



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119630679 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 14

(21) 申请号 202380056920.2

(22) 申请日 2023.07.31

(30) 优先权数据

22382737.9 2022.07.29 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/071141 2023.07.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/023360 EN 2024.02.01

(71) 申请人 萨尼菲特治疗有限公司

地址 西班牙巴利阿里群岛马略卡岛帕尔马

(72) 发明人 C·萨尔塞多·罗卡

M·D·M·佩雷斯·费雷尔

M·D·费雷尔·雷内斯

M·F·巴西西 C·塞拉·科马斯

J·L·卡泰纳·鲁伊斯

A·雷巴里亚·索尔德维拉

J·佩雷洛·贝斯塔德

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 邵红

(51) Int.Cl.

C07F 9/117 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07C 35/16 (2006.01)

C07D 201/00 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07F 9/6503 (2006.01)

C07F 9/6509 (2006.01)

C07F 9/6518 (2006.01)

C07F 9/6574 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

权利要求书3页 说明书70页 附图14页

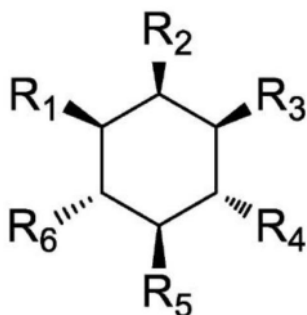
(54) 发明名称

IP5取代的化合物

(57) 摘要

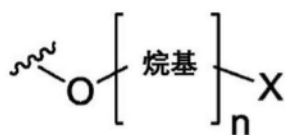
本发明提供了通式I的IP5取代的化合物,其合成方法及其用途。本发明的IP5取代的化合物的特征为在位置 R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 中具有-O(烷基)_nX和-O(烷基)_yCy(烷基)_y-Z链。还提供了用于治疗疾病和病况(如病理结晶相关的疾病和病况)的方法、药物组合物和制剂、使用方法、制品和试剂盒。

1. 一种通式I的化合物:

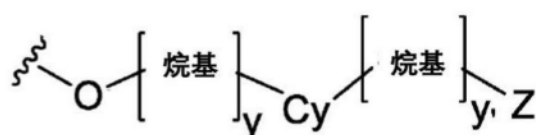


其药学上可接受的盐,或其组合,其中,

(i) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OPO_3H_2$,且 R_4 是式II或式III的取代基,或 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地表示 $-OPO_3H_2$,且 R_6 是式II或式III的取代基,



II



III

(ii) R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OPO_3H_2$,且 R_2 是式II或式III的取代基,

(iii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 独立地表示 $-OPO_3H_2$,且 R_5 是式II或式III的取代基,

(iv) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OPO_3H_2$,且 R_1 是式II的取代基;或 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OPO_3H_2$,且 R_3 是式II或式III的取代基,

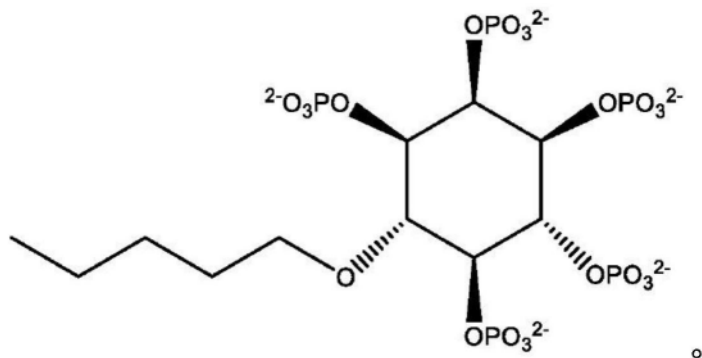
其中,对于式II, n 是1和30之间的整数,其中末端基团X选自以下: $-H$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NHCOOR$ 、 $-OCONR$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-NHCONRR'$ 、卤素、 $-CF_3$ 、烷基、烯基、炔基、碳环和杂环,和其中R和R'是H或烷基基团,并且其中,对于式III, y 和 y' 是0和10之间的整数,其中Cy是环状接头,其中末端基团Z选自以下:烷基、 $-COR$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NHCOOR$ 、 $-OCONR$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-NHCONRR'$ 、卤素和 $-CF_3$,和其中R和R'是H或烷基基团。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述药学上可接受的盐是钠盐或镁盐。

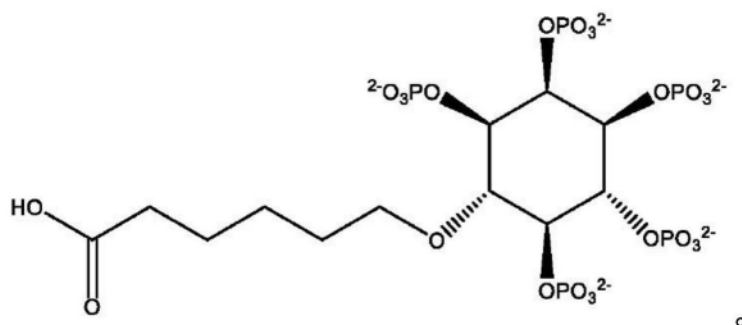
3. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述钠盐是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐、十钠盐或十一钠盐。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中所述化合物选自化合物1至化合物53及其任何组合。

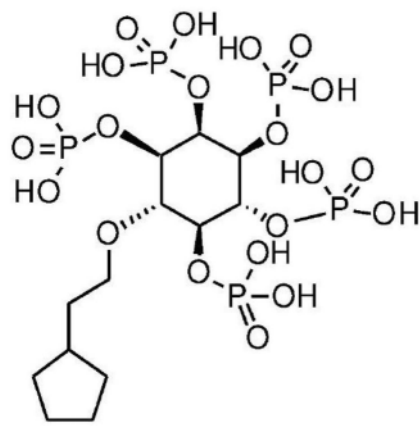
5. 根据权利要求4所述的化合物,其中所述化合物是具有以下化学结构的化合物1:



6. 根据权利要求4所述的化合物,其中所述化合物是具有以下化学结构的化合物2:



7. 根据权利要求3所述的化合物,其中所述化合物是具有以下化学结构的化合物16:



8. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至7中任一项所述的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

9. 一种在有此需要的受试者中抑制钙盐/晶体形成或生长的方法,其包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至7中任一项所述的式I的化合物,或者根据权利要求8所述的药物组合物。

10. 根据权利要求9所述的抑制钙盐/晶体形成或生长的方法,其中钙盐/晶体是磷酸钙。

11. 根据权利要求10所述的抑制钙盐/晶体形成或生长的方法,其中所述磷酸钙是羟基磷灰石。

12. 一种在有此需要的受试者中治疗或预防与病理结晶相关的疾病或病况的方法,其包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至7中任一项所述的式I的化合物,或者根据权利要求8所述的药物组合物。

13. 一种在有此需要的受试者中抑制结晶过程的进展的方法,其包括向所述受试者施用有效量的根据权利要求1至7中任一项所述的式I的化合物,或者根据权利要求8所述的药物组合物。

14. 根据权利要求9至13中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

15. 根据权利要求9至14中任一项所述的方法,其中所述施用是局部、肠内或胃肠外施用。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述胃肠外施用是静脉内或皮下施用。

17. 一种化合物,其选自由表1中所列的化合物组成的组。

18. 一种试剂盒或制品,其包含至少一种根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,根据权利要求8所述的药物组合物或者根据权利要求17所述的化合物。

19. 一种制备根据权利要求1至7中任一项所述的式I的化合物的方法,其包括使用至少一种根据权利要求17所述的化合物。

IP5取代的化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及IP5取代的化合物,其合成方法及其用途。

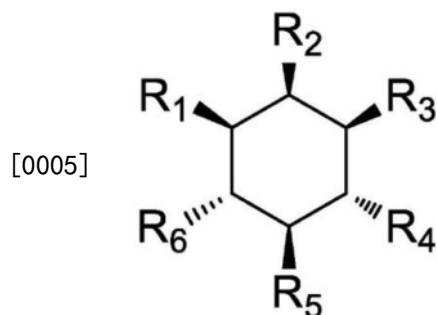
背景技术

[0002] 钙盐的结晶和沉积是常见现象。通常,这些过程在生理上对个体健康是必要的。然而,有时,其可能会变得异常的和/或病理的,导致影响血管和肾脏系统的各种疾病和病症,这通常会带来毁灭性的后果(Khan S等,《羟基磷灰石及相关材料》中的“草酸钙和磷酸钙的病理结晶”部分,第1版,Brown P等编著(CRC出版社,Boca Raton,FL,US,1994,第5章)。已经将羟基磷灰石(HAP)(式 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ 的磷酸钙)鉴定为参与病理结晶的药剂(Grases F等,Cir J 2007;71:1152-1156)。

[0003] 已在现有技术中描述了可影响HAP形成和生长的几种结晶抑制剂,如焦磷酸盐、双磷酸盐(例如,依替磷酸盐、阿仑磷酸盐、伊班磷酸盐)和植酸盐(Lomashvili K等,J Am Soc Nephrol 2004;15:1392-1401,Bevilacqua M等,Lupus 2005;14:773-779,Price P等,Arterioscler Thromb Vase Biol 2001;21:817-824,Price P等,J Nutr 2001;131:2910-2915,Grases F等,Front Biosci 2006;11:136-142)。最近,已建议将很多与植酸盐相关的化合物(如myo-肌醇五磷酸酯(IP5)取代的衍生物)用于各种应用,包括抑制HAP和/或防止和治疗病理结晶等。例如,W02011064559和Wang H等,Chem Biol 2014;21:689-699揭示了IP5衍生物用于治疗癌症的用途。W02009061393和Huang X等,ACS Appl Mater Interfaces 2017;9:10435-10445分别描述了IP5衍生物作为生物学工具和钙螯合剂的用途。此外,W02021219135、W02017098047和W02020058321描述了这些化合物用于治疗与钙相关的病理的用途。然而,本领域仍需要新的IP5取代的衍生物,其能够有效抑制HAP形成和生长和/或病理结晶。

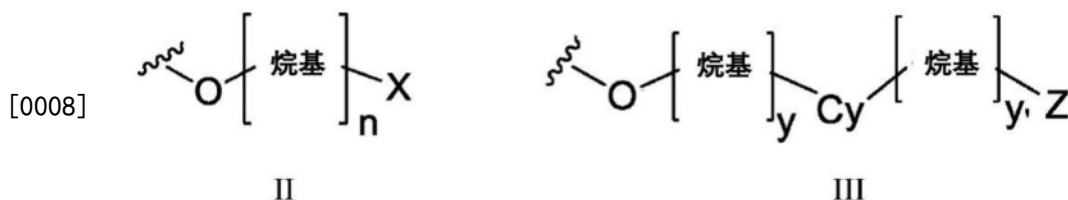
发明内容

[0004] 本发明公开了通式I的化合物:



[0006] 其药学上可接受的盐,或其组合,其中,

[0007] (i) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$,且 R_4 是式II或式III的取代基,或 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地表示 OPO_3H_2 ,且 R_6 是式II或式III的取代基,



[0009] (ii) R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$,且 R_2 是式II或式III的取代基,

[0010] (iii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 独立地表示 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$,且 R_5 是式II或式III的取代基,

[0011] (iv) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$,且 R_1 是式II的取代基;或 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$,且 R_3 是式II或式III的取代基,

[0012] 其中,对于式II, n 是1和30之间的整数,其中,末端基团 X 选自以下: $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{NHCOOR}$ 、 $-\text{OCONR}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NHCONRR}'$ 、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、烷基、烯基、炔基、碳环(饱和或不饱和的)和杂环(饱和或不饱和的),和其中 R 和 R' 是 H 或烷基基团,并且其中,对于式III, y 和 y' 是0和10之间的整数,其中 Cy 是环状接头,其中末端基团 Z 选自以下:烷基、 $-\text{COR}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{NHCOOR}$ 、 $-\text{OCONR}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NHCONRR}'$ 、卤素和 $-\text{CF}_3$,和其中 R 和 R' 是 H 或烷基基团。

[0013] 在一些方面中,式I的化合物选自化合物1至化合物53。

[0014] 在一些方面中,药学上可接受的盐是钠盐或镁盐。在一些方面中,钠盐是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐、十钠盐或十一钠盐。

[0015] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含上文公开的式I的化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0016] 还提供了一种在有此需要的受试者中抑制钙盐/晶体(例如,磷酸钙、羟基磷灰石(HAP))形成或生长的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的化合物,或者本文公开的药物组合物。

[0017] 此外,本发明提供了一种在有此需要的受试者中治疗或预防与病理结晶相关的疾病或病况的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的化合物,或者本文公开的药物组合物。

[0018] 还提供了一种在有此需要的受试者中抑制结晶过程的进展的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的化合物,或者本文公开的药物组合物。

[0019] 本发明还提供了一种在有此需要的受试者中恢复或增加血液灌注的方法,其包括向所述受试者施用有效量的式I的化合物,或者本文公开的药物组合物。

[0020] 在一些方面中,受试者是人。在一些方面中,施用是局部、肠内或胃肠外施用。在一些方面中,胃肠外施用是静脉内施用。在一些方面中,静脉内施用是通过推注或通过输注施用。

[0021] 本发明还提供了一种试剂盒或制品,其包含至少一种式I化合物或包含式I化合物的药物组合物,以及用于根据本文公开的任何方法施用的说明书。在一些方面中,试剂盒或制品还可以包含至少一种选自由表1中所列的化合物组成的组的化合物。

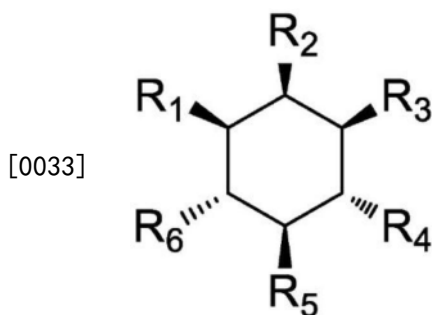
[0022] 在一些方面中,本发明另外提供了一种制备式I化合物(例如,化合物1至化合物53)的方法,其包括使用至少一种选自由表1中所列的化合物组成的组的化合物。

附图说明

- [0023] 图1A和图1B表示化合物I_A: IP5-4取代的化合物的代表性结构。
 [0024] 图2A和图2B表示化合物I_B: IP5-2取代的化合物的代表性结构。
 [0025] 图3表示化合物I_C: IP5-5取代的化合物的代表性结构。
 [0026] 图4表示化合物I_D: IP5-1取代的化合物的代表性结构。
 [0027] 图5是合成方案1的示意图。
 [0028] 图6是合成方案2的示意图。
 [0029] 图7A和图7B分别是合成方案3和方案6的示意图。
 [0030] 图8A和图8B分别是合成方案4和方案7的示意图。
 [0031] 图9A和图9B分别是合成方案5和方案8的示意图。

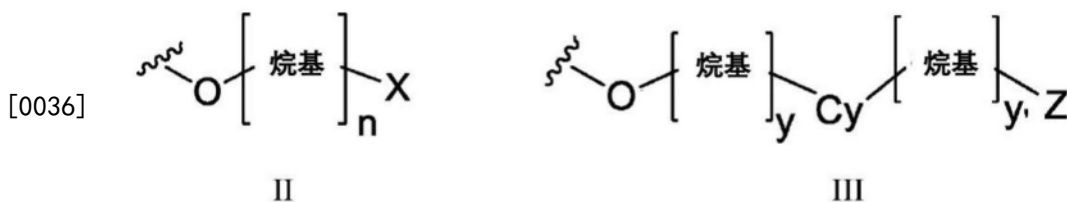
具体实施方式

[0032] 本发明提供了IP5取代的化合物,其合成方法及其用途。在一些方面中,IP5取代的化合物是通式I的化合物:



[0034] 其药学上可接受的盐,或其组合,其中

[0035] (i) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H$,且 R_4 是式II或式III的取代基,或 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地表示 $-OP(O)_2H$,且 R_6 是式II或式III的取代基,(参见图1A、1B)



[0037] (ii) R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H$,且 R_2 是式II或式III的取代基,(参见图2A、2B)

[0038] (iii) R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H$,且 R_5 是式II或式III的取代基,(参见图3)

[0039] (iv) R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H$,且 R_1 是式II的取代基;或 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H$,且 R_3 是式II或式III的取代基(参见图4),

[0040] 其中,对于式II, n 是1和30之间的整数,其中末端基团X选自以下: $-H$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NHCOOR$ 、 $-OCONR$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-NHCONRR'$ 、卤素、 $-CF_3$ 、烷基、烯基、炔基、碳环(饱和或不饱和的)和杂环(饱和或不饱和的),和其中R和R'是H或烷基基团,并且其中,对于式III, y 和 y' 是0和10之间的整数,其中Cy是环状接头,其中末端基团Z选自以下:烷基、 $-COR$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NHCOOR$ 、 $-OCONR$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-NHCONRR'$ 、卤素

和 $-CF_3$,和其中R和R'是H或烷基基团。在一些方面中,IP5取代的化合物是式IV、V、VI、VII、VII、VIII、IX、X或XI的化合物。

[0041] 在一些方面中,IP5取代的化合物是钠盐或镁盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐、十钠盐或十一钠盐。

[0042] 还提供了用于治疗疾病和病况(如病理结晶相关的疾病和病况)的方法、药物组合物和制剂、使用方法、制品和试剂盒。

[0043] 为了可以更容易地理解本发明,下面首先定义特定术语。如在本申请中使用的,除非本文另有明确表述,否则以下各术语应具有以下阐述的含义。其他的定义在整个申请中被阐述。

[0044] I. 定义

[0045] 本发明包括其中恰好一个组成员在给定的产品或方法中存在、利用或与其相关的方面。本发明包括其中多于一个或全部组成员在给定的产品或方法中存在、利用或与其相关的方面。

[0046] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明相关的本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。例如,《生物医学和分子生物学简明词典》,Juo, Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社;《细胞和分子生物学词典》,第3版,1999,学术出版社(Academic Press);和《牛津生物化学和分子生物学词典》,2000年修订,牛津大学出版社,为本领域技术人员提供本发明中使用的许多术语的通用词典。

[0047] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)接受的形式表示。数字范围包括定义该范围的数字。在记载值的范围的情况下,要理解为还具体公开了在该范围的所记载的上限和下限之间的每个中间整数及其每个分数、以及在这些值之间的每个子范围。任何范围的上限和下限可以独立地包括在该范围内或从该范围中排除,并且其中包括一个端点值、两个端点值都不包括或两个端点值都包括的每个范围也涵盖在本发明内。

[0048] 在明确记载值的情况下,要理解为与所记载的值约相同数量或量的值也在本发明的范围内。在公开组合的情况下,该组合的要素的每个子组合也被具体公开,并且在本发明的范围内。相反,在各自公开不同要素或要素组的情况下,其组合也被公开。在本发明的任何要素被公开为具有多个替代方案的情况下,其中每个替代方案被单独排除或以任何与其他替代方案组合的形式被排除的该发明的实例也进而被公开;多于一个发明要素可以具有这样的排除,并且具有这样排除的要素的所有组合也进而被公开。

[0049] 约:如本文所用的术语“约”是指如本领域普通技术人员所确定的在特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,其将部分取决于如何测量或确定所述的值或组成,即测量系统的限制。例如,根据本领域的实践,“约”可以意指在1个或大于1个标准偏差之内。替代地,“约”可以意指最多20%的范围。此外,特别是关于生物学系统或方法,该术语可以意指最多一个数量级或值的最多5倍。

[0050] 当在本申请和权利要求书中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则“约”的含义应被假设为在该特定值或组成的可接受误差范围内。当术语“约”与数值范围结合使用时,其通过在所列出的数值的上方和下方扩展边界来修饰该范围。因此,“约10-20”是指“约10至约20”。通常,术语“约”可以以例如10%上或下(更高或更低)的方差来修饰高于和低于声称值的数值。

[0051] 和/或:本文所用的“和/或”被当作两个指定的特征或组分中具有或不具有另一者的每一者的具体发明。因此,如在本文中在诸如“A和/或B”的短语中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、和“B”(单独)。同样地,如在诸如“A,B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一者:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0052] 近似:如本文中使用的,如应用于一个或多个感兴趣的值的术语“近似”是指类似于声称参考值的值。在某些方面中,术语“近似”是指落入声称参考值的任一方向(大于或小于)的10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少的值的范围,除非另有说明,或从上下文中可以明显看出(该数会超过可能值的100%的情况除外)。

[0053] 推注施用:如本文中使用的,术语“推注施用”和“推注射”指持续小于10秒的快速静脉内注射,或静脉内输注持续小于3分钟。

[0054] 包含:要理解在本文用语言“包含”来描述的任何方面中,均还提供以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的类型方面。

[0055] 化合物:如本文所用,术语“化合物”意在包括所描绘结构的任何和所有游离碱、异构体和同位素。如本文所用,术语“异构体”是指化合物的任何几何异构体、互变异构体、两性离子、立体异构体、对映异构体或非对映异构体。化合物可以包括一个或多个手性中心和/或双键,并因此可以立体异构体如双键异构体(即几何E/Z异构体)或非对映异构体(例如,对映异构体(即(+))或(-))或顺/反异构体)存在。本发明涵盖本文所述化合物的任何和所有异构体,包括立体异构纯的形式(例如,几何纯、对映异构纯或非对映异构纯)、以及对映异构和立体异构混合物(例如,外消旋体)。化合物的对映异构体和立体异构体混合物以及将它们拆分成其组分对映异构体或立体异构体的方法是众所周知的。可以通过常规方法将本发明的化合物、盐或络合物与溶剂或水分子组合制备以形成溶剂化物和水合物。在一些方面中,术语化合物用于指本发明的IP5取代的化合物。

[0056] 有效量:如本文所用,涉及(i)本发明的IP5取代的化合物,(ii)本文公开的任何剂型、药物组合物或制剂,其包含至少一种本发明的IP5取代的化合物,或(iii)本发明的IP5取代的化合物与一种或多种附加治疗剂的组合而言,治疗剂的术语“有效量”是足以产生有益或期望结果的量。在一些方面中,有益或期望结果是例如临床结果,并且由此“有效量”取决于其应用于其中的情景。术语“有效量”可以与“有效剂量”、“治疗有效量”或“治疗有效剂量”互换使用。

[0057] 术语有效量涉及IP5取代的化合物的特定用途。例如,当IP5取代的化合物用于抑制钙盐/晶体(例如,磷酸钙,HAP)的形成或生长时,有效量会是能够实现所需效果(例如,减少在血清或血浆中的HAP结晶/形成)的IP5取代的化合物的量。

[0058] 肠内施用:如本文所用,术语“肠内施用”和相关术语“肠内”指本发明的IP5取代的化合物或包含所述化合物的药物组合物经由胃肠道的任何施用。肠内施用包括但不限于口服、舌下和直肠施用途径。

[0059] 预防:如本文所用,术语“预防”是指为维持健康并防止或延迟疾病或病况的发作、或为缓和其程度和/或症状的严重程度而采取的措施。因此,本文公开的治疗剂(例如(i)本发明的IP5取代的化合物,或(ii)其组合,或(iii)包含至少一种本发明的IP5取代的化合物的任何剂型,或(iv)包含至少一种本发明的IP5取代的化合物的任何制剂,或(v)本发明的

IP5取代的化合物与一种或多种附加治疗剂的组合)的预防用途对应于足以产生有益或期望结果的量。

[0060] 范围:如本文所述,任何浓度范围、百分比范围、比例范围或整数范围要理解为包括所记载范围内的任何整数值、以及在适当时其分数(如整数的十分之一和百分之一),除非另有说明。

[0061] 本发明的IP5取代的化合物:如本文所用,术语“本发明的IP5取代的化合物”及其语法变体指式I的化合物,其中其取代基是以下详细描述的物质家族I_A、I_B、I_C和I_D及其盐(例如,其药学上可接受的盐)中所公开的那些。在一些方面中,术语本发明的IP5取代的化合物涵盖化合物1至53、其任何盐(例如,钠盐),以及其任何组合。在一些方面中,术语本发明的IP5取代的化合物涵盖式I的化合物,其是化合物1至53的合成中的中间体,例如,选自由表1中所列的化合物组成的组的化合物、其任何盐(例如,钠盐),以及其任何组合。在一些方面中,术语本发明的IP5取代的化合物涵盖式I的化合物,其是化合物1至化合物53以及选自由表1中所列的化合物组成的组的化合物、其任何盐(例如,钠盐),以及其任何组合。

[0062] 由化合物1至化合物53组成的组:在本发明的上下文中,提及“由化合物1至化合物53组成的组”指包含化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52和53的化合物的组。在一些方面中,由化合物1至化合物53组成的组还包含其组合。在一些方面中,来自由化合物1至化合物53组成的组的化合物的组合可以包含2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个来自由化合物1至化合物53组成的组的化合物。

[0063] 由表1中所列的化合物组成的组:在本发明的上下文中,提及“由表1中所列的化合物组成的组”指用于例如合成本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的中间体化合物的组,即,中间体II_A、II_B、II_B'、II_C和II_D,中间体III_A、III_B、III_C和III_D,中间体IV_A、IV_B、IV_C和IV_D,中间体V_A、V_B、V_C和V_D,中间体VI_A,中间体VII_A,中间体VIII_B和VIII_B',中间体IX_D和中间体X_D。在一些方面中,由表1中所列的化合物组成的组还包括其组合。在一些方面中,来自由表1中所列的化合物组成的组的化合物的组合可以包括2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个来自由表1中所列的化合物组成的组的化合物。

[0064] 非推注施用:如本文所用,术语“非推注型”和“非推注施用”指静脉内注射持续10秒或更长时间,或者静脉内输注持续3分钟或更长时间。

[0065] 胃肠外施用:如本文所用,术语“胃肠外施用”及相关术语“胃肠外”指以受试者的组织的物理破坏为特征的本发明的IP5取代的化合物的施用,以及通过该组织中的所述破坏施用化合物。胃肠外施用包括但不限于通过经由例如手术切口或经由穿透组织的非手术伤口应用化合物或组合物来施用本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)或包含该化合物的药物组合物。特别地,胃肠外施用包括但不限于硬膜外、动脉内、皮内、鞘内、肌内、腹膜内、胸骨内注射、血管内、静脉内、静脉内输注、脊髓内、皮下和皮下储库施用途径。

[0066] 受试者:“受试者”或“个体”或“动物”或“患者”或“哺乳动物”是指期望对其诊断、预后或治疗的任何受试者,特别是哺乳动物受试者。哺乳动物受试者包括但不限于人、家

畜、农场动物、动物园动物、运动动物、宠物动物,如狗、猫、豚鼠、兔、大鼠、小鼠、马、牛、奶牛;灵长类动物,如猿、猴、猩猩和黑猩猩;犬科动物,如狗和狼;猫科动物,如猫、狮和虎;马科动物,如马、驴和斑马;熊;可食用动物,如奶牛、猪和绵羊;有蹄类动物,如鹿和长颈鹿;啮齿类动物,如小鼠、大鼠、仓鼠和豚鼠等。在某些方面中,哺乳动物是人受试者。在其他方面中,受试者是人患者。在一个特定方面中,受试者是具有病理结晶或处于具有病理结晶的风险中的人患者。

[0067] 基本上:如本文所用,术语“基本上”是指展现出感兴趣的特性或性质的全部或接近全部程度或度量的定性条件。生物学领域的普通技术人员会理解,生物学和化学现象很少(如果有的话)会达到完成和/或进行至完全、或者实现或避免绝对结果。因此,术语“基本上”在本文中用于捕获许多生物学和化学现象中固有的潜在完整性缺乏。

[0068] 治疗剂:如本文所用,术语“治疗剂”在广义上用于包括包含本发明的IP5取代的化合物的组合物,其可以向有此需要的受试者提供显著的治疗获益。在一些方面中,有此需要的受试者是患有或处于发展成与病理结晶(例如,磷酸钙或HAP结晶)相关的疾病或病况风险中的受试者。因此,在通常情况下,根据本发明的治疗剂可以是本发明的IP5取代的化合物,单独或与一种或多种附加治疗剂组合,其以足以产生有益或期望结果的量施用。

[0069] 术语治疗剂还涵盖包含本发明的IP5取代的化合物的预防、诊断或成像剂,其中治疗剂被施用(即,局部、肠内或胃肠外施用)。本发明的治疗剂包括抑制钙盐/结晶(例如,磷酸钙、HAP)形成或生长和/或可改善和/或预防与病理结晶相关的任何症状的药剂。

[0070] 局部施用:如本文所用,术语“局部施用”和相关术语“局部”指通过将本发明的IP5取代的化合物或包含所述化合物的药物组合物应用于身体上或体内的特定位置(如皮肤或粘膜)的该化合物或组合物的任何施用。局部施用包括但不限于耳、皮肤、鼻腔、透皮、尿道、阴道和尿道施用途径。

[0071] 治疗(treating)、治疗(treatment)、疗法(therapy):如本文所用,术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”或“疗法(therapy)”是指部分或完全缓解、改善、改良、减轻、延迟疾病的一个或多个症状或特征的发作,抑制其进展,降低其严重程度,减少其发生率;或其任何组合。

[0072] 可向未显现出疾病、病症和/或病况的体征,和/或仅显现出疾病、病症和/或病况的早期体征的受试者施用包含本发明的IP5取代的化合物的治疗,目的是例如(i)减少发展出与该疾病、病症和/或病况相关的病理的风险,(ii)延缓该疾病、病症和/或病况或与该疾病、病症和/或病况相关的病理的发作,或(iii)缓和该疾病、病症和/或病况或与该疾病、病症和/或病况相关的病理的症状和/或后遗症。

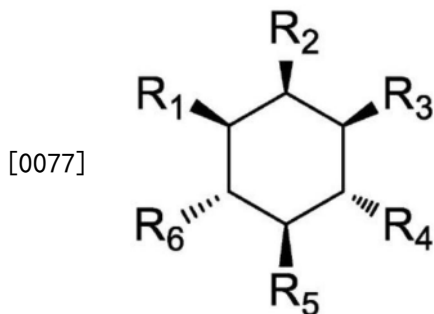
[0073] 因此,在通常情况下,术语“治疗”是指在受试者中对抗由感兴趣的疾病或病理性病况导致的效果,包括(i)抑制该疾病或病理性病况,换言之,减缓或停止其发展或进展;(ii)减轻该疾病或病理性病况,换言之,导致所述疾病或病理性病况或其症状消退;(iii)稳定该疾病或病理性病况;以及(iv)其任何组合。

[0074] ug、uM、uL:如在本文中所使用的,术语“ug”、“uM”和“uL”分别可与“μg”、“μM”和“μL”互换使用。

[0075] II. IP5取代的化合物

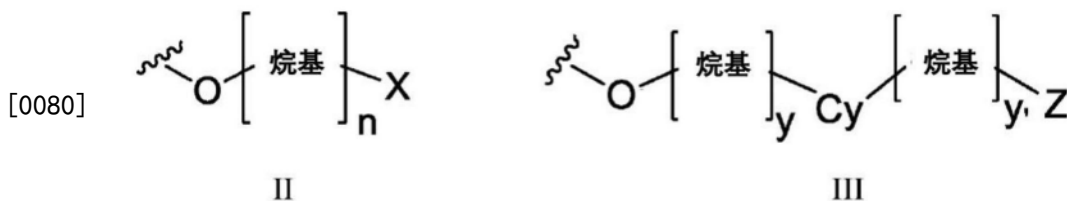
[0076] 本发明提供了IP5取代的化合物,其合成方法及其用途。在一些方面中,IP5取代的

