(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108349994 B
(45)授权公告日 2021.06.22

(21)申请号 201680067505.7
(22)申请日 2016.11.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108349994 A
(43)申请公布日 2018.07.31
(30)优先权数据
62/259,966 2015.11.25 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/063410 2016.11.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/091617 EN 2017.06.01
(73)专利权人 吉利德阿波罗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 S.戈什 J.R.格林伍德
G.C.哈里曼 S.M.莱特德莫拉代
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 邹宗亮 许斐斐
(51)Int.Cl.
*C07D 495/04*(2006.01)
*A61K 31/519*(2006.01)
*A61P 3/04*(2006.01)
*A61P 31/10*(2006.01)
*A01N 43/90*(2006.01)
(56)对比文件
CN 104105485 A,2014.10.15
WO 2014182950 A1,2014.11.13
WO 2014182943 A1,2014.11.13
审查员 房长进

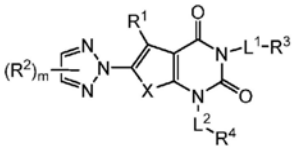
权利要求书1页 说明书316页

(54)发明名称

三唑ACC抑制剂及其用途

(57)摘要

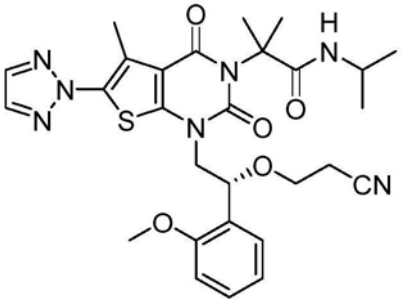
本发明提供抑制乙酰基CoA羧化酶(ACC)的式(I)的三唑化合物、其组合物,以及它们治疗肥胖或用作抗真菌药物的用途。



(I)

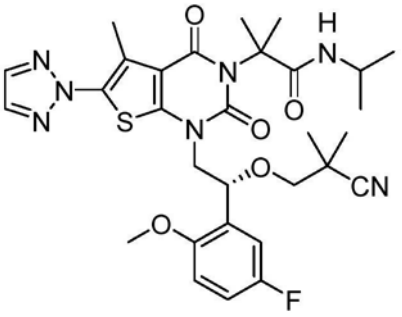
CN 108349994 B

1.下式化合物：



或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐。

2.下式化合物：



或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐。

3.用于农业用途的组合物，包含权利要求1或2中任一项的化合物和农业上可接受的载体，任选地包含辅料，任选地包含一种或多种其它农药，和任选地包含一种或多种生物防治剂、微生物提取物、天然产物、植物生长活化剂或植物防御剂，或其混合物。

# 三唑ACC抑制剂及其用途

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请基于35 U.S.C.§119(e)要求2015年11月25日提交的美国临时申请号62/259,966的优先权,将其全部内容并入本文作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 肥胖症为庞大群体的健康危机。由每个成人所损失的质量调整生命年(quality-adjusted life-years)测量的肥胖症的健康负担已超过吸烟,从而成为最严重的、可预防的死因。在美国,约34%的成人患有肥胖症,高达从1999年的31%和1960年至1980年的约15%。肥胖症增加所有年龄和所有种族的男性和女性因所有原因所致的死亡率。肥胖症还导致社会贬低和歧视,这显著降低生活品质。因肥胖症引起的慢性疾病使美国经济每年在体重相关的医疗帐单方面花费超过1500亿美元。此外,约一半肥胖群体和25%一般群体患有代谢综合征,即,与腹部肥胖症、高血压、血浆甘油三酯增加、HDL胆固醇降低和胰岛素抵抗相关的病症,其增加2型糖尿病(T2DM)、中风和冠状动脉性心脏病的风险。[Harwood,Expert Opin.Ther.Targets 9:267,2005]。

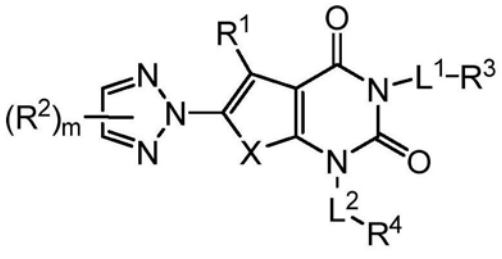
[0005] 饮食和运动即使当结合当前药物疗法使用时,也不会提供长期健康效益所需的可持续性减重。当前,在美国仅批准使用少数抗肥胖症药物,脂肪吸收抑制剂奥利司他(orlistat,Xenical®)、5-HT2C拮抗剂罗卡西林(lorcaserin,Belviq®)和组合疗法苯丁胺/托吡酯(phentermine/topiramate,Qsymia®)。令人遗憾的是,较差功效和不良胃肠副作用限制奥利司他的使用。手术可能有效,但限于具有极高身体质量指数(BMI)的患者,并且较低手术处理量使此方式的影响限于每年约20万患者。大多数在临床开发中的肥胖症药物经设计以在CNS中经中枢作用减少热量摄取(例如降食欲剂和饱腹感药剂)。然而,因CNS活性剂的适度功效和所观测/潜在的副作用分布,FDA对其采取反对立场。

[0006] 持续并且渐增的肥胖症问题和当前缺乏治疗其的安全并且有效的药物突出强调了对用以治疗此病症和其根本原因的新药物的迫切需要。

[0007] 另一个持续存在的问题是缺乏对广谱真菌病原体具有活性的抗真菌药物。通常,给定的抗真菌药物对一种真菌物种具有活性,但对其他(甚至密切相关的)物种如白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌缺乏活性。

[0008] 发明概述

[0009] 现已发现,本发明化合物及其药学上可接受的组合物能够有效作为乙酰辅酶A羧化酶(ACC)的抑制剂。所述化合物具有通式I:

[0010] 

I

[0011] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个变量如本文所定义和所述。

[0012] 本发明化合物及其药学上可接受的组合物适用于治疗与脂肪酸制造或氧化的调节相关的多种疾病、障碍或病症。所述疾病、障碍或病症包括本文所述的那些疾病、障碍或病症。

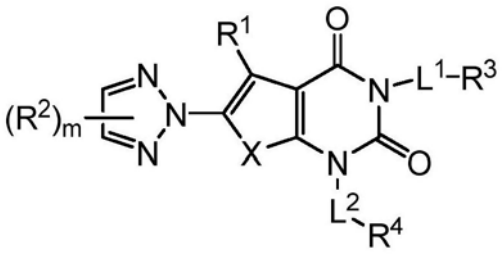
[0013] 本发明化合物及其农业上可接受的组合物适用于防治农业中的真菌病原体。

[0014] 由本发明提供的化合物还适用于ACC酶在生物和病理现象中的研究；在脂肪生成组织中存在的胞内信号转导路径的研究；以及体外或体内新ACC抑制剂或其它脂肪酸水平的调节剂的比较性评估。

[0015] 一些实施方案的详细描述

[0016] 1.本发明化合物的基本描述：

[0017] 在具体实施方案中，本发明提供了式I化合物：

[0018] 

I

[0019] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中：

[0020] X为-O-、-S-或-NR-；

[0021] $R^1$为氢、$C_{1-4}$脂肪族基团，其任选被1-4个以下基团取代：卤素、-OR、-SR、-N(R)$_2$N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R；

[0022] 各个$R^2$、$R^6$、$R^7$、$R^8$和$R^{10}$独立地为氧代；卤素；-CN；-$R^a$、-OR；-SR；-N(R)$_2$；-N(R)C(O)R；-C(O)N(R)$_2$；-N(R)C(O)N(R)$_2$；-N(R)C(O)OR；-OC(O)N(R)$_2$；-N(R)S(O)$_2$R；-S(O)$_2$N(R)$_2$；-C(O)R；-C(O)OR；-OC(O)R；-S(O)R或-S(O)$_2$R；

[0023] 各个R独立地为氢或$R^a$；

[0024] 各个$R^a$独立地为任选取代的基团，其选自$C_{1-6}$脂肪族、饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、苯基、8-10元双环芳香碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环；

[0025] $L^1$为共价键；1-6元直链或支链的二价烃链；亚环丙基；亚环丁基；或亚氧杂环丁基；

[0026] $L^2$为共价键或1-6元直链或支链的二价烃链；其中$L^2$被n个$R^9$取代；

[0027] $R^3$为-OR、-C(O)OR、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-C(O)$NH_2$、-C(O)N$HR^a$、-C(O)N$(R^a)_2$或-C(O)Hy；

[0028] Hy为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环或具有1-5个独立地

选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环;其中Hy被p个$R^6$取代;

[0029] $R^4$选自饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,和具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中$R^4$被q个$R^7$取代;

[0030] 各个$R^5$独立地为氢、$C_{1-4}$脂肪族、饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中各个$R^5$被r个$R^8$取代;

[0031] 各个$R^9$独立地为$R^{10}$或-$OR^5$;

[0032] m为0、1、2或3;

[0033] n为0、1或2;

[0034] p为0、1、2、3或4;

[0035] q为0、1、2、3、4或5;和

[0036] r为0、1、2、3或4。

[0037] 2.化合物和定义:

[0038] 本发明化合物包括在上文中一般描述,且通过本文所公开的类别、子类和种类进一步说明的那些化合物。如本文中所用,除非另外指明,否则以下定义应适用。出于本发明的目的,化学元素是根据元素周期表,CAS版本,化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics),第75版来鉴别。另外,有机化学的一般原理描述于"Organic Chemistry",Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和"March's Advanced Organic Chemistry",5th Ed.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley&Sons,New York:2001中,这些文献的全部内容特此以引用的方式并入。

[0039] 如本文中所用,术语"脂肪族"或"脂肪族基团"是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即,非支链)或支链的经取代或未经取代的烃链,或完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但不是芳香族的单环烃或双环烃(在本文中也被称作"碳环"、"环脂族"或"环烷基"),其与分子剩余部分具有单一连接点。除非另外规定,否则脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子,并且在其它实施例中,脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中,"环脂族"(或"碳环"或"环烷基")是指完全饱和或含有一或多个不饱和单元、但不是芳香族的单环$C_3$-$C_6$烃,其与分子剩余部分具有单一连接点。适合的脂肪族基团包括(但不限于)直链或支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其混合物,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0040] 术语"低级烷基"是指$C_{1-4}$直链或支链烷基。示例性低级烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0041] 术语"低级卤代烷基"是指经一或多个卤素原子取代的$C_{1-4}$直链或支链烷基。

[0042] 术语"杂原子"是指氧、硫、氮、磷或硅中的一或多者(包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代氮,例如N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、

NH(如吡咯烷基中)或$NR^+$(如N经取代吡咯烷基中))。

[0043] 如本文中所用,术语"不饱和"是指具有一或多个不饱和单元的部分。

[0044] 如本文中所用,术语"二价$C_{1-8}$(或$C_{1-6}$)饱和或不饱和、直链或支链烃链"是指如本文中所定义的直链或支链的二价亚烷基、亚烯基和亚炔基链。

[0045] 术语"亚烷基"是指二价烷基。"亚烷基链"是聚亚甲基,即,-$(CH_2)_n$-,其中n是正整数,优选是1至6、1至4、1至3、1至2或2至3。经取代亚烷基链为聚亚甲基,其中一或多个亚甲基氢原子被取代基替换。适合的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基团所描述的取代基。

[0046] 术语"亚烯基"是指二价烯基。经取代亚烯基链为含有至少一个双键的聚亚甲基,其中一或多个氢原子被取代基替换。适合的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基团所描述的取代基。

[0047] 术语"卤素"是指F、Cl、Br或I。

[0048] 如在"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中单独或作为较大部分的一部分使用的术语"芳基"是指具有总共五至十四个环成员的单环或双环系统,其中系统中的至少一个环是芳香族并且其中系统中的每个环含有3至7个环成员。术语"芳基"可以与术语"芳基环"互换使用。

[0049] 如在"芳烷基"、"芳烷氧基"或"芳氧基烷基"中单独或作为较大部分的一部分使用的术语"芳基"是指具有总共5至10个环成员的单环和双环系统,其中系统中的至少一个环是芳香族并且其中系统中的每个环含有三至七个环成员。术语"芳基"可以与术语"芳基环"互换使用。在本发明的一些实施例中,"芳基"是指芳环系统,其包括(但不限于)苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以具有一或多个取代基。如本文中所用,在术语"芳基"范围内还包括芳环稠合到一或多个非芳香族环的基团,如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基、啡啶基或四氢萘基等。

[0050] 单独或作为例如"杂芳烷基"或"杂芳烷氧基"的较大部分的一部分使用的术语"杂芳基"和"杂芳-"是指具有5到10个环原子、优选地5、6或9个环原子的基团;在环阵列中共用6、10或14个π电子;并且除碳原子以外具有一至五个杂原子。杂芳基包括(但不限于)噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、萘啶基和蝶啶基。如本文中所用,术语"杂芳基"和"杂芳-"还包括杂芳环稠合到一或多个芳基、环脂族基或杂环基环的基团,其中自由基或连接点在杂芳环上。非限制性实例包括吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基和吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。杂芳基可以是单环或双环。术语"杂芳基(heteroaryl)"可以与术语"杂芳基环(heteroaryl ring)"、"杂芳基基团(heteroaryl group)"或"杂芳族基(heteroaromatic)"互换使用,所述术语中的任一者包括任选地经取代的环。术语"杂芳烷基"是指经杂芳基取代的烷基,其中烷基和杂芳基部分独立地任选被取代。

[0051] 如本文中所用,术语"杂环(heterocycle)"、"杂环基(heterocyclyl)"、"杂环基(heterocyclic radical)"和"杂环(heterocyclic ring)"可互换使用并且是指稳定5至7

元单环或7-10元双环杂环部分，其是饱和或部分不饱和的，并且除碳原子以外具有一或多个、优选地一到四个如上文所定义的杂原子。当关于杂环的环原子使用时，术语"氮"包括经取代的氮。作为一个实例，在具有0-3个选自氧、硫或氮的杂原子的饱和或部分不饱和环中，氮可以是N(如3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或$^{+}$NR(如N-取代的吡咯烷基中)。

[0052] 杂环可以在任何杂原子或碳原子处连接到其侧基，从而产生稳定结构，并且任何环原子可以任选地经取代。所述饱和或部分不饱和杂环基的实例包括(但不限于)四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、哌啶基、二氢吡咯基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二氧杂环己烷基、二氧戊环基、二氮杂䓬基、氧氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、吗啉基和奎宁环基。本文中术语"杂环(heterocycle)"、"杂环基(heterocyclyl)"、"杂环基环(heterocyclyl ring)"、"杂环基(heterocyclic group)"、"杂环部分(heterocyclic moiety)"和"杂环基(heterocyclic radical)"可互换使用，且包括其中杂环基环稠合到一或多个芳基、杂芳基或环脂族环的基团，如二氢吲哚基、3H-吲哚基、色满基、啡啶基或四氢喹啉基，其中自由基或连接点在杂环基环上。杂环基可以是单环或双环。术语"杂环基烷基"是指经杂环基取代的烷基，其中烷基和杂环基部分独立地任选经取代。

[0053] 如本文中所用，术语"部分不饱和"是指包括至少一个双键或叁键的环部分。术语"部分不饱和"意在涵盖具有多个不饱和位点的环，但意在包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0054] 如本文中所述，本发明的化合物可以含有"任选地被取代的"部分。一般来说，术语"经取代的"无论前面有还是没有术语"任选地"，都是指指定部分的一或多个氢被适合的取代基替换。除非另外指示，否则"任选取代的"基团可以在基团的每个可取代位置处具有适合的取代基，并且当任何给定结构中的一个以上位置可以经一个以上选自特定组的取代基取代时，在每一位置处取代基可以是相同或不同的。本发明所涵盖的取代基的组合优选地是形成稳定或化学可行的化合物的组合。如本文中所用，术语"稳定"是指化合物在经历允许其产生、检测和在一些实施例中其回收、纯化和用于本文中所公开的一或多种目的的条件下实质上不发生改变。

[0055] 在"任选取代的"基团的可取代碳原子上的合适的一价取代基独立地为：卤素；$-(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}OR^{\circ}$；$-O(CH_2)_{0-4}R^{\circ}$、$-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$；$-(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}Ph$，其可被$R^{\circ}$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$，其可被$R^{\circ}$取代；-CH＝CHPh，其可被$R^{\circ}$取代；$-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-吡啶基，其可被$R^{\circ}$取代；$-NO_2$；-CN；$-N_3$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；$-N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；$-N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$；$-(CH_2)_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；$-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；$-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；$-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)R^{\circ}$；$-C(S)R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$；$-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{\circ}$；$-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{\circ}$-；$-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$；$-C(S)NR^{\circ}_2$；$-C(S)SR^{\circ}$；$-SC(S)SR^{\circ}$、$-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$；$-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$；$-C(O)C(O)R^{\circ}$；$-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$；$-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}SSR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$；$-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$；$-S(O)_2NR^{\circ}_2$；$-(CH_2)_{0-4}S(O)R^{\circ}$；$-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$；$-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$；$-N(OR^{\circ})R^{\circ}$；$-C(NH)NR^{\circ}_2$；$-P(O)_2R^{\circ}$；$-P(O)R^{\circ}_2$；$-OP(O)R^{\circ}_2$；$-OP(O)(OR^{\circ})_2$；$SiR^{\circ}_3$；$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)O-N(R^{\circ})_2$；或$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基$)C(O)O-N(R^{\circ})_2$，其中各个$R^{\circ}$可如下定义被取代，并且独立地为氢、$C_{1-6}$脂肪族、-

$CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$(5-6元杂芳基环)，或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和环、部分不饱和环或芳基环，除了以上定义，两个独立的R°与它们的间隔原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或双环，其可以如下定义被取代。

[0056] R°(或者两个独立的R°与它们的间隔原子一起形成的环)上的合适的一价取代基独立地为卤素、$-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、$-(CH_2)_{0-2}OH$、$-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、$-N_3$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、$-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}SH$、$-(CH_2)_{0-2}NH_2$、$-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$、$-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$、$-NO_2$、$-SiR^{\bullet}_3$、$-OSiR^{\bullet}_3$、$-C(O)SR^{\bullet}$、$-(C_{1-4}$直链或支链亚烷基)$C(O)OR^{\bullet}$或$-SSR^{\bullet}$；其中各个$R^{\bullet}$为未取代的(或当前面有"卤代"时是取代的，且仅取代一个或多个卤素)，并且独立地选自$C_{1-4}$脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳基环。R°的饱和的碳原子上的合适的二价取代基包括=O和=S。

[0057] "任选取代的"基团的饱和的碳原子上的合适的二价取代基包括以下：=O、=S、$=NNR^*_2$、$=NNHC(O)R^*$、$=NNHC(O)OR^*$、$=NNHS(O)_2R^*$、$=NR^*$、$=NOR^*$、$-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$或$-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$，其中各个独立的$R^*$选自氢、$C_{1-6}$脂肪族，其可以如下定义被取代，或未取代的5-6-元具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和环、部分不饱和环或芳基环。结合至"任选取代的"基团的邻位可取代的碳的合适的二价取代基包括：$-O(CR^*_2)_{2-3}O-$，其中各个独立的$R^*$选自氢、可以如下定义被取代的$C_{1-6}$脂肪族或未取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0058] $R^*$的脂肪族基团上的合适的取代基包括卤素、$-R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各个$R^{\bullet}$为未取代的(或当前面有"卤代"时是取代的，且仅取代一个或多个卤素)，并且独立地为$C_{1-4}$脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0059] "任选取代的"基团的可取代的氮上的合适的取代基包括$-R^{\dagger}$、$-NR^{\dagger}_2$、$-C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)OR^{\dagger}$、$-C(O)C(O)R^{\dagger}$、$-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$、$-S(O)_2R^{\dagger}$、$-S(O)_2NR^{\dagger}_2$、$-C(S)NR^{\dagger}_2$、$-C(NH)NR^{\dagger}_2$或$-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$；其中各个$R^{\dagger}$独立地为氢、可以如下定义被取代的$C_{1-6}$脂肪族、未取代的-OPh或未取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳基环，除了以上定义，两个独立的$R^{\dagger}$与它们的间隔原子一起形成未取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12-元饱和的、部分不饱和的或芳基的单环或双环。

[0060] 脂肪族基团$R^{\dagger}$上的合适的取代基独立地为卤素、$-R^{\bullet}$、-(卤代$R^{\bullet}$)、-OH、$-OR^{\bullet}$、-O(卤代$R^{\bullet}$)、-CN、-C(O)OH、$-C(O)OR^{\bullet}$、$-NH_2$、$-NHR^{\bullet}$、$-NR^{\bullet}_2$或$-NO_2$，其中各个$R^{\bullet}$为未取代的(或当前面有"卤代"时是取代的，且仅取代一个或多个卤素)，并且独立地为$C_{1-4}$脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6-元饱和环、部分不饱和环或芳基环。

[0061] 如本文所用的术语"药学上可接受的盐"是指在合理医学判断的范围内适用于与人类和低等动物的组织接触而无过度的毒性、刺激性、过敏反应和其类似反应，并且与合理

效益/风险比相匹配的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中为熟知的。举例而言，S.M.Berge等人于药物制剂科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences),1977,66,1-19中详细描述药学上可接受的盐，所述文献以引用的方式并入本文中。本发明化合物的药学上可接受的盐包括来源于适合的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为由例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸的无机酸或由例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸的有机酸形成或通过使用本领域中所用的其它方法(例如离子交换)而形成的氨基的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。

[0062] 来源于适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和$N^+(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。适当时，其它药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵，和使用例如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根的抗衡离子形成的胺阳离子。

[0063] 除非另有说明，否则本文所描绘的结构还欲包括所述结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体和几何(或构型)异构体)形式；例如各不对称中心的R和S构型，Z和E双键异构体，和Z和E构型异构体。因此，本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构型)异构体混合物在本发明的范围内。除非另有说明，否则本发明化合物的所有互变异构型式均在本发明的范围内。另外，除非另有说明，否则本文所描绘的结构还欲包括不同之处仅为存在一个或多个同位素富集原子的化合物。举例而言，具有包括以氘或氚替代了氢或以$^{13}C$或$^{14}C$富集的碳替代了碳的本发明结构的化合物在本发明的范围内。所述化合物适用作例如分析工具、生物分析中的探针或本发明的治疗剂。

[0064] 如本文所用的短语“念珠菌性甲癣”是指由念珠菌属(包括例如白色念珠菌和近平滑念珠菌)导致的手指甲和/或脚趾甲的真菌酵母菌感染。

[0065] 如本文所用的术语“皮肤真菌病”是指由皮肤真菌导致的皮肤的真菌感染。

[0066] 如本文所用的短语“真菌感染”是指任何浅表性真菌感染，包括例如下列中的一个或者多个：皮肤的浅表性真菌感染、甲癣，和毛囊的真菌感染，其中的每个如本文中所限定。所述真菌感染可包括皮肤的浅表性真菌感染，包括例如下列中的一个或者多个：股癣、体癣、趾间足癣、鹿皮型足癣(moccasin-type Tinea pedis)、手癣、花斑癣(糠疹)、掌黑癣、皮肤念珠菌病、面癣，和白色和黑色毛结节菌病；毛囊的真菌感染，其包括下列中的一个或者多个：头癣、Tinea Favose(黄癣)，和须癣；和甲癣，一种由例如皮肤真菌、酵母菌和非皮肤真菌霉菌导致的甲床、基体和甲板中的一个或者多个的真菌感染。

[0067] 如本文所用的短语“毛囊的真菌感染”是指含有个体的头皮、眉毛、睫毛和胡须区域中的任何一个或者多个的毛发根部的表皮(皮肤)的至少管状内褶的真菌感染。短语“毛囊的真菌感染”也是指含有个体的头皮、眉毛、睫毛和胡须区域中的任何一个或者多个的毛

发根部的表皮(皮肤)的管状内褶的真菌感染,以及毛干的真菌感染。所述真菌感染可包括例如头癣、黄癣和须癣中的一个或者多个。所述术语“毛囊”是指含有毛发根部的表皮(皮肤)的管状内褶。所述毛囊衬有来源于皮肤表皮层的细胞。头癣(或者严重的高度炎性病例,有时被称为脓癣)是头皮、眉毛和睫毛的皮肤的浅表性真菌感染(皮肤真菌病),其攻击毛囊和毛干。所述疾病主要由发癣菌属和小孢子菌属中的皮肤真菌导致,包括例如头癣小孢霉(Microsporum audouini)、犬小孢子菌(Microsporum canis)、扭曲小孢子菌(Microsporum distortum)、石膏样小孢子菌(Microsporum gypseum)、麦格尼发癣菌(Trichophyton megninii)、须毛癣菌(Trichophyton mentagrophytes)、红色毛癣菌(Trichophyton rubrum)、许兰毛菌(Trichophyton schoenleinii)、断发毛癣菌(Trichophyton tonsurans)和疣状毛癣菌(Trichophyton verrucosum)。临床表现通常是单个或多个脱发斑块,有时具有“黑点”图案(通常具有断裂的毛发),其可能伴有炎症、结垢、脓疱和瘙痒。黄癣可被认为是头癣的变型,因为黄癣涉及头皮;然而,黄癣也可涉及无毛皮肤和指甲。黄癣主要由发癣菌属和小孢子菌属中的皮肤真菌导致,包括例如,石膏样小孢子菌和许兰毛菌。须癣是浅表皮肤真菌病,其局限于面部、颈部、下巴、脸颊和/或嘴唇的胡须区域并且几乎全部发生在年龄大的青少年和成年男性身上。须癣的临床表现包括炎性的,深的,脓癣样斑块和类似体癣或者细菌性毛囊炎的非炎性浅表性斑块。导致须癣的机制类似于头癣,并且通常是红色毛癣菌(T.rubrum)感染的结果,但是也可能是颗粒须毛藓菌(Trichophyton mentagrophytes var granulosum)和疣状毛癣菌的结果。最后,已经知道犬小孢子菌和刺猬须毛藓菌(Trichophyton mentagrophytes var erinacei)导致须癣,但是相对罕见。

[0068] 如本文所用的术语"感染"是指微生物在另一生物体内或者在另一生物体上的侵袭、发展和/或繁殖。感染可局限于生物体的特定区域或者为全身性的。

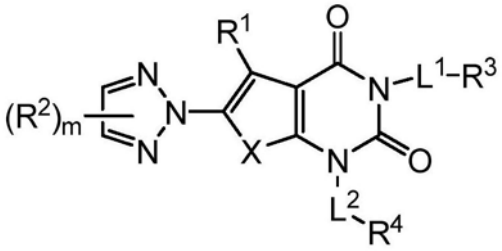
[0069] 如本文所用的术语“甲癣”是指甲床、基体和/或甲板的真菌感染。甲癣由三个主要类别的真菌导致:皮肤真菌、酵母菌(念珠菌性甲癣)和非皮肤真菌霉菌。皮肤真菌是甲癣的最常见的原因。由非皮肤真菌霉菌导致的甲癣在世界范围内正在变得更加常见。念珠菌属导致的甲癣不常见。可导致甲癣的皮肤真菌包括下列中的一种或者多种:红色毛癣菌、趾间毛癣菌(Trichophyton interdigitale)、絮状表皮癣菌(epidermophyton floccosum)、紫色毛癣菌、石膏样小孢子菌、断发毛癣菌、苏丹奈斯发癣菌(Trichophyton soudanense)和疣状毛癣菌,以及所述疾病通常也被称为Tinea ungium。念珠菌性甲癣包括由一种或者多种念珠菌属物种(包括例如白色念珠菌和近平滑念珠菌)导致的皮肤念珠菌病和皮肤粘膜念珠菌病。可导致甲癣的非皮肤真菌霉菌可包括例如短尾帚霉、镰刀菌属、曲霉菌属、链格孢属、支顶孢属、双间柱顶孢(Scytalidinum dimidiatum)和透明小柱孢(Scytalidinium hyalinum)中的一种或者多种。具有四个典型甲癣类型,其包括:远端和外侧甲下甲癣(distal and lateral subungal onychomycosis,DLSO),其为最常见的甲癣形式,并且通常由红色毛癣菌和/或趾间毛癣菌导致,其侵袭甲床和甲板下侧;白色浅表性甲癣(WSO)由甲板浅表层的真菌(例如,须毛藓菌)侵袭导致,以在板上形成"白色岛屿",非皮肤真菌霉菌导致深的白色浅表性甲癣;近端甲下甲癣(PSO)是通过近端甲褶真菌渗入新形成的甲板,它是健康人中最不常见的甲癣形式,但当患者免疫受损时更常见;甲内型甲癣(EO)和念珠菌性甲癣(CO),其为指甲的念珠菌属物种侵袭。

[0070] 如本文所用的术语“皮肤的浅表性真菌感染”是指存在于皮肤外层上的真菌感染,

包括股癣(股部表皮癣菌病)、体癣(金钱癣)、足癣、趾间足癣、鹿皮型足癣、手癣、花斑癣(piyriasis)、掌黑癣、皮肤念珠菌病、面癣(面部金钱癣),以及白色和黑色毛结节菌病。体癣(身体金钱癣)、股癣(股部表皮癣菌病)和面癣(面部金钱癣)可由絮状表皮癣菌、犬小孢子菌、须毛癣菌、红色毛癣菌、断发毛癣菌、疣状毛癣菌和/或紫色毛癣菌导致。足癣(脚气)或者手癣(手的真菌感染)由絮状表皮癣菌、犬小孢子菌、须毛癣菌、红色毛癣菌、断发毛癣菌、疣状毛癣菌和/或紫色毛癣菌导致。皮肤念珠菌病可由白色念珠菌(C.albicans)导致。

[0071] 3.示例性实施方案的描述:

[0072] 在具体实施方案中,本发明提供了式I化合物:

[0073] 

I

[0074] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐,其中:

[0075] X为-O-、-S-或-NR-;

[0076] $R^1$为氢、$C_{1-4}$脂肪族基团,其被1-4个以下基团任选取代:卤素、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R;

[0077] 各个$R^2$、$R^6$、$R^7$和$R^8$独立地为氧代;卤素;-CN;-$R^a$;-OR;-SR;-N(R)$_2$;-N(R)C(O)R;-C(O)N(R)$_2$;-N(R)C(O)N(R)$_2$;-N(R)C(O)OR;-OC(O)N(R)$_2$;-N(R)S(O)$_2$R;-S(O)$_2$N(R)$_2$;-C(O)R;-C(O)OR;-OC(O)R;-S(O)R或-S(O)$_2$R;

[0078] 各个R独立地为氢或$R^a$;

[0079] 各个$R^a$独立地为任选取代的基团,其选自$C_{1-6}$脂肪族、饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、苯基、8-10元双环芳香碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环;

[0080] $L^1$为共价键、1-6元直链或支链二价烃链、亚环丙基、亚环丁基或亚氧杂环丁基;

[0081] $L^2$为共价键或1-6元直链或支链二价烃链;其中$L^2$被n个$R^9$取代;

[0082] $R^3$为-OR、-C(O)OR、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-C(O)$NH_2$、-C(O)NH$R^a$、-C(O)N($R^a$)$_2$或-C(O)Hy;

[0083] Hy为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-8元饱和或部分不饱和的单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环;其中Hy被p个$R^6$取代;

[0084] $R^4$选自饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,和具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环;其中$R^4$被q个$R^7$取代;

[0085] 各个$R^5$独立地为氢、$C_{1-4}$脂肪族、饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环，或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代；

[0086] 各个$R^9$独立地为氧代或-$OR^5$；

[0087] m为0、1、2或3；

[0088] n为0、1或2；

[0089] p为0、1、2、3或4；

[0090] q为0、1、2、3、4或5；和

[0091] r为0、1、2、3或4。

[0092] 如上一般地定义，X为-O-、-S-或-N(R)-。

[0093] 在一些实施方案中，X为-O-。在一些实施方案中，X为-S-。在一些实施方案中，X为-N(R)-。

[0094] 如上一般地定义，$R^1$为氢、$C_{1-4}$脂肪族基团，其任选被1-4个以下取代基取代：卤素、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)$N(R)_2$、-N(R)C(O)$N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)$N(R)_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0095] 在一些实施方案中，$R^1$为氢。在一些实施方案中，$R^1$为$C_{1-4}$脂肪族基团，其任选被1-4个卤素取代。在一些实施方案中，$R^1$为-OR。在一些实施方案中，$R^1$为-SR。在一些实施方案中，$R^1$为-$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^1$为-N(R)C(O)R。在一些实施方案中，$R^1$为-C(O)$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^1$为-N(R)C(O)$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^1$为-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中，$R^1$为-OC(O)$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^1$为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施方案中，$R^1$为-S(O)$_2$$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^1$为-C(O)R。在一些实施方案中，$R^1$为-C(O)OR。在一些实施方案中，$R^1$为-OC(O)R。在一些实施方案中，$R^1$为-S(O)R。在一些实施方案中，$R^1$为-S(O)$_2$R。

[0096] 在一些实施方案中，$R^1$为甲基。

[0097] 如上一般地定义，$R^2$为氧代、卤素、-CN、-$R^a$、-OR、-SR、-$N(R)_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)$N(R)_2$、-N(R)C(O)$N(R)_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)$N(R)_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$$N(R)_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0098] 在一些实施方案中，$R^2$为氧代。在一些实施方案中，$R^2$为-CN。在一些实施方案中，$R^2$为-$R^a$。在一些实施方案中，$R^2$为卤素。在一些实施方案中，$R^2$为-OR。在一些实施方案中，$R^2$为-SR。在一些实施方案中，$R^2$为-$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^2$为-N(R)C(O)R。在一些实施方案中，$R^2$为-C(O)$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^2$为-N(R)C(O)$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^2$为-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中，$R^2$为-OC(O)$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^2$为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施方案中，$R^2$为-S(O)$_2$$N(R)_2$。在一些实施方案中，$R^2$为-C(O)R。在一些实施方案中，$R^2$为-C(O)OR。在一些实施方案中，$R^2$为-OC(O)R。在一些实施方案中，$R^2$为-S(O)R。在一些实施方案中，$R^2$为-S(O)$_2$R。

[0099] 在一些实施方案中，$R^2$选自以下表1中所述那些。

[0100] 如上一般地定义，$R^6$为氧代；卤素；-OR；-SR；-$N(R)_2$；-N(R)C(O)R；-C(O)$N(R)_2$；-N(R)C(O)$N(R)_2$；-N(R)C(O)OR；-OC(O)$N(R)_2$；-N(R)S(O)$_2$R；-S(O)$_2$$N(R)_2$；-C(O)R；-C(O)OR；-OC(O)R；-S(O)R；-S(O)$_2$R；或$C_{1-4}$脂肪族基团，其任选被1-4个以下取代基取代：卤素、-OR、-

SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0101] 在一些实施方案中，$R^6$为氧代。在一些实施方案中，$R^6$为卤素。在一些实施方案中，$R^6$为-OR。在一些实施方案中，$R^6$为-CN。在一些实施方案中，$R^6$为-$R^a$。在一些实施方案中，$R^6$为-SR。在一些实施方案中，$R^6$为-N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^6$为-N(R)C(O)R。在一些实施方案中，$R^6$为-C(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^6$为-N(R)C(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^6$为-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中，$R^6$为-OC(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^6$为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施方案中，$R^6$为-S(O)$_2$N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^6$为-C(O)R。在一些实施方案中，$R^6$为-C(O)OR。在一些实施方案中，$R^6$为-OC(O)R。在一些实施方案中，$R^6$为-S(O)R。在一些实施方案中，$R^6$为-S(O)$_2$R。

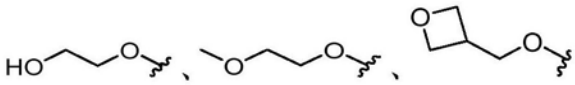
[0102] 在一些实施方案中，$R^6$为羟基。

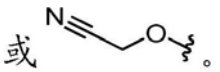
[0103] 在一些实施方案中，$R^6$选自以下表1中所述那些。

[0104] 如上一般地定义，$R^7$为氧代；卤素；-CN、-$R^a$；-OR；-SR；-N(R)$_2$；-N(R)C(O)R；-C(O)N(R)$_2$；-N(R)C(O)N(R)$_2$；-N(R)C(O)OR；-OC(O)N(R)$_2$；-N(R)S(O)$_2$R；-S(O)$_2$N(R)$_2$；-C(O)R；-C(O)OR；-OC(O)R；-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0105] 在一些实施方案中，$R^7$为氧代。在一些实施方案中，$R^7$为卤素。在一些实施方案中，$R^7$为-$R^a$。在一些实施方案中，$R^7$为-OR。在一些实施方案中，$R^7$为-SR。在一些实施方案中，$R^7$为-N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^7$为-N(R)C(O)R。在一些实施方案中，$R^7$为-C(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^7$为-N(R)C(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^7$为-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中，$R^7$为-OC(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^7$为-N(R)S(O)$_2$R。在一些实施方案中，$R^7$为-S(O)$_2$N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^7$为-C(O)R。在一些实施方案中，$R^7$为-C(O)OR。在一些实施方案中，$R^7$为-OC(O)R。在一些实施方案中，$R^7$为-S(O)R。在一些实施方案中，$R^7$为-S(O)$_2$R。在一些实施方案中，$R^7$为$C_{1-4}$脂肪族基团，其任选被1-4个以下取代基取代：卤素、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0106] 在一些实施方案中，$R^7$为氟。在一些实施方案中，$R^7$为甲氧基。

[0107] 在一些实施方案中，$R^7$选自以下：  、、

或  。

[0108] 在一些实施方案中，$R^7$选自以下表1中所述那些。

[0109] 如上一般地定义，$R^8$为氧代；卤素；-CN、-$R^a$；-OR；-SR；-N(R)$_2$；-N(R)C(O)R；-C(O)N(R)$_2$；-N(R)C(O)N(R)$_2$；-N(R)C(O)OR；-OC(O)N(R)$_2$；-N(R)S(O)$_2$R；-S(O)$_2$N(R)$_2$；-C(O)R；-C(O)OR；-OC(O)R；-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0110] 在一些实施方案中，$R^8$为氧代。在一些实施方案中，$R^8$为卤素。在一些实施方案中，$R^8$为-CN。在一些实施方案中，$R^8$为-$R^a$。在一些实施方案中，$R^8$为-OR。在一些实施方案中，$R^8$为-SR。在一些实施方案中，$R^8$为-N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^8$为-N(R)C(O)R。在一些实施方案中，$R^8$为-C(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^8$为-N(R)C(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^8$为-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中，$R^8$为-OC(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^8$为-N(R)S(O)$_2$R。在

一些实施方案中，$R^8$为-S(O)$_2$N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^8$为-C(O)R。在一些实施方案中，$R^8$为-C(O)OR。在一些实施方案中，$R^8$为-OC(O)R。在一些实施方案中，$R^8$为-S(O)R。在一些实施方案中，$R^8$为-S(O)$_2$R。在一些实施方案中，$R^8$为$C_{1-4}$脂肪族基团，其任选被1-4个以下取代基取代：卤素、-OR、-SR、-N(R)$_2$、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)N(R)$_2$、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-N(R)S(O)$_2$R、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-S(O)$_2$R。

[0111] 在一些实施方案中，$R^8$为羟基。在一些实施方案中，$R^8$为氧代。在一些实施方案中，$R^8$为甲氧基。在一些实施方案中，$R^8$为-CN。在一些实施方案中，$R^8$为-N(CH$_3$)$_2$。在一些实施方案中，$R^8$为-C(O)NH$_2$。

[0112] 在一些实施方案中，$R^8$选自以下表1中所述那些。

[0113] 如上一般地定义，$L^1$为共价键或1-6元直链或支链二价烃链；或亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基。

[0114] 在一些实施方案中，$L^1$为共价键。在一些实施方案中，$L^1$为1-6元直链或支链二价烃链。在一些实施方案中，$L^1$为亚环丙基。在一些实施方案中，$L^1$为亚环丁基。在一些实施方案中，$L^1$为氧杂环丁烷基。

[0115] 在一些实施方案中，$L^1$为-C(CH$_3$)$_2$-。在一些实施方案中，$L^1$为-CH$_2$-。在一些实施方案中，$L^1$为-CH(CH$_3$)-。在一些实施方案中，$L^1$为-CH(CH$_3$)-，且在手性中心具有(S)构型。在一些实施方案中，$L^1$为-CH(CH$_3$)-，且在手性中心具有(R)构型。

[0116] 在一些实施方案中，$L^1$选自以下表1中所述那些。

[0117] 如上一般地定义，$L^2$为共价键或1-6元直链或支链二价烃链；其中$L^2$被n个-$OR^5$取代。

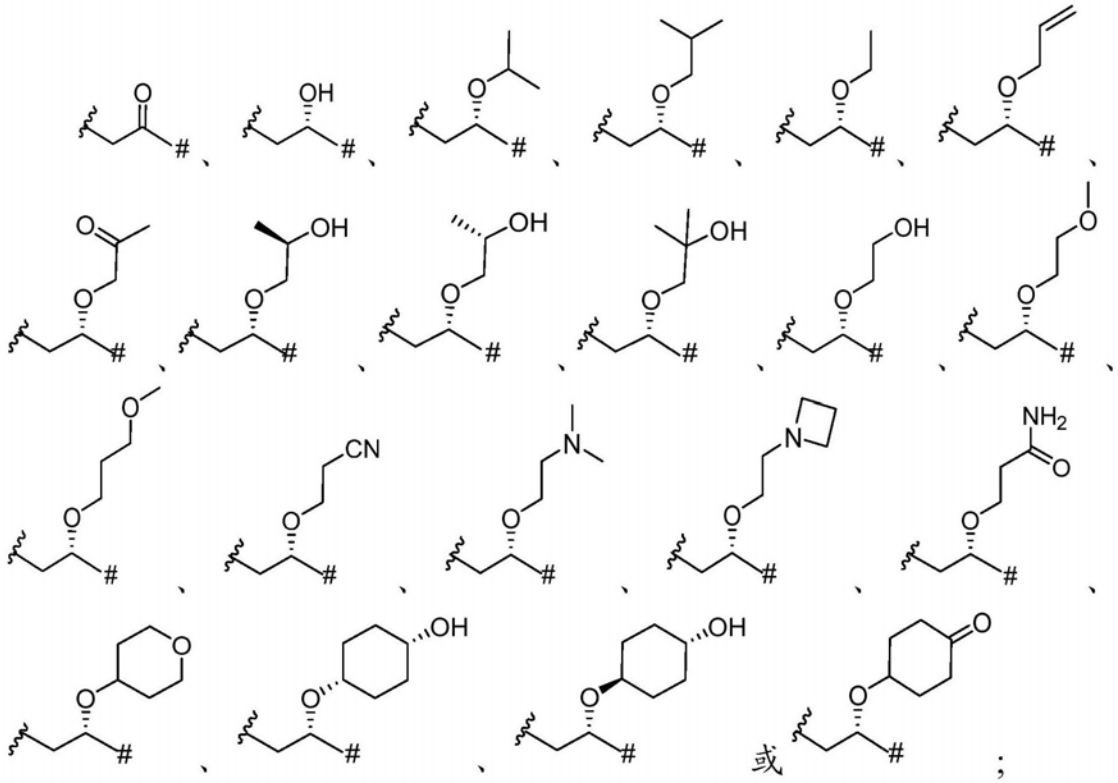
[0118] 在一些实施方案中，$L^2$为共价键。在一些实施方案中，$L^2$为1-6元直链或支链二价烃链；其中$L^2$被n个-$OR^5$取代。

[0119] 在一些实施方案中，$L^2$为2-元直链二价烃链；其中$L^2$被n个-$OR^5$取代。在一些实施方案中，$L^2$为亚乙基，其被1-2个-$OR^5$取代。

[0120] 如上一般地定义，各个$R^9$独立地为$R^{10}$或-$OR^5$。在一些实施方案中，各个$R^9$独立地为氧代或-$OR^5$。在一些实施方案中，$R^9$为$R^{10}$。在一些实施方案中，$R^{10}$为任选取代的$C_1$-$C_6$脂肪族。在一些实施方案中，至少一个$R^9$为氧代。在一些实施方案中，至少一个$R^9$为-$OR^5$。

[0121] 在一些实施方案中，$L^2(R^9)_n$一起表示-CH$_2$C(O)-。在一些实施方案中，$L^2$为-CH$_2$CH($OR^5$)-。

[0122] 在一些实施方案中，$L^2(R^9)_n$一起选自以下：

[0123] 

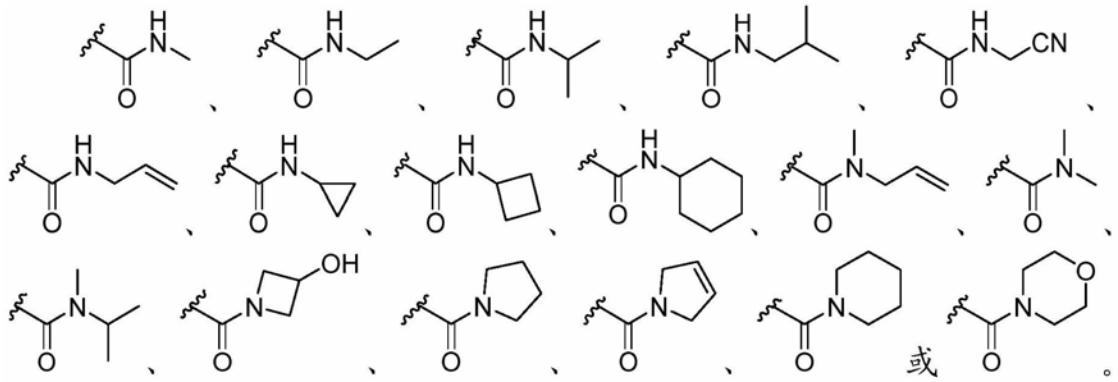
[0124] 其中#为与$R^4$的连接点。

[0125] 在一些实施方案中，$L^2$选自以下表1中所述那些。

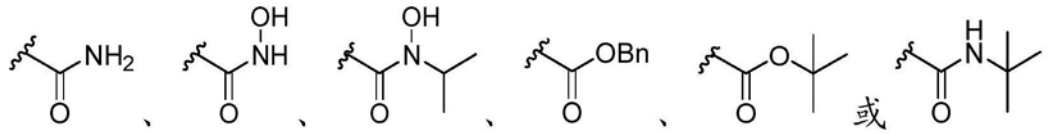
[0126] 如上一般地定义，$R^3$为-OR、-C(O)OR、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-C(O)$NH_2$、-C(O)NHR$^a$、-C(O)N(R$^a$)$_2$或-C(O)Hy。

[0127] 在一些实施方案中，$R^3$为-OR。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)OR。在一些实施方案中，$R^3$为-N(R)C(O)OR。在一些实施方案中，$R^3$为-OC(O)N(R)$_2$。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)N(R)OR。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)$NH_2$。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)N(R$^a$)$_2$。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)NHR$^a$。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)Hy。在一些实施方案中，$R^3$为-OR、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)$_2$、-C(O)N(R)OR、-C(O)NHR$^a$、-C(O)N(R$^a$)$_2$或-C(O)Hy。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)NHR$^a$、-C(O)N(R$^a$)$_2$或-C(O)Hy；

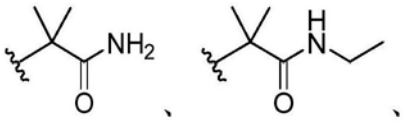
[0128] 在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)OH。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)OEt。在一些实施方案中，$R^3$为-C(O)$NH_2$。在一些实施方案中，$R^3$为：

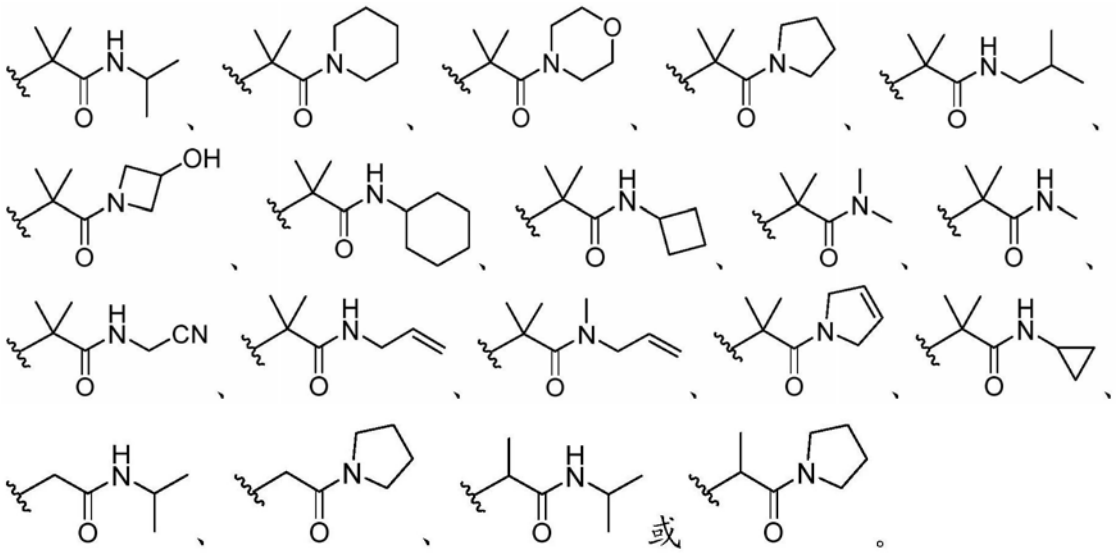
[0129] 

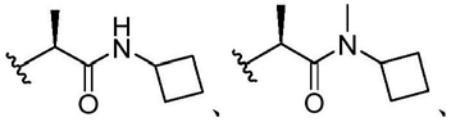
[0130] 在一些实施方案中，$R^3$为：

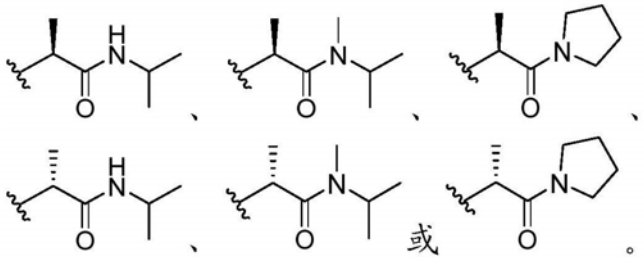
[0131] 

[0132] 在一些实施方案中，$R^3$选自以下表1中描述的$R^3$基团。

[0133] 在一些实施方案中，$L^1$-$R^3$一起选自以下： 



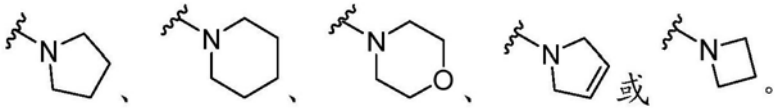
[0134] 在一些实施方案中，$L^1$-$R^3$一起选自以下： 

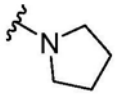
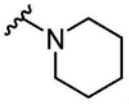
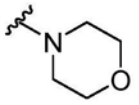
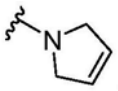


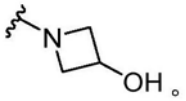
[0135] 在一些实施方案中，$L^1$-$R^3$选自以下表1中所述那些。

[0136] 如上一般地定义，Hy为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的3-8元单环杂环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环，或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环；其中Hy被p个$R^6$取代。

[0137] 在一些实施方案中，Hy为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的3-8元单环杂环。在一些实施方案中，Hy为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香环。在一些实施方案中，Hy为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香环。

[0138] 在一些实施方案中，Hy为 

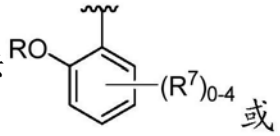
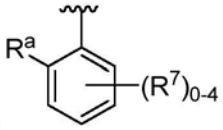
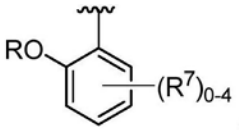
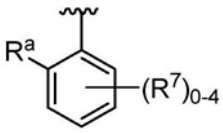
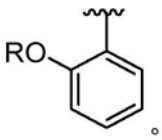
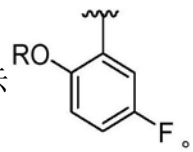
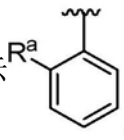
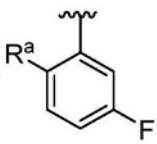
[0139] 在一些实施方案中，Hy为  。在一些实施方案中，Hy为  。在一些实施方案中，Hy为  。在一些实施方案中，Hy为  。在一些实施方案中，Hy为  。

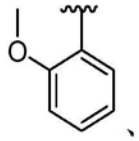
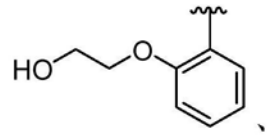
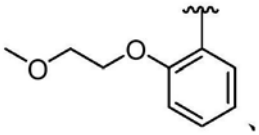
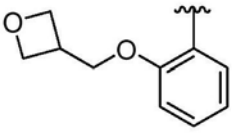
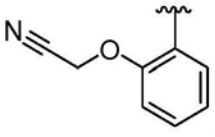
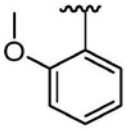
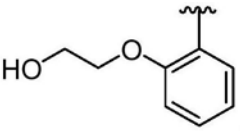
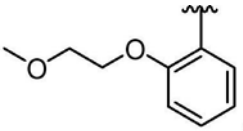
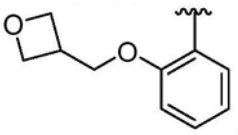
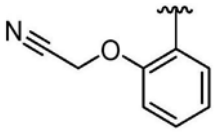
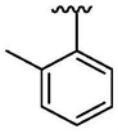
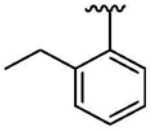
[0140] 在一些实施方案中，Hy $(R^6)_p$ 一起表示  。

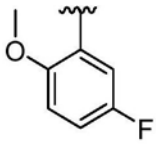
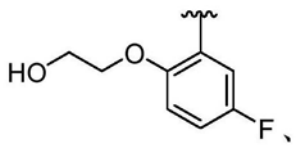
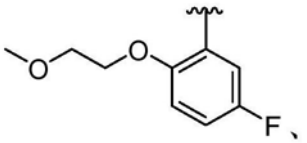
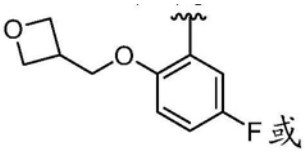
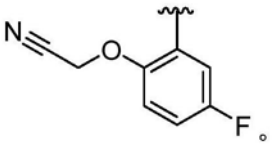
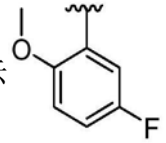
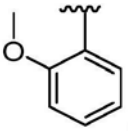
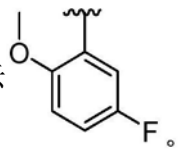
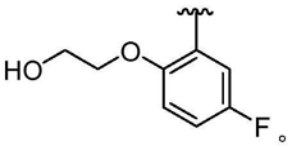
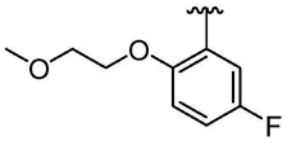
[0141] 在一些实施方案中，Hy选自以下表1中所述那些。

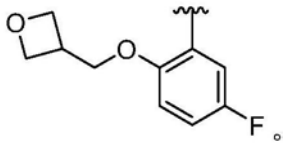
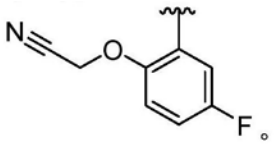
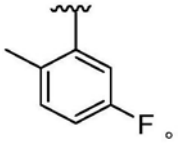
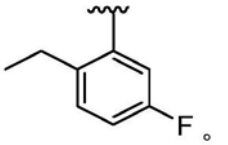
[0142] 如上一般地定义，$R^4$ 为环，其选自饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环，和具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。

[0143] 在一些实施方案中，$R^4$ 为环，选自饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。在一些实施方案中，$R^4$ 为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。在一些实施方案中，$R^4$ 为苯基；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。在一些实施方案中，$R^4$ 为8-10元双环芳基环；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。在一些实施方案中，$R^4$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。在一些实施方案中，$R^4$ 为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中 $R^4$ 被q个 $R^7$ 取代。

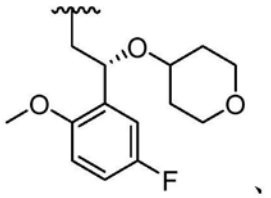
[0144] 在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$ 一起表示  或  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$ 一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$ 一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$ 一起表示  。在一些实施方案中，$R^4$ $(R^7)_q$ 一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$ 一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$ 一起表示  。

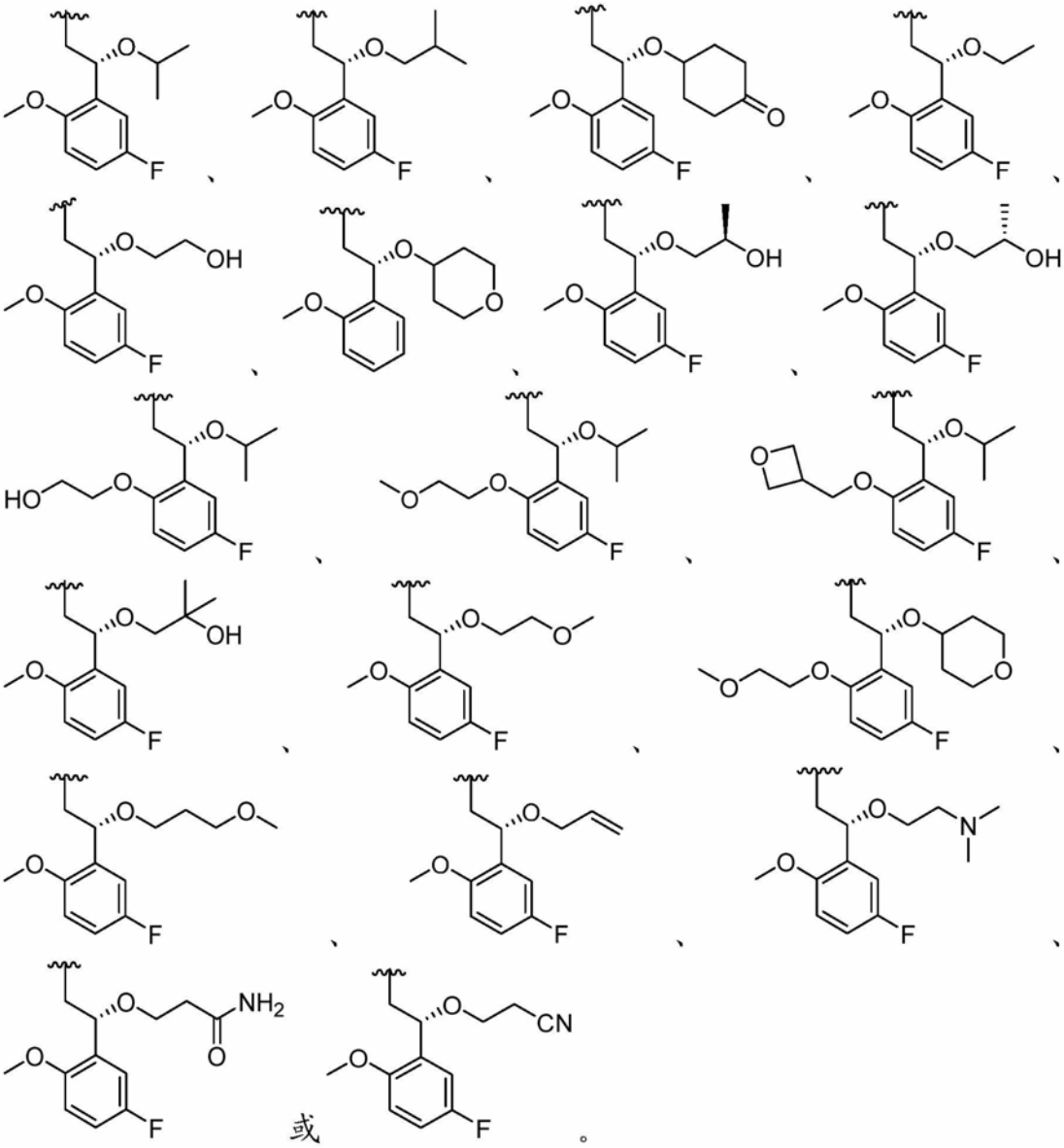
[0145] 在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  、  、  、  或  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。

[0146] 在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  、  、  、  或  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起

表示  在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  在一些实施方案中，$R^4(R^7)_q$一起表示  。

[0147] 在一些实施方案中，$R^4$选自以下表1中所述那些。

[0148] 在一些实施方案中，$L^2(R^9)_n$-$R^4(R^7)_q$一起选自以下：  、

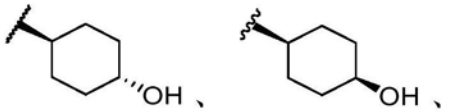
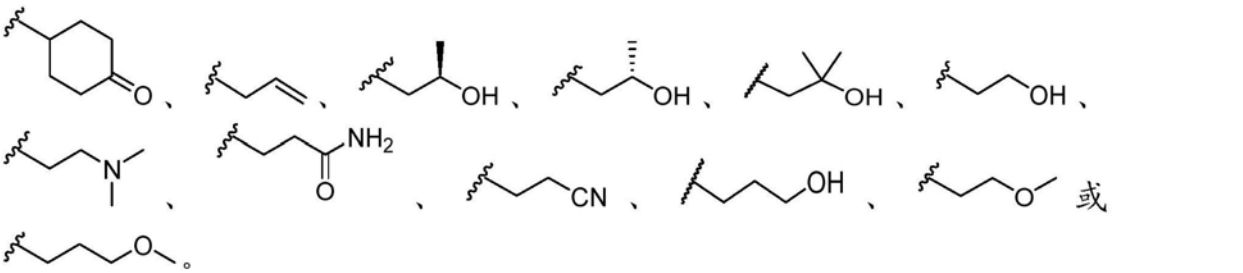


[0149] 在一些实施方案中，$L^2$-$R^4$选自以下表1中所述那些。

[0150] 如上一般地定义，各个$R^5$独立地为$C_{1-4}$脂肪族、饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环、具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环、苯基、8-10元双环芳基环、具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环，或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。

[0151] 在一些实施方案中，$R^5$为$C_{1-4}$脂肪族；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。在一些实施方案中，$R^5$为饱和或部分不饱和的3-8元单环碳环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。在一些实施方案中，$R^5$为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的4-8元单环杂环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。在一些实施方案中，$R^5$为苯基；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。在一些实施方案中，$R^5$为8-10元双环芳基环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。在一些实施方案中，$R^5$为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。在一些实施方案中，$R^5$为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；其中各个$R^5$被r个$R^8$取代。

[0152] 在一些实施方案中，$R^5$为异丙基。在一些实施方案中，$R^5$为4-四氢吡喃基。在一些实施方案中，$R^5$为异丁基。在一些实施方案中，$R^5$为环己基，其中$R^8$为氧代。在一些实施方案中，$R^5$为乙基。

[0153] 在一些实施方案中，$R^5$选自以下：  、、  或。

[0154] 在一些实施方案中，$R^5$选自以下表1中所述那些。

[0155] 如上一般地定义，m为0-2。在一些实施方案中，m为0。在一些实施方案中，m为1-2。在一些实施方案中，m为1。在一些实施方案中，m为2。

[0156] 在一些实施方案中，m选自以下表1中所述那些。

[0157] 如上一般地定义，n为0-2。在一些实施方案中，n为0。在一些实施方案中，n为1-2。在一些实施方案中，n为1。在一些实施方案中，n为2。

[0158] 在一些实施方案中，n选自以下表1中所述那些。

[0159] 如上一般地定义，p为0-4。在一些实施方案中，p为0。在一些实施方案中，p为1。在一些实施方案中，p为2。在一些实施方案中，p为3。在一些实施方案中，p为4。

[0160] 在一些实施方案中，p选自以下表1中所述那些。

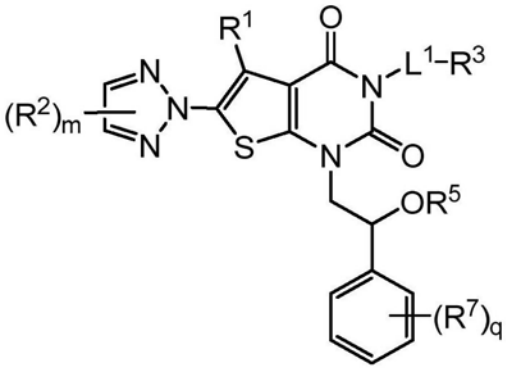
[0161] 如上一般地定义，q为0-5。在一些实施方案中，q为0。在一些实施方案中，q为1。在一些实施方案中，q为2。在一些实施方案中，q为3。在一些实施方案中，q为4。在一些实施方案中，q为5。

[0162] 在一些实施方案中，q选自以下表1中所述那些。

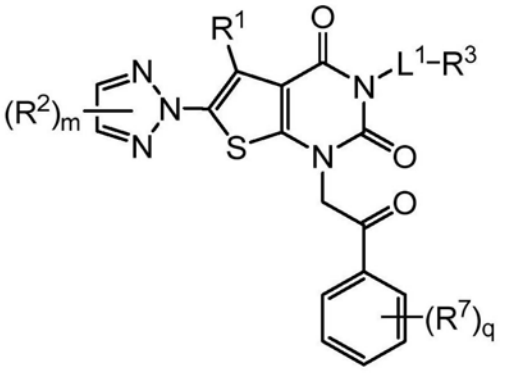
[0163] 如上一般地定义，r为0-4。在一些实施方案中，r为0。在一些实施方案中，r为1。在一些实施方案中，r为2。在一些实施方案中，r为3。在一些实施方案中，r为4。

[0164] 在一些实施方案中，r选自以下表1中所述那些。

[0165] 在一些实施方案中，本发明提供了式II-a或II-b化合物：

[0166] 

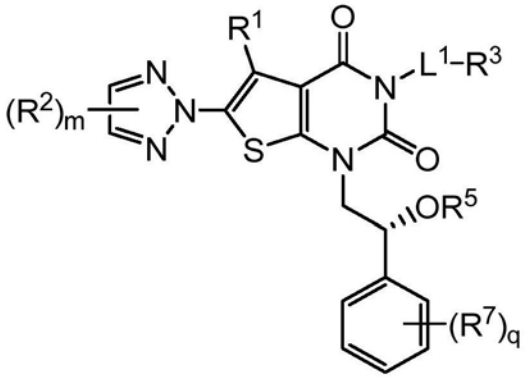
II-a



II-b

[0167] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^5$、$R^6$、$R^7$、$R^8$、m、p、q、r、$L^1$、Hy和R如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

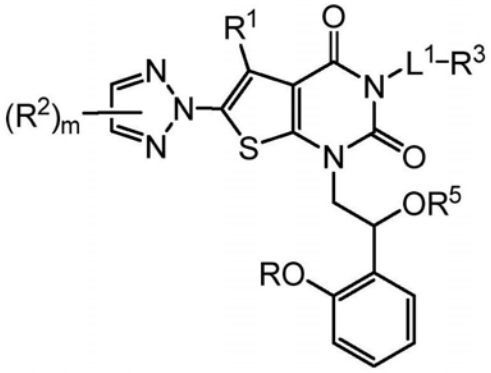
[0168] 在一些实施方案中，本发明提供了式II-a-i化合物：

[0169] 

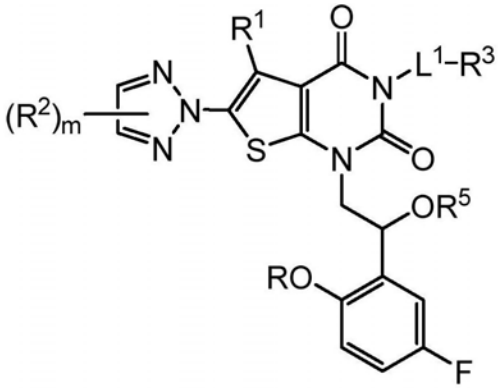
**II-a-*i***

[0170] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^5$、$R^7$、m、q和$L^1$如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

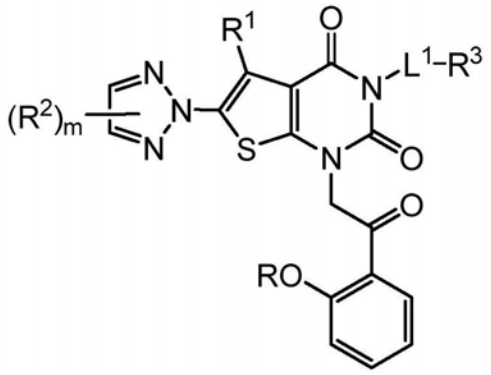
[0171] 在一些实施方案中，本发明提供了式III-a、III-b、III-c或III-d化合物：

[0172] 

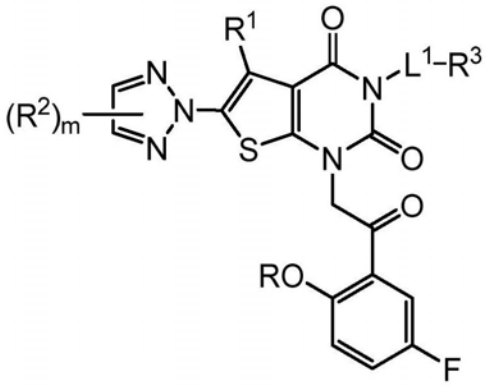
**III-a**



**III-b**



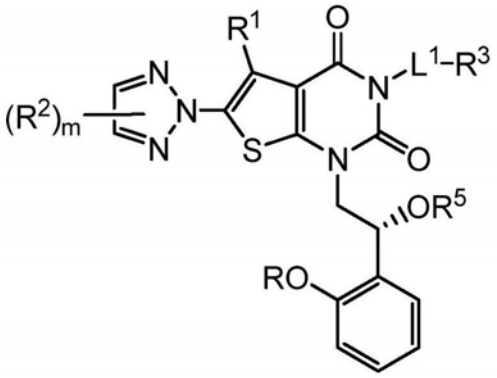
**III-c**



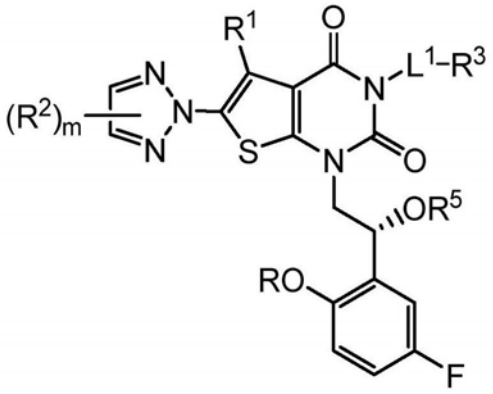
**III-d**

[0173] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、m、p、r、$L^1$、Hy和R如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0174] 在一些实施方案中，本发明提供了式III-a-i或III-b-i化合物：

[0175] 

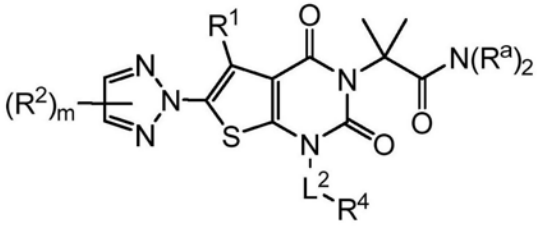
III-a-*i*



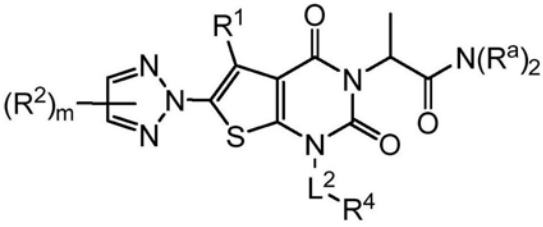
III-b-*i*

[0176] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个R、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^5$、$R^7$、m和$L^1$如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

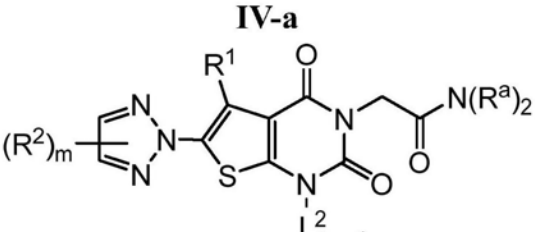
[0177] 在一些实施方案中，本发明提供了式IV-a、IV-b、IV-c、IV-d、IV-e或IV-f化合物：

[0178] 

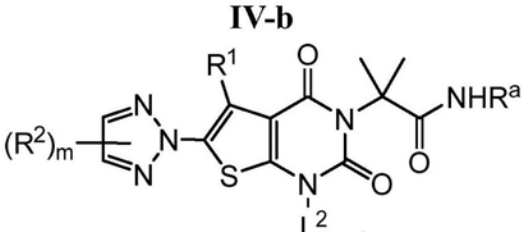
IV-a



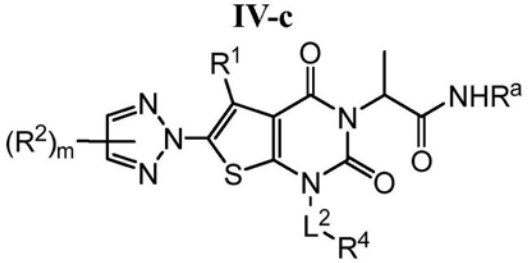
IV-b



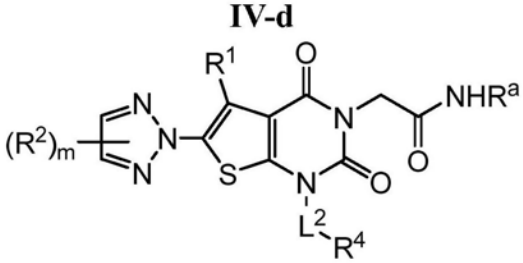
IV-c



IV-d



IV-e

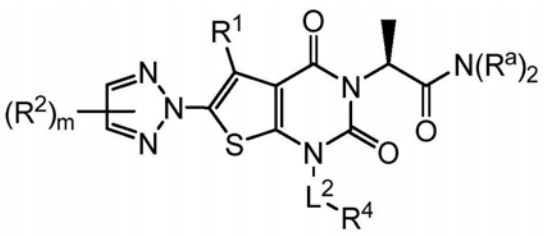


IV-f

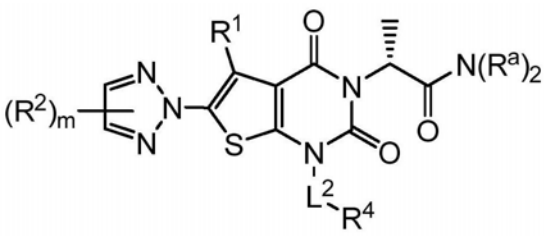
[0179] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^4$、m和$L^2$如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0180] 在一些实施方案中，本发明提供了式IV-b-i、IV-b-ii、IV-e-i或IV-e-ii化合物：

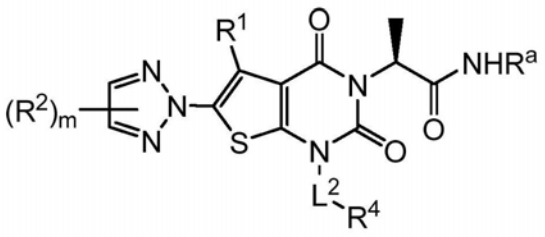
[0181]



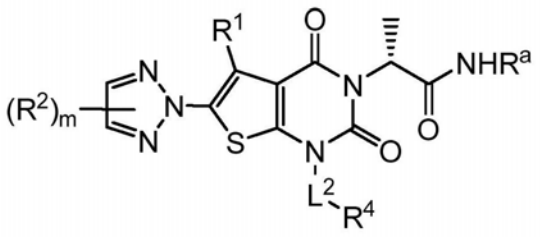
**IV-b-*i***



**IV-b-*ii***



**IV-e-*i***

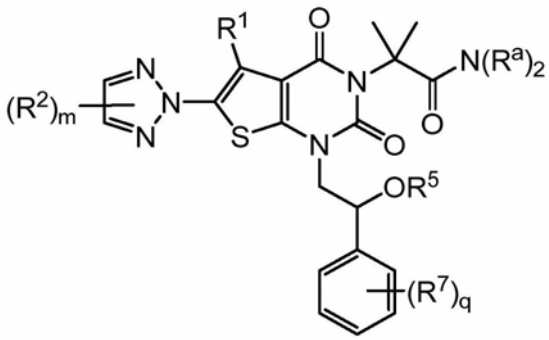


**IV-e-*ii***

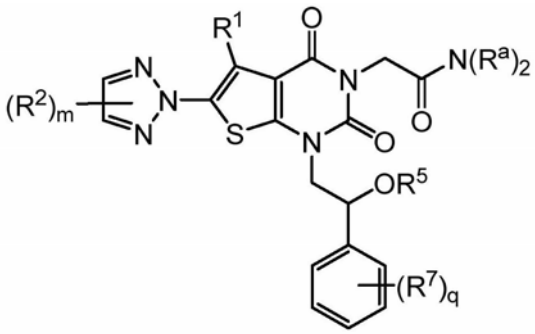
[0182] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^4$、m和$L^2$如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0183] 在一些实施方案中，本发明提供了式V-a、V-b、V-c、V-d、V-e、V-f、V-g、V-h、V-i、V-j、V-k或V-l化合物：

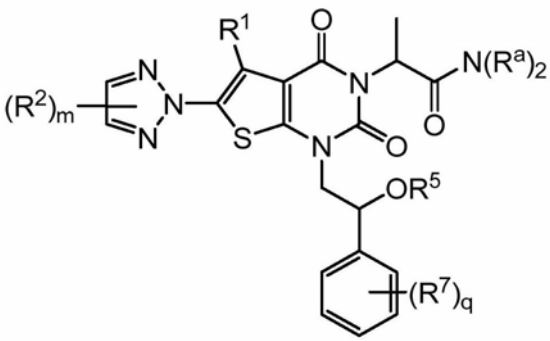
[0184]



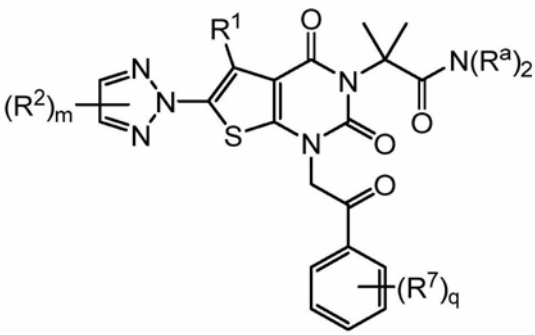
**V-a**



**V-b**

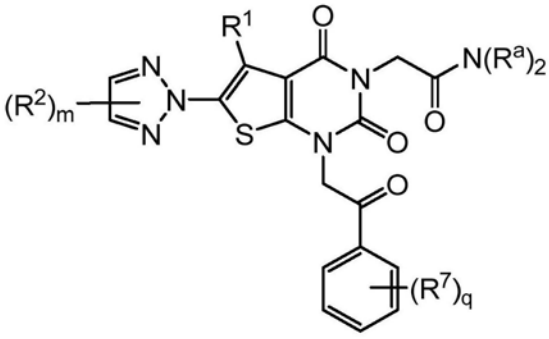


**V-c**

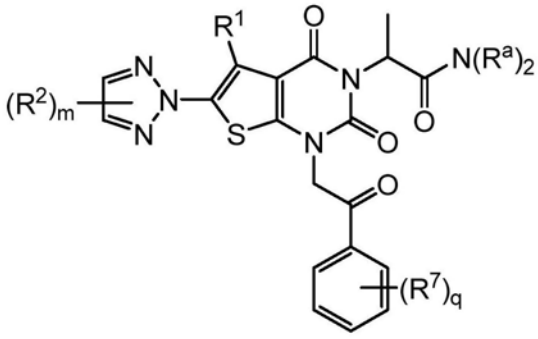


**V-d**

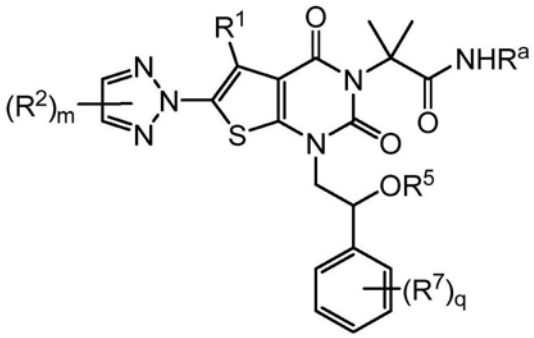
[0185]



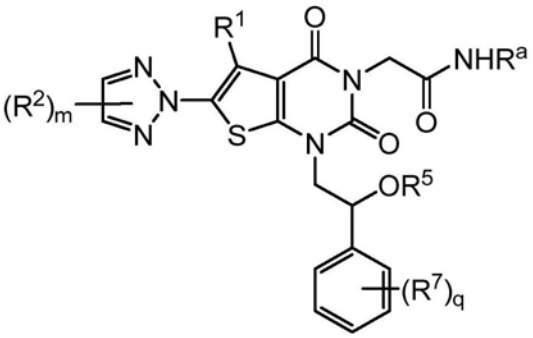
V-e



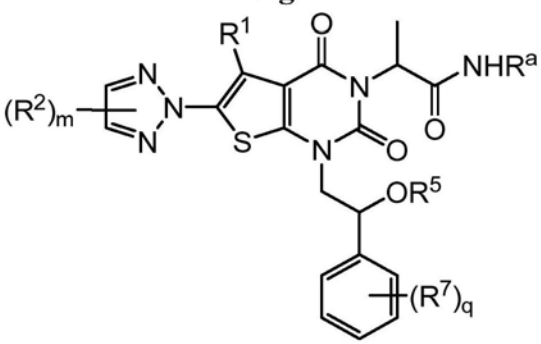
V-f



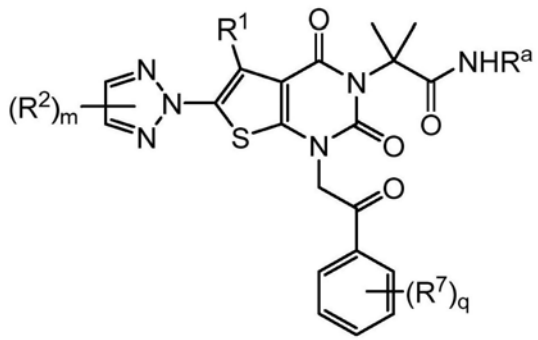
V-g



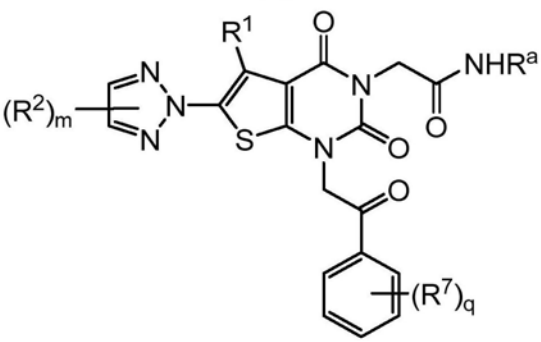
V-h



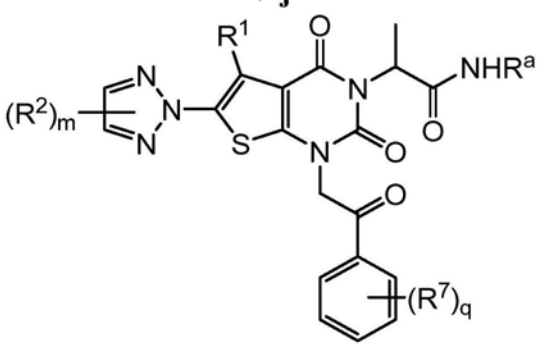
V-i



V-j



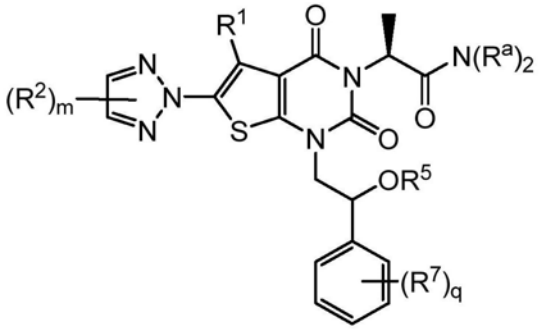
V-k



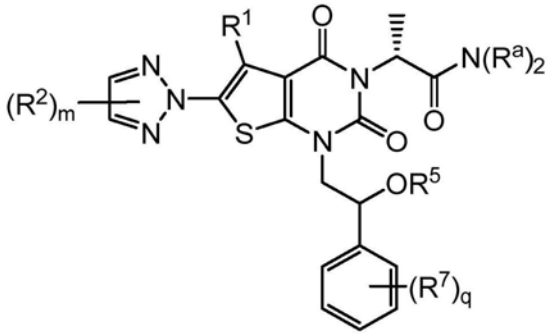
V-l

[0186] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐,其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

