(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119546620 A
(43)申请公布日 2025.02.28

(21)申请号 202380038727.6
(22)申请日 2023.03.15
(30)优先权数据
63/269,375 2022.03.15 US
63/354,620 2022.06.22 US
63/424,723 2022.11.11 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.06
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/064373 2023.03.15
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/178133 EN 2023.09.21
(71)申请人 罗梅治疗股份有限公司
地址 美国
(72)发明人 D·L·罗密欧 O·桑德斯 G·S·比萨基 D·扎勒 R·卡佩勒-利伯曼
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 徐达
(51)Int.Cl.
C07H 19/06(2006.01)
A61K 31/706(2006.01)
A61K 31/7068(2006.01)
A61K 31/7072(2006.01)
A61K 31/7076(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07H 19/10(2006.01)
C07H 19/12(2006.01)
C07H 19/16(2006.01)
C07H 19/20(2006.01)

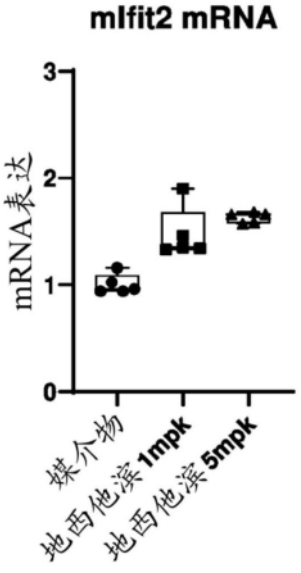
权利要求书11页 说明书401页
序列表（电子公布） 附图13页

(54)发明名称

用于治疗疾病的化合物和方法

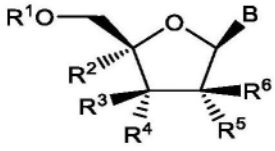
(57)摘要

本发明提供了用于使用根据式I的化合物或其药学上可接受的盐,或本文所提供的相关化合物治疗诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症的医学病症并且抑制LINE1逆转录酶和/或HERV-K逆转录酶的化合物、组合物和方法。



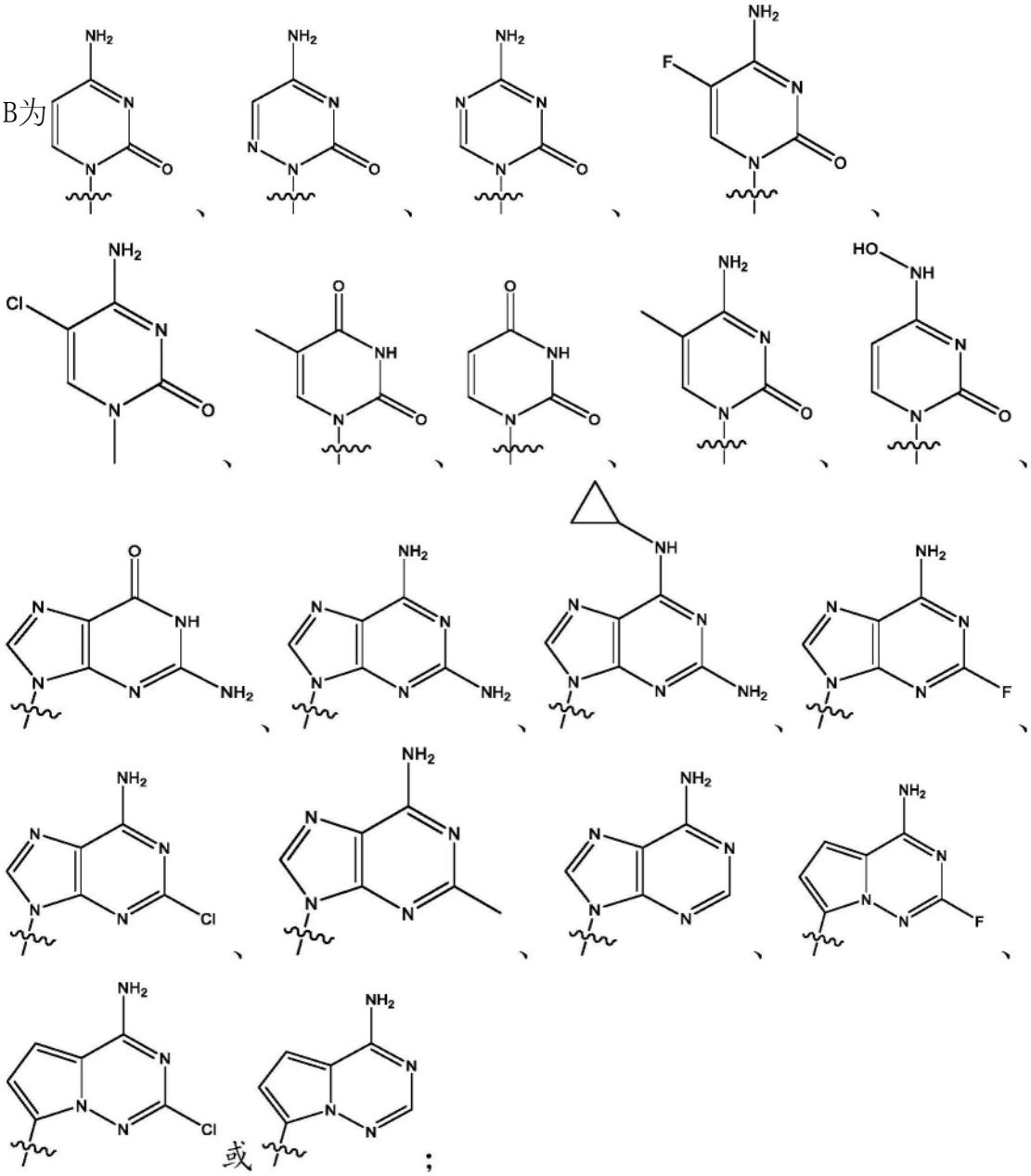
CN 119546620 A

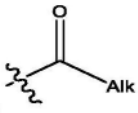
1.一种根据式I的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐,其中：

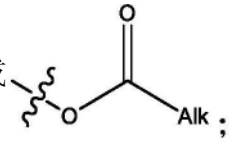
B为  或；

R^1为-H或  ；

Alk每次出现时独立地为C_2-C_6脂族基；

R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、环丙基、-CN、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl;

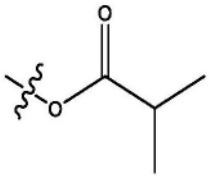
R^3为-H;

R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或  ;

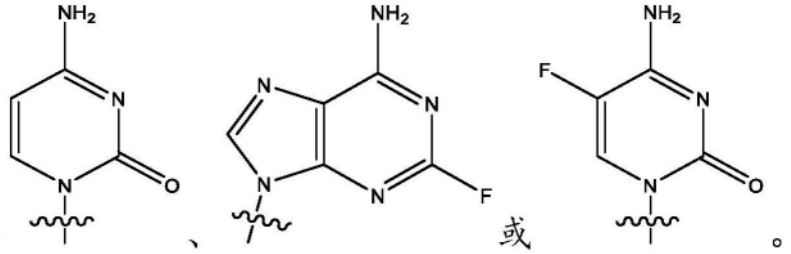
R^5为-H或-F;并且

R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH。

2.如前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5为-H。

3.如前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为-OH或  。

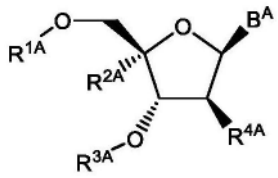
4.如前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6为-H或-F。

5.如前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中B为  。

6.如前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为-CH_2Cl、-CH_2F或-C≡CH。

7.如前述权利要求中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为-CH_2Cl。

8.一种根据式I-A的化合物:



(I-A)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{1A}为-C(O)R^{5A}、氢或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$;

R^{2A}为(i)卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)-N_3;

R^{3A}为-C(O)R^{5A}或氢;

R^{4A}为卤基、氢或-OH;

R^{5A}每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$、苯基、-

CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代;

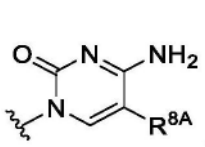
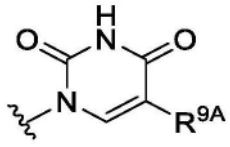
R^{6A}为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

R^{7A}每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)芴基;

R^{8A}为氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

R^{9A}为卤基、-CH_3或-CF_3;

R^{10A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;

B^A为  或  ; 并且

m为0、1或2;

条件是如果R^{4A}为氢,则R^{1A}和R^{3A}中的至少一个为-C(O)R^{5A};并且

条件是如果R^{3A}为氢,R^{4A}为卤基或-OH,并且R^{1A}为氢或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$,则R^{8A}为卤基、-CH_3或-CF_3。

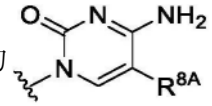
9.如权利要求8所述的化合物,其中R^{1A}为-C(O)R^{5A}。

10.如权利要求8所述的化合物,其中R^{1A}为氢。

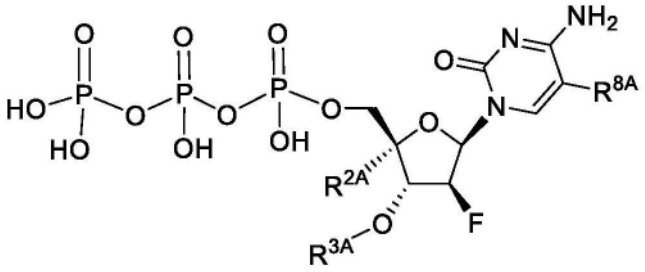
11.如权利要求8所述的化合物,其中R^{1A}为-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$。

12.如权利要求8至11中任一项所述的化合物,其中R^{4A}为卤基。

13.如权利要求8至11中任一项所述的化合物,其中R^{4A}为氟基。

14.如权利要求8至13中任一项所述的化合物,其中B^A为  。

15.如权利要求8所述的化合物,其中所述化合物具有下式或其药学上可接受的盐:



。

16.如权利要求8至15中任一项所述的化合物,其中R^{8A}为卤基。

17.如权利要求8至15中任一项所述的化合物,其中R^{8A}为氟基。

18.如权利要求8至17中任一项所述的化合物,其中R^{2A}为卤代甲基。

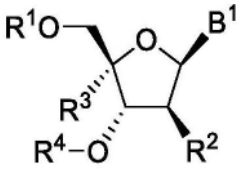
19.如权利要求8至17中任一项所述的化合物,其中R^{2A}为卤代甲基,其中一个或多个氢被氘替换。

20.如权利要求8至17中任一项所述的化合物,其中R^{2A}为-CH_2F。

21.如权利要求8至20中任一项所述的化合物,其中R^{3A}为-C(O)R^{5A}。

22.如权利要求8至20中任一项所述的化合物,其中R^{3A}为氢。

23.如权利要求8所述的化合物,其中所述化合物由式II表示:



(II)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5或氢;条件是R^1和R^4中的至少一个为-C(O)R^5;

R^2为卤基、氢或-OH;

R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代;

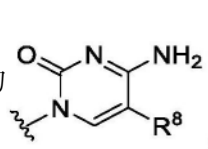
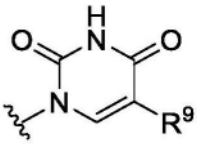
R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC(CH_3)$_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)$_3$苯基;

R^8为氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

R^9为卤基、-CH_3或-CF_3;

R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;

B^1为  或  ;并且

m为0、1或2。

24.如权利要求23所述的化合物,其中所述化合物为式II化合物。

25.如权利要求23或24所述的化合物,其中R^1为-C(O)R^5并且R^4为氢。

26.如权利要求23或24所述的化合物,其中R^1为氢并且R^4为-C(O)R^5。

27.如权利要求23或24所述的化合物,其中R^1和R^4为-C(O)R^5。

28.如权利要求23至27中任一项所述的化合物,其中R^2为卤基。

29.如权利要求23至27中任一项所述的化合物,其中R^2为氟基。

30.如权利要求23至27中任一项所述的化合物,其中R^2为氢。

31.如权利要求23至27中任一项所述的化合物,其中R^2为-OH。

32.如权利要求23至31中任一项所述的化合物,其中R^3为卤代甲基。

33.如权利要求23至31中任一项所述的化合物,其中R^3为-CH_2Cl或-CH_2F。

34.如权利要求23至31中任一项所述的化合物,其中R^3为-CH_2Cl。

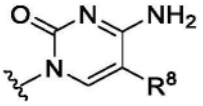
35.如权利要求23至31中任一项所述的化合物,其中R^3为C_{1-3}脂族基或环丙基。

36.如权利要求23至35中任一项所述的化合物,其中R^5为-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代。

37.如权利要求23至35中任一项所述的化合物,其中R^5为C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基或氢。

38.如权利要求23至35中任一项所述的化合物,其中R^5为C_{1-3}烷基。

39.如权利要求23至35中任一项所述的化合物,其中R^5为C_{1-8}烷基。

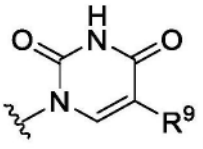
40.如权利要求23至39中任一项所述的化合物,其中B^1为  。

41.如权利要求23至40中任一项所述的化合物,其中R^8为氢。

42.如权利要求23至40中任一项所述的化合物,其中R^8为卤基。

43.如权利要求23至40中任一项所述的化合物,其中R^8为氟基。

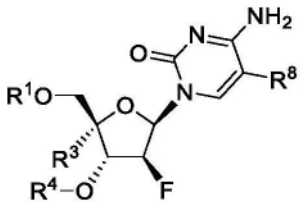
44.如权利要求23至40中任一项所述的化合物,其中R^8为$-CH_3$或$-CF_3$。

45.如权利要求23至39中任一项所述的化合物,其中B^1为  。

46.如权利要求23至39或45中任一项所述的化合物,其中R^9为卤基。

47.如权利要求23至39或45中任一项所述的化合物,其中R^9为$-CH_3$或$-CF_3$。

48.如权利要求8所述的化合物,其中所述化合物由式II-A表示:



(II-A)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^1和R^4为$-C(O)R^5$;

R^3为卤代甲基;

R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、$-C(H)(R^6)-N(R^7)_2$、苯基或$-CH_2-$苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代;

R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、$-C(O)CH_3$、$-C(O)OC(CH_3)_3$、$-C(O)O(CH_2)$苯基或$-C(O)O(CH_2)$劳基;

R^8为卤基或$-CF_3$;

R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;并且

m为0、1或2。

49.如权利要求48所述的化合物,其中R^3为$-CH_2Cl$或$-CH_2F$。

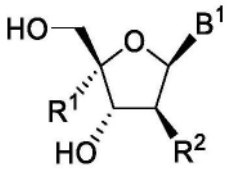
50.如权利要求48所述的化合物,其中R^3为$-CH_2Cl$。

51.如权利要求48至50中任一项所述的化合物,其中R^5为C_{1-4}烷基。

52.如权利要求48至51中任一项所述的化合物,其中R^8为卤基。

53.如权利要求48至51中任一项所述的化合物,其中R^8为氟基。

54.如权利要求8所述的化合物,其中所述化合物由式III表示:



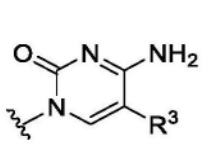
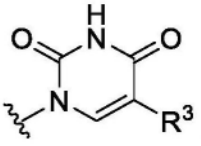
(III)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

R^2为氟基或-OH;

R^3为卤基、-CH_3或-CF_3;并且

B^1为  或  。

55.如权利要求54所述的化合物,其中所述化合物为式III化合物。

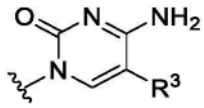
56.如权利要求54或55所述的化合物,其中R^1为-CH_2Cl或-CH_2F。

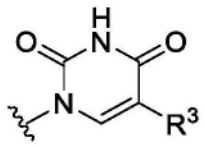
57.如权利要求54或55所述的化合物,其中R^1为-CH_2Cl。

58.如权利要求54或55所述的化合物,其中R^1为-CH_2CH_3。

59.如权利要求54至58中任一项所述的化合物,其中R^2为氟基。

60.如权利要求54至58中任一项所述的化合物,其中R^2为-OH。

61.如权利要求54至60中任一项所述的化合物,其中B^1为  。

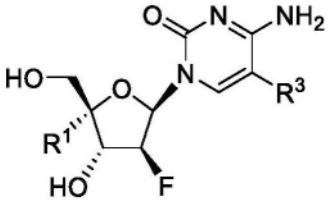
62.如权利要求54至60中任一项所述的化合物,其中B^1为  。

63.如权利要求54至62中任一项所述的化合物,其中R^3为卤基。

64.如权利要求54至62中任一项所述的化合物,其中R^3为氟基。

65.如权利要求54至62中任一项所述的化合物,其中R^3为-CH_3或-CF_3。

66.如权利要求8所述的化合物,其中所述化合物由式III-A表示:



(III-A)

或其药学上可接受的盐;其中:

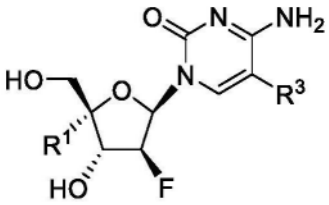
R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CH_2F;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;并且

R^3为卤基或-CF_3。

67.如权利要求66所述的化合物,其中所述化合物为式III-A化合物。

68.如权利要求66或67所述的化合物,其中R^1为-CH_2Cl或-CH_2F。

69.如权利要求8所述的化合物,其中所述化合物由式III-B表示:



(III-B)

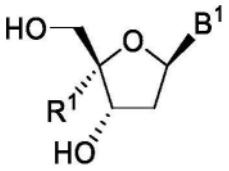
或其药学上可接受的盐;其中:

R^1为-N_3;并且

R^3为卤基或-CF_3。

70.如权利要求69所述的化合物,其中所述化合物为式III-B化合物。

71.一种由式IV表示的化合物:

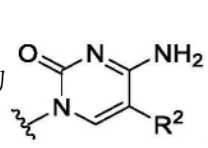
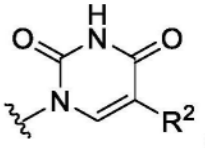


(IV)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^1为(i)-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)-N_3;

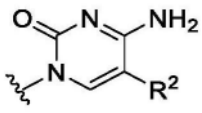
R^2为氢、卤基或-CF_3;并且

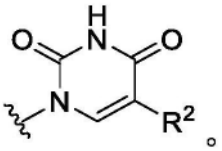
B^1为  或  。

72.如权利要求71所述的化合物,其中所述化合物为式IV化合物。

73.如权利要求71或72所述的化合物,其中R^1为-CH_2Cl或-CH_2F。

74.如权利要求71或72所述的化合物,其中R^1为-CH_2CH_3。

75.如权利要求71至74中任一项所述的化合物,其中B^1为  。

76.如权利要求71至74中任一项所述的化合物,其中B^1为  。

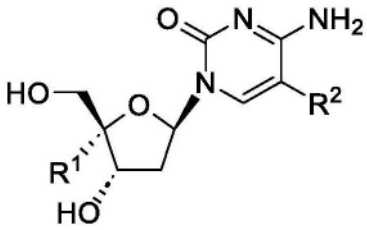
77.如权利要求71至76中任一项所述的化合物,其中R^2为氢。

78.如权利要求71至76中任一项所述的化合物,其中R^2为卤基。

79.如权利要求71至76中任一项所述的化合物,其中R^2为氟基。

80.如权利要求71至76中任一项所述的化合物,其中R^2为$-CF_3$。

81.如权利要求71所述的化合物,其中所述化合物由式IV-A表示:



(IV-A)

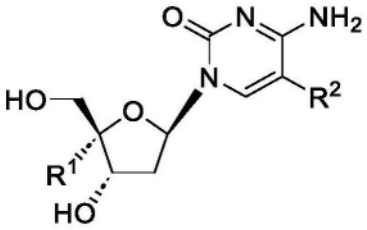
或其药学上可接受的盐;其中:

R^1为(i)$-CH_2Cl$、$-CH_2F$或$-CH_2Br$,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)$-N_3$;并且

R^2为氢或卤基。

82.如权利要求81所述的化合物,其中所述化合物为式IV-A化合物。

83.如权利要求71所述的化合物,其中所述化合物由式IV-B表示:



(IV-B)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^1为$-CH_2Cl$、$-CH_2F$或$-CH_2Br$,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;并且

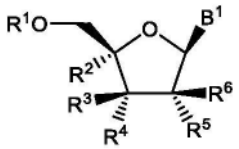
R^2为F。

84.如权利要求83所述的化合物,其中所述化合物为式IV-B化合物。

85.一种本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物,或其药学上可接受的盐。

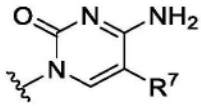
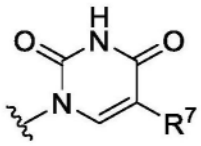
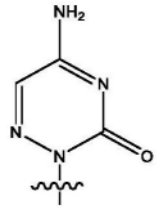
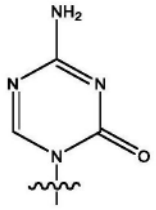
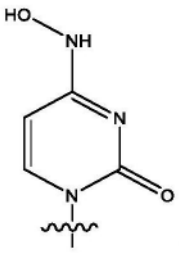
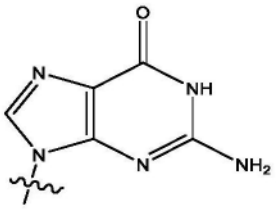
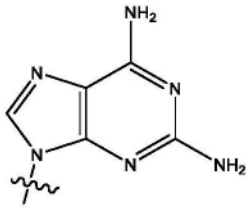
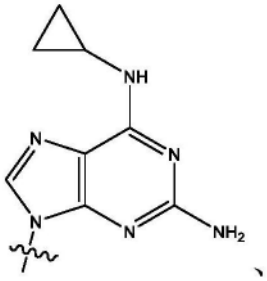
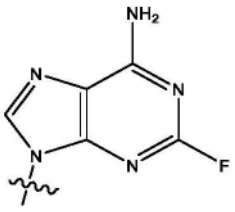
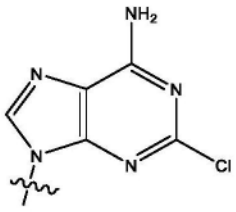
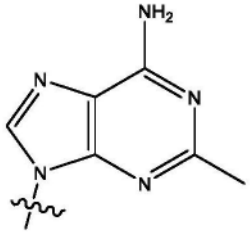
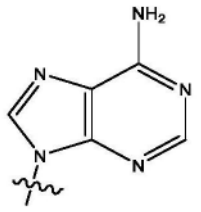
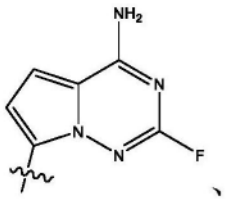
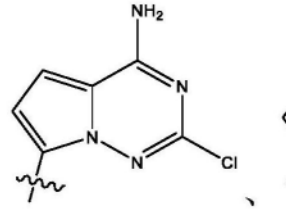
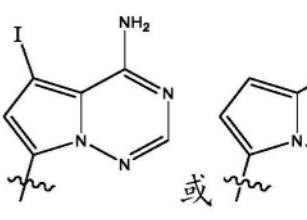
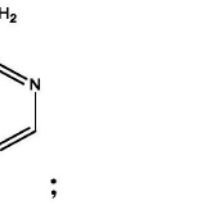
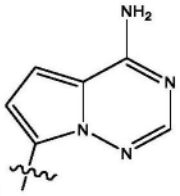
86.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至86中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和载剂、赋形剂和/或媒介物。

87.一种治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式V化合物或其药学上可接受的盐以治疗所述病症,其中式V表示为:



(V)

或其药学上可接受的盐;其中:

B^1为                   或  ;

R^1为-H、-C(O)R^8或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$;

R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2、-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、环丙基、-CN、-C(O)NH_2、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)、-S-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl;其中所述C_1-C_6脂族基、所述C_1-C_3卤代脂族基和所述环丙基中的每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

R^3为-H或-OH;

R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或-OC(O)R^8;

R^5为-H或-F;

R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH;

R^7为氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^9)-N(R^{10})$_2$、苯基、-CH_2-

苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{11}取代;

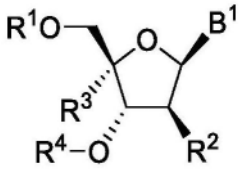
R^9为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

R^{10}每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)芴基;

R^{11}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;并且

m为0、1或2。

88.如权利要求87所述的方法,其中所述化合物为根据式VI的化合物:



(VI)

或其药学上可接受的盐;其中:

R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5或氢;

R^2为卤基、氢或-OH;

R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

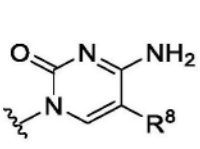
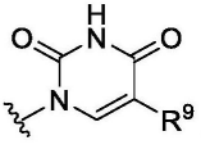
R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^6)-N$(R^7)_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代;

R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、C(O)OC$(CH_3)_3$、C(O)O(CH_2)苯基或C(O)O(CH_2)芴基;

R^8和R^9各自独立地表示氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;

B^1为  或  ;并且

m为0、1或2。

89.如权利要求87所述的方法,其中所述化合物为本文表1、1-A、1-B、1-C、1-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。

90.一种治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或如权利要求86所述的药物组合物以治疗所述病症。

91.如权利要求87至90中任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括施用有效量的额外治疗剂。

92.一种抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症,所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的根据权利要求1至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求86所述的组合

物接触,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。

93.一种抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法,所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的根据权利要求1至86中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求86所述的组合物接触,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。

94.如权利要求92或93所述的方法,其中所述方法进一步包括抑制所述受试者中的HERV-K逆转录酶活性。

95.一种抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症,所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的根据权利要求1至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求86所述的组合物接触,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。

96.一种抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法,所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的根据权利要求1至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求86所述的组合物接触,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。

97.如权利要求87至92、94、95或96中任一项所述的方法,其中所述病症为癌症。

98.如权利要求97所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、肺癌、白血病、头颈癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆囊癌、膀胱癌、尿路癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、肾癌、肝癌、脑癌、皮肤癌或眼癌。

99.如权利要求87至92、94、95或97中任一项所述的方法,其中所述病症为自身免疫病症。

100.如权利要求99所述的方法,其中所述自身免疫病症选自艾卡迪-古特雷斯综合征、类风湿性关节炎、银屑病、全身性红斑狼疮(SLE)、皮肤红斑狼疮(CLE)、移植物抗宿主病、硬皮病、I型糖尿病、皮肌炎、炎性肠道疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、血管炎和干燥综合征。

101.如权利要求99所述的方法,其中所述自身免疫病症为全身性红斑狼疮(SLE)。

102.如权利要求87至92、94、95或97中任一项所述的方法,其中所述病症为神经病症。

103.如权利要求102所述的方法,其中所述神经病症为阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化症、帕金森氏病、亨廷顿病、周围神经病变、年龄相关性黄斑变性、克雅氏病、中风、朊病毒病、额颞叶痴呆、皮克氏病、进行性核上性麻痹、脊髓小脑共济失调、路易体病、痴呆、多系统萎缩、癫痫、双相障碍、精神分裂症、焦虑症或重度抑郁症。

104.如权利要求87至103中任一项所述的方法,其中所述受试者具有(i)升高的LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽表达;和/或(ii)升高的LINE1逆转录酶活性。

105.如权利要求87至104中任一项所述的方法,其中所述受试者具有(i)HERV-K RNA的表达和/或(ii)HERV-K逆转录酶的活性。

106.如权利要求87至105中任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

用于治疗疾病的化合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年11月11日提交的美国临时专利申请序列号63/424,723;于2022年6月22日提交的美国临时专利申请序列号63/354,620;和于2022年3月15日提交的美国临时专利申请序列号63/269,375的权益和优先权;其中每一个的内容均特此以引用的方式整体并入。

[0003] 对电子序列表的引用

[0004] 本申请包含已经由专利中心以电子方式以XML格式提交的序列表,并且特此以引用的方式整体并入。所述XML副本创建于2023年3月9日,命名为198109_seqlist.xml,并且大小为11,441字节。

技术领域

[0005] 本发明提供了用于使用根据式I的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的相关化合物治疗诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症的医学病症并且调节LINE1逆转录酶和/或HERV-K逆转录酶的化合物、组合物和方法。

背景技术

[0006] 转座元件(或转座子)是基因组DNA序列,能够在基因组内移动,从而改变其组织结构、增加其大小并产生重复和冗余。(Ukadike和Mustelin,J.Clin.Med.,10:856(2021))。这些基因组序列据信通过数百万年前感染人祖先的外源逆转录病毒或保留在人种系基因组中嵌入和复制能力的逆转录病毒的古老后代的感染引入人基因组。(Ukadike和Mustelin,2021)。

[0007] 长散布核元件1(LINE-1)为某些生物体DNA中的I类转座元件,约占人基因组的17%。LINE-1包含两个开放阅读框ORF1和ORF2,它们依次分别编码具有核酸伴侣蛋白活性的ORF1p和具有逆转录酶(RT)和核酸内切酶活性的ORF2p。(在Babushok和Kazazian,Hum.Mut.28:527-539,(2007)中评论)。LINE-1逆转录转座活性由ORF2p介导。人基因组中的大多数LINE-1元件含有不活化突变,但一小部分LINE-1元件是完整的并且保留了逆转录转座的能力。此能力因个体而异,也因个体内的细胞类型而异。活性LINE-1元件被认为经由插入、缺失、重排和重组来破坏基因组。(Garcia-Perez等人,Development,143:4101-4114(2016))。LINE-1活性通常在种系中受到DNA甲基化、组蛋白修饰和piRNA的严格调控。

[0008] 逆转录转座子是与许多疾病的发病机制有关的转座元件,诸如癌症、自身免疫疾病、神经病症和衰老等。(Zhang等人,Frontiers in Cell and Dev.Bio.,8:657(Aug.2020);Kuriyama等人,Nature:Scientific Reports,11:23146(2021))。LINE-1RNA和蛋白过表达可促进细胞凋亡、DNA损伤和修复,以及细胞可塑性,从而促进肿瘤进展。此外,基因组低甲基化可诱导重复序列的表达,从而驱动以1型干扰素过量产生为特征的促炎反应。(Zhang,2020)。

[0009] 致病干扰素的产生是I型干扰素病的一个特征。这些包括发生率为1:10,000至1:

1,000,000的罕见遗传病。I型干扰素的病理诱导导致免疫系统过度活化,引起全身炎症,影响神经系统、肺和血管等器官系统。(Nesterova等人“Congenital and Acquired Interferonopathies:Differentiated Approaches to Interferon Therapy”.InnateImmunityin HealthandDisease,Saxena和Prakash编,IntechOpen,2020)。艾卡迪-古特雷斯综合征(Aicardi-Goutieres Syndrome,AGS)是由基因突变驱动的单基因炎性脑肌病,这些基因对于维持细胞溶质核酸寡聚体的稳态至关重要。结果,细胞质核酸积累水平的增加引起干扰素反应的增强。LINE-1逆转录的双链DNA产物为DNA传感受体(诸如cGAS)的潜在触发物,cGAS是可活化STING途径从而产生I型干扰素的DNA传感器。(Zhao,J.Autoimmunity,90:105-115(2018))。LINE-1逆转录酶产物被认为是AGS患者促炎性核酸的主要来源。对AGS患者施用三种核苷逆转录酶抑制剂的组合历时12个月有效降低了他们的全身干扰素反应。导致AGS的致病干扰素反应也与SLE的发病机制有关,一些案例研究鉴定出由诸如TREX1的核酸代谢酶的亚等位基因驱动的SLE的单基因形式。

[0010] 低甲基化和高表达的LINE-1已在许多自身免疫疾病患者中发现,诸如全身性红斑狼疮(SLE)、皮肤狼疮、干燥综合征(Sjögren'ssyndrome,SS)和银屑病。(Zhang等人)。还发现LINE-1在皮肌炎(DM)患者中显著上调,干扰素α和干扰素β水平显著升高。(Kuriyama等人,J.Am.Acad,Dermatol.,84(4):1103-1105(2020))。

[0011] LINE-1还与神经病症有关,诸如共济失调毛细血管扩张症(AT)、雷特综合征(Rett syndrome)、弗里德里希共济失调(Friederichs'sataxia)、核上性麻痹、肌萎缩性侧索硬化症、额颞叶痴呆和精神分裂症。已经在这些疾病中的每一种中鉴定出增加的逆转录转座以及升高的1型干扰素水平。LINE-1还与衰老过程和额颞叶退化有关。(Zhang,2020)。

[0012] 尽管文献中报导了治疗癌症的大量研究工作和科学进步,但此疾病仍然是重大的健康问题。包括前列腺癌、乳腺癌和肺癌在内的实体肿瘤在世界人口中仍然非常普遍。白血病和淋巴瘤也占新癌症诊断的很大比例。目前针对这些癌症的治疗选择并非对所有患者都有效并和/或可能具有显著的不良副作用。需要新的疗法来解决癌症疗法中此未满足的需求。

[0013] 已在许多肿瘤组织中发现了高LINE-1活性。LINE-1RT使用称为目标位点引发逆转录(TPRT)的程序,所述程序涉及切割基因组DNA,然后进行逆转录并且将LINE-1插入基因组。LINE-1介导的基因重排可触发致癌基因扩增。此外,LINE-1可介导抑瘤基因的缺失(Zhang,2020)。经由活性LINE-1元件的RNA干扰依赖性沉默或使用RT抑制化合物抑制癌细胞中的LINE-1RT可减少癌细胞增殖,促进癌细胞分化并且可延缓某些动物模型中的肿瘤进展。(Sciamann等人,Frontiers in Chemistry,4:6(2016年2月))。还显示LINE1可促进肿瘤转移。此外,肿瘤微环境中1型干扰素的慢性产生与免疫监督的抗性有关,干扰素信号传导的治疗性阻断增加了抗癌免疫反应。

[0014] 人内源性逆转录病毒(HERV)占人基因组的近8%,据信来源于逆转录病毒古老整合至种系中。HERV的生物学定义不明确,但有越来越多的证据支持在诸如癌症、自身免疫疾病、神经退行性疾病和衰老的多种疾病中的病理作用。功能性蛋白质由HERV编码的基因产生,包括逆转录酶(RT),这可能是对归因于异常HERV-K表达的病理学的贡献。

[0015] HERV通过重新连接植入前胚胎的基因调控网络在早期发育中发挥作用(Fu等人,Biomolecules,11(6):829(2021))。HERV表达似乎是未分化状态、获得表型可塑性和干细胞

特征的标志(Balestrieri等人,Frontiers in Microbiology,9:1448(2018));与侵袭性癌症和不良患者预后相关的特征。HERV在正常成人组织中的表达通常受到严格控制,但据报导异常表达于癌症(Downey等人,Int.J.Cancer,137(6):1249-1257(2015))、炎性疾病(Greenig,PeerJ 7:e6711(2019))、神经疾病(Kury等人,Trends Mol.Med.,24(4):379-394(2018))、衰老(Gorbunova等人,Nature,596(7870):43-53(2021))和病毒性疾病(Romer,Frontiers in Neuroscience,15:648629-648629(2021))中。有许多关于HERV-K[HML-2(人内源性MMTV样)亚型衍生的mRNA和蛋白质在多种实体和液体肿瘤类型中上调的报导(Dervan等人,Front.Onc.,11:658489(2021);Hohn等人,Front.Onc.,3:246(2013))。疾病与内源性逆转录病毒的关联以及疾病状态期间HERV编码蛋白的表达表明,可在这些疾患的管理中探索抗逆转录病毒疗法。

[0016] 因此,需要新型治疗方法来提供改善的功效和/或减少的副作用以治疗诸如癌症、自身免疫疾病、神经病症、衰老和与衰老相关的疾病的医学病症。本发明解决了上述需要并且提供了其他相关优点。

发明内容

[0017] 本文提供的化合物和组合物除其他用途外,可用于治疗癌症、自身免疫病症和/或神经病症。所述化合物抑制LINE1逆转录酶活性和/或HERV-K逆转录酶活性。化合物可配制成药物组合物。提供了治疗方法和抑制LINE1逆转录酶活性的方法。

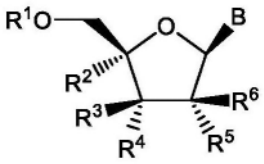
[0018] 本公开的一个方面提供具有优异特性组合的化合物,这些特性包括对LINE1逆转录酶的有效抑制活性、抑制LINE1逆转录酶的选择性,以及使所述化合物非常适合用作经口施用药剂的优异物理特性。抑制LINE1逆转录酶的选择性可根据化合物抑制LINE1逆转录酶同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的能力来表征。部分由于抑制DNA聚合酶(诸如DNA聚合酶γ)会导致线粒体毒性形式的毒性,对LINE1逆转录酶表达出有效抑制活性同时对DNA聚合酶具有明显较低抑制活性的化合物是一个重要发现和重大科学进步。对LINE1逆转录酶的有效抑制活性与对DNA聚合酶的低抑制活性相结合有助于主题化合物的高治疗指数,从而为所述化合物在医疗中提供优异性能概况。本文的实验结果证明了这些益处。

[0019] 本公开的另一个方面提供了具有优异特性组合的化合物,这些特性包括对LINE1逆转录酶的有效抑制活性、抑制LINE1逆转录酶的选择性,有效抑制炎性组织中的致病干扰素反应,以及使所述化合物非常适合用作经口施用药剂的优异物理特性。如上所述,抑制LINE1逆转录酶的选择性可根据化合物抑制LINE1逆转录酶同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的能力来表征。部分由于抑制DNA聚合酶(诸如DNA聚合酶γ)会导致线粒体毒性形式的毒性,对LINE1逆转录酶表达出有效抑制活性同时对DNA聚合酶具有明显较低抑制活性的化合物是一个重要发现和重大科学进步。有效抑制炎性组织中的致病干扰素反应的化合物可用于治疗癌症、自身免疫疾病(例如,SLE和CLE)、神经病症、衰老和与衰老相关的疾病。对LINE1逆转录酶的有效抑制活性与对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)的低抑制活性相结合有助于主题化合物的高治疗指数,从而为所述化合物在医疗中提供优异性能概况。

[0020] 本公开的另一个方面提供了具有优异特性组合的化合物,这些特性包括对HERV-K

逆转录酶的有效抑制活性、抑制HERV-K逆转录酶的选择性,以及使所述化合物非常适合用作经口施用药剂的优异物理特性。抑制HERV-K逆转录酶的选择性可根据化合物抑制HERV-K逆转录酶同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的能力来表征。部分由于抑制DNA聚合酶(诸如DNA聚合酶γ)会导致线粒体毒性形式的毒性,对HERV-K逆转录酶表达出有效抑制活性同时对DNA聚合酶具有明显较低抑制活性的化合物是一个重要的重大科学进步。作为HERV-K逆转录酶有效抑制剂的化合物可用于治疗HERV-K逆转录酶相关病症。对HERV-K逆转录酶的有效抑制活性与对DNA聚合酶的低抑制活性相结合有助于主题化合物的高治疗指数,从而为所述化合物在医疗中提供优异性能概况。

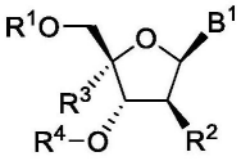
[0021] 因此,本公开的一个方面提供了由式I表示的化合物:

[0022] 

(I)

[0023] 或其药学上可接受的盐,其中B、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如本文所述。本文还提供了包含式I化合物的药物组合物。

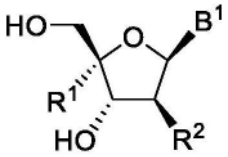
[0024] 本公开的另一个方面提供了化合物的集合,诸如由式II表示的化合物:

[0025] 

(II)

[0026] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文所述。本文还提供了包含式II化合物的药物组合物。

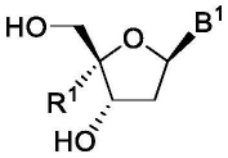
[0027] 本公开的另一个方面提供了化合物的集合,诸如由式III表示的化合物:

[0028] 

(III)

[0029] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文所述。本文还提供了包含式III化合物的药物组合物。

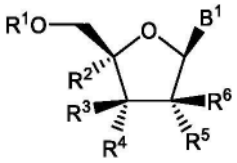
[0030] 本公开的另一个方面提供了化合物的集合,诸如由式IV表示的化合物:

[0031] 

(IV)

[0032] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文所述。本文还提供了包含式IV化合物的药物组合物。

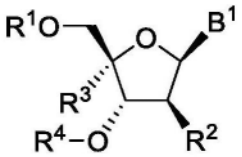
[0033] 本公开的另一个方面提供了化合物的集合,诸如由式V表示的化合物:

[0034] 

(V)

[0035] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文所述。本文还提供了包含式V化合物的药物组合物。

[0036] 本公开的另一个方面提供了化合物的集合,诸如由式VI表示的化合物:

[0037] 

(VI)

[0038] 或其药学上可接受的盐,其中变量如本文所述。本文还提供了包含式VI化合物的药物组合物。

[0039] 所公开的化合物和组合物被设计用于通过使用所公开的化合物抑制LINE1逆转录酶和/或HERV-K逆转录酶来治疗医学病症。具体而言,本公开的一个方面提供了根据式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法中。在具体实施方式中描述了用于所述方法的额外化合物集合的其他描述,包括式II、III、IV、V和VI的化合物。在具体实施方式中描述了所述方法的额外特征。

[0040] 本公开的另一个方面提供了根据式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法中。所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐接触,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。在具体实施方式中描述了用于所述方法的额外化合物的其他描述,包括式II、III、IV、V和VI的化合物。在具体实施方式中描述了所述方法的额外特征。

[0041] 本公开的另一个方面提供了根据式I的化合物或其药学上可接受的盐,其用于抑制患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法中。所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的式I化合物或其药学上可接

受的盐接触,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。在具体实施方式中描述了用于所述方法的额外化合物集合的其他描述,包括式II、III、IV、V和VI的化合物。在具体实施方式中描述了所述方法的额外特征。

附图说明

[0042] 图1A和1B显示,在体内地西他滨(decitabine)攻击模型中,地西他滨的重复给药在媒介物对照动物的脾中诱导干扰素刺激基因(ISG)反应,如实施例108中所述。

[0043] 图2A、2B和2C描绘了在体内地西他滨攻击模型中重复施用化合物23(图2A)和化合物2(图2B和2C)的作用,如实施例108中所述。

[0044] 图2D、2E、2F和2G是描绘在BALB/c小鼠体内地西他滨攻击模型中,以30mg/kg重复施用化合物2(图2D)、化合物40(图2E)、化合物67(图2F)和以100mg/kg重复施用化合物67(图2G)对脾和肾ISG评分的作用的图,如实施例108所述。

[0045] 图3A和3B示出了在施用本公开的各种化合物后对地西他滨诱导的干扰素水平的两种示例性PBMC供体反应,如实施例110中所述。图3A描绘了一个代表性高反应者,并且图3B描绘一个代表性中度反应者。

[0046] 图4A示出了在有和没有UVB暴露,有或没有施用cGAS抑制剂G140(InvivoGen)的情况下pTBK1的基线水平,如实施例111中所述。

[0047] 图4B和4C示出了在单独施用不同浓度的化合物2、14、40和44时或在UVB暴露后,pTBK1的水平以剂量依赖性方式变化,如实施例111中所述。

[0048] 图5是描绘来自每天一次用5mg/kg媒介物或地西他滨(DAC)腹膜内治疗四天的小鼠的THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物中干扰素水平随时间变化的图,如实施例112中所述。

[0049] 图6是描绘来自每天一次用地西他滨(DAC)和不同剂量的化合物2治疗四天的小鼠的THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物中归一化干扰素水平的图,如实施例113中所述。所述图描绘了第5天获得的数据,在第4天最后一次地西他滨给药后24小时收获肿瘤。

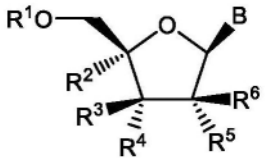
[0050] 图7A和7B是描述化合物2在四种浓度的斯坦匹定(stampidine)下的增强作用(图7A)和斯坦匹定在四种浓度的化合物2下的增强作用(图7B)的增强建模曲线的图,如实施例114中所述。

[0051] 图8A、8B和8C是描绘与体内B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt小鼠模型中的对照(图8B)相比,重复施用化合物2(图8A)和化合物67(图8B)对B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt小鼠心脏和肾ISG评分的作用的图,如实施例109中所述。

[0052] 图9是描绘来自每天一次用地西他滨(DAC)和不同剂量的化合物67治疗四天的小鼠的THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物中归一化干扰素水平的图,如实施例115中所述。所述图描绘了第5天获得的数据,在第4天最后一次地西他滨给药后24小时收获肿瘤。

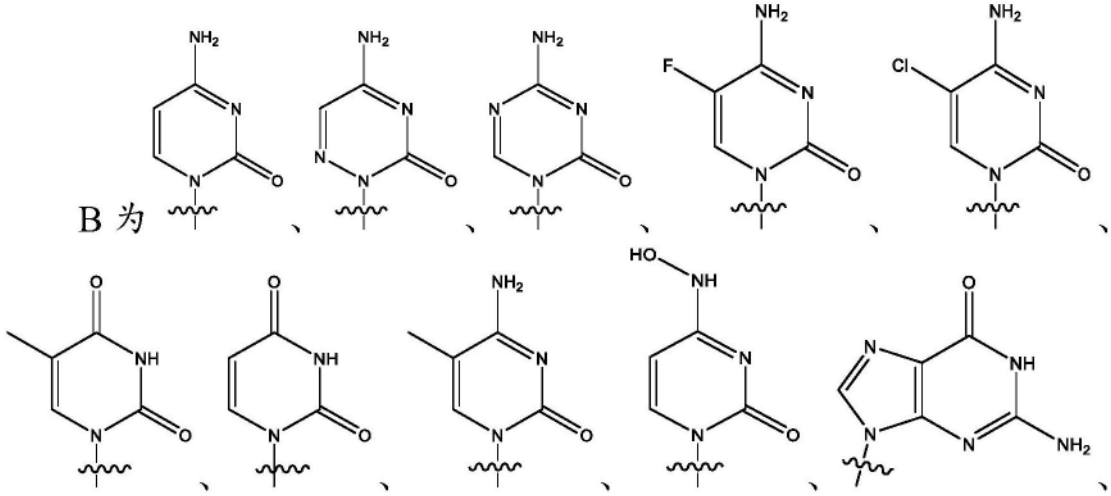
具体实施方式

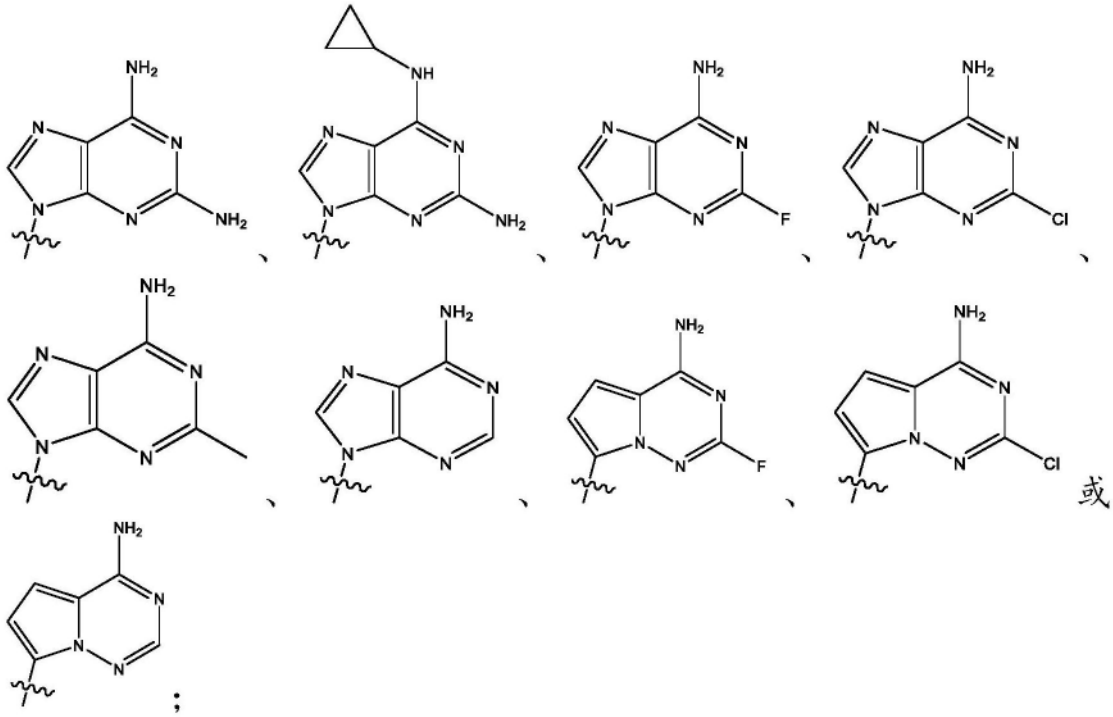
[0053] 在某些实施方案中,本公开提供了式I的化合物:

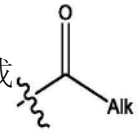
[0054] 

(I)

[0055] 或其药学上可接受的盐,其中

B为 

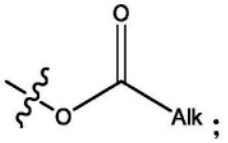
[0056] 

[0057] R^1为-H或  ;

[0058] Alk每次出现时独立地为C_2-C_6脂族基;

[0059] R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟基脂族基、环丙基、-CN、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl;

[0060] R^3为-H;

[0061] R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或  ;

[0062] R^5为-H或-F;并且

[0063] R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH。

[0064] 本发明进一步提供了如本文所述的式II、III、IV、V或VI的化合物。本发明进一步提供了式I化合物的组合物以及使用根据式I的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的相关化合物(诸如式II、III、IV、V或VI的化合物)治疗医学病症(诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症)并且抑制LINE1逆转录酶和/或HERV-K逆转录酶的方法。

[0065] 本发明进一步提供了如本文所述的式I-A、II-A、III-A、III-B、IV-A和IV-B的化合物。本发明进一步提供了式I化合物的组合物以及使用根据式I的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的相关化合物(诸如式I-A、II-A、III-A、III-B、IV-A和IV-B的化合物)治疗医学病症(诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症)并且抑制LINE1逆转录酶和/或HERV-K逆转录酶的方法。

[0066] 本发明的各个方面在以下章节中阐述;然而,在一个特定章节中描述的本发明的方面不限于任何特定章节。此外,当变量没有伴随定义时,以变量的先前定义为准。

[0067] 定义

[0068] 本发明的化合物包括本文一般描述的化合物,并且通过本文公开的类别、亚类和种类进一步说明。如本文所用,除非另外指示,否则以下定义应适用。除非另外指示,否则无论术语是单独使用还是与其他术语结合使用,这些定义均适用。因此,“脂族基”的定义适用于“脂族基”以及“-O-脂族基”的“脂族基”部分等。出于本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版鉴定。此外,有机化学的一般原理描述于“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999和“March'sAdvanced Organic Chemistry”,第5版,编辑:Smith,M.B.和March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001中,其全部内容特此以引用的方式并入。

[0069] 当用于描述可能具有多个连接点的化学基团时,连字符(-)表示所述基团与其所连接的变量的连接点。同样,使用符号“〰”表示基团与结构的连接点。

[0070] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“脂族基”,诸如“卤代脂族基”等表示饱和或不饱和的直链或支链单价烃基。除非另外规定,否则脂族基通常具有1-6个碳原子。脂族基的实例包括甲基、乙基、乙炔基、乙烯基、丙基、丙烯基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

[0071] 术语“卤代脂族基”包括单、多和全卤代脂族基,其中卤素独立地选自F、Cl、Br和I,并且脂族基如上所述。“卤代脂族基”的实例包括-CF_3、-CH_2F、-CFClH、-CH_2CH_2F、-CH_2CH_2Cl、-CH=CHF、-CF_2CF_3、-CH_2Cl等。

[0072] 单独使用或作为较大部分的一部分使用的术语“烷基”,诸如“卤代烷基”等表示饱和直链或支链单价烃基。除非另外规定,否则烷基通常具有1-6个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基等。

[0073] 术语“卤代烷基”包括单、多和全卤代烷基,其中卤素独立地选自F、Cl、Br和I,并且烷基如上所述。“卤代烷基”的实例包括-CF_3、-CH_2F、-CFClH、-CH_2CH_2F、-CH_2CH_2Cl、-CF_2CF_3、-CH_2Cl等。术语“卤代甲基”是指含有单个碳原子的卤代烷基。术语“氘代卤代甲基”是指含有一个或两个氘原子的卤代甲基。

[0074] 术语“烷氧基”表示通过氧连接原子连接的脂族基,还由-O-脂族基表示,其中脂族基如上所述。“烷氧基”的实例包括-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH=CH_2等。

[0075] 术语“羟基脂族基”表示被一个或多个-OH取代的如上所述的脂族基。“羟基脂族基”的实例包括-CH_2OH、-C(H)(OH)CH_3、-CH_2C(H)(OH)CH_2OH等。

[0076] 术语“卤素”表示F、Cl、Br或I。

[0077] 如本文所用,术语“不饱和”表示部分具有一个或多个不饱和单元。例如,“不饱和”脂族基包括烯基与炔基部分,诸如乙炔基、乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、2-丙炔基等。

[0078] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应等并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述了药学上可接受的盐,所述文献以引用的方式并入本文。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和碱的那些盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为氨基与无机酸诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸;或与有机酸诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸;或通过使用本领域中使用的其他方法,诸如离子交换所形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0079] 衍生自适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和N^+(C_{1-4}脂族基)$_4$盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。适当时,其他药学上可接受的盐包括使用相对离子诸如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级脂族磺酸盐和芳基磺酸盐形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0080] 除非另有说明,否则本文描述的结构还表示包括所述结构的所有异构(例如,对映、非对映和几何(或构象))形式;例如,每个不对称中心的R和S组态、Z和E双键异构体以及Z和E构象异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映、非对映和几何(或构象)混合物均在本发明的范围内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明的范围内。此外,除非另有说明,否则本文描述的结构还表示包括仅在存在一个或多个同位素富集原子的情况下不同的化合物。例如,具有本发明结构的化合物,包括用氘或氚替换氢,或用富含^{13}C或^{14}C的碳替换碳,都在本发明的范围内。根据本发明,此类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0081] 除非另外指示,否则当D在某个位置具体列举或在化学式中显示时,此D表示氢和氘的混合物,其中氘的量为约100%(即,氘的丰度范围为至少90%直到100%)。在某些实施方案中,D中氘的丰度为95%至100%,或97%至100%。氘(^{2}H)为^{1}H氢的一种稳定的非放射性同位素,原子量为2.014。氢以同位素^{1}H氢(即氕)、氘(^{2}H)和氚(^{3}H)的混合物形式天然存在。氘的天然丰度为0.015%。本领域普通技术人员认识到,在所有具有H原子的化合物中,H原子实际上表示^{1}H氢、氘(^{2}H)和氚(^{3}H)的混合物,其中约0.015%为氘。

[0082] 当公开的化合物的立体化学通过结构命名或描绘时,所命名或描绘的立体异构体相对于所有其他立体异构体为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、99重量%、99.5重量%或99.9重量%纯。相对于其他立体异构体的纯重量百分比是一种立体异构体的重量与所有立体异构体的重量的比。当通过结构命名或描绘单个对映体时,所描绘或命名的对映体为至少60%、70%、80%、90%、95%、99%、99.5%或99.9%光学纯。光学纯度百分比通过手性液相色谱使用面积百分比来测定。

[0083] 本文使用的术语“一”和“一个”表示“一个或多个”并且包括复数,除非上下文不合适。

[0084] 本发明的一种或多种化合物可与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等以非溶剂化和溶剂化形式存在,并且本发明意在包括溶剂化与非溶剂化形式两者。“溶剂化物”表示本发明的化合物与一种或多种溶剂分子的物理缔合。此物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够分离,例如当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相与可分离的溶剂化物两者。合适的溶剂化物的非限制性实例包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是一种溶剂化物,其中溶剂分子为H_2O。

[0085] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用并且指待通过本发明的方法治疗的生物体。此类生物体较佳包括但不限于哺乳动物(例如,鼠科动物、猿猴、马科动物、牛科动物、猪科动物、犬科动物、猫科动物等),并且最优选包括人。

[0086] 术语“抑制(inhibit)”、“抑制(inhibition)”或“抑制(inhibiting)”包括生物活性或过程的基线活性的降低。

[0087] 如本文所用,术语“有效量”是指将在受试者中引起生物或医学反应的化合物的量,例如,酶或蛋白质活性相对于治疗前的基线水平降低或抑制。通常,化合物的“有效量”为足以实现一些有益变化或所需结果(例如,治疗、改善、抑制或预防结果)的量。有效量可在一次或多次施用、应用或给药中施用,并且不旨在限于特定的配制或施用途径。如本文所用,术语“治疗”包括导致改善疾患、疾病、病症等或改善其症状的任何作用,例如减轻、减少、调节、改善或消除。例如,治疗癌症可能表示延长肿瘤负荷不增加的时间段(无恶化存活期)、减轻肿瘤负荷、延长患者的总存活时间、改善与癌症相关的症状、预防转移、减缓转移等。自身免疫疾病的治疗包括减轻疾病症状、延长疾病发作之间的时间、缓解疾病、预防疾病恶化等。神经疾病的治疗可包括改善认知功能、降低认知丧失率、减轻症状等。

[0088] 在一些实施方案中,治疗在一种或多种症状出现后施用。在一些实施方案中,治疗在没有症状的情况下施用。例如,可在症状发作的前对易感个体施用治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。症状消失后也可继续治疗,例如以预防或延缓其复发。

[0089] 如本文所用,术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性载剂、佐剂或媒介物的

组合,使得所述组合物尤其适用于体内或离体诊断或治疗用途。

[0090] 如本文所用,术语“药学上可接受的载剂、佐剂和/或媒介物”是指不破坏与其所配制的化合物的药理活性的任何无毒载剂、佐剂和/或媒介物。用于本发明组合物的药学上可接受的载剂、佐剂和/或媒介物包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白,诸如人血清白蛋白,缓冲物质,诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,诸如山梨酸钾、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶态二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、乳液(例如像油/水或水/油乳液)和各种润湿剂。组合物还可包括稳定剂和/或防腐剂。关于载剂、媒介物和佐剂的实例,参见例如,Martin,Remington’sPharmaceutical Sciences,第15版,Mack Publ.Co.,Easton,PA[1975]。

[0091] 术语“组合”是指同时、分开或依序施用。在本公开的一个方面中,“组合”是指同时施用。在本公开的另一个方面中,“组合”是指分开施用。在本公开的另一个方面中,“组合”是指依序施用。在单独或依序施用的情况下,延迟施用一种或多种额外治疗剂以设计的间隔进行,以便不失去组合的有益效果。

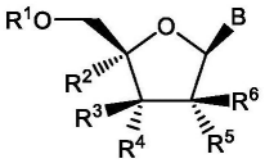
[0092] 在整个说明书中,当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分,或过程和方法系描述为具有、包括或包含特定步骤时,考虑另外存在基本上由或由所述组分组成的本发明的组合物,并且存在基本上由或由所述加工步骤组成的根据本发明的过程和方法。

[0093] 如本文所用,术语“包含(comprising)”或“包含(comprises)”用于指代化合物、用途、组合物、方法及其各自的组分,这些组分对于方法或组合物为必需的,但可包含未指定的要素,无论是否必要。术语“由……组成”是指如本文所述的化合物、用途、组合物、方法及其各自的组分,不包括在所述实施方案的描述中未列举的任何要素。术语“基本上由……组成”是指给定实施方案所需的那些要素。所述术语允许存在不会实质性影响所述实施方案的基本和新型功能特征的要素。

[0094] 一般而言,除非另外规定,否则指定百分比的组合物均按重量计。

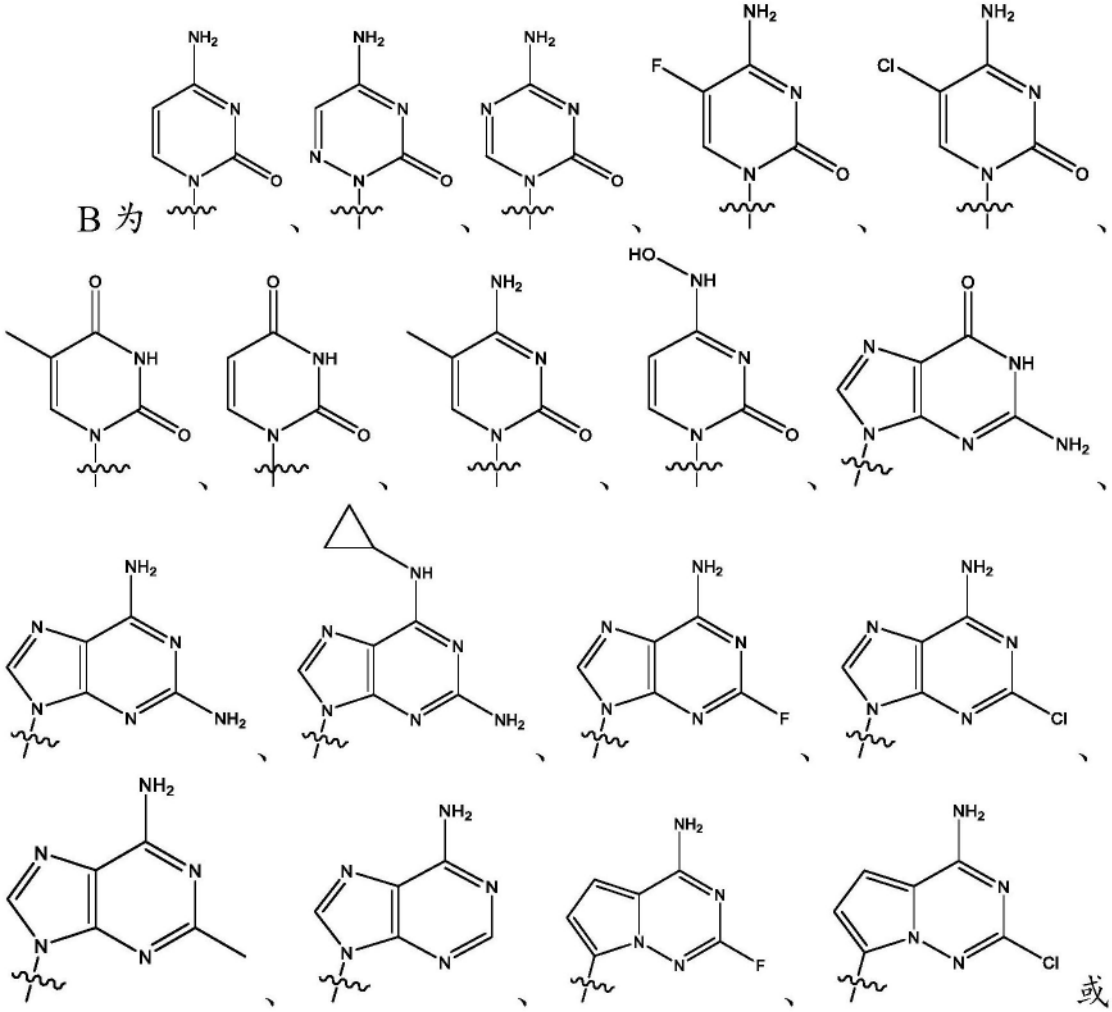
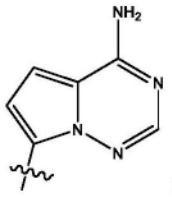
[0095] I.示例性化合物的描述

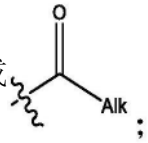
[0096] 在第一实施方案中,本公开提供了式I化合物:

[0097] 

(I)

[0098] 或其药学上可接受的盐,其中

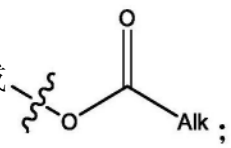
[0099] B为  或  ；

[0100] R^1为-H或  ；

[0101] Alk每次出现时独立地为C_2-C_6脂族基；

[0102] R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、环丙基、-CN、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl；

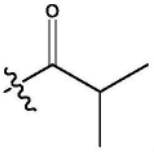
[0103] R^3为-H；

[0104] R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或  ；

[0105] R^5为-H或-F；并且

[0106] R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH。

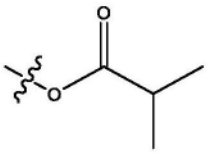
[0107] 在第二实施方案中,并入式I的R^1和R^4的选项中的Alk在每次出现时独立地为乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基或异丁基,其余变量如上文针对于式I所述。

[0108] 在第三实施方案中,式I中的R^1为-H或  并且其余变量如上文针对式I所述。

[0109] 在第四实施方案中,式I中的R^1为-H,并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

[0110] 在第五实施方案中,式I中的R^5为-H,并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

[0111] 在第六实施方案中,式I中的R^2不为-H,并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

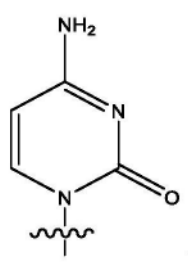
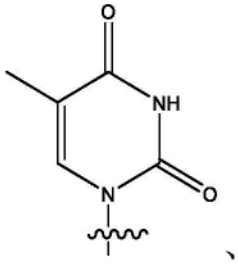
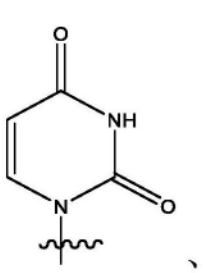
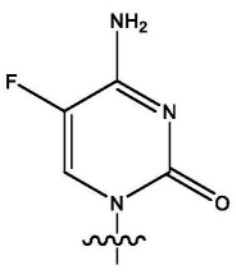
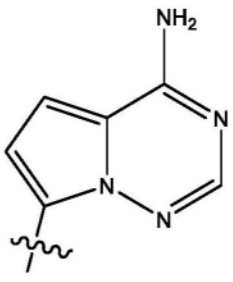
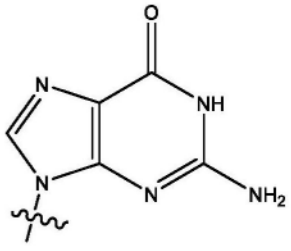
[0112] 在第七实施方案中,式I中的R^4为-OH或  并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

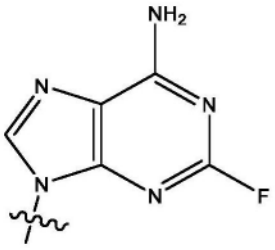
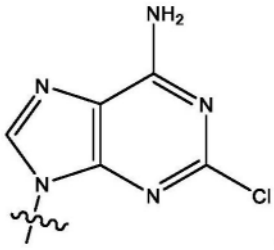
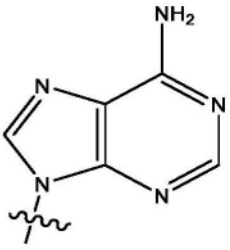
[0113] 在第八实施方案中,式I中的R^6为-H、-F、-CH_3、-CH_2CH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-CH=CH_2、-CH_2F或-CH_2Cl,并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

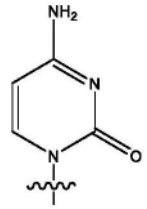
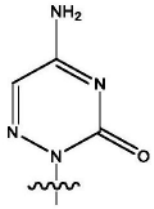
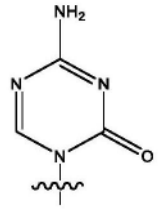
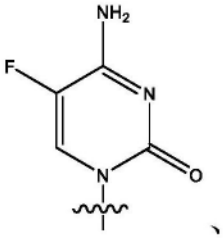
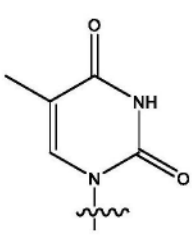
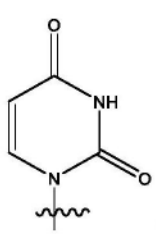
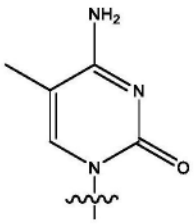
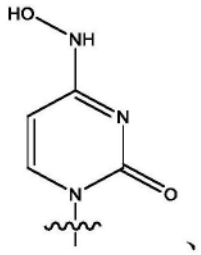
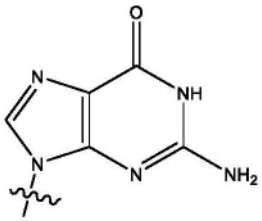
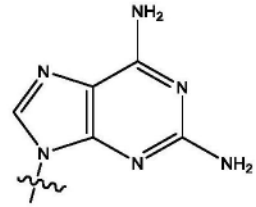
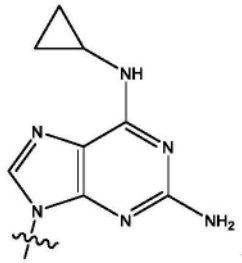
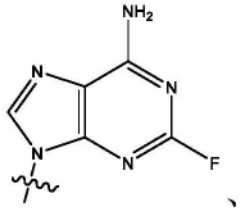
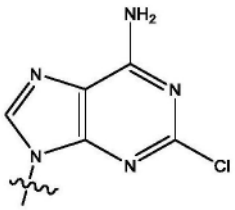
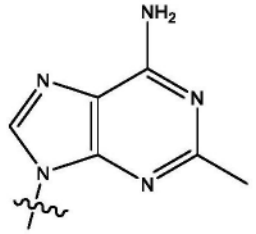
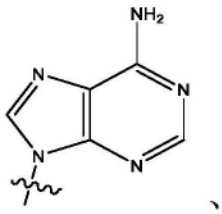
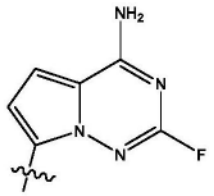
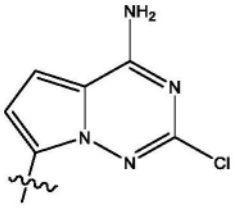
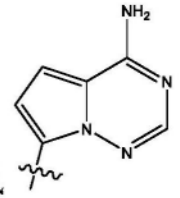
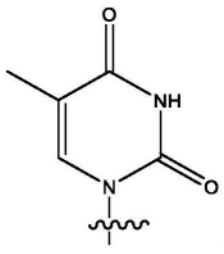
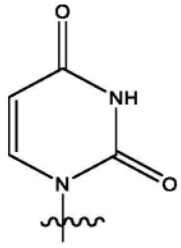
[0114] 在第九实施方案中,式I中的R^6为-H或-F,并且其余变量如针对式I或以上实施方案一至七中的任一项所述。

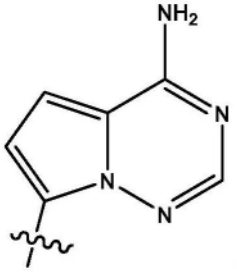
[0115] 在第十实施方案中,式I中的R^6为-H,并且其余变量如针对式I或以上实施方案一至七中的任一项所述。

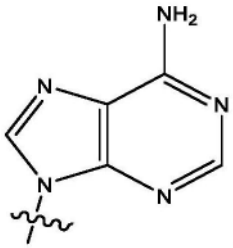
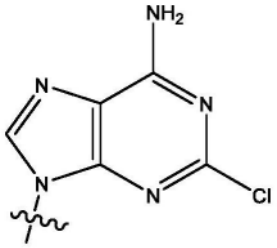
[0116] 在第十实施方案中,式I中的R^6为-F,并且其余变量如针对式I或以上实施方案一至七中的任一项所述。

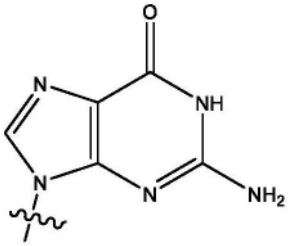
[0117] 在第十二实施方案中,式I中的B为  、  、  、  、  、  、

 、  或  ，并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

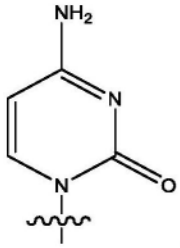
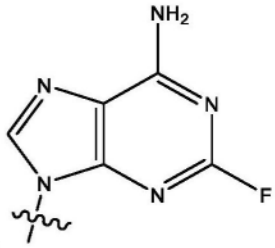
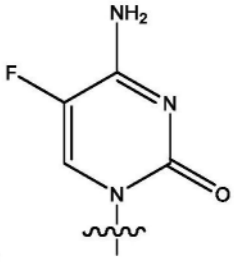
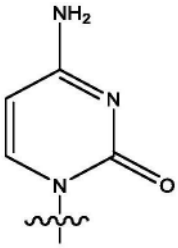
[0118] 在另一实施方案中，B为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。在此实施方案的一个方面中，B为  。在此实施方案的另一个方面中，B为  。在此实施方案的另一个方面中，B为

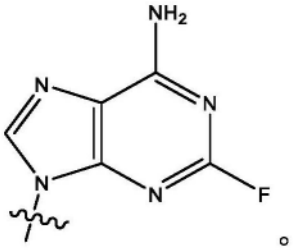


在此实施方案的又一方面中,B为  在此实施方案的另一个方面中,B为  在此实施方案的一个方面中,B为

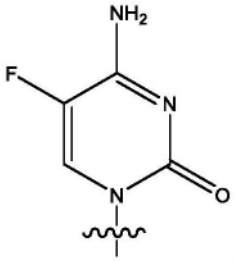


在第十二实施方案的任何这些方面中,式I的其余变量如上文针对任何所公开的实施方案所述。

[0119] 在第十三实施方案中,式I中的B为  、  、  或,并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。在此实施方案的一个方面中,B为  在此实施方案的另一个方面中,B为



在此实施方案的又一方面中,B为



在第十三实施方案的任何这些方面中,式I的其余变量如上文针对任何所公开的实施方案所述。

[0120] 在第十四实施方案中,式I的R^2为-CH_3、-CF_3、-N_3、-OCH_3、-CH_2Cl、-CH_2F、-CHF_2、-$CHCl_2$、-CHClF、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、环丙基或-C≡CH,并且其余变量如上文针对式I或任何前述实施方案所述。

[0121] 在第十五实施方案中,式I的R^2为-N_3、-CH_3、-CH_2Cl、-CH_2F、-CH=CH_2或-C≡CH,并且其余变量如上文针对式I或实施方案一至十三中的任一项所述。在此实施方案的一个方面中,R^2为-N_3。在此实施方案的另一个方面中,R^2为-CH=CH_2。在又一方面中,R^2为-CH_2F。在此实施方案的任何方面中,其余变量如上文针对式I或实施方案一至十三中的任一项所述。

[0122] 在第十六实施方案中,式I的R^2为-CH_2Cl、-CH_2F或-C≡CH,并且其余变量如上文针对式I或实施方案一至十三中的任一项所述。

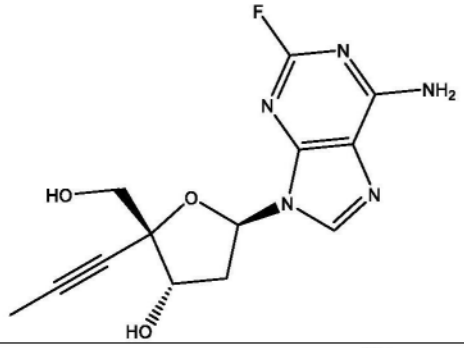
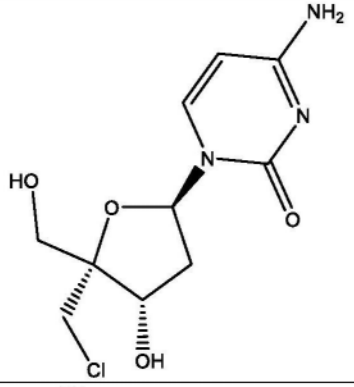
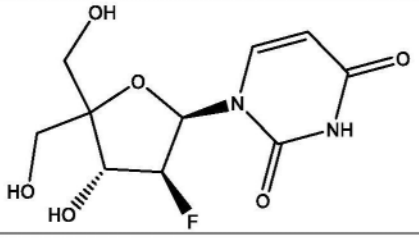
[0123] 在第十七实施方案中,式I的R^2为-CH_2Cl或-C≡CH,并且其余变量如上文针对式I或实施方案一至十三中的任一项所述。在此实施方案的一个方面中,R^2为-CH_2Cl。在此实施方案的另一个方面中,R^2为-C≡CH。在此实施方案的任何方面中,其余变量如上文针对式I或实施方案一至十三中的任一项所述。

[0124] 在第十八实施方案中,在式I化合物中,R^4为-OH,R^5为-H,并且R^6为-H,并且其余变量如上文实施方案一、二、三、四、十二、十三、十四、十五、十六和十七中的任一项中所述。在此实施方案的一个方面中,式I的R^2为-CH_2Cl,并且其余变量如上文第一至第四实施方案中所述。

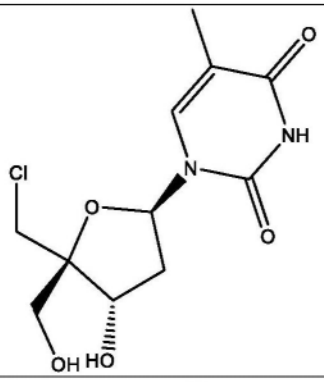
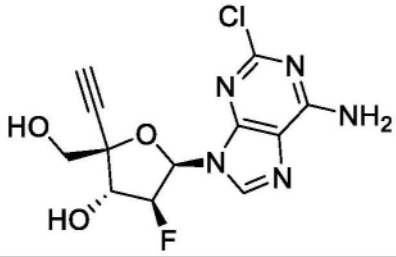
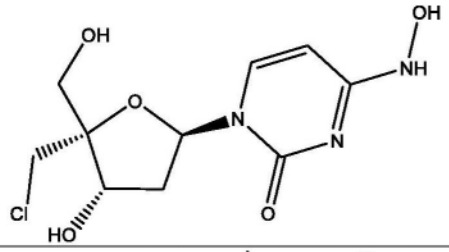
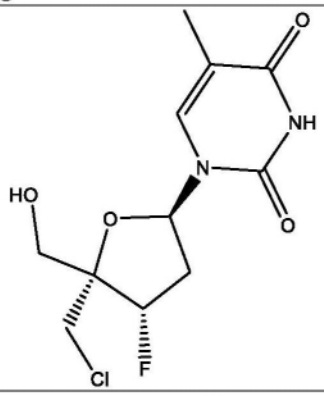
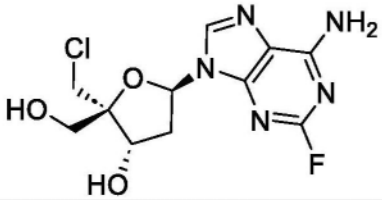
[0125] 在第十九实施方案中,式I化合物选自表1:

[0126] 表1.

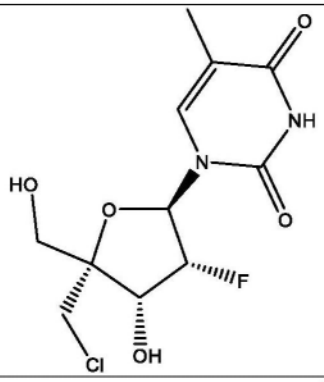
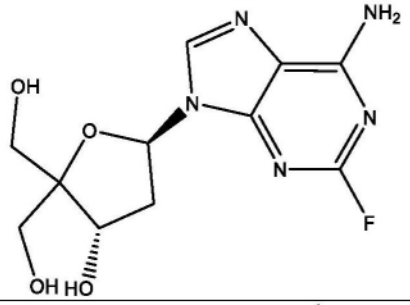
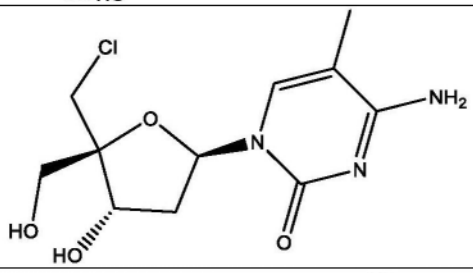
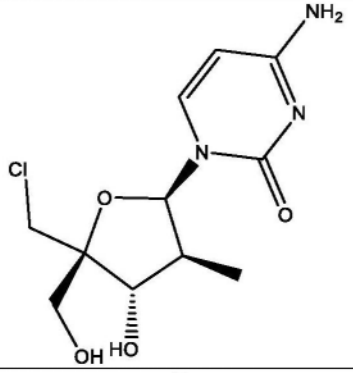
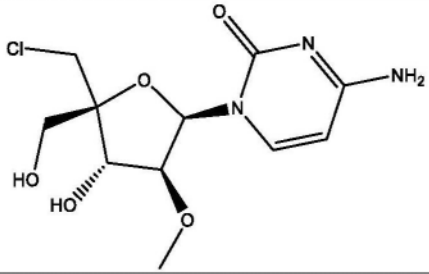
[0127]

化合物编号	结构	名称
1		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-3-醇
2		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
3		1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

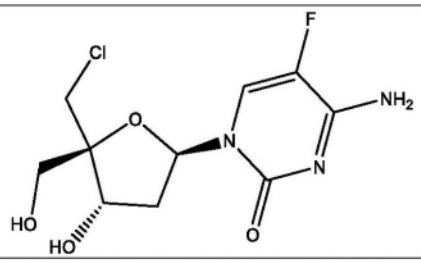
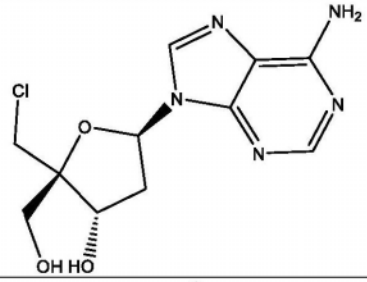
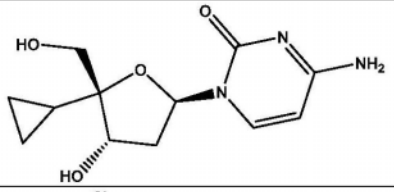
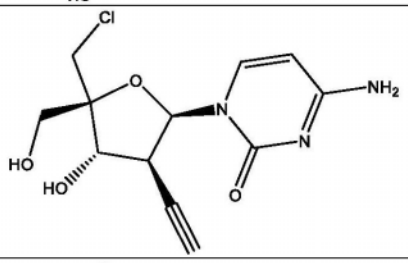
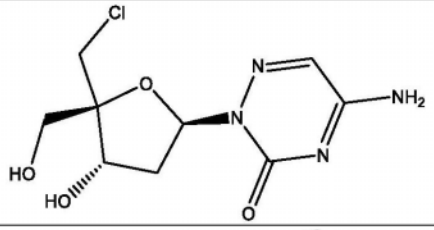
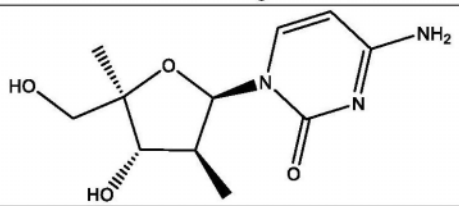
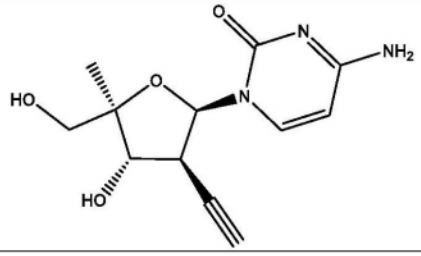
[0128]

化合物编号	结构	名称
4		1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
5		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
6		1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(羟基氨基)嘧啶-2(1H)-酮
7		1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
8		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇

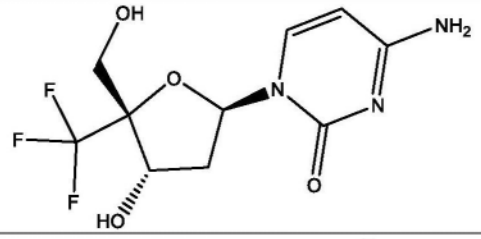
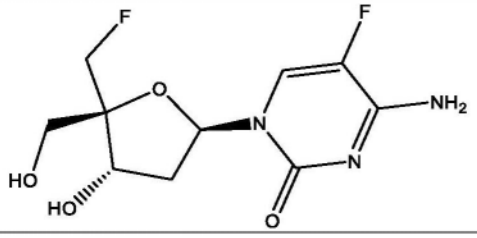
[0129]

化合物编号	结构	名称
9		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
10		((3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2,2-二基)二甲醇
11		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2(1H)-酮
12		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基 四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
13		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲氧基 四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0130]

化合物编号	结构	名称
14		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
15		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
16		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-环丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
17		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
18		5-氨基-2-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3(2H)-酮
19		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3,5-二甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
20		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0131]

化合物编号	结构	名称
21		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
22		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0132] 或其药学上可接受的盐。在一个方面中,式I化合物选自表1中的化合物。

[0133] 在第二十实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A或1-B中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为本文表1、1-A或1-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为本文表1或1-A中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为本文表1或1-A中的化合物。在某些实施方案中,化合物为以下表1-A中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为以下表1-A中的化合物。在某些实施方案中,化合物为以下表1-B中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为以下表1-B中的化合物。

[0134] 在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为以下表1-C中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为以下表1-C中的化合物。

[0135] 在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式II、式III或式IV的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物,其中所述化合物为式II、式III或式IV的化合物。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物,其中所述化合物为式II的化合物。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式III的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物,其中所述化合物为式III的化合物。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式IV的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物,其中所述化合物为式IV的化合物。

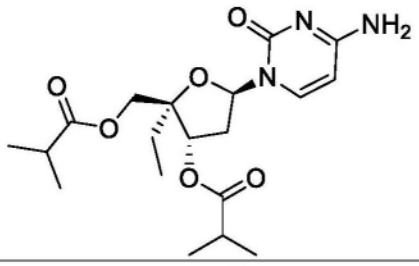
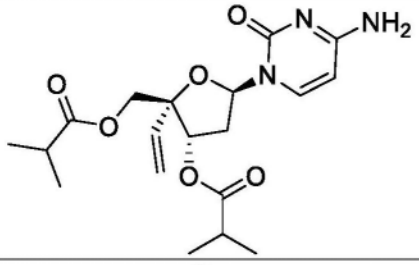
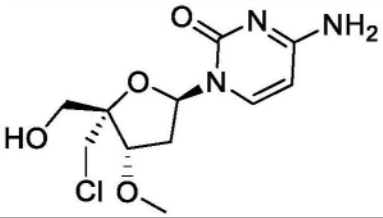
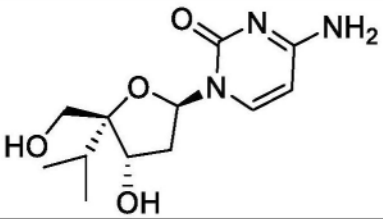
[0136] 在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B或1-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为以下表1-C中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,

化合物为以下表1-C中的化合物。

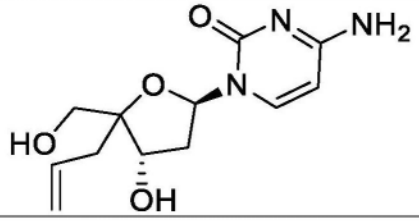
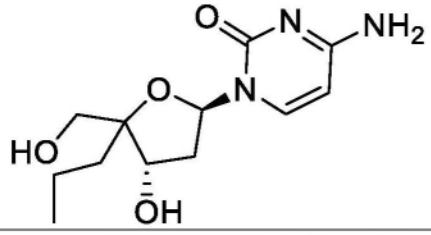
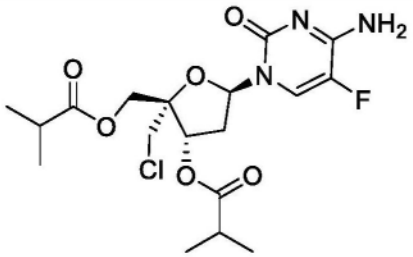
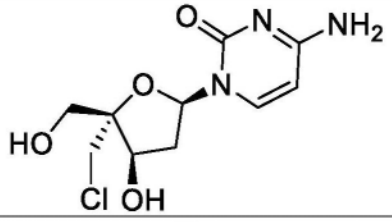
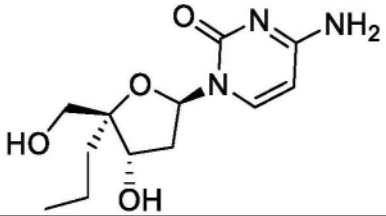
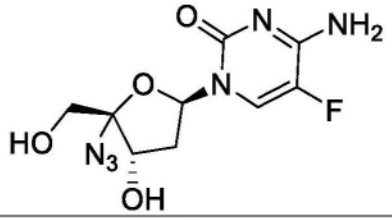
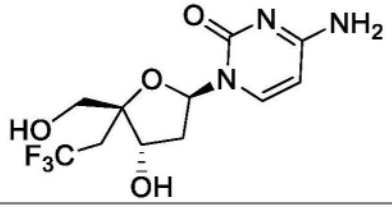
[0137] 在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式II、式III或式IV的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物,其中所述化合物为式II、式III或式IV的化合物。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式II的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物,其中所述化合物为式II的化合物。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式III的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物,其中所述化合物为式III的化合物。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为式IV的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本公开提供了本文表1、1-A、1-B、1-C或1-D中的化合物,其中所述化合物为式IV的化合物。

[0138] 表1-A.

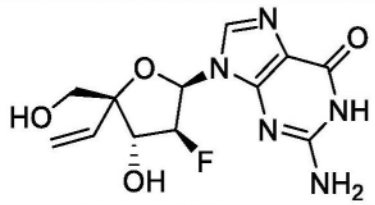
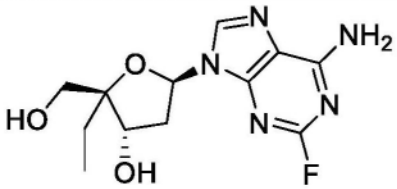
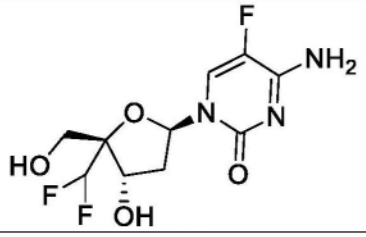
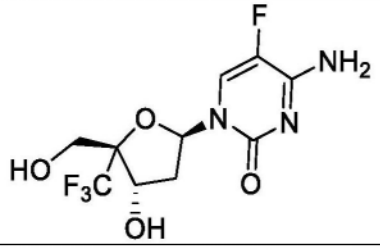
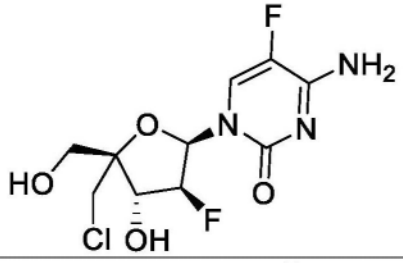
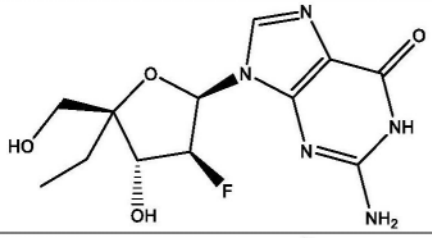
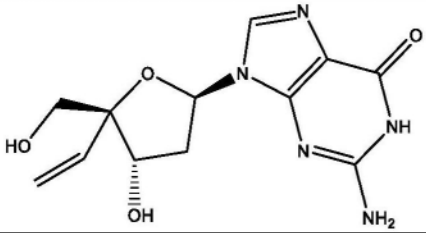
[0139]

化合物编号	结构	名称
52		异丁酸(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-乙基-2-((异丁酰氧基)-甲基)四氢-呋喃-3-酯
53		异丁酸(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-酯
54		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
55		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-异丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

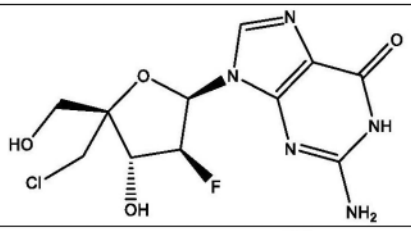
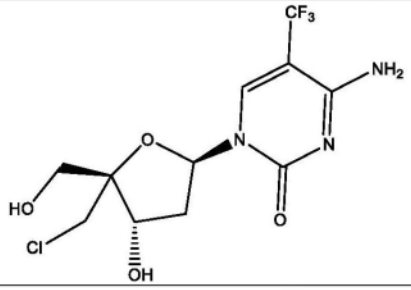
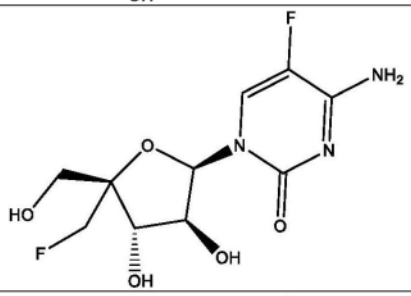
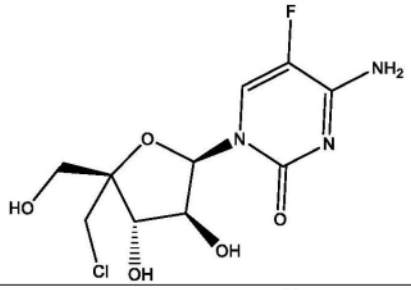
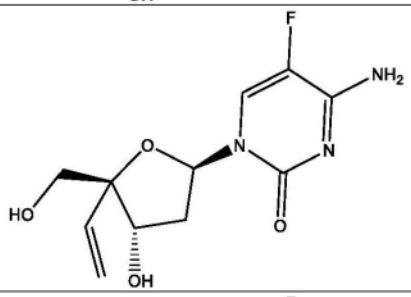
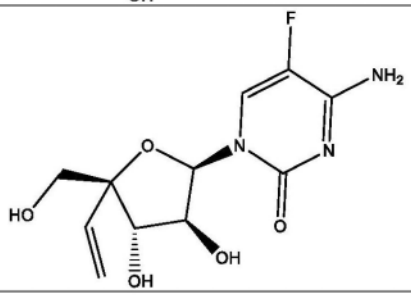
[0140]

化合物编号	结构	名称
56		1-((2R,4S)-5-烯丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-氨基嘧啶-2(1H)-酮
57		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮 4-氨基-1-((2R,4S)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
58		异丁酸(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)-甲基)四氢呋喃-3-酯
59		4-氨基-1-((2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
60		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
61		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-迭氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
62		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

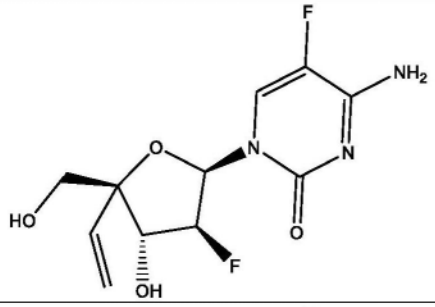
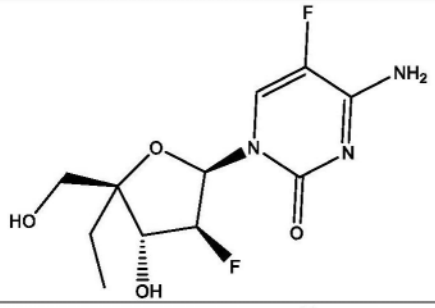
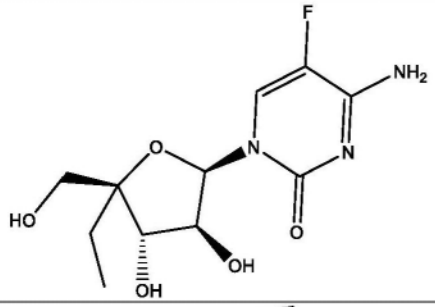
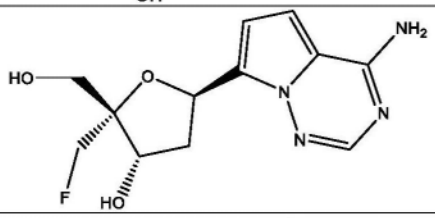
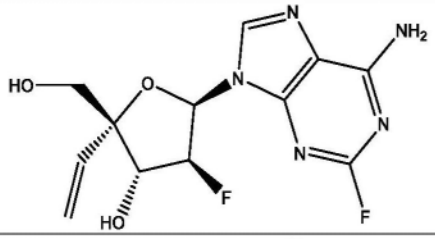
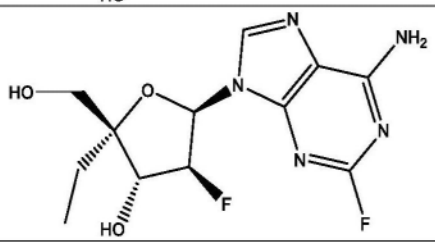
[0141]

化合物编号	结构	名称
63		2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
64		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
65		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(二氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
66		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
67		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
68		2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
69		2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮

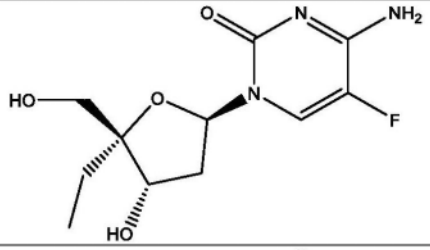
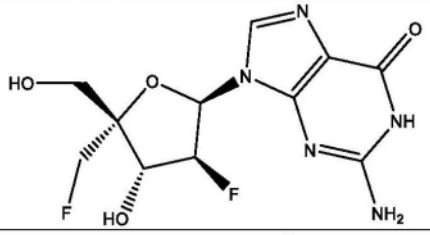
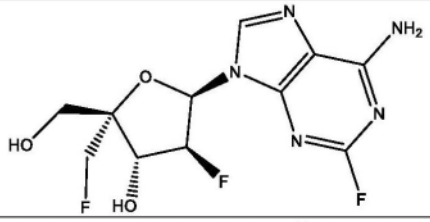
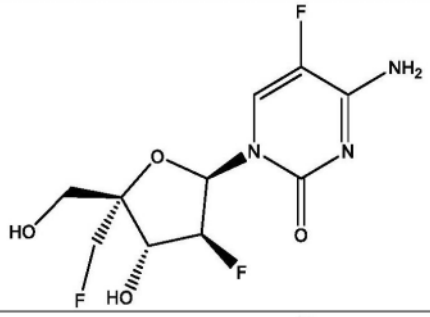
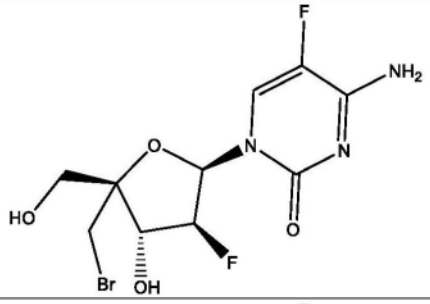
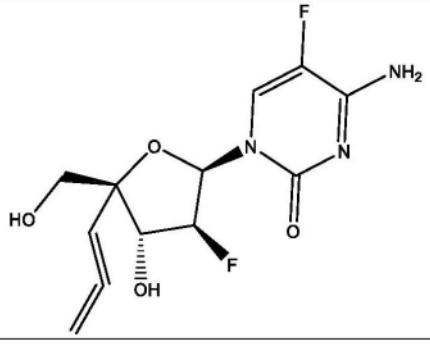
[0142]

化合物编号	结构	名称
70		2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
71		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)-嘧啶-2(1H)-酮
72		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氟甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
73		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
74		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
75		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮

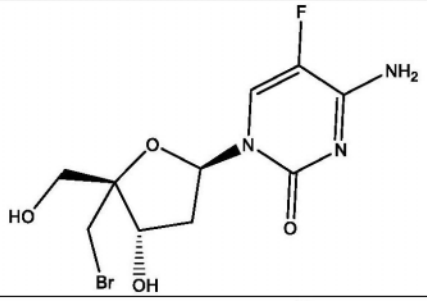
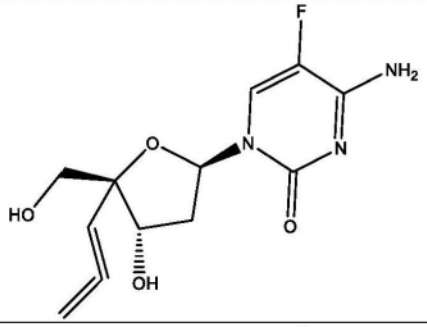
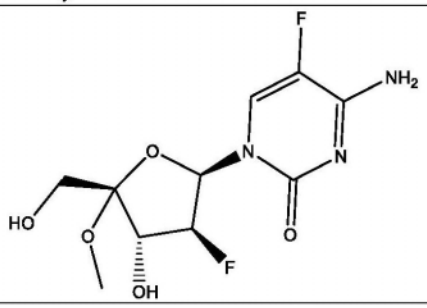
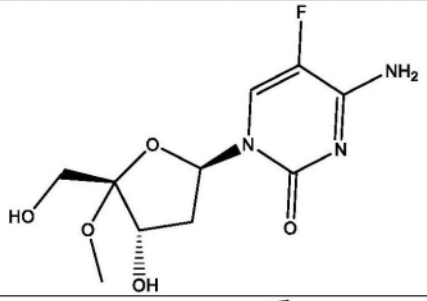
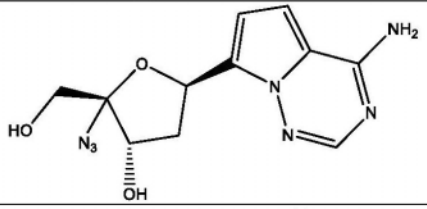
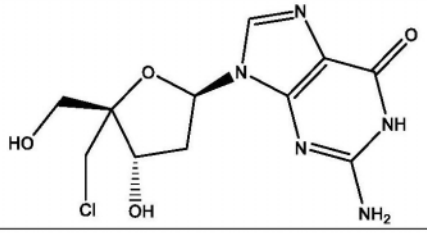
[0143]

化合物编号	结构	名称
76		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
77		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
78		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
79		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3-醇
80		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇
81		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3-醇

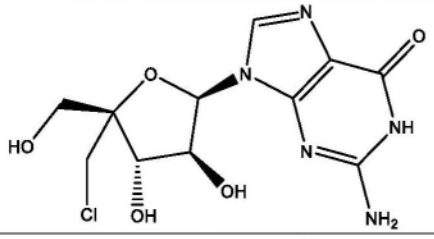
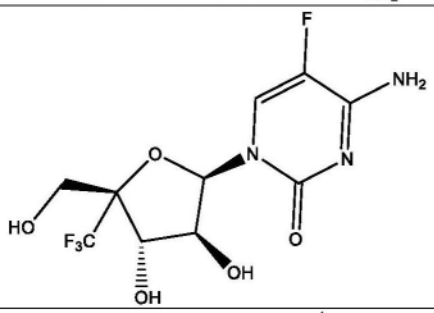
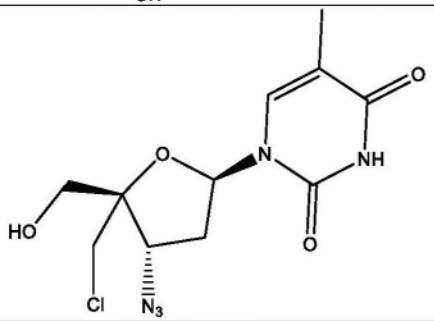
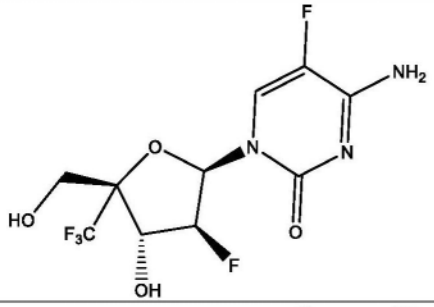
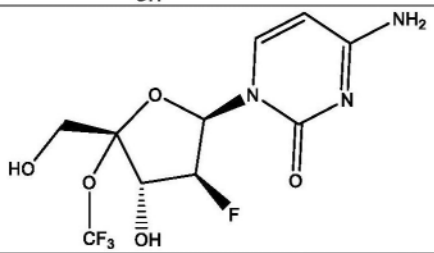
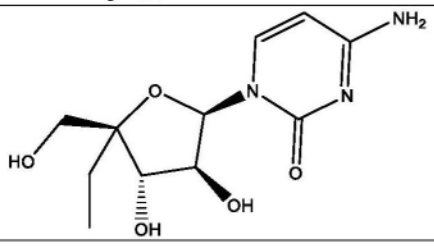
[0144]

化合物编号	结构	名称
82		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
83		2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
84		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
85		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
86		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
87		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(丙-1,2-二烯-1-基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

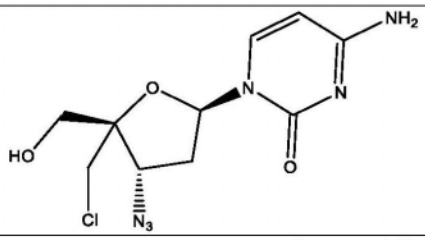
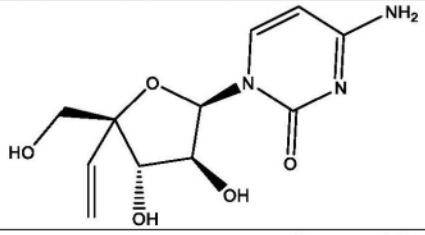
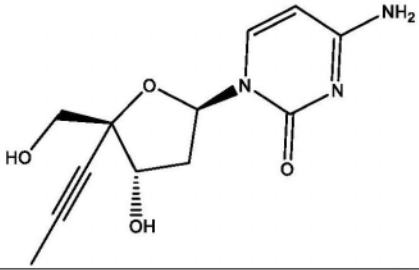
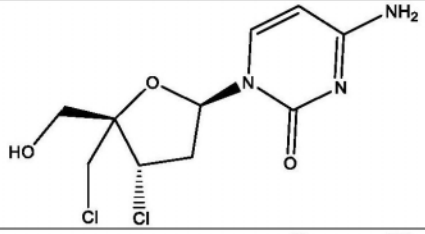
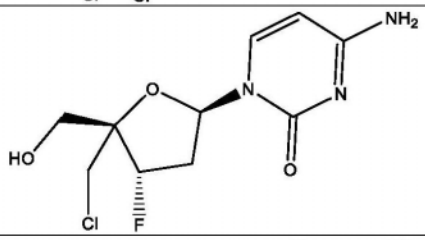
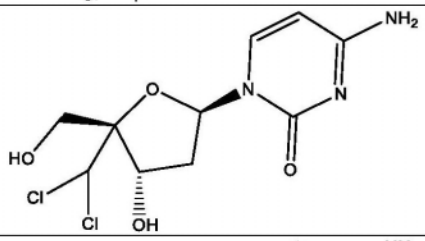
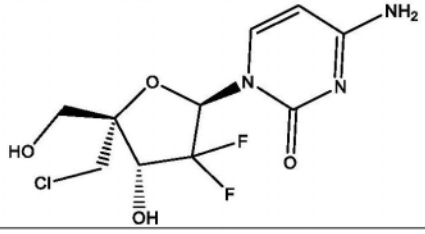
[0145]

化合物编号	结构	名称
88		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(溴甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
89		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(丙-1,2-二烯-1-基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
90		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
91		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
92		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-叠氮基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
93		2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮

[0146]

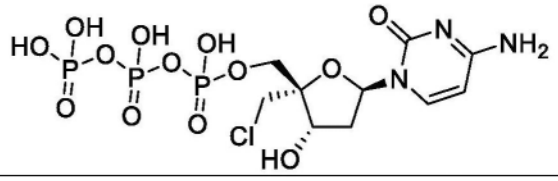
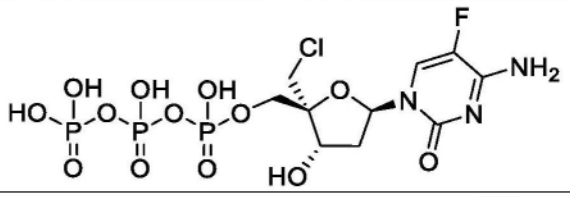
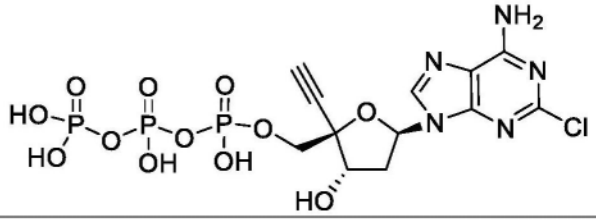
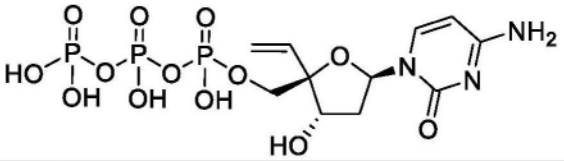
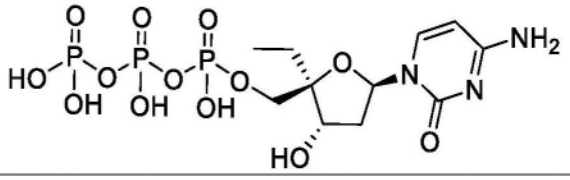
化合物编号	结构	名称
94		2-氨基-9-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
95		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
96		1-((2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
97		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
98		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
99		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0147]

化合物编号	结构	名称
100		4-氨基-1-((2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
101		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
102		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
103		4-氨基-1-((2R,4S,5S)-4-氯基-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
104		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
105		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(二氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
119		4-氨基-1-((2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3,3-二氟基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

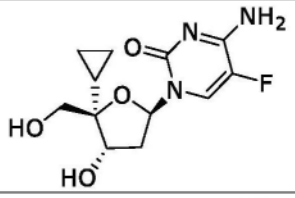
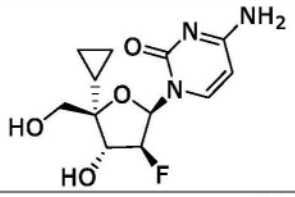
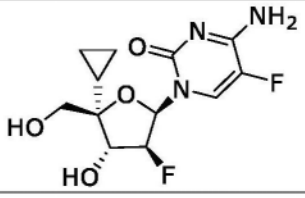
[0148] 表1-B.

[0149]

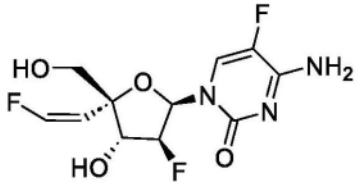
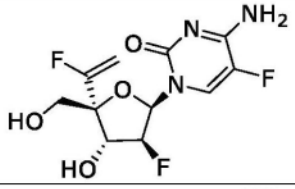
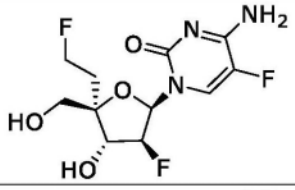
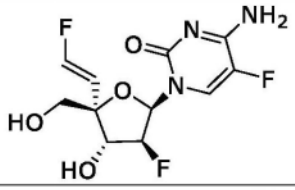
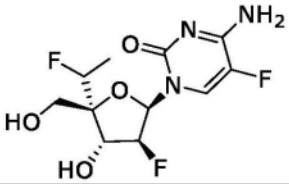
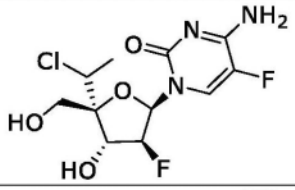
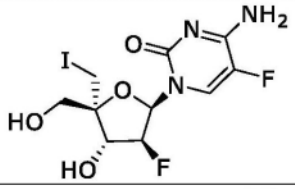
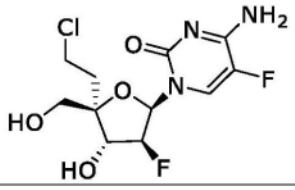
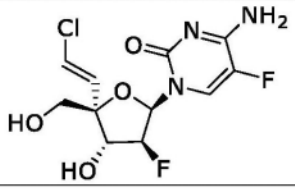
化合物	结构
2-TP	
14-TP	
25-TP	
43-TP	
44-TP	

[0150] 表1-C.

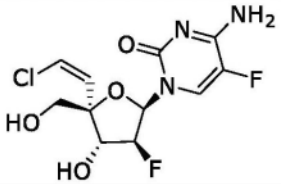
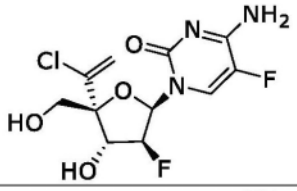
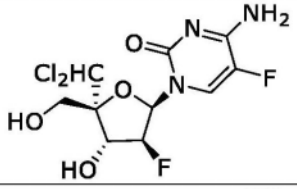
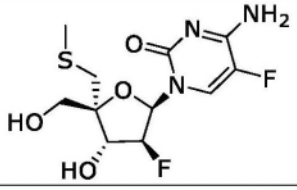
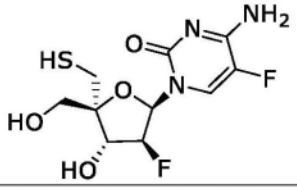
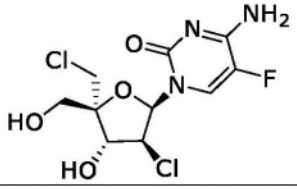
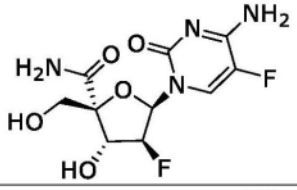
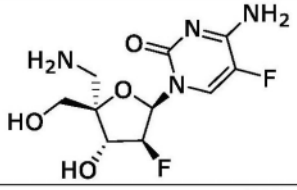
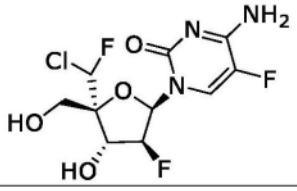
[0151]

化合物	结构
120	
121	
122	

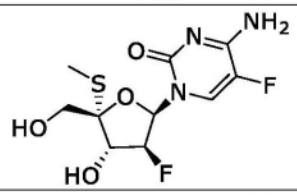
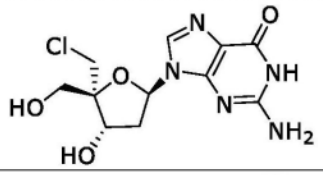
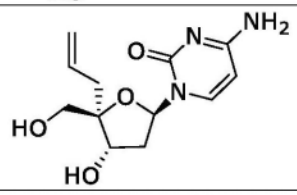
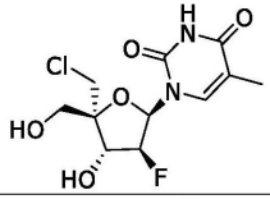
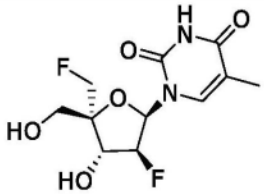
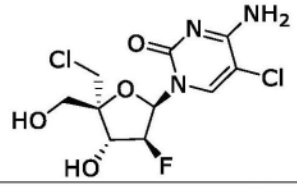
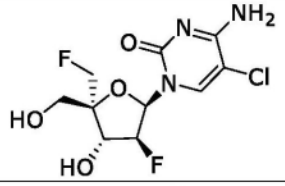
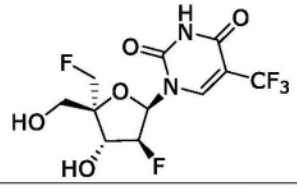
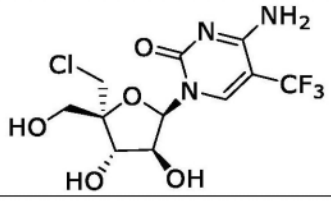
[0152]

化合物	结构
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	
131	

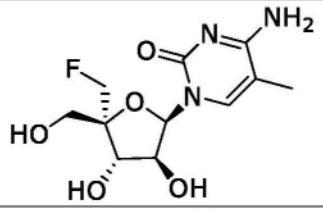
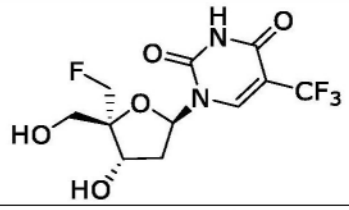
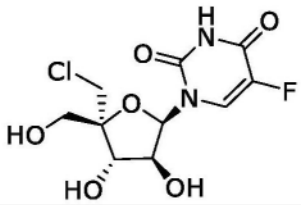
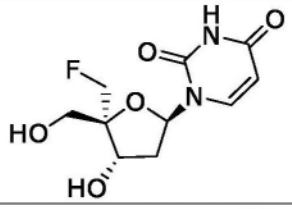
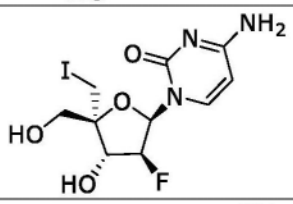
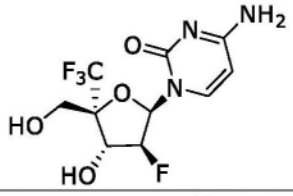
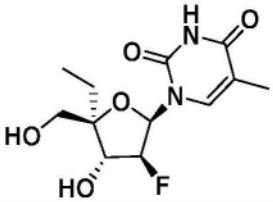
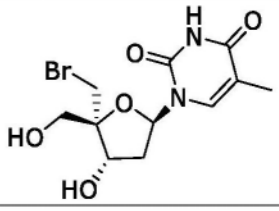
[0153]

化合物	结构
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	
140	

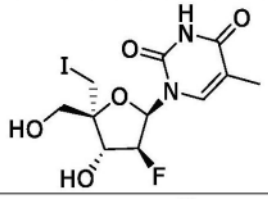
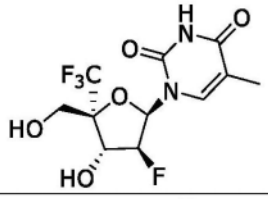
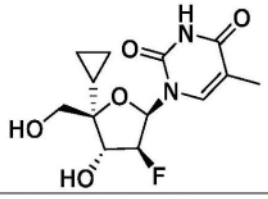
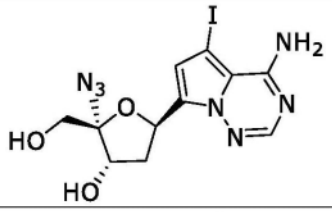
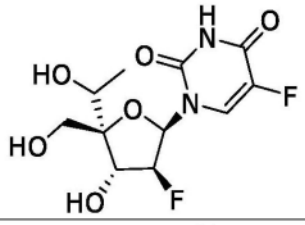
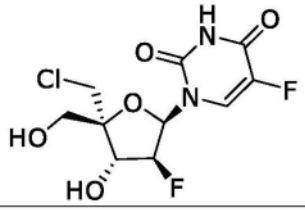
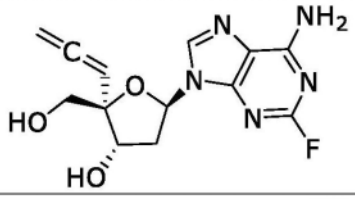
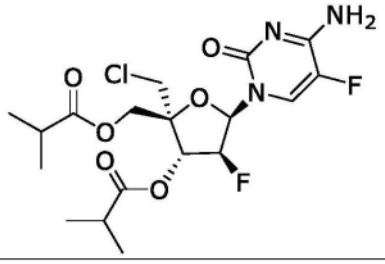
[0154]

化合物	结构
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	

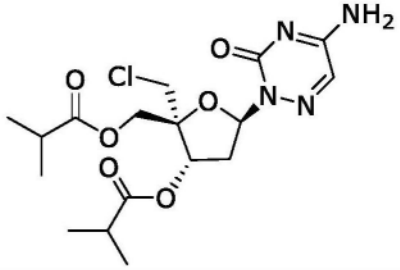
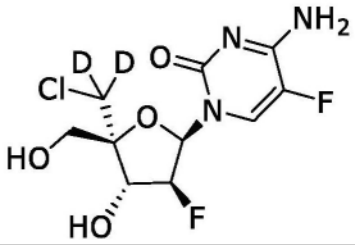
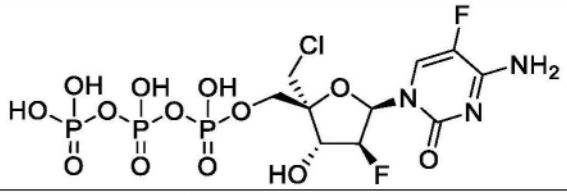
[0155]

化合物	结构
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

[0156]

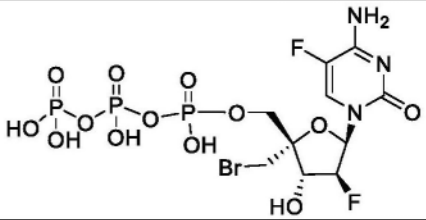
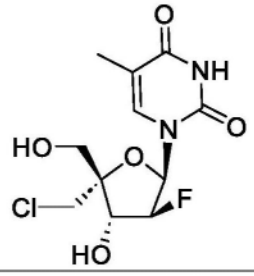
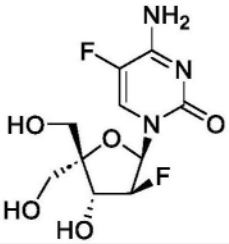
化合物	结构
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
173	

[0157]

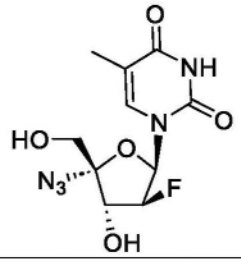
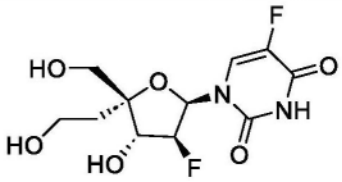
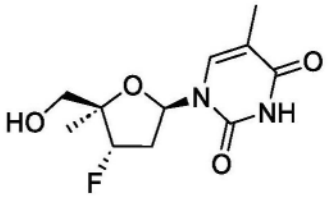
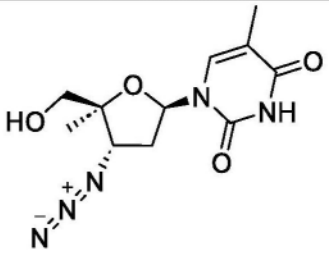
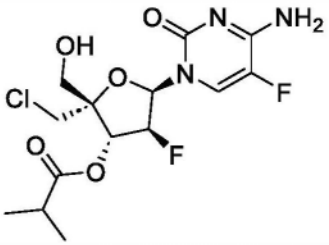
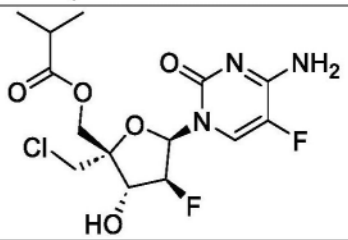
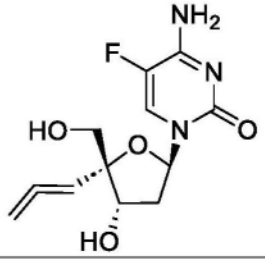
化合物	结构
174	
175	
67-TP	

[0158] 表1-D.

[0159]

化合物编号	结构
86-TP	
176	
177	

[0160]

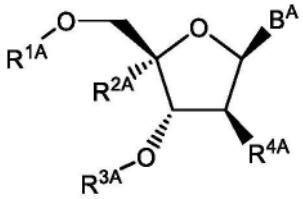
化合物编号	结构
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

[0161] 第二十二实施方案是一种药物组合物,其包含如以上任何实施方案中所述的根据式I的化合物或其药学上可接受的盐,以及载剂、赋形剂和/或媒介物。另一个实施方案是一

种药物组合物,其包含如以上任何实施方案中所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及载剂、赋形剂和/或媒介物。另一个实施方案是一种药物组合物,其包含如本文任何实施方案中所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及载剂、赋形剂和/或媒介物。

[0162] 任何以上实施方案的一个方面将表2的化合物从式I的化合物中排除。任何以上实施方案的另一个方面将表2、2-A和2-B的化合物从式I的化合物中排除。

[0163] 本发明在本文中进一步提供了一种根据式I-A的化合物:

[0164] 

(I-A)

[0165] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0166] R^{1A}为-C(O)R^{5A}、氢或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)$_2$;

[0167] R^{2A}为(i)卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)-N_3;

[0168] R^{3A}为-C(O)R^{5A}或氢;

[0169] R^{4A}为卤基、氢或-OH;

[0170] R^{5A}每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代;

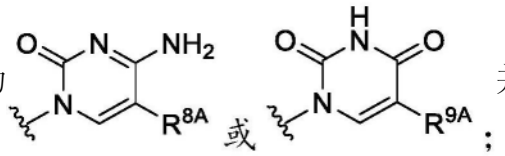
[0171] R^{6A}为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

[0172] R^{7A}每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC(CH_3)$_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)芴基;

[0173] R^{8A}为氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

[0174] R^{9A}为卤基、-CH_3或-CF_3;

[0175] R^{10A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;

[0176] B^A为  并且

[0177] m为0、1或2;

[0178] 条件是如果R^{4A}为氢,则R^{1A}和R^{3A}中的至少一个为-C(O)R^{5A};并且

[0179] 条件是如果R^{3A}为氢,R^{4A}为卤基或-OH,并且R^{1A}为氢或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)$_2$,则R^{8A}为卤基、-CH_3或-CF_3。

[0180] 如上一般所述,R^{1A}为-C(O)R^{5A}、氢或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)$_2$。在某些实施方案中,R^{1A}为氢或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)$_2$。在某些实施方案中,R^{1A}为-C(O)R^{5A}或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)$_2$。在某些实施方案中,R^{1A}为-C(O)R^{5A}或氢。在某些实施方案中,R^{1A}为-C(O)R^{5A}。在某些实施方案中,R^{1A}为氢。在某些实施方案中,R^{1A}为P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)(OH)$_2$。在某些实施方案中,R^{1A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0181] 如上一般所述,R^{2A}为(i)卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)-N_3。在某些实施方案中,R^{2A}为卤代甲基。在某些实施方案中,R^{2A}为C_{1-3}脂族基。在某些实施方案中,R^{2A}为环丙基。在某些实施方案中,R^{2A}为卤代甲基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^{2A}为C_{1-3}脂族基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^{2A}为环丙基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^{2A}为-N_3。在某些实施方案中,R^{2A}为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。

[0182] 在某些实施方案中,R^{2A}为-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2Cl。在某些实施方案中,R^{2A}为-CH_2F。在某些实施方案中,R^{2A}为-CD_2F、-CD_2Br或-CD_2Cl。在某些实施方案中,R^{2A}为-CD_2F。在某些实施方案中,R^{2A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0183] 如上一般所述,R^{3A}为-C(O)R^{5A}或氢。在某些实施方案中,R^{3A}为-C(O)R^{5A}。在某些实施方案中,R^{3A}为氢。在某些实施方案中,R^{3A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0184] 如上一般所述,R^{4A}为卤基、氢或-OH。在某些实施方案中,R^{4A}为卤基。在某些实施方案中,R^{4A}为氟基。在某些实施方案中,R^{4A}为氢。在某些实施方案中,R^{4A}为-OH。在某些实施方案中,R^{1A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0185] 如上一般所述,R^{5A}每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^{5A}每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$、苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^{5A}每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中,R^{5A}每次出现时独立地表示C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^{5A}每次出现时独立地表示-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$。在某些实施方案中,R^{5A}每次出现时独立地表示苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^{5A}每次出现时独立地表示-CH_2-苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^{5A}为氢。在某些实施方案中,R^{5A}为C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中,R^{5A}为C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^{5A}为-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$。在某些实施方案中,R^{5A}为苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^{5A}为-CH_2-苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^{5A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0186] 如上一般所述,R^{6A}为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代。在某些实施方案中,R^{6A}为C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代。在某些实施方案中,R^{6A}为氢。在某些实施方案中,R^{6A}为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{6A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

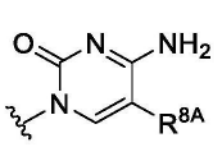
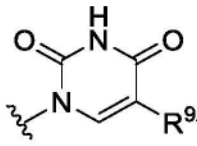
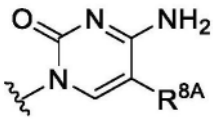
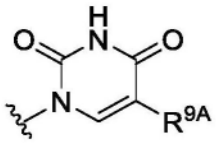
[0187] 如上一般所述,R^{7A}每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC(CH_3)$_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)-劳基。在某些实施方案中,R^{7A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{7A}为氢。在某些实施方案中,R^{7A}为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{7A}为-C(O)CH_3。在某些实施方案中,R^{7A}为-C(O)O(CH_2)苯基。在某些实施方案中,R^{7A}为-C(O)O(CH_2)劳基。在某些实施方案中,R^{7A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC(CH_3)$_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)劳基。在某些实施方案中,R^{7A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0188] 如上一般所述,R^{8A}为氢、卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^{8A}为氢、卤基、-CH_3

或-CF_3。在某些实施方案中,R^{8A}为卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^{8A}为氢,-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^{8A}为氢、卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^{8A}为氢、卤基或-CH_3。在某些实施方案中,R^{8A}为氢。在某些实施方案中,R^{8A}为卤基。在某些实施方案中,R^{8A}为氟基。在某些实施方案中,R^{8A}为-CH_3。在某些实施方案中,R^{8A}为-CF_3。在某些实施方案中,R^{8A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

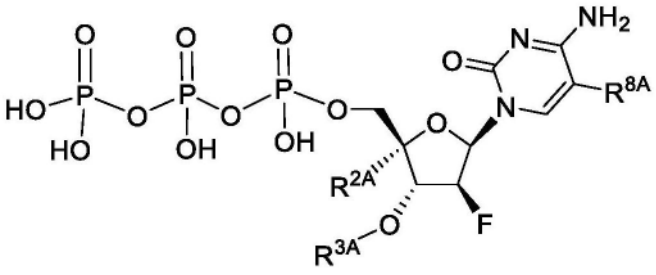
[0189] 如上一般所述,R^{9A}为卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^{9A}为卤基。在某些实施方案中,R^{9A}为-CH_3。在某些实施方案中,R^{9A}为-CF_3。在某些实施方案中,R^{9A}为F、Br或Cl。在某些实施方案中,R^{9A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0190] 如上一般所述,R^{10A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基。在某些实施方案中,R^{10A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{10A}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷氧基。在某些实施方案中,R^{10A}每次出现时独立地表示C_{1-6}卤代烷基。在某些实施方案中,R^{10A}每次出现时独立地表示卤基。在某些实施方案中,R^{10A}为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基。在某些实施方案中,R^{10A}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

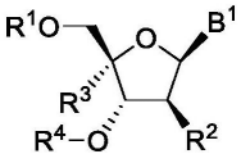
[0191] 如上一般所述,B^A为  或  。在某些实施方案中,B^A为  。在某些实施方案中,B^A为  。在某些实施方案中,B^A选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0192] 如上一般定义,m为0、1或2。在某些实施方案中,m为0。在某些实施方案中,m为1。在某些实施方案中,m为2。在某些实施方案中,m为1或2。在某些实施方案中,m为0或2。在某些实施方案中,m为0或2。在某些实施方案中,m选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中描述的那些。

[0193] 在某些实施方案中,式II化合物具有下式或其药学上可接受的盐:

[0194]  。

[0195] 本公开的另一个方面提供了一种由式II表示的化合物:

[0196] 

(II)

[0197] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0198] R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5或氢;条件是R^1和R^4中的至少一个为-C(O)R^5;

[0199] R^2为卤基、氢或-OH;

[0200] R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

[0201] R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代;

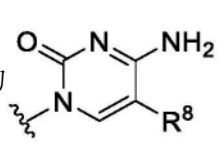
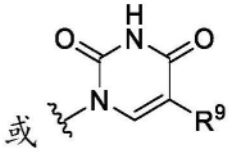
[0202] R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

[0203] R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC(CH_3)$_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)芴基;

[0204] R^8为氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

[0205] R^9为卤基、-CH_3或-CF_3;

[0206] R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;

[0207] B^1为  或  ;并且

[0208] m为0、1或2。

[0209] 以上式II中变量的定义涵盖多个化学基团。本申请考虑如下实施方案,其中例如,i)变量的定义选自上述那些化学基团的单个化学基团,ii)变量的定义选自上述那些化学基团的两个或更多个化学基团的集合,以及iii)化合物由变量的组合定义,其中变量由(i)或(ii)定义。

[0210] 在某些实施方案中,化合物为式II的化合物。

[0211] 如上一般所定义,R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5或氢;限制条件是R^1和R^4中的至少一个为-C(O)R^5。

[0212] 在一些实施方案中,R^1为-C(O)R^5,并且R^4为氢。在一些实施方案中,R^1为氢,并且R^4为C(O)R^5。在一些实施方案中,R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5。在一些实施方案中,R^1和R^4为-C(O)R^5。

[0213] 如上一般所定义,R^2为卤基、氢或-OH。在某些实施方案中,R^2为氟基、氢或-OH。在一些实施方案中,R^2为卤基或氢。在一些实施方案中,R^2为氟基或氢。在一些实施方案中,R^2为氢或-OH。在一些实施方案中,R^2为卤基或-OH。在一些实施方案中,R^2为氟基或-OH。

[0214] 在一些实施方案中,R^2为卤基。在某些实施方案中,R^2为氟基。在一些实施方案中,R^2为氢。在一些实施方案中,R^2为-OH。

[0215] 如上一般所定义,R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^3为卤代甲基或C_{1-3}脂族基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。

[0216] 在某些实施方案中,R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在某些实施方案中,R^3为卤代甲基或C_{1-3}脂族基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。

[0217] 在某些实施方案中,R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基。在一些实施方案中,R^3为卤代甲基或C_{1-3}脂族基。在一些实施方案中,R^3为卤代甲基或环丙基。在一些实施方案中,R^3为C_{1-3}脂族基或环丙基。在一些实施方案中,R^3为乙基或环丙基。

[0218] 在一些实施方案中,R^3为卤代甲基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^3为卤代甲基。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CHF_2或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I。

[0219] 在一些实施方案中,R^3为-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F、-CHF_2或-CF_3。

[0220] 在一些实施方案中,R^3为-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl或-CH_2F。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F或-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl或-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F或-CHF_2。在一些实施方案中,R^3为-CHF_2或-CF_3。

[0221] 在一些实施方案中,R^3为-CH_2Cl。在一些实施方案中,R^3为-CH_2F。在一些实施方案中,R^3为-CH_2Br。在一些实施方案中,R^3为-CH_2I。在一些实施方案中,R^3为-CHF_2。在一些实施方案中,R^3为-CF_3。

[0222] 在一些实施方案中,R^3为卤代甲基,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^3为-CD_2Cl、-CD_2F、-CD_2Br、-CD_2I或-CDF_2。在一些实施方案中,R^3为-CD_2Cl或-CD_2F。在一些实施方案中,R^3为-CD_2Cl。在一些实施方案中,R^3为-CD_2F。在一些实施方案中,R^3为-CD_2Br。在一些实施方案中,R^3为-CD_2I。在一些实施方案中,R^3为-CDF_2。

[0223] 在一些实施方案中,R^3为C_{1-3}脂族基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^3为C_{1-3}脂族基,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^3为C_{1-3}脂族基。在一些实施方案中,R^3为C_{2-3}脂族基。在一些实施方案中,R^3为C_{1-2}脂族基。在一些实施方案中,R^3为C_{1-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为C_{2-3}烷基。在一些实施方案中,R^3为C_{1-2}烷基。在一些实施方案中,R^3为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^3为-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^3为-C(H)=CH_2。在一些实施方案中,R^3为-C(H)=C=CH_2。

[0224] 在一些实施方案中,R^3为环丙基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^3为环丙基,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^3为环丙基。

[0225] 如上一般所定义,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代。

[0226] 在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、苯基

或氢;其中所述苯基被m次出现的R^{10}取代。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基或氢。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$或被m次出现的R^{10}取代的苯基。

[0227] 在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、苯基或氢;其中所述苯基被m次出现的R^{10}取代。在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基或氢。在某些实施方案中,R^5为-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代。在某些实施方案中,R^5为苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代。在某些实施方案中,R^5为-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$或被m次出现的R^{10}取代的苯基。

[0228] 在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基或C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-8}脂族基或C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{10-20}脂族基或C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}烷基或C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-8}烷基或C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{10-20}烷基或C_{10-20}卤代烷基。

[0229] 在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}脂族基或C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-8}脂族基或C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{10-20}脂族基或C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}烷基或C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-8}烷基或C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{10-20}烷基或C_{10-20}卤代烷基。

[0230] 在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-8}脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{10-20}脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}烷基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-8}烷基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{10-20}烷基。

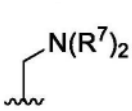
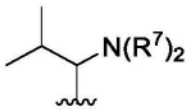
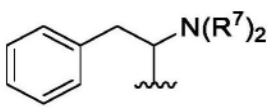
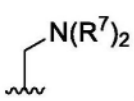
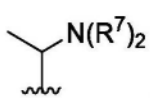
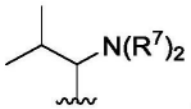
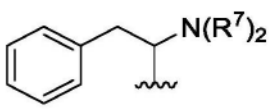
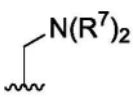
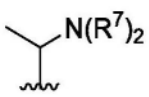
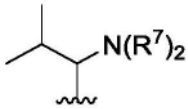
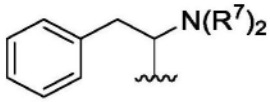
[0231] 在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-8}脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{10-20}脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-8}烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-5}烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{10-20}烷基。

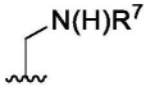
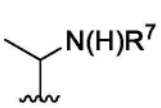
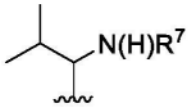
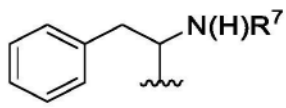
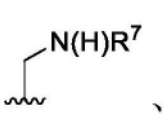
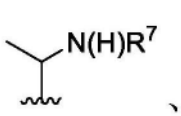
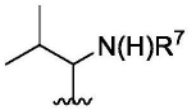
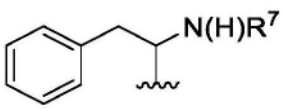
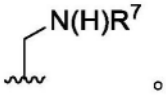
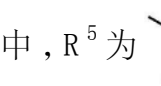
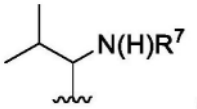
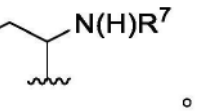
[0232] 在一些实施方案中,R^5为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH(CH_3)$_2$、-C(H)=CH_2、-CH_2C(H)=CH_2、-C≡CH、-(CH_2)$_3$$CH_3$、-($CH_2$)$_3$C(H)=$CH_2$、-($CH_2$)$_6$C(H)=$CH_2$、-($CH_2$)$_3$C≡CH、-($CH_2$)$_6$C≡CH或环丙基。在一些实施方案中,$R^5$为-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-CH($CH_3$)$_2$、-C(H)=$CH_2$、-$CH_2$C(H)=$CH_2$或-C≡CH。在一些实施方案中,$R^5$为-$CH_3$、-$CH_2CH_3$或-CH($CH_3$)$_2$。在一些实施方案中,$R^5$为-C(H)=$CH_2$、-$CH_2$C(H)=$CH_2$或-C≡CH。在一些实施方案中,$R^5$为-$CH_3$。在一些实施方案中,$R^5$为-$CH_2CH_3$。在一些实施方案中,$R^3$为-CH($CH_3$)$_2$。在一些实施方案中,$R^5$为-C(H)=$CH_2$。在一些实施方案中,$R^5$为-$CH_2$C(H)=$CH_2$。在一些实施方案中,$R^5$为-C≡CH。在一些实施方案中,$R^5$为-($CH_2$)$_3$$CH_3$。在一些实施方案中,$R^5$为-($CH_2$)$_3$C(H)=$CH_2$。在一些实施方案中,$R^5$为-($CH_2$)$_6$C(H)=$CH_2$。在一些实施方案中,$R^5$为-($CH_2$)$_3$C≡CH。在一些实施方案中,$R^5$为-($CH_2$)$_6$C≡CH。在一些实施方案中,$R^5$为环丙基。

[0233] 在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}卤代烷基。在某些实施

方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{10-20}卤代烷基。

[0234] 在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中,R^5为C_{10-20}卤代烷基。

[0235] 在一些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$。在一些实施方案中,R^5为-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$。在一些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示  、  、  或  。在一些实施方案中,R^5为  、  、  或  。在一些实施方案中,R^5为  。在一些实施方案中,R^5为  。在一些实施方案中,R^5为  。在一些实施方案中,R^5为  。

[0236] 在一些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示  、  、  或  。在一些实施方案中,R^5为  、  、  或  。在一些实施方案中,R^5为  。在一些实施方案中,R^5为  。在一些实施方案中,R^5为  。在一些实施方案中,R^5为  。

[0237] 在一些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示被m次出现的R^{10}取代的苯基。在一些实施方案中,R^5为被m次出现的R^{10}取代的苯基。在一些实施方案中,R^5为苯基。

[0238] 在一些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示-CH_2-苯基,其中所述苯基被m次出现的R^{10}取代。在一些实施方案中,R^5为-CH_2-苯基,其中所述苯基被m次出现的R^{10}取代。在一些实施方案中,R^5为-CH_2-苯基。

[0239] 在一些实施方案中,R^5为氢。

[0240] 如上一般所定义,R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代。在某些实施方案中,R^6为甲基、异丙基、苄基或氢。在某些实施方案中,R^6为任选地被苯基取代的C_{1-6}

烷基。在某些实施方案中,R^6为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^6为C_{1-4}烷基。在某些实施方案中,R^6为C_{2-6}烷基。在某些实施方案中,R^6为被苯基取代的C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^6为氢。

[0241] 如上一般所定义,R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)-劳基。

[0242] 在某些实施方案中,一次出现的R^7为氢或C_{1-6}烷基,并且另一次出现的R^7为氢,C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)劳基。在某些实施方案中,一次出现的R^7为氢或C_{1-6}烷基,并且另一次出现的R^7为-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)劳基。

[0243] 在某些实施方案中,一次出现的R^7为氢,并且另一次出现的R^7为氢,C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)-劳基。在某些实施方案中,一次出现的R^7为氢,并且另一次出现的R^7为-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)劳基。

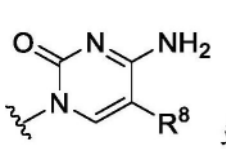
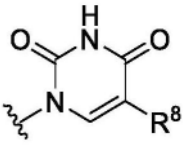
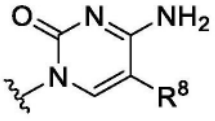
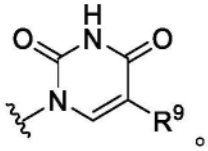
[0244] 在某些实施方案中,R^7每次出现时独立地表示氢或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^7为氢。在某些实施方案中,R^7每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。

[0245] 如上一般所定义,R^8为氢、卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为氢或卤基。在某些实施方案中,R^8为氢或氟基。在某些实施方案中,R^8为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为氟基或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为氢。在某些实施方案中,R^8为卤基。在某些实施方案中,R^8为氟基。在某些实施方案中,R^8为-CH_3。在某些实施方案中,R^8为-CF_3。

[0246] 如上一般所定义,R^9为卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为氟基或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为卤基。在某些实施方案中,R^9为氟基。在某些实施方案中,R^9为-CH_3。在某些实施方案中,R^9为-CF_3。

[0247] 如上一般所定义,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示-CH_3、-OCH_3、-CF_3或卤基。

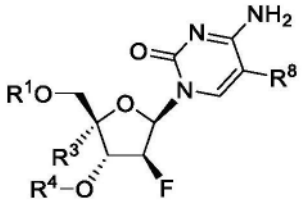
[0248] 在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{10}为-CH_3。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷氧基。在某些实施方案中,R^{10}为-OCH_3。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}卤代烷基。在某些实施方案中,R^{10}为-CF_3。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示卤基。

[0249] 如上一般所定义,B^1为  或  。在一些实施方案中,B^1为  。在一些实施方案中,B^1为  。

[0250] 如上一般所定义,m为0、1或2。在某些实施方案中,m为0。在某些实施方案中,m为1。在某些实施方案中,m为2。在某些实施方案中,m为0或1。在某些实施方案中,m为1或2。

[0251] 以上描述描述了与式II化合物有关的多个实施方案。所述专利申请特别考虑了实施方案的所有组合。

[0252] 本公开的另一个方面提供了由式II-A表示的化合物：

[0253] 

(II-A)

[0254] 或其药学上可接受的盐;其中：

[0255] R^1和R^4为-C(O)R^5;

[0256] R^3为卤代甲基;

[0257] R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代;

[0258] R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

[0259] R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC(CH_3)$_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)苏基;

[0260] R^8为卤基或-CF_3;

[0261] R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;并且

[0262] m为0、1或2。

[0263] 如上一般所述,R^1和R^4为-C(O)R^5。在某些实施方案中,R^1和R^4选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0264] 如上一般所述,R^3为卤代甲基。在某些实施方案中,R^3为-CH_2Cl或-CH_2F。在某些实施方案中,R^3为-CH_2Cl。在某些实施方案中,R^3选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0265] 如上一般所述,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$、苯基或-CH_2-苯基;其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^5每次出现时独立地表示-CH_2-苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^5为氢。在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中,R^5为C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中,R^5为-C(H)(R^{6A})-N(R^{7A})$_2$。在某些实施方案中,R^5为苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^5为-CH_2-苯基,其中每个苯基被m次出现的R^{10A}取代。在某些实施方案中,R^5选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0266] 如上一般所述,R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代。在某些实施方案中,R^6为C_{1-6}烷基,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代。在某些实施方案中,R^6为氢。

在某些实施方案中,R^6为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^6选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

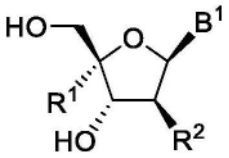
[0267] 如上一般所述,R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)劳基。在某些实施方案中,R^7每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^7为氢。在某些实施方案中,R^7为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^7为-C(O)CH_3。在某些实施方案中,R^7为-C(O)O(CH_2)苯基。在某些实施方案中,R^7为-C(O)O(CH_2)劳基。在某些实施方案中,R^7每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)劳基。在某些实施方案中,R^7选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0268] 如上一般所述,R^8为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为卤基。在某些实施方案中,R^8为氟基。在某些实施方案中,R^8为-CF_3。在某些实施方案中,R^8选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0269] 如上一般所述,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷氧基。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}卤代烷基。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示卤基。在某些实施方案中,R^{10}为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基。在某些实施方案中,R^{10}选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0270] 如上一般定义,m为0、1或2。在某些实施方案中,m为0。在某些实施方案中,m为1。在某些实施方案中,m为2。在某些实施方案中,m为1或2。在某些实施方案中,m为0或2。在某些实施方案中,m为0或2。在某些实施方案中,m选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中描述的那些。

[0271] 本公开的另一个方面提供了一种由式III表示的化合物:

[0272] 

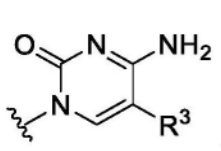
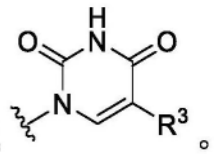
(III)

[0273] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0274] R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

[0275] R^2为氟基或-OH;

[0276] R^3为卤基、-CH_3或-CF_3;并且

[0277] B^1为  或  。

[0278] 以上式III中变量的定义涵盖多个化学基团。本申请考虑如下实施方案,其中例如,i)变量的定义选自上述那些化学基团的单个化学基团,ii)变量的定义选自上述那些化学基团的两个或更多个化学基团的集合,以及iii)化合物由变量的组合定义,其中变量由

(i)或(ii)定义。

[0279] 在某些实施方案中,化合物为式III的化合物。

[0280] 如上一般所定义,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。

[0281] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。

[0282] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I。

[0283] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2I。

[0284] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2F。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F或-CH_2Br。

[0285] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CF_3。

[0286] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Cl、-CD_2F、-CD_2Br或-CD_2I。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Cl或-CD_2F。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Cl。在一些实施方案中,R^1为-CD_2F。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CD_2I。

[0287] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3或环丙基。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^1为环丙基。

[0288] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3,

其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=C=CH_2,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为环丙基,其一个或多个氢被氘替换。

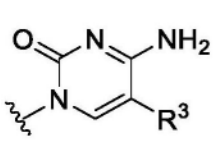
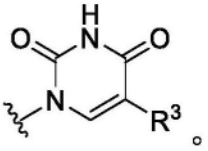
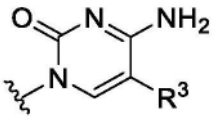
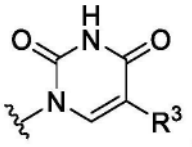
[0289] 如上一般所定义,R^2为氟基或-OH。在一些实施方案中,R^2为氟基。在一些实施方案中,R^2为-OH。

[0290] 如上一般所定义,R^3为卤基、-CH_3或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为氟基、氯基、-CH_3或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为氟基、-CH_3或-CF_3。

[0291] 在一些实施方案中,R^3为-CH_3或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为卤基或-CF_3。在一些实施方案中,R^3为卤基或-CH_3。

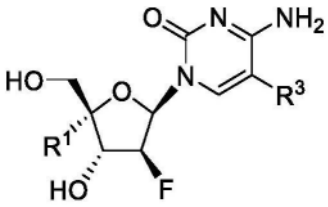
[0292] 在一些实施方案中,R^3为卤基。在一些实施方案中,R^3为氟基或氯基。在一些实施方案中,R^3为氟基。在一些实施方案中,R^3为氯基。在一些实施方案中,R^3为溴基。在一些实施方案中,R^3为碘基。

[0293] 在一些实施方案中,R^3为-CH_3。在一些实施方案中,R^3为-CF_3。

[0294] 如上一般所定义,B^1为  或  。在一些实施方案中,B^1为  。在一些实施方案中,B^1为  。

[0295] 以上描述描述了与式III化合物有关的多个实施方案。所述专利申请特别考虑了实施方案的所有组合。

[0296] 本发明进一步提供了由式III-A表示的化合物:

