 中)的化学位移进行校正。

[0643] 使用Agilent 1200系列LC(254nm处UV吸收检测器)、使用Zorbax Eclipse XDB C_{18} 4.6x50mm、3.5微米柱,用MeOH/水混合物洗脱(通常95/5等度)和Agilent 6120LCMS四极仪器进行标称(低分辨率)液相色谱/质谱分析。由埃默里大学质谱中心用Thermo LTQ-FTMS使用ALT或ESI进行高分辨率质谱分析。

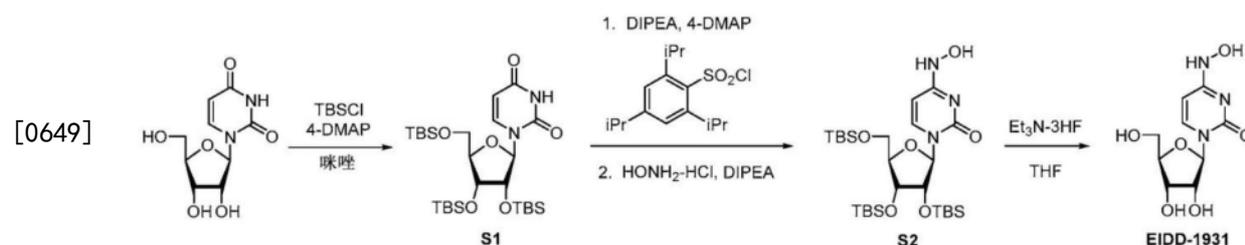
[0644] 实施例1:N4-羟基胞苷或1-(3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-

[0645] 基)-4-(羟氨基)嘧啶-2-酮(EIDD-1931)的合成

[0646] 通过全硅烷化作用保护尿苷,然后通过受阻芳基磺酰基激活核碱基的4位(见图1)。用羟胺取代该基团以组装N-4-羟基部分。使用任意数量的可用氟化物源进行全面脱保护,得到目标产物。

[0647] 化合物可以由胞苷通过在pH调节的羟胺溶液中加热而一步制备。尽管路线更短,但该路线趋于产生较低的收率,并且需要通过反相快速柱层析进行纯化,这限制它用于制备较少的量。

[0648] 另一种合成路线如下所示。



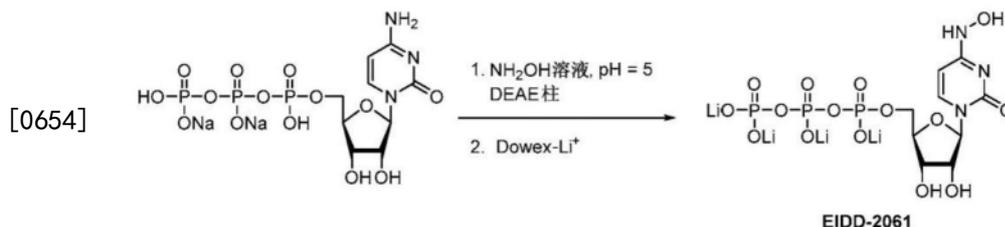
[0650] 在配有顶置式搅拌器和氮气入口的2L三颈烧瓶中加入尿苷(25g, 102mmol)和1L二氯甲烷。将所得溶液冷却至 0°C ,并依次加入4-DMAP(1.251g, 10.24mmol)和咪唑(27.9g, 409mmol)。在10分钟内加入TBSCl(61.7g, 409mmol),并将得到的混合物温热至环境温度并搅拌18小时。将水(300mL)加入反应混合物中,并在室温下搅拌2小时,分离各层,并将含水层用另外的二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水($1 \times 300\text{mL}$)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到75g澄清的无色油。通过快速层析纯化(在己烷中5%至20%梯度的EtOAc),得到澄清的无色油S1(45g, 75%),其在真空中干燥后固化: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.09(s, 1H), 8.02(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.87(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.67(dd, $J=8.1, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.07(q, $J=3.8, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.98(dd, $J=11.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.75(dd, $J=11.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 0.94(s, 9H), 0.90(s, 9H), 0.88(s, 9H), 0.13(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.06(s, 3H)。

[0651] 在1L圆底烧瓶中装入S1(28g, 47.7mmol)和二氯甲烷(700mL)。使用冰浴将溶液冷却至 0°C ;依次添加4-DMAP(0.583g, 4.77mmol)和N,N-二异丙基乙胺(41.7mL, 239mmol)。将2,4,6-三异丙基苯-1-磺酰氯(28.9g, 95mmol)缓慢添加到烧瓶中,加完后,将烧瓶温热至环境温度并搅拌18小时。用冰浴将深橙色溶液冷却至 0°C ,并通过注射器添加N,N-二异丙基乙胺(24.66g, 191mmol),然后立刻添加全部固体盐酸羟胺(13.26g, 191mmol)。将混合物温热至室温,并搅拌3小时。用水(200mL)淬灭反应,并分离得到的层。将含水层用二氯甲烷(200mL)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到深橙色油。通过快速层析纯化(在己烷中15%至50%梯度的EtOAc),得到油S2(19.8g, 两步后

69%),其在真空中干燥后固化为半固体: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.15(s, 1H), 6.31(s, 1H), 5.91(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.56(dd, $J=8.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.07(m, 2H), 4.02(m, 1H), 3.91(dd, $J=11.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.73(dd, $J=11.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 0.95(s, 9H), 0.92(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.12(s, 6H), 0.098(s, 3H), 0.083(s, 3H), 0.063(s, 3H), 0.057(s, 3H); LRMS m/z 602.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0652] 在50L圆底烧瓶中装入S2(23.3g, 38.7mmol)和THF(50mL)。立刻添加全部三乙胺三氟化氢(6.30mL, 38.7mmol),并将混合物在环境温度下搅拌18小时。将混合物在减压下浓缩,并将残留物溶解在最少量的MeOH中,将该溶液缓慢地添加到含有快速搅拌的二氯甲烷(500mL)的锥形烧瓶中,以沉淀产物;将混合物在室温下搅拌15分钟。通过真空过滤收集磨碎的固体,并用二氯甲烷和乙醚洗涤。真空干燥固体,得到标题化合物(7.10g, 71%),其为白色固体: ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.16(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.86(d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 5.59(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.04(m, 2H), 3.93(q, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 3.77(dd, $J=12.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.68(dd, $J=12.1, 2.9\text{Hz}$, 1H); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95(s, 1H), 9.46(s, 1H), 7.02(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.71(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.54(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 5.02(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.98(t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.95(q, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 3.89(td, $J=4.9\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.75(q, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 3.50(qdd, $J=11.9\text{Hz}, 5.2\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR(101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.0, 143.9, 130.5, 98.89, 87.1, 85.0, 72.8, 70.8, 61.8。LRMS m/z 260.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

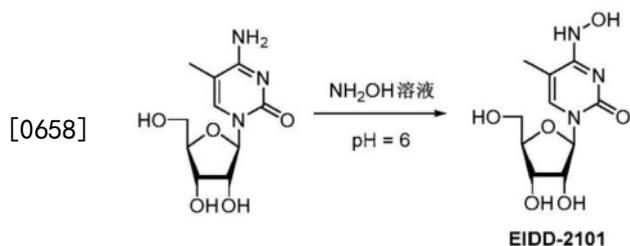
[0653] 实施例2:EIDD-2061的合成



[0655] 在可密封的压力管中装入搅拌棒、胞苷三磷酸二钠盐(0.137g, 0.260mmol)和调节至 $\text{pH}=5$ 的2N羟胺水溶液(2.0mL, 4.0mmol)。混合试剂后,测量溶液的 pH ($\text{pH}=3$),再滴加10重量%的NaOH水溶液以将溶液重新调节至 $\text{pH}=5$ 。将管密封并在 55°C 下搅拌加热5小时。将混合物冷却至室温,打开密封管,并添加100mM三乙基碳酸氢铵(TEAB)(2mL)的溶液。将管的内容物转移至圆底烧瓶中,并通过旋转蒸发浓缩。将粗物质溶于100mM TEAB中,并在DEAE上进行层析,然后冻干产物,得到目标产物的三乙铵盐。

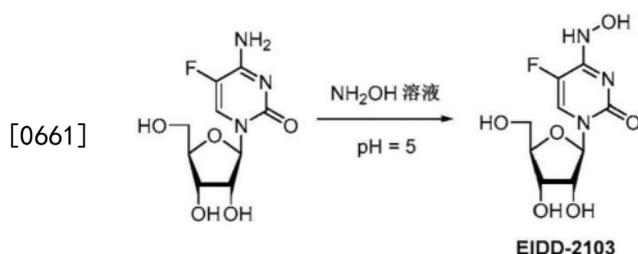
[0656] 用5CV水冲洗新鲜制备的Dowex(Li^+ 形式)的离子交换柱(17mL CV)。将制备的三乙铵盐溶解在水中,并通过离子交换柱洗脱。合并含有产物的级分并冻干,得到标题化合物(0.030g, 22%),其为蓬松的棕褐色固体: ^1H NMR(400MHz, D_2O) δ 7.19(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.95(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.82(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.34(m, 2H), 4.24-4.10(m, 3H); ^{31}P NMR(162MHz, D_2O) δ -8.5(br s), -11.2(d, $J=19.6\text{Hz}$), -22.0(t, $J=19.3\text{Hz}$); LRMS m/z 498.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0657] 实施例3:EIDD-2101的合成



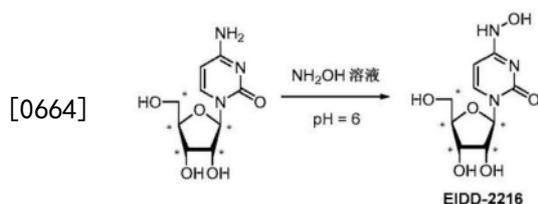
[0659] 将pH为6的5-甲基胞苷(0.257g, 1.00mmol)的2N羟胺水溶液(8mL, 16.0mmol)在密封管中加热至55℃, 搅拌5小时。将溶液冷却至室温, 转移至圆底烧瓶中, 通过旋转蒸发浓缩, 并与MeOH(2×20mL)共蒸发。将粗残留物溶解在MeOH中, 并固定在硅胶上。快速层析(在DCM中2%至10%梯度的MeOH), 得到标题化合物(140mg, 51%), 其为浅紫色固体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 6.99 (s, 1H), 5.86 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.93 (q, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J=12.1\text{Hz}$, 2.8Hz, 1H), 3.70 (dd, $J=12.1\text{Hz}$, 3.4Hz, 1H), 1.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 152.0, 146.6, 128.4, 108.4, 89.4, 86.1, 74.4, 71.8, 62.8, 12.9; 对于 $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_3$ HRMS计算的 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.10336, 实际值: 274.10350。

[0660] 实施例4: EIDD-2103的合成



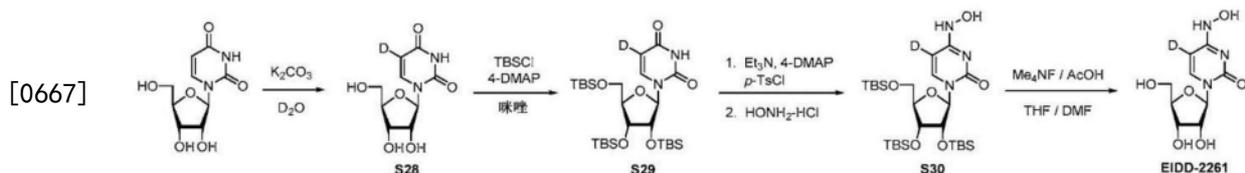
[0662] 制备2N盐酸羟胺(1.11g, 16.0mmol)在水(8mL)中的溶液, 并用少量的NaOH水溶液(10重量%)调节至pH=5。将该溶液和5-氟胞苷(0.261g, 1.00mmol)装入可密封的压力管中, 将烧瓶密封, 并在55℃下搅拌加热16h。将混合物冷却至室温, 转移至圆底烧瓶中, 并通过旋转蒸发浓缩。将粗物质悬浮在MeOH中并固定在硅藻土上。自动进行快速层析(40g柱, 在DCM中0%至20%梯度的MeOH), 得到600mg半纯的粉红色固体。将该固体溶解在2mL水中, 并自动进行反相层析(43g柱, 在水中5%至100%梯度的MeOH), 得到目标产物, 其不含有机杂质和无机杂质。将固体溶解在水中, 在干冰/丙酮浴中冷冻并冻干, 得到标题化合物(0.066g, 0.238mmol, 收率24%), 其为白色絮状固体。 ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.87 (dd, $J=5.5\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 4.26 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.19 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.07 (q, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 3.85 (dd, $J=12.8\text{Hz}$, 3.1Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=12.7\text{Hz}$, 4.2Hz, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, D_2O) δ 150.0, 139.7, 137.4, 115.6 (d, $J=36.1\text{Hz}$), 88.0, 84.2, 72.8, 69.8, 61.0; ^{19}F NMR (376MHz, D_2O) δ -164.70 (d, $J=7.6\text{Hz}$); 对于 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FN}_3\text{O}_6$ HRMS计算的 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.07829, 实际值: 278.07848。

[0663] 实施例5: EIDD-2216的合成



[0665] 制备5N盐酸羟胺(4.71g,67.8mmol)在水(13.5mL)中的溶液,并用少量的NaOH水溶液(10重量%)调节至pH=6。将该溶液和[1',2',3',4',5'-¹³C₅]胞苷(0.661g,2.26mmol)装入可密封的压力管中,将烧瓶密封,并在37℃下搅拌加热16h。将混合物冷却至室温,转移至圆底烧瓶中,并通过旋转蒸发浓缩。将粗物质溶解在水中,自动进行反相快速层析(240g C₁₈柱,在水中0%至100%梯度的乙腈),除去大部分杂质,得到1.4g湿固体。将该固体溶解在水中,并且自动进行第二次反相层析(240g C₁₈柱,在水中0%至100%梯度的乙腈),除去更多杂质,得到400mg半纯的物质。将物质溶解在MeOH中并固定在硅藻土上。自动进行快速层析(24g柱,在二氯甲烷中5%至25%梯度的MeOH),得到200mg接近纯的产物。将固体溶解在水中,并自动进行最终的反相层析(48g C₁₈柱,在水中0%至100%梯度的乙腈),得到目标产物,其不含有有机杂质和无机杂质。将固体溶解在水中,在干冰/丙酮浴中冷冻并冻干,得到标题化合物(0.119g,20%),其为浅紫色絮状固体,通过NMR/LCMS分析纯度约为95%:¹H NMR(400MHz,D₂O) δ7.03(dd,J=8.2Hz,2.2Hz,1H),5.82(ddd,J=167.5Hz,5.3Hz,2.9Hz,1H),5.70(d,J=8.2Hz,1H),4.47-4.30(br m,1H),4.23-4.03(br m,1H),4.00-3.80(br m,2H),3.65-3.50(br m,1H);¹³C NMR(100MHz,D₂O) δ151.3,146.6,131.3,98.7,87.9(dd,J=43.1Hz,4.0Hz),84.0(dd,J=41.5Hz,38.0Hz),72.5(dd,J=43.3Hz,37.8Hz),69.8(td,J=37.9Hz,3.9Hz),61.1(d,J=41.5Hz);LRMS m/z 265.1[M+H]⁺。

[0666] 实施例6:EIDD-2261的合成



[0668] 在可密封的压力管中装入尿苷(1.00g,4.09mmol)、K₂CO₃(0.679g,4.91mmol)和氧化氘(8.2mL)。将混合物用氮气吹扫15分钟,将管密封,并将内容物在95℃下搅拌加热16小时。将混合物冷却至室温,将管开封,并将混合物转移至圆底烧瓶中并通过旋转蒸发浓缩。将所得粗产物与MeOH(×3)共蒸发以除去水。NMR分析显示在核碱基的5位上氘的掺入率>95%。浅棕色固体S28(1.00g,100%)不经进一步纯化用于下一步:¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.76(s,1H),5.88(d,J=4.2Hz,1H),4.17-4.12(m,2H),4.00-3.96(m,1H),3.84(dd,J=12.3Hz,2.8Hz,1H),3.72(dd,J=12.3Hz,3.5Hz,1H);¹³C NMR(100MHz,CD₃OD) δ185.6,177.4,160.4,141.1,91.8,85.8,75.9,71.2,62.4。

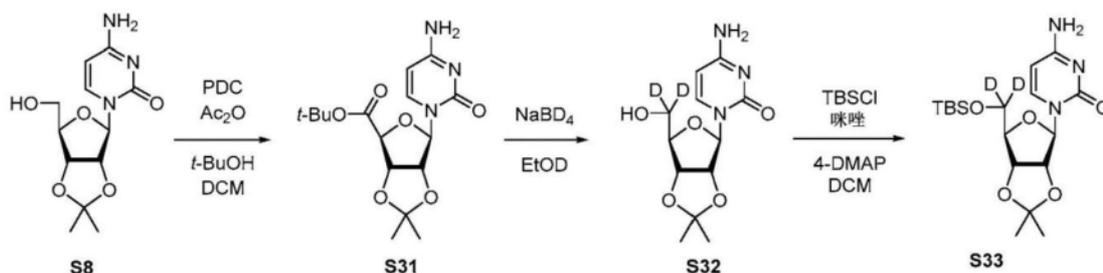
[0669] 在氮气下,在圆底烧瓶中装入S28(1.00g,4.09mmol)和二氯甲烷(8mL)。将所得溶液冷却至0℃,并立刻添加全部4-DMAP(0.050g,0.408mmol)和咪唑(1.11g,16.3mmol)。立刻添加全部固体TBSCl(2.15g,14.3mmol),将混合物温热至环境温度,并搅拌16小时。将水(25mL)添加到反应混合物中,分离各层,并用二氯甲烷(2×25mL)萃取含水层。用盐水(1×25mL)洗涤合并的有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤并通过旋转蒸发浓缩。自动进行快速层析(40g柱,在己烷中0%至35%梯度的EtOAc),得到灰白色泡沫S29(2.52g,84%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.08(br s,1H),8.03(s,1H),5.89(d,J=3.6Hz,1H),4.12-4.06(m,3H),3.99(dd,J=11.5Hz,1.8Hz,1H),3.76(d,J=12.0Hz,1H),0.96(s,9H),0.92(s,9H),0.90(s,9H),0.14(s,3H),0.13(s,3H),0.10(s,3H),0.09(s,3H),0.08(s,3H),0.07(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ163.7,150.3,140.3,89.0,84.3,76.1,70.5,61.6,26.0(3C),25.8

(3C), 25.7(3C), 18.4, 18.3, 17.9, -4.2, -4.6, -4.8, -4.9, -5.4, -5.6; 对于 $C_{27}H_{54}DN_2NaO_6Si$ HRMS计算的 $[M+Na]^+$: 610.32446, 实际值: 610.32482。

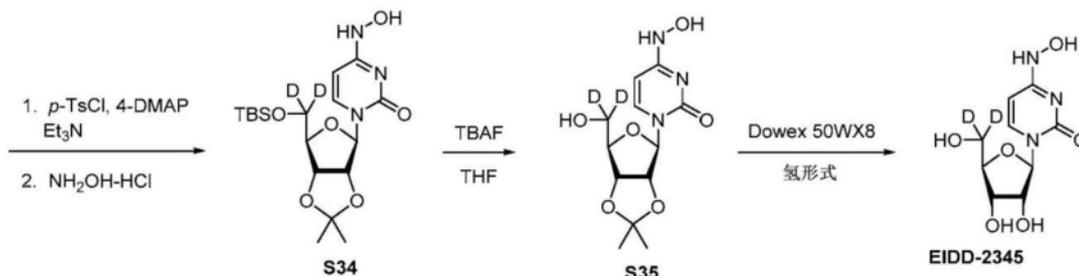
[0670] 在氮气下, 在 $0^{\circ}C$ 下向搅拌的S29(0.840g, 1.43mmol)在乙腈(14.3mL)中的溶液依次添加对甲苯磺酰氯(0.545g, 2.86mmol)、4-DMAP(0.175g, 1.43mmol)和三乙胺(0.80mL, 5.71mmol)。将混合物在 $0^{\circ}C$ 下搅拌2.5h, 此时立刻添加全部的固体盐酸羟胺(0.993g, 14.3mmol)。将混合物在 $50^{\circ}C$ 下加热3天, 然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释, 然后用水($2 \times 100mL$)和盐水($1 \times 100mL$)洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并通过旋转蒸发浓缩。自动进行快速层析(40g柱, 在己烷中5%至35%梯度的EtOAc), 得到起始物质和目标产物的混合物。自动进行第二次快速层析(24g柱, 在己烷中10%至40%梯度的EtOAc), 得到灰白色泡沫S30(0.332g, 39%): 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.37(br s, 1H), 5.92(d, $J=4.6Hz$, 1H), 4.10-4.05(m, 2H), 4.04-4.00(m, 1H), 3.91(dd, $J=11.6Hz, 2.4Hz$, 1H), 3.73(dd, $J=11.6Hz, 1.8Hz$, 1H), 0.95(s, 9H), 0.92(s, 9H), 0.89(s, 9H), 0.12(s, 6H), 0.10(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.06(s, 3H), 0.05(s, 3H)。

[0671] 在氮气下, 在 $0^{\circ}C$ 下向圆底烧瓶中加入S30(0.332g, 0.551mmol)、四甲基氟化铵(0.196g, 2.64mmol)、THF(8.25mL)和DMF(2.75mL)。通过注射器立刻添加全部乙酸(0.157mL, 2.75mmol)。将混合物温热至 $45^{\circ}C$, 并搅拌加热4天, 然后通过旋转蒸发浓缩。自动进行快速层析(40g柱, 在DCM中0%至20%梯度的MeOH), 得到标题化合物(0.106g, 74%), 其为白色固体。最终NMR分析显示在核碱基的5位上氘的掺入率 $>95\%$ 。 1H NMR(400MHz, D_2O) δ 7.16(s, 1H), 5.85(d, $J=5.6Hz$, 1H), 4.14(t, $J=5.5Hz$, 1H), 4.10(dd, $J=5.6Hz, 3.8Hz$, 1H), 3.93(q, $J=3.4Hz$, 1H), 3.77(dd, $J=12.2Hz, 2.9Hz$, 1H), 3.68(dd, $J=12.2Hz, 3.4Hz$, 1H); ^{13}C NMR(100MHz, CD_3OD) δ 151.8, 146.3, 132.1, 89.7, 86.1, 74.6, 71.8, 62.8; 对于 $C_9H_{13}DN_3O_6$ HRMS计算的 $[M+H]^+$: 261.09399, 实际值: 261.09371。

[0672] 实施例7:EIDD-2345的合成



[0673]



[0674] 在氮气下, 在室温下, 在圆底烧瓶中装入S8(3.13g, 11.0mmol)和二氯甲烷(75mL)。在室温下, 向该搅拌混合物中依次加入重铬酸吡啶盐(8.28g, 22.0mmol)、乙酸酐(10.4mL, 110mmol)和叔丁醇(21.1mL, 220mmol)。将混合物在室温下搅拌22小时, 然后用水($1 \times 75mL$)