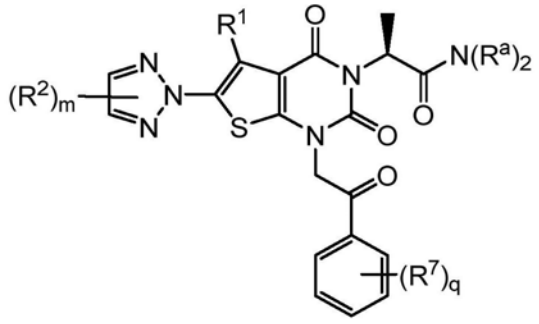
[0187] 在一些实施方案中,本发明提供了式V-c-i、V-c-ii、V-f-i、V-f-ii、V-i-i、V-i-ii、V-l-i或V-l-ii化合物:



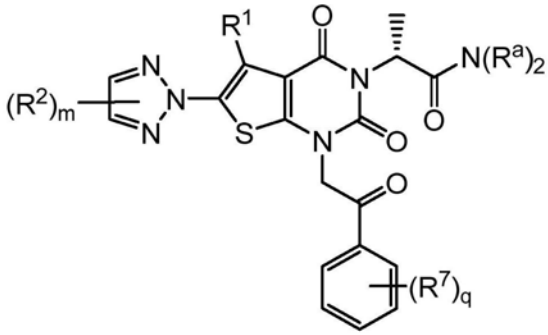
V-c-*i*



V-c-*ii*

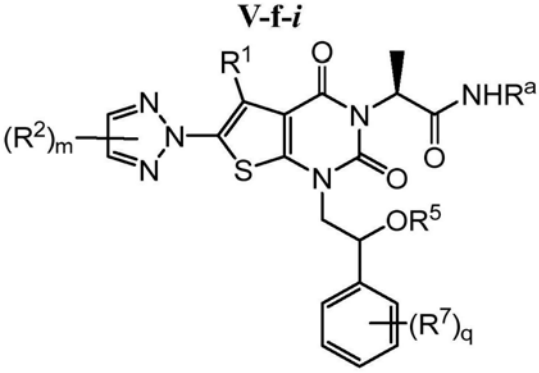


V-f-*i*

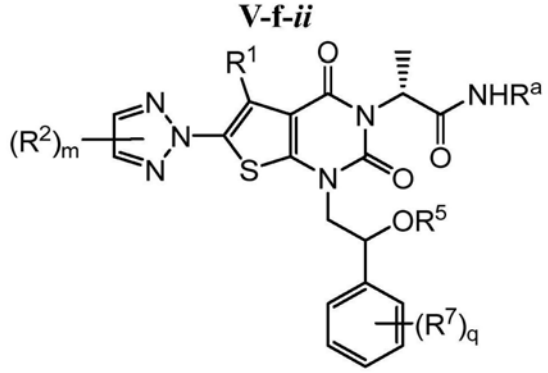


V-f-*ii*

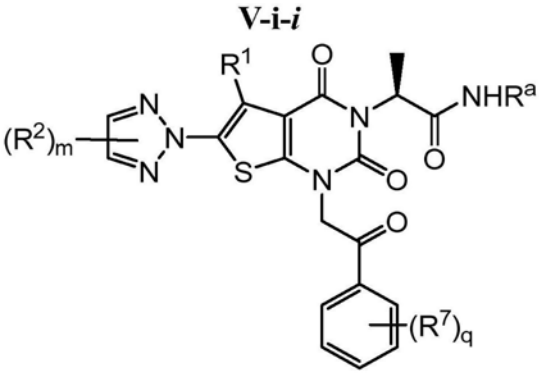
[0188]



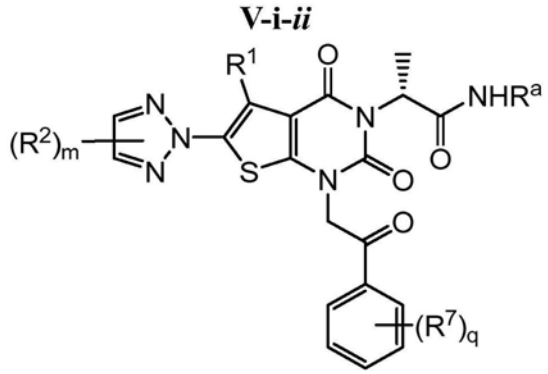
V-i-*i*



V-i-*ii*



V-l-*i*

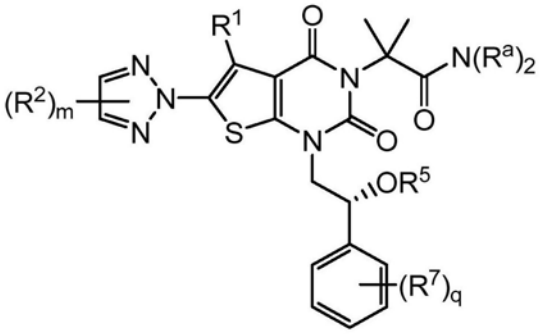


V-l-*ii*

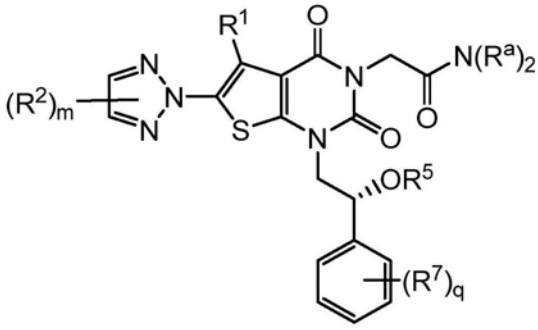
[0189] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0190] 在具体实施方案中，本发明提供了式VI-a、VI-b、VI-c、VI-d、VI-e或VI-f化合物：

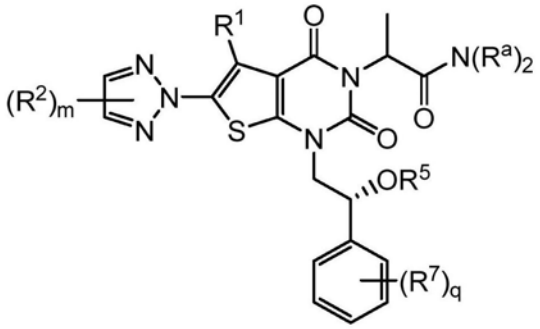
[0191]



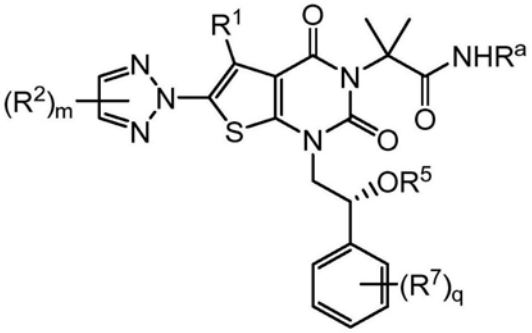
VI-a



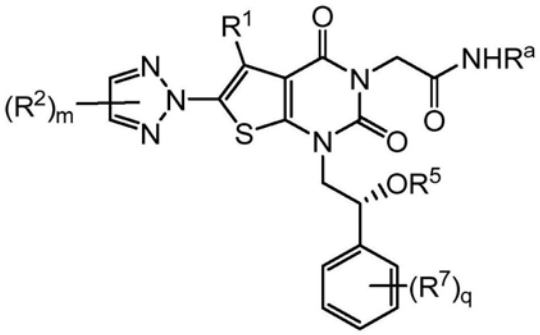
VI-b



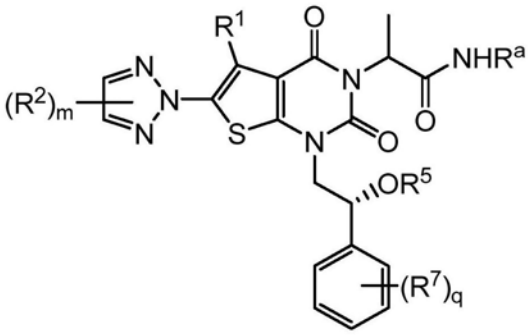
VI-c



VI-d



VI-e

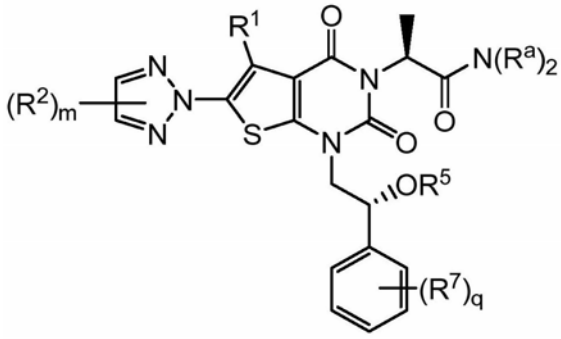


VI-f

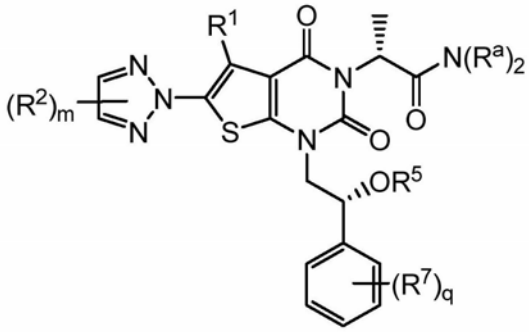
[0192] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐,其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0193] 在具体实施方案中,本发明提供了式VI-c-i、VI-c-ii、VI-f-i或VI-f-ii化合物:

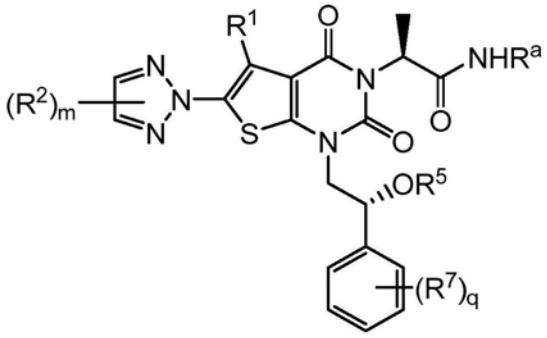
[0194]



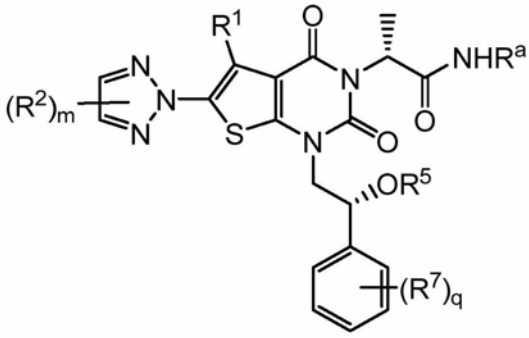
VI-c-*i*



VI-c-*ii*



VI-f-*i*

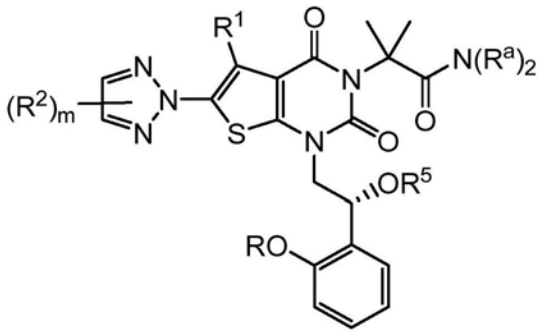


VI-f-*ii*

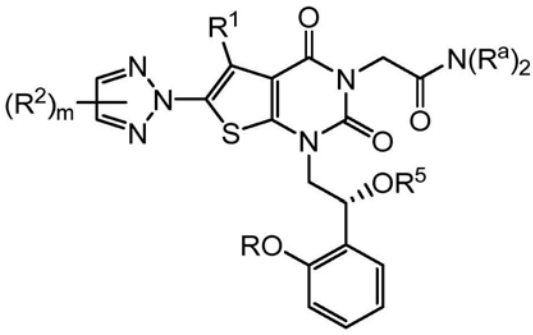
[0195] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0196] 在具体实施方案中，本发明提供了式VII-a、VII-b、VII-c、VII-d、VII-e或VII-f化合物：

[0197]

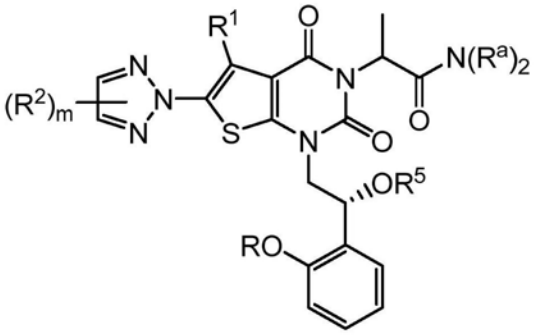


VII-a

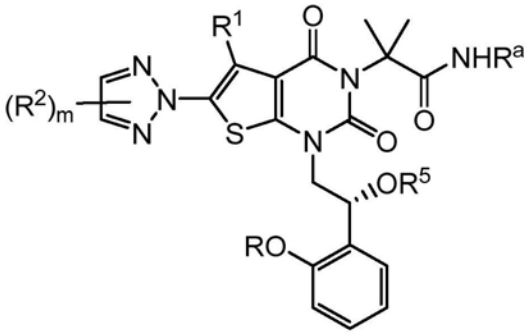


VII-b

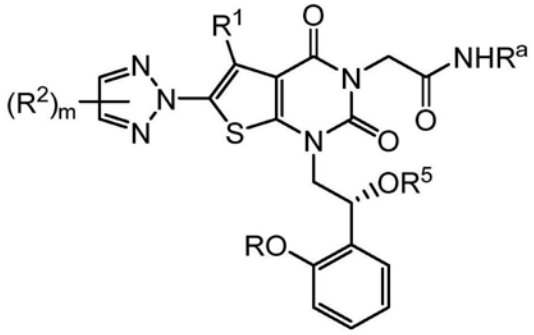
[0198]



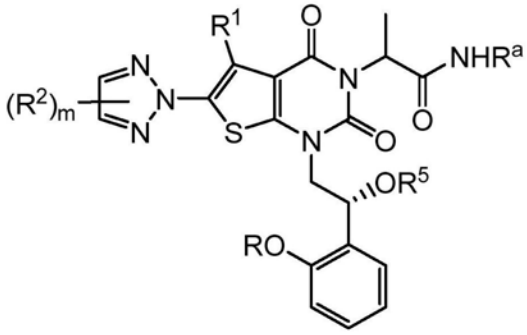
VII-c



VII-d



VII-e

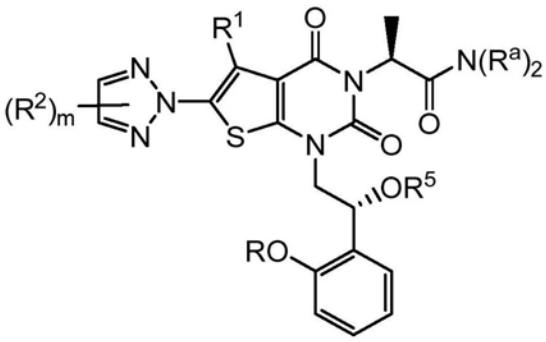


VII-f

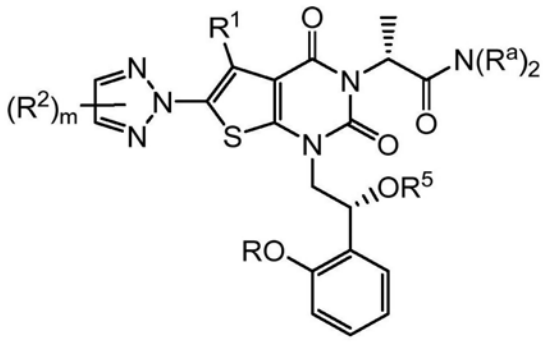
[0199] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个R、$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$和m如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0200] 在具体实施方案中，本发明提供了式VII-c-i、VII-c-ii、VII-f-i或VII-f-ii化合物：

[0201]

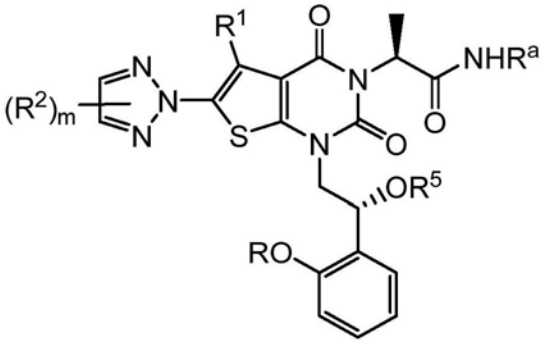


VII-c-*i*

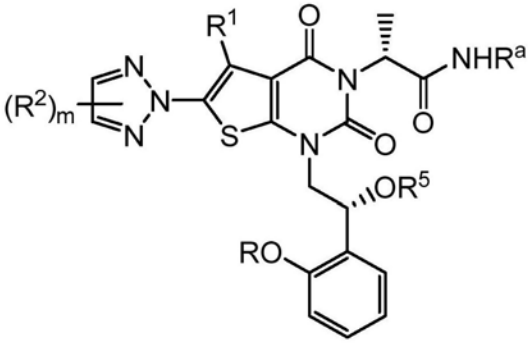


VII-c-*ii*

[0202]



VII-f-*i*



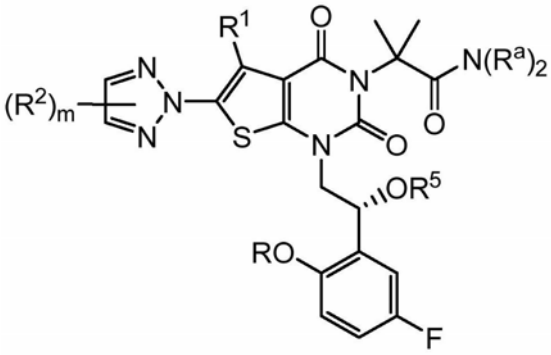
VII-f-*ii*

[0203] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$和m如上所定

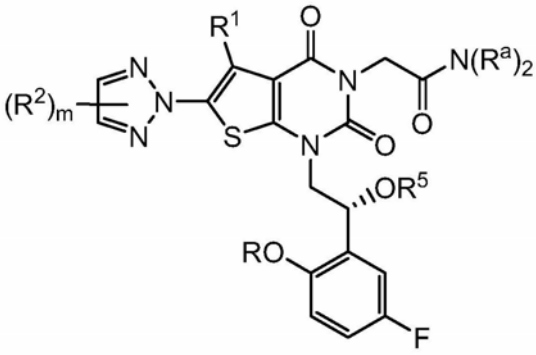
义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0204] 在具体实施方案中，本发明提供了式VIII-a、VIII-b、VIII-c、VIII-d、VIII-e或VIII-f化合物：

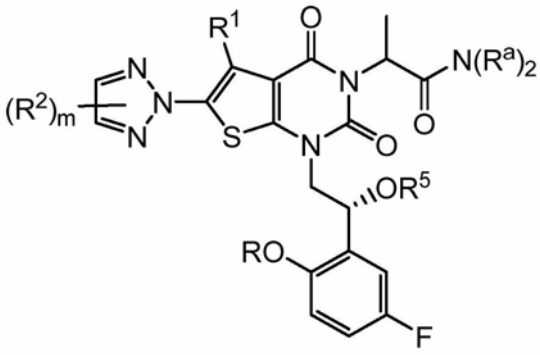
[0205]



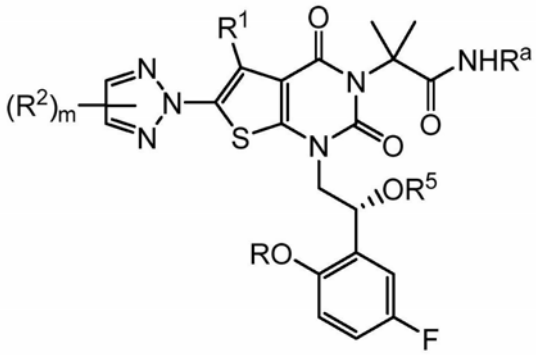
VIII-a



VIII-b

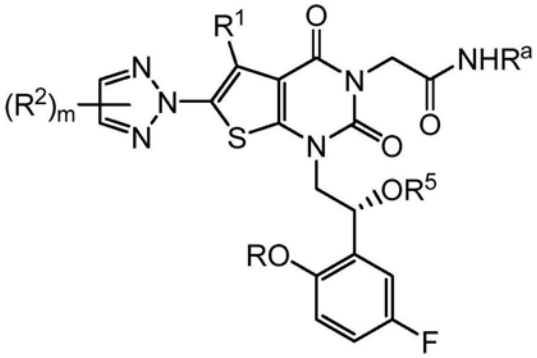


VIII-c

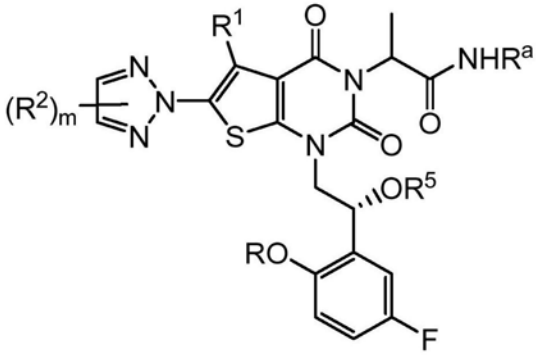


VIII-d

[0206]



VIII-e

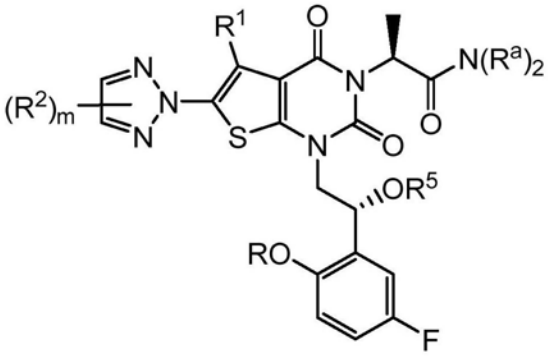


VIII-f

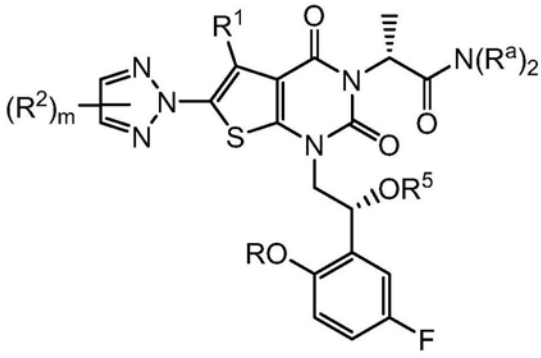
[0207] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$和m如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0208] 在具体实施方案中，本发明提供了式VIII-c-i、VIII-c-ii、VIII-f-i或VIII-f-ii化合物：

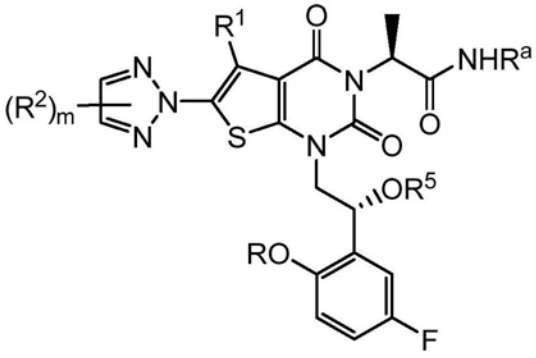
[0209]



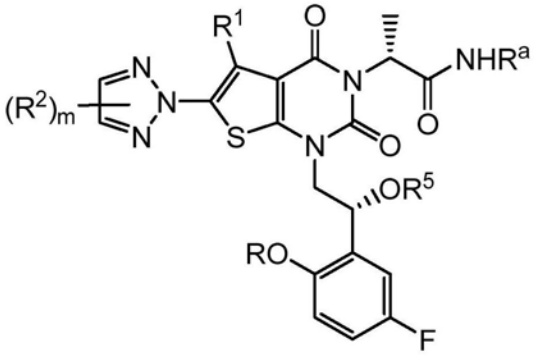
VIII-c-*i*



VIII-c-*ii*



VIII-f-*i*

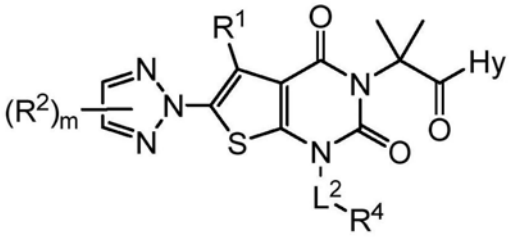


VIII-f-*ii*

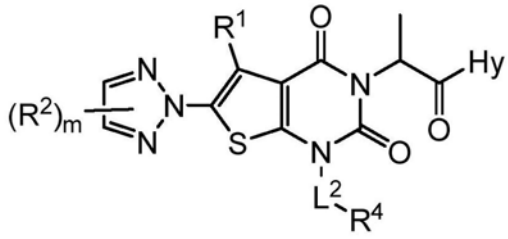
[0210] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^a$、$R^1$、$R^2$、$R^5$和m如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0211] 在一些实施方案中，本发明提供了式IX-a、IX-b或IX-c化合物：

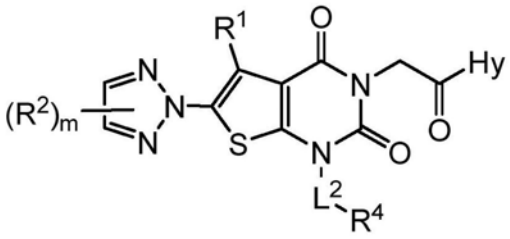
[0212]



IX-a



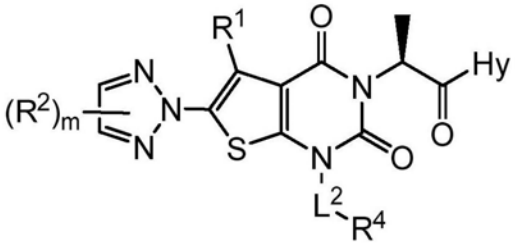
IX-b



IX-c

[0213] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^4$、Hy，m和$L^2$如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

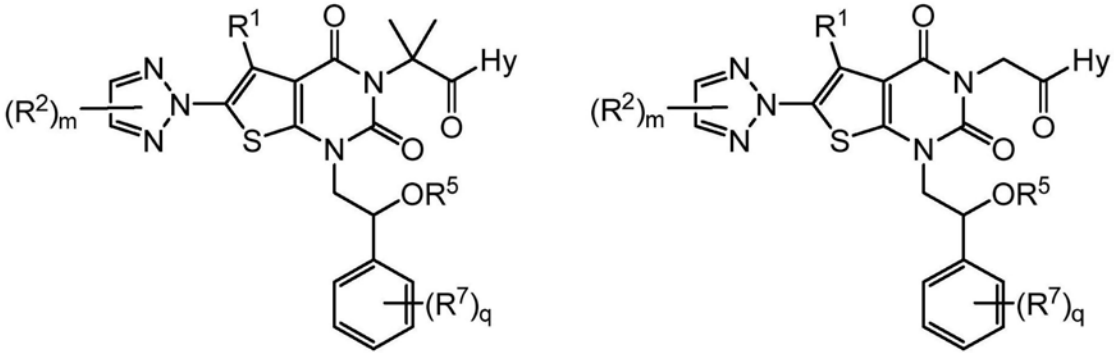
[0214] 在一些实施方案中，本发明提供了式IX-b-i或IX-b-ii化合物：

[0215] 

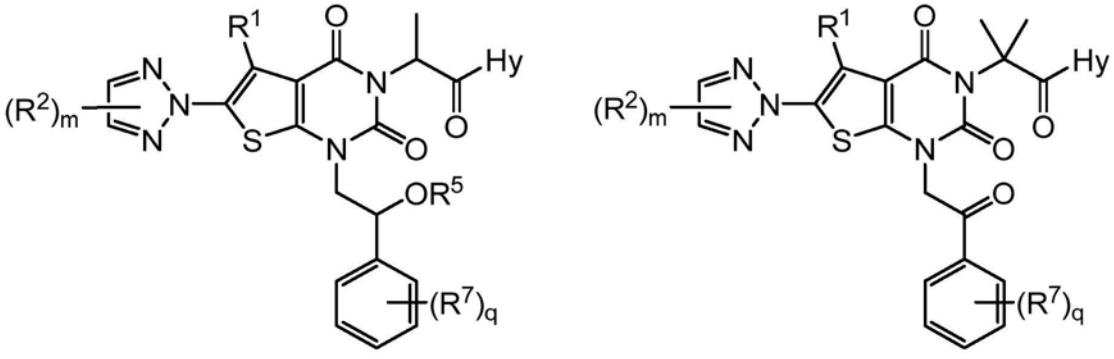
**IX-b-*i*** **IX-b-*ii***

[0216] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^4$、m和$L^2$如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

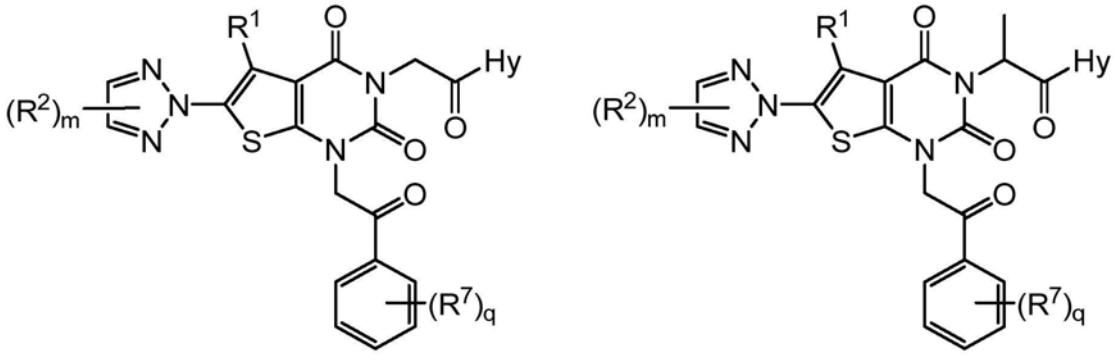
[0217] 在一些实施方案中，本发明提供了式X-a、X-b、X-c、X-d、X-e或X-f化合物：

[0218] 

**X-a** **X-b**



**X-c** **X-d**

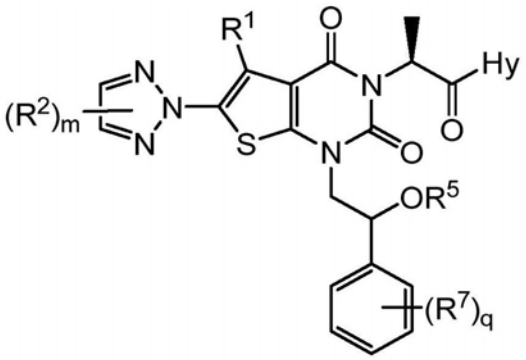
[0219] 

**X-e** **X-f**

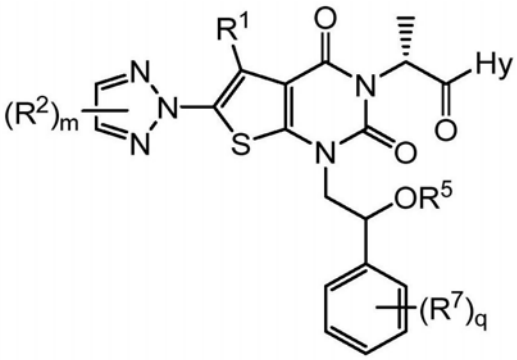
[0220] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、Hy、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0221] 在一些实施方案中，本发明提供了式X-c-i、X-c-ii、X-f-i或X-f-ii化合物：

[0222]

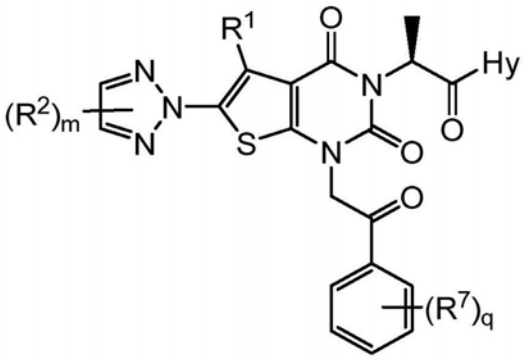


**X-c-*i***

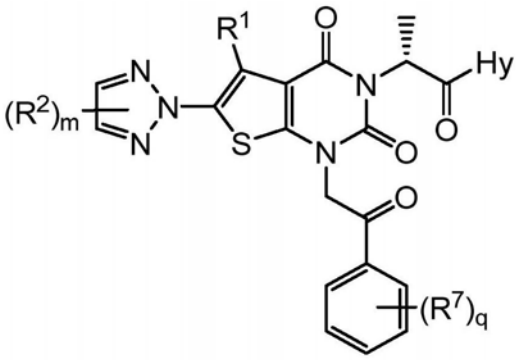


**X-c-*ii***

[0223]



**X-f-*i***

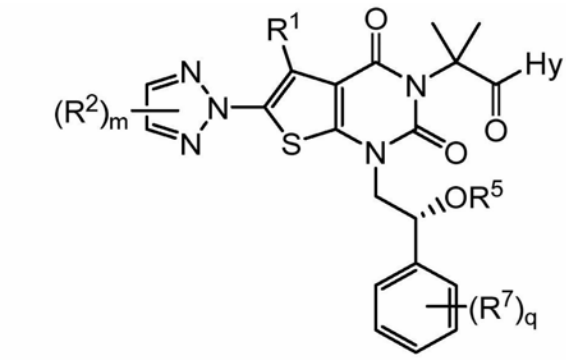


**X-f-*ii***

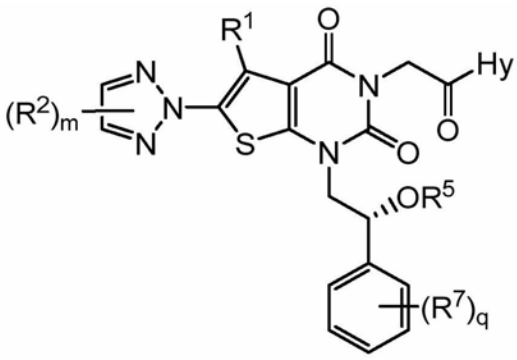
[0224] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、Hy、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0225] 在具体实施方案中，本发明提供了式XI-a、XI-b或XI-c化合物：

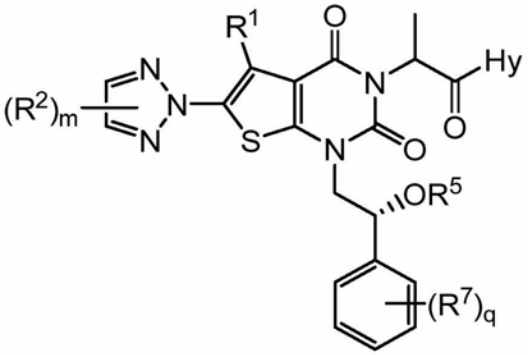
[0226]



XI-a



XI-b

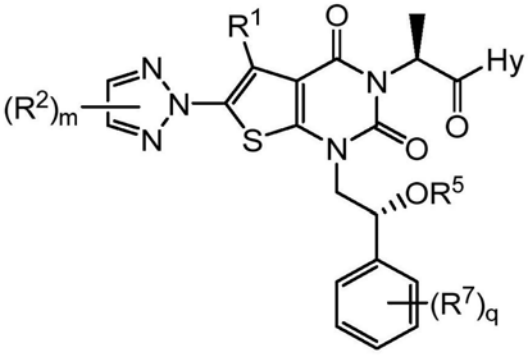


XI-c

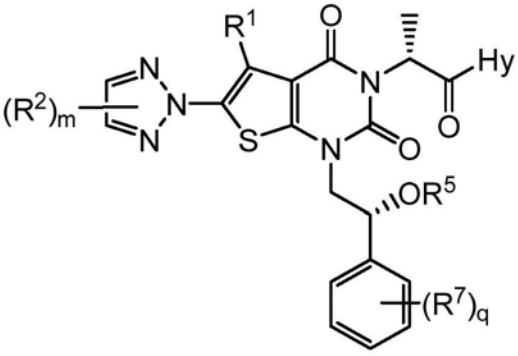
[0227] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、Hy、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0228] 在具体实施方案中，本发明提供了式XI-c-i或XI-c-ii化合物：

[0229]



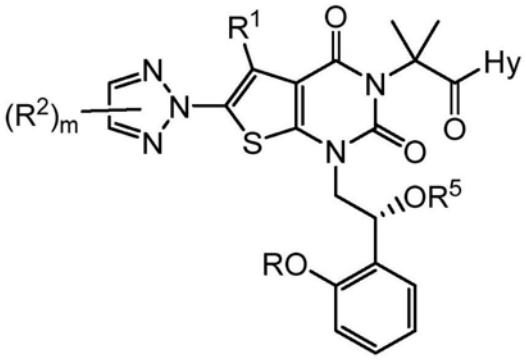
XI-c-*i*



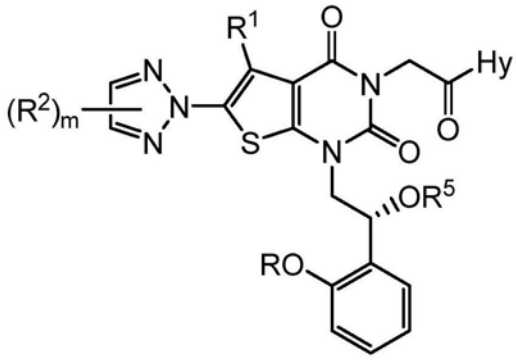
XI-c-*ii*

[0230] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^7$、Hy、m和q如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

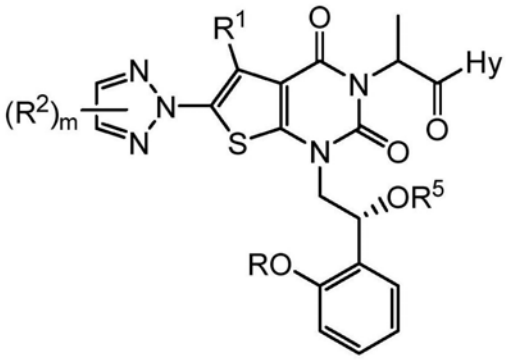
[0231] 在具体实施方案中，本发明提供了式XII-a、XII-b或XII-c化合物：

[0232] 

XII-a



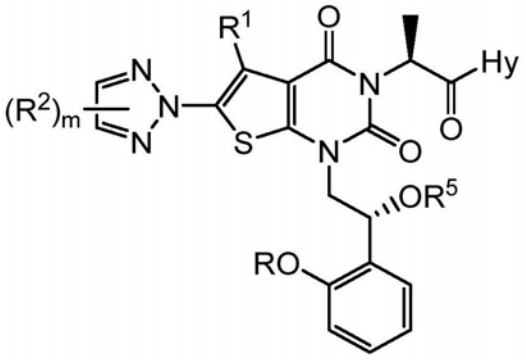
XII-b



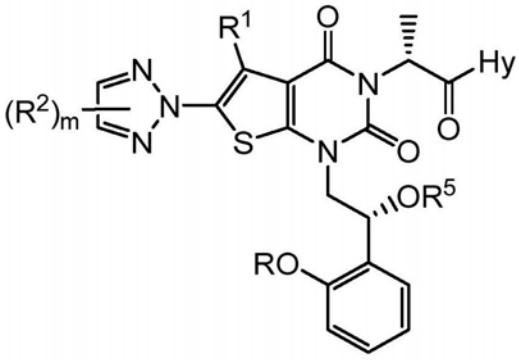
XII-c

[0233] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、m和R如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0234] 在具体实施方案中，本发明提供了式XII-c-i或XII-c-ii化合物：

[0235] 

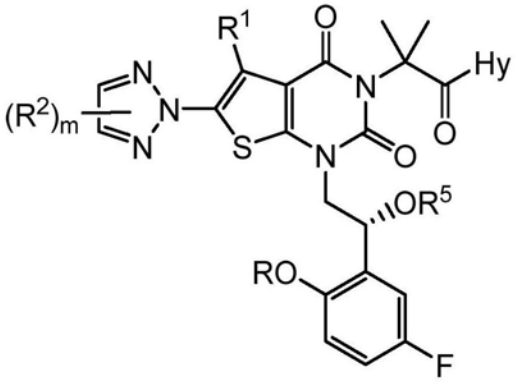
XII-c-*i*



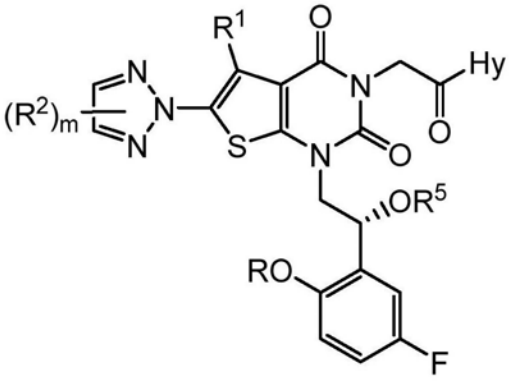
XII-c-*ii*

[0236] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个R、$R^1$、$R^2$、$R^5$、Hy和m如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

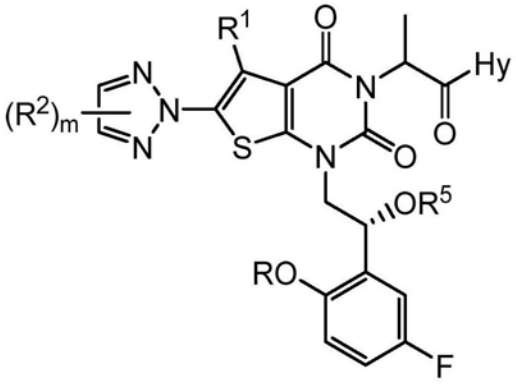
[0237] 在具体实施方案中，本发明提供了式XIII-a、XIII-b和XIII-c化合物：

[0238] 

XIII-a



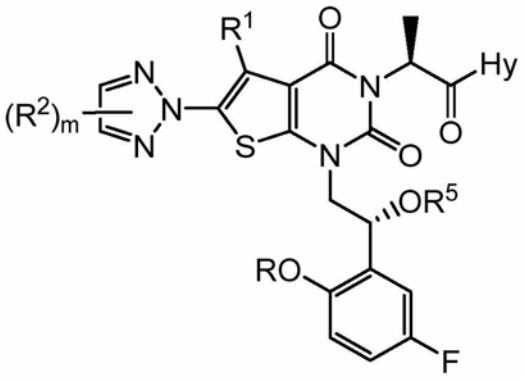
XIII-b



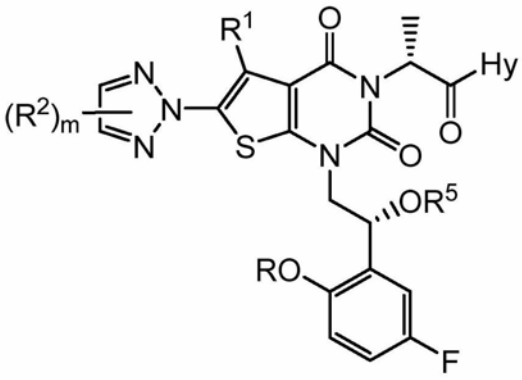
XIII-c

[0239] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个R、$R^1$、$R^2$、$R^5$、$R^6$、$R^8$、Hy和m如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

[0240] 在具体实施方案中，本发明提供了式XIII-c-i或XIII-c-ii化合物：

[0241] 

XIII-c-*i*



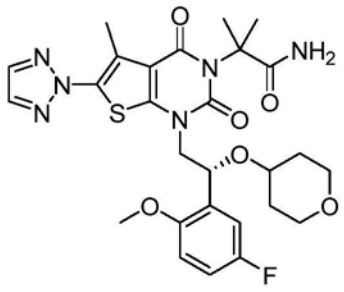
XIII-c-*ii*

[0242] 或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐，其中各个R、$R^1$、$R^2$、$R^5$、Hy和m如上所定义并如本文单独的和组合的实施方案中所述。

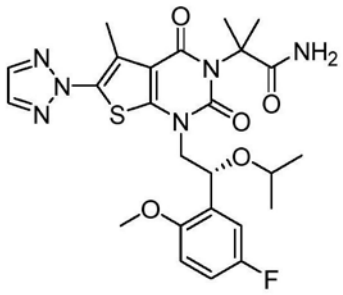
[0243] 示例性式I化合物在下表1中示出：

[0244] 表1.示例性式I化合物

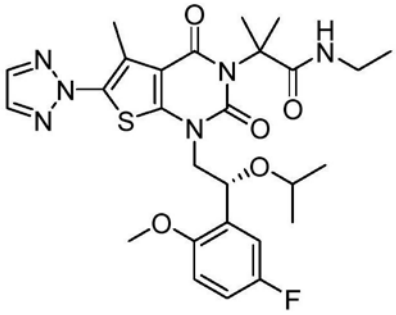
[0245]



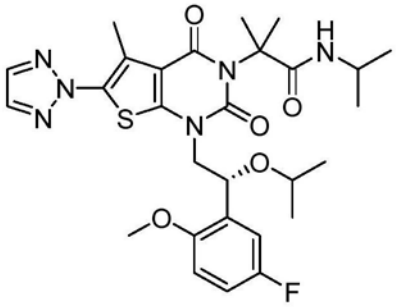
I-1



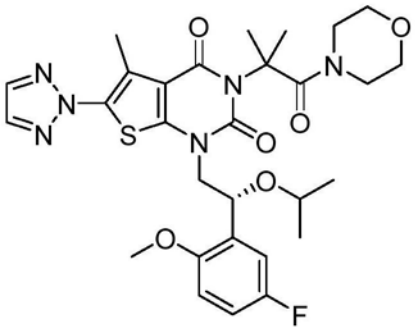
I-2



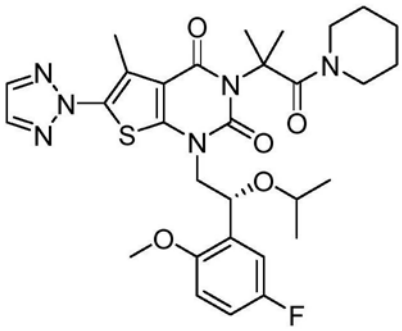
I-3



I-4

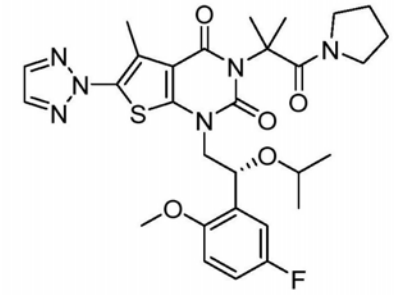


I-5

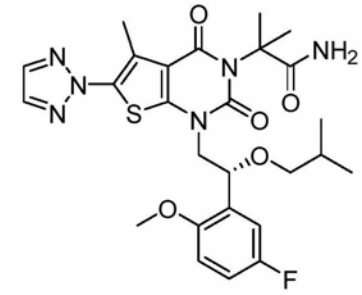


I-6

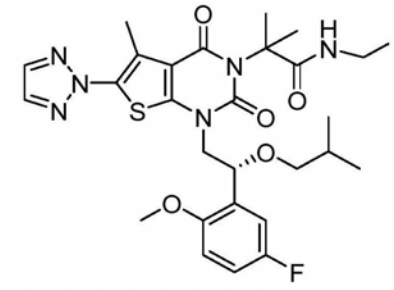
[0246]



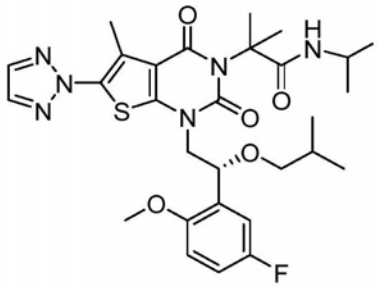
I-7



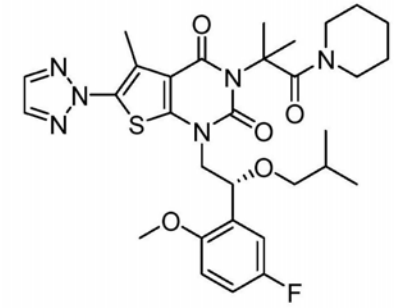
I-8



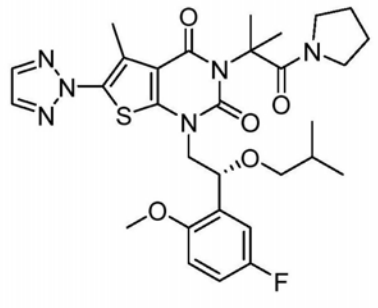
I-9



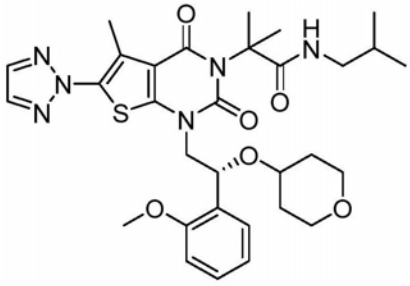
I-10



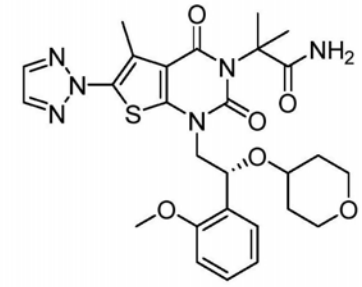
I-11



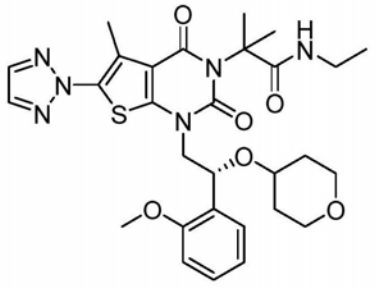
I-12



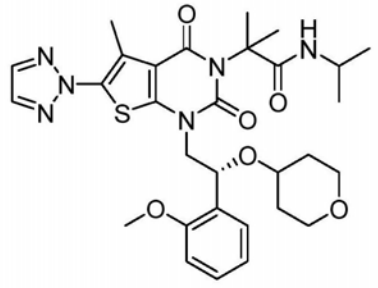
I-13



I-14

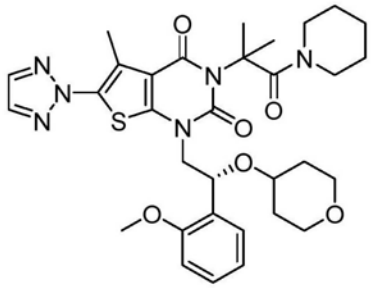


I-15

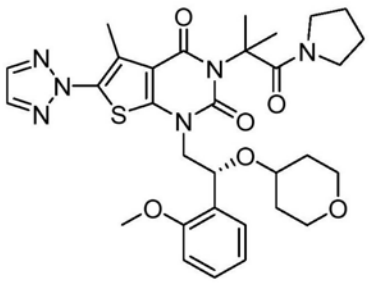


I-16

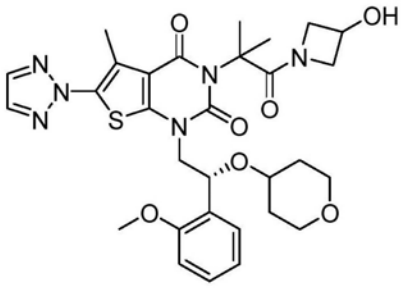
[0247]



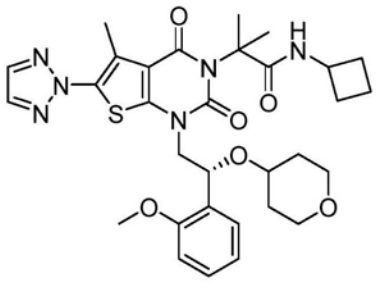
I-17



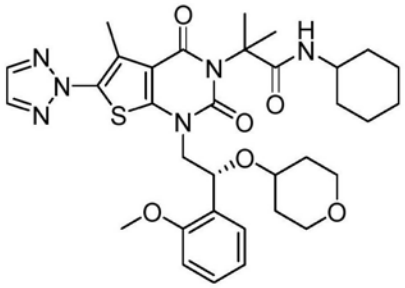
I-18



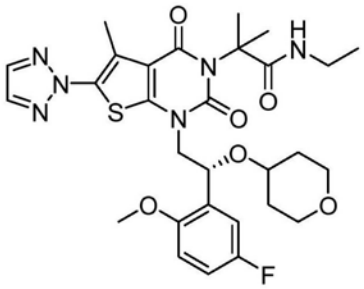
I-19



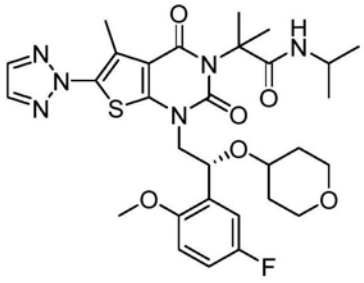
I-20



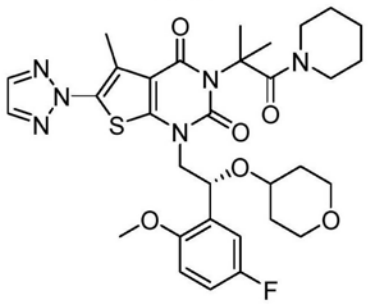
I-21



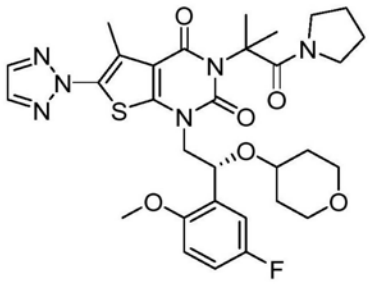
I-22



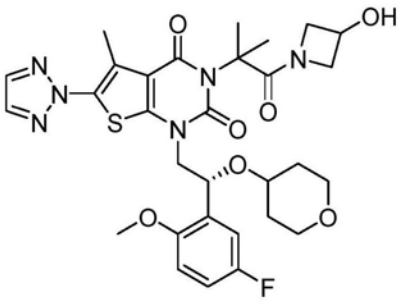
I-23



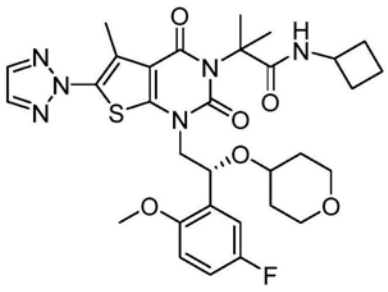
I-24



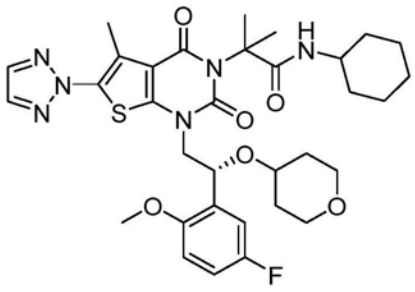
I-25



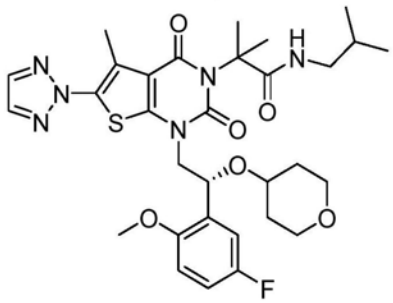
I-26



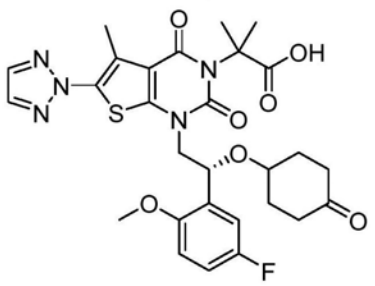
I-27



I-28

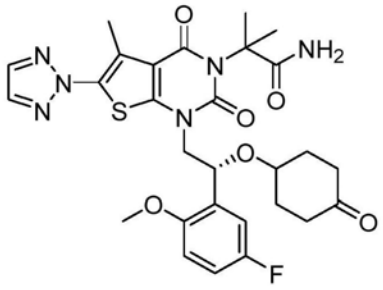


I-29

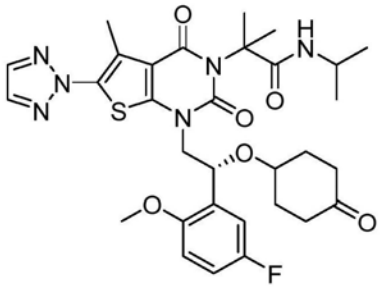


I-30

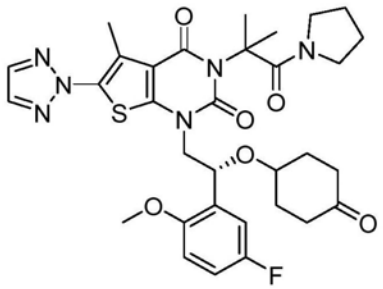
[0248]



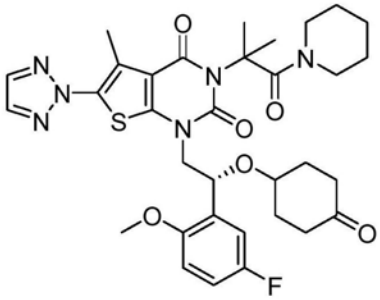
I-31



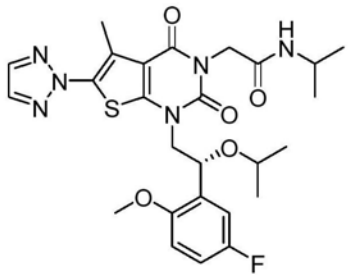
I-32



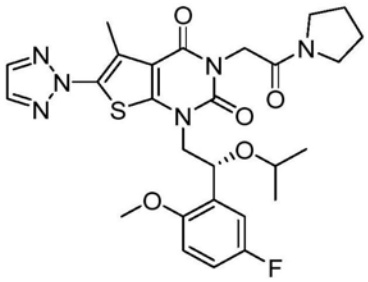
I-33



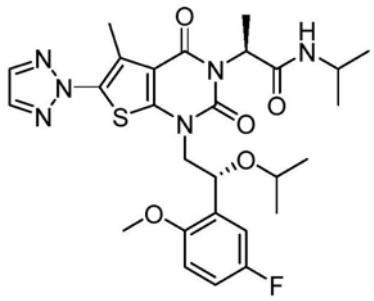
I-34



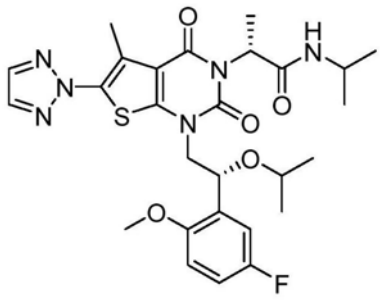
I-35



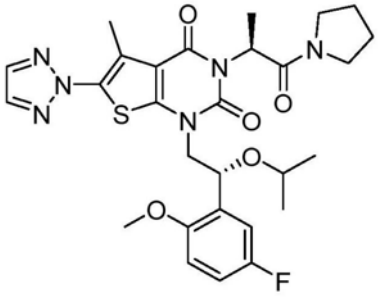
I-36



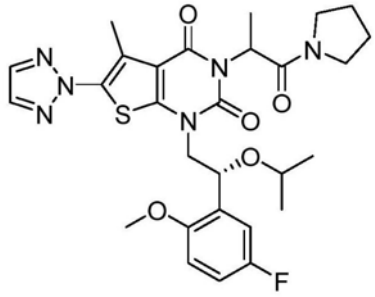
I-37



I-38

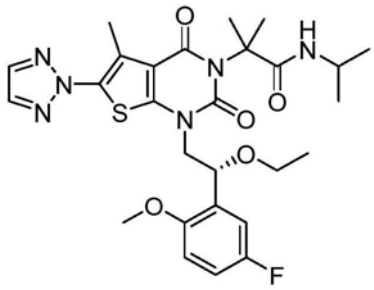


I-39

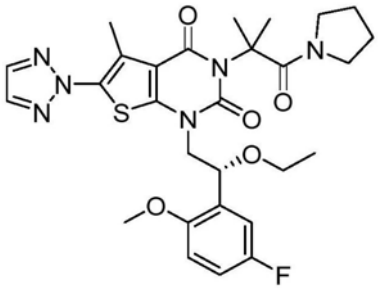


I-40

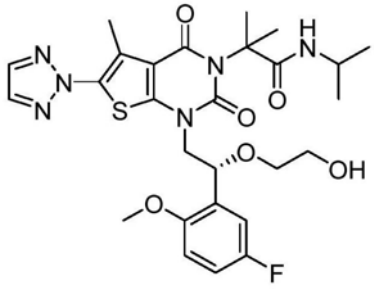
[0249]



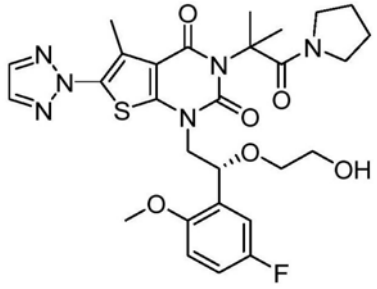
I-41



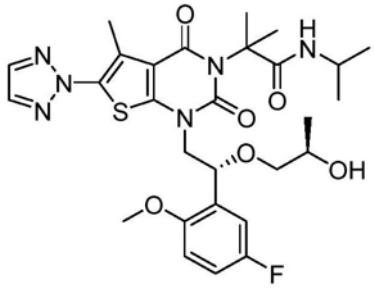
I-42



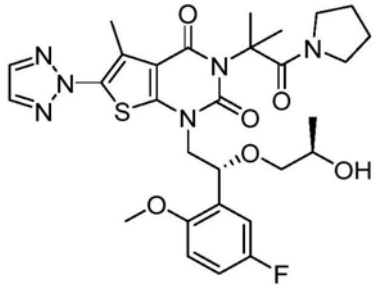
I-43



I-44

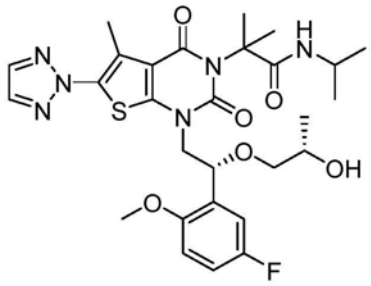


I-45

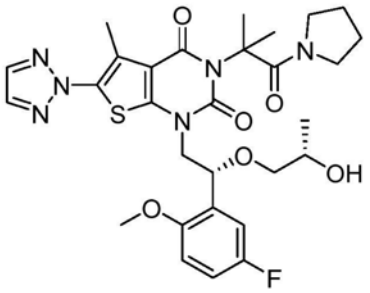


I-46

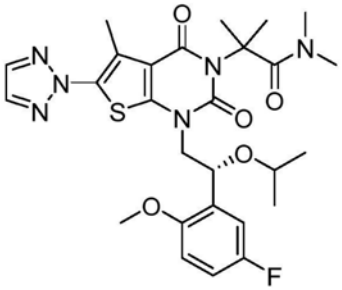
[0250]



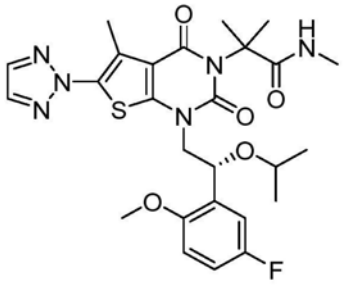
I-47



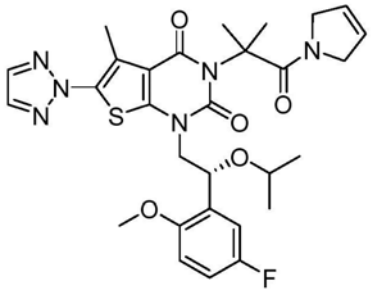
I-48



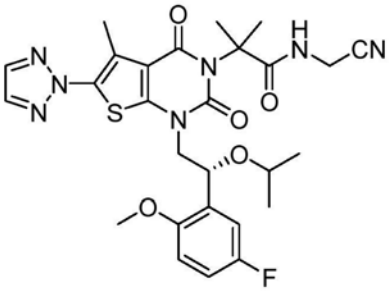
I-49



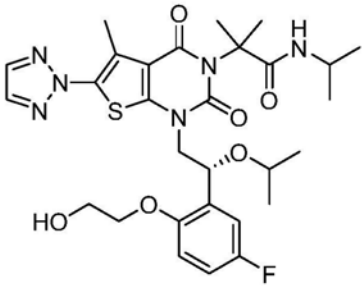
I-50



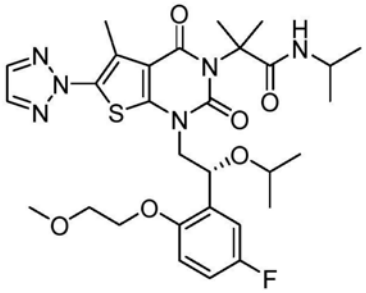
I-51



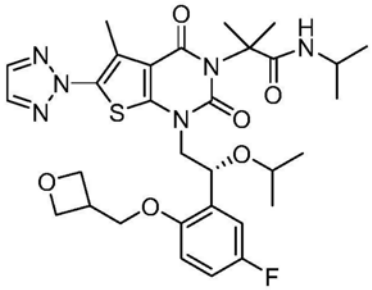
I-52



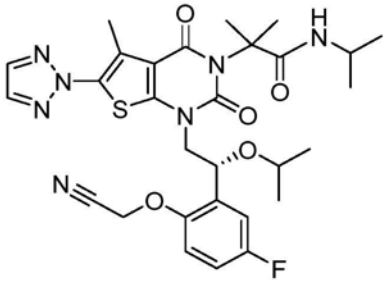
I-53



I-54

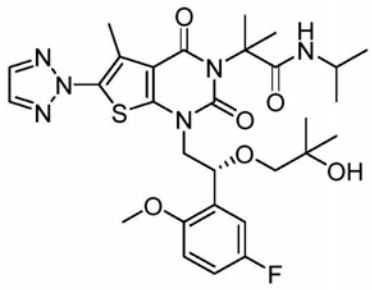


I-55

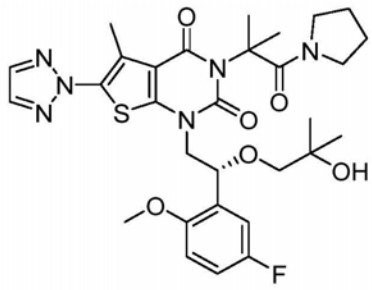


I-56

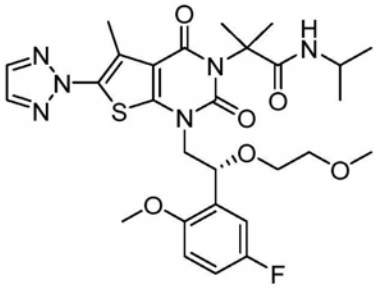
[0251]



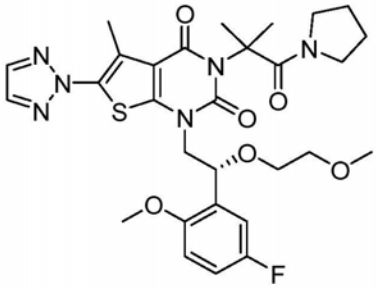
I-57



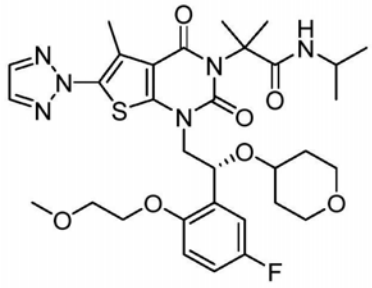
I-58



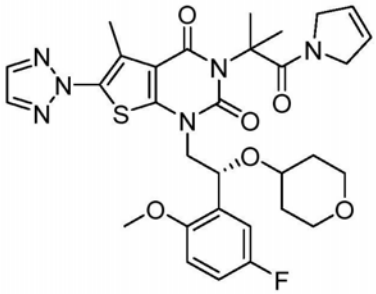
I-59



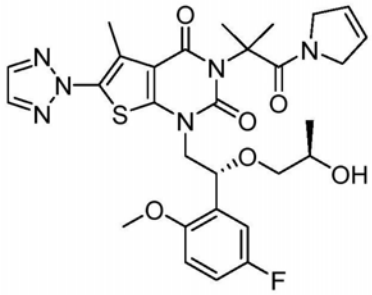
I-60



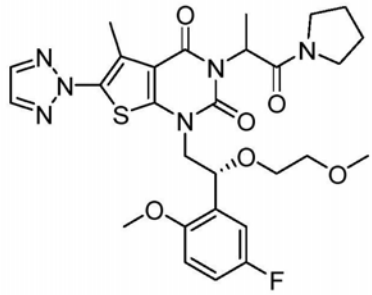
I-61



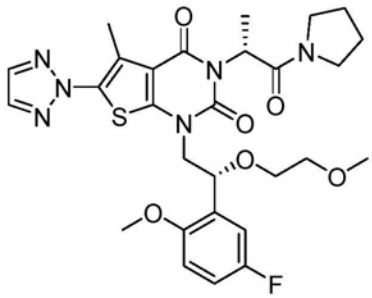
I-62



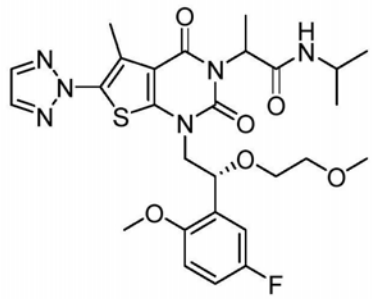
I-63



I-64

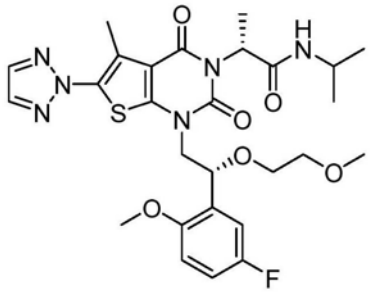


I-65

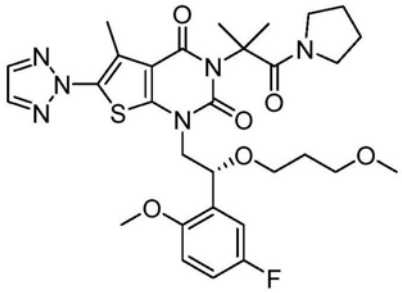


I-66

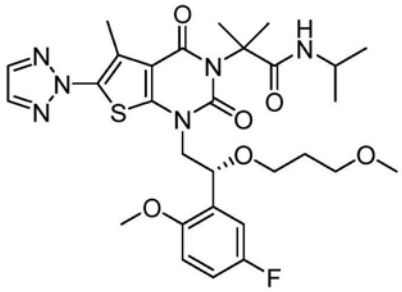
[0252]



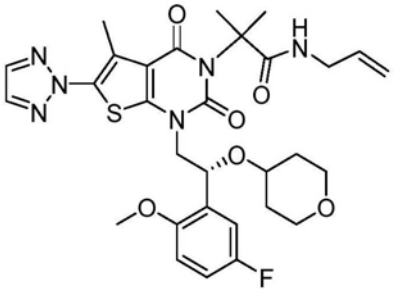
I-67



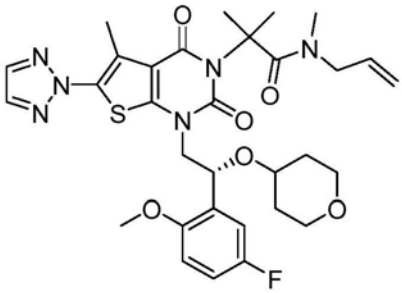
I-68



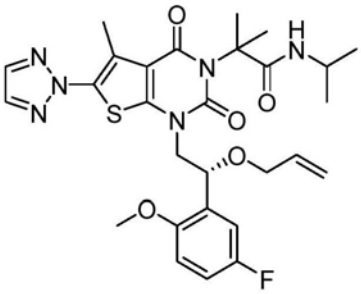
I-69



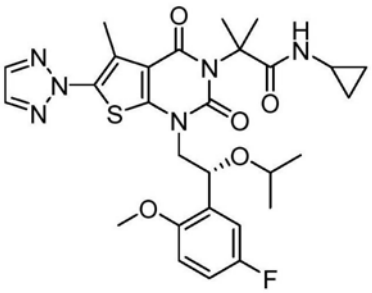
I-70



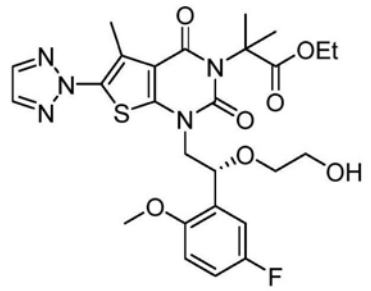
I-71



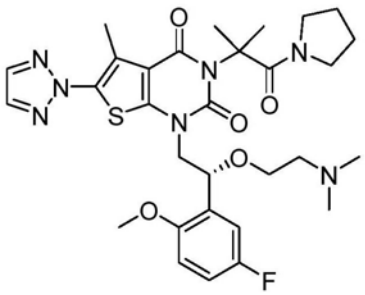
I-72



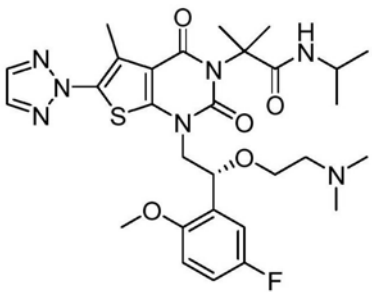
I-73



I-74

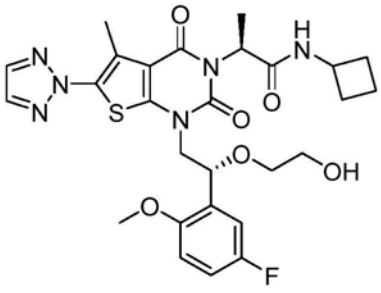


I-75

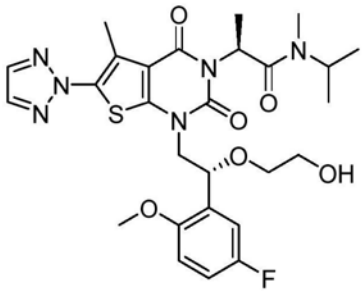


I-76

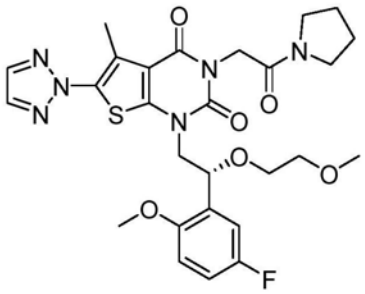
[0253]



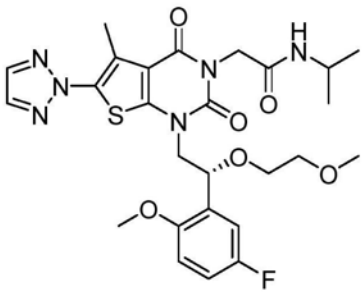
I-77



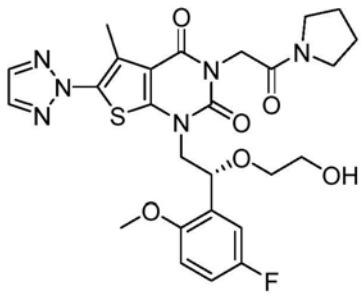
I-78



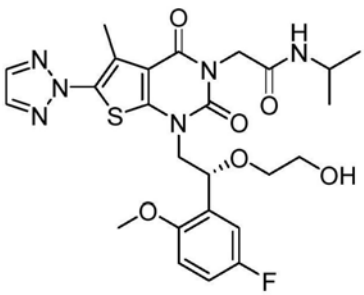
I-79



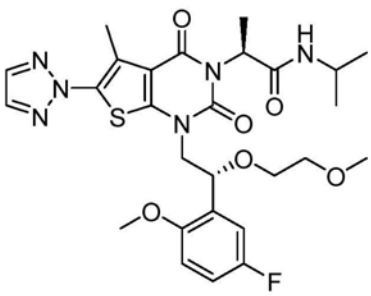
I-80



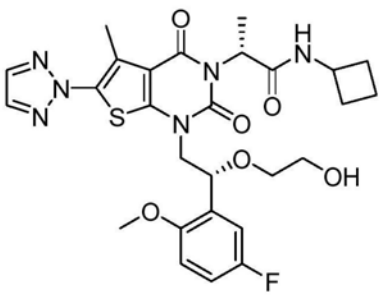
I-81



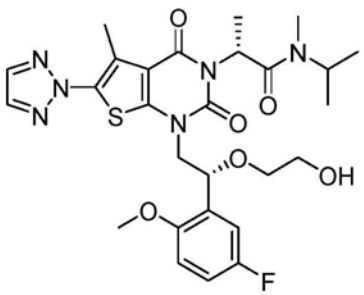
I-82



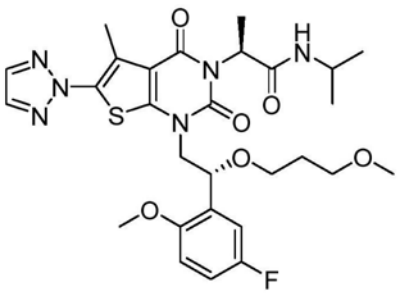
I-83



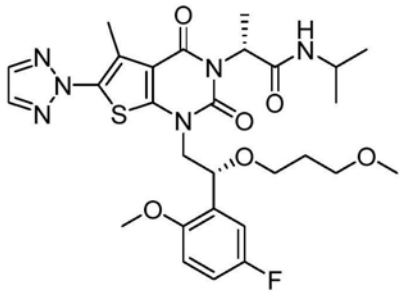
I-84



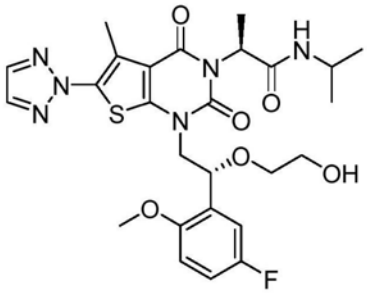
I-85



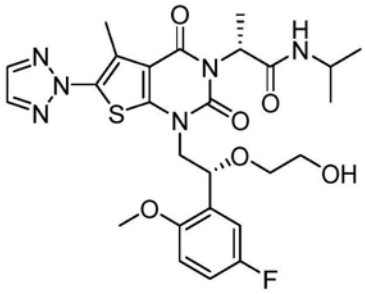
I-86



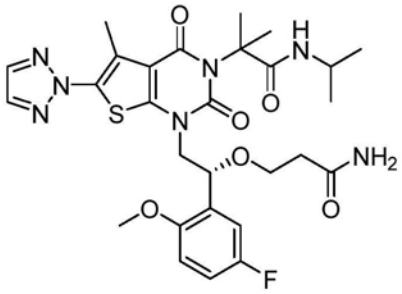
I-87



I-88

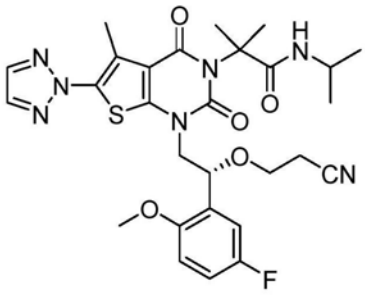


I-89

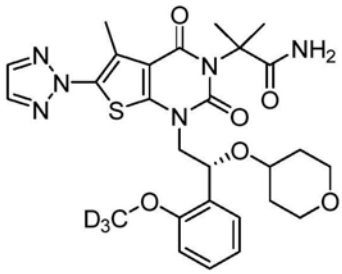


I-90

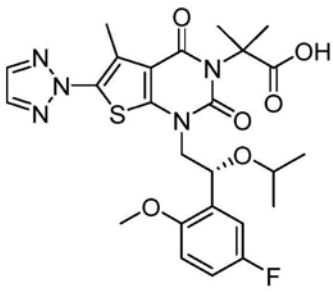
[0254]



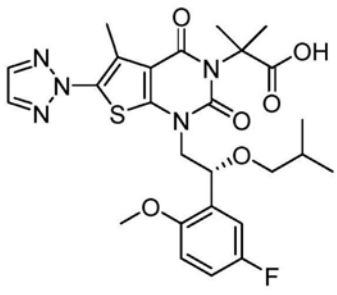
I-91



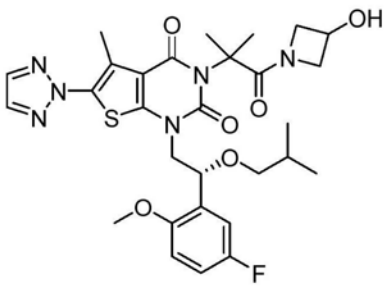
I-92



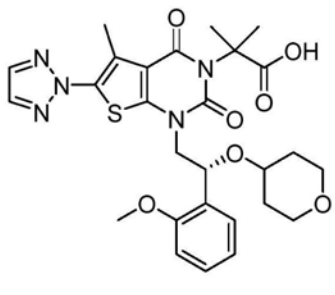
I-93



I-94

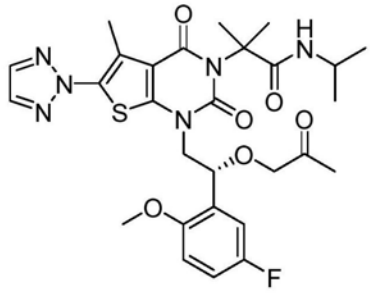


I-95

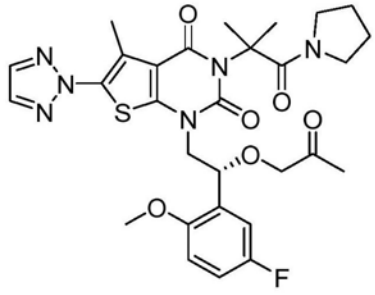


I-96

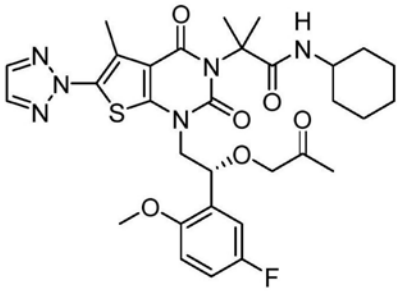
[0255]