[0297] 

(III-A)

[0298] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0299] R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CH_2F;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;并且

[0300] R^3为卤基或-CF_3。

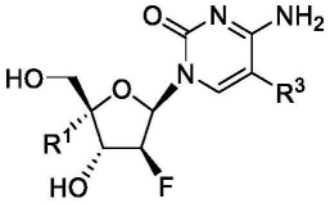
[0301] 在某些实施方案中,化合物为式III-A的化合物。

[0302] 如上一般所述,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CH_2F;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Cl。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Br。在某些实施方案中,R^1为-CH_2F。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2F。在某些实施方案中,R^1选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0303] 如上一般所述,R^3为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^3为卤基。在某些实施方案

中,R^3为-CF_3。在某些实施方案中,R^3为Cl、Br或F。在某些实施方案中,R^3为F。在某些实施方案中,R^3选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0304] 本发明进一步提供了由式III-B表示的化合物:

[0305] 

(III-B)

[0306] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0307] R^1为-N_3;并且

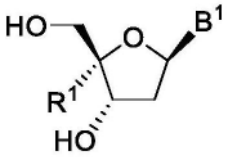
[0308] R^3为卤基或-CF_3。

[0309] 在某些实施方案中,化合物为式III-B的化合物。

[0310] 如上一般所述,R^1为-N_3。在某些实施方案中,R^1选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0311] 如上一般所述,R^3为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^3为卤基。在某些实施方案中,R^3为-CF_3。在某些实施方案中,R^3为Cl、Br或F。在某些实施方案中,R^3为F。在某些实施方案中,R^3选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0312] 本公开的另一个方面提供了一种由式IV表示的化合物:

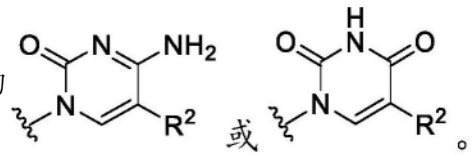
[0313] 

(IV)

[0314] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0315] R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基;其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

[0316] R^2为氢、卤基或-CF_3;并且

[0317] B^1为  或 。

[0318] 以上式IV中变量的定义涵盖多个化学基团。本申请考虑如下实施方案,其中例如,i)变量的定义选自上述那些化学基团的单个化学基团,ii)变量的定义选自上述那些化学基团的两个或更多个化学基团的集合,以及iii)化合物由变量的组合定义,其中变量由(i)或(ii)定义。

[0319] 在某些实施方案中,化合物为式IV的化合物。

[0320] 如上一般所定义,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C

(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。

[0321] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I、-CF_3、-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。

[0322] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I。

[0323] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2I。

[0324] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2I或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2F。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl或-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F或-CF_3。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F或-CH_2Br。

[0325] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl。在一些实施方案中,R^1为-CH_2F。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CH_2I。在一些实施方案中,R^1为-CF_3。

[0326] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Cl、-CD_2F、-CD_2Br或-CD_2I。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Cl或-CD_2F。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Cl。在一些实施方案中,R^1为-CD_2F。在一些实施方案中,R^1为-CD_2Br。在一些实施方案中,R^1为-CD_2I。

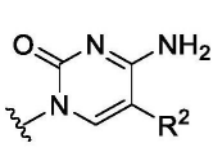
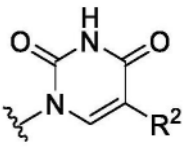
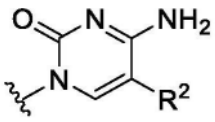
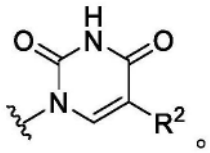
[0327] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3或环丙基。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^1为环丙基。

[0328] 在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-CH_2CH_3,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=CH_2,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为-C(H)=C=CH_2,其一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^1为环丙基,其一个或多个氢被氘替换。

[0329] 如上一般所定义,R^2为氢、卤基或-CF_3。在一些实施方案中,R^2为氢或-CF_3。在一些实施方案中,R^2为卤基或-CF_3。在一些实施方案中,R^2为卤基或氢。在一些实施方案中,R^2为氟基或-CF_3。在一些实施方案中,R^2为氟基或氢。

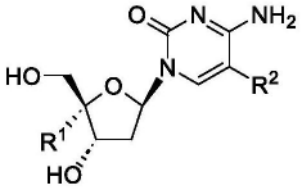
[0330] 在一些实施方案中,R^2为卤基。在一些实施方案中,R^2为氟基或氯基。在一些实施方案中,R^2为氟基。在一些实施方案中,R^2为氯基。在一些实施方案中,R^2为溴基。在一些实施方案中,R^2为碘基。

[0331] 在一些实施方案中,R^2为氢。在一些实施方案中,R^2为-CF_3。

[0332] 如上一般所定义,B^1为  或  。在一些实施方案中,B^1为  。在一些实施方案中,B^1为  。

[0333] 以上描述描述了与式IV化合物有关的多个实施方案。所述专利申请特别考虑了实施方案的所有组合。

[0334] 本公开的另一个方面提供了由式IV-A表示的化合物:

[0335] 

(IV-A)

[0336] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0337] R^1为(i)-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)-N_3;并且

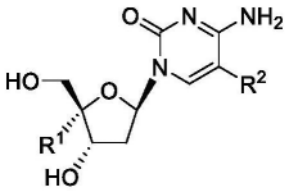
[0338] R^2为氢或卤基。

[0339] 在某些实施方案中,化合物为式IV-A的化合物。

[0340] 如上一般所述,R^1为(i)-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换,或(ii)-N_3。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^1为-N_3。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Cl。在某些实施方案中,R^1为-CH_2F。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Br。在某些实施方案中,R^1选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0341] 如上一般所述,R^2为氢或卤基。在某些实施方案中,R^2为氢。在某些实施方案中,R^2为卤基。在某些实施方案中,R^2为Cl、Br或F。在某些实施方案中,R^2为F。在某些实施方案中,R^2选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

[0342] 本公开的另一个方面提供了一种由式IV-B表示的化合物:

[0343] 

(IV-B)

[0344] 或其药学上可接受的盐;其中:

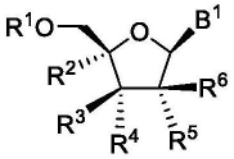
[0345] R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;并且

[0346] R^2为F。

[0347] 在某些实施方案中,化合物为式IV-B的化合物。

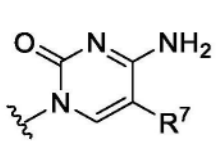
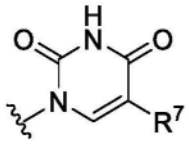
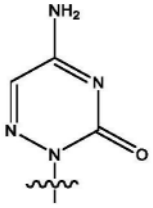
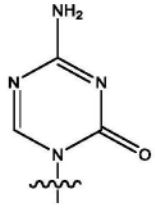
[0348] 如上一般所述,R^1为-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2Br,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Cl。在某些实施方案中,R^1为-CH_2F。在某些实施方案中,R^1为-CH_2Br。在某些实施方案中,R^1选自表1、1-A、1-B、1-C和1-D中所描述的那些。

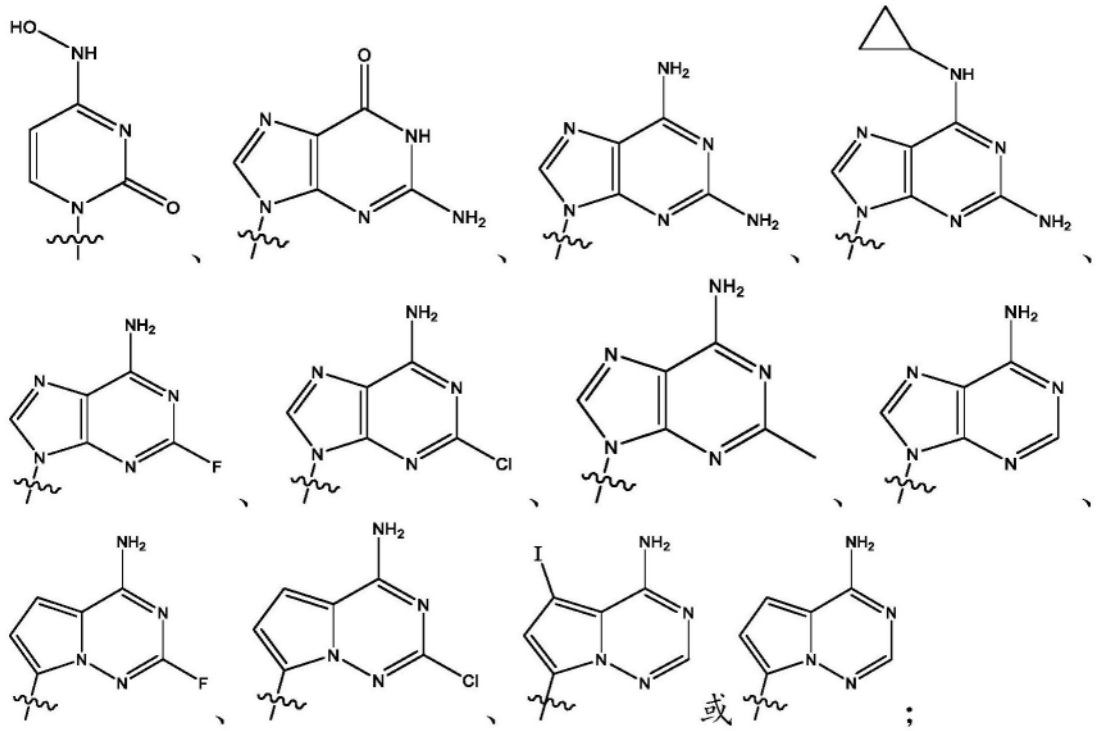
[0349] 本公开的另一个方面提供了一种由式V表示的化合物:

[0350] 

(V)

[0351] 或其药学上可接受的盐;其中:

[0352] B^1为  、  、  、  、



[0353] R^1为-H、-C(O)R^8或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$;

[0354] R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2、-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、环丙基、-CN、-C(O)NH_2、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)、-S-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl;其中所述C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基和环丙基中的每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

[0355] R^3为-H或-OH;

[0356] R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或-OC(O)R^8;

[0357] R^5为-H或-F;

[0358] R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH;

[0359] R^7为氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

[0360] R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^9)-N(R^{10})$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{11}取代;

[0361] R^9为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

[0362] R^{10}每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(CH_2)苯基或-C(O)O(CH_2)芴基;

[0363] R^{11}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;并且

[0364] m为0、1或2。

[0365] 以上式V中变量的定义涵盖多个化学基团。本申请考虑如下实施方案,其中例如,i)变量的定义选自上述那些化学基团的单个化学基团,ii)变量的定义选自上述那些化学基团的两个或更多个化学基团的集合,以及iii)化合物由变量的组合定义,其中变量由(i)或(ii)定义。

[0366] 在某些实施方案中,化合物为式V的化合物。

[0367] 如上一般所定义,R^1为-H、-C(O)R^8或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$。在某些实

施方案中,R^1为-H或-C(O)R^8。在某些实施方案中,R^1为-H或-C(O)C(H)$(CH_3)_2$。在某些实施方案中,R^1为-H或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$。在某些实施方案中,R^1为-C(O)R^8或-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$。在某些实施方案中,R^1为-H。在某些实施方案中,R^1为-C(O)R^8。在某些实施方案中,R^1为-P(O)(OH)-OP(O)(OH)-OP(O)$(OH)_2$。

[0368] 如上一般所定义,R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2、-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、环丙基、-CN、-C(O)NH_2、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)、-S-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl;其中所述C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基和环丙基中的每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。

[0369] 在一些实施方案中,R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2、-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、环丙基、-CN、-C(O)NH_2、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)、-S-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl。

[0370] 在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2、-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、环丙基、-CN、-C(O)NH_2、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)、-S-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl。

[0371] 在某些实施方案中,R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基或环丙基。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基或环丙基。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基或环丙基。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基或C_1-C_3卤代脂族基。

[0372] 在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基或C_1-C_3卤代脂族基,其一个或多个氢任选地被氘替换。

[0373] 在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基或C_1-C_3卤代脂族基,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。

[0374] 在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2、-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、-CN、-C(O)NH_2、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)、-S-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3羟烷基、-CH_2NH_2或-CH_2SH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3脂族基)、-O-(C_1-C_3卤代脂族基)或-S-(C_1-C_3脂族基)。在某些实施方案中,R^2为-CN、-C(O)NH_2或-N_3。在某些实施方案中,R^2为-F或-Cl。

[0375] 在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3羟烷基、-O-(C_1-C_3脂族基)或-O-(C_1-C_3卤代脂族基)。在某些实施方案中,R^2为-CH_2NH_2、-CN、-C(O)NH_2或-N_3。在某些实施方案中,R^2为-CH_2SH、-CH_2S-(C_1-C_3脂族基)或-S-(C_1-C_3脂族基)。

[0376] 在某些实施方案中,R^2为-H。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基,其一个或多个氢被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_6脂族基。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3卤代脂族基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3卤代脂族基,其一个或多个氢被氘替换。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3卤代脂族基。在某些实施方案中,R^2为C_1-C_3羟烷基。在某些实施方案中,R^2为-CH_2NH_2。在某些实施方案中,R^2为-CH_2SH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2S-(C_1-

C_3脂族基)。在某些实施方案中,R^2为环丙基,其一个或多个氢任选地被氘替换。在某些实施方案中,R^2为环丙基,其一个或多个氢被氘替换。在某些实施方案中,R^2为环丙基。在某些实施方案中,R^2为-CN。在某些实施方案中,R^2为-C(O)NH_2。在某些实施方案中,R^2为-N_3。在某些实施方案中,R^2为-O-(C_1-C_3脂族基)。在某些实施方案中,R^2为-O-(C_1-C_3卤代脂族基)。在某些实施方案中,R^2为-S-(C_1-C_3脂族基)。在某些实施方案中,R^2为-F。在某些实施方案中,R^2为-Cl。

[0377] 在某些实施方案中,R^2为-CH_3、-CF_3、-N_3、-OCH_3、-CH_2Cl、-CH_2F、-CHF_2、-$CHCl_2$、-CHClF、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、环丙基或-C≡CH。在某些实施方案中,R^2为-N_3、-CH_3、-CH_2Cl、-CH_2F、-CH=CH_2或-C≡CH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2Cl、-CH_2F或-C≡CH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2Cl或-C≡CH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2Cl或-CH_2F。

[0378] 在某些实施方案中,R^2为-CH_3、-CH_2CH_3、-CH=CH_2、环丙基或-C≡CH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2CH_3、-CH=CH_2、环丙基或-C≡CH。在某些实施方案中,R^2为-CH_2CH_3、-CH=CH_2或环丙基。在某些实施方案中,R^2为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。在一些实施方案中,R^2为-CH_2CH_3、-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。在一些实施方案中,R^2为-CH_2CH_3或环丙基。在一些实施方案中,R^2为-C(H)=CH_2、-C(H)=C=CH_2或环丙基。在一些实施方案中,R^2为-C(H)=CH_2或-C(H)=C=CH_2。

[0379] 在某些实施方案中,R^2为-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2F、-CHF_2、-$CHCl_2$或-CHClF。在某些实施方案中,R^2为-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2F或-CHF_2。在某些实施方案中,R^2为-CF_3、-CH_2F或-CHF_2。在某些实施方案中,R^2为-N_3或-OCH_3。

[0380] 在某些实施方案中,R^2为-CH_3。在某些实施方案中,R^2为-CF_3。在某些实施方案中,R^2为-N_3。在某些实施方案中,R^2为-OCH_3。在某些实施方案中,R^2为-CH_2Cl。在某些实施方案中,R^2为-CH_2F。在某些实施方案中,R^2为-CHF_2。在某些实施方案中,R^2为-$CHCl_2$。在某些实施方案中,R^2为-CHClF。在某些实施方案中,R^2为-CH_2CH_3。在某些实施方案中,R^2为-CH=CH_2。在一些实施方案中,R^2为-C(H)=C=CH_2。在某些实施方案中,R^2为环丙基。在某些实施方案中,R^2为-C≡CH。

[0381] 在一些实施方案中,R^2为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br、-CH_2I或-CF_3,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换。在一些实施方案中,R^2为-CH_2Cl、-CH_2F、-CH_2Br或-CH_2I,其中每一个的一个或多个氢被氘替换。在一些实施方案中,R^2为-CD_2Cl、-CD_2F、-CD_2Br或-CD_2I。在一些实施方案中,R^2为-CD_2Cl或-CD_2F。在一些实施方案中,R^2为-CD_2Cl。在一些实施方案中,R^2为-CD_2F。在一些实施方案中,R^2为-CD_2Br。在一些实施方案中,R^2为-CD_2I。

[0382] 如上一般所定义,R^3为-H或-OH。在某些实施方案中,R^3为-H。在某些实施方案中,R^3为-OH。

[0383] 如上一般所定义,R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或-OC(O)R^8。在某些实施方案中,R^4为-OH、-OCH_3或-OC(O)R^8。在某些实施方案中,R^4为-OH或-OCH_3。在某些实施方案中,R^4为-OH或-OC(O)R^8。在某些实施方案中,R^4为-OH或-C(O)C(H)$(CH_3)_2$。在某些实施方案中,R^4为-OCH_3或-OC(O)R^8。

[0384] 在某些实施方案中,R^4为-OH。在某些实施方案中,R^4为-Cl。在某些实施方案中,R^4为-OCH_3。在某些实施方案中,R^4为-F。在某些实施方案中,R^4为-N_3。在某些实施方案中,R^4为-OC(O)R^8。在某些实施方案中,R^4为-C(O)C(H)$(CH_3)_2$。

[0385] 如上一般所定义，R^5为-H或-F。在某些实施方案中，R^5为-H。在某些实施方案中，R^5为-F。

[0386] 如上一般所定义，R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH。

[0387] 在某些实施方案中，R^6为-F或-Cl。在某些实施方案中，R^6为C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基或环丙基。在某些实施方案中，R^6为C_1-C_6脂族基或C_1-C_4卤代脂族基。在某些实施方案中，R^6为C_1-C_6脂族基或环丙基。在某些实施方案中，R^6为C_1-C_4卤代脂族基或环丙基。在某些实施方案中，R^6为-O-(C_1-C_4脂族基)或-OH。

[0388] 在某些实施方案中，R^6为-H、-F、-Cl或-OH。在某些实施方案中，R^6为-H、-F或-OH。在某些实施方案中，R^6为-H或-F。在某些实施方案中，R^6为-H或-OH。在某些实施方案中，R^6为-F或-OH。

[0389] 在某些实施方案中，R^6为-H、-F、-CH_3、-CH_2CH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-CH=CH_2、-CH_2F或-CH_2Cl。

[0390] 在某些实施方案中，R^6为-H。在某些实施方案中，R^6为-F。在某些实施方案中，R^6为-Cl。在某些实施方案中，R^6为C_1-C_6脂族基。在某些实施方案中，R^6为-CH_3。在某些实施方案中，R^6为-CH_2CH_3。在某些实施方案中，R^6为-CH=CH_2。在某些实施方案中，R^6为C_1-C_4卤代脂族基。在某些实施方案中，R^6为-CH_2F。在某些实施方案中，R^6为-CH_2Cl。在某些实施方案中，R^6为-O-(C_1-C_4脂族基)。在某些实施方案中，R^6为-OCH_3。在某些实施方案中，R^6为-OCH_2CH_3。在某些实施方案中，R^6为环丙基。在某些实施方案中，R^6为-OH。

[0391] 如上一般所定义，R^7为氢、卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中，R^7为氢或卤基。在某些实施方案中，R^7为氢或氟基。在某些实施方案中，R^7为卤基或-CF_3。在某些实施方案中，R^7为氟基或-CF_3。在某些实施方案中，R^7为-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中，R^7为氢。在某些实施方案中，R^7为卤基。在某些实施方案中，R^7为氟基。在某些实施方案中，R^7为-CH_3。在某些实施方案中，R^7为-CF_3。

[0392] 如上一般所定义，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^9)-N(R^{10})$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢；其中每个苯基被m次出现的R^{11}取代。

[0393] 在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、苯基或氢；其中所述苯基被m次出现的R^{11}取代。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基或氢。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示-C(H)(R^9)-N(R^{10})$_2$、苯基或-CH_2-苯基；其中每个苯基被m次出现的R^{11}取代。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示苯基或-CH_2-苯基，其中每个苯基被m次出现的R^{11}取代。

[0394] 在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、苯基或氢；其中所述苯基被m次出现的R^{11}取代。在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基或氢。在某些实施方案中，R^8为-C(H)(R^9)-N(R^{10})$_2$或被m次出现的R^{11}取代的苯基。

[0395] 在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基或C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-8}脂族基或C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{10-20}脂族基或C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}烷基或C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-8}烷基或C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{10-20}烷基或C_{10-20}卤代烷

基。

[0396] 在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}脂族基或C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-8}脂族基或C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{10-20}脂族基或C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}烷基或C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-8}烷基或C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8为C_{10-20}烷基或C_{10-20}卤代烷基。

[0397] 在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-8}脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{10-20}脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}烷基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-8}烷基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{10-20}烷基。

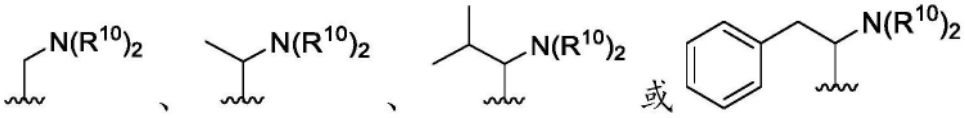
[0398] 在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-8}脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{10-20}脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}烷基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-8}烷基。在某些实施方案中，R^8为C_{10-20}烷基。

[0399] 在一些实施方案中，R^8为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、$-C\equiv CH$、$-CH_2CH_3$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$、$-C\equiv CH$、$-(CH_2)_3CH_3$、$-(CH_2)_3C(H)=CH_2$、$-(CH_2)_6C(H)=CH_2$、$-(CH_2)_3C\equiv CH$、$-(CH_2)_6C\equiv CH$或环丙基。在一些实施方案中，R^8为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$或$-C\equiv CH$。在一些实施方案中，R^8为$-CH_3$、$-CH_2CH_3$或$-CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中，R^8为$-C(H)=CH_2$、$-CH_2C(H)=CH_2$或$-C\equiv CH$。在一些实施方案中，R^8为$-CH_3$。在一些实施方案中，R^8为$-CH_2CH_3$。在一些实施方案中，R^3为$-CH(CH_3)_2$。在一些实施方案中，R^8为$-C(H)=CH_2$。在一些实施方案中，R^8为$-CH_2C(H)=CH_2$。在一些实施方案中，R^8为$-C\equiv CH$。在一些实施方案中，R^8为$-(CH_2)_3CH_3$。在一些实施方案中，R^8为$-(CH_2)_3C(H)=CH_2$。在一些实施方案中，R^8为$-(CH_2)_6C(H)=CH_2$。在一些实施方案中，R^8为$-(CH_2)_3C\equiv CH$。在一些实施方案中，R^8为$-(CH_2)_6C\equiv CH$。在一些实施方案中，R^8为环丙基。

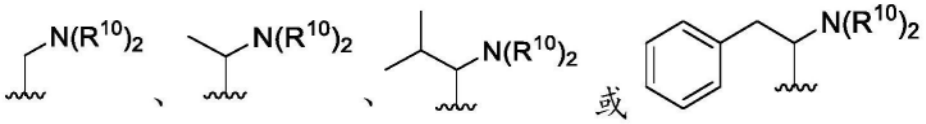
[0400] 在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示C_{10-20}卤代烷基。

[0401] 在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-8}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{10-20}卤代脂族基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-20}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8为C_{1-8}卤代烷基。在某些实施方案中，R^8为C_{10-20}卤代烷基。

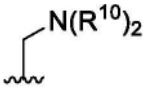
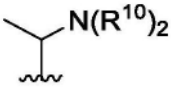
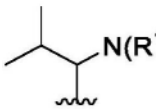
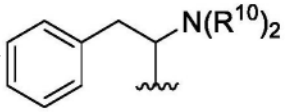
[0402] 在一些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示$-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$。在一些实施方案中，R^8为$-C(H)(R^9)-N(R^{10})_2$。在一些实施方案中，R^8每次出现时独立地表示

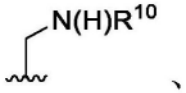
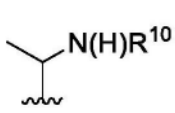
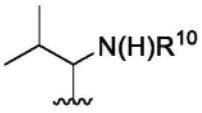
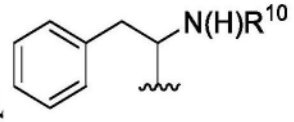
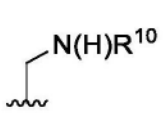
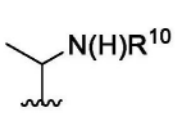
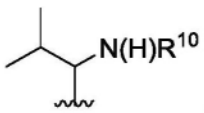
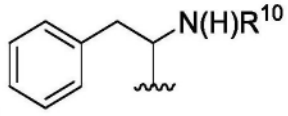
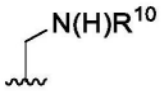
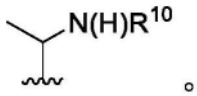
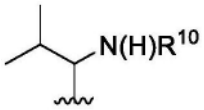
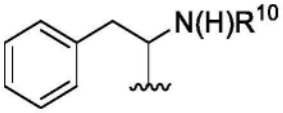


在一些实施方案中，R^8为



在一些实施

方案中,R^8为  。在一些实施方案中,R^8为  。在一些实施方案中,R^8为  。在一些实施方案中,R^8为  。

[0403] 在一些实施方案中,R^8每次出现时独立地表示  、  、  或  。在一些实施方案中,R^8为  、  、  或  。在一些实施方案中,R^8为  。在一些实施方案中,R^8为  。在一些实施方案中,R^8为  。在一些实施方案中,R^8为  。

[0404] 在一些实施方案中,R^8每次出现时独立地表示被m次出现的R^{11}取代的苯基。在一些实施方案中,R^8为被m次出现的R^{11}取代的苯基。在一些实施方案中,R^8为苯基。

[0405] 在一些实施方案中,R^8每次出现时独立地表示-CH_2-苯基,其中所述苯基被m次出现的R^{11}取代。在一些实施方案中,R^8为-CH_2-苯基,其中所述苯基被m次出现的R^{11}取代。在一些实施方案中,R^8为-CH_2-苯基。

[0406] 在一些实施方案中,R^8为氢。

[0407] 如上一般所定义,R^9为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代。在某些实施方案中,R^9为甲基、异丙基、苄基或氢。在某些实施方案中,R^9为任选地被苯基取代的C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^9为C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^9为C_{1-4}烷基。在某些实施方案中,R^9为C_{2-6}烷基。在某些实施方案中,R^9为被苯基取代的C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^9为氢。

[0408] 如上一般所定义,R^{10}每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(苯基或-C(O)O(-苏基。

[0409] 在某些实施方案中,一次出现的R^{10}为氢或C_{1-6}烷基,并且另一次出现的R^{10}为氢,C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(苯基或-C(O)O(苏基。在某些实施方案中,一次出现的R^{10}为氢或C_{1-6}烷基,并且另一次出现的R^{10}为-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(苯基或-C(O)O(苏基。

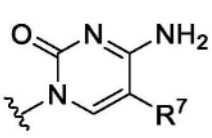
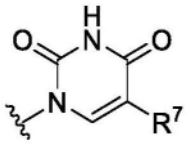
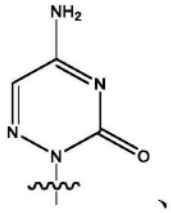
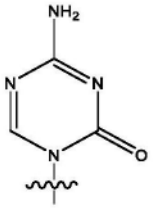
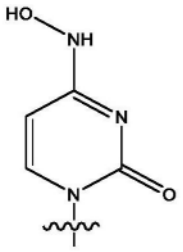
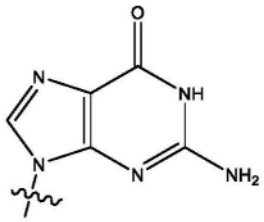
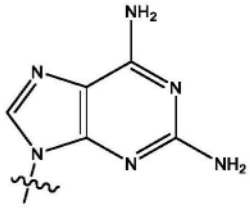
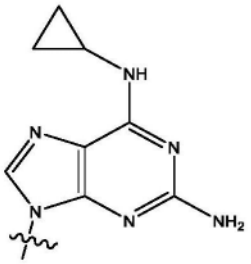
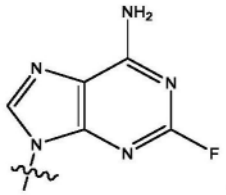
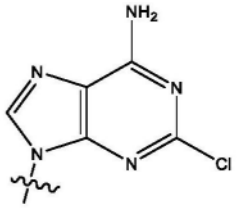
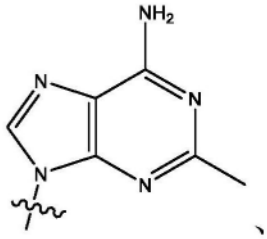
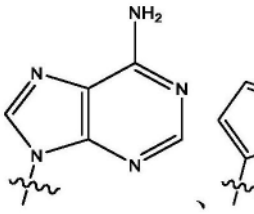
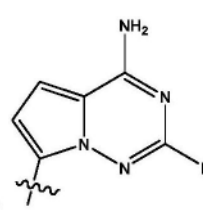
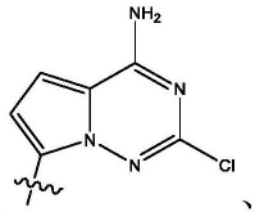
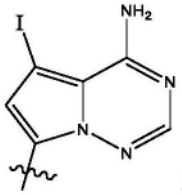
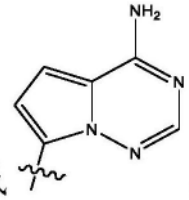
[0410] 在某些实施方案中,一次出现的R^{10}为氢,并且另一次出现的R^{10}为氢,C_{1-6}烷基、-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(苯基或-C(O)O(苏基。在某些实施方案中,一次出现的R^{10}为氢,并且另一次出现的R^{10}为-C(O)CH_3、-C(O)OC$(CH_3)_3$、-C(O)O(苯基或-C(O)O

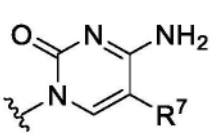
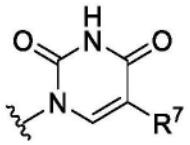
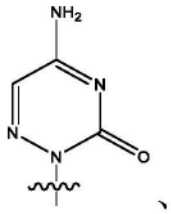
(CH_2)-芴基。

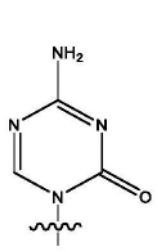
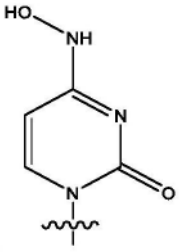
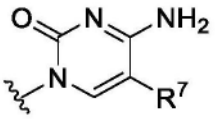
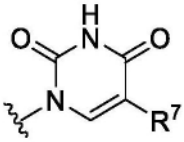
[0411] 在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示氢或C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{10}为氢。在某些实施方案中,R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。

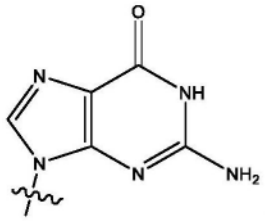
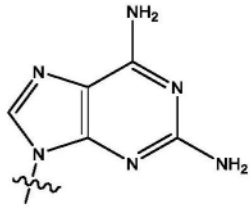
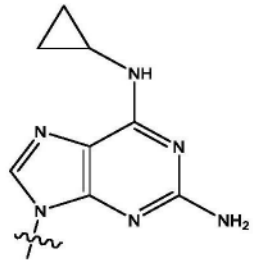
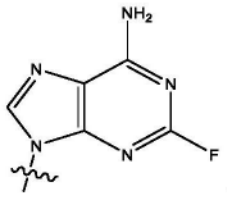
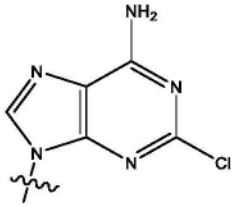
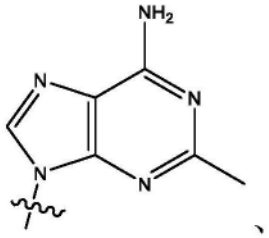
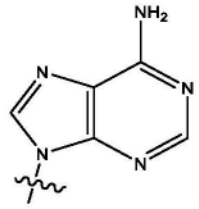
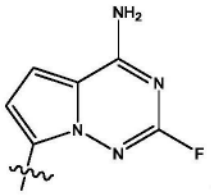
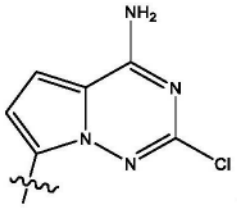
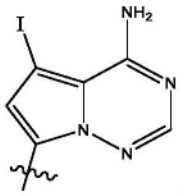
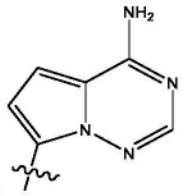
[0412] 如上一般所定义,R^{11}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基。在某些实施方案中,R^{11}每次出现时独立地表示-CH_3、-OCH_3、-CF_3或卤基。

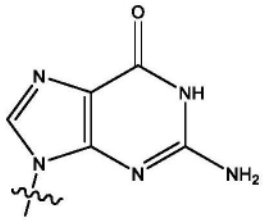
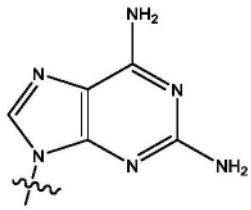
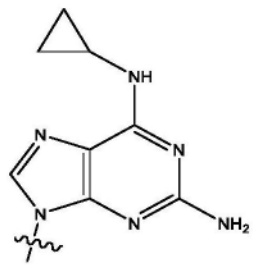
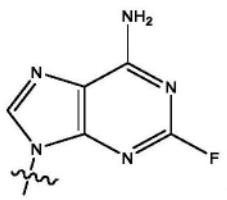
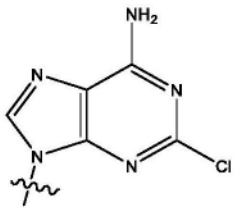
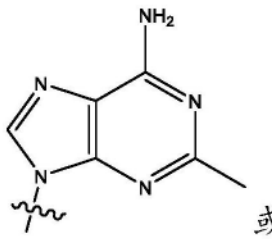
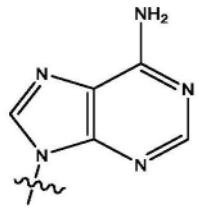
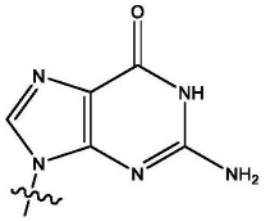
[0413] 在某些实施方案中,R^{11}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基。在某些实施方案中,R^{11}为-CH_3。在某些实施方案中,R^{11}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷氧基。在某些实施方案中,R^{11}为-OCH_3。在某些实施方案中,R^{11}每次出现时独立地表示C_{1-6}卤代烷基。在某些实施方案中,R^{11}为-CF_3。在某些实施方案中,R^{11}每次出现时独立地表示卤基。

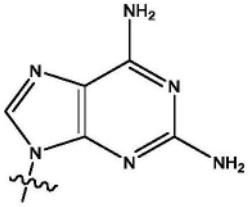
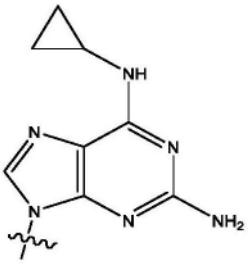
[0414] 如上一般所定义,B^1为                 或。

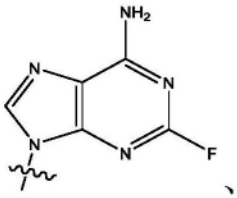
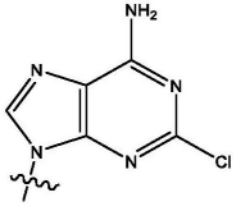
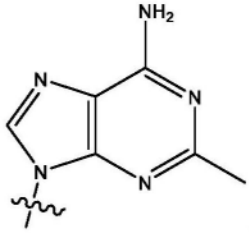
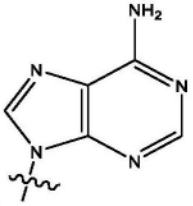
[0415] 在某些实施方案中,B^1为   

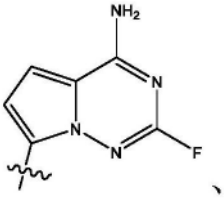
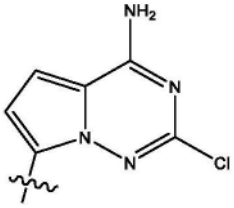
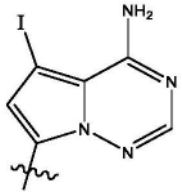
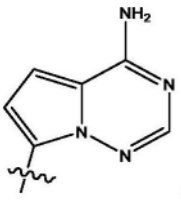

或

。在某些实施方案中，B^1 为

或

。

[0416] 在某些实施方案中，B^1 为

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。

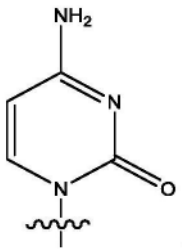
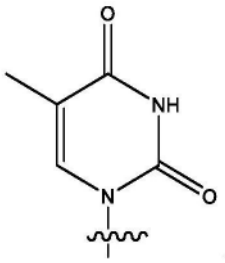
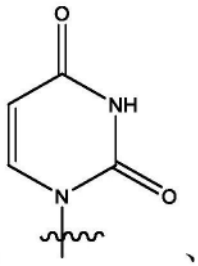
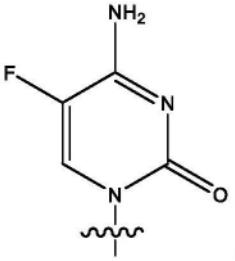
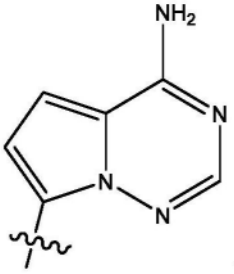
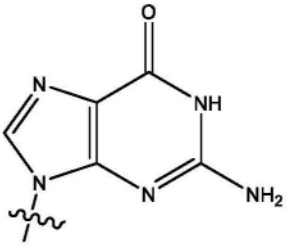
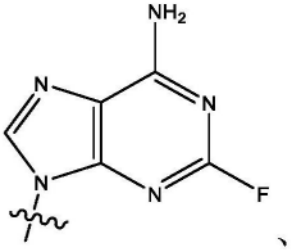
[0417] 在某些实施方案中，B^1 为

、

、

、

、

、

或

。在某些实施方案中，B^1 为

、


或

。在某些实施方案中,B^1为

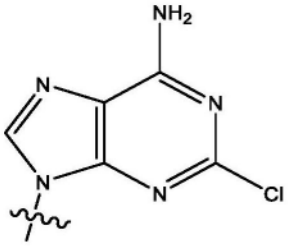
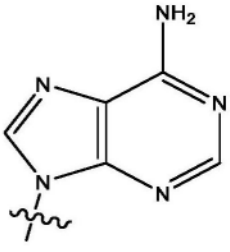

、

、

或

。在某些实施方案中,B^1为

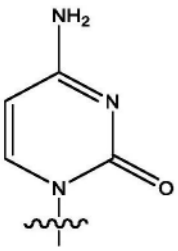
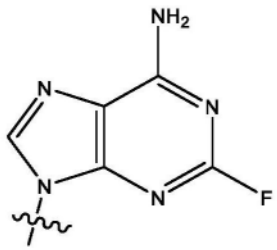
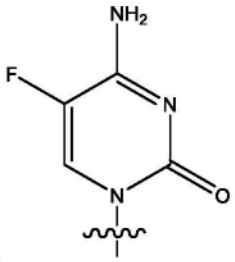

、

、

或

。

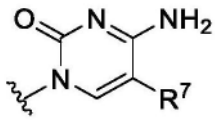
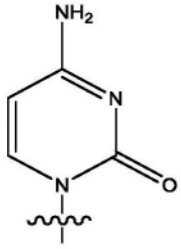
[0418] 在某些实施方案中,B^1为

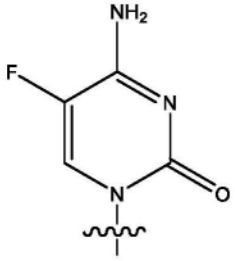
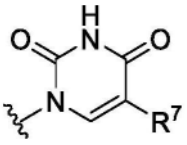
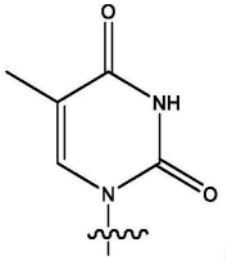
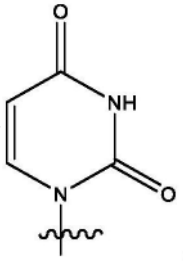
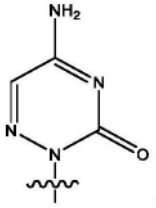
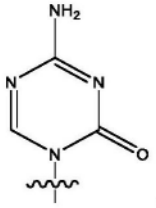

、

、

、

、

、

、

、

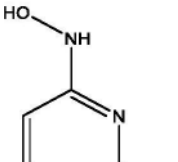
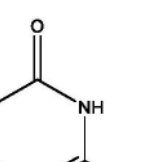
在某些实施方案中,B^1为

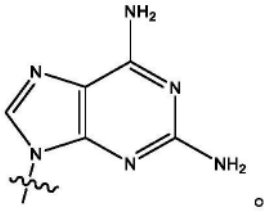
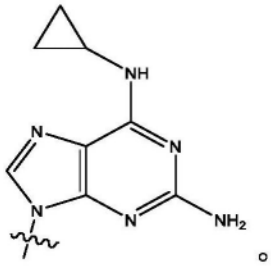

或

。

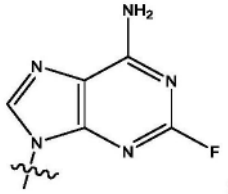
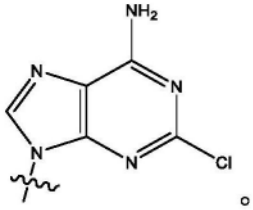

、  或  。

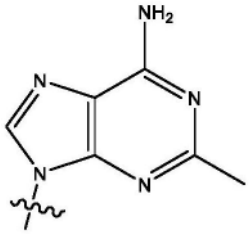
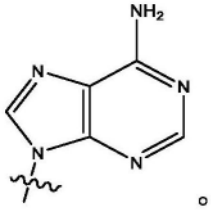
[0419] 在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。

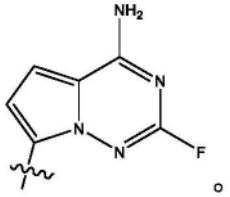
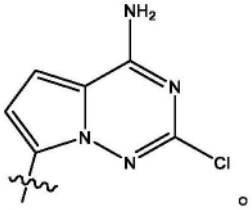
在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。

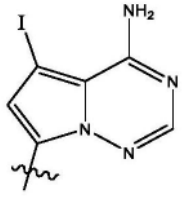
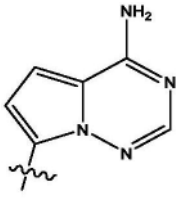
在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为  。在某些实施方案中,B^1为。在某些实施方案中,B^1为。


。在某些实施方案中，B^1为

。在某些实施方案中，B^1为


。在某些实施方案中，B^1为

。在某些实施方案中，B^1为


。在某些实施方案中，B^1为

。在某些实施方案中，B^1为

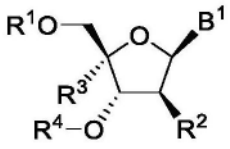

。在某些实施方案中，B^1为

。在某些实施方案中，B^1为


。在某些实施方案中，B^1为

。

[0420] 如上一般所定义，m为0、1或2。在某些实施方案中，m为0。在某些实施方案中，m为1。在某些实施方案中，m为2。在某些实施方案中，m为0或1。在某些实施方案中，m为1或2。

[0421] 以上描述描述了与式V化合物相关的多个实施方案。本专利申请特别考虑了实施方案的所有组合。

[0422] 本公开的另一个方面提供了一种由式VI表示的化合物：

[0423] 

(VI)

[0424] 或其药学上可接受的盐；其中：

[0425] R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5或氢；

[0426] R^2为卤基、氢或-OH；

[0427] R^3为卤代甲基、C_{1-3}脂族基或环丙基,其中每一个的一个或多个氢任选地被氘替换;

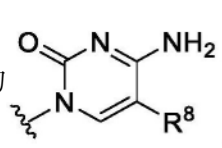
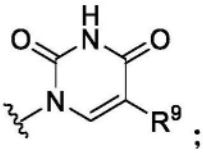
[0428] R^5每次出现时独立地表示C_{1-20}脂族基、C_{1-20}卤代脂族基、-C(H)(R^6)-N(R^7)$_2$、苯基、-CH_2-苯基或氢;其中每个苯基被m次出现的R^{10}取代;

[0429] R^6为C_{1-6}烷基或氢,其中所述C_{1-6}烷基任选地被苯基取代;

[0430] R^7每次出现时独立地表示氢、C_{1-6}烷基、C(O)OC(CH_3)$_3$、C(O)O(CH_2)苯基或C(O)O(CH_2)芴基;

[0431] R^8和R^9各自独立地表示氢、卤基、-CH_3或-CF_3;

[0432] R^{10}每次出现时独立地表示C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基或卤基;

[0433] B^1为  或  ;并且

[0434] m为0、1或2。

[0435] 以上式VI中变量的定义涵盖多个化学基团。本申请考虑如下实施方案,其中例如,i)变量的定义选自上述那些化学基团的单个化学基团,ii)变量的定义选自上述那些化学基团的两个或更多个化学基团的集合,以及iii)化合物由变量的组合定义,其中变量由(i)或(ii)定义。

[0436] 在某些实施方案中,化合物为式VI的化合物。

[0437] 如上一般定义,R^1和R^4独立地表示-C(O)R^5或氢。在某些实施方案中,R^1和R^4为氢。

[0438] 在某些实施方案中,R^1为-C(O)R^5或氢。在某些实施方案中,R^1为-C(O)R^5。在某些实施方案中,R^1为氢。

[0439] 在某些实施方案中,R^4为-C(O)R^5或氢。在某些实施方案中,R^4为-C(O)R^5。在某些实施方案中,R^4为氢。

[0440] 如上一般所定义,R^8和R^9各自独立地表示氢、卤基、-CH_3或-CF_3。

[0441] 在某些实施方案中,R^8为氢、卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为氢或卤基。在某些实施方案中,R^8为氢或氟基。在某些实施方案中,R^8为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为氟基或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^8为氢。在某些实施方案中,R^8为卤基。在某些实施方案中,R^8为氟基。在某些实施方案中,R^8为-CH_3。在某些实施方案中,R^8为-CF_3。

[0442] 在某些实施方案中,R^9为氢、卤基、-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为氢或卤基。在某些实施方案中,R^9为氢或氟基。在某些实施方案中,R^9为卤基或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为氟基或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为-CH_3或-CF_3。在某些实施方案中,R^9为氢。在某些实施方案中,R^9为卤基。在某些实施方案中,R^9为氟基。在某些实施方案中,R^9为-CH_3。在某些实施方案中,R^9为-CF_3。

[0443] 在某些实施方案中,本发明提供了式VI的化合物,其中变量R^2、R^3、R^5、R^6、R^7、R^{10}、B^1和m中的每一者单独地和组合地如以上式II的描述中所定义以及如本文的实施方案中所描述。例如,在某些实施方案中,R^2为卤基。在另一实例中,在某些实施方案中,R^2为氟基,并且R^3为卤代甲基。在又一实例中,在某些实施方案中,R^1和R^4为氢,R^2为氢,并且R^3为-CH_2F或-

CH_2Cl。

[0444] 以上描述描述了与式VI化合物有关的多个实施方案。所述专利申请特别考虑了实施方案的所有组合。

[0445] II.治疗医学病症和/或抑制逆转录酶的方法

[0446] 考虑以上第I章节中的化合物(例如,如上所述的式I化合物或其药学上可接受的盐)或以下第III章节中的其他化合物为患有癌症、自身免疫病症和/或神经病症的受试者提供治疗益处。

[0447] 因此,本公开的一个方面提供了一种治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物(诸如式I、II、III、IV、V或VI的化合物,或第I或III章节中所描述的其他化合物),其药学上可接受的盐,或前述任一种的药物组合物,以治疗所述病症。在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。

[0448] 本公开的另一个方面提供了一种治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I化合物、其药学上可接受的盐或前述任一种的药物组合物,以治疗病症;其中式I化合物在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中如上文针对实施方案一至二十二中任一项所描述。

[0449] 本公开的另一个方面提供了一种治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物,诸如式I化合物或表1、1-A、1-B、2和/或2-A中的化合物以治疗病症。在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。

[0450] 本公开的又一方面提供了一种治疗病毒感染的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物(诸如式I、II、III、IV、V或VI的化合物,或第I或III章节中所描述的其他化合物),其药学上可接受的盐,或前述任一种的药物组合物,以治疗病毒感染。在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。

[0451] 在上述每种方法的某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、I-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在上述每种方法的某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在上述每种方法的某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、I-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-C、2、2-A或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-C、2、2-A或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、2或2-A中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、2或2-A中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1-B或2-B中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案

中,化合物为表1-B或2-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1或2中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1或2中的化合物。

[0452] 在某些实施方案中,化合物以包含化合物和载剂、赋形剂和/或媒介物的药物组合物施用,如下文第V章节中进一步所描述。

[0453] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括施用有效量的一种或多种额外治疗剂,如下文第IV章节中进一步所描述。

[0454] 癌症

[0455] 在某些实施方案中,病症为癌症。在某些实施方案中,癌症为实体肿瘤或白血病。在某些实施方案中,癌症为实体肿瘤在某些实施方案中,癌症为癌或黑色素瘤。在某些实施方案中,癌症为癌。在某些实施方案中,癌症为肉瘤。在某些实施方案中,癌症为黑色素瘤。在某些实施方案中,癌症为淋巴瘤。在某些实施方案中,癌症为白血病。

[0456] 在某些实施方案中,癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、肺癌、白血病、头颈癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆囊癌、膀胱癌、尿路癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、肾癌、肝癌、脑癌、皮肤癌或眼癌。

[0457] 在某些实施方案中,癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、肺癌、白血病、头颈癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆囊癌或膀胱癌。

[0458] 在某些实施方案中,癌症具有(i)LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的表达;(ii)LINE1逆转录酶的活性;(iii)HERV-K RNA的表达,和/或(iv)HERV-K逆转录酶的活性。

[0459] 在某些实施方案中,癌症具有(i)LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的表达;和/或(ii)LINE1逆转录酶的活性。在某些实施方案中,癌症具有LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的表达。在某些实施方案中,癌症具有LINE1 RNA的表达。在某些实施方案中,癌症具有LINE1 ORF1多肽的表达。在某些实施方案中,癌症具有LINE1 ORF2多肽的表达。在某些实施方案中,癌症具有LINE1逆转录酶的活性。

[0460] 在某些实施方案中,癌症具有(i)HERV-K RNA的表达,和/或(ii)HERV-K逆转录酶的活性。在某些实施方案中,癌症具有HERV-KRNA的表达。在某些实施方案中,癌症具有HERV-K逆转录酶的活性。

[0461] 在某些实施方案中,癌症具有升高的(i)LINE1 RNA、LINE1ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的水平;(ii)LINE1逆转录酶的活性;(iii)HERV-K RNA的水平,和/或(iv)HERV-K逆转录酶的活性。

[0462] 在某些实施方案中,癌症具有升高的(i)LINE1 RNA、LINE1ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的水平;和/或(ii)LINE1逆转录酶的活性。在某些实施方案中,癌症具有升高的LINE1 RNA、LINE1ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的水平。在某些实施方案中,癌症具有升高的LINE1 RNA的水平。在某些实施方案中,癌症具有升高的LINE1 ORF1多肽的水平。在某些实施方案中,癌症具有升高的LINE1 ORF2多肽的水平。在某些实施方案中,癌症具有升高的LINE1逆转录酶的活性。

[0463] 在某些实施方案中,癌症具有升高的(i)HERV-K RNA的水平;和/或(ii)HERV-K逆转录酶的活性。在某些实施方案中,癌症具有升高的HERV-K RNA的水平。在某些实施方案中,癌症具有升高的HERV-K逆转录酶的活性。

[0464] 在某些实施方案中,癌症为上皮癌。在某些实施方案中,上皮癌为胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、食道癌、头颈癌、肾癌、卵巢癌或肺癌。在某些实施方案中,癌症为胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、卵巢癌或肺癌。在某些实施方案中,癌症为胰腺癌。在某些实施方案中,癌症为胰腺腺癌。在某些实施方案中,癌症为结直肠癌。在某些实施方案中,癌症包含微卫星不稳定(MSI)结直肠癌或微卫星稳定(MSS)结直肠癌。在某些实施方案中,癌症为乳腺癌。在某些实施方案中,癌症为前列腺癌。在某些实施方案中,癌症为食道癌。在某些实施方案中,癌症为头颈癌。在某些实施方案中,癌症为肾癌。在某些实施方案中,癌症为卵巢癌。在某些实施方案中,癌症为肺癌。在某些实施方案中,肺癌为非小细胞肺癌或小细胞肺癌。在某些实施方案中,癌症为非小细胞肺癌。在某些实施方案中,癌症为小细胞肺癌。

[0465] 在某些实施方案中,癌症为癌前病变或早期癌症病变。在某些实施方案中,癌症为导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)、胰腺上皮内瘤变(PanIN)、导管原位癌(DCIS)或巴雷特食管(Barrett's Esophagus)。在某些实施方案中,癌症为导管内乳头状粘液性肿瘤(IPMN)。在某些实施方案中,癌症为胰腺上皮内瘤变(PanIN)。在某些实施方案中,癌症为导管原位癌(DCIS)。在某些实施方案中,癌症为巴雷特食管。

[0466] 在某些实施方案中,癌症具有升高的人类着丝粒卫星II(HSATII)RNA水平。在一些实施方案中,癌症为微卫星不稳定(MSI)癌症。在一些实施方案中,癌症为微卫星稳定(MSS)癌症。

[0467] 在任何实施方案的方面中,癌症与长散布核元件-1(LINE-1)逆转录酶(RT)相关。在这些实施方案的其他方面中,癌症与高LINE-1RT活性程度相关。

[0468] 在某些实施方案中,癌症选自B细胞淋巴瘤(例如,B细胞慢性淋巴细胞性白血病、B细胞非霍奇金淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤)、基底细胞癌、膀胱癌、母细胞瘤、脑转移、乳腺癌、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、癌(例如,腺癌(例如,胃食管交界处的腺癌))、宫颈癌、结肠癌、结直肠癌(结肠癌和直肠癌)、子宫内膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)、滤泡性淋巴瘤、胃癌、胃食管交界处癌、胃肠道癌、神经胶质母细胞瘤(例如,多形性神经胶质母细胞瘤,例如,新诊断的或复发的)、神经胶质瘤、头颈癌(例如,头颈鳞状细胞癌)、肝转移、霍奇金氏和非霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma)、肾癌(例如肾细胞癌和威尔姆斯瘤(Wilms'tumor))、喉头癌、白血病(例如慢性骨髓性白血病、毛细胞白血病)、肝癌(liver cancer)(例如肝癌(hepatic carcinoma)和肝细胞瘤)、肺癌(例如,非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、淋巴母细胞淋巴瘤、淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、转移性脑肿瘤、转移性癌症、骨髓瘤(例如,多发性骨髓瘤)、神经母细胞瘤、眼黑色素瘤、口咽癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌(例如,胰管腺癌)、前列腺癌(例如,激素难治性(例如,去势抵抗)、转移性、转移性激素难治性(例如,去势抵抗、雄激素非依赖性))、肾细胞癌(例如,转移性)、唾液腺癌、肉瘤(例如,横纹肌肉瘤)、皮肤癌(例如,黑色素瘤(例如,转移性黑色素瘤))、软组织肉瘤、实体肿瘤、鳞状细胞癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、甲状腺癌、移行细胞癌(尿路上皮细胞癌)、葡萄膜黑色素瘤(例如转移性)、疣状癌、外阴癌和华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)。

[0469] 在一些实施方案中,癌症为病毒相关癌症。如本文所用,术语“病毒相关癌症”表示已知病毒在其中起作用的任何癌症。例如,据报导爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr

virus,EBV)与伯基特淋巴瘤和某些其他淋巴瘤的地方性变体有关。人乳头瘤病毒(HPV)感染据信为导致某些类型的宫颈癌和/或生殖器癌的原因。据报导,人T细胞白血病病毒1(HTLV-1)与成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)相关。据报导,人T细胞白血病病毒2(HTLV-2)与皮肤T细胞淋巴瘤相关。人疱疹病毒8(HHV-8)据信会导致AIDS患者患上卡波西氏肉瘤(Kaposi'ssarcoma)。在某些实施方案中,癌症为与EBV、HPV、HTLV-1、HTLV-2或HHV-8相关的癌症。在某些实施方案中,癌症为伯基特淋巴瘤、宫颈癌、生殖器癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或卡波西氏肉瘤。

[0470] 在一些实施方案中,癌症为除病毒相关癌症以外的癌症。在某些实施方案中,癌症为除与EBV、HPV、HTLV-1、HTLV-2或HHV-8相关癌症以外的癌症。在某些实施方案中,癌症为除伯基特淋巴瘤、宫颈癌、生殖器癌、成人T细胞白血病/淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤或卡波西氏肉瘤以外的癌症。在一个实施方案中,癌症为与李法美尼综合征(Li_Fraumeni syndrome)相关的肿瘤。

[0471] 在一些实施方案中,癌症为肾细胞癌或肾癌、间皮瘤、肝胆癌(肝和胆管)、骨癌、横纹肌肉瘤、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤癌或眼内黑色素瘤、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、臀部癌、胃癌、胃肠癌(胃癌、结肠直肠癌和十二指肠癌)、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、肾上腺皮质癌、软组织肉瘤、软组织和骨滑膜肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、睾丸癌、慢性或急性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾癌或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、非霍奇金氏淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、肾上腺皮质癌、胆囊癌、多发性骨髓瘤、胆管癌、纤维肉瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN);唾液腺癌;神经纤维瘤病-1相关的恶性周围神经鞘瘤(MPNST);和髓母细胞瘤,或上述一种或多种癌症的组合。

[0472] 在一些实施方案中,癌症为肝细胞癌(HCC)。在一些实施方案中,癌症为肝母细胞瘤。在一些实施方案中,癌症为结肠癌。在一些实施方案中,癌症为直肠癌。在一些实施方案中,癌症为卵巢癌(ovarian cancer)或卵巢癌(ovarian carcinoma)。在一些实施方案中,癌症为卵巢上皮癌。在一些实施方案中,癌症为输卵管癌。在一些实施方案中,癌症为乳头状浆液性囊腺癌。在一些实施方案中,癌症为子宫乳头状浆液性癌(UPSC)。在一些实施方案中,癌症为肝胆管癌。在一些实施方案中,癌症为软组织和骨滑膜肉瘤。在一些实施方案中,癌症为横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,癌症为骨肉瘤。在一些实施方案中,癌症为未分化甲状腺癌。在一些实施方案中,癌症为肾上腺皮质癌。在一些实施方案中,癌症为胰腺癌或胰腺导管癌。在一些实施方案中,癌症为胰腺腺癌。在一些实施方案中,癌症为神经胶质瘤。在一些实施方案中,癌症为恶性周围神经鞘瘤(MPNST)。在一些实施方案中,癌症为神经纤维瘤病-1相关的MPNST。在一些实施方案中,癌症为华氏巨球蛋白血症。在一些实施方案中,癌症为髓母细胞瘤。

[0473] 在某些实施方案中,癌症为白血病(例如,急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、急性骨髓母细胞性白血病、急性前骨髓性白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性单核细胞白血病、急性红血球性白血病、慢性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、真性红血球增多症、淋巴瘤(例如霍奇金氏病或非霍奇金氏病)、华氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤或重链病。在一个实施方案中,癌症为实体肿瘤,诸如肉瘤或癌

(例如,纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨原性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴血管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓质癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、威尔姆斯瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性神经胶质母细胞瘤(GBM,也称为神经胶质母细胞瘤)、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶细胞瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤)。

[0474] 在一些实施方案中,癌症为神经胶质瘤、星形细胞瘤、多形性神经胶质母细胞瘤(GBM,也称为神经胶质母细胞瘤)、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶细胞瘤、神经鞘瘤、神经纤维肉瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤或视网膜母细胞瘤。

[0475] 在一些实施方案中,癌症为听神经瘤、星形细胞瘤(例如I级-毛细胞型星形细胞瘤、II级-低级别星形细胞瘤、III级-未分化星形细胞瘤或IV级-神经胶质母细胞瘤(GBM))、脊索瘤、CNS淋巴瘤、颅咽管瘤、脑干胶质瘤、室管膜瘤、混合胶质瘤、视神经胶质瘤、室管膜下瘤、髓母细胞瘤、脑膜瘤、转移性脑肿瘤、少突神经胶细胞瘤、垂体瘤、原始神经外胚层(PNET)肿瘤或神经鞘瘤。在一些实施方案中,癌症为在儿童中比在成人中更常见的类型,诸如脑干胶质瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、幼年毛细胞型星形细胞瘤(JPA)、髓母细胞瘤、视神经胶质瘤、松果体肿瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET),或横纹肌瘤。

[0476] 自身免疫疾病和病症

[0477] 在某些实施方案中,病症为自身免疫病症。如本文所用,术语“自身免疫病症”和“自身免疫疾病”可互换使用,并且包括传统上归类为自身免疫病症的那些疾病和病症,以及炎性病症和免疫病症(不包括病毒感染)。术语“自身免疫疾病”和“自身免疫病症”意图包括由先天性免疫反应和适应性免疫反应驱动的所有疾病和病症,这些反应会引发某种先天免疫发炎反应。申请人意图使术语“自身免疫疾病”和“自身免疫病症”包括由先天性炎症驱动的疾病和病症的全部范围,病毒感染除外。

[0478] 在某些实施方案中,本发明提供了自身免疫病症的治疗。当免疫系统攻击体内的正常细胞和/或组织时,通常会发生传统的自身免疫病症。在没有感染的情况下,炎性疾病通常表达为慢性炎症(以及其他症状)。自身免疫病症还包括当细胞免疫系统对身体的自体抗原作出反应时出现的症状。还可能存在与一系列原发性免疫不全病相关的自身免疫和/或炎症表达。在这些实施方案的其他方面中,自身免疫疾病或病症与高LINE-1和/或HERV-K RNA蛋白表达水平相关。

[0479] 本发明的一个实施方案是一种治疗I型干扰素病的方法。在此实施方案的一个方面中,I型干扰素病是与I型干扰素过表达相关的先天性病症。在此实施方案的一个方面中,先天性I型干扰素病选自艾卡迪-古特雷斯综合征(AGS)、Singleton-Merten综合征、蛋白酶体相关自身炎症综合征、慢性非典型嗜中性皮肤病伴脂质营养不良和体温升高(CANDLE)、婴儿期发病的STING相关血管病变(SAVI)、日本自体炎性综合征伴脂质营养不良(JASL)、脊椎软骨发育不良(SPENCD)、ISG15缺乏症、泛素特异性肽酶18缺乏症(假性TORCH综合征)、慢性非典型神经性皮炎伴脂质营养不良、DNA II缺乏症、发-肝-肠综合征2、视网膜血管病变

伴脑白质营养不良、家族性冻疮状狼疮和X连锁网状色素性病症(XLPDR)。在另一个实施方案中,I型干扰素病是IFN系统中的获得性病症。

[0480] 在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗导致干扰素过量产生的自身免疫疾病的方法。在此实施方案的一个方面中,所表达的干扰素包括I型干扰素。在此实施方案的另一个方面中,自身免疫疾病与升高的LINE-1活性和/或表达相关。在此实施方案的另一个方面中,自身免疫疾病与升高的HERV-K RNA活性和/或表达相关。

[0481] 在某些实施方案中,自身免疫病症选自由以下组成的组:失弛缓性、艾迪森氏病(Addison's disease)、成人斯蒂尔病(adult Still's disease)、丙种球蛋白缺乏症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗GBM/抗TBM肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管水肿、自身免疫性自主神经障碍、自身免疫性脑炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳病(AIED)、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病变(AMAN)、巴洛病(Balo disease)、白塞氏病(Behcet's disease)、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔曼氏病(Castleman disease,CD)、乳糜泻、恰加斯病(Chagas disease)、慢性炎性脱髓鞘性多发神经病变(CIDP)、慢性复发性多因素骨髓炎(CRMO)、查格-施特劳斯综合征(Churg-Strauss syndrome)或嗜酸性肉芽肿、瘢痕性类天疱疮、寇甘综合征(Cogan's syndrome)、冷凝集素病、复杂的局部疼痛综合征(以前称为反射性交感神经营养不良)、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎(coxsackle myocarditis)、CREST综合征、克罗恩氏病(Crohn's disease)、皮肤红斑狼疮(CLE)、泡疹样皮炎、皮肌炎、德维克病(Devic's disease)(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、德雷斯勒综合征(Dressler's syndrome)、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎(EoE)、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、原发性混合性冷凝球蛋白血症、埃文斯综合征(Evans syndrome)、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球性肾炎、古德帕斯丘氏综合征(Goodpasture's syndrome)、肉芽肿病伴多血管炎、移植物抗宿主病、格雷夫斯病(Graves'disease)、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome)、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、溶血性贫血、过敏性紫癜病(Henoch-Schonlein purpura,HSP)、妊娠疱疹或妊娠天疱疮(PG)、化脓性汗腺炎(反常性痤疮)、炎性肠病、IgA肾病、IgG4-相关硬化病、免疫性血小板减少性紫癜病(ITP)、包涵体肌炎(IBM)、间质性膀胱炎(IC)、幼年型关节炎、幼年型糖尿病(I型糖尿病)、幼年型肌炎(JM)、川崎病(Kawasaki disease)、兰伯特-伊顿综合征(Lambert-Eaton syndrome)、扁平苔藓、硬化性苔藓、木质性结膜炎、线性IgA病(LAD)、狼疮性肾炎、莱姆病(慢性)、梅尼埃病(Meniere'sdisease)、显微多血管炎(MPA)、混合性结缔组织病(MCTD)、多灶性运动神经病、多发性硬化症、重症肌无力、髓鞘少突胶质糖蛋白抗体病症、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、中性粒细胞减少症、眼疤痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、与链球菌感染相关的儿童自身免疫性神经精神疾病(PANDAS)、副肿瘤性小脑变性(PCD)、阵发性夜间血红素尿(PNH)、睫状体扁平部炎(周边眼色素层炎)、帕森吉-特纳综合征(Parsonage-Turner syndrome)、天疱疮、周围神经病变、静脉周边脑脊髓炎、恶性贫血(PA)、POEMS综合征、风湿性多动脉炎、多发性肌炎、心肌梗死后综合征、心包膜切开后综合征、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、孕酮性皮炎、进行性半面萎缩(帕-罗二氏综合征(Parry Romberg syndrome))、银屑病、银屑病性关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、雷诺氏现象(Raynoud'sphenomena)、反应性关节

炎、复发性多软骨炎、不宁腿综合征(RLS)、腹膜后纤维变性、风湿热、类风湿性关节炎(RA)、结节病、施密特综合征(自身免疫多内分泌综合征II型)、巩膜炎、硬皮病、干燥症、僵人综合征、苏萨克氏综合征(Susac's syndrome)、交感性眼炎、系统性红斑狼疮(SLE)、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、血栓性血小板减少性紫癜病、甲状腺眼病、托洛萨-亨特综合征(Tolosa-Hunt syndrome)、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、眼色素层炎、血管炎、白斑病、Vogt-小柳-原田病(Vogt-Koyanagi-Harada disease)和温热性自身免疫溶血性贫血。

[0482] 在某些实施方案中、自身免疫病症选自艾卡迪-古特雷斯综合征、类风湿性关节炎、银屑病、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤红斑狼疮(CLE)、移植物抗宿主病、硬皮病、I型糖尿病、皮肌炎、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、血管炎和干燥综合征。

[0483] 在某些实施方案中,自身免疫病症为艾卡迪-古特雷斯综合征(AGS)。在另一个实施方案中,自身免疫病症为系统性红斑狼疮(SLE)。在另一个实施方案中,自身免疫疾病为狼疮性肾炎。在又一实施方案中,自身免疫疾病为皮肤红斑狼疮(CLE)。在另一个实施方案中,自身免疫疾病为皮肌炎。

[0484] 在某些实施方案中,自身免疫病症为1型干扰素病。在某些实施方案中,自身免疫病症为1型糖尿病、艾卡迪-古特雷斯综合征(AGS)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤红斑狼疮(CLE)、家族性冻疮性狼疮、全身性硬化症、婴儿期发病的STING相关血管病变(SAVI)、干燥综合征或皮肌炎。在某些实施方案中,免疫病症为1型干扰素病、1型糖尿病、艾卡迪-古特雷斯综合征(AGS)、系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤红斑狼疮(CLE)、皮肌炎或干燥综合征。在某些实施方案中,自身免疫病症为系统性红斑狼疮(SLE)、狼疮性肾炎、皮肤红斑狼疮(CLE)或家族性冻疮状狼疮。在某些实施方案中,免疫病症为系统性红斑狼疮(SLE)。

[0485] 在某些实施方案中,自身免疫病症为1型糖尿病。在某些实施方案中,自身免疫病症为家族性冻疮状狼疮。在某些实施方案中,自身免疫病症为全身性硬化症。在某些实施方案中,自身免疫病症为婴儿期发病的STING相关血管病变(SAVI)。在某些实施方案中,自身免疫病症为干燥综合征。

[0486] 在某些实施方案中,自身免疫病症为炎性肠道疾病、克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。在某些实施方案中,自身免疫病症为炎性肠道疾病。在某些实施方案中,自身免疫病症为克罗恩氏病。在某些实施方案中,自身免疫病症为溃疡性结肠炎。在一个实施方案中,自身免疫病症为药物诱发的结肠炎,诸如与向癌症患者施用检查点抑制剂相关的结肠炎。

[0487] 在某些实施方案中,自身免疫病症为骨关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、胆汁淤积性肝病、硬化性胆管炎、哮喘、支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺纤维化、肺动脉高压、心包炎、痛风或肌炎。

[0488] 在某些实施方案中,自身免疫病症为赖特综合征(Reiter'ssyndrome)、剥脱性银屑病皮炎、寻常型天疱疮、自身免疫性眼色素层炎、肺含铁血黄素沉着、淀粉样变性、口疮口炎、甲状腺炎、胃炎、肾上腺炎(艾迪森氏病)、卵巢炎、原发性胆汁性肝硬化、重症肌无力、性腺衰竭、甲状旁腺功能减退症、脱发、吸收不良综合征、恶性贫血、肝炎、脑下垂体功能不足、尿崩症或干燥综合征(sicca syndrome)。

[0489] 神经病症

[0490] 在某些实施方案中,病症为神经病症。在某些实施方案中,神经病症为阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)、周围神经病变、年龄相关性黄斑变性、克雅氏病(Creutzfeldt-Jacob disease)、中风、朊病毒病、额颞叶痴呆、皮克氏病(Pick's disease)、进行性核上性麻痹、脊髓小脑共济失调、路易体病、痴呆、多系统萎缩、癫痫、双相障碍、精神分裂症、焦虑症或重度抑郁症。在某些实施方案中,神经病症为阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化症、帕金森氏病、亨廷顿病或痴呆。在另一个实施方案中,神经病症为ALS或进行性核上性麻痹。

[0491] 在某些实施方案中,神经疾病为周围神经病变、年龄相关性黄斑变性、克雅氏病、中风、朊病毒病、额颞叶痴呆、皮克氏病、进行性核上性麻痹、脊髓小脑共济失调、路易体病、痴呆、多系统萎缩、癫痫、双相障碍、精神分裂症、焦虑症或重度抑郁症。

[0492] 在某些实施方案中,神经病症为阿尔茨海默氏病。在其他实施方案中,神经病症为肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。在另一实施方案中,神经病症为多发性硬化症。在又一实施方案中,神经病症为帕金森氏病。在另一个实施方案中,神经病症为亨廷顿病。在另一个实施方案中,神经病症为痴呆。在某些实施方案中,神经病症为年龄相关性黄斑变性。在另一个实施方案中,神经病症为进行性核上性麻痹。在某些实施方案中,神经病症为中风。

[0493] 病毒感染

[0494] 在某些实施方案中,病毒感染是由人免疫缺陷病毒1或2(HIV-1或HIV-2)、人T细胞白血病病毒1或2(HTLV-1或HTLV-2)、呼吸道融合病毒(RSV)、人乳头瘤病毒(HPV)、腺病毒、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱状病毒(VZV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒1或2(HSV-1或HSV-2)、人疱疹病毒8(HHV-8,也称为卡波西氏肉瘤相关病毒)或选自黄热病毒、登革热病毒、日本脑炎病毒和西尼罗河病毒的黄病毒引起的感染。

[0495] 在某些实施方案中,病毒感染是由人免疫缺陷病毒1或2(HIV-1或HIV-2)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由人免疫缺陷病毒1(HIV-1)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由人免疫缺陷病毒2(HIV-2)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由人T细胞白血病病毒1或2(HTLV-1或HTLV-2)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由呼吸道融合病毒(RSV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由人乳头瘤病毒(HPV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由腺病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由B型肝炎病毒(HBV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由C型肝炎病毒(HCV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由水痘带状疱状病毒(VZV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由巨细胞病毒(CMV)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由单纯疱疹病毒1或2(HSV-1或HSV-2)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由人疱疹病毒8(HHV-8,也称为卡波西氏肉瘤相关病毒)引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由选自黄热病毒、登革热病毒、日本脑炎病毒和西尼罗河病毒的黄病毒引起的感染。

[0496] 在某些实施方案中,病毒感染是由腺病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由疱疹病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由痘病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由小病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由里奥病毒

引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由小核糖核酸病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由鼻病毒或肠病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由披衣病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由正粘液病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由棒状病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由逆转录病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由肝炎病毒引起的感染。

[0497] 在某些实施方案中,病毒感染是由冠状病毒引起的感染。在一些实施方案中,冠状病毒为α、β、γ或δ冠状病毒。在某些实施方案中,病毒感染是由选自229E(α冠状病毒)、NL63(α冠状病毒)、OC43(β冠状病毒)、HKU1(β冠状病毒)、MERS-CoV(β冠状病毒)、SARS-CoV(β冠状病毒)和SARS-CoV-2(冠状病毒病2019,或COVID-19)的冠状病毒引起的感染。

[0498] 在某些实施方案中,病毒感染是由流感病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由A型或B型流感病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由选自H5N1、H1N1和H3N2的流感病毒引起的感染。

[0499] 在某些实施方案中,病毒感染是由脊髓灰质炎病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由1型脊髓灰质炎病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由2型脊髓灰质炎病毒引起的感染。在某些实施方案中,病毒感染是由3型脊髓灰质炎病毒引起的感染。

[0500] 受试者

[0501] 在某些实施方案中,受试者具有(i)LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的表达;(ii)LINE1逆转录酶的活性;(iii)HERV-K RNA的表达,和/或(iv)HERV-K逆转录酶的活性。

[0502] 在某些实施方案中,受试者具有(i)LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的表达;和/或(ii)LINE1逆转录酶的活性。在某些实施方案中,受试者具有(i)升高的LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽表达;和/或(ii)升高的LINE1逆转录酶活性。在某些实施方案中,受试者具有LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽的表达。在某些实施方案中,受试者具有LINE1 RNA的表达。在某些实施方案中,受试者具有LINE1 ORF1多肽的表达。在某些实施方案中,受试者具有LINE1 ORF2多肽的表达。在某些实施方案中,受试者具有LINE1逆转录酶的活性。

[0503] 在某些实施方案中,受试者具有(i)HERV-K RNA的表达,和/或(ii)HERV-K逆转录酶的活性。在某些实施方案中,受试者具有HERV-K RNA的表达。在某些实施方案中,受试者具有HERV-K逆转录酶的活性。

[0504] 在某些实施方案中,受试者具有升高的(i)LINE1 RNA、LINE1ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽水平;(ii)LINE1逆转录酶活性;(iii)HERV-K RNA水平,和/或(iv)HERV-K逆转录酶活性。

[0505] 在某些实施方案中,受试者具有升高的(i)LINE1 RNA、LINE1ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽水平;(ii)LINE1逆转录酶活性。在某些实施方案中,受试者具有升高的LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1 ORF2多肽水平。在某些实施方案中,受试者具有升高的LINE1 RNA水平。在某些实施方案中,受试者具有升高的LINE1 ORF1多肽水平。在某些实施方案中,受试者具有升高的LINE1ORF2多肽水平。在某些实施方案中,受试者具有升高的LINE1逆转录酶活性。

[0506] 在某些实施方案中,受试者具有升高的(i)HERV-K RNA水平,和/或(ii)HERV-K逆转录酶活性。在某些实施方案中,受试者具有升高的HERV-K RNA水平。在某些实施方案中,受试者具有升高的HERV-K逆转录酶活性。

[0507] 在某些实施方案中,受试者为人。在某些实施方案中,受试者为成年人。在某些实施方案中,受试者为儿科人类。在某些实施方案中,受试者为伴侣动物。在某些实施方案中,受试者为犬科动物、猫科动物或马科动物。

[0508] 化合物的用途

[0509] 本公开的另一个方面提供了一种本文所述的化合物(诸如式I化合物或第III章节中的其他化合物)用于治疗医学病症(诸如本文所述的医学病症)的用途。

[0510] 本公开的另一个方面提供了一种本文所述的化合物(诸如式I化合物或第III章节中的其他化合物)在制造药剂中的用途。在某些实施方案中,药剂用于治疗本文所述的病症,诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症。在某些实施方案中,病症为衰老,或与衰老相关的疾病。

[0511] 抑制受试者中的LINE1和/或HERV-K逆转录酶活性的方法

[0512] 本发明的另一个实施方案提供了一种抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症。所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的式I化合物接触,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性;其中式I化合物如以上实施方案一至二十二中的任一项中所描述。在所述方法中有用的其他化合物在第III章节中进一步描述。在某些实施方案中,所述方法包括施用表1和表2中的任何化合物或其药学上可接受的盐和/或包含它们的药物组合物。

[0513] 本发明的另一个实施方案提供了一种抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法,所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的根据式I的化合物或其药学上可接受的盐,或包含根据式I的化合物的组合物接触,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。

[0514] 在某些实施方案中,病症是由上述实施方案之一定义的病症,诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症。在某些实施方案中,病症为衰老,或与衰老相关的疾病。

[0515] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性。

[0516] 本发明的另一个实施方案提供一种抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症。所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的本文所述的化合物接触,诸如式I的化合物或表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。

[0517] 在某些实施方案中,病症是由上述实施方案的一定义的病症,诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症。

[0518] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性。

[0519] 在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。例如,在某些实施方案中,化合物为式II、III、IV、V或VI的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、1-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实

施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、1-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-C、2、2-A或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-C、2、2-A或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、2或2-A中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、2或2-A中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1-B或2-B中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1-B或2-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1或2中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1或2中的化合物。

[0520] 在某些实施方案中,化合物以包含化合物和载剂、赋形剂和/或媒介物的药物组合物施用,如下文第V章节中进一步所描述。

[0521] 本发明的另一个实施方案提供了一种抑制LINE1逆转录酶活性的方法。所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的本文所述的化合物接触,诸如表1、1-A或1-B中的化合物,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。例如,在某些实施方案中,化合物为式I、II、III、IV、V或VI的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为式II、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

[0522] 在某些实施方案中,化合物以包含化合物和载剂、赋形剂和/或媒介物的药物组合物施用,如下文第V章节中进一步所描述。

[0523] 本公开的另一个方面提供了一种抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症。所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的式I化合物接触,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性,其中式I化合物如以上实施方案一至二十二中任一项所描述。在所述方法中有用的其他化合物在第III章节中进一步描述。在某些实施方案中,所述方法包括施用表1和表2中的任何化合物或其药学上可接受的盐和/或包含它们的药物组合物。

[0524] 本公开的另一个方面提供了一种抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法,所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的根据式I的化合物或其药学上可接受的盐或包含式I化合物的组合物接触,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。

[0525] 在某些实施方案中,病症是由以上第I章节中所述实施方案之一定义的病症,诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症。在某些实施方案中,病症为衰老,或与衰老相关的疾病。

[0526] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性。

[0527] 本发明的另一个实施方案提供了一种抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症。所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的本文所述的化合物接触,诸如式I的化合物或表1、1-A、1-B、2或2-A中的化合物,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。

[0528] 在某些实施方案中,病症是由上述实施方案之一定义的病症,诸如癌症、自身免疫病症和/或神经病症。

[0529] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性。

[0530] 在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。例如,在某些实施方案中,化合物为式II、III、IV、V或VI的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、1-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、1-C、1-D、2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-C、2、2-A或2-C中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-C、2、2-A或2-C中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、1-B、2、2-A或2-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、2或2-A中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1、1-A、2或2-A中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1-B或2-B中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1-B或2-B中的化合物。在某些实施方案中,化合物为表1或2中的化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为表1或2中的化合物。

[0531] 在某些实施方案中,化合物以包含化合物和载剂、赋形剂和/或媒介物的药物组合物施用,如下文第V章节中进一步所描述。

[0532] 本发明的另一个实施方案提供了一种抑制HERV-K逆转录酶活性的方法。所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的本文所述的化合物接触,诸如表1、1-A或1-B中的化合物,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。在某些实施方案中,特定化合物是针对本文的任何实施方案,在所描述的各种实施方案和实施方案的方面的任何和所有组合中描述的化合物。例如,在某些实施方案中,化合物为式I、II、III、IV、V或VI的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,化合物为式II、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐。

[0533] 本公开的一个方面提供了具有优异特性组合的化合物,这些特性包括对LINE1逆转录酶的有效抑制活性、抑制LINE1逆转录酶的选择性,以及使所述化合物非常适合用作经口施用药剂的优异物理特性。抑制LINE1逆转录酶的选择性可根据化合物抑制LINE1逆转录酶同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的能力来表征。部分由于抑制DNA聚合酶(诸如DNA聚合酶γ)会导致线粒体毒性形式的毒性,对LINE1逆转录酶表达出有效抑制活性同时对DNA聚合酶具有明显较低抑制活性的化合物是一个重要发现和重大科学进步。对LINE1逆转录酶的有效抑制活性与对DNA聚合酶的低抑制活性相结合有助于主题化合物的高治疗指数,从而为所述化合物在医疗中提供优异性能概况。本文的实验结果证明了这些益处。

[0534] 本公开的另一个方面提供了具有优异特性组合的化合物,这些特性包括对LINE1逆转录酶的有效抑制活性、抑制LINE1逆转录酶的选择性,有效抑制炎性组织中的致病干扰素反应,以及使所述化合物非常适合用作经口施用药剂的优异物理特性。如上所述,抑制LINE1逆转录酶的选择性可根据化合物抑制LINE1逆转录酶同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的能力来表征。部分由于抑制DNA聚合酶(诸如DNA聚合酶γ)会导致线粒体毒性形式的毒性,对LINE1逆转录酶表达出有效抑制活性同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的化合物是一个重要发现和重大科学进步。有效抑制

炎性组织中的致病干扰素反应的化合物可用于治疗癌症、自身免疫疾病(例如,SLE和CLE)、神经病症、衰老和与衰老相关的疾病。对LINE1逆转录酶的有效抑制活性与对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)的低抑制活性相结合有助于主题化合物的高治疗指数,从而为所述化合物在医疗中提供优异性能概况。

[0535] 本公开的另一个方面提供了具有优异特性组合的化合物,这些特性包括对HERV-K逆转录酶的有效抑制活性、抑制HERV-K逆转录酶的选择性,以及使所述化合物非常适合用作经口施用药剂的优异物理特性。抑制HERV-K逆转录酶的选择性可根据化合物抑制HERV-K逆转录酶同时对DNA聚合酶(例如,α、β和γ)具有明显较低抑制活性的能力来表征。部分由于抑制DNA聚合酶(诸如DNA聚合酶γ)会导致线粒体毒性形式的毒性,对HERV-K逆转录酶表达出有效抑制活性同时对DNA聚合酶具有明显较低抑制活性的化合物是一个重要的重大科学进步。作为HERV-K逆转录酶有效抑制剂的化合物可用于治疗HERV-K逆转录酶相关病症。对HERV-K逆转录酶的有效抑制活性与对DNA聚合酶的低抑制活性相结合有助于主题化合物的高治疗指数,从而为所述化合物在医疗中提供优异性能概况。

[0536] 在某些实施方案中,化合物以包含化合物和载剂、赋形剂和/或媒介物的药物组合物施用,如下文第V章节中进一步所描述。

[0537] 可测试化合物抑制LINE1逆转录酶活性的能力,例如,如实施例中所述。可测试化合物抑制HERV-K逆转录酶活性的能力,例如,如实施例中所述。

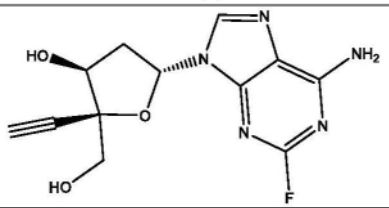
[0538] III.额外化合物

[0539] 以上第II章节中描述的方法可根据方法中所使用的化合物进一步表征。下文描述了用于所述方法的额外示例性化合物,以及制备所述化合物的示例性程序。

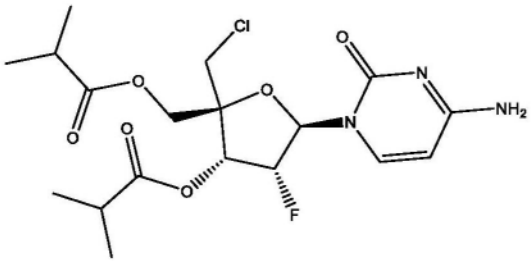
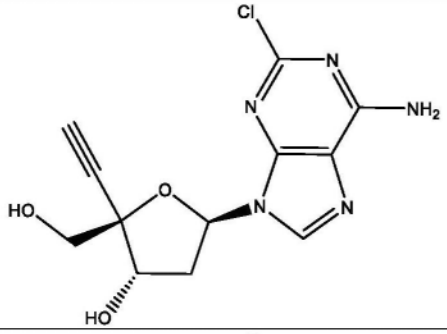
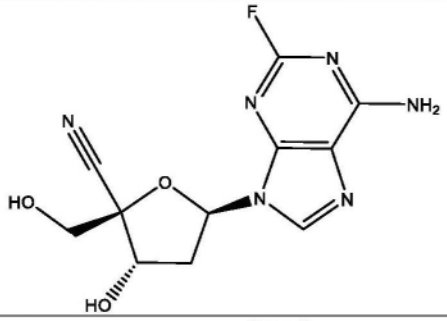
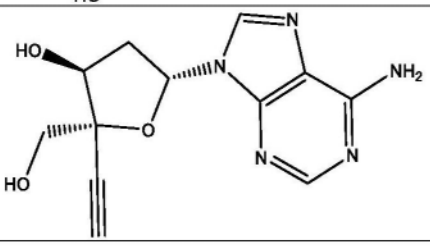
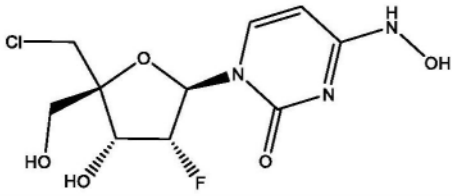
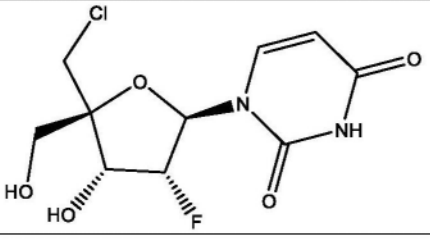
[0540] 在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为可见于表2中的式I化合物:

[0541] 表2.

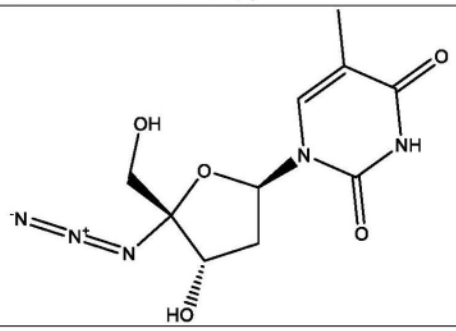
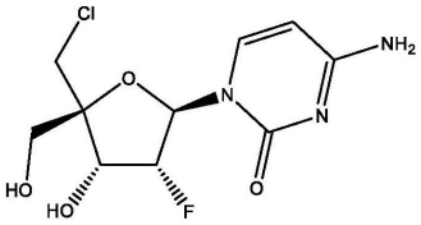
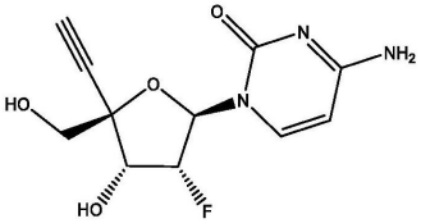
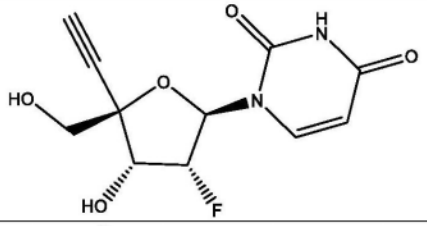
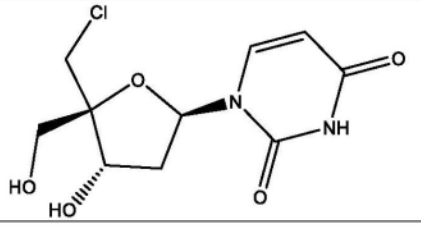
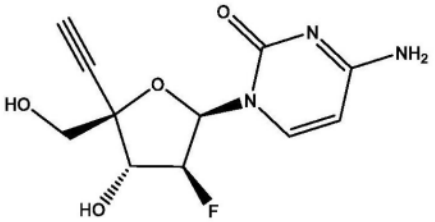
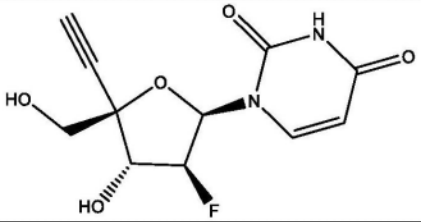
[0542]

化合物编号	结构	名称
23		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇

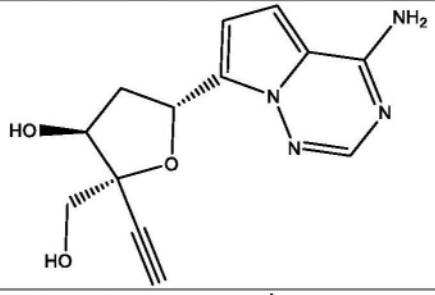
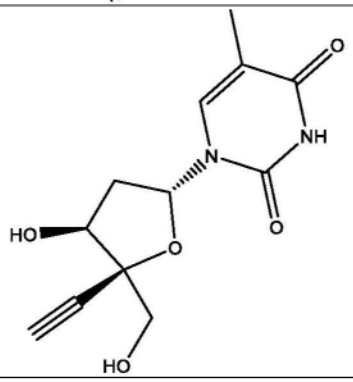
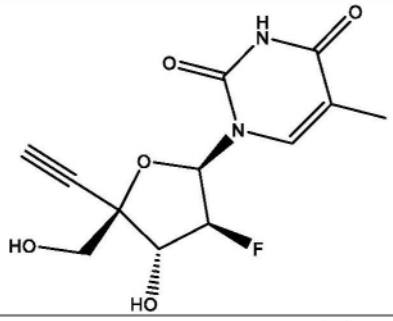
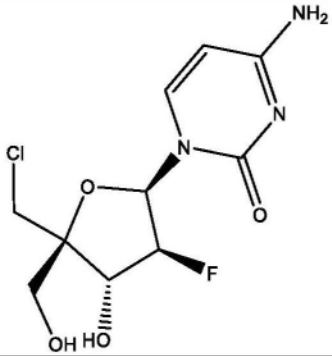
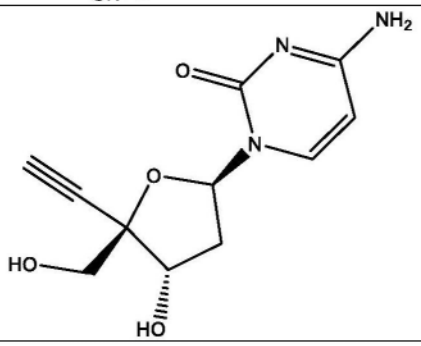
[0543]

化合物编号	结构	名称
24		异丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯
25		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
26		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈
27		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
28		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(羟基氨基)嘧啶-2(1H)-酮
29		1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

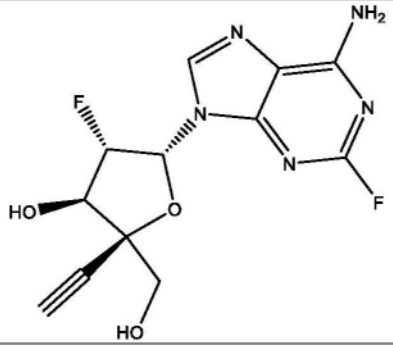
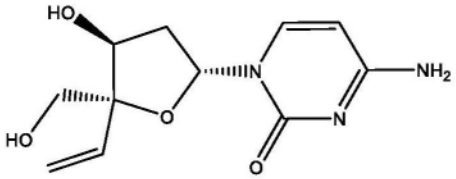
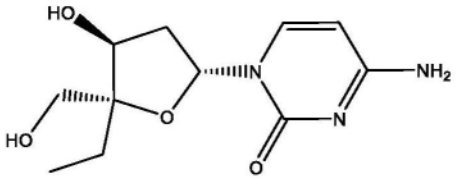
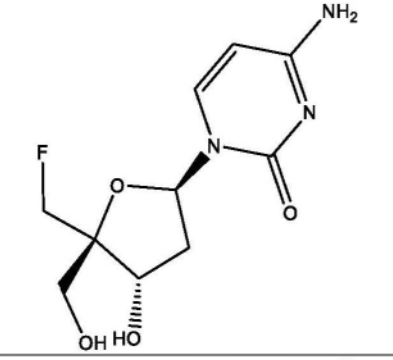
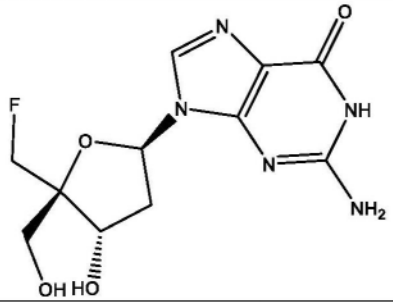
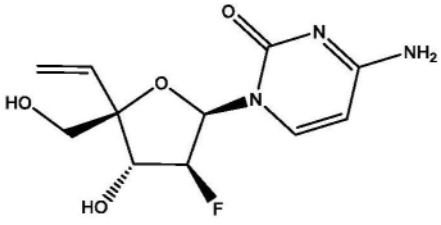
[0544]

化合物编号	结构	名称
30		1-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
31		4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
32		4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
33		1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
34		1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
35		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
36		1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

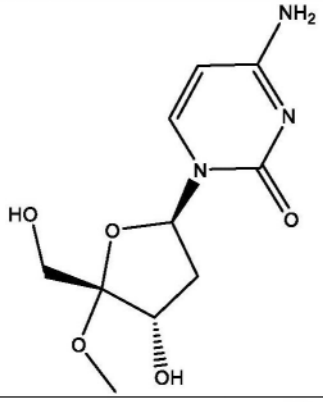
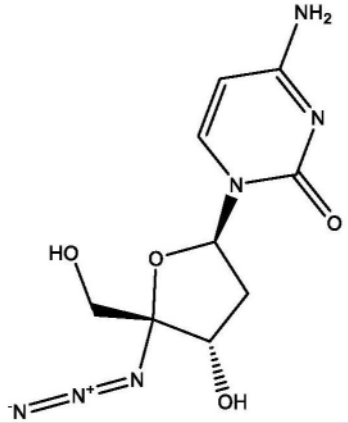
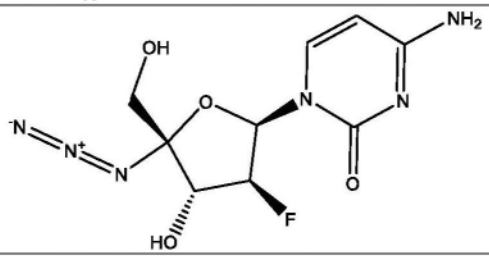
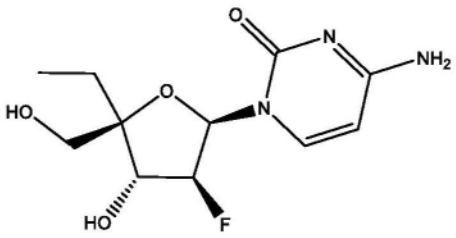
[0545]

化合物编号	结构	名称
37		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
38		1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
39		1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
40		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
41		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0546]

化合物编号	结构	名称
42		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇
43		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
44		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
45		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
46		2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
47		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0547]

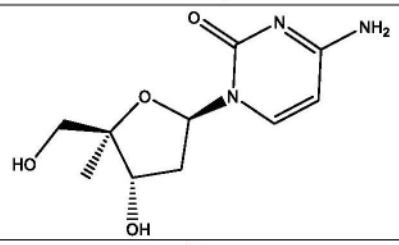
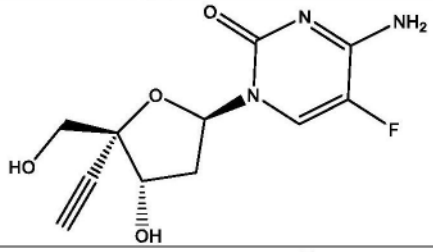
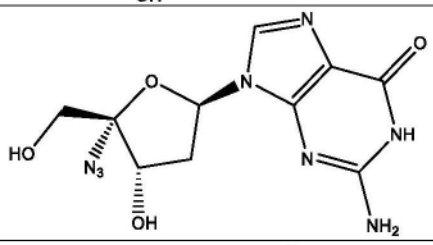
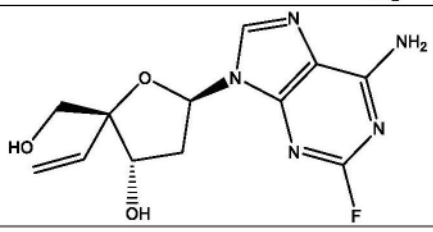
化合物编号	结构	名称
48		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
49		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
50		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-叠氮基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
51		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0548] 在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为本文表2、2-A、2-B或2-C中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为本文表2、2-A、2-B或2-C中的化合物。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为本文表2、2-A或2-B中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为本文表2、2-A或2-B中的化合物。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为本文表2或2-A中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为本文表2或2-A中的化合物。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为下文表2-A中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为下文表2-A中的化合物。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为下文表2-B中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为下文表2-B中的化合物。在某些实施方案中,用于上述方

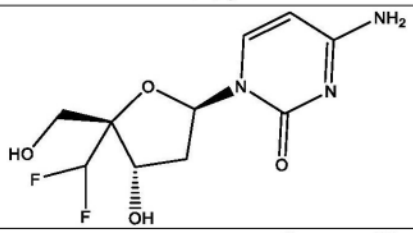
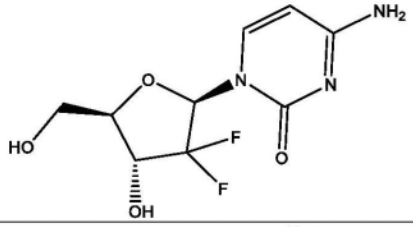
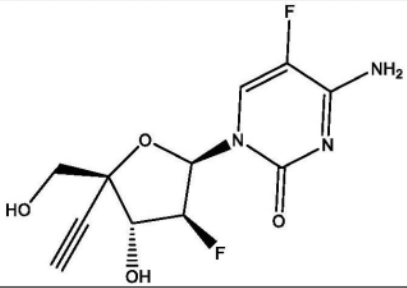
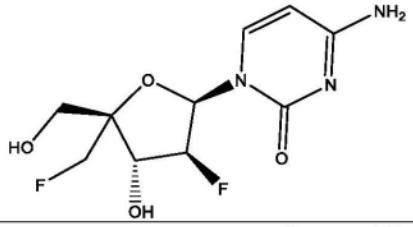
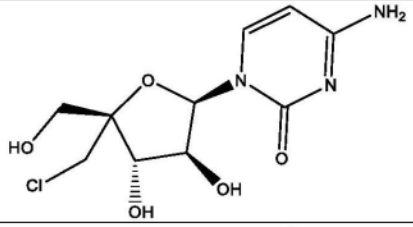
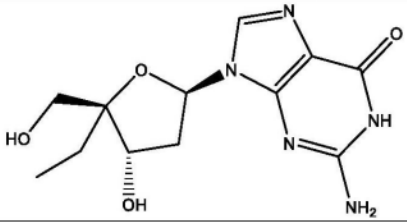
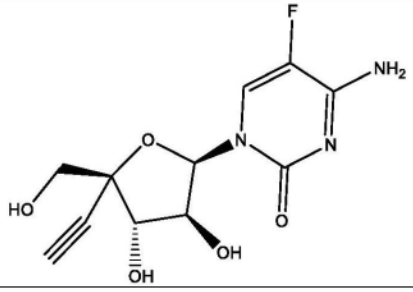
法的化合物为下文表2-C中的化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,用于上述方法的化合物为下文表2-C中的化合物。

[0549] 表2-A.

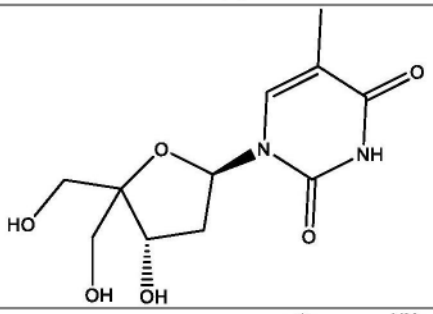
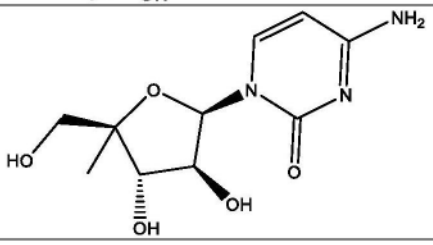
[0550]

化合物	结构	名称
106		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
107		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
108		2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
109		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇

[0551]

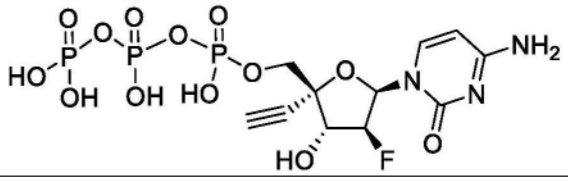
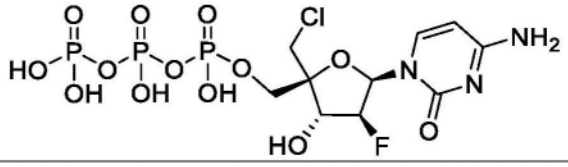
化合物	结构	名称
110		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(二氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
111		4-氨基-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
112		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
113		4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
114		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
115		2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
116		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮

[0552]

化合物	结构	名称
117		1-((2R,4S)-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
118		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

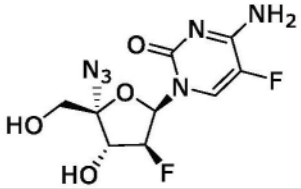
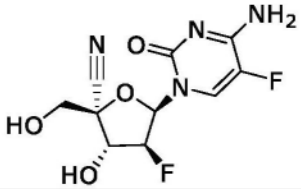
[0553] 表2-B.

[0554]

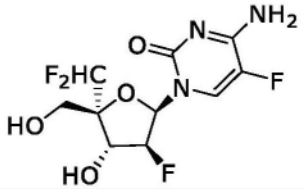
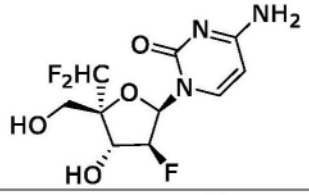
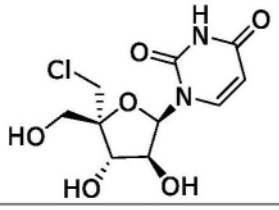
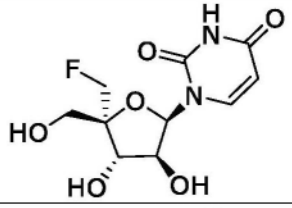
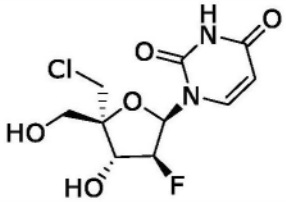
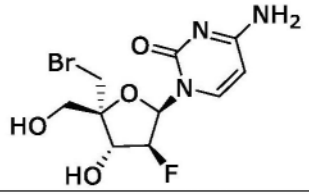
化合物	结构
35-TP	
40-TP	

[0555] 表2-C.

[0556]

化合物	结构
165	
166	

[0557]

化合物	结构
167	
168	
169	
170	
171	
172	

[0558] 在某些实施方案中,化合物为式I化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐排除表2中列出的所有化合物。在某些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐排除表2、2-A和2-B中列出的所有化合物。在某些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐为表1、表1-A或表1-B中列出的化合物。在某些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐为表1、表1-A、表1-B或表1-C中列出的化合物。在某些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐为表1、表1-A、表1-B、表1-C或表1-D中列出的化合物。在某些实施方案中,式I化合物或其药学上可接受的盐为表1中列出的化合物。在任何这些实施方案中,化合物为式I化合物。

[0559] IV.组合疗法

[0560] 本公开的另一个方面提供组合疗法。在某些实施方案中,上文描述的方法进一步包括施用一种或多种额外治疗剂来治疗医学病症(例如,根据第II章节中描述的方法)。因此,在一些实施方案中,本发明的方法进一步包括施用有效量的一种或多种额外治疗剂。

[0561] 本文所述的使用组合疗法治疗疾病的方法中的每一种可根据方法中使用的额外治疗剂进一步表征。例如,在某些实施方案中,额外治疗剂为本文所提供的第二化合物或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为本文所提供的第二化合物。

[0562] 在某些实施方案中,额外治疗剂为司他夫定(stavudine)、其前药或前述任一种的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为司他夫定、斯坦匹定或前述任一种的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为司他夫定或斯坦匹定。

[0563] 在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦(tenofovir)、其前药或前述任一种的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、艾米替诺福韦(tenofovir amibufenamide)、替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil)或依替诺福韦(tenofovir exalidex);或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦。

[0564] 在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺。在某些实施方案中,额外治疗剂为艾米替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为艾米替诺福韦。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乳清酸盐、天冬氨酸盐或磷酸盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐或马来酸盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为替诺福韦二吡呋酯。在某些实施方案中,额外治疗剂为依替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为依替诺福韦,或其钾盐。在某些实施方案中,额外治疗剂为依替诺福韦。

[0565] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗所公开的疾病或疾患的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,并且同时、分开或依序共施用有效量的一种或多种额外治疗剂,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,所述方法包括共施用一种额外治疗剂。在一些实施方案中,所述方法包括共施用两种额外治疗剂。在一些实施方案中,所公开的化合物与一种或多种额外治疗剂的组合协同作用。

[0566] 一种或多种其他治疗剂可与本发明的化合物或组合物分开施用,作为多剂量方案的一部分。或者,一种或多种其他治疗剂可以是单一剂型的一部分,与本发明化合物混合在单一组合物中。如果以多剂量方案施用,则一种或多种其他治疗剂和本发明的化合物或组合物可同时、依序或在彼此间隔的一段时间内,例如在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时内分开施用。在一些实施方案中,一种或多种其他治疗剂和本发明的化合物或组合物作为多剂量方案间隔超过24小时施用。

[0567] 组合疗法中使用的活性成分的剂量和剂量方案可由主治临床医生确定。在某些实施方案中,本文所述的化合物,诸如式I化合物,包括第III章节中的其他化合物,以及额外治疗剂(例如,下文所述的第二、第三或第四或第五抗癌剂)以这些药剂用作治疗病症的单一疗法时通常使用的剂量施用。在某些实施方案中,本文所述的化合物,诸如式I化合物,包

括第III章节中的其他化合物,以及额外治疗剂(例如,下文所述的第二、第三或第四或第五抗癌剂)以低于这些药剂用作治疗病症的单一疗法时通常使用的剂量的剂量施用。在某些实施方案中,本文所述的化合物,诸如式I化合物,包括第III章节中的其他化合物,以及额外治疗剂(例如,下文所述的第二、第三或第四或第五抗癌剂)存在于相同药物组合物中,其适合于经口施用。

[0568] 在某些实施方案中,本文所述的化合物,诸如式I化合物,包括第III章节中的其他化合物,以及额外治疗剂(例如,下文所述的第二、第三或第四或第五抗癌剂)可相加地或协同地作用。协同组合可允许使用较低剂量的一种或多种药剂和/或较低频率地施用组合疗法的一种或多种药剂。一种或多种药剂的较低剂量或较低频率的施用可降低疗法的毒性而不降低疗法的功效。

[0569] 本发明的另一个方面为一种药盒,其包含治疗有效量的本文所述的化合物,诸如式I化合物,包括第III章节中的其他化合物、药学上可接受的载剂、佐剂或媒介物,以及任选地至少一种以下所列出的额外治疗剂。

[0570] 癌症

[0571] 因此,本公开的另一个方面提供了一种治疗患者癌症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的式I化合物,包括选自表1或表2的化合物或其药学上可接受的盐,和(ii)第二抗癌剂,以治疗癌症。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的本文所述的化合物(诸如式I、II、III、IV、V或VI的化合物),或其药学上可接受的盐,和(ii)第二抗癌剂,以治疗癌症。

[0572] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为放射疗法。

[0573] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为治疗性抗体。在某些实施方案中,治疗性抗体靶向以下之一:CD20、CD30、CD33、CD52、EpCAM、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CAIX、PSMA、叶酸结合蛋白、神经节苷脂、Le、VEGF、VEGFR、VEGFR2、整合素αVβ3、整合素α5β1、EGFR、ERBB2、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP、肌腱蛋白(tenascin)、CD19、KIR、NKG2A、CD47、CEACAM1、c-MET、VISTA、CD73、CD38、BAFF、白介素-1β、B4GALNT1、白介素-6和白介素-6受体。在某些实施方案中,治疗性抗体靶向VEGFR3或TRAILR3。

[0574] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为选自由以下组成的组的治疗性抗体:利妥昔单抗(rituximab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、托西莫单抗(tositumomab)、奥比妥珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、维布妥昔单抗(brentuximab vedotin)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、阿仑珠单抗(alemtuzumab)、IGN101、阿替卡单抗(adecatumumab)、拉贝妥珠单抗(labetuzumab)、huA33、派姆单抗(pemtumomab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、米妥单抗(minetumomab)、cG250、J591、Mov18、法妥珠单抗(farletuzumab)、3F8、ch14.18、KW-2871、hu3S193、lgN311、贝伐珠单抗(bevacizumab)、IM-2C6、帕唑帕尼(pazopanib)、索拉非尼(sorafenib)、阿昔替尼(axitinib)、CDP791、乐伐替尼(lenvatinib)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、伏洛昔单抗(volociximab)、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、806、阿法替尼(afatinib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、奥希替尼(osimertinib)、凡德他尼(vandetanib)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、MM-121、AMG 102、METMAB、SCH

900105、AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R1507、CP 751871、KB004、IIIA-4、马帕木单抗(mapatumumab)、HGS-ETR2、CS-1008、地诺单抗(denosumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、F19、81C6、MEDI551、利瑞鲁单抗(lirilumab)、MEDI9447、达雷木单抗(daratumumab)、贝利尤单抗(belimumab)、卡那单抗(canakinumab)、地努图希单抗(dinutuximab)、司妥昔单抗(siltuximab)和托珠单抗(tocilizumab)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为选自由以下组成的组的治疗性抗体:利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、奥比妥珠单抗、奥法木单抗、维布妥昔单抗、吉妥珠单抗奥唑米星、阿仑珠单抗、IGN101、阿替卡单抗、拉贝妥珠单抗、huA33、派姆单抗、奥戈伏单抗、米妥单抗、cG250、J591、Mov18、法妥珠单抗、3F8、ch14.18、KW-2871、hu3S193、lgN311、贝伐珠单抗、IM-2C6、CDP791、雷莫芦单抗、埃达珠单抗、伏洛昔单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、尼妥珠单抗、806、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、MM-121、AMG 102、METMAB、SCH 900105、AVE1642、IMC-A12、MK-0646、R1507、CP 751871、KB004、IIIA-4、马帕木单抗、HGS-ETR2、CS-1008、地诺单抗、西罗珠单抗、F19、81C6、MEDI551、利瑞鲁单抗、MEDI9447、达雷木单抗、贝利尤单抗、卡那单抗、地努图希单抗、司妥昔单抗和托珠单抗。

[0575] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为细胞因子。在某些实施方案中,细胞因子为IL-12、IL-15、GM-CSF或G-CSF。

[0576] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为西普鲁塞(sipuleucel)-T、阿地白介素(一种人重组白介素-2产品,化学名称为去丙氨酰基-1、丝氨酸-125人白介素-2)、达拉非尼(dabrafenib)(一种激酶抑制剂,化学名称为N-{3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基}-2,6-二氟基苯磺酰胺)、维莫非尼(vemurafenib)(一种激酶抑制剂,化学名称为丙烷-1-磺酸{3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟基-苯基}-酰胺)或2-氯-脱氧腺苷。在某些实施方案中,第二抗癌剂为帕唑帕尼、索拉非尼、阿西替尼、乐伐替尼、阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼、奥希替尼或凡德他尼。

[0577] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为胎盘生长因子、抗体-药物缀合物、溶瘤病毒或抗癌疫苗。在某些实施方案中,第二抗癌剂为胎盘生长因子。在某些实施方案中,第二抗癌剂是包含阿柏西普(ziv-aflibercept)的胎盘生长因子。在某些实施方案中,第二抗癌剂为抗体-药物缀合物。在某些实施方案中,第二抗癌剂选自由维布妥昔单抗(brentoxumab vedotin)和恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtransine)组成的组的抗体-药物缀合物。

[0578] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为溶瘤病毒。在某些实施方案中,第二抗癌剂为溶瘤病毒talimogene laherparepvec。在某些实施方案中,第二抗癌剂为抗癌疫苗。在某些实施方案中,第二抗癌剂选自由GM-CSF肿瘤疫苗、STING/GM-CSF肿瘤疫苗和NY-ESO-1组成的组的抗癌疫苗。在某些实施方案中,第二抗癌剂选自IL-12、IL-15、GM-CSF和G-CSF的细胞因子。

[0579] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为免疫检查点抑制剂(也称为免疫检查点阻断剂)。免疫检查点抑制剂为一类具有阻断免疫检查点作用的治疗剂。参见,例如,Pardoll,Nature Reviews Cancer(2012)第12卷,第252-264页。在某些实施方案中,免疫检查点抑制剂为抑制以下中的一项或多项的剂:(i)细胞毒性T-淋巴细胞相关抗原4(CTLA4),(ii)程序性细胞死亡蛋白1(PD1),(iii)PDL1,(iv)LAB3,(v)B7-H3,(vi)B7-H4,和(vii)TIM3。在某些实施方案中,免疫检查点抑制剂为伊匹单抗(ipilumumab)。在某些实施方案中,免疫检查点抑制剂为帕博利珠单抗(pembrolizumab)。在某些实施方案中,免疫检查点抑制剂为阿特珠

单抗(atezolizumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、西米普利单抗-rwlc、多塔利单抗(dostarlimab)、度伐利尤单抗(durvalumab)或纳武利尤单抗(nivolumab)。

[0580] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为靶向非检查点靶标的单克隆抗体(例如,赫赛汀(Herceptin))。在某些实施方案中,第二抗癌剂为非细胞毒性剂(例如,激酶抑制剂)。

[0581] 在某些实施方案中,第二抗癌剂选自丝裂霉素(mitomycin)、利博莫司汀(ribomustin)、长春新碱(vincristine)、维A酸(tretinoin)、依托泊苷(etoposide)、克拉屈滨(cladribine)、吉西他滨(gemcitabine)、米托溴醇(mitobronitol)、甲氨蝶呤(methotrexate)、阿霉素(doxorubicin)、卡波醌(carboquone)、喷司他丁(pentostatin)、硝克林(nitracrine)、净司他丁(zinostatin)、西曲瑞克(cetrorelix)、来曲唑(letrozole)、雷替曲塞(raltitrexed)、道诺霉素(daunorubicin)、法曲唑(fadrozole)、福莫司汀(fotemustine)、胸腺法新(thymalfasin)、索布佐生(sobuzoxane)、奈达铂(nedaplatin)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、安吖啶(amsacrine)、丙谷胺(proglumide)、依利醋铵(elliptinium acetate)、酮舍林(ketanserin)、脱氧氟尿苷(doxifluidine)、依曲替酯(etretinate)、异维A酸、链脲佐霉素(streptozocin)、尼莫司汀(nimustine)、长春地辛(vindesine)、阿糖胞苷(cytarabine)、比卡鲁胺(bicalutamide)、长春瑞滨(vinorelbine)、维司力农(vesnarinone)、氟他胺(flutamide)、屈尼醇(drogenil)、布托辛(butocin)、卡莫氟(carmofur)、雷佐生(razoxane)、西佐喃(sizofilan)、卡铂、溴卫矛醇(mitolactol)、替加氟(tegafur)、异环磷酰胺、泼尼莫司汀(prednimustine)、毕西巴尼(picibanil)、左旋咪唑(levamisole)、替尼泊苷(teniposide)、英丙舒凡(improsulfan)、依诺他滨(enocitabine)、麦角乙脲(lisuride)、羟甲烯龙(oxymetholone)、他莫昔芬(tamoxifen)、孕酮、美雄烷(mepitiostane)、环硫雄醇(epitiostanol)、福美司坦(formestane)、集落刺激因子-1、集落刺激因子-2、地尼白介素(denileukin diftitox)、白介素-2、促黄体素释放因子、干扰素-α、干扰素-2α、干扰素-β和干扰素-γ。

[0582] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为紫杉醇、多西紫杉醇(docetaxel)、顺铂、表柔比星(epirubicin)、5-氟尿嘧啶或卡培他滨(capecitabine)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为伊沙匹隆(ixabepilone)或艾日布林(eribulin)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为ART558。在某些实施方案中,第二抗癌剂为拉帕替尼(lapatinib)、来那替尼(neratinib)或图卡替尼(tucatinib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为氟维司群(fulvestrant)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为阿那曲唑(anastrozole)或伊西美坦(exemestane)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为MK2206。在某些实施方案中,第二抗癌剂为达克替尼、莫博西替尼(mobocertinib)、奈西妥单抗(necitumumab)或阿米万塔单抗(amivantamab)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为培美曲塞(pemetrexed)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为布加替尼(brigatinib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为卡马替尼(capmatinib)或特泊替尼(tepotinib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为恩曲替尼(entrectinib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为普拉替尼(pralsetinib)或塞尔帕替尼(selpercatinib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为伊匹木单抗(ipilimumab)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为索托拉西布(sotorasib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为拓扑替康(topotecan)或伊立替康(irinotecan)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为鲁比卡丁(lurbinectedin)、美法仑

(melphalan)或噻替派(thiotepa)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为曲氟尿苷(trifluridine)或替匹嘧啶(tipiracil)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为甲地孕酮(megestrol)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为舒尼替尼(sunitinib)。在某些实施方案中,第二抗癌剂为兰瑞肽(lanreotide)或镥。在某些实施方案中,第二抗癌剂为贝组替凡(belzutifan)。

[0583] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为ALK抑制剂、ATR抑制剂、A2A拮抗剂、碱基切除修复抑制剂、Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂、布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂(Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor)、CDC7抑制剂、CHK1抑制剂、周期蛋白依赖性激酶抑制剂、DNA-PK抑制剂、DNA-PK与mTOR两者的抑制剂、DNMT1抑制剂、DNMT1抑制剂加2-氯脱氧腺苷、HDAC抑制剂、Hedgehog信号传导途径抑制剂、IDO抑制剂、JAK抑制剂、mTOR抑制剂、MEK抑制剂、MELK抑制剂、MTH1抑制剂、PARP抑制剂、磷酸肌醇3-激酶抑制剂、PARP1与DHODH两者的抑制剂、蛋白酶体抑制剂、拓扑异构酶-II抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR抑制剂或WEE1抑制剂。

[0584] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为ALK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含色瑞替尼(ceritinib)或克唑替尼(crizotinib)的ALK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含劳拉替尼(lorlatinib)的ALK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为ATR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含AZD6738或VX-970的ATR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含BAY1895344或M4344的ATR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为A2A拮抗剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含甲氧胺的碱基切除修复抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为碱基切除修复抑制剂,诸如甲氧胺。在某些实施方案中,第二抗癌剂为Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含达沙替尼(dasatinib)或尼罗替尼(nilotinib)的Bcr-Abl酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含依鲁替尼的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在某些实施方案中,第二抗癌剂为CDC7抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含RXDX-103或AS-141的CDC7抑制剂。

[0585] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为CHK1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含MK-8776、ARRY-575或SAR-020106的CHK1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含AZD7762的CHK1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为周期蛋白依赖性激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含帕博西尼(palbociclib)的周期蛋白依赖性激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含阿贝西尼(abemaciclib)或瑞博西尼(ribociclib)的周期蛋白依赖性激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为DNA-PK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含MSC2490484A的DNA-PK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为DNA-PK和mTOR的抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂包含CC-115。

[0586] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为DNMT1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含地西他滨、RX-3117、瓜地西他滨(guadecitabine)、NUC-8000或氮杂胞苷的DNMT1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂包含DNMT1抑制剂和2-氯脱氧腺苷。在某些实施方案中,第二抗癌剂包含ASTX-727。

[0587] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为HDAC抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含OBP-801、CHR-3996、伊诺司他(etinostate)、瑞米司他(resminostate)、普雷司他(pracinostat)、CG-200745、帕比司他(panobinostat)、罗米地辛(romidepsin)、莫西司他

(mocetinostat)、贝利司他(belinostat)、AR-42、瑞考司他(ricolinostat)、KA-3000或ACY-241的HDAC抑制剂。

[0588] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为Hedgehog信号传导途径抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含索尼德吉(sonidegib)或维莫德吉(vismodegib)的Hedgehog信号传导途径抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为IDO抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含INCB024360的IDO抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为JAK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含鲁索替尼(ruxolitinib)或托法替尼(tofacitinib)的JAK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为mTOR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含依维莫司(everolimus)或替西罗莫司(temsirolimus)的mTOR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为MEK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含考比替尼(cobimetinib)或曲美替尼(trametinib)的MEK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为MELK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含ARN-7016、APTO-500或OTS-167的MELK抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为MTH1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含(S)-克唑替尼(crizotinib)、TH287或TH588的MTH1抑制剂。

[0589] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为PARP抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含MP-124、奥拉帕尼(olaparib)、BGB-290、他拉唑帕尼(talazoparib)、维利帕尼(veliparib)、尼拉帕尼(niraparib)、E7449、鲁卡帕尼(rucaparib)或ABT-767的PARP抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为磷酸肌醇3-激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含艾代拉利司(idelalisib)的磷酸肌醇3-激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含阿培利司(alpelisib)的磷酸肌醇3-激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为PARP1与DHODH两者的抑制剂(即抑制聚ADP核糖聚合酶1与二氢乳清酸脱氢酶两者的剂)。

[0590] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为蛋白酶体抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含硼替佐米(bortezomib)或卡非佐米(carfilzomib)的蛋白酶体抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为拓扑异构酶-II抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含伏沙罗新(vosaroxin)的拓扑异构酶-II抑制剂。

[0591] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含博苏替尼(bosutinib)、卡博扎替尼(cabozantinib)、伊马替尼(imatinib)或帕纳替尼(ponatinib)的酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为VEGFR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含瑞戈非尼(regorafenib)的VEGFR抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为WEE1抑制剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为包含AZD1775的WEE1抑制剂。

[0592] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为OX40、CD137、CD40、GITR、CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS的激动剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为OX40、CD137、CD40或GITR的激动剂。在某些实施方案中,第二抗癌剂为CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS的激动剂。

[0593] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为本文所提供的第二化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为本文所提供的第二化合物。

[0594] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为司他夫定,其前药或前述任一种的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为司他夫定、斯坦匹定或前述任一种的药学上可接

受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为司他夫定或斯坦匹定。

[0595] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦,其前药或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦;或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦。

[0596] 在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦艾拉酚胺,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦艾拉酚胺。在某些实施方案中,第二抗癌剂为艾米替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为艾米替诺福韦。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦二吡呋酯,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乳清酸盐、天冬氨酸盐或磷酸盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐或马来酸盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为替诺福韦二吡呋酯。在某些实施方案中,第二抗癌剂为依替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为依替诺福韦或其钾盐。在某些实施方案中,第二抗癌剂为依替诺福韦。

[0597] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用第三抗癌剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用第四抗癌剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用第五抗癌剂。

[0598] 在某些实施方案中,第三抗癌剂为以上所述的第二抗癌剂之一。在某些实施方案中,第四抗癌剂为以上所述的第二抗癌剂之一。在某些实施方案中,第五抗癌剂为以上所述的第二抗癌剂之一。

[0599] 自身免疫病症

[0600] 本公开的另一个方面提供了一种治疗患者的自身免疫病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的根据式I的化合物,包括选自表1或表2的化合物,或其药学上可接受的盐,和(ii)第二治疗剂,以治疗自身免疫病症。在某些实施方案中,所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的本文所述的化合物(诸如式I、II、III、IV、V或VI的化合物),或其药学上可接受的盐,和(ii)第二治疗剂,以治疗自身免疫病症。

[0601] 在某些实施方案中,第二治疗剂为小分子或重组生物剂。在某些实施方案中,第二治疗剂选自对乙酰氨基酚(acetaminophen)、非类固醇抗炎药(NSAIDS),诸如阿司匹林(aspirin)、布洛芬(ibuprofen)、萘普生(naproxen)、依托度酸(etodolac)(Lodine®)和塞来昔布(celecoxib)、秋水仙素(colchicine)(Colcrys®);皮质类固醇,诸如泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲基泼尼松龙、氢化可的松等、丙磺舒(probenecid)、别嘌呤醇(allopurinol)、非布司他(febuxostat)(Uloric®)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine)(Azulfidine®);抗疟疾药,诸如羟氯喹(Plaquenil®)和氯喹(Aralen®)、甲氨蝶呤(methotrexate)(Rheumatrex®);金盐,诸如硫代葡萄糖金(Solganal®)、硫代苹果酸金(Myochrysine®)和金诺芬(auranofin)(Ridaura®);D-青霉胺(Depen®或

Cuprimine®)、硫唑嘌呤(Imuran®)、环磷酰胺(Cytoxan®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、环孢菌素(Sandimmune®、Neoral®)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、霉酚酸酯(mycophenolate)、来氟米特(leflunomide)(Arava®)和“抗TNF”剂,诸如依那西普(etanercept)(Enbrel®)、英夫利西单抗(infliximab)(Remicade®)、戈利木单抗(golimumab)(Simponi®)、塞妥珠单抗聚乙二醇(certolizumab pegol)(Cimzia®)和阿达木单抗(adalimumab)(Humira®);“抗IL-1”剂,诸如阿那白滞素(anakinra)(Kineret®)和利纳西普(rilonacept)(Arcalyst®);抗T细胞抗体,诸如抗胸腺细胞球蛋白(Thymoglobulin)、IV免疫球蛋白(IVIg)、卡那单抗(Ilaris®);抗Jak抑制剂,诸如托法替尼(tofacitinib);抗体,诸如利妥昔单抗(Rituxan®)、“抗T细胞”剂,诸如阿巴西普(abatacept)(Orencia®);“抗IL-6”剂,诸如托珠单抗(Actemra®)、双氯芬酸(diclofenac)、可的松(cortisone)、透明质酸(Synvisc®或 Hyalgan®);单克隆抗体,诸如他尼组单抗(tanezumab);抗凝剂,诸如肝素(Calcinparine®或 Liquaemin®)和华法林(warfarin)(Coumadin®);止泻药,诸如地芬诺酯(diphenoxylate)(Lomotil®)和洛哌丁胺(loperamide)(Imodium®);胆酸结合剂,诸如考来烯胺(cholestyramine)、阿洛司琼(alosetron)(Lotronex®)、鲁比前列酮(lubiprostone)(Amitiza®);泻药,诸如镁乳、聚乙二醇(MiraLax®)、Dulcolax®、Correctol®和 Senokot®;抗胆碱剂或解痉剂,诸如双环胺(Bentyl®)、Singulair®;β-2激动剂,诸如沙丁胺醇(albuterol)(Ventolin® HFA、Proventil® HFA)、左旋沙丁胺醇(Xopenex®)、间羟喘息定(metaproterenol)(Alupent®)、醋酸吡布特罗(pirbuterol acetate)(Maxair®)、硫酸特布他林(terbutaline sulfate)(Brethaire®)、昔美酸沙美特罗(salmeterol xinafoate)(Serevent®)和福莫特罗(formoterol)(Foradil®);抗胆碱剂,诸如溴化异丙托铵(ipratropium bromide)(Atrovent®)和噻托溴铵(tiotropium)(Spiriva®);吸入皮质类固醇,诸如二丙酸培氯米松(beclomethasone dipropionate)(Beclovent®、Qvar®和Vanceril®)、去炎松丙酮(triamcinolone acetonide)(Azmacort®)、莫米松(mometasone)(Asthmanex®)、布地奈德(budesonide)(Pulmocort®)和氟尼缩松(flunisolide)(Aerobid®)、Afviar®、Symbicort®、Dulera®、色甘酸钠(Intal®);甲基黄嘌呤,诸如茶碱(Theo-Dur®、Theolair®、Slo-bid®、Uniphyl®、Theo-24®)和氨茶碱;IgE抗体,诸如奥马珠单抗(omalizumab)(Xolair®);核苷逆转录酶抑制剂,诸如齐多夫定(zidovudine)(Retrovir®)、阿巴卡韦(abacavir)(Ziagen®)、阿巴卡韦/拉米夫定

(lamivudine)(Epzicom®)、阿巴卡韦/拉米夫定/齐多夫定(Trizivir®)、地达诺新(didanosine)(Videx®)、恩曲他滨(emtricitabine)(Emtriva®)、拉米夫定(Epivir®)、拉米夫定/齐多夫定(Combivir®)、司他夫定(Zerit®)和扎西他滨(zalcitabine)(Hivid®);非核苷逆转录酶抑制剂,诸如地拉韦定(delavirdine)(Rescriptor®)、依法韦仑(efavirenz)(Sustiva®)、奈韦拉平(nevairapine)(Viramune®)和依曲韦林(etravirine)(Intelence®);核苷酸逆转录酶抑制剂,诸如替诺福韦(Viread®);蛋白酶抑制剂,诸如安普那韦(amprenavir)(Agenerase®)、阿扎那韦(atazanavir)(Reyataz®)、达芦那韦(darunavir)(Prezista®)、福沙那韦(fosamprenavir)(Lexiva®)、印地那韦(indinavir)(Crixivan®)、洛匹那韦(lopinavir)和利托那韦(ritonavir)(Kaletra®)、奈非那韦(nelfinavir)(Viracept®)、利托那韦(Norvir®)、沙奎那韦(saquinavir)(Fortovase®或 Invirase®)和替拉那韦(tipranavir)(Aptivus®);进入抑制剂,诸如恩夫韦肽(enfuvirtide)(Fuzeon®)和马拉维若(maraviroc)(Selzentry®);整合酶抑制剂,诸如雷特格韦(raltegravir)(Isentress®)、多柔比星(doxorubicin)(Hydrodaunorubicin®)、长春新碱(Oncovin®)、硼替佐米(bortezomib)(Velcade®)和地塞米松(dexamethasone)(Decadron®)与的来那度胺(lenalidomide)(Revlimid®)的组合;抗IL36剂,诸如BI655130、二氢乳清酸脱氢酶抑制剂,诸如IMU-838;抗OX40剂,诸如KHK-4083;微生物组剂,诸如RBX2660、SER-287;窄谱激酶抑制剂,诸如TOP-1288;抗CD40剂,诸如BI-655064和FFP-104;鸟苷酸环化酶激动剂,诸如多卡那肽(dolcanatide);鞘氨醇激酶抑制剂,诸如奥帕加尼(opaganib);抗IL-12/IL-23剂,诸如AK-101;泛素蛋白连接酶复合物抑制剂,诸如BBT-401;鞘氨醇受体调节剂,诸如BMS-986166;P38MAPK/PDE4抑制剂,诸如CBS-3595;CCR9拮抗剂,诸如CCX-507;FimH拮抗剂,诸如EB-8018;HIF-PH抑制剂,诸如FG-6874;HIF-1α稳定剂,诸如GB-004;MAP3K8蛋白质抑制剂,诸如GS-4875;LAG-3抗体,诸如GSK-2831781;RIP2激酶抑制剂,诸如GSK-2983559;Farnesoid X受体激动剂,诸如MET-409;CCK2拮抗剂,诸如PNB-001;IL-23受体拮抗剂,诸如PTG-200;Purinergic P2X7受体拮抗剂,诸如SGM-1019;PDE4抑制剂,诸如阿普斯特(Apremilast);ICAM-1抑制剂,诸如阿利福生钠(alicaforsen sodium);抗IL23剂,诸如古塞库单抗(guselkumab)、布雷库单抗(brazikumab)和米吉珠单抗(mirkizumab);抗IL-15剂,诸如AMG-714;TYK-2抑制剂,诸如BMS-986165;NK细胞活化剂,诸如CNDO-201;RIP-1激酶抑制剂,诸如GSK-2982772;抗NKGD2剂,诸如JNJ-4500;CXCL-10抗体,诸如JT-02;IL-22受体激动剂,诸如RG-7880;GATA-3拮抗剂,诸如SB-012;和集落刺激因子-1受体抑制剂,诸如埃克替尼(edicotinib)。

[0602] 在某些实施方案中,第二治疗剂为己酮可可碱(pentoxifylline)、丙戊茶碱(propentofylline)、托巴茶碱(torbafylline)、环孢菌素(cyclosporine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、他莫昔芬、毛喉素(forskolin)等、焦油衍生物、类固醇、维生素A及其衍生物、维生素D及其衍生物、细胞因子、趋化因子、干细胞生长因子、淋巴毒素、造血因子、集落

刺激因子(CSF)、红细胞生成素、血小板生成素、肿瘤坏死因子-α(TNF)、TNF-⊖、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞-集落刺激因子(GM-CSF)、干扰素-α、干扰素-β、干扰素-γ、干扰素-λ、指定为“S1因子”的干细胞生长因子、人生长激素、N-蛋氨酰基人生长激素、牛生长激素、甲状旁腺激素、甲状腺素、胰岛素、胰岛素原、松弛素、松弛素原、卵泡刺激素(FSH)、促甲状腺素(TSH)、黄体生成素(LH)、肝生长因子、前列腺素、成纤维细胞生长因子、催乳素、胎盘泌乳素、OB蛋白质、苗勒氏管(mullerian)抑制物质、小鼠促性腺素相关肽、抑制素、活化素、血管内皮生长因子、整合素、NGF-β、血小板生长因子、TGF-α、TGF-β、胰岛素样生长因子-I、胰岛素样生长因子-II、巨噬细胞-CSF(M-CSF)、IL-1、IL-1a、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-14、IL-15、IL-16、IL-17、IL-18、IL-21、IL-25、LIF、FLT-3、血管抑制素、血小板反应蛋白、内皮抑素或淋巴毒素。

[0603] 在某些实施方案中,第二治疗剂为本文所提供的第二化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为本文所提供的第二化合物。

[0604] 在某些实施方案中,第二治疗剂为司他夫定,其前药或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为司他夫定、斯坦匹定或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为司他夫定或斯坦匹定。

[0605] 在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦,其前药或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦;或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦。

[0606] 在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺。在某些实施方案中,第二治疗剂为艾米替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为艾米替诺福韦。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乳清酸盐、天冬氨酸盐或磷酸盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐或马来酸盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦或其钾盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦。

[0607] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第三治疗剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第四治疗剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第五治疗剂。

[0608] 在某些实施方案中,第三治疗剂为上述第二治疗剂之一。在某些实施方案中,第四治疗剂为上述第二治疗剂之一。在某些实施方案中,第五治疗剂为上述第二治疗剂之一。

[0609] 病毒感染

[0610] 本公开的另一个方面提供了一种治疗患者的病毒感染的免疫病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的本文所述的化合物(诸如式I、II、III、IV、V或VI的化合物)或其药学上可接受的盐,和(ii)第二治疗剂,以治疗为病毒感染的免疫病

症。在某些实施方案中,免疫病症为除流感病毒感染之外的病毒感染。

[0611] 在某些实施方案中,第二治疗剂为抗HIV剂。在某些实施方案中,第二治疗剂为核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂或融合抑制剂。在某些实施方案中,第二治疗剂为3TC(拉米夫定)、AZT(齐多夫定)、(-)-FTC、ddI(地达诺新)、ddC(扎西他滨)、阿巴卡韦(ABC)、替诺福韦(PMPA)、D-D4FC(Reverset)、D4T(司他夫定)、拉西韦(Racivir)、L-FddC、L-FD4C、NVP(奈韦拉平(Nevirapine))、DLV(地拉韦定)、EFV(依法韦仑)、SQVM(甲磺酸沙奎那韦)、RTV(利托那韦)、IDV(印地那韦)、SQV(沙奎那韦)、NFV(奈非那韦)、APV(安普那韦)、LPV(洛匹那韦)或融合抑制剂T20。

[0612] 在某些实施方案中,第二治疗剂为ddC、阿巴卡韦、ddI、ddA、3TC、AZT、D4T、FTC、FddC、Fd4C、阿扎那韦、阿德福韦双吡呋酯(Adefovir dipivoxyl)、替诺福韦二吡呋酯、依替卡韦(Etecavir)、印地那韦、KHI-227.2-[3-[3-(S)-[[(四氢呋喃氧基)羰基]氨基]-4-苯基-2(R)-羟丁基]]-N-(1,1-二甲基乙基)十氢-3-异喹啉甲酰胺、VB-11,328、KNI-174、Val-Val-Sta、CPG53820、HOEt-N2氮杂肽电子等排体、2,5-二氨基-N,N'-双(N-苄氧基羰基uelyl)-1,6-二苯基-3(S),4(S)-己二醇BzOCValPhe[二CHOH(SS)]PheValBzOC、2,5,-二氨基-N,N'-双(N-苄氧基羰基uelyl)-1,6-二苯基-3(R),4(R)-己二醇BzOCValPhe[二CHOH(RR]PheValBzOC、[双(SATE)ddAMP]、BILA 2186BS、Agenerase、A-98881、A-83962、A-80987、(2-萘亚甲基羰基)Asn[脱羰基Phe-羟基乙基]ProO叔丁基、A-81525、XM323、替拉那韦(Tipranavir)、SDZ PRI 053、SD146、替利那韦(Telinavir)、(R)2QuinCOAsnPhe[CHOHCH2]PipCONHtBu、沙奎那韦(Saquinavir)、R-87366、DMP 460、L685,434、L685,434-OEtNMe2、L689,502、拉西那韦(Lasinavir)、Aluviran P9941帕利那韦(Palinavir)或青霉素。在某些实施方案中,第二治疗剂为ddC、阿巴卡韦、ddI、ddA、3TC、AZT、D4T、FTC、FddC或Fd4C。

[0613] 在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦,其前药或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦;或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦。

[0614] 在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺。在某些实施方案中,第二治疗剂为艾米替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为艾米替诺福韦。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乳清酸盐、天冬氨酸盐或磷酸盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐或马来酸盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦或其钾盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦。

[0615] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第三治疗剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第四治疗剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第五治疗剂。

[0616] 在某些实施方案中,第三治疗剂为上述第二治疗剂之一。在某些实施方案中,第四治疗剂为上述第二治疗剂之一。在某些实施方案中,第五治疗剂为上述第二治疗剂之一。

[0617] 神经病症

[0618] 本公开的另一个方面提供了一种治疗患者的神经病症的方法。所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的根据式I的化合物,包括选自表1或表2的化合物,或其药学上可接受的盐,和(ii)第二治疗剂,以治疗神经病症。所述方法包括向有需要的受试者施用(i)治疗有效量的本文所述的化合物(诸如式I、II、III、IV、V或VI的化合物)或其药学上可接受的盐,和(ii)第二治疗剂,以治疗神经病症。

[0619] 在某些实施方案中,第二治疗剂为多巴胺治疗、胆碱酯酶抑制剂、抗精神病药、深层脑刺激(例如,以停止震颤和难治性运动障碍)、利鲁唑(riluzole)、咖啡因A2A受体拮抗剂、普拉克索(pramipexole)或雷沙吉林(rasagilin)。

[0620] 在某些实施方案中,第二治疗剂为本文所提供的第二化合物,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为本文所提供的第二化合物。

[0621] 在某些实施方案中,第二治疗剂为司他夫定,其前药或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为司他夫定、斯坦匹定或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为司他夫定或斯坦匹定。

[0622] 在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦,其前药或前述任一项的药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦;或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、艾米替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯或依替诺福韦。

[0623] 在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦艾拉酚胺。在某些实施方案中,第二治疗剂为艾米替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为艾米替诺福韦。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、乳清酸盐、天冬氨酸盐或磷酸盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯,或其富马酸盐、琥珀酸盐或马来酸盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为替诺福韦二吡呋酯。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦,或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦或其钾盐。在某些实施方案中,第二治疗剂为依替诺福韦。

[0624] 在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第三治疗剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第四治疗剂。在某些实施方案中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第五治疗剂。

[0625] 在某些实施方案中,第三治疗剂为上述第二治疗剂之一。在某些实施方案中,第四治疗剂为上述第二治疗剂之一。在某些实施方案中,第五治疗剂为上述第二治疗剂之一。

[0626] V.药物组合物和给药注意事项

[0627] 如上所述,本发明提供了药物组合物,其包含治疗有效量的与一种或多种药学上可接受的载剂、佐剂和/或媒介物一起配制的一种或多种上述化合物。药物组合物可特别配

制用于以固体或液体形式施用,包括适用于以下的那些:(1)经口施用,例如,灌注剂(水性或非水性溶液或悬浮液)、片剂(例如那些以口腔、舌下和全身吸收为目标的片剂)、药丸、散剂、颗粒剂、应用于舌头的糊剂;(2)肠胃外施用,例如通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射,例如作为无菌溶液或悬浮液,或持续释放制剂;(3)局部应用,例如作为乳膏、软膏或控制释放贴剂或喷雾剂应用于皮肤;(4)阴道内或直肠内,例如作为子宫托、乳膏或泡沫;(5)舌下;(6)眼部;(7)透皮;或(8)鼻腔。

[0628] 在某些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式I化合物)和药学上可接受的载剂。在某些实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式I化合物)、额外治疗剂(例如,第IV章节中描述的化合物)和药学上可接受的载剂。

[0629] 如本文所用的短语“治疗有效量”表示本发明化合物、包含本发明化合物的材料或组合物的量,其可适用于任何医疗的合理收益/风险比有效地在动物的至少细胞亚群中产生一些期望的治疗效果。

[0630] 本文采用的短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0631] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、脱模剂、涂布剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0632] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基羟基茴香醚(BHA)、二丁基羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、α-生育酚等;和(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0633] 本发明的制剂包括适用于经口、鼻腔、局部(包括口腔和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外施用的那些。制剂可方便地以单位剂型存在并且可通过药学领域中众所周知的任何方法制备。可与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主、特定施用方式而变化。可与载剂材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常为产生治疗效果的化合物的量。通常,在百分的一百中,此量范围为活性成分的约0.1%至约99%,优选约5%至约70%,最优选约10%至约30%。

[0634] 制备这些制剂或组合物的方法包括将本发明的化合物与载剂和任选地的一种或多种辅助成分缔合的步骤。通常,通过将本发明的化合物与液体载剂或细分的固体载剂或两者均匀并且密切地缔合,然后必要的话使产品成型来制备制剂。

[0635] 适用于经口施用的本发明制剂可呈胶囊、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基质,通常为蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶)、散剂、颗粒剂或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液形式,或作为水包油或油包水液体乳液,或作为酏剂或糖浆,或作为糖锭(使用惰性基质,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯树胶)和/或作为漱口水等,各自含有预定量的本发明化合物作为活性成分。本发明的化合物还可作为药丸、舐剂或糊剂施用。

[0636] 在本发明用于经口施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣锭、散剂、颗粒剂、含片等)中,活性成分与一种或多种药学上可接受的载剂混合,诸如柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或以下任何一种:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;

(2)粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯树胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物和表面活性剂,诸如泊洛沙姆(poloxamer)和月桂基硫酸钠;(7)润湿剂,诸如鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯和非离子型表面活性剂;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠、硬脂酸锌、硬脂酸钠、硬脂酸及其混合物;(10)着色剂;和(11)控制释放剂,诸如交联聚维酮或乙基纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可包含缓冲剂。类似类型的固体组合物还可使用诸如乳糖(lactose)或乳糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂用作软壳和硬壳明胶胶囊中的填料。

[0637] 片剂可通过压制或模制制成,任选地与一种或多种辅助成分一起使用。压制片剂可使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0638] 本发明的药物组合物的片剂及其他固体剂型,诸如糖衣锭、胶囊、丸剂和颗粒,可任选地刻痕或制备有包衣和外壳,诸如肠溶包衣和药物配制领域中众所周知的其他包衣。它们也可被配制以提供其中活性成分的缓慢或控制释放,例如使用不同比例以提供所需释放概况的羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、脂质体和/或微球。它们可被配制用于快速释放,例如冷冻干燥。它们可通过例如通过细菌截留过滤器过滤,或通过在使用前立即合并可溶解于无菌水或一些其他无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。这些组合物还可任选地含有遮光剂并且可具有这样的组成:它们仅或优选地,任选地以延迟的方式在胃肠道的某个部分释放活性成分。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物质和蜡。如果适当的话,活性成分还可与一种或多种上述赋形剂一起呈微囊化形式。

[0639] 用于经口施用本发明化合物的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性成分外,液体剂型可含有本领域常用的惰性稀释剂,例如像水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(具体而言,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。

[0640] 除了惰性稀释剂外,经口组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0641] 除活性化合物外,悬浮液还可含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶,以及其混合物。

[0642] 用于直肠或阴道施用的本发明药物组合物的制剂可以栓剂形式呈现,其可通过将一种或多种本发明化合物与一种或多种合适的无刺激性赋形剂或载剂混合来制备,所述赋形剂或载剂包括例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯,并且其在室温下为固体但在体温下为液体,因此会在直肠或阴道腔中融化并释放活性化合物。

[0643] 适用于阴道施用的本发明制剂还包括子宫托、卫生棉条、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂,其含有诸如本领域已知合适的载剂。

[0644] 用于本发明化合物的局部或透皮施用的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。活性化合物可在无菌条件下与药学上可接受的载剂以及

可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0645] 除本发明的活性化合物外，软膏、糊剂、乳膏和凝胶也可含有赋形剂，诸如动植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌，或其混合物。

[0646] 除了本发明的化合物外，散剂和喷雾剂也可含有赋形剂，诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末，或这些物质的混合物。喷雾剂可另外含有常用的推进剂，诸如氯氟烃和挥发性未取代烃，诸如丁烷和丙烷。

[0647] 透皮贴剂具有将本发明的化合物控制递送至身体的额外优点。此类剂型可通过将化合物溶解或分散于适当的介质中来制备。吸收增强剂还可用于增加化合物穿过皮肤的流量。所述流量的速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0648] 还考虑眼用制剂、眼药膏、散剂、溶液等在本发明的范围内。

[0649] 适用于胃肠外施用的本发明的药物组合物包含一种或多种本发明的化合物以及一种或多种药学上可接受的无菌等张水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液，或可在使用前重组成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末的组合，其中可能含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等张的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0650] 可用于本发明的药物组合物的合适水性和非水性载剂的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。适当的流动性可通过例如使用诸如卵磷脂的涂布材料、通过在分散液的情况下保持所需粒度以及通过使用表面活性剂来保持。

[0651] 这些组合物还可含有佐剂，诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过包含各种抗细菌剂和抗真菌剂，例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸等来确保防止微生物对主题化合物的作用。还可能希望在组合物中包含等渗剂，诸如糖、氯化钠等。此外，可通过包含延迟吸收的剂，诸如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射药物形式的吸收。

[0652] 在某些情况下，为了延长药物的作用，需要减缓皮下或肌肉内注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率，而溶解速率又可能取决于晶体大小和结晶形式。可选地，肠胃外施用药物形式的延迟吸收是通过将药物溶解或悬浮于油媒介物中来实现的。

[0653] 可注射储存形式是通过在可生物降解的聚合物诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊基质来制备的。根据药物与聚合物的比例以及所用特定聚合物的性质，可控制药物释放速率。其他生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还可通过将药物包埋于与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备储存可注射制剂。

[0654] 当本发明的化合物作为药品施用于人和动物时，它们可本身或作为含有与药学上可接受的载剂组合的例如0.1至99％(更优选10至30％)的活性成分的药物组合物给予。

[0655] 本发明的制备物可经口、肠胃外、局部或直肠给予。它们当然以适合每种施用途径的形式给予。例如，它们以片剂或胶囊形式施用，通过注射、吸入施用，以洗眼剂、软膏、栓剂等施用，通过注射、输注或吸入施用；通过洗剂或软膏局部施用；和通过栓剂直肠施用。经口施用是优选的。