洗涤。用二氯甲烷(2×75mL)萃取含水层,并用盐水(1×100mL)洗涤合并的有机层,在Na₂SO₄上干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。将获得的残留物溶解在EtOAc中,并通过硅藻土塞过滤,然后用EtOAc洗涤。通过旋转蒸发浓缩滤液,并自动进行快速层析(120g柱,在己烷中40%至80%梯度的EtOAc),得到灰白色泡沫S31(3.10g,72%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(br s,1H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),5.76(dd,J=8.0Hz,2.3Hz,1H),5.59(s,1H),5.27(dd,J=6.0Hz,1.8Hz,1H),5.19(d,J=6.0Hz,1H),4.62(d,J=1.8Hz,1H),1.56(s,3H),1.48(s,9H),1.39(s,3H)。

[0675] 在氮气下,在室温下向S31(2.61g,7.37mmol)在EtOD(75mL)中的搅拌溶液中一次性添加NaBD₄(1.234g,29.5mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,加热至55℃持续6小时,然后在室温下搅拌过夜。将混合物冷却至0℃,并用AcOD淬灭过量的试剂。通过旋转蒸发浓缩混合物,得到粗S32(2.57g),其无需进一步纯化直接用于下一步。

[0676] 在0℃下向粗S32(2.00g不纯物质,5.74mmol)在二氯甲烷(70mL)中的搅拌悬浮液中添加固体咪唑(1.90g,27.9mmol)和4-DMAP(0.171g,1.40mmol)。添加固体叔丁基二甲氯硅烷(2.11g,14.0mmol),并将混合物温热至室温并搅拌4天。依次用水和盐水(各1×70mL)洗涤混合物,在Na₂SO₄上干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。自动进行快速层析(120g柱,在己烷中0%至35%梯度的EtOAc),得到S33(1.42g,66%,2步后66%),其为白色固体:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.30(br s,1H),7.72(m,1H),5.99(d,J=2.8Hz,1H),5.69(dd,J=8.2Hz,2.3Hz,1H),4.77(dd,J=6.1Hz,2.9Hz,1H),4.69(dd,J=6.2Hz,2.8Hz,1H),4.33(d,J=3.0Hz,1H),1.60(s,3H),1.37(s,3H),0.91(s,9H),0.11(s,3),0.10(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ162.7,149.9,140.5,114.1,102.1,91.9,86.5,85.4,80.3,27.4,25.9(3C),25.4,18.4,-5.4,-5.5;对于C₁₈H₂₉D₂N₂O₆Si HRMS计算的[M+H]⁺:401.20714,实际值:401.20663。

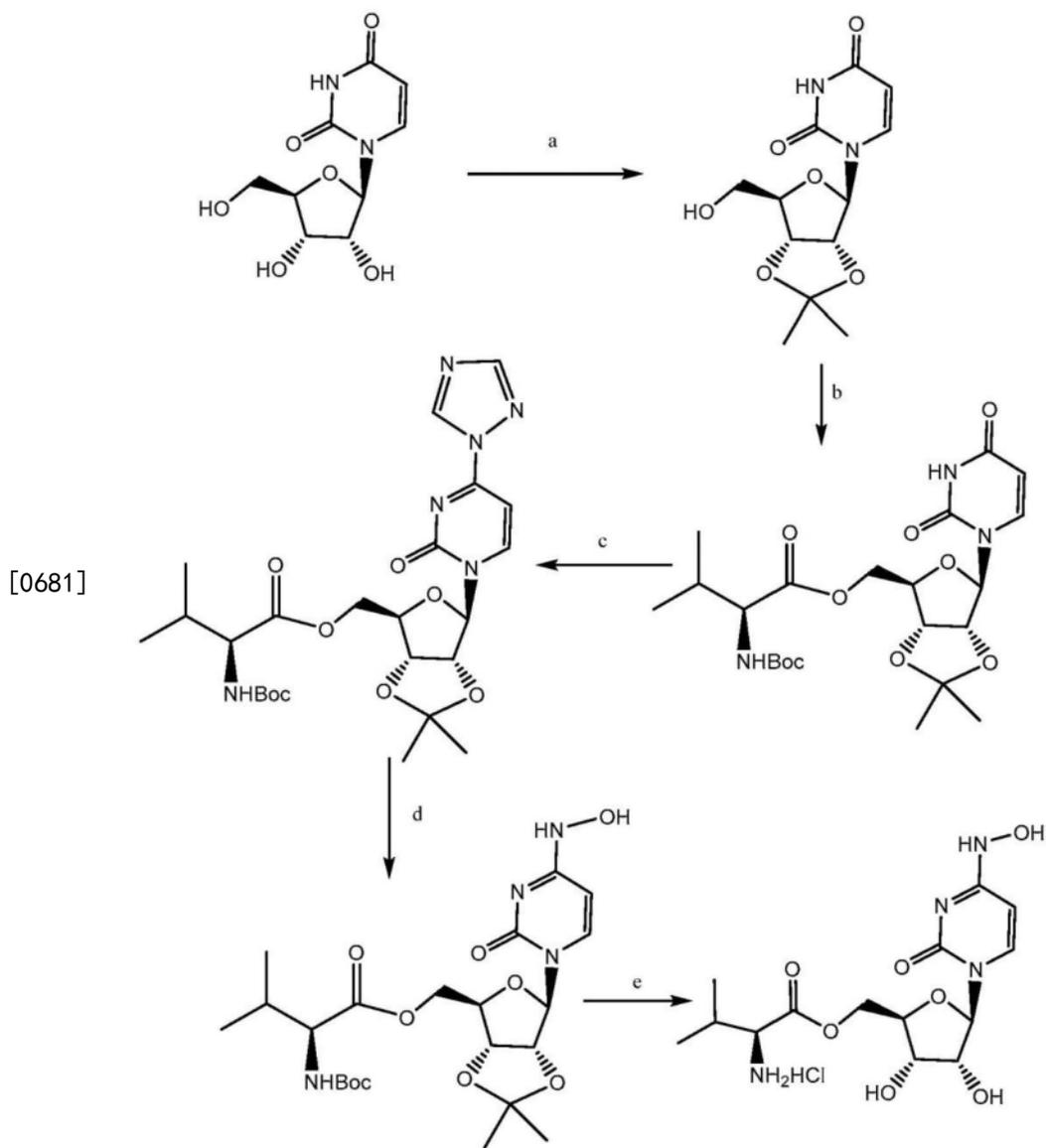
[0677] 在氮气下,在0℃下向搅拌的S33(1.42g,3.55mmol)在乙腈(35mL)中的溶液依次添加对甲苯磺酰氯(1.35g,7.09mmol)、4-DMAP(0.433g,3.55mmol)和三乙胺(9.88mL,70.9mmol)。在0℃下搅拌所得混合物2.5小时。添加盐酸羟胺(2.46g,35.5mmol),并将混合物在50℃下搅拌加热2天。将混合物重新冷却至室温,并用EtOAc(100mL)稀释,然后用水(2×50mL)和盐水(1×50mL)洗涤,在Na₂SO₄上干燥,过滤,并通过旋转蒸发浓缩。自动进行快速层析(120g柱,在二氯甲烷中1%至3.5%梯度的甲醇),得到灰白色固体S34(0.416g,28%):¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(br s,1H),7.00(m,1H),5.97(d,J=3.1Hz,1H),5.58(d,J=8.2Hz,1H),4.77(dd,J=6.2Hz,3.2Hz,1H),4.68(dd,J=6.3Hz,3.2Hz,1H),4.22(d,J=3.2Hz,1H),1.59(s,3H),1.36(s,3H),0.92(s,9H),0.11(s,3H),0.10(s,3H);¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ149.0,145.4,131.4,114.1,98.3,90.8,85.5,84.5,80.2,27.4,25.9(3C),25.5,18.4,-5.4,-5.5;C₁₈H₂₉D₂N₃O₆Si HRMS计算的[M+H]⁺:416.21804,实际值:416.21827。

[0678] 在氮气下,在0℃下向S34(0.416g,1.00mmol)的THF(5mL)搅拌溶液中添加1.0M TBAF的THF溶液(1.50mL,1.5mmol),并将所得混合物保持在0℃下24小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物,并进行自动快速层析(40g色谱柱,在二氯甲烷中0%至8%梯度的甲醇),得到白色固体S35(0.257g,85%):¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.02(m,1H),5.81(d,J=3.2Hz,1H),5.58(d,J=8.2Hz,1H),4.86(dd,J=6.4Hz,3.2Hz,1H),4.79(dd,J=6.5Hz,3.6Hz,

1H), 4.09 (d, J=3.7Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 151.3, 146.2, 133.4, 115.2, 99.4, 92.9, 87.2, 84.9, 82.1, 27.6, 25.6; 对于 $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{N}_3\text{O}_6$ HRMS 计算的 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302.13157, 实际值: 302.13130。

[0679] 在室温下向搅拌的S35 (0.140g, 0.465mmol) 在甲醇 (8.4mL) 和水 (0.93mL) 中的溶液中添加Dowex 50WX8氢形式 (0.30g), 并将混合物在室温下搅拌24小时。过滤反应混合物, 并通过旋转蒸发浓缩滤液。自动进行快速层析 (40g柱, 在二氯甲烷中5%至20%梯度的甲醇), 得到标题化合物 (0.050g, 41%), 其为灰白色固体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.17 (m, 1H), 5.86 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.60 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.15 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.11 (dd, J=5.6Hz, 3.5Hz, 1H), 3.94 (d, J=3.8Hz, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, CD_3OD) δ 151.8, 146.3, 132.2, 99.3, 89.7, 86.0, 74.6, 71.7, 对于 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{D}_2\text{N}_3\text{O}_6$ HRMS 计算的 $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.08571, 实际值: 260.08578。

[0680] 实施例8:EIDD-2898的合成



[0682] 试剂和条件:a) 丙酮, H_2SO_4 , 2,2-DMP, 室温, 12小时, 80-85%; b) Boc-L-Val-OH, DCC, DMAP, DCM, 室温, 5-6小时; c) 1,2,4-三唑, POCl_3 , 三乙胺, MeCN; d) 50% NH_2OH 的水溶液,

MeCN;e) 浓HCl, MeOH, 室温, 24小时

[0683] 在2L三颈RBF中装入1-[(3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]嘧啶-2,4-二酮(61.4g, 251.43mmol)和丙酮(1400mL)。将所得浆液在室温下搅拌,并添加硫酸(2mL)。继续搅拌过夜。用100mL的三甲胺将澄清的无色溶液淬灭/调节至碱性pH。减压浓缩粗溶液,得到浅黄色油。将残留物溶解在600mL的EtOAc中,并用水×2、碳酸氢盐×2、水、盐水×2洗涤,并用硫酸钠干燥。将无色溶液在减压下浓缩,得到1-[(3aR,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-4-基]嘧啶-2,4-二酮(45g),其为白色固体。

[0684] 在200mL RBF中装入1-[(3aR,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-4-基]嘧啶-2,4-二酮(2.36g, 8.3mmol)和DCM(50mL)。搅拌反应直至形成溶液。然后,添加(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸(2.16g, 9.96mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.1g, 0.8300mmol)。用冰浴将反应冷却至0℃。缓慢添加N,N'-二环己基碳二亚胺(2.06g, 9.96mmol)的DCM溶液。使反应混合物温热至室温。通过TLC(EtOAc)监测。

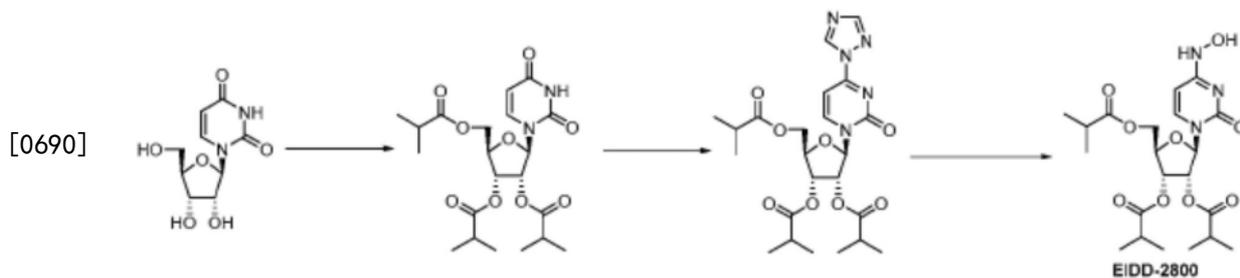
[0685] 约1小时后形成沉淀物(DCU),3小时后未检测到起始物质。滤出固体,并用EtOAc冲洗。滤液用水、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到白色胶黏固体。用醚磨碎黏性固体,并过滤以除去固体。减压浓缩滤液,得到约8g黏稠的油。通过SGC纯化产物,合并级分6至25,减压浓缩,得到[(3aR,6R,6aR)-4-(2,4-二氧嘧啶-1-基)-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃[3,4-d][1,3]二氧-6-基]甲基(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸酯(3.8g, 7.8592mmol, 收率94.667%),在真空干燥后其为泡沫状白色固体。

[0686] 将1,2,4-三唑溶解在无水乙腈中,在室温下搅拌30分钟后,将反应混合物冷却至0℃,滴加POCl₃并继续搅拌2小时。2小时后,滴加三乙胺,并继续搅拌1小时,将反应混合物缓慢升至室温,并将来自上述反应的尿苷衍生的底物作为乙腈溶液加入。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,减压除去溶剂,溶解在DCM中,并用水萃取。有机层用无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。粗产物通过快速柱层析纯化。

[0687] 向底物在乙腈(10mL/gm)的溶液中滴加50%的羟胺水溶液,在室温下搅拌2小时至3小时。反应完成后,减压除去溶剂,并将粗产物通过快速柱层析纯化,使用己烷和EtOAc作为洗脱剂。

[0688] 将1g底物溶解在20mL甲醇中,用2mL浓HCl(36%)处理,并在3小时至4小时后观察到完成30%。添加另外的5mL浓HCl,并搅拌过夜。反应完成后,除去溶剂,将粗产物溶解在少量甲醇中,并在搅拌下滴加过量的二乙醚,将产物从溶液中沉淀,使其沉降,倾析醚,并添加新鲜的醚,搅拌、沉降并倾析,重复相同的过程两次。倾析醚后,将固体通过旋转蒸发仪和高真空干燥,得到自由流动的白色固体。醚被困在固体中,难以除去。将固体溶解在甲醇中,蒸发并干燥,得到无色泡沫,其仍然保留甲醇。将泡沫溶解在水中,观察到紫色溶液。通过使用水和乙腈的反相ISCO柱层析纯化紫色溶液。减压下蒸发含有产物的级分,冻干,得到无色固体。

[0689] 实施例9:EIDD-2800的合成

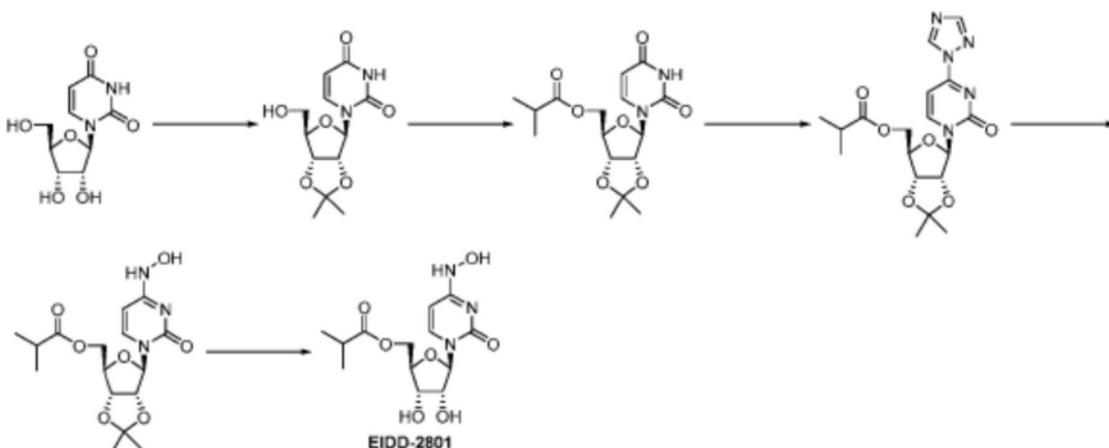


[0691] 在配有顶置式搅拌器、温度探针和加料漏斗的1L三颈圆底烧瓶中装入尿苷 (25g, 102.38mmol) 和乙酸乙酯 (500mL)。将白色浆液在环境温度下搅拌, 同时将三乙胺 (71.39mL, 511.88mmol) 和DMAP (0.63g, 5.12mmol) 添加到混合物中。将浆液在冰浴中冷却, 并在5分钟内将异丁酸酐 (56.02mL, 337.84mmol) 缓慢添加到反应混合物中。添加期间温度上升25℃。将所得浆液在环境温度下搅拌并通过TLC监测。1小时后, 形成澄清的无色溶液, TLC显示没有起始原料。用200mL水淬灭反应, 在室温下搅拌20分钟。分离各层, 并将有机物用水 (2×100mL)、饱和的碳酸氢盐溶液 (100mL×2)、100mL水、盐水 (100mL×2) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥。过滤有机物, 并将滤液在45℃下减压浓缩, 得到黄色油。油无需进一步纯化用于下一步。

[0692] 在配有氩气入口、顶置式搅拌器和温度探针的2L三颈烧瓶中装入1H-1, 2, 4-三唑 (50.88g, 736.68mmol)、三乙胺 (114.17mL, 818.54mmol) 和MeCN (350mL)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟。添加[(2R, 3R, 4R)-5-(2, 4-二氧嘧啶-1-基)-3, 4-双(2-甲基丙酰氧基)四氢呋喃-2-基]甲基醇2-甲基丙酸酯 (46.5g, 102.32mmol) 的乙酸乙酯 (350mL) 溶液, 并使用冰浴将混合物冷却至<5℃。继续搅拌20分钟。然后, 在小于20℃的氩气下, 在15分钟内缓慢地添加三氯氧磷 (V) (14.35mL, 153.48mmol)。通过TLC (100%EtOAc) 监测反应, 在小于2小时内消耗起始原料 ($R_f=0.89$), 并且由于存在产物 ($R_f=0.78$) 而出现新的斑点。用500mL水和400mL EtOAc淬灭反应。将淬灭的反应在室温下搅拌15分钟。分离各层, 并将有机层用水 (2×100mL)、200mL的0.5N HCl和盐水 (2×100mL) 洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到[(2R, 3R, 4R)-3, 4-双(2-甲基丙酰氧基)-5-[2-氧代-4-(1, 2, 4-三唑-1-基)嘧啶-1-基]四氢呋喃-2-基]甲基醇2-甲基丙酸酯 (49g, 96.93mmol, 收率94.735%), 其为黄色油。粗物质无需进一步纯化用于下一步。

[0693] 在500mL的圆底烧瓶中装入[(2R, 3R, 4R)-3, 4-双(2-甲基丙酰氧基)-5-[2-氧代-4-(1, 2, 4-三唑-1-基)嘧啶-1-基]四氢呋喃-2-基]甲基醇2-甲基丙酸酯 (48.9g, 96.73mmol)、乙酸乙酯 (400mL) 和异丙醇 (100mL)。将反应混合物在室温下搅拌直至所有起始原料溶解。将橙色溶液用羟胺 (6.52mL, 106.41mmol) 处理, 并将得到的浅黄色溶液在室温下搅拌并通过TLC (EtOAc) 监测。1小时后未观察到起始原料。用500mL水淬灭反应, 并分离各层。有机物用100mL水、100mL×2盐水洗涤, 然后用硫酸钠干燥。过滤有机物, 并减压浓缩, 得到粗产物。将粗产物溶解在180mL的热MTBE中, 并冷却至室温。添加晶种, 并将烧瓶置于冰箱中。通过过滤收集形成的白色固体, 用最少量的MTBE洗涤, 真空干燥, 得到目标产物。

[0694] 实施例10:EIDD-2801的合成



[0696] 在1L圆底烧瓶中装入尿苷 (25g, 102.38mmol) 和丙酮 (700mL)。在室温下搅拌反应混合物。然后将浆液用硫酸 (0.27mL, 5.12mmol) 处理。在室温下继续搅拌18小时。用100mL三甲胺淬灭反应, 无需进一步纯化用于下一步。

[0697] 在1L圆底烧瓶中装入来自先前反应的反应混合物。然后添加三乙胺 (71.09mL, 510.08mmol) 和4-二甲基氨基吡啶 (0.62g, 5.1mmol)。使用冰浴冷却烧瓶, 然后缓慢添加2-甲基丙酰基2-丙酸甲酯 (17.75g, 112.22mmol)。在室温下搅拌反应混合物直至反应完成。减压下浓缩反应混合物, 并将残留物溶解在600mL乙酸乙酯中, 用饱和碳酸氢盐溶液×2、水×2和盐水×2洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到澄清的无色油。粗产物无需进一步纯化用于下一步。

[0698] 在1L的圆底烧瓶中装入上述粗产物 (36g, 101.59mmol) 和MeCN (406.37mL)。搅拌反应混合物直至所有起始原料溶解。然后, 添加1,2,4-三唑 (50.52g, 731.46mmol), 随后添加N,N-二乙基乙胺 (113.28mL, 812.73mmol)。在室温下搅拌反应混合物直至所有固体溶解。然后使用冰浴将反应冷却至0℃。缓慢添加三氯氧磷 (24.44mL, 152.39mmol)。将形成的浆液在氩气下搅拌, 同时缓慢温热至室温。然后搅拌反应直至通过TLC (EtOAc) 显示完全反应。然后通过添加100mL水淬灭反应。然后浆液变成深色溶液, 然后在减压下浓缩。将残留物溶解在DCM中, 并用水和盐水洗涤。然后将有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩。产物通过硅胶层析纯化 (2×330g柱)。收集所有含产物的级分, 并减压浓缩。

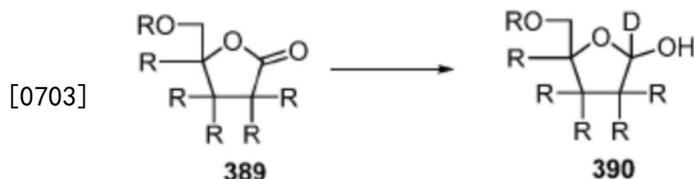
[0699] 在500mL圆底烧瓶中装入前一步骤的产物 (11.8g, 29.11mmol) 和异丙醇 (150mL)。在室温下搅拌反应混合物直至所有固体溶解。然后, 添加羟胺 (1.34mL, 43.66mmol), 并在环境温度下继续搅拌。当反应完成 (HPLC) 时, 在环境温度下在高真空下除去一些溶剂。在45℃下减压除去残留的溶剂。将得到的残留物溶解在EtOAc中, 并用水和盐水洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 并在减压下浓缩以得到油。在室温下静置形成的晶体。通过过滤收集晶体, 用乙醚×3洗涤, 真空干燥, 得到白色固体产物。