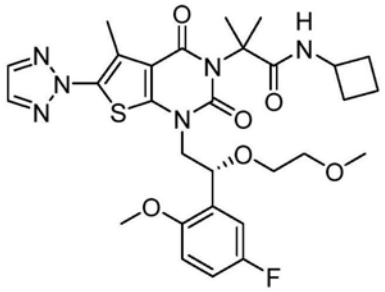
I-97



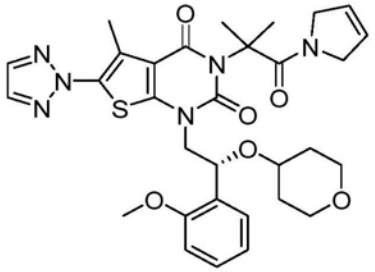
I-98



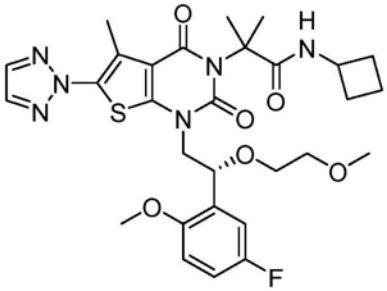
I-99



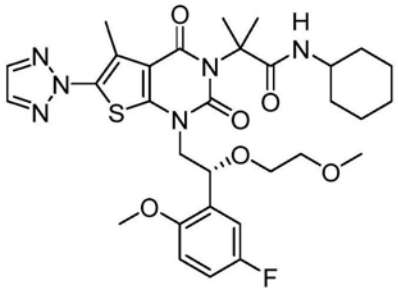
I-100



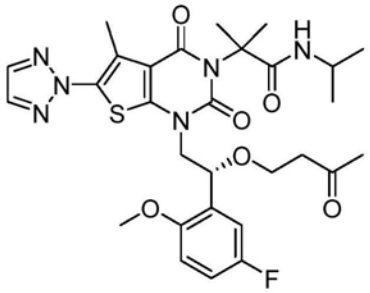
I-101



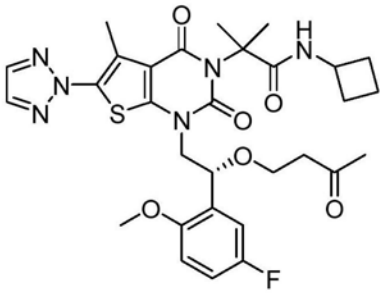
I-102



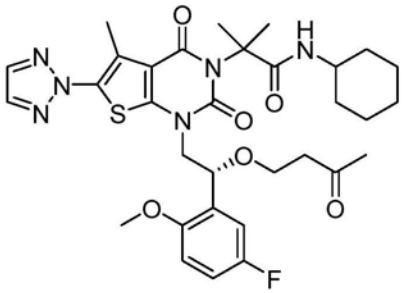
I-103



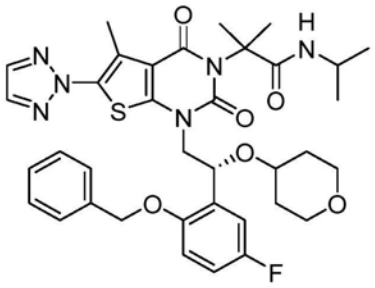
I-104



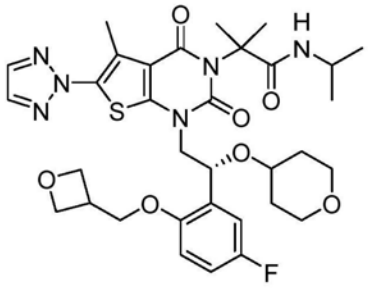
I-105



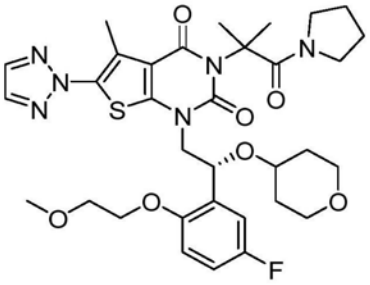
I-106



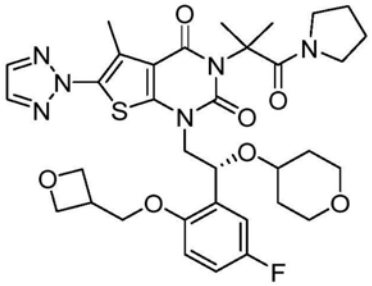
I-107



I-108

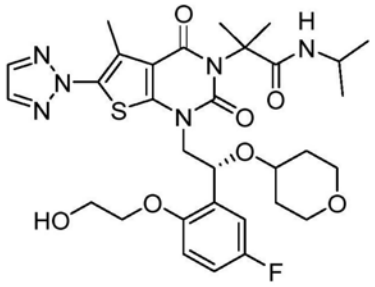


I-109

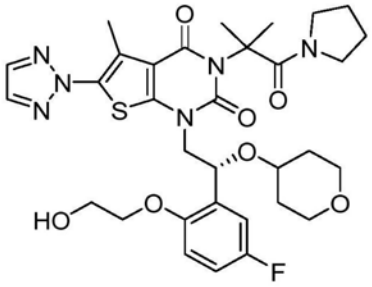


I-110

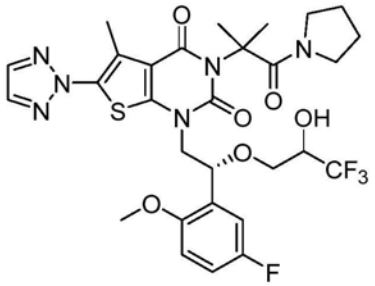
[0256]



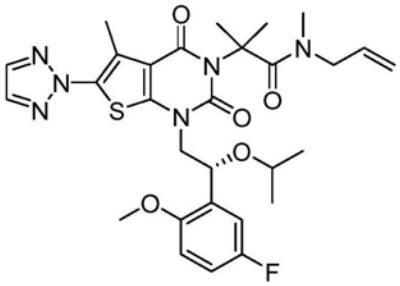
I-111



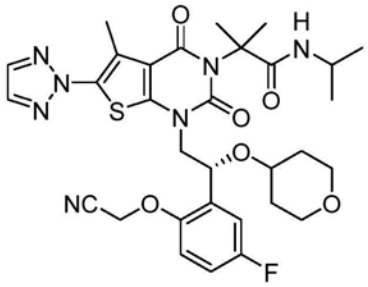
I-112



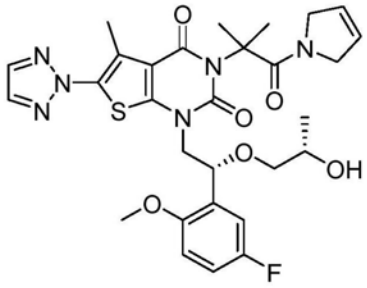
I-113



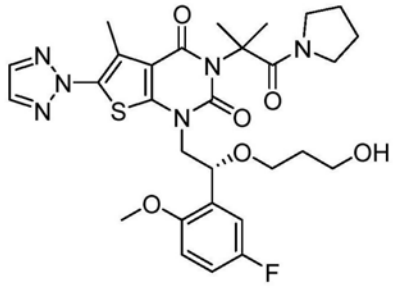
I-115



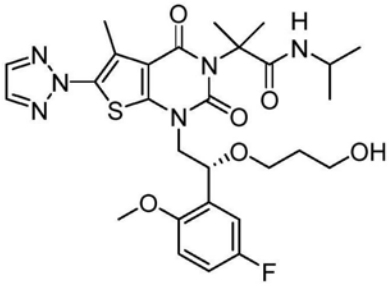
I-116



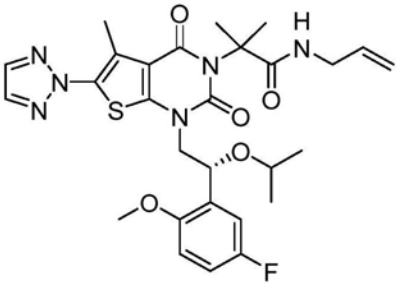
I-117



I-118

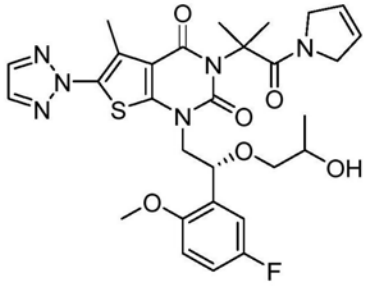


I-119

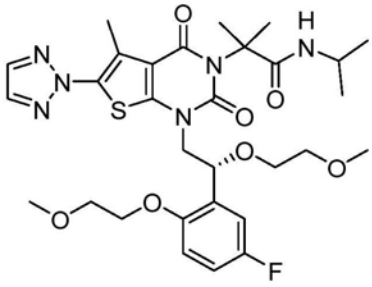


I-120

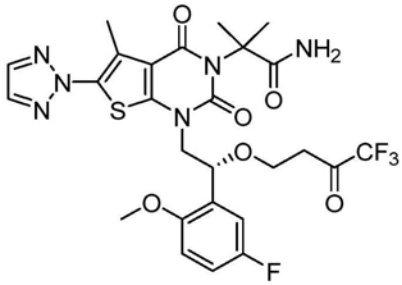
[0257]



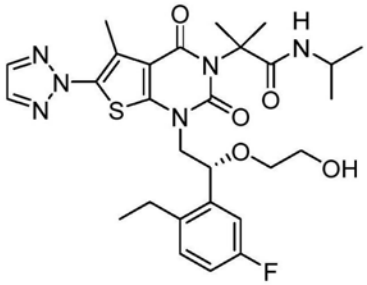
I-121



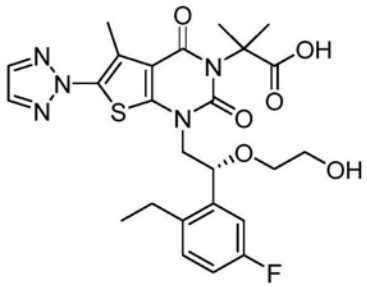
I-122



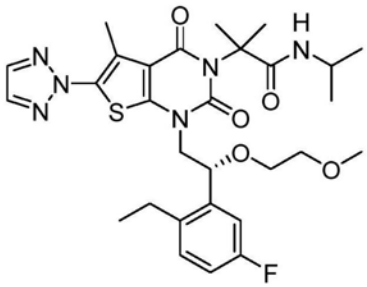
I-123



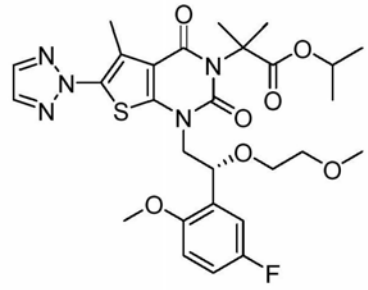
I-124

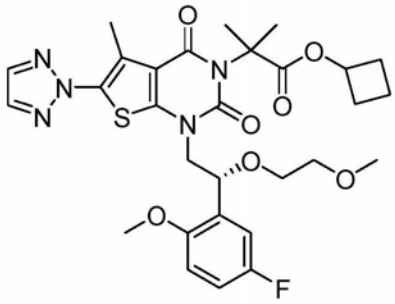


I-125

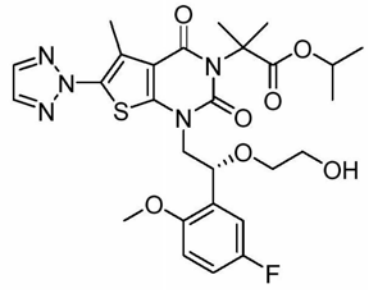


I-126

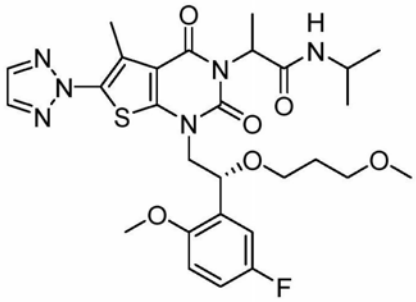




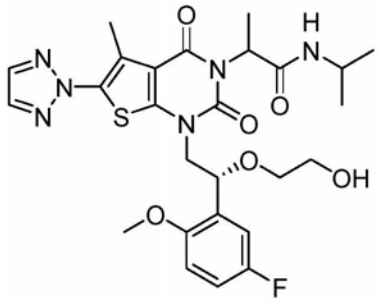
I-127



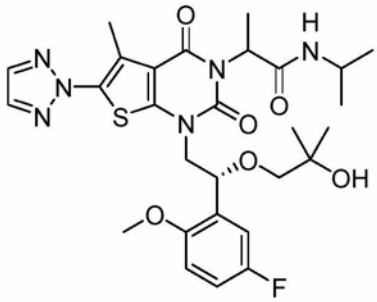
I-128



I-129

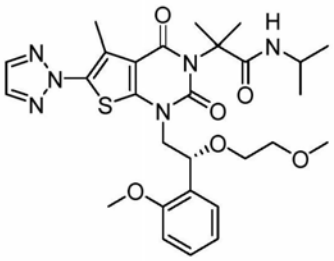


I-130

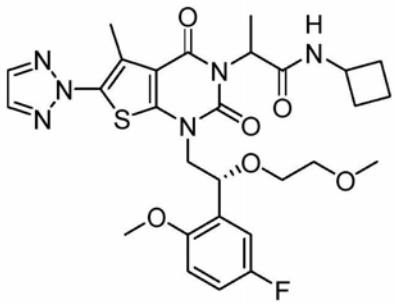


[0258]

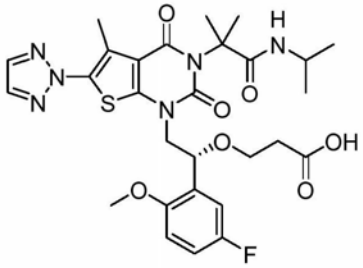
I-131



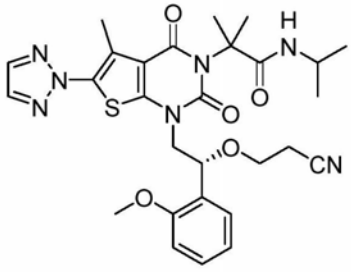
I-132



I-133

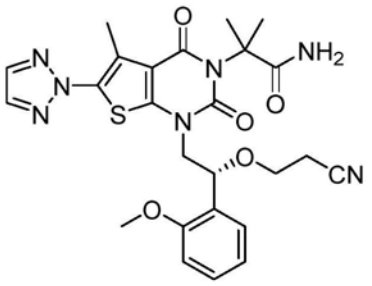


I-134

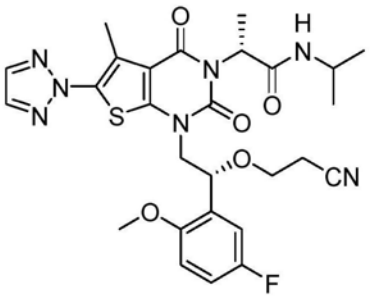


[0259]

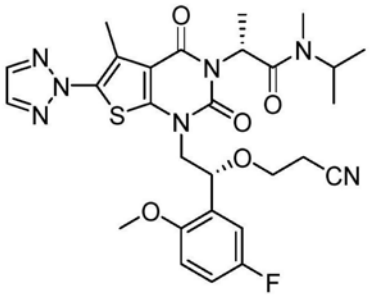
I-135



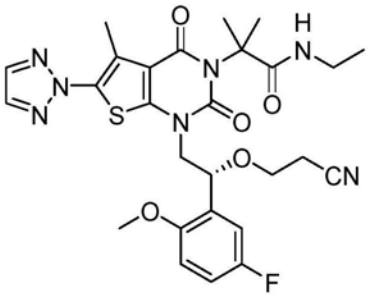
I-136



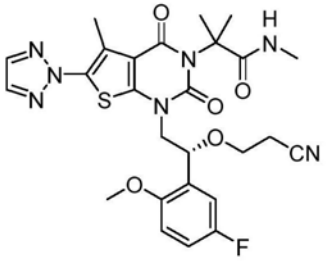
I-137



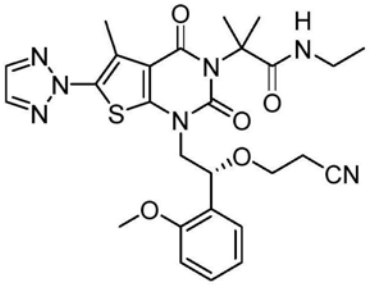
I-138



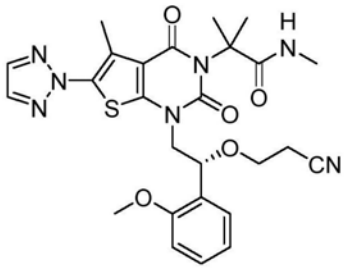
I-139



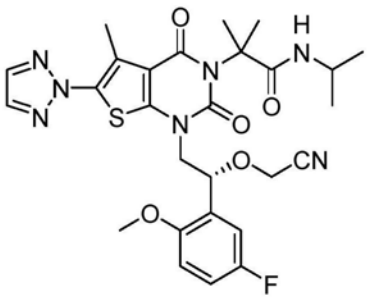
I-140



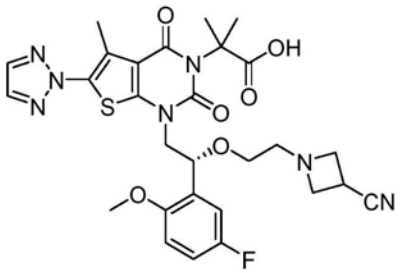
I-141



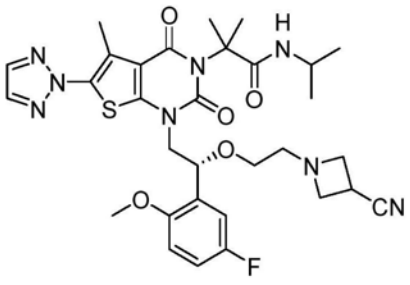
I-142



I-143

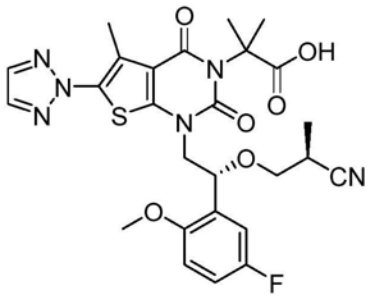


I-144

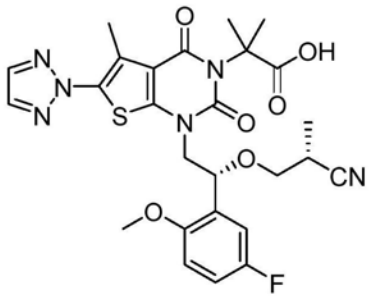


[0260]

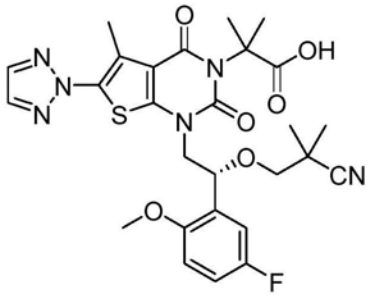
I-145



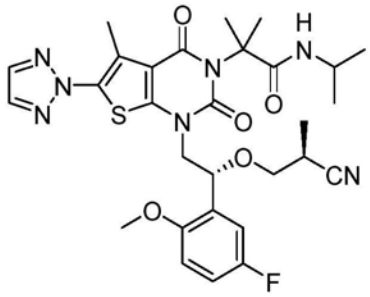
I-146



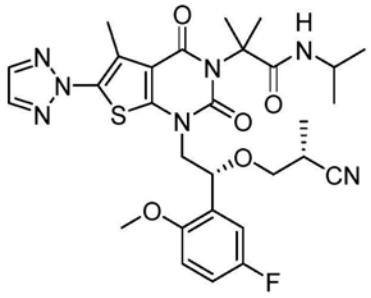
I-147



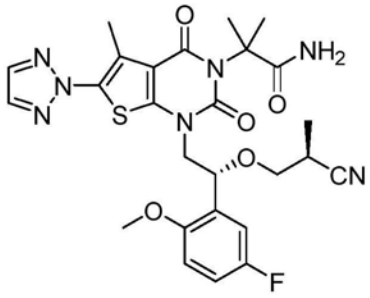
I-148



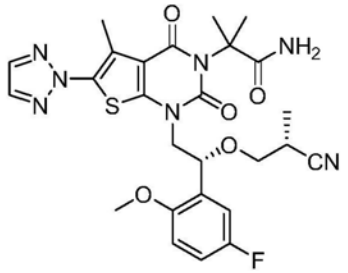
I-149



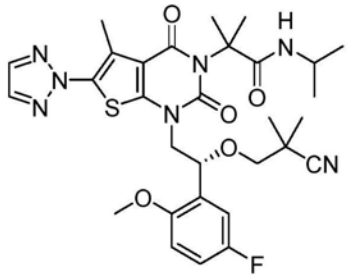
I-150



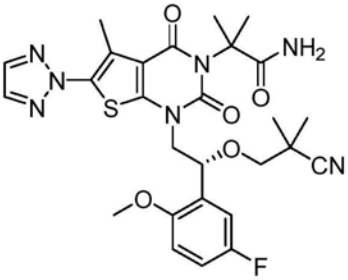
I-151



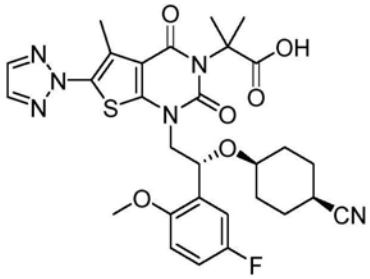
I-152



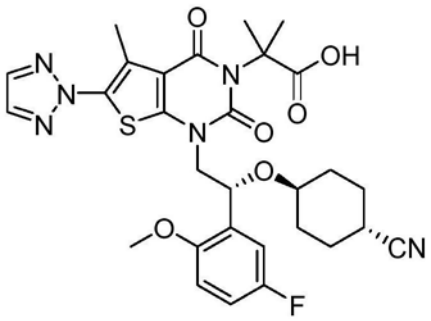
I-153



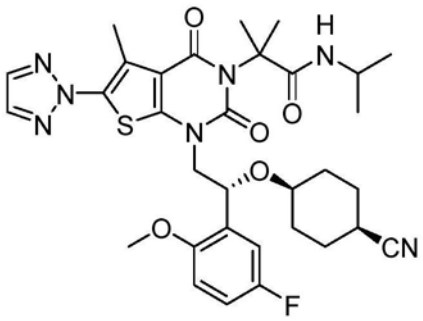
I-154



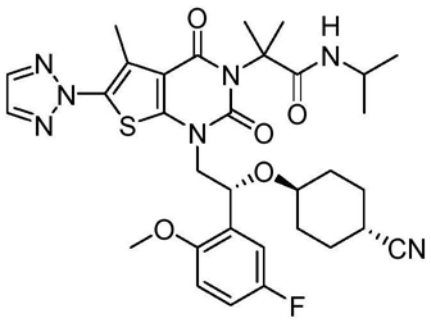
I-155



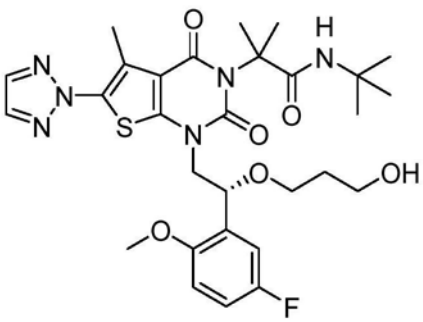
I-156



I-157

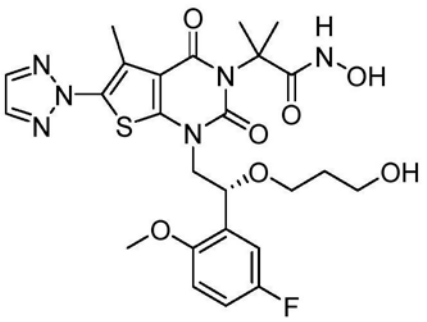


I-158

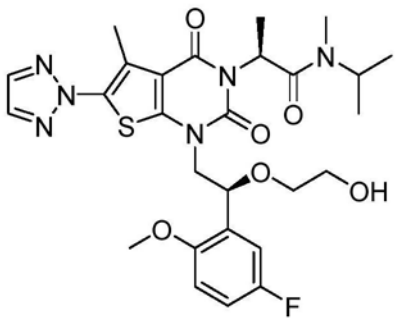


[0261]

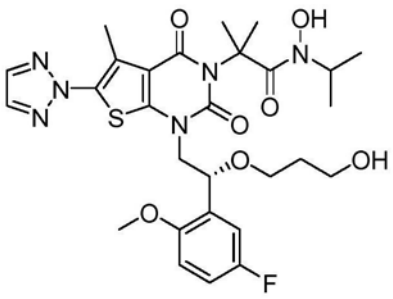
I-159



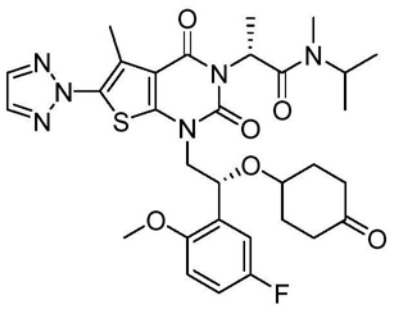
I-160



I-161

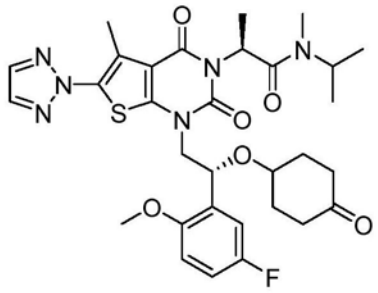


I-162

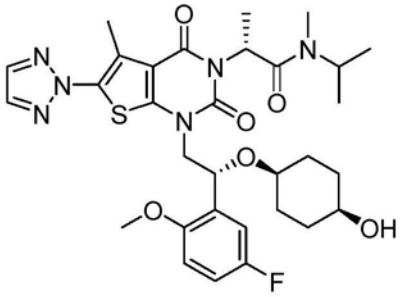


I-163

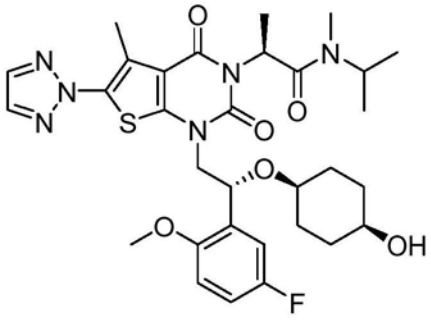
I-164



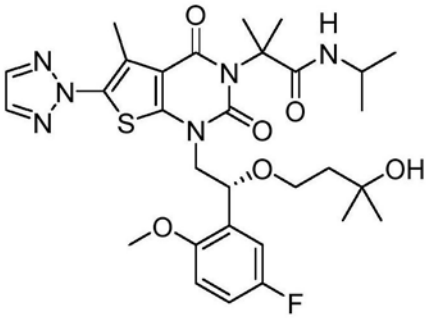
I-165



I-166

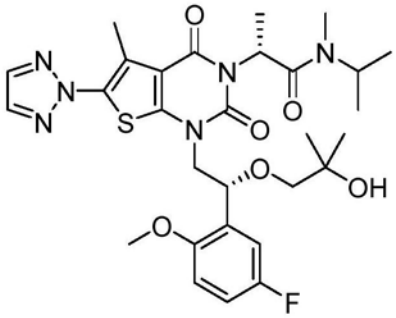


I-167

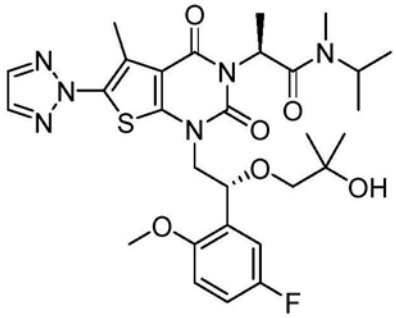


I-168

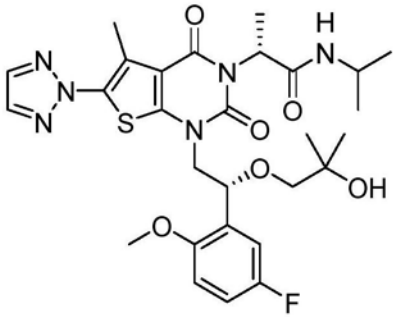
[0262]



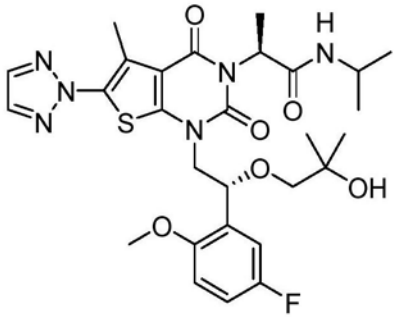
I-169



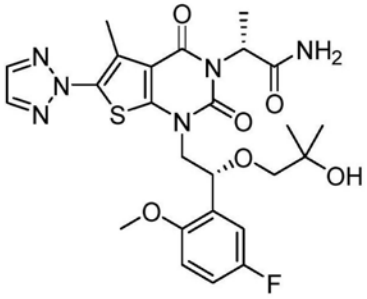
I-170

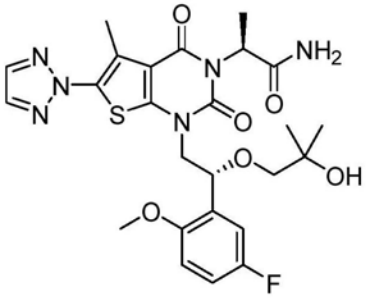


I-171

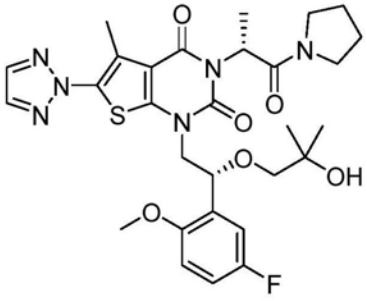


I-172

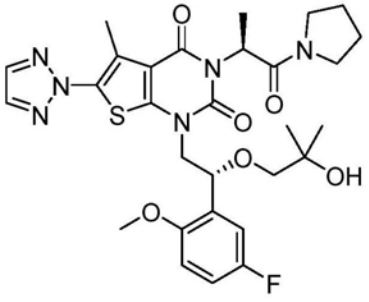




**I-173**

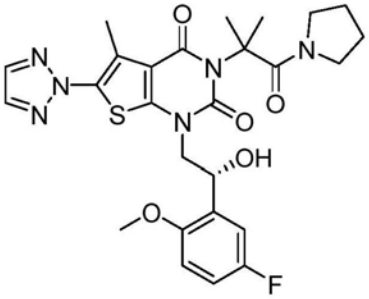


**I-174**

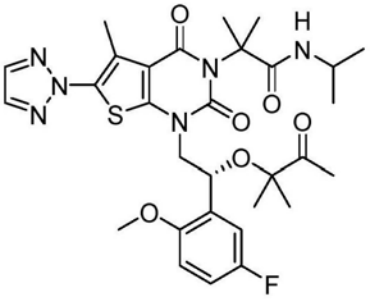


[0263]

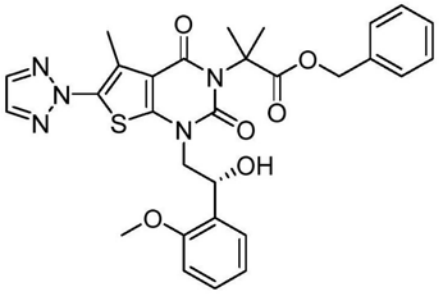
**I-175**



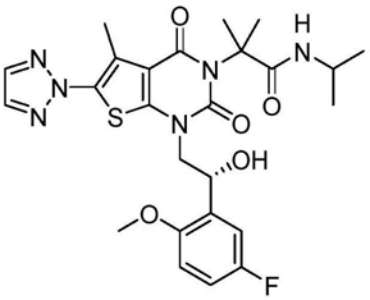
**I-176**



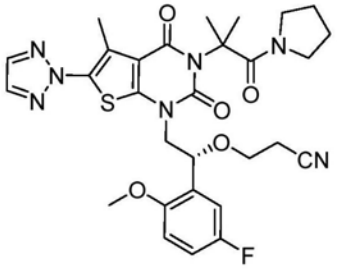
**I-177**



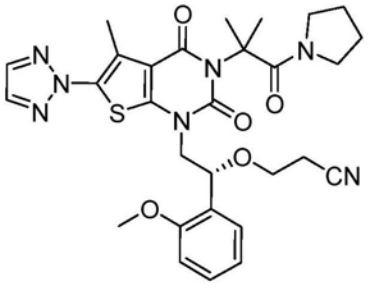
**I-178**



**I-179**

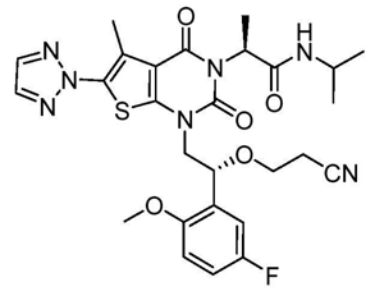


**I-180**

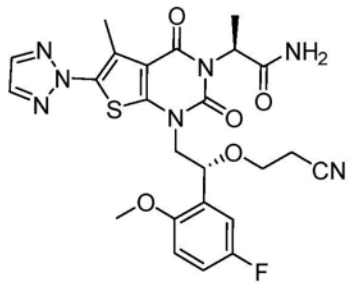


[0264]

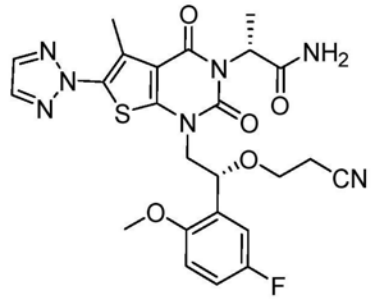
I-181



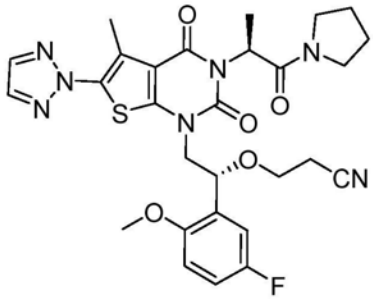
I-182



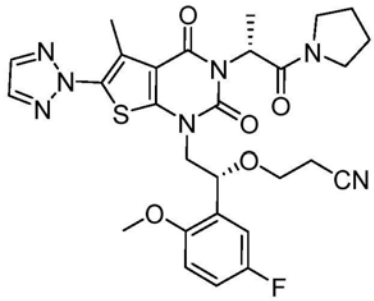
I-183



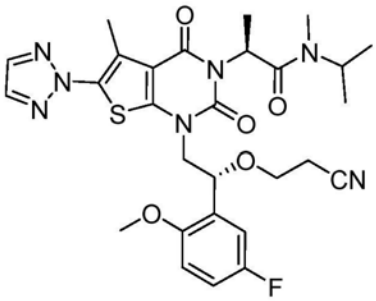
I-184



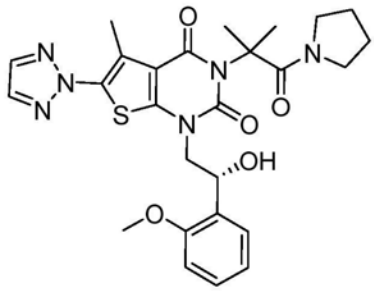
I-185



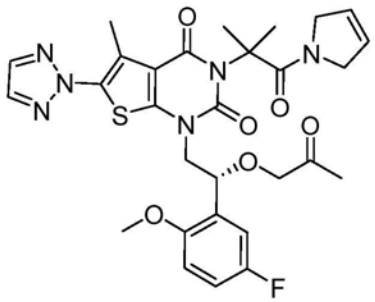
I-186



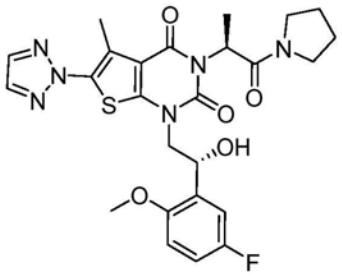
I-187



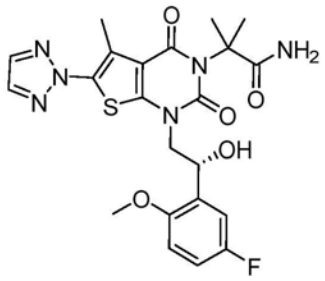
I-188



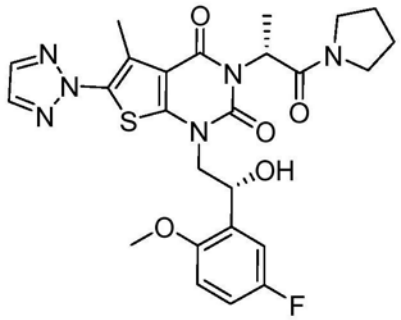
I-189



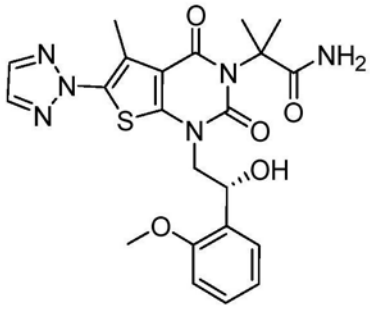
I-190



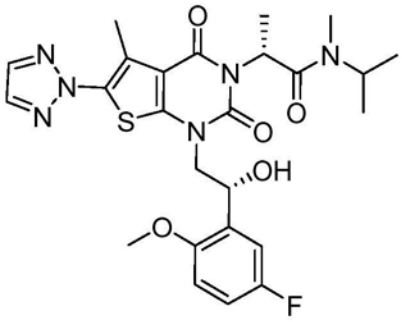
I-193



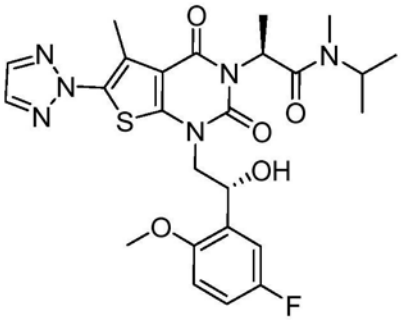
I-194



I-195

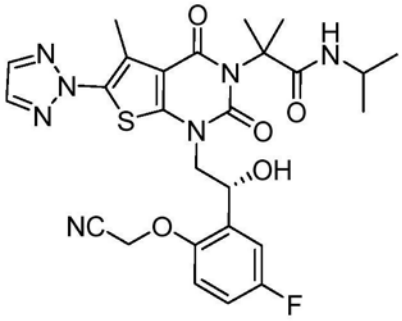


I-196

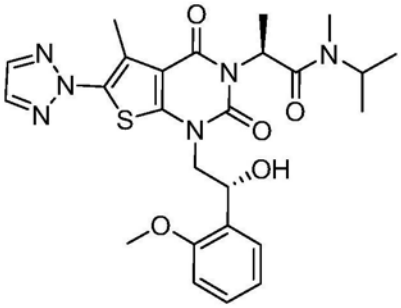


[0265]

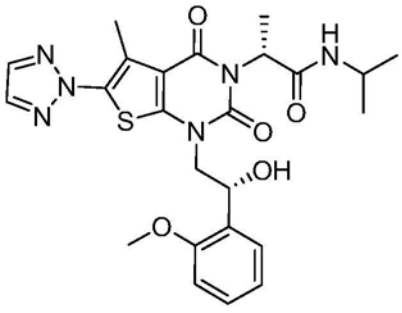
I-197



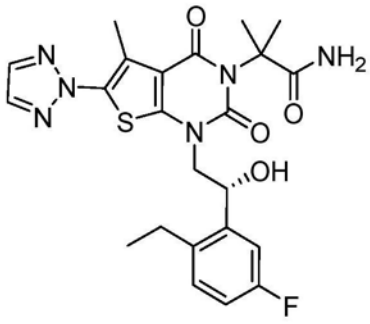
I-198



I-199

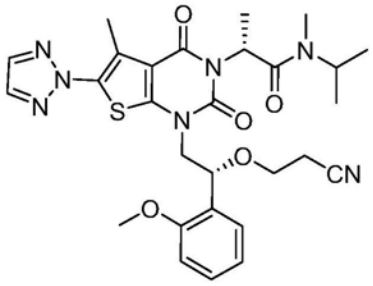


I-200

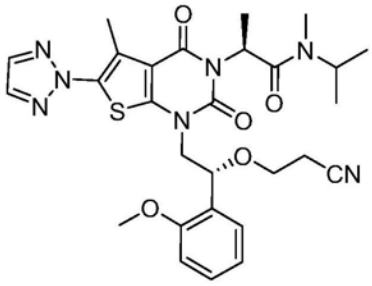


I-201

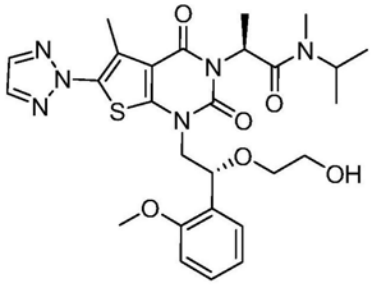
I-202



I-205

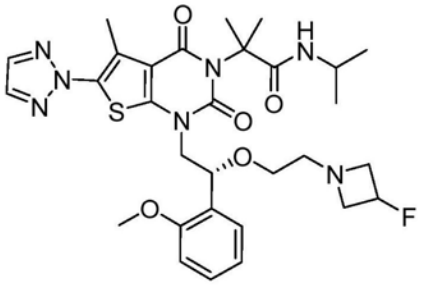


I-206

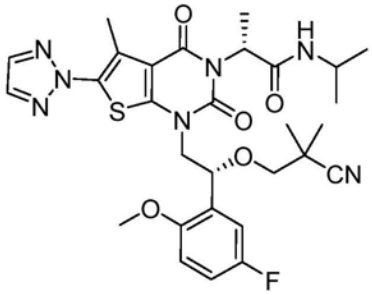


I-207

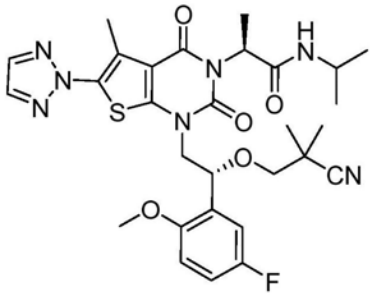
[0266]



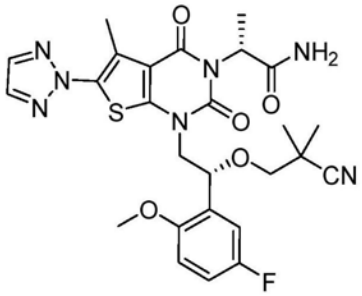
I-209



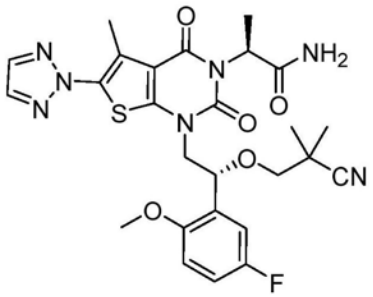
I-210



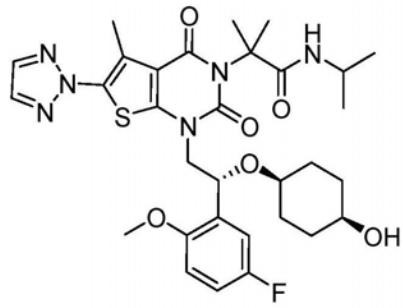
I-211



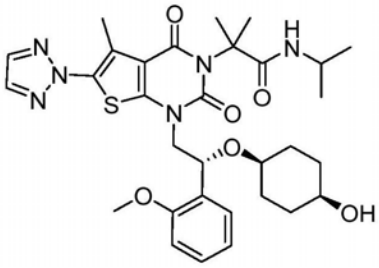
I-212

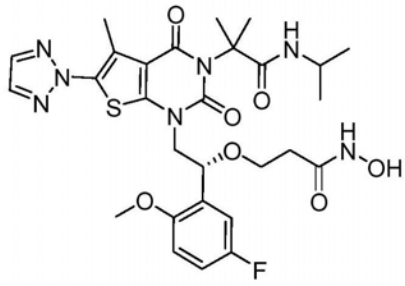


I-213



I-216

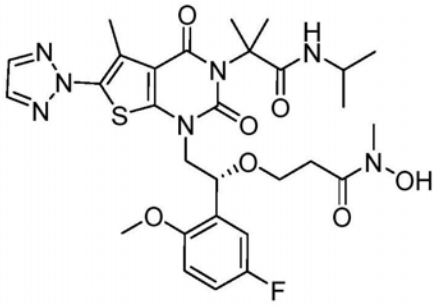


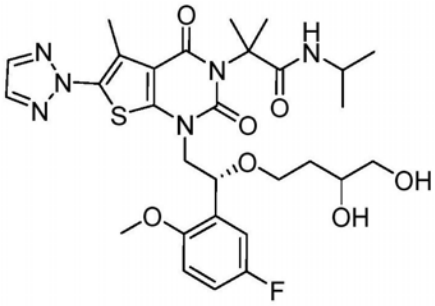


I-217

I-218

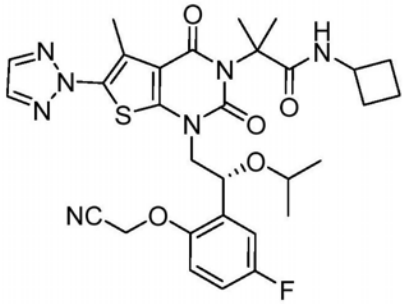
[0267]

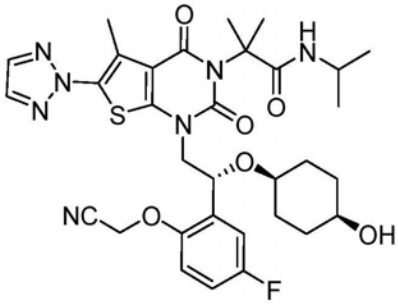




I-219

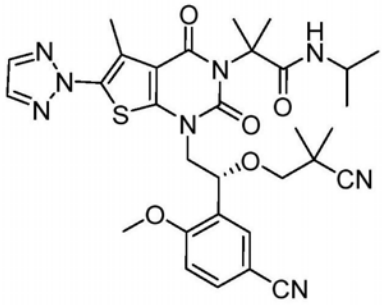
I-220

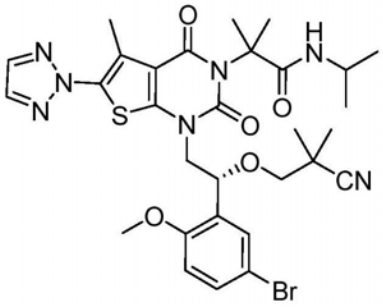




I-221

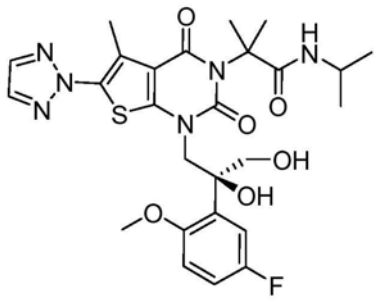
I-222



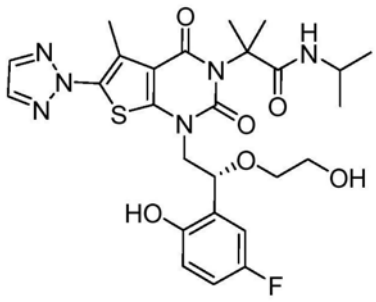


[0268]

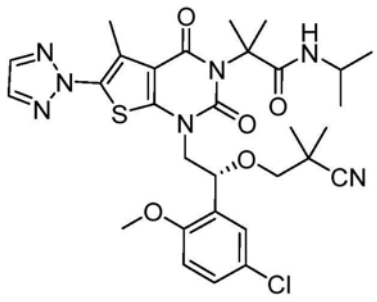
I-223



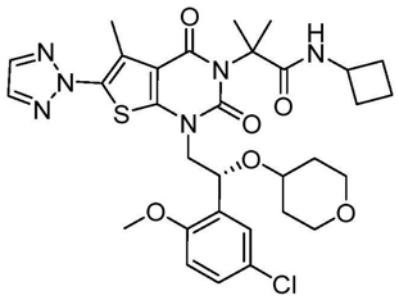
I-224



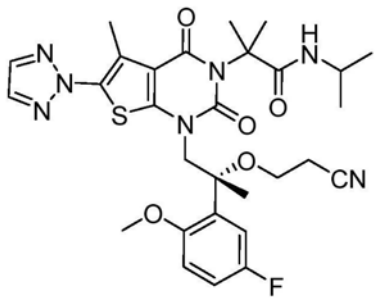
I-225



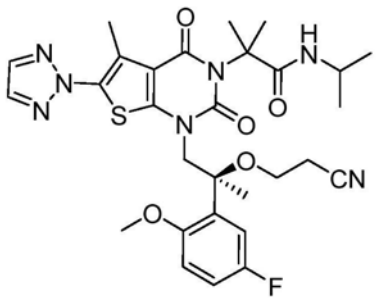
I-226



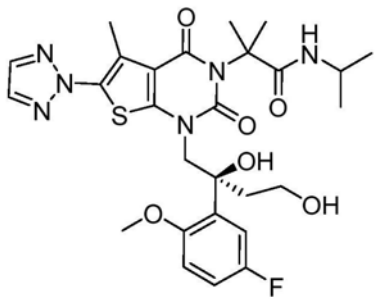
I-227



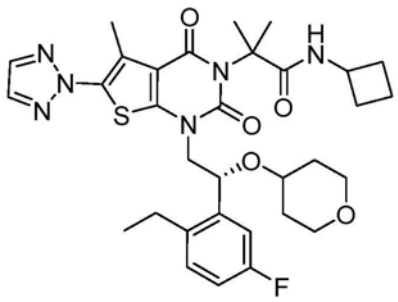
I-228



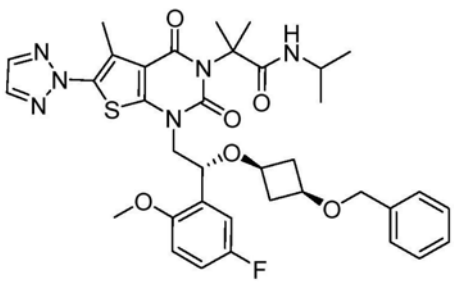
I-229



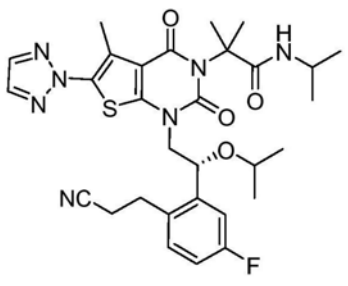
I-230



I-231

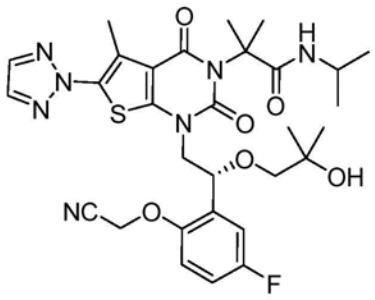


I-232

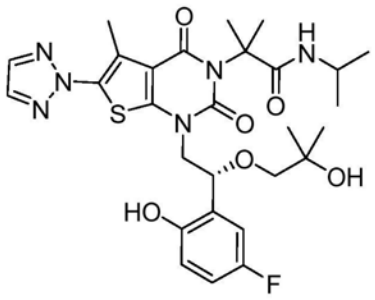


[0269]

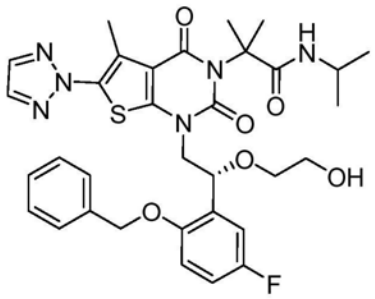
I-233



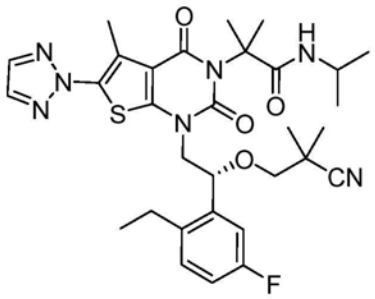
I-234



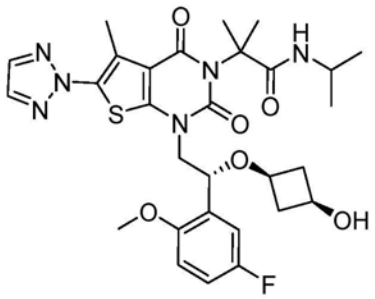
I-235



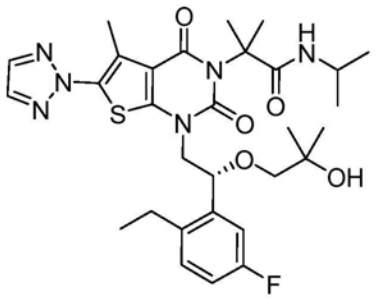
I-236



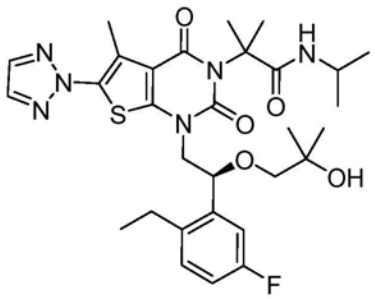
I-237



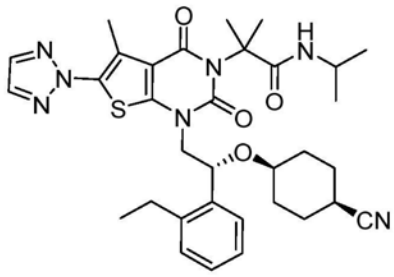
I-238



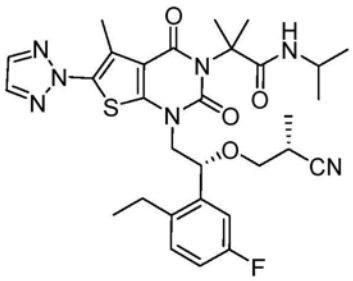
I-239



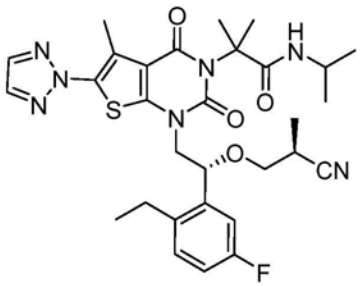
I-240



I-241

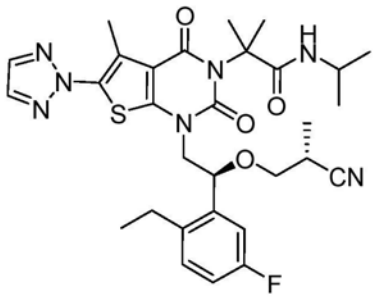


I-242

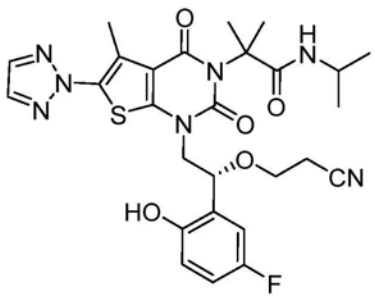


[0270]

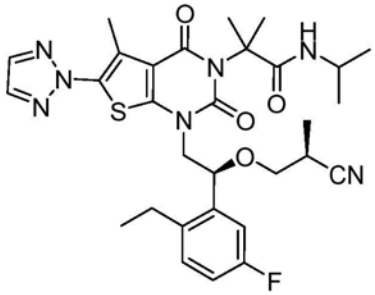
I-243



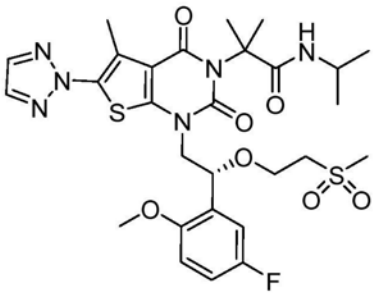
I-244



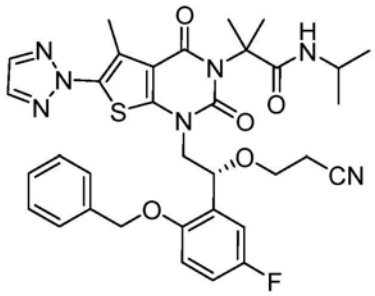
I-245



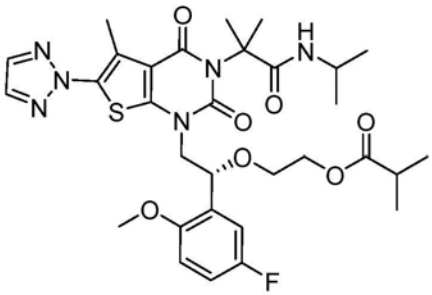
I-246



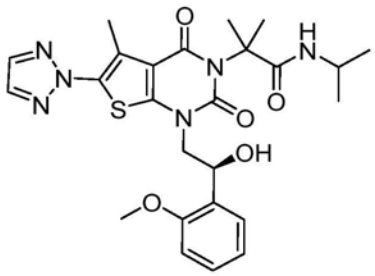
I-247



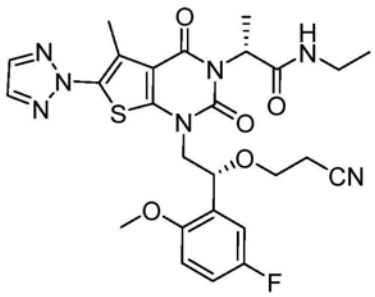
I-248



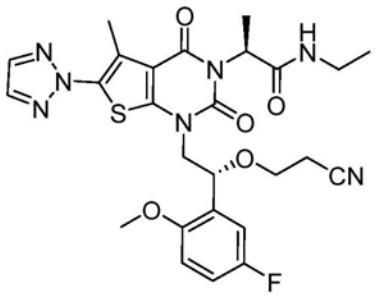
I-249



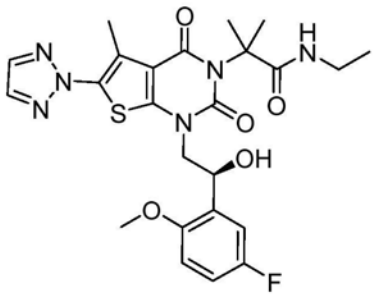
I-250



I-251

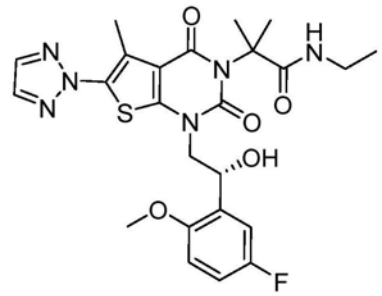


I-252

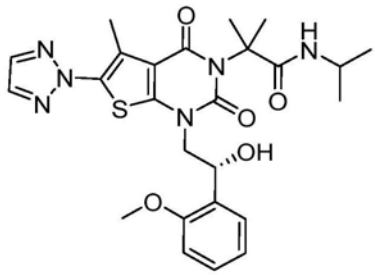


[0271]

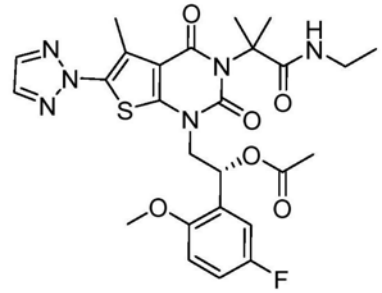
I-253



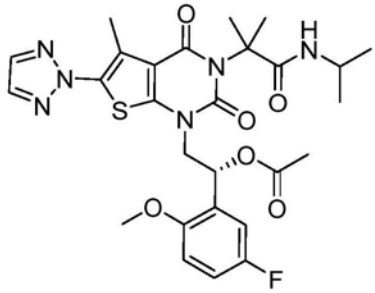
I-254



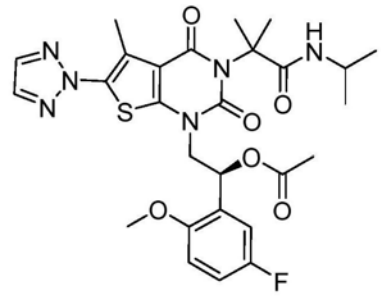
I-255



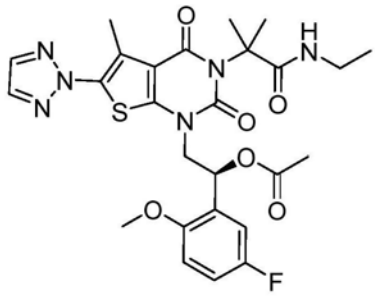
I-256



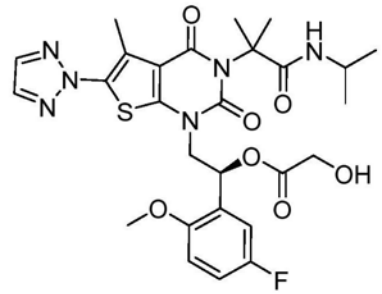
I-257



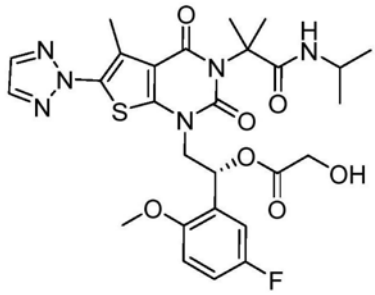
I-258



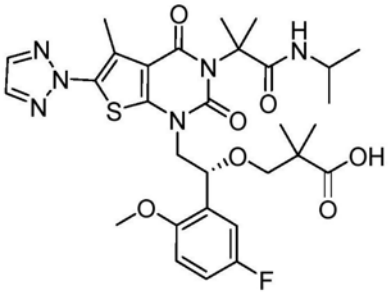
I-259



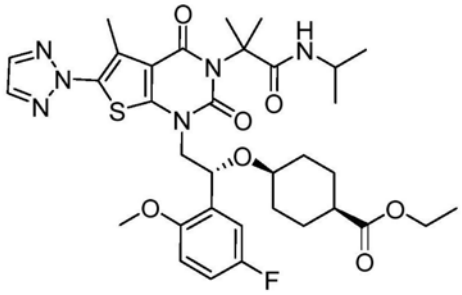
I-260



I-261

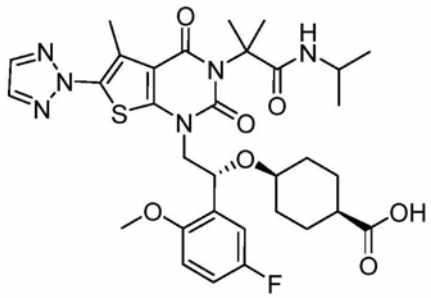


I-262

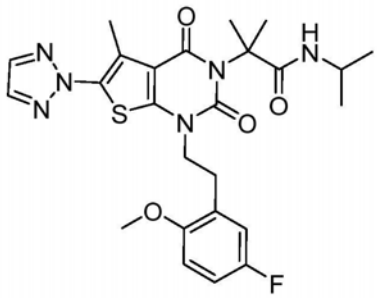


[0272]

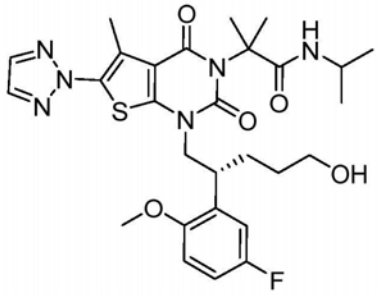
I-263



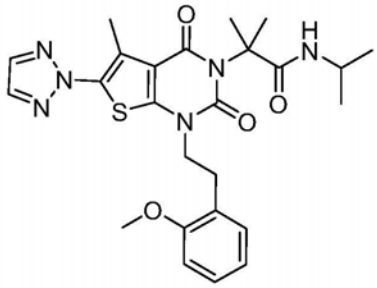
I-264



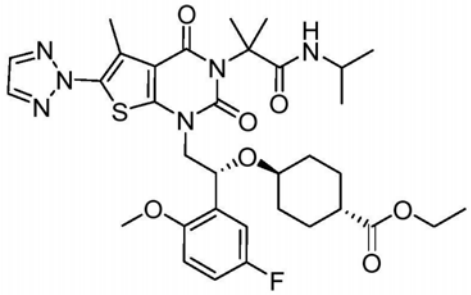
I-265



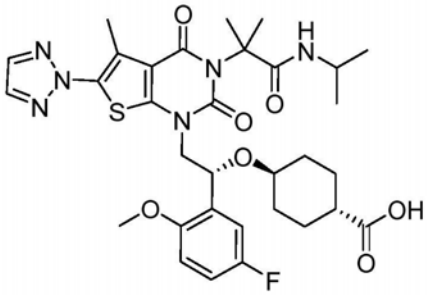
I-266



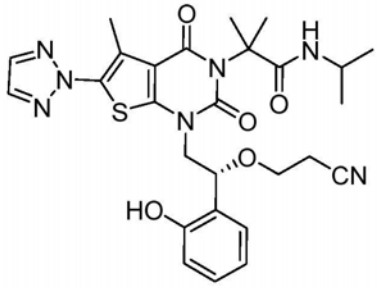
I-267



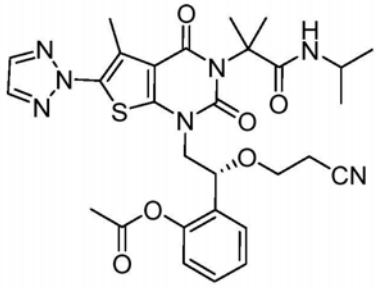
I-268



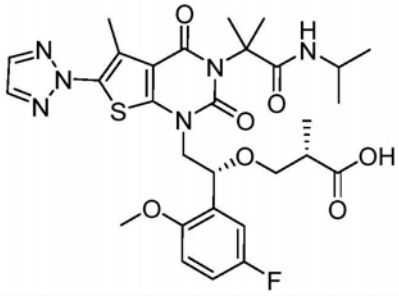
I-269



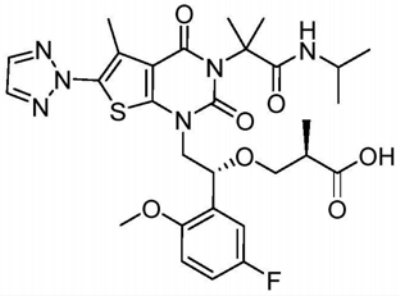
I-270



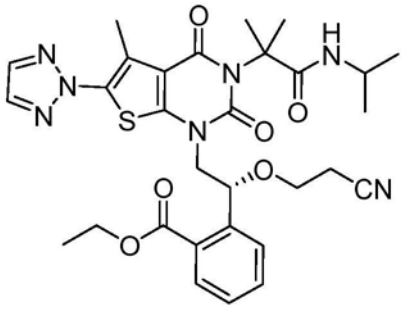
I-271



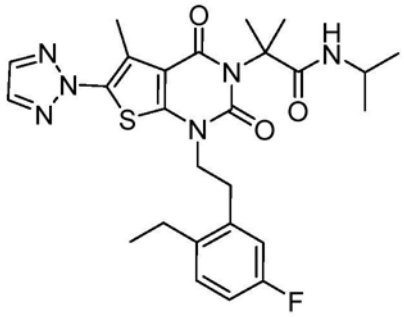
I-272



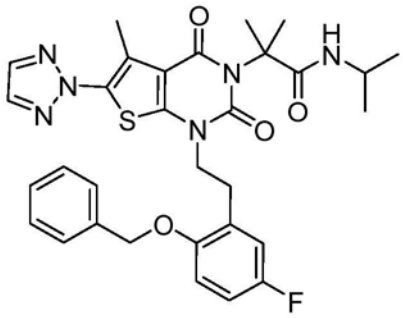
I-273



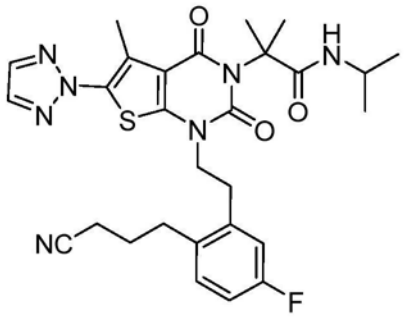
I-274



I-275

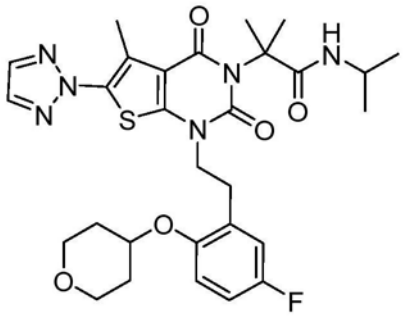


I-276

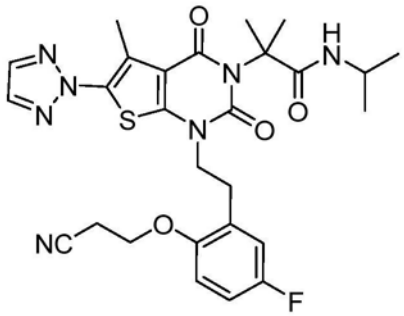


[0273]

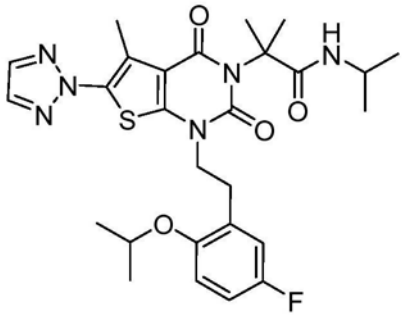
I-277



I-278



I-279



I-280

I-281

[0274] 在具体实施方案中,本发明提供了选自上表1中所示的任一化合物,或其药学上可接受的盐或农业上可接受的盐。

[0275] 在具体实施方案中,本发明提供了如上所述的化合物,其中所述化合物以药学上可接受的盐存在。在具体实施方案中,本发明提供了如上所述的化合物,其中所述化合物以农业上可接受的盐存在。

[0276] 4.获得本发明化合物的通用方法

[0277] 本发明化合物可以普遍地通过本领域技术人员已知用于类似化合物的合成和/或半合成方法和通过本文实施例中详述的方法制备或分离。

[0278] 在以下方案中，当描述具体保护基(“PG”)、离去基团(“LG”)或转化条件时，本领域技术人员将理解，其它保护基、离去基团和转化条件也是合适和考虑在内的。所述基团和转化描述在以下文献中：March's Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms, and Structure,M.B.Smith and J.March,5th Edition,John Wiley&Sons,2001, Comprehensive Organic Transformations,R.C.Larock,2nd Edition,John Wiley&Sons, 1999，和Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999，将其中每个的全部内容并入本文作为参考。

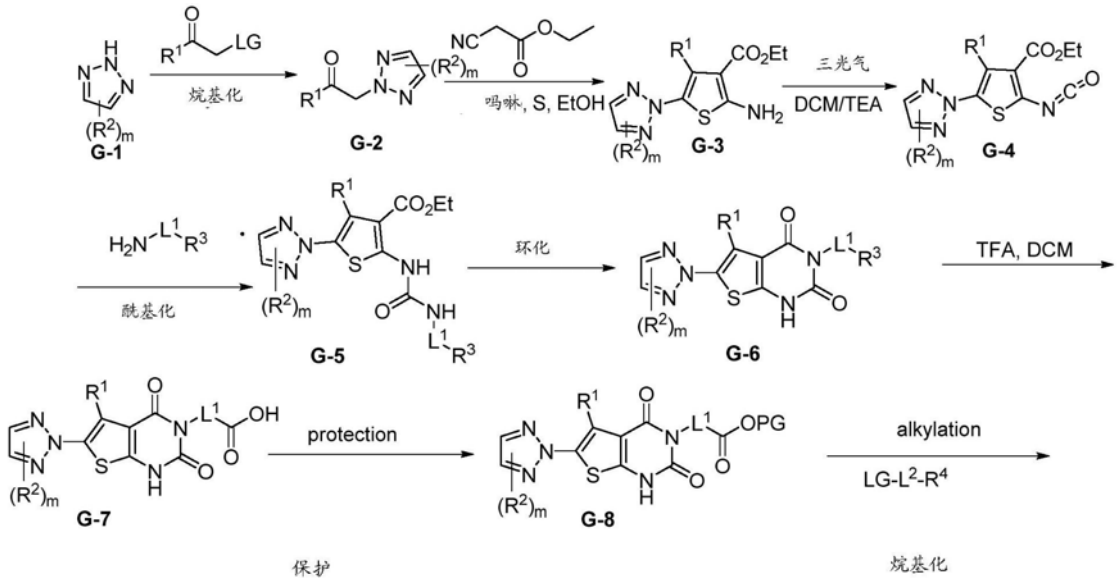
[0279] 本文所用的短语“离去基团”(LG)包括但不限于卤素(例如氟化物、氯化物、溴化物、碘化物)、磺酸酯(例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、间硝基苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯)、重氮盐等。

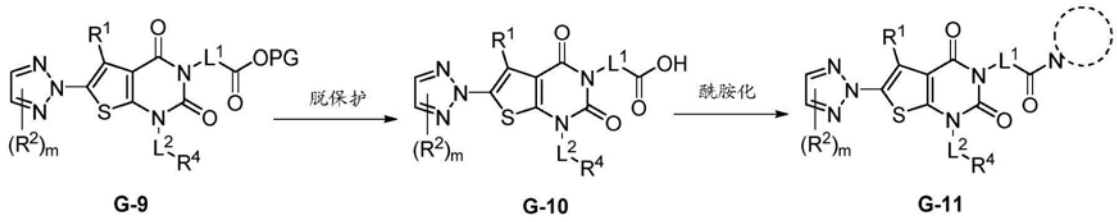
[0280] 本文所用的短语“氧保护基团”包括例如羰基保护基团、羟基保护基团等。羟基保护基团在本领域中是公知的，并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中，将其全部内容通过引用并入本文。合适的羟基保护基的例子包括但不限于酯、烯丙基醚、醚、甲硅烷基醚、烷基醚、芳烷基醚和烷氧基烷基醚。所述酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、碳酸酯和磺酸酯。具体实例包括甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯、新戊酸酯(三甲基乙酰基)、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苄基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯，碳酸酯如甲基碳酸酯、9-芴基甲基碳酸酯、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯和对硝基苄基碳酸酯。所述甲硅烷基醚的例子包括三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基和其它三烷基甲硅烷基醚。烷基醚包括甲基、苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、三苯甲基、叔丁基、烯丙基和烯丙氧基羰基醚或衍生物。烷氧基烷基醚包括缩醛如甲氧基甲基、甲硫基甲基、(2-甲氧基乙氧基)甲基、苄氧基甲基、β-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基和四氢吡喃基醚。芳基烷基醚的实例包括苄基、对甲氧基苄基(MPM)、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基和2-和4-甲基吡啶。

[0281] 氨基保护基在本领域中是公知的，并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些，其全部内容通过引用并入本文。合适的氨基保护基团包括但不限于芳烷基胺、氨基甲酸酯、环状酰亚胺、烯丙基胺、酰胺等。所述基团的实例包括叔丁氧基羰基(BOC)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、三氯乙氧基羰基、烯丙氧基羰基(Alloc)、苄氧基羰基(CBZ)、烯丙基、邻苯二甲酰亚胺、苄基(Bn)、芴基甲基羰基(Fmoc)、甲酰基、乙酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、苯乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰基等。

[0282] 在具体实施方案中，本发明式I化合物(其中X为-S-)通常根据以下阐述的方案I制备：

[0283] 方案I

[0284] 


[0285] 


[0286] 在以上方案I中，各个PG、LG、$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$L^1$、$L^2$和m如上下文和本文所述的大类和小类所定义。

[0287] 一方面，本发明了提供制备式G-11化合物的方法，根据以上方案I中描述的步骤。在一些实施方案中，第一步骤包括烷基化式G-1化合物的三唑2-氮，从而形成式G-2化合物。在一些实施方案中，所述LG为卤化物。在一些实施方案中，所述LG为氯化物。

[0288] 在一些实施方案中，第二步骤包括用氰基乙酸乙酯环缩合式G-2化合物，从而形成式G-3化合物。

[0289] 在一些实施方案中，第三步骤包括从胺化合物G-3形成异氰酸酯基团，从而形成式G-4化合物。在一些实施方案中，所述酰基化试剂为三光气。在一些实施方案中，所述试剂为双三氯甲基碳酸酯。

[0290] 在一些实施方案中，第四步骤包括由异氰酸酯化合物G-4酰基化式$H_2N$-$L^1$-$R^3$的胺，从而形成式G-5的脲化合物。在一些实施方案中，所述PG为乙酰基。在一些实施方案中，脱保护通过使用肼实现。在一些实施方案中，加入水至反应混合物中。在一些实施方案中，加入乙醇至反应混合物中。

[0291] 在一些实施方案中，第五步骤包括用试剂使脲化合物G-5分子内环化，从而形成式G-6的噻吩并尿嘧啶(thienouracil)化合物。在一些实施方案中，所述试剂为氢化钠。在一些实施方案中，所述试剂为叔丁醇钾。

[0292] 在一些实施方案中，第六步骤包括将G-6与试剂接触，从而形成式G-7的羧酸化合物。在一些实施方案中，所述试剂为三氟乙酸。

[0293] 在一些实施方案中，第七步骤包括保护式G-7化合物的羧基，从而形成式G-8化合

物。在一些实施方案中，所述保护基为甲硅烷基保护基。在一些实施方案中，所述保护基为TBDPS。

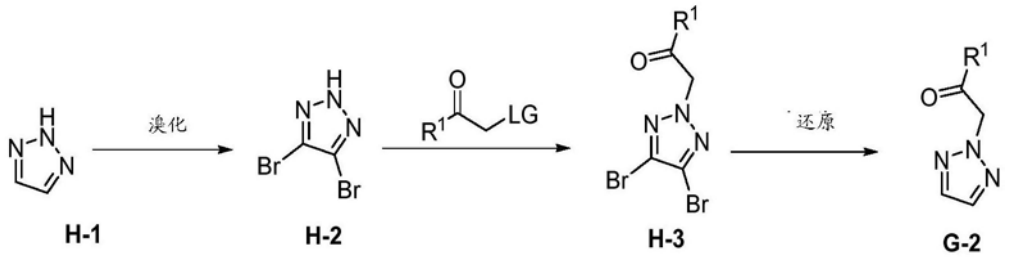
[0294] 在一些实施方案中，第八步骤包括用式LG-$L^2$-$R^4$试剂烷基化式G-8化合物，从而形成式G-9化合物。在一些实施方案中，所述试剂为HO-$L^2$-$R^4$。在一些实施方案中，通过Mitsunobu反应完成$L^2$-$R^4$的引入。在一些实施方案中，所述Mitsunobu反应通过使用偶氮二甲酸二异丙酯和三苯基膦完成。

[0295] 在一些实施方案中，第九步骤包括使式G-9化合物的N-3羧基脱保护，以形成式G-10的羧酸化合物。在具体实施方案中，所使用的试剂为氟化物盐。在一些实施方案中，所使用的试剂为四丁基氟化铵。

[0296] 在一些实施方案中，第十步骤包括用胺酰胺化式G-10化合物的羧酸基团，从而得到式G-11化合物。在一些实施方案中，所述胺为氨。在一些实施方案中，所述胺为伯胺。在一些实施方案中，所述胺为仲胺。在一些实施方案中，所述胺为杂环。在一些实施方案中，所述胺为非环状。

[0297] 在一些实施方案中，本发明提供了用于制备本发明化合物的三唑构建模块(其中m为0)的备选合成。该备选合成提供了所需的N2-取代的三唑式G-2，其相对于不需要的N1-取代的三唑具有改进的产率。该备选三唑合成描述在以下方案II中。

[0298] 方案II

[0299] 


[0300] 在一些实施方案中，第一步骤包括二溴化1,2,3-三唑H-1，得到4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑H-2。在一些实施方案中，所述溴化使用$Br_2$完成。在一些实施方案中，所述溶剂为水。

[0301] 在一些实施方案中，第二步骤包括由式$R^1C(O)CH_2LG$化合物烷基化式H-2化合物的2-氮，从而得到式H-3化合物。在一些实施方案中，LG为卤化物。在一些实施方案中，LG为氯化物。在一些实施方案中，$R^1$为任选取代的$C_{1-6}$烷基。在一些实施方案中，$R^1$为任选取代的甲基。在一些实施方案中，$R^1$为甲基。在一些实施方案中，所述烷基化被碱催化。在一些实施方案中，所述碱为碳酸钾。在一些实施方案中，所述溶剂为极性、非质子溶剂。在一些实施方案中，所述溶剂为N-甲基吡咯烷酮(NMP)。在一些实施方案中，所述烷基化在低于室温进行。在一些实施方案中，所述反应在0℃进行。在一些实施方案中，所述2-烷基化的三唑占生成产物的大于80％、大于90％或大于92％。在一些实施方案中，所述不需要的1-烷基化的三唑占生成产物的少于20％、少于10％或少于8％。

[0302] 在一些实施方案中，第三步骤包括式H-3化合物的还原加氢脱卤，得到式G-2化合物。在一些实施方案中，所述还原加氢脱卤通过催化氢化完成。在一些实施方案中，所述催化剂为钯催化剂。在一些实施方案中，所述催化剂为钯/炭。在一些实施方案中，所述还原氢源为$H_2$气。在一些实施方案中，所述溶剂为四氢呋喃。在一些实施方案中，所述反应包括碱。在一些实施方案中，所述碱为三乙胺。

[0303] 备选合成制备的化合物G-2然后可以用于以上方案I中。

[0304] 本领域技术人员将理解，本发明化合物中存在的各种官能团例如脂肪基、醇、羧酸、酯、酰胺、醛、卤素和腈可以通过本领域熟知的技术相互转化，包括但不限于还原、氧化、酯化、水解、部分氧化、部分还原、卤化、脱水、部分水化和水化。参见例如“March's Advanced Organic Chemistry”,5th Ed.,Ed.:Smith,M.B.and March,J.,John Wiley& Sons,New York:2001，将其全部内容并入本文作为参考。所述相互转化可以需要一个或多个上述技术，并且用于合成本发明化合物的具体方法描述在以下的范例中。

[0305] 5.用途、制剂和给药和药学上可接受的组合物

[0306] 根据另一实施方案，本发明提供一种组合物，其包含本发明化合物或其药学上可接受的盐、酯或酯盐和药学上可接受的载体、辅料或媒介物。本发明组合物中化合物的量为有效地以可测量程度抑制生物样品中或患者中的ACC的量。在某些实施方案中，本发明组合物中化合物的量为有效地以可测量程度抑制生物样品中或患者中的ACC的量。在某些实施方案中，本发明组合物经配制以供给药于需要所述组合物的患者。在一些实施方案中，本发明组合物经配制以供经口给药于患者。

[0307] 如本文所用的术语“患者”是指动物，优选为哺乳动物，并且最优选为人类。

[0308] 术语“药学上可接受的载体、辅料或媒介物”是指不破坏与其一起配制的化合物的药理活性的无毒载体、辅料或媒介物。可用于本发明组合物中的药学上可接受的载体、辅料或媒介物包括(但不限于)离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白，例如人血清白蛋白;缓冲物质，例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质，例如硫酸鱼精蛋白(protamine sulfate)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇和羊毛脂。