[0656] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“在肠胃外施用”表示除肠内和局部施用以外

通常通过注射的施用方式,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊椎内和胸骨内注射和输注。

[0657] 本文所用的短语“全身施用”、“在全身施用”、“外周施用”和“在外周施用”表示除直接进入中枢神经系统以外的化合物、药物或其他材料的施用,从而进入患者的系统,因此经历新陈代谢和其他类似过程,例如皮下施用。

[0658] 这些化合物可通过任何合适施用途径向人和其他动物施用以用于治疗,包括经口、鼻腔施用,例如像通过喷雾,直肠、阴道内、肠胃外、脑池内和局部施用,如通过粉末、软膏或滴剂,包括口腔和舌下施用。

[0659] 无论选择何种施用途径,可以合适的水合形式使用的本发明化合物和/或本发明药物组合物通过本领域技术人员已知的常规方法配制成药学上可接受的剂型。

[0660] 可改变本发明药物组合物中活性成分的实际剂量水平,以获得有效实现针对特定患者、组合物和施用方式的所需治疗反应而对所述患者无毒的活性成分的量。

[0661] 所选剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的本发明特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性、施用途径、施用时间、所采用的特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率和程度、治疗持续时间、与所采用的特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,接受治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病史,以及医学领域中众所周知的类似因素。

[0662] 本领域普通医师或兽医可容易地确定和开出所需药物组合物的有效量。例如,医生或兽医可以低于达到所需治疗效果所需的水平的水平开始药物组合物中所采用的本发明化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直至达到所需效果。

[0663] 一般而言,本发明化合物的合适日剂量将为有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。所述有效剂量通常取决于上述因素。优选地,化合物以约0.01mg/kg至约200mg/kg、更优选约0.1mg/kg至约100mg/kg、甚至更优选约0.5mg/kg至约50mg/kg施用。当本文所述的化合物与另一种剂(例如,作为敏化剂)共施用时,有效量可能低于单独使用所述剂时的有效量。

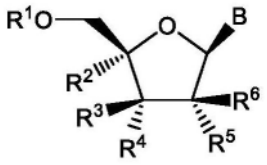
[0664] 需要的话,活性化合物的有效日剂量可作为两个、三个、四个、五个、六个或更多个分剂量施用,在一天中以适当的间隔分开施用,任选地以单位剂型施用。优选给药是每天施用一次。

[0665] 本发明进一步提供了一种单位剂型(诸如片剂或胶囊),其包含治疗本文所述的医学病症的治疗有效量的西萨夫定(censavudine)或本文所述的相关化合物。

[0666] VI.列举的实施方案

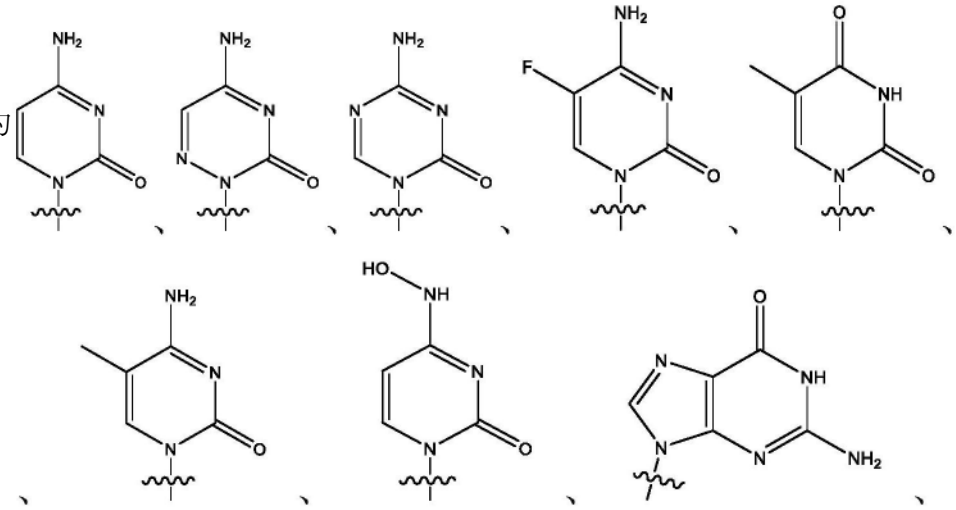
[0667] 在以下列举的实施方案中描述了本发明的额外方面:

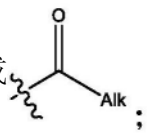
[0668] 实施方案1.一种根据式I的化合物:

[0669] 

(I)

[0670] 或其药学上可接受的盐,其中:

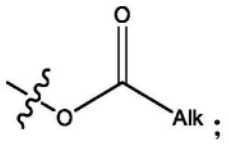
[0671] B为 

[0672] R^1为-H或  ;

[0673] Alk每次出现时独立地为C_2-C_6脂族基;

[0674] R^2为-H、C_1-C_6脂族基、C_1-C_3卤代脂族基、C_1-C_3羟烷基、环丙基、-CN、-N_3、-O-(C_1-C_3脂族基)、-F或-Cl;

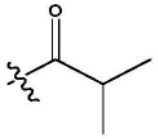
[0675] R^3为-H;

[0676] R^4为-OH、-Cl、-OCH_3、-F、-N_3或  ;

[0677] R^5为-H或-F;并且

[0678] R^6为-H、-F、-Cl、C_1-C_6脂族基、C_1-C_4卤代脂族基、-O-(C_1-C_4脂族基)、环丙基或-OH。

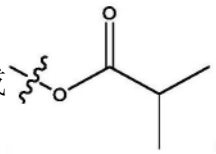
[0679] 实施方案2.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Alk每次出现时独立地为乙基、丙基、异丙基、仲丁基、叔丁基或异丁基。

[0680] 实施方案3.如实施方案1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为-H或  。

[0681] 实施方案4.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^1为-H。

[0682] 实施方案5.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^5为-H。

[0683] 实施方案6.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2不为-H。

[0684] 实施方案7.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^4为-OH或  。

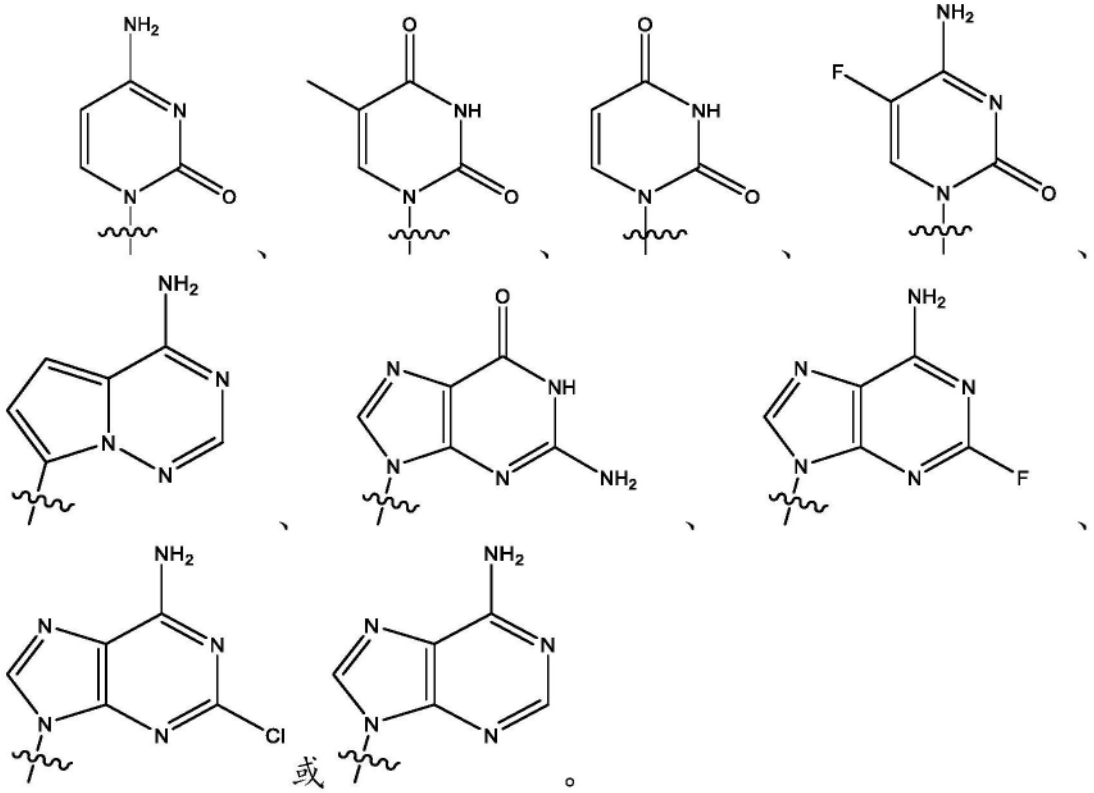
[0685] 实施方案8.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6为-H、-F、-CH_3、-CH_2CH_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-CH=CH_2、-CH_2F或-CH_2Cl。

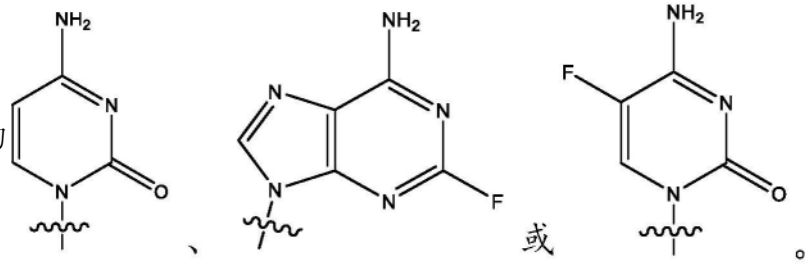
[0686] 实施方案9.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6为-H或-F。

[0687] 实施方案10.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6为-H。

[0688] 实施方案11.如实施方案1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^6为-F。

[0689] 实施方案12.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中B为

[0690] 

[0691] 实施方案13.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中B为 

[0692] 实施方案14.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为$-CH_3$、$-CF_3$、$-N_3$、$-OCH_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CHCl_2$、$-CHClF$、$-CH_2CH_3$、$-CH=CH_2$、环丙基或$-C\equiv CH$。

[0693] 实施方案15.如实施方案1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为$-N_3$、$-CH_3$、$-CH_2Cl$、$-CH_2F$、$-CH=CH_2$或$-C\equiv CH$。

[0694] 实施方案16.如实施方案1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为$-CH_2Cl$、$-CH_2F$或$-C\equiv CH$。

[0695] 实施方案17.如实施方案1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为$-CH_2Cl$或$-C\equiv CH$。

[0696] 实施方案18.如前述实施方案中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为$-CH_2Cl$。

[0697] 实施方案19.如实施方案1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0698] R^4为-OH;

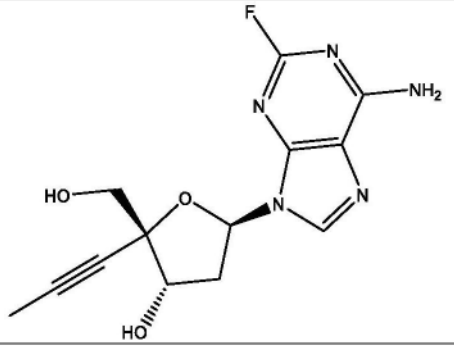
[0699] R^5为-H;并且

[0700] R^6为H。

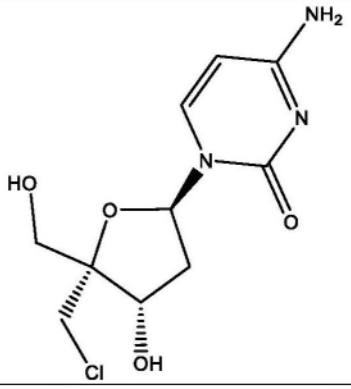
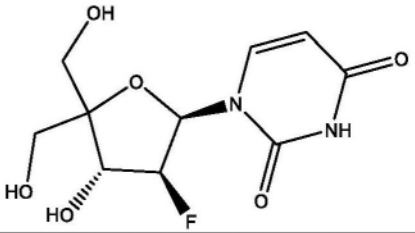
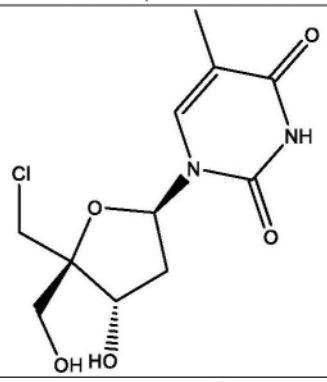
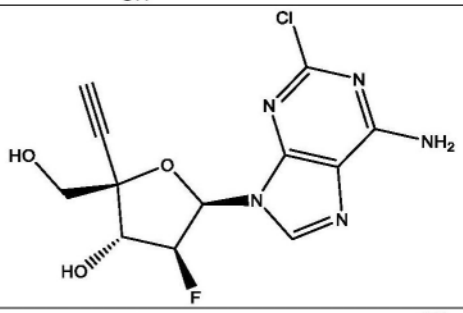
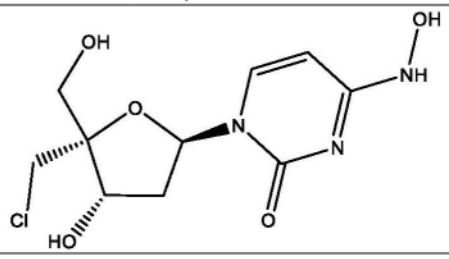
[0701] 实施方案20.如实施方案19所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^2为-CH_2Cl。

[0702] 实施方案21.如实施方案1所述的化合物,其选自由以下组成的组:

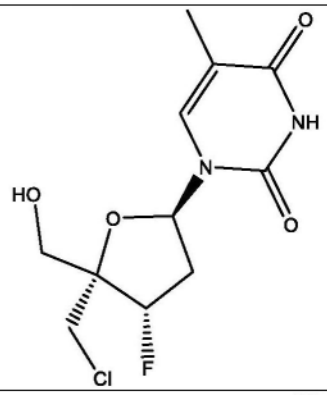
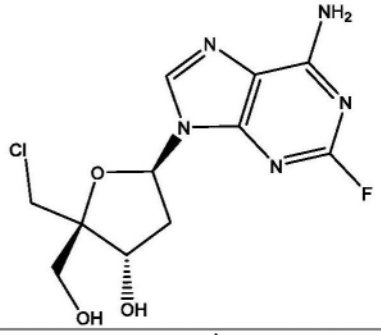
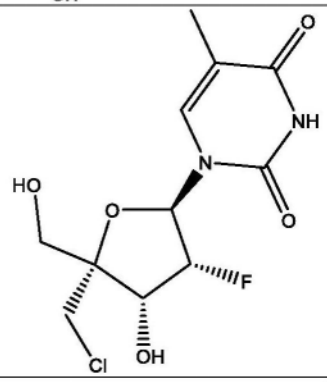
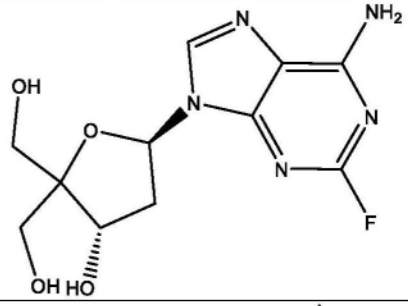
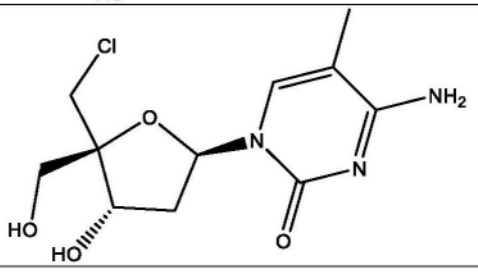
[0703]

化合物	结构
1	

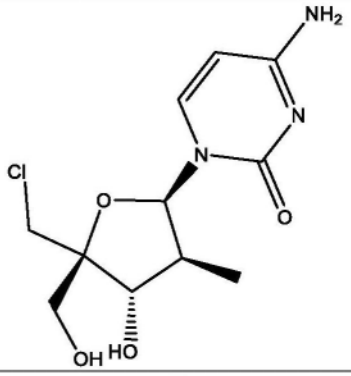
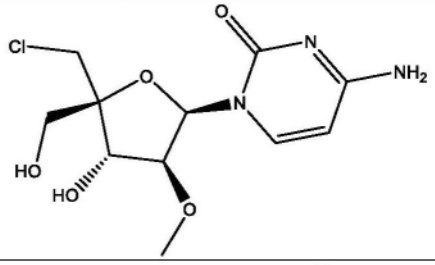
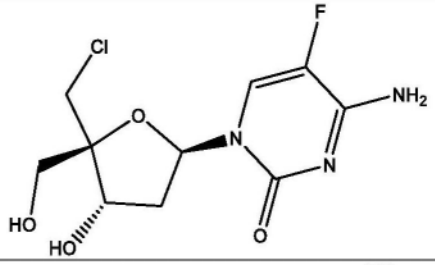
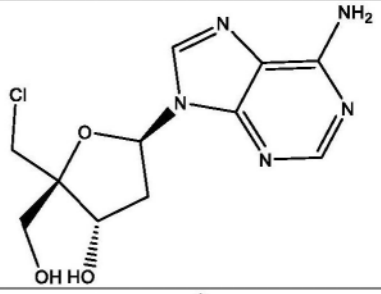
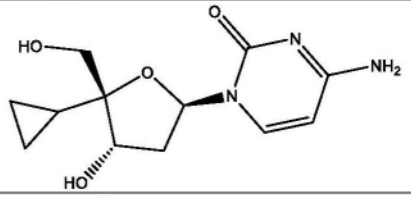
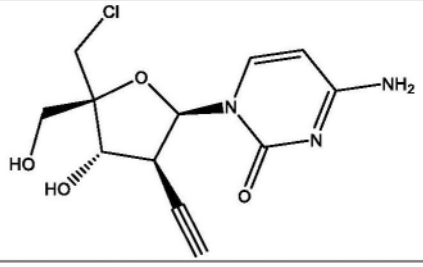
[0704]

2	
3	
4	
5	
6	

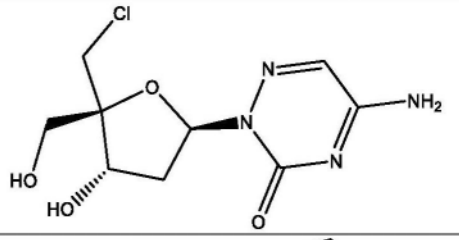
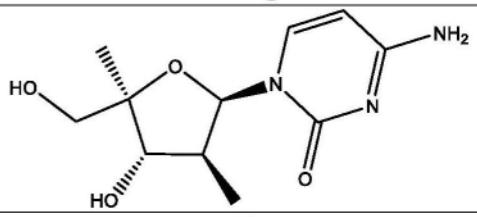
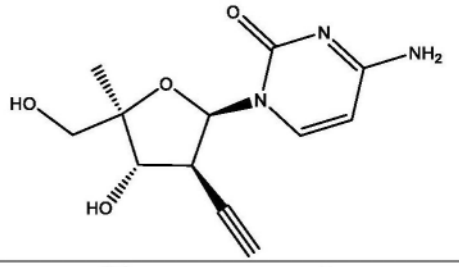
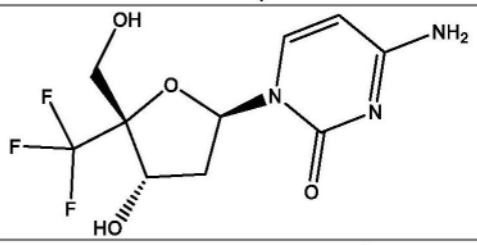
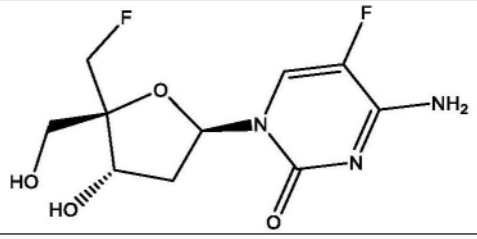
[0705]

7	
8	
9	
10	
11	

[0706]

12	
13	
14	
15	
16	
17	

[0707]

18	
19	
20	
21	
22	

[0708] 或其药学上可接受的盐。

[0709] 实施方案22.一种本文表1、1-A或1-B中的化合物或其药学上可接受的盐。

[0710] 实施方案23.一种药物组合物,其包含根据实施方案1至21中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及载剂、赋形剂和/或媒介物。

[0711] 实施方案24.一种药物组合物,其包含根据实施方案22所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及载剂、赋形剂和/或媒介物。

[0712] 实施方案25.一种治疗选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或如实施方案23所述的药物组合物,以治疗所述病症。

[0713] 实施方案26.如实施方案25所述的方法,其中所述方法进一步包括施用有效量的额外治疗剂。

[0714] 实施方案27.一种抑制受试者中的LINE1逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症,所述方法包括使LINE1逆转录酶与有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或如实施方

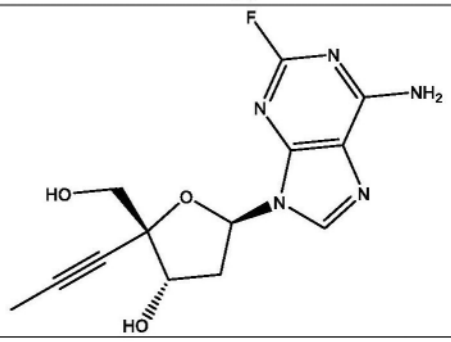
案23所述的组合物接触,以抑制所述LINE1逆转录酶的活性。

[0715] 实施方案28.如实施方案27所述的方法,其中所述方法进一步包括抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性。

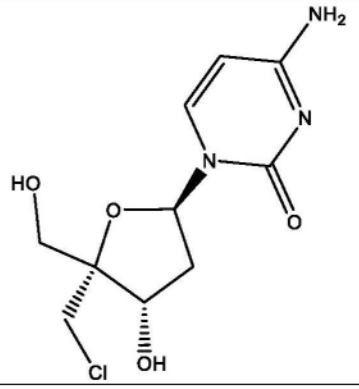
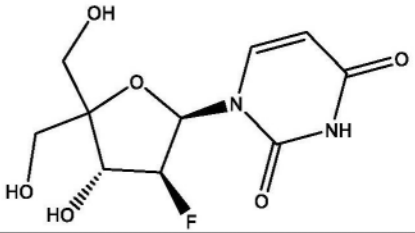
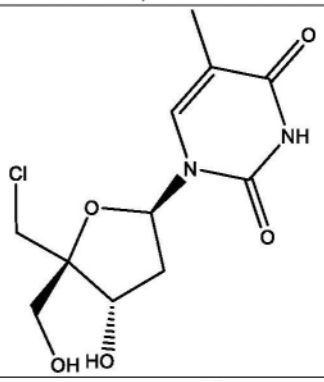
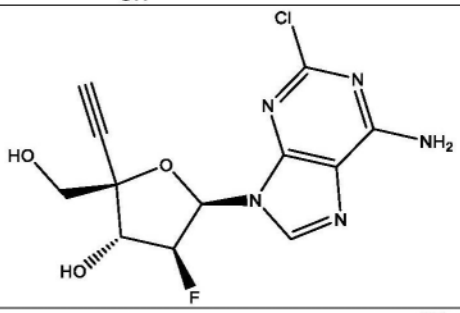
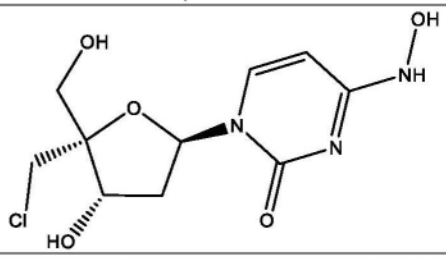
[0716] 实施方案29.一种抑制受试者中的HERV-K逆转录酶活性的方法,所述受试者患有选自由癌症、自身免疫病症和神经病症组成的组的病症,所述方法包括使HERV-K逆转录酶与有效量的根据实施方案1至21中任一项所述的式I化合物或其药学上可接受的盐或如实施方案23所述的组合物接触,以抑制所述HERV-K逆转录酶的活性。

[0717] 实施方案30.如实施方案25至29中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由以下组成的组:

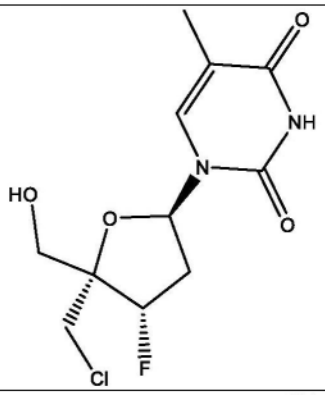
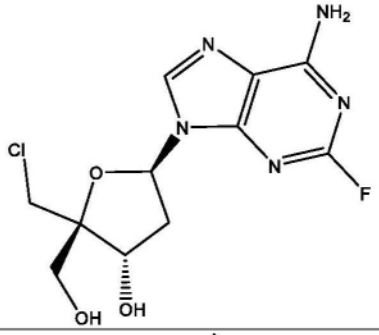
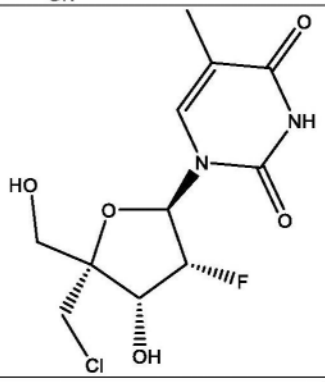
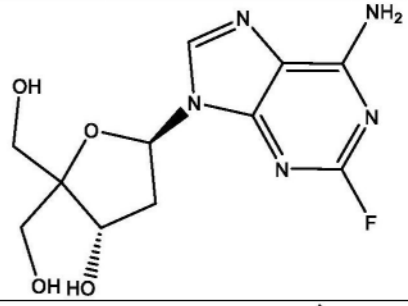
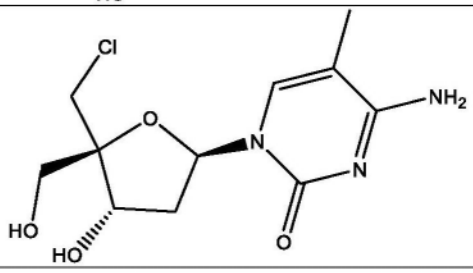
[0718]

化合物	结构
1	

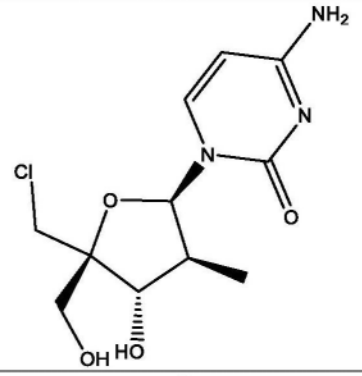
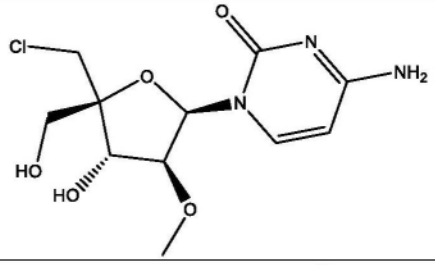
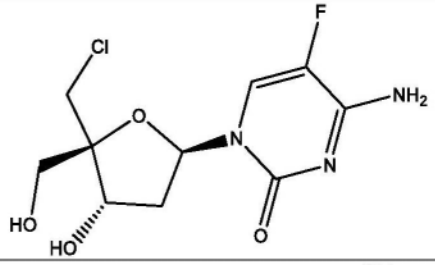
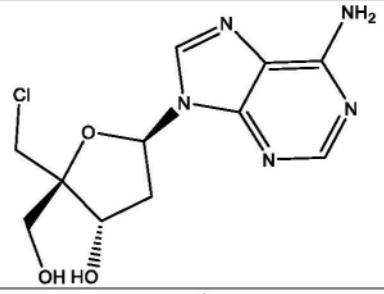
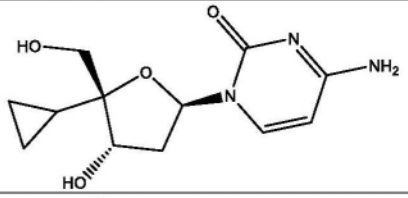
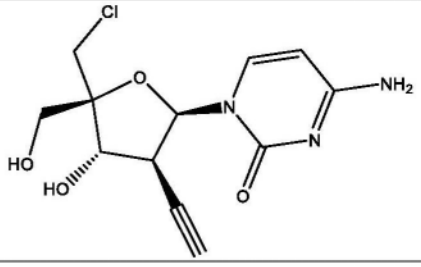
[0719]

2	
3	
4	
5	
6	

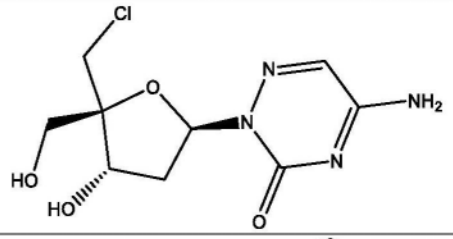
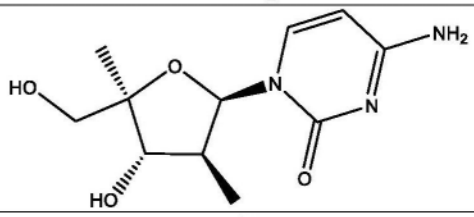
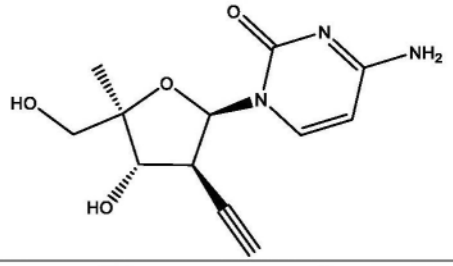
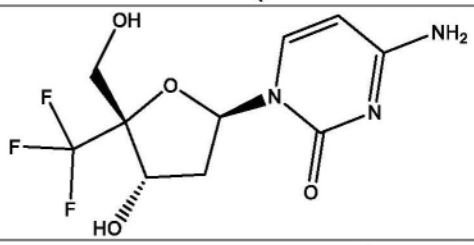
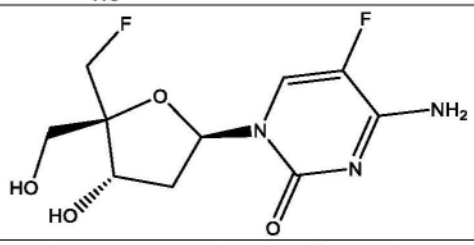
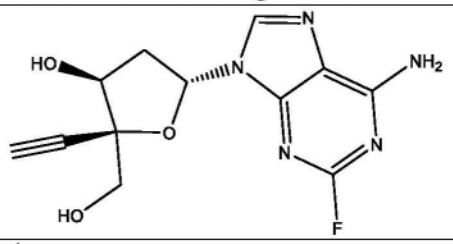
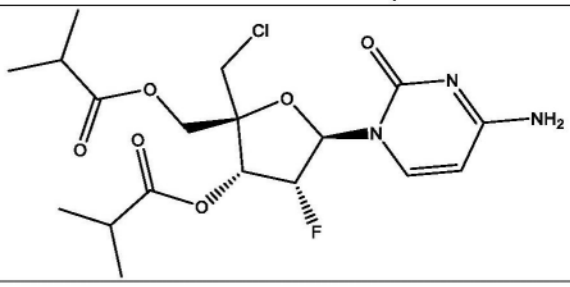
[0720]

7	
8	
9	
10	
11	

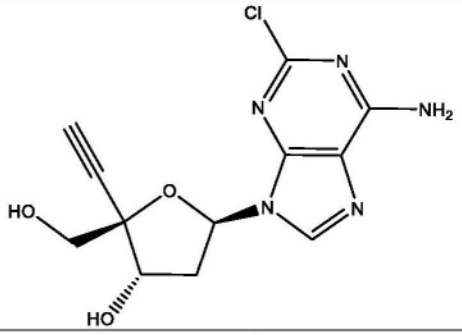
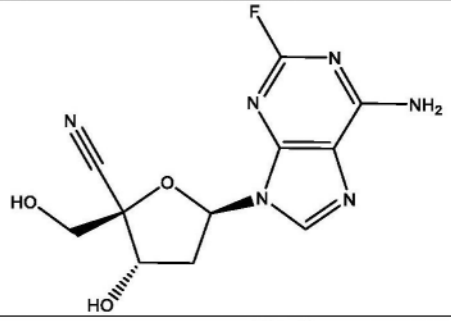
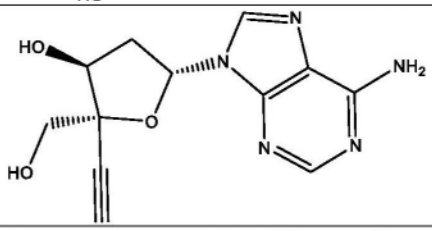
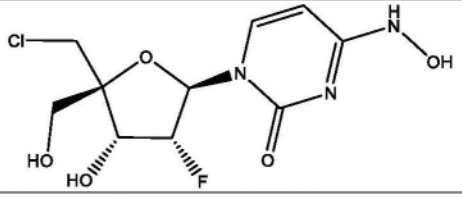
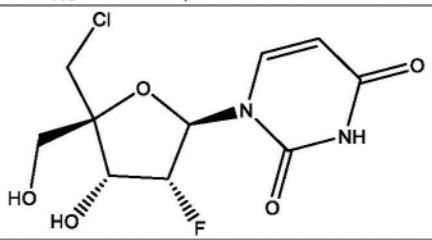
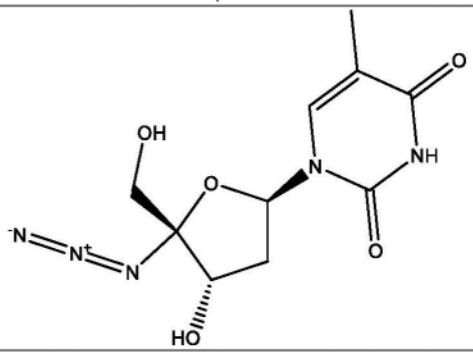
[0721]

12	
13	
14	
15	
16	
17	

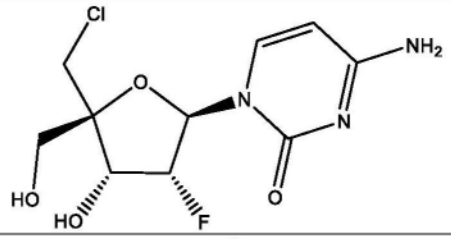
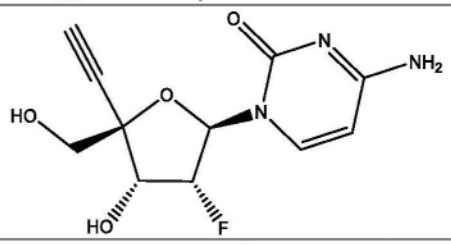
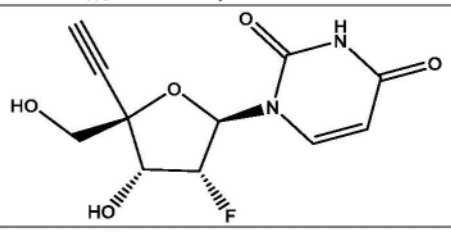
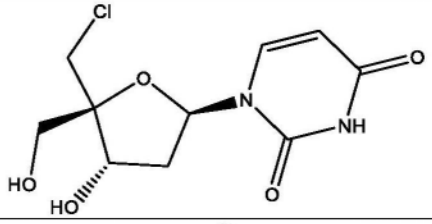
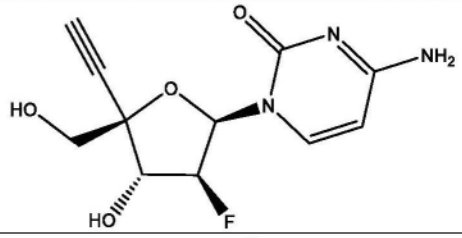
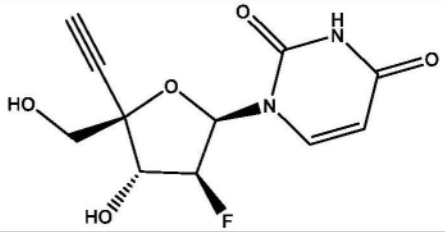
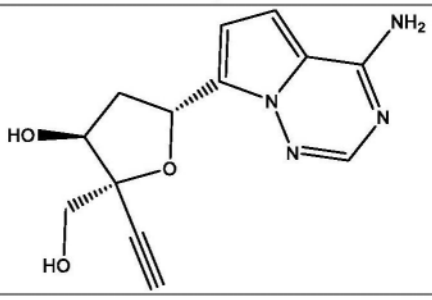
[0722]

18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

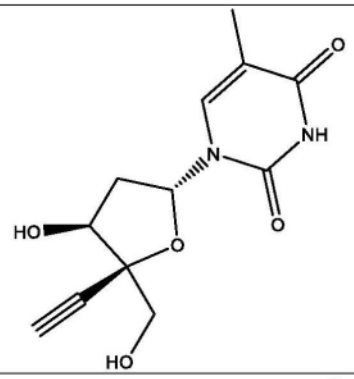
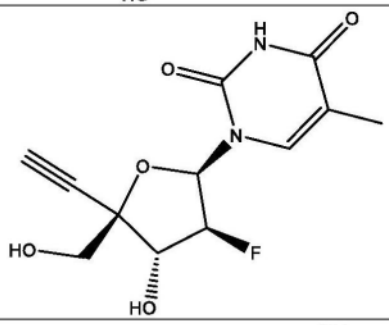
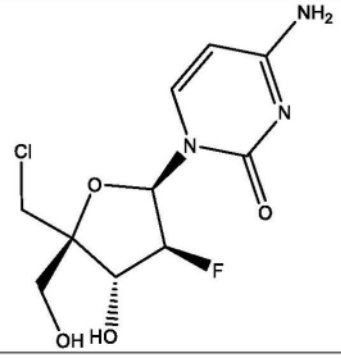
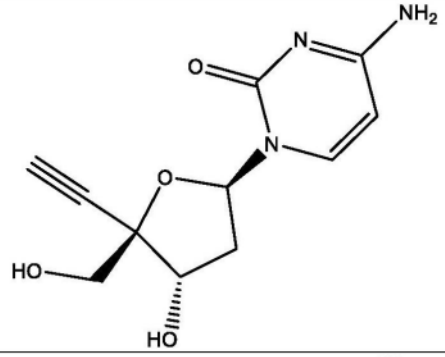
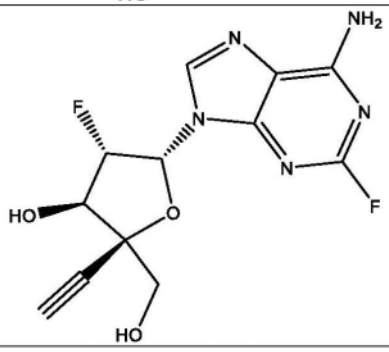
[0723]

25	
26	
27	
28	
29	
30	

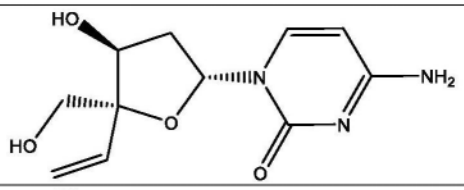
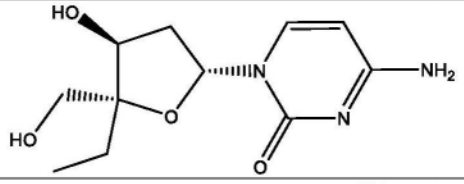
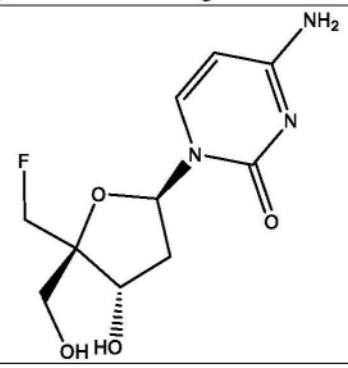
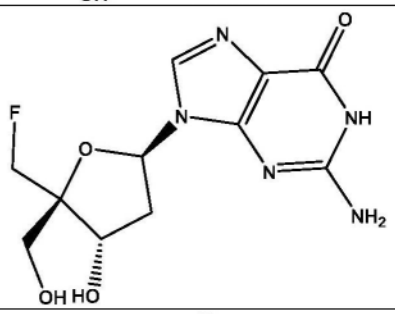
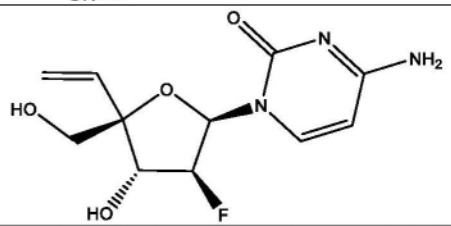
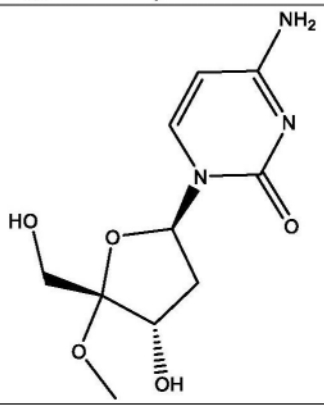
[0724]

31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

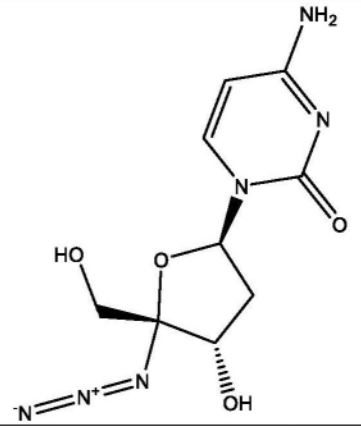
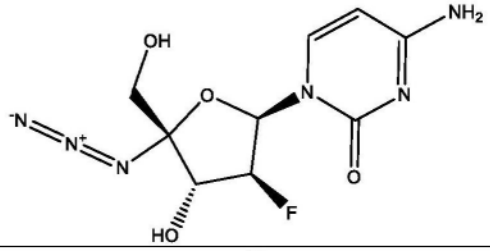
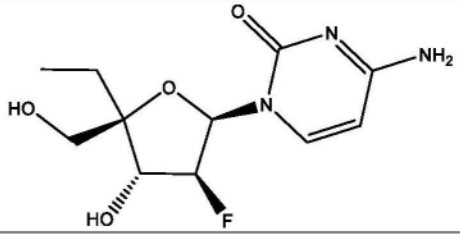
[0725]

38	
39	
40	
41	
42	

[0726]

43	
44	
45	
46	
47	
48	

[0727]

49	
50	
51	

[0728] 或其药学上可接受的盐。

[0729] 实施方案31.如实施方案25至30中任一项所述的方法,其中所述病症为癌症。

[0730] 实施方案32.如实施方案31所述的方法,其中所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、肺癌、白血病、头颈癌、口腔癌、食道癌、胃癌、胆管癌、胆囊癌、膀胱癌、尿路癌、结肠癌、直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、肾癌、肝癌、脑癌、皮肤癌或眼癌。

[0731] 实施方案33.如实施方案25至30中任一项所述的方法,其中所述病症为自身免疫病症。

[0732] 实施方案34.如实施方案33所述的方法,其中所述自身免疫病症选自艾卡迪-古特雷斯综合征、类风湿性关节炎、银屑病、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤红斑狼疮(CLE)、移植物抗宿主病、硬皮病、I型糖尿病、皮肌炎、炎性肠道疾病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、血管炎和干燥综合征。

[0733] 实施方案35.如实施方案25至30中任一项所述的方法,其中所述病症为神经病症。

[0734] 实施方案36.如实施方案35所述的方法,其中所述神经病症为阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)、多发性硬化症、帕金森氏病、亨廷顿病、周围神经病变、年龄相关性黄斑变性、克雅氏病、中风、朊病毒病、额颞叶痴呆、皮克氏病、进行性核上性麻痹、脊髓小脑共济失调、路易体病、痴呆、多系统萎缩、癫痫、双相障碍、精神分裂症、焦虑症或重度抑郁症。

[0735] 实施方案37.如实施方案25至36中任一项所述的方法,其中所述受试者具有(i)升高的LINE1 RNA、LINE1 ORF1多肽和/或LINE1ORF2多肽表达;和/或(ii)升高的LINE1逆转录

酶活性。

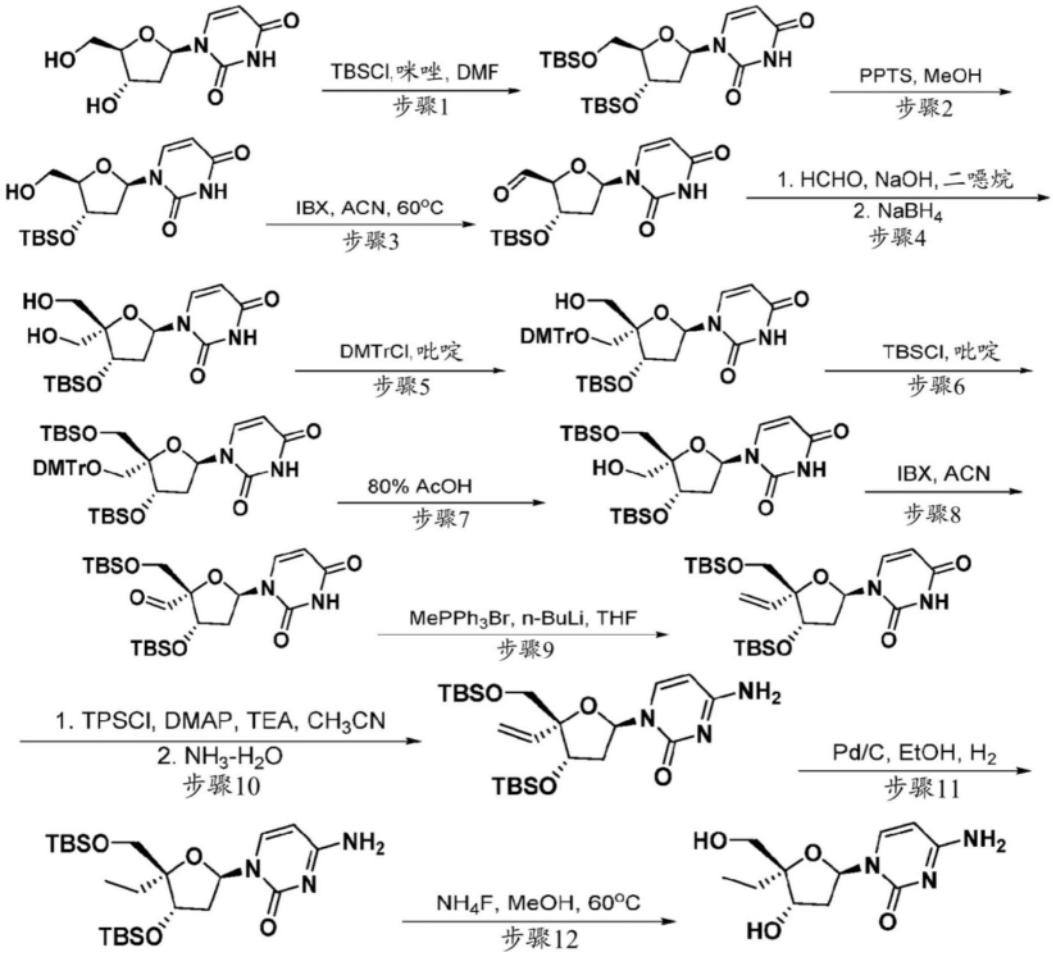
[0736] 实施方案38.如实施方案25至37中任一项所述的方法,其中所述受试者具有(i)HERV-K RNA的表达和/或(ii)HERV-K逆转录酶的活性。

[0737] 实施方案39.如实施方案25至38中任一项所述的方法,其中所述受试者为人。

[0738] 实施例

[0739] 现在一般性地描述本发明,通过参考以下实施例将更容易理解,包括这些实施例仅用于说明本发明的某些方面和实施方案的目的,而不旨在限制本发明。本文所述的起始材料可从商业来源获得或者可使用本领域技术人员已知的转化容易地由可商购获得的材料制备。

[0740] 实施例1-化合物44:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0741] 

[0742] 步骤1:在室温,氮气氛围下向2'-脱氧尿苷(50g,219.1)和咪唑(149.1g,2191.0mmol)于吡啶(500mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(99.1g,657.3mmol)。将混合物在80℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温并用EA稀释,用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并浓缩,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(98g,215mmol,粗品)。产物(ES,m/z):457($M+H^+$)。

[0743] 步骤2:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧

基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(90g,197.1mmol)于甲醇(500mL)中的搅拌溶液中分批添加PPTS(74.3g,295.5mmol)。将混合物在35℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将混合物在减压下浓缩。将残余物用EA稀释,用柠檬酸和盐水的水溶液洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并在减压下浓缩,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(65g,190mmol,粗品)。产物(ES,m/z):343($M+H^+$)。

[0744] 步骤3:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(65g,189.7mmol)于CH_3CN(500mL)中的搅拌溶液中添加IBX(159.4g,569.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将反应冷却至室温。过滤出固体并且浓缩滤液,得到呈灰白色固体的(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(60g,176mmol,粗品)。产物(ES,m/z):341($M+H^+$)。

[0745] 步骤4:在室温,氮气氛围下向(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(60g,176.2mmol)和甲醛(26.4g,881.1mmol)于二噁烷(500mL)中的搅拌溶液中逐滴添加NaOH(21.1g,528.7mmol)于水(50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌15h。LCMS显示消耗了起始材料,然后在0℃下添加$NaBH_4$(20g,528.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,LCMS显示反应完成。将反应用NH_4Cl水溶液淬灭,并且用EA萃取。将合并的有机物用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体并且浓缩滤液。通过用甲醇/二氯甲烷(7/93)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20g,53.7mmol,30.47%)。产物(ES,m/z):372($M+H^+$)。

[0746] 步骤5:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20g,53.6mmol)于吡啶(200mL)中的搅拌溶液中分批添加4,4'-(氯(苯基)亚甲基)双(甲氧基苯)(18g,53.6mmol)。将混合物在30℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。所述混合物未经进一步纯化即用于下一步骤。产物(ES,m/z):675($M+H^+$)。

[0747] 步骤6:向上述溶液中添加TBSCl(20g,133.3mmol)。将混合物在30℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将混合物用EA稀释,用柠檬酸和盐水的水溶液洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(40g,50.7mmol,粗品)。产物(ES,m/z):787($M-H^+$)$^-$。

[0748] 步骤7:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(40g,50.6mmol)于CH_3CN(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加80%CH_3COOH水溶液(200mL)。将混合物在室温下搅拌15h。LCMS显示反应完成。用碳酸氢钠水溶液将反应的pH调节至8,并且用EA萃取。将合并的有机物用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体并且浓缩滤液。通过用甲醇/二氯甲烷(3/97)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-

{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(18g,37.0mmol,72.95%)。产物(ES,m/z):487($M+H^+$)。

[0749] 步骤8:将1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(18g,37.0mmol)和IBX(31g,111.1mmol)于乙腈(200mL)中的溶液在60℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将反应冷却至室温,并且过滤出固体。将滤液合并并在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(17g,35.1mmol,粗品)。产物(ES,m/z):485($M+H^+$)。

[0750] 步骤9:在78℃,氮气氛围下向甲基三苯基溴化鏻(37.5g,105.2mmol)于THF(200mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(42mL,105.2mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,然后添加含(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(17g,35.1mmol)的THF(20mL)。将混合物在室温下搅拌1.5h。LCMS显示反应完成。将反应用NH_4Cl溶液淬灭,并且用EA萃取。将合并的有机物用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并浓缩。通过用EA/PE(1/10)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(15g,31.1mmol,88.60%)。产物(ES,m/z):483($M+H^+$)。

[0751] 步骤10:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(15g,31.1mmol)和DMAP(7.6g,62.1mmol)于乙腈(200mL)中的搅拌溶液中添加TEA(9.4g,93.2mmol)和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(18.7g,62.1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将反应用$NH_3 \cdot H_2O$淬灭。然后用EA稀释混合物,用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并浓缩。通过用甲醇/二氯甲烷(7/93)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(14g,29.1mmol,93.52%)。产物(ES,m/z):482($M+H^+$)。

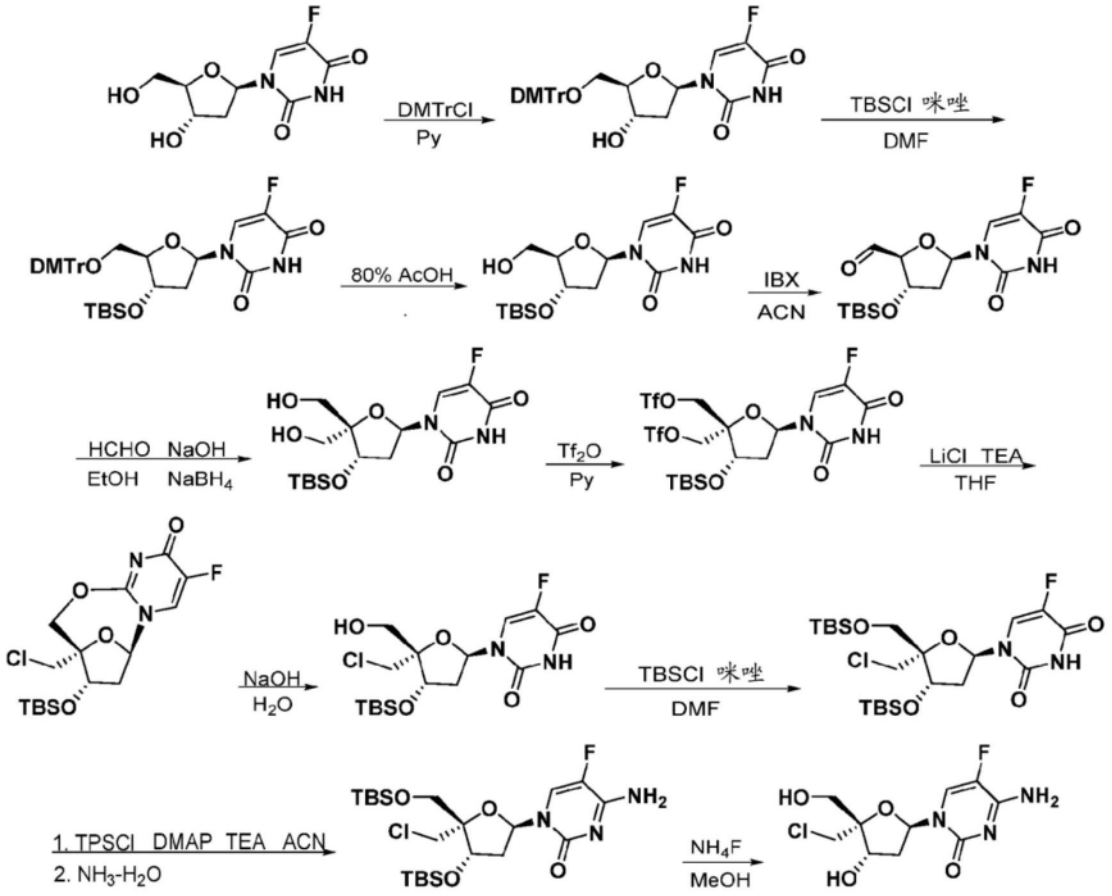
[0752] 步骤11:向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(13g,26.9mmol,1equiv)于甲醇(300mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(2.5g,重量/重量=20%)。在室温,H_2氛围下将混合物搅拌15h。LCMS显示反应完成。过滤出固体,将滤液合并并在减压下浓缩,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(10g,20.7mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):484($M+H^+$)。

[0753] 步骤12:向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(7g,14.4mmol)于MeOH(300mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(16.1g,434.0mmol)。将混合物在60℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将反应冷却至室温。过滤固体,并且用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤

液,得到粗产物,将其通过制备型SFC在以下条件下纯化(柱:CHIRAL ART直链淀粉-SA,7*25cm,10μm;流动相A:CO_2,流动相B:MeOH(0.1%2M NH_3-MeOH);流速:250mL/min;梯度:等度50% B;柱温度(℃):35;背压(bar):100;波长:220nm;RT1(min):3.998;样品溶剂:MeOH-制备型;注射量:2mL;运行次数:30),得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(1.0023g,3.9mmol,26.89%)。LC-MS(ES,m/z):256($M+H^+$),99.1%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim Pack Scepter C18,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/6.5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.200mL/min;梯度:在1.2min内10% B至95% B,在1.80min内95% B至95% B,在1.82min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):1.033)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=7.4Hz,1H),7.11(d,J=20.2Hz,2H),6.08(t,J=6.6Hz,1H),5.70(d,J=7.4Hz,1H),5.05(d,J=4.8Hz,1H),4.96(t,J=5.2Hz,1H),4.23(dt,J=5.8,4.1Hz,1H),3.41(h,J=5.9,5.4Hz,2H),2.23-1.98(m,2H),1.54(ddq,J=28.8,14.5,7.3Hz,2H),0.86(t,J=7.5Hz,3H)。

[0754] 实施例2-化合物14:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0755]



[0756] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向氟尿苷(4g,16.247mmol)于吡啶(40mL)中的搅拌混合物中分批添加1-[氯(4-甲氧基苯基)苯基甲基]-4-甲氧基苯(6.06g,17.872mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h并在真空下浓缩。将粗产物从石油醚/EtOAc(10:1)中再结晶,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(8g,89.8%)。产物(ES,m/z):549($M+H^+$)。

[0757] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧

基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11g,20.052mmol)和咪唑(16.38g,240.624mmol)于DMF(200mL)中的搅拌混合物中分批添加TBSCl(12.09g,80.208mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h,然后通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。此得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11g,82.76%)。产物(ES,m/z):663($M+H^+$)。

[0758] 步骤3:将1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(8g,12.069mmol)于AcOH(80mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。这得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(4g,91.94%)。产物(ES,m/z):361($M+H^+$)。

[0759] 步骤4:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5g,13.871mmol)于ACN(100mL)的混合物中添加IBX(7.77g,27.742mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2h。过滤所得混合物并且用乙腈洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液。这得到呈黄色固体的(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(4.5g,90.51%)。产物(ES,m/z):359($M+H^+$)。

[0760] 步骤5:在室温下向(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(5.0g,0.330mmol)和NaOH水溶液(5mL,2M)于1,4-二噁烷(50mL)中的搅拌混合物中逐滴添加甲醛(2.5mL,37%)。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后用AcOH调节至pH 7。随后在0℃下添加EtOH(7.5mL)和$NaBH_4$(2.22g,58.586mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30min并且通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。这得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(4g,73.44%)。产物(ES,m/z):391($M+H^+$)。

[0761] 步骤6:在-30℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(800mg,2.049mmol)于吡啶(8mL)的混合物中添加Tf_2O(1213.83mg,4.303mmol)。将反应混合物在-30℃,氮气氛围下搅拌2h,随后通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(1.1g,82.02%)。产物(ES,m/z):655($M+H^+$)。

[0762] 步骤7:在室温,氮气氛围下将三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(800mg,1.222mmol)和TEA(247.34mg,2.444mmol)于THF(8mL)中的混合物搅拌过夜。然后向以上混合物中添加氯化锂(155.42mg,3.666mmol)。将所得混合物在60℃下

再搅拌2h。通过LCMS可检测到所需产物。所得粗混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。产物(ES,m/z):391($M+H^+$)。

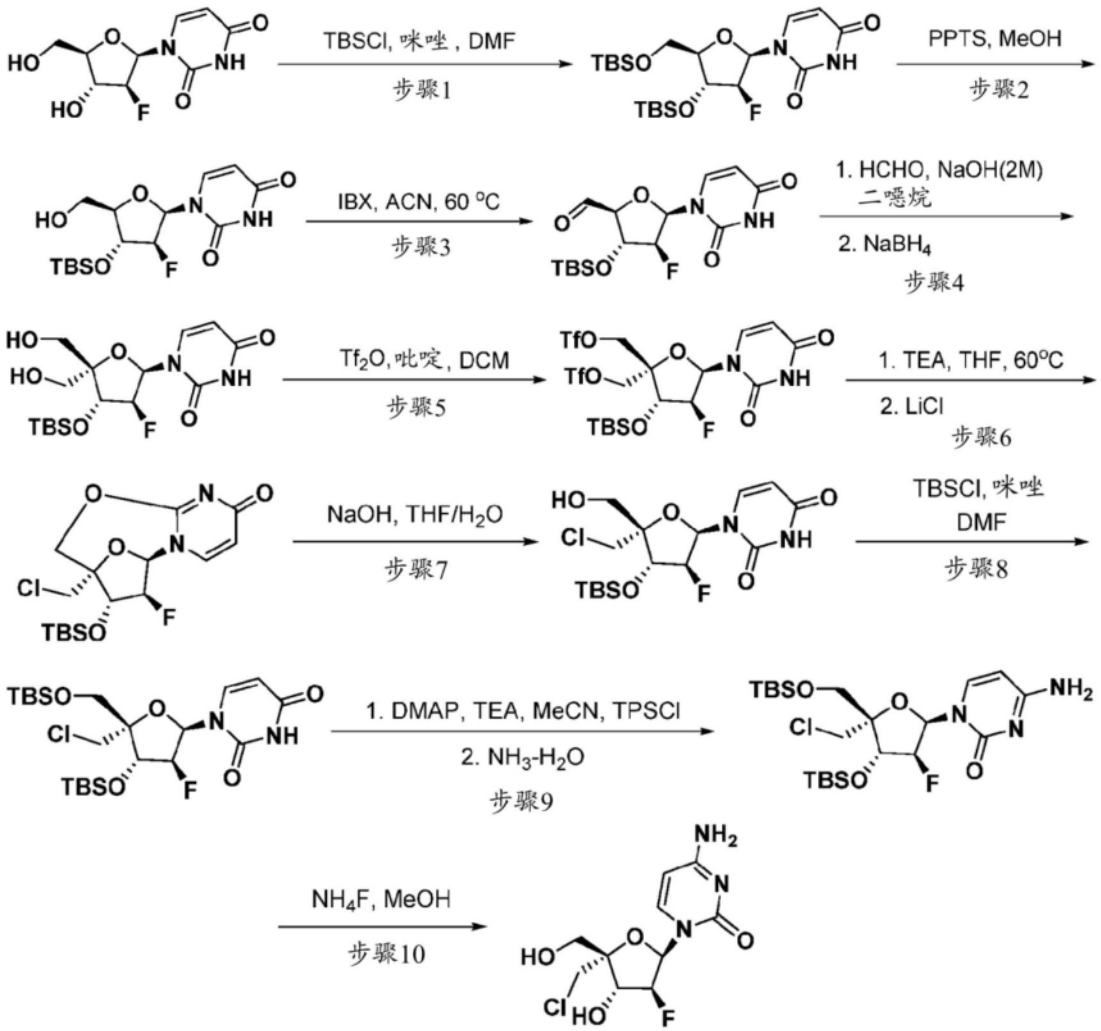
[0763] 步骤8:将来自前一步骤的溶液用H_2O(8mL)稀释,随后添加NaOH(245.56mg,6.141mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(600mg,71.70%)。产物(ES,m/z):409($M+H^+$)。

[0764] 步骤9:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(500mg,1.223mmol)和咪唑(166.48mg,2.446mmol)于DMF(10mL)中的搅拌混合物中分批添加TBSCl(276.43mg,1.835mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h,然后通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并在真空下浓缩。这得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(600mg,93.79%)。产物(ES,m/z):523($M+H^+$)。

[0765] 步骤10:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(500mg,0.956mmol)、DMAP(350.27mg,2.868mmol)和TEA(290.12mg,2.868mmol)于ACN(20mL)中的搅拌混合物中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(868.31mg,2.868mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。然后向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(10.00mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h,然后在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含ACN的水,在15min内0%至100%梯度;检测器,UV 254nm。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(400mg,80.15%)。产物(ES,m/z):522($M+H^+$)。

[0766] 步骤11:向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(400mg,0.766mmol)于MeOH(4mL)的混合物中添加NH_4F(851.08mg,22.980mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。过滤所得混合物并且用乙醇洗涤滤饼。将合并的滤液在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱,XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在7min内2% ACN直到15%);检测器,UV 254nm。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(71.4mg,31.58%)。化合物14(ES,m/z):294($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=7.2Hz,1H),7.77(s,1H),7.53(s,1H),6.22-6.18(m,1H),5.45(d,J=4.4Hz,1H),5.30(t,J=5.2Hz,1H),4.38-4.36(m,1H),3.78(d,J=11.6Hz,1H),3.71(d,J=11.6Hz,1H),3.66-3.56(m,2H),2.24-2.17(m,2H)。

[0767] 实施例3-化合物40:4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0768] 

[0769] 步骤1:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(60g,243.7mmol)和咪唑(166g,2437.1mmol)于DMF(500mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(110g,731.1mmol)。将混合物在80℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体并且浓缩滤液,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(110g,231.7mmol,粗品)。产物(ES,m/z):475($M+H^+$)。

[0770] 步骤2:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(110g,231.7mmol,1equiv)于MeOH(500mL)中的搅拌溶液中分批添加PPTS(175g,695.1mmol)。将混合物在50℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温并浓缩。将残余物用EA稀释,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体并且浓缩滤液。通过用甲醇/二氯甲烷=3/97洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(66g,183.3mmol,79.02%)。产物(ES,m/z):361($M+H^+$)。

[0771] 步骤3:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(66g,183.3mmol)于CH_3CN

(500mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(47g,166.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌5h。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温。过滤出固体并且浓缩滤液,得到呈白色固体的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟氧杂环戊烷-2-甲醛(60g,167.5mmol,粗品)。产物(ES,m/z):359($M+H^+$)。

[0772] 步骤4:在0℃下向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟氧杂环戊烷-2-甲醛(60g,167.5mmol)和HCHO(33g,1089.3mmol,6.5equiv)于二噁烷(1000mL)中的搅拌溶液中逐滴添加NaOH(20g,502.7mmol,3equiv)于水(50mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(29g,754.1mmol)。将所得混合物再搅拌30min。用NH_4Cl水溶液淬灭混合物。将所得混合物用EA萃取。将合并的有机层用饱和盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(4.9% MeOH)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(35g,89.7mmol,53.55%)。产物(ES,m/z):391($M+H^+$)。

[0773] 步骤5:在-35℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(31g,79.4mmol)于DCM(500mL)中的搅拌溶液中逐滴添加吡啶(31g,396.9mmol)和三氟甲酸酐(49g,174.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min,LCMS显示反应完成。将混合物用水淬灭并用EA萃取。将合并的有机物用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体并且浓缩滤液。通过用EA/PE(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟-2-[(三氟甲烷-磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(30g,45.8mmol,57.05%)。产物(ES,m/z):655($M+H^+$)。

[0774] 步骤6:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(30g,45.8mmol)于THF(500mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TEA(46g,458.3mmol)。将混合物在60℃下搅拌15h。LCMS显示消耗了起始材料,然后添加氯化锂(19g,458.3mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h,LCMS显示反应完成。所述混合物未经进一步纯化即用于下一步骤中。产物(ES,m/z):391($M+H^+$)。

[0775] 步骤7:向以上溶液中缓慢添加NaOH(5.5g,136.6mmol)于水(50mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌两天。LCMS显示消耗了大部分起始材料。过滤出固体,将滤液合并并浓缩。将残余物用EA稀释,用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体并且浓缩滤液。通过用甲醇/二氯甲烷(7/93)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(11g,26.9mmol,59.07%)。产物(ES,m/z):409($M+H^+$)。

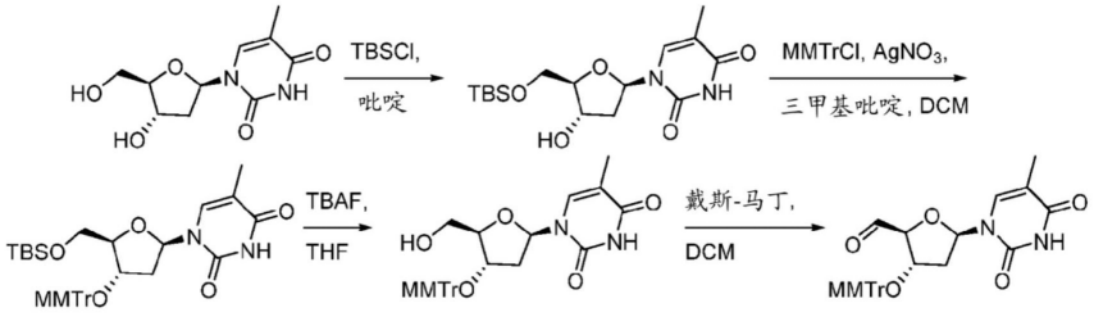
[0776] 步骤8:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(10g,24.4mmol)和咪唑(17g,244.5mmol)于二甲基甲酰胺(200mL)中的搅拌溶液中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(11g,73.3mmol)。将混合物在80℃下搅拌15h。LCMS显示反应完成。将混合物冷却至室温,用EA稀释,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并浓缩。通过用甲醇/二氯甲烷(7/93)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的

1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12g,23.0mmol,93.79%)。产物(ES,m/z):523($M+H^+$)。

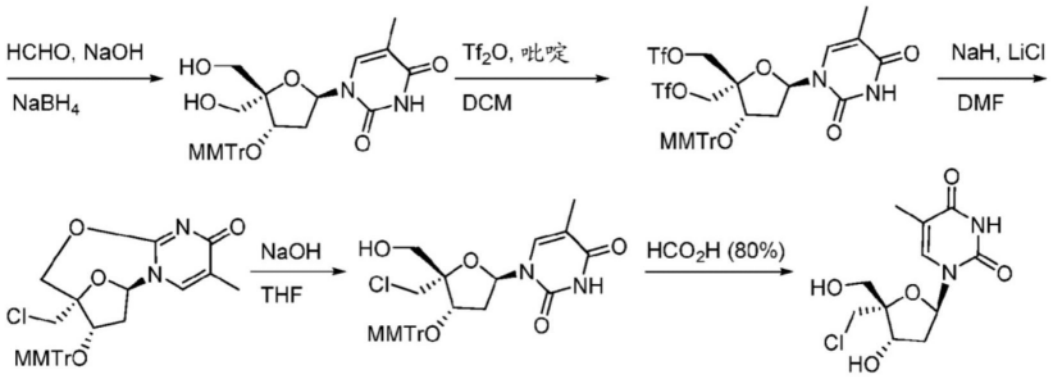
[0777] 步骤9:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12g,22.9mmol)和DMAP(5.6g,45.8mmol)于CH_3CN(200mL)中的搅拌溶液中添加TEA(7g,68.8mmol)和2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(14g,45.8mmol)。将混合物在40℃下搅拌15h。消耗了起始材料,然后缓慢添加$NH_3.H_2O$(50mL)。将所得混合物在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将混合物用EA稀释,用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤出固体,将滤液合并并浓缩。通过用甲醇/二氯甲烷(7/93)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(11g,21.1mmol,91.84%)。产物(ES,m/z):522($M+H^+$)。

[0778] 步骤10:在60℃,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(8g,15.4mmol)和NH_4F(17g,461mmol)于MeOH(200mL)中的混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并且过滤出固体;用MeOH洗涤滤饼。将滤液合并并在减压下浓缩。通过反相快速(NH_4HCO_3)纯化粗产物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(2.5g,8.53mmol,55.38%)。化合物40(ES,m/z):294($M+H^+$),98.6%纯度。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.63(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),7.24(d,J=24.8Hz,2H),6.25(dd,J=17.9,4.0Hz,1H),6.15(d,J=5.1Hz,1H),5.74(d,J=7.4Hz,1H),5.34(t,J=5.5Hz,1H),5.09(dt,J=53.0,3.3Hz,1H),4.42(ddd,J=18.3,5.2,2.8Hz,1H),3.97-3.69(m,2H),3.66-3.50(m,2H)。

[0779] 实施例4-化合物4:1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成



[0780]



[0781] 步骤1:将胸苷(5g,20.6mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(3.4g,22.7mmol)于吡啶(30mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 150mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将残余物应用于具有二氯甲烷/甲醇(10/1)的硅胶柱色谱法,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(7g,19.6mmol,95.13%)。LC-MS(ES,m/z):357[M+H]$^+$。

[0782] 步骤2:在0℃下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(7g,19.6mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(7.1g,58.9mmol)于二氯甲烷(50mL)的混合物中添加硝酸银(6.6g,39.2mmol)和1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(6.6g,21.6mmol),并且将混合物在室温下搅拌过夜。用盐酸(0.1M)将混合物酸化至pH 6。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤。LC-MS(ES,m/z):629[M+H]$^+$。

[0783] 步骤3:在室温下将1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(12g,19.1mmol)和四丁基氟化铵(22.9mL,22.9mmol,1M于THF中)于四氢呋喃(300mL)中的混合物搅拌6h。浓缩混合物并且通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(8g,15.5mmol,81.47%)。LC-MS(ES,m/z):515[M+H]$^+$。

[0784] 步骤4:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,4S,5R)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(8g,15.5mmol)和戴斯-马丁(6.5g,15.5mmol)于二氯甲烷(50mL)中的混合物搅拌过夜。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)

洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的(2S,3S,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(6.8g,13.2mmol,85.33%)。LC-MS(ES,m/z):513[M+H]$^+$。

[0785] 步骤5:在室温,氮气氛围下将(2S,3S,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(6.8g,13.2mmol)和HCHO(3.9g,132.8mmol)于1,4-二噁烷(60mL)和水(12mL)中的混合物用苛性钠(1.1g,26.5mmol)处理过夜,随后在室温下分批添加$NaBH_4$(2.1g,53.1mmol)。在室温,空气氛围下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.5g,6.4mmol,48.44%)。LC-MS(ES,m/z):545[M+H]$^+$。

[0786] 步骤6:在-35℃下向1-[(2R,4S)-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.5g,6.4mmol)和吡啶(2.5g,32.1mmol)于二氯甲烷(50mL)的混合物中逐滴添加三氟甲磺酸酸酐(3.6g,12.mmol)并且在室温,氮气氛围下将混合物搅拌2h。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2g,2.4mmol,38.48%)。LC-MS(ES,m/z):809[M+H]$^+$。

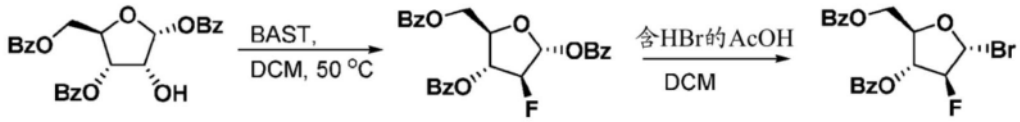
[0787] 步骤7:将三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2g,2.4mmol)和氢化钠(0.06g,2.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在室温,氮气氛围下搅拌4h,然后将氯化锂(0.31g,7.4mmol)添加至所述混合物中并且搅拌1.5h。通过在0℃下添加水(1mL)来淬灭反应。浓缩混合物并且通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的(6R,8S,9R)-9-(氯甲基)-8-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-3-甲基-7,8,9,10-四氢-2H,6H-6,9-环氧基嘧啶并[2,1-b][1,3]噁唑嗪-2-酮(1g,1.8mmol,74.19%)。LC-MS(ES,m/z):545/547[M+H]$^+$。

[0788] 步骤8:将(6R,8S,9R)-9-(氯甲基)-8-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-3-甲基-7,8,9,10-四氢-2H,6H-6,9-环氧基嘧啶并[2,1-b][1,3]噁唑嗪-2-酮(500mg,0.9mmol)和氢氧化钠(73.3mg,1.8mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(190mg,0.3mmol,36.78%)。LC-MS(ES,m/z):563/565[M+H]$^+$。

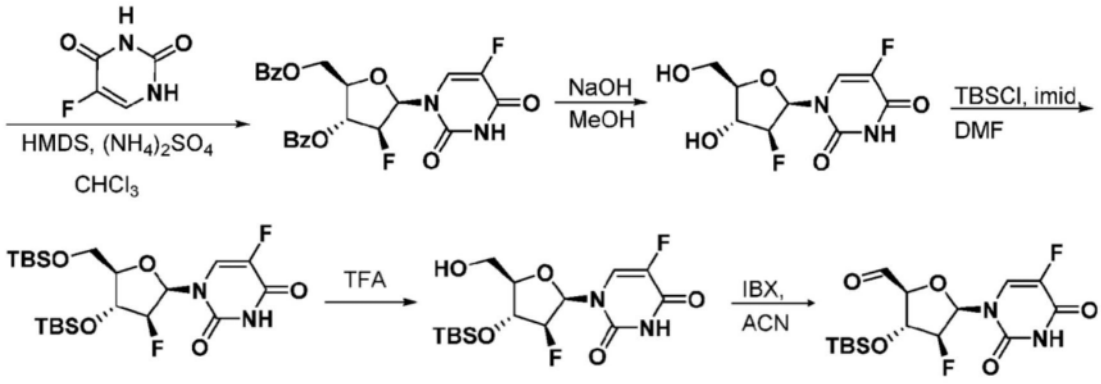
[0789] 步骤9:将1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(190mg,0.3mmol)于甲酸(8mL)和H_2O(2mL)中的混合物在室温,氮气氛围下搅拌0.5h。浓缩混合物并且通过制备型HPLC在以

下条件下纯化粗产物(80mg)(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,30*100mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内20% B至38% B,38% B;波长:254/220nm;RT1(min):9.98),得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.4mg,11.45%)。LC-MS(ES,m/z):291/293[M+H]$^+$.98.5%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack ScepterC18,33*3mm,3μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.79min内5% B至30% B,在0.40min内30% B至95% B,在0.10min内95% B至95% B,在0.30min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):1.040)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.24(s,1H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),6.26(dd,J=8.2,5.9Hz,1H),5.48(s,1H),5.25(s,1H),4.41(dd,J=6.2,3.0Hz,1H),3.84-3.70(m,2H),3.59(s,2H),2.33(ddd,J=13.9,8.3,6.1Hz,1H),2.20-2.06(m,1H),1.79(s,3H)。

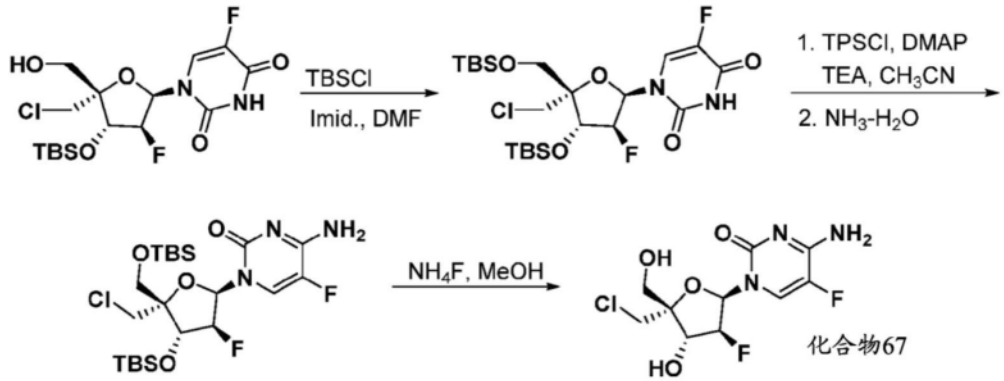
[0790] 实施例5-化合物67的合成



[0791]



[0792]



[0793] 步骤1:在0℃下向苯甲酸[(2R,3S,4R,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(50g,108.1mmol)于DCM(500mL)的溶液中逐滴添加BAST(47.8g,216.2mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌2天,然后冷却至0℃并且通过添加水来淬灭。用EtOAc萃取所得

溶液。将合并的有机物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(40g,79.7%)。LC-MS(ES,m/z):343$(M-OBz)^+$。

[0794] 步骤2:向苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(40g,86.1mmol)于DCM(400mL)的溶液中逐滴添加HBr-AcOH(120mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加水来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈棕黄色油状物的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(35g,96.0%)。LC-MS(ES,m/z):343$(M-Br)^+$。

[0795] 步骤3:向氟尿嘧啶(16.14g,124.0mmol)于HMDS(160mL)中的搅拌溶液中分批添加$(NH_4)_2SO_4$(32.78g,248.1mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌4小时,然后冷却至室温并在真空下浓缩。向以上残余物中添加苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(35g,82.697mmol)于氯仿(350mL)中的溶液。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将所得溶液冷却至室温,用盐水洗涤,并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(26g,66.6%)。LC-MS(ES,m/z):473$(M+H^+)$。

[0796] 步骤4:在室温,氮气氛围下向苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(26g,55.0mmol)于MeOH(300mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH(5.5g,137.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(15:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(11g,75.7%)。LC-MS(ES,m/z):265$(M+H^+)$。

[0797] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20g,75.7mmol)和咪唑(15.46g,227.1mmol)于DMF(200mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(28.53g,189.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用EtOAc(200mL)稀释。将所得溶液用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(8:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(28g,75.1%)。LC-MS(ES,m/z):493$(M+H^+)$。

[0798] 步骤6:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(28g,57.1mmol)于THF(300mL)的溶液中逐滴添加TFA(60mL)。将所得混合物搅拌4小时,然后通过添加水来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,呈白色固体的得到1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.3g,70.9%)。LC-MS(ES,m/z):379(M

+H^+)。

[0799] 步骤7:向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.3g,40.4mmol)于乙腈(160mL)中的溶液中添加IBX(22.64g,80.9mmol)。将混合物在60℃下搅拌3小时,然后冷却至室温。过滤所得混合物并且用乙腈(3x 100mL)洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液,得到呈白色固体的粗(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(12.9g,84.8%)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):377($M+H^+$)。

[0800] 步骤8:在0℃下向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(12.9g,34.3mmol)于1,4-二噁烷(130mL)的溶液中逐滴添加HCHO水溶液(13mL,37%-40%)和NaOH水溶液(40mL,2M,80.0mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜,然后用乙酸调节至pH 7。向以上混合物中逐滴添加EtOH(39mL)。随后在0℃下分批添加$NaBH_4$(2.6g,68.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4小时,然后冷却至0℃并且通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.7g,47.9%)。LC-MS(ES,m/z):409($M+H^+$)。

[0801] 步骤9:在-30℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(10.0g,24.5mmol 7.344mmol)于吡啶(300mL)中的搅拌溶液中逐滴添加Tf_2O(17.3g,61.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时,然后冷却至0℃并且通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)-甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(10.5g,63.75%)。LC-MS(ES,m/z):673($M+H^+$)。

[0802] 步骤10:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(10.2g,15.2mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TEA(15.3g,151.4mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌3小时,然后冷却至室温。向以上混合物中分批添加LiCl(1.9g,45.5mmol),并且将所得混合物在50℃下搅拌过夜。冷却至室温后,逐滴添加NaOH(1.2g,30.2mmol)于水(40mL)中的溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3小时,然后用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5g,40.4%)。LC-MS(ES,m/z):427($M+H^+$)。

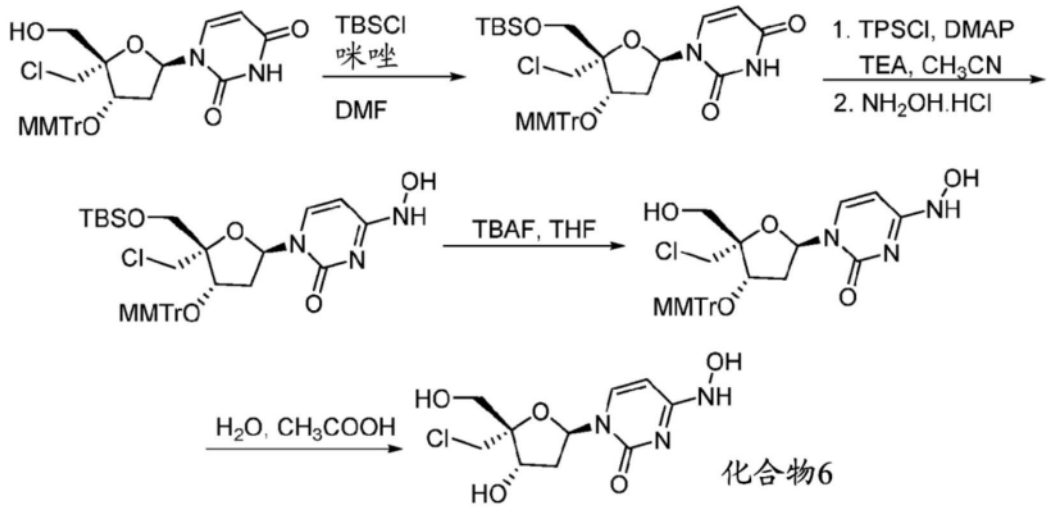
[0803] 步骤11:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5g,6.1mmol)

和咪唑(1.2g,17.5mmol)于DMF(40mL)的溶液中分批添加TBSCl(1.32g,8.9mmol)。将所得混合物搅拌过夜,然后通过添加水来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,46.9%)。LC-MS(ES,m/z):541($M+H^+$)。

[0804] 步骤12:在室温,氮气氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,2.9mmol)于CH_3CN(30mL)中的搅拌溶液中分批添加DMAP(701.5mg,5.75mmol)和TEA(870.0mg,8.5mmol)。在室温下搅拌10min后,分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(1.7g,5.75mmol)。将所得混合物在室温下搅拌0.5h,随后逐滴添加氨水(2.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加水(20mL)来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(810.0mg,42.2%)。LC-MS(ES,m/z):540($M+H^+$)。

[0805] 步骤13:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(800.0mg,1.5mmol)于MeOH(20mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(267.9mg,7.2mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温。通过过滤去除沉淀的固体,并且在真空下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内5% B至30% B;波长:254nm;RT1(min):5.78。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(111.2mg,23.8%)。LC-MS(ES,m/z):312($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=6.8Hz,1H),7.89-7.87(m,1H),7.65(brs,1H),6.25-6.20(m,1H),6.17(d,J=5.2Hz,1H),5.47(t,J=5.2Hz,1H),5.23(t,J=4.0Hz,0.5H),5.09(t,J=4.0Hz,0.5H),4.47-4.40(m,1H),3.89-3.86(m,1H),3.71-3.68(m,1H),3.64-3.59(m,2H)。

[0806] 实施例6-化合物6:1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(羟基氨基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0807] 

[0808] 步骤1:在室温下向1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(500mg,0.9mmol)于DMF(5.0mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(480mg,3.2mmol)和咪唑(248mg,3.6mmol)。将所得混合物搅拌2h。通过LCMS可检测到所需产物。通过在室温下添加水(10mL)来淬灭反应并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(400mg,0.60mmol,66%)。LC-MS(ES,m/z):663($M+H^+$)。

[0809] 步骤2:向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(380mg,0.6mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(139mg,1.1mmol)和TEA(173mg,1.7mmol),将反应混合物在室温下搅拌10min。添加2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(347mg,1.1mmol)。将混合物在室温下搅拌30min,然后分批添加DBU(261mg,1.7mmol)和盐酸羟胺(79mg,1.1mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完成。将混合物用乙酸乙酯(200ml)稀释,用盐水(2x 100ml)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。过滤出固体并且浓缩滤液。通过制备型TLC(甲醇/二氯甲烷=20/1)纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-4-(羟基氨基)嘧啶-2-酮(350mg,0.51mmol,90%)。LC-MS(ES,m/z):678($M+H^+$)。

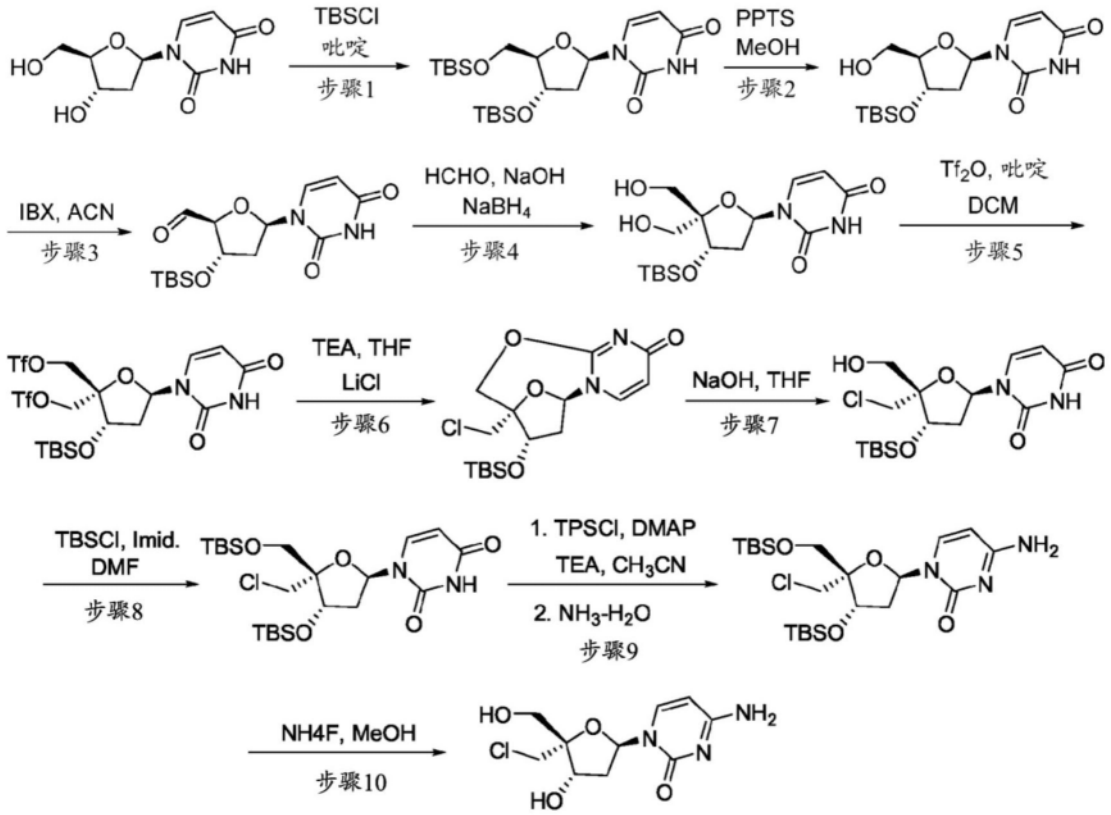
[0810] 步骤3:在室温下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-4-(羟基氨基)嘧啶-2-酮(340mg,0.5mmol)于四氢呋喃(5.0mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1.0mL,1.00mmol,1M于THF中)。将所得混合物搅拌2h。通过LCMS可检测到所需产物。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-4-(羟基氨基)嘧啶-2-酮(80mg,0.14mmol,28%)。LC-MS(ES,m/z):564($M+H^+$)。

[0811] 步骤4:在室温下向1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-4-(羟基氨基)嘧啶-2-酮(70mg,0.1mmol)中的搅拌

溶液中添加乙酸(4mL)和H_2O(1mL)。将所得混合物搅拌2h。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物在真空下浓缩,并且通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内4% B至25% B,波长:254/220nm;RT1(min):6.05,得到呈灰白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-4-(羟基氨基)嘧啶-2-酮(10.3mg,0.035mmol,27%)。LC-MS(ES,m/z):292($M+H^+$);98.5%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack ScepterC18,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水+5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.1min内5% B至30% B,在1.6min内30% B至95% B,在1.9min内95% B至95% B,在1.93min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.612)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.98(s,1H),7.00(d,J=8.3Hz,1H),6.24(dd,J=8.6,5.8Hz,1H),5.59(d,J=8.2Hz,1H),5.44(s,1H),5.17(s,1H),4.37(s,1H),3.75(d,J=1.7Hz,2H),3.63-3.43(m,2H),2.38-2.15(m,1H),2.13-1.97(m,1H)。

[0812] 实施例7-化合物2:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0813]



[0814] 步骤1:在60℃,氮气氛围下将2'-脱氧尿苷(40g,175.3mmol,1.0equiv)和叔丁基二甲基氯硅烷(106g,701.1mmol,4.0equiv)于吡啶(800mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物用水(500mL)稀释。用EtOAc(3x 500mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(73g,160mmol,91.1%)。LC-MS(ES,m/z):457($M+H^+$)。

[0815] 步骤2:在室温,空气氛围下将1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧

基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(73g,159.8mmol,1equiv)和PPTS(161g,639.3mmol,4equiv)于MeOH(1.4L)中的溶液搅拌2天。将所得混合物用水(500mL)稀释。用EtOAc(3x 500mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:10)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(28.7g,83.9mmol,52.4%)。LC-MS(ES,m/z):343($M+H^+$)。

[0816] 步骤3:在60℃,空气氛围下将1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(28.7g,83.8mmol,1equiv)和IBX(58.7g,209.5mmol,2.5equiv)于乙腈(560mL)中的溶液搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(27g,79.4mmol,94.6%)。LC-MS(ES,m/z):341($M+H^+$)。

[0817] 步骤4:在室温,氮气氛围下将(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(27g,79.3mmol,1equiv)和HCHO(23.8g,793.1mmol,10equiv)于1,4-二噁烷(540mL)中的溶液用氢氧化钠(6.3g,158.6mmol,2equiv)处理过夜,随后在室温下分批添加$NaBH_4$(12g,317mmol,4equiv)。在室温,空气氛围下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用水(500mL)稀释。用EtOAc(3x 500mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(14.8g,39.6mmol,50.1%)。LC-MS(ES,m/z):373($M+H^+$)。

[0818] 步骤5:在-35℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12.5g,33.6mmol,1equiv)于CH_2Cl_2(150mL)和吡啶(21.2g,268.5mmol,8equiv)中的搅拌混合物中逐滴添加三氟甲酸酐(23.7g,83.9mmol,2.5equiv)。将混合物在-35℃下搅拌10min。然后返回室温并搅拌1h。在室温下用水淬灭反应。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(30% EA)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈少量黄色固体的三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(12.8g,20.1mmol,59.9%)。LC-MS(ES,m/z):637($M+H^+$)。

[0819] 步骤6:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(12.8g,20.1mmol,1equiv)于THF(150mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TEA(20g,201.1mmol,10equiv)。将混合物在60℃下搅拌16h。然后添加氯化锂(4.3g,100.5mmol,5equiv),并且将混合物在60℃下搅拌2h。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):373($M+H^+$)。

[0820] 步骤7:在0℃,氮气氛围下向以上溶液中逐滴添加含氢氧化钠(2g,50mmol,2.5equiv)的水(15mL)。将混合物在室温下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将所得混合物在真

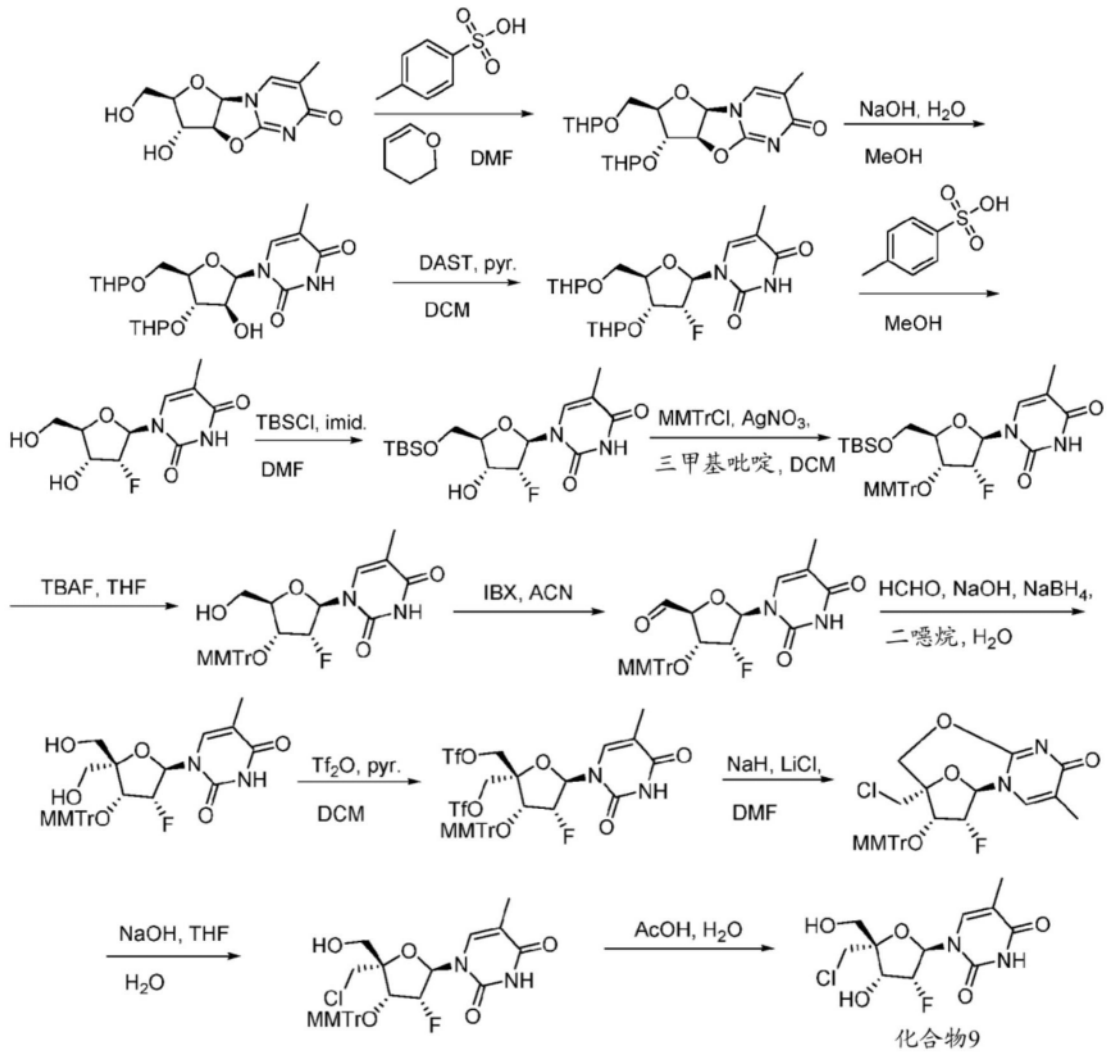
空下浓缩。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.7g,9.4mmol)。LC-MS(ES,m/z):391($M+H^+$)。

[0821] 步骤8:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.7g,9.5mmol,1equiv)于二甲基甲酰胺(40mL)和咪唑(3.2g,47.3mmol,5equiv)中的搅拌混合物中分批添加叔丁基二甲基-氯硅烷(4.3g,28.4mmol,3equiv)。将混合物在60℃下搅拌16h。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(40% EA)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.2g,6.3mmol,66.9%)。LC-MS(ES,m/z):505($M+H^+$)。

[0822] 步骤9:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.2g,6.3mmol,1equiv)于CH_3CN(30mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(1.5g,12.668mmol,2equiv)和TEA(1.3g,12.668mmol,2equiv),并且将混合物在室温,氮气氛围下搅拌10min。在室温,氮气氛围下向以上混合物中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(3.84g,12.668mmol,2equiv)。将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NH_3.H_2O$(0.44g,12.7mmol,2equiv)并在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用PE/EA(50%EA)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(2.6g,5.1mmol,79.8%)。LC-MS(ES,m/z):504($M+H^+$)。

[0823] 步骤10:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(2.6g,5.1mmol,1equiv)于MeOH(50mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(4.7g,126.4mmol,25equiv)。将混合物在60℃下搅拌16h。过滤所得混合物并且用EA洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(16% MeOH)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到(1.2g)粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(1.2g):流动相A:水(0.01MNH_4HCO_3),流动相B:ACN;梯度:在5min内100% A;然后在20min内直到20% B,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(831.5mg,3.0mmol,59.1%)。LC-MS(ES,m/z):276($M+H^+$);99.1%纯度。LCMS分析条件:柱:HALO AQ-C18柱,30*3.0mm,2μm;流动相A:含0.05% TFA的水,流动相B:乙腈/0.05%TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在1.3min内0% B至95% B,在1.8min内95% B至95% B,在1.83min内95% B至5% B;波长:254/220nm。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.73(dd,J=7.4,1.1Hz,1H),7.18(s,1H),7.12(s,1H),6.25(dd,J=7.8,6.0Hz,1H),5.73(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),5.43(d,J=4.4Hz,1H),5.19(d,J=4.7Hz,1H),4.36(q,J=4.2,3.1Hz,1H),3.82-3.70(m,2H),3.63-3.48(m,2H),2.25-2.09(m,2H)。

[0824] 实施例8-化合物9:1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0825] 

化合物9

[0826] 步骤1:在0℃,空气氛围下向(2R,4R,5R,6S)-5-羟基-4-(羟基甲基)-11-甲基-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(10g,41.6mmol)和二氢吡喃(105mL)于二甲基甲酰胺(200ml)中的搅拌溶液中分批添加对甲苯磺酸酯(7.8g,45.7mmol)。将所得混合物在室温,空气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过过滤收集沉淀的固体并且用已烷(3x 200mL)洗涤。这得到呈白色固体的(2R,4R,5R,6S)-11-甲基-5-(噁烷-2-基氧基)-4-[(噁烷-2-基氧基)甲基]-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(15g,36.7mmol,88.22%)。LC-MS(ES,m/z):409($M+H^+$)。

[0827] 步骤2:在室温,空气氛围下将(2R,4R,5R,6S)-11-甲基-5-(噁烷-2-基氧基)-4-[(噁烷-2-基氧基)甲基]-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(15g,36.7mmol)和苛性钠(4.4g,110.1mmol)于甲醇(300ml)和水(110ml)中的溶液搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过过滤收集沉淀的固体并用乙酸乙酯(3x 200mL)洗涤。这得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-3-羟基-4-(噁烷-2-基氧基)-5-[(噁

烷-2-基氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,36.3mmol,98.97%)。LC-MS(ES,m/z):427($M+H^+$)。

[0828] 步骤3:在-60℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-3-羟基-4-(噁烷-2-基氧基)-5-[(噁烷-2-基氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,36.3mmol)和吡啶(37mL)于二氯甲烷(300ml)中的搅拌溶液中逐滴添加二乙基(三氟基-λ4-硫烷基)胺(19.3g,119.9mmol)。在40℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):429($M+H^+$)。

[0829] 步骤4:在室温,空气氛围下将1-[(2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-(噁烷-2-基氧基)-5-[(噁烷-2-基氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,36.1mmol)和对甲苯磺酸酯(4.6g,27.1mmol)于甲醇(300ml)中的溶液搅拌2h。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(9g,34.5mmol,95.60%)。LC-MS(ES,m/z):261($M+H^+$)。

[0830] 步骤5:在室温,空气氛围下向1-[(2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(9g,34.5mmol)和咪唑(14.1g,207.5mmol)于二甲基甲酰胺(200ml)中的搅拌溶液中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(10.4g,69.1mmol)。在80℃,空气氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.4g,14.4mmol,41.69%)。LC-MS(ES,m/z):375($M+H^+$)。

[0831] 步骤6:在室温,空气氛围下向1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.4g,14.4mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(10.4g,86.5mmol)和精氨酸硝酸盐(argentio nitrate)(9.8g,57.6mmol)于二氯甲烷(100ml)中的搅拌溶液中分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(8.9g,28.8mmol)。在室温,空气氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.3g,12.8mmol,88.99%)。LC-MS(ES,m/z):647($M+H^+$)。

[0832] 步骤7:在室温,空气氛围下将1-[(2R,3R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.3g,12.8mmol)和四正丁基氟化铵(15.3mL,15.3mmol,1M于四氢呋喃中)于

四氢呋喃(160ml)中的溶液搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.2g,11.6mmol,90.73%)。LC-MS(ES,m/z):533($M+H^+$)。

[0833] 步骤8:在60℃,空气氛围下将1-[(2R,3R,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.2g,11.6mmol)和IBX(6.5g,23.2mmol)于乙腈(120ml)中的溶液搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的(2S,3R,4R,5R)-4-氟-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(6g,11.3mmol,97.14%)。LC-MS(ES,m/z):531($M+H^+$)。

[0834] 步骤9:向(2S,3R,4R,5R)-4-氟-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(6g,11.3mmol)和HCHO(1.0g,33.9mmol)于1,4-二噁烷(60ml)中的溶液中添加含苛性钠(1.3g,33.9mmol)的水(12ml)。将混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜,随后在室温下分批添加$NaBH_4$(1.7g,45.2mmol)。在室温,空气氛围下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.2g,5.68mmol,50.30%)。LC-MS(ES,m/z):563($M+H^+$)。

[0835] 步骤10:在室温,空气氛围下向1-[(2R,3R,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(500mg,0.8mmol)和吡啶(351mg,4.4mmol)于二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中逐滴添加三氟甲酸酐(752mg,2.6mmol)。将所得混合物在室温,空气氛围下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(10/1)纯化残余物,得到呈白色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4R,5R)-4-氟-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(620mg,0.67mmol,84.38%)。LC-MS(ES,m/z):827($M+H^+$)。

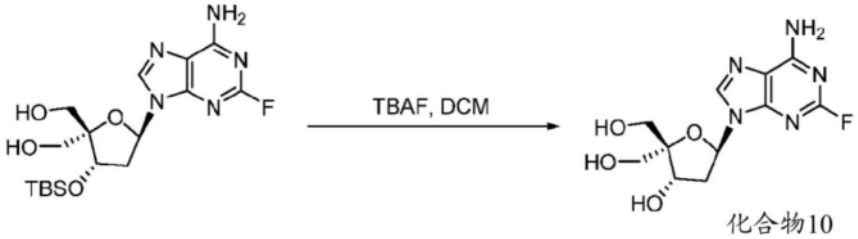
[0836] 步骤11:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3R,4R,5R)-4-氟-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(800mg,0.9mmol)和氯化锂(123mg,2.9mmol)于二甲基甲酰胺(16ml)中的搅拌溶液中分批添加氢化钠(23mg,0.9mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌3h。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(10/1)纯化残余物,得到呈白色固体的(1R,10R,11R,12R)-10-(氯甲基)-12-氟-11-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-4-甲基-8,13-二氧杂-2,6-二氮杂三环[8.2.1.0{2,7}]十三碳-3,6-二烯-5-酮(450mg,0.71mmol,82.59%)。LC-MS(ES,m/z):563($M+H^+$)。

[0837] 步骤12:在室温,空气氛围下将(1R,10R,11R,12R)-10-(氯甲基)-12-氟-11-[(4-

甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-4-甲基-8,13-二氧杂-2,6-二氮杂三环[8.2.1.0^{2,7}]十三碳-3,6-二烯-5-酮(430mg,0.7mmol)和苛性钠(61mg,1.5mmol)于四氢呋喃(10ml)和水(1ml)中的溶液搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(10/1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(350mg,0.51mmol,78.87%)。LC-MS(ES,m/z):581($M+H^+$)。

[0838] 步骤13:在60℃,空气氛围下将1-[(2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(330mg,0.5mmol)和乙酸(4mL)于水(1ml)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内8% B至30% B,30% B;波长:254/220nm;RT1(min):6.26),得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(85.9mg,48.95%)。LC-MS(ES,m/z):309($M+H^+$)。99.9%纯度。LCMS的条件:(柱:Ascentis Express C18柱,50*3.0mm,2.7μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:ACN/0.05%TFA;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.10min内5% B至100% B,在1.75min内100% B至100% B,在1.80min内100% B至5% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.672)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 10.90(s,1H),7.71(d,J=1.4Hz,1H),6.12(dd,J=13.9,5.3Hz,1H),5.98(d,J=5.4Hz,1H),5.47(t,J=5.1Hz,1H),5.25(dt,J=53.0,5.2Hz,1H),4.42(dt,J=10.1,4.9Hz,1H),3.77(s,2H),3.69(dd,J=11.6,3.9Hz,1H),3.61(dd,J=11.7,3.7Hz,1H),1.78(d,J=1.2Hz,3H)。

[0839] 实施例9:化合物10:((3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2,2-二基)二甲醇的合成

[0840] 

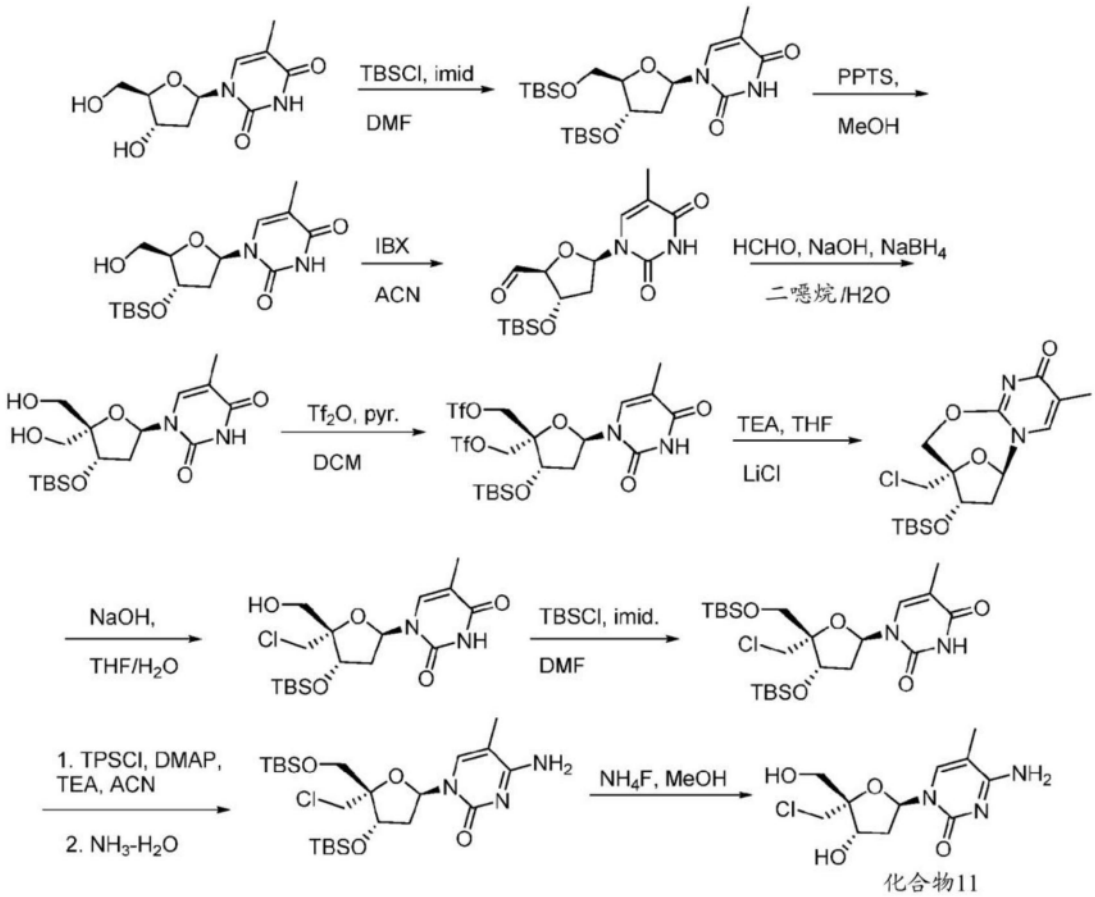
化合物10

[0841] 步骤1:在室温,氮气氛围下向[(3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(110mg,0.266mmol)和TBAF(139.10mg,0.532mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在室温下再搅拌5h。通过LCMS可检测到所需产物。用EtOAc(3x30 mL)萃取水层。在真空下浓缩有机萃取物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内4%B至15%B,15%B;波长:254/220nm;RT1(min):6.1,得到呈白色固体的(3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2,2-双(羟基甲基)氧杂环戊-3-醇(11.4mg,0.04mmol,14.32%)。LC-MS(ES,m/z):300($M+H^+$);97.6%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,50*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/0.04% $NH_3.H_2O$,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.70min内0% B至95% B,在0.60min内100% B至100% B,在0.20min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1

(min):1.009)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.32(s,1H),7.83(s,2H),6.26(t,J=6.7Hz,1H),5.19(d,J=4.8Hz,1H),4.90(t,J=5.7Hz,1H),4.47(dt,J=16.5,5.3Hz,2H),3.65-3.48(m,4H),2.75(dt,J=13.3,6.6Hz,1H),2.36(ddd,J=13.1,6.4,3.8Hz,1H)。

[0842] 实施例10:化合物11:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0843]



化合物11

[0844] 步骤1:在室温下向胸苷(25g,103mmol)和咪唑(35g,514mmol)于DMF(300mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(62g,411mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后用EA(500mL)稀释。将混合物用水(5x 500mL)洗涤,将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由硅胶色谱法(用含30% EA的PE洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(44.5g,94.5mmol,87.01%)。LC-MS(ES,m/z):471(M+H$^+$)。

[0845] 步骤2:将1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(44.5g,94.5mmol)和PPTS(24g,95.5mmol)于MeOH(500mL)中的溶液在50℃下搅拌4h。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物用EA(500mL)稀释,用水(3x 500mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,直至没有形成任何气体为止。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由硅胶色谱法(在30min内用含0%至10% MeOH的DCM洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(22.4g,62.8mmol,63.15%)。LC-MS(ES,m/z):357(M+H$^+$)。

[0846] 步骤3:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(22.4g,62.8mmol)于ACN(400mL)中的搅拌溶液中添加IBX(35g,125mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌1h,然后冷却至室温,过滤并且将滤液在真空下浓缩,得到呈白色固体的(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(22.2g,63.2mmol,40.81%)。LC-MS(ES,m/z):355($M+H^+$)。

[0847] 步骤4:将NaOH(7.6g,190mmol)于H_2O(100mL)中的溶液添加至(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(22.4g,63.2mmol)、HCHO(19g,633mmol)和1,4-二噁烷(500mL)的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用冰/水浴分批添加$NaBH_4$(4.7g,124mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,然后倒入水(500mL)中,将所得混合物用EA(3x 500mL)萃取,将有机层合并,用HOAc将pH值调节至5~6,用水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且在真空下浓缩有机层,得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,46.76%)。LC-MS(ES,m/z):387($M+H^+$)。

[0848] 步骤5:在-30℃下向1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,40.2mmol)于DCM(150mL)和吡啶(19g,240mmol)中的搅拌溶液中逐滴添加Tf_2O(34g,121mmol)。将所得混合物在-30℃下搅拌2h。将反应用水(100mL)淬灭。将混合物用DCM(3x 200mL)萃取,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由硅胶色谱法(在30min内用含0%至50% EA的PE洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(13.8g,21.2mmol,52.73%)。LC-MS(ES,m/z):651($M+H^+$)。

[0849] 步骤6:将三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(3.4g,5.2mmol)和TEA(3.1g,31.4mmol)于THF(150mL)中的溶液在60℃下搅拌10h,然后添加LiCl(2.2g,52.4mmol),将混合物在60℃下搅拌1h。将混合物直接用于下一步骤。LC-MS(ES,m/z):387/389($M+H^+$)。

[0850] 步骤7:向前一步骤溶液中添加NaOH(630mg,15.8mmol)于H_2O(12.6mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物在THF与H_2O之间分配。通过HOAc将有机层的pH值调节至5~6。将所得混合物用EA(300mL)稀释,然后用水(3x 200mL)洗涤,将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由硅胶色谱法(用1:1PE/EA洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.08g,2.67mmol,51.33%两个步骤)。LC-MS(ES,m/z):405/407($M+H^+$)

[0851] 步骤8:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.0g,2.6mmol)和咪唑(1.7g,26.0mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加TBSCl(0.63g,4.1mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌1h。将反应冷却至室温,倒入水(50mL)中,用EA(3x 50mL)萃取,将合并的有机层经无

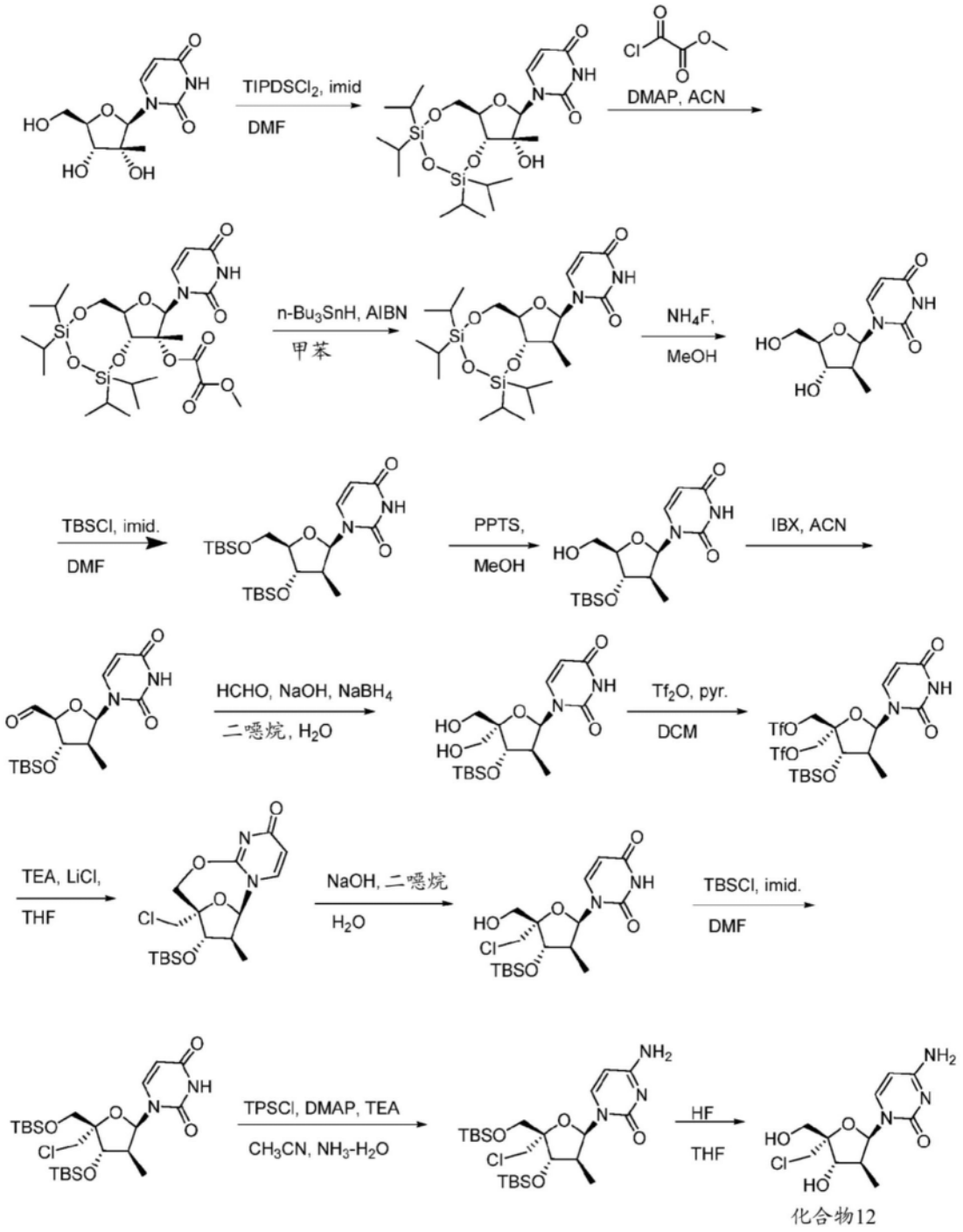
水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由硅胶色谱法(用1/1PE/EA洗脱)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.1g,2.1mmol,80.76%)。LC-MS(ES,m/z):519/521($M+H^+$)。

[0852] 步骤9:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(500mg,0.9mmol)、DMAP(235mg,1.9mmol)和TEA(390mg,3.8mmol)于乙腈(5mL)中的溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(875mg,2.9mmol),将混合物在室温下搅拌15h。之后,添加$NH_3 \cdot H_2O$(3mL)并且在室温下再搅拌1h。将所得混合物倒入水(50mL)中,用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基嘧啶-2-酮(404mg,0.78mmol,86.82%)。LC-MS(ES,m/z):518/520($M+H^+$)。

[0853] 步骤10:在室温下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基嘧啶-2-酮(360mg,0.7mmol)于甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(772mg,20.9mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。过滤所得混合物,并且用水(20mL x 3)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过反相色谱法(柱,C18硅胶;流动相A:水(含有8mmol/LNH_4HCO_3)和B:乙腈;梯度:在25min内0%至35% B;检测器,UV 254nm)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基嘧啶-2-酮(51.8mg,0.18mmol,24.45%)。LC-MS(ES,m/z):290/292($M+H^+$)。95.0%纯度。LCMS的条件:(柱:Kinetex EVO C18柱,33*3.0mm,2.6μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.2min内2% B至95% B,在1.78min内95% B至95% B,在1.83min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.721)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δ(ppm)7.55(s,1H),7.31(s,1H),6.81(s,1H),6.27(dd,J=8.0,6.0Hz,1H),5.42(d,J=4.8Hz,1H),5.21(t,J=5.3Hz,1H),4.39-4.36(m,1H),3.81-3.69(m,2H),3.57(dd,J=5.0,1.7Hz,2H),2.22-2.14(m,2H),1.90(s,3H)。

[0854] 实施例11-化合物12:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0855]



化合物12

[0856] 步骤1:在0℃,N_2氛围下向1-[(2R,3R,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(40g,154.9mmol)和咪唑(63.2g,929.4mmol)于二甲基甲酰胺(500mL)中的搅拌溶液中逐滴添加(氯氧基)({[(氯氧基)二异丙基甲硅烷基]氧基})二异丙基硅烷(64.5g,185.8mmol)。TLC显示反应完成。将所得混合物用乙酸乙酯(2x500mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基-四氢呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅杂环辛四烯(disilocin)-8-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(41g,83.8mmol,52.86%)。LC-MS(ES,m/z):501($M+H^+$)。

[0857] 步骤2:将1-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基-四氢呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-8-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(41g,83.8mmol)和草酰氯甲酯(15.4g,125.8mmol)和DMAP(20.4g,167.7mmol)于ACN(500mL)中的溶液在室温下搅拌1h。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的草酸(6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基-四氢呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-9-酯甲酯(43g,73.2mmol,87.37%)。LC-MS(ES,m/z):587($M+H^+$)。

[0858] 步骤3:在N_2氛围下向草酸(6aR,8R,9R,9aR)-8-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基-四氢呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-9-酯甲酯(43g,73.2mmol)于甲苯(400mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(1.8g,10.9mmol)和n-Bu3SnH(42.6g,146.5mmol)。将所得混合物在100℃,N_2氛围下搅拌2h。LCMS显示反应完成。在减压下浓缩所得混合物。通过用石油醚/乙酸乙酯(2/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(6aR,8R,9S,9aS)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基-四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-8-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(29g,59.8mmol,81.64%)。LC-MS(ES,m/z):485($M+H^+$)。

[0859] 步骤4:在60℃,氮气氛围下将1-[(6aR,8R,9S,9aS)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲基-四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-8-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(29g,59.8mmol)于甲醇(300mL)中的溶液用NH_4F(11.0g,299.1mmol)处理过夜。通过LCMS可检测到所需产物。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(14.4g,57.7mmol,99.37%)。LC-MS(ES,m/z):243($M+H^+$)。

[0860] 步骤5:向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(14g,57.7mmol)和咪唑(15.7g,231.1mmol)于二甲基甲酰胺(300mL)中的搅拌溶液中添加TBSCl(26.1g,173.3mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(19g,40.3mmol,69.83%)。LC-MS(ES,m/z):471($M+H^+$)。

[0861] 步骤6:将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(19g,40.3mmol)和PPTS(30.4g,121.0mmol)于甲醇(400mL)中的溶液在60℃下搅拌3h。LCMS显示反应完成。将所得混合物在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(9.5g,26.6mmol,66.03%)。LC-MS(ES,m/z):357($M+H^+$)。

[0862] 步骤7:将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(9.5g,26.6mmol)和IBX(14.9g,53.2mmol)于乙腈(200mL)中的溶液在60℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。过滤所得混合物;用乙腈(100ml)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。这得到呈黄色油状物的(2S,3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲基氧杂环戊烷-2-甲醛(9g,25.3mmol,95.28%)。LC-MS(ES,m/z):355($M+H^+$)。

[0863] 步骤8:在室温下将(2S,3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲基氧杂环戊烷-2-甲醛(9g,25.3mmol)于水(20mL)和二噁烷(200mL)中的溶液用HCHO(4.5g,152.3mmol)和苛性钠(2.2g,55.8mmol)处理5h。通过LCMS可检测到所需产物。向以上混合物中添加$NaBH_4$(3.8g,101.5mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。通过LCMS可检测到所需产物。将反应在室温下用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取水层。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.5g,14.3mmol,56.05%)。LC-MS(ES,m/z):387($M+H^+$)。

[0864] 步骤9:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.5g,9.0mmol)于二氯甲烷(50mL)中的溶液用吡啶(7.1g,90.5mmol)处理5min,随后在-35℃下逐滴添加Tf_2O(7.6g,27.1mmol)。通过LCMS可检测到所需产物。在-20℃下用水/冰淬灭反应。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层。通过用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的三氟甲烷磺酸[(3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲基-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(1.5g,2.3mmol,25.46%)。LC-MS(ES,m/z):651($M+H^+$)。

[0865] 步骤10:在60℃,氮气氛围下将三氟甲烷磺酸[(3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲基-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(1.5g,2.3mmol)于四氢呋喃(30mL)中的溶液用TEA(2.3g,23.0mmol)处理过夜,然后在60℃下向溶液中添加LiCl(293mg,6.9mmol)。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):387($M+H^+$)。

[0866] 步骤11:在室温,氮气氛围下将(1R,10R,11S,12S)-11-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-10-(氯甲基)-12-甲基-8,13-二氧杂-2,6-二氮杂三环[8.2.1.0^{2,7}]十三碳-3,6-二烯-5-酮(粗品)于1,4-二噁烷(30mL)和H_2O(15mL)中的溶液用NaOH(465mg,11.6mmol)处理2h。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(470mg,1.16mmol,29.94%)。LC-MS(ES,m/z):405($M+H^+$)。

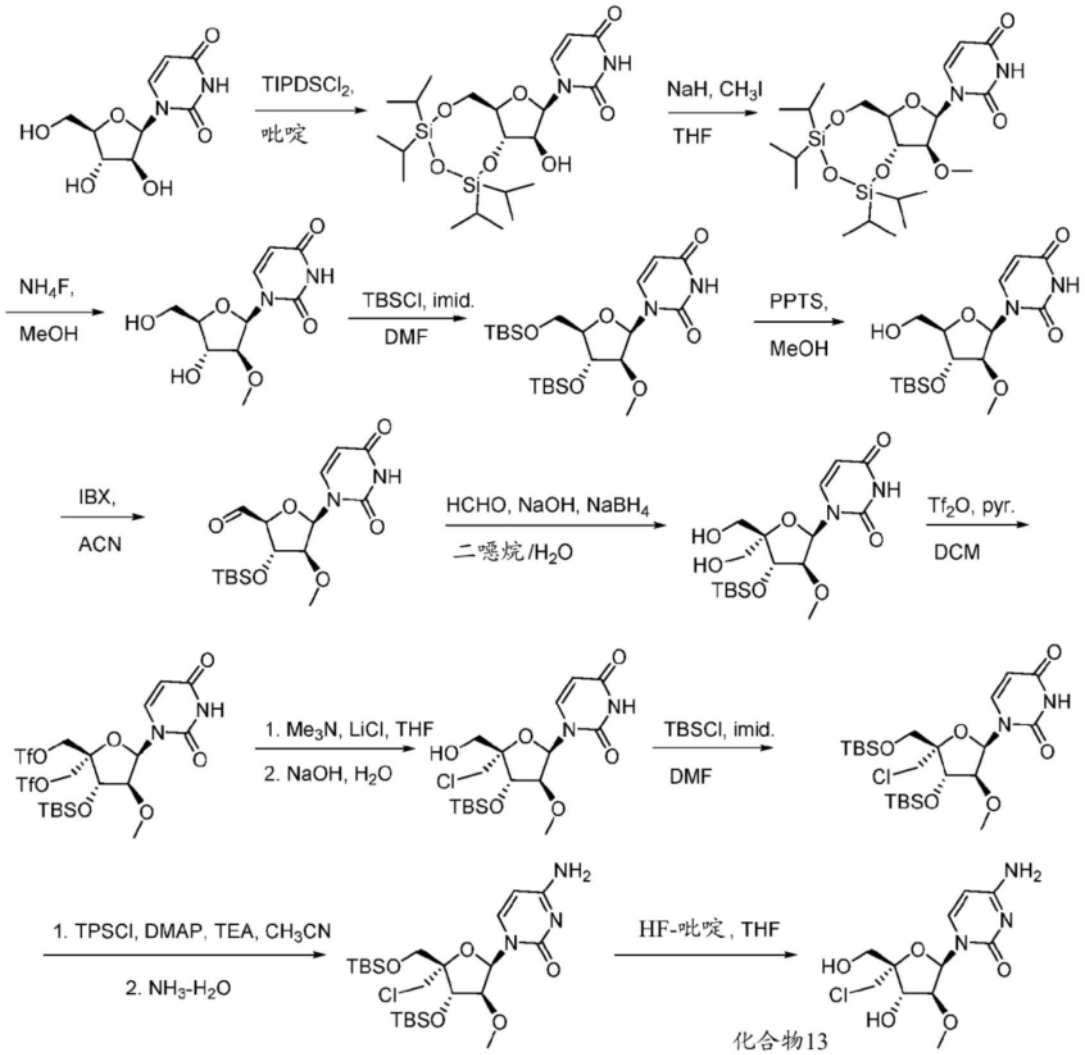
[0867] 步骤12:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(350mg,0.8mmol)于DMF(7mL)中的溶液用咪唑(235mg,3.4mmol)和叔丁基(氯基)二甲基硅烷(260mg,1.7mmol)处理过夜。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用水(100mL)稀释。用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取水层。在减压下浓缩合并的有机层。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(380mg,0.6mmol,84.68%)。LC-MS(ES,m/z):519($M+H^+$)。

[0868] 步骤13:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(360mg,0.6mmol)于乙腈(5mL)中的溶液用DMAP(169mg,1.3mmol)和TEA(140mg,1.3mmol)处理10min,然后在室温下向溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(419mg,1.3mmol)历时5h。最后,在室温下向溶液中添加$NH_3 \cdot H_2O$(1mL)历时15min。通过LCMS可检测到所需产物。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(石油醚/乙酸乙酯1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(280mg,0.54mmol,77.93%)。LC-MS(ES,m/z):518($M+H^+$)。

[0869] 步骤14:将4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(80mg,0.2mmol)和HF(0.8mL,8.9mmol,70%于吡啶中)于四氢呋喃(3mL)中的溶液在室温下搅拌2h。通过LCMS可检测到所需产物。过滤所得混合物;用甲醇(3x 5mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(40mg)(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2% B至19% B,19% B;波长:254/220nm;RT1(min):7.07),得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(26.4mg,58.19%)。

[0870] LC-MS(ES,m/z):290($M+H^+$);98.5%纯度。LCMS的条件:(柱:HALO C18,30*3.0mm,2.0μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:乙腈/0.05%TFA;流速:1.2000mL/min;梯度:在1.3min内5% B至100% B,在0.5min内100% B至100% B,在0.03min内100% B至5% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.647)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.96(d,J=7.4Hz,1H),7.09(d,J=21.6Hz,2H),6.20(d,J=8.0Hz,1H),5.68(d,J=7.4Hz,1H),5.54(d,J=5.0Hz,1H),5.31(t,J=5.1Hz,1H),4.01(dd,J=9.8,5.0Hz,1H),3.88(d,J=12.1Hz,1H),3.75(dd,J=11.7,5.2Hz,1H),3.61(d,J=12.1Hz,1H),3.51(dd,J=11.7,5.1Hz,1H),2.81-2.52(m,1H),0.74(d,J=7.0Hz,3H)。

[0871] 实施例12-化合物13:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0872] 

化合物13

[0873] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.5g,6.1mmol)于吡啶(15mL)中的搅拌混合物中分批添加氯基([[氯基双(丙烷-2-基)甲硅烷基]氧基])双(丙烷-2-基)硅烷(2.3g,7.4mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在减压下浓缩所得混合物。通过用石油醚/乙酸乙酯(3:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(6aR,8R,9S,9aS)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基-四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-8-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.93g,12.2mmol,94.16%)。LC-MS(ES,m/z):487($M+H^+$)。

[0874] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(6aR,8R,9S,9aS)-9-羟基-2,2,4,4-四异丙基-四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂硅杂环壬烷-8-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.0g,10.3mmol)于四氢呋喃(200mL)中的搅拌溶液中分批添加氢化钠(493mg,20.5mmol)和碘甲烷(8.8g,61.6mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。通过在0℃下添加水(50mL)来淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲氧基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅杂环壬烷-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.69g,5.4mmol,52.29%)。LC-MS(ES,m/z):501

(M+H$^+$)。

[0875] 步骤3:在室温,氮气氛围下向1-((6aR,8R,9S,9aR)-2,2,4,4-四异丙基-9-甲氧基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅杂环壬烷-8-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(21g,41.9mmol)于甲醇(250mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(7.8g,209.7mmol)。将混合物在60℃下搅拌15小时。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(9.6g,37.2mmol,88.65%)。LC-MS(ES,m/z):259(M+H$^+$)。

[0876] 步骤4:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(10.5g,40.7mmol)和咪唑(11.1g,162.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的搅拌溶液中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(18.4g,122.0mmol)。将混合物在80℃下搅拌15小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(19.2g,39.4mmol,97.01%)。LC-MS(ES,m/z):487(M+H$^+$)。

[0877] 步骤5:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(19.2g,39.4mmol)于甲醇(500mL)中的搅拌溶液中分批添加对甲苯磺酸吡啶(29.7g,118.3mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。在减压下浓缩所得混合物。通过用石油醚/乙酸乙酯(3/7)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(9.9g,26.6mmol,67.38%)。LC-MS(ES,m/z):373(M+H$^+$)。

[0878] 步骤6:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(4.9g,13.2mmol)于乙腈(100mL)中的搅拌溶液中分批添加2-碘酰基苯甲酸(9.2g,32.9mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。通过过滤收集沉淀的固体并且用乙腈(2x10 mL)洗涤,得到呈白色固体的(2S,3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-甲醛(4.7g,12.7mmol,96.44%)。LC-MS(ES,m/z):371(M+H$^+$)。

[0879] 步骤7:在室温,氮气氛围下向(2S,3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-甲醛(4.7g,12.7mmol)和甲醛(1.1g,38.1mmol)于二噁烷(80mL)和水(16mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH(1.5g,38mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。然后将混合物冷却至0℃并且添加硼氢化钠(1.9g,50.7mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.15g,5.3mmol,42.10%)。LC-MS(ES,m/z):403

(M+H$^+$)。

[0880] 步骤8:在-35℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.8g,7.0mmol)和吡啶(2.8g,35.0mmol)于二氯甲烷(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氟甲磺酸酸酐(4.9g,17.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x200 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的三氟甲烷磺酸[(3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲氧基-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(3.55g,5.3mmol,76.01%)。LC-MS(ES,m/z):667(M+H$^+$)。

[0881] 步骤9:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3S,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-甲氧基-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(500mg,0.8mmol)于四氢呋喃(10mL)中的搅拌混合物中逐滴添加三甲胺(759mg,7.5mmol)。将混合物在60℃下搅拌15小时。然后添加氯化锂(127mg,3.0mmol)。将混合物在60℃下搅拌5小时。然后在室温下添加氢氧化钠(90mg,2.3mmol)和水(2mL)。将混合物在室温下搅拌15小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(250mg,0.6mmol,79.18%)。LC-MS(ES,m/z):421(M+H$^+$)。

[0882] 步骤10:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.0g,2.4mmol)和咪唑(656mg,9.6mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的搅拌溶液中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(726mg,4.8mmol)。将混合物在60℃下搅拌18小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x30 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(760mg,1.4mmol,58.95%)。LC-MS(ES,m/z):535(M+H$^+$)。

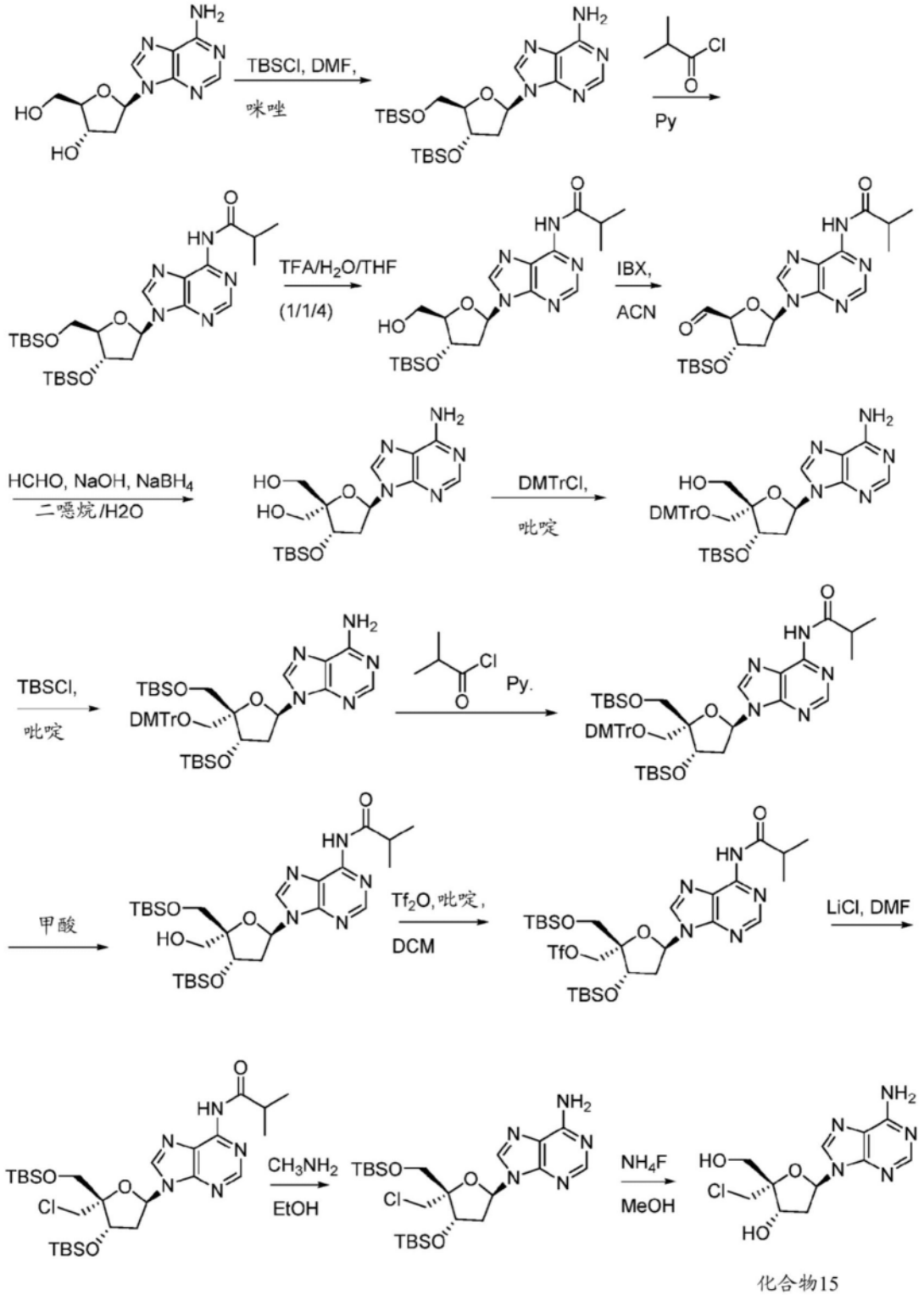
[0883] 步骤11:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(760mg,1.4mmol)、DMAP(342mg,2.8mmol)和三甲胺(431mg,4.3mmol)于乙腈(20mL)中的搅拌溶液中分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(860mg,2.8mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。然后在室温,氮气氛围下添加氢氧化铵(10mL)。将混合物搅拌1小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(10:1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(645mg,1.2mmol,85.03%)。LC-MS(ES,m/

z):534(M+H$^+$

[0884] 步骤12:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(200mg,0.4mmol)于四氢呋喃(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HF-吡啶(4mL)。将混合物在室温下搅拌48小时。过滤所得混合物;用甲醇(3x20 mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(110mg)(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2% B至19% B,19% B;波长:254/220nm;RT1(min):6.25),得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(61.5mg,0.2mmol,53.52%)。LC-MS(ES,m/z):306(M+H$^+$)。99.6%纯度。LCMS的条件:(柱:XBridge BEH Shield RP18,30*4.6mm,2.5μm粒子;流动相A:水/6.5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内0% B至95% B,在0.58min内95% B至95% B,在0.05min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):0.765)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55(d,J=7.4Hz,1H),7.12(d,J=38.0Hz,2H),6.28(d,J=5.1Hz,1H),5.79(d,J=5.0Hz,1H),5.68(d,J=7.5Hz,1H),5.19(t,J=5.4Hz,1H),4.26(t,J=4.4Hz,1H),3.92(dd,J=5.1,3.9Hz,1H),3.83(d,J=11.6Hz,1H),3.69(d,J=11.6Hz,1H),3.56(d,J=4.9Hz,2H),3.17(s,3H)。

[0885] 实施例13-化合物15:(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[0886]



化合物15

[0887] 步骤1:在室温,空气氛围下向2-脱氧腺苷(25g,99.5mmol)和咪唑(40.6g,597.1mmol)于DMF(100mL)中的混合物分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(44.8g,298.8mmol)。在室温,空气氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷

基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-胺(28g,58.3mmol,58.65%)。LC-MS(ES,m/z):480[M+H$^+$]。

[0888] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-胺(28g,58.3mmol)于吡啶(100mL)中的搅拌混合物中逐滴添加2-甲基丙酰氯(8.1g,75.8mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min。在室温下用水淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(24.5g,44.5mmol,76.35%)。LC-MS(ES,m/z):550[M+H$^+$]。

[0889] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(24.5g,44.5mmol)于THF(200mL)和H_2O(50mL)中的搅拌混合物中逐滴添加TFA(50mL)。将混合物在0℃下搅拌40min。将所得混合物倒入水(300mL)中,用乙酸乙酯(300mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠洗涤,然后用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(11.6g,26.6mmol,59.77%)。LC-MS(ES,m/z):436[M+H$^+$]。

[0890] 步骤4:将N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(11.6g,26.6mmol)和IBX(14.9g,53.2mmol)于ACN(110mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。将混合物冷却至室温,过滤,在真空下浓缩滤液。经由硅胶色谱法(用1:5ACN/EA洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的N-{9-[(2R,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-甲酰基氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(9.1g,20.9mmol,78.81%)。LC-MS4(ES,m/z):434[M+H]$^+$。

[0891] 步骤5:向N-{9-[(2R,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-甲酰基氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(9.1g,20.9mmol)和HCHO(9.4g,314.7mmol)于二噁烷(90mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(2.5g,62.9mmol)于水(9mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌16h。然后添加$NaBH_4$(1.6g,41.9mmol)并且在0℃下搅拌30min。将反应用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将所得混合物用水(100mL)稀释,用EA(5x 100mL)萃取,用HOAc将合并的有机层的pH调节至5~6,用水(2x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由硅胶色谱法(用含7% MeOH的DCM洗脱)纯化残余物,得到呈白色固体的N-{9-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(2.68g,6.0mmol,27.42%)。LC-MS(ES,m/z):396[M+H$^+$]。

[0892] 步骤6:将[(3S,5R)-5-(6-氨基嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(2.4g,6.1mmol)和1-[氯(4-甲氧基苯基)苄基]-4-甲氧基苯(2.6g,7.8mmol)于吡啶(20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释并且用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。在真空下浓缩有机层。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的[(2S,3S,5R)-5-(6-氨基嘌呤-9-基)-2-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.9g,2.7mmol,44.87%)。LC-MS(ES,m/z):698[M+H]$^+$。

[0893] 步骤7:在室温,空气氛围下向[(2S,3S,5R)-5-(6-氨基嘌呤-9-基)-2-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.9g,2.7mmol)和咪唑(556mg,8.1mmol)于DMF(20mL)的混合物中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(613.3mg,4mmol)。在室温,空气氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用水(100mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):812[M+H]$^+$。

[0894] 步骤8:向含9-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-胺(2g,2.4mmol)的吡啶(20mL)中逐滴添加2-甲基丙酰氯(341.1mg,3.2mmol)并且在0℃下搅拌30min。将所得混合物在真空下浓缩。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的N-{9-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(1.02g,1.1mmol,46.95%)。LC-MS(ES,m/z):882[M+H]$^+$。

[0895] 步骤9:将含N-{9-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(1g,1.1mmol)的H_2O(2mL)和甲酸(8mL)的混合物在室温下搅拌5min,然后用MeOH淬灭。在真空下浓缩所得混合物。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(600mg,1.1mmol,91.29%)。LC-MS(ES,m/z):580[M+H$^+$]。

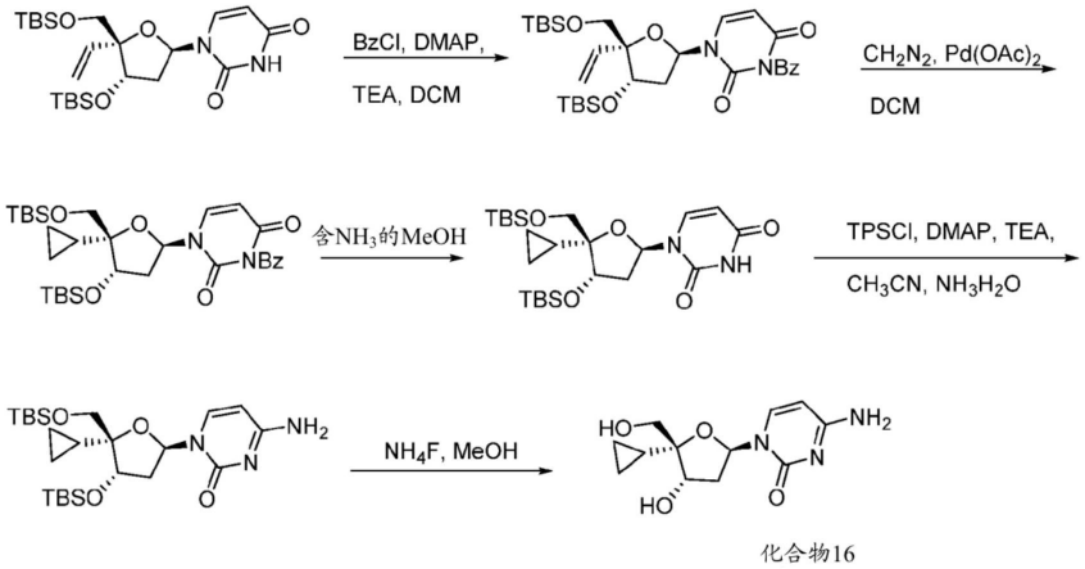
[0896] 步骤10:在-30℃下向N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(590mg,1.1mmol)和吡啶(241.4mg,3.1mmol)于DCM(15)中的搅拌混合物中逐滴添加Tf_2O(287.1mg,1.1mmol),然后将混合物搅拌5h。在室温下用水淬灭反应。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。将所得混合物在真空下浓缩,并且未经进一步纯化即用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):712[M+H]$^+$。

[0897] 步骤11:将三氟甲烷磺酸[(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-[6-(2-甲基丙酰胺基)嘌呤-9-基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(600mg,0.8mmol)和LiCl(107.1mg,2.5mmol)于DMF(5mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将所得混合物用水(20mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):598/600[M+H]$^+$。

[0898] 步骤12:将N-{9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-基}-2-甲基丙酰胺(580mg,0.9mmol)于EtOH(10mL)和甲胺(2M于THF中,5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):528/530[M+H]$^+$。

[0899] 步骤13:将9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘌呤-6-胺(300mg,粗品)和NH_4F(631mg,17.1mmol)于MeOH(20mL)中的混合物在60℃下搅拌2天。将混合物冷却至室温,然后在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(0.05% FA),在30min内0%至30%梯度;检测器,UV 254nm,得到呈灰白色固体的(2R,3S,5R)-5-(6-氨基嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(11.3mg,0.07mmol)。LC-MS(ES,m/z):300/302$[M+H]^+$97.8%纯度。LCMS的条件:(柱:XBridge Shield RP18,50*4.6mm,3.5μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.19min内10% B至95% B,在0.58min内95% B至95%B,在0.05min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):0.661)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),8.14(s,1H),7.32(s,2H),6.41(dd,J=8.3,6.0Hz,1H),5.54-5.35(m,2H),4.59-4.52(m,1H),3.81(s,2H),3.66-3.59(m,2H),3.05(ddd,J=13.7,8.4,5.7Hz,1H),2.35(ddd,J=13.3,6.1,2.6Hz,1H)。

[0900] 实施例14-化合物16:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-环丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0901] 

化合物16

[0902] 步骤1:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,2.4mmol,合成描绘于实施例1中)和DMAP(607mg,4.9mmol)和TEA(1.5ml)于二氯甲烷(20ml)中的搅拌溶液中逐滴添加苯甲酰氯(698mg,4.9mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(1.2g,2mmol,82.26%)。LC-MS(ES,m/z):587$(M+H^+)$

