



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101821276 B

(45)授权公告日 2016.08.31

(21)申请号 200880111311.8

(22)申请日 2008.08.13

(30)优先权数据

60/955522 2007.08.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2010.04.12

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2008/073026 2008.08.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02009/023718 EN 2009.02.19

(73)专利权人 症变治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 F·田 Q·党 G·S·普拉萨德

W·李 B·C·布克塞尔

N·B·拉费勒 M·D·埃里安

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 周齐宏 李炳爱

(51)Int.Cl.

G07F 9/02(2006.01)

G07C 233/11(2006.01)

(56)对比文件

US 4822780 A,1989.04.18,

EP 0273444 A2,1988.07.06,

JP 61151199 A,1986.07.09,

审查员 马进

权利要求书13页 说明书197页

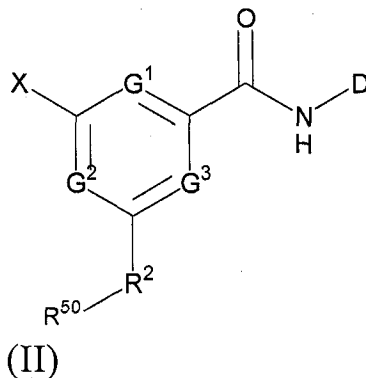
(54)发明名称

新颖的葡糖激酶活化剂

(57)摘要

本发明提供了新型的式I和II的化合物和其药学上可接受的盐和共晶体,这些具有葡糖激酶活化剂活性。本发明进一步提供了包含其的药物组合物,以及治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的方法,所述疾病或病状是一种或多种葡糖激酶活化剂的适应症,包括1型和2型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗和高血糖症。本发明还提供了制备式I和II化合物,包括其盐和共晶体,和包含其的药物组合物的方法。

1. 通式(II)的化合物,



其中:

X选自由以下组成的组:苯基、 C_{1-12} 烷基、苯氧基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基和苯基 C_{1-12} 烷氧基,和

G^2 是CH,或

G^2 和X连接在一起而形成苯基;

R^2 选自亚苯基,苯基 C_{1-4} 亚烷基,亚噻吩基-0-,其中 R^2 通过碳原子连接到 R^{50} ;或者 R^2 选自亚苯基-0-,亚苯基-亚甲基-0-,噻吩-2-基-5-亚甲基,吡啶-二基-0-,嘧啶-二基-0-,哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-,每一个任选被一或两个独立地选自卤素、CN、 NR^{52} 、 C_{1-4} 烷基或 OR^{53} 的基团取代,其中 R^{50} 通过碳原子连接到 R^2 ;

G^1 是CH或N;

G^3 是CH;

D选自5-14元杂芳基,其中所述杂芳基具有作为环原子的氮,并且所述杂芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,并且其中所述杂芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子、和任选被卤素取代的苯基;

R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

R^1 选自氢,任选被卤素取代的 $-C_1-C_6-$ 烷基;

Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自-0-或 $-NR^{60}-$;

其中,

当 Y^2 是-0-时,连接到-0-的 R^{51} 独立地选自-H;

或当Y和 Y^1 都是-0-时,连接到-0-的 R^{51} 独立地选自

-H,

C_{1-12} 烷基,

任选被卤素和/或 C_{1-10} 烷氧基取代的 $-C_{1-12}$ 烷基苯基,

$-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$,

$-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$,

$-C_{1-12}$ 烷基-S-C(O) R^{53} ;或

当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时,那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$;或

当Y是-0-和 Y^1 是 NR^{60} 时,那么连接到-0-的 R^{51} 独立地选自苯基,和连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$;或

当Y和Y¹独立地选自-O-时,那么R⁵¹和R⁵¹一起形成-CH(3-氯苯基)CH₂CH₂-,或-CH(吡啶-4-基)CH₂CH₂-;

R⁵²是R⁵³或-H;

R⁵³是C₁₋₁₂烷基;

R⁵⁴独立地选自-H或C₁₋₁₂烷基;

R⁶⁰是-H;和

其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1的化合物,其中X选自C₁₋₁₂烷基、C₁₋₁₂烷氧基、C₃₋₆环烷氧基和苯氧基。

3. 权利要求1的化合物,其中X选自C₁₋₁₂烷氧基和C₃₋₆环烷氧基。

4. 权利要求1的化合物,其中X选自由以下组成的组:苯基、C₁₋₁₂烷基、苯氧基、C₁₋₁₂烷氧基、C₃₋₆环烷氧基和苯基C₁₋₁₂烷氧基。

5. 权利要求1的化合物,其中R²是亚苯基-O-或噁吩-2-基-5-亚甲基,其中R⁵⁰连接到亚苯基或噁吩基基团。

6. 权利要求1的化合物,其中D选自吡啶基,噁唑基,1,3,4-噁二唑基,1,2,4-噁二唑基,噁唑基,异噁唑基,咪唑基,吡唑基,吡嗪基,哒嗪基,嘧啶基,苯并噁唑基和5,6-二氢-4H-环戊二烯并噁唑基,每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或C₁₋₄烷基的基团取代。

7. 权利要求1的化合物,其中D选自噁唑基,1,3,4-噁二唑基,和1,2,4-噁二唑基,每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或C₁₋₄烷基的基团取代。

8. 权利要求1的化合物,其中R⁵⁰选自

-PO₃H₂,

-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³]₂,

-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³]₂,

-P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³]₂,

-P(O)[-O-C₁₋₁₂alk-SC(O)R⁵³]₂,

-P(O)(OH)(YR⁵¹),

-P(O)(OR⁵⁶)(OR⁵⁶),

-P(O)(OH)(-R¹),和

-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-];

V是3-氯苯基或吡啶-4-基;

R⁵⁶是-C₁-C₁₂烷基。

9. 权利要求1的化合物,其中R⁵⁰选自

P(O)(OH)₂,

-P(O)[-OCH₂OC(O)-叔丁基]₂,

-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-叔丁基]₂,

-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-异丙基]₂,

-P(O)[-OCH₂OC(O)O-异丙基]₂,

-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂,

-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂,

-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧苯基],

$-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3][3,4\text{-亚甲基二氧苯基}]$,
 $-P(O)[-O-CH_2CH_2S-C(O)CH_3]_2$,
 $-P(O)(OH)(OCH_3)$,
 $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$,
 $-P(O)(OH)(CH_3)$,
 $-P(O)[-OCH(3\text{-氯苯基})CH_2CH_2O-]$,
 $-P(O)[-OCH(吡啶-4\text{-基})CH_2CH_2O-]$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)\text{-叔丁基}](OCH_3)$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O\text{-异丙基}](OCH_3)$,
 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)\text{-叔丁基}](OCH_3)$,
 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O\text{-异丙基}](OCH_3)$,
 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$,
 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$,
 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$,
 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)\text{-叔丁基}](CH_3)$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O\text{-异丙基}](CH_3)$,
 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)\text{-叔丁基}](CH_3)$, 和
 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O\text{-异丙基}](CH_3)$, 和
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O\text{-乙基}]_2$ 。

10. 权利要求1的化合物, 其中:

X选自 C_{1-12} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基;

R^2 选自亚苯基-0-, 亚苯基-亚甲基-0-, 噻吩-2-基-5-亚甲基, 吡啶-二基-0-, 嘧啶-二基-0-, 哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-, 每一个任选被一或两个独立地选自卤素、 CN 、 NR^{50} 、 C_{1-4} -烷基或 $-OR^5$ 的基团取代, 其中 R^2 通过C环原子连接到 R^{50} ;

G^1 、 G^2 和 G^3 是 CH ;

D选自噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基, 每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 和 C_{1-4} -烷基的基团取代; 和

R^{50} 选自:

$P(O)(OH)_2$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)\text{-叔丁基}]_2$,
 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)\text{-叔丁基}]_2$,
 $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O\text{-异丙基}]_2$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O\text{-异丙基}]_2$,
 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O\text{-乙基}]_2$,
 $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$,
 $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$,
 $-P(O)[-OCH(3\text{-氯苯基})CH_2CH_2O-]$,
 $-P(O)[-OCH(吡啶-4\text{-基})CH_2CH_2O-]$, 和

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$;

和V是3-氯苯基或吡啶-4-基。

11. 权利要求1的化合物,其中 R^2 是亚苯基-0-。

12. 权利要求1的化合物,其中:

X选自 C_{1-12} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基;

R^2 是任选被取代的亚苯基-0-或噻吩-2-基-5-亚甲基,其中 R^{50} 连接到亚苯基或噻吩基;

G^1 、 G^2 和 G^3 是CH;

D是噻唑基,其任选被一或两个选自卤素、 CF_3 或 C_{1-4} -烷基的基团取代;

R^{50} 选自:

$-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{叔丁基}]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{叔丁基}]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{异丙基}]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{异丙基}]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{乙基}]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(3\text{-氯苯基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$,

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{吡啶-4-基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$,和

$-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$;和

V是3-氯苯基或吡啶-4-基。

13. 权利要求1的化合物,其中所述化合物具有以下取代基组合之一:

组合	取代基编号	组合	取代基编号	组合	取代基编号
#1	1,2	#20	1,3,4	#39	1,2,4,5
#2	1,3	#21	1,3,5	#40	1,2,4,6
#3	1,4	#22	1,3,6	#41	1,2,5,6
#4	1,5	#23	1,4,5	#42	1,3,4,5
#5	1,6	#24	1,4,6	#43	1,3,4,6
#6	2,3	#25	1,5,6	#44	1,3,5,6
#7	2,4	#26	2,3,4	#45	1,4,5,6
#8	2,5	#27	2,3,5	#46	2,3,4,5
#9	2,6	#28	2,3,6	#47	2,3,4,6
#10	3,4	#29	2,4,5	#48	2,3,5,6
#11	3,5	#30	2,4,6	#49	2,4,5,6
#12	3,6	#31	2,5,6	#50	3,4,5,6
#13	4,5	#32	3,4,5	#51	1,2,3,4,5
#14	4,6	#33	3,4,6	#52	1,2,3,4,6
#15	5,6	#34	3,5,6	#53	1,2,3,5,6
#16	1,2,3	#35	4,5,6	#54	1,2,4,5,6
#17	1,2,4	#36	1,2,3,4	#55	1,3,4,5,6
#18	1,2,5	#37	1,2,3,5	#56	2,3,4,5,6
#19	1,2,6	#38	1,2,3,6	#57	1,2,3,4,5,6

其中：

未列入所述组合中的取代基是如权利要求1中所限定的；

G^2 是CH,或

G^2 和X连接在一起而形成苯基；

取代基1是X和：

X选自由以下组成的组：苯基、 C_{1-12} 烷基、苯氧基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基和苯基 C_{1-12} 烷氧基；

取代基2是 R^2 和：

R^2 选自亚苯基-0-, 亚苯基-亚甲基-0-, 噻吩-2-基-5-亚甲基, 吡啶-二基-0-, 嘧啶-二基-0-, 哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-, 每一个任选被一或两个独立地选自卤素、CN、 CF_3 、 NR^5_2 、 C_{1-4} -烷基或 OR^5 的基团取代, 其中 R^5 通过碳原子连接到 R^2 ；

取代基3是 G^1 和：

G^1 是CH或N；

取代基4是 G^3 和：

G^3 是CH；

取代基5是D和：

D选自5-14元杂芳基，其中所述杂芳基具有作为环原子的氮，并且所述杂芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子，其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子，并且其中所述杂芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子，和任选被卤素取代的苯基；

取代基6是 R^{50} 和：

R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ ；

R^1 选自氢，任选被卤素取代的 $-C_1-C_6-$ 烷基；

Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 $-O-$ 或 $-NR^{60}-$ ；

其中，

当 Y^2 是 $-O-$ 时，连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$ ，或者

当Y和 Y^1 都是 $-O-$ 时，连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, C_{1-12} 烷基，任选被卤素和/或 C_{1-10} 烷氧基取代的 C_{1-12} 烷基苯基， $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ ， $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ ， $-C_{1-12}$ 烷基 $-S-C(O)R^{53}$ ；
或

当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时，那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ ；或

当Y是 $-O-$ 和 Y^1 是 NR^{60} 时，那么连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自苯基，和连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ ；或

当Y和 Y^1 独立地选自 $-O-$ 时，那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成 $-CH(3-氯苯基)CH_2CH_2-$ ，或 $-CH(吡啶-4-基)CH_2CH_2-$ ；

R^{52} 是 R^{53} 或 $-H$ ；

R^{53} 是 C_{1-12} 烷基；

R^{54} 独立地选自 $-H$ 或 C_{1-12} 烷基；

R^{60} 是 $-H$ 。

14. 权利要求13的化合物，其中

X选自 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基和苯氧基。

15. 权利要求13的化合物，其中

X选自 C_{1-12} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷氧基。

16. 权利要求13的化合物，其中

D选自吡啶基，噻唑基，1,3,4-噻二唑基，1,2,4-噻二唑基，噁唑基，异噁唑基，咪唑基，吡唑基，吡嗪基，哒嗪基，嘧啶基，苯并噻唑基和5,6-二氢-4H-环戊二烯并噻唑基，每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 和 C_{1-4} 烷基的基团取代。

17. 权利要求13的化合物，其中

D选自噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基，每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 和 C_{1-4} 烷基的基团取代。

18. 权利要求13的化合物，其中

R^{50} 选自

$-PO_3H_2$ ，

$-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$ ，

$-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$ ，

$-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$ ，

-P(O)[-O-C₁₋₁₂alk-SC(O)R⁵³]₂,
 -P(O)(OH)(YR⁵¹),
 -P(O)(OR⁵⁶)(OR⁵⁶),
 -P(O)(OH)(-R¹),
 -P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-];

V是3-氯苯基或吡啶-4-基;

R⁵⁶是-C₁-C₁₂烷基。

19. 权利要求13的化合物,其中

R⁵⁰是

-P(O)(OH)₂,
 -P(O)[-OCH₂OC(O)-叔丁基]₂,
 -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-叔丁基]₂,
 -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-异丙基]₂,
 -P(O)[-OCH₂OC(O)O-异丙基]₂,
 -P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂,
 -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂,
 -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂,
 -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-],或
 -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-]。

20. 权利要求13的化合物,其中

R⁵⁰选自

-P(O)(OH)₂,
 -P(O)[-OCH₂OC(O)-叔丁基]₂,
 -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-叔丁基]₂,
 -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-异丙基]₂,
 -P(O)[-OCH₂OC(O)O-异丙基]₂,
 -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂,
 -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂,
 -P(O)(OH)(OCH₃),
 -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-],
 -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-],
 -P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂。

21. 权利要求13-14和16-20中任一项的化合物,其中X选自C₁₋₁₂烷氧基和C₃₋₆环烷氧基。

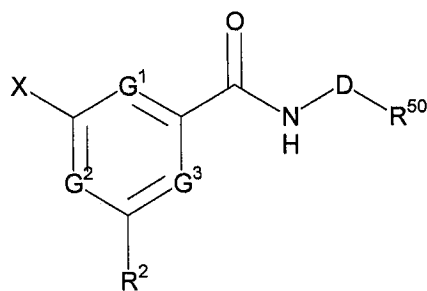
22. 权利要求1的化合物,其中R²是亚苯基-O-或噻吩-2-基-5-亚甲基,其中R⁵⁰连接到亚苯基或噻吩基基团。

23. 权利要求13-16和18-20中任一项的化合物,其中D选自吡啶基,噻唑基,1,3,4-噻二唑基,1,2,4-噻二唑基,异噻唑基,吡唑基,吡嗪基,嘧啶基,苯并噻唑基和5,6-二氢-4H-环戊二烯并噻唑基,每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或C₁₋₄烷基的基团取代。

24. 权利要求23的化合物,其中D选自噻唑基,1,3,4-噻二唑基,和1,2,4-噻二唑基,每

一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或C₁₋₄-烷基的基团取代。

25. 通式(I)的化合物,



(I)

其中:

X选自由以下组成的组:C₁₋₁₂烷氧基和苯基C₁₋₁₂烷氧基;

R²选自-C₁₋₄-烷氧基,-C₃₋₆-环烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素,-C₁₋₄-烷基,-S(O)₂C₁₋₄-烷基,-S(O)₂C₃₋₆-环烷基,和-OC₁₋₄-烷基;或者R²选自正丙氧基,异丙氧基,2-甲基丙氧基,环戊基甲氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,2-氟苯基甲氧基,4-甲基磺酰基苯氧基,4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基;

D是5-14元杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自卤素和C₁₋₄-烷基的基团取代;所述杂亚芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;

G¹是CH、G²是CH或N、和G³是CH;

和

R⁵⁰是-R⁶¹-R⁶²,和R⁶²选自-P(O)(Y²R⁵¹)R¹,或-P(O)(YR⁵¹)Y¹R⁵¹;

R⁶¹选自

空值,

C₁₋₄亚烷基,

C₁₋₄亚烷基-Q-C₁₋₄亚烷基,

-CONR⁵²-C₁₋₄亚烷基;

Q选自O;

前提是当D是杂亚芳基时,那么R⁵⁰不是

-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-PO(OR⁶³)(OR⁶⁴),或

-(CCH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-PO(OR⁶³)R⁶⁵,或

-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-O-PO(OR⁶³)R⁶⁵,或

-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-O-PO(R⁶⁵)R⁶⁶,或

-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-PO-(R⁶⁵)R⁶⁶;

R⁶³和R⁶⁴是相同的或不同的并且独立地选自氢和烷基,或R⁶³和R⁶⁴可以环化成环;

R⁶⁵和R⁶⁶是相同的或不同的并且独立地选自烷基,芳基,芳基烷基,杂芳基,和杂芳基烷基;或R⁶⁵和R⁶⁶可以环化成环,或R⁶³和R⁶⁵可以环化成环;

Z'选自键,亚烷基,亚烯基,O,S,和SO₂;

m'是0、1或2,条件是当Z是O,S或SO₂,n'是1或2;

n' 是 0, 1, 或 2;

R^1 选自 $-C_1-C_6$ -烷基;

Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 $-O$ -或 $-NR^{60}-$;

其中,

Y^2 是 $-O$ -或 Y^2 是 $-NR^{60}-$,

Y 和 Y^1 都是 $-O$ -或 Y 和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$,

其中

当 Y^2 是 $-O$ -时, 连接到 $-O$ -的 R^{51} 独立地选自

$-H$,

$-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$,

$-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$,

或当 Y 和 Y^1 都是 $-O$ -时, 连接到 $-O$ -的 R^{51} 独立地选自 $-H$,

$-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$; 或

当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当 Y 和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时, 那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-C(R^{54})_2COOR^{53}$; 或

当 Y 和 Y^1 独立地选自 $-O$ -时, 那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成 $-CH(3-氯苯基)CH_2CH_2-$;

R^{52} 是 R^{53} 或 $-H$;

R^{53} 是 C_1-12 烷基;

R^{54} 独立地选自 $-H$ 或 C_1-12 烷基;

R^{60} 是 $-H$;

和

其药学上可接受的盐。

26. 权利要求 25 的化合物, 其中 D 是杂亚芳基, 其任选被一或两个独立地选自卤素和 C_1-4 -烷基的基团取代; 其中, 当所述杂亚芳基是吡啶-二基, 吡唑-二基, 哒嗪-二基或嘧啶-二基时, 所述杂亚芳基的 5 位的所述环原子连接到 R^{50} 和当所述杂亚芳基是噁唑-二基或噻二唑-二基时, 所述杂亚芳基的 4 位的所述环原子连接到 R^{50} , 和 n 是 0 或 1。

27. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^{62} 选自

$-PO_3H_2$,

$-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$,

$-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$,

$-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$,

$-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][-R^1]$,

$-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][-R^1]$,

$-P(O)(OH)(-R^1)$, 和

$-P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH_2CH_2O-]$ 。

28. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^{62} 选自:

$-P(O)(OH)_2$,

$-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基]_2$,

$-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$,

- P(O)(OH)(CH₃),
 -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-],
 -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](CH₃)。

29. 权利要求25的化合物,其中所述化合物具有以下取代基组合之一:

组合 No.	取代基 No.
#1	1,2
#2	1,3
#3	1,4
#4	1,5
#5	2,3
#6	2,4
#7	2,5
#8	3,4
#9	3,5
#10	4,5
#11	1,2,3
#12	1,2,4
#13	1,2,5
#14	1,3,4
#15	1,3,5
#16	1,4,5
#17	2,3,4
#18	2,3,5
#19	2,4,5
#20	3,4,5
#21	1,2,3,4
#22	1,2,3,5
#23	1,2,4,5
#24	1,3,4,5
#25	2,3,4,5
#26	1,2,3,4,5

其中:

未列入所述组合中的任何取代基是如权利要求25中所限定的;

取代基1是X和:

X选自由以下组成的组:C₁₋₁₂烷氧基和苯基C₁₋₁₂烷氧基;

取代基2是R²和:

R²选自-C₁₋₄-烷氧基,-C₃₋₆-环烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素,-C₁₋₄-烷基,-S(O)₂C₁₋₄-烷基,-S(O)₂C₃₋₆-环烷基,或-OC₁₋₄-烷基;或

R²选自环戊基甲氧基;

取代基3是D和:

D是5-14元杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自卤素和C₁₋₄-烷基的基团取代,所述杂亚芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;

取代基4是G¹、G²和G³和:

G¹是CH;G²是CH;和G³是CH;和

取代基5是R⁵⁰和:

R⁵⁰是-R⁶¹-R⁶²,和R⁶²选自-P(O)(Y²R⁵¹)R¹,或-P(O)(YR⁵¹)Y¹R⁵¹;

R⁶¹选自空值,C₁₋₄亚烷基,C₁₋₄亚烷基-Q-C₁₋₄亚烷基,-CONR⁵²-C₁₋₄亚烷基;

Q选自O;

R¹选自-C₁-C₆-烷基;

Y,Y¹和Y²各自独立地选自-O-或-NR⁶⁰-;

其中,

Y²是-O-或Y²是-NR⁶⁰-;

Y和Y¹都是-O-或Y和Y¹都是-NR⁶⁰-;

其中

当Y²是-O-时,连接到-O-的R⁵¹独立地选自-H,-C(R⁵²)₂-OC(O)R⁵³,-C(R⁵²)₂-O-C(O)OR⁵³;

或者

当Y和Y¹都是-O-时,连接到-O-的R⁵¹独立地选自-H,-C(R⁵²)₂-OC(O)R⁵³;或

当Y²是-NR⁶⁰-时或当Y和Y¹都是-NR⁶⁰-时,那么连接到-NR⁶⁰-的R⁵¹独立地选自-C(R⁵⁴)₂COOR⁵³;或

当Y和Y¹独立地选自-O-时,那么R⁵¹和R⁵¹一起是-CH(3-氯苯基)CH₂CH₂-,

R⁵²是R⁵³或-H;

R⁵³是C₁₋₁₂烷基;

R⁵⁴独立地选自-H或C₁₋₁₂烷基;

R⁶⁰是-H。

30. 权利要求29的化合物,其中

R²选自正丙氧基,异丙氧基,2-甲基丙氧基,环戊基甲氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,2-氟苯基甲氧基,4-甲基磺酰基苯氧基,4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基。

31. 权利要求29的化合物,其中

R²选自-C₁₋₄-烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素,-S(O)₂C₁₋₄-烷基。

32. 权利要求29的化合物,其中

D是5-14元杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自卤素和C₁₋₄-烷基的基团取代,其中,当所述杂亚芳基是吡啶-二基,吡唑-二基,哒嗪-二基或嘧啶-二基时,所述杂亚芳基的5位的所述环原子连接到R⁵⁰和当所述杂亚芳基是噁唑-二基或噁二唑-二基时,所述杂亚芳基的4位的所述环原子连接到R⁵⁰,和n是0或1。

33. 权利要求29的化合物,其中

R⁶²选自:

- PO₃H₂,
- P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³]₂,
- P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³]₂,
- P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³][-R¹],
- P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³][-R¹],
- P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³][-R¹],
- P(O)(OH)(-R¹), 和
- P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-]。

34. 权利要求29的化合物,其中

R⁶²选自

- P(O)(OH)₂,
- P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂,
- P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂,
- P(O)(OH)(CH₃),
- P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-],
- P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](CH₃)。

35. 权利要求29的化合物,其中:

取代基2是R²和:

R²选自-C₁₋₄-烷氧基,-C₃₋₆-环烷氧基,苄氧基,2-(2-噁吩基)乙氧基,2-(3-噁吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素,-C₁₋₄-烷基,-S(O)₂C₁₋₄-烷基,-S(O)₂C₃₋₆-环烷基,和-OC₁₋₄-烷基;

取代基5是R⁶²和:

R⁶²选自:

- PO₃H₂,
- P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³]₂,
- P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³]₂,
- P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³][-R¹],
- P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³][-R¹],
- P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³][-R¹],
- P(O)(OH)(-R¹),
- 和-P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-]。

36. 权利要求29的化合物,其中:

取代基5是R⁶²和:

R⁶²选自

-P(O)(OH)₂,

-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂,

-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂,

-P(O)(OH)(CH₃),

-P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-],

-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](CH₃)。

37. 权利要求29和31-36中任一项的化合物,其中R²选自正丙氧基,异丙氧基,2-甲基丙氧基,环戊基甲氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,2-氟苯基甲氧基,4-甲基磺酰基苯氧基,4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基。

38. 一种药物组合物,其包含权利要求1-37中任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

39. 权利要求1-37的化合物在制备用于治疗、预防或延缓至少主症于葡糖激酶活化剂的疾病或病状的药物中的用途。

40. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是1型糖尿病。

41. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是II型糖尿病。

42. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是糖耐量减低。

43. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是胰岛素抵抗。

44. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是高血糖。

45. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是饭后高血糖。

46. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是禁食高血糖。

47. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是糖原异生加速。

48. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是过度的肝葡萄糖排出量。

49. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是高胰岛素血症。

50. 权利要求39的用途,其中所述疾病或病状是新陈代谢综合症X。

新颖的葡糖激酶活化剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2007年8月13日提交的序号为60/955,522的美国临时申请的权益,上述美国临时申请的公开内容以其整体在此通过引用并入,所述整体包括所有图、表和化学结构,以及氨基酸或核酸序列。

发明领域

[0003] 本发明涉及新颖的葡糖激酶活化剂。

[0004] 发明概述

[0005] 本发明涉及式I和II的化合物和药物组合物,包括其药学上可接受的盐或共晶体、和前药,这些活化酶葡糖激酶。本发明进一步提供了包含其的药物组合物,以及治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的方法,所述疾病或病状是一种或多种葡糖激酶活化剂的适应症,包括1型和2型糖尿病、糖耐量减低、胰岛素抵抗和高血糖症。还提供了制备或生产式I和II化合物及其药学上可接受的盐或共晶体、和前药的方法。

[0006] 发明详述

[0007] 定义

[0008] 本文使用的以下术语定义为具有以下含义:

[0009] “酰基”是指 $-C(O)R^s$,其中 R^s 是烷基、杂环烷基或芳基。

[0010] “酰基烷基-”是指烷基 $-C(O)-alk-$,其中“alk”是亚烷基。

[0011] “酰基氨基-”是指 $R^wC(O)-NR^w-$,其中 R^w 是-H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0012] “酰氧基”是指酯基 $-O-C(O)R^t$,其中 R^t 是H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基或杂环烷基。

[0013] “脂环的”是指结合脂肪族化合物和环状化合物的性质的环状基团或化合物,并且包括但不限于环烷基和桥接的环烷基化合物。所述环状化合物包括杂环。环己烯基乙基、环己烷基乙基和降冰片基(norbornyl)是合适的脂环基。这样的基团可以任选地被取代。

[0014] “烷酰基”是指烷基 $-C(O)-$ 。

[0015] “烯基”是指具有2至12个原子并包含至少一个碳-碳双键的不饱和基团,并且包括含有直链、支链和环状基团的亚烯基(alkenylene)和亚炔基(alkynylene)。烯基可以任选地被取代。合适的烯基包括烯丙基。“1-烯基”是指其中双键在第一个和第二个碳原子之间的烯基。如果1-烯基与另一基团连接,则其在第一个碳处连接。

[0016] “烷基氨基烷基-”是指基团烷基 $-NR^u-alk-$,其中每个“alk”是独立选择的亚烷基,并且 R^u 是H或低级烷基。“低级烷基氨基烷基”是指其中烷基和亚烷基分别为低级烷基和低级亚烷基的基团。

[0017] “烷基氨基烷基羧基-”是指基团烷基 $-NR^u-alk-C(O)-O-$,其中“alk”是亚烷基,且 R^u 是H或低级烷基。

[0018] “烷基氨基芳基-”是指基团烷基 $-NR^v-$ 芳基-,其中“芳基”是二价基团,并且 R^v 是-H、

烷基、芳烷基或杂环烷基。在“低级烷基氨基芳基-”中,烷基是低级烷基。

[0019] “烷氧基-”或“烷基氧基-”是指基团烷基-O-。

[0020] “烷氧基烷基-”或“烷基氧基烷基-”是指基团烷基-O-alk-,其中“alk”是亚烷基。在“低级烷氧基烷基-”中,每个烷基和亚烷基分别为低级烷基和亚烷基。

[0021] “烷氧基芳基-”是指烷氧基取代的芳基。在“低级烷氧基芳基-”中,烷基是低级烷基。

[0022] “烷氧基羰基氧基-”是指烷基-O-C(O)-O-。

[0023] “烷基”是指具有仅仅碳碳单键的直链或支链或环状的链烃基团。代表性实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、戊基、环戊基、己基和环己基,其全部可以任选地被取代。烷基是C₁-C₁₂。

[0024] “烷基芳基-”是指烷基取代的芳基。“低级烷基芳基-”是指这样的基团,其中烷基是低级烷基。

[0025] “亚烷基”是指二价的直链、支链或环状的饱和脂族基。在一方面,亚烷基包含最多且包括10个原子。在另一方面,亚烷基链包含最多且包括6个原子。在进一步的方面,亚烷基包含最多且包括4个原子。亚烷基可以是直链的、支链的或环状的。

[0026] “烷基硫基-”和“烷基硫基-”是指基团烷基-S-。

[0027] “烷基硫基烷基-”是指基团烷基-S-alk-,其中“alk”是亚烷基。在“低级烷基硫基烷基-”中,每个烷基和亚烷基分别为低级烷基和亚烷基。

[0028] “烷基硫基羰基氧基-”是指烷基-S-C(O)-O-。

[0029] “炔基”是指具有2至12个原子且包含至少一个碳-碳三键的不饱和基团,并且包括直链、支链和环状基团。炔基可以任选地被取代。合适的炔基包括乙炔基。“1-炔基”是指其中三键在第一个和第二个碳原子之间的炔基。如果1-炔基与另一基团连接,例如,它是与环状磷酸酯连接的W取代基,则它在第一个碳处连接。

[0030] “酰氨基”是指如在NR^w₂-C(O)-,R^wC(O)-NR^w-,NR^w₂-S(=O)₂-,R^wS(=O)₂-NR^w-中紧邻酰基或磺酰基的NR^w₂基团,其中每个R^w独立地包括-H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0031] “氨基”是指-NR^xR^x,其中每个R^x独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基,除了H,全部任选地被取代;或者其中两个R^x共同形成环状的环境体系。

[0032] “氨基烷基”是指基团NR^t₂-alk-,其中“alk”是亚烷基并且R^t选自-H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0033] “氨基羧酰氨基烷基”是指基团NR^y₂-C(O)-N(R^y)-alk-,其中每个R^y独立地是烷基或H并且“alk”是亚烷基。“低级氨基羧酰氨基烷基-”是指这样的基团,其中“alk”是低级亚烷基。

[0034] “动物”包括鸟类和哺乳动物,在一个实施方案中,哺乳动物包括任意性别的啮齿类动物、家畜、伙伴动物/宠物或人。

[0035] “芳烷基”是指芳基取代的亚烷基。合适的芳烷基包括苄基、吡啶甲基等,并且可以任选地被取代。

[0036] “芳烷基氧基烷基-”是指基团芳基-alk-O-alk-,其中“alk”是亚烷基。“低级芳烷基氧基烷基-”是指这样的基团,其中亚烷基是低级亚烷基。

[0037] “芳酰基(aroyl)”是指基团芳基-C(O)-。

[0038] “芳基”是指具有5-14个环原子和至少一个包含共轭 π 电子体系的环的芳族基团，并且包括碳环芳基、杂环芳基、双环芳基(例如，萘基)和二芳基(biaryl)基团(例如，联苯)，其全部可以任选地被取代。

[0039] “芳基氨基”是指基团芳基-NH-。

[0040] “芳烷基氨基”是指基团-N-alk-芳基，其中“alk”是亚烷基。

[0041] “亚芳基”是指具有5-14个原子和至少一个包含共轭 π 电子体系的环的二价芳环体系，并且包括碳环亚芳基、杂环亚芳基和亚二芳基(biarylene)，其全部可以任选地被取代。

[0042] “芳基氨基烷基-”是指基团芳基-N(R^w)-alk-，其中“alk”是亚烷基并且R^w是-H、烷基、芳基、芳烷基或杂环烷基。在“低级芳基氨基烷基-”中，亚烷基是低级亚烷基。

[0043] “芳氧基”是指芳基-O-。

[0044] “芳氧基烷基-”是指芳氧基取代的烷基。

[0045] “芳氧基羰基”是指基团芳基-O-C(O)-O-。

[0046] “芳氧基羰基氧基-”是指芳基-O-C(O)-O-。

[0047] “动脉粥样硬化(atherosclerosis)”是指特征为在大动脉和中等大小动脉的内膜中不规则分布的脂质沉积的病状，其中这样的沉积引起纤维化和钙化。

[0048] “二芳基(biaryl)”表示具有5-14个原子的芳基，包含多于一个芳族环，包括稠合环系统和被其它芳基取代的芳基。这样的基团可以任选地被取代。合适的二芳基包括萘基和联苯基。

[0049] “结合”是指感兴趣的化合物与感兴趣的靶(例如，受体)的特定缔合。

[0050] “C₂₋₆-全氟烷基”是指2至6个碳的烷基，其中全部碳原子被氟穷尽性地取代。非限制性的实例包括三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、五氟环丙基及类似物。

[0051] “C₄₋₈-环烯基”是指具有4至8个碳原子并且含有至少一个双键的非芳族的碳环基团。

[0052] “C₃₋₈-环烷基氧基”是指-O-C₃₋₈-环烷基，其中C₃₋₈-环烷基是含有3至8个碳原子的脂肪族碳环基团。

[0053] “C₃₋₈-环烷基硫基”是指-S-C₃₋₈-环烷基，其中C₃₋₈-环烷基是含有3至8个碳原子的3至8脂肪族碳环基团。

[0054] “-羧基酰氨基”或“羧基酰氨基”是指NR^w₂-C(O)-，其中每个R^w包括-H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0055] “羧基酰氨基烷基芳基”是指NR^w₂-C(O)-alk-芳基-，其中R^w包括H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0056] “羧基酰氨基芳基”是指NR^w-C(O)-芳基-，其中“alk”是亚烷基并且R^w包括H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0057] “碳环芳基”是含有6-14个环原子的基团，其中在芳环上的环原子是碳原子，包括单环碳环芳基和多环或稠合的化合物，例如任选被取代的萘基。

[0058] “羧基酯”是指-C(O)OR^z，其中R^z是烷基、芳基、芳烷基、环烷基或杂环烷基，各自任选地被取代。

[0059] “羧基”是指-C(O)OH。

[0060] “氰基”是指-C \equiv N。

[0061] “环状烷基”或“环烷基”是指3至10个碳原子的环状的烷基,并且在一方面为3至6个碳原子的环状的烷基。环烷基包括稠合的环状基团、桥接的环状基团和螺环基团。环状的烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、十氢化萘(decalin)、双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、金刚烷基及类似物。这样的基团可被取代。

[0062] “环烷氧基-”是指基团环烷基-O-。

[0063] “环烷基烷氧基-”是指基团环烷基-烷基-O-。

[0064] 本文使用的“共晶体”是指在室温下由H-键合的两种或多种独特的固体组成的晶体材料。

[0065] “糖尿病”是指共有糖耐量降低、高血糖症和/或胰岛素抵抗的异源的一组病状。I型糖尿病特征为胰腺内分泌不足或缺乏;II型特征为胰岛素抵抗。糖尿病是指其中糖利用下降的病状,并且可特征在于高血糖症、糖尿、酮酸中毒、神经病或肾病、增加的肝葡萄糖生成、各种组织中的胰岛素抵抗、胰腺中不充分的胰岛素分泌和增强或难以控制的胰高血糖素分泌。

[0066] 在糖尿病的发展中涉及若干致病过程。这些过程范围从胰腺 β -细胞的自体免疫的破坏及随后的胰岛素缺乏到导致抵抗胰岛素作用异常。糖尿病中,碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢异常的基础是缺乏胰岛素对靶组织的作用。缺乏的胰岛素作用源自不充分的胰岛素分泌和/或在复杂的激素作用途径中的一点或多点处减少的对胰岛素的组织应答。胰岛素分泌的损害和胰岛素作用的缺陷常常共存于同一患者。

[0067] 明显的高血糖症的症状包括多尿、多饮、体重减轻、有时伴有多食、和视力模糊。绝大部分的糖尿病病例落入两大病因类型。一种类型,1型糖尿病,原因是绝对的胰岛素分泌缺乏。处于发展该类型糖尿病的增加的风险中的个体通常能够通过出现在胰岛中的自体免疫病理过程的血清学证据来鉴定和通过遗传标记来鉴定。另一种普遍得多的类型,2型糖尿病,原因是抵抗胰岛素作用与不充分的补偿性胰岛素分泌应答的结合。在后一类型中,足以在各种靶组织中产生病理改变和功能改变但没有临床症状的程度的高血糖症可以在糖尿病被检测出之前长时间存在。在该无症状时期,通过在禁食状态或用口服葡萄糖负荷激发后测量血糖来证明碳水化合物代谢异常是可能的。

[0068] 用于糖尿病诊断的标准包括:

[0069] 1. 糖尿病症状加上不定时血糖浓度 200mg/dl (11.1mmol/l)。不定时定义为一天中的任何时间,不考虑自上一次进餐以来的时间。糖尿病的典型症状包括多尿、多饮和原因不明的体重减轻;或

[0070] 2. 禁食血浆葡萄糖等于或大于 126mg/dl (7.0mmol/l)。禁食定义为至少8h没有热量摄入;或

[0071] 3. 在OGTT期间餐后或口服后2h葡萄糖耐量测试(OGTT)葡萄糖浓度为 200mg/dl (11.1mmol/l)。测试可使用包含溶于水的75g无水葡萄糖的等同物的葡萄糖负荷、按照WHO所描述的进行。

[0072] “能量消耗”是指基础代谢率或静息代谢率,由Schoeller等,J Appl Physiol.;53(4):955-9(1982)所定义。静息代谢率的增加还能使用 O_2 消耗和/或 CO_2 外流的增加和/或器官温度或体温的增加来测量。

[0073] 除非另外说明,“提高的口服生物利用度”是指母体药物剂量的吸收至少50%的增加。在另外的方面,前药的口服生物利用度的增加(与母体药物相比)为至少100%(吸收至少加倍)。口服生物利用度的测量通常是指在口服施用后测量血液、血浆、组织或尿中的前药、药物或药物代谢产物,与所述口服施用的化合物系统施用后的测量相比较。

[0074] “提高(enhancing)”是指增加或改善一种特定性能。

[0075] “卤代烷基”是指用一个卤(halo)/卤素取代的烷基。“卤素”或“卤”是指-F、-Cl、-Br和-I。

[0076] “杂脂环”是指具有选自氮、硫、磷和氧的1至4个杂原子的脂环基或化合物。

[0077] “杂芳基烷基”是指用杂芳基取代的亚烷基。

[0078] “杂亚芳基”是指含有5-14个环原子的、二价的、芳族杂环,其中在芳环中的1至4个杂原子是环原子并且其余的环原子是碳原子。

[0079] 可选择地:“杂亚芳基”是指二价的杂环芳基或杂芳基。

[0080] “杂环的(heterocyclic)”或“杂环基(heterocyclyl)”是指3至10个原子的环状基团或3至6个原子的环状基团。这些基团包含至少一个杂原子,并在某些方面中包含1至3个杂原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。杂环基可通过在环中的氮原子或碳原子连接。杂环基团和杂环基的环状基团包括,例如,杂环烷基(heterocyclic alkyl)或杂环烷基基团(heterocycloalkyl group)。杂环烷基基团包括不饱和环状的基团、稠合的环状基团和螺环基团。合适的杂环基团包括吡咯烷基、吗啉代、吗啉代乙基和吡啶基。

[0081] “杂环芳基”或“杂芳基基团”是具有5-14个环原子的基团,其中1至4个杂原子是芳环中的环原子并且其余的环原子是碳原子。合适的杂原子包括氧、硫、氮和硒。合适的杂芳基基团包括咪喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-低级烷基吡咯基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、苯并咪唑基、苯并咪喃基、苯并噻吩基及类似物,全部任选地被取代。

[0082] “羟烷基”是指用一个-OH取代的烷基。

[0083] “胆固醇过多”是指在循环血液中的细胞和血浆中存在异常大量的胆固醇。

[0084] “血胰岛素过多症”是指具有至少12 μ U/mL的禁食血清胰岛素浓度的患者。

[0085] “高脂血症”或“脂血症”是指在循环血液中存在异常大量的脂质。

[0086] “胰岛素抵抗”被临床定义为被削弱的已知量的外源性或内源性胰岛素增加全身葡萄糖摄入和利用的能力。

[0087] “葡萄糖耐量降低(IGT)”是指已知的先于明显的2型糖尿病发展的病状。其特征在于在进餐后异常的血糖偏移(blood glucose excursions)。IGT目前的诊断标准是基于75g口服葡萄糖试验后2h的血糖水平(144-199mg/dL)。虽然在所研究的种群之间是可变的,但IGT以每年1.5%至7.3%(平均为每年3%-4%)的速度发展到充分发展的NIDDM。相信患有IGT的个体具有6至10倍增加的产生2型糖尿病的危险。IGT对产生心血管疾病是独立的危险因素。

[0088] “增加的或提高的肝脏特异性”是指在用本发明的化合物和对照化合物治疗的动物中的肝脏特异性比例(liver specificity ratio)的增加。

[0089] 在本文中分别与有机自由基或化合物一起提及的“低级”将这样的自由基或化合物限定为含有最多且包括10个碳原子。本发明的一方面提供了含有最多且包括6个碳原子的有机自由基或化合物。本发明的另一方面提供了包含1至4个碳原子的有机自由基或化合

物。这样的基团可以是直链、支链或环状的。

[0090] “肝脏特异性”是指在用药物或前药治疗的动物中所测量的如下比例：

[在肝脏组织中的药物或药物代谢产物]

[0091]

[在血液或另一组织中的药物或药物代谢产物]

[0092] 该比例能够通过特定时间测量组织水平来测定或者可表示基于在三个或更多时间点的测量值的AUC。

[0093] “代谢病”包括诸如肥胖、糖尿病和诸如血胆固醇过多、高脂血症、高甘油三酸酯血症的脂质疾病(lipid disorder)的疾病或病状；以及与脂蛋白、脂质、碳水化合物和胰岛素的异常水平有关的病状，例如代谢综合征X、糖尿病、葡萄糖耐量降低、动脉粥样硬化、冠心病、心血管疾病、多囊卵巢综合征(PCOS)。

[0094] “代谢综合征”或“代谢综合征X”是指由存在以下组成部分的3种或更多种而鉴定的病状：

[0095] *通过腰围测量的向心性肥胖：

[0096] 雄性：大于40英寸

[0097] 雌性：大于35英寸

[0098] *禁食血液甘油三酸酯大于或等于150mg/dL

[0099] *血液HDL胆固醇：

[0100] 雄性：小于40mg/dL

[0101] 雌性：小于50mg/dL

[0102] *血压大于或等于130/85mmHg

[0103] *禁食血糖大于或等于110mg/dL

[0104] “硝基”是指-NO₂。

[0105] “肥胖”是指处于肥胖的病状。处于肥胖定义为BMI为30.0或更大；并且极端肥胖定义为BMI为40或更大。“超重”定义为体重指数为25.0至29.0。

[0106] “氧代”是指在烷基或杂环烷基中的=O。

[0107] “全卤(perhalo)”是指在脂族基或芳基上的每个C-H键均被C-卤键取代的基团。全卤烷基的非限制性(non-linking)实例包括-CF₃和-CFCl₂。

[0108] “药学上可接受的盐”包括本发明化合物与有机的或无机的酸或碱结合衍生的本发明化合物的盐。合适的酸包括乙酸、己二酸、苯磺酸、(+)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-甲磺酸、柠檬酸、1,2-乙烷二磺酸、十二烷基磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡萄糖酸、马尿酸、盐酸半乙醇酸(hydrochloride hemiethanolic acid)、HBr、HCl、HI、2-羟基乙烷磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、甲磺酸、甲基氢溴酸(methylbromideacid)、甲基硫酸、2-萘磺酸、硝酸、油酸、4,4'-亚甲基双-[3-羟基-2-萘羧酸]、磷酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、磺基水杨酸、丹宁酸、酒石酸、对苯二甲酸和对-甲苯磺酸。

[0109] “患者”是指动物。

[0110] “预防”包括减缓疾病发作前的进展或发展或者阻止疾病的发作。

[0111] 本文使用的“前药”是指当被施用于生物系统时由于自发的化学反应、酶催化的化学反应和/或代谢化学反应或每个的组合而产生生物活性化合物的任何化合物。标准的前

药是使用与诸如HO-、HS-、HOOC-、-NHR的与药物有关的官能度连接的基团形成的,所述基团在体内解离。标准的前药包括但不限于所述基团为烷基、芳基、芳烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基的羧酸酯以及所连接的基团是酰基、烷氧基羰基、氨基羰基的羟基、硫醇和胺的酯、磷酸酯或硫酸酯。所说明的基团是示例性而非穷尽性的,并且本领域技术人员能够制备其他已知的各种前药。本发明化合物的这样的前药落入该范围。前药必须经历某种形式的化学转化以产生生物活性的化合物或为生物活性化合物前体的化合物。在某些情况下,前药具有通常小于药物自身的生物活性,并且通过提高的口服生物利用度、和/或药效学半衰期等用于改善药物功效或安全性。化合物的前药形式可用于,例如,改善生物利用度、例如通过掩蔽或减少诸如苦味或肠胃刺激性的不愉快特性而改善受治疗者的可接受性、改变溶解度例如用于静脉内使用、提供延长的或持续的释放或递送、改善制剂的容易性、或提供化合物的位点特异性递送。前药在以下文献中描述:The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action(药物设计与药物作用的有机化学),Richard B.Silverman, Academic Press, San Diego, 1992. 第8章:“Prodrugs and Drug Delivery Systems(前药和药物递送系统)” pp. 352-401; Design of Prodrugs(前药设计),由H. Bundgaard编辑, Elsevier Science, Amsterdam, 1985; Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs(通过前药和类似物的生物药剂学性能的设计),由E.B.Roche编辑, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; 和 Drug Delivery Systems(药物递送系统),由R.L Juliano编辑, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980。

[0112] “显著的”或“统计学显著的”是指按照由适于试验设计的统计学显著性的本领域可接受的方法而测定的 p 值 ≤ 0.05 (即类型I的误差几率小于5%)的结果(即试验检测结果)。

[0113] “取代的”或“任选取代的”包括由1至6个取代基取代的基团,所述取代基独立地选自低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、低级环烷基、低级杂环烷基、羟基、低级烷氧基、低级芳氧基、全卤烷氧基、芳烷氧基、低级杂芳基、低级杂芳氧基、低级杂芳烷基、低级杂芳烷氧基、叠氮基、氨基、卤、低级烷硫基、氧代、低级酰基烷基、低级羧基酯、羧基、-羧酰氨基、硝基、低级酰氧基、低级氨基烷基、低级烷基氨基芳基、低级烷基芳基、低级烷基氨基烷基、低级烷氧基芳基、低级芳基氨基、低级芳烷基氨基、磺酰基、低级-羧酰氨基烷基芳基、低级-羧酰氨基芳基、低级羟基烷基、低级卤代烷基、低级烷基氨基烷基羧基-、低级氨基羧酰氨基烷基-、氰基、低级烷氧基烷基、低级全卤烷基、和低级芳基烷氧基烷基。贯穿本申请,短语“任选取代的”可与短语“取代的或未取代的”互换使用。

[0114] “取代的芳基”和“取代的杂芳基”是指用1-3个取代基取代的芳基和杂芳基。这些取代基选自由低级烷基、低级烷氧基、低级全卤烷基、卤、羟基和氨基组成的组。

[0115] “磺酰氨基(sulphonylamido)”或“磺酰氨基(sulfon(y)amido)”是指 $\text{NR}^w_2\text{-S}(=\text{O})_2\text{-}$ 和 $\text{R}^w\text{S}(=\text{O})_2\text{-NR}^w\text{-}$,其中每个 R^w 独立地包括烷基、芳基、芳烷基、和杂环烷基。

[0116] “磺酰胺烷基芳基”和“磺酰胺芳基”分别指芳基-alk-NR^w-S(=O)₂-和ar-NR^w-S(=O)₂- ,其中“ar”是芳基,“alk”是亚烷基, R^w 包括-H、烷基、芳基、芳烷基和杂环烷基。

[0117] “磺酸酯(sulphonate)”或“磺酸酯(sulfonate)”是指 $\text{-SO}_2\text{OR}^w$,其中 R^w 是-H、烷基、芳基、芳烷基或杂环烷基。

[0118] “磺酰基(sulphonyl)”或“磺酰基(sulfonyl)”是指 $-SO_2R^w$,其中 R^w 是烷基、芳基、芳烷基或杂环烷基。

[0119] “治疗有效量”是指改善、减轻或消除特定的疾病或病状的症状的一种或多种、或者预防、缓和或延迟特定的疾病或病状的症状的一种或多种的发作的化合物或化合物组合的量。

[0120] 疾病的“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括减缓疾病在发作后的进展或发展(development)或者事实上逆转某些或全部的疾病影响。治疗还包括姑息疗法。

[0121] “1型糖尿病”(以前称为“儿童”、“青少年”、“胰岛素依赖的”糖尿病)是特征为胰岛素分泌的绝对缺乏的糖尿病形式。处于发展该类型糖尿病的增加的风险中的个体通常能够通过出现在胰岛中的自体免疫病理过程的血清学证据来鉴定和通过遗传标记来鉴定。1型糖尿病可由通常导致绝对胰岛素缺乏的免疫介导的 β -细胞破坏引起,或者可以是先天性的,没有已知病因学。

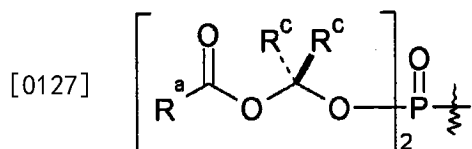
[0122] “2型糖尿病”是指特征为胰腺的受损的胰岛素分泌和在诸如肝脏、肌肉和脂肪组织的组织中的胰岛素抵抗的异源性病状。该疾病的表现形式包括以下的一种或多种:葡萄糖耐量降低、禁食性高血糖症、糖尿、降低的胰岛素水平、增加的胰高血糖素水平、增加的肝葡萄糖排出量、降低的肝葡萄糖摄入与糖原贮积、降低的全身葡萄糖摄入与利用、血脂障碍(dyslipidemia)、脂肪肝、酮酸中毒、诸如视网膜病的微血管疾病、肾病和神经病、和诸如冠心病的微血管病变。

[0123] “磷酸酯、磷酸单酯和次磷酸酯前药”是指在体内化学分解或酶分解为磷酸基团或次磷酸(phosphinic acid)基团的化合物。本文使用的该术语包括但不限于以下基团和这些基团的组合:

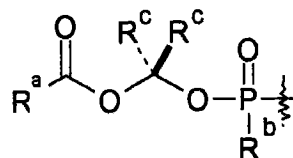
[0124] 在文献(Farquhar等, J. Pharm. Sci., 72:324-325(1983))中充分描述的酰氧基烷基酯。

[0125] 在其中形成环状烷基环的其他酰氧基烷基酯是可能的。已显示这些酯在细胞内经过假设的反应顺序产生含磷核苷酸,所述假设的反应顺序开始于脱酯作用,随后是一系列消除反应(例如, Freed等, Biochem. Pharm., 38:3193-3198(1989))。

[0126] 已在 β -内酰胺抗生素领域研究了这些双酯的另一类,该类被称为烷氧基羰基氧基甲基酯,如式A所示,其中 R^a 是烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基氨基或芳基氨基;每个 R^c 独立地是-H、烷基、芳基、烷基芳基或杂环烷基(Nishimura等, J. Antibiotics, 40(1):81-90(1987);综述参见 Ferres, H., Drugs of Today, 19:499(1983))。最近, Cathy, M. S. 等(摘要, 来自AAPS Western Regional Meeting, 1997年4月)表示,(9-[R]-2-磷酰基甲氧基)丙基]腺嘌呤(PMPA)的这些烷氧基羰基氧基甲基酯前药在狗中的生物利用度可达30%。



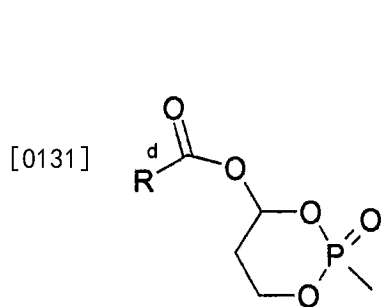
[0128] 式A1



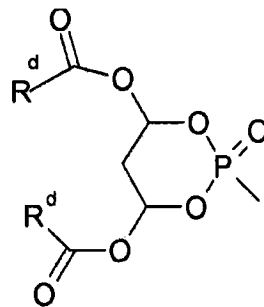
式A2

[0129] 其中 R^a 和 R^c 独立地是H、烷基、芳基、烷基芳基和脂环;(参见WO 90/08155;WO 90/10636),并且 R^b ,例如,选自-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃或单酯前药部分。

[0130] 其中形成环状烷基环的其他酰氧基烷基酯是可能的,例如式B所示。已显示这些酯在细胞内经过假设的反应顺序产生含磷核苷酸,所述假设的反应顺序开始于脱酯作用,随后是一系列消除反应(例如,Freed等,Biochem.Pharm.,38:3193-3198(1989))。



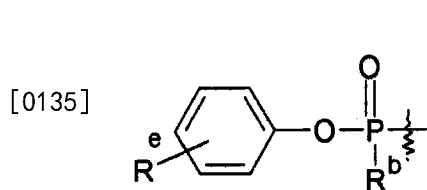
式B1



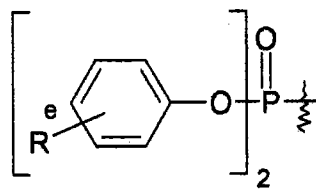
式B2

[0132] 其中R^d是-H、烷基、芳基、烷基芳基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基氨基、芳基氨基或环烷基。

[0134] 芳基酯已被用作磷酸酯前药(例如,DeLambert等,J.Med.Chem.37(7):498-511(1994);Serafinowska等,J.Med.Chem.38(8):1372-9(1995))。在动物和人类中进行的研究中,苯基以及单取代和多取代的苯基前酯(prooester)产生母体磷酸(式C)。已描述了另一方法,其中R^e是在磷酸酯邻位的羧酸酯(Khamnei等,J.Med.Chem.39:4109-15(1996))。



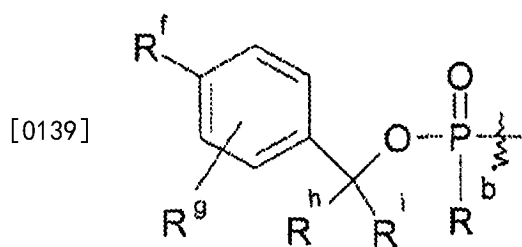
式C1



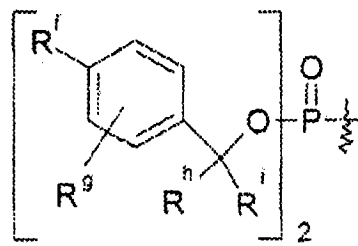
式C2

[0136] 其中R^e是-H、烷基、芳基、烷基芳基、烷氧基、酰氧基、卤素、氨基、烷氧基羰基、羟基、氰基或杂环烷基并且R^b选自,例如,-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃或单酯前药部分。

[0138] 还报导了苯基酯产生母体磷酸。在某些情况下,在对位使用取代基能够加速水解。含有4-酰氧基或4-烷氧基的苯基类似物[式D,X=-H,OR或O(CO)R或O(CO)OR]通过诸如氧化酶、酯酶等的酶的作用能够更容易地产生4-羟基化合物。该类前药的实例在Mitchell等,J.Chem.Soc.Perkin Trans.I 2345(1992);WO 91/19721中描述。



式D1



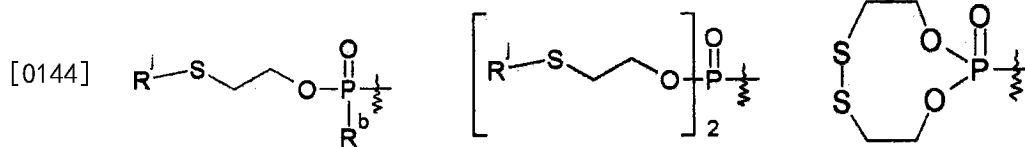
式D2

[0141] 其中R^f和R^g独立地是-H、烷基、芳基、烷基芳基、烷氧基、酰氧基、羟基、氰基、硝基、全卤烷基、卤或烷氧基羰基;R^b选自,例如,-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃或单酯前药部分,如其中所述。

[0142] R^h和Rⁱ独立地是-H、烷基、芳基、烷基芳基、卤素或环状烷基。

[0143] 含硫的磷酸酯前酯(phosphonate prooester)也可用于将药物递送至肝细胞。这些

前酯包含被保护的硫代乙基部分,如式E中所示。磷酸酯的一个或多个氧可被酯化。由于导致脱酯的机理需要产生游离的硫醇盐,各种硫醇保护基是可能的。例如,二硫化物通过还原酶介导的过程而被还原(Puech等, *Antiviral Res.* 22:155-174(1993))。在酯酶介导的水解后,硫代酸酯也将产生游离的硫醇盐(Benzaria等, *J. Med. Chem.*, 39(25):4958-65(1996))。环状的类似物也是可能的并且显示在分离的大鼠肝细胞中释放磷酸酯。以下所示的环状二硫化物先前未被描述并且是新颖的。



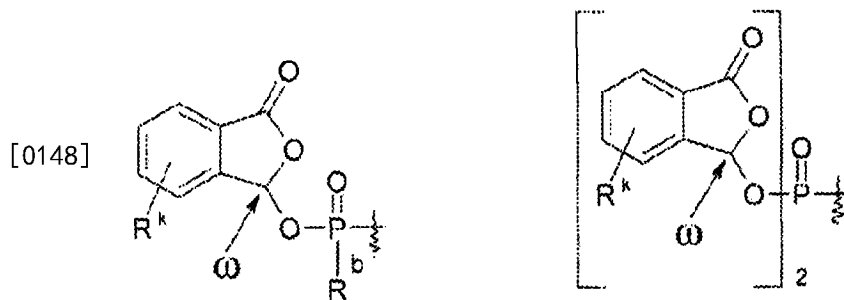
[0145] 式E1

式E1

式E3

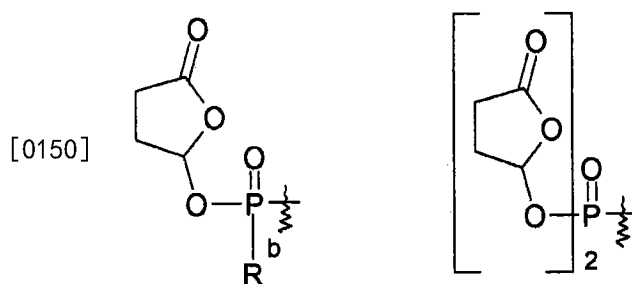
[0146] 其中 R^j 是烷基羰基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基或烷硫基并且 R^b 选自,例如,-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃或单酯前药部分。

[0147] 其他合适的前药的实例包括由Biller和Magnin(U.S.5,157,027);Serafinowska等, *J. Med. Chem.*, 38(8):1372-9(1995);Starrett等, *J. Med. Chem.*, 37:1857(1994);Martin等, *J. Pharm. Sci.* 76:180(1987);Alexander等, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 59:1853(1994);和EP0632048A1举例说明的前酯类。描述的一些结构类是任选被取代的,包括在 ω 位连接的稠合的内酯(式E4和式E5)并且是通过亚甲基与磷氧连接的、任选取代的2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯(2-oxo-1,3-dioxolenes)(式E6),例如:



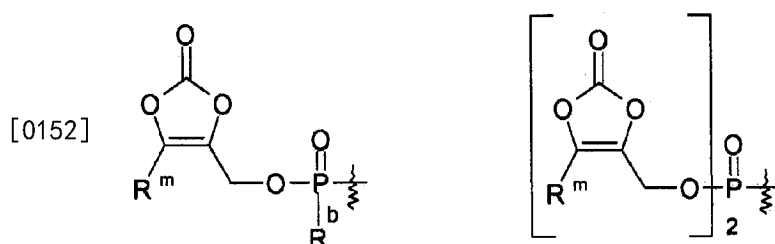
[0149] 式E4a

式E4b



[0151] 式E5a

式E5b



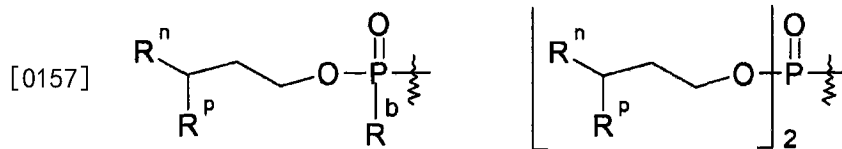
[0153] 式E6a

式E6b

[0154] 其中 R^m 是-H、烷基、环烷基、或杂环烷基； R^b 选自，例如，-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃或单酯前药部分，并且 R^k 是-H、烷基、芳基、烷基芳基、氰基、烷氧基、酰氧基、卤素、氨基、杂环烷基或烷氧基羰基。

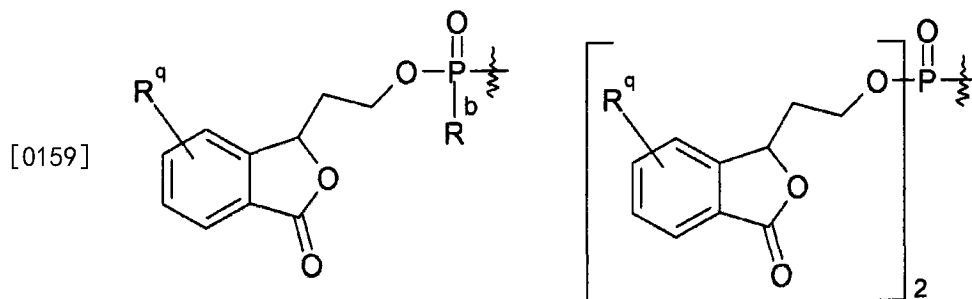
[0155] 式E6的前药是“其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的杂环烷基”的实例。

[0156] 丙基磷酸酯前酯也能够用于将药物递送至肝细胞。这些前酯可在丙基的3位包含羟基和羟基衍生物，如式F1中所示。 R^n 和 R^p 基团能够形成环状的环境体系，如式F2中所示。磷酸酯的一个或多个氧可被酯化。



[0158] 式F1a

式F1b



[0160] 式F2a

式F2b

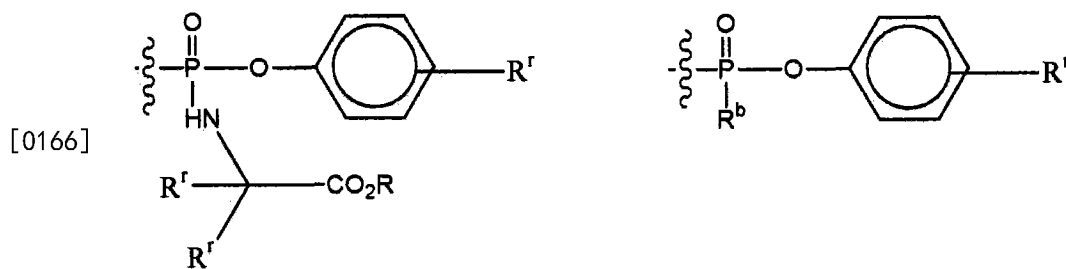
[0161] 其中 R^n 是烷基、芳基或杂芳基；

[0162] R^p 是烷基羰基氧基或烷氧基羰基氧基；

[0163] R^b 选自，例如，-OH、-CH₃、-H、-O-CH₃或单酯前药部分；并且

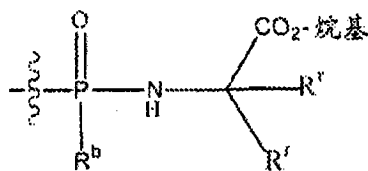
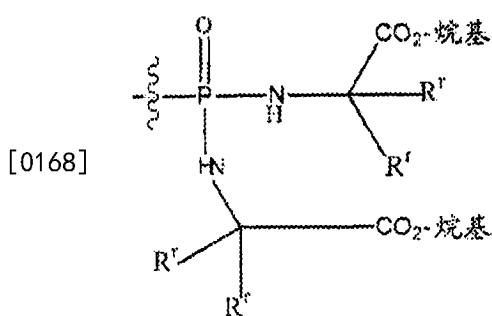
[0164] R^q 是烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、卤素、氢、羟基、酰氧基或氨基。

[0165] 已探索了作为磷酸酯前药的氨基磷酸酯衍生物(例如,McGuigan等,J.Med.Chem., 42:393(1999)及其中引用的参考文献),如式G和式H所示,其中 R^r ,例如,是低级烷基、低级芳基、低级芳烷基并且如其中所述。



[0167] 式G1

式G2



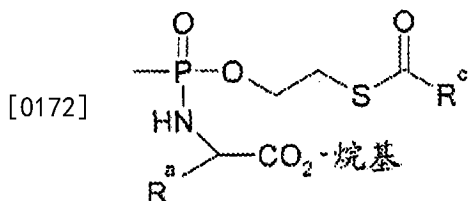
[0169]

式H1

式H2

[0170] 因为与非环状氨基磷酸酯相比环状氨基磷酸酯被推测具有较高稳定性,还研究了作为磷酸酯前药的环状氨基磷酸酯(例如,Starrett等,J.Med.Chem.,37:1857(1994))。

[0171] 报导氨基磷酸酯前药的另一类型为S-酰基-2-硫代乙基酯与氨基磷酸酯的组合(Egron等,Nucleosides&Nucleotides,18,981(1999)),如式J所示,其中R^c是烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基氨基或芳基氨基并且R^a是-H、烷基、芳基、烷基芳基、或杂环烷基:

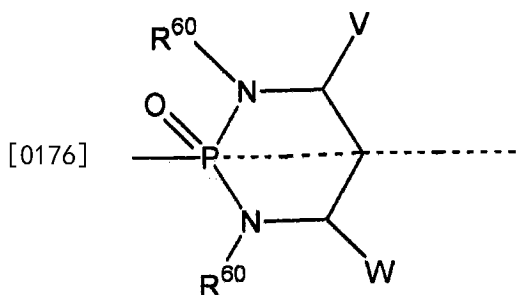


[0173]