[0309] “药学上可接受的衍生物”是指本发明化合物的任何无毒盐、酯、酯盐或其它衍生物，其在给药于接受者时，能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制的活性代谢物或残余物。

[0310] 如本文所用的术语“其抑制的活性代谢物或残余物”是指其代谢物或残余物也为ACC抑制剂。

[0311] 本发明组合物可经口、肠胃外、由吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、含服、经阴道或经由植入式贮器给药。如本文所用的术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。组合物优选经口、腹膜内或静脉内给药。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据本领域中已知的技术使用适合分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可为于肠胃外可接受的无毒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。可采用的可接受媒介物和溶剂有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。另外，无菌不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。

[0312] 出于此目的，可以采用任何温和不挥发性油，包括合成的单酸甘油酯或二酸甘油酯。油酸的脂肪酸和其甘油酯衍生物如同天然药学上可接受的油(如橄榄油或蓖麻油，尤其呈其聚氧乙基化形式)那样适用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液还可以含有长链醇稀释剂或分散剂，如羧甲基纤维素或常用于配制药学上可接受的剂型(包括乳液和悬浮液)

的类似分散剂。出于配制的目的，还可以使用其它常用表面活性剂(如吐温(Tweens)、司盘(Spans))和其它常用于制造药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物利用度增强剂。

[0313] 本发明的药学上可接受的组合物可以按任何经口可接受剂型经口给药，所述剂型包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情况下，常用载体包括乳糖和玉米淀粉。还通常添加如硬脂酸镁的润滑剂。对于以胶囊形式经口投药，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当为了经口用途需要水性悬浮液时，将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。必要时，也可以添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0314] 或者，本发明的药学上可接受的组合物可以供直肠给药的栓剂形式给药。这些栓剂可通过将药剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在室温为固体而在直肠温度下为液体并且因此将在直肠中熔化以释放药物。所述物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0315] 本发明的药学上可接受的组合物也可局部给药，尤其当治疗目标包括通过局部施用而容易到达的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道的疾病)时。对于这些区域或器官中的每一个，易制备适合的局部制剂。

[0316] 对下肠道的局部施用可以直肠栓剂制剂(见上文)或以适合灌肠剂制剂实现。还可使用局部经皮贴片。

[0317] 对于局部施用，所提供的药学上可接受的组合物可配制于含有悬浮或溶解于一种或多种载体中的活性组分的适合软膏中。用于局部给药本发明化合物的载体包括(但不限于)矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者，所提供的药学上可接受的组合物可配制于含有悬浮或溶解于一种或多种药学上可接受的载体中的活性组分的适合洗剂或乳膏中。适合载体包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酸酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苄醇和水。

[0318] 对于眼部使用，所提供的药学上可接受的组合物可在存在或不存在例如氯苄烷铵(benzylalkonium chloride)的防腐剂的情况下配制成于pH值经调整的等张无菌盐水中的微粉化尺寸化悬浮液，或优选配制成于pH值经调整的等张无菌盐水中的溶液。或者，对于眼部使用，药学上可接受的组合物可配制于例如矿脂的软膏中。

[0319] 本发明的药学上可接受的组合物也可通过鼻用气雾剂或吸入给药。所述组合物根据药物配制技术中熟知的技术来制备，并且可采用苄醇或其它适合防腐剂、用以增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂而制备成于盐水中的溶液。

[0320] 本发明的药学上可接受的组合物最优选经配制以供经口给药。所述制剂可与食物或不与食物一起给药。在一些实施方案中，本发明的药学上可接受的组合物不与食物一起给药。在其它实施方案中，本发明的药学上可接受的组合物与食物一起给药。

[0321] 可与载体物质组合产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将视所治疗的主体、特定给药模式而变化。所提供的组合物优选应经配制以使得可向接受这些组合物的患者给药0.01-100毫克/千克体重/日的剂量的抑制剂。

[0322] 还应了解，针对任何特定患者的特定剂量和治疗方案将视多种因素而定，包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄速率、药物组

合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重性。组合物中本发明化合物的量还将视组合物中的特定化合物而定。

[0323] 化合物及其组合物的用途

[0324] 医药用途

[0325] 乙酰基-CoA羧化酶(ACC)催化乙酰基-CoA的ATP依赖性羧化以形成丙二酰基-CoA。以两个半反应,即生物素羧化酶(BC)反应和羧基转移酶(CT)反应进行的此反应为脂肪酸(FA)生物合成中的第一关键步骤并且为该通路的限速反应。ACC催化反应的产物丙二酰基-CoA除了作为FA生物合成中的底物的作用以外,还在通过催化粒线体FA氧化中的第一关键步骤的酶-肉碱棕榈酰基转移酶I(CPT-I)的别位抑制而控制粒线体FA吸收方面起重要调控作用。因此,丙二酰基-CoA为对例如在运动期间动物的饮食变化和营养需求改变作出反应而控制FA产生和利用的关键代谢信号,并且因此在控制肝脏和骨胳肌中的碳水化合物与脂肪利用之间的转换方面起关键作用[哈伍德(Harwood),2005]。

[0326] 在哺乳动物中,ACC以两种组织特异性同工酶形式存在,即存在于脂质生成组织(肝脏、脂肪)中的ACC1和存在于氧化组织(肝脏、心脏、骨胳肌)中的ACC2。ACC1和ACC2是由独立基因编码,展现不同细胞分布,并且除了将ACC2指向粒线体膜的ACC2的N端延长序列(extension)以外共享75%的总体氨基酸序列一致性。缺乏此靶向序列的ACC1定位至细胞质。在合成脂肪酸的能力有限的心脏和骨胳肌中,由ACC2形成的丙二酰基-CoA发挥调控FA氧化的功能。在肝脏中,在细胞质中通过ACC1的作用而形成的丙二酰基-CoA用于FA合成和伸长,促使甘油三酯形成和VLDL产生,而在粒线体表面上由ACC2形成的丙二酰基-CoA用以调控FA氧化[童(Tong)和哈伍德(Harwood),细胞生物化学杂志(J.Cellular Biochem.)99:1476,2006]。丙二酰基-CoA的此区室化来自于合成接近性(synthesis proximity)[阿布-艾海格(Abu-Elheiga)等人,PNAS(USA)102:12011,2005]与丙二酰基-CoA去羧酶的快速作用[陈(Cheng)等人,药物化学杂志(J.Med.Chem.)49:1517,2006]的组合。

[0327] 对ACC1和ACC2的酶活性的同时抑制提供抑制脂质生成组织(例如肝脏和脂肪)中重新产生FA的能力,同时刺激氧化组织(例如肝脏和骨胳肌)中的FA氧化,并且因此提供以协同方式有利影响与肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗和代谢综合征相关的许多心血管危险因素的具有吸引力的模式。

[0328] 多方证据强有力地支持以下概念:直接抑制作为重要治疗目标的ACC活性来治疗肥胖症、糖尿病、胰岛素抵抗和代谢综合征。

[0329] 阿布-艾海格(Abu-Elheiga)等人[美国科学院院刊(Proc.Natl.Acad.Sci.USA)100:10207-10212,2003]证明,ACC2基因敲除小鼠展现骨胳肌和心肌丙二酰基-CoA减少、肌肉FA氧化增加、肝脏脂肪减少、总体脂肪减少、骨胳肌解偶联蛋白3(UCP3)升高(其指示能量消耗增加)、体重下降、血浆游离FA减少、血糖减少和组织糖原减少,并且免于患上饮食诱发的糖尿病和肥胖症。

[0330] 萨维奇(Savage)等人[临床研究杂志(J.Clin.Invest.)116:817,2006]使用ACC1和ACC2反义寡核苷酸来证明,分离的大鼠肝细胞中和喂食高脂肪膳食的大鼠中的FA氧化受到刺激、和肝脏甘油三酯降低、胰岛素敏感性改善、肝脏葡萄糖产生减少和高脂肪喂养大鼠中的UCP1 mRNA增加。ACC1与ACC2表达均受抑制的情况与ACC1或ACC2表达单独受抑制的情况相比,这些效应较高。

[0331] 哈伍德(Harwood)等人[生物化学杂志(J.Biol.Chem.)278:37099,2003]证明,同等抑制从大鼠、小鼠、猴和人类分离的ACC1和ACC2($IC_{50}$=约60nM)而不抑制丙酮酸羧化酶或丙酰基-CoA羧化酶的同工酶非选择性ACC抑制剂CP-640186减少Hep-G2细胞中的FA合成、甘油三酯合成和分泌而不影响胆固醇合成,并且减少apoB分泌而不影响apoA1分泌。CP-640186还刺激C2C12细胞中和大鼠肌肉薄片中的FA氧化,并且增加Hep-G2细胞中的CPT-I活性。在实验动物中,CP-640186急剧降低喂食状态与禁食状态下脂质生成组织与氧化组织中的丙二酰基-CoA浓度,减少肝脏和脂肪组织FA合成,并且增加全身FA氧化。在经CP-640186处理三周的蔗糖喂养大鼠中,CP-640186以时间和剂量依赖性方式减少肝脏、肌肉和脂肪甘油三酯,因选择性脂肪减少使体重下降而不减少瘦体质,降低瘦素(leptin)含量,减轻由高蔗糖膳食产生的高胰岛素血症而不改变血糖含量,并且改善胰岛素敏感性。

[0332] 萨哈(Saha)等人[糖尿病杂志(Diabetes)55:A288,2006]说明由CP-640186在化合物给药30分钟内刺激胰岛素抵抗大鼠肌肉组织中的胰岛素敏感性,并且富勒(Furler)等人[糖尿病杂志(Diabetes)55:A333,2006]的研究使用双示踪剂分析显示用CP-640186急性(46分钟)处理大鼠刺激FA清除而不减少葡萄糖清除。

[0333] ACC在脂肪酸合成中是限速酶,且其产物丙二酰基CoA充当脂肪酸氧化的重要调节剂。因此,ACC抑制剂既减少从头脂质合成又促进现有脂肪的氧化。对脂质代谢的这一双重作用提高ACC抑制剂与其它机制相比将实质上更有效地减少过量脂肪的可能性。此外,ACC抑制剂将影响胰岛素敏感性、血浆和组织甘油三酯以及空腹血浆葡萄糖,因此全身和组织特异性脂肪质量减少且不需要多重用药(poly-pharmacy)。

[0334] ACC抑制剂仅需要在外周隔室中接近肝脏和肌肉。避开CNS将解决与靶向CNS受体的晚期肥胖症程序相关的许多副作用。还预期ACC抑制剂会具有优于现有代谢疾病药剂的安全性特征。举例来说,ACC抑制剂将不大可能促成如在胰岛素模拟物、胰岛素促分泌物和胰岛素降解抑制剂下通常可见的危及生命的低血糖。此外,由于ACC抑制剂将减少全身脂肪质量,故其将优于会增加全身脂肪质量作为其作用机制一部分的格列酮(glitazone)。

[0335] 引起显著体重减轻且改进其它代谢终点的外周起作用的药剂充分符合美国FDA批准新肥胖症药剂的要求。然而,如果对肥胖症的批准在5-7年内持续具挑战性,那么ACC抑制剂可被批准用于家族性联合高脂质血症和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。目前尚无市售的ACC抑制剂,因此同工酶非选择性ACC抑制剂将代表用于治疗肥胖症和代谢综合症的首创一类新药(first-in-class)疗法。

[0336] 可在体外或体内分析在本发明中用作ACC的抑制剂或者肥胖症或代谢综合症治疗的化合物的活性。可使用肥胖症或代谢综合症的动物模型(例如啮齿动物或灵长类动物模型)进行本发明化合物功效的体内评估。可使用例如从表达ACC的组织中分离的细胞系进行基于细胞的分析。另外,可进行基于生物化学或机制的分析,例如使用经纯化蛋白的转录分析、RNA印迹(Northern blot)、RT-PCR等。体外分析包括测定经本发明化合物处理的细胞的细胞形态、蛋白质表达、和/或细胞毒性、酶抑制活性、和/或后续功能后果的分析。替代性体外分析定量一种抑制剂结合于细胞内的蛋白或核酸分子的能力。抑制剂结合可通过在结合之前放射性标记所述抑制剂、分离抑制剂/靶标分子复合物以及测定所结合的放射性标记的量来测量。或者,抑制剂结合可以通过进行竞争实验来测定,其中将新抑制剂与结合到已知放射性配体的经纯化蛋白或核酸一起孵育。用于分析在本发明中用作ACC抑制剂的化合

物的详细条件阐述于以下实施例中。上述分析为示例性的且并不意欲限制本发明的范围。熟练的从业者可了解,可对常规分析进行修改以开发会获得相同结果的等效分析。

[0337] 本文中所用的术语“治疗(treatment、treat和treating)”是指逆转、减轻如本文中所述的疾病或病症或其一或多种症状,延迟其发作,或抑制其进展。在一些实施方案中,治疗可在已出现一或多种症状后给药。在其它实施方案中,治疗可在不存在症状下给药。举例来说,可以在症状发作之前向易感个体(例如根据症状病史和/或根据遗传学或其它易感性因素)给药治疗。还可以在症状已消退之后继续进行治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0338] 根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗代谢障碍或病症、癌症、细菌感染、真菌感染、寄生虫感染(例如疟疾)、自身免疫病症、神经变性或神经病症、精神分裂症、骨相关病症、肝病或心脏病症或者减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。

[0339] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗与ACC相关的疾病或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药((Tong等人,“Acetyl-coenzyme A carboxylase:crucial metabolic enzyme并attractive target for drug discovery” Cell and Molecular Life Sciences(2005)62,1784-1803)。

[0340] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗代谢障碍、疾病或病症或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。在一些实施方案中,代谢障碍为肥胖症;代谢综合症;糖尿病或糖尿病相关的病症,包括1型糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病,IDDM)和2型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病,NIDDM);葡萄糖耐量受损;胰岛素抵抗;高血糖症;糖尿病并发症,包括但不限于动脉粥样硬化、冠心病、中风、外周血管疾病、肾病变、高血压、神经病变和肾病变;肥胖症并存病,包括但不限于代谢综合症、血脂异常、高血压、胰岛素抵抗、糖尿病(包括1型和2型糖尿病)、冠状动脉疾病和心脏衰竭。在一些实施方案中,代谢障碍、疾病或病症为非酒精性脂肪肝病或肝脏胰岛素抵抗。

[0341] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗本文中描述的代谢障碍、疾病或病症的方法,其包含给药本发明化合物以及一或多种药剂。可以与本发明化合物组合使用的适合的药剂包括抗肥胖症药剂(包括食欲抑制剂)、抗糖尿病药剂、抗高血糖药剂、降脂剂和抗高血压药剂。

[0342] 可与本发明化合物结合使用的适合的降脂剂包括但不限于胆酸螯合剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、HMG-CoA合成酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂、CETP抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、PPAR-α激动剂、FXR受体调节剂、LXR受体调节剂、脂蛋白合成抑制剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、PPAR-δ部分激动剂、胆酸再吸收抑制剂、PPAR-γ激动剂、甘油三酯合成抑制剂、微粒体甘油三酯转运抑制剂、转录调节剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、低密度脂蛋白受体诱导剂、血小板凝集抑制剂、5-LO或FLAP抑制剂、烟酸和烟酸结合的铬。

[0343] 可与本发明化合物结合使用的适合的抗高血压药剂包括但不限于利尿剂、β-肾上腺素阻断剂、钙离子通道阻断剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂、中性内肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、血管扩张剂、血管紧张素II受体拮抗剂、α/β肾上腺素阻断剂、α1阻断剂、α2激动剂、醛固酮抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、肾素抑制剂和血管生成素2结合剂。

[0344] 可与本发明化合物结合使用的适合的抗糖尿病药剂包括但不限于其它乙酰-CoA羧化酶(ACC)抑制剂、DGAT-1抑制剂、AZD7687、LCQ908、DGAT-2抑制剂、单酰基甘油O-酰基转

移酶抑制剂、PDE-10抑制剂、AMPK活化剂、磺酰脲(例如乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、氢磺丙脲(diabinese)、格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列苯脲(glyburide)、格列美脲(blimipiride)、格列齐特(gliclazide)、格列太特(glipentide)、格列喹酮(gliquidone)、格列索脲(glisolamide)、甲磺吖庚脲(tolazamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide))、美格替耐(meglitinides)、α-淀粉酶抑制剂(例如淀粉酶抑肽(tendamistat)、萃他丁(treastatin)、AL-3688)、α-葡糖苷水解酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose))、α-葡糖苷酶抑制剂(例如脂解素(adiposine)、卡格列波糖(camiglibose)、乙格列酯(emiglitate)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibose)、普拉米星-Q(pradimicin-Q)、萨保菌素(sarbostatin))、PPAR-γ激动剂(例如巴拉列酮(balaglitazone)、环格列酮(ciglitazone)、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮(englitazone)、伊萨列酮(isaglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、曲格列酮(troglitazone))、PPAR-α/γ激动剂(例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994)、双胍(例如二甲双胍(metformin)、丁双胍(buformin))、GLP-1调节剂(肠促胰岛素类似物(exendin)-3、肠促胰岛素类似物-4)、利拉鲁肽(liraglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)、艾塞那肽(exenatide,Byetta)、他司鲁肽(taspoglutide)、利司那肽(lixisenatide)、度拉糖肽(dulaglutide)、司美鲁肽(semaglutide)、N,N-9924、TTP-054、PTP-1B抑制剂(特罗杜明(trodusquemine)、西替欧醛萃取物(hyrtiosal extract))、SIRT-1抑制剂(例如白藜芦醇(resveratrol)、GSK2245840、GSK184072)、DPP-IV抑制剂(例如西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、多格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))、胰岛素促分泌物、脂肪酸氧化抑制剂、A2拮抗剂、JNK抑制剂、葡糖激酶活化剂(例如TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、GKM-001)、胰岛素、胰岛素模拟物、糖原磷酸化酶抑制剂(例如GSK1362885)、VPAC2受体激动剂、SGLT2抑制剂(达格列净(dapagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、BI-10733、托格列净(tofogliflozin)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211)、胰高血糖素受体调节剂、GPR119调节剂(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、FGF21衍生物、TGR5(GPBAR1)受体激动剂(例如INT777)、GPR40激动剂(例如TAK-875)、GPR120激动剂、烟酸受体(HM74A)活化剂、SGLT1抑制剂(例如GSK1614235)、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、果糖1,6-二磷酸酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、TORC2抑制剂、CCR2抑制剂、CCR5抑制剂、PKC(例如PKC-α、PKC-β、PKC-γ)抑制剂、脂肪酸合成酶抑制剂、丝氨酸棕榈酰基转移酶抑制剂、GPR81调节剂、GPR39调节剂、GPR43调节剂、GPR41调节剂、GPR105调节剂、Kv1.3抑制剂、视黄醇结合蛋白4抑制剂、糖皮质激素受体调节剂、生长抑素受体(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5)抑制剂、PDHK2抑制剂、PDHK4抑制剂、MAP4K4抑制剂、IL1-β调节剂和RXR-α调节剂。

[0345] 适合的抗肥胖症药剂包括但不限于11-β-羟基类固醇去氢酶1抑制剂、硬脂酰基-CoA去饱和酶(SCD-1)抑制剂、MCR-4激动剂、CCK-A激动剂、单胺再摄取抑制剂(例如西布曲明(sibutramine))、拟交感神经药剂、β-3-肾上腺素受体激动剂、多巴胺受体激动剂(例如溴麦角环肽(bromocriptine))、黑色素细胞刺激激素和其类似物、5-$HT_{2C}$激动剂(例如氯卡

色林(lorcaserin)/百维克(Belviq))、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙胺素拮抗剂、脂肪酶抑制剂(例如四氢利普司他汀(四氢lipstatin)/奥利司他)、厌食剂(例如铃蟾素(bombesin)激动剂)、NPY拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit)、$PYY_{3-36}$(和其类似物)、BRS3调节剂、阿片样受体混合拮抗剂、拟甲状腺素药剂、脱氢表雄酮、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲素拮抗剂、GLP-1激动剂、睫状神经营养因子(例如阿索开(Axokine))、人类鼠灰色相关蛋白质(AGRP)抑制剂、H3拮抗剂或反向激动剂、神经介肽U激动剂、MTP/ApoB抑制剂(例如消化道选择性MTP抑制剂,如迪罗哌德(dirlotapide)、JTT130、优斯他派(Usistapide)、SLX4090)、MetAp2抑制剂(例如ZGN-433);在胰高血糖素、GIP和GLP1受体中的两者或两者以上处具有混合调节活性的药剂(例如MAR-701、ZP2929);去甲肾上腺素再摄取抑制剂、阿片样拮抗剂(例如纳曲酮(naltrexone))、CB1受体拮抗剂或反向激动剂、胃内激素激动剂或拮抗剂、胃泌酸调节素和其类似物、单胺摄取抑制剂(例如泰索酚辛(tesofensine))、和组合药剂(例如丁胺苯丙酮(buproprion)加唑尼沙胺(zonisamide)(恩派提克(Empatic))、普兰林肽(pramlintide)加美曲普汀(metreleptin)、丁胺苯丙酮(buproprion)加纳曲酮(肯特拉伍(Contrave))、苯丁胺加托吡酯(topiramate)(Qsymia)。

[0346] 在一些实施方案中,与本发明化合物组合使用的抗肥胖症药剂选自消化道选择性MTP抑制剂(例如迪罗哌德(dirlotapide)、米瑞他匹(mitratapide)、英普他派(implitapide)、R56918)、CCK-A激动剂、$5\text{-}HT_{2C}$激动剂(例如氯卡色林/百维克)、MCR4激动剂、脂肪酶抑制剂(例如赛利司他(Cetilistat))、$PYY_{3-36}$(包括其类似物和聚乙二醇化类似物)、阿片样拮抗剂(例如纳曲酮)、油酰基雌酮、奥尼匹肽(obinepitide)、普兰林肽、泰索酚辛、瘦素、溴麦角环肽、奥利司他、AOD-9604和西布曲明。

[0347] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗LKB1或Kras相关疾病或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。在一些实施方案中,LKB1或Kras相关疾病选自肝细胞癌、LKB1突变体癌症、LKB1杂合性缺失(LOH)驱动的癌症、Kras突变体癌症、普-杰二氏综合症(Peutz-Jeghers syndrome,PJS)、考登氏病(Cowden's disease,CD)和结节性脑硬化(TS)((Makowski等人,"Role of LKB1 in Lung Cancer Development"British Journal of Cancer(2008)99,683-688)。在一些实施方案中,LKB1或Kras相关疾病为Kras阳性/LKB1缺陷型肺肿瘤。

[0348] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗癌症或减轻其严重度或抑制癌细胞生长或诱导其凋亡的任何量和任何给药途径给药(Wang等人,"Acetyl-CoA Carboxylase-alpha Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis"Biochem Biophys Res Commun.(2009)385(3),302-306;Chajes等人,"Acetyl-CoA Carboxylase alpha Is Essential to Breast Cancer Cell Survival"Cancer Res.(2006)66,5287-5294;Beckers等人,"Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells"Cancer Res.(2007)8180-8187;Brusselmans等人,"RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase-alpha Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells"Cancer Res.(2005)65,6719-6725;Brunet等人,"BRCA1 and Acetyl-CoA Carboxylase:The Metabolic Syndrom of Breast Cancer"Molecular Carcinogenesis(2008)47,157-163;Cairns等人,"Regulation of Cancer Cell

Metabolism”(2011)11,85-95;Chiaradonna等人,“From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets”Biotechnology Advances(2012)30,30-51)。

[0349] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗黑素瘤或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。在一些实施方案中,黑素瘤为携带有活化MAPK通路的黑素瘤(Petti等人,“AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway”Melanoma Research(2012)22,341-350)。

[0350] 本发明化合物特别适用于三阴性乳癌,因为肿瘤抑制因子蛋白BRCA1结合ACC的非活性形式且使其稳定,由此上调从头脂质合成,引起癌细胞增殖(Brunet等人,“BRCA1 and acetyl-CoA carboxylase:the metabolic syndrome of breast cancer”Mol.Carcinog.(2008)47(2),157-163)。

[0351] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗脂肪肉瘤或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。脂肪肉瘤已展示出依赖于从头长链脂肪酸合成以便生长,且沙罗酚A(soraphen A)对ACC的抑制会抑制脂肪生成以及肿瘤细胞生长(Olsen等人,“Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma”International J.of Oncology(2010)36,1309-1314)。

[0352] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗肝病或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。在一些实施方案中,肝病选自丙型肝炎、肝细胞癌、家族性联合高脂质血症和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝癌、胆管癌、血管肉瘤、血管内皮瘤和进行性家族性肝内胆汁郁积。

[0353] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗细菌感染或减轻其严重度或抑制细菌生长的任何量和任何给药途径给药。

[0354] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗真菌感染或减轻其严重度或抑制真菌细胞生长的任何量和任何给药途径给药(Shen等人,“A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A,a Macrocyclic Polyketide Natural Product”Molecular Cell(2004)16,881-891)。

[0355] 在一些实施方式中,本发明化合物抑制一个或多个真菌物种,其MIC为2μg/mL或更低。在一些实施方式中,本发明化合物以2μg/mL或更低的浓度抑制白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的至少一种。在一些实施方式中,本发明化合物以1μg/mL或更低的浓度抑制白色念珠菌/克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的至少一种。在一些实施方式中,本发明化合物以2μg/mL或更低的浓度抑制白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的至少两种。在一些实施方式中,本发明化合物以1μg/mL或更低的浓度抑制白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的至少两种。在一些实施方式中,本发明化合物以2μg/mL或更低的浓度抑制白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的每一种。在一些实施方式中,本发明化合物以1μg/mL或更低的浓度抑制白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的每一种。

[0356] 在一些实施方式中,本发明化合物以2μg/mL或更低的浓度抑制番茄灰霉菌(Botrtyis cinerea)、禾生炭疽病菌(Collectotrichum graminicola)、马伊德壳色单隔孢

(Diplodia maydis)、串珠镰刀菌(Fusarium moniliforme)、大豆猝死综合症病菌(Fusarium virguliforme)、辣椒疫霉菌(Phytophthora capsici)、立枯丝核菌(Rhizoctonia solani)和壳针孢属(Septoria)中的至少一种。在一些实施方式中,本发明化合物以1μg/mL或更低的浓度抑制番茄灰霉菌、禾生炭疽病菌、马伊德壳色单隔孢、串珠镰刀菌、大豆猝死综合症病菌、辣椒疫霉菌、立枯丝核菌和壳针孢属中的至少一种。在一些实施方式中,本发明化合物以2μg/mL或更低的浓度抑制番茄灰霉菌、禾生炭疽病菌、马伊德壳色单隔孢、串珠镰刀菌、大豆猝死综合症病菌、辣椒疫霉菌、立枯丝核菌和壳针孢属中的至少两种。在一些实施方式中,本发明化合物以1μg/mL或更低的浓度抑制番茄灰霉菌、禾生炭疽病菌、马伊德壳色单隔孢、串珠镰刀菌、大豆猝死综合症病菌、辣椒疫霉菌、立枯丝核菌和壳针孢属中的至少两种。在一些实施方式中,本发明化合物以2μg/mL或更低的浓度抑制番茄灰霉菌、禾生炭疽病菌、马伊德壳色单隔孢、串珠镰刀菌、大豆猝死综合症病菌、辣椒疫霉菌、立枯丝核菌和壳针孢属中的至少三种。在一些实施方式中,本发明化合物以1μg/mL或更低的浓度抑制番茄灰霉菌、禾生炭疽病菌、马伊德壳色单隔孢、串珠镰刀菌、大豆猝死综合症病菌、辣椒疫霉菌、立枯丝核菌和壳针孢属中的至少三种。

[0357] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗细菌感染或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药(Tong,L.等人,J.Cell.Biochem.(2006)99,1476-1488)。

[0358] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗病毒感染或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药(Munger等人,Nat.Biotechnol.(2008)26,1179-1186)。在一些实施方案中,病毒感染为丙型肝炎。

[0359] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗神经疾病或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药(Henderson等人,Neurotherapeutics(2008)5,470-480;Costantini等人,Neurosci.(2008)9Suppl.2:S16;Baranano等人,Curr.Treat.Opin.Neurol.(2008)10,410-419)。

[0360] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗寄生虫感染或减轻其严重度或抑制寄生虫生长的任何量和任何给药途径给药(例如疟疾和弓虫:Gornicki等人,"Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites"International Journal of Parasitology(2003)33,885-896;Zuther等人,"Growth ofToxoplasma gondii is inhibited by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase"PNAS(1999)96(23)13387-13392)。

[0361] 在一些实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可使用有效治疗心脏病症或减轻其严重度的任何量和任何给药途径给药。在一些实施方案中,心脏病症为心脏肥大。在一些实施方案中,心脏病症通过由经由ACC抑制增加脂肪酸氧化引起的心脏保护机制治疗或减轻其严重度(Kolwicz等人,"Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2(ACC2)prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy"Circ.Res.(2012);DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.268128)。

[0362] 在具体实施方案中,根据本发明方法的化合物和组合物可以用作除草剂。在一些实施方案中,本发明提供一种抑制植物生长或存活力的方法,其包含用本发明化合物处理

植物。在本发明的一些实施方案中，本发明化合物可以用于通过抑制ACC来抑制植物的生长或存活力。在一些实施方案中，本发明的方法包含使用本发明化合物以在植物中抑制脂肪酸产生或增加脂肪酸氧化。

[0363] 所需的精确量将在受试者之间变化，取决于受试者的物种、年龄以及整体状况、感染的严重程度、特定药剂、其给药模式等。优选地按单位剂型配制本发明化合物以实现易于给药和剂量均一性。如本文中所用的表述“单位剂型”是指适于待治疗患者的药剂的物理不连续单位。然而，应了解，本发明的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断范围内来决定。针对任何特定患者或有机体的特定有效剂量水平将取决于多种因素，包括所治疗的病症和病症的严重程度；所用特定化合物的活性；所用特定组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所用特定化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所用特定化合物组合或同时使用的药物；和医学领域中熟知的类似因素。

[0364] 本发明的药学上可接受的组合物可以取决于所治疗感染的严重程度而口服、经直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过散剂、软膏或滴剂)、经含服、作为口服或鼻喷雾等向人类和其它动物给药。在具体实施方案中，本发明化合物可以每日每千克受试者体重约0.01mg至约50mg且优选地每千克受试者体重约1mg至约25mg的剂量水平，每日一或多次口服或肠胃外给药，以获得所要治疗效果。

[0365] 用于口服给药的液体剂型包括但不限于药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除活性化合物外，液体剂型还可含有所属领域中常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(尤其是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯和其混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包括辅料，如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0366] 可根据已知技术使用适合的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可以是在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如呈在1,3-丁二醇中的溶液形式。可使用的可接受媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，常规地采用无菌不挥发性油作为溶剂或悬浮介质。出于这个目的，可以使用任何温和不挥发性油，包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。此外，在可注射剂制备中使用脂肪酸，如油酸。

[0367] 可注射制剂可例如通过经由截留细菌的过滤器过滤和/或通过并入杀菌剂来灭菌，所述制剂呈在使用之前可溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式。

[0368] 为了延长本发明化合物的作用，通常需要减慢化合物从皮下或肌肉内注射的吸收。这可以使用具有弱水溶性的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来实现。化合物的吸收速率则取决于其溶解速率，溶解速率又可以取决于晶体尺寸和结晶形式。或者，通过将化合物溶解或悬浮于油媒介物中来延迟肠胃外给药的化合物形式的吸收。通过形成化合物在可生物降解聚合物(如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微胶囊基质来制造可注射贮库形式。取决于化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质，可以控制化合物的释放速率。其它可生物降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物覆埋于与身体组织可相容

的脂质体或微乳液中来制备贮库可注射制剂。

[0369] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂，其可通过混合本发明化合物与适合的无刺激性赋形剂或载体(如可可脂、聚乙二醇)或栓剂蜡来制备，所述栓剂蜡在环境温度下是固体，但在体温下是液体，且因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0370] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒。在所述固体剂型中，将活性化合物与如以下至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体混合：柠檬酸钠或磷酸二钙；和/或a)填充剂或增量剂，如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸；b)粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；c)保湿剂，如甘油；d)崩解剂，如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e)溶解延迟剂，如石蜡；f)吸收加速剂，如季铵化合物；g)湿润剂，如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；h)吸附剂，如高岭土和膨润土；和i)润滑剂，如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠，和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型也可包含缓冲剂。

[0371] 也可使用相似类型的固体组合物作为使用如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中的填充剂。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶包衣和药物制剂技术中众所周知的其它包衣)来制备。它们可以任选地含有遮光剂，并且也可以具有使其任选地以延迟方式仅或优先在肠道某一部分中释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。也可使用相似类型的固体组合物作为使用如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中的填充剂。

[0372] 活性化合物还可以呈与一或多种如上文所示的赋形剂的微囊包囊形式。片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂以及颗粒的固体剂型可以用包衣和外壳(如肠溶衣、释放控制包衣和药物配制技术中众所周知的其它包衣)来制备。在此类固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂(如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。正常实践时，此类剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质，例如压片润滑剂和其它压片助剂，如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，所述剂型还可包含缓冲剂。其可任选含有遮光剂，且也可具有使其任选地以延迟方式仅在或优先在肠道某一部分释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚合物和蜡。

[0373] 用于局部或经皮给药本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴片。在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载体和任何所需防腐剂或缓冲剂按要求混合。还预期眼用制剂、滴耳剂和滴眼剂处于本发明的范围内。此外，本发明涵盖使用经皮贴片，其具有提供化合物向身体的控制递送的额外优点。所述剂型可通过将化合物溶解或分散于适当介质中来制备。也可使用吸收增强剂来增加化合物穿过皮肤的流量。速率可通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0374] 根据一个实施方案，本发明涉及一种抑制生物样品中的ACC的方法，其包含以下步骤：使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。

[0375] 在具体实施方案中，本发明涉及一种调节生物样品中的脂肪酸水平的方法，其包含以下步骤：使所述生物样品与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触。

[0376] 本文中所用的术语“生物样品”包括但不限于细胞培养物或其提取物；由哺乳动物

获得的活组织检查物质或其提取物;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、眼泪或其它体液或其提取物。

[0377] 抑制生物样品中的酶适用于所属领域的技术人员已知的多种目的。所述目的的实例包括但不限于生物学分析、基因表达研究和生物靶标鉴别。

[0378] 本发明的另一实施方案涉及一种抑制患者的ACC的方法,其包含以下步骤:向所述患者给药本发明化合物或包含所述化合物的组合物。

[0379] 根据另一实施方案,本发明涉及一种在患者中抑制脂肪酸产生、刺激脂肪酸氧化或两者皆有的方法,其包含以下步骤:向所述患者给药本发明化合物或包含所述化合物的组合物。根据具体实施方案,本发明涉及一种在患者中抑制脂肪酸产生、刺激脂肪酸氧化或两者皆有使得减轻肥胖症或缓解代谢综合症的症状的方法,其包含以下步骤:向所述患者给药本发明化合物或包含所述化合物的组合物。在其它实施方案中,本发明提供一种治疗有需要的患者的由ACC介导的病症的方法,其包含以下步骤:向所述患者给药根据本发明的化合物或其药学上可接受的组合物。所述病症详细地描述在本文中。

[0380] 在一些实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗肥胖症或另一种代谢障碍的方法。在具体实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗哺乳动物的肥胖症或其它代谢障碍。在具体实施方案中,哺乳动物为人类患者。在具体实施方案中,本发明的化合物和组合物可以用于治疗人类患者的肥胖症或其它代谢障碍。

[0381] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗肥胖症或另一种代谢障碍的方法,其包含向患有肥胖症或另一种代谢障碍的患者给药本发明的化合物或组合物。在具体实施方案中,治疗肥胖症或另一种代谢障碍的方法包含向哺乳动物给药本发明的化合物和组合物。在具体实施方案中,哺乳动物为人类。在一些实施方案中,代谢障碍为血脂异常或高脂质血症。在一些实施方案中,肥胖症为普拉德-威利综合症(Prader-Willi syndrome)、巴迪特-别铎综合症(Bardet-Biedl syndrome)、柯亨综合症(Cohen syndrome)或MOMO综合症的症状。在一些实施方案中,肥胖症为给药另一种药物的副作用,所述另一种药物包括但不限于胰岛素、磺脲、噻唑烷二酮、抗精神病药、抗抑郁剂、类固醇、抗惊厥剂(包括苯妥英(phenytoin)和丙戊酸盐)、苯噻啶(pizotifen)或激素避孕药。

[0382] 在具体实施方案中,本发明提供一种治疗癌症或另一种增生性病症的方法,其包含向患有癌症或另一种增生性病症的患者给药本发明的化合物或组合物。在具体实施方案中,治疗癌症或另一种增生性病症的方法包含向哺乳动物给药本发明的化合物和组合物。在具体实施方案中,哺乳动物为人类。

[0383] 如本文所用,术语“抑制癌症”和“抑制癌细胞增殖”是指通过细胞毒性、营养物耗乏或诱导细胞凋亡来抑制单独地或与其它癌细胞聚集的癌细胞的生长、分裂、成熟或存活力和/或引起癌细胞死亡。

[0384] 含有增殖受到本文所述的化合物和组合物抑制且本文所述的方法适用于对抗的癌细胞的组织的实例包括但不限于乳房、前列腺、脑、血液、骨髓、肝脏、胰脏、皮肤、肾脏、结肠、卵巢、肺、睾丸、阴茎、甲状腺、副甲状腺、垂体、胸腺、视网膜、葡萄膜、结膜、脾、头、颈、气管、胆囊、直肠、唾液腺、肾上腺、咽喉、食道、淋巴结、汗腺、皮脂腺、肌肉、心脏和胃。

[0385] 在一些实施方案中,利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为黑素瘤、脂肪肉瘤、肺癌、乳癌、前列腺癌、白血病、肾癌、食道癌、脑癌、淋巴瘤或结肠癌。在具体实施方案

中，癌症为原发性渗出性淋巴瘤(PEL)。在某些优选实施方案中，待利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为携带有活化MAPK通路的癌症。在一些实施方案中，携带有活化MAPK通路的癌症为黑素瘤。在某些优选实施方案中，利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为与BRCA1突变相关的癌症。在一个尤其优选的实施方案中，利用本发明的化合物或组合物治疗的癌症为三阴性乳癌。

[0386] 在具体实施方案中，可利用本发明化合物治疗的疾病为神经病症。在一些实施方案中，所述神经病症为阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease)、帕金森病(Parkinson's Disease)、癫痫症、局部缺血、年龄相关的记忆损伤、轻度认知障碍、弗里德希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、GLUT1缺陷型癫痫症、矮妖精貌综合症(Leprechaunism)、拉布桑-门登霍尔综合症(Rabson-Mendenhall Syndrome)、冠状动脉旁路移植痴呆、麻醉诱发的记忆丢失、肌肉萎缩性侧索硬化、神经胶质瘤亨廷顿病(gliomaor Huntington's Disease)。

[0387] 在具体实施方案中，可利用本发明化合物治疗的疾病为感染性疾病。在一些实施方案中，感染性疾病为病毒感染。在一些实施方案中，病毒感染为巨细胞病毒感染或流感感染。在一些实施方案中，感染性疾病为真菌感染。在一些实施方案中，感染性疾病为细菌感染。

[0388] 取决于待治疗的特定病症或疾病，通常给药以治疗所述病况的额外治疗剂可以与本发明的化合物和组合物组合给药。如本文所用，通常给药以治疗特定疾病或病症的额外治疗剂被称为“适于所治疗的疾病或病症”。

[0389] 在具体实施方式中，本发明化合物或其组合物与一种或多种其它抗真菌(抗霉菌)剂组合给予用于治疗真菌感染。在一些实施方式中，所述一种或多种其它抗真菌(抗霉菌)剂选自多烯抗真菌剂(包括但不局限于两性霉素B(作为两性霉素B脱氧胆酸盐、两性霉素B脂质复合物或脂质体两性霉素B)、克念菌素、非律平、哈霉素、那他霉素、制霉菌素和龟裂杀菌素)、唑类抗真菌剂(包括但不局限于阿巴芬净、阿巴康唑、联苯苄唑、布康唑、克霉唑、益康唑、依那康唑、环氧康那唑、芬替康唑、氟康唑、艾沙康唑、异康唑、伊曲康唑、酮康唑、鲁利康唑、咪康唑、奥莫康唑、奥昔康唑、泊沙康唑、丙环唑、雷夫康唑、舍他康唑、硫康唑、特康唑、噻康唑和伏立康唑)、烯丙胺类(包括但不局限于阿莫洛芬、布替萘芬、萘替芳和特比萘芬)、棘球白素类(包括但不局限于阿尼芬净、卡泊芬净和米卡芬净)、苯甲酸、环吡酮、氟胞嘧啶、灰黄霉素、卤普罗近、托萘酯、十一烯酸和结晶紫。

[0390] 在具体实施方案中，所提供的化合物或其组合物与另一种ACC抑制剂或抗肥胖药剂组合给药。在一些实施方案中，所提供的化合物或其组合物与一或多种其它治疗剂组合给药。所述治疗剂药剂包括但不限于如奥利司他(赛尼可(Xenical))、CNS刺激剂、奎斯米亚(Qsymia)或百维克(Belviq)。

[0391] 在具体实施方案中，所提供的化合物或其组合物与另一种抗癌药、细胞毒素或化学治疗剂组合给药有需要的患者。

[0392] 在具体实施方案中，与本发明的化合物或组合物组合使用的抗癌药或化学治疗剂包括但不限于二甲双胍、苯乙双胍(phenformin)、丁双胍、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、吉非替尼(gefitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、卡非唑米(carfilzomib)、盐孢菌素A(salinosporamide A)、视黄酸、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、氮芥(mechlorethamine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥

(chlorambucil)、异环磷酰胺(ifosfamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯嘌呤(mercaptopurine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、甲氨蝶呤(methotrexate)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、塔呋泊苷(tafluposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、放线菌素(actinomycin)、多柔比星(doxorubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、伐柔比星(valrubicin)、伊达比星(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、普卡霉素(plicamycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、美法仑(melphalan)、白消安(busulfan)、卡培他滨(capecitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、埃博霉素(epothilones)、13-顺式-视黄酸、2-CdA、2-氯去氧腺苷、5-阿扎胞苷(Azacitidine)、5-氟尿嘧啶、5-FU、6-巯嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫鸟嘌呤、阿布拉生(Abraxane)、Accutane®、放线菌素D(Actinomycin-D)、Adriamycin®、Adrucil®、Afinitor®、Agrylin®、Ala-Cort®、阿地白介素(Aldesleukin)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、ALIMTA、阿利维甲酸(Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反式维甲酸、α干扰素、六甲蜜胺(Altretamine)、氨甲蝶呤(Amethopterin)、氨磷汀(Amifostine)、氨鲁米特(Aminoglutethimide)、阿那格雷(Anagrelide)、Anandron®、阿那曲唑(Anastrozole)、阿糖胞苷(Arabinosylcytosine)、Ara-C、Aranesp®、Aredia®、Arimidex®、Aromasin®、Arranon®、三氧化二砷、Arzerra™、天冬酰胺酶、ATRA、Avastin®、阿扎胞苷(Azacitidine)、BCG、BCNU、苯达莫司汀(Bendamustine)、贝伐单抗(Bevacizumab)、贝瑟罗汀(Bexarotene)、BEXXAR®、比卡鲁胺(Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博来霉素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安(Busulfan)、Busulfex®、C225、甲酰四氢叶酸钙(Calcium Leucovorin)、Campath®、Camptosar®、喜树碱(Camptothecin)-11、卡培他滨(Capecitabine)、Carac™、卡铂、卡莫司汀(Carmustine)、卡莫司汀晶片、Casodex®、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine®、西妥昔单抗(Cetuximab)、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、柠胶因子(Citrovorum Factor)、克拉屈滨(Cladribine)、可的松(Cortisone)、Cosmegen®、CPT-11、Cytadren®、Cytosar-U®、Cytoxan®、达卡巴嗪(Dacarbazine)、达克金(Dacogen)、放线菌素(Dactinomycin)、阿法达贝泊汀(Darbepoetin Alfa)、达沙替尼(Dasatinib)、道诺霉素(Daunomycin)、道诺霉素盐酸盐、道诺霉素脂质体、DaunoXome®、地卡特隆(Decadron)、地西他滨(Decitabine)、Delta-Cortef®、Deltasone®、地尼白介素(Denileukin)、迪夫托斯(Diftitox)、DepoCyt™、地塞米松(Dexamethasone)、醋酸地塞米松、地塞米松磷酸钠、德克松(Dexasone)、右雷佐生(Dexrazoxane)、DHAD、DIC、迪欧戴克斯(Diodex)、多西他赛(Docetaxel)、Doxil®、多柔比星(Doxorubicin)、多柔比星脂质体、Droxia™、DTIC、

DTIC-Dome®、Duralone®、Efudex®、Eligard™、Ellence™、Eloxatin™、Elspar®、Emcyt®、表柔比星(Epirubicin)、阿法依伯汀(Epoetin Alfa)、爱必妥(Erbitux)、埃罗替尼(Erlotinib)、欧文菌属(Erwinia)L-天冬酰胺酶、雌莫司汀(Estramustine)、益护尔(Ethyol)、Etopophos®、依托泊苷(Etoposide)、磷酸依托泊苷、Eulexin®、依维莫司(Everolimus)、Evista®、依西美坦(Exemestane)、Fareston®、Faslodex®、Femara®、非格司亭(Filgrastim)、氟尿苷(Floxuridine)、Fludara®、氟达拉宾(Fludarabine)、Fluoroplex®、氟尿嘧啶(Fluorouracil)、氟尿嘧啶(乳膏)、氟羟甲睾酮(Fluoxymesterone)、氟他胺(Flutamide)、亚叶酸、FUDR®、氟维司群(Fulvestrant)、G-CSF、吉非替尼(Gefitinib)、吉西他滨(Gemcitabine)、吉妥单抗(Gemtuzumab)、奥唑米星(ozogamicin)、Gemzar Gleevec™、Gliadel®晶片、GM-CSF、戈舍瑞林(Goserelin)、粒细胞群落刺激因子、粒细胞巨噬细胞群落刺激因子、Halotestin®、Herceptin®、甲氟烯索(Hexadrol)、Hexalen®、六甲蜜胺(Hexamethylmelamine)、HMM、Hycamtin®、Hydrea®、Hydrocort Acetate®、氢化可的松(Hydrocortisone)、氢化可的松磷酸钠(Hydrocortisone Sodium Phosphate)、氢化可的松琥珀酸钠、氢化可的松磷酸酯、羟基脲(Hydroxyurea)、异贝莫单抗(Ibritumomab)、异贝莫单抗、泰泽坦(Tiuxetan)、Idamycin®、Idarubicin Ifex®、IFN-α、异环磷酰胺(Ifosfamide)、IL-11、IL-2、甲磺酸伊马替尼(Imatinib mesylate)、咪唑甲酰胺、干扰素α、干扰素α-2b(PEG结合物)、白介素-2、白介素-11、Intron A®(干扰素α-2b)、Iressa®、伊立替康(Irinotecan)、异维甲酸(Isotretinoin)、伊沙匹隆(Ixabepilone)、Ixempra™、Kidrolase®、Lanacort®、拉帕替尼(Lapatinib)、L-天冬酰胺酶、LCR、来那度胺(Lenalidomide)、来曲唑(Letrozole)、甲酰四氢叶酸(Leucovorin)、瘤可宁(Leukeran)、Leukine™、亮丙瑞林(Leuprolide)、新长春碱(Leurocristine)、Leustatin™、脂质体Ara-C、Liquid Pred®、洛莫司汀(Lomustine)、L-PAM、L-溶肉瘤素(L-Sarcolysin)、Lupron®、Lupron Depot®、Matulane®、玛西德克斯(Maxidex)、氮芥、氮芥盐酸盐、Medralone®、Medrol®、Megace®、甲地孕酮(Megestrol)、乙酸甲地孕酮、美法仑(Melphalan)、巯嘌呤(Mercaptopurine)、美司钠(Mesna)、Mesnex™、甲氨蝶呤(Methotrexate)、甲氨蝶呤钠、甲基泼尼松龙(Methylprednisolone)、Meticorten®、丝裂霉素(Mitomycin)、丝裂霉素-C、米托蒽醌(Mitoxantrone)、M-Prednisol®、MTC、MTX、Mustargen®、氮芥(Mustine)、Mutamycin®、Myleran®、Mylocel™、Mylotarg®、Navelbine®、奈拉滨(Nelarabine)、Neosar®、Neulasta™、Neumega®、Neupogen®、Nexavar®、Nilandron®、尼罗替尼(Nilotinib)、尼鲁米特(Nilutamide)、Nipent®、氮芥(Nitrogen Mustard)、Novaldex®、Novantrone®、奈普雷特(Nplate)、奥曲肽(Octreotide)、乙酸奥曲肽、奥法木单抗(Ofatumumab)、Oncospar®、Oncovin®、Ontak®、Onxal™、奥普瑞白介素(Oprelvekin)、

Orapred®、Orasone®、奥沙利铂(Oxaliplatin)、太平洋紫杉醇、结合蛋白质的太平洋紫杉醇、帕米膦酸盐(Pamidronate)、帕尼单抗(Panitumumab)、Panretin®、Paraplatin®、帕唑帕尼(Pazopanib)、Pediapred®、PEG干扰素、培门冬酶(Pegaspargase)、乙二醇化非格司亭(Pegfilgrastim)、PEG-INTRON™、PEG-L-天冬酰胺酶、培美曲塞(PEMETREXED)、喷司他汀(Pentostatin)、苯丙氨酸氮芥、Platinol®、Platinol-AQ®、泼尼松龙(Prednisolone)、强的松(Prednisone)、Prelone®、丙卡巴肼(Procarbazine)、PROCRIT®、Proleukin®、Prolifeprospan 20与卡莫司汀植入物、Purinethol®、雷诺昔酚(Raloxifene)、Revlimid®、Rheumatrex®、Rituxan®、利妥昔单抗(Rituximab)、Roferon-A®(干扰素α-2a)、罗米司亭(Romiplostim)、Rubex®、红比霉素盐酸盐(Rubidomycin hydrochloride)、Sandostatin®、Sandostatin LAR®、沙格司亭(Sargramostim)、Solu-Cortef®、Solu-Medrol®、索拉非尼(Sorafenib)、SPRYCEL™、STI-571、链脲霉素(Streptozocin)、SU11248、舒尼替尼(Sunitinib)、Sutent®、他莫昔芬(Tamoxifen)、Tarceva®、Targretin®、

Tasigna®、Taxol®、Taxotere®、Temodar®、替莫唑胺(Temozolomide)、坦罗莫司(Temsirolimus)、替尼泊苷(Teniposide)、TESPA、沙立度胺(Thalidomide)、Thalomid®、TheraCys®、硫鸟嘌呤(Thioguanine)、硫鸟嘌呤Tabloid®、硫代磷酰胺(Thiophosphoamide)、Thioplex®、噻替派(Thiotepa)、TICE®、Toposar®、拓扑替康(Topotecan)、托瑞米芬(Toremifene)、Torisel®、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、Treanda®、维甲酸(Tretinoin)、Trexall™、Trisenox®、TSPA、TYKERB®、VCR、Vectibix™、Velban®、Velcade®、VePesid®、Vesanoid®、Viadur™、Vidaza®、长春碱(Vinblastine)、硫酸长春碱、Vincasar Pfs®、长春新碱(Vincristine)、长春瑞滨(Vinorelbine)、酒石酸长春瑞滨、VLB、VM-26、伏立诺他(Vorinostat)、维曲特(Votrient)、VP-16、Vumon®、Xeloda®、Zanosar®、Zevalin™、Zinecard®、Zoladex®、唑来膦酸(Zoledronic acid)、佐林扎(Zolinza)、Zometa®或以上各者中的任一者的组合。

[0393] 在具体实施方案中,本发明化合物可与选自二甲双胍、苯乙双胍或丁双胍的双胍一起给药有需要的患者。在具体实施方案中,被给药本发明化合物和双胍的组合的患者罹患癌症、肥胖症、肝病、糖尿病或上述中的两者或两者以上。

[0394] 在具体实施方式中,两种或更多种治疗剂的组合可以与本发明化合物一起给药。在具体实施方式中,三种或更多种治疗剂的组合可以与本发明化合物一起给药。

[0395] 本发明抑制剂也可与之组合的药剂的其它实例包括但不限于:维生素和营养补充剂;癌症疫苗;用于嗜中性白血球减少症的疗法(例如G-CSF、非格司亭(filgrastim)、来格司亭(lenograstim));用于血小板减少的疗法(例如血液输液、促红细胞生成素);PI3激酶(PI3K)抑制剂;MEK抑制剂;AMPK活化剂;PCSK9抑制剂;SREBP位点1蛋白酶抑制剂;HMG CoA-

还原酶抑制剂;止吐药(例如5-$HT_3$受体拮抗剂、多巴胺拮抗剂、NK1受体拮抗剂、组胺受体拮抗剂、大麻素(cannabinoid)、苯二氮杂䓬类或抗胆碱能药物);用于阿尔茨海默病的疗法,如Aricept®和Excelon®;用于帕金森氏病的疗法,如L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)、恩他卡朋(entacapone)、罗匹尼洛(ropinrole)、普拉克索(pramipexole)、溴麦角环肽(bromocriptine)、培高利特(pergolide)、三己芬迪(trihexephendyl)和金刚胺(amantadine);用于治疗多发性硬化症(MS)的药剂,如β干扰素(例如Avonex®和Rebif®)、Copaxone®和米托蒽醌(mitoxantrone);用于哮喘的疗法,如沙丁胺醇(albuterol)和Singulair®;用于治疗精神分裂症的药剂,如再普乐(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思瑞康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);抗炎剂,如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine);免疫调节剂和免疫抑制剂,如环孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗帕金森氏病剂;用于治疗心血管疾病的药剂,如β-阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸酯类、钙离子通道阻断剂和他汀类药(statin)、贝特类药(fibrate)、胆固醇吸收抑制剂、胆酸螯合剂和烟酸;用于治疗肝病的药剂,如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液病症的药剂,如皮质类固醇、抗白血病药剂和生长因子;用于治疗免疫缺乏病症的药剂,如γ球蛋白;和抗糖尿病药剂,如双胍(二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍)、噻唑烷二酮(罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮)、磺酰脲(甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、甲磺吖庚脲、氯磺丙脲、格列吡嗪、格列苯脲、格列美脲、格列齐特)、氯茴苯酸类(meglitinides)(瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide))、α-葡糖苷酶抑制剂(米格列醇、阿卡波糖)、肠促胰岛素模拟物(艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽)、胃抑制性肽类似物、DPP-4抑制剂(维格列汀、西他列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)、淀粉素类似物(普兰林肽)以及胰岛素和胰岛素类似物。

[0396] 在具体实施方案中,本发明化合物或其药学上可接受的组合物与反义药剂、单克隆或多克隆抗体或siRNA治疗剂组合给药。

[0397] 那些额外的药剂可以与本发明的化合物或组合物分开给药,作为多次给药方案的一部分。或者,那些药剂可以是单一剂型的一部分,在单一组合物中与本发明化合物一起混合。如果作为多次给药方案的一部分给药,那么两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一定时间段(通常彼此间隔在五小时以内)提供。

[0398] 本文中所用的术语“组合(combination)”、“结合(combined)”和相关术语是指同时或依次给药根据本发明的治疗剂。举例来说,本发明化合物可以与另一治疗剂以独立单位剂型或共同呈单一单位剂型同时或依次给药。因此,本发明提供包含本发明化合物、其它治疗剂和药学上可接受的载体、辅料或媒介物的单一单位剂型。

[0399] 可以与载体物质组合产生单一剂型的本发明化合物和其它治疗剂两者(在包含如上所述的其它治疗剂的那些组合物中)的量将取决于所治疗的主体和特定给药模式而变化。优选地,应该配制本发明组合物,使得可以给药介于每天每千克体重0.01mg与100mg之

间的剂量。

[0400] 在包含其它治疗剂的那些组合物中，所述其它治疗剂和本发明化合物可以协同地起作用。因此，这些组合物中其它治疗剂的量将低于仅使用所述治疗剂的单一疗法中所需的量。在这些组合物中，可以给药剂量介于每天每千克体重0.01μg与100μg之间的其它治疗剂。

[0401] 存在于本发明组合物中的其它治疗剂的量将不大于通常在包含所述治疗剂作为唯一活性剂的组合物中所给药的量。优选地，本发明所公开的组合物中其它治疗剂的量将在通常存在于包含所述药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50％到100％范围内。

[0402] 农业用途

[0403] 本发明进一步涉及一种农业组合物，其包含至少一种如上文所定义的本发明化合物或其农业上可接受的盐和液体或固体载体。下文定义了适合的载体以及也可含于本发明的组合物中的助剂和其它活性化合物。

[0404] 适合的“农业上可接受的盐”包括但不限于其阳离子和阴离子分别对本发明化合物的杀真菌作用无不良影响的那些阳离子的盐或那些酸的酸加成盐。因此，适合的阳离子尤其为碱金属的离子，优选是钠和钾；碱土金属的离子，优选是钙、镁和钡；和过渡金属的离子，优选是锰、铜、锌和铁；以及铵离子，其必要时可携带一到四个$C_1$-$C_4$烷基取代基和/或一个苯基或苯甲基取代基，优选是二异丙基铵、四甲基铵、四丁基铵、三甲基苯甲基铵。其它农业上可接受的盐包括鏻离子；硫鎓离子，优选是三($C_1$-$C_4$烷基)硫鎓；和氧化锍(sulfoxonium)离子，优选是三($C_1$-$C_4$烷基)氧化锍。适用的酸加成盐的阴离子主要为氯离子、溴离子、氟离子、硫酸氢根、硫酸根、磷酸二氢根、磷酸氢根、磷酸根、硝酸根、碳酸氢根、碳酸根、六氟硅酸根、六氟磷酸根、苯甲酸根、以及$C_1$-$C_4$烷酸的阴离子(优选是甲酸根、乙酸根、丙酸根和丁酸根)。所述农业上可接受的酸加成盐可通过使携带有碱性可电离基团的本发明化合物与对应阴离子的酸(优选是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或硝酸)反应来形成。

[0405] 根据本发明的化合物和组合物分别适用作杀真菌剂。其特点为对广谱的植物病原性真菌具有显著有效性，所述真菌包括土传真菌，其尤其来源于以下纲：根肿菌纲(Plasmodiophoromycetes)、卵菌纲(Peronosporomycetes)(同义词：卵菌纲(Oomycetes))、壶菌纲(Chytridiomycetes)、接合菌纲(Zygomycetes)、子囊菌纲(Ascomycetes)、担子菌纲(Basidiomycetes)和半知菌纲(Deuteromycetes)(同义词：半知菌纲(Fungi imperfecti))。一些为系统地有效的且其可在作物保护中用作叶面杀真菌剂、拌种杀真菌剂和土壤杀真菌剂。此外，其适合于控制尤其存在于木材或植物根中的有害真菌。

[0406] 在一些实施方案中，根据本发明的化合物和组合物在控制各种栽培植物和植物繁殖材料(如种子)和这些植物的作物材料上的植物病原性真菌方面尤其重要，所述栽培植物如谷物，例如小麦、黑麦、大麦、黑小麦、燕麦或稻米；甜菜，例如糖用甜菜或饲料甜菜；果实，如梨果、核果或软果，例如苹果、梨、李、桃、杏仁、樱桃、草莓、覆盆子、黑莓或醋栗；豆科植物，如扁豆、豌豆、苜蓿或大豆；含油植物，如油菜、芥菜、橄榄、向日葵、椰子、可可豆、蓖麻油植物、油棕、落花生或大豆；葫芦科植物，如南瓜、黄瓜或甜瓜；纤维植物，如棉花、亚麻、大麻或黄麻；柑橘果实，如柑橘、柠檬、葡萄柚或蜜橘；蔬菜，如菠菜、莴苣、芦笋、甘蓝、胡萝卜、洋葱、蕃茄、马铃薯、葫芦或红辣椒；月桂科植物，如鳄梨、肉桂或樟脑；能量和原料植物，如玉

米、大豆、油菜、甘蔗或油棕;玉米;烟草;坚果;咖啡;茶;香蕉;藤本植物(餐桌葡萄和葡萄汁葡萄藤);蛇麻子;草皮;天然橡胶植物或观赏植物和林业植物,如花卉、灌木、阔叶树或常青树,例如针叶树。

[0407] 在一些实施方案中,本发明化合物和其组合物分别用于控制田间作物上的众多真菌,所述田间作物如马铃薯、糖甜菜、烟草、小麦、黑麦、大麦、燕麦、稻米、玉米、棉花、大豆、油菜、豆荚、向日葵、咖啡或甘蔗;果实;藤本植物;观赏性植物;或蔬菜,如黄瓜、蕃茄、菜豆或南瓜。

[0408] 术语“植物繁殖材料”应理解为表示植物中可用于植物繁殖的所有生殖性部分(如种子)和营养性(vegetative)植物材料(如插条和块茎(例如马铃薯))。此植物繁殖材料包括种子、根、果实、块茎、鳞茎、根茎、芽、新枝和植物的其它部分,包括欲在发芽之后或自土壤中出苗之后移植的秧苗和幼小植物。这些幼小植物也可在移植之前通过用浸没或浇注进行整体或部分处理来保护。

[0409] 在一些实施方案中,用本发明化合物和其组合物分别处理植物繁殖材料用于控制谷类(如小麦、黑麦、大麦和燕麦)、稻米、玉米、棉花和大豆上的众多真菌。

[0410] 术语“栽培植物”应被理解为包括已通过育种、诱变或遗传工程改造而修饰的植物,包括但不限于市场上或研发中的农业生物技术产品。经基因修饰的植物为遗传物质已通过使用重组DNA技术进行修饰的在天然情形下不能轻易通过交叉育种、突变或天然重组获得的植物。通常,已将一或多种基因整合到遗传修饰植物的遗传物质中,以便改善植物的某些特性。所述基因修饰还包括但不限于例如通过糖基化或聚合物添加(如异戊二烯基化、乙酰基化或法尼基化部分或PEG部分)进行的蛋白质、寡肽或多肽的靶向翻译后修饰。

[0411] 作为常规育种或遗传工程改造方法的结果,已促使通过育种、诱变或遗传工程改造而修饰的植物耐受特定类别除草剂的施用,所述除草剂为如羟基苯基丙酮酸双加氧酶(HPPD)抑制剂;乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂,如磺酰脲(参见例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/26390、WO 97/41218、WO 98/02526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/14357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073)或咪唑啉酮(参见例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/026390、WO 97/41218、WO 98/002526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/014357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073);烯醇丙酮酰莽草酸-3-磷酸酯合成酶(EPSPS)抑制剂,如草甘膦(glyphosate)(参见例如WO 92/00377);谷氨酰胺合成酶(GS)抑制剂,如草铵膦(glufosinate)(参见例如EP-A 242 236、EP-A 242 246)或苯腈除草剂(参见例如US 5,559,024)。通过常规育种(诱变)方法已促使数种栽培植物耐受除草剂,例如Clearfield®夏季油菜(芥花(Canola),德国巴斯夫股份公司(BASF SE,Germany))耐受咪唑啉酮,例如甲氧咪草烟(imazamox)。已使用遗传工程改造方法促使如大豆、棉花、玉米、甜菜和油菜的栽培植物耐受如草甘膦和草铵膦的除草剂,其中的一些以商品名RoundupReady®(耐草甘膦,美国孟山都(Monsanto,U.S.A.))和LibertyLink®(耐草铵膦,德国拜耳作物科学(CropScience,Germany))可购得。

[0412] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成以下各者的植物:一或多种杀昆虫蛋白质,尤其已知来自芽孢杆菌属细菌,具体来说来自苏云金芽孢杆菌(Bacillus thuringiensis)的蛋白质,如δ-内毒素,例如CrylA(b)、CrylA(c)、CrylF、CrylF(a2)、

CryllA(b)、CrylllA、CryllB(bi)和Cryθc;营养期杀昆虫蛋白质(VIP),例如VIP1、VIP2、VIP3或VIP3A;细菌定殖线虫的杀昆虫蛋白质,例如光杆状菌属(Photorhabdus spp.)或致病杆菌属(Xenor-habdus spp.);由动物产生的毒素,如蝎毒素、蜘蛛毒素、黄蜂毒素或其它昆虫特异性神经毒素;由真菌产生的毒素,如链霉菌毒素、植物凝集素,如豌豆或大麦凝集素;凝血素(agglutinin);蛋白酶抑制剂,如胰蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂、块茎储藏蛋白(patatin)、胱抑素(cystatin)或木瓜蛋白酶抑制剂;核糖体失活蛋白(RIP),如蓖麻毒素(ricin)、玉米RIP、相思豆毒素(abrin)、丝瓜毒素(luffin)、沙泊宁(saporin)或异株泻根毒蛋白(bryodin);类固醇代谢酶,如3-羟基类固醇氧化酶、蜕皮类固酸-IDP-糖基-转移酶、胆固醇氧化酶、蜕皮激素抑制剂或HMG-CoA还原酶;离子通道阻断剂,如钠或钙通道阻断剂;保幼激素酯酶;利尿剂激素受体(异株泻根毒蛋白受体);芪合成酶、联苄合成酶、几丁质酶或葡聚糖酶。在本发明的上下文中,这些杀昆虫蛋白质或毒素也应明确地理解为前毒素、杂交蛋白质、截短或以其它方式修饰的蛋白质。杂交蛋白质的特征为蛋白质域的新组合(参见例如WO 02/015701)。所述毒素或能够合成所述毒素的经基因修饰的植物的其它实例公开在例如EP-A 374 753、WO 93/007278、WO 95/34656、EP-A 427 529、EP-A 451 878、WO 03/18810和WO 03/52073中。产生所述经基因修饰植物的方法通常为所属领域的技术人员所已知并且描述于例如以上提及的出版物中。经基因修饰的植物中所含的这些杀昆虫蛋白质赋予产生这些蛋白质的植物对来自节肢动物的所有分类群的有害害虫,尤其对甲虫(鞘翅目)、双翅昆虫(双翅目)和蛾类(鳞翅目)和对线虫(线虫纲)的耐受性。能够合成一或多种杀昆虫蛋白质的经基因修饰的植物例如描述于上文所提及的出版物中,且其中一些可在市面上购得,如YieldGard®(产生CryiAb毒素的玉米栽培品种)、YieldGard®Plus(产生Cry1Ab和Cry3Bb1毒素的玉米栽培品种)、Starlink®(产生Cry9c毒素的玉米栽培品种)、Her-culex®RW(产生Cry34Ab1、Cry35Ab1和酶(草胺膦-N-乙酰基转移酶[PAT])的玉米栽培品种);NuCOTN®33B(产生Cry1 Ac毒素的棉花栽培品种)、Bollgard®I(产生CryiAc毒素的棉花栽培品种)、Bollgard® I1(产生CryiAc和Cry2Ab2毒素的棉花栽培品种);VIPCOT®(产生VIP-毒素的棉花栽培品种);NewLeaf®(产生Cry3A毒素的马铃薯栽培品种);来自法国先正达种子公司(Syngenta Seeds SAS,France)的Bt-Xtra®、NatureGard®、KnockOut®、BiteGard®、Protecta®、Bt11(例如Agrisure®CB)和Bt176(产生CryiAb毒素和PAT酶的玉米栽培品种)、来自法国先正达种子公司的MIR604(产生Cry3A毒素的经修饰型式的玉米栽培品种,参见WO 03/018810)、来自比利时孟山都欧洲公司(Monsanto Europe S.A.,Belgium)的MON 863(产生Cry3Bb1毒素的玉米栽培品种)、来自比利时孟山都欧洲公司的IPC 531(产生CryiAc毒素的经修饰型式的棉花栽培品种)和来自比利时先锋海外公司(Pioneer Overseas Corporation,Belgium)的1507(产生Cry1 F毒素和PAT酶的玉米栽培品种)。

[0413] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成一或多种用于增加那些植物对细菌、病毒或真菌病原体的抗性或耐受性的蛋白质的植物。所述蛋白质的实例为所谓的“发病机制相关蛋白”(PR蛋白质,参见例如EP-A 392225)、植物疾病抗性基因(例如表达针对衍生自墨西哥野生型马铃薯球栗薯(Solanum bulbocastanum)的致病疫霉(Phytophthora

infestans)起作用的抗性基因的马铃薯栽培品种)或T4-溶菌酶(例如能够合成这些具有增加的针对如梨火疫病菌(Erwinia amylvora)的细菌的抗性的蛋白质的马铃薯栽培品种)。产生所述经基因修饰植物的方法通常为所属领域的技术人员所已知并且描述于例如以上提及的出版物中。

[0414] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成一或多种用于增加那些植物的产率(例如生物质产量、谷粒产量、淀粉含量、油含量或蛋白质含量);对干旱、盐度或其它限制生长的环境因素的耐受性;或对害虫和真菌性、细菌性或病毒性病原体的耐受性的蛋白质的植物。

[0415] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而含有经改进量的物质含量或新物质含量(确切地说用以改善人类或动物营养)的植物,例如产生促进健康的长链ω-3脂肪酸或不饱和ω-9脂肪酸的含油作物(例如Nexera®油菜,加拿大陶氏农业科学(DOW Agro Sciences, Canada))。

[0416] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而含有经改进量的内含物物质或新内含物物质(确切地说用以改善原料产量)的植物,例如产生增加量的支链淀粉的马铃薯(例如Amflora®马铃薯,德国巴斯夫股份公司)。

[0417] 本发明化合物和其组合物分别尤其适用于控制以下植物疾病:

[0418] 观赏植物、蔬菜(例如白锈菌(A.Candida)和向日葵(例如婆罗门参白锈菌(A.tragopogonis))上的白锈菌属(Albugo spp.);蔬菜、油菜(芸苔生链格孢菌(A.brassicola)或芸苔链格孢菌(A.brassicae))、糖用甜菜(极细链格孢菌(A.tenuis))、水果、稻米、大豆、马铃薯(例如立枯链格孢菌(A.solani)或赤星链格孢菌(A.alternata))、蕃茄(例如立枯链格孢菌或赤星链格孢菌)和小麦上的链格孢菌属(Altemaria spp.)(链格孢菌属叶斑病);糖用甜菜和蔬菜上的丝囊霉属(Aphanomyces spp.);谷物和蔬菜上的壳二孢属(Ascochyta spp.),例如小麦上的小麦壳二孢(A.tritici)(炭疽病)和大麦上的大麦壳二孢(A.hordei);平脐蠕孢属(Bipolaris spp.)和内脐蠕孢属(Drechslera spp.)(有性型:旋孢腔菌属(Cochliobolus spp.)),例如玉米上的南方叶枯病(玉蜀黍内脐蠕孢(D.maydis))或北方叶枯病(玉米生平脐蠕孢(B.zeicola)),例如谷物上的斑点病(麦根腐平脐蠕孢(B.sorokiniana))和例如稻米和草皮上的稻平脐蠕孢(B.oryzae);谷物上(例如小麦或大麦上)的布氏白粉菌(Blumeriagraminis(先前为Erysiphe))(白粉病);水果和浆果(例如草莓)、蔬菜(例如莴苣、胡萝卜、芹菜和甘蓝)、油菜、花卉、葡萄藤、林业植物和小麦上的番茄灰霉菌(Botrytis cinerea)(有性型:富氏葡萄孢盘菌(Botryotinia fuckeliana):灰色霉病);莴苣上的莴苣露菌病(Bremia lactucae)(霜霉病);阔叶树和常青树上的长喙壳属(Ceratocystis spp.)(同义词Ophiostoma)(枯病或萎蔫病),例如榆树上的榆长喙壳(C.ulmi)(荷兰榆树病);玉米上(例如灰色叶斑病:玉蜀黍尾孢菌(C.zeaemaydis))、稻米、糖用甜菜(例如甜菜尾孢菌(C.beticola)、甘蔗、蔬菜、咖啡、大豆(例如大豆尾孢菌(C.sojina)或菊池尾孢菌(C.kikuchii))和稻米上的尾孢菌属(Cercospora spp.)(尾孢菌叶斑病);蕃茄(例如黄枝孢菌(C.fulvum):叶霉病)和谷物上的枝孢菌属(Cladosporium spp.),例如小麦上的草芽枝孢菌(C.herbarum)(黑穗病);谷物上的紫色麦角菌(Claviceps purpurea)(麦角病);玉米(灰色旋孢腔菌(C.carbonum))、谷物(例如禾旋孢腔菌(C.sativus,无性型):麦根腐平脐蠕孢(B.sorokiniana))和稻米(例如宫

部旋孢腔菌(C.miyabeanus,无性型):稻长蠕孢(H.oryzae))上的旋孢腔菌属(无性型:(平脐蠕孢属的长蠕孢))(叶斑病);棉花(例如棉炭疽病菌(C.gossypii))、玉米(例如禾生炭疽病菌(C.graminicola):炭疽茎枯病)、软果、马铃薯(例如西瓜炭疽病菌(C.coccodes):黑斑病)、蚕豆(例如菜豆炭疽病菌(C.lindemuthianum))和大豆(例如大豆炭疽病菌(C.truncatum)或胶孢炭疽病菌(C.gloeosporioides))上的炭疽病菌属(Colletotrichum)(有性型:小丛壳(Glomerella)(炭疽病);伏革菌属(Corticium spp.),例如稻米上的笹木伏革菌(C.sasakii)(外皮枯萎病);大豆和观赏植物上的多主棒孢霉(Corynespora cassiicola)(叶斑病);锈斑病菌属(Cycloconium spp.),例如橄榄树上的橄榄锈斑病菌(C.oleaginum);果树、葡萄藤(例如鹅掌楸柱孢菌(C.liriodendri),有性型:鹅掌楸新丛赤壳菌(Neonectria liriodendri):乌脚病)和观赏植物上的柱孢菌属(Cylindrocarpon spp.)(例如果树溃疡病或幼葡萄藤衰弱病,有性型:丛赤壳属(Nectria spp.)或新丛赤壳属(Neonectria spp.);大豆上的白纹羽束丝菌(Dematophora necatrix(有性型:白纹病菌属(Rosellinia)))(根和茎枯病);北茎溃疡菌属(Diaporthe spp.),例如大豆上的大豆北茎溃疡病菌(D.phaseolorum)(猝倒病);玉米、谷物(如大麦(例如大麦网斑内脐蠕孢(D.teres),网斑病)和小麦(例如黄褐斑内脐蠕孢(D.tritici-repentis):黄褐斑病))、稻米和草皮上的内脐蠕孢属(同义词Helminthosporium,有性型:核腔菌属(Pyrenophora));由斑褐孔菌(Formitiporia punctata(同义词Phellinus))、海洋孔菌(F.mediterranea)、根霉格抱菌(Phaeomoniella chlamydospora)(以前为Phaeo-acremonium chlamydosporum)、鸡腿蘑丝孢(Phaeoacremonium aleophilum)和/或葡萄座腔菌(Botryosphaeria obtusa)引起的葡萄藤上的埃斯卡病(Esca)(顶枯病、干枯病);梨果(E.pyri)和软果(覆盆子痂囊腔菌(E.veneta):炭疽病)和葡萄藤(葡萄痂囊腔菌(E.ampelina):炭疽病)上的痂囊腔菌属(Elsinoe spp.);稻米上的稻叶黑粉菌(Entyloma oryzae)(叶黑粉病);小麦上的附球菌属(Epicoccum spp.)(黑霉病);糖用甜菜(甜菜白粉菌(E.betae))、蔬菜(例如豌豆白粉菌(E.pisi))(如黄瓜(例如二孢白粉菌(E.cichoracearum))、甘蓝、油菜(例如十字花科白粉菌(E.cruciferarum))上的白粉菌属(Erysiphe spp.)(白粉病);果树、葡萄藤和观赏树木上的侧弯孢菌(Eutypa lata)(侧弯孢菌溃疡病或顶枯病,无性型:长额囊孢菌(Cytosporina lata),同义词(Libertella blepharis));玉米(例如玉米大斑病菌(E.turcicum))上的突脐蠕孢属(Exserohilum spp.)(同义词Helminthosporium);各种植物上的镰刀菌属(Fusarium spp.)(有性型:赤霉(Gibberella))(枯萎病,根或茎枯病),如谷物(例如小麦或大麦)上的禾谷镰刀菌(F.graminearum)或黄色镰刀菌(F.culmorum)(根枯病、疮痂病或头枯萎病)、蕃茄上的尖镰刀菌(F.oxysporum)、大豆上的茄腐镰刀菌(F.solani)和玉米上的轮枝镰刀菌(F.verticillioides);谷物(例如小麦或大麦)和玉米上的禾顶囊壳(Gaeumannomyces graminis)(全蚀病);谷物(例如玉蜀黍赤霉(G.zeae))和稻米(例如藤仓赤霉(G.fujikuroi):恶苗病)上的赤霉属(Gibberella spp.);葡萄藤、梨果和其它植物上的围小丛壳菌(Glomerella cingulata)和棉花上的棉小丛壳菌(G.gossypii);稻米上的谷粒染色复合物;葡萄藤上的葡萄球座菌(Guignardia bidwellii)(黑枯病);蔷薇科植物和刺柏上的锈菌属(Gymnosporangium spp.),例如梨上的圆柏锈菌(G.sabinae)(锈病);玉米、谷物和稻米上的长蠕孢属(Helminthosporium spp.)(同义词Drechslera,有性型:旋孢腔菌

属);驼孢锈菌属(Hemileia spp.),例如咖啡上的咖啡驼孢锈菌(H.vastatrix)(咖啡叶锈病);葡萄藤上的揭斑拟棒束孢(lsariopsis clavispora)(同义词Cladosporium vitis);大豆和棉花上的菜豆壳球孢(Macrophomina phaseolina)(同义词phaseoli))(根和茎枯病);谷物(例如小麦或大麦)上的雪腐镰刀菌(Microdochiumnivale)(同义词Fusarium)(粉色雪霉病);大豆上的扩散叉丝壳(Microsphaera diffusa)(白粉病);链核盘菌属(Monilinia spp.),例如核果和其它蔷薇科植物上的核果链核盘菌(M.laxa)、美澳型核果链核盘菌(M.fructicola)和果生链核盘菌(M.fructigena)(花枝枯萎病,褐枯病);谷物、香蕉、软果和落花生上的球腔菌属(Mycosphaerella spp.),如小麦上的禾生球腔菌(M.graminicola)(无性型:小麦壳针孢(壳针孢属tritici),壳针孢叶斑病)或香蕉上的斐济球腔菌(M.fijiensis)(黑斑病);甘蓝(例如芸苔霜霉(P.brassicae))、油菜(例如寄生霜霉(P.parasitica))、洋葱(例如葱霜霉(P.destructor))、烟草(烟草霜霉(P.tabacina))和大豆(例如大豆霜霉(P.manshurica))上的霜霉属(Peronospora spp.)(霜霉病);大豆上的豆薯层锈菌(Phakopsora pachyrhizi)和山马蝗层锈菌(P.meibomiae)(大豆锈病);例如葡萄藤(例如维管束瓶霉菌(P.tracheiphila)和四孢瓶霉菌(P.tetraspora))和大豆(例如大豆蓬揭腐病菌(P.gregata):茎枯病)上的瓶霉菌属(Phialophora spp.);油菜和甘蓝上的黑胫茎点霉(Phoma lingam)(根和茎枯病)以及糖用甜菜上的甜菜茎点霉(P.betae)(根枯病、叶斑病和猝倒病);向日葵、葡萄藤(例如葡萄黑腐病菌(P.viticola):茎和叶斑病)和大豆(例如茎枯病:菜豆疫霉病菌(P.phaseoli),有性型:大豆北茎溃疡病菌(Diaporthe phaseolorum))上的拟茎点霉属(Phomopsis spp.);玉米上的玉蜀黍褐斑病菌(Physoderma maydis)(褐斑病);各种植物(如红辣椒和葫芦(例如辣椒疫霉菌(P.capsici))、大豆(例如大豆疫霉(P.megasperma),同义词P.sojae))、马铃薯和蕃茄(例如致病疫霉(P.infestans):晚疫病)和阔叶树(例如栎树猝死病菌(P.ramorum):橡树猝死病)上的疫霉属(Phytophthora spp.)(枯萎病,根、叶、果实和茎根);甘蓝、油菜、萝卜和其它植物上的芸苔根肿菌(Plasmodiophora brassicae)(根肿病);单轴霉属(Plasmopara spp.),例如葡萄藤上的葡萄生单轴霉(P.viticola)(葡萄藤霜霉病)和向日葵上的霍尔斯单轴霉(P.halstediiou);蔷薇科植物、蛇麻子、梨果和软果上的叉丝单囊壳属(Podosphaera spp.)(白粉病),例如苹果上的苹果白粉病菌(P.leucotricha);谷物(如大麦和小麦)(禾谷多粘菌(P.graminis))和糖用甜菜(甜菜多粘菌(P.betae))上的多粘菌属(Polymyxa spp.)以及由此传播的病毒性病害;谷物(例如小麦或大麦)上的铺毛拟小尾孢(Pseudocercosporella herpotrichoides)(眼斑病,有性型:塔普斯菌(Tapesia yallundae));各种植物上的假霜霉属(Pseudoperonospora)(霜霉病),例如葫芦上的古巴假霜霉(P.cubensis)或蛇麻子上的蒎草假霜(P.humili);葡萄藤上的维管束假无柄盘菌(Pseudopezicula tracheiphila)(红火病(red fire disease或rotbrenner'),无性型:瓶霉属(Phialophora));各种植物上的柄锈菌属(Puccinia spp.)(锈病),例如谷物(如小麦、大麦或黑麦)和芦笋(例如天门冬属柄锈病(P.asparagi))上的小麦柄锈菌(P.triticina)(褐锈病或叶锈病),条形柄锈病(P.striiformis)(条锈病或黄锈病),大麦柄锈病(P.hordei)(萎缩锈病),禾柄锈菌(P.graminis)(茎锈病或黑锈病)或小麦叶锈菌(P.recondita)(褐锈病或叶锈病);小麦上的黄褐斑核腔菌(Pyrenophora tritici-repentis)(无性型:内脐蠕孢属)(黄褐斑病)或大麦上的大麦网斑核腔菌(P.teres)(网斑