化合物是通式I的化合物:



[0078] 其药学上可接受的盐,或其组合,其中

[0079] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H_2$,且 R_4 是式II或式III的取代基,或 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 独立地表示 $-OP(O)_2H_2$,且 R_6 是式II或式III的取代基,



[0081] R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H_2$,且 R_2 是式II或式III的取代基,

[0082] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H_2$,且 R_5 是式II或式III的取代基,

[0083] R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H_2$,且 R_1 是式II的取代基;或 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 和 R_6 独立地表示 $-OP(O)_2H_2$,且 R_3 是式II或式III的取代基,

[0084] 其中,对于式II, n 是1和30之间的整数,其中末端基团 X 选自以下: $-H$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NHCOR$ 、 $-OCONR$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-NHCONRR'$ 、卤素、 $-CF_3$ 、烷基、烯基、炔基、碳环(饱和或不饱和的)和杂环(饱和或不饱和的),和其中 R 和 R' 是H或烷基基团,并且其中,对于式III, y 和 y' 是0和10之间的整数,其中 Cy 是环状接头,其中末端基团 Z 选自以下:烷基、 $-COR$ 、 $-OR$ 、 $-NRR'$ 、 $-COOR$ 、 $-CONRR'$ 、 $-NHCOR$ 、 $-NHCOR$ 、 $-OCONR$ 、 $-NHSO_2R$ 、 $-NHCONRR'$ 、卤素和 $-CF_3$,和其中 R 和 R' 是H或烷基基团。在一些方面中,IP5取代的化合物是式IV、V、VI、VII、VIII、IX、X或XI的化合物。

[0085] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物中并非所有负电荷都可通过带正电离子(例如, Na^+ 、 Ca^{++} 、 Mg^{++})的电荷补偿。因此,本发明的IP5取代的化合物可以是,例如,四离子盐(例如,四钠盐)、五离子盐(例如,五钠盐)、六离子盐(例如,六钠盐)、七离子盐(例如,七钠盐)、八离子盐(例如,八钠盐)、九离子盐(例如,九钠盐)、十离子盐(例如,十钠盐)或十一离子盐(例如,十一钠盐)。在一些方面中,在IP5取代的化合物中存在额外的负电荷基团可以导致与额外的离子形成络合物。在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物是钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐、十钠盐或十一钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。本发明中所呈现的式I和其余式意在涵盖由此覆盖的化合物的任何异构体。

[0086] 在本发明的上下文中,术语“烯基”或“烯基链”指含有一个或多个双键的取代或未取代的直链或支链烷基链(例如,含有2和10个之间的碳原子)。示例包括乙烯基、1-丙烯基、

2-丙烯基、异丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基和1,3-丁二烯基。

[0087] 在本发明的上下文中,术语“烷基”或“烷基链”指饱和烃部分,其可以是饱和的、部分不饱和的、直链的、支链的、环状的或具有直链或支链侧链的环状的,其含有从1至30个碳原子。示例包括但不限于 C_1 - C_4 烷基,如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基或异丁基,以及环烷基,如环己基。术语烷基可以延伸至通过杂原子连接或桥接的烷基。在本发明的上下文中,杂原子是氮(N)、硫(S)、氧(O)和卤素。

[0088] 在本发明的上下文中,术语“炔基”或“炔基链”指含有一个或多个三键的取代或未取代的直链或支链烷基链(例如,含有2和10个之间的碳原子)。示例包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基和3-丁炔基。

[0089] “胺官能团”或“胺基”是官能团 NRR' ,其中R和R'独立地选自,例如,氢(-H)和烷基,如 C_1 - C_n 烷基,其中n是0和30之间的整数。

[0090] “羟基官能团”或“羟基”是OH。

[0091] “羧酸官能团”或“羧酸基”是 $COOH$ 或其阴离子 COO^- 。

[0092] “羧酰胺”是 $CONRR'$ 或 $NCOR$,其中R和R'独立地选自,例如,氢(-H)和烷基,如 C_1 - C_n 烷基,其中n是0和20之间的整数。

[0093] “碳环”指三元至十元碳环,其可以是饱和的、部分不饱和的或芳香的(例如,苯基、环戊基、环丙基),并且通过任何可用的C原子与分子的其余部分结合。

[0094] “杂环”指含有至少一个选自N、O和S中的杂原子的3元至10元环,其可以是饱和的、部分不饱和的或芳香的(例如,三唑、哌嗪、吡唑),并且通过任何可用的C原子或N原子与分子的其余部分结合。该术语包括被一个或多个卤素原子取代的杂环。

[0095] “Cy”指包括碳环或杂环的环状接头。碳环和杂环的示例包括1,3-苯基、1,4-苯基、萘基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、哌嗪基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、氮杂环丁烷基和氮杂环丙烷基。

[0096] “卤素”基团指氟、氯、溴或碘。

[0097] 在本发明的上下文中,术语“ $-OP_3^{2-}$ ”亦不明确地指 $-OP_3H^-$ 和 $-OP_3H_2$ 。

[0098] 在一些方面中,可以使用US9612250中所公开的方法检测和/或定量本发明的IP5取代的化合物或本文所公开的中间体化合物。亦参见,US8377909、US8778912和US20070066574。

[0099] 本发明的IP5取代的化合物可以以药物技术中常用的任何形式存在。特定的方面包括但不限于钠盐、镁盐、钾盐、铵盐、游离酸或前述形式的混合物。其他药学上可接受的盐是本领域技术人员所已知的,并且可以通过此前所述的方法获得(Haynes M等, J.Pharmaceutical Sci.2005;94:2111-2120)。

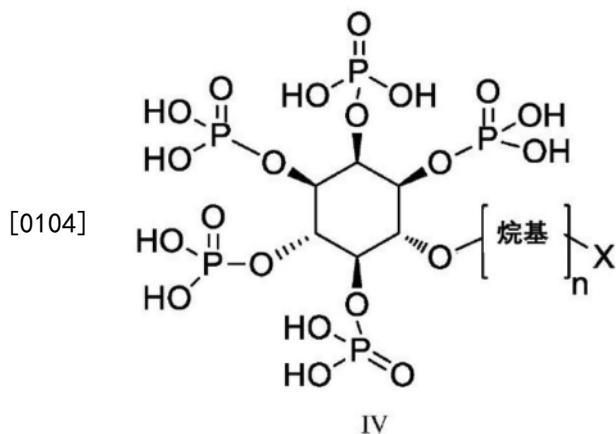
[0100] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括选自化合物1至53及其组合的IP5取代的化合物或由其组成。在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括化合物1或由其组成。在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括化合物2或由其组成。在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括化合物3或由其组成。在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括化合物4或由其组成。在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括化合物5或由

[illegible]

[0101] 本发明的IP5取代的化合物以myo形式公开。

[0102] 本发明还提供了可用于制备本发明的IP5取代的化合物(例如,化合物1至化合物53)的化学中间体化合物。在一些方面中,此类中间体是表1中所列的化合物。本文公开的中间体化合物可通过利用本文中所述的程序转化为本发明的IP5取代的化合物。因此,本发明提供了生产本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至53组成的组的化合物)的方法,其包括利用选自由表1中所列的化合物组成的组的中间体化合物。本发明还提供了生产本文公开的中间体化合物的方法。因此,本发明提供了生产选自由表1中所列的化合物组成的组的中间体化合物的方法,用于生产本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至53组成的组的化合物)。

[0103] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括下式的化合物或由其组成:

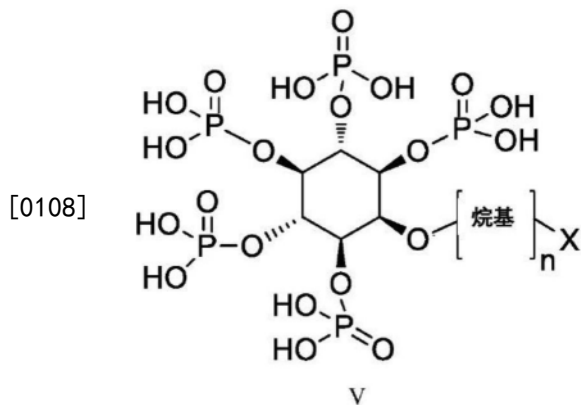


[0105] 其中,n是1和30之间的整数,烷基是CH₂且X是-H、-OH、-OMe、吡唑、三唑、-COOH、CONRR'、-NHCOR、-NHCORR'、-OCONR、-NHSO₂R、-NHCONRR'、-CF₃、烷基、环丙烷、环戊烷或吡唑。参见图1A。在一些方面中,n是1和20之间的整数。在一些方面中,n是1和10之间的整数。在一些方面中,n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些方面中,IP5取代的化合物是钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是八钠盐。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-H(化合物1)。在一些方面中,n是3,烷基是CH₂且X是-H(化合物24)。在一些方面中,n是1,烷基是CH₂且X是-H(化合物22)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-OH(化合物2)。在一些方面中,n是10,烷基是CH₂且X是-OH(化合物21)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物3)。在一些方面中,n是7,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物23)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-COOH(化合物4)。在一些方面中,n是10,烷基是CH₂且X是-COOH(化合物20)。在一些方面中,n是3,烷基是CH₂且X是-CH(CH₃)₂(化合物12)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-CF₃(化合物13)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-NHCOMe(化合物19)。在一些方面中,n是2,烷基是CH₂且X是环戊烷(化合物16)。在一些方面中,n是2,烷基是CH₂且X是环丙烷(化合物17)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是吡唑(化合物18)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-CONH₂(化合物33)。

[0106] 在一些方面中,n是3和30之间的整数,烷基是CH₂且X是胺基。参见图1A;Wang, 2014,同上。在一些方面中,n是3和20之间的整数。在一些方面中,n是3和10之间的整数。在一些方面中,n是3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20。在一些方面中,

IP5取代的化合物是钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是八钠盐。在一些方面中,n是3,烷基是CH₂且X是-NH₂(化合物27)。在一些方面中,n是6,烷基是CH₃且X是-NH₂(化合物28)。

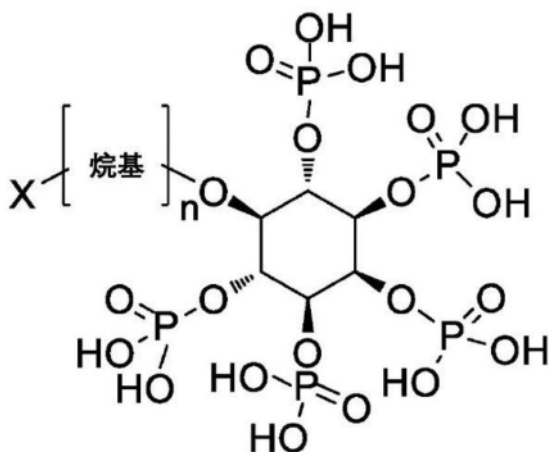
[0107] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括下式化合物或由其组成:



[1019] 其中,n是1和30之间的整数,烷基是CH₂且X是-H、-OH、-OMe、胺基、吡唑、三唑、-COOH、CONRR'、-NHCOR、-NHCOOR、-OCONR、-NHSO₂R、-NHCONRR'、-CF₃、环丙烷、环戊烷、吡唑或炔基基团。参见图2A。在一些方面中,n是1和20之间的整数。在一些方面中,n是1和10之间的整数。在一些方面中,n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30。在一些方面中,IP5取代的化合物是钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是八钠盐。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-H(化合物6)。在一些方面中,n是3,烷基是CH₂且X是-H(化合物34)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-OH(化合物40)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物7)。在一些方面中,n是9,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物8)。在一些方面中,n是19,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物9)。在一些方面中,n是29,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物10)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-NHCOMe(化合物35)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-CF₃(化合物36)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-CONH₂(化合物37)。在一些方面中,n是2,烷基是CH₂且X是环戊烷(化合物38)。在一些方面中,n是2,烷基是CH₂且X是环丙烷(化合物39)。在一些方面中,n是1,烷基是CH₂且X是C≡CH(化合物43)。

[0110] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括下式化合物或由其组成:

[0111]

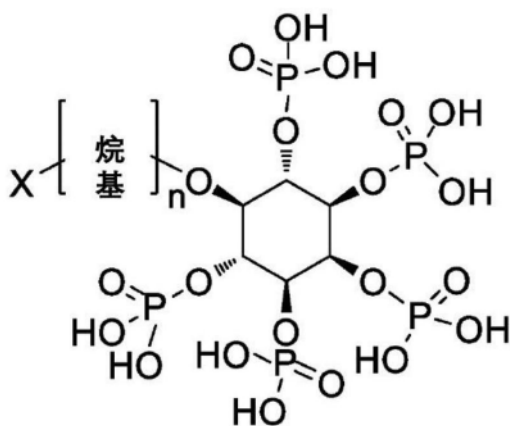


VI

[0112] 其中, n 是 1 和 30 之间的整数, 烷基是 CH_2 且 X 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、胺基、吡唑、三唑、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{NHCOOR}$ 、 $-\text{OCONR}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NHCONRR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙烷、环戊烷或吡唑。参见图 3A。在一些方面中, n 是 1 和 20 之间的整数。在一些方面中, n 是 1 和 10 之间的整数。在一些方面中, n 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。在一些方面中, IP5 取代的化合物是钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是八钠盐。在一些方面中, n 是 3, 烷基是 CH_2 且 X 是 $-\text{H}$ (化合物 29)。在一些方面中, n 是 9, 烷基是 CH_2 且 X 是 $-\text{OMe}$ (化合物 31)。在一些方面中, n 是 5, 烷基是 CH_2 且 X 是 $-\text{OMe}$ (化合物 44)。在一些方面中, n 是 5, 烷基是 CH_2 且 X 是 $-\text{CF}_3$ (化合物 45)。在一些方面中, n 是 2, 烷基是 CH_2 且 X 是环丙烷 (化合物 30)。

[0113] 在一些方面中, 本发明的 IP5 取代的化合物包括下式化合物或由其组成:

[0114]

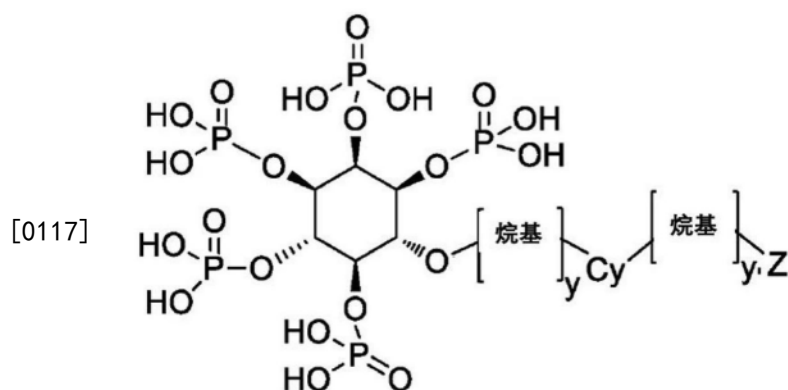


VII

[0115] 其中, n 是 1 和 30 之间的整数, 烷基是 CH_2 且 X 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、胺基、吡唑、三唑、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONRR}'$ 、 $-\text{NHCOR}$ 、 $-\text{NHCOOR}$ 、 $-\text{OCONR}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}$ 、 $-\text{NHCONRR}'$ 、 $-\text{CF}_3$ 、环丙烷、环戊烷或吡唑。参见图 4。在一些方面中, n 是 1 和 20 之间的整数。在一些方面中, n 是 1 和 10 之间的整数。在一些方面中, n 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20。在一些方面中, IP5 取代的化合物是钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠

盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是八钠盐。在一些方面中,n是3,烷基是CH₂且X是-H(化合物32)。在一些方面中,n是9,烷基是CH₂且X是-OMe(化合物47)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-NHCOMe(化合物49)。在一些方面中,n是5,烷基是CH₂且X是-CF₃(化合物50)。在一些方面中,n是2,烷基是CH₂且X是环丙烷(化合物48)。在一些方面中,n是2,烷基是CH₂且X是环戊烷(化合物51)。

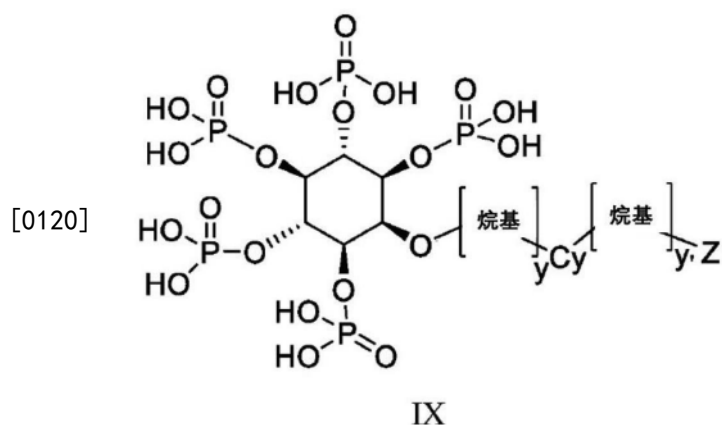
[0116] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括下式化合物或由其组成:



VIII

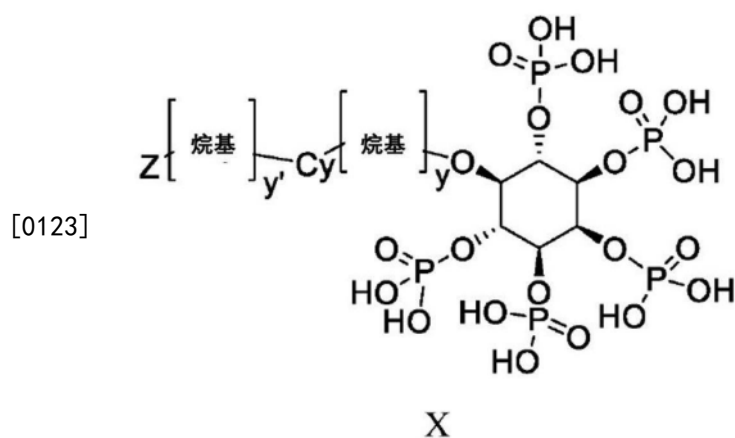
[0118] 其中y和y' 是0和10之间的整数,烷基是CH₂,Cy选自以下:1,3-取代的苯基、1,4-取代的苯基、哌嗪、三唑-1和三唑-2,且Z选自以下:-CH₃、-OMe、-CF₃、COCH₃和-COOH₃。参见图1B。在一些方面中,IP5取代的化合物是钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中,IP5取代的化合物是八钠盐或九钠盐。在一些方面中,y或y' 是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些方面中,y是3,y' 是0,烷基是CH₂,Cy是1,4-取代的苯基,且Z是-CH₃(化合物11)。在一些方面中,y是3,y' 是0,烷基是CH₂,Cy是1,4-取代的苯基且Z是-OMe(化合物14)。在一些方面中,y是3,y' 是0,烷基是CH₂,Cy是1,3-取代的苯基且Z是-CF₃(化合物15)。在一些方面中,y是2,y' 是0,烷基是CH₂,Cy是哌嗪且Z是-COCH₃(化合物5)。在一些方面中,y是3,y' 是2,烷基是CH₂,Cy是三唑-1且Z是-COOH(化合物25)。在一些方面中,y是6,y' 是0,烷基是CH₂,Cy是三唑-1且Z是-COOH(化合物26)。

[0119] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物包括下式化合物或由其组成:



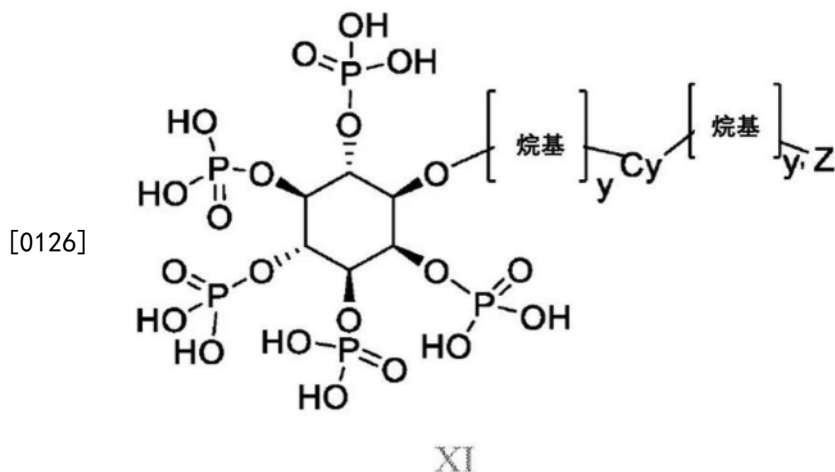
[0121] 其中, y 和 y' 是 0 和 10 之间的整数, 烷基是 CH_2 , Cy 选自以下: 1,3-取代的苯基、1,4-取代的苯基、哌嗪、三唑-1 和三唑-2, 且 Z 选自以下: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 COCH_3 和 $-\text{COOH}$ 。参见图 2B。在一些方面中, IP5 取代的化合物是钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是八钠盐或九钠盐。在一些方面中, y 或 y' 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一些方面中, y 是 5, y' 是 1, 烷基是 CH_2 , Cy 是三唑-1, 且 Z 是 $-\text{OMe}$ (化合物 41)。在一些方面中, y 是 1, y' 是 2, 烷基是 CH_2 , Cy 是三唑-2, 且 Z 是 $-\text{COOH}$ (化合物 46)。

[0122] 在一些方面中, 本发明的 IP5 取代的化合物包括下式化合物或由其组成:



[0124] 其中, y 和 y' 是 0 和 10 之间的整数, 烷基是 CH_2 , Cy 选自以下: 1,3-取代的苯基、1,4-取代的苯基、哌嗪、三唑-1 和三唑-2, 且 Z 选自以下: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 COCH_3 和 $-\text{COOH}$ 。参见图 3。在一些方面中, IP5 取代的化合物是钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是八钠盐或九钠盐。在一些方面中, y 或 y' 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一些方面中, y 是 5, y' 是 1, 烷基是 CH_2 , Cy 是三唑-1, 且 Z 是 $-\text{OMe}$ (化合物 42)。

[0125] 在一些方面中, 本发明的 IP5 取代的化合物包括下式化合物或由其组成:



[0127] 其中, y 和 y' 是 0 和 10 之间的整数, 烷基是 CH_2 , Cy 选自以下: 1,3-取代的苯基、1,4-取代的苯基、哌嗪、三唑-1 和三唑-2, 且 Z 选自以下: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 COCH_3 和 $-\text{COOH}$ 。参见图 4。在一些方面中, IP5 取代的化合物是钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是四钠盐、五钠盐、六钠盐、七钠盐或八钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是六钠盐、八钠盐、九钠盐或十钠盐。在一些方面中, IP5 取代的化合物是八钠盐或九钠盐。在一些方面中, y 或 y' 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一些方面中, y 是 5, y' 是 1, 烷基是 CH_2 , Cy 是三唑-1, 且 Z 是 $-\text{OMe}$ (化合物 52)。在一些方面中, y 是 1, y' 是 2, 烷基是 CH_2 , Cy 是三唑-2, 且 Z 是 $-\text{COOH}$ (化合物 53)。

[0128] 表 1

[0129] 中间体

No.	式	中间体
01	II_A-1	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -戊基-myco-肌醇(II_A-1)
02	II_A-2	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-(苄氧基)戊基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇 (II_A-2)
03	II_A-3	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
04	II_A-4	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(5-乙氧基羰基戊基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
05	II_A-5	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
06	II_B-1	4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-2- <i>O</i> -戊基-myco-肌醇
07	II_B-2	4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-2- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
08	II_B-3	4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-2- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
09	II_B'-1	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(19-甲氧基十九-10-炔-1-基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
10	II_B'-2	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(29-甲氧基二十九-9,20-二炔-1-基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myco-肌醇
11	II_A-6	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -(3-(对甲苯基)丙基)-myco-肌醇
12	II_A-7	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -(4-甲基戊基)-myco-肌醇

[0130]

13	II_A-8	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
14	II_A-9	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
15	II_A-10	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -(3-(3-三氟甲基)苯基)丙基)-myo-肌醇
16	II_A-11	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
17	II_A-12	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
18	II_A-13	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -(5-(1H-吡唑-1-基)戊基)-myo-肌醇
19	II_A-14	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-乙酰氨基戊基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
20	II_A-15	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(10-乙氧基癸基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
21	II_A-16	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(10-(苄氧基)癸基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
22	II_A-17	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -甲基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
23	II_A-18	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(7-甲氧基庚基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-my o-肌醇
24	II_A-19	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-4- <i>O</i> -丙基-my o-肌醇
25	II_C-1	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-5- <i>O</i> -炔丙基-my o-肌醇
26	II_C-2	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-5- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-my o-肌醇
27	II_C-3	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-5- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-my o-肌醇
28	II_D-1	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-3,5- <i>O</i> -亚乙基-1- <i>O</i> -炔丙基-my o-肌醇

[0131]

29	III_A-1	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -戊基-myo-肌醇
30	III_A-2	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-(苄氧基)戊基)-myo-肌醇
31	III_A-3	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇
32	III_A-4	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-甲氧基羰基戊基)-myo-肌醇
33	III_A-5	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-myo-肌醇
34	III_B-1	2- <i>O</i> -戊基-myo-肌醇
35	III_B-2	2- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇
36	III_B-3	2- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇
37	III_B-4	2- <i>O</i> -(19-甲氧基十九基)-myo-肌醇
38	III_B-5	2- <i>O</i> -(29-甲氧基二十九基)-myo-肌醇
39	III_A-6	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-(对甲苯基)丙基)-myo-肌醇
40	III_A-7	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(4-甲基戊基)-myo-肌醇
41	III_A-8	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
42	III_A-9	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-myo-肌醇
43	III_A-10	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-myo-肌醇
44	III_A-11	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-myo-肌醇
45	III_A-12	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-myo-肌醇
46	III_A-13	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)戊基)-myo-肌醇
47	III_A-14	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-乙酰氨基戊基)-myo-肌醇
48	III_A-15	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(10-甲氧基羰基癸基)-myo-肌醇
49	III_A-16	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(10-(苄氧基)癸基)-myo-肌醇
50	III_A-17	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -甲基-myo-肌醇
51	III_A-18	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(7-甲氧基庚基)-myo-肌醇
52	III_A-19	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -丙基-myo-肌醇
53	III_A-20	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-(4-(2-(苄氧基羰基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)丙基)-myo-肌醇
54	III_A-21	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-(4-(甲氧基羰基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)己基)-myo-肌醇

[0132]

55	III_C-1	5- <i>O</i> -丙基-myo-肌醇
56	III_C-2	5- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-myo-肌醇
57	III_C-3	5- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇
58	III_D-1	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -丙基-myo-肌醇
59	IV_A-1	<i>rac</i> -1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4- <i>O</i> -戊基-myo-肌醇
60	IV_A-2	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-(苄氧基)戊基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
61	IV_A-3	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
62	IV_A-4	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(5-甲氧基羰基戊基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)myo-肌醇
63	IV_A-5	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
64	IV_B-1	1,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-2- <i>O</i> -戊基-myo-肌醇
65	IV_B-2	2- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-1,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
66	IV_B-3	2- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-1,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
67	IV_B-4	2- <i>O</i> -(19-甲氧基十九基)-1,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
68	IV_B-5	2- <i>O</i> -(29-甲氧基二十九基)-1,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
69	IV_A-6	<i>rac</i> -1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4- <i>O</i> -(3-(对甲苯基)丙基)-myo-肌醇
70	IV_A-7	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(4-甲基戊基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇

[0133]

71	IV_A-8	<i>rac</i> -1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-O-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
72	IV_A-9	<i>rac</i> -4-O-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
73	IV_A-10	<i>rac</i> -1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-O-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-myo-肌醇
74	IV_A-11	<i>rac</i> -4-O-(2-环戊基乙基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
75	IV_A-12	<i>rac</i> -4-O-(2-环丙基乙基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
76	IV_A-13	<i>rac</i> -1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-O-(5-(1 <i>H</i> -吡唑-1-基)戊基)-myo-肌醇
77	IV_A-14	<i>rac</i> -4-O-(5-乙酰氨基戊基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
78	IV_A-15	<i>rac</i> -4-O-(10-甲氧基羰基癸基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
79	IV_A-16	<i>rac</i> -4-O-(10-(苄氧基)癸基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
80	IV_A-17	<i>rac</i> -4-O-甲基-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
81	IV_A-18	<i>rac</i> -4-O-(7-甲氧基庚基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
82	IV_A-19	<i>rac</i> -1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-O-丙基-myio-肌醇
83	IV_A-20	<i>rac</i> -4-O-(3-(4-(2-(苄氧基羰基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)丙基)-1,2,3,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇

[0134]

84	IV_A-21	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-(4-(甲氧基羰基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)己基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
85	IV_C-1	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-5- <i>O</i> -丙基-myo-肌醇
86	IV_C-2	5- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
87	IV_C-3	5- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
88	IV_D-1	<i>rac</i> -2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-1- <i>O</i> -丙基-myo-肌醇
89	V_A-1	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-叠氮基丙基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
90	V_A-2	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-叠氮基己基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
91	VI_A-1	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-叠氮基丙基)-myo-肌醇
92	VI_A-2	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-叠氮基己基)-myo-肌醇
93	VII_A-1	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-叠氮基丙基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
94	VII_A-2	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(3-叠氮基丙基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
95	VIII_B-1	2- <i>O</i> -(19-甲氧基十九基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
96	VIII_B-2	2- <i>O</i> -(29-甲氧基二十九基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
97	IX_D-1	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -丙基-myo-肌醇
98	II_A-20	<i>rac</i> -2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-4- <i>O</i> -(5-羧基戊基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
99	II_A-21	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-氨基-6-氧代己基)-2- <i>O</i> -叔丁基二甲基硅基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
100	II_B-4	4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-2- <i>O</i> -炔丙基-myo-肌醇

[0135]

101	II_B-5	2- <i>O</i> -(5-(苄氧基)戊基)-4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
102	II_B-6	2- <i>O</i> -(5-氨基戊基)-4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
103	II_B-7	4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-2- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
104	II_B'-3	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)- <i>O</i> -1,3,5-次甲基-myo-肌醇
105	II_B'-4	2- <i>O</i> -(6-氨基-6-氧代己基)-4,6-二- <i>O</i> -苄基-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
106	II_B'-5	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
107	II_B'-6	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
108	II_C-4	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-5- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇
109	II_C-5	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-5- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
110	II_C-6	1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-5- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1,2,3-三唑-1-基)戊基)myo-肌醇
111	II_D-2	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-3,5- <i>O</i> -亚乙基-1- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇
112	II_D-3	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-3,5- <i>O</i> -亚乙基-myo-肌醇
113	II_D-4	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-3,5- <i>O</i> -亚乙基-2- <i>O</i> -炔丙基-myo-肌醇
114	II_D-5	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-3,5- <i>O</i> -亚乙基-1- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
115	II_D-6	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-3,5- <i>O</i> -亚乙基-myo-肌醇

[0136]