式J

[0174] 基于文献报道,其他的前药是可能的,例如取代的乙基,例如由McGuigan等,Bioorg Med.Chem.Lett.,3:1207-1210(1993)所公开的双(三氯乙基)酯,和由Meier,C.等,Bioorg.Med.Chem.Lett.7:99-104(1997)所报导的苯基和苄基结合的核苷酸酯。

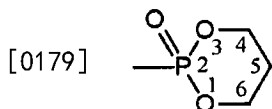
[0175] 当两个R⁶⁰相同、V=W且V和W(本文所定义)均指向上方或均指向下方时,式L的结构具有穿过磷-氧双键的对称面。其中两个-NR⁶⁰用-O-替换时的结构也是同样情况。



[0177]

式L

[0178] 术语“1,3-丙二醇的环状磷酸酯”、“1,3-丙二醇的环状磷酸酯二酯”、“2-氧代-2λ⁵-[1,3,2]-二氧杂磷杂环壬烷(2-oxo-2λ⁵-[1,3,2]-dioxaphosponane)”、“2-氧代-[1,3,2]-二氧杂磷杂环壬烷(2-oxo-[1,3,2]-dioxaphosponane)”、“二氧杂磷杂环壬烷(dioxaphosponane)”是指下式:

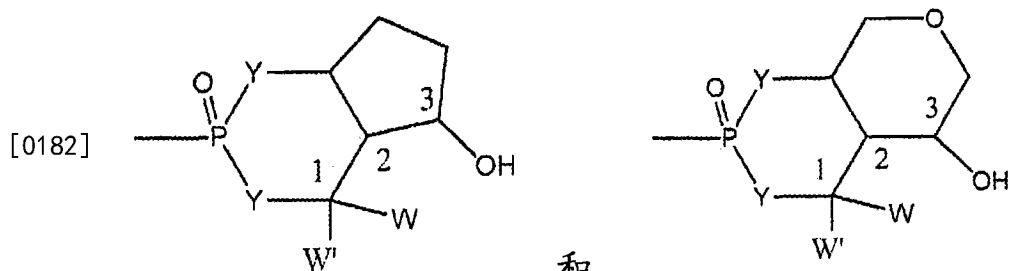


[0180]

式M

[0181] 短语“V和Z经另外的3-5个原子连接在一起以形成含有5-7个原子的环状基团,任

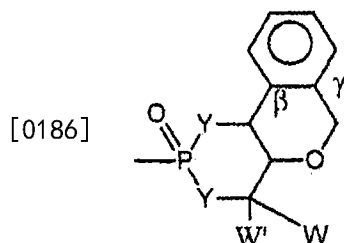
选地含有1个杂原子,用与碳原子连接的羟基、酰氧基、烷硫基羰基氧基、烷氧基羰基氧基或芳氧基羰基氧基取代,所述碳原子距离与磷连接的两个Y基团有3个原子”包括以下:



[0183] 式N1 和 式N2

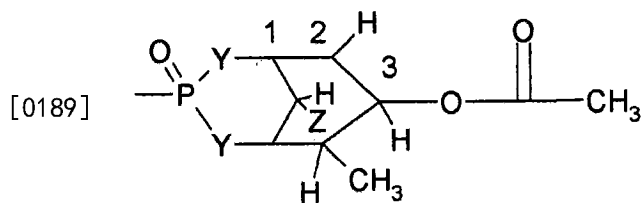
[0184] 以上所示的结构(左)具有形成5元环状基团的另外的3个碳原子。这样的环状基团必须具有所列出的待氧化的取代。

[0185] 短语“V和Z经另外的3-5个原子连接在一起以形成环状基团,任选地含有1个杂原子,所述环状基团与在β位和γ位与同磷连接的G连接的芳基稠合”包括以下:



[0187] 式0

[0188] 短语“V和W经另外的3个原子连接在一起以形成任选取代的环状基团,其含有6个碳原子并被选自由羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基和芳氧基羰基氧基组成的组的一个取代基取代,所述取代基与距离与磷连接的Y基团有3个原子的所述另外的碳原子之一连接”包括以下:

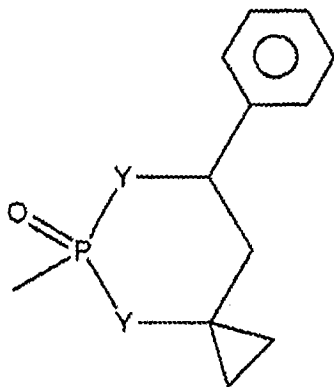


[0190] 式P

[0191] 以上结构具有距离Y有3个碳原子的酰氧基取代基、和在新的6元环上可选择的取代基,-CH₃。在以下的位置的每一处必须存在至少一个氢:与Z连接的碳;标记为“3”的碳的α位的两个碳;和与以上的“OC(O)CH₃”连接的碳。

[0192] 短语“W和W’经另外的2-5个原子连接在一起以形成环状基团,任选地含有0-2个杂原子,并且V必须是芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基”包括以下:

[0193]



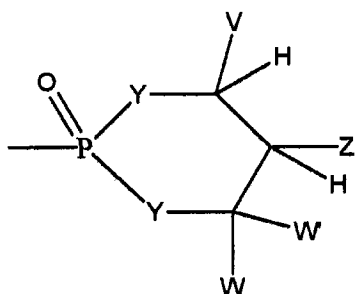
[0194]

式Q

[0195] 以上结构具有V=芳基、和对W和W'的螺-稠合环丙基(spiro-fusedcyclopropyl group)。

[0196] 术语“环状的膦酸酯(环状的膦酰胺)(cyclic phosphonamidate)”是指：

[0197]



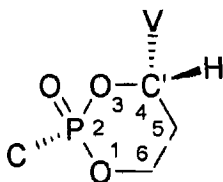
[0198]

式R,

[0199] 其中Y独立地是-O-或-NR⁶⁰-。与V连接的碳必须具有C-H键。与Z连接的碳也必须具有C-H键。

[0200] 对于本发明的化合物的环1,3-丙基膦酸酯前药,术语“顺式”立体化学是指V基团与同6元环上的磷原子连接的碳的空间关系。下式显示顺式立体化学。

[0201]

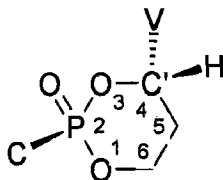


[0202]

式S

[0203] 对于相同的部分,术语“反式”立体化学是指V基团与同6元环上的磷原子连接的碳的空间关系。下式显示反式立体化学。

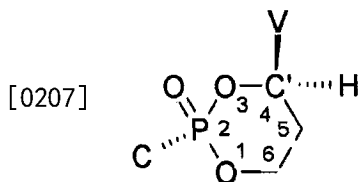
[0204]



[0205]

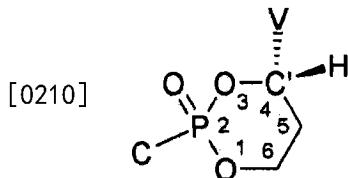
式T

[0206] 下式显示相同部分的另一反式立体化学。



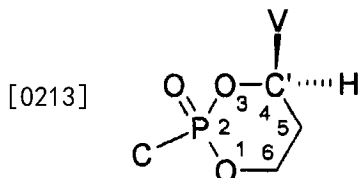
[0208] 式U

[0209] 术语相同部分的“S-构型”、“S-异构体”和“S-前药”是指碳C'的绝对构型S。下式显示S-立体化学。



[0211] 式W

[0212] 术语相同部分的“R-构型”、“R-异构体”和“R-前药”是指碳C'的绝对构型R。下式显示R-立体化学。



[0214] 式Y

[0215] 术语“对映体过量百分率(%ee)”是指光学纯度。其通过使用下式获得：

[0216]
$$\frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$

[0217] 其中[R]是R异构体的量，而[S]是S异构体的量。该式提供了当R是主要的异构体时的%ee。

[0218] 术语“对映体富集的(enantioenriched)”或“对映体富集的(enantiomerically enriched)”是指由一种异构体多于另一种异构体组成的手性化合物的样品。样品对映体富集的程度通过对映体比例或对映体过量来量化。

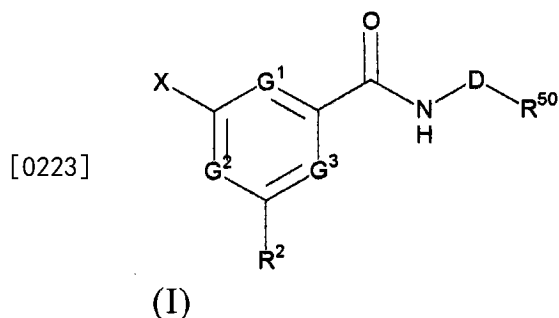
[0219] 化合物和其用途：

[0220] 酶葡萄糖激酶在调节血糖水平方面起关键作用。其表达于有限数目的细胞类型中，最值得注意地，胰腺β-细胞和肝脏实质细胞。葡萄糖激酶在细胞中催化了葡萄糖吸收、新陈代谢(糖解)和葡萄糖存储(糖原生成)中的限速步骤。在胰腺β-细胞中，葡萄糖吸收和新陈代谢触发了胰岛素分泌。葡萄糖激酶常常被称为“葡萄糖传感器”，因为它匹配了胰腺β-细胞的胰岛素分泌的速率以及肝细胞葡萄糖代谢至周围葡萄糖代谢浓度的速率。

[0221] 在胰腺和肝脏中同时活化葡萄糖激酶的药理学试剂的最新临床资料已经表明在被治疗的患者中高比率的低血糖的不期望的副作用。这种潜在致命状况的形成归因于胰岛素分泌的潜在刺激。本发明的化合物设计用于安全地降低血糖，这是通过有选择地靶向在肝脏中表达的葡萄糖激酶并且由此避免了活化胰腺中的葡萄糖激酶。使用本发明化合物治疗糖尿病性的啮齿类动物产生了显著的血糖降低，而没有胰岛素分泌的增加。重要地，用这些药剂的处理没有产生低血糖。在使用活化剂的胰腺和肝脏葡萄糖激酶的平行研究中，处理与胰岛

素分泌和降低血糖到正常水平以下(即低血糖)有关。已知胰岛素分泌的长期刺激导致胰腺损伤和糖尿病状况的恶化,如使用磺酰脲药物分类所观察的。本发明的化合物,通过有选择地靶向肝脏,还提供了降低葡萄糖的安全机制,其避免了胰岛素分泌,低血糖,和胰腺损伤。

[0222] 因此,本发明的一个方面提供了通式(I)的化合物,



[0224] 其中:

[0225] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基;

[0226] R²选自芳基,杂芳基,烷基,环烷基,芳基烷基,芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基,芳烷氧基,芳基硫基,杂芳基硫基,环烷基硫基和芳基烷基硫基;

[0227] D选自杂亚芳基和亚芳基,每一个任选被取代;

[0228] G¹、G²和G³是CR⁴或N;

[0229] R⁴是H,卤素或烷基;和

[0230] R⁵⁰是-R⁶¹-R⁶²,和R⁶²选自-P(O)(Y²R⁵¹)R¹,或-P(O)(YR⁵¹)Y¹R⁵¹;

[0231] R⁶¹选自空值,亚芳基,杂亚芳基,亚芳基-亚烷基,亚烷基-亚芳基,杂亚芳基-亚烷基,亚烷基-杂亚芳基,亚烷基,亚烯基,亚炔基,亚烷基-Q-亚烷基,-CONR⁵²-亚烷基,-COO-亚烷基,-SO₂NR⁵²-亚烷基,亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-亚芳基,杂亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-杂亚芳基,全部任选被取代的;

[0232] Q选自O,S,SO,SO₂,NR⁵³;

[0233] 前提是当D是杂亚芳基,那么R⁵⁰不是-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-PO(OR⁶³)(OR⁶⁴),或-(CCH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-PO(OR⁶³)R⁶⁵,或-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-O-PO(OR⁶³)R⁶⁵,或-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-O-PO(R⁶⁵)R⁶⁶,或-(CH₂)_{n'}-Z'-(CH₂)_{m'}-PO-(R⁶⁵)R⁶⁶;

[0234] R⁶³和R⁶⁴是相同的或不同的并且独立地选自氢和烷基,或R⁶³和R⁶⁴可以环化成环;

[0235] R⁶⁵和R⁶⁶是相同的或不同的并且独立地选自烷基,芳基,芳基烷基,杂芳基,和杂芳基烷基;或R⁶⁵和R⁶⁶可以环化成环,或R⁶³和R⁶⁵可以环化成环;

[0236] Z'选自键,亚烷基,亚烯基,0,S,或SO₂;

[0237] m'是0,1或2,条件是当Z是0,S或SO₂,n'是1或2;

[0238] n'是0,1,或2;

[0239] R¹选自氢,任选被取代的-C₁-C₆-烷基,-CF₃,-CHF₂,-CH₂F,-CH₂OH,任选被取代的-C₂-C₆烯基,任选被取代的-C₂-C₆炔基,任选被取代的-(CR⁵²)_n环烷基,任选被取代的(CR⁵²)_n杂环烷基,-(CR⁵²)_kS(=O)R⁵³,-(CR⁵²)_kS(=O)₂R⁵³;

[0240] Y,Y¹和Y²各自独立地选自-O-或-NR⁶⁰-;

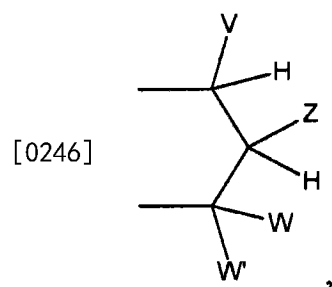
[0241] 其中,

[0242] 当 Y^2 是-O-时或当Y和 Y^1 都是-O-时,连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的-CH₂-杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基,-C(R^{52})₂OC(O)NR⁵²₂, -NR⁵²-C(O)-R⁵³, -C(R^{52})₂-OC(O)R⁵³, -C(R^{52})₂-O-C(O)OR⁵³, -C(R^{52})₂OC(O)SR⁵³, -烷基-S-C(O)R⁵³, -烷基-S-S-烷基羟基和-烷基-S-S-S-烷基羟基;或

[0243] 当 Y^2 是-NR⁶⁰-时或当Y和 Y^1 都是-NR⁶⁰-时,那么连接到-NR⁶⁰-的 R^{51} 独立地选自-H, -[C(R^{52})₂]_r-COOR⁵³, -C(R^{54})₂COOR⁵³, -[C(R^{52})₂]_r-C(O)SR⁵³, 和-环亚烷基-COOR⁵³;或

[0244] 当Y是-O-和 Y^1 是NR⁶⁰时,那么连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的CH₂-杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基,-C(R^{52})₂OC(O)NR⁵²₂, -NR⁵²-C(O)-R⁵³, -C(R^{52})₂-OC(O)R⁵³, -C(R^{52})₂-O-C(O)OR⁵³, -C(R^{52})₂OC(O)SR⁵³, -烷基-S-C(O)R⁵³, -烷基-S-S-烷基羟基,和-烷基-S-S-S-烷基羟基,和连接到-NR⁶⁰-的 R^{51} 独立地选自-H, -[C(R^{52})₂]_r-COOR⁵³, -C(R^{54})₂COOR⁵³, -[C(R^{52})₂]_r-C(O)SR⁵³, 和-环亚烷基-COOR⁵³, 其中如果两个 R^{51} 都是烷基时,至少一个是高级烷基;或

[0245] 当Y和 Y^1 独立地选自-O-和-NR⁶⁰-时,那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括-烷基-S-S-烷基-的环状基团,或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0247] 其中,

[0248] V, W, 和W' 独立地选自氢,任选被取代的烷基,任选被取代的芳烷基,杂环烷基,芳基,被取代的芳基,杂芳基,被取代的杂芳基,任选被取代的1-烯基,和任选被取代的1-炔基,和

[0249] Z 是-CHR⁵²OH, -CHR⁵²OC(O)R⁵³, -CHR⁵²OC(S)R⁵³, -CHR⁵²OC(S)OR⁵³, -CHR⁵²OC(O)SR⁵³, -CHR⁵²OCO₂R⁵³, -OR⁵², -SR⁵², -CHR⁵²N₃, -CH₂芳基, -CH(芳基)OH, -CH(CH=CR⁵²₂)OH, -CH(C≡CR⁵²)OH, -R⁵², -NR⁵²₂, -OCOR⁵³, -OCO₂R⁵³, -SCOR⁵³, -SCO₂R⁵³, -NHCOR⁵², -NHCOR⁵², -CH₂NH芳基, -(CH₂)_r-OR⁵²或-(CH₂)_r-SR⁵²;或

[0250] W和W' 是如上所定义的并且V和Z一起通过另外的3-5个原子连接而形成包含5-7个原子的环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳;或

[0251] W' 和Z是如上所定义的并且V和W一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团,其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳,其连接到所述碳原子之一,所述碳原子是来自连接到磷的Y的三个原子;或

[0252] V和W' 是如上所定义的并且Z和W一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳,并且V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;或

[0253] V和Z是如上所定义的并且W和W'一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团,其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳,其中V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0254] R^{52} 是 R^{53} 或-H;

[0255] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0256] R^{54} 独立地选自-H或烷基,或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0257] R^{60} 是-H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰氧基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$;

[0258] r是整数2或3;

[0259] f是整数0、1或2;

[0260] 其中,V、Z、W、W'不全为-H,并且当Z是 $-R^{52}$ 时,那么V,W,和W'中的至少一个不是-H,烷基,芳烷基,或杂环烷基;和

[0261] 其药学上可接受的盐、共晶体和前药。

[0262] 一个实施方案包括式I的化合物,其中:

[0263] X选自烷氧基,环烷氧基,烷基和环烷基;

[0264] R^2 是 $-E^1-E^2-E^3$,其中,

[0265] E^1 是键, O或S;

[0266] E^2 是键或亚烷基;

[0267] 其中,当 E^1 和 E^2 都是键时,它们一起形成单个键;

[0268] E^3 是任选被取代的 $-C_{1-4}$ -烷基,任选被取代的 $-C_{3-8}$ -环烷基或芳基,任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:芳基,杂芳基,卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$ 或 R^2 选自 $-C_{1-4}$ -烷氧基, $-C_{3-6}$ -环烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{3-6}$ -环烷基,或 $-OC_{1-4}$ -烷基;

[0269] R^5 是烷基或环烷基;

[0270] D是杂亚芳基,所述杂亚芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;

[0271] G^1 是CH;

[0272] G^2 是CH或N;

[0273] G^3 是CH;和

[0274] R^{50} 是 $-R^{61}-R^{62}$,和 R^{62} 选自 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$,或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ 。

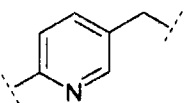
[0275] 一个实施方案包括式I的化合物,其中D是被一或两个独立地选自卤素和任选地被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代的杂亚芳基。

[0276] 一个实施方案包括式I的化合物,其中,D是具有作为环原子的氮的杂亚芳基,所述氮环原子连接到环碳原子,其中所述环碳原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;

[0277] 一个实施方案包括式I的化合物,其中:

[0278] X是异丙氧基或苄氧基;

[0279] R^2 选自正丙氧基,异丙氧基,2-甲基丙氧基,环戊基甲氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,2-氟苯基甲氧基,4-甲基磺酰基苯氧基,4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基;

[0280] D是吡啶-二基或  ;

[0281] G^1 是CH;

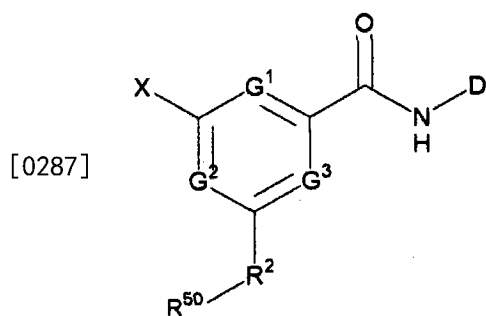
[0282] G^2 是CH;

[0283] G^3 是CH;和

[0284] R^{50} 是 $-R^{61}-R^{62}$,和 R^{62} 选自 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$,或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ 。

[0285] 一个实施方案包括式I的化合物,其中,D是杂亚芳基,其选自吡啶-二基,噻唑-二基,噻二唑-二基,吡唑-二基,吡嗪-二基,哒嗪-二基和嘧啶-二基,每一个任选被一或两个独立地选自卤素和任选地被取代的 C_{1-4} 烷基的基团取代;其中当所述杂亚芳基是吡啶-二基,吡唑-二基,哒嗪(pyridaze)-二基或嘧啶-二基时,所述杂亚芳基的5位的所述环原子连接到 R^{50} 和当所述杂亚芳基是噻唑-二基或噻二唑-二基时,所述杂亚芳基的4位的所述环原子连接到 R^{50} 。

[0286] 本发明的另一方面提供了通式II的化合物



[0288] (II)

[0289] 其中:

[0290] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基,和

[0291] G^2 是 CR^4 或N,或

[0292] G^2 和X连接在一起而形成包含5-7个原子的环状基团,其中所述环状基团的0-2个环原子是杂原子并且所述环状基团的其余环原子是任选被烷基、芳基、环烷基或杂芳基取代的碳原子;

[0293] R^2 选自亚芳基,杂亚芳基,亚烷基,环亚烷基,芳基亚烷基,烷基亚芳基,亚芳基-0-,杂亚芳基-0-,亚烷基-0-,环亚烷基-0-,芳基亚烷基-0-,烷基亚芳基-0-,亚芳基-S-,亚芳基-SO₂-,杂亚芳基-S-,杂亚芳基-SO₂-,亚烷基-S-,亚烷基-SO₂-,环亚烷基-S-,环亚烷基-SO₂-,芳基亚烷基-S-,芳基亚烷基-SO₂-,烷基亚芳基-S-;

[0294] G^1 是 CR^4 或N;

[0295] G^3 是 CR^4 或N;

[0296] R^4 是H,卤素或任选被取代的烷基;

[0297] D选自杂芳基和芳基；

[0298] R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ ；

[0299] R^1 选自氢,任选被取代的 $-C_1-C_6-$ 烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基,任选被取代的 $-(CR^{52})_n$ 环烷基,任选被取代的 $(CR^{52})_n$ 杂环烷基, $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$, $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$ ；

[0300] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 $-O-$ 或 $-NR^{60}-$ ；

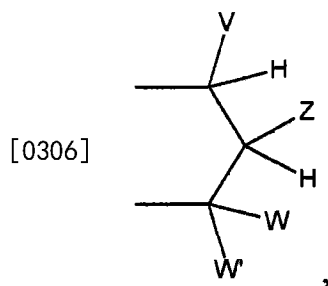
[0301] 其中,

[0302] 当 Y^2 是 $-O-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-O-$ 时,连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$,,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 $-CH_2-$ 杂环烷基其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的 $-$ 烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-$ 烷基 $-S-C(O)R^{53}$, $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基羟基,和 $-$ 烷基 $-S-S-S-$ 烷基羟基;或

[0303] 当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时,那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和 $-$ 环亚烷基 $-COOR^{53}$;或

[0304] 当Y是 $-O-$ 和 Y^1 是 NR^{60} 时,那么连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 CH_2- 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的 $-$ 烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-$ 烷基 $-S-C(O)R^{53}$, $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基羟基,和 $-$ 烷基 $-S-S-S-$ 烷基羟基,和连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和 $-$ 环亚烷基 $-COOR^{53}$,其中如果两个 R^{51} 都是烷基时,至少一个是高级烷基;或

[0305] 当Y和 Y^1 独立地选自 $-O-$ 和 $-NR^{60}-$ 时,那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括 $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基-的环状基团,或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0307] 其中,

[0308] V,W,和 W' 独立地选自氢,任选被取代的烷基,任选被取代的芳烷基,杂环烷基,芳基,被取代的芳基,杂芳基,被取代的杂芳基,任选被取代的1-烯基,和任选被取代的1-炔基,和

[0309] Z 是 $-CHR^{52}OH$, $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$, $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$, $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$, $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$, $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-CHR^{52}N_3$, $-CH_2$ 芳基, $-CH$ (芳基)OH, $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^{52})OH$, $-R^{52}$, $-NR^{52}_2$, $-OCOR^{53}$, $-OCO_2R^{53}$, $-SCOR^{53}$, $-SCO_2R^{53}$, $-NHCOR^{52}$, $-NHCO_2R^{53}$, $-CH_2NH$ 芳基, $-(CH_2)_r-OR^{52}$ 或 $-(CH_2)_r-SR^{52}$;或

[0310] W和 W' 是如上所定义的并且V和Z一起通过另外的3-5原子连接而形成包含5-7原子的环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳;或

[0311] W'和Z是如上所定义的并且V和W一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团,其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳,其连接到所述碳原子之一,所述碳原子是来自连接到磷的Y的三个原子;或

[0312] V和W'是如上所定义的并且Z和W一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳,并且V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;或

[0313] V和Z是如上所定义的并且W和W'一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团,其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳,其中V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0314] R^{52} 是 R^{53} 或-H;

[0315] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0316] R^{54} 独立地选自-H或烷基,或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0317] R^{60} 是-H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$;

[0318] r是整数2或3;

[0319] f是整数0、1或2;

[0320] 其中,V、Z、W、W'不全是-H,并且当Z是 $-R^{52}$ 时,那么V,W,和W'中的至少一个不是-H,烷基,芳烷基,或杂环烷基;和

[0321] 其药学上可接受的盐和前药。

[0322] 一个实施方案包括式II的化合物,其中:

[0323] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、烷氧基,环烷氧基和芳烷氧基;

[0324] R^2 是 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$,其中 E^4 连接到 R^{50} ;

[0325] E^1 是键,0或S;

[0326] E^2 是键或亚烷基;

[0327] E^3 是任选被取代的 C_{1-4} -亚烷基,任选被取代的 C_{3-8} -环烷基亚烷基、亚芳基或杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、卤素、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -烷基、 $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$ 的基团取代;其中,当 E^1 和 E^2 都是键时,它们一起形成单个键;

[0328] R^5 是任选被取代的烷基或环烷基;

[0329] E^4 是键或亚烷基;

[0330] G^1 是CH;

[0331] G^2 是CH;

[0332] G^3 是CH;

[0333] D是具有作为环原子的氮的杂芳基,所述杂芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;和

[0334] R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ 。

[0335] 一个实施方案包括式II的化合物,其中:

[0336] X选自异丙氧基, 苄氧基, 1,3-二氟丙-2-基氧基, 环戊氧基, 苯氧基, 3,5-二甲基异噁唑-2-基, 苯基和2-甲基丙基;

[0337] R²选自亚苯基-0-, 亚甲基-亚苯基-0-, 亚苯基-亚甲基-0-, 呋喃-2-基-5-亚甲基, 噻吩-2-基-5-亚甲基, 吡啶-二基-0-, 嘧啶-二基-0-, 哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-, 每一个任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、卤素、CN、CF₃、NR⁵²、-C₁₋₄-烷基、-S(O)₂R⁵或-OR⁵的基团取代, 其中R⁵⁰通过碳原子连接到R²。

[0338] G¹是CH;

[0339] G²是CH;

[0340] G³是CH;

[0341] D选自吡啶基, 噻唑基, 1,3,4-噁二唑基, 1,2,4-噁二唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡嗪基, 哒嗪基, 嘧啶基, 苯并噻唑基和5,6-二氢-4H-环戊并噻唑, 每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或任选被取代的C₁₋₄-烷基的基团取代; 和,

[0342] R⁵⁰是-P(O)(YR⁵¹)Y¹R⁵¹。

[0343] 在一个实施方案中, 在浓度为100μm在实施例A的人酶分析的条件下本发明的化合物(式I和II)能够活化50μg的人葡糖激酶达至少150%。在其它实施方案中, 本发明的化合物能够活化葡糖激酶达至少160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%、300%、310%、320%、330%、340%、350%、360%、370%、380%、390%、400%、410%、420%、430%、440%、450%、460%、470%、480%、490%、500%或至少600%, 与没有所述本发明的化合物的情况的葡糖激酶相比。

[0344] 在一个实施方案中, 本发明的化合物在大鼠肝细胞(实施例B的条件)中具有小于或等于5μM的EC₅₀。

[0345] 在一个实施方案中, 本发明的化合物在大鼠肝细胞(实施例B的条件)中具有小于或等于1μM的EC₅₀。

[0346] 在一个实施方案中, 本发明的化合物在大鼠肝细胞(实施例B的条件)中具有小于或等于500nM的EC₅₀。

[0347] 一个实施方案包括本发明的化合物, 其中R⁵⁰选自-PO₃H₂, -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³]₂, -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³]₂, -P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³]₂, -P(O)[-O-alk-SC(O)R⁵³]₂, -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³][-R¹], -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³][-R¹], -P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³][-R¹], -P(O)[-OCH₂CH₂SC(O)R⁵³][-R¹], -P(O)(OH)(YR⁵¹), -P(O)(OR⁵⁶)(OR⁵⁶), -P(O)(OH)(-R¹), -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³](OR⁵⁶), -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³](OR⁵⁶), -P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³](OR⁵⁶), P(O)(OH)(NH₂), 和-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-];

[0348] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0349] R⁵⁶是-C₁-C₁₂烷基, -C₂-C₁₂链烯基, -C₂-C₁₂炔基, -(CR⁵⁷₂)_n芳基, -(CR⁵⁷₂)_n环烷基, 或-(CR⁵⁷₂)_n杂环烷基, 每一个任选被取代;

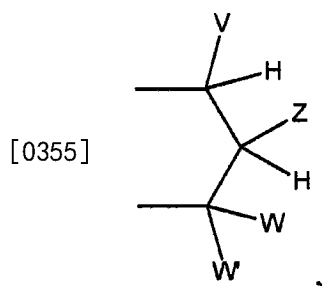
[0350] 每一个R⁵⁷独立地选自氢、任选被取代的-C₁-C₄烷基、卤素、任选被取代的-O-C₁-C₄烷基、-OCF₃、任选被取代的-S-C₁-C₄烷基、-NR⁵⁸R⁵⁹、任选被取代的-C₂-C₄烯基和任选被取代的-C₂-C₄炔基; 前提是当一个R⁵⁷通过O、S或N原子连接到C时, 那么连接到相同的C的另一个R⁵⁷是氢, 或者通过碳原子连接;

[0351] R⁵⁸选自氢和任选被取代的-C₁-C₄烷基; 和,

[0352] R^{59} 选自氢和任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基、任选被取代的 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基和 $-C(O)H$ 。

[0353] 一个实施方案包括本发明的化合物,其中 R^{50} 选自, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基]_2$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基]_2$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-丙基]_2$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-丙基]_2$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3][3,4-亚甲基二氧基苯基]$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3][3,4-亚甲基二氧基苯基]$, $-P(O)[-O-CH_2CH_2S-C(O)CH_3]_2$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$, $-P(O)(OH)(CH_3)$, $-P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH_2CH_2O-]$, $-P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH_2CH_2O-]$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基](OCH_3)$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-丙基](OCH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基](OCH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-丙基](OCH_3)$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基](CH_3)$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-丙基](CH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基](CH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-丙基](CH_3)$,和 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-乙基]_2$ 。

[0354] 在另一实施方案中, Y 和 Y^1 各自独立地选自 $-O-$ 和 $-NR^{60}-$;和 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0356] 其中, V 是被取代的芳基或被取代的杂芳基。

[0357] 在进一步的实施方案中, Z 是 $-H$, W 是 $-H$,和 W' 是 $-H$ 。

[0358] 在进一步的实施方案中, V 是3-氯苯基,4-氯苯基,3-溴苯基,3-氟苯基,吡啶-4-基,吡啶-3-基或3,5-二氯苯基。

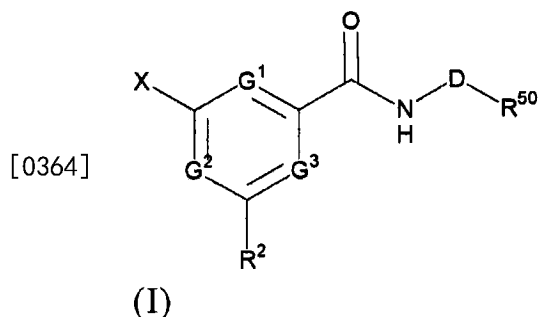
[0359] 在进一步的实施方案中, V -基团取代基和连接到 R^{50} 的P原子的碳之间的相对立体化学是顺式。

[0360] 在进一步的实施方案中, V -基团取代基和连接到 R^{50} 的P原子的碳之间的相对立体化学是反式。

[0361] 在进一步的实施方案中,所述化合物具有在其中连接 V -基团的碳处的R立体化学。

[0362] 在进一步的实施方案中,所述化合物具有在其中连接 V -基团的碳处的S立体化学。

[0363] 在本发明的一个方面中,提供了以下非限制性实施方案。例如,一个实施方案("实施方案1")是通式(I)的化合物,



[0365] 其中:

[0366] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基;

[0367] R^2 选自芳基,杂芳基,烷基,环烷基,芳基烷基,芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基,芳烷氧基,芳基硫基,杂芳基硫基,环烷基硫基和芳基烷基硫基;

[0368] D选自杂亚芳基和亚芳基,每一个任选被取代;

[0369] G^1 、 G^2 和 G^3 是 CR^4 或N;

[0370] R^4 是H,卤素或烷基;和

[0371] R^{50} 是 $-R^{61}-R^{62}$,和 R^{62} 选自 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$,或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

[0372] R^{61} 选自空值,亚芳基,杂亚芳基,亚芳基-亚烷基,亚烷基-亚芳基,杂亚芳基-亚烷基,亚烷基-杂亚芳基,亚烷基,亚烯基,亚炔基,亚烷基-Q-亚烷基, $-CONR^{52}$ -亚烷基, $-COO$ -亚烷基, $-SO_2NR^{52}$ -亚烷基,亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-亚芳基,杂亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-杂亚芳基,全部任选被取代的;

[0373] Q选自O,S, SO , SO_2 , NR^{53} ;

[0374] 前提是当D是杂亚芳基,那么 R^{50} 不是 $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO(OR^{63})(OR^{64})$,或者 $-(CCH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO(OR^{63})R^{65}$,或者 $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-O-PO(OR^{63})R^{65}$,或者 $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-O-PO(R^{65})R^{66}$,或者 $-(CH_2)n'-Z'-(CH_2)m'-PO-(R^{65})R^{66}$;

[0375] R^{63} 和 R^{64} 是相同的或不同的并且独立地选自氢和烷基,或 R^{63} 和 R^{64} 可以环化成环;

[0376] R^{65} 和 R^{66} 是相同的或不同的并且独立地选自烷基,芳基,芳基烷基,杂芳基,和杂芳基烷基;或 R^{65} 和 R^{66} 可以环化成环,或 R^{63} 和 R^{65} 可以环化成环;

[0377] Z' 选自键,亚烷基,亚烯基,O,S,或 SO_2 ;

[0378] m' 是0、1或2,条件是当Z是O,S或 SO_2 , n' 是1或2;

[0379] n' 是0,1,或2;

[0380] R^1 选自氢,任选被取代的 $-C_1-C_6$ -烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基,任选被取代的 $-(CR^{52})_n$ 环烷基,任选被取代的 $(CR^{52})_n$ 杂环烷基, $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$, $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$;

[0381] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自-O-或 $-NR^{60}$ -;

[0382] 其中,

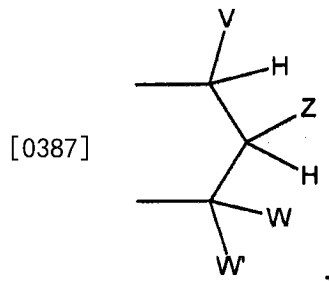
[0383] 当 Y^2 是-O-时或当Y和 Y^1 都是-O-时,连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 $-CH_2$ -杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-烷基-S-C(O)R^{53}$, $-烷基-S-S-烷基羟基$ 和 $-烷基-S-S-S-烷基羟基$;或

[0384] 当 Y^2 是 $-NR^{60}$ -时或当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}$ -时,那么连接到 $-NR^{60}$ -的 R^{51} 独立地选自-H, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和-环亚烷基- $COOR^{53}$;或

[0385] 当Y是-O-和 Y^1 是 NR^{60} 时,那么连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 CH_2 -杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-烷基-S-C(O)R^{53}$, $-烷基-S-S-烷基羟基$,和-烷基-

S-S-烷基羟基,和连接到 $-\text{NR}^{60}$ -的 R^{51} 独立地选自 $-\text{H}$, $-\text{[C(R}^{52})_2]_r-\text{COOR}^{53}$, $-\text{C(R}^{54})_2\text{COOR}^{53}$, $-\text{[C(R}^{52})_2]_r-\text{C(O)SR}^{53}$,和-环亚烷基 $-\text{COOR}^{53}$,其中如果两个 R^{51} 都是烷基时,至少一个是高级烷基;或

[0386] 当Y和 Y^1 独立地选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{NR}^{60}$ -时,那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括-烷基-S-S-烷基-的环状基团,或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0388] 其中,

[0389] V,W,和 W' 独立地选自氢,任选被取代的烷基,任选被取代的芳烷基,杂环烷基,芳基,被取代的芳基,杂芳基,被取代的杂芳基,任选被取代的1-烯基,和任选被取代的1-炔基,和

[0390] Z 是 $-\text{CHR}^{52}\text{OH}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC(O)R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC(S)R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC(S)OR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC(O)SR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{CHR}^{52}\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ 芳基, $-\text{CH}(\text{芳基})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^{52}_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^{52})\text{OH}$, $-\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}_2$, $-\text{OCOR}^{53}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{SCOR}^{53}$, $-\text{SCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{NHCOR}^{52}$, $-\text{NHC}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{52}$ 或 $-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^{52}$;或者

[0391] W和 W' 是如上所定义的并且V和Z一起通过另外的3-5个原子连接而形成包含5-7个原子的环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳;或

[0392] W' 和Z是如上所定义的并且V和W一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团,其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳,其连接到所述碳原子之一,所述碳原子是来自连接到磷的Y的三个原子;或

[0393] V和 W' 是如上所定义的并且Z和W一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳,并且V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;或

[0394] V和Z是如上所定义的并且W和 W' 一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团,其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳,其中V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0395] R^{52} 是 R^{53} 或 $-\text{H}$;

[0396] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0397] R^{54} 独立地选自 $-\text{H}$ 或烷基,或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0398] R^{60} 是 $-\text{H}$ 、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $\text{NH}(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$;

[0399] r是整数2或3;

[0400] f是整数0、1或2;

[0401] 其中,V、Z、W、 W' 不全是 $-\text{H}$,并且当Z是 $-\text{R}^{52}$ 时,那么V,W,和 W' 中的至少一个不是 $-\text{H}$,

烷基,芳烷基,或杂环烷基;和

[0402] 其药学上可接受的盐、共晶体和前药。

[0403] 进一步的实施方案("实施方案2")是实施方案1的化合物,其中X选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基和芳氧基。

[0404] 进一步的实施方案("实施方案3")是实施方案1的化合物,其中X选自烷氧基和环烷氧基。

[0405] 进一步的实施方案("实施方案4")是实施方案1的化合物,其中 R^2 是 $-E^1-E^2-E^3$,其中,

[0406] E^1 是键, O或S;

[0407] E^2 是键或亚烷基;

[0408] 其中,当 E^1 和 E^2 都是键时,它们一起形成单个键;

[0409] E^3 是任选被取代的 $-C_{1-4}$ -烷基,任选被取代的 $-C_{3-8}$ -环烷基或芳基,其任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:芳基,杂芳基,卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$;

[0410] R^5 是烷基或环烷基。

[0411] 进一步的实施方案("实施方案5")是实施方案1的化合物,其中 R^2 选自 $-C_{1-4}$ -烷氧基, $-C_{3-6}$ -环烷氧基,苄氧基,2-(2-噁吩基)乙氧基,2-(3-噁吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{3-6}$ -环烷基,或 $-OC_{1-4}$ -烷基。

[0412] 进一步的实施方案("实施方案6")是实施方案1的化合物,其中 R^2 选自正丙氧基,异丙氧基,2-甲基丙氧基,环戊基甲氧基,苄氧基,2-(2-噁吩基)乙氧基,2-(3-噁吩基)乙氧基,2-氟苯基甲氧基,4-甲基磺酰基苯氧基,4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基。

[0413] 进一步的实施方案("实施方案7")是实施方案1的化合物,其中D是杂亚芳基,所述杂亚芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子。

[0414] 进一步的实施方案("实施方案8")是实施方案1的化合物,其中D是杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自卤素和任选地被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代;其中,当所述杂亚芳基是吡啶-二基,吡唑-二基,哒嗪(pyridaze)-二基或嘧啶(pyrimidine)-二基时,所述杂亚芳基的5位的所述环原子连接到 R^{50} 和当所述杂亚芳基是噁唑-二基或噁二唑-二基时,所述杂亚芳基的4位的所述环原子连接到 R^{50} ,和n是0或1。

[0415] 进一步的实施方案("实施方案9")是实施方案1的化合物,其中 G^1 、 G^2 和 G^3 是 CR^4 和 R^4 是H,卤素或烷基。

[0416] 进一步的实施方案("实施方案10")是实施方案9的化合物,其中 R^4 是H。

[0417] 进一步的实施方案("实施方案11")是实施方案1的化合物,其中 R^{62} 选自 $-PO_3H_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$, $-P(O)[-Oalk-SC(O)R^{53}]_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][-R^1]$, $-P(O)(OH)(YR^{51})$, $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$, $-P(O)(OH)(-R^1)$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$, $P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$, $P(O)(OH)(NH_2)$,和 $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$;

[0418] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基；

[0419] R^{56} 是-C₁-C₁₂烷基，-C₂-C₁₂链烯基，-C₂-C₁₂炔基，-(CR⁵⁷₂)_n芳基，-(CR⁵⁷₂)_n环烷基，或-(CR⁵⁷₂)_n杂环烷基，每一个任选被取代；

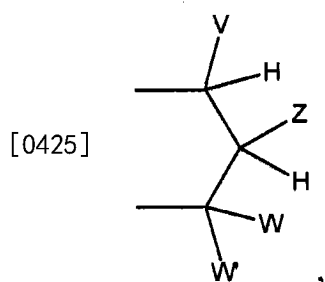
[0420] 每一个R⁵⁷独立地选自氢、任选被取代的-C₁-C₄烷基、卤素、任选被取代的-O-C₁-C₄烷基、-OCF₃、任选被取代的-S-C₁-C₄烷基、-NR⁵⁸R⁵⁹、任选被取代的-C₂-C₄烯基和任选被取代的-C₂-C₄炔基；前提是当一个R⁵⁷通过O、S或N原子连接到C时，那么连接到相同的C的另一个R⁵⁷是氢，或通过碳原子连接；

[0421] R⁵⁸选自氢和任选被取代的-C₁-C₄烷基；和，

[0422] R⁵⁹选自氢和任选被取代的-C₁-C₄烷基、任选被取代的-C(O)-C₁-C₄烷基和-C(O)H。

[0423] 进一步的实施方案("实施方案12")是实施方案1的化合物，其中R⁶²选自：P(O)(OH)₂，-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂，-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基]₂，-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基]₂，-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基]₂，-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂，-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂，-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧基苯基]，-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧基苯基]，-P(O)[-O-CH₂CH₂S-C(O)CH₃]₂，-P(O)(OH)(OCH₃)，-P(O)(OH)(OCH₂CH₃)，-P(O)(OH)(CH₃)，-P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-]，-P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-]，-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](OCH₃)，-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基](OCH₃)，-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基](OCH₃)，-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基](OCH₃)，-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)，-P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](CH₃)，-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃)，-P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃)，-P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](CH₃)，-P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基](CH₃)，-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基](CH₃)，-P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基](CH₃)，和-P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂。

[0424] 进一步的实施方案("实施方案13")是实施方案1的化合物，其中Y和Y¹各自独立地选自-O-和-NR⁶⁰-；和R⁵¹和R⁵¹一起是基团



[0426] 其中，V是被取代的芳基或被取代的杂芳基。

[0427] 进一步的实施方案("实施方案14")是实施方案1的化合物，其中所述化合物具有以下取代基组合之一：

[0428]

组合No.	取代基No.
#1	1, 2
#2	1, 3
#3	1, 4
#4	1, 5

#5	2,3
#6	2,4
#7	2,5
#8	3,4
#9	3,5
#10	4,5
#11	1,2,3
#12	1,2,4
#13	1,2,5
#14	1,3,4
#15	1,3,5
#16	1,4,5
#17	2,3,4
#18	2,3,5
#19	2,4,5
#20	3,4,5
#21	1,2,3,4
#22	1,2,3,5
#23	1,2,4,5

[0429]

#24	1,3,4,5
#25	2,3,4,5
#26	1,2,3,4,5

[0430] 其中:

[0431] 未列入所述组合中的任何取代基是如实施方案1中所限定的;

[0432] 取代基1是X和:

[0433] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基;或

[0434] X选自烷基,环烷基,烷氧基,环烷氧基和芳氧基;或

[0435] X选自烷氧基和环烷氧基;

[0436] 取代基2是R²和:[0437] R²选自芳基,杂芳基,烷基,环烷基,芳基烷基,芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基,芳烷氧基,芳基硫基,杂芳基硫基,环烷基硫基和芳基烷基硫基;或[0438] R²是-E¹-E²-E³,其中,[0439] E¹是键, O或S;[0440] E²是键或亚烷基;[0441] 其中,当E¹和E²都是键时,它们一起形成单个键;[0442] E³是任选被取代的-C₁₋₄-烷基,任选被取代的-C₃₋₈-环烷基或芳基,其任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素,-C₁₋₄-烷基,-S(O)₂R⁵和-OR⁵;

[0443] R^5 是烷基或环烷基;或

[0444] R^2 选自 $-C_{1-4}$ -烷氧基, $-C_{3-6}$ -环烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{3-6}$ -环烷基,或 $-OC_{1-4}$ -烷基;或

[0445] R^2 选自正丙氧基,异丙氧基,2-甲基丙氧基,环戊基甲氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,2-氟苯基甲氧基,4-甲基磺酰基苯氧基,4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基;

[0446] 取代基3是D和:

[0447] D选自杂亚芳基或亚芳基,每一个任选被取代;或

[0448] D是杂亚芳基,所述杂亚芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;或

[0449] D是杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自卤素和任选地被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代,其中,当所述杂亚芳基是吡啶-二基,吡唑-二基,哒嗪(pyridaze)-二基或嘧啶(pyrimidine)-二基时,所述杂亚芳基的5位的所述环原子连接到 R^{50} 和当所述杂亚芳基是噻唑-二基或噻二唑-二基时,所述杂亚芳基的4位的所述环原子连接到 R^{50} ,和n是0或1;

[0450] 取代基4是 G^1 、 G^2 和 G^3 和:

[0451] G^1 、 G^2 和 G^3 是 CR^4 或N;和 R^4 是H,卤素或烷基;或

[0452] G^1 是 CR^4 ; G^2 是 CR^4 ; G^3 是 CR^4 ;和 R^4 是H,卤素或烷基;或

[0453] G^1 是CH; G^2 是CH;和 G^3 是CH;和

[0454] 取代基5是 R^{50} 和:

[0455] R^{50} 是 $-R^{61}-R^{62}$,和 R^{62} 选自 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$,或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

[0456] R^{61} 选自空值,亚芳基,杂亚芳基,亚芳基-亚烷基,亚烷基-亚芳基,杂亚芳基-亚烷基,亚烷基-杂亚芳基,亚烷基,亚烯基,亚炔基,亚烷基-Q-亚烷基, $-CONR^{52}$ -亚烷基, $-COO$ -亚烷基, $-SO_2NR^{52}$ -亚烷基,亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-亚芳基,杂亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-杂亚芳基,全部任选被取代的;

[0457] Q选自O, S, SO, SO_2 , NR^{53} ;

[0458] R^1 选自氢,任选被取代的 $-C_{1-6}$ -烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基,任选被取代的 $-(CR^{52})_n$ 环烷基,任选被取代的 $(CR^{52})_n$ 杂环烷基, $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$, $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$;

[0459] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自-O-或 $-NR^{60}-$;

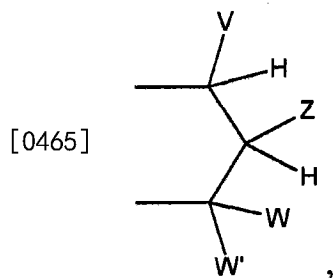
[0460] 其中,

[0461] 当 Y^2 是-O-时或当Y和 Y^1 都是-O-时,连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 $-CH_2-$ 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-烷基-S-C(O)R^{53}$, $-烷基-S-S-烷基羟基$ 和 $-烷基-S-S-S-烷基羟基$;或

[0462] 当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时,那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自-H, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和-环亚烷基- $COOR^{53}$;或

[0463] 当Y是-O-和Y¹是NR⁶⁰时,那么连接到-O-的R⁵¹独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的CH₂-杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基,-C(R⁵²)₂OC(O)NR⁵², -NR⁵²-C(O)-R⁵³, -C(R⁵²)₂-OC(O)R⁵³, -C(R⁵²)₂-O-C(O)OR⁵³, -C(R⁵²)₂OC(O)SR⁵³, -烷基-S-C(O)R⁵³, -烷基-S-S-烷基羟基,和-烷基-S-S-S-烷基羟基,和连接到-NR⁶⁰-的R⁵¹独立地选自-H, -[C(R⁵²)₂]_r-COOR⁵³, -C(R⁵⁴)₂COOR⁵³, -[C(R⁵²)₂]_r-C(O)SR⁵³, 和-环亚烷基-COOR⁵³, 其中如果两个R⁵¹都是烷基时,至少一个是高级烷基;或

[0464] 当Y和Y¹独立地选自-O-和-NR⁶⁰-时,那么R⁵¹和R⁵¹一起形成包括-烷基-S-S-烷基-的环状基团,或R⁵¹和R⁵¹一起是基团



[0466] 其中,

[0467] V, W, 和W' 独立地选自氢, 任选被取代的烷基, 任选被取代的芳烷基, 杂环烷基, 芳基, 被取代的芳基, 杂芳基, 被取代的杂芳基, 任选被取代的1-烯基, 和任选被取代的1-炔基, 和

[0468] Z 是-CHR⁵²OH, -CHR⁵²OC(O)R⁵³, -CHR⁵²OC(S)R⁵³, -CHR⁵²OC(S)OR⁵³, -CHR⁵²OC(O)SR⁵³, -CHR⁵²OCO₂R⁵³, -OR⁵², -SR⁵², -CHR⁵²N₃, -CH₂芳基, -CH(芳基)OH, -CH(CH=CR⁵²)OH, -CH(C≡CR⁵²)OH, -R⁵², -NR⁵², -OCOR⁵³, -OCO₂R⁵³, -SCOR⁵³, -SCO₂R⁵³, -NHCOR⁵², -NHCOR⁵³, -CH₂NH芳基, -(CH₂)_r-OR⁵²或-(CH₂)_r-SR⁵²;或

[0469] W和W' 是如上所定义的并且V和Z一起通过另外的3-5个原子连接而形成包含5-7个原子的环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳;或

[0470] W' 和Z是如上所定义的并且V和W一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团, 其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳, 其连接到所述碳原子之一, 所述碳原子是来自连接到磷的Y的三个原子;或

[0471] V和W' 是如上所定义的并且Z和W一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳, 并且V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;或

[0472] V和Z是如上所定义的并且W和W' 一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳, 其中V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0473] R⁵²是R⁵³或-H;

[0474] R⁵³是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0475] R⁵⁴独立地选自-H或烷基, 或R⁵⁴和R⁵⁴一起形成环亚烷基;

[0476] R⁶⁰是-H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基烷基、低级酰基、C₁₋₆-全氟烷基或NH

$(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$;

[0477] r是整数2或3;

[0478] f是整数0、1或2;

[0479] 其中,V、Z、W、W'不全为-H,并且当Z是 R^{52} 时,那么V,W,和W'中的至少一个不是-H,烷基,芳烷基,或杂环烷基;或

[0480] R^{62} 选自:

[0481] $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{alk}-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{YR}^{51})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{56})(\text{OR}^{56})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{R}^1)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}](\text{OR}^{56})$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}](\text{OR}^{56})$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}](\text{OR}^{56})$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2)$, 和 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$;

[0482] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0483] R^{56} 是 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基, $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 链烯基, $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基, $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ 芳基, $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ 环烷基, 或 $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ 杂环烷基, 每一个任选被取代;

[0484] 每一个 R^{57} 独立地选自氢、任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、卤素、任选被取代的 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、任选被取代的 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_4$ 烯基和任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_4$ 炔基;前提是当一个 R^{57} 通过O、S或N原子连接到C时,那么连接到相同的C的另一个 R^{57} 是氢,或通过碳原子连接;

[0485] R^{58} 选自氢和任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基;和,

[0486] R^{59} 选自氢和任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、任选被取代的 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$;

[0487] R^{62} 选自 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3][3,4-\text{亚甲基二氧基苯基}]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3][3,4-\text{亚甲基二氧基苯基}]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(3-\text{氯苯基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{吡啶-4-基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{OCH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{CH}_3)$, 和 $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{乙基}]_2$.

[0488] 进一步的实施方案("实施方案15")是实施方案14的化合物,其中:

[0489] 取代基1是X和:

[0490] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基;

[0491] 取代基2是 R^2 和:

[0492] R^2 选自芳基,杂芳基,烷基,环烷基,芳基烷基,芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基,芳烷氧基,芳基硫基,杂芳基硫基,环烷基硫基和芳基烷基硫基;

[0493] 取代基3是D和:

[0494] D选自杂亚芳基或亚芳基,每一个任选被取代;

[0495] 取代基4是 G^1 、 G^2 和 G^3 和:

[0496] G^1 、 G^2 和 G^3 是 CR^4 或N;和 R^4 是H,卤素或烷基;

[0497] 取代基5是 R^{50} 和:

[0498] R^{50} 是 $-R^{61}-R^{62}$,和 R^{62} 选自 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$,或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

[0499] R^{61} 选自空值,亚芳基,杂亚芳基,亚芳基-亚烷基,亚烷基-亚芳基,杂亚芳基-亚烷基,亚烷基-杂亚芳基,亚烷基,亚烯基,亚炔基,亚烷基-Q-亚烷基, $-\text{CONR}^{52}$ -亚烷基, $-\text{COO}$ -亚烷基, $-\text{SO}_2\text{NR}^{52}$ -亚烷基,亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-亚芳基,杂亚芳基-Q-亚烷基,亚烷基-Q-杂亚芳基,全部任选被取代的;

[0500] Q选自O,S,SO,SO₂,NR⁵³;

[0501] R^1 选自氢,任选被取代的 $-C_1-C_6$ -烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基,任选被取代的 $-(\text{CR}^{52}_2)_n$ 环烷基,任选被取代的 $(\text{CR}^{52}_2)_n$ 杂环烷基, $-(\text{CR}^{52}_2)_k\text{S}(=\text{O})\text{R}^{53}$, $-(\text{CR}^{52}_2)_k\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{53}$;

[0502] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自-O-或 $-\text{NR}^{60}-$;

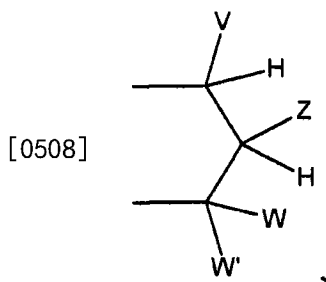
[0503] 其中,

[0504] 当 Y^2 是-O-时或当Y和 Y^1 都是-O-时,连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 $-\text{CH}_2-$ 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}_2$, $-\text{NR}^{52}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$, $-\text{烷基}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基羟基}$ 和 $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基羟基}$;或

[0505] 当 Y^2 是 $-\text{NR}^{60}-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-\text{NR}^{60}-$ 时,那么连接到 $-\text{NR}^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自-H, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2$]_r-COOR⁵³, $-\text{C}(\text{R}^{54})_2\text{COOR}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2$]_r-C(O)SR⁵³,和-环亚烷基-COOR⁵³;或

[0506] 当Y是-O-和 Y^1 是 NR^{60} 时,那么连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 CH_2- 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的-烷基芳基, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{52}_2$, $-\text{NR}^{52}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$, $-\text{烷基}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基羟基}$,和 $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基羟基}$,和连接到 $-\text{NR}^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自-H, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2$]_r-COOR⁵³, $-\text{C}(\text{R}^{54})_2\text{COOR}^{53}$, $-\text{C}(\text{R}^{52})_2$]_r-C(O)SR⁵³,和-环亚烷基-COOR⁵³,其中如果两个 R^{51} 都是烷基时,至少一个是高级烷基;或

[0507] 当Y和 Y^1 独立地选自-O-和 $-\text{NR}^{60}-$ 时,那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括-烷基-S-S-烷基-的环状基团,或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0509] 其中,

[0510] V, W, 和 W' 独立地选自氢, 任选被取代的烷基, 任选被取代的芳烷基, 杂环烷基, 芳基, 被取代的芳基, 杂芳基, 被取代的杂芳基, 任选被取代的1-烯基, 和任选被取代的1-炔基, 和

[0511] Z 是 $-\text{CHR}^{52}\text{OH}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{CHR}^{52}\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ 芳基, $-\text{CH}(\text{芳基})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^{52})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^{52})\text{OH}$, $-\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}_2$, $-\text{OCOR}^{53}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{SCOR}^{53}$, $-\text{SCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{NHCOR}^{52}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{52}$ 或 $-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^{52}$; 或

[0512] W 和 W' 是如上所定义的并且 V 和 Z 一起通过另外的 3-5 个原子连接而形成包含 5-7 个原子的环状基团, 其中 0-1 个原子是杂原子并且其余原子是碳; 或

[0513] W' 和 Z 是如上所定义的并且 V 和 W 一起通过另外的 3 个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团, 其包含 6 个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳, 其连接到所述碳原子之一, 所述碳原子是来自连接到磷的 Y 的三个原子; 或

[0514] V 和 W' 是如上所定义的并且 Z 和 W 一起通过另外的 3-5 个原子连接而形成环状基团, 其中 0-1 个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳, 并且 V 必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基; 或

[0515] V 和 Z 是如上所定义的并且 W 和 W' 一起通过另外的 2-5 个原子连接而形成环状基团, 其中 0-2 个原子是杂原子并且其余原子是碳, 其中 V 必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0516] R^{52} 是 R^{53} 或 $-\text{H}$;

[0517] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0518] R^{54} 独立地选自 $-\text{H}$ 或烷基, 或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0519] R^{60} 是 $-\text{H}$ 、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $\text{NH}(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$;

[0520] r 是整数 2 或 3;

[0521] f 是整数 0、1 或 2;

[0522] 其中, V、Z、W、W' 不全是 $-\text{H}$, 并且当 Z 是 $-\text{R}^{52}$ 时, 那么 V、W, 和 W' 中的至少一个不是 $-\text{H}$, 烷基, 芳烷基, 或杂环烷基。

[0523] 进一步的实施方案("实施方案 16")是实施方案 14 的化合物, 其中:

[0524] 取代基 1 是 X 和:

[0525] X 选自烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基和芳氧基;

[0526] 取代基 2 是 R^2 和:

- [0527] R^2 是 $-E^1-E^2-E^3$,其中,
- [0528] E^1 是键, O或S;
- [0529] E^2 是键或亚烷基;
- [0530] 其中,当 E^1 和 E^2 都是键时,它们一起形成单个键;
- [0531] E^3 是任选被取代的 $-C_{1-4}$ -烷基,任选被取代的 $-C_{3-8}$ -环烷基或芳基,任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$;
- [0532] R^5 是烷基或环烷基;或
- [0533] R^2 选自 $-C_{1-4}$ -烷氧基, $-C_{3-6}$ -环烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素, $-C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{3-6}$ -环烷基,或 $-OC_{1-4}$ -烷基;
- [0534] 取代基3是D和:
- [0535] D是杂亚芳基,亚烷基-杂亚芳基或亚芳基-杂亚芳基,所述杂亚芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂亚芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;
- [0536] 取代基4是 G^1 、 G^2 和 G^3 和:
- [0537] G^1 是 CR^4 ; G^2 是 CR^4 ; G^3 是 CR^4 ; 和 R^4 是H,卤素或烷基;和
- [0538] 取代基5是 R^{62} 和:
- [0539] R^{62} 选自:
- [0540] $-PO_3H_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$, $-P(O)[-Oalk-SC(O)R^{53}]_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][-R^1]$, $-P(O)(OH)(YR^{51})$, $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$, $-P(O)(OH)(-R^1)$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$, $P(O)(OH)(NH_2)$, 和 $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$;
- [0541] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;
- [0542] R^{56} 是 $-C_1-C_{12}$ 烷基, $-C_2-C_{12}$ 链烯基, $-C_2-C_{12}$ 炔基, $-(CR^{57}_2)_n$ 芳基, $-(CR^{57}_2)_n$ 环烷基,或 $-(CR^{57}_2)_n$ 杂环烷基,每一个任选被取代;
- [0543] 每一个 R^{57} 独立地选自氢、任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基、卤素、任选被取代的 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-OCF_3$ 、任选被取代的 $-S-C_1-C_4$ 烷基、 $-NR^{58}R^{59}$ 、任选被取代的 $-C_2-C_4$ 烯基和任选被取代的 $-C_2-C_4$ 炔基;前提是当一个 R^{57} 通过O、S或N原子连接到C时,那么连接到相同的C的另一个 R^{57} 是氢,或通过碳原子连接;
- [0544] R^{58} 选自氢和任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基;和,
- [0545] R^{59} 选自氢和任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基、任选被取代的 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基和 $-C(O)H$ 。
- [0546] 进一步的实施方案("实施方案17")是实施方案14的化合物,其中:
- [0547] 取代基1是X和:
- [0548] X选自烷氧基和环烷氧基;
- [0549] 取代基2是 R^2 和:
- [0550] R^2 选自 $-C_{1-4}$ -烷氧基, $-C_{3-6}$ -环烷氧基,苄氧基,2-(2-噻吩基)乙氧基,2-(3-噻吩基)乙氧基,和苯氧基,每一个任选被一或两个独立地选自以下的基团取代:卤素, $-C_{1-4}$ -烷

基, $-S(O)_2C_{1-4}$ -烷基, $-S(O)_2C_{3-6}$ -环烷基, 或 $-OC_{1-4}$ -烷基; 或

[0551] 取代基3是D和:

[0552] D是杂亚芳基, 其任选被一或两个独立地选自卤素和任选地被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代, 其中, 当所述杂亚芳基是吡啶-二基, 吡唑-二基, 哒嗪(pyridaze)-二基或嘧啶(pyrimidine)-二基时, 所述杂亚芳基的5位的所述环原子连接到 R^{50} 和当所述杂亚芳基是噁唑-二基或噁二唑-二基时, 所述杂亚芳基的4位的所述环原子连接到 R^{50} , 和n是0或1;

[0553] 取代基4是 G^1 、 G^2 和 G^3 和:

[0554] G^1 是CH; G^2 是CH; 和 G^3 是CH; 和

[0555] 取代基5是 R^{62} 和:

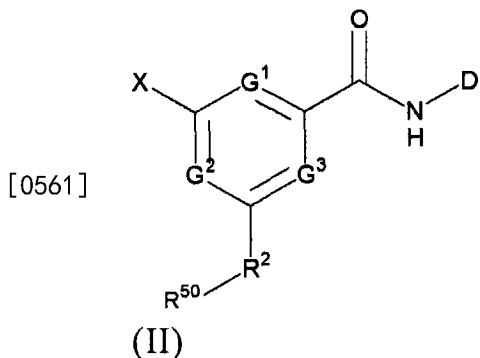
[0556] R^{62} 选自 $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基]_2$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基]_2$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-丙基]_2$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-丙基]_2$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3]_2$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3]_2$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3][3,4-亚甲基二氧基苯基]$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3][3,4-亚甲基二氧基苯基]$, $-P(O)[-O-CH_2CH_2S-C(O)CH_3]_2$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OCH_2CH_3)$, $-P(O)(OH)(CH_3)$, $-P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH_2CH_2O-]$, $-P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH_2CH_2O-]$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基](OCH_3)$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-丙基](OCH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基](OCH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-丙基](OCH_3)$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$, $-P(O)[-N(H)CH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](OCH_3)$, $-P(O)[-N(H)C(CH_3)_2C(O)OCH_2CH_3](CH_3)$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基](CH_3)$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-i-丙基](CH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基](CH_3)$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)O-i-丙基](CH_3)$, 和 $-P(O)[-OCH_2OC(O)O-乙基]_2$ 。

[0557] 进一步的实施方案("实施方案18")是实施方案14、15、16或17的化合物, 其中 R^2 选自正丙氧基, 异丙氧基, 2-甲基丙氧基, 环戊基甲氧基, 苄氧基, 2-(2-噁吩基)乙氧基, 2-(3-噁吩基)乙氧基, 2-氟苯基甲氧基, 4-甲基磺酰基苯氧基, 4-乙基磺酰基苯氧基和4-异丙基磺酰基苯氧基。

[0558] 进一步的实施方案("实施方案19")是根据实施方案1-18中任一项的化合物, 其中 R^{61} 选自空值, 亚芳基, 杂亚芳基, 亚芳基-亚烷基, 亚烷基-亚芳基, 杂亚芳基-亚烷基, 亚烷基-杂亚芳基, $-CONR^{52}$ -亚烷基, $-COO$ -亚烷基或 $-SO_2NR^{52}$ -亚烷基, 和全部基团是任选被取代的。

[0559] 进一步的实施方案("实施方案20")是根据实施方案1-18中任一项的化合物, 其中 R^{61} 选自空值, 亚芳基, 杂亚芳基, 和全部基团是任选被取代的。

[0560] 进一步的实施方案("实施方案21")是通式(II)的化合物,



[0562] 其中：

[0563] X选自由以下组成的组：芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基，和

[0564] G^2 是 CR^4 或N，或

[0565] G^2 和X连接在一起而形成包含5-7原子的环状基团，其中所述环状基团的0-2个原子是杂原子并且所述环状基团的其余原子是被烷基、芳基、环烷基或杂芳基取代的碳原子；

[0566] R^2 是任选被取代的并且选自亚芳基，杂亚芳基，亚烷基，环亚烷基，芳基亚烷基，烷基亚芳基，亚芳基-0-，杂亚芳基-0-，亚烷基-0-，环亚烷基-0-，芳基亚烷基-0-，烷基亚芳基-0-，亚芳基-S-，杂亚芳基-S-，亚烷基-S-，环亚烷基-S-，芳基亚烷基-S-，或烷基亚芳基-S-，其中 R^2 通过C原子连接到 R^{50} ；

[0567] G^1 是 CR^4 或N；

[0568] R^4 是H，卤素或任选被取代的烷基；

[0569] G^3 是 CR^4 或N；

[0570] R^4 是H，卤素或任选被取代的烷基；

[0571] D选自杂芳基或芳基；

[0572] R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$ ；

[0573] R^1 选自氢，任选被取代的 $-C_1-C_6-$ 烷基， $-CF_3$ ， $-CHF_2$ ， $-CH_2F$ ， $-CH_2OH$ ，任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基，任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基，任选被取代的 $-(CR^{52})_n$ 环烷基，任选被取代的 $(CR^{52})_n$ 杂环烷基， $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$ ， $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$ ；