[0903] 步骤2:在室温,氮气氛围下,向3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧

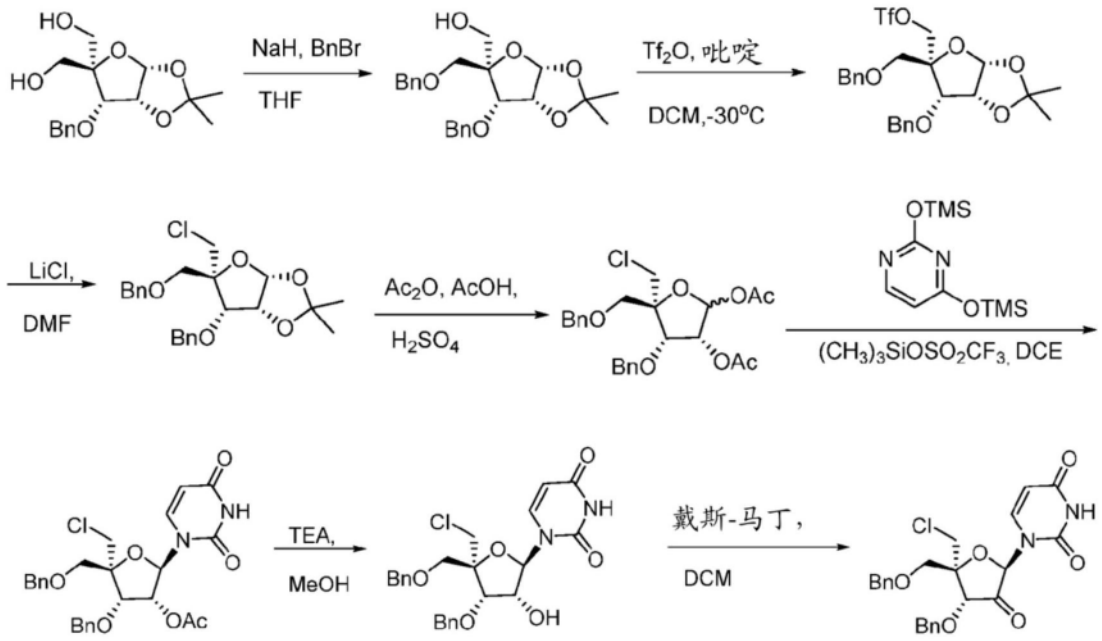
啶-2,4-二酮(600mg,1.0mmol)和乙酸(乙酰基氧基)钯((acetyloxy)palladio acetate)(23mg,0.1mmol)于二氯甲烷(15ml)中的搅拌混合物中逐滴添加含重氮甲烷的乙醚(80mL)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用水(200mL)稀释。将所得混合物用二氯甲烷(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC用石油醚/乙酸乙酯(1:1)纯化残余物,得到呈白色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(440mg,0.73mmol,71.62%)。LC-MS(ES,m/z):601($M+H^+$)

[0904] 步骤3:在室温,氮气氛围下将3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(200mg,0.3mmol)和氨水(4mL,7M于甲醇中)的溶液搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC用石油醚/乙酸乙酯(1:1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(90mg,0.1mmol,54.43%)。LC-MS(ES,m/z):497($M+H^+$)

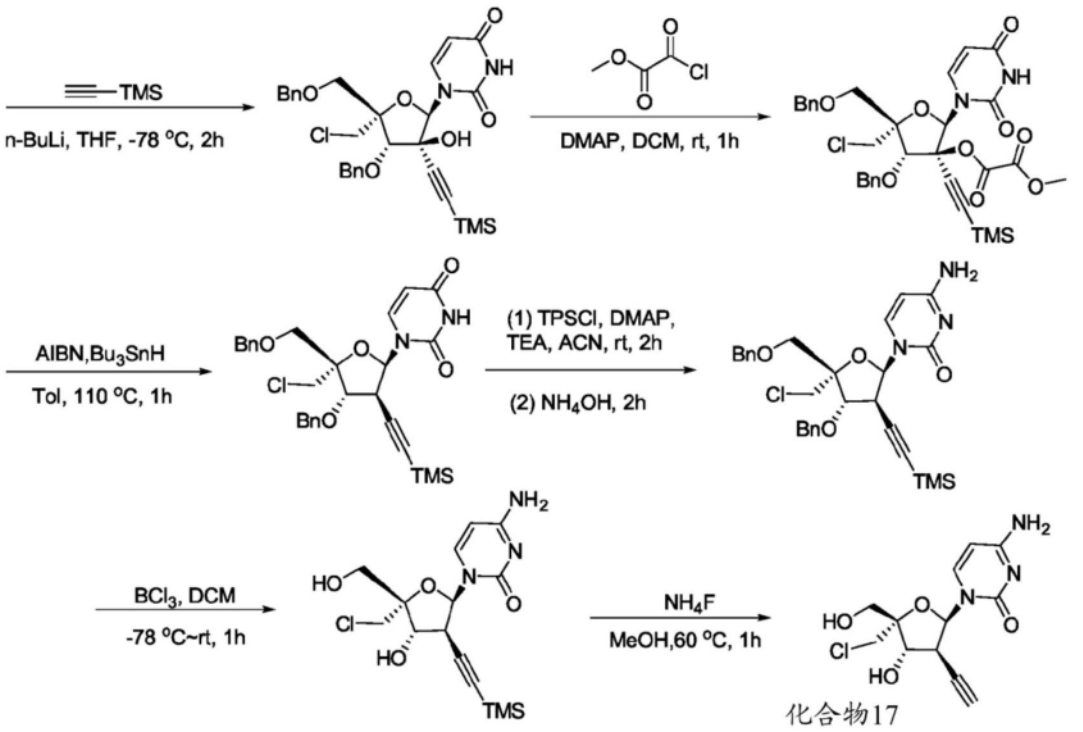
[0905] 步骤4:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(90mg,0.1mmol)于乙腈(2mL)中的溶液用DMAP(44mg,0.3mmol)和TEA(36mg,0.3mmol)处理30min,随后在室温下分批添加2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(109mg,0.3mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。在室温下向以上混合物中逐滴添加氢氧化铵(12mg,0.3mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(80mg,0.1mmol,89.07%)。LC-MS(ES,m/z):496($M+H^+$)

[0906] 步骤5:在60℃,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(80mg,0.1mmol)和NH_4F(179mg,4.8mmol)于甲醇(5ml)中的混合物搅拌2天。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH4HCO3+0.1%NH3.H2O),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2% B至14% B,14% B;波长:254/220nm;RT1(min):7.52),得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-环丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(17.6mg,0.066mmol,40.20%)。LC-MS(ES,m/z):268($M+H^+$)98.5%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim Pack Scepter C18柱,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/6.5mM NH4HCO3,流动相B:乙腈;流速:1.2000mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在1.80min内95% B至95% B,在1.82min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.512)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J=7.4Hz,1H),7.05(d,J=15.9Hz,2H),5.93(dd,J=6.5,5.1Hz,1H),5.66(d,J=7.4Hz,1H),5.32-4.93(m,2H),4.58-4.21(m,1H),3.54-3.41(m,2H),2.25-2.14(m,1H),2.05(dd,J=7.0,5.3Hz,1H),0.91(td,J=8.3,4.2Hz,1H),0.47-0.05(m,4H)。

[0907] 实施例15-化合物17:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成



[0908]



化合物17

[0909] 步骤1:在0℃,氮气氛围下将((3aR,6S,6aR)-6-(苄氧基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5,5-二基)二甲醇(20g,64.4mmol)于THF(200mL)中的溶液用NaH(2.5g,64.4mmol,60%)处理0.5h,随后在0℃下分批添加BnBr(7.6mL,64.4mmol)。在室温下将所得混合物再搅拌过夜。通过在0℃下添加水(20mL)来淬灭反应。通过在0℃下添加水(20mL)来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(3x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。在减压下浓缩所得混合物。通过用PE/EA(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色油状物的((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊

烯-5-基)甲醇(17g,42.4mmol,65.87%)。LC-MS(ES,m/z):418/420[M+NH_4]$^+$。

[0910] 步骤2:在-35℃,氮气氛围下向((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(17g,42.4mmol)于DCM(200mL)中的搅拌溶液中分批添加Tf_2O(20.3g,72.1mmol)和吡啶(16.7g,212.2mmol)。将所得混合物在-35℃下再搅拌1h。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。在减压下浓缩所得混合物。粗产物混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。这得到呈白色固体的三氟甲烷磺酸((3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲酯(22g,41.3mmol,97.32%)。LC-MS(ES,m/z):550/552[M+NH_4]$^+$。

[0911] 步骤3:在60℃,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸((3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲酯(22g,41.3mmol)于DMF(200mL)中的搅拌溶液中分批添加LiCl(7g,165.2mmol)。将所得混合物在60℃下再搅拌2h。将所得混合物用水(100mL)稀释。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(9g,21.5mmol,52.00%)。LC-MS(ES,m/z):436/438[M+NH_4]$^+$。

[0912] 步骤4:在0℃,氮气氛围下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(9g,21.4mmol)于AcOH(80mL)中的搅拌溶液中分批添加Ac_2O(29.6g,290mmol)和H_2SO_4(252.8mg,2.5mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物碱化至pH 7。将所得混合物用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用$NaHCO_3$(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的乙酸(3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-3-酯(7.3g,15.8mmol,73.40%)。LC-MS(ES,m/z):480/482[M+NH_4]$^+$。

[0913] 步骤5:在0℃,N_2氛围下向2,4-双[(三甲基甲硅烷基)氧基]嘧啶(7.3g,15.8mmol)于DCE(243mL)中的搅拌溶液中逐滴添加乙酸(3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-3-酯(10.1g,21.3mmol)和TMSOTf(5mL)。在35℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌18h。通过添加$NaHCO_3$来淬灭反应。将所得混合物用EA(2x 100ml)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油状物的乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-2-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-3-酯(7g,13.6mmol,89.9%)。LC-MS(ES,m/z):515/517[M+H]$^+$。

[0914] 步骤6:向乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-2-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-3-酯(7g,13.5mmol)于MeOH(25mL)中的搅拌溶液中添加TEA(2.3g,230.7mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌5h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧

啶-2,4-二酮(5.3g,11.2mmol,82.6%)。LC-MS(ES,m/z):473/475[M+H]$^+$。

[0915] 步骤7:向1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.3g,11.2mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加戴斯-马丁(7.5g,17.8mmol)。将所得混合物在30℃下搅拌1h。LCMS显示反应完成。在0℃下用$Na_2S_2O_3$淬灭反应。将所得混合物用EA(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油状物的1-[(2R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-氧代氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.5g,5.3mmol,89.67%)。LC-MS(ES,m/z):471/473[M+H]$^+$。

[0916] 步骤8:在-78℃,N_2氛围下向三甲基甲硅烷基乙炔(312.9mg,3.19mmol)于THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(1.27mL,3.19mmol)。在-78℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌0.5h。在-78℃下向以上混合物中逐滴添加含1-[(2R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-氧代氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(500mg,1.06mmol)的THF(5mL)。将所得混合物在-78℃下再搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。通过在-78℃下添加NH_4Cl水溶液(5mL)来淬灭反应。将所得混合物用EA(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=12/1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(359mg,0.63mmol,59.41%)。LC-MS(ES,m/z):569/571[M+H]$^+$。

[0917] 步骤9:在0℃下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(359mg,0.63mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DMAP(154.1mg,1.26mmol)和草酰氯甲酯(115.9mg,0.95mmol)。将所得混合物在室温下搅拌10min。LCMS显示反应完成。将反应用水(20mL)淬灭。将所得混合物用DCM(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的草酸(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-2-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-3-酯甲酯(380mg,0.58mmol,91.95%)。LC-MS(ES,m/z):655/657[M+H]$^+$。

[0918] 步骤10:在N_2氛围下向草酸(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-2-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-3-酯甲酯(380mg,0.58mmol)于甲苯(6mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(28.5mg,0.17mmol)和n-Bu_3SnH(338.7mg,1.16mmol)。在100℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(60mg,0.11mmol,14.21%)。LC-MS9(ES,m/z):553/555[M+H]$^+$。

[0919] 步骤11:向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(60mg,0.11mmol)于MeCN(2mL)中的搅拌溶液中添加TEA(32.9mg,0.32mmol)、DMAP(26.5mg,0.22mmol)和TPSCl(65.5mg,0.22mmol)。将所得混合物在室温下搅拌18h。向以上混合物中添加$NH_3.H_2O$(19mg,

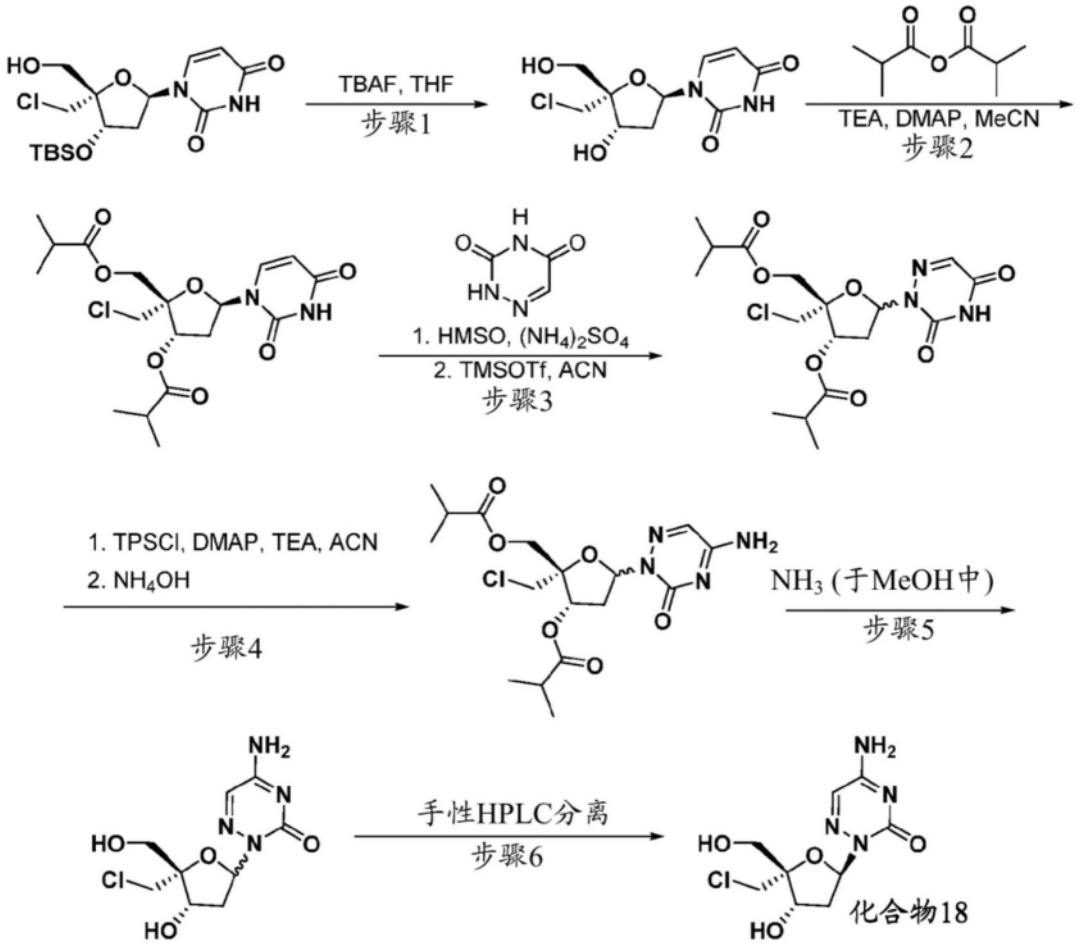
0.54mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。LCMS显示反应完成。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH 12/1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(50mg,0.09mmol,83.47%)。LC-MS(ES,m/z):552/554[M+H]$^+$。

[0920] 步骤12:在-78℃,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(50mg,0.09mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BCl_3(0.9mL,0.9mmol)。然后将反应混合物温热至室温。LCMS显示反应完成。将所得混合物在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,ACN;10mM NH_4HCO_3;在10min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(20mg,0.05mmol,59.40%)。LC-MS(ES,m/z):372/374[M+H]$^+$。

[0921] 步骤13:向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(15mg,0.04mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(29.9mg,0.80mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌36h。LCMS显示反应完成。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内15% B至28% B,28% B;波长:254/220nm;),得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(10.9mg,0.04mmol,89.00%)。LC-MS(ES,m/z):300/302[M+H]$^+$。98.7%纯度。LCMS的条件:(柱:HALO C18,30*3mm,2.7μm;流动相A:水+0.05%TFA,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.90min内5% B至40% B,在0.20min内40% B至100% B,在0.50min内100% B至100% B,在0.10min内100% B至5% B;波长:210nm;RT1(min):0.668)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.76(d,J=7.4Hz,1H),7.16(s,1H),7.08(s,1H),6.26(d,J=7.2Hz,1H),6.05(d,J=5.3Hz,1H),5.70(d,J=7.4Hz,1H),5.32(t,J=5.3Hz,1H),4.49-4.42(m,1H),3.92(d,J=11.9Hz,1H),3.77-3.49(m,4H),3.11(d,J=2.6Hz,1H)。

[0922] 实施例16-化合物18:5-氨基-2-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3(2H)-酮的合成

[0923]



[0924] 步骤1:在氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.8g,4.8mmol)于四氢呋喃(16mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵于四氢呋喃(24mL,1.0M)中的溶液。将混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩并且通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,4.3mmol,97%)。LC-MS:(ES,m/z):277/279($M+H^+$)。

[0925] 步骤2:在氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,4.3mmol)于乙腈(50mL)中的溶液中添加三乙胺(1.0g,10.1mmol)、4-二甲氨基吡啶(61.8mg,0.5mmol)。然后添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰酯(3.2g,20.2mmol)并在40℃下搅拌过夜。通过添加冰水来淬灭反应。将所得混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠和氯化钠水溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的异丁酸(2R,3S,5R)-2-(氯甲基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(1.5g,3.6mmol,83%)。LC-MS:(ES,m/z):417/419($M+H^+$)。

[0926] 步骤3:在氮气氛围下向氮杂尿嘧啶(1.5g,13.0mmol)于六甲基二硅氮烷(20mL)中的溶液中添加硫酸铵(19mg,0.1mmol)。将混合物在110℃下搅拌过夜。蒸发六甲基二硅氮烷,得到粗产物。在氮气氛围下向粗产物于乙腈(20mL)中的溶液中添加异丁酸(2R,3S,5R)-2-(氯甲基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-

3-酯(600mg,1.4mmol)和三氟甲烷磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.6g,7.2mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜。通过在0℃下添加碳酸氢钠水溶液来淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用氯化钠溶液洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色半固体的异丁酸(2R,3S)-2-(氯甲基)-5-(3,5-二氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(300mg,0.7mmol,50%)。LC-MS:(ES,m/z):418/420($M+H^+$)。

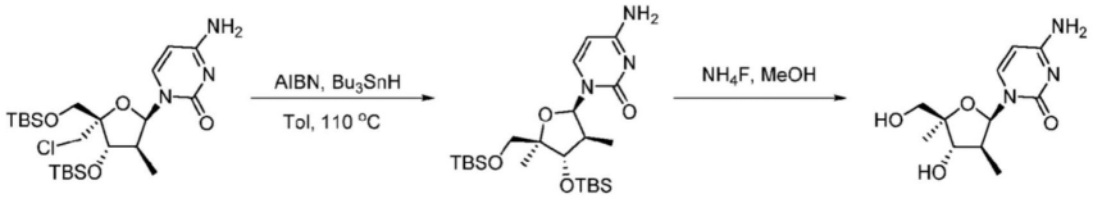
[0927] 步骤4:在氮气氛围下向异丁酸(2R,3S)-2-(氯甲基)-5-(3,5-二氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(300mg,0.7mmol)、4-二甲氨基吡啶(175mg,1.4mmol)和三乙胺(145mg,1.4mmol)于乙腈(15mL)中的溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(435mg,1.4mmol)。将混合物在25℃下搅拌过夜。然后添加浓氢氧化铵(3mL)并在氮气氛围下搅拌30min。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的2-甲基丙酸[(2R,3S)-5-(5-氨基-3-氧代-1,2,4-三嗪-2-基)-2-(氯甲基)-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(210mg,0.5mmol,70%)。LC-MS:(ES,m/z):417/419($M+H^+$)。

[0928] 步骤5:向NH_3(g)于甲醇(7ml,7.0M)中的溶液中添加2-甲基丙酸[(2R,3S)-5-(5-氨基-3-氧代-1,2,4-三嗪-2-基)-2-(氯甲基)-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(210mg,0.5mmol),将混合物在30℃下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5μm,n;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在10min内1% B至4% B,4% B;波长:254nm;RT1(min):7.72),得到呈淡黄色固体的5-氨基-2-[(4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-1,2,4-三嗪-3(2H)-酮(65mg,0.2mmol,44%)。LC-MS:(ES,m/z):277/279($M+H^+$)。

[0929] 步骤6:通过制备型手性HPLC在以下条件下纯化5-氨基-2-[(4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-1,2,4-三嗪-3(2H)-酮(65mg,0.2mmol)(柱:CHIRALPAK IH,2*25cm,5μm;流动相A:Hex(0.5%2M NH_3-MeOH),流动相B:EtOH--HPLC;流速:20mL/min;梯度:在23min内20% B至20% B;波长:220/254nm;RT1(min):15.337,RT2(min):19.203),得到呈灰白色固体的5-氨基-2-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1,2,4-三嗪-3-酮(26.1mg,0.09mmol,18%)。LC-MS:(ES,m/z):277/279($M+H^+$)。99.0%纯度。

[0930] LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18柱,30*3.0mm,3μm;流动相A:水+5mMNH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.40min内0% B至95% B,在1.80min内95% B至95% B,在1.85min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.711)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13-7.93(m,2H),7.56(s,1H),6.31(dd,J=7.5,6.1Hz,1H),5.20(d,J=7.0Hz,1H),4.95(t,J=5.7Hz,1H),4.40(q,J=6.9Hz,1H),3.83-3.71(m,2H),3.45(d,J=5.6Hz,2H),2.60(dt,J=13.5,7.5Hz,1H),2.27(dt,J=13.5,6.2Hz,1H)。

[0931] 实施例17-化合物19:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3,5-二甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

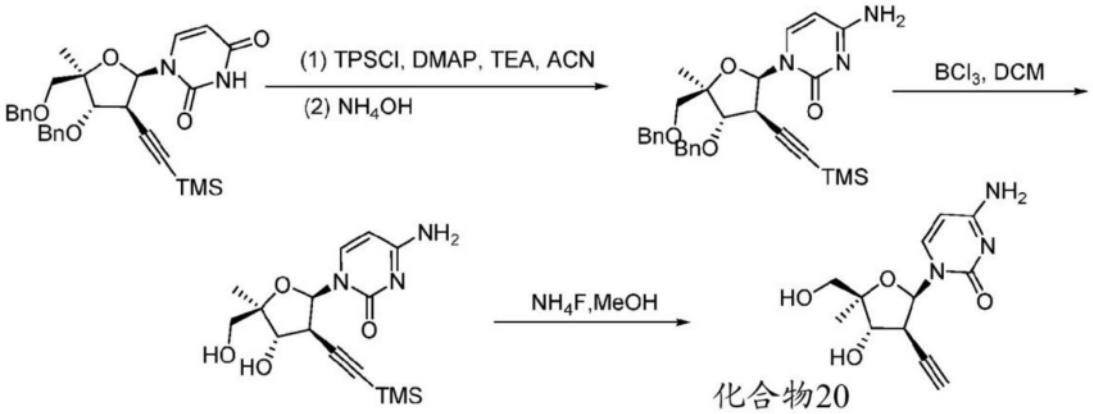
[0932] 

化合物19

[0933] 步骤1:在室温,氮气氛围下将4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(10mg,0.02mmol)于甲苯(3mL)中的溶液用AIBN(0.9mg,0.006mmol)和n-Bu_3SnH(16.7mg,0.06mmol)处理。在100℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌4h。通过LCMS可检测到所需产物。在减压下浓缩所得混合物。然后,通过制备型TLC用石油醚/乙酸乙酯(1:1)纯化残余物,得到呈黄色油状物的4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,5-二甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(60mg,0.12mmol,91.77%)。LC-MS(ESI,m/z):484($M+H^+$)

[0934] 步骤2:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,5-二甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(50mg,0.1mmol)于甲醇(2mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(114.8mg,3.1mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌5.0天。通过LCMS可检测到所需产物。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2% B至14% B,14% B;波长:254/220nm;RT1(min):5.88(min);运行次数:0),得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3,5-二甲基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(8.3mg,0.03mmol,31.43%)。LC-MS(ES,m/z):256($M+H^+$)99.9%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18柱,50*3.0mm,2.7μm;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:ACN/0.05%TFA;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内0B至100% B,在0.62min内100% B至100% B,在0.18min内0% B至0% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.353)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=7.3Hz,1H),7.03(d,J=32.9Hz,2H),6.08(d,J=7.9Hz,1H),5.66(d,J=7.4Hz,1H),5.28-5.08(m,2H),3.83-3.71(m,1H),3.45(m,2H),2.46(s,1H),0.99(s,3H),0.74(d,J=6.8Hz,3H)。

[0935] 实施例18-化合物20:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0936] 

[0937] 步骤1:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-甲基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(100mg,0.2mmol)于ACN(5mL)中的溶液用DMAP(27.1mg,0.4mmol)和TEA(39.2mg,0.4mmol)处理10min,然后添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(116.6mg,0.4mmol),并且将反应在室温下搅拌5h。最后,添加NH_4OH(0.5mL)的溶液,并且将所得反应混合物在室温下搅拌15min。通过LCMS可检测到所需产物。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用PE/EA(1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-甲基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(80mg,0.2mmol,0.15%)。LC-MS(ES,m/z):518($M+H^+$)

[0938] 步骤2:在-78℃,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-甲基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(80mg,0.2mmol)于DCM(5mL)中的溶液用三氯化硼(271.6mg,2.4mmol)处理2h。通过LCMS可检测到所需产物。通过在-20℃下添加MeOH/TEA(2/1)来淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(35mg,0.1mmol,69.04%)。LC-MS(ES,m/z):338($M+H^+$)

[0939] 步骤3:在60℃下将4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基-3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(35mg,0.1mmol)和NH_4F(7.7mg,0.2mmol)于甲醇(4mL)中的溶液搅拌过夜。通过LCMS可检测到所需产物。过滤所得混合物;用MeOH(3x5 mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(20mg)(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3 \cdot H_2O$),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在8min内2% B至8% B,在内8% B;波长:254/220nm;RT1(min):6.52),得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(12.2mg,0.05mmol,43.46%)。LC-MS(ES,m/z):266($M+H^+$);98.0%纯度。

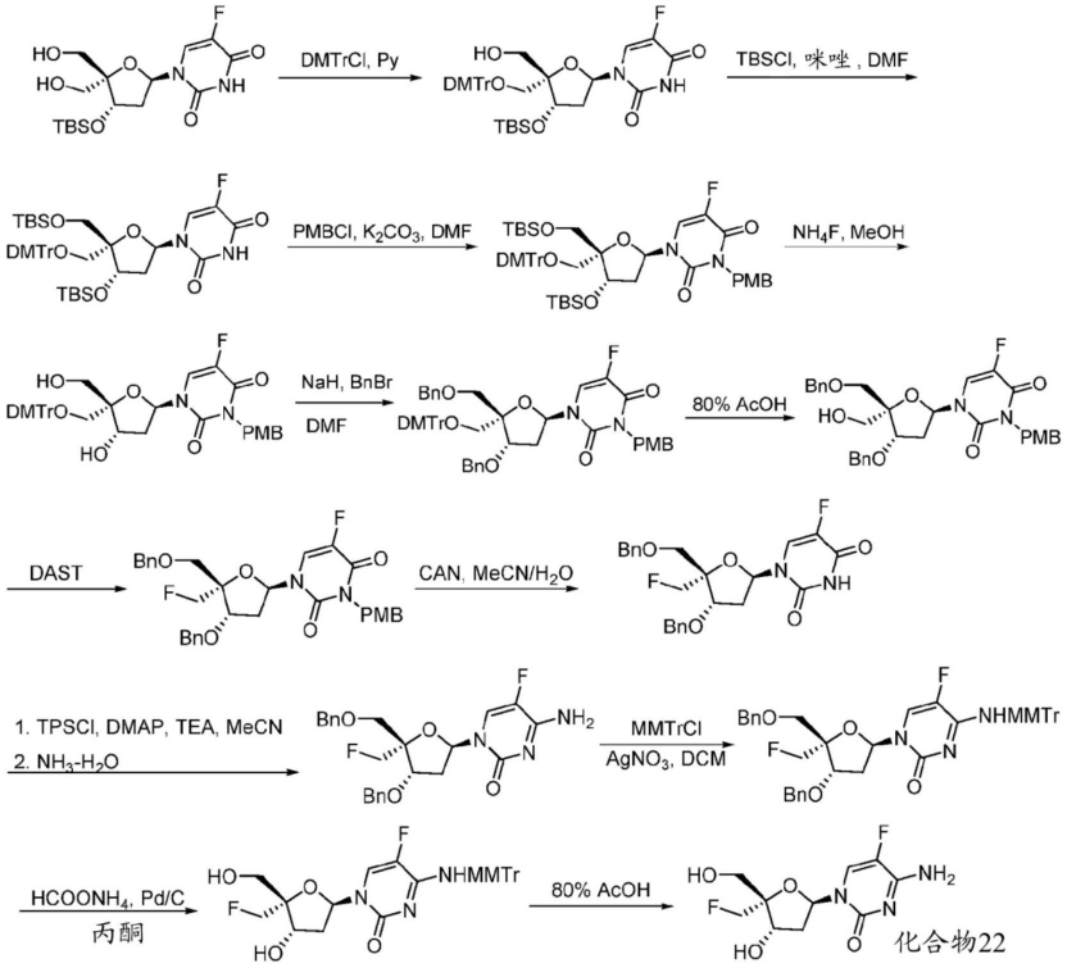
[0940] LCMS的条件:(柱:XSelect HSS T3,30*2.1mm,2.5μm;流动相A:水+5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈/0.05%TFA;流速:1.2000mL/min;梯度:在1.6min内0% B至50% B,在0.4min内50% B至95% B,在0.4min内95% B至95% B,在0.4min内95% B至0%B;波长:254/220nm;RT1(min):1.028)

[0941] ^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=7.4Hz,1H),7.06(d,J=26.4Hz,2H),6.17

(d,J＝7.5Hz,1H),5.77-5.53(m,2H),5.13(t,J＝5.4Hz,1H),4.23(dd,J＝8.4,5.6Hz,1H),3.56-3.34(m,3H),2.99(d,J＝2.5Hz,1H),1.02(s,3H)。

[0942] 实施例19-化合物22:4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[0943]



[0944] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基-甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,51.2mmol)于吡啶(200mL)中的溶液中添加1-[氯(4-甲氧基苯基)苯基甲基]-4-甲氧基苯(17.35g,51.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯(200mL)稀释。将分离的有机层用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(8:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(30.5g,84.5%)。LC-MS(ES,m/z):693($M+H^+$)。

[0945] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(30.0g,43.3mmol)和咪唑(8.84g,129.9mmol)于DMF(300mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(7.83g,52.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯(300mL)稀释。将分离的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(7:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-

{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(29.8g,85.8%)。LC-MS(ES,m/z):807($M+H^+$)。

[0946] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(29.8g,37.2mmol)和K_2CO_3(10.27g,74.3mmol)于DMF(300mL)中的搅拌溶液中逐滴添加PMBCl(11.64g,74.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。用乙酸乙酯(300mL)稀释所得混合物。将分离的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(31.0g,87.0%)。LC-MS(ES,m/z):927($M+H^+$)。

[0947] 步骤4:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(30g,32.4mmol)于MeOH(300mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(6.0g,161.8mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并在真空下浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯(300mL)中。将所得溶液用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基-苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(18g,79.6%)。LC-MS(ES,m/z):699($M+H^+$)。

[0948] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(18g,25.8mmol)于DMF(200mL)中的溶液中添加NaH(60%于油中,3.08g,77.3mmol)。搅拌20min后,在0℃下逐滴添加BnBr(9.69g,56.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后冷却至0℃,并且通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。用乙酸乙酯(200mL)稀释所得混合物。将分离的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5S)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]-嘧啶-2,4-二酮(15g,66.2%)。LC-MS5(ES,m/z):879($M+H^+$)。

[0949] 步骤6:将1-[(2R,4S,5S)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-{[双(4-甲氧基-苯基)(苯基)甲氧基]-甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(15g,17.1mmol)溶解于AcOH/H_2O(4:1,150mL)中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后冷却至0℃,并且通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(7.1g,

71.1%)。LC-MS(ES,m/z):577($M+H^+$)。

[0950] 步骤7:在-78℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(7g,12.1mmol)于甲苯(70mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DAST(9.78g,60.7mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至0℃并且通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。用乙酸乙酯(100mL)稀释所得溶液。将分离的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(3.2g,42.7%)。LC-MS(ES,m/z):579($M+H^+$)。

[0951] 步骤8:向1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3-[(4-甲氧基苯基)甲基]嘧啶-2,4-二酮(3.0g,5.2mmol)于MeCN/H_2O(3:1,50mL)中的溶液中添加CAN(8.52g,15.6mmol)。在室温,氮气氛围下将反应混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释所得混合物。将分离的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(10mmol/L NH_4HCO_3),在20min内10%至80%梯度;检测器,UV 254nm。这得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.1g,42.1%)。LC-MS(ES,m/z):459($M+H^+$)。

[0952] 步骤9:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.0g,2.2mmol)、TEA(0.66g,6.5mmol)和DMAP(0.53g,4.4mmol)于MeCN(20mL)中的搅拌溶液中分批添加TPSCl(1.32g,4.4mmol)。在室温下搅拌30min后,逐滴添加氨溶液(2mL,10.9mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌过夜,然后用乙酸乙酯稀释。将所得溶液用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(10mmol/L NH_4HCO_3),在20min内40%至100%梯度;检测器,UV 254nm。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(600mg,60.1%)。LC-MS(ES,m/z):458($M+H^+$)。

[0953] 步骤10:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(600mg,1.3mmol)、$AgNO_3$(445.6mg,2.6mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(317.9mg,2.6mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(405.0mg,1.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后用乙酸乙酯(50mL)稀释。将分离的有机层用饱和NH_4Cl水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-4-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘧啶-2-酮(500mg,52.2%)。LC-MS(ES,m/z):730($M+H^+$)。

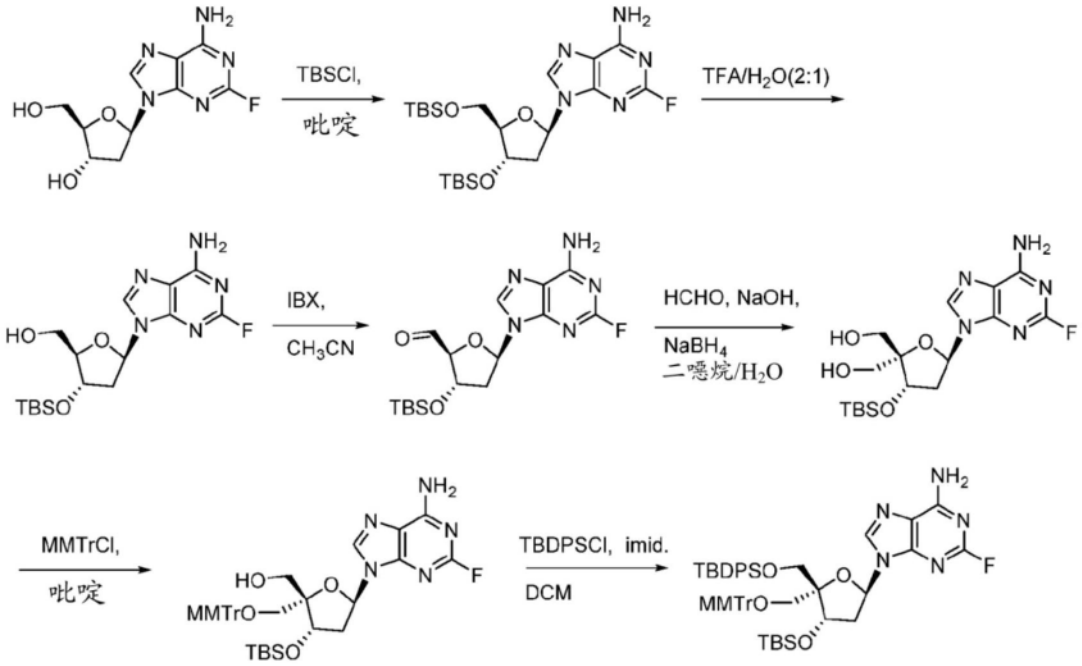
[0954] 步骤11:向1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-4-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}嘧啶-2-酮(500mg,0.7mmol)和$HCOONH_4$(0.86g,13.7mmol)于丙酮(10mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(100mg)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温。通过过滤去除固体并且在真空下浓缩滤液。通过用石

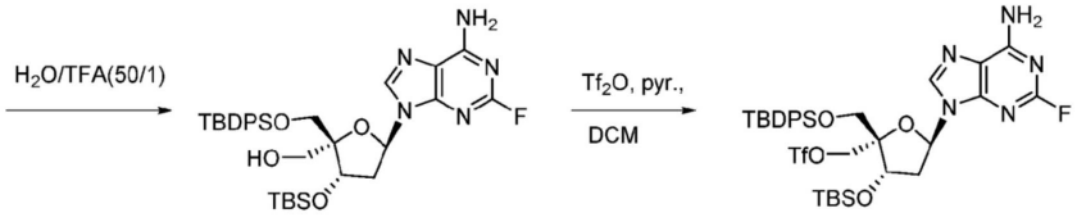
油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-4-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}嘧啶-2-酮(100mg,26.6%)。LC-MS(ES,m/z):550($M+H^+$)。

[0955] 步骤12:在室温,氮气氛围下将5-氟-1-[(2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-4-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}嘧啶-2-酮(100mg,0.2mmol)于AcOH/H_2O(4:1,5mL)中的溶液搅拌过夜。将反应冷却至0℃并且通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液来淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge BEH C18 OBD制备型柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在8min内2% B至17% B;波长:254nm;RT1(min):5.95。这得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-[(2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(7.3mg,14.4%)。LC-MS-PH-ROF-RT-0453-0(ES,m/z):278($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=7.2Hz,1H),7.77(brs,1H),7.53(brs,1H),6.24-6.19(m,1H),5.38(d,J=4.8Hz,1H),5.28(t,J=5.2Hz,1H),4.62-4.52(m,1H),4.50-4.41(m,1H),4.39-4.36(m,1H),3.56(s,2H),2.16(t,J=6.0Hz,2H)。

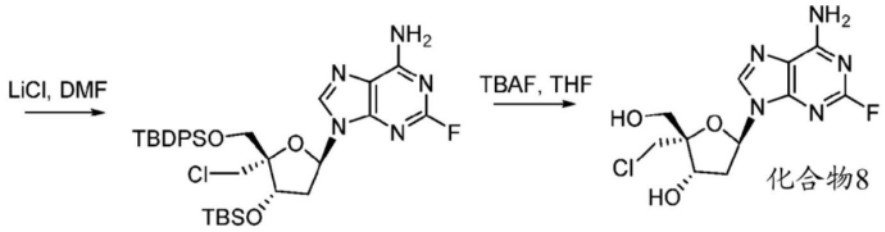
[0956] 实施例20-化合物8:(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[0957]





[0958]



[0959] 步骤1:在室温,氮气氛围下向2'-脱氧-2-氟腺苷(9g,33.4mmol)和TBSCl(15.1g,100.2mmol)于DMF(120mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(11.3g,167.1mmol)。在室温下将所得混合物再搅拌过夜。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(15g,30.1mmol,90.15%)。LC-MS(ES,m/z):498($M+H^+$)

[0960] 步骤2:在0℃,氮气氛围下将9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(13g,26.1mmol)于TFA(50mL)、水(50mL)和THF(100mL)中的溶液搅拌1h。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物在真空下浓缩。通过反相快速色谱法纯化残余物,得到呈灰白色油状物的[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲醇(6.3g,16.4mmol,62.90%)。LC-MS(ES,m/z):384($M+H^+$)。

[0961] 步骤3:在60℃下将[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲醇(6.3g,16.4mmol)和IBX(18.4g,65.7mmol)于ACN(70mL)中的室温,氮气氛围下的溶液搅拌1.5h。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(2x 300mL)萃取。将合并的有机层用$Na_2S_2O_3$、$NaHCO_3$、NaCl(2x 200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(0.1% $NH_3.H_2O$),在10min内56%至63%梯度;检测器,UV 254nm,得到呈灰白色固体的(2S,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(2.7g,7.1mmol,41.99%)。LC-MS(ES,m/z):382($M+H^+$)。

[0962] 步骤4:在室温,氮气氛围下向(2S,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(2.7g,7.1mmol)和HCHO(4.3g,141.5mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的搅拌溶液中添加含NaOH(0.6g,15.5mmol)的H_2O(4ml)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中添加$NaBH_4$(1.7g,26.8mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌1h。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的[(3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-

[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.3g,3.1mmol,44.42%)。LC-MS(ES,m/z):414($M+H^+$)。

[0963] 步骤5:在室温,氮气氛围下向[(3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.3g,3.1mmol)于吡啶(20mL)中的搅拌溶液中添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(1.4g,4.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的[(2S,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]甲醇(750mg,1.08mmol,34.78%)。LC-MS(ES,m/z):686($M+H^+$)。

[0964] 步骤6:在室温,氮气氛围下向[(2S,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]甲醇(600mg,0.8mmol)和咪唑(178.6mg,2.6mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加TBDPSCl(360.6mg,1.3mmol)。在室温下将所得混合物再搅拌过夜。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(750mg,0.8mmol,92.76%)。LC-MS(ES,m/z):924($M+H^+$)。

[0965] 步骤7:在室温,氮气氛围下向9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(750mg,0.8mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.3mL)。将所得混合物在室温下再搅拌30min。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]甲醇(400mg,0.6mmol,75.61%)。LC-MS(ES,m/z):652($M+H^+$)。

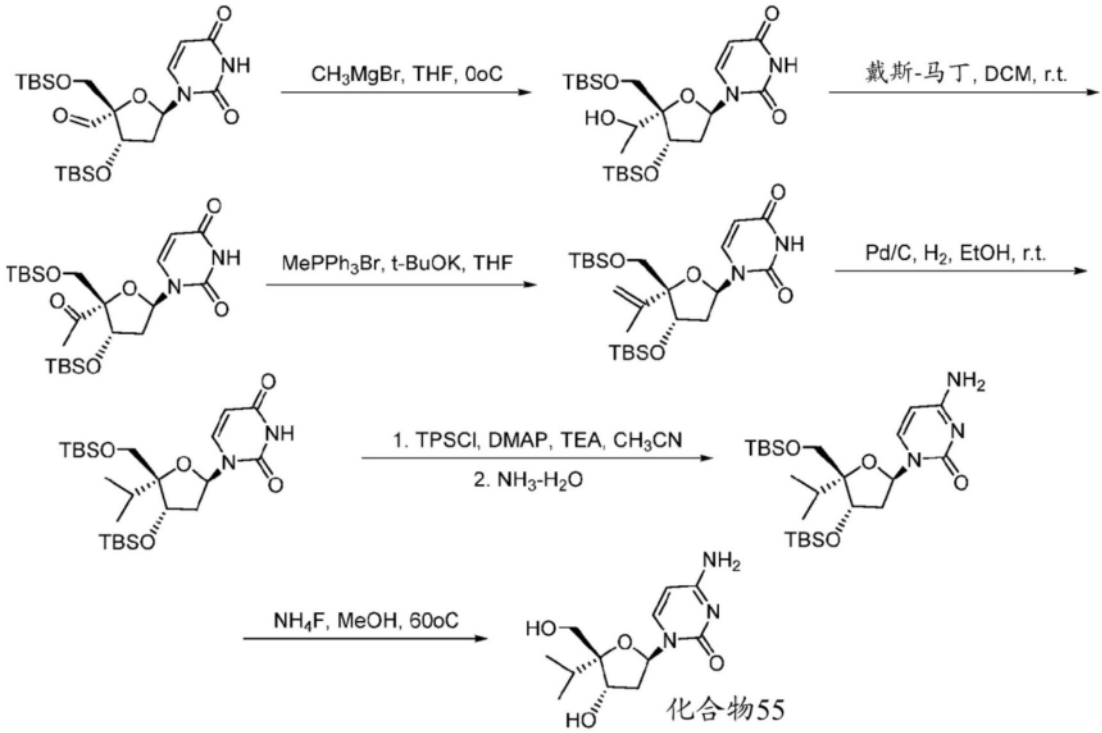
[0966] 步骤8:在0℃,氮气氛围下向[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]甲醇(400mg,0.6mmol)和吡啶(145.6mg,1.8mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加Tf_2O(259.6mg,0.9mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌10min。通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):784($M+H^+$)。

[0967] 步骤9:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(2S,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]甲酯(440mg,0.5mmol)和LiCl(71.3mg,1.6mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液

中。在室温下将所得混合物再搅拌过夜。通过LCMS可检测到所需产物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(0.1% $NH_3 \cdot H_2O$),在10min内52%至58%梯度;检测器,UV 254nm,得到呈灰白色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(110mg,0.1mmol,29.24%)。LC-MS(ES,m/z):670($M+H^+$)。

[0968] 步骤10:在室温,氮气氛围下向9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(110mg,0.1mmol)和TBAF(128.5mg,0.5mmol)于DCM(3mL)中的搅拌溶液中。在室温下将所得混合物再搅拌过夜。通过LCMS可检测到所需产物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2% B至20% B,20% B;波长:254/220nm;RT1(min):7,得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(22.2mg,0.043mmol,42.58%)。LC-MS(ES,m/z):318($M+H^+$);99.9%纯度。LCMS的条件:(柱:XBridge Shield RP18,50*4.6mm,3.5μm;流动相A:水/5mM NH4HCO3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.75min内10% B至95% B,在1.05min内95% B至95%B,在0.01min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):1.040)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),7.84(s,2H),6.30(dd,J=7.9,6.1Hz,1H),5.53(d,J=4.9Hz,1H),5.13(t,J=5.5Hz,1H),4.55(td,J=5.4,3.0Hz,1H),3.81(s,2H),3.68-3.52(m,2H),2.95(ddd,J=13.6,8.1,5.8Hz,1H),2.37(ddd,J=13.4,6.1,3.0Hz,1H)。

[0969] 实施例21-化合物55:4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-异丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成

[0970] 

[0971] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-

{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1g,2.2mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加CH_3MgBr(7mL,59.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。通过在0℃下添加NH_4Cl(10mL)来淬灭反应。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x20 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈淡黄色固体的1-[(2R,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(1-羟基乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1g,2.2mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):501($M+H^+$)。

[0972] 步骤2:在氮气氛围下向1-[(2R,4S,5S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(1-羟基乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1g,2.1mmol)于二氯甲烷(15mL,692.2mmol)中的溶液中添加戴斯-马丁(4.7g,10.9mmol)。将混合物在30℃下搅拌过夜。将所得混合物浓缩,用水稀释,并用乙酸乙酯(3x 40mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC纯化残余物(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,4S,5R)-5-乙酰基-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(695mg,1.4mmol,63.44%)。LC-MS(ES,m/z):499(M+H+)。

[0973] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向甲基三苯基溴化鏻(2.7g,7.5mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加t-BuOK(0.8g,6.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下向以上混合物中添加1-[(2R,4S,5R)-5-乙酰基-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(375mg,0.7mmol)于THF(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。通过在0℃下添加NH_4Cl来淬灭反应。将所得混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚:乙酸乙酯(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色油状物的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(丙-1-烯-2-基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(250mg,0.5mmol,66.93%)。LC-MS(ES,m/z):497($M+H^+$)。

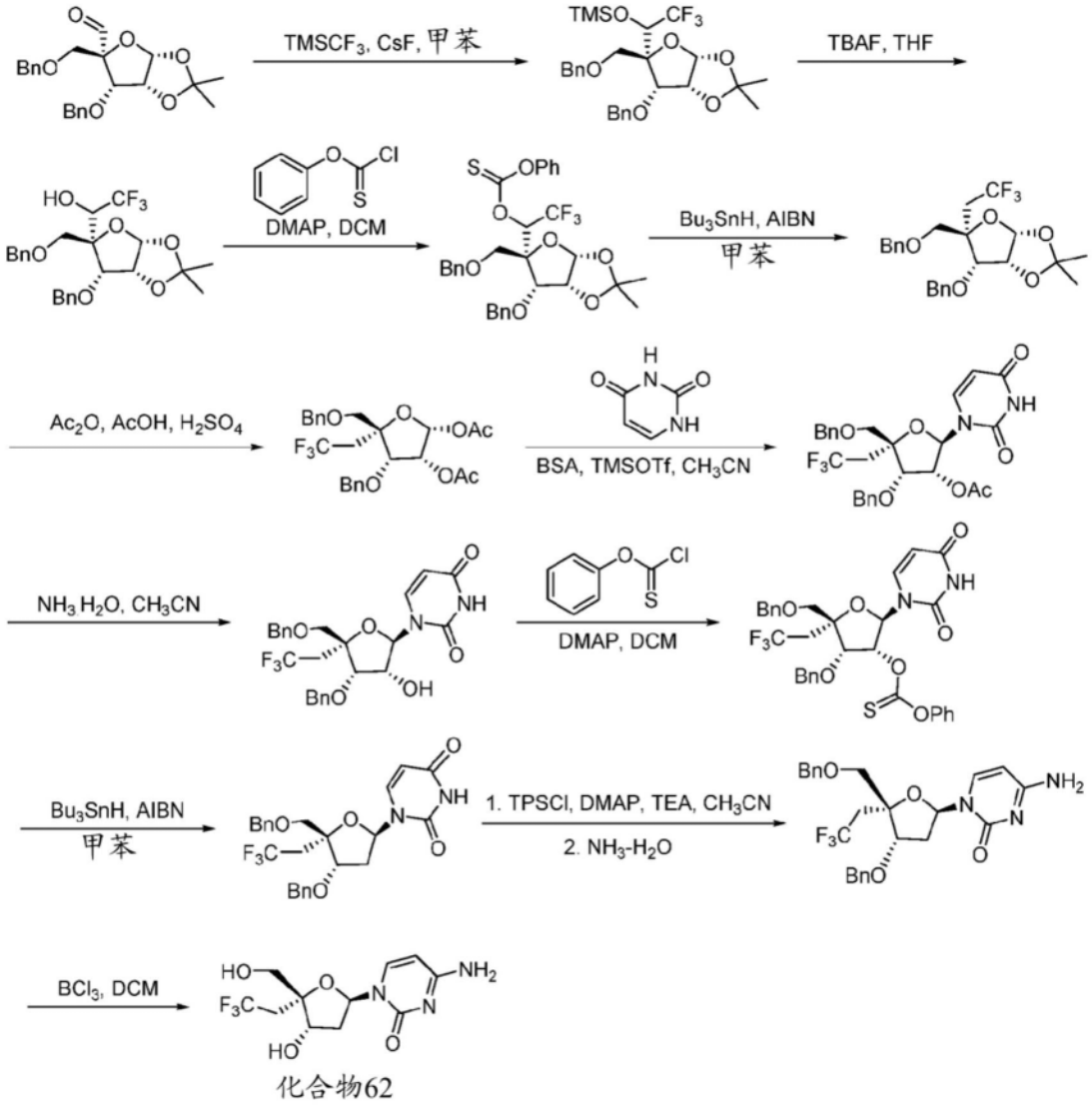
[0974] 步骤4:在氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-乙酰基-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(250mg,0.5mmol)于EtOH(5mL)中的溶液中添加Pd/C(33mg,10%碳载钯)。将所述混合物在室温,氢气氛围下搅拌2h。过滤所得混合物;用甲醇(3x10 mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。这得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(丙-1-烯-2-基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(250mg,0.5mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):499($M+H^+$)。

[0975] 步骤5:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-异丙基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(250mg,0.5mmol)于CH_3CN(5mL)中的溶液中添加DMAP(122mg,1.0mmol)、TEA(101mg,1.0mmol)和2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(303mg,1.0mmol)并且将混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜,随后在室温下逐滴添加$NH_3.H_2O$(1mL)。将所得混合物在室温下再搅拌30min。在减压下浓缩所得混合物。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈

白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-异丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(150mg,0.3mmol,60.12%)。LC-MS(ES,m/z):498($M+H^+$)。

[0976] 步骤6:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-异丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(150mg,0.3mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中分批添加NH4F(669mg,18.0mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内3% B至25% B;波长:254/220nm;RT1(min):7.2),得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-异丙基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(17.9mg,0.06mmol,22.06%)。LC-MS(ES,m/z):270($M+H^+$)97.6%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack ScepterC18柱,4.6*100mm,4.5μm;流动相A:水/5mM NH4HCO3,流动相B:ACN;流速:1.50mL/min;梯度:在8min内5% B至95%B,在10min内95% B至95% B,在10.5min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.500)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.94(dd,J=7.4,1.5Hz,1H),7.07(d,J=25.0Hz,2H),6.17(dd,J=8.4,5.8Hz,1H),5.70(dd,J=7.3,1.5Hz,1H),5.06(dd,J=5.0,1.5Hz,1H),4.91(t,J=5.0Hz,1H),4.28(td,J=5.2,2.1Hz,1H),3.52(qd,J=11.6,5.0Hz,2H),2.27-1.91(m,3H),0.93(dd,J=9.1,7.0Hz,6H)。

[0977] 实施例22:化合物62:4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成



化合物62

[0978]

[0979] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(6.2g,15.6mmol)和氟化铯(470mg,3.1mmol)于甲苯(150mL)中的搅拌溶液中添加三氟甲基-三甲基硅烷(8.9g,62.4mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油状物的((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,2,2-三氟基乙氧基)三甲基硅烷(8.1g,15mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):541($M+H^+$)。

[0980] 步骤2:在室温,氮气氛围下向((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,2,2-三氟基乙氧基)三甲基硅烷(8.5g,15.8mmol)于四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TBAF于THF(19.6mL,1.0M)中的溶液。将混合物在室温下搅拌20分钟。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的(R)-1-((3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并

[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-醇(7.2g,15.4mmol,97.19%)。LC-MS(ES,m/z):469($M+H^+$)。

[0981] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向(R)-1-((3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-醇(7.2g,15.4mmo)和DMAP(7.5g,61.5mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加硫代氯甲酸苯酯(5.3g,30.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(4/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的O-苯基硫代碳酸O-((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,2,2-三氟乙酯)(8.55g,14.2mmol,92.01%)。LC-MS(ES,m/z):605($M+H^+$)。

[0982] 步骤4:在室温,氮气氛围下向O-苯基硫代碳酸O-((R)-1-((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2,2,2-三氟乙酯)(6.6g,10.8mmol)和三丁基锡(18.9g,65.0mmol)于甲苯(150mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(3.6g,21.7mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(5/2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(4g,8.8mmol,81.61%)。LC-MS(ES,m/z):453($M+H^+$)。

[0983] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(5g,11.1mmol)于乙酸(80mL)中的搅拌溶液中逐滴添加乙酸酐(15.8g,154.7mmol)和硫酸(54mg,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(4/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的二乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2,3-二酯(5.2g,10.5mmol,94.78%)。LC-MS(ES,m/z):497($M+H^+$)。

[0984] 步骤6:在0℃,氮气氛围下向1,2,3,4-四氢嘧啶-2,4-二酮(1.8g,15.7mmol)于ACN(150mL)中的搅拌溶液中分批添加(E)-(N-(三甲基甲硅烷基)亚乙基甲亚胺酸三甲基甲硅烷基酯)(8.5g,41.9mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物冷却至室温并且添加二乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-2,3-二酯(5.2g,10.5mmol)于ACN(50mL)中的溶液。然后在室温,氮气氛围下添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(3.7g,16.8mmol)。将混合物在80℃下搅拌15小时。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-3-酯(3.94g,7.2mmol,68.58%)。LC-MS(ES,m/z):549($M+H^+$)。

[0985] 步骤7:在室温,氮气氛围下向NH_3(g)于MeOH(7M,50mL)中的搅拌溶液中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-3-酯(3.9g,7.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。通过用PE/EA(5/3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-羟基-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.6g,7.1mmol 98.95%)。LC-MS(ES,m/z):507($M+H^+$)。

[0986] 步骤8:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-羟基-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.8g,3.6mmol)和DMAP(1.7g,14.2mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加硫代氯甲酸苯酯(1.2g,7.1mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(4/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-[(苯氧基甲烷硫基)氧基]-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.44g,2.2mmol,63.05%)。LC-MS(ES,m/z):643($M+H^+$)。

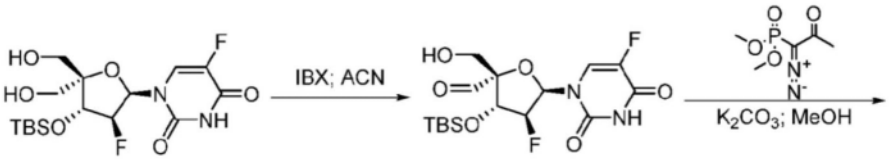
[0987] 步骤9:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-[(苯氧基甲烷硫基)氧基]-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.4g,2.2mmol)和三丁基锡(3.9g,13.4mmol)于甲苯(20mL)中的搅拌溶液中分批添加AIBN(736mg,4.5mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(880mg,1.8mmol,80.07%)。LC-MS(ES,m/z):491($M+H^+$)。

[0988] 步骤10:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(880mg,1.8mmol)和TEA(545mg,5.4mmol)于ACN(20mL)中的搅拌溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(1.1g,3.6mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。然后添加氢氧化铵(4mL),并且将混合物在室温下搅拌30分钟。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(730mg,1.5mmol,83.12%)。LC-MS(ES,m/z):490($M+H^+$)。

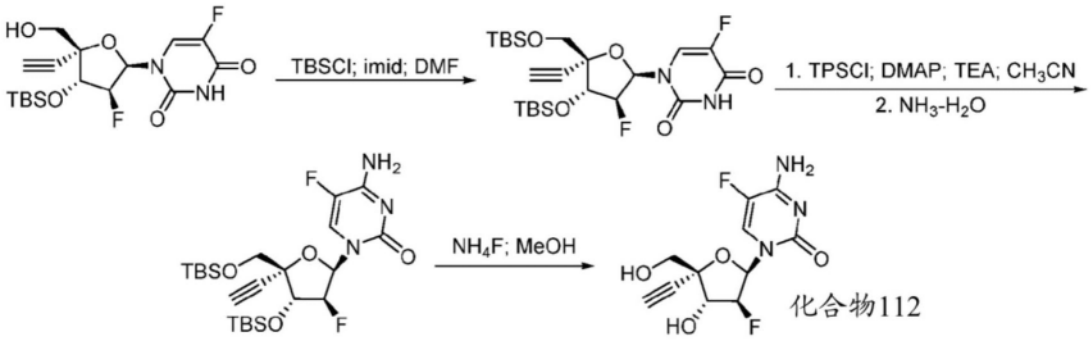
[0989] 步骤11:在-78℃,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(340mg,0.7mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氯化硼(10.4mL,10.4mmol,1.0M于DCM中)。将混合物在室温下搅拌2小时。通过在0℃下添加TEA/MeOH溶液(1/2)(50mL)来淬灭反应,然后浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含ACN的水,在15min内0%至25%梯度;检测器,UV 254nm。通过制备型HPLC在以下条件下再纯化粗产物(柱:

XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内4% B至28% B;波长:254/220nm;RT1(min):6.82),得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(2,2,2-三氟乙基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(93.6mg,0.3mmol,42.18%)。LC-MS(ES,m/z):310($M+H^+$)。96.8%纯度。LCMS的条件:(柱:Kinetex EVO C18,30*3.0mm,2.6μm;流动相A:水+5mMNH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.20min内0% B至95% B,95% B保持0.58min,在0.05min内95%B至10% B;波长:254nm;RT1(min):0.619)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.79(d,J=7.5Hz,1H),7.14(d,J=22.2Hz,2H),6.19(t,J=6.7Hz,1H),5.72(d,J=7.4Hz,1H),5.40(d,J=84.0Hz,2H),4.35(t,J=5.1Hz,1H),3.65-3.45(m,2H),2.66(dq,J=15.6,12.6Hz,1H),2.48-2.29(m,1H),2.25-1.98(m,2H)。

[0990] 实施例23-化合物112:4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成



[0991]



[0992] 步骤1:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.5g,3.7mmol)于ACN(20mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(1.23g,4.4mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h,然后在室温下冷却并且通过过滤去除固体。将滤饼用MeCN洗涤并且将合并的滤液在真空下浓缩,得到粗(2R,3R,4S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲醛(约1.3g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):407($M+H^+$)。

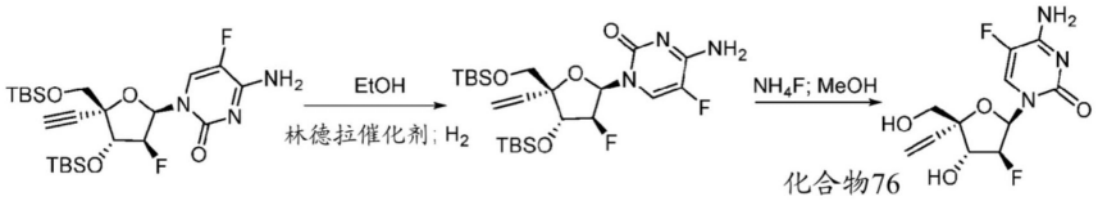
[0993] 步骤2:在室温,氮气氛围下向(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(665.5mg,3.5mmol)于ACN(10mL)中的搅拌溶液中分批添加K_2CO_3(870.5mg,6.3mmol)。随后在室温下逐滴添加(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.28g,3.1mmol)于MeOH(10mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加水来淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-乙炔基-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(410mg,两个步骤27.7%)。LC-MS(ES,m/z):403($M+H^+$)。

[0994] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-乙炔基-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(410mg,1.0mmol)和咪唑(208.1mg,3.1mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(230.3mg,1.5mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌3小时,然后通过添加水来淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(280mg,53.2%)。LC-MS(ES,m/z):517($M+H^+$)。

[0995] 步骤4:在室温,氮气氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(230mg,0.5mmol)、TEA(146.9mg,1.5mmol)和DMAP(118.2mg,1.0mmol)于CH_3CN(5mL)中的搅拌溶液中分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(293.1mg,1.0mmol)。在室温下搅拌0.5小时后,向混合物中滴加氨(0.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且通过添加水来淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型TLC(石油醚/EtOAc=1:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(130mg,52.1%)。LC-MS(ES,m/z):516($M+H^+$)。

[0996] 步骤5:向4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(110mg,0.3mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(140.0mg,3.8mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在2min内3% B至3% B,在7.5min内3%B至15%B,15%B;波长:254nm;RT1:7.07min。这得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(57.1mg,78.9%)。LC-MS(ES,m/z):288($M+H^+$)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96-7.90(m,2H),7.70(brs,1H),6.22(s,1H),6.16(d,J=7.2Hz,1H),5.61(d,J=6.4Hz,1H),5.17-5.04(m,1H),4.39-4.33(m,1H),3.72-3.68(m,2H),3.61-3.57(m,1H)。

[0997] 实施例24:化合物76的合成

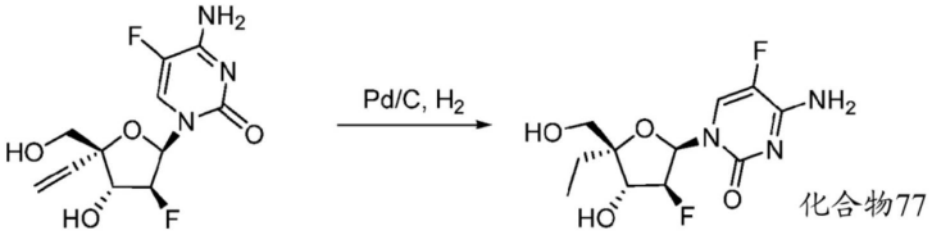
[0998] 

[0999] 步骤1:在氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙炔基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(1.0g,1.9mmol)于20mL EtOH的溶液中添加林德拉(Lindlar)催化剂(400.4mg,1.9mmol)。将混合物用氮气吹扫,置于氢气(气球)氛围下,然后在室温下搅拌过夜。通过过

滤去除固体并且在真空下浓缩滤液。通过用石油醚/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(800mg,79.69%)。LC-MS(ES,m/z):518($M+H^+$)。

[1000] 步骤2:向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(800mg,1.5mmol)于MeOH的搅拌溶液中添加NH_4F(858.4mg,23.2mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并且通过过滤去除固体。用MeOH洗涤滤饼并且将合并的滤液在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(0.1% TFA),在15min内5%至20%梯度;在254nm下UV检测。这得到呈黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(300mg,纯度:90%)。通过制备型HPLC在以下条件下进一步纯化100mg粗固体:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6.5min内3% B至20% B,20% B;波长:254nm。冷冻干燥过夜后,获得呈白色固体的所需4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(56.3mg)。LC-MS(ES,m/z):290($M+H^+$)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.17(d,J=7.2Hz,1H),7.88(s,1H),7.64(s,1H),6.14-6.11(m,1H),6.04(d,J=5.2Hz,1H),5.97-5.90(m,1H),5.53(t,J=5.6Hz,1H),5.41-5.32(m,1H),5.26-5.23(m,1H),5.03-5.00(m,0.5H),4.89-4.87(m,0.5H),4.48-4.42(m,1H),3.55-3.51(m,1H),3.39-3.36(m,1H)。

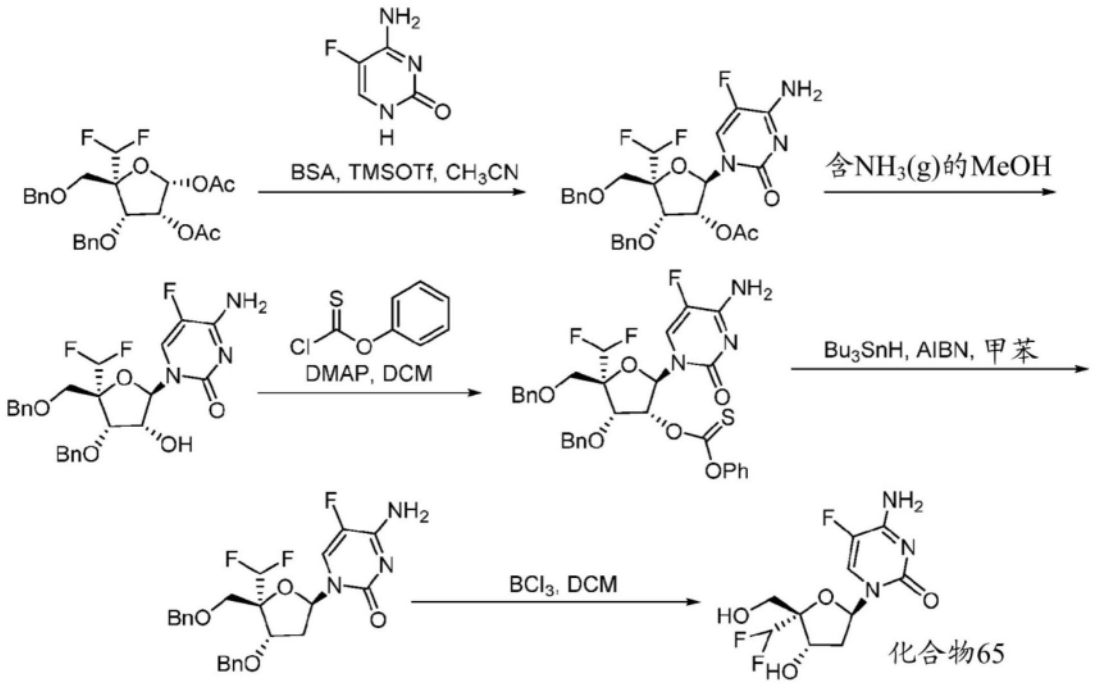
[1001] 实施例25-化合物77:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1002] 

化合物77

[1003] 步骤1:在氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(200mg,0.7mmol)于5mL MeOH的溶液中添加Pd/C(10%,100mg)。将混合物用氮气脱气,置于氢气(气球)氛围下,然后在室温下搅拌过夜。通过过滤去除固体并且在真空下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:X Bridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内5% B至30% B,30% B;波长:254nm。冷冻干燥过夜后,获得呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(51.6mg,25.6%)。LC-MS(ES,m/z):292($M+H^+$)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=6.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.60(s,1H),6.12-6.04(m,1H),5.81(d,J=4.4Hz,1H),5.25(brs,1H),5.16(s,0.5H),5.03(s,0.5H),4.34-4.29(m,1H),3.58-3.52(m,1H),3.42-3.40(m,1H),1.65-1.61(m,1H),1.59-1.48(m,1H),0.86(t,J=7.6Hz,3H)。

[1004] 实施例26-化合物65:4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(二氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1005] 

[1006] 步骤1:在室温,氮气氛围下向5-氟基胞嘧啶(2g,16.1mmol)于ACN(50mL)中的搅拌混合物中分批添加(E)-(N-(三甲基甲硅烷基)亚乙基甲亚胺酸三甲基甲硅烷基酯)(8.8g,43.0mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌2h。然后在0℃,氮气氛围下向以上混合物中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)氧杂环戊烷-3-酯(5g,10.7mmol)和TMSOTf(4.8g,21.5mmol)。将所得混合物在80℃下再搅拌3h。将反应冷却至室温并且在0℃下用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x40 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(二氟甲基)四氢呋喃-3-酯(2.8g,5.2mmol,60.94%)。LC-MS(ES,m/z):534($M+H^+$)。

[1007] 步骤2:在室温下向NH_3(g)于MeOH(20mL,7.0M)中的溶液中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(二氟甲基)四氢呋喃-3-酯(2.8g,5.2mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(2.2g,4.5mmol,85.29%)。LC-MS(ES,m/z):492($M+H^+$)。

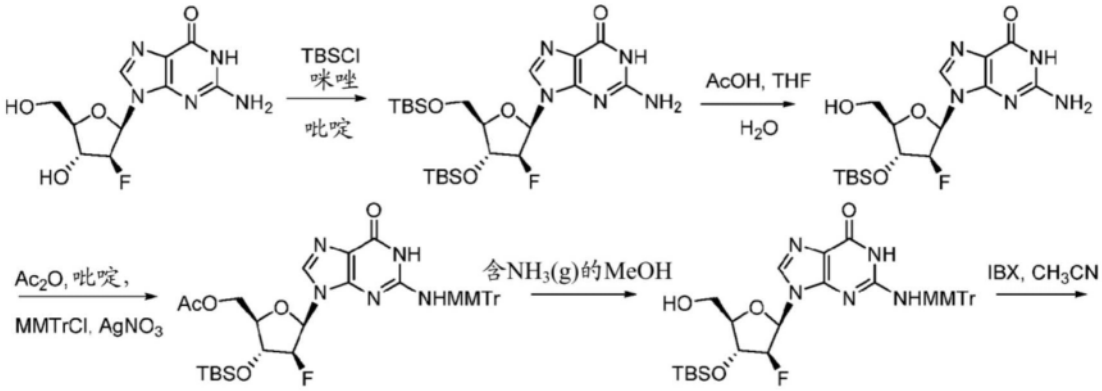
[1008] 步骤3:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(500mg,1.0mmol)于二氯甲烷(5mL)中的搅拌混合物中添加硫代氯甲酸苯酯(210mg,1.2mmol)和DMAP(497mg,4.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3R,4S,5R)-

4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)-3-[(苯氧基-甲烷硫基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(340mg,0.5mmol,53.25%)。LC-MS(ES,m/z):628($M+H^+$)。

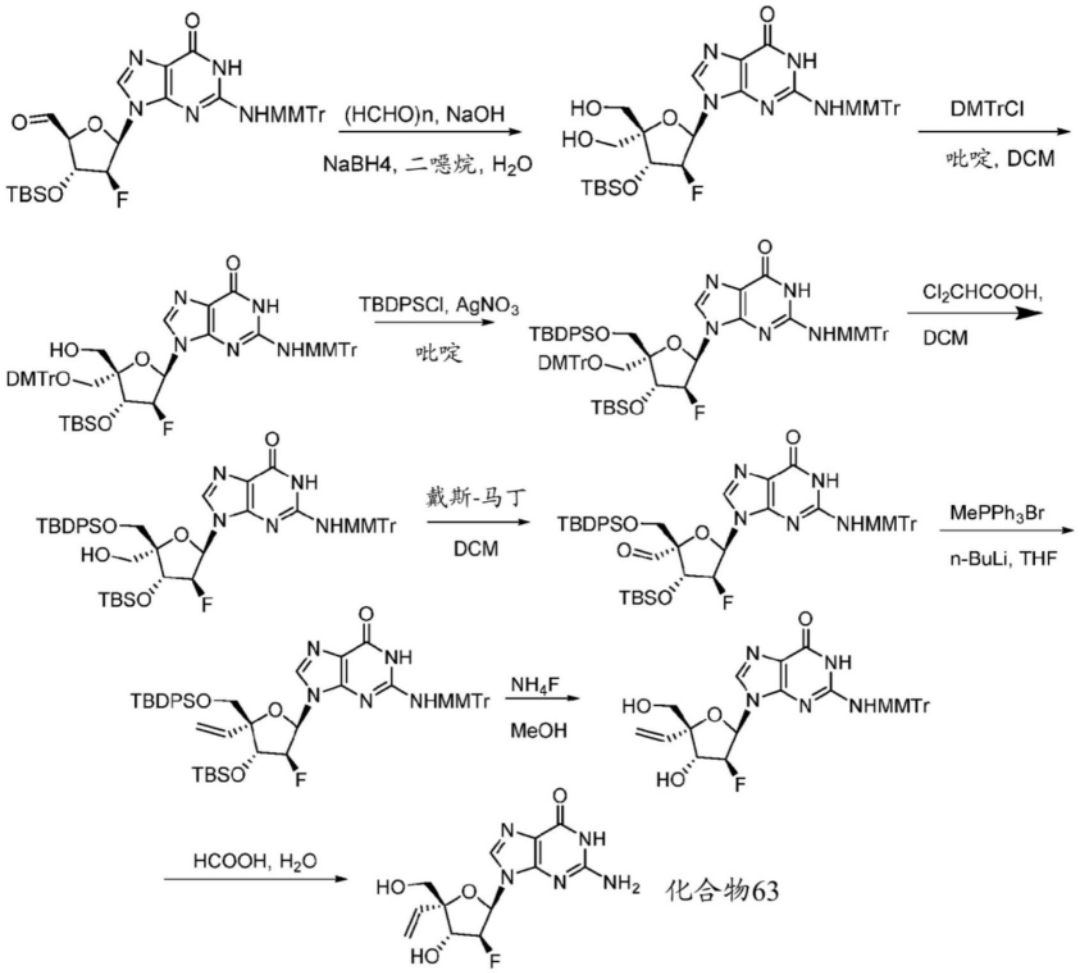
[1009] 步骤4:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)-3-[(苯氧基甲烷硫基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(340mg,0.5mmol)于甲苯(8mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(178mg,1.0mmol)和三丁基锡烷(942mg,3.2mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌2h。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(180mg,0.4mmol,69.88%)。LC-MS(ES,m/z):476($M+H^+$)。

[1010] 步骤5:在-78℃,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(二氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(180mg,0.3mmol)于DCM(5mL)中的搅拌混合物中逐滴添加三氯化硼(0.9mL,1.0M于DCM中)。将所得混合物在-78℃下搅拌2h。通过在-78℃下添加甲醇来淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在3min内5% B至16%B,在7min内16% B至19% B;波长:254nm),得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(二氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(15mg,0.05mmol,13.42%)。LC-MS(ES,m/z):296($M+H^+$)。98.1%纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack ScepterC18柱,4.6*100mm,4.5μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.50mL/min;梯度:在8min内5% B至95% B,在10min内95% B至95% B,在10.5min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.500)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.22-7.96(m,1H),7.86(d,J=31.0Hz,1H),7.68-7.45(m,1H),6.43-6.25(m,1H),6.08(t,J=54.6Hz,1H),5.80-5.53(m,1H),5.49-5.37(m,1H),4.77-4.34(m,1H),3.85-3.44(m,2H),2.22(t,J=6.2Hz,2H)。

[1011] 实施例27-化合物63:2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮的合成



[1012]



[1013] 步骤1:在室温,氮气氛围下向2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(13g,45.5mmol)和咪唑(23g,341.8mmol)于吡啶(250ml)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(17g,113.9mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用水(1000mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(23g,44.8mmol,98.23%)。LC-MS(ES,m/z):514($M+H^+$)。

[1014] 步骤2:在60℃,氮气氛围下将2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(23g,44.7mmol)和AcOH(210mL)于THF(105ml)和H_2O(70mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(17g,42.6mmol,95.05%)。LC-MS(ES,m/z):400($M+H^+$)。

[1015] 步骤3:在室温,氮气氛围下将2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅

烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(17g,42.5mmol)于吡啶(300ml)中的溶液用Ac_2O(6.5g,63.8mmol)处理过夜,随后在室温下分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(39.4g,127.6mmol)和$AgNO_3$(21.6g,127.6mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用水(500mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的乙酸[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(23.8g,33.3mmol,78.35%)。LC-MS(ES,m/z):714($M+H^+$)。

[1016] 步骤4:向NH_3(g)于MeOH(238mL,7M)中的溶液中添加乙酸[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(24g,33.3mmol)并且在室温,氮气氛围下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(10.4g,15.4mmol,46.43%)。LC-MS(ES,m/z):672($M+H^+$)。

[1017] 步骤5:在60℃,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(10g,15.4mmol)和IBX(5.6g,20.1mmol)于乙腈(200ml)中的混合物搅拌2h。将所得混合物冷却至室温,过滤并且用乙腈(3x 200mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):670($M+H^+$)。

[1018] 步骤6:向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(10g,15.5mmol)于二噁烷(200ml)和H_2O(40mL)中的溶液中添加多聚甲醛(5.5g,62.1mmol)和NaOH(931mg,23.2mmol)并且在室温,氮气氛围下搅拌过夜,随后在0℃下分批添加$NaBH_4$(3.5g,93.1mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌1h。将所得混合物用冰水(500mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的9-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(6.5g,9.2mmol,59.65%)。LC-MS(ES,m/z):702($M+H^+$)。

[1019] 步骤7:在室温,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(1.3g,1.8mmol)和1-[氯(4-甲氧基苯基)苯基甲基]-4-甲氧基苯(627mg,1.8mmol)于二氯甲烷(20ml)和吡啶(5mL)中的溶液搅拌2h。将所得混合物用水(100mL)稀释。将所得混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(25:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的9-[(2R,3S,4R,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-

基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(1g,0.9mmol,53.76%)。LC-MS(ES,m/z):1004($M+H^+$)。

[1020] 步骤8:在室温,氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(950mg,0.9mmol)和$AgNO_3$(321mg,1.8mmol)于吡啶(20ml)中的搅拌混合物中逐滴添加TBDPSCl(520mg,1.8mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。将所得混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(40:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(1.1g,0.8mmol,93.58%)。LC-MS(ES,m/z):1243($M+H^+$)。

[1021] 步骤9:在78℃,氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(1.1g,0.8mmol)于二氯甲烷(15ml)中的搅拌溶液中逐滴添加二氯乙酸(0.5mL)。在-10℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用冰水(100mL)淬灭。将所得混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(30:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(400mg,0.4mmol,48.06%)。LC-MS(ES,m/z):940($M+H^+$)。

[1022] 步骤10:向9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(350mg,0.3mmol)于二氯甲烷(10ml)的溶液中分批添加戴斯-马丁(394mg,0.9mmol)并且在室温,氮气氛围下搅拌4h。过滤所得混合物并且用二氯甲烷(3x 10mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):938($M+H^+$)。

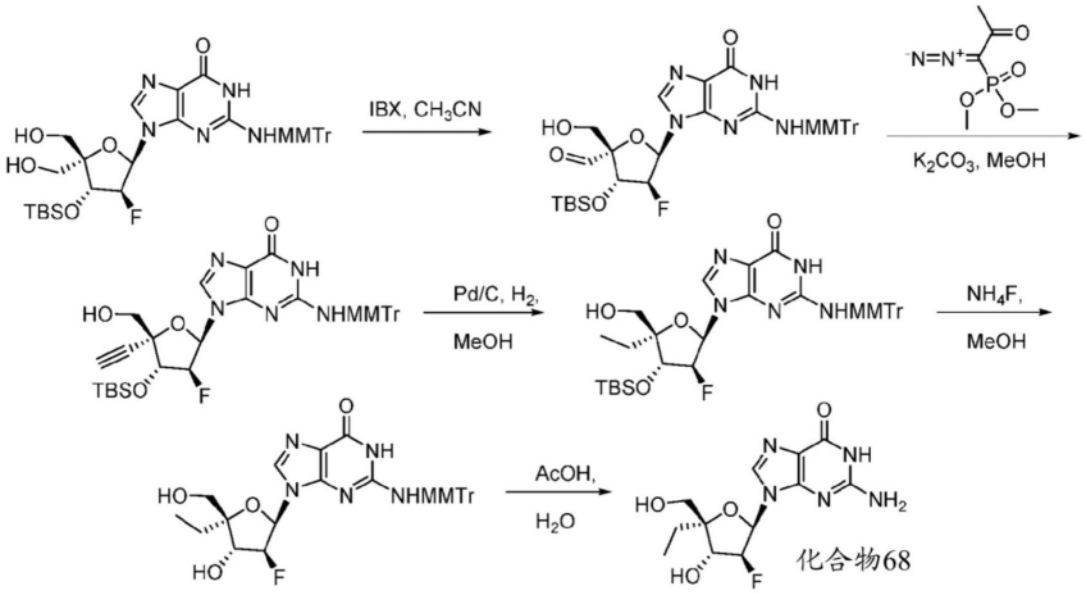
[1023] 步骤11:向甲基三苯基溴化鏻(371mg,1.0mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液中添加n-BuLi(0.1ml,1.0mmol,2.5M于THF中)并且在-78℃,氮气氛围下搅拌1h。然后在0℃下逐滴添加(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(325mg,0.3mmol)于四氢呋喃(10ml)中的溶液。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用冰水(100mL)淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇20:1)纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-

6-酮(200mg,0.2mmol,61.67%)。LC-MS(ES,m/z):936($M+H^+$)。

[1024] 步骤12:在60℃,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(180mg,0.1mmol)和NH_4F(167mg,4.5mmol)于甲醇(5ml)中的混合物搅拌过夜将所得混合物冷却至室温,过滤并且用甲醇(3x5mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(60mg,0.1mmol,53.48%)。LC-MS-PH-ROF-RT-0503-12(ES,m/z):584($M+H^+$)。

[1025] 步骤13:在室温,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(55mg,0.1mmol)于HCOOH(0.8mL)和水(0.2ml)中的溶液搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内3% B至16%B;波长:254/220nm;RT1(min):6.92),得到呈白色固体的2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙烯基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(7.7mg,26.01%)。LC-MS(ES,m/z):312($M+H^+$)。99.1%纯度。LCMS的条件:(柱:Kinetex EVO C18-100A,30*3.0mm,2.6μm;流动相A:水/6.5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.2000mL/min;梯度:在1.20min内5% B至95% B,在1.80min内95% B至95% B,在1.82min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.310)。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.68(s,1H),7.92(s,1H),6.52(s,2H),6.26-5.85(m,3H),5.48-4.91(m,4H),4.67(d,J=21.1Hz,1H),3.53(s,1H),3.44-3.37(m,1H)。

[1026] 实施例28-化合物68:2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮的合成

[1027] 

[1028] 步骤1:向9-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(1g,

1.4mmol)于乙腈(100ml)的混合物中分批添加IBX(598mg,2.1mmol),并且在室温,氮气氛围下搅拌过夜。过滤所得混合物;用乙腈(3x 20mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):700($M+H^+$)。

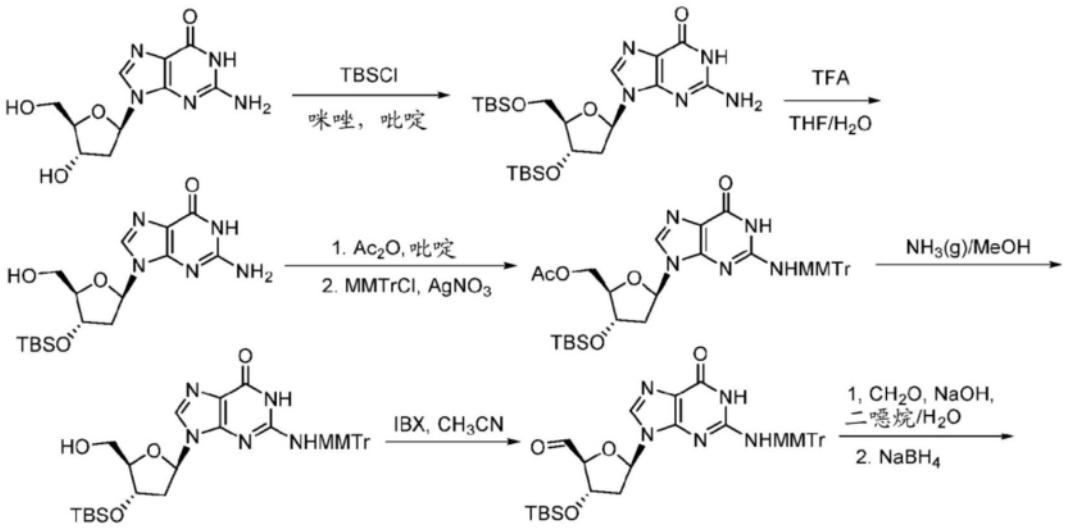
[1029] 步骤2:在室温,氮气氛围下向(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-2-(羟基甲基)-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1g,1.4mmol)和K_2CO_3(592mg,4.2mmol)于甲醇(20ml)中的搅拌混合物中添加(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(549mg,2.8mmol)并且在室温,氮气氛围下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙炔基-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(380mg,0.5mmol,38.22%)。LC-MS(ES,m/z):696($M+H^+$)。

[1030] 步骤3:在室温,氢气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙炔基-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(370mg,0.5mmol)和Pd/C(37mg,0.3mmol,10%碳载)于甲醇(10ml)中的混合物搅拌过夜。过滤所得混合物;用甲醇(3x 10mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。这得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙基-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(350mg,0.5mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):700($M+H^+$)。

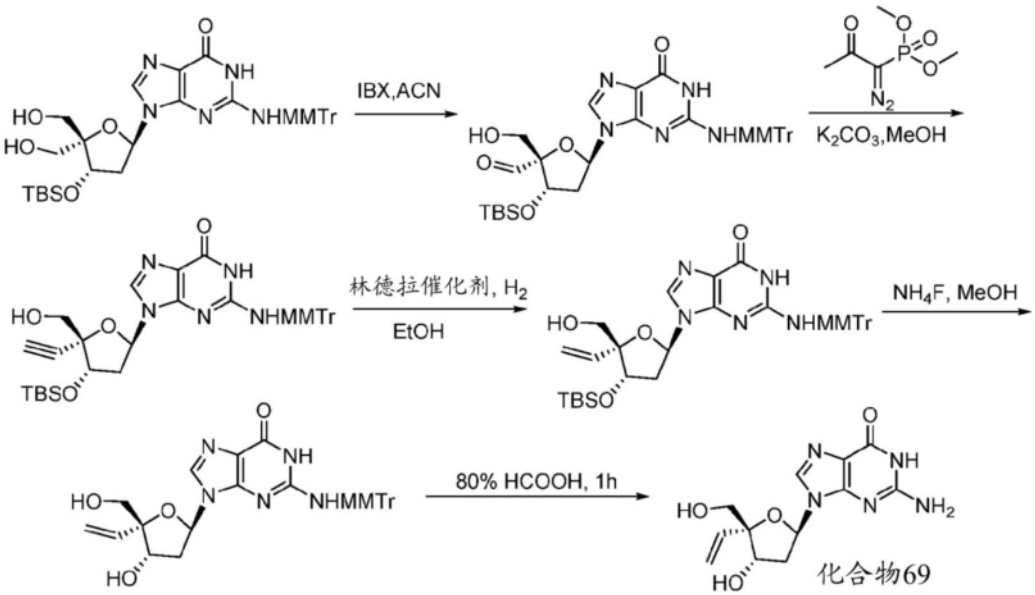
[1031] 步骤4:在60℃,在氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙基-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(340mg,0.4mmol)和NH_4F(422mg,11.4mmol)于甲醇(10ml)中的混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温,过滤;用甲醇(3x 10mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(140mg,0.2mmol,49.21%)。LC-MS(ES,m/z):586($M+H^+$)。

[1032] 步骤5:在室温,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(130mg,0.2mmol)于乙酸(1.6mL)和水(0.4ml)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内5% B至30% B;波长:254nm),得到呈白色固体的2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮(30.1mg,0.1mmol,42.94%)。LC-MS(ES,m/z):314($M+H^+$)。99.2%纯度。HPLC的条件:(柱:Xselect HSS T3,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:MeOH;流速:1.2000mL/min;梯度:在8.00min内5% B至95% B,在10.00min内95% B至95% B,在10.50min内90% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):3.78)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.23(s,1H),7.85(s,1H),6.55(s,2H),6.15(dd,J=13.7,4.7Hz,1H),5.89(s,1H),5.20(dt,J=53.4,4.7Hz,2H),4.54(dd,J=19.7,4.4Hz,1H),3.49(q,J=11.8Hz,2H),1.60(ddq,J=43.7,14.9,7.5Hz,2H),0.89(t,J=7.5Hz,3H)。

[1033] 实施例29-化合物69:2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮的合成



[1034]



[1035] 步骤1:在室温,氮气氛围下向2-脱氧鸟苷(20g,74.8mmol)和咪唑(20.4g,299.3mmol)于吡啶(300mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(45.1g,299.3mmol)。将溶液在室温下搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(3x300 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x300 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈白色固体的2-氨基-9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(36g,72.7mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):496($M+H^+$)。

[1036] 步骤2:向1L圆底烧瓶中添加THF(200mL)和H_2O(100mL)中的2-氨基-9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(30g,48.4mmol),然后在0℃下添加TFA(100mL)并搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x300 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x300 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的2-氨基-9-[(2R,4S,5R)-

4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(13g,34.1mmol,63.3%)。LC-MS(ES,m/z):382($M+H^+$)。

[1037] 步骤3:在室温,氮气氛围下将2-氨基-9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(13g,34.1mmol)和Ac_2O(5.2g,51.1mmol)于吡啶(200mL)中的混合物搅拌6h。在室温下向以上混合物中添加$AgNO_3$(17.4g,102.2mmol)和1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(31.6g,102.2mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌6h。然后添加冰水以淬灭反应。将所得混合物在真空下浓缩。将所得混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并且用盐水(3x100 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈黄色固体的乙酸[(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(25g,25.1mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):696($M+H^+$)。

[1038] 步骤4:向500mL圆底烧瓶中添加含乙酸[(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(25g,25.1mmol)的MeOH(150mL),然后添加NH_3(g)于MeOH(105.0mL,7.0M)中的溶液并在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(15:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(7g,10.7mmol,40.4%)。LC-MS(ES,m/z):654($M+H^+$)。

[1039] 步骤5:在室温下向250mL圆底烧瓶中添加含9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(7g,10.7mmol)和IBX(9g,32.1mmol)的CH_3CN(100mL)。将混合物在60℃,氮气氛围下搅拌2h,然后冷却至室温。将沉淀的固体过滤并且用CH_3CN(3x50 mL)洗涤。将所得滤液在真空下浓缩。这得到呈白色固体的(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(4.7g,7.2mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):652($M+H^+$)。

[1040] 步骤6:在室温,氮气氛围下将(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(4.7g,7.2mmol)和多聚甲醛(1.1g,36.1mmol)于二噁烷(60mL)和H_2O(6mL)中的溶液搅拌12h。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(0.8g,21.6mmol)并且在0℃下再搅拌1h。在0℃下将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的9-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(1.5g,2.12mmol,28.6%)。LC-MS(ES,m/z):684($M+H^+$)。

[1041] 步骤7:在室温,氮气氛围下将9-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(700mg,1.02mmol)和IBX(1146.5mg,4.1mmol)于ACN(10mL)中的溶液搅拌12h。过滤所得混合物;用ACN(3x10 mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。这得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-3-

[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(700mg,0.001mmol,粗品)。LC-MS(ES,m/z):682($M+H^+$)。

[1042] 步骤8:在0℃,氮气氛围下将(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-(羟基甲基)-5-(2-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(700mg,1.02mmol)、K_2CO_3(425.6mg)和(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(394.4mg,2.05mmol)于MeOH(10mL)中的混合物搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 15:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙炔基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(420mg,0.6mmol,54.9%)。LC-MS(ES,m/z):678($M+H^+$)。

[1043] 步骤9:在室温,氢气氛围下将9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙炔基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(420mg,0.6mmol)和林德拉催化剂(12.8mg,0.06mmol)于EtOH(5mL)中的混合物搅拌12h。LCMS显示反应完成。过滤出固体,然后在真空下浓缩过滤。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 15:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙烯基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(410mg,0.6mmol,87.6%)。LC-MS(ES,m/z):680($M+H^+$)。

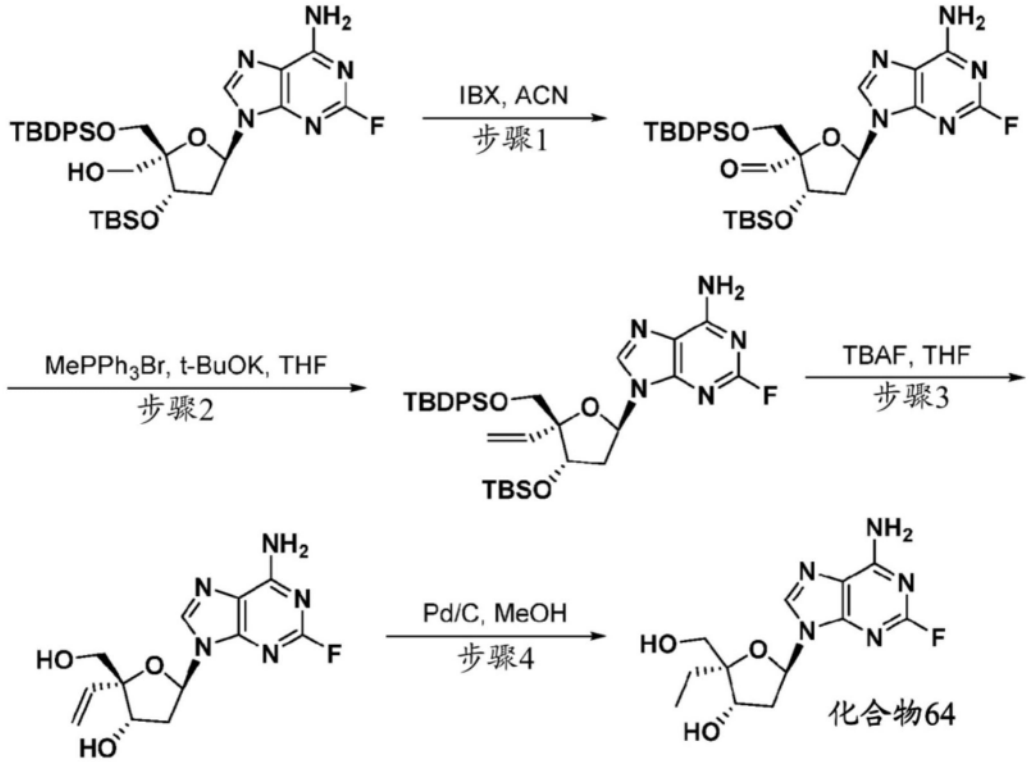
[1044] 步骤10:在60℃,氮气氛围下将9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-乙烯基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(400mg,0.6mmol)和NH_4F(653mg,17.6mmol)于MeOH(10mL)中的溶液搅拌4h。将所得混合物冷却至室温并在真空下浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(150mg,0.25mmol,40.6%)。LC-MS(ES,m/z):566($M+H^+$)。

[1045] 步骤11:在室温,氮气氛围下将9-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(70mg,0.1mmol)于AcOH(2mL)和H_2O(0.5mL)中的混合物搅拌24h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(2#SHIMADZU(HPLC-01)):柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相,水(10mmol/LNH_4HCO_3)和ACN(在5.5min内5% ACN直到20%;在254nm下UV检测。将含有产物的级分合并并冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的2-氨基-9-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(13mg,0.04mmol,35.71%)。LC-MS(ES,m/z):294($M+H^+$)。LCMS的条件:(柱:HALO C18,30*3mm,3μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:ACN/0.05%TFA;流速:1.50mL/min;梯度:在1.20min内5% B至100% B,在1.80min内100% B至100%B,在1.82min内100% B至5% B,在2.00min内5% B至5% B;波长:254nm)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.67(s,1H),7.98(s,1H),6.50(s,2H),6.16-6.08(m,1H),5.97(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.42-5.08(m,4H),4.59(q,J=6.0Hz,1H),3.51(dd,J=11.8,5.6Hz,1H),3.42(dd,J=11.8,4.9Hz,1H),2.46(dt,J=12.0,5.7Hz,1H),2.21(dt,J=13.3,6.9Hz,1H)。

[1046] 实施例30-化合物64:(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-

(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[1047]



[1048] 步骤1:在室温,氮气氛围下向[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1g,1.5mmol)于ACN(20mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(1.2g,4.5mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。过滤所得混合物;用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-甲醛(940mg,1.4mmol,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS:(ES,m/z):650($M+H^+$)。

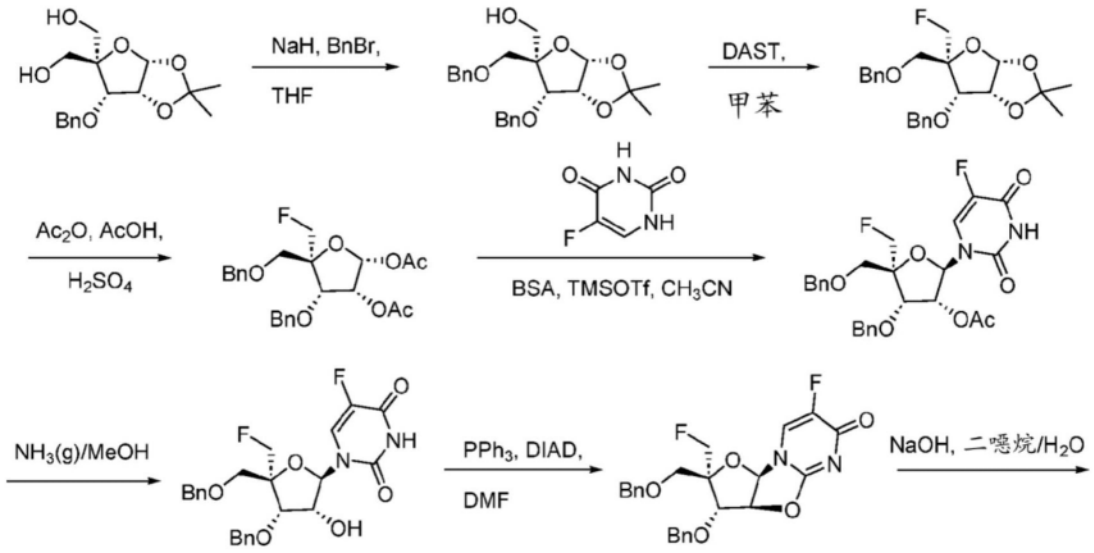
[1049] 步骤2:在室温,氮气氛围下向叔丁氧基钾(568mg,5.1mmol)于四氢呋喃(5mL)中的搅拌溶液中分批添加甲基三苯基溴化鏻(2.1g,5.7mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌1h。在室温下向以上混合物中逐滴添加(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-甲醛(940mg,1.4mmol)于四氢呋喃(5mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌15h。将所得混合物用冰水淬灭并用EA萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/乙酸乙酯(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(570mg,0.88mmol,60.83%)。LC-MS:(ES,m/z):648($M+H^+$)。

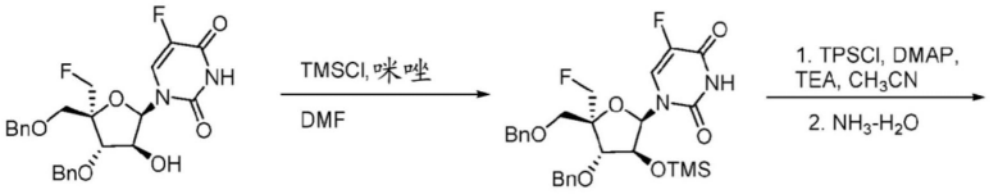
[1050] 步骤3:在室温,氮气氛围下向9-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(520mg,0.81mmol)于四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TBAF于THF(1.2mL,1.0M)中的溶液。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌15h。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇=10/1)纯化残余物,得到粗产物,并且进一步通过用二氯甲烷/甲醇

(5/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含$NaHCO_3$(5M)的ACN,在15min内10%至50%梯度;检测器,UV 254nm,得到呈灰白色固体的(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇(180mg,0.6mmol,74.07%)。LC-MS:(ES,m/z):296($M+H^+$)。

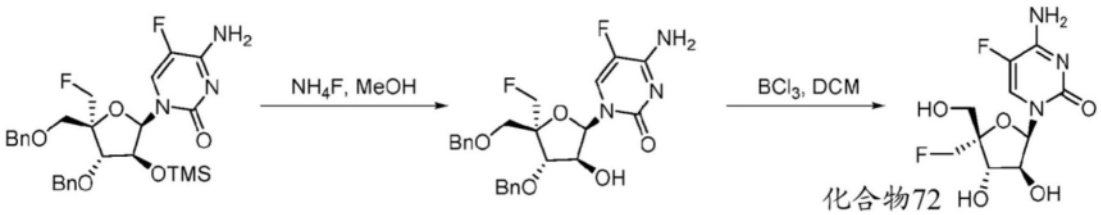
[1051] 步骤4:在室温,氮气氛围下向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇(180mg,0.6mmol)于甲醇(5mL)中的搅拌溶液中添加10%碳载钯(36mg)。在室温,氢气氛围下将所得混合物搅拌1h。过滤所得混合物;用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19×150mm,5ums;流动相A:水(0.1%NH_4HCO_3+0.1%$NH_3 \cdot H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内30B至60B;检测器,UV 254/210nm;收集含有产物的级分,在旋转蒸发器上在减压下部分蒸发,并且冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(91.5mg,0.31mol,51.69%)。LC-MS:(负模式,ES,m/z):296$[M-H]^-$。98.9%纯度($M+H^+$)。LCMS的条件:(柱:Kinetex EVO C18,33*3mm,2.6μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在1.78min内95% B至95% B,在1.83min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):0.539)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),7.83(s,2H),6.19(dd,J=7.5,6.2Hz,1H),5.17(d,J=4.9Hz,1H),4.92(t,J=5.6Hz,1H),4.45-4.36(m,1H),3.50(dd,J=11.5,5.3Hz,1H),3.41(dd,J=11.5,6.0Hz,1H),2.81(ddd,J=13.4,7.6,5.9Hz,1H),2.28(ddd,J=13.3,6.2,3.4Hz,1H),1.60(ddq,J=29.0,14.6,7.3Hz,2H),0.88(t,J=7.5Hz,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-15.15)。

[1052] 实施例31-化合物72:4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氟甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成





[1053]



[1054] 步骤1:在0℃,氮气氛围下,在15分钟内向((3aR,6S,6aR)-6-(苄氧基)-2,2-二甲基-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5,5-二基)二甲醇(40g,128.9mmol)于四氢呋喃(1000mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(5.2g,128.9mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟。然后,添加含苄基溴(22g,128.9mmol)的四氢呋喃(100mL)并且在20℃下搅拌15分钟。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(1000mL)来淬灭反应。将所得混合物用乙酸乙酯(3x1000 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(4/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(29.5g,73.8mmol,57.15%)。LC-MS(ES,m/z):401($M+H^+$)。

[1055] 步骤2:在0℃,氮气氛围下,在15分钟内向((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(5g,12.4mmol)于甲苯(200mL)中的搅拌溶液中分批添加DAST(4g,25mmol)。将混合物在60℃下搅拌5分钟。将反应冷却至室温,通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(300mL)来淬灭。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(4/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈深黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(3.91g,9.7mmol,77.81%)。LC-MS(ES,m/z):403($M+H^+$)。

[1056] 步骤3:在0℃,氮气氛围下,在5分钟内向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(3.9g,9.7mmol)于乙酸(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加乙酸酐(13.9g,136mmol)和硫酸(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的二乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-2,3-二酯(2.91g,6.5mmol,67.09%)。LC-MS(ES,m/z):447($M+H^+$)。

[1057] 步骤4:在0℃,氮气氛围下向氟尿嘧啶(857mg,6.6mmol)于ACN(30mL)中的搅拌溶液中分批添加(E)-(N-(三甲基甲硅烷基)亚乙基甲亚胺酸三甲基甲硅烷基酯)(3.6g,17.6mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温并且添加含二乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-2,3-二酯(2g,4.4mmol)的

ACN(30mL)。然后在室温,氮气氛围下添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.6g,7mmol)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3/2)稀释的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-酯(900mg,1.7mmol,39.69%)。LC-MS(ES,m/z):517(M+H$^+$)。

[1058] 步骤5:在室温,氮气氛围下向NH_3(g)于MeOH(10mL,7.0M)中的搅拌溶液中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-酯(895mg,1.7mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(PE/EtOAc=1/2)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(610mg,1.3mmol,74.20%)。LC-MS(ES,m/z):475(M+H$^+$)。

[1059] 步骤6:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(630mg,1.3mmol)和三苯基膦(1.1g,4mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌溶液中分批添加DIAD(805mg,4mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(2R,4R,5S,6S)-5-(苄氧基)-4-[(苄氧基)甲基]-11-氟-4-(氟甲基)-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(粗,1.49g,3.3mmol)。LC-MS(ES,m/z):457(M+H$^+$)。

[1060] 步骤7:在室温,氮气氛围下向(2R,4R,5S,6S)-5-(苄氧基)-4-[(苄氧基)甲基]-11-氟-4-(氟甲基)-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(1.5g,3.2mmol)于二噁烷(20mL)和水(4mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH(381mg,9.5mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC纯化残余物(EtOAc),得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(440mg,0.9mmol,29.19%)。LC-MS(ES,m/z):475(M+H$^+$)。

[1061] 步骤8:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(420mg,0.9mmol)和咪唑(181mg,2.7mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的搅拌溶液中添加氯三甲基硅烷(144mg,1.3mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc=1/1)纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(370mg,0.7mmol,76.46%)。LC-MS(ES,m/z):547(M+H$^+$)。

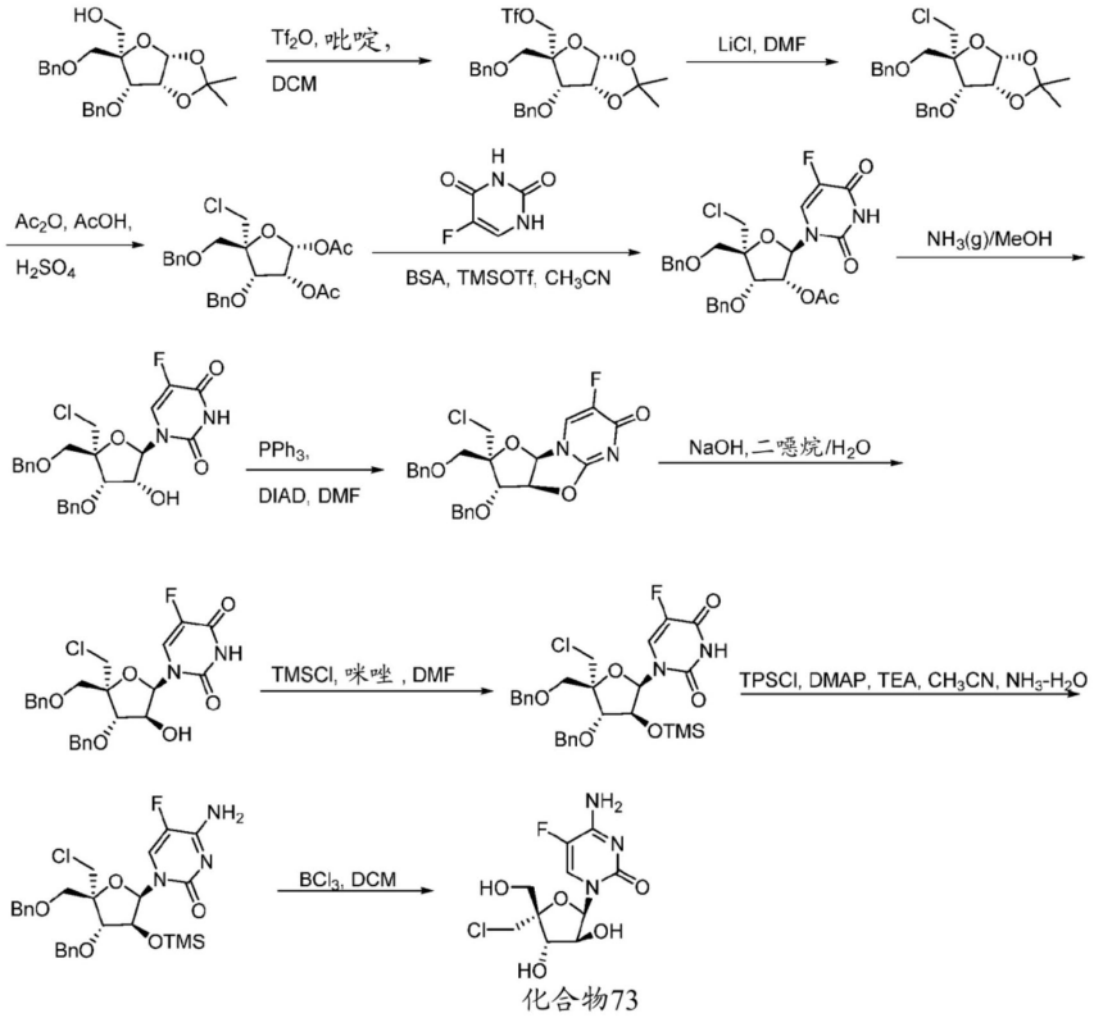
[1062] 步骤9:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲

基]-5-(氟甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(350mg,0.6mmol)和TEA(194mg,1.9mmol)于ACN(12mL)中的搅拌溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(388mg,1.2mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后添加氢氧化铵(2mL)并且将混合物在室温下搅拌1小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(246mg,0.5mmol,70.41%)。LC-MS(ES,m/z):546($M+H^+$)。

[1063] 步骤10:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(236mg,0.4mmol)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(480mg,13.0mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。在减压下浓缩所得混合物。通过用DCM/MeOH(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(195mg,0.4mmol,95.22%)。LC-MS(ES,m/z):474($M+H^+$)。

[1064] 步骤11:在-78℃,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氟甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(170mg,0.4mmol)于DCM(12mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氯化硼(7.2mL,7.2mmol,1.0M于DCM中)。将混合物在0℃下搅拌2小时。通过在0℃下添加TEA/MeOH(40mL,1/2)来淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18硅胶;流动相,含ACN的水,在15min内0%至15%梯度;在254nm下UV检测。通过制备型HPLC在以下条件下再纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内3% B至20% B;波长:254nm)。将含有产物的级分冷冻干燥过夜,得到呈灰白色固体的产物(48.7mg,0.2mmol,44.78%)。LC-MS(ES,m/z):294($M+H^+$)。96.8%纯度。LCMS的条件:(柱:Atlantis HILIC Silica,100*4.6mm,3μm;流动相A:20mmol乙酸铵,流动相B:乙腈;流速:1.20mL/min;梯度:在1.00min内95% B至95% B,在6.00min内95% B至50% B;波长:254nm)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.75(t,J=9.4Hz,2H),7.49(s,1H),6.09(s,1H),5.64(d,J=16.0Hz,2H),5.28(s,1H),4.69-4.33(m,2H),4.09(s,2H),3.58(q,J=11.3Hz,2H)。

[1065] 实施例32-化合物73:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1066] 

化合物73

[1067] 步骤1:在-35℃,氮气氛围下将((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(1g,2.5mmol)和吡啶(1.0g,12.5mmol)于DCM(20mL)中的溶液用Tf_2O(1.2g,4.2mmol)处理2h。通过添加饱和NH_4Cl溶液来淬灭反应。将所得混合物用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):550($M+NH_4^+$)。

[1068] 步骤2:向三氟甲烷磺酸((3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲酯(1.5g,2.8mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加LiCl(0.5g,11.2mmol)。在60℃,氮气氛围下将混合物搅拌2h。将混合物冷却至室温并且用水稀释。用EtOAc(3x 30mL)萃取水层。在减压下浓缩所得混合物。通过用PE/EA(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(900mg,2.1mmol,76.2%)。LC-MS(ES,m/z):436/438($M+NH_4^+$)。

[1069] 步骤3:向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(900mg,2mmol)于AcOH(11.6g)的溶液中逐滴添加Ac_2O(3g,29mmol)和H_2SO_4(13.7μL,0.2mmol)并且在室温,氮气氛围下将混合物搅拌3h。将混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)淬灭并用EtOAc萃取。在减压下浓缩所得混合物。粗产物未

经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):480/482($M+NH_4^+$)。

[1070] 步骤4:在80℃,氮气氛围下将二乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)四氢呋喃-2,3-二酯(1g,2.1mmol)于ACN(20mL)中的溶液用(E)-(N-(三甲基甲硅烷基)亚乙基甲亚胺酸三甲基甲硅烷基酯)(1.7g,8.6mmol)处理30min,随后逐滴添加氟尿嘧啶(0.4g,3.0mmol)和TMSOTf(0.8g,3.5mmol)。将混合物在80℃下再搅拌2小时。然后冷却至室温并用冰水淬灭。用EtOAc萃取水层。在减压下浓缩所得混合物。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-酯(600mg,1.1mmol,52.1%)。LC-MS(ES,m/z):533/535($M+H^+$)。

[1071] 步骤5:向NH_3(g)于MeOH(10mL,7.0M)中的溶液中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-酯(600mg,1.1mmol)。在60℃,氮气氛围下将混合物搅拌2h。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc=2:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(400mg,0.81mmol,72.3%)。LC-MS(ES,m/z):491/493($M+H^+$)。

[1072] 步骤6:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(400mg,0.8mmol)于DMF(5mL)中的溶液用PPh_3(641mg,2.4mmol)和DIAD(494mg,2.4mmol)处理过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的(2R,4R,5S,6S)-5-(苄氧基)-4-[(苄氧基)甲基]-4-(氯甲基)-11-氟-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(1.1g,2.3mmol,粗品)(包括PPh_3)。粗产物直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):473/475($M+H^+$)。

[1073] 步骤7:向(2R,4R,5S,6S)-5-(苄氧基)-4-[(苄氧基)甲基]-4-(氯甲基)-11-氟-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(1.1g,2.3mmol)于1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(2mL)中的溶液中添加NaOH(0.3g,6.9mmol)并且在室温,氮气氛围下将混合物搅拌过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(PE/EtOAc=1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1g,2.0mmol,87.6%)(包括PPh_3)。粗产物直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):491/493($M+H^+$)。

[1074] 步骤8:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1g,2mmol)于DMF(10mL)中的溶液用TMSCl(332mg,3.0mmol)和咪唑(416mg,6mmol)处理过夜。将混合物用水稀释并用EtOAc萃取。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(PE/EtOAc=3:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(100mg,0.18mmol,8.7%)。LC-MS(ES,m/z):563/565($M+H^+$)。

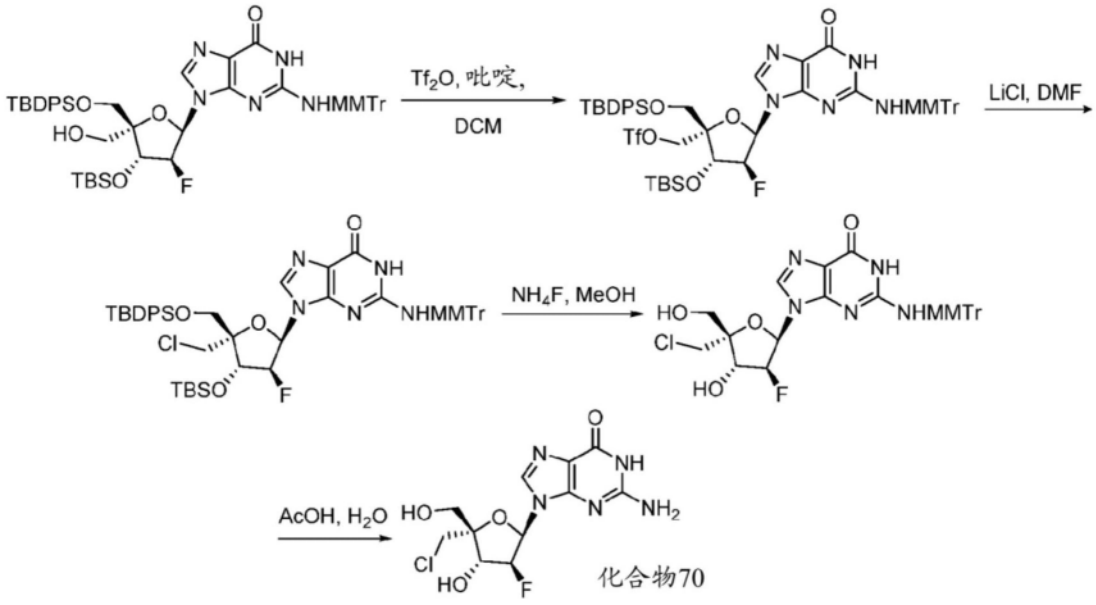
[1075] 步骤9:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲

基]-5-(氯甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(100mg,0.2mmol)于ACN(2mL)中的溶液用DMAP(43.4mg,0.4mmol)和TEA(53.9mg,0.5mmol)处理10min,然后添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(107.5mg,0.4mmol)并在室温下搅拌5h。最后,添加$NH_3.H_2O$(0.1mL,2.5mmol)并在室温下搅拌15min。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(PE/EtOAc=1:1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(90mg,0.16mmol,90%)。LC-MS(ES,m/z):562/564($M+H^+$)。

[1076] 步骤10:在-78℃,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(100mg,0.2mmol)于DCM(3mL)中的溶液用三氯化硼(2.7mL,2.7mmol,1.0M于DCM中)处理2h。通过在-20℃下添加MEOH/TEA(5mL,1/1)来淬灭反应并浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内3% B至20% B;波长:254nm;),得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(31.4mg,0.10mmol,56.9%)。LC-MS(ES,m/z):310/312($M+H^+$);99.9%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.7min内0% B至95% B,在1.1min内95% B至95% B,在0.03min内95%B至10% B;波长:254/220nm)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.77(d,J=7.6Hz,2H),7.49(s,1H),6.09(s,1H),5.69(d,J=21.1Hz,2H),5.27(s,1H),4.10(d,J=19.6Hz,2H),3.81(d,J=11.4Hz,1H),3.68(d,J=14.9Hz,3H)。

[1077] 实施例33-化合物70:2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮的合成

[1078]



[1079] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(450mg,0.4mmol)和吡啶(189mg,2.3mmol)于二氯甲烷(10ml)中的搅拌溶液中逐滴添加Tf_2O(229mg,0.8mmol)。将所得混合

物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。将所得混合物用水(100mL)稀释。将所得混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):1072($M+H^+$)。

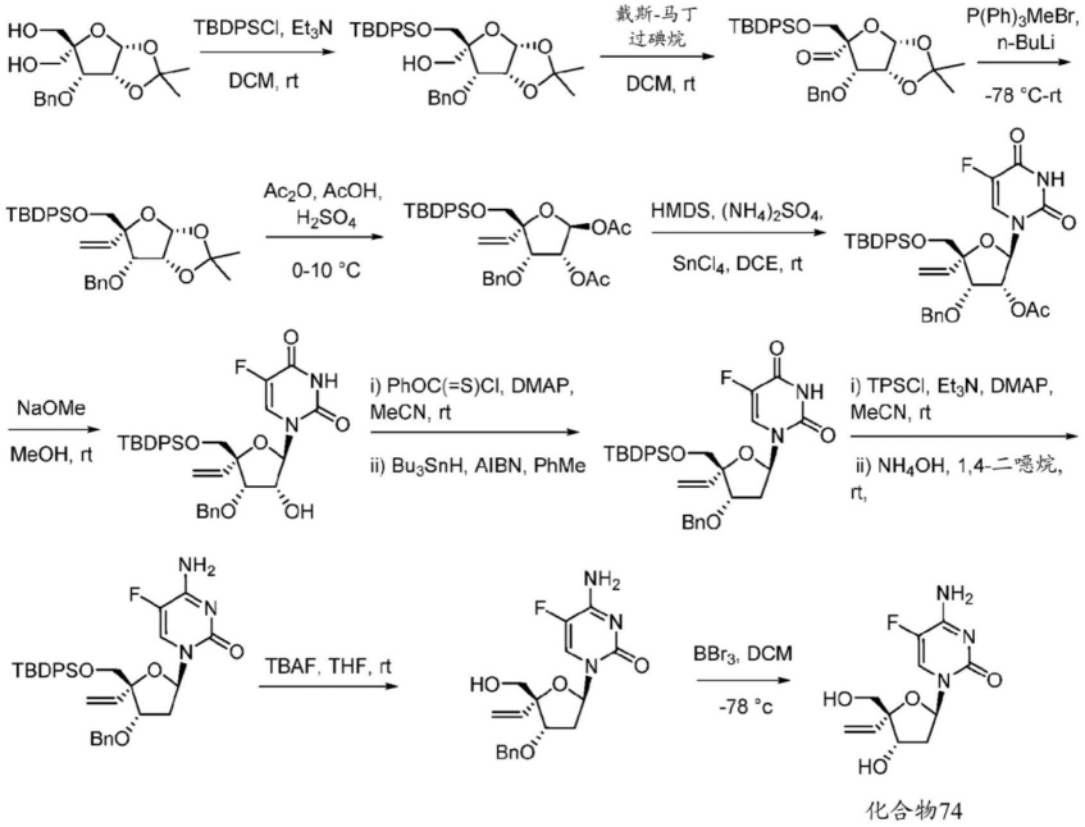
[1080] 步骤2:在室温,氮气氛围下将三氟甲烷磺酸((2S,3R,4S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟-5-(2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-2-基)甲酯(450mg,0.4mmol)和LiCl(71mg,1.6mmol)于二甲基甲酰胺(10ml)中的混合物搅拌过夜。将所得混合物用水(100mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):958($M+H^+$)。

[1081] 步骤3:在60℃,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(450mg,0.4mmol)和NH_4F(408mg,11.0mmol)于甲醇(10ml)中的混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温,过滤并且用甲醇(3x 10mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(二氯甲烷/甲醇10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(130mg,0.2mmol,45.70%)。LC-MS(ES,m/z):606($M+H^+$)。

[1082] 步骤4:在室温,氮气氛围下将9-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}-1H-嘌呤-6-酮(120mg,0.1mmol)于乙酸(1.6mL)和水(0.4ml)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内5% B至30% B;波长:254nm),得到呈白色固体的2-氨基-9-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(25.9mg,0.1mmol,37.87%)。LC-MS(ES,m/z):334($M+H^+$)。96.6%纯度。HPLC的条件:(柱:Xbridge RP18,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:H_2O+0.1%TFA,流动相B:MeOH;流速:1.2000mL/min;梯度:在8.00min内5% B至95% B,在10.00min内95% B至95% B,在10.50min内90% B至10% B;波长:254/220nm)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.09(s,1H),7.82(d,J=2.8Hz,1H),6.57(s,2H),6.38-6.19(m,2H),5.30(dt,J=53.1,4.3Hz,2H),4.65(d,J=18.8Hz,1H),3.88(d,J=12.0Hz,1H),3.76(d,J=11.9Hz,1H),3.61(t,J=11.9Hz,2H)。

[1083] 实施例34-化合物74:4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1084]



化合物74

[1085] 步骤1:在室温,氮气氛围下向3-O-苄基-4-(羟基甲基-1,2-O-亚异丙基)-α-d-赤式戊呋喃糖(18g,58.1mmol)于无水DCM(280mL)的溶液中依序添加Et_3N(24.2mL,174.1mmol)和叔丁基-氯基-二苯基硅烷(42.3mL,162.4mmol)并搅拌18h。完成后,通过添加饱和$NaHCO_3$(20mL)来淬灭反应混合物并且用DCM(2x 30mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥并过滤。在真空中蒸发滤液,得到粗残余物,通过柱色谱法在硅胶上纯化(梯度:0-40% EtOAc于己烷中),得到异构体2b(20.4g,64.1%产率,白色固体):^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.63-7.54(m,4H),7.49-7.22(m,11H),5.73(d,J=3.7Hz,1H),4.83(dd,J=5.2,3.7Hz,1H),4.69(d,J=12.2Hz,1H),4.49(d,J=12.2Hz,1H),4.34(d,J=5.1Hz,1H),4.23(dd,J=6.7,5.0Hz,1H),3.83(dd,J=11.9,5.0Hz,1H),3.73(d,J=10.8Hz,1H),3.63-3.51(m,2H),1.50(s,3H),1.29(s,3H),0.90(s,9H)。

[1086] 步骤2:向[(5R,6S,6aR)-6-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-6,6a-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲醇2b(20.4g,37.2mmol)于无水DCM(75mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(18.9g,44.6mmol)并且将混合物在室温,氮气氛围下搅拌6h。反应完成后进行TLC(30% EtOAc于己烷中)。通过添加饱和$NaHCO_3$溶液(200mL)来淬灭反应。分离各层,并且用DCM(3x 100mL)萃取水层。将有机层合并,用硫酸钠干燥并过滤,然后在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶(梯度:0-100% EtOAc于己烷中)上纯化粗残余物,得到呈白色固体的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(18.3g,90%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.90(s,1H),7.65-7.55(m,4H),7.47-7.28(m,11H),5.87(d,J=3.3Hz,1H),4.74(d,J=12.2Hz,1H),4.70-4.58(m,2H),4.54(d,J=4.4Hz,1H),3.88(d,J=11.5Hz,1H),3.79(d,J=11.5Hz,1H),1.62(s,3H),1.37(s,3H),

0.98(s,9H)。

[1087] 步骤3:在氩气下将甲基三苯基溴化鏻(20.2g,56.4mmol)悬浮于无水THF(188mL)中并冷却至0℃。然后,在0℃下小心地添加正丁基锂溶液(2.5M于己烷中,18.8mL,47mmol)。溶液变黄,并且将混合物在此温度下搅拌10min,然后温热并在室温下搅拌1h。然后将溶液进一步冷却至-78℃并且在此温度下作为于无水THF(30mL)中的溶液添加(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(10.3g,18.8mmol)。在氮气下,在-78℃下继续搅拌30min,然后将反应混合物温热至室温并且再搅拌16h。将混合物用饱和NH_4Cl溶液(200mL)淬灭并搅拌5min。然后用EtOAc(3x 100mL)萃取混合物。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。经由柱色谱法在硅胶上(梯度:0-40% EtOAc于己烷中)纯化粗残余物,得到呈无色胶状物的[(5R,6S,6aR)-6-苄氧基-2,2-二甲基-5-乙烯基-6,6a-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲氧基-叔丁基-二苯基-硅烷(9.12g,89%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.68-7.57(m,4H),7.46-7.27(m,11H),6.17(dd,J=17.6,11.1Hz,1H),5.81(d,J=3.8Hz,1H),5.45(dd,J=17.6,1.9Hz,1H),5.18(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),4.83(d,J=12.4Hz,1H),4.71-4.59(m,2H),4.45(d,J=4.9Hz,1H),3.57-3.46(m,2H),1.55(s,3H),1.32(s,3H),0.98(s,9H)。

[1088] 步骤4:向[(5R,6S,6aR)-6-苄氧基-2,2-二甲基-5-乙烯基-6,6a-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲氧基-叔丁基-二苯基-硅烷(5g,9.2mmol)于乙酸(84mL)和乙酸酐(9.3mL,98.9mmol)的混合物中的冷溶液中添加浓硫酸(80.7μL,1.5mmol)并且将混合物在0-10℃下搅拌直至完成。2h后,小心地用冷饱和$NaHCO_3$(1.2L)中和混合物并且使pH达到6-7。然后用EtOAc(5x 500mL)萃取水层。将有机萃取物合并,用硫酸钠干燥并过滤。在真空中浓缩滤液并且经由柱色谱法在硅胶上(梯度;0-30% EtOAc于己烷中)纯化粗残余物,得到呈无色胶状固体的两种端基异构体。主要端基异构体,二乙酸(2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2,3-二酯,(3.4g,64%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.64(tt,J=5.9,1.5Hz,4H),7.44-7.28(m,11H),6.26(s,1H),5.98(dd,J=17.4,11.0Hz,1H),5.47(dd,J=17.3,1.8Hz,1H),5.34(d,J=4.9Hz,1H),5.18(dd,J=11.0,1.8Hz,1H),4.71-4.62(m,2H),4.53(d,J=11.6Hz,1H),3.67-3.58(m,2H),2.05(s,3H),1.85(s,3H),1.05(s,9H)。次要端基异构体,二乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2,3-二酯,(392mg,7%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.63(ddt,J=11.3,6.6,1.6Hz,4H),7.49-7.29(m,11H),6.46(d,J=4.6Hz,1H),5.91(dd,J=17.4,11.1Hz,1H),5.43-5.32(m,2H),5.17(dd,J=11.0,1.7Hz,1H),4.68-4.51(m,2H),4.46(d,J=6.2Hz,1H),3.52(s,2H),2.10(s,3H),2.06(s,3H),1.05(s,9H)。

[1089] 步骤5:在130℃,氮气下将5-氟尿嘧啶(1.7g,12.9mmol)和$(NH_4)_2SO_4$(77.7mg,0.6mmol)于HMDS(21mL,100mmol)中的搅拌混合物加热至回流历时3h。然后将混合物冷却至室温,蒸发掉HMDS,并且将混合物置于高真空下30min。然后将混合物冷却至0℃,并且在氮气下向此混合物中添加二乙酸(2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2,3-二酯(3.46g,5.88mmol)于无水DCE(29mL)中的溶液。搅拌5min后,添加氯化锡(IV)(1.4mL,11.8mmol),并且使混合物温热至室温过夜。将混合物

小心地用饱和$NaHCO_3$溶液(20mL)淬灭,然后用EtOAc(4x 100mL)萃取。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-50% EtOAc于DCM中)纯化粗残余物,得到呈白色固体的乙酸[(2R,3R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-(5-氟-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-5-乙烯基-四氢呋喃-3-基]酯(2.7g,69.7%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.25(d,J=4.7Hz,1H),7.87(d,J=5.7Hz,1H),7.64(ddd,J=6.7,3.3,1.6Hz,4H),7.48-7.29(m,9H),7.23(dd,J=7.4,2.0Hz,2H),6.16(dd,J=4.4,1.7Hz,1H),5.80(dd,J=17.4,10.9Hz,1H),5.42(dd,J=17.4,1.4Hz,1H),5.33(dd,J=6.1,4.3Hz,1H),5.22(dd,J=10.9,1.4Hz,1H),4.57(d,J=11.2Hz,1H),4.50-4.37(m,2H),3.67(q,J=11.7Hz,2H),2.06(s,3H),1.11(s,9H)。

[1090] 步骤6:在室温下将乙酸[(2R,3R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2-(5-氟-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-5-乙烯基-四氢呋喃-3-基]酯(2.53g,3.84mmol)和甲醇钠(1.23mL,5.4mmol,25%wt溶液于MeOH中)于无水甲醇(60mL)中的溶液搅拌3.5h。用10%重量/体积酒石酸水溶液(10mL)中和反应混合物(pH=5)并且用DCM(3x 100mL)萃取混合物。将有机萃取物合并,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-50% EtOAc于DCM中)纯化粗残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2,4-二酮(2.05g,86.5%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(d,J=13.0Hz,1H),7.85(d,J=5.8Hz,1H),7.66-7.59(m,4H),7.49-7.34(m,9H),7.31-7.27(m,2H),5.99(dd,J=4.5,1.7Hz,1H),5.81(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.47(dd,J=17.3,1.4Hz,1H),5.26(dd,J=10.9,1.4Hz,1H),4.56(t,J=0.6Hz,2H),4.28(d,J=6.1Hz,1H),4.24(dd,J=6.1,4.5Hz,1H),3.74-3.63(m,2H),2.77(s,1H),1.10(s,9H)。

[1091] 步骤7:向1-[(2R,3R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2,4-二酮(2.05g,3.32mmol)于无水MeCN(25mL)中的溶液中添加DMAP(2.4g,19.94mmol)和苯基氯硫代甲酸酯(0.7mL,4.99mmol),并且将混合物在室温下搅拌1h。然后快速浓缩混合物以去除溶剂,用DCM(20mL)再次稀释并且用5%柠檬酸水溶液(5mL)和水(5mL)洗涤。然后将有机层用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所获得的粗混合物1-[(2R,3R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-苯氧基碳硫酰基氧基-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2,4-二酮(2.5g,3.3mmol)溶解于无水甲苯(30mL)中。向此溶液中添加n-Bu_3SnH(4.5mL,16.6mmol)和催化量的AIBN(109.1mg,0.66mmol),然后将混合物回流1h。然后将混合物冷却至室温,并且蒸发以去除溶剂。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-80% EtOAc于已烷中)纯化粗残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2,4-二酮(810.2mg,两个步骤41%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.13(d,J=4.7Hz,1H),8.02(d,J=5.8Hz,1H),7.67-7.56(m,4H),7.47-7.30(m,9H),7.27(d,J=2.0Hz,2H),6.20(ddd,J=7.2,3.8,1.7Hz,1H),5.87(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.47(dd,J=17.3,1.6Hz,1H),5.26(dd,J=10.9,1.6Hz,1H),4.60-4.41(m,3H),3.73(s,2H),2.46(dt,J=13.6,7.5Hz,1H),2.20(ddd,J=13.5,7.1,3.8Hz,1H),1.08(s,9H)。

[1092] 步骤8:将2,4,6-三异丙基-苯磺酰氯(1.22g,4.02mmol)和DMAP(491.1mg,

4.02mmol)添加至100mL圆底烧瓶中,随后添加1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2,4-二酮(805mg,1.34mmol)于无水MeCN(25mL)中的溶液。然后添加Et_3N(0.57mL,4.02mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,之后起始材料已经完全消耗掉。将氨溶液(28%重量/体积,25mL,39.69mmol)添加至橙色反应混合物中并且将混合物在室温下搅拌3h。搅拌几分钟后,混合物变成了浑浊的淡黄色。然后蒸发混合物以从先前步骤中去除氨和MeCN。用DCM(3x 30mL)萃取所得残余物。将有机层合并,用硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-5% MeOH于DCM中)纯化粗残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(606.1mg,76.4%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.88(d,J=6.7Hz,1H),7.77(s,1H),7.69-7.56(m,4H),7.53(s,1H),7.46-7.20(m,11H),6.10(ddd,J=6.3,3.6,1.2Hz,1H),5.90(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.39(dd,J=17.3,2.0Hz,1H),5.23(dd,J=10.8,2.0Hz,1H),4.66-4.37(m,3H),3.68(d,J=11.2Hz,1H),3.68(d,J=11.2Hz,1H),2.32(ddd,J=13.3,7.2,4.0Hz,1H),2.23(dt,J=13.3,7.6Hz,1H),0.98(s,9H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-166.76,-166.77,-166.78。

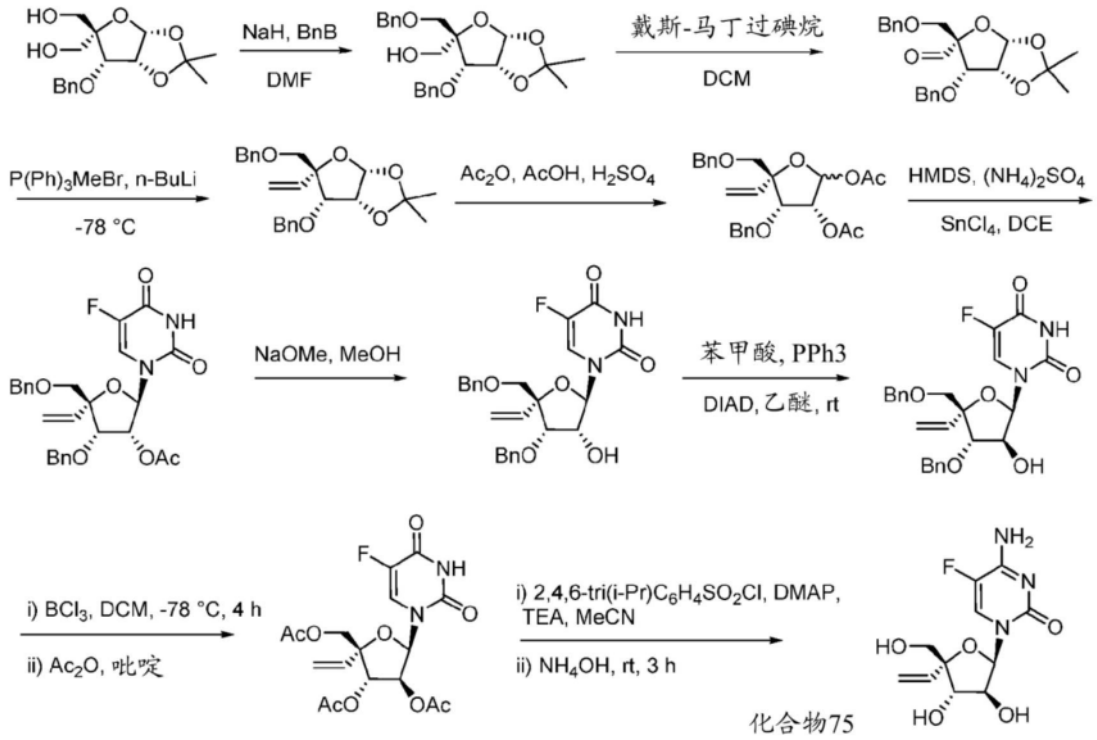
[1093] 步骤9:在室温,氮气下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(600.mg,1mmol)于无水THF(4mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵溶液(1.0M于THF中,1.5mL,1.5mmol)并且将混合物搅拌16h。将混合物真空浓缩并且通过柱色谱法在硅胶上(0-20% MeOH于DCM中)纯化粗残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(326.2mg,90.2%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.28(d,J=7.3Hz,1H),7.70(s,1H),7.47(s,1H),7.39-7.21(m,5H),6.02(dt,J=6.3,3.1Hz,1H),5.93(dd,J=17.3,10.8Hz,1H),5.48(t,J=5.0Hz,1H),5.36(dd,J=17.4,2.1Hz,1H),5.21(dd,J=10.9,2.1Hz,1H),4.53(s,2H),4.37(t,J=7.2Hz,1H),3.61(dd,J=11.9,5.1Hz,1H),3.44(d,J=4.9Hz,1H),2.19(dd,J=7.2,5.5Hz,2H)。

[1094] 步骤10:向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-(羟基-甲基)-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(80mg,0.22mmol)于无水DCM(10mL)的-78℃溶液中添加BBr_3溶液(1.0M于DCM中,0.5mL,0.5000mmol)并且将混合物在-78℃下搅拌6h。在-78℃下用吡啶:甲醇(10mL)的2:1混合物淬灭混合物并且使其搅拌30分钟。使混合物达到室温并且在真空中蒸发以去除溶剂,同时与甲苯(3次)和DCM(3次)彻底共蒸发以去除痕量吡啶。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-30% MeOH于EtOAc中)纯化粗残余物,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]嘧啶-2-酮(化合物74)(12.2mg,20.3%产率)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.31(d,J=7.4Hz,1H),7.67(s,1H),7.44(s,1H),5.96(d,J=6.0Hz,1H),5.88(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.39(s,1H),5.32(dd,J=17.4,2.2Hz,1H),5.24(d,J=4.7Hz,1H),5.18(dd,J=10.9,2.2Hz,1H),4.40(t,J=6.2Hz,1H),3.56(dd,J=11.6,4.5Hz,1H),3.38(d,J=4.5Hz,1H),2.15-1.98(m,2H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-167.85,-167.86,-167.87,-167.88;HPLC:>99%;HRMS:$[2M+Na]^+$的计算值565.1833,实验值565.1830。

[1095] 实施例35-化合物75:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-

乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1096]



[1097] 步骤1:在0℃下向3-O-苄基-4-(羟基甲基-1,2-O-亚异丙基)-α-d-赤式戊呋喃糖(12.7g,41.1mmol)于无水DMF(60mL)中的溶液中添加氢化钠(60%分散液于矿物油中,1.97g,49.3mmol)。将反应在0℃下搅拌15min,然后温热至室温。将混合物在室温下搅拌30min后,逐滴添加苄基溴(5.13mL,43.1mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将反应用冰冷H_2O(100mL)淬灭并用EtOAc(4x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-30% EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈淡黄色固体的((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(10.2g,62%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.36-7.24(m,10H),5.78(d,J=3.9Hz,1H),4.78(d,J=11.8Hz,1H),4.64(dd,J=5.3,3.9Hz,1H),4.56-4.43(m,3H),4.27(d,J=5.3Hz,1H),3.93(d,J=11.9Hz,1H),3.83(d,J=11.9Hz,1H),3.62-3.51(m,2H),2.36(s,1H),1.63(s,3H),1.34(d,J=0.7Hz,3H)。

[1098] 步骤2:向((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(10.2g,25.5mmol)于无水DCM(40mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(12.9g,30.6mmol)并且将混合物在室温下搅拌6h。将反应用饱和$NaHCO_3$溶液(100mL)水溶液淬灭。分离有机层并且用DCM(2x 100mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(250mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-20% EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈无色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(9.49g,93%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.91(s,1H),7.37-7.27(m,8H),7.25-7.21(m,2H),5.84(d,J=3.4Hz,1H),4.71(d,J=12.2Hz,1H),4.62-4.57(m,2H),4.49(q,J=12.0Hz,2H),4.37(d,J=4.5Hz,1H),3.71-3.58(m,2H),1.60(s,3H),1.35(d,J=0.7Hz,3H)。

[1099] 步骤3:在氩气下向甲基三苯基溴化鏻(22.9g,64.3mmol)于无水THF(60mL)的冷却(0℃)混合物中添加正丁基锂(1.6M于己烷中,32.7mL,52.4mmol)。将混合物搅拌5min后,去除冰浴,并且在室温下继续搅拌1h。然后将橙黄色反应混合物冷却至-78℃,并且添加(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(9.49g,23.82mmol)于THF(15mL)中的溶液。继续搅拌30分钟,然后温热至室温。搅拌过夜后,将反应混合物在0℃下用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)淬灭,并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-10% EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈无色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-5-乙烯基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(7.1g,17.9mmol,75%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.21(m,10H),6.20(dd,J=17.6,11.1Hz,1H),5.76(d,J=3.9Hz,1H),5.52(dd,J=17.6,1.9Hz,1H),5.25(dd,J=11.1,1.8Hz,1H),4.77(d,J=12.3Hz,1H),4.62-4.55(m,2H),4.52(d,J=12.1Hz,1H),4.41(d,J=12.1Hz,1H),4.25(d,J=5.0Hz,1H),3.33(d,J=1.5Hz,2H),1.53(s,3H),1.31-1.27(m,3H)。

[1100] 步骤4:向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基-5-乙烯基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(7.1g,17.9mmol)于乙酸(140mL)的冷却溶液中添加乙酸酐(18.2mL,192.9mmol)和硫酸(0.16mL,2.9mmol)。将反应在0-10℃(冷水浴)下搅拌2h。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)中和(pH=7),然后用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(350mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-10%EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈白色固体的二乙酸(3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2,3-二酯(5.9g,75%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.26(m,8H),7.26-7.23(m,2H),6.19(d,J=0.5Hz,1H),5.98(dd,J=17.4,11.0Hz,1H),5.49(dd,J=17.4,1.7Hz,1H),5.28(dd,J=4.8,0.6Hz,1H),5.24(dd,J=11.0,1.7Hz,1H),4.65(d,J=12.0Hz,1H),4.51-4.47(m,3H),4.39(d,J=11.9Hz,1H),3.41(d,J=1.8Hz,2H),2.05(s,3H),1.86(s,3H)。

[1101] 步骤5:在氩气下将5-氟尿嘧啶(3.8g,29.6mmol)和硫酸铵(177mg,1.34mmol)于六甲基二硅氮烷(47.8mL,227.9mmol)中的混合物加热至回流(130℃)历时3h。将混合物冷却至室温并且去除溶剂。在0℃,氩气下向此粗品中添加二乙酸(3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2,3-二酯(5.9g,13.4mmol)于无水DCE(60mL)中的溶液,随后添加氯化锡(IV)(3.1mL,26.9mmol)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应用饱和$NaHCO_3$水溶液(250mL)稀释并用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-40% EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈白色固体的乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-乙烯基四氢呋喃-3-酯(6.1g,89%产率)。LCMS:m/z=511$[M+H]^+$.^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.93(d,J=33.1Hz,1H),8.07(d,J=6.4Hz,1H),7.39-7.26(m,9H),7.25(d,J=1.5Hz,1H),6.16(dd,J=3.7,1.6Hz,1H),5.90(dd,J=17.4,11.0Hz,1H),5.46(dd,J=17.4,1.3Hz,1H),5.32-5.25(m,2H),4.60(d,J=11.7Hz,1H),4.50(d,J=11.4Hz,1H),4.43(d,J=5.7Hz,1H),4.40(d,J=5.5Hz,1H),4.38(d,J=5.8Hz,1H),3.50(d,J=10.6Hz,1H),3.43(d,J=10.6Hz,1H),2.06(s,3H)。

[1102] 步骤6:在氩气下向11g(6.1g,11.9mmol)于无水甲醇(60mL)中的溶液中添加甲醇钠(25%于甲醇中,4.4mL,19.2mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌2.5h。TLC指示反应完成后,用浓酒石酸水溶液(20mL,2g/20mL)中和反应(pH=5),添加水(50mL),并且用DCM(3x 100mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-30%EtOAc于DCM中)纯化粗品,得到呈白色固体的1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮12g(5.3g,95%产率)。LCMS:m/z=469[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.88(d,J=4.8Hz,1H),8.03(d,J=6.4Hz,1H),7.39-7.30(m,8H),7.29-7.26(m,2H),6.03-5.99(m,1H),5.92(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.51(dd,J=17.3,1.3Hz,1H),5.31(dd,J=11.0,1.3Hz,1H),4.67-4.58(m,2H),4.55(d,J=11.3Hz,1H),4.47(d,J=11.3Hz,1H),4.27-4.23(m,2H),3.52(d,J=2.1Hz,2H)。

[1103] 步骤7:在氮气下向三苯基膦(1.1g,4.27mmol)于无水二乙醚(20mL)的冷却溶液中添加偶氮二甲酸二异丙酯(0.84mL,4.27mmol)并且将反应在0℃下搅拌30分钟。在0℃下向此黄色浆液悬浮液中添加1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1g,2.13mmol)和苯甲酸(521mg,4.27mmol)于无水二乙醚(20mL)中的冷却溶液。将混合物温热至室温并搅拌16h。将反应混合物在真空中浓缩后,添加NaOH(316mg)于MeOH(40mL)中的溶液,并且将反应混合物在50℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,并且去除过量溶剂。添加1N HCl溶液(50mL),并用EtOAc(3x 60mL)萃取混合物。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-45%EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(680mg,68%产率)。LCMS:m/z=469[M+H]$^+$。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.84(s,1H),7.93(d,J=7.1Hz,1H),7.40-7.24(m,10H),6.08(dd,J=6.3,1.8Hz,1H),6.04-5.92(m,2H),5.44(dd,J=17.2,1.8Hz,1H),5.28(dd,J=10.8,1.8Hz,1H),4.72(d,J=12.1Hz,1H),4.62(d,J=12.0Hz,1H),4.50(q,J=11.7Hz,2H),4.28(q,J=6.4Hz,1H),4.20(d,J=7.2Hz,1H),3.62(d,J=10.7Hz,1H),3.50(d,J=10.7Hz,1H)。

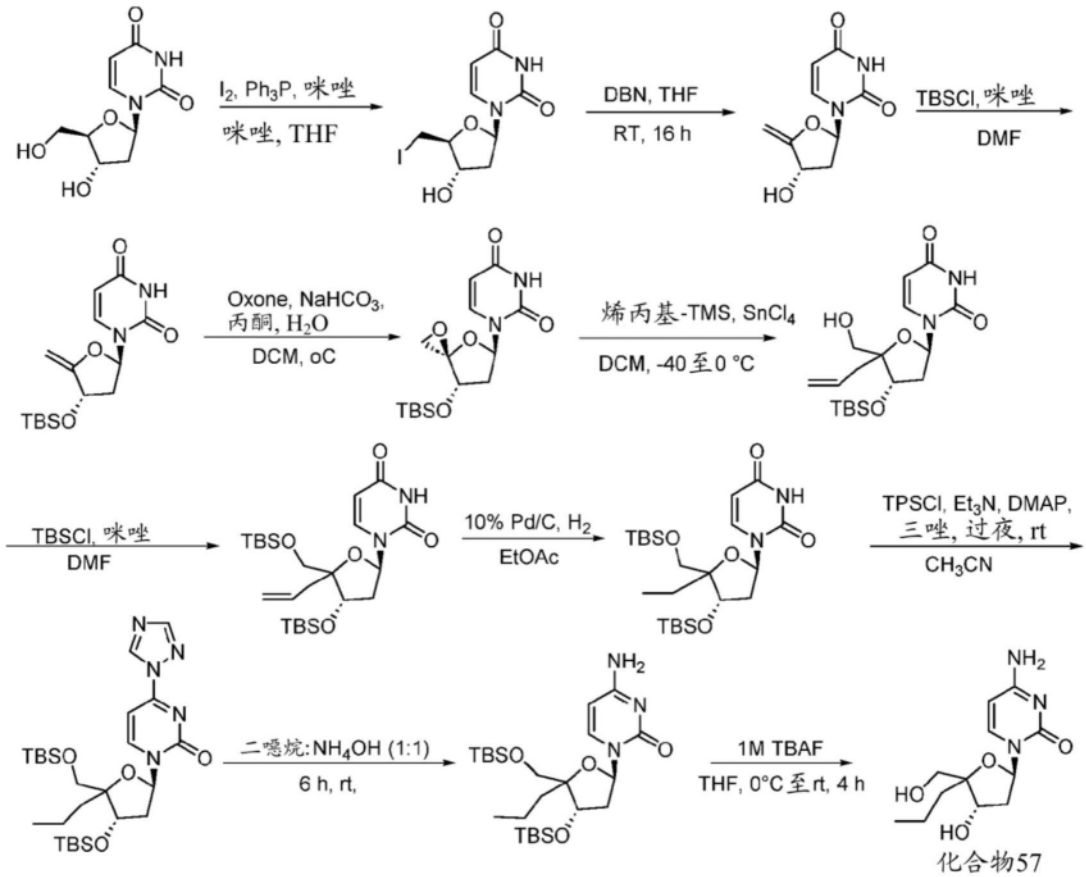
[1104] 步骤8:在-78℃,氩气下向1-((2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(666mg,1.42mmol)于无水DCM(17mL)中的溶液中添加三溴化硼(1.0M于DCM中,7.1mL,7.11mmol)并且将混合物在相同温度下搅拌4h。向溶液中添加吡啶(3mL)和甲醇(4.4mL)的混合物并且将混合物在-78℃下搅拌1h。去除过量溶剂,将残余物与吡啶共蒸发两次,然后溶解于吡啶(20mL)中。将乙酸酐(2.0mL,21.3mmol)添加至淡黄色溶液中,并在室温下搅拌18h。蒸发反应并且将残余物分配于EtOAc(60mL)与H_2O(50mL)之间。分离有机层,并用EtOAc(2x 50mL)萃取水层。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-25%EtOAc于DCM中)纯化粗品,得到呈淡黄色固体的二乙酸(2R,3S,4S,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙烯基四氢呋喃-3,4-二酯(262mg,44%产率)。LCMS:m/z=415[M+H]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),8.02(d,J=7.0Hz,1H),6.24(d,J=6.0Hz,1H),5.89(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.57(d,J=5.9Hz,1H),5.51(dd,J=17.3,1.4Hz,1H),5.40(dd,J=10.8,1.4Hz,1H),5.31(t,J=5.9Hz,1H),4.34