[0700] 在200mL圆底烧瓶中装入前一步骤的产物 (6.5g, 17.6mmol) 和甲酸 (100mL, 2085.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过HPLC监测反应进程。将反应混合物在42℃下减压浓缩, 得到澄清的浅粉色油。然后, 添加30mL乙醇。然后在减压下除去溶剂。将MTBE (50mL) 添加到固体中并加热。然后, 添加异丙醇并继续加热直到所有固体物质溶解 (5mL)。然后将溶液冷却并在室温下静置。约1小时后开始形成固体。通过过滤收集固体, 用MTBE洗涤, 并在真空中干燥, 得到白色固体EIDD-2801。减压下浓缩滤液, 得到黏性固体, 将

其加热溶解在少量异丙醇中。在室温下放置溶液过夜。通过过滤收集在烧瓶中形成的固体，用异丙醇和MTBE冲洗，在真空中干燥，得到另一批目标产物。

[0701] 通过加热至70℃将EIDD-2801 (25g) 溶解在250mL异丙醇中，得到澄清溶液。将温热的溶液精制过滤，并将滤液转移至具有顶置式搅拌器的2L三颈烧瓶中。将其温热至70℃，并将MTBE (250mL) 缓慢添加到烧瓶中。接种透明溶液，并在搅拌下缓慢冷却至室温18小时。将形成的EIDD-2801固体过滤并用MTBE洗涤，在50℃真空下干燥18小时。浓缩滤液，通过加热以重新溶解在50mL异丙醇和40mL MTBE中以得到澄清溶液，并使其在室温下静置以得到第二批EIDD-2801。

[0702] 实施例11:用于氘化的一般合成



[0704] 在氩气气氛下将内酯389 (0.0325mol) 添加到干燥的烧瓶中，然后溶解在干燥的THF (250mL) 中。然后将溶液冷却至-78℃，并滴加DIBAL-D的甲苯溶液 (0.065mol)。将反应在-78℃下搅拌3小时至4小时。然后通过缓慢添加水 (3mL) 淬灭反应。然后将反应物搅拌，同时温热至室温。然后将混合物用两体积的二乙醚稀释，然后倒入等体积的饱和酒石酸钠钾溶液中。分离有机层，用MgSO₄干燥，过滤，并在减压下浓缩。将残留物在二氧化硅上纯化，用己烷/乙酸乙酯洗脱。然后将所得内半缩醛390转化为乙酸盐或苯甲酸盐，并经受胞嘧啶偶联条件，然后进一步精制为N-羟基胞苷。

[0705] 实施例12: 试验方案

[0706] 对于DENV、JEV、POWV、WNV、YFV、PTV、RVFV、CHIKV、EEEV、VEEV、WEEV、TCRV、PCV、JUNV、MPRLV的筛选试验

[0707] 原发性细胞病变效应 (CPE) 降低试验。

[0708] 进行四浓度CPE抑制试验。制备96孔一次性微孔板中的融合或近融合细胞培养单层。根据每个细胞系的要求，将细胞维持在补充有FBS的MEM或DMEM中。对于抗病毒试验，使用相同的培养基，但FBS降至2%或小于2%，并补充50μg/mL庆大霉素。测试化合物以四个log₁₀最终浓度，通常为0.1μg/mL、1.0μg/mL、10μg/mL和100μg/mL或0.1μM、1.0μM、10μM和100μM来制备。病毒对照孔和细胞对照孔在每个微孔板上。同时，使用与用于测试化合物相同的方法，将已知的活性药物作为阳性对照药物进行测试。每次测试都测试阳性对照。通过首先从细胞的96孔板中除去生长培养基来设立试验。然后将测试化合物以0.1mL的体积以2X浓度施于孔中。病毒通常以0.1mL的体积，以<100 50%细胞培养感染剂量 (CCID₅₀) 置于指定用于病毒感染的孔中。将不含病毒的培养基置于毒性对照孔和细胞对照孔中。病毒对照孔的处理与病毒相似。将板在37℃和5%CO₂中孵育，直到在病毒对照孔中观察到最大的CPE。然后在5%CO₂培养箱中在37℃下用0.011%中性红将板染色约两小时。通过完全抽吸除去中性红培养基，可以用磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗细胞1次以除去残留的染料。完全除去PBS，并用50% Sorensen柠檬酸盐缓冲液/50%乙醇 (pH 4.2) 洗脱结合的中性红至少30分钟。中性红染料会渗透到活细胞中，因此红色越浓，孔中存在的活细胞数越多。使用96孔分光光度计在540nm波长处定量每个孔中的染料含量。使用Microsoft Excel基于计算机的电子表格，

将每组孔中的染料含量转换为未经处理的对照孔中存在的染料百分比。然后通过线性回归分析计算出50%有效浓度(EC_{50} , 病毒抑制)和50%细胞毒性浓度(CC_{50} , 细胞抑制)。 CC_{50} 除以 EC_{50} 的商得到选择性指数(SI)值。

[0709] 二级CPE/病毒产量减少(VYR)试验。

[0710] 该试验涉及与前几段中使用细胞的96孔微孔板的所述方法相似的方法。差别在本节中说明。测试了抑制剂对于抗病毒活性和细胞毒性的八种半 \log_{10} 浓度。在发生足够的病毒复制后,如果需要,从每个受感染的孔中提取上清液样品(合并三个复制孔),并保留该测试的VYR部分。或者,可以准备单独的板,然后将板冷冻用于VYR试验。观察到最大的CPE后,将活板用中性红染料染色。掺入的染料含量如上所述进行定量。测试的这一部分生成的数据是中性红的 EC_{50} 、 CC_{50} 和SI值。通过VYR试验进一步评估以上观察到的化合物是活性的。VYR测试直接确定测试化合物抑制病毒复制的程度。在测试化合物存在下滴定复制的病毒,并将其与来自未经处理的感染对照的病毒进行比较。通过终点稀释进行合并病毒样品的滴定(如上所述收集)。这通过在终点稀释的新鲜单层细胞上每次稀释3微孔或4微孔来滴定病毒的 \log_{10} 稀释来完成。在观察到不同的CPE(通过中性红吸收测量)后,对孔进行病毒存在或不存在的评分。绘制抑制剂浓度的 \log_{10} 与每种浓度下产生的病毒的 \log_{10} 的关系图,可以通过线性回归计算90%(一个 \log_{10})的有效浓度。用试验的部分1中获得的 EC_{90} 除以 CC_{50} ,得出该测试的SI值。

[0711] 实施例13:拉沙热病毒(LASV)的筛选试验

[0712] 原发性拉沙热病毒试验。

[0713] 制备12孔一次性细胞培养板中的融合或近融合细胞培养单层。将细胞维持在补充有10%FBS的DMEM中。对于抗病毒试验,使用相同的培养基,但FBS降至2%或小于2%,并补充1%青霉素/链霉素。测试化合物以四个 \log_{10} 最终浓度,通常为0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或0.1 μM 、1.0 μM 、10 μM 和100 μM 来制备。病毒对照和细胞对照将与每种测试化合物同时进行。此外,使用与对于病毒对照和细胞对照所述相同的实验设置,将已知的活性药物作为阳性对照药物进行测试。每次测试都测试阳性对照。通过首先从细胞的12孔板中除去生长培养基,并用0.01MOI的LASV菌株Josiah感染细胞来设立试验。细胞将被孵育90分钟:500 μL 接种物/M12孔,在37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2 下,不断摇动。除去接种物,并将细胞用培养基洗涤2次。然后将测试化合物以1mL的培养基总体积施用。在适当的时间点收集组织培养上清液(TCS)。然后,TCS将用于确定化合物对病毒复制的抑制作用。滴定在测试化合物存在下复制的病毒,并将其与来自未经处理的感染对照的病毒进行比较。为了滴定TCS,将制备连续的十倍稀释液并将其用于感染新鲜的单层细胞。将细胞用1%琼脂糖覆盖,其与2X MEM 1:1混合,其中补充有10%FBS和1%青霉素,并确定空斑数量。绘制抑制剂浓度的 \log_{10} 与每种浓度下产生的病毒的 \log_{10} 的关系图,可以通过线性回归计算90%(一个 \log_{10})的有效浓度。

[0714] 继发性拉沙热病毒试验。

[0715] 继发性试验涉及与前几段中使用12孔板的所述方法相似的方法。差别在本节中说明。如上所述感染细胞,但是这次用1%琼脂糖覆盖,其用2XMEM 1:1稀释,并补充有2%FBS和1%青霉素/链霉素,并补充有相应的药物浓度。将细胞在37 $^{\circ}\text{C}$ 和5% CO_2 下孵育6天。然后除去覆盖物,并在室温下将板用在10%缓冲的福尔马林中的0.05%结晶紫染色约二十分钟。然后将板洗涤,干燥并计数空斑数量。每组化合物稀释液中的空斑数量被换算成相对于

未经处理的病毒对照的百分比。然后通过线性回归分析计算出50%有效浓度(EC_{50} ,病毒抑制)。

[0716] 实施例14:埃博拉病毒(EBOV)和尼帕病毒(NIV)的筛选试验

[0717] 原发性埃博拉/尼帕病毒试验。

[0718] 进行四浓度空斑减少试验。制备12孔一次性细胞培养板中的融合或近融合细胞培养单层。将细胞维持在补充有10%FBS的DMEM中。对于抗病毒试验,使用相同的培养基,但FBS降至2%或小于2%,并补充1%青霉素/链霉素。测试化合物以四个 \log_{10} 最终浓度,通常为0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或0.1 μM 、1.0 μM 、10 μM 和100 μM 来制备。病毒对照和细胞对照将与每种测试化合物同时进行。此外,使用与对于病毒对照和细胞对照所述相同的实验设置,将已知的活性药物作为阳性对照药物进行测试。每次测试都测试阳性对照。通过首先从细胞的12孔板中除去生长培养基来设立试验。然后将测试化合物以0.1mL的体积以2X浓度施于孔中。病毒通常以0.1mL的体积,以约200个空斑形成单位置于指定用于病毒感染的孔中。将不含病毒的培养基置于毒性对照孔和细胞对照孔中。病毒对照孔的处理与病毒相似。将板在37°C和5% CO_2 下孵育1小时。除去病毒-化合物接种物,洗涤细胞并用1.6%黄芪胶覆盖,其用2X MEM 1:1稀释,并补充有2%FBS和1%青霉素/链霉素,并补充有相应的药物浓度。将细胞在37°C和5% CO_2 下孵育10天。然后除去覆盖物,并在室温下将板用在10%缓冲的福尔马林中的0.05%结晶紫染色约二十分钟。然后将板洗涤,干燥并计数空斑数量。每组化合物稀释液中的空斑数量被换算成相对于未经处理的病毒对照的百分比。然后通过线性回归分析计算出50%有效浓度(EC_{50} ,病毒抑制)。

[0719] 使用VYR部分的继发性埃博拉/尼帕病毒试验。

[0720] 继发性试验涉及与前几段中使用12孔板的所述方法相似的方法。差别在本节中说明。测试了抑制剂对于抗病毒活性的八种半 \log_{10} 浓度。每批评估的化合物测试一种阳性对照药物。对于该试验,细胞被病毒感染。如上所述感染细胞,但是这次用补充有2%FBS和1%青霉素/链霉素并补充有相应药物浓度的DMEM孵育。将细胞在37°C和5% CO_2 下孵育10天,每天在显微镜下观察绿色荧光细胞的数量。每天取感染的细胞上清液的等分试样,并将三个重复孔合并。然后将合并的上清液用于确定化合物对病毒复制的抑制作用。滴定在测试化合物存在下复制的病毒,并将其与来自未经处理的感染对照的病毒进行比较。为了滴定合并的病毒样品,将制备连续的十倍稀释液并用于感染新鲜的单层细胞。用黄芪胶覆盖细胞,并确定空斑数量。绘制抑制剂浓度的 \log_{10} 与每种浓度下产生的病毒的 \log_{10} 的关系图,可以通过线性回归计算90%(一个 \log_{10})的有效浓度。

[0721] 实施例15:抗登革病毒细胞保护试验

[0722] 细胞制备-在用于抗病毒试验前,将BHK21细胞(叙利亚金仓鼠肾细胞,ATCC目录号#CCL-I 0)、Vero细胞(非洲绿猴肾细胞,ATCC目录号CCL-81)或Huh-7细胞(人肝癌细胞)在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 链霉素的DMEM的T-75培养瓶中传代。在试验前一天,将细胞按1:2分开,以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法进行总细胞和活性定量。对于用于试验的细胞,细胞活性大于95%。将细胞以每孔 3×10^3 个(对于Vero细胞和Huh-7细胞为 5×10^5 个)细胞重悬于组织培养基中,并以100 μL 的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37°C/5% CO_2 下孵育过夜以允许细胞黏附。观察到单层融合约70%。

[0723] 病毒制备-从ATCC (目录号#VR-1584) 获得登革病毒2型新几内亚C菌株,并使其在LLC-MK2(猕猴肾细胞;目录号#CCL-7.1) 细胞中生长,以制备储备病毒库。从冰箱(-80℃)中取出一份在BHK21细胞中预滴定的病毒,并使其在生物安全柜中缓慢融化至室温。将病毒重悬并稀释到试验培养基(补充有2%热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的DMEM)中,使得以100μL的体积添加到每个孔中的病毒量是在感染后第6天杀死85%至95%的细胞的量。

[0724] 板格式-每个板包含细胞对照孔(仅细胞)、病毒对照孔(细胞加病毒)、每种化合物一式三份药物毒性孔(仅细胞加药物)以及一式三份实验孔(药物加细胞加病毒)。

[0725] XTT的功效和毒性-在5%CO₂培养箱中在37℃下孵育后,将测试板用四唑染料 XTT (2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-氢氧化四唑) 染色。XTT-四唑被代谢活性细胞的线粒体酶代谢为可溶性甲腈产物,从而可以快速定量分析抗病毒测试物质对病毒诱导的细胞杀伤的抑制作用。每天将XTT溶液制成RPMI 1640中的1mg/mL的储备液。在PBS中以0.15mg/mL制备吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液,并在-20℃下的黑暗中储存。在即将使用前通过每mL的XTT溶液添加40μL的PMS来制备XTT/PMS储备液。将五十微升的XTT/PMS添加到板的每个孔中,并将板在37℃下再孵育4小时。用黏性板密封剂密封板,并轻轻摇动或倒转数次以混合可溶性甲腈产物,并用Molecular Devices Vmax板读数器在450/650nm处用分光光度法读取板。

[0726] 数据分析-原始数据从Softmax Pro 4.6软件中收集,并导入到Microsoft Excel电子表格中进行分析。对于每种化合物,计算与未经处理的病毒对照相比病毒细胞病变作用降低的百分比。将药物处理的未感染细胞与单独培养基中未感染的细胞比较,计算了每种化合物的细胞对照值百分比。

[0727] 实施例16:抗RSV细胞保护试验:

[0728] 细胞制备-在用于抗病毒试验前,将HEp2细胞(人上皮细胞,ATCC目录号#CCL-23)在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、1mM丙酮酸钠、0.1mM NEAA的DMEM的T-75培养瓶中传代。在试验前一天,将细胞按1:2分开,以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法进行总细胞和活性定量。对于用于试验的细胞,细胞活性大于95%。将细胞以每孔1x10⁴个细胞重悬于组织培养基中,并以100μL的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37℃/5%CO₂下孵育过夜以允许细胞黏附。病毒制备-RSV菌株Long和RSV菌株9320从ATCC(目录号#VR-26和目录号#VR-955)获得,并使其在HEp2细胞中生长以制备储备病毒库。从冰箱(-80℃)中取出一份预滴定的病毒,并使其在生物安全柜中缓慢融化至室温。将病毒重悬并稀释到试验培养基(补充有2%热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA的DMEM)中,使得以100μL的体积添加到每个孔中的病毒量是在感染后第6天杀死85%至95%的细胞的量。将功效和毒性XTT板染色并分析,如先前对于登革细胞保护试验所述。

[0729] 实施例17:抗流感病毒细胞保护试验

[0730] 细胞制备-在用于抗病毒试验前,将MOCK细胞(犬肾细胞,ATCC目录号#CCL-34)在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、1mM丙酮酸钠、0.1mM NEAA的DMEM的T-75培养瓶中传代。在试验前一天,将细胞按1:2分分开,以确保它们在感染

时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法进行总细胞和活性定量。对于用于试验的细胞,细胞活性大于95%。将细胞以每孔 1×10^4 个细胞重悬于组织培养基中,并以100 μ L的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下孵育过夜以允许细胞黏附。

[0731] 病毒制备-流感A/PR/8/34 (ATCC#VR-95)、A/CA/05/09 (CDC)、A/NY/18/09 (CDC) 和 A/NWS/33 (ATCC#VR-219) 菌株从ATCC或疾病控制中心获得,并使其在MDCK细胞中生长以制备储备病毒库。从冰箱(-80 $^{\circ}$ C)中取出一份预滴定的病毒,并使其在生物安全柜中缓慢融化至室温。将病毒重悬并稀释到试验培养基(补充有0.5% BSA、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素、1mM丙酮酸钠和0.1mM NEAA和1 μ g/mL经TPCK处理的胰蛋白酶的DMEM)中,使得以100 μ L的体积添加到每个孔中的病毒量是在感染后第4天杀死85%至95%的细胞的量。将功效和毒性XTT板染色并分析,如先前对于登革细胞保护试验所述。

[0732] 实施例18:抗丙型肝炎病毒试验

[0733] 细胞培养-报道细胞系Huh-luc/neo-ET由ImQuest BioSciences通过特定许可协议从Ralf Bartenschlager博士(德国海德堡大学卫生研究所分子病毒学系)获得。该细胞系具有持续复制的I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/ET复制子,其包含萤火虫荧光素酶基因-泛素-新霉素磷酸转移酶融合蛋白和EMCV IRES驱动的NS3-5B HCV编码序列,其包含ET组织培养适应性突变(E1202G、T12081和K1846T)。通过在补充有10%FCS、2mM谷氨酰胺、青霉素(100 μ U/mL)/链霉素(100 μ g/mL)和IX非必需氨基酸加1mg/mL G418的DMEM中培养来扩增Huh-luc/neo-ET的原种培养物。将细胞以1:4分开,并在加250 μ g/mL G418的相同培养基中培养两代。用胰蛋白酶处理细胞,并用台盼蓝染色计数,以每孔 7.5×10^3 个细胞的细胞培养密度接种到96孔组织培养板中,并在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下孵育24小时。孵育24小时后,除去培养基,并用相同的培养基减去G418加上测试化合物替换,一式三份。每个板中的六个孔接受仅培养基作为无处理对照。将细胞在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下再孵育72小时,然后通过荧光素酶终点测量抗HCV活性。处理重复的板并平行孵育以通过XTT染色评估细胞毒性。

[0734] 细胞活性-用四唑染料XTT对经处理的细胞的细胞培养单层进行染色,以评估在化合物的存在下Huh-luc/neo-ET报道基因细胞系的细胞活性。

[0735] 根据制造商的说明(Perkin Elmer, Shelton, CT)使用britelite plus发光报道基因试剂盒通过萤光素酶活性测量来自复制子试验系统的病毒复制-HCV复制。简略地,将一小瓶briteliteplus的冻干底物溶解在10mL的britelite重构缓冲液中,并通过倒置轻轻混合。在室温下孵育5分钟后,将britelite plus试剂以每孔100 μ L的量添加到96孔板中。将板用黏合膜密封并在室温下孵育约10分钟以裂解细胞。将孔内容物转移至白色的96孔板,并使用Wallac 1450Microbeta Trilux液体闪烁计数器在15分钟内测量发光。将数据导入定制的Microsoft Excel 2007电子表格中,以确定50%的病毒抑制浓度(EC₅₀)。

[0736] 实施例19:抗副流感-3细胞保护试验:

[0737] 细胞制备-在用于抗病毒试验前,将HEp2细胞(人上皮细胞,ATCC目录号#CCL-23)在补充有10%FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素、1mM丙酮酸钠、0.1mM NEAA的DMEM的T-75培养瓶中传代。在试验前一天,将细胞按1:2分开,以确保它们在感染时处于指数生长期。使用血细胞计数器和台盼蓝染料排除法进行总细胞和活性定量。对于用于试验的细胞,细胞活性大于95%。将细胞以每孔 1×10^4 个细胞重悬于组织培养基中,并以

100 μ L的体积添加到平底微量滴定板中。将板在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下孵育过夜以允许细胞黏附。

[0738] 病毒制备-从ATCC(目录号#VR-281)获得3型副流感病毒SF4菌株,并使其在HEp2细胞中生长,以制备储备病毒库。从冰箱(-80 $^{\circ}$ C)中取出一份预滴定的病毒,并使其在生物安全柜中缓慢融化至室温。将病毒重悬并稀释到试验培养基(补充有2%热灭活的FBS、2mM L-谷氨酰胺、100U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素的DMEM)中,使得以100 μ L的体积添加到每个孔中的病毒量是在感染后第6天杀死85%至95%的细胞的量。

[0739] 板格式-每个板包含细胞对照孔(仅细胞)、病毒对照孔(细胞加病毒)、每种化合物一式三份药物毒性孔(仅细胞加药物)以及一式三份实验孔(药物加细胞加病毒)。XTT的功效和毒性-在5%CO₂培养箱中在37 $^{\circ}$ C下孵育后,将测试板用四唑染料XTT(2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-5-[(苯基氨基)羰基]-2H-氢氧化四唑)染色。XTT-四唑被代谢活性细胞的线粒体酶代谢为可溶性甲腈产物,从而可以快速定量分析抗病毒测试物质对病毒诱导的细胞杀伤的抑制作用。每天将XTT溶液制成RPMI 1640中的1mg/mL的储备液。在PBS中以0.15mg/mL制备吩嗪硫酸甲酯(PMS)溶液,并在-20 $^{\circ}$ C下的黑暗中储存。在即将使用前通过每mL的XTT溶液添加40 μ L的PMS来制备XTT/PMS储备液。将五十微升的XTT/PMS添加到板的每个孔中,并将板在37 $^{\circ}$ C下再孵育4小时。用黏性板密封剂密封板,并轻轻摇动或倒转数次以混合可溶性甲腈产物,并用Molecular Devices Vmax板读数器在450/650nm处用分光光度法读取板。

[0740] 数据分析-原始数据从Softmax Pro 4.6软件中收集,并导入到Microsoft Excel电子表格中进行分析。对于每种化合物,计算与未经处理的病毒对照相比,病毒细胞病变作用降低的百分比。将药物处理的未感染细胞与单独培养基中未感染的细胞比较,计算了每种化合物的细胞对照值百分比。