病);梨孢属(Pyricularia spp.),例如稻米上的稻梨孢菌(P.oryzae)(有性型:稻瘟病菌(Magnaporthe grisea),稻热病)和草皮谷物上的稻瘟梨孢菌(P.grisea);草皮、稻米、玉米、小麦、棉花、油菜、向日葵、大豆、糖用甜菜、蔬菜和各种其它植物上的腐霉属(Pythium spp.)(猝倒病)(例如终极腐霉(P.ultimum)或瓜果腐霉(P.aphanidermatum));柱隔孢属(Ramularia spp.),例如大麦上的大麦柱隔孢(R.collo-cygni)(柱隔孢属叶斑病、生理叶斑病)和糖用甜菜上的甜菜柱隔孢(R.beticola);棉花、稻米、马铃薯、草皮、玉米、油菜、马铃薯、糖用甜菜、蔬菜和各种其它植物上的丝核菌属(Rhizoctonia spp.),例如大豆上的立枯丝核菌(R.solani)(根枯病和茎枯病)、稻米上的立枯丝核菌(外皮枯萎病)或小麦或大麦上的禾谷丝核菌(R.cerealis)(丝核菌春季枯萎病);草莓、胡萝卜、甘蓝、葡萄藤和蕃茄上的葡枝根霉(Rhizopus stolonifer)(黑霉病、软枯病);大麦、黑麦和黑小麦上的黑麦喙孢(Rhynchosporium secalis)(褐斑病);稻米上的稻帚枝霉(Sarocladium oryzae)和渐狭帚枝霉(S.attenuatum)(外皮枯病);蔬菜和田间作物(如油菜、向日葵(例如向日葵核盘菌(S.sclerotiorum))和大豆(例如齐整核盘菌(S.rolfsii)或向日葵核盘菌(S.sclerotiorum)))上的核盘菌属(Sclerotinia spp.)(茎枯病或白霉病);各种植物上的壳针孢属(Septoria spp.),例如大豆上的大豆壳针孢(S.glycines)(褐斑病)、小麦上的小麦壳针孢(S.tritici)(壳针孢叶斑病)和谷物上的颖枯壳针孢(S.nodorum)(同义词Stagonospora)(叶花斑枯病);葡萄藤上的葡萄钩丝壳菌(Uncinula necator)(同义词Erysiphe)(白粉病,无性型:葡萄粉孢(Oidium tuckeri));玉米(例如玉米大斑病菌(S.turcicum),同义词Helminthosporium turcicum)和草皮上的大斑病菌属(Setospaeria spp.)(叶枯萎病);玉米(例如丝轴黑粉菌(S.miliaria):头黑穗病)、高粱和甘蔗上的轴黑粉菌属(Sphacelotheca spp.)(黑穗病);葫芦上的单丝壳白粉菌(Sphaerotheca fuliginea)(白粉病);马铃薯上的粉痴菌(Spongospora subterranea)(粉痂病)和由此传播的病毒性病害;谷物上的壳多孢属(Stagonospora spp.),例如小麦上的颖枯壳多孢(S.nodorum)(叶花斑枯病,有性型:颖枯球腔菌(Leptosphaeria nodorum[同义词Phaeosphaeria]));马铃薯上的内生集壶菌(Synchytrium endobioticum)(马铃薯癌肿病);外囊菌属(Taphrina spp.),例如桃上的畸形外囊菌(T.deformans)(缩叶病)和李上的李外囊菌(T.pruni)(李袋果病);烟草、梨果、蔬菜、大豆和棉花上的根串珠霉属(Thielaviopsis spp.)(黑色根枯病),例如黑色根串珠霉(T.basicola)(同义词Chalara elegans);谷物上的腥黑粉菌属(Tilletia spp.)(普通黑穗病(common bunt)或腥黑穗病(stinking smut)),如小麦上的小麦腥黑粉菌(T.tritici)(同义词T.caries,小麦黑穗病)和小麦矮腥黑穗菌(T.controversa)(萎缩黑穗病);大麦或小麦上的肉孢核瑚菌(Typhula incarnata)(灰雪霉病);条黑粉菌属(Urocystis spp.),例如黑麦上的隐条黑粉菌(U.occulta)(茎黑穗病);蔬菜(如蚕豆(例如疣顶单胞锈菌(U.appendiculatus),同义词U.phaseoli)和糖用甜菜(例如甜菜单胞锈菌(U.betae)))上的单孢锈菌属(Uromyces spp.)(锈病);谷物(例如裸单胞锈菌(U.nuda)和燕麦散黑粉菌(U.avaenae))、玉米(例如玉蜀黍黑粉菌(U.maydis):玉米黑穗病)和甘蔗上的黑粉菌属(Ustilago spp.)(散黑穗病);苹果(例如苹果黑星病(V.inaequalis))和梨上的黑星菌属(Venturia spp.)(疮痂病);和各种植物(如果树和观赏植物、葡萄藤、软果、蔬菜和田间作物)上的轮枝菌属(Verticillium spp.)(萎蔫病),例如草莓、油菜、马铃薯和蕃茄上的大丽轮枝菌

(V.dahliae)。

[0419] 本发明化合物和其组合物分别也适用于在保护储藏产品或收获物时或在保护材料时控制有害真菌。术语“材料保护”应理解为表示保护工业材料和非生活材料，如粘着剂、胶、木材、纸和纸板、织物、皮革、油漆分散液、塑料、冷却润滑剂、纤维或织物，以防由有害微生物(如真菌和细菌)造成的侵袭和破坏。关于木材和其它材料的保护，应特别注意以下有害真菌：子囊菌纲(Ascomycete)，如长喙霉属(Ophiostoma spp.)、长喙壳属(Ceratocystis spp.)、出芽短梗霉菌(Aureobasidium pullulans)、核茎点霉属(Sclerophoma spp.)、毛壳菌属(Chaetomium spp.)、腐殖菌属(Humicola spp.)、石座菌属(Petriella spp.)、毛束霉属(Trichurus spp.)；担子菌纲，如粉孢革菌属(Coniophora spp.)、革盖菌属(Coriolus spp.)、粘褶菌属(Gloeophyllum spp.)、香菇属(Lentinus spp.)、侧耳属(Pleurotus spp.)、卧孔菌属(Poria spp.)、蠕龙介属(Serpula spp.)和干酪菌属(Tyromyces spp)；半知菌纲，如曲霉菌属(Aspergillus spp.)、枝孢菌属(Cladosporium spp.)、青霉菌属(Penicillium spp.)、木霉菌属(Trichorma spp.)、链格孢菌属(Alternaria spp.)、拟青霉菌属(Paecilomyces spp.)；和接合菌纲(Zygomycete)，如白霉菌属(Mucor spp.)；且另外在储藏产品和收获物的保护中，值得注意的是以下酵母菌：假丝酵母属(Candida spp.)和酿酒酵母(Saccharomyces cerevisae)。

[0420] 本发明化合物和其组合物分别可以用于改善植物的健康状况。本发明还涉及一种通过以下方式改善植物健康状况的方法：用有效量的本发明化合物或其组合物分别处理植物、其繁殖材料和/或植物正在生长或欲生长的地点。

[0421] 术语“植物健康”应理解为表示植物和/或其产品由若干指标单独或彼此组合所确定的状况，所述指标如产量(例如增加的生物质和/或增加的有价值成分含量)、植物活力(例如改善的植物生长和/或较绿的叶子(“绿化效应”))、质量(例如改善的某些成分的含量或组成)和对非生物应激和/或生物应激的耐受性。以上经鉴别用于植物健康状况的指标可相互依赖或可由彼此产生。

[0422] 本发明化合物可以生物活性可不同的不同晶体变体形式存在。所述晶体变体同样为本发明的主题。

[0423] 本发明化合物按原样或以组合物形式使用，以通过用杀真菌有效量的活性物质处理真菌或植物、植物繁殖材料(如种子)、土壤、表面、材料或空间而免受真菌攻击。可在真菌感染植物、植物繁殖材料(如种子)、土壤、表面、材料或空间之前与之后进行施用。

[0424] 可在种植或移植之时或之前用本发明化合物或包含至少一种本发明化合物的组合物预防性地处理植物繁殖材料。

[0425] 本发明还涉及包含溶剂或固体载体和至少一种本发明化合物的农用化学组合物以及控制有害真菌的用途。

[0426] 农用化学组合物包含杀真菌有效量的化合物。术语“有效量”表示足以控制栽培植物上或在保护材料时的有害真菌且对经处理植物不产生实质性破坏的组合物或本发明化合物的量。所述量可在广泛范围内变化且取决于各种因素，如欲控制的真菌种类、所处理的栽培植物或材料、气候条件和所用的特定本发明化合物。

[0427] 本发明化合物和其药学上可接受的盐可转化成惯用类型的农用化学组合物，例如溶液、乳液、悬浮液、撒粉、粉剂、糊剂和颗粒。组合物类型取决于特定预定目的；在各种情况

下,应确保本发明化合物的精细且均匀的分布。

[0428] 组合物类型的实例为悬浮液(SC、OD、FS)、可乳化浓缩物(EC)、乳液(EW、EO、ES)、糊剂、片剂、可湿性粉剂或撒粉(WP、SP、SS、WS、DP、DS)或颗粒(GR、FG、GG、MG)(其可具水溶性或可湿性),以及用于处理诸如种子的植物繁殖材料的凝胶制剂(GF)。

[0429] 组合物类型(例如SC、OD、FS、EC、WG、SG、WP、SP、SS、WS、GF)通常在稀释后使用。如DP、DS、GR、FG、GG和MG的组合物类型通常未经稀释即使用。

[0430] 组合物以已知方式制备(参见US 3,060,084、EP-A 707 445(关于液体浓缩物)、Browning:"Agglomeration",Chemical Engineering,Dec.4,1967,147-48,Perry's Chemical Engineer's Handbook,4th Ed.,McGraw-Hill,New York,1963,pp.8-57和以下各专利申请:WO 91/13546、US 4,172,714、US 4,144,050、US 3,920,442、US 5,180,587、US 5,232,701、US 5,208,030、GB 2,095,558、US 3,299,566、Klingman:Weed Control as a Science(J.Wiley&Sons,New York,1961)、Hance等人:Weed Control Handbook(8th Ed.,Blackwell Scientific,Oxford,1989)和Mollet,H.and Grubemann,A.:Formulation technology(Wiley VCH Verlag,Weinheim,2001)。

[0431] 农用化学组合物还可包含农用化学组合物中惯用的助剂。所用助剂分别取决于特定施用形式和活性物质。

[0432] 适合助剂的实例为溶剂、固体载体、分散剂或乳化剂(如其它增溶剂、保护性胶体、表面活性剂和粘着剂)、有机和无机增稠剂、杀细菌剂、抗冻剂、消泡剂、(适当时)着色剂和增粘剂或粘合剂(例如用于种子处理制剂)。适合的溶剂为水;有机溶剂,如中沸点到高沸点矿物油部分,如煤油或柴油;此外为煤焦油和植物或动物来源的油;脂肪族、环状和芳香族烃,例如甲苯、二甲苯、石蜡、四氢萘、烷基化萘或其衍生物;醇,如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和环己醇;二醇;酮,如环己酮;和γ-丁内酯;脂肪酸二甲基酰胺;脂肪酸和脂肪酸酯和强力极性溶剂,例如胺,如N-甲基吡咯烷酮。

[0433] 固体载体为矿物土,如硅酸盐、二氧化硅凝胶、滑石、高岭土、石灰石、石灰、白垩、红玄武土、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁;粉碎合成材料;肥料(如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、脲);和植物来源的产品(如谷物粗粉、树皮粗粉、木材粗粉和坚果壳粗粉)、纤维素粉末和其它固体载体。

[0434] 适合的表面活性剂(辅料、湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂)为芳香族磺酸(如木质素磺酸(Borresperse®型,挪威宝利葛公司(Borregard,Norway))、酚磺酸、萘磺酸(Morwet®型,美国阿克苏诺贝尔公司(Akzo Nobel,U.S.A.))、二丁基萘磺酸(Nekal®型,德国巴斯夫公司(BASF,Germany)))的碱金属、碱土金属和铵盐,和脂肪酸、烷基磺酸盐、烷基芳基磺酸盐、烷基硫酸盐、月桂基醚硫酸盐、脂肪醇硫酸盐和硫酸化己酸盐、硫酸化庚酸盐和硫酸化十八烷酸盐、硫酸化脂肪醇二醇醚,此外为萘或萘磺酸与苯酚和甲醛的缩合物、聚氧乙烯辛基苯基醚、乙氧基化异辛基苯酚、辛基苯酚、壬基苯酚、烷基苯基聚乙二醇醚、三丁基苯基聚乙二醇醚、三硬脂酰基苯基聚乙二醇醚、烷基芳基聚醚醇、醇与脂肪醇/环氧乙烷缩合物、乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯烷基醚、乙氧基化聚氧丙烯、月桂醇聚乙二醇醚缩醛、山梨糖醇酯、木质素亚硫酸盐废液和蛋白质、变性蛋白质、多糖(例如甲基纤维素)、疏水改性的淀粉、聚乙烯醇(Mowiol®型,瑞士科莱恩公司(Clariant,Switzerland))、聚羧酸酯(

Sokolan®型，德国巴斯夫公司)、聚烷氧基化物、聚乙烯胺(Lupasol®型，德国巴斯夫公司)、聚乙烯吡咯烷酮和其共聚物。

[0435] 增稠剂(即赋予组合物改变的流动性，即在静态条件下具高粘度且在搅动期间具低粘度的化合物)的实例为多糖和有机与无机粘土，如黄原胶(Xanthan gum)(Kelzan®，美国斯比凯克公司(CP Kelco,U.S.A.))、Rhodopol® 23(法国罗地亚公司(Rhodia,France))、Veegum®(RT.美国范德比尔特(Vanderbilt,U.S.A.))或Attaclay®(美国新泽西州安格化工有限公司(Engelhard Corp.,NJ,USA))。

[0436] 可添加杀细菌剂以保存组合物且使其稳定。适合的杀细菌剂的实例为基于双氯酚(dichlorophene)和苯甲醇半缩甲醛的杀细菌剂(来自ICI的Proxel®或来自索尔化学公司(Thor Chemie)的Acticide®RS和来自罗门哈斯公司(Rohm&Haas)的Kathon®MK)和异噻唑啉酮衍生物，如烷基异噻唑啉酮和苯并异噻唑啉酮(来自索尔化学公司的Acticide® MBS)。

[0437] 适合的抗冻剂的实例为乙二醇、丙二醇、脲和丙三醇。

[0438] 消泡剂的实例为硅酮乳液(如Silikon® SRE，德国瓦克公司(Wacker,Germany)或Rhodorsil®，法国罗地亚公司)、长链醇、脂肪酸、脂肪酸盐、有机氟化合物和其混合物。

[0439] 适合的着色剂为低水溶性颜料和水溶性染料。所提及的实例和名称为罗丹明B(rhodamin B)、C.I.颜料红112、C.I.溶剂红1、颜料蓝15:4、颜料蓝15:3、颜料蓝15:2、颜料蓝15:1、颜料蓝80、颜料黄1、颜料黄13、颜料红112、颜料红48:2、颜料红48:1、颜料红57:1、颜料红53:1、颜料橙43、颜料橙34、颜料橙5、颜料绿36、颜料绿7、颜料白6、颜料棕25、碱性紫10、碱性紫49、酸性红51、酸性红52、酸性红14、酸性蓝9、酸性黄23、碱性红10、碱性红108。

[0440] 增粘剂或粘合剂的实例为聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和纤维素醚(Tylose®，日本信越公司(Shin-Etsu,Japan))。

[0441] 粉剂、撒布用材料和撒粉可通过混合或同时研磨本发明化合物和(适当时)其它活性物质与至少一种固体载体来制备。

[0442] 颗粒，例如经涂布颗粒、经浸渍颗粒和均质颗粒可通过使活性物质结合于固体载体来制备。固体载体的实例为矿物土，如二氧化硅凝胶、硅酸盐、滑石、高岭土、美国活性白土(attaclay)、石灰石、石灰、白垩、红玄武土、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁；粉碎合成材料；肥料(如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、脲)；和植物来源的产品(如谷物粗粉、树皮粗粉、木材粗粉和坚果壳粗粉)、纤维素粉末和其它固体载体。

[0443] 组合物类型的实例包括但不限于：1.用于用水稀释的组合物类型，i)水溶性浓缩物(SL、LS)：将10重量份的本发明本发明化合物溶解于90重量份的水或水溶性溶剂中。作为一个替代方案，添加湿润剂或其它助剂。在用水稀释时活性物质溶解。以此方式，获得活性物质含量为10重量%的组合物。ii)可分散浓缩物(DC)：将20重量份的本发明本发明化合物溶解于70重量份的环己酮中，且添加10重量份的分散剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)。用水稀释得到分散液。活性物质含量为20重量%。iii)可乳化浓缩物(EC)：将15重量份的本发明本发明化合物溶解于75重量份的二甲苯中，且添加十二烷基苯磺酸钙和乙氧基化蓖麻油(各者为5重量份)。用水稀释得到乳液。组合物的活性物质含量为15重量%。iv)乳液(EW、EO、ES)：

将25重量份的本发明本发明化合物溶解于35重量份的二甲苯中，且添加十二烷基苯磺酸钙和乙氧基化蓖麻油(各者为5重量份)。此混合物借助于乳化机(Ultraturrax)引入到30重量份的水中且制成均质乳液。用水稀释得到乳液。组合物的活性物质含量为25重量%。v)悬浮液(SC、OD、FS)：在搅动式球磨机中，将20重量份的本发明本发明化合物粉碎，且添加10重量份的分散剂和湿润剂和70重量份的水或有机溶剂，得到精细活性物质悬浮液。用水稀释得到活性物质的稳定悬浮液。组合物中的活性物质含量为20重量%。vi)水分散性颗粒和水溶性颗粒(WG、SG)，将50重量份的本发明本发明化合物细磨，且添加50重量份的分散剂和湿润剂，且借助于工业级设备(例如挤出机、喷雾塔、流化床)制备为水分散性颗粒或水溶性颗粒。用水稀释得到活性物质的稳定分散液或溶液。组合物的活性物质含量为50重量%。vii)水分散性粉剂和水溶性粉剂(WP、SP、SS、WS)，将75重量份的本发明本发明化合物在转子-定子研磨机中粉碎，且添加25重量份的分散剂、湿润剂和硅胶。用水稀释得到活性物质的稳定分散液或溶液。组合物的活性物质含量为75重量%。viii)凝胶(GF)：在搅动式球磨机中，将20重量份的本发明本发明化合物粉碎，且添加10重量份的分散剂、1重量份的胶凝剂湿润剂和70重量份的水或有机溶剂，得到活性物质的精细悬浮液。用水稀释，得到活性物质的稳定悬浮液，借此获得具有20%(w/w)活性物质的组合物。

[0444] 2.未经稀释即施用的组合物类型：ix)可粉化粉剂(DP、DS)：将5重量份的本发明本发明化合物细磨，且与95重量份的细粉状高岭土均匀混合。这得到活性物质含量为5重量%的可粉化组合物。x)颗粒(GR、FG、GG、MG)：将0.5重量份的本发明本发明化合物细磨且与99.5重量份的载体缔合。当前方法为挤出、喷雾干燥或流化床。这得到活性物质含量为0.5重量%的未经稀释即施用的颗粒。xi)ULV溶液(UL)，将10重量份的本发明本发明化合物溶解于90重量份的有机溶剂(例如二甲苯)中。这得到活性物质含量为10重量%的未经稀释即施用的组合物。

[0445] 农用化学组合物通常包含在0.01重量%与95重量%之间、优选在0.1重量%与90重量%之间、最优选在0.5重量%与90重量%之间的活性物质。活性物质以90%至100%、优选95%至100%(根据NMR光谱)的纯度使用。

[0446] 出于处理植物繁殖材料、尤其种子的目的，通常采用水溶性浓缩物(LS)、可流动浓缩物(FS)、用于干燥处理的粉剂(DS)、用于浆料处理的水分散性粉剂(WS)、水溶性粉剂(SS)、乳液(ES)、可乳化浓缩物(EC)和凝胶(GF)。这些组合物可在稀释后或未经稀释即施用于植物繁殖材料，尤其种子。所讨论的组合物在两倍到十倍稀释之后在即用制剂中得到0.01重量%到60重量%、优选0.1重量%到40重量%的活性物质浓度。可在播种之前或期间进行施用。用于分别施用或处理农用化学化合物和组合物到植物繁殖材料、尤其种子上的方法为所属领域中已知的，且包括繁殖材料的敷裹、包覆、粒化、撒粉、浸泡和沟内施用方法。在一个优选实施方案中，通过不会诱导萌芽的方法，例如通过拌种、粒化、包覆和撒粉将本申请提供的化合物或其组合物分别施用到植物繁殖材料上。

[0447] 在一个优选实施方案中，悬浮液型(FS)组合物用于种子处理。FS组合物通常可包含1-800g/l活性物质、1-200g/l表面活性剂、0到200g/l抗冻剂、0到400g/l粘合剂、0到200g/l颜料和最多1升溶剂(优选是水)。

[0448] 活性物质可以按原样或以其组合物形式使用，例如以可直接喷雾溶液、粉剂、悬浮液、分散液、乳液、分散液、糊剂、可粉化产品、用于撒布的材料或颗粒形式借助于喷雾、雾

化、撒粉、撒布、刷拭、浸没或浇灌来使用。施用形式完全取决于预定目的;意欲确保在各种情况下本发明的活性物质尽可能的最精细地分布。水性施用形式可从乳液浓缩物、糊剂或可湿性粉剂(可喷雾粉剂、油分散液)通过添加水来制备。为了制备乳液、糊剂或油分散液,按原样或溶解于油或溶剂中的物质可在水中借助于湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂均质化。或者,可制备由活性物质、湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂以及(适当时)溶剂或油构成的浓缩物,且所述浓缩物适用于用水稀释。

[0449] 即用制剂中的活性物质浓度可在相对较宽范围内改变。一般来说,其为0.0001重量%至10重量%、优选为0.001重量%至1重量%的活性物质。

[0450] 活性物质也可成功地用于超低体积工艺(ULV),可施用包含超过95重量%活性物质的组合物,或甚至施用无添加剂的活性物质。

[0451] 当用于植物保护时,取决于所需效果的种类,活性物质的施用量为每公顷0.001到2kg,优选是每公顷0.005到2kg,更优选是每公顷0.05到0.9kg,尤其是每公顷0.1到0.75kg。

[0452] 在植物繁殖材料(如种子)例如通过撒粉、包覆或浸湿种子的处理中,通常需要活性物质的量为每100千克植物繁殖材料(优选是种子)0.1到1000g、优选地1到1000g、更优选地1到100g且最优选地5到100g。

[0453] 当用于材料或储存产品的保护中时,活性物质的施用量取决于施用区域的种类和所要效果。在材料保护中惯常施用的量为例如每立方米所处理材料0.001g到2kg、优选是0.005g到1kg活性物质。

[0454] 可向活性物质或包含其的组合物中添加各种类型的油、湿润剂、辅料、除草剂、杀细菌剂、其它杀真菌剂和/或农药,适当时直到在即将使用前才添加(罐混物形式)。这些试剂可以1:100到100:1、优选1:10到10:1的重量比与本发明的组合物混合。

[0455] 可使用的辅料尤其为有机改性型聚硅氧烷,如Break Thru S240®;烷氧基化醇,如Atplus245®、Atplus MBA1303®、PIurafac LF300®和Lutensol ON30®;EO/PO嵌段聚合物,例如Pluronic RPE2035®和GenapolB®;乙氧基化醇,如Lutensol XP80®;以及磺基丁二酸二辛基钠,如LeophenRA®。

[0456] 本发明组合物以作为杀真菌剂的使用形式还可与其它活性物质一起,例如与农药、生长调节剂、杀真菌剂一起或者与肥料一起以预混物形式存在,或适当时直到在即将使用前才混合(罐混物形式)。所述农药可为例如,杀虫剂、杀真菌剂、除草剂或其他杀线虫剂。所述组合物还可以包括一种或多种其他活性物质,包括生物防治剂、微生物提取物、天然产物、植物生长活化剂和/或植物防御剂。

[0457] 将呈作为杀真菌剂的使用形式的本发明化合物或包含其的组合物与其它杀真菌剂混合在许多情况下会扩大所获得活性的杀真菌范围或防止杀真菌剂抗性发展。此外,在许多情况下,获得协同效应。

[0458] 可与本发明化合物联合使用的活性物质的以下列表意欲说明可能的组合,但并不限于此:

[0459] A)嗜球果伞素类(strobilurin):腈嘧菌酯(azoxystrobin)、丁香菌酯(coumoxystrobin)、甲氧菌平(dimoxystrobin)、烯肟菌酯(enestroburin)、烯肟菌酯(enoxastrobin)、芬托芬(fenaminstrobin)、氟嘧菌酯(fluoxastrobin)、氟氧西菌素

(flufenoxystrobin)、醚菌酯(kresoxim-methyl)、灭蚁灵(mandestrobin)、叉氨苯酰胺(metominostrobin)、肟醚菌胺(orysastrobin)、啶氧菌酯(picoxystrobin)、唑菌胺酯(pyraclostrobin)、唑胺菌酯(pyrametostrobin)、唑菌酯(pyraoxystrobin)、吡喹酮(pyribencarb)、肟菌脂(trifloxystrobin)、2-(2-(6-(3-氯-2-甲基-苯氧基)-5-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基-乙酰胺、3-甲氧基-2-(2-(N-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-羧亚胺酰基硫基甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯、(2-氯-5-[1-(3-甲基苯甲氧基亚氨基)乙基]苯甲基)氨基甲酸甲酯和2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-1-甲基-亚烯丙基胺氧基甲基)-苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基-乙酰胺;

[0460] B)羧酰胺和羧酰苯胺类:苯霜灵(benalaxyl)、精苯霜灵(benalaxyl-M)、麦锈灵(benodanil)、苯并烯氟菌唑(benzovindiflupyr)、联苯吡菌胺(bixafen)、啶酰菌胺(boscalid)、萎锈灵(carboxin)、甲呋酰胺(fenfuram)、环酰菌胺(fenhexamid)、fluindapyr、氟酰胺(flutolanil)、氟吡赛(fluxapyroxad)、呋吡唑灵(furametpyr)、吡唑萘菌胺(isopyrazam)、异噻菌胺(isotianil)、克拉昔(kiralaxyl)、灭锈胺(mepronil)、甲霜灵(metalaxyl)、精甲霜灵(metalaxyl-M/mefenoxam)、甲呋酰胺(ofurace)、恶霜灵(oxadixyl)、氧化萎锈灵(oxycarboxin)、氟噻唑吡乙酮(oxathiapiprolin)、戊苯吡菌胺(penflufen)、吡噻菌胺(penthiopyrad)、pydiflumetofen、塞达克森(sedaxane)、叶枯酞(tecloftalam)、噻氟菌胺(thifluzamide)、噻酰菌胺(tiadinil)、2-氨基-4-甲基-噻唑-5-甲酰苯胺、2-氯-N-(1,1,3-三甲基-茚满-4-基)-烟酰胺、N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(4'-三氟甲基硫代联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(2-(1,3-二甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(2-(1,3,3-三甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲酰胺;羧吗啉类(carboxylic morpholide):烯酰吗啉(dimethomorph)、氟吗啉(flumorph)、丁吡吗啉(pyrimorph);苯甲酸酰胺类:氟酰菌胺(flumetover)、氟吡菌胺(fluopicolide)、氟吡胺(fluopyram)、苯酰菌胺(zoxamide)、N-(3-乙基-3,5,5-三甲基-环己基)-3-甲酰胺基-2-羟基-苯甲酰胺;其它甲酰胺类:加普胺(carpropamid)、双环维林(dicyclomet)、双炔酰菌胺(mandiproamid)、土霉素(oxytetracyclin)、硅噻菌胺(silthiofarm)和N-(6-甲氧基-吡啶-3-基)环丙烷甲酸酰胺;

[0461] C)唑和三唑类:唑嘧菌胺(ametoctradin)、阿扎康唑(azaconazole)、联苯三唑醇(bitertanol)、糠菌唑(bromuconazole)、环丙唑醇(cyproconazole)、苯醚甲环唑(difenoconazole)、烯唑醇(diniconazole)、高效烯唑醇(diniconazole-M)、氧唑菌(epoxiconazole)、分菌氰唑(fenbuconazole)、氟喹唑(fluquinconazole)、氟硅唑(flusilazole)、粉唑醇(flutriafol)、氟硝唑(flutriazole)、己唑醇(hexaconazole)、亚胺唑(imibenconazole)、种菌唑(ipconazole)、叶菌唑(metconazole)、灭克落(myclobutanil)、噁咪唑(oxpoconazole)、多效唑(paclobutrazole)、配那唑(penconazole)、丙环唑(propiconazole)、丙硫菌唑(prothioconazole)、硅氟唑(simeconazole)、戊唑醇(tebuconazole)、氟醚唑(tetraconazole)、三唑酮(triadimefon)、三唑醇(triadimenol)、灭菌唑(triticonazole)、烯效唑(uniconazole)、1-(4-氯-苯基)-2-([1,2,4]三唑-1-基)-环庚醇;咪唑类:氰霜唑(cyazofamid)、烯菌灵(imazalil)、稻瘟酯(pefurazoate)、咪鲜胺(prochloraz)、氟菌唑(triflumizol);苯并咪

唑类:苯菌灵(benomyl)、多菌灵(carbendazim)、麦穗宁(fuberidazole)、噻苯达唑(thiabendazole);-其它:噻唑菌胺(ethaboxam)、土菌灵(etridiazole)、土菌消(hymexazole)和2-(4-氯-苯基)-N-4-(3,4-二甲氧基-苯基)-异噁唑-5-基]-2-丙-2-炔氧基-乙酰胺;

[0462] D)杂环化合物吡啶类:氟啶胺(fluazinam)、啶斑肟(pyrifenox)、氯啶菌酯(triclopyricarb)、3-[5-(4-氯-苯基)-2,3-二甲基-异噁唑烷-3-基]-吡啶、3-[5-(4-甲基-苯基)-2,3-二甲基-异噁唑烷-3-基]-吡啶、2,3,5,6-四-氯-4-甲磺酰基-吡啶、3,4,5-三氯吡啶-2,6-二-甲腈、N-(1-(5-溴-3-氯-吡啶-2-基)-乙基)-2,4-二氯烟酰胺、N-[(5-溴-3-氯-吡啶-2-基)-甲基]-2,4-二氯-烟酰胺;嘧啶类:磺嘧菌灵(bupirimate)、嘧菌环胺(cyprodinil)、二氟林(diflumetorim)、氯苯嘧啶醇(fenarimol)、嘧菌腙(ferimzone)、嘧菌胺(mepanipyrim)、三氯甲基吡啶(nitrapyrin)、氟苯嘧啶醇(nuarimol)、嘧霉胺(pyrimethanil);哌嗪类:嗪氨灵(triforine);吡咯类:拌种咯(fenpiclonil)、咯菌腈(fludioxonil);吗啉类:阿迪吗啉(aldimorph)、十二环吗啉(dodemorph)、十二环吗啉乙酸盐(dodemorph-acetate)、丁苯吗啉(fenpropimorph)、克啉菌(tridemorph);哌啶类:苯锈啶(fenpropidin);-二羧酰亚胺类:氟菌安(fluoroimid)、异菌脲(iprodione)、腐霉利(procymidone)、乙烯菌核利(vinclozolin);非芳香族5元杂环:噁唑菌酮(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidone)、氟噻菌净(flutianil)、辛噻酮(octhilinone)、噻菌灵(probenazole)、5-氨基-2-异丙基-3-氧代-4-邻-甲苯基-2,3-二氢-吡唑-1-硫代甲酸S-烯丙酯;其它:活化酯-S-甲基、吲唑磺菌胺(amisulbrom)、敌菌灵(anilazin)、杀稻瘟菌素-S(blasticidin-S)、敌菌丹(captafol)、克菌丹(captan)、灭螨猛(chinomethionat)、棉隆(dazomet)、咪菌威(debacarb)、哒菌清(diclomezine)、野燕枯(difenzoquat)、野燕枯甲基硫酸酯(difenzoquat-methylsulfate)、氰菌胺(fenoxanil)、灭菌丹(Folpet)、欧索林酸(oxolinic acid)、粉病灵(piperalin)、丙氧喹啉(proquinazid)、咯喹酮(pyroquilon)、喹氧灵(quinoxyfen)、咪唑嗪(triazoxide)、三环唑(tricyclazole)、2-丁氧基-6-碘-3-丙基苯并吡喃-4-酮、5-氯-1-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-苯并咪唑、5-氯-7-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,4,6-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶和5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺;

[0463] E)氨基甲酸酯类、硫代氨基甲酸酯和二硫代氨基甲酸酯:福美铁(ferbam)、代森锰锌(mancozeb)、代森锰(maneb)、威百亩(metam)、磺菌威(methasulfocarb)、磺菌威(methasulphocarb)、代森联(metiram)、丙森锌(propineb)、硫菌威(prothiocarb)、福美双(thiram)、代森锌(zineb)、福美锌(ziram);氨基甲酸酯类:苯噻菌胺(benthiavalicarb)、乙霉威(diethofencarb)、丙森锌(iprovalicarb)、霜霉威(propamocarb)、盐酸霜霉威(propamocarb hydrochlorid)、霜霉灭(valiphenal)和N-(1-(1-(4-氰基-苯基)乙烷磺酰基)-丁-2-基)氨基甲酸-(4-氟苯基)酯;

[0464] F)其它活性物质-胍类:胍、多果定(dodine)、多果定游离碱(dodine free base)、双胍辛胺(guazatine)、双胍辛胺乙酸盐(guazatine-acetate)、双胍辛烷(iminoctadine)、双胍辛烷三乙酸盐(iminoctadine-triacetate)、双胍辛烷苯磺酸盐(iminoctadine-tris(albesilate));抗生素类:春日霉素(kasugamycin)、水合盐酸春日霉素(kasugamycin hydrochloride-hydrate)、链霉素(streptomycin)、保粒霉素(polyoxine)、有效霉毒A

(validamycin A)；硝基苯基衍生物：乐杀螨(binapacryl)、消螨通(dinobuton)、消螨普(dinocap)、酞菌酯(nitrthal-isopropyl)、四氯硝基苯(tecnazen)，有机金属化合物：三苯锡盐(fentin salt)、如醋酸三苯锡(fentin-acetate)、三苯氯锡(fentin chloride)或三苯羟锡(fentin hydroxide)；含硫杂环基化合物：二噻农(dithianon)、稻瘟灵(isoprothiolane)；有机磷化合物：敌瘟磷(edifenphos)、福赛得(fosetyl)、乙膦铝(fosetyl-aluminum)、异稻瘟净(iprobenfos)、亚磷酸和其盐、定菌磷(pyrazophos)、甲基立枯磷(tolclofos-methyl)；有机氯化合物：百菌清(chlorothalonil)、苯氟磺胺(dichlofluanid)、二氯酚(dichlorophen)、磺菌胺(flusulfamide)、六氯苯(hexachlorobenzene)、纹枯脲(pencycuron)、五氯酚和其盐、四氯苯酞(phthalide)、五氯硝基苯(quintozene)、硫菌灵(thiophanate)、甲基硫菌灵(thiophanate-methyl)、对甲抑菌灵(tolylfluanid)、N-(4-氯-2-硝基-苯基)-N-乙基-4-甲基-苯磺酰胺；无机活性物质：波尔多混合物(Bordeaux mixture)、乙酸铜、氢氧化铜、氧氯化铜、碱性硫酸铜、硫；联苯、溴硝丙二醇(bronopol)、环氟菌胺(cyflufenamid)、霜脲氰(cymoxanil)、二苯胺(diphenylamin)、苯菌酮(metrafenone)、灭粉霉素(mildiomycin)、快得宁(oxin-copper)、调环酸钙(prohexadione-calcium)、螺恶茂胺(spiroxamine)、甲基益发灵、N-(环丙基甲氧基亚氨基-(6-二氟-甲氧基-2,3-二氟-苯基)-甲基)-2-苯基乙酰胺、N'-(4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(2-甲基-5-三氟甲基-4-(3-三甲基硅烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(5-二氟甲基-2-甲基-4-(3-三甲基硅烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺、乙酸6-叔丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯和甲氧基-乙酸6-叔丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯。

[0465] G)生长调节剂脱落酸(abscisic acid)、先甲草胺(amidochlor)、环丙嘧啶醇(ancymidol)、6-苯甲基氨基嘌呤、芸苔素内酯(brassinolide)、比达宁(butralin)、克美素(chlormequat)(矮壮素(chlormequat chloride))、氯化胆碱(choline chloride)、环丙酸酰胺(cyclanilide)、亚拉生长素(daminozide)、调呋酸(dikegulac)、获萎得(dimethipin)、2,6-二甲基嘌啶、益收生长素(ethephon)、氟节胺(flumetralin)、呋嘧醇(flurprimidol)、氟噻乙草酯(fluthiacet)、福芬素(forchlorfenuron)、赤霉酸(gibberellic acid)、依纳素(inabenfide)、吲哚-3-乙酸、顺丁烯二酰肼、氟磺酰草胺(mefluidide)、壮棉素(mepiquat)(缩节胺(mepiquat chloride))、萘乙酸、N-6-苯甲基腺嘌呤、巴克素(paclobutrazol)、调环酸(prohexadione)(调环酸钙)、茉莉酸丙酯(prohydrojasmon)、噻苯隆(thidiazuron)、抑芽唑(triapenthenol)、三硫代磷酸三丁酯(tributyl phosphorotrithioate)、2,3,5-三碘苯甲酸、抗倒酯(trinexapac-ethyl)和烯效唑；

[0466] H)除草剂乙酰胺类：乙草胺(acetochlor)、甲草胺(alachlor)、去草胺(butachlor)、二甲草胺(dimethachlor)、噻吩草胺(dimethenamid)、氟噻胺(flufeacet)、苯噻酰草胺(mefenacet)、异丙甲草胺(metolachlor)、吡草胺(metazachlor)、萘丙酰草胺

(napropamide)、萘丙胺(naproanilide)、烯草胺(pethoxamid)、丙草胺(pretilachlor)、毒草胺(propachlor)、甲氧噻草胺(thenylchlor);氨基酸衍生物:双丙氨酰膦(bilanafos)、草甘膦、草丁膦、草硫膦(sulfosate);芳氧基苯氧基丙酸酯类:炔禾灵(chlorazifop)、炔草酸(clodinafop)、氯丁草(clofop)、氰氟草酯(cyhalofop)、禾草灵(diclofop)、丁基赛伏草(cyhalofop-butyl)、噁唑禾草灵(fenoxaprop)、高噁唑禾草灵(fenoxaprop-p)、噻唑禾草灵(fenthiaprop)、吡氟禾草灵(fluazifop)、精吡氟禾草灵(fluazifop-P)、吡氟氯禾灵(haloxyfop)、精吡氟氯禾灵(haloxyfop-P)、恶草醚(isoxapyrifop)、喹草烯(kuicaoxi)、噁唑酰草胺(metamifop)、喔草酯(propaquizafop)、喹禾灵(quizalofop)、精喹禾灵(quizalofop-P)、喹禾糠酯(quizalofop-P-tefuryl)、三氟苯氧丙酸(trifop);联吡啶类:敌草快(diquat)、(硫代)氨基甲酸酯类:黄草灵(asulam)、苏达灭(butylate)、草长灭(carbetamide)、甜菜安(desmedipham)、哌草丹(dimepiperate)、扑草灭(eptam,EPTC)、戊草丹(esprocarb)、得草灭(molinate)、坪草丹(orbencarb)、甜菜宁(phenmedipham)、苄草丹(prosulfocarb)、稗草丹(pyributicarb)、杀丹(thiobencarb)、野麦畏(triallate);环己二酮类:枯杀达(alloxydim)、丁苯草酮(butroxydim)、烯草酮(clethodim)、环己烯草酮(cloproxydim)、噻草酮(cycloxydim)、草吡唑(pinoxaden)、环苯草酮(profoxydim)、稀禾定(sethoxydim)、吡喃草酮(tepraloxydim)、肟草酮(tralkoxydim);-二硝基苯胺类:氟草胺(benfluralin)、乙丁烯氟灵(ethalfluralin)、氨磺乐灵(oryzalin)、二甲戊乐灵(pendimethalin)、氨基丙氟灵(prodiamine)、氟乐灵(trifluralin);二苯基醚类:三氟羧草醚(acifluorfen)、苯草醚(aclonifen)、治草醚(bifenox)、禾草灵(diclofop)、氯氟草醚(ethoxyfen)、氟磺胺草醚(fomesafen)、乳氟禾草灵(lactofen)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen);羟基苯甲腈类:溴草腈(bomoxynil)、敌草腈(dichlobenil)、碘苯腈(ioxynil);-咪唑啉酮类:咪草酸(imazamethabenz)、甲氧咪草烟(imazamox)、甲基咪草烟(imazapic)、灭草烟(imazapyr)、灭草喹(imazaquin)、咪草烟(imazethapyr);苯氧基乙酸类:稗草胺(clomeprop)、2,4-二氯苯氧基乙酸(2,4-D)、2,4-DB、滴丙酸(dichlorprop)、MCPA、MCPA-硫基乙基、MCPB、甲氯丙酸(Mecoprop);吡嗪类:氯草敏(chloridazon)、氟哒嗪草乙酯(flufenpyr-ethyl)、氟噻乙草酯(fluthiacet)、达草灭(norflurazon)、哒草特(pyridate);吡啶类:氯氨吡啶酸(aminopyralid)、二氯吡啶酸(clopyralid)、吡氟草胺(diflufenican)、氟硫草定(dithiopyr)、氟啶草酮(fluridone)、氟草定(fluroxypyr)、毒莠定(picloram)、氟吡草胺(picolinafen)、噻草啶(thiazopyr)、定草酯(triclopyr);磺酰脲类:酰嘧磺隆(amidosulfuron)、四唑嘧磺隆(azimsulfuron)、苄嘧磺隆(bensulfuron)、乙基氯嘧磺隆(chlorimuron-ethyl)、醚磺隆(cinosulfuron)、环磺隆(cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、嘧啶磺隆(flazasulfuron)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)、氟啶嘧磺隆(flupyrsulfuron)、甲酰嘧磺隆(foramsulfuron)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、碘甲磺隆(iodosulfuron)、甲基二磺隆(mesosulfuron)、烟嘧磺隆(nicosulfuron)、环氧嘧磺隆(oxasulfuron)、氟嘧磺隆(primisulfuron)、氟磺隆(prosulfuron)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron)、砜嘧磺隆(rimsulfuron)、甲嘧磺隆(sulfometuron)、磺酰磺隆(sulfosulfuron)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、醚苯磺隆(triasulfuron)、苯磺隆(tribenuron)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、氟胺磺隆(triflusulfuron)、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、1-((2-

氯-6-丙基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)磺酰基)-3-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)脲;三嗪类:莠灭净(ametryn)、莠去津(atrazine)、氰草津(cyanazine)、异戊乙净(dimethametryn)、乙嗪草酮(ethiozin)、六嗪酮(hexazinone)、苯嗪草酮(metamitron)、赛克津(metribuzin)、扑草净(prometryn)、西玛津(simazine)、特丁津(terbuthylazine)、去草净(terbutryn)、三嗪氟草胺(triaziflam);脲类:绿麦隆(chlorotoluron)、杀草隆(daimuron)、敌草隆(diuron)、伏草隆(fluometuron)、异丙隆(isoproturon)、利谷隆(linuron)、甲基苯噻隆(methabenzthiazuron)、丁噻隆(tebuthiuron);其它乙酰乳酸合成酶抑制剂:双草醚钠(bispyribac-sodium)、氯酯磺草胺(cloransulam-methyl)、双氯磺草胺(diclosulam)、双氟磺草胺(florasulam)、氟酮磺隆(flucarbazone)、唑嘧磺草胺(flumetsulam)、磺草唑胺(metosulam)、嘧苯胺磺隆(ortho-sulfamuron)、五氟磺草胺(penoxsulam)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、丙酯草醚(pyribambenz-propyl)、嘧啶肟草醚(pyribenzoxim)、环酯草醚(pyriftalid)、嘧草醚(pyriminobac-methyl)、嘧啶硫蕃(pyrimisulfan)、嘧硫草醚(pyrithiobac)、吡咯磺隆(pyroxasulfone)、嘧氧磺胺(pyroxsulam);其它:氨唑草酮(amicarbazone)、氨基三唑(aminotriazole)、莎稗磷(anilofos)、氟丁酰草胺(beflubutamid)、草除灵(benazolin)、酰苯草酮(bencarbazone)、呋草黄(benfluresate)、吡草酮(benzofenap)、灭草松(bentazone)、苯并双环酮(benzobicyclon)、除草定(bromacil)、溴丁酰草胺(bromobutide)、氟丙嘧草酯(butafenacil)、抑草磷(butamifos)、唑草胺(cafenstrole)、唑草酮(carfentrazone)、吲哚酮草酯(cinidon-ethlyl)、敌草索(chlorthal-dimethyl)、环庚草醚(cinmethylin)、异噁草酮(clomazone)、苄草隆(cumyluron)、可普磺酰胺(cyprosulfamide)、麦草畏(dicamba)、野燕枯(difenzoquat)、二氟吡隆(diflufenzopyr)、稗内脐蠕孢菌(Drechslera monoceras)、草藻灭(endothal)、乙呋草黄(ethofumesate)、乙氧苯草胺(etobenzanid)、四唑酰草胺(fentrazamide)、氟胺草酯(flumiclorac-pentyl)、丙炔氟草胺(flumioxazin)、氟胺草唑(flupoxam)、氟咯草酮(flurochloridone)、呋草酮(flurtamone)、氟氯吡啶酯(halauxifen)、茚草酮(indanofan)、异噁草胺(isoxaben)、异噁唑草酮(isoxaflutole)、环草定(lenacil)、敌稗(propanil)、戊炔草胺(propyzamide)、二氯喹啉酸(quinclorac)、喹草酸(quinmerac)、甲基磺草酮(mesotrione)、甲基胂酸、萘草胺(naptalam)、丙炔噁草酮(oxadiargyl)、噁草酮(oxadiazon)、噁嗪草酮(oxaziclomefone)、环戊噁草酮(pentoxazone)、唑啉草酯(pinoxaden)、双唑草腈(pyraclonil)、吡草醚(pyraflufen-ethyl)、吡磺夫特(pyrasulfotole)、苄草唑(pyrazoxyfen)、吡唑特(pyrazolynate)、灭藻醌(quinoclamine)、苯啶磺草胺(saflufenacil)、磺草酮(sulcotrione)、甲磺草胺(sulfentrazone)、特草定(terbacil)、特呋喃隆(tefuryltrione)、环磺酮(tembotrione)、噻酮磺隆(thiencarbazone)、苯吡唑草酮(topramezone)、4-羟基-3-[2-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-6-三氟甲基-吡啶-3-羰基]-双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮、(3-[2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-三氟甲基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯氧基]-吡啶-2-基氧基)-乙酸乙酯、1,5-二甲基-6-硫代-3-(2,2,7-三氟-3,4-二氢-3-氧代-4-丙-2-炔-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮(三氟莫嗪(trifludimoxazin))、6-氨基-5-氯-2-环丙基-嘧啶-4-甲酸甲酯、6-氯-3-(2-环丙基-6-甲基-苯氧基)-哒嗪-4-醇、4-氨基-3-氯-6-(4-氯-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸、4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸甲

酯和4-氨基-3-氯-6-(4-氯-3-二甲基氨基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯。

[0467] I)杀昆虫剂和杀线虫剂-有机(硫代)磷酸酯类:高灭磷(acephate)、甲基吡啶磷(azamethiphos)、谷硫磷(azinphos-methyl)、毒死稗(chlorpyrifos)、甲基毒死稗(chlorpyrifos-methyl)、克芬松(chlorfenvinphos)、二嗪磷(diazinon)、二氯松(dichlorvos)、百治磷(dicrotophos)、大灭松(dimethoate)、二硫松(disulfoton)、乙硫磷(ethion)、杀螟硫磷(fenitrothion)、倍硫磷(fenthion)、异噁唑磷(isoxathion)、马拉松(malathion)、达马松(methamidophos)、杀扑磷(methidathion)、甲基巴拉松(methylparathion)、速灭磷(mevinphos)、亚砜磷(oxydemeton-methyl)、巴拉奥克松(paraoxon)、巴拉松(parathion)、稻丰散(phenthoate)、伏杀磷(phosalone)、亚胺硫磷(phosmet)、甲拌磷(phorate)、巴赛松(phoxim)、嘧啶磷(pirimiphos-methyl)、丙溴磷(profenofos)、丙硫磷(prothiofos)、杀普松(sulprophos)、乐本松(tetrachlorvinphos)、特丁磷(terbufos)、三唑磷(triazophos)、三氯磷酸酯(trichlorfon);氨基甲酸酯类:棉灵威(alanycarb)、得灭克(aldicarb)、恶虫威(bendiocarb)、丙硫克百威(benfuracarb)、加保利(carbaryl)、加保扶(carbofuran)、丁基加保扶(carbosulfan)、苯氧威(fenoxycarb)、呋线威(furathiocarb)、灭虫威(methiocarb)、灭多虫(methomyl)、草氨酰(oxamyl)、抗蚜威(pirimicarb)、残杀威(propoxur)、硫敌克(thiodicarb)、唑蚜威(triazamate);拟除虫菊酯类:丙烯菊酯(allethrin)、联苯菊酯(bifenthrin)、赛扶宁(cyfluthrin)、赛洛宁(cyhalothrin)、苯氰菊酯(cyphenothrin)、赛灭宁(cypermethrin)、α-赛灭宁(alpha-cypermethrin)、β-赛灭宁(beta-cypermethrin)、ξ-赛灭宁(zeta-cypermethrin)、第灭宁(deltamethrin)、高氰戊菊酯(esfenvalerate)、依芬宁(etofenprox)、甲氰菊酯(fenpropathrin)、氰戊菊酯(fenvalerate)、炔咪菊酯(imiprothrin)、λ-赛洛宁(lambda-cyhalothrin)、苄氯菊酯(permethrin)、炔丙菊酯(prallethrin)、除虫菊酯(pyrethrin)I和II、苄呋菊脂(resmethrin)、氟硅菊酯(silafluofen)、τ-氟胺氰菊酯(tau-fluvalinate)、七氟菊酯(tefluthrin)、胺菊酯(tetramethrin)、四溴菊酯(tralomethrin)、四氟苯菊酯(transfluthrin)、丙氟菊酯(profluthrin)、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin);昆虫生长调节剂:a)甲壳素合成抑制剂:苯甲酰基脲类:克福隆(chlorfluazuron)、赛灭净(cyramazin)、除虫脲(diflubenzuron)、氟环脲(flucycloxuron)、氟芬隆(flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、禄芬隆(lufenuron)、诺伐隆(novaluron)、氟苯脲(teflubenzuron)、三福隆(triflumuron);布芬净(buprofezin)、苯虫醚(diofenolan)、噻螨酮(hexythiazox)、依杀螨(etoxazole)、克芬螨(clofentazine);b)蜕皮激素拮抗剂:氯虫酰肼(halofenozide)、甲氧虫酰肼(methoxyfenozide)、虫酰肼(tebufenozide)、印楝素(azadirachtin);c)保幼激素类似物:百利普芬(pyriproxyfen)、烯虫酯(methoprene)、苯氧威(fenoxycarb);d)脂质生物合成抑制剂:螺螨酯(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)、螺虫乙酯(spirotetramat);烟碱受体激动剂/拮抗剂化合物:可尼丁(clothianidin)、呋虫胺(dinotefuran)、益达胺(imidacloprid)、噻虫嗪(thiamethoxam)、烯啶虫胺(nitenpyram)、啶虫脒(acetamiprid)、噻虫啉(thiacloprid)、1-(2-氯-噻唑-5-基甲基)-2-硝基亚氨基-3,5-二甲基-[1,3,5]三嗪烷;GABA拮抗剂化合物:硫丹(endosulfan)、乙虫清(ethiprole)、氟虫腈(fipronil)、凡尼普罗(vaniliprole)、氟虫腈(pyrafluprole)、派瑞乐(pyriprole)、5-氨基-1-(2,6-二

氯-4-甲基-苯基)-4-胺亚磺酰基-1H-吡唑-3-硫代甲酸酰胺;大环内酯杀昆虫剂:阿维菌素(abamectin)、因灭汀(emamectin)、密灭汀(milbemectin)、林皮没丁(lepimectin)、多杀菌素(spinosad)、乙基多杀菌素(spinetoram);线粒体电子传递抑制剂(METI)I杀螨剂:芬杀螨(fenazaquin)、毕达本(pyridaben)、吡螨胺(tebufenpyrad)、唑虫酰胺(tolfenpyrad)、嘧虫胺(flufenerim);METI II和III化合物:亚醌螨(acequinocyl)、福瑞姆(fluacyprim)、爱美松(hydramethylnon);去偶联剂:克凡派(chlorfenapyr);-氧化磷酸化抑制剂:锡螨丹(cyhexatin)、丁醚脲(diafenthiuron)、苯丁锡(fenbutatin oxide)、克螨特(propargite);蜕皮瓦解化合物:赛灭净(cryomazine);混合功能氧化酶抑制剂:胡椒基丁醚(piperonyl butoxide);钠通道阻断剂:因得克(indoxacarb)、氰氟虫腙(metaflumizone);-其它:苯氯噻(benclothiaz)、毕芬载(bifenazate)、培丹(cartap)、氟尼胺(flonicamid)、啶虫丙醚(pyridalyl)、吡蚜酮(pymetrozine)、硫、杀虫环(thiocyclam)、氟虫双酰胺(flubendiamide)、氯虫苯甲酰胺(chlorantraniliprole)、斯阿皮(cyazypyr,HGW86)、腈吡螨酯(cyenopyrafen)、吡氟硫磷(flupyrazofos)、丁氟螨酯(cyflumetofen)、磺胺螨酯(amidoflumet)、新烟磷(imicyafos)、双三氟虫脲(bistrifluron)和吡氟喹腙(pyrifluquinazon);-其他杀昆虫剂和杀线虫剂:布罗萘内酯(broflanilide)、环溴虫酰胺(cyclaniliprole)、氟啶虫胺腈(sulfoxaflor)、氟吡呋喃酮(flupyradifurone)、阿米曲士(amitraz)、嘧螨醚(pyrimidifen)、氰虫酰胺(cyantraniliprole)、三氟咪啶酰胺(fluazaindolizine)、氟氰虫酰胺(tetraniliprole)和tioxazafen。

[0468] J)生物防治剂:-细菌属:放线菌属(Actinomycetes)、土壤杆菌属(Agrobacterium)、节细菌属(Arthrobacter)、产碱杆菌属(Alcaligenes)、金杆菌属(Aureobacterium)、固氮菌属(Azobacter)、芽孢杆菌属(Bacillus)、拜叶林克氏菌属(Beijerinckia)、短根瘤菌属(Bradyrhizobium),短芽孢杆菌属(Brevibacillus)、伯克氏菌属(Burkholderia)、色杆菌属(Chromobacterium)、梭菌属(Clostridium)、棒形杆菌属(Clavibacter)、丛毛单胞菌属(Comamonas)、棒状杆菌属(Corynebacterium)、短小杆菌属(Curtobacterium)、肠杆菌属(Enterobacter)、黄杆菌属(Flavobacterium)、葡糖杆菌属(Gluconobacter)、噬氢菌属(Hydrogenophaga)、克雷伯氏杆菌属(Klebsiella)、绿僵菌(Metarhizium)、甲基杆菌属(Methylobacterium)、类芽孢杆菌属(Paenibacillus)、巴斯德氏芽菌属(Pasteuria)、发光杆菌属(Photorhabdus)、叶杆菌属(Phyllobacterium)、假单胞菌属(Pseudomonas)、根瘤菌属(Rhizobium)、沙雷氏菌属(Serratia)、鞘氨醇杆菌属(Sphingobacterium)、寡养单胞菌属(Stenotrophomonas)、链霉菌属(Streptomyces)、贪噬菌属(Variovorax)以及线虫共生菌属(Xenorhabdus);-真菌属:链格孢属(Alternaria)、白粉寄生菌属(Ampelomyces)、曲霉属(Aspergillus)、短梗霉属(Aureobasidium)、白僵菌属(Beauveria)、刺盘孢属(Colletotrichum)、盾壳霉属(Coniothyrium)、粘帚霉属(Gliocladium)、绿僵菌属(Metarhizium)、产气霉属(Muscodor)、拟青霉属(Paecilomyces)、青霉属(Penicillium)、木霉属(Trichoderma)、核瑚菌属(Typhula)、细基格孢属(Ulocladium)以及轮枝孢属(Verticillium);-植物生长活化剂或植物防御剂:超敏蛋白(harpin)、大虎杖(Reynoutria sachalinensis)、茉莉酮酸酯(jasmonate)、脂质几丁寡糖(lipochitooligosaccharides)、水杨酸和/或异黄酮。

[0469] 此外，本发明涉及农用化学组合物，其包含以下的混合物：至少一种本发明化合物(组分1)；和如上文所述的至少一种适用于植物保护的其它活性物质，例如选自A)组到J)组的活性物质(组分2)，尤其一种其它杀真菌剂，例如一或多种来自A)组到F)组的杀真菌剂；和必要时一种适合的溶剂或固体载体。由于那些混合物中有许多在相同施用量下对有害真菌展示出较高效率，故其备受关注。此外，以本发明化合物与如上文所述的至少一种来自A)组到F)组的杀真菌剂的混合物对抗有害真菌相较于以单独的本发明化合物或来自A)组到F)组的单独的杀真菌剂对抗那些真菌更有效。通过将本发明化合物与至少一种来自A)组到I)的活性物质一起施用，可获得协同效应，即获得超过个体效应的简单相加(协同混合物)。

[0470] 根据本发明，将本发明化合物与至少一种其它活性物质一起施用应理解为表示杀真菌有效量的至少一种本发明化合物和至少一种其它活性物质同时出现在作用场所(即待控制的有害真菌或其生境，如经感染的植物、植物繁殖材料(尤其种子)、表面、材料或土壤以及欲免受真菌攻击的植物、植物繁殖材料(尤其种子)、土壤、表面、材料或空间)。这可通过同时联合(例如以罐混物形式)或独立施用或依次施用本发明化合物和至少一种其它活性物质而获得，在依次施用时选择单独施用之间的时间间隔以确保在施用其它活性物质时首先施用的活性物质仍以足够的量出现在作用场所。施用次序对于本发明的操作并不重要。

[0471] 在二元混合物中，即包含一种本发明化合物(组分1)和一种其它活性物质(组分2)(例如一种来自A)组到J)组的活性物质)的本发明组合物中，组分1与组分2的重量比通常取决于所用活性物质的特性，其通常在1:100至100:1范围内，经常在1:50至50:1范围内，优选在1:20至20:1范围内，更优选地在1:10至10:1范围内，且尤其在1:3至3:1范围内。

[0472] 在三元混合物，即包含一种本发明化合物(组分1)和第一其它活性物质(组分2)和第二其它活性物质(组分3)(例如两种来自A)组到J)组的活性物质)的本发明组合物中，组分1与组分2的重量比取决于所用活性物质的特性，其优选在1:50至50:1范围内，且尤其在1:10至10:1范围内，且组分1与组分3的重量比优选在1:50至50:1范围内，且尤其在1:10至10:1范围内。

[0473] 组分可单独使用或已部分或完全彼此混合以制备本发明组合物。也可将所述组分包装且进一步作为组合型组合物(如试剂盒组件)使用。

[0474] 在本发明的一个实施方案中，试剂盒可包括一或多种(包括所有)可以用于制备本发明农用化学组合物的组分。举例来说，试剂盒可包括一或多种杀真菌剂组分和/或辅料组分和/或杀昆虫剂组分和/或生长调节剂组分和/或除草剂。组分中的一或多者可能已组合在一起或经预配制。在试剂盒中提供两种以上组分的那些实施方案中，组分可能已经组合在一起并且按原样包装在如小瓶、瓶、罐、囊、袋或小罐的单一容器中。在其它实施方案中，试剂盒的两种或两种以上组分可单独地包装，即，未经预配制。因此，试剂盒可包括一或多个单独的容器，如小瓶、罐、瓶、囊、袋或小罐，每个容器含有农用化学组合物的单独组分。在两种形式中，试剂盒的一种组分可与其它组分分开施用或一起施用，或作为本发明的组合型组合物的组分来制备本发明组合物。

[0475] 使用者通常用预配药装置、背负式喷雾器、喷雾罐或喷雾机施用本发明组合物。此处，农用化学组合物是用水和/或缓冲液制成所需施用浓度，适当时可添加其它助剂，且由此获得本发明的即用喷雾液或农用化学组合物。在一些实施方案中，每公顷农业上适用的

区域施用50至500升即用喷雾液。在一些实施方案中，每公顷施用100至400升即用喷雾液。在一些实施方案中，本发明提供一种用于温室施用的本发明的即用组合物的试剂盒。

[0476] 根据一个实施方案，本发明组合物的单独组分，如试剂盒的部件或二元或三元混合物的部件可由使用者本人在喷雾罐中混合且适当时可添加其它助剂(罐混物形式)。在另一实施方案中，本发明组合物的单独组分或部分预混合组分，例如包含本发明化合物和/或来自A)组到J)组的活性物质的组分可由使用者在喷雾罐中混合且适当时可添加其它助剂和添加剂(罐混物形式)。

[0477] 在另一实施方案中，本发明组合物的单独组分或部分预混合的组分，例如包含本发明化合物和/或来自A)组到J)组的活性物质的组分可联合(例如在罐混之后)或相继施用。

[0478] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自A)组的嗜球果伞素类且尤其选自腈嘧菌酯、甲氧菌平、氟嘧菌酯、醚菌酯、肟醚菌胺、啶氧菌酯、唑菌胺酯和肟菌脂的活性物质(组分2)。

[0479] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自B)组的羧酰胺类的活性物质(组分2)。在一些实施方案中，羧酰胺类选自以下：联苯吡菌胺、啶酰菌胺、塞达克森、环酰菌胺、甲霜灵、吡唑萘菌胺、精甲霜灵、甲呋酰胺、烯酰吗啉、氟吗啉、氟吡菌胺(吡考苯胺(picobenzamid))、苯酰菌胺、加普胺、双炔酰菌胺和N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0480] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自C)组的唑类的活性物质(组分2)。在一些实施方案中，唑选自以下：环丙唑醇、苯醚甲环唑、氧唑菌、氟喹唑、氟硅唑、粉唑醇、叶菌唑、灭克落、配那唑、丙环唑、丙硫菌唑、三唑酮、三唑醇、戊唑醇、氟醚唑、灭菌唑、咪鲜胺、氰霜唑、苯菌灵、多菌灵和噻唑菌胺。

[0481] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自D)组的杂环化合物的活性物质(组分2)。在一些实施方案中，D)组的杂环化合物选自以下：氟啶胺、嘧菌环胺、氯苯嘧啶醇、嘧菌胺、嘧霉胺、嗪氨灵、咯菌腈、十二环吗啉、丁苯吗啉、克啉菌、苯锈啶、异菌脲、乙烯菌核利、噁唑菌酮、咪唑菌酮、噻菌灵、丙氧喹啉、阿拉酸式苯-S-甲基、敌菌丹、灭菌丹、氰菌胺、喹氧灵和5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺。

[0482] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自E)组的氨基甲酸酯类的活性物质(组分2)。在一些实施方案中，氨基甲酸酯类选自以下：代森锰锌、代森联、丙森锌、福美双、丙森锌、苯噻菌胺和霜霉威。

[0483] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自在F)组中给出的杀真菌剂的活性物质(组分2)。在一些实施方案中，F)组的杀真菌剂选自以下：二噻农、三苯锡盐(如醋酸三苯锡)、福赛得、乙膦铝、$H_3PO_3$和其盐、百菌清、苯氟磺胺、甲基硫菌灵、乙酸铜、氢氧化铜、氧氯化铜、硫酸铜、硫、霜脲氰、苯菌酮和螺恶茂胺。

[0484] 在一些实施方案中，本发明提供一种混合物，其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自在H)组中给出的除草剂的活性物质(组分2)。在一些实施方案中，H)组的除草剂选自以下：乙草胺、烯草酮、麦草畏、1,5-二甲基-6-硫代-3-(2,2,7-三氟-3,4-二氢-3-氧代-4-丙-2-炔-2H-1,4-苯并噁嗪-6-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二酮(三氟莫嗪

(trifludimoxazin))、2-((3-(2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-(三氟甲基)-2,3-二氢嘧啶-1(6H)-基)苯氧基)吡啶-2-基)氧基)乙酸乙酯、丙炔氟草胺、氟磺胺草醚、草甘磷、草丁膦、氟氯吡啶酯、异噁唑草酮、甲基磺草酮、异丙甲草胺、喹禾灵、苯啶磺草胺、磺草酮、环磺酮、苯吡唑草酮和2,4-D。在一些实施方式中,H)组中给出的除草剂选自炔禾灵、炔草酸、禾草灵、氰氟草酯、禾草灵、噁唑禾草灵、高噁唑禾草灵、噻唑禾草灵、吡氟禾草灵、精吡氟禾草灵、吡氟氯禾灵、精吡氟氯禾灵、恶草醚、喹草烯、噁唑酰草胺、喔草酯、喹禾灵、精喹禾灵、三氟苯氧丙酸、枯杀达、丁苯草酮、烯草酮、环己烯草酮、噻草酮、环苯草酮、稀禾定、吡喃草酮、肟草酮和唑啉草酯。

[0485] 在一些实施方案中,本发明提供一种混合物,其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自在I)组中给出的杀昆虫剂和杀线虫剂的活性物质(组分2)。在一些实施方案中,I)组的杀昆虫剂和杀线虫剂选自以下:阿维菌素、得灭克、涕灭砜威、联苯菊酯、布罗荼内酯、加保扶、氯虫苯甲酰胺、可尼丁、氰虫酰胺、环溴虫酰胺、赛扶宁、赛洛宁、赛灭宁、第灭宁、呋虫胺、因灭汀、乙虫清、氟虫腈、氟虫双酰胺、噻唑磷、益达胺、伊维菌素、λ-赛洛宁、密灭汀、3-苯基-5-(2-噻吩基)-1,2,4-噁二唑、烯啶虫胺、草氨酰、苄氯菊酯、乙基多杀菌素、多杀菌素、螺二氯芬、螺虫乙酯、七氟菊酯、氟氰虫酰胺、噻虫啉、噻虫嗪、硫敌克和tioxazafen。

[0486] 在一些实施方案中,本发明提供一种混合物,其包含本发明化合物(组分1)和至少一种选自在J)组中给出的生物防治剂的活性物质(组分2)。在一些实施方案中,J)组的生物防治剂的细菌选自以下:解淀粉芽胞杆菌、蜡状芽孢杆菌、坚强芽胞杆菌、芽孢杆菌属、地衣类、短小芽孢杆菌、球形芽孢杆菌、枯草杆菌、苏云金杆菌、大豆慢生根瘤菌、Chromobacterium subtsugae、绿僵菌、Pasteuria nishizawae、穿透巴斯德菌、Pasteuria usage、荧光假单胞菌和利迪链霉菌。在一些实施方式中,J)组的生物防治剂的真菌选自以下:巴西安白僵菌、盾壳霉、绿粘帚霉、Muscodor albus、淡紫色拟青霉、多孢木霉菌和绿木霉菌。

[0487] 称为组分2的活性物质、其制备和其对抗有害真菌的活性为所属领域中已知的。在一些实施方案中,这些物质为可商购的。由IUPAC命名法描述的化合物、其制备和其杀真菌活性也为所属领域中已知的(参见加拿大植物科学杂志(Can.J.Plant Sci.)48(6),587-94,1968;EP-A 141 317、EP-A 152 031、EP-A 226 917、EP-A 243 970、EP-A 256 503、EP-A 428 941、EP-A 532 022、EP-A 1 028 125、EP-A 1 035 122、EP-A 1 201 648、EP-A 1 122 244、JP 2002316902、DE 19650197、DE 10021412、DE 102005009458、US 3,296,272、US 3,325,503、WO 98/46608、WO 99/14187、WO 99/24413、WO 99/27783、WO 00/29404、WO 00/46148、WO 00/65913、WO 01/54501、WO 01/56358、WO 02/22583、WO 02/40431、WO 03/10149、WO 03/1 1853、WO 03/14103、WO 03/16286、WO 03/53145、WO 03/61388、WO 03/66609、WO 03/74491、WO 04/49804、WO 04/83193、WO 05/120234、WO 05/123689、WO 05/123690、WO 05/63721、WO 05/87772、WO 05/87773、WO 06/15866、WO 06/87325、WO 06/87343、WO 07/82098、WO 07/90624;WO 12/030887)。

[0488] 通过常用方式,例如通过针对本发明化合物的组合物所给出的方式,可将活性物质的混合物制备成除活性成分以外还包含至少一种惰性成分的组合物。

[0489] 关于所述组合物的常用成分,提及针对含有本发明化合物的组合物所给出的解释。

[0490] 本发明的活性物质的混合物如同本发明化合物般适用作杀真菌剂。在一些实施方案中，本发明的混合物和组合物适用于保护植物免于广谱植物病原性真菌。在一些实施方案中，植物病原性真菌来自以下纲：子囊菌纲、担子菌、半知菌纲和卵菌纲(同义词：卵菌纲)。

[0491] 抗霉菌用途

[0492] 本发明化合物及其药学上可接受的盐也适用于治疗人类和动物的疾病，尤其作为抗霉菌剂用于治疗癌症和用于治疗病毒感染。术语“抗霉菌剂”不同于术语“杀真菌剂”，是指对抗动物病原性真菌或人类病原性真菌，即用于对抗动物、尤其哺乳动物(包括人类)和禽鸟中的真菌的药物。

[0493] 在一些实施方案中，本发明提供一种药物，其包含至少一种本发明化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0494] 在一些实施方案中，本发明涉及本发明化合物或其药学上可接受的盐的用途，其用于制备抗霉菌药物；即，用于制备供治疗和/或预防人类病原性真菌和/或动物病原性真菌感染用的药物。

[0495] 本发明化合物或其组合物具有对抗微生物的杀真菌活性，包括但不局限于皮肤真菌，包括例如，红色毛癣菌、趾间毛癣菌、疣状毛癣菌、须毛癣菌、麦格尼发癣菌、断发毛癣菌、许兰毛菌、苏丹奈斯发癣菌、紫色毛癣菌、絮状麦皮癣菌、头癣小孢霉、犬小孢子菌、扭曲小孢子菌、石膏样小孢子菌；非皮肤真菌霉菌包括例如，帚霉属，包括例如，短尾帚霉、镰刀菌属，包括例如，茄病镰刀菌、曲霉菌属，包括例如，黄曲霉菌、支顶孢属，包括例如，透明支顶孢(Acremonium hyalinum)、链格孢属、双间柱顶孢和透明小柱孢；念珠菌属，包括例如，白色念珠菌和近平滑念珠菌；马拉色霉菌属，包括例如，糠秕马拉色菌；隐球菌属；芽生菌属；组织胞浆菌属；和申氏孢子丝菌。

[0496] 在一些实施方式中，本发明提供了在受试者中治疗微生物感染的方法，包括：向需要的受试者局部给药有用于治疗微生物感染的治疗有效量的本发明化合物或其组合物。

[0497] 在一些实施方式中，本发明化合物或其组合物的给药减少被给药的哺乳动物中或哺乳动物上的微生物(优选致病微生物)的数量。本发明组合物可以对其起作用的微生物选自真菌、霉菌、酵母及其组合。

[0498] 在一些实施方式中，本发明主题涉及在受试者中治疗障碍、疾病或病症的方法，其中所述障碍、疾病或病症是真菌感染。在具体实施方式中，所述真菌感染为皮肤的真菌感染。在具体实施方式中，所述真菌感染为指甲的真菌感染。在具体实施方式中，所述真菌感染为毛囊的真菌感染。

[0499] 在一些实施方式中，本发明主题涉及本发明化合物或其组合物在受试者中治疗微生物感染的用途，通过向需要的受试者局部给药所述化合物或组合物。

[0500] 在一些实施方式中，本发明主题涉及本发明化合物或其组合物在受试者中治疗真菌感染的用途，通过向需要的受试者局部给药所述化合物或组合物。

[0501] 在一些实施方式中，本发明主题涉及杀真菌剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗真菌感染的药物中的用途。

[0502] 在一些实施方式中，本发明主题涉及本发明化合物或其组合物在制备治疗真菌感染的药物中的用途。

[0503] 在一些实施方案中，通过给药本申请提供的化合物或其组合物治疗的病症包括皮肤的浅表性真菌感染，其出现在皮肤外层上并可导致股癣(股部表皮癣菌病)、体癣(金钱癣)、足癣、趾间足癣、鹿皮型足癣、手癣、花斑癣(piyriasis)、掌黑癣、皮肤念珠菌病、面癣(面部金钱癣)，以及白色和黑色毛结节菌病。

[0504] 体癣(身体金钱癣)、股癣(股部表皮癣菌病)，和面癣(面部金钱癣)可由絮状麦皮癣菌、犬小孢子菌、须毛癣菌、红色毛癣菌、断发毛癣菌、疣状毛癣菌和/或紫色毛癣菌导致，并可通过给药本申请提供的化合物或其组合物治疗。

[0505] 足癣(脚气)或者手癣(手的真菌感染)(其可由絮状麦皮癣菌、犬小孢子菌、须毛癣菌、红色毛癣菌、断发毛癣菌、疣状毛癣菌和/或紫色毛癣菌导致)可通过给药本申请提供的化合物或其组合物治疗。

[0506] 皮肤念珠菌病(其可由白色念珠菌导致)也可通过给药本申请提供的化合物或其组合物治疗。

[0507] 提供的化合物或其组合物针对多种有机体具有杀真菌活性。因此，本发明组合物的给药可治疗例如与絮状麦皮癣菌、犬小孢子菌、石膏样小孢子菌、须毛癣菌、趾间毛癣菌、红色毛癣菌、苏丹奈斯发癣菌、断发毛癣菌、疣状毛癣菌、紫色毛癣菌，和白色念珠菌相关或者由絮状麦皮癣菌、犬小孢子菌、石膏样小孢子菌、须毛癣菌、趾间毛癣菌、红色毛癣菌、苏丹奈斯发癣菌、断发毛癣菌、疣状毛癣菌、紫色毛癣菌和白色念珠菌导致的皮肤的浅表性真菌感染。

[0508] 在一些实施方案中，本发明主题还涉及在哺乳动物中治疗和/或预防毛囊的真菌感染(包括例如头癣、黄癣和须癣中的一种或者多种)的方法，其包括向需要的哺乳动物给药有效量的本申请提供的化合物或其组合物。

[0509] 在一些实施方案中，通过给药提供的化合物或者组合物治疗的病症包括头癣和/或黄癣和/或须癣。

[0510] 头癣是头皮、眉毛和睫毛的皮肤的浅表性真菌感染(皮肤真菌病)，其攻击毛干和毛囊。所述疾病主要由发癣菌属和小孢子菌属中的皮肤真菌原发性导致，包括例如头癣小孢霉、犬小孢子菌、扭曲小孢子菌、石膏样小孢子菌、麦格尼发癣菌、须毛癣菌、红色毛癣菌、许兰毛菌、断发毛癣菌和疣状毛癣菌。临床表现通常是单个或多个脱发斑块，有时具有“黑点”图案(通常具有脱落的毛发)，其可能伴有炎症，结垢，脓疱和瘙痒。由于涉及头皮，因此黄癣可被认为是头癣的变型。黄癣主要由发癣菌属和小孢子菌属中的皮肤真菌导致，包括例如石膏样小孢子菌和许兰毛菌。须癣是一种浅表性皮肤真菌病，仅限于脸部和颈部的胡须部位，几乎全部发生在青春期和成年男性中。须癣的临床表现包括炎性的，深的，脓癣状斑块和类似于体癣或者细菌毛囊炎的非炎性浅表斑块。导致须癣的机制类似于头癣，并且通常是红色毛癣菌(T.rubrum)感染的结果，但是也可能是颗粒须毛藓菌和疣状毛癣菌的结果。最后，已经知道犬小孢子菌和刺猬须毛藓菌导致须癣，但是相对罕见。

[0511] 头癣(其可由头癣小孢霉、犬小孢子菌、扭曲小孢子菌、石膏样小孢子菌、麦格尼发癣菌、须毛癣菌、红色毛癣菌、许兰毛菌、断发毛癣菌和/或疣状毛癣菌中的一种或者多种导致)和黄癣(其可由石膏样小孢子菌和/或许兰毛菌中的一种或者多种导致)和须癣(其可由红色毛癣菌(T.rubrum)、颗粒须毛藓菌、疣状毛癣菌、犬小孢子菌和刺猬须毛藓菌中的一种或者多种导致)可通过给药提供的化合物或其组合物治疗。

[0512] 本申请提供的化合物或其药学上可接受的盐针对多种有机体具有杀真菌活性。因此，本发明组合物的给药可治疗例如与头癣小孢霉、犬小孢子菌、扭曲小孢子菌、石膏样小孢子菌、麦格尼发癣菌、颗粒须毛藓菌、刺猬须毛藓菌、红色毛癣菌、许兰毛菌、断发毛癣菌和/或疣状毛癣菌相关或者由头癣小孢霉、犬小孢子菌、扭曲小孢子菌、石膏样小孢子菌、麦格尼发癣菌、颗粒须毛藓菌、刺猬须毛藓菌、红色毛癣菌、许兰毛菌、断发毛癣菌和/或疣状毛癣菌导致的病症。

[0513] 在一些实施方案中，本发明主题涉及治疗和/或预防受试者中的甲癣的方法，其包括向需要的受试者给药有效量的提供的化合物或其组合物。

[0514] 通过给药提供的化合物或其组合物治疗的非限制性病症包括甲癣，其包括由皮肤真菌、酵母菌(念珠菌性甲癣)和非皮肤真菌霉菌中的一种或者多种导致的甲癣。

[0515] 甲癣可通过给药本申请提供的化合物或其组合物治疗。

[0516] 甲癣是甲床、基体和/或或者甲板的真菌感染。甲癣由三个主要类别的真菌导致：皮肤真菌、酵母菌(念珠菌性甲癣)和非皮肤真菌霉菌。皮肤真菌是甲癣的最常见的原因，但是由非皮肤真菌霉菌导致的甲癣在世界范围内正在变得更加常见。念珠菌属导致的甲癣不常见。可导致甲癣的皮肤真菌包括下列中的一种或者多种：红色毛癣菌、趾间毛癣菌、絮状麦皮癣菌、紫色毛癣菌、石膏样小孢子菌、断发毛癣菌、苏丹奈斯发癣菌和疣状毛癣菌，以及皮肤真菌相关的甲癣经常也被称为tinea ungium。念珠菌性甲癣包括皮肤念珠菌病和皮肤粘膜念珠菌病，其由一种或者多种念珠菌属物种导致，包括例如白色念珠菌和近平滑念珠菌。可导致甲癣的非皮肤真菌霉菌可包括例如短尾帚霉、镰刀菌属、曲霉菌属、链格孢属、支顶孢属、双间柱顶孢和透明小柱孢中的一种或者多种。

[0517] 具有四个典型甲癣类型，其包括：远端指(趾)甲下甲癣(distal subungual onychomycosis，DLSO)，其为最常见的甲癣形式，并且通常由红色毛癣菌和/或趾间毛癣菌导致，其侵袭甲床和甲板下侧；白色浅表性甲癣(WSO)由甲板浅表层的真菌(例如，须毛藓菌)侵袭导致，以在板上形成"白色岛屿"，非皮肤真菌霉菌导致深的白色浅表性甲癣；近端甲下甲癣(PSO)是通过近端甲褶真菌渗入新形成的甲板，它是健康人中最不常见的甲癣形式，但当患者免疫受损时更常见；甲内型甲癣(EO)和念珠菌性甲癣(CO)，其为指甲的念珠菌属物种侵袭。

[0518] 提供的化合物或其组合物针对多种有机体具有杀真菌活性。因此，提供的化合物或者组合物的给药可治疗例如病症，其包括例如与一种或者多种皮肤真菌相关或者由一种或者多种皮肤真菌导致的甲癣，其包括例如红色毛癣菌、趾间毛癣菌、絮状麦皮癣菌、紫色毛癣菌、石膏样小孢子菌、断发毛癣菌、苏丹奈斯发癣菌和疣状毛癣菌；由一种或者多种念珠菌属物种导致的甲癣，包括例如白色念珠菌和近平滑念珠菌；和/或由一种或者多种霉菌导致的甲癣，包括例如短尾帚霉、镰刀菌属、曲霉菌属、链格孢属、支顶孢属、双间柱顶孢和透明小柱孢。

[0519] 在一些实施方案中，本发明提供了所提供的化合物或其组合物，其中所述组合物与物理/机械渗透增强剂组合，所述物理/机械渗透增强剂例如通过可逆地破坏或改变角质层或指甲表面的物理化学性质以降低其扩散阻力来增加渗透性。这种机械增强可以包括本领域已知的那些，例如手工和电子指甲磨损、酸蚀刻、激光消融、微孔化、离子电渗疗法或施加低频超声波、在指甲或皮肤上/穿过指甲或皮肤施加热或电流以使局部部分的扩散更有

效。

[0520] 所提供的化合物或其组合物可以以任何制剂(包括凝胶)局部施用。足够量的局部制剂可以轻轻地摩擦到患病区域和周围皮肤上,例如,其量足以覆盖受影响区域以及受影响区域周围的健康皮肤或组织的边缘,例如,大约.5英寸的边缘。所提供的组合物可以应用于任何身体表面,包括例如皮肤表面、头皮、眉毛、睫毛、胡须区域、指甲表面、甲床、指甲基体和甲褶以及口腔、阴道、眼睛、鼻子或其他粘膜。

[0521] 对于皮肤的大部分浅表性真菌感染,提供的化合物或其组合物可按以下方式施用:单一的一次性涂抹、一周一次、二周一次、一月一次,或者每日1-4次,持续足以减轻症状或者清除真菌感染的时间,例如,持续时间为一周、1至12周或者更多、1至10周、1至8周、2至12周、2至10周、2至8周、2至6周、2至4周、4至12周、4至10周、4至8周、4至6周。提供的化合物或其组合物可例如以每日一次或者每日两次的频率给药。提供的化合物或其组合物可每日一次局部给药,持续1周至8周、1周至4周、1周、2周、3周、4周、5周、6周、7周,或者8周。

[0522] 所提供的化合物或其组合物可以以治疗有效量施用,例如足以覆盖受影响的区域加上受影响区域周围的健康皮肤或组织边缘的量,例如约.5英寸的边缘。例如,每次施用每个受影响的区域或每个受影响的区域的累积日剂量(例如24小时内的两次施用)的合适量可以包括例如约0.1克至约8克;约0.2克至约4.5克;约0.3克至约4克;约0.4克至约3.5克;约0.4克至约3克;约0.4克至约2.5克;约0.4克至约2克;约0.4克至约1.5克;约0.5克至约8克;约0.5克至约6克;约0.5克至约5克;约0.5克至约4.5克;约0.5克至约4克;约0.5克至约3.5克;约0.5克至约3克;约0.5克至约2.5克;约0.5克至约2克;约0.5克至约1.5克;约0.5克至约1克;约1克至约8克;约1克至约8克;约1克至约7克;约1克至约6克;约1克至约5克;约1克至约4.5克;约1克至约4克;约1克至约3.5克;约1克至约3克;约1克至约2.5克;约1克至约2克;约1克至约1.5克;约1.5克至约8克;约1.5克至约7克;约1.5克至约6克;约1.5克至约5克;约1.5克至约4.5克;约1.5克至约4克;约1.5克至约3.5克;约1.5克至约3克;约1.5克至约2.5克;约1.5克至约2克;约2克至约8克;约2克至约7克;约2克至约6克;约2克至约5克;约2克至约4.5克;约2克至约4克;约2克至约3.5克;约2克至约3克;约2克至约2.5克;约2.5克至约8克;约2.5克至约7克;约2.5克至约6克;约2.5克至约5克;约2.5克至约4.5克;约2.5克至约4克;约2.5克至约3.5克;约2.5克至约3克;约3克至约8克;约3克至约7克;约3克至约6克;约3克至约5克;约3克至约4.5克;约3克至约4克;约3克至约3.5克;约3.5克至约8克;约3.5克至约7克;约3.5克至约6克;约3.5克至约5克;约3.5克至约4.5克;约3.5克至约4克;约4克至约8克;约4克至约7克;约4克至约6克;约4克至约5克;约4克至约4.5克;约4.5克至约8克;约4.5克至约7克;约4.5克至约6克;约4.5克至约5克;约5克至约8克;约5克至约7克;约5克至约6克;约5.5克至约8克;约5.5克至约7克;约5.5克至约6克;约6克至约8克;约6克至约7克;约6.5克至约8克;约6.5克至约7克;约7克至约8克;约7.5克至约8克;约0.2克;约.5克;约1克;约1.5克;约2克;约2.5克;约3克、约3.5克;约4克、约4.5克;约5克、约5.5克;约6克、约6.5克;约7克、约7.5克;或者约8克。