(d,J＝12.0Hz,1H),4.24(d,J＝11.9Hz,1H),2.09(s,3H),2.05(s,3H),1.98(s,3H)。

[1105] 步骤9:在氩气下向二乙酸(2R,3S,4S,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙烯基四氢呋喃-3,4-二酯(260mg,0.63mmol)、2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(570mg,1.88mmol)和4-(二甲氨基)吡啶(230mg,1.88mmol)于无水乙腈(10mL)中的溶液中添加三乙胺(0.26mL,1.88mmol)。反应在室温下搅拌17h。添加氢氧化铵(,28%水溶液,15mL)并且将反应在室温下搅拌3h。去除过量溶剂并且通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-10% MeOH于DCM中)两次纯化粗品。固体与含5%MeOH的DCM共蒸发五次,然后再悬浮于含5%MeOH的DCM中,通过真空过滤收集,用DCM洗涤,并且在高真空下干燥,得到呈乳白色固体的4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(化合物75)(37mg,20%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J＝7.4Hz,1H),7.66(s,1H),7.44(s,1H),6.04(dd,J＝6.1,2.2Hz,1H),5.94(dd,J＝17.4,10.9Hz,1H),5.48(dd,J＝11.9,5.4Hz,2H),5.39-5.30(m,2H),5.18(dd,J＝10.9,2.2Hz,1H),4.11(dd,J＝6.9,5.1Hz,1H),3.99(q,J＝6.2Hz,1H),3.53(dd,J＝11.8,5.6Hz,1H),3.34(dd,J＝11.8,5.1Hz,1H)。HRMS(m/z):$C_{11}H_{14}FN_3O_5$(2M+Na)$^+$的计算值597.1730;实验值597.1732。HPLC纯度＝99%。

[1106] 实施例36-化合物57和60:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1107]



[1108] 步骤1:在室温下向1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10g,43.8mmol)于THF(100ml)中的搅拌溶液中添加咪唑(5.97g,87.64mmol),随后添加磷酸三苯酯(17.24g,65.73mmol)并搅拌15min。在0℃下向此溶液中

以分批方式添加I_2(8.34g,65.73mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌6h后,通过TLC监测反应进展。完成后,浓缩反应物质,用冰水稀释所得残余物并用硫酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物,将其通过用含3%甲醇的DCM洗脱的combi-flash纯化,得到呈白色固体的所需产物(4.2g,28%)。LC-MS(ES,m/z):336.90(M-H)。

[1109] 步骤2:在室温下向1-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6g,17.75mmol)于THF(100ml)中的搅拌溶液中添加DBN(6.61g,53.24mmol),并且将反应混合物在60℃下搅拌6h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩,得到粗产物,将其通过用含3%甲醇的DCM洗脱的combi-flash色谱法纯化,得到呈灰白色固体的所需产物(2.1g,56%)。LC-MS(ES,m/z):210.80($M+H^+$)。

[1110] 步骤3:在室温下向1-((2R,4S)-4-羟基-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.0g,42.818mmol)于DMF(90ml)中的搅拌溶液中添加咪唑(8.74g,128.455mmol)并搅拌15min。向此溶液中添加TBSCl(12.907g,85.637mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌4h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应物质用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物,将其通过用含1%甲醇的DCM洗脱的combi flash色谱法纯化,得到呈灰白色固体的所需产物(5.2g,37%)。LC-MS(ES,m/z):324.90($M+H^+$)。

[1111] 步骤4:在0℃下向1-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.500g,7.705mmol)于DCM(40ml)中的搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(9.709g,115.58mmol)和丙酮(17.901g,308.214mmol)并搅拌15min。在0℃下向此溶液中逐滴添加含Oxone(16.579g,53.937mmol)的水(75ml),并且反应混合物在0℃下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应物质用冷DCM稀释并且用冷硫代硫酸钠溶液、冰水和冷盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈浅黄色固体的粗产物(2.7g),其未经纯化即原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):340.95($M+H^+$)。

[1112] 步骤5:向1-((3S,5R,7S)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1,4-二氧杂螺[2.4]庚-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.5g,7.343mmol)于DCM(40ml)中的搅拌溶液中添加烯丙基三甲基硅烷(3.356g,29.373mmol)并搅拌15min。在-40℃下向此溶液中以逐滴方式添加SnCl4(7.652g,29.373mmol),并且反应混合物在0℃下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物用NaHCO3溶液淬灭,用DCM萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈浅黄色固体的粗产物,将其通过用含1.2%甲醇的DCM洗脱的combi flash色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(0.85g,30%)。LC-MS(ES,m/z):380.85(M-H)。

[1113] 步骤6:在室温下向1-((2R,4S,5R)-5-烯丙基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.840g,2.196mmol)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(0.448g,6.588mmol)并搅拌15min。向此溶液中添加TBDMS-Cl(0.662g,4.392mmol)并在室温下搅拌4h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物用冰水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈泡沫型固体的粗产物,将其通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的combi-flash色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(0.820g,75%)。LC-MS(ES,m/z):

495.10(M-H)。

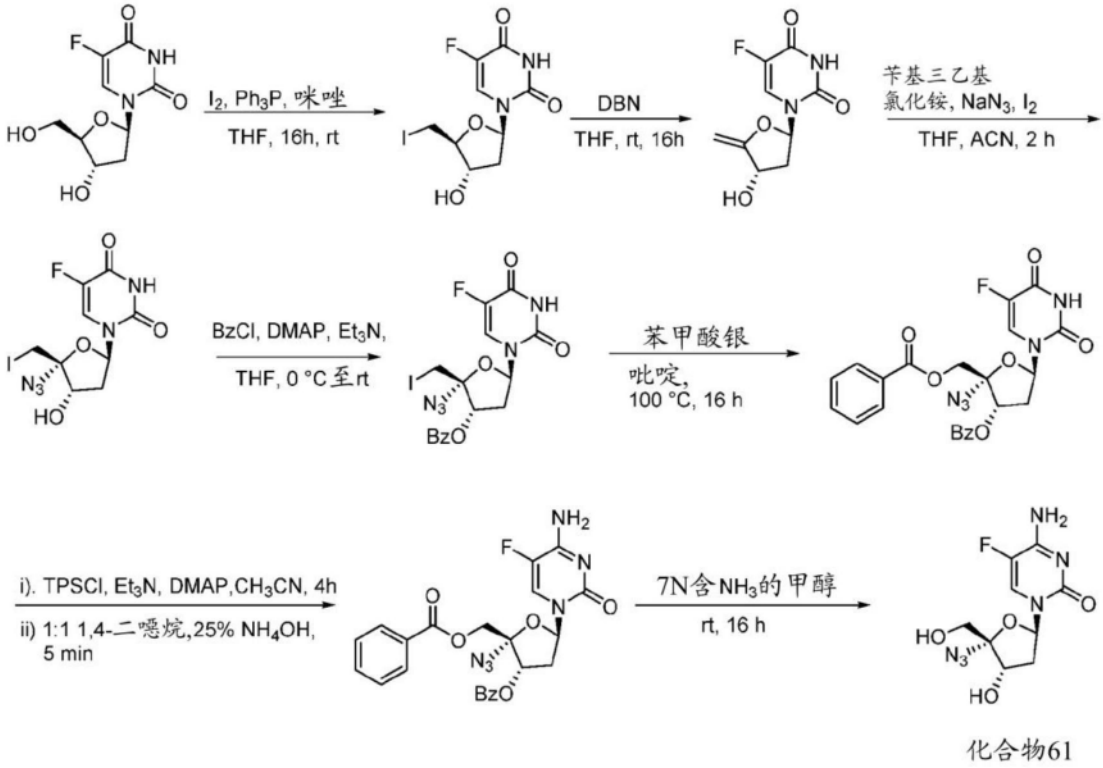
[1114] 步骤7:在室温下向1-((2R,4S,5R)-5-烯丙基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.4g,0.805mmol)于乙酸乙酯(20mL)中的搅拌溶液中添加10% Pd/C(40mg,10%wt/wt)。反应混合物在室温,氢气气球压力下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物经硅藻土过滤,滤液浓缩得到粗产物,将其通过用含30% EtOAc的已烷洗脱的Combi-flash色谱法纯化,得到呈白色固体的所需产物(0.310g,73%)。LC-MS(ES,m/z):540.20(M+41,MeCN加合物)。

[1115] 步骤8:在室温下向1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.380g,0.762mmol)于CH_3CN(7ml)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.308g,3.047mmol)和DMAP(0.186g,1.524mmol)并搅拌15min。在0℃下向此溶液中以分批方式添加TPSCl(0.461g,1.524mmol)并在室温下搅拌2h。随后在0℃下添加1,2,4-三唑(0.263g,3.809mmol)并且在室温下继续搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,用冰水和乙酸乙酯稀释反应混合物。分离有机层,并且用2x20 mL EtOAc洗涤水层。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物,将其通过用含30% EtOAc的已烷洗脱的Combiflash色谱法纯化,得到呈无色胶状液体的所需产物(0.310g,73%)。LC-MS(ES,m/z):550.15($M+H^+$)。

[1116] 步骤9:向1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.300g,0.545mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中添加氨溶液(2mL)并在室温下搅拌15min,然后加热至30℃历时4h。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩,得到呈浅黄色液体的粗产物,将其通过用含4% MeOH的DCM洗脱的Combiflash色谱法纯化,得到呈无色粘稠液体的所需产物(0.190g)。LC-MS(ES,m/z):498.20($M+H^+$)。

[1117] 步骤10:在0℃下向4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.170g,0.341mmol)于THF(3mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(2.05ml,2.049mmol)。反应混合物在0℃至室温下搅拌4h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应物质在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗品:柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ;流动相:A:含0.02% NH_4OH的水,B:ACN,流速:18.0ml/min,梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/20,得到29mg化合物57,其进一步在以下条件下进行手性制备型纯化:柱:Chiralpak IH,250mmX21mm,5μm;流动相:含正己烷(A)和氨的IPA:MeOH,1:1(B);流速:15ml;等度:75(A):25(B);稀释剂:EtOH:DCM,3:1.2ml;注射量-0.5ml;运行时间-15min;仪器制造商和型号:Agilent-1260Infinity。这得到4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-丙基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(10mg,11%呈白色固体)(化合物60)。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$=269.85,^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.84(d,J=7.4Hz,1H),7.16-6.99(m,2H),6.10-6.05(m,1H),5.69(d,J=7.4Hz,1H),5.04(d,J=4.9Hz,1H),4.97-4.93(m,1H),4.25-4.19(m,1H),3.47-3.36(m,2H),2.19-2.12(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.58-1.45(m,2H),1.41-1.28(m,2H),0.87(t,J=7.2Hz,3H)。

[1118] 实施例37-化合物61:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1119] 

化合物61

[1120] 步骤1:向5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(14g,56.87mmol)和咪唑(7.74g,113.73mmol)于无水THF(160mL)中的溶液中添加三苯基膦(22.37g,85.30mmol),将反应混合物搅拌15min,此后在0℃下分批添加碘(21.64g,85.30mmol)。在室温下搅拌反应混合物16h后,通过TLC监测反应进展。过滤反应混合物,用THF(50mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗化合物。将粗材料溶解于DCM(500mL)中,用水(200mL)洗涤并且用DCM(200mL)萃取水层。将合并的有机物用水(300mL)、盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗化合物。通过用含10% MeOH的DCM洗脱的Combi-flash柱色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9g,44.46%)。(ES,m/z):356.75($M+H^+$)。

[1121] 步骤2:在室温下向5-氟-1-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8g,22.47mmol)于THF(80mL)中的溶液中添加DBN(11.10mL,89.86mmol)。反应混合物在60℃下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗化合物。通过用含4% MeOH的DCM洗脱的Combi-flash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(3.6g,70.31%)。(ES,m/z):226.90(M-1)。

[1122] 步骤3:将叠氮化钠(538.47mg,8.28mmol)添加至苄基三乙基氯化铵(1.89g,8.28mmol)于MeCN(12mL)的溶液中,并且将混合物在室温下搅拌2h。在室温下使所得悬浮液通过带有注射器过滤器的注射器,进入5-氟-1-((2R,4S)-4-羟基-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(630mg,2.76mmol)于THF(10mL)的悬浮液中。向此混合物中添加含碘(701.01mg,2.76mmol)的THF(5mL)并且将混合物再搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进

展。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗化合物。通过用含4% MeOH的DCM洗脱的Combi-flash色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的1-((2R,4S,5S)-5-叠氮基-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(600mg,55.04%)。(ES,m/z):395.75(M-H)。

[1123] 步骤4:在0℃下向1-((2R,4S,5S)-5-叠氮基-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(600mg,1.51mmol)、DMAP(18.45mg,0.15mmol)和Et_3N(0.420mL,3.0219mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加苯甲酰氯(0.210mL,1.8131mmol)。反应混合物在室温下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗化合物。通过用含4% MeOH的DCM洗脱的Combi-flash色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的苯甲酸(2S,3S,5R)-2-叠氮基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(碘甲基)四氢呋喃-3-酯(360mg,47.61%)。(ES,m/z):499.85(M-H)。

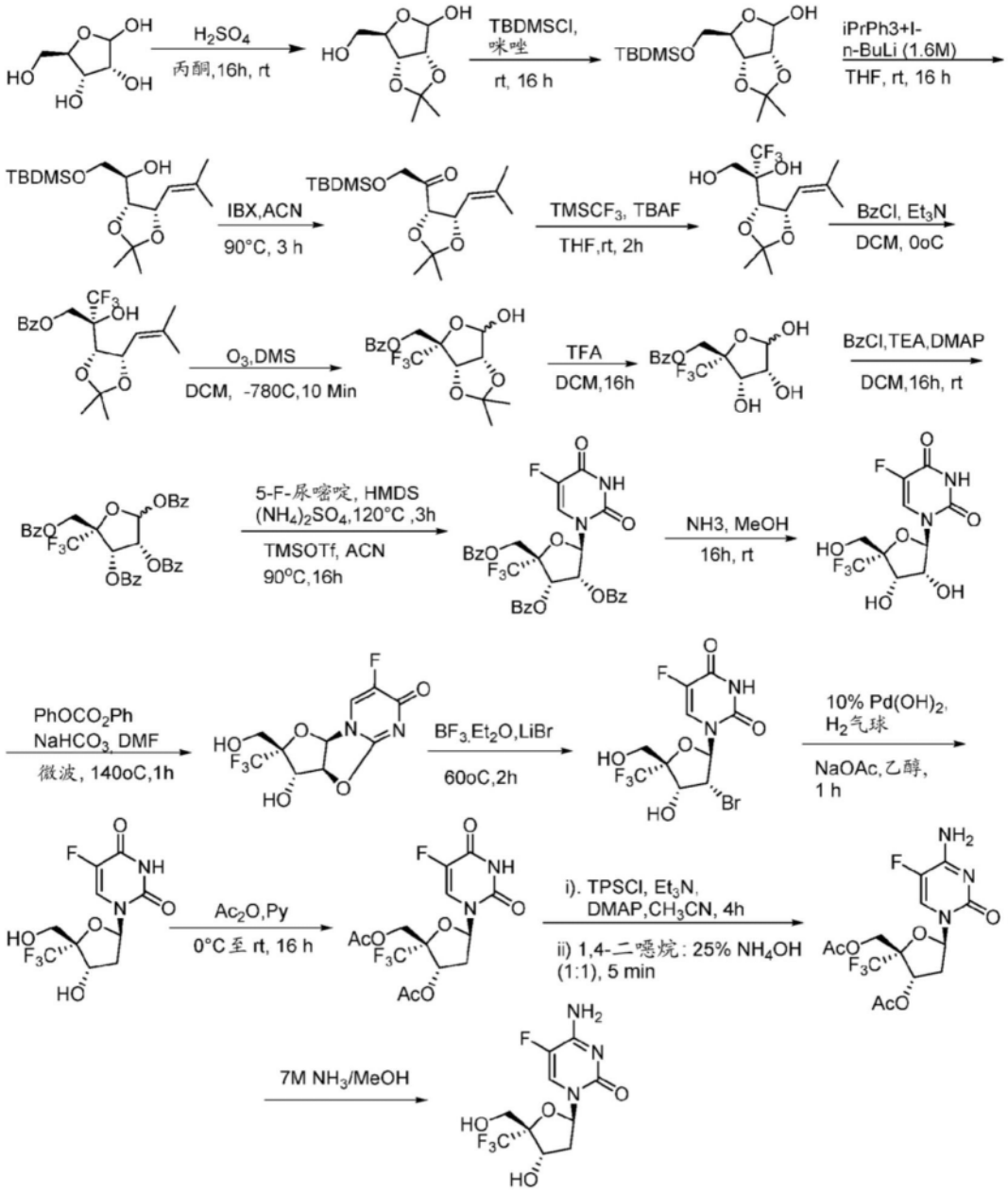
[1124] 步骤5:将苯甲酸(2S,3S,5R)-2-叠氮基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(碘甲基)四氢呋喃-3-酯(300mg,0.60mmol)和苯甲酸银(1.37g,5.99mmol)于吡啶(3mL)中的混合物在100℃下加热16h。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗化合物。通过用含6% MeOH的DCM洗脱的Combi-flash色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的苯甲酸(2R,3S,5R)-2-叠氮基-2-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-酯(260mg,87.83%)。(ES,m/z):493.95(M-H)。

[1125] 步骤6:在至0℃向苯甲酸(2R,3S,5R)-2-叠氮基-2-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-酯(0.02g,0.04mmol)于MeCN(1.0ml)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.022ml,0.160mmol)、DMAP(0.009g,0.08mmol)和TPSCl(0.024g,0.080mmol),并且反应混合物在室温下搅拌4h后,向其中添加NH_4OH:1,4-二噁烷(0.01ml)并在室温下搅拌15min。通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩并且在真空下干燥。通过用含5% MeoH的DCM洗脱的制备型TLC纯化粗材料,得到呈白色固体的苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-叠氮基-2-((苯甲酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(0.018g,91.0%)。(ES,m/z):494.8($M+H^+$)。

[1126] 步骤7:将苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-叠氮基-2-((苯甲酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯,7(0.046g;0.093mmol)于7N甲醇氨(2.0ml)中的溶液在室温下搅拌16h,然后通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩并且在真空下干燥。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:流动相:A:含0.02% NH_4OH的水;B:MeCN;柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ;流速:15ml/min;梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/25,得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(8.5mg,32%)。(ES,m/z):($M+H^+$)=286.90;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.99(d,J=7.2Hz,1H),7.87-7.81(m,1H),7.63-7.57(m,1H),6.30-6.25(m,1H),5.73(d,J=5.6Hz,1H),5.64(t,J=5.7Hz,1H),4.45-4.39(m,1H),3.68-3.56(m,2H),2.28-2.22(m,2H)。

[1127] 实施例38-化合物66:4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1128]



[1129] 步骤1:向D-核糖(50g,333.1mmol)于丙酮(500mL)中的搅拌悬浮液中添加C.H_2SO_4(1.8mL,33.31mmol),并且反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将固体$NaHCO_3$添加至反应混合物中并搅拌1h。将获得的固体通过硅藻土床过滤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过用含80%乙酸乙酯的己烷洗脱的柱(60-120硅胶)色谱法纯化粗材料,获得呈无色油状物的(3aR,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-醇(52g,82.0%)。

[1130] 步骤2:向(3aR,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-醇(62g,325.9mmol)于DCM(500mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(33.2g,488.8mmol)并且将其冷却至0℃,然后逐滴添加TBDMSCl(49.1g,325.9mmol)于DCM(100mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。将反应混合物分配于DCM与碳酸氢钠水溶液之间。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过用含10-15%乙酸乙酯的己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,得到呈无色油状

物的(3aR,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-醇(62g,62.4%)。

[1131] 步骤3:在0℃下向异丙基三苯基碘化鏻(2.8g,6.570mmol)于THF(15mL)中的搅拌悬浮液中逐滴添加n-BuLi(1.6M于正己烷中)(4.1mL,6.57mmol)并且在室温下将反应混合物搅拌1h。然后在0℃下向以上反应混合物中逐滴添加(3aR,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-醇(1g;3.285mmol)于THF(5mL)中的溶液。反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$淬灭,并且所得固体通过硅藻土床过滤。将滤液用二乙醚稀释并且用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用含10%乙酸乙酯的己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,得到呈无色油状物的所需产物(0.46g,42.3%)并且回收0.25g(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙-1-醇。

[1132] 步骤4:在室温下向(R)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙-1-醇(12g,36.30mmol)于MeCN(100mL)中的搅拌溶液中添加IBX(15.2g,54.46mmol),然后将反应混合物回流3h并通过TLC监测反应进展。通过硅藻土床过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤液(filtarate)。通过用含10%乙酸乙酯的己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,得到呈无色油状物的2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙-1-酮(9g,75.4%)。

[1133] 步骤5:在0℃下向2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)乙-1-酮(6.3g,19.17mmol)和$TMSCF_3$(3.4mL,23.01mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(23mL,23.01mmol),并且反应混合物在0℃下搅拌30min然后在室温下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,浓缩反应混合物并且将所得残余物分配于DCM和碳酸氢钠水溶液中。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过用含30-40% EA的己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,得到呈黄色油状物的(R)-2-((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇(4g,73.4%)。

[1134] 步骤6:在0℃下向(R)-2-((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-3,3,3-三氟丙烷-1,2-二醇(0.18g,0.633mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.097mL,0.696mmol)、DMAP(10mg)和苯甲酰氯(0.074mL,0.633mmol),并且反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。将反应混合物分配于DCM与碳酸氢钠水溶液之间。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在减压下浓缩。通过用含30-40%乙酸乙酯的己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,获得呈黄色油状物的苯甲酸(R)-2-((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-3,3,3-三氟基-2-羟丙酯(0.18g,73.2%)。

[1135] 步骤7:将苯甲酸(R)-2-((4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)-3,3,3-三氟基-2-羟丙酯(4g,10.30mmol)于DCM(200mL)中的搅拌溶液冷却至-78℃并且向其中鼓泡O_3气体,直至混合物变成蓝色。向以上反应混合物中鼓泡氧气并且用过量的DMS(4.0mL)淬灭臭氧化物,并且反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监

测反应进展。完成后,浓缩反应混合物并且通过用含30-40%乙酸乙酯的己烷洗脱的conbiflash柱色谱法纯化粗材料,得到呈无色液体的苯甲酸((3aS,4R,6aR)-6-羟基-2,2-二甲基-4-(三氟甲基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲酯(3.6g,96.4%)。(ES,m/z):380.0(M+18)。

[1136] 步骤8:在0℃下将苯甲酸((3aS,4R,6aR)-6-羟基-2,2-二甲基-4-(三氟甲基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲酯(3.6g,9.94mmol)溶解于TFA(18mL)和水(2mL)中,并且反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。完成后,浓缩反应混合物,将所得残余物与甲苯共蒸馏两次,并且未经纯化原样用于下一步骤中(3.2g,99.9%)。(ES,m/z):320.7(M-H)。

[1137] 步骤9:在0℃下向苯甲酸((2R,3S,4R)-3,4,5-三羟基-2-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯(3.2g,9.93mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(6.9mL,49.65mmol)、DMAP(6g,49.65mmol)和苯甲酰氯(5.8ml,49.65mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物分配于DCM与碳酸氢钠水溶液之间。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩,得到粗材料。通过用含30-40%乙酸乙酯的己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗产物,获得所需产物(4g,66.4%)。(ES,m/z):652(M+18)。

[1138] 步骤10:在120℃下将5-氟基尿嘧啶(1.3g,10.40mmol)和硫酸铵(60mg)于HMDS(17.5mL,84.15mmol)中的悬浮液加热2h,当反应混合物变成澄清溶液时,将其浓缩并且将残余物溶解于MeCN(40ml)中,并且在室温下将所得溶液添加至三苯甲酸(3R,4S,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2,3,4-三酯,10(3.0g;4.728mmol)于MeCN(10mL)的溶液中。在室温下将TMSOTf(6.1mL,33.09mmol)添加至以上反应混合物中,并且反应混合物在90℃下加热16h后,通过TLC监测反应进展。完成后,用饱和$NaHCO_3$淬灭反应混合物并用EtOAc(3x 15mL)萃取所得混合物。将合并的有机物用冷水洗涤一次,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗材料,将其通过用含30%乙酸乙酯的正己烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化,得到呈白色固体的二苯甲酸((2R,3S,4R,5R)-2-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3,4-二酯(1.4g,46.0%),并且回收1g三苯甲酸(3R,4S,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2,3,4-三酯。(ES,m/z):642.7($M+H^+$)。

[1139] 步骤11:在室温下将二苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-2-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3,4-二酯(1.4g,2.18mmol)于7N甲醇氨(20mL)中的溶液搅拌16h并通过TLC监测反应进展。将反应混合物浓缩并且在真空下干燥。通过用含8% MeOH的DCM洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,获得呈无色粘稠固体的1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.6g,83.4%)。(ES,m/z):M+1=330.8。

[1140] 步骤12:在室温下向1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.3g,0.91mmol)于DMF(2.0mL)中的搅拌溶液中添加碳酸二苯酯(0.2g,0.99mmol)和$NaHCO_3$(0.019g,0.227mmol)。在140℃,MW中将反应混合物搅拌1h并通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩并且在真空下干燥,得到呈白色固体的所需产物(0.45g)。将粗材料原样用于下一步骤中。(ES,m/z):M+1=

312.8。

[1141] 步骤13:在室温下向(2R,3S,3aS,9aR)-7-氟-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3,3a,9a-四氢-6H-呋喃并[2',3':4,5]噁唑并[3,2-a]嘧啶-6-酮(0.35g,1.12mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中添加LiBr(0.12g,1.46mmol)和$BF_3.Et_2O$(0.15ml,1.233mmol),并且反应混合物在60℃下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。浓缩反应混合物,得到粗材料,将其通过用含8% MeOH的DCM洗脱的Combiflash柱色谱法纯化,获得呈白色固体的1-((2R,3R,4R,5R)-3-溴基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.35g,79.4%)。(ES,m/z):M+1=394.7。

[1142] 步骤14:将1-((2R,3R,4R,5R)-3-溴基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.18g;0.458mmol)于乙醇(10.0mL)中的搅拌溶液用氩气脱气5min,并且向其中添加$Pd(OH)_2$(0.04g),随后添加NaOAc(0.056g;0.687mmol)。反应混合物在室温,H_2气体氛围下搅拌2h后,通过TLC监测反应进展。完成后,通过硅藻土床过滤反应物质,并且在减压下浓缩滤液,得到粗产物。通过用含8% MeOH的DCM洗脱的Combiflash柱色谱法纯化粗材料,获得呈无色粘稠材料的5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.12g,83.4%)。(ES,m/z):M+1=314.7。

[1143] 步骤15:在室温下向5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.12g,0.382mmol)于吡啶(5.0mL)中的搅拌溶液中添加乙酸酐(0.1mL,1.146mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,通过TLC监测反应进展。完成后,在减压下浓缩反应混合物并且将所得残余物分配于EtOAc与碳酸氢钠水溶液之间。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将其通过用含20%乙酸乙酯的已烷洗脱的Combiflash柱色谱法纯化,获得呈白色固体的乙酸((2R,3S,5R)-3-乙酰氧基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢-嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯(0.12g,78.8%)。(ES,m/z):M+1=398.8。

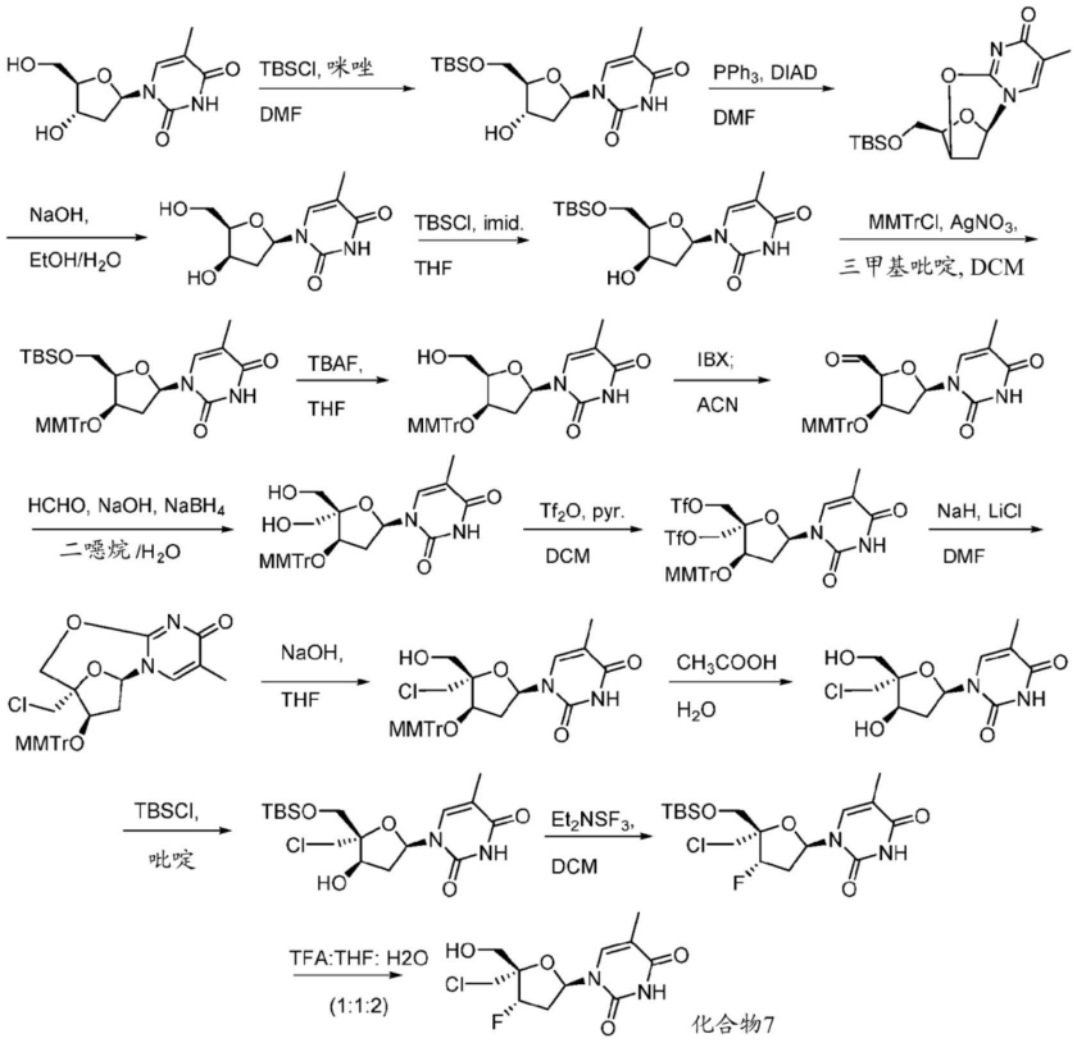
[1144] 步骤16:在0℃下向乙酸((2R,3S,5R)-3-乙酰氧基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯(0.035g,0.087mmol)于MeCN(1.0mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.048mL,0.348mmol)、DMAP(0.021g,0.174mmol)和TPSCl(0.053g,0.175mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌4h。然后将NH_4OH:1,4-二噁烷(0.2ml)添加至RM并在室温下搅拌15min。通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩并且在真空下干燥。通过用100%EtOAc洗脱的制备型TLC纯化粗材料,得到呈黄色固体的乙酸((2R,3S,5R)-3-乙酰氧基-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯(0.025g,72.3%)。(ES,m/z):M+1=397.45。

[1145] 步骤17:在室温下将乙酸((2R,3S,5R)-3-乙酰氧基-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)甲酯(0.125g,0.314mmol)于7N甲醇氨(2.0mL)中的溶液搅拌16h并且通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩并在真空下干燥。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗化合物:流动相:A=含0.02%NH_4OH的水;B=MeCN;柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ;流速:18ml/min;梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/30,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(20mg,20%)。(ES,m/z):M+1=313.95;^{1}HNMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(d,J＝7.0Hz,1H),7.90-7.82(m,1H),7.65-7.58(m,1H),6.35-6.29(m,1H),5.80-5.73(m,1H),5.65-5.57(m,1H),4.73-4.66(m,1H),3.76-3.64(m,2H),2.39-2.18(m,2H)。

[1146] 实施例39-化合物7:1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1147]



[1148] 步骤1:在氮气氛围下向胸苷(14.2g,58.6mmol)于DMF(150mL)中的溶液中添加咪唑(11.9g,175.8mmol)。然后在0℃下添加叔丁基二甲基氯硅烷(9.7g,64.4mmol)。在室温,氮气氛围下搅拌2h后,通过LCMS可检测到所需产物。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用饱和盐溶液(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,43.4mmol,74.17%)。LC-MS(ES,m/z):357[M+H]$^+$。

[1149] 步骤2:在氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.5g,43.4mmol)于N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液中添加PPh_3(34.2g,130.4mmol)。然后在水冰下添加偶氮二甲酸二异丙酯(26.3g,130.4mmol)。在室温,氮气氛围下搅拌1.5h后,通过LCMS可检测到所需产物。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用饱和盐溶液(3x 100mL)洗

涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(1R,10R)-10-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-甲基-8,11-二氧杂-2,6-二氮杂三环[7.2.1.0^{2,7}]十二碳-3,6-二烯-5-酮(14.5g,42.8mmol,98.53%)。LC-MS(ES,m/z):339[M+H]$^+$。

[1150] 步骤3:在氮气氛围下向(1R,10R)-10-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-甲基-8,11-二氧杂-2,6-二氮杂三环[7.2.1.0{2,7}]十二碳-3,6-二烯-5-酮(14.5g,42.8mmol)于乙醇(140mL)和水(14mL)中的溶液中添加氢氧化钠(3.4g,85.6mmol)。在45℃,氮气氛围下搅拌2h后,LCMS可检测到所需产物。在减压下浓缩所得混合物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:(柱,硅胶;流动相,含MeCN的水,在15min内10%至20%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(7.6g,31.3mmol,73.24%)。LC-MS(ES,m/z):243[M+H]$^+$。

[1151] 步骤4:在水冰,氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.5g,26.8mmol)于二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液中添加咪唑(5.48g,80.5mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(4.4g,29.5mmol)。在室温,氮气氛围下搅拌过夜后,通过LCMS可检测到所需产物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化所得混合物:(柱,硅胶;流动相,含MeCN的水,在15min内10%至80%梯度;检测器,UV 254nm),得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.5g,23.8mmol,88.86%)。LC-MS(ES,m/z):357[M+H]$^+$。

[1152] 步骤5:在氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.5g,23.8mmol)于二氯甲烷(80mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(11.5g,95.3mmol)和硝酸银(16.2g,95.3mmol)。然后在水冰下添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(36.8g,119.2mmol)。在室温,氮气氛围下搅拌过夜后,通过LCMS可检测到所需产物。将所得混合物用二氯甲烷(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用饱和盐溶液(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(14g,22.2mmol,93.37%)。LC-MS(ES,m/z):629[M+H]$^+$。

[1153] 步骤6:在氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(14g,22.2mmol)于四氢呋喃(140mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(44.5mL,44.526mmol,1M于THF中)。在室温,氮气氛围下搅拌过夜后,可通过LCMS检测到所需产物。将所得混合物浓缩并且通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(11g,21.3mmol,96.02%)。LC-MS(ES,m/z):515[M+H]$^+$。

[1154] 步骤7:在60℃下将1-[(2R,4R,5R)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(11g,21.3mmol)和IBX(23.9g,85.5mmol)于乙腈(acetotronile)(20mL)中的混合物搅拌0.5h。过滤所得混合物;用乙腈

(3x 100mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的(2S,3R,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(10g,19.5mmol,91.27%)。LC-MS(ES,m/z):513 $[M+H]^+$。

[1155] 步骤8:向(2S,3R,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(10g,19.5mmol)和HCHO(4.8g,126.9mmoL)于二噁烷(100mL)的混合物中添加含NaOH 1.5g,39.1mmol)的H_2O(20mL),将混合物在室温下搅拌15小时,然后添加$NaBH_4$(3.3g,87.7mmol)并且在0℃下搅拌20min。将所得混合物在真空下浓缩。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用饱和盐溶液(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(10/)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R)-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.6g,9.5mmol,52.71%)。LC-MS(ES,m/z):545$[M+H]^+$。

[1156] 步骤9:在-30℃下向1-[(2R,4R)-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.2g,9.5mmol)和吡啶(3.7g,47.9mmo)于DCM(50mL)的混合物中添加Tf_2O(5.41g,19.1mmol)并在室温下搅拌1.5h。用水(10mL)淬灭混合物并且用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。通过用PE/EA(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(4g,4.9mmol,51.60%)。LC-MS(ES,m/z):809$[M+H]^+$。

[1157] 步骤10:向三氟甲烷磺酸[(3R,5R)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(3.5g,4.3mmol)和NaH(0.10g,4.3mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加LiCl(1.1g,25.9mmoL),在室温下搅拌2h。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用饱和盐溶液(3x 100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的(1R,10R,11R)-10-(氯甲基)-11-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-4-甲基-8,13-二氧杂-2,6-二氮杂三环[8.2.1.0{2,7}]十三碳-3,6-二烯-5-酮(1.2g,2.2mmol,50.87%)。LC-MS(ES,m/z):545/547$[M+H]^+$。

[1158] 步骤11:向(1R,10R,11R)-10-(氯甲基)-11-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-4-甲基-8,13-二氧杂-2,6-二氮杂三环[8.2.1.0{2,7}]十三碳-3,6-二烯-5-酮(1.2g,2.2mmol)于THF的混合物中添加含NaOH(0.18g,4.4mmol)的水(2mL),将混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(750mg,1.3mmol,60.50%)。LC-MS(ES,m/z):563/565$[M+H]^+$。

[1159] 步骤12:将1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(750mg,1.3mmol)和CH_3COOH(8mL)于H_2O(2mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲

基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(350mg,1.2mmol,90.39%)。LC-MS(ES,m/z):291/293[M+H]$^+$。

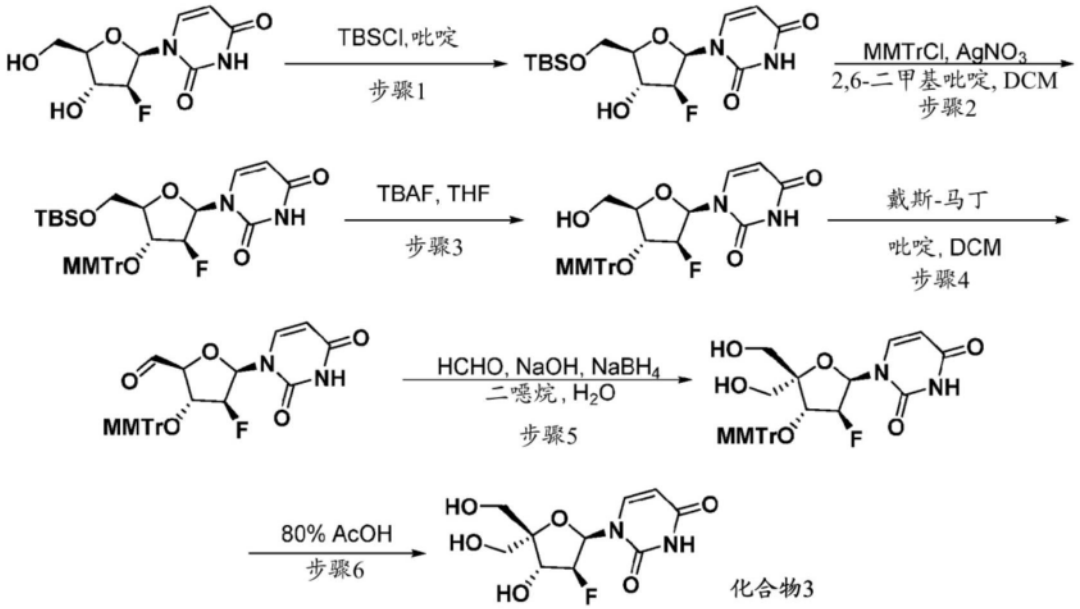
[1160] 步骤13:在室温下将1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(280mg,0.9mmol)和TBSCl(159.6mg,1.1mmol,1.1)于吡啶(5mL)中的混合物搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(310mg,0.7mmol,79.48%)。LC-MS(ES,m/z):405/407[M+H]$^+$。

[1161] 步骤14:在0℃下向1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(310mg,0.7mmol)于DCM(5mL)的溶液中逐滴添加DAST(3.1mL,3.1mmol,1M于DCM中),在室温下搅拌10min。通过制备型TLC用$CHCl_2$/MeOH(10/1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(35mg,0.075,11.24%)。LC-MS(ES,m/z):407/409[M+H]$^+$。

[1162] 步骤15:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(30mg,0.07mmol)和TFA(0.7mL)于THF(2.1mL)和H_2O(0.7mL)中的混合物搅拌过夜。通过制备型TLC用CH_2Cl_2/MeOH(10/1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.9mg,0.035mmol,50.32%)。LC-MS(ES,m/z):293/295[M+H]$^+$.99.6%纯度。LCMS的条件:(柱:Luna Omega,50*3mm,3μm;流动相A:水/0.09%FA,流动相B:乙腈/0.1%FA;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.89min内20% B至50% B,在0.10min内50% B至100% B,在0.70min内100% B至100% B,在0.05min内100% B至5% B;波长:254nm;RT1(min):0.842)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 7.66(d,J=1.6Hz,1H),6.31(dd,J=8.4,6.5Hz,1H),5.43-5.25(m,1H),3.82-3.63(m,4H),2.56-2.55(m,1H),2.49(d,J=6.3Hz,1H),1.81(d,J=1.3Hz,3H)。

[1163] 实施例40-化合物3:1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1164]



[1165] 步骤1:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(4g,16.3mmol)于吡啶(25mL)中的搅拌混合物中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(2.7g,17.9mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.34g,14.8mmol,91.18%)。LC-MS:(ES,m/z):361($M+H^+$)。

[1166] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.3g,14.8mmol)、硝酸银(5.1g,29.6mmol)和2,6-二甲基吡啶(4.8g,44.4mmol)于二氯甲烷(20mL)中的搅拌混合物中分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(5g,16.3mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。过滤所得混合物;用二氯甲烷洗涤滤饼。用盐酸水溶液(1M)和盐水稀释滤液。过滤所得混合物;用二氯甲烷洗涤滤饼。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.84g,13.9mmol,94.30%)。LC-MS:(ES,m/z):633($M+H^+$)。

[1167] 步骤3:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.84g,14.0mmol)于四氢呋喃(60mL)中的搅拌混合物中逐滴添加四丁基氟化铵于四氢呋喃中的溶液(16.8mL,1.0M)。将混合物在室温下搅拌15小时。在减压下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.3g,12.2mmol,86.94%)。LC-MS:(ES,m/z):519($M+H^+$)。

[1168] 步骤4:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.3g,12.2mmol)于二氯甲烷(100mL)中的搅拌混合物中添加吡啶(3.4g,43.0mmol)和戴斯-马丁(6.7g,15.8mmol)。将

混合物在室温下搅拌15小时。通过在室温下添加4％硫代硫酸钠水溶液和4％碳酸钠水溶液淬灭反应。过滤所得混合物;用二氯甲烷洗涤滤饼。将所得混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的(2S,3R,4S,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(5.72g,11.1mmol,91.20％)。LC-MS:(ES,m/z):517($M+H^+$)。

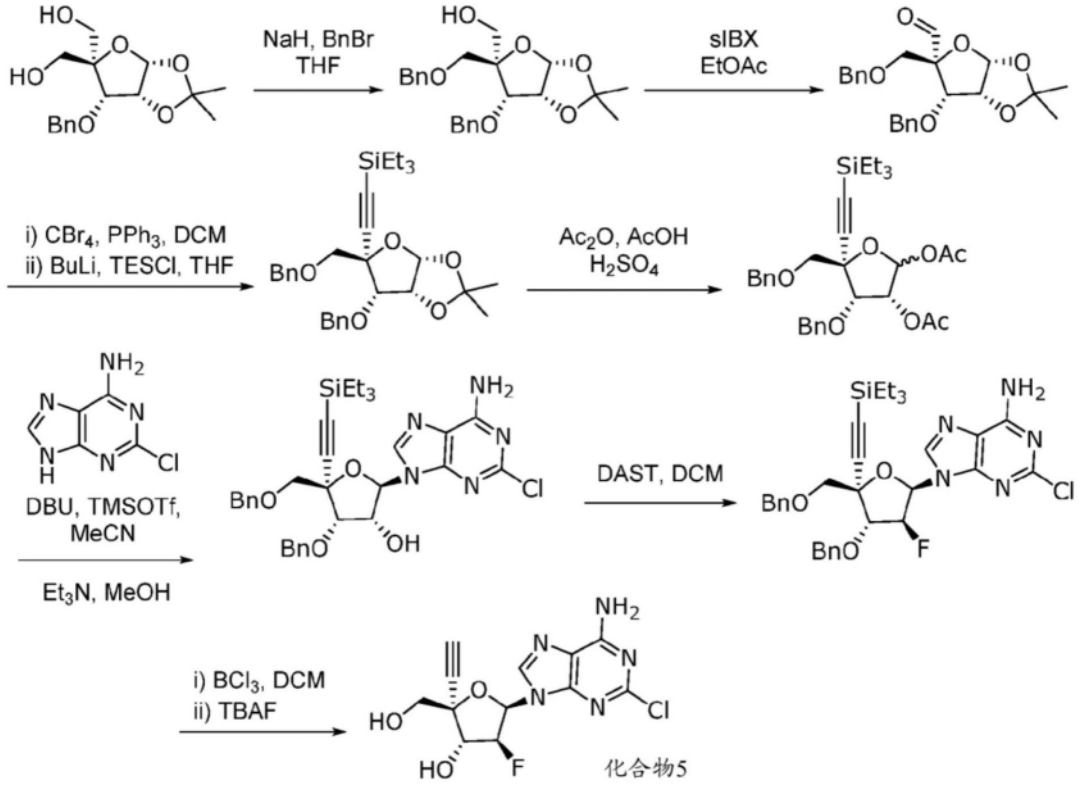
[1169] 步骤5:在室温,氮气氛围下向(2S,3R,4S,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(5.7g,11.1mmol)于二噁烷(50mL)和水(5mL)中的搅拌混合物中添加甲醛(998mg,33.3mmol)和氢氧化钠(1.3g,33.3mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。使混合物冷却至0℃并且添加硼氢化钠(1.7g,44.4mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。在室温下用饱和氯化铵溶液淬灭反应。将所得混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/甲醇(20/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.35g,4.3mmol,38.78％)。LC-MS:(ES,m/z):549($M+H^+$)。

[1170] 步骤6:在室温下将1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(170mg,0.3mmol)于水(1mL)和乙酸(4mL)中的溶液搅拌16小时。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(10:1)纯化残余物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep C18 OBD柱,30*100mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在2min内2％ B至2％ B,在9min内2％ B至7％ B,7％ B;波长:254/220nm;RT1(min):3.65)。收集含有产物的级分,在旋转蒸发器上在减压下部分蒸发并且冷冻干燥过夜,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(10.8mg,0.04mmol,12.40％)。LC-MS:(ES,m/z):277($M+H^+$)。98.3％纯度($M+H^+$)。

[1171] LCMS的条件:(柱:Ascentis Express C18,50*3.0mm;2.7μm;流动相A:水/0.05％TFA,流动相B:ACN/0.05％TFA;流速:1.2000mL/min;梯度:在0.80min内2％ B至100％ B,在0.65min内100％B至100％ B,在0.05min内100％ B至2％ B;波长:254nm;RT1(min):0.579)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.51(s,1H),7.89(d,J＝8.1Hz,1H),6.32(t,J＝6.6Hz,1H),5.93(s,1H),5.66(d,J＝8.1Hz,1H),5.31(dt,J＝57.0,6.0Hz,2H),4.98(s,1H),4.38(dd,J＝27.9,5.9Hz,1H),3.58(d,J＝11.4Hz,1H),3.45(q,J＝12.0Hz,2H),3.29(d,J＝11.4Hz,1H)。

[1172] 实施例41化合物5:(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[1173]



化合物5

[1174] 步骤1:在0℃,氩气下经15min向氢化钠(3.22g于矿物油中60%分散液,80.6mmol)于四氢呋喃(230mL)中的搅拌悬浮液中分批添加((3aR,6S,6aR)-6-(苄氧基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5,5-二基)二甲醇(25g,80.6mmol)。将所得白色悬浮液在0℃下搅拌15min,然后经10min添加苄基溴(9.58mL,80.6mmol)于四氢呋喃(20mL)中的溶液。将所得白色悬浮液在20℃下搅拌18h。通过添加氯化铵饱和溶液(250mL)淬灭反应混合物。将所得混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释并且分离各层。用乙酸乙酯(300mL)萃取水层,将合并的有机物经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的粗产物。通过干快速色谱法在二氧化硅上纯化并且用庚烷-乙酸乙酯(9:1)至(4:1)至(2:1)至(1:1)洗脱,然后旋转蒸发,得到两批混合级分。通过正相二氧化硅色谱法(Isolera,120g SiliaSep筒,含2-60%乙酸乙酯的庚烷,12个柱体积)再纯化混合级分,得到((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(19.2g,59%)黄色油状物。^{1}HNMR($CDCl_3$,400MHz):7.36-7.22(m,10H),5.78(d,1H),4.77(d,1H),4.64(dd,1H),4.56-4.46(m,3H),4.27(d,1H),3.92(dd,1H),3.82(dd,1H),3.59(d,1H),3.53(d,1H),1.62(s,3H),1.34(s,3H),1H未观察到。UPLC-MS(碱性,2-95%,1.2min,BEH C18):99.7%,Rt=0.96min,$[M+Na]^+$423.2。

[1175] 步骤2:在60℃,氩气下将((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲醇(10.3g,25.7mmol)和2-碘酰基苯甲酸(24.0g的45重量%混合物,用苯甲酸和间苯二甲酸稳定,38.6mmol)于乙酸乙酯(100mL)中的搅拌悬浮液加热24h。将所得悬浮液冷却至室温。通过硅藻土垫过滤悬浮液,用乙酸乙酯(3x 100mL)冲洗滤饼。将滤液用碳酸氢钠(2x 100mL饱和水溶液)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗产物。将材料与第二批(22.1mmol)合并,并且通过二氧化硅色谱法(Isolera,120g SiliaSep筒,含2-30%乙酸乙酯的庚烷,13个柱

体积)纯化,得到含有IBX杂质的黄色油状物。将材料溶解于乙酸乙酯(100mL)中并且用碳酸氢钠(2x 100mL饱和水溶液)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈浅黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(12.4g,65%)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):9.90(s,1H),7.37-7.20(m,10H),5.83(d,1H),4.70(d,1H),4.61-4.56(m,2H),4.48(q,2H),4.36(d,1H),3.67(d,1H),3.60(d,1H),1.59(s,3H),1.34(s,3H)。UPLC-MS(碱性,2-95%,1.2min,BEH C18):87.2%,Rt=1.03min。未观察到质量离子。

[1176] 步骤3(i):在0℃下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(2.00g,5.02mmol,1eq)于二氯甲烷(42mL)中的搅拌溶液中添加四溴化碳(3.32g,10.0mmol,2eq),随后添加三苯基膦(5.27g,20.1mmol,4eq)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。添加三乙胺(4.5mL,30.1mmol,6eq)并且将混合物添加至庚烷(210mL)中。过滤沉淀物并且在减压下蒸发溶剂。通过通过二氧化硅塞用庚烷:乙酸乙酯(2:1,300mL)纯化材料并且在减压下浓缩,得到呈黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(2,2-二溴基乙烯基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(2.41g,87%)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):7.37-7.22(m,10H),7.11(s,1H),5.75(d,1H),4.71(d,1H),4.61(s,1H),4.57(s,1H),4.52(t,1H),4.42(d,1H),4.20(d,1H),3.82(d,1H),3.40(d,1H),1.58(s,3H),1.29(s,3H)。UPLC-MS(长碱性,50-95%,BEH C18):89.7%,Rt=0.96min。未观察到质量离子。

[1177] 步骤3(ii):在-78℃,氩气下下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(2,2-二溴基乙烯基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(1.80g,3.25mmol,1eq)于四氢呋喃(36mL)中的搅拌溶液中缓慢添加正丁基锂(1.6M于庚烷中)(5.07mL,8.11mmol,2.5eq)并且将混合物在-78℃下搅拌30min。添加氯三乙基硅烷(0.65mL,3.90mmol,1.2eq)并且将混合物温热至室温并搅拌15min。将混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×70mL)萃取。将有机层合并,经硫酸镁干燥,过滤,在减压下浓缩并且与获自500mg(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(2,2-二溴基乙烯基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯的第二批粗产物合并,得到呈黄色油状物的(((3aR,5R,6烷S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙炔基)三乙基硅(2.10g,99%)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):7.41-7.35(m,2H),7.34-7.20(m,8H),5.70(d,1H),4.74(d,1H),4.67-4.61(m,2H),4.56(d,1H),4.47(d,1H),4.22(d,1H),3.70(d,1H),3.57(d,1H),1.72(s,3H),1.33(s,3H),0.97(t,9H),0.59(q,6H)。UPLC-MS(短碱性,50-95%,BEH C18):Rt=1.24min。

[1178] 步骤4:在室温下向(((3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)乙炔基)三乙基硅烷(2.10g,4.13mmol)于乙酸酐(5.3mL)和乙酸(21.2mL)中的搅拌溶液中添加硫酸(26.6μL)。将所得溶液在室温下搅拌4h,然后倒入乙酸乙酯(100mL)、庚烷(100mL)和水(200mL)中。分离有机层,并且用水(2x 150mL)、碳酸氢钠(2x 150mL饱和水溶液)和盐水(150mL)洗涤有机物,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物(2.05g)。存在起始材料。使粗材料经受相同条件并且搅拌过夜。将混合物倒入乙酸乙酯(100mL)、庚烷(100mL)和水(200mL)中。分离有机层,并且用水(2x 150mL)、碳酸氢钠(2x 150mL饱和水溶液)和盐水(150mL)洗涤有机物,经硫酸镁干燥,过滤

并且浓缩,得到呈浅黄色油状物的二乙酸(3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)四氢呋喃-2,3-二酯(1.78g),其未经进一步纯化即用于下一步骤中。

[1179] 步骤5:在室温下向2-氯基-9H-嘌呤-6-胺(1.05g,6.20mmol,1.5eq)于乙腈(15mL)中的搅拌悬浮液中依次添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(1.23mL,8.26mmol,2eq)和三氟甲烷磺酸三甲基甲硅烷基酯(4.5mL,24.8mmol,6eq)并且将混合物在60℃下搅拌20min。经5min向所得黄色溶液中添加二乙酸(3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)四氢呋喃-2,3-二酯(1.78g,4.13mmol,1eq)于乙腈(15mL)中的溶液。在60℃下搅拌30min后,将混合物倒入冰水(100mL)中并用EtOAc(3×100mL)萃取。将萃取物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗产物,然后将其溶解于甲醇(41mL)中。在室温下向溶液中添加三乙胺(10.4mL)并且将混合物在60℃下搅拌18h。将混合物在真空中浓缩并用乙酸乙酯(100mL)稀释。将溶液用水(50mL×3)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥并在减压下浓缩。通过正相二氧化硅色谱法(Isolera,40gSiliaSep筒,含2-80%乙酸乙酯的庚烷,15个柱体积)纯化残余物,得到呈灰白色固体的(2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)四氢呋喃-3-醇(996mg,三个步骤39%)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):8.02(s,1H),7.42-7.24(m,10H),6.13(d,1H),5.94(brs,1H),4.96(d,1H),4.72-4.65(m,2H),4.55(q,2H),4.43(d,1H),3.83(d,1H),3.71(d,1H),3.24(brs,1H),0.98(t,9H),0.61(q,6H)。UPLC-MS(长碱性,50-95%,BEH C8):94.5%,RT=0.97min,$[M+H]^+$620.3。

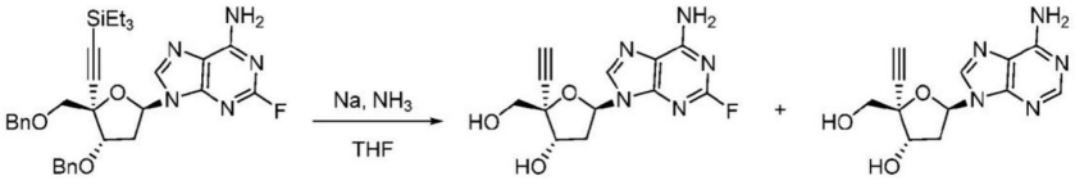
[1180] 步骤6:在氩气下将(2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-2-氯基-嘌呤-9-基)-4-苄氧基-5-(苄氧基甲基)-5-(2-三乙基甲硅烷基乙炔基)四氢呋喃-3-醇(500mg,806μmol)和吡啶(383mg,4.83mmol,391μL)于二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至-78℃并且添加DAST(520mg,3.23mmol,426μL)。经3小时将反应温热至室温,然后在室温下搅拌16小时。将反应冷却至0℃并且用饱和$NaHCO_3$(30ml)淬灭。经由相分离器收集DCM层,并且用DCM(2×10ml)进一步萃取水层。将DCM层浓缩成棕色胶状物。通过正相色谱法(Biotage Isolera,25g Silicycle筒;洗脱液含0-80%乙酸乙酯的庚烷)纯化材料,得到呈白色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-苄氧基-5-(苄氧基甲基)-3-氟-5-(2-三乙基甲硅烷基乙炔基)四氢呋喃-2-基]-2-氯基-嘌呤-6-胺(238mg,383μmol,47%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.26(s,1H),7.44-7.31(m,10H),6.63(dd,1H),5.45(dt,1H),4.74(dd,2H),4.65-4.57(m,3H),3.83(dd,1H),3.73(d,1H),1.02(t,9H),0.66(q,6H),2H未观察到。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-196.9--197.1(m,1F)。UPLC-MS:(BEH C18长碱性50-95%)Rt=2.68min(100%),MS(ESIpos):m/z=$[M+H]^+$622.2。

[1181] 步骤7(i):在氩气下将9-[(2R,3S,4R,5R)-4-苄氧基-5-(苄氧基甲基)-3-氟-5-(2-三乙基甲硅烷基乙炔基)四氢呋喃-2-基]-2-氯基-嘌呤-6-胺(287mg,461μmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液冷却至-78℃并且缓慢添加三氯化硼(1M,4.61mL)。将反应在-78℃下搅拌3.5小时,然后在-30℃下搅拌30分钟。将反应冷却至-78℃并且用甲醇(6ml)和三乙胺(3ml)的冷却混合物淬灭,然后使其温热。将混合物浓缩成浆液,并且通过反相色谱法(Biotage Isolera,60g Biotage C18筒;梯度含25-85%(乙腈+0.1% NH_4OH)的(水+0.1% NH_4OH),9CV)纯化。将产物级分合并并冷冻干燥,得到(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-

嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-2-(2-三乙基甲硅烷基乙炔基)四氢呋喃-3-醇(152mg,308μmol,67%产率,89.7%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=8.86(s,1H),6.60(dd,1H),5.46-5.30(m,1H),4.87(d,1H),4.04(d,1H),3.95(d,1H),1.04(t,9H),0.69(q,6H),4H未观察到。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$):δ[ppm]=-200.2.nUPLC-MS:(BEH C18短碱性2-95%)Rt=0.95min(89.7%),MS(ESIpos):m/z=$[M+H]^+$442.1。

[1182] 步骤7(ii):在室温下向(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-2-(2-三乙基甲硅烷基乙炔基)四氢呋喃-3-醇(150mg,339μmol)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加TBAF(177mg,509μmol,197μL,75%纯度)。将反应搅拌2小时,通过反相色谱法(Biotage Isolera,60g Biotage C18筒;梯度含2-40%(乙腈+0.1%NH_4OH)的(水+0.1% NH_4OH),8CV)纯化并且将产物级分冷冻干燥,得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(98mg,299μmol,88%产率,100%纯度)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=8.25(d,1H),7.90(s,2H),6.40(dd,1H),6.29(d,1H),5.50(t,1H),5.39(dt,1H),4.65(dt,1H),3.72-3.61(m,3H)。^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d6):δ[ppm]=-199.2(ddd,1F)。UPLC-MS:(CSH C18长酸性2-50%)Rt=1.15min(100%),MS(ESIpos):m/z=$[M+H]^+$328.0。

[1183] 实施例42-化合物27:(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[1184] 

化合物27

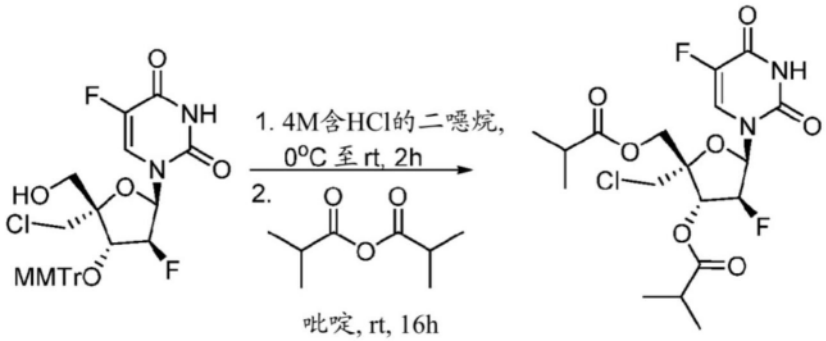
[1185] 步骤1:在-78℃下向9-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-((三乙基甲硅烷基)乙炔基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-胺(340mg,578μmol)(合成显示于实施例41中)于四氢呋喃(2mL)中的溶液中添加氨(15ml),随后分批添加钠(66.5mg,2.89mmol)。将反应搅拌10分钟,在0℃下用氯化铵(155mg,5eq)淬灭。将混合物在室温下搅拌过夜,然后在甲醇中成浆,过滤并浓缩。通过反相色谱法(Biotage Isolera,30g Biotage C18筒;梯度含0-20%(乙腈+0.1%NH_4OH)的(水+0.1% NH_4OH),10CV)纯化残余物并且将产物级分冷冻干燥,得到呈白色固体的2种产物:

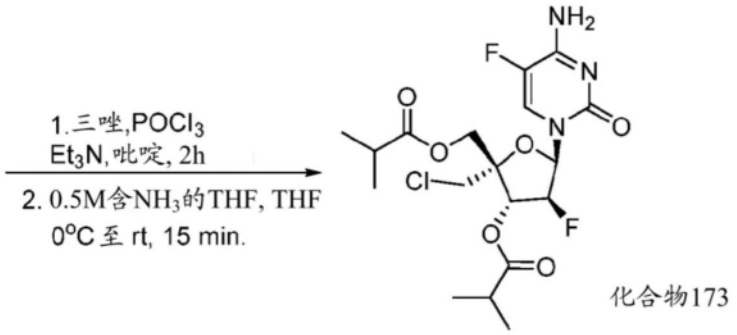
[1186] (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(30mg,102μmol,18%产率,85.3%纯度)。UPLC-MS:(BEH C18短碱性2-20%)Rt=0.69min(85.3%),MS(ESIneg):m/z=$[M-H]^-$.292.0。^{1}H NMR(400MHz,MeOD-d3):δ8.25(s,1H),6.33(dd,1H),4.71(t,1H),3.86-3.73(m,3H),2.76(ddd,1H),2.59(td,1H)。

[1187] (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(52mg,189μmol,94.7%纯度)。UPLC-MS:(BEH C18长碱性2-95%)Rt=0.94min(94.7%),MS(ESIpos):m/z=$[M+H]^+$276.2。^{1}HNMR(400MHz,MeOD-d3):δ8.33(s,1H),8.19(s,1H),6.46(dd,1H),4.73(t,1H),3.83(dd,2H),2.83(ddd,1H),2.63-2.57(m,1H),1.89(s,1H)。

[1188] 实施例43-化合物173:异丁酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯的合成

[1189]





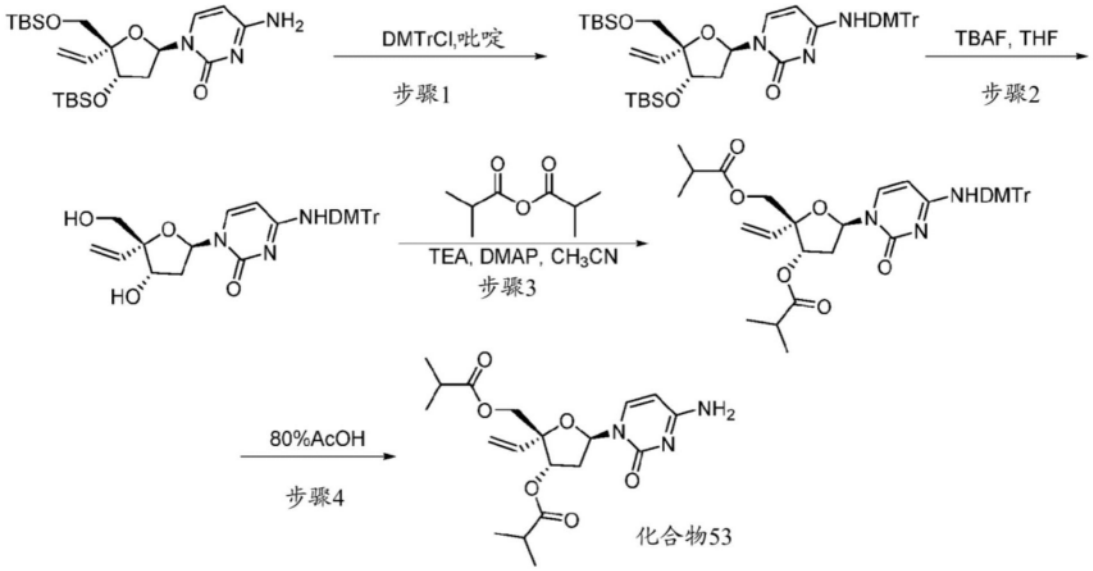
[1190] 步骤1:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(20g,34.19mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加含4M HCl的1,4-二噁烷(150mL)并且在0℃下搅拌2h至室温。通过TLC监测反应进展。完成后,将反应混合物浓缩并且与甲苯共蒸馏。将所得残余物溶解于吡啶(100mL)中,随后在室温下添加异丁酸酐(12.4mL,75.21mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,浓缩反应混合物得到粗产物,将其通过用含20% EtOAc的己烷洗脱的Combiflash纯化,得到呈浅黄色固体的异丁酸(2R,3R,4S,5R)-2-(氯甲基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(3.9g,25.19%)。LC-MS(ES,m/z):451.00(M-1)。

[1191] 步骤2:在0℃下向1,2,4-三唑(4.9g,71.55mmol,9Eq.)于吡啶(15mL)中的搅拌溶液中添加$POCl_3$(1.18mL,15.90mmol,2Eq.)。然后添加Et_3N(10mL,71.55mmol,9Eq.),并且将混合物在0℃下搅拌30min。在0℃下向此混合物中添加含异丁酸(2R,3R,4S,5R)-2-(氯甲基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(3.6g,7.95mmol,1Eq.)的吡啶(15mL)并在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩至干并且与甲苯共蒸馏。将所得残余物溶解于DCM(30mL)中,用盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥并且浓缩至干。将所得材料溶解于THF(10mL)中,添加含0.5M NH_3的THF(30mL),并且将混合物在0℃至室温下搅拌15min。通过TLC监测反应进展。完成后,用冰水和乙酸乙酯(各50mL)稀释反应混合物。将有机层分离,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过用含0.9% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物。使用MTBE使所得材料再结晶,得到呈白色固体的所需产物(1.7g,47.35%)。LC-MS(ES,m/z):449.95(M-1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.98(br s,1H),7.79-7.71(m,2H),6.34(br dd,J=3.2,17.1Hz,1H),5.66(dd,J=2.2,19.4Hz,1H),5.48-5.29(m,1H),4.48-4.35(m,2H),4.00(d,J=12.0Hz,1H),3.85(d,J=11.9Hz,1H),2.73-2.55(m,2H),1.18-1.09(m,12H)。

[1192] 实施例44-化合物53:2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-

乙烯基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯的合成

[1193]



[1194] 步骤1:在室温,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(1g,2.1mmol)和DMTr-Cl(0.9g,3.1mmol)于吡啶(10mL)中的溶液搅拌12hr。将所得混合物在真空下浓缩。将残余物溶解于EtOAc中。将所得溶液用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,这得到呈黄色固体的4-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]氨基}-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(2g,1.7mmol,86.02%)。LC-MS(ES,m/z):784$(M+H)^+$。

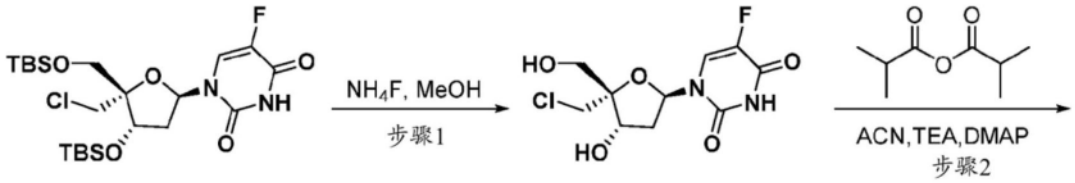
[1195] 步骤2:在室温,氮气氛围下将4-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]氨基}-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(1.9g,1.7mmol)和TBAF(0.5g,2.03mmol)于THF中的溶液搅拌2h。在减压下浓缩所得混合物。将残余物溶解于水中。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,这得到呈灰白色固体的4-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]氨基}-1-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(1g,1.8mmol,90.2%)。LC-MS(ES,m/z):556$(M+H)^+$。

[1196] 步骤3:在0℃下向4-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]氨基}-1-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(1g,1.8mmol)、TEA(0.4g,3.6mmol)和DMAP(21.9mg,0.2mmol)于CH_3CN的搅拌溶液中逐滴添加异丁酸酐(1.1g,7.2mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌4h。将所得混合物在真空下浓缩。将混合物用乙酸乙酯稀释并且用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(15:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基]氨基}-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙烯基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(900mg,1.26mmol.66.8%)。LC-MS(ES,m/z):696$(M+H)^+$。

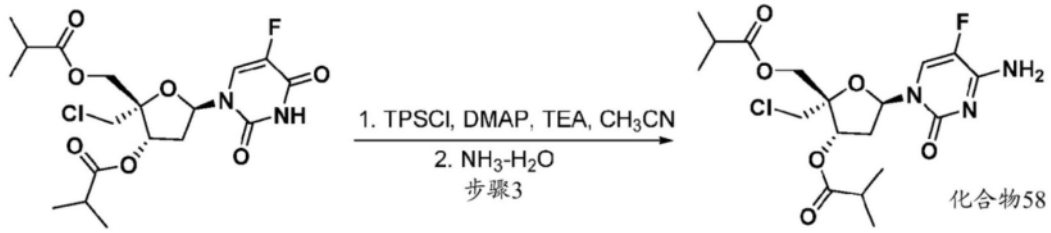
[1197] 步骤4:在室温,氮气氛围下将2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-{[双(4-甲氧基苯

基)(苯基)甲基]氨基}-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙烯基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(100mg,0.14mmol)于AcOH(4mL)和H_2O(1mL)中的溶液搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。在以下条件下纯化粗产物:(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内34% B至44% B;波长:254/220nm)。收集含有产物的级分并且冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙烯基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(45mg,0.11mmol,76.9%)。LC-MS(ES,m/z):394$(M+H)^+$。LCMS条件:(HALO C18,30*3.0mm,2.7μm;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.5000mL/min;梯度:在1.90min内5% B至70% B,在2.05min内70% B至100% B,在2.60min内100% B至100% B,在2.70min内100% B至5% B;波长:254/220nm)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,J=6.9Hz,1H),7.22(d,J=13.0Hz,2H),6.19(t,J=6.4Hz,1H),5.77(q,J=10.3,9.6Hz,2H),5.49-5.30(d,J=10.8Hz,3H),4.17(d,J=3.5Hz,2H),2.57(dt,J=14.3,7.1Hz,2H),2.39(q,J=6.8Hz,1H),2.33-2.23(m,1H),1.45-1.05(m,12H)。

[1198] 实施例45-化合物58:异丁酸((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯)的合成



[1199]



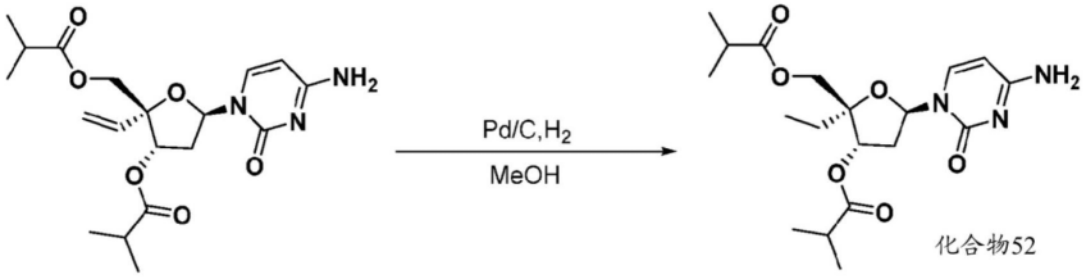
[1200] 步骤1:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(600mg,1.15mmol)于MeOH(15mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(637.1mg,17.2mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并且通过过滤去除固体。用MeOH洗涤滤饼并且在真空下浓缩滤液。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,含MeCN的水(0.1% TFA),在10min内5%至30%梯度;检测器,UV 254nm。这得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(300mg,88.8%)。LC-MS(ES,m/z):295$(M+H)^+$。

[1201] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(300mg,1.0mmol)、TEA(206.0mg,2.0mmol)和DMAP(248.8mg,2.0mmol)于MeCN的搅拌溶液中逐滴添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰酯(402.7mg,2.5mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,然后通过添加水来淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用石油醚/EtOAc(5:

1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-2-(氯甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(400mg,90.4%)。LC-MS(ES,m/z):435(M+H)$^+$。

[1202] 步骤3:在室温,氮气氛围下向2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-2-(氯甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(400mg,0.9mmol)、TEA(279.2mg,2.8mmol)和DMAP(224.76mg,1.840mmol)于CH_3CN(10mL)中的搅拌溶液中分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(557.2mg,1.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30min。随后逐滴添加氨(1mL)。将所得混合物在室温下再搅拌4小时并且通过添加水来淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内28% B至50% B,50% B;波长:220nm;RT1(min):7.62min。收集含有产物的级分并且冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(102mg,25.6%)。LC-MS(ES,m/z):434(M+H)$^+$.^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(s,1H),7.87(d,J=7.2Hz,1H),7.67(brs,1H),6.24(t,J=6.8Hz,1H),5.51-5.48(m,1H),4.32(dd,J=16.0,11.6Hz,2H),3.92-3.89(m,1H),3.81-3.79(m,1H),2.69-2.58(m,3H),2.40-2.36(m,1H),1.18-1.12(m,12H)。

[1203] 实施例46-化合物52:2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯的合成

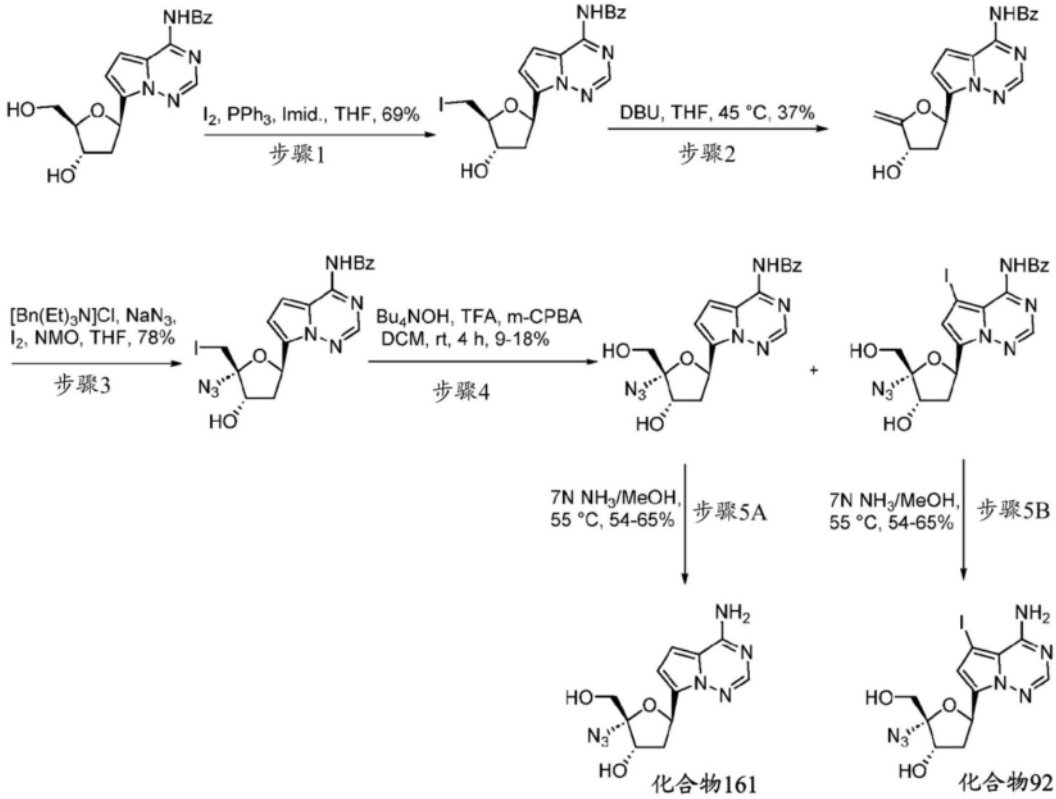
[1204] 

[1205] 在室温,氢气氛围下将2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙烯基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(200mg,0.5mmol)和Pd/C(20mg,10%碳载钯)于MeOH(5mL)中的溶液搅拌12h。过滤所得混合物;用MeOH洗涤滤饼并且在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内34% B至44% B;波长:254/220nm)。收集含有产物的级分并且冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙基-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(88.9mg,42.81%)。LC-MS(ES,m/z):396.2(M+H)$^+$。LCMS条件:(HALO C18,30*3.0mm,2.7μm;流动相A:水+0.05%TFA,流动相B:乙腈+0.05%TFA;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.90min内20% B至70% B,在2.00min内70% B至100%B,在2.60min内100% B至100% B,在2.70min内100% B至5% B;波长:254/220nm)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=7.4Hz,1H),7.20(d,J=11.9Hz,2H),6.12(t,J=6.8Hz,1H),5.74(d,J=7.4Hz,1H),5.36(dd,J=6.5,3.4Hz,1H),4.12(d,J=2.8Hz,2H),2.69-2.52(m,2H),2.48-2.24(m,2H),1.69(p,J=7.4Hz,1H),1.55(dq,J=

14.6,7.2Hz,1H),1.11(td,J=7.3,2.7Hz,12H),0.88(t,J=7.4Hz,3H)。

[1206] 实施例47-化合物161和化合物92:(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-叠氮基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇和(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-叠氮基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[1207]



[1208] 步骤1:将N-[7-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基]苯甲酰胺(4.23g,11.9mmol)、咪唑(975mg,14.3mmol)和三苯基膦(3.75g,14.3mmol)于无水THF(50mL)中的混合物在冰浴中冷却并且经10min逐滴添加碘(3.63g,14.3mmol)于无水THF(10mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌10min,然后温热至室温并搅拌18h。将反应混合物用DCM(300mL)稀释并且用0.5M含$Na_2S_2O_3$的饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)洗涤。将水层用DCM洗涤并且将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-100% EtOAc于己烷中)纯化粗油状物,得到呈黄色固体的N-(7-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(3.84g,69%产率)。LCMS(m/z):465.8$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=77.1Hz,3H),7.63(d,J=7.5Hz,1H),7.54(t,J=7.5Hz,2H),7.14(s,1H),6.96(s,1H),5.67(s,1H),5.38(d,J=4.0Hz,1H),4.24(s,1H),3.89(td,J=6.0,2.1Hz,1H),3.40(dd,J=10.3,6.3Hz,1H),3.34(s,1H),2.36(td,J=11.8,10.1,5.5Hz,1H),2.21(dd,J=12.8,5.7Hz,1H)。

[1209] 步骤2:向N-(7-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(3.96g,8.53mmol)于无水THF(25mL)中的溶液中添加2,3,4,6,7,8,9,10-八氢嘧啶并[1,2-a]吖呯(3.13mL,22.69mmol),并且将反应在室温下搅拌16h,然后加热至45℃并且搅拌6h。将反应混合物在真空中浓缩,并且通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-5% MeOH于DCM中)纯化粗品两次,得到呈淡黄色固体的N-(7-((2R,4S)-4-羟基-5-亚

甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(1.06g,37%产率)。LCMS(m/z):337[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),8.19(d,J=99.5Hz,3H),7.64(t,J=7.3Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,2H),7.13(s,1H),6.94(s,1H),5.95(s,1H),5.49(d,J=4.7Hz,1H),4.72-4.62(m,1H),4.17(s,1H),4.06(s,1H),2.48-2.40(m,1H),2.28(ddd,J=12.8,6.2,3.3Hz,1H)。

[1210] 步骤3:向苄基三乙基氯化铵(1.04g,4.58mmol)于无水MeCN(20mL)中的搅拌溶液中添加叠氮化钠(298mg,4.58mmol)。将混合物超声波处理20min,然后在室温,氩气下搅拌16h。过滤溶液并且经由注射器添加至N-(7-((2R,4S)-4-羟基-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(700mg,2.08mmol)于无水THF(8mL)的溶液中。添加吗啉,4-甲基-(0.55mL,4.99mmol)并且将所得溶液冷却至0℃,然后经30min逐滴添加碘(1.05g,4.16mmol)于THF(8mL)中的溶液。在冰浴中继续搅拌4h,然后添加N-乙酰基半胱氨酸,直至不再观察到气体的逸出(以破坏过量叠氮化物),随后添加饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(15mL)直至溶液为淡黄色。在真空中去除溶剂并且将残余物用H_2O(80mL)稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-25% EtOAc于己烷中)纯化粗品,得到呈黄色固体的N-(7-((2R,4S,5S)-5-叠氮基-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(825mg,78%产率)。LCMS(m/z):506.8[M+H^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.26(s,1H),8.20(d,J=123.8Hz,3H),7.69-7.49(m,3H),7.10(d,J=39.3Hz,2H),6.09(d,J=5.1Hz,1H),5.91(s,1H),4.59-4.51(m,1H),3.61-3.51(m,2H),2.63(dt,J=13.6,7.1Hz,1H),2.41(dt,J=12.7,6.3Hz,1H)。

[1211] 步骤4:向圆底烧瓶中的四丁基氢氧化铵溶液(19mL,39.19mmol)中添加TFA(3mL)以将pH调节至4.0。将含N-(7-((2R,4S,5S)-5-叠氮基-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(825mg,1.63mmol)的无水DCM(20mL)添加至溶液中,随后添加3-氯基过氧苯甲酸(1.83g,8.16mmol),以每小时为间隔分三份添加。在剧烈搅拌另外3.5h后,用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液淬灭反应。分离有机层并且用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-5% MeOH于DCM中)纯化粗品,得到呈黄色固体的N-(7-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(114mg,18%产率)和N-(7-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(74mg,9%产率)。

[1212] N-(7-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺:LCMS(m/z):396[M+H]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6))δ11.28(s,1H),8.57-7.99(m,3H),7.74-7.53(m,3H),7.11(d,J=46.6Hz,2H),5.89(s,1H),5.68(d,J=5.6Hz,1H),5.35(t,J=6.2Hz,1H),4.48(q,J=6.2Hz,1H),3.65(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),3.56(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),2.48(d,J=6.4Hz,1H),2.41(q,J=6.5Hz,1H)。

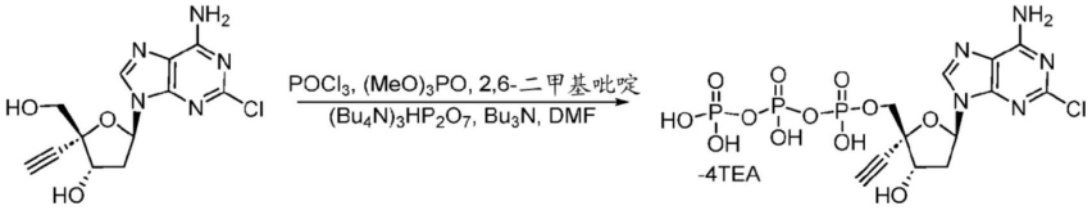
[1213] N-(7-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺:LC/MS(ESI,m/z):[M+H]$^+$=522;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.22(s,1H),8.51-7.84(m,3H),7.64-7.49(m,3H),7.13(s,1H),5.71(s,1H),5.63(d,J=5.6Hz,1H),5.33(t,J=6.1Hz,1H),4.39(d,J=6.3Hz,1H),3.60(dd,J=12.0,

6.3Hz,1H),3.52(dd,J=11.9,6.1Hz,1H),2.36(d,J=16.4Hz,2H)。

[1214] 步骤5A:向N-(7-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(67mg,0.13mmol)于MeOH(1.5mL)中的溶液中添加7N甲醇氨溶液(0.55mL,3.86mmol)并且将反应在55℃下加热过夜。在真空中去除过量溶剂并且通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-5% MeOH于DCM中)纯化粗品,得到呈乳白色固体的(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-碘吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-叠氮基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(35mg,65%产率)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.90(s,1H),6.99(s,1H),5.72(t,J=7.1Hz,1H),5.58(d,J=5.6Hz,1H),5.29(t,J=6.2Hz,1H),4.37(q,J=6.1Hz,1H),3.57(dd,J=11.9,6.3Hz,1H),3.49(dd,J=11.8,6.2Hz,1H),2.38-2.24(m,2H);HPLC纯度:98.9%;HRMS(m/z):$C_{11}H_{12}IN_7O_3$(M+H)$^+$的计算值418.0125;实验值418.0126。

[1215] 步骤5B:向N-(7-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯甲酰胺(111mg,0.28mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加7N甲醇氨溶液(1.2mL,8.42mmol)并且将反应在55℃下加热过夜。在真空中去除过量溶剂并且通过柱色谱法在硅胶上(梯度:0-6% MeOH于DCM中)纯化粗品,得到呈黄色固体的(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-叠氮基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(45mg,54%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.85(s,1H),7.70(s,2H),6.84(d,J=4.5Hz,1H),6.71(d,J=4.4Hz,1H),5.77-5.72(m,1H),5.56(d,J=5.6Hz,1H),5.26(t,J=6.2Hz,1H),4.41(q,J=6.1Hz,1H),3.57(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),3.48(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),2.43(dt,J=13.3,6.9Hz,1H),2.28(ddd,J=12.8,7.5,5.7Hz,1H);HPLC纯度:98%;HRMS(m/z):$C_{11}H_{13}N_7O_3$(M+H)$^+$的计算值292.1158;实验值292.1156。

[1216] 实施例48-化合物25:({[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氯嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲氧基(羟基)磷酰基}氧基(羟基)磷酰基)氧基膦酸TEA盐的合成

[1217] 

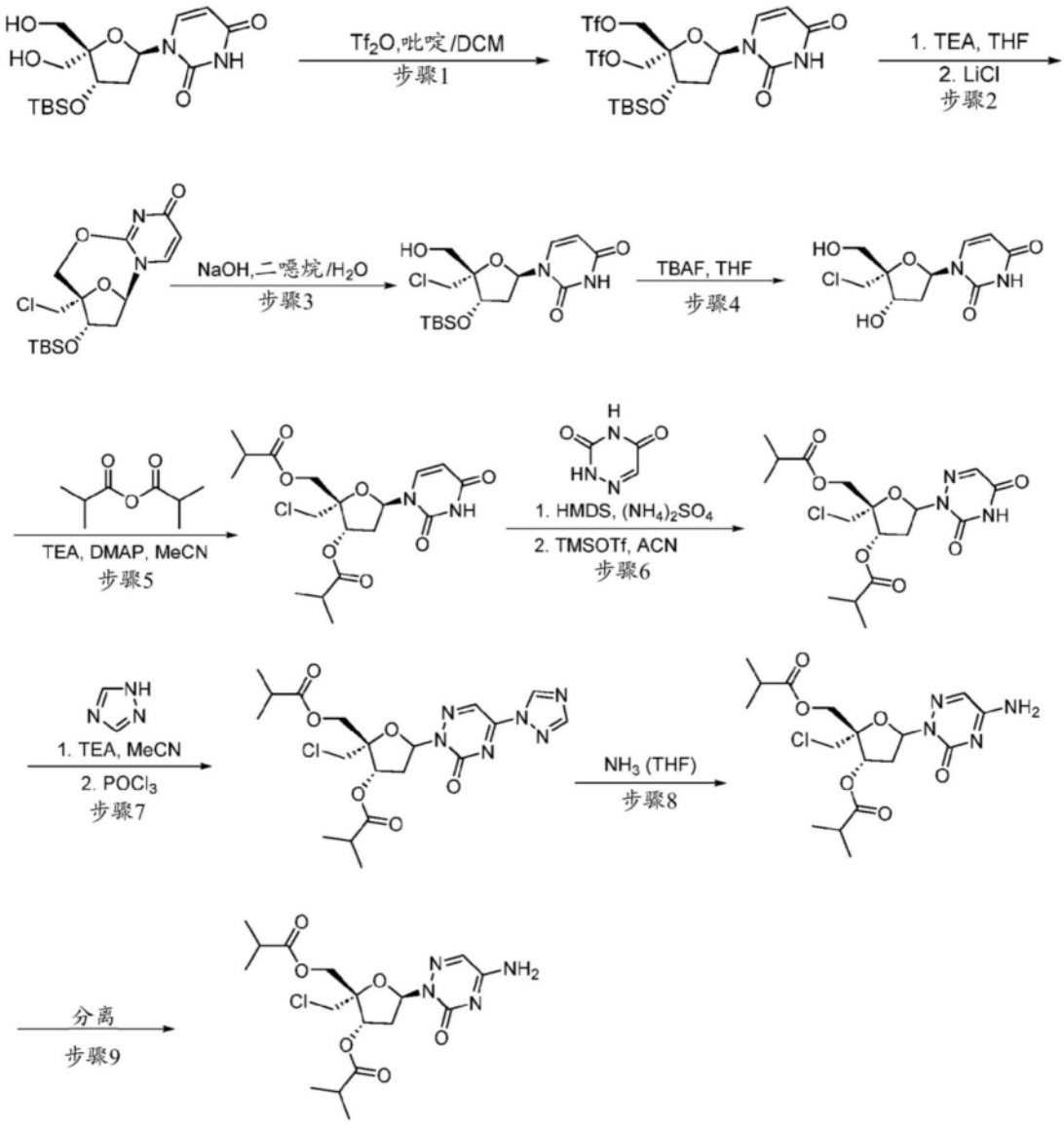
化合物25

[1218] 步骤1:在0℃下向司他夫定(50mg,0.21mmol)于$(MeO)_3PO$(2mL)中的溶液中添加$POCl_3$(342mg,2.1mmol)。搅拌10min后,添加2,6-二甲基吡啶(17mg,0.22mmol)。在室温,N_2氛围下将混合物搅拌2h。然后将$(Bu_4N)_3HP_2O_7$(728mg,0.82mmol)和Bu_3N(149mg,0.82mmol)于DMF(3mL)中的溶液添加至以上溶液中。将混合物在室温下搅拌15h。在0℃下用TEAB(1M,缓冲液)淬灭混合物。将混合物用水稀释并且用DCM(7x 20mL)洗涤。将水相合并并在减压下浓缩。通过离子交换柱在以下条件下纯化残余物(柱:HiTrap DEAE Sepharose FF,5mL;流动相A:水,流动相B:水(0.5M TEAB);流速:5mL/min;梯度:在15min内至25% B;波长:254nm;RT1(min):12),得到27mg粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:Atlantis Prep T_3 OBD柱,19*250mm 10μm;流动相A:水(20mM TEAB),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在8min内至15% B;波长:254nm;RT1(min):6.5)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的四氢三磷酸((2R,3S,5R)-5-

(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐(3.9mg,7mmol,3.2%)。LCMS(ES,m/z):548/550[M-H]$^-$,95.1%纯度。LCMS的条件:(柱:XSelect HSS T3,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:20mM TEAA+H_2O,流动相B:ACN;流速:1.50mL/min;梯度:在6min内0% B至30% B,在2min内30% B至95% B;波长:254/220nm;RT1(min):3.665)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.34(s,1H),6.29(dd,J=7.1,4.4Hz,1H),4.83(d,J=7.5Hz,1H),4.11(ddd,J=59.8,11.4,5.0Hz,2H),3.03(q,J=7.5Hz,24H),2.63(ddp,J=21.4,14.1,7.3Hz,2H),1.11(t,J=7.4Hz,36H)。^{31}P NMR(162MHz,D_2O)δ-6.64(d,J=21.2Hz),-12.05(d,J=19.7Hz),-22.41(t,J=20.0Hz)。

[1219] 实施例49-化合物174:异丁酸(2R,3S,5R)-5-(5-氨基-3-氧代-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯的合成

[1220]



化合物174

[1221] 步骤1:在N_2氛围下向1-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,5-双(羟基-甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.71g,12.62mmol)于DCM(150mL)中的溶液中添加吡啶(5g,63.12mmol)。然后在-35℃下向所述溶液中添加Tf_2O(7.82g,27.83mmol)

并且将反应搅拌1h。通过在0℃下添加冰水来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的双(亚甲基)双(三氟甲烷磺酸)((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(5.42g,8.48mmol,67.1%)。LC-MS(ES,m/z):637[M+H]$^+$。

[1222] 步骤2:在N_2氛围下向双(亚甲基)双(三氟甲烷磺酸)((3S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(5.42g,8.51mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加TEA(13.8g,127.22mmol)。将混合物在60℃下搅拌2天。然后向反应中添加LiCl(7.23g,169.61mmol)。在60℃下搅拌1天后,将所得混合物冷却至室温,在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(6R,8S,9R)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-(氯甲基)-7,8,9,10-四氢-2H,6H-6,9-环氧基嘧啶并[2,1-b][1,3]噁唑嗪-2-酮(2.82g,7.51mmol,88.2%)。LC-MS(ES,m/z):373/375[M+H]$^+$。

[1223] 步骤3:在N_2氛围下向(6R,8S,9R)-8-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-9-(氯甲基)-7,8,9,10-四氢-2H,6H-6,9-环氧基嘧啶并[2,1-b][1,3]噁唑嗪-2-酮(2.82g,7.51mmol)于1,4-二噁烷(50mL)和水(5mL)中的溶液中添加NaOH(1.22g,30mmol)。将混合物在室温下搅拌2h。用饱和NH_4Cl溶液将混合物中和至pH约7,并且将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.33g,3.31mmol,43.1%)。LC-MS(ES,m/z):391/393[M+H]$^+$。

[1224] 步骤4:在N_2氛围下向1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.82g,4.81mmol)于THF(16mL)中的溶液中添加TBAF(33mL,33mmol,1M于THF中)。将混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩并且通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.22g,4.31mmol,97.1%)。LC-MS(ES,m/z):277/279[M+H]$^+$。

[1225] 步骤5:在N_2氛围下向1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.42g,5.11mmol)于ACN(50mL)中的溶液中添加TEA(1g,10.12mmol)和DMAP(62mg,0.53mmol)。然后向反应中添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰酯(3.23g,20.21mmol)并且将反应在40℃下搅拌过夜。通过添加冰水来淬灭反应,并且将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用石油醚/EtOAc(1:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的异丁酸(2R,3S,5R)-2-(氯甲基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(1.72g,4.11mmol,83.2%)。LC-MS(ES,m/z):417/419[M+H]$^+$。

[1226] 步骤6:在N_2氛围下向1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮(1.52g,13mmol)于HMDS(20mL)中的溶液中添加$(NH_4)_2SO_4$(19mg,0.11mmol)。将混合物在110℃下搅拌过夜。蒸发混

合物,得到粗产物。在N_2氛围下向粗产物于ACN(20mL)中的溶液中添加异丁酸(2R,3S,5R)-2-(氯甲基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(600mg,1.42mmol)和TMSOTf(1.64g,7.22mmol)。将混合物在60℃下搅拌过夜。将反应冷却至室温,通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$溶液来淬灭并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色半固体的异丁酸(2R,3S)-2-(氯甲基)-5-(3,5-二氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(300mg,0.72mmol,50.1%)。LC-MS(ES,m/z):418/420$[M+H]^+$。

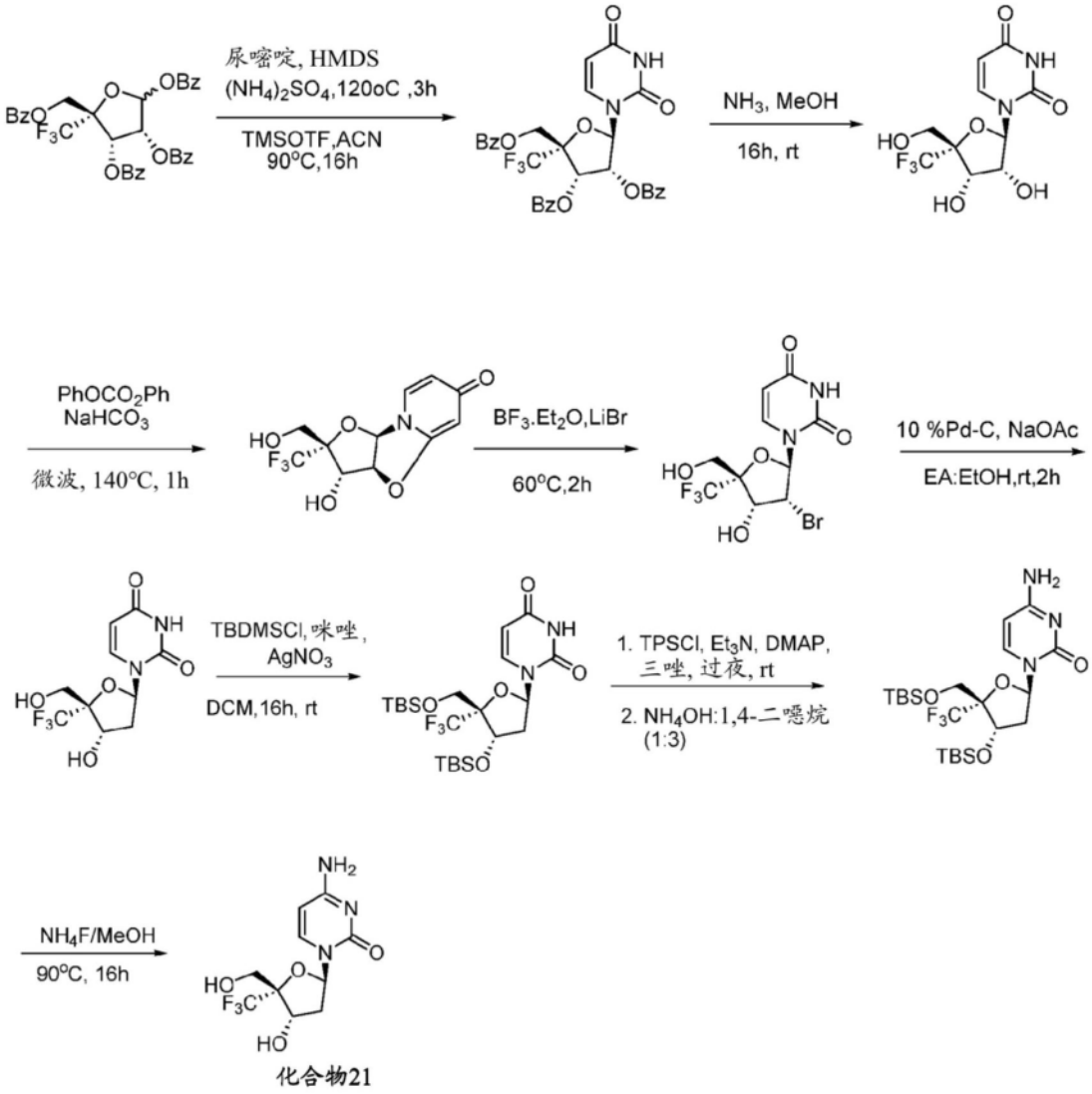
[1227] 步骤7:在N_2氛围下向异丁酸(2R,3S)-2-(氯甲基)-5-(3,5-二氧代-4,5-二氢-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(140mg,0.32mmol)于ACN(5mL)中的溶液中添加1,2,4-三唑(1.51g,21.82mmol),随后在0℃下逐滴添加TEA(194mg,1.92mmol)。然后添加$POCl_3$(1g,6.72mmol)并在室温下搅拌24h。通过在0℃下添加冰水来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩滤液,得到呈淡黄色油状物的异丁酸(2R,3S)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)-5-(3-氧代-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)四氢呋喃-3-酯(140mg,0.38mmol,89.1%)。LC-MS(ES,m/z):469/471$[M+H]^+$。

[1228] 步骤8:在室温下将异丁酸(2R,3S)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)-5-(3-氧代-5-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)四氢呋喃-3-酯(140mg,0.32mmol)于含0.5M NH_3的THF(30mL,15mmol)中的溶液搅拌24h。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC用DCM/MeOH(10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的异丁酸(2R,3S)-5-(5-氨基-3-氧代-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(80mg,0.21mmol,64.2%)。LC-MS(ES,m/z):417/419$[M+H^+$。

[1229] 步骤9:通过制备型HPLC在以下条件下分离异丁酸(2R,3S)-5-(5-氨基-3-氧代-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(50mg,0.12mmol)(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内40% B至50% B,波长:254/220nm;RT1(min):6.83)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的异丁酸(2R,3S,5R)-5-(5-氨基-3-氧代-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-(氯甲基)-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(3.9mg,0.01mmol,8%)。LC-MS(ES,m/z):417/419$[M+H]^+$,99.7%纯度。LCMS的条件:(柱:Kinetex EVO C18柱,30*3.0mm,2.6μm;流动相A:水+5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.50mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在1.78min内95% B至95%B,在1.83min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.988)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11-8.06(m,1H),7.96(s,1H),7.53(s,1H),6.52(m,J=7.3,4.8Hz,1H),5.52(m,J=6.4Hz,1H),4.15(m,J=11.5Hz,2H),3.84-3.77(d,J=11.7Hz,2H),2.73(m,J=13.7,7.0,4.9Hz,1H),2.67-2.53(m,1H),2.56-2.47(m,1H),2.41(m,J=13.5,7.4,5.8Hz,1H),1.13-1.07(m,J=7.0,1.8Hz,12H)。

[1230] 实施例50-化合物21:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1231]



化合物21

[1232] 步骤1:将尿嘧啶(0.46g;4.160mmol)和硫酸铵(10mg)于HMDS(7.0mL;33.65mmol)中的悬浮液加热至120℃历时2h,此时反应混合物变成澄清溶液。然后将反应浓缩并且将残余物溶解于乙腈(15.0mL)中。然后在室温下向此溶液中添加三苯甲酸(3R,4S,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2,3,4-三酯(1.2g,1.891mmol)于乙腈(5.0mL)中的溶液,随后添加TMSOTf(1.7mL,9.46mmol)。然后将反应混合物在90℃下加热16h,此时如通过TLC和LCMS测定反应完成。然后用饱和$NaHCO_3$溶液萃取反应混合物并用EtOAc(15mL x 3)萃取水层。将合并的有机物用冷水洗涤一次,经Na_2SO_4干燥。在减压下去除溶剂并且通过用含20% EtOAc的正己烷洗脱的MPLC(CombiFlash Siliasep 12g柱)纯化所得残余物,获得标题产物(0.5g,42.3%)。LC-MS(ES,m/z):625.0(M+1)。

[1233] 步骤2:在室温下将二苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-2-((苯甲酰氧基)甲基)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3,4-二酯(0.75g,1.200mmol)于7N甲醇氨(16.0mL)中的溶液搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应,并且完成后,将反应混合物浓缩并且在真空下干燥。通过用含8% MeOH的DCM洗脱的MPLC(CombiFlash Siliasep 40g柱)纯化所得残余物,获得所需产物(0.35g,93.4%)。LC-MS(ES,m/z):312.8(M+1)。

[1234] 步骤3:在室温下向1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.28g,0.896mmol)于DMF(2.0mL)中的搅拌溶液中

添加碳酸二苯酯(0.21g,0.986mmol),随后添加$NaHCO_3$(0.018g,0.224mmol)。使用微波反应器将反应混合物在140℃下加热1h。浓缩反应混合物,并且通过用含8%MeOH的DCM洗脱的MPLC(CombiFlash Siliasep 40g柱)纯化所得残余物,获得所需产物(0.21g;79.6%)。LC-MS-APSL-0574-051-P1(ES,m/z):294.7(M+1)。

[1235] 步骤4:在室温下向(2R,3S,3aS,9aR)-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3,3a,9a-四氢-6H-呋喃并[2',3':4,5]噁唑并[3,2-a]嘧啶-6-酮(0.21g,0.714mmol)于1,4-二噁烷(10.0mL)中的搅拌溶液中添加LiBr(0.080g;0.928mmol)和$BF3.Et_2O$(0.096mL;0.785mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2h,此时TLC和LCMS显示完全反应。浓缩反应混合物,并且通过用含8% MeOH的DCM洗脱的MPLC(CombiFlash Siliasep 40g柱)纯化所得残余物,获得所需产物(0.19g;70.9%)。LC-MS(ES,m/z):376.7(M+1)。

[1236] 步骤5:将1-((2R,3R,4R,5R)-3-溴基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.19g,0.506mmol)于甲醇(10.0mL)中的溶液用氩气脱气5min。在室温下向所述溶液中添加10% Pd/C(0.075g),随后添加NaOAc(0.062g,0.759mmol)。在室温,H_2气体(1atm)下将反应混合物搅拌2h,并且通过TLC和LCMS监测反应进展。通过硅藻土床过滤反应混合物并且在减压下浓缩滤液,得到粗产物(0.13g,86.7%)。LC-MS(ES,m/z):340.8(M+45_甲酸盐加合物)。

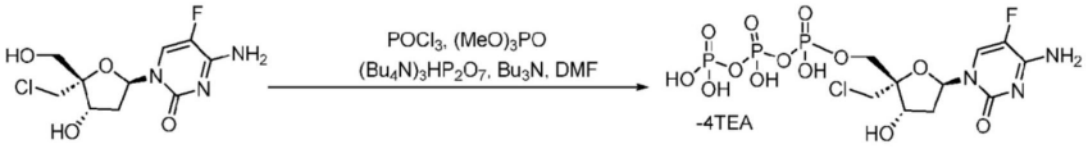
[1237] 步骤6:在室温下向1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.13g,0.438mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(0.29g,4.380mmol)、TBDMSCl(0.66g,4.380mmol)和$AgNO_3$(0.14g,0.876mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h,此时TLC和LCMS显示反应完成。用EtOAc和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物。将有机层分离,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过用含10-15% EtOAc的正己烷洗脱的MPLC(CombiFlash,Siliasep 40g柱)纯化所得残余物,获得所需产物(0.15g,65.2%)。LC-MS(ES,m/z):524.9(M+1)。

[1238] 步骤7:在0℃下向1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.1g,0.190mmol)于乙腈(5.0mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.053mL,0.381mmol)、DMAP(0.046g;0.381mmol)和TPSCl(0.115g;0.381mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,此时通过TLC和LCMS反应完成。然后向反应中添加氨水(0.4ml)并且将反应在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物,并且通过用含4%MeOH的DCM洗脱的MPLC(CombiFlash,Siliasep 40g柱)纯化所得残余物,获得所需产物(0.08g,80.3%)。LC-MS(ES,m/z):524.1(M+1)。

[1239] 步骤8:在室温下向4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.135g,0.257mmol)于甲醇(10.0mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(0.095g,2.58mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌,此时TLC和LCMS显示完全反应。通过硅藻土床过滤反应物质并且浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化所得残余物:流动相:A=含0.02% NH_4OH的水;B=MeCN;柱:X SELECT(250mm x 20.0mm),5.0μ;流动:18ml/min;梯度程序:时间%B 0/5,2/10,8/30,得到所需产物(0.026g,21.6%)。LC-MS-APSL-0574-062-P1(ES,m/z):295.9(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=7.5Hz,1H),7.24(br s,1H),7.20(br s,1H),6.37(t,J=6.7Hz,1H),5.75(d,J=7.5Hz,2H),5.56-5.43(m,1H),4.69(br t,J=5.9Hz,1H),

3.74-3.62(m,2H),2.24(t,J＝6.5Hz,2H)。

[1240] 实施例51-化合物14:四氢三磷酸((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐的合成

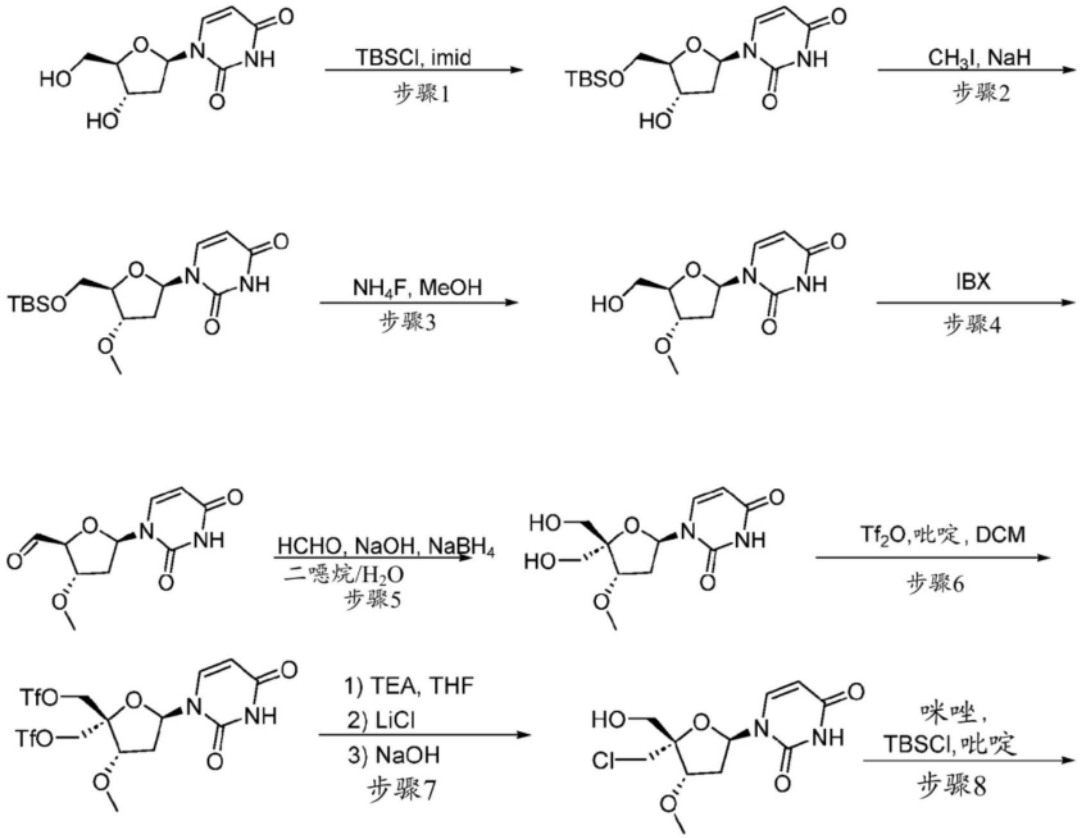
[1241] 

化合物14

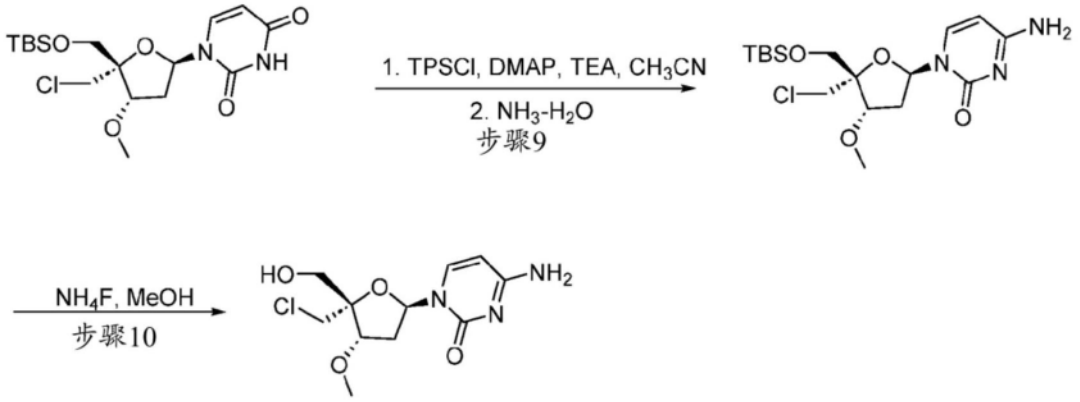
[1242] 在0℃下向4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(40mg,0.21mmol)于$(MeO)_3PO$(3mL)中的溶液中添加$POCl_3$(667mg,4.41mmol)。在室温,N_2氛围下将混合物搅拌2h。然后将$(Bu_4N)_3HP_2O_7$(3.93g,4.35mmol)和Bu_3N(0.6mL)于DMF(5mL)的溶液添加至以上溶液中。将混合物在室温下搅拌15h。在0℃下用TEAB缓冲液(1M)淬灭混合物。将混合物用水稀释并且用DCM(7x 40mL)洗涤。将水相合并并在减压下浓缩。通过离子交换柱在以下条件下纯化残余物(柱:HiTrap DEAE Sepharose FF,5mL;流动相A:水,流动相B:水(0.5M TEAB);流速:5mL/min;梯度:在10min内0%至50% B;波长:254/220nm;RT_1(min):6.3),得到40mg粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下再纯化粗产物(柱:XSelect CSH Prep C18 OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(50mM TEAB),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内2% B至25% B;波长:254/220nm;RT_1(min):5.7)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的四氢三磷酸((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐(11mg,0.01mmol,8.3%)。LC-MS0(ES,m/z):532/534$[M-H]^-$,96.6%纯度。LCMS的条件:(柱:EVO C18,150mm,4.6mm;流动相A:20mmol TEA,流动相B:ACN;流速:1.20mL/min;梯度:在6min内0% B至95% B,95% B至95% B保持7.9min;波长:254/220nm;RT1(min):2.358)。^1H NMR(400MHz,D_2O)δ7.94(d,J＝6.1Hz,1H),6.33-6.07(m,1H),4.698-4.735(m,1H),4.29-3.92(m,2H),3.82-3.67(m,2H),3.05(q,J＝7.3Hz,24H),2.38(dd,J＝11.7,6.1Hz,2H),1.13(t,J＝7.3Hz,36H)。^{31}P NMR(162MHz,D_2O)δ-7.61,-11.81,-22.75。

[1243] 实施例52-化合物54:4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3,4-二氢嘧啶-2-酮的合成

[1244]



[1245]



化合物54

[1246] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向2'-脱氧尿苷(10g,43.82mmol)和咪唑(5.9g,87.64mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(6.6g,43.82mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌16h。将反应用EtOAc(20mL)稀释,将所得混合物用盐水(3x20 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油状物的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12.0g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):343$(M+H)^+$。

[1247] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12.0g,粗品)于THF(200mL)中的搅拌溶液中添加NaH(1.7g,70.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟。然后分批添加CH_3I

(14.9g,105.12mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时并且通过添加冰水(100mL)使其淬灭。将所得混合物用EtOAc(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x50 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色油状物的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.0g,22.44mmol,两个步骤51.3%产率)。LC-MS(ES,m/z):357$(M+H)^+$。

[1248] 步骤3:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.0g,22.44mmol)和NH_4F(16.6g,448.82mmol)于MeOH(100mL)中的溶液搅拌16h。过滤所得混合物;并且用MeOH(2x20 mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩,得到呈白色固体的1-[(4S)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.0g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):243$(M+H)^+$。

[1249] 步骤4:向1-[(2R,4S,5R)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.0g,粗品)于ACN(50mL)中的溶液中添加IBX(11.6g,41.28mmol)。在80℃,氮气氛围下将混合物搅拌2h。过滤所得混合物;用ACN(2x20 mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩,得到呈白色固体的(3S)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-甲醛(3.0g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):241$(M+H)^+$。

[1250] 步骤5:向(2S,3S,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-甲氧基氧杂环戊烷-2-甲醛(3.0g,粗品)于1,4-二噁烷(60mL)中的搅拌溶液中添加NaOH水溶液(12.5mL,2M)。随后在室温,氮气氛围下逐滴添加HCHO(5mL,37%于水中)。将混合物在室温下搅拌15h,然后冷却至0℃。在0℃下经5min向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(0.9g,24.97mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 60mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-5,5-双(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮;甲烷(300mg,1.10mmol,三个步骤7.9%产率)。LC-MS(ES,m/z):273$(M+H)^+$。

[1251] 步骤6:在-30℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S)-5,5-双(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(300mg,1.10mmol)于吡啶(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加Tf_2O(621.0mg,2.20mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h并且通过添加水(10mL)来淬灭。将所得混合物用DCM(2x 10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC纯化残余物(PE/EtOAc 1:1),得到呈黄色油状物的三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-甲氧基-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(300mg,0.56mmol,50.8%)。LC-MS(ES,m/z):537$(M+H)^+$。

[1252] 步骤7:向三氟甲烷磺酸[(3S,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-甲氧基-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(300mg,0.56mmol)于THF(3mL)中的溶液中添加Et_3N(566.0mg,5.60mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。向以上混合物中添加LiCl(46mg,1.12mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。随后添加NaOH(82.0mg,2.08mmol)于水(1mL)中的溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h并在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH

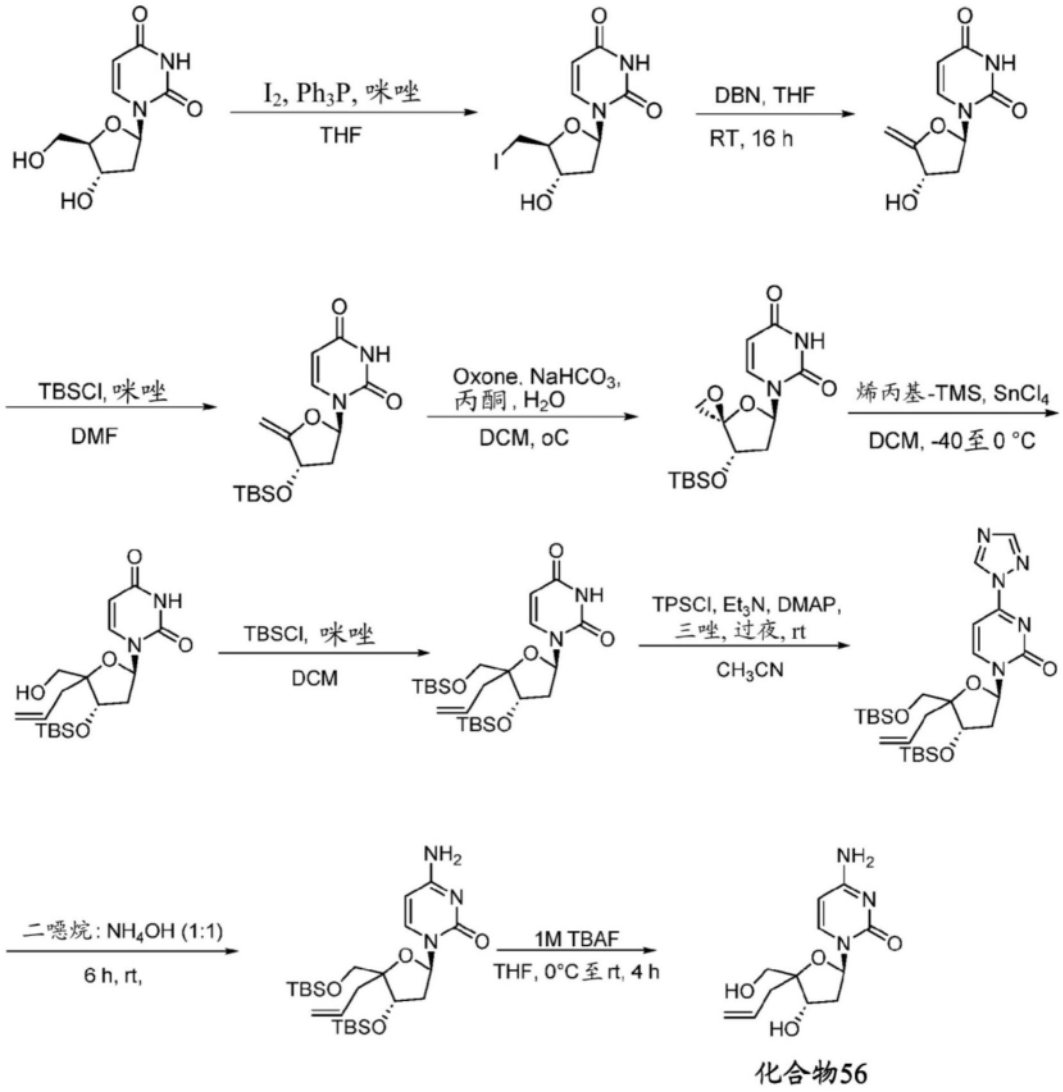
(50:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的3-乙酰基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]脲(120mg,0.42mmol,75.0%)。LC-MS(ES,m/z):291/293$(M+H)^+$。

[1253] 步骤8:在室温,氮气氛围下向3-乙酰基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]脲(120.0mg,0.42mmol,)和咪唑(56.2mg,0.81mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(123.0mg,0.81mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h并用EtOAc(10mL)稀释。将所得溶液用盐水(3x10 mL)洗涤并在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(150.0mg,0.12mmol,89.9%)。LC-MS(ES,m/z):405/407$(M+H)^+$。

[1254] 步骤9:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(150.0mg,0.36mmol)和DMAP(135.0mg,10.8mmol)于MeCN(3mL)中的搅拌溶液中分批添加Et_3N(111.0mg,1.08mmol)和TPSCl(336.0mg,1.08mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。在室温下向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(129.0mg,3.69mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h并在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3,4-二氢嘧啶-2-酮(80.0mg,0.20mmol,53.3%)。LC-MS(ES,m/z):404/406$(M+H)^+$。

[1255] 步骤10:在室温,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3,4-二氢嘧啶-2-酮(80.0mg,0.20mmol)和NH_4F(72.0mg,2.00mmol)于MeOH(2mL)中的溶液搅拌1天。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18OBD柱,30x150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2%B至20%B;波长:254/210nm。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-甲氧基氧杂环戊烷-2-基]-3,4-二氢嘧啶-2-酮(35.8mg,0.12mmol,62.4%)。LC-MS(ES,m/z):290/292$(M+H)^+$,99.2%纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18-120,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.19min内10% B至95% B,在0.6min内95% B至95% B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.564)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.76(d,J=7.6Hz,1H),7.19(d,J=25.6Hz,2H),6.16(t,J=6.9Hz,1H),5.74(d,J=7.6Hz,1H),5.29(t,J=5.2Hz,1H),4.06(dd,J=6.0,3.4Hz,1H),3.78-3.70(m,2H),3.63-3.55(m,2H),3.30(s,3H),2.41-2.37(m,1H),2.18-2.11(m,1H)。

[1256] 实施例53-化合物56:1-((2R,4S)-5-烯丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-氨基嘧啶-2(1H)-酮的合成



化合物56

[1257]

[1258] 步骤1:在室温下向1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.00g,43.82mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(5.96g,87.64mmol)和TPP(17.24g,65.73mmol)。将反应搅拌15min,然后用在0℃下以分批方式添加的I_2(8.34g,65.73mmol)处理。反应混合物在室温下搅拌16h后,TLC显示完全反应。过滤反应混合物,并且用THF(50mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗化合物。将粗材料溶解于DCM(500mL)中,用水(200mL)洗涤并且用DCM(200mL)萃取水层。将合并的有机物用水(300mL)、盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗化合物。通过用含10% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的所需产物(4.2g,28%)。LC-MS(ES,m/z):336.90(M-H)。

[1259] 步骤2:在室温下向1-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(19.80g 159.76mmol)于THF(180mL)中的搅拌溶液中添加DBN(19.80g 159.76mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌6h,此时TLC和LCMS显示完全反应。浓缩反应混合物,并且通过用含3% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(10.0g;55.5%)。LC-MS(ES,m/z):210.8$(M+H)^+$。

[1260] 步骤3:在室温下向1-((2R,4S)-4-羟基-5-亚甲基-四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.0g,42.818mmol)于DMF(90mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(8.744g,

128.455mmol),随后添加TBDMS-Cl(12.907g,85.637mmol)。反应混合物在室温下4h,此时TLC和LCMS显示反应完成。将反应混合物用冰水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过用1%甲醇的DCM洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到5.2g,(产率:37%)的1-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。LC-MS(ES,m/z):324.90$(M+H)^+$。

[1261] 步骤4:向1-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.50g,7.70mmol)于DCM(40mL)中的搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(9.71g,115.58mmol)和丙酮(17.90g,308.21mmol)。将反应冷却至0℃并且搅拌15min。向此冷溶液中逐滴添加含Oxone(16.58g,53.94mmol)的水(75mL)。将反应在0℃下搅拌2hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应用冷DCM稀释,并且用冷硫代硫酸钠溶液、冰水和冷盐水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈浅黄色固体的标题化合物(2.7g)。LC-MS(ES,m/z):340.95(M+H)。

[1262] 步骤5:向1-((3S,5R,7S)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1,4-二氧杂螺[2.4]庚-5-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.50g,7.34mmol)于DCM(40mL)中的搅拌溶液中添加烯丙基三甲基硅烷(3.36g,29.373mmol)。将反应搅拌15min,然后冷却至-40℃。然后在-40℃下以逐滴方式向此冷却溶液中添加$SnCl_4$(7.65g,29.37mmol)。将反应在0℃下搅拌2hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应用$NaHCO_3$溶液淬灭并且用DCM萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,并且经硫酸钠干燥。将溶液过滤并浓缩。通过用含1.2%甲醇的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化残余物,得到呈浅黄色固体的0.85g,(30%)标题产物。LC-MS(ES,m/z):380.85(M-H)。

[1263] 步骤6:在室温下向1-((2R,4S,5R)-5-烯丙基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.840g,2.196mmol)于DMF(8mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(0.448g,6.588mmol),随后添加TBDMS-Cl(0.662g,4.392mmol)。将反应在室温下搅拌4hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用冰水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥。将溶液过滤并浓缩。通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化残余物,得到呈固体泡沫的0.82g,(75%)标题化合物。LC-MS(ES,m/z):495.10(M-H)。

[1264] 步骤7:在室温下向1-((2R,4S,5R)-5-烯丙基-4-((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.300g,0.604mmol)于MeCN(7mL)中的搅拌溶液中添加Et3N(0.244g,2.415mmol)和DMAP(0.148g,1.208mmol)。将反应搅拌15min并且冷却至0℃。在0℃下将反应用以分批方式添加的TPS-Cl(0.37g,1.21mmol)处理,并且在室温下继续搅拌2h。将反应冷却至0℃,用1,2,4-三唑(0.209g,3.019mmol)处理并在室温下搅拌2h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应用冰水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥。将溶液过滤并浓缩。通过用含40% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的0.26g,(73%)标题化合物。LC-MS(ES,m/z):570.20(M+Na)。

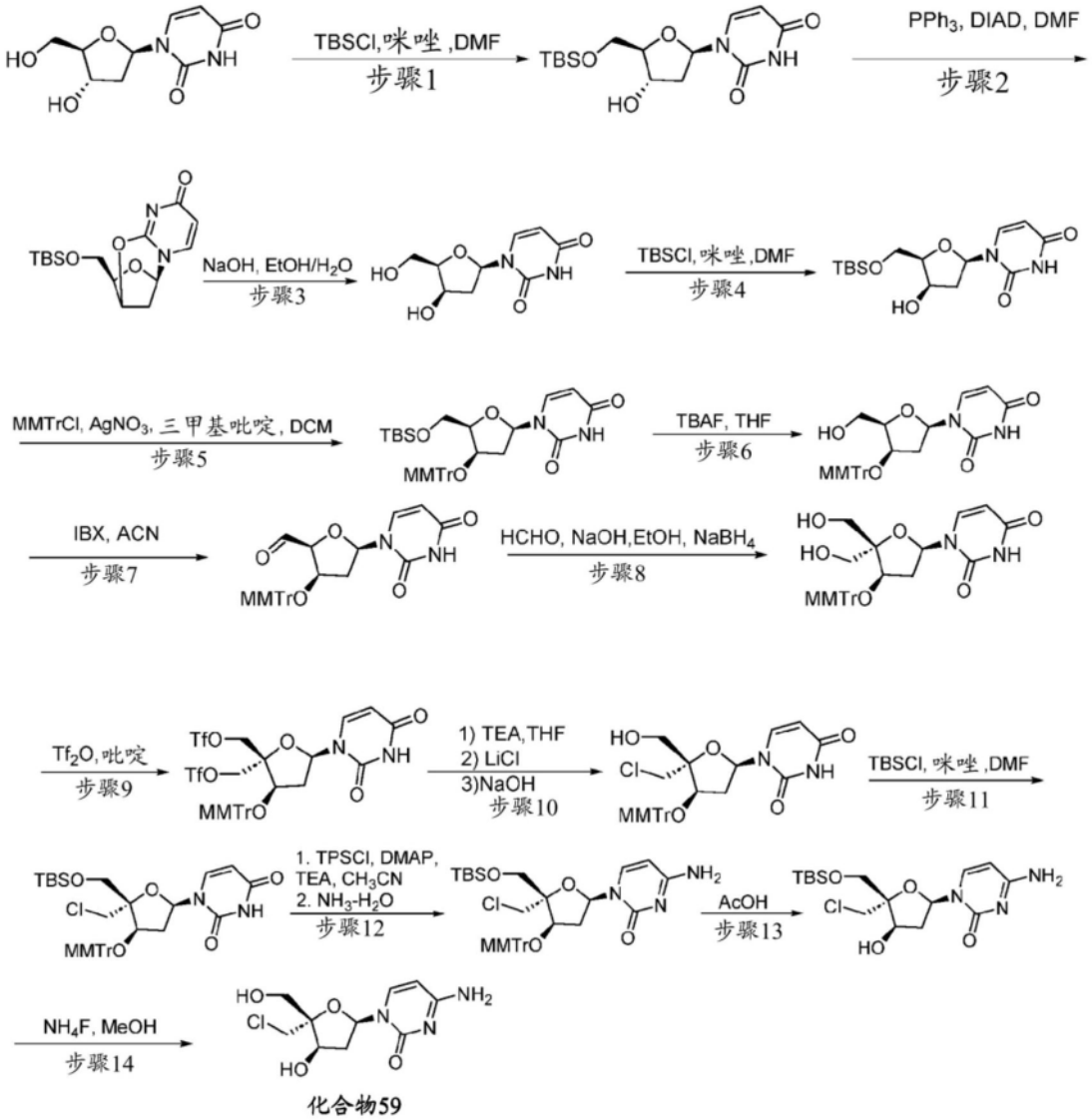
[1265] 步骤8:向1-((2R,4S,5R)-5-烯丙基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.210g,0.383mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中添加氨溶液(2mL)。将反应在室

温下搅拌15min,然后加热至30℃历时4h。此时TLC和LCMS显示完全反应。浓缩反应物质,得到呈浅黄色液体的标题化合物(0.210g)。LC-MS(ES,m/z):496.10(M+1)。

[1266] 步骤9:向1-((2R,4S,5R)-5-烯丙基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-4-氨基嘧啶-2(1H)-酮(0.195g,0.393mmol)于THF(3mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1M于THF中)(2.36mL,2.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,此时TLC和HPLC显示完全反应。浓缩反应混合物,并且通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:流动相:A=含0.02% NH_4OH的水,B=CH_3CN,柱:X SELECT(250mm x 20.0mm),5.0μ流动:18.0mL/min,梯度:时间/%B:0/5,2/10,8/20。通过制备型HPLC按照与以上相同的条件再纯化以上所获得的材料,得到呈白色固体的10mg标题化合物。LC-MS(ES,m/z):267.80(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=7.5Hz,1H),7.15-7.00(m,2H),6.11(t,J=6.5Hz,1H),5.86(br d,J=7.3Hz,1H),5.69(d,J=7.3Hz,1H),5.18(d,J=4.8Hz,1H),5.09-4.98(m,3H),4.27(br d,J=6.0Hz,1H),3.40(t,J=5.5Hz,2H),2.41-2.30(m,1H),2.28-2.14(m,2H),2.06(td,J=6.7,13.2Hz,1H)。

[1267] 实施例54-化合物59:4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成

[1268]



[1269] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向2'-脱氧尿苷(40.0g,175.28mmol)和咪唑(17.9g,262.92mmol)于DMF(800mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(26.4g,175.28mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。通过在0℃下添加100mL饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 500mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(50.0g,146.0mmol,83.3%)。LC-MS(ES,m/z):343$(M+H)^+$。

[1270] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(50.0g,146.00mmol)和PPh_3(114.9g,437.99mmol)于DMF(500mL)中的搅拌溶液中逐滴添加DIAD(88.6g,438.00mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。通过在0℃下添加水(220mL)来淬灭反应。用EtOAc(3x200mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用$CHCl_2$/MeOH(30:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(1R,10R)-10-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-8,11-二氧杂-2,6-二氮杂三环[7.2.1.0^{2,7}]十二碳-3,6-二烯-5-酮(35.0g,107.8mmol,73.9%)。LC-MS(ES,m/z):325$(M+H)^+$。

[1271] 步骤3:在0℃下向(1R,10R)-10-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-8,11-二氧杂-2,6-二氮杂三环[7.2.1.0^{2,7}]十二碳-3,6-二烯-5-酮(35.0g,107.9mmol)于H_2O(70mL)和EtOH(350mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1M NaOH水溶液(220mL,220.0mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温。用AcOH(水溶液)将所得混合物中和至pH 7并在减压下浓缩。通过用DCM/MeOH(30:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,87.6mmol,81.2%)。LC-MS(ES,m/z):229$(M+H)^+$。

[1272] 步骤4:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,87.64mmol)和咪唑(8.9g,131.46mmol)于DMF(400mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(13.2g,87.64mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(25.0g,73.0mmol,83.3%)。LC-MS(ES,m/z):343$(M+H)^+$。

[1273] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(25.0g,73.00mmol)和$AgNO_3$(24.7g,146.00mmol)于DCM(600mL)中的搅拌溶液中分批添加s-三甲基吡啶(88.0g,730.00mmol)和MMTrCl(98.7g,292.00mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。过滤所得混合物;用DCM(3x 300mL)洗涤滤饼。将合并的有机层用盐水(2x 300mL)、$NaHCO_3$(水溶液)(100ml)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-

2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(35.0g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):615(M+H)$^+$。

[1274] 步骤6:在室温下向1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(35.0g,粗品)于THF(350mL)中的搅拌溶液中分批添加TBAF(17.8g,68.31mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。用盐水(100mL)稀释残余物。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,40.0mmol,两个步骤54.8%产率)。LC-MS(ES,m/z):499(M-H)$^-$。

[1275] 步骤7:在室温,氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,39.96mmol)于ACN(40mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(22.4g,79.91mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。使混合物冷却至室温。过滤所得混合物;用乙腈(3x5 mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在真空下浓缩,得到呈白色固体的(2S,3R,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(18.0g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):499(M+H)$^+$。

[1276] 步骤8:在室温下向(2S,3R,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(18.0g,粗品)于1,4-二噁烷(150mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HCHO(9mL,37%于水中)和NaOH水溶液(40mL,2M)。将所得混合物用氮气脱气三次,然后在室温,氮气氛围下搅拌过夜。在0℃下经5min向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(5.8g,151.65mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)(200mL)来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R)-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12.6g,23.76mmol,两个步骤34.0%产率)。LC-MS(ES,m/z):529(M-H)$^-$。

[1277] 步骤9:在-30℃下向1-[(2R,4R)-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基-苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.0g,9.42mmol)于吡啶(40mL)中的溶液中添加Tf_2O(8.0g,28.27mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h,并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(200mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 200mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的[三氟甲烷磺酸(3R,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(4.0g,5.0mmol,53.41%)。LC-MS(ES,m/z):795(M+H)$^+$。

[1278] 步骤10:在室温,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3R,5R)-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(4.0g,5.03mmol)于THF(40mL)中的搅拌溶液中分批添加TEA(5.1g,50.33mmol)。将

所得混合物在室温下搅拌3h。向以上混合物中添加LiCl(493.0mg,11.63mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。向所得混合物中添加NaOH(226.0mg,5.65mmol)于水(3mL)中的溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h。完成后,添加20mL水,并用EtOAc(3x 60mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(600.0mg,1.1mmol,21.7%)。LC-MS(ES,m/z):549/551$(M+H)^+$。

[1279] 步骤11:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(600.0mg,1.12mmol)和咪唑(112.0mg,1.64mmol)于DMF(12mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(165.0mg,1.12mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h,并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(100mL)来淬灭。用EtOAc(2x100 mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(700.0mg,1.1mmol,96.57%)。LC-MS(ES,m/z):663/665$(M+H)^+$。

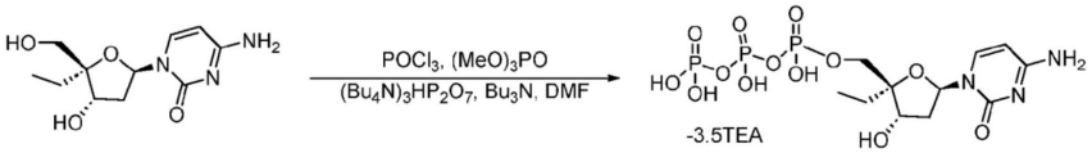
[1280] 步骤12:在室温下向1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(600.0mg,0.91mmol)和DMAP(332.0mg,2.72mmol)于ACN(24mL)中的搅拌溶液中分批添加TEA(275.0mg,2.72mmol)和TPSCl(822.0mg,2.72mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在室温下向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(12mL,0.71mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(400.0mg,0.6mmol,66.77%)。LC-MS(ES,m/z):662/664$(M+H)^+$。

[1281] 步骤13:在50℃,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(400.0mg,0.60mmol)于乙酸(8mL,80%)中的溶液搅拌1h。使混合物冷却至室温并且用饱和$NaHCO_3$(水溶液)中和至pH 7。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x100 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(200.0mg,0.51mmol,84.92%)。LC-MS(ES,m/z):390/392$(M+H)^+$。

[1282] 步骤14:在室温下向4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(200.0mg,0.51mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(200.0mg,5.40mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物;并且用MeOH(3x5 mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30x150 mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在8min内2% B至16% B;波长:254/220nm。

将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(59.6mg,0.2mmol,42.15%)。LC-MS276/278(M+H)$^+$.99.2%纯度。HPLC的条件:(柱:Atlantis T3,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:MeOH;流速:1.0000mL/min;梯度:在8.00min内3% B至95% B,在2.00min内95% B至95% B,在0.50min内90% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):3.54)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.17(brs,1H),7.10(brs,1H),6.16-6.13(m,1H),5.75(d,J=7.6Hz,1H),5.50-5.49(m,1H),4.81-4.79(m,1H),4.27-4.25(m,1H),3.78-3.64(m,4H),2.82-2.75(m,1H),1.88-1.86(m,1H)。

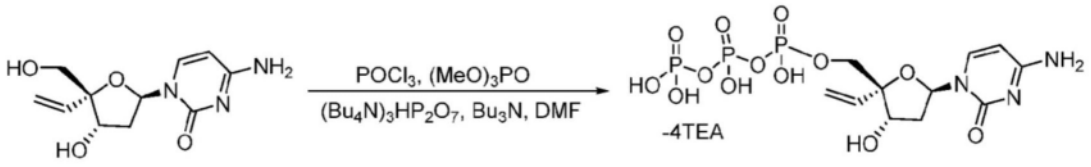
[1283] 实施例55-化合物44:(([(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-乙基-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲氧基(羟基)磷酰基氧基(羟基)磷酰基)氧基膦酸;四(三乙胺)的合成

[1284] 

化合物44

[1285] 在0℃,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(40mg,0.21mmol)于$(MeO)_3PO$(4mL)中的搅拌溶液中逐滴添加$POCl_3$(480mg,3.22mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。然后在0℃,N_2氛围下逐滴添加$(Bu_4N)_3HP_2O_7$(2.82g,3.21mmol)和Bu_3N(580mg,3.11mmol)于DMF(4mL)中的溶液。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌18h。在0℃下将混合物用TEAB缓冲液(1M)淬灭,用水稀释并且用DCM(7x40mL)洗涤。将水相合并并在减压下浓缩。通过离子交换柱在以下条件下纯化残余物(柱:HiTrap DEAE Sepharose FF,5mL;流动相A:水,流动相B:水(0.5M TEAB);流速:5mL/min mL/min;梯度:在15min内60% B至80% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.7),得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:YMC Triart C18 ExRs 5μm,20*250mm;流动相A:水(50mM TEAB),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内3% B至20% B;波长:254/220nm;RT1(min):8.8)。收集含有产物的级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的四氢三磷酸((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-乙基-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐(17.2mg,0.02mmol,11.9%)。LCMS(ES,m/z):494[M-H]$^-$,98.3%纯度。LCMS的条件:(柱:Kinetex EVO,100*4.6mm,2.6μm;流动相A:20mM TEAA,流动相B:ACN;流速:1.20mL/min;梯度:在8.00min内0% B至95% B;波长:254/220nm;RT1(min):3.382)。^{1}H NMR(400MHz,D2O)δ7.90(d,J=7.8Hz,1H),6.13(d,J=6.9Hz,1H),6.02(d,J=7.6Hz,1H),4.56(t,J=6.4Hz,1H),3.19-2.80(m,21H),2.30(p,J=8.2,7.8Hz,2H),1.58(ddd,J=44.3,14.7,7.5Hz,2H),1.15(tt,J=7.4,1.6Hz,31H),0.85(t,J=7.6Hz,3H)。31P NMR(162MHz,D_2O)δ-9.91(d,J=20.7Hz),-11.52(d,J=20.1Hz),-23.17(t,J=19.8Hz)。

[1286] 实施例56-化合物44:四氢三磷酸((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-乙烯基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐的合成

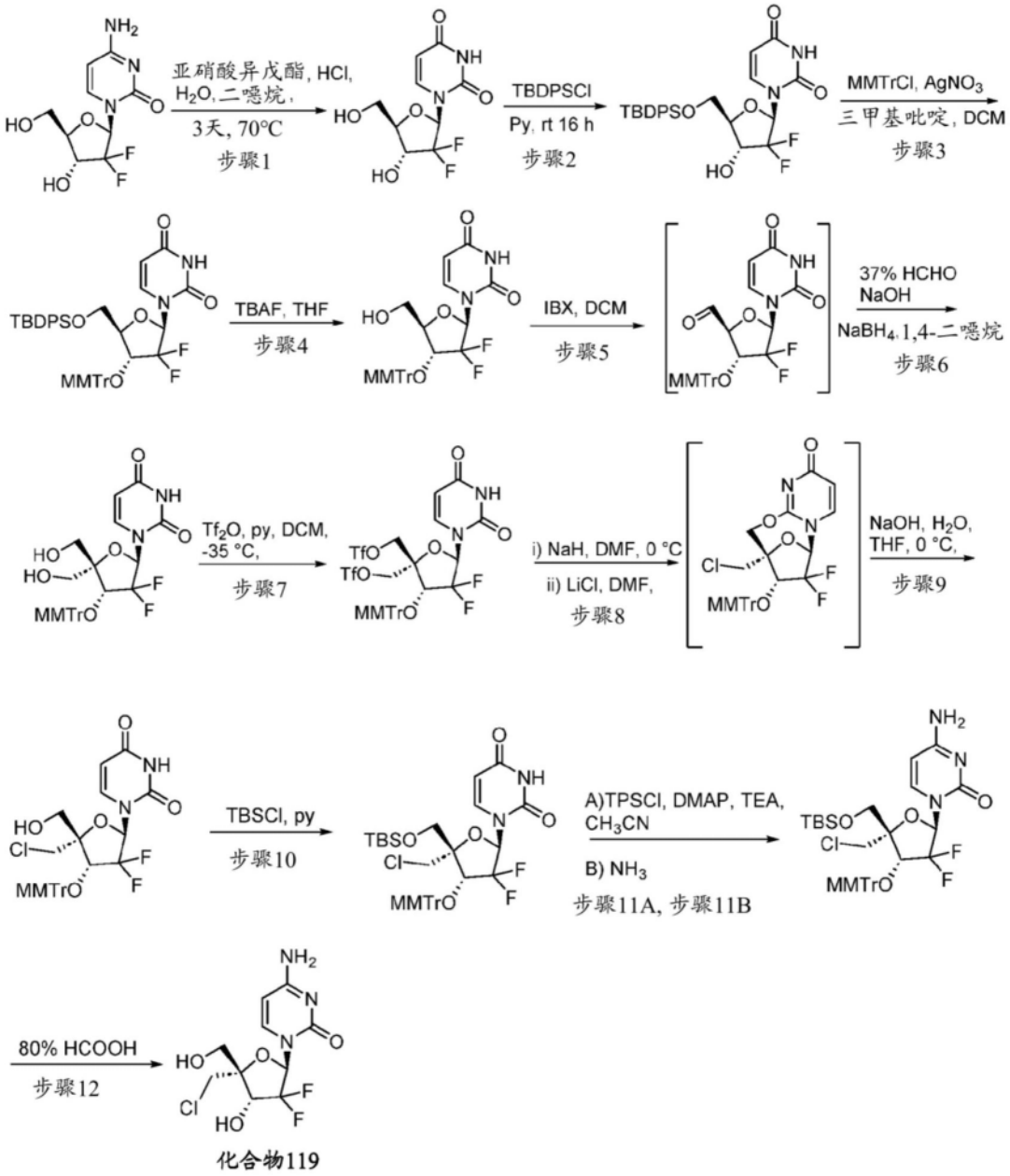
[1287] 

化合物44

[1288] 在0℃,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-乙烯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(50mg,0.21mmol)于$(MeO)_3PO$(6mL)中的搅拌溶液中逐滴添加$POCl_3$(605mg,3.92mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。在0℃,N_2氛围下向以上溶液中逐滴添加含$(Bu_4N)_3HP_2O_7$(3.6g,3.92mmol)和Bu_3N(1.2mL)的DMF(4mL)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌14h。在0℃下用TEAB缓冲液(1M)将混合物碱化至pH 11。用DCM(7x 40mL)洗涤所得混合物。在真空下浓缩水溶液。通过离子交换柱在以下条件下纯化残余物(柱:HiTrap DEAE Sepharose FF,5mL;流动相A:水,流动相B:水(0.5M TEAB);流速:5mL/min;梯度:在15min内2% B至50%B,波长:254/220nm;RT1(min):6.7),得到50mg粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下再纯化粗产物(50mg)(柱:YMC-Actus Triart C18 ExRS,20*250mm,5μm;流动相A:水(50mM TEAB),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内2% B至20% B,波长:254/220nm;RT1(min):6.8)。收集含有产物的级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的四氢三磷酸((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-乙烯基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐(16mg,18μmol,8.7%)。LC-MS(ES,m/z):492$[M-H]^-$,97.1%纯度。HPLC的条件:(柱:Kinetex EVO,100*4.6mm,2.6μm;流动相A:20mM TEAA,流动相B:乙腈;流速:1.20mL/min;梯度:在1.0min内0% B至0% B,在7.0min内0% B至95% B;波长:254nm;RT1(min):3.487)。^{1}HNMR(300MHz,D_2O)δ 8.03(d,J=7.6Hz,1H),6.21(t,J=5.5Hz,1H),6.05(d,J=7.6Hz,1H),5.88(dd,J=17.4,10.9Hz,1H),5.43(dd,J=17.4,1.4Hz,1H),5.33(dd,J=10.9,1.4Hz,1H),4.72(d,J=7.8Hz,1H),4.19(dd,J=11.5,5.6Hz,1H),3.86(dd,J=11.5,3.8Hz,1H),3.08(q,J=7.3Hz,24H),2.32-2.21(m,2H),1.16(t,J=7.3Hz,36H)。^{31}PNMR(121MHz,D_2O)δ-6.40(d,J=21.0Hz),-11.70(d,J=19.7Hz),-22.55(t,J=20.5Hz)。