[0741] 实施例20:流感聚合酶抑制试验

[0742] 病毒制备-从Advanced Biotechnologies, Inc. (哥伦比亚, MD) 获得经纯化的流感病毒A/PR/8/34(1mL), 将其解冻并分为五等份, 在-80 $^{\circ}$ C下储存直至使用。在设立试验当天, 将20 μ L的2.5% Triton N-101添加到180 μ L的纯化病毒中。将被干扰的病毒在含有0.25% Triton和PBS的溶液中以1:2稀释。干扰提供了包含流感RNA依赖性RNA聚合酶和模板RNA的流感核糖核蛋白(RNP)的来源。将样品储存在冰上直至用于试验。

[0743] 聚合酶反应-每50 μ L聚合酶反应包含以下物质:5 μ L被干扰的RNP、100mM Tris-HCl (pH 8.0)、100mM KCl、5mM MgCl₂、1mM二硫代苏糖醇、0.25% Triton N-101、5 μ Ci的[α -³²P]GTP、100 μ M ATP、50 μ M每种(CTP, UTP)、1 μ M GTP和200 μ M腺嘌呤基(3'-5')鸟苷。为了测试抑制剂,反应中含有抑制剂,对含有阳性对照的反应(2'-脱氧-2'-氟鸟苷-5'-三磷酸酯)进行相同的反应。其他对照包含RNP+反应混合物和RNP+1% DMSO。将不含ApG引物和NTP的反应混合物在30 $^{\circ}$ C下孵育20分钟。将ApG和NTP添加到反应混合物中后,将样品在30 $^{\circ}$ C下孵育1小时,然后立即将反应转移至玻璃纤维滤板上,随后用10%三氯乙酸(TCA)沉淀。然后将板用5% TCA洗涤5次,然后用95%乙醇洗涤1次。过滤器干燥后,使用液体闪烁计数器(Microbeta)测量[α -³²P]GTP的掺入。

[0744] 板格式-除了RNP+反应混合物(仅RNP)、RNP+1% DMSO和仅反应混合物(无RNP)的一式三份样品外,每个测试板还包含三种化合物(6种浓度)的一式三份样品。

[0745] 数据分析-从Microbeta闪烁计数器中收集原始数据。放射性GTP的掺入与聚合酶活性水平直接相关。通过将每种测试化合物的平均值除以RNP+1% DMSO对照,获得“抑制百分比值”。将在每种2DFGTP浓度下获得的平均值与RNP+反应对照进行比较。然后将数据导入Microsoft Excel电子表格,以通过线性回归分析计算 IC_{50} 值。

[0746] 实施例21:HCV聚合酶抑制试验

[0747] 使用先前描述的方法(Lam等人, *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54(8): 3187-3196)评估化合物抑制HCV聚合酶的活性。在96孔反应板中以20 μ L体积进行HCV NS5B聚合酶试验。每个反应在50mM HEPES缓冲液(pH7.5)中包含40ng/ μ L纯化的重组NS5B Δ 22基因型-1b聚合酶、20ng/ μ L HCV基因型-1b互补IRES模板、四种天然核糖核苷酸各1 μ M、1U/mL Optizyme RNA酶抑制剂(Promega, Madison, WI)、1mM $MgCl_2$ 、0.75mM $MnCl_2$ 和2mM二硫代苏糖醇(DTT)。反应混合物分两步在冰上组装。步骤1包括在聚合酶反应混合物中合并除天然核苷酸和标记的UTP外的所有反应组分。将十微升(10 μ L)的聚合酶混合物分配到冰上96孔反应板的各个孔中。包含不具有NS5B聚合酶的聚合酶反应混合物作为无酶对照。在水中和5 μ L连续稀释的化合物中制备测试和对照化合物2'-O-甲基-CTP和2'-O-甲基-GTP(Trilink, San Diego, CA)的连续半对数稀释液或仅将水(无化合物对照)添加到含有聚合酶混合物的孔中。然后将五微升核苷酸混合物(天然核苷酸和标记的UTP)添加到反应板孔中,并将板在27 $^{\circ}$ C下孵育30分钟。添加80 μ L终止溶液(12.5mM EDTA、2.25M NaCl和225mM柠檬酸钠)淬灭反应,并使用斑点杂交仪将RNA产物在真空压力下应用于Hybond-N+膜(Trilink, San Diego, CA)。将膜从斑点杂交仪上移开,并用4X SSC(0.6M NaCl和60mM柠檬酸钠)洗涤四次,然后用水冲洗一次,并用100%乙醇冲洗一次。将该膜风干并暴露于磷酸成像屏,并使用Typhoon 8600磷酸成像仪捕获图像。捕获图像后,将膜与闪烁液一起放入Microbeta盒中,并在Microbeta 1450上对每个反应的CPM进行计数。将CPM数据导入到自定义Excel电子表格中以确定化合物的 IC_{50} 。

[0748] 实施例22:NS5B RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[0749] 测试化合物对于来自HCV GT-1b Con-1的NS5B- δ 21的抑制作用。反应包括纯化的重组酶、1 μ g/ μ L负链HCV IRES RNA模板和1 μ M NTP底物,包括 $[^{32}P]$ -CTP或 $[^{32}P]$ -UTP。在淬灭之前,将测试板在27 $^{\circ}$ C下孵育1小时。通过滤膜结合评估 $[^{32}P]$ 在大分子产物中的掺入。

[0750] 实施例23:人DNA聚合酶抑制试验

[0751] 人DNA聚合酶 α (目录号#1075)、人DNA聚合酶 β (目录号#1077)和人DNA聚合酶 γ (目录号#1076)购自CHIMERx(Madison, WI)。在微量滴定板中,在含有50mM Tris-HCl(pH 8.7)、KCl(人DNA聚合酶 β 为10mM和人DNA聚合酶 γ 为100mM)、10mM $MgCl_2$ 、0.4mg/mL BSA、1mM DTT、15%甘油、0.05mM dCTP、dTTP和dATP、10 μ Ci $[^{32}P]$ - α -dGTP(800Ci/mmol)、20 μ g活化的小牛胸腺DNA和指定浓度的测试化合物的50 μ L反应混合物中,测试人DNA聚合酶 β 和人DNA聚合酶 γ 活性的抑制。每个样品的50 μ L体积的DNA聚合酶 α 反应混合物如下:20mM Tris-HCl(pH 8)、5mM乙酸镁、0.3mg/mL BSA、1mM DTT、0.1mM精胺、0.05mM dCTP、dTTP和dATP、10 μ Ci $[^{32}P]$ - α -dGTP(800Ci/mmol)、20 μ g活化的小牛胸腺DNA和指定浓度的测试化合物。对于每个试验,使酶反应在37 $^{\circ}$ C下进行30分钟,然后转移至玻璃纤维滤板上,随后用10%三氯乙酸(TCA)沉淀。然后将板用5% TCA洗涤,然后用95%乙醇洗涤1次。过滤器干燥后,使用液体闪烁计数器(Micro Beta)测量放射性的掺入。

[0752] 实施例24:HIV感染的PBMC试验

[0753] 新鲜的人外周血单核细胞(PBMC)从商业来源(生物学专业)获得的,并被确定为对HIV和HBV呈血清阴性。根据所接受的供体血液量,用PBS将除去白细胞的血细胞洗涤几次。洗涤后,用Dulbecco的磷酸盐缓冲盐水(PBS)将除去白细胞的血液以1:1稀释,并在50mL锥形离心管中的15mL Ficol1-Hypaque密度梯度上分层。将这些试管以600g离心30分钟。从所得的界面轻轻吸出条带化的PBMC,并用PBS洗涤3次。最后一次洗涤后,通过台盼蓝染料排除法测定细胞数,并将细胞以 1×10^6 个细胞/mL重新悬浮在RPMI 1640中,其中含有15%胎牛血清(FBS)、2mmol/L L-谷氨酰胺、2 μ g/mL PHA-P、100U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素,在37 $^{\circ}$ C下孵育48至72小时。孵育后,将PBMC离心并重新悬浮于组织培养基中。维持培养物直至使用,每三天用新鲜的含IL-2的组织培养基进行半体积培养物更换。在PHA-P刺激后72小时,用PBMC开始试验。

[0754] 为了使由于供体可变性引起的的影响最小化,试验中使用的PBMC是源自3个供体的细胞混合物。在即将使用前,将靶细胞以 1×10^6 个细胞/mL重新悬浮在新鲜的组织培养基中,并以50 μ L/孔的量接种在96孔圆底微量滴定板的内部孔中。然后,将100 μ L 2X浓度的化合物的培养基转移至50 μ L培养基中的含细胞的96孔板中。AZT被用作内部测定标准。

[0755] 向孔中添加测试化合物后,添加50 μ L预定稀释度的HIV病毒(由最终所需孔内浓度的4倍制备),并充分混合。对于感染,每个孔添加每种病毒的50-150TCID₅₀(最终MOI约为0.002)。PBMC一式三份地暴露于病毒,并在存在或不存在测试物质的情况下按上述方法在96孔微量滴定板中进行培养。培养7天后,通过测量逆转录酶(RT)的活性来定量组织培养上清液中的HIV-1复制。具有细胞和病毒的孔仅作为病毒对照。同样制备不含病毒的单独板用于药物细胞毒性研究。

[0756] 逆转录酶活性试验-使用标准放射性掺入聚合测定法在无细胞上清液中测量逆转录酶活性。每个酶反应使用以1Ci/mL和1 μ L购买的氘化的三磷酸胸苷(TTP;New England Nuclear)。通过在蒸馏水中混合0.5mg/mL的poly rA和1.7U/mL oligo dT制备rAdT储备液,并将其储存在-20 $^{\circ}$ C下。每天新鲜制备RT反应缓冲液,其包含125 μ L的1mol/L EGTA、125 μ L的dH₂O、125 μ L的20% Triton X-100、50 μ L的1mol/L Tris(pH 7.4)、50 μ L的1mol/L DTT和40 μ L的1mol/L MgCl₂。对于每个反应,将1 μ L的TTP、4 μ L的dH₂O、2.5 μ L的rAdT和2.5 μ L的反应缓冲液混合。将十微升该反应混合物置于圆底微量滴定板中,添加15 μ L含病毒的上清液并混合。将板在37 $^{\circ}$ C的湿润培养箱中培养90分钟。孵育后,将10 μ L反应体积以适当的板格式涂在DEAE滤垫上,在5%磷酸钠缓冲液中洗涤5次(每次5分钟),在蒸馏水中洗涤2次(每次1分钟)、在70%乙醇中洗涤两次(每次1分钟),然后风干。将干燥的滤垫放置在塑料套管中,并向套管中添加4mL Opti-Fluor0。利用Wallac 1450Microbeta Trilux液体闪烁计数器对掺入的放射性进行定量。

[0757] 实施例25:HBV

[0758] 将含有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中的HepG2.2.15细胞(100 μ L)以每孔 1×10^4 个细胞的密度添加到96孔板的所有孔中,并将板在37 $^{\circ}$ C下、5%CO₂的环境中孵育24小时。孵育后,将在含有10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中制备的测试化合物的六份十倍连续稀释液一式三份添加到板的各个孔中。板中的六个孔仅接受培养基作为仅病毒对照。将板在5%CO₂的环境中在37 $^{\circ}$ C下孵育6天。在第3天用含有所示浓度的每种化合物的培养基更

换培养基。从每个孔中收集一百微升上清液,用于通过qPCR分析病毒DNA,并在第六天通过细胞培养单层的XTT染色评估细胞毒性。

[0759] 将第六天收集的十微升细胞培养上清液在qPCR稀释缓冲液(40 μ g/mL剪切的鲑鱼精子DNA)中稀释,煮沸15分钟。使用Applied Biosystems7900HT序列检测系统和支持的SDS2.4软件,在386孔板中进行定量实时PCR。使用铂定量PCR SuperMix-UDG(Invitrogen)和特异性DNA寡核苷酸引物(IDT,Coralville, ID)HBV-AD38-qF1(5'-CCG TCT GTG CCT TCT CAT CTG-3')(SEQ ID NO.:1)、HBV-AD38-qR1(5'-AGT CCA AGAGTY CTC TTA TRY AAG ACC TT-3')(SEQ ID NO.:2)和HBV-AD38-qP1(5'-FAM CCG TGT GCA/ZEN/CTT CGC TTC ACC TCT GC-3'BHQ1)(SEQ ID NO.:3),每种引物的最终浓度为0.2 μ M,总反应体积为15 μ L,对每个样品的5微升(5 μ L)煮沸的DNA和定量DNA标准品的连续10倍稀释液进行实时Q-PCR。通过SDS.24软件从标准曲线内插每个样品中的HBV DNA拷贝数,并将数据导入Excel电子表格中进行分析。

[0760] 通过测量经处理的组织培养板中四唑染料XTT的减少,得出测试物质的50%细胞毒性浓度。XTT被线粒体酶NADPH氧化酶代谢为代谢活性细胞中的可溶性甲臞产物。每天将XTT溶液制成PBS中的1mg/mL的储备液。在PBS中以0.15mg/mL制备吩嗪硫酸甲酯(PMS)储备溶液,并在-20 $^{\circ}$ C下的黑暗中储存。在即将使用前通过每1mL的XTT溶液添加40 μ L的PMS来制备XTT/PMS溶液。将五十微升XTT/PMS添加至板的每个孔中,并将板在37 $^{\circ}$ C下孵育2小时至4小时。已经凭经验确定2小时至4小时的孵育在用对每个试验指示的细胞数进行XTT染料还原的线性反应范围内。使用黏性板密封剂代替盖,将密封的板倒转数次以混合可溶性甲臞产物,并用Molecular Devices SpectraMax Plus 384分光光度计在450nm(参考波长650nm)处读取板。数据通过Softmax 4.6软件收集,并导入到Excel电子表格中进行分析。

[0761] 实施例26:登革RNA依赖性RNA聚合酶反应条件

[0762] RNA聚合酶试验在30 $^{\circ}$ C下在1.5mL试管中使用100 μ L反应混合物进行。最终反应条件为50mM HEPES(pH 7.0)、2mM DTT、1mM MnCl₂、10mM KCl、100nM UTR-Poly A(自退火引物)、10 μ M UTP、26nM RdRp酶。将具有不同化合物(抑制剂)的反应混合物在30 $^{\circ}$ C下孵育1小时。为了评估聚合酶反应期间产生的焦磷酸盐的量,将30 μ L聚合酶反应混合物与荧光素酶偶联酶反应混合物(70 μ L)混合。荧光素酶反应的最终反应条件为5mM MgCl₂、50mM Tris-HCl(pH 7.5)、150mM NaCl、200 μ U ATP硫酸化酶、5 μ M APS、10nM荧光素酶、100 μ M D-荧光素。立即将包含反应样品(100 μ L)的白板转移至发光计Veritas(Turner Biosystems,CA),以检测光信号。

[0763] 实施例27:细胞培养和分析程序

[0764] 将Huh-7细胞以0.5 $\times 10^6$ 个细胞/孔的密度接种在12孔组织培养物处理的板中的1mL完全培养基中。使细胞在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下黏附过夜。在100%DMSO中制备测试样品的40 μ M储备溶液。从40 μ M的储备液中,制备了测试样品在25mL完全DMEM培养基中的20 μ M溶液。对于化合物处理,从孔中吸出培养基,并在完全DMEM培养基中将1mL的20 μ M溶液添加到适当的孔中。还制备了“不”添加化合物的细胞隔板。将板在37 $^{\circ}$ C/5%CO₂下孵育以下时间点:1小时、3小时、6小时和24小时。在所需时间点孵育后,将细胞用1mL DPBS洗涤2次。通过将500 μ L掺有内标物的70%甲醇/30%水添加到用测试样品处理过的每个孔中来提取细胞。每个孔用500

μL 的70%甲醇/30%水提取未经处理的空白板。将样品在4℃下以16000rpm离心10分钟。使用具有Hypercarb (PGC) 柱的ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS系统通过LC-MS/MS分析样品。

[0765] 实施例28:啮齿动物药代动力学实验程序

[0766] 接收后, DBA-1J小鼠(6周龄至8周龄, 雌性)适应 ≥ 2 天。在给药前一天称重小鼠以计算给药量。通过口服喂养法以30mg/kg、100mg/kg和300mg/kg向小鼠给药。在以下8个时间点对小鼠进行采样: 0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、8小时和24小时(每个时间点3只小鼠用于测试药物)。对小鼠实施安乐死并收集其器官(见下文)。为了收集血液, 在上面列出的适当时间点通过 CO_2 安乐死小鼠。在每个时间点通过心脏穿刺(0.3mL)获得血液。采血后, 从小鼠中取出器官(见下文)。通过将具有血液的Li-肝素试管轻轻倒置2次或3次以充分混合来处理血液。然后将试管放在冰水中的架子上, 直到能够离心(≤ 1 小时)。尽快将血液在冷藏离心机中以2000xg离心10分钟以获得血浆。然后, 使用200 μL 移液器将血浆转移至在冰水中标记的1.5mL Eppendorf管中。然后将血浆在冰箱或干冰上冷冻。在分析之前, 将样品存储在-80℃下。从安乐死的小鼠中收集器官。取出器官(肺、肝、肾、脾和心脏), 放入试管中, 并立即在液氮中冷冻。然后将试管转移至干冰中。将样品保存在低温组织小瓶中。使用具有Hypercarb (PGC) 柱的ABSCIEX 5500 QTRAP LC-MS/MS系统通过LC-MS/MS分析样品。

[0767] 药代动力学参数:

[0768] • 口服给药后的 T_{\max} ($T_{\text{最大}}$) 为0.25小时至0.5小时

[0769] • 在P0(口服) 给药30mg/kg、100mg/kg和300mg/kg后, C_{\max} ($C_{\text{最大}}$) 为3.0ng/mL、7.7ng/mL和11.7ng/mL;

[0770] • 在30mg/kg的P0给药下, 生物利用度(相对于i.p.(腹腔注射) 递送) 为65%, 在100mg/kg和300mg/kg的P0给药下, 生物利用度为39%至46%;

[0771]

[0772] • EIDD-1931血浆 $T_{1/2}$ 为IV(静脉注射) 给药后2.2小时和P0给药后4.1至4.7小时。

[0773] • 300mg/kg P.O. 服药后, 24小时的血浆水平为0.4 μM ; 100mg/kg给药后为0.1 μM 。

[0774] 实施例29: 基孔肯亚感染的小鼠模型的方案

[0775] 在脚垫中向C57BL-6J小鼠注射100pfus CHIK病毒。测试组包括未感染和未治疗的组、感染和未治疗的组、接受35mg/kg i.p. EIDD-01931的高剂量的感染组和接受25mg/kg i.p. EIDD-01931的低剂量的感染组。接受EIDD-01931的两个测试组在病毒攻击前12小时接受化合物, 然后每天接受, 持续7天。每天评估脚垫的炎症(爪厚度), 持续7天。7天后, 使用PCR评估踝关节的CHIK病毒诱导的关节炎(组织学)。

[0776] 实施例30: N(4)-羟基胞苷用于预防和治疗甲病毒感染

[0777] 在感染的Vero细胞细胞病变效应(CPE) 模型中的活性测试表明核糖核苷类似物N(4)-羟基胞苷(EIDD-01931) 具有针对罗斯河病毒、EEE病毒、WEE病毒、VEE病毒和CHIK病毒的活性, EC_{50} 值分别为2.45 μM 、1.08 μM 、1.36 μM 、1.00 μM 和1.28 μM 。化合物的细胞毒性特征是可接受的, 其选择性指数范围低至在CEM细胞中为8, 高至在Huh7(肝) 细胞中为232。

[0778] 实施例31:

[0779] 鉴于高滴度的VEE病毒可以在暴露于气溶胶的几个小时内在大脑中发展, 因此, 如果能够快速达到大脑中药物的治疗水平, 则需要直接作用的抗病毒剂。在雄性SD大鼠中进行了初步的药代动力学研究, 通过口服喂养法向其给药5mg/kg和50mg/kg的EIDD-01931, 以

确定化合物的药代动力学参数和在关键器官系统,包括大脑中的组织分布特征。EIDD-01931可以口服获得,并且与剂量成正比,计算出的生物利用度(%F)为28%。在给药后2.5小时和24小时从50mg/kg剂量组收集器官样品(脑、肺、脾、肾和肝)。EIDD-01931很好地分布在所有测试的组织中;值得特别注意的是,根据细胞数据的估算,它很容易以药物的治疗水平分配到脑组织中。进入大脑后,EIDD-01931迅速代谢为其活性5'-三磷酸盐形式,分别在2.5小时和24小时产生526ng/g和135ng/g的大脑水平。即使在24小时后,大脑中EIDD-01931及其5'-三磷酸盐的水平仍相当大,这表明每天一次的口服剂量足以治疗。

[0780] 或者,通过气雾剂(鼻喷雾剂)施用的药物递送可以立即达到鼻黏膜和大脑的治疗水平。在小鼠中q.d.腹膜内(IP)注射6天后,EIDD-01931具有可接受的毒理学特征,NOEL(无作用水平)为33mg/kg;在测试的最高剂量(100mg/kg)下观察到体重减轻,这在停止给药时逆转。

[0781] 实施例32:N4-羟基胞苷沙粒病毒科活性

病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
塔卡里伯病毒	Vero	14.4		136
塔卡里伯病毒	Vero	18.8		104
Pichinde 病毒	Vero	18.4		184
Pichinde 病毒	Vero	21.6		128
胡宁病毒	Vero	18.4		136
胡宁病毒	Vero	20.8		124
拉沙热病毒	Vero	4.04		30
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒	Vero		25.2	>400

[0783] 实施例33:N4-羟基胞苷披膜病毒科活性

病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
VEEV	Vero76	1.28		128
VEEV	Vero76	1		13.6
VEEV	Vero76		0.8	32.8
VEEV	Vero76	1.92		32.8
EEEV	Vero76	0.96		128
EEEV	Vero76	1.08		84
EEEV	Vero76		1.68	132
EEEV	Vero76	8		132
WEEV	Vero76	1.28		>400
WEEV	Vero76	1.36		288
WEEV	Vero76		<1.28	120
WEEV	Vero76	0.76		256
CHIKV	Vero76	1.28		76
CHIKV	Vero76	1.28		22.8
CHIKV	Vero76		0.72	96
CHIKV	Vero76	1.8		96

[0784] 实施例34:N4-羟基胞苷黄病毒科活性

病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
DENV2	Vero76	12.8		60
DENV2	Vero76	14		128
WNV	Vero76	>400		>400
WNV	Vero76	>400		>400
YFV	Vero76	1.88		224
YFV	Vero76	20.4		30
YFV	Vero76		26	52
YFV	Vero76	>52		52
JEV	Vero76	112		>400
JEV	Vero76	268		>400
POWV	BHK	11.2		30
POWV	BHK	8.8		19.2
ZIKV	Vero76	1.44		>400
ZIKV	Vero76	6.8		152
ZIKV	Vero76		2.36	80
ZIKV	Vero76	3.12		80
乌苏图病毒	Vero 76	228		>400
乌苏图病毒	Vero 76	100		212
ZIKV	Vero 76	1.46		400
ZIKV	Vero 76	3.04		16.4