116	III_A-22	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-氨基-6-氧代己基)-myo-肌醇
117	III_B-7	2- <i>O</i> -(5-(苄氧基)戊基)-myo-肌醇
118	III_B-8	2- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
119	III_B-9	2- <i>O</i> -(6-氨基-6-氧代己基)-myo-肌醇
120	III_B-10	2- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-myo-肌醇
121	III_B-11	2- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-myo-肌醇
122	III_B-12	2- <i>O</i> -(5-氨基戊基)-myo-肌醇
123	III_B-13	2- <i>O</i> -炔丙基-myol-肌醇
124	III_B-14	2- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇
125	III_B-15	2- <i>O</i> -(5-乙酰氨基戊基)-myo-肌醇
126	III_B-16	2- <i>O</i> -((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基)-myo-肌醇
127	III_C-4	5- <i>O</i> -(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇
128	III_C-5	5- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
129	III_C-6	5- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇
130	III_D-2	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇
131	III_D-3	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-myo-肌醇
132	III_D-5	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
133	III_D-6	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-myo-肌醇
134	III_D-7	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基)-myo-肌醇
135	III_D-8	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇
136	IV_A-22	<i>rac</i> -4- <i>O</i> -(6-氨基-6-氧代己基)-1,2,3,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇

[0137]

137	IV_B-6	1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-2-O-炔丙基-myo-肌醇
138	IV_B-7	2-O-(5-(苄氧基)戊基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
139	IV_B-8	2-O-(6,6,6-三氟己基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
140	IV_B-9	2-O-(6-氨基-6-氧代己基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
141	IV_B-10	2-O-(2-环戊基乙基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
142	IV_B-11	2-O-(2-环丙基乙基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
143	IV_B-12	2-O-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
144	IV_B-13	2-O-(5-乙酰氨基戊基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
145	IV_B-14	2-O-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
146	IV_C-4	5-O-(5-甲氧基戊基)-1,2,3,4,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
147	IV_C-5	5-O-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
148	IV_C-6	5-O-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1,2,3,4,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
149	IV_D-2	<i>rac</i> -1-O-(9-甲氧基壬基)-2,3,4,5,6-五-O-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e] [1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇

[0138]

150	IV_D-3	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
151	IV_D-4	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-乙酰氨基戊基)-2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
152	IV_D-5	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
153	IV_D-6	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
154	IV_D-7	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
155	IV_D-8	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊基)-2,3,4,5,6-五- <i>O</i> -(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇
156	V_B-1	2- <i>O</i> -(5-叠氮基戊基)-4,6-双- <i>O</i> -(4-甲氧基苄基)-1,3,5- <i>O</i> -次甲基-myo-肌醇
157	V_C-1	5- <i>O</i> -(5-叠氮基戊基)-1,2,3,4,6-五- <i>O</i> -苄基-myo-肌醇
158	V_D-1	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-叠氮基戊基)-2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-3,5- <i>O</i> -亚乙基-myo-肌醇
159	VIII_B'-1	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
160	VIII_B'-2	2- <i>O</i> -(6-氨基-6-氧代己基)-4,6-二- <i>O</i> -苄基-myo-肌醇
161	VIII_B'-3	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-myo-肌醇
162	VIII_B'-4	4,6-二- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-myo-肌醇
163	IX_D-2	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇
164	IX_D-3	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(2-环丙基乙基)-myo-肌醇
165	IX_D-4	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-氨基戊基)-2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-myo-肌醇
166	IX_D-5	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇
167	IX_D-6	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(2-环戊基乙基)-myo-肌醇

[0139]

168	IX_D-7	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-乙酰氨基戊基)-2,4,6-三- <i>O</i> -苄基- <i>myo</i> -肌醇
169	IX_D-8	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -(5-(4-(甲氧基甲基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-1-基)戊基)- <i>myo</i> -肌醇
170	IX_D-9	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-2- <i>O</i> -炔丙基- <i>myo</i> -肌醇
171	IX_D-10	<i>rac</i> -2,4,6-三- <i>O</i> -苄基-1- <i>O</i> -((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基)- <i>myo</i> -肌醇
172	X_D-1	<i>rac</i> -1- <i>O</i> -(5-叠氮基戊基)-2,4,6-三- <i>O</i> -苄基- <i>myo</i> -肌醇

[0140] 可以通过使用本文所述的方法以及有机化学领域公知的其他方法合成本发明的IP5取代的化合物以及用于其合成的中间体。在一些方面中,所述方法包括但不限于在本文所述的合成方案1、2、3、4、5、6、7和8中所示的通用程序。因此,在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案1。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案2。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案3。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案4。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案5。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案6。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案7。在一些方面中,本发明提供了一种制备本发明的IP5取代的化合物的方法,其包括应用下文公开的合成方案8。

[0141] 在一些方面中,本发明提供了一种制备用于合成本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的中间体的方法,其包括应用下文公开的合成方案1、方案2、方案3、方案4、方案5、方案6、方案7或方案8的任何一种(如适用)。

[0142] 方案1:在通常情况下,本发明的IP5取代的化合物(即,化合物I_A)可以通过将式IV_A的中间体脱保护获得(方案1)。“保护基”或GP可以是(不限于)苄基、乙酰丙酰基苄基、叔丁基、*o,o'*-二甲苯基(通过联合相同磷酸酯中的2个PG)、9-苄基甲基、氰基乙基以及每种情况下的其他适宜保护基。式IV_A的中间体可以通过由式III_A的中间体根据文献中所述的程序(如与膦肟衍生物反应以及随后氧化)的磷酸化实现。同时,式III_A的中间体可以通过式II_A的中间体在酸性介质中的水解获得。最后,式II_A的中间体可以通过使用烷基化剂烷基化中间体(2)获得。此前在文献中描述了(2)的制备(Martin S等, *J Org Chem* 1994; 59(17):4805-4820, Kardivel M, *Org Biomol Chem* 2008; 6(11):1966-1972)。“离去基团”或LG可以是(不限于)氯化物、溴化物、碘化物、甲苯磺酰基(Ts)或甲磺酰基(Ms)。参见图5。

[0143] 方案2:作为方案1的替代,当R₄或R₆含有取代的1,2,3-三唑时,式I_A化合物可以通过按照方案2中所述的替代途径获得。以此方式,式III_A的中间体可以通过使用式VI_A的中间体作为起始原料和炔基“点击剂”经由点击反应获得。中间体VI_A可以通过中间体2与适当试剂的烷基化和水解实现。作为另一个替代,当R₄或R₆含有末端胺基时,式I_A化合物可

以通过化合物VI_A的磷酸化以获得化合物VII-A,以及通过此类化合物的后续脱保护/还原获得。参见图6。

[0144] 方案3:化合物I_B可以使用针对化合物I_A所用的相似合成途径获得。因此,化合物I_B可以通过将式IV_B的中间体脱保护获得(方案3)。式IV_B的中间体可以通过将式III_B的中间体磷酸化实现。同时,式III_B的中间体可以通过式II_B或VIII_B的中间体在酸性介质中的水解获得。式VIII_B的中间体可以通过中间体II_B'的脱苄基化实现。最后,式II_B或B'的中间体分别可以通过中间体(3)或(4)使用烷基化剂的烷基化获得。此前已在现有技术中描述了制备(3)和(4)(Aiba T等,Org Biomol Chem 2016;14(28):6672-6675和Chen W等,Eur J Med Chem 2015;93:172-181)。作为替代,当R₂含有取代的1,2,3-三唑时,式I_B化合物可以通过按照替代途径获得。以此方式,式III_B的中间体还可以通过使用式III_B的炔基中间体作为起始原料和叠氮化物“点击剂”经由点击反应获得。参见图7A。

[0145] 方案4:化合物I_C可以通过将式IV_C的中间体脱保护获得(方案4)。式IV_C的中间体可以通过将式IV_C的中间体磷酸化实现。式III_C的中间体可以通过中间体II_C的脱苄基化获得。最后,式II_C的中间体可以通过中间体(33)使用适宜烷基化剂的烷基化获得。此前已在现有技术中描述了制备(33)(Phenix C.等,ChemBioChem2008;9(10):1591-1602)。参见图8A。

[0146] 方案5:化合物I_D可以通过式IV_D的中间体脱保护获得(方案5)。式IV_D的中间体可以通过将式III_D的中间体磷酸化实现。式III_D的中间体可以通过中间体IX_D的脱苄基化获得。中间体IX_D可以通过中间体II_D的水解获得。最后,式II_D的中间体可以通过中间体(34)使用适宜烷基化剂的烷基化获得。外消旋体(34)的制备已经是现有技术(Chen, 2015,同上)。作为替代,当R₂含有取代的1,2,3-三唑时,式I_D化合物可以通过按照替代途径获得。以此方式,式IX_D的中间体也可以通过使用式IX_D的炔基中间体作为起始原料和叠氮化物“点击剂”经由点击反应获得。参见图9A。

[0147] 方案6:作为方案3的替代,当R₂含有取代的1,2,3-三唑或丙烯酰胺时,式I_B化合物可以通过按照方案6中所述的替代途径获得。以此方式,式III_B的中间体也可以通过使用式V_B的叠氮化物中间体作为起始原料和炔基“点击剂”经由点击反应获得。中间体V_B可以通过中间体3使用适宜试剂的烷基化实现。作为另一个替代,当R₂含有末端丙烯酰胺基团时,式III_B化合物可以通过相应氨基化合物III_B的酰胺化获得。参见图7B。

[0148] 方案7:作为方案4的替代,当R₅含有取代的1,2,3-三唑时,式I_C化合物可以通过按照方案7中所述的替代途径获得。以此方式,式II_C的中间体还可以通过使用式V_C的叠氮化物中间体作为起始原料和炔基“点击剂”经由点击反应获得。中间体V_C可以通过中间体33使用适宜试剂的烷基化实现。参见图8B。

[0149] 方案8:作为方案5的替代,当R₁或R₃含有取代的1,2,3-三唑时,式I_D化合物可以通过按照方案8中所述的替代途径获得。以此方式,式IX_D的中间体还可以通过使用式V_C的炔基中间体(其中X是三键)作为起始原料和叠氮化物“点击剂”经由点击反应获得。中间体V_C(其中X是三键)可以通过中间体34的烷基化以及该烯基保护的化合物II_D的后续水解实现。作为另一个替代,当R₁或R₃含有烷基基团时,式III_D的中间体(其中烷基作为R₁)可以经由中间体IX_D的脱苄基化获得,其中X对应于三键。参见图9A。

[0150] 本文提供了本发明的代表性IP5取代的化合物(例如,选自化合物1至化合物53的

化合物) 以及其全部呈myo构型。然而, 应理解的是, 呈myo构型的本发明的任何示例性IP5取代的化合物不限于所示的代表性构型。因此, 例如, 本文中提供的化合物1至53以及中间体是呈myo构型。以此构型, 天然myo异构体具有其中六个羟基中的五个(第一、第三、第四、第五和第六) 是赤道位置的而第二羟基是轴向的结构。

[0151] 本发明还提供了制备用于治疗病理结晶的药物的方法, 其包括使用选自由表1中所列的化合物组成的组的中间体化合物。还提供了式I化合物(例如, 选自化合物1至化合物53), 其用作药物。还提供了式I化合物(例如, 选自化合物1至化合物53) 用于制备用于预防或治疗与病理结晶相关的疾病的药物的用途。

[0152] III. 药物组合物

[0153] 本发明还提供了用于预防和/或治疗本文公开的疾病和病况(例如, 病理结晶) 的方法的药物组合物, 其中所述药物组合物包含至少一种本发明的IP5取代的化合物(例如, 选自化合物1至化合物53的化合物)。在一些方面中, 所述药物组合物包含本发明的IP5取代的化合物(例如, 选自化合物1至化合物53的化合物) 单独或者与一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体一起。

[0154] 如本文所用的术语“赋形剂”是指有助于药物组合物中的要素的吸收、稳定所述要素、激活或有助于组合物的制备的物质。因此, 胃肠外制剂中使用的赋形剂的示例包括但不限于抗微生物剂(例如, 苯扎氯铵、间甲酚、硫柳汞)、共溶剂(例如, 乙醇)、缓冲剂、张力剂(例如, NaCl) 和pH调节因子(例如, 碳酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐溶液)。

[0155] 如对于赋形剂的情况下, “药学上可接受的载剂”是在组合物中用于稀释包含在其中的任何组分至确定的体积或重量的物质(例如, 0.9% (w/v) NaCl水溶液)。药学上可接受的载剂是惰性物质, 或具有与包含本发明的药物组合物的任何要素相类似的作用的物质。所述载剂的作用是允许其他要素的并入、允许更佳用量和施用或是向组合物提供一致性和形状。

[0156] 药物组合物可以包含从近似1%至近似95%的活性成分。在一些方面中, 例如, 本发明的药物组合物可以包含从近似20%至近似90%的活性成分(即, 本发明的IP5取代的化合物或其组合, 单独或例如与一种或多种附加治疗剂组合)。

[0157] 适合于胃肠外施用的药物组合物的制剂包含活性成分例如, 本发明的IP5取代的化合物(例如, 选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物), 其与药学上可接受的载体, 如无菌水或无菌等渗盐水(例如, 0.9% (w/v) NaCl水溶液) 组合。这样的制剂可以以适于推注施用或非推注施用的形式制备、包装或销售。可注射制剂可以以单位剂型制备、包装或销售, 例如在安瓿瓶或在含有防腐剂的容器或多剂容器中。用于胃肠外施用的制剂包括但不限于: 油性或水性载剂中的混悬剂、溶液剂、乳液剂、糊剂和可植入的缓释或生物可降解的制剂。这样的制剂可以进一步包含一种或多种附加成分, 包括但不限于悬浮、稳定或分散剂。

[0158] 在一些方面中, 在用于胃肠外施用的制剂中, 活性成分, 例如, 本发明的IP5取代的化合物(例如, 选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物) 以干燥形式(即, 粉末或颗粒) 提供, 其用于在胃肠外施用重构组合物之前用合适的载剂(例如, 无菌无热原水) 进行重构。

[0159] 药物组合物可以以无菌可注射水性或油性混悬剂或溶液剂的形式制备、包装或销售。该混悬剂或溶液剂可以根据已知技术进行配制, 并且除活性成分(例如, 本发明的肌醇磷酸酯) 之外, 还可以包含附加成分, 如本文所述的分散剂、湿润剂或悬浮剂。这种无菌可注

射制剂可以使用无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂,例如水或1,3-丁二醇来制备。其他可接受的稀释剂和溶剂包括但不限于林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和不挥发性油,如合成的甘油单酯或甘油二酯。

[0160] 其他有用的可施用的制剂包括包含微晶形式、脂质体配制剂、或作为生物可降解的聚合物系统的组分的活性成分的那些制剂。用于缓释或植入的组合物可以包含药学上可接受的聚合物或疏水材料,如乳液、离子交换树脂、略溶的聚合物或略溶的盐。本领域中描述了制备用于施用本发明的IP5取代的化合物的制剂的组合物和方法(包括含有所述活性剂的受控释放或持续释放的制剂)。参见,例如,《雷明顿:药学科学与实践》(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第23版,2021,学术出版社(Academic Press); US6340475,US6488962,US6451808,US5972389,US5582837和US5007790;US20030147952,US20030104062,US20030104053,US20030044466,US20030039688和US20020051820; W02003035041,W02003035040,W02003035029,W02003035177,W02003035039,W02002096404,W02002032416,W02001097783,W02001056544,W02001032217,W01998055107,W01998011879,W01997047285,W01993018755和W01990011757。

[0161] 根据本发明的药物通过本领域中已知的方法制备,特别是通过常规混合、包衣、制粒、溶解或冻干制备。

[0162] 本发明还提供了根据本发明的任何上述方面的化合物或化合物的组合或药物制剂,在给出的最广泛的定义中,或如在上文呈现的任何方面中指定的,其用作药物。

[0163] 本发明还提供了根据本发明的任何上述方面的化合物或化合物的组合或药物制剂,在给出的最广泛的定义中,或如在上文呈现的任何方面中指定的,其用于治疗和/或预防本文公开的疾病或病况。

[0164] 本发明还提供了根据本发明的任何上述方面的化合物或化合物的组合或药物制剂,在给出的最广泛的定义中,或如在上文呈现的任何方面中指定的,其用于制备用于预防 and/或治疗本文公开的疾病或病况的药物。

[0165] IV. 制品和试剂盒

[0166] 本发明还提供了制品和试剂盒。此类制品和试剂盒可以包含容器(例如,盒),其包含含有制剂的一个或多个小瓶,所述制剂包含一种或多种本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)和/或根据本文公开的方法用于其医学施用或其他用途的溶剂。

[0167] 根据本发明提供的试剂盒或制品还可以包含手册或说明书,其描述本文所公开的医学施用的方法和剂量,或根据本文所公开的方法使用本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)。在一些方面中,试剂盒或制品可以包含多个小瓶,其每一个含有单剂。在其他方面中,试剂盒或制品可以包含一个或多个小瓶,其每一个包含多于一剂。

[0168] 在一些方面中,制品是含有本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的溶液的袋子。在其他方面中,制品是含有本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的溶液的瓶子(例如,玻璃瓶或塑料瓶)。在一些方面中,制品是含有粉末形式的本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的袋子,其用于在适宜的溶剂中重构。在其他方

面中,制品是含有粉末形式的本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的瓶子(例如,玻璃瓶或塑料瓶),其用于在适宜的溶剂中重构。

[0169] 试剂盒和制品可以包括根据本文所公开的方法和剂量用于进行本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)的一次或多次施用的说明书。

[0170] 试剂盒和制品中包括的说明书可附着至包装材料或可作为包装插页被包括在内。尽管说明书通常是书面或印刷材料,但其不限于此。能够存储此类说明书并将其传达至最终使用者的任何媒介均涵盖在内。这样的媒介包括但不限于电子存储媒介(例如,磁盘、磁带、盒式磁带、芯片)、光学媒介(例如,CD ROM)等。如在本文中所用,术语“说明书”可以包括提供说明书的互联网网站的地址。V. 式I的IP5取代的化合物的用途

[0171] 本发明提供了使用本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)治疗疾病和病况的方法。在一些方面中,本文公开的医疗用途涉及本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)在有此需要的受试者中抑制钙盐/晶体(例如,磷酸钙,HAP)形成或生长的能力,其包括向所述受试者施用有效量的本文公开的式I化合物或药物组合物。因此,本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)能够用于治疗 and 预防与病理结晶相关的疾病和病况。

[0172] 本发明提供了在有此需要的受试者中治疗和/或防止病理结晶和/或其后果的方法,其包括施用本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物),其中施用IP5取代的化合物在该受试者中有效治疗和/或防止病理结晶和/或其后果。

[0173] 本发明还提供了制备用于治疗病理结晶的药物的方法,其包括使用选自由表1中所列的化合物组成的组的中间体化合物。还提供了选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物,其用于在有此需要的受试者中治疗病理结晶和/或其后果。

[0174] 在一些方面中,本发明的IP5取代的化合物(例如,选自由化合物1至化合物53组成的组的化合物)可以局部、肠内或胃肠外施用。

[0175] A. 合成保护的myo-肌醇剂、烷基化剂或点击剂和活化酸A.1. 合成保护的myo-肌醇剂(1)、(2)、(3)、(4)、(31)、(32)、(33)和(34)

[0176] 1,3,5-0-次甲基-myositol (1): 此前在文献中描述了(1)的合成(Martin S等, J. Org. Chem. 1994; 59(17): 4805-4820)。

[0177] 2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-myositol (2): 此前在文献中描述了(2)的合成(Kadirvel, 2008, 同上)。

[0178] 4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-1,3,5-0-次甲基-myositol (3): 此前在文献中描述了(3)的合成(Aiba, 2016, 同上)。

[0179] 4,6-二-0-苄基-1,3,5-0-次甲基-myositol (4): 此前在文献中描述了(4)的合成(Chen, 2015, 同上)。

[0180] 2,4,6-三-0-苄基-1,3,5-0-次甲基-myositol (31): 此前在文献中描述了(31)的合成(Song F等, Org. Biomol. Chem. 2012; 10: 3642-3654)。

[0181] 2,4,6-三-0-苄基-myositol (32): 此前在文献中描述了(32)的合成(Chen, 2015,

同上)。

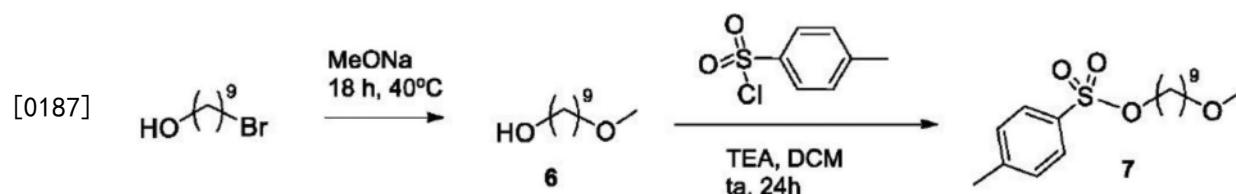
[0182] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-myo-肌醇(33):此前在文献中描述了(33)的合成(Gurale B等, Carbohydrate Res 2018;461:38-44)。

[0183] rac-2,4,6-三-0-苄基-3,5-0-亚乙基-myo-肌醇(34):此前在文献中描述了(34)的合成(Song, 2012, 同上)。

[0184] A.2.烷基化剂或点击剂的合成

[0185] 1-(4-(2-氯乙基)哌嗪-1-基)乙酮(5):在0℃下,向1-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)乙酮(1.74g, 10.10mmol)在二氯甲烷(DCM, 0.2M)中的溶液中添加三乙胺(TEA, 2.1mL, 15.15mmol)和Ts-Cl(2.31g, 12.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌72h并真空浓缩。将残留物通过快速色谱法(硅胶, DCM:MeOH(MeOH) (95:5))纯化, 得到1.28g (5) (收率66%)。HPLC-MS(条件A):rt=0.24min;m/z:191, 193[M, M+2]⁺。

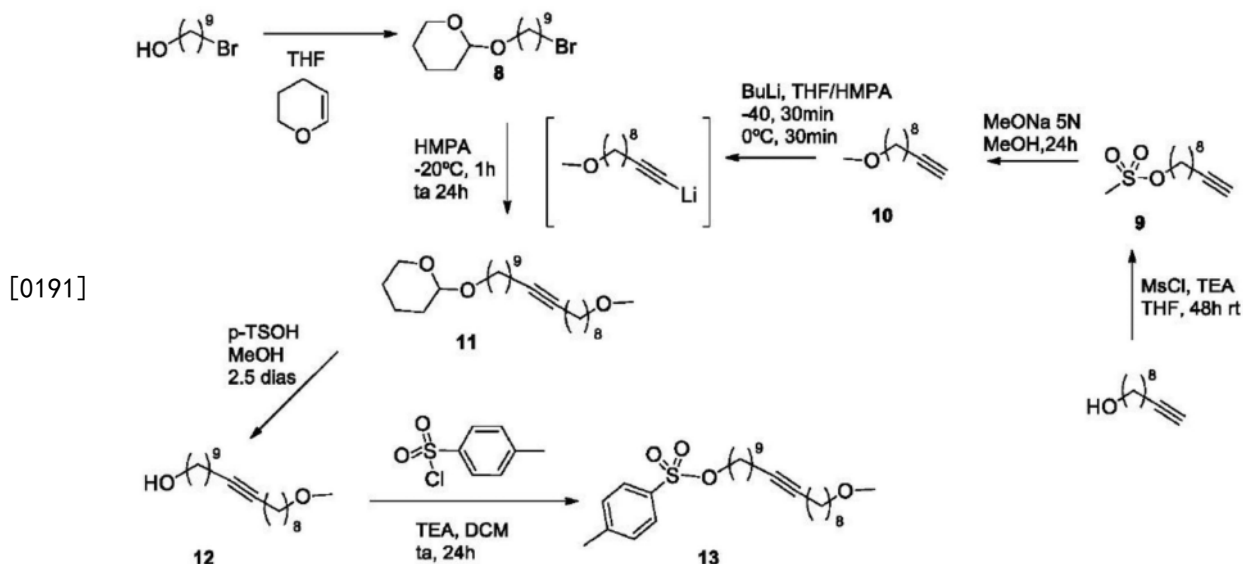
[0186] 4-甲基苯磺酸9-甲氧基壬酯(7):



[0188] 步骤1:9-甲氧基壬-1-醇(6):将9-溴壬-1-醇(0.5g, 2.24mmol)和甲醇钠4N(25mL, 100mmol)的混合物在40℃下搅拌18h。将混合物过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, 己烷(Hex):乙酸乙酯(EtOAc) 4:1), 得到324mg (6) (收率83%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ3.63(t, J=6.6Hz, 2H), 3.36(t, J=6.6Hz, 2H), 3.33(s, 3H), 1.59-1.52(m, 4H), 1.29(m, 10H)。

[0189] 步骤2:4-甲基苯磺酸9-甲氧基壬酯(7):向(6) (1.5g, 8.61mmol)在DCM(28.7mL)中的溶液中添加TEA(1.80mL, 12.91mmol)和Ts-Cl(2.13g, 11.19mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h, 然后用水淬灭并用盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 4:1)以得到2.15g (7) (76%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.78(d, J=8.3Hz, 2H), 7.34(d, J=8.3Hz, 2H), 4.01(t, J=6.5Hz, 2H), 3.35(t, J=6.6Hz, 2H), 3.32(s, 3H), 2.45(s, 3H), 1.61(dt, J=8, 6.6Hz, 2H), 1.56-1.51(m, 2H), 1.32-1.22(m, 10H)。

[0190] 4-甲基苯磺酸19-甲氧基十九-10-炔-1-酯(13):



[0192] 步骤1: 2-((9-溴壬基)氧基)二氢-2H-吡喃(8): 向9-溴壬-1-醇(2.18g, 9.77mmol)和p-TsOH(37mg, 0.19mmol)的混合物中, 添加3,4-二氢-2H-吡喃(1.3mL, 14.65mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3.5天。将混合物用水稀释, 用乙醚萃取(2x), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 9:1), 得到2.4g (8) (收率80%)。¹H-NMR与此前文献中所述相同(Grube A等, Eur J Org Chem 2006;1285-1295)。

[0193] 步骤2: 甲磺酸癸-9-炔-1-酯(9): 在0℃下, 向癸-9-炔-1-醇(5.22g, 33.8mmol)在THF(0.35M)中的溶液中添加TEA(6.3mL, 44mmol)和Ms-Cl(3.5mL, 44mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h并用水稀释, 用DCM萃取(x2), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc (20:1)), 得到8.1g (9) (收率>99%)。¹H-NMR与此前文献中所述相同(Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids., 2013, Vol.29(2), p.570-580)。

[0194] 步骤3: 10-甲氧基癸-1-炔(10): 向(9) (8.17g, 35.2mmol)中添加5M甲醇钠在MeOH(35.2mL, 176mmol)中的溶液。将反应混合物在45℃下搅拌18h。将混合物用水稀释, 用乙醚萃取(2x), 用Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 20:1), 得到4g (10) (收率67%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ3.34(td, J=6.6, 1.0Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 2.15(tdd, 7=7.1, 2.7, 1.0Hz, 2H), 1.91(td, 7=2.7, 1Hz, 1H), 1.62-1.45(m, 4H), 1.41-1.23(m, 8H)。

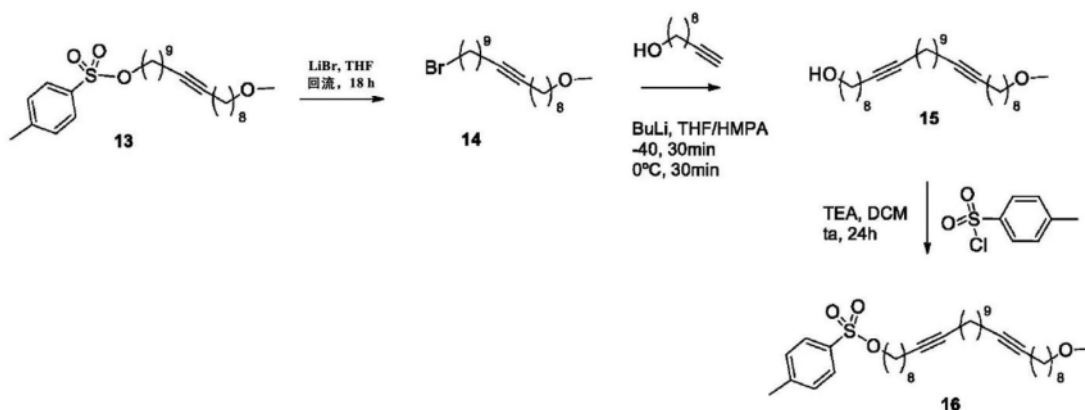
[0195] 步骤4: 2-((19-甲氧基十九-10-炔-1-基)氧基)二氢-2H-吡喃(11): 在冷却至-40℃的(10) (1.41g, 8.42mmol)的四氢呋喃(THF)和六甲基磷酰胺(HPMA)的混合溶液(1.2:1)中缓慢添加1.6M n-BuLi的己烷溶液(7.45mL, 11.93mmol), 接着在相同温度下搅拌30分钟并且进一步在0℃下搅拌30分钟。在冷却至-20℃后, 缓慢添加(8) (2.16g, 7.02mmol)的HPMA溶液。在相同温度下搅拌10分钟后, 将温度提升至室温。在相同温度下搅拌22小时。在冰冷却下(在4℃下), 添加1N HCl水溶液和tBuMeO, 接着转用NaHCO₃饱和溶液和饱和盐水洗涤并进一步用无水Na₂SO₄干燥。过滤后, 在减压下蒸馏去除溶剂。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 10:1), 得到1.28g (11) (收率46%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ4.55(dd, 7=4.4, 2.8Hz, 1H), 3.85(ddd, 7=10.8, 7.6, 3.6Hz, 1H), 3.71(dt, 7=9.6, 6.8Hz, 1H),

3.51-3.45(m, 1H), 3.35(dt, $7=9.6, 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.34(t, $7=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.31(s, 3H), 2.14-2.08(m, 4H), 1.82(tdd, $7=10.8, 7.6, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.71(dt, $7=12.8, 2.8\text{Hz}$, 1H), 1.63-1.40(m, 10H), 1.39-1.21(m, 16H), 0.90-0.79(m, 4H)。

[0196] 步骤5: 19-甲氧基十九-10-炔-1-醇 (12): 向 (11) (3.28g, 8.31mmol) 在 MeOH (0.6M) 中的溶液中添加 p-TsOH (95mg, 0.5mmol)。将反应混合物在 60°C 下搅拌 3.5 天。将混合物用水稀释, 用乙醚萃取 (2x), 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中去除溶剂。将滤液浓缩, 得到 2.6g (12) (收率 >99%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) 3.61(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.34(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.31(s, 3H), 2.11(t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.56-1.30(m, 26H)。

[0197] 步骤6: 4-甲基苯磺酸 19-甲氧基十九-10-炔-1-酯 (13): 在 0°C 下, 向 (12) (2.6g, 8.37mmol) 在 DCM (0.5M) 中的溶液中添加 TEA (1.4mL, 10.05mmol)、DMAP (102mg, 0.83mmol) 和 Ts-Cl (1.92g, 10.05mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 6h 并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶, Hex:EtOAc 10:1), 得到 2.45g (13) (收率 63%)。HPLC-MS (条件 B): $r_t=5.20\text{min}$; $m/z: 465[\text{M}+1]^+$, $482[\text{M}+23]^+$ 。