[0523] 在例如足癣和/或股癣的某些严重的情况下,对于每次施用每个受影响区域,可将8克本发明所述组合物的最大剂量施用至受影响区域,例如,每日一次或者两次。

[0524] 例如,通常对于体癣或者股癣或者面癣,本发明组合物可以例如每天一次或两次,例如早晨和晚上,施用约2-4周。通常对于足癣应用,本发明组合物可以每天施用一次,持续

2周或更长时间。例如,所提供的化合物或其组合物可以以足以覆盖受影响的区域加受影响区域周围的健康皮肤或组织的边缘(例如约0.5英寸的边缘)的量以一定频率局部施用,例如每天一次,持续一段时间例如约两周。

[0525] 如果需要,可以将其它治疗剂与所提供的化合物或其组合物联合使用。可与载体材料组合以产生单一剂型的药物活性成分的量将根据所治疗的主体、疾病的性质、障碍或病症以及活性成分的性质而变化。

[0526] 在一些实施方案中,所提供的化合物或其药物组合物以每个时间段的单个或多个剂量给予,例如每日,每周,每两周或每月。例如,在一些实施方案中,所提供的化合物或其药物组合物每个时间段给予一次至四次。

[0527] 在一些实施方案中,对于皮肤的浅表性真菌感染,每周给予一次所提供的化合物或其组合物持续1至6周的时间,例如一周,两周,三周,四周,五周,或者六周。

[0528] 在一些实施方案中,对于甲癣感染,所提供的化合物或其组合物以每日1-4次的频率施用,包括例如每日一次,每日两次,每日三次或每日四次,每天一次或每周一次,或每月或每隔一个月的时间方案,持续一段足以减轻症状或清除真菌感染的时间,例如1至52周、1至26周、26至52周、13至39周、20至40周、20至48周、5至50周、10至45周、15至40周、20至35周、25至30周,约30周;28周至50周、30周至48周、32至46周、34至44周、36至42周、38至40周、2至24周、2至22周、2至20周、2至18周、2至16周、2至14周、2至12周、2至10周、2至8周、2至6周、2至4周、10至48周、12至48周、14至48周、16至48周、18至48周、20至48周、22周至48周、24周至48周、26至48周、28至48周、30至48周、32至48周、34至48周、34至48周、36至48周、38至48周、40至48周、42至48周、44至48周、46至48周、1周、2周、4周、6周、8周、10周、12周、24周、26周、28周、30周、32周、34周、36周、38周、40周、42周、44周、46周、48周、50周、或者52周。例如,可以以每天一次的频率局部施用本发明的组合物,持续1周至52周的时间段,例如约24周至48周。

[0529] 在一些实施方案中,对于甲癣感染,本发明描述的组合物以治疗有效量施用,例如足以覆盖受影响的区域加上受影响区域周围的健康皮肤和/或指甲的边缘的量,例如约0.1至约0.5英寸的边缘。例如,每次施用每个受影响的区域或每个受影响的区域的累积日剂量(一个或多个指甲,和例如在24小时内的一次或两次施用)的合适量可以包括例如约0.1克至约8克;约0.2克至约4.5克;约0.3克至约4克;约0.4克至约3.5克;约0.4克至约3克;约0.4克至约2.5克;约0.4克至约2克;约0.4克至约1.5克;约0.5克至约8克;约0.5克至约6克;约0.5克至约5克;约0.5克至约4.5克;约0.5克至约4克;约0.5克至约3.5克;约0.5克至约3克;约0.5克至约2.5克;约0.5克至约2克;约0.5克至约1.5克;约0.5克至约1克;约1克至约8克;约1克至约8克;约1克至约7克;约1克至约6克;约1克至约5克;约1克至约4.5克;约1克至约4克;约1克至约3.5克;约1克至约3克;约1克至约2.5克;约1克至约2克;约1克至约1.5克;约1.5克至约8克;约1.5克至约7克;约1.5克至约6克;约1.5克至约5克;约1.5克至约4.5克;约1.5克至约4克;约1.5克至约3.5克;约1.5克至约3克;约1.5克至约2.5克;约1.5克至约2克;约2克至约8克;约2克至约7克;约2克至约6克;约2克至约5克;约2克至约4.5克;约2克至约4克;约2克至约3.5克;约2克至约3克;约2克至约2.5克;约2.5克至约8克;约2.5克至约7克;约2.5克至约6克;约2.5克至约5克;约2.5克至约4.5克;约2.5克至约4克;约2.5克至约3.5克;约2.5克至约3克;约3克至约8克;约3克至约7克;约3克至约6克;约3克至约5克;约3克至

约4.5克;约3克至约4克;约3克至约3.5克;约3.5克至约8克;约3.5克至约7克;约3.5克至约6克;约3.5克至约5克;约3.5克至约4.5克;约3.5克至约4克;约4克至约8克;约4克至约7克;约4克至约6克;约4克至约5克;约4克至约4.5克;约4.5克至约8克;约4.5克至约7克;约4.5克至约6克;约4.5克至约5克;约5克至约8克;约5克至约7克;约5克至约6克;约5.5克至约8克;约5.5克至约7克;约5.5克至约6克;约6克至约8克;约6克至约7克;约6.5克至约8克;约6.5克至约7克;约7克至约8克;约7.5克至约8克;约0.2克;约0.5克;约1克;约1.5克;约2克;约2.5克;约3克、约3.5克;约4克、约4.5克;约5克、约5.5克;约6克、约6.5克;约7克、约7.5克;或者约8克。

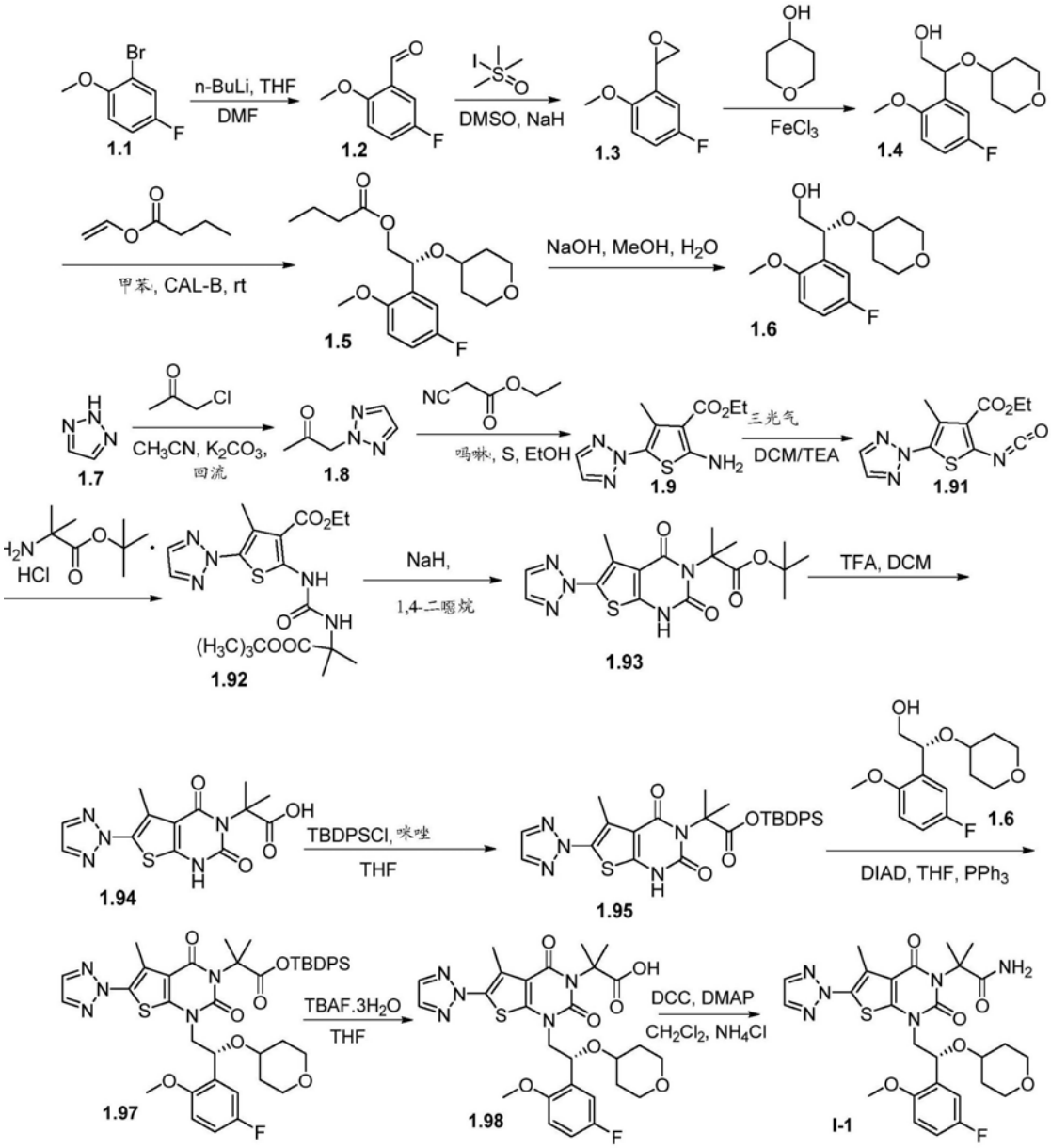
[0530] 在某些甲癣病例中,对于每次施用每个受影响的区域,将8克提供的化合物或其组合物的最大剂量施用至受影响的区域(所有指甲),例如,每日一次或者两次。在一些实施方案中,施用提供的化合物或其组合物,例如每日一次或者两次,例如,早晨和/或夜晚,持续约1-52周。例如,在一些实施方案中,所提供的化合物或其组合物以足以覆盖受影响的区域加上受影响区域周围的健康皮肤和/或指甲的边缘(例如约0.1至约0.5英寸的边缘)的量被局部施用,频率为例如一天一次,持续一段时间,例如约24至约48周。

[0531] 范例

[0532] 如以下实施例中所描绘的,在具体示例性实施方案中,根据以下通用操作制备化合物。应该理解的是,尽管通用方法描述了本发明的某些化合物的合成,但是下列通用方法和本领域技术人员已知的其它方法可以应用于本发明的所有化合物以及这些化合物中每一种的亚类和具体化合物,如本文所述。

[0533] 实验操作:

[0534] 实施例1:合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酸,I-1。

[0535] 


[0536] 合成化合物1.2.向2-L的3颈圆底烧瓶中放入1.1(30g,146.32mmol,1.00当量)在THF(600mL)中。然后在-78℃经1小时伴随搅拌滴加n-BuLi(70.56mL)。在-78℃伴随搅拌向其中滴加DMF(21.462g,293.62mmol,2.01当量)。将反应在室温搅拌1小时。然后将反应通过加入300mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用300mL EtOAc萃取,合并有机层并在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化,得到19.4g(86%)1.2,其为黄色固体。

[0537] 合成化合物1.3.向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入DMSO(200mL)和NaH(6.04g,151.00mmol,1.20当量)。然后分批加入S,S-二甲基甲烷亚硫酰碘(33.22g,150.95mmol,1.20当量)。在15℃伴随搅拌向其中滴加1.2(19.4g,125.86mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入300mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用400mL EtOAc萃取,合并有机层并在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化,得到13.5g(64%)1.3,其为淡黄色油状物。

[0538] 合成化合物1.4.向100-mL的3颈圆底烧瓶中放入氧杂环己烷-4-醇(25g,244.78mmol,3.05当量)、$FeCl_3$(1.29g)和1.3(13.5g,80.28mmol,1.00当量)。将反应在室温

搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用2x200mL EtOAc萃取，合并有机层并在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化，得到9g(41％)1.4，其为无色油状物。

[0539] 合成化合物1.5.向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.4(32.4g,119.87mmol,1.00当量)、甲苯(162mL)、丁酸乙烯基酯(8.21g,71.9mmol,0.60当量)和CAL-B(486mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。将固体过滤，并将滤液在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化，得到19g(47％)1.5，其为无色油状物。

[0540] 合成化合物1.6.向1000-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.5(19g,55.82mmol,1.00当量)在甲醇(260mL)中的溶液和NaOH(4.48g,112.00mmol,2.01当量)在水(130mL)中的溶液。将反应在室温搅拌30min。将溶液的pH值用AcOH(1mol/L)调节至7。将所得混合物在真空中浓缩，然后用2x100mL EtOAc萃取，并将有机层合并和在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到15g(99％)1.6，其为无色油状物。

[0541] 合成化合物1.8.向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.7(1.0g,14.5mmol,1.00当量)、$CH_3CN$(25mL)、$K_2CO_3$(4g,28.94mmol,2.00当量)和1-氯丙-2-酮(1.48g,16.00mmol,1.10当量)。将反应加热回流过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到400mg(22％)1.8，其为白色固体。

[0542] 合成化合物1.9.向1000-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.8(23g,183.8mmol,1.00当量)、吗啉(16g)、硫(5.88g,91.88mmol,0.50当量)、乙醇(500mL)和2-氰基乙酸乙酯(20.8g,183.88mmol,1.00当量)。将反应在室温搅拌过夜。将固体过滤，并将滤液在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到5g(11％)1.9，其为白色固体。

[0543] 合成化合物1.91.向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.9(4g,15.85mmol,1.00当量)在$CH_2Cl_2$(120mL)中的溶液和三光气(1.56g,5.25mmol,0.33当量)。然后在0℃伴随搅拌滴加$Et_3N$(4.8g,47.52mmol,2.97当量)。将反应在室温搅拌1h。将粗产物直接用于下一步。

[0544] 合成化合物1.92.向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.91(4.39g,粗品)在$CH_2Cl_2$(120mL)中的溶液和2-[(2-氨基-2-甲基丙酰基)氧基]-2-甲基丙烷(2.51g,15.86mmol,1.00当量)。将反应在室温搅拌2h，然后通过加入100mL水淬灭。将所得溶液用2x100mL $CH_2Cl_2$萃取，合并有机层并在真空中浓缩。将粗产物重结晶，得到4.37g(63％)1.92，其为白色固体。

[0545] 合成化合物1.93.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.92(5.37g,12.27mmol,1.00当量)、1,4-二噁烷(100ml)和NaH(980mg,24.50mmol,2.02当量)。将反应在油浴中在110℃搅拌2h，然后通过加入100mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x200mL EtOAc萃取，并将有机层合并和在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化，得到2.06g(43％)1.93，其为白色固体。

[0546] 合成化合物1.94。向100-mL圆底烧瓶中放入1.93(2.56g,6.54mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(20mL)、三氟乙酸(4mL)。将反应在室温搅拌3h。将所得混合物在真空中浓缩，得到2.1g(96％)1.94，其为白色固体。

[0547] 合成化合物1.95.向100-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.94(2.1g,6.26mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)、咪唑(640mg)和TBDPSCl(2.58g)。将反应在室温搅拌2h。将固体过滤，并将滤液在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到3.26g(91％)1.95，其为白色固体。

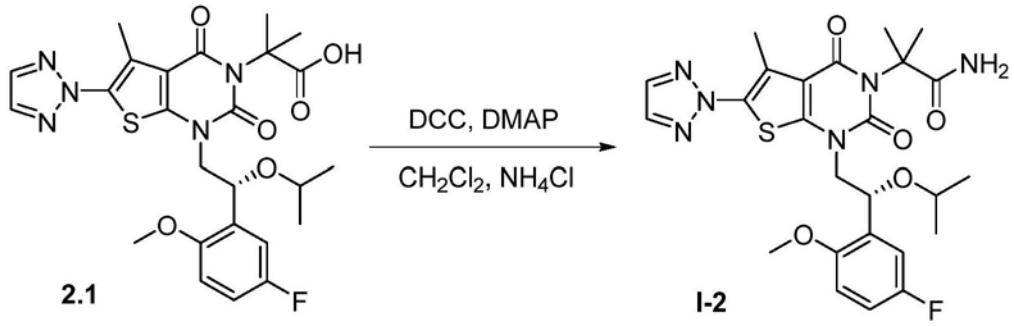
[0548] 合成化合物1.97。在氮气下向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.96(3g,5.23mmol,

1.00当量)、1.6(1.7g,6.29mmol,1.20当量)、THF(100mL)、DIAD(1.58g,7.81mmol,1.50当量)和$PPh_3$(2g,7.63mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到4.8g(粗品)1.97,其为白色固体。

[0549] 合成化合物1.98。向100-mL圆底烧瓶中放入1.97(4.8g,5.81mmol,1.00当量)、THF(50mL)和TBAF(4.8g,18.36mmol,3.16当量)。将反应在油浴中在40℃搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用50mL EtOAc萃取,合并有机层并在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化,得到1.6g(47%)1.98,其为白色固体。

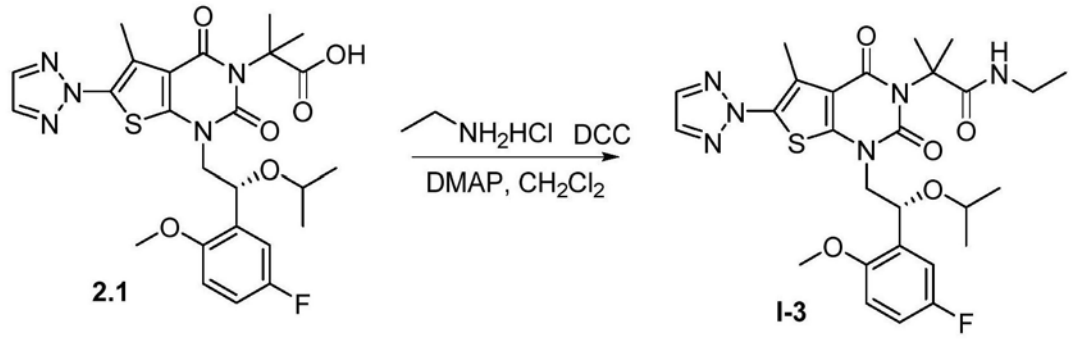
[0550] 合成化合物I-1。向100-mL圆底烧瓶中放入1.98(1.6g,2.72mmol,1.00当量)、DCC(1.12g,5.43mmol,1.99当量)、DMAP(670mg,5.48mmol,1.98当量)和$NH_4Cl$(300mg,5.61mmol,2.99当量)在$CH_2Cl_2$(50mL)中的溶液。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。然后将粗产物通过柱色谱纯化,得到1.03g(64%)I-1,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+Na]^+$609;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.26-1.34(m,2H),1.65(m,8H),2.50(s,3H),3.22(m,2H),3.40(m,1H),3.60(m,2H),3.77(s,3H),3.90(m,1H),4.10(m,1H),5.23(t,1H),6.80(brs,1H),6.90-7.20(m,3H),7.24(m,1H),8.17(s,2H)。

[0551] 实施例2:合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-2。

[0552] 


[0553] 向8-mL的瓶中放入2.1(200mg,0.37mmol,1.00当量)、DMAP(90mg,0.74mmol,2.01当量)、$CH_2Cl_2$(3mL)、$NH_4Cl$(40mg,0.75mmol,2.04当量)和DCC(151mL)。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC和制备型HPLC纯化,得到134.9mg(68%)I-2,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+Na]^+$567,$[M+Na+MeCN]^+$608;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.96-0.99(t,6H),1.65(d,6H),2.51(s,3H),3.42-3.48(m,1H),3.72(s,3H),3.90-3.96(m,2H),5.13-5.16(t,1H),6.71-6.82(brs,1H),6.94-6.97(m,1H),7.03-7.11(m,2H),7.17-7.20(m,1H),8.16(s,2H).

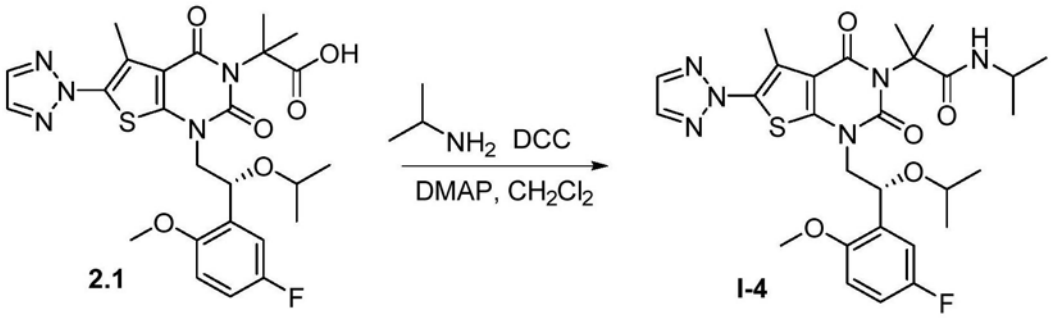
[0554] 实施例3:合成(R)-N-乙基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-3.

[0555] 


[0556] 化合物I-3从化合物2.1和乙胺盐酸盐制备，使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]+595,[M+Na+MeCN]+636,

[0557] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ0.96-0.99(m,9H),1.63-1.65(d,6H),2.50(s,3H),3.00-3.07(m,2H),3.41-3.47(m,1H),3.70(s,3H),3.80-4.02(m,2H),5.12-5.16(t,1H),6.95-6.98(m,1H),7.06-7.11(m,1H),7.17-7.20(m,1H),7.50-7.53(t,1H),8.16(s,2H).

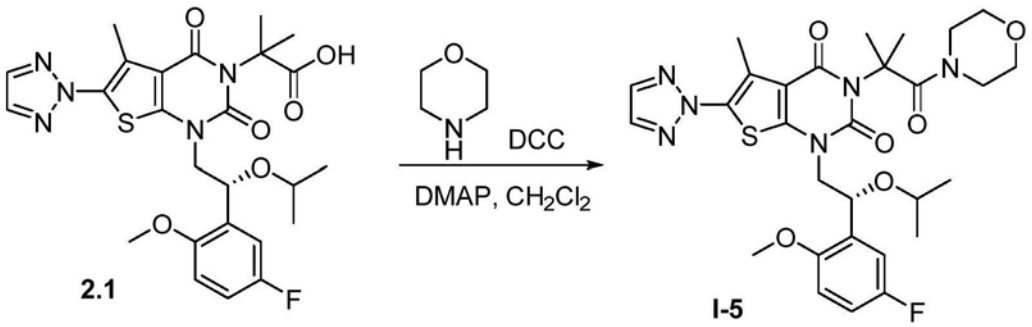
[0558] 实施例4：合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-4。

[0559] 


[0560] 化合物I-3从化合物2.1和丙-2-胺制备，使用实施例2中所述操作。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]+609,[M+Na+MeCN]+650；

[0561] 1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ0.97-1.02(m,12H),1.61-1.65(d,6H),2.50(s,3H),3.42-3.48(m,1H),3.71(s,3H),3.80-4.02(m,3H),5.13-5.16(t,1H),6.94-6.98(m,1H),7.07-7.18(m,1H),7.18-7.21(m,1H),7.27-7.29(d,1H),8.16(s,2H).

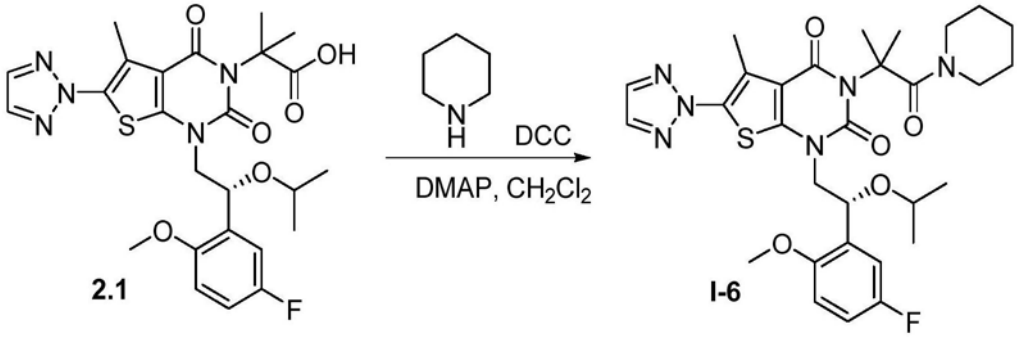
[0562] 实施例5：合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-吗啉代-1-氧代丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-5.

[0563] 


[0564] 化合物I-5从化合物2.1和吗啉制备，使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M

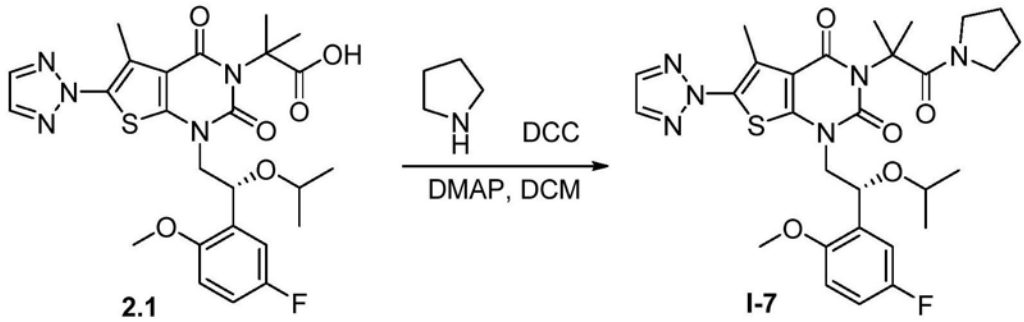
+Na]$^+$637,[M+Na+MeCN]$^+$678;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.07-1.11(dd,6H),1.65-1.90(m,6H),2.60(s,3H),3.33-3.76(m,9H),3.84(s,3H),4.04-4.25(m,2H),5.31-5.34(t,1H),6.96-7.04(m,1H),7.19-7.28(m,1H),7.99(s,2H).

[0565] 实施例6:合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-6.

[0566] 

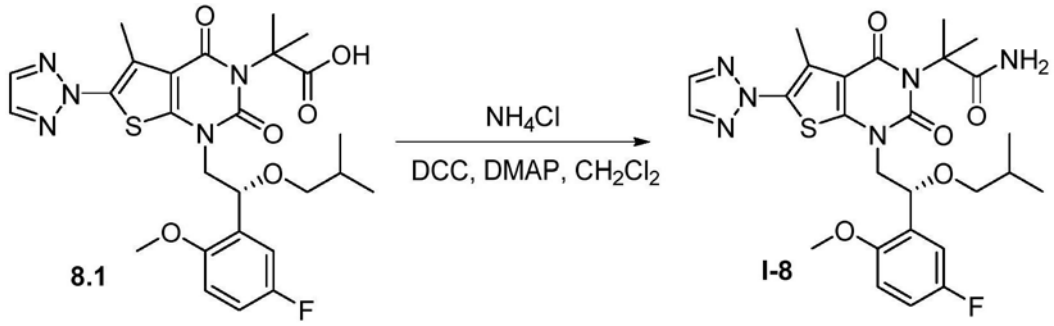

[0567] 化合物I-6从化合物2.1和哌啶制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$635,[M+Na+MeCN]$^+$676;$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ1.07-1.10(m,6H),1.38-1.91(m,12H),2.59(s,3H),3.45-3.73(m,2H),3.84(s,3H),4.06-4.34(m,2H),5.32-5.34(t,1H),6.97-7.02(m,2H),7.09-7.21(m,1H),7.98(s,2H).

[0568] 实施例7:合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-7.

[0569] 

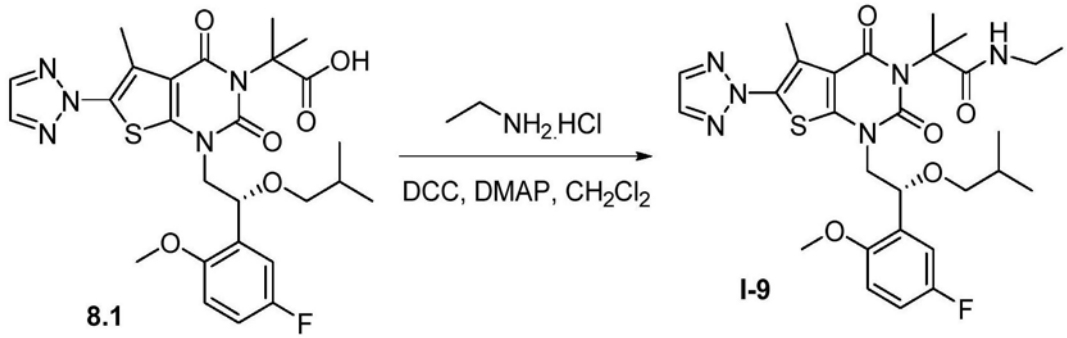

[0570] 化合物I-7从化合物2.1和吡咯烷制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$621,[M+Na+MeCN]$^+$662;$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ1.07-1.10(m,6H),1.76-1.87(m,10H),2.57(s,3H),3.12-3.25(m,2H),3.48-3.56(m,3H),3.84(s,3H),4.02-4.16(m,2H),5.30-5.33(t,1H),6.94-7.04(m,2H),7.19-7.22(m,2H),7.98(s,2H).

[0571] 实施例8:合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丁氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-8。

[0572] 

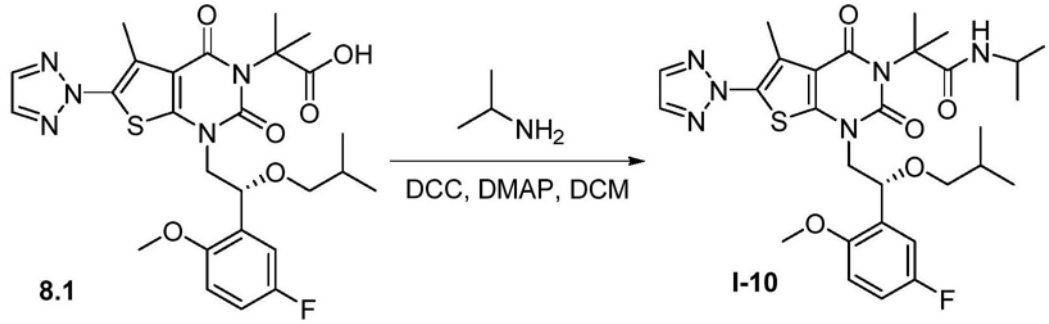

[0573] 向8-mL的瓶中放入8.1(150mg,0.27mmol,1.00当量)、DCC(110mg,0.53mmol,2.00当量)、DMAP(65.3mg,0.53mmol,2.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)和$NH_4Cl$(29mg,0.54mmol,2.00当量)。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到88.9mg(59%)I-8,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$542;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.72-0.79(dd,6H),1.60-1.75(m,7H),2.62(s,3H),2.99-3.12(m,2H),3.73(s,3H),3.97-4.08(m,2H),5.04-5.08(t,1H),6.60-6.90(brs,1H),6.97-7.14(m,4H),8.17(s,2H)。

[0574] 实施例9:合成(R)-N-乙基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丁氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-9。

[0575] 

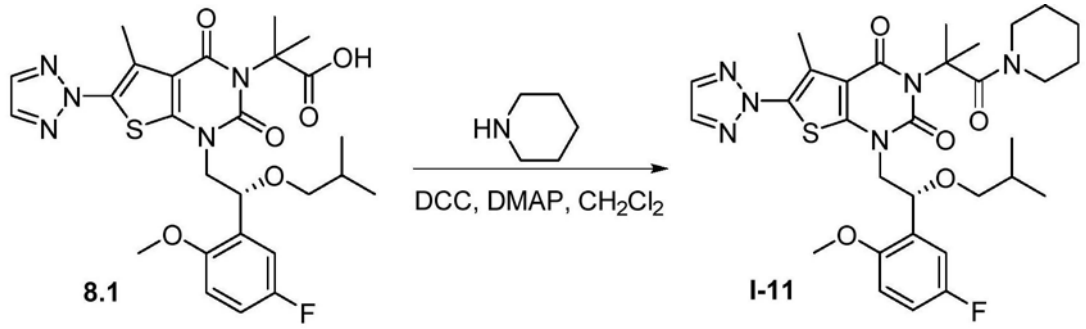

[0576] 化合物I-9从化合物8.1和乙基胺盐酸盐合成,使用实施例8中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_2H_6N]^+$542,$[M+Na]^+$609;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.73-0.78(dd,6H),0.93-1.01(t,3H),1.58-1.78(m,7H),2.50(s,3H),2.99-3.11(m,4H),3.73(s,3H),3.96-4.05(m,2H),5.03-5.07(t,1H),6.97-7.01(m,1H),7.08-7.15(m,2H),7.51-7.55(t,1H),8.17(s,2H).

[0577] 实施例10:合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丁氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-10.

[0578] 

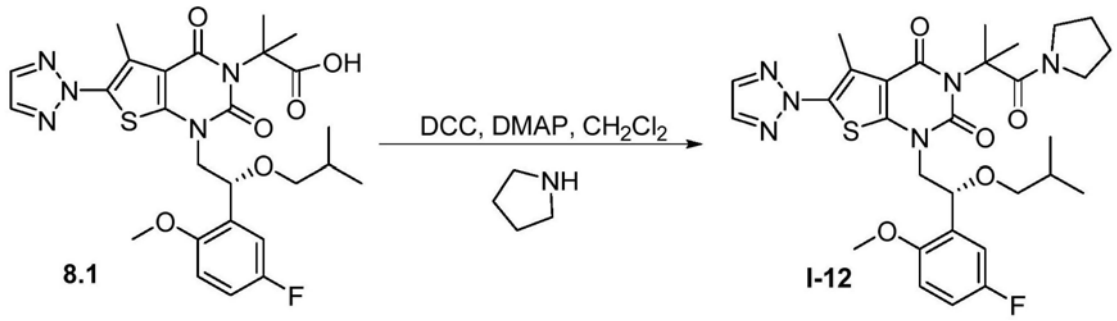

[0579] 化合物I-10从化合物8.1和丙-2-胺合成，使用实施例8中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$542,$[M+Na]^+$623;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.73-0.78(dd,6H),0.95-1.02(dd,6H),1.58-1.78(m,7H),2.50(s,3H),2.98-3.11(m,2H),3.72(s,3H),3.99-4.07(m,3H),5.04-5.08(t,1H),6.97-7.01(m,1H),7.08-7.16(m,2H),7.26-7.31(d,1H),8.17(s,2H).

[0580] 实施例11:合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丁氧基乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-11。

[0581] 


[0582] 化合物I-11从化合物8.1和哌啶合成，使用实施例8中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_5H_{10}N]^+$542,$[M+Na]^+$649;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$+$D_2O$):δ0.73-0.78(dd,6H),1.23-1.78(m,13H),2.95-3.03(m,1H),3.05-3.12(m,1H),3.15-3.43(m,4H),3.78(s,3H),3.85-4.25(m,2H),5.06-5.10(t,1H),7.01-7.17(m,3H),8.17(s,2H)。

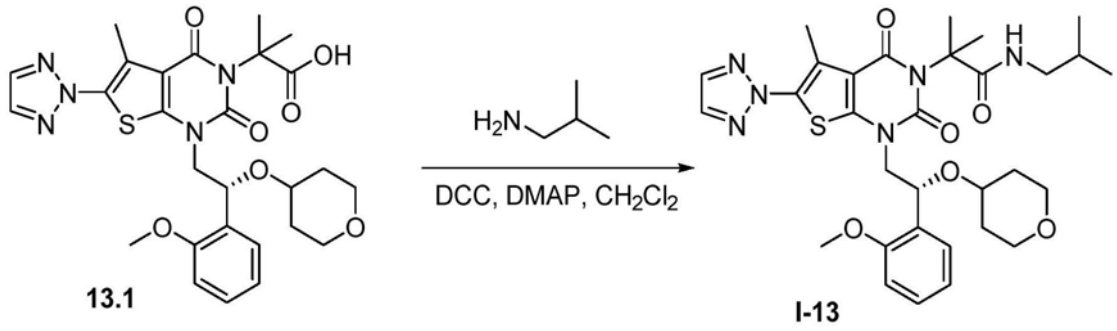
[0583] 实施例12:合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丁氧基乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-12。

[0584] 


[0585] 化合物I-12从化合物8.1和吡咯烷合成，使用实施例8中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_4H_8N]^+$542,$[M+Na]^+$635;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.70-0.80(dd,6H),1.55-1.82(m,11H),2.52(s,3H),2.95-3.06(m,2H),3.25-3.28(m,2H),3.30-3.32(m,2H),3.78(s,

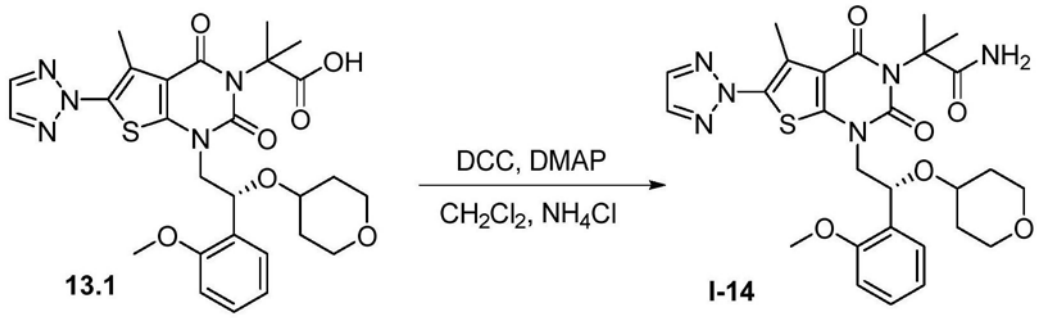
3H),4.00-4.20(m,2H),5.03-5.05(t,1H),7.01-7.20(m,3H),8.18(s,2H).

[0586] 实施例13:合成(R)-N-异丁基-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-13。

[0587] 

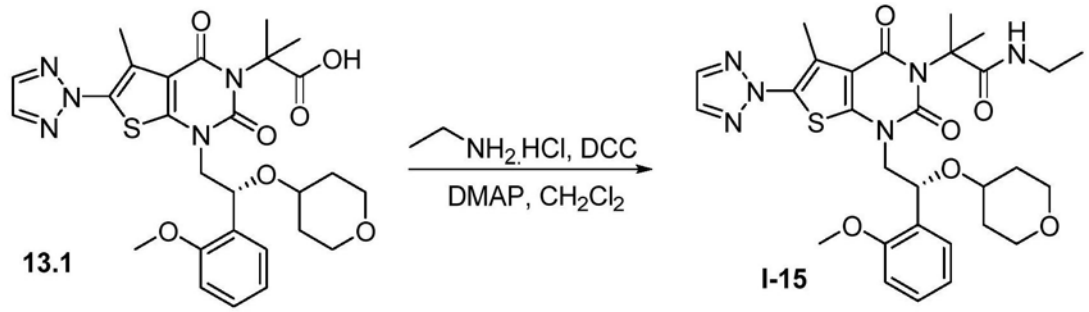

[0588] 向8-mL的瓶中放入13.1(150mg,0.26mmol,1.00当量)、4-DMAP(65mg,0.53mmol,2.02当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)、DCC(108mg,0.52mmol,1.99当量)和2-甲基丙-1-胺(38mg,0.52mmol,1.97当量)。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩,并通过制备型TLC和制备型HPLC纯化,得到100.4mg(61%)I-13。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_4H_{10}N]^+$ 552;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.80-0.82(d,6H),δ1.23-1.30(m,2H),δ1.62-1.72(m,9H),2.50(s,3H),2.80-2.85(m,2H),3.21-3.27(m,2H),3.33-3.38(m,1H),3.54-3.57(m,2H),3.76(s,3H),3.80-4.10(m,2H),5.28-5.29(m,1H),6.97-7.04(m,2H),7.27-7.31(m,1H),7.45-7.48(m,1H),7.56-7.59(t,1H),8.17(s,2H).

[0589] 实施例14.合成(R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-14

[0590] 

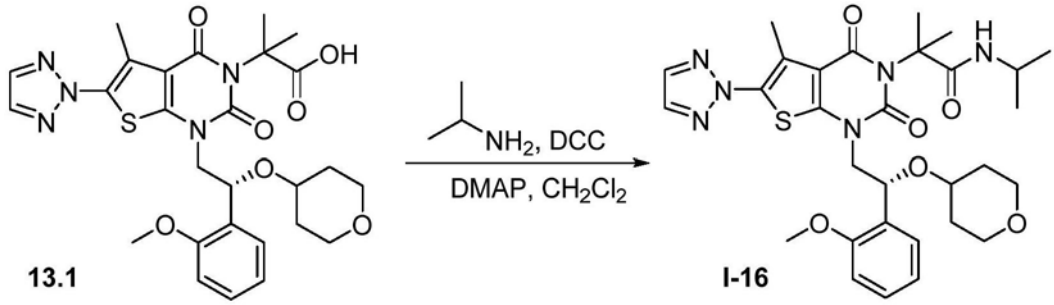

[0591] 化合物I-14从化合物13.1和$NH_4Cl$制备,使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$552;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.21-1.34(m,2H),1.62-1.73(m,8H),2.50(s,3H),3.22-3.27(m,2H),3.36-3.38(m,2H),3.52-3.60(m,2H),3.78(s,3H),3.88-4.03(m,2H),5.26-5.29(m,1H),6.81(brs,1H),6.98-7.04(m,3H),7.27-7.31(t,1H),7.32-7.48(m,1H),8.17(s,2H).

[0592] 实施例15.合成(R)-N-乙基-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-15

[0593] 

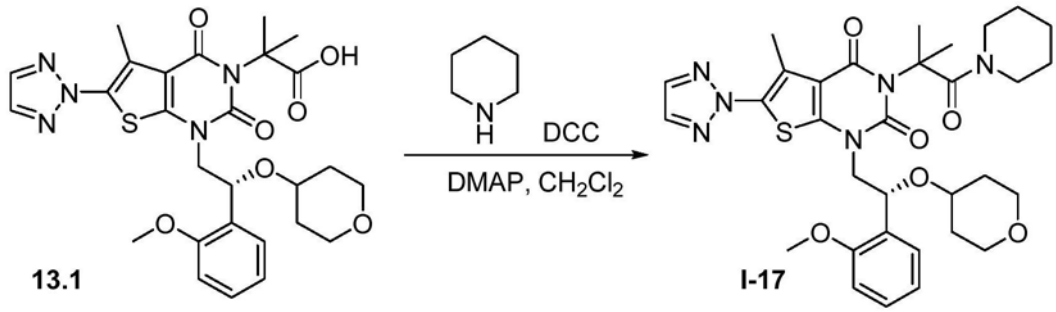

[0594] 化合物I-15从化合物13.1和乙胺盐酸盐制备，使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_2H_6N$]$^+$552;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.97-1.00(t,3H),1.23-1.33(m,2H),1.64-1.67(m,8H),2.50(s,3H),3.03-3.06(m,2H),3.22-3.26(m,2H),3.35-3.39(m,1H),3.53-3.60(m,2H),3.77(s,3H),3.88-4.03(m,2H),5.25-5.28(m,1H),6.98-7.04(m,2H),7.27-7.32(t,1H),7.45-7.48(m,1H),7.52-7.55(m,1H),8.17(s,2H).

[0595] 实施例16.合成(R)-N-异丙基-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-16

[0596] 


[0597] 化合物I-16从化合物13.1和丙-2-胺制备，使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$611;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.00-1.03(dd,6H),1.24-1.32(m,2H),1.62-1.67(m,8H),2.50(s,3H),3.21-3.27(m,2H),3.33-3.39(m,1H),3.52-3.59(m,2H),3.76(s,3H),3.82-3.87(m,2H),3.98-4.18(m,1H),5.25-5.29(m,1H),6.97-7.04(m,2H)7.27-7.32(m,2H),7.46-7.48(m,1H),8.17(s,2H).

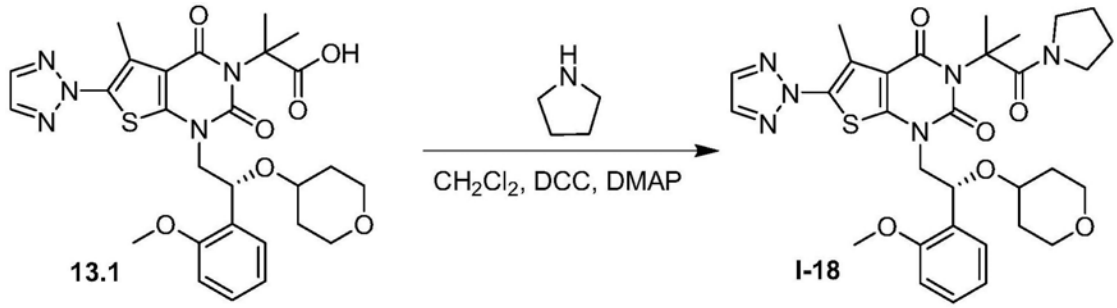
[0598] 实施例17.合成(R)-1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-17

[0599] 


[0600] 化合物I-17从化合物13.1和丙-2-胺制备，使用实施例13中所述操作。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$659;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.15-1.73(m,16H),2.50(s,3H),3.21-3.33

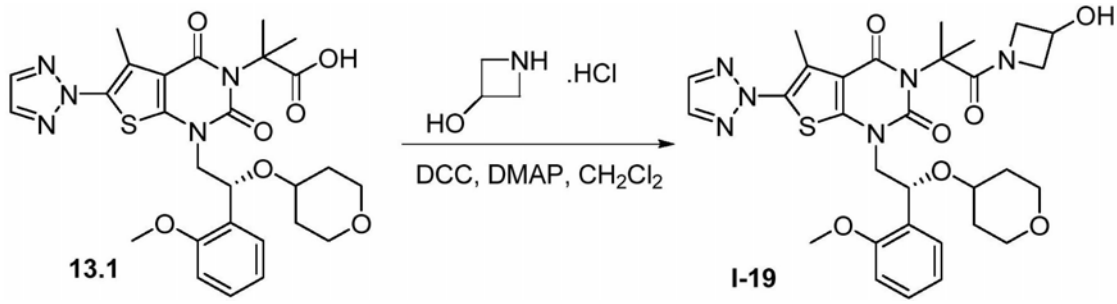
(m,4H),3.35-3.47(m,3H),3.56-3.71(m,2H),3.81-4.30(m,5H),5.30(m,1H),7.00-7.03(m,2H),7.29-7.31(t,1H),7.33-7.44(m,1H),8.19(s,2H).

[0601] 实施例18.合成化合物(R)-1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-18

[0602] 

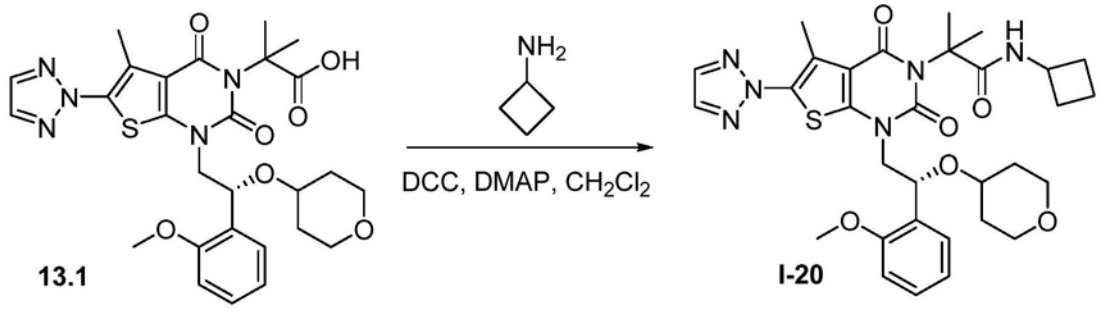

[0603] 化合物I-18从化合物13.1和吡咯烷制备,使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_4H_8N$]$^+$552;$^1$H-NMR(400MHz,$CD_3OD$-d6):7.95(s,2H),7.51-7.49(m,1H),7.33-7.29(m,1H),7.04-6.98(m,2H),5.46-5.43(m,1H),4.15(m,2H),3.87(s,3H),3.78-3.71(m,2H),3.50-3.46(m,3H),3.39-3.34(m,2H),3.32-3.13(m,2H),2.58(s,3H),1.87-1.70(m,12H),1.52-1.40(m,2H).

[0604] 实施例19.合成(R)-3-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-19

[0605] 

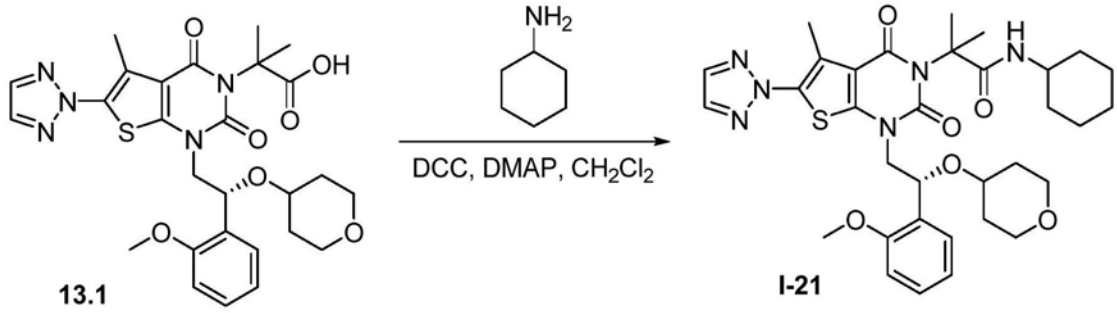

[0606] 化合物I-19从化合物13.1和3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐制备,使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_3H_6NO$]$^+$552;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.18-1.1.35(m,2H),1.62-1.71(m,8H),2.57(s,3H),3.21-3.31(m,2H),3.36-3.41(m,1H),3.54-3.63(m,4H),δ3.80(s,3H),4.06-4.07(m,4H),3.36-3.40(m,1H),5.26-5.29(m,1H),5.65-5.67(m,1H),7.00-7.04(m,2H),7.29-7.33(t,1H),7.45-7.47(d,1H),8.19(s,2H).

[0607] 实施例20.合成(R)-N-环丁基-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-20

[0608] 

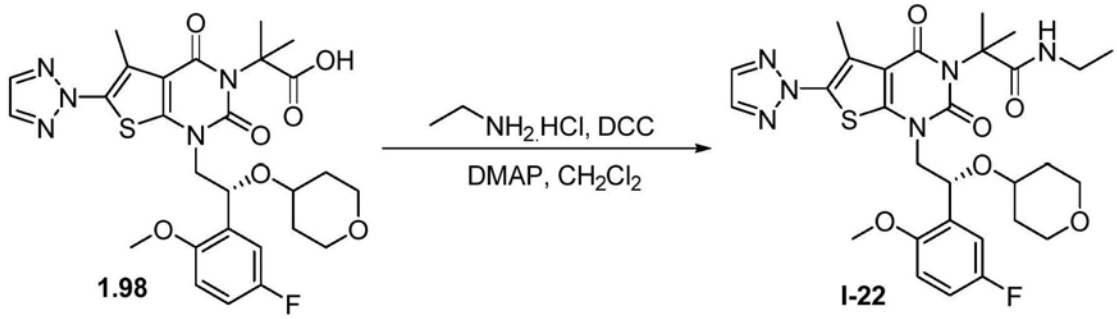

[0609] 化合物I-20从化合物13.1和3-羟基氮杂环丁烷盐酸盐制备，使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$623[M+Na]$^+$645;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.24-1.32(m,2H),1.55-1.66(m,10H),1.80-1.95(m,2H),2.06-2.14(m,2H),2.52(s,3H),3.16-3.26(m,2H),3.30-3.40(m,1H),3.49-3.62(m,2H),3.76(s,3H),3.81-4.20(m,3H),5.26-5.29(m,1H),6.97-7.03(m,2H),7.27-7.32(m,1H),7.46-7.48(m,1H),7.65-7.67(d,1H),8.17(s,2H)。

[0610] 实施例21.合成(R)-N-环己基-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-21

[0611] 


[0612] 化合物I-21从化合物13.1和环己胺制备，使用实施例13中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-C$_6$H$_{12}$N]$^+$552;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.03-1.19(m,3H),1.22-1.32(m,4H),1.53-1.74(m,13H),2.50(s,3H),3.21-3.33(m,2H),3.34-3.49(m,1H),3.51-3.59(m,3H),3.76(s,3H),3.80-4.15(m,2H),5.25-5.29(m,1H),6.98-7.04(m,2H),7.28-7.31(t,1H),7.46-7.47(m,1H),8.17(s,2H)。

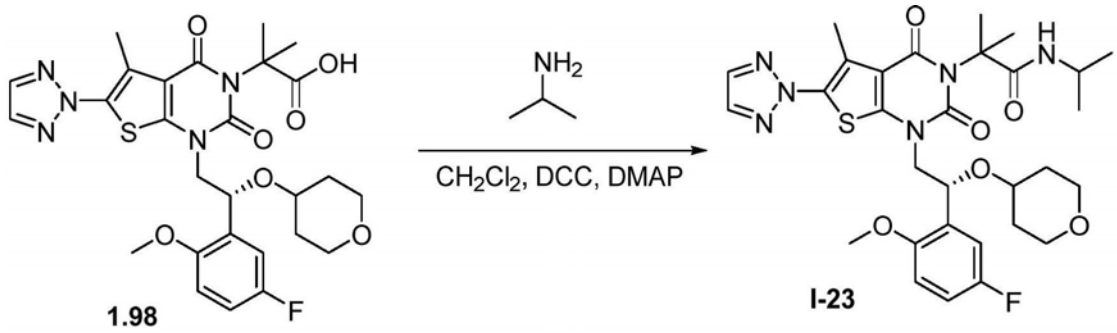
[0613] 实施例22.合成(R)-N-乙基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-22.

[0614] 


[0615] 向50-mL圆底烧瓶中放入1.98(500mg,0.85mmol,1.00当量)、DCC(351mg,1.70mmol,2.00当量)、DMAP(208mg,1.70mmol,2.00当量)、$CH_2Cl_2$(10mL)和乙胺(138mg,

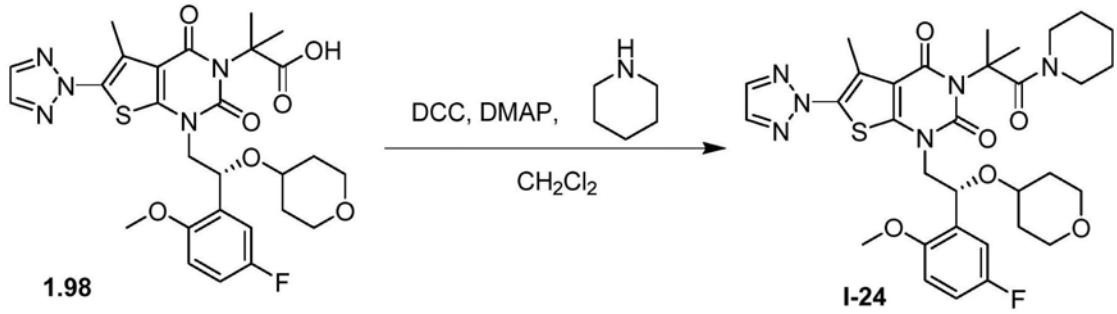
3.06mmol,3.60当量)。将反应在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到328.1mg(63%)I-22,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$615;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.978(t,3H),1.25-1.35(m,2H),1.63-1.66(m,8H),2.51(s,3H),3.02-3.06(m,2H),3.21-3.30(m,2H),3.30-3.43(m,1H),3.54-3.58(m,2H),3.74(s,3H),3.74-4.03(m,2H),5.23(t,1H),6.97-7.02(m,1H),7.08-7.14(m,1H),7.20-7.24(m,1H),7.50-7.54(m,1H),8.18(s,2H).

[0616] 实施例23.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-23

[0617] 

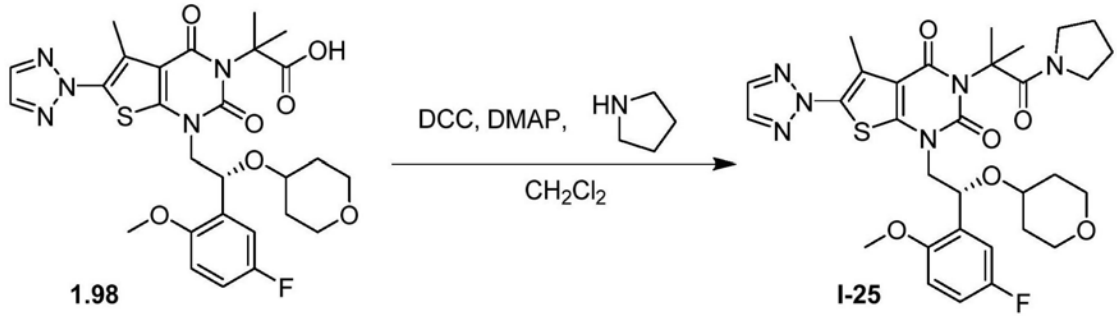

[0618] 化合物I-23从化合物1.98和丙-2-胺制备,使用实施例22中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$629;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.00-1.03(dd,6H),1.25-1.35(m,2H),1.61-1.66(m,8H),2.51(s,3H),3.21-3.30(m,2H),3.38-3.45(m,1H),3.54-3.58(m,2H),3.73(s,3H),3.83-3.95(m,2H),4.01-4.09(m,1H),5.23(t,1H),6.97-7.02(m,1H),7.08-7.12(m,1H),7.20-7.29(m,2H),8.18(s,2H).

[0619] 实施例24.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-24

[0620] 

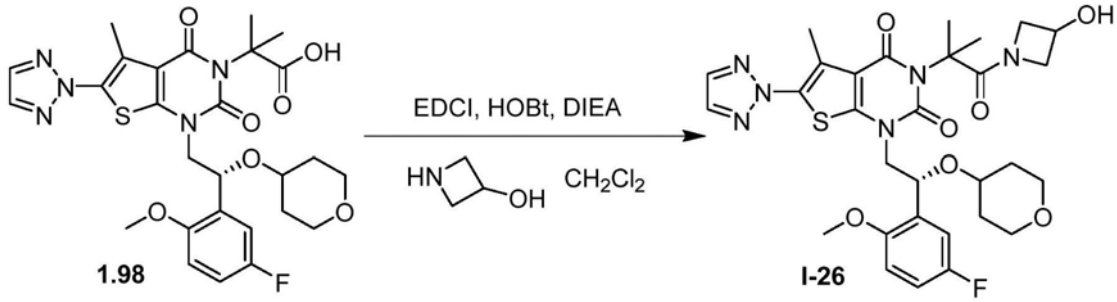

[0621] 化合物I-24从化合物1.98和哌啶制备,使用实施例22中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_5H_{10}N$]$^+$570;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.20-1.71(m,16H),2.54(s,3H),3.25-3.28(m,4H),3.32-3.41(m,2H),3.58-3.62(m,2H),3.79(s,3H),3.95-4.28(m,2H),5.23-5.27(t,1H),6.97-7.00(m,1H),7.03-7.26(m,2H),8.19(s,2H).

[0622] 实施例25.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-25

[0623] 

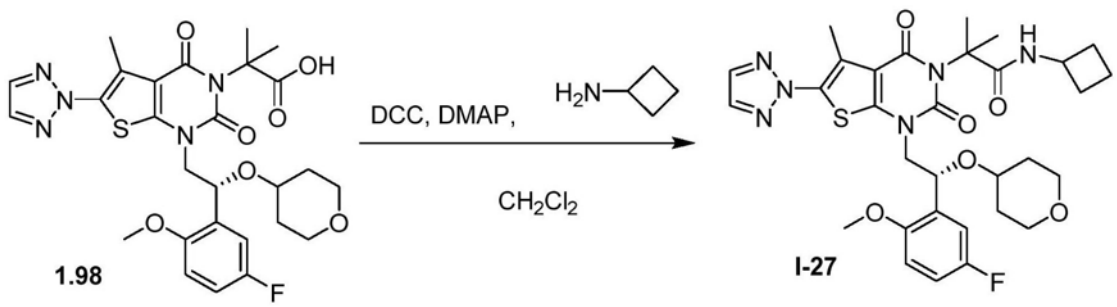

[0624] 化合物I-25从化合物1.98和吡咯烷制备，使用实施例22中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_4H_8N$]$^+$570;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.24-1.45(m,2H),1.53-1.85(m,12H),2.73(s,3H),3.00-3.10(m,2H),δ.11-3.30(m,3H),3.32-3.48(m,1H),3.58-3.67(m,2H),3.91(s,3H),3.98-4.15(m,2H),5.23-5.27(t,1H),7.01-7.05(m,1H),7.07-7.27(m,2H),8.18(s,2H).

[0625] 实施例26.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-3-(1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-26

[0626] 

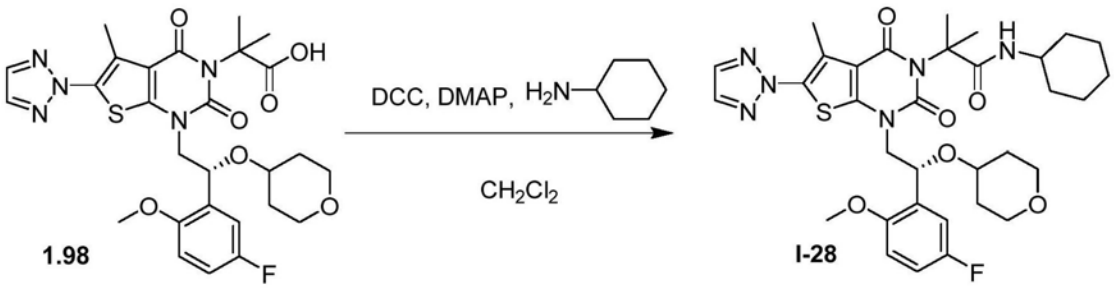

[0627] 向8-mL加压釜式反应器中放入1.98(200mg,0.34mmol,1.00当量)、EDCI(97.8mg,0.51mmol,1.50当量)、HOBt(46mg,0.34mmol,1.00当量)、DIEA(131.6mg,1.02mmol,3.00当量)、氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(75mg,0.68mmol,2.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)。将反应在25℃搅拌8h。将混合物在真空中浓缩。将粗品通过制备型TLC和制备型HPLC纯化，得到73.6mg(34%)I-26，其为淡黄色固体。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_3H_6NO$]$^+$570;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.32-1.52(m,2H),1.61-1.73(m,8H),2.56(s,3H),3.21-3.29(m,2H),3.33-3.42(m,1H),3.57-3.65(m,4H),3.78(s,3H),4.03-4.14(m,4H),4.36-4.38(m,1H),5.22-5.26(t,1H),5.64-5.66(m,1H),7.00-7.08(m,1H),7.10-7.23(m,2H),8.19(s,2H).

[0628] 实施例27.合成(R)-N-环丁基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-27

[0629] 

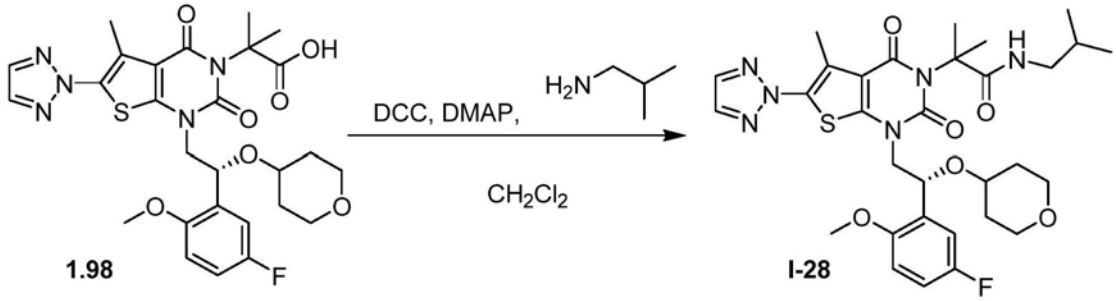
[0630] 化合物I-27从化合物1.98和环丁基胺制备，使用实施例22中所述操作。LC-MS(ES,m/z):M-C4H8N]$^{+}$570;$^{1}$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.15-1.33(m,2H),1.43-1.65(m,10H),1.81-1.94(m,2H),2.09-2.28(m,2H),2.73(s,3H),3.22-3.42(m,3H),3.55-3.58(m,2H),3.67(s,3H),3.92-4.20(m,3H)5.24(t,1H),6.97-7.02(m,1H),7.09-7.20(m,1H),7.23-7.25(m,1H),7.64-7.66(d,1H),8.19(s,2H).

[0631] 实施例28.合成(R)-N-环己基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-28

[0632] 

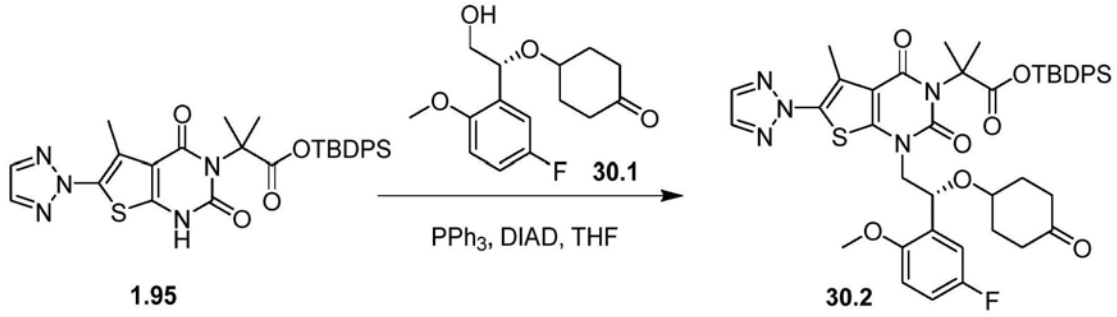

[0633] 化合物I-28从化合物1.98和环己基胺制备，使用实施例22中所述操作。(ES,m/z):[M-C6H12N]$^{+}$570;$^{1}$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.25-1.53(m,8H),1.61-1.66(m,12H),2.73(s,3H),3.21-3.31(m,2H),3.34-3.61(m,4H),3.73(s,3H),3.85-3.98(m,1H),4.01-4.09(m,1H),5.22-5.26(t,1H),6.97-7.03(m,1H),7.05-7.19(m,1H),7.21-7.29(m,2H),8.19(s,2H)。

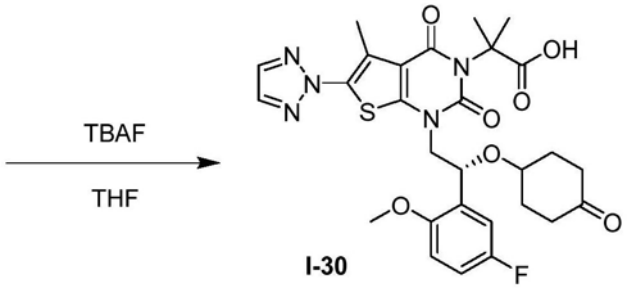
[0634] 实施例29.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丁基-2-甲基丙酰胺,I-29

[0635] 


[0636] 化合物I-28从化合物1.98和2-甲基丙-1-胺制备，使用实施例22中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-C$_4$H$_{10}$N]$^{+}$570;$^{1}$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ0.70-0.82(dd,6H),1.24-1.34(m,2H),1.65-1.74(m,9H),2.73(s,3H),2.77-2.89(m,2H),3.22-3.31(m,2H),3.35-3.45(m,1H),3.54-3.62(m,2H),3.73(s,3H),3.95-4.07(m,2H),5.23-5.27(t,1H),6.97-7.03(m,1H),7.05-7.17(m,1H),7.18-7.23(m,1H),7.56(t,1H),8.19(s,2H).

[0637] 实施例30.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((4-氧代环己基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酸,I-30

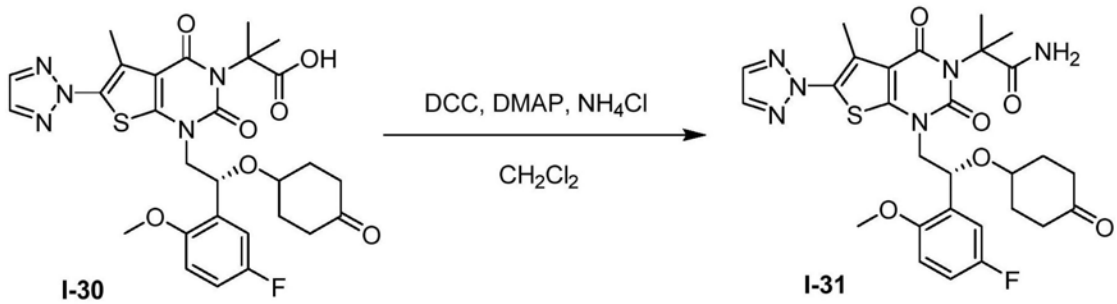
[0638] 


[0639] 


[0640] 合成化合物30.2.在氮气下向250-mL圆底烧瓶中放入1.95(5.34g,9.31mmol,1.00当量)、30.1(2.89g,10.24mmol,1.10当量)、DIAD(2.82g,13.95mmol,1.50当量)、THF(60mL)和$PPh_3$(3.67g,13.99mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌4小时。将粗品通过柱色谱纯化,得到8g(粗品)30.2,其为白色固体。

[0641] 合成化合物I-30.向100-mL圆底烧瓶中放入30.2(2.5g,2.98mmol,1.00当量)、四氢呋喃(25mL)和TBAF(2.5g,7.92mmol,2.66当量)。将反应在25℃搅拌12h。将所得混合物在真空中浓缩,然后用EtOAc稀释。将所得混合物用$H_2O$洗涤,并在真空中除去溶剂。将粗品通过柱色谱和制备型HPLC纯化,得到298.4mg I-30,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$ 600;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.60-1.70(m,6H),1.73-1.88(m,4H),2.03-2.15(m,3H),2.20-2.35(m,1H),2.50(s,3H),3.58-3.64(m,1H),3.80(s,3H),3.98-4.17(m,2H),5.28-5.34(t,1H),6.96-7.10(m,1H),7.12-7.19(m,1H),7.25-7.31(m,1H),8.20(s,1H).

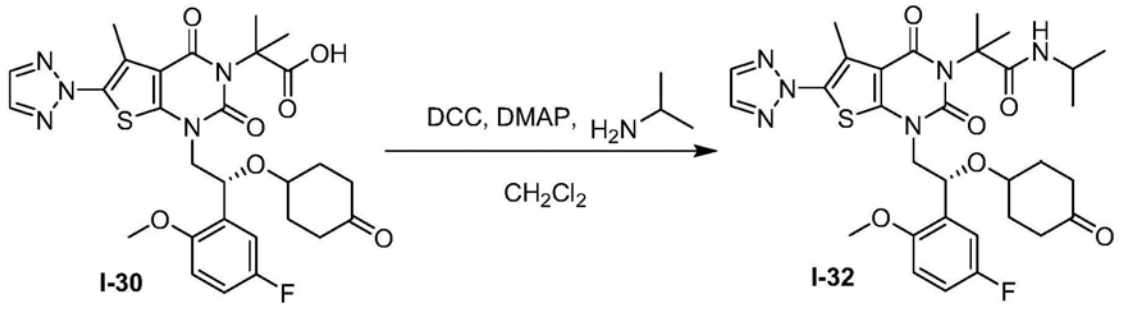
[0642] 实施例31.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((4-氧代环己基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-31

[0643] 


[0644] 向8-mL圆底烧瓶中放入I-30(200mg,0.33mmol,1.00当量)、DCC(206mg,1.00mmol,2.99当量)、DMAP(81mg,0.66mmol,1.99当量)、$NH_4Cl$(53mg,0.99mmol,2.97当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)。将反应在在油浴中在50℃搅拌12小时。将粗品通过柱色谱和制备型HPLC纯化,得到87.4mg(44%)I-31,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$582;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$_{d6}$):1.58-1.66(m,6H),1.80-1.90(m,4H),2.08-2.30(m,4H),2.50(s,3H),3.53-3.62(m,1H),

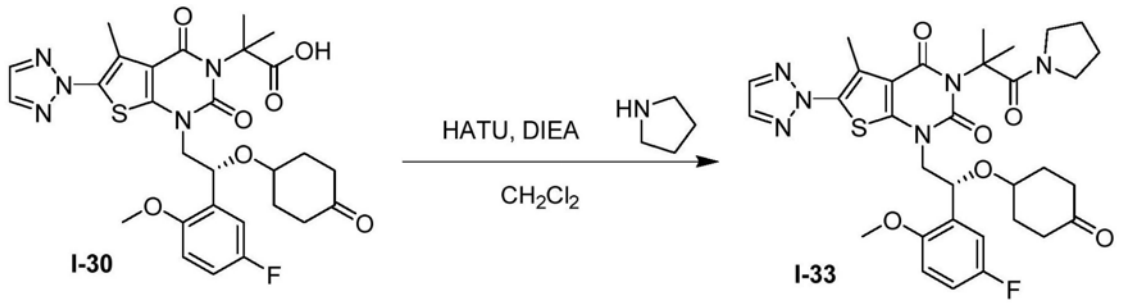
3.78(s,3H),3.88-4.05(m,2H),5.27-5.32(t,1H),6.74(brs,1H),6.92-7.34(m,4H),8.22(s,2H).

[0645] 实施例32.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((4-氧代环己基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-32

[0646] 

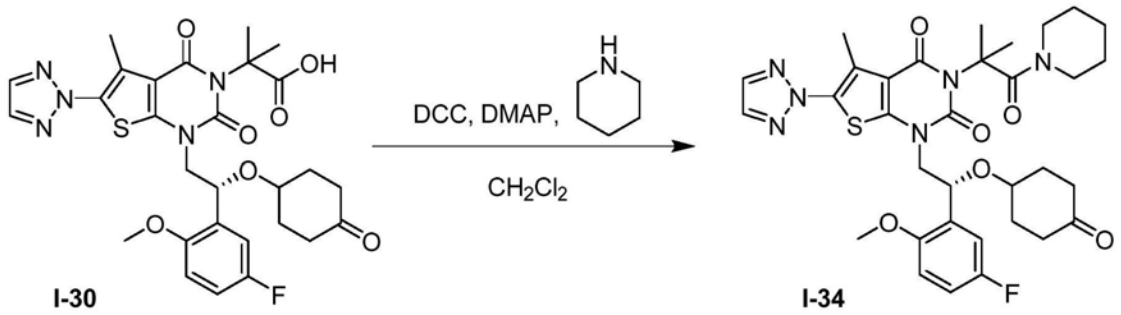

[0647] 化合物I-32从化合物I-30和丙-2-胺制备,使用实施例31中所述操作。(ES,m/z):[M+H]$^+$641;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.00-1.03(dd,6H),1.60-1.64(d,6H),1.78-1.82(m,4H),2.02-2.16(m,3H),2.17-2.37(m,1H),2.50(s,3H),3.57-3.61(m,1H),3.78(s,3H),3.88-3.95(m,1H),3.96-4.05(m,2H),5.28-5.32(t,1H),7.00-7.06(m,1H),7.08-7.19(m,1H),7.22-7.30(m,2H),8.22(s,2H).

[0648] 实施例33.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((4-氧代环己基)氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-33

[0649] 

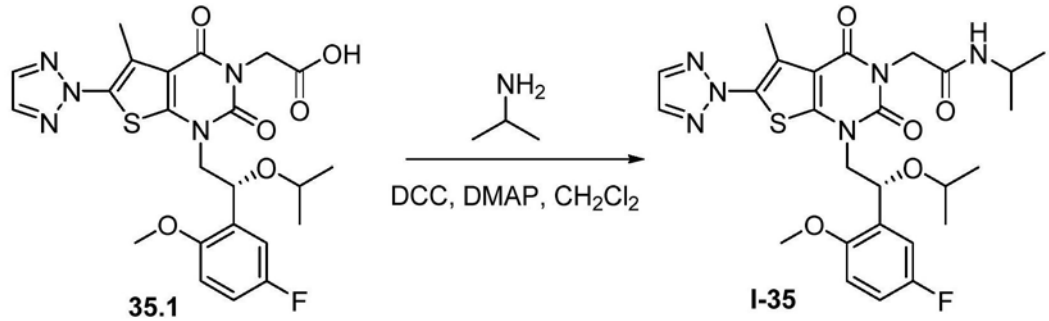

[0650] 化合物I-33从化合物I-30和吡咯烷制备,使用实施例31中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$653;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.64-1.73(m,7H),1.74-1.82(m,7H),2.06-2.19(m,3H),2.20-2.37(m,1H),2.50(s,3H),3.06-3.10(m,2H),3.27-3.31(m,2H),3.60-3.64(m,1H),3.80(s,3H),4.10-4.14(m,2H),5.29-5.33(t,1H),7.03-7.10(m,1H),7.12-7.19(m,1H),7.22-7.32(m,1H),8.19(s,2H).

[0651] 实施例34.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((4-氧代环己基)氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-34

[0652] 

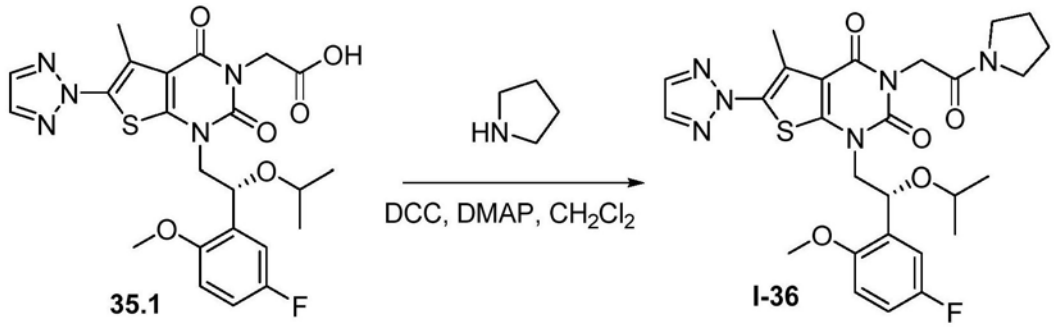

[0653] 化合物I-33从化合物I-30和哌啶制备，使用实施例31中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_5H_{10}N$]$^+$582;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$_{d6}$):δ1.13-1.45(m,5H),1.46-1.55(m,3H),1.56-1.78(m,6H),1.79-1.99(m,5H),2.06-2.20(m,3H),2.21-2.37(m,1H),3.29(s,3H),3.30-3.34(m,1H),3.58-3.62(m,1H),3.80(s,3H),4.10-4.14(m,2H),5.29-5.33(t,1H),7.03-7.10(m,1H),7.11-7.19(m,1H),7.21-7.32(m,1H),8.19(s,2H).

[0654] 实施例35.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基-乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基乙酰胺,I-35

[0655] 

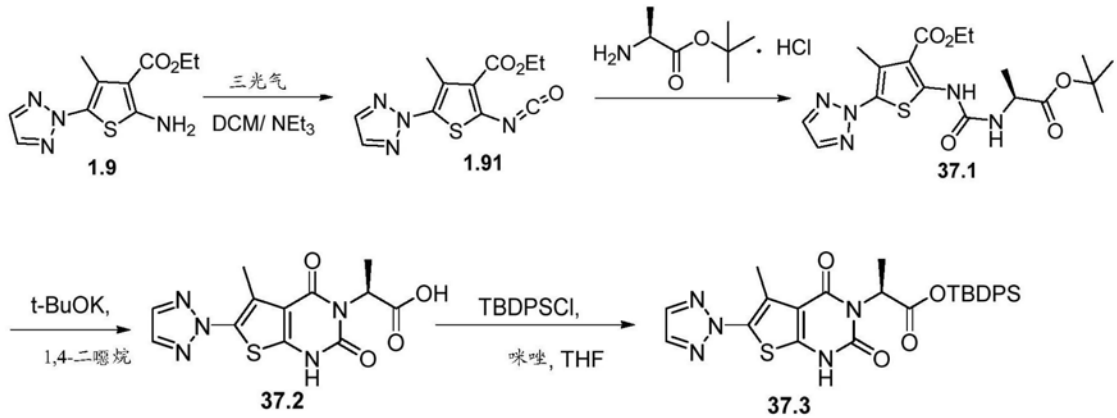

[0656] 向50-mL圆底烧瓶中放入35.1(300mg,0.58mmol,1.00当量)在$CH_2Cl_2$(5mL)中的溶液、丙-2-胺(68mg,1.15mmol,2.00当量)、DMAP(141mg,1.15mmol,2.00当量)和DCC(239mg,1.16mmol,2.00当量)。将反应在油浴中在50℃搅拌16h。然后将反应通过加入5mL $NH_4Cl$水溶液淬灭。将所得溶液用3x20mL $CH_2Cl_2$萃取。将有机层合并和经无水硫酸钠干燥。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过制备型TLC和HPLC纯化，得到53.8mg(36%)I-35,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$559.2;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ8.18(s,2H),8.00(d,1H),7.24～7.20(m,1H),7.12～7.08(m,1H),7.02～6.98(m,1H),5.17～5.13(m,1H),4.47～4.46(m,2H),4.05～3.80(m,3H),3.77(s,3H),3.46～3.42(m,1H),2.59(s,3H),1.24(s,1H),1.09～1.07(d,6H),0.98～0.92(dd,6H).

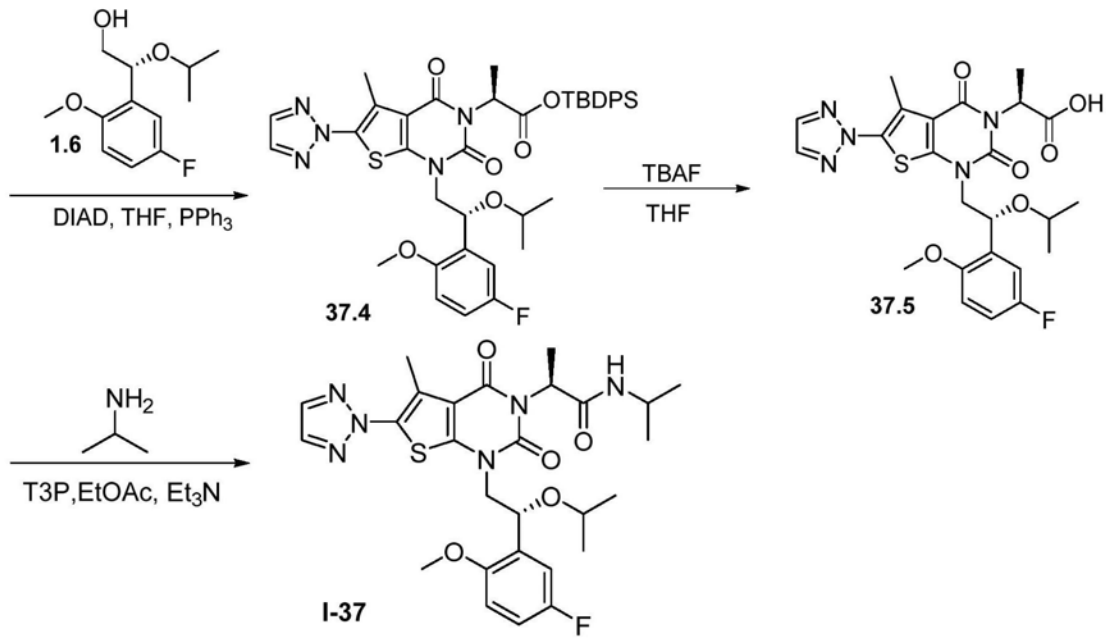
[0657] 实施例36.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-36

[0658] 


[0659] 化合物I-36从化合物35.1和吡咯烷制备,使用实施例35中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$571.2;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.19(s,2H),7.24-7.22(m,1H),7.13-7.11(m,1H),7.02-6.99(m,1H),5.18-5.14(m,1H),4.70-4.69(m,2H),4.11-4.07(brs,1H),3.97-3.91(brs,1H),3.78(s,3H),3.58-3.55(m,2H),3.46-3.43(m,1H),3.33-3.31(m,2H),2.59(s,3H),1.98-1.94(m,2H),1.83-1.80(m,2H),0.98(d,3H),0.93(d,3H).