[1289] 实施例57-化合物119:4-氨基-1-((2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3,3-二氟基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1290]



化合物119

[1291] 步骤1:向4-氨基-1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(13g,49.39mmol)于1,4-二噁烷(65mL)和水(80mL)中的搅拌溶液中添加1N HCl(6.5mL)并且在室温下将反应搅拌15min。向其中添加亚硝酸异戊酯(57.86g,493.92mmol)。将反应在70℃下搅拌16hr,此时TLC和LSMS显示完全反应。浓缩反应混合物,用正己烷湿磨所得残余物并且在真空下干燥,得到呈白色固体的所需化合物(13.1g,粗品)。LC-MS(ES,m/z):264.80(M+H)。

[1292] 步骤2:在0℃下向1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(12.8g,48.45mmol)于吡啶(150mL)中的搅拌溶液中添加TBDPSCl(14.649g,53.297mmol)。将反应在室温下搅拌4hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物浓缩,用冰水(250mL)稀释并用EtOAc(2x250 mL)萃取。将合并的有机物用水(100mL),然后盐水(100mL)洗涤,并且经硫酸钠干燥。过滤混合物并且浓缩滤液。通过用含40% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产

物(10.8g,51%)。LC-MS(ES,m/z):502.85(M+H)。

[1293] 步骤3:在室温下向1-((2R,4R,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟基-4-羟基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.80g,21.489mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加$AgNO_3$(4.02g,23.64mmol),随后添加2,4,6-三甲基吡啶(2.864g,23.638mmol)。搅拌15min后,在0℃下以分批方式添加MMTr-Cl(7.30g,23.638mmol)。搅拌6hr后,TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用冰水(250mL)稀释并且用DCM(2x250 mL)萃取。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥。然后过滤混合物并且浓缩滤液。通过用含40% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(12.7g,76%)。LC-MS(ES,m/z):772.85(M-H)。

[1294] 步骤4:向1-((2R,4R,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3,3-二氟基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(12.50g,16.13mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1M于THF中)(64.5mL,64.52mmol)。反应混合物在室温下搅拌4h后,TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用冰水(250mL)稀释并且将所得混合物用EtOAc(2x250 mL)萃取。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥。过滤混合物并浓缩。通过用含40% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(7.6g,87%)。LC-MS(ES,m/z):535.00(M-H)。

[1295] 步骤5和6:在室温下向1-((2R,4R,5R)-3,3-二氟基-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.0g,5.59mmol)于CH_3CN(30mL)中的搅拌溶液中添加IBX(1.879g,6.710mmol)。将反应在90℃下搅拌2h,此时TLC和LCMS显示完全反应。过滤反应混合物并且将滤液浓缩至干,得到粗醛。将所述醛溶解于1,4-二噁烷(30mL)中并且用HCHO(1.82mL,22.37mmol),随后2M NaOH(5.6mL,11.18mmol)处理。然后将反应在室温下搅拌2h。然后在0℃下向反应中添加$NaBH_4$(1.269g,33.549mmol)。将反应在室温下搅拌30min,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用盐水(100mL)稀释并且用DCM(2x100 mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤并且经硫酸钠干燥。将混合物过滤,浓缩并且通过用含70% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.95g,29%)。LC-MS(ES,m/z):566.85(M+H)。

[1296] 步骤7:向1-((2R,4R)-3,3-二氟基-5,5-双(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.550g,0.97mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(0.768g,9.71mmol)。将反应搅拌15min,冷却至-30℃并且用Tf_2O(0.603g,2.136mmol)处理。将反应在-30℃下搅拌1hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应物质在-30℃下用水(150mL)淬灭,在0℃下搅拌10min,然后用DCM(2x150 mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥。将混合物过滤并且浓缩,通过用含25% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.95g,29%)。LC-MS(ES,m/z):830.70(M+H)。

[1297] 步骤8和9:在0℃下向双(亚甲基)双(三氟甲烷磺酸)((3R,5R)-5-(2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟基-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(0.60g,0.72mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(0.031g,0.795mmol)。将反应

在0℃下搅拌1h,此时TLC和LCMS显示完全反应。然后将反应用LiCl(0.092g,2.17mmol)处理并在室温下搅拌4h。然后在0℃下以逐滴方式向反应中添加1M NaOH(1.1mL,1.083mmol)。将反应搅拌1h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用水(100mL)淬灭,搅拌10min并用EtOAc(2x100 mL)萃取。将合并的有机级分用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥。过滤混合物并且在减压下浓缩滤液。通过用含55% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.31g,73%)。LC-MS(ES,m/z):583.15(M-H)。

[1298] 步骤10:在室温下向1-((2R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3,3-二氟基-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.30g,0.513mmol)于DMF(3mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(0.105g,1.54mmol),随后添加TBDMS-Cl(0.155g,1.026mmol)。将反应在室温下搅拌6h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用冰水(100mL)稀释并用EtOAc(2x100 mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥。将混合物过滤,浓缩并且通过用含55% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.270g,75%)。LC-MS(ES,m/z):696.75(M-1)。

[1299] 步骤11A:在0℃下向1-((2R,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-3,3-二氟基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.200g,0.286mmol)于CH_3CN(5mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.116g,1.14mmol)、DMAP(0.070g,0.572mmol),随后添加TPS-Cl(0.173g,0.572mmol)。将反应在室温下搅拌2h,然后冷却至0℃。然后向反应中添加1H-1,2,4-三唑(0.079g,1.144mmol)并且将反应在室温下搅拌2h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应用冰水(100mL)稀释并用EtOAc(2x100 mL)萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥。将混合物过滤并浓缩。通过用含55% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈胶状液体的所需产物(0.175g,81%)。LC-MS(ES,m/z):749.85(M-1)。

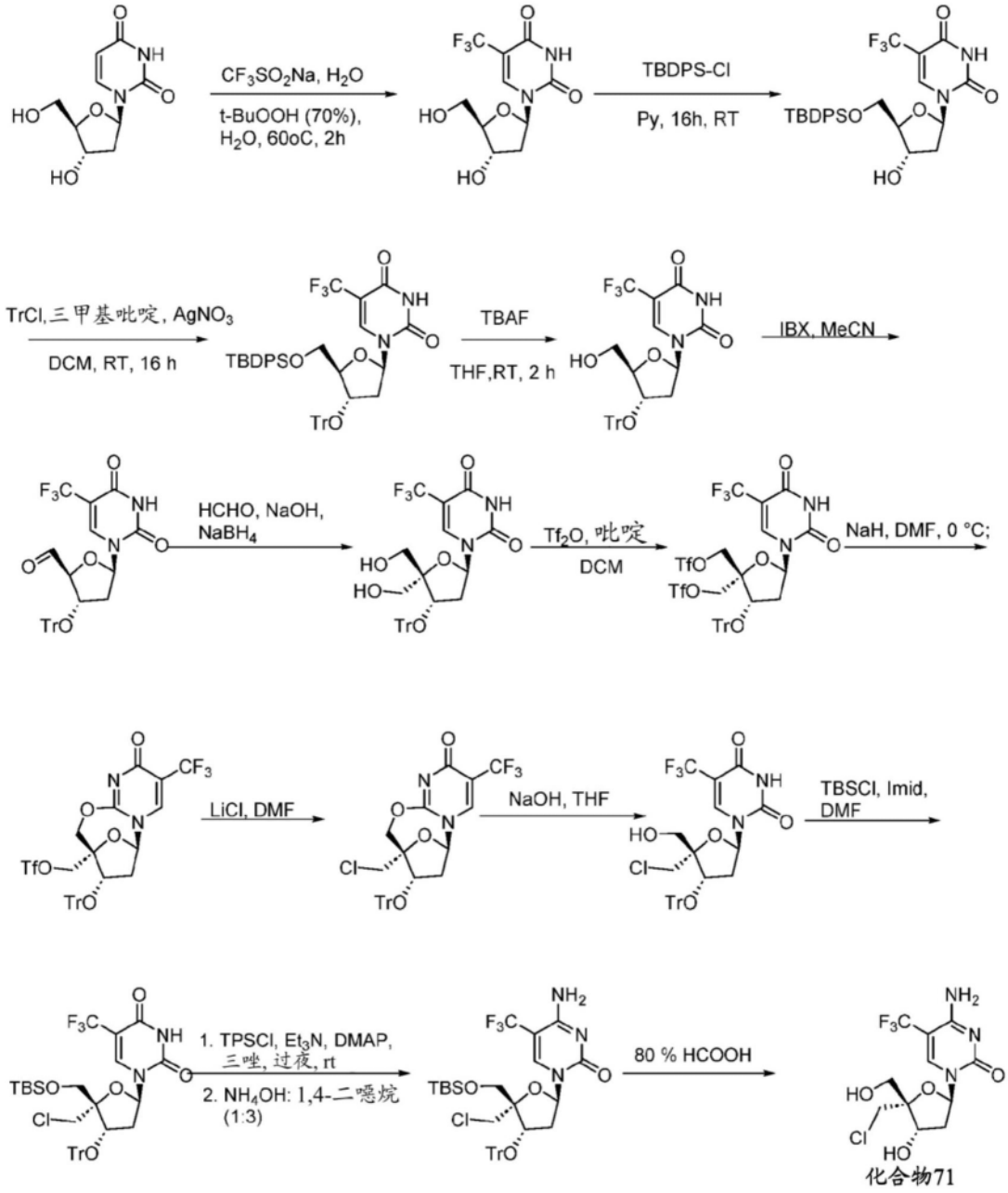
[1300] 步骤11B:向1-((2R,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-3,3-二氟基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.170g,0.226mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的搅拌溶液中添加氨溶液(2mL)并在室温下搅拌15min,然后加热至30℃历时2h。TLC和LCMS显示反应进展是完全的。将反应浓缩,用已烷洗涤并且干燥,得到呈灰白色固体的所需化合物(13.1g,粗品)。LC-MS(ES,m/z):697.80(M+H)。

[1301] 步骤12:将4-氨基-1-((2R,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-3,3-二氟基-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.160g,0.229mmol)于80% HCOOH(1.6mL)中的搅拌溶液在0℃至室温下搅拌16h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物浓缩,并且通过制备型HPLC使用以下条件纯化残余物:流动相:A=含0.01% HCOOH的水,B=MeCN;柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ;流动:18.0mL/min;梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/25,得到呈白色固体的所需产物(10mg,10%)。LC-MS(ES,m/z):311.60(M+H)。^1H NMR(400MHz,$DMSO-d_6$)δ=7.64(d,J=7.6Hz,1H),7.42-7.36(m,2H),6.64(br d,J=5.9Hz,1H),6.29(t,J=8.7Hz,1H),5.79(d,J=7.6Hz,1H),5.50-5.44(m,1H),4.50-4.41(m,1H),3.87-3.82(m,1H),3.76(s,1H),3.74-3.69(m,

1H),3.57(br d,J=11.2Hz,1H)。

[1302] 实施例58-化合物71:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1303]



化合物71

[1304] 步骤1:在N_2下向CF_3SO_2Na(20.51g,131.46mmol)于水(100mL)中的搅拌溶液中添加1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4-(1H,3H)二酮(20.0g,87.64mmol)。将反应混合物冷却至-5℃至5℃,并且经20min的时段缓慢添加t-BuOOH(70%水溶液,34mL,23.68g,262.92mmol)(13-15℃放热)。使反应混合物温热至20-30℃,然后加热至70℃历时2h。2小时后,形成浅黄色的不均匀物质。浓缩反应混合物并且通过用含70%EtOAc的正己烷洗脱的使用80g柱的CombiFlash纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(8g,30.80%)。LC-MS(ES,m/z):294.75(M-H)。

[1305] 步骤2:在室温下向1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.8g,16.88mmol)于吡啶(50mL)中的搅拌溶液中添加

TBDPSCl(6.8g,17.732mmol)。将反应在室温下搅拌16hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。在高真空下蒸发反应混合物并且将残余物分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过用含40％ EtOAc的正己烷洗脱的使用80g柱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(6.8g,75.35％)。LC-MS(ES,m/z):532.85(M-H)。

[1306] 步骤3:在室温下向-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,2.81mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三甲基吡啶(0.4mL,3.09mmol)、$AgNO_3$(0.52g,3.085mmol),然后添加氯化三苯甲基(0.86g,3.085mmol)。将反应在室温下搅拌16h,此时TLC和LCMS显示完全反应。浓缩反应混合物并且将残余物分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含45％EtOAc的正己烷洗脱的使用40g柱的CombiFlash纯化粗材料,获得呈灰白色固体的所需产物(2.0g,91.79％)。LC-MS(ES,m/z):774.95(M-H)。

[1307] 步骤4:在室温下向1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.0g,2.57mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1M于THF中)(10.30mL,10.30mmol)。将反应在室温下搅拌4h,此时TLC和LCMS显示完全反应。蒸发反应混合物并且将所得残余物分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过用含45％ EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(1g,72.14％)。LC-MS(ES,m/z):536.75(M-H)。

[1308] 步骤5:在室温下向11-((2R,4S,5R)-5-(羟基甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.45g,0.835mmol)于ACN(10.0mL)中的搅拌溶液中添加IBX(0.28g,1.00mmol)。将反应在90℃下搅拌2h,此时TLC和LCMS显示完全反应。过滤反应混合物并且浓缩滤液,得到粗醛。将所述醛溶解于1,4-二噁烷(5mL)中并且在室温下用甲醛(0.45mL),随后1N NaOH(1.0mL)处理。将反应搅拌12h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物冷却至0℃并且分批添加$NaBH_4$(0.12g,3.34mmol)。将反应在室温下搅拌1h,此时TLC和LCMS显示完全反应。浓缩反应混合物,并且将所得残余物分配于EtOAc(50mL)与水(100mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,并在减压下浓缩。将所得残余物用正戊烷研磨并搅拌15分钟。倾析戊烷层,并且在真空下干燥所获得的固体,得到呈灰白色固体的所需产物(0.4g,84.25％)。LC-MS(ES,m/z):566.80(M-H)。

[1309] 步骤6:在-30℃下向1-((2R,4S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.4g,2.462mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(1.9mL,24.62mmol),随后添加Tf_2O(0.9mL,5.41mmol)。将反应在相同温度下搅拌2小时,此时TLC显示完全反应。将反应混合物用冰冷水淬灭,然后分配于EtOAc(30mL)与水(5mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥并且浓缩,并且通过用含35％ EtOAc的正己烷洗脱的使用12g柱的CombiFlash纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(1.0g,48.78％)。LC-MS(ES,m/z):830.10(M-H)。

[1310] 步骤7:在0℃下向双(亚甲基)双(三氟甲烷磺酸)((3S,5R)-5-(2,4-二氧代-5-(三氟甲基)-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(1g,1.2mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加NaH(0.034g,1.4mmol)。将反应在0℃下搅拌2h,此时TLC显示完全反应。然后用LiCl(0.15g,3.6mmol)处理反应并且在室温下持续搅拌2h。将反

应混合物用冰冷水淬灭,然后分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到所需粗化合物(1.0g,粗品)。LC-MS(ES,m/z):568.85(M-H)。

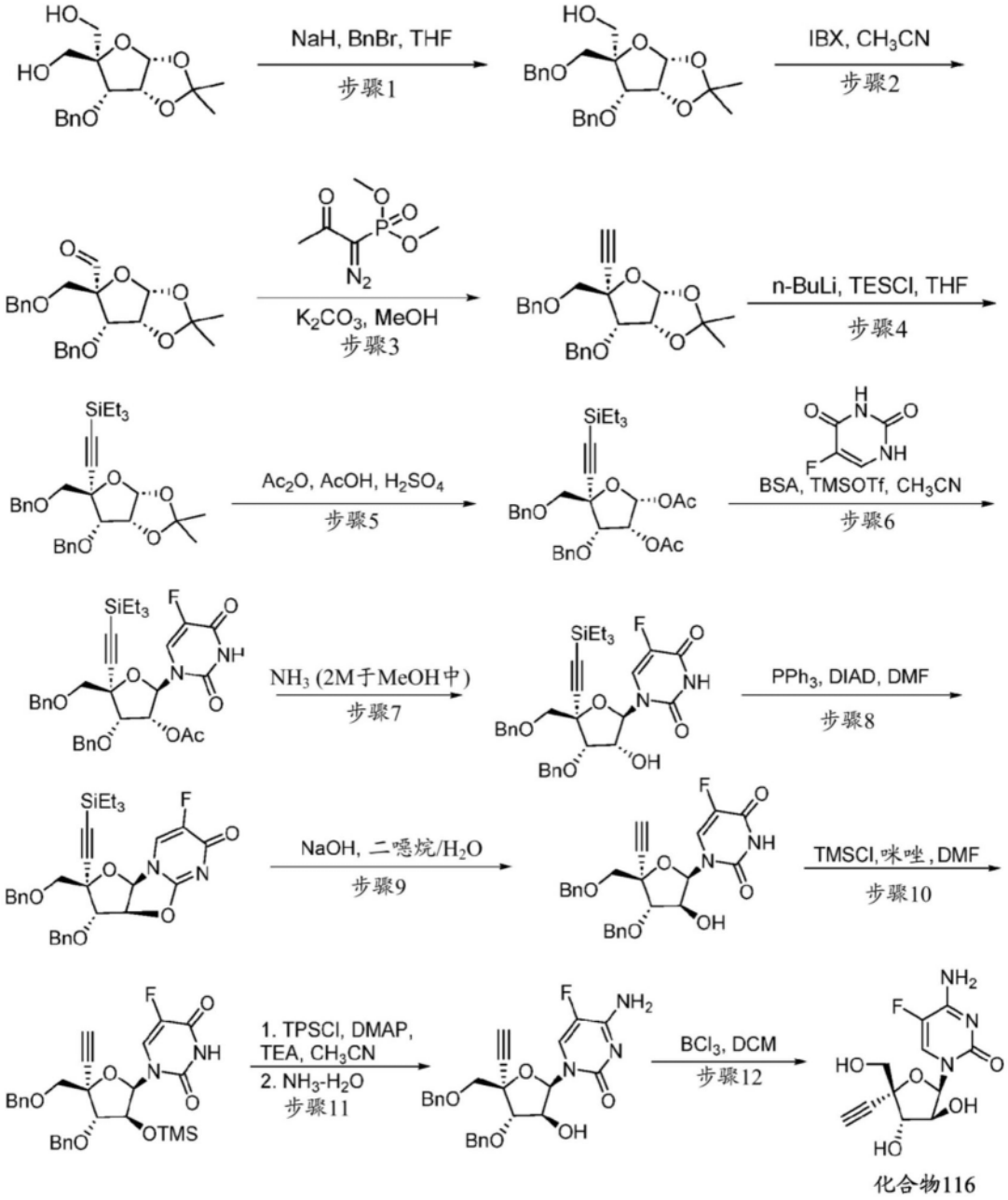
[1311] 步骤8:在室温下向(6R,8S,9R)-9-(氯甲基)-3-(三氟甲基)-8-(三苯甲基氧基)-7,8,9,10-四氢-2H,6H-6,9-环氧基嘧啶并[2,1-b][1,3]噁唑嗪-2-酮(1g,1.2mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加1N NaOH(1.4mL,0.1.4mmol)。将反应在室温下搅拌1hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用冰冷水淬灭,然后分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,在减压下浓缩,得到所需粗化合物。通过用含35% EtOAc的正己烷洗脱的使用24g柱的CombiFlash纯化粗产物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.38g,53.99%)。LC-MS(ES,m/z):584.65(M-H)。

[1312] 步骤9:在0℃下向1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(160mg,0.272mmol)于DMF(2mL)中的溶液中添加咪唑(55mg,0.817mmol)、TBSCl(82mg,0.545mmol),随后添加硝酸银(93mg,0.544mmol)。将反应在室温下搅拌12h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物用冰冷水淬灭,然后分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含35% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(100mg,52.20%)。LC-MS(ES,m/z):699.05(M-H)。

[1313] 步骤10:在0℃下向1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(80mg,0.114mmol)于ACN(2mL)中的溶液中添加TEA(0.06mL,0.456mmol)、DMAP(69mg,0.228mmol),然后添加TPSCl(17mg,0.057mmol)。然后将反应在室温下搅拌2h并且用NH_4OH:1,4-二噁烷(1mL)处理。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,浓缩反应混合物并且通过用含50% EtOAc的正己烷洗脱的制备型TLC纯化所得残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(20mg,25.05%)。LC-MS(ES,m/z):697.95(M-H)。

[1314] 步骤11:在0℃下向4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2(1H)-酮(70mg,0.009mmol)于DCM(2mL)中的溶液中添加80%甲酸(0.7mL)。将反应在室温下搅拌6h,同时通过TLC和LCMS进行监测。完成后,浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC在以下条件下纯化所得残余物:流动相:A=0.02%0.1%HCOOH于水B=ACN;柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ流动:15mL/min梯度程控器:时间/%B:0/5,2/10,8/40,得到呈白色固体的所需产物(0.6mg,19%)。LC-MS(ES,m/z):343.90(M+H)。1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.59(s,1H),7.96-7.83(m,1H),7.13-6.99(m,1H),6.14(t,J=6.3Hz,1H),5.53-5.39(m,2H),4.41-4.35(m,1H),3.81(d,J=11.4Hz,1H),3.69(d,J=11.4Hz,2H),3.57(d,J=11.4Hz,1H),2.44-2.36(m,1H),2.29-2.20(m,1H)。

[1315] 实施例59-化合物116:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成



化合物116

[1316]

[1317]

[1318] 步骤1:在0℃,N_2氛围下向[(3aR,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-(羟基甲基)-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(30g,96.61mmol)于THF(300mL)中的溶液中添加NaH(3.86g,96.61mmol,60%于油中)。将反应混合物搅拌30min。向以上溶液中添加苄基溴(16g,96.61mmol),使混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物用冰水淬灭并用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(28g,69.83mmol,72.1%)。LC-MS(ES,m/z):418[M+NH_4]$^+$。

[1319] 步骤2:在室温,N_2氛围下向[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(28g,69.83mmol)于ACN(300mL)中的搅拌溶液中添加IBX(29g,104.81mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌12h并

且冷却至室温。过滤出反应混合物中的固体并且在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(20g,50.13mmol,71.2%)。LC-MS(ES,m/z):416[M+NH4]$^+$。

[1320] 步骤3:在0℃下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-甲醛(20g,50.13mmol)和K_2CO_3(21g,150.39mmol)于CH_3OH(200mL)中的搅拌溶液中添加(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(19g,100.26mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。过滤出反应混合物中的固体并且在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:4)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(16g,40.61mmol,80.1%)。LC-MS(ES,m/z):412[M+NH4]$^+$。

[1321] 步骤4:在-78℃,N_2氛围下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(16g,40.61mmol)于THF(160mL)中的搅拌溶液中添加正丁基锂(41mL,101.52mmol,2.5M于已烷中)。将反应在-78℃下搅拌30min。然后在-78℃下逐滴添加含TESCl(9g,60.91mmol)的THF(2mL)。将所得混合物在-78℃下再搅拌30min。通过在0℃下添加冰水(100mL)来淬灭反应,然后将所得混合物用EtOAc(3x 250mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:5)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的{2-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]乙炔基}三乙基硅烷(9.5g,18.7mmol,46.2%)。LC-MS(ES,m/z):526[M+NH4]$^+$。

[1322] 步骤5:在0℃下向{2-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]乙炔基}三乙基硅烷(4g,7.6mmol)于AcOH(40mL)中的搅拌溶液中添加Ac_2O(10g,106.12mmol)和浓H_2SO_4(1.54g,1.53mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。通过在0℃下添加饱和$Na_2S_2O_3$(100mL,水溶液)来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色油状物的乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-3-酯(4.3g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):570[M+NH4]$^+$。

[1323] 步骤6:在0℃下向氟尿嘧啶(1g,1.75mmol)于ACN(40mL)中的搅拌溶液中添加(E)-(N-(三甲基甲硅烷基)亚乙基甲亚胺酸三甲基甲硅烷基酯)(6g,31.12mmol)。将反应在80℃下搅拌30min,然后冷却至0℃。添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-3-酯(4.3g,7.79mmol)和TMSOTf(2g,12.41mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2h。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:7)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-5-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-3-酯(3.5g,5.62mmol,72.1%)。(ES,m/z):623[M+H]$^+$。

[1324] 步骤7:向NH_3(g)的溶液(35mL,2M于MeOH中)中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-5-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-3-酯(3.5g,5.62mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用EtOAc/石油醚(1:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-羟基-5-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.3g,2.24mmol,41.1%)。LC-MS(ES,m/z):581[M+H]$^+$。

[1325] 步骤8:在0℃,N_2氛围下向1-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-羟基-5-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.3g,2.24mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加PPh_3(1.8g,6.72mmol)和DIAD(1.4g,6.72mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 80mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(3:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的(2R,4R,5S,6S)-5-(苄氧基)-4-[(苄氧基)甲基]-11-氟-4-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(900mg,1.61mmol,68.1%)。LC-MS(ES,m/z):563[M+H]$^+$。

[1326] 步骤9:在室温下向(2R,4R,5S,6S)-5-(苄氧基)-4-[(苄氧基)甲基]-11-氟-4-[2-(三乙基甲硅烷基)乙炔基]-3,7-二氧杂-1,9-二氮杂三环[6.4.0.0^{2,6}]十二碳-8,11-二烯-10-酮(800mg,1.42mmol)于水(7mL)和二噁烷(7mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(227mg,5.67mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(450mg,0.96mmol,67.2%)。LC-MS(ES,m/z):467[M+H]$^+$。

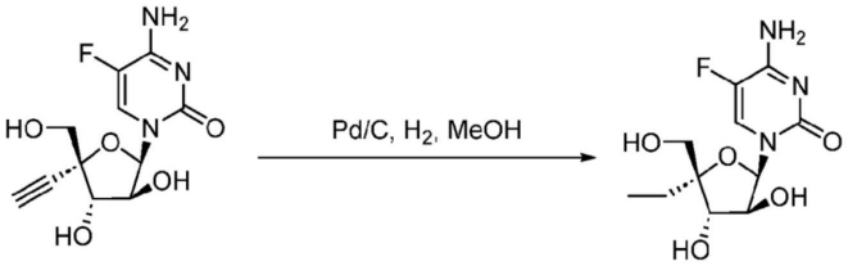
[1327] 步骤10:在N_2氛围下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(450mg,0.96mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(197mg,2.88mmol)和TMSCl(157mg,1.44mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将所得混合物用冰水淬灭并用EtOAc(3x 40mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(2:3)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(450mg,0.84mmol,86.3%)。LC-MS(ES,m/z):539[M+H]$^+$。

[1328] 步骤11:在室温下向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(150mg,0.28mmol)于ACN(5mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(68mg,0.56mmol)和TEA(64mg,0.56mmol)。将反应混合物搅拌10min。向以上溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(168mg,0.56mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h。然后添加浓氢氧化铵(2mL)并搅拌30min。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固

体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-3-[(三甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(100mg,0.21mmol,66.2%)。LC-MS(ES,m/z):466[M+H]$^+$。

[1329] 步骤12:在-78℃,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-乙炔基-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(100mg,0.21mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BCl3(3mL,3.15mmol,1M于己烷中)。使混合物温热至室温并搅拌2h。通过在-78℃下添加MeOH(10mL)和TEA(5mL)来淬灭反应并搅拌10min。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内3% B至20% B,波长:254nm;RT1(min):5.85)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(24.4mg,85μmol,39.1%)。LC-MS(ES,m/z):286[M+H]$^+$。99.1%纯度。LCMS的条件:(柱:Atlantis T3,100*4.6mm,3μm;流动相A:水+5mM TFA,流动相B:ACN;流速:1.20mL/min;梯度:在8min内0% B至95% B,在10min内95% B至95% B,在10.5min内95%B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.24)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=6.5Hz,2H),7.53(s,1H),6.09(d,J=6.0Hz,1H),5.74(d,J=5.3Hz,1H),5.65(d,J=5.3Hz,1H),5.52(d,J=6.5Hz,1H),4.19(d,J=6.5Hz,1H),3.99(d,J=6.0Hz,1H),3.62(dd,J=13.8,5.3Hz,2H),3.54(d,J=2.9Hz,1H)。

[1330] 实施例60-化合物78:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-乙基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1331] 

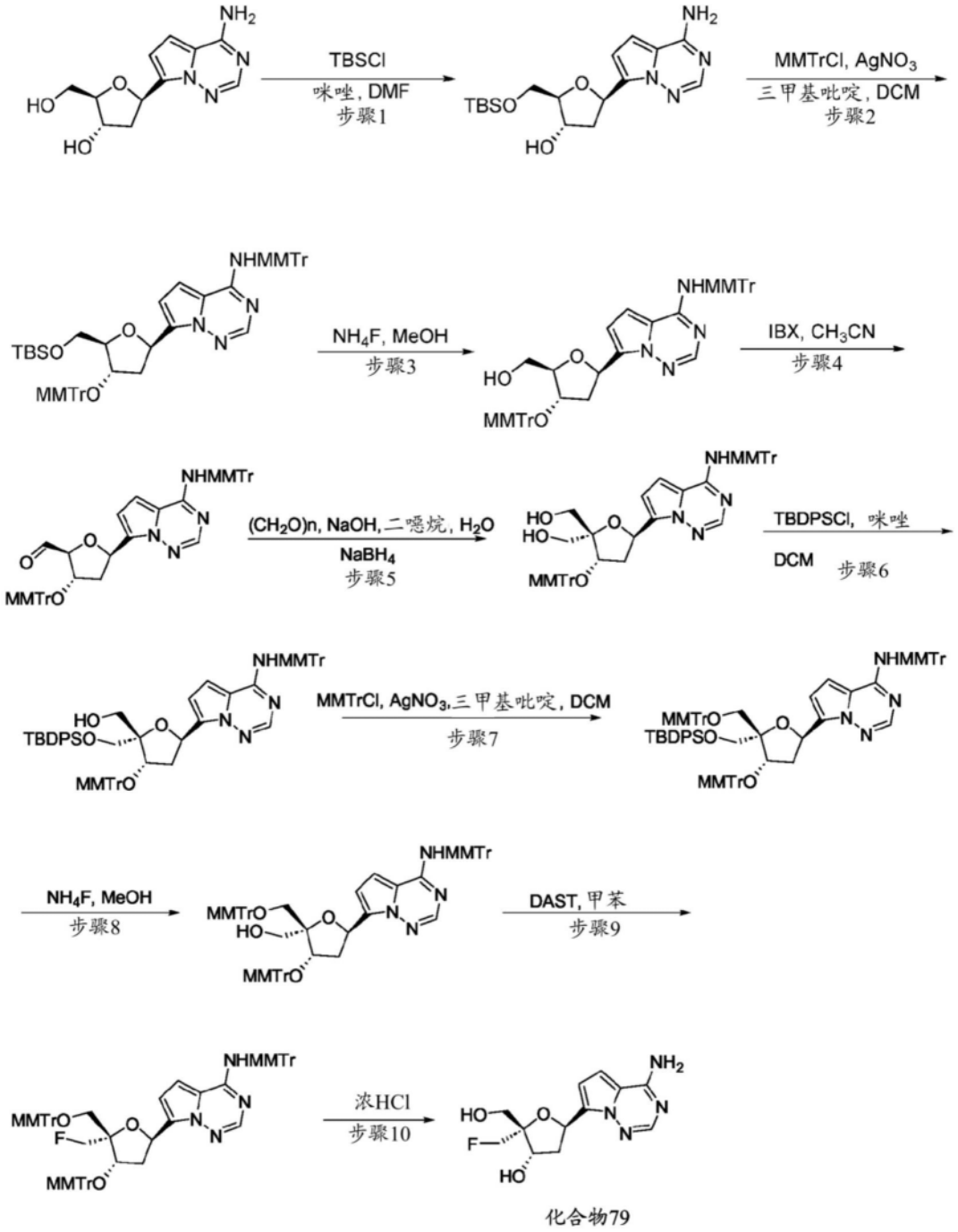
化合物78

[1332] 在室温,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-乙炔基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(60mg,0.21mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(6mg,10%碳载钯)。将所得混合物在H_2氛围下搅拌1h。过滤出反应混合物并且在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内3%B至20%B,波长:254nm;RT1(min):5.28)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥过夜,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-5-乙基-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(18.6mg,64μmol,30.1%)。LC-MS(ES,m/z):290[M+H]$^+$,纯度:95.2%。LCMS的条件:(柱:Atlantis T3,100*4.6mm,3μm;流动相A:水+5mM TFA,流动相B:ACN;流速:1.20mL/min;梯度:在8min内0% B至95%B,在10min内95% B至95% B,在10.5min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1

(min):3.67)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.88(m,1H),7.67(s,1H),7.44(s,1H),5.97(d,J=4.9Hz,1H),5.53-5.47(m,1H),5.34(d,J=4.4Hz,1H),5.12(s,1H),4.08(s,1H),3.98(s,1H),3.51(s,2H),1.61(d,J=16.0Hz,1H),1.49(d,J=12.1Hz,1H),0.86(d,J=7.7Hz,3H)。

[1333] 实施例61-化合物79:(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇的合成

[1334]



化合物79

[1335] 步骤1:在室温,N_2氛围下向(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(2.7g,10.81mmol)和咪唑(2.2g,32.31mmol)于DMF(50mL)中的搅拌溶液中添加TBSCl(1.8g,11.92mmol)。将混合物在60℃下搅拌15小时。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水

Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-醇(3.6g,9.91mmol,91.5%)。LC-MS(ES,m/z):365$[M+H]^+$。

[1336] 步骤2:在N_2氛围下向(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-醇(1.8g,4.93mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(3.6g,29.61mmol)和$AgNO_3$(4.2g,24.72mmol)。然后在冰水下添加MMTrCl(7.6g,24.71mmol)。在室温,N_2氛围下搅拌过夜后,将所得混合物用水稀释并用EA萃取。将合并的有机层用饱和NH_4Cl溶液洗涤,然后用柠檬酸洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的7-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(4.2g,4.6mmol,93.5%)。LC-MS(ES,m/z):909$[M+H]^+$。

[1337] 步骤3:在N_2氛围下向7-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(4.2g,4.6mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中添加NH_4F(5.1g,138.6mmol)。在60℃,N_2氛围下搅拌过夜后,浓缩所得混合物并且通过用PE/EA(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的((2R,3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2-基)甲醇(3g,3.81mmol,81.7%)。LC-MS(ES,m/z):795$[M+H]^+$。

[1338] 步骤4:在N_2氛围下向((2R,3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2-基)甲醇(3g,3.81mmol)于ACN(50mL)中的溶液中添加IBX(2.1g,7.52mmol)。在60℃,N_2氛围下搅拌1h后,过滤所得混合物并且用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈淡黄色固体的(2S,3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2甲醛(2.8g,3.52mmol,93.6%)。LC-MS(ES,m/z):793$[M+H]^+$。

[1339] 步骤5:在N_2氛围下向(2S,3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2甲醛(3.4g,9.61mmol)于1,4-二噁烷(100mL)和H_2O(10mL)中的溶液中添加多聚甲醛(1.4g,47.92mmol)和NaOH(343mg,8.6mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。然后在0℃下添加$NaBH_4$(487mg,12.93mmol)。在室温,N_2氛围下搅拌2h后,将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用饱和NH_4Cl溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的((3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2,2-二基)二甲醇(1.96g,2.41mmol,52.9%)。LC-MS(ES,m/z):825$[M+H]^+$。

[1340] 步骤6:在0℃,N2氛围下向((3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2,2-二

基)二甲醇(2.3g,2.81mmol)和咪唑(570mg,8.42mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加TBDPSCl(919mg,3.43mmol)。在室温,N2氛围下搅拌过夜后,在减压下浓缩所得混合物,并且通过用PE/EA(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的((2S,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2-基)甲醇(1.58g,1.52mmol,53.3%)。LC-MS(ES,m/z):1063[M+H]$^+$。

[1341] 步骤7:在N_2氛围下向((2S,3S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2-基)甲醇(1.6g,1.5mmol)于DCM(30mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(540mg,4.5mmol)和$AgNO_3$(505mg,3.11mmol)。然后在0℃下添加MMTrCl(688mg,2.2mmol)。在室温,N_2氛围下搅拌过夜后,将所得混合物用水稀释,用DCM萃取。将合并的有机层用饱和NH_4Cl溶液和柠檬酸洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液并且通过用PE/EtOAc(5/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的7-((2R,4S,5S)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(1.9g,1.41mmol,95.7%)。LC-MS(ES,m/z):1336[M+H]$^+$。

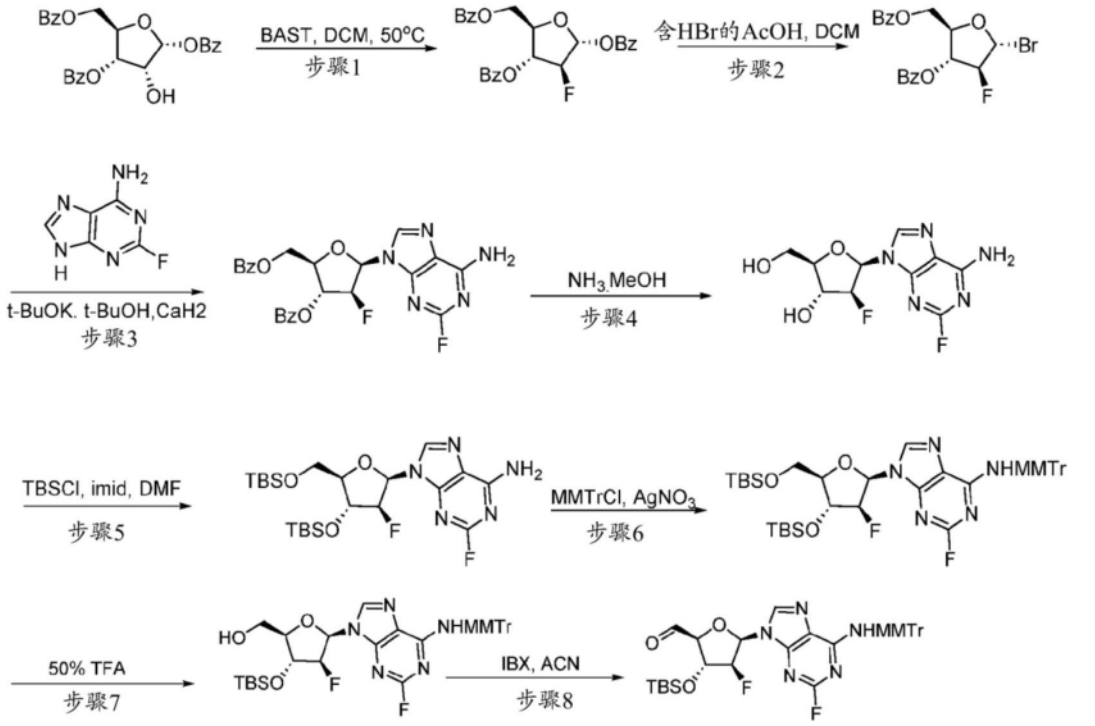
[1342] 步骤8:在室温,N_2氛围下向7-((2R,4S,5S)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(1.9g,1.52mmol)于MeOH(100mL)中的溶液中添加NH_4F(1.6g,43.83mmol)。在60℃,N_2氛围下搅拌过夜后,将所得混合物冷却至室温并浓缩。通过用PE/EA(1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的((2R,3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2-基)甲醇(1.47g,1.31mmol,91.8%)。LC-MS(ES,m/z):1097[M+H]$^+$。

[1343] 步骤9:在0℃,N_2氛围下将((2R,3S,5R)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-5-(4-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)四氢呋喃-2-基)甲醇(440mg,0.42mmol)和DAST(194mg,1.21mmol)于甲苯(5mL)中的溶液搅拌2小时。通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$溶液来淬灭反应。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc=2/1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的7-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(355mg,0.32mmol,80.5%)。LC-MS(ES,m/z):1099[M+H]$^+$。

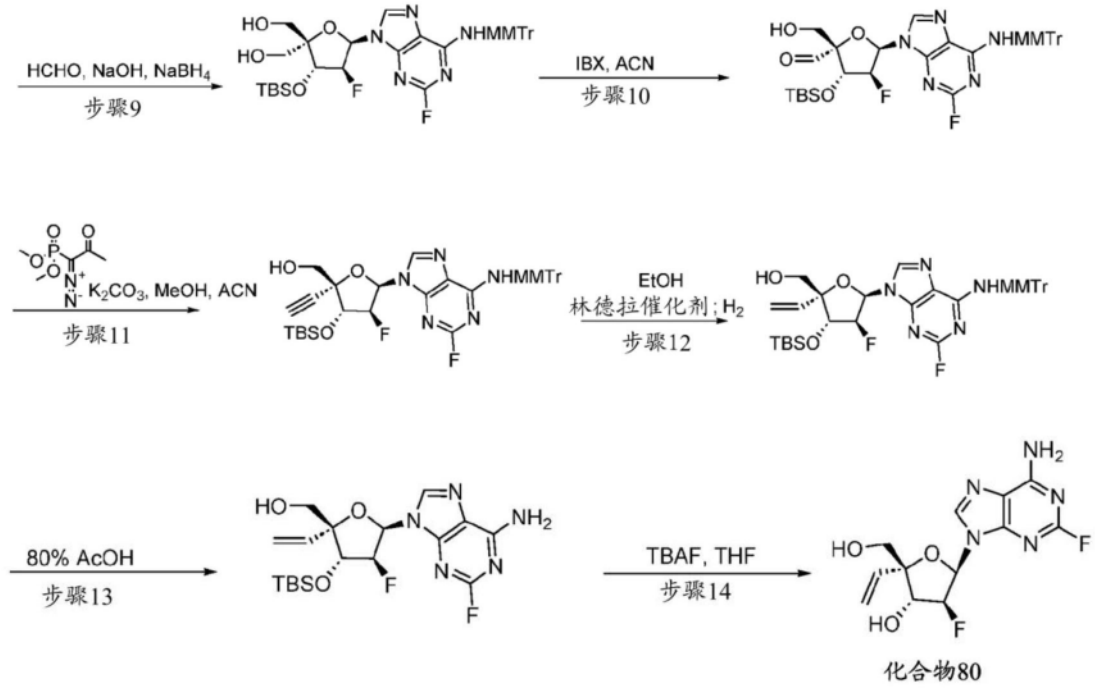
[1344] 步骤10:在0℃,N_2氛围下将7-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-N-((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(300mg,0.27mmol)于浓盐酸(10mL)中的溶液搅拌6小时。通过在0℃下添加MeOH(20mL)来淬灭反应。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),

流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在2min内5% B至10%B,在7min内10% B至20% B,波长:254nm;RT1(min):6.82)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(5.6mg,0.02mmol,6.9%)。LC-MS(ES,m/z):283$[M+H]^+$,95.5%纯度。LC-MS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95% B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):0.417)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.85(s,1H),7.69(s,2H),6.84(d,J=4.4Hz,1H),6.64(d,J=4.4Hz,1H),5.41(d,J=4.3Hz,1H),5.27(d,J=11.6Hz,1H),4.81(t,J=5.9Hz,1H),3.93(s,1H),3.88-3.72(m,2H),3.66-3.46(m,2H),2.38-2.19(m,1H),1.83(dd,J=13.6,3.1Hz,1H)。

[1345] 实施例62-化合物80:(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙烯基-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇的合成



[1346]



化合物80

[1347] 在0℃下向苯甲酸[(2R,3S,4R,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(20.0g,43.24mmol)于DCM(200mL)的溶液中逐滴添加BAST(19.1g,86.49mmol)。将所得混合物在50℃下再搅拌2天。用水稀释所得混合物。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(16.0g,34.40mmol,79.6%)。LC-MS(ES,m/z):465$(M+H)^+$。

[1348] 步骤2:在0℃下向苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(15.0g,32.32mmol)于DCM(15mL)的溶液中逐滴添加含HBr的AcOH(45mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈棕黄色油状物的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(12.0g,28.43mmol,87.8%)。LC-MS(ES,m/z):423$(M+H)^+$。

[1349] 步骤3:向2-氟-9H-嘌呤-6-胺(5.2g,34.09mmol)于ACN(83mL)和t-BuOH(84mL)中的溶液中添加t-BuOK(4.8g,42.61mmo)和氢化钙(1.8g,42.61mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。向以上混合物中添加苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(12.0g,28.43mmol)于DCM(100mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物并用EtOAc洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.1g,4.23mmol,24.9%)。LC-MS(ES,m/z):496$(M+H)^+$。

[1350] 步骤4:在室温下将苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.1g,4.23mmol)于含NH_3(g)的MeOH(80mL)中的溶液搅拌6h。将混合物用浓HCl调节至pH 7。将所得混合物在真空下浓缩。通过反相快速在以下条件下纯化粗产物:C18柱;流动相A:水(0.1% TFA),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在15min内0% B至50%,在254nm下UV检测。这得到呈淡黄色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(1.0g,3.48mmol,82.1%)。LC-MS(ES,m/z):287(M+H)+。

[1351] 步骤5:在0℃下向(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(1.0g,3.48mmol)和咪唑(2.8g,41.78mmol)于DMF(10mL)的溶液中分批添加TBSCl(2.1g,13.92mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(1.6g,3.10mmol,89.1%)。LC-MS(ES,m/z):516$(M+H)^+$。

[1352] 步骤6:在0℃,氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟嘌呤-6-胺(1.6g,3.10mmol)于DCM(16mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(1.1g,9.30mmol)和$AgNO_3$(1.1g,6.20mmol)。随后在0℃下分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(1.9g,6.20mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物并用EtOAc洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(2.2g,2.79mmol,89.9%)。LC-MS(ES,m/z):788$(M+H)^+$。

[1353] 步骤7:在0℃下向9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(2.2g,2.79mmol)于THF(10mL)的溶液中逐滴添加TFA(3mL,40.38mmol)于H_2O(3mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌2h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 7。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.6g,2.37mmol,85.0%)。LC-MS(ES,m/z):674$(M+H)^+$。

[1354] 步骤8:向[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.6g,2.37mmol)于ACN(16mL)的溶液中分批添加IBX(1331.4mg,4.75mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌4h。过滤所得混合物;用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈淡黄色油状物的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.4g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):672$(M+H)^+$。

[1355] 步骤9:向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.4g,粗品)于1,4-二噁烷(20mL)的混合物中添加HCHO(1mL,37%于水中)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(323.7mg,8.74mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌2h,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(600.0mg,0.85mmol,两个步骤35.9%产率)。LC-MS(ES,m/z):704$(M+H)^+$。

[1356] 步骤10:向[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(600.0mg,0.85mmol)于ACN(8mL)中的溶液中添加IBX(286.8mg,1.02mmol)。在65℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌4h。将所得混合物冷却至室温并过滤。用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈淡黄色油状物的(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-甲醛(550mg,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):702$(M+H)^+$。

[1357] 步骤11:向(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(165.7mg,0.86mmol)于ACN(5mL)中的混合物中添加K_2CO_3(216.4mg,1.56mmol)。在0℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌30min。在0℃下向以上混合物中逐滴添加(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-甲醛(550mg,粗品)于MeOH(5mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在

真空下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙炔基-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(220.0mg,0.31mmol,两个步骤36.9%产率)。LC-MS(ES,m/z):698(M+H)$^+$。

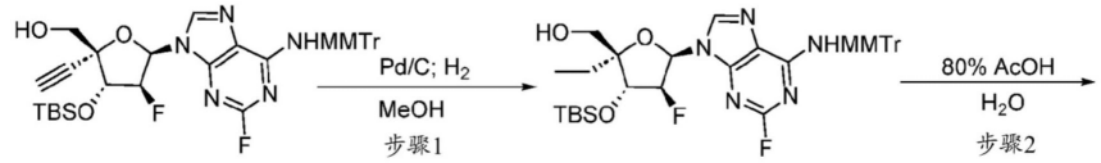
[1358] 步骤12:在室温下向[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙炔基-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(220.0mg,0.31mmol)于EtOH(5mL)的溶液中分批添加林德拉催化剂(65.7mg,0.31mmol)。排空烧瓶并且用氮气冲洗三次,然后用氢气冲洗。将混合物在室温,氢气(气球)氛围下搅拌1h。过滤所得混合物;用乙醇洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈无色油状物的[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙烯基-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(200mg,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):700(M+H)$^+$。

[1359] 步骤13:在0℃,氮气氛围下将[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(丙-1-烯-2-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(200mg,粗品)于AcOH(3mL,80%)中的溶液搅拌过夜。用水稀释所得混合物。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的[(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙烯基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲醇(100.0mg,0.23mmol,两个步骤74.2%产率)。LC-MS(ES,m/z):428(M+H)$^+$。

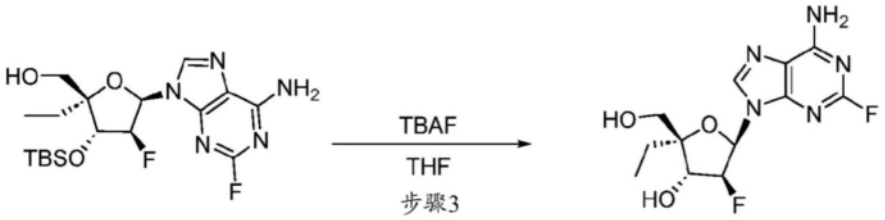
[1360] 步骤14:向[(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-2-(丙-1-烯-2-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(100.0mg,0.23mmol)于THF(2mL)的溶液中逐滴添加TBAF(1mL,1N于THF中)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙烯基-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(60mg,粗品)。通过制备型HPLC在以下条件下进一步纯化粗产物:柱:SunFire C18 OBD制备型柱,19x250 mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内40% B至60% B;波长:254/210nm。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙烯基-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(16.3mg,0.05mmol,22.23%)。LC-MS(ES,m/z):314(M+H)$^+$;99.5%纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm,3.5μm;流动相A:水/0.05%NH_4CO_3,流动相B:ACN;流速:1.2000mL/min;梯度:在0.01min内10% B至10% B,在1.69min内10% B至40% B,在0.5min内40% B至95% B;在0.5min内95% B至95% B;在0.03min内95%B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.812)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.36(d,J=1.2Hz,1H),7.91(brs,2H),6.36(t,J=6.4Hz,1H),6.11(d,J=5.2Hz,1H),5.98(dd,J=17.6,10.8Hz,1H),5.49-5.44(m,1H),5.38(t,J=5.6Hz,1H),5.30-5.23(m,1H),5.11(t,J=6.4Hz,1H),4.79-4.71(m,1H),3.61-3.56(m,1H),3.46-3.41(m,1H)。

[1361] 实施例63-化合物81:(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-

2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇的合成



[1362]



化合物81

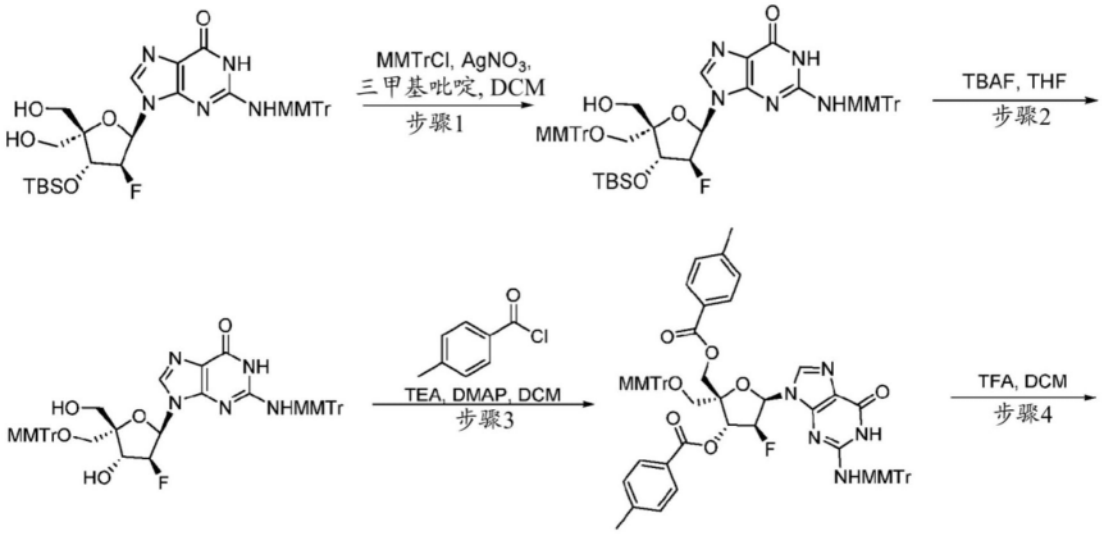
[1363] 步骤1:在氮气氛围下向[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙炔基-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(200.0mg,0.28mmol)于EtOH(2mL)中的溶液中添加Pd/C(20mg,10%)。排空烧瓶并且用氮气冲洗三次,然后用氢气冲洗。将混合物在室温,氢气(气球)氛围下搅拌2h。过滤所得混合物;用乙醇洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈无色油状物的[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙基-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(190mg,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):702(M+H)$^+$。

[1364] 步骤2:在室温,氮气氛围下将[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙基-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(180.0mg,0.26mmol)于AcOH(3mL,80%于水中)中的溶液搅拌过夜。用水稀释所得混合物。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈无色油状物的[(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲醇(100.0mg,0.23mmol,两个步骤81.3%产率)。LC-MS(ES,m/z):430(M+H)$^+$。

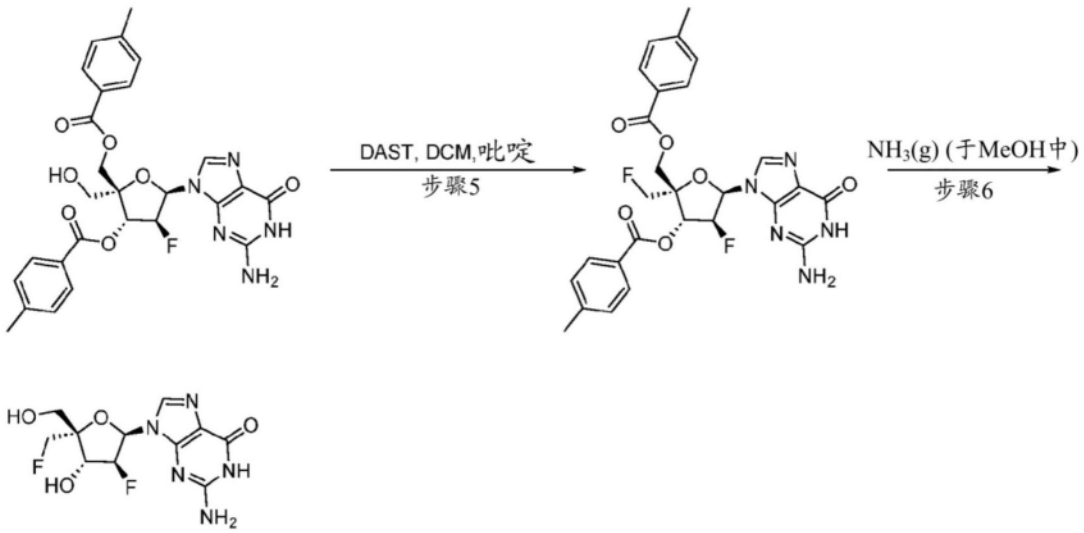
[1365] 步骤3:在0℃下向[(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-乙基-4-氟氧杂环戊烷-2-基]甲醇(100.0mg,0.23mmol)于THF(2mL)的溶液中逐滴添加TBAF(0.4mL,1N于THF中)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的粗(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(100mg,粗品)。通过制备型HPLC在以下条件下进一步纯化粗产物:柱:SunFire C18 OBD Prep柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内40% B至60% B;波长:254/210nm。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(17.3mg,0.05mmol,23.43%)。LC-MS(ES,m/z):316(M+H)。99.4%纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm,3.5μm;流动相A:水/0.05%NH_4CO_3,流动相B:ACN;流速:1.2000mL/min;梯度:在1.19min内5% B至95% B,在0.6min内95% B至95% B,在0.02min内90%B至5% B;波长:254/220nm;RT1(min):

0.517)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.29(d,J=2.0Hz,1H),7.88(brs,2H),6.32-6.28(m,1H),5.88(d,J=5.6Hz,1H),5.38(t,J=5.2Hz,0.5H),5.25(t,J=5.2Hz,0.5H),5.14(t,J=5.6Hz,1H),4.64-4.58(m,1H),3.56-3.53(m,1H),3.50-3.46(m,1H),1.69-1.56(m,2H),0.90(t,J=7.6Hz,3H)。

[1366] 实施例64-化合物83:2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮的合成



[1367]



化合物83

[1368] 步骤1:在室温,N_2氛围下向9-((2R,3S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮(2.51g,3.51mmol)、2,4,6-三甲基吡啶(1.2g,10.53mmol)和$AgNO_3$(1.2g,7.02mmol)于DCM(25mL)中的搅拌混合物中分批添加MMTrCl(1.2g,3.86mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用水稀释并且用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):974$[M+H]^+$。

[1369] 步骤2:向TBAF(10mL,3.82mmol,1M于THF中)于THF(25mL)中的溶液中添加9-((2R,3S,4R,5S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-5-(((4-甲氧基苯基)

二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮(2.5g,2.51mmol)。将混合物在室温,N_2氛围下搅拌2h并浓缩。通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的9-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮(1.6g,1.82mmol,72.5%)。LC-MS(ES,m/z):860[M+H]$^+$。

[1370] 步骤3:在室温,N_2氛围下向9-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮(1.6g,1.82mmol)、TEA(1.6g,16.73mmol)和DMAP(340mg,2.74mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加氯化4-甲基-苯甲酰(862mg,5.52mmol)。在室温,N2氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物用水稀释并且用DCM(3x 80mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的4-甲基苯甲酸(2R,3R,4S,5R)-4-氟-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-5-(2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(870mg,0.72mmol,42.7%)。LC-MS(ES,m/z):1096[M+H]$^+$。

[1371] 步骤4:在室温,N_2氛围下将4-甲基苯甲酸(2R,3R,4S,5R)-4-氟-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-5-(2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲基)氨基)-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(870mg,0.72mmol)和TFA(0.3mL)于DCM(9mL)中的溶液搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18柱;流动相,ACN和水(10mmol/L NH_4HCO_3),在5min内65%至75%梯度;在254nm下UV检测。这得到呈白色固体的4-甲基苯甲酸(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(250mg,0.42mmol,57.1%)。LC-MS(ES,m/z):552[M+H]$^+$。

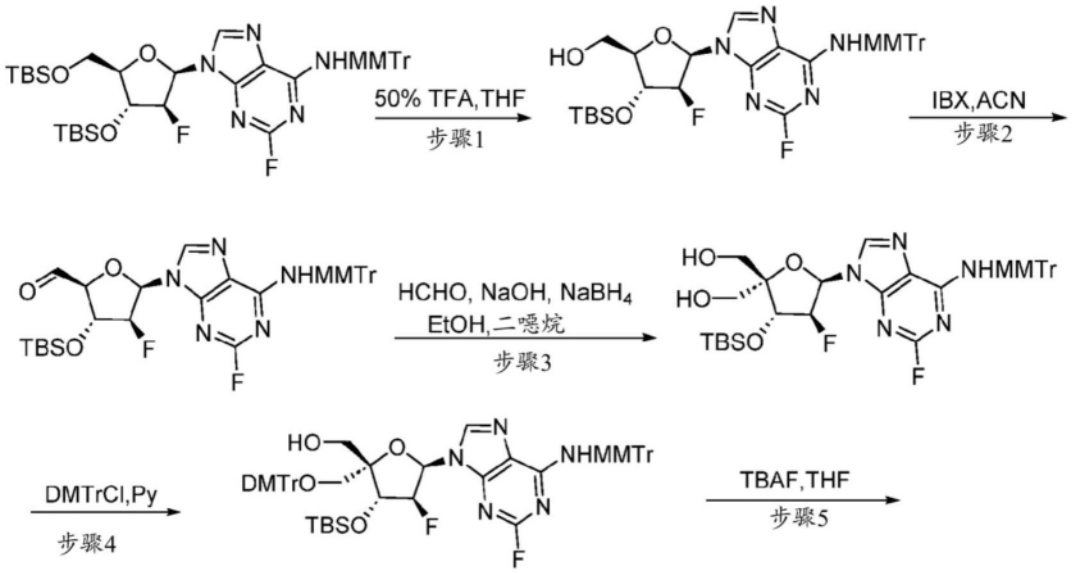
[1372] 步骤5:在室温,N_2氛围下向4-甲基苯甲酸(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(100mg,0.14mmol)于DCM(2mL)和吡啶(0.3mL)中的搅拌溶液中添加DAST(87mg,0.51mmol)。在40℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物用水淬灭并且用DCM(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18柱;流动相,ACN和水(10mmol/LNH_4HCO_3),在5min内75%至85%梯度;在254nm下UV检测。这得到呈白色固体的4-甲基苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(氟甲基)-3-(4-甲基苯甲酰氧基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(30mg,0.05mmol,29.9%)。LC-MS(ES,m/z):554[M+H]$^+$。

[1373] 步骤6:向NH3(g)于MeOH(1mL,7M)中的溶液中添加4-甲基苯甲酸(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(氟甲基)-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯(30mg,0.05mmol)。在室温,N_2氛围下将反应搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内5%B至25%B;波长:254nm;RT1(min):5.7)。收集级分并在真空下浓缩。将残余

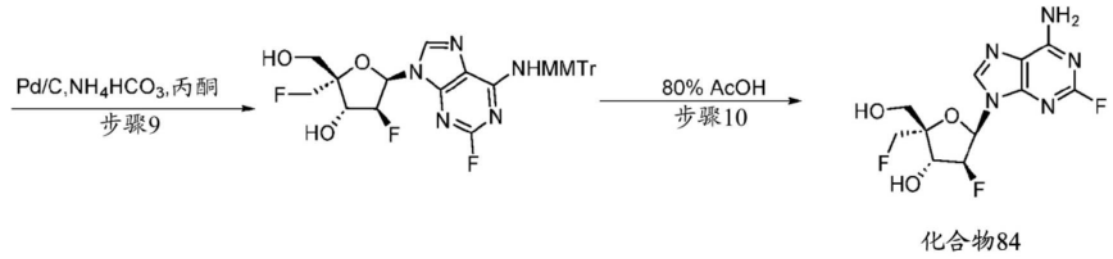
物再溶解于CH_3CN和H_2O中并且冷冻干燥,得到呈白色固体的2-氨基-9-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮(2.4mg,7μmol,13.6%)。LC-MS(ES,m/z):318[M+H]+,97.6%纯度。HPLC的条件:(柱:HALO C18,100*4.6mm;流动相A:H2O+0.1% TFA,流动相B:ACN+0.1%TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在8min内0% B至95% B,在10min内95% B至95% B,在10.5min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.45)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.81(d,J=2.2Hz,1H),6.54(s,2H),6.30-6.17(m,2H),5.36-5.06(m,2H),4.73-4.64(m,1H),4.64-4.42(m,2H),3.62(dd,J=11.9,5.5Hz,1H),3.53(dd,J=11.4,5.3Hz,1H)。

[1374] 实施例65-化合物84:(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-4-氟-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇)的合成

[1375]



[1376]



化合物84

[1377] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(2.0g,2.54mmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TFA

(8mL,50％于水中)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(50mL)来淬灭。用EtOAc(3x100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(3x100 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.5g,2.2mmol,87.7％)。LC-MS(ES,m/z):674$(M+H)^+$。

[1378] 步骤2:向[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.5g,2.23mmol)于ACN(30mL)中的溶液中添加IBX(11.2g,4.45mmol)。在65℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h并且冷却至室温。过滤所得混合物;用MeCN(3x 10mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈白色固体的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.4g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):672$(M+H)^+$。

[1379] 步骤3:在室温下向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.4g,粗品)和HCHO(0.7mL,37％于水中)于1,4-二噁烷(14mL)中的搅拌溶液中分批添加NaOH水溶液(2.8mL,2M)。将所得混合物用氮气脱气三次,然后在室温,氮气氛围下搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(331.0mg,8.75mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌30min,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(200mL)来淬灭。用EtOAc(2x 200mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.0g,1.4mmol,两个步骤64.1％产率)。LC-MS(ES,m/z):704$(M+H)^+$。

[1380] 步骤4:在0℃,氮气氛围下向[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.0g,1.42mmol)于吡啶(20mL)中的搅拌溶液中分批添加DMTrCl(480.0mg,1.56mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并且通过在0℃下添加MeOH(1mL)来淬灭。在减压下浓缩所得混合物。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的[(2S,3R,4S,5R)-2-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(900.0mg,0.9mmol,62.9％)。LC-MS(ES,m/z):1006$(M+H)^+$。

[1381] 步骤5:在室温,氮气氛围下向[(2S,3R,4S,5R)-2-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(900.0mg,0.89mmol)于THF(9mL)中的搅拌溶液中分批添加TBAF(470.0mg,1.79mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h并且通过添加水(100mL)来淬灭。用EtOAc(3x100 mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的

硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(2S,3R,4S,5R)-2-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(700.0mg,0.8mmol,87.7%)。LC-MS(ES,m/z):892(M+H)$^+$。

[1382] 步骤6:在0℃,氮气氛围下向含(2S,3R,4S,5R)-2-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(700.0mg,0.79mmol)的THF(14mL)添加NaH(38mg,60%于油中,1.57mmol)。搅拌10min后,在0℃,氮气氛围下逐滴添加BnBr(268.0mg,1.57mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并且通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(100mL)来淬灭。用EtOAc(3x 100mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的9-[(2R,3S,4R,5S)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(710.0mg,0.6mmol,83.19%)。LC-MS(ES,m/z):1072(M+H)$^+$。

[1383] 步骤7:在-78℃,氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5S)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(700.0mg,0.65mmol)于CH_2Cl_2(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加$Cl_2CHCOOH$(0.35mL)于CH_2Cl_2(3.5mL)中的溶液。在0℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌30min并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(100mL)来淬灭。用CH_2Cl_2(3x 100mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的[(2R,3R,4S,5R)-3-(苄氧基)-2-[(苄氧基)甲基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(305.0mg,0.4mmol,59.69%)。LC-MS(ES,m/z):770(M+H)$^+$。

[1384] 步骤8:在-78℃,氮气氛围下向[(2R,3R,4S,5R)-3-(苄氧基)-2-[(苄氧基)甲基]-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)氧杂环戊烷-2-基]甲醇(300.0mg,0.39mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中分批添加DAST(628.0mg,3.90mmol)。在0℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)来淬灭。用EtOAc(2x 100mL)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水(2x 100mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的9-[(2R,3S,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-氟-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(250.0mg,0.30mmol,83.14%)。LC-MS(ES,m/z):772(M+H)$^+$。

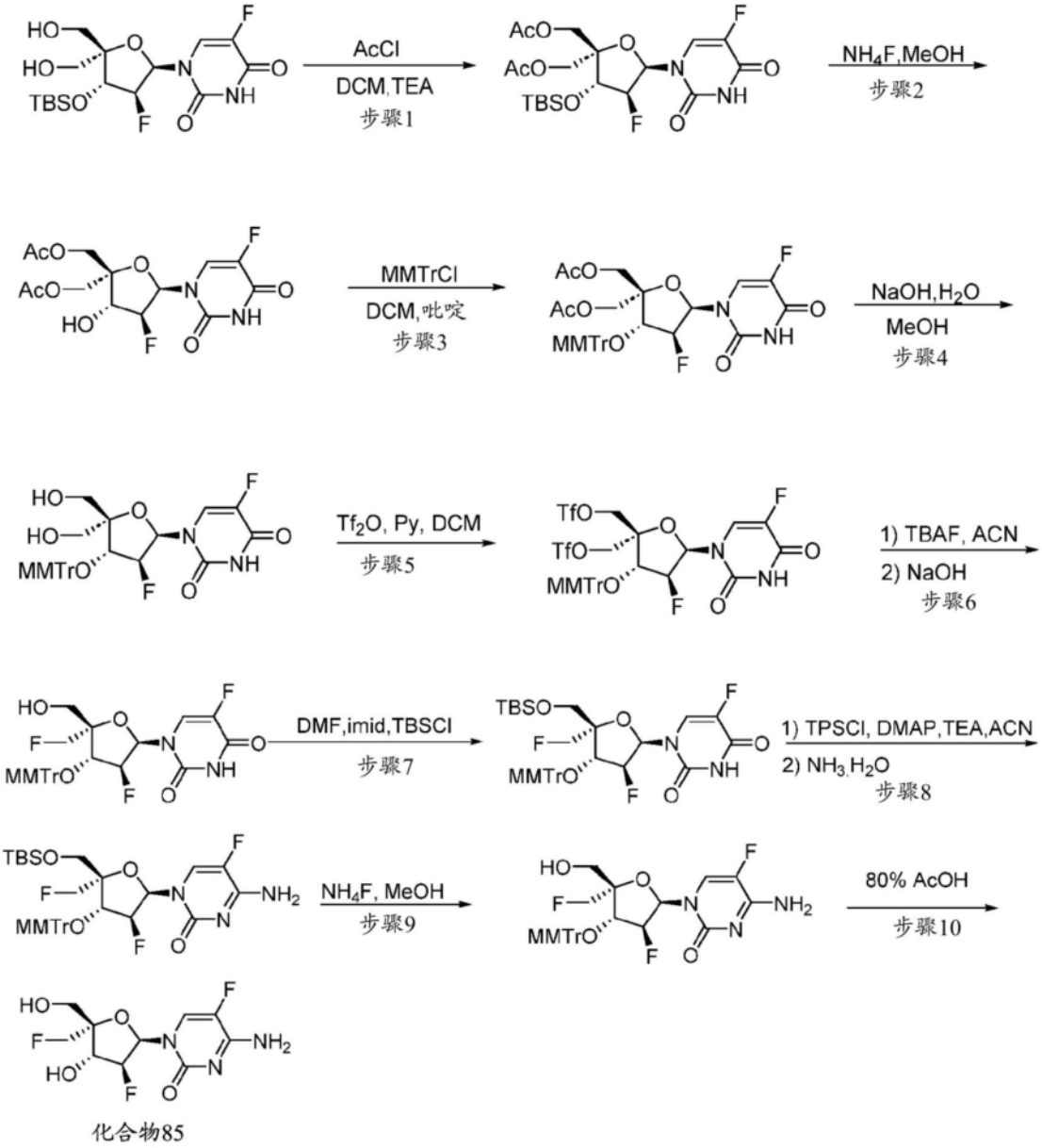
[1385] 步骤9:在氮气氛围下向9-[(2R,3S,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-3-氟-5-(氟甲基)氧杂环戊烷-2-基]-2-氟-N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]嘌呤-6-胺(250.0mg,0.32mmol)和NH_4HCO_3(919.0mg,14.58mmol)于丙酮(5mL)中的搅拌溶液中添加Pd/C(345.0mg,3.24mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并过滤;用MeOH(5x5 mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇

(170.0mg,0.3mmol,88.72%)。LC-MS(ES,m/z):592(M+H)$^+$。

[1386] 步骤10:在室温下将(2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(2-氟-6-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]氨基}嘌呤-9-基)-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(170.0mg,0.29mmol)于AcOH(4mL,80%)中的溶液搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将混合物中和至pH 7。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(0.1%FA),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在5.3min内65% B至90% B;波长:210/254nm;RT1(min):5.3。这得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-4-氟-2-(氟甲基)-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(27.7mg,0.1mmol,25.67%)。LC-MS(ES,m/z):320(M+H$^+$)。99.5%纯度。HPLC的条件:(柱:Luna Omega PS C18,30*2.1mm,3.5μm;流动相A:水/0.1%FA,流动相B:ACN/0.1%FA;流速:1.2000mL/min;梯度:在1.2.00min内5% B至100% B,在0.6min内100% B至100% B,在0.2min内100% B至5% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.43)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.25(d,J=1.2Hz,1H),7.91(brs,2H),6.41-6.37(m,1H),6.23(d,J=5.2Hz,1H),5.37-5.24(m,1H),5.29(t,J=5.6Hz,1H),4.77-4.69(m,1H),4.63-4.58(m,1H),4.47(d,J=10.0Hz,1H),3.70-3.66(m,1H),3.61-3.57(m,1H)。

[1387] 实施例66-化合物85:4-氨基-5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成

[1388]



化合物85

[1389] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.0g,2.45mmol)和TEA(740.0mg,7.34mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中分批添加乙酰氯(480.0mg,6.12mmol)。在0℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。用稀释DCM所得混合物。将有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的[(3R,4S,5R)-2-[(乙酰基氧基)甲基]-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]mEtOAc(1.0g,2.03mmol,82.93%)。LC-MS(ES,m/z):493$(M+H)^+$。

[1390] 步骤2:在氮气氛围下向[(3R,4S,5R)-2-[(乙酰基氧基)甲基]-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]mEtOAc(1.0g,2.03mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(230.0mg,6.09mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。使混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的[(3R,4S,5R)-2-[(乙酰基氧基)

甲基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]mEtOAc)(800.0mg,2.12mmol)。LC-MS(ES,m/z):379(M+H)$^+$。

[1391] 步骤3:在室温,氮气氛围下向[(3R,4S,5R)-2-[(乙酰基氧基)甲基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]mEtOAc(800.0mg,2.12mmol)和吡啶(5mL,6.35mmol)于DCM(8mL)中的搅拌溶液中分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(784.0mg,2.54mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并且通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(8:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的[(3R,4S,5R)-2-[(乙酰基氧基)甲基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]mEtOAc(1.0g,1.54mmol,72.68%)。LC-MS(ES,m/z):651(M+H)$^+$。

[1392] 步骤4:向[(3R,4S,5R)-2-[(乙酰基氧基)甲基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]mEtOAc(1.0g,1.54mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加NaOH(180.0mg,4.61mmol)于H_2O(5mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌3h,然后在减压下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18柱;流动相A:水(0.1% $NH_3.H_2O$)和B:CH_3CN;梯度:在20min内5%至100% B;在254/220nm下UV检测。这得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(700.0mg,1.24mmol,80.39%)。LC-MS(ES,m/z):567(M+H)$^+$。

[1393] 步骤5:在室温下向5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(700.0mg,1.24mmol)于DCM(7mL)中的搅拌溶液中逐滴添加吡啶(293.0mg,3.71mmol)。随后在-30℃下逐滴添加Tf_2O(871.0mg,3.09mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌2h,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(710mg,0.84mmol,68.20%)。(ES,m/z):831(M+H)$^+$。

[1394] 步骤6:向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(700.0mg,0.84mmol)于ACN(7mL)中的溶液中添加TBAF(331.0mg,1.26mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌12h。向以上混合物中逐滴添加NaOH水溶液(1M,20mL,20.00mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h并且通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(405.0mg,0.84mmol,83.49%)。LC-MS(ES,m/z):569(M+H)$^+$。

[1395] 步骤7:在0℃,氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-5-(羟基

甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(400.0mg,0.70mmol)和咪唑(144.0mg,2.11mmol)于DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(117.0mg,0.77mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18柱;流动相A:水(含有0.1% $NH_3.H_2O$)和B:CH_3CN;梯度:在20min内10%至100% B;在254/220nm下UV检测。这得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(氟甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(380.0mg,0.70mmol,79.10%)。LC-MS(ES,m/z):683$(M+H)^+$。

[1396] 步骤8:向1-[(2R,3S,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氟甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(380.0mg,0.70mmol)于ACN(4mL)中的溶液中添加DMAP(172.0mg,1.40mmol)和TEA(213.0mg,2.11mmol)。随后分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(425.0mg,1.40mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。然后向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(2mL)。将所得混合物在室温下再搅拌3h,然后在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc=5:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氟甲基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(200.0mg,0.29mmol,52.73%)。LC-MS(ES,m/z):682$(M+H)^+$。

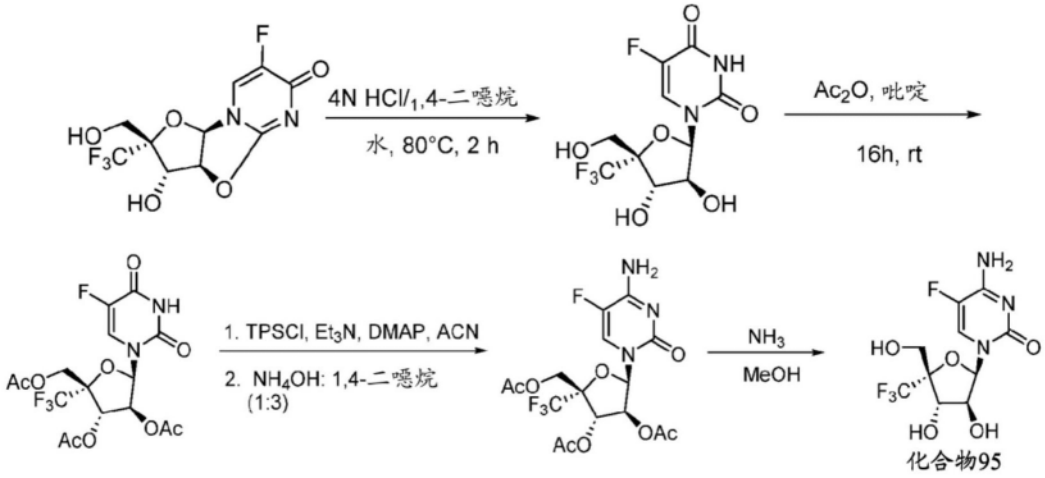
[1397] 步骤9:在室温下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(氟甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(200.0mg,0.29mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(33.0mg,0.88mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18柱;流动相A:水(0.1% $NH_3.H_2O$)和B:CH_3CN;梯度:在10min内10%至100% B;在254/220nm下UV检测。这得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(100.0mg,0.18mmol,60.07%)。LC-MS(ES,m/z):568$(M+H)^+$。

[1398] 步骤10:在室温下将4-氨基-5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(100.0mg,0.18mmol)于AcOH(1mL)中的溶液搅拌过夜,然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,19*250mm,10μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在6min内5% B至18% B;波长:254nm;RT1(min):4.87。这得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(34.0mg,0.12mmol,40.84%)。LC-MS(ES,m/z):296$(M+H)^+$。95.0%纯度。HPLC的条件:(柱:Atlantis T3 3μm 4.6*100mm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:ACN/0.05% TFA;流速:1.2000mL/min;梯度:在8.00min内5%B至95%B,在2.00min内5%B至95%B,在0.50min内90%B至10% B;波长:254nm;RT1(min):2.22)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03-8.00(m,3H),6.22-6.17(m,2H),5.09(d,J=53.2Hz,1H),4.67(d,J=10.0Hz,1H),4.59-4.54(m,1H),4.46(d,J=4.0Hz,1H),4.42-4.40(m,1H),

3.61-3.51(m,2H)。

[1399] 实施例67-化合物95:4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1400]



[1401] 步骤1:在0℃下向4N HCl于1,4二噁烷(2.0mL)和H_2O(2.0mL)的混合物中添加(2R,3S,3aS,9aR)-7-氟-3-羟基-2-(羟基甲基)-2-(三氟甲基)-2,3,3a,9a-四氢-6H-呋喃并[2',3':4,5]噁唑并[3,2-a]嘧啶-6-酮(0.4g,1.28mmol)。将反应在80℃下加热2hr,此时TLC和LCMS显示完全反应。浓缩反应混合物并且通过用含5% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(0.28g,66.2%)。LC-MS(ES,m/z):331.1(M+H)。

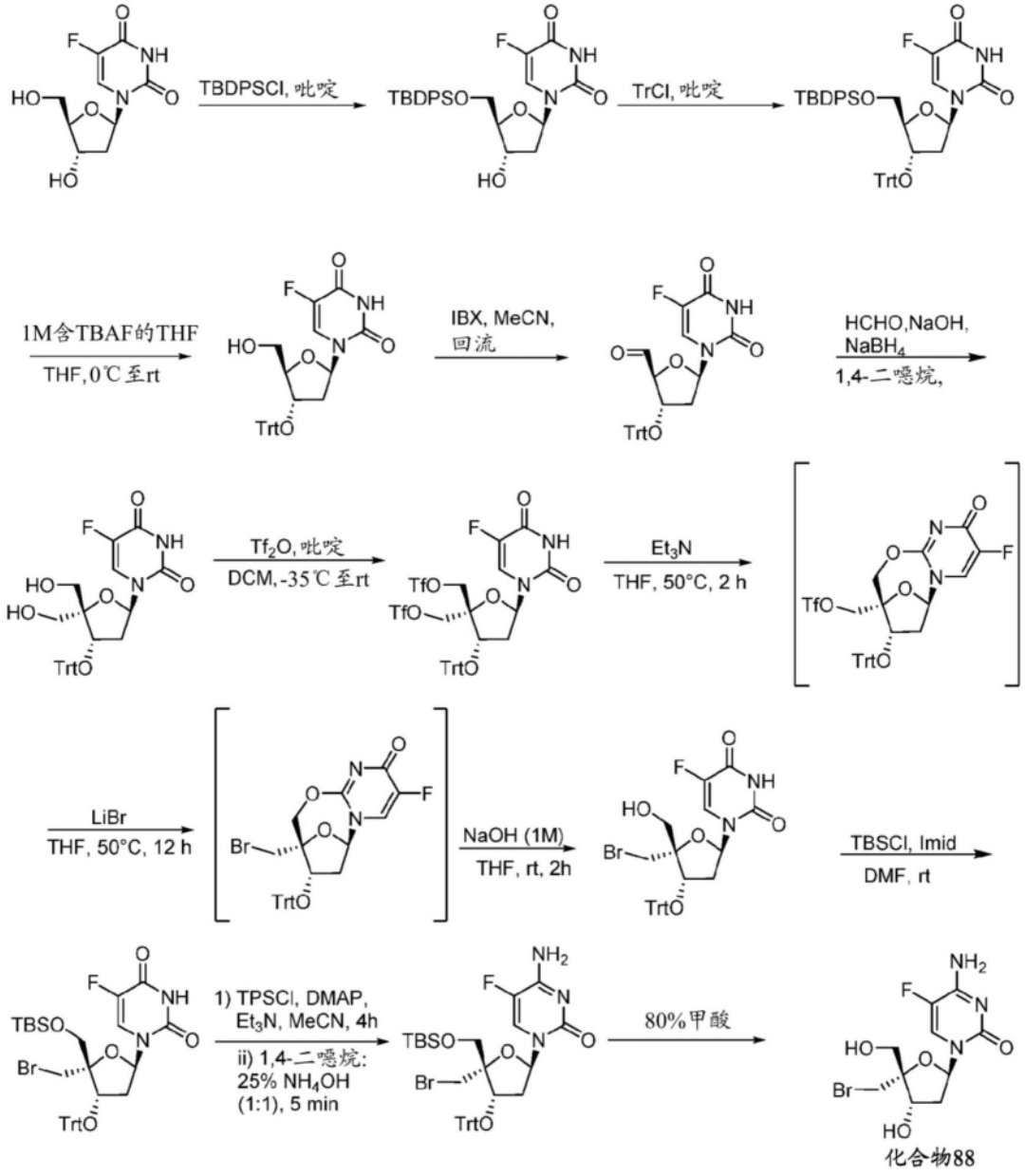
[1402] 步骤2:向1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.28g,0.848mmol)于吡啶(10mL)中的搅拌溶液中添加乙酸酐(0.4mL,4.24mmol)。将反应搅拌16h,此时TLC和LCMS显示完全反应。将反应混合物浓缩并用EtOAc稀释,用碳酸氢钠水溶液和盐水(10mL)洗涤。经Na_2SO_4干燥后,浓缩溶液,并且通过用含20% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(0.22g,56%)。LC-MS(ES,m/z):454.9(M-H)。

[1403] 步骤3:在0℃下向二乙酸(2R,3S,4S,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3,4-二酯(0.15g,0.328mmol)于乙腈(5mL)中的搅拌溶液中添加TEA(0.18mL,1.312mmol)、DMAP(0.08g,0.656mmol),然后添加TPSCl(0.19g,0.657mmol)。反应混合物在室温下搅拌4h后,将NH_4OH:1,4-二噁烷(0.6mL)添加至以上反应混合物中并在室温下搅拌15min。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,浓缩反应混合物并且通过使用100% EtOAc作为洗脱液的制备型TLC纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(0.12g,80%)。LC-MS(ES,m/z):456.1(M+H)。

[1404] 步骤4:向二乙酸(2R,3S,4S,5R)-2-(乙酰氧基甲基)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(三氟甲基)四氢呋喃-3,4-二酯(0.08g,0.175mmol)于MeOH(0.3mL)中的搅拌溶液中添加含7N NH_3的MeOH(2mL)。将反应在室温下搅拌4h。浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC按照以下条件纯化所得残余物;流动相:A=含0.02% NH_4OH的水,B=CH_3CN,柱:waters X BRIDGE(250mmx20.0mm),5.0μ,流动:15.0mL/min,梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/30),得到呈白色固体的所需产物(0.025g,43%)。LC-MS(ES,m/z):330.05(M+H)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=7.78(d,J=7.2Hz,2H),7.56(br s,1H),6.22(dd,J=1.9,5.7Hz,

1H),6.05(d,J=5.4Hz,1H),5.85(d,J=5.3Hz,1H),5.68(t,J=5.6Hz,1H),4.38(t,J=5.3Hz,1H),4.24(q,J=5.3Hz,1H),3.79-3.68(m,2H)。

[1405] 实施例68-化合物88:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(溴甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1406] 

[1407] 步骤1:在室温下向5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(20.0g,81.238mmol)于吡啶(400mL)中的溶液中添加TBDPSCl(23.44mL,85.299mmol)。将反应在室温下搅拌16h,此时TLC和LCMS显示完全反应。完成后,蒸发反应混合物并且将所得残余物分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含40% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱纯化粗产物,获得呈灰白色固体的所需产物(30g,76.20%)。LC-MS(ES,m/z):484.80($M+H^+$)。

[1408] 步骤2:在室温下向1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,1.031mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加三甲基吡啶(0.14mL,1.13mmol)、$AgNO_3$(0.19g,1.134mmol),随

后添加氯化三苯甲基(0.31g,1.13mmol)。将反应在室温下搅拌16h,此时TLC和LCMS显示完全反应。蒸发反应混合物并且将所得残余物分配于EtOAc与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含30% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱纯化粗产物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.7g,93.40%)。LC-MS(ES,m/z):724.80(M-1)。

[1409] 步骤3:在0℃下向1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg,0.275mmol)于THF(4mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(1.1mL,1.10mmol)。将反应在室温下搅拌4h,此时TLC和LCMS显示完全反应。蒸发反应混合物并且将残余物分配于EtOAc(50mL)与水之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含55% EtOAc的正己烷洗脱的使用12g柱的CombiFlash纯化粗产物,获得呈灰白色固体的所需产物(60mg,44.66%)。LC-MS(ES,m/z):486.75(M-1)。

[1410] 步骤4和5:在室温下向5-氟-1-((2R,4S,5R)-5-(羟基甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.7g,5.53mmol)于ACN(50.0mL)中的溶液中添加IBX(1.85g,6.63mmol)。将反应在85℃下搅拌2h,冷却至室温并过滤。浓缩滤液,得到粗醛材料。将所述醛溶解于1,4-二噁烷(50mL)中并且在室温下用甲醛(2.7mL)处理,随后用2N NaOH(5.4mL)处理。将反应在室温下搅拌16h。将反应冷却至0℃并且用$NaBH_4$(0.84g,22.11mmol)处理。然后将反应在室温下搅拌1h。在高真空下蒸发反应混合物,得到所需粗化合物。通过用含5% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash纯化粗产物,获得呈灰白色固体的所需产物(1.4g,48.85%)。LC-MS(ES,m/z):517.20(M-1)。

[1411] 步骤6:在-30℃下向1-((2R,4S)-5,5-双(羟基甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.1g,0.175mmol)于DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(0.31mL,3.85mmol),随后添加Tf_2O(0.15mL,0.848mmol)。将反应在室温下搅拌2h。向反应混合物中添加冰冷水并且用DCM萃取混合物两次。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含35% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱纯化粗材料,获得呈灰白色固体的所需产物(0.16g,53.09%)。LC-MS(ES,m/z):780.95(M-1)。

[1412] 步骤7、8和9:在室温下向双(亚甲基)双(三氟甲烷磺酸)((3S,5R)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(150mg,0.19mmol)于THF(4mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.26mL,1.916mmol)。将反应在50℃下搅拌3h,冷却至0℃并且用LiBr(49mg,0.573mmol)处理。将反应在50℃下搅拌12h,冷却至0℃并且缓慢添加1N NaOH(0.57mL,0.573mmol)。反应混合物在室温下搅拌2h后,将反应混合物分配于各自20mL的冰冷水与DCM之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,得到呈灰白色固体的所需产物(110mg,粗品)。LC-MS(ES,m/z):579.00(M-1)。

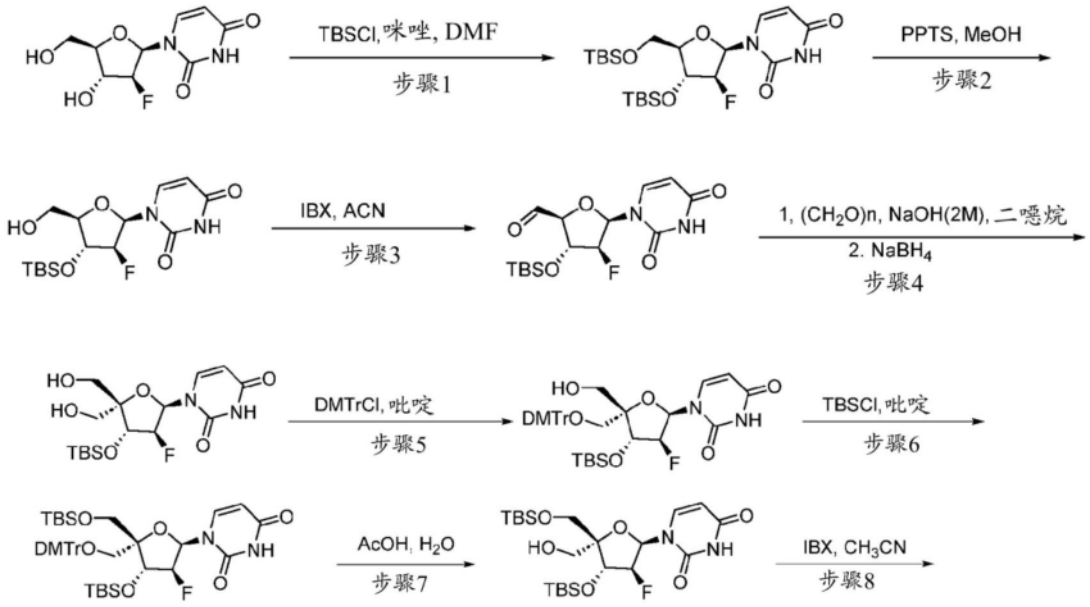
[1413] 步骤10:在0℃下向1-((2R,4S,5R)-5-(溴甲基)-5-(羟基-甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.6g,1.03mmol)于DMF(12mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(0.35g,5.15mmol)、TBSCl(0.46g,3.095mmol),随后添加硝酸银(0.35g,2.062mmol)。将反应在室温下搅拌48h。将反应混合物用冰冷水淬灭,然后分配于EtOAc与水(各自20mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含45% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱纯化粗产物,得到呈浅黄色粘稠物的产物(0.42g,58.55%)。LC-MS(ES,

m/z):695.10(M+1)。

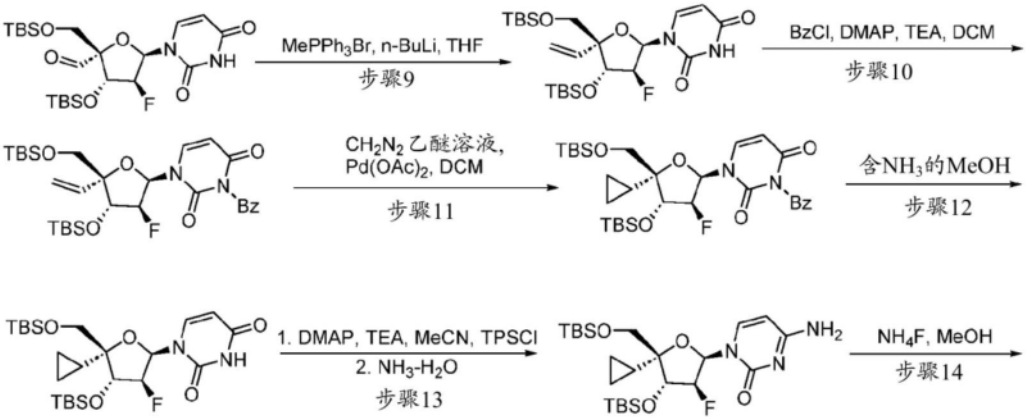
[1414] 步骤11和12:在0℃下向1-((2R,4S,5R)-5-(溴甲基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50mg,0.071mmol)于ACN(2mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.03mL,0.29mmol)和DMAP(17mg,0.143mmol),然后添加TPSCl(43mg,0.143mmol)。将反应在室温下搅拌2h并且用三唑(19mg,0.287mmol)处理。又搅拌2h后,将NH_4OH:1,4-二噁烷(0.5mL)添加至以上反应混合物中并且搅拌2小时。将反应混合物用冰冷水淬灭,然后用EtOAc(20mL)和水(5mL)分配。分离有机层,用EtOAc(2x 10mL)洗涤水层。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩有机层,得到所需粗化合物。通过用含100% EtOAc的正己烷洗脱的制备型TLC纯化粗化合物,得到呈灰白色固体的所需产物(20mg,40.54%)。LC-MS(ES,m/z):694.20(M+1)。

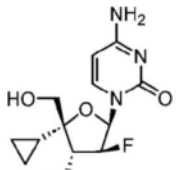
[1415] 步骤13:在0℃下将4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(溴甲基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-(三苯甲基氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(150mg,0.215mmol)于DCM(3mL)于中的搅拌溶液用80%甲酸(0.4mL)处理。反应混合物在室温下搅拌12h后,浓缩反应混合物并且通过制备型HPLC按照以下条件纯化所得残余物:流动相:A:含0.02% NH_4OH的水;B:MeCN;柱:X SELECT(250mm x 20.0mm),5.0μ;流速:15mL/min;梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/30,得到呈白色固体的所需产物(9mg,12.17%)。LC-MS(ES,m/z):338.0(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.01(d,J=7.2Hz,1H),7.81-7.47(m,2H),6.22-6.17(m,1H),5.45(d,J=4.8Hz,1H),5.31(t,J=5.1Hz,1H),4.39-4.35(m,1H),3.70-3.63(m,2H),3.61-3.56(m,2H),2.28-2.15(m,2H)。

[1416] 实施例69-化合物121:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-环丙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成



[1417]





化合物121

[1418] 步骤1:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(10g,40.49mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加咪唑(13.8g,202.45mmol)和TBSCl(18.3g,121.47mmol)。在80℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到粗产物(22g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):475[M+H]$^+$。

[1419] 步骤2:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(22g,46.32mmol)于MeOH(300mL)中的搅拌溶液中分批添加PPTS(34.9g,138.96mmol)。在50℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌15h。将所得混合物在真空下浓缩并且用水稀释。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤

后,在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.8g,粗品)。LC-MS(ES,m/z):361[M+H]$^+$。

[1420] 步骤3:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.8g,32.69mmol)于ACN(100mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(27.3g,98.07mmol)。在60℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物冷却至室温并过滤;用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟氧杂环戊烷-2-甲醛(10.2g,粗品)。LC-MS(ES,m/z):359[M+H]$^+$。

[1421] 步骤4:在室温下向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟氧杂环戊烷-2-甲醛(10.2g,28.41mmol)和多聚甲醛(4.3g,142.05mmol)于二噁烷(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含NaOH(2.3g,56.82mmol)的水(10mL)。将所得混合物在室温下搅拌15h。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(3.2g,85.23mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌30min。在0℃下用饱和NH_4Cl(水溶液)淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.2g,13.3mmol,46.8%)。LC-MS(ES,m/z):391[M+H]$^+$。

[1422] 步骤5:在0℃,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3g,7.67mmol)于吡啶(50mL)中的搅拌溶液中分批添加DMTrCl(3.9g,11.51mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌3h。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):693[M+H]$^+$。

[1423] 步骤6:在室温下向以上混合物中分批添加TBSCl(3.4g,22.56mmol)。将所得混合物在60℃下再搅拌15h。将所得混合物冷却至室温并在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.2g,2.73mmol,36.1%)。LC-MS-PH(ES,m/z):807[M+H]$^+$。

[1424] 步骤7:在室温下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.2g,2.73mmol)于AcOH(16mL)和水(4mL)中的溶液搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,2.38mmol,87.2%)。LC-MS(ES,m/z):505[M+H]$^+$。

[1425] 步骤8:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(820mg,1.62mmol)于ACN(15mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(1.3g,

4.86mmol)。在60℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。将所得混合物冷却至室温并过滤;用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟氧杂环戊烷-2-甲醛(680mg,1.35mmol,83.3%)。LC-MS(ES,m/z):503$[M+H]^+$。

[1426] 步骤9:在-78℃,N_2氛围下向溴(甲基)三苯基-λ5-磷烷(3.2g,9.06mmol)于THF(30mL)中的搅拌混合物中逐滴添加n-BuLi(3mL,7.55mmol,2.5M于THF中)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌1h。在室温下向以上混合物中逐滴添加含(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-4-氟氧杂环戊烷-2-甲醛(760mg,1.51mmol)的THF(10mL)。将所得混合物在室温下再搅拌15h。在0℃下用冰水淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(600mg,1.19mmol,79.3%)。LC-MS(ES,m/z):501$[M+H]^+$。

[1427] 步骤10:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(590mg,1.18mmol)和DMAP(143mg,1.18mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TEA(357mg,3.54mmol)和苯甲酰氯(248mg,1.77mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。用DCM(3x 50mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)纯化残余物,得到呈白色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(500mg,0.83mmol,70.2%)。LC-MS(ES,m/z):605$[M+H]^+$。

[1428] 步骤11:在室温,N_2氛围下向3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(500mg,0.83mmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加$Pd(OAc)_2$(18mg,0.08mmol)。在0℃下向以上混合物中逐滴添加CH_2N_2乙醚溶液(100mL)。将所得混合物在室温下再搅拌15h。过滤所得混合物;用DCM洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。将所得混合物用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(EtOAc/石油醚5:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(310mg,0.5mmol,60.6%)。LC-MS(ES,m/z):619$[M+H]^+$。

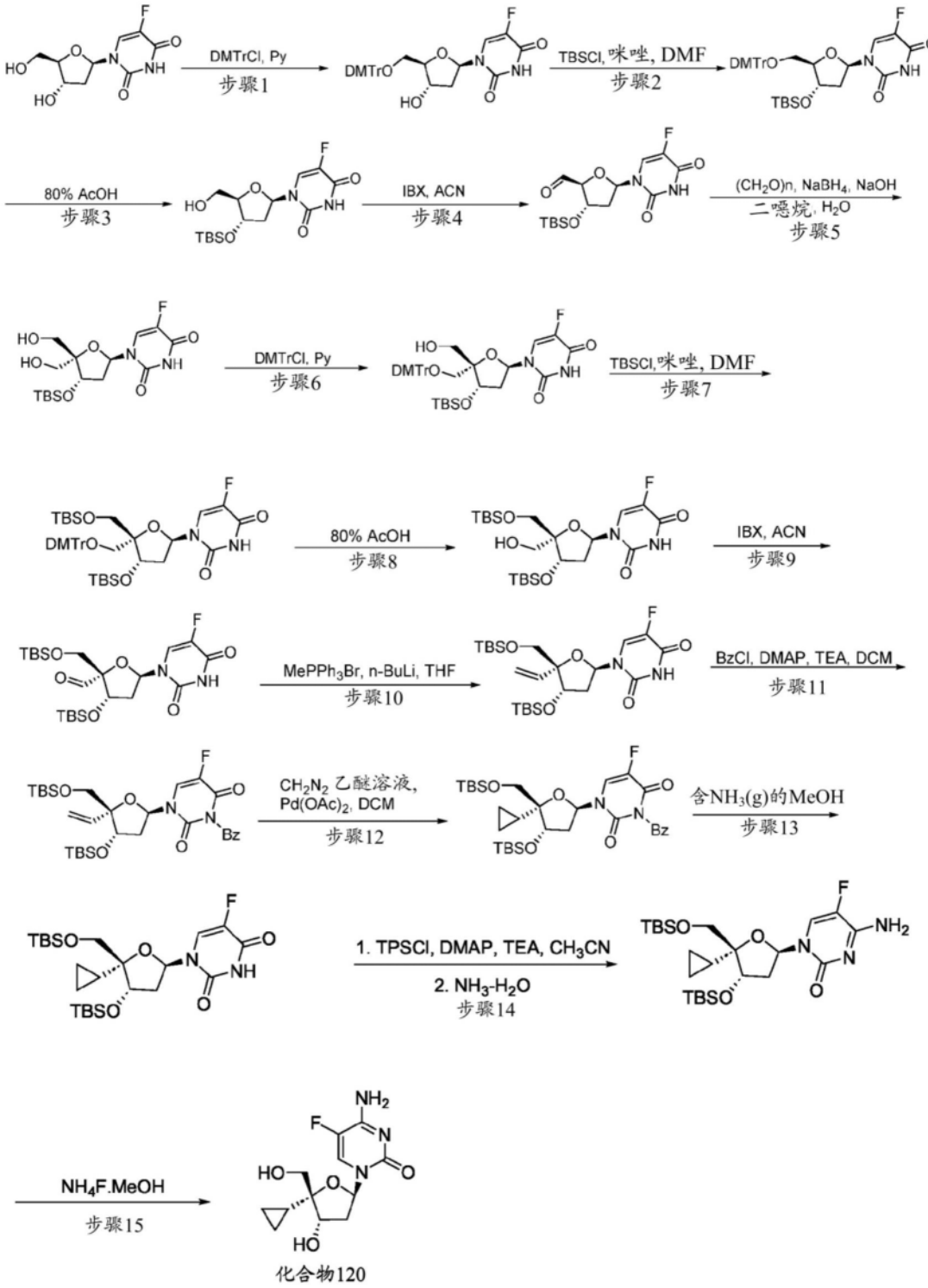
[1429] 步骤12:向NH_3(g)于MeOH(6mL,7M)中的溶液中添加3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2,4-二酮(310mg,0.5mmol)。在室温,N_2氛围下将混合物搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(240mg,0.47mmol,93.1%)。LC-MS(ES,m/z):515$[M+H]^+$。

[1430] 步骤13:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(220mg,0.43mmol)于ACN(5mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(104mg,0.86mmol)和TEA(86mg,0.86mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌10min。向以上混合物中分批添加TPSCl(258mg,0.86mmol)并且在室温下再搅拌15h。在室温下向以上混合物中添加浓氢氧化铵(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌30min。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(220mg,0.43mmol,100%)。LC-MS(ES,m/z):514$[M+H]^+$。

[1431] 步骤14:在室温,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(220mg,0.43mmol)于MeOH(6mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(475mg,12.9mmol)。在60℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌48h。将所得混合物冷却至室温并过滤;用MeOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3\cdot H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在6min内50% B至70% B,波长:254/210nm;RT1(min):6.35)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-环丙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(42.4mg,0.15mmol,34.7%)。LC-MS(ES,m/z):286$[M+H]^+$,96.3%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm,2.7μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.50mL/min;梯度:在1.2min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95% B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.828)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92(d,J=7.5Hz,1H),7.19(d,J=28.5Hz,2H),6.10(dd,J=9.0,5.5Hz,1H),5.88(s,1H),5.69(d,J=7.5Hz,1H),5.35(d,J=5.2Hz,1H),5.11(dt,J=54.3,5.6Hz,1H),4.47(dd,J=22.0,5.7Hz,1H),3.48(d,J=4.1Hz,2H),1.02(tt,J=8.5,5.6Hz,1H),0.46-0.38(m,1H),0.37-0.28(m,1H),0.24(d,J=5.2Hz,2H)。

[1432] 实施例70-化合物120:4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-环丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1433]



[1434] 步骤1:在N_2氛围下向氟尿苷(20g,81.23mmol)于吡啶(200mL)中的溶液中添加DMTrCl(27.5g,81.21mmol)。将混合物在0℃下搅拌4小时。将反应浓缩并且在0℃下用饱和NH_4Cl(水溶液)稀释。将所得混合物用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(43.8g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):549 $[M+H]^+$。

[1435] 步骤2:在0℃,N_2氛围下将1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(43.8g,79.81mmol)于DMF(450mL)中的溶液用咪唑(16.3g,239.5mmol)处理5分钟,随后在0℃下分批添加TBSCl(18g,119.8mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下用冰水淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 800mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮((49g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS-PH(ES,m/z):663[M+H]$^+$。

[1436] 步骤3:在室温,N_2氛围下将1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(49g,73.91mmol)于水(100mL)和AcOH(400mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩混合物并且用饱和$NaHCO_3$(水溶液)中和至pH 7。将所得混合物用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用(EtOAc/石油醚5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(17.2g,47.71mmol,64.6%)。LC-MS(ES,m/z):361[M+H]$^+$。

[1437] 步骤4:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(17.2g,47.71mmol)于ACN(200mL)中的溶液中添加IBX(26.7g,95.42mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。将所得混合物冷却至室温并过滤;用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体的(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-氟-2-氧代-3,4-二氢嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(16.8g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):359[M+H]$^+$。

[1438] 步骤5:将(2S,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(16.8g,44.8mmol)于1,4-二噁烷(160mL)中的溶液用多聚甲醛(13.1g,436.92mmol)和含NaOH(2.62g,64mmol)的水(32mL)处理。在室温,N_2氛围下将反应搅拌过夜。在0℃下经5分钟向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(3.43g,89.31mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1小时。在0℃下将反应用饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用(EtOAc/石油醚1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.52g,14.12mmol,31.5%)。LC-MS(ES,m/z):391[M+H]$^+$。

[1439] 步骤6:在0℃,N_2氛围下向1-[(2R,4S)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.52g,14.12mmol)于吡啶(50mL)中的搅拌溶液中分批添加DMTrCl(5.72g,16.93mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应浓缩并且在0℃下用饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-

[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(10.8g,15.64mmol,99.7%)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS-PH(ES,m/z):693[M+H]$^+$。

[1440] 步骤7:在0℃、N_2氛围下向咪唑(3.22g,46.83mmol)和1-[(2R,4S,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(10.8g,15.64mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(3.54g,23.42mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。在0℃下用冰水淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(13.2g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):807[M+H]$^+$。

[1441] 步骤8:在室温,N_2氛围下将1-[(2R,4S,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(13.2g,16.14mmol)于水(26mL)和AcOH(104mL)中的溶液搅拌过夜。浓缩混合物并且用饱和$NaHCO_3$(水溶液)中和至pH 7。将所得混合物用EtOAc(3x 500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用(EtOAc/石油醚1/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5g,9.91mmol,61.5%)。LC-MS(ES,m/z):505[M+H]$^+$。

[1442] 步骤9:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5g,9.91mmol)于ACN(50mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(8.33g,29.72mmol)。在60℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌3小时。将所得混合物冷却至室温并过滤;用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到呈黄色固体的(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(5g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):503[M+H]$^+$。

[1443] 步骤10:在0℃,N_2氛围下将甲基三苯基溴化鏻(3.91g,10.92mmol)于THF(40mL)中的溶液用n-BuLi(4mL,10.92mmol,2.5M于己烷中)处理5分钟,随后在0℃,N_2氛围下逐滴添加含(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(5g,9.92mmol)的THF(50mL)。在0℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌2小时。在0℃下用冰水淬灭反应。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用(EtOAc/石油醚5/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2g,3.99mmol,40.2%)。LC-MS(ES,m/z):501[M+H]$^+$。

[1444] 步骤11:在0℃,N_2氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2g,3.99mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中依序添加TEA(1.2g,11.73mmol)、DMAP(1.5g,11.73mmol)和苯甲酰氯(842mg,5.87mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。用稀释DCM(3x 100mL)所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用(EtOAc/石油醚10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(700mg,1.16mmol,28.9%)。LC-MS(ES,m/z):605$[M+H]^+$。

[1445] 步骤12:在室温,N_2氛围下向3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(700mg,1.16mmol)于DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加$Pd(OAc)_2$(26mg,0.11mmol)。在0℃下向以上混合物中逐滴添加CH_2N_2乙醚溶液(20mL)。将所得混合物在室温下再搅拌15小时。过滤所得混合物;用DCM洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。将所得混合物用水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(EtOAc/石油醚5/1)纯化残余物,得到呈黄色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(540mg,0.87mmol,75.4%)。(ES,m/z):619$[M+H]^+$。

[1446] 步骤13:向NH_3(g)于MeOH(10mL,7M)中的溶液中添加3-苯甲酰基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(540mg,0.87mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH 15/1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(340mg,0.66mmol,77.1%)。LC-MS(ES,m/z):515$[M+H]^+$。

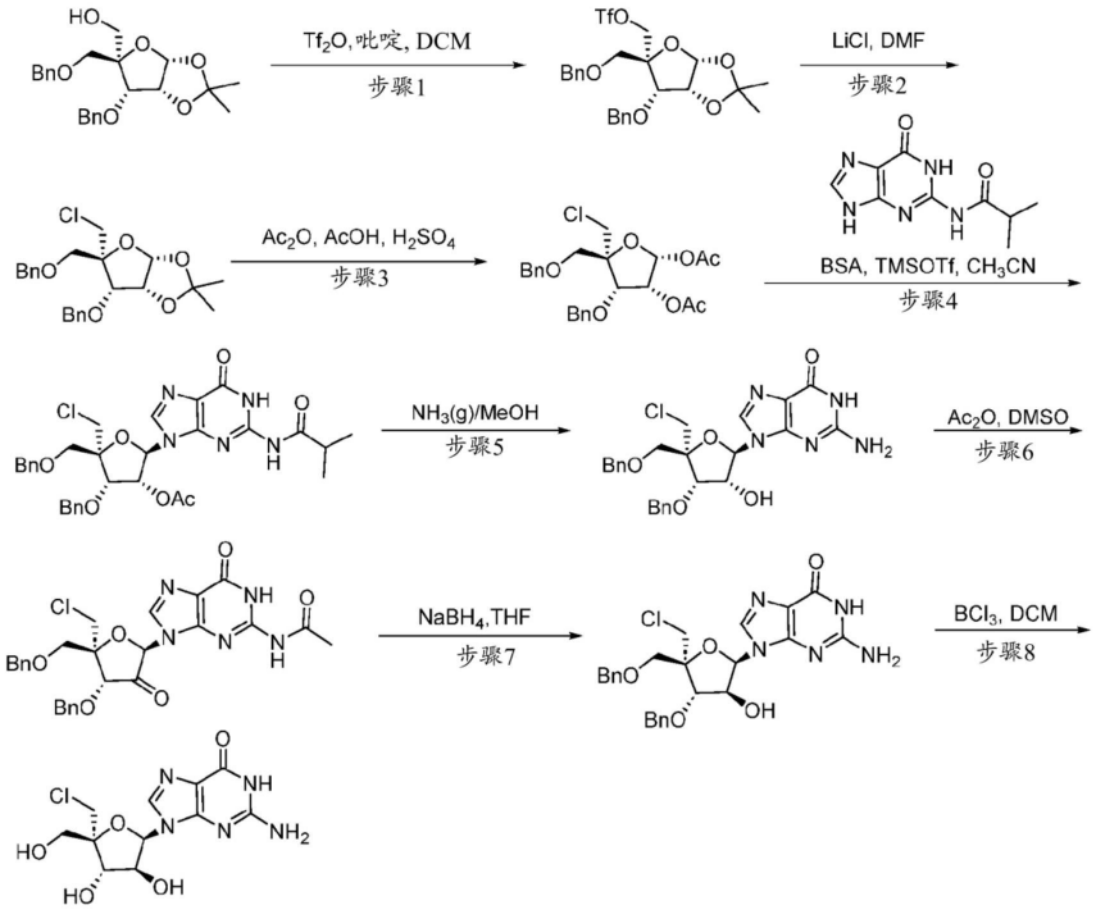
[1447] 步骤14:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(320mg,0.66mmol)、DMAP(152mg,1.32mmol)和TEA(189mg,1.85mmol)于ACN(10mL)中的搅拌混合物中分批添加TPSCl(377mg,1.32mmol)。将混合物在室温下搅拌15小时。然后添加浓氢氧化铵(5mL)并且将混合物在室温下搅拌1小时。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH 8/1)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(300mg,0.58mmol,93.9%)。LC-MS(ES,m/z):514$[M+H]^+$。

[1448] 步骤15:在室温,N_2氛围下向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(300mg,0.58mmol)于MeOH(14mL)中的搅拌混合物中分批添加NH_4F(649mg,17.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌15小时。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=8:1)纯化残余物,得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:Xselect CSH C18OBD柱30*150mm 5μm,n;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流

动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内2% B至15%B,波长:220nm;RT1(min):7.63)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-5-环丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(14.5mg,0.05mmol,8.4%)。LC-MS(ES,m/z):286$[M+H]^+$,96.2%纯度。LCMS的条件:(柱:HALO C18,100*4.6mm,2.7μm;流动相A:H_2O+0.1% TFA,流动相B:ACN+0.1% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在8.00min内0% B至95% B,在2.00min内95% B至95% B,在0.50min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):2.85)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.37(d,J=7.4Hz,1H),7.56(d,J=93.1Hz,2H),5.86(ddd,J=6.4,4.2,1.9Hz,1H),5.33(t,J=4.8Hz,1H),5.15(d,J=4.9Hz,1H),4.41(q,J=6.9Hz,1H),3.63-3.43(m,2H),2.28-1.99(m,2H),0.89(td,J=8.2,4.2Hz,1H),0.45-0.35(m,1H),0.26(q,J=6.0,5.5Hz,2H),0.18-0.08(m,1H)。

[1449] 实施例71-化合物94:2-氨基-9-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮的合成

[1450]



化合物94

[1451] 步骤1:在-35℃,N_2氛围下向[(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(8g,19.91mmol)和吡啶(6.3g,79.87mmol)于DCM(150mL)中的搅拌溶液中添加Tf_2O(7.3g,25.88mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。在减压下浓缩所得混合物。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的三

氟甲烷磺酸[(3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲酯(10.4g,19.51mmol,97.8%)。LC-MS(ES,m/z):550[M+NH_4]$^+$。

[1452] 步骤2:在室温,N_2氛围下向三氟甲烷磺酸[(3aR,5S,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]甲酯(10.4g,19.51mmol)于DMF(100mL)中的搅拌混合物中添加LiCl(8.3g,197.62mmol)。将混合物在60℃下搅拌2小时。在减压下浓缩所得混合物。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用EtOAc/石油醚(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到粗产物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化粗产物:C18柱;流动相,水和ACN,在20min内5%至100%梯度;在254nm下UV检测。这得到呈淡黄色油状物的(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(5.1g,12.21mmol,62.4%)。LC-MS(ES,m/z):436/438[M+NH_4]$^+$。

[1453] 步骤3:在0℃,N_2氛围下向(3aR,5R,6S,6aR)-6-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-2,2-二甲基-二氢-3aH-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯(5.1g,12.21mmol)于AcOH(60mL)中的搅拌混合物中逐滴添加Ac_2O(17.4g,170.78mmol)和浓H_2SO_4(1mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。将所得混合物在真空下浓缩并用冰水淬灭。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将残余物调节至pH 8。将所得混合物用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用洗脱的PE/EA(2/1)硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-3-酯(4.4g,9.51mmol,78.1%)。LC-MS(ES,m/z):480/482[M+NH_4]$^+$。

[1454] 步骤4:在室温,N_2氛围下向2-甲基-N-(6-氧代-1,9-二氢嘌呤-2-基)丙酰胺(1.7g,7.71mmol)于ACN(30mL)中的搅拌溶液中添加(E)-(N-(三甲基甲硅烷基)乙酰亚胺三甲基甲硅烷基酯)(4.2g,20.52mmol)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,然后在氮气下逐滴添加含TMSOTf(1.8g,8.2mmol)和乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(乙酰基氧基)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)氧杂环戊烷-3-酯(2.4g,5.21mmol)的ACN(10mL)。将混合物在80℃下搅拌15小时。将所得混合物冷却至室温,用水稀释并用EtOAc(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的乙酸((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2-(2-异丁酰氨基-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-酯(2.9g,4.62mmol,89.2%)。LC-MS(ES,m/z):624/626[M+H]$^+$。

[1455] 步骤5:在室温下向NH_3(g)于MeOH(15mL,2M)中的溶液中添加乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氯甲基)-2-(2-异丁酰氨基-6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-酯(1.2g,1.91mmol)并且在N_2氛围下搅拌15小时。在减压下浓缩所得混合物。通过用DCM/MeOH(10/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的2-氨基-9-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(860mg,1.72mmol,88.4%)。LC-MS(ES,m/z):512/514[M+H]$^+$。

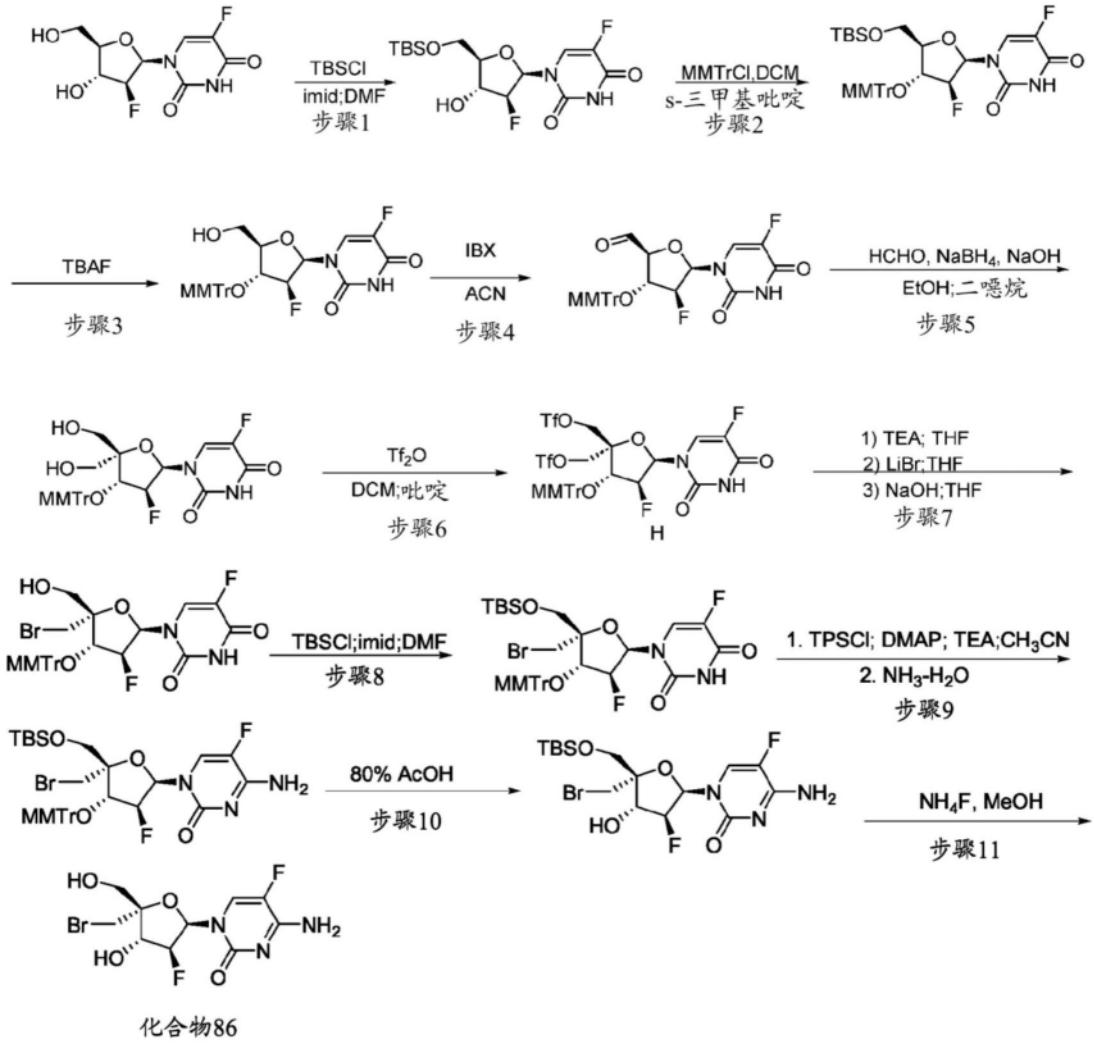
[1456] 步骤6:在室温,N_2氛围下向2-氨基-9-[(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(860mg,1.72mmol)于DMSO(24mL)中的搅拌混合物中添加Ac_2O(17mL)。将混合物在室温下搅拌2小时。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭反应。用EtOAc(3x 100mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10/1)纯化残余物,得到呈黄色固体的N-{9-[(2R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-氧代氧杂环戊烷-2-基]-6-氧代-1H-嘌呤-2-基}乙酰胺(490mg,0.91mmol,52.2%)。LC-MS(ES,m/z):552/554$[M+H]^+$。

[1457] 步骤7:在0℃,N_2氛围下向N-{9-[(2R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-氧代氧杂环戊烷-2-基]-6-氧代-1H-嘌呤-2-基}乙酰胺(490mg,0.91mmol)于THF(25mL)中的搅拌溶液中添加$NaBH_4$(168mg,4.42mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭反应。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化残余物,得到300mg粗产物。通过制备型手性HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:SunFire Prep C18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在6.34min内40% B至60% B,波长:254/210nm;RT1(min):6)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的2-氨基-9-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(45mg,0.09mmol,9.9%)。LC-MS(ES,m/z):512/514$[M+H]^+$。

[1458] 步骤8:在-78℃,N_2氛围下向2-氨基-9-[(2R,3S,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-[(苄氧基)甲基]-5-(氯甲基)-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(60mg,0.12mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加BCl_3(1.8mL,1.82mmol,1M于己烷中)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过在0℃下MeOH/TEA=2:1的溶液来淬灭反应。将所得混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC在以下条件下纯化(柱:XBridge Prep Phenyl OBD柱,19*250mm,5μm;流动相A:水(10mmol/LNH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在7min内3% B至9% B,波长:254/210nm;RT1(min):6.35)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中并且冷冻干燥过夜,得到呈灰白色固体的2-氨基-9-[(2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(23.6mg,0.07mmol,60.2%)。LC-MS(ES,m/z):332/334$[M+H]^+$,99.1%纯度。LCMS的条件:(柱:HALO C18,100*4.6mm,2.7μm;流动相A:H_2O+0.1% TFA,流动相B:ACN+0.1% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在8.00min内0% B至95% B,在2.00min内95% B至95% B,在0.50min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):2.51)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.92(s,1H),6.44(s,2H),6.03(d,J=5.2Hz,1H),5.59(m,2H),5.00(s,1H),4.40(t,J=5.3Hz,1H),4.32(d,J=5.2Hz,1H),3.78(s,2H),3.73-3.61(m,2H)。

[1459] 实施例72-化合物86:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1460]



化合物86

[1461] 步骤1:在氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,75.70mmol)于DMF(400mL)中的溶液中添加imid(12.8g,189.26mmol)。随后在0℃下分批添加TBSCl(22.8g,151.41mmol)。将所得混合物搅拌过夜并且通过在0℃下添加冰-水(400mL)来淬灭。用EtOAc(3x 100ml)萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.0g,39.63mmol,52.36%)。LC-MS-PH(ES,m/z):379$(M+H^+)$。

[1462] 步骤2:在氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.0g,39.63mmol)于DCM(150mL)中的溶液中添加2,4,6-三甲基吡啶(14.4g,118.90mmol)。随后在0℃下分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(24.4g,79.27mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过在0℃下添加冰-水(150mL)来淬灭。将所得混合物用CH_2Cl_2(3x100 ml)萃取。将合并的有机层用柠檬酸水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(21.0g,32.26mmol,81.41%)。LC-MS(ES,m/z):651$(M+H)^+$。

[1463] 步骤3:向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(21.0g,32.26mmol)于THF(210mL)中的溶液中添加TBAF(16.9g,64.53mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌3h并且通过在0℃下添加HCl水溶液(1M,100ml)来淬灭。用EtOAc(3x70 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.0g,27.95mmol,86.64%)。LC-MS(ES,m/z):537$(M+H)^+$。

[1464] 步骤4:向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.0g,27.95mmol)于ACN(150mL)中的溶液中添加IBX(15.7g,55.91mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。过滤所得混合物;用乙腈洗涤滤饼。在减压下浓缩合并的滤液,得到(2S,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(14g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):535$(M+H^+)$。

[1465] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向(2S,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(14.0g,粗品)于1,4-二噁烷(140mL)中的溶液中添加HCHO(28mL,37%于水中)。随后在0℃下逐滴添加NaOH水溶液(28mL,2M)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(4.2g,110.53mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h并且通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。用EtOAc(3x200 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:2)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.0g,1.06mmol,两个步骤37.9%产率)。LC-MS(ES,m/z):567$(M+H)^+$。

[1466] 步骤6:在室温,氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.5g,2.64mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加吡啶(1.6g,21.18mmol)。随后在-30℃,氮气氛围下逐滴添加三氟甲酸酐(1.9g,6.62mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h并且通过在0℃下添加$NaHCO_3$水溶液来淬灭。用EtOAc(3x100 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.1g,2.52mmol,95.49%)。LC-MS(ES,m/z):831$(M+H)^+$。

[1467] 步骤7:向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.1g,2.52mmol)于THF(21mL)中的溶液中添加TEA(2.5g,25.28mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。向以上混合物中添加LiBr(0.65g,7.49mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。向所得混合物中添加NaOH(0.2g,4.90mmol)于水(2mL)中的溶液。将混合物在室温下再搅拌2h并且通过在0℃下添加冰水来淬灭。用EtOAc(3x200 ml)萃取所得混

合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(950.0mg,1.50mmol,59.7%)。LC-MS(ES,m/z):629/631(M+H)$^+$。

[1468] 步骤8:向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(950.0mg,1.50mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加imid(256.0mg,3.77mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。随后在0℃下分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(341.0mg,2.26mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且通过添加水来淬灭。用EtOAc(3x100ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(955.0mg,1.27mmol,84.64%)。LC-MS(ES,m/z):743/745(M+H)$^+$。

[1469] 步骤9:在0℃下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(950.0mg,1.27mmol)、TEA(387.0mg,3.83mmol)和DMAP(468.0mg,3.83mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(1.2g,3.83mmol)。在室温,氮气氛围下将反应混合物搅拌3h。向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(20mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h并在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(720.0mg,0.94mmol,75.89%)。LC-MS(ES,m/z):742/744(M+H$^+$)。

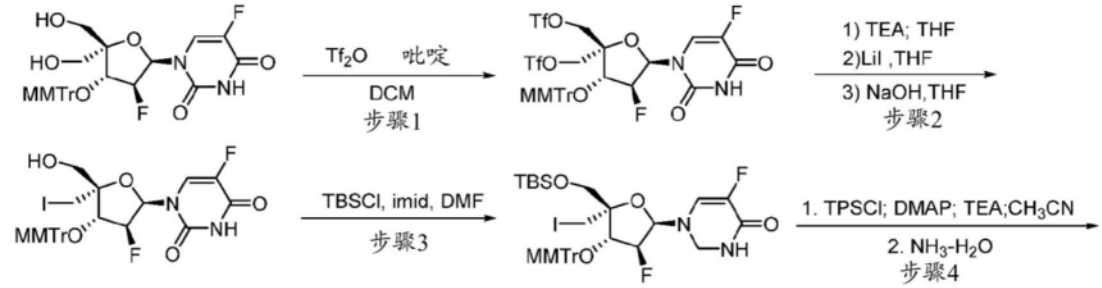
[1470] 步骤10:在室温,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(700.0mg,0.94mmol)于AcOH(7mL,80%于水中)中的溶液搅拌过夜。通过在0℃下添加水/冰来淬灭反应。用EtOAc(3x100 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 8:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(225.0mg,0.43mmol,50.75%)。LC-MS(ES,m/z):470/472(M+H$^+$)。

[1471] 步骤11:向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(200.0mg,0.42mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中添加NH_4F(400.0mg,10.80mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜,然后在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:C18;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在15min内10% B至50%;检测器:UV 254nm。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(59.2mg,0.16mmol,39.10%)。LC-MS(ES,m/z):356/358(M+H

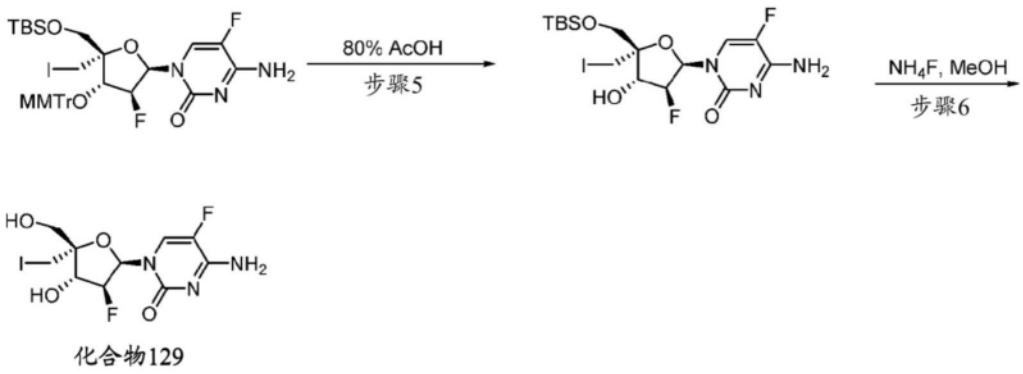
$^{+}$)。99.0%纯度。

[1472] HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95%B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.460)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.93(d,J=6.8Hz,1H),7.88(brs,1H),6.64(brs,1H),6.25-6.24(m,1H),6.21-6.17(m,1H),5.47(t,J=5.6Hz,1H),5.26(t,J=3.2Hz,0.5H),5.11(t,J=3.2Hz,0.5H),4.48-4.42(m,1H),3.78(d,J=11.2Hz,1H),3.71-3.66(m,1H),3.62-3.57(m,2H)。

[1473] 实施例73-化合物129:4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成



[1474]



化合物129

[1475] 步骤1:在氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.0g,3.53mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加吡啶(2.2g,28.24mmol)。随后在-30℃,氮气氛围下逐滴添加三氟甲酸酐(2.5g,8.82mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h并且通过在0℃下添加$NaHCO_3$水溶液(20ml)来淬灭。用EtOAc(3x70 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.0g,2.40mmol,68.2%)。LC-MS(ES,m/z):831(M+H)$^+$。

[1476] 步骤2:向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.0g,2.40mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加TEA(2.4g,24.08mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。向以上混合物中添加LiI(946.0mg,7.07mmol)并且将所得混合

物在室温下搅拌过夜。向所得混合物中添加NaOH(182.0mg,4.55mmol)于水(2mL)中的溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h并且用水(20mL)稀释。用EtOAc(3x 50mL)萃取所得溶液。将有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-5-(碘甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,1.77mmol,73.6%)。LC-MS(ES,m/z):677($M+H^+$)。

[1477] 步骤3:向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-5-(碘甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,1.77mmol)于DMF(12mL)中的溶液中添加imid(301.0mg,4.43mmol)。随后在0℃,氮气氛围下分批添加TBSCl(401.0mg,2.66mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h,然后通过添加水来淬灭。用EtOAc(3x50 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(碘甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(810.0mg,1.01mmol,57.03%)。LC-MS(ES,m/z):791$(M+H)^+$。

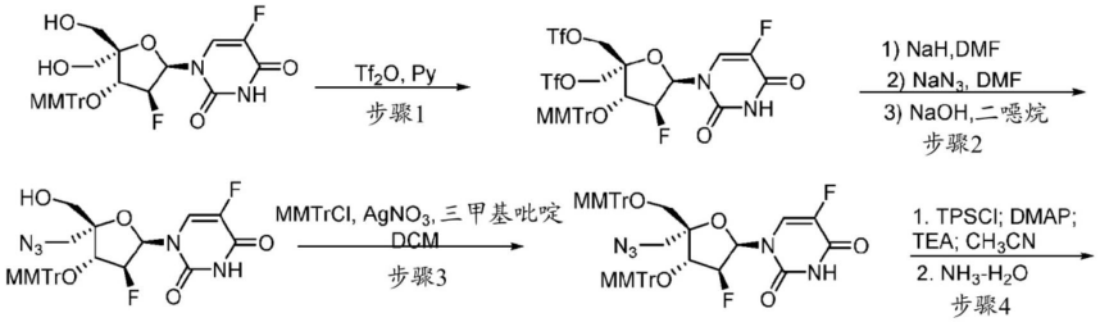
[1478] 步骤4:在氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(碘甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(800.0mg,1.01mmol)于CH_3CN(10mL)中的溶液中添加DMAP(370.0mg,3.03mmol)和TEA(307.1mg,3.04mmol)。随后在室温下分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(919.0mg,3.03mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌4h。向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(10mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h并在减压下浓缩。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-(碘甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(705.0mg,0.88mmol,87.61%)。LC-MS(ES,m/z):790$(M+H)^+$。

[1479] 步骤5:在室温,氮气氛围下将4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(碘甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(700.0mg,0.88mmol)于AcOH(15mL,80%于水中)中的溶液搅拌过夜。通过在0℃下添加冰-水来淬灭反应。用EtOAc(3x50 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(50:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基-5-(碘甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(405.0mg,0.77mmol,87.22%)。LC-MS-ROF(ES,m/z):518($M+H^+$)。

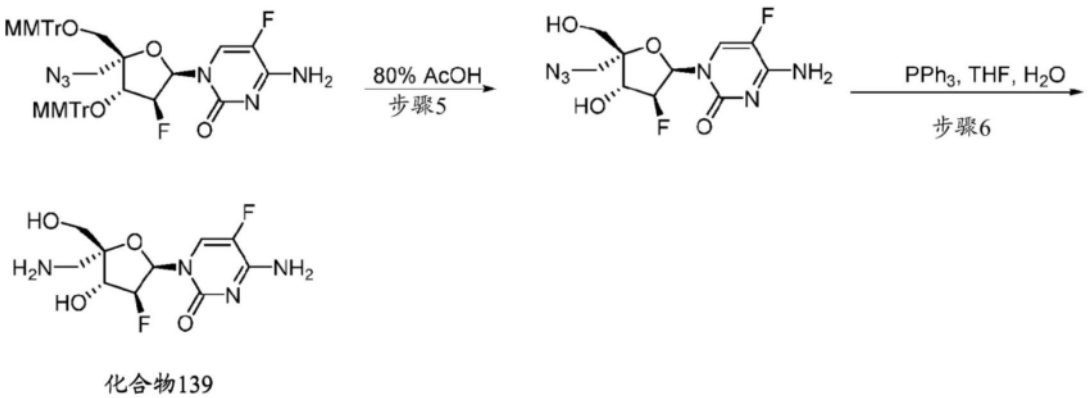
[1480] 步骤6:向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-4-羟基-5-(碘甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(400.0mg,0.77mmol)于MeOH(4mL)中的溶液中添加NH_4F(800.0mg,21.60mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内5% B至15% B;波长:254/220nm。将含有产物的级分合并

并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮4(51.0mg,0.13mmol,15.92%)。LC-MS(ES,m/z):404($M+H^+$)。97.3%纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95% B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.495。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.92(d,J=6.8Hz,1H),7.88(brs,1H),7.64(brs,1H),6.21-6.20(m,1H),6.18-6.14(m,1H),5.45(t,J=5.2Hz,1H),5.29(t,J=4.4Hz,0.5H),5.16(t,J=4.4Hz,0.5H),4.47-4.40(m,1H),3.73-3.70(m,1H),3.59-3.52(m,2H),3.34-3.32(m,1H)。

[1481] 实施例74-化合物139:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氨基甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成



[1482]



化合物139

[1483] 步骤1:在-30℃,氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.0g,5.30mmol)于吡啶(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氟甲酸酐(3.7g,13.24mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h,并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(300mL)来淬灭。用EtOAc(2x300 mL)萃取所得混合物。将合并的有机层用盐水(2x300mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈棕色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(3.1g,3.73mmol,68.2%)。LC-MS(ES,m/z):831($M+H^+$)。

[1484] 步骤2:在0℃,氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧

杂环戊烷-2-基]甲酯(3.0g,3.61mmol)于DMF(30mL)中的搅拌溶液中分批添加NaH(152.2mg,60%于矿物油中,3.97mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌2h。向以上混合物中添加叠氮基钠(1.2g,17.63mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。随后添加NaOH水溶液(3.5mL,2M)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用EtOAc(300mL)稀释。将所得溶液用盐水(3x 300mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,2.03mmol,56.2%)。LC-MS(ES,m/z):592($M+H^+$)。

[1485] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.2g,2.03mmol)、$AgNO_3$(1.0g,6.08mmol)和S-三甲基吡啶(740.0mg,6.08mmol)于DCM(24mL)中的搅拌溶液中分批添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(1.3g,4.06mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜并且通过在0℃下添加冰水(150mL)来淬灭。用CH_2Cl_2(3x100 ml)萃取所得混合物。将合并的有机层用柠檬酸水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.3g,1.51mmol,74.18%)。LC-MS(ES,m/z):864($M+H^+$)。

[1486] 步骤4:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.3g,1.51mmol)和DMAP(552.0mg,4.52mmol)于CH_3CN(42mL)中的搅拌溶液中分批添加TEA(457.0mg,4.52mmol)和TPSCl(1.4g,4.52mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在室温下向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(26.0mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h并在减压下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(30:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(1.0g,1.16mmol,77.01%)。LC-MS(ES,m/z):861($M-H^-$)。

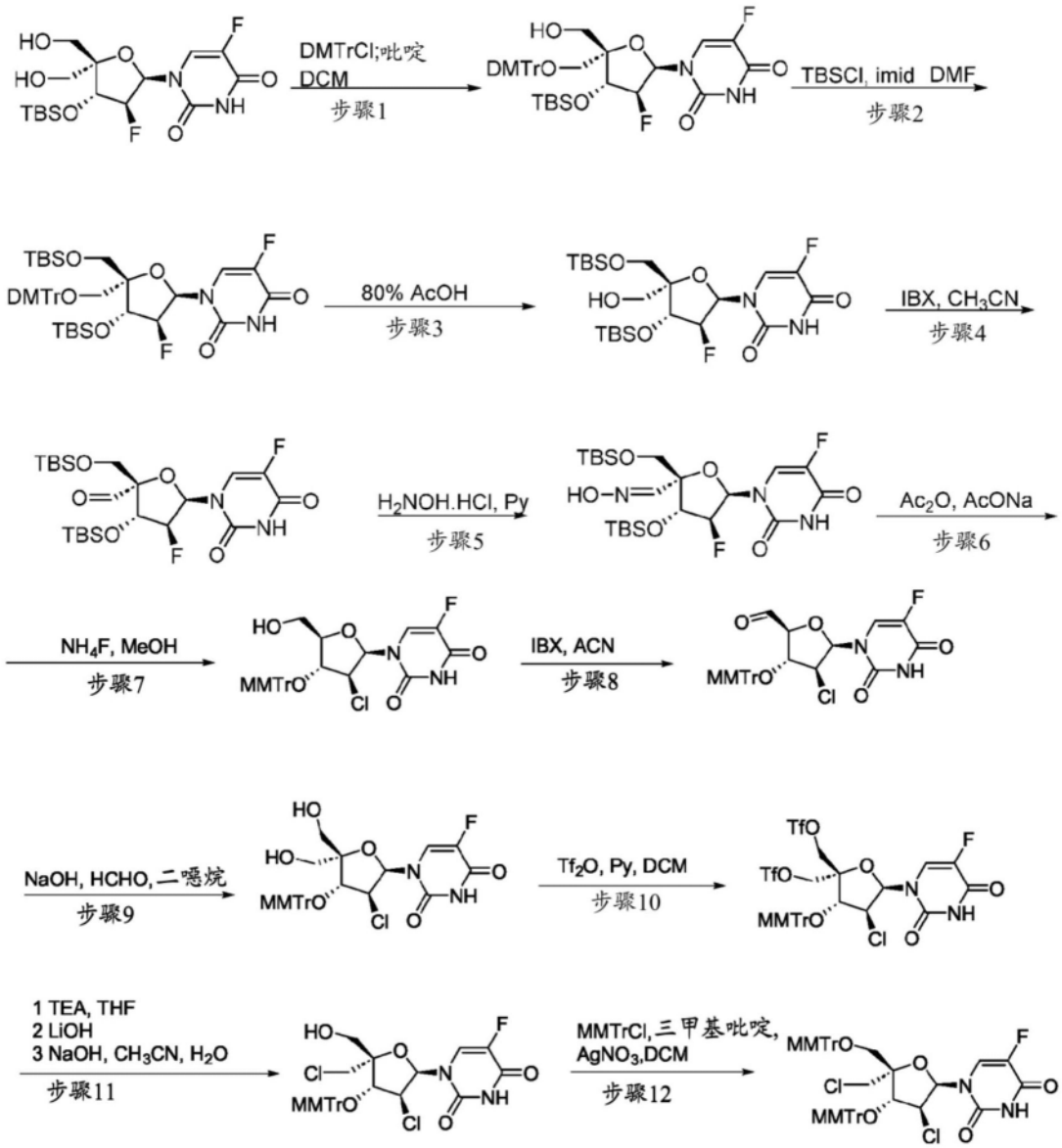
[1487] 步骤5:将4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(1.0g,1.16mmol)于AcOH(10mL,80%)中的溶液在室温下搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:C18柱;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3)和B:CH_3CN;梯度:在15min内10%至60% B;在254/220nm下UV检测。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(250mg,0.79mmol,67.75%)。LC-MS(ES,m/z):319($M+H^+$)。

[1488] 步骤6:在室温,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(叠氮基甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(250.0mg,0.79mmol)于H_2O(0.3mL)和THF(3mL)中的搅拌溶液中分批添加PPh_3(1236.3mg,4.72mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:

柱:XBridge Prep Amide OBD柱,19x150 mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在7min内50% B至90% B;波长:254/220nm。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氨基甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(18.1mg,0.06mmol,7.88%)。LC-MS(ES,m/z):293($M+H^+$)。98.9%纯度。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.05(d,J=6.4Hz,1H),6.34-6.29(m,1H),5.25-5.24(m,0.5H),5.12-5.11(m,0.5H),4.47-4.42(m,1H),3.71(s,2H),3.09(d,J=14.0Hz,1H),3.00(d,J=14.0Hz,1H)。

[1489] 实施例75-化合物138:(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-甲酰胺的合成

[1490]



[1491] 步骤1:在0℃下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(4.0g,9.79mmol)和吡啶(8mL)于DCM(32mL)的溶液中分批添加1-[氯(4-甲氧基苯基)苯基-甲基]-4-甲氧基苯(4.0g,11.75mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加水(50mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓

缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.5g,7.73mmol,79.01%)。LC-MS(ES,m/z):711($M+H^+$)。

[1492] 步骤2:向1-[(2R,3S,4R,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.5g,7.73mmol)于DMF(55mL)中的溶液中添加imid(1.6g,23.21mmol)。随后在0℃下逐滴添加TBSCl(1.8g,11.60mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌3h,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈淡黄色固体的粗[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.0g,7.27mmol,93.98%)。LC-MS(ES,m/z):823($M-H^-$)。

[1493] 步骤3:在室温,氮气氛围下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.0g,7.27mmol)于AcOH(60mL,80%于水中)中的溶液搅拌过夜。将反应混合物在减压下浓缩。用水稀释残余物并且用饱和$NaHCO_3$(水溶液)调节至pH 7。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.8g,5.35mmol,73.66%)。LC-MS(ES,m/z):523($M+H^+$)。

[1494] 步骤4:向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.8g,5.35mmol)于ACN(28mL)中的溶液中添加IBX(3.0g,10.71mmol)。在80℃,氮气氛围下将所得溶液搅拌3h。将所得混合物冷却至室温并过滤,用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈淡黄色油状物的粗(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(2.6g,4.99mmol)。(ES,m/z):521($M+H^+$)。

[1495] 步骤5:向(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(2.6g,4.99mmol)于吡啶(26mL)中的溶液中添加盐酸羟胺(0.7g,9.98mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-[(羟基亚氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.7g,3.17mmol,63.55%)。LC-MSPH(ES,m/z):536($M+H^+$)。

[1496] 步骤6:向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二

甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-[(羟基亚氨基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.0g,1.87mmol)于Ac_2O(15mL)中的溶液中添加AcONa(612.5mg,7.46mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌4h,然后冷却至室温并且通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲腈(510.0mg,0.96mmol,51.74%)。LC-MS(ES,m/z):518($M+H^+$)。

[1497] 步骤7:在0℃下向(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲腈(500.0mg,0.96mmol)于DMSO(5mL)中的溶液中添加K_2CO_3(400.4mg,2.89mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌20min。在0℃下向以上混合物中逐滴添加H_2O_2(1.5mL,30%于水中)。将所得混合物在室温下再搅拌4h并且通过添加水来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲酰胺(310.0mg,0.56mmol,57.98%)。LC-MS(ES,m/z):536($M+H^+$)。

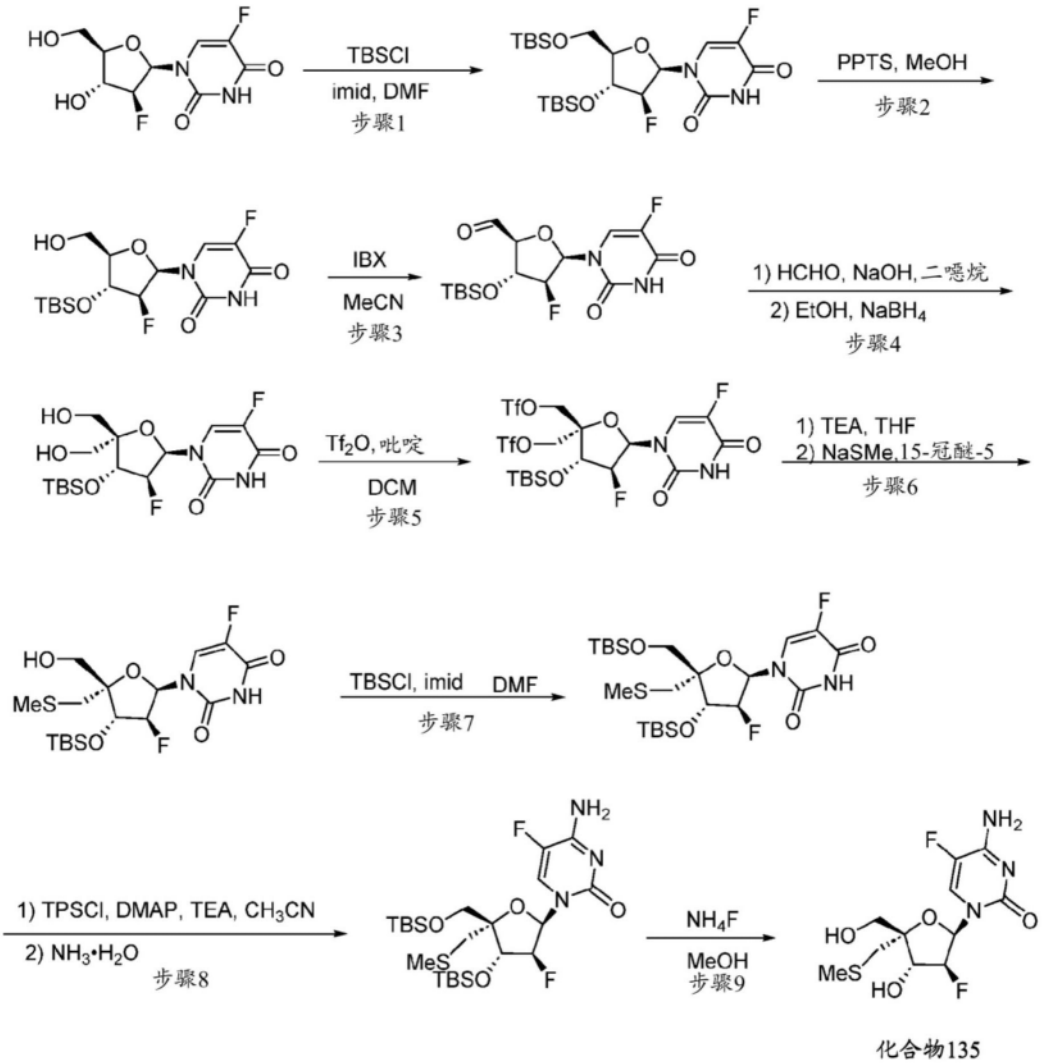
[1498] 步骤8:在0℃下向(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲酰胺(300.0mg,0.56mmol)、DMAP(273.7mg,2.24mmol)和TEA(340.0mg,3.36mmol)于ACN(5mL)的溶液中分批添加2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(678.4mg,2.24mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h。随后添加$NH_3.H_2O$(6mL),然后将混合物在室温下再搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟氧杂环戊烷-2-甲酰胺(220.0mg,0.37mmol,73.47%)。LC-MS(ES,m/z):535($M+H^+$)。

[1499] 步骤9:向(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟氧杂环戊烷-2-甲酰胺(180.0mg,0.33mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中添加NH_4F(409.0mg,11.05mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于EtOH(20mL)中。过滤所得混合物,用EtOH洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:C18;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在18min内0% B至30%,检测器:UV 254nm。这得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-甲酰胺(27.9mg,0.09mmol,27.06%)。LC-MS(ES,m/z):307($M+H^+$)96.5%纯度。HPLC的条件:(柱:Atlantis T3 3μm,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:MeOH;流速:1.2000mL/min;梯度:在7.99min内0% B至95% B,在2.00min内95% B至95% B,在0.5min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.53)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=7.2,1H),7.85