[0574] Y， Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 $-O-$ 或 $-NR^{60}-$ ；

[0575] 其中，

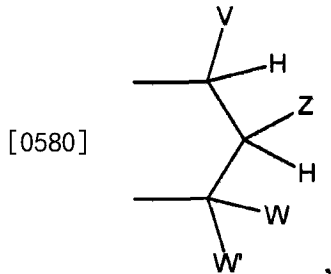
[0576] 当 Y^2 是 $-O-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-O-$ 时，连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$ ，烷基，任选被取代的芳基，任选被取代的杂环烷基，任选被取代的 $-CH_2-$ 杂环烷基，其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根，任选被取代的 $-烷基芳基$ ， $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ ， $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ ， $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ ， $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$ ， $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$ ， $-烷基-S-C(O)R^{53}$ ， $-烷基-S-S-烷基羟基$ ，和 $-烷基-S-S-S-烷基羟基$ ；或

[0577] 当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时，那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$ ， $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$ ， $-C(R^{54})_2COOR^{53}$ ， $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$ ，和 $-环亚烷基-COOR^{53}$ ；或

[0578] 当Y是 $-O-$ 和 Y^1 是 NR^{60} 时，那么连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$ ，烷基，任选被取代的芳基，任选被取代的杂环烷基，任选被取代的 CH_2- 杂环烷基，其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根，任选被取代的 $-烷基芳基$ ， $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$ ， $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$ ， $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$ ，-

$C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-烷基-S-C(O)R^{53}$, $-烷基-S-S-烷基羟基$, 和 $-烷基-S-S-S-烷基羟基$, 和连接到 $-NR^{60}$ -的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$, 和 $-环亚烷基-COOR^{53}$, 其中如果两个 R^{51} 都是烷基时, 至少一个是高级烷基; 或

[0579] 当 Y 和 Y^1 独立地选自 $-O-$ 和 $-NR^{60}-$ 时, 那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括 $-烷基-S-S-烷基-$ 的环状基团, 或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0581] 其中,

[0582] V , W , 和 W' 独立地选自氢, 任选被取代的烷基, 任选被取代的芳烷基, 杂环烷基, 芳基, 被取代的芳基, 杂芳基, 被取代的杂芳基, 任选被取代的1-烯基, 和任选被取代的1-炔基, 和

[0583] Z 是 $-CHR^{52}OH$, $-CHR^{52}OC(O)R^{53}$, $-CHR^{52}OC(S)R^{53}$, $-CHR^{52}OC(S)OR^{53}$, $-CHR^{52}OC(O)SR^{53}$, $-CHR^{52}OCO_2R^{53}$, $-OR^{52}$, $-SR^{52}$, $-CHR^{52}N_3$, $-CH_2$ 芳基, $-CH(芳基)OH$, $-CH(CH=CR^{52}_2)OH$, $-CH(C\equiv CR^{52})OH$, $-R^{52}$, $-NR^{52}_2$, $-OCOR^{53}$, $-OCO_2R^{53}$, $-SCOR^{53}$, $-SCO_2R^{53}$, $-NHCOR^{52}$, $-NHCOR^{53}$, $-CH_2NH$ 芳基, $-(CH_2)_r-OR^{52}$ 或 $-(CH_2)_r-SR^{52}$; 或

[0584] W 和 W' 是如上所定义的并且 V 和 Z 一起通过另外的3-5原子连接而形成包含5-7原子的环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳; 或

[0585] W' 和 Z 是如上所定义的并且 V 和 W 一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团, 其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳, 其连接到所述碳原子之一, 所述碳原子是来自连接到磷的 Y 的三个原子; 或

[0586] V 和 W' 是如上所定义的并且 Z 和 W 一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳, 并且 V 必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基; 或

[0587] V 和 Z 是如上所定义的并且 W 和 W' 一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳, 其中 V 必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0588] R^{52} 是 R^{53} 或 $-H$;

[0589] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0590] R^{54} 独立地选自 $-H$ 或烷基, 或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0591] R^{60} 是 $-H$ 、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $NH(CR^{55}R^{55})_fCH_3$;

[0592] r 是整数2或3;

[0593] f 是整数0、1或2;

[0594] 其中,V、Z、W、W'不全为-H,并且当Z是 $-R^{52}$ 时,那么V,W,和W'中的至少一个不是-H,烷基,芳烷基,或杂环烷基;和

[0595] 其药学上可接受的盐、共晶体和前药。

[0596] 进一步的实施方案("实施方案22")是实施方案21的化合物,其中X选自烷基、环烷基、烷氧基、环烷氧基和芳氧基。

[0597] 进一步的实施方案("实施方案23")是实施方案21的化合物,其中X选自烷氧基和环烷氧基。

[0598] 进一步的实施方案("实施方案24")是实施方案21的化合物,其中X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基。

[0599] 进一步的实施方案("实施方案25")是实施方案21的化合物,其中 R^2 是 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$,其中 E^4 连接到 R^{50} ;

[0600] E^1 是键,0或S;

[0601] E^2 是键或亚烷基;

[0602] E^3 是任选被取代的 C_{1-4} -亚烷基,任选被取代的 C_{3-8} -环烷基亚烷基、亚芳基或杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、卤素、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -烷基、 $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$ 的基团取代;其中,当 E^1 和 E^2 都是键时,它们一起形成单个键;

[0603] R^5 是任选被取代的烷基或环烷基;和

[0604] E^4 是键或亚烷基。

[0605] 进一步的实施方案("实施方案26")是实施方案21的化合物,其中 R^2 选自亚苯基-0-,亚甲基-亚苯基-0-,亚苯基-亚甲基-0-,呋喃-2-基-5-亚甲基,噻吩-2-基-5-亚甲基,吡啶-二基-0-,嘧啶-二基-0-,哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-,每一个任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、卤素、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -烷基、 $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$ 的基团取代,其中 R^{50} 通过碳原子连接到 R^2 。

[0606] 进一步的实施方案("实施方案27")是实施方案21的化合物,其中 R^2 是亚甲基-噻吩-2,5-二基,亚苯基-0-或噻吩-2-基-5-亚甲基,其中 R^{50} 连接到亚苯基或苯硫基(thiophenyl)基团。

[0607] 进一步的实施方案("实施方案28")是实施方案21的化合物,其中 R^2 是任选被取代的并且选自亚芳基,杂亚芳基,亚烷基,环亚烷基,芳基亚烷基,烷基亚芳基,亚芳基-0-,杂亚芳基-0-,亚烷基-0-,环亚烷基-0-,芳基亚烷基-0-,烷基亚芳基-0-,亚芳基-S-,杂亚芳基-S-,亚烷基-S-,环亚烷基-S-,芳基亚烷基-S-,或烷基亚芳基-S-,其中 R^{50} 通过碳原子连接到 R^2 。

[0608] 进一步的实施方案("实施方案29")是根据实施方案21的化合物,其中 G^1 和 G^2 是 CR^4 或N。

[0609] 进一步的实施方案("实施方案30")是实施方案21的化合物,其中 G^1 和 G^2 是 CR^4 和 R^4 是H,卤素或任选被取代的烷基。

[0610] 进一步的实施方案("实施方案31")是根据实施方案30的化合物,其中 R^4 是H。

[0611] 进一步的实施方案("实施方案32")是实施方案21的化合物,其中 G^3 是 CR^4 或N。

[0612] 进一步的实施方案("实施方案33")是实施方案21的化合物,其中 G^3 是 CR^4 和 R^4 是H,

卤素或任选被取代的烷基。

[0613] 进一步的实施方案("实施方案34")是实施方案21的化合物,其中 R^4 是H。

[0614] 进一步的实施方案("实施方案35")是实施方案21的化合物,其中D选自杂芳基或芳基。

[0615] 进一步的实施方案("实施方案36")是实施方案21的化合物,其中D是具有作为环原子的氮的杂芳基,所述杂芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,并且其中所述杂芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子。

[0616] 进一步的实施方案("实施方案37")是实施方案21的化合物,其中D选自吡啶基,噻唑基,1,3,4-噻二唑基,1,2,4-噻二唑基,噁唑基,异噁唑基,咪唑基,吡唑基,吡嗪基,哒嗪基,嘧啶基,苯并噻唑基和5,6-二氢-4H-环戊并噻唑,每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 或任选被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代。

[0617] 进一步的实施方案("实施方案38")是实施方案21的化合物,其中D选自噻唑基,1,3,4-噻二唑基,和1,2,4-噻二唑基,每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 或任选被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代。

[0618] 进一步的实施方案("实施方案39")是实施方案21的化合物,其中 R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

[0619] R^1 选自氢,任选被取代的 $-C_1-C_6$ -烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基,任选被取代的 $-(CR^{52}_2)_n$ 环烷基,任选被取代的 $(CR^{52}_2)_n$ 杂环烷基, $-(CR^{52}_2)_kS(=O)R^{53}$, $-(CR^{52}_2)_kS(=O)_2R^{53}$;

[0620] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 $-O-$ 或 $-NR^{60}-$;

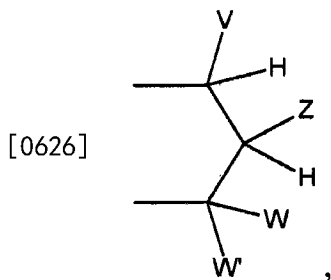
[0621] 其中,

[0622] 当 Y^2 是 $-O-$ 时或当 Y 和 Y^1 都是 $-O-$ 时,连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 $-CH_2-$ 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的 $-$ 烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-$ 烷基 $-S-C(O)R^{53}$, $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基羟基,和 $-$ 烷基 $-S-S-S-$ 烷基羟基;或

[0623] 当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当 Y 和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时,那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和 $-$ 环亚烷基 $-COOR^{53}$;或

[0624] 当 Y 是 $-O-$ 和 Y^1 是 $-NR^{60}-$ 时,那么连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 CH_2- 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的 $-$ 烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}_2$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-$ 烷基 $-S-C(O)R^{53}$, $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基羟基,和 $-$ 烷基 $-S-S-S-$ 烷基羟基,和连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和 $-$ 环亚烷基 $-COOR^{53}$,其中如果两个 R^{51} 都是烷基时,至少一个是高级烷基;或

[0625] 当 Y 和 Y^1 独立地选自 $-O-$ 和 $-NR^{60}-$ 时,那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括 $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基-的环状基团,或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0627] 其中,

[0628] V, W, 和 W' 独立地选自氢, 任选被取代的烷基, 任选被取代的芳烷基, 杂环烷基, 芳基, 被取代的芳基, 杂芳基, 被取代的杂芳基, 任选被取代的1-烯基, 和任选被取代的1-炔基, 和

[0629] Z是 $-\text{CHR}^{52}\text{OH}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{CHR}^{52}\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ 芳基, $-\text{CH}(\text{芳基})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^{52}_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^{52})\text{OH}$, $-\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}_2$, $-\text{OCOR}^{53}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{SCOR}^{53}$, $-\text{SCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{NHCOR}^{52}$, $-\text{NHCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{52}$ 或 $-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^{52}$;或

[0630] W和W'是如上所定义的并且V和Z一起通过另外的3-5原子连接而形成包含5-7原子的环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳;或

[0631] W'和Z是如上所定义的并且V和W一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团, 其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳, 其连接到所述碳原子之一, 所述碳原子是来自连接到磷的Y的三个原子;或

[0632] V和W'是如上所定义的并且Z和W一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳, 并且V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;或

[0633] V和Z是如上所定义的并且W和W'一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳, 其中V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0634] R^{52} 是 R^{53} 或-H;

[0635] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0636] R^{54} 独立地选自-H或烷基, 或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0637] R^{60} 是-H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰氧基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $\text{NH}(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$;

[0638] r是整数2或3;

[0639] f是整数0、1或2;

[0640] 其中, V、Z、W、W'不全为-H, 并且当Z是 $-\text{R}^{52}$ 时, 那么V、W, 和W'中的至少一个不是-H, 烷基, 芳烷基, 或杂环烷基。

[0641] 进一步的实施方案("实施方案40")是实施方案21的化合物, 其中 R^{50} 选自 $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{a}1\text{k}-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1]$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{YR}^{51})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{56})$

(OR⁵⁶), -P(O)(OH)(-R¹), -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³](OR⁵⁶), -P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³](OR⁵⁶), -P(O)[-N(H)CR⁵²₂C(O)OR⁵³](OR⁵⁶), P(O)(OH)(NH₂), 和 -P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-];

[0642] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0643] R⁵⁶是-C₁-C₁₂烷基, -C₂-C₁₂链烯基, -C₂-C₁₂炔基, -(CR⁵⁷₂)_n芳基, -(CR⁵⁷₂)_n环烷基, 或-(CR⁵⁷₂)_n杂环烷基, 每一个任选被取代;

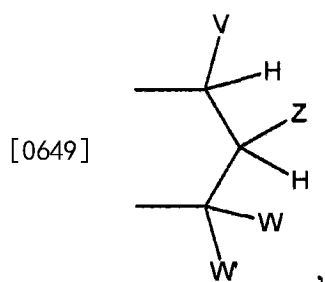
[0644] 每一个R⁵⁷独立地选自氢、任选被取代的-C₁-C₄烷基、卤素、任选被取代的-O-C₁-C₄烷基、-OCF₃、任选被取代的-S-C₁-C₄烷基、-NR⁵⁸R⁵⁹、任选被取代的-C₂-C₄烯基和任选被取代的-C₂-C₄炔基;前提是当一个R⁵⁷通过O、S或N原子连接到C时,那么连接到相同的C的另一个R⁵⁷是氢,或通过碳原子连接;

[0645] R⁵⁸选自氢和任选被取代的-C₁-C₄烷基;和,

[0646] R⁵⁹选自氢和任选被取代的-C₁-C₄烷基、任选被取代的-C(O)-C₁-C₄烷基和-C(O)H。

[0647] 进一步的实施方案("实施方案41")是实施方案21的化合物,其中R⁵⁰选自P(O)(OH)₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧基苯基], -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧基苯基], -P(O)[-O-CH₂CH₂S-C(O)CH₃]₂, -P(O)(OH)(OCH₃), -P(O)(OH)(OCH₂CH₃), -P(O)(OH)(CH₃), -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](OCH₃), -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基](OCH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基](OCH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基](OCH₃), -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](OCH₃), -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](CH₃), -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃), -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃), -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](CH₃), -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基](CH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基](CH₃), 和 -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基](CH₃), 和 -P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂。

[0648] 进一步的实施方案("实施方案42")是实施方案21的化合物,其中Y和Y¹各自独立地选自-O-和-NR⁶⁰-;和R⁵¹和R⁵¹一起是基团



[0650] 其中,V是被取代的芳基或被取代的杂芳基。

[0651] 进一步的实施方案("实施方案43")是实施方案21的化合物,其中G²是CR⁴或N,或G²和X连接在一起而形成包含5-7个原子的环状基团,其中所述环状基团的0-2个原子是杂原子和所述环状基团的其余原子是被烷基、芳基、环烷基或杂芳基取代的碳原子。

[0652] 进一步的实施方案("实施方案44")是实施方案43的化合物,其中G²是CR⁴。

[0653] 进一步的实施方案("实施方案45")是实施方案44的化合物,其中R⁴是H。

[0654] 进一步的实施方案("实施方案46")是实施方案43的化合物,其中G²和X连接在一

起而形成包含5-7个原子的环状基团,其中所述环状基团的0-2个原子是杂原子和所述环状基团的其余原子是被烷基、芳基、环烷基或杂芳基取代的碳原子。

[0655] 进一步的实施方案("实施方案47")是实施方案43的化合物,其中G²是N。

[0656] 进一步的实施方案("实施方案48")是实施方案21的化合物,其中:

[0657] X选自烷氧基和环烷氧基;

[0658] R²选自亚苯基-0-,亚甲基-亚苯基-0-,亚苯基-亚甲基-0-,呋喃-2-基-5-亚甲基,噻吩-2-基-5-亚甲基,吡啶-二基-0-,嘧啶-二基-0-,哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-,每一个任选被一或两个独立地选自卤素、CN、CF₃、NR⁵²、-C₁₋₄-烷基、-S(O)₂R⁵或-OR⁵的基团取代,其中R²通过C环原子连接到R⁵⁰;

[0659] G¹、G²和G³是CR⁴并且R⁴是H;

[0660] D选自噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基,每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或任选被取代的C₁₋₄-烷基的基团取代;和

[0661] R⁵⁰选自:P(O)(OH)₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-], 或-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-];

[0662] 和V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0663] 进一步的实施方案("实施方案49")是实施方案44的化合物,其中R²是亚苯基-0-。

[0664] 进一步的实施方案("实施方案50")是实施方案21的化合物,其中:

[0665] X选自烷氧基和环烷氧基;

[0666] R²是任选被取代的亚甲基-噻吩-2,5-二基,亚苯基-0-或噻吩-2-基-5-亚甲基,其中R⁵⁰连接到亚苯基或苯硫基;

[0667] G¹、G²和G³是CH;

[0668] D是噻唑基,其任选被一或两个选自卤素、CF₃或任选被取代的C₁₋₄-烷基的基团取代;

[0669] R⁵⁰选自-P(O)(OH)₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-], 或-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-];

[0670] 和V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0671] 进一步的实施方案("实施方案51")是实施方案21的化合物,其中所述化合物具有以下取代基组合之一:

[0672] 组合取代基Nos. 组合取代基Nos. 组合取代基Nos.

[0673] #1 1,2 #20 1,3,4 #39 1,2,4,5

[0674] #2 1,3 #21 1,3,5 #40 1,2,4,6

[0675] #3 1,4 #22 1,3,6 #41 1,2,5,6

[0676] #4 1,5 #23 1,4,5 #42 1,3,4,5

[0677] #5 1,6 #24 1,4,6 #43 1,3,4,6

[0678] #6 2,3 #25 1,5,6 #44 1,3,5,6

[0679]	#7	2,4	#26	2,3,4	#45	1,4,5,6
[0680]	#8	2,5	#27	2,3,5	#46	2,3,4,5
[0681]	#9	2,6	#28	2,3,6	#47	2,3,4,6
[0682]	#10	3,4	#29	2,4,5	#48	2,3,5,6
[0683]	#11	3,5	#30	2,4,6	#49	2,4,5,6
[0684]	#12	3,6	#31	2,5,6	#50	3,4,5,6
[0685]	#13	4,5	#32	3,4,5	#51	1,2,3,4,5
[0686]	#14	4,6	#33	3,4,6	#52	1,2,3,4,6
[0687]	#15	5,6	#34	3,5,6	#53	1,2,3,5,6
[0688]	#16	1,2,3	#35	4,5,6	#54	1,2,4,5,6
[0689]	#17	1,2,4	#36	1,2,3,4	#55	1,3,4,5,6
[0690]	#18	1,2,5	#37	1,2,3,5	#56	2,3,4,5,6
[0691]	#19	1,2,6	#38	1,2,3,6	#57	1,2,3,4,5,6

[0692] 其中:

[0693] 未列入所述组合中的任何取代基是如实施方案21中所限定的;

[0694] G^2 是 CR^4 或N和 R^4 是H,卤素或任选被取代的烷基,或

[0695] G^2 和X连接在一起而形成包含5-7原子的环状基团,其中所述环状基团的0-2个原子是杂原子并且所述环状基团的其余原子是被烷基、芳基、环烷基或杂芳基取代的碳原子;

[0696] 取代基1是X和:

[0697] X选自由以下组成的组:芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基;或

[0698] X选自烷基,环烷基,烷氧基,环烷氧基和芳氧基;或

[0699] X选自烷氧基和环烷氧基;

[0700] 取代基2是 R^2 和:

[0701] R^2 是任选被取代的并且选自亚芳基,杂亚芳基,亚烷基,环亚烷基,芳基亚烷基,烷基亚芳基,亚芳基-0-,杂亚芳基-0-,亚烷基-0-,环亚烷基-0-,芳基亚烷基-0-,烷基亚芳基-0-,亚芳基-S-,杂亚芳基-S-,亚烷基-S-,环亚烷基-S-,芳基亚烷基-S-,或烷基亚芳基-S-,其中 R^2 通过C原子连接到 R^{50} ;或

[0702] R^2 是 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$,其中 E^4 连接到 R^{50} ;

[0703] E^1 是键,0或S;

[0704] E^2 是键或亚烷基;

[0705] E^3 是任选被取代的 C_{1-4} -亚烷基,任选被取代的 C_{3-8} -环烷基亚烷基、亚芳基或杂亚芳基,其任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、卤素、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -烷基、 $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$ 的基团取代;其中,当 E^1 和 E^2 都是键时,它们一起形成单个键;

[0706] R^5 是任选被取代的烷基或环烷基;和

[0707] E^4 是键或亚烷基;或

[0708] R^2 选自亚苯基-0-,亚甲基-亚苯基-0-,亚苯基-亚甲基-0-,呋喃-2-基-5-亚甲基,噻吩-2-基-5-亚甲基,吡啶-二基-0-,噻啶-二基-0-,哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-,每一个任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、卤素、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -烷基、 $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$

的基团取代,其中 R^{50} 通过碳原子连接到 R^2 ;或

[0709] R^2 是亚甲基-噻吩-2,5-二基,亚苯基-0-或噻吩-2-基-5-亚甲基,其中 R^{50} 连接到亚苯基或苯硫基基团;

[0710] 取代基3是 G^1 和:

[0711] G^1 是N;或

[0712] G^1 是 CR^4 和 R^4 是H,卤素或任选被取代的烷基;

[0713] 取代基4是 G^3 和:

[0714] G^3 是N;或

[0715] G^3 是 CR^4 和 R^4 是H,卤素或任选被取代的烷基;

[0716] 取代基5是D和:

[0717] D选自杂芳基或芳基;或

[0718] D是具有作为环原子的氮的杂芳基,所述杂芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子,其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子,和其中所述杂芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子;或

[0719] D选自吡啶基,噻唑基,1,3,4-噻二唑基,1,2,4-噻二唑基,噁唑基,异噁唑基,咪唑基,吡唑基,吡嗪基,哒嗪基,嘧啶基,苯并噻唑基和5,6-二氢-4H-环戊并噻唑,每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 或任选被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代;或

[0720] D选自噻唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基,每一个任选被一或两个选自卤素、 CF_3 或任选被取代的 C_{1-4} -烷基的基团取代;和

[0721] 取代基6是 R^{50} 和:

[0722] R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

[0723] R^1 选自氢,任选被取代的 $-C_{1-6}$ -烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基,任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基,任选被取代的 $-(CR^{52})_n$ 环烷基,任选被取代的 $(CR^{52})_n$ 杂环烷基, $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$, $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$;

[0724] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 $-O-$ 或 $-NR^{60}-$;

[0725] 其中,

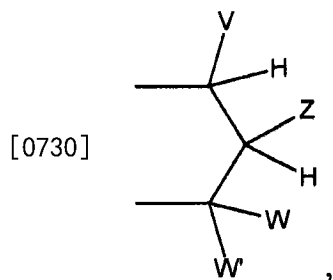
[0726] 当 Y^2 是 $-O-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-O-$ 时,连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 $-CH_2-$ 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的 $-烷基芳基$, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-烷基-S-C(O)R^{53}$, $-烷基-S-S-烷基羟基$,和 $-烷基-S-S-S-烷基羟基$;或

[0727] 当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时,那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和 $-环亚烷基-COOR^{53}$;或

[0728] 当Y是 $-O-$ 和 Y^1 是 NR^{60} 时,那么连接到 $-O-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$,烷基,任选被取代的芳基,任选被取代的杂环烷基,任选被取代的 CH_2- 杂环烷基,其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根,任选被取代的 $-烷基芳基$, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, $-烷基-S-C(O)R^{53}$, $-烷基-S-S-烷基羟基$,和 $-烷基-S-S-S-烷基羟基$,和连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自 $-H$, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$,和 $-环亚烷基-COOR^{53}$,其中如果两个 R^{51} 都是烷基时,至少一个是高级

烷基;或

[0729] 当Y和Y¹独立地选自-O-和-NR⁶⁰-时,那么R⁵¹和R⁵¹一起形成包括-烷基-S-S-烷基-的环状基团,或R⁵¹和R⁵¹一起是基团



[0731] 其中,

[0732] V,W,和W' 独立地选自氢,任选被取代的烷基,任选被取代的芳烷基,杂环烷基,芳基,被取代的芳基,杂芳基,被取代的杂芳基,任选被取代的1-烯基,和任选被取代的1-炔基,和

[0733] Z 是-CHR⁵²OH,-CHR⁵²OC(O)R⁵³,-CHR⁵²OC(S)R⁵³,-CHR⁵²OC(S)OR⁵³,-CHR⁵²OC(O)SR⁵³,-CHR⁵²OCO₂R⁵³,-OR⁵²,-SR⁵²,-CHR⁵²N₃,-CH₂芳基,-CH(芳基)OH,-CH(CH=CR⁵²)OH,-CH(C≡CR⁵²)OH,-R⁵²,-NR⁵²₂,-OCOR⁵³,-OCO₂R⁵³,-SCOR⁵³,-SCO₂R⁵³,-NHCOR⁵²,-NHCOR⁵³,-CH₂NH芳基,-(CH₂)_r-OR⁵²或-(CH₂)_r-SR⁵²;或

[0734] W和W'是如上所定义的并且V和Z一起通过另外的3-5原子连接而形成包含5-7原子的环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳;或

[0735] W'和Z是如上所定义的并且V和W一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团,其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳,其连接到所述碳原子之一,所述碳原子是来自连接到磷的Y的三个原子;或

[0736] V和W'是如上所定义的并且Z和W一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团,其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳,并且V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;或

[0737] V和Z是如上所定义的并且W和W'一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团,其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳,其中V必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0738] R⁵²是R⁵³或-H;

[0739] R⁵³是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0740] R⁵⁴独立地选自-H或烷基,或R⁵⁴和R⁵⁴一起形成环亚烷基;

[0741] R⁶⁰是-H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基烷基、低级酰基、C₁₋₆-全氟烷基或NH(CR⁵⁵R⁵⁵)_fCH₃;

[0742] r是整数2或3;

[0743] f是整数0、1或2;

[0744] 其中,V、Z、W、W' 不全是-H,并且当Z是-R⁵²时,那么V,W,和W' 中的至少一个不是-H,烷基,芳烷基,或杂环烷基;或

[0745] R⁵⁰选自-PO₃H₂,-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)R⁵³]₂,-P(O)[-OCR⁵²₂OC(O)OR⁵³]₂,-P(O)[-N(H)

$\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{alk}-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1], -\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1], -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}][-\text{R}^1], -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{SC}(\text{O})\text{R}^{53}][-\text{R}^1], -\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{YR}^{51}), -\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{56})(\text{OR}^{56}), -\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{R}^1), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}](\text{OR}^{56}), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCR}^{52}_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{53}](\text{OR}^{56}), -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CR}^{52}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{53}](\text{OR}^{56}), \text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NH}_2), \text{和} -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-];$

[0746] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;

[0747] R^{56} 是 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基, $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 链烯基, $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基, $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ 芳基, $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ 环烷基, 或 $-(\text{CR}^{57}_2)_n$ 杂环烷基, 每一个任选被取代;

[0748] 每一个 R^{57} 独立地选自氢、任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、卤素、任选被取代的 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{OCF}_3$ 、任选被取代的 $-\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_4$ 烯基和任选被取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_4$ 炔基; 前提是当一个 R^{57} 通过O、S或N原子连接到C时, 那么连接到相同的C的另一个 R^{57} 是氢, 或通过碳原子连接;

[0749] R^{58} 选自氢和任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基; 和,

[0750] R^{59} 选自氢和任选被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、任选被取代的 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基和 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$; 或

[0751] R^{50} 是 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{乙基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(3\text{-氯苯基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-], -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{吡啶-4-基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-], \text{或} -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{V})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-]; 和V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基; 或$

[0752] R^{50} 选自 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3]_2, -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3][3,4\text{-亚甲基二氧基苯基}], -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3][3,4\text{-亚甲基二氧基苯基}], -\text{P}(\text{O})[-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3]_2, -\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OCH}_2\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(3\text{-氯苯基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-], -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{吡啶-4-基})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-], -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{OCH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3](\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})-\text{t}-\text{丁基}](\text{CH}_3), -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{i}-\text{丙基}](\text{CH}_3), \text{和} -\text{P}(\text{O})[-\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{O}-\text{乙基}]_2。$

[0753] 进一步的实施方案("实施方案52")是实施方案51的化合物, 其中:

[0754] 取代基1是X和:

[0755] X选自由以下组成的组: 芳基、杂芳基、烷基、环烷基、芳基烷基、芳氧基、杂芳氧基、烷氧基、环烷氧基和芳烷氧基;

[0756] 取代基2是 R^2 和:

[0757] R^2 是任选被取代的并且选自亚芳基, 杂亚芳基, 亚烷基, 环亚烷基, 芳基亚烷基, 烷基亚芳基, 亚芳基-0-, 杂亚芳基-0-, 亚烷基-0-, 环亚烷基-0-, 芳基亚烷基-0-, 烷基亚芳

基-O-, 亚芳基-S-, 杂亚芳基-S-, 亚烷基-S-, 环亚烷基-S-, 芳基亚烷基-S-, 烷基亚芳基-S-, 其中 R^{50} 通过碳原子连接到 R^2 ;

[0758] 取代基3是 G^1 和:

[0759] G^1 是N;或

[0760] G^1 是 CR^4 和 R^4 是H, 卤素或任选被取代的烷基;

[0761] 取代基4是 G^3 和:

[0762] G^3 是N;或

[0763] G^3 是 CR^4 和 R^4 是H, 卤素或任选被取代的烷基;

[0764] 取代基5是D和:

[0765] D选自杂芳基或芳基;或

[0766] 和

[0767] 取代基6是 R^{50} 和:

[0768] R^{50} 是 $-P(O)(Y^2R^{51})R^1$ 或 $-P(O)(YR^{51})Y^1R^{51}$;

[0769] R^1 选自氢, 任选被取代的 $-C_1-C_6$ -烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, 任选被取代的 $-C_2-C_6$ 烯基, 任选被取代的 $-C_2-C_6$ 炔基, 任选被取代的 $-(CR^{52})_n$ 环烷基, 任选被取代的 $(CR^{52})_n$ 杂环烷基, $-(CR^{52})_kS(=O)R^{53}$, $-(CR^{52})_kS(=O)_2R^{53}$;

[0770] Y, Y^1 和 Y^2 各自独立地选自-O-或 $-NR^{60}-$;

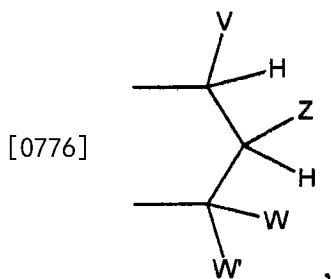
[0771] 其中,

[0772] 当 Y^2 是-O-时或当Y和 Y^1 都是-O-时, 连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H, 烷基, 任选被取代的芳基, 任选被取代的杂环烷基, 任选被取代的 $-CH_2-$ 杂环烷基, 其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根, 任选被取代的-烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, -烷基-S-C(O) R^{53} , -烷基-S-S-烷基羟基, 和-烷基-S-S-S-烷基羟基;或

[0773] 当 Y^2 是 $-NR^{60}-$ 时或当Y和 Y^1 都是 $-NR^{60}-$ 时, 那么连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自-H, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$, 和-环亚烷基- $COOR^{53}$;或

[0774] 当Y是-O-和 Y^1 是 NR^{60} 时, 那么连接到-O-的 R^{51} 独立地选自-H, 烷基, 任选被取代的芳基, 任选被取代的杂环烷基, 任选被取代的 CH_2- 杂环烷基, 其中环状部分包含碳酸根或硫代碳酸根, 任选被取代的-烷基芳基, $-C(R^{52})_2OC(O)NR^{52}$, $-NR^{52}-C(O)-R^{53}$, $-C(R^{52})_2-OC(O)R^{53}$, $-C(R^{52})_2-O-C(O)OR^{53}$, $-C(R^{52})_2OC(O)SR^{53}$, -烷基-S-C(O) R^{53} , -烷基-S-S-烷基羟基, 和-烷基-S-S-S-烷基羟基, 和连接到 $-NR^{60}-$ 的 R^{51} 独立地选自-H, $-[C(R^{52})_2]_r-COOR^{53}$, $-C(R^{54})_2COOR^{53}$, $-[C(R^{52})_2]_r-C(O)SR^{53}$, 和-环亚烷基- $COOR^{53}$, 其中如果两个 R^{51} 都是烷基时, 至少一个是高级烷基;或

[0775] 当Y和 Y^1 独立地选自-O-和 $-NR^{60}-$ 时, 那么 R^{51} 和 R^{51} 一起形成包括-烷基-S-S-烷基-的环状基团, 或 R^{51} 和 R^{51} 一起是基团



[0777] 其中,

[0778] V, W, 和 W' 独立地选自氢, 任选被取代的烷基, 任选被取代的芳烷基, 杂环烷基, 芳基, 被取代的芳基, 杂芳基, 被取代的杂芳基, 任选被取代的1-烯基, 和任选被取代的1-炔基, 和

[0779] Z 是 $-\text{CHR}^{52}\text{OH}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{R}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{53}$, $-\text{CHR}^{52}\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{OR}^{52}$, $-\text{SR}^{52}$, $-\text{CHR}^{52}\text{N}_3$, $-\text{CH}_2$ 芳基, $-\text{CH}(\text{芳基})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^{52})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^{52})\text{OH}$, $-\text{R}^{52}$, $-\text{NR}^{52}_2$, $-\text{OCOR}^{53}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{SCOR}^{53}$, $-\text{SCO}_2\text{R}^{53}$, $-\text{NHCOR}^{52}$, $-\text{NHC}_2\text{R}^{53}$, $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_r-\text{OR}^{52}$ 或 $-(\text{CH}_2)_r-\text{SR}^{52}$; 或

[0780] W 和 W' 是如上所定义的并且 V 和 Z 一起通过另外的3-5原子连接而形成包含5-7原子的环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳; 或

[0781] W' 和 Z 是如上所定义的并且 V 和 W 一起通过另外的3个碳原子连接而形成任选被取代的环状基团, 其包含6个碳原子或被氢取代且被一个选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷基硫代羰基氧基或芳氧基羰基氧基的取代基取代的碳, 其连接到所述碳原子之一, 所述碳原子是来自连接到磷的 Y 的三个原子; 或

[0782] V 和 W' 是如上所定义的并且 Z 和 W 一起通过另外的3-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-1个原子是杂原子并且其余原子是碳或被氢取代的碳, 并且 V 必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基; 或

[0783] V 和 Z 是如上所定义的并且 W 和 W' 一起通过另外的2-5个原子连接而形成环状基团, 其中0-2个原子是杂原子并且其余原子是碳, 其中 V 必须是芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基;

[0784] R^{52} 是 R^{53} 或 $-\text{H}$;

[0785] R^{53} 是烷基、芳基、杂环烷基或芳烷基;

[0786] R^{54} 独立地选自 $-\text{H}$ 或烷基, 或 R^{54} 和 R^{54} 一起形成环亚烷基;

[0787] R^{60} 是 $-\text{H}$ 、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰氧基烷基、低级酰基、 C_{1-6} -全氟烷基或 $\text{NH}(\text{CR}^{55}\text{R}^{55})_f\text{CH}_3$;

[0788] r 是整数2或3;

[0789] f 是整数0、1或2;

[0790] 其中, V、Z、W、W' 不全是 $-\text{H}$, 并且当 Z 是 $-\text{R}^{52}$ 时, 那么 V、W, 和 W' 中的至少一个不是 $-\text{H}$, 烷基, 芳烷基, 或杂环烷基。

[0791] 进一步的实施方案("实施方案53")是实施方案51的化合物, 其中:

[0792] 取代基1是 X 和:

[0793] X 选自烷基, 环烷基, 烷氧基, 环烷氧基和芳氧基;

[0794] 取代基2是 R^2 和:

- [0795] R^2 是 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$,其中 E^4 连接到 R^{50} ;
- [0796] E^1 是键, O或S;
- [0797] E^2 是键或亚烷基;
- [0798] E^3 是任选被取代的 C_{1-4} -亚烷基, 任选被取代的 C_{3-8} -环烷基亚烷基、亚芳基或杂亚芳基, 其任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、卤素、CN、 CF_3 、 NR^{52} 、 $-C_{1-4}$ -烷基、 $-S(O)_2R^5$ 或 $-OR^5$ 的基团取代; 其中, 当 E^1 和 E^2 都是键时, 它们一起形成单个键;
- [0799] R^5 是任选被取代的烷基或环烷基; 和
- [0800] E^4 是键或亚烷基;
- [0801] 取代基3是 G^1 和:
- [0802] G^1 是N; 或
- [0803] G^1 是 CR^4 和 R^4 是H, 卤素或任选被取代的烷基;
- [0804] 取代基4是 G^3 和:
- [0805] G^3 是N; 或
- [0806] G^3 是 CR^4 和 R^4 是H, 卤素或任选被取代的烷基;
- [0807] 取代基5是D和:
- [0808] D是具有作为环原子的氮的杂芳基, 所述杂芳基包括邻近于碳环原子的氮环原子, 其中所述碳环原子连接到邻近于D的酰胺氮原子, 和其中所述杂芳基具有另外的0-3个独立地选自O、S或N的杂原子; 和
- [0809] 取代基6是 R^{50} 和:
- [0810] R^{50} 选自 $-PO_3H_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}]_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}]_2$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}]_2$, $-P(O)[-O-alk-SC(O)R^{53}]_2$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}][-R^1]$, $-P(O)[-OCH_2CH_2SC(O)R^{53}][-R^1]$, $-P(O)(OH)(YR^{51})$, $-P(O)(OR^{56})(OR^{56})$, $-P(O)(OH)(-R^1)$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)R^{53}](OR^{56})$, $-P(O)[-OCR^{52}_2OC(O)OR^{53}](OR^{56})$, $-P(O)[-N(H)CR^{52}_2C(O)OR^{53}](OR^{56})$, $P(O)(OH)(NH_2)$, 和 $-P(O)[-OCH(V)CH_2CH_2O-]$;
- [0811] V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基;
- [0812] R^{56} 是 $-C_1-C_{12}$ 烷基, $-C_2-C_{12}$ 链烯基, $-C_2-C_{12}$ 炔基, $-(CR^{57}_2)_n$ 芳基, $-(CR^{57}_2)_n$ 环烷基, 或 $-(CR^{57}_2)_n$ 杂环烷基, 每一个任选被取代;
- [0813] 每一个 R^{57} 独立地选自氢、任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基、卤素、任选被取代的 $-O-C_1-C_4$ 烷基、 $-OCF_3$ 、任选被取代的 $-S-C_1-C_4$ 烷基、 $-NR^{58}R^{59}$ 、任选被取代的 $-C_2-C_4$ 烯基和任选被取代的 $-C_2-C_4$ 炔基; 前提是当一个 R^{57} 通过O、S或N原子连接到C时, 那么连接到相同的C的另一个 R^{57} 是氢, 或通过碳原子连接;
- [0814] R^{58} 选自氢和任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基; 和,
- [0815] R^{59} 选自氢和任选被取代的 $-C_1-C_4$ 烷基、任选被取代的 $-C(O)-C_1-C_4$ 烷基和 $-C(O)H$ 。
- [0816] 进一步的实施方案("实施方案54")是实施方案51、52或53的化合物, 其中 G^1 、 G^2 和 G^3 是 CR^4 和 R^4 是H, 卤素或任选被取代的烷基。
- [0817] 进一步的实施方案("实施方案55")是实施方案54的化合物, 其中 R^4 是H。
- [0818] 进一步的实施方案("实施方案56")是实施方案51的化合物、52、53、54或55, 其中 R^{50} 是 $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)[-OCH_2OC(O)-t-丁基]_2$, $-P(O)[-OCH(CH_3)OC(O)-t-丁基]_2$, $-P(O)[-$

OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-], 或-P(O)[-OCH(V)CH₂CH₂O-]; 和V是任选被取代的芳基或任选被取代的杂芳基。

[0819] 进一步的实施方案("实施方案57")是实施方案51、52、53、54、55或56的化合物, 其中

[0820] R⁵⁰选自-P(O)(OH)₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基]₂, -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃]₂, -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧基苯基], -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃][3,4-亚甲基二氧基苯基], -P(O)[-O-CH₂CH₂S-C(O)CH₃]₂, -P(O)(OH)(OCH₃), -P(O)(OH)(OCH₂CH₃), -P(O)(OH)(CH₃), -P(O)[-OCH(3-氯苯基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH(吡啶-4-基)CH₂CH₂O-], -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](OCH₃), -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基](OCH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基](OCH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基](OCH₃), -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](OCH₃), -P(O)[-N(H)CH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃](CH₃), -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](OCH₃), -P(O)[-N(H)C(CH₃)₂C(O)OCH₂CH₃](CH₃), -P(O)[-OCH₂OC(O)-t-丁基](CH₃), -P(O)[-OCH₂OC(O)O-i-丙基](CH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)-t-丁基](CH₃), -P(O)[-OCH(CH₃)OC(O)O-i-丙基](CH₃), 和-P(O)[-OCH₂OC(O)O-乙基]₂。

[0821] 进一步的实施方案("实施方案58")是实施方案51、52、53、54、55、56或57的化合物, 其中X选自烷氧基和环烷氧基。

[0822] 进一步的实施方案("实施方案59")是实施方案51、52、53、54、55、56、57或58的化合物, 其中R²选自亚苯基-0-, 亚甲基-亚苯基-0-, 亚苯基-亚甲基-0-, 呋喃-2-基-5-亚甲基, 噻吩-2-基-5-亚甲基, 吡啶-二基-0-, 嘧啶-二基-0-, 哒嗪-二基-0-和吡嗪-二基-0-, 每一个任选被一或两个独立地选自芳基、杂芳基、卤素、CN、CF₃、NR⁵²、-C₁₋₄-烷基、-S(O)₂R⁵或-OR⁵的基团取代, 其中R⁵⁰通过碳原子连接到R²。

[0823] 进一步的实施方案("实施方案60")是实施方案59的化合物, 其中R²是任选被取代的亚甲基-噻吩-2,5-二基, 亚苯基-0-或噻吩-2-基-5-亚甲基, 其中R⁵⁰连接到亚苯基或苯硫基基团。

[0824] 进一步的实施方案("实施方案61")是实施方案51、52、53、54、55、56、57、58、59或60的化合物, 其中D选自吡啶基, 噻唑基, 1,3,4-噻二唑基, 1,2,4-噻二唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 咪唑基, 吡唑基, 吡嗪基, 哒嗪基, 嘧啶基, 苯并噻唑基和5,6-二氢-4H-环戊并噻唑, 每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或任选被取代的C₁₋₄-烷基的基团取代。

[0825] 进一步的实施方案("实施方案62")是实施方案61的化合物, 其中D选自噻唑基, 1,3,4-噻二唑基, 和1,2,4-噻二唑基, 每一个任选被一或两个选自卤素、CF₃或任选被取代的C₁₋₄-烷基的基团取代。

[0826] 进一步的实施方案("实施方案63")是药物组合物, 包括实施方案1-62中任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0827] 进一步的实施方案("实施方案64")是治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的方法, 所述疾病或病状是一

种或多种葡糖激酶活化剂的适应症,所述方法包括给予动物治疗有效量的实施方案1-62的化合物、其组合物或其药学上可接受的盐或前药的步骤。

[0828] 进一步的实施方案("实施方案63")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是1型糖尿病。

[0829] 进一步的实施方案("实施方案64")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是II型糖尿病。

[0830] 进一步的实施方案("实施方案65")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是糖耐量减低。

[0831] 进一步的实施方案("实施方案66")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是胰岛素抵抗。

[0832] 进一步的实施方案("实施方案67")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是高血糖。

[0833] 进一步的实施方案("实施方案68")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是饭后高血糖。

[0834] 进一步的实施方案("实施方案69")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是禁食高血糖。

[0835] 进一步的实施方案("实施方案70")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是糖原异生加速(accelerated gluconeogenesis)。

[0836] 进一步的实施方案("实施方案71")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是过度的肝葡萄糖排出量(excessive hepatic glucose output)。

[0837] 进一步的实施方案("实施方案72")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是高胰岛素血症。

[0838] 进一步的实施方案("实施方案73")是实施方案64的方法,其中所述疾病或病状是新陈代谢综合症X。

[0839] 本发明的另一方面是含有本发明的化合物的药物组合物。

[0840] 本发明的另一方面是本发明的化合物的单一的对映体或非对映体。

[0841] 本发明的另一方面是包含本发明化合物的对映体的、对映体富集的组合物。在一个实施方案中,与存在于组合物中相同化合物的所有其他对映体的总百分比相比较,单个对映体是>60%、>70%、>80%、>85%、>90%、>91%、>92%、>93%、>94%、>95%、>96%、>97%、>98%或>99%富集的。

[0842] 另一方面提供了本发明化合物的盐(包括药学上可接受的盐)以及含有本发明的药学上可接受的盐的药物组合物。本发明化合物的盐包括诸如钠盐、钾盐、锂盐、钙盐、镁盐、铵盐、铝盐的无机碱加成盐或有机碱加成盐,或者诸如氢溴酸、盐酸、硫酸、硝酸或磷酸的加成盐的无机酸加成盐或诸如乙酸、丙酸、丙酮酸、malanic酸(malanic acid)、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、甲磺酸、乙磺酸(ethanesulfonic acid)、硬脂酸或乳酸的加成盐的有机酸加成盐。

[0843] 另一方面提供了本发明化合物的无水物、水合物和溶剂合物,以及含有本发明的药学上可接受的无水物、水合物和溶剂合物的药物组合物。包括本发明化合物的游离形式或盐的无水物、水合物和溶剂合物。水合物包括,例如,半水合物、单水合物、二水合物、三水

合物、四水合物、五水合物、倍半水合物。

[0844] 另一方面提供了本发明化合物在生产用于治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的药物中的用途,其中所述疾病或病状是一种或多种葡萄糖激酶活化剂的适应症。

[0845] 另一方面提供了本发明化合物在生产用于治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的药物中的用途,所述疾病或病状响应减少的肝葡萄糖生成或响应降低的血糖水平,该方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物或药学上可接受的盐或其前药的步骤。

[0846] 另一方面提供了用于治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的方法,其中所述疾病或病状是一种或多种葡萄糖激酶活化剂的适应症。

[0847] 另一方面提供了用于治疗疾病或病状、预防疾病或病状、延缓疾病或病状的发作时间或降低疾病或病状的发展或进展的风险的方法,所述疾病或病状响应减少的肝葡萄糖生成或响应降低的血糖水平,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物或药学上可接受的盐或其前药的步骤。

[0848] 另一方面提供了用于治疗I型糖尿病、预防I型糖尿病、延缓I型糖尿病的发作时间或降低I型糖尿病的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0849] 另一方面提供了用于治疗II型糖尿病、预防II型糖尿病、延缓II型糖尿病的发作时间或降低II型糖尿病的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0850] 另一方面提供了用于治疗葡萄糖耐量降低、预防葡萄糖耐量降低、延缓葡萄糖耐量降低的发作时间或降低葡萄糖耐量降低的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0851] 另一方面提供了用于治疗胰岛素抵抗、预防胰岛素抵抗、延缓胰岛素抵抗的发作时间或降低胰岛素抵抗的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0852] 另一方面提供了用于治疗高血糖症、预防高血糖症、延缓高血糖症的发作时间或降低高血糖症的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。在一个实施方案中,所述高血糖症是餐后高血糖症。在另一实施方案中,所述高血糖症是禁食性高血糖症。

[0853] 另一方面提供了用于治疗加速的糖原异生、预防加速的糖原异生、延缓加速的糖原异生的发作时间或降低加速的糖原异生的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0854] 另一方面提供了用于治疗增加的或过多的(大于正常水平)肝葡萄糖排出量、预防增加的或过多的(大于正常水平)肝葡萄糖排出量、延缓增加的或过多的(大于正常水平)肝葡萄糖排出量的发作时间或降低增加的或过多的肝葡萄糖排出量的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0855] 另一方面提供了用于治疗血胰岛素过多症、预防血胰岛素过多症、延缓血胰岛素

过多症的发作时间或降低血胰岛素过多症的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0856] 另一方面提供了用于治疗高脂血症、预防高脂血症、延缓高脂血症的发作时间或降低高脂血症的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0857] 另一方面提供了用于治疗血脂障碍、预防血脂障碍、延缓血脂障碍的发作时间或降低血脂障碍的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0858] 另一方面提供了用于治疗血胆固醇过多、预防血胆固醇过多、延缓血胆固醇过多的发作时间或降低血胆固醇过多的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0859] 其它方面提供了用于治疗动脉粥样硬化、肥胖、代谢综合征X,预防动脉粥样硬化、肥胖、代谢综合征X,延缓动脉粥样硬化、肥胖、代谢综合征X的发作时间或降低动脉粥样硬化、肥胖、代谢综合征X的发展或进展的风险的方法,所述方法包括对动物施用治疗有效量的本发明化合物的步骤。

[0860] 制剂

[0861] 在一方面,本发明化合物以0.01mg至2500mg的每日总剂量施用。在一方面,该范围为约1mg至约1000mg。在一方面,该范围为约1mg至约500mg。在一方面,该范围为约10mg至约500mg。所述剂量可按照方便性或必要性以许多分开的剂量施用。

[0862] 在另一方面,本发明的化合物以介于0.01mg至1000mg之间的范围的单位剂量施用。在一方面,该范围为约0.1mg至约500mg。在一方面,该范围为约0.1mg至约100mg。在一方面,该范围为约1mg至约1000mg。在一方面,该范围为约1mg至约500mg。在一方面,该范围为约1mg至约100mg。在一方面,该范围为约1mg至约10mg。在一方面,该范围为约10mg至约1000mg。在一方面,该范围为约10mg至约500mg。在一方面,该范围为约10mg至约100mg。在一方面,单位剂量为10mg。在一方面,单位剂量为25mg。在一方面,单位剂量为50mg。在一方面,单位剂量为75mg。在一方面,单位剂量为100mg。在一方面,单位剂量为150mg。在一方面,单位剂量为200mg。在一方面,单位剂量为250mg。在一方面,单位剂量为300mg。在一方面,单位剂量为400mg。在一方面,单位剂量为500mg。在一方面,单位剂量为600mg。在一方面,单位剂量为700mg。在一方面,单位剂量为800mg。在一方面,单位剂量为900mg。在一方面,单位剂量为1000mg。

[0863] 在一方面,所述化合物以QD(一天一次)施用。在另一方面,所述化合物以BID(一天2次)施用。在另一方面,所述化合物以TID(一天3次)施用。在另一方面,所述化合物以QID(一天4次)施用。在一方面,所述化合物在餐前施用。在一方面,所述化合物在餐后施用。在一方面,所述化合物在早上的时间施用。在一方面,所述化合物在早上刚醒来时施用。在一方面,所述化合物在晚上的时间施用。在一方面,所述化合物在晚上睡前施用。

[0864] 本发明的化合物可与其他药剂联合使用。所述化合物可以每日剂量施用或者以每日剂量的合适部分施用(例如,每日2次)。所述化合物的施用可以发生在其他药剂施用的时间或接近其他药剂施用的时间,或不同时间。本发明的化合物可以多药治疗方案(multidrug regimen)使用,还被称为联合疗法或“鸡尾酒”疗法,其中,多种药剂可一起施

用,可同时或以不同时间间隔分开施用,或按顺序施用。本发明的化合物可在另一药剂的疗程后施用,在用另一药剂的治疗过程中施用,作为治疗方案的部分施用,或可在治疗计划中另一药剂的治疗之前施用。

[0865] 为了本发明的目的,所述化合物可通过多种方式以包含药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的制剂施用,所述方式包括口服、肠胃外、吸入喷雾(inhalation spray)、局部地或直肠地施用。这里使用的术语肠胃外包括使用各种输注技术的皮下注射、静脉内注射、肌内注射和动脉内注射。本文使用的动脉内注射和静脉内注射包括通过导管施用。通常优选静脉内施用。

[0866] 药学上可接受的盐包括乙酸盐、己二酸盐、苯磺酸盐、溴化物、樟脑磺酸盐(camsylate)、氯化物、柠檬酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、依托酸盐(estolate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐(glucaptate)、葡糖酸盐、glucuronate、马尿酸盐、海克酸盐(hyclate)、氢溴化物、氢氯化物、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐(lactobionate)、马来酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硫酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、硝酸盐、油酸盐、双羟萘酸盐(palmoate)、磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐(polygalacturonate)、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、对苯二酸盐(terphthalate)、甲苯磺酸盐和三乙碘化物。

[0867] 含有活性成分的药物组合物可以是适于预期施用方法的任何形式。例如,当用于口服使用时,可以制备片剂、锭剂(troche)、糖锭(lozenge)、水性或油性悬浮液、分散性粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、糖浆剂或酏剂。预期口服使用的组合物可根据本领域公知的用于制备药物组合物的任何方法来制备,并且这样的组合物可包含一种或多种试剂以提供可口的制剂,所述试剂包括增甜剂、调味剂、着色剂和防腐剂。包含与适于制备片剂的、无毒的、药学上可接受的赋形剂相混合的活性成分的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是,例如,惰性稀释剂,如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;成粒剂和崩解剂,如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,如淀粉、明胶或阿拉伯胶;以及润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者可以通过包括微囊化的公知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并从而提供经较长时期的持续作用。一方面涉及通过控制释放或延迟释放的方式施用本发明的药学上可接受的组合物。控制释放产品的共同目的是与它们的非控制释放对应物所获得的药物治疗相比较改善药物治疗。

[0868] 各种已知的控制释放或延长释放的剂型、制剂和设备能够适用于本发明的晶形。实例包括但不限于在以下美国专利中描述的那些:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,733,566;和6,365,185;每个专利在此通过引用并入。

[0869] 使用例如羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统(例如OROS,Alza Corporation,Mountain View,Calif.USA)、多层包衣、微粒、脂质体或微球或其组合,这些剂型能够用于提供一种或多种活性成分的延迟释放或控制释放以提供不同比例的所需释放曲线。此外,离子交换材料能够用于制备固定的、吸附的共晶体并因此实现药物的控制递送。具体的阴离子交换剂的实例包括但不限于Duolite A568和Duolite AP 143(Rohm&Haas, Spring House, PA, USA)。

[0870] 本发明的一方面包括含有药学上可接受的组合物的单位剂型,所述药学上可接受

的组合物含有本发明化合物的晶形和一种或多种药学上可接受的赋形剂或稀释剂,其中配制所述药物组合物、药物或剂型用于控制释放。在另一方面,所述剂型利用渗透性药物递送系统。

[0871] 特定的且众所周知的渗透性药物递送系统被称为OROS(Alza Corporation, Mountain View, Calif. USA)。该技术能够容易地适于本发明的化合物和组合物的递送。该技术的各个方面在以下美国专利中公开:6,375,978;6,368,626;6,342,249;6,333,050;6,287,295;6,283,953;6,270,787;6,245,357;和6,132,420;每个专利在此通过引用并入。能够用于施用本发明的化合物和组合物的OROS的具体的适应形式包括但不限于:所述OROS系统;推-拉(Push-Pull)系统、延迟的推-拉系统、多层推-拉系统和推杆(Push-Stick)系统,全部均为众所周知的。参见,例如,www.alza.com。能够用于本发明化合物和组合物的控制的经口递送的另外的OROS系统包括OROS-CT和L-OROS(同上;还参见Delivery Times, 第II卷,第II期(Alza Corporation))。

[0872] 常规的OROS口服剂型是通过以下方法制成的:将药物粉末(例如选自形式A-D的晶形)压成硬片,用纤维素衍生物对该片进行包衣以形成半透膜,然后在包衣上钻孔(例如,用激光)。Kim, Cherug-ju, Controlled Release Dosage Form Design(控制释放剂型设计), 231-238(Technomic Publishing, Lancaster, PA:2000)。这样的剂型的优势在于药物的递送速率不受生理条件或试验条件的影响。即使是具有pH依赖的溶解度的药物也能够以恒定速率被递送,与递送介质的pH无关。但是,因为这些优势是通过施用后在剂型内形成渗透压而提供的,因此常规的OROS药物递送系统不能用于有效递送具有低水溶性的药物。同上,第234页。

[0873] 本发明的具体剂型包括:界定空腔的壁,所述壁具有在其中形成的或可形成的出口并且所述壁的至少一部分是半透性的;位于所述空腔内的可扩展的层,所述可扩展的层远离所述出口并与所述壁的半透性部分流体连接;位于所述空腔内的干态的或基本干态的药物层,所述药物层邻近所述出口并与所述可扩展的层处于直接的或间接的接触关系;和介于所述壁的内表面与位于所述空腔内的所述药物层的至少外表面之间的流动促进层,其中所述药物层包括本发明化合物的晶形。参见美国专利第6,368,626号,该专利的整体在此通过引用并入。

[0874] 本发明的另一具体剂型包括:界定空腔的壁,所述壁具有在其中形成的或可形成的出口并且所述壁的至少一部分是半透性的;位于所述空腔内的可扩展的层,所述可扩展的层远离所述出口并与所述壁的半透性部分流体连接;位于所述空腔内的药物层,所述药物层邻近所述出口并与所述可扩展的层处于直接的或间接的接触关系;所述药物层包含液体、吸附于多孔颗粒中的活性剂制剂,所述多孔颗粒适以抵抗压实力(compaction force),所述压实力足以形成压实的药物层而没有显著地渗出所述液体、活性剂制剂,所述剂型任选地在所述出口与所述药物层之间具有安慰剂层,其中所述活性剂制剂包含本发明化合物的晶形。参见美国专利第6,342,249号,该专利的整体在此通过引用并入。

[0875] 在另一方面,含有本发明化合物的晶形的药物组合物或药物是经皮施用的。这样的经皮(TD)递送能够避免首过代谢。此外,能够采用“丸剂-和-贴片(pill-and-patch)”策略,其中仅有一部分日剂量通过皮肤递送以产生基础的全身水平,在其上增加口服疗法。

[0876] 用于口服的制剂还可以呈现为硬胶囊,其中活性成分与诸如磷酸钙或高岭土的惰

性固体稀释剂相混合,或者呈现为软胶囊,其中活性成分与水或诸如花生油、液体石蜡或橄榄油的油性介质相混合。

[0877] 本发明的水性悬浮液包含与赋形剂混合的活性材料,所述赋形剂适于制备水性悬浮液。这样的赋形剂包括悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆树胶和阿拉伯树胶;和分散剂或湿润剂,例如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂)、烯化氧与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如,十七烷乙烯氧基十六醇(heptadecaethyleneoxycetanol))、环氧乙烷与源自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯)。水性悬浮液还可包含一种或多种防腐剂,例如对-羟基-苯甲酸乙酯或对-羟基-苯甲酸正-丙酯;一种或多种着色剂;一种或多种调味剂;和一种或多种增甜剂,例如蔗糖或糖精。

[0878] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮于植物油或矿物油中而配制,所述植物油例如花生油(arachid oil)、橄榄油、芝麻油或椰子油,所述矿物油例如液体石蜡。口服悬浮液可包含增稠剂,例如蜂蜡、固体石蜡或十六醇。可加入增甜剂(例如以上提出的那些)和调味剂以提供可口的口服制剂。这些组合物可通过添加诸如抗坏血酸的抗氧化剂来防腐。

[0879] 适于通过添加水来制备水性悬浮液的本发明的分散性粉剂或颗粒剂提供了与分散剂或湿润剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂相混合的活性成分。合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂由以上公开的那些来示例。也可以存在另外的赋形剂,例如增甜剂、调味剂和着色剂。

[0880] 本发明的药物组合物还可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油;矿物油,例如液体石蜡;或这些的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,例如阿拉伯树胶和黄耆树胶;天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;源自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如山梨糖醇酐单油酸酯;以及这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。乳剂还可包含增甜剂和调味剂。

[0881] 糖浆剂和酞剂可与增甜剂(例如甘油、山梨醇或蔗糖)一起配制。这样的制剂还可包含缓和药、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0882] 本发明的药物组合物可以是无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射的水性悬浮液或无菌可注射的油性悬浮液。该悬浮液可根据已知的技术、使用以上提及的那些合适的分散剂或湿润剂以及悬浮剂来配制。无菌可注射的制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液(例如于1,3-丁二醇中的溶液),或者制备为冻干的粉剂。可使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油可常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可使用任何温和的固定油,包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。此外,诸如油酸的脂肪酸同样可用于注射药的制备。

[0883] 如上所述,适于口服施用的本发明的制剂可呈现为离散单元(discrete unit),例如胶囊剂、扁囊剂或片剂,每个均含有预定量的活性成分;呈现为粉剂或颗粒剂;呈现为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或呈现为水包油的液体乳剂或油包水的液体乳剂。活性成分还可以作为大丸剂、药糖剂或糊剂而施用。

[0884] 片剂可通过任选地与一种或多种助剂的压制或模制制成。压制片可通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分(例如粉末或颗粒)而制备,所述活性成分任选地与以

下混合:粘合剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮、明胶、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、交联的聚乙烯吡咯烷酮、交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂。模制的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而制成。片剂任选地被包衣或刻痕,并且可使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素配制为提供其中活性成分的缓慢释放或控制释放,从而提供所需的释放曲线。片剂任选地被提供肠溶衣以提供在除了胃部以外的肠的部分的释放。当式I化合物对酸解敏感时,这对于这样的化合物是特别有利的。

[0885] 适于在口中局部施用的制剂包括糖锭,所述糖锭包含经调味的基底(flavored base)中的活性成分,所述经调味的基底通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶;糖果锭剂(pastil),所述糖果锭剂包含惰性基底(inert base)中的活性成分,所述惰性基底例如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶;以及漱口水,所述漱口水包含合适的液态载体中的活性成分。

[0886] 用于直肠施用的制剂可呈现为带有合适的基底的栓剂,所述合适的基底包括例如可可油或水杨酸酯。

[0887] 适用于阴道施用的制剂可呈现为子宫托、止血棉球(tampons)、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂,以上除了活性成分外还包含本领域已知为合适的载体。

[0888] 适于肠胃外施用的制剂包括可包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质的水性和非水性的等渗无菌注射溶液,所述溶质致使所述制剂与预期接受者的血液等渗;和可包含悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。所述制剂可以单位剂量或多剂量提供于密封的容器中,所述密封的容器例如安瓿和小瓶,并且可储存在冷冻干燥的(冻干的)状态,仅需在临近使用前添加无菌液态载体(例如注射水)。注射溶液和悬浮液可由前述类型的无菌的粉剂、颗粒剂和片剂来制备。

[0889] 适于肠胃外施用的制剂可以连续输注的方式经留置泵(indwelling pump)或经医院袋(hospital bag)施用。连续输注包括通过外部泵输注。所述输注可通过Hickman或PICC或肠胃外或静脉内施用制剂的任何其他合适的方式来完成。

[0890] 优选的单位剂量制剂是含有药物的每日剂量或单位、每日亚剂量或其合适的部分的单位剂量制剂。

[0891] 然而,应当理解,对任何特定患者的具体剂量水平将取决于各种因素,包括:使用的具体化合物的活性;被治疗个体的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用的时间和途径;排泄率;先前施用的其他药物;和经历治疗的特定疾病的严重性,如本领域技术人员公知的。

[0892] 实施例:本发明的化合物的合成

[0893] 式I和式II的化合物可以根据以下一般合成方案中所述的方法或者使用对本领域技术人员显见的这些方案的变体来制备。

[0894] 本发明的磷酸酯前药化合物的合成

[0895] 1)制备磷酸酯前药

[0896] 前药可以在合成的不同阶段被引入。最常见地,这些前药由本发明的化合物的磷酸制成,因为它们不稳定。

[0897] 本发明的化合物的磷酸可在亲核取代条件下用诸如烷基卤和烷基磺酸酯/盐的亲

电子试剂烷基化而得到膦酸酯。例如,本发明的化合物的酰氧基烷基前药可通过在合适的碱(例如吡啶,TEA,二异丙基乙胺)的存在下在合适的溶剂如DMF中用合适的酰氧基烷基卤(例如,Cl、Br、I;Phosphorus Sulfur(磷硫)54:143(1990);Synthesis 62(1988))直接烷基化式I的化合物而制备(J.Med.Chem.37:1875(1994))。这些酰氧基烷基卤的羧酸酯组分包括但不限于乙酸酯、丙酸酯、异丁酸酯、新戊酸酯、苯甲酸酯、碳酸酯和其他羧酸酯。

[0898] 二甲基甲酰胺二烷基缩醛也可用于膦酸的烷基化(Collect.CzechChem.Commu.59:1853(1994))。其中前药部分包括环状碳酸酯、内酯或2-苯并[c]呋喃酮基的本发明的化合物也能够通过在诸如NaH或二异丙基乙胺的合适的碱存在下用合适的卤化物直接烷基化游离的膦酸来合成(J.Med.Chem.38:1372(1995); J.Med.Chem.37:1857(1994);J.Pharm.Sci.76:180(1987))。

[0899] 或者,这些膦酸酯前药可通过相应的二氯膦酸酯与醇的反应而合成(Collect Czech Chem. Commun. 59:1853(1994))。例如,在诸如吡啶或TEA的碱存在下,二氯膦酸酯与取代的苯酚和芳烷基醇反应得到本发明的化合物,其中前药部分是芳基(J.Med.Chem.39:4109(1996); J.Med.Chem.38:1372(1995); J.Med.Chem.37:498(1994))或芳烷基(J.Chem.Soc.Perkin Trans.138:2345(1992))。含二硫化物的前药(Antiviral Res.22:155(1993))可在标准条件下由二氯膦酸酯和2-羟乙基二硫化物制备。二氯膦酸酯还可用于制备作为前药的各种膦酰胺(phosphonamide)。例如,用氨处理二氯膦酸酯得到单膦酰胺(monophosphonamide)和二膦酰胺(diphosphonamide);用1-氨基-3-丙醇处理二氯膦酸酯得到环状的1,3-丙基膦酰胺;在合适的碱存在下用氨基酸酯处理氯膦酸酯单苯酯(chlorophosphonate monophenyl ester)得到被取代的单膦酰胺酸单苯酯(monophenyl monophosphonamidate)。

[0900] 这样的反应性的二氯膦酸酯可由相应的膦酸与氯化剂(例如,亚硫酰氯(J.Med.Chem.1857(1994));草酰氯(Tetrahedron Lett.31:3261(1990));五氯化磷(Synthesis 490(1974))来制备。或者,二氯膦酸酯可由其相应的二甲硅烷基膦酸酯(Synth.Comm.17:1071(1987))或二烷基膦酸酯(Tetrahedron Lett.24:4405(1983); Bull.Soc.Chim.Fr.,130:485(1993))生成。本发明的化合物可以是混合的膦酸酯(例如,苯基与苄基酯,或苯基与酰氧烷基酯),包括化学结合的混合酯,例如在Bioorg.Med.Chem.Lett.7:99(1997)中报导的苯基与苄基结合的前药。