[0198] 4-甲基苯磺酸 29-甲氧基二十九-9,20-二炔-1-酯 (16):



[0199]

[0200] 步骤1: 19-溴-1-甲氧基十九-9-炔 (14): 将在无水 THF (0.1M) 中的溴化锂 (0.318g, 3.66mmol) 的溶液放入反应瓶内的 3A 分子筛 (300mg, 此前在 400°C 下活化 24 小时) 干燥。将该溶液搅拌 20 分钟后, 将 (13) (0.85g, 1.829mmol) 的无水 THF (2mL+2mL) 溶液添加至此前的反应瓶中。将该溶液在回流下搅拌 4h。然后, 使反应混合物达到室温, 并将其用 tBuMeO 稀释。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下去除溶剂以得到黄色油状物。将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶, Hex:EtOAc 10:1), 得到 467mg (14) (收率 68%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.39(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.34(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.31(s, 3H), 2.12(t, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 1.83(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.57-1.51(m, 2H), 1.49-1.22(m, 24H)。

[0201] 步骤2: 29-甲氧基二十九-9,20-二炔-1-醇 (15): 在冷却至 -40°C 的癸-9-炔-1-醇 (230mg, 1.48mmol) 在 THF/HMPA 的混合溶液 (1.2:1) 中缓慢添加 1.6M n-BuLi 的正己烷溶液 (1.9mL, 3.09mmol), 接着在相同温度下搅拌 30 分钟, 并在 0°C 下进一步搅拌 30 分钟。在冷却至 -20°C 后, 缓慢添加 (14) (462mg, 1.24mmol) 的 HMPA 溶液。在相同温度下搅拌 10 分钟后, 将温度提升至室温。在相同温度下搅拌 22 小时。在冰冷却下 (在 4°C 下), 添加 1N HCl 水溶液和 tBuMeO, 接着转而用 NaHCO_3 饱和溶液和饱和盐水洗涤并进一步用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在减压下蒸馏去除溶剂。将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶+5% AgNO_3 , Hex:EtOAc 4:1), 得到 69.7mg (15) (收率 12%)。 ^1H NMR (400MHz, 氧化氘) δ 3.64(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.36(t,

$J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.13 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 8H), 1.58-1.52 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 4H), 1.51-1.41 (m, 8H), 1.41-1.23 (m, 26H)。

[0202] 步骤3: 4-甲基苯磺酸29-甲氧基二十九-9,20-二炔-1-酯 (16): 在 0°C 下, 向(15) (69.7mg, 0.156mmol) 在DCM (0.1M) 中的溶液中添加TEA (43 μL , 0.325mmol)、DMAP (3.3mg, 0.027mmol) 和Ts-Cl (62mg, 0.325mmol)。然后, 将反应混合物用水和tBuMeO稀释。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在减压下去除溶剂, 以得到黄色油状物。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 10:1), 得到63.3mg (16) (收率67%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.77 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.32 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.34 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.12-2.10 (m, 8H), 1.66-1.49 (m, 4H), 1.48-1.39 (m, 8H), 1.39-1.12 (m, 26H)。

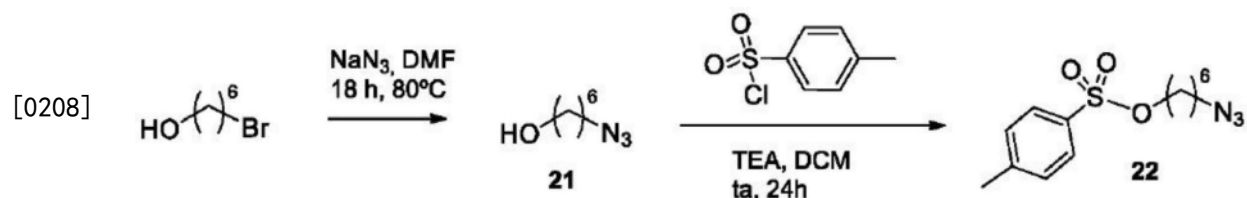
[0203] 溴-7-甲氧基庚烷 (17): 将1,7-二溴庚烷 (3.27mL, 19.38mmol) 和甲醇钠5N (3.88mL, 19.38mmol) 的混合物在 40°C 下搅拌4h。将混合物过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 10:1), 得到1.4g (17) (34.5%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.40 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 3.36 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 4H)。

[0204] 4-甲基苯磺酸3-叠氨基丙酯 (18): 在 0°C 下, 向3-叠氨基丙-1-醇 (1g, 9.89mmol) 在DCM (0.2M) 中的溶液中添加TEA (2.07mL, 14.84mmol) 和Ts-Cl (2.26g, 11.87mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h, 然后用水淬灭并用盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 4:1), 得到1.27g (18) (50%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.80 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.36 (dd, $J=8.3, 0.7\text{Hz}$, 2H), 4.11 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.38 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.89 (p, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)。

[0205] 1-(5-溴戊基)-1H-吡唑 (19): 向1H-吡唑 (0.78g, 11.49mmol) 和 Cs_2CO_3 (3.74mg, 11.49mmol) 在乙腈 (ACN, 57mL) 中的混合物添加1,5-二溴戊烷 (1.56mL, 11.49mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶, Hex:EtOAc 1:1), 得到1.1g (19) (45%)。HPLC-MS (条件A): $\text{rt}=3.00\text{min}$; m/z : 218, 220 [$M+1$, $M+3$] $^+$ 。

[0206] 戊-4-炔甲酸苄酯 (20): 将戊-4-炔甲酸 (5.02g, 51.2mmol) 在DMF (102mL) 中的溶液用 K_2CO_3 (10.61g, 77mmol) 和苄基溴 (6.09mL, 51.2mmol) 处理, 搅拌72h, 然后用水 (200mL) 稀释并用乙醚萃取 (3x150 mL)。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4) 并过滤。真空去除溶剂, 得到9.9g (20) (>99%)。HPLC-MS (条件A): $\text{rt}=3.70\text{min}$ 。

[0207] 4-甲基苯磺酸6-叠氨基己酯 (22):



[0209] 步骤1: 6-叠氨基己-1-醇 (21): 将6-溴己-1-醇 (428 μL , 3.27mmol) 和叠氮化钠 (850mg, 13.08mmol) 在DMF (0.8M) 中的溶液在 80°C 下搅拌18h。然后, 将反应混合物用水/ EtOAc 淬灭, 并用盐水洗涤 (3x)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到470mg (21) (>99%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.65 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.27 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H),

1.70-1.56 (m, 4H), 1.40 (m, 4H)。

[0210] 步骤2: 4-甲基苯磺酸6-叠氮基己酯 (22): 在0℃下, 将p-Ts-Cl (720mg, 3.78mmol) 添加至 (21) (515mg, 3.60mmol) 和TEA (1.5mL, 10.79mmol) 在干DCM (0.6M) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将其用EtOAc稀释并用10% NaHSO₄水溶液洗涤。将水相用EtOAc萃取 (3x)。将合并的层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。真空去除溶剂并将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶Hex:EtOAc 6:1), 得到666mg (22) (62%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.79 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.03 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.23 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.66 (p, J=6.4Hz, 2H), 1.55 (p, J=6.4Hz, 2H), 1.41-1.18 (m, 4H)。

[0211] 4-甲基苯磺酸2-环丙基乙酯 (23): 向2-环丙基乙醇 (3mL, 34.0mmol) 在DCM (85mL) 中的溶液中添加TEA (7.10mL, 50.9mmol) 和Ts-Cl (7.77g, 40.8mmol), 并将获得的混合物搅拌18h。将水添加到反应混合物中并用DCM萃取 (2x)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法在硅胶上纯化 (Hex-EtOAc, 4:1), 得到6.23g (76%) (23)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.78 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.51 (q, J=6.8Hz, 2H), 0.63 (m, 1H), 0.38 (ddd, J=8, 6, 4Hz, 2H), -0.01 (dt, J=6, 4Hz, 2H)。

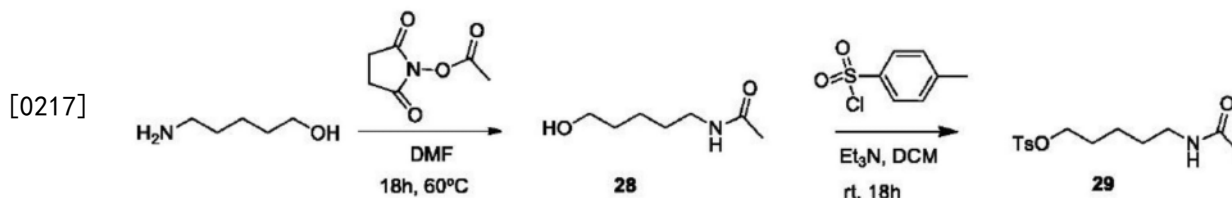
[0212] 4-甲基苯磺酸2-环戊基乙酯 (24): 向2-环戊基乙醇 (1.09mL, 8.76mmol) 在DCM (22mL) 中的溶液添加TEA (1.83mL, 13.1mmol) 和Ts-Cl (2.00g, 10.5mmol), 并且将获得的混合物搅拌18h。将水添加到反应混合物中并用DCM萃取 (2x)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法在硅胶上纯化 (Hex-EtOAc, 4:1), 得到1.53g (65%) (24)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.81 (d, J=8Hz, 2H), 7.37 (d, J=8Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.76-1.43 (m, 8H), 1.10-0.99 (m, 2H)。

[0213] 4-甲基苯磺酸3-(4-甲氧基苯基)丙酯 (25): 向3-(4-甲氧基苯基)丙-1-醇 (0.96mL, 6.02mmol) 在DCM (15mL) 中的溶液添加TEA (1.26mL, 9.02mmol) 和Ts-Cl (1.38g, 7.22mmol), 并且将获得的混合物搅拌18h。将水添加到反应混合物中并用DCM萃取 (2x)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法在硅胶上纯化 (Hex-EtOAc, 4:1), 得到1.59g (82%) (25)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.81 (d, J=8Hz, 2H), 7.37 (d, J=8Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.04 (t, J=6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.61 (dd, J=8.2, 6.8Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.03-1.86 (ddt, J=8.2, 6.8, 6Hz, 2H)。

[0214] 4-甲基苯磺酸3-(3-(三氟甲基)苯基)丙酯 (26): 向3-(3-(三氟甲基)苯基)丙-1-醇 (0.91mL, 4.90mmol) 在DCM (12mL) 中的溶液中添加TEA (1.02mL, 7.35mmol) 和Ts-Cl (1.12g, 5.88mmol), 并且将获得的混合物搅拌18h。将水添加到反应混合物中并用DCM萃取 (2x)。将合并的有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法在硅胶上纯化 (Hex-EtOAc, 4:1), 得到1.53g (87%) (26)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.63 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.28 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.12 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.88 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.56 (dd, 8.0, 7.6Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (ddt, J=8.0, 7.6, 6.2Hz, 2H)。

[0215] 4-甲基苯磺酸3-(对甲苯基)丙酯(27):向3-(对甲苯基)丙-1-醇(1g,6.66mmol)在DCM(17mL)中的溶液中添加TEA(1.39mL,9.99mmol)和Ts-Cl(1.52g,7.99mmol),并且将获得的混合物搅拌18h。将水添加到反应混合物中并用DCM萃取(2x)。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并在真空中浓缩。将残留物通过柱色谱法在硅胶上纯化(Hex-EtOAc,4:1),得到1.85g(87%)(27)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,2H),7.07(d,J=8.0Hz,2H),6.98(d,J=8.0Hz,2H),4.05(t,J=6.4Hz,2H),2.62(t,J=7.5Hz,2H),2.48(s,3H),2.32(s,3H),1.95(tt,J=7.5,6.4Hz,2H)。

[0216] 4-甲基苯磺酸5-乙酰氨基戊酯(29):

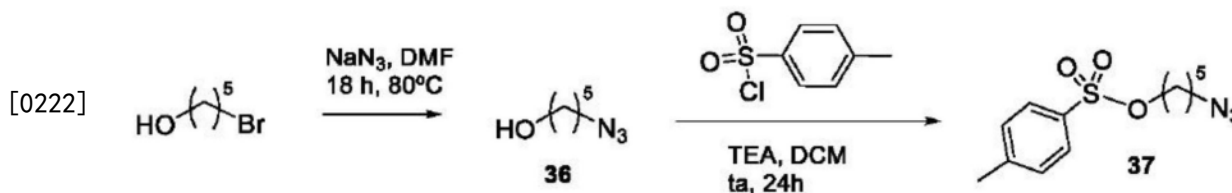


[0218] 步骤1:N-(5-羟基戊基)乙酰胺(28):向5-氨基戊-1-醇(50g,485mmol)和2,5-二氧代吡咯烷-1-基乙酸酯(75g,485mmol)在二甲基甲酰胺(DMF,0.5M)中的溶液中添加TEA(101mL,727mmol),并将溶液在60°C下搅拌18h。然后,将溶剂通过高真空旋转蒸发仪蒸发,并将残留物溶解在MeOH中,并用IRA-410处理直至碱性pH(约10),过滤并蒸发至干,得到70.4g(28)(100%)。使用该粗品无需进一步纯化。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 3.57(t,J=6.5Hz,2H),3.18(t,J=7.0Hz,2H),1.94(s,3H),1.65-1.47(m,4H),1.49-1.32(m,2H)。

[0219] 步骤2:4-甲基苯磺酸5-乙酰氨基戊酯(29):向(28)(70.4g,485mmol)在DCM(0.5M)中的溶液中添加TEA(101mL,727mmol)和Ts-Cl(92g,485mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h,然后用水/DCM淬灭并用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到92.45g(29)(63%)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d): δ 7.84-7.74(m,2H),7.37(d,J=8.1Hz,2H),5.59(s,1H),4.04(t,J=6.3Hz,2H),3.21(q,J=6.8Hz,2H),2.47(s,3H),1.98(s,3H),1.68(dt,J=7.8,6.6Hz,2H),1.57-1.43(m,2H),1.39(qd,J=7.3,3.0Hz,2H)。HPLC-MS(条件A):rt=3.42min;m/z:300[M+1]⁺。

[0220] (((10-溴癸基)氧基)甲基)苯(30):此前在文献中描述了(4)的合成(Hanbali M.等,Bioorg Med Chem Letters 2006;16(10):2637-2640)。

[0221] 4-甲基苯磺酸5-(苄氧基)戊酯(35):在0°C下,向5-(苄氧基)戊-1-醇(11.2g,57.7mmol)在二氯甲烷(DCM,0.4M)中的溶液中添加三乙胺(TEA,12mL,86mmol)和Ts-Cl(11g,57.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶,Hex/OEtAc(4:1)),得到15.32g(35)(收率76%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.55min;m/z:349[M+1]⁺,371[M+23]⁺



[0223] 4-甲基苯磺酸5-叠氮基戊酯(37)

[0224] 步骤1:5-叠氮基戊-1-醇(36):将5-溴戊-1-醇(0.10mL,0.89mmol)和叠氮化钠

(63mg, 0.98mmol) 在二甲基甲酰胺 (DMF, 0.2M) 中的溶液在 80℃ 下搅拌 18h。然后, 将反应混合物用水/EtOAc 淬灭, 并用盐水洗涤 (3x)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到 57mg (36) (50%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.63 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.26 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.61 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.58 (p, J=6.8Hz, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H)。

[0225] 步骤2: 4-甲基苯磺酸5-叠氮基戊酯 (37) *csc_san_02_N37: 在 0℃ 下, 向 (36) (54mg, 0.42mmol) 在 DCM (0.2M) 中的溶液中添加 TEA (87 μ L, 0.63mmol) 和 Ts-Cl (80mg, 0.42mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 60h, 然后用水/DCM 淬灭并用盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩, 得到 92mg (37) (78%)。HPLC-MS (条件A): rt=3.00min; m/z: 284 [M+1]⁺。

[0226] 3-叠氮基丙酸甲酯 (38): 将 3-溴丙酸甲酯 (10.70ml, 98mmol) 和叠氮化钠 (8.92g, 137mmol) 的混合物溶解在 DMSO (体积: 49.0ml) 中。将溶液加热至 45℃ 并搅拌 18h。在将混合物冷却至室温后, 用乙醚萃取。将合并的有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到无色液体状叠氮基丙酸酯。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.62 (s, 3H), 3.47 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.6Hz, 2H)。

[0227] B. 通用程序

[0228] B.1. 烷基化程序

[0229] 程序A: 在 0℃ 下, 向 (2)、(3)、(4)、(33) 或 (34) (1eq) 在二甲基甲酰胺 (DMF, 0.2M) 中的溶液中添加氢化钠 (2.15eq)。当添加完成时, 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。最后, 添加烷基化剂。反应搅拌过夜, 然后用水淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶), 以得到纯化合物。

[0230] 程序B: 在 0℃ 下, 向 (2)、(3)、(4)、(33) 或 (34) (1eq) 在 DMF (c=0.15M) 中的溶液中添加氢化钠 (1.2eq)。当添加完成时, 将混合物在室温下搅拌 5min。最后, 添加烷基化剂。反应搅拌过夜, 然后用水淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶), 得到纯化合物。

[0231] 程序N: 在 0℃ 下, 向 (2)、(3)、(4)、(33) 或 (34) (1eq) 在 DMF (0.2M) 中的溶液中添加 LiH。当添加完成时, 将混合物在室温下搅拌 5 分钟。最后, 添加烷基化剂。使反应在取决于烷基化剂的不同时间和温度期间搅拌, 然后用水淬灭并用 EtOAc 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化 (硅胶), 得到纯化合物。

[0232] B.2. 脱苄基化程序

[0233] 程序K: 将烷基-肌醇衍生物 (II_B'、II_C、VIII_B' 或 IX_D) 溶解在 THF/MeOH (7:3, 0.05M) 的混合物中, 随后添加过量氢氧化钡碳。将混合物置于氢气氛围下并在室温下搅拌 2 天。然后将混合物用氮气吹扫, 过滤并浓缩, 以得到所需化合物。

[0234] B.3. 水解程序

[0235] 程序C: 将烷基-肌醇衍生物 (II_A、II_B、II_B'、II_D、V_A、V_B、V_D 或 VIII-B) 溶解在 MeOH/水/DCM/三氟乙酸 (3:1:1:1, 0.1M) 的混合物中并将溶液在室温下搅拌过夜。最后, 在真空下去除溶剂和过量 TFA, 以得到所需化合物。

[0236] 程序D: 将烷基-肌醇衍生物 (II_A、II_B、II_B'、II_D、V_A、V_B、V_D 或 VIII-B) 溶解在 MeOH/水/DCM/三氟乙酸 (3:1:1:1, 0.1M) 的混合物中并将溶液在室温下搅拌过夜。然后, 在真空下去除溶剂和过量 TFA。最后, 将残留物溶解在 MeOH 中, 用 IRA-400 树脂处理直至 pH 为

碱性,过滤并在真空下去除溶剂,以得到所需化合物。

[0237] 程序E:向烷基-肌醇衍生物(II_A或V_A)在四氢呋喃(THF)($c=0.1\text{M}$)中的溶液中添加 0.1M TBAF在THF(1.2eq)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌18h,用水淬灭并用EtOAc萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物溶解在MeOH/水/DCM/三氟乙酸(3:1:1:1, 0.1M)的混合物中并将溶液在室温下搅拌过夜。然后,在真空下去除溶剂和过量TFA。最后,将残留物溶解在MeOH(MeOH)中,用IRA-400树脂处理直至pH为碱性,过滤并在真空下去除溶剂,以得到所需化合物。

[0238] 程序F:将烷基-肌醇衍生物(II_A、II_B、II_B'、II_D、V_A、V_B、V_D或VIII-B)溶解在DCM/三氟乙酸(4:1, 0.14M)的混合物中并将该溶液在室温下搅拌1h。然后,添加水(终浓度 0.1M)并将反应混合物在室温下搅拌18h。最后,分离层,并将水层在真空中浓缩,以得到所需化合物。

[0239] 程序S:将烷基-肌醇衍生物(II_A、II_B、II_B'、II_D、V_A、V_B、V_D或VIII-B)溶解在MeOH/HCl 1N($10:1$, 0.1M)的混合物中并将溶液在室温或 60°C 下搅拌48h。最后,在真空下去除溶剂和过量HCl。最后,将残留物溶解在MeOH中,用IRA-400树脂处理直至pH为碱性,过滤并在真空下去除溶剂,以得到所需化合物。

[0240] B.4. 点击反应程序

[0241] 程序M:向中间体(VI_A、V_C或X_D)(1eq)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.4eq)和抗坏血酸钠(0.6eq)在混合物水(0.07M)中的溶液中添加炔基试剂在THF中的溶液(0.35M)。将反应混合物在室温下在 60°C 下在惰性气氛下搅拌24h,在硅藻土上过滤并在真空中浓缩。将残留物溶解在MeOH中,用IRA-400树脂处理直至pH为碱性,过滤并在真空下去除溶剂,以得到所需化合物。

[0242] 程序L:向中间体(III_B或IX_D)(1eq)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.4eq)和抗坏血酸钠(0.6eq)在水(0.07M)中的溶液中添加叠氮化物试剂(2eq) 在THF中的溶液(0.35M)。将反应混合物在室温下在惰性气氛下搅拌20h,在硅藻土上过滤并在真空中浓缩。将残留物用水/DCM处理。然后,将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到所需化合物。

[0243] B.5. 叠氮化物还原程序

[0244] 程序P:向中间体(V_B或X_D)(1eq) 在THF/水($9:1$, 0.08M)的混合物中的溶液中添加DIPEA(3eq)和 PPh_3 (2.6eq)。将反应混合物在 60°C 下搅拌4h,然后用水淬灭并用盐水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩,得到所需化合物。无需进行纯化。

[0245] B.6. 酰胺形成程序

[0246] 程序Q:向中间体(II_A、III_B或IX_D)(1eq) 在DMF(0.1M)中的溶液中添加TEA(4eq)和活化酸(2eq)。将反应混合物在室温下搅拌4h并在真空中浓缩。将残留物溶解在MeOH中,用IRA-400树脂处理直至pH为碱性,过滤并在真空下去除溶剂。最后,将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶),得到纯化合物。

[0247] B.5. 磷酸化程序

[0248] 程序G:将烷基-肌醇衍生物(III_A、VI_A、III_B、III_C或III_D)(1eq)溶解在DCM(0.02M)中,并添加四唑(14.4eq) 在ACN(0.43M)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min。然后添加N,N-二乙基-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]-二氧磷杂-3-胺(7.2eq)并在室温下搅拌过夜。最后,将反应混合物在 0°C 下冷却并添加叔丁基过氧化氢(19.2eq) 在己烷(5.5M)中的溶

液。将溶液拿到室温并搅拌1h。将混合物用稀亚硫酸钠洗涤并用DCM萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶),得到纯化化合物。

[0249] 程序H:将烷基-肌醇衍生物(III_A、VI_A、III_B、III_C或III_D)(1eq)溶解在DCM(0.02M)中,并添加四唑(18eq)在ACN(0.43M)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min。然后,添加N,N-二乙基-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]-二氧磷杂-3-胺(9eq)并在室温下搅拌过夜。最后,将反应混合物在0℃下冷却并添加叔丁基过氧化氢(24eq)在己烷(5.5M)中的溶液。将溶液拿到室温并搅拌1h。将混合物用稀亚硫酸钠洗涤并用DCM萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶),得到纯化化合物。

[0250] 程序R:将烷基-肌醇衍生物(III_A、VI_A、III_B、III_C或III_D)(1eq)溶解在DMF(0.05M)中,并添加苯基四唑(18eq)在DMF(5M)中的溶液。将混合物在室温下搅拌30min。然后,添加N,N-二乙基-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]-二氧磷杂-3-胺(9eq)并在室温下搅拌过夜。最后,将反应混合物在0℃下冷却并添加叔丁基过氧化氢(24eq)在己烷(5.5M)中的溶液。将溶液拿到室温并搅拌1h。将混合物用稀亚硫酸钠洗涤并用EtOAc萃取(x2)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶),得到纯化化合物。

[0251] B.6.磷酸酯脱保护程序

[0252] 程序I:将磷酸化化合物(IV_A、VII-A、IV_B、IV_C或IV_D)溶解在THF/MeOH/水(3:1:1,0.01M)的混合物中,随后添加过量氢氧化钡碳或钡碳。将混合物置于氢气氛下并在室温下搅拌2天。然后将混合物用氮气吹扫,过滤并浓缩。通过添加稀NaOH水溶液(1N)使化合物为pH 7并将残留物通过用水洗脱在sephadex柱(PD-10,G-25-M)上纯化。将所有级分冻干并通过 ^1H -NMR分析。将含有级分的产物进一步在反相柱筒(Sep-Pack,Waters,lg,C18)上通过用水洗脱纯化。将所有级分冻干并通过 ^1H -NMR分析。

[0253] 程序J:将磷酸化化合物(IV_A、VII-A、IV_B、IV_C或IV_D)溶解在THF/MeOH/水(3:1:1,0.01M)的混合物中,随后添加过量氢氧化钡碳或钡碳。将混合物置于氢气氛下并在室温下搅拌2天。然后将混合物用氮气吹扫,过滤并浓缩。通过添加稀NaOH水溶液(1N)使化合物为pH 10并将溶液搅拌24-48h。最后,将溶液通过用水洗脱在sephadex柱(PD-10,G-25-M)上纯化。将所有级分冻干并通过 ^1H -NMR分析。将含有级分的产物进一步在反相柱筒(Sep-Pack,Waters,lg,C18)上通过用水洗脱纯化。将所有级分冻干并通过 ^1H -NMR分析。

[0254] 程序T:将磷酸化化合物(IV_A、VII-A、IV_B、IV_C或IV_D)用苯硫酚(40eq)、间甲酚(40eq)的TFA(0.045M)溶液处理。然后缓慢添加TBMSBr(40eq)并将混合物在室温下搅拌4h,用水淬灭,并用DCM萃取(3x)。将水层在真空中浓缩。通过添加水和稀NaOH水溶液(1N)使残留物为pH 9-10,并通过用水洗脱将化合物在sephadex柱(PD-10,G-25-M)上纯化。将所有级分冻干并通过 ^1H -NMR分析。将含有级分的产物进一步在反相柱筒(Sep-Pack®C18筒,lg,Waters Corp.,Milford,MA,USA)上通过用水洗脱纯化。将所有级分冻干并通过 ^1H -NMR分析。

[0255] C.合成中间体II-X

[0256] C.1.中间体II_A、II_B、II_B'、II_C和II_D

[0257] rac-2-O-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-O-次甲基-4-O-戊基-myo-肌醇(II_A-1):根据通用烷基化程序A,从377 μL (3eq)1-溴戊烷得到48mg(II_A-1)(收率13%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.90min;m/z:375[M+1] $^+$ 。

[0258] rac-4-0-(5-(苄氧基(戊基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_A-2)):根据通用烷基化程序A,从1.04mL (3eq) ((5-溴戊基)氧基)甲基)苯得到183mg (II_A-2) (收率22.8%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.99min;m/z:481[M+1]⁺,503[M+23]⁺。

[0259] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(5-甲氧基戊基)-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_A-3):根据通用烷基化程序A,从241mg (2.2eq,在3mL DMF中)的1-溴-5-甲氧基戊烷得到26mg (II_A-3) (收率11%)。HPLC-MS(条件B):rt=3.22min;m/z:405[M+1]⁺。

[0260] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(5-乙氧基羰基戊基)-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_A-4):根据通用烷基化程序A,从351μL 6-溴己酸乙酯(3eq)得到107mg (II_A-4) (收率36%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.99min;m/z:447[M+1]⁺。

[0261] rac-4-0-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_A-5):根据通用烷基化程序A,从700mg (2.5eq,在7.3mL DMF中)的(5)(2.5eq,在7.3mL的DMF中)得到460mg (II_A-5) (收率68%)。HPLC-MS(条件A):rt=1.90min;m/z:459[M+1]⁺。

[0262] 4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-1,3,5-0-次甲基-2-0-戊基-my0-肌醇(II_B-1):根据通用烷基化程序B,从200mg (3)和87μL (1.5eq)的1-溴戊烷得到142mg (II_B-1) (收率61%)。HPLC-MS(条件B):rt=3.43min;m/z:501[M+1]⁺,523[M+23]⁺。

[0263] 4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-2-0-(5-甲氧基戊基)-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_B-2):根据通用烷基化程序B,从400mg (3)和505mg (3eq)的1-溴-5-甲氧基戊烷得到180mg (II_B-2) (收率36.5%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.26min;m/z:531[M+1]⁺,553[M+23]⁺。

[0264] 4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-2-0-(9-甲氧基壬基)-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_B-3):根据通用烷基化程序B,从500mg (3)和420mg (1.1eq) (7)得到430mg (II_B-3) (收率63%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.20(d,J=8.6Hz,4H),6.82(d,J=8.6Hz,4H),5.48(d,J=1.2Hz,1H),4.60(d,J=11.3Hz,2H),4.47(d,J=11.3Hz,2H),4.38-4.35(m,1H),4.30(t,J=3.6Hz,2H),4.24-4.22(m,2H),3.82(q,J=1.6Hz,1H),3.79(s,6H),3.47(t,J=6.8Hz,2H),3.34(t,J=6.8Hz,2H),3.31(s,3H),1.64-1.50(m,8H),1.33-1.21(m,6H)。

[0265] 4,6-二-0-苄基-2-0-(19-甲氧基十九-10-炔-1-基)-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_B'-1):根据通用烷基化程序B,从437mg (4)和631mg (1.1eq) (13)得到504mg (II_B'-1) (收率66%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.28(s,10H),5.49(d,J=1.3Hz,1H),4.68(d,J=11.8Hz,3H),4.55(d,J=11.8Hz,2H),4.45-4.40(m,1H),4.34(t,J=3.6Hz,2H),4.27(m,2H),3.85(q,J=1.6Hz,1H),3.48(t,J=6.8Hz,2H),3.34(t,J=6.8Hz,2H),3.31(s,3H),2.11(t,7=7.0Hz,4H),1.60(q,7=7.0Hz,2H),1.54-1.51(m,2H),1.44(q,7=7.0Hz,4H),1.37-1.24(m,16H)。

[0266] 4,6-二-0-苄基-2-0-(29-甲氧基二十九-9,20-二炔-1-基)-1,3,5-0-次甲基-my0-肌醇(II_B'-2):根据通用烷基化程序B,从404mg (4)和721mg (1.1eq) (16)得到776mg (II_B'-2) (收率89%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.28(s,10H),5.49(d,J=1.3Hz,1H),4.68(d,J=11.8Hz,2H),4.55(d,J=11.8Hz,2H),4.44-4.42(m,1H),4.34(t,J=3.7Hz,2H),4.27(m,2H),3.85(q,J=1.7Hz,1H),3.47(t,J=6.8Hz,2H),3.34(t,J=6.8Hz,2H),3.31(s,3H),2.11(t,7=7.2Hz,8H),1.61(p,J=6.9Hz,2H),1.55-1.50(m,2H),1.45(p,J=7.0Hz,8H),1.38-1.25(m,26H)。

[0267] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-4-0-(3-(对甲苯基)丙基)-myo-肌醇(II_A-6):根据通用烷基化程序N,从1.848g (2.5eq.) (27)得到374mg (II_A-6) (收率35%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.99min;m/z:437[M+1]⁺,459[M+23]⁺。