[0785] 实施例35:N4-羟基胞苷布尼亚病毒科活性

病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
RVFV	Vero76	1.48		60
RVFV	Vero76	1.44		48
RVFV	Vero76	6.8		96
RVFV	Vero76	7.6		96
RVFV	Vero		1	20.4
RVFV	Vero	1.68		20.4
庞塔托鲁白蛉热病毒	Vero76	20.4		184
庞塔托鲁白蛉热病毒	Vero76	20		160
拉克罗斯病毒	Vero76	25.2		268
拉克罗斯病毒	Vero76	15.2		188
拉克罗斯病毒	Vero76		1	112
拉克罗斯病毒	Vero76	1.96		112
Maporal 病毒	Vero76	84		140
Maporal 病毒	Vero76	>124		124
哈特兰病毒	Vero		7.84	>400
淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒	Vero		25.2	>400
严重发热伴血小板减少综合征病毒	Vero		4.96	>400

[0787] 实施例36:N4-羟基胞苷冠状病毒科活性

病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
MERS	Vero E6	<0.80	<0.80	20
SARS	Vero76	<0.4		252
SARS	Vero76	<0.4		144
SARS	Vero76		0.56	76
SARS	Vero76	2.2		76
SARS	Vero E6	<0.80	<0.80	20
HCoV	HEL	1.28		100
HCoV	HEL	5.6		36
HCoV	HEL		<0.128	192
HCoV	HEL	0.228		192
HCoV	Vero76	<0.4		400
HCoV	Vero E6	<0.4		400
HCoV	HEL	1.28		100
HCoV	HEL	4		60
HCoV	HEL		0.4	232
HCoV	HEL	0.212		232
HCov	Vero76	12.8		400
HCoV	Vero76		0.32	44
HCov	Vero76	0.44		44

[0788] 实施例37:N4-羟基胞苷流感活性

病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
甲型流感 H1N1	MDCK	1.28		168
甲型流感 H1N1	MDCK	1.16		136
甲型流感H7N9 (高通路)	MDCK	>48		48
甲型流感H7N9 (高通路)	MDCK	>44		44
甲型流感H5N1 (高通路)	MDCK	>96		96
甲型流感H5N1 (高通路)	MDCK	>88		88
甲型流感H1N1	MDCK	1.44		76
甲型流感H1N1	MDCK	1.24		68
甲型流感H3N2	MDCK	0.96		60
甲型流感H3N2	MDCK	0.88		52
甲型流感H5N1 (低通路)	MDCK	1.28		48
甲型流感H5N1 (低通路)	MDCK	1.28		27.6
乙型流感	MDCK	<0.4		48
乙型流感	MDCK	<0.4		30.4
乙型流感	MDCK	<0.4		48
乙型流感	MDCK	<0.4		76

[0790] 实施例38:N4-羟基胞苷埃博拉活性

	病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
[0791]	EBOV	Vero	4.7		>100
	EBOV	Vero		25	>320

[0792] 实施例39:N4-羟基胞苷诺如病毒活性

	病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
[0793]	NV	HG23	>100	>100	>100

[0794] 实施例40:N4-羟基胞苷微小RNA病毒科活性

	病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
	肠道病毒-71	Vero76	3.44		>400
	肠道病毒-71	Vero76	3.36		256
	肠道病毒-68	RD	1.28		>400
	肠道病毒-68	RD	1.16		25.6
	脊髓灰质炎病毒-1	Vero76	12.8		128
	脊髓灰质炎病毒-1	Vero76	10.4		76
	柯萨奇病毒B3	Vero 76	1.44		184
[0795]	柯萨奇病毒B3	Vero 76	1.4		76
	HRV-14	HeLa-Ohio	1.28		>40
	HRV-14	HeLa-Ohio	1.36		>40
	柯萨奇病毒B3	Vero 76		2.24	56
	柯萨奇病毒B3	Vero 76	2.12		56
	肠道病毒-71	Vero76		0.76	48
	肠道病毒-71	Vero76	2.32		48
	肠道病毒-68	RD		0.92	52
	肠道病毒-68	RD	2.28		52

[0796] 实施例41:N4-羟基胞苷副流感和RSV活性

	病毒	细胞系	EC ₅₀ (μ M)	EC ₉₀ (μ M)	CC ₅₀ (μ M)
	副流感病毒3	MA-104	212		272
[0797]	副流感病毒3	MA-104	248		264
	RSV	MA-104	14		>400
	RSV	MA-104	27.6		>400

[0798] 实施例42:食蟹猕猴的药代动力学研究方法

[0799] 通过口服喂养法向八只食蟹猕猴(4只雄性/4只雌性)给药单剂量的EIDD-1931或前药缀合物,如表1所示。两次给药之间允许一周的洗脱期。每次给药后,在给药前和给药后0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、18小时和24小时收集血液样品。

[0800] 表1: EIDD-1931和4种前药缀合物的药代动力学评估的研究设计

组#	化合物	#动物(雄性/雌性)	剂量水平 mmol/kg	剂量水平 (mg/Kg)	喂养状态
1	EIDD-1931	4/4	0.4	100	禁食的
2	EIDD-1931	4/4	0.4	100	喂食的
3	EIDD-2800	4/4	0.4	180	喂食的
4	EIDD-2801	4/4	0.4	130	喂食的
5	EIDD-2776	4/4	0.4	175	喂食的
6	EIDD-2898	4/4	0.4	160	喂食的

[0802] 用包含 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931作为内标的乙腈提取血浆的等分试样。然后将样品涡旋并在Sorvall RT1离心机(Thermo Fisher, Waltham, MA)中以3500RPM离心10分钟。将上清液转移至微量离心管中,并在Biofuge pico离心机(Heraeus, Hanau, 德国)中以13000rpm再次离心10分钟。然后将剩余的上清液转移至HPLC小瓶中进行分析。

[0803] EIDD-02898的LC-MS/MS条件。HPLC分离是在Agilent 1200系统(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, 美国)上进行的。使用50x 4.6mm、5 μm 粒径的Atlantis HILIC硅胶柱(Waters Corporation, Milford, MA, 美国)将EIDD-1931、EIDD-2898和 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931(用作内标)分离,以乙腈在100mM乙酸铵缓冲液,pH 5.0,流速为1.0mL/min的等度模式(70:30)分离2分钟。在多反应监测(MRM)模式下使用正模式电喷雾电离(ESI)在QTrap5500质谱仪(AB Sciex, Farmingham, MA)上进行质谱分析。在空白血浆中制备的八点标准曲线覆盖10ng/mL至10000ng/mL的浓度范围。在每个样品组开始时,对分别制备的空白血浆中30ng/mL、500ng/mL和5000ng/mL的质量对照样品进行分析,以确保准确性和精度在20%以内。每个基质的校准显示线性度,其 R^2 值>0.99。使用Analyst软件(AB Sciex, Farmingham)进行数据分析。

[0804] EIDD-02800和EIDD-02801的LC-MS/MS条件。HPLC分离是在Agilent1200系统(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, 美国)上进行的。使用150x 4.6mm、5 μm 粒径的Acclaim HILIC-1混合模式柱(Thermo Fisher, Waltham, MA)将EIDD-1931、EIDD-2800、EIDD-2801和 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931(用作内标)分离,以乙腈在100mM乙酸铵缓冲液,pH 5.0,流速为1.0mL/min,等度模式(90:10)分离5分钟的。在多反应监测(MRM)模式下使用负模式电喷雾电离(ESI)在QTrap 5500质谱仪(AB Sciex, Farmingham, MA)上进行质谱分析。在空白血浆中制备的八点标准曲线覆盖10ng/mL至10000ng/mL的浓度范围。在每个样品组开始时,对分别制备的空白血浆中30ng/mL、500ng/mL和5000ng/mL的质量对照样品进行分析,以确保准确性和精度在20%以内。使用Analyst软件(AB Sciex, Farmingham)进行数据分析。

[0805] 实施例43: 食蟹猕猴的药代动力学参数

[0806] 从图11至图15中可以看出,这些数据表明,在对食蟹猕猴进行口服喂养法施用后,母体核糖核苷出人意料地隔离在肠的肠上皮细胞中,基本未改变。这导致化合物在食蟹猕猴中的表观生物利用度低。但是,通过i.v.注射施用后,化合物分布广泛。这些研究的结果表明,由于从肠道和胃黏膜到循环血液的运输/释放效率低下,EIDD-1931在食蟹猕猴中的

生物利用度低。

[0807] EIDD-1931在食蟹猕猴中的低生物利用度可以通过利用化学和/或酶促裂解的前药部分来成功解决,这有助于EIDD-1931跨肠壁运动进入循环血液。如图14和图15所示,如果EIDD-1931在食蟹猕猴中为4倍至8倍,则三种前药EIDD-2800、EIDD-2801和EIDD-2898显著地提高生物利用度。

[0808] 其他结果显示在表2和表3中。

[0809] 表2:雄性食蟹猕猴的药代动力学参数

施用的化合物	t_{\max} (小时)	C_{\max} (nmol/mL)	$AUC_{0\rightarrow 24h}$ (h·nmol/mL)	CL (L/h*kg)	$t_{1/2}$ (小时)	F* (%)
EIDD-1931	0.75 ± 0.28	3.31 ± 1.82	5.75 ± 1.99	70.1 ± 18.7	1.2 ± 1.2	~ 3
EIDD-2800	0.37 ± 0.14	16.3 ± 13.2	38.9 ± 7.58	9.1 ± 1.3	5.5 ± 4.2	~ 27
EIDD-2801	2 ± 0.81	8.08 ± 1.32	31.7 ± 7.82	13 ± 3.7	1.8 ± 0.91	~ 22
EIDD-2898	2.3 ± 0.96	9.1 ± 2.7	26.1 ± 5.2	16.4 ± 3.1	0.53 ± 0.16	~ 18
EIDD-2776	5 ± 1.2	0.58 ± 0.21	2.6 ± 0.65	142 ± 37.3	0.97 ± 0.21	~ 2

[0811] 表3:雌性食蟹猕猴的药代动力学参数

施用的化合物	t_{\max} (小时)	C_{\max} (nmol/mL)	$AUC_{0\rightarrow 24h}$ (h·nmol/mL)	CL (L/h*kg)	$t_{1/2}$ (小时)	F (%)
EIDD-1931	0.87 ± 0.75	3.31 ± 1.99	7.21 ± 4.21	65.7 ± 31.6	0.78 ± 0.2	~ 3
EIDD-2800	0.31 ± 0.12	8.10 ± 5.06	27.4 ± 11.5	15.9 ± 7.7	4.4 ± 1.2	~ 16
EIDD-2801	1.25 ± 0.5	12.3 ± 2.33	43.8 ± 17.0	10.3 ± 5.6	1.9 ± 1.3	~ 26
EIDD-2898	1.3 ± 0.5	15.9 ± 8.1	26.9 ± 4.8	15.9 ± 3.2	0.55 ± 0.25	~ 15
EIDD-2776	3 ± 2.4	0.69 ± 0.26	3.3 ± 2.7	158 ± 85.5	1.2 ± 0.41	~ 2

[0813] 实施例44:雪貂的药代动力学研究方法

[0814] EIDD-2801和载剂对照是通过单口服喂养法(P.O.)递送的。EIDD-2801和载剂对照每天两次(BID)通过口服喂养法(P.O.)递送。相对于病毒攻击,第一次给药在(-3小时)处;第二次给药在0小时处,然后每12小时一次给药,进行3.5天;总共8次给药。使用的载剂由1%的甲基纤维素水溶液(重量/体积)组成。从Triple F Farms获得雌性的6月龄至8月龄的远交繁殖的雪貂(*Mustela putorius furo*),体重为0.8kg至1.0kg,将其用于PK和药效研究:

[0815] • 药代动力学:共8只雪貂(2组,4只雪貂/组)

[0816] • 药效测试:针对A/荷兰/602/2009(H1N1)NL/09的预防性给药; 5×10^4 TCID₅₀/动物鼻内-共12只雪貂(3组,4只雪貂/组)

[0817] 药代动力学研究:通过口服喂养法以3.5mL总体积将EIDD-2801作为混悬液施用,然后用MIRACLEVET溶液冲洗导管。从前腔静脉收集血液样品。在给药前72小时,从每只动物中收集0.5mL血液。给药后,在冰冷的Li肝素管中于在0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时收集血液样品(0.3mL)以用于血浆。在血液采集后1小时内制备血浆,并在转移至-80°C的冰箱之前在冰上保存长达12小时。通过LC/MS/MS分析样品

[0818] 实施例45:雪貂的药代动力学参数

[0819] 单次给药EIDD-2801后,雪貂中EIDD-1931的药代动力学参数。

剂量	C_{max}	AUC_{inf}	$t_{1/2}$
mg/kg	(nmol/mL)	(h • nmol/mL)	(h)
4	3.5 ± 1.5	13.2 ± 4.8	8.2 ± 1.7
20	15.4 ± 1.9	73 ± 32	4.7 ± 1.3
128	100 ± 22	322 ± 43	5.1 ± 0.8
512	209 ± 106	791 ± 391	4.2 ± 0.6

[0821] 实施例46:在流感感染的雪貂模型中用EIDD-2801治疗的方法

[0822] 以0.2ml鼻内递送NL/09的 5×10^4 TCID₅₀/动物的剂量(每个鼻孔0.1ml)。病毒储备液用磷酸盐缓冲盐水(PBS)稀释。在感染前,用氯胺酮/右美托咪定的混合物麻醉雪貂。

[0823] 终点:每天评估发烧、体重、临床体征(鼻分泌物;活动水平;呼吸窘迫)和洗鼻液中的病毒载量。在感染前3小时开始给药,然后在感染后1小时给药,然后每12小时给药一次,直至动物安乐死。在感染后3.5天,在最后一次治疗后12小时处死雪貂,分别收集上呼吸道和下呼吸道组织,并采集血液样品。如PK部分所述,收集血液样品(0.3mL),进行后处理并存储,并分析EIDD-1931的浓度。确定下呼吸道组织的病毒载量。

[0824] 给药:EIDD-2801口服施用。总喂养体积为3.5ml,然后用3.5ml MIRACLEVET冲洗喂养导管。

[0825] 表4.用流感攻击的EIDD-2801药效研究的研究设计。

实验	组	病毒	n	性别	化合物	总计 剂量/天 y	剂量 水平	剂量 体积	治疗方案*
	1	IAV (H1N1)	4	F	EIDD- 2801	200 mg/kg/d	100 mg/kg BID	3.5 ml/kg	口服施用(bid), -3小时, +1小时, 和每12小时PD 6剂量; 共8剂量
[0826]	1	IAV (H1N1)	4	F	EIDD- 2801	1,000 mg/kg/d	500 mg/kg BID	3.5 ml/kg	口服施用(bid), -3小时, +1小时, 和每12小时PD 6剂量; 共8剂量
	1	对照	4	F	载剂	0 mg/kg/d	0 mg/kg BID	3.5 ml/kg	口服施用(bid), -3小时, +1小时, 和每12小时PD 6剂量; 共8剂量

[0827] 实施例47:在流感感染的雪貂模型中用EIDD-2801治疗的结果

[0828] 在图16中可以发现在流感感染的雪貂模型(A/加利福尼亚/07/2009(H1N1))中EIDD-2801治疗的结果。预防和在感染后12小时用EIDD-2801治疗可以大大降低鼻灌洗液中的病毒滴度。预防和在感染后12小时用EIDD-2801治疗完全避免了雪貂发烧。即使在感染后24小时进行EIDD-2801治疗,也能迅速降低鼻灌洗液样品以及发烧中的病毒滴度。在图17中

可以发现在流感感染的雪貂模型(A/威斯康辛/67/2005(H3N2))中EIDD-2801治疗的结果。感染后12小时和24小时开始的EIDD-2801(100mg/kg)治疗大大地降低了鼻灌洗液、发烧和鼻甲中的病毒滴度。即使当EIDD-2801的剂量从100mg/kg减少至20mg/kg,并在感染后24小时施用,鼻灌洗液和鼻甲中的病毒滴度也大大降低。

[0829] 实施例48:小鼠的药代动力学研究方法

[0830] 接受ICR(CD-1)后,7周龄至8周龄的小鼠适应约1周。在给药前一天或给药的早晨将小鼠称重至±1克,以计算给药量。将EIDD-2801完全溶解在5mL溶液A(PEG 400/吐温80(90%/10%))中,温热并涡旋,然后用5mL溶液B(30% Solutol/10% DMA)稀释。小鼠p.o给药。3只小鼠/组,在以下8个不同的时间点进行取样:0.25小时、0.50小时、1小时、2小时、3小时、4小时、8小时和24小时。在所有7个时间点收集血液。在异氟烷麻醉下通过眼眶后出血获得血液。每只小鼠取样一次(300 μ L),血液立即转移至冰水上的肝素Li微容器中。将具有血液的Li-肝素试管轻轻倒置2次或3次以充分混合;然后放在冰水中的架子上,直到能够离心(\leq 1小时)。将试管在冷藏离心机中以约2000xg旋转10分钟,以从RBC中分离血浆。立即将血浆转移至Eppendorf管中,然后将其置于冰水中。所有样品在约1小时内于干冰上冷冻。在通过LC/MS/MS分析之前,将样品存储在-80 $^{\circ}$ C下。

[0831] 实施例49:小鼠的药代动力学研究方法

[0832] 在实验前至少两天,使体重为225g至249g的雄性Sprague Dawley(SD)大鼠适应。实验前一天,将大鼠称重,以确定EIDD-2801的平均剂量体积。通过口服喂养给药,将EIDD-2801以64mg/mL溶于10%PEG 400、2.5% Cremophor RH40的水溶液中,并以5mL/kg给药。每次通过用二氧化碳窒息使三只大鼠安乐死。给药后1小时、2小时、4小时、6小时、8小时和24小时收集组织和血浆。向一只大鼠给药载体,并在给药后6小时通过窒息安乐死。通过剪断主动脉从每只动物收集血浆,以将约0.3mL的全血收集到肝素锂管中。在5 $^{\circ}$ C下将血液以2000xg离心10分钟。然后将血浆转移至1.5mL微量离心管中,并保存在-80 $^{\circ}$ C下直至分析。从每只大鼠收集脑、脾、肺、肾、肝和心脏。将组织在液氮中速冻并储存在-80 $^{\circ}$ C下。在2mL增强管中称重30mg至70mg的冷冻动物组织,并记录重量。在4 $^{\circ}$ C下使用Omni珠子破碎仪(Omni International, Inc., Kennesaw, GA)将样品在包含 $^{13}\text{C}_5$ 标记的EIDD-1931和 $^{13}\text{C}_5$ 标记的EIDD-1931-TP作为内标的70%乙腈的水溶液中均化。将均化物转移至2mL微量离心管中,并在Eppendorf 5415D离心机(Eppendorf, 汉堡, 德国)中以15000rpm离心5分钟以除去大的固体。然后将上清液转移至新的2mL微量离心管中,并在Eppendorf 5415D离心机中再次以15000rpm离心10分钟,以除去所有残留的固体。将剩余的上清液转移至LCMS小瓶中,并通过LCMS-MS进行分析。用包含 $^{13}\text{C}_5$ 标记的EIDD-1931作为内标的乙腈提取大鼠血浆的等分试样。通过在Eppendorf 5415D离心机中以15000rpm离心10分钟来使样品澄清。将澄清的上清液转移至HPLC小瓶中,以使用合格的BAM-106方法进行分析。

[0833] 样品在Leap Pal自动进样器(CTC Analytics AG, Zwingen, 瑞士)中保持在4 $^{\circ}$ C下。在配备有柱烘箱、UV灯和二元泵的Agilent 1200系统(Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)上进行HPLC分离。对于组织样品,使用SeQuant ZIC-pHILIC(100x 4.6mm, 5 μ m)柱(Merck Millipore, Burlington, MA, USA)分离EIDD-1931、EIDD-2781、EIDD-2061、ATP、 $^{13}\text{C}_5$ -标记的-EIDD-1931和 $^{13}\text{C}_5$ -标记的-EIDD-1931-TP。流动相A由HPLC级水中的25mM碳酸氢铵缓冲液组成pH 9.8,流动相B由纯乙腈组成。进行了在35%流动相A的8.5分钟等度HPLC

方法以分离分析物。在多反应监测 (MRM) 模式下使用负模式电喷雾电离 (ESI) 在 QTRAP 5500 质谱仪 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) 上进行质谱分析。使用 Acclaim Polar Advantage II (3.0x 50mm, 3 μ m 粒度) 柱 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA) 进行 EIDD-2801 的分析。流动相 A 由 HPLC 级水中的 100mM 甲酸铵缓冲液组成, 流动相 B 由纯乙腈组成。在 3 分钟内使用 5% 至 100% 流动相 B 的梯度法。在多反应监测 (MRM) 模式下使用正模式电喷雾电离 (ESI) 在 QTRAP 5500 质谱仪 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) 上进行质谱分析。对于血浆样品, 使用 SeQuant ZIC-pHILIC (100x 4.6mm, 5 μ m) 柱 (Merck Millipore, Burlington, MA, USA) 分离 EIDD-1931、EIDD-2801 和 $^{13}\text{C}_5$ -标记的 -EIDD-1931。流动相 A 由 HPLC 级水 pH 9.8 中的 25mM 碳酸氢铵缓冲液组成, 流动相 B 由纯乙腈组成。进行了在 35% 流动相 A 的 4.5 分钟等度 HPLC 方法以分离分析物。在多反应监测 (MRM) 模式下使用负模式电喷雾电离 (ESI) 在 QTRAP 5500 质谱仪 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) 上进行质谱分析。使用 Analyst 软件 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) 进行数据分析。