[0901] 二氯膦酸酯还可用于制备作为前药的各种膦酰胺。例如,在合适的碱(例如三乙胺、吡啶等)的存在下用胺(例如诸如L-丙氨酸乙酯的氨基酸烷基酯)处理二氯膦酸酯得到相应的双膦酰胺(bisphosphonamide);用1-氨基-3-丙醇处理二氯膦酸酯得到环状的1,3-丙基膦酰胺;在合适的碱的存在下用氨基酸酯处理氯膦酸单苯酯得到被取代的单膦酰胺酸单苯酯。还报导了膦酸与胺(例如诸如L-丙氨酸乙酯的氨基酸烷基酯)的直接耦合在Mukaiyama条件下得到相应的双酰胺化物(bisamidates)(J.Am.Chem.Soc.,94:8528(1972))。

[0902] 通过在DCC、EDCI或PyBOP存在下本发明的膦酸化合物与S-酰基-2-硫代乙醇的偶联反应可合成SATE(S-乙酰基硫代乙基)前药(J.Med.Chem.39:1981(1996))。

[0903] 通过相应的二氯膦酸酯与被取代的1,3-丙二醇的反应或使用合适的偶联试剂(例如DCC、EDCI、PyBOP;Synthesis 62(1988))的偶联反应可合成被取代的1,3-丙二醇的环状

磷酸酯。反应性的二氯磷酸酯中间体可由相应的酸与诸如亚硫酸氯(J. Med. Chem. 1857 (1994))、草酰氯(Tetrahedron Lett. 31:3261(1990))和五氯化磷(Synthesis 490(1974))的氯化剂来制备。或者,这些二氯磷酸酯还可由二甲硅烷基酯(Synth. Commun. 17:1071 (1987))和二烷基酯(Tetrahedron Lett. 24:4405(1983); Bull. Soc. Chim. Fr., 130:485 (1993))生成。

[0904] 或者,这些被取代的1,3-丙二醇的环状磷酸酯由磷酸通过在Mitsunobu反应条件下与二醇(Synthesis 1(1981); J. Org. Chem. 52:6331(1992))及其他酸偶联剂偶联来制备,所述其他酸偶联剂包括但不限于,碳二亚胺(Collect. Czech. Chem. Commun. 59:1853 (1994); Bioorg. Med. Chem. Lett. 2:145(1992); Tetrahedron Lett. 29:1189(1988))和苯并三唑基氧基三-(二甲氨基)磷盐(Tetrahedron Lett. 34:6743(1993))。

[0905] 磷酸还与被取代的丙烷-1,3-二醇的环状缩醛或环状原酸酯经历环状前药形成以提供前药,如羧酸酯的情况(Helv. Chim. Acta. 48:1746(1965))。或者,更有反应性的环状亚硫酸盐或硫酸盐也是与磷酸盐反应的合适的偶联前体。这些前体可由相应的二醇制成,如文献中描述。

[0906] 或者,被取代的1,3-丙二醇的环状磷酸酯可通过在合适的条件下与被取代的1,3-丙二醇的反式酯化反应而合成。在合适的条件下原位生成的母体磷酸的混合酐与二醇反应得到前药,如羧酸酯的情况(Bull. Chem. Soc. Jpn. 52:1989(1979))。还已知磷酸酯的芳基酯经历与烷氧基中间体的酯交换(Tetrahedron Lett. 38:2597(1997); Synthesis 968 (1993))。

[0907] 本发明的一方面提供了合成与分离本发明的化合物的磷酸的前药的单个异构体的方法。因为磷是立构基因(stereogenic)原子,与被取代的-1,3-丙二醇形成前药将产生异构体的混合物。例如与外消旋的1-(V)-取代的-1,3-丙二醇形成前药得到顺式前药的外消旋混合物和反式前药的外消旋混合物。在另一方面,使用具有R-构型的对映体富集的被取代的-1,3-丙二醇得到对映体富集的R-顺式-前药和R-反式-前药。这些化合物可通过柱色谱法和/或分级结晶的组合来分离。

[0908] 本发明的化合物可以是混合的磷酸酯(例如苯基苄基磷酸酯、苯基酰氧烷基磷酸酯、苯基氨基酸酯等)。例如,Meier,等Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7:99报导了化学结合的苯基-苄基前药。

[0909] 本发明的化合物的被取代的环状丙基磷酸酯可通过相应的二氯磷酸酯与被取代的1,3-丙二醇的反应来合成。以下是制备被取代的1,3-丙二醇的非限制性方法。

[0910] 用于制备某些前药的1,3-丙二醇的合成

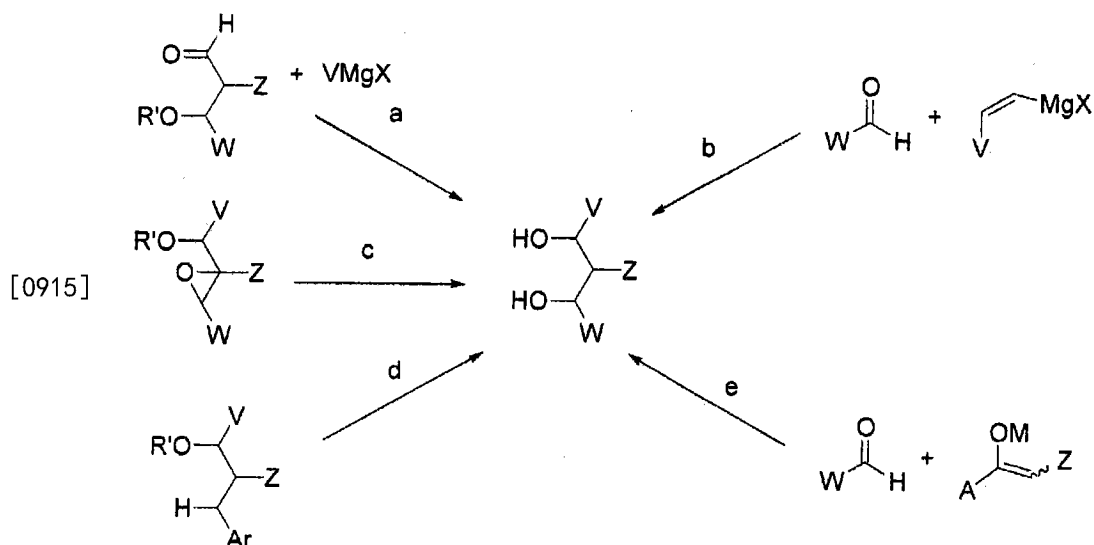
[0911] 本步骤的讨论包括用于制备以下类型的1,3-丙二醇的各种合成方法:i)1-被取代的;ii)2-被取代的;和iii)1,2-或1,3-有环的。可以在二醇的合成期间或在前药的合成之后将在分子的前药部分上(即,在丙二醇部分上)的不同基团引入或改变。

[0912] i)1-被取代的1,3-丙二醇

[0913] 可用于合成本发明中的化合物的1,3-丙二醇可使用各种合成方法来制备。如方案A中所述,芳基格氏加成(Grignard addition)至1-羟基丙-3-醛得到1-芳基-被取代的1,3-丙二醇(途径a)。该方法适于使各种芳基卤转化为1-芳基被取代的-1,3-丙二醇(J. Org. Chem., 1988, 53, 911)。使用Heck反应(例如,与1,3-二噁-4-烯偶联)、接着还原和随

后的水解反应,还可以实现芳基卤转化为1-被取代的1,3-丙二醇(Tetrahedron Lett., 1992,33,6845)。使用烯基格氏加成反应、接着硼氢化-氧化反应,多种芳族醛还可转化为1-被取代的-1,3-丙二醇(途径b)。

[0914] 方案A



[0916] X=I、Br、Cl;

[0917] A=OR、NR(R),其中每个R独立地选自烷基和芳烷基(例如,Bn);

[0918] M=金属;

[0919] R' =是保护基团,如Bn、Si(R'')(R'')-

[0920] 其中每个R''独立地是烷基或芳基,或-C-O-Me。

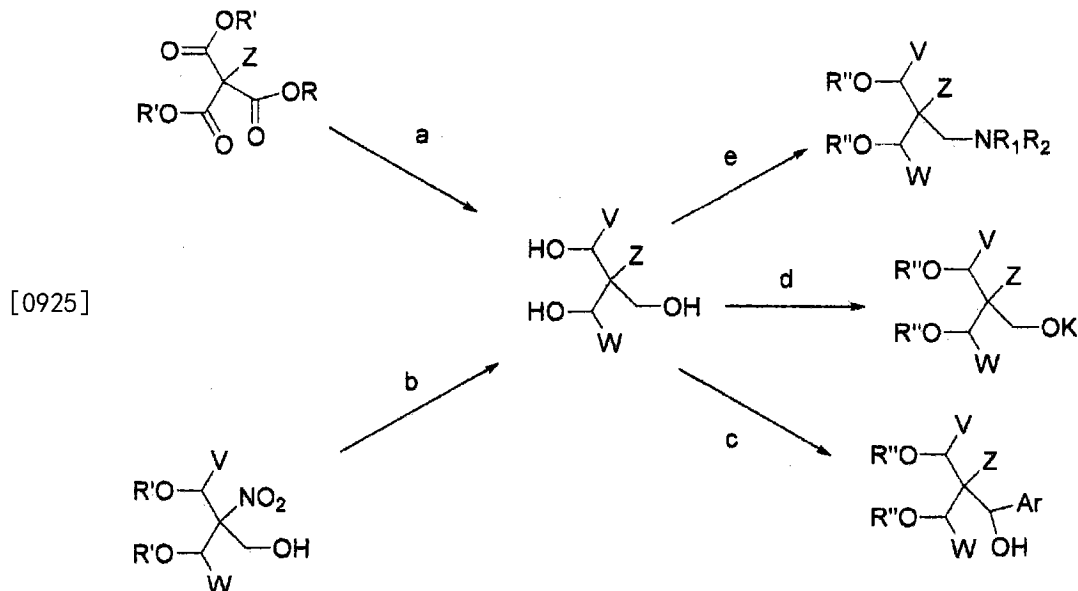
[0921] 羧酸衍生物(例如乙酸叔丁酯)的烯醇盐(例如锂、硼、锡烯醇盐)和醛之间的醛醇缩合反应(例如Evans's醛醇缩合反应)特别可用于对映体富集的1,3-丙二醇的不对称合成。例如,乙酸叔丁酯的金属烯醇盐和芳族醛的反应,随后酯还原(途径e)得到1,3-丙二醇(J.Org.Chem.1990,554744)。或者,使用已知的方法(例如Sharpless环氧化及其他非对称环氧化反应),肉桂醇环氧化,随后还原反应(例如使用红铝(Red-Al))得到各种的1,3-丙二醇(途径c)。对映体富集的1,3-丙二醇可以通过3-羟基酮的非对称还原反应(例如对映体选择性甲硼烷还原)获得(Tetrahedron Lett.1997,38761)。或者,使用各种方法(例如酶或化学方法)拆分外消旋1,3-丙二醇还可得到对映体富集的1,3-丙二醇。使用N-氧化物生成反应,随后在乙酸酐条件下的重排反应,具有1-杂芳基取代基(例如吡啶基、喹啉基或异喹啉基)的丙-3-醇可以被氧化而得到1-被取代的1,3-丙二醇(途径d)(Tetrahedron 1981,37,1871)。

[0922] ii)2-被取代的1,3-丙二醇

[0923] 可用于合成式I的化合物的各种2-被取代的1,3-丙二醇可以由各种其它的1,3-丙二醇(例如2-(羟甲基)-1,3-丙二醇)使用常规的化学作用来制备(Comprehensive Organic Transformations,VCH,New York,1989)。例如,如方案B中所述的,在已知条件下,三烷氧基羰基甲烷的还原,通过完全还原(途径a)得到三醇或者通过酯基团之一的选择性水解随后还原其余两个其它酯基团得到双(羟甲基)乙酸。通过还原性消除,还已知硝基三醇得到三醇(途径b)(Synthesis 1987,8,742)。此外,使用已知的化学作用(Protective Groups In

Organic Synthesis; Wiley, New York, 1990), 使用酰基氯或氯甲酸烷基酯(例如乙酰氯或氯甲酸甲酯), 2-(羟甲基)-1,3-丙二醇可以被转化为单酰化的衍生物(例如乙酰、甲氧羰基)(途径d)。其它官能团操作还可用于制备1,3-丙二醇如氧化2-(羟甲基)-1,3-丙二醇中的一个羟甲基基团成醛, 随后与芳基格氏试剂加成反应(途径c)。通过还原胺化反应, 醛还可被转化为烷基胺(途径e)。

[0924] 方案B



[0926] $K = \text{COR}$ 或 OCOR , 其中R是烷基或芳基;

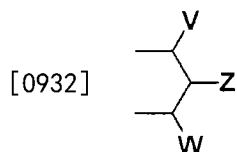
[0927] R' 是保护基团, 如Bn、 $\text{Si}(R'')(R'')$ -

[0928] 其中每个 R'' 独立地是烷基或芳基, 或 $-\text{C}-\text{O}-\text{Me}$;

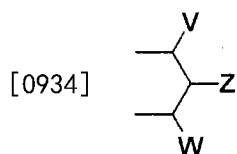
[0929] $R'' = \text{H}$, 如果最终化合物的话, 或者标准保护基团, 如果中间体的话。

[0930] iii) 有环的1,3-丙二醇

[0931] 本发明的化合物, 其中V和Z或V和W由四个碳连接而形成环, 可以由1,3-环己二醇来制备。例如, 顺, 顺-1,3,5-环己烷三醇可以被改性而得到各种其它的1,3,5-环己烷三醇, 其可用于制备式I的化合物, 其中R51和R51一起是



[0933] 其中V和W一起通过3个原子连接而形成包含6个碳原子的、被羟基取代的环状基团。预想的是在形成环状的磷酸酯1,3-丙二醇酯前或后可以进行这些变化。各种1,3-环己二醇, 还可使用Diels-Alder反应来制备(例如, 使用吡喃酮作为二烯: Tetrahedron Lett. 1991, 32, 5295)。2-羟甲基环己醇和2-羟甲基环戊醇可用于制备本发明的化合物, 其中R51和R51一起是



[0935] 其中V和Z一起通过2或3个原子连接而形成含5或6个碳原子的环状基团。1,3-环己

二醇衍生物还通过其它环化加成反应方法来制备。例如,由腈氧化物和烯烃的环加成反应的环加合物可以被转化为2-酮基乙醇衍生物,其可进一步转化为1,3-丙二醇(包括1,3-环己二醇,2-羟甲基环己醇和2-羟甲基环戊醇),使用已知的化学作用(J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 6023)。或者,1,3-环己二醇的前体可由奎尼酸产生(Tetrahedron Lett. 1991, 32, 547)。

[0936] 磷酸的生成

[0937] 使用已知的磷酸酯和磷酸酯切割条件,可以由磷酸酯制备选择化合物。概括地说,甲硅烷基卤已经被用于切割各种磷酸酯,随后所得的甲硅烷基磷酸酯的适度水解而得到期望的磷酸。取决于产物的稳定性,这些反应通常在除酸剂如1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷、2,6-二甲基吡啶等的存在下完成。这样的甲硅烷基卤包括,三甲基氯硅烷(Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28: 2975),三甲基溴硅烷(McKenna, et al, Tetrahedron Lett., 1977, 155),三甲基碘硅烷(Blackburn, et al, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870)。或者,在强酸条件(例如HBr, HCl等)下,在极性溶剂、优选地乙酸(Moffatt, 等, 美国专利3,524,846, 1970)或水中,可以切割磷酸酯。这些酯还可通过二氯磷酸酯切割,其通过用卤化剂例如五氯化磷、亚硫酸氯、 BBr_3 等处理酯来制备(Pelchowicz, 等, J. Chem. Soc., 1961, 238),随后水性水解,而得到磷酸。芳基和苄基磷酸酯可以在氢解条件(L ejczak, 等, Synthesis, 1982, 412; Elliott, 等, J. Med. Chem., 1985, 28: 1208; Baddiley, 等, Nature, 1953, 171: 76)或溶解金属还原条件(Shafer, 等, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 5118)下切割。电化学(Shono, 等, J. Org. Chem., 1979, 44: 4508)和热解(Gupta, 等, Synth. Commun., 1980, 10: 299)条件也已经被用于切割各种磷酸酯。

[0938] 本发明的次磷酸和磷酸单酯前药化合物的合成

[0939] 1) 制备次磷酸和磷酸单酯前药

[0940] 在亲核取代条件下,次磷酸和磷酸单酯可以用亲电体如烷基卤和烷基磺酸酯烷基化而得到次磷酸酯和磷酸酯前药。例如,式I和II的化合物(其中Y2R51是酰氧基烷基)可以通过用合适的酰氧基烷基卤(例如Cl, Br, I; Phosphorus Sulfur 54: 143(1990); Synthesis 62(1988))在合适的碱(例如吡啶, TEA, 二异丙基乙胺)的存在下在合适的溶剂如DMF中直接烷基化式I和II的化合物(其中Y2R51是OH)来制备(J. Med. Chem. 37: 1875(1994))。这些酰氧基烷基卤的羧酸酯组分包括但不限于乙酸酯, 丙酸酯, 异丁酸酯, 新戊酸酯, 苯甲酸酯, 碳酸酯及其他羧酸酯。

[0941] 二甲基甲酰胺二烷基缩醛还可用于烷基化次磷酸和磷酸单酯(Collect. Czech Chem. Commu. 59: 1853(1994))。式I和II的化合物(其中Y2R51是环状碳酸酯、内酯或2-苯并[c]呋喃酮基)也能够通过在诸如NaH或二异丙基乙胺的合适的碱存在下用合适的卤化物直接烷基化游离的磷酸来合成(J. Med. Chem. 38: 1372(1995); J. Med. Chem. 37: 1857(1994); J. Pharm. Sci. 76: 180(1987))。

[0942] 或者,这些次磷酸和磷酸单酯前药可通过相应的氯(次)磷酸酯(chloro phospho(i)nate)与醇的反应而合成(Collect. Czech Chem. Commun. 59: 1853(1994))。例如,在诸如吡啶或TEA的碱存在下,氯(次)磷酸酯与取代的苯酚和芳基烷基醇反应得到式I的化合物,其中YR51是芳基(J. Med. Chem. 39: 4109(1996); J. Med. Chem. 38: 1372(1995); J. Med. Chem. 37: 498(1994))或芳基烷基(J. Chem. Soc. Perkin Trans. 138: 2345(1992))。

含二硫化物的前药(Antiviral Res.22:155(1993))可在标准条件下由氯(次)磷酸酯和2-羟乙基二硫化物制备。氯(次)磷酸酯还可用于制备作为前药的各种(次)磷酰胺(phospho(i)namides)。例如,用氨处理氯(次)磷酸酯得到(次)磷酰胺。

[0943] 这样的反应性的氯(次)磷酸酯可由相应的次磷酸和磷酸单酯与氯化剂(例如,亚硫酸氯(J.Med.Chem.1857(1994));草酰氯(Tetrahedron Lett.31:3261(1990));五氯化磷(Synthesis 490(1974))来制备。或者,氯(次)磷酸酯可由其相应的甲硅烷基次磷酸酯或磷酸单酯(Synth.Comm.17:1071(1987))或烷基次磷酸酯(Tetrahedron Lett.24:4405(1983);Bull.Soc.Chim.Fr.,130:485(1993))生成。

[0944] 氯(次)磷酸酯还可用于制备作为前药的各种磷酰胺(phosphonamides)。例如,在合适的碱(例如三乙胺、吡啶等)的存在下用胺(例如诸如L-丙氨酸乙酯的氨基酸烷基酯)处理氯(次)磷酸酯得到相应的(次)磷酰胺(phospho(i)namide)。还报导了次磷酸或磷酸单酯与胺(例如诸如L-丙氨酸乙酯的氨基酸烷基酯)的直接偶联在Mukaiyama条件下得到相应的酰胺化物(amidates)(J.Am.Chem.Soc.,94:8528(1972))。

[0945] 通过在DCC、EDCI或PyBOP存在下式I和II的次磷酸或磷酸单酯与S-酰基-2-硫代乙醇的偶联反应可合成SATE(S-乙酰基硫代乙基)前药(J.Med.Chem.39:1981(1996))。

[0946] 2)磷酸单酯的生成

[0947] 式I和II的化合物,其中R⁵⁰是-P(O)(Y2R⁵¹)(OR³)和R³是C1-C6烷基,可以由二酯中间体制备,其用于通过单皂化来合成磷酸。磷酸酯上的酯基团之一的单水解可以通过在室温或者在加热时用碱性水溶液如NaOH、KOH或LiOH处理磷酸二酯来完成。叠氮化钠还可用于DMF(Bioorg.Med.Chem.Lett.14(13),3559-62(2004))中而实现单皂化。或者,有机碱如吗啉或N-甲基-哌嗪可用于水解磷酸酯基团之一(Synth.Comm.34(2):331-344(2004))。

[0948] 3)次磷酸的生成

[0949] 次磷酸基团的引入通常能够根据已知的方法来实现。合成次磷酸的有效方法是将磷酸二酯转化为其相应的单氯化物-单酯,这使用了许多氯化剂之一,如PCl₅(Can.J.Chem.76(3):313-18(1998))、草酰氯(Tetrahedron Lett.44(12):1445-48(2003))、亚硫酸氯(J.Med.Chem.45(4):919-29(2002))或光气(Recl.Trav.Chi m.Pays-Bas 78:59-61(1959)),并且通过格氏试剂(J.Chem.Soc.Perkin Trans.117:2179-86(1996))、锂阴离子(J.Med.Chem.33(11):2952-56(1990))或烯醇盐(Bioorg Med.Chem.5(7):1327-38(1997))引入磷原子上的碳基取代基,从而得到期望的次磷酸酯。然后通过用NaOH、KOH或LiOH水溶液皂化或者使用许多磷酸脱保护已知方法之一如TMSBr或TMSCl/KI,产生次磷酸。或者,次磷酸可以通过使用氯化试剂如亚硫酸氯或草酰氯制备单氯化物-单酯并且如上在磷上引入取代基由磷酸单酯来形成。

[0950] 其它方法包括烷基次磷酸酯的钯-催化的相互偶联而形成H-次磷酸酯(Tetrahedron 61(26):6315-6329(2005)),用亲电体的H-次磷酸酯的碱促进的(base-promoted)烷基化(J.Org.Chem.72(8):2851-2856(2007)),和(低烷基)次磷酸酯与芳基卤和芳基三氟甲基磺酸酯/盐的钯催化的相互偶联(J.Org.Chem.63(10):3463-3467(1998);Synthesis(14):2216-2220(2003);Synthesis(9):778-780(1984))。

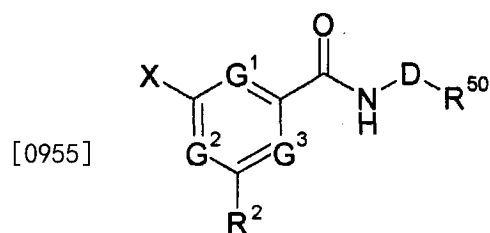
[0951] 环状次磷酸可以被合成,由1,2-二羧酸酯-苯前体开始(J.Am.Chem.Soc.101:7001-08(1979)),其被还原为二苄基醇(di-benzylic alcohol)并且用PBr₃溴化而得到二

苄基溴(di-benzylic bromide)前体(Synth.Comm.14(6):507-514(1984))。二苄基溴(di-benzylic bromide)与双(三甲基甲硅烷氧基)膦,后者由次磷酸铵和六甲基二硅氮烷的反应制备,的双重Arbuzov缩合提供了环状的次磷酸酯(J.Org.Chem.60:6076-81(1995)),其可以通过用NaOH或TMSBr皂化而转化为次磷酸。或者,二苄基溴(di-benzylic bromide)前体可以通过用溴或N-溴代琥珀酰亚胺溴化被取代的1,2-二甲苯(J.Chem.Soc.3358-61(1959))或者在乙酸的存在下由甲醛和HBr的反应而直接溴甲基化(J.Phys.Chem.108(4):5145-55(2004))来获得。

[0952] 提供以下实施例以便本发明能够被更全面地理解并且不应认为以任何方式限制本发明。

[0953] 碳和杂原子上的氢原子可以在化学结构上蕴涵于其中。

[0954] 实施例:式I的化合物的合成:



(I)

[0956] 式I的化合物可以根据以下代表性方案中描述的方法来制备。试剂和条件仅仅为举例说明的目的给出并且本领域技术人员可以使用备选的方法。应当理解的是以下方案不限制由权利要求所限定的本发明。一般地,式I的化合物的合成包括以下一般步骤:(1)磷酸酯(phosphonate)或次磷酸酯(phosphinate)的脱保护;(2)磷酸酯或次磷酸酯的引入;(3)酰胺键的形成;(4)芳基或杂芳基羧酸的制备;(5)芳基或杂芳基羧酸酯的建构。在式I的化合物的合成中引入磷酸酯或次磷酸酯基团和形成酰胺键的顺序可以由本领域技术人员基于底物的结构自由地决定。方案中的变量基团具有与对式I所限定的相同含义,除非另有说明。在本发明中所描述的方案中所含的全部适用结构中, P^1 是保护基如 C_{1-4} -烷基; P^2 是烷基或环烷基; P^3 是离去基团如F,Cl,Br,I,或三氟甲基磺酸根; P^4 是 P^3 , $-P(O)(OP^1)_2$ 或 $-P(O)(OP^1)P^2$; P^5 是芳基,杂芳基,烷基,环烷基,或芳基烷基; X' 是X或可以转化成X的官能团;和 Y' 是 R^2 或可以转化成 R^2 的官能团。方案中的保护和脱保护可以根据本领域通常已知的程序来进行(例如,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,“Protecting Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition, John Wiley&Sons,1999)。

[0957] 磷酸酯或次磷酸酯的脱保护

[0958] 使用已知的切割方法,式I的化合物,其中 R^{50} 是 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-P(O)(OH)P^2$,可以由磷酸酯或次磷酸酯来制备。甲硅烷基卤通常用于切割各种磷酸酯或次磷酸酯并且在所得的磷酸或次磷酸甲硅烷基酯的适度水解时得到期望的磷酸或者次磷酸。必要时,对于酸敏感性化合物,可以使用除酸剂(例如HMDS)。代表性的条件可见于该出版物中的(次)磷酸形成(Generation of phospho(i)nic acid)部分。形成磷酸单酯的方法可见于该出版物中的形成磷酸单酯(Generation of Phosphonic Acid Monoesters)部分。

[0959] 方案1



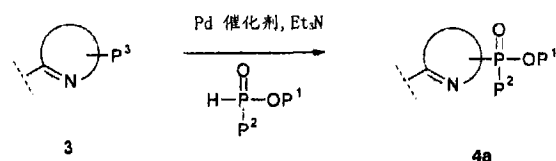
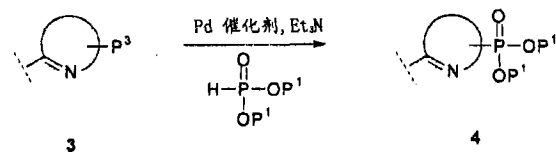
[0960]



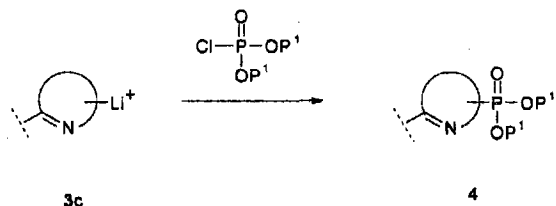
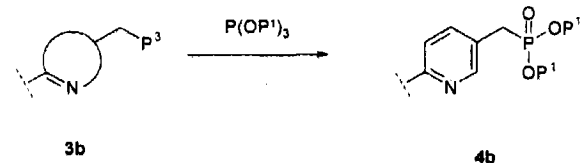
[0961] 引入磷酸酯或次磷酸酯

[0962] 磷酸酯或次磷酸酯基团的引入通常可以根据已知的程序来完成。式I的化合物，其中D是含氮杂亚芳基，可以通过许多已知的方法来制备(方案2)。例如，本领域中广泛使用在钯催化剂的存在下苯基溴(J.Org.Chem.1999,64,120)、苯基碘(Phosphorus Sulfur 1997, 130,59)或三氟甲基磺酸苯酯(J.Org.Chem.2001,66,348)与亚磷酸二乙酯或亚磷酸二异丙酯的偶联反应。烷基次磷酸异丙酯或烷基次磷酸乙酯可以用于上述程序，得到期望的烷基次磷酸酯。其它方法如Michaelis-Arbuzov反应(Chem.Rev.1981,81,415)还可用于通过耦合苄基、芳基烷基或杂芳基烷基的卤化物/三氟甲基磺酸酯和亚磷酸三乙酯或亚磷酸三异丙酯来引入磷酸酯基团。锂化杂芳基环碳可以与氯磷酸二烷基酯反应来将磷酸酯基团连接到相应的杂芳基环。

[0963] 方案2



[0964]

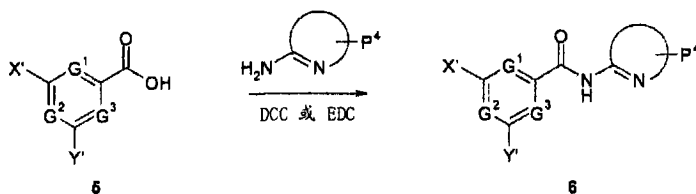


[0965] 形成酰胺键

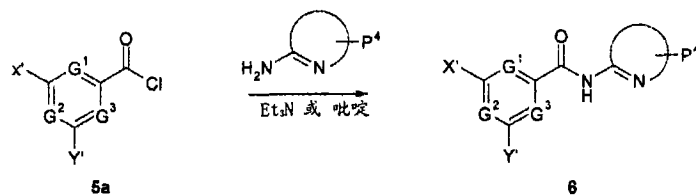
[0966] 标准酰胺键形成方法可用于耦合氨基和羧酸或其活化衍生物。例如，(i)根据已知

的方法在DCC或EDC的存在下胺与羧酸的反应(例如J.Org.Chem.1977,42,2019);(ii)通过与草酰氯反应将羧基转化为酰基氯,随后在碱(例如三乙基胺或吡啶)存在下在氯仿或DCM中耦合酰基氯与胺(Org.Synth.,Collect Vol.V,1973,336);(iii)其它已知的程序(Tetrahedron Lett.1990,31,7119;Tetrahedron Lett.1989,30,6917;J.Org.Chem.1993,58,618)。

[0967] 方案3



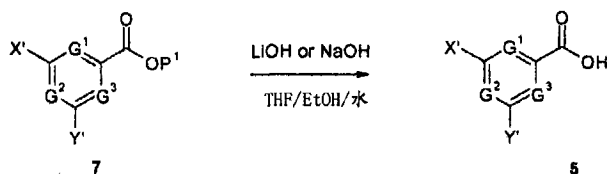
[0968]



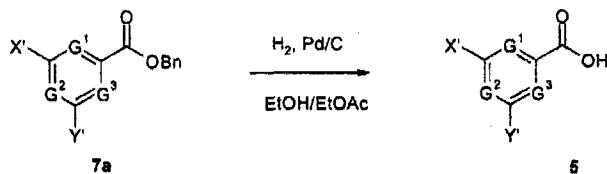
[0969] 制备芳基或杂芳基羧酸

[0970] 羧酸酯的脱保护反应在本领域中是众所周知的。在THF/EtOH/水的混合物中在氢氧化钠或氢氧化锂的存在下使甲或乙酯脱保护(例如Tetrahedron Lett.1977,3529)。使用氢解条件除去苄酯(例如Org.React.1953,VII,263)。

[0971] 方案4



[0972]



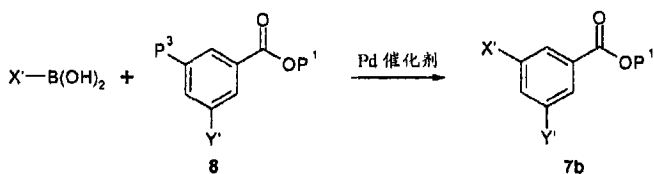
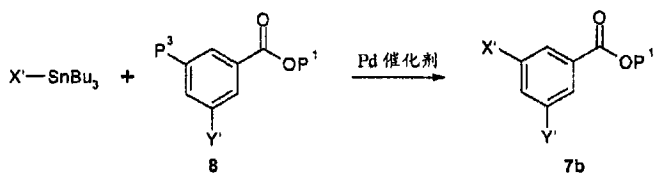
[0973] 芳基或杂芳基羧酸酯的建构

[0974] 根据其取代型式,提供了化合物7的合成方法。化合物7a的合成通常遵循与化合物7相似的合成方法。

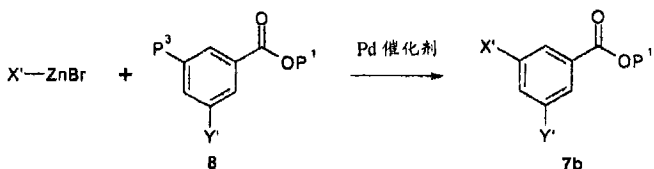
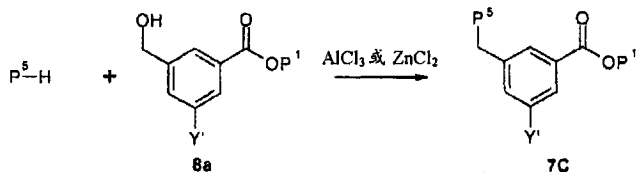
[0975] 化合物7,其中G¹=G²=G³=CH可以通过许多已知方法来制备:

[0976] (i)当X是芳基,杂芳基,烷基,环烷基或芳基烷基时,X'的安装可以通过Stille耦合(J.Am.Chem.Soc.1984,106,4630;Tetrahedron Lett.1995,36,2191),Suzuki耦合(Chem.Rev.1995,95,2457),Friedel-Crafts烷基化(Synlett 1996,557)或Negishi耦合(Org.Lett.,2003,5,423)来实现,如方案5中所描述的。

[0977] 方案5

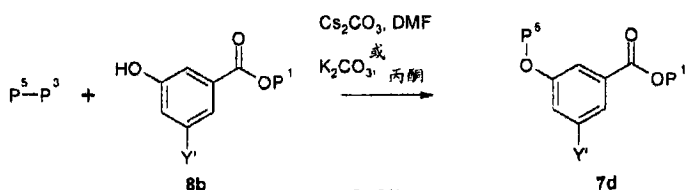
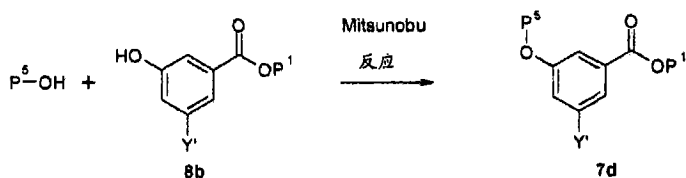


[0978]

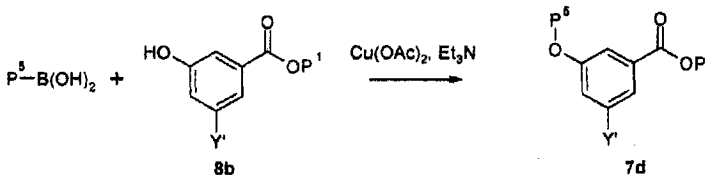
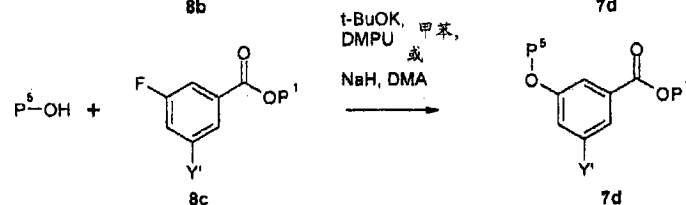


[0979] (ii)当X是芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基或芳烷氧基时,0-P⁵的安装可以通过Mitsunobu反应(Org.Prep.Proceed.Int.1996,28,127),置换反应(J.Org.Chem.2006,71,2170;Synthesis 2004,2625)或偶联反应(J.Am.Chem.Soc.2003,125,9032)来完成,如方案6中所述的。

[0980] 方案6



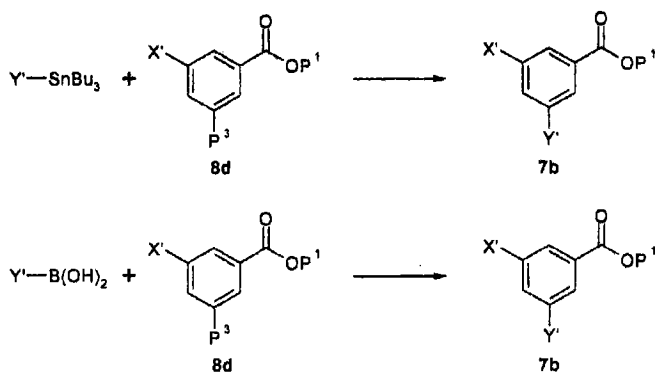
[0981]



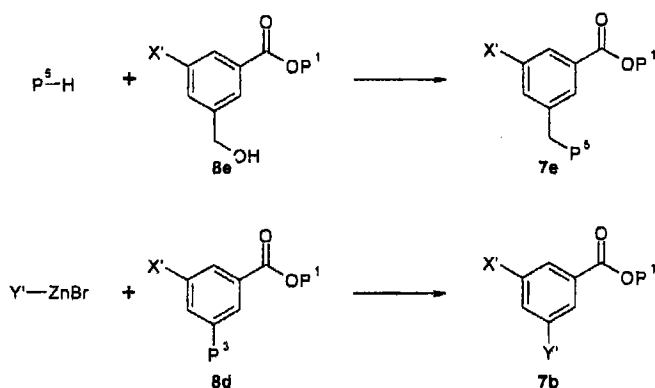
[0982] (iii)当R²是基团-E²-E³时,其中E²是直接的键或亚烷基,Y'的安装可以通过

Stille耦合(J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191), Suzuki耦合(Chem. Rev. 1995, 95, 2457), Friedel-Crafts烷基化(Synlett 1996, 557)或Negishi耦合(Org. Lett., 2003, 5, 423)来完成, 如方案7中所述的。

[0983] 方案7

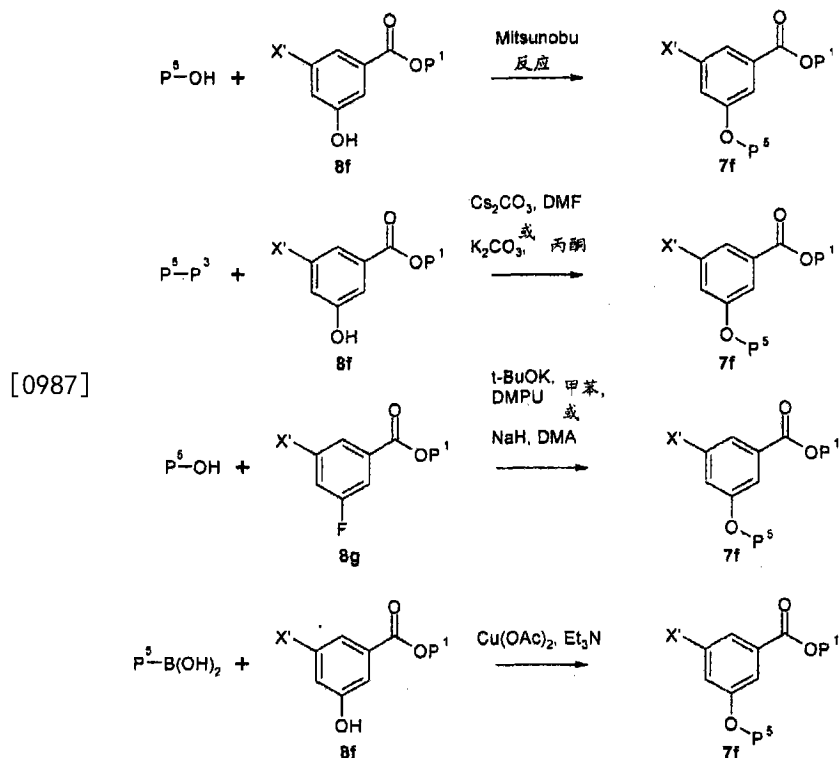


[0984]



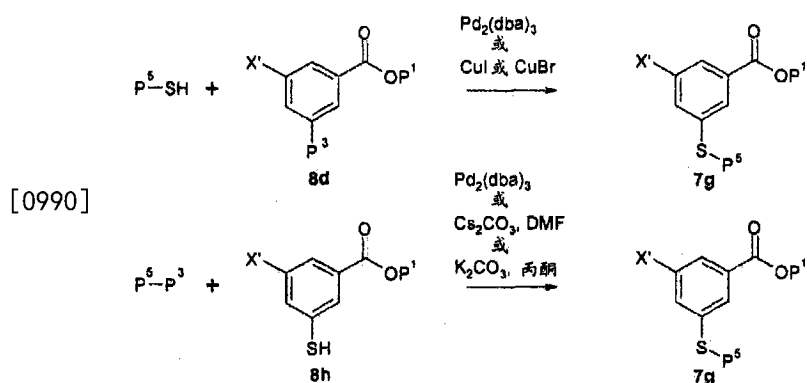
[0985] (iv) 当 R^2 是基团 $-E^1-E^2-E^3$ 时, 其中 E^1 是 $O, O-P^5$ 的安装可以通过Mitsunobu反应(Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127), 置换反应(J. Org. Chem. 2006, 71, 2170; Synthesis 2004, 2625)或偶联反应(J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9032)来完成, 如方案8中所述的。

[0986] 方案8



[0988] (v) 当 R^2 是基团 $-E^1-E^2-E^3$ 时,其中 E^1 是S, $S-P^5$ 的安装可以通过 $Pd_2(dba)_3$ 、CuBr或CuI催化反应(Tetrahedron 2001,57,3069;Tetrahedron Lett.2000,41,1283;Synlett 2004,1254;Org.Lett.2002,4,3517)或置换反应来完成,如方案9中所述。

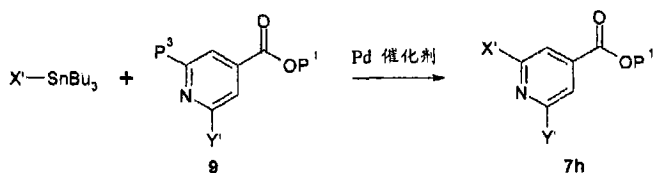
[0989] 方案9



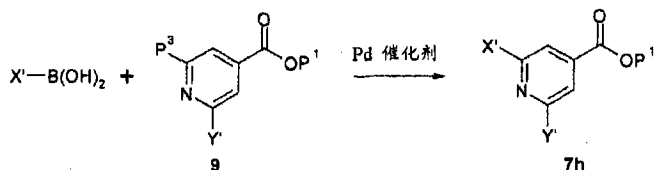
[0991] 化合物7,其中 $G^2=N$ 和 $G^1=G^3=CH$ 可以通过许多已知方法来制备:

[0992] (i) 当X是芳基,杂芳基,烷基,环烷基或芳基烷基时, X' 的安装可以通过Stille耦合(J. Am. Chem. Soc. 1984,106,4630;Tetrahedron Lett. 1995,36,2191)或者Suzuki耦合(Chem. Rev. 1995,95,2457)来实现,如方案10中所述的。

[0993] 方案10

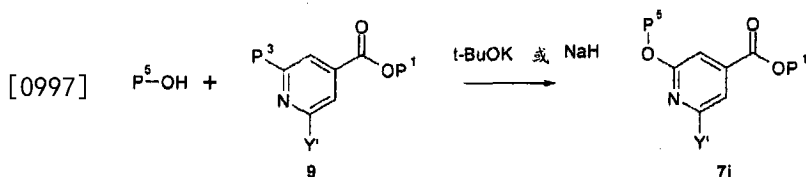


[0994]



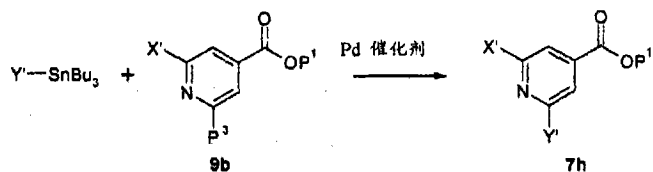
[0995] (ii)当X是芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基或芳烷氧基时,0-P⁵的安装可以通过置换反应来实现,如方案11中所述。

[0996] 方案11

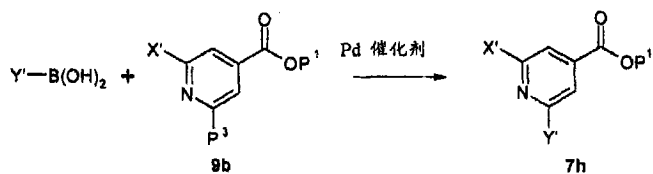


[0998] (iii)当Y是基团-E²-E³,其中E²是直接的键或亚烷基时,Y'的安装可以通过Stille耦合(J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191)或者Suzuki耦合(Chem. Rev. 1995, 95, 2457)来实现,如方案12中所述的。

[0999] 方案12

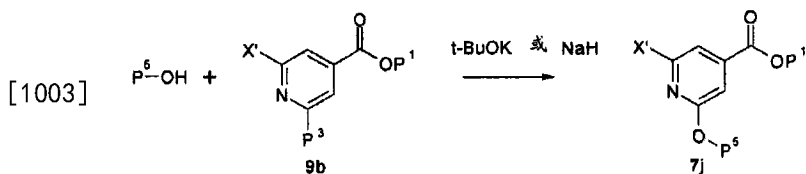


[1000]

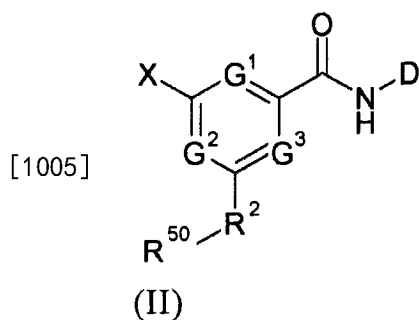


[1001] (iv)当Y是基团-E¹-E²-E³,其中E¹是O时,0-P⁵的安装可以通过置换反应来实现,如方案13中所述的。

[1002] 方案13



[1004] 实施例:式II的化合物的合成:

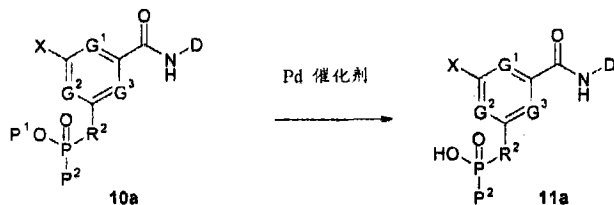
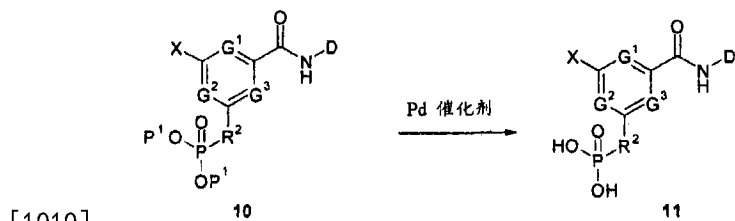


[1006] 式II的化合物可以根据以下代表性方案中描述的方法来制备。试剂和条件仅仅为举例说明的目的给出并且本领域技术人员可以使用备选的方法。应当理解的是以下方案不限制由权利要求所限定的本发明。一般地,式II的化合物的合成包括以下一般步骤:(1)磷酸酯(phosphonate)或次磷酸酯(phosphinate)的脱保护;(2)酰胺键的形成;(3)芳基或杂芳基羧酸的制备;(4)芳基或杂芳基羧酸酯的建构;(5)磷酸酯或次磷酸酯的引入。在式II的化合物的合成中引入磷酸酯或次磷酸酯基团的时间可以由本领域技术人员基于底物的结构自由地决定。方案中的变量基团具有与对式II所限定的相同含义,除非另有说明。在本发明中所描述的方案中所含的全部适用结构中, P^1 是保护基如 C_{1-4} -烷基; P^2 是烷基或环烷基; P^3 是离去基团如F,Cl,Br,I,或三氟甲基磺酸根; P^5 是芳基,杂芳基,烷基,环烷基,或芳基烷基; X' 是X或可以转化成X的官能团;和 Y'' 是 R^2-R^{50} 或可以转化成 R^2-R^{50} 的官能团; Y_1 是亚芳基,亚烷基,杂亚芳基,环亚烷基或芳基亚烷基; Y_1' 是 Y_1-R^{50} 或可以转化成 Y_1-R^{50} 的官能团。方案中的保护和脱保护可以根据本领域通常已知的程序来进行(例如,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,“Protecting Groups in Organic Synthesis”,3rd edition,John Wiley & Sons,1999)。

[1007] 磷酸酯或次磷酸酯的脱保护

[1008] 使用已知的切割方法,式II的化合物,其中 R^{50} 是 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-P(O)(OH)P^2$,可以由磷酸酯或次磷酸酯来制备。甲硅烷基卤通常用于切割各种磷酸酯或次磷酸酯并且在所得的磷酸或次磷酸甲硅烷基酯的适度水解时得到期望的磷酸或者次磷酸。必要时,对于酸敏感性化合物,可以使用除酸剂(例如HMDS)。这样的甲硅烷基卤包括TMSCl(J.Org.Chem.1963,28,2975),TMSBr(Tetrahedron Lett.1977,155)和TMSI(J.Chem.Soc., Chem. Commun.1978,870)。芳基和苄基的磷酸酯或次磷酸酯可以在氢解条件(Synthesis 1982,412;J.Med.Chem.1985,28,1208)或金属还原条件(J.Chem.Soc.1977,99,5188)下切割。已经使用电化学(J.Org.Chem.1979,44,4508)和热解(Synth. Commun.1980,10,299)条件来切割各种磷酸酯。

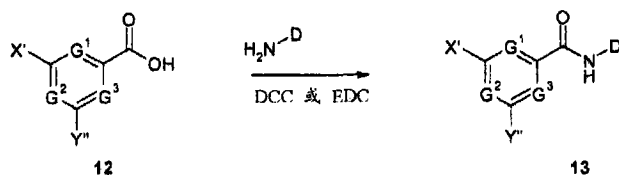
[1009] 方案14



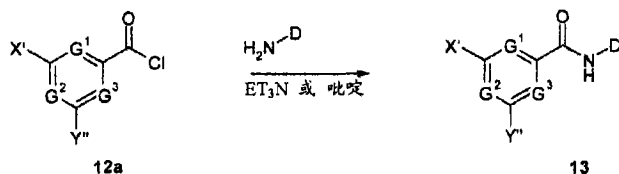
[1011] 酰胺键的形成

[1012] 标准酰胺键形成方法可用于耦合氨基和羧酸或其活化衍生物。例如，(i)根据已知的方法在DCC或EDC的存在下胺与羧酸的反应(例如J.Org.Chem.1977,42,2019);(ii)通过与草酰氯反应将羧基转化为酰基氯,随后在碱(例如三乙基胺或吡啶)存在下在氯仿或DCM中耦合酰基氯与胺(Org.Synth.,Collect Vol.V,1973,336);(iii)其它已知的程序(Tetrahedron Lett.1990,31,7119;Tetrahedron Lett.1989,30,6917;J.Org.Chem.1993,58,618)。

[1013] 方案15



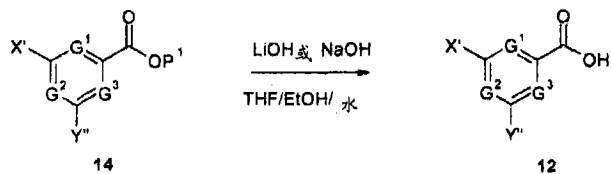
[1014]



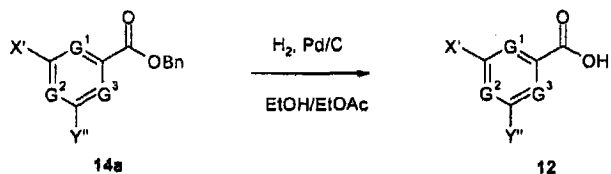
[1015] 制备芳基或杂芳基羧酸

[1016] 酯的脱保护反应在本领域中是众所周知的。在THF/EtOH/水的混合物中在氢氧化钠或氢氧化锂的存在下使甲或乙酯脱保护(例如TetrahedronLett.1977,3529)。使用氢解条件除去苄酯(例如Org.React.1953,VII,263)。

[1017] 方案16



[1018]



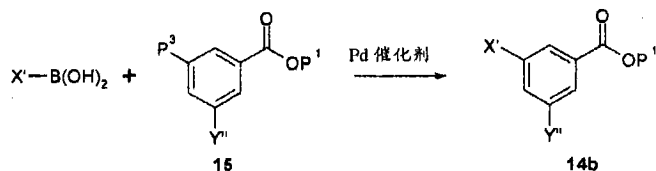
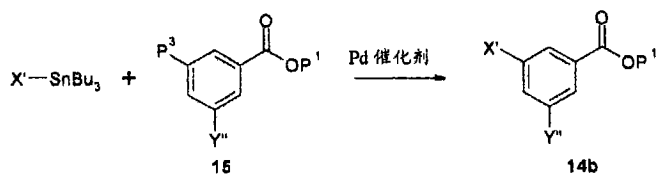
[1019] 芳基或杂芳基羧酸酯的建构

[1020] 根据其取代型式,提供了化合物14的合成方法。化合物14a的合成通常遵循与化合物14相似的合成方法。

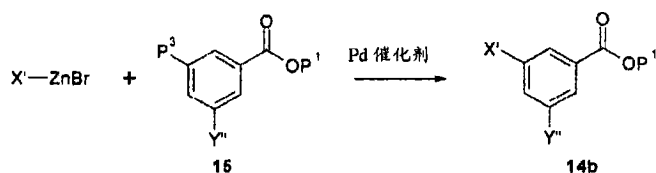
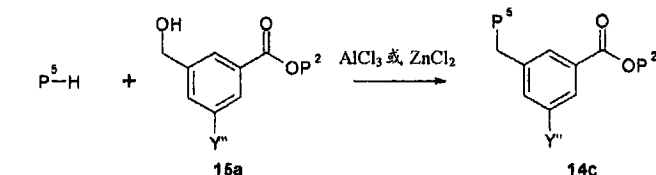
[1021] 化合物14,其中 $G^1=G^2=G^3=CH$ 可以通过许多已知方法来制备:

[1022] (i)当X是芳基,杂芳基,烷基,环烷基或芳基烷基时,X'的安装可以通过Stille耦合(J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191), Suzuki耦合(Chem. Rev. 1995, 95, 2457), Friedel-Crafts烷基化(Synlett 1996, 557)或Negishi耦合(Org. Lett., 2003, 5, 423)来实现,如方案17中所描述的。

[1023] 方案17

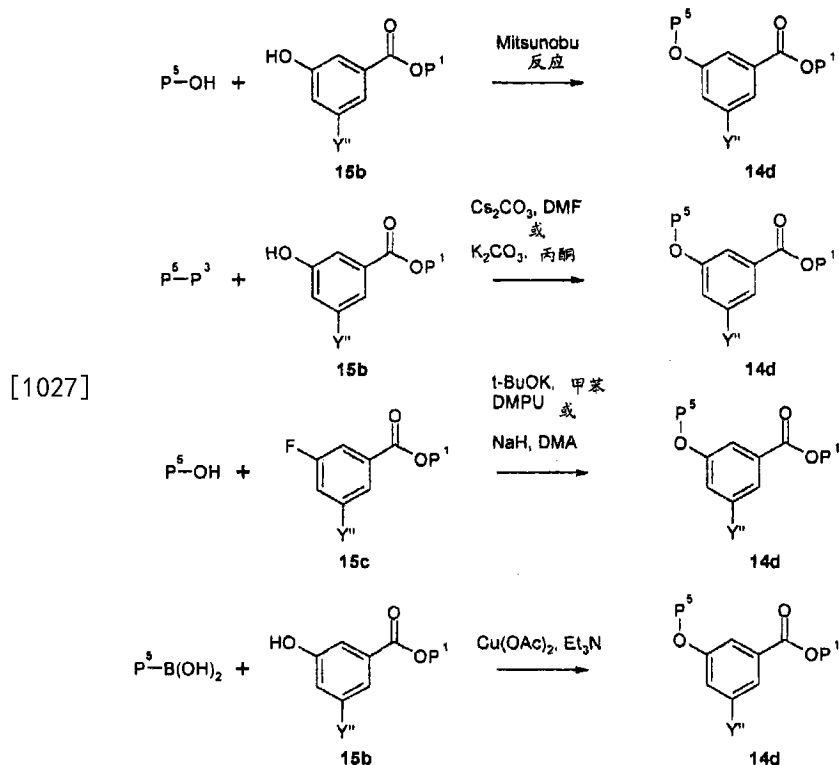


[1024]



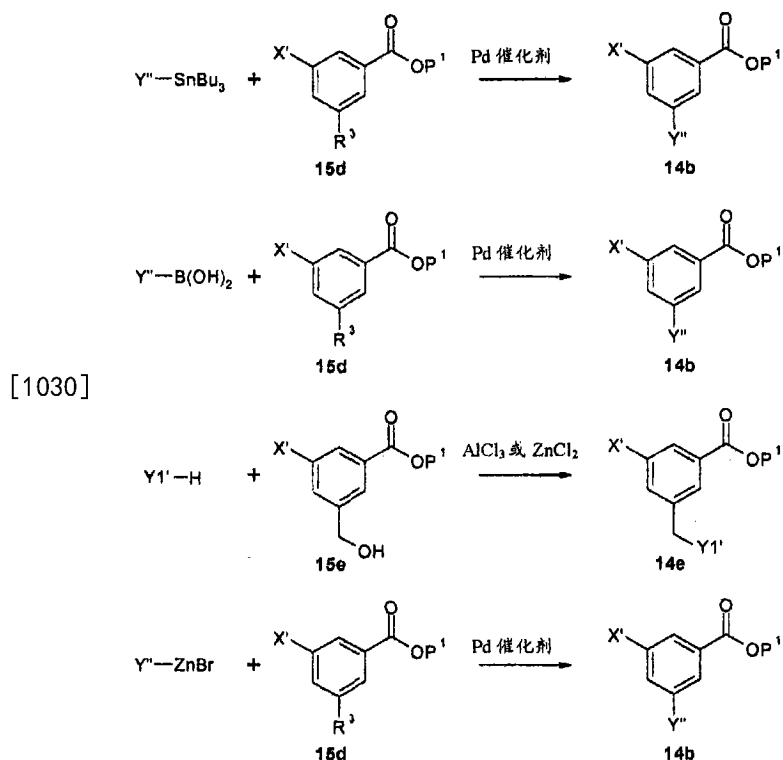
[1025] (ii)当X是芳氧基,杂芳氧基,烷氧基,环烷氧基或芳烷氧基时,O-P⁵的安装可以通过Mitsunobu反应(Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127), 置换反应(J. Org. Chem. 2006, 71, 2170; Synthesis 2004, 2625)或偶联反应(J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 9032)来完成,如方案18中所述的。

[1026] 方案18



[1028] (iii) 当 R^2 是基团 $-E^3-E^4-$ 时,其中 E^3 是亚芳基,杂亚芳基,亚烷基或环亚烷基, Y'' 的安装可以通过Stille耦合(J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 4630; Tetrahedron Lett. 1995, 36, 2191), Suzuki耦合(Chem. Rev. 1995, 95, 2457), Friedel-Crafts烷基化(Synlett 1996, 557)或Negishi耦合(Org. Lett., 2003, 5, 423)来完成,如方案19中所述的。

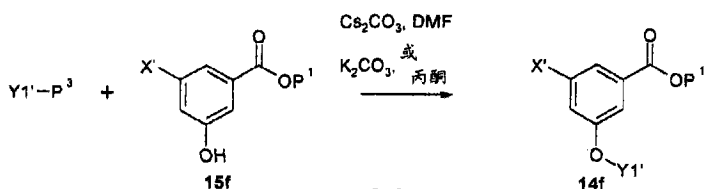
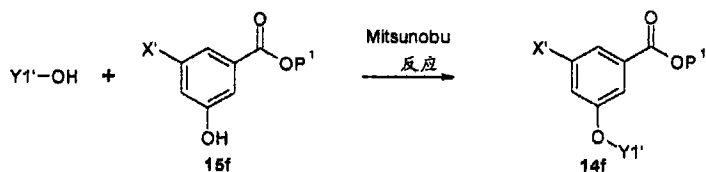
[1029] 方案19



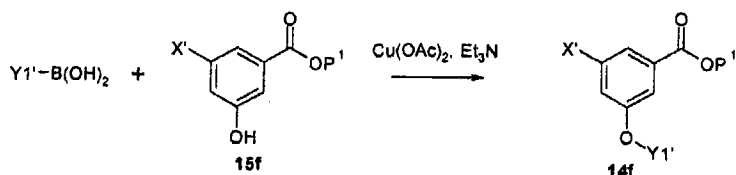
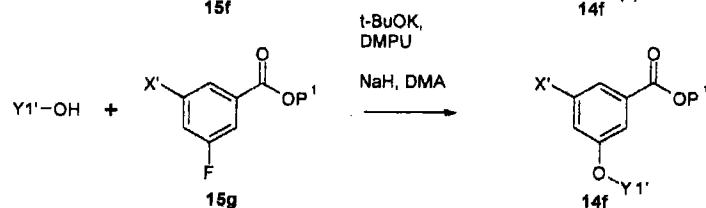
[1031] (iv) 当 R^2 是基团 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$,其中 E^1 是O时, $O-Y1'$ 的安装可以通过Mitsunobu反应(Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127), 置换反应(J. Org. Chem. 2006, 71, 2170;

Synthesis 2004,2625)或偶联反应(J.Am.Chem.Soc.2003,125,9032)来完成,如方案20中所述的。

[1032] 方案20

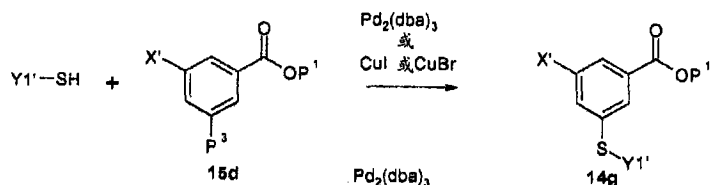


[1033]

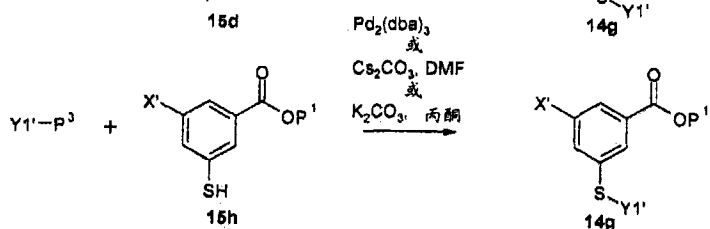


[1034] (v)当Y是基团 $-E^1-E^2-E^3-E^4-$,其中 E^1 是S时,S-Y1'的安装可以通过 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、CuBr或CuI催化反应(Tetrahedron 2001,57,3069;Tetrahedron Lett.2000,41,1283;Synlett 2004,1254;Org.Lett.2002,4,3517)或者置换反应来完成,如方案21中所述的。

[1035] 方案21



[1036]



[1037] 引入磷酸酯或次磷酸酯

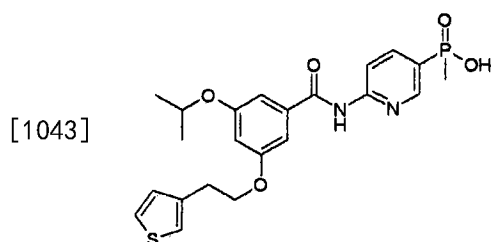
[1038] 概括地说,根据已知的程序,可以实现磷酸酯或次磷酸酯基团的引入。式II的化合物,其中含磷基团直接地连接到亚芳基或含氮杂亚芳基,可以通过许多已知的方法来制备。例如,在钯催化剂的存在下,苯基溴(J.Org.Chem.1999,64,120)、苯基碘(Phosphorus Sulfur 1997,130,59)或三氟甲基磺酸苯酯(J.Org.Chem.2001,66,348)与亚磷酸二乙酯或亚磷酸二异丙酯的偶联反应在本领域中被广泛使用。烷基次磷酸异丙酯或烷基次磷酸乙酯可用于上述程序中而得到期望的烷基次磷酸酯。官能化的芳基次磷酸酯可以根据已知的程序来制备(Tetrahedron Lett.1996,37,1651)。

[1039] 式II的化合物,其中磷酸酯直接地连接到亚芳基连接基团,可以通过许多已知的方法来制备。例如,Michaelis-Arbuzov反应(Chem.Rev.1981,81,415)还可用于通过耦合烷基、苄基、芳基烷基或杂芳基烷基的卤化物/三氟甲基磺酸酯和亚磷酸三乙酯或亚磷酸三异丙酯来引入磷酸酯基团。

[1040] 式II的化合物,其中含磷基团是H-次磷酸,可以根据文献程序形成(Tetrahedron Lett.1992,33,813;J.Orgnomet.Chem.2005,690,2388;Tetrahedron 2005,61,6315)。根据已知的程序,这些H-次磷酸衍生物可以被烷基化而得到相应的烷基次磷酸酯(Synthesis 1985,896;Synthesis1986,240;Phosphorus Sulfur 1996,115,255;J.Am.Chem.Soc.1996,118,10168;J.Am.Chem.Soc.2002,124,3842)。

[1041] 实施例1:

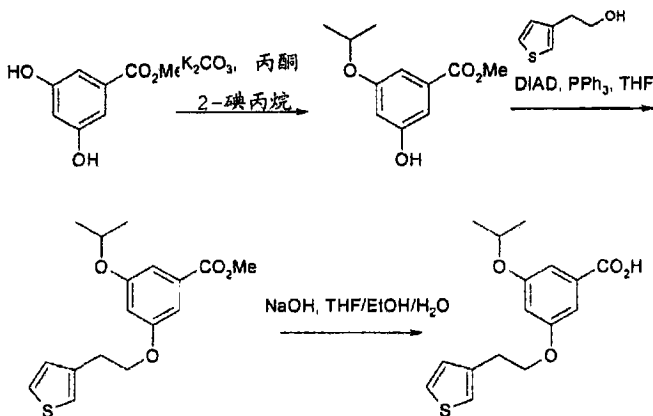
[1042] {6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基次磷酸



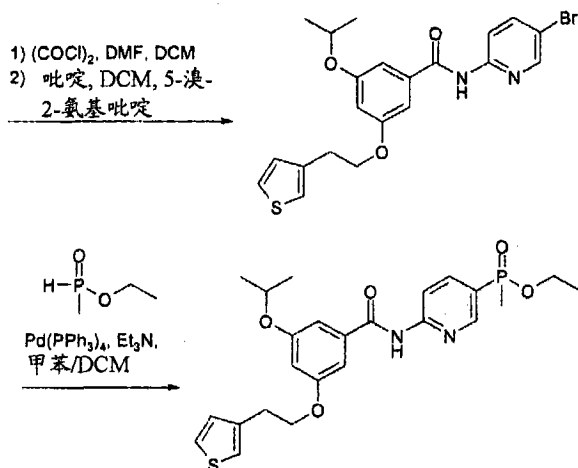
[1044] 在室温向{6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基-次磷酸乙酯(469mg,0.960mmol)/DCM(10ml)溶液中添加HMDS(1.62mL,7.68mmol)和TMSBr(0.51mL,3.84mmol)。在室温搅拌过夜。在第二天,TMSI(0.07mL,0.480mmol)被添加到乳状混合物。在室温搅拌1.5小时。混合物被浓缩,再溶于EtOAc(10ml),和滤过0.4mm针筒过滤器而除去不可溶的NH₄Br。滤液被浓缩,将残余物溶解在MeOH(10ml)中,在室温搅拌3小时,和再次浓缩。所得的残余物在EtOAc和水之间分配。分离各层后,用EtOAc(2x)萃取水层。将合并的EtOAc层用盐水(1×)洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,和浓缩而得到{6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基次磷酸(242mg,53%),黄色泡沫。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ11.08(br,1H),8.68(ddd,,J=6,2,1Hz,1H),8.32(m,1H),8.14(m,1H),7.51(dd,J=5,3Hz,1H),7.36(dd,J=3,2Hz,1H),7.24(m,1H),7.20(m,1H),7.15(dd,J=5,1Hz,1H),6.71(m,1H),4.77(m,1H),4.28(m,2H),3.11(m,2H),1.58(d,J=15Hz,3H),1.30(d,J=6Hz,6H);LC-MS(m/z):461.3[C₂₃H₂₅N₂O₅PS+H]⁺。(C₂₃H₂₅N₂O₅PS+1.1H₂O)的分析计算值:C,55.02;H,5.71;N,5.83.实测值:C,55.02;H,5.31;N,5.44.