[0268] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-4-0-(4-甲基戊基)-myo-肌醇(II_A-7):根据通用烷基化程序N,从1mL (2.5eq.) 1-溴-4-甲基戊烷得到781mg (II_A-7) (收率71%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.09min;m/z:389[M+1]⁺,411[M+23]⁺。

[0269] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-4-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(II_A-8):根据通用烷基化程序N,从1.158g (2.5eq.) 6-溴-1,1,1-三氟己烷得到574mg (II_A-8) (收率61%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.73min;m/z:443[M+1]⁺,465[M+23]⁺。

[0270] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-9):根据通用烷基化程序N,从1.59g (2.5eq.) (25)得到457mg (II_A-9) (收率51%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.72min;m/z:453[M+1]⁺,455[M+23]⁺。

[0271] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-4-0-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-myo-肌醇(II_A-10):根据通用烷基化程序N,从1.53g (2.5eq.) (26)得到807mg (II_A-10) (收率96%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.99min;m/z:491[M+1]⁺。

[0272] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(2-环戊基乙基)-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-11):根据通用烷基化程序N,从1.53g (2.5eq.) (24)得到50mg (II_A-11) (收率5%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.26min;m/z:401[M+1]⁺,423[M+23]⁺。

[0273] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(2-环丙基乙基)-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-12):根据通用烷基化程序A,从1.45g (1eq.) (23)得到552mg (II_A-12) (收率25%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.65min;m/z:373[M+1]⁺,395[M+23]⁺。

[0274] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-4-0-(5-(1H-吡唑-1-基)戊基)-myo-肌醇(II_A-13):根据通用烷基化程序A,从214mg (19)得到174mg (II_A-13) (收率60%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.11min;m/z:441[M+1]⁺。

[0275] rac-4-0-(5-乙酰氨基戊基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-14):根据通用烷基化程序N,从1g (3eq.) (29)得到241mg (II_A-14) (收率50%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.78min;m/z:432[M+1]⁺。

[0276] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(10-乙氧基癸基)-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-15):根据通用烷基化程序A,从500mg (2.5eq.) 11-溴十一酸乙酯得到50mg (II_A-15) (收率14%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ5.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 4.39 (ddt, J=10.1, 4.1, 2.8Hz, 1H), 4.24 (t, J=2.8Hz, 2H), 4.18 (dt, J=5.2, 2.1Hz, 1H), 4.14 (q, J=1.6Hz, 1H), 4.11-4.08 (m, 1H), 4.09 (q, J=7.1Hz, 1H), 3.70 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.59 (td, J=9.5, 6.5Hz, 1H), 3.58 (td, J=9.5, 6.5Hz, 1H), 2.25 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.58 (p, J=6.8Hz, 2H), 1.55 (p, J=6.8Hz, 2H), 1.30-1.23 (m, 12H), 1.22 (t, J=7.1Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

[0277] rac-4-0-(10-(苄氧基)癸基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-16):根据通用烷基化程序A,从407.9mg (2.1eq.) (30)得到44.5mg (II_A-16) (收率14%)。HPLC-MS(条件A):rt=6.13min;m/z:551[M+1]⁺。

[0278] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-甲基-1,3,5-0-次甲基-my o-肌醇(II_A-17):根

据通用烷基化程序A,从0.1mL(1eq.)碘甲烷得到50mg(II_A-17)(收率10%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.83min;m/z:319[M+1]⁺,341[M+23]⁺。

[0279] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(7-甲氧基庚基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_A-18):根据通用烷基化程序A,从780mg(2.5eq.)(17)得到163mg(II_A-18)(收率25%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.79min;m/z:433[M+1]⁺,455[M+23]⁺。

[0280] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-4-0-丙基-myo-肌醇(II_A-19):根据通用烷基化程序A,从481μL(5eq.)1-碘丙烷得到139mg(II_A-19)(收率41%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.41min;m/z:347[M+1]⁺,369[M+23]⁺。

[0281] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-5-0-炔丙基-myo-肌醇(II_C-1):根据通用烷基化程序B,从200mg(33)和141μL含3-溴丙-1-炔的甲苯(3eq,80%)得到107mg(II_C-1)(收率50%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.98min;m/z:670[M+1]⁺,692[M+23]⁺。

[0282] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-5-0-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇(II_C-2):根据通用烷基化程序B,从200mg(33)和114mg(1.5eq)(23)得到108mg(II_C-2)(收率49%)。HPLC-MS(条件A):rt=6.56min;m/z:700[M+1]⁺,722[M+23]⁺。

[0283] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-5-0-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇(II_C-3):根据通用烷基化程序B,从200mg(33)和156mg(1.5eq)(7)得到127mg(II_C-3)(收率51%)。HPLC-MS(条件A):rt=7.11min;m/z:789[M+1]⁺,810[M+23]⁺。

[0284] rac-2,4,6-三-0-苄基-3,5-0-亚乙基-1-0-炔丙基-myo-肌醇(II_D-1):根据通用烷基化程序B,从162mg(34)和152μL含3-溴丙-1-炔的甲苯(3eq,80%)得到146mg(II_C-1)(收率83%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.08min;m/z:537[M+23]⁺。

[0285] rac-2-0-叔丁基二甲基硅基-4-0-(5-羧基戊基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_A-20):向中间体(II_A-4)(1.58g,3.56mmol)在MeOH/THF(0.15M)中的溶液中添加氢氧化锂(1M,11mL,10.96mmol)的溶液并将溶液在室温下搅拌18h,然后,用HCl 1M/DCM淬灭并用盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残留物通过快速色谱法纯化(硅胶,Hex/EtOAc 1:1)得到575mg(II_A-20)(38%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.91min;m/z:419[M+1]⁺。

[0286] rac-4-0-(6-氨基-6-氧代己基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_A-21):向中间体(II_A-20)(80mg,0.19mmol)、TEA(53μL,0.38mmol)和双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸酯(59mg,0.23mmol)在DCM(0.15M)中的混合物添加氨在二噁烷中的溶液(2.8mL,1.91mmol),并将溶液在室温下搅拌18h,然后,用水/DCM淬灭并用盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩,得到72mg(II_A-21)(90%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.66min;m/z:418[M+1]⁺。

[0287] 4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-2-0-炔丙基-myo-肌醇(II_B-4):根据通用烷基化程序A,从248mg(3)和171mg(2eq)炔丙基溴得到184mg(II_B-4)(收率68%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.07min;m/z:469[M+1]⁺。

[0288] 2-0-(5-(苄氧基)戊基)-4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_B-5):根据通用烷基化程序A,从162mg(3)和262mg(2eq)(35)得到179mg(II_B-5)(收率78%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.90min;m/z:607[M+1]⁺,629[M+23]⁺。

[0289] 2-0-(5-氨基戊基)-4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_

B-6):根据通用叠氮化物还原程序P,从110mg (V_B-1)得到203mg (II_B-6) (100%)。HPLC-MS (条件A):rt=3.24min;m/z:516[M+1]⁺。

[0290] 4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-2-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_B-7):根据通用点击反应程序M,从126mg (V_B-1)和16mg (1eq.) 3-甲氧基丙-1-炔得到142mg (II_B-7) (100%)。HPLC-MS (条件A):rt=3.97min;m/z:612[M+1]⁺。

[0291] 4,6-二-0-苄基-2-0-(6,6,6-三氟己基)-0-1,3,5-次甲基-myo-肌醇(II_B'-3):根据通用烷基化程序B,从200mg (4)和142mg (1.2eq) 6-溴-1,1,1-三氟己烷得到89.9mg (II_B'-3) (收率33%)。HPLC-MS (条件A):rt=4.90min;m/z:509[M+1]⁺,532[M+23]⁺。

[0292] 2-0-(6-氨基-6-氧代己基)-4,6-二-0-苄基-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_B'-4):根据通用烷基化程序B,从200mg (4)和126mg (1.2eq) 6-溴己酰胺得到70mg (II_B'-4) (收率27%)。HPLC-MS (条件A):rt=3.75min;m/z:484[M+1]⁺。

[0293] 4,6-二-0-苄基-2-0-(2-环戊基乙基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_B'-5):根据通用烷基化程序B,从175mg (4)和152mg (1.2eq) (24)得到184mg (II_B'-5) (收率83%)。HPLC-MS (条件A):rt=5.20min;m/z:467[M+1]⁺。

[0294] 4,6-二-0-苄基-2-0-(2-环丙基乙基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(II_B'-6):根据通用烷基化程序B,从200mg (4)和195mg (1.5eq) (23)得到230mg (II_B'-6) (收率>99%)。HPLC-MS (条件A):rt=4.74min;m/z:439[M+1]⁺,461[M+23]⁺。

[0295] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-5-0-(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇(II_C-4):根据通用烷基化程序A,从250mg (33)和144mg (1.5eq) 1-溴-5-甲氧基戊烷得到46mg (II_C-4) (收率16%)。HPLC-MS (条件A):rt=6.36min;m/z:732[M+1]⁺,754[M+23]⁺。

[0296] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-5-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(II_C-5):根据通用烷基化程序A,从250mg (33)和174mg (2eq) 6-溴-1,1,1-三氟己烷得到162mg (II_C-5) (收率53%)。HPLC-MS (条件A):rt=6.38min;m/z:770[M+1]⁺,792[M+23]⁺。

[0297] 1,2,3,4,6-五-0-苄基-5-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇(II_C-6):根据通用点击反应程序M,从110mg (V_C-1)和21mg (2eq.) 3-甲氧基丙-1-炔得到102mg (II_C-6) (85%)。HPLC-MS (条件A):rt=5.59min;m/z:813[M+1]⁺。

[0298] rac-2,4,6-三-0-苄基-3,5-0-亚乙基-1-0-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇(II_D-2):根据通用烷基化程序B,从203mg (34)和210mg (1.5eq) (7)得到270mg (II_D-2) (收率>99%)。HPLC-MS (条件A):rt=6.06min;m/z:656[M+23]⁺。

[0299] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-(2-环丙基乙基)-3,5-0-亚乙基-myo-肌醇(II_D-3):根据通用烷基化程序B,从215mg (34)和163mg (1.5eq) (23)得到246mg (II_D-3) (收率>99%)。HPLC-MS (条件A):rt=5.53min;m/z:568[M+23]⁺。

[0300] rac-2,4,6-三-0-苄基-3,5-0-亚乙基-2-0-炔丙基-myo-肌醇(II_D-4):根据通用烷基化程序A,从215mg (34)和201mg (3eq) 炔丙基溴得到232mg (II_D-4) (收率>99%)。HPLC-MS (条件A):rt=4.97min;m/z:537[M+23]⁺。

[0301] rac-2,4,6-三-0-苄基-3,5-0-亚乙基-1-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(II_D-5):根据通用烷基化程序A,从250mg (34)和230mg (2eq) 6-溴-1,1,1-三氟己烷得到107mg (II_D-5) (收率33%)。HPLC-MS (条件A):rt=5.62min;m/z:637[M+23]⁺。

[0302] rac-2,4,6-三-O-苄基-1-O-(2-环戊基乙基)-3,5-O-亚乙基-myo-肌醇(II_D-6):根据通用烷基化程序A,从250mg(34)和211mg(1.5eq)(24)得到124mg(II_D-6)(收率41%)。HPLC-MS(条件A):rt=6.06min;m/z:596[M+23]⁺。

[0303] C.2.中间体III_A、III_B、III_C和III_D

[0304] rac-4-O-戊基-myo-肌醇(III_A-1):根据通用水解程序E,从48mg(II_A-1)得到16.6mg(III_A-1)(收率53%)。

[0305] rac-4-O-(5-(苄氧基)戊基)-myo-肌醇(III_A-2):根据通用水解程序C,从48mg(II_A-2)得到20.71mg(III_A-2)(收率58%)。HPLC-MS(条件B):rt=1.83min;m/z:357[M+1]⁺。

[0306] rac-4-O-(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇(III_A-3):根据通用水解程序C,从26mg(II_A-3)得到12.3mg(III_A-3)(收率68%)。HPLC-MS(条件B):rt=0.53min;m/z:281[M+1]⁺, 303[M+23]⁺。

[0307] rac-4-O-(5-甲氧基羰基戊基)-myo-肌醇(III_A-4):根据通用水解程序C,稍作修改(水性处理),从100mg(II_A-4)得到42mg(III_A-4)(收率61%)。HPLC-MS(条件B):rt=0.92min;m/z:309[M+1]⁺。

[0308] rac-4-O-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-myo-肌醇(III_A-5):根据通用水解程序C,从38mg(II_A-5)得到24mg(III_A-5)(收率86%)。HPLC-MS(条件B):rt=0.23min;m/z:335[M+1]⁺。

[0309] 2-O-戊基-myo-肌醇(III_B-1):根据通用水解程序F,从127mg(II_B-1)得到55.5mg(III_B-1)(收率87%)。HPLC-MS(条件A):rt=1.65min;m/z:251[M+1]⁺, 273[M+23]⁺。

[0310] 2-O-(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇(III_B-2):根据通用水解程序F,从180mg(II_B-2)得到84mg(III_B-2)(收率88%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ374(t, J=6.4Hz, 2H), 3.67(t, J=2.6Hz, 1H), 3.56(t, J=9.6Hz, 2H), 3.37(t, J=6.4Hz, 2H), 3.35(dd, 9.6, 2.6Hz, 2H), 3.29(s, 3H), 3.11(t, J=9.6Hz, 1H), 1.62-1.53(m, 4H), 1.44-1.36(m, 2H)。

[0311] 2-O-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇(III_B-3):根据通用水解程序F,从430mg(II_B-3)得到240mg(III_B-3)(收率97%)。HPLC-MS(条件B):rt=2.53min;m/z:337[M+1]⁺。

[0312] 2-O-(19-甲氧基十九基)-myo-肌醇(III_B-4):根据通用水解程序C,从337mg(VIII_B-1)得到200mg(III_B-4)(收率60%)。HPLC-MS(条件B):rt=4.43min;m/z:477[M+1]⁺。

[0313] 2-O-(29-甲氧基二十九基)-myo-肌醇(III_B-5):根据通用水解程序C,从284mg(VIII_B-2)得到75mg(III_B-5)(收率27%)。

[0314] rac-4-O-(3-(对甲苯基)丙基)-myo-肌醇(III_A-6):根据通用水解程序S,从344mg(II_A-6)得到166.4mg(III_A-6)(收率67%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.87min;m/z:313[M+1]⁺。

[0315] rac-4-O-(4-甲基戊基)-myo-肌醇(III_A-7):根据通用水解程序S,从767mg(II_A-7)得到225mg(III_A-7)(收率43%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.60min;m/z:265[M+1]⁺。

[0316] rac-4-O-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(III_A-8):根据通用水解程序S,从424mg(II_A-8)得到274mg(III_A-8)(收率90%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.66min;m/z:319[M+1]⁺。

[0317] rac-4-O-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-myo-肌醇(III_A-9):根据通用水解程序S,从

409mg (II_A-9) 得到196mg (III_A-9) (收率66%)。HPLC-MS (条件A): $rt=2.66min$; $m/z:329 [M+1]^+$ 。

[0318] *rac*-4-0-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-*myo*-肌醇 (III_A-10): 根据通用水解程序S, 从209mg (II_A-10) 得到146mg (III_A-10) (收率93%)。HPLC-MS (条件A): $rt=3.01min$; $m/z:367 [M+1]^+$ 。

[0319] *rac*-4-0-(2-环戊基乙基)-*myo*-肌醇 (III_A-11): 根据通用水解程序S, 从68mg (II_A-11) 得到45mg (III_A-11) (收率96%)。HPLC-MS (条件A): $rt=2.65min$; $m/z:277 [M+1]^+$ 。

[0320] *rac*-4-0-(2-环丙基乙基)-*myo*-肌醇 (III_A-12): 根据通用水解程序S, 从486mg (II_A-12) 得到355mg (III_A-12) (收率96%)。HPLC-MS (条件A): $rt=1.09min$; $m/z:249 [M+1]^+$ 。

[0321] *rac*-4-0-(5-(1H-吡唑-1-基)戊基)-*myo*-肌醇 (III_A-13): 根据通用水解程序S, 从137mg (II_A-13) 得到77mg (III_A-13) (收率78%)。HPLC-MS (条件A): $rt=1.65min$; $m/z:317 [M+1]^+$ 。

[0322] *rac*-4-0-(5-乙酰氨基戊基)-*myo*-肌醇 (III_A-14): 根据通用水解程序S, 从254mg (II_A-14) 得到180mg (III_A-14) (收率>99%)。HPLC-MS (条件A): $rt=2.71min$; $m/z:308 [M+1]^+$ 。

[0323] *rac*-4-0-(10-甲氧基羰基癸基)-*myo*-肌醇 (III_A-15): 根据通用水解程序S, 从63mg (II_A-15) 得到30mg (III_A-15) (收率64%)。HPLC-MS (条件A): $rt=3.11min$; $m/z:379 [M+1]^+$ 。

[0324] *rac*-4-0-(10-(苄氧基)癸基)-*myo*-肌醇 (III_A-16): 根据通用水解程序S, 从25mg (II_A-16) 得到19mg (III_A-16) (收率98%)。HPLC-MS (条件A): $rt=3.54min$; $m/z:427 [M+1]^+$ 。

[0325] *rac*-4-0-甲基-*myo*-肌醇 (III_A-17): 根据通用水解程序S, 从58mg (II_A-17) 得到27mg (III_A-17) (收率76%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 3.87 (t, $J=2.8Hz$, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (dd, $ii=9.6, 2.8Hz$, 1H), 3.30-3.22 (m, 3H), 3.15 (t, $J=9.2Hz$, 1H)。

[0326] *rac*-4-0-(7-甲氧基庚基)-*myo*-肌醇 (III_A-18): 根据通用水解程序S, 从167mg (II_A-18) 得到103mg (III_A-18) (收率87%)。HPLC-MS (条件A): $rt=2.57min$; $m/z:309 [M+1]^+$ 。

[0327] *rac*-4-0-丙基-*myo*-肌醇 (III_A-19): 根据通用水解程序S, 从128mg (II_A-19) 得到66mg (III_A-19) (收率80%)。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 3.88 (t, $J=2.4Hz$, 1H), 3.69 (td, $J=9.2, 7.2Hz$, 1H), 3.68 (td, $J=9.2, 7.2Hz$, 1H), 3.56 (t, $J=9.5Hz$, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.58 (h, $J=7.2Hz$, 2H), 0.87 (t, $J=7.2Hz$, 3H)。

[0328] *rac*-4-0-(3-(4-(2-(苄氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)-*myo*-肌醇 (III_A-20): 根据通用点击反应程序M, 从57mg (VI_A-1) 和61.3mg (1.5eq.) (20) 得到34mg (III_A-20) (35%)。在此情况下, 使用快速色谱法。HPLC-MS (条件A): $rt=2.84min$; $m/z:452 [M+1]^+$ 。

[0329] *rac*-4-0-(6-(4-(甲氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)-*myo*-肌醇 (III_A-21): 根据通用点击反应程序M, 从99mg (VI_A-2) 和27mg (1eq.) 丙炔酸甲酯得到109mg (III_A-21) (86%)。HPLC-MS (条件A): $rt=2.39min$; $m/z:390 [M+1]^+$ 。

[0330] 5-0-丙基-myo-肌醇(III_C-1):根据通用脱苄基化程序K,从107mg(II_C-1)得到15mg(III_C-1)(收率42%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.84(t, J=2.8, 1H), 3.64(t, J=7.4Hz, 2H), 3.56(t, J=9.6Hz, 2H), 3.24(dd, J=9.6, 2.8Hz, 2H), 2.86(t, J=9.6Hz, 1H), 1.54(q, J=7.4Hz, 3H), 0.83(t, J=7.4Hz, 4H)。

[0331] 5-0-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇(III_C-2):根据通用脱苄基化程序K,从108mg(II_C-2)得到15mg(III_C-2)(收率39%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.88(t, J=2.8Hz, 1H), 3.80(t, J=7.2Hz, 2H), 3.61(t, J=9.6Hz, 2H), 3.29(dd, J=9.6, 2.8Hz, 3H), 2.91(t, J=9.6Hz, 1H), 1.47(q, J=7.2Hz, 2H), 0.80-0.62(m, 1H), 0.41-0.30(m, 2H), 0.07-0.10(m, 2H)。

[0332] 5-0-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇(III_C-3):根据通用脱苄基化程序K,从127mg(II_C-3)得到27mg(III_C-3)(收率50%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.96(t, J=2.8Hz, 1H), 3.80(t, J=7.0Hz, 2H), 3.67(d, J=9.6Hz, 2H), 3.40(t, J=6.8Hz, 2H), 3.35(dd, J=9.6, 2.8Hz, 2H), 2.97(t, J=9.6Hz, 1H), 1.64(t, J=7.0Hz, 3H), 1.57(p, J=6.8Hz, 3H), 1.35(br, 10H)。

[0333] rac-1-0-丙基-myo-肌醇(III_D-1):根据通用脱苄基化程序K,从107mg(IX_D-1)得到46mg(III_C-1)(收率95%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ4.04(t, J=2.8Hz, 1H), 3.59(t, J=9.6Hz, 1H), 3.54(dt, J=9.2, 7.2Hz, 1H), 3.53(t, J=9.6Hz, 1H), 3.38(dt, J=9.2, 7.2Hz, 1H), 3.24(dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 3.09(t, J=9.6Hz, 1H), 3.01(dd, J=9.6, 2.8Hz, 1H), 1.55(h, J=7.2Hz, 2H), 0.85(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0334] rac-4-0-(6-氨基-6-氧代己基)-myo-肌醇(III_A-22):根据通用水解程序S,从72mg(II_A-21)得到50mg(III_A-19)(收率80%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.94(t, J=2.5Hz, 1H), 3.82-3.77(m, 2H), 3.61(t, J=9.5Hz, 1H), 3.42-3.39(m, 2H), 3.34-3.30(m, 1H), 3.23-3.19(m, 1H), 2.22(t, J=7.4Hz, 2H), 1.68-1.61(m, 4H), 1.47-1.39(m, 2H)。

[0335] 2-0-(5-(苄氧基)戊基)-myo-肌醇(III_B-7):根据通用水解程序F,从179mg(II_B-5)得到75mg(III_B-7)(收率71%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.83min;m/z:357[M+1]⁺, 379[M+23]⁺。

[0336] 2-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(III_B-8):根据通用脱苄基化程序K,从85mg(VIII_B'-1)得到54mg(III_B-8)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.69min;m/z:319[M+1]⁺。

[0337] 2-0-(6-氨基-6-氧代己基)-myo-肌醇(III_B-9):根据通用脱苄基化程序K,从75mg(VIII_B'-2)得到45mg(III_B-9)(收率>99%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.78(t, J=6.4, 1H), 3.76(t, J=6.4, 1H), 3.69(q, J=3.0Hz, 1H), 3.59(td, J=10.0, 3.0Hz, 2H), 3.39(dt, J=10.0, 3.0Hz, 2H), 3.14(td, J=9.2, 3.6Hz, 1H), 2.20(t, J=7.6Hz, 2H), 1.67-1.57(m, 4H), 1.47-1.39(m, 2H)。

[0338] 2-0-(2-环戊基乙基)-myo-肌醇(III_B-10):根据通用脱苄基化程序K,从200mg(VIII_B'-3)得到120mg(III_B-10)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.69min;m/z:277[M+1]⁺。

[0339] 2-0-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇(III_B-11):根据通用脱苄基化程序K,从261mg(VIII_B'-4)得到150mg(III_B-11)(收率>99%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.84(t, J=

6.9Hz, 2H), 3.70 (t, J=2.7Hz, 1H), 3.58 (t, J=9.5Hz, 2H), 3.37 (dd, J=9.5, 2.7Hz, 2H), 3.12 (t, J=9.2Hz, 1H), 1.50 (q, J=6.9Hz, 2H), 0.81-0.69 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.07-0.03 (m, 2H)。

[0340] 2-O-(5-氨基戊基)-myo-肌醇(III_B-12):根据通用水解程序F,从105mg(II_B-6)得到50mg(III_B-12)(收率93%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.79 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.70 (t, J=2.7Hz, 1H), 3.57 (t, J=9.2Hz, 2H), 3.40 (dd, J=10.0, 2.7Hz, 2H), 3.15 (t, J=9.2Hz, 1H), 2.93 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.74-1.61 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H)。

[0341] 2-O-炔丙基-myo-肌醇(III_B-13):根据通用水解程序F,从183mg(II_B-4)得到73mg(III_B-13)(收率86%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ4.49 (d, J=2.6Hz, 2H), 3.93 (t, J=2.8Hz, 1H), 3.57 (t, J=9.6Hz, 2H), 3.40 (dd, J=10.0, 2.8Hz, 2H), 3.13 (t, J=9.2Hz, 1H), 2.81 (t, J=2.4Hz, 1H)。

[0342] 2-O-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇(III_B-14):根据通用水解程序F,从142mg(II_B-7)得到65mg(III_B-14)(收率77%)。HPLC-MS(条件A):rt=1.28min;m/z:362[M+1]⁺。

[0343] 2-O-(5-乙酰氨基戊基)-myo-肌醇(III_B-15):根据通用酰胺形成程序Q,从46mg(II_B-12)和30mg(1eq.)2,5-二氧化吡咯烷-1-基乙酸酯得到30mg(III_B-15)(收率56%)。HPLC-MS(条件A):rt=1.06min;m/z:308[M+1]⁺。

[0344] 2-O-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-myo-肌醇(III_B-16):根据通用点击反应程序L,从109mg(III_B-13)和71mg(1.1eq.)(38)得到118mg(III_B-16)(68%)。HPLC-MS(条件A):rt=0.97min;m/z:348[M+1]⁺。

[0345] 5-O-(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇(III_C-4):根据通用脱苄基化程序K,从46mg(II_C-4)得到17mg(III_C-4)(收率>99%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.94 (t, J=2.8Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.66 (t, J=9.5Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.36-3.32 (dd, J=10.0, 2.8Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.95 (t, J=9.2Hz, 1H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 2H)。

[0346] 5-O-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(III_C-5):根据通用脱苄基化程序K,从160mg(II_C-5)得到29mg(III_C-5)(收率43%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ3.94 (t, J=2.8Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.66 (t, J=9.6Hz, 2H), 3.34 (dd, J=10.0, 2.8Hz, 2H), 2.95 (t, J=9.2Hz, 1H), 2.21-2.09 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.52-1.46 (m, 2H)。

[0347] 5-O-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇(III_C-6):根据通用脱苄基化程序K,从102mg(II_C-6)得到15mg(III_C-6)(收率33%)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ7.97 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.42 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.94 (t, J=2.8Hz, 1H), 3.78 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.65 (t, J=9.5Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (dd, J=10.0, 2.8Hz, 2H), 2.94 (t, J=9.2Hz, 1H), 1.95 (p, J=7.1Hz, 2H), 1.66 (p, J=6.6Hz, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H)。

[0348] rac-1-O-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇(III_D-2):根据通用脱苄基化程序K,从196mg(IX_D-2)得到109mg(III_D-2)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.89min;m/z:337[M+1]⁺。

[0349] rac-1-O-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇(III_D-3):根据通用脱苄基化程序K,从181mg(IX_D-3)得到87mg(III_D-3)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=1.06min;m/z:249

$[M+1]^+$ 。

[0350] *rac*-1-0-(5-乙酰氨基戊基)-*myo*-肌醇(III_D-4):根据通用脱苄基化程序K,从107mg(IX_D-4)得到57mg(III_D-4)(收率>99%)。 ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 4.13(s, 1H), 3.70-3.60(m, 3H), 3.51(q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 3.35-3.28(m, 2H), 3.20-3.16(m, 3H), 3.10(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.95(s, 3H), 1.69-1.60(m, 2H), 1.58-1.49(m, 2H), 1.47-1.39(m, 2H)。

[0351] *rac*-1-0-(6,6,6-三氟己基)-*myo*-肌醇(III_D-5):根据通用脱苄基化程序K,从102mg(IX_D-5)得到55mg(III_D-5)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A): $\text{rt}=2.72\text{min}$; m/z :319 $[M+1]^+$, 341 $[M+23]^+$ 。

[0352] *rac*-1-0-(2-环戊基乙基)-*myo*-肌醇(III_D-6):根据通用脱苄基化程序K,从119mg(IX_D-6)得到76mg(III_D-6)(收率64%)。HPLC-MS(条件A): $\text{rt}=2.72\text{min}$; m/z :277 $[M+1]^+$, 299 $[M+23]^+$ 。

[0353] *rac*-1-0-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-*myo*-肌醇(III_D-7):根据通用脱苄基化程序K,从248mg(IX_D-10)得到130mg(III_D-7)(收率93%)。HPLC-MS(条件A): $\text{rt}=0.99\text{min}$; m/z :348 $[M+1]^+$ 。

[0354] *rac*-1-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-*myo*-肌醇(III_D-8):根据通用脱苄基化程序K,从250mg(IX_D-8)得到143mg(III_D-8)(收率>99%)。 ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 8.04(s, 1H), 4.57(s, 2H), 4.46(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 4.17(t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.65(m, 3H), 3.54(dt, $J=9.4, 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.41(s, 3H), 3.40-3.37(m, 1H), 3.24(t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.15(dd, $J=10.0, 2.8\text{Hz}$, 1H), 1.98(p, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.69(p, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.48-1.41(m, 2H)。

[0355] C.3.中间体IV_A、IV_B、IV_C和IV_D

[0356] *rac*-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-0-戊基-*myo*-肌醇(IV_A-1):根据通用磷酸化程序H,从76mg(III_A-1)得到57.6mg(IV_A-1)(收率16%)。HPLC-MS(条件A): $\text{rt}=4.15\text{min}$; m/z :1161 $[M+1]^+$ 。

[0357] *rac*-4-0-(5-(苄氧基)戊基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-*myo*-肌醇(IV_A-2):根据通用磷酸化程序H,从20mg(III_A-2)得到30mg(IV_A-2)(收率42%)。HPLC-MS(条件B): $\text{rt}=3.24\text{min}$; m/z :1267 $[M+1]^+$ 。

[0358] *rac*-4-0-(5-甲氧基戊基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-*myo*-肌醇(IV_A-3):根据通用磷酸化程序H,从45mg(III_A-3)得到98mg(IV_A-3)(收率51%)。HPLC-MS(条件B): $\text{rt}=2.95\text{min}$; m/z :1191 $[M+1]^+$ 。

[0359] *rac*-4-0-(5-甲氧基羰基戊基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-*myo*-肌醇(IV_A-4):根据通用磷酸化程序G,从42mg(III_A-4)得到23mg(IV_A-4)(收率14%)。HPLC-MS(条件B): $\text{rt}=2.99\text{min}$; m/z :1219 $[M+1]^+$ 。

[0360] *rac*-4-0-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-*myo*-肌醇(IV_A-5):根据通用磷酸化程序H,从24mg(III_A-5)得到29mg(IV_A-5)(收率32%)。HPLC-MS(条件B): $\text{rt}=2.37\text{min}$; m/z :1245 $[M+1]^+$ 。

[0361] 1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-2-0-戊基-*myo*-肌醇(IV_B-1):根据通用磷酸化程序H,从150mg(III_B-1)得到399mg(IV_B-1)(收率57%)。HPLC-MS(条件A): $\text{rt}=4.15\text{min}$; m/z :1161 $[M+1]^+$ 。