[0834] 实施例 50: 狗的药代动力学研究方法

[0835] 在第一次给药前至少三天, 使 6.5 月龄至 6.8 月龄, 体重为 7.1kg 至 7.95kg 的非幼稚犬 (来自 Marshall Biosciences) 适应环境。在 7 天的清除期后执行随后的给药事件。在每次给药事件之前, 将狗至少称重一次以确定剂量。以 8mg/mL 将 EIDD-1931 溶于无菌盐水中用于 I.V. 给药。对于口服给药, 以 6mg/mL、20mg/mL 和 60mg/mL 将 EIDD-2801 重新悬浮于 1% (体积/体积) 的甲基纤维素水溶液。对于 I.V. 给药, 用 1mL/kg 的剂量体积向狗给药, 用 5mL/kg 的剂量体积向狗 P.O. 给药。在给药前、给药后 0.25 小时、0.50 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、8 小时、12 小时、18 小时和 24 小时收集通过口服喂养法给药的狗中的血液样品。在给药前、给药后 0.083 小时、0.25 小时、0.50 小时、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、12 小时和 24 小时收集通过静脉内给药的狗中的血液样品。从颈静脉和/或头静脉收集血液样品到锂-肝素微容器管中, 在 5 $^{\circ}\text{C}$ 下以 2000xg 离心 10 分钟, 然后将血浆转移至新鲜的试管中, 并在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 下储存, 然后通过 LC-MS/MS 进行定量处理。用包含 $^{13}\text{C}_5$ EIDD-1931 作为内标的 950 μL 乙腈提取狗血浆的 50 μL 等分试样。通过在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下以 20000xg 离心 5 分钟来澄清样品。将澄清的上清液转移至 HPLC 小瓶中进行分析。样品在 Leap Pal 自动进样器 (CTC Analytics AG, Zwingen, 瑞士) 中保持在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下。在配备有柱烘箱、UV 灯和二元泵的 Agilent 1200 系统 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) 上进行 HPLC 分离。使用 SeQuant ZIC-pHILIC (100x4.6 mm, 5 μ m) 柱 (Merck Millipore, Burlington, MA, USA) 分离 EIDD-1931、EIDD-2801 和 $^{13}\text{C}_5$ -标记的 -EIDD-1931。流动相 A 由 HPLC 级水中的 25mM 碳酸氢铵缓冲液组成 pH 9.8, 流动相 B 由纯乙腈组成。进行了在 35% 流动相 A 的 4 分钟等度 HPLC 方法以分离分析物。在多反应监测 (MRM) 模式下使用负模式电喷雾电离 (ESI) 在 QTRAP 5500 质谱仪 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) 上进行质谱分析。使用 Analyst 软件 (AB Sciex, Framingham, MA, USA) 进行数据分析。使用 Phoenix WinNonLin 6.4 (Build 6.4.0.768) 非隔室分析工具 (Certara, Princeton, NJ, USA) 计算 PK 参数。通过使用以下公式比较 EIDD-2801 口服给药后 EIDD-1931 的暴露 (AUC-inf) 和 EIDD-1931 静脉内给药后 EIDD-1931 的暴露, 计算 EIDD-2801 的生物利用度。

$$[0836] \quad \text{口服生物利用度} = \frac{\text{剂量}_{I.V.}}{\text{剂量}_{P.O.}} \times \frac{AUC_{P.O.}}{AUC_{I.V.}}$$

[0837] 实施例 51: EIDD-2800、2801 和 2898 的血浆和肝微粒体稳定性

底物	物种	血浆t _{1/2} (min)	肝微粒体t _{1/2} (min)
EIDD-2800	小鼠	1	< 1
	猴	2	2
	人	1	1
EIDD-2801	小鼠	1	2
	大鼠	1	5
	狗	192	1
	猴	24	1
	人	63	73
EIDD-2898	小鼠	144	6
	猴	138	13
	人	198	14

[0839] 实施例52:小鼠的药代动力学参数

[0840] 单次给药EIDD-2898后,小鼠中EIDD-1931和EIDD-2898的血浆药代动力学参数。

EIDD-2898 剂量	分析物	t _{max}	C _{max}	AUC _{inf}	t _{1/2}
mg/kg		(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
15	1931	0.25	11	10.2	2.9
	2898	0.08	23.1	8.23	0.34
225	1931	0.5	69.3	83.4	4.2
	2898	0.5	7.61	9.57	3.1
750	1931	0.5	71.3	228.9	5.2
	2898	0.25	7.3	21.9	6.7

[0842] 实施例53:小鼠的药代动力学参数

[0843] 单次给药EIDD-2898后,小鼠中EIDD-1931和EIDD-2061 (EIDD-1931-5'-三磷酸盐)的组织药代动力学参数。

EIDD-2898 剂量	分析物	脾		脑		肺	
		AUC _{0-∞t}	C _{max}	AUC _{0-∞t}	C _{max}	AUC _{0-∞t}	C _{max}
mg/kg		(h·nmol/g)	(nmol/g)	(h·nmol/g)	(nmol/g)	(h·nmol/g)	(nmol/g)
225	1931	536.4	285.1	202.4	12.6	113.4	76.7
	2061	110.8	9.9	63.1	3.5	35.0	2.5
750	1931	1420.8	373.1	107.9	18.8	386.9	82.4
	2061	257.0	24.7	64.1	5.5	120.2	10.9

[0845] 实施例54:小鼠的药代动力学参数

[0846] 单次给药EIDD-2800 (180mg/kg) 后,小鼠中EIDD-1931的血浆药代动力学参数。在任何时间点未观察到EIDD-2800 (母体)。

分析物	t _{max}	C _{max}	AUC _{inf}	t _{1/2}
	(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
EIDD-1931	0.5	11.4	42.5	1.86

[0848] 实施例55:狗的药代动力学参数

[0849] 单次给药EIDD-2800 (140mg/kg) 后,狗中EIDD-1931的血浆药代动力学参数。在任何时间点未观察到EIDD-2800 (母体)。

分析物	t _{max}	C _{max}	AUC _{inf}	t _{1/2}
	(h)	(nmol/mL)	(h·nmol/mL)	(h)
EIDD-1931	1.4±0.5	112.8±21.1	497.7±40.4	4.8±1

[0851] 实施例56:在鼻内VEEV感染的小鼠模型中评估EIDD-2801的方案

[0852] 将7周龄至8周龄的CD-1雌性小鼠用于该研究。VEEV的特立尼达驴菌株最初从疾病预防控制中心获得,并另外在Veto细胞上传代一次以扩增病毒,并通过空斑试验进行滴定。攻击后,将用于实验的残留接种物重新滴定,以确认所递送的剂量。将小鼠随机分为10只动物的组。病毒攻击包括鼻内施用在25 μ l PBS中约100pfu病毒,相当于约100LD₅₀,分成两个鼻孔,并在氯胺酮-甲苯噻嗪麻醉下递送。EIDD-2801通过口服喂养PO施用,每天两次,持续6天。病毒攻击后6小时进行第一次治疗,然后在感染后12小时开始每12小时(BID)进行一次后续治疗(共13剂,治疗6天)。攻击后返滴定接种病毒以确认剂量。

[0853] 使用消毒的喂养针通过喂养法向动物给药。血清和大脑中的病毒滴度使用标准的双重重叠空斑测试法进行测定,其中将血清或脑均化物的0.1ml体积的连续稀释液接种到在6孔板中培养的Vero细胞上。接种后约48小时计数空斑,并根据血清mL数或脑克数计算滴度。该测定的检测限为每mL或每克100个空斑。使用对数秩(Mantel-Cox)检验、用于趋势的对数秩检验和用于组间比较的Gehan-Breslow-Wilcox检验(Prism 6,GraphPad Software, Inc.的所有部分)来分析动物的存活率。

[0854] 实施例57:在鼻内VEEV感染的小鼠模型中给药EIDD-2801的结果

[0855] 用四种不同剂量水平的EIDD-2801治疗感染了鼻内VEEV的小鼠。可以在图18中发现治疗对存活的影响。

[0856] 实施例58:在鼻内VEEV感染的小鼠模型中评估EIDD-2801的治疗时间的方案

[0857] 将7周龄至8周龄的ICR雌性小鼠用于该研究。VEEV的特立尼达驴菌株在Vero细胞上传代一次以扩增病毒,并通过空斑试验进行滴定。攻击后,将用于实验的残留接种物重新滴定,以确认所递送的剂量。将小鼠随机分为10只动物的组。病毒攻击包括鼻内施用在25 μ l PBS中约100pfu病毒,相当于约100LD₅₀,分成两个鼻孔,并在氯胺酮-甲苯噻嗪麻醉下递送。通过喂养法将EIDD-2801进行PO施用。感染后6小时、24小时、48小时或72小时开始治疗,无论开始时间如何,每天连续两次(每12小时;BID),持续6天。仅用载剂(在水中的10%PEG-400、2.5% Cremophor RH 40)以相同方式治疗载剂对照组(第6组)。血清和大脑中的病毒滴度使用标准的双重重叠空斑测试法进行测定,其中将血清或脑均化物的0.1ml体积的连续稀释液接种到在6孔板中培养的Vero细胞上。接种后约48小时计数空斑,并根据血清mL数或脑克数计算滴度。该测定的检测限为每mL或每克100个空斑。使用用于组间比较的对数秩(Mantel-Cox)(Prism 6,GraphPad Software, Inc.)检验分析动物的存活率。

[0858] 实施例59:在鼻内VEEV感染的小鼠模型中给药EIDD-2801的治疗时间的结果

[0859] 用EIDD-2801(600mg/kg)治疗鼻内VEEV感染的小鼠。可以在图19中发现延迟治疗开始对存活的影响。

[0860] 实施例60:在SARS感染的小鼠模型中评估EIDD-2801预防性治疗的方案

[0861] 在BSL3中适应五天或长于五天后,使用雌性和雄性20周龄的C57BL/6J小鼠。对于每种性别,将动物随机分配至治疗组,并用耳号打孔器标记。用于这些研究的病毒储备液来自小鼠适应性SARS-CoV MA15(MA15)菌株的感染性克隆。用来自SARS MA15的病毒基因组RNA对Vero E6细胞进行电穿孔后,当单层细胞的CPE>80%时,收集上清液。将所得储备液在Vero E6细胞上传代两次,以产生滴度为6.3 $\times 10^7$ pfu/ml的工作储备液。

[0862] 将每只小鼠的大的左肺叶收集到含有玻璃珠和1ml PBS的2ml螺帽管中。将该样品

在-80℃下冷冻直至进行空斑试验。在进行空斑试验前24小时,以500000个细胞/孔/2ml接种Vero E6细胞的6孔板。将细胞在37℃,5%CO₂中孵育24小时。试验当天,使用Roche Magnalyzer将肺均化,通过>10000xg的离心作用使肺化物澄清,用PBS连续稀释,添加到Vero E6的细胞单层中,并在37℃和5%CO₂中孵育1小时,之后将细胞用含有0.8%琼脂糖的培养基覆盖。两天后,将单层细胞用中性红活性染色剂染色,以帮助空斑可视化。列举每种病毒稀释的空斑数量,以产生每个肺叶的空斑形成单位(pfu/叶)。

[0863] 这些研究使用了等效数量的20周龄至25周龄的雄性和雌性SPF C57BL/6J (储备物000664Jackson实验室)。将小鼠随机分配至每个治疗组。被SARS-CoV感染的组由10只小鼠(5只雄性/5只雌性)组成。为了控制与口服给药对动物体重或肺功能相关的潜在影响以及被测化合物的影响,还包括两个较小的“假”感染组(每组n=6,各3只雄性,3只雌性)。EIDD-2801或载体对照每天两次(BID)经口服喂养(P.O.)递送。相对于病毒攻击,第一次给药在-2小时开始;第二次给药在12小时,然后每12小时一次,进行5天;总共10次给药。在0hpi时用在PBS中稀释的0.05ml的SARS-CoV MA15菌株的 1×10^4 空斑形成单位(PFU)鼻内感染之前,将小鼠用氯胺酮/甲苯噻嗪的混合物麻醉。每天对所有小鼠称重,并通过全身体积描记法分析一部分小鼠(每个治疗组4只小鼠,2只雄性和2只雌性),以确定感染后5天每天的肺功能。在感染后第5天处死后,用肺出血评分评估肺。然后取出组织进行病毒肺滴度和病理学检查。收集大的左肺叶进行病毒肺滴度检查,收集右下肺叶进行病理学检查。全身体积描记:每天通过全身体积描记法(Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.)监测肺功能。在感染之前选择了旨在进行该分析的小鼠。简略地,在体积描记中适应30分钟之后,每2秒记录11个参数的数据,持续5分钟。

[0864] 统计分析:所有统计分析均在Graphpad Prism 7中进行。每个终点的统计显著性通过特定的统计测试确定。对于每个测试,p值<0.05被认为是显著的。对于起始体重百分比和全身体积描记,进行了双向ANOVA和Dunnet的多重比较测试。对于肺出血和病毒肺滴度,使用Kruskall-Wallis多重比较测试进行了单向ANOVA。

[0865] 实施例61:在SARS感染的小鼠模型中预防性给药EIDD-2801的结果

[0866] 用EIDD-2801预防性治疗感染SARS的小鼠。可以在图20中发现治疗对肺病毒滴度的影响。

[0867] 实施例62:在SARS感染的小鼠模型中评估EIDD-2801治疗时间的方案

[0868] 在BSL3中适应五天或长于五天后,使用雌性和雄性25周龄至29周龄的C57BL/6J小鼠。对于每种性别,将动物随机分配至治疗组,并用耳号打孔器标记。用于这些研究的病毒储备液来自小鼠适应性SARS-CoV MA15(MA15)菌株的感染性克隆,其在Baric实验室产生。用来自SARS MA15的病毒基因组RNA对Vero E6细胞进行电穿孔后,当单层细胞的CPE>80%时,收集上清液。将所得储备液在Vero E6细胞上传代两次,以产生滴度为 6.3×10^7 pfu/ml的工作储备液。将每只小鼠的右下肺叶收集到含有玻璃珠和1ml PBS的2ml螺帽管中。将该样品在-80℃下冷冻直至进行空斑试验。在进行空斑试验前24小时,以500000个细胞/孔/2ml接种Vero E6细胞的6孔板。将细胞在37℃,5%CO₂中孵育24小时。试验当天,使用Roche Magnalyzer将肺均化,通过>10000xg的离心作用使肺化物澄清,在PBS中连续稀释,添加到Vero E6的细胞单层中,并在37℃和5%CO₂中孵育1小时,将细胞用含有0.8%琼脂糖的培养基覆盖。两天后,将单层细胞用中性红活性染色剂染色,以帮助空斑可视化。列举每种病毒

稀释的空斑数量,以产生每个肺叶的空斑形成单位(pfu/肺叶)。这些研究使用了等效数量的25周龄至29周龄的雄性和雌性SPF C57BL/6J。将小鼠随机分配至每个治疗组。被SARS-CoV感染的组由10只小鼠(5只雄性/5只雌性)组成。EIDD-2801或载体对照每天两次(BID)经口服喂养(P.O.)递送。相对于病毒攻击,在-2小时、+12小时、+24小时或+48小时开始给药。在0hpi时用在PBS中稀释的0.05ml的SARS-CoV MA15菌株的 1×10^4 空斑形成单位(PFU)鼻内感染之前,将小鼠用氯胺酮/甲苯噻嗪的混合物麻醉。每天对所有小鼠称重,并且每天通过全身体积描记法(每个治疗组4只雌性)测定一部分小鼠以确定肺功能。在5dpi处死后,用肺出血评分评估肺。然后取出组织进行病毒肺滴度和病理学检查。收集大的左肺叶进行病理学检查,收集右下肺叶进行病毒滴度检查。每天通过全身体积描记法(Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.)监测肺功能。在感染之前选择了旨在进行该分析的小鼠。简略地,在体积描记中适应30分钟之后,每2秒记录11个参数的数据,持续5分钟。所有统计分析均在Graphpad Prism 7中进行。每个终点的统计显著性通过特定的统计测试确定。对于每个测试,p值 < 0.05 被认为是显著的。对于起始体重百分比和全身体积描记,进行了双向ANOVA和Dunnet的多重比较测试。对于肺出血和病毒肺滴度,使用Kruskall-Wallis多重比较测试进行了单向ANOVA。

[0869] 实施例63:在SARS感染的小鼠模型中治疗性给药EIDD-2801的结果

[0870] 用EIDD-2801治疗性治疗感染SARS的小鼠。可以在图21和图22分别发现治疗对肺出血评分和肺病毒滴度的影响。

[0871] 实施例64:在MERS感染的小鼠模型中评估EIDD-2801治疗性治疗的方案

[0872] 在五天或长于五天在BSL3中的适应期后,使用了由Baric实验室制作和饲养的雌性和雄性10周龄至11周龄的C57BL/6J 288/330DPP4小鼠。对于每种性别,将动物随机分配至治疗组,并用耳号打孔器标记。用于这些研究的病毒储备液来自在Baric实验室中产生的小鼠适应性MERS-CoV p35C4(MERS)菌株的空斑纯化分离株。空斑纯化后,病毒在Vero CC81细胞上传代两次。所得储备液滴度为 1.1×10^8 pfu/ml。将每只小鼠的右下肺叶收集到含有玻璃珠和1ml PBS的2ml螺帽管中。将该样品在 -80°C 下冷冻直至进行空斑试验。在进行空斑试验前24小时,以500000个细胞/孔/2ml接种Vero CC81细胞的6孔板。将细胞在 37°C , 5% CO_2 中孵育24小时。试验当天,使用Roche Magnalyzer将肺均化,通过 $>10000 \times g$ 的离心作用使肺化物澄清,在PBS中连续稀释,添加到Vero CC81的细胞单层中,并在 37°C 和5% CO_2 中孵育1小时,将细胞用含有0.8%琼脂糖的培养基覆盖。三天后,将单层细胞用中性红活性染色剂染色,以帮助空斑可视化。列举每种病毒稀释的空斑数量,以产生每个肺叶的空斑形成单位(pfu/肺叶)。将10周龄至11周龄的C57BL/6J 288/330DPP4小鼠的等效数量随机分配到每个治疗组中用于这些研究。每组由10只小鼠组成(5只雄性/5只雌性)。EIDD-2801或载体对照通过口服喂养法(P.O.)每天两次(BID)在-2小时开始,然后每12小时一次。在0hpi时用在PBS中稀释的0.05ml的MERS菌株的 5×10^4 空斑形成单位(PFU)鼻内感染之前,将小鼠用氯胺酮/甲苯噻嗪的混合物麻醉。每天对所有小鼠称重,并且每天通过全身体积描记法(每个治疗组4只雌性)测定一部分小鼠以确定肺功能。在5dpi处死后,用肺出血评分评估肺。然后取出组织进行病毒肺滴度和病理学检查。收集大的左肺叶进行病理学检查,收集右下肺叶进行病毒滴度检查。每天通过全身体积描记法(Buxco Respiratory Solutions, DSI Inc.)监测肺功能。在感染之前选择了旨在进行该分析的小鼠。简略地,在体积描记中适应30分钟之

后,每2秒记录11个参数的数据,持续5分钟。

[0873] 所有统计数据均在Graphpad Prism 7中进行。每个终点的统计显著性通过特定的统计测试确定。对于每个测试,p值<0.05被认为是显著的。对于起始体重百分比和全身体积描记,进行了双向ANOVA和Dunnet的多重比较测试。对于肺出血,使用Kruskall-Wallace多重比较测试进行了单向ANOVA。

[0874] 实施例65:在MERS感染的小鼠模型中治疗性给药EIDD-2801的结果

[0875] 用EIDD-2801治疗感染MERS的小鼠。可以在图23中发现治疗对肺出血评分的影响。

[0876] 实施例66:评估Vero细胞中EIDD-2801细胞摄取和代谢的方法

[0877] 将原代vero细胞以每孔 0.350×10^6 /mL活细胞的接种密度接种在三个24孔板中。将板在37°C/5%CO₂下孵育过夜,以使细胞黏附。制备40mMEIDD-2801在100%DMSO中的溶液。由40mM储备液,制备20μMEIDD-2801在25ml完全RPMI培养基中的溶液。对于化合物治疗板,吸出培养基,并将1.0mL的在完全DMEM培养基中的20μM EIDD-2801添加到适当的孔中。制备不添加化合物的单独的细胞板。然后将板在37°C/5%CO₂下孵育以下时间点:1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、16小时和24小时。在0小时取样未经处理的板。在所需时间点孵育后,将细胞用1.0mL DPBS洗涤2次。通过将500μL掺有内标物的70%乙腈/30%水添加到用EIDD-2801处理过的每个孔中来提取细胞。每个孔用500μL的70%乙腈/30%水提取未经处理的空白板。将样品上下吸移数次。将样品转移至标记的微量离心管中。将样品在4°C下以16000xg离心10分钟。将300μL上清液转移至标记的HPLC小瓶中,并将样品保存在-80°C下或送至BCDMPK组进行LC-MS/MS分析。

[0878] 实施例67:Vero细胞中EIDD-2801的细胞摄取和代谢的结果

分析物	C _{max}	t _{max}	AUC _{0->t}
分析物	(pmol/M细胞)	(h)	(pmol.h/M细胞)
EIDD-1931 (Nuc)	13.5	24	228.6
EIDD-2061 (TP)	872.0	16	13850
EIDD-2801 (母体)	121.2	3	1724

[0880] 实施例68:评估Huh-7细胞中EIDD-2801细胞摄取和代谢的方法

[0881] 将Huh-7细胞以每孔 0.35×10^6 /mL活细胞的接种密度接种在四个24孔板中。将板在37°C/5%CO₂下孵育过夜,以使细胞黏附。制备40mM EIDD-2801在100%DMSO中的储备液。由40mM溶液,通过将12.5μL EIDD-2801移液至培养基中来制备EIDD-2801在25ml完全DMEM培养基中的20μM溶液。对于化合物治疗板,吸出培养基,并将1.0mL的20μM EIDD-2801在完全DMEM培养基中的溶液添加到适当的孔中。分开的细胞板不添加化合物,将其吸出并用不含化合物的培养基代替。将板在37°C/5%CO₂下孵育以下时间点:1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、16小时和24小时。未经处理的板是0小时的样品。在所需时间点孵育后,将细胞用1.0mL DPBS洗涤2次。通过将500μL掺有内标物的70%乙腈/30%水添加到用EIDD-2801处理过的每个孔中来提取细胞。将未经处理的空白板用每孔500μL的70%乙腈/30%水提取,没有内标物。将样品上下吸移数次。将样品转移至标记的微量离心管中。将样品在4°C下以16000xg离心10分钟。将350μL上清液转移至标记的5mL试管中,或者如果样品未干燥则放入标记的HPLC小瓶中。将样品储存在-80°C下或送至BCDMPK组进行LC-MS/MS分析。

[0882] 实施例69:Huh-7细胞中EIDD-2801的细胞摄取和代谢的结果

[0883]	分析物	C_{\max}	t_{\max}	$AUC_{0 \rightarrow t}$
	分析物	(pmol/M细胞)	(h)	(pmol · h/M细胞)
	EIDD-1931 (Nuc)	29.0	24	449.2
	EIDD-2061 (TP)	1113.3	24	14640
	EIDD-2801 (母体)	77.5	2	1025

[0884] 实施例70:评估HepG2细胞中EIDD-2801的细胞摄取和代谢的方法

[0885] 将原代vero细胞以每孔 0.350×10^6 /mL活细胞的接种密度接种在三个24孔板中。将板在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下孵育过夜,以使细胞黏附。制备40mM EIDD-2801在100%DMSO中的储备液。由40mM溶液,制备 $20\mu\text{M}$ EIDD-2801在25ml完全RPMI培养基中的溶液。对于化合物治疗板,吸出培养基,并将在完全RPMI培养基中的1.0mL的 $20\mu\text{M}$ EIDD-2801添加到适当的孔中。制备不添加化合物的单独的细胞板。然后将板在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下孵育以下时间点:1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、16小时和24小时。在0小时取样未经处理的板。在所需时间点孵育后,将细胞用1.0mL DPBS洗涤2次。通过将 $500\mu\text{L}$ 掺有内标物的70%乙腈/30%水添加到用EIDD-2801处理过的每个孔中来提取细胞。每个孔用 $500\mu\text{L}$ 的70%乙腈/30%水提取未经处理的空白板。将样品上下吸移数次。将样品转移至标记的微量离心管中。将样品在 4°C 下以 $16000 \times g$ 离心10分钟。将 $300\mu\text{L}$ 上清液转移至标记的HPLC小瓶中,并将样品保存在 -80°C 下或送至BCDMPK组进行LC-MS/MS分析。