[1045] 用于制备实施例1的中间体根据路线1制备,如下所述。

[1046] 路线1

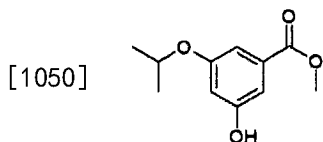


[1047]



[1048] 步骤A:

[1049] 3-羟基-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯

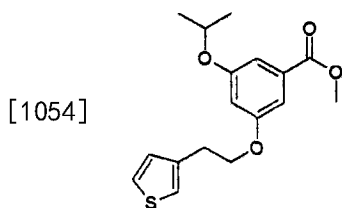


[1050]

[1051] 在室温向3,5-二羟基苯甲酸甲酯(20.0g, 119mmol)/丙酮(500ml)的搅拌溶液添加 K_2CO_3 (19.7g, 143mmol)和2-碘丙烷(13.1mL, 131mmol)。所得的混合物被回流12小时。然后使混合物滤过硅藻土(Celite)垫而除去不溶性盐并且用丙酮清洗滤饼。合并的滤液在真空条件下浓缩,得到残余物,其通过硅胶快速色谱法提纯(7.5×30cm, 己烷/EtOAc, v/v10:1, 5:1)。含单烷基化产物的级分被集中和浓缩而得到3-羟基-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(11.1g, 44%),白色固体。¹H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-7.14(m, 2H), 6.60(m, 1H), 4.56(m, 1H), 3.89(s, 3H), 1.32(d, J=6Hz, 6H)。

[1052] 步骤B:

[1053] 3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯



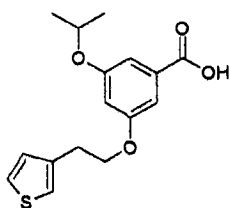
[1054]

[1055] 在室温向3-异丙氧基-5-(2-噻吩基)-苯甲酸甲酯(3.76g, 17.9mmol)/THF(100ml)的搅拌溶液添加PPh₃(4.93g, 18.8mmol)和2-(3-噻吩基)乙醇(2.10mL, 18.8mmol)。在室温滴加DIAD(3.71mL, 18.8mmol), 借助于外部冷却, 而保持溶剂免于沸腾。所得的混合物在室温搅拌3小时并且浓缩而得到残余物, 其通过硅胶色谱法提纯(5×25cm, 己烷/EtOAc, v/v=10:1, 5:1)。含产物的级分被集中和浓缩而得到3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(5.24g, 91%), 黄色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.28(dd, J=5, 3Hz, 1H), 7.15-7.18(m, 2H), 7.08-7.09(m, 1), 7.03(dd, J=5, 1Hz, 1H), 6.63(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.19(t, J=7Hz, 2H), 3.89(s, 3H), 3.12(t, J=7Hz, 2H), 1.33(d, J=6Hz, 6H)。

[1056] 步骤C:

[1057] 3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸

[1058]

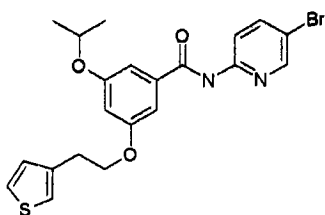


[1059] 在室温向3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯(5.24g, 16.4mmol)/THF(120mL)溶液中添加EtOH(80mL)和水(40mL)。慢慢地添加氢氧化钠溶液(1.0M, 49.1mL), 借助于一些外部冷却, 如果需要的话。在室温搅拌该混合物过夜。在第二天通过蒸发除去有机溶剂。残余物在乙醚和水之间分配。在乙醚层被抛弃后, 水层用HCl(6.0M, 约8.2mL)酸化至pH<1, 并且用EtOAc(3×)萃取。将合并的EtOAc层用盐水(1×)洗涤, 用无水MgSO₄干燥, 过滤, 和浓缩而得到3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸(4.54g, 90%), 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.29(dd, J=5, 3Hz, 1H), 7.22-7.24(m, 2H), 7.09-7.10(m, 1H), 7.04(dd, J=5, 1Hz, 1H), 6.69(m, 1H), 4.59(m, 1H), 4.21(t, J=7Hz, 2H), 3.14(t, J=7Hz, 2H), 1.35(d, J=6Hz, 6H)。

[1060] 步骤D:

[1061] N-(5-溴-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺

[1062]



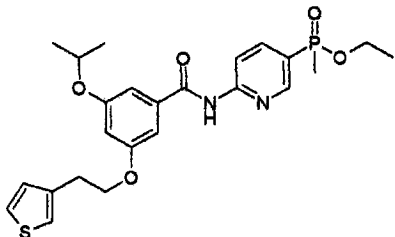
[1063] 在室温向3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸(2.5g, 8.16mmol)/DCM(50mL)溶液中添加(COCl)₂(1.42mL, 16.3mmol)和DMF(0.06mL, 0.816mmol)。在室温搅拌1.5小时后, 浓缩混合物。所得的残余物与50mL无水甲苯共沸并随后再溶于DCM(40mL), 冷却到0℃。将吡啶和2-氨基-5-溴-吡啶/DCM溶液(10mL)慢慢地添加到反应烧瓶。在室温搅拌所得的混合物过夜。在第二天除去溶剂并且残余物在EtOAc和水之间分配。有机层被分离, 用盐水(1×)洗涤, 用无水MgSO₄干燥, 过滤, 和浓缩。通过硅胶快速色谱法(6x25cm, 己烷/EtOAc, v/v=10:1, 5:1, 3:1)提纯残余物。含偶联产物的级分被集中和浓缩而得到N-(5-溴-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺(3.78g, 90%), 黄色泡沫。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ8.56(br, 1H), 8.30-8.33(m, 2H), 7.85(dd, J=9, 3Hz, 1H), 7.29(dd, J=

5,3Hz,1H),7.09-7.10(m,1H),7.03(dd,J=5,1Hz,1H),6.97-7.00(m,2H),6.63(m,1H),4.59(m,1H),4.21(t,J=7Hz,2H),3.14(t,J=7Hz,2H),1.35(d,J=6Hz,6H).

[1064] 步骤E:

[1065] {6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基-次磷酸乙酯

[1066]

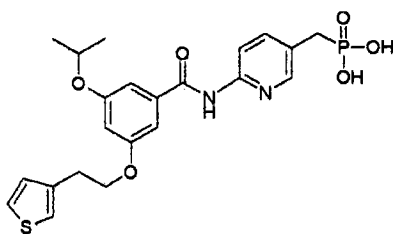


[1067] 在室温向N-(5-溴-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺(1.69g,3.66mmol)/甲苯(40ml)的搅拌溶液添加甲基次磷酸乙酯(0.475g,4.40mmol)、四(三苯膦)钯(0.846g,0.733mmol)和Et₃N(1.54mL,10.9mmol)/DCM(5.0mL)溶液。在90℃加热混合物过夜。冷却至室温并且浓缩。添加EtOAc和水并且使混合物滤过硅藻土(Celite)垫而除去不溶性固体。分离有机层,用盐水(1×)洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,和浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法提纯(6×25cm,己烷/EtOAc,v/v=1:3,EtOAc,1%MeOH/EtOAc)。含产物的级分被集中和浓缩而得到{6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基-次磷酸乙酯(1.65g,92%),黄色油。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ8.74(br,1H),8.68(ddd,J=6,2,1Hz,1H),8.49(ddd,J=9,2,1Hz,1H),8.10(ddd,J=11,9,2Hz,1H),7.63-7.70(m,1H),7.43-7.47(m,1H),7.29(dd,J=5,3Hz,1H),7.09-7.10(m,1H),7.04(dd,J=5,1Hz,1H),6.99-7.03(m,2H),6.64(m,1H),4.60(m,1H),4.22(t,J=7Hz,2H),4.07-4.15(m,1H),3.84-3.92(m,1H),3.14(t,J=7Hz,2H),1.70(d,J=15Hz,3H),1.35(d,J=6Hz,6H),1.23-1.31(m,3H).

[1068] 实施例2:

[1069] {6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基甲基}-磷酸二乙酯

[1070]

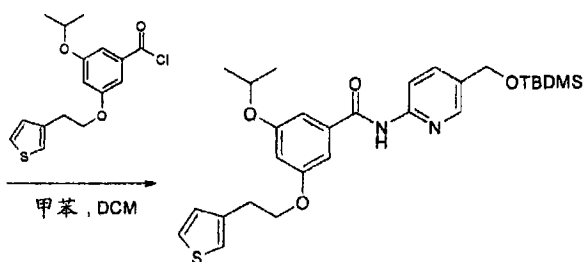
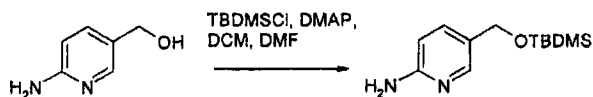


[1071] 将{6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基甲基}-磷酸二乙酯(86.0mg,0.166mmol)溶解在DCM(0.8mL)中并且冷却至-78℃。添加TMSBr(0.21mL,1.61mmol)并且在24小时内使反应混合物升温至室温。在减压下浓缩反应混合物并且在二乙醚(5ml)和1N氢氧化钠水溶液(5ml)中分配。用二乙醚(5ml)清洗水层两次,然后用浓盐酸酸化至pH=1,并且用EtOAc(3X5mL)萃取。有机层用硫酸钠干燥,过滤,和浓缩而得到标题化合物,{6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基甲基}-磷酸二乙酯(16.6mg,21.6%收率),淡褐色泡沫。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ10.70(s,1H),8.20(s,1H),8.05(d,J=6.0Hz,1H),7.70(d,J=6.0Hz,1H),7.45(d,J=3.0Hz,1H),

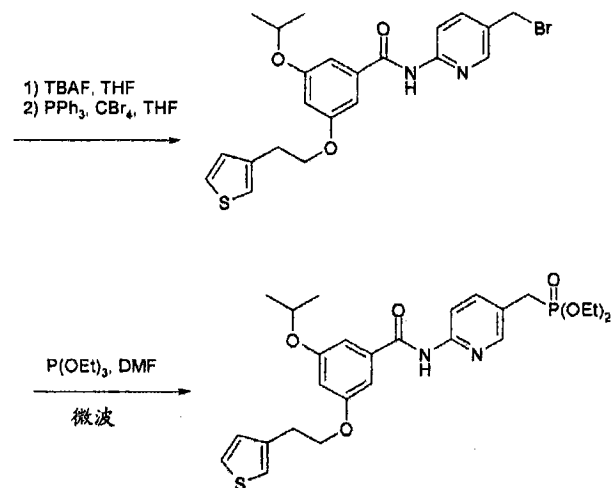
7.30(s,1H),7.20(s,1H),7.15(s,1H),7.10(d,J=3.0Hz,1H),6.65(s,1H),4.70(m,1H),4.25(t,2H),3.10(t,2H),2.95(d,J=12.0Hz,2H),1.25(s,6H);LCMS(m/z):477.1 [C₂₂H₂₅N₂O₆PS+H]⁺.(C₂₂H₂₅N₂O₆PS+1.2HCl)的分析计算值:C,50.79;H,5.08;N,5.38.实测值:C,50.72;H,4.91;N,4.80.

[1072] 根据路线2制备用于制备实施例2的中间体,如下所述。

[1073] 路线2

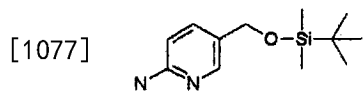


[1074]



[1075] 步骤A:

[1076] 5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基胺

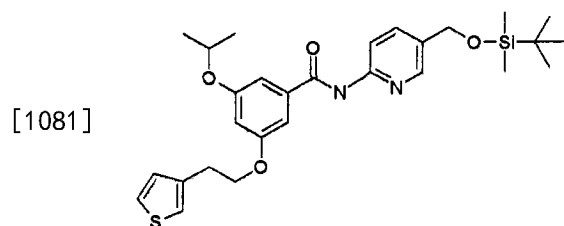


[1078] 在搅拌下将(6-氨基-吡啶-3-基)-甲醇(1.00g,8.06mmol)溶解在DCM/DMF的混合物(v/v4:1,50ml)中,并且冷却至0℃。添加N,N-二异丙基乙胺(1.99mL,12.09mmol)、叔丁基-氯-二甲基-硅烷(1.67g,11.1mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.02g,0.16mmol)。在室温搅拌20小时。在旋转蒸发下浓缩反应混合物并且在EtOAc(30ml)和水(30ml)中分配。用水(20ml)、然后饱和氯化钠溶液(20ml)清洗有机层,用硫酸钠干燥,过滤,和浓缩至黄色油。在使用10-100%乙酸乙酯-己烷的梯度在硅胶上色谱分离后,获得5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基胺(1.71g,89.0%收率),白色晶体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.78(s,1H),7.35(d,J=6.0Hz,1H),6.35(d,J=6.0Hz,1H),5.80(s,2H),4.45(s,2H),0.80(s,

9H), 0.00(s, 6H); LCMS(m/z): 239.4 [C₁₂H₂₂N₂OSi+H]⁺.

[1079] 步骤B:

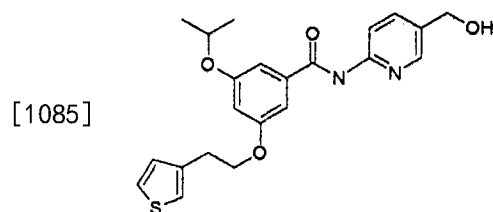
[1080] N-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺



[1082] 将3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酸(2.03g, 6.61mmol)溶解在DCM(33mL)与DMF(0.05mL)中, 并且冷却至0℃。滴加草酰氯(1.16mL, 13.22mmol)并且搅拌混合物1.5小时。在减压下浓缩反应混合物而除去残余草酰氯。黄色油被再溶于DCM(33mL), 并且添加5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基胺(1.71g, 7.17mmol)和吡啶(0.86mL, 10.5mmol)。在16小时后, 在减压下浓缩反应混合物并且在EtOAc(50mL)和水(50mL)中分配。有机层用水(30mL)、然后饱和氯化钠溶液(30mL)清洗, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至棕色油。在使用5-30%乙酸乙酯-己烷的梯度在硅胶上色谱分离后, 获得了N-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺(1.25g, 36.0%收率)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ10.65(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.05(d, J=6.0Hz, 1H), 7.65(d, J=6.0Hz, 1H), 7.40(d, J=3.0Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.05(d, J=3.0Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.65(s, 2H), 4.60(m, 1H), 4.15(t, 2H), 2.95(t, 2H), 1.05(s, 3H), 1.0(s, 3H), 0.85(s, 9H), 0.00(s, 6H); LCMS(m/z): 527.3 [C₂₈H₃₈N₂O₄SSi+H]⁺.

[1083] 步骤C:

[1084] N-(5-羟甲基-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺

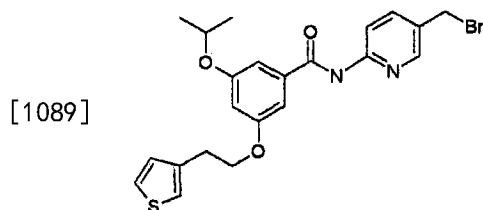


[1086] 将N-[5-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基甲基)-吡啶-2-基]-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺(1.25g, 2.37mmol)溶解在THF(12mL)中并且冷却至0℃。滴加氟化四丁铵(1.0M溶液, 在THF中, 3.08mL, 3.08mmol)并且在24小时内将混合物升温至室温。在减压下浓缩反应混合物并且在EtOAc(30mL)和水(30mL)中分配。有机层用水(20mL)、然后饱和氯化钠溶液(20mL)清洗, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至黄色油。在使用15-100%乙酸乙酯-己烷的梯度在硅胶上色谱分离后, 获得N-(5-羟甲基-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺(0.73g, 74.9%收率), 无色的油。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 10.75(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.10(d, J=6.0Hz, 1H), 7.75(d, J=6.0Hz, 1H), 7.45(d, J=3.0Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.10(d, J=3.0Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 5.25(t, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50(d, J=3.0Hz, 2H), 4.25(t, 2H), 3.05(t, 2H), 1.25(s, 6H);

LCMS(m/z):413.1[C₂₂H₂₄N₂O₄S+H]⁺.

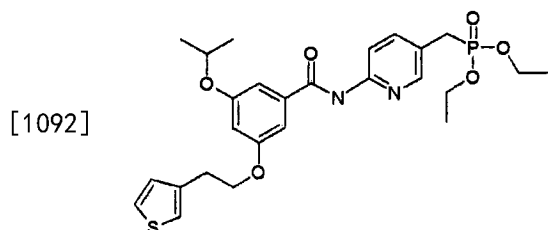
[1087] 步骤D:

[1088] N-(5-溴乙烷-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺



[1090] N-(5-羟甲基-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺 (0.79g, 1.92mmol)/THF (10ml) 被添加到三苯膦 (1.03g, 3.84mmol) 和四溴化碳 (1.27g, 3.84mmol)/二乙醚 (10ml) 溶液。在 16 小时后, 在减压下浓缩反应混合物并且在 EtOAc (30ml) 和水 (30ml) 中分配。有机层用水 (20mL)、然后饱和氯化钠溶液 (20mL) 清洗, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至黄色油。在使用 5-100% 乙酸乙酯-己烷的梯度在硅胶上色谱分离后, 获得 N-(5-溴乙烷-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺 (0.92g, 101.3% 收率), 包括一些杂质, 但原样使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.25 (s, 6H); LCMS(m/z): 477.1 [C₂₂H₂₃BrN₂O₃S+H]⁺.

[1091] 步骤E: {6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基甲基}-磷酸二乙酯

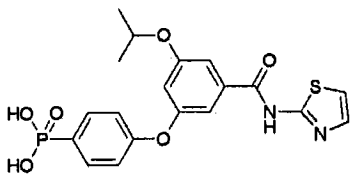


[1093] 将 N-(5-溴乙烷-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰胺 (0.46g, 0.97mmol) 溶解在 DMF (5ml) 中。添加亚磷酸三乙酯 (0.51mL, 2.91mmol) 并且在 180°C 反应混合物受到微波辐射 30 分钟。在减压下浓缩反应混合物并且在 EtOAc (20mL) 和水 (20mL) 中分配。有机层用水 (10ml)、然后饱和氯化钠溶液 (10ml) 清洗, 用硫酸钠干燥, 过滤, 和浓缩至深棕色油。在使用 50-100% 乙酸乙酯-己烷至 10% 甲醇-乙酸乙酯的梯度在硅胶上色谱分离后, 获得 {6-[3-异丙氧基-5-(2-噻吩-3-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基甲基}-磷酸二乙酯 (86.0mg, 16.6% 收率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.85 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.95 (m, 4H), 3.25 (d, J=12.0Hz, 2H), 3.05 (t, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.15 (m, 6H); LCMS(m/z): 533.2 [C₂₆H₃₃N₂O₆PS+H]⁺

[1094] 实施例3:

[1095] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-磷酸

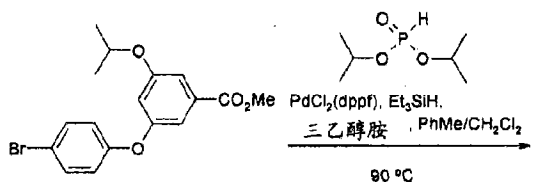
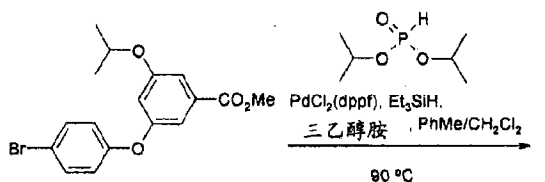
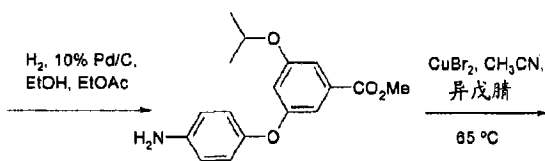
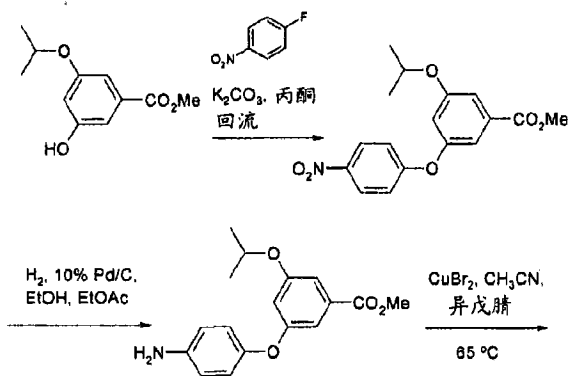
[1096]



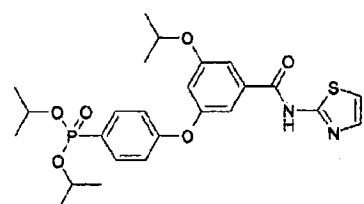
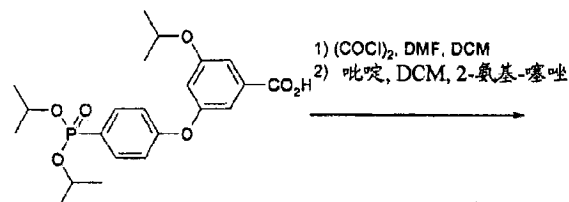
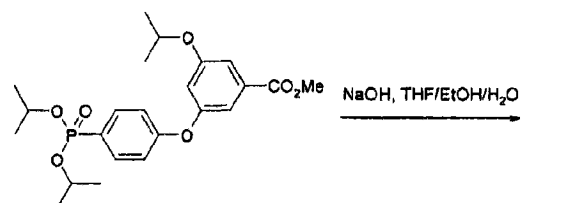
[1097] 根据实施例1中的TMSBr脱保护程序,从{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸二异丙酯(1.92g,3.78mmol)开始,合成{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸,白色固体(1.38g,3.11mmol)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.73-7.77(m,2H),7.61(m,1H),7.54(s,1H),7.33-7.35(m,2H),7.13(s,1H),7.12(m,1H),6.87(m,1H),4.77-4.82(m,1H),1.35(d,J=6Hz,6H);LC-MS(m/z):435.4 [C₁₉H₁₉N₂O₆PS+H]⁺。(C₁₉H₁₉N₂O₆PS+0.7H₂O)的分析计算值:C,51.05;H,4.60;N,6.27.实测值:C,50.90;H,4.88;N,6.67.

[1098] 用于制备实施例3的中间体根据路线3制备,如下所述。

[1099] 路线3

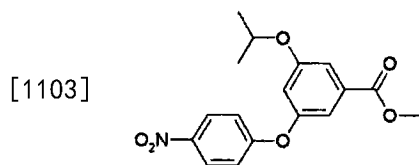


[1100]



[1101] 步骤A:

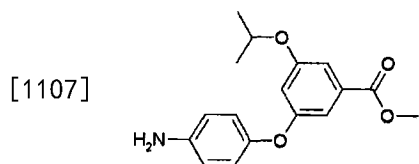
[1102] 3-异丙氧基-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯



[1104] 在室温向3-羟基-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(7.00g, 33.3mmol)/丙酮(80ml)溶液中添加K₂CO₃(5.06g, 36.6mmol)和1-氟-4-硝基苯(3.53mL, 33.3mmol)。所得的混合物被回流12小时。然后使混合物滤过硅藻土(Celite)垫而除去不溶性盐并且用丙酮清洗滤饼。合并的滤液在真空条件下浓缩得到残余物,其通过硅胶快速色谱法提纯(7.5×30cm, 己烷/EtOAc, v/v10:1, 5:1)。含单烷基化产物的级分被集中和浓缩而得到3-异丙氧基-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯(11.0g, 44%), 棕色油。¹HNMR(300MHz, CDCl₃): δ8.22(d, J=9Hz, 2H), 7.43(dd, J=1, 2Hz, 1H), 7.29(dd, J=1, 2Hz, 1H), 7.04(d, J=9Hz, 2H), 6.80(dd, J=2, 2Hz, 1H), 4.56-4.64(m, 1H), 3.90(s, 3H), 1.35(d, J=6Hz, 6H)。

[1105] 步骤B:

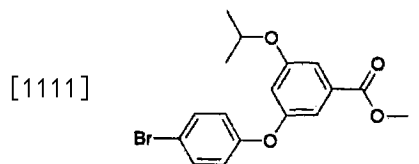
[1106] 3-异丙氧基-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯



[1108] 在50psi H₂使用Parr装置加氢3-异丙氧基-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯(11.0g, 33.3mmol)和Pd/C(3.50g, 10wt%, 3.33mmol)催化剂/EtOH/EtOAc(v/v 1:10, 44mL)的混合物3小时。使混合物滤过硅藻土(Celite)垫并且将滤饼用EtOAc洗涤。合并的滤液被浓缩,与甲苯(1×)共沸而得到3-异丙氧基-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯(8.94g, 29.7mmol), 黄色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.21(dd, J=1, 2Hz, 1H), 7.13(dd, J=1, 2Hz, 1H), 6.86(d, J=9Hz, 2H), 6.68(d, J=9Hz, 2H), 6.65(dd, J=2, 2Hz, 1H), 4.51-4.59(m, 1H), 3.86(s, 3H), 1.31(d, J=6Hz, 6H)。

[1109] 步骤C:

[1110] 3-(4-溴-苯氧基)-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯

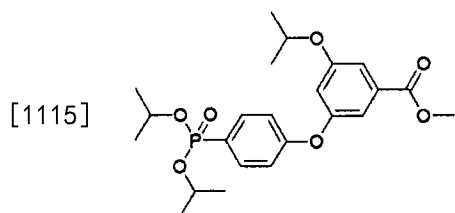


[1112] 在室温向含CuBR²(8.28g, 37.1mmol)/CH₃CN(100ml)的烧瓶中添加亚硝酸叔丁酯(8.06mL, 50.4mmol)。加热混合物至65℃。然后在10min中慢慢地添加3-异丙氧基-5-(4-硝基-苯氧基)-苯甲酸甲酯/DMF(50ml)溶液。在添加完成后,使溶液在65℃放置1小时。冷却至室温。混合物被浓缩并且残余物在HCl(1N)和EtOAc间分配。分离有机层并且用盐水(1×)洗涤,干燥和浓缩而得到残余物,其通过硅胶柱(6×25cm, 己烷/EtOAc, v/v=10:1, 5:1)提纯。含产物的级分被集中和浓缩而得到3-(4-溴-苯氧基)-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯, 黄色油(8.69g, 71%)。¹HNMR(300MHz, CDCl₃): δ7.45(d, J=9Hz, 2H), 7.31(dd, J=1, 2Hz, 1H), 7.19

(dd, $J=1, 2\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 6.70(dd, $J=2, 2\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.61(m, 1H), 3.88(s, 3H), 1.33(d, $J=6\text{Hz}$, 6H).

[1113] 步骤D:

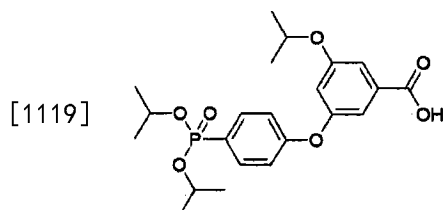
[1114] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯



[1116] 在室温向3-(4-溴-苯氧基)-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(5.00g)/甲苯(120mL)的搅拌溶液中添加亚磷酸二异丙酯(2.80mL)、二氯[1,1'-双(二苯基膦基)(diphenylphosphino))-二茂铁]钯(II)二氯甲烷加合物(1.00g, 1.37mmol)、三乙基硅烷(0.44mL, 2.74mmol)和Et₃N(5.72mL, 41.1mmol)。DCM(12mL)被添加到用氮气吹扫的反应烧瓶。在90℃加热混合物过夜。冷却至室温并且浓缩。添加EtOAc和水并且使混合物滤过硅藻土(Celite)垫而除去不可溶物。分离有机层,用盐水(1×)洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,和浓缩。残余物通过硅胶柱(6×25cm, 己烷/EtOAc, v/v=5:1, 1:1)提纯。含产物的级分被集中和浓缩而得到3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(4.0g, 65%),黄色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.77(dd, $J=9, 13\text{Hz}$, 2H), 7.36(dd, $J=1, 2\text{Hz}$, 1H), 7.26(m, 1H), 7.02(dd, $J=4, 9\text{Hz}$, 2H), 6.76(dd, $J=2, 2\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.74(m, 2H), 4.54-4.62(m, 1H), 1.37(d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.33(d, $J=6\text{Hz}$, 6H) 1.24(d, $J=6\text{Hz}$, 6H)。

[1117] 步骤E:

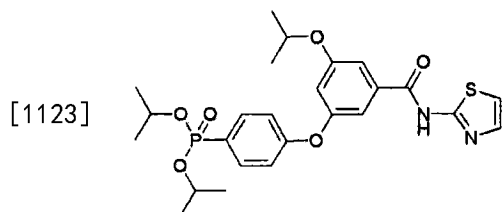
[1118] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸



[1120] 根据实施例1中的步骤C,从3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(8.00g, 17.8mmol)开始,合成3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸,黄色油(7.64g, 17.6mmol)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.80(dd, $J=9, 13\text{Hz}$, 2H), 7.44(dd, $J=1, 2\text{Hz}$, 1H), 7.33(dd, $J=1, 2\text{Hz}$, 1H), 7.05(dd, $J=4, 9\text{Hz}$, 2H), 6.81(dd, $J=2, 2\text{Hz}$, 1H), 4.67-4.78(m, 2H), 4.56-4.64(m, 1H), 1.39(d, $J=6\text{Hz}$, 6H), 1.35(d, $J=6\text{Hz}$, 6H) 1.25(d, $J=6\text{Hz}$, 6H)。

[1121] 步骤F:

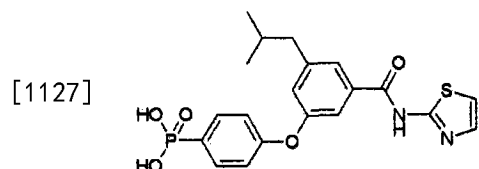
[1122] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸二异丙酯



[1124] 根据实施例1中的步骤D,从3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸(7.64g, 17.6mmol)和2-氨基噻唑(1.84g, 18.4mmol)开始,合成{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸,黄色胶(8.80g, 17.0mmol)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.78(dd, J=9, 13Hz, 2H), 7.29-7.30(m, 1H), 7.18-7.20(m, 2H), 7.04(dd, J=4, 9Hz, 2H), 6.94(d, J=4Hz, 1H), 6.78(dd, J=2, 2Hz, 1H), 4.63-4.74(m, 2H), 4.51-4.59(m, 1H), 1.36(d, J=6Hz, 6H), 1.33(d, J=6Hz, 6H) 1.24(d, J=6Hz, 6H)。

[1125] 实施例4:

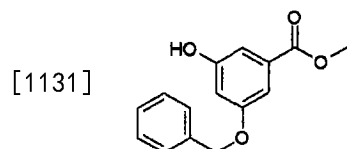
[1126] {4-[3-异丁基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}膦酸



[1128] 使用对本领域技术人员显然的变化,以和实施例3中所述的同样的方式,由3-羟基-5-异丁基苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ0.89(d, 6H, J=7Hz), 1.92(m, 1H), 2.54(d, 2H, J=7Hz), 7.10(dd, 1H, J=8, 3Hz), 7.17(s, 1H), 7.28(d, 1H, J=3Hz), 7.55(d, 1H, J=3Hz), 7.58(t, 1H, J=2Hz), 7.70(dd, 2H, J=12, 8Hz), 7.79(s, 1H); LCMS m/z=433.1[C₂₀H₂₁N₂O₅PS+H]⁺。

[1129] 步骤A:

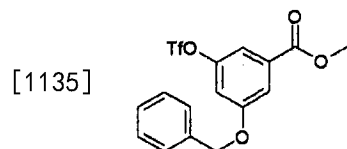
[1130] 3-苄氧基-5-羟基苯甲酸甲酯



[1132] 向3,5-二羟基苯甲酸甲酯(15.0g, 89.21mmol)/350ml的丙酮溶液中添加碳酸钾(13.56g, 98.13mmol),随后溴化苄(11.2mL, 93.6mmol)。并且使混合物回流3小时。冷却到室温后,过滤固体并且蒸发滤液。使用EtOAc-己烷梯度,在硅胶上色谱分离残余物,得到7.08g(31%)的3-苄氧基-5-羟基苯甲酸甲酯。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ3.81(s, 3H), 5.10(s, 2H), 6.64-6.66(m, 1H), 6.97-7.01(m, 2H), 7.35-7.45(m, 5H), 9.89(br s, 1H)。

[1133] 步骤B:

[1134] 3-苄氧基-5-三氟甲烷磺酰氧基苯甲酸甲酯

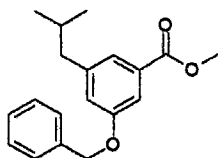


[1136] 在-78℃向3-苄氧基-5-羟基苯甲酸甲酯(1.50g, 5.81mmol)/DCM(60ml)溶液中添加二异丙基乙胺(1.05mL, 6.39mmol)。在-78℃搅拌20min后,添加三氟甲烷磺酸酐(1.07mL, 6.39mmol)并且在室温下搅拌混合物30分钟。用150ml的二乙醚稀释反应混合物并且有机层用1N HCl、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且蒸发,得到2.28g(100%)的3-苄氧基-5-三氟甲烷磺酰氧基苯甲酸甲酯。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ3.87(s, 3H), 5.25(s, 2H), 7.35-7.37(m, 1H), 7.39-7.41(m, 2H), 7.47-7.49(m, 2H), 7.52-7.56(m, 2H), 7.65-7.66(m, 1H)。

[1137] 步骤C:

[1138] 3-苄氧基-5-异丁基苯甲酸甲酯

[1139]

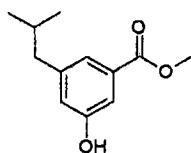


[1140] 向微波反应小瓶中添加3-苄氧基-5-三氟甲烷磺酰氧基苯甲酸甲酯(70mg, 0.179mmol)、氯化锂(23mg, 0.537mmol)、Pd(PPh₃)₄(10mg, 0.009mmol)和3mL的THF。添加异丁基溴化锌(0.5M, 在THF中)(0.537mL, 0.269mmol)并且密封小瓶。在微波反应器中在130°加热5min后,反应混合物被吸附到硅胶上并且通过硅胶色谱法使用乙酸乙酯-己烷梯度提纯,得到36mg(68%)的3-苄氧基-5-异丁基苯甲酸甲酯。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)δ0.850(d, 6H, J=6Hz), 1.78-1.92(m, 1H), 3.84(s, 3H), 5.16(s, 2H), 7.11(d, 1H, J=2Hz), 7.33-7.48(m, 7H).

[1141] 步骤D:

[1142] 3-羟基-5-异丁基苯甲酸甲酯

[1143]

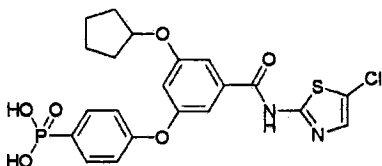


[1144] 向3-苄氧基-5-异丁基苯甲酸甲酯(388mg, 1.30mmol)/乙醇(20mL)溶液中添加氢氧化钡(80mg, 20wt%, 在碳上)。在45psi在Parr加氢装置上振动3小时后,使催化剂滤过硅藻土(Celite)垫并且蒸发溶剂,得到271mg(100%)的3-羟基-5-异丁基苯甲酸甲酯。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆)δ0.850(d, 6H, J=6Hz), 1.77-1.84(m, 1H), 2.42(d, 2H, J=7Hz), 3.81(s, 3H), 6.81-6.82(m, 1H), 7.17-7.19(m, 2H), 9.70(s, 1H).

[1145] 实施例5:

[1146] {4-[3-(5-氯噻唑-2-基氨基甲酰基)-5-环戊基氧基苯氧基]苯基}膦酸

[1147]

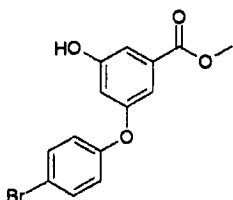


[1148] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例3的方式,由3-(4-溴代苯氧基)-5-羟基苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆)δ1.58-1.61(m, 2H), 1.69-1.74(m, 4H), 1.91-1.96(m, 2H), 4.94(m, 1H), 6.87(t, 1H, J=2Hz), 7.13(dd, 2H, J=9, 2Hz), 7.28(t, 1H, J=2Hz), 7.48(t, 1H, J=2Hz), 7.61(s, 1H), 7.71(dd, 2H, J=12, 9Hz); LCMS m/z=495.4[C₂₁H₂₀ClN₂O₆PS+H]⁺; C₂₁H₂₀ClN₂O₆PS的分析计算值:C, 50.97; H, 4.07; N, 5.66. 实测值:C, 50.61; H, 3.70; N, 5.54.

[1149] 步骤A:

[1150] 3-(4-溴-苯氧基)-5-羟基苯甲酸甲酯

[1151]

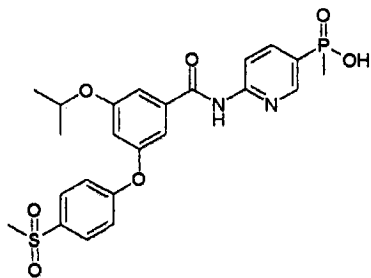


[1152] 向3,5-二羟基苯甲酸甲酯(8.0g,47.6mmol)/DCM(800ml)溶液中添加4-溴代苯基硼酸(9.56g,47.6mmol)、乙酸铜(II)(8.6g,47.6mmol)、4A分子筛(4g)和吡啶(19.4mL,238.0mmol)。在室温搅拌72小时后,添加更多的4-溴代苯基硼酸(7g,35mmol)并且再继续搅拌16小时。蒸发溶剂并且反应混合物被再溶于二乙醚。用1N HCl、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。使用乙酸乙酯-己烷梯度,残余物进行硅胶色谱分离,得到3.4g(22%)的3-(4-溴代苯氧基)-5-羟基苯甲酸甲酯。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ3.78(s,3H),6.64-6.66(m,1H),6.89(dd,1H,J=2,1Hz),7.02(dd,2H,J=7,2Hz),7.12(dd,1H,J=2,1Hz),7.57(dd,2H,J=7,2Hz)。

[1153] 实施例6:

[1154] {6-[3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基次膦酸

[1155]

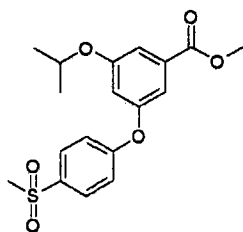


[1156] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例1的方式,由3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰-苯氧基)-苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.99(br,1H),8.58(m,1H),8.12(m,1H),8.02(m,1H),7.91(d,J=9Hz,2H),7.47(m,1H),7.30(m,1H),7.21(d,J=9Hz,2H),6.90(m,1H),4.72-4.79(m,1H),3.18(s,3H),1.27(d,J=6Hz,6H)。LC-MS(m/z):507.4[C₂₂H₂₃N₂O₈PS+H]⁺。(C₂₂H₂₃N₂O₈PS+0.5HBr)的分析计算值:C,47.38;H,4.67;N,5.53.实测值:C,47.65;H,4.47;N,5.28。

[1157] 步骤A:

[1158] 3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰-苯氧基)-苯甲酸甲酯

[1159]

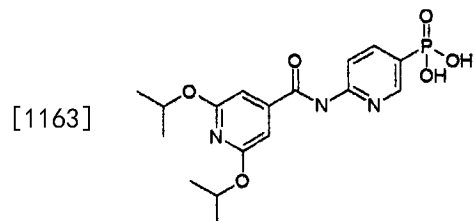


[1160] 在室温向3-羟基-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(3.20g,15.2mmol)/DMF(80ml)溶液中添加Cs₂CO₃(5.45g,16.7mmol)和4-氟苯基甲基砷(2.65g,15.2mmol)。在115℃加热所得的混合物12小时。然后浓缩混合物。所得的残余物在EtOAc和水之间分配。分离水层并且用EtOAc(2×)萃取。将合并的有机层用水(1×)洗涤,干燥和浓缩成残余物,其通过硅胶快速色谱法

(7.5×30cm, 己烷/EtOAc, v/v5:1, 2:1, 1:1) 提纯。含单烷基化产物的级分被集中和浓缩而得到3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰-苯氧基)-苯甲酸甲酯(5.60g, 100%), 黄色油。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.90(d, J=9Hz, 2H), 7.41(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.10(d, J=9Hz, 2H), 6.79(m, 1H), 4.56-4.63(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.06(s, 3H), 1.35(d, J=6Hz, 6H).

[1161] 实施例7:

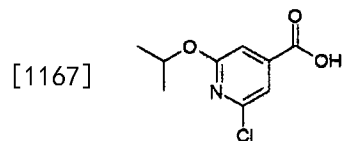
[1162] {6-[(2-异丁氧基-6-异丙氧基-吡啶-4-羰基)-氨基]-吡啶-3-基}-膦酸



[1164] 使用对本领域技术人员显然的变化, 以类似于实施例1的方式, 由2-异丁氧基-6-异丙氧基异烟酸制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ0.98(d, 6H, J=7Hz), 1.32(d, 6H, J=6Hz), 2.00-2.09(m, 1H), 4.05(d, 2H, J=6Hz), 5.13-5.22(m, 1H), 6.79(d, 1H, J=1Hz), 6.86(d, 1H, J=1Hz), 8.02-8.09(m, 1H), 8.20-8.24(m, 1H), 8.57-8.61(m, 1H), 11.10(s, 1H). LCMS m/z=410.4[C₁₈H₂₄N₃O₆P+H]⁺. C₁₈H₂₄N₃O₆P+0.7H₂O的分析计算值:C, 51.23; H, 6.07; N, 9.96. 实测值:C, 51.26; H, 6.00; N, 9.86.

[1165] 步骤A:

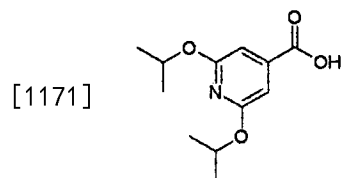
[1166] 2-氯-6-异丙氧基异烟酸(isonicotinic acid)



[1168] 向2,6-二氯异烟酸(1.26g, 6.56mmol)/异丙醇(20mL)溶液中添加27mL(16.40mmol)的新制的异丙醇钠(0.61M, 在异丙醇中)。将该混合物平均分入四个20mL微波小瓶并且每一个小瓶在微波辐射下在150℃加热10min。合并的反应溶液通过Dianion HP-20PS树脂柱进行洗脱, 首先用水随后100%乙腈洗脱, 而得到770mg(54%)的2-氯-6-异丙氧基异烟酸。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ1.27(d, 6H, J=6Hz), 5.08-5.14(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.23(s, 1H)

[1169] 步骤B:

[1170] 2,6-二异丙氧基-异烟酸



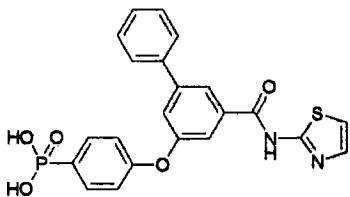
[1172] 向含2-氯-6-异丙氧基异烟酸(1.05g, 4.83mmol)的烧瓶中添加28mL(9.66mmol)的新制的异丁醇钠(0.35M, 在异丁醇中)。将该混合物平均分入两个20mL微波小瓶并且每一个小瓶在微波辐射下在210℃加热20min。通过C₁₈中压色谱使用乙腈/水的梯度提纯反应混合物, 得到310mg(25%)的2-异丁氧基-6-异丙氧基异烟酸。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ0.95(d, 6H, J=7Hz), 1.27(d, 6H, J=6Hz), 1.96-2.05(m, 1H), 3.96(d, 2H, J=7Hz), 5.05-5.13(m,

1H), 6.59(s, 1H), 6.63(s, 1H).

[1173] 实施例8:

[1174] {4-[5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-联苯-3-基氧基]-苯基}-磷酸

[1175]

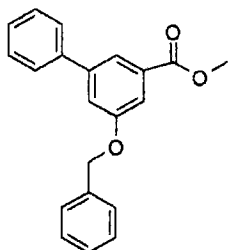


[1176] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例4的方式,由5-苄氧基联苯-3-羧酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ7.02-7.04(m, 2H), 7.14(d, 1H, J=3Hz), 7.26-7.29(m, 1H), 7.34-7.37(m, 2H), 7.42(d, 1H, J=3Hz), 7.49-7.59(m, 4H), 7.67-7.69(m, 2H), 8.16(t, 1H, J=2Hz); LCMS m/z=453.4[C₂₂H₁₇N₂O₅PS+H]⁺. C₂₂H₁₇N₂O₅PS的分析计算值:C, 58.41; H, 3.79; N, 6.19. 实测值:C, 58.24; H, 3.78; N, 5.99.

[1177] 步骤A:

[1178] 5-苄氧基联苯-3-羧酸甲酯

[1179]

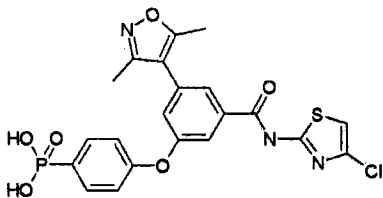


[1180] 向微波小瓶中的THF/H₂O(5mL, v/v=4:1)的混合物中添加3-苄氧基5-三氟甲烷磺酰氧基-苯甲酸甲酯(100mg, 0.256mmol)、苯基硼酸(34mg, 0.281mmol)、碳酸钾(71mg, 0.512mmol)和Pd(PPh₃)₄(15mg, 0.02mmol)。密封反应容器并且在130℃使其微波加热5min。冷却后,将其用二乙醚稀释并且用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。使残余物在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度进行色谱分离,得到74mg(90%)的5-苄氧基联苯-3-羧酸甲酯:LCMS m/z=319.4[C₂₁H₁₈O₃+H]⁺.

[1181] 实施例9:

[1182] {4-[3-(4-氯-噻唑-2-基氨基甲酰基)-5-(3,5-二甲基-异噁唑-4-基)-苯氧基]-苯基}-磷酸

[1183]

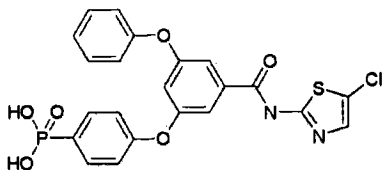


[1184] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例8的方式,由3-苄氧基5-三氟甲烷磺酰氧基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ2.27(s, 3H), 2.46(s, 3H), 7.18(dd, 2H, J=9, 3Hz), 7.45(dd, 1H, J=2, 2Hz), 7.62(s, 1H), 7.71-7.75(m, 3H), 7.91(t, 1H, J=2Hz); LCMS m/z=506.1[C₂₁H₁₇ClN₃O₆PS+H]⁺. (C₂₁H₁₇ClN₃O₆PS+0.75HBr)的分析计算值:C, 44.52; H, 3.16; N, 7.42. 实测值:C, 44.61; H, 3.28; N, 7.15.

[1185] 实施例10:

[1186] {4-[3-(5-氯-噻唑-2-基氨基甲酰基)-5-苯氧基-苯氧基]-苄基}-膦酸

[1187]

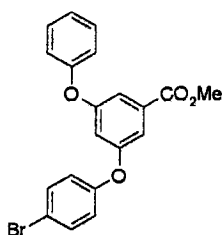


[1188] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例3的方式,由3-(4-溴-苯氧基)-5-羟基苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ7.02(t,1H,J=2Hz),7.14-7.25(m,5H),7.44-7.52(m,4H),7.60(s,1H),7.70-7.74(m,2H).LCMS m/z=503.4 [C₂₂H₁₆ClN₂O₆PS+H]⁺;C₂₂H₁₆ClN₂O₆PS的分析计算值:C,52.55;H,3.21;N,5.57.实测值:C,52.37;H,3.08;N,5.29.

[1189] 步骤A:

[1190] 3-(4-溴代苯氧基)-5-苯氧基苯甲酸甲酯

[1191]

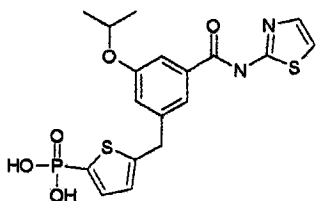


[1192] 向3-(4-溴代苯氧基)-5-羟基苯甲酸甲酯(200mg,0.619mmol)/10mL的乙腈溶液中添加碘代苯(189mg,0.928mmol)、碳酸铯(403mg,1.24mmol)、氧化铜(I)(5mg,0.03mmol)、硫酸镁(185mg)和丁二酮肟(14mg,0.124mmol)。在回流下搅拌该混合物16小时。然后使混合物滤过硅藻土(Celite)垫并且蒸发滤液。使残余物在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度进行色谱分离,得到58mg(23%)的3-(4-溴代苯氧基)-5-苯氧基苯甲酸甲酯:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ3.79(s,3H),7.00-7.02(m,1H),7.08-7.18(m,6H),7.20-7.26(m,1H),7.43-7.46(m,2H),7.61(d,2H,J=9Hz).

[1193] 实施例11:

[1194] {5-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-噻吩-2-基}-膦酸

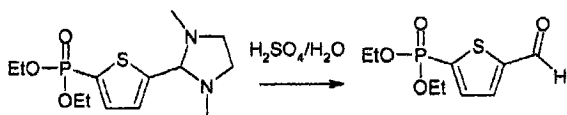
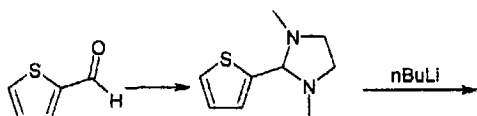
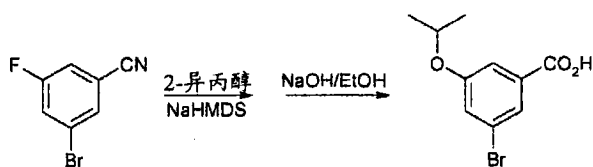
[1195]



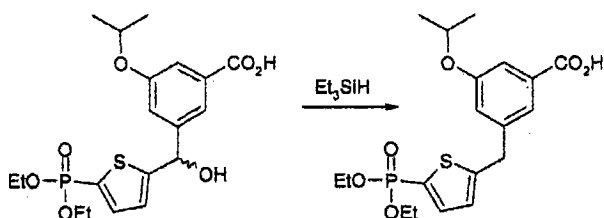
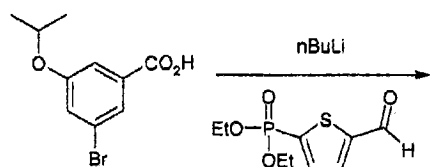
[1196] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例3的方式,由3-[5-(二乙氧基-磷酰基)-噻吩-2-基甲基]-5-异丙氧基-苯甲酸制备标题化合物。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.57(m,3H),7.28(m,2H),7.07(m,1H),7.00(m,1H),4.74(m,1H),4.21(m,2H),1.31(m,6H).LC-MS m/z=439.4 [C₁₈H₁₉N₂O₅PS₂+H]⁺;(C₁₈H₁₉N₂O₅PS₂+0.15HBr)的分析计算值:C,47.98H,4.28;N,6.22.实测值:C,47.95;H,4.29;N,5.98.

[1197] 用于制备实施例11的中间体根据路线4制备,如下所述。

[1198] 路线4



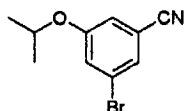
[1199]



[1200] 步骤A:

[1201] 3-溴-5-异丙氧基-苯腈

[1202]

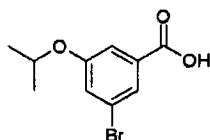


[1203] 在室温向1M NaHMDS(74.26mL, 74.26mmol)/DMF溶液中添加2-丙醛(5.69mL, 74.26mmol)。在搅拌5min后,添加3-溴-5-氟-苄腈。在室温搅拌反应混合物2小时,浓缩。然后残余物在EtOAc和水之间分配。收集有机层,并且用EtOAc反萃水层一次。合并的有机层被干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,通过Biotage(5%EtOAc)提纯,得到最终产品3-溴-5-异丙氧基-苄腈(9.46g, 79.0%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ7.62(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.44(m, 1H), 4.73(m, 2H), 1.24(d, J=6.3Hz, 6H)。LC-MS m/z=241.4[C₁₀H₁₀BrNO+H]⁺。

[1204] 步骤B:

[1205] 3-溴-5-异丙氧基-苯甲酸

[1206]

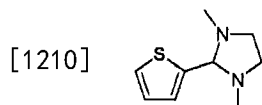


[1207] 向3-溴-5-异丙氧基-苄腈(6.0g, 24.78mmol)/EtOH(80ml)溶液中添加水(8.0mL),随后50%NaOH(6.52mL, 123.91mmol)。然后使反应混合物回流2小时,浓缩,再溶于水,用HCl酸化,用EtOAc萃取。分离EtOAc层,干燥(MgSO₄),过滤和浓缩,得到最终产品3-溴-5-异丙氧基

基-苯甲酸(6.36g, 100%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ13.31(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.36(m, 2H), 4.70(m, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 6H). LC-MS m/z=260.4[C₁₀H₁₁BrO₃+H]⁺.

[1208] 步骤C:

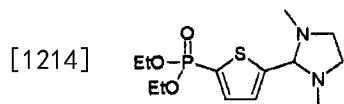
[1209] 1,3-二甲基-2-噻吩-2-基-四氢咪唑



[1211] 在0℃向2-噻吩甲醛(8.6mL, 104mmol)/甲苯溶液中添加N,N'-二甲基亚乙基胺(11.0mL, 104mmol)。在添加完成后,加热反应混合物进行回流。在回流3小时后,将混合物冷却至室温,浓缩,得到最终产品1,3-二甲基-2-噻吩-2-基-四氢咪唑(20g, 100%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ7.47(d, J=5.4Hz, 1H), 7.09(d, J=3.3Hz, 1H), 6.94(m, 1H), 3.60(s, 1H), 3.18(m, 4H), 2.11(s, 6H).

[1212] 步骤D:

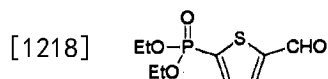
[1213] [5-(1,3-二甲基-四氢咪唑-2-基)-噻吩-2-基]-磷酸二乙酯



[1215] 向1,3-二甲基-2-噻吩-2-基-四氢咪唑(10g, 60.17mmol)/THF溶液中添加TMEDA(9.1mL, 60.17mmol),冷却至-78℃,然后添加1.6MnBuLi(47mL, 75.21mmol)。在-78℃搅拌30分钟后,在1小时中使混合物升温至0℃并且用氯磷酸二乙酯(10.4mL, 72.2mmol)处理。在0℃搅拌反应混合物又30分钟。然后,通过添加EtOAc和水,猝灭反应。分离EtOAc层,并且水层进一步用EtOAc萃取一次。合并的EtOAc层被干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,得到粗产物[5-(1,3-二甲基-四氢咪唑-2-基)-噻吩-2-基]-磷酸二乙酯(17g)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ7.44(m, 1H), 7.24(m, 1H), 4.01(m, 4H), 3.18(m, 2H), 2.53(m, 2H), 1.22(m, 9H).

[1216] 步骤E:

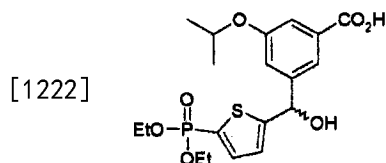
[1217] (5-甲酰-噻吩-2-基)-磷酸二乙酯



[1219] 在5分钟内,向[5-(1,3-二甲基-四氢咪唑-2-基)-噻吩-2-基]-磷酸二乙酯(17.2g, 60.17mmol)/水(20mL)溶液中添加硫酸(3ml)。在室温搅拌反应20min,用水稀释,用EtOAc萃取。将有机层用饱和NaHCO₃洗涤,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,通过Biotage(80% EtOAc)提纯而得到(5-甲酰-噻吩-2-基)-磷酸二乙酯(7.2g, 48.3%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ10.02(d, J=2.4Hz, 1H), 8.09(m, 1H), 7.75(m, 1H), 4.05(m, 4H), 1.24(m, 6H). LC-MS m/z=249.4[C₉H₁₃O₄PS+H]⁺.

[1220] 步骤F:

[1221] 3-{[5-(二乙氧基-磷酰基)-噻吩-2-基]-羟基-甲基}-5-异丙氧基-苯甲酸

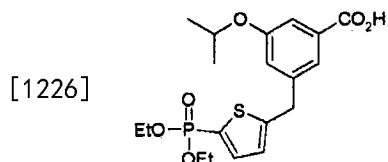


[1223] 在-78℃向3-溴-5-异丙氧基-苯甲酸(2.0g, 8.26mmol)/THF(30ml)溶液中添加

1.6M nBuLi(10.6mL, 16.94mmol)。在-78℃搅拌反应1小时并且用(5-甲酰-噻吩-2-基)-膦酸二乙酯(2.5g, 9.91mmol)/THF溶液处理。在-78℃搅拌30分钟后,使反应混合物升温至室温并且由水猝灭,用EtOAc稀释。分离水层,用2N HCl酸化至pH<1,用EtOAc(3X)萃取。合并的EtOAc层被干燥(MgSO₄),过滤,浓缩而得到粗产物3-{[5-(二乙氧基-磷酰基)-噻吩-2-基]-羟基-甲基}-5-异丙氧基-苯甲酸。

[1224] 步骤G:

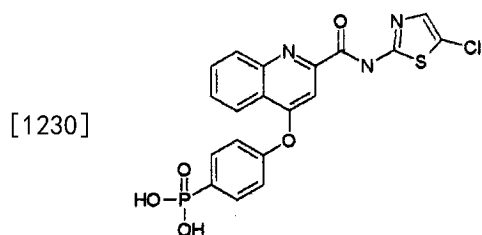
[1225] 3-[5-(二乙氧基-磷酰基(phosphoryl))-噻吩-2-基甲基]-5-异丙氧基-苯甲酸



[1227] 向3-{[5-(二乙氧基-磷酰基)-噻吩-2-基]-羟基-甲基}-5-异丙氧基-苯甲酸(700mg, 1.64mmol)/CH₂Cl₂(10ml)溶液中添加TFA(1.1ml),随后三乙基硅烷(0.92mL, 5.72mmol)。然后在室温搅拌反应混合物30分钟,浓缩,再溶于水,用EtOAc萃取。分离EtOAc层,干燥(MgSO₄),过滤,并且浓缩,得到粗产物3-[5-(二乙氧基-磷酰基)-噻吩-2-基甲基]-5-异丙氧基-苯甲酸。

[1228] 实施例12:

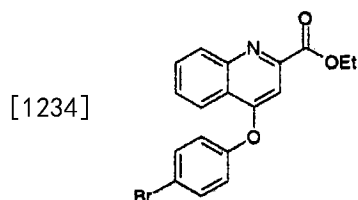
[1229] {4-[2-(5-氯-噻唑-2-基氨基甲酰基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-膦酸



[1231] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例3的方式,由4-氯-喹啉-2-羧酸乙酯制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.48(d, J=8.1Hz), 8.36(d, J=8.7Hz), 8.08(m, 1H), 7.94(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.54(m, 2H), 7.32(s, 1H). LC-MS m/z=462.4[C₁₉H₁₃ClN₃O₅PS+H]⁺; (C₁₉H₁₃ClN₃O₅PS+0.8H₂O)的分析计算值:C, 47.92H, 3.09; N, 8.82. 实测值:C, 47.77; H, 3.12; N, 9.10.

[1232] 步骤A:

[1233] 4-(4-溴-苯氧基)-喹啉-2-羧酸乙酯



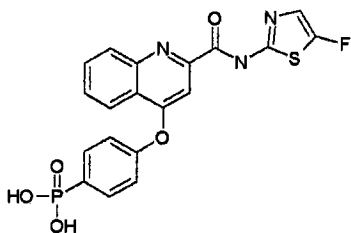
[1235] 向4-氯-喹啉-2-羧酸乙酯(910mg, 3.87mmol)/DMF(15mL)溶液中添加4-溴苯酚(737mg, 4.26mmol),随后Cs₂CO₃(1.89g, 5.81mmol)。然后将反应混合物加热到60℃16小时。在第二天,将混合物冷却至室温并且浓缩。残余物在EtOAc(10ml)和水(20mL)之间分配。分离EtOAc层,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,并且通过Biotage用EtOAc/己烷(15%, 4CV)提纯,得到4-(4-溴-苯氧基)-喹啉-2-羧酸乙酯(609mg, 42.3%)。¹HNMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.36(m,

1H), 8.18(m, 1H), 7.93(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.75(m, 2H), 7.34(m, 2H), 7.14(s, 1H), 4.34(m, 2H), 1.30(m, 3H). LC-MS $m/z = 373 [C_{18}H_{14}BrNO_3 + H]^+$.

[1236] 实施例13:

[1237] {4-[2-(5-氟-噻唑-2-基氨基甲酰基)-喹啉-4-基氧基]-苯基}-磷酸

[1238]

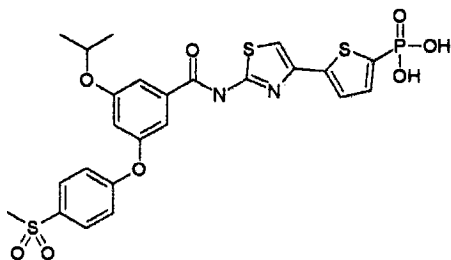


[1239] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例12的方式,由4-氯-喹啉-2-羧酸乙酯制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ8.35(d, J=7.8Hz), 8.23(d, J=7.8Hz), 7.96(m, 1H), 7.82(m, 3H), 7.41(m, 3H), 7.19(s, 1H). LC-MS $m/z = 446.4 [C_{19}H_{13}FN_3O_5PS + H]^+$; (C₁₉H₁₃FN₃O₅PS+0.1HBr+0.5H₂O)的分析计算值:C, 49.35;H, 3.07;N, 9.09. 实测值:C, 49.07;H, 3.27;N, 9.49.

[1240] 实施例14:

[1241] (5-{2-[3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-噻唑-4-基}-噻吩-2-基)-磷酸

[1242]

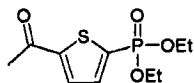


[1243] 使用对本领域技术人员显然的变化,以类似于实施例6的方式,由[5-(2-氨基-噻唑-5-基)-噻吩-2-基]-磷酸二乙酯制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.93(s, 1H), 8.02(m, 2H), 7.75(s, 1H), 7.66(m, 2H), 7.47(m, 2H), 7.33(m, 2H), 7.06(m, 1H), 4.86(m, 1H), 3.29(s, 3H), 1.38(d, J=6.3Hz, 6H). LC-MS $m/z = 625.6 [C_{24}H_{23}N_2O_8PS_3 + H]^+$; (C₂₄H₂₃N₂O₈PS₃+0.2HBr)的分析计算值:C, 47.19;H, 3.83;N, 4.59. 实测值:C, 47.40;H, 3.91;N, 4.26.

[1244] 步骤A:

[1245] (5-乙酰-噻吩-2-基)-磷酸二乙酯

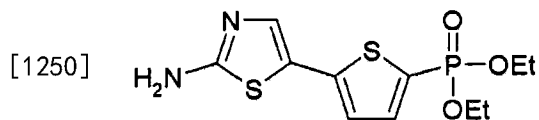
[1246]



[1247] 根据Mu, X.J.; Zou, J.P.; Qian, Q.F.; Zhang, W. Org. Lett., 2006, 8, 5291-5293制备(5-乙酰-噻吩-2-基)-磷酸二乙酯:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ7.99(m, 1H), 7.68(m, 1H), 4.06(m, 4H), 1.24(m, 6H).