(brs,1H),7.60(brs,1H),7.46(s,1H),7.21(s,1H),6.26-6.20(m,1H),6.04(d,J＝4.8Hz,1H),5.22-5.19(m,1H),5.02(t,J＝1.2Hz,0.5H),4.88(t,J＝1.2Hz,0.5H),4.14(dd,J＝12.6,4.0Hz,1H),3.91(dd,J＝11.8,6.8Hz,1H),3.55-3.52(m,1H)。

[1500] 实施例76-化合物135:4-氨基-5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成

[1501]



化合物135

[1502] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(12.0g,45.42mmol)和imid(15.5g,227.12mmol)于DMF(120mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(34.2g,227.12mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并且通过在0℃下添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(18g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):493($M+H^+$)。

[1503] 步骤2:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(18g,粗品)于MeOH(180mL)中的搅拌溶液中分批添加PPTS(17.9g,71.04mmol)。将反应混合

物在60℃下搅拌3h,然后冷却至室温并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.9g,31.44mmol,两个步骤69.3%产率)。LC-MS(ES,m/z):379($M+H^+$)。

[1504] 步骤3:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.9g,31.44mmol)于乙腈(120mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(17.6g,62.89mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌3h。将所得混合物冷却至室温,过滤并且用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩,得到呈白色固体的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(11g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):377($M+H^+$)。

[1505] 步骤4:向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(11g,粗品)于1,4-二噁烷(110mL)的溶液中逐滴添加HCHO(22.00mL,37%于水中)和NaOH(2M,22.1mL,44.13mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(4.6g,122.73mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌30min并且通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(5.6g,13.73mmol,两个步骤43.6%产率)。LC-MS(ES,m/z):409($M+H^+$)。

[1506] 步骤5:在-30℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.0g,7.34mmol)和吡啶(4.7g,58.75mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加三氟甲酸酐(5.2g,18.36mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h,并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(4.3g,6.39mmol,87.05%)。LC-MS-PH-R(ES,m/z):673($M+H^+$)。

[1507] 步骤6:在氮气氛围下向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(4.3g,6.39mmol)于THF(45mL)中的搅拌溶液中添加TEA(6.5g,63.93mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。将反应冷却至0℃后,在氮气氛围下添加(甲基硫烷基)钠(2.6g,36.75mmol)和15-冠醚-5(1.6g,7.35mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并且通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)

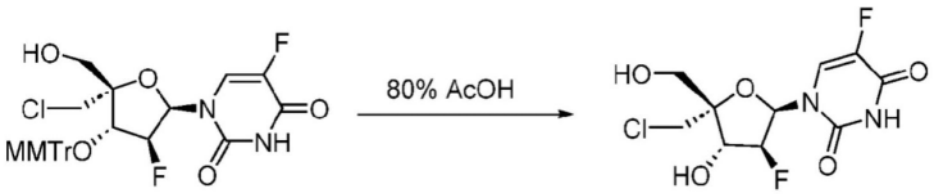
洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(840.0mg,1.92mmol,30.0%)。LC-MS(ES,m/z):439($M+H^+$)。

[1508] 步骤7:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(823.0mg,1.88mmol)和imid(447.2mg,6.57mmol)于DMF(9mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(707.1mg,4.69mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌3h并且通过在室温下添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(710.0mg,1.27mmol,67.48%)。LC-MS-PH(ES,m/z):553($M+H^+$)。

[1509] 步骤8:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(385.0mg,0.70mmol)、DMAP(510.5mg,4.18mmol)和TEA(422.8mg,4.18mmol)于CH_3CN(16mL)中的搅拌溶液中分批添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(1.3g,4.18mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5h。在室温下向以上混合物中添加$NH_3 \cdot H_2O$(7.7mL)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(264.0mg,0.48mmol,68.69%)。LC-MS(ES,m/z):552($M+H^+$)。

[1510] 步骤9:向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(264.0mg,0.48mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中添加NH_4F(1.1g,28.62mmol)。将所得溶液在60℃下搅拌43h。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,30x150 mm,5μm;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)和ACN(在7min内11% ACN直到17%);在254/220nm下UV检测。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-[(甲基硫烷基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(58.4mg,0.18mmol,20.91%)。LC-MS(ES,m/z):324($M+H^+$)。98.8%纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95% B,在0.06min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.453)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=7.2Hz,1H),7.84(brs,1H),7.60(brs,1H),6.23-6.19(m,1H),6.02(d,J=4.0Hz,1H),5.42(d,J=5.2Hz,1H),5.31(t,J=4.4Hz,0.5H),5.17(t,J=4.4Hz,0.5H),4.41-4.35(m,1H),3.69-3.66(m,1H),3.53-3.50(m,1H),2.85-2.82(m,1H),2.59-2.55(m,1H),2.08(s,3H)。

[1511] 实施例77-化合物163:1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮的合成

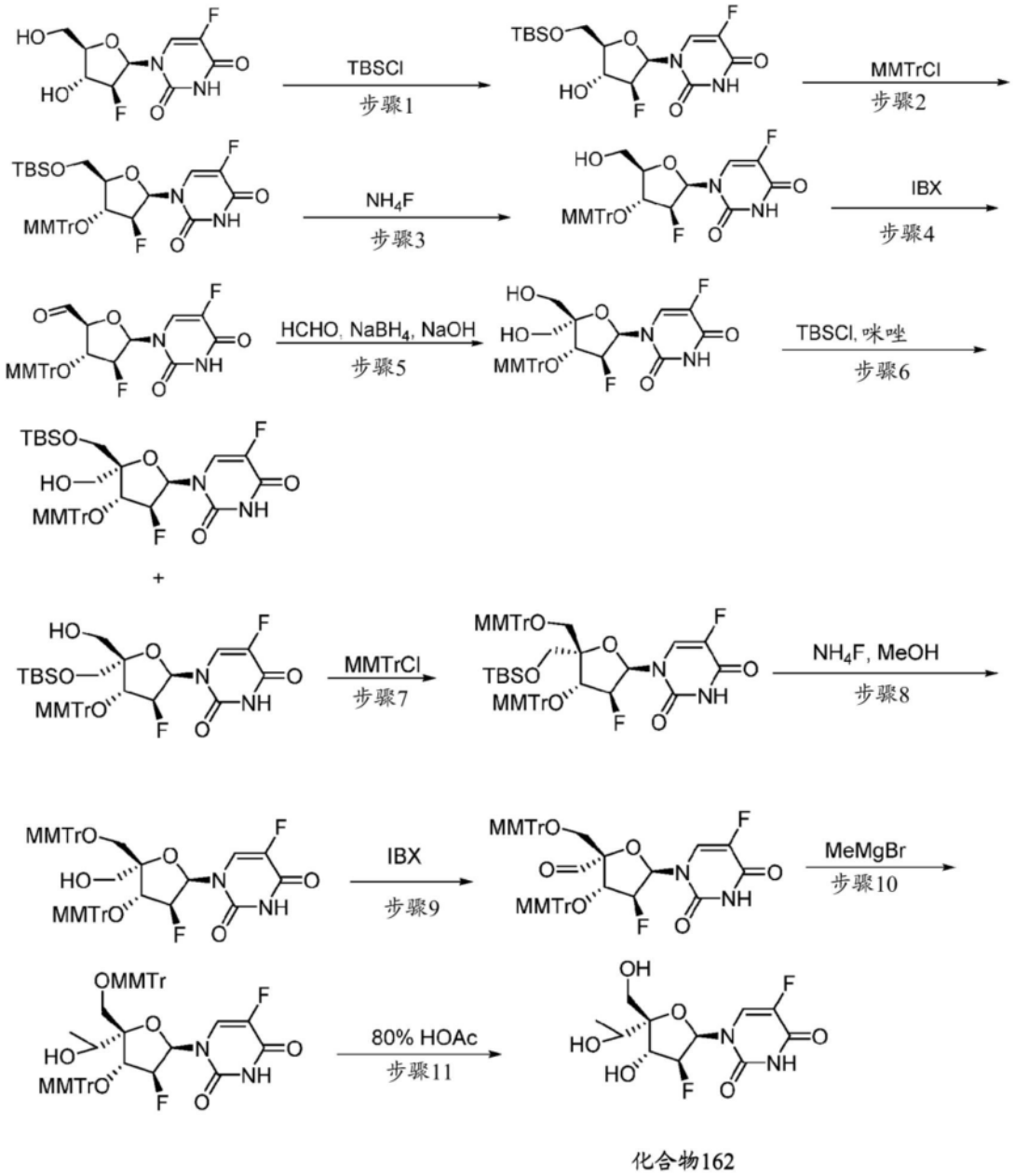
[1512] 

化合物163

[1513] 在室温、N_2氛围下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(50mg,0.08mmol)于AcOH(4mL)和水(2mL)中的溶液搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内5% B至8% B,波长:254/210nm;RT1(min):8.75)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.3mg,65μmol,72.1%)。LC-MS(ES,m/z):313/315$[M+H]^+$,95.1%纯度。LCMS的条件:(柱:Atlantis T3 3μm4.6*100mm;流动相A:H_2O+0.1% TFA,流动相B:ACN+0.1% TFA;流速:1.20mL/min;梯度:在8min内0% B至95% B,在2min内95% B至95% B,在0.5min内95% B至10% B;波长:254;RT1(min):3.38)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.04(dd,J=6.7,2.1Hz,1H),6.37(ddd,J=14.6,4.4,1.6Hz,1H),5.24(dt,J=53.3,4.0Hz,1H),4.54(dd,J=19.5,3.5Hz,1H),3.95-3.70(m,4H)。

[1514] 实施例78-化合物162:5-氟-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(1-羟基乙基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮的合成

[1515]



化合物162

[1516] 步骤1:在室温下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.0g,41.6mmol)和咪唑(14.2g,208mmol)于DMF(150mL)中的搅拌溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(7.53g,49.9mmol)。然后将反应在室温下搅拌4h。将反应混合物倒入水(300mL)中,并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.2g,29.6mmol,71.08%)。LC-MS(ES,m/z):379$[M+H]^+$。

[1517] 步骤2:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.2g,29.6mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(7.17g,59.2mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(18.3g,59.2mmol)。然后将反应在室温下搅拌过夜。将所得混合物倒入水(100mL)中,

并且用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.0g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):651$[M+H]^+$。

[1518] 步骤3:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(15.0g,粗品)于MeOH(150mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(4.27g,115mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。使反应混合物冷却至室温,用水(500mL)稀释并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.3g,21.1mmol,两个步骤71.2%产率)。LC-MS(ES,m/z):537$[M+H]^+$。

[1519] 步骤4:在室温下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.00g,11.2mmol)于MeCN(60.0mL)中的搅拌溶液中添加IBX(3.76g,13.4mmol)。将反应在75℃下搅拌1h。使所得混合物冷却至室温,过滤并且用MeCN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到(2S,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(6.00g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):535$[M+H]^+$。

[1520] 步骤5:在室温下向(2S,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(6.00g,粗品)和福尔马林(6.00mL,37%)于1,4-二噁烷(60.0mL)中的搅拌溶液中添加NaOH于H_2O(12.0mL,24.0mmol,2N)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌过夜。向以上混合物中添加EtOH(20.0mL),随后在0℃下分批添加$NaBH_4$(1.27g,33.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4h,然后冷却至0℃并且通过添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得溶液用EtOAc(3x 200mL)萃取,用盐水(2x 300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.10g,3.71mmol,两个步骤33.02%产率)。LC-MS(ES,m/z):567$[M+H]^+$。

[1521] 步骤6:在室温下向5-氟-1-[(2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基-甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.10g,3.71mmol)于吡啶(25.0mL)中的搅拌溶液中添加TBSCl(670mg,4.45mmol)。将反应在室温下搅拌4h。通过水(100mL)来淬灭反应混合物并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5S)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(480mg,0.71mmol,19.02%)和呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(480mg,0.71mmol,19.02%)。LC-MS(ES,m/z):681$[M+H]^+$

和LC-MS(ES,m/z):681[M+H]$^+$。

[1522] 步骤7:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5S)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(480mg,0.71mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(256mg,2.11mmol)于DCM(5.00mL)中的搅拌溶液中添加1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(653mg,2.11mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过水(10mL)来稀释反应混合物并且用DCM(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到1-[(2R,3S,4R,5S)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-([(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(600mg,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS-PH(ES,m/z):953[M+H]$^+$。

[1523] 步骤8:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5S)-5-([(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基-3-氟-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-([(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(600mg,粗品)于MeOH(10.0mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(233mg,6.29mmol)。在60℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。使反应混合物冷却至室温,然后通过水(30mL)来稀释,并且用DCM(3x 30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-([(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(450mg,0.5mmol,两个步骤75.9%产率)。LC-MS-PH(ES,m/z):839[M+H]$^+$。

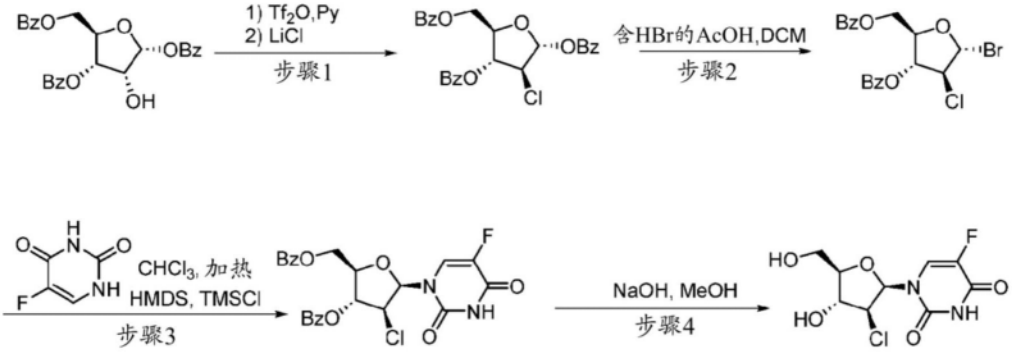
[1524] 步骤9:在室温下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-([(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(200mg,0.24mmol)于MeCN(2.00mL)中的搅拌溶液中添加IBX(100mg,0.36mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。过滤所得混合物并且用MeCN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到(2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-([(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-甲醛(180mg,粗品)。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):837[M+H]$^+$。

[1525] 步骤10:在-78℃,氮气氛围下向(2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-([(4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-甲醛(180mg,0.22mmol)于THF(3.00mL)中的搅拌溶液中逐滴添加溴(甲基)镁于THF(0.9mL,0.90mmol,1M)中的溶液。在-78℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌1h。通过水(10mL)来淬灭反应混合物并用EtOAc(3x 10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到5-氟-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-氟-5-(1-羟基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-([(4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(100mg,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):853[M+H]$^+$。

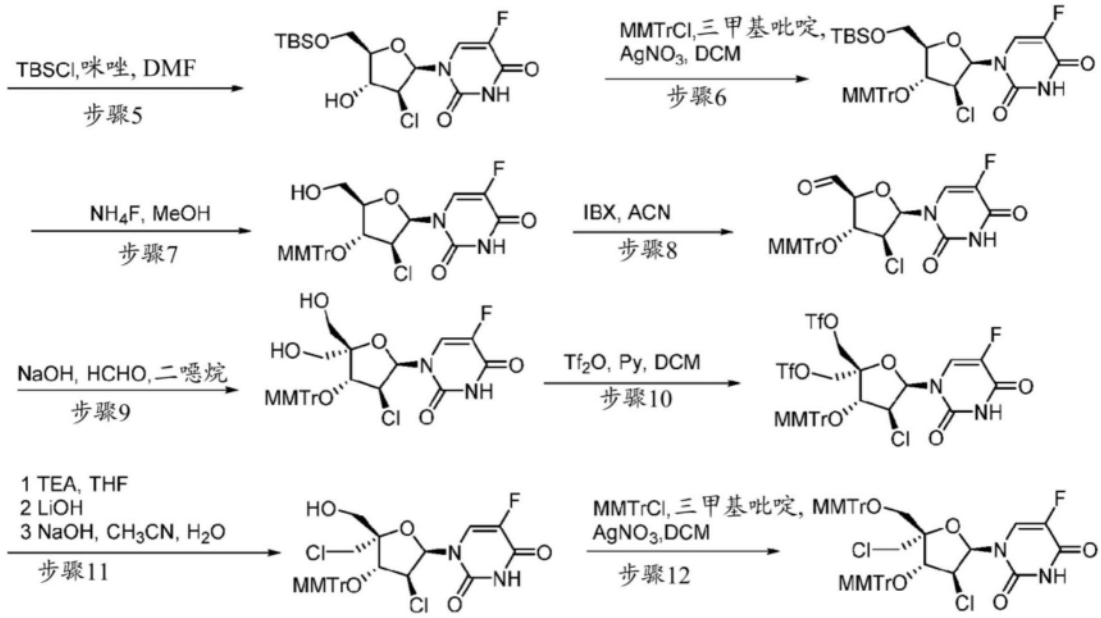
[1526] 步骤11:在室温下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-氟-5-(1-羟基乙基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-([(4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基]甲基氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(100mg,粗品)于AcOH(0.80mL)中的搅拌溶液中添加H_2O(0.20mL)。将所得混

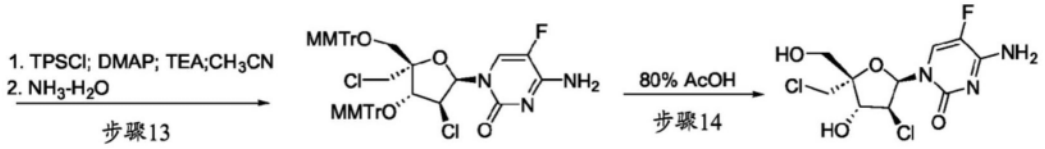
合物在60℃下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过反相色谱法在以下条件下纯化残余物(柱:X-Select Prep OBD C18柱,30x 150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:在7min内30% B至50% B;波长:254nm/220nm nm)。收集含有产物的级分并且在真空下浓缩以去除大部分溶剂,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的5-氟-1-[(2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(1-羟基乙基)-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.4mg,0.02mmol,三个步骤8.7%产率)。LC-MS(ES,m/z):309[M+H]$^+$,99.08%纯度。HPLC的条件:(柱:X-bridge RP18 3.5μm,100x 4.6mm,2.2μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:MeOH;流速:1.00mL/min;梯度:在6.00min内0% B至60% B,在2.00min内60% B至95% B,在1.5min内保持95%,在0.2min内95% B至0% B;波长:254nm;RT1(min):2.83,RT2(min):3.04)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.20(s,1H),8.31-8.25(m,1H),6.30-6.25(m,1H),5.95-5.80(m,1H),5.61-5.23(m,2H),4.96-4.92(m,1H),4.73-4.41(m,1H),3.82-3.76(m,1H),3.66-3.45(m,2H),1.18-0.99(m,3H)。

[1527] 实施例79-化合物137:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成



[1528]



[1529] 

化合物137

[1530] 步骤1:在0℃下向苯甲酸[(2R,3S,4R,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(80.0g,0.17mol)于DCM(400mL)中的溶液中添加吡啶(41.1g,5.19mol)。在0℃下搅拌15min后,在0℃下向以上混合物中添加Tf_2O(58.6g,0.21mol)。在0℃下再搅拌45min后,用DCM(200mL)稀释所得混合物。将所得混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液(3x 400mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。用NMP(400mL)稀释残余物,然后在室温下将LiCl(36.7g,0.87mol)添加至以上混合物中。在室温下搅拌过夜后,用水(1L)稀释所得混合物。将所得混合物用EtOAc(3x 1.0L)萃取并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色油状物的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-氯基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(64.0g,0.13mol,76.9%)。LC-MS(ES,m/z):359/361$[M-OBz]^+$。

[1531] 步骤2:向苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3,5-双(苯甲酰氧基)-4-氯基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(64.0g,0.13mol)于DCM(640mL)中的溶液中添加HBr于AcOH(220mL,33%)中的溶液,在冰/水浴中冷却。在室温下搅拌过夜后,将所得混合物用水(2x 300mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(2x 300mL)洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在真空下浓缩所得混合物,得到呈黄色油状物的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氯基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(64.0g,粗品)。(ES,m/z):439/441$[M-H]^+$。

[1532] 步骤3:在室温下向氟尿嘧啶(28.4g,0.22mol)于HMDS(100mL)中的溶液中添加TMSCl(15.8g,0.15mol)。在120℃下搅拌4h后,将所得混合物冷却至室温,然后在真空下浓缩。向残余物中添加苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氯基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(64.0g,粗品)于$CHCl_3$(640mL)中的溶液。在60℃下搅拌过夜后,使混合物冷却至室温并且通过在0℃下添加MeOH(20mL)来淬灭。在减压下浓缩所得混合物。将残余物用ACN/水(1:10)和MeOH研磨纯化,过滤,将收集的固体在空气中干燥,得到呈白色固体的苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氯基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(50.0g,0.10mol,两个步骤78.8%产率)。LC-MS(ES,m/z):489/491$[M+H]^+$。

[1533] 步骤4:向苯甲酸[(2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氯基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(50.0g,0.10mol)于MeOH(100mL)的混合物中添加NaOH(8.20g,205mmol)。在室温下搅拌1h后,过滤所得混合物并且在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,0.7mol 69.7%)。LC-MS(ES,m/z):281/283$[M+H]^+$。

[1534] 步骤5:向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,0.07mol)于DMF(200mL)的混合物中添加咪唑(97.0g,714mmol)和TBSCl(16.1g,107mmol)。在室温下搅拌30min后。在0℃下用MeOH(50.0mL)淬灭反应。将所得混合物用水(400mL)稀释。用EtOAc(3x 300mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱

法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氯基-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(20.0g,50.7mmol,71.1%)。LC-MS(ES,m/z):395/397[M+H]$^+$。

[1535] 步骤6:在室温下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氯基-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(14.0g,35.5mmol)、1-(氯基二苯基甲基)-4-甲氧基苯(32.8g,106mmol)、$AgNO_3$(6.00g,35.5mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(8.60g,70.9mmol)于DCM(140mL)中的混合物搅拌4h。过滤所得混合物并且用DCM洗涤滤饼。将所得混合物用水(200mL)稀释并且用DCM(3x200mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氯基-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(25.0g粗品)。LC-MS(ES,m/z):667/669[M+H]$^+$。

[1536] 步骤7:在60℃下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氯基-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(25.0g,粗品)和NH_4F(8.00g,216mmol)于MeOH(250mL)中的混合物搅拌过夜。使混合物冷却至室温,过滤并且用MeOH洗涤滤饼。将合并的有机层在减压下浓缩以去除大部分溶剂,然后通过用DCM/MeOH(10/1)洗脱的硅胶色谱法纯化,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(13.0g,23.5mmol,两个步骤66.2%产率)。LC-MS(ES,m/z):553/555[M+H]$^+$。

[1537] 步骤8:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(4.00g,7.24mmol)于ACN(40.0mL)的混合物中添加IBX(2.60g,9.28mmol)。在75℃下搅拌2h后,过滤所得混合物并且用MeCN洗涤滤饼。在真空下浓缩滤液,得到呈黄色油状物的(2S,3R,4S,5R)-4-氯基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(4.00g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):551/553[M+H]$^+$。

[1538] 步骤9:向(2S,3R,4S,5R)-4-氯基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(4.00g,粗品)于二噁烷(40.0mL)中的溶液中添加NaOH(0.88g,22.0mmol)和多聚甲醛(0.88g,29.3mmol)。将所得混合物用氮气脱气三次,然后在室温,氮气氛围下搅拌过夜。在0℃下经5min向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(1.64g,43.3mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液(20mL)来淬灭反应。用EtOAc(3x 20mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R)-3-氯基-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.00g,3.43mmol,两个步骤47.2%产率)。LC-MS(ES,m/z):583/585[M+H]$^+$。

[1539] 步骤10:在0℃下向1-[(2R,3S,4R)-3-氯基-5,5-双(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.00g,3.43mmol)和吡啶(0.54g,6.86mmol)于DCM(20.0mL)中的溶液中添加Tf_2O(2.42g,8.57mmol)。在室温下搅拌

2h后,将所得混合物用水(20mL)稀释。将所得混合物用DCM(3x 40mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到呈淡黄色油状物的三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氯基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷-磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.00g,2.36mmol,68.8%)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):847/849$[M+H]^+$。

[1540] 步骤11:在室温下向三氟甲烷磺酸[(3R,4S,5R)-4-氯基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-2-[(三氟甲烷磺酰氧基)甲基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(2.00g,2.36mmol)于THF(20.0mL)的混合物中逐滴添加TEA(2.39g,23.6mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。向以上混合物中添加LiCl(0.50g,11.8mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。向所得混合物中添加NaOH(0.19g,4.72mmol)于水(2.00mL)中的溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h。将所得混合物用水(20mL)稀释,然后用EtOAc(3x 50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.00g,1.66mmol,69.4%)。LC-MS(ES,m/z):601/603$[M+H]^+$。

[1541] 步骤12:将1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.00g,1.66mmol)、$AgNO_3$(0.28g,1.66mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(0.40g,3.32mmol)于DCM(20.0mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将混合物过滤并且用DCM(10mL)洗涤。在真空下浓缩滤液。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基-甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.00g,1.14mmol,67.4%)。LC-MS(ES,m/z):873/875$[M+H]^+$。

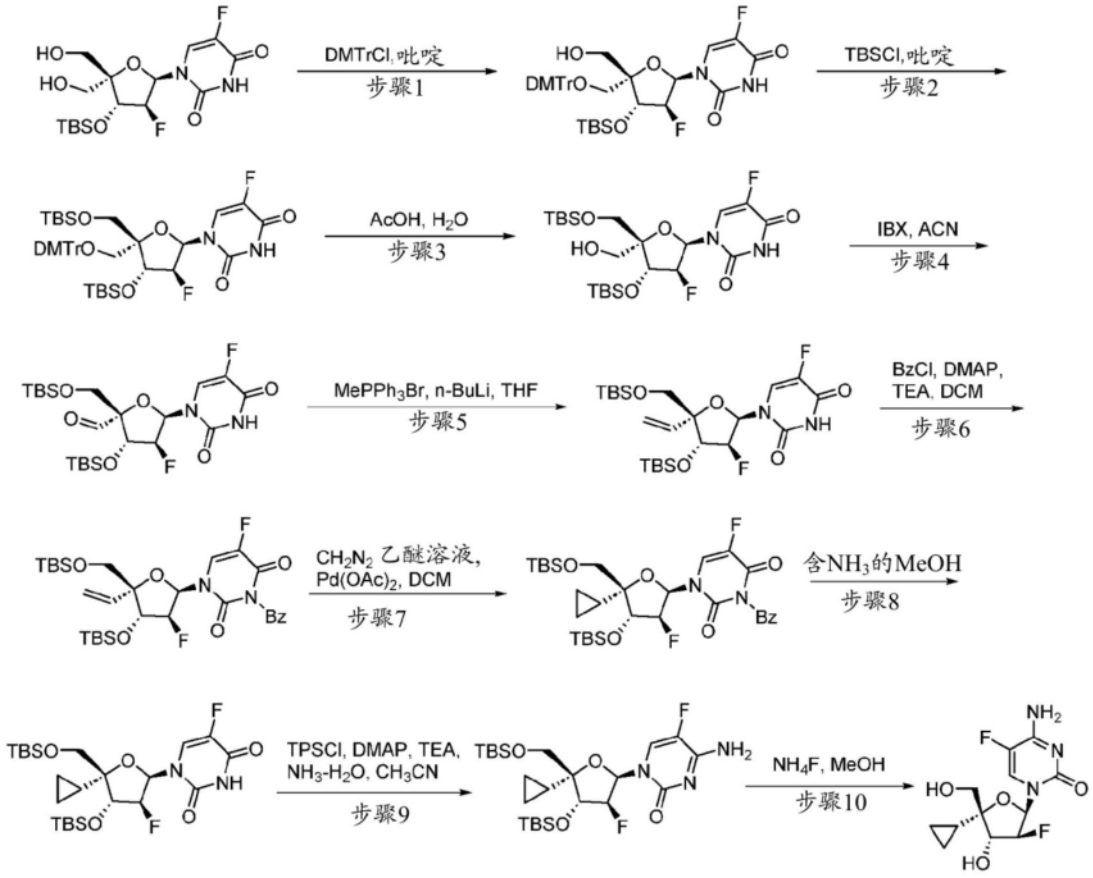
[1542] 步骤13:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.00g,1.14mmol)于MeCN(10.0mL)中的搅拌混合物中添加DMAP(0.28g,2.28mmol)和TEA(0.35g,3.42mmol)。在室温下搅拌10min后,添加2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(0.69g,2.28mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h,并且用氨(1.00mL,30%)逐滴处理。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过添加水(10mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 20mL)萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过用PE/EA(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(0.4g,0.46mmol,41.7%)。LC-MS(ES,m/z):872/874$[M+H]^+$。

[1543] 步骤14:将4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]-5-{[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]甲基}氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(0.40g,0.46mmol)于AcOH(4.00mL)/THF(1.00mL)中的溶液在60℃下搅拌12h。使混合物冷却至室温并在真空下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge

Shield RP18 OBD柱,30x150 mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内11%至16% B,16% B;波长:254/210nm。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氯基-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(34.9mg,0.11mmol,23.0%)。LC-MS(ES,m/z):328/330[M+H]$^+$。99.2%纯度。LCMS的条件:(柱:HALO C18,30x 3.0mm;2.0μm;流动相A:水/0.05% TFA,流动相B:ACN/0.05% TFA;流速:1.50mL/min;梯度:在1.2min内5% B至95% B,在0.6min内95% B至95% B,在0.02min内95%B至5% B;波长:254nm;RT1(min):0.524)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.11(d,J=7.2Hz,1H),7.87(br s,1H),7.75(br s,1H),6.34-6.29(m,2H),5.59(t,J=5.2Hz,1H),4.80(t,J=6.4Hz,1H),4.46-4.45(m,1H),3.97(d,J=12.0Hz,1H),3.79-3.74(m,1H),3.73(d,J=13.6Hz,1H),3.58-3.33(m,1H)。

[1544] 实施例80-化合物122:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-环丙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1545]



[1546] 步骤1:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.0g,14.61mmol)于吡啶(60mL)的溶液中分批添加DMTrCl(6.4g,18.99mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。所得混合物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):711[M+H]$^+$。

[1547] 步骤2:在室温,N_2氛围下向以上溶液中分批添加TBSCl(3.8g,25.35mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。粗产物(12g)未经进一步纯

化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):825[M+H]$^+$。

[1548] 步骤3:在室温,N_2氛围下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(12.0g,14.5mmol)于AcOH(96mL)和水(24mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(4.5g,8.6mmol,59.2%)。LC-MS(ES,m/z):523[M+H]$^+$。

[1549] 步骤4:在60℃,N_2氛围下将1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(4.5g,8.6mmol)和IBX(7.2g,25.81mmol)于ACN(45mL)中的混合物搅拌2h。将所得混合物冷却至室温并过滤;用ACN(3x 45mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。粗产物(4.5g,粗品)未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):521[M+H]$^+$。

[1550] 步骤5:在-78℃,N_2氛围下向甲基三苯基溴化鏻(9.2g,25.91mmol)于THF(45mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(10mL,25.9mmol,2.5M于己烷中)。在-50℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌2h。在-50℃,N_2氛围下向以上混合物中添加含(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(4.5g,8.64mmol)的THF(15mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物用冰水淬灭并用EtOAc(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.6g,5.01mmol,58%)。LC-MS(ES,m/z):519[M+H]$^+$。

[1551] 步骤6:在室温,N_2氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.6g,5.01mmol)、DMAP(612mg,5.01mmol)和TEA(1.5g,15.03mmol)于DCM(25mL)中的搅拌溶液中逐滴添加苯甲酰氯(1g,7.52mmol)。将所得混合物搅拌过夜。将混合物用水淬灭并且用DCM(3x 150mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(2.1g,3.21mmol,67.3%)。LC-MS(ES,m/z):623[M+H]$^+$。

[1552] 步骤7:在室温,N_2氛围下向3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(720mg,1.16mmol)和$Pd(OAc)_2$(25mg,0.11mmol)于DCM(10mL)中的搅拌混合物中逐滴添加CH_2N_2.Et_2O溶液(60mL)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)纯化残余物,得到呈白色固体的3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(620mg,

0.97mmol,84.2%)。LC-MS(ES,m/z):637[M+H]$^+$。

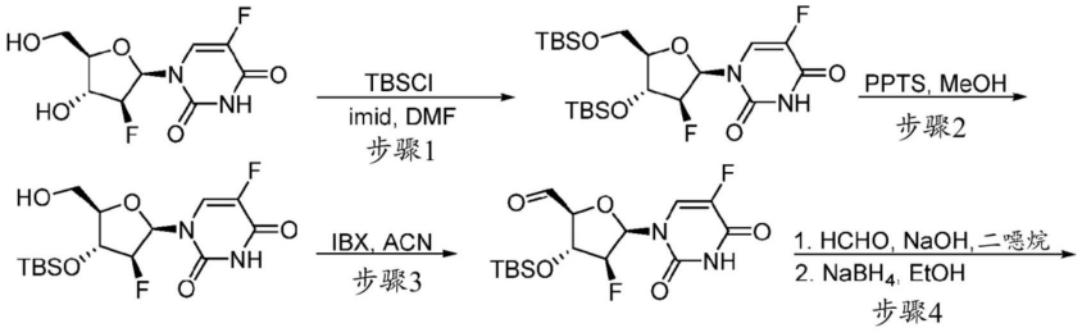
[1553] 步骤8:向NH_3(g)于MeOH(10mL,7M)中的溶液中添加3-苯甲酰基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2,4-二酮(620mg,0.97mmol)。在室温,N_2氛围下将混合物搅拌过夜。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH 20:1)纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(440mg,0.83mmol,84.8%)。LC-MS(ES,m/z):533[M+H]$^+$。

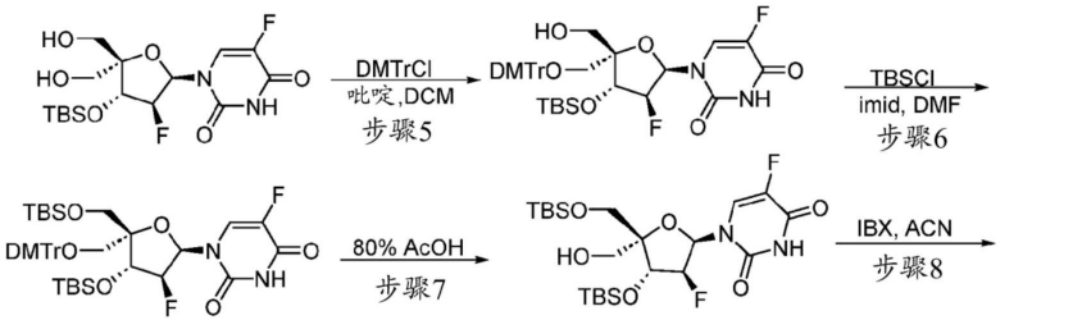
[1554] 步骤9:将1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(440mg,0.83mmol)、DMAP(201mg,1.66mmol)和TEA(167mg,1.66mmol)于ACN(5mL)中的溶液用2,4,6-TPSCl(500mg,1.66mmol)处理并且在室温,N_2氛围下搅拌2h,随后在室温下添加浓氢氧化铵(2mL)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌30min。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH 10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(430mg,0.81mmol,97.9%)。LC-MS(ES,m/z):532[M+H]$^+$。

[1555] 步骤10:在60℃,N_2氛围下将4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-环丙基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(430mg,0.81mmol)和NH_4F(703mg,20.25mmol)于MeOH(20mL)中的混合物搅拌2天。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Shield RP18 OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1% $NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内13% B至18% B;波长:254/210nm;RT1(min):8.55)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O并且冷冻干燥,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-环丙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(53.8mg,0.18mmol,21.9%)。LC-MS(ES,m/z):304[M+H]$^+$,99.9%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.70min内10% B至40% B,在2.30min内40% B至95% B,在2.80min内95% B至95% B,在2.83min内95%B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.572)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=7.4Hz,1H),7.69(d,J=91.9Hz,2H),6.06(td,J=6.0,1.9Hz,1H),5.94(d,J=4.9Hz,1H),5.55(t,J=4.8Hz,1H),5.18(dt,J=54.6,6.3Hz,1H),4.49(dt,J=23.1,5.5Hz,1H),3.62-3.44(m,2H),1.06-0.94(m,1H),0.49-0.17(m,4H)。

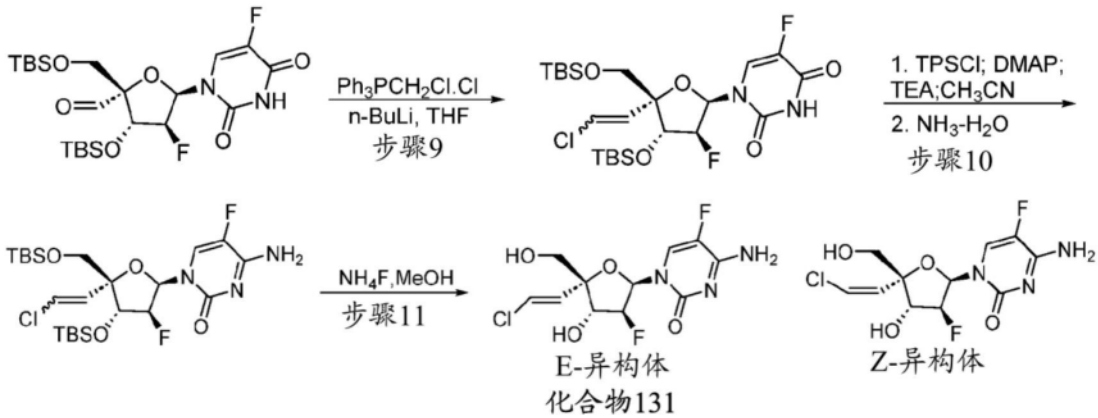
[1556] 实施例81-化合物131:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5(E)-(2-氯乙烯基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1557]





[1558]



[1559] 步骤1:在0℃,氮气氛围下向5-氟-1-[(2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-3H-嘧啶-2,4-二酮(25.0g,94.63mmol)和imid(32.2g,473.16mmol)于DMF(250mL)中的搅拌溶液中分批添加叔丁基二甲基氯硅烷(71.3g,473.16mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌3h并且通过在0℃下添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(36.0g,73.17mmol,77.2%)。LC-MS(ES,m/z):493$(M+H)^+$。

[1560] 步骤2:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(34.0g,69.01mmol)于MeOH(340mL)中的搅拌溶液中添加PPTS(34.7g,138.01mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌3h,然后冷却至0℃温度并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄

色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(22.0g,58.13mmol,84.2%)。LC-MS(ES,m/z):379(M+H)$^+$。

[1561] 步骤3:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(22.0g,58.13mmol)于ACN(220mL)中的搅拌溶液中添加IBX(32.6g,116.26mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌5h。将所得混合物冷却至室温并过滤,用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈白色固体的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(20.6g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):377(M+H)$^+$。

[1562] 步骤4:向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(20.6g,粗品)于1,4-二噁烷(200mL)中的溶液中添加HCHO(41.0mL,37%于水中)和NaOH(水溶液)(2M,41.0mL,82.00mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(8.7g,229.84mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌30min并且通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(11.5g,28.19mmol,两个步骤31.3%产率)。LC-MS(ES,m/z):409(M+H)$^+$。

[1563] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5,5-双(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(6.0g,14.69mmol)于吡啶(48mL)和DCM(12mL)中的搅拌溶液中分批添加DMTrCl(5.5g,16.16mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜并且通过在室温下添加MeOH来淬灭。在减压下浓缩所得混合物。将残余物用水(100mL)稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(8.0g,11.27mmol,76.6%)。LC-MS(ES,m/z):711(M+H)$^+$。

[1564] 步骤6:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5S)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(7.5g,10.55mmol)和imid(2.2g,31.65mmol)于DMF(80mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(3.2g,21.10mmo)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h,然后通过在0℃下添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(7.6g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):825(M+H)$^+$。

[1565] 步骤7:在室温下将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲

基}-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(7.6g,粗品)于AcOH(150mL,80%于水中)中的溶液搅拌过夜。在减压下浓缩混合物并且用水稀释残余物。用饱和$NaHCO_3$(水溶液)将溶液调节至pH 7。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.6g,6.90mmol,65.3%产率两个步骤)。LC-MS(ES,m/z):523$(M+H)^+$。

[1566] 步骤8:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.5g,2.87mmol)于ACN(15mL)中的搅拌溶液中添加IBX(1.0g,3.73mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌3h。将所得混合物冷却至室温并过滤,用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.5g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC(ES,m/z):521$(M+H)^+$。

[1567] 步骤9:在-78℃,氮气氛围下向氯(氯甲基)三苯基-λ5-磷烷(2.8g,8.07mmol)于THF(20mL)中的搅拌溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M于己烷中,3.8mL,9.41mmol)。在-78℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌50min。随后在-78℃,氮气氛围下添加(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.4g,粗品)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并且通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙烯基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(810.0mg,1.46mmol,57.8%)。LC-MS(ES,m/z):553/555$(M+H)^+$。

[1568] 步骤10:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙烯基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(810.0mg,1.46mmol)和TEA(445.0mg,4.39mmol)于CH_3CN(32mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(536.0mg,4.39mmol)和2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(2.2g,7.32mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在室温下向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(16.2mL,415.95mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。用HCl水溶液(1M)将混合物中和至pH 7。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙烯基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(730.0mg,1.32mmol,90.28%)。LC-MS(ES,m/z):552/554$(M+H)^+$。

[1569] 步骤11:向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-

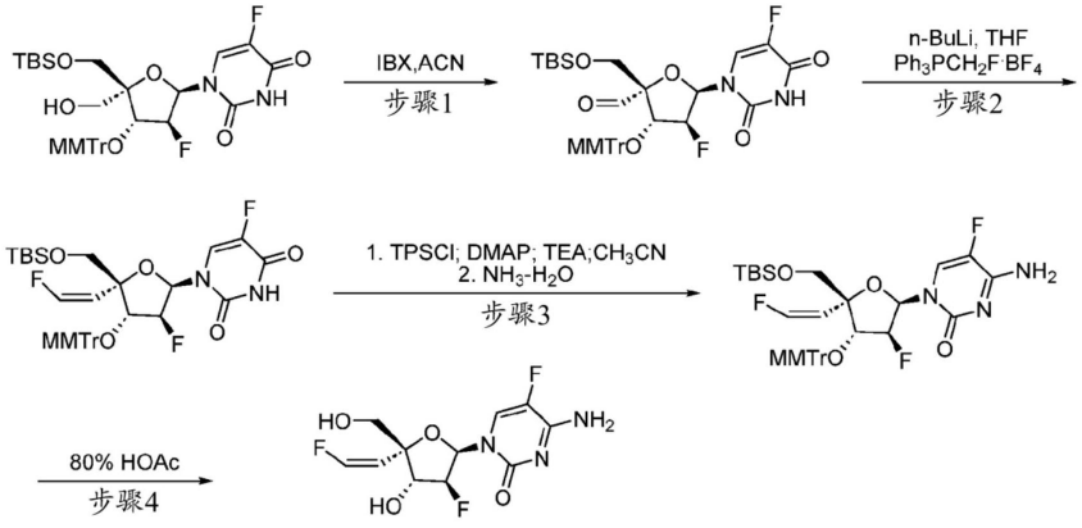
{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙烯基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(180.0mg,0.33mmol)于MeOH(2mL)中的溶液中添加NH_4F(360.0mg,9.72mmol)。在60℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱:XBridge Shield RP18OBD柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3+0.1%$NH_3.H_2O$),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内11% B至16% B;波长:254/210nm;RT1(min):6.68,RT2(min):8.68。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5(E)-(2-氯乙烯基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(9.5mg,0.03mmol,8.99%)和4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯乙烯基)-3-氟-4-羟基-5(Z)-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(20.3mg,0.06mmol,19.22%)。化合物131:LC-MS(ES,m/z):324/326$(M+H)^+$。99.8%纯度。化合物132:LC-MS(ES,m/z):324/326$(M+H^+)$。99.9%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95%B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):0.49)。

[1570] 化合物131:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=7.2Hz,1H),7.87(brs,1H),7.63(brs,1H),6.53(d,J=13.2Hz,1H),6.19-6.14(m,2H),6.06(d,J=13.2Hz,1H),5.56(t,J=5.2Hz,1H),5.09(t,J=5.2Hz,0.5H),4.96(t,J=5.2Hz,0.5H),4.45-4.40(m,1H),3.58-3.53(m,1H),3.49-3.45(m,1H)。

[1571] 化合物132:^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=7.2Hz,1H),7.89(brs,1H),7.64(brs,1H),6.52(d,J=8.0Hz,1H),6.21-6.20(m,1H),6.11-6.08(m,1H),6.00(d,J=8.0Hz,1H),5.55-5.53(m,1H),5.08(t,J=5.2Hz,0.5H),4.94(t,J=5.2Hz,0.5H),4.48-4.41(m,1H),3.77-3.73(m,1H),3.54-3.50(m,1H)。

[1572] 实施例82-化合物123:4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-((Z)-2-氟乙烯基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1573]



化合物123

[1574] 步骤1:将1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(487mg,0.72mmol)和IBX(260mg,0.93mmol)于无水ACN(7.00mL)中的混合物在75℃下搅

拌1h。将混合物冷却至室温,过滤,用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液。通过用DCM/己烷(3/1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的(2R,3R,4S,5R)-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(390mg,0.58mmol,80%)。LC-MS(ES,m/z):677[M-H]⁻。

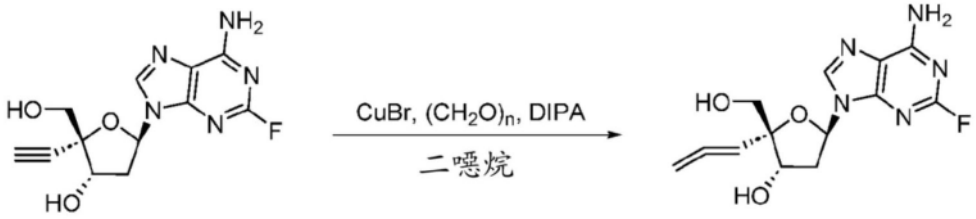
[1575] 步骤2:在-70℃,氮气氛围下向四氟硼酸化(氟甲基)三苯基鏻(878mg,2.30mmol)于无水THF(5.80mL)的溶液中逐滴添加n-BuLi于正己烷中(0.90mL,2.5M)的溶液。将反应在-70℃下搅拌50min。在-70℃下添加(2R,3R,4S,5R)-2-{[(叔丁基二甲基-甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)-3-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基]氧杂环戊烷-2-甲醛(390mg,0.58mmol)于无水THF(2.00mL)中的溶液,并且将反应在0℃下搅拌3h,然后在室温下搅拌过夜。将反应用饱和NH_4Cl水溶液(10mL)淬灭,用EtOAc(3x10mL)萃取所得混合物。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc 2:1)纯化残余物,得到呈无色油状物的1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-((Z)-2-氟乙烯基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(150mg,0.2mmol,37%)。LC-MS(ES,m/z):m/z 693[M-H]⁻。

[1576] 步骤3:在室温下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-((Z)-2-氟乙烯基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(130mg,0.19mmol)于CH_3CN(3.00mL)中的溶液中添加DMAP(45mg,0.37mmol)和TEA(56mg,0.56mmol)。将混合物用氮气脱气三次并在室温下搅拌10min。向此混合物中添加TPSCl(113mg,0.38mmol)。将所得混合物在室温下搅拌,直至起始材料完全消耗,然后添加$NH_3.H_2O$(4.00mL,30%),并且在室温下进行搅拌,直至中间体完全转化为所需产物。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用水(10mL)稀释并用EtOAc(3x10mL)萃取。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过制备型TLC(PE/EtOAc=1/2)纯化残余物,得到呈灰白色固体的4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-((Z)-2-氟乙烯基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(80mg,0.11mmol,61%)。LC-MS(ES,m/z):m/z694[M+H]⁺。

[1577] 步骤4:在室温,氮气氛围下将4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-((Z)-2-氟乙烯基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(70mg,0.10mmol)于AcOH(8.0mL,80%)中的溶液搅拌4天。将所得混合物在真空下浓缩。首先通过反相色谱法在以下条件下纯化残余物(柱:C_{18}硅胶;流动相A:水(含有0.05% FA)和B:CH_3CN;梯度:在15min内0%至20% B;检测器:254/220nm)。收集含有产物的级分并且在真空下浓缩,得到约40mg粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下再纯化粗产物(柱:X-Select Prep OBD C18柱,30x 150mm,5μm;流动相A:水(0.05% FA),流动相B:ACN;流速:60mL/min mL/min;梯度:在7min内30% B至50% B;波长:254nm/220nm nm)。收集含有产物的级分并在减压下浓缩以去除一些溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈无色油状物的4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-((Z)-2-氟乙烯基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(13.4mg,0.04mmol,28%)。LC-MS(ES,m/z):308[M+H]⁺。97.4%纯度。HPLC条件:(柱:Xselect HSS T3,100x 4.6mm,3.5μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:MeOH;流速:1.20mL/min;梯度:在8.00min内0% B至60%

B,在2.00min内60％ B至95％ B,在0.5min内95％ B至10％ B;波长:254nm;RT1(min):4.21)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.09(d,J＝7.2Hz,1H),7.87(br s,1H),7.63(br s,1H),6.77(dd,J＝84,5.6Hz,1H),6.15-6.08(m,2H),5.58(br s,1H),5.14-4.91(m,2H),4.99(dd,J＝48.4,5.6Hz,1H),4.44(dd,J＝23.6,5.2Hz,1H),3.68(d,J＝12.0Hz,1H),3.58(d,J＝12.4Hz,1H)。

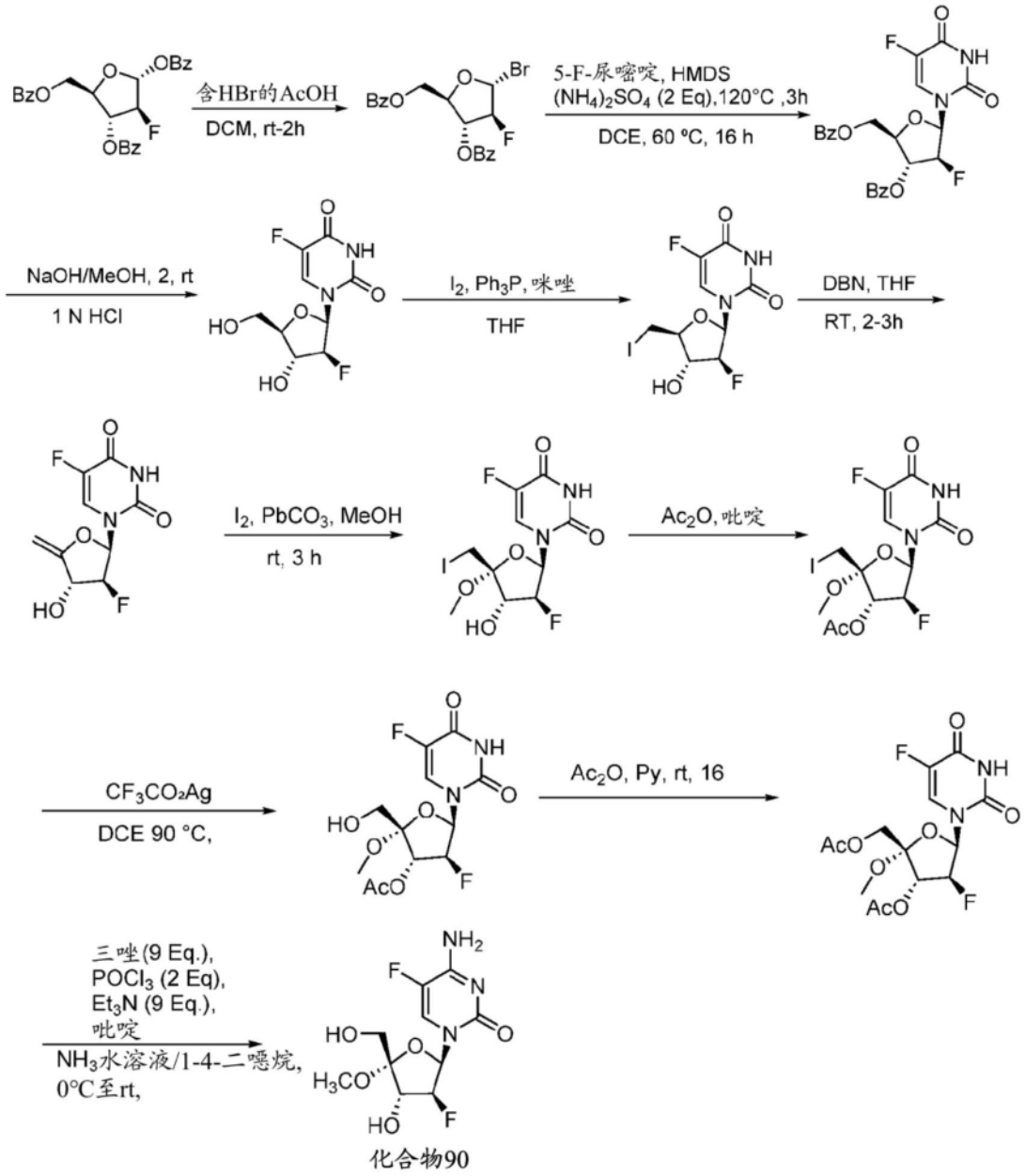
[1578] 实施例83-化合物164:(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-3-醇的合成

[1579] 

[1580] 步骤1:在室温下向(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-醇(150.0mg,0.51mmol)于1,4-二噁烷(1.5mL)中的搅拌溶液中添加CuBr(36.7mg,0.26mmol)、POM(30.9mg,0.34mmol)和DIPA(129.4mg,1.28mmol)。将所得混合物在140℃下搅拌2h。将反应冷却至室温并且通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物:柱,XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在6.5min内10％ACN直到14％);在254nm下UV检测。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-3-醇(32.4mg,0.11mmol,20.59％)。LC-MS(ES,m/z):308$(M+H)^+$。99.9％纯度。HPLC的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.69min内10％ B至40％ B,在0.60min内40％ B至95％ B,在0.50min内95％ B至95％ B,在0.03min内95％ B至10％ B;波长:254/220nm;RT1(min):0.783)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,1H),7.82(brs,2H),6.19(dd,J＝7.2,4.8Hz,1H),5.40-5.36(m,2H),5.14(t,J＝6.0Hz,1H),5.02-4.91(m,2H),4.63(q,J＝5.2Hz,1H),3.56-3.53(m,2H),2.61-2.56(m,1H),2.39-2.32(m,1H)。

[1581] 实施例84-化合物90:4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1582]



化合物90

[1583] 步骤1:在0℃下以逐滴方式向二苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2,4-二酯(100g,215.308mmol)于DCM(1000mL)中的搅拌溶液中添加含HBr的乙酸(300mL)。反应搅拌2h后,TLC显示完全反应。完成后,将反应混合物用冰水(500mL)和DCM(500mL)稀释,用$NaHCO_3$溶液使的呈碱性并且用DCM(3x 500mL)萃取。将合并的有机物用水(3x 500mL)和盐水(2x 500mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈白色泡沫型粘稠固体的标题化合物(48g),其未经进一步纯化即原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):423.90(M+1)。

[1584] 步骤2:向5-氟尿嘧啶(50g,384.378mmol)于HMDS(500mL)中的搅拌溶液中添加硫酸铵(101.58g,768.757mmol)。将所得反应混合物在120℃下搅拌3h,然后冷却至室温并在真空下浓缩。向以上残余物中添加苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟四氢呋喃-2-基)甲酯(89.47g,211.408mmol)于DCE(700mL)中的溶液。将所得反应混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物分配于盐水溶液(500mL)与DCM(500mL)之间。将有机层分离,

并且将合并的有机物用水(2x 500mL)和盐水(2x 500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到粗产物。将粗产物溶解于DCM(250mL)中,并且在搅拌的同时向其中添加正己烷(750mL)。将所获得的固体过滤,用已烷洗涤,并且在真空下干燥,得到呈白色固体的所需产物(80g,80.11%)。LC-MS(ES,m/z):473.2(M+1)。

[1585] 步骤3:在室温下以分批方式向苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲酯(10g,21.1685mmol)于MeOH(100mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(2.11g,52.92mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。监测反应进展,完成后,用1N HCl中和,随后在真空下浓缩,得到呈白色固体的粗材料(6.0g),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):265.10(M+1)。

[1586] 步骤4:在室温下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(5g,18.93mmol)和咪唑(2.57g,37.853mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加三苯基膦(7.44g,28.3897mmol)并且将反应混合物搅拌15min;此后在0℃下以分批方式添加碘(7.20g,28.39mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,将混合物过滤并且用THF(50mL)洗涤。在减压下浓缩滤液,得到粗化合物。将粗材料溶解于DCM(500mL)中,用水(200mL)洗涤并且用DCM(200mL)萃取水层。将合并的有机物用水(300mL)、盐水(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗化合物。通过用含10% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化粗材料,得到呈白色固体的所需产物(2.5g,35.31%)。LC-MS(ES,m/z):374.65(M+H)。

[1587] 步骤5:在室温下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.7g,4.54mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液中添加DBN(2.24mL,18.18mmol)。将所得澄清溶液在室温下搅拌16h。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到粗化合物。通过用含4% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(0.9g,81.81%)。LC-MS(ES,m/z):244.95(M-1)。

[1588] 步骤6:在0℃下向5-氟-1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(100mg,0.4062mmol)于MeOH(2mL)中的搅拌溶液中添加$PbCO_3$(217.09mg,0.8124mmol),随后添加含碘(230.58mg,0.8124mmol)的MeOH(1mL)。所得反应混合物在室温下搅拌16h后,浓缩反应混合物,并且通过用含4% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(150mg)。LC-MS(ES,m/z):403.0(M-1)。

[1589] 步骤7:在冰冷条件下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(碘甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.50g,1.23mmol)于吡啶(10mL)中的搅拌溶液中以逐滴方式添加乙酸酐(0.442mL,4.33mmol)并在室温下搅拌4h。浓缩反应混合物并且通过用含4%MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(450mg,85.70%)。LC-MS(ES,m/z):446.25(M+H)。

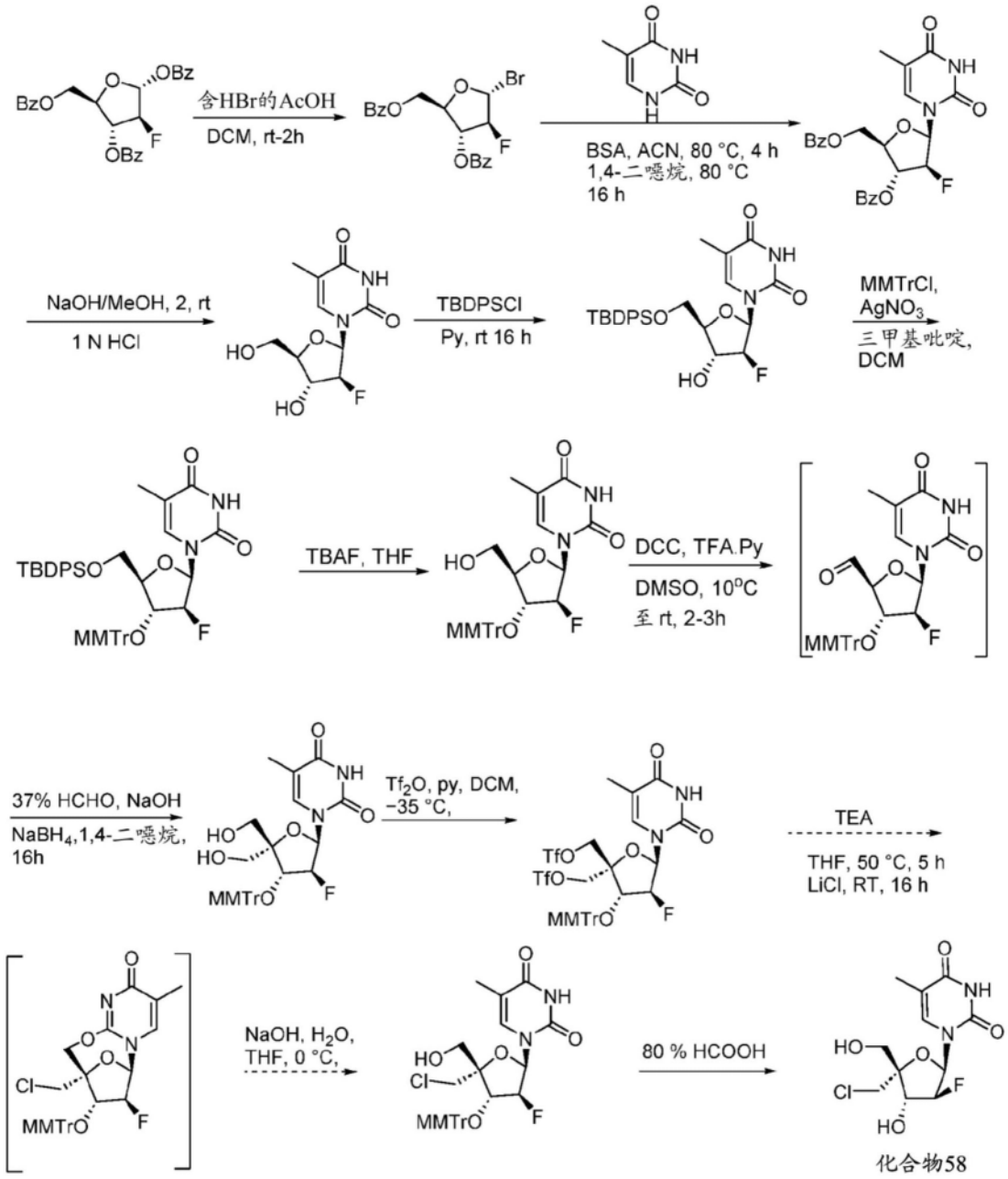
[1590] 步骤8:在0℃下乙酸向(2S,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(碘甲基)-2-甲氧基四氢呋喃-3-酯(0.300g,0.673mmol)于DCE(10mL)中的搅拌溶液中添加三氟基乙酸银(1.48g,6.73mmol)并在室温下搅拌16h。通过TLC分析和LCMS监测反应进展。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到呈白色固体的粗化合物(300mg)。LC-MS(ES,m/z):336.61$(M+H)^+$。

[1591] 步骤9:在0℃下以逐滴方式向乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(羟基甲基)-2-甲氧基四氢呋喃-3-酯(0.20g,0.595mmol)于吡啶(5mL)中的搅拌溶液中添加乙酸酐(0.243mL,2.38mmol)并在室温下搅拌16h。完成后,浓缩反应混合物并且通过用含4% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(200mg,88.82%)。LC-MS(ES,m/z):376.90(M-1)。

[1592] 步骤10:在0℃下向三唑(0.33g,4.76mmol)于吡啶(3mL)中的溶液中添加三氯氧磷(0.162g,1.058mmol)。5min后,在0℃下以逐滴方式添加三乙胺(0.481g,4.761mmol),将以上溶液在相同温度下搅拌30min。将尿嘧啶衍生物(0.20g,0.53mmol)溶解于无水吡啶(2mL)中并且在0℃下以逐滴方式添加至以上反应混合物中。将反应在0℃下搅拌2.5h。将反应混合物浓缩并且与甲苯(2×20mL)共蒸发。将粗产物用DCM(100mL)溶解并且用盐水(60mL)洗涤两次。用DCM(30mL)萃取水层。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且蒸发。将所得残余物溶解于1,4-二噁烷(20mL)中,冷却至0℃并且添加氨水25%(20mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h并且通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将溶液蒸发并且与甲苯(3×20mL)共蒸发。按照以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物。流动相:A:含0.02% NH_4OH的水;B:MeCN;柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ;流速:15mL/min;梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/25,得到呈白色固体的所需产物(8.5mg,32%)。LC-MS(ES,m/z):294.1(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.13-7.78(m,3H),6.25-6.19(m,1H),5.30-5.10(m,1H),4.42-4.32(m,1H),3.76-3.70(m,1H),3.50(dd,J=10.4,11.3Hz,2H),3.27(s,3H)。

[1593] 实施例85-化合物58:1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1594]



[1595] 步骤1:在0℃下以逐滴方式向二苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2,4-二酯(6g,12.92mmol)于DCM(60mL)中的搅拌溶液中添加HBr于AcOH(18mL)。将反应在0℃下搅拌2h。将反应混合物用冰淬灭,然后用DCM(150mL)萃取。将合并的有机物用水(2X 100mL)、饱和$NaHCO_3$溶液(2X 100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗化合物。LC-MS(ES,m/z):423.90(M+2)。

[1596] 步骤2:将胸腺嘧啶(3g,23.7887mmol)和BSA(12.79mL,52.3352mmol)于ACN(30mL)中的搅拌溶液在80℃下加热4h,然后冷却至室温并在真空下浓缩。在0℃下向以上残余物中添加苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟四氢呋喃-2-基)甲酯(5.53g,13.08mmol)于1,4-二噁烷(40mL)中的溶液。将反应在80℃下搅拌16h。完成后,将反应混合物冷却至室温并且用水和DCM萃取。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗化合物。将粗产物从DCM和正己烷中再结晶,得到呈白色固体的所需产物(5.6g,50.26%)。LC-MS(ES,m/z):469.2(M+1)。

[1597] 步骤3:在0℃,氮气氛围下以分批方式向苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲酯(28g,59.78mmol)于MeOH(300mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(5.97g,149.432mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,用1N HCl中和反应混合物并且在真空下浓缩,得到呈白色固体的粗材料(15.1g),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):261.15(M+H)。

[1598] 步骤4:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(15.1g,58.03mmol)于吡啶(150mL)中的搅拌溶液中添加TBDPSCl(19.74mL,75.44mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,在低压下浓缩反应并且用冰水(500mL)和EtOAc(500mL)稀释。将有机层分离,用水(3x 500mL)和盐水(2x 500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,并且通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(19.3g,66.71%),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):499.2(M+H)。

[1599] 步骤5:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-羟基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(22g,44.1208mmol)于DCM(300mL)中的搅拌溶液中添加三甲基吡啶(6.89mL,52.94mmol),随后添加$AgNO_3$(8.99g,52.95mmol)和MMTrCl(16.34g,52.95mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,将反应混合物用甲醇淬灭并且搅拌20min。浓缩反应混合物并且通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(23g,67.64%)。LC-MS(ES,m/z):771.40(M+1)。

[1600] 步骤6:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(24.5g,31.7781mmol)于THF(250mL)中的搅拌溶液中添加TBAF(79.44mL,79.4453mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h,并且通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应物质浓缩并且用冰水(500mL)和EtOAc(500mL)稀释。将有机层分离,用水(3x 500mL)和盐水(2x 500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(14g,82.74%),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):533.15(M+1)。

[1601] 步骤7:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(13g,24.41mmol)于DMSO(130mL)中的搅拌溶液中添加DCC(15.10g,73.23mmol),随后添加TFA.Py(4.71g,24.41mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h,并且在室温下用水和EtOAc稀释反应混合物。过滤所得到的固体,用EtOAc洗涤。用EtOAc萃取滤液,将有机层用水、盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,获得粗醛(13g),其原样用于下一步骤中。

[1602] 步骤8:向(2S,3R,4S,5R)-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-甲醛(13g,24.5028mmol)于二噁烷(130mL)中的搅拌溶液中添加37% HCHO(13mL),随后添加2N NaOH溶液(26mL)。反应混合物在室温下搅拌16h后,在0℃下添加$NaBH_4$(2.31g,61.26mmol)并且在室温下又继续搅拌1h。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,在0℃下用NH_4Cl溶液淬灭反应混合物并用EtOAc(500mL)萃取所得混合物。将合并的有机物用水(3x 500mL)和盐水(2x 500mL)洗涤,然后经

硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(10g,76.92%),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):561.10(M-1)。

[1603] 步骤9:在-35℃下向1-((2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.5g,6.22mmol)于DCM(50mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(2.5mL,31.11mmol),随后添加三氟甲酸酐(3.15mL,18.66mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌2h。用$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机物用水(3x 200mL)和盐水(2x 200mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过用含30%EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(2.0g,38.91%),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):826.7(M+1)。

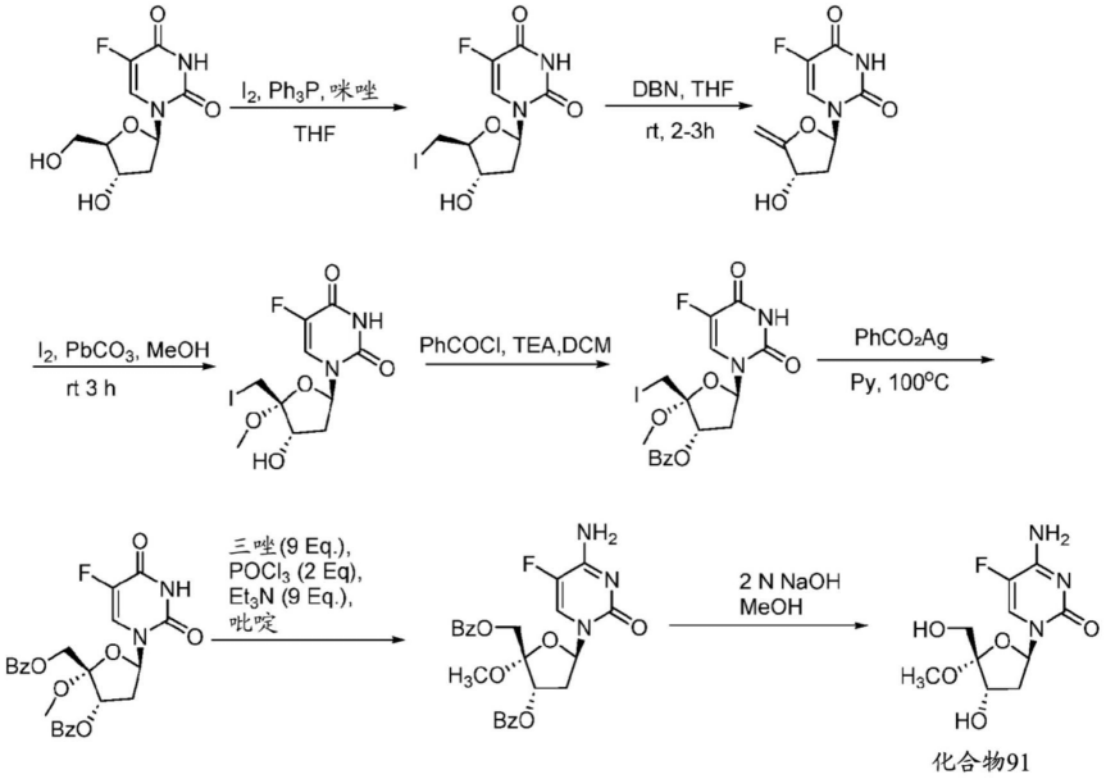
[1604] 步骤10:在室温下向双(亚甲基)双(三氟甲烷磺酸)((3R,4S,5R)-4-氟-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(2g,2.42mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(3.36mL,24.2mmol)。反应混合物在50℃下搅拌5h后,将反应混合物冷却至室温,然后添加LiCl(307.6mg,7.26mmol)并且在室温下继续搅拌16h。完成后,在减压下浓缩反应混合物,得到呈白色固体的所需产物(1.5g),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):563.2(M+H)。

[1605] 步骤11:在0℃下向(6R,7S,8R,9R)-9-(氯甲基)-7-氟-8-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-3-甲基-7,8,9,10-四氢-2H,6H-6,9-环氧基嘧啶并[2,1-b][1,3]噁唑嗪-2-酮(1.5g,2.6642mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液中添加1N NaOH溶液(6.66mL,6.66mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h,并且通过TLC和LCMS监测反应进展。在0℃下将反应混合物用NH_4Cl溶液淬灭并用EtOAc(300mL)萃取。将合并的有机物用水(3x 200mL)和盐水(2x 200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并且通过用含30% EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(0.8g,51.94%)。LC-MS(ES,m/z):578.95(M-1)。

[1606] 步骤12:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg,0.344mmol)于DCM(4mL)中的搅拌溶液中添加80% HCOOH(2mL)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h,并且浓缩反应,通过制备型HPLC用以下条件纯化残余物:流动相:A=含0.1%HCOOH的水,B=CAN;柱:Gemini NX(250mmx21.2mm),5.0μ;流动:18mL/min;梯度程序:时间/%B:0/10,2/20,8/40,得到呈白色固体的所需产物(30mg,29.12%)。LC-MS(ES,m/z):309.0(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.48-11.38(m,1H),7.60(s,1H),6.26(dd,J=4.8,14.2Hz,1H),6.19(d,J=5.1Hz,1H),5.46(t,J=5.4Hz,1H),5.29-5.12(m,1H),4.55-4.45(m,1H),3.87(d,J=11.9Hz,1H),3.70(d,J=11.7Hz,1H),3.67-3.56(m,2H),1.78(d,J=0.9Hz,3H)。

[1607] 实施例86-化合物91:4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1608]



化合物91

[1609] 步骤1:在0℃下向5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)二酮(10g,40.619mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加咪唑(5.6g,101.54mmol),随后添加三苯基膦(16g,60.928mmol)和碘(7.73g,60.928mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后将反应混合物分配于水(100mL)与EtOAc(250mL)之间。将有机物分离并且经Na_2SO_4干燥。过滤溶液并且在减压下去除溶剂,得到粗化合物。通过用含20-30%EtOAc的己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的所需产物(6.3g)。LC-MS(ES,m/z):356.90$(M+H)^+$。

[1610] 步骤2:向5-氟-1-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.3g,17.692mmol)于THF(100mL)中的搅拌溶液中添加DBN(6.59g,53.076mmol)。将反应在室温下搅拌6h。并且浓缩,得到呈棕色液体的粗产物。通过用含3%MeOH的DCM洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化粗残余物,得到呈棕色液体的所需产物(3g)。LC-MS(ES,m/z):227.0(M-H)。

[1611] 步骤3:用氩气吹扫5-氟-1-((2R,4S)-4-羟基-5-亚甲基-四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2g,8.77mmol)于甲醇(20mL)中的搅拌溶液。在室温下用$PbCO_3$(4.68g,13.14mmol),随后用碘(4.5g,13.14mmol)处理反应。将反应在室温下搅拌6h。将反应混合物用冰水(50mL)稀释并且用亚硫酸氢钠溶液(20mL)淬灭,并用EtOAc(3*100mL)萃取。将合并的萃取物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,得到呈棕色固体的粗产物(0.7g)。LC-MS(ES,m/z):384.90(M-H)。

[1612] 步骤4:向5-氟-1-((2R,4S,5S)-4-羟基-5-(碘甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.7g,1.8129mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中添加吡啶(0.6mL,5.44mmol)。将反应搅拌15min,并且在0℃下向此反应中添加BzCl(0.3mL,1.99mmol)并且在室温下继续搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应混合物用冰水(25mL)稀

释,用DCM(2x75mL)萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,并且通过用含70% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈棕色固体的所需产物(0.3g)。LC-MS(ES,m/z):489.20(M-H)。

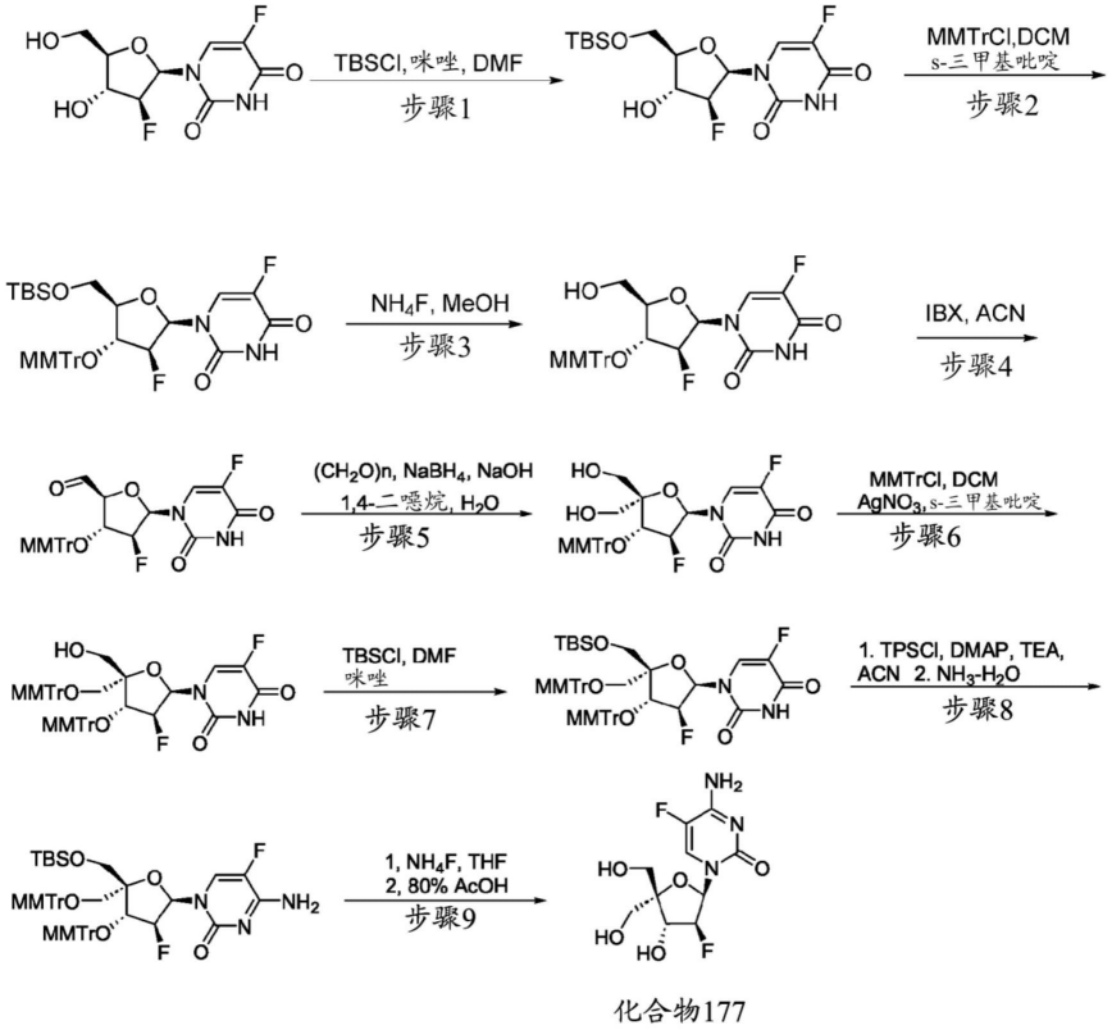
[1613] 步骤5:在室温下向苯甲酸(2S,3S,5R)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-(碘甲基)-2-甲氧基四氢呋喃-3-酯(0.65g,1.32mmol)于吡啶(5mL)中的搅拌溶液中添加苯甲酸银(1.82g,7.96mmol)。反应混合物在110℃下搅拌4h后,将反应混合物用冰水(10mL)稀释,用EtOAc(2x50 mL)萃取。将合并的有机级分用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且浓缩,并且通过用含55% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈棕色固体的所需产物(0.55g,85.67%)。LC-MS(ES,m/z):483.30(M-H)。

[1614] 步骤6:在0℃下向1,2,4-三唑(0.257g,3.716mmol)于吡啶(4mL)中的搅拌溶液中添加$POCl_3$(0.127g,0.826mmol)。向此溶液中添加Et_3N(0.376g,3.72mmol)并且在相同温度下搅拌30min。在0℃下向此溶液中添加含苯甲酸((2R,3S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲氧基四氢呋喃-2-基)甲酯(0.250g,0.413mmol)的吡啶(4mL)并在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应进展,并且完成后,将反应混合物浓缩至干并且与甲苯共蒸馏。将残余物溶解于DCM中并且用盐水溶液洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。在0℃下将以上粗材料溶解于NH_4OH水溶液:1,4-二噁烷(1:3)(4mL)中并且反应混合物在室温下搅拌2h后,浓缩反应混合物并且通过用含5%MeOH的DCM洗脱的制备型TLC纯化来纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(0.150g,58.59%)。LC-MS(ES,m/z):482.05(M-H)。

[1615] 步骤7:向苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-((苯甲酰氧基)甲基)-2-甲氧基四氢呋喃-3-酯(0.150g,0.3103mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加2M NaOH(0.5mL)。将反应搅拌15min并且pH调节至约5。浓缩反应混合物。通过手性制备型纯化按照以下条件纯化所得残余物;柱:Regis(S,S)Whelk-01,250mmX21.1 mm,5μm;流动相:正己烷(A)和EtOH(B);流动:15mL;梯度:时间;溶剂(B)0/30,10/50;稀释剂:EtOH:DCM,3:1,5mL;注射量-0.750mL;运行时间-15min,得到呈白色固体的所需化合物(8mg,9.41%)。LC-MS(ES,m/z):276.10(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.22-8.01(m,1H),7.80-7.37(m,2H),6.04-6.01(m,1H),5.39-5.31(m,1H),4.91(br d,J=6.7Hz,1H),4.39-4.29(m,1H),3.74-3.66(m,1H),3.51-3.43(m,1H),3.28(s,3H),2.31-2.20(m,1H),2.08(ddd,J=2.5,8.1,13.1Hz,1H)。

[1616] 实施例87-化合物177:4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1617]



化合物177

[1618] 步骤1:在0℃,N_2氛围下向咪唑(7.7g,114mmol)和5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10g,37.9mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(6.9g,45.4mmol)。将反应在室温下搅拌4h。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到产物(10.6g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ES,m/z):379[M+H]$^+$。

[1619] 步骤2:在0℃,N_2氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-羟基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.6g,28mmol)于DCM(100mL)中的搅拌溶液中分批添加s-三甲基吡啶(10.2g,84mmol)和MMTrCl(17.3g,56.1mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。将所得混合物用水稀释并且用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液,得到产物(15g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ES,m/z):651[M+H]$^+$。

[1620] 步骤3:在45℃,N_2氛围下将NH_4F(3.4g,92.4mmol)和1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(15g,23.1mmol)于MeOH(150mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温。过滤所得混合物并且用EA洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到产物(10.2g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。(ES,m/z):537[M+H]$^+$。

[1621] 步骤4:在室温,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10.2g,19.1mmol)于ACN(98mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(10.2g,36.5mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温。过滤所得混合物并且用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到产物(9.8g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LCMS(ES,m/z):535[M+H]$^+$。

[1622] 步骤5:在0℃,N_2氛围下向(2S,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2甲醛(9.8g,18.3mmol)于1,4-二噁烷(98mL)的溶液中分批添加多聚甲醛(2.8g,91.6mmol)。然后在0℃,N_2氛围下添加含NaOH(2.2g,55mmol)的H_2O(9.8mL)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。然后在0℃,N_2氛围下添加$NaBH_4$(2.1g,55mmol)。在室温、N_2氛围下将所得混合物再搅拌30min。将所得混合物在0℃下用水淬灭并用EtOAc(3x 300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(15:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.8g,17.3mmol,94.3%)。LCMS(ES,m/z):567[M+H]$^+$。

[1623] 步骤6:在室温、N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.8g,17.3mmol)于DCM(98mL)中的搅拌溶液中添加$AgNO_3$(5.9g,34.6mmol)和s-三甲基吡啶(8.4g,69.2mmol)。然后在0℃,N_2氛围下添加MMTrCl(8g,25.9mmol)。在40℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温。将所得混合物用水稀释并且用DCM(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(4:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4g,4.81mmol,27.6%)。LCMS(ES,m/z):839[M+H]$^+$。

[1624] 步骤7:在室温,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-5-(羟基甲基)-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4g,4.81mmol)于DMF(40mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(1.4g,9.62mmol)和咪唑(1.6g,24.1mmol)。在80℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EA(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(4.3g,4.52mmol,94.6%)。LCMS-PH(ES,m/z):953[M+H]$^+$。

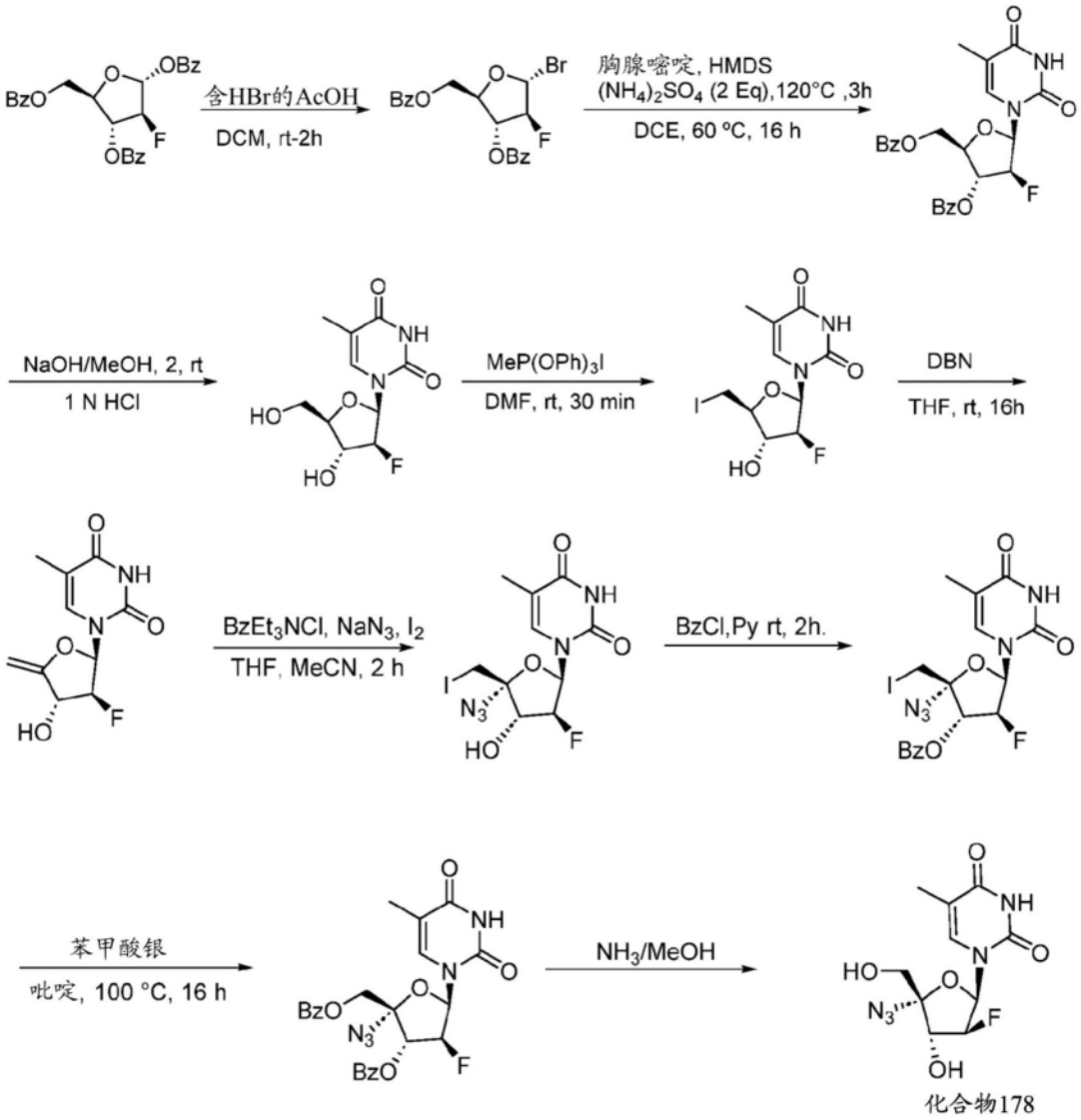
[1625] 步骤8:在室温,N_2氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(800mg,840μmol)于ACN(11mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(615mg,5.04mmol)和TEA(509mg,5.04mmol)。将所得混合物搅拌10min。

然后添加TPSCl(763mg,2.52mmol)并且在室温,N_2氛围下将反应搅拌15h。然后添加浓$NH_3.H_2O$(2mL)并且在室温,N_2氛围下将反应搅拌30min。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(530mg,0.56mmol,66.3%)。LCMS(ES,m/z):952$[M+H]^+$。

[1626] 步骤9:在室温,N_2氛围下向4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-4-((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(160mg,168μmol)于MeOH(2mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(187mg,5.04mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并且过滤所得混合物。用EtOAc洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到粗产物。在室温,N_2氛围下向以上残余物中添加AcOH(0.8mL)和H_2O(0.2mL)。在40℃,N_2氛围下将所得混合物搅拌1h。将所得混合物冷却至室温。在减压下浓缩混合物,得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:在9min内71% B至76%B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.9)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(23.6mg,81μmol,50.3%)。LCMS(ES,m/z):294$[M+H]^+$,99.8%纯度。HPLC的条件:(柱:Atlantis HILIC二氧化硅,100*4.6mm;3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:MeOH;流速:1.20mL/min;梯度:在5.00min内0% B至95% B,在2.00min内95% B至95% B,在0.30min内95% B至0%B;波长:254nm;RT1(min):3.367)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=7.2Hz,1H),7.93-7.38(m,2H),6.28(ddd,J=7.8,5.8,2.0Hz,1H),5.83(s,1H),5.25(dt,J=57.0,5.7Hz,2H),4.92(t,J=5.5Hz,1H),4.37(dd,J=27.5,5.6Hz,1H),3.57(dd,J=11.5,5.1Hz,1H),3.52-3.39(m,2H),3.27(dd,J=11.7,4.4Hz,1H)。

[1627] 实施例88-化合物178:1-((2R,3S,4R,5R)-5-叠氮基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1628]



化合物178

[1629] 步骤1:在0℃下向二苯甲酸(2R,3S,4R,5R)-5-((苯甲酰氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2,4-二酯(30g,64.59mmol)于DCM(300mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含HBr的乙酸(90mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应的完成。将粗材料溶解于DCM(500mL)中,用水(200mL)洗涤并且用DCM(200mL)萃取水层。将合并的有机物用水(300mL)、盐水(300mL)和碳酸氢钠(300mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色泡沫/粘稠固体的粗苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟四氢呋喃-2-基)甲酯(27g),其原样用于下一步骤中。

[1630] 步骤2:在室温下向胸腺嘧啶(15g,118.94mmol)于乙腈(150.0mL)中的搅拌溶液中添加BSA(290mL,1189mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌4h。将澄清的反应混合物浓缩至干,将所得残余物溶解于1-4二噁烷(150.0mL)中并且在0℃下添加至苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-5-溴基-4-氟四氢呋喃-2-基)甲酯溶液(25g,59.47mmol)中。将反应混合物在80℃下搅拌16h。通过TLC监测反应的完成。将反应混合物分配于盐水溶液(500mL)与DCM(500mL)之间。将有机层分离,并且将合并的有机物用水(2x 500mL)和盐水(2x 500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物溶解于DCM(250mL)中,添加至己烷(750mL)中并且搅拌。通过过滤分离所形成的沉淀并且用己烷洗涤。在真空下干燥固体,得

到呈灰白色固体的所需产物(25g,90.25%)。LC-MS(ES,m/z):469.2(M+1)。

[1631] 步骤3:在室温,氮气氛围下向苯甲酸((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰氧基)-4-氟-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲酯(29.0g,4.27mmol)于甲醇(300mL)中的搅拌溶液中分批添加0℃的氢氧化钠(4.2g,10.68mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,用1N HCl中和并且在真空下浓缩,得到呈灰白色固体的所需产物(17g)。LC-MS(ES,m/z):260.90(M+H)。

[1632] 步骤4:向1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10g,38.44mmol)于DMF(100mL)中的搅拌溶液中添加$MeP(OPh)_3I$(34g,76.89mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30min并且在室温下添加2.0mL甲醇。将反应混合物在室温下搅拌10min。通过TLC监测反应的完成。完成后,在减压下浓缩反应混合物。通过用含4% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(3.0g,21.09%)。LC-MS(ES,m/z):370.95(M+1)。

[1633] 步骤5:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5S)-3-氟-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.0g,8.098mmol)于THF(30mL)中的搅拌溶液中添加DBN(3.0mL,24.24mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的完成。完成后,在减压下浓缩反应混合物。通过用含60% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗产物,得到呈白色固体的所需产物(900mg,45.91%)。LC-MS(ES,m/z):243(M+1)。

[1634] 步骤6:在0℃下向苄基三乙基氯化铵(2.5g,11.15mmol)中的搅拌溶液中添加含叠氮化钠(725mg,11.15mmol)的乙腈(10.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将反应在0℃下用1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5-亚甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(900mg,3.71mmol)处理,随后在0℃下用含碘(941mg,3.71mmol)的THF(5.0mL)处理。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应的完成。完成后,在减压下浓缩反应混合物。通过用含4%MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的所需产物(700mg,46%)。LC-MS(ES,m/z):411.90(M+2)。

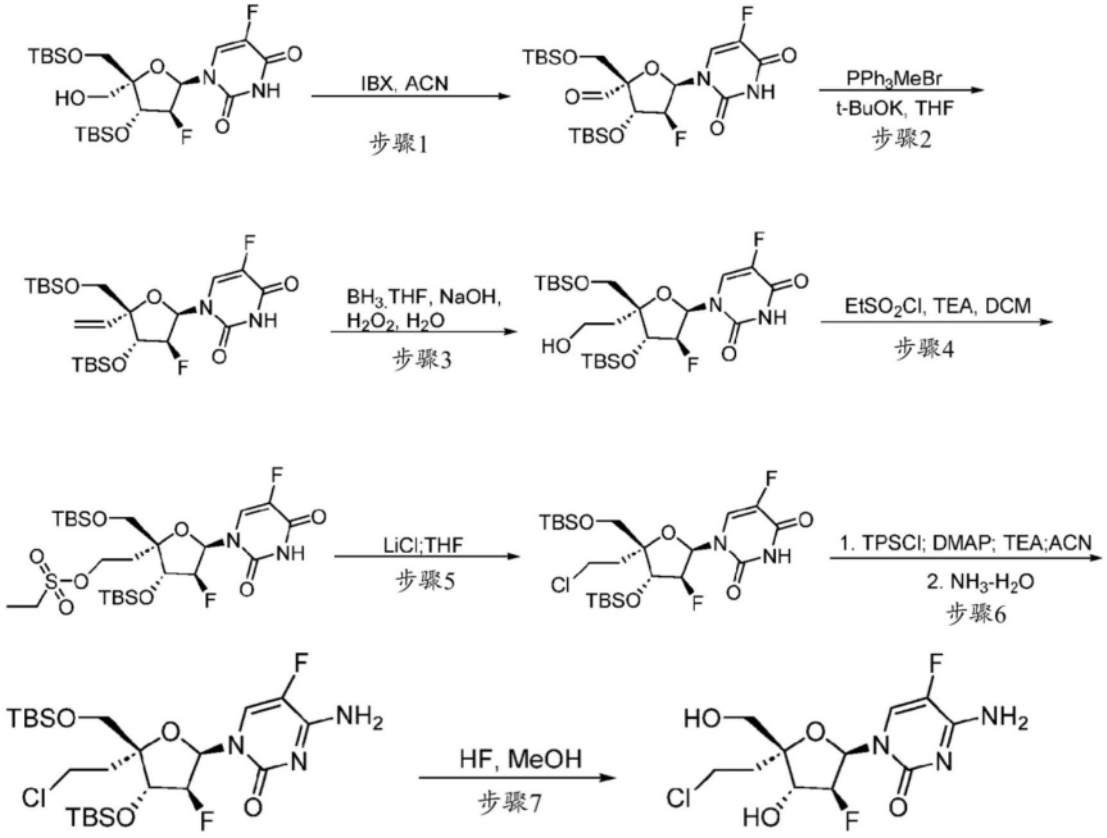
[1635] 步骤7:在0℃下向1-((2R,3S,4R,5S)-5-叠氮基-3-氟-4-羟基-5-(碘甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(900mg,2.18mmol)于吡啶(10mL)中的搅拌溶液中添加苯甲酰氯(0.5mL,4.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。通过TLC监测反应的完成。完成后,将反应混合物在减压下浓缩。通过用含4% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的所需产物(800mg,71.42%)。LC-MS(ES,m/z):514.10(M-H)。

[1636] 步骤8:在室温下向苯甲酸(2S,3R,4S,5R)-2-叠氮基-4-氟-2-(碘甲基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-酯(800mg,1.55mmol)于吡啶(10mL)中的搅拌溶液中添加苯甲酸银(3.5g,15.53mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16h。通过TLC监测反应的完成。完成后,在减压下浓缩反应混合物。通过用含6% MeOH的DCM洗脱的CombiFlash色谱法纯化粗残余物,得到呈白色固体的所需化合物(400mg,50%)。LC-MS(ES,m/z):508.1(M-H)。

[1637] 步骤9:在室温下将苯甲酸(2R,3R,4S,5R)-2-叠氮基-2-((苯甲酰氧基)甲基)-4-氟-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-酯(100mg,0.19mmol)于含7N氨的甲醇(2.0mL)中的溶液搅拌2h并且通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应

混合物浓缩并且在真空下干燥。通过制备型HPLC使用以下条件纯化粗产物:流动相:A:含0.02% NH_4OH的水;B:MeCN;柱:X SELECT(250mmx20.0mm),5.0μ;流速:15mL/min;梯度程序:时间/%B:0/5,2/10,8/25,得到呈白色固体的所需产物(22mg,37%)。LC-MS(ES,m/z):301.85(M+1)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.56-11.43(m,1H),7.51(s,1H),6.47(br d,J=5.0Hz,1H),6.35(dd,J=5.9,10.1Hz,1H),5.82(br t,J=5.6Hz,1H),5.35-5.15(m,1H),4.56-4.46(m,1H),3.83-3.73(m,2H),1.79(s,3H)。

[1638] 实施例89-化合物130:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯乙基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1639] 

[1640] 步骤1:向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.9g,3.64mmol)于ACN(38mL)中的搅拌溶液中添加IBX(1.3g,4.73mmol)。将所得混合物在75℃下搅拌2h,然后冷却至室温。过滤所得混合物并且用乙腈洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈白色固体的(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.8g,粗品)。LC-MS(ES,m/z):521($M+H^+$)。

[1641] 步骤2:在60℃,氮气氛围下将溴(甲基)三苯基-λ5-磷烷(3.7g,10.37mmol)和叔丁醇钾(1.2g,10.37mmol)于THF(36mL)中的溶液搅拌1h。在室温下向以上混合物中分批添加(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(1.8g,粗品)。将所得混合物在室温下再搅拌30min,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得混

合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过反相快速在以下条件下纯化粗产物:柱:C18;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在20min内10% B至80%;在254nm下UV检测。这得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.1g,2.12mmol,61.34%)。LC-MS(ES,m/z):519($M+H^+$)。

[1642] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙烯基-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.1g,2.12mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加BH_3-THF(1M,6.4mL,6.40mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌1h。在0℃下向以上混合物中逐滴添加H_2O(1.0mL,61.06mmol)。将所得混合物在0℃下再搅拌15min。然后在0℃下向以上混合物中逐滴添加NaOH水溶液(2.1mL,6.30mmol,3mol/L)。将所得混合物在0℃下再搅拌15min。随后在0℃下逐滴添加H_2O_2(2.1mL,27.20mmol,30%)。将所得混合物在室温下再搅拌2h,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl水溶液来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EtOAc=3:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(2-羟基乙基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(450.0mg,0.84mmol,39.54%)。LC-MS(ES,m/z):537($M+H^+$)。

[1643] 步骤4:在0℃,氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-3-氟-5-(2-羟基乙基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(450.0mg,0.84mmol)和TEA(212.0mg,2.10mmol)于DCM(5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加乙烷磺酰氯(162.0mg,1.26mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌1h,然后在减压下浓缩。这得到呈棕色固体的乙烷磺酸2-[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]乙酯(500mg,粗品)。LC-MS(ES,m/z):629($M+H^+$)。

[1644] 步骤5:向乙烷磺酸2-[(2R,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]乙酯(500mg,粗品)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LiCl(337.0mg,7.95mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并且通过添加水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=30:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(300.0mg,0.54mmol,67.96%)。LC-MS(ES,m/z):555/557($M+H^+$)。

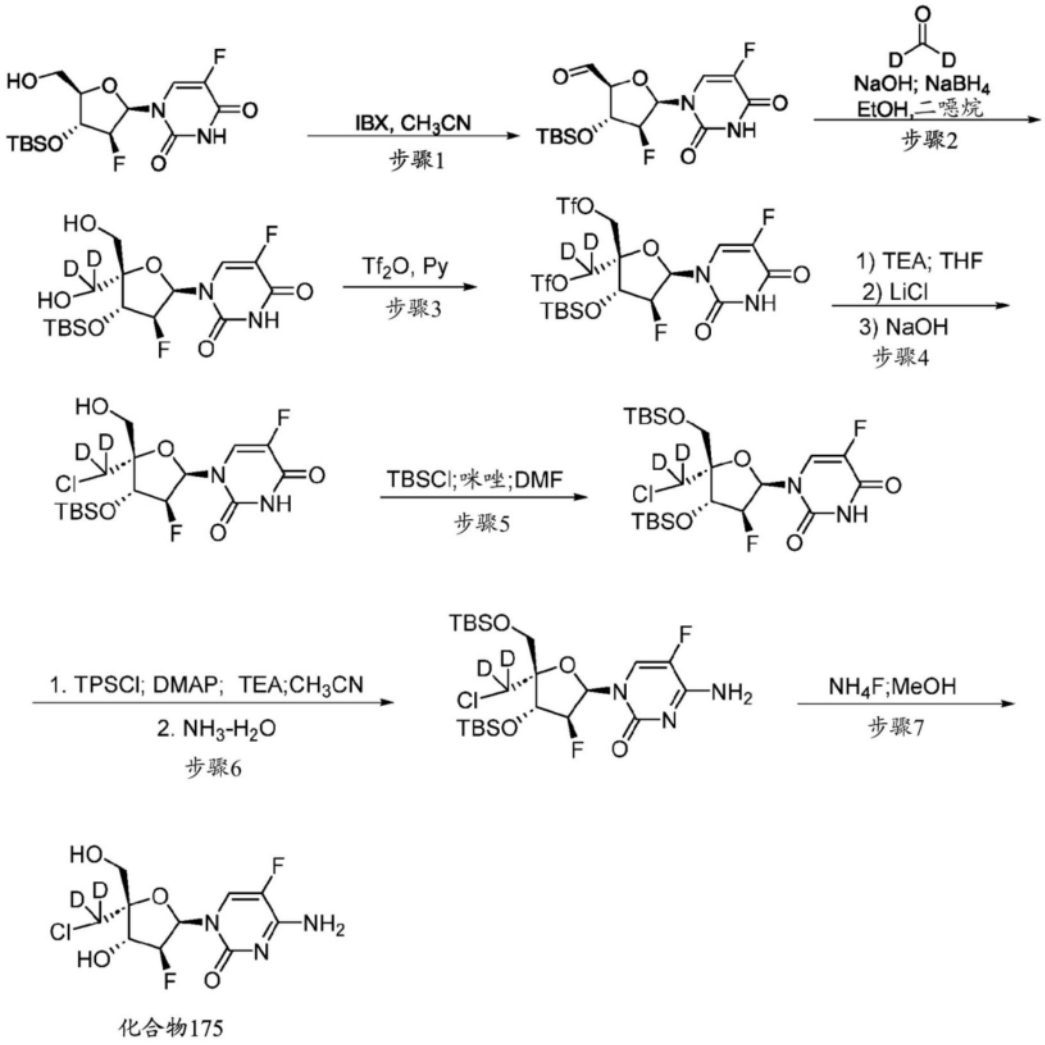
[1645] 步骤6:在氮气氛围下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(300.0mg,0.54mmol)和TEA(164.0mg,1.62mmol)于ACN(12mL)中的搅拌溶液中添加DMAP(198.0mg,1.62mmol)和2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(818.0mg,2.70mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在室温下向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$

(6.0mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h,然后在减压下浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈黄色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(280.0mg,0.51mmol,93.50%)。LC-MS(ES,m/z):554/556($M+H^+$)。

[1646] 步骤7:在0℃,氮气氛围下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(2-氯乙基)-3-氟氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(50mg,0.09mmol)于MeOH(0.5mL)中的搅拌溶液中逐滴添加HF水溶液(0.5mL,14.62mmol,50%)。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化所得混合物:柱,C18硅胶;流动相A:水(0.1% TFA),流动相B:MeCN,在15min内0% B至50%梯度;在254nm下UV检测。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(2-氯乙基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(4.6mg,0.01mmol,14.98%)。LC-MS(ES,m/z):326/328($M+H^+$)。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18,30*3.0mm,2.0μm;流动相A:水/0.05%TFA,流动相B:ACN/0.05%TFA;流速:1.5000mL/min;梯度:在1.70min内5%B至40% B,在0.60min内40% B至100% B,在0.50min内100% B至100% B,在0.03min内100% B至5% B;波长:254nm;RT1(min):0.71)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.24(d,J=6.8Hz,1H),6.24-6.19(m,1H),5.22(t,J=3.6Hz,0.5H),5.09(t,J=3.6Hz,0.5H),4.45-4.40(m,1H),3.75-3.65(m,4H),2.32-2.18(m,2H)。

[1647] 实施例90-化合物175:4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基-d2)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

[1648]



化合物175

[1649] 步骤1:在室温下向1-[(2R,3S,4R,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-3-氟-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(3.0g,7.93mmol)于ACN(60mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(4.4g,15.85mmol)。在70℃,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h。使混合物冷却至室温并过滤。用MeCN(5x10 mL)洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈白色固体的(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(2.9g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):377($M+H^+$)。

[1650] 步骤2:向(2S,3R,4S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(2.9g,7.70mmol)和甲醛-d_2(3mL,37%于水中)于1,4-二噁烷(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加NaOH水溶液(6mL,2M)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在0℃下向以上混合物中分批添加EtOH(9mL)和$NaBH_4$(1.22g,32.36mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)(200mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x200mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的1-((2R,3S,4R,5S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-5-(羟基甲基-d_2)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,3.62mmol,两个步骤46.1%产率)。LC-MS(ES,m/z):411($M+H^+$)。

[1651] 步骤3:在-30℃,氮气氛围下向1-((2R,3S,4R,5S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-5-(羟基甲基-d_2)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.5g,3.62mmol)于吡啶(12mL)中的搅拌溶液中逐滴添加Tf_2O(2.55g,9.05mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌2h并且通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)(200mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x200 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈棕色固体的三氟甲烷磺酸((2S,3R,4S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基-d_2酯(1.7g,2.52mmol,86.2%)。LC-MS(ES,m/z):675($M+H^+$)。

[1652] 步骤4:在室温下向三氟甲烷磺酸((2S,3R,4S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-((((三氟甲基)磺酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)甲基-d_2酯(1.7g,2.52mmol)于THF(17mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TEA(2.55g,25.20mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。向以上混合物中添加LiCl(1.3g,2.48mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。随后在室温下添加NaOH(195.0mg,4.87mmol)于水(2mL)中的溶液。将所得混合物在室温下再搅拌3h,然后通过添加水(20mL)来淬灭。用EtOAc(3x 50mL)萃取所得溶液。将有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(20:1)洗脱的硅胶色谱法纯化残余物,得到呈棕黄色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(705.0mg,1.64mmol,67.48%)。LC-MS(ES,m/z):429($M+H^+$)。

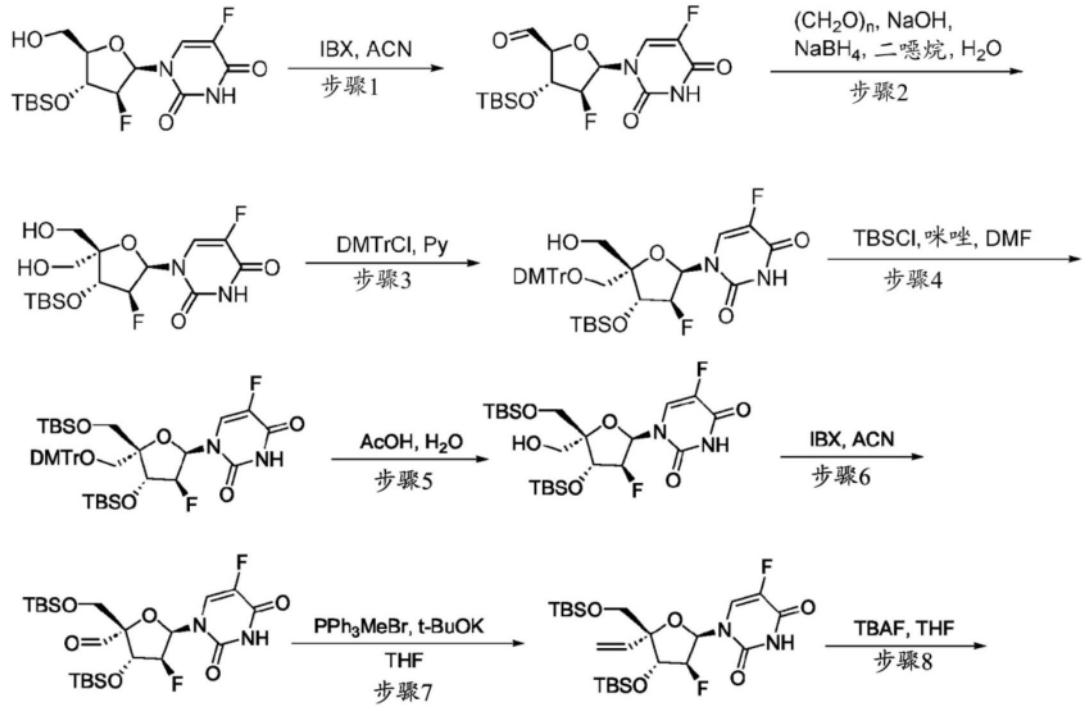
[1653] 步骤5:在0℃,氮气氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(700.0mg,1.64mmol)和咪唑(159.0mg,3.34mmol)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加TBSCl(991.0mg,6.56mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(510.0mg,0.92mmol,78.9%)。LC-MS-PH(ES,m/z):543($M+H^+$)。

[1654] 步骤6:在室温下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500.0mg,0.92mmol)和TEA(279.0mg,2.760mmol)于CH_3CN(20mL)中的搅拌溶液中分批添加DMAP(337.0mg,2.76mmol)和TPSCl(1394.0mg,4.60mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在室温下向以上混合物中逐滴添加$NH_3.H_2O$(10mL)。将所得混合物在室温下再搅拌1h,然后通过添加水(100mL)来淬灭。将所得混合物用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x100 mL)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用CH_2Cl_2/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的4-氨基-1-

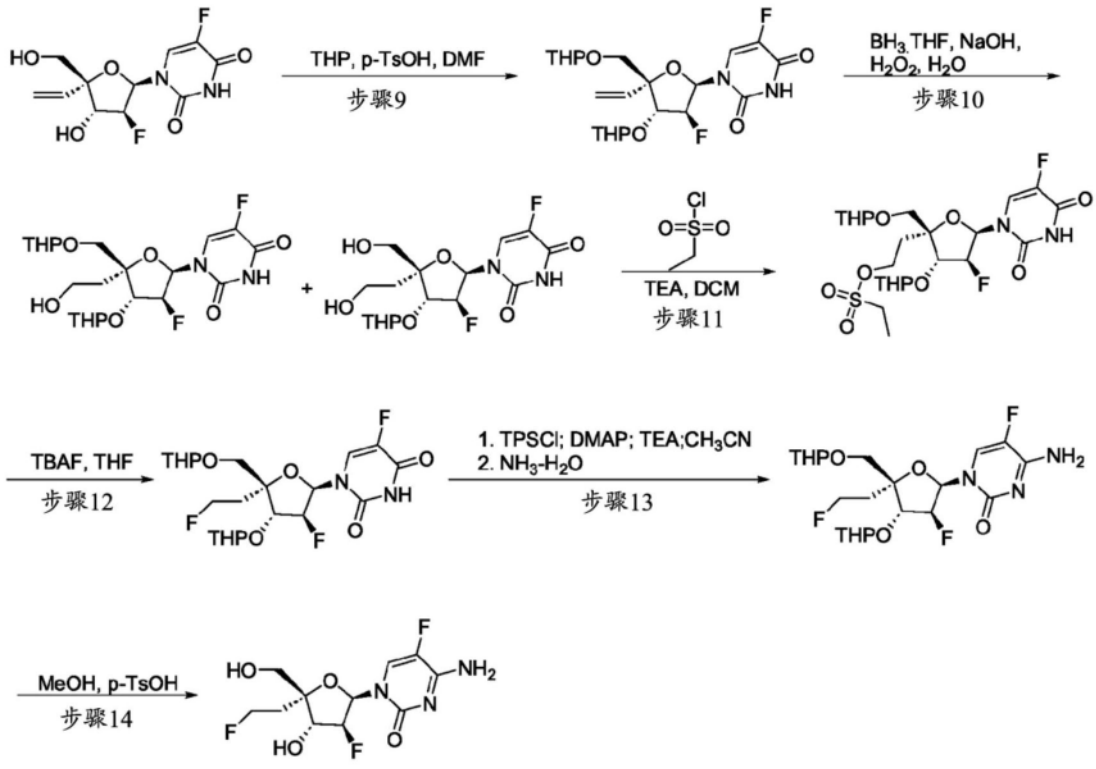
((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟-四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(400.0mg,0.74mmol,80.4%)。LC-MS(ES,m/z):542($M+H^+$)。

[1655] 步骤7:在室温下向4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(400.0mg,0.74mmol)于MeOH(8.00mL)中的搅拌溶液中分批添加NH_4F(800.0mg,21.60mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。过滤所得混合物;用EtOH(5x5mL)洗涤滤饼。在减压下浓缩合并的滤液。通过制备型HPLC快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在20min内10% B至70% B;波长:254nm/220nm。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基-d_2)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(48.2mg,0.15mmol,20.21%)。LC-MS(ES,m/z):314($M+H^+$);99.9%纯度。HPLC的条件:(柱:XBridge Shield RP C18,100*4.6mm,2.2μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:ACN;流速:1.5000mL/min;梯度:在10.00min内0% B至30% B,在2.00min内30% B至95% B,在1.7min内95% B至95% B,在0.3min内95% B至95% B;波长:254/220nm;RT1(min):4.63)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=7.2Hz,1H),7.89(brs,1H),7.64(brs,1H),6.25-6.20(m,1H),6.19(d,J=4.8Hz,1H),5.48-5.43(m,1H),5.23(t,J=4.0Hz,0.5H),5.09(t,J=4.0Hz,0.5H),4.47-4.40(m,1H),3.65-3.61(m,2H)。

[1656] 实施例91-化合物125:4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-氟基乙基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮的合成



[1657]



化合物125

[1658] 步骤1:在室温,N_2氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(20g,52.9mmol)于ACN(300mL)中的搅拌溶液中添加IBX(37g,132.1mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌2h并且使其冷却至室温。过滤所得混合物并且用ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到产物(12g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):377[M+H]$^+$。

[1659] 步骤2:在0℃,N_2氛围下向(2S,3R,4S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2甲醛(12g,31.9mmol)和多聚甲醛(4.8g,159mmol)于二噁烷(150mL)中的搅拌溶液中逐滴添加含NaOH(3.8g,95.6mmol)的H_2O(15mL)。将所得混合物在室温下搅拌15h。在0℃,N_2氛围下向以上混合物中分批添加$NaBH_4$(3.6g,95.6mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌1h。将反应在0℃下用饱和NH_4Cl溶液淬灭并用EtOAc(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-((2R,3S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.5g,15.9mmol,44.9%)。LC-MS(ES,m/z):409$[M+H]^+$。

[1660] 步骤3:在室温,N_2氛围下将1-((2R,3S,4R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.5g,15.9mmol)和DMTrCl(5.4g,17.5mmol)于吡啶(100mL)中的溶液搅拌12h。将所得混合物在真空下浓缩。然后将残余物用水稀释并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将所得混合物用盐水洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-((2R,3S,4R,5S)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(9.4g,13.3mmol,75.1%)。LC-MS(ES,m/z):709$[M-H]^-$。

[1661] 步骤4:在室温,N_2氛围下向1-((2R,3S,4R,5S)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7.5g,10.6mmol)和咪唑(3.6g,52.7mmol)于DMF(60mL)中的搅拌混合物中分批添加TBSCl(3.9g,26.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌16h,然后将混合物冷却至室温。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.1g,7.39mmol,69.5%)。LC-MS(ES,m/z):825$[M+H]^+$。

[1662] 步骤5:在室温,N_2氛围下将1-((2R,3S,4R,5R)-5-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.1g,7.39mmol)于水(8mL)和AcOH(32mL)中的溶液搅拌16h。在减压下浓缩所得混合物。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈黄色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.2g,4.21mmol,57.4%)。LC-MS(ES,m/z):523$[M+H]^+$。

[1663] 步骤6:在室温,N_2氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.2g,4.21mmol)于ACN(20mL)中的搅拌混合物中分批添加IBX(3.5g,12.6mmol)。将混合物在60℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温。过滤所得混合物;用

ACN洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液,得到产物(2.1g,粗品),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):521[M+H]$^+$。

[1664] 步骤7:在0℃,N_2氛围下向PPh_3MeBr(4.5g,12.7mmol)于THF(30mL)中的搅拌混合物中分批添加t-BuOK(1.4g,12.7mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。然后在0℃下添加(2R,3R,4S,5R)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2甲醛(2.2g,4.22mmol)并且将混合物在室温下再搅拌15h。将所得混合物在0℃下用水淬灭并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(2:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.3g,2.51mmol,59.3%)。LC-MS(ES,m/z):519[M+H]$^+$。

[1665] 步骤8:在室温,N_2氛围下向1-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.3g,2.51mmol)于THF(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TBAF(5mL,5mmol,1.0M于THF中)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用DCM/MeOH(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(728mg,2.51mmol,99.9%)。LC-MS(ES,m/z):291[M+H]$^+$。

[1666] 步骤9:在0℃,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(800mg,2.75mmol)和THP(8mL)于DMF(10mL)中的搅拌溶液中分批添加p-TsOH(512mg,2.91mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌4h。用TEA将混合物中和至pH 7。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(PE/EA=1:1)纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(850mg,1.86mmol,67.3%)。LC-MS(ES,m/z):457[M-H]$^-$。

[1667] 步骤10:在0℃,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg,440μmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加BH_3-THF(1.3mL,1.32mmol,1.0M于THF中)。将所得混合物在室温下搅拌2h。在0℃下向以上混合物中逐滴添加水(2mL)。将所得混合物在0℃下再搅拌10min。在0℃下向以上混合物中逐滴添加NaOH溶液(1mL,3.0M于H_2O中)。将所得混合物在0℃下再搅拌2min。在0℃下向以上混合物中逐滴添加H_2O_2(928mg,8.19mmol,30%于H_2O中)。将所得混合物在室温下再搅拌2h。将混合物在0℃下用饱和$Na_2S_2O_3$溶液淬灭并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的萃取物经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-羟基乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(275mg,578μ

mol,33.1%)和5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-羟基乙基)-5-(羟基甲基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(370mg,944μmol,35.5%)。LC-MS(ES,m/z):477[M+H]$^+$。LC-MS(ES,m/z):393[M+H]$^+$。

[1668] 步骤11:在0℃,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-羟基乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(275mg,578μmol)于DCM(10mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TEA(146mg,1.45mmol)和乙烷磺酰氯(111mg,867μmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌1h。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(EA)纯化残余物,得到呈白色固体的乙烷磺酸2-((2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)乙酯(270mg,470μmol,96.4%)。LC-MS-P(ES,m/z):567[M-H]$^-$。

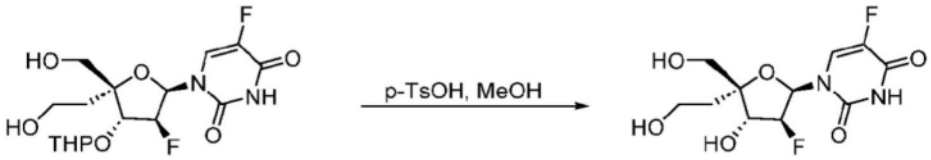
[1669] 步骤12:在室温,N_2氛围下向乙烷磺酸2-((2R,3R,4S,5R)-4-氟-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-2-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)乙酯(270mg,470μmol)于THF(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TBAF(1.9mL,1.88mmol,1.0M于THF中)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌15h。将所得混合物用水稀释并用EtOAc(3x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-氟基乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(260mg,540μmol,96.1%)。LC-MS(ES,m/z):477[M-H]$^-$。

[1670] 步骤13:在室温,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-氟基乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(260mg,540μmol)于ACN(8mL)中的搅拌溶液中添加TEA(109mg,1.08mmol)和DMAP(132mg,1.08mmol)。将所得混合物在室温下搅拌10min。在室温下向以上混合物中添加TPSCl(329mg,1.08mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌15h。在室温下向以上混合物中逐滴添加浓$NH_3.H_2O$溶液(1mL)。将所得混合物在室温下再搅拌30min。在减压下浓缩所得混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-氟乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(240mg,503μmol,92.5%)。LC-MS(ES,m/z):478[M+H]$^+$。

[1671] 步骤14:在室温,N_2氛围下向4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-氟乙基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)-5-(((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(240mg,503μmol)于MeOH(6mL)中的搅拌溶液中分批添加p-TsOH(207mg,1.01mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩并且通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化,得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:Xbridge Phenyl OBD柱,19*150mm,5m;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在20min内8% B至25% B;RT1(min):9.89)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-氟乙基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-

酮(8mg,26μmol,4.3%)。LC-MS(ES,m/z):310[M+H]$^+$,98.9%纯度。HPLC的条件:(XBridge Shield RP C18,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在10.00min内0% B至30% B,在2.00min内30% B至95% B,在1.70min内95% B至95% B;波长:254nm;RT1(min):4.381)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=7.2Hz,1H),7.84(s,1H),7.60(s,1H),6.10(ddd,J=13.4,4.8,1.9Hz,1H),6.05-5.95(m,1H),5.40-5.30(m,1H),5.12(dt,J=53.4,4.4Hz,1H),4.72-4.46(m,2H),4.43-4.30(m,1H),3.56(dd,J=12.3,5.1Hz,1H),3.45(dd,J=11.9,5.3Hz,1H),2.18-1.84(m,2H)。

[1672] 实施例92-化合物179:5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(2-羟基乙基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

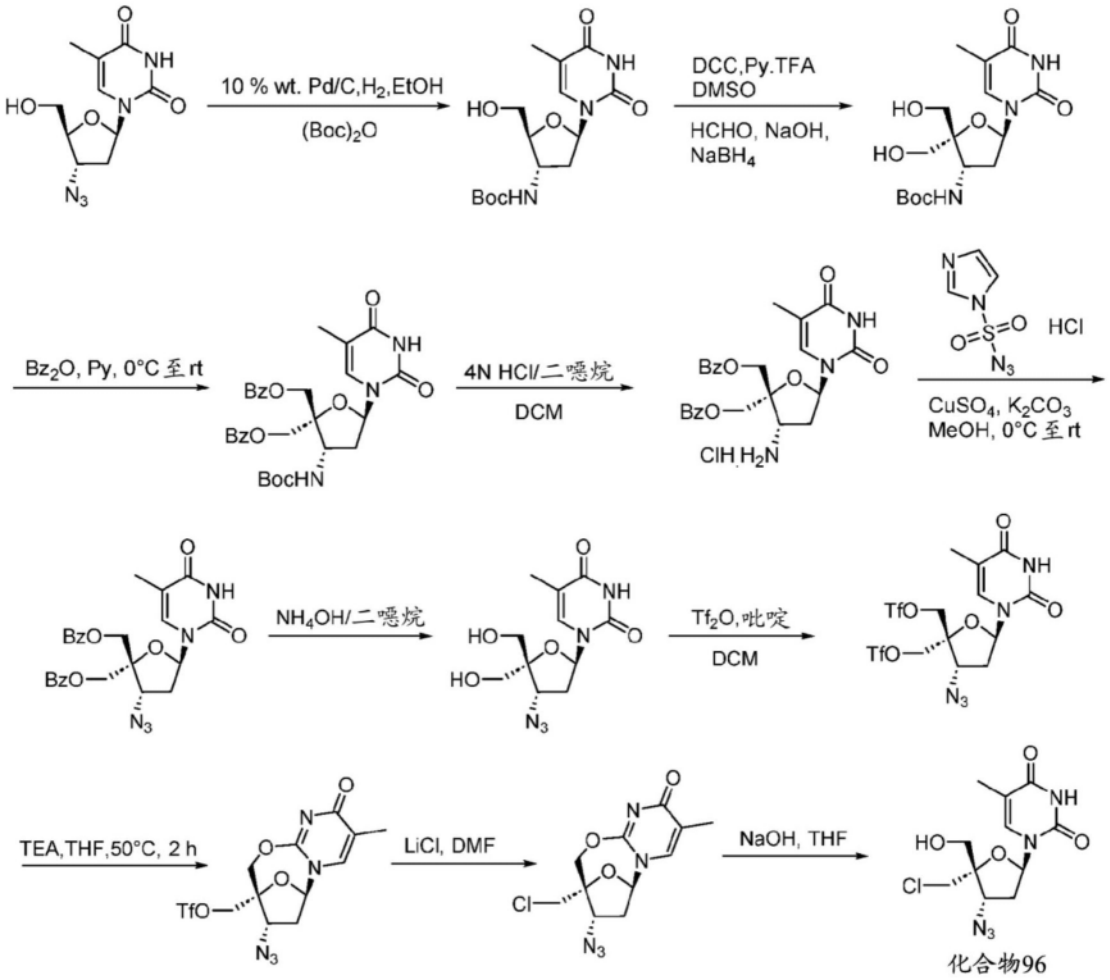
[1673] 

化合物179

[1674] 在室温,N_2氛围下向5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-5-(2-羟基乙基)-5-(羟基甲基)-4-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(370mg,944μmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中分批添加p-TsOH(243mg,1.42mmol)。在室温,N_2氛围下将所得混合物搅拌3h。将混合物浓缩并且通过制备型TLC(DCM/MeOH=5:1)纯化,得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:Xbridge Phenyl OBD柱,19*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:20mL/min;梯度:在20min内8% B至25% B;波长:254nm;RT1(min):9.89)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈白色固体的5-氟-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(2-羟基乙基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(20.1mg,65μmol,6.8%)。LC-MS(ES,m/z):309[M+H]$^+$,97.6%纯度。HPLC的条件:(Atlantis T3,100*4.6mm,3μm;流动相A:H_2O+0.05% TFA,流动相B:can+0.05% TFA;流速:1.50mL/min;梯度:在8.00min内0% B至95% B,在2.00min内95% B至95% B,在0.50min内95% B至10% B;波长:254nm;RT1(min):2.48)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.34(d,J=212.2Hz,1H),8.23(dd,J=7.2,2.4Hz,1H),6.11(ddd,J=10.8,5.2,1.8Hz,1H),5.90(s,1H),5.41(s,1H),5.17(dt,J=53.9,5.1Hz,1H),4.58(s,1H),4.37(dd,J=23.0,4.9Hz,1H),3.65-3.57(m,1H),3.53(t,J=6.8Hz,2H),3.43(d,J=12.0Hz,1H),1.82-1.61(m,2H)。

[1675] 实施例93-化合物96:1-((2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(氯甲基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[1676]



[1677] 步骤1:在0℃下向1-((2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(50g,187.09mmol)于乙醇(250mL)中的搅拌溶液中添加boc酸酐(94mL,411.5mmol),随后添加10%wt.Pd/C(5.0g)。在室温,氢气氛围(60psi)下将反应混合物在高压釜(1L)中搅拌16h后,通过硅藻土床过滤反应混合物,并且用乙醇洗涤硅藻土床。在减压下浓缩滤液,得到呈灰白色固体的所需产物(35g,54.80%)。LC-MS(ES,m/z):386.2(M+45)。

[1678] 步骤2:向((2S,3S,5R)-2-(羟基甲基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)胺甲酸叔丁酯(20g,58.58mmol)于MeCN(200mL)中的溶液中添加IBX(50g,175.7mmol)并且将反应在90℃下搅拌2h。通过TLC监测反应进展。完成后,过滤反应混合物并且浓缩滤液,得到粗醛材料,其原样用于下一步骤中。将粗醛材料用1,4-二噁烷(200mL)和甲醛(20mL,585.8mmol)稀释,随后在0℃下添加2N NaOH(40mL,234.3mmol)并在室温下搅拌12小时。通过TLC监测反应进展。完成后,以分批方式添加硼氢化钠(4.5g,117.7mmol)并搅拌1小时。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应混合物用氯化铵淬灭,然后用EtOAc(250mL)和水(100mL)分配。分离有机层,用EtOAc(2x100mL)萃取水层并且将合并的有机物经Na_2SO_4干燥,浓缩,通过用含65% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的所需产物(13g,59.75%)。LC-MS(ES,m/z):372.10(M+H)。

[1679] 步骤3:向((3S,5R)-2,2-双(羟基甲基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1

(2H)-基)四氢呋喃-3-基)胺甲酸叔丁酯(13g,35.00mmol)于DCM(150mL)中的溶液中添加吡啶(13mL,175.0mmol)并且将反应搅拌15min。在0℃下向以上混合物中添加BzCl(9.38mL,87.50mmol)并且继续在室温下搅拌2h。通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,将反应混合物分配于水(100mL)与DCM(250mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含38% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化所得残余物,得到呈白色固体的所需产物(18g,88.72%)。LC-MS(ES,m/z):580.15(M+H)。

[1680] 步骤4:在0℃下向双(亚甲基)二苯甲酸((3S,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(18g,31.05mmol)于DCM(50mL)中的溶液中添加含4N HCl的二噁烷(50mL,93.16mmol)。反应混合物在室温下搅拌4h后,将反应混合物在减压下浓缩并且与乙醚共蒸馏以去除过量HCl气体。用正己烷研磨残余物,得到呈淡粉色固体的粗化合物(16g),其原样用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):480.15(M+H)。

[1681] 步骤5:在0℃下向双(亚甲基)二苯甲酸((3S,5R)-3-氨基-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(12.5g,26.06mmol)于甲醇(120mL)中的溶液中添加碳酸钾(8.4g,65.17mmol),随后相继添加$CuSO_4.5H_2O$(620mg,2.606mmol)和1H-咪唑-1-磺酰基叠氮HCl(7.6g,39.10mmol)。反应混合物在室温下搅拌5h后,将反应混合物分配于水(100mL)与DCM(250mL)之间。将有机层分离,经Na_2SO_4干燥,浓缩并且通过用含35% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(6g,48.98%)。LC-MS(ES,m/z):504.05(M-H)。

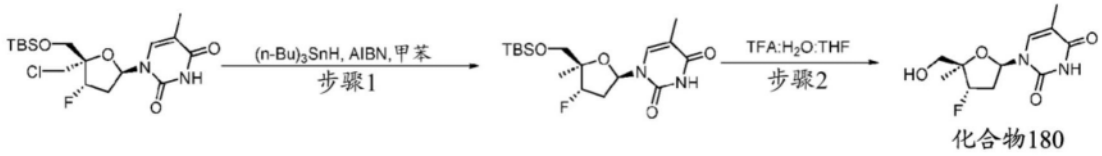
[1682] 步骤6:在0℃下向双(亚甲基)二苯甲酸((3S,5R)-3-叠氮基-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(6g,11.86mmol)于甲醇(10mL)中的搅拌溶液中添加甲醇氨(15mL,35.60mmol)。反应混合物在室温下搅拌16h后,将反应混合物浓缩并且通过用含60% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(2.45g,69.41%)。LC-MS(ES,m/z):295.90(M-H)。

[1683] 步骤7:向1-((2R,4S)-4-叠氮基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,1.68mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加吡啶(0.667mL,8.409mmol),并且搅拌至-35℃后,以逐滴方式添加三氟甲酸酐(0.852mL,5.045mmol)。然后将反应在-35℃下搅拌2hr。将反应混合物用饱和碳酸氢钠淬灭并用EtOAc萃取,将有机层用盐水洗涤并且经Na_2SO_4干燥,在真空下浓缩有机层并且通过用含55% EtOAc的正己烷洗脱的CombiFlash柱色谱法纯化残余物,得到呈灰白色固体的所需产物(0.5g,52.97%)。LC-MS(ES,m/z):559.90(M-H)。

[1684] 步骤8:在室温,氮气氛围下向双(亚甲基)双(三氟基甲烷磺酸)((3S,5R)-3-叠氮基-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2,2-二基)酯(250mg,0.426mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加Et_3N(0.6mL,4.260mmol)。反应混合物在50℃下搅拌3小时后,将反应混合物冷却至室温并且向其中分批添加LiCl(60mg,1.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后通过TLC和LCMS监测反应进展。完成后,逐滴添加1N NaOH溶液(0.5mL,1.07mmol)。反应混合物搅拌3h后,将反应混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,在真空下浓缩并且通过制备型HPLC使用这些条件纯化残余物;流动相:A=含0.1% HCOOH的水,B=MeCN;柱:Waters X BRIDGE(150mmx20.0mm),5.0μ;流动:

15mL/min梯度程序:时间%B:0/20,2/30,8/60,得到呈灰白色固体的所需产物(6mg,4.26%(三个步骤的总产率))。LC-MS(ES,m/z):316.1(M-H)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.32(brs,1H),7.61(s,1H),6.17(t,J=6.3Hz,1H),5.45(t,J=5.2Hz,1H),4.71(t,J=7.6Hz,1H),3.84-3.72(m,2H),3.68-3.55(m,2H),2.59-2.54(m,1H),2.47-2.40(m,1H),1.83-1.75(m,3H)。

[1685] 实施例94-化合物180:1-((2R,4S,5R)-4-氟-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

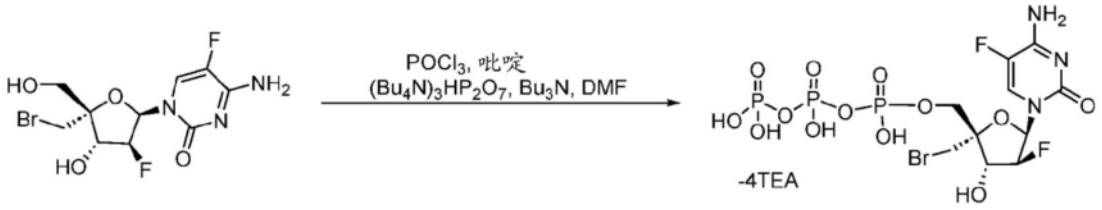
[1686] 

化合物180

[1687] 步骤1:在室温,N_2氛围下向1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(氯甲基)-4-氟四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(47mg,116μmol)于甲苯(2mL)中的搅拌溶液中添加AIBN(38mg,232μmol)和n-Bu_3SnH(202mg,696μmol)。将反应混合物在100℃下搅拌3h。将所得混合物冷却至室温,在减压下浓缩并且通过制备型TLC(PE/EtOAc=1:1)纯化,得到呈白色固体的1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(31mg,83μmol,72.1%)。LC-MS(ES,m/z):373$[M+H]^+$。

[1688] 步骤2:向1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(31mg,83μmol)于THF(4mL)和H_2O(1.2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.8mL)。在室温,N_2氛围下将反应搅拌16h。将所得混合物在真空下浓缩并且通过制备型HPLC在以下条件下纯化(柱:X-Select Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(0.1% FA),流动相B:20mm NaOH+10% ACN;流速:60mL/min;梯度:在7min内30% B至50% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):6.56)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的1-((2R,4S,5R)-4-氟-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.7mg,10μmol,12.5%)。LC-MS(ES,m/z):259$[M+H]^+$,99.7%纯度。LCMS的条件:(柱:Shim-pack Scepter C18柱,33*3.0mm,3.0μm;流动相A:水/5mM NH_4HCO_3,流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在1.20min内10% B至95% B,在0.60min内95% B至95% B,在0.02min内95% B至10% B;波长:254/220nm;RT1(min):0.517)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.34(s,1H),7.78-7.74(m,1H),6.20(t,J=7.4Hz,1H),5.34(t,J=5.1Hz,1H),5.27-5.03(m,1H),3.48(dd,J=5.2,1.8Hz,2H),2.46(s,1H),2.43-2.37(m,1H),1.78(d,J=1.2Hz,3H),1.17(d,J=4.4Hz,3H)。

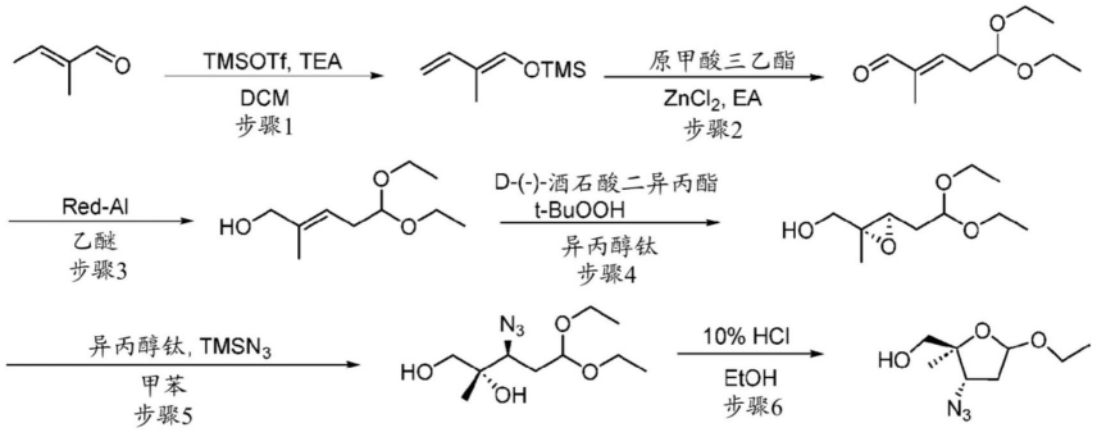
[1689] 实施例95-化合物86-TP:四氢三磷酸((2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(溴甲基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯;四(三乙胺)的合成

[1690] 

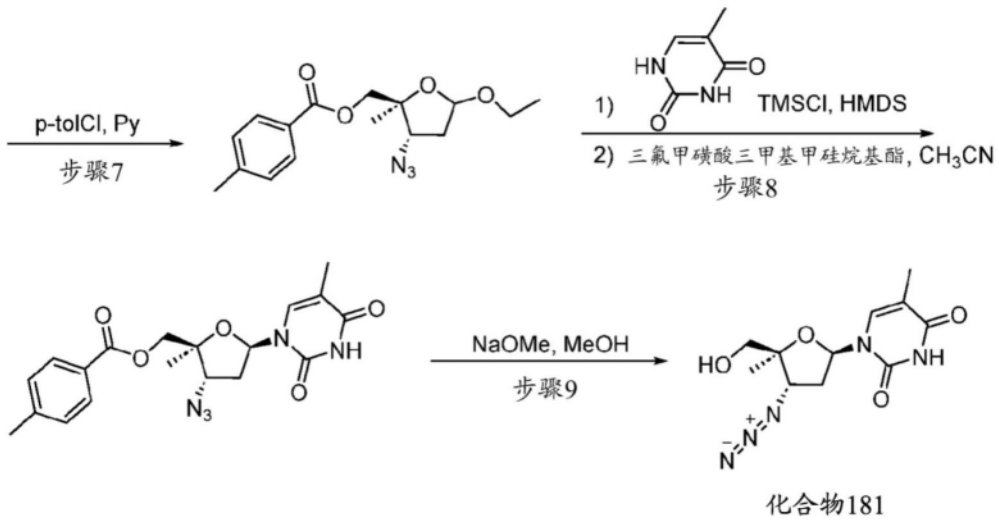
化合物86-TP

[1691] 在0℃,N_2氛围下向4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(溴甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(30mg,84μmol)于吡啶(2mL)中的搅拌溶液中逐滴添加$POCl_3$(194mg,1.27mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min,然后在0℃,N_2氛围下添加$(Bu_4N)_3HP_2O_7$(1.1g,1.27mmol)和Bu_3N(312mg,1.68mmol)于DMF(2mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌3h。将反应在0℃下用TEAB缓冲液(1.0M于H_2O中)淬灭并且用DCM(7x 10mL)洗涤。将水相合并并在减压下浓缩,得到粗产物。通过离子交换柱纯化在以下条件下纯化粗产物(柱:HiTrap DEAE Sepharose FF,5mL;流动相A:水,流动相B:水(0.5M TEAB);流速:5mL/min;梯度:在15min内60% B至80% B;波长:254nm/246nm;RT1(min):8.7),得到粗产物。通过制备型HPLC在以下条件下纯化粗产物(柱:YMC Triart C18ExRs 5μm,20*250mm;流动相A:水(50mM TEAB),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在10min内3% B至20% B;波长:254nm/220nm;RT1(min):8.8)。收集级分并且在真空下浓缩,将残余物再溶解于CH_3CN和H_2O中,然后冷冻干燥,得到呈灰白色固体的四氢三磷酸((2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(溴甲基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲酯TEA盐(2.9mg,5μmol,6.1%)。LCMS(ES,m/z):594/596[M-H]$^-$,95.4%纯度。LCMS的条件:(柱:Xselect HSS T3,100*4.6mm,3.5μm;流动相A:20mM TEAA,流动相B:乙腈;流速:1.50mL/min;梯度:在6.00min内0%B至30%B,在2.00min内30%B至95%B,在2.00min内95%B至95% B,在0.20min内95% B至0% B;波长:254/220nm;RT1(min):2.555)。^{1}H NMR(400MHz,D_2O)δ8.02(d,J=6.3Hz,1H),6.38(dd,J=11.0,5.3Hz,1H),5.38(dt,J=53.1,5.1Hz,1H),4.83(dd,J=24.1,4.9Hz,1H),4.18(ddd,J=34.1,11.2,4.6Hz,2H),3.66(q,J=11.8Hz,2H),2.90(q,J=7.3Hz,26H),1.11(q,J=7.1Hz,39H)。^{31}PNMR(162MHz,D_2O)δ-9.21,-11.85(d,J=20.7Hz),-22.81。

[1692] 实施例96-化合物181:1-[(2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(羟基甲基)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮的合成



[1693]



化合物181

[1694] 步骤1:在0℃下向反式-2-甲基-2-丁烯醛(20.0g,237.76mmol)和TEA(36.1g,356.65mmol)于DCM(300mL)中的搅拌溶液中逐滴添加TMSOTf(58.1g,261.55mmol)。将混合物在0℃下搅拌4h,然后在室温下搅拌过夜。将反应通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。将所得混合物用饱和NH_4Cl(水溶液)和饱和$NaHCO_3$(水溶液)洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过在减压下蒸馏来纯化粗产物,并且在68-72℃下收集馏分,得到呈淡黄色油状物的三甲基({[(1E)-2-甲基丁-1,3-二烯-1-基]氧基})硅烷(22.5g,144.23mmol,60.55%)。GC-MS(ES,m/z):156(M)。

[1695] 步骤2:在室温下向(二乙氧基甲氧基)乙烷(20.9g,140.76mmol)和$ZnCl_2$(29.7g,218.17mmol)于EtOAc(220mL)中的搅拌混合物中逐滴添加三甲基({[(1E)-2-甲基丁-1,3-二烯-1-基]氧基})硅烷(22.0g,140.76mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。过滤所得混合物;用乙醚洗涤滤饼。用EtOAc萃取所得溶液。将所得混合物用饱和$NaHCO_3$(水溶液)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(10:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(2E)-5,5-二乙氧基-2-甲基戊-2-烯醛(18.0g,96.64mmol,68.66%)。GC-MS(ES,m/z):186(M)。

[1696] 步骤3:在0℃,氮气氛围下向(2E)-5,5-二乙氧基-2-甲基戊-2-烯醛(18.0g,96.64mmol)于乙醚(180mL)中的搅拌溶液中逐滴添加Red-Al(90mL,70%于甲苯中)。将所得

混合物在0℃下搅拌1h,然后通过在0℃下添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物在室温下搅拌30min,然后过滤;用乙醚洗涤滤饼。用EtOAc萃取所得溶液。将有机层用饱和$NaHCO_3$(水溶液)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(5:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(2E)-5,5-二乙氧基-2-甲基戊-2-烯-1-醇(10.5g,55.85mmol,57.71%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ5.36-5.31(m,1H),4.68(td,J=5.6,1.2Hz,1H),4.44(t,J=5.6Hz,1H),3.79(d,J=5.6,2H),3.60-3.52(m,2H),3.47-3.40(m,2H),2.28-2.24(m,2H),1.55(s,3H),1.11(t,J=7.2Hz,6H)。

[1697] 步骤4:将粉末状活化4A MS(5.29g)于DCM(200mL)中的混合物冷却至-20℃。在-20℃下添加(2S,3S)-2,3-二羟基丁烷二酸1,4-双(丙烷-2-基)酯(1.244g,5.31mmol)、四(丙烷-2-基氧基)钛(1.5g,5.31mmol)和氢过氧化叔丁基(9.6g,106.23mmol)。在-20℃下搅拌30min后,在-20℃下逐滴添加(2E)-5,5-二乙氧基-2-甲基戊-2-烯-1-醇(10.0g,53.12mmol)于DCM(50mL)中的溶液。将所得混合物在-20℃下混合物搅拌8h,然后通过在-20℃下添加NaOH于饱和盐水中的溶液(10%)来淬灭。向以上混合物中添加无水Na_2SO_4和硅藻土。搅拌15min并且再静置1h后,过滤所得混合物并且用乙醚洗涤滤饼。将合并的滤液经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(3:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的[(2R,3R)-3-(2,2-二乙氧基乙基)-2-甲基环氧乙烷-2-基]甲醇(6.5g,31.86mmol,59.91%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.79(t,J=6.0Hz,1H),4.62-4.60(m,1H),3.64-3.56(m,2H),3.49-3.44(m,2H),3.40-3.36(m,1H),3.33-3.28(m,1H),2.89-2.86(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.71-1.66(m,1H),1.19(s,3H),1.15-1.10(m,6H)。

[1698] 步骤5:在室温,氮气氛围下将叠氮基三甲基硅烷(5.0g,43.40mmol)和异丙醇钛(IV)(13.5g,47.49mmol)的混合物搅拌60min。然后将[(2R,3R)-3-(2,2-二乙氧基乙基)-2-甲基环氧乙烷-2-基]甲醇(5.0g,24.48mmol)于甲苯(200mL)中的溶液添加至以上系统中。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌过夜,然后通过添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。在室温下搅拌1h后,过滤所得混合物并且用$CHCl_3$洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(50:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的(2S,3S)-3-叠氮基-5,5-二乙氧基-2-甲基戊烷-1,2-二醇(2.1g,8.49mmol,34.69%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.73(t,J=5.2Hz,1H),4.64-4.51(m,2H),3.66-3.56(m,2H),3.51-3.42(m,3H),3.33-3.27(m,2H),1.98-1.92(m,1H),1.67-1.58(m,1H),1.19-1.13(m,6H),1.00(s,3H)。

[1699] 步骤6:向(2S,3S)-3-叠氮基-5,5-二乙氧基-2-甲基戊烷-1,2-二醇(2.1g,8.49mmol)于EtOH(60mL)中的溶液中添加含HCl的EtOH(0.2mL,10%)。将所得混合物在室温下搅拌30min,,随后在室温下添加K_2CO_3。将所得混合物在室温下搅拌1h。过滤所得混合物并用EtOAc洗涤滤饼,将合并的滤液在减压下浓缩。这得到呈淡黄色油状物的[(2S,3S)-3-叠氮基-5-乙氧基-2-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.5g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):156(M-45)$^+$。

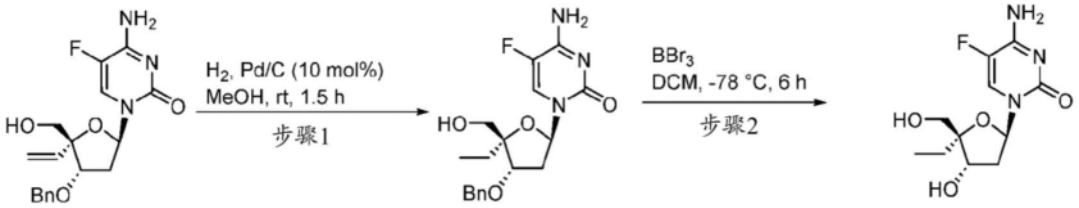
[1700] 步骤7:在-15℃,氮气氛围下向[(2S,3S)-3-叠氮基-5-乙氧基-2-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲醇(1.5g,粗品)于吡啶(15mL)中的搅拌溶液中添加4-甲基苯甲酰氯(1.4g,8.20mmol)。在室温,氮气氛围下将所得混合物搅拌16h,然后在减压下浓缩。将残余物溶解于$CHCl_3$中。将所得混合物用水、饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤。将所得溶液经无水Na_2SO_4干

燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。通过用PE/EtOAc(40:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色油状物的4-甲基苯甲酸[(2S,3S)-3-叠氮基-5-乙氧基-2-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(1.9g,5.96mmol,79.81%)。LC-MS(ES,m/z):274(M-45)$^+$。

[1701] 步骤8:在室温下向胸腺嘧啶(789.8mg,6.26mmol)于HMDS(10mL)中的搅拌溶液中添加TMSCl(680.4mg,6.26mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物溶解于ACN(20mL)中,然后添加4-甲基苯甲酸[(2S,3S)-3-叠氮基-5-乙氧基-2-甲基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(1.0g,3.13mmol)和TMSOTf(1.4g,6.26mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌12h,然后通过在0℃下添加饱和$NaHCO_3$(水溶液)来淬灭。将所得混合物用$CHCl_3$萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在减压下浓缩滤液。这得到呈淡黄色油状物的4-甲基苯甲酸[(2S,3S,5R)-3-叠氮基-2-甲基-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(850mg,粗品)。LC-MS(ES,m/z):400(M+H$^+$)。

[1702] 步骤9:向4-甲基苯甲酸[(2S,3S,5R)-3-叠氮基-2-甲基-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(850.0mg,1.89mmol)于MeOH的搅拌溶液中添加NaOMe.MeOH(5.5mL,30%)。将所得混合物在室温下搅拌3h,然后用Dowex 50wX8调节至pH 7。过滤所得混合物;用DCM洗涤滤饼。将合并的滤液在减压下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(30:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到粗产物,然后通过反相快速色谱法进一步在以下条件下纯化所述粗产物:柱,C18 silica gel;流动相A:水(10mmol/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;在10min内10% B至50%梯度;在254nm下UV检测。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的1-[(2R,4S,5S)-4-叠氮基-5-(羟基甲基)-5-甲基氧杂环戊烷-2-基]-5-甲基-3H-嘧啶-2,4-二酮(7.6mg,0.03mmol,1.43%)。LC-MS(ES,m/z):282(M+H$^+$)。99.0%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.28(s,1H),7.73(d,J=1.2Hz,1H),6.07-6.04(m,1H),5.34(t,J=5.6Hz,1H),4.47(t,J=7.6Hz,1H),3.52-3.40(m,2H),2.47-2.39(m,2H),1.79(d,J=1.2Hz,3H),1.11(s,3H)。

[1703] 实施例97-化合物82:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮的合成

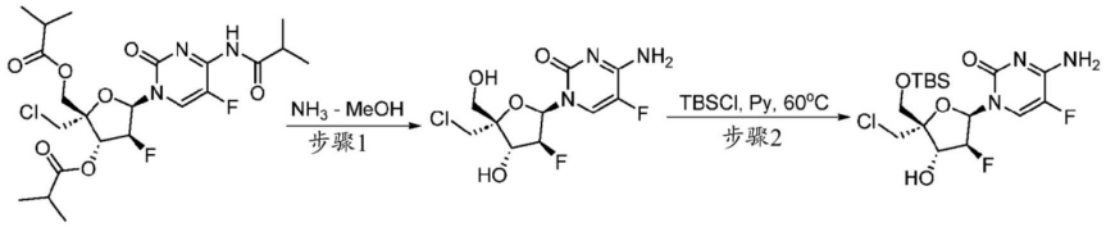
[1704] 

[1705] 步骤12:4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-乙基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(16b)的合成。将4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-苄氧基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮15b(以上合成于实施例34中)(160mg,0.44mmol)溶解于无水MeOH(6mL)中并且在氩气下添加碳载钯(10重量%负载,47.1mg,0.04mmol)。将混合物抽空并且用氢气吹扫历时三个循环,然后在氢气气球下搅拌2h。通过硅藻土塞过滤混合物并且在真空中浓缩滤液。通过快速色谱法在硅胶上(梯度含0-20%MeOH的DCM)纯化粗品,得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-乙基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮16b(131.2mg,82%产率)。^{1}H NMR

(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=7.2Hz,1H),7.69(s,1H),7.46(s,1H),7.40-7.17(m,5H),6.00(td,J=6.4,2.1Hz,1H),5.21(d,J=5.0Hz,1H),4.57(d,J=12.0Hz,1H),4.45(d,J=12.0Hz,1H),4.20(dd,J=6.3,4.6Hz,1H),3.53(dd,J=11.7,4.1Hz,1H),3.44(dd,J=11.6,4.3Hz,1H),2.39(ddd,J=13.5,6.3,4.6Hz,1H),2.15(dt,J=13.2,6.4Hz,1H),1.66(dq,J=15.0,7.5Hz,1H),1.53(dq,J=14.6,7.4Hz,1H),0.86(t,J=7.5Hz,3H)。

[1706] 步骤13:在氩气下向冷却至-78℃的4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-乙基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮16b(130mg,0.36mmol)于无水DCM(8mL)中的溶液中添加三溴化硼溶液(1M于DCM中,0.89mL,0.89mmol)并且将混合物在-78℃下搅拌5h。完成后,将混合物在-78℃下用甲醇:吡啶的溶液(2:1,8mL)淬灭并且在相同温度下搅拌1h。温热至室温后,在真空中浓缩混合物并且通过快速色谱法在硅胶上(梯度含0-20%MeOH的EtOAc)纯化粗品两次,得到呈白色固体的4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮(14.6mg,15%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=7.3Hz,1H),7.66(s,1H),7.43(s,1H),6.00(td,J=6.4,2.1Hz,1H),5.10(td,J=5.1,1.4Hz,1H),5.05(dd,J=4.9,1.4Hz,1H),4.23(q,J=5.2Hz,1H),3.49(dd,J=11.5,5.0Hz,1H),3.39(dd,J=11.5,5.1Hz,1H),2.16(ddd,J=13.1,6.1,4.3Hz,1H),2.08(dt,J=13.2,6.4Hz,1H),1.58(dq,J=15.0,7.6Hz,1H),1.45(dq,J=14.6,7.4Hz,1H),0.84(t,J=7.5Hz,3H);^{19}F NMR(376MHz,DMSO-d_6)δ-167.58,-167.59,-167.60,-167.61。HPLC:99.2%;HRMS:$C_{11}H_{16}FN_3O_4$[M+Na]$^+$的计算值296.1022,实验值296.1020。

[1707] 实施例98-化合物182:4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮的合成

[1708] 

化合物182

[1709] 步骤1:向2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-2-(氯甲基)-4-氟-5-[5-氟-4-(2-甲基丙酰胺基)-2-氧代嘧啶-1-基]-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(500mg,0.96mmol)于MeOH(10mL)中的溶液中添加NH_3.MeOH(7N,3mL)。将所得溶液在室温,氮气氛围下搅拌过夜,然后在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱:C18;流动相A:水(0.1% NH_3HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在15min内10% B至100%,检测器:UV 254nm。这得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(250mg,0.80mmol,83.73%)。LC-MS(ES,m/z):312(M+H)$^+$。

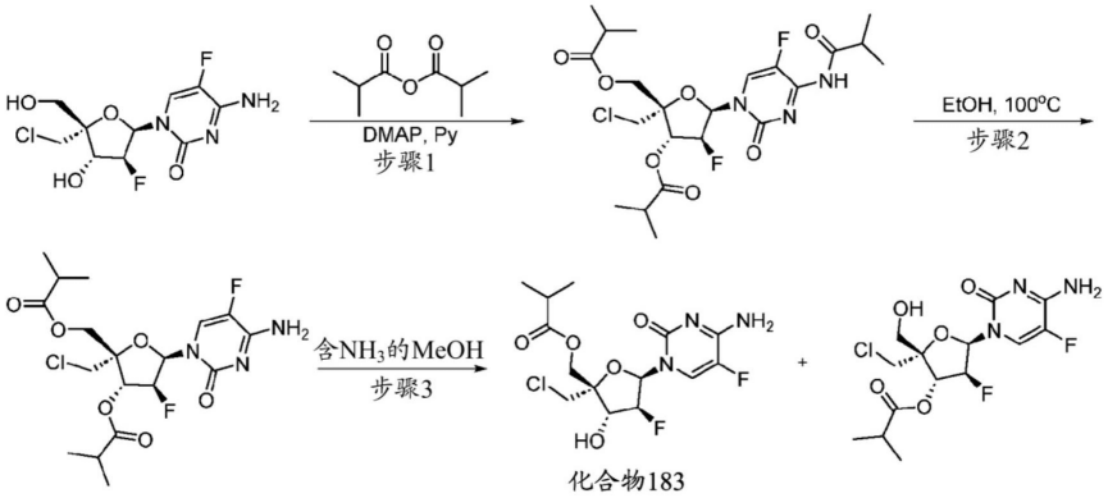
[1710] 步骤2:向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(250mg,0.80mmol)于吡啶(4mL)中的溶液中添加TBSCl(250mg,1.60mmol)。在60℃,氮气下将所得混合物搅拌过夜。将混合物冷却至室温并用EtOAc(10mL)稀释。将溶液用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩,得到呈白色固体的4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(250mg,0.59mmol)。LC-MS(ES,m/z):426(M+H)$^+$

[1711] 步骤3:在0℃,氮气下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(250mg,0.59mmol)于ACN(10mL)中的溶液中添加DMAP(150mg,1.17mmol)。随后在0℃下添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰酯(95mg,0.58mmol)。在0℃、氮气下将混合物搅拌1h,然后通过添加水来淬灭。将混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并且在真空下浓缩,得到呈黄色固体的2-甲基丙酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-2-(氯甲基)-4-氟氧杂环戊烷-3-酯(240mg粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):496(M+H)$^+$

[1712] 步骤4:向2-甲基丙酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-{[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]甲基}-2-(氯甲基)-4-氟氧杂环戊烷-3-酯(240mg,粗品)于MeOH(5mL)中的溶液中添加NH_4F(270mg,7.26mmol)。在60℃,氮气下将所得混合物搅拌过夜,然后冷却至室温并在真空下浓缩。过滤混合物;用丙酮洗涤滤饼。将合并的滤液在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱:C18;流动相A:水(0.1%NH_3HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在15min内10% B至100%,检测器:UV 254nm。这得到呈白色固体的2-甲基丙酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-酯(85.5mg,0.22mmol,两个步骤38.03%产率)。LC-MS(ES,m/z):382(M+H)$^+$98.2%纯度。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.00(d,J=7.2Hz,1H),7.93(brs,1H),7.70(brs,1H),6.33-6.28(m,1H),5.62-5.57(m,2H),5.39-5.25(m,1H),3.94(d,J=11.6Hz,1H),3.76(d,J=12.0Hz,1H),3.70-3.63(m,2H),2.69-2.65(m,1H),1.15(dd,J=7.2,3.2Hz,6H)。

[1713] 实施例99-化合物183:2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲酯的合成

[1714]



[1715] 步骤1:在0℃,氮气下向4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(5.5g,17.68mmol)和DMAP(4.0g,35.36mmol)于吡啶(50mL)的溶液中逐滴添加异丁酸酐(17.0g,106.11mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜,然后冷却至室温并在真空下浓缩。将残余物用EtOAc稀释,用柠檬酸和盐水洗涤并且经无水Na_2SO_4干燥。过滤后,在真空下浓缩滤液。通过用石油醚/EtOAc(1:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-2-(氯甲基)-4-氟-5-[5-氟-4-(2-甲基丙酰胺基)-2-氧代嘧啶-1-基]-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(6.6g,12.65mmol,71.55%)。LC-MS(ES,m/z):522$(M+H)^+$。

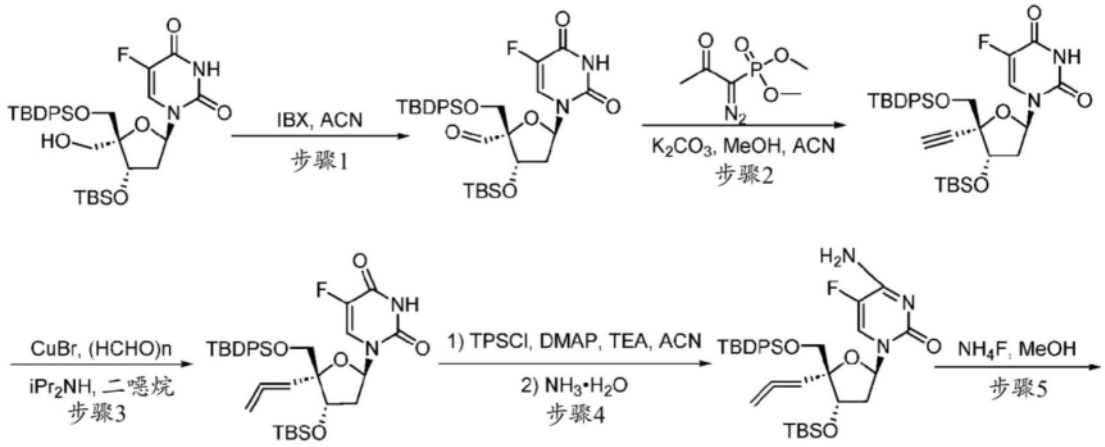
[1716] 步骤2:在100℃,氮气下将2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-2-(氯甲基)-4-氟-5-[5-氟-4-(2-甲基丙酰胺基)-2-氧代嘧啶-1-基]-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(1.0g,1.92mmol)于EtOH(20mL)中的溶液搅拌过夜。将所得混合物冷却至室温并且在真空下浓缩,得到呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-[(2-甲基丙酰基)氧基]氧杂环戊烷-2-基]甲酯(800mg,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):452$(M+H)^+$。

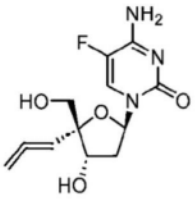
[1717] 步骤3:向2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-(丙酰氧基)氧杂环戊烷-2-基]甲酯(800mg,粗品)于MeOH(20mL)中的溶液中添加NH_3.MeOH(7N,2mL)。在室温,氮气下将溶液搅拌20min并且用AcOH中和所述溶液。将所得混合物在真空下浓缩。通过反相快速色谱法在以下条件下纯化残余物:柱:C_{18};流动相A:水(0.1% NH_3HCO_3),流动相B:ACN;流速:100mL/min;梯度:在15min内10% B至100%,检测器:UV 254nm。通过色谱法成功分离出两种产物,呈白色固体的2-甲基丙酸(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-(羟基甲基)氧杂环戊烷-3-酯(粗品,60mg)和呈白色固体的2-甲基丙酸[(2R,3R,4S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(氯甲基)-4-氟-3-羟基氧杂环戊烷-2-基]甲酯(126.1mg,0.33mmol,两个步骤17%产率)。LC-MS(ES,m/z):382$(M+H)^+$98.6%纯度。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(brs,1H),7.70-7.66(m,2H),6.38(d,J=5.2Hz,1H),6.28-6.23(m,1H),5.21-5.06(m,1H),4.45-4.40(m,2H),4.27(d,J=12.0Hz,1H),3.91(d,J=11.6Hz,1H),3.81(d,J=11.6Hz,1H),2.68-2.64(m,1H),1.13(dd,J=7.2,1.6Hz,6H)。

[1718] 实施例100-化合物184:4-氨基-5-氟-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-

(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮的合成

[1719]





化合物184

[1720] 步骤1:在室温下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(羟基甲基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(2.0g,3.18mmol)于ACN(20mL)中的搅拌溶液中分批添加IBX(1.07g,3.82mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌3h。使混合物冷却至室温,然后过滤;用ACN洗涤滤饼。将合并的滤液在真空下浓缩。这得到呈白色固体的(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(2.0g,粗品)。粗产物未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS(ES,m/z):649($M+Na^+$)。

[1721] 步骤2:向赛费特-吉尔伯特(seyferth-gilbert)同系化(674.8mg,3.51mmol)于ACN(20mL)中的溶液中添加K_2CO_3(881.8mg,6.39mmol)。随后在室温下逐滴添加(2R,3S,5R)-3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-2-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(5-氟-2,4-二氧代-3H-嘧啶-1-基)氧杂环戊烷-2-甲醛(2.0g,粗品)于MeOH(20mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌2h,然后在真空下浓缩。用水稀释残余物。用EtOAc萃取所得溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过用CH_2Cl_2/MeOH(40:1)洗脱的硅胶柱色谱法纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙炔基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.35g,2.17mmol,两个步骤68.24%产率)。LC-MS(ES,m/z):645($M+Na)^+$。

[1722] 步骤3:向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-乙炔基氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(1.35g,2.17mmol)和CuBr(311.5mg,2.17mmol)于二噁烷(15mL)中的搅拌混合物中添加多聚甲醛(130.2mg,4.34mmol)和二异丙胺(549.1mg,5.43mmol)。将所得混合物在140℃下搅拌过夜,

然后冷却至室温并且通过添加饱和NH_4Cl(水溶液)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=15:1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(280.0mg,0.44mmol,20.28%)。LC-MS(ES,m/z):659(M+Na^+)。

[1723] 步骤4:在氮气氛围下向1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟-3H-嘧啶-2,4-二酮(280.0mg,0.44mmol)和DMAP(161.1mg,1.32mmol)于ACN(5mL)中的搅拌溶液中添加TEA(133.3mg,1.32mmol)和2,4,6-三(丙烷-2-基)苯-1-磺酰氯(398.6mg,1.32mmol)。将所得混合物在室温,氮气氛围下搅拌过夜。然后在室温下逐滴添加$NH_3.H_2O$(5.6mL,25%)。将所得混合物在室温下再搅拌2h,然后通过在0℃下添加HCl水溶液(4M)来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过制备型TLC(CH_2Cl_2/MeOH=10:1)纯化残余物,得到呈淡黄色固体的4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(160\.0mg,0.25mmol,57.27%)。LC-MS(ES,m/z):658(M+Na^+)。

[1724] 步骤5:向4-氨基-1-[(2R,4S,5R)-4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-5-{[(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基]甲基}-5-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-2-基]-5-氟嘧啶-2-酮(160.0mg,0.25mmol)于MeOH(5mL)中的搅拌溶液中添加NH_4F(640.0mg,17.30mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌2天,然后冷却至室温并在真空下浓缩。用丙酮稀释残余物。过滤所得混合物;用丙酮洗涤滤饼。将合并的滤液在真空下浓缩。通过反相快速在以下条件下纯化粗产物:柱,XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和ACN(在9.0min内0% ACN直到5%);在254nm下UV检测。将含有产物的级分合并并部分蒸发以去除溶剂,然后冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的4-氨基-5-氟-1-[(2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(丙-1,2-二烯-1-基)氧杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(19.5mg,0.25mmol,27.55%)。LC-MS(ES,m/z):567(2M+1^+)。98.4%纯度。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.45(d,J=7.0Hz,1H),6.10-6.07(m,1H),5.29(t,J=6.8Hz,1H),4.98-4.89(m,2H),4.52(t,J=8.0,1H),3.77-3.69(m,2H),2.48-2.40(m,1H),2.26-2.20(m,1H)。

[1725] 实施例101-额外化合物的合成

[1726] 表1和表2中所包括的化合物是使用类似于以上实施例1-3和4-7中列出的那些的方法、报告的合成程序以及有机合成领域技术人员已知的相关策略和程序来合成的。表1和表2中一些化合物的详细合成程序也提供于以上实施例8-100中。示例性化合物的质谱数据列于表3中:

[1727] 表3.