[0660] 实施例37.合成(S)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-37




[0661] 


[0662] 合成化合物1.91.在氮气下向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.9(5g,19.82mmol,

1.00当量)、$CH_2Cl_2$(100mL)、三光气(2g)。然后在-10℃伴随搅拌滴加$Et_3N$(8g,79.06mmol,3.99当量)。将所得溶液在-10℃搅拌10min,然后直接用于下一步。

[0663] 合成化合物37.1.在氮气下向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.91(5g,17.97mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(150mL)、(2S)-2-氨基丙酸叔丁酯(3.7g,25.48mmol,1.42当量)。将反应在-10℃搅拌10min。然后将反应通过加入150mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x150mL EtOAc萃取,将有机层合并和经无水硫酸钠干燥,然后过滤和浓缩。将粗品通过重结晶纯化,得到8g 37.1,其为白色固体。

[0664] 合成化合物37.2.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入37.1(8g,18.89mmol,1.00当量)、1,4-二噁烷(100mL)、t-BuOK(4.2g,37.43mmol,1.98当量)。将反应在40℃搅拌1h。然后将反应通过加入50mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x100mL $CH_2Cl_2$萃取,将有机层合并和在真空中浓缩。将粗品通过硅胶纯化,得到2.0g(33%)37.2,其为白色固体。

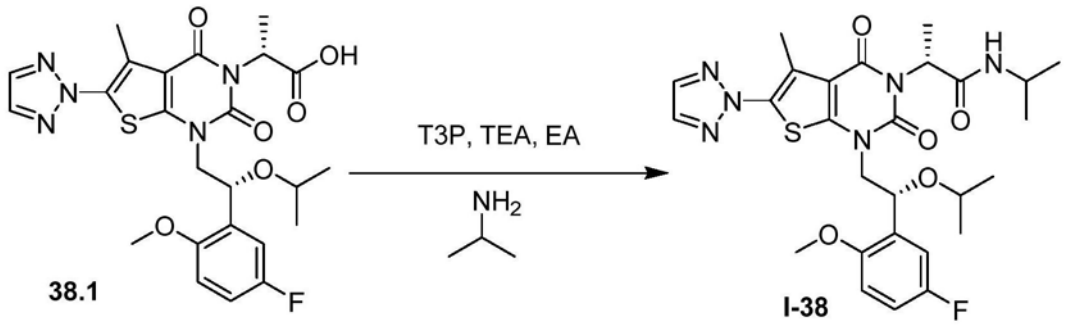
[0665] 合成化合物37.3.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入37.2(2g,6.22mmol,1.00当量)、THF(100mL)、咪唑(640mg,9.40mmol,1.51当量)和TBDPSCl(2.6g)。将反应在室温搅拌2h。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到3.2g(92%)37.3,其为白色固体。

[0666] 合成化合物37.4.向50-mL圆底烧瓶中放入37.3(1.0g,1.79mmol,1.00当量)、1.6(490mg,2.15mmol,1.20当量)、DIAD(430mg,2.13mmol,1.19当量)、THF(20mL)和$PPh_3$(700mg,2.67mmol,1.49当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过硅胶色谱纯化,得到1.3g(95%)37.4,其为白色固体。

[0667] 合成化合物37.5.向50-mL圆底烧瓶中放入37.4(1.3g,1.69mmol,1.00当量)、TBAF(1.3g,4.97mmol,2.94当量)在THF(10mL)中。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到0.6g(67%)37.5,其为白色固体。

[0668] 合成化合物I-37.向5-mL圆底烧瓶中放入37.5(90mg,0.17mmol,1.00当量)、T3P(162mg)、$Et_3N$(52mg,0.51mmol,3.04当量)、EtOAc(3mL)、丙-2-胺(20mg,0.34mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌1小时。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到56.5mg(58%)I-37,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$573;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ 0.92-1.05(m,12H),1.39-1.42(m,3H),2.58-2.59(d,3H),3.34-3.44(m,1H),3.74-3.77(d,3H),3.80-4.15(m,3H),5.12-5.31(m,2H),6.98-7.01(m,1H),7.01-7.15(m,1H),7.15-7.28(m,1H),7.45-7.60(m,1H),8.19(d,2H).

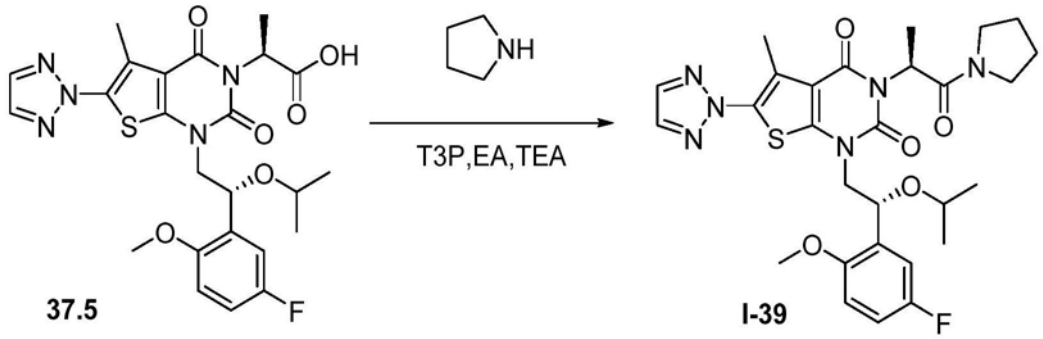
[0669] 实施例38.合成(R)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基-乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-38

[0670] 


[0671] 向8-mL圆底烧瓶中放入38.1(400mg,0.75mmol,1.00当量)、T3P(720mg,2.26mmol,

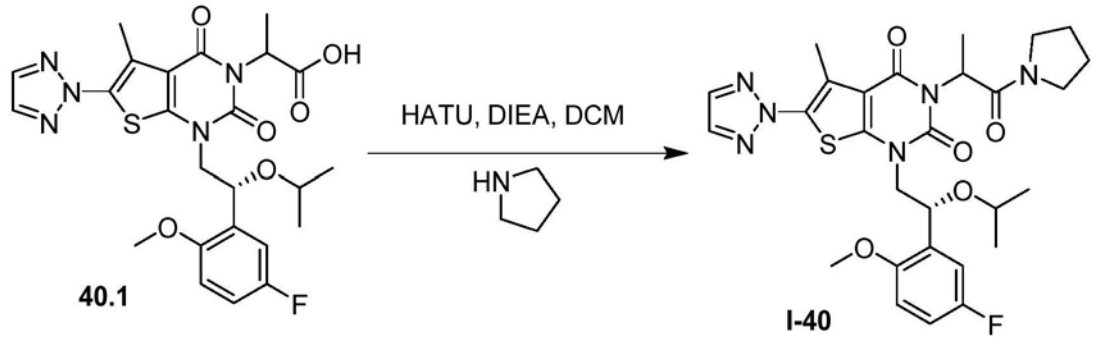
1.50当量)、EtOAc(2mL)、$Et_3N$(228mg,2.25mmol,2.99当量)和丙-2-胺(89mg,1.51mmol,2.00当量)。将反应在25℃搅拌12小时。将所得混合物用1x10mL水洗涤。将粗品通过柱色谱和制备型HPLC纯化,得到45.3mg(11%)I-38,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$573;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.80-1.10(m,12H),1.34-1.44(m,3H),2.53(s,3H),3.34-3.60(m,1H),3.77(s,3H),3.83-4.12(m,3H),5.10-5.30(m,2H),6.96-7.23(m,3H),7.45-7.55(m,1H),8.10-8.23(s,2H).

[0672] 实施例39.合成1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-3-((S)-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-39

[0673] 


[0674] 化合物I-39从化合物37.5和吡咯烷制备,使用实施例37中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$573;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.90-0.93(m,3H),0.95-0.99(m,3H),1.32-1.37(m,3H),1.55-1.59(m,1H),1.72-1.78(m,3H),2.27(s,3H),2.73-2.80(m,1H),3.19-3.25(m,2H),3.31-3.41(m,2H),3.76-3.78(d,3H),3.89-4.10(m,2H),5.17-5.21(m,1H),5.40-5.43(m,1H),7.01-7.05(m,1H),7.12-7.21(m,2H),8.19(s,2H).

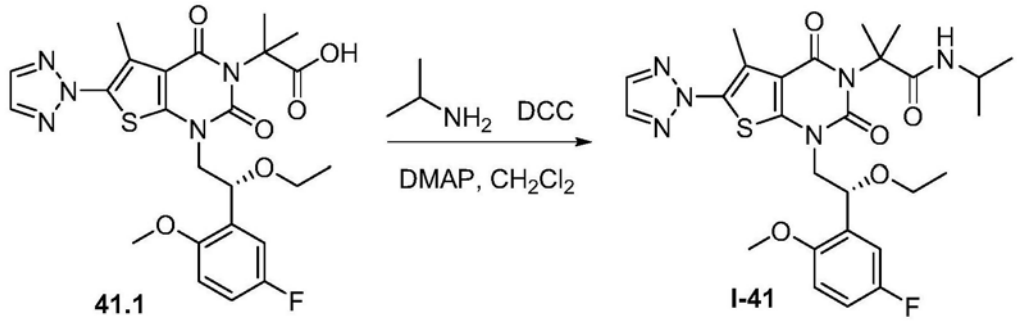
[0675] 实施例40.合成1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-3-(1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-40

[0676] 


[0677] 向8-mL圆底烧瓶中放入40.1(300mg,0.56mmol,1.00当量)、吡咯烷(80mg,1.12mmol,1.99当量)、HATU(429mg,1.13mmol,2.00当量)、DIEA(146mg,1.13mmol,2.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)。将反应在25℃搅拌12h。将所得混合物用10mL水洗涤。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到68.4mg(21%)I-40,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$585;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.88-0.95(d,3H),0.96-1.04(d,3H),1.32-1.40(m,3H),1.51-1.68(m,1H),1.69-1.83(m,3H),2.60(s,3H),2.75-2.87(m,1H),3.19-3.31(m,2H),3.33-3.43(m,2H),3.80(s,3H),3.86-4.16(m,2H),5.12-5.22(m,1H),5.38-5.46(m,1H),7.02-7.09

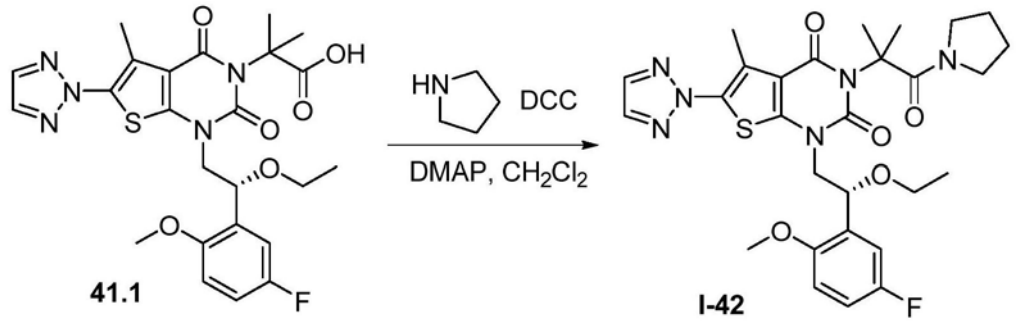
(m,1H),7.10-7.24(m,2H),8.21(s,2H)。

[0678] 实施例41.合成(R)-2-(1-(2-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-41

[0679] 

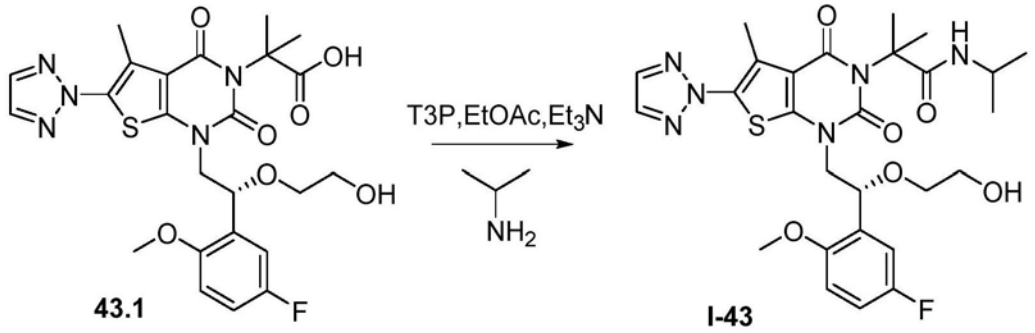

[0680] 化合物I-41从化合物41.1和丙-2-胺制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_3H_7N$]$^+$514;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.99-1.06(m,9H),1.60-1.64(d,6H),2.51(s,3H),3.34-3.40(m,2H),3.68(s,3H),3.82-3.87(m,1H),3.98-4.04(m,2H),5.03-5.06(t,1H),6.94-6.97(m,1H),7.07-7.10(m,1H),7.11-7.18(m,1H),7.30-7.32(m,1H),8.16(s,2H).

[0681] 实施例42.合成(R)-1-(2-乙氧基-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-42

[0682] 

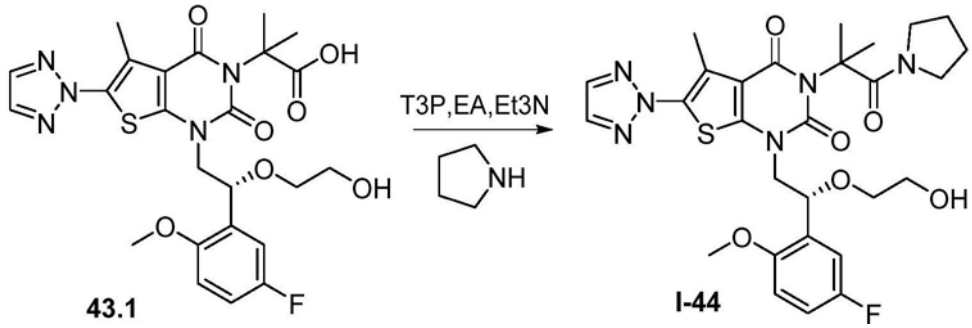

[0683] 化合物I-42从化合物41.1和吡咯烷制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_4H_8N$]$^+$514;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.03-1.06(t,3H),1.62-1.72(m,10H),2.49(s,3H),2.90-3.05(m,1H),3.08-3.20(m,1H),3.22-3.33(m,2H),3.35-3.41(m,2H),3.75(s,3H),4.03(m,2H),5.05-5.08(t,1H),6.99-7.02(m,2H),7.10-7.14(t,2H),8.18(s,2H).

[0684] 实施例43.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-43

[0685] 

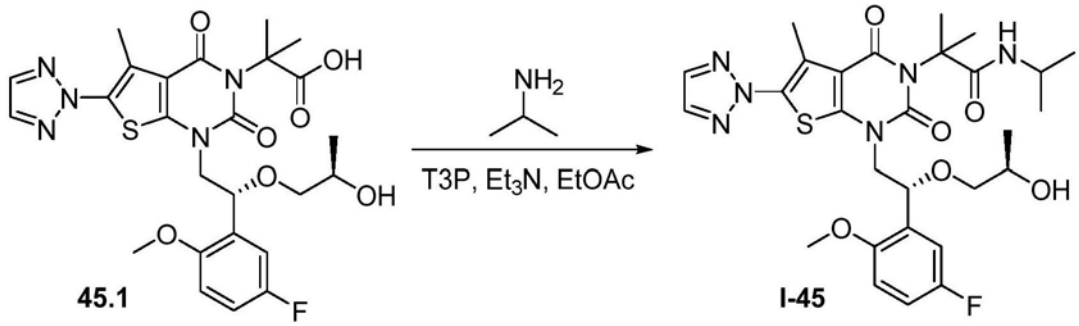

[0686] 向25-mL圆底烧瓶中放入43.1(100g,182.63mmol,1.00当量)、T3P(87mg,0.27mmol)、$Et_3N$(55mg,0.54mmol)、EtOAc(10mL)和丙-2-胺(22mg,0.37mmol)。将所得溶液在25℃搅拌12h。将反应在真空中浓缩。将粗品通过硅胶柱和制备型HPLC纯化,得到3.0mg I-43,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$611;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.98-1.02(t,6H),1.59-1.62(d,6H),3.34(s,3H),3.37-3.45(m,4H),3.68(s,3H),3.84-3.86(m,1H),4.01-4.02(m,1H),4.59(t,1H),5.08-5.09(m,1H),6.93-6.97(m,1H),7.09-7.10(m,1H),7.24-7.27(m,1H),8.13(s,2H).

[0687] 实施例44.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮I-44

[0688] 


[0689] 化合物I-44从化合物43.1和吡咯烷制备,使用实施例43中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$623;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.52-1.78(m,10H),3.31(m,6H),3.33(s,3H),3.34-3.40(m,3H),3.74(s,3H),3.92-4.01(m,1H),4.57-4.60(m,1H),5.10-5.12(m,1H),6.97-7.00(m,1H),7.01-7.08(m,1H),7.11-7.21(m,1H),8.17(s,2H).

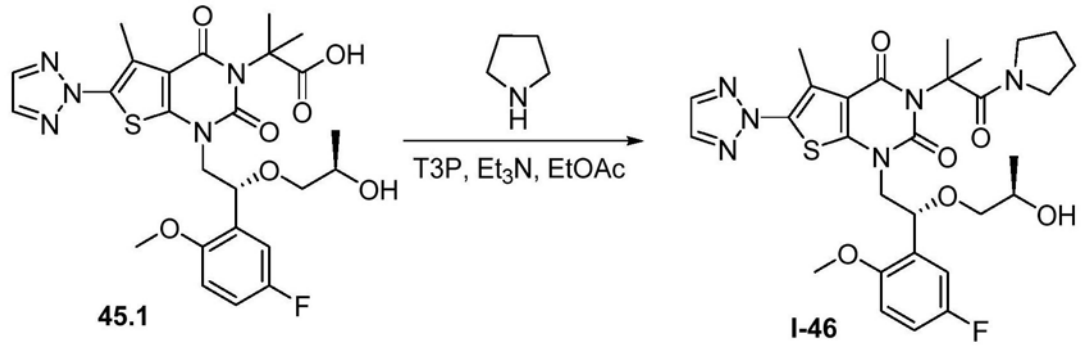
[0690] 实施例45.合成2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((R)-2-羟基丙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-45

[0691] 


[0692] 向6-mL密封管中放入45.1(80mg,0.14mmol,1.00当量)、EtOAc(1mL)、丙-2-胺

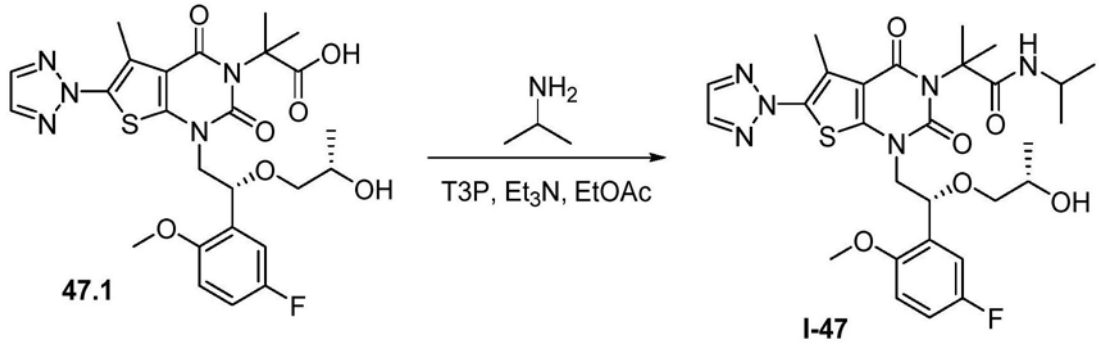
(16.9mg,0.29mmol,2.01当量)、$T_3P$(68.4mg)、$Et_3N$(43.3mg,0.43mmol,3.00当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC和制备型HPLC纯化,得到17.4mg(20%)I-45,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$603;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.00-1.02(m,9H),1.60-1.64(d,6H),2.50(s,3H),3.13-3.15(d,2H),3.59-3.65(m,1H),3.70(s,3H),3.79-3.88(m,1H),4.00-4.03(m,2H),4.51-4.53(d,1H),5.07-5.12(t,1H),6.95-6.99(m,1H),7.07-7.14(m,1H),7.18-7.22(m,1H),7.26-7.29(d,1H),8.17(s,2H).

[0693] 实施例46.合成1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((R)-2-羟基丙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-46.

[0694] 


[0695] 化合物I-46从化合物45.1和吡咯烷制备,使用实施例45中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$615;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.86-0.89(d,3H),1.62-1.73(m,10H),2.50(s,3H),2.99(m,1H),3.13-3.19(m,3H),3.23-3.30(m2H),3.58-3.68(m,1H),3.76(s,3H),3.97-4.16(m,2H),4.51-4.53(d,1H),5.12(t,1H),6.99-7.03(m,1H),7.10-7.18(m,2H),7.26(s,2H).

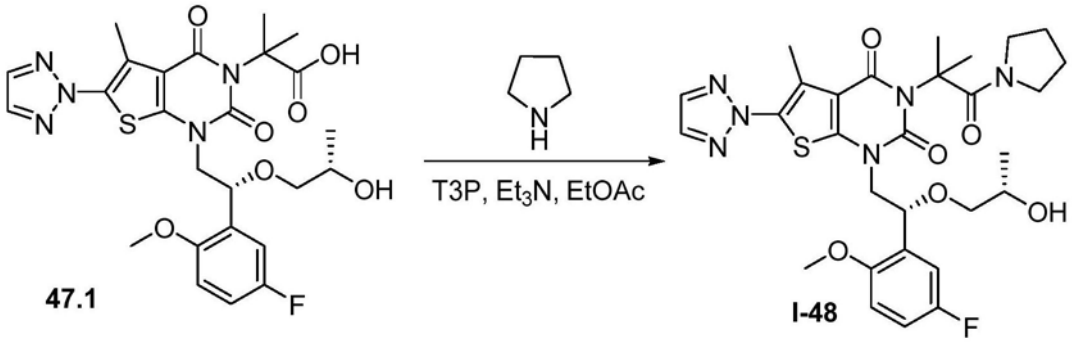
[0696] 实施例47.合成2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((S)-2-羟基丙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-47

[0697] 


[0698] 化合物I-47从化合物47.1和丙-2-胺制备,使用实施例45中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$603;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.95-0.97(d,3H),1.01-1.04(t,6H),1.62-1.65(dd,6H),2.51(s,3H),3.08-3.11(m,1H),3.19-3.22(m,1H),3.61-3.70(m,4H),3.79-3.88(m,1H),3.90-4.06(m,2H),4.56-4.58(d,1H),5.07-5.12(t,1H),6.94-6.99(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.23-7.29(m,2H),8.17(s,2H).

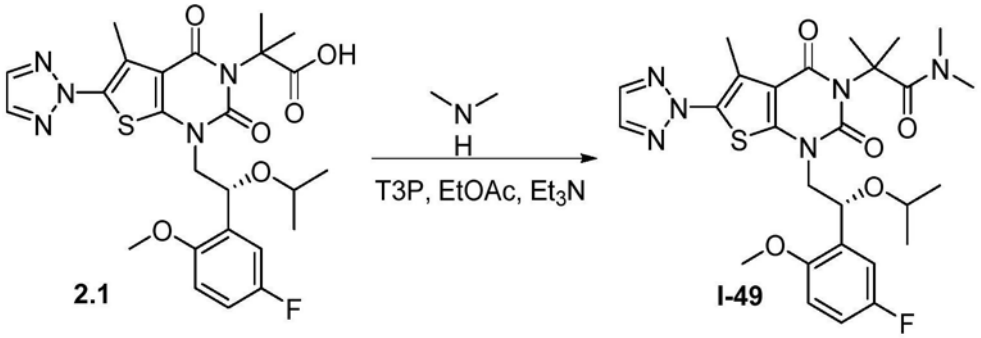
[0699] 实施例48.合成1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((S)-2-羟基-丙氧基)乙基)-

5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-48

[0700] 

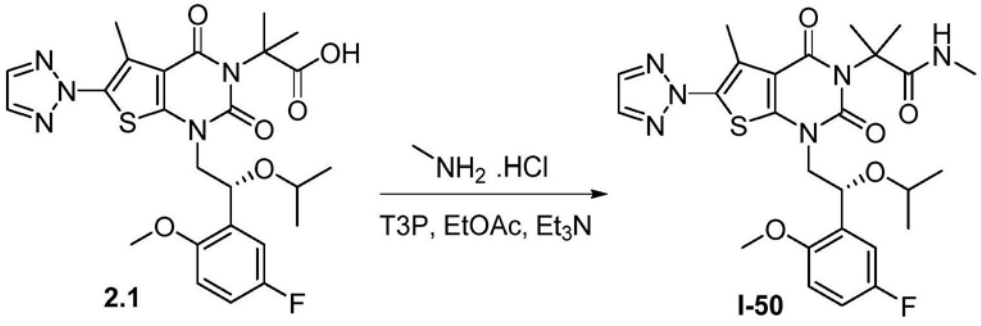

[0701] 化合物I-48从化合物47.1和吡咯烷制备,使用实施例45中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]+615;1H NMR(300MHz,DMSO-d6):δ0.91-0.93(d,3H),1.62-1.81(m,10H),2.50(s,3H),3.06-3.30(m,6H),3.63-3.66(m,1H),3.76(s,3H),4.06-4.18(m,2H),4.56-4.57(d,1H),5.10(t,1H),6.99-7.03(m,1H),7.10-7.16(m,1H),7.20-7.23(d,1H),8.18(s,2H).

[0702] 实施例49.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基-乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N,N,2-三甲基丙酰胺,I-49

[0703] 


[0704] 化合物I-49从化合物2.1和二甲胺制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-C2NH6]+528;1H NMR(300MHz,DMSO-d6):δ0.90-1.01(m,6H),1.46-1.75(m,6H),2.79(s,3H),3.41-3.49(m,1H),3.67(s,3H),3.3.86-4.18(m,2H),5.18-5.20(m,1H),6.99-7.10(m,1H),7.11-7.17(m,1H),8.18-8.22(d,2H).

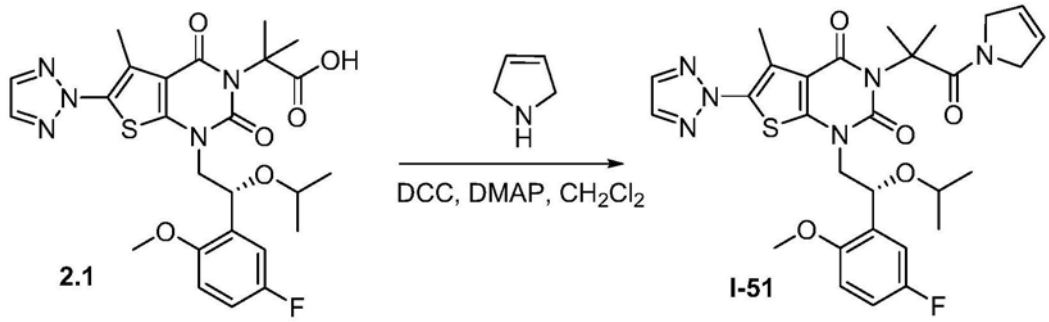
[0705] 实施例50.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基-乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N,2-二甲基丙酰胺,I-50

[0706] 


[0707] 化合物I-50从化合物2.1和甲胺制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):

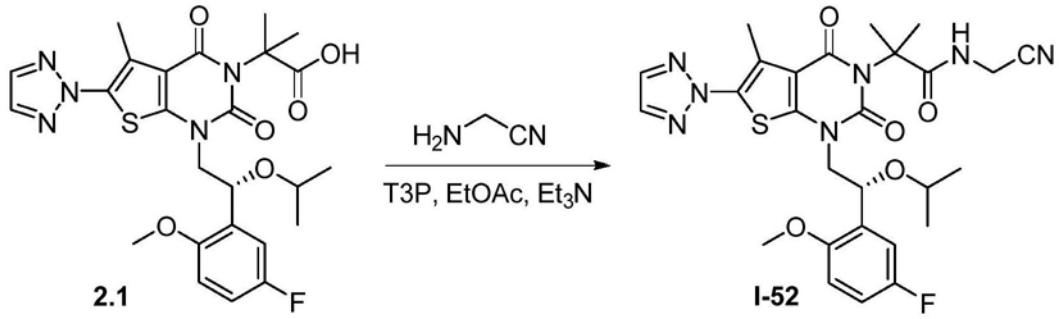
[M-$CNH_4$]$^+$528;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.97-1.00(m,6H),1.63-1.78(m,6H),2.54(m,6H),3.40-3.50(m,1H),3.72(s,3H),3.96-4.07(m,2H),5.11-5.16(t,1H),6.94-6.99(m,1H),7.06-7.13(m,1H),7.16-7.21(m,1H),7.45-7.51(t,1H),8.18-8.22(d,2H).

[0708] 实施例51.合成(R)-3-(1-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-51

[0709] 

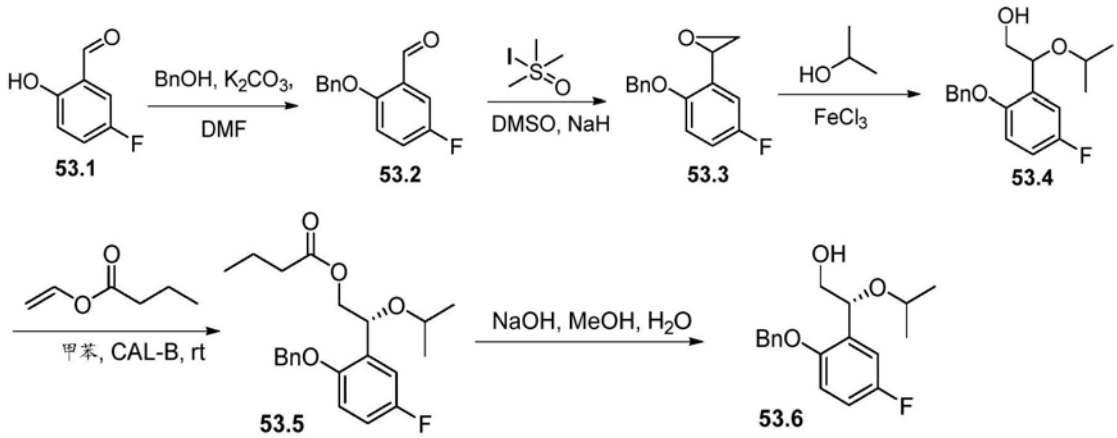

[0710] 向8-mL瓶中放入(100mg,0.18mmol,1.00当量)、DCC(75mg,0.36mmol,1.98当量)、DMAP(45mg,0.37mmol,2.01当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)、2,5-二氢-1H-吡咯(25mg,0.36mmol,1.97当量)。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到74mg(68%)I-51,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$619;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.96-1.00(t,6H),1.67(s,6H),2.51(s,3H),3.42-3.48(m,1H),3.76(s,3H),3.94-4.20(m,6H),5.12-5.16(t,1H),5.77-5.87(m,2H),6.98-7.03(m,1H),7.08-7.19(m,2H),8.18(s,2H).

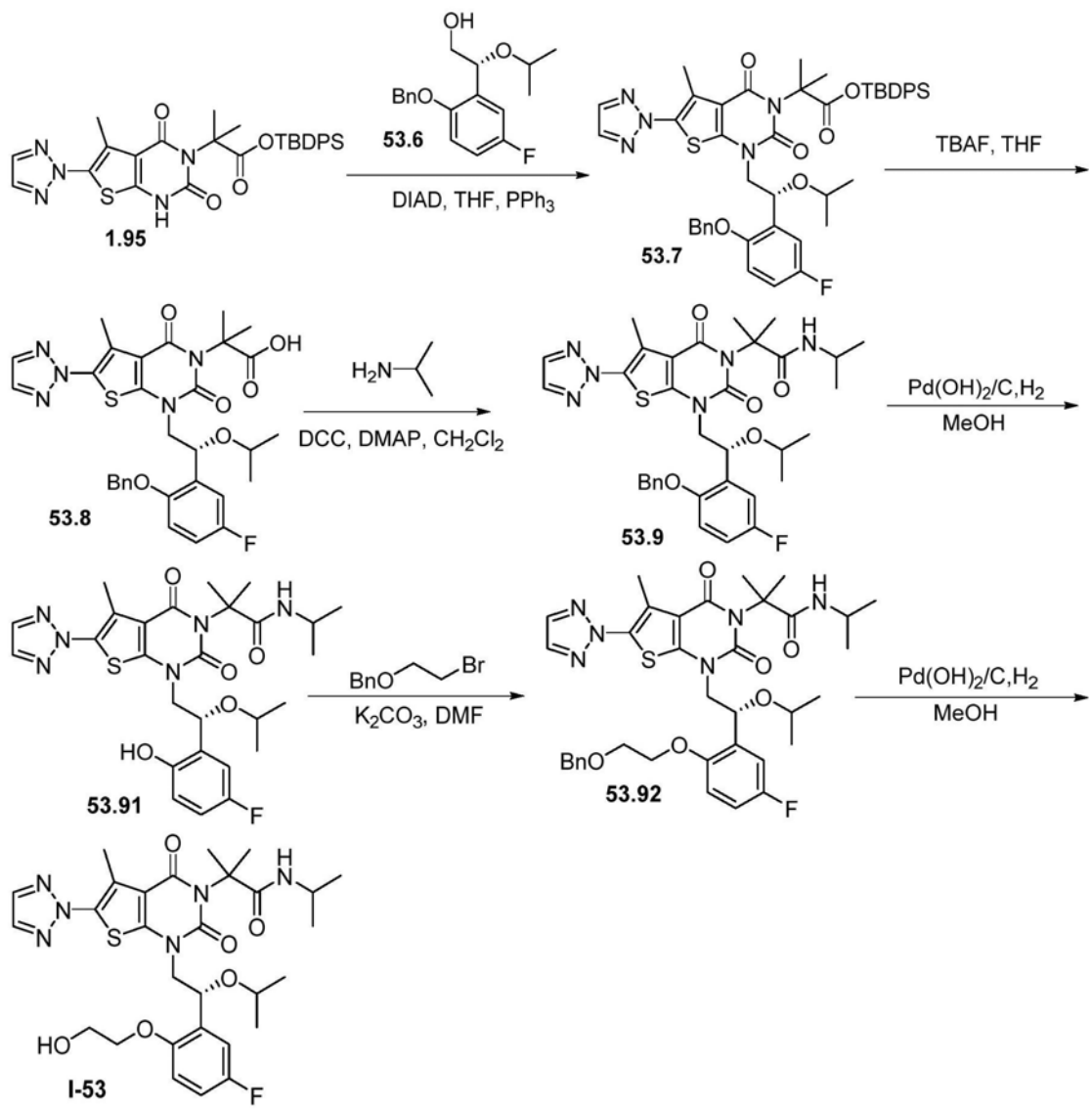
[0711] 实施例52.合成(R)-N-(氰基甲基)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-52

[0712] 


[0713] 化合物I-52从化合物2.1和2-氨基乙腈制备,使用实施例2中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_2N_2H_3$]$^+$528;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.83-1.00(m,6H),δ1.56-1.75(m,6H),2.54(s,3H),3.41-3.49(m,1H),3.72(s,3H),3.91-4.08(m,2H),4.09-4.15(d,2H),5.12-5.17(t,1H),6.94-6.99(m,1H),7.06-7.18(m,1H),7.20-7.21(m,1H),8.17(s,1H),8.22-8.28(t,1H).

[0714] 实施例53.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-(2-羟基乙氧基)苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-53

[0715] 


[0716] 


[0717] 合成化合物53.2.向250-mL圆底烧瓶中放入53.1(50g,356.86mmol,1.00当量)、DMF(125mL)、BnBr(66.8g,390.57mmol,1.10当量)和$K_2CO_3$(79g,567.47mmol,1.60当量)。将反应在室温搅拌10h。然后将反应通过加入70mL水淬灭。将固体通过过滤收集,得到65g(79%)53.2,其为淡黄色固体。

[0718] 合成化合物53.3.在氮气下向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入NaH(6.3g,262.50mmol,1.20当量)、DMSO(300mL)和二甲基甲烷亚硫酰碘(34g,154.49mmol,1.20当

量)。然后在室温伴随搅拌滴加53.2(30g,130.30mmol,1.00当量)在DMSO(30mL)中的溶液。将反应在40℃搅拌1h。将所得溶液在室温搅拌反应另外2h。然后将反应通过加入200mL $NH_4Cl$淬灭。将所得溶液用3x200mL EtOAc萃取,将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩,得到45g 53.3,其为淡黄色油状物。

[0719] 合成化合物53.4.向250-mL圆底烧瓶中放入$FeCl_3$(5g,30.83mmol,0.20当量)、丙-2-醇(91g,1.51mol,10.00当量)。然后伴随搅拌滴加53.3(37g,151.48mmol,1.00当量)。将反应在室温搅拌2小时,然后通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用3x100mL EtOAc萃取并合并有机层。将所得混合物用3x200mL $H_2O$洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩,得到23g(50%)53.4,其为黄色油状物。

[0720] 合成化合物53.5.向250-mL圆底烧瓶中放入53.4(23g,75.57mmol,1.00当量)、甲苯(115mL)、丁酸乙烯基酯(4.7g,41.18mmol,0.55当量)和CAL-B(345mg)。将反应在室温搅拌2h。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到7g(25%)53.5,其为淡黄色油状物。

[0721] 合成化合物53.6.向250-mL圆底烧瓶中放入53.5(7g,18.69mmol,1.00当量)、甲醇(40mL)、水(20mL)、NaOH(1.5g,37.50mmol,2.01当量)。将反应在室温搅拌2h。将反应用3x50mL EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩,得到4.2g(74%)53.6,其为淡黄色油状物。

[0722] 合成化合物53.7.向100-mL圆底烧瓶中放入1.95(6g,10.46mmol,1.00当量)、THF(60mL)、DIAD(3.3g,25.20mmol,1.50当量)、53.6(3.9g,12.81mmol,1.20当量)和$PPh_3$(4.2g,16.01mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌10h。将粗品通过柱色谱纯化,得到10.5g 53.7,其为米色固体。

[0723] 合成化合物53.8.向250-mL圆底烧瓶中放入53.7(10.5g,12.21mmol,1.00当量)、THF(100mL)和TBAF(9.6g,292.46mmol,3.00当量)。将反应在室温搅拌10h。然后将反应通过加入20mL水淬灭。将所得溶液用3x50mL EtOAc萃取,并将有机层合并、干燥并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到4g(53%)53.8,其为米色固体。

[0724] 合成化合物53.9.向100-mL圆底烧瓶中放入53.8(4g,6.43mmol,1.00当量)、DMAP(1.57g,12.85mmol,2.00当量)、$CH_2Cl_2$(40mL)、DCC(4g,19.42mmol,3.00当量)、丙-2-胺(760mg,12.86mmol,2.00当量)。将反应在50℃搅拌10h。将粗品通过柱色谱纯化,得到2.7g(63%)53.9,其为米色固体。

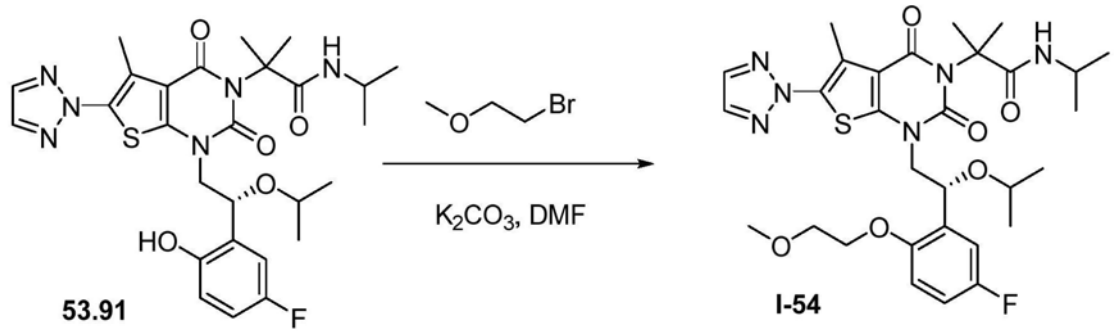
[0725] 合成化合物53.91.向250-mL圆底烧瓶中放入53.9(2.7g,4.07mmol,1.00当量)、甲醇(50mL)、$Pd(OH)_2/C$(500mg)。向悬浮液中引入$H_2$(气体)。将反应在室温搅拌10h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩,得到1.8g(77%)53.91,其为白色固体。

[0726] 合成化合物53.92.向25-mL圆底烧瓶中放入53.91(400mg,0.70mmol,1.00当量)、[(2-溴乙氧基)甲基]苯(600mg,2.79mmol,4.00当量)、DMF(5mL)、$K_2CO_3$(200mg,1.44mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌5h,然后通过加入2mL水淬灭。将所得溶液用20mL EtOAc萃取,将有机层合并、干燥并在真空中浓缩,得到240mg(49%)53.92,其为米色固体。

[0727] 合成化合物I-53.向50-mL圆底烧瓶中放入53.92(240mg,0.34mmol,1.00当量)、MeOH(10mL)和$Pd(OH)_2/C$(24mg)。向反应混合物中引入$H_2$气。将所得溶液在室温搅拌10h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到140.5mg(67%)

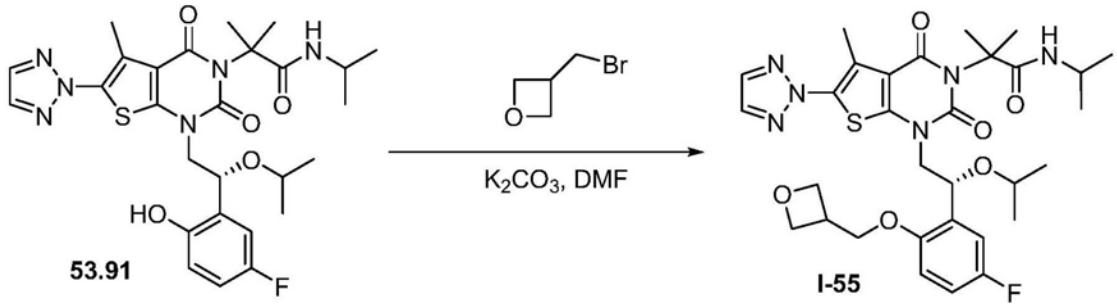
I-53,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$617;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.95-1.01(m,12H),1.59-1.65(m,6H),2.51(s,3H),3.42-3.46(m,1H),3.71-3.85(m,4H),3.99-4.02(m,2H),4.11-4.21(m,1H),4.62-4.66(t,1H),5.15-5.17(m,1H),7.03-7.10(m,2H),7.15-7.19(m,1H),7.25-7.28(m,1H),8.17(s,2H).

[0728] 实施例54.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-54

[0729] 

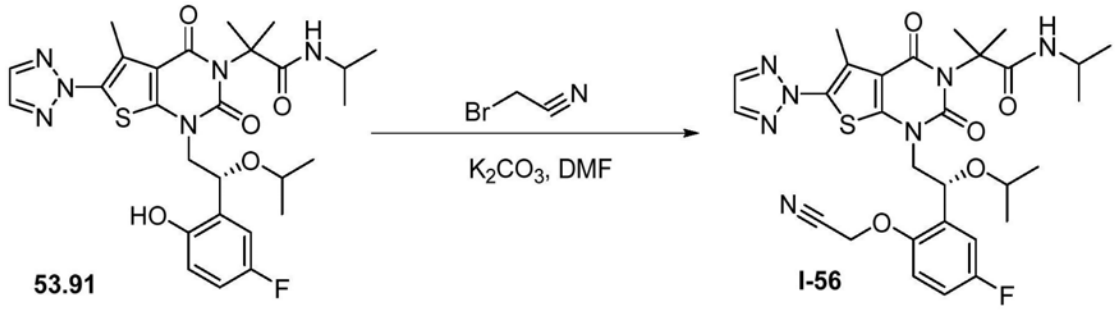

[0730] 向8-mL圆底烧瓶中放入53.91(300mg,0.52mmol,1.00当量)、1-溴-2-甲氧基乙烷(144mg,1.04mmol,2.00当量)、DMF(3mL)和$K_2CO_3$(144mg,1.03mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌10h。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到70.1mg(21%)I-54,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$639;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.96-1.02(m,12H),1.60-1.65(dd,6H),2.52(s,3H),3.42-3.47(m,1H),3.71-3.86(m,4H),3.99-4.02(m,2H),4.10-4.25(m,1H),4.63-4.67(t,1H),5.16-5.18(m,1H),7.03-7.20(m,3H),7.26-7.29(m,1H),8.17(s,2H).

[0731] 实施例55.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-(氧杂环丁-3-基甲氧基)苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-55

[0732] 

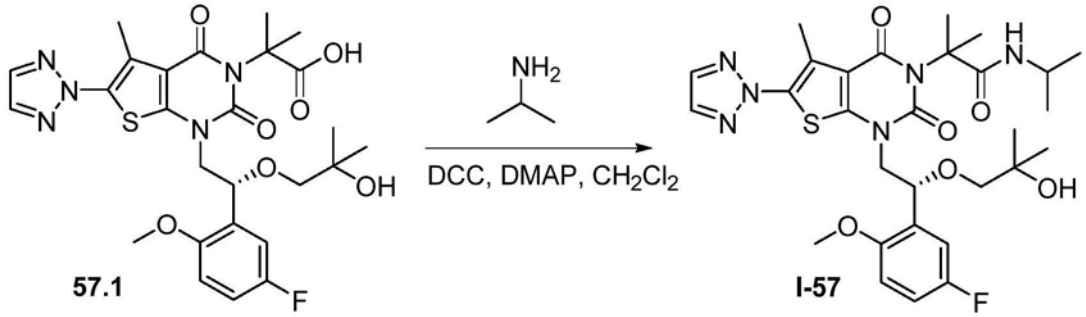

[0733] 化合物I-55从化合物53.91和3-(溴甲基)氧杂环丁烷制备,使用实施例54中所述操作。(ES,m/z):[M+H]$^+$643,[M+Na]$^+$665;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.88-0.93(dd,6H),0.95-1.02(m,6H),1.60-1.66(m,6H),2.52(s,3H),3.31-3.43(m,2H),3.62-3.76(m,1H),3.84-3.87(m,1H),4.12-4.26(m,3H),4.35-4.42(m,2H),4.68-4.76(m,2H),5.06-5.10(m,1H),7.07-7.18(m,3H),7.20-7.29(m,1H),8.18(s,2H)

[0734] 实施例56.合成(R)-2-(1-(2-(2-(氰基甲氧基)-5-氟苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-56

[0735] 

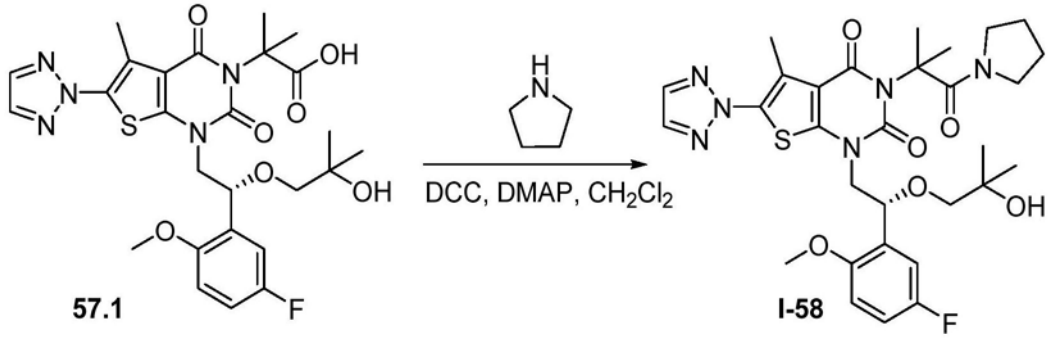

[0736] 化合物I-56从化合物53.91和2-溴乙腈制备，使用实施例54中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$612,[M+Na]$^+$634;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.95-1.04(m,12H),1.60-1.66(m,6H),2.52(s,3H),3.47-3.49(m,1H),3.81-3.86(m,2H),4.04-4.12(m,1H),5.10-5.17(m,3H),7.20-7.28(m,4H),8.16(s,2H).

[0737] 实施例57.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-57

[0738] 


[0739] 向8-mL瓶中放入57.1(100mg,0.17mmol,1.00当量)、DCC(71.5mg,0.35mmol,1.99当量)、DMAP(42.3mg,0.35mmol,1.99当量)、$CH_2Cl_2$(3mL)、丙-2-胺(20mg,0.34mmol,1.95当量)。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到88.9mg(83%)I-57,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+Na]$^+$639;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.93-1.01(m,12H),1.61-1.63(d,6H),2.52(s,3H),2.92-295(d,1H),3.08-3.11(d,1H),3.73(s,3H),3.80-3.85(m,1H),4.00-4.02(m,2H),4.27(s,1H),5.09-5.14(t,1H),6.97-7.02(m,1H),7.08-7.27(m,2H),7.28-7.32(m,1H),8.17(s,2H).

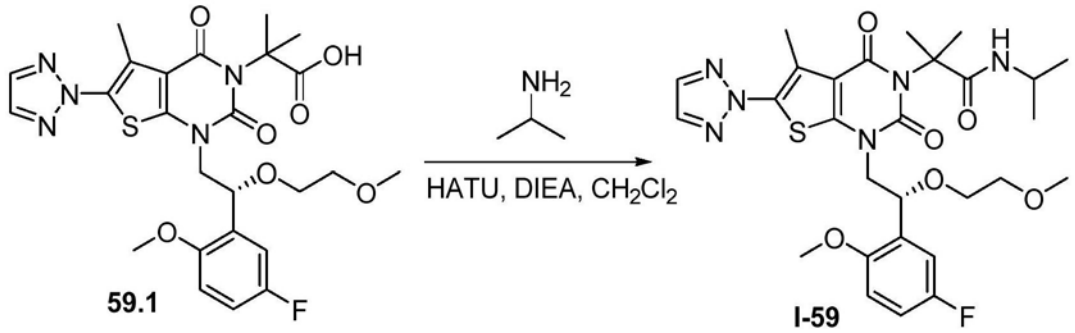
[0740] 实施例58.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-58

[0741] 


[0742] 化合物I-58从化合物57.1和吡咯烷制备，使用实施例57中所述操作。LC-MS(ES,m/

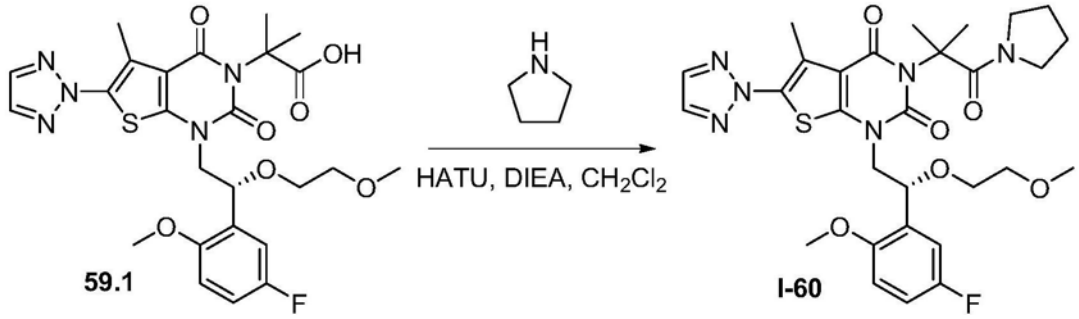
z):[M+H]$^+$629[M+Na]$^+$651;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.93-0.99(dd,6H),1.61-1.80(m,10H),2.52(s,3H),2.85-3.30(m,6H),3.78(s,3H),3.95-4.13(m,2H),4.29(s,1H),5.09-5.13(t,1H),7.01-7.06(m,1H),7.11-7.18(m,2H),8.18(s,2H).

[0743] 实施例59.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-59

[0744] 

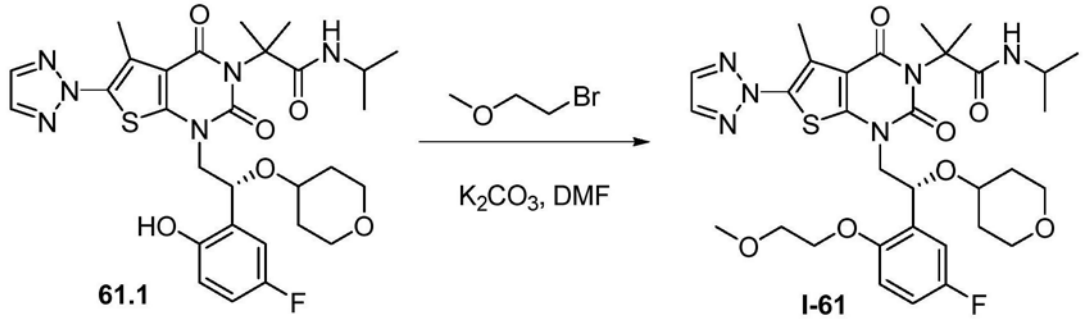

[0745] 向8-mL圆底烧瓶中放入59.1(200mg,0.36mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)、HATU(275mg,0.72mmol,2.03当量)、DIEA(93mg,0.72mmol,2.02当量)、丙-2-胺(42mg,0.71mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x2mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x2mL $CH_2Cl_2$萃取,并将有机层合并。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到120.5mg(56%)I-59,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_2H_8N$]$^+$544[M+H]$^+$603[M+Na]$^+$625;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.91-1.06(m,6H),1.59-1.72(m,6H),2.55(s,3H),3.12(s,3H),3.35-3.41(m,3H),3.46-3.47(m,1H),3.71(s,3H),3.82-3.88(m,1H),4.01-4.03(d,2H),5.09-5.12(t,1H),6.96-6.99(m,1H),7.08-7.13(m,1H),7.18-7.21(m,1H),7.26-7.28(d,1H),8.17(s,2H).

[0746] 实施例60.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-60

[0747] 

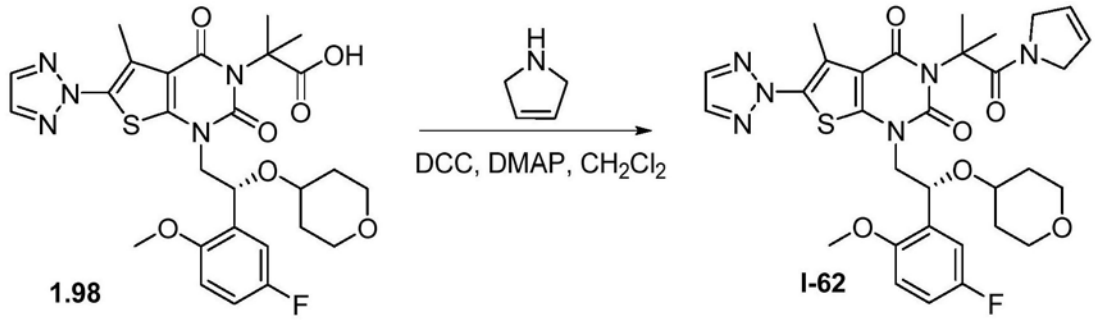

[0748] 化合物I-60从化合物59.1和吡咯烷制备,使用实施例59中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_4H_8N$]$^+$544[M+H]$^+$615[M+Na]$^+$637;$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ1.77-1.89(m,10H),2.57(s,3H),3.15-3.17(d,1H),3.24(s,3H),3.28-3.33(m,1H),3.42-3.49(m,5H),3.58-3.60(m,1H),3.85(s,3H),4.15(m,2H),5.24-5.26(t,1H),6.96-7.05(m,2H),7.18-7.21(m,1H),7.98(s 2H).

[0749] 实施例61.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-61

[0750] 

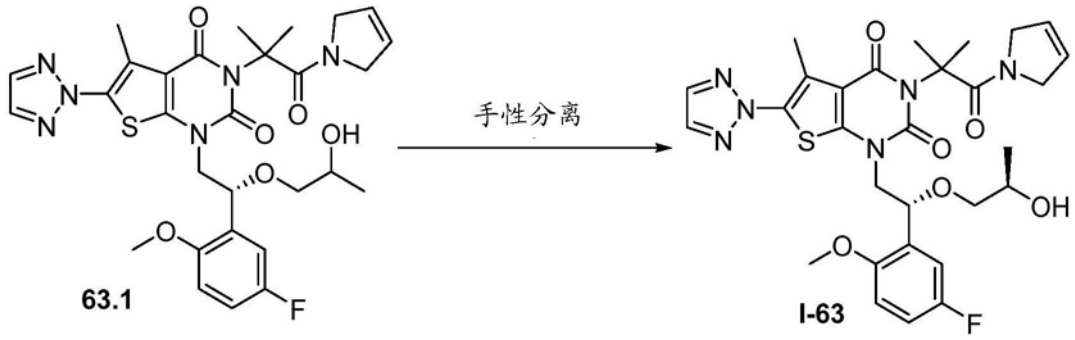

[0751] 向8-mL圆底烧瓶中放入61.1(100mg,0.16mmol,1.00当量)、DMF(2mL)、1-溴-2-甲氧基乙烷(45mg,0.32mmol,2.00当量)、$K_2CO_3$(45mg,0.33mmol,2.00当量)。将反应在45℃搅拌5小时。然后将反应通过加入3mL水淬灭。将所得溶液用3x5mL EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到70.3mg(64%)I-61,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_3H_6N$]$^+$614;[M+H]$^+$673;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):0.99-1.01(m,6H),1.15-1.32(m,2H),1.60-1.65(m,8H),2.58(s,3H),3.19-3.29(m,5H),3.35-3.39(m,1H),3.49-3.67(m,4H),3.81-3.88(m,2H),4.10-4.15(m,3H),5.24-5.29(m,1H),7.02-7.19(m,2H),7.20-7.28(m,2H),8.19(s,2H)。

[0752] 实施例62.合成(R)-3-(1-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-62

[0753] 

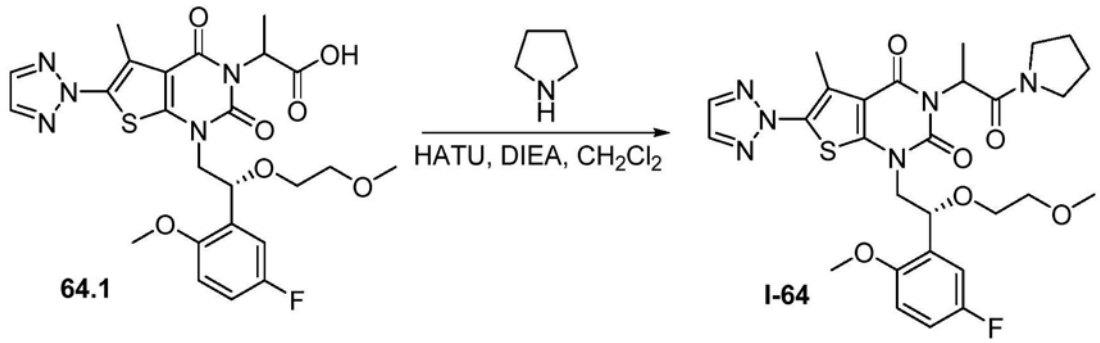

[0754] 向8-mL圆底烧瓶中放入1.98(200mg,0.34mmol,1.00当量)、CH2C12(2mL)、DCC(210mg,1.02mmol,2.99当量)、DMAP(83.1mg,0.68mmol,2.00当量)和2,5-二氢-1H-吡咯(47mg,0.68mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到71.2mg(33%)I-62,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M-$C_4H_6N$]$^+$570[M+Na]$^+$661;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.15-1.29(m,1H),1.34-1.36(m,1H),1.68-1.74(m,8H),2.54(s,3H),3.22-3.31(m,2H),3.33(m,1H),3.63-3.66(t,2H),3.79(s,3H),3.97-4.11(m,6H),5.23-5.26(m,1H),5.77-5.85(m,1H),5.88-5.95(m,1H),7.03-7.05(m,1H),7.12-7.17(m,1H),7.19-7.22(m,1H),δ8.19(s,2H).

[0755] 实施例63.合成3-(1-(2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基)-1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((R)-2-羟基丙氧基)乙基)-5-甲基-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-63

[0756] 

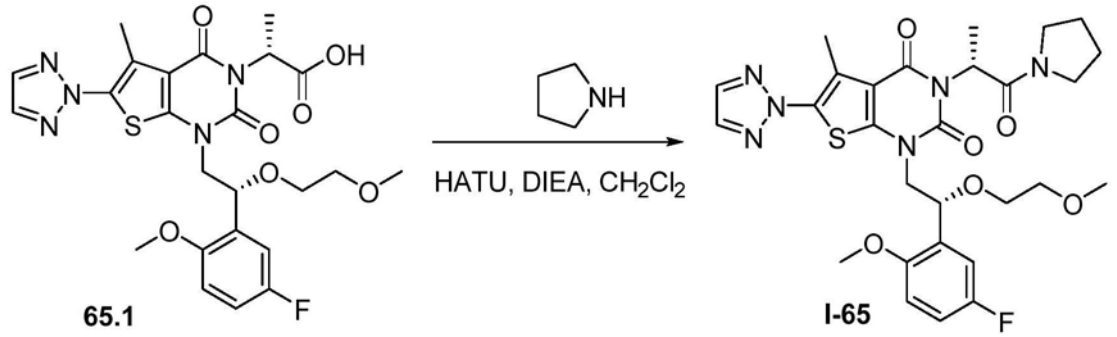

[0757] 将粗品63.1(200mg)通过手性-制备型HPLC纯化,得到46.3mg(23%)I-63,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$613;$^1$H-NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.94-0.96(d,3H),δ1.65(s,6H),2.50(s,3H),3.07-3.21(m,2H),3.60-3.67(m,1H),3.76(s,3H),3.89-4.20(m,6H),4.49-4.55(d,1H),5.07-5.09(t,1H),5.77-5.87(m,2H),6.99-7.02(m,1H),7.09-7.24(m,2H),8.18(s,2H).

[0758] 实施例64.合成1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-3-(1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-64

[0759] 

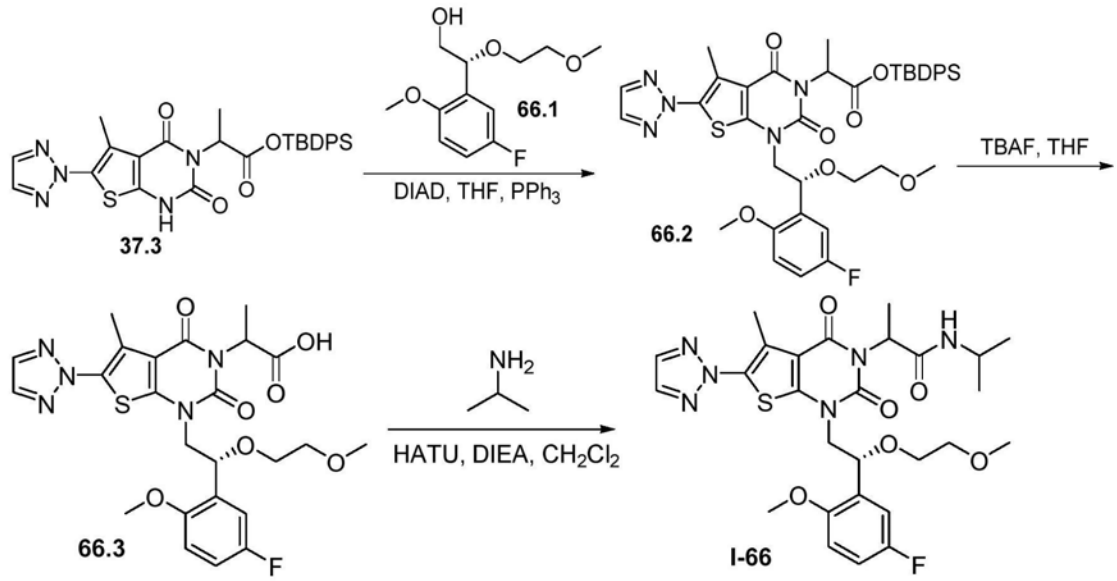

[0760] 向25-mL圆底烧瓶中放入64.1(180mg,0.33mmol,1.00当量)在$CH_2Cl_2$(3mL)中的溶液、HATU(250mg,0.66mmol,2.00当量)、DIEA(85mg,0.66mmol,2.00当量)和吡咯烷(47mg,0.66mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌1h。将所得溶液用$CH_2Cl_2$稀释。将所得混合物用$H_2O$洗涤,然后在真空中浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,得到121.3mg(61%)I-64,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$601;$^1$H NMR(400MHz,$CD_3OD$-$d_4$,):δ8.00(s,2H),7.24-7.19(m,1H),7.04-6.97(m,2H),5.57-5.55(m,1H),5.29-5.20(m,1H),4.25-4.10(m,2H),3.86-3.84(d,3H),3.62-3.58(m,1H),3.50-3.30(m,6H),3.18(s,3H),2.98-2.92(m,1H),2.64(s,3H),1.94-1.60(m,4H),1.50-1.49(d,3H).

[0761] 实施例65.合成1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-3-((R)-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-65

[0762] 


[0763] 向25-mL圆底烧瓶中放入65.1(180mg,0.33mmol,1.00当量)在$CH_2Cl_2$(3mL)中的溶液、HATU(250mg,0.66mmol,2.00当量)、DIEA(85mg,0.66mmol,2.00当量)、吡咯烷(47mg,0.66mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌1h。将所得溶液用$CH_2Cl_2$稀释。将所得混合物用$H_2O$洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,得到128.7mg(65%)I-65,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$601;$^1$H NMR:(400MHz,$CD_3OD$-$d_4$):δ7.99(s,2H),7.24-7.19(m,1H),7.04-6.97(m,2H),5.57-5.55(m,1H),5.29-5.20(m,1H),4.25-4.10(m,2H),3.86-3.84(d,3H),3.62-3.58(m,1H),3.50-3.30(m,6H),3.18(s,3H),2.98-2.92(m,1H),2.64(s,3H),1.94-1.60(m,4H),1.50-1.49(d,3H).

[0764] 实施例66.合成(S)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-66

[0765] 

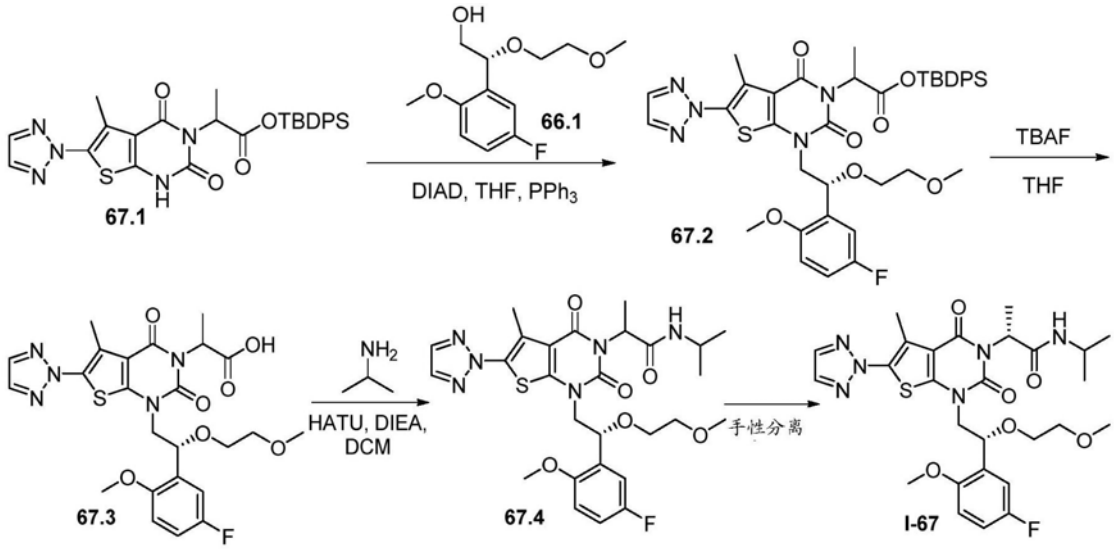

[0766] 合成化合物66.2.在氮气下向50-mL圆底烧瓶中放入37.3(1g,1.79mmol,1.00当量)、66.1(654mg,2.68mmol,1.50当量)、DIAD(542mg,2.68mmol,1.50当量)、$PPh_3$(940mg,3.58mmol,2.00当量)在THF(10mL)中的溶液。将反应在室温搅拌3小时。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到2.0g(粗品)66.2,其为无色油状物。

[0767] 合成化合物66.3.向50-mL圆底烧瓶中放入66.2(2.0g,2.54mmol,1.00当量)在THF(20mL)中的溶液、TBAF(2.0g,7.66mmol,3.01当量)。将反应在室温搅拌16小时。将所得混合物用2x10mL水和2x10mL饱和食盐水洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到365mg(24%)66.3,其为白色固体。

[0768] 合成化合物I-66.向25-mL圆底烧瓶中放入66.3(180mg,0.33mmol,1.00当量)在$CH_2Cl_2$(3mL)中的溶液、HATU(250mg,0.66mmol,2.00当量)、DIEA(85mg,0.66mmol,2.00当量)和丙-2-胺(40mg,0.68mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌1小时。将所得溶液用$CH_2Cl_2$稀释,然后用$H_2O$洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到127.1mg(66%)I-66,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$589;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ8.17(s,2H),7.46-7.42(m,1H),7.19-7.10(m,2H),7.02-6.95(m,1H),5.24-5.05(m,2H),4.15-4.00(m,2H),3.92-3.84(m,1H),3.74-3.72(d,3H),3.50-3.42(m,1H),3.38-3.30(m,3H),3.08(s,3H),2.58-2.56(d,3H),1.41-1.39(m,3H),1.04-1.02(d,3H),1.00-0.98(m,3H).

[0769] 实施例67.合成(R)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-67

[0770]




[0771] 合成化合物67.2.向100-mL圆底烧瓶中放入67.1(2.5g,4.47mmol,1.00当量)、66.1(1.31g,5.36mmol,1.20当量)、THF(30mL)、DIAD(1.35g,6.68mmol,1.49当量)、$PPh_3$(1.75g,6.67mmol,1.49当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到4g(粗品)67.2,其为白色固体。

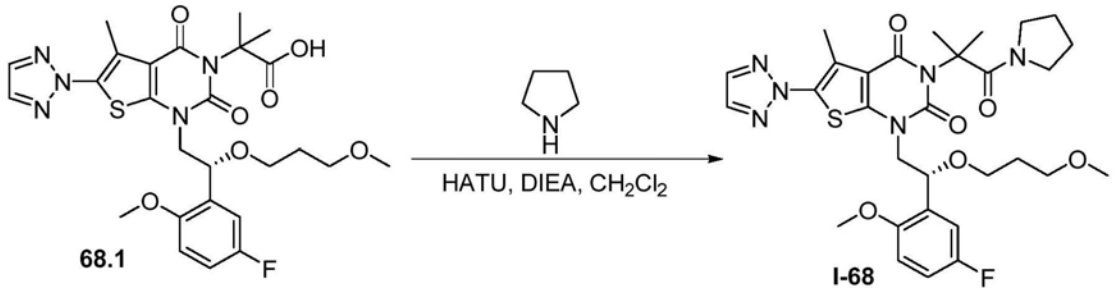
[0772] 合成化合物67.3.向100-mL圆底烧瓶中放入67.2(4g,5.09mmol,1.00当量)、THF(50mL)、TBAF(4g,15.30mmol,3.01当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用50mL EtOAc萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到1.25g(45%)67.3,其为白色固体。

[0773] 合成化合物67.4.向100-mL圆底烧瓶中放入67.3(1.25g,2.28mmol,1.00当量)、丙-2-胺(270mg,4.57mmol,2.00当量)、二氯甲烷(30mL)、HATU(1.3g,3.42mmol,1.50当量)、DIEA(580mg,4.49mmol,1.97当量)。将反应在室温搅拌3小时。然后将反应通过加入30mL水淬灭。将所得溶液用30mL $CH_2Cl_2$萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到1g(74%)67.4,其为白色固体。

[0774] 合成化合物I-67.将粗产物(1g)通过手性-制备型HPLC纯化,得到337.4mg I-67,其为白色固体。LC-MS-(ES,m/z):[M+H]$^+$589;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.97-1.05(dd,

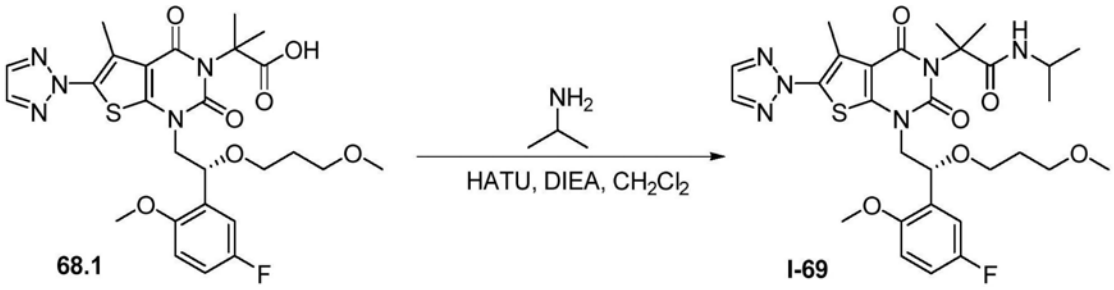
6H),1.38-1.40(d,3H),2.57(s,3H),δ3.08(s,3H),3.31-3.32(m,1H),3.33-3.39(m,2H),3.40-3.51(m,1H),3.73(s,3H),3.86-3.93(m,1H),4.06-4.12(m,2H),5.13-5.19(m,2H),6.97-7.02(m,1H),7.08-7.20(m,2H),δ7.41-7.44(d,1H),δ8.17(s,2H).

[0775] 实施例68.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基-丙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-68

[0776] 

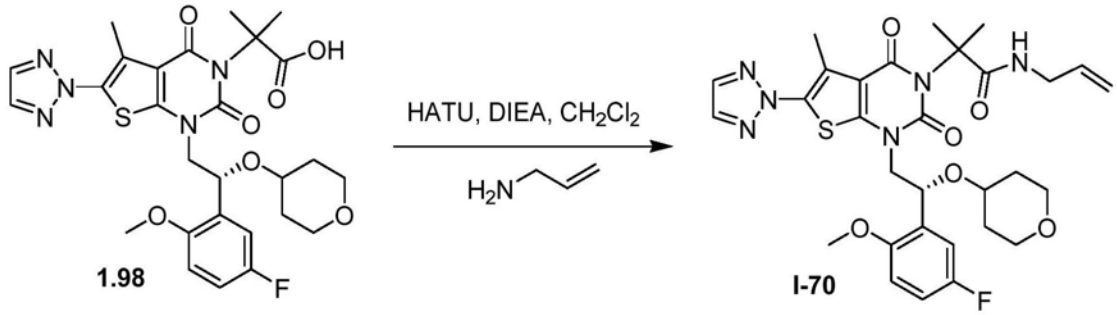

[0777] 向8-mL圆底烧瓶中放入68.1(80mg,0.14mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)、HATU(105.5mg,0.28mmol,2.00当量)、DIEA(35.83mg,0.28mmol,1.99当量)和吡咯烷(20mg,0.28mmol,2.02当量)。将反应在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入2mL水淬灭。将所得溶液用2x2mL $CH_2Cl_2$萃取,并将有机层合并。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到24.8mg(28%)I-68,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_4H_8N]^+$558;$^1$H NMR(300MHz,$CD_3OD$):δ1.76-1.83(m,12H),2.53(s,3H),3.22(s,3H),3.72-3.74(m,3H),3.42-3.51(m,3H),3.81(s,3H),4.13-4.19(m,2H),5.11-5.15(t,1H),6.91-7.02(m,2H),7.07-7.11(m,1H),7.94(s,2H).

[0778] 实施例69.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基-丙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-69

[0779] 

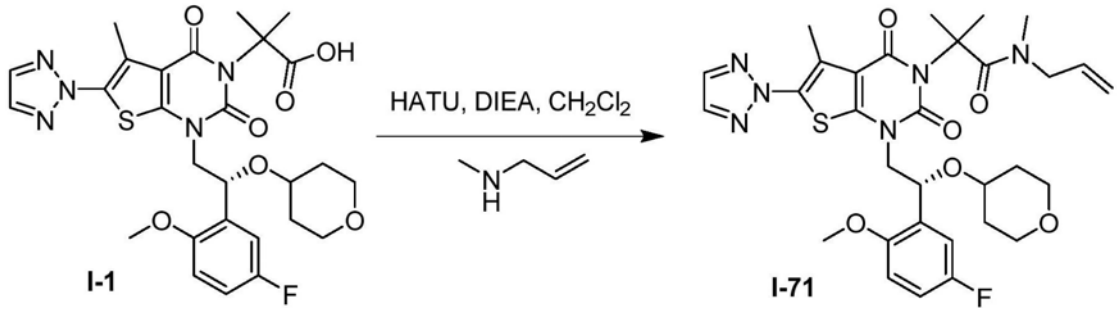

[0780] 化合物I-69从68.1和丙-2-胺制备,使用实施例68中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$558;[M+H]+617;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.99-1.03(m,6H),1.61-1.63(m,8H),2.50(s,3H),3.10(s,3H),3.22-3.26(m,3H),3.35-3.40(m,1H),3.72(s,3H),3.75-4.14(m,3H),4.95-5.15(t,1H),6.99-7.01(m,1H),7.09-7.16(m,2H),7.27-7.30(m,1H),8.16(s,2H).

[0781] 实施例70.合成(R)-N-烯丙基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-70

[0782] 

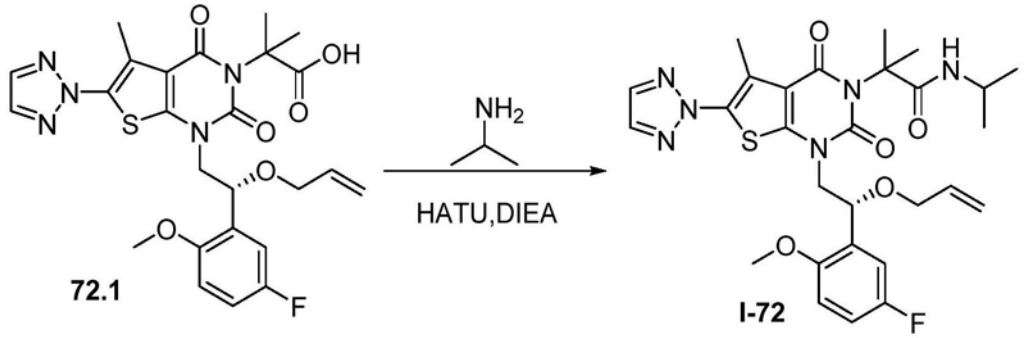

[0783] 向8-mL加压釜式反应器中放入1.98(200mg,0.34mmol,1.00当量)、HATU(259mg,0.68mmol,2.00当量)、DIEA(100mg,0.77mmol,2.27当量)、丙-2-烯-1-胺盐酸盐(64mg,0.68mmol,2.01当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)。将反应在室温搅拌过夜。将所得混合物用1x2mL $H_2O$洗涤。将粗品通过制备型HPLC纯化,得到105.2mg(49%)I-70,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_3NH_6]^+$570;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.19-1.37(m,2H),1.59-1.72(m,8H),2.53(s,3H),3.18-3.26(m,2H),3.35-3.43(m,1H),3.51-3.68(m,4H),3.75(s,3H),3.80-4.12(m,2H),4.98-5.02(m,1H),5.10-5.19(m,1H),5.20-5.27(m,1H),5.70-5.86(m,1H),6.98-7.03(m,1H),7.09-7.18(m,1H),7.20-7.26(m,1H),7.74-7.80(t,1H),8.19(s,3H).

[0784] 实施例71.合成(R)-N-烯丙基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N,2-二甲基丙酰胺,I-71

[0785] 

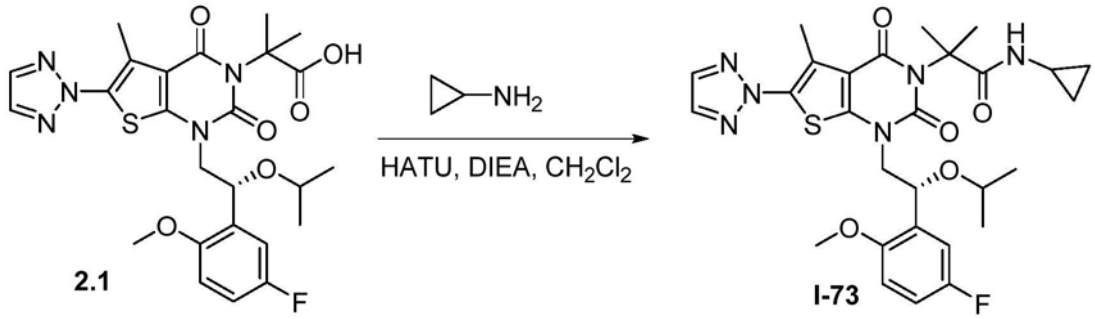

[0786] 化合物I-71从化合物I-1和甲基(丙-2-烯-1-基)胺制备,使用实施例70中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_4NH_9]^+$570;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.19-1.37(m,2H),1.59-1.72(m,8H),2.53(s,3H),2.71(s,3H),3.15-3.27(m,2H),3.33-3.43(m,1H),3.51-3.68(m,2H),3.75-3.84(m,4H),3.85-4.28(m,3H),5.03-5.28(m,3H),5.70-5.86(m,1H),6.98-7.05(m,1H),7.09-7.18(m,2H),8.19(s,2H).

[0787] 实施例72.合成(R)-2-(1-(2-(烯丙基氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-72

[0788] 

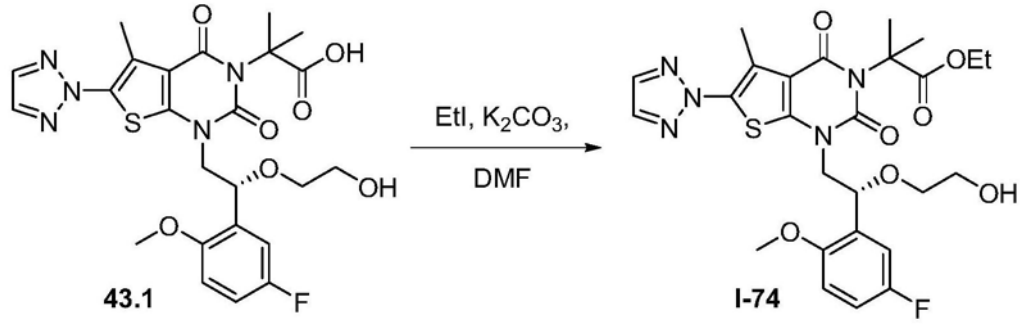

[0789] 向25-mL圆底烧瓶中放入72.1(200mg,0.37mmol,1.00当量)在$CH_2Cl_2$(2mL)中的溶液、HATU(280mg,0.74mmol,2.00当量)、DIEA(95mg,0.74mmol,2.00当量)、丙-2-胺(43mg,0.73mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌1h。将所得溶液用h$CH_2Cl_2$稀释。将所得混合物用$H_2O$洗涤,然后在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到126.3mg(59%)I-72,其为白色固体。LC-MS-(ES,m/z):$[M+Na]^+$607;$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ7.99(s,2H),7.36-7.34(d,1H),7.19-7.18(m,1H),7.02-6.90(m,2H),5.87-5.80(m,1H),5.29-5.15(m,2H),5.12-5.09(m,1H),4.18-3.98(m,4H),3.86-3.82(m,1H),3.78(s,3H),2.56(s,3H),1.77(d,6H),1.16-1.13(d,6H).