[1248] 步骤B:

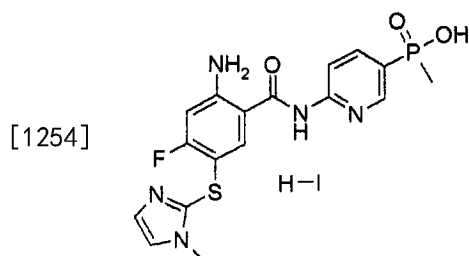
[1249] [5-(2-氨基-噻唑-5-基)-噻吩-2-基]-磷酸二乙酯



[1251] 向(5-乙酰-噻吩-2-基)-磷酸二乙酯(1.13g,4.31mmol)/EtOH(80ml)溶液中添加CuBR²(959mg,8.62mmol)。然后使反应混合物回流3小时,用EtOAc稀释,通过添加饱和NaHCO₃猝灭。分离各层后,收集有机层并且水层进一步用EtOAc萃取一次。合并的有机层被干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。然后将残余物溶于EtOH/EtOAc(4mL/16mL)并且用硫脲(394mg,5.17mmol)处理。然后加热反应混合物来回流1小时,冷却至室温,并且浓缩。残余物在EtOAc和水之间分配。收集有机层,干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,并且通过Biotage提纯而得到最终化合物(218mg,15.9%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ7.50(m,2H),7.23(s,2H),7.10(s,1H),4.02(m,4H),1.21(m,6H)。LC-MS m/z=263.4[C₇H₇N₂O₃PS₂+H]⁺。

[1252] 实施例15:

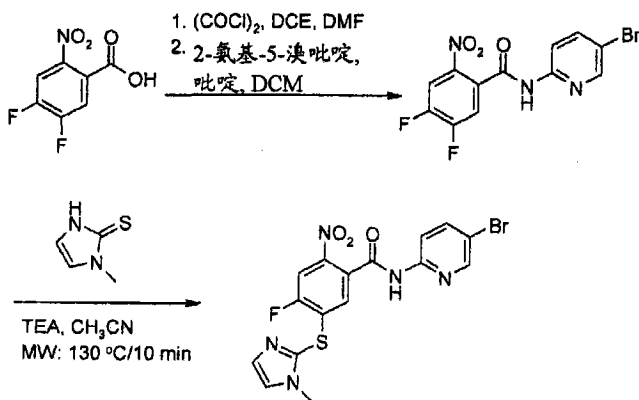
[1253] {6-[2-氨基-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基磷酸氢碘酸盐



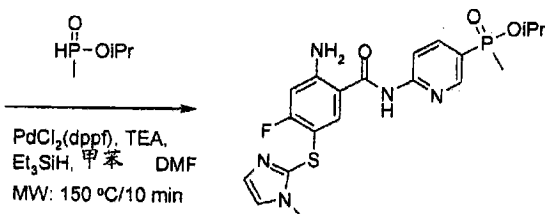
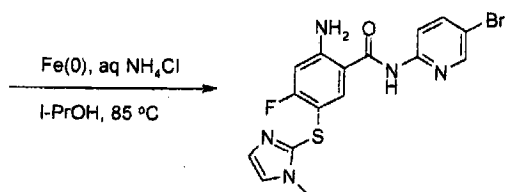
[1255] 以类似于实施例1的方式,在室温搅拌异丙基2-氨基-N-(5-溴-吡啶-2-基)-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酰胺(57mg,0.12mmol)和碘三甲硅烷(0.07mL,0.49mmol)/2mL的CH₂Cl₂的混合物90min并且蒸发溶剂。将残余物在1mL的CH₃CN中进行声处理,蒸发溶剂,将残余物在1mL CH₃CN和0.1mL水中进行声处理,蒸发溶剂,将残余物悬浮在CH₃CN中并且通过过滤收集所得的固体。将其溶解在1:1CH₃CN/水中并且进行MPLC提纯,通过25g C₁₈柱,使用%乙腈/水进行洗脱(时间):10(3min),15(15min)。冻干含期望的产物的洗脱液提供31mg(46%)的标题化合物,无定形固体:¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ1.57(d,3H,J=15Hz),3.79(s,3H),6.64(d,1H,J=12Hz),7.15(br s,2H),7.37(br s,1H),7.57(s,1H),8.11(ddd,1H,J=10,8,2Hz),8.16(d,1H,J=8Hz),8.17(dd,1H,J=8,2Hz),8.65(dq,1H,J=6,1Hz);LCMS(m/z):422.1[C₁₇H₁₇FN₅O₃PS+H]⁺。(C₁₇H₁₇FN₅O₃PS+HI+H₂O)的分析计算值:C,36.06;H,3.38;N,12.37。实测值:C,36.22;H,3.39;N,12.18。

[1256] 用于制备实施例15的中间体根据路线5制备,如下所述。

[1257] 路线5



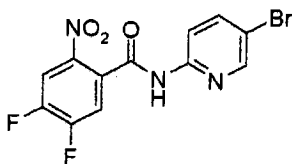
[1258]



[1259] 步骤A:

[1260] N-(5-溴-吡啶-2-基)-4,5-二氟-2-硝基-苯甲酰胺

[1261]

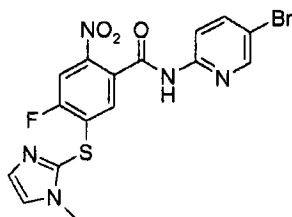


[1262] 使用4,4-二氟-2-硝基苯甲酸(2500mg, 12.3mmol)和2-氨基-5-溴吡啶(2340mg, 13.5mmol)并且在酰基氯形成步骤中用二氯乙烷代替CH₂Cl₂,如实施例1的步骤D所述进行。在萃取分离后获得的固体残余物从EtOAc中再结晶而提供2.43g的标题化合物。来自滤液的二次物料(second crop)提供了进一步的549mg,从而使得标题化合物总共为2.98g(68%),黄色结晶固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ8.07(dd, 1H, J=10, 8Hz), 8.11(dd, 1H, J=9, 2Hz), 8.14(d, 1H, J=9Hz), 8.46(dd, 1H, J=10, 7Hz), 8.50(br s, 1H), 11.45(s, 1H); LCMS (m/z): 358/360[C₁₂H₆BrF₂N₃O₃+H]⁺.

[1263] 步骤B:

[1264] N-(5-溴-吡啶-2-基)-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-2-硝基-苯甲酰胺

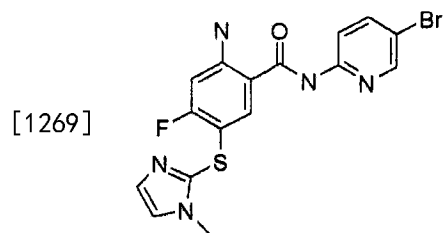
[1265]



[1266] N-(5-溴-吡啶-2-基)-4,5-二氟-2-硝基-苯甲酰胺(236mg,0.66mmol)、2-巯基1-甲基咪唑(83mg,0.73mmol)和三乙胺(0.18mL,1.32mmol)/2mL CH₃CN的混合物被微波加热到130℃10min并且通过过滤收集所得的固体,用CH₃CN清洗,在高真空下干燥而提供214mg(72%)的标题化合物,黄色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 3.70(s,3H),6.91(d,1H,J=7Hz),7.20(d,1H,J=1Hz),7.58(d,1H,J=1Hz),8.07(br s,2H),8.24(d,1H,J=10Hz),8.47(br s,1H),11.39(s,1H);LCMS(m/z):452/454[C₁₆H₁₁BrFN₅O₃S+H]⁺.

[1267] 步骤C:

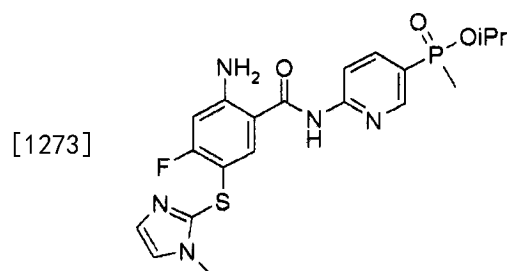
[1268] 2-氨基-N-(5-溴-吡啶-2-基)-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酰胺



[1270] 在85℃机械搅拌N-(5-溴-吡啶-2-基)-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-2-硝基-苯甲酰胺(1.42g,3.14mmol)、325目铁屑(7.1g,127mmol)、6ml的4M NH₄Cl水溶液和60ml的异丙醇的混合物4小时,然后用硅藻土(Celite)热制浆并且过滤。滤液用EtOAc稀释,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。在沸腾甲醇中研磨所获得的残余物。冷却后,通过过滤收集所得的固体并且在高真空下干燥而提供692mg(52%)的标题化合物,浅绿色固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 3.67(s,3H),6.58(d,1H,J=12Hz),6.89(s,1H),6.95(br s,2H),7.26(s,1H),7.99(d,1H,J=8Hz),8.03(d,1H,J=8Hz),8.04(d,1H,J=8Hz),8.50(s,1H),10.86(s,1H);LCMS(m/z):422/424[C₁₆H₁₃BrFN₅OS+H]⁺.

[1271] 步骤D:

[1272] {6-[2-氨基-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-3-基}-甲基次磷酸异丙酯

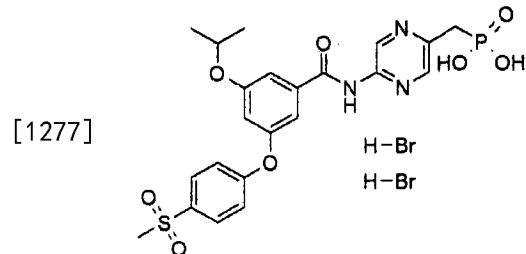


[1274] 通过使N₂鼓泡通过2-氨基-N-(5-溴-吡啶-2-基)-4-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酰胺(346mg,0.82mmol)、甲基次磷酸异丙酯(0.256mL,2.05mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基(diphenylphosphino))二茂铁]二氯化钡(II)(60mg,0.082mmol)和8ml的甲苯的混合物2min而使其脱气,然后添加三乙胺(0.285mL,2.05mmol)和三乙基硅烷(0.033mL,0.205mmol)并且在150℃微波加热混合物10min。蒸发溶剂并且将残余物溶于CH₂Cl₂,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。将残余物吸附到SiO₂并且在12g SiO₂柱上进行MPLC,使用% EtOAc/己烷进行洗脱(时间):75(8min)、85(10min)、90(10min)、100(20min),然后% MeOH/EtOAc(时间):1(10min)、2(10min),而得到60mg(16%)的标题化合物。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆): δ 1.11(d,3H,J=6Hz),1.29(d,3H,J=6Hz),1.69(d,3H,J=15Hz),3.68(s,3H),

4.40(septet, 1H, J=6Hz), 6.60(d, 1H, J=12Hz), 6.90(d, 1H, J=1Hz), 6.98(s, 2H), 7.27(d, 1H, J=1Hz), 8.02(d, 1H, J=8Hz), 8.12(td, 1H, J=7, 3Hz), 8.17(dd, 1H, J=7, 2Hz), 8.67(dt, 1H, J=5, 1Hz), 11.02(s, 1H); LCMS(m/z): 464.1 [C₂₀H₂₃FN₅O₃PS+H]⁺.

[1275] 实施例16:

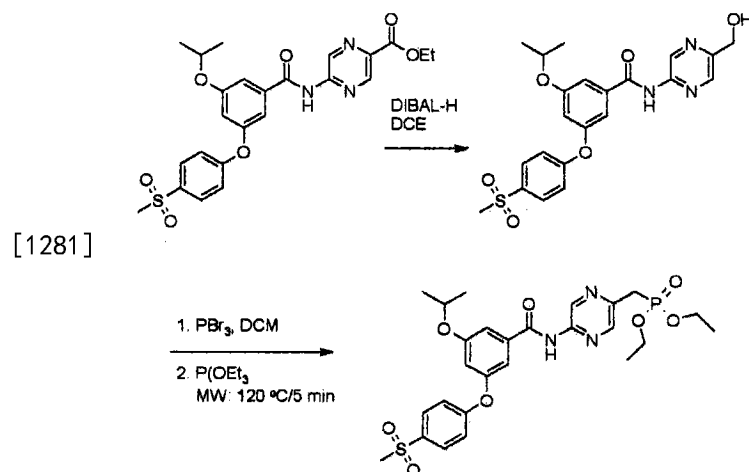
[1276] {5-[3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-吡嗪-2-基甲基}-磷酸氢溴酸盐



[1278] 以类似于实施例1的方式, 在室温搅拌{2-[3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-吡嗪-5-基甲基}磷酸二乙酯(29mg, 0.05mmol)和溴代三甲硅烷(0.13mL, 1.0mmol)/1mL的CH₂Cl₂的混合物16小时并且蒸发溶剂。在1mL的CH₃CN中对残余物进行声处理, 蒸发溶剂, 在1mL CH₃CN和2mL水中对残余物进行声处理, 通过蒸发使溶液浓缩, 随后冻干而得到28mg(76%)的标题化合物, 无定形固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ1.31(d, 6H, J=6Hz), 3.21(s, 3H), 3.23(d, 2H, J=22Hz), 4.78(septet, 1H, J=6Hz), 6.97(t, 1H, J=2Hz), 7.25(d, 2H, J=8Hz), 7.36(t, 1H, J=2Hz), 7.52(t, 1H, J=2Hz), 7.95(d, 2H, J=8Hz), 8.39(t, 1H, J=2Hz), 9.25(d, 1H, J=1Hz), 11.13(s, 1H); LCMS(m/z): 522.4 [C₂₂H₂₄N₃O₈PS+H]⁺. (C₂₂H₂₄N₃O₈PS+2HBr+3H₂O)的分析计算值: C, 35.84; H, 4.37; N, 5.70. 实测值: C, 35.59; H, 4.19; N, 5.41.

[1279] 用于制备实施例16的中间体根据路线6制备, 如下所述。

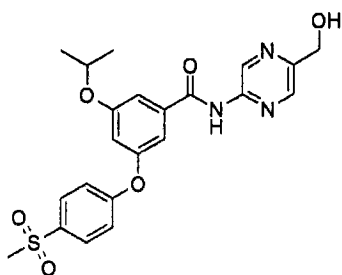
[1280] 路线6



[1282] 步骤A:

[1283] N-(5-羟甲基-吡嗪-2-基)-3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰基苯氧基)-苯甲酰胺

[1284]

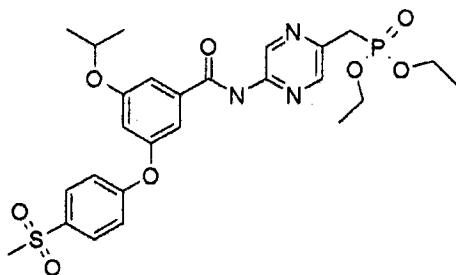


[1285] 在0℃向乙基5-[3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-吡啶-2-羧酸乙酯(1.00g, 2mmol, 使用对本领域技术人员显然的变化, 由合适的中间体, 以类似于实施例6的方式制备)/20ml的二氯乙烷溶液中添加8ml的1M的氢化二异丁基铝/己烷溶液并且在室温搅拌所得的溶液16小时。然后将其用CH₂Cl₂稀释并且用1M NaHSO₄水溶液、水、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)和蒸发。将残余物吸附到SiO₂并且在80g SiO₂柱上进行MPLC, 使用% EtOAc/己烷进行洗脱(时间): 35-65(25min, 匀变), 而提供296mg(32%)的标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.31(d, 6H, J=6Hz), 3.22(s, 3H), 4.62(d, 2H, J=6Hz), 4.79(septet, 1H, J=6Hz), 5.55(t, 1H, J=6Hz), 6.97(t, 1H, J=2Hz), 7.26(d, 2H, J=8Hz), 7.36(t, 1H, J=2Hz), 7.52(t, 1H, J=2Hz), 7.94(d, 2H, J=8Hz), 8.50(t, 1H, J=2Hz), 9.29(d, 1H, J=1Hz), 11.17(s, 1H); LCMS(m/z): 458.4 [C₂₂H₂₃N₃O₆S+H]⁺.

[1286] 步骤B:

[1287] {2-[3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基苯氧基)苯甲酰基氨基]吡啶-5-基甲基}磷酸二乙酯

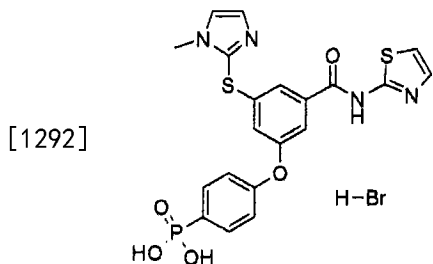
[1288]



[1289] 向N-(5-羟甲基-吡啶-2-基)-3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酰胺(130mg, 0.28mmol)/2.8ml的二氯乙烷溶液中添加0.56ml的1M的PBr₃/CH₂Cl₂溶液并且在室温搅拌溶液4小时。然后添加亚磷酸三乙酯(0.5mL, 2.8mmol)并且在120℃微波加热所得的溶液5min。然后用CH₂Cl₂稀释混合物并且用NaHCO₃水溶液、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并且蒸发。将残余物吸附到SiO₂并且在12g SiO₂柱上进行MPLC, 使用% EtOAc/己烷进行洗脱(时间): 65-95(30分钟, 匀变), 而提供33mg(20%)的标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.19(t, 6H, J=6Hz), 1.30(d, 6H, J=6Hz), 3.22(s, 3H), 3.50(d, 2H, J=21Hz), 4.02(m, 4H), 4.78(septet, 1H, J=6Hz), 6.97(t, 1H, J=2Hz), 7.25(d, 2H, J=8Hz), 7.35(t, 1H, J=2Hz), 7.51(t, 1H, J=2Hz), 7.95(d, 2H, J=8Hz), 8.41(dd, 1H, J=1, 2Hz), 9.29(d, 1H, J=1Hz), 11.17(s, 1H); LCMS(m/z): 578.6 [C₂₆H₃₂N₃O₈PS+H]⁺.

[1290] 实施例17:

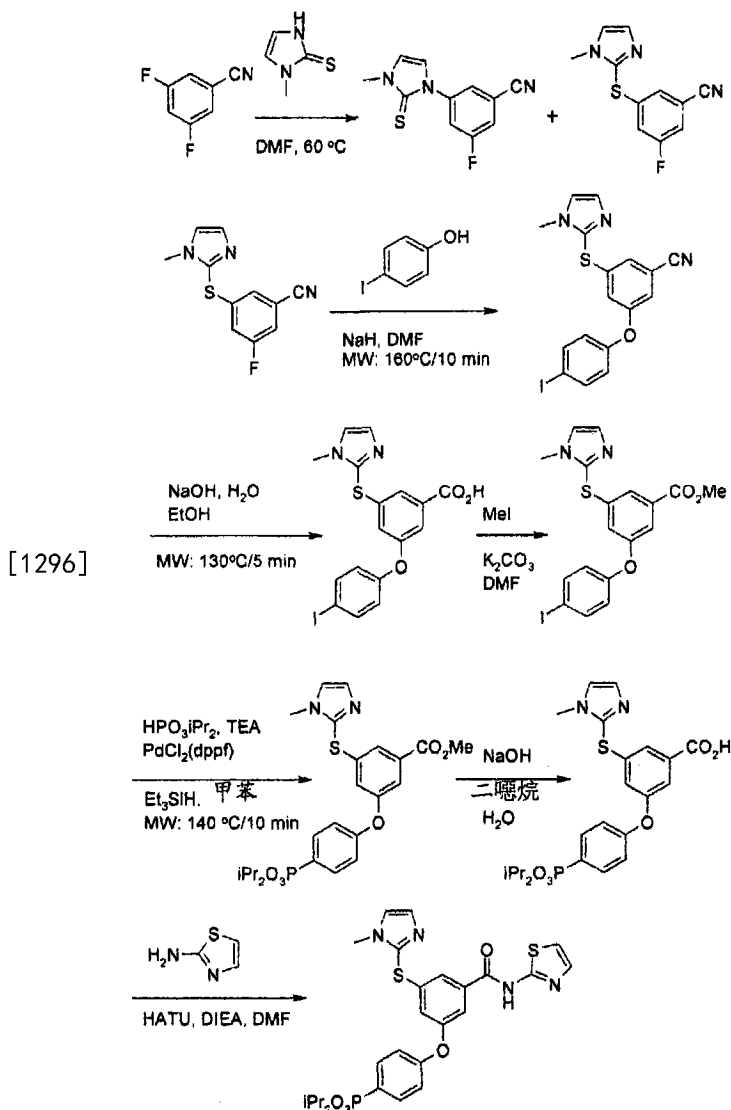
[1291] {4-[3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)硫烷基]-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-磷酸氢溴酸盐



[1293] 以类似于实施例1的方式,在室温搅拌{4-[3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-磷酸二异丙酯(58mg,0.10mmol)和溴代三甲硅烷(0.27mL,2.03mmol)/2mLCH₂Cl₂的混合物16小时。蒸发溶剂,将残余物溶于CH₃CN并随后蒸发溶剂,将残余物在1mL CH₃CN和0.1mL水的混合物中进行声处理。通过过滤收集所得的白色固体并且在高真空下干燥而提供30mg(61%)的标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 3.84(s,3H),7.14(dd,2H,J=8,3Hz),7.30(d,1H,J=4Hz),7.38(br s,1H),7.55(d,1H,J=4Hz),7.72(d,1H,J=1Hz),7.72(dd,2H,J=12,8Hz),7.76(br s,1H),7.80(t,1H,J=2Hz),7.88(d,1H,J=1Hz);LCMS(m/z):489.5[C₂₀H₁₇N₄O₅PS₂+H]⁺·(C₂₀H₁₇N₄O₅PS₂+1.5HBr+1.5H₂O)的分析计算值:C,37.72;H,3.40;N,8.80.实测值:C,37.94;H,3.44;N,8.58.

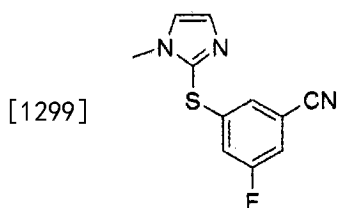
[1294] 用于制备实施例17的中间体根据路线7制备,如下所述。

[1295] 路线7



[1297] 步骤A:

[1298] 3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苄腈

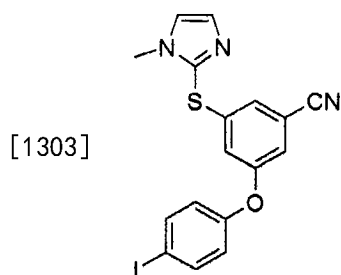


[1300] 通过针筒用无水戊烷(3×10mL)清洗NaH(60%, 3.16g, 79mmol)/油的混合物并且在N₂蒸汽(steam)下除去过量溶剂。在冰浴冷却下,添加固体2-巯基-1-甲基咪唑(9.03g, 79mmol),随后200ml的DMF,这产生气体的强烈放出。在15min后,添加固体3,5-二氟苄腈(10.00g, 71.9mmol)并且在60℃搅拌所得的混合物5天。冷却到室温后,用500ml乙醚和500ml水稀释混合物。通过过滤收集所得的白色固体并且在50ml的沸腾乙醇中研磨,其冷却到室温后通过过滤收集并且在高真空下干燥而得到1.54g(9%)的3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苄腈:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ3.54(s, 3H), 7.40(d, 1H, J=2Hz), 7.52(d, 1H, J=2Hz), 7.96(dt, 1H, J=8, 2Hz), 8.13(m, 1H), 8.15(dt, 1H, J=8, 2Hz); LCMS(m/z): 234.1[C₁₁H₈FN₃S+H]⁺. 从滤液中分离乙醚层并且用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。从

30ml的沸腾乙醇中再结晶残余物而在过滤和干燥后提供进一步的1.57g(9%),其通过HPLC是75%富集于3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苄腈中的。蒸发滤液而提供5g的粗产物,其富集标题化合物。将其从CH₂Cl₂吸附到15g的SiO₂并且在120g SiO₂柱上进行MPLC,使用%EtOAc/己烷进行洗脱(时间):35%(10min)、35-50%(5min,匀变)、50%(20min),其提供1.2g(7%)的90%HPLC纯的标题化合物以及1.96g(12%)的98%HPLC纯的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 3.66(s, 3H), 7.20(d, 1H, J=1Hz), 7.22(ddd, 1H, J=8, 3, 2Hz), 7.34(t, 1H, J=2Hz), 7.55(d, 1H, J=1Hz), 7.72(ddd, 1H, J=8, 3, 2Hz); LCMS(m/z): 234.1 [C₁₁H₈FN₃S+H]⁺.

[1301] 步骤B:

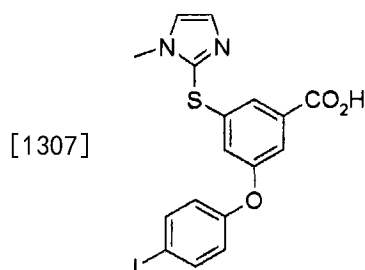
[1302] 3-(4-碘代-苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苄腈



[1304] 通过针筒用无水戊烷(3×3mL)清洗NaH(60%, 312mg, 7.8mmol)/油的混合物并且在N₂蒸汽(steam)下除去过量溶剂。在冰浴冷却下,添加固体4-碘苯酚(1.72g, 7.8mmol),随后16ml的DMF,这产生气体的强烈放出。在15min后,添加固体3-氟-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苄腈(910mg, 3.9mmol)并且在160℃微波加热所得的混合物10min。冷却到室温后,用乙醚和3M NaOH水溶液稀释混合物并且摇动。将有机层用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。将所得的1.8g的残余物从CH₂Cl₂吸附到4.5g的SiO₂并且在40g SiO₂柱上进行MPLC,使用%EtOAc/己烷进行洗脱(时间):33%(10min)、35-50%(20min,匀变),其提供1.60g(95%)的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 3.63(s, 3H), 6.82(dd, 1H, J=2, 1Hz), 6.90(d, 2H, J=8Hz), 7.13(d, 1H, J=1Hz), 7.26(t, 1H, J=2Hz), 7.37(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.50(d, 1H, J=1Hz), 7.75(d, 2H, J=8Hz); LCMS(m/z): 434.3 [C₁₇H₁₂IN₃OS+H]⁺.

[1305] 步骤C:

[1306] 3-(4-碘代苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸

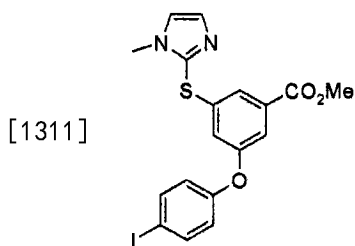


[1308] 在130℃微波加热3-(4-碘代-苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苄腈(1.60g, 3.69mmol)、12ml的乙醇、1.2ml的水和1ml的50%w/wNaOH/水(18.45mmol)的混合物5min并随后冷却至rt。混合物通过蒸发而浓缩并且用20ml的水稀释,然后在搅拌下,添加20ml的1M NaHSO₄水溶液。通过过滤收集所得的固体并且以0.1mm/23℃干燥16小时而得到1.5g(90%)的标题化合物,白色固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 3.63(s, 3H), 6.91(d, 2H, J

=8Hz), 6.94(t, 1H, J=2Hz), 7.14(d, 1H, J=1Hz), 7.21(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.28(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.51(d, 1H, J=1Hz), 7.75(d, 2H, J=8Hz); LCMS(m/z): 453.5[C₁₇H₁₃IN₂O₃S+H]⁺.

[1309] 步骤D:

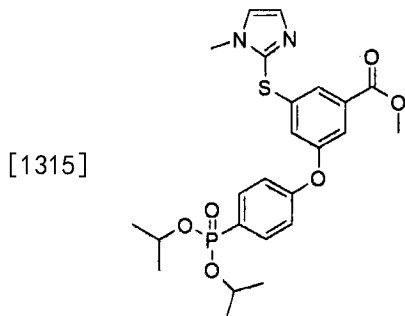
[1310] 3-(4-碘代苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸甲酯



[1312] 在室温搅拌3-(4-碘代苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸(1.4g, 3.1mmol)、K₂CO₃(856mg, 6.2mmol)、碘代甲烷(0.29mL, 4.65mmol)和16ml的DMF的混合物2小时。然后用乙醚稀释混合物并且用水、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并且蒸发。将残余物从CH₂Cl₂吸附到SiO₂并且在40g SiO₂柱上进行MPLC,使用%EtOAc/己烷进行洗脱(时间):33%(10min)、35-50%(20min, 匀变),其提供1.32g(91%)的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆):δ3.63(s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.91(d, 2H, J=8Hz), 6.96(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.14(d, 1H, J=1Hz), 7.23(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.32(t, 1H, J=1Hz), 7.51(d, 1H, J=1Hz), 7.75(d, 2H, J=8Hz); LCMS(m/z): 467.4[C₁₈H₁₅IN₂O₃S+H]⁺.

[1313] 步骤E:

[1314] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸甲酯

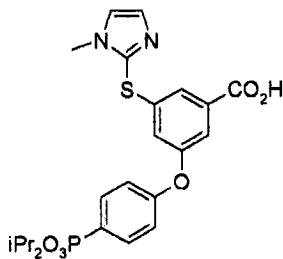


[1316] 仅仅用亚磷酸二异丙酯代替甲基亚磷酸异丙酯,如对于实施例15、步骤D所述进行。从3-(4-碘代苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸甲酯(650mg, 1.39mmol)中,分离292mg(42%)的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆):δ1.19(d, 6H, J=6Hz), 1.28(d, 6H, J=6Hz), 3.64(s, 3H), 3.80(s, 3H), 4.56(m, 2H), 7.05(t, 1H, J=2Hz), 7.13(d, 1H, J=1Hz), 7.15(dd, 2H, J=8, 3Hz), 7.33(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.38(t, 1H, J=1Hz), 7.50(d, 1H, J=1Hz), 7.73(dd, 2H, J=12, 8Hz); LCMS(m/z): 505.7[C₂₄H₂₉N₂O₆PS+H]⁺.

[1317] 步骤F:

[1318] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸

[1319]

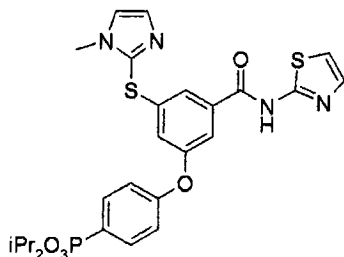


[1320] 在室温搅拌3-[4-(异丙氧基(fiiisopropoxy)-磷酰基)-苯氧基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸甲酯(292mg, 0.58mmol)、3mL的二氧己环、3mL的水和1.2ml的1M NaOH水溶液的混合物2小时,用水稀释,用EtOAc洗涤,用1M NaHSO₄将水层pH降低到4,水层用4:1CH₂Cl₂/MeOH萃取。有机萃取物被干燥(MgSO₄),蒸发而得到234mg(82%)的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.18(d, 6H, J=6Hz), 1.28(d, 6H, J=6Hz), 3.64(s, 3H), 4.55(m, 2H), 7.03(t, 1H, J=2Hz), 7.13(s, 1H), 7.15(dd, 2H, J=8, 3Hz), 7.31(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.35(t, 1H, J=1Hz), 7.50(s, 1H), 7.72(dd, 2H, J=12, 8Hz); LCMS(m/z): 491.9 [C₂₃H₂₇N₂O₆PS+H]⁺.

[1321] 步骤G:

[1322] {4-[3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-磷酸二异丙酯

[1323]

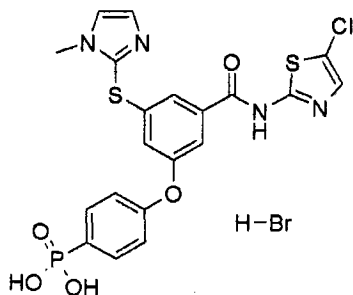


[1324] 在室温搅拌二异丙基3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸(68mg, 0.139mmol)、2-氨基噻唑(28mg, 0.277mmol)、HATU(66mg, 0.174mmol)、DIEA(0.058mL, 0.35mmol)和0.7ml的DMF的混合物16小时,用CH₂Cl₂稀释,用水、盐水洗涤,干燥和蒸发。将残余物吸附到SiO₂并且在12g SiO₂柱上进行MPLC,使用%MeOH/CH₂Cl₂进行洗脱(时间):1%(5min)、2.5%(10min)、5%(10min),其提供50mg(63%)的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.20(d, 6H, J=6Hz), 1.28(d, 6H, J=6Hz), 3.66(s, 3H), 4.56(m, 2H), 6.95(t, 1H, J=2Hz), 7.13(d, 1H, J=1Hz), 7.15(dd, 2H, J=8, 3Hz), 7.30(br s, 1H), 7.50(d, 1H, J=1Hz), 7.55(d, 1H, J=3Hz), 7.60(br s, 1H), 7.67(br s, 1H), 7.73(dd, 2H, J=12, 8Hz); LCMS(m/z): 573.7 [C₂₆H₂₉N₄O₅PS₂+H]⁺.

[1325] 实施例18:

[1326] {4-[3-(5-氯-噻唑-2-基氨基甲酰基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯氧基]-苯基}-磷酸氢溴酸盐

[1327]

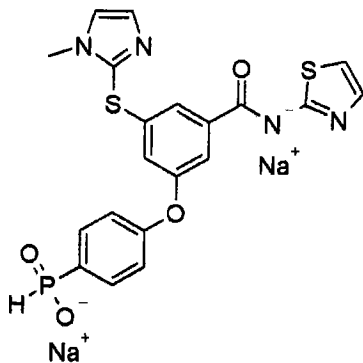


[1328] 使用对本领域技术人员显然的变化,如实施例17、路线6所述制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ3.78(s, 3H), 7.14(dd, 2H, J=8, 3Hz), 7.25(br s, 1H), 7.57(br s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.68(t, 1H, J=1Hz), 7.72(br s, 1H), 7.72(dd, 2H, J=12, 8Hz), 7.76(br s, 1H); LCMS(m/z): 489.5[C₂₀H₁₆ClN₄O₅PS₂+H]⁺. (C₂₀H₁₆ClN₄O₅PS₂+1HBr+0.6H₂O)的分析计算值:C, 39.08; H, 2.98; N, 9.12. 实测值:C, 39.08; H, 3.16; N, 9.12.

[1329] 实施例19:

[1330] {4-[3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-次膦酸双钠盐

[1331]



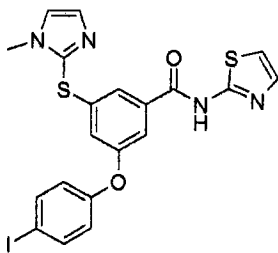
[1332] 通过使N₂鼓泡通过3-(4-碘代苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-N-噻唑-2-基-苯甲酰胺(140mg, 0.26mmol)、苯胺鎓次磷酸盐(anilinium hypophosphite)(83mg, 0.52mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基(diphenylphosphino))二茂铁]二氯化钪(II)(10mg, 0.013mmol)和2.6ml的CH₃CN的混合物2min,使其脱气,然后添加三乙胺(0.11mL, 0.78mmol)并且在140℃微波加热混合物10min。混合物用水稀释并且通过蒸发而浓缩成悬浮液。添加3M NaOH水溶液直到溶液是pH=12。然后,添加1M NaHSO₄水溶液直到溶液是pH=3并且收集所得的棕褐色固体。添加3M NaOH,将固体溶解在水中,并且在25g C₁₈反相SiO₂柱上进行MPLC。用%CH₃CN/水洗脱(时间):5%(5min)、5-75%(15min, 匀变),提供11mg(7%)的标题化合物:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ3.65(s, 3H), 6.79(t, 1H, J=2Hz), 6.99(dd, 2H, J=8, 2Hz), 7.13(d, 2H, J=1Hz), 7.25(br s, 1H), 7.39(d, 1H, J=467Hz), 7.50(d, 1H, J=1Hz), 7.52-7.54(m, 3H), 7.56(dd, 2H, J=11, 8Hz); LCMS(m/z): 473.6[C₂₀H₁₇N₄O₄PS₂+H]⁺. (C₂₀H₁₅N₄Na₂O₄PS₂+2H₂O)的分析计算值:C, 43.48; H, 3.47; N, 10.14. 实测值:C, 43.85; H, 3.47; N, 9.97.

[1333] 根据以下程序,制备用于制备实施例19的中间体。

[1334] 步骤A:

[1335] 4-(3-(1-甲基咪唑-2-基硫基)-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基)苯基碘

[1336]

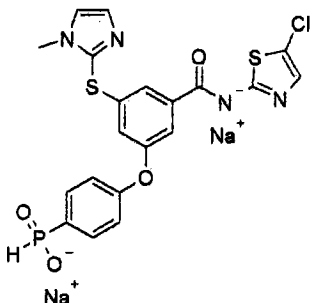


[1337] 根据描述于实施例17、步骤G中的方法,由3-(4-碘代苯氧基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯甲酸(实施例17,步骤C)制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 3.65(s, 3H), 6.85(t, 1H, J=2Hz), 6.92(d, 2H, J=8Hz), 7.14(d, 1H, J=1Hz), 7.29(d, 1H, J=3Hz), 7.51(m, 1H), 7.51(d, 1H, J=1Hz), 7.53(m, 1H), 7.54(d, 1H, J=3Hz), 7.74(d, 2H, J=8Hz), 12.75(s, 1H); LCMS(m/z): 535.4[C₂₀H₁₅IN₄O₂S₂+H]⁺.

[1338] 实施例20:

[1339] {4-[3-(5-氯-噻唑-2-基氨基甲酰基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫烷基)-苯氧基]-苯基}-次磷酸双钠盐

[1340]

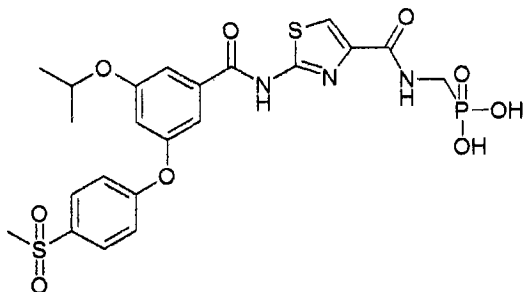


[1341] 使用对本领域技术人员显然的变化,根据描述于实施例19中的方法制备。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 3.63(s, 3H), 6.64(t, 1H, J=2Hz), 6.96(dd, 2H, J=8, 2Hz), 7.09(s, 1H), 7.11(d, 2H, J=1Hz), 7.39(d, 1H, J=469Hz), 7.44(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.47(d, 1H, J=1Hz), 7.56(dd, 2H, J=11, 8Hz), 7.58(t, 1H, J=2Hz); LCMS(m/z): 507.7[C₂₀H₁₆ClN₄O₄PS₂+H]⁺. (C₂₀H₁₄ClN₄Na₂O₄PS₂+5H₂O)的分析计算值:C, 37.48; H, 3.77; N, 8.74. 实测值:C, 37.71; H, 2.99; N, 8.43.

[1342] 实施例21:

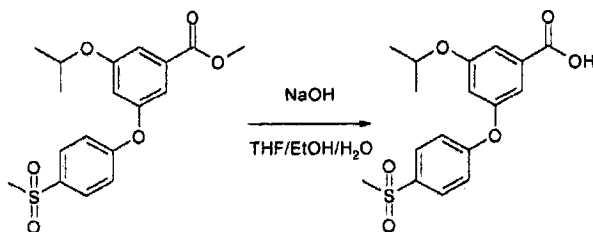
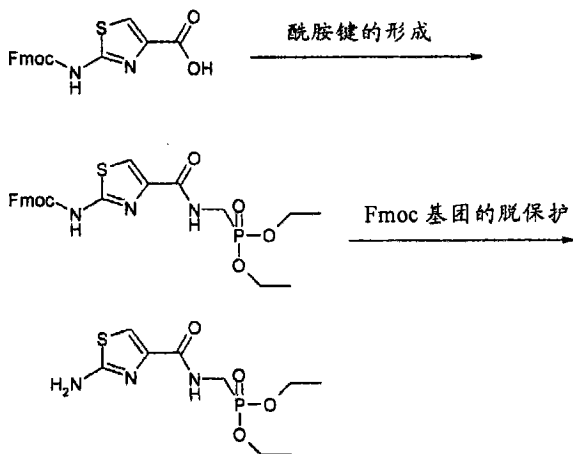
[1343] [(2-[3-异丙氧基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-噻唑-4-羰基)-氨基]-甲基]-磷酸

[1344]



[1345] 如下所述,根据路线7,制备[(2-氨基-噻唑-4-羰基)-氨基]-甲基]-磷酸二乙酯。

[1346] 路线7



[1348] 在室温下向3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酸甲酯(如实施例6步骤A中制备的)(6.50g, 17.8mmol)/THF(120mL)溶液中添加EtOH(80ml)和水(40ml)。慢慢地添加氢氧化钠溶液(1.0M, 36.0mL), 借助于一些外部冷却, 如果需要的话。在室温下搅拌该混合物过夜。在第二天通过蒸发除去有机溶剂。残余物在乙醚和水之间分配。在乙醚层被抛弃后, 水层用HCl(6.0M, 约6.0mL)酸化至pH<2, 并且用EtOAc萃取三次。将合并的EtOAc层用盐水洗涤, 用无水MgSO₄干燥, 过滤, 和浓缩而得到3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酸(6.40g, 100%), 白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ9.91(s, 1H), 7.93(d, J=9Hz, 2H), 7.23(m, 1H), 7.14(d, J=9Hz, 2H), 7.10(m, 1H), 6.85(m, 1H), 4.57-4.65(m, 1H), 3.01(s, 3H), 1.37(d, J=6Hz, 6H)。

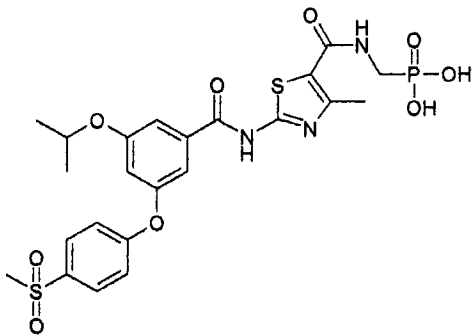
[1349] 按照实施例1, 步骤D中所述的程序, 上述制备的3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酸与{[(2-氨基-噻唑-4-羰基)-氨基]-甲基}-磷酸二乙酯耦合而得到[({2-[3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-噻唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-磷酸二乙酯。

[1350] 按照描述于实施例2中的程序, 将上述[({2-[3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-噻唑-4-羰基}-氨基)-甲基]-磷酸二乙酯转化为标题化合物。

[1351] 实施例22:

[1352] [({2-[3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苯甲酰基氨基]-4-甲基-噻唑-5-羰基}-氨基)-甲基]-磷酸

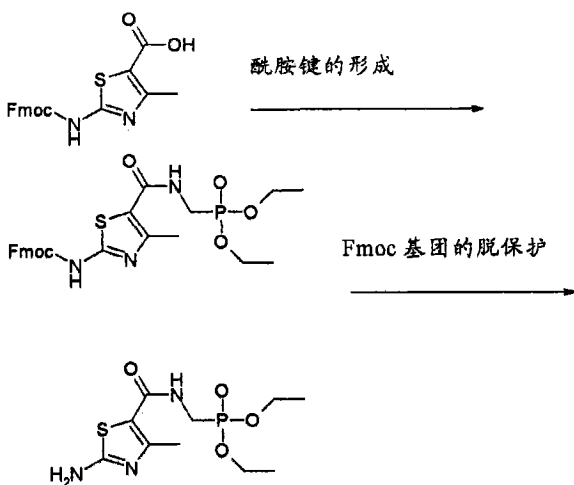
[1353]



[1354] 如下所述,根据路线8,制备{[(2-氨基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-氨基]-甲基}-磷酸二乙酯。

[1355] 路线8

[1356]

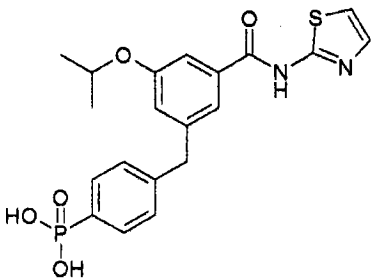


[1357] 以类似于实施例21的方式,由{[(2-氨基-4-甲基-噻唑-5-羰基)-氨基]-甲基}-磷酸二乙酯和3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苄氧基)-苯甲酸制备标题化合物。

[1358] 实施例23:

[1359] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-苄基}-磷酸

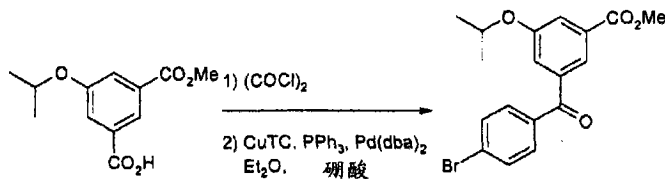
[1360]



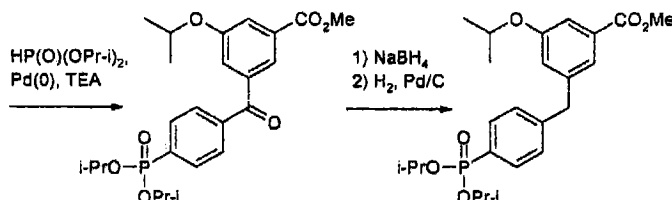
[1361] 根据实施例3中所述的方法,由{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-苄基}-磷酸二异丙酯制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ7.62(dd, J=8, 13Hz, 2H), 7.56(d, J=4Hz, 1H), 7.54(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.37(dd, J=3, 8Hz, 2H), 7.27(d, J=4Hz, 1H), 7.02(m, 1H), 4.68-4.76(m, 1H), 4.00(s, 2H), 1.28(d, J=6Hz, 6H); LC-MS(m/z): 433.6[C₂₀H₂₁N₂O₅PS+H]⁺. (C₂₀H₂₁N₂O₅PS)的分析计算值:C, 55.55; H, 4.89; N, 6.48. 实测值:C, 55.49; H, 4.82; N, 6.38.

[1362] 使用对本领域技术人员显然的变化,根据如下所述的路线10,和路线3,制备用于制备实施例23的中间体。

[1363] 路线10



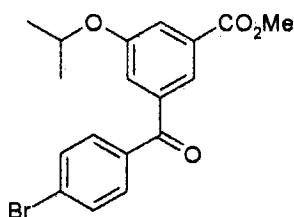
[1364]



[1365] 步骤A:

[1366] 3-(4-溴-苯甲酰基)-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯

[1367]

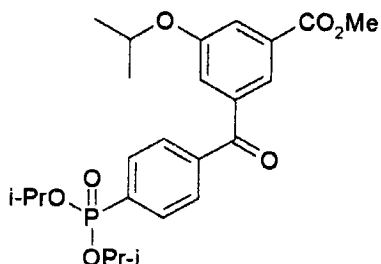


[1368] 在室温向5-异丙氧基-间苯二甲酸一甲基酯(1.90g, 7.98mmol)/DCM(50ml)溶液中添加(COCl)₂(1.39mL, 16.9mmol)和DMF(0.03mL, 0.400mmol)。在室温搅拌2小时后, 浓缩混合物。所得的残余物与50mL无水甲苯共沸并随后再溶于Et₂O(40ml)。将双(二亚苄基丙酮)钯(229mg, 0.400mmol)、噁吩-2-羧酸铜(I)(1.52g, 7.98mmol)、三苯膦(209mg, 0.798mmol)和4-溴代苯基硼酸(3.20g, 16.0mmol)添加到反应烧瓶。在室温搅拌所得的混合物3小时, 滤过硅藻土(Celite)垫, 用Et₂O清洗。浓缩合并的Et₂O层。通过硅胶快速色谱法(6x25cm, 己烷/EtOAc, v/v=5:1, 3:1)提纯残余物。含耦合产物的级分被集中和浓缩而得到标题化合物(2.60g, 86%), 黄色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.91(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.63-7.69(m, 3H), 7.48(m, 1H), 7.38-7.43(m, 1H), 4.57(m, 1H), 3.92(s, 3H), 1.35(d, J=6Hz, 6H)。

[1369] 步骤B:

[1370] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯甲酰基]-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯

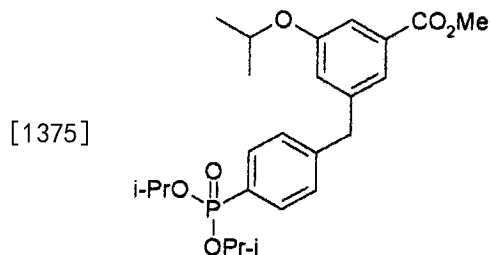
[1371]



[1372] 使用对本领域技术人员显然的变化, 以类似于实施例3的步骤D的方法, 由3-(4-溴-苯甲酰基)-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯制备标题化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.91-7.98(m, 3H), 7.83(dd, J=8, 4Hz, 2H), 7.78(m, 1H), 7.51(m, 1H), 4.65-4.79(m, 3H), 3.92(s, 3H), 1.40(d, J=6Hz, 6H), 1.36(d, J=6Hz, 6H), 1.27(d, J=6Hz, 12H)。

[1373] 步骤C:

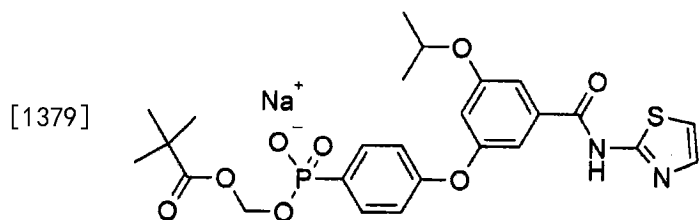
[1374] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苄基]-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯



[1376] 在室温向3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苄基]-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(750mg, 1.62mmol)/MeOH(30ml)溶液中添加NaBH₄(120mg, 3.17mmol)。在室温搅拌过夜。在第二天, 浓缩混合物。残余物在EtOAc/HCl(0.1M)之间分配和分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥, 并且浓缩。将所得的残余物溶解在EtOAc/EtOH的混合物(20mL, v/v=10:1)中并且使用Parr装置在PD/C(10%, 200mg)上加氢过夜。然后使混合物滤过硅藻土(Celite)柱。浓缩滤液, 用CH₂Cl₂共沸而得到标题化合物(720mg, 100%)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.72(dd, J=13, 8Hz, 2H), 7.45(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.25(dd, J=8, 4Hz, 2H), 6.87(m, 1H), 4.62-4.70(m, 2H), 4.53-4.61(m, 1H), 3.88(s, 3H), 1.36(d J=6Hz, 6H), 1.32(d J=6Hz, 6H), 1.22(d, J=6Hz, 12H)。

[1377] 实施例24:

[1378] 2,2-二甲基-丙酸羟基-{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苄基}-磷酰基氧基甲酯, 钠盐

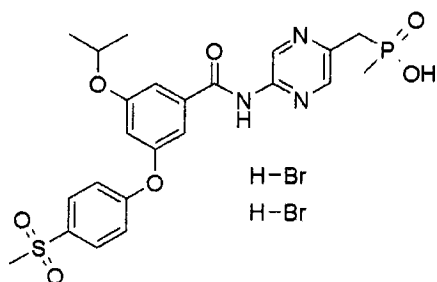


[1380] 在室温搅拌{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苄基}-磷酸(250mg, 0.58mmol)和0.7ml的饱和NaHCO₃水溶液/4mL的DMF的混合物15min并随后添加新戊酸碘代甲酯(0.088mL, 0.58mmol)。在室温搅拌该混合物3小时, 然后添加0.46ml的饱和NaHCO₃水溶液。在又2小时后, 添加更多的新戊酸碘代甲酯(0.044mL, 0.29mmol)。在室温再搅拌16小时后, 添加0.1ml的5M NaOH。在高真空下蒸发溶剂, 将残余物溶解在1:1乙腈/水中并且进行MPLC提纯, 通过25g C₁₈柱, 使用%乙腈/水进行洗脱(时间): 10(5min)、10to30(6min)、30(6min)。冻干含期望的产物的洗脱液提供81mg(23%)的标题化合物, 无定形固体: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ0.91(s, 9H), 1.29(d, 6H, J=6Hz), 4.73(septet, 1H, J=6Hz), 5.43(d, 2H, J=13Hz), 6.72(t, 1H, J=2Hz), 6.98(dd, 2H, J=8, 2Hz), 7.22(t, 1H, J=2Hz), 7.27(d, 1H, J=3.5Hz), 7.44(d, 1H, J=2Hz), 7.55(d, 1H, J=3.5Hz), 7.64(dd, 2H, J=11, 8Hz); LCMS(m/z): 549.4[C₂₅H₂₈N₂NaO₈PS+H]⁺. (C₂₅H₂₈N₂NaO₈PS+1.5H₂O)的分析计算值: C, 50.25; H, 5.23; N, 4.69. 实测值: C, 50.29; H, 5.16; N, 4.69。

[1381] 实施例25:

[1382] (5-[3-异丙氧基-5-(4-甲烷磺酰基-苯氧基)-苄基]-噻唑-2-基甲基)-甲基次磷酸氢溴酸盐

[1383]

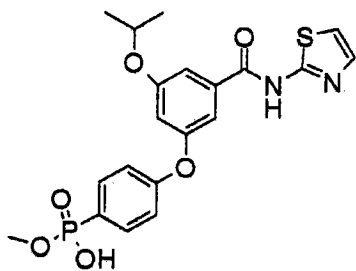


[1384] 用甲基膦酸二乙基酯(diethyl methylphosphonite)替换步骤B、路线10中的亚磷酸三乙酯,如实施例16所述制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆): δ1.31(d, 6H, J=6Hz), 1.36(d, 3H, J=15Hz), 3.21(s, 3H), 3.30(d, 2H, J=17Hz), 4.78(septet, 1H, J=6Hz), 6.97(t, 1H, J=2Hz), 7.25(d, 2H, J=8Hz), 7.35(t, 1H, J=2Hz), 7.51(t, 1H, J=2Hz), 7.95(d, 2H, J=8Hz), 8.39(t, 1H, J=1Hz), 9.28(d, 1H, J=1Hz), 11.14(s, 1H); LCMS(m/z): 520.6 [C₂₃H₂₆N₃O₇PS+H]⁺. (C₂₃H₂₆N₃O₇PS+2HBr+4H₂O)的分析计算值:C, 36.67; H, 4.82; N, 5.58. 实测值:C, 37.04; H, 4.72; N, 5.18.

[1385] 实施例26:

[1386] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}膦酸一甲基酯。

[1387]

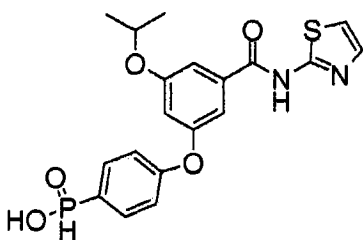


[1388] 向{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸(实施例3)(100mg, 0.225mmol)/DMF(2ml)和吡啶(300mL)溶液中添加甲醇(91mL, 2.25mmol)和EDCI(47mg, 0.247mmol)。所得的混合物在130℃进行微波加热5min。然后添加NaOH(2ml)并且在室温搅拌所得混合物10min。残余物在EtOAc和H₂O之间分配。用HCl(6N)酸化水层至pH=2并且萃取到EtOAc中。将有机层用盐水(2×)洗涤,干燥和浓缩而得到油。添加水(10ml),直到沉淀物形成,其被过滤和干燥,得到25mg(25%)的{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}膦酸一甲基酯。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ7.71(dd, J=12, 9Hz, 2H), 7.53(m, 2H), 7.32(m, 2H), 7.15(dd, J=9, 3Hz, 2H), 6.89(t, J=3Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 3.52(d, J=11Hz, 3H), 1.30(d, J=6Hz, 6H); LCMS m/z=449.6 [C₂₀H₂₁N₂O₆PS+H]⁺; (C₂₀H₂₁N₂O₆PS+0.5H₂O)的分析计算值:C, 52.51; H, 4.85; N, 6.12. 实测值:C, 52.54; H, 4.93; N, 6.15.

[1389] 实施例27:

[1390] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-次膦酸

[1391]



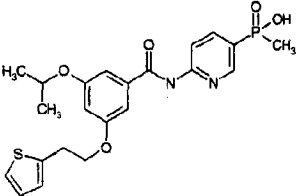
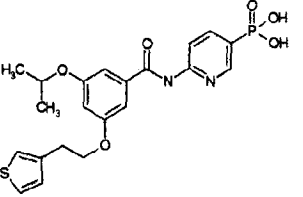
[1392] 使用对本领域技术人员显然的变化,由合适的中间体,以类似于实施例19的方式,

由3-羟基-5-异丙氧基-苯甲酸甲酯(实施例1,路线1,步骤A)制备:¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 7.74(dd J=13,9Hz,2H),7.54(dd,J=8,3Hz,1H),7.52(s,1H),7.49(d,J=547Hz,1H),7.31(m,2H),7.20(dd,J=9,2Hz,2H),6.90(t,J=2Hz,1H),4.76(m,1H),1.30(d,J=6Hz,6H);LCMS m/z=419.4[C₁₉H₁₉N₂O₅PS+H]⁺; (C₁₉H₁₉N₂O₅PS)的分析计算值:C,54.54;H,4.58;N,6.70.实测值:C,54.72;H,4.57;N,6.46.

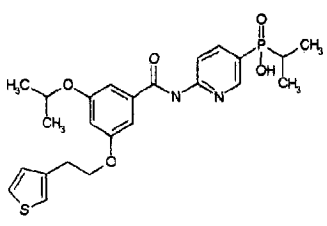
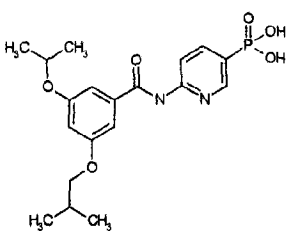
[1393] 实施例28-54:

[1394] 以下实施例以类似于实施例1的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

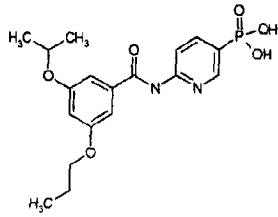
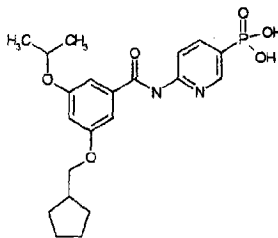
[1395]

实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
28		461.3 (+)	11.05 (br, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.27 (m 1 H), 8.07-8.14 (m, 1 H), 7.35 (dd, J = 5, 2 Hz, 1 H), 7.17-7.20 (m, 2 H), 7.95-6.98 (m, 2 H), 6.67 (m, 1 H), 4.67-4.75 (m, 1 H), 4.25 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3.25 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1.54 (d, J = 15 Hz, 3 H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₅ PS + 0.9 H ₂ O) 的分析计算值: C, 55.43; H, 5.67; N, 5.88. 实测值: C, 55.67; H, 5.28; N, 5.62.
29		463.3 (+)	10.90 (br, 1 H), 8.62 (m, 1 H), 8.18 (m 1 H), 8.01-8.09 (m, 1 H), 7.47 (dd, J = 5, 3 Hz, 1 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 4.66-4.74 (m, 1 H), 4.24 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.05 (t, J = 6 Hz, 2 H), 1.27 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS + 0.5 H ₂ O + 0.4 HBr) 的分析计算值: C, 50.06; H, 4.88; N, 5.56. 实测值: C, 49.95; H, 4.92; N, 5.37.

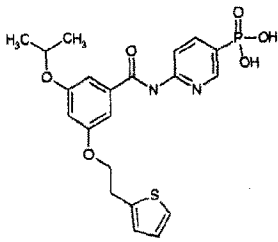
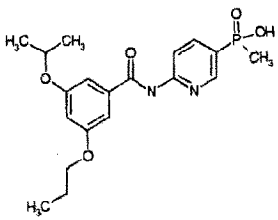
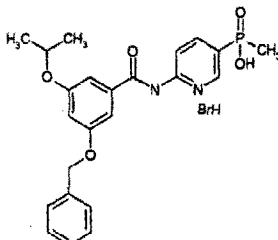
[1396]

30		<p>489.6 (+)</p> <p>11.05 (br, 1 H), 8.57 (dd, J = 6, 2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.47 (dd, J = 5, 3 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 3, 1 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.11 (dd, J = 5, 1 Hz, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 4.70-4.72 (m, 1 H), 4.24 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.05 (t, J = 7 Hz, 2 H), 1.92-1.95 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6 Hz, 6 H), 0.98 (dd, J = 17, 8 Hz, 6 H). (C₂₄H₂₉N₂O₅PS + 0.5 HBr)的分析计算值: C, 54.49; H, 5.62; N, 5.30. 实测值: C, 54.44; H, 5.43; N, 4.92.</p>
31		<p>409.1 (+)</p> <p>11.00 (s, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.03 (m, 1H), 7.16 (d, J = 1.2 Hz, 2 H), 6.63 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.00 (m, 1 H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 0.96 (d, J = 6.9 Hz, 6 H). (C₁₉H₂₅N₂O₆P + 0.3 HI)的分析计算值: C, 51.08; H, 5.71; N, 6.27. 实测值: C, 50.75; H, 5.59; N, 6.13.</p>

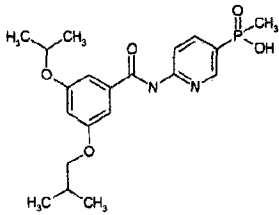
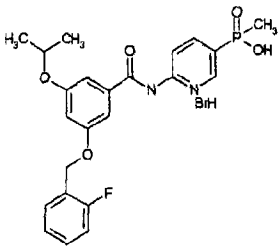
[1397]

32		<p>10.99 (s, 1 H), 8.57 (m, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 8.02 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 1.8$ Hz, 2 H), 6.63 (s, 1H), 4.71 (m, 1 H), 3.96 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H), 0.96 (m, 3H). $(C_{18}H_{23}N_2O_6P + 0.12 HI)$ 的分析计算值: C, 52.77; H, 5.69; N, 6.84. 实测值: C, 52.70; H, 5.44; N, 6.66.</p>
33		<p>10.98 (s, 1 H), 8.56 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.02 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 1.2$ Hz, 2 H), 6.63 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 3.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 2 H), 2.28 (m, 1H), 1.75 (m, 2 H), 1.56 (m, 4H), 1.33 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H). $(C_{21}H_{27}N_2O_6P + 0.18 HI)$ 的分析计算值: C, 55.14; H, 5.98; N, 6.12. 实测值: C, 55.32; H, 5.98; N, 6.06.</p>

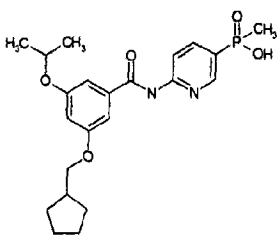
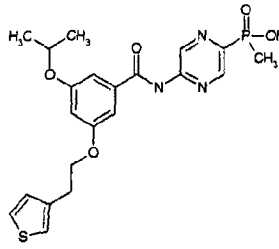
[1398]

34		463.5 (+)	11.03 (s, 1 H), 8.56 (m, 1H), 8.23 (m, 1 H), 8.03 (m, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.24 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.3 Hz, 6 H). (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS + 0.5 HI) 的分析计算值: C, 47.91 H, 4.50; N, 5.32. 实测值: C, 48.07; H, 4.69; N, 4.97.
35		393.4 (+)	11.01 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.21 (m, 1 H), 8.06 (m, 1H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.60(m, 1H), 4.67 (m, 1 H), 3.93 (m, 2H), 1.67 (m, 2 H), 1.51 (d, J = 14.6 Hz, 3 H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.92 (m, 3H). (C ₁₉ H ₂₅ N ₂ O ₅ P + 0.3 HI) 的分析计算值: C, 52.98; H, 5.92; N, 6.50. 实测值: C, 52.74; H, 6.11; N, 6.56.
36		441.4 (+)	11.11 (s, 1 H), 8.67 (m, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.35 (m, 7H), 6.79(s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.58 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₅ P + 1.1 HBr) 的分析计算值: C, 52.18; H, 4.97; N, 5.29. 实测值: C, 51.82; H, 4.97; N, 5.60.

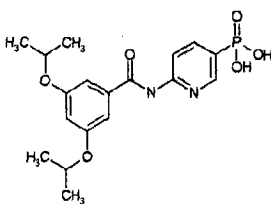
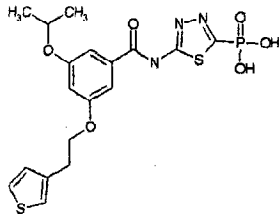
[1399]

37		407.4 (+)	<p>10.98 (s, 1 H), 8.58 (m, 1 H), 8.20 (m, 1 H), 8.04 (m, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.64 (m, 1 H), 3.72 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.94 (m, 1 H), 1.49 (d, J = 15.0 Hz, 3 H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H). (C₂₀H₂₇N₂O₅P + 0.15 HBr) 的分析计算值: C, 57.39; H, 6.54; N, 6.69. 实测值: C, 57.46; H, 6.23; N, 6.55.</p>
38		459.4 (+)	<p>δ 10.92 (s, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.05 (m, 1 H), 7.92 (m, 1H), 7.22 (m, 6H), 6.57 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.54 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 15.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C₂₃H₂₄FN₂O₅P + 1.0 HBr) 的分析计算值: C, 51.22; H, 4.67; N, 5.19. 实测值: C, 51.15; H, 4.47; N, 5.25.</p>

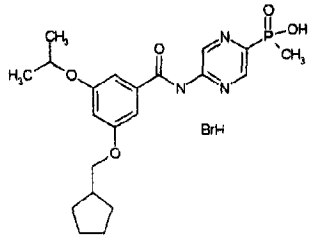
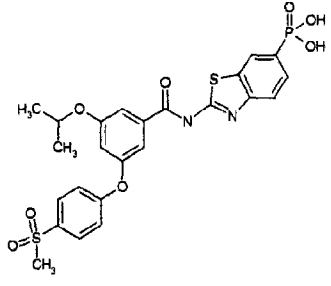
[1400]

39		<p>433.4 (+)</p> <p>11.03 (s, 1 H), 8.64 (m, 1 H), 8.26 (m, 1 H), 8.13 (m, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.64 (m, 1H), 4.71 (m, 1 H), 3.89 (d, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.29 (m, 1H), 1.75 (m, 2 H), 1.56 (m, 2H), 1.33 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). (C₂₂H₂₉N₂O₅P + 0.35 HBr)的分析计算值: C, 57.35; H, 6.42; N, 6.08. 实测值: C, 57.11; H, 6.31; N, 6.38</p>
40		<p>462.3 (+)</p> <p>1.28 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.60 (d, 3H, J = 15 Hz), 3.07 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.26 (t, 2H, J = 7 Hz), 4.69-4.77 (m, 1H), 6.71 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.13 (dd, 1H, J = 5, 2 Hz), 7.23 (dd, 1H, J = 9, 2 Hz), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, J = 5, 3 Hz), 8.78 (s, 1H), 9.54 (d, 1H, J = 1 Hz), 11.36 (s, 1H). (C₂₁H₂₄N₃O₅PS + 0.3H₂O)的分析计算值: C, 54.02; H, 5.31; N, 9.00. 实测值: C, 53.96; H, 5.24; N, 8.73.</p>

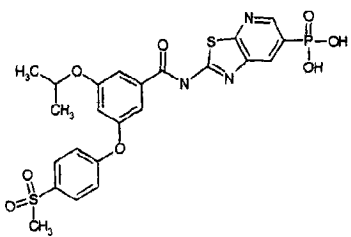
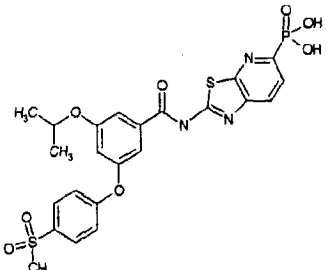
[1401]

41		395.4 (+)	10.99 (s, 1 H), 8.59 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.02 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.16 (s, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 4.69 (m, 2 H), 1.25 (s, 12 H). (C ₁₈ H ₂₃ N ₂ O ₆ P + 0.7 eq H ₂ O) 的分析计算值 C, 53.12; H, 6.04; N, 6.88. 实测值: C, 53.07; H, 5.66; N, 6.73.
42		470.5 (+)	7.43 (m, 1 H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 4.67 (m, 1 H), 4.21 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). (C ₁₈ H ₂₀ N ₃ O ₆ PS + 1.0 H ₂ O)的分析计算值: C, 44.35 H, 4.55; N, 8.62. 实测值: C, 44.56; H, 4.41; N, 8.27.