[0362] 2-0-(5-甲氧基戊基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-2):根据通用磷酸化程序H,从84mg(III_B-2)得到71mg(IV_B-2)(收率19.9%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.99min;m/z:1191.6[M+1]⁺。

[0363] 2-0-(9-甲氧基壬基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-3):根据通用磷酸化程序H,从240mg(III_B-3)得到110mg(IV_B-3)(收率12.4%)。HPLC-MS(条件B):rt=3.95min;m/z:1247[M+1]⁺,1264[M+23]⁺。

[0364] 2-0-(19-甲氧基十九基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-4):根据通用磷酸化程序H,从200mg(III_B-4)得到80mg(IV_B-4)(收率14%)。HPLC-MS(条件B):rt=5.17min;m/z:1387[M+1]⁺。

[0365] 2-0-(29-甲氧基二十九基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-5):根据通用磷酸化程序H,从75mg(III_B-5)得到20mg(IV_B-5)(收率11%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-1.15,-4.17,-4.76。

[0366] rac-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-0-(3-(对甲苯基)丙基)-myo-肌醇(IV_A-6):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-6)得到44.6mg(IV_A-6)(收率23%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.71,-1.32,-1.89,-3.00,-4.16。HPLC-MS(条件A):rt=4.46min;m/z:1223[M+1]⁺。

[0367] rac-4-0-(4-甲基戊基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-7):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-7)得到45mg(IV_A-7)(收率20%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.50,-1.20,-1.96,-3.05,-4.16。HPLC-MS(条件A):rt=4.44min;m/z:1175[M+1]⁺。

[0368] rac-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(IV_A-8):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-8)得到48mg(IV_A-8)(收率25%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.67,-1.28,-1.85,-2.99,-4.10。HPLC-MS(条件A):rt=4.31min;m/z:1229[M+1]⁺。

[0369] rac-4-0-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-9):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-9)得到48mg(IV_A-9)(收率25%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.74,-1.33,-1.85,-3.00,-3.00,-4.15。HPLC-MS(条件A):rt=4.29min;m/z:1240[M+1]⁺。

[0370] rac-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-0-(3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-myo-肌醇(IV_A-10):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-10)得到35mg(IV_A-10)(收率20%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.52,-1.24,-1.84,-3.01,-4.11。HPLC-MS(条件A):rt=4.51min;1277m/z:[M+1]⁺。

[0371] rac-4-0-(2-环戊基乙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-11):根据通用磷酸化程序H,从45mg(III_A-11)得到33mg(IV_A-11)(收率17%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.59,-1.18,-1.93,-3.03,-4.15。HPLC-MS(条件A):rt=4.46min;m/z:1187[M+1]⁺。

[0372] rac-4-0-(2-环丙基乙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-12):根据通用磷酸化程序H,从52mg(III_A-12)得到47mg(IV_A-12)(收率19%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.68,-1.24,-1.90,-3.00,-4.15。HPLC-

MS(条件A):rt=4.15min;m/z:1159[M+1]⁺。

[0373] rac-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-0-(5-(1H-吡唑-1-基)戊基)-myo-肌醇(IV_A-13):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-13)得到100mg(IV_A-13)(收率54%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.72,-1.39,-1.88,-3.00,-4.13。HPLC-MS(条件A):rt=4.08min;m/z:1227[M+1]⁺。

[0374] rac-4-0-(5-乙酰氨基戊基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-14):根据通用磷酸化程序H,从35mg(III_A-14)得到14mg(IV_A-14)(收率10%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.75,-1.63,-1.78,-2.98,-4.04。HPLC-MS(条件A):rt=3.82min;m/z:1218[M+1]⁺。

[0375] rac-4-0-(10-甲氧基羰基癸基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-15):根据通用磷酸化程序H,从30mg(III_A-15)得到7.5mg(IV_A-15)(收率7%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.51,-1.17,-1.92,-3.07,-4.18。HPLC-MS(条件A):rt=4.65min;m/z:1289[M+1]⁺。

[0376] rac-4-0-(10-(苄氧基)癸基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-16):根据通用磷酸化程序H,从19mg(III_A-16)得到13mg(IV_A-16)(收率22%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.50,-1.14,-1.93,-3.07,-4.18。HPLC-MS(条件A):rt=5.11min;m/z:1337[M+1]⁺。

[0377] rac-4-0-甲基-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-17):根据通用磷酸化程序H,从27mg(III_A-17)得到10mg(IV_A-17)(收率6%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.83,-1.43,-1.80,-3.17,-4.20。HPLC-MS(条件A):rt=3.96min;m/z:1105[M+1]⁺。

[0378] rac-4-0-(7-甲氧基庚基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-18):根据通用磷酸化程序H,从50mg(III_A-18)得到32mg(IV_A-18)(收率16%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.54,-1.18,-1.92,-3.06,-4.17。HPLC-MS(条件A):rt=4.25min;m/z:1219[M+1]⁺。

[0379] rac-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-4-0-丙基-myco-肌醇(IV_A-19):根据通用磷酸化程序H,从66mg(III_A-19)得到20mg(IV_A-19)(收率6%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.59,-1.24,-1.92,-3.01,-4.14。HPLC-MS(条件A):rt=3.98min;m/z:1133[M+1]⁺。

[0380] rac-4-0-(3-(4-(2-(苄氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-20):根据通用磷酸化程序H,从34mg(III_A-20)得到14mg(IV_A-20)(收率14%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.63,-1.61(d,J=6.2Hz),-2.97,-3.98。HPLC-MS(条件A):rt=4.16min;m/z:1363[M+1]⁺。

[0381] rac-4-0-(6-(4-(甲氧基羰基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-21):根据通用磷酸化程序H,从40mg(III_A-21)得到15mg(IV_A-21)(收率11%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-0.95,-1.45,-1.78,-3.04,-4.12。HPLC-MS(条件A):rt=4.00min;m/z:1300[M+1]⁺。

[0382] 1,2,3,4,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-5-0-丙基-

myo-肌醇(IV_C-1):根据通用磷酸化程序H,从15mg(III_C-1)得到10mg(IV_C-1)(收率13%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.16, -3.40, -3.90。HPLC-MS(条件A):rt=4.04min;m/z:1133[M+1]⁺。

[0383] 5-0-(2-环丙基乙基)-1,2,3,4,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_C-2):根据通用磷酸化程序H,从15mg(III_C-2)得到10mg(IV_C-2)(收率14%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.21, -3.36, -3.90。HPLC-MS(条件A):rt=4.17min;m/z:1160[M+1]⁺。

[0384] 5-0-(9-甲氧基壬基)-1,2,3,4,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_C-3):根据通用磷酸化程序H,从27mg(III_C-3)得到15mg(IV_C-3)(收率15%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.07, -3.35, -3.92。HPLC-MS(条件A):rt=4.55min;m/z:1248[M+1]⁺。

[0385] rac-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-1-0-丙基-my-肌醇(IV_D-1):根据通用磷酸化程序H,从61mg(III_D-1)得到53mg(IV_D-1)(收率17%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.76, -2.59, -3.97, -4.47, -4.69。HPLC-MS(条件A):rt=4.10min;m/z:1133[M+1]⁺。

[0386] rac-4-0-(6-氨基-6-氧代己基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_A-22):根据通用磷酸化程序H,从130mg(III_A-22)得到6mg(IV_A-22)(收率1%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.64, -1.81, -2.31, -2.89, -4.09。HPLC-MS(条件A):rt=3.44min;m/z:1205[M+1]⁺。

[0387] 1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-2-0-炔丙基-my-肌醇(IV_B-6):根据通用磷酸化程序H,从54mg(III_B-13)得到10mg(IV_B-6)(收率3.6%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -2.03, -4.28, -4.89。HPLC-MS(条件A):rt=3.98min;m/z:1129[M+1]⁺。

[0388] 2-0-(5-(苄氧基)戊基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-7):根据通用磷酸化程序H,从67mg(III_B-7)得到75mg(IV_B-7)(收率32%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.06, -4.00, -4.63。HPLC-MS(条件A):rt=4.43min;m/z:1267[M+1]⁺。

[0389] 2-0-(6,6,6-三氟己基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-8):根据通用磷酸化程序R,从54mg(III_B-8)得到56mg(IV_B-8)(收率27%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.76, -3.76, -4.57。HPLC-MS(条件A):rt=4.37min;m/z:1229[M+1]⁺。

[0390] 2-0-(6-氨基-6-氧代己基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-9):根据通用磷酸化程序R,从46mg(III_B-9)得到23mg(IV_B-9)(收率14%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.71, -4.15, -4.34。HPLC-MS(条件A):rt=3.77min;m/z:1204[M+1]⁺。

[0391] 2-0-(2-环戊基乙基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-10):根据通用磷酸化程序R,从121mg(III_B-10)得到124mg(IV_B-10)(收率24%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.09, -4.00, -4.64。HPLC-MS(条件A):rt=4.40min;m/z:1187[M+1]⁺。

[0392] 2-0-(2-环丙基乙基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-11):根据通用磷酸化程序H,从62mg(III_B-11)得到85mg(IV_B-11)(收率29%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.30, -3.99, -4.70。HPLC-MS(条件A):rt=4.15min;m/z:1159[M+1]⁺。

[0393] 2-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-12):根据通用磷酸化程序G,从65mg(III_B-14)得到25mg(IV_B-12)(收率11%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.64, -3.84, -4.44。HPLC-MS(条件A):rt=3.92min;m/z:1272[M+1]⁺。

[0394] 2-0-(5-乙酰氨基戊基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-13):根据通用磷酸化程序H,从30mg(III_B-15)得到10mg(IV_B-13)(收率8%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.61, -4.30(d, J=3.6Hz)。HPLC-MS(条件A):rt=3.73min;m/z:1218[M+1]⁺。

[0395] 2-0-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_B-14):根据通用磷酸化程序G,从118mg(III_B-16)得到101mg(IV_B-14)(收率24%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.44, -4.02, -4.58。HPLC-MS(条件A):rt=3.84min;m/z:1258[M+1]⁺。

[0396] 5-0-(5-甲氧基戊基)-1,2,3,4,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_C-4):根据通用磷酸化程序H,从23mg(III_C-4)得到6mg(IV_C-4)(收率6%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.06, -3.39, -3.90。HPLC-MS(条件A):rt=4.03min;m/z:1192[M+1]⁺。

[0397] 5-0-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_C-5):根据通用磷酸化程序H,从28mg(III_C-5)得到10mg(IV_C-5)(收率9%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.11, -3.21, -3.83。HPLC-MS(条件A):rt=4.34min;m/z:1230[M+1]⁺。

[0398] 5-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-1,2,3,4,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_C-6):根据通用磷酸化程序H,从15mg(III_C-6)得到7mg(IV_C-6)(收率13%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.50, -2.93, -3.74。HPLC-MS(条件A):rt=3.84min;m/z:1273[M+1]⁺。

[0399] rac-1-0-(9-甲氧基壬基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-2):根据通用磷酸化程序H,从113mg(III_D-2)得到100mg(IV_D-2)(收率24%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -1.97, -2.60, -4.01, -4.49, -4.61。HPLC-MS(条件A):rt=4.40min;m/z:1248[M+1]⁺。

[0400] rac-1-0-(2-环丙基乙基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-3):根据通用磷酸化程序H,从96mg(III_D-3)得到90mg(IV_D-3)(收率20%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -2.28, -2.56, -4.03, -4.49, -4.58。HPLC-MS(条件A):rt=4.08min;m/z:1160[M+1]⁺。

[0401] rac-1-0-(5-乙酰氨基戊基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-4):根据通用磷酸化程序G,从59mg(III_D-4)得到10mg(IV_D-4)(收率4%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -2.18, -2.69, -3.76, -4.30, -4.54。HPLC-MS

(条件A):rt=3.71min;m/z:1219[M+1]⁺。

[0402] rac-1-0-(6,6,6-三氟己基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-5):根据通用磷酸化程序H,从64mg(III_D-5)得到25mg(IV_D-5)(收率10%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-1.90,-2.58,-3.97,-4.46,-4.64。HPLC-MS(条件A):rt=4.28min;m/z:1230[M+1]⁺。

[0403] rac-1-0-(2-环戊基乙基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-6):根据通用磷酸化程序H,从71mg(III_D-6)得到25mg(IV_D-6)(收率8%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-1.94,-2.49,-4.12,-4.50,-4.71。HPLC-MS(条件A):rt=4.35min;m/z:1188[M+1]⁺。

[0404] rac-1-0-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-7):根据通用磷酸化程序G,从130mg(III_D-7)得到104mg(IV_D-7)(收率22%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-2.38,-2.62,-3.63,-4.36,-4.50。HPLC-MS(条件A):rt=3.89min;m/z:1259[M+1]⁺。

[0405] rac-1-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-2,3,4,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(IV_D-8):根据通用磷酸化程序H,从46mg(III_D-8)得到10mg(IV_D-8)(收率6%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d)δ-2.06,-2.65,-3.84,-4.36,-4.59。HPLC-MS(条件A):rt=3.86min;m/z:1273[M+1]⁺。

[0406] C.4.中间体V_A、V_B、V_C和V_D

[0407] rac-4-0-(3-叠氮基丙基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-myO-肌醇(V_A-1):根据通用烷基化程序A,从613mg(2.1eq.)(18)得到85mg(V_A-1)(19%)。HPLC-MS(条件B):rt=3.15min;m/z:388[M+1]⁺。

[0408] rac-4-0-(6-叠氮基己基)-2-0-叔丁基二甲基硅基-1,3,5-0-次甲基-myO-肌醇(V_A-2):根据通用烷基化程序A,从391mg(2eq.)(22)得到36mg(V_A-2)(13%)。HPLC-MS(条件B):rt=4.83min;m/z:430[M+1]⁺。

[0409] 2-0-(5-叠氮基戊基)-4,6-双-0-(4-甲氧基苄基)-1,3,5-0-次甲基-myO-肌醇(V_B-1):根据通用烷基化程序A,从236mg(3)和311mg(2eq)(37)得到225mg(V_B-1)(收率76%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.55min;m/z:542[M+1]⁺。

[0410] 5-0-(5-叠氮基戊基)-1,2,3,4,6-五-0-苄基-myO-肌醇(V_C-1):根据通用烷基化程序A,从200mg(33)和180mg(2eq)(37)得到218mg(V_C-1)(收率93%)。HPLC-MS(条件A):rt=6.30min;m/z:765[M+23]⁺。

[0411] rac-1-0-(5-叠氮基戊基)-2,4,6-三-0-苄基-3,5-0-亚乙基-myO-肌醇(V_D-1):根据通用烷基化程序B,从285mg(34)和254mg(1.5eq)(37)得到351mg(V_D-1)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.55min;m/z:610[M+23]⁺。

[0412] C.5.中间体VI_A

[0413] rac-4-0-(3-叠氮基丙基)-myO-肌醇(VI_A-1):根据通用水解程序S,从166mg(V_A-1)得到110mg(VI_A-1)(97%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.59min;m/z:265[M+1]⁺。

[0414] rac-4-0-(6-叠氮基己基)-myO-肌醇(VI_A-2):根据通用水解程序S,从279mg(V_A-2)得到160mg(VI_A-2)(81%)。HPLC-MS(条件A):rt=2.59min;m/z:306[M+1]⁺。

[0415] C.6.中间体VII_A

[0416] rac-4-0-(3-叠氮基丙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(VII_A-1):根据通用磷酸化程序H,从55mg(VI_A-1)得到15mg(VII_A-2)(收率6%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.38, -1.11, -1.80, -3.06, -4.12。HPLC-MS(条件A):rt=4.11min;m/z:1174[M+1]⁺。

[0417] rac-4-0-(3-叠氮基丙基)-1,2,3,5,6-五-0-(3-氧化-1,5-二氢苯并[e][1,3,2]二氧磷杂-3-基)-myo-肌醇(VII_A-2):根据通用磷酸化程序H,从40mg(VI_A-1)得到44mg(VII_A-2)(收率28%)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ -0.63, -1.25, -1.88, -3.02, -4.14。HPLC-MS(条件A):rt=4.31min;m/z:1216[M+1]⁺。

[0418] C.7.中间体VIII_B和VIII-B'

[0419] 2-0-(19-甲氧基十九基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(VIII_B-1):根据通用脱苄基化程序K,从504mg(II_B'-1)得到337mg(VIII_B-1)(收率91%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.50(d, J=1.3Hz, 1H), 4.58(t, J=3.9Hz, 2H), 4.32(br, 2H), 4.27(br, 1H), 3.82(br, 1H), 3.62(t, J=6.8Hz, 2H), 3.35(t, J=6.8Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 1.67(p, J=7.2Hz, 2H), 1.54(p, J=7.2Hz, 2H), 1.38-1.18(s, 50H)。

[0420] 2-0-(29-甲氧基二十九基)-1,3,5-0-次甲基-myo-肌醇(VIII_B-2):根据通用脱苄基化程序K,从776mg(II_B'-2)得到282mg(VIII_B-2)(收率46%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 5.49(d, J=1.3Hz, 1H), 4.57(t, J=4.0Hz, 2H), 4.32(dt, J=4.7, 1.7Hz, 2H), 4.26(br, 1H), 3.82(d, J=1.7Hz, 1H), 3.61(t, J=6.8Hz, 2H), 3.35(t, J=6.8Hz, 2H), 3.31(s, 3H), 1.65(q, J=8.7, 7.0Hz, 2H), 1.54(p, J=6.8Hz, 2H), 1.38-1.18(s, 59H)。

[0421] 4,6-二-0-苄基-2-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(VIII_B'-1):根据通用水解程序S,从90mg(II_B'-3)得到85mg(VIII_B'-1)(收率96%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.19min;m/z:521[M+23]⁺。

[0422] 2-0-(6-氨基-6-氧代己基)-4,6-二-0-苄基-myo-肌醇(VIII_B'-2):根据通用水解程序S,从70mg(II_B'-4)得到68mg(VIII_B'-2)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.19min;m/z:474[M+1]⁺。

[0423] 4,6-二-0-苄基-2-0-(2-环戊基乙基)-myo-肌醇(VIII_B'-3):根据通用水解程序S,从185mg(II_B'-5)得到180mg(VIII_B'-3)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.43min;m/z:457[M+1]⁺, 479[M+23]⁺。

[0424] 4,6-二-0-苄基-2-0-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇(VIII_B'-4):根据通用水解程序S,从237mg(II_B'-6)得到230mg(VIII_B'-4)(收率>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.43min;m/z:451[M+23]⁺。

[0425] C.8.中间体IX_D

[0426] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-丙基-myo-肌醇(IX_D-1):根据通用水解程序S,从68mg(II_D-1)得到63mg(IX_D-1)(98%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.36min;m/z:511[M+23]⁺。

[0427] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇(IX_D-2):根据通用水解程序S,从306mg(II_D-2)得到198mg(IX_D-2)(68%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.29min;m/z:607[M+1]⁺, 629[M+23]⁺。

[0428] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇(IX_D-3):根据通用水解程序S,从255mg(II_D-3)得到181mg(IX_D-3)(74%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.77min;m/z:

519[M+1]⁺。

[0429] rac-1-0-(5-氨基戊基)-2,4,6-三-0-苄基-myo-肌醇(IX_D-4):根据通用叠氮化物还原程序P,从262mg(X_D-1)得到198mg(IX_D-4)(79%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.16min;m/z:536[M+1]⁺。

[0430] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇(IX_D-5):根据通用水解程序S,从107mg(II_D-5)得到102mg(IX_D-5)(>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.89min;m/z:589[M+1]⁺。

[0431] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-(2-环戊基乙基)-myo-肌醇(IX_D-6):根据通用水解程序S,从124mg(II_D-6)得到118mg(IX_D-6)(>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=5.28min;m/z:548[M+1]⁺。

[0432] rac-1-0-(5-乙酰氨基戊基)-2,4,6-三-0-苄基-myo-肌醇(IX_D-7):根据通用酰胺形成程序Q,从112mg(IX_D-4)和36mg(1.1eq.)2,5-二氧化吡咯烷-1-基乙酸酯得到107mg(IX_D-7)(89%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.82min;m/z:579[M+1]⁺。

[0433] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇(IX_D-8):根据通用点击反应程序M,从226mg(X_D-1)和56mg(2eq.)3-甲氧基丙-1-炔得到254mg(IX_D-8)(>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.01min;m/z:633[M+1]⁺。

[0434] rac-2,4,6-三-0-苄基-2-0-炔丙基-myo-肌醇(IX_D-9):根据通用水解程序S,从164mg(II_D-4)得到120mg(IX_D-9)(77%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.24min;m/z:489[M+1]⁺。

[0435] rac-2,4,6-三-0-苄基-1-0-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-myo-肌醇(IX_D-10):根据通用点击反应程序L,从185mg(IX_D-9)和54mg(1.1eq.)(38)得到234mg(IX_D-10)(>99%)。HPLC-MS(条件A):rt=3.88min;m/z:618[M+1]⁺。

[0436] C.9中间体X_D

[0437] rac-1-0-(5-叠氮基戊基)-2,4,6-三-0-苄基-myo-肌醇(X_D-1):根据通用水解程序S,从394mg(V_D-1)得到263mg(X_D-1)(70%)。HPLC-MS(条件A):rt=4.74min;m/z:585[M+23]⁺。

[0438] D.化合物的表征:分析和光谱测试

[0439] D.1.NMR

[0440] 在Agilent VNMRs-400(在400.10MHz处的¹H和在162MHz处的³¹P)上记录NMR谱。在¹H-NMR中,化学位移以相对于TMS的ppm表示,并且耦合常数(J)以Hz表示。在³¹P NMR中,不使用内标收集磷NMR谱。通常内标为磷酸,但由于担心其会影响¹H-NMR所以没有使用。

[0441] D.2.HPLC-MS

[0442] 条件A:高效液相色谱(HPLC)2795Alliance Waters Aquity与检测器DAD Agilent 1100和检测器MS Waters ESI triple quadrupole Quattro micro偶联,注入10μL含样品的MeOH。通过与LCT Premier正交加速飞行时间质谱仪偶联的FIA(通量注入分析)分析质谱(MS),通过电喷雾电离(ESI)在正模式下获取数据。在50和1500Da之间扫描谱,每0.2秒取一次值,且峰以m/z(基峰的%)示出。固定相:ZORBAX Extend-C18 3.5μm 2.1x 50mm(T^a 35℃)。

[0443] 表2:条件A,流动相

		流动相 A	流动相 B
[0444]	1	水+0.05 甲酸	乙腈+0.05 甲酸

[0445] 表3:条件A,梯度

	时间 (min)	流速 (mL/min)	A (%)	B (%)	曲线
[0446]	1	0.0	95.0	5.0	5
	2	0.50	95.0	5.0	5
	3	5.50	0.0	100.0	5
	4	7.50	0.0	100.0	5

[0447] 条件B:用与光电二极管阵列检测器和质谱仪LTQ XL ESI-离子阱(Thermo Scientific)偶联的高效液相色谱仪Thermo Ultimate3000SD(Thermo Scientific Dionex)进行HPLC-MS;注入5 μ L-20 μ L含样品的MeOH($c=0.5\text{mg/mL}$)。通过电喷雾电离以正和负模式分析来自质谱的数据并且峰以 m/z (基峰的%)示出。固定相:ZORBAX Extend-C18 3.5 μm 2.1x 50mm(T^a 35 $^{\circ}\text{C}$)。

[0448] 表4:条件B,流动相

[0449]		流动相A	流动相B
	1	水+0.05甲酸	乙腈+0.05甲酸

[0450] 表5:条件B,梯度

	时间 (min)	流速 (mL/min)	A (%)	B (%)	曲线
[0451]	1	0.0	95.0	5.0	5
	2	0.50	95.0	5.0	5
	3	5.50	0.0	100.0	5
	4	7.50	0.0	100.0	5

[0452] 条件C:用与光电二极管阵列检测器和质谱仪LTQ XL ESI-离子阱(Thermo Scientific)偶联的高效液相色谱仪Thermo Ultimate3000SD(Thermo Scientific Dionex)进行HPLC-MS;注入5 μ L-20 μ L含样品的MeOH($c=0.5\text{mg/mL}$)。通过电喷雾电离以正和负模式分析来自质谱的数据并且峰以 m/z (基峰的%)示出。固定相:Xbridge BEH Amide 2.5 μm 4.6x150 mm XP。

[0453] 表6:条件C,流动相

[0454]		流动相 A	流动相 B
[0455]	1	H ₂ O+0.1% DEA+40 mM AcONH ₄	AcN

[0456] 表7:条件C,梯度

[0457]		时间 (min)	流速 (mL/min)	A (%)	B (%)	曲线
	1	0.0	1.0	5.0	95.0	5
	2	10.0	1.0	60.0	40.0	5
	3	15.0	1.0	60.0	40.0	5

[0458] 条件D: 用与光电二极管阵列检测器和质谱仪LTQ XL ESI-离子阱 (Thermo Scientific) 偶联的高效液相色谱仪Thermo Ultimate3000SD (Thermo Scientific Dionex) 进行HPLC-MS; 注入5 μ L-20 μ L含样品的MeOH ($c=0.5\text{mg/mL}$)。通过电喷雾电离以正和负模式分析来自质谱的数据并且峰以 m/z (基峰的%) 示出。固定相: ZORBAX Extend-C18 3.5 μ m 2.1x 50mm (T^a 35 $^{\circ}\text{C}$)。

[0459] 表8: 条件D, 流动相

	流动相 A	流动相 B
[0460]	1 H ₂ O+0.1% DEA+40 mM AcONH ₄	AcN

[0461] 表9: 条件D, 梯度

[0462]		时间 (min)	流速 (mL/min)	A (%)	B (%)	曲线
	1	0.0	0.90	99.0	1.0	5
	2	5.00	0.90	99.0	1.0	5
	3	7.00	0.90	0.0	100.0	5
	4	10.00	0.90	0.0	100.0	5

[0463] 条件E: 用与光电二极管阵列检测器和质谱仪LTQ XL ESI-离子阱 (Thermo Scientific) 偶联的高效液相色谱仪Thermo Ultimate3000SD (Thermo Scientific Dionex) 进行HPLC-MS; 注入5 μ L-20 μ L含样品的水 ($c=0.5\text{mg/mL}$)。通过电喷雾电离以正和负模式分析来自质谱的数据并且峰以 m/z (基峰的%) 示出。固定相: Atlantis Premier BEH C18 AX 2.5 μ m 2.1x 100mm, SN 1013130715504。

[0464] 表10: 条件E, 流动相

	流动相 A	流动相 B
[0465]	1 H ₂ O+10 mM NH ₄ COOH	AcN

[0466] 表11: 条件E, 梯度

[0467]		时间 (min)	流速 (mL/min)	A (%)	B (%)	曲线
	1	0.0	0.50	100.0	0.0	1
	2	2.00	0.50	100.0	0.0	5
	3	8.00	0.50	0.0	100.0	5
	4	12.00	0.50	0.0	100.0	5

[0468] 条件F:用与光电二极管阵列检测器和质谱仪LTQ XL ESI-离子阱(Thermo Scientific)偶联的高效液相色谱仪Thermo Ultimate3000SD(Thermo Scientific Dionex)进行HPLC-MS;注入5 μ L-20 μ L含样品的水(c=0.5mg/mL)。通过电喷雾电离以正和负模式分析来自质谱的数据并且峰以m/z(基峰的%)示出。固定相:CORTECS T32.7 μ m 2.1x150mm,SN 1353131615509。

[0469] 表12:条件F,流动相

	流动相 A	流动相 B
[0470] 1	H ₂ O+0.1% DEA+40 mM AcONH ₄	AcN

[0471] 表13:条件F,梯度

	时间 (min)	流速 (mL/min)	A (%)	B (%)	曲线
[0472] 1	0.0	0.50	100.0	0.0	1
2	3.00	0.50	100.0	0.0	5
3	8.00	0.50	0.0	100.0	5
4	12.00	0.50	0.0	100.0	5

[0473] 实施例

[0474] 化合物1

[0475] rac-4-O-戊基-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0476] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从64mg(IV_A-1)得到14.9mg化合物1(I_A-1)(收率31%)。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ 4.99-4.91(m,1H),4.42(q,J=9.6Hz,1H),4.15-3.95(m,3H),3.88-3.81(m,1H),3.79-3.71(m,2H),3.64(m,3H),1.65(p,7.2Hz,2H),1.35-1.29(m,4H),0.88(m,7.2Hz,3H)。³¹P NMR(162MHz,D₂O) δ 3.94,3.26。HPLC-MS(条件C):rt=10.02min;m/z:797[M+1+DEA]⁺,870[M+1+2DEA]⁺。

[0477] 化合物2

[0478] rac-4-O-(5-羟基戊基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0479] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从30mg(IV_A-2)得到8.24mg化合物2(I_A-2)(收率39%)。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ 5.10-5.01(m,1H),4.50-4.39(m,1H),4.18-4.01(m,3H),3.92-3.85(m,1H),3.81-3.71(m,2H),3.61(t,J=6.8Hz,2H),1.70-1.63(m,2H),1.62-1.55(m,2H),1.45-1.38(m,2H)。³¹P NMR(162MHz,D₂O) δ 54.76,2.86,2.54,-0.16。HPLC-MS(条件C):rt=10.36min;m/z:813[M+1+DEA]⁺,886[M+1+2DEA]⁺。

[0480] 化合物3

[0481] rac-4-O-(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0482] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从97mg(IV_A-3)得到20.5mg化合物3(I_A-3)(收率28%)。¹H NMR(400MHz,D₂O) δ 5.00-4.96(m,1H),4.52-4.42(m,1H),4.23-4.61(m,3H),3.86-3.72(m,3H),3.51(t,J=6.8Hz,2H),3.35(s,3H),1.70-1.60(m,4H),1.41-1.34(m,2H)。HPLC-MS(条件C):rt=10.13min;m/z:827[M+1+DEA]⁺,900[M+1+2DEA]⁺。

[0483] 化合物4

[0484] rac-4-O-(5-羧基戊基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十一钠盐

[0485] 根据通用磷酸酯脱保护程序J,从23mg (IV_A-4)得到4.4mg化合物4 (I_A-4) (收率25%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ5.08 (s, 1H), 5.51-4.43 (m, 1H), 4.25-3.97 (m, 3H), 3.86-3.72 (m, 4H), 2.20 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.562-1.55 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.46min; m/z: 841 [M+1+DEA]⁺, 914 [M+1+2DEA]⁺。

[0486] 化合物5

[0487] rac-4-O-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0488] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从31mg (IV_A-5)得到2.8mg化合物5 (I_A-5) (收率12%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.93-4.86 (m, 1H), 4.45 (q, J=9.6Hz, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 4H), 4.06 (q, J=9.6Hz, 2H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.88 (t, J=9.6Hz, 2H), 3.44-3.29 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.28min; m/z: 808 [M+1+DEA]⁺, 881 [M+1+2DEA]⁺, 954 [M+1+3DEA]⁺。

[0489] 化合物6

[0490] 2-O-戊基-myos-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0491] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从325mg (IV_B-1)得到88.56mg化合物6 (I_B-1) (收率36%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.36 (m, 3H), 4.08 (q, J=9.6Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.6Hz, 2H), 3.92 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.63 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.96-0.80 (m, 3H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ3.28, 2.32, 1.45。HPLC-MS (条件C): rt=10.23min; m/z: 724 [M+1]⁺, 797 [M+1+DEA]⁺, 870 [M+1+2DEA]⁺。