[0886] 实施例71:HepG2细胞中EIDD-2801的细胞摄取和代谢的结果

[0887]	分析物	C_{\max}	t_{\max}	$AUC_{0 \rightarrow t}$
		(pmol/M细胞)	(h)	(pmol · h/M细胞)
	EIDD-1931 (Nuc)	13.4	16	249.8
	EIDD-2061 (TP)	470.3	16	299.8
	EIDD-2801 (母体)	18.9	3	360.3

[0888] 实施例72:评估CEM细胞中EIDD-2801的细胞摄取和代谢的方法

[0889] 将原代vero细胞以每孔 2×10^6 /mL活细胞的接种密度接种在三个24孔板中。将板在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下孵育过夜,以使细胞黏附。制备40mM EIDD-2801在100%DMSO中的储备液。由40mM溶液,制备 $40\mu\text{M}$ EIDD-2801在25ml完全RPMI培养基中的溶液。对于化合物治疗板,吸出培养基,并将在完全RPMI培养基中的1.0mL的 $40\mu\text{M}$ EIDD-2801添加到适当的孔中。制备不添加化合物的单独的细胞板。然后将板在 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 下孵育以下时间点:1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、16小时和24小时。在0小时取样未经处理的板。孵育所需时间点后,将细胞用1.0mL DPBS洗涤2次。通过将 $500\mu\text{L}$ 掺有内标物的70%乙腈/30%水添加到用EIDD-2801处理过的每个孔中来提取细胞。用每个孔 $500\mu\text{L}$ 的70%乙腈/30%水提取未经处理的空白板。将样品上下吸移数次。将样品转移至标记的微量离心管中。将样品在 4°C 下以 $16000 \times g$ 离心10分钟。将 $300\mu\text{L}$ 上清液转移至标记的HPLC小瓶中,并将样品保存在 -80°C 下或送至BCDMPK组进行LC-MS/MS分析。

[0890] 实施例73:CEM细胞中EIDD-2801的细胞摄取和代谢的结果

[0891]	分析物	C_{\max}	t_{\max}	$AUC_{0 \rightarrow t}$
		(pmol/M细胞)	(h)	(pmol · h/M细胞)

EIDD-1931 (Nuc)	0.3	3	5.8
EIDD-2061 (TP)	171.3	24	2355
EIDD-2801 (母体)	5.4	4	85.3

[0892] 对本领域技术人员将是明显的是,在本发明中可以进行各种修改和变化而不脱离本发明的精神或范围。考虑本发明公开的说明书和实践,本发明的其他实施方案对本领域技术人员会是明显的。旨在认为说明书和实施例仅是示例性的,本发明真正的范围和精神通过权利要求指出。

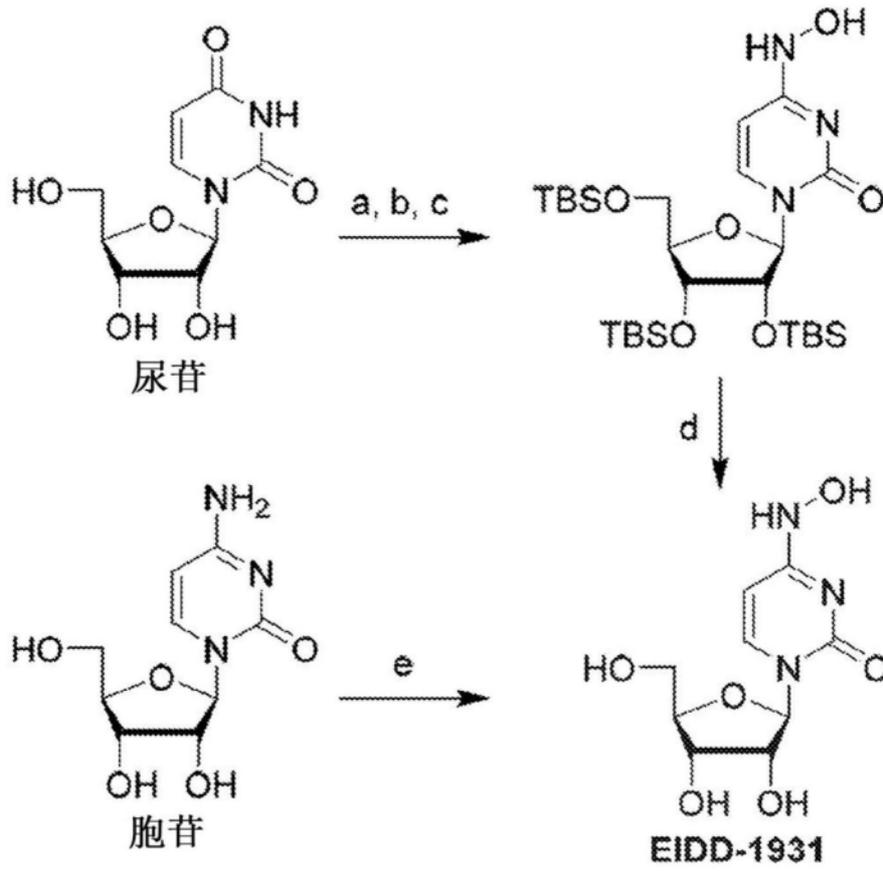


图1

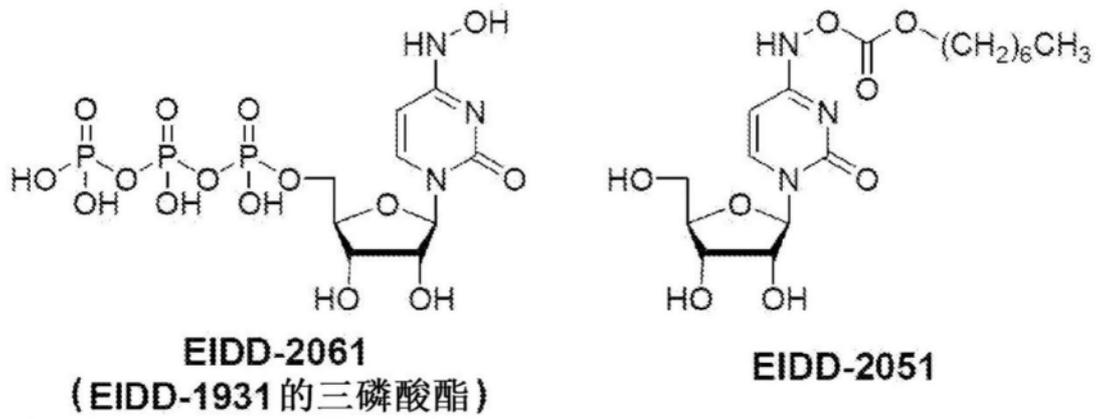
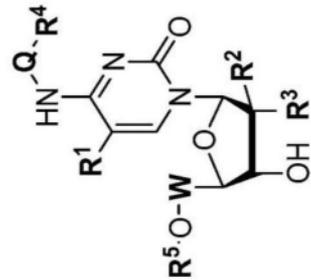
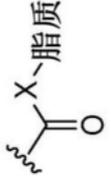


图2

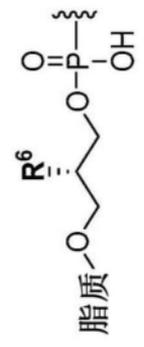
$W = CH_2, CF_2, CD_2$
 $Q = O, NH$
 $R^1 = H, F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3, SMe, D, 烷基, 烯基, 丙二烯基, 炔基$
 $R^2 = H, OH, CH_3, 烷基, 烯基, 丙二烯基, 炔基$
 $R^3 = OH, H, F, Cl$
 $R^4, R^5 = H,$




 其中 X = CH₂, O, S, 或 NH,
 且脂质 = n-C₆H₁₃ 至 C₁₆H₃₃

磷脂,

磷酸胺酯,



其中 R⁶ = H 或 OBn,
 且脂质 = n-C₆H₁₃ 至 C₁₆H₃₃

cycloSal 磷酸三酯

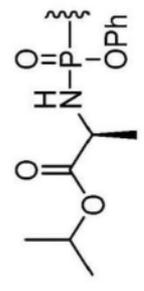
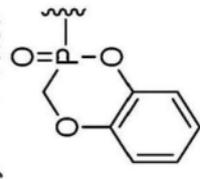