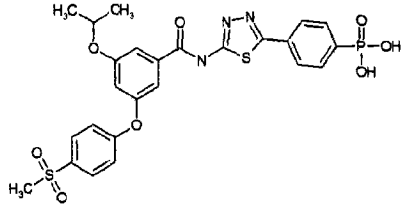
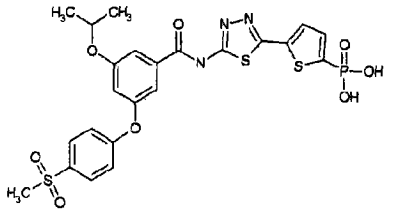
[1402]

43		<p>434.6 (+)</p> <p>1.28 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.53-1.58 (m, 2H), 1.61 (d, 3H, J = 15 Hz), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 3.91 (d, 2H, J = 7 Hz), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H, J = 5, 3 Hz), 7.20-7.22 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.35 (s, 1H). (C₂₁H₂₈N₃O₅P + 1.1 HBr) 的分析计算值: C, 48.28; H, 5.61; N, 8.04. 实测值: C, 48.55; H, 5.81; N, 7.76.</p>
44		<p>563.4 (+)</p> <p>8.32 (d, J = 13 Hz, 1 H), 7.96 (dd, J = 7, 2 Hz, 2 H), 7.78 (m, 2H), 7.61 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 7, 2 Hz, 2 H), 7.01 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.79 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C₂₄H₂₃N₂O₈PS₂ + 1.0 H₂O) 的分析计算值: C, 49.65; H, 4.34; N, 4.83. 实测值: C, 49.78; H, 4.62; N, 4.57.</p>

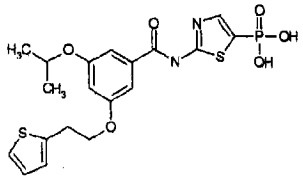
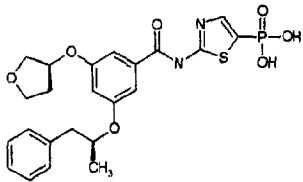
[1403]

45		564.4 (+)	8.70 (dd, $J = 6, 2$ Hz, 1 H), 8.24 (dd, $J = 13, 2$ Hz, 1 H), 7.96 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 7.62 (m, 1 H), 7.45 (m, 1 H), 7.28 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.02 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{23}H_{22}N_3O_8PS_2 + 0.3 H_2O$)的分析计算值: C, 48.55; H, 4.00; N, 7.39. 实测值: C, 48.44; H, 3.96; N, 7.28.
46		564.4 (+)	8.19 (dd, $J = 9, 5$ Hz, 1 H), 7.94 (m, 3 H), 7.63 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1 H), 7.28 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.03 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.80 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{23}H_{22}N_3O_8PS_2 + 1.2 H_2O$)的分析计算值: C, 47.21; H, 4.20; N, 7.18. 实测值: C, 47.28; H, 4.60; N, 6.89.

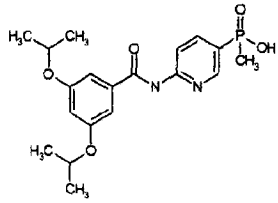
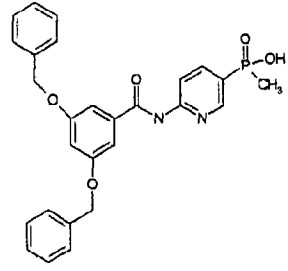
[1404]

47		590.4 8.05 (m, 2H), 7.94 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 7.80 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.76 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.30 (d, J = 5.7 Hz, 6 H). (C ₂₅ H ₂₄ N ₃ O ₈ PS ₂ + 1.5 H ₂ O)的分析计算值: C, 48.70 H, 4.41; N, 6.81. 实测值: C, 48.67; H, 4.46; N, 6.72.
48		596.6 (+) 7.94 (m, 2 H), 7.72 (m, 1H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.42 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.15 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). (C ₂₃ H ₂₂ N ₃ O ₈ PS ₃)的分析计算值: C, 46.38 H, 3.72; N, 7.05. 实测值: C, 46.41; H, 3.71; N, 6.04.

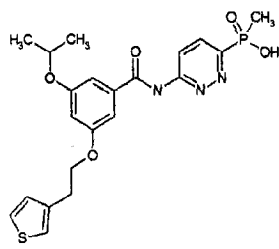
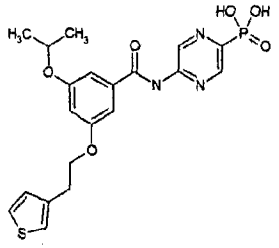
[1405]

49		<p>469.3 (+)</p> <p>7.72 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J = 5, 2$ Hz, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 6.95-6.98 (m, 1 H), 6.70 (m, 1 H), 5.74 (m, 1 H), 4.67-4.75 (m, 1 H), 4.25 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 3.26 (t, $J = 6$ Hz, 2 H), 1.27 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). $(C_{20}H_{23}N_2O_5PS_2 + 0.5 HBr)$ 的分析计算值: C, 47.38; H, 4.67; N, 5.53. 实测值: C, 47.65; H, 4.47; N, 5.28.</p>
50		<p>505.3 (+)</p> <p>7.75 (d, $J = 5$ Hz, 1 H), 7.25-7.32 (m, 5 H), 7.28 (m, 1 H), 7.20-7.24 (m, 2 H), 6.70 (m, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 4.81-4.87 (m, 1 H), 3.74-3.93 (m, 4 H), 2.98-3.04 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.19-2.28 (m, 1 H), 1.92-2.02 (m, 1 H), 1.26 (d, $J = 6$ Hz, 3 H). $(C_{23}H_{25}N_2O_7PS + 1.4 H_2O)$ 的分析计算值: C, 52.15; H, 5.29; N, 5.29. 实测值: C, 52.01; H, 5.35; N, 4.90.</p>

[1406]

51		<p>11.02 (s, 1 H), 8.62 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.11 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.15 (s, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 4.68 (m, 2 H), 1.57 (d, J = 30 Hz, 3 H), 1.22 (s, 12 H). (C₁₉H₂₅N₂O₅P + 0.6 CH₃COOH)的分析计算值: C, 56.63; H, 6.45; N, 6.54. 实测值: C, 56.55; H, 6.12; N, 6.48.</p>
52		<p>1.56 (d, 3H, J = 14 Hz), 5.19 (s, 4H), 6.88-6.90 (m, 2H), 7.31-7.48 (m, 11H), 8.12-8.16 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.67 (d, 1H, J = 4 Hz), 11.07 (s, 1H). (C₂₇H₂₅N₂O₅P + 1.0 H₂O + 0.2 AcOH)的分析计算值: C, 63.47; H, 5.40; N, 5.40. 实测值: C, 63.70; H, 5.40; N, 5.25.</p>

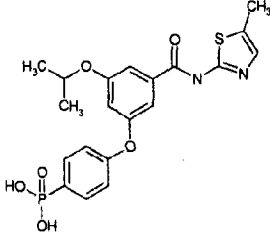
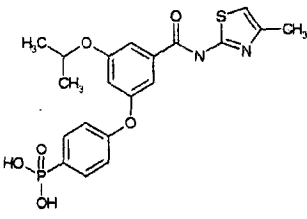
[1407]

53		<p>462.1 (+)</p> <p>δ 1.28 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.68 (d, 3H, $J = 15$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.27 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.69-4.77 (m, 1H), 6.72 (t, 1H, $J = 2$ Hz), 7.13 (dd, 1H, $J = 5, 1$ Hz), 7.24 (d, 2H, $J = 12$ Hz), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.49 (dd, 1H, $J = 5, 3$ Hz), 8.07 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 11.63 (br s, 1H). ($C_{21}H_{24}N_3O_5PS + 1.0 H_2O + 0.3 AcOH$)的分析计算值: C, 52.15; H, 5.51; N, 8.45. 实测值: C, 52.27; H, 5.22; N, 8.01.</p>
54		<p>464.0 (+)</p> <p>1.28 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 3.07 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.26 (t, 2H, $J = 7$ Hz), 4.71-4.75 (m, 1H), 6.71-6.72 (m, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 11.31 (s, 1H). $C_{20}H_{22}N_3O_6PS$的分析计算值: C, 51.83; H, 4.78; N, 9.07. 实测值: C, 51.78; H, 4.69; N, 8.98.</p>

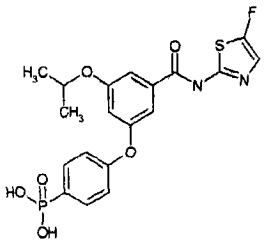
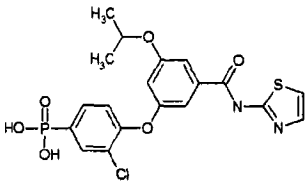
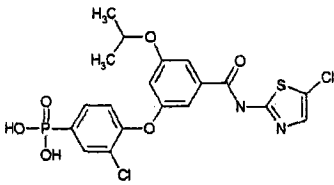
[1408] 实施例55-143:

[1409] 以下实施例以类似于实施例3的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

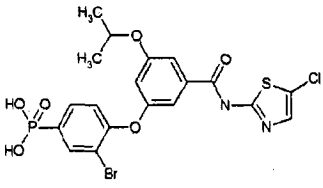
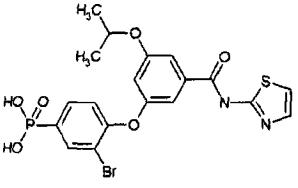
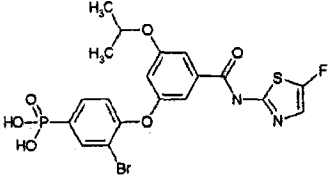
[1410]

实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
55		449.0 (+)	7.71 (dd, J = 12, 8 Hz, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.26 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J = 8, 3 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 2.36 (d, J = 1 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS 的分析计算值: C, 53.57; H, 4.72; N, 6.25. 实测值: C, 53.47; H, 4.48; N, 6.16.
56		449.0 (+)	7.71 (dd, J = 12, 9 Hz, 2 H), 7.50 (m, 1 H), 7.26 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 9, 3 Hz, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 1 Hz, 1 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 2.30 (d, J = 1 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS + 0.11 HBr)的 分析计算值: C, 52.53; H, 4.65; N, 6.13. 实测值: C, 52.77; H, 4.25; N, 6.41.

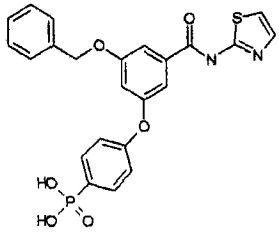
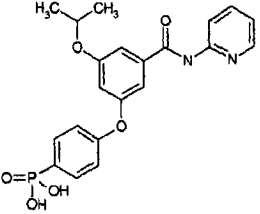
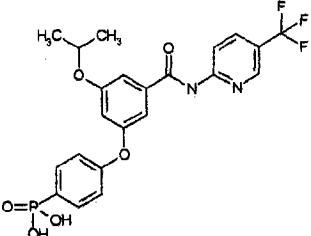
[1411]

57		453.1 (+)	7.69 (dd, J = 12, 8 Hz, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.07 (dd, J = 8, 3 Hz, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 4.69-4.77 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS + 0.5 HCl)的分析计算值: C, 48.49; H, 3.96; N, 5.95. 实测值: C, 48.40; H, 4.09; N, 6.08.
58		469.1 (+)	7.77 (dd, J = 13, 1 Hz, 1 H), 7.64 (ddd, J = 12, 8, 2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.23 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.85 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₆ PS + 0.3 HCl + 0.1 NH ₄ Cl)的分析计算值: C, 47.04; H, 3.98; N, 6.06. 实测值: C, 46.84; H, 3.62; N, 5.90.
59		503.4 (+)	7.73 (dd, J = 12, 2 Hz, 1 H), 7.58-7.62 (m, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.11 (d, J = 3 Hz, 1 H), 6.74 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₆ PS + 0.2 H ₂ O + 0.1 丙酮)的分析计算值: C, 42.52; H, 3.99; N, 5.14. 实测值: C, 42.36; H, 3.63; N, 5.08.

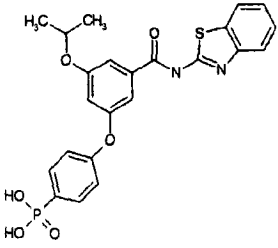
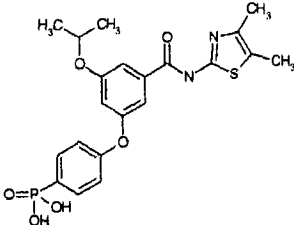
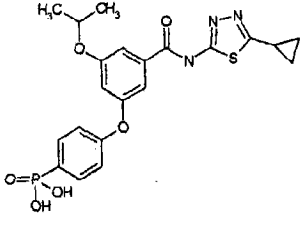
[1412]

60		<p>547.4, 549.1, 551.4 (+)</p> <p>7.89-7.94 (m, 1 H), 7.63-7.70 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.16-7.19 (m, 2 H), 6.85 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C₁₉H₁₇BrClN₂O₆PS + 0.2 HBr + 0.05 丙酮)的分析计算值: C, 40.58; H, 3.11; N, 4.94. 实测值: C, 40.40; H, 3.23; N, 4.87.</p>
61		<p>513.4, 515.4 (+)</p> <p>7.92 (dd, J = 13, 2 Hz, 1 H), 7.68 (ddd, J = 12, 8, 2 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.17-7.21 (m, 2 H), 6.84 (m, 1 H), 4.68-4.76 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C₁₉H₁₈BrN₂O₆PS + 0.05 HBr) 的分析计算值: C, 44.11; H, 3.52; N, 5.41. 实测值: C, 44.08; H, 3.25; N, 5.25.</p>
62		<p>531.1, 533.1 (+)</p> <p>7.91 (dd, J = 13, 2 Hz, 1 H), 7.67 (ddd, J = 12, 8, 2 Hz, 1 H), 7.47 (m, 1 H), 7.38 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 8, 3 Hz, 1 H), 7.14 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 6.84 (m, 1 H), 4.70-4.78 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6 H). C₁₉H₁₇BrFN₂O₆P 的分 析计算值: C, 42.95; H, 3.23; N, 5.27. 实测值: C, 42.83; H, 2.98; N, 5.16.</p>

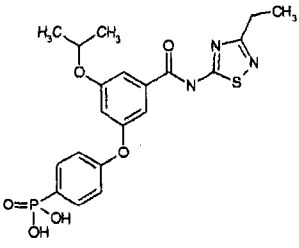
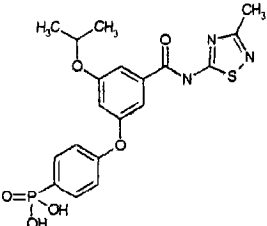
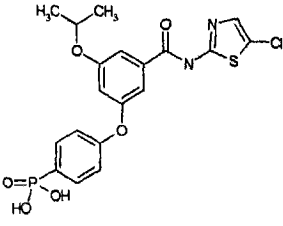
[1413]

63		483.0 (+)	<p>7.00-7.01 (m, 1H), 7.12 (dd, 2H, J = 9, 3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.41 (t, 2H, J = 8 Hz), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H, J = 4, 1 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.68-7.73 (m, 2H). $C_{23}H_{19}N_2O_6PS + 0.1HBr + 0.1H_2O$ 的分析计算值: C, 56.11; H, 3.95; N, 5.69. 实测值: C, 56.07; H, 3.66; N, 5.58.</p>
64		429.4 (+)	<p>10.94 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 1.36 (d, J = 5.7 Hz, 6H). $(C_{21}H_{21}N_2O_6P + 0.15HBr + 0.4H_2O)$ 的分析计算值: C, 56.34 H, 4.94; N, 6.26. 实测值: C, 56.74; H, 4.92; N, 5.81</p>
65		497.4 (+)	<p>11.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). $(C_{22}H_{20}F_3N_2O_6P + 0.7H_2O)$ 的分析计算值: C, 51.91 H, 4.24; N, 5.50. 实测值: C, 51.84; H, 4.13; N, 5.42.</p>

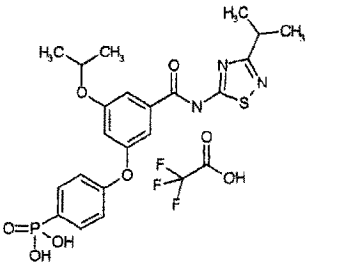
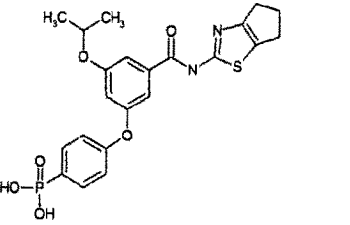
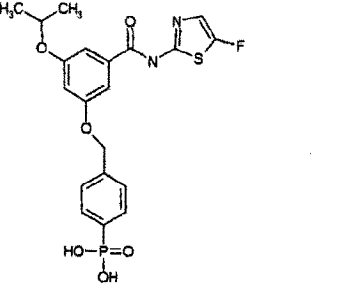
[1414]

66		434.6 (+)	1.29 (d, 6H, J = 6 Hz), 4.71-4.74 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.01 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, J = 8 Hz), 7.49 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 7.95 (d, 1H, J = 8 Hz); C ₂₁ H ₂₈ N ₃ O ₅ P + 1.1 HBr 的分析计算值: C, 48.28; H, 5.61; N, 8.04. 实测值: C, 48.55; H, 5.81; N, 7.76.
67		463.5 (+)	7.69 (m, 2 H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.73 (m, 1 H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS) 的分析计算值: C, 54.54 H, 5.01; N, 6.06. 实测值: C, 54.28; H, 4.82; N, 5.87.
68		476.5 (+)	7.69 (m, 2 H), 7.48 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.73 (m, 1 H), 2.39 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.13 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). (C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₆ PS + 0.8 MeOH) 的分析计算值: C, 52.25 H, 5.07; N, 8.39. 实测值: C, 52.15; H, 4.94; N, 8.58.

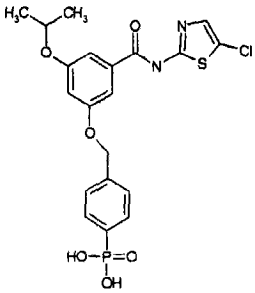
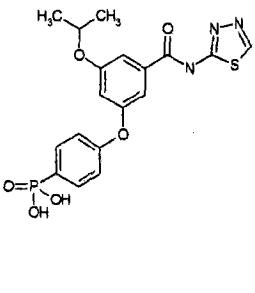
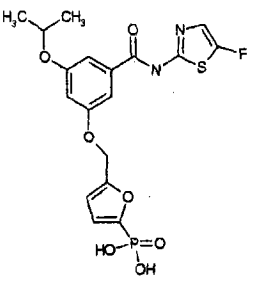
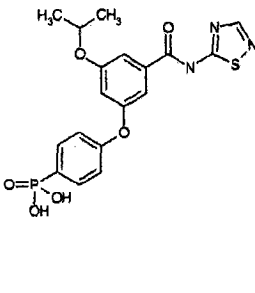
[1415]

69		464.4 (+)	7.27 (m, 2 H), 7.60 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.81 (m, 1 H), 2.88 (m, 2H), 1.29 (m, 9H). (C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₆ PS + 0.1 HBr)的分析计算值: C, 50.94 H, 4.72; N, 8.91. 实测值: C, 50.96; H, 4.37; N, 8.73.
70		450.4 (+)	7.78 (m, 2 H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.82 (m, 1 H), 2.5 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₆ PS + 0.1 HBr + 0.23 H ₂ O)的分析计算值: C, 49.43 H, 4.49; N, 9.10. 实测值: C, 49.83; H, 4.53; N, 8.68.
71		469.8 (+)	7.78 (m, 2 H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.81 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 5.7 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 48.67 H, 3.87; N, 5.97. 实测值: C, 48.44; H, 3.61; N, 5.78.

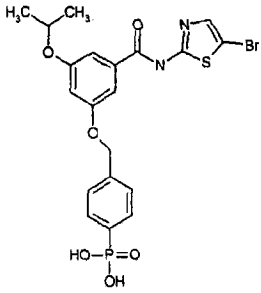
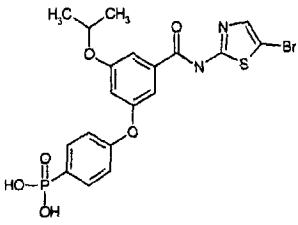
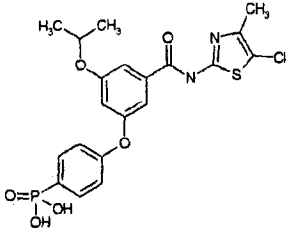
[1416]

72		478.5 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 3.10 (m, 1H), 1.28 (m, 12H). LC-MS m/z = 478.5 [C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₆ PS + H] ⁺ ; (C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₆ PS + 0.9 TFA)的分析计算值: C, 47.21 H, 4.33; N, 7.24. 实测值: C, 47.21; H, 4.55; N, 7.20.
73		475.5 (+)	7.68 (m, 2 H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 2.81(m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 6H). (C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS + 0.3 HBr)的分析计算值: C, 52.98; H, 4.71; N, 5.62 实测值: C, 53.20; H, 4.39; N, 5.29.
74		467.4 (+)	7.76 (m, 2 H), 7.60 (m, 2H), 7.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₆ PS + 0.1 HBr)的分析计算值: C, 50.62 H, 4.27; N, 5.90. 实测值: C, 50.72; H, 4.40; N, 5.67.

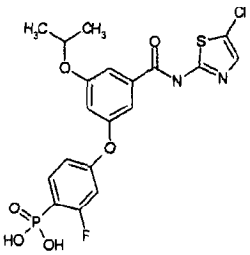
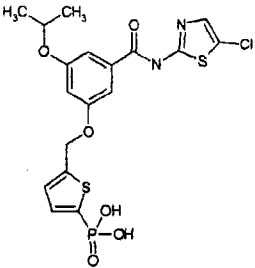
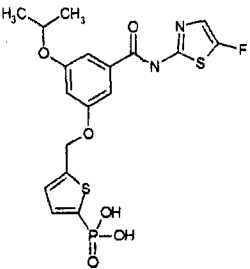
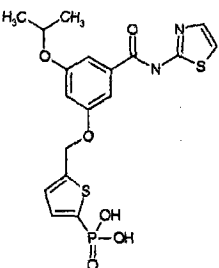
[1417]

75		483.9 (+)	7.71 (m, 2 H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.73 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 49.75 H, 4.17; N, 5.80. 实测值: C, 49.48; H, 4.13; N, 5.81.
76		436.4 (+)	9.21 (s, 1H), 7.70 (m, 2 H), 7.52 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ PS)的分析计算值: C, 48.75 H, 4.11; N, 9.47. 实测值: C, 48.91; H, 4.02; N, 9.35.
77		457.4 (+)	7.41 (s, 1 H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.73 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 5.7 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₇ PS + 0.15 HBr)的分析计算值: C, 46.14 H, 3.90; N, 5.98. 实测值: C, 46.17; H, 4.13; N, 5.79.
78		436.4 (+)	7.72 (m, 2 H), 7.57 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ PS + 0.2 HBr)的分析计算值: C, 47.88 H, 4.06; N, 9.31. 实测值: C, 48.00; H, 3.79; N, 9.43.

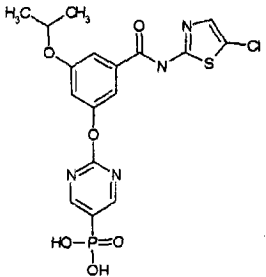
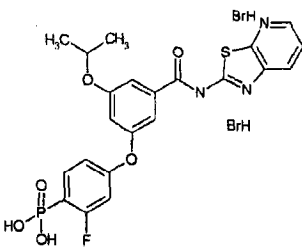
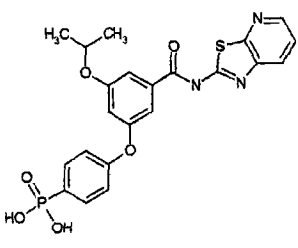
[1418]

79		528.3 (+)	7.68 (m, 3 H), 7.52 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 3.6 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ BrN ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 45.55 H, 3.82; N, 5.31. 实测值: C, 45.73; H, 3.66; N, 5.18.
80		514.3 (+)	δ 7.70 (m, 2 H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 3.6 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ BrN ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 44.46 H, 3.53; N, 5.46. 实测值: C, 44.45; H, 3.66; N, 5.18.
81		483.9 (+)	7.66 (m, 2 H), 7.44 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.69 (m, 1 H), 2.20 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 49.75 H, 4.17; N, 5.80. 实测值: C, 50.03; H, 3.92; N, 5.64.

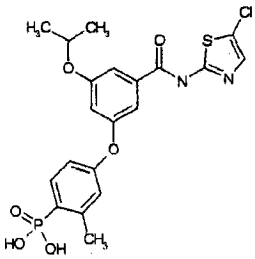
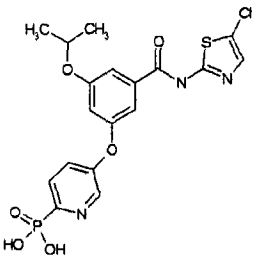
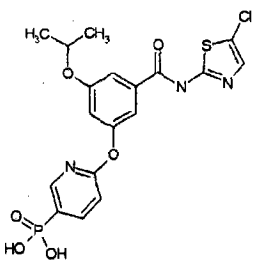
[1419]

82		487.4 (+)	1.30 (d, 6H, J = 6 Hz), 4.73-4.78 (m, 1H), 6.89-7.01 (m, 3H), 7.33 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.52 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H). C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₂ O ₆ PS 的分析计算值: C, 46.88; H, 3.52; N, 5.75. 实测值: C, 47.04; H, 2.86; N, 5.58.
83		489.4 (+)	7.61 (s, 1 H), 7.30 (m, 4H), 6.80 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.72 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ ClN ₂ O ₆ PS ₂) 的分析计算值: C, 44.22 H, 3.71; N, 5.73. 实测值: C, 44.16; H, 3.79; N, 5.61.
84		473.4 (+)	7.39 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS ₂) 的分析计算值: C, 45.76 H, 3.84; N, 5.93. 实测值: C, 45.67; H, 3.93; N, 6.12.
85		455.1 (+)	7.59 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 7.34 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.76 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 5.7 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₉ N ₂ O ₆ PS ₂ + 1.0 H ₂ O) 的分析计算值: C, 45.76, 4.48; N, 5.93. 实测值: C, 46.12; H, 4.40; N, 5.54.

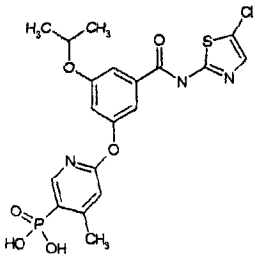
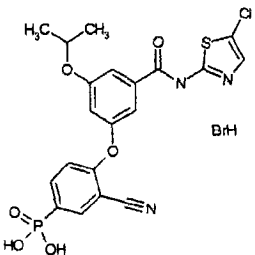
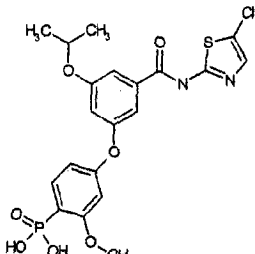
[1420]

86		471.4 (+)	8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ O ₆ PS + 0.5 NH ₃ + 1.2 H ₂ O)的分析计算值: C, 40.76; H, 4.00; N, 12.58. 实测值: C, 40.59; H, 4.22; N, 12.73.
87		504.6 (+)	8.50 (m, 1 H), 8.14 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1 H), 7.65-7.75 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.51 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 6.91-7.02 (m, 3 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₁₉ FN ₃ O ₆ PS + 2.0 HBr + 2.0 H ₂ O)的分析计算值: C, 37.68; H, 3.59; N, 5.99. 实测值: C, 37.65; H, 3.64; N, 5.59.
88		486.6 (+)	8.48 (dd, $J = 5, 1$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 8, 1$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2H), 7.54 (m, 1 H), 7.50 (dd, $J = 8, 5$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1 H), 7.14 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.75-4.81 (m, 1 H), 1.32 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₆ PS + 0.5 H ₂ O)的分析计算值: C, 53.44; H, 4.28; N, 8.50. 实测值: C, 53.55; H, 4.07; N, 8.43.

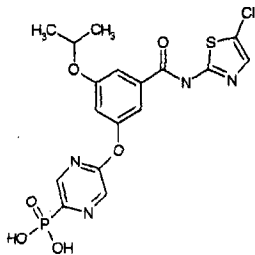
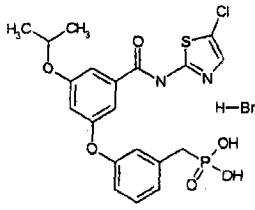
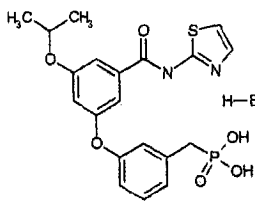
[1421]

89		483.1 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (d, 6H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H); (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS + 0.6 H ₂ O) 的分析计算值: C, 48.66; H, 4.33; N, 5.67. 实测值: C, 48.98; H, 4.03; N, 5.39.
90		470.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (d, 6H), 4.72-4.78 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H); (C ₁₈ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS) 的分析计算值: C, 46.02; H, 3.65; N, 8.94. 实测值: C, 45.75; H, 3.82; N, 8.72.
91		470.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30 (d, 6H), 4.72-4.77 (m, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 8.38 (dd, 1H); (C ₁₈ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS) 的分析计算值: C, 45.15; H, 3.79; N, 8.78. 实测值: C, 45.46; H, 3.52; N, 8.73.

[1422]

92		484.1 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30 (d, 6H), 2.53 (s, 3H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.98-7.01 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.35 (d, 1H); (C ₁₉ H ₁₉ ClN ₃ O ₆ PS + 1.0 H ₂ O) 的分析计算值: C, 45.47; H, 4.22; N, 8.37. 实测值: C, 45.63; H, 3.89; N, 7.97.
93		494.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30 (d, 6H), 4.75-4.80 (m, 1H), 7.12-7.13 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.88-7.95 (m, 1H), 8.04 (d, 1H); (C ₂₀ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS + 1.1 HBr) 的分析计算值: C, 41.21; H, 3.13; N, 7.21. 实测值: C, 41.29; H, 3.05; N, 6.89.
94		499.6 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29-1.31 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.71-4.79 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H); (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₇ PS + 0.9 H ₂ O) 的分析计算值: C, 46.64; H, 4.27; N, 5.44. 实测值: C, 45.76; H, 4.27; N, 5.27.

[1423]

95		471.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30 (d, 6H), 4.72-4.77 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.72 (d, 1H); (C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ O ₆ PS) 的分析计算值: C, 43.37; H, 3.43; N, 11.90. 实测值: C, 43.62; H, 3.47; N, 11.61.
96		483.1 (+)	7.61 (s, 1 H), 7.43 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 2.98 (d, J = 21.5 Hz, 2H) 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS + 0.2 H ₂ O) 的分析计算值: C, 49.38 H, 4.23; N, 5.76. 实测值: C, 49.25; H, 4.02; N, 5.50.
97		449.4 (+)	7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 3.18 (d, J = 21.5 Hz, 2H) 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS + 1.5 HBr + 0.4 H ₂ O) 的分析计算值: C, 41.63 H, 4.07; N, 4.85. 实测值: C, 41.70; H, 4.29; N, 4.65.

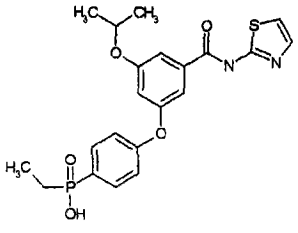
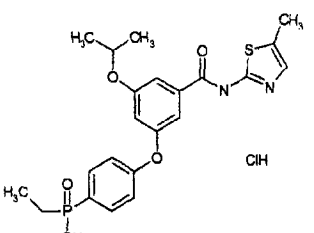
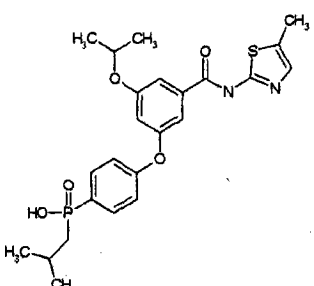
[1424]

98		547.6 (+)	8.00 (d, $J = 4.0$ Hz, 2 H), 7.57 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.14 (s, 3H). ($C_{23}H_{19}N_2O_8PS_2 + 1.3$ HBr + 0.3 H_2O)的分析计算值: C, 42.04 H, 3.21; N, 4.26. 实测值: C, 41.86; H, 3.49; N, 4.00.
99		519.6 (+)	12.68 (bs, 1 H), 7.73 (m, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.36 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7.16 (m, 2 H), 6.93 (t, $J = 4$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.55 (m, 2 H), 1.29 (m, 12 H), 1.18 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{25}H_{31}N_2O_6PS$)的分析计算值: C, 57.90; H, 6.03; N, 5.40. 实测值: C, 57.73; H, 5.99; N, 5.37.
100		465.6 (+)	7.69 (t, $J = 9$ Hz, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.29 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 7, 1$ Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 4.70 (m, 1 H), 1.50 (m, 2 H), 1.25 (m, 6 H) 0.86 (m, 3 H).

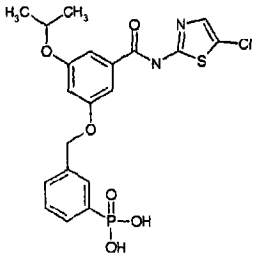
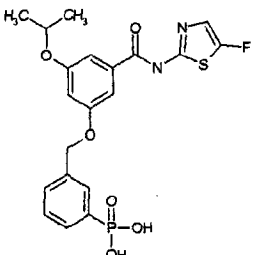
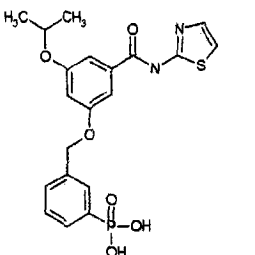
[1425]

101		475.6 (+)	7.72 (t, J = 10 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8, 4 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6.83 (s, 1 H), 4.74 (m, 1 H), 1.81 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 0.90 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₃ H ₂₇ N ₂ O ₅ PS) 的分析计算值: C, 58.22; H, 5.74; N, 5.90. 实测值: C, 58.01; H, 5.58; N, 5.75.
102		467.4 (+)	7.69 (m, 1 H), 7.51 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.32 (dd, J = 3,2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.90 (m, 2 H), 4.75 (m, 1 H), 2.36 (d, J = 1 Hz, 3 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₆ PS) 的分析计算值: C, 51.50; H, 4.32; N, 6.01. 实测值: C, 51.25; H, 4.28; N, 5.71.
103		471.6 (+)	7.69 (m, 1 H), 7.51 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 3,2 Hz, 1 H), 6.92 (m, 3 H), 4.76 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₆ PS) 的分析计算值: C, 47.78; H, 3.76; N, 5.87. 实测值: C, 47.77; H, 3.65; N, 6.04.

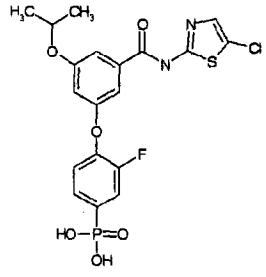
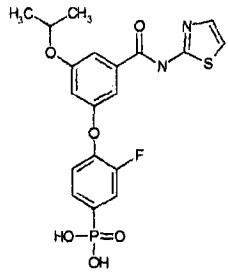
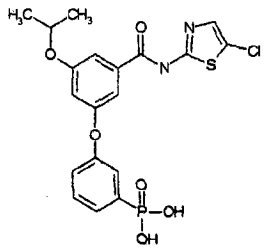
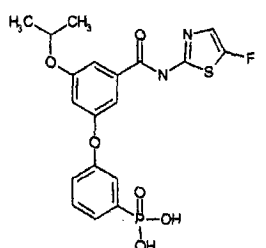
[1426]

104		447.9 (+)	7.73 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H), 7.31 (m, 2 H), 7.15 (dd, J = 9, 2 Hz, 2 H), 6.88 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 1.74 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H), 0.95 (m, 3 H). (C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₅ PS + 0.5 HCl)的分析计算值: C, 54.28; H, 5.10; N, 6.03. 实测值: C, 54.03; H, 4.76; N, 5.89.
105		461.6 (+)	7.73 (m, 2 H), 7.51 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.87 (t, J = 3 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.74 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H), 0.95 (m, 3 H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₅ PS + 0.7 HCl)的分析计算值: C, 54.37; H, 5.33; N, 5.76. 实测值: C, 54.65; H, 4.91; N, 5.71.
106		489.6 (+)	7.74 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 7 Hz, 2 H), 6.85 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 1.83 (m, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H), 0.92 (d, J = 7 Hz, 6 H). (C ₂₄ H ₂₉ N ₂ O ₅ PS)的分析计算值: C, 59.01; H, 5.98; N, 5.73. 实测值: C, 58.82; H, 5.91; N, 5.46.

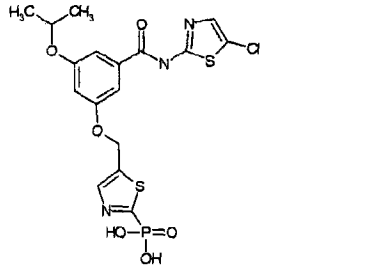
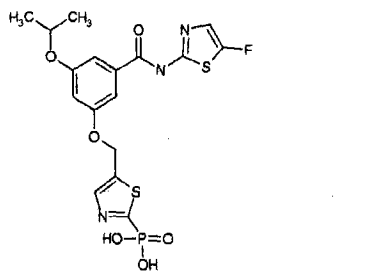
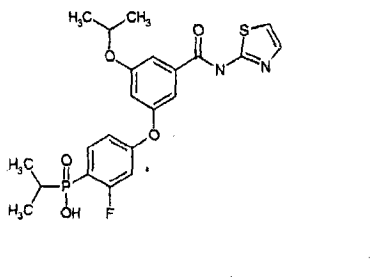
[1427]

107		483.1 (+)	7.79 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.65 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₆ PS + 0.8 H ₂ O)的分析计算值: C, 48.31 H, 4.38; N, 5.63. 实测值: C, 48.41; H, 4.47; N, 5.33.
108		467.4 (+)	7.77 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.63 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₆ PS + 0.3 H ₂ O)的分析计算值: C, 50.91 H, 4.40; N, 5.94. 实测值: C, 50.85; H, 4.39; N, 5.74.
109		449.4 (+)	7.78 (d, J = 13.2 Hz, 1 H), 7.53 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.73 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 53.57 H, 4.72; N, 6.25. 实测值: C, 53.49; H, 4.76; N, 5.98.

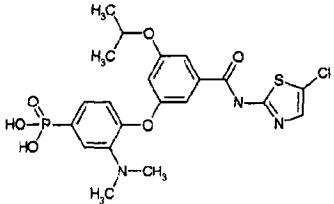
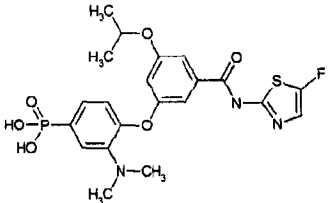
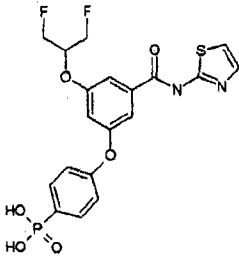
[1428]

110		487.4 (+)	7.59 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.74 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₇ ClFN ₂ O ₆ PS)的分析计算值: C, 46.88 H, 3.52; N, 5.75. 实测值: C, 46.83; H, 3.80; N, 5.53.
111		453.4 (+)	δ 7.54 (m, 4H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS + 0.8 H ₂ O)的分析计算值: C, 48.89 H, 4.23; N, 6.00. 实测值: C, 48.75; H, 4.05; N, 5.83.
112		469.4 (+)	7.59 (s, 1 H), 7.48 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 4.73 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ ClN ₂ O ₆ PS + 0.2 H ₂ O)的分析计算值: C, 48.30 H, 3.93; N, 5.93. 实测值: C, 48.51; H, 5.88; N, 4.29.
113		453.4 (+)	7.48 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.73 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₉ H ₁₈ FN ₂ O ₆ PS + 0.6 H ₂ O)的分析计算值: C, 49.27 H, 4.18; N, 6.05. 实测值: C, 49.73; H, 4.65; N, 6.14.

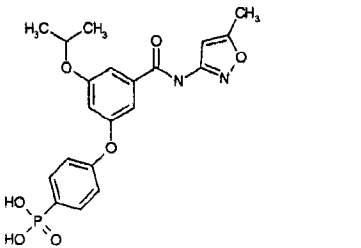
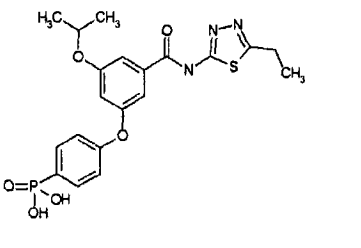
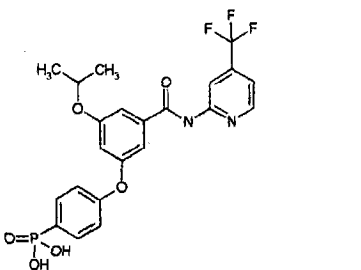
[1429]

114		490.4 (+)	8.14 (s, 1 H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.74 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS ₂ + 1.6 H ₂ O)的分析计算值: C, 39.36 H, 3.93; N, 8.10. 实测值: C, 42.70; H, 4.02; N, 7.65
115		474.6 (+)	8.11 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H). (C ₁₇ H ₁₇ FN ₃ O ₆ PS ₂)的分析计算值: C, 43.13 H, 3.62; N, 8.88. 实测值: C, 42.89; H, 3.75; N, 8.48.
116		479.1 (+)	7.68-7.77 (m, 1 H), 7.55 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.54 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.02 (m, 1 H), 6.98 (m, 1 H), 6.95 (m, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 1.90-2.04 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.00 (dd, J = 18, 7 Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₄ FN ₂ O ₅ PS + 0.9 H ₂ O)的分析计算值: C, 43.13 H, 3.62; N, 8.88. 实测值: C, 42.89; H, 3.75; N, 8.48.

[1430]

117		512.4 (+)	7.60 (s, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.31(dd, J = 14, 2 Hz, 1 H), 7.24 (ddd, J = 12, 8, 2 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.01 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 6.66 (m, 1 H), 4.65-4.75 (m, 1 H), 2.73 (s, 3 H), 1.27(d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₁ H ₂₃ ClN ₃ O ₆ PS + 0.1 HBr) 的分析计算值: C, 48.50; H, 4.48; N, 8.08. 实测值: C, 48.60; H, 4.70; N, 8.08.
118		496.1 (+)	7.30-7.36 (m, 3 H), 7.24 (dd, J = 12, 9 Hz, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 6.96 (dd, J = 8, 4 Hz, 1 H), 6.61 (m, 1 H), 4.65-4.72 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 1.25(d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₁ H ₂₃ FN ₃ O ₆ PS + 0.1 HBr + 0.1 NH ₄ Br) 的分析计算值: C, 49.13; H, 4.61; N, 8.46. 实测值: C, 48.90; H, 4.76; N, 8.75.
119		471.4 (+)	4.65-4.68 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 2H), 4.83-4.84 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, J = 2 Hz), 7.16 (dd, 2H, J = 9, 3 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H, J = 13, 8 Hz). (C ₁₉ H ₁₇ F ₂ N ₂ O ₆ PS + 0.7 H ₂ O) 的分析计算值: C, 47.25; H, 3.84; N, 5.80. 实测值: C, 47.35; H, 3.52; N, 5.71.

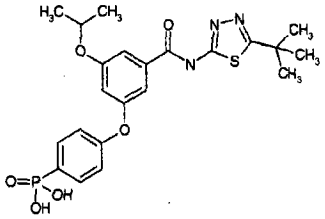
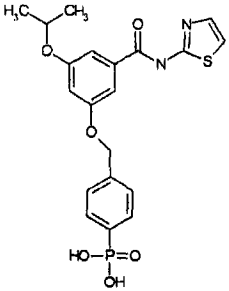
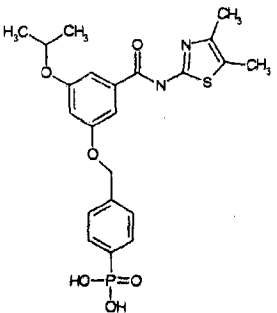
[1431]

120		433.4 (+)	<p>1.27 (d, 6H, J = 6 Hz), 2.39 (s, 3H), 4.68-4.73 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (t, 1H, J = 2 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.15 (dd, 1H, J = 2, 1 Hz), 7.35 (dd, 1H, J = 4, 1 Hz), 7.58-7.74 (m, 2H). $C_{20}H_{21}N_2O_7P + 0.5 HBr + 1.1 NH_3$ 的分析计算值: C, 48.87; H, 5.09; N, 8.83. 实测值: C, 48.71; H, 5.02; N, 8.71.</p>
121		464.4 (+)	<p>7.70 (m, 2 H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.74 (m, 1 H), 2.99 (m, 2H), 1.29 (m, 9H). $(C_{20}H_{22}N_3O_6PS + 0.1 HBr + 0.2 H_2O)$ 的分析计算值: C, 50.56 H, 4.77; N, 8.84. 实测值: C, 50.91; H, 4.46; N, 8.45.</p>
122		497.4 (+)	<p>11.33 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H). $(C_{22}H_{20}F_3N_2O_6P + 0.1 HBr)$ 的分析计算值: C, 52.38 H, 4.02; N, 5.55. 实测值: C, 52.58; H, 3.83; N, 5.52.</p>

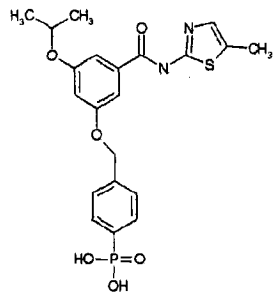
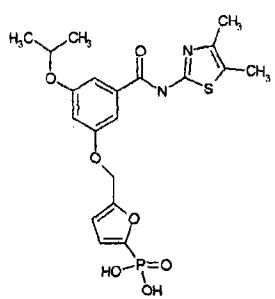
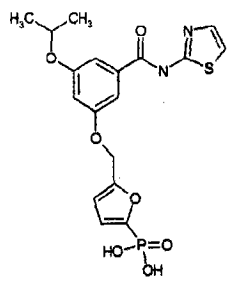
[1432]

123		447.4 (+)	<p>11.02 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.70 (m, 2 H), 7.41 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H).</p> <p>(C₂₁H₂₀FN₂O₆P + 0.2 HBr)的分析计算值: C, 54.53 H, 4.40; N, 6.06. 实测值: C, 54.74; H, 4.35; N, 5.88.</p>
124		450.4 (+)	<p>7.70 (m, 2 H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 4.74 (m, 1 H), 2.62 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6H). (C₁₉H₂₀N₃O₆PS)的分析计算值: C, 50.78 H, 4.49; N, 9.35. 实测值: C, 50.56; H, 4.43; N, 9.23.</p>
125		504.4 (+)	<p>7.71 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.13 (m, 2 H), 6.93 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H).</p> <p>(C₁₉H₁₇F₃N₃O₆PS + 0.8 H₂O)的分析计算值: C, 44.07; H, 3.62; N, 8.12. 实测值: C, 44.38; H, 4.24; N, 8.11.</p>

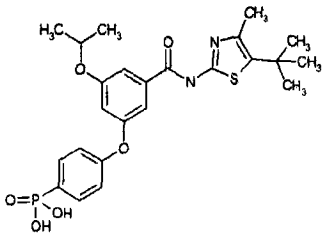
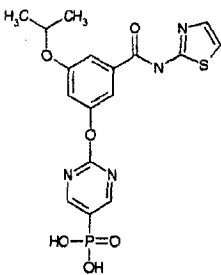
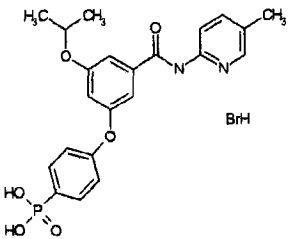
[1433]

126		492.4 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.27 (m, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 6.87 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₆ PS + 1.0 MeOH) 的分析计算值: C, 52.77; H, 5.78; N, 8.03. 实测值: C, 53.00; H, 5.78; N, 7.65.
127		449.4 (+)	7.68 (m, 2 H), 7.52 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.70 (m, 1 H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₆ PS + 0.25 HBr) 的分析计算值: C, 51.26 H, 4.57; N, 5.98. 实测值: C, 51.19; H, 4.54; N, 5.69.
128		477.4 (+)	7.70 (m, 2 H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.71 (m, 1 H), 2.62 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.27 (d, J = 5.7 Hz, 6H). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₆ PS + 0.15 HBr) 的分析计算值: C, 54.08 H, 5.19; N, 5.73. 实测值: C, 54.32; H, 5.03; N, 5.33.

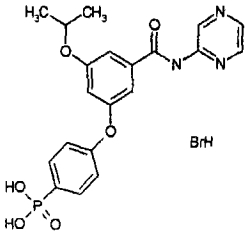
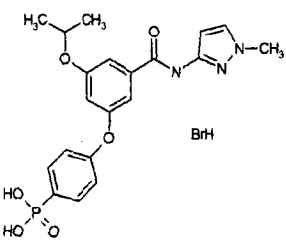
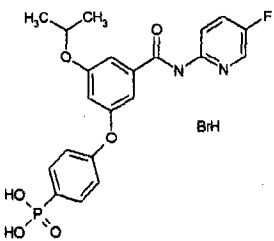
[1434]

129		463.0 (+)	<p>7.71 (m, 2 H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.72 (m, 1 H), 2.38 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 5.7 Hz, 6H). (C₂₁H₂₃N₂O₆PS + 0.1 HBr)的分析计算值: C, 53.60 H, 4.95; N, 5.95. 实测值: C, 53.79; H, 5.07; N, 5.68.</p>
130		467.4 (+)	<p>7.34 (m, 1 H), 7.26 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.72 (m, 1 H), 2.27 (d, J = 0.3 Hz, 3H), 2.20 (d, J = 0.3 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 3.3 Hz, 6H). (C₂₀H₂₃N₂O₇PS + 1.4 H₂O)的分析计算值: C, 48.86 H, 5.29; N, 5.70. 实测值: C, 49.26; H, 5.55; N, 5.11.</p>
131		439.4 (+)	<p>7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.86 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.74 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 3.6 Hz, 6H). (C₁₈H₁₉N₂O₇PS + 0.1 HBr)的分析计算值: C, 48.42 H, 4.31; N, 6.27. 实测值: C, 48.52; H, 4.25; N, 6.09.</p>

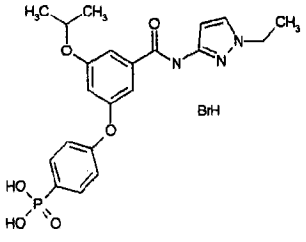
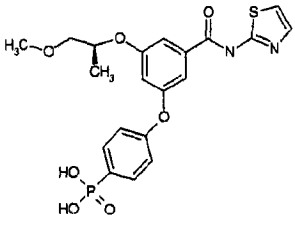
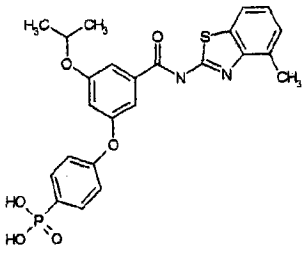
[1435]

132		505.4 (+)	<p>7.77 (m, 2 H), 7.54 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.89 (m, 1H), 4.80 (m, 1 H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C₂₄H₂₉N₂O₆PS) 的分析计算值: C, 57.13 H, 5.79; N, 5.55. 实测值: C, 56.92; H, 5.85; N, 5.29.</p>
133		437.4 (+)	<p>8.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.52 (m, 3 H), 7.26 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.72 (m, 1 H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H). (C₁₇H₁₇N₄O₆PS + 0.2 NH₄Br + 0.3 NH₃ + 1.0 H₂O) 的分析计算值: C, 42.62 H, 4.35; N, 13.16. 实测值: C, 42.71; H, 4.66; N, 13.36.</p>
134		443.3 (+)	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (d, 6H, J = 6 Hz), 2.31 (s, 3H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.87 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.12 (dd, 2H, J = 9, 3 Hz), 7.21 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.72 (dd, 2H, J = 13, 9 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 9 Hz), 8.25 (s, 1H), 11.09 (s, 1H); (C₂₂H₂₃N₂O₆P + 1.7HBr) 的分析计算值: C, 45.56; H, 4.29; N, 4.83. 实测值: C, 45.83; H, 4.05; N, 4.63.</p>

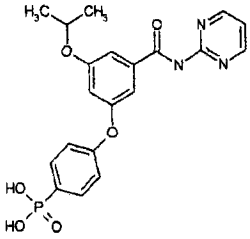
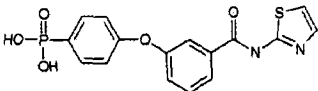
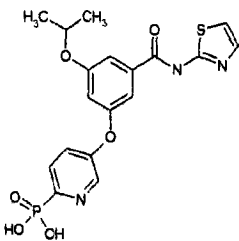
[1436]

135		430.1 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (d, 6H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.86 (t, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.71 (dd, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.18 (s, 1H); (C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₆ P + 1.4HBr + 0.2 Et ₂ O)的分析计算值: C, 44.81; H, 4.23; N, 7.54. 实测值: C, 45.16; H, 4.28; N, 6.75.
136		432.4 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (d, 6H), 3.77 (s, 3H), 4.75-4.77 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (t, 1H), 7.11 (dd, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.70 (dd, 2H), 10.88 (s, 1H); (C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₆ P + 1.4HBr)的分析计算值: C, 44.10; H, 4.33; N, 7.71. 实测值: C, 44.08; H, 4.29; N, 7.46.
137		447.6 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (d, 6H), 4.74-4.77 (m, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.12 (dd, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.70 (dd, 2H), 7.77-7.81(m, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.39 (d, 1H), 10.98 (s, 1H); (C ₂₁ H ₂₀ FN ₂ O ₆ P + 1.4HBr)的分析计算值: C, 45.07; H, 3.85; N, 5.01. 实测值: C, 45.26; H, 3.76; N, 4.82.

[1437]

138		446.6 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (d, 6H), 1.36 (t, 3H), 4.05 (q, 2H), 4.72-4.77 (m, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.12 (dd, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (dd, 2H), 10.90 (s, 1H); (C ₂₁ H ₂₄ N ₃ O ₆ P + 1.4HBr)的分析计算值: C, 45.15; H, 4.58; N, 7.52. 实测值: C, 45.39; H, 4.58; N, 7.30.
139		465.4 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.25 (d, 3H), 3.47-3.53 (m, 3H), 4.75-4.78 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.14 (dd, 2H), 7.28 (t, 2H), 7.55 (t, 2H), 7.72 (dd, 2H); (C ₂₀ H ₂₁ N ₂ O ₇ PS + 0.5H ₂ O)的分析计算值: C, 50.74; H, 4.68; N, 5.92. 实测值: C, 50.74; H, 4.59; N, 5.56.
140		499.6 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.31 (d, 6H), 2.61 (s, 3H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.81 (d, 1H); (C ₂₄ H ₂₃ N ₂ O ₆ PS + 0.8H ₂ O)的分析计算值: C, 56.20; H, 4.83; N, 5.46. 实测值: C, 56.22; H, 4.55; N, 5.52.

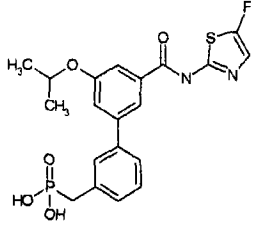
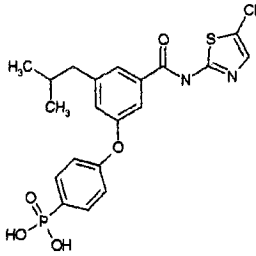
[1438]

141		430.1 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.27 (d, 6H), 4.69-4.72 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.66 (dd, 2H), 8.72 (d, 2H); (C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₆ P + 0.9HBr + 1.2 NH ₃)的分析计算值: C, 45.96; H, 4.73; N, 11.26. 实测值: C, 45.65; H, 4.88; N, 11.25.
142		377.1 (+)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.11-7.14 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.60 (t, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H); (C ₁₆ H ₁₃ N ₂ O ₅ PS)的分析计算值: C, 51.07; H, 3.48; N, 7.44. 实测值: C, 51.29; H, 3.70; N, 7.29.
143		436.4 (+)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.32 (d, 6H), 4.74-4.79 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.83 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H); (C ₁₈ H ₁₈ N ₃ O ₆ PS)的分析计算值: C, 49.66; H, 4.17; N, 9.65. 实测值: C, 49.39; H, 4.21; N, 9.38.

[1439] 实施例144-145:

[1440] 以下实施例以类似于实施例4的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

[1441]

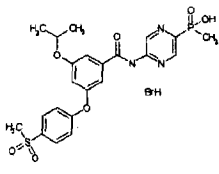
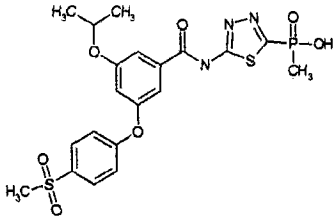
实施例	结构	质谱 (模式)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素 分析
144		451.4 (+)	7.93 (s, 1 H), 7.59-7.63 (m, 3 H), 7.38-7.42 (m, 3 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 4.78-4.84 (m, 1 H), 3.06 (d, J = 21 Hz, 2 H), 1.34 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₅ PS + 0.5 H ₂ O)的 分析计算值: C, 52.29; H, 4.61; N, 6.10. 实测值: C, 52.13; H, 4.44; N, 6.05.
145		467.4 (+)	7.78 (s, 1 H), 7.70 (dd J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.10 (dd, J = 6, 3 Hz, 2 H), 2.54 (d, J = 7 Hz, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 0.88 (d, J = 7 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ PS)的分析计算 值: C, 51.45; H, 4.32; N, 6.00. 实测值: C, 51.55; H, 4.63; N, 5.86.

[1442] 实施例146-157:

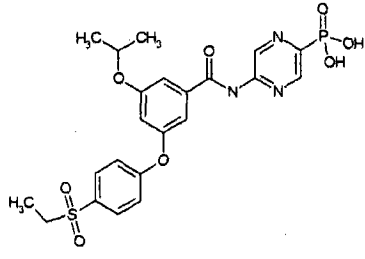
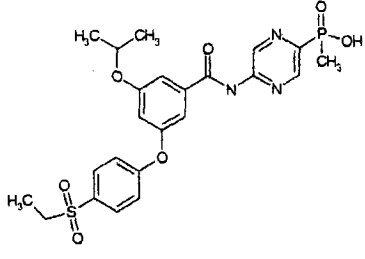
[1443] 以下实施例以类似于实施例6的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

实施例	结构	质谱 (模式)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素 分析
[1444]			

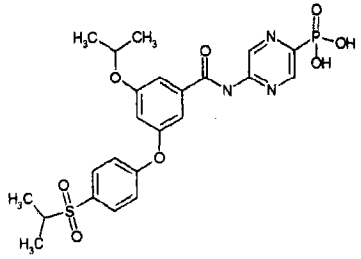
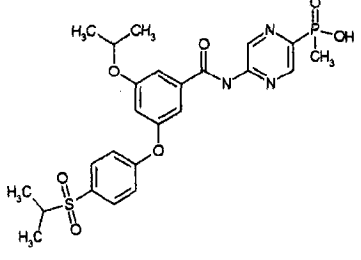
[1445]

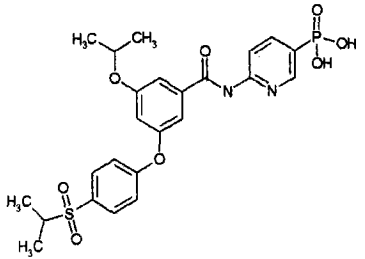
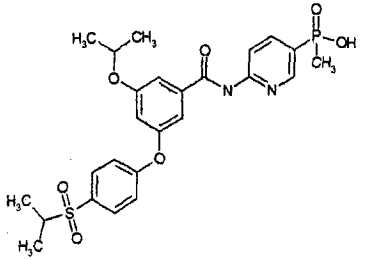
146		<p>506.1 (+)</p> <p>1.30 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.61 (d, 3H, J = 15 Hz), 3.21 (s, 3H), 4.65-4.74 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.23-7.26 (m, 2H), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.93-7.96 (m, 2H), 8.78 (t, 1H, J = 1 Hz), 9.52 (t, 1H, J = 1 Hz), 11.47 (s, 1H). (C₂₂H₂₄N₃O₇PS + 1.3HBr + 1.0 H₂O)的分析计算值: C, 42.03; H, 4.38; N, 6.68. 实测值: C, 41.88; H, 4.35; N, 6.32.</p>
147		<p>512.5 (+)</p> <p>7.96 (m, 2 H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 4.80 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.73 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). (C₂₀H₂₂N₃O₇PS₂ + 0.6 H₂O)的分析计算值: C, 45.99 H, 4.48; N, 8.04. 实测值: C, 45.99; H, 4.27; N, 7.93.</p>

[1446]

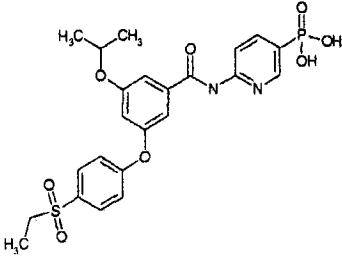
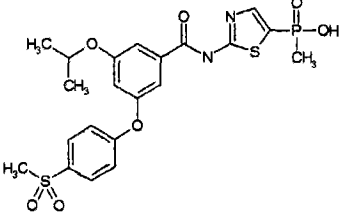
148		521.5 (+)	<p>11.26 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.86 (m, 2 H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 3.26 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.09 (m, 3H). (C₂₂H₂₄N₃O₈PS + 0.1 NH₄I + 0.2 NH₄OH)的分析计算值: C, 48.66 H, 4.71; N, 8.51. 实测值: C, 48.56; H, 4.82; N, 8.80.</p>
149		520.5 (+)	<p>11.26 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.87 (m, 2 H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.75 (m, 1 H), 3.25 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.09 (m, 3H). (C₂₃H₂₆N₃O₇PS + 0.8 H₂O)的分析计算值: C, 51.74 H, 5.21; N, 7.87. 实测值: C, 51.79; H, 5.05; N, 8.13.</p>

[1447]

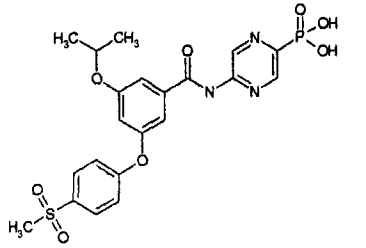
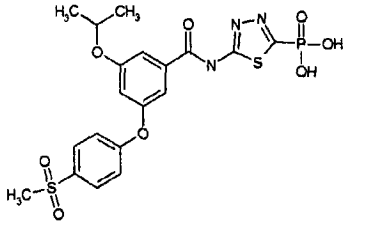
150		<p>536.5 (+)</p> <p>11.31 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 4.76 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H). (C₂₃H₂₆N₃O₈PS + 0.1 NH₄I + 0.1 HI)的分析计算值: C, 49.09 H, 4.75; N, 7.72. 实测值: C, 48.82; H, 4.37; N, 8.10.</p>
151		<p>534.5 (+)</p> <p>11.42 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.84 (m, 2 H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.37 (m, 1H), 1.55 (d, J = 15.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 6 H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 6H). (C₂₄H₂₈N₃O₇PS + 0.5 H₂O)的分析计算值: C, 53.13 H, 5.39; N, 7.74. 实测值: C, 52.94; H, 5.08; N, 7.85.</p>

152		<p>535.5 (+)</p> <p>11.05 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.93 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 6H). (C₂₄H₂₇N₂O₈PS + 0.2 NH₄I)的分析计算值: C, 51.15 H, 4.97; N, 5.47. 实测值: C, 51.44; H, 5.09; N, 5.48.</p>
[1448] 153		<p>533.5 (+)</p> <p>11.14 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9 Hz, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 1.52 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6 Hz, 6H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H). (C₂₅H₂₉N₂O₇PS + 0.2 HI + 0.2 H₂O)的分析计算值: C, 53.11 H, 5.35; N, 4.96. 实测值: C, 53.13 H, 4.96; N, 4.93.</p>

[1449]

154		521.5 (+) 11.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.87 (m, 2 H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 4.77 (m, 1 H), 3.26 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.09 (m, 3H). (C ₂₃ H ₂₅ N ₂ O ₈ PS + 0.1 HI) 的分析计算值: C, 51.80 H, 4.74; N, 5.25. 实测值: C, 51.80; H, 4.76; N, 5.11.
155		511.0 (+) 7.95 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.85 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.00 (m, 1 H), 4.77-4.80 (m, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 1.59 (d, J = 15 Hz, 3 H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₂ H ₂₃ N ₂ O ₈ PS + 0.5 HBr) 的分析计算值: C, 47.38; H, 4.67; N, 5.53. 实测值: C, 47.65; H, 4.47; N, 5.28.

[1450]

156		508.4 (+)	1.31 (d, 6H, J = 6 Hz), 3.21 (s, 3H), 4.76-4.81 (m, 1H), 6.98 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.25 (dd, 2H, J = 7, 2 Hz), 7.36-7.37 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.95 (dd, 2H, J = 7, 2 Hz), 8.70 (t, 1H, J = 1 Hz), 9.52 (t, 1H, J = 1 Hz), 11.42 (s, 1H). C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₈ PS 的分析计算值: C, 49.70; H, 4.37; N, 8.28. 实测值: C, 49.72; H, 4.26; N, 8.30.
157		514.5 (+)	7.94 (m, 2 H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 4.76 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₈ PS ₂ + 0.2 NH ₄ Br + 0.5 H ₂ O)的分析计算值: C, 42.10 H, 4.05; N, 8.27. 实测值: C, 42.47; H, 4.40; N, 8.64.

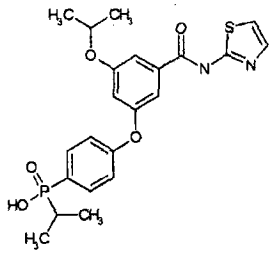
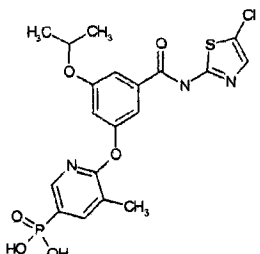
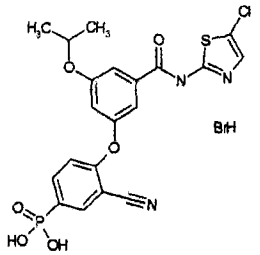
[1451] 实施例158-163:

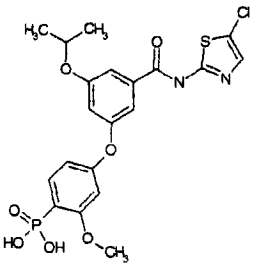
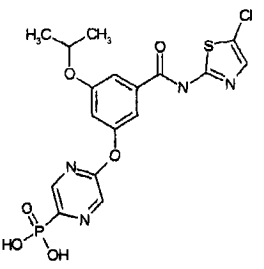
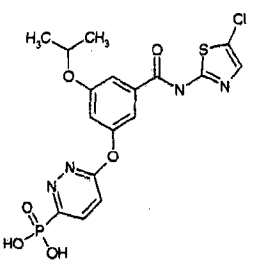
[1452] 以下实施例以类似于实施例10的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

[1453]

实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素 分析
-----	----	------------	---

[1454]

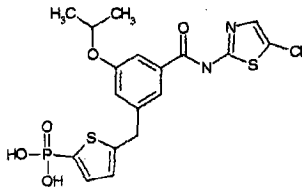
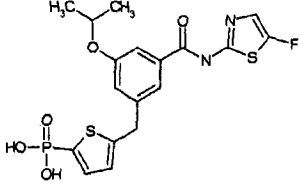
158		461.6 (+)	0.96 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.01 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.31 (d, 6H, J = 6 Hz), 1.91 (septet, 1H, J = 7 Hz), 4.77 (septet, 1H, J = 6 Hz), 6.89 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.16 (dd, 2H, J = 9, 2 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.53 (t, 1H, J = 2 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 4 Hz), 7.72 (dd, 2H, J = 10, 9 Hz). (C ₂₂ H ₂₅ N ₂ O ₅ PS)的分析计算值: C, 57.38; H, 5.47; N, 6.08. 实测值: C, 57.24; H, 5.40; N, 6.01.
159		484.1 (+)	8.18 (dd, J = 5, 2 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 11 Hz, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.99 (m, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 2.36 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₉ H ₁₉ ClN ₃ O ₆ PS + 1.2 H ₂ O)的分析计算值: C, 45.15; H, 4.27; N, 8.31. 实测值: C, 44.97; H, 4.14; N, 8.16.
160		494.4 (+)	8.04 (m, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.12 (m, 2H), 4.78 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₁₇ ClN ₃ O ₆ PS + 1.1 HBr)的分析计算值: C, 41.21; H, 3.13; N, 7.21. 实测值: C, 41.29; H, 3.05; N, 6.89.