[0492] 化合物7

[0493] 2-O-(5-甲氧基戊基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0494] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从71mg (IV_B-2)得到6.7mg化合物7 (I_B-2) (收率12.5%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.38 (q, J=9.5Hz, 2H), 4.20 (br, 1H), 4.13-4.05 (m, 3H), 3.90 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.51 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.67 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.62 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.40 (p, J=7.2Hz, 2H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ1.66 (br), 1.23 (br)。HPLC-MS (条件C): rt=10.24min; m/z: 827 [M+1+DEA]⁺, 900 [M+1+2DEA]⁺。

[0495] 化合物8

[0496] 2-O-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0497] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从114mg (IV_B-3)得到10mg化合物8 (I_B-3) (收率11.4%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.24 (q, J=8.8Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.95 (t, J=9.7Hz, 3H), 3.71 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.33 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.48 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.42 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.17 (m, 10H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ1.45, 1.24, 0.71。HPLC-MS (条件D): rt=0.64min; m/z: 737 [M+1]⁺, 810 [M+1+DEA]⁺, 883 [M+1+2DEA]⁺。

[0498] 化合物9

[0499] 2-O-(19-甲氧基十九基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0500] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从35mg (IV_B-4)得到13.5mg化合物9 (I_B-4) (收率43%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.20 (q, J=8.8Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.97-3.83 (m, 3H), 3.73 (t, J=7.5Hz, 2H), 3.32 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.50-1.39 (m, 4H), 1.12 (br, 30H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ2.29, 1.56, 1.37。HPLC-MS (条件D): rt=6.90min; m/z: 1023 [M+1+DEA]⁺, 1096 [M+1+2DEA]⁺, 1169 [M+1+3DEA]⁺。

2DEA]⁺, 1095[M+1+3DEA]⁺。

[0501] 化合物10

[0502] 2-O- (29-甲氧基二十九基) -myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0503] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从18mg (IV_B-5) 得到5mg化合物10 (I_B-5) (收率34%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.25 (q, J=9.4Hz, 2H), 4.03-3.92 (m, 4H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.32 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.17-1.11 (m, 50H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ1.47, 0.91, -0.25。

[0504] 化合物11

[0505] rac-4-O- (3- (对甲苯基) 丙基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0506] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从44mg (IV_A-6) 得到10mg化合物11 (I_A-6) (收率30%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.19 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.8Hz, 2H), 4.43-3.83 (m, 2H), 3.81-3.66 (m, 2H), 2.59 (t, J=8Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.90-1.78 (m, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=9.90min; m/z: 713[M+1]⁺, 785[M+1+DEA]⁺, 759[M+1+2DEA]⁺, 932[M+1+3DEA]⁺。

[0507] 化合物12

[0508] rac-4-O- (4-甲基戊基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0509] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从47mg (IV_A-7) 得到10.2mg化合物12 (I_A-7) (收率30%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.57-3.85 (m, 6H), 3.71-3.60 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.79 (d, J=6.6Hz, 6H)。HPLC-MS (条件E): rt=10.13min; m/z: 665[M+1]⁺, 738[M+1+DEA]⁺, 811[M+1+2DEA]⁺, 884[M+1+3DEA]⁺。

[0510] 化合物13

[0511] rac-4-O- (6,6,6-三氟己基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0512] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从48mg (IV_A-8) 得到3.8mg化合物13 (I_A-8) (收率10%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.58-3.86 (m, 6H), 3.78-3.59 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 1.60 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.50 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.35 (p, J=7.6Hz, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.49min; m/z: 865[M+1+2DEA]⁺。

[0513] 化合物14

[0514] rac-4-O- (3- (4-甲氧基苯基) 丙基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0515] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从48mg (IV_A-9) 得到4.1mg化合物14 (I_A-9) (收率11%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.46-3.80 (m, 6H), 3.79-3.68 (m, 2H), 2.58 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.85 (p, J=8.0Hz, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.11min; m/z: 729[M+1]⁺, 802[M+1+DEA]⁺, 875[M+1+2DEA]⁺。

[0516] 化合物15

[0517] rac-4-O- (3- (3- (三氟甲基) 苯基) 丙基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0518] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从35mg (IV_A-10) 得到8.6mg化合物15 (I_A-10) (收率32%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.59 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.50-3.89 (m, 5H), 3.87-3.72 (m, 3H), 2.71 (t, J=8.0Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=9.55min; m/z: 767[M+1]⁺, 840[M+1+DEA]⁺, 913[M+1+2DEA]⁺。

[0519] 化合物16

[0520] rac-4-O- (2-环戊基乙基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0521] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从33mg (IV_A-11) 得到6.6mg化合物16 (I_A-11) (收率26%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.49-3.81 (m, 6H), 3.79-3.61 (m, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.14-0.99 (m, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.34min; m/z: 677 [M+1]⁺, 823 [M+1+2DEA]⁺。

[0522] 化合物17

[0523] rac-4-O- (2-环丙基乙基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0524] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从46mg (IV_A-12) 得到9.5mg化合物17 (I_A-12) (收率27%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.55-3.84 (m, 6H), 3.77-3.71 (m, 2H), 1.44 (q, J=7.3Hz, 2H), 0.74-0.59 (m, 1H), 0.32-0.21 (m, 2H), 0.10-0.10 (m, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.77min; m/z: 649 [M+1]⁺, 795 [M+1+2DEA]⁺。

[0525] 化合物18

[0526] rac-4-O- (5- (1H-吡唑-1-基) 戊基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0527] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从100mg (IV_A-13) 得到18.8mg化合物18 (I_A-13) (收率25%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.60 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 7.46 (dd, J=2.2, 0.8Hz, 1H), 6.24 (t, J=2.2Hz, 1H), 4.63-3.89 (m, 6H), 4.08 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.73-3.56 (m, 2H), 1.76 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.18 (p, J=7.2Hz, 2H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.13min; m/z: 717 [M+1]⁺, 790 [M+1+DEA]⁺, 863 [M+1+2DEA]⁺。

[0528] 化合物19

[0529] rac-4-O- (5-乙酰氨基戊基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0530] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从14mg (IV_A-14) 得到3.1mg化合物19 (I_A-14) (收率29%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.55-3.84 (m, 6H), 3.70-3.47 (m, 2H), 3.09 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.55-1.42 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 4H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.88min; m/z: 781 [M+1+DEA]⁺, 854 [M+1+2DEA]⁺。

[0531] 化合物20

[0532] rac-4-O- (10-羧基癸基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十一钠盐

[0533] 根据通用磷酸酯脱保护程序J,从7.5mg (IV_A-15) 得到3.4mg化合物20 (I_A-15) (收率59%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.58-3.76 (m, 6H), 3.78-3.58 (m, 2H), 2.08 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.21 (br, 12H)。HPLC-MS (条件E): rt=5.20min; m/z: 838 [M+1+DEA]⁺, 911 [M+1+2DEA]⁺, 984 [M+1+3DEA]⁺。

[0534] 化合物21

[0535] rac-4-O- (10-羟基癸基) -myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0536] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从12.9mg (IV_A-16) 得到2.8mg化合物21 (I_A-16) (收率31%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.49-3.74 (m, 6H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.51 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.45 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.22 (br, 12H)。HPLC-MS (条件F): rt=6.27min; m/z: 810 [M+1+DEA]⁺, 883 [M+1+2DEA]⁺。

[0537] 化合物22

[0538] rac-4-O-甲基-myos-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0539] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从10mg (IV_A-17) 得到0.6mg化合物22 (I_A-17) (收

率8%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.49-3.77 (m, 6H), 3.52 (s, 3H)。HPLC-MS (条件E): rt=2.26min; m/z: 668 [M+1+DEA]⁺, 741 [M+1+2DEA]⁺, 814 [M+1+3DEA]⁺。

[0540] 化合物23

[0541] rac-4-O-(7-甲氧基庚基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0542] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从30mg (IV_A-18) 得到9.7mg化合物23 (I_A-18) (收率42%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.45-3.79 (m, 5H), 3.77-3.60 (m, 3H), 3.40 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.66-1.38 (m, 4H), 1.25 (br, 6H)。HPLC-MS (条件C): rt=10.98min; m/z: 855 [M+1+2DEA]⁺。

[0543] 化合物24

[0544] rac-4-O-丙基-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0545] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从20mg (IV_A-19) 得到1.5mg化合物24 (I_A-19) (收率10%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.40-3.60 (m, 8H), 1.60-1.51 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC-MS (条件E): rt=3.49min; m/z: 696 [M+1+DEA]⁺, 769 [M+1+2DEA]⁺, 842 [M+1+3DEA]⁺。

[0546] 化合物25

[0547] rac-4-O-(3-(4-(2-羧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十一钠盐

[0548] 根据通用磷酸酯脱保护程序J, 从14mg (IV_A-20) 得到3.0mg化合物25 (I_A-20) (收率29%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.81 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 2H), 4.39-3.60 (m, 8H), 2.84 (t, J=8Hz, 2H), 2.44 (t, J=8Hz, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.73min; m/z: 762 [M+1]⁺, 835 [M+1+DEA]⁺, 908 [M+1+2DEA]⁺, 981 [M+1+3DEA]⁺。

[0549] 化合物26

[0550] rac-4-O-(6-(4-(羧基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)己基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十一钠盐

[0551] 根据通用磷酸酯脱保护程序J, 从15mg (IV_A-21) 得到1.9mg化合物26 (I_A-21) (收率16%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.13 (s, 1H), 4.35 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.39-3.43 (m, 8H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 4H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.94min; m/z: 849 [M+1+DEA]⁺, 922 [M+1+2DEA]⁺, 994 [M+1+3DEA]⁺。

[0552] 化合物27

[0553] rac-4-O-(3-氨基丙基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0554] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从15mg (VI_A-1) 得到1.9mg化合物27 (I_A-22) (收率17%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.40-3.80 (m, 6H), 3.08 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=1.63min; m/z: 638 [M+1]⁺, 711 [M+1+DEA]⁺, 784 [M+1+2DEA]⁺。

[0555] 化合物28

[0556] rac-4-O-(6-氨基己基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0557] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从44mg (VI_A-2) 得到15.6mg化合物28 (I_A-23) (收率48%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.40-3.80 (m, 6H), 3.55-3.65 (m, 2H), 2.92 (dd, J=7.6, 5.6Hz, 2H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.28-1.13 (m, 4H)。HPLC-MS (条件C): rt=9.23min; m/z: 752 [M+1+DEA]⁺, 825 [M+1+2DEA]⁺。

[0558] 化合物29

[0559] 5-O-丙基-myo-肌醇-1,2,3,4,6-五(磷酸)十钠盐

[0560] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从10mg (IV_C-1) 得到3.3mg化合物29 (I_C-1) (收率45%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.64-4.56 (m, 1H), 4.38 (q, J=9.6Hz, 2H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.71 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.34 (t, J=9.6Hz, 1H), 1.58 (q, J=7.4Hz, 2H), 0.81 (t, J=7.4Hz, 3H)。HPLC-MS (条件E): rt=3.41min; m/z: 696 [M+1+DEA]⁺, 769 [M+1+2DEA]⁺, 842 [M+1+3DEA]⁺。

[0561] 化合物30

[0562] 5-O-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇-1,2,3,4,6-五(磷酸)十钠盐

[0563] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从10mg (IV_C-2) 得到3.53mg化合物30 (I_C-2) (收率47%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.36 (q, J=9.6Hz, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.81 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.36-3.26 (m, 1H), 1.47 (q, J=7.6Hz, 2H), 0.70-0.61 (m, 1H), 0.32-0.26 (m, 2H), 0.01--0.04 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.96min; m/z: 722 [M+1+DEA]⁺, 795 [M+1+2DEA]⁺, 868 [M+1+3DEA]⁺。

[0564] 化合物31

[0565] 5-O-(9-甲氧基壬基)-myo-肌醇-1,2,3,4,6-五(磷酸)十钠盐

[0566] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从15mg (IV_C-3) 得到6.7mg化合物31 (I_C-3) (收率58%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.54-4.46 (m, 2H), 4.44-4.15 (m, 3H), 3.84 (br, 1H), 3.66 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.23 (br, 10H)。HPLC-MS (条件E): rt=5.95min; m/z: 810 [M+1+DEA]⁺, 883 [M+1+2DEA]⁺, 956 [M+1+3DEA]⁺。

[0567] 化合物32

[0568] rac-1-O-丙基-myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0569] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从53mg (IV_D-1) 得到13.28mg化合物32 (I_D-1) (收率34%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.60-3.80 (m, 6H), 3.70-3.52 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 0.81 (t, J=7.6Hz, 3H)。HPLC-MS (条件E): rt=3.65min; m/z: 696 [M+1+DEA]⁺, 769 [M+1+2DEA]⁺, 842 [M+1+3DEA]⁺。

[0570] 化合物33

[0571] rac-4-O-(6-氨基-6-氧代己基)-myo-肌醇-1,2,3,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0572] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从6mg (IV_A-22) 得到1.42mg化合物33 (I_A-24) (收率31%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.36 (q, J=9.2Hz, 1H), 4.06 (q, J=9.2Hz, 1H), 4.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.94 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.78 (q, J=8.0Hz, 1H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.67 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.21 (t, J=6.8Hz, 1H), 1.58 (p, J=6.8Hz, 2H), 1.55 (p, J=6.8Hz, 2H), 1.32 (p, J=6.8Hz, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=2.25min; m/z: 694 [M+1]⁺, 767 [M+1+DEA]⁺, 840 [M+1+2DEA]⁺。

[0573] 化合物34

[0574] 2-O-丙基-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0575] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从30mg (IV_B-6) 得到5mg化合物34 (I_B-6) (收率23%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.80-4.70 (m, 1H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.24 (brs, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.84 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.64 (q, J=7.2Hz, 2H), 0.94 (t, J=7.2Hz, 3H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.85min; m/z: 623 [M+1]⁺, 796 [M+1+DEA]⁺, 769 [M+1+2DEA]⁺。

[0576] 化合物35

[0577] 2-O-(5-乙酰氨基戊基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0578] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从12mg (IV_B-13)得到8mg化合物35 (I_B-7) (收率89%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.80-4.70 (m, 1H), 4.48-4.31 (m, 2H), 4.13-3.87 (m, 5H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.19 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.56 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.97min; m/z: 781 [M+1+DEA]⁺, 854 [M+1+2DEA]⁺。

[0579] 化合物36

[0580] 2-O-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0581] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从58mg (IV_B-8)得到8.5mg化合物36 (I_B-8) (收率20%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.80-4.70 (m, 1H), δ4.45-4.30 (m, 2H), 4.15-3.86 (m, 4H), 3.86-3.70 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.67 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.60 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.47 (p, J=7.6Hz, 2H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ3.23, 2.24, 1.51。HPLC-MS (条件E): rt=4.85min; m/z: 719 [M+1]⁺, 792 [M+1+DEA]⁺, 865 [M+1+2DEA]⁺, 938 [M+1+3DEA]⁺。

[0582] 化合物37

[0583] 2-O-(6-氨基-6-氧代己基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0584] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从24mg (IV_B-9)得到4.2mg化合物37 (I_B-9) (收率24%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.73-4.83 (m, 1H), 4.43-4.31 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 3H), 3.96 (m, 2H), 2.31 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.66 (p, J=7.4Hz, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ2.96, 1.94, 1.39。HPLC-MS (条件E): rt=1.77min; m/z: 694 [M+1]⁺, 767 [M+1+DEA]⁺, 840 [M+1+2DEA]⁺, 913 [M+1+3DEA]⁺。

[0585] 化合物38

[0586] 2-O-(2-环戊基乙基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0587] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从124mg (IV_B-10)得到7.2mg化合物38 (I_B-10) (收率7.7%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.92-4.65 (m, 2H), 4.57-4.28 (m, 2H), 4.18-3.87 (m, 3H), 3.86-3.74 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=5.16min; m/z: 677 [M+1]⁺, 750 [M+1+DEA]⁺, 823 [M+1+2DEA]⁺, 896 [M+1+3DEA]⁺。

[0588] 化合物39

[0589] 2-O-(2-环丙基乙基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0590] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从65mg (IV_B-11)得到3.0mg化合物39 (I_B-11) (收率4.7%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ5.00-4.78 (m, 1H), 4.33-4.15 (m, 2H), 4.05-3.83 (m, 4H), 3.84-3.68 (m, 1H), 1.44 (q, J=7.2Hz, 2H), 0.77-0.60 (m, 1H), 0.38-0.25 (m, 2H), 0.07--0.08 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=1.94min; m/z: 649 [M+1]⁺, 722 [M+1+DEA]⁺, 795 [M+1+2DEA]⁺, 868 [M+1+3DEA]⁺。

[0591] 化合物40

[0592] 2-O-(5-羟基戊基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0593] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从73mg (IV_B-7)得到13.6mg化合物40 (I_B-12) (收率27%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ5.21-4.73 (m, 2H), 4.60-4.17 (m, 2H), 4.40 (q, J=9.6Hz,

1H), 4.08 (q, J=9.6Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 1H), 3.63 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.85min; m/z: 667 [M+1]⁺。

[0594] 化合物41

[0595] 2-O-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0596] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从25mg (IV_B-12) 得到10.8mg 化合物41 (I_B-13) (收率56%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.08 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.47 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.47-4.28 (m, 3H), 4.17-3.87 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 1.97 (p, J=7.7Hz, 2H), 1.69 (p, J=7.7Hz, 2H), 1.45-1.33 (m, 2H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 3.65, 2.66, 1.67。HPLC-MS (条件E): rt=5.33min; m/z: 907 [M+1+2DEA]⁺。

[0597] 化合物42

[0598] 2-O-((1-(2-羧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十一钠盐

[0599] 根据通用磷酸酯脱保护程序J, 从100mg (IV_B-14) 得到45mg 化合物42 (I_B-14) (收率57%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.16 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), δ 4.73-4.83 (m, 1H), 4.63 (t, J=7.2Hz, 3H), 4.32 (brs, 3H), 4.04 (brs, 2H), 2.81 (t, J=7.2Hz, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=1.16min; m/z: 880 [M+1+2DEA]⁺, 953 [M+1+3DEA]⁺。

[0600] 化合物43

[0601] 2-O-炔丙基-myo-肌醇-1,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0602] 根据通用磷酸酯脱保护程序T, 从25mg (IV_B-6) 得到7.5mg 化合物43 (I_B-15) (收率40%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.64 (s, 2H), 4.42-4.34 (m, 3H), 4.14-4.06 (m, 3H), 2.88 (t, J=2.4Hz, 1H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 2.89, 1.95, 1.43。HPLC-MS (条件E): rt=3.20min; m/z: 693 [M+1+DEA]⁺, 766 [M+1+2DEA]⁺。

[0603] 化合物44

[0604] 5-O-(9-甲氧基戊基)-myo-肌醇-1,2,3,4,6-五(磷酸)十钠盐

[0605] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从6mg (IV_C-4) 得到1.7mg 化合物44 (I_C-4) (收率37%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.64-4.45 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.32-4.16 (m, 1H), 4.023-3.87 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 1H), 3.42 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.53 (iq, J=6.8Hz, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ 3.64, 3.23, 2.63。HPLC-MS (条件E): rt=4.67min; m/z: 826 [M+1+2DEA]⁺, 899 [M+1+3DEA]⁺。

[0606] 化合物45

[0607] 5-O-(6,6,6-三氟己基)-myo-肌醇-1,2,3,4,6-五(磷酸)十钠盐

[0608] 根据通用磷酸酯脱保护程序I, 从10mg (IV_C-5) 得到1mg 化合物45 (I_C-5) (收率13%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 4.58-4.16 (m, 3H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 2H), 3.39-3.22 (m, 1H), 2.23-2.02 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.51 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.38-1.30 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=6.12min; m/z: 865 [M+1+2DEA]⁺, 938 [M+1+3DEA]⁺。

[0609] 化合物46

[0610] 5-O-(5-(4-(甲氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)戊基)-myo-肌醇-1,2,3,4,6-五(磷酸)十钠盐

[0611] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从7mg (IV_C-6) 得到2.5mg化合物45 (I_C-6) (收率46%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.99 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.37 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.06-3.84 (m, 3H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.86 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 4H)。HPLC-MS (条件E): rt=3.20min; m/z: 762 [M+1]⁺。

[0612] 化合物47

[0613] rac-1-O- (9-甲氧基壬基) -myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0614] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从100mg (IV_D-2) 得到44mg化合物47 (I_D-2) (收率57%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.65-4.39 (m, 4H), 4.29 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.18-3.94 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.47 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.56 (p, J=6.6Hz, 2H), 1.30 (brs, 10H)。HPLC-MS (条件E): rt=5.45min; m/z: 810 [M+1+DEA]⁺, 883 [M+1+2DEA]⁺。

[0615] 化合物48

[0616] rac-1-O- (2-环丙基乙基) -myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0617] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从90mg (IV_D-3) 得到15.4mg化合物48 (I_D-3) (收率23%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.64-4.32 (m, 5H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 0.72-0.59 (m, 1H), 0.34-0.27 (m, 2H), 0.04--0.04 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=4.92min; m/z: 722 [M+1+DEA]⁺, 795 [M+1+2DEA]⁺, 868 [M+1+3DEA]⁺。

[0618] 化合物49

[0619] rac-1-O- (5-乙酰氨基戊基) -myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0620] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从10mg (IV_D-4) 得到1.7mg化合物49 (I_D-4) (收率22%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ4.39-4.22 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.09 (t, J=6.5Hz, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.37-1.29 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=3.10min; m/z: 781 [M+1+DEA]⁺, 854 [M+1+2DEA]⁺, 926 [M+1+3DEA]⁺。

[0621] 化合物50

[0622] rac-1-O- (6,6,6-三氟己基) -myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐 (CSC-san17-016)

[0623] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从23mg (IV_D-5) 得到0.6mg化合物50 (I_D-5) (收率3.4%)。HPLC-MS (条件E): rt=6.83min; m/z: 719 [M+1]⁺, 865 [M+1+2DEA]⁺。

[0624] 化合物51

[0625] rac-1-O- (2-环戊基乙基) -myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0626] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从25mg (IV_D-6) 得到1.6mg化合物51 (I_D-6) (收率8.5%)。HPLC-MS (条件E): rt=6.35min; m/z: 677 [M+1]⁺, 750 [M+1+DEA]⁺, 823 [M+1+2DEA]⁺, 896 [M+1+3DEA]⁺。

[0627] 化合物52

[0628] rac-1-O- (5- (4- (甲氧基甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) 戊基) -myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十钠盐

[0629] 根据通用磷酸酯脱保护程序I,从10mg (IV_D-8) 得到6.3mg化合物52 (I_D-7) (收率82%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.07 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.46 (t, J=

7.2Hz, 2H), 4.36-4.24 (m, 1H), 4.16-3.88 (m, 1H), 3.84-3.52 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 2H), 1.48-1.26 (m, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=5.19min; m/z: 835 [M+1+DEA]⁺, 908 [M+1+2DEA]⁺。

[0630] 化合物53

[0631] rac-1-0-((1-(2-(甲氧基羰基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-myo-肌醇-2,3,4,5,6-五(磷酸)十一钠盐

[0632] 根据通用磷酸酯脱保护程序J, 从104mg (IV_D-7) 得到44.1mg 化合物53 (I_D-8) (收率55%)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 8.01 (s, 1H), 4.94 (d, J=12.4Hz, 1), 4.86 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 3H), 4.51-4.33 (m, 2H), 4.31-4.08 (m, 3H), 4.02-3.78 (m, 1H), 2.73 (t, J=7.1Hz, 2H)。HPLC-MS (条件E): rt=1.21min; m/z: 880 [M+1+2DEA]⁺, 953 [M+1+3DEA]⁺。

[0633] 药理学测定

[0634] A. 磷酸钙结晶的体外抑制

[0635] 根据本领域此前描述的分光光度测定 (Ferrer M等, Sci Rep 2017; 7:6858, doi: 10.1038/s41598-017-07203-x) 评价本发明的IP5取代的化合物 (例如, 化合物1至32) 抑制人血浆样品中的磷酸钙结晶的体外效力。

[0636] 使用96孔板。将0-100μM范围内增加的浓度的衍生物加入血浆 (每19体积血浆中加入1体积本发明的IP5取代的化合物)。然后, 在室温, 在10,000g将血浆离心并且随后与5mM磷酸氢盐和41.67mM钙的混合物混合以分别达到1.5mM磷酸盐和12.5mM钙的最终浓度。将所有试剂溶液过滤, 并将pH调节至7.4。

[0637] 通过使用Biotek Powerwave XS微孔板分光光度计 (BioTek Instruments, Inc., Winooski, VT, US) 测量550nm处吸光度的增量来在室温下以分光光度法监控磷酸钙结晶30min。在室温下, 在定轨振荡器中孵育板并且每3min测量吸光度。

[0638] 基于来自吸光度增加相对于时间对数的曲线的6和24min之间的线性范围内的斜率测量来评估血浆结晶。使用在6和24min之间获得的斜率, 在人血浆样品中评估了不同的myo-肌醇磷酸酯衍生物在防止体外形成磷酸钙晶体方面的效力。通过比较对照样品 (空白血浆) 与如下文所示的含有抑制剂的样品的斜率来测量结晶的抑制:

[0639] 结晶的抑制% =
$$\frac{\text{斜率 (空白血浆)} - \text{斜率 (抑制剂)}}{\text{斜率 (空白血浆)}} \cdot 100$$

[0640] 参见表14。

[0641] 表14

[0642]

化合物	相对效力
1	+++
2	+++
3	+++
5	+++
6	+++
7	++
8	++
9	+
10	+++
11	++
12	++
13	+++
14	+++
15	++
16	+++
17	++
18	++
19	++
20	+
21	+
22	++
23	++
24	+++
25	+
26	+

[0643]

[0644] 图例:

[0645] +++-EC₅₀ ≤ 5μM[0646] ++-5μM < EC₅₀ ≤ 10μM[0647] +-EC₅₀ > 10μM

[0648] ***

[0649] 应当理解,“具体实施方式”部分,而不是“发明内容”和“摘要”部分,旨在用于解释权利要求。发明内容部分和摘要部分可以阐述如发明人所设想的本发明的一个或多个但不是全部示例性实施方式,因此,无意于以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[0650] 上文已经借助于阐明实现特定功能及其关系的功能构建砌块来描述本发明。为方

化合物	相对效力
27	+++
28	+++
29	++
30	++
31	++
32	+++
33	+++
34	++
35	+
36	+++
37	++
38	++
39	++
40	++
41	+
42	++
43	++
44	++
45	++
46	+
47	+++
48	+++
49	++
50	++
51	+++

52	++
53	++

便描述,在这里已经任意定义这些功能构建砌块的边界。只要适当执行指定的功能及其关系,就可以定义替代边界。

[0651] 对特定实施方式的前述描述将如此充分地揭示本发明的一般性质,以至于其他人在不脱离本发明的一般概念的情况下,可以通过应用本领域技术人员知识而容易地修改和/或适应于例如特定实施方式的各种应用,而无需进行过度的实验。因此,基于本文提出的教导和指导,这样的适应和修改意图于在所公开的实施方式的等价物的含义和范围内。应当理解,本文的措词或术语是出于描述而非限制的目的,由此本说明书的术语或措辞将由技术人员根据教导和指导来解释。

[0652] 本发明的广度和范围不应由任何上述实施例限制,而应仅根据所附权利要求及其等价物来限定。

化合物I_A: IP5-4-取代的: 外消旋混合物

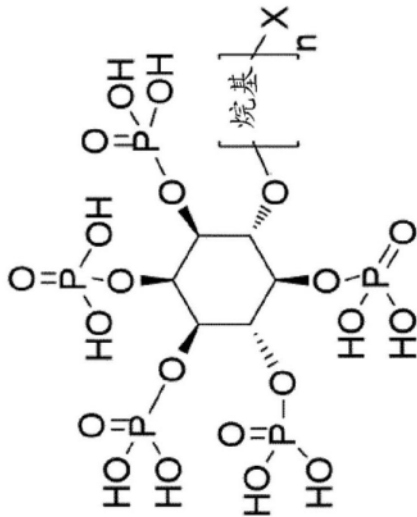
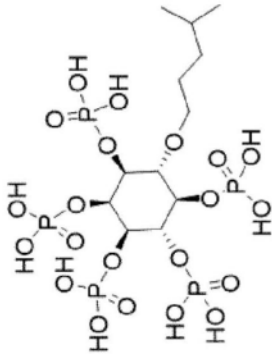


图1A



化合物 12

n	X	烷基	描述
5	H	CH ₂	化合物 1
3	H	CH ₂	化合物 24
1	H	CH ₂	化合物 22
5	OH	CH ₂	化合物 2
10	OH	CH ₂	化合物 21
5	OMe	CH ₂	化合物 3
7	OMe	CH ₂	化合物 23
3	NH ₂	CH ₂	化合物 27
6	NH ₂	CH ₂	化合物 28
5	COOH	CH ₂	化合物 4
10	COOH	CH ₂	化合物 20
5	CF ₃	CH ₂	化合物 13
5	NHCOMe	CH ₂	化合物 19
2	环戊基	CH ₂	化合物 16
2	环丙基	CH ₂	化合物 17
5	吡唑	CH ₂	化合物 18
5	-CONH ₂	CH ₂	化合物 33

化合物I_A: IP5-4-取代的: 外消旋混合物

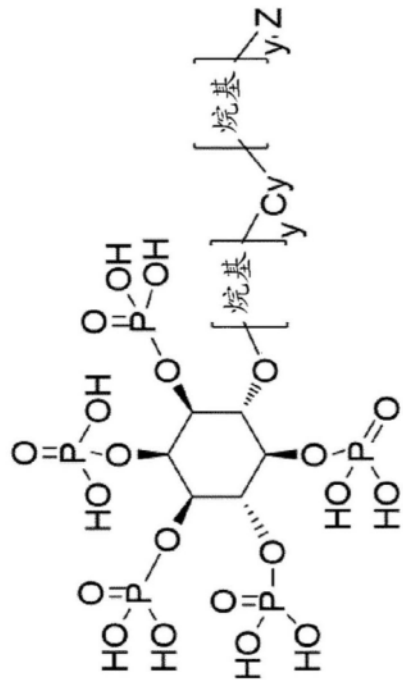
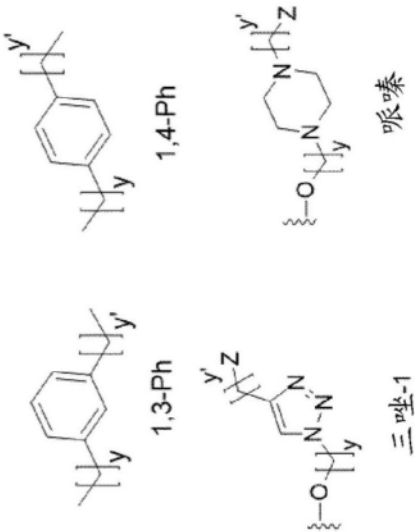


图1B

Y	Cy	Y'	Z	烷基	描述
3	1,4-Ph	0	Me	CH ₂	化合物 11
3	1,4-Ph	0	OMe	CH ₂	化合物 14
3	1,3-Ph	0	CF ₃	CH ₂	化合物 15
2	哌嗪	0	COCH ₃	CH ₂	化合物 5
3	三唑-1	2	COOH	CH ₂	化合物 25
6	三唑-1	0	COOH	CH ₂	化合物 26