图3

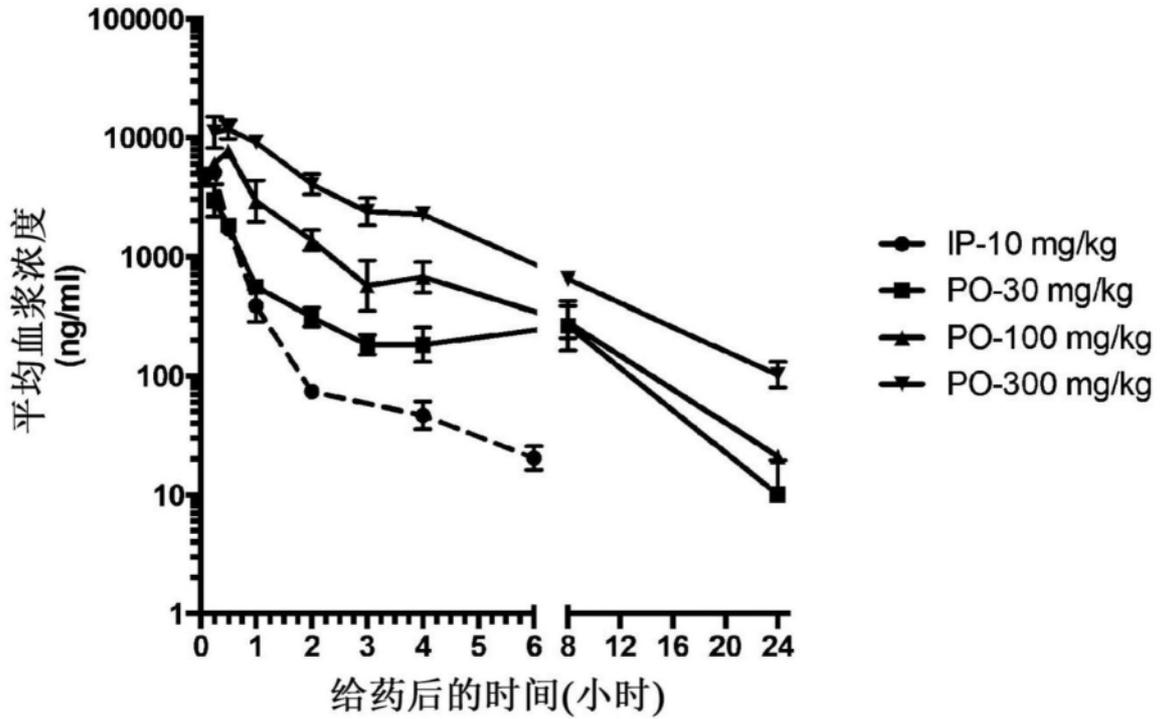


图4

在300mg/kg P.O.给药EIDD-01931后，小鼠器官中的核苷累积

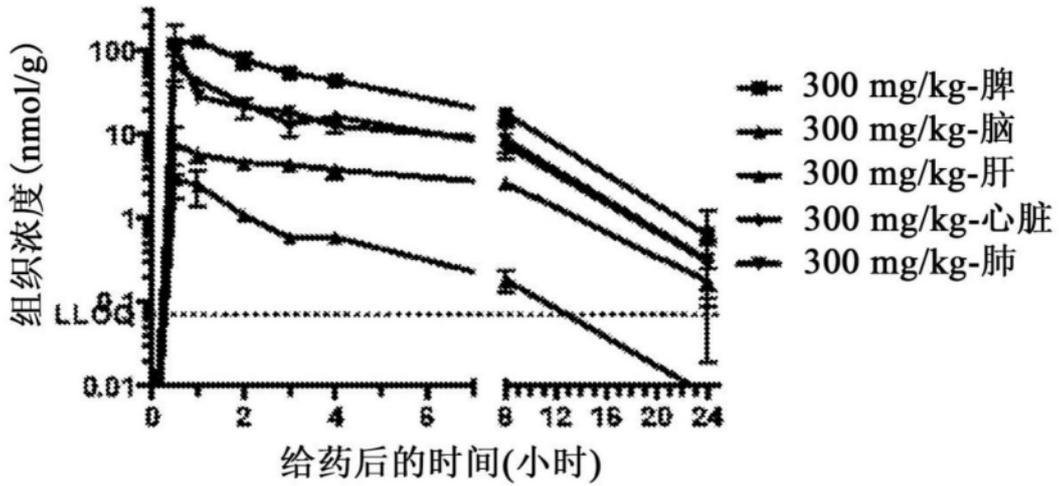


图5

在300mg/kg P.O.给药EIDD-01931后，小鼠器官中的三磷酸酯累积

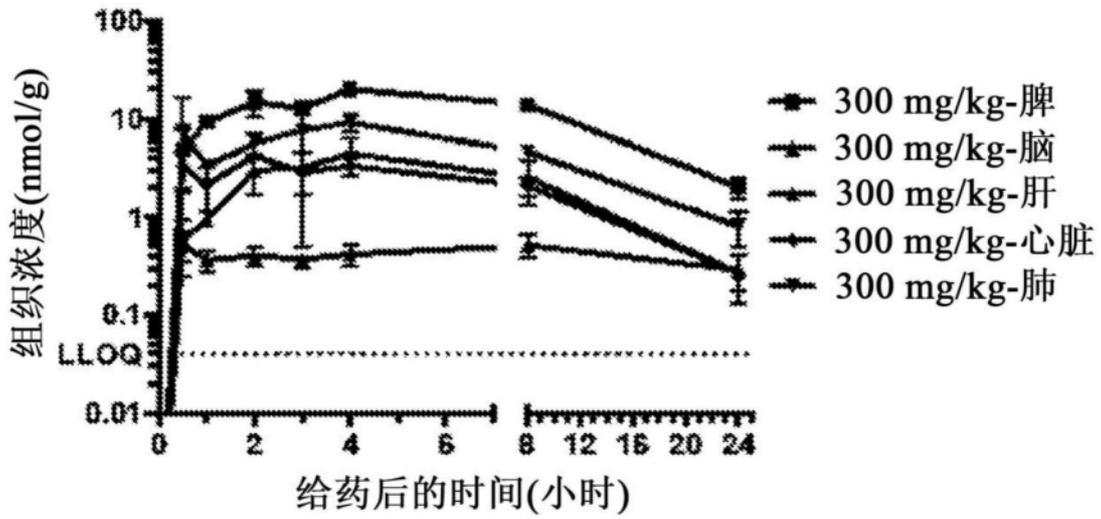


图6

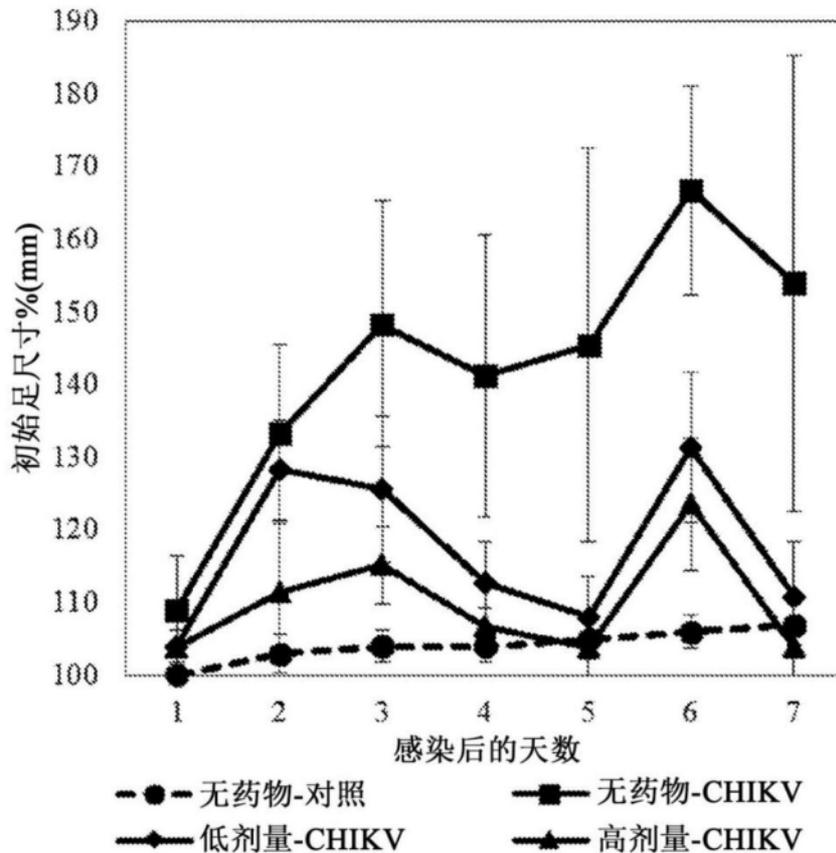


图7

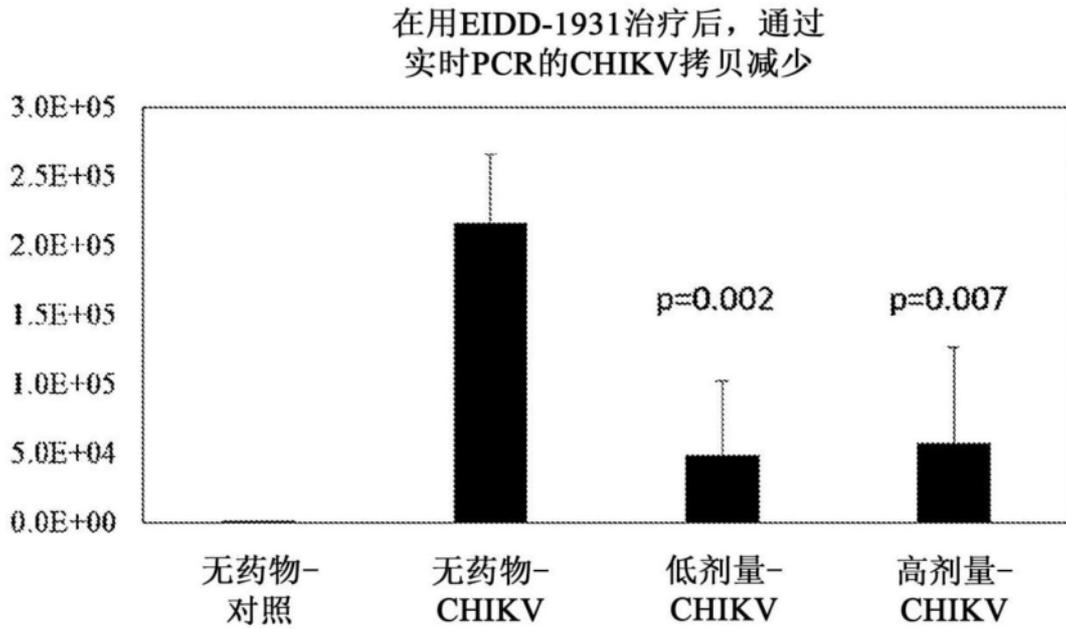


图8

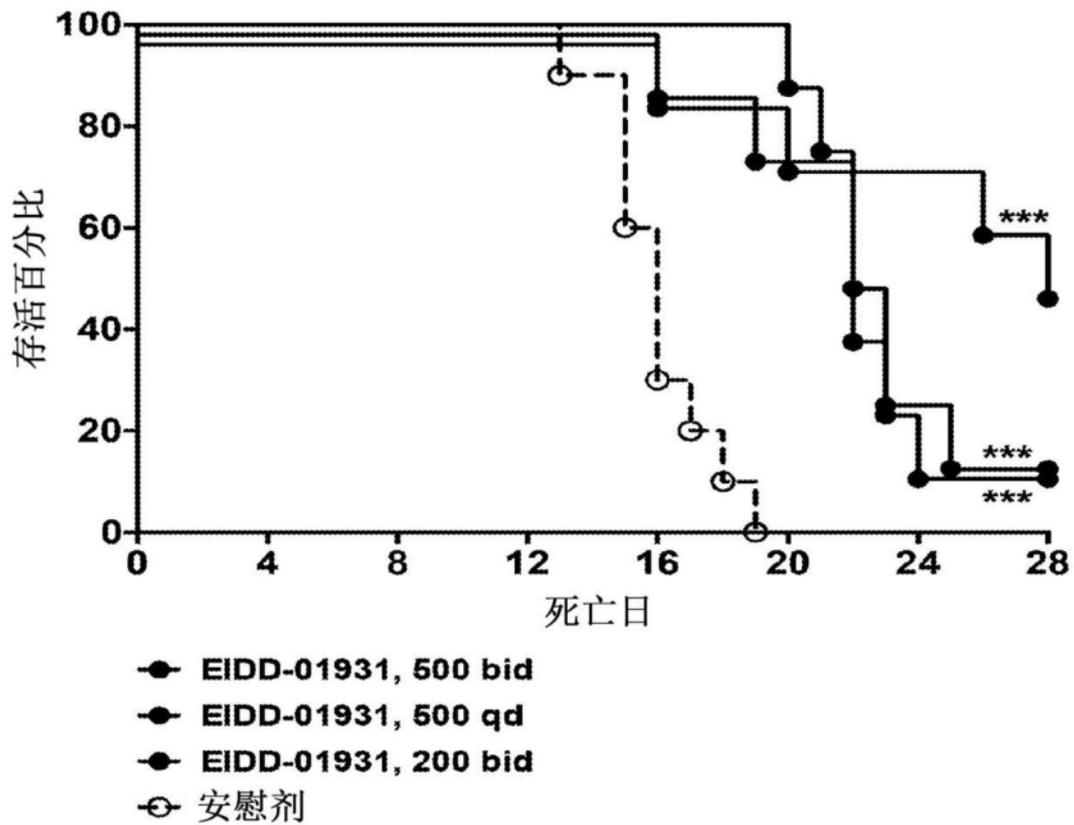


图9

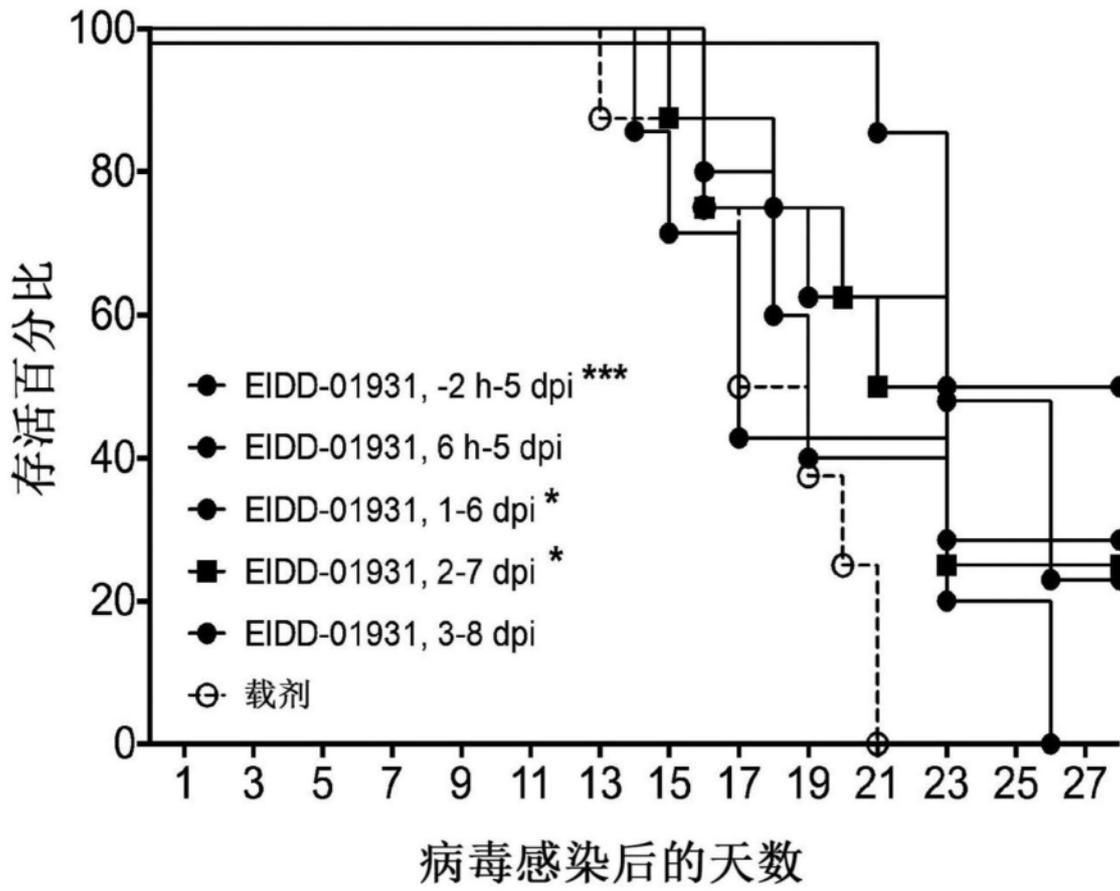


图10

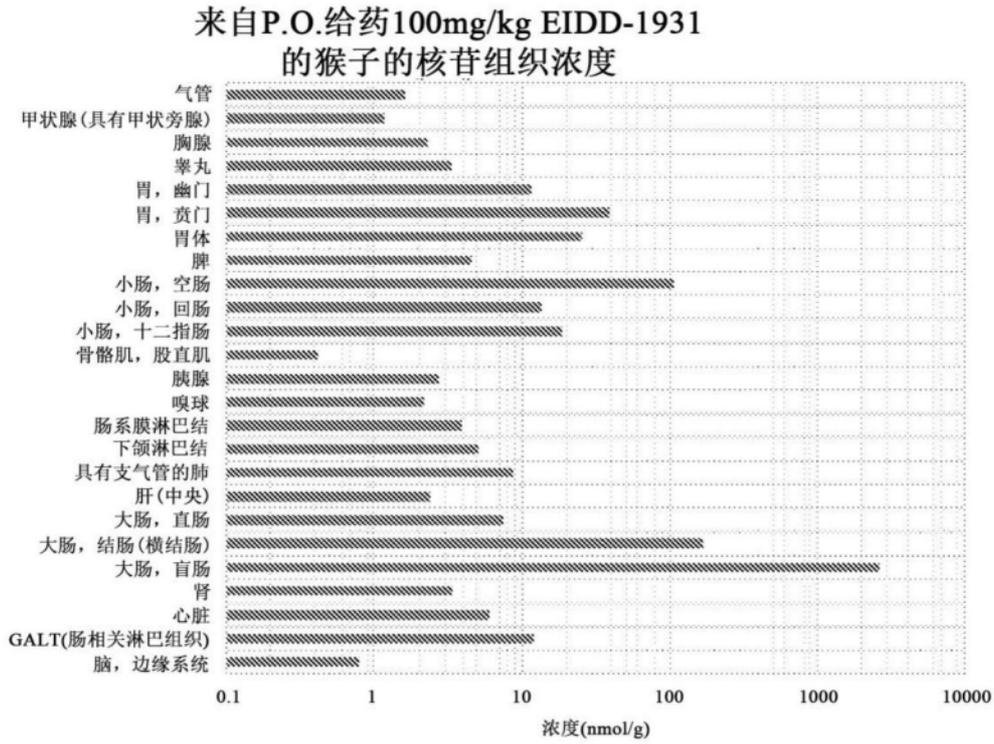


图11

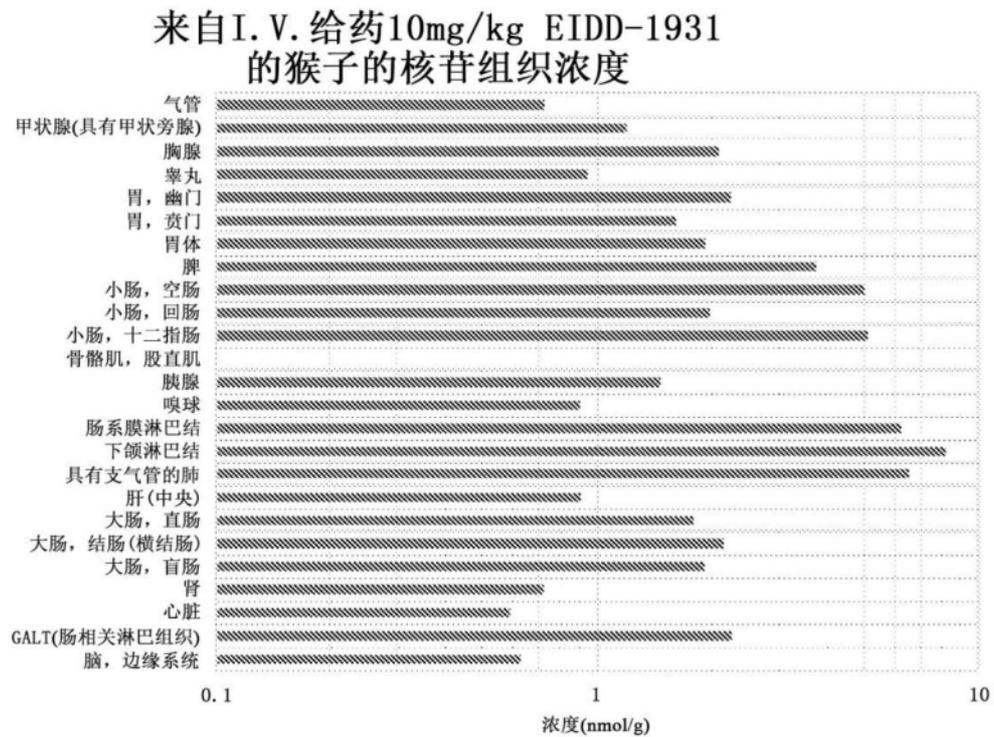


图12

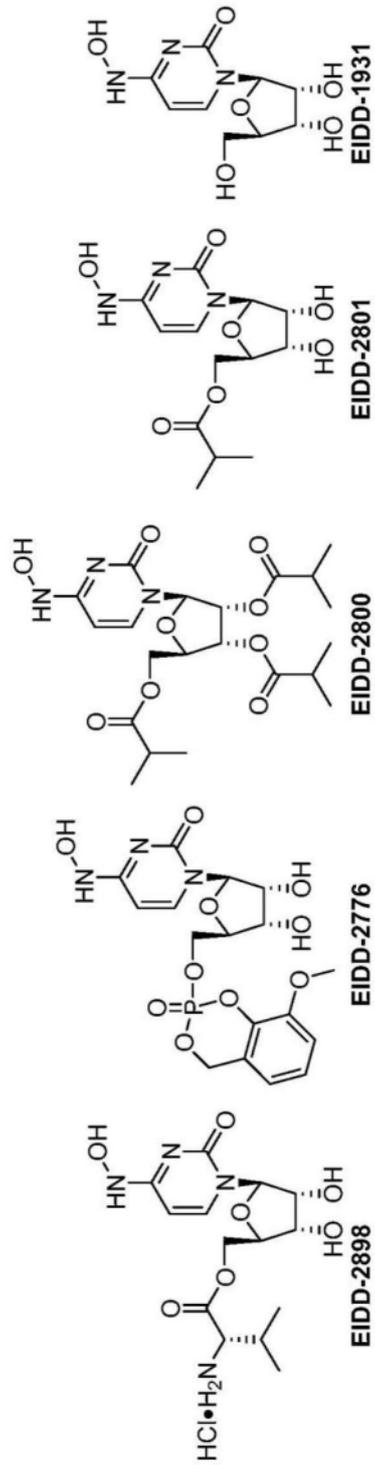


图13

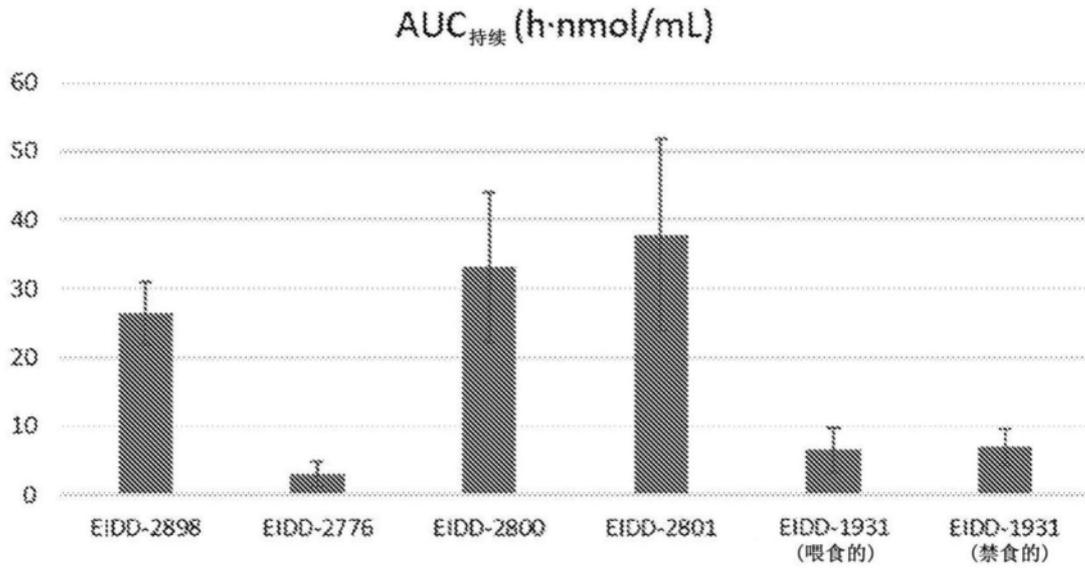


图14

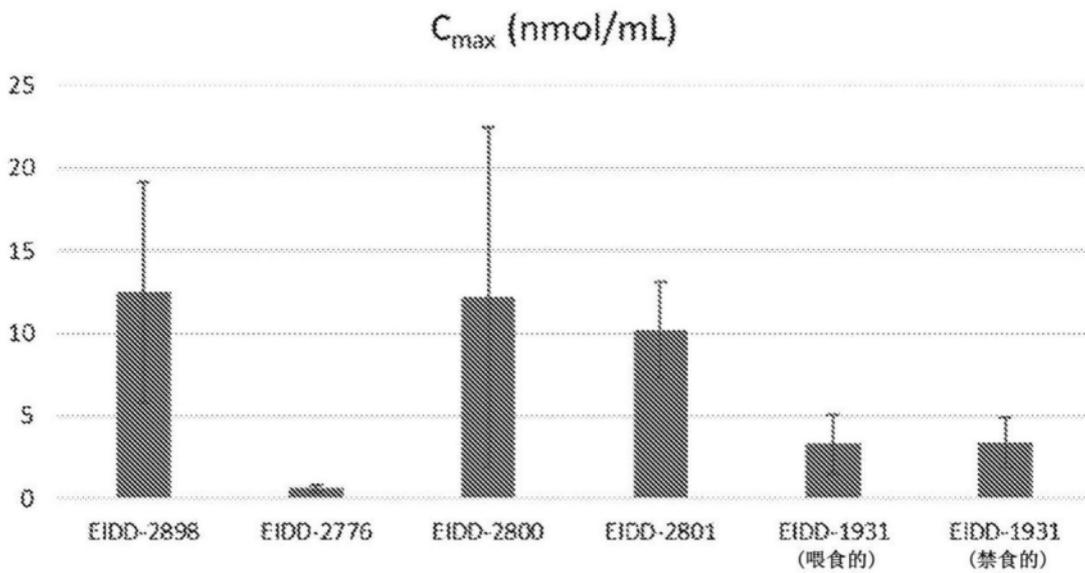


图15

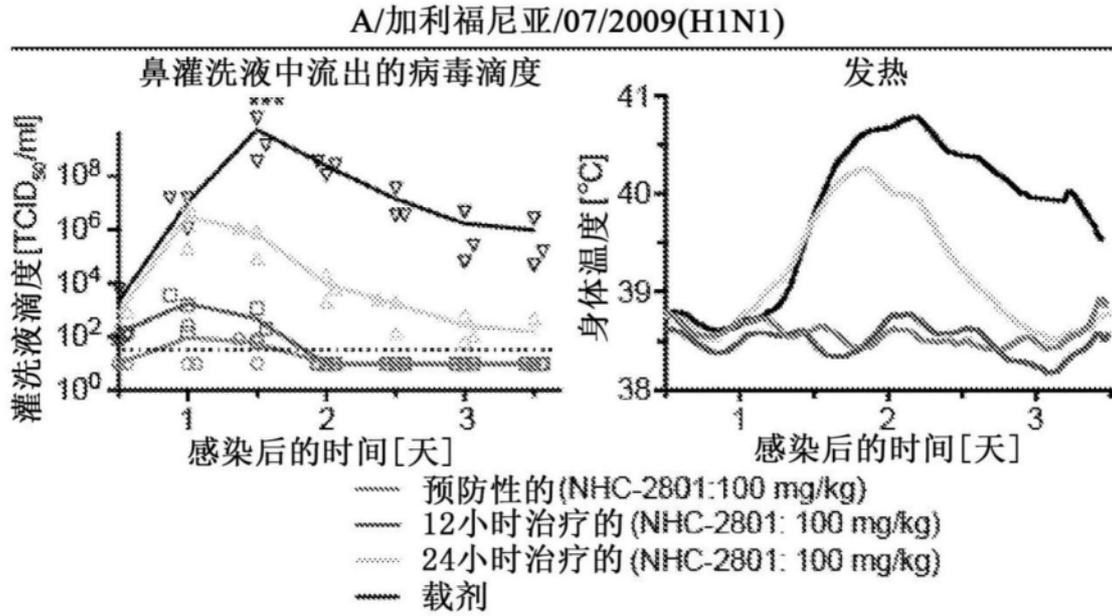


图16

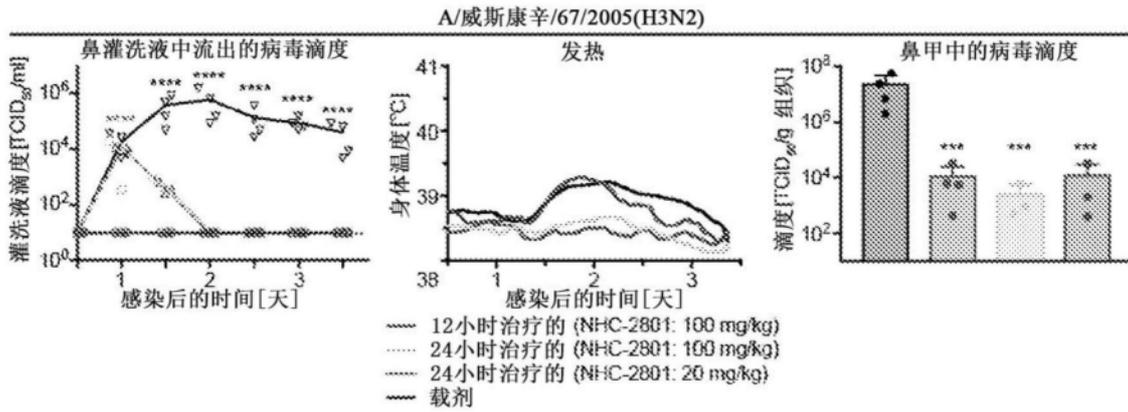


图17

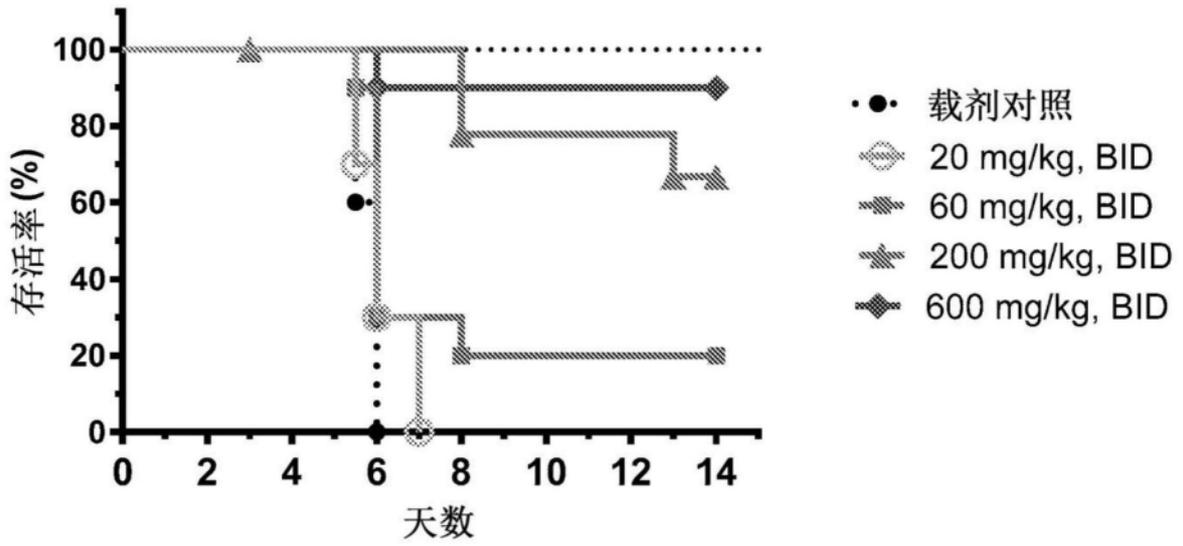


图18

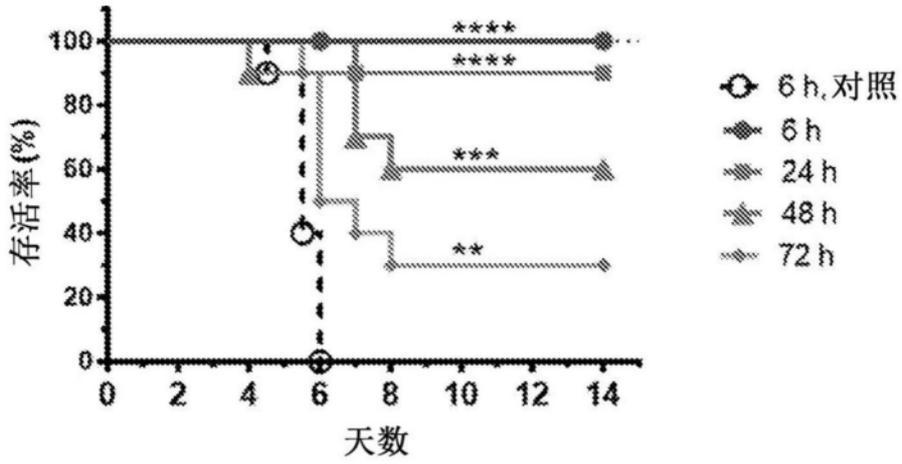


图19

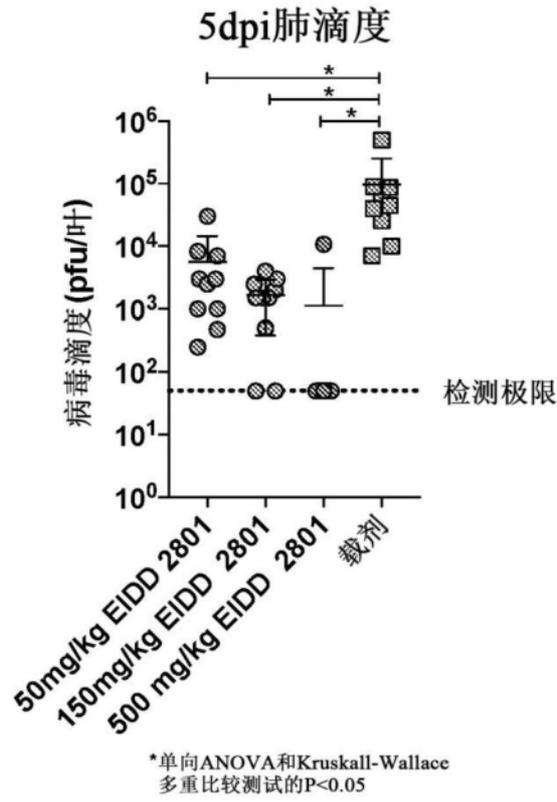


图20

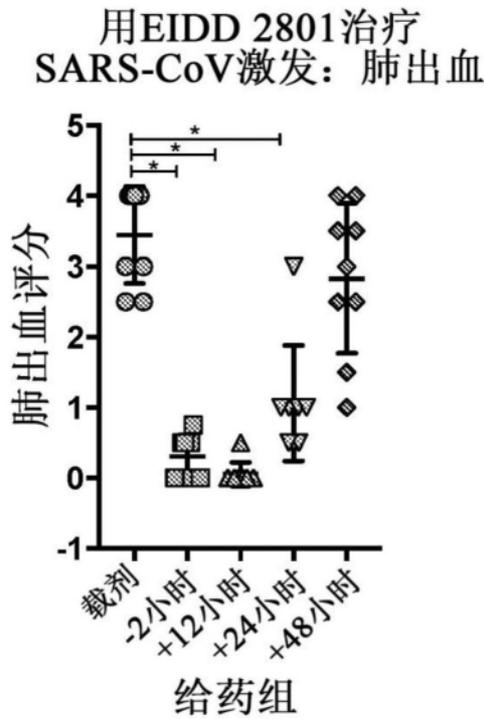


图21