[1728]

化合物	名称	MS 数据
1	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-2-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-3-醇	M-1: 306.12
2	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 276.05
3	1-((2R,3S,4R)-3-氟-4-羟基-5,5-双(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+1: 276.95
4	1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M-1: 289.10
5	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 328.02
6	1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(羟基氨基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 292.00
7	1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+1: 293.20
8	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 318
9	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+23: 330.90
10	((3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基 四氢呋喃-2,2-二基)二甲醇	M+1: 300.10
11	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 290.10
12	4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 290.05
13	4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 306.00
14	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 294
15	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯甲基)-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 300
16	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-环丙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 268.05
17	4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氯甲基)-3-乙炔基-4-羟基	M+1: 300.05

[1729]

	-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	
18	5-氨基-2-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,2,4-三嗪-3(2H)-酮	M+1: 277.15
19	4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-3,5-二甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 256.1
20	4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-3-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 266.1
21	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 295.90
22	4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 278.10
23	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+23: 316.05
24	异丁酸(2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(氯甲基)-4-氟-2-((异丁酰氧基)甲基)四氢呋喃-3-酯	M+1: 434.10
25	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氯基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 310.05
26	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈	M-1: 393.18
27	(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 276.15
28	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-4-(羟基氨基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 310.00
29	1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4 (1H,3H)-二酮	M-1: 293.05
30	1-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	未测定
31	4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 294.15
32	4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 270.05
33	1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+1: 271.20
34	1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+1: 277
35	4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 270
36	1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+23: 292.90
37	(2R,3S,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 275
38	1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M-1: 265.05

[1730]

39	1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	M+1: 285.20
40	4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-(氯甲基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 293.95
41	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 252
42	(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇	M+1: 312.10
43	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 254.05
44	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 256.05
45	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 260.20
46	2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮	M+1: 300.20
47	4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 272.05
48	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟基甲基)-5-甲氧基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 257.95
49	4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+: 268.30
50	4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-叠氮基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	市售
51	4-氨基-1-((2R,3S,4R,5R)-5-乙基-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮	M+1: 274.10

[1731] 表4列出了以上表3中列出的所选化合物的^{1}H NMR表征数据。

[1732] 表4.

[1733]

化合物编号	^{1}H NMR 化学位移数据(ppm)
1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 6.17 (q, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 6.5, 5.8 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.48 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.83 (s, 3H)。
21	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.56 - 5.43 (m, 1H), 4.69 (br t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 2.24 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H)
24	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 5.93 (dd, *J* = 21.8, 2.6 Hz, 1H), 5.80 – 5.70 (m, 2H), 5.59 (ddd, *J* = 53.5, 5.7, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 2H),

[1734]

化合物编号	^{1}H NMR 化学位移数据(ppm)
	2.63 (dp, *J* = 35.5, 7.1 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.09 (dd, *J* = 7.0, 2.5 Hz, 6H)。
25	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 6.28 (dd, *J* = 7.2, 5.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 13.2, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 2.44 (dt, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 1H)。
26	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.85 (br s, 2H), 6.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H)。
27	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_3): δ 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.83 (dd, 2H), 2.83 (ddd, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.89 (s, 1H), 4H 未观察到。
28	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.15 (dd, *J* = 14.5, 5.3 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 53.5, 5.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.87 – 3.73 (m, 4H)。
29	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, *J* = 14.2, 5.0 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.42 (dt, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (m, 2H)。
31	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 6.13 (dd, *J* = 14.8, 4.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.13 (dt, *J* = 53.4, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (dt, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.69 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, *J* = 11.6, 5.5 Hz, 1H)。
32	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.01 (dd, *J* = 19.8, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 17.8, 7.1 Hz, 2H), 5.49 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.96 (ddd, *J* = 53.9, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 4.37 – 4.20 (m, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 1H)。
33	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 24.0 Hz, 2H), 6.26 (dd, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.18 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.36 (dt, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.63 – 3.43 (m, 2H), 2.32 – 2.05 (m, 2H)。
34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 7.9, 6.0 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.31 (ddd, *J* = 13.7, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J* = 13.4, 6.1, 3.2 Hz, 1H)。
35	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 11.8, 5.3 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.26 - 5.12 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 12.4, 1.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H)。
36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.20 (dd, *J* = 10.6, 5.7 Hz, 1H), 5.68 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 5.19 (dt, *J* = 54.3, 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dt, *J* = 24.9, 4.4 Hz, 1H), 3.73 – 3.54 (m, 3H)。

[1735]

化合物编号	^{1}H NMR 化学位移数据(ppm)
37	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 6.7, 5.0 Hz, 1H), 3.52 - 3.46 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.35 (dt, J = 12.3, 7.4 Hz, 1H), 2.20 (ddd, J = 12.4, 7.3, 5.0 Hz, 1H)。
38	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.75 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 7.4, 4.6 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.44 (dt, J = 13.6, 7.5 Hz, 1H), 2.32 (ddd, J = 13.5, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。
39	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.64 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 10.5, 5.6 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 54.4, 5.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 24.6, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 12.4, 1.8 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。
41	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.29 – 5.86 (m, 3H), 5.71 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 2.24 (dt, J = 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.7, 7.2, 4.8 Hz, 1H)。
42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.90 (s, 2H), 6.36 (dd, J = 8.7, 5.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.49 (dt, J = 27.2, 6.2 Hz, 1H), 5.32 – 5.40 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (dt, J = 22.5, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 12.2, 6.9 Hz, 1H)。
43	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.99 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 15.3 Hz, 2H), 6.06 (dd, J = 6.7, 4.4 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 17.4, 2.3 Hz, 1H), 5.19 (dq, J = 5.4, 2.8 Hz, 3H), 4.39 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.45 (ddd, J = 47.3, 11.8, 5.4 Hz, 2H), 2.16 – 1.92 (m, 2H)。
45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.74 (dd, J = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (s, 2H), 6.25 (td, J = 7.1, 6.4, 2.7 Hz, 1H), 5.73 (dd, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 5.36 (dd, J = 4.8, 2.8 Hz, 1H), 5.18 (dt, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 4.58 (qd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (qd, J = 9.9, 2.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.47 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 13.1, 6.4 Hz, 2H)。
46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.94 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.23 – 6.15 (m, 1H), 5.42 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.12 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.65-4.45 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 3.49 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.26 (s, 1H)。
47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.66 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.25 (m, 4H), 6.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.82 - 5.58 (m, 2H), 4.17 – 3.83 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 1H), 2.35 - 2.16 (m, 2H)。
51	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 6.09 (dd, J = 16.3, 4.3 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.16 – 4.89 (m, 2H), 4.29 (dd, J = 20.0, 3.2 Hz, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

[1736] 实施例102-额外化合物的合成

[1737] 使用实施例1-7、实施例8-100、具体实施方式中所描述的实验程序和策略以及有

机合成领域技术人员已知的相关策略和程序制备下表5中列出的化合物。表5中一些化合物的详细合成程序也提供于以上实施例8-100中。表5还列出每种化合物的^{1}H NMR表征数据和通过LC/MS观察到的质荷比。化学结构呈现于以上表1-A、1-B、2-A和2-B中。

[1738] 表5.

[1739]

化合物编号	质谱 *m/z* $(M+H)^+$	^{1}H NMR 化学位移数据(ppm)
52	396	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 6.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.24 (m, 2H), 1.69 (p, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.55 (dq, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.11 (td, *J* = 7.3, 2.7 Hz, 12H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。
53	394	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 6.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.77 (q, *J* = 10.3, 9.6 Hz, 2H), 5.49 – 5.30 (d, *J* = 10.8 Hz, 3H), 4.17 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 2.57 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 2.39 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.33 – 2.23 (m, 1H), 1.45 – 1.05 (m, 12H)。
54	290	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.75 – 5.73 (m, 1H), 5.28 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.08 – 4.07 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.41 – 2.37 (m, 1H), 2.18 – 2.11 (m, 1H)。
56	267.80	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.86 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 3H), 4.27 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 1H), 2.28 - 2.14 (m, 2H), 2.06 (td, *J* = 6.7, 13.2 Hz, 1H)。
57	269.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 2H), 6.07 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 2H), 2.14 (dt, *J* = 3.8, 6.6 Hz, 1H), 2.04 (td, *J* = 6.6, 13.5 Hz, 1H), 1.56 - 1.29 (m, 4H), 0.90 - 0.85 (m, 3H)。
58	434	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.87 (d, *J* =

[1740]

化合物编号	质谱 m/z (M+H)+	1H NMR 化学位移数据(ppm)
		7.2 Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 6.24 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.51 – 5.48 (m, 1H), 4.32 (dd, *J* = 16.0, 11.6 Hz, 2H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 3.81 – 3.79 (m, 1H), 2.69 – 2.58 (m, 3H), 2.40 – 2.36 (m, 1H), 1.18 – 1.12 (m, 12H)。
59	276	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.49 (brs, 1H), 4.82 – 4.80 (m, 1H), 4.28 – 4.26 (m, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 4H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H)。
71	343.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 6.14 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.53 - 5.39 (m, 2H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H)
78	290	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 – 7.88 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.53 – 5.47 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H)。
79	283	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 2.27 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 13.6, 3.1 Hz, 1H)。
80	314	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.37 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.99 – 5.95 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 5.13 – 5.10 (m, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 1H), 3.46 – 3.41 (m, 1H)。
81	316	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 6.32 – 6.28 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 5.25 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 5.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.58 – 1.54 (m, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
82	296.10 (M+Na)+	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.00 (td, *J* = 6.4, 2.1 Hz, 1H), 5.10 (td, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.16 (ddd, *J* = 13.1, 6.1, 4.3 Hz, 1H), 2.08 (dt, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.58 (dq, *J* = 15.0, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (dq, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。
83	318	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.81 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),

[1741]

化合物编号	质谱 *m/z* $(M+H)^+$	^{1}H NMR 化学位移数据(ppm)
		6.54 (s, 2H), 6.33 – 6.10 (m, 2H), 5.37 – 5.04 (m, 2H), 4.72 – 4.63 (m, 1H), 4.63 – 4.43 (m, 2H), 3.62 (dd, *J* = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.4, 5.3 Hz, 1H)。
84	320	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (brs, 2H), 6.41 – 6.37 (m, 1H), 6.23 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.37 – 5.24 (m, 2H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 4.49 – 4.46 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 2H)。
85	296	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (brs, 1H), 8.01 (brs, 2H), 6.25 – 6.21 (m, 2H), 5.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 5.02 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 4.68 – 4.66 (m, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.47 – 4.41 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H)。
106	242	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 2H), 6.08 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 6.4, 5.2 Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 2H), 2.23 – 2.17 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.07 (s, 3H)。
107	270	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.55 (brs, 1H), 6.07 – 6.06 (m, 1H), 5.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 1H), 3.71 – 3.60 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 2.14 (m, 1H)。
108	308.90	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.46 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.27 (dd, *J* = 4.9, 7.4 Hz, 1H), 5.95 - 5.71 (m, 1H), 5.61 - 5.42 (m, 1H), 4.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H)
109	294 $(M-H)^-$	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.23 (dd, *J* = 7.0, 4.7 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 17.3, 2.3 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.9, 2.2 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 1H), 4.64 (td, *J* = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.38 (m, 2H), 2.59 (ddd, *J* = 13.1, 6.6, 4.7 Hz, 1H), 2.26 (dt, *J* = 13.1, 7.0 Hz, 1H)。
110	278	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.22-7.16 (s, 2H), 6.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.73-3.58 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 2H), 2.18 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H)。
113	278	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 25.5 Hz, 2H), 6.25 (dd, *J* = 16.4, 4.3 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 53.5 Hz, 1H), 4.74 – 4.35 (m, 3H), 3.60 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H)。
114	291.60	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H),

[1742]

化合物编号	质谱 m/z (M+H)+	1H NMR 化学位移数据(ppm)
		7.15 - 6.96 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 5.69 - 5.63 (m, 2H), 5.59 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.85 - 3.76 (m, 1H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 2H)
115	296	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 6.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.43 (q, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 2H), 2.66 (dt, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.63 - 1.55 (dd, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。
116	286	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 3.54 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H)。
2-TP	514 (M-H)-	^{1}H NMR (300 MHz, 氧化氘) δ 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.21 – 4.06 (m, 2H), 3.88 – 3.70 (m, 2H), 3.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 24H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 36H)。
25-TP	548 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, 氧化氘) δ 8.34 (s, 1H), 6.29 (dd, *J* = 7.1, 4.4 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 59.8, 11.4, 5.0 Hz, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.5 Hz, 24H), 2.63 (ddp, *J* = 21.4, 14.1, 7.3 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 36H)。
35-TP	508.98 (M-H)-	未测定
40-TP	532 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, 氧化氘) δ 7.82 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 6.01 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 5.32 (dt, *J* = 53.2, 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.86 – 3.63 (m, 2H), 3.08 (qd, *J* = 7.3, 2.3 Hz, 24H), 1.31 – 0.84 (m, 36H)。
43-TP	492 (M-H)-	^{1}H NMR (300 MHz, 氧化氘) δ 8.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.21 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.9, 1.4 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 24H), 2.32 – 2.21 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 36H)。
44-TP	494 (M-H)-	^{1}H NMR (400 MHz, 氧化氘) δ 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.23 – 2.95 (m, 21H), 2.30 (p, *J* = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 1.58 (ddd, *J* = 44.3, 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.23 – 1.01 (m, 32H), 0.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

[1743] 实施例103-额外化合物的合成

[1744] 使用实施例1-100、具体实施方式中所描述的实验程序和策略以及有机合成领域

技术人员已知的相关策略和程序制备下表5-A中列出的化合物。表5-A还列出每种化合物的^{1}H NMR表征数据和通过LC/MS观察到的质荷比。化学结构呈现于以上表1-A、1-C和2-C中。

[1745] 表5-A.

[1746]

化合物编号	质谱 *m/z* $(M+H)^+$	^{1}H NMR 化学位移数据(ppm)
86	356/358	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.25 – 6.19 (m, 1H), 6.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.30 – 5.05 (m, 1H), 4.52 – 4.35 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.57 (m, 2H)。
88	338.00	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 1H), 5.47 - 5.44 (m, 1H), 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 2H)。
92	292.12	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 1H), 7.71 (s, 2H), 6.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 1H), 2.43 (dt, J = 12.6, 6.9 Hz, 1H), 2.28 (ddd, J = 12.9, 7.6, 5.8 Hz, 1H)。
94	332	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.59 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.40 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 2H)。
95	330.05	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 1H), 6.25 - 6.21 (m, 1H), 6.07 - 6.04 (m, 1H), 5.87 - 5.83 (m, 1H), 5.71 - 5.66 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 2H)。
120	286	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 93.2 Hz, 2H), 5.86 (ddd, J = 6.4, 4.2, 1.9 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.59 – 3.41 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 2.06 (ddd, J = 13.0, 6.9, 4.3 Hz, 1H), 0.89 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 0.45 – 0.34 (m, 1H), 0.26 (q, J = 6.0, 5.5 Hz, 2H), 0.19 – 0.09 (m, 1H)。
121	286	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 28.5 Hz, 2H), 6.10 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.11 (dt, J = 54.3, 5.6 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 22.0, 5.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.02 (tt, J = 8.5, 5.6 Hz,

[1747]

化合物编号	质谱 m/z (M+H)+	1H NMR 化学位移数据(ppm)
		1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H), 0.37 – 0.28 (m, 1H), 0.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H)。
122	607 (2M+H+)	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 91.9 Hz, 2H), 6.06 (td, *J* = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (dt, *J* = 54.6, 6.3 Hz, 1H), 4.49 (dt, *J* = 23.1, 5.5 Hz, 1H), 3.72 – 3.44 (m, 2H), 1.40 – 0.72 (m, 1H), 0.49 – 0.12 (m, 4H)。
123	308	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (s, 0H), 8.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.89 – 6.66 (m, 1H), 6.15 – 6.08 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.14 – 4.91 (m, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 3.68 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H)。
129	404	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.21-6.14 (m, 2H), 5.45 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.5H), 5.16 (t, J = 4.4 Hz, 0.5H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H)。
131	324	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (brs, 1H), 7.63 (brs, 1H), 6.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.19-6.14 (m, 2H), 6.06 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 4.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 4.45-4.40 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H)。
132	324	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.89 (brs, 1H), 7.64 (brs, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.20 (brs, 1H), 6.11-6.08 (m, 1H), 6.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.54 (brs, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H) 4.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 0.5H), 4.48-4.41 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H)。
135	324	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.08 (d, *J* = 7.2, Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 7.61 (brs, 1H), 6.23-6.19 (m, 1H), 6.01 (brs, 1H), 5.42 (brs, 1H), 5.32-5,17 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.53-3.50 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)。
137	328	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.95 – 7.63 (m, 2H), 6.34 – 6.29 (m, 2H), 5.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.45 (m, 1H), 3.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.58 – 3.33 (m, 1H)。
138	307	1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 6.04 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 5.22-5.19 (m, 1H), 5.02-5.01 (m, 0.5H), 4.89 (m, 0.5H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 1H)。
139	293	1H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*4) δ 8.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.34-6.29 (m, 1H), 5.25-5.11 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H),

[1748]

化合物编号	质谱 m/z (M+H)+	1H NMR 化学位移数据(ppm)
		3.71 (s, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H)。
161	418.01	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.72 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.30 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 2.40 – 2.22 (m, 2H)。
162	309	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.20 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 1H), 6.29 – 6.26 (m, 1H), 5.95 – 5.80 (m,1H), 5.53 – 5.27 (m, 2H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.60 – 4.46 (m, 1H), 3.82 – 3.76 (m, 1H), 3.63 – 3.46 (m, 2H), 1.24 – 0.98 (m, 3H)。
163	313	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.04 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 1H), 6.37 (ddd, J = 14.6, 4.4, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (dt, J = 53.3, 4.0 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 19.5, 3.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.71 (m, 4H)。
164	308	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (brs, 2H), 6.20-6.17 (m, 1H), 5.40-5.36 (m, 2H), 5.14 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02-4.91(m, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.56-3.51 (m, 2H), 2.59-2.56 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 1H)。
165	304.85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.96 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 6.35-5.89 (m, 3H), 5.18 (dt, J = 5.2, 52 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 4.9, 24 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 2H)。
166	289	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (brs, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m,1 H), 5.96 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29-5.09 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 2H)。
172	339	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.26 (m, 1H), 6.15 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 4 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 3.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 3H)。
174	415 (M-H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.15 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 3.84 – 3.77 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.73 (ddd, J = 13.7, 7.0, 4.9 Hz, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 1.13 – 1.07 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 12H)。

[1749] 实施例104-用于抑制LINE1逆转录酶的稳定细胞测定

[1750] 使用稳定的人工内含子顺式LINE1报告基因测定来测试示例性化合物抑制LINE1逆转录酶的能力。测定程序和结果描述如下。

[1751] 第I部分-稳定的人工内含子顺式LINE1报告基因测定的程序表达双向诱导LINE1构建体的稳定的HeLa Tet-On 3G(Takara,目录号631183)细胞系如Xie,Y.等人."Cell division promotes efficient retrotransposition in a stable L1 reporter cell

line,"Mobile DNA(2013)4:10中所述生成。筛选高荧光素酶表达的单细胞克隆,并且选择最高表达的萤火虫(Firefly)表达克隆用于化合物测试。

[1752] 将测试化合物连续稀释于DMSO中并在96孔板中点样。随后,将HeLa L1人工内含子报告细胞铺板到含有化合物的孔中(8,000个细胞/孔),并且用最终浓度为500ng/mL的多西环素(Sigma-Aldrich目录号D9891)诱导细胞进行报告基因表达。按照制造商的说明,使用Dual-Glo荧光素酶测定系统(Promega目录号E2940)在铺板后72h测量发光。萤火虫荧光素酶活性用于报告LINE1活性。

[1753] 第II部分-结果

[1754] 结果列于表6、6-A和6-B中。下表6、6-A、6-B中,A表示值≤0.050μM;B表示值从>0.050μM至≤0.100μM;C表示值从>0.100μM至≤0.250μM;D表示值从>0.250μM至≤1μM;E表示值>1μM;并且NT=未测试。

[1755] 表6.

[1756]

化合物编号	IC_{50} (μM)
1	NT
2	A
3	E
4	E
5	B
6	C
7	E
8	C
9	E
10	E
11	E
12	D

[1757]

化合物编号	IC_{50} (μM)
13	D
14	A
15	D
16	D
17	>30
18	E
19	D
20	E
21	D
22	A
23	A
24	D
25	A
26	NT

[1758] 表6-A.

[1759]

化合物编号	IC_{50} (μM)
27	A
28	E
29	E
30	E
31	A
32	E
33	E
34	>30
35	A
36	E
37	A
38	E
39	D
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	B
46	B
47	A
48	B
49	B
50	A
51	A
52	C
53	D
54	>30

[1760]

化合物编号	IC_{50} (μM)
55	E
56	C
57	E
58	B
59	E
60	E
61	A
62	D
63	D
64	B
65	A
66	D
67	A
68	C
69	A
70	E
71	>30
72	D
73	A
74	A
75	C
76	A
77	A
78	B
79	>30
80	C
81	C
82	A
83	E
84	E
85	B
86	A
88	A
92	A
94	>30
95	>30
106	A
107	A
108	B
109	A
110	D
111	A
112	A
113	B
114	C
115	A
116	C

[1761]

化合物编号	IC_{50} (μM)
119	B
120	D
121	C
122	D
123	B
129	E
131	C
132	E
135	E
137	D
138	>30
139	>30
161	B
162	>30
163	>30
164	D
166	>30
172	A
173	D
174	>30

[1762] 表6-B:

[1763]

化合物编号	IC_{50} (μM)
175	A
176	E
177	E
178	B
179	E
180	E

[1764] 实施例105-用于抑制LINE1逆转录酶的生化测定

[1765] 使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定测试示例性三磷酸酯类似物抑制LINE1逆转录酶的能力。测定程序和结果描述如下。

[1766] 第I部分-均相时间分辨荧光LINE1 RT测定的程序

[1767] LINE1逆转录酶均相时间分辨荧光(HTRF)测定使用重组带有MBP标签的LINE1蛋白(238-1061)(根据Dai L.等人.BMC Biochemistry 2011;12:18的程序产生和纯化)在384孔格式中进行。将测试化合物连续稀释于DMSO中,并且在测定缓冲液(50mM Tris-HCl、50mM KCl、10mM $MgCl_2$、10mM DTT,pH 8.1)中进一步稀释,以达到1%的最终DMSO浓度。将连续稀释的化合物在测定缓冲液中与64ng/孔的LINE1酶、5nM预退火模板/生物素-引物对(在Generay Biotechnology合成)、10nM荧光素-12-dCTP荧光探针(PerkinElmer)和1μM dGTP/dATP/dTTP(ThermoFisher Scientific)混合。模板/生物素引物序列如下:

[1768] 5'至3'GUAACUAGAGAUCCCUCAGACCCUUUUAGUCAGA AU(SEQ ID NO:1)

[1769] 5'至3'生物素-TTCTGACTAAAAGGGTCTGAGGGAT(SEQ ID NO:2)。

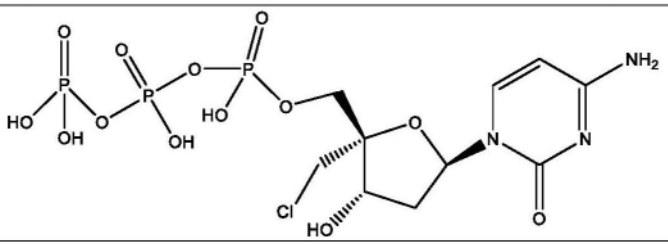
[1770] 在25℃下孵育60分钟后,添加含检测试剂(20mM EDTA与链霉亲和素-铕穴状化合

物,Cisbio Bioassay)的PPI缓冲液(Cisbio Bioassay),并且将混合物在25℃下孵育30分钟。在孵育结束时,在Envision 2104读板器(PerkinElmer)上读取ex/em＝337/485nm和ex/em＝337/520nm处的荧光。将520/485nm的荧光比率用于计算。计算抑制百分比,其中DMSO样品为0％抑制并且没有酶为100％抑制。通过用4参数非线性回归方程拟合化合物剂量抑制曲线来计算IC_{50}。

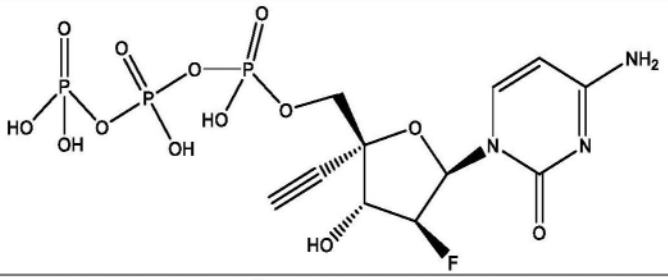
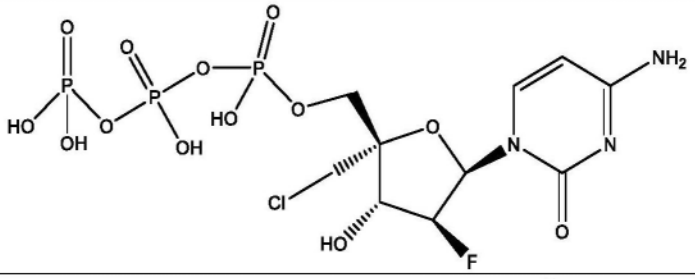
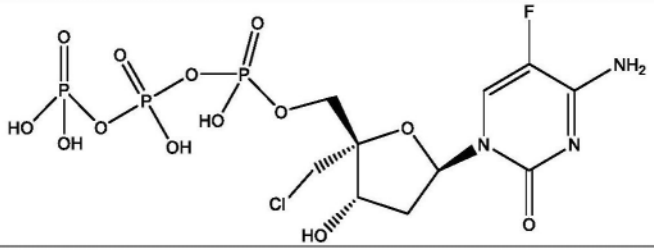
[1771] 第II部分-结果

[1772] 在此测定中测试了以下化合物:

[1773]

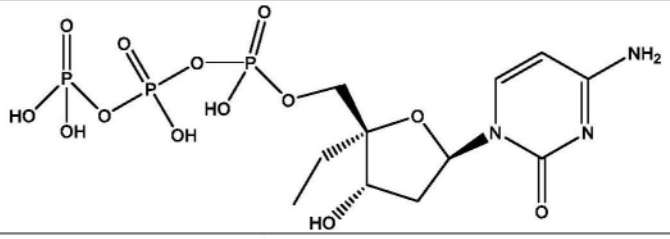
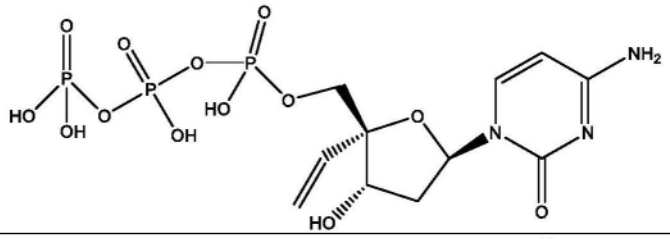
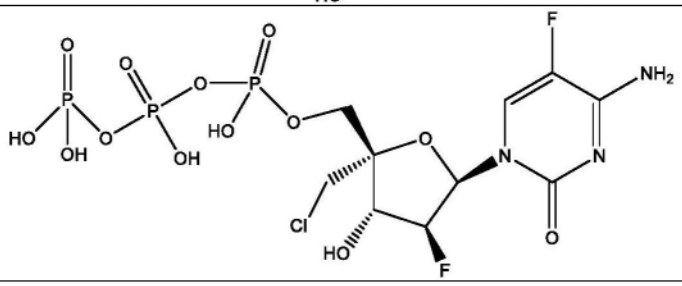
化合物编号	三磷酸酯结构	IC_{50} (μM)
2-TP		0.0475

[1774]

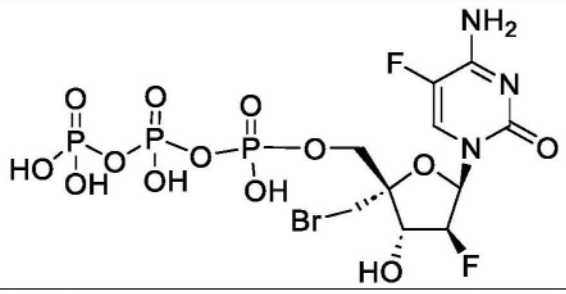
35-TP		0.0137
40-TP		0.831
14-TP		0.272

[1775] 制备并测试了以下额外的三磷酸酯化合物:

[1776]

化合物编号	三磷酸酯结构	IC_{50} (μM)
44-TP		0.108
43-TP		0.081
67-TP		0.43

[1777]

86-TP		1.61

[1778] 实施例106-用于抑制HERV-K逆转录酶的生化测定

[1779] 使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定来测试示例性三磷酸酯类似物抑制HERV-K逆转录酶的能力。测定程序和结果描述如下。

[1780] 第I部分-均相时间分辨荧光HERV-K RT测定的程序

[1781] HERV-K逆转录酶均相时间分辨荧光(HTRF)测定使用HERV-K逆转录酶(2-596)-8His蛋白在384孔格式中进行。杆状病毒使用Bac-to-Bac技术(Invitrogen)产生。将含有HERV-K逆转录酶序列(NCBI GenBank编号AAC63291.1,J.Virology(1999)第73卷,第3期,第2365-2375页)的pFastBac供体质粒按照制造商的说明转化至DH10 Bac细胞中。然后以克隆方式分离重组杆粒(bacmid)并且用脂质体转染至SF9细胞中。HERV-K逆转录酶表达于SF9昆虫细胞中,然后先后使用固定化金属亲和色谱(IMAC)和尺寸排阻色谱(SEC)进行纯化。

[1782] 将测试化合物连续稀释于DMSO中,并且在测定缓冲液(50mM Tris-HCl、50mM KCl、10mM $MgCl_2$、10mM DTT,pH 8.1)中进一步稀释,以达到1%的最终DMSO浓度。将连续稀释的化合物与16ng/孔的HERV-K酶、5nM预退火模板/生物素-引物对(在Generay Biotechnology合成)、10nM荧光素-12-dCTP荧光探针(PerkinElmer)和1mM dGTP、dATP和DTTP(ThermoFisher)混合。模板/生物素-引物序列为:

[1783] 5'至3'GUAACUAGAGAUCCCUCAGACCCUUUUAGUCAGA AU(SEQ ID NO:1)

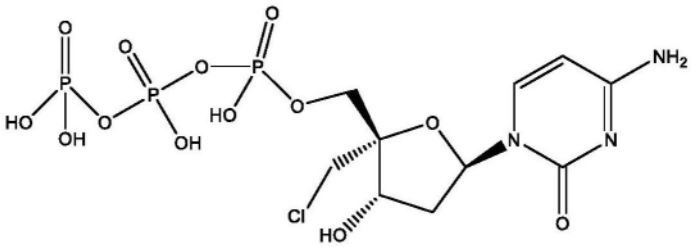
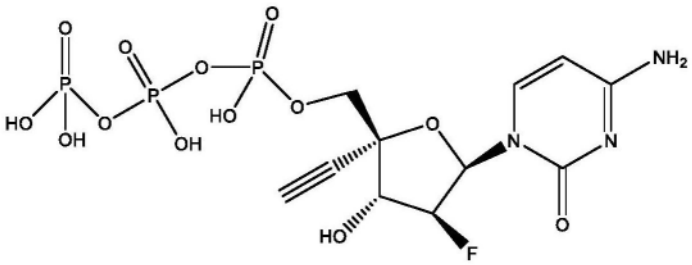
[1784] 5'至3'生物素-TTCTGACTAAAAGGGTCTGAGGGAT(SEQ ID NO:2)。

[1785] 在25℃下孵育30分钟后,添加含检测试剂20mM EDTA与链霉亲和素-铕穴状化合物(Cisbio Bioassay)的PPI缓冲液(Cisbio Bioassay),并且将混合物在25℃下孵育60分钟。在孵育结束时,在Envision 2104读板器(PerkinElmer)上读取ex/em=337/485nm和ex/em=337/520nm处的荧光。将520/485nm的荧光比率用于计算。计算抑制百分比,其中DMSO样品为0%抑制并且没有酶为100%抑制。通过用4参数非线性回归方程拟合化合物剂量抑制曲线来计算IC_{50}值。

[1786] 第II部分-结果

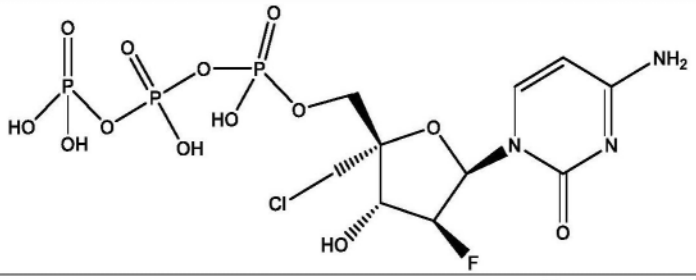
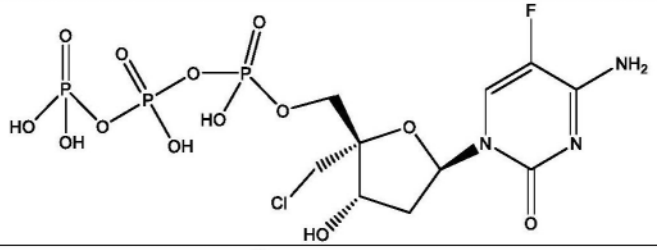
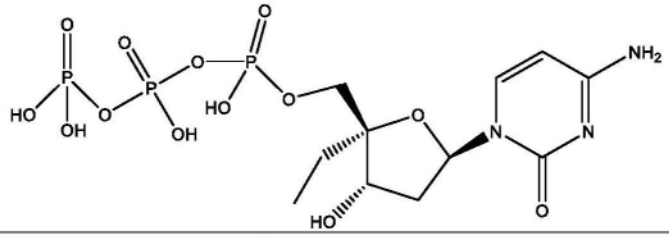
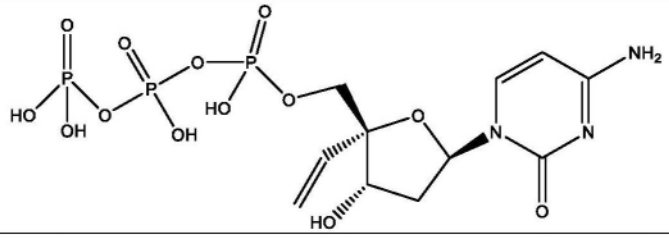
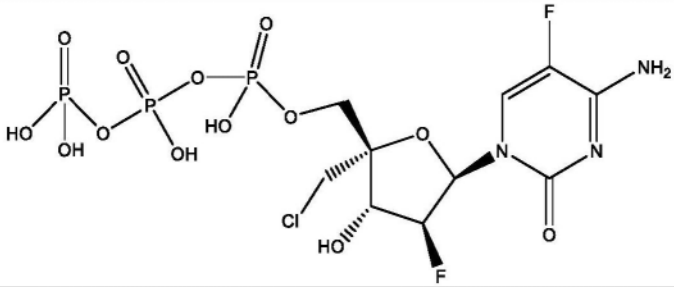
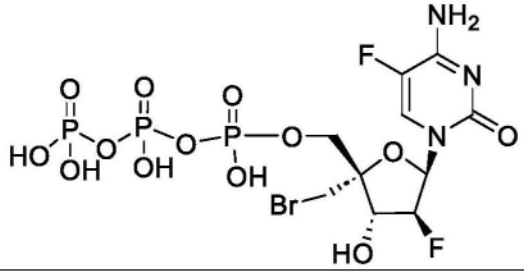
[1787] 在此测定中测试了以下三磷酸酯类似物。结果显示于下表中:

[1788]

化合物编号	三磷酸酯结构	IC_{50} (μM)
2-TP		16.97
35-TP		0.013

[1789] 制备并测试了以下额外的三磷酸酯化合物:

[1790]

化合物编号	三磷酸酯结构	IC_{50} (μM)
40-TP		>10
14-TP		>10
44-TP		>10
43-TP		4.01
67-TP		>10
86-TP		>10

[1791] 实施例107-THP1 TREX1 KO抑制测定

[1792] 在用5-氮杂-2′-脱氧胞苷处理的THP1 Dual TREX1 KO细胞中,测试了示例性化合物改变1型干扰素反应的能力。测定程序和结果描述如下。

[1793] 第I部分-程序

[1794] THP1 Dual TREX1 KO细胞购自Invivogen。将THP1-Dual™ KO-TREX1细胞培养于RPMI 1640、10％热失活胎牛血清、25mM HEPES、10μg/mL杀稻瘟菌素(blasticidin)和100μg/mL吉欧霉素(zeocin)中。单独或在存在1μM 5-氮杂-2′-脱氧胞苷(Sigma-Aldrich,目录号189825)的情况下,通过测试化合物的剂量滴定处理THP1-Dual™ KO-TREX1细胞。处理六天后评定1型干扰素和细胞活力。

[1795] 在DMSO中制备测试化合物的储备溶液,然后在DMSO中稀释三倍。在细胞培养基中为每种稀释液制备额外的50倍稀释液。然后将10μL稀释的测试化合物添加至96孔板中。

[1796] 用1xPBS或1μM 5-氮杂-2′-脱氧胞苷处理THP1-Dual™ KO-TREX1细胞。将来自任一处理的190μL THP1-Dual™ KO-TREX1细胞以50,000个细胞/孔添加至含有测试化合物滴定的96孔板的每个孔中。在37℃、5％ CO_2下将细胞于加湿孵育箱中孵育六天。以与上述相同的密度添加用1μM 5-氮杂-2′-脱氧胞苷处理的细胞,并且在37℃、5％ CO_2下于加湿孵育箱中孵育六天。第六天,将25μL细胞上清液转移至96孔白壁板中,然后向每个孔中添加50μL含有稳定剂的QUANTI-LUC溶液。根据制造商的说明在读板器上检测发光。

[1797] 通过向每个孔中添加25μL CellTiter-Glo(Promega,G9683)溶液并在室温下置于振荡器上10分钟来评定剩余细胞的细胞活力。根据制造商的说明,在读板器上检测发光。

[1798] 第II部分-结果

[1799] 结果显示于下表中。在表中,“A”表示值≤0.050μM;“B”表示值从>0.050μM至≤0.100μM;“C”表示值从>0.100μM至≤0.250μM;“D”表示值从>0.250μM至≤1μM;“E”表示值>1μM;并且“NT”＝未测试。

[1800] 表7-A

[1801]

化合物编号	IC_{50} (μM)
1	E
2	B
3	NT
4	E
5	E
6	E
7	E
8	E
9	E
10	NT
11	E
12	E
13	E
14	C
15	E
16	E
17	E
18	E
19	E
20	E
21	NT
22	B
23	E
24	E
25	E
26	E

化合物编号	IC_{50} (μM)
27	E
28	E
29	E
30	NT
31	E
32	E
33	E
34	E
35	D
36	NT
37	E
38	E
39	E
40	E
41	E
42	E
43	E
44	E
45	E
46	E
47	E
48	NT
49	NT
50	D
51	E

[1802] 表7-B

[1803]

化合物编号	IC_{50} (μM)
52	E
53	E
55	E
56	E
57	E
58	E
60	E
61	E
62	E
63	E

[1804]

化合物编号	IC_{50} (μM)
64	E
65	D
66	E
67	D
68	E
69	E
70	E
72	E
73	E
74	E
75	E
76	E
77	E
78	E
80	E
81	E
82	E
85	D
86	E
88	D
92	E
106	D
107	E
108	D
109	E
110	E
111	B
112	E
113	E
114	E
115	E
116	E
119	E
120	E
121	E
122	E
123	E
131	E
137	E
161	B
164	E
165	D
172	E
173	E
175	D
176	E
177	E

[1805]

化合物编号	IC_{50} (μM)
178	E
179	E
180	E

[1806] 实施例108-C57BL/6小鼠中的体内地西他滨攻击模型

[1807] 在用地西他滨处理的C57BL/6小鼠中测试了示例性化合物改变干扰素刺激基因(ISG)反应的能力。测定程序和结果描述如下。

[1808] 第I部分-化合物23的程序

[1809] 将二十只9-11周龄C57BL/6小鼠在实验室中适应至少5天。在0.5％甲基纤维素溶液中制备化合物23,用于经口(p.o.)施用。将地西他滨(Sigma-Aldrich)溶解于无菌PBS(pH 7.4)中,并且在溶液制备后30分钟内给药。化合物和地西他滨的剂量从第0天至第4天每一天,一天施用一次。

[1810] 在第0天,将小鼠分成五组,每组五只,并且给予它们第一剂地西他滨(腹膜内(i.p.),5mg/kg)和化合物23。给药组为:

[1811]

组	化合物23剂量(mg/kg)	地西他滨剂量(mg/kg)
PBS	0	0
地西他滨对照	0	5
1	0.6	5
2	2.0	5
3	6.0	5

[1812] 从第0天至第4天每天施用地西他滨和化合物23。在第4天最后一剂施用后1小时对所有小鼠实施安乐死。收集脾、肝和末端结肠以及来自每只动物的血浆。通过首先使用Δ(Delta)CT方法归一化为GAPDH基因来计算干扰素刺激基因(ISG)表达的倍数变化。计算CT(目的基因)-CT(参考基因)以生成所有样品的ΔCT。然后通过采用Log2(ΔCT(对照)-ΔCT(实验)计算倍数变化。本实施例中的对照为PBS对照动物组。Taqman双链测定用于确定GAPDH相对于IFIT2的水平。

[1813] 第II部分-化合物2的程序

[1814] 将二十只9-11周龄C57BL/6小鼠在实验室中适应至少5天。在含20％ PEG400的PBS(最终pH 4.5)中制备化合物2,用于经口施用。将地西他滨(Sigma)溶解于无菌PBS(pH 7.4)中,并且在溶液制备后30分钟内给药。化合物2与地西他滨的剂量一天施用一次。

[1815] 在第0天,将小鼠分成五组,每组五只,并且给予它们第一剂地西他滨和化合物2。给药组为:

[1816]

组	化合物2剂量(mg/kg)	地西他滨剂量(mg/kg)
PBS	0	0
地西他滨对照	0	5
1	1	5
2	10	5
3	100	5

[1817] 从第1天到第4天每天施用地西他滨(腹膜内,5mg/kg)和化合物2。在第4天最后一

剂施用后1小时对所有小鼠实施安乐死。收获肾并快速冷冻在液氮中,并且收集血浆(EDTA)用于生物分析。通过首先使用ΔCT方法归一化为GAPDH基因来计算干扰素刺激基因(ISG,具体而言IRF7和MX1)表达的倍数变化。计算CT(目的基因)-CT(参考基因)以生成所有样品的ΔCT。然后通过采用Log2(ΔCT(对照)-ΔCT(实验)计算倍数变化。本实施例中的对照为PBS对照动物组。个别引物用于扩增目标基因。

[1818] 第III部分-结果

[1819] 地西他滨的重复给药在对照动物的脾中诱导干扰素刺激基因(ISG)反应(参见图1A和图1B)。化合物2的给药显示出ISG反应的变化(参见图2A)。化合物2的给药也显示出ISG反应的变化(参见图2B和2C)。

[1820] 第IV部分-BALB/c小鼠中的体内地西他滨攻击模型

[1821] 使三十只9-11周龄BALB/c小鼠适应实验室至少5天。在20％PEG400(pH 3.5)溶液中制备化合物2、40和67用于经口施用,化合物在每日给药前不超过30分钟制备。将地西他滨(Sigma)溶解于无菌PBS(pH 7.4)中,并且在溶液制备后30分钟内给药。化合物和地西他滨的剂量从第0天至第4天每一天,一天施用一次。

[1822] 在第0天,将小鼠分成七组,每组五只,并且给予它们第一剂量的地西他滨(腹膜内,5mg/kg)和化合物。给药组如下表(所有剂量以mg/kg表示):

[1823]

组	地西他滨	化合物2	化合物40	化合物67
PBS	0	0	0	0
对照	5	0	0	0
1	5	0	0	0
2	5	100	0	0
3	5	0	100	0
4	5	0	0	30
5	5	0	0	100

[1824] 从第1天至第4天每天施用地西他滨(腹膜内,5mg/kg)和化合物2、40或67。在第4天最后一剂施用后1小时,对所有小鼠实施安乐死。收获脾和肾并在液氮中快速冷冻,并且收集血浆(EDTA)进行生物分析。使用PureLink RNA迷你试剂盒(ThermoFisher)分离总RNA,并且使用TruSeq Stranded mRNA平台(Illumina)准备进行RNAseq。在Illumina HiSeq系统上收集50M Stranded读数。数据分析如下:使用STAR RNA-seq对准仪将RNA测序读数与hg38参考基因组对准(Dobin等人,2013)。对于每个转录物使用Salmon(Patro等人,2015)TPM值量化每个转录物的表达。这些转录水平TPM值按照基因汇集以获得基因水平TPM值,并且对这些值进行对数转换。使用Ensembl BioMart(Kinsella等人,2011年)在来自Liu等人2019的人基因组中的ISG相关基因列表中鉴定每个基因的小鼠直系同源物。每个样品的ISG评分计算为此ISG基因集中所有基因的中值对数转换TPM值。

[1825] 第V部分-结果

[1826] 地西他滨的重复给药在对照动物的脾中诱导干扰素刺激基因(ISG)反应(参见图1A和图1B)。在C57BL/6小鼠中,化合物23的给药显示出ISG反应的变化(参见图2A)。在C57BL/6小鼠中化合物2的给药也显示出ISG反应的变化(参见图2B和2C)。

[1827] 在BALB/c小鼠中,化合物2(图2D)、化合物40(图2E)、30mg/kg的化合物67(图2F)和

100mg/kg的化合物67(图2G)的给药显示出脾和肾中ISG评分的变化。

[1828] 实施例109-B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt小鼠模型

[1829] 在B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt小鼠模型中测试了示例性化合物改变干扰素刺激基因(ISG)反应的能力。测定程序和结果描述如下。

[1830] 第I部分-化合物2的程序

[1831] 使九只8-10周龄B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt小鼠适应实验室至少5天。每天在20％ PEG400(pH 3.5)溶液中制备化合物2用于经口施用。化合物2施用5天。

[1832]

组	株	化合物2(mg/kg)	接受媒介物?
对照	C57BL/6	0	是
1	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	0	是
2	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	100	是

[1833] 从第1天至第5天每天施用化合物2。在第5天最后一剂施用后1小时,对所有小鼠实施安乐死。收获心脏和皮肤并在液氮中快速冷冻,收集血浆(EDTA)进行生物分析。分离总RNA并且如实施例108的第IIIa部分中确定每个样品的ISG评分。

[1834] 第II部分-化合物67的程序

[1835] 使十五只6-8周龄B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt小鼠适应实验室至少5天。每天在20％ PEG400(pH 3.5)溶液中制备化合物67用于经口施用。化合物2施用5天。

[1836]

组	品系	化合物67mg/kg	接受媒介物?
对照	C57BL/6	0	是
1	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	0	是
2	B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt	100	是

[1837] 从第1天至第5天每天施用化合物67。在第5天最后一剂施用后1小时,对所有小鼠实施安乐死。收获心脏和皮肤并在液氮中快速冷冻,收集血浆(EDTA)进行生物分析。分离总RNA并且如实施例108的第IIIa部分中确定每个样品的ISG评分。

[1838] 第III部分-结果

[1839] B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt的心脏和肾ISG评分相对于同窝仔对照升高(图8A)。化合物2的重复给药降低了心脏和皮肤中B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt的ISG评分(图8B)。化合物67的重复给药降低了心脏和皮肤中B6/JGpt-Trex1em1Cd1194/Gpt的ISG评分(图8C)。

[1840] 实施例110-地西他滨刺激的人PBMC测定

[1841] 第I部分-程序

[1842] 将EasySep缓冲液(32mL,STEMCELL Technologies,目录号20144)用于稀释8mL LRSC血沉棕黄层(buffy coat)(来自新鲜的Leukopak)并轻轻混合。将经过稀释的血沉棕黄层(20mL)转移至两个SepMate 50管中的每一个中,并且在管中填充15mL Lyphoprep(STEMCELL,目录号07851)密度梯度。然后将SepMate管在室温下以1200G离心10分钟(制动器开启)。通过将上清液的顶层快速倒入新的50mL锥形管中,将其收集于SepMate管中。通过在300G下离心5分钟,用EasySep缓冲液洗涤PBMC两次。将细胞再悬浮于30mL EasySep中,并且以100G离心5分钟(制动器关闭),然后去除血小板。然后将细胞再悬浮于6mL的1x RBC溶解缓冲液(Invitrogen)中,并且在37℃下孵育5分钟。然后将25mL EasySep缓冲液混入管中

并且以300G离心5分钟。将细胞再悬浮于10mL EasySep缓冲液中,然后使用Cellometer(AO/PI)对细胞进行计数。PBMC以3x10^6/mL再悬浮于RPMI1640(ThermoFisher)+10％ FBS(HyClone)+p/s中。然后将PBMC(100μL,300k PBMC)接种于96孔平底微孔板(Corning)中,所述微孔板已在测定开始前一天在4℃下预涂布100μL抗CD3抗体(PBS中10μg/mL,Biolegend)或PBS。

[1843] 向每个孔中添加以下溶液1)100μL细胞(每孔最终细胞数为3x10^{5}个细胞/孔);2)25μL抗CD28抗体,6x(5μg/mL最终浓度,Biolegend);3)25μL地西他滨,6x(10μM最终浓度);和4)用d300e数字分配器(Tecan)将DMSO中的化合物直接分配至每个孔中。将每个孔的DMSO最终浓度归一化为0.3％。将板在37℃下孵育5天,无需任何搅动。孵育后120小时收集样品,使用U-PLEX人IFN-βAssay Sector(5PL)(MSD,目录号K151VIK-2)测定IFN-β和IL-2水平。

[1844] 5天后,将板以100xG离心5分钟。收集上清液(100μL)用于使用上述MSD测定来进行干扰素β(IFN-β)分析,并且将任何残留的上清液储存于-80℃。检查细胞活力以确定细胞死亡是否对检测到的IFN-β水平有影响。

[1845] 第II部分-结果

[1846] 在此实验中测试了化合物2、23、25和40。结果显示于图3A和3B中。化合物40在较高浓度下显示出一些细胞活力损失,因此图表中显示的IFN-β减少会受到此细胞活力损失的影响。图3A表示高反应者(代表5个所测试供体中2个的PBMC),并且图3B表示中等反应者(代表5个所测试供体中2个的PBMC)。一个PBMC供体显示,地西他滨对干扰素反应的激发几乎没有影响(数据未示出)。化合物2和40显示出对IFN-β的抑制,尽管化合物40在较高剂量下也显示出细胞死亡。这些结果为使用所述化合物治疗自身免疫病症提供了支持。化合物23和25活化IFN-β的产生,这显示出免疫系统的活化。这些结果为使用所述化合物治疗癌症提供了支持。

[1847] 实施例111-HaCaT细胞中UVB诱导的pTBK1的分析

[1848] 第I部分-程序

[1849] pTBK1是调控炎性反应的重要信号传导分子。HaCaT细胞在HaCaT培养基(DMEM,优化的1x(Addex Bio)+1％青霉素链霉素(Gibco)+5％热失活胎牛血清(Gibco))中以约100k/孔的密度铺板于6孔板中。然后将细胞在37℃下培养过夜。第二天,用测试化合物处理细胞。将每种测试化合物稀释并添加至培养基等分试样中以提供所需浓度。为了添加测试化合物+培养基混合物,从每个孔中吸出等量的培养基,然后用加有测试化合物的培养基补充。然后将细胞再培养72小时,在UVB暴露的前进行化合物处理。

[1850] 然后从孔中吸出培养基,剩余细胞在每个孔中至少80％汇合。然后将1mL PBS添加至每个孔中,然后将板置于UVB灯下。UVB传感器位于板附近以记录板的曝光。将细胞暴露于UVB光下,直至它们达到0.1mJ/cm2。然后将板盖上并转移至无菌罩中进行处理。

[1851] 将PBS吸出孔,并且用3mL新鲜培养基补充孔。然后将细胞再培养24小时,并且在暴露于UVB后24小时处理样品。为了处理样品,吸出培养基,将板置于冰上,并且用冷PBS洗涤细胞,然后吸出冷PBS。将另外1mL的冷PBS添加至每个孔中。然后将细胞在冷PBS溶液中刮擦并转移至冰上的锥形管中。然后将细胞在4℃下以≥1000RCF旋转5分钟。然后将细胞再悬浮于1mL冷PBS中并转移至微量离心管中。将细胞在4℃下以≥1000RCF再旋转5分钟,并且吸出PBS。制备细胞团块用于溶解。

[1852] 将RIPA溶解缓冲液(#BP-115,Boston BioProducts)添加至Halt蛋白酶和磷酸盐抑制剂混合物(#78440,ThermoFisher)中,并且将混合物在冰上冷却。将约30μL的溶解缓冲液混合物添加至细胞中。将样品短暂涡旋,然后在冰上孵育至少15分钟。然后将细胞在4℃下以≥1000RCF旋转5分钟,并且将上清液转移至干净的管中。使用Pierce™ Rapid Gold BCA蛋白质测定试剂盒#AF3225(ThermoFisher)测量细胞溶解产物的蛋白质浓度。使用以下试剂盒之一对选择样品进行ELISA分析:

[1853] a.FastScan™磷酸化TBK1/NAK(Ser172)ELISA试剂盒#46948(Cell Signaling Technologies)

[1854] b.FastScan™总TBK1/NAK ELISA试剂盒#15816(Cell Signaling Technologies)

[1855] c.FastScan™磷酸化STING(Ser366)ELISA试剂盒#82083(Cell Signaling Technologies)

[1856] d.FastScan™磷酸化IRF-3(Ser396)ELISA试剂盒#50386(Cell Signaling Technologies)

[1857] e.FastScan™总IRF-3ELISA试剂盒#29771(Cell Signaling Technologies)

[1858] f.磷酸化NAK/TBK1(S172)ELISA试剂盒(ab279952)(Abcam)

[1859] g.磷酸化IRF3(S386)ELISA试剂盒(ab279833)(Abcam)

[1860] 第II部分-结果

[1861] 图4A示出了有或没有UVB暴露以及有或没有施用cGAS抑制剂G140(InvivoGen)的情况下的基线pTBK1 Ser172测定读出。还在此测定中测试化合物2、14、40和44,并且所得剂量反应曲线显示于图4B和4C中。化合物14在浓度等于或高于30μM时显示出细胞毒性。在处理72小时后,所有测试的化合物均显示出对基线与UVB诱导的磷酸化TANK结合激酶1(pTBK1)的剂量依赖性调节。与本发明化合物接触后pTBK1水平的降低,在UVB刺激TBK1产生和没有UVB刺激的情况下均可见,支持在施用本发明化合物后炎症减少,因此支持治疗如本文所述的自身免疫疾病。

[1862] IC_{50}值根据反应曲线确定,并且这些数据呈现于下表8中。在表中,“A”表示值≤0.50μM;“B”表示值从>0.50μM至≤2.0μM;“C”表示值从>2.0μM至≤5.0μM;“D”表示值从>5.0μM至≤10μM;“E”表示值>10μM。

[1863] 表8.

[1864]

化合物编号	IC_{50}(μM)
2	A
14	B
67	C
40	C
85	D
72	D
12	E
13	E
15	E
16	E

19	E
21	E
51	E
61	E
88	E
44	E

[1865] 实施例112-用地西他滨诱导的IFN产生THP1-Dual™ TREX1KO异种移植物

[1866] 测试了在展示出地西他滨依赖性IFN诱导的小鼠中产生THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物的能力。测定程序和结果描述如下。

[1867] 第I部分-使用地西他滨诱导的IFN产生THP1-Dual™ TREX1KO异种移植物的程序

[1868] CB-17SCID雌性小鼠皮下接种含1000万个THP1-Dual™ KO-TREX1细胞的200μl PBS和Matrigel(1:1)。当肿瘤体积达到350-400mm^3时,将小鼠随机分组,并且在每个采样时间点以N=3分组。然后对携带THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植肿瘤的小鼠以5mg/kg IP施用媒介物或地西他滨(DAC),每天一次,从第1天开始,持续4天。地西他滨配制于无菌PBS,pH 7.4中。从第2天开始每天收获肿瘤,持续4天,在PBS中以50Hz研磨5min,在冰上保持30分钟,同时每5min涡旋一次。然后离心肿瘤溶解产物,并且使用Pierce™ BCA蛋白质测定试剂盒测量蛋白质浓度。将等量蛋白质添加至96孔黑色板中,并且根据制造商的说明使用QUANTI-Luc™检测培养基测量荧光素酶信号。使用EnVision®2105Multimode Plate Reader测量发光。

[1869] 第II部分-结果

[1870] 实验结果描绘于图5中。数据相对于D2的干扰素信号进行归一化。在图5中,“D2 4h”描绘了第2天的干扰素数据,其中在地西他滨给药后4小时收获肿瘤;“D3 4h”描绘了第3天的干扰素数据,其中在地西他滨给药后4小时收获肿瘤;“D4 4h”描绘了第4天的干扰素数据,其中在地西他滨给药后4小时收获肿瘤;“D4 24h”描绘了第5天的干扰素数据,其中在第4天最后一次地西他滨给药后24小时收获肿瘤。

[1871] 随着时间的推移,给小鼠施用地西他滨会导致THP1肿瘤中的干扰素信号增加。

[1872] 实施例113-改变THP1 TREX1 KO异种移植物中IFN产生的测定

[1873] 测试了示例性化合物2、25和40改变小鼠THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物中IFN水平的能力。测定程序如下所述。

[1874] 第I部分-改变THP1 TREX1 KO异种移植物中IFN产生的程序

[1875] CB-17SCID雌性小鼠皮下接种含1000万个THP1-Dual™ KO-TREX1细胞的200μl PBS和Matrigel(1:1),并且当肿瘤体积达到350-400mm^3时分组。然后将携带THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植肿瘤的小鼠分成5组。施用三组:(1)地西他滨(DAC),5mg/kg IP,每天一次,持续4天,和(2)测试化合物,10、30或100mg/kg,PO,每天一次,持续4天。一组施用地西他滨(DAC),5mg/kg IP,每天一次,持续4天,以及测试化合物媒介物对照。最后一组施用来自测试化合物的媒介物对照和来自地西他滨的媒介物对照。在无菌PBS、pH7.4中配制地西他滨并且在含20% PEG400的PBS中配制化合物2、25和40。

[1876] 在第4天最后一剂施用后24小时收获肿瘤,在PBS中以50Hz研磨5min,并且在冰上保持30min,同时每5min涡旋一次。然后将肿瘤离心,并且使用Pierce™ BCA蛋白质测定试剂盒测量蛋白质浓度。将等量蛋白质添加至96孔黑色板中,并且根据制造商的说明使用

QUANTI-Luc™检测培养基测量荧光素酶信号。使用EnVision® 2105Multimode Plate Reader测量发光。

[1877] 第II部分-结果

[1878] 实验结果描述于图6中。数据相对于媒介物组的干扰素信号进行归一化。在图6中，“D4 24h”描绘了第5天的干扰素数据，其中在第4天最后一次地西他滨和测试化合物给药后24小时收获肿瘤。

[1879] 化合物2和40在THP1肿瘤中显示出对DAC诱导的IFN信号的有效抑制。

[1880] 实施例114-THP1 TREX1 KO抑制测定-组合给药

[1881] 测试了示例性化合物以确定两种化合物的组合给药对用5-氮杂-2′-脱氧胞苷处理的THP1 Dual TREX1 KO细胞中1型干扰素反应的作用。测定程序和结果描述如下。

[1882] 第I部分-程序

[1883] THP1 Dual TREX1 KO细胞购自InvivoGen。将THP1-Dual™KO-TREX1细胞培养于RPMI 1640、10％热失活胎牛血清、25mM HEPES、10μg/mL杀稻瘟菌素和100μg/mL吉欧霉素中。在存在1μM5-氮杂-2′-脱氧胞苷(Sigma，目录号189825)的情况下，通过测试化合物的剂量滴定处理THP1-Dual™ KO-TREX1细胞。处理五天后评定1型干扰素和细胞活力。

[1884] 在DMSO中制备测试化合物斯坦匹定和化合物2的储备溶液，然后在DMSO中稀释三倍。所述板用测试化合物浓度的基质制备，y轴为斯坦匹定(最终浓度3μM至0.0003μM)并且x轴为化合物2(最终浓度为0.3μM至0.00003μM)。在细胞培养基中为每种稀释液制备额外的50倍稀释液。然后将10μL稀释的测试化合物添加至384孔板中。

[1885] 用1μM 5-氮杂-2′-脱氧胞苷处理THP1-Dual™ KO-TREX1细胞。将THP1-Dual™ KO-TREX1细胞(50μL)以10,000个细胞/孔添加至含有测试化合物滴定的384孔板的每个孔中。将细胞在37℃、5％ CO2下于加湿孵育箱中孵育五天。第五天，将20μL细胞上清液转移至384孔白壁板中，然后向每个孔中添加50μL含有稳定剂的QUANTI-LUC溶液。根据制造商的说明在读板器上检测发光。使用以下分析计算干扰素的抑制百分比：(平均DMSO-样品)/(平均DMSO-平均30μM斯坦匹定)*100。

[1886] 通过向每个孔中添加30μl CellTiter-Glo(Promega，G9683)溶液并且在室温下置于振荡器上10分钟来评定剩余细胞的细胞活力。根据制造商的说明，在读板器上检测发光。使用以下分析计算使用CellTiter-Glo对细胞活力的抑制百分比：(平均DMSO-样品)/(平均DMSO-平均20μM活力对照试剂)*100。

[1887] 第II部分-结果

[1888] 根据Twarog，N.R.，等人.Scientific Reports 6:25523(DOI:10.1038/srep25523)使用对加性相互作用剂量的双变量反应(BRAID)进行组合分析。最佳BRAID拟合确定为k 2.00(0.583-3.64)，其中k>0表示协同作用，k＝0表示加性，并且k<0表示拮抗作用。提供用于在四种浓度的斯坦匹定下增强化合物2(图7A)和在四种浓度的化合物2下增强斯坦匹定(图7B)的增强建模曲线。此外，计算EC_{50}偏移并呈现于下表中：

[1889]

斯坦匹定(μM)	化合物2的EC_{50}(μM)
0	0.040
0.001	0.0335
0.01	0.0203

0.1	0.00015

[1890]

化合物2(μM)	斯坦匹定的EC_{50}(μM)
0	0.115
0.0001	0.103
0.001	0.080
0.01	0.029

[1891] 实施例115-改变THP1-Dual™ KO-TREX1小鼠异种移植物中IFN产生的测定

[1892] 测试了示例性化合物67改变小鼠THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物中的IFN水平的能力。测定程序如下所述。

[1893] 第I部分-改变THP1-Dual™ KO-TREX1异种移植物中IFN产生的程序

[1894] CB-17SCID雌性小鼠皮下接种含1000万个THP1-Dual™ KO-TREX1细胞的200μl PBS和Matrigel(1:1),并且当肿瘤体积达到平均340mm^3时,每个采样时间点根据治疗以N=5分组。共施用六组:(1)地西他滨(DAC),5mg/kg SC,每天一次,持续5天,和(2)测试化合物67,六种剂量的一(0.3mg/kg PO,1mg/kg PO,3mg/kg PO,10mg/kg PO,30mg/kg PO,100mg/kg PO),每天一次,持续5天。施用另外两组(1)地西他滨和测试化合物媒介物对照SC+PO,每天一次,持续5天,和(2)地西他滨,5mg/kg SC,每天一次,持续5天。地西他滨配制于无菌PBS,pH 7.4中。测试化合物配制于含20% HPBCD的50mM柠檬酸盐缓冲液(pH 4.5)中。

[1895] 在第5天最后一剂施用后4小时收获肿瘤,在PBS中以50Hz研磨5min,在冰上保持30min,同时每5min涡旋一次。然后将肿瘤离心,并且使用Pierce™ BCA蛋白质测定试剂盒测量蛋白质浓度。将等量蛋白质添加至96孔黑色板中,并且根据制造商的说明使用QUANTI-Luc™检测培养基测量荧光素酶信号。使用EnVision®2105Multimode Plate Reader测量发光。

[1896] 第II部分-结果

[1897] 实验结果描绘于图9中。数据相对于媒介物组的干扰素信号进行归一化。在图9中,在第5天最后一次地西他滨和测试化合物给药后4小时,在从小鼠收获的肿瘤中测量IFN信号。

[1898] 化合物67在THP1肿瘤中显示出对DAC诱导的IFN信号的剂量反应抑制。

[1899] 实施例116-抑制人DNA聚合酶γ的生化测定

[1900] 使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定测试了示例性化合物抑制人DNA聚合酶γ的能力。NRTI对DNA聚合酶γ的脱靶抑制可导致不希望的线粒体毒性。测定程序和结果描述如下。

[1901] 第I部分-均相时间分辨荧光人DNA聚合酶γ测定的程序

[1902] 人DNA聚合酶γ均相时间分辨荧光(HTRF)测定使用重组人DNA聚合酶γ蛋白质(Gentaur)在384孔格式中进行。将测试化合物在水中连续稀释并且在测定缓冲液(28mM Tris-HCl、14mM NaCl、0.56mM $MgCl_2$、0.011% Triton X-100、0.11mg/ml BSA、1.1mM DTT,pH 8.1)中进一步稀释。将连续稀释的化合物与聚合酶γ、10nM预退火模板/生物素-引物对(在Geneway Biotechnology合成)、100nM荧光素-12-dCTP荧光探针(PerkinElmer)和10μM dGTP/dATP/dTTP(ThermoFisher Scientific)在测定缓冲液中混合。模板/生物素引物序列如下:

[1903] 5’至3’TCCCAGACTCCCTAGAGATCAATCAAC(SEQ ID NO:3)

[1904] 5’至3’生物素-AGGGTCTGAGGGAT(SEQ ID NO:4)

[1905] 在室温下孵育30分钟后,添加含检测试剂(5mM EDTA与链霉亲和素-铕穴状化合物,Cisbio Bioassay)的PPI缓冲液(Cisbio Bioassay),并且在室温下将混合物孵育60分钟。在孵育结束时,在Envision 2104读板器(PerkinElmer)上读取ex/em＝337/485nm和ex/em＝337/520nm处的荧光。将520/485nm的荧光比率用于计算。计算抑制百分比,其中DMSO样品为0％抑制并且没有酶为100％抑制。通过用4参数非线性回归方程拟合化合物剂量抑制曲线来计算IC_{50}。

[1906] 使用上述程序测试了示例性化合物。结果如下所示。在表中,“A”表示值≤50.0μM;“B”表示值从>50.0μM至≤100.0μM;“C”表示值从>100.0μM至≤200.0μM;“D”表示值从>200.0μM至≤300.0μM;并且“E”表示值>300μM。

[1907] 表59B

[1908]

化合物编号	IC_{50} (μM)
2-TP	A
14-TP	B
35-TP	D

[1909]

40-TP	D
43-TP	D
44-TP	E
67-TP	D

[1910] 实施例117-生化端粒酶测定

[1911] 使用PCR ELISA测定测试了示例性化合物抑制人端粒酶的能力。人端粒酶的脱靶抑制可导致不希望的细胞毒性,例如触发复制性衰老和/或凋亡细胞死亡。测定程序和结果描述如下。

[1912] 第I部分-人端粒酶PCR ELISA测定的程序

[1913] 根据制造商的说明,使用Telo TAGGG端粒酶PCR ELISA^{plus}试剂盒(Roche),用MCF-7细胞溶解产物中的端粒酶进行人端粒酶测定。将MCF-7细胞在溶解缓冲液中溶解,并且将上清液用于所述测定。将测试化合物在水中连续稀释,在PCR管中与0.2μg MCF-7溶解产物混合,并且在室温下孵育15分钟。然后添加PCR反应混合物,将管转移至热循环仪(Analytikjena)中,并且端粒酶延伸反应进行30分钟,随后按照以下方案进行30个PCR循环:

[1914]

步骤	时间	温度	循环
引物延伸	30 分钟	25℃	1
端粒酶失活	5 分钟	94℃	1
扩增			
变性	30 秒	94℃	30
退火	30 秒	50℃	
聚合	90 秒	72℃	
最终聚合	10 分钟	72℃	1
保持		4℃	1

[1915] 将上述2.5μL PCR扩增产物与10μl变性试剂混合至PCR板的每个孔中,并且在室温下孵育10分钟。添加100μl杂交缓冲液T并混匀。将每孔100μl反应混合物转移至预涂布MP模块,在37℃下孵育2小时。去除杂交溶液,用洗涤缓冲液洗涤三次,添加抗DIG-HRP溶液,在室温下孵育30分钟。去除抗DIG-HRP溶液并用洗涤缓冲液洗涤五次。添加TMB底物并在室温下孵育10分钟。使用Envision(PerkinElmer)测量450nm处的吸光度。

[1916] 使用上述程序测试了示例性化合物。结果显示于下表9中。在表中,"A"表示值≤1.0μM;"B"表示值从>1.0μM至≤25.0μM;"C"表示值从>25.0μM至≤50.0μM;"D"表示值从>50.0μM至≤100.0μM;并且"E"表示值>100.0μM。

[1917] 表9.

[1918]

化合物编号	IC_{50}(μM)
2-TP	A
14-TP	A
35-TP	E
40-TP	E
43-TP	B
44-TP	C
67-TP	E

[1919] 实施例118-使用PC3细胞的线粒体毒性测定

[1920] 测试了示例性化合物对线粒体DNA编码蛋白COX-1(环氧合酶-1)的表达的抑制。SDH-A(琥珀酸脱氢酶-A)是由核DNA编码的对照线粒体蛋白。COX-1表达的减少指示线粒体DNA合成的脱靶抑制,这会导致线粒体毒性。测定程序和结果描述如下。

[1921] 第I部分-程序

[1922] PC3细胞购自ATCC并且在F-12Kaighn改良培养基(Hyclone)、10%热失活胎牛血清(Invitrogen)、1%青霉素-链霉素(Invitrogen)中培养。在37℃、5% CO_2下,在加湿孵育箱中,PC3细胞在96孔板上用测试化合物的剂量滴定处理5天。处理板一式两份,一份用于线粒体蛋白的细胞内ELISA并且一份用于细胞毒性。

[1923] 根据制造商的说明,使用MitoBiogenesis In-Cell ELISA试剂盒(Abcam)进行细胞内ELISA以测量线粒体蛋白。从化合物处理过的细胞中吸出培养基,每孔添加100μl 4%多聚甲醛(Solarbio),并且将细胞在室温下孵育20分钟。细胞用PBS洗涤三次。每个细胞添

加100μl0.5%乙酸并且将细胞在室温下孵育5分钟。细胞用PBS洗涤一次。每孔添加100μl渗透缓冲液并且将细胞在室温下孵育30分钟。去除渗透缓冲液,每孔添加200μl 2x阻断缓冲液,并且将细胞在室温下孵育2小时。去除阻断缓冲液后,每孔添加100μl SDH-A或COX-1的初级抗体,并且将细胞在4℃下孵育过夜。去除初级抗体溶液并且用洗涤缓冲液洗涤细胞3次。每孔添加100μl标记AP和HRP的二级抗体,并且将细胞在室温下孵育1小时。细胞然后用洗涤缓冲液洗涤4次。对于SDH-A检测,每孔添加100μl AP显色溶液,并且将细胞在室温下孵育10分钟。然后在CLARTO star^{plus}读微孔板器(BMG Labtech)上读取细胞在405nm处5分钟的动态读数。对于COX-1检测,去除AP显色溶液,每孔添加100μl HRP显色溶液,并且将细胞在室温下孵育2分钟。然后在CLARTO star^{plus}微孔板读板器(BMG Labtech)上读取细胞在600nm处15分钟的动态读数。

[1924] 对于细胞毒性测定,去除细胞活力板中的培养基,每孔添加50μLCell Titer Glo(Promega,G9683)。然后将细胞在室温下孵育30分钟。通过Envision(PerkinElmer 2105)读取发光。

[1925] 使用上述程序测试的化合物的结果示于下表10中。在表中,“A”表示值≤1.0μM;“B”表示值从>1.0μM至≤10.0μM;“C”表示值从>10.0μM至≤50.0μM;“D”表示值从>50.0μM至≤100.0μM;并且“E”表示值>100.0μM。

[1926] 表10.

[1927]

化合物编号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
2	A	E	E
4	E	E	E
5	C	E	E
7	E	E	E
8	B	B	B

[1928]

化合物编号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
9	E	E	E
10	B	C	B
11	E	E	E
12	E	E	E
13	E	E	E
14	E	E	E
15	E	E	E
16	E	E	E
19	C	D	C
21	E	E	E
22	E	E	E
23	C	C	D
24	E	E	E
25	D	E	E
26	D	E	E
27	E	E	E
30	E	E	E
31	C	C	C
35	A	A	E
37	B	C	B
38	E	E	E
39	E	E	E
41	B	C	B
42	C	D	C
43	B	E	B
44	E	E	E
45	A	B	A
46	B	B	B
47	B	B	B
48	B	C	B
49	A	A	A
50	A	A	A
51	C	E	E
52	E	E	E
53	E	E	E
54	E	E	E
55	E	E	E
56	E	E	E
57	E	E	E
58	C	E	E
59	E	E	E
60	E	E	E
61	E	E	E
62	C	C	C
63	C	C	C
64	A	A	A

[1929]

化合物编号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
65	E	E	E
66	E	E	E
67	E	E	E
68	C	C	C
69	B	B	B
70	C	C	C
71	E	E	E
72	D	D	E
73	E	E	E
74	E	E	E
75	E	E	E
76	B	E	B
77	E	E	E
78	E	E	E
79	E	E	E
80	D	E	E
81	E	E	E
82	E	E	E
83	C	C	C
84	C	C	D
85	E	E	E
86	E	E	E
88	C	E	E
92	A	B	B
94	E	E	E
95	E	E	E
106	A	A	A
107	E	E	E
108	B	B	C
109	B	B	B
110	E	E	E
111	A	A	A
112	A	E	A
113	A	A	A
114	E	E	E
115	B	B	B
116	E	E	E
119	B	B	B
120	E	E	E
121	E	E	E
122	E	E	E
123	E	E	E
129	E	E	E
131	E	E	E
132	E	E	E
135	B	C	C

[1930]

化合物编号	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} CTG (μM)	IC_{50} SDH-A (μM)
137	E	E	E
138	E	E	E
139	E	E	E
161	B	B	B
162	E	E	E
163	E	E	E
164	E	E	E
165	A	E	A
166	E	E	E
172	E	E	E
173	D	E	E
175	E	E	E
40	E	E	E
176	E	E	E
177	E	E	E
178	C	E	E
179	E	E	E
180	E	E	E

[1931] 实施例119-使用PC3细胞的线粒体DNA测定

[1932] 测试了示例性化合物对7S线粒体DNA以及管家基因18S和GAPDH的DNA水平的作用。7S线粒体DNA的减少指示线粒体DNA合成的脱靶抑制,这会导致线粒体毒性。测定程序和结果描述如下。

[1933] 第I部分-程序

[1934] PC3细胞购自ATCC并且在F-12Kaighn改良培养基(Hyclone)、10%热失活胎牛血清(Gibco)、1%青霉素-链霉素(Invitrogen)中培养。在37℃、5% CO_2下,在加湿孵育箱中,PC3细胞在6孔板上用测试化合物的剂量滴定处理5天。

[1935] 根据制造商的说明,使用DNeasy血液和组织试剂盒(Qiagen)收获细胞并且进行线粒体DNA提取。

[1936] 使用PowerUp™SYBR™ Green系统(Applied Biosystems)通过多重qPCR对线粒体7S和管家基因18S和GAPDH DNA进行量化。制备由5μl 2x PowerUp™SYBR™ Green Master Mix、1μl 5μM 7S、18S或GAPDH的引物、4μl来自上述DNA提取的DNA模板组成的反应混合物。引物序列如下:

[1937]

7SDNA的正向引物	GTGGCTTTGGAGTTGCAGTT(SEQ ID NO:5)
7SDNA的反向引物	CAGCCACCATGAATATTGTAC(SEQ ID NO:6)
mtDNA的正向引物	GTGGCTTTGGAGTTGCAGTT(SEQ ID NO:7)
mtDNA的反向引物	GAAGCAGATTTGGGTACCAC(SEQ ID NO:8)
18S的正向引物	CGGGTGACGGGGAATCAG(SEQ ID NO:9)
18S的反向引物	CACTACCTCCCCGGGTC(SEQ ID NO:10)
GAPDH的正向引物	AGATCCCTCCAAAATCAAGTGG(SEQ ID NO:11)
GAPDH的反向引物	GGCAGAGATGATGACCCTTTT(SEQ ID NO:12)

[1938] 在QuantStudio™ 7Flex RealTime qPCR系统(Applied Biosystems)上进行qPCR,如下所阐述:

[1939] a.50℃持续2分钟,然后

[1940] b.95℃持续2分钟,然后

[1941] c.95℃持续15秒,然后

[1942] d.60℃持续60秒,

[1943] 然后其中步骤(c)和(d)重复60次。

[1944] 通过QuantStudio™ 7Flex软件(ThermoFisher Scientific)使用预设值设定计算阈值。Ct值用于使用以下公式评估相对线粒体DNA(mtDNA)水平:ΔCt=Ct(7S目标基因)-Ct(18S)或ΔCt=Ct(7S目标基因)-Ct(GAPDH)。相对mtDNA水平=$2^{-\Delta Ct}$。相对于DMSO对照的表达倍数=$2^{-\Delta Ct}$(化合物处理组)/$2^{-\Delta Ct}$(DMSO组)

[1945] 使用上述程序测试的化合物的结果出现于下表11中。在表中,"A"表示值≤0.1μM;"B"表示值从>0.1μM至≤1.0μM;"C"表示值从>1.0μM至≤10.0μM;"D"表示值从>10.0μM至≤100.0μM;并且"E"表示值>100.0μM。

[1946] 表11.

[1947]

化合物编号	IC_{50}(μM)
2	A
14	A
24	E
25	E
31	B
44	E
61	E
67	E
73	E
77	E
86	E
88	A
116	E
161	E
173	E
40	E

[1948] 以引用的方式并入

[1949] 本文引用的每篇专利文件和科学文章的全部公开内容出于所有目的以引用的方式并入。

[1950] 等效物

[1951] 在不脱离本发明的精神或本质特征的情况下,本发明可以其他特定形式体现。因此,认为上述实施方案在所有方面都是例示性的,而非限制本文描述的本发明。因此,本发明的范围由所附权利要求而非前述描述指示,并且落入权利要求等效性的含义和范围内的

所有变化都意图包含在其中。

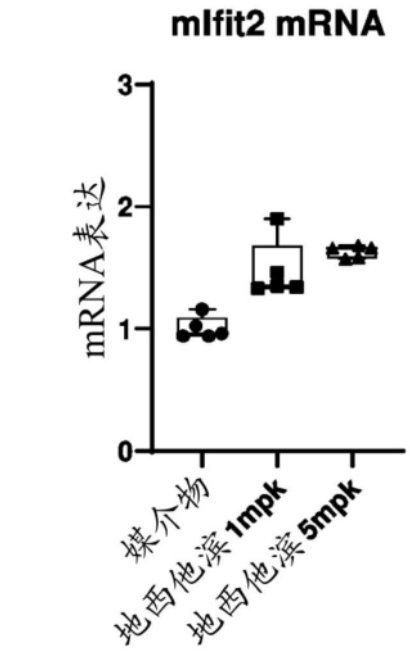

mIfit2 mRNA
mRNA表达
3
2
1
0
媒介物
地西他滨1mpk
地西他滨5mpk

图1A

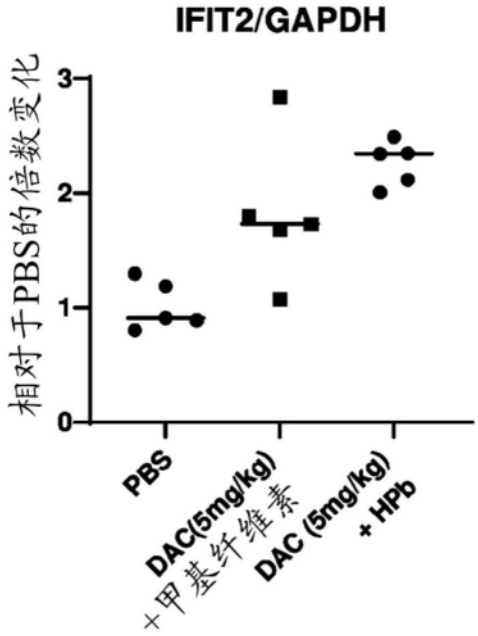

IFIT2/GAPDH
相对于PBS的倍数变化
3
2
1
0
PBS
DAC(5mg/kg)
+甲基纤维素
DAC (5mg/kg)
+ HPb

图1B

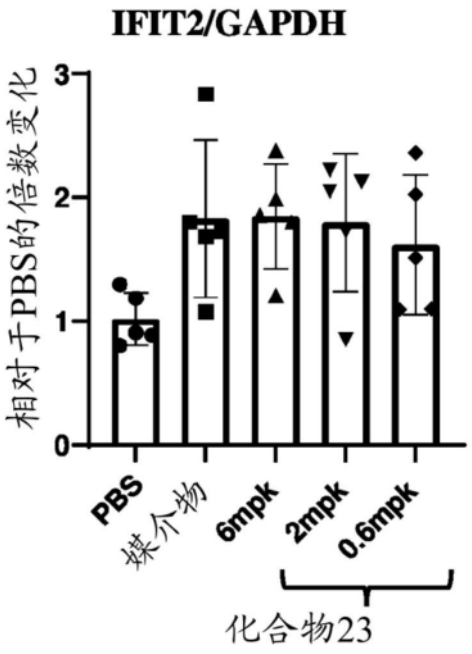

IFIT2/GAPDH
相对于PBS的倍数变化
3
2
1
0
PBS
梯尔物
6mpk
2mpk
0.6mpk
化合物23

图2A

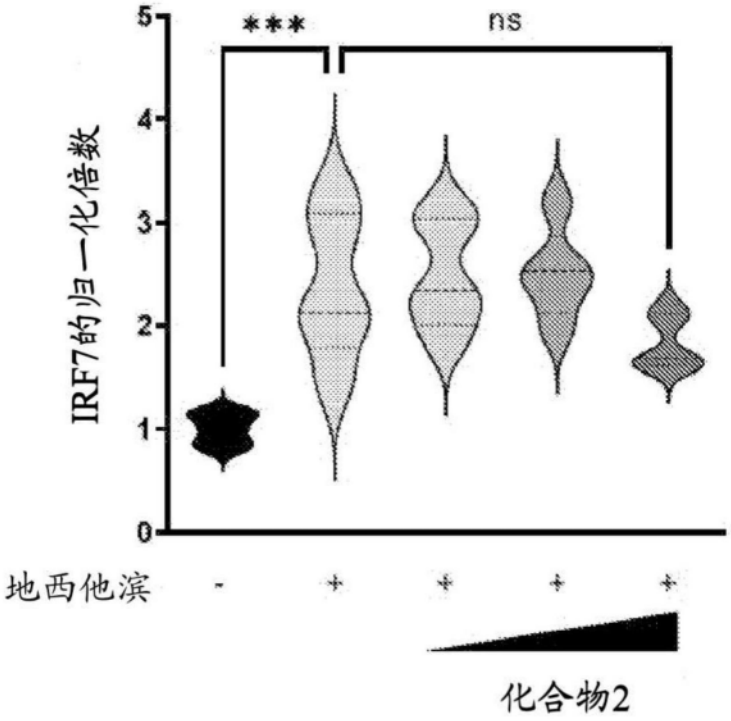

IRF7的归一化倍数
5
4
3
2
1
0
***
ns
地西他滨
-
+
+
+
+
化合物2

图2B

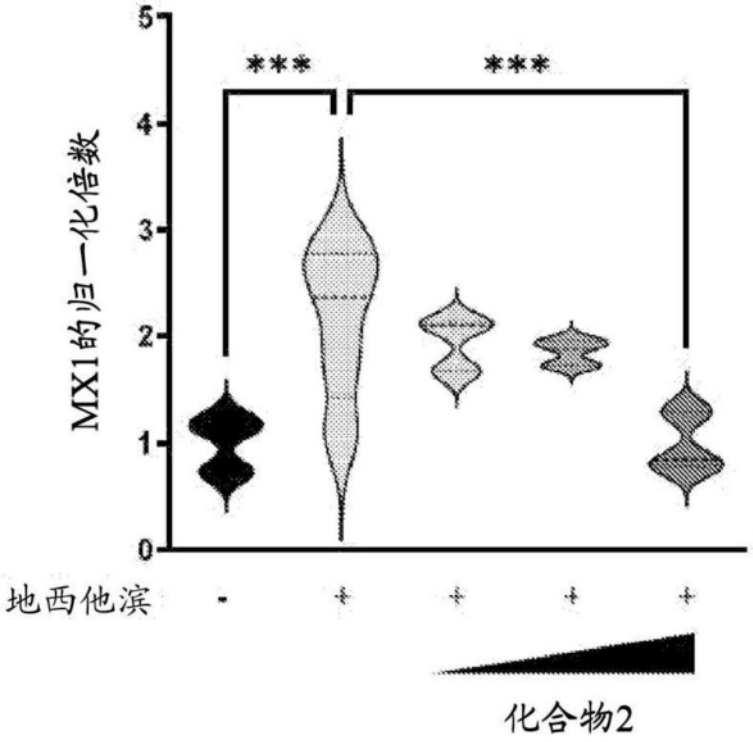

MX1的归一化倍数
***
***
地西他滨
-
+
+
+
+
化合物2

图2C

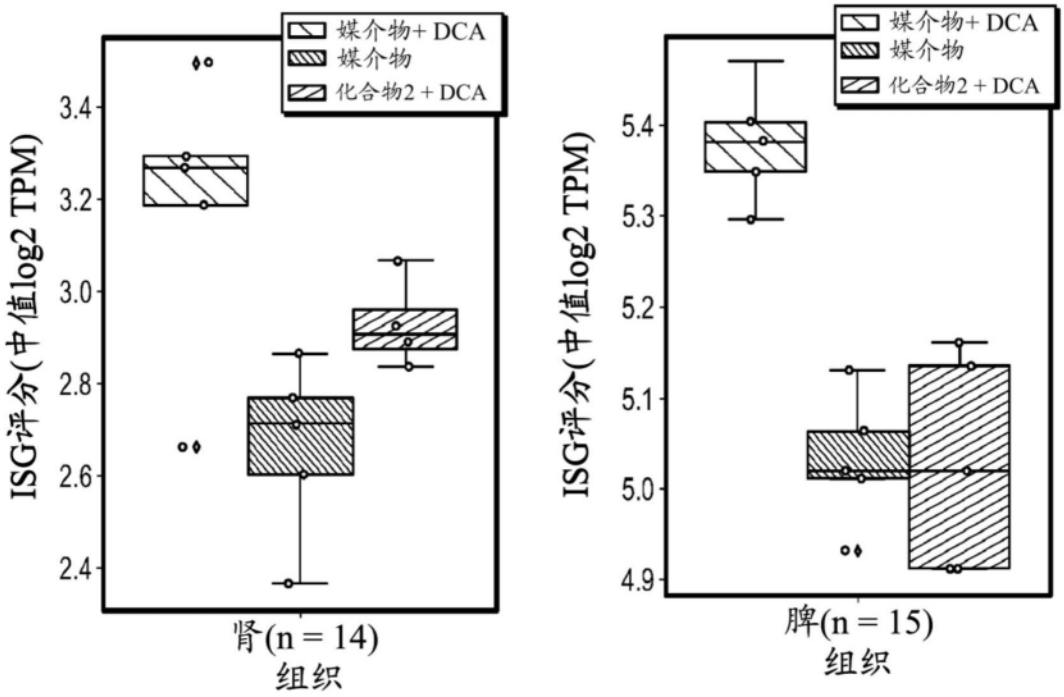

媒介物+ DCA
媒介物
化合物2 + DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
肾(n = 14)
组织
脾(n = 15)
组织

图2D

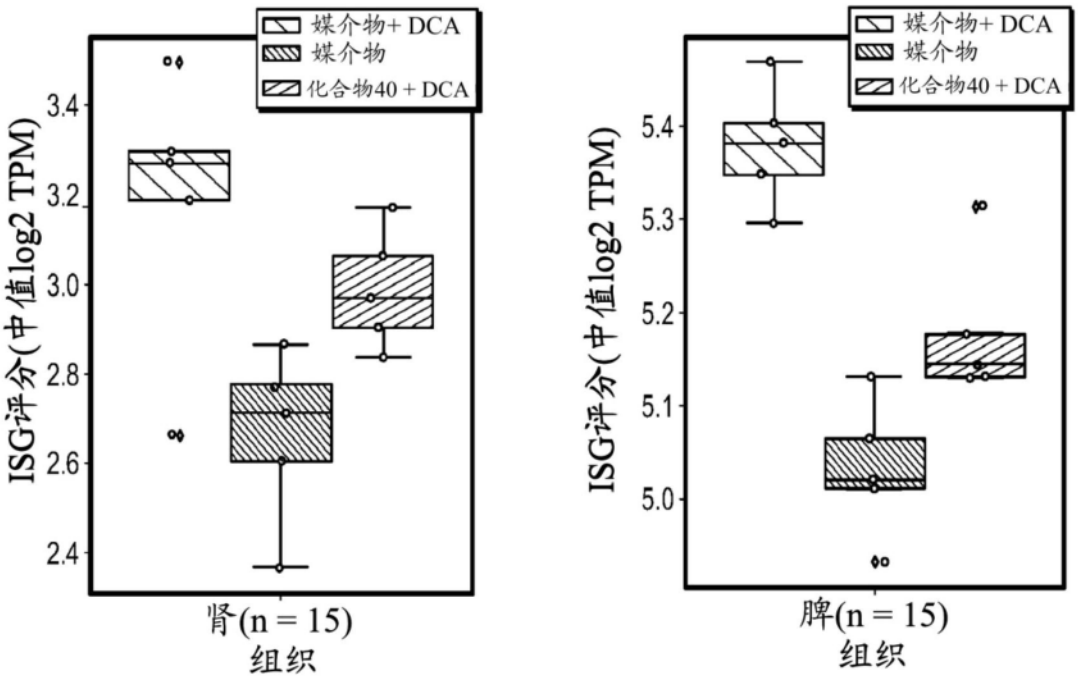

媒介物+ DCA
媒介物
化合物40 + DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
肾(n = 15)
组织
媒介物+ DCA
媒介物
化合物40 + DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
5.4
5.3
5.2
5.1
5.0
脾(n = 15)
组织

图2E

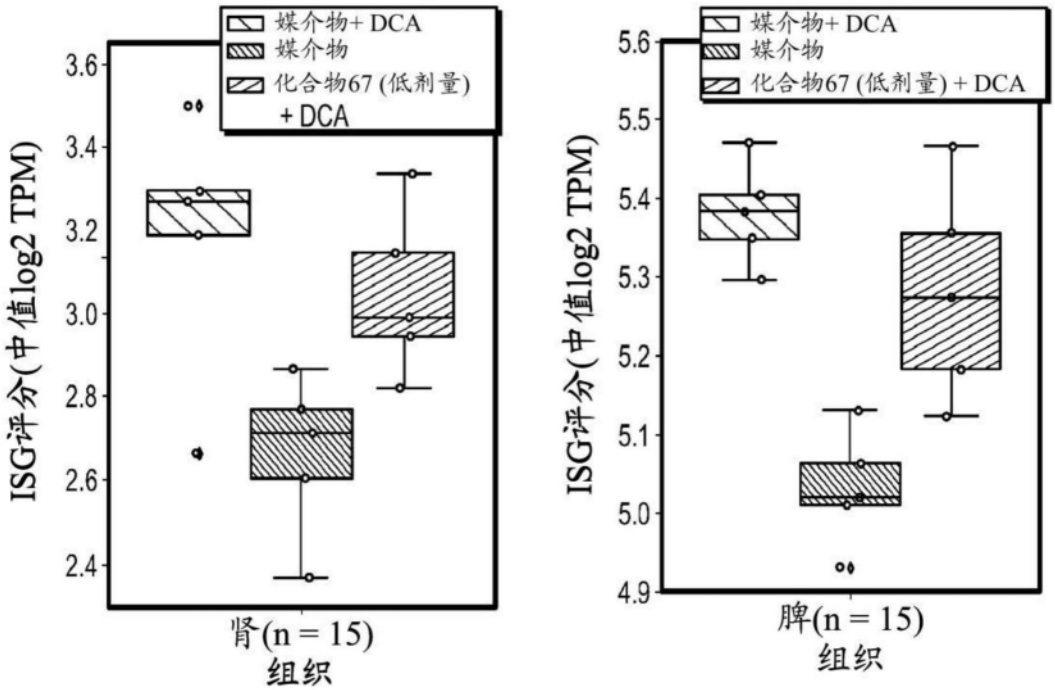

媒介物+ DCA
媒介物
化合物67 (低剂量)
+ DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
3.6
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
肾(n = 15)
组织
媒介物+ DCA
媒介物
化合物67 (低剂量) + DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
5.6
5.5
5.4
5.3
5.2
5.1
5.0
4.9
脾(n = 15)
组织

图2F

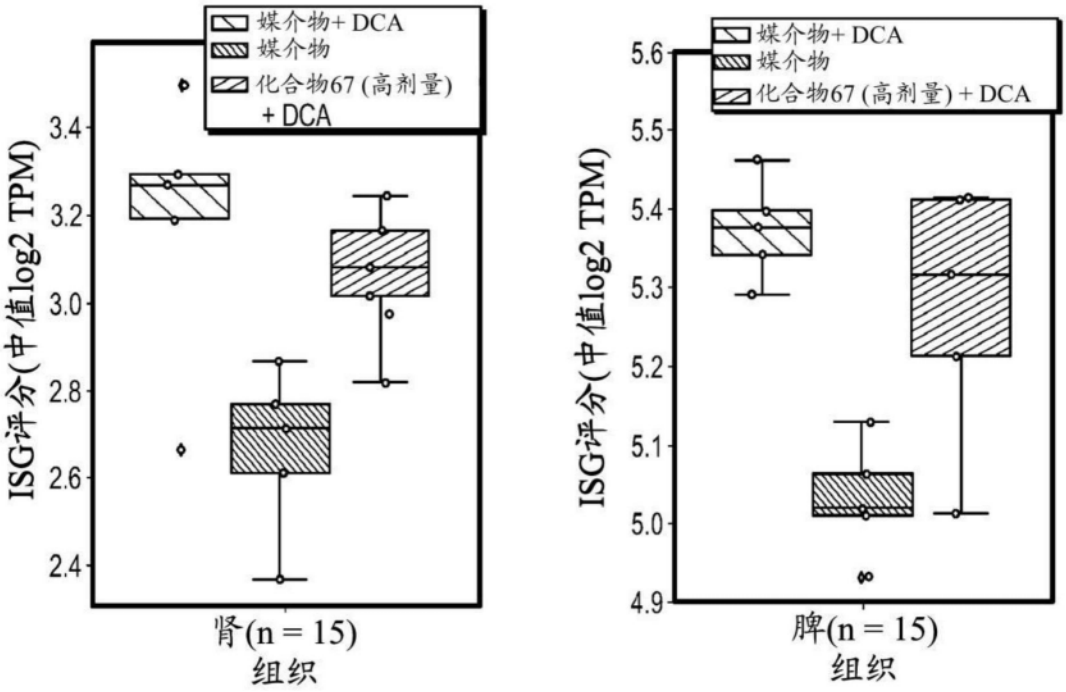

媒介物+ DCA
媒介物
化合物67 (高剂量)
+ DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
3.4
3.2
3.0
2.8
2.6
2.4
肾(n = 15)
组织
媒介物+ DCA
媒介物
化合物67 (高剂量) + DCA
ISG评分(中值log2 TPM)
5.6
5.5
5.4
5.3
5.2
5.1
5.0
4.9
脾(n = 15)
组织

图2G

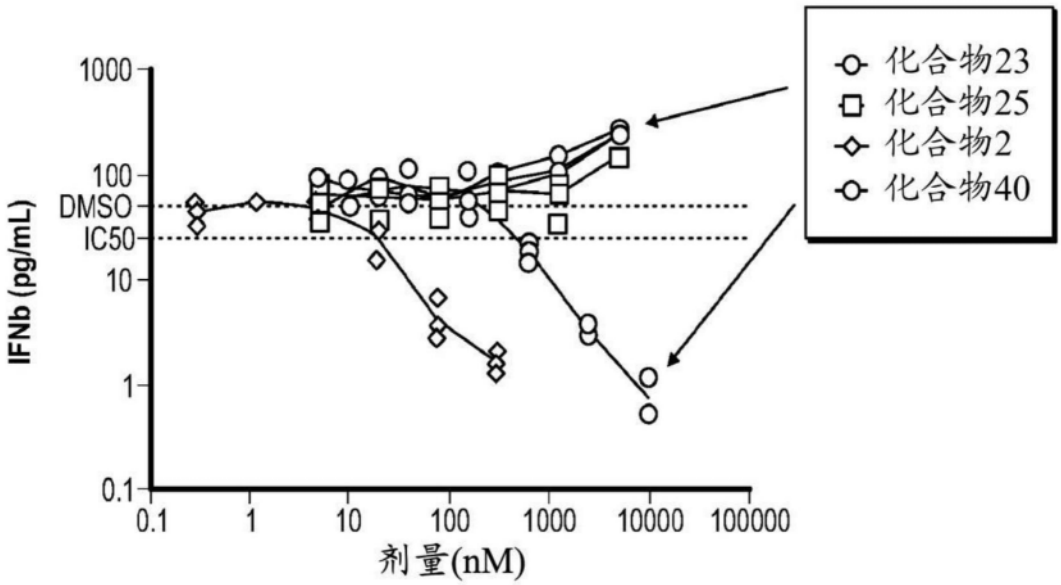

化合物23
化合物25
化合物2
化合物40
IFNb (pg/mL)
1000
100
DMSO
IC50
10
1
0.1
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
剂量(nM)

图3A

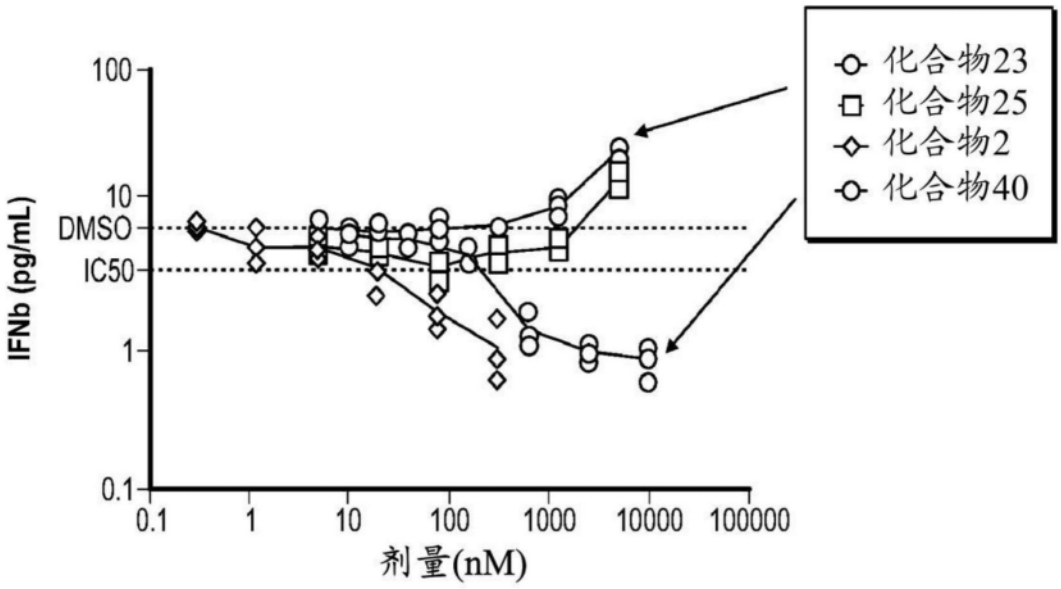

化合物23
化合物25
化合物2
化合物40
IFNb (pg/mL)
100
10
DMSO
IC50
1
0.1
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
剂量(nM)

图3B

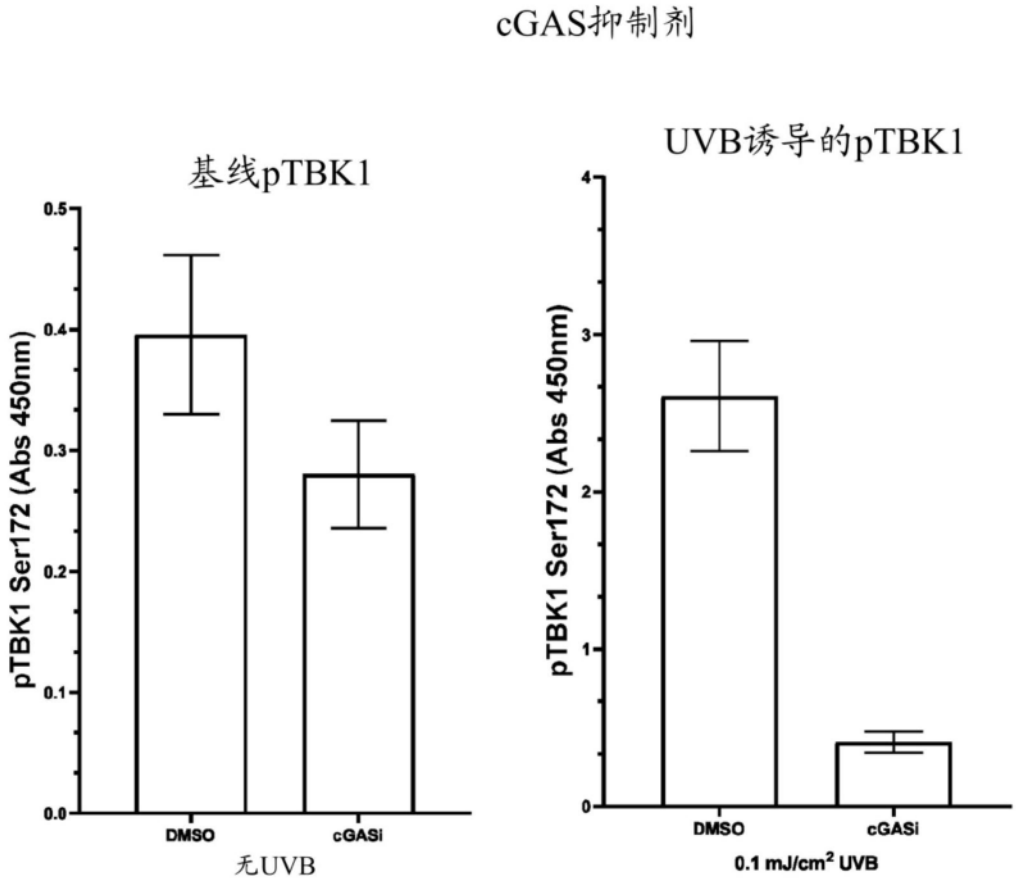

cGAS抑制剂
基线pTBK1
UVB诱导的pTBK1
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
DMSO
cGASi
无UVB
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
4
3
2
1
0
DMSO
cGASi
0.1 mJ/cm² UVB

图4A

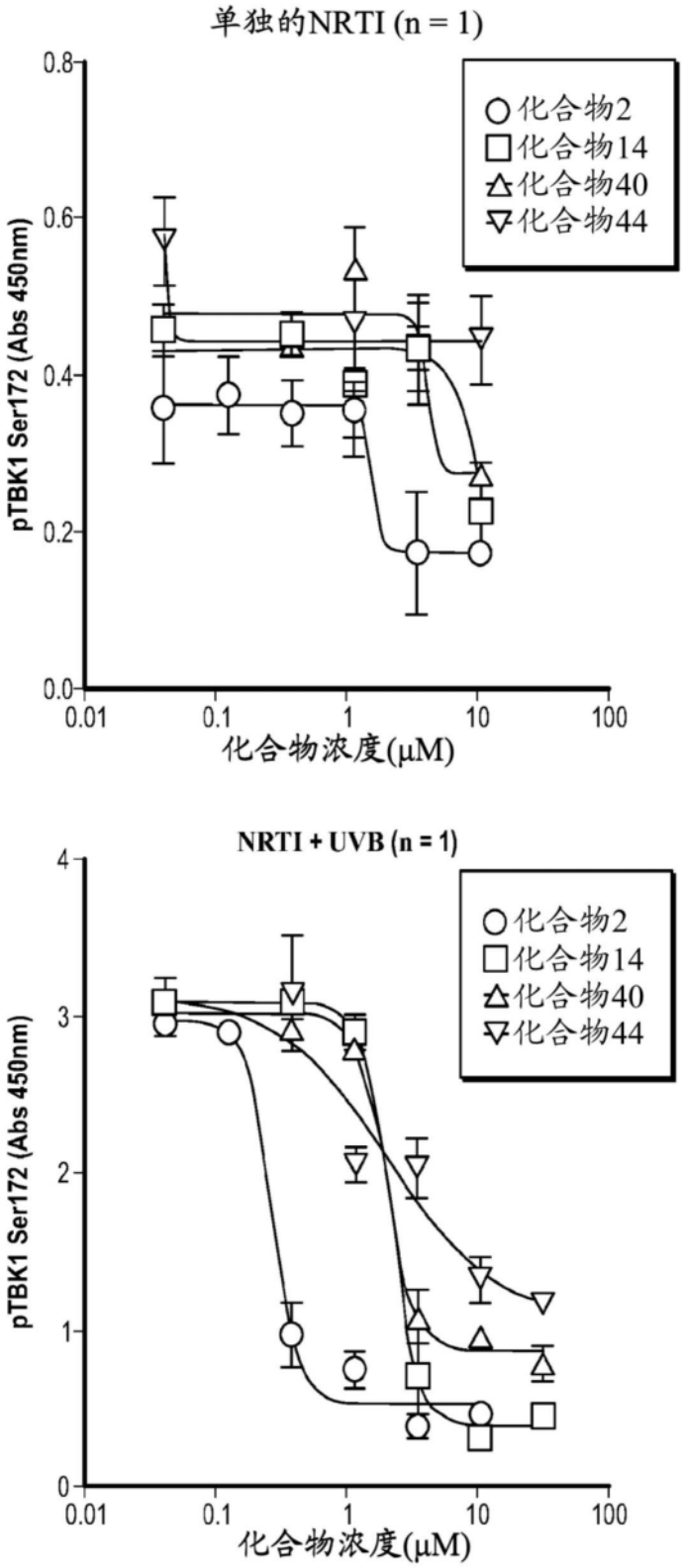

单独的NRTI (n = 1)
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
0.01
0.1
1
10
100
化合物浓度(μM)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
NRTI + UVB (n = 1)
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
0
1
2
3
4
0.01
0.1
1
10
100
化合物浓度(μM)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44

图4B

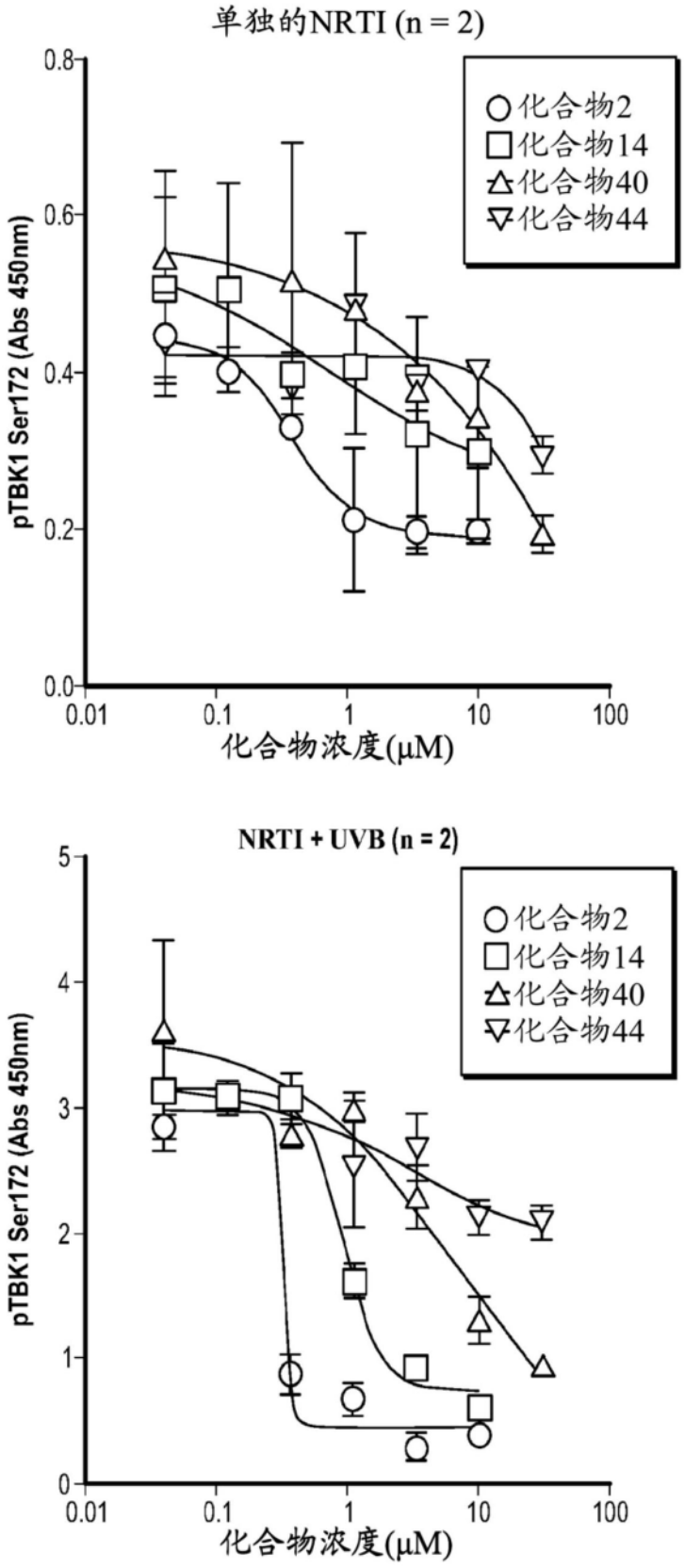

单独的NRTI (n = 2)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
0.01
0.1
1
10
100
化合物浓度(μM)
NRTI + UVB (n = 2)
化合物2
化合物14
化合物40
化合物44
pTBK1 Ser172 (Abs 450nm)
0
1
2
3
4
5
0.01
0.1
1
10
100
化合物浓度(μM)

图4C

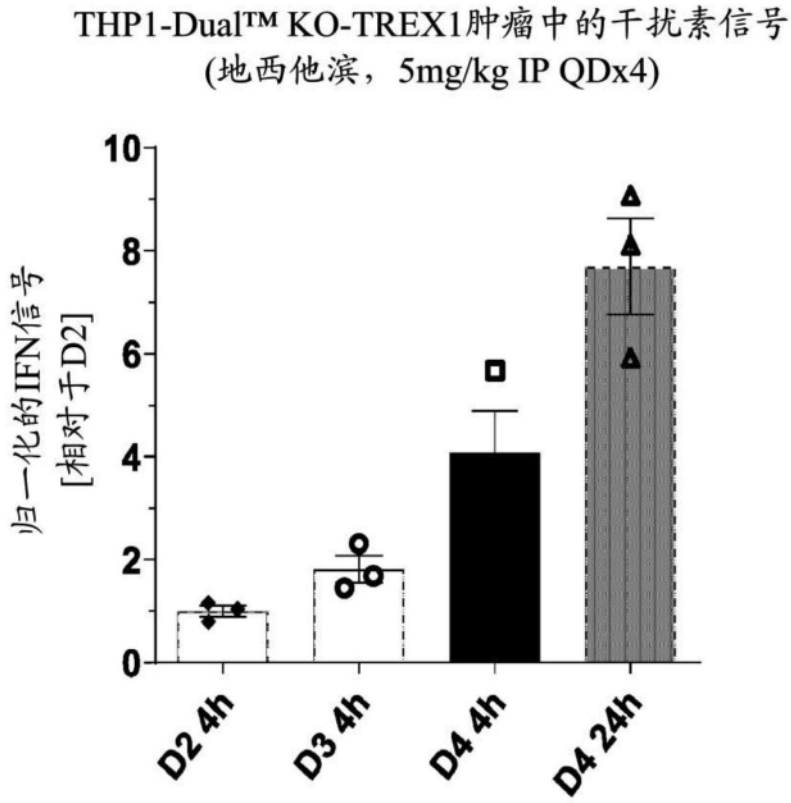

THP1-Dual™ KO-TREX1肿瘤中的干扰素信号
(地西他滨，5mg/kg IP QDx4)
归一化的IFN信号
[相对于D2]
10
8
6
4
2
0
D2 4h
D3 4h
D4 4h
D4 24h

图5

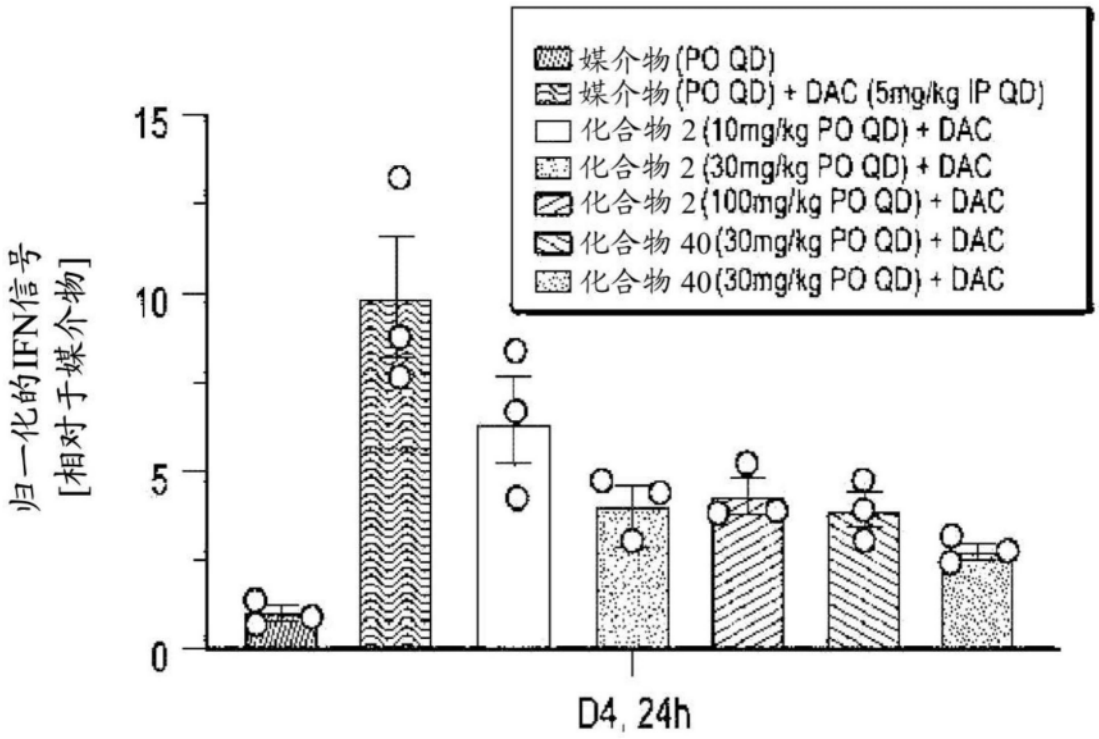

媒介物(PO QD)
媒介物(PO QD) + DAC (5mg/kg IP QD)
化合物 2(10mg/kg PO QD) + DAC
化合物 2(30mg/kg PO QD) + DAC
化合物 2(100mg/kg PO QD) + DAC
化合物 40(30mg/kg PO QD) + DAC
化合物 40(30mg/kg PO QD) + DAC
归一化的IFN信号
[相对于媒介物]
15
10
5
0
D4, 24h

图6

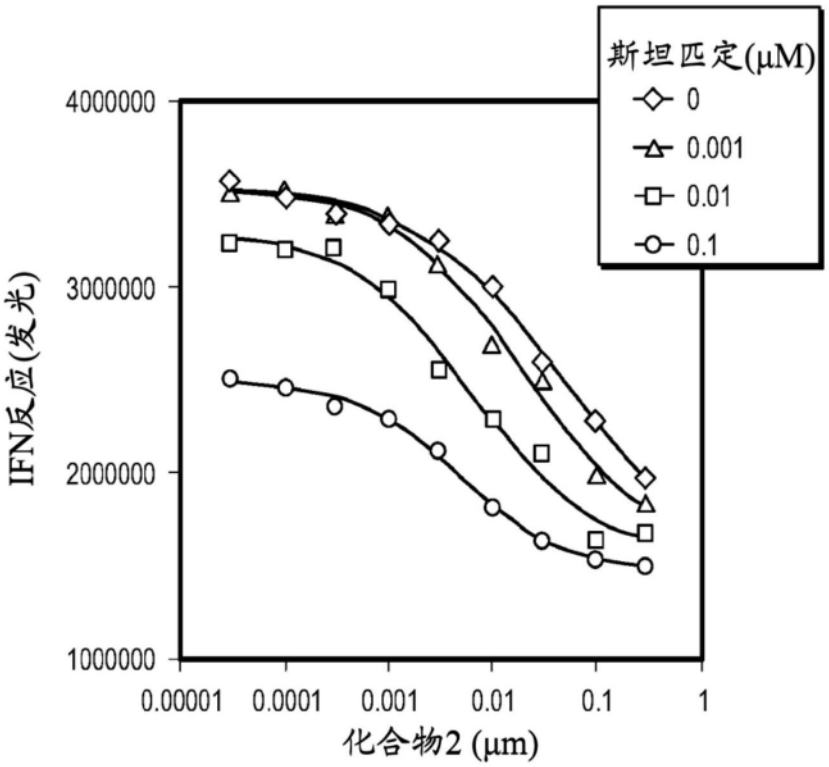

斯坦匹定(μM)
0
0.001
0.01
0.1
4000000
3000000
2000000
1000000
IFN反应(发光)
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
化合物2 (μm)

图7A

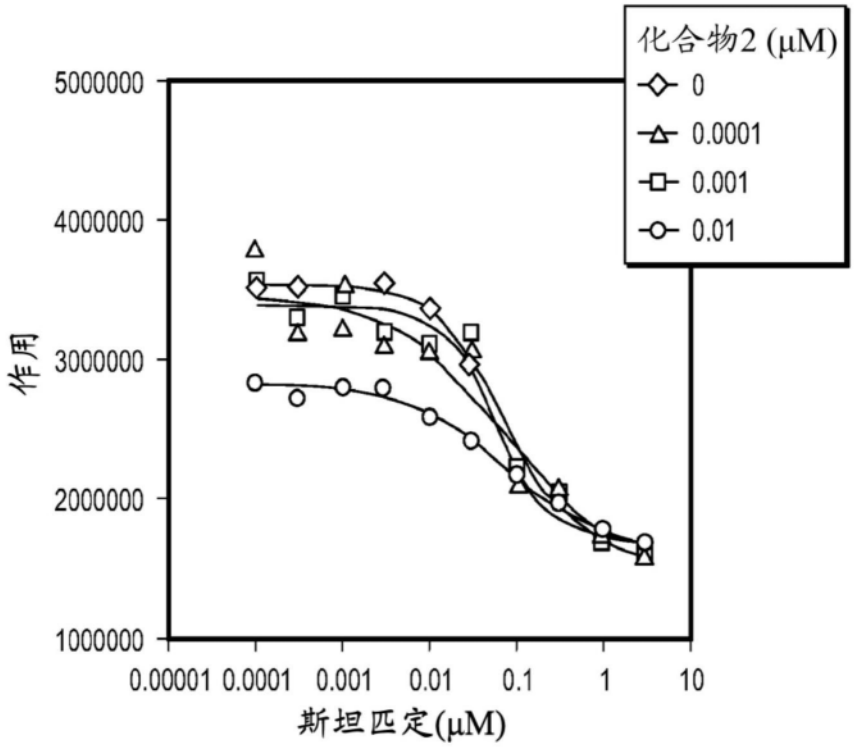

化合物2 (μM)
0
0.0001
0.001
0.01
5000000
4000000
3000000
2000000
1000000
作用
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
斯坦匹定(μM)

图7B

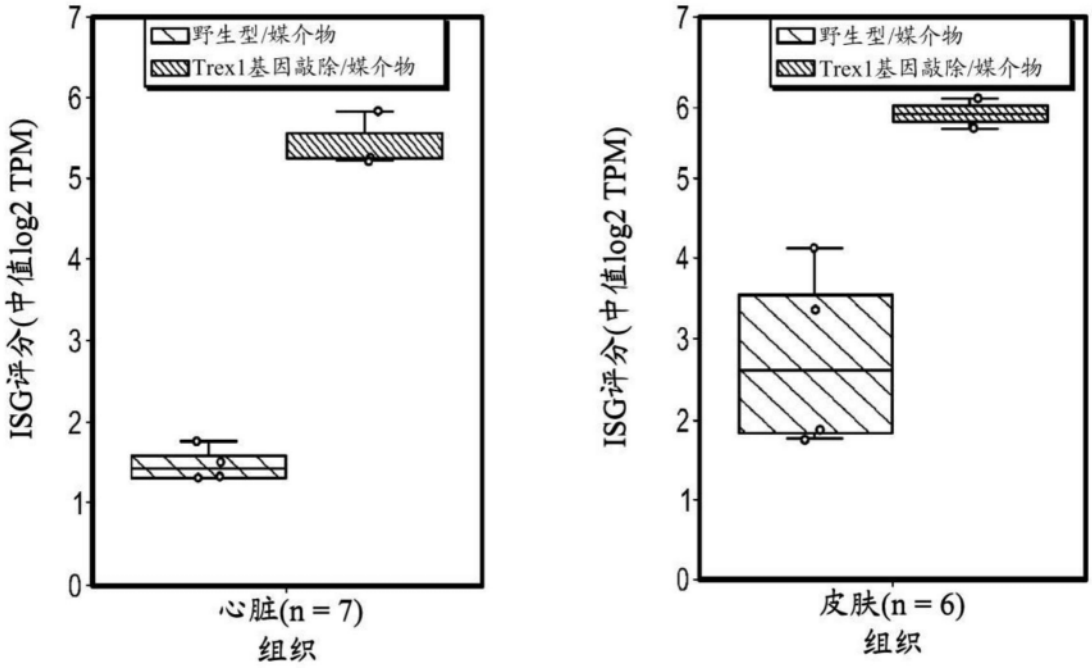

野生型/媒介物
Trex1基因敲除/媒介物
ISG评分(中值log2 TPM)
心脏(n = 7)
组织
皮肤(n = 6)
组织

图8A

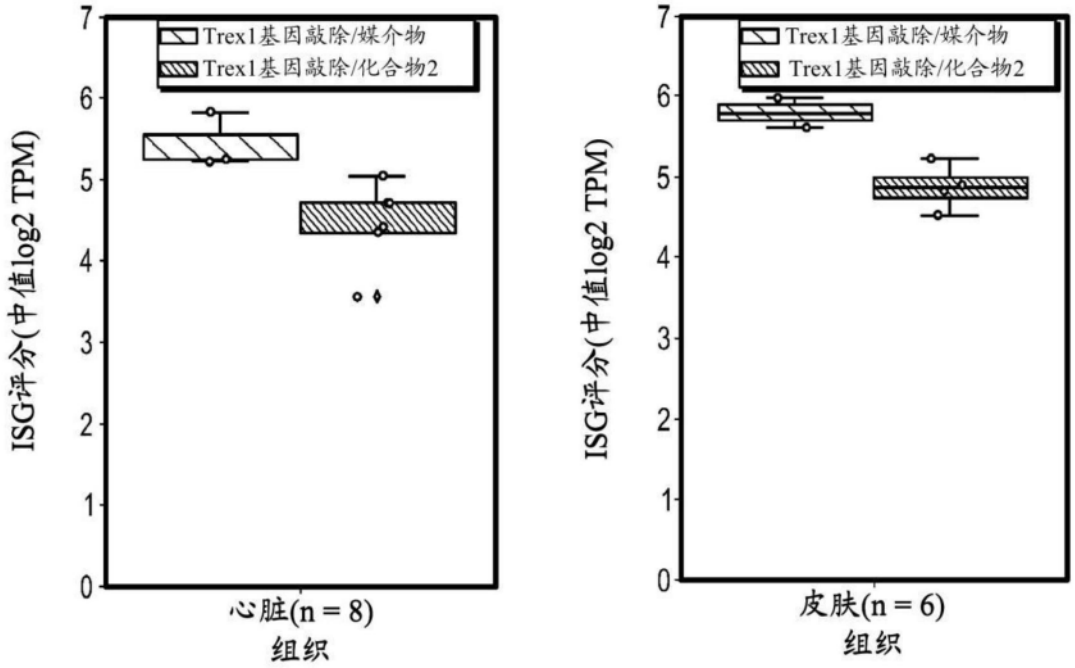

Trex1基因敲除/媒介物
Trex1基因敲除/化合物2
ISG评分(中值log2 TPM)
心脏(n = 8)
组织
皮肤(n = 6)
组织

图8B

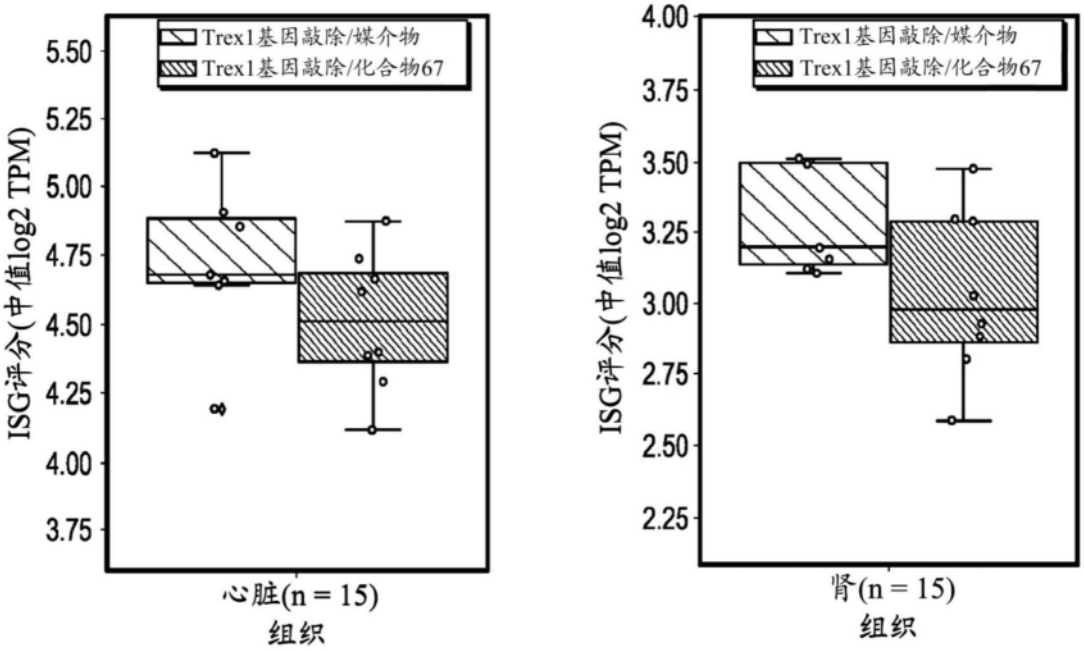

Trex1基因敲除/媒介物
Trex1基因敲除/化合物67
ISG评分(中值log2 TPM)
5.50
5.25
5.00
4.75
4.50
4.25
4.00
3.75
心脏(n = 15)
组织
Trex1基因敲除/媒介物
Trex1基因敲除/化合物67
ISG评分(中值log2 TPM)
4.00
3.75
3.50
3.25
3.00
2.75
2.50
2.25
肾(n = 15)
组织

图8C

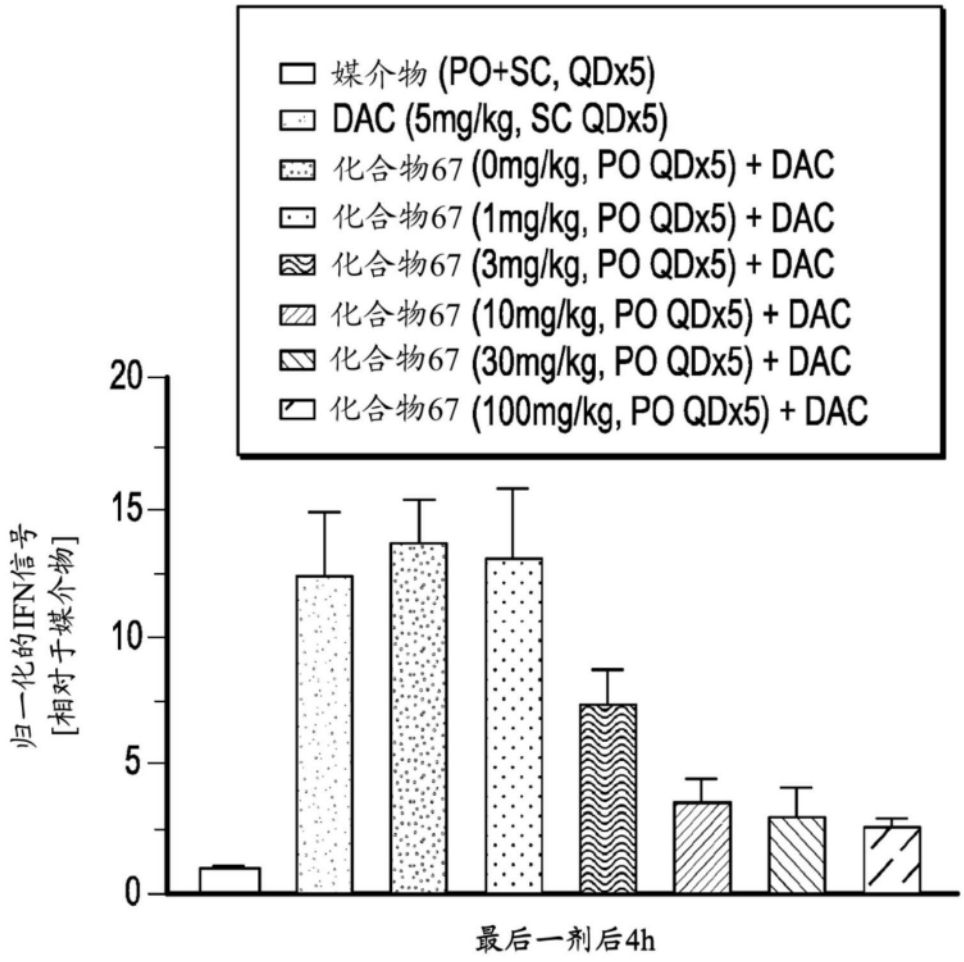

媒介物 (PO+SC, QDx5)
DAC (5mg/kg, SC QDx5)
化合物67 (0mg/kg, PO QDx5) + DAC
化合物67 (1mg/kg, PO QDx5) + DAC
化合物67 (3mg/kg, PO QDx5) + DAC
化合物67 (10mg/kg, PO QDx5) + DAC
化合物67 (30mg/kg, PO QDx5) + DAC
化合物67 (100mg/kg, PO QDx5) + DAC
归一化的IFN信号
[相对于媒介物]
20
15
10
5
0
最后一剂后4h

图9