161		499.6 (+)	7.67 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.87 (d, J = 2 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1 H), 4.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.29 (m, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₇ PS + 0.9 H ₂ O)的分析计算值: C, 46.64; H, 4.27; N, 5.44. 实测值: C, 46.76; H, 4.27; N, 5.27.
[1455] 162		471.4 (+)	8.72 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.62 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.14 (t, J = 2 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ O ₆ PS)的分析计算值: C, 43.37; H, 3.43; N, 11.90. 实测值: C, 43.62; H, 3.47; N, 11.61.
163		471.1 (+)	8.01 (dd, J = 9, 5 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.4-7.6 (m, 3 H), 7.16 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.7-4.8 (m, 1 H), 1.32 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₁₇ H ₁₆ ClN ₄ O ₆ PS + 0.3 H ₂ O)的分析计算值: C, 42.88; H, 3.51; N, 11.76. 实测值: C, 42.85; H, 3.21; N, 11.56.

[1456] 实施例164-165:

[1457] 以下实施例以类似于实施例11的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

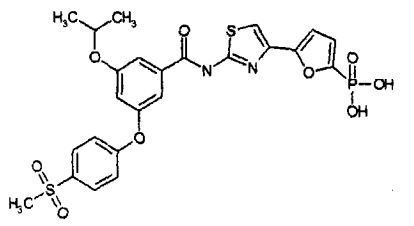
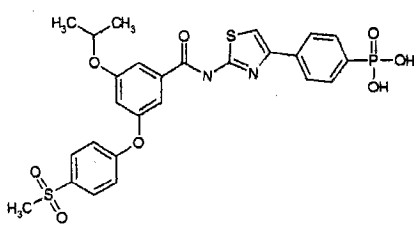
[1458] 实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
------------	----	---------	--

164		473.4 (+)	δ 7.57 (m, 3 H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.19 (s, 2H), 1.27 (m, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ ClN ₂ O ₅ PS ₂ + 0.1 HBr)的分析计算值: C, 44.95 H, 3.79; N, 5.82. 实测值: C, 45.05; H, 3.75; N, 5.88.
[1459]		457.1 (+)	7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.18 (s, 2H), 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H). (C ₁₈ H ₁₈ FN ₂ O ₅ PS ₂ + 0.1 HBr) 的分析计算值: C, 46.54 H, 3.93; N, 6.03. 实测值: C, 46.40; H, 4.14; N, 5.93.

[1460] 实施例166-167:

[1461] 以下实施例以类似于实施例14的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

[1462]	实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分 析

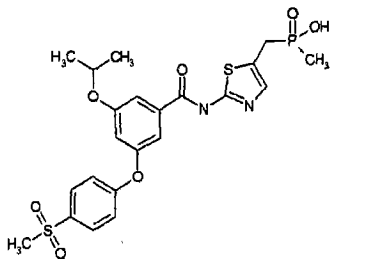
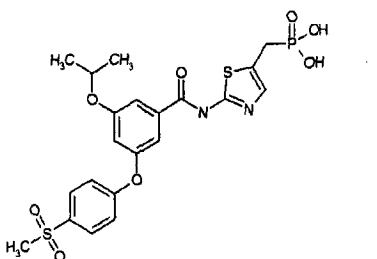
[1463]		<p>579.6 (+)</p> <p>12.93 (s, 1 H), 7.95 (m, 2H), 7.58 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1H), 7.40(m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 4.78 (m, 1 H), 3.21 (s, 3H), 1.30 (d, J = 5.7 Hz, 6 H). (C₂₄H₂₃N₂O₉PS₂ + 0.1 HBr)的分析计算值: C, 49.14 H, 3.97; N, 4.78. 实测值: C, 48.96; H, 3.94; N, 4.59.</p>
[1464]		<p>589.4 (+)</p> <p>8.00 (m, 2H), 7.94 (m, 2 H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 4.79 (m, 1 H), 3.20 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). (C₂₆H₂₅N₂O₈PS₂ + 0.6 HBr)的分析计算值: C, 49.01 H, 4.05; N, 4.40. 实测值: C, 49.09; H, 3.72; N, 4.13.</p>

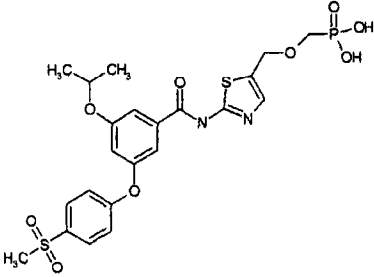
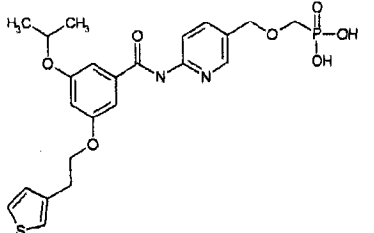
[1464] 实施例168-171:

[1465] 以下实施例以类似于实施例16的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

[1466] 实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
------------	----	------------	--

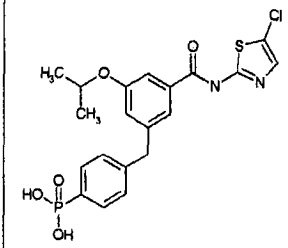
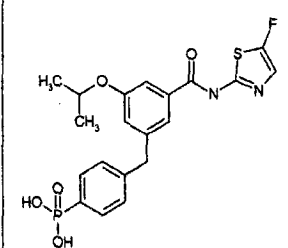
[1467]

168		525.6 (+)	7.95 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.54 (s, 1 H), 7.37 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 4H), 6.96 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.20 (m, 5 H), 1.30 (m, 9 H). ($C_{22}H_{25}N_2O_7PS_2$)的分析计算值: C, 50.38; H, 4.80; N, 5.34. 实测值: C, 50.24; H, 4.94; N, 5.11.
169		527.6 (+)	7.94 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.37 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.26 (m, 3H), 6.96 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 3.10 (d, $J = 20$ Hz, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 2 H). ($C_{21}H_{23}N_2O_8PS_2 + 0.2 H_2O$)的分析计算值: C, 47.58; H, 4.45; N, 5.28. 实测值: C, 47.61; H, 4.40; N, 5.01.

170		<p>δ 7.95 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 2 H), 6.97 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.77 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 3.54 (d, $J = 9$ Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 2 H).</p> <p>($C_{22}H_{25}N_2O_9PS_2 + 0.2 H_2O + 0.3 TMS-OH$)的分析计算值: C, 46.84; H, 4.87; N, 4.77. 实测值: C, 46.89; H, 4.51; N, 4.36.</p>
[1468] 171		<p>10.78 (s, 1 H), 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.70 (m, 1 H), 4.52 (s, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 6 H).</p> <p>($C_{23}H_{27}N_2O_7PS + 0.1 NH_4Br + 0.7 NH_3$)的分析计算值: C, 52.30 H, 5.63; N, 7.42. 实测值: C, 52.36; H, 5.58; N, 7.37.</p>

[1469] 实施例172-173:

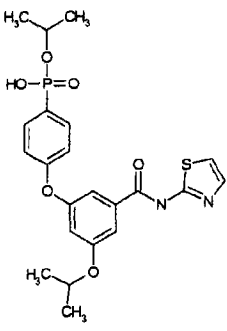
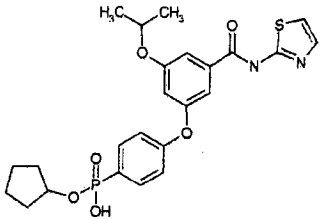
[1470] 以下实施例以类似于实施例23的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

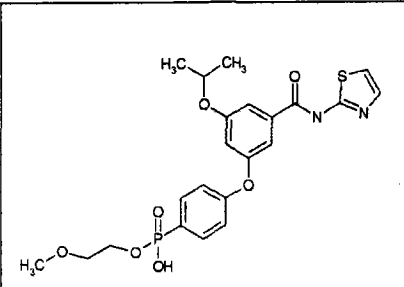
实施例	结构	质谱 (模式)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素 分析
172		467.4 (+)	7.57 (s, 1 H), 7.53 (dd, J = 8, 5 Hz, 2 H), 7.52 (m, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.24 (dd, J = 8, 3 Hz, 2 H), 6.99 (m, 1 H), 6.65-4.71 (m, 1 H), 3.94 (s, 2 H), 1.25 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C ₂₀ H ₂₀ ClN ₂ O ₅ PS + 0.3 NH ₄ Cl) 的分析计算值: C, 49.74; H, 4.76; N, 6.67. 实测值: C, 49.68; H, 4.74; N, 6.83.
173		451.4 (+)	7.59 (dd, J = 12, 8 Hz, 2 H), 7.49 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 8, 3 Hz, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 4.66-4.71 (m, 1 H), 3.98 (s, 2 H), 1.26 (d, J = 6 Hz). (C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₅ PS + 0.4 H ₂ O) 的分析计算值: C, 52.49; H, 4.58; N, 6.12. 实测值: C, 52.45; H, 4.56; N, 5.91.

[1472] 实施例174-176:

[1473] 以下实施例以类似于实施例26的方式由合适的中间体制备,其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

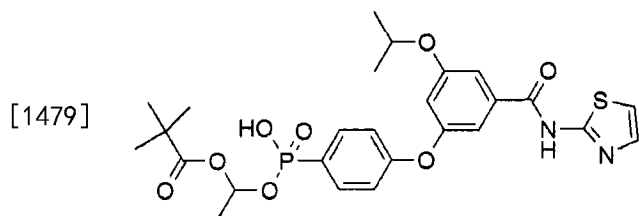
实施例	结构	质谱 (模式)	¹ H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
[1474]			

174		<p>477.4 (+)</p> <p>7.70 (dd, $J = 12, 8$ Hz, 2 H), 7.55 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.50 (d, $J = 1$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2 H), 7.10 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 4.75 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.14 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). $(C_{22}H_{25}N_2O_6PS + 0.8 H_2O)$的分析计算值: C, 53.83; H, 5.46; N, 5.71. 实测值: C, 53.67; H, 5.02; N, 5.23.</p>
[1475] 175		<p>503.6 (+)</p> <p>7.71 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.52 (t, $J = 2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 2, 1$ Hz, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.89 (t, $J = 2$ Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.69 (m, 1 H), 1.65 (m, 6 H), 1.51 (m, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6H). $(C_{24}H_{27}N_2O_6PS)$的分析计算值: C, 57.36; H, 5.42; N, 5.57. 实测值: C, 57.22; H, 5.38; N, 5.54.</p>

[1476]	176		<p>7.72 (dd, J = 13, 9 Hz, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2, Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 3 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 6.89 (t, J = 2 Hz, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 3.92 (m, 2 H), 3.46 (t, J = 5 Hz, 2 H), 3.21 (s, 3 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6H); LCMS m/z = 493.6 [C₂₂H₂₅N₂O₇PS + H]⁺; (C₂₂H₂₅N₂O₇PS) 的分析计算值: C, 53.65; H, 5.12; N, 5.69. 实测值: C, 53.56; H, 5.06; N, 5.59.</p>
--------	-----	---	---

[1477] 实施例177:

[1478] 2,2-二甲基-丙酸1-(羟基-{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-氧磷基(phosphinoyl)氧基)-乙酯



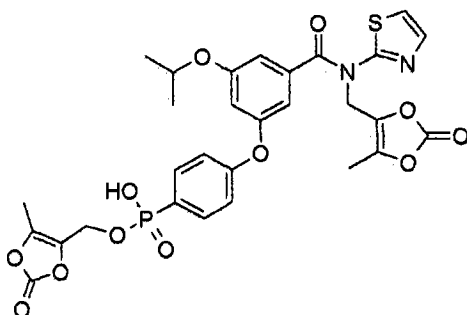
[1480] 搅拌{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-磷酸(250mg, 0.58mmol)和DIEA(0.193mL, 1.16mmol)/6ml的乙腈的混合物15min并随后添加新戊酸1-碘乙酯(177mg, 0.69mmol)。在室温搅拌所得的混合物2小时,然后用CH₂Cl₂稀释,用1M NaHSO₄水溶液洗涤,干燥(MgSO₄)和蒸发。将残余物溶解在3:1乙腈/水中并且进行MPLC提纯,通过25g C₁₈柱,使用%乙腈/水进行洗脱(时间):10-50(15min)。冻干含期望的产物的洗脱液提供31mg(10%)的标题化合物,无定形固体:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): 8.91(s, 9H), 1.29(d, 6H, J=6Hz), 1.30(d, 3H, J=6Hz), 4.73(septet, 1H, J=6Hz), 6.34(br s, 1H), 6.75(s, 1H), 7.01(d, 2H, J=7Hz), 7.24(s, 1H), 7.28(d, 1H, J=3Hz), 7.45(s, 1H), 7.56(d, 1H, J=3Hz), 7.63(br s, 2H), 12.61(br s, 1H); LCMS(m/z): 563.4 [C₂₆H₃₁N₂O₈PS+H]⁺. (C₂₆H₃₁N₂O₈PS+1H₂O) 的分析计算值: C, 53.79; H, 5.73; N, 4.82. 实测值: C, 52.93; H, 5.93; N, 5.92.

[1481] 实施例178:

[1482] (4-{3-异丙氧基-5-[(5-甲基-2-氧-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)-噻唑-2-基-氨基甲酰基]-苯氧基}-苯基)-磷酸单(5-甲基-2-氧-[1,3]间二氧杂环戊烯-4-基甲基)

酯

[1483]

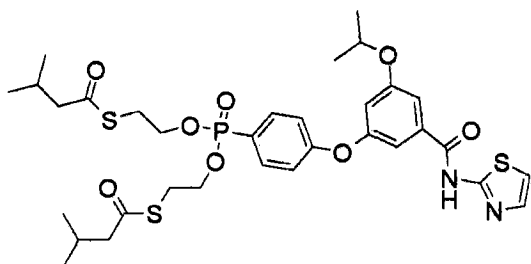


[1484] 使用对本领域技术人员显然的变化,根据描述于实施例177中的方法,由{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸和5-甲基-2-氧-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基溴制备标题化合物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 1.29(d, 6H, J=6Hz), 2.07(s, 3H), 2.14(s, 3H), 4.71(septet, 1H, J=6Hz), 4.76(d, 2H, J=10Hz), 5.40(s, 2H), 6.84(t, 1H, J=2Hz), 7.11(dd, 2H, J=8, 3Hz), 7.12(d, 1H, J=5Hz), 7.43(dd, 1H, J=2, 1Hz), 7.59(dd, 2H, J=2, 1Hz), 7.61(d, 1H, J=5Hz), 7.70(dd, 2H, J=12, 8Hz); LCMS(m/z): 658.8 [C₂₉H₂₇N₂O₁₂PS+H]⁺. (C₂₉H₂₇N₂O₁₂PS)的分析计算值: C, 52.89; H, 4.13; N, 4.25. 实测值: C, 52.83; H, 4.43; N, 4.10.

[1485] 实施例179:

[1486] 3-甲基-硫代丁酸2-{{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}[2-(3-甲基丁酰硫烷基)乙氧基]氧膦基(phosphinoyl)氧基}乙基酯

[1487]

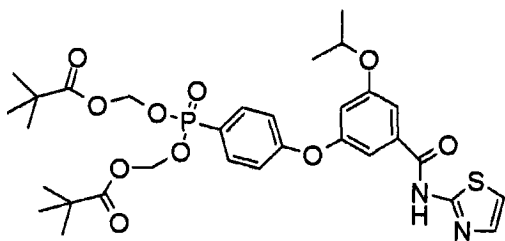


[1488] 向{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸(实施例3)(800mg, 1.84mmol)/THF(20mL)溶液中添加三苯膦(1.21g, 4.60mmol)、3-甲基-硫代丁酸S-(2-羟基-乙基)酯(746mg, 4.60mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(906mL, 4.60mmol)。在室温搅拌所得的混合物3小时。在真空条件下浓缩粗制的反应混合物。在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度色谱分离残余物,得到82mg(6%)的标题化合物:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 12.70(bs, 1H), 7.73(dd, J=13, 9Hz, 2H), 7.55(t, 2H), 7.36(d, J=2Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.18(t, J=4Hz, 2H), 6.91(d, J=2Hz, 1H), 4.76(m, 1H), 4.06(m, 4H), 3.15(m, 4H), 4.95(m, 4H), 2.01(m, 2H), 1.30(d, J=6Hz, 6H), 0.87(d, J=7Hz, 12H); LCMS m/z = 723.4 [C₃₃H₄₃N₂O₈PS₃+H]⁺; (C₃₃H₄₃N₂O₈PS₃)的分析计算值: C, 54.83; H, 6.00; N, 3.88. 实测值: C, 55.49; H, 5.36; N, 3.92.

[1489] 实施例180:

[1490] 2,2-二甲基-丙酸(2,2-二甲基-丙酰氧基甲氧基){4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}氧膦基(phosphinoyl)氧基甲酯

[1491]

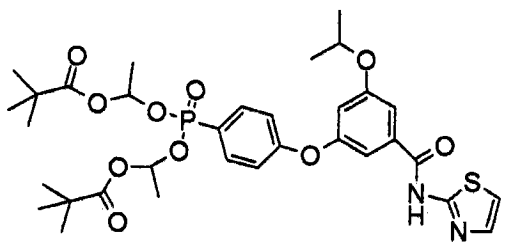


[1492] 向{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸(实施例3)(200mg, 0.459mmol)/乙腈(10ml)溶液中添加二异丙基乙胺(155mL, 0.941mmol)。进行搅拌直到混合物进入溶液。添加2,2-二甲基-丙酸碘甲酯并且在室温搅拌16小时。将残余物吸附到SiO₂上并且在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度色谱分离,得到50mg(16%)的油状标题化合物:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.68(bs, 1H), 7.74(dd J=13, 9Hz, 2H), 7.55(d, J=4Hz, 2H), 7.29(m, 4H), 6.85(s, 1H), 5.66(m, 4H), 4.76(m, 1H), 1.31(d, J=6Hz, 6H), 1.07(s, 18H); LCMS m/z = 663.9[C₃₁H₃₉N₂O₁₀PS+H]⁺; (C₃₁H₃₉N₂O₁₀PS)的分析计算值:C, 56.19; H, 5.93; N, 4.23. 实测值:C, 56.41; H, 6.08; N, 4.00.

[1493] 实施例181:

[1494] 2,2-二甲基丙酸1-([1-(2,2-二甲基-丙酰氧基)乙氧基]{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}氧膦基(phosphinoyl)氧基)乙酯

[1495]

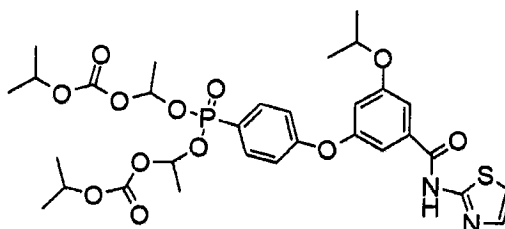


[1496] 使用对本领域技术人员显然的变化,由合适的中间体,以类似于实施例177的方式,由{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸(实施例3)制备:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.68(bs, 1H), 7.72(m, 2H), 7.54(m, 2H), 6.86(d, J=24Hz, 1H), 6.48(m, 2H), 4.75(m, 1H), 1.49(dd, J=14, 5Hz, 6H), 1.31(d, J=6Hz, 6H), 1.01(m, 18H); LCMS m/z = 691.9[C₃₃H₄₃N₂O₁₀PS+H]⁺; (C₃₃H₄₃N₂O₁₀PS)的分析计算值:C, 57.38; H, 6.27; N, 4.06. 实测值:C, 57.16; H, 6.32; N, 3.89.

[1497] 实施例182:

[1498] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}膦酸双(1-异丙氧基羰基氧基乙基)酯。

[1499]

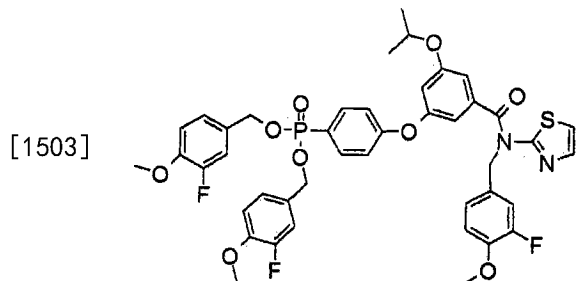


[1500] 使用对本领域技术人员显然的变化,由合适的中间体,以类似于实施例177的方式,由{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-膦酸(实施例3)制备:¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ12.70(bs, 1H), 7.71(m, 2H), 7.55(d, J=3Hz, 2H), 7.33(m, 2H), 7.17(m, 2H), 6.87(m, 1H), 6.40(m, 2H), 4.77(m, 2H), 4.60(m, 1H), 1.52(m, 6H), 1.15(m,

18H); LCMS $m/z = 695.4 [C_{31}H_{39}N_2O_{12}PS+H]^+$; ($C_{31}H_{39}N_2O_{12}PS$)的分析计算值: C, 53.60; H, 5.66; N, 4.03. 实测值: C, 53.67; H, 5.75; N, 3.77.

[1501] 实施例183:

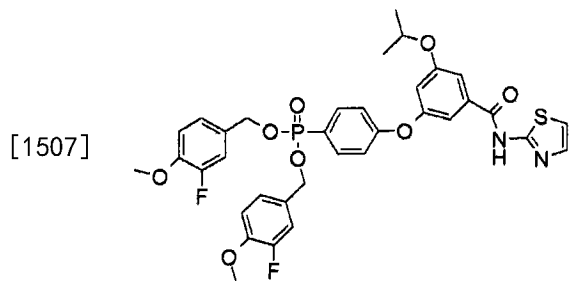
[1502] (4-{3-[(3-氟-4-甲氧基苄基)噻唑-2-基-氨基甲酰基]-5-异丙氧基苯氧基}苯基)-磷酸双(3-氟-4-甲氧基-苄基)酯。



[1504] 使用对本领域技术人员显然的变化,由合适的中间体,以类似于实施例177的方式,由{4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯氧基]-苯基}-磷酸(实施例3)制备:
 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 7.75(m, 3H), 7.57(dd, $J=2$, 1Hz, 1H), 7.42(dd, $J=2$, 1Hz, 1H), 7.28(dd, $J=12$, 2Hz, 1H), 7.13(m, 11H), 6.87(t, $J=3$ Hz, 1H), 5.36(s, 2H), 4.93(m, 4H), 4.70(m, 1H), 3.80(s, 6H), 3.77(s, 3H), 1.29(d, $J=6$ Hz, 6H); LCMS $m/z = 849.9 [C_{43}H_{40}F_3N_2O_9PS+H]^+$; ($C_{43}H_{40}F_3N_2O_9PS$)的分析计算值: C, 60.85; H, 4.75; N, 3.30. 实测值: C, 60.70; H, 4.59; N, 3.16.

[1505] 实施例184:

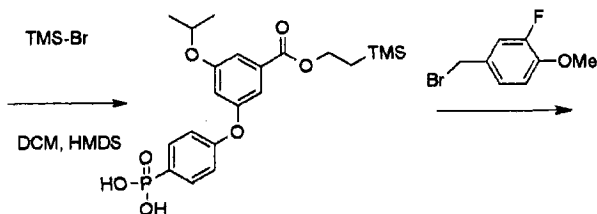
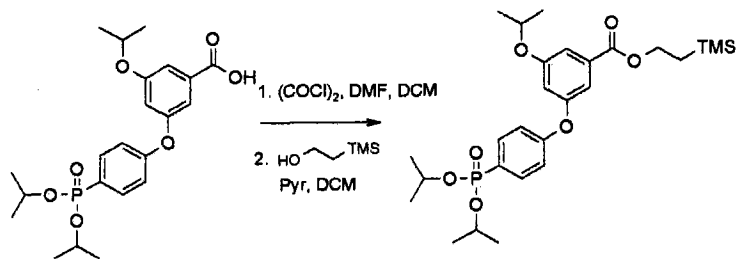
[1506] {4-[3-异丙氧基-5-(噻唑-2-基氨基甲酰基)苯氧基]苯基}磷酸双(3-氟-4-甲氧基苄基)酯。



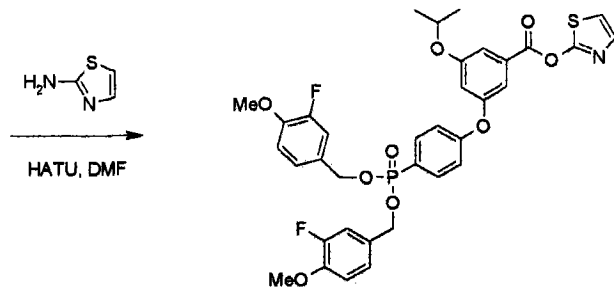
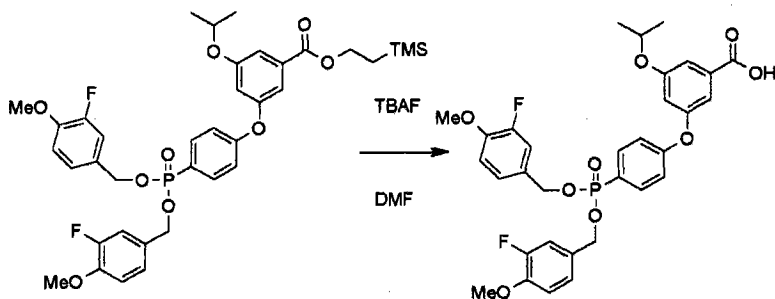
[1508] 向3-{4-[双(3-氟-4-甲氧基-苄氧基)-磷酰基]-苯氧基}-5-异丙氧基-苯甲酸(350mg, 0.557mmol)/DMF(6mL)溶液中添加2-氨基噻唑(70mg, 0.696mmol)、HATU(265mg, 0.696mmol)、和二异丙基乙胺(368mL, 2.23mmol)。在室温搅拌16小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用 H_2O (2 \times)和盐水(2 \times)洗涤。用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,和浓缩。在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度色谱分离残余物,得到164mg(42%)的标题化合物: 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 12.68(bs, 1H), 7.75(dd, $J=13$, 9Hz, 2H), 7.55(d, $J=4$ Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.16(m, 9H), 6.91(s, 1H), 4.97(dd, $J=8$, 2Hz, 4H), 4.76(m, 1H), 3.82(s, 6H), 1.30(d, $J=6$ Hz, 6H); LCMS $m/z = 711.6 [C_{35}H_{33}F_2N_2O_8PS+H]^+$; ($C_{35}H_{33}F_2N_2O_8PS+1.2H_2O$)的分析计算值: C, 57.41; H, 4.87; N, 3.83. 实测值: C, 57.06; H, 4.24; N, 3.91.

[1509] 用于制备实施例184的中间体根据路线11制备,如下所述。

[1510] 路线11



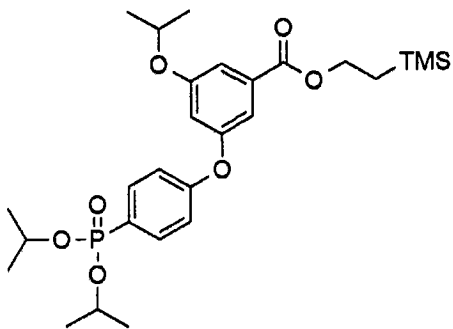
[1511]



[1512] 步骤A:

[1513] 3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯。

[1514]

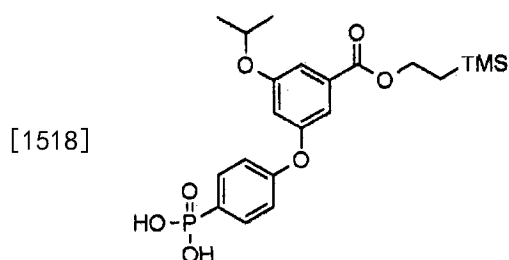


[1515] 向3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸(实施例3,路线3,步骤E)(10g,22.9mmol)/DCM(115mL)溶液中添加DMF(0.09mL,1.15mmol)和草酰氯(4.0mL,

45.8mmol)。在室温搅拌所得的混合物2小时。浓缩混合物。所得的残余物与50mL无水甲苯共沸并随后再溶于DCM(40ml),冷却到0°C。慢慢地将吡啶(3.1mL,36.6mmol)/DCM(10ml)溶液添加到反应烧瓶,随后2-三甲基硅烷基乙醇(3.6mL,25.2mmol)。在室温搅拌所得的混合物过夜。在第二天除去溶剂并且残余物在EtOAc和饱和碳酸氢钠之间分配。分离有机层,用盐水(1×)洗涤,用无水MgSO₄干燥,过滤,和浓缩。在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度色谱分离残余物,得到5.0g(41%)的3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ7.72(dd,J=13,9Hz,2H),7.26(dd,J=3,2Hz,1H),7.16(dd,J=9,3Hz,2H),7.06(dd,J=3,2Hz,1H),6.99(t,J=3Hz,1H),4.69(m,1H),4.54(m,2H),3.48(t,2H),1.28(dd,J=8,3Hz,12H),1.18(d,J=6Hz,6H),1.04(t,2H),-0.16(s,9H)。

[1516] 步骤B:

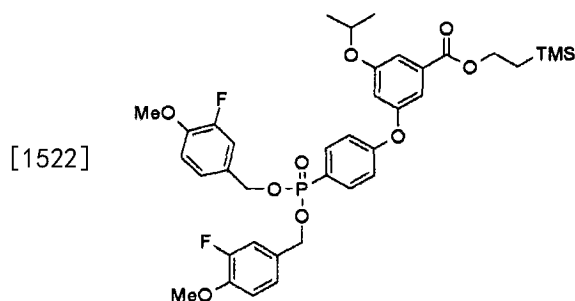
[1517] 3-异丙氧基-5-(4-磷酰基(phosphono)苯氧基)-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯。



[1519] 向3-[4-(二异丙氧基-磷酰基(phosphoryl))-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯(5.0g,9.30mmol)/CH₂Cl₂(100ml)溶液中添加HMDS(31.7mL,149mmol)、和TMS-Br(9.8mL,74.5mmol)。在室温搅拌该混合物16小时。蒸发溶剂并且用水稀释残余物并且用HCl水溶液酸化至pH=2-3。萃取入EtOAc(2×)。萃取物用稀HCl、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)并且蒸发,得到2.74g的3-异丙氧基-5-(4-磷酰基苯氧基)-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆):δ7.71(dd,J=13,9Hz,2H),7.22(dd,J=3,2Hz,1H),7.11(dd,J=9,3Hz,2H),7.03(dd,J=3,2Hz,1H),6.92(t,J=3Hz,1H),4.67(m,1H),4.34(t,2H),1.27(d,J=6Hz,6H),1.05(t,2H),0.01(s,9H)。

[1520] 步骤C:

[1521] 3-{4-[双(3-氟-4-甲氧基-苯氧基)-磷酰基]-苯氧基}-5-异丙氧基-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯。

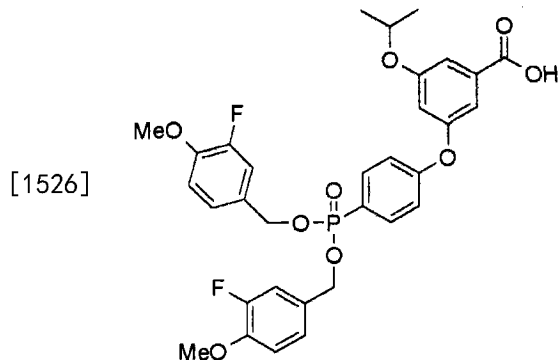


[1523] 向3-异丙氧基-5-(4-磷酰基苯氧基)-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯(532mg,1.17mmol)/ACN(15mL)溶液中添加二异丙基乙胺(425mL,2.57mmol)、和溴化苄(640mg,2.92mmol)。在55°C搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,并且吸附到SiO₂上,在硅胶上使用乙酸乙酯-己烷梯度色谱分离,得到536mg(63%)的3-{4-[双(3-氟-4-甲氧基-苯氧基)-

磷酰基]-苯氧基}-5-异丙氧基-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.74(dd, J=13, 9Hz, 2H), 7.26(dd, J=2, 1Hz, 1H), 7.20(s, 1H), 7.15(m, 7H), 7.07(m, 1H), 6.98(m, 1H), 4.97(dd, J=8, 2Hz, 4H), 4.67(m, 1H), 4.34(t, J=8Hz, 2H), 3.82(s, 6H), 1.27(d, J=6Hz, 6H), 1.03(t, J=9Hz, 2H), 0.01(s, 9H).

[1524] 步骤D:

[1525] 3-{4-[双(3-氟-4-甲氧基-苄氧基)-磷酰基]-苯氧基}-5-异丙氧基-苯甲酸

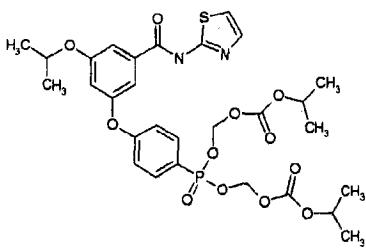
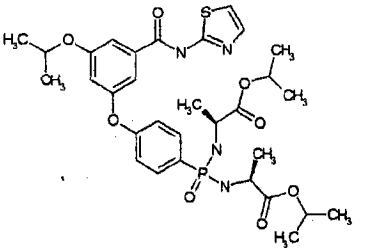


[1527] 向3-{4-[双(3-氟-4-甲氧基-苄氧基)-磷酰基]-苯氧基}-5-异丙氧基-苯甲酸2-三甲基硅烷基-乙酯(536mg, 0.735mmol)/DMF(10ml)溶液中添加氟化四丁铵(1.0M溶液, 在THF中)(1.84mL, 1.84mmol)。在室温搅拌16小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用H₂O(2×)和盐水(2×)洗涤。干燥(MgSO₄)并且蒸发溶剂, 得到462mg(100%)的3-{4-[双(3-氟-4-甲氧基-苄氧基)-磷酰基]-苯氧基}-5-异丙氧基-苯甲酸。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 13.20(bs, 1H), 7.74(dd, J=13, 9Hz, 2H), 7.27(dd, J=2, 1Hz, 1H), 7.13(m, 9H), 6.94(t, J=2Hz, 1H), 4.97(dd, J=9, 2Hz, 4H), 4.67(m, 1H), 3.82(s, 6H), 1.27(s, J=6Hz, 6H).

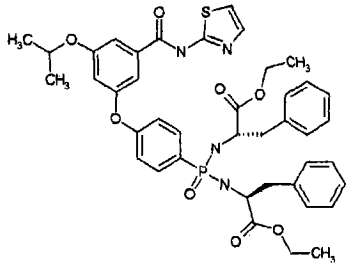
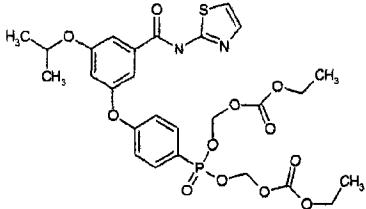
[1528] 实施例185-212:

[1529] 以下实施例根据用于实施例177-184的方法由合适的中间体制备, 其中变化对本领域技术人员来说是显见的:

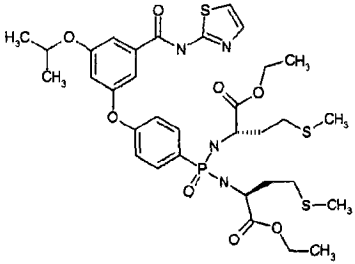
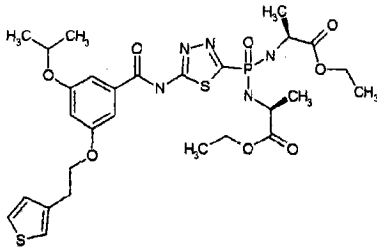
[1530]

实施例	结构	质谱 (模式)	1H NMR δ (DMSO-d ₆) & 元素分析
185		667.6 (+)	7.82 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 5.74 (m, 4H), 4.85 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 1.36 (d, J = 5.5 Hz, 6H) 1.25 (m, 12H). (C ₂₉ H ₃₅ N ₂ O ₁₂ PS) 的分析计算值: C, 52.25; H, 5.29; N, 4.20. 实测值: C, 52.06; H, 5.51; N, 4.17.
186		661.9 (+)	7.86 (m, 2H), 7.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 1.35 (m, 12 H), 1.26 (m, 6H), 1.14 (m, 6H). (C ₃₁ H ₄₁ N ₄ O ₈ PS) 的分析计算值: C, 56.35; H, 6.25; N, 8.48. 实测值: C, 56.17; H, 6.04; N, 8.51.

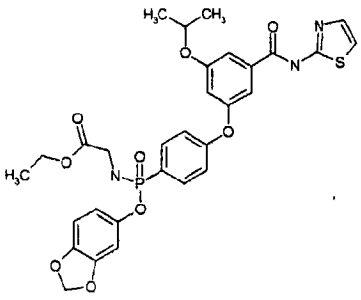
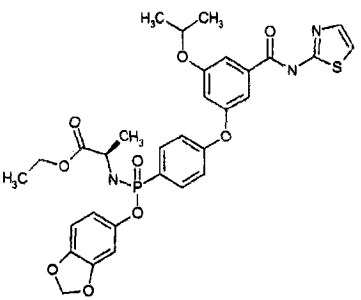
[1531]

187		<p>785.9 (+)</p> <p>7.48 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 10H), 7.04 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 3.91 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 6 H), 1.23 (m, 3H), 1.11 (m, 3H). (C₄₁H₄₅N₂O₈PS) 的分析计算值: C, 62.74; H, 5.78; N, 7.14. 实测值: C, 62.55; H, 5.55; N, 6.92.</p>
188		<p>639.6 (+)</p> <p>7.82 (m, 2H), 7.50 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 5.74 (m, 4H), 4.86 (m, 1H), 4.19 (m, 4H), 1.36 (m, 6H) 1.27 (m, 12H). (C₂₇H₃₁N₂O₁₂PS) 的分析计算值: C, 50.78; H, 4.89; N, 4.39. 实测值: C, 50.70; H, 5.13; N, 4.28.</p>

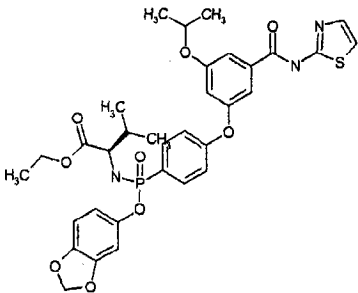
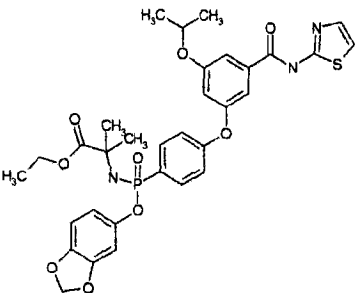
[1532]

189		753.4 (+) 7.87 (m, 2H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 3H), 6.84 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.06 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.51(m, 2H), 2.05 (m, 9H), 1.90 (m, 2H), 1.32 (m, 12 H), 1.16 (m, 3H). (C ₃₃ H ₄₅ N ₄ O ₈ PS ₃)的分析计算值: C, 52.64; H, 6.02; N, 7.44. 实测值: C, 53.20; H, 6.31; N, 7.38.
190		668.3 (+) 13.20 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.15 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.98 (m, 6H), 3.10 (m, 2H), 1.31 (m, 12H), 1.16 (m, 6H). (C ₂₈ H ₃₈ N ₅ O ₈ PS ₂)的分析计算值: C, 50.37; H, 5.74; N, 10.49. 实测值: C, 50.42; H, 6.02; N, 10.24.

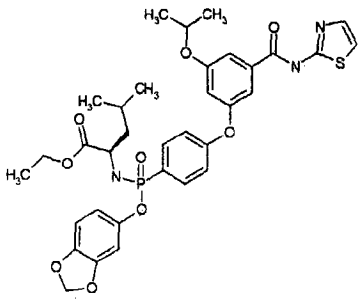
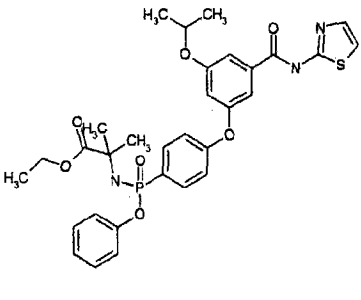
[1533]

191		<p>640.4 (+)</p> <p>12.67 (s, 1H), 7.85(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.89 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H) 1.10 (m, 3H).</p> <p>LC-MS m/z = 640.4 [C₃₀H₃₀N₃O₉PS + H]⁺; (C₃₀H₃₀N₃O₉PS + 0.4 CH₂Cl₂)的分析计算值: C, 54.21; H, 4.61; N, 6.24. 实测值: C, 54.10; H, 4.49; N, 6.20.</p>
192		<p>654.6 (+)</p> <p>12.67 (s, 1H), 7.83(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.92 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.92 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H) 1.17(m, 3H), 1.02 (m, 3H).</p> <p>(C₃₁H₃₂N₃O₉PS + 0.1 CH₂Cl₂)的分析计算值: C, 56.41; H, 4.90; N, 6.35. 实测值: C, 56.19; H, 4.92; N, 6.26.</p>

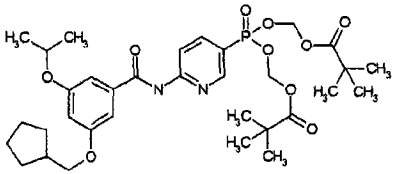
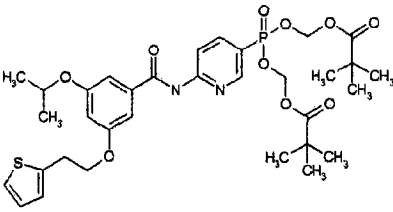
[1534]

193		<p>682.6 (+)</p> <p>12.66 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.65 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.79 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.02 (m, 3H), 0.71 (m, 6H). (C₃₃H₃₆N₃O₉PS) 的分析计算值: C, 58.14; H, 5.32; N, 6.16. 实测值: C, 58.13; H, 5.39; N, 5.88.</p>
194		<p>668.4 (+)</p> <p>12.66 (s, 1H), 7.84(m, 2H), 7.53(m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.81 (m, 3H), 6.60 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 1.28 (m, 12H), 1.02 (m, 3H). (C₃₂H₃₄N₃O₉PS) 的分析计算值: C, 57.57; H, 5.13; N, 6.28. 实测值: C, 57.28; H, 5.05; N, 6.08.</p>

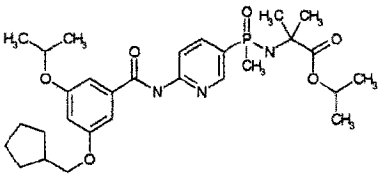
[1535]

195		<p>696.4 (+)</p> <p>12.67 (s, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.52(m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 6.64 (m, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.86 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.04 (m, 6H), 0.72 (m, 5H).</p> <p>(C₃₄H₃₈N₃O₉PS) 的分析计算值: C, 58.70; H, 5.51; N, 6.04. 实测值: C, 58.45; H, 5.63; N, 5.78.</p>
196		<p>624.6 (+)</p> <p>12.67 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.17 (m, 4H), 6.85 (m, 1H), 5.84 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 1.30 (m, 12H), 1.03 (m, 3H).</p> <p>(C₃₁H₃₄N₃O₇PS + 3.2 H₂O + 0.1 EtOAc) 的分析计算值: C, 54.65; H, 6.02; N, 6.17. 实测值: C, 54.34; H, 5.23; N, 5.94.</p>

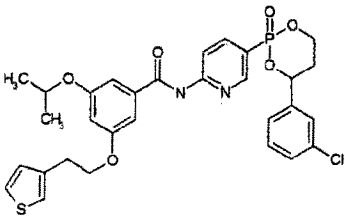
[1536]

197		<p>663.9 (+)</p> <p>8.95 (s, 1 H), 8.66-8.69 (m, 1 H), 8.47-8.51 (m, 1 H), 8.11 (ddd, $J = 13, 8, 2$ Hz, 1 H), 7.01-7.03 (m, 2 H), 6.64 (m, 1 H), 5.72-5.81 (m, 4 H), 4.58-4.66 (m, 1 H), 3.87 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 2.32-2.42 (m, 1 H), 1.64-1.88 (m, 2 H), 1.54-1.63 (m, 4 H), 1.35 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.30-1.45 (m, 2 H), 1.15 (s, 18 H). ($C_{33}H_{47}N_2O_{10}P$)的分析计算值: C, 59.81; H, 7.15; N, 4.23. 实测值: C, 59.98; H, 7.07; N, 4.01.</p>
198		<p>691.3 (+)</p> <p>8.91 (s, 1 H), 8.68 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1 H), 8.48 (dd, $J = 9, 3$ Hz, 1 H), 8.11 (ddd, $J = 13, 9, 2$ Hz, 1 H), 7.17-7.19 (m, 1 H), 7.03-7.05 (m, 2 H), 6.92-6.97 (m, 2 H), 6.66 (m, 1 H), 5.72-5.81 (m, 4 H), 4.58-4.66 (m, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 3.33 (m, 2 H), 1.35 (d, $J = 5$ Hz, 6 H), 1.15 (s, 18 H). ($C_{33}H_{43}N_2O_{10}PS + 1.0 H_2O$)的分析计算值: C, 55.92; H, 6.40; N, 3.95. 实测值: C, 55.76; H, 6.02; N, 4.09.</p>

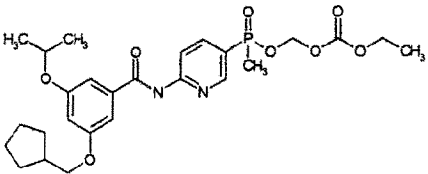
[1538]

200		<p>8.72-8.75 (m, 2 H), 8.44-8.47 (m, 1 H), 8.10-8.17 (m, 1 H), 6.99-7.26 (m, 2 H), 6.63-6.64 (m, 1 H), 4.98-5.06 (m, 1 H), 4.57-4.65 (m, 1 H), 3.85-3.90 (m, 1 H), 3.86 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2.34-2.39 (m, 1 H), 1.71-1.87 (m, 2 H), 1.68 (d, J = 14 Hz, 3 H), 1.56-1.66 (m, 7 H), 1.35 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.31-1.41 (m, 5 H), 1.23-1.29 (m, 6 H). (C₂₉H₄₂N₃O₆P + 1.0 H₂O) 的分析计算值: C, 60.30; H, 7.68; N, 7.27. 实测 值: C, 60.48; H, 7.64; N, 7.45.</p>
-----	---	---

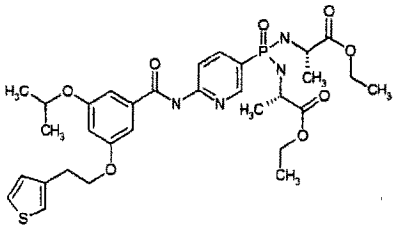
[1539]

201		<p>11.23 (s, 1 H), 8.82 (d, J = 7 Hz, 1 H), 8.30-8.42 (m, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.51 (dd, J = 5, 3 Hz, 1 H), 7.45 (m, 3 H), 7.35 (m, 1 H), 7.25 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.15 (dd, J = 2, 1 Hz, 1 H), 6.72 (m, 1 H), 5.86 (m, 1 H), 4.70-4.79 (m, 2 H), 4.40-4.56 (m, 2 H), 4.29 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H), 2.18-2.23 (m, 1 H), 1.90-1.95 (m, 1 H), 1.30 (d, J = 6 Hz, 6 H). (C₃₀H₃₀ClN₂O₆PS + 0.6 H₂O)的分析计算值: C, 57.76; H, 5.04; N, 4.49. 实测值: C, 57.88; H, 5.04; N, 4.37.</p>
-----	---	---

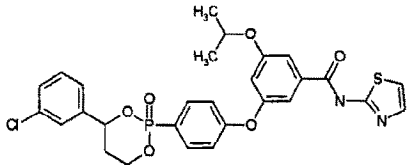
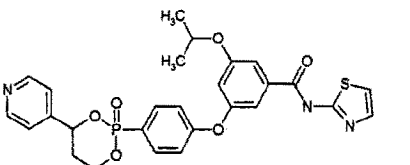
[1540]

202		<p>11.18 (s, 1 H), 8.70-8.73 (m, 1 H), 8.32-8.36 (m, 1 H), 8.14-8.22 (m, 1 H), 7.20 (s, 2 H), 6.68 (m, 1 H), 5.57-5.63 (m, 2 H), 4.71-4.79 (m, 1 H), 4.08 (q, J = 7 Hz, 2 H), 3.93 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2.28-2.38 (m, 1 H), 1.86 (d, J = 15 Hz, 3 H), 1.75-1.83 (m, 2 H), 1.52-1.67 (m, 4 H), 1.30(d, J = 6 Hz, 6 H), 1.29-1.40 (m, 2 H), 1.16 (t, J = 7 Hz, 3 H). (C₂₆H₃₅N₂O₈P + 0.4 H₂O) 的分析计算值: C, 57.64; H, 6.66; N, 5.17. 实测值: C, 57.31; H, 6.27; N, 5.06.</p>
-----	---	---

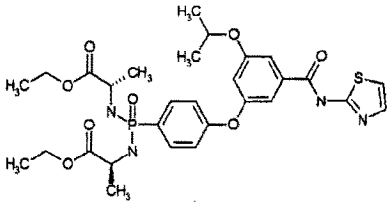
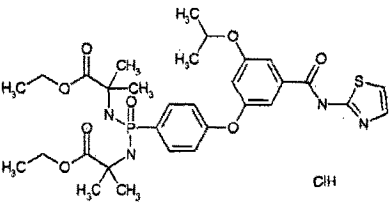
[1541]

203	 <p>The chemical structure shows a central pyridine ring substituted at the 2-position with a carbonyl group. This carbonyl is part of a larger chain that includes a thiazolidine ring system. The thiazolidine ring has a methyl group at the 2-position and a propyl ester group at the 4-position. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is further substituted with a 2,4-dimethoxyphenyl group and a 2-(thiophen-2-yl)ethoxy group.</p>	<p>661.3 (+)</p> <p>8.76 (m, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 8.29 (m, 1 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 7.09 (d, J = 5 Hz, 1 H), 6.69 (m, 1 H), 4.64-4.72 (m, 1 H), 4.08-4.28 (m, 5 H), 3.99-4.04 (m, 1 H), 3.60-3.63 (m, 1 H), 3.34-3.38 (m, 1 H), 3.18 (m, 2 H), 1.44-1.49 (m, 6 H), 1.39 (d, J = 6 Hz, 6 H), 1.21-1.35 (m, 6 H). (C₃₁H₄₁N₄O₈PS + 0.4 H₂O)的分析计算值: C, 55.75; H, 6.31; N, 8.39. 实测值: C, 55.87; H, 6.61; N, 8.65.</p>
-----	---	---

[1542]

204		<p>585.4 (+)</p> <p>12.66 (s, 1 H), 7.91 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 7.52-7.54 (m, 2 H), 7.47 (m, 1 H), 7.37-7.42 (m, 2 H), 7.27 (m, 1 H), 7.19 (dd, $J = 9, 4$ Hz, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 5.77-5.80 (m, 1 H), 4.63-4.79 (m, 3 H), 4.35-3.45 (m, 1 H), 2.30-2.40 (m, 1 H), 2.13-2.17 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{28}H_{26}ClN_2O_8PS + 0.1$ EtOAc + 0.1 CH_2Cl_2)的分析计算值: C, 56.83; H, 4.52; N, 4.65. 实测值: C, 56.90; H, 4.89; N, 4.37.</p>
205		<p>552.6 (+)</p> <p>8.58 (m, 2 H), 7.91 (dd, $J = 13, 9$ Hz, 2 H), 7.53-7.54 (m, 2 H), 7.37-7.41 (m, 3 H), 7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.94 (m, 1 H), 5.80-5.84 (m, 1 H), 4.65-4.80 (m, 2H), 4.37-4.47 (m, 1 H), 2.24-2.30 (m, 2 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H). ($C_{27}H_{26}N_3O_6PS + 0.2$ CH_2Cl_2)的分析计算值: C, 57.46; H, 4.68; N, 7.39. 实测值: C, 57.12; H, 4.79; N, 7.18.</p>

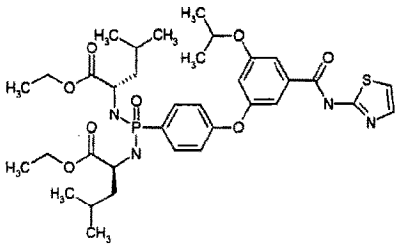
[1543]

206		633.6 (+) 7.76 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.26-7.29 (m, 2 H), 7.14 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.90 (m, 1 H), 4.70-4.77 (m, 2 H), 3.93-4.09 (m, 4 H), 3.79-3.85 (m, 2 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.06-1.27 (m, 12 H). ($C_{29}H_{37}N_4O_8PS$) 的分析计算值: C, 55.05; H, 5.89; N, 8.86. 实测值: C, 54.89; H, 6.16; N, 8.71.
207		661.9 (+) 7.76 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.28-7.29 (m, 2 H), 7.34 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.63 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 4.03 (q, $J = 7$ Hz, 4 H), 1.41 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H), 1.30 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.16 (t, $J = 7$ Hz, 12 H). ($C_{31}H_{41}N_4O_8PS + 0.1 HCl + 0.80 H_2O$) 的分析计算值: C, 52.32; H, 6.18; N, 7.87. 实测值: C, 52.02; H, 5.84; N, 8.27.

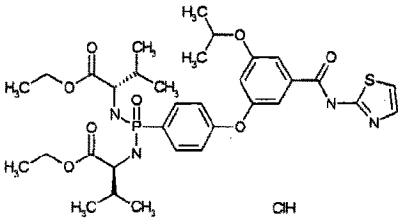
[1544]

208		<p>689.9 (+)</p> <p>7.76 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.26-7.27 (m, 2 H), 7.11 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.79 (m, 1 H), 4.76 (m, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.74 (m, 1 H), 4.58 (d, $J = 11$ Hz, 2 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.17 (s, 6 H), 1.16 (d, $J = 6$ Hz, 12 H). ($C_{33}H_{45}N_4O_8PS + 0.5 H_2O$)的分析计算值: C, 56.80; H, 6.64; N, 8.03. 实测值: C, 56.82; H, 6.53; N, 8.01.</p>
209		<p>605.9 (+)</p> <p>7.77 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.26-7.27 (m, 2 H), 7.13 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.82 (m, 1 H), 4.74-4.83 (m, 3 H), 4.04 (q, $J = 7$ Hz, 4 H), 3.56-3.65 (m, 4 H), 1.29 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.14 (t, $J = 7$ Hz, 12 H). ($C_{27}H_{33}N_4O_8PS$)的分析计算值: C, 53.64; H, 5.50; N, 9.27. 实测值: C, 53.42; H, 5.41; N, 9.08.</p>

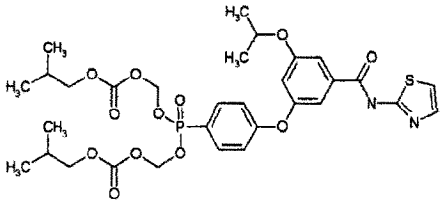
[1545]

210		<p>7.74 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.49 (m, 1 H), 7.26 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.21 (m, 1 H), 7.12 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.74 (m, 1 H), 4.71-4.81 (m, 2 H), 4.49 (m, 1 H), 4.06 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 3.72 (m, 2 H), 1.29-1.73 (m, 6 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.18 (m, 3 H), 1.00 (m, 3 H), 0.72-0.88 (m, 12 H).</p> <p>($C_{35}H_{49}N_4O_8PS$) 的分析 计算值: C, 58.64; H, 6.89; N, 7.82. 实测值: C, 58.84; H, 6.98; N, 7.53.</p>
-----	---	--

[1546]

211		<p>690.1 (+)</p> <p>7.73 (dd, $J = 12, 9$ Hz, 2 H), 7.54 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.50 (m, 1 H), 7.27 (d, $J = 4$ Hz, 1 H), 7.23 (m, 1 H), 7.11 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 2 H), 6.77 (m, 1 H), 4.73 (m, 1 H), 4.61 (m, 1 H), 4.45 (m, 1 H), 4.03-4.14 (m, 2 H), 3.83-3.95 (m, 2 H), 3.52-3.60 (m, 1 H), 3.35-3.44 (m, 1 H), 1.90 (m, 2 H), 1.28 (d, $J = 6$ Hz, 6 H), 1.18 (t, 3 H), 1.02 (t, 3 H), 0.89 (t, 6 H), 0.77 (t, 6 H). ($C_{33}H_{45}N_4O_8PS + 1.0 HCl, + 0.7 H_2O$)的分析计算值: C, 53.72; H, 6.48; N, 7.58. 实测值: C, 53.63; H, 6.23; N, 7.58.</p>
-----	---	---

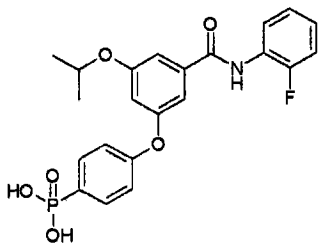
[1547]

212		<p>7.73 (dd, J = 12, 7 Hz, 2 H), 7.54 (m, 2 H), 7.35 (m, 1 H), 7.27 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 7, 2 Hz, 2 H), 6.89 (m, 1 H), 5.67 (m, 4 H), 4.75 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 7 Hz, 4 H), 1.85 (m, 2 H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 6 H), 0.83 (d, J = 7 Hz, 6 H). (C₃₁H₃₉N₂O₁₂PS) 的分析计算值: C, 53.60; H, 5.66; N, 4.03. 实测值: C, 53.32; H, 5.69; N, 3.96.</p>
-----	---	--

[1548] 实施例213:

[1549] {4-[3-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-5-异丙氧基-苯氧基]-苯基}-磷酸

[1550]



[1551] 向3-[4-(二异丙氧基-磷酰基)-苯氧基]-5-异丙氧基-苯甲酸(如在实施例3步骤E中制备的)(530mg, 1.2mmol)/甲苯(10ml)溶液中添加亚硫酸氯(0.22mL, 3.0mmol)。加热反应至110℃1小时并且使其冷却至室温。通过旋转蒸发除去溶剂,并且粗产物被再溶于甲苯并且用2-氟苯胺(0.11mL, 1.2mmol)、二异丙基乙胺(0.6mL, 3.6mmol)、和催化DMAP处理。然后加热反应至110℃1小时,在该点TLC分析表明反应完成。将反应冷却至室温,并且预加载在二氧化硅上。在硅胶上用乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱分离后,获得了期望的产物,{4-[3-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-5-异丙氧基-苯氧基]-苯基}-磷酸二异丙酯(350mg, 54%)。LC-MS m/z = 530 [C₂₈H₃₃FN₂O₆P+H]⁺。

[1552] 按照描述于实施例2中的程序,上述制备的{4-[3-(2-氟-苯基氨基甲酰基)-5-异丙氧基-苯氧基]-苯基}-磷酸二异丙酯被转化为标题化合物。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 10.11(s, 1H), 7.80-7.70(q, 2H), 7.50(t, 1H), 7.39(s, 1H), 7.38-7.08(m, 6H), 6.83(s, 1H), 4.65(m, 1H), 1.30(d, 6H)。³¹P NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 13.45。 ¹⁹F NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ -121.25。LC-MS m/z = 446 [C₂₂H₂₁FN₃O₆P+H]⁺。(C₂₂H₂₁FN₃O₆P+1.3H₂O)的分析计算值: C, 56.37; H, 5.07; N, 2.99。实测值: C, 56.40; H, 4.85; N, 2.83。

[1553] 实施例:生物学实施例

[1554] 以下分析可用于测试本发明的化合物。使用以下的人酶分析,分析以上化学实施例中所述的化合物(化合物可以同样在另外的分析中进行测试)。上述实施例的化合物在人酶分析中以100 μ M的浓度进行测试并且能够活化50 μ g的人葡糖激酶达至少150%。

[1555] 实施例A.人酶分析:

[1556] 使用利用纯化的重组体人GK(同工型1/变体2)和纯化重组体肠膜明串珠菌葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(Sigma-Aldrich, Inc.)的分析,完成GK的生化活化。在这些分析中,葡萄糖通过GK起作用而形成葡萄糖-6-磷酸。随后,葡萄糖-6-磷酸通过葡萄糖-6-磷酸脱氢酶起作用而形成6-磷酸-D-葡糖酸(6-phospho-D-gluconate)和 β -NADPH,这可以通过分光光度测量来量化。具体地,化合物在DMSO中被逐次稀释至100X最后浓度。在稀释后,3 μ L的化合物溶液和277 μ L的反应缓冲液(25mM HEPES-pH7.4, 25mM KCl, 2mM MgCl₂, 和10mM ATP, 0.5mM β -NADP, 1mM DTT, 0.1%牛血清白蛋白)被添加到UV/可见光透明的96-孔微量滴定板(Falcon Inc.)的每一孔中。然后,将微量滴定板置于湿冰上达10min。通过添加10 μ L葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(约40 μ g/孔)和10 μ L的GK(约50 μ g/孔)来引发酶反应。引发后,立刻将微量滴定板置于微量滴定板读数器(SpectraMax 190;Molecular Devices Inc.)中,并且在30 $^{\circ}$ C在340nm下监测 β -NADPH的产生达20min。

[1557] 实施例B.大鼠肝细胞分析:

[1558] 使用利用[2-³H]葡萄糖(G.E.Healthcare Inc.)和从进食的成熟雄性Sprague-Dawley大鼠(Harlan Inc.)分离的原代肝细胞的分析,完成GK的细胞活化。全部动物程序是根据National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals进行的并且是经Institutional Animal Care and Use Committee批准的。在这些分析中,[2-³H]葡萄糖被吸收到肝细胞中并且通过内源性GK起作用而形成[2-³H]葡萄糖-6-磷酸。随后,[2-³H]葡萄糖-6-磷酸通过内源性磷酸葡糖异构酶起作用而形成果糖-6-磷酸和³H₃O⁺,其从肝细胞中扩散出来进入培养基。具体地,大鼠(约300g)用以2 μ L/克体重的浓度施用的戊巴比妥(Savemart Inc.)进行麻醉。在证实对深部痛觉刺激无反应时,戳穿腹腔。以约25mL/min通过门静脉对肝脏灌注以灌注缓冲液[Krebs-Ringer碳酸氢盐缓冲液,补充有2.5mM CaCl₂和1%无脂肪酸的BSA(Calbiochem Inc.)]并且在所述程序期间通过上腔静脉排液。缓冲液是通过在37 $^{\circ}$ C平衡并且用95%氧气/5%二氧化碳混合物充气来制备的。2-3分钟后,灌注缓冲液补充以1mg/mL胶原酶(Sigma-Aldrich Inc.)。在灌注后,活细胞用70%Percoll梯度在充气的灌注缓冲液中分离。分离后,将肝细胞再悬浮(700,000细胞/mL)于Dulbecco's最低必需培养基(DMEM, Invitrogen Inc.)中,所述培养基补充有5.6mM葡萄糖,10%胎牛血清(FBS),1U/mL青霉素,0.1mg/mL链霉素,和2mM L-谷氨酰胺。再悬浮的肝细胞以500 μ L/孔被置于24-孔板(Becton Dickinson Labware Inc.)上并且在37 $^{\circ}$ C在95%O₂/5%CO₂中在水-夹套的培养箱(Forma Scientific Inc.)中进行培养。在连接到板(约2小时)后,移走介质并且添加500 μ L的无血清的DMEM,其补充有5.6mM葡萄糖,1U/mL青霉素,0.1mg/mL链霉素,和2mM L-谷氨酰胺。在16-20小时后,2 μ Ci/mL[2-³H]葡萄糖和化合物溶液被添加到介质中。化合物首先在DMSO中逐次稀释到100x最终浓度并且以5 μ L体积来添加。在3小时后,移走500 μ L介质并且根据制造商的推荐,使用AG 1-X8柱(BioRad Laboratories Inc.)通过强阴离子交换层析法分离³H₃O⁺。使用闪烁鸡尾酒(Packard BioScience Inc.)和闪烁计数器(LS6000IC;Palo Beckman Inc.)通过闪烁计数实现所分

离的 $^3\text{H}_3\text{O}^+$ 的量化。

[1559] 实施例C. 禁食(fasting)血糖测试:

[1560] 在8-10周龄的有知觉的禁食过夜的雄性Zucker fa/fa大鼠(Harlan Inc.)中测定给药化合物后对禁食血糖的影响。全部动物程序是根据National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals进行的并且是经Institutional Animal Care and Use Committee批准的。全血葡萄糖水平是通过葡萄糖仪(OneTouch Ultra, Life Scan Inc.)测定的并且全血是通过尾静脉切口法收集的。在给药前,化合物配制在pH约7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。在给药化合物制剂或PBS前后,以定期的时间间隔测量葡萄糖水平。

[1561] 实施例D. 口服葡萄糖耐量测试(OGTT):

[1562] 在8-10周龄的有知觉的禁食过夜的雄性Zucker fa/fa大鼠(Harlan Inc.)中测定给药化合物后对OGTT的影响。全部动物程序是根据National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals进行的并且是经Institutional Animal Care and Use Committee批准的。全血葡萄糖水平是通过葡萄糖仪(OneTouch Ultra, Life Scan Inc.)测定的并且全血是通过尾静脉切口法分离的。在给药前,化合物配制在pH约7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。在给药化合物制剂或PBS后30分钟,以2g/kg体重的剂量口服给药D-葡萄糖水溶液。在给药化合物制剂或PBS前后,以定期的时间间隔收集用于葡萄糖和胰岛素水平测量的血样。

[1563] 实施例D. 胰岛素分泌测试:

[1564] 在通过颈静脉插管的有知觉的禁食过夜的成年雄性Sprague-Dawley(Harlan Inc.)大鼠中测定给药化合物后对胰岛素分泌的影响。全部动物程序是根据National Institutes of Health Guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals进行的并且是经Institutional Animal Care and Use Committee批准的。全血葡萄糖水平是通过葡萄糖仪(OneTouch Ultra, Life Scan Inc.)测定的并且全血从插管中分离。通过在肝素化血浆分离管(BD Microtainer Inc.)中离心分离来从全血中分离血浆并且通过胰岛素特异性放射免疫分析检测(Linco Inc.)测定血浆胰岛素水平。在给药前,化合物配制在pH约7.4的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。在给药化合物制剂或PBS前后,以定期的时间间隔测量葡萄糖和胰岛素水平。