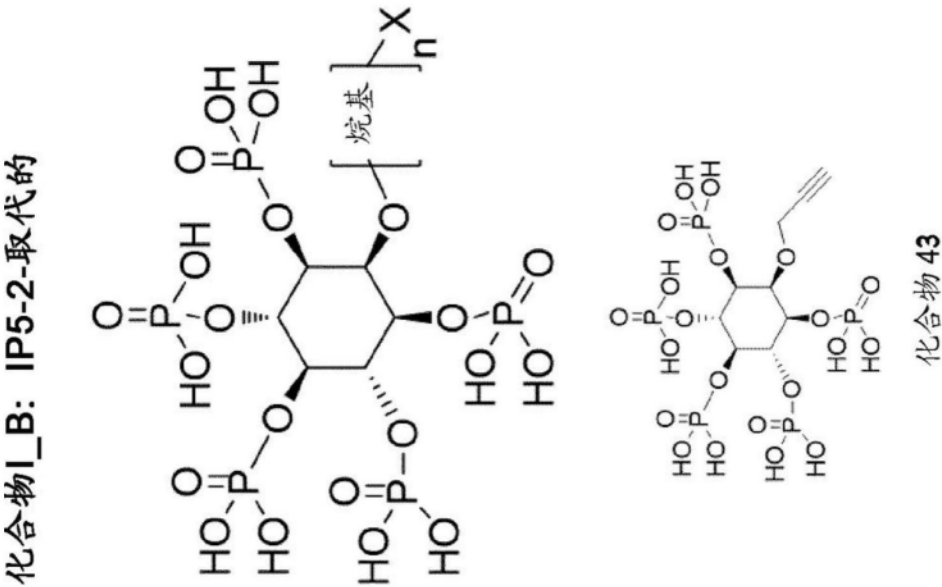


图2A

n	X	烷基	描述
5	H	CH ₂	化合物 6
5	OMe	CH ₂	化合物 7
9	OMe	CH ₂	化合物 8
19	OMe	CH ₂	化合物 9
29	OMe	CH ₂	化合物10
3	H	CH ₂	化合物 34
5	NHCOMe	CH ₂	化合物 35
5	CF ₃	CH ₂	化合物36
5	CONH2	CH ₂	化合物37
2	环戊基	CH ₂	化合物 38
2	环丙基	CH ₂	化合物 39
5	OH	CH ₂	化合物 40

化合物I_B: IP5-2-取代的

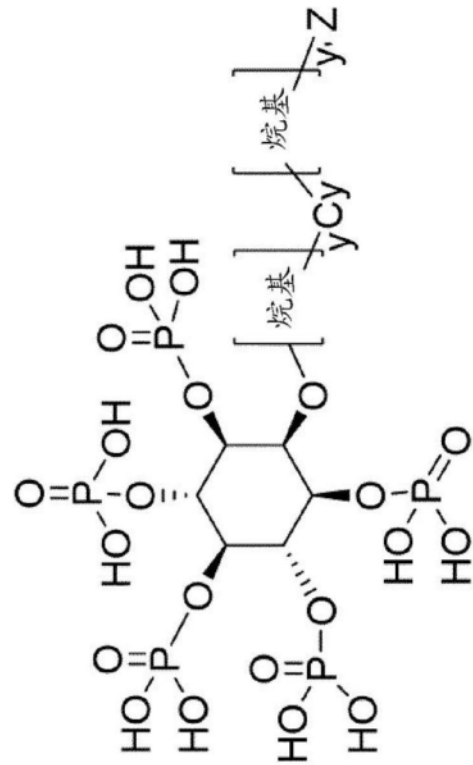
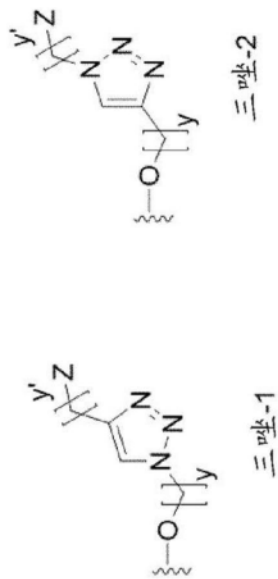


图2B

Y	Cy	Y'	Z	烷基	描述
5	三唑-1	1	OMe	CH ₂	化合物 41
1	三唑-2	2	COOH	CH ₂	化合物 42



化合物I_C: IP5-5-取代的

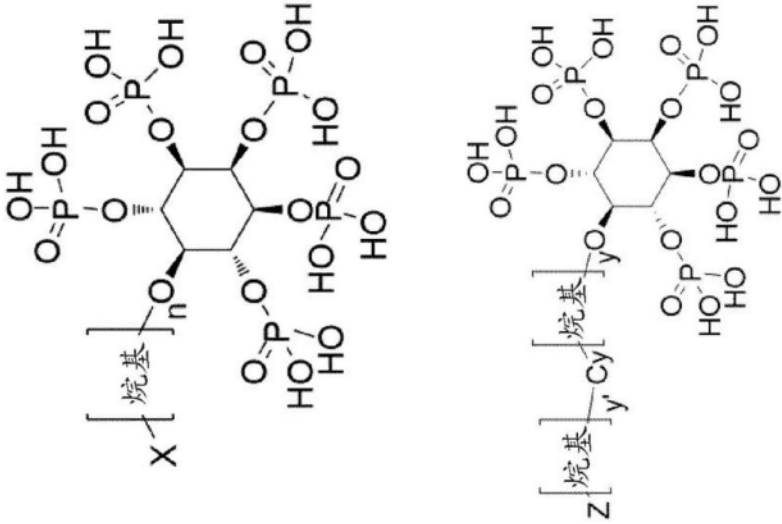
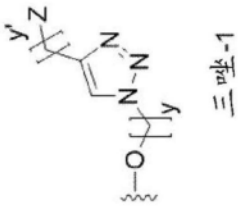


图3

n	X	烷基	描述
3	H	CH ₂	化合物 29
2	环丙基	CH ₂	化合物 30
9	OMe	CH ₂	化合物 31
5	-OMe	CH ₂	化合物 44
5	-CF ₃	CH ₂	化合物 45

y	Cy	y'	Z	烷基	描述
5	三唑-1	1	OMe	CH ₂	化合物 46



化合物I_D: IP5-1-取代的，外消旋混合物

n	X	烷基	描述
3	H	CH ₂	化合物 32
9	OMe	CH ₂	化合物 47
2	环丙基	CH ₂	化合物 48
5	NHCOMe	CH ₂	化合物 49
5	CF ₃	CH ₂	化合物 50
2	环戊基	CH ₂	化合物 51

Y	Cy	Y'	Z	烷基	描述
5	三唑-1	1	OMe	CH ₂	化合物 52
1	三唑-2	2	COOH	CH ₂	化合物 53

三唑-1

三唑-2

图4

化合物I_A: IP5-4-取代的, 方案1

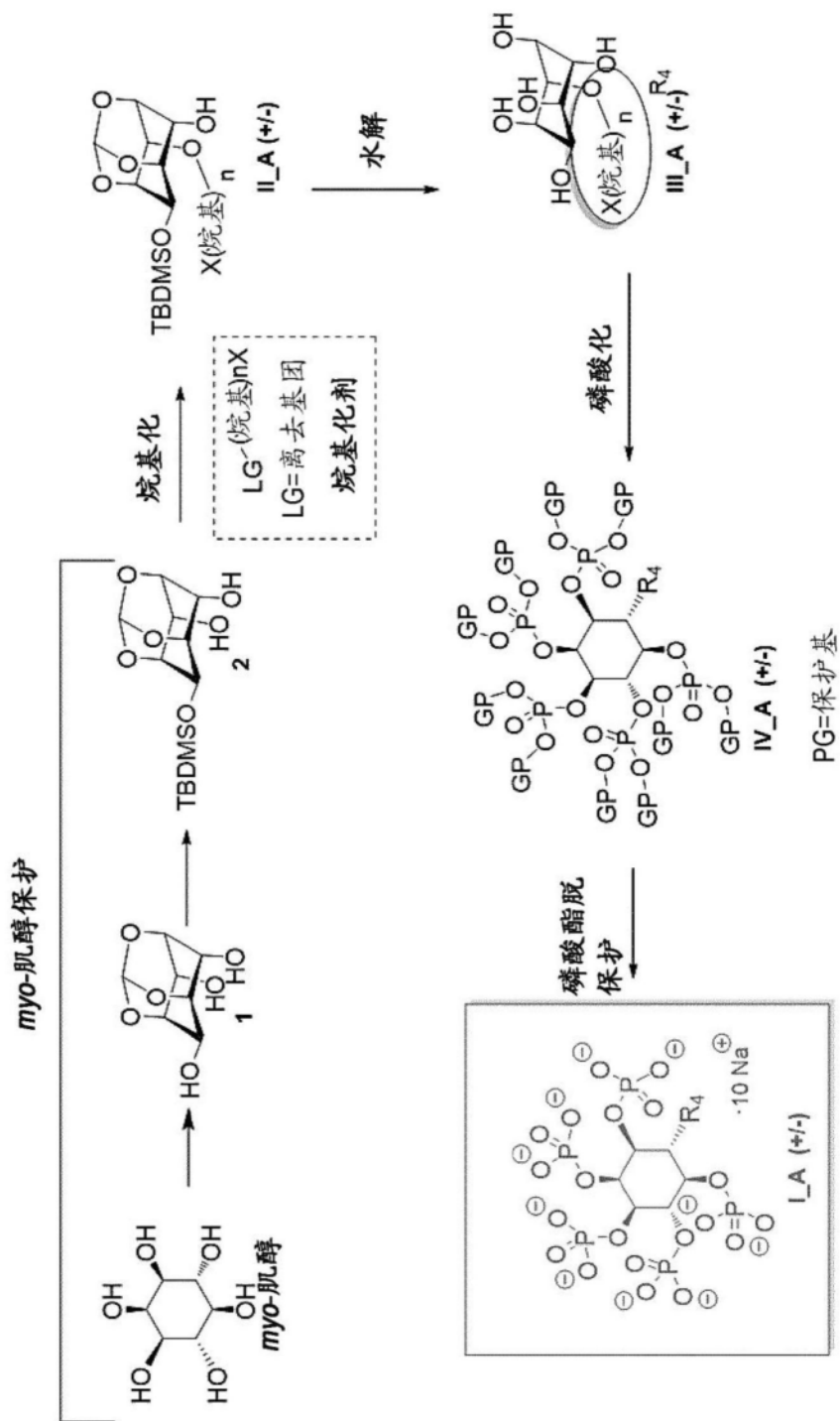


图5

化合物I_A: IP5-4-取代的, 方案2

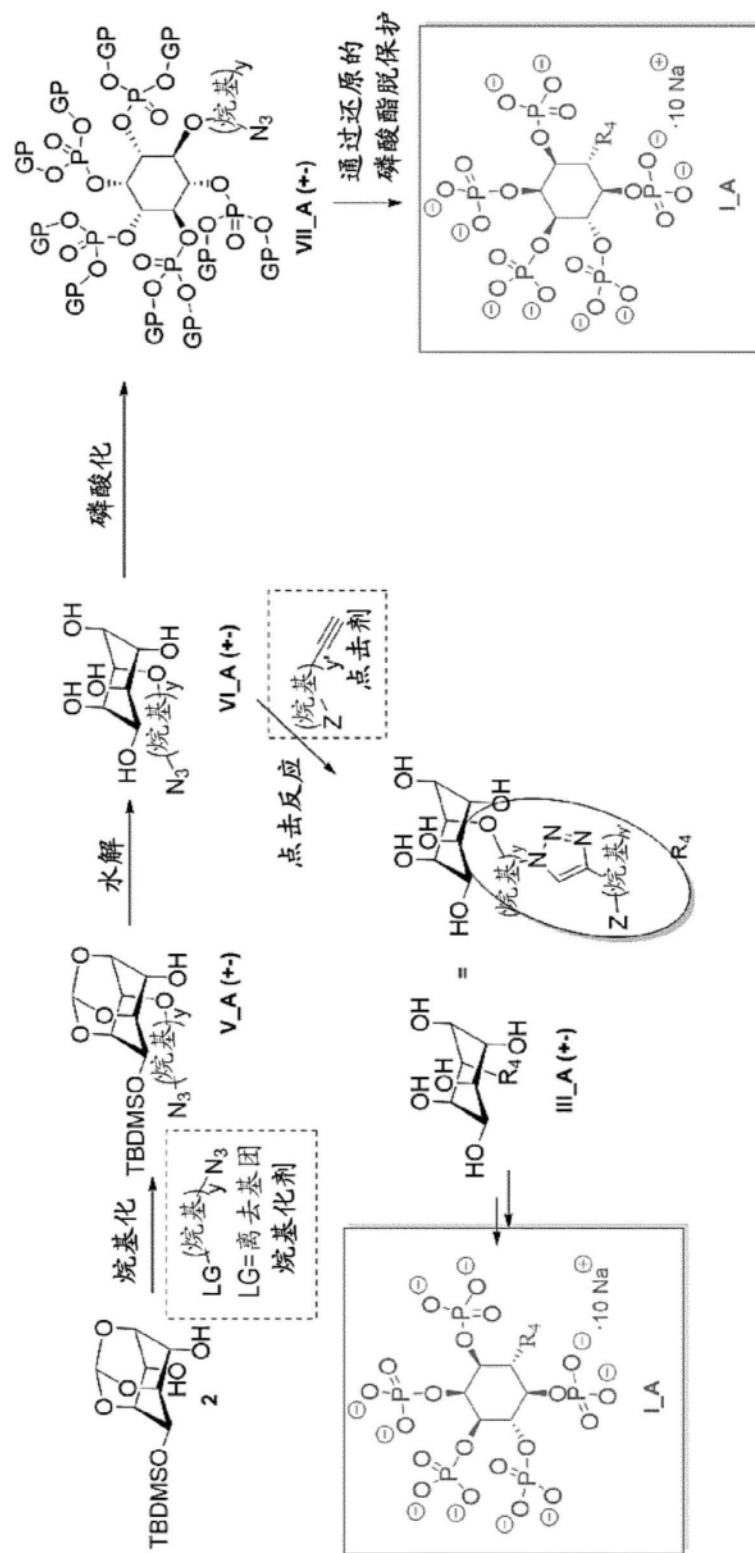


图6

化合物I_B: IP5-2-取代的, 方案6

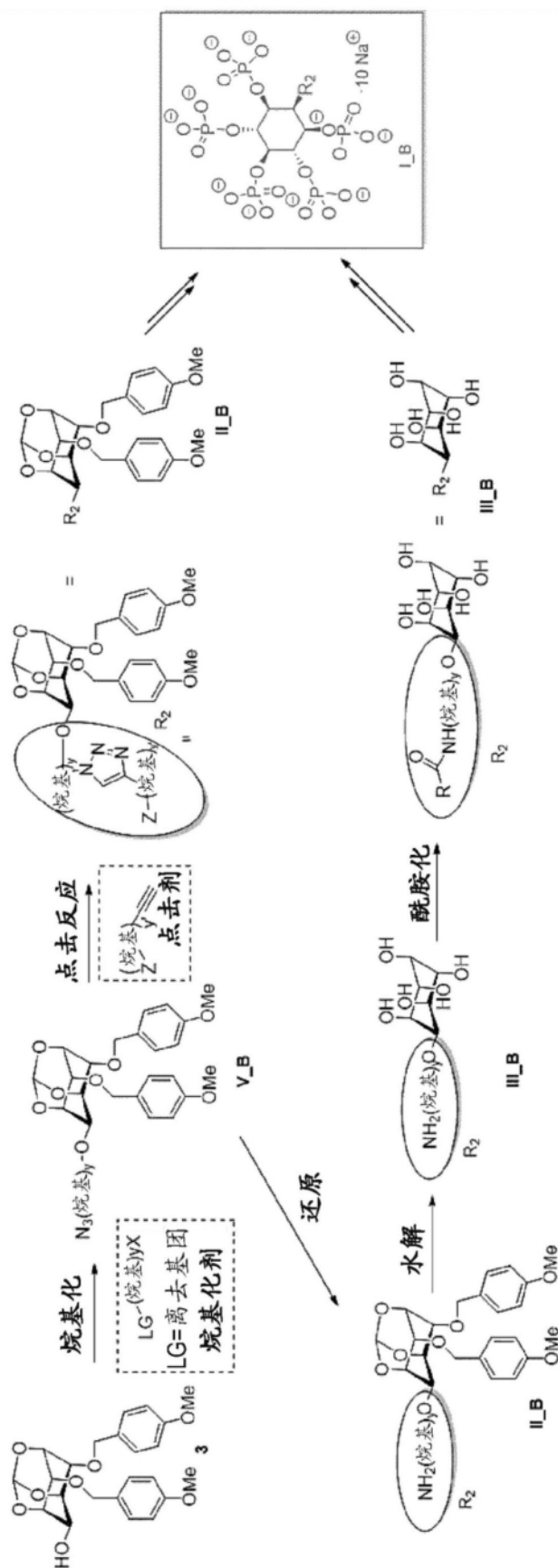


图7B

化合物I_C: IP5-5-取代的, 方案4

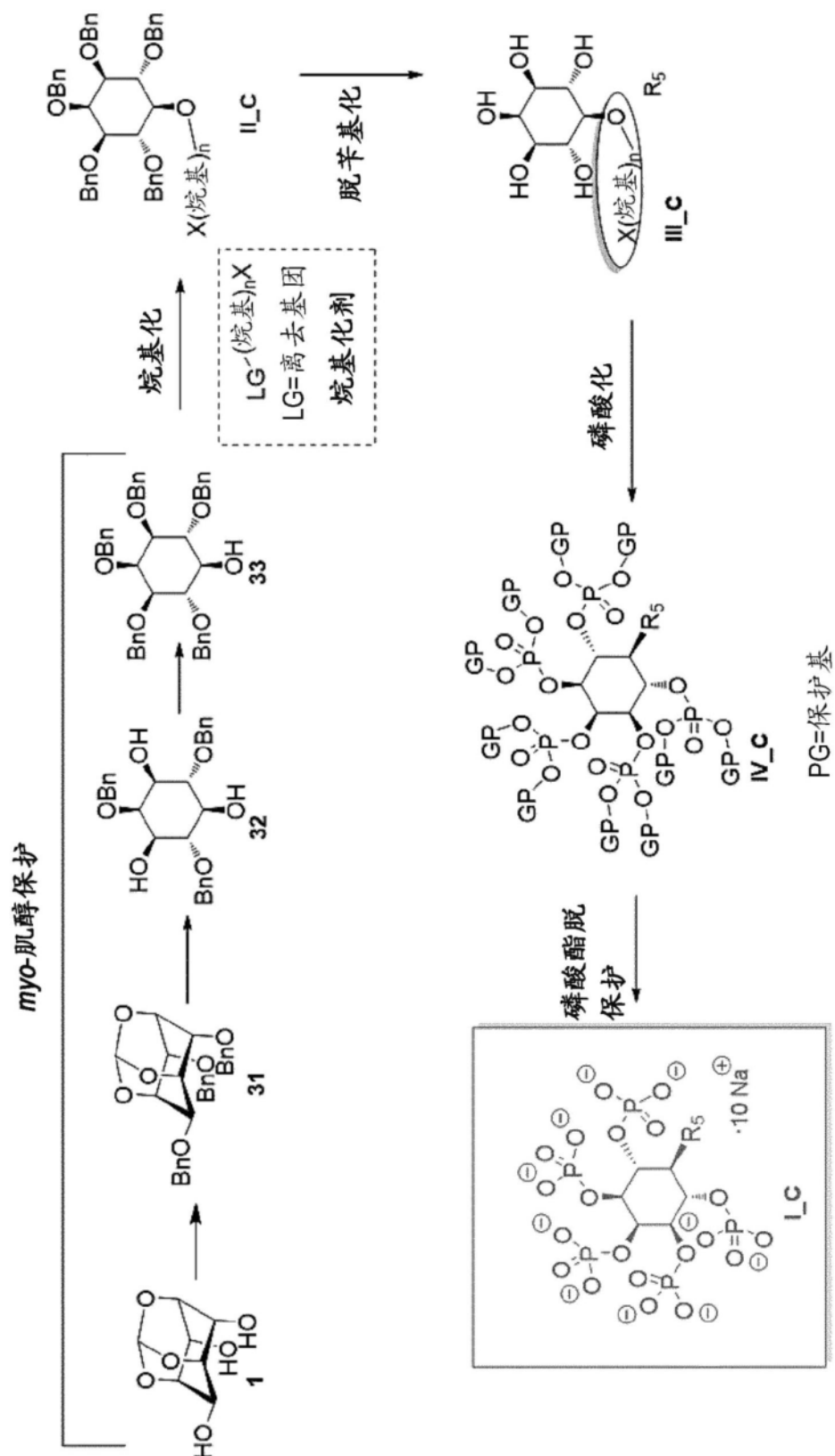


图8A

化合物I_C: IP5-5-取代的, 方案7

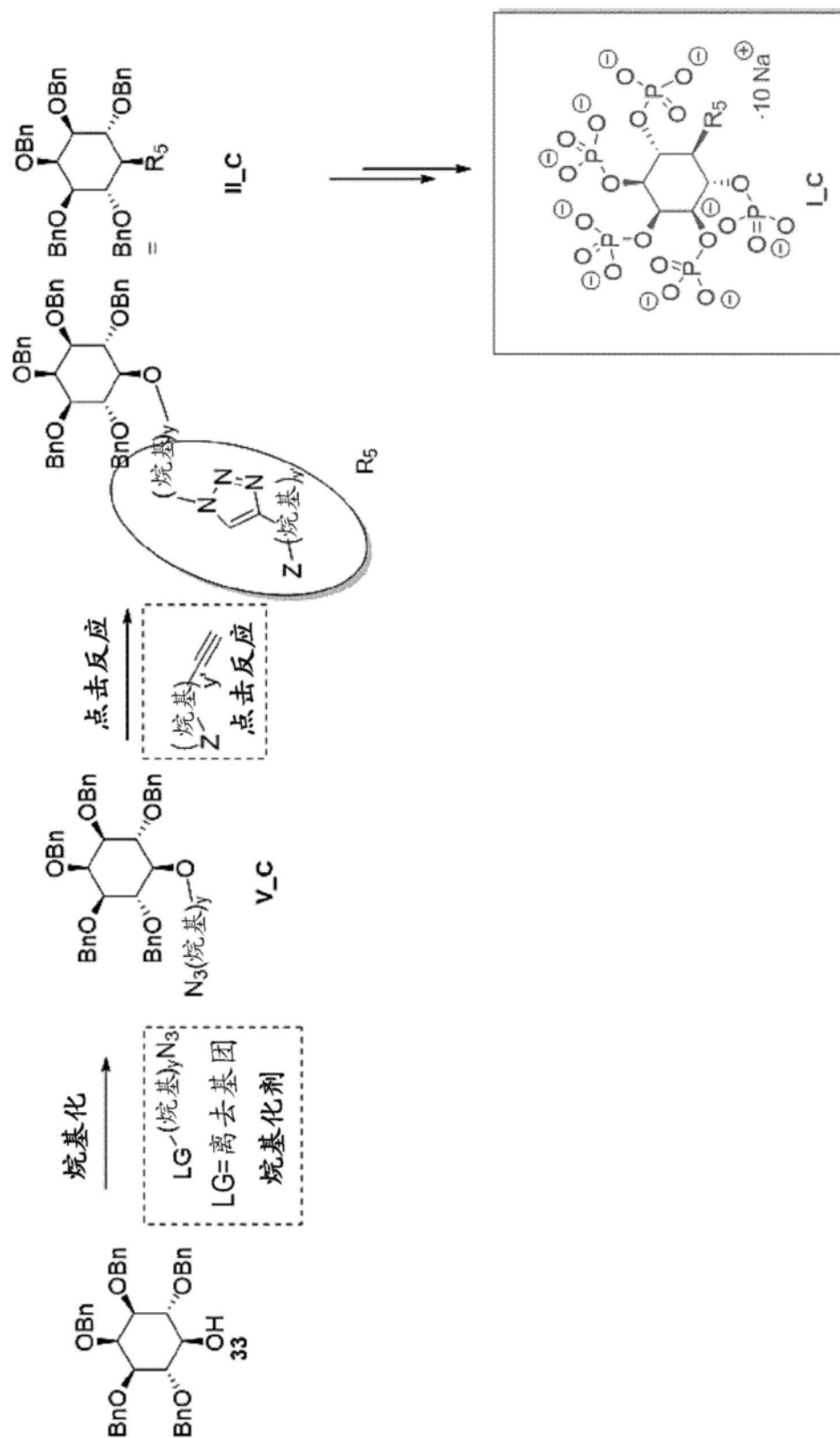


图8B

化合物I_D: IP5-1-取代的, 方案5

myo-肌醇保护

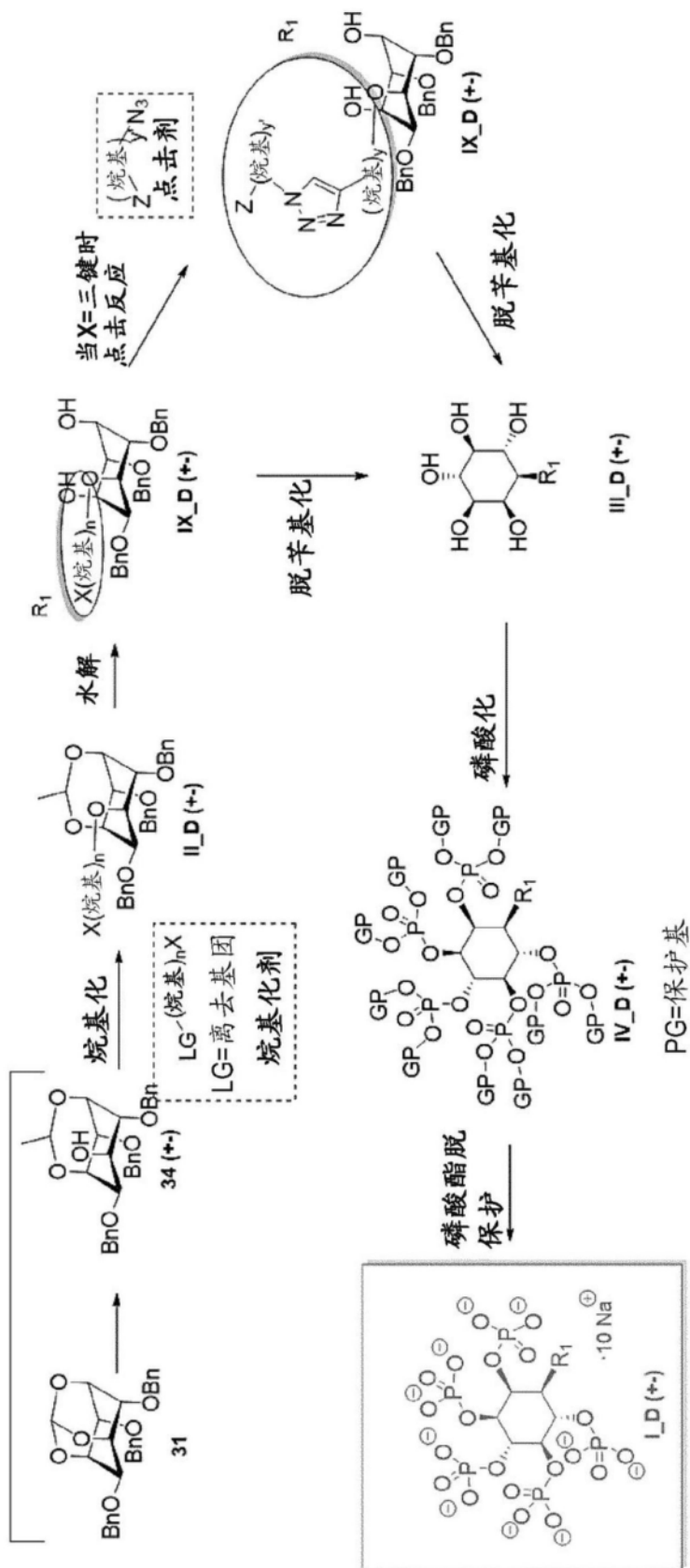


图9A

化合物I_D: IP5-1-取代的, 方案8

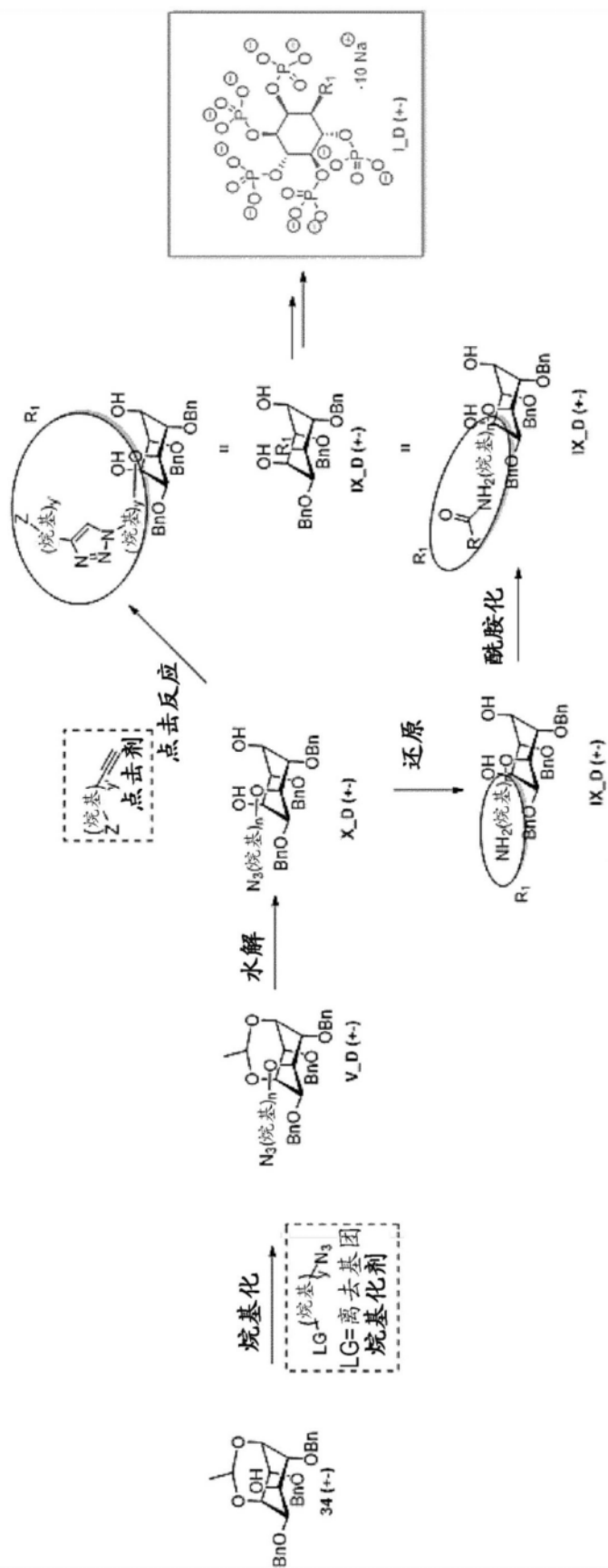


图9B