[0790] 实施例73.合成(R)-N-环丙基-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酰胺,I-73

[0791] 

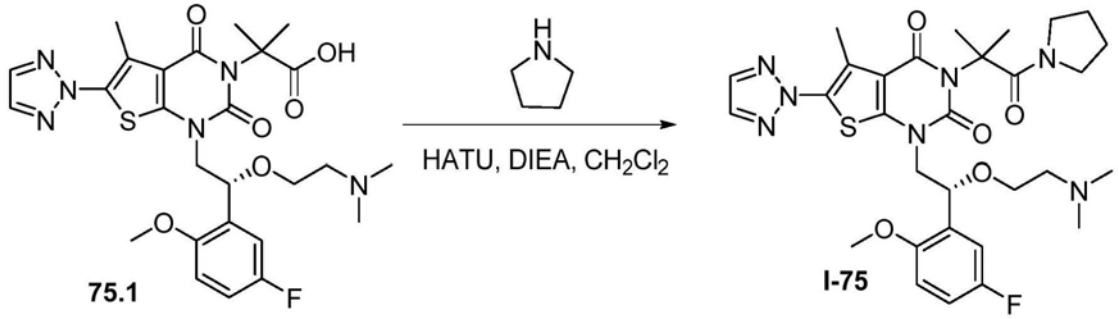

[0792] 向6-mL密封管中放入2.1(150mg,0.27mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(1mL)、环丙胺(31.4mg,0.55mmol,2.00当量)、HATU(209mg,0.87mmol,3.15当量)、DIEA(106.4mg,0.82mmol,2.99当量)。将反应在室温搅拌过夜。将所得溶液用5mL水稀释,然后用2x5mL $CH_2Cl_2$萃取。将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到58.9mg(37%)I-73,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_3H_6N]^+$528;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ0.38-0.39(m,2H),0.53-0.56(m,2H),0.96-0.98(m,6H),1.59-1.63(d,6H),2.46(m,1H),2.52(s,3H),3.43-3.46(m,1H),3.72(s,3H),3.97(m,2H),5.10-5.14(t,1H),6.95-6.98(m,1H),7.06-7.09(m,1H),7.11-7.20(m,1H),7.53-7.54(d,1H),8.16(s,2H)。

[0793] 实施例74.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-2-甲基丙酸乙酯,I-74

[0794] 

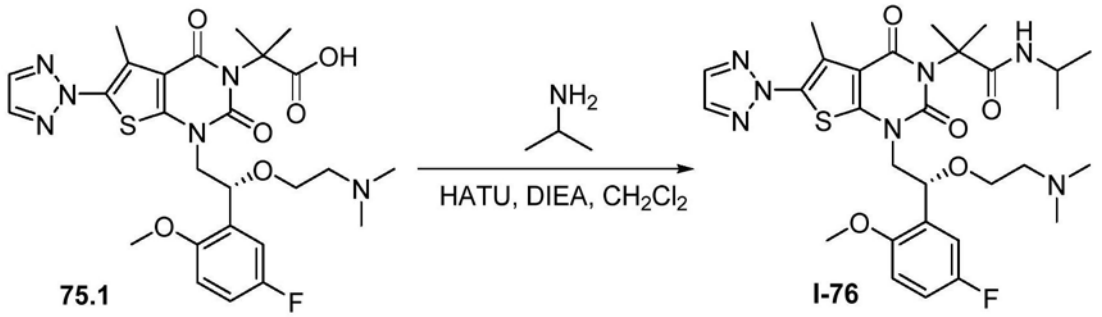

[0795] 向8-mL瓶中放入43.1(100mg,0.18mmol,1.00当量)、EtI(57mg,0.37mmol,2.01当量)、$K_2CO_3$(50mg,0.36mmol,1.98当量)、DMF(2mL)。将反应在油浴中在80℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到78.9mg(75%)I-74,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$576,$[M+Na]^+$598;$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.10-1.18(t,3H),1.63-1.66(d,6H),2.50(s,3H),3.33-3.47(m,4H),3.67(s,3H),3.97-4.15(m,4H),4.56-4.59(t,1H),5.09-5.12(t,1H),6.93-6.69(m,1H),7.06-7.11(m,1H),7.21-7.24(m,1H),8.16(s,2H).

[0796] 实施例75.合成(R)-1-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-3-(2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-75

[0797] 

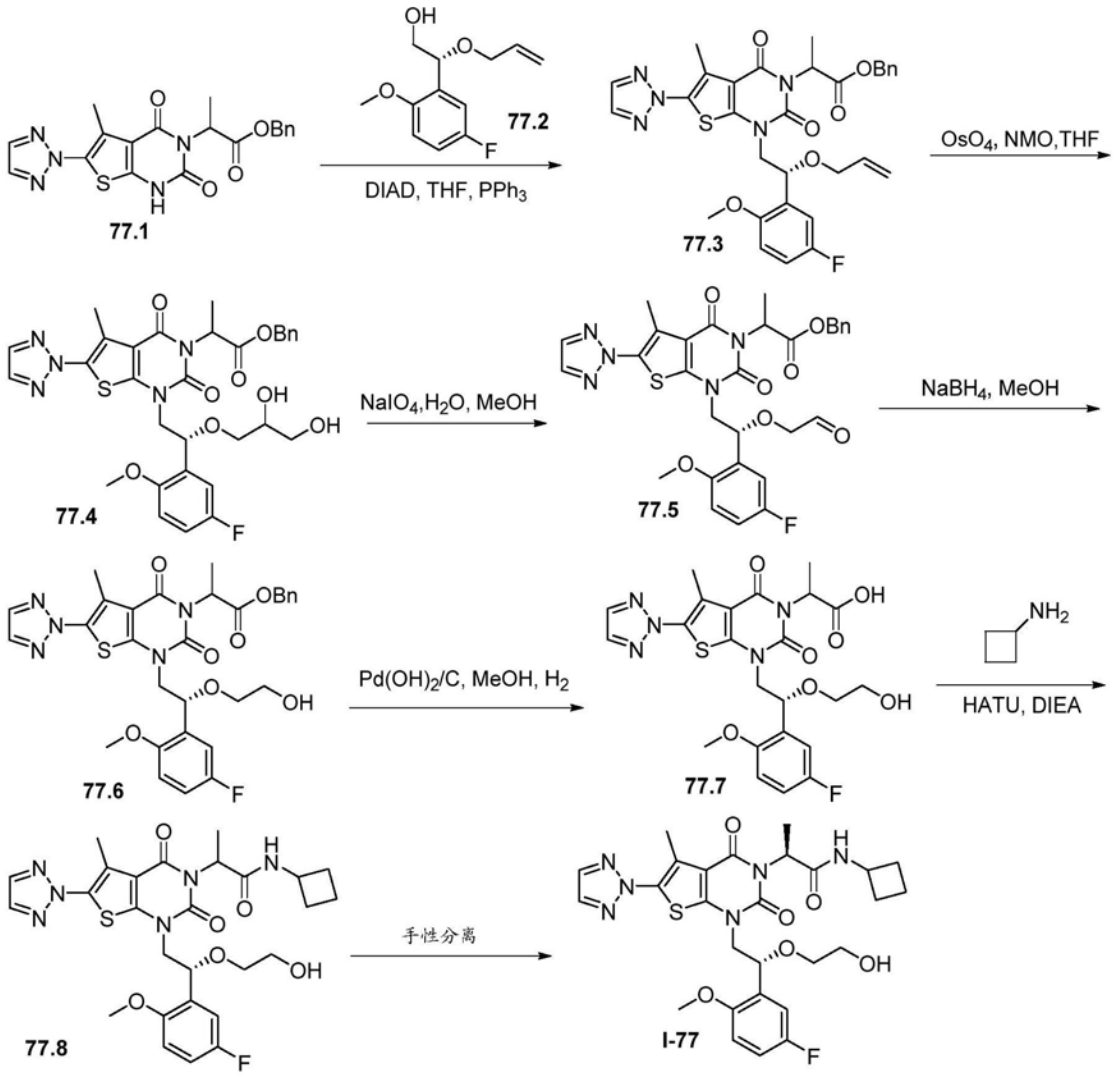

[0798] 向8-mL瓶中放入75.1(100mg,0.17mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)、HATU(99mg,0.26mmol,1.50当量)、DIEA(34mg,0.26mmol,1.51当量)和吡咯烷(25mg,0.35mmol,2.02当量)。将反应在室温搅拌过夜,然后通过加入2mL水淬灭。将所得溶液用2x20mL $CH_2Cl_2$萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过制备型HPLC纯化,得到13mg(12%)I-76,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$628;$^1H$ NMR(400MHz,$CD_3OD$):δ1.67-1.86(m,10H),2.28(s,6H),2.51-2.59(m,5H),3.00-3.16(m,1H),3.16-3.18(m,1H),3.42-3.51(m,3H),3.56-3.63(m,1H),3.81(s,3H)4.11-4.16(m,1H),4.27-4.33(m,1H),5.23-5.26(t,1H),6.94-7.06(m,2H),7.19-7.20(m,1H),7.98(s,2H).

[0799] 实施例76.合成(R)-2-(1-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-76

[0800] 


[0801] 化合物I-75从75.1和丙-2-胺制备,使用实施例75中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]+616,[M+Na]+638;1H NMR(400MHz,CD3OD):δ1.13-1.16(dd,6H),1.77-1.78(d,6H),2.29(s,6H),2.56(s,3H),2.60-2.72(m,2H),3.44-3.49(m,1H),3.55-3.61(m,1H),3.78(s,3H),4.00-4.08(m,2H),4.17-4.23(m,1H),5.24-5.27(t,1H),6.92-6.95(m,1H),δ6.99-7.04(m,1H),7.22-7.25(m,1H),7.97(s,2H).

[0802] 实施例77.合成(S)-N-环丁基-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)丙酰胺,I-77

[0803] 


[0804] 合成化合物77.3.在氮气下向100-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.1(4g,9.72mmol,

1.00当量)、THF(30mL)、DIAD(2.35g,11.62mmol,1.20当量)、77.2(2.64g,11.67mmol,1.20当量)。将反应冷却至0℃,并加入$PPh_3$(3.8g,14.49mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌10小时。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到2.3g(粗品)77.3,其为白色固体。

[0805] 合成化合物77.4.向充入并维持惰性氮气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.3(2.4g,3.87mmol,1.00当量)、THF(30mL),水(2mL)、NMO(900mg,7.68mmol,2.00当量)和$OsO_4$(0.029g,0.03当量)。将反应在室温搅拌2h。然后将反应通过加入$H_2O$淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩,得到2g(79%)77.4,其为白色固体。

[0806] 合成化合物77.5.向充入并维持惰性氮气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.4(1.9g,2.91mmol,1.00当量)、甲醇(20mL)、水(4mL)、$NaIO_4$(1.36g,2.20当量)。将反应在室温搅拌1h,然后通过加入20mL $H_2O$淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩,得到1.9g(粗品)77.5,其为白色固体。

[0807] 合成化合物77.6.在氮气下向20-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.5(1.9g,3.06mmol,1.00当量)、甲醇(20mL)和$NaBH_4$(230mg,6.08mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌2小时。然后将反应通过加入20mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到1.8g(94%)77.6,其为白色固体。

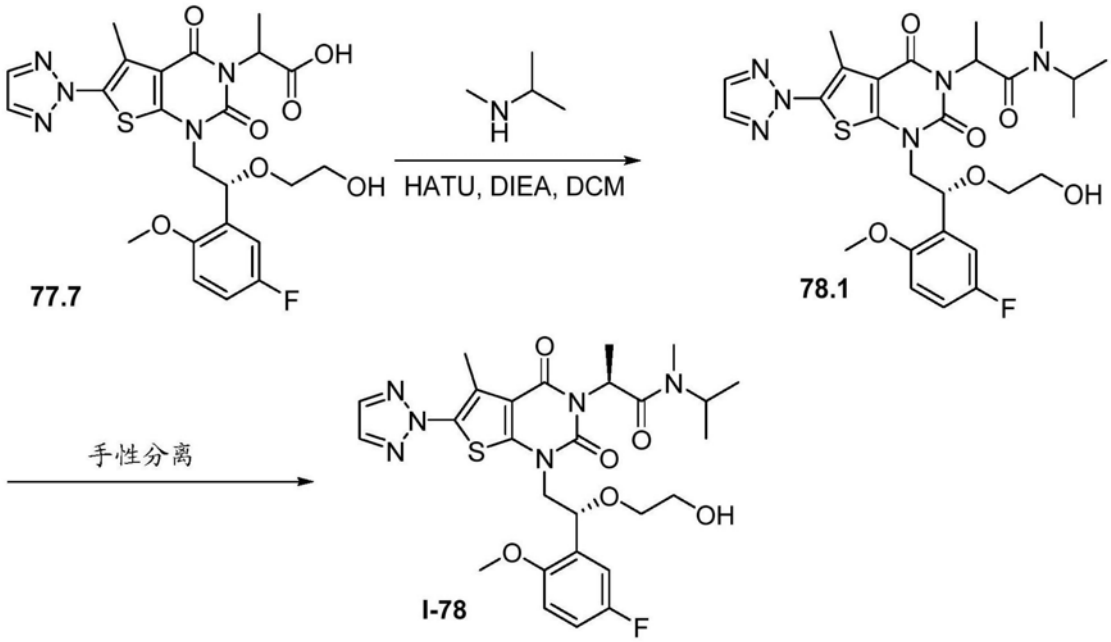
[0808] 合成化合物77.7.在氮气下向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.6(1.8g,2.89mmol,1.00当量)、MeOH(30mL)。然后加入$Pd(OH)_2/C$(0.4g)。将烧瓶抽空并充入氮气,重复三次,然后充入氢气。将反应在室温搅拌6h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩,得到1.5g(97%)77.7,其为白色固体。

[0809] 合成化合物77.8.在氮气下向25-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.7(395mg,0.74mmol,1.00当量)、THF(10mL)、DIEA(173mg,1.34mmol,2.00当量)、环丁胺(95.5mg,1.34mmol,2.00当量)、HATU(306mg,0.80mmol,1.20当量)。将反应在室温搅拌10h,然后通过加入水淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到320mg77.8,其为白色固体。

[0810] 合成化合物I-77.将粗品230mg通过手性-制备型HPLC纯化,得到109.3mg(41%)I-77,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$587;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.38-1.40(d,3H),1.55-1.60(m,2H),1.87-1.94(m,2H),2.07-2.12(m,2H),2.50(s,3H),3.30-3.42(m,3H),3.73(s,3H),4.05-4.07(m,2H),4.12-4.20(m,1H),4.52-4.55(t,1H),5.08-5.10(t,1H),5.22-5.25(m,1H),6.97-7.01(m,1H),7.07-7.11(m,1H),7.21-7.26(m,1H),7.83-7.86(d,1H),8.18(s,2H).

[0811] 实施例78.合成(S)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-N-甲基丙酰胺,I-78

[0812]

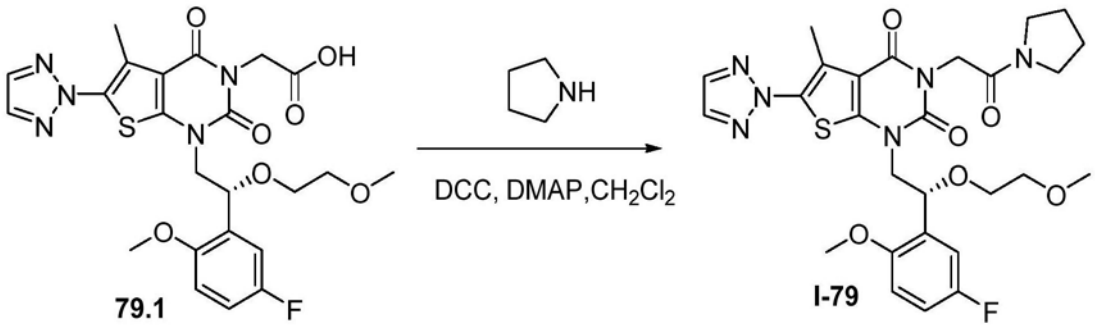



[0813] 合成化合物78.1.在氮气下向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入77.7(500mg,0.94mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(20mL)、甲基(丙-2-基)胺(82.3g,1.13mol,1.20当量)、DIEA(242mg,1.87mmol,2.00当量)、HATU(428mg,1.13mmol,1.20当量)。将反应在室温搅拌12h,然后通过加入50mL $H_2O$淬灭。将所得溶液用$CH_2Cl_2$萃取,将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到230mg(13%)78.1,其为白色固体。

[0814] 合成化合物I-78.将78.1(230mg)通过手性-制备型HPLC拆分,得到70mg(42%)I-78,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$589;$^1H$ NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.77-0.87(m,1H),0.98-1.07(m,5H),1.33-1.35(d,3H),2.47-2.49(m,2H),2.57-2.60(m,4H),3.25-3.29(m,1H),3.36-3.61(m,3H),3.75(s,3H),4.08-4.09(m,2H),4.52-4.61(m,2H),5.10-5.12(m,1H),5.34-5.55(m,1H),6.99-7.03(m,1H),7.09-7.16(m,1H),7.21-7.26(m,1H),8.18(s,2H)。

[0815] 实施例79.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-79

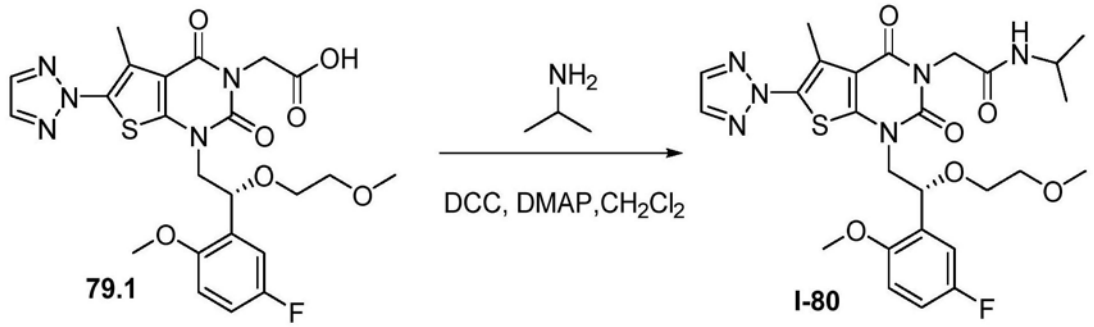
[0816]




[0817] 向8-mL密封管中放入79.1(200mg,0.37mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(2mL)、吡咯烷(53.3mg,0.75mmol,2.00当量)、DMAP(137.3mg,1.12mmol,3.00当量)和DCC(154.5mg,0.75mmol,2.00当量)。将反应在油浴中在50℃搅拌过夜。将所得混合物用水(5ml)洗涤,并在真空中浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到71.3mg(32%)I-79,其为白色固体。LC-

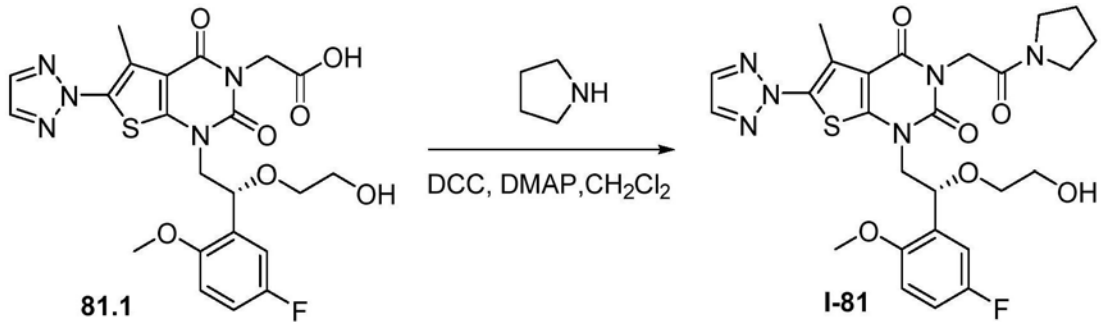
MS(ES,m/z):[M+H]$^+$587;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.78-1.85(m,2H),1.92-1.99(m,2H),2.59(s,3H),3.06(s,3H),3.26-3.28(m,2H),3.36-3.39(m,3H),3.48-3.58(m,3H),3.77(s,3H),4.04-4.11(m,2H),4.68(s,2H),5.11-5.15(t,1H),7.00-7.03(m,1H),7.11-7.16(m,1H),7.20-7.23(m,1H),8.19(s,2H).

[0818] 实施例80.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基乙酰胺,I-80

[0819] 

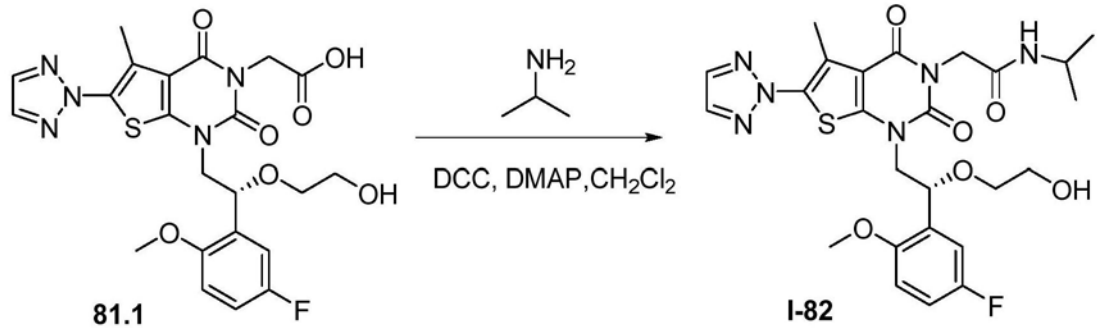

[0820] 化合物I-80从化合物79.1和丙-2-胺制备,使用实施例79中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$575;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.08-1.09(d,6H),2.59(s,3H),3.06(s,3H),3.41-3.52(m,4H),3.77(s,3H),3.82-3.87(m,1H),4.08-4.11(m,2H),4.46-4.47(m,2H),5.11-5.15(t,1H),7.00-7.03(m,1H),7.11-7.19(m,1H),7.20-7.22(m,1H),7.99-8.01(d,1H),8.19(s,2H).

[0821] 实施例81.合成(R)-1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-乙氧基)乙基)-5-甲基-3-(2-氧代-2-(吡咯烷-1-基)乙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,I-81

[0822] 

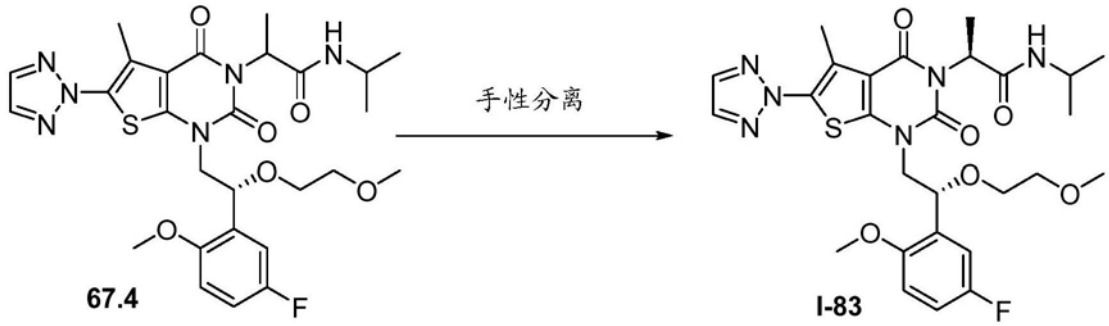

[0823] 化合物I-81从化合物81.1和吡唑制备,使用实施例79中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$573;$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$):δ1.78-1.84(m,2H),1.93-1.96(m,2H),2.58(s,3H),3.28-3.31(m,2H),3.32-3.44(m,3H),3.54-3.58(t,2H),3.74(s,3H),4.06(m,2H),4.52-4.54(t,1H),4.67(s,2H),5.12-5.15(t,1H),6.97-7.00(m,1H),7.09-7.14(m,1H),7.25-7.28(m,1H),8.18(s,2H).

[0824] 实施例82.合成(R)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基乙酰胺,I-82

[0825] 

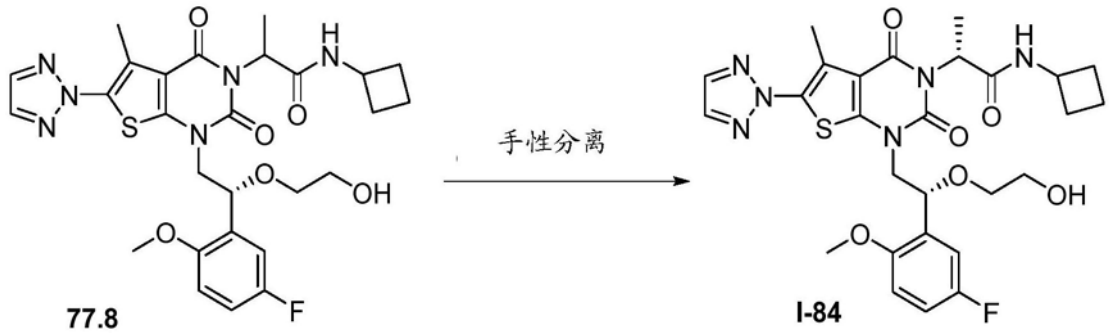

[0826] 化合物I-82从化合物81.1和异丙基胺制备，使用实施例79中所述操作。LC-MS(ES,m/z):[M-H]+559;1H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ1.07-1.09(d,6H),2.58(s,3H),3.29-3.30(m,1H),3.35-3.43(m,3H),3.74(s,3H),3.80-3.86(m,1H),4.00-4.10(m,2H),4.45(s,2H),4.52-4.55(t,1H),5.11-5.14(t,1H),6.97-7.00(m,1H),7.09-7.14(m,1H),7.25-7.28(m,1H),8.01-8.02(d,1H),8.18(s,2H).

[0827] 实施例83.合成(S)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-83

[0828] 


[0829] 化合物I-83通过手性分离化合物67.4制备。LC-MS(ES,m/z):[M+H]+589;1H NMR(300MHz,DMSO-d6):δ0.99-1.05(dd,6H),1.39-1.42(d,3H),2.58(s,3H),3.08(s,3H),3.29-3.31(m,1H),3.33-3.50(m,3H),3.75(s,3H),3.88-3.95(m,1H),4.03-4.12(m,2H),5.07-5.11(m,1H),5.20-5.27(m,1H),6.99-7.03(m,1H),7.09-7.21(m,2H),7.45-7.48(d,1H),8.17(s,2H).

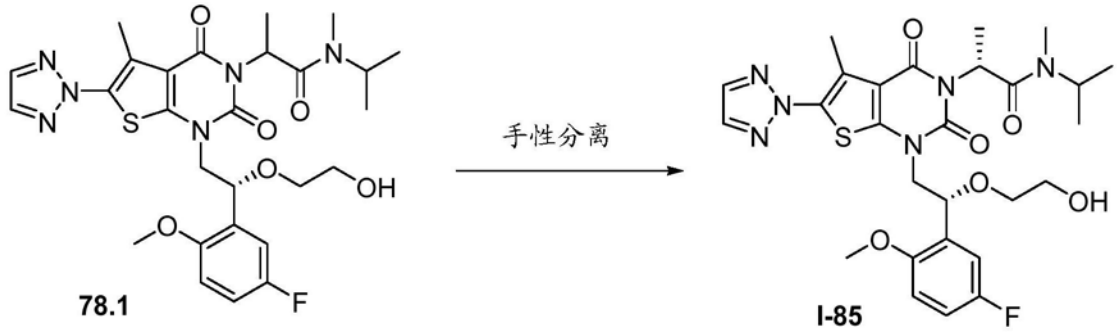
[0830] 实施例84.合成(R)-N-环丁基-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)丙酰胺,I-84

[0831] 


[0832] 化合物I-84通过手性分离化合物77.8制备。LC-MS(ES,m/z):[M+H]+587;1H NMR

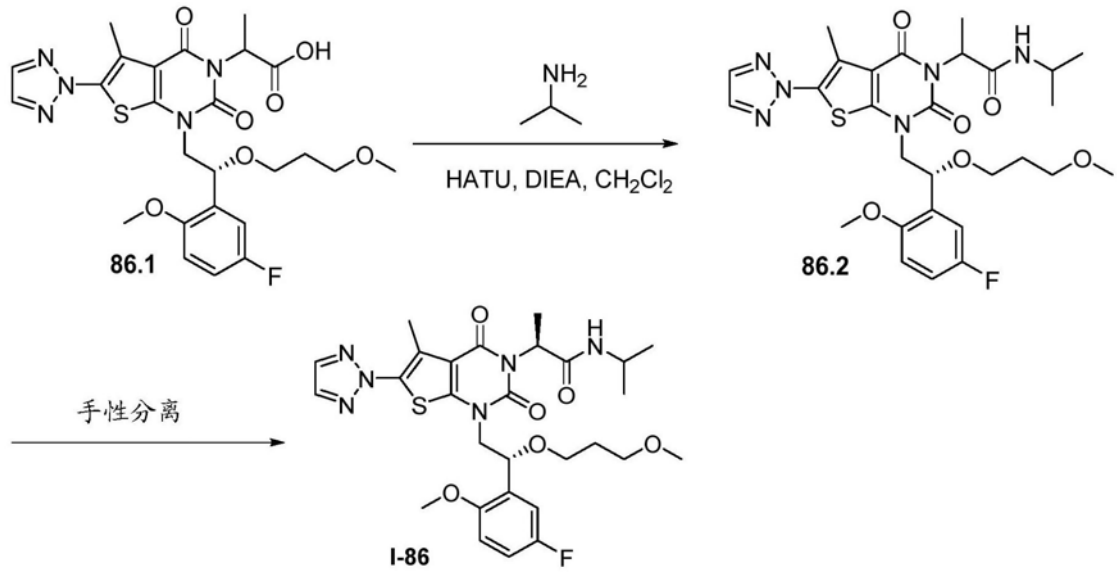
(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.36-1.40(m,3H),1.55-1.61(m,2H),1.86-1.96(m,2H),2.06-2.12(m,2H),2.50(s,3H),3.29-3.41(m,3H),3.70(s,3H),4.08-4.10(m,2H),4.12-4.20(m,1H),4.57-4.61(m,1H),5.13-5.23(m,2H),6.96-7.00(m,1H),7.07-7.11(m,1H),7.21-7.26(m,1H),7.81-7.83(d,1H),8.18(s,2H).

[0833] 实施例85.合成(R)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-N-甲基丙酰胺,I-85

[0834] 


[0835] 化合物I-85通过手性分离78.1制备。(ES,m/z):[M+H]$^+$589;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.75-0.85(m,1H),0.98-1.07(m,5H),1.31-1.33(d,3H),2.47-2.50(m,2H),2.57-2.68(m,4H),3.25-3.29(m,1H),3.38-3.39(m,3H),3.40-3.72(m,3H),4.09-4.10(m,2H),4.53-4.61(m,2H),5.10-5.16(m,1H),5.34-5.49(m,1H),6.98-7.09(m,1H),7.10-7.16(m,1H),7.22-7.25(m,1H),8.18(s,2H).

[0836] 实施例86.合成(S)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基-丙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-86

[0837] 


[0838] 合成化合物86.2.向25-mL圆底烧瓶中放入86.1(600mg,1.07mmol,1.00当量)、丙-2-胺(128mg,2.17mmol,2.03当量)、$CH_2Cl_2$(10mL)、DIEA(275mg,2.13mmol,1.99当量)、HATU(609mg,1.60mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌过夜,然后通过加入10mL水淬灭。将所得溶液用10mL $CH_2Cl_2$萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到

420mg(65%)86.2,其为白色固体。

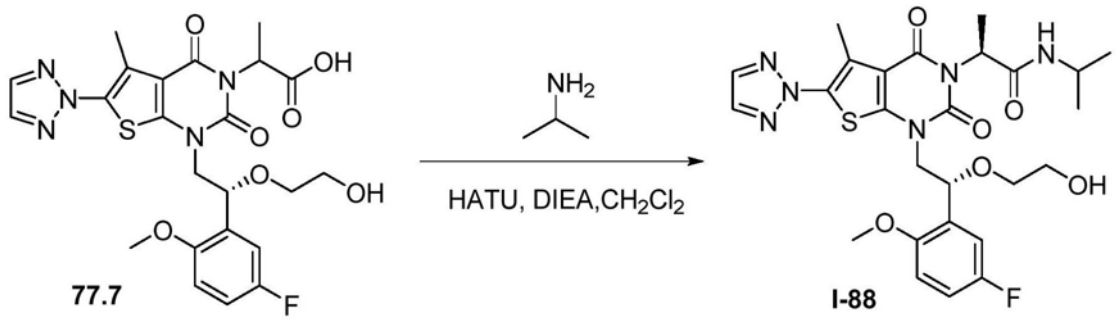
[0839] 合成化合物I-86.将粗产物(400mg)通过手性-制备型HPLC纯化,得到177.4mg I-86,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$603;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.95-1.01(dd,6H),1.34-1.37(d,3H),1.54-1.60(m,2H),2.54(s,3H),3.03(s,3H),3.15-3.27(m,3H),3.29-3.32(m,1H),3.72(s,3H),3.83-3.94(m,2H),4.06-4.11(m,1H),4.97-5.01(m,1H),5.19-5.21(m,1H),6.96-7.06(m,1H),7.09-7.13(m,2H),7.44-7.47(d,1H),8.17(s,2H).

[0840] 实施例87.合成(R)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(3-甲氧基-丙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-87

[0841] 

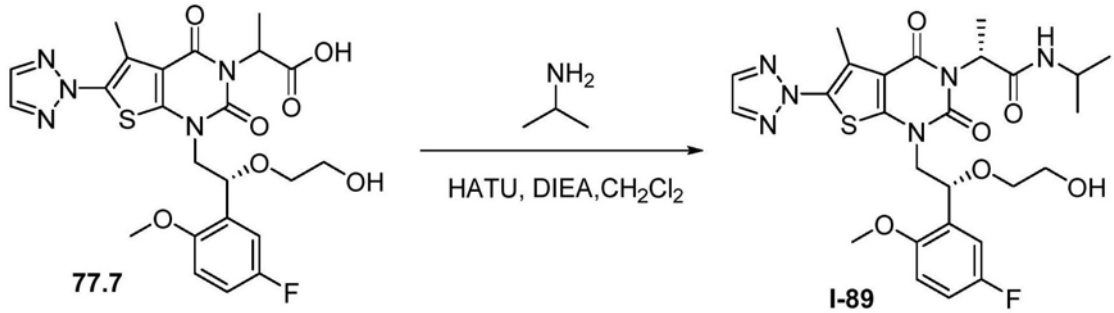

[0842] 化合物I-87通过手性分离化合物86.2制备。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$603;1H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.92-1.00(dd,6H),1.34-1.37(d,3H),1.55-1.60(t,2H),2.53(s,3H),3.04(s,3H),3.14-3.27(m,3H),3.32-3.35(m,1H),3.69(s,3H),3.77-3.88(m,1H),4.00-4.05(m,2H),5.01-5.05(m,1H),5.16-5.18(m,1H),6.95-6.99(m,1H),7.05-7.12(m,2H),7.40-7.43(d,1H),8.12(s,2H).

[0843] 实施例88.合成(S)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺,I-88

[0844] 

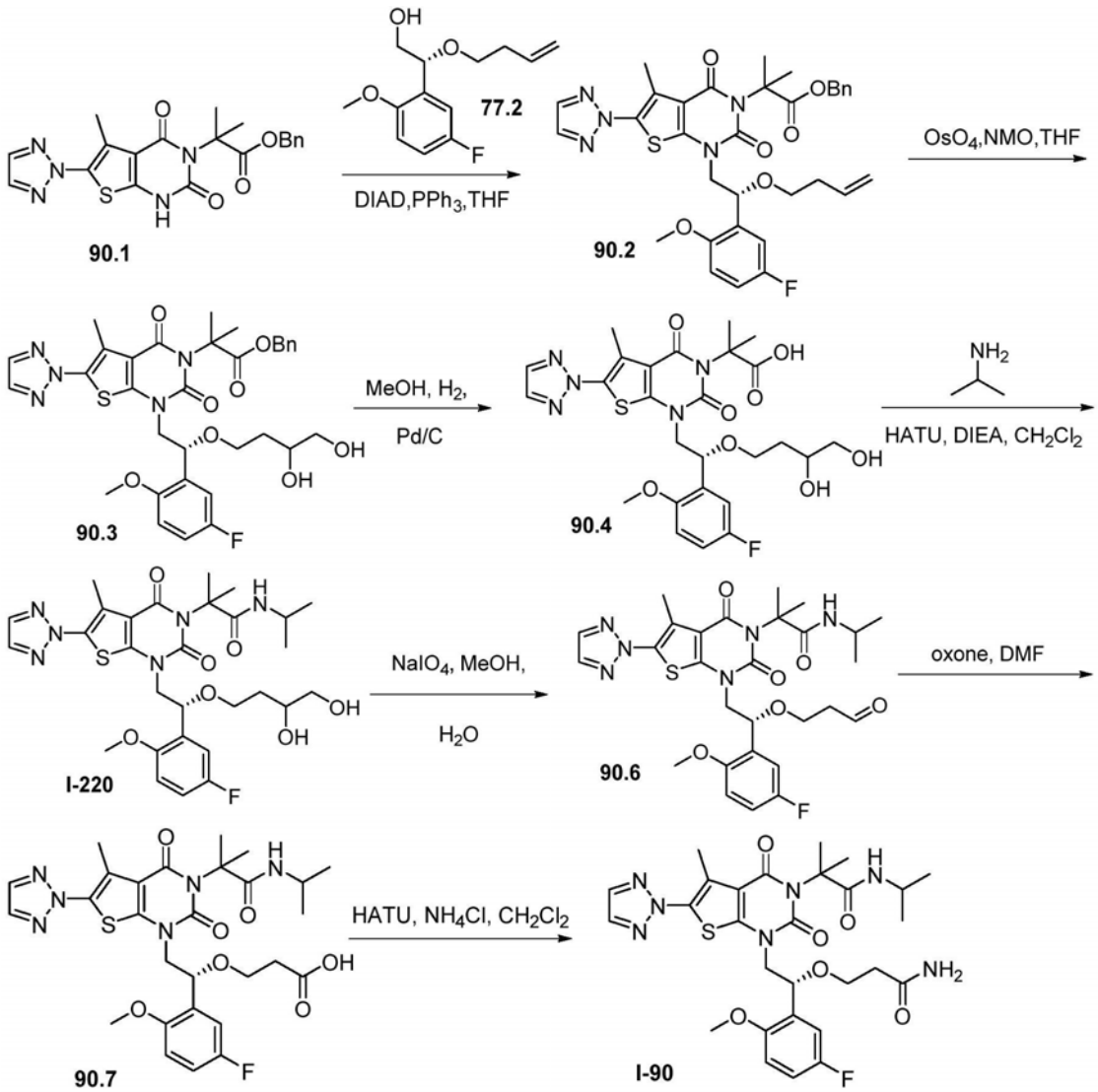

[0845] 向8-mL瓶中放入77.7(350mg,0.66mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(4mL)、丙-2-胺(77mg,1.30mmol,2.00当量)、DIEA(170mg,1.32mmol,2.00当量)和HATU(500mg,1.31mmol,2.00当量)。将反应在室温搅拌16h。将所得溶液用$CH_2Cl_2$稀释。将所得混合物用$H_2O$洗涤,然后在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC和通过手性-制备型HPLC纯化,得到94.8mg(25%)I-88,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$575;$^1$H NMR;(300MHz,$CD_3OD$):δ7.98(s,2H),7.62-7.50(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.00-6.88(m,2H),5.42-5.37(m,1H),5.30-5.26(m,1H),4.30-3.98(m,3H),3.76(s,3H),3.70-3.50(m,3H),3.35-3.30(m,1H),2.58(s,3H),1.52-1.50(d,3H),1.13-1.07(dd,6H).

[0846] 实施例89.合成(R)-2-(1-((R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基-乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基丙酰胺I-89

[0847] 


[0848] 化合物I-89从化合物77.7中,使用实施例88中所述操作。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$ 575;$^1H$ NMR:(300MHz,$CD_3OD$):δ7.98(s,2H),7.26-7.22(m,1H),7.00-6.88(m,2H),5.45-5.37(m,1H),5.30-5.20(m,1H),4.25-4.18(m,1H),4.12-3.98(m,2H),3.78(s,3H),3.60-3.45(m,3H),3.35-3.30(m,1H),2.59(s,3H),1.53-1.50(d,3H),1.13-1.07(t,6H).

[0849] 实施例90.合成(R)-2-(1-(2-(3-氨基-3-氧代丙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-90

[0850] 


[0851] 合成化合物90.2.在氮气下向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入90.1(2g,4.70mmol,1.00当量)、THF(20mL)、77.2(1.35g,5.62mmol,1.20当量)、DIAD(1.14g,5.64mmol,1.20当量)和$PPh_3$(1.8g,6.86mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌10小时。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到1.2g(39%)90.2,其为白色固体。

[0852] 合成化合物90.3.在氮气下向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入90.2(1.2g,1.85mmol,1.00当量)、THF(20mL)、水(1.5mL)、NMO(430mg,3.67mmol,2.00当量)和$OsO_4$(0.014g,0.03当量)。将反应在室温搅拌2h,然后通过加入30mL水淬灭。将反应用EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩,得到1.0g(79%)90.3,其为白色固体。

[0853] 合成化合物90.4.向25-mL圆底烧瓶中放入90.3(1g,1.47mmol,1.00当量)、甲醇(20mL)和Pd/C(200mg)。将烧瓶抽空并充入氮气,重复三次,然后充入$H_2$气。将反应在室温在$H_2$气气氛(气球)下搅拌3h。得到720mg(83%)90.4,其为白色固体。

[0854] 合成化合物I-220.在氮气下向25-mL的3颈圆底烧瓶中放入90.4(720mg,1.22mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(10mL)、丙-2-胺(143.51mg,2.43mmol,2.00当量)、DIEA(313.78mg,2.43mmol,1.20当量)和HATU(554.59mg,1.46mmol,1.20当量)。将反应在室温搅拌12h。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,将有机层合并并在真空

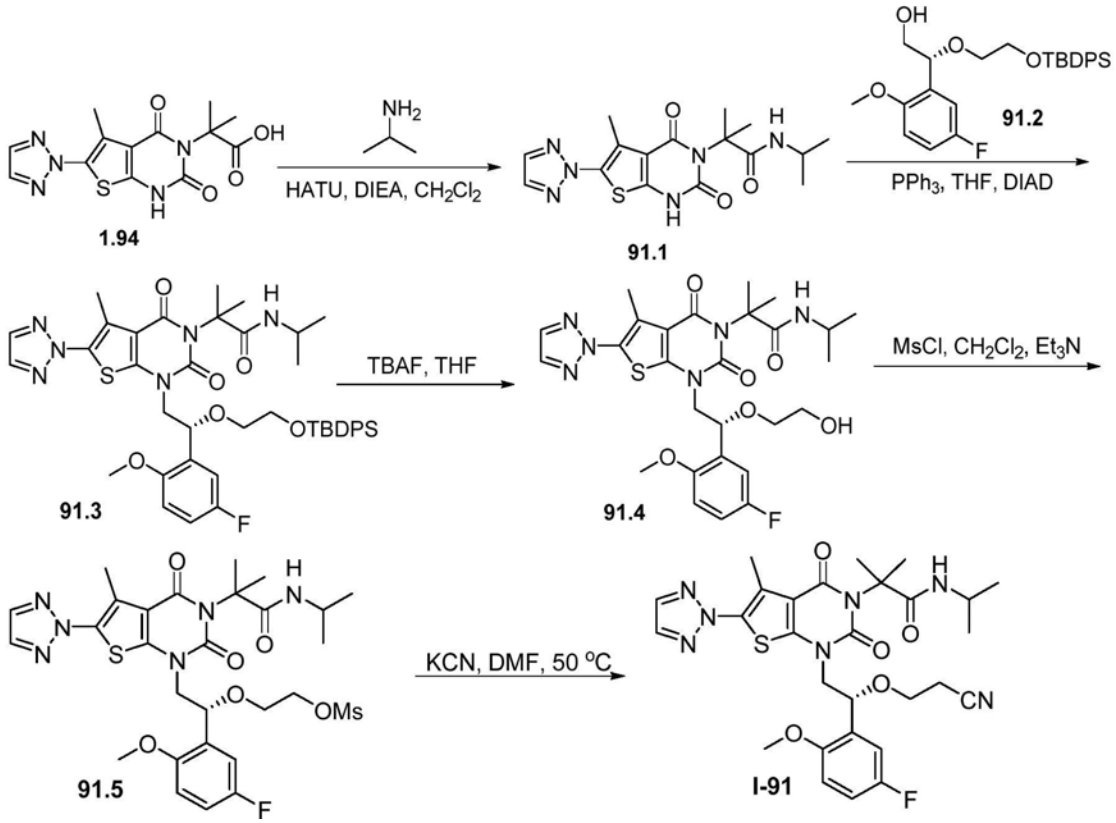
中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到680mg(88％)I-220，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$655;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.03(t,6H),δ1.38-1.42(m,1H),δ1.60-1.64(m,7H),δ2.49(s,3H),δ3.15-3.19(t,2H),δ3.33-3.45(m,3H),δ3.69(s,3H),δ3.84-3.88(m,1H),δ4.00-4.01(m,2H),δ4.34-4.44(m,2H),δ5.03-5.08(t,1H),δ6.94-6.98(m,1H),δ7.06-7.18(m,2H),δ7.27-7.31(m,1H),δ8.18(s,2H).

[0855] 合成化合物90.6.在氮气下向25-mL的3颈圆底烧瓶中放入I-220(660mg,1.04mmol,1.00当量)、MeOH(10mL)、水(2mL)和$NaIO_4$(490.88mg,2.20当量)。将反应在室温搅拌1h，然后通过加入30mL水淬灭。将反应用EtOAc萃取，将有机层合并并在真空中浓缩。得到585mg(93％)90.6，其为白色固体。

[0856] 合成化合物90.7.在氮气下向25-mL的3颈圆底烧瓶中放入90.6(660mg,1.10mmol,1.00当量)、DMF(5mL)和Oxone(809mg,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌5h。然后将反应通过加入40mL水淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取，将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化，得到300mg(44％)90.7，其为白色固体。

[0857] 合成化合物I-90.在氮气下向25-mL的3颈圆底烧瓶中放入90.7(150mg,0.24mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(3mL)、DIEA(62.7mg,0.49mmol,2.00当量)、$NH_4Cl$(51.54mg,0.96mmol,4.00当量)、HATU(110.85mg,0.29mmol,1.20当量)。将反应在室温搅拌12h，然后通过加入10mL水淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取，将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过制备型TLC纯化，得到123.2mg(82％)I-90，其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$616;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ0.98-1.05(t,6H),1.62-1.66(d,6H),2.24-2.29(t,2H),2.70(s,3H),3.40-3.48(m,1H),3.50-3.60(m,1H),3.70(s,3H),3.83-4.04(m,3H),5.06-5.10(t,1H),6.68(s,1H),6.95-6.99(m,1H),7.07-7.13(m,1H),7.14-7.21(m,1H),7.22-7.27(m,1H),7.34-7.37(m,1H),8.17(s,2H).

[0858] 实施例91.合成(R)-2-(1-(2-(2-氰基乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,4-二氢-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(2H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,I-91

[0859] 


[0860] 合成化合物91.1.在氮气下向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.94(3g,8.95mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(30mL)、DIEA(2.31g,17.87mmol,2.00当量)、丙-2-胺(1.06g,17.93mmol,2.00当量)和HATU(4.08g,10.73mmol,1.20当量)。将反应在室温搅拌10小时,然后通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取。将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到2.0g(粗品)91.1,其为白色固体。

[0861] 合成化合物91.3.在氮气下向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入91.1(2.0g,5.31mmol,1.00当量)、THF(20mL)、DIAD(1.29g,6.38mmol,1.20当量)、91.2(2.98g,6.36mmol,1.20当量)和$PPh_3$(2.09g,7.97mmol,1.50当量)。将反应在室温搅拌12小时。将所得混合物在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到3g(粗品)91.3,其为白色固体。

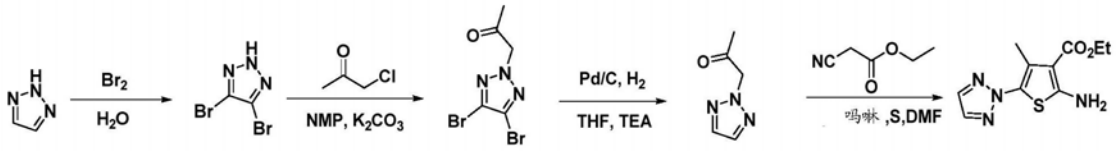
[0862] 合成化合物91.4.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入91.3(3g,3.63mmol,1.00当量)、THF(30mL)、水(5mL)和TBAF(2.81g,10.75mmol,3.00当量)。将反应在室温搅拌24h,然后通过加入50mL水萃取。将所得溶液用EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过柱色谱纯化,得到500mg(23%)91.4,其为白色固体。

[0863] 合成化合物91.5.在氮气下向25-mL的3颈圆底烧瓶中放入91.4(500mg,0.85mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(5mL)、$Et_3N$(171mg,1.69mmol,2.00当量)和MsCl(116mg,1.20当量)。将反应在室温搅拌3小时。然后将反应通过加入15mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,将有机层合并并在真空中浓缩,得到408mg(61%)91.5,其为白色固体。

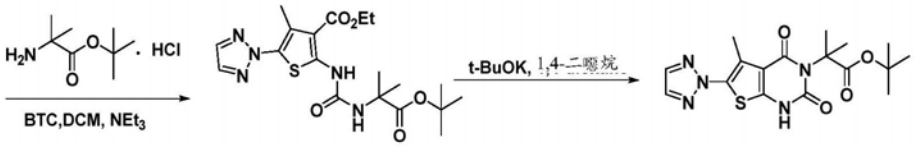
[0864] 合成化合物I-91.向在氮气下25-mL烧瓶中放入91.5(160mg,0.29mmol,1.00当量)、$CH_2Cl_2$(3mL)、DIEA(74.11mg,0.57mmol,2.00当量)、丙-2-胺(59mg,1.00mmol,2.00当量)和HATU(130.98mg,0.34mmol,1.20当量)。将反应在室温搅拌10小时,然后通过加入5mL水淬灭。将所得溶液用EtOAc萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗品通过制备型

HPLC纯化，得到103.9mg(60％)I-91，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$598;$^1$H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$):δ1.00-1.23(t,6H),1.63-1.66(d,6H),2.51(s,3H),2.68-2.72(t,2H),3.49-3.57(m,2H),3.72(s,3H),3.72-3.87(m,1H),4.05-4.07(m,2H),5.13-5.18(t,1H),6.98-7.03(m,1H),7.11-7.27(m,3H),8.18(s,2H).

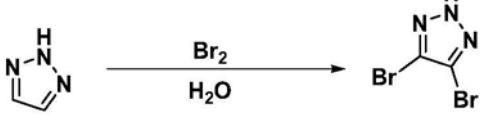
[0865] 实施例92.备选合成G-2




[0866]

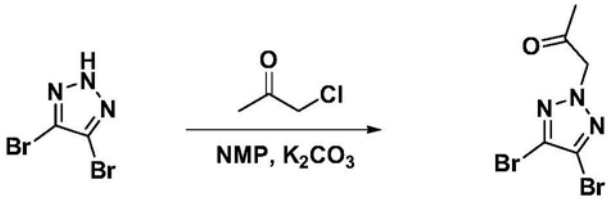



[0867]



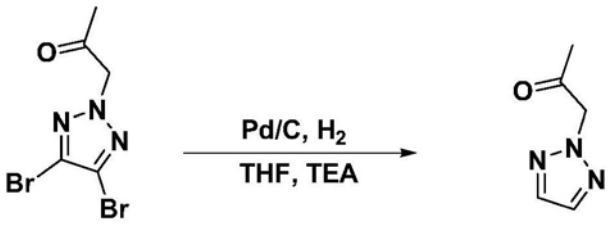

[0868] 向3000-mL的3颈圆底烧瓶中放入2H-1,2,3-三唑(100g,1.45mol,1.00当量)、水(1000mL)、$Br_2$(522g,3.27mol,2.25当量)。将所得溶液在油浴中在50℃搅拌过夜。然后将反应通过加入1000mL $Na_2SO_3$(水溶液)淬灭。将固体通过过滤收集，并在烘箱中在减压下干燥。得到313g(95％)4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑，其为白色固体。

[0869]



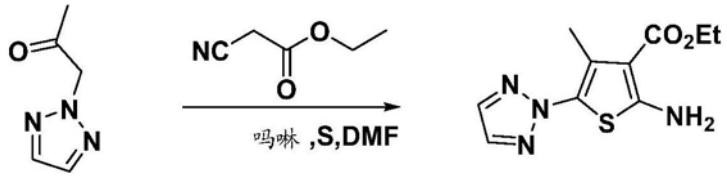

[0870] 向5000-mL的3颈圆底烧瓶中放入4,5-二溴-2H-1,2,3-三唑(301g,1.33mol,1.00当量)、碳酸钾(92.5g,669.27mmol,0.50当量)和NMP(3000mL)。然后在0℃伴随搅拌滴加1-氯丙-2-酮(148g,1.60mol,1.21当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入9000mL水淬灭。将固体通过过滤收集并在烘箱中干燥。得到346g(92％)1-(二溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-酮，其为白色固体。

[0871]

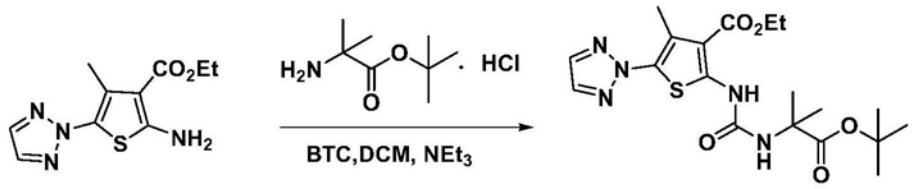



[0872] 向充入并维持氮气惰性气氛的3000-mL加压釜式反应器(15atm)中放入1-(二溴-2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-酮(100g,353.46mmol,1.00当量)、四氢呋喃(1000g,13.87mol,39.23当量)、三乙胺(78g,770.83mmol,2.18当量)和钯/炭(5g)。引入$H_2$(气体)至反应混合物中。将所得溶液在35℃搅拌过夜。将固体过滤除去。将滤液在真空中浓缩。得到41g(95％)

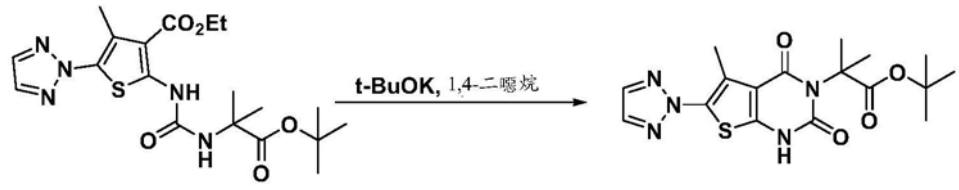
1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-酮,其为白色固体。

[0873] 


[0874] 向3000-mL的3颈圆底烧瓶中放入1-(2H-1,2,3-三唑-2-基)丙-2-酮(135g,1.08mol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(1.3L)、2-氰基乙酸乙酯(134g,1.18mol,1.10当量)、吗啉(103.4g,1.19mol,1.10当量)和硫(38g,1.19mol,1.10当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入4000mL水淬灭。将固体通过过滤收集。将固体在烘箱中在减压下干燥。得到177g(65%)2-氨基-4-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯,其为灰色固体。

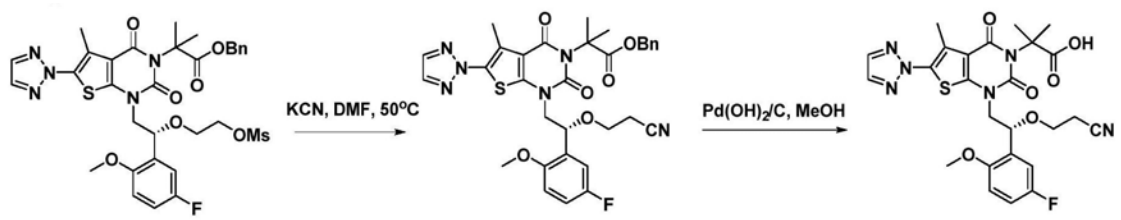
[0875] 


[0876] 向3000-mL的3颈圆底烧瓶中放入2-氨基-4-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(100g,396.36mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2000mL)和三光气(40g)。然后在-15℃加入三乙胺(120g,1.19mol,2.99当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。然后加入2-氨基-2-甲基丙酸叔丁酯盐酸盐(77g,393.49mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过加入1000mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x500mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物从5:1的石油醚/二氯甲烷中重结晶。得到157.8g(91%)2-([[1-(叔-丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酰基]氨基)-4-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯,其为黄色固体。

[0877] 


[0878] 向充入并维持氮气惰性气氛的3-L的3颈圆底烧瓶中放入2-([[1-(叔-丁氧基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]氨基甲酰基]氨基)-4-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)噻吩-3-甲酸乙酯(75g,171.42mmol,1.00当量)、1,4-二噁烷(1000mL)和(叔-丁氧基)钾(57g,507.97mmol,2.96当量)。将所得溶液在40℃搅拌2h。然后将反应通过加入1000ml $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x500ml乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x250mL饱和食盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将粗产物从2:1石油醚/二氯甲烷中重结晶。得到52g(77%)2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸叔丁酯,其为白色固体。

[0879] 实施例93.合成2-[1-[(2R)-2-(2-氰基乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸,93.3

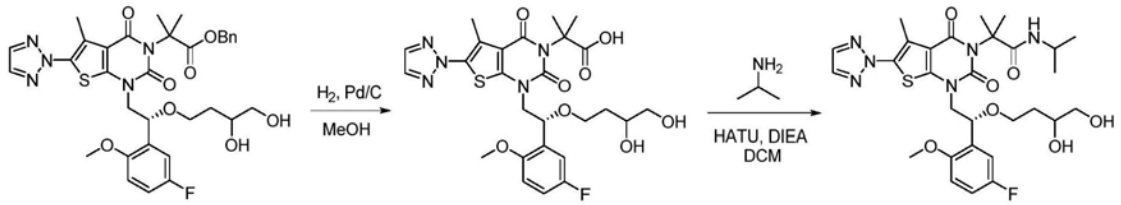
[0880] 


93.1 93.2 93.3

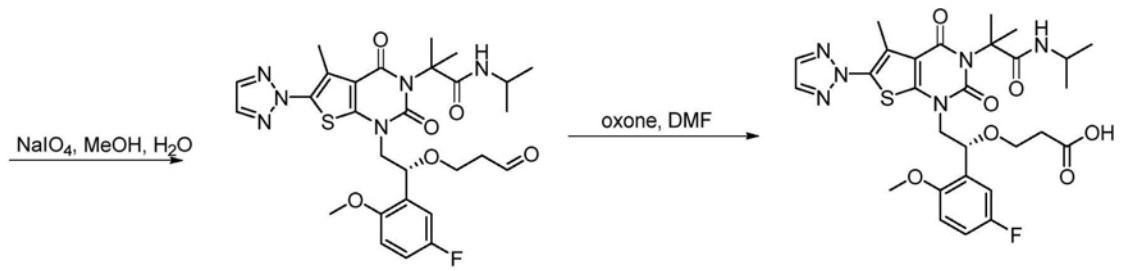
[0881] 合成化合物93.2.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入93.1(1g,1.40mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、KCN(180mg,2.76mmol,2.00当量)。将所得溶液在50℃搅拌8h。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化,得到380mg(42%)93.2,其为白色固体。

[0882] 合成化合物93.3.向充入并维持$H_2$气氛的25-mL圆底烧瓶中放入93.2(380mg,0.59mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、$Pd(OH)_2/C$(80mg)。将所得溶液在室温搅拌12h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过制备型TLC纯化,得到34.0mg(10%)93.3,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M+H]^+$557;$^1$HNMR(300MHz,DMSO):δ1.64-1.65(d,6H),2.52(s,3H),2.69-2.73(t,2H),3.51-3.59(t,2H),3.77(s,3H),δ3.98-4.04(m,1H),4.13-4.19(m,1H),5.14-5.18(t,1H),6.98-7.03(m,1H),7.10-7.17(m,1H),7.21-7.25(m,1H),8.17(s,2H).

[0883] 实施例94.合成3-[(1R)-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(5-甲基-3-[1-甲基-1-[(丙-2-基)氨基甲酰基]乙基]-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-1-基)乙氧基]丙酸,I-135

[0884] 


94.1 94.2 94.3

[0885] 


94.4 I-135

[0886] 合成化合物94.2.向充入并维持$H_2$惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入94.1(1g,1.47mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、Pd/C(20mg)。将所得溶液在室温在$H_2$下搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物浓缩,得到720mg(83%)2.2,其为白色固体。

[0887] 合成化合物94.3.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入94.2(760mg,1.28mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)、丙-2-胺(151.9mg,2.57mmol,2.00当量)、

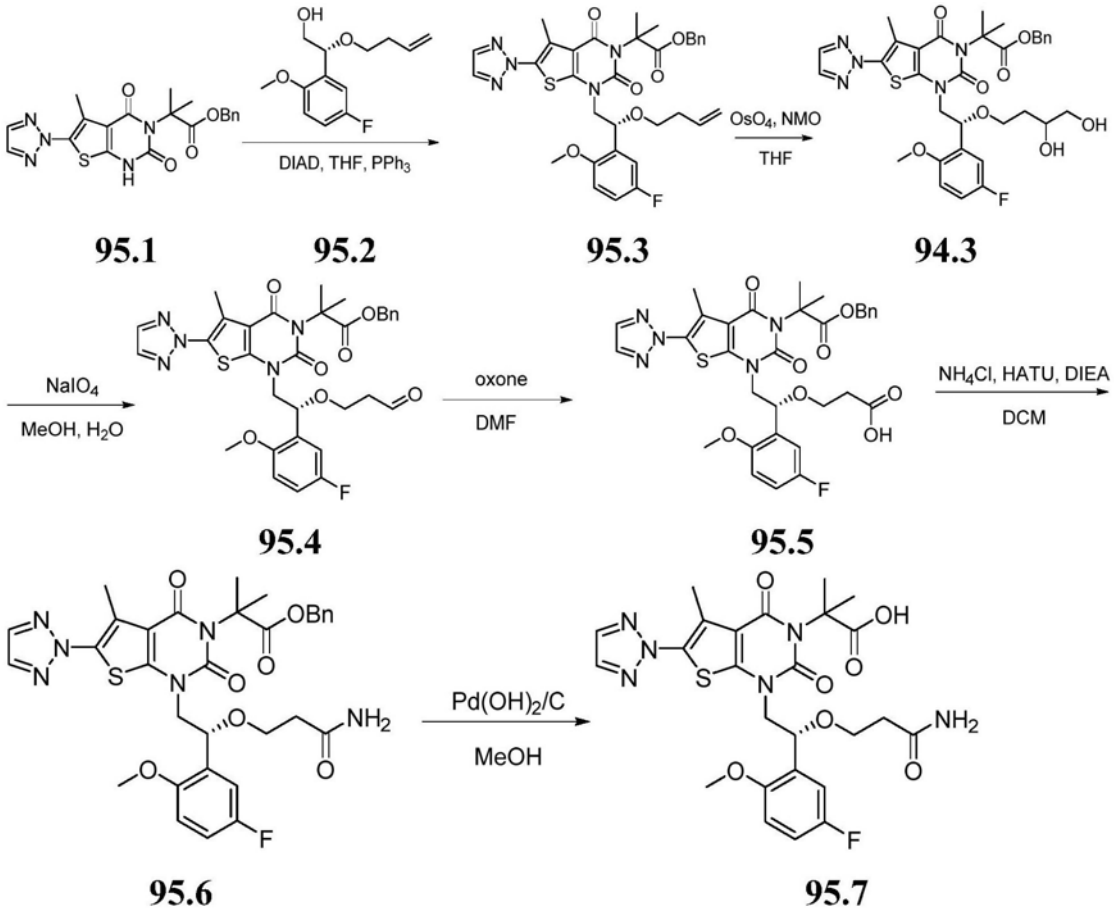
DIEA(332.1mg,2.57mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(586.2mg,1.54mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入水淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过柱用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化,得到680mg(84%)94.3,其为白色固体。

[0888] 合成化合物94.4.向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入94.3(660mg,1.04mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$NaIO_4$(490.9mg,2.20当量)、水(3mL)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并浓缩,得到585mg(93%)94.4,其为白色固体。

[0889] 合成化合物I-135.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入94.4(560mg,0.93mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、Oxone(687.4mg,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌5h。然后将反应通过加入水淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化,得到115.7mg(20%)I-135,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$558,$[M+H]^+$617;$^1$HNMR(300MHz,DMSO):δ0.98-1.01(t,6H),1.62-1.66(d,6H),2.39-2.43(t,2H),2.52(s,3H),3.42-3.49(m,1H),3.56-3.63(m,1H),3.71(s,3H),3.83-4.01(m,3H),5.07-5.11(t,1H),6.95-7.0(m,1H),7.08-7.15(m,1H),7.19-7.22(m,1H),7.28-7.31(d,1H),8.17(s,2H).

[0890] 实施例95.合成2-[1-[(2R)-2-(2-氨基甲酰基乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸,95.7.

[0891]



[0892] 合成化合物95.3.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入95.1(4g,9.40mmol,1.00当量)、四氢呋喃(40mL)、95.2(2.71g,11.28mmol,1.20当量)、DIAD(2.28g,11.28mmol,1.20当量)。然后分批加入$PPh_3$(3.70g,14.11mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物通过柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化,得到2.4g(39%)95.3,其为白色固体。

[0893] 合成化合物94.3.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入95.3(2.4g,3.71mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)、NMO(872.5mg,7.45mmol,2.01当量)和$OsO_4$(28.8mg)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入$NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并和浓缩,得到2.3g(粗品)94.3,其为白色固体。

[0894] 合成化合物95.4.向25-mL圆底烧瓶中放入94.3(400mg,0.59mmol,1.00当量)、甲醇(6mL)、$NaIO_4$(251mg,2.00当量)、水(2mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并和浓缩,得到320mg(84%)95.4,其为白色固体。

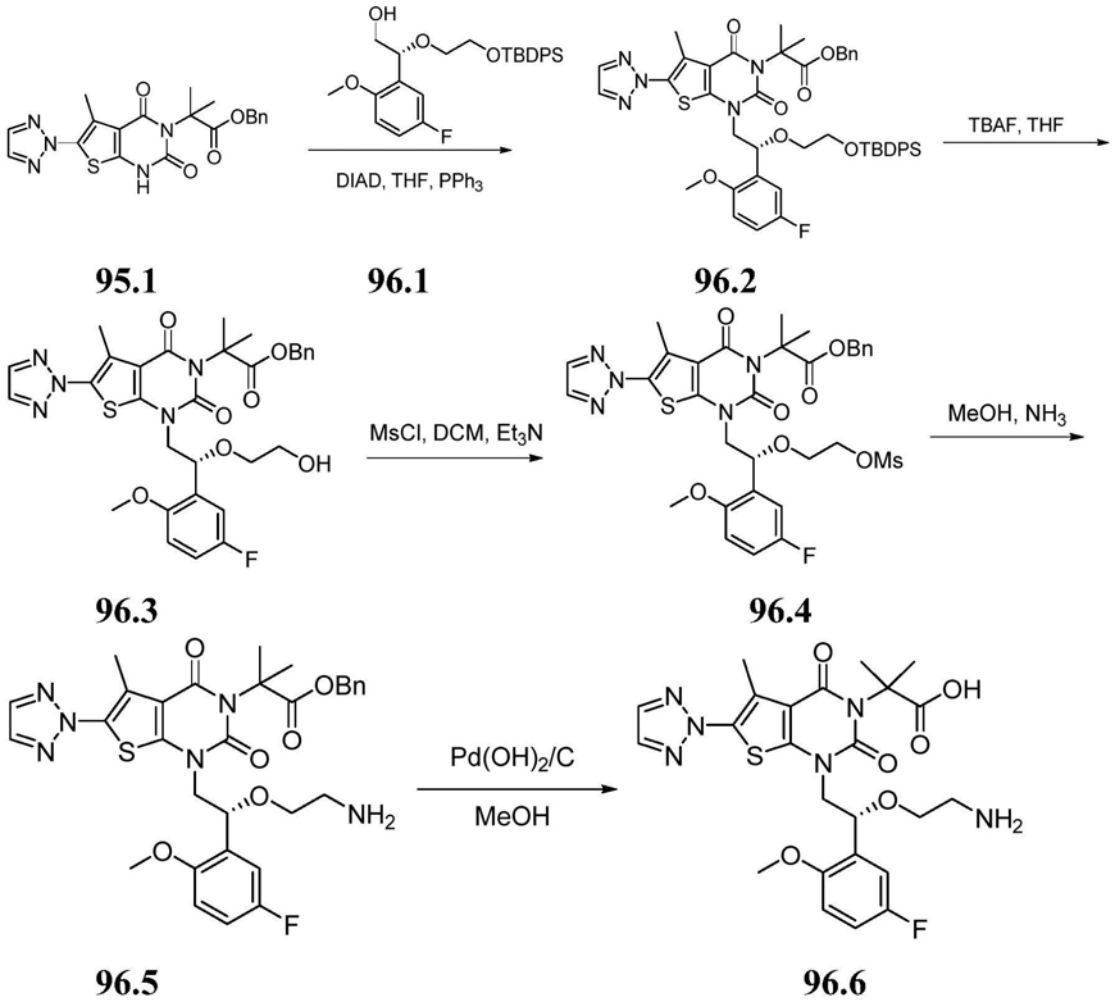
[0895] 合成化合物95.5.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入95.4(260mg,0.40mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5mL)、Oxone(275.1mg,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌5h。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过柱用二氯甲烷/甲醇(100:1)纯化,得到220mg(83%)95.5,其为白色固体。

[0896] 合成化合物95.6.向8-mL瓶中放入95.5(120mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、DIEA(46.5mg,0.36mmol,2.00当量)、$NH_4Cl$(19.3mg,0.36mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(82.1mg,0.22mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用NaCl(水溶液)洗涤。将所得溶液用100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化,得到80mg(67%)95.6,其为白色固体。

[0897] 合成化合物95.7.向充入并维持$H_2$惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入95.6(80mg,0.12mmol,1.00当量)、甲醇(4mL)、$Pd(OH)_2/C$(20mg)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化,得到37.6mg(54%)95.7,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z);$[M-OH]^+$557;$^1$HNMR(400MHz,DMSO):δ1.62-1.63(d,6H),2.22-2.30(m,2H),2.54(s,3H),3.38-3.44(m,1H),3.60-3.68(m,1H),3.72(s,3H),3.90-4.02(m,2H),5.07-5.10(t,1H),6.73(s,1H),6.96-6.99(m,1H),7.08-7.13(m,1H),7.16-7.19(m,1H),8.15-8.16(d,2H),12.49(brs,1H).

[0898] 实施例96.合成2-[1-[(2R)-2-(2-氨基乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸

[0899]




[0900] 合成化合物96.2.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入95.1(4g,9.40mmol,1.00当量)、四氢呋喃(50mL)、DIAD(2.28g,11.28mmol,1.20当量)、96.1(5.6g,11.95mmol,1.20当量)。然后分批加入$PPh_3$(3.70g,14.11mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物通过柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化,得到11g(粗品)96.2,其为白色固体。

[0901] 合成化合物4.4.向250-mL圆底烧瓶中放入96.2(11g,12.56mmol,1.00当量)、四氢呋喃(110mL)、TBAF(15.8g,60.43mmol,4.00当量)、水(2mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用NaCl(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x500mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化,得到7.4g(粗品)96.3,其为白色固体。

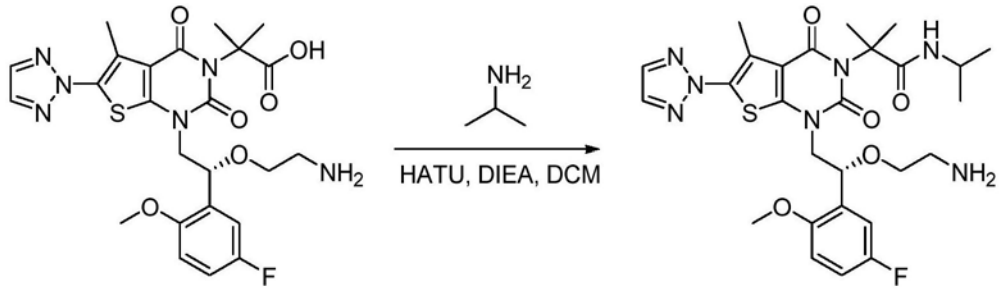
[0902] 合成化合物4.5.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入96.3(7.4g,11.60mmol,1.00当量)、二氯甲烷(80mL)、MsCl(1.46g,1.10当量)、三乙胺(2.35g,23.22mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。将所得混合物用100mL水洗涤。将所得溶液用2x200mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过柱用二氯甲烷/甲醇(200:1)纯化,得到7.3g(88%)96.4,其为白色固体。

[0903] 合成化合物96.5.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入96.4(1g,1.40mmol,1.00当量)、甲醇/$NH_3$(10mL)。将所得溶液在70℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物通过柱用二氯甲烷/甲醇(5:1)纯化,得到660mg(74%)96.5,其为白色固

体。

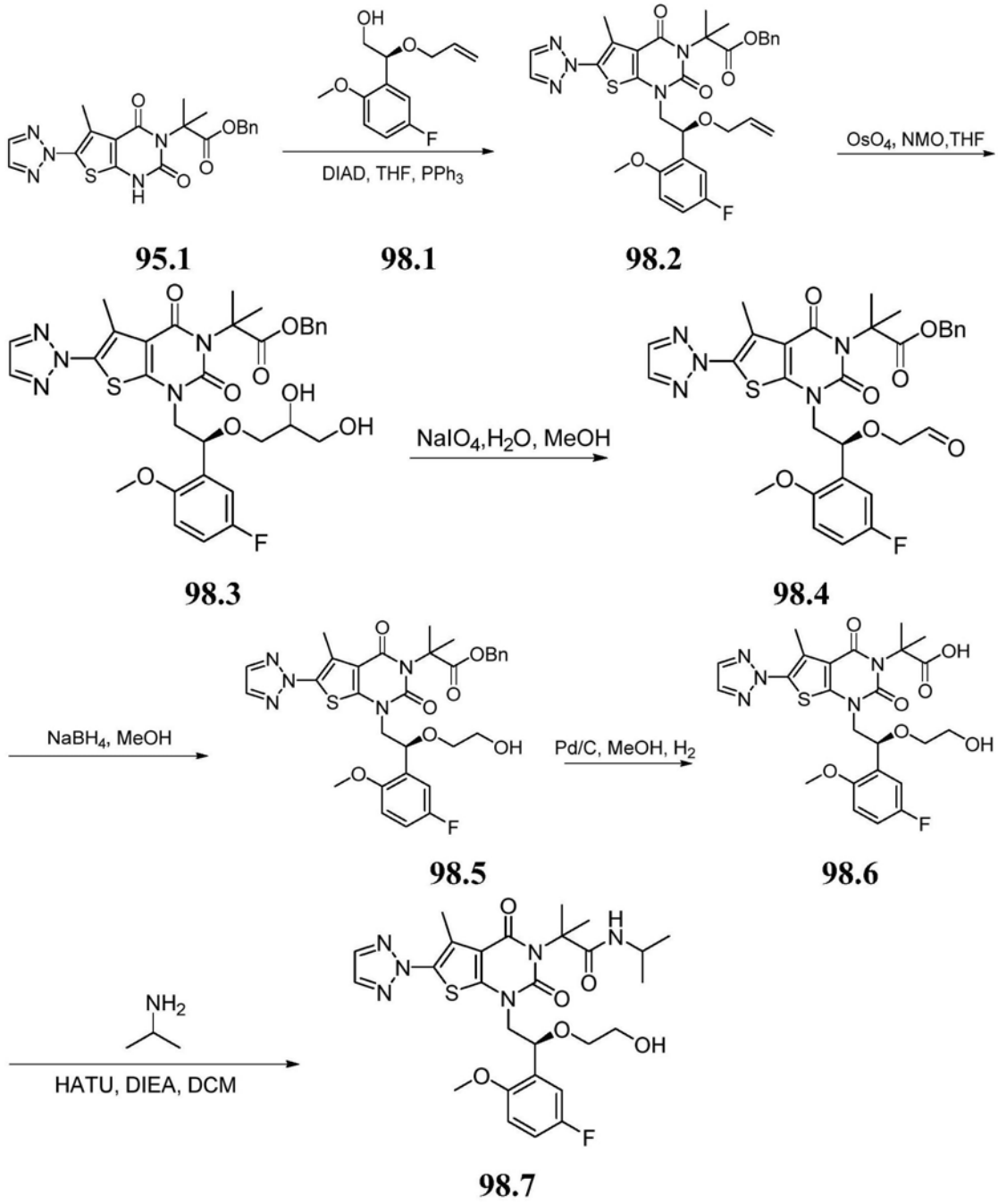
[0904] 合成化合物96.6.向充入并维持$H_2$惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入96.5(660mg,1.04mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$Pd(OH)_2/C$(200mg)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物(425mg)通过制备型HPLC纯化,得到100mg(42.5%)96.6,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$547;$^1$HNMR(300MHz,DMSO):δ 1.75(s,3H),1.85(s,3H),2.59(s,3H),3.09-3.13(t,2H),3.59-3.68(m,2H),3.78-3.84(m,1H),3.91(s,3H),4.44-4.51(m,1H),5.21-5.25(m,1H),6.99-7.07(m,2H),7.31-7.35(m,1H),7.94(s,2H)。

[0905] 实施例97.合成化合物2-[1-[(2R)-2-(2-氨基乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)丙酰胺,I-5

[0906] 


[0907] 合成化合物97.1.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入96.6(80mg,0.15mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、HATU(83.5mg,0.22mmol,1.50当量)、DIEA(37.8mg,0.29mmol,2.00当量)、丙-2-胺(17.3mg,0.29mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入2mL NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30/1)纯化,得到44.8mg(52%)97.1,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z):[M+H]$^+$588;$^1$HNMR(300MHz,$CD_3OD$):δ 1.10-1.18(d,6H),1.75-1.79(m,6H),2.55(s,3H),3.03-3.07(m,2H),3.50-3.61(m,2H),3.79(s,3H),3.93-4.02(m,2H),4.31-4.36(m,1H),5.22-5.28(t,1H),6.92-7.05(m,2H),7.23-7.27(m,1H),7.95(s,2H)。

[0908] 实施例98.合成(S)-2-(1-(2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-N-异丙基-2-甲基丙酰胺,98.7




95.1 98.1 98.2

98.3 98.4

[0909]

98.5 98.6

98.7

[0910] 合成化合物98.2.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入95.1(2g,4.70mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、98.1(1.59g,7.03mmol,1.50当量)、DIAD(1.901g,9.40mmol,2.00当量)、$PPh_3$(2.46g,9.38mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌5h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物通过柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化,得到3.3g(粗品)98.2,其为白色固体。

[0911] 合成化合物98.3.向100-mL的3颈圆底烧瓶中放入98.2(3.3g,5.21mmol,1.00当量)、四氢呋喃(33mL)、NMO(1.829g,15.61mmol,3.00当量)、$OsO_4$(39mg,0.03当量)。将所得溶液在室温搅拌10h。将所得混合物用$H_2O$洗涤。将所得溶液用100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并和浓缩,得到3.6g(粗品)98.3,其为白色固体。

[0912] 合成化合物98.4.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入98.3(3.6g,5.39mmol,1.00当

量)、甲醇(72mL)、$NaIO_4$(2.31g,2.00当量)在水(21mL)中。将所得溶液在室温搅拌60min。将所得溶液用100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并和浓缩,得到3.2g(粗品)98.4,其为白色固体。

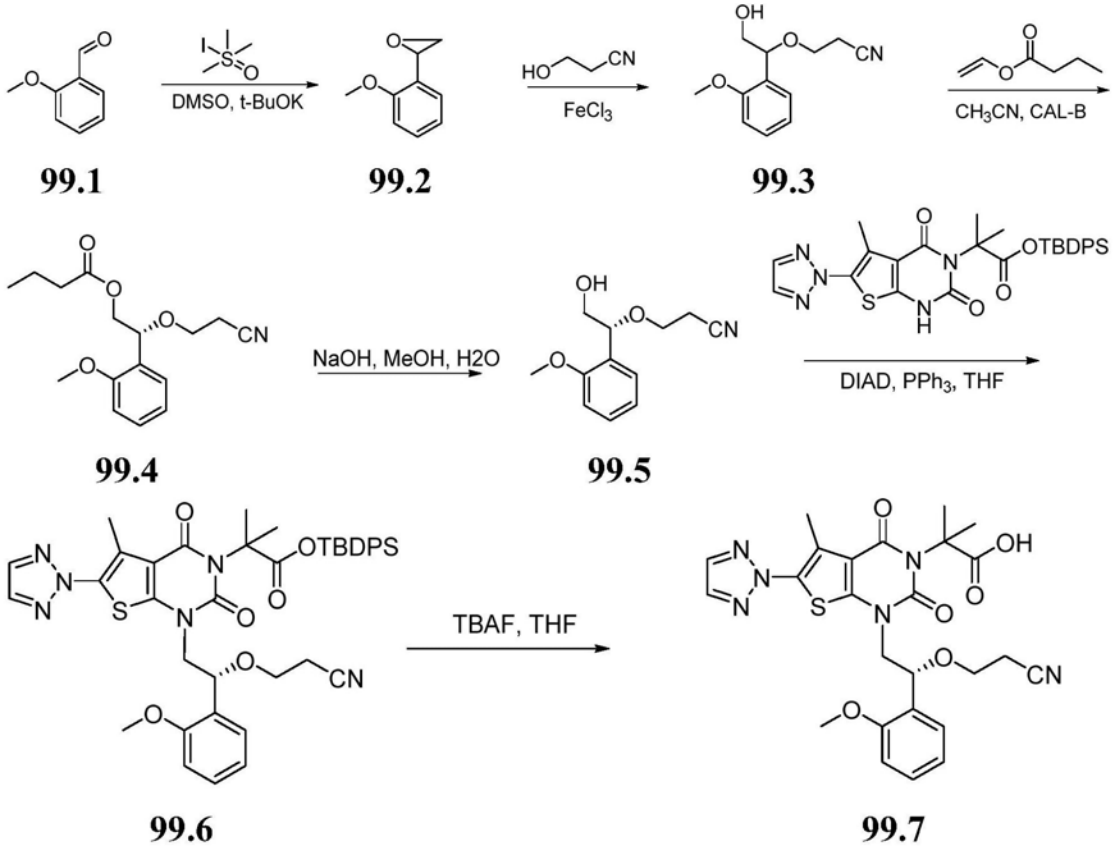
[0913] 合成化合物98.5.在水/冰浴中在0℃,向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入98.4(3.2g,5.03mmol,1.00当量)、甲醇(32mL)、$NaBH_4$(187mg,4.94mmol,1.00当量)。将所得溶液在水/冰浴中在0℃搅拌10min。然后将反应通过加入20mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并和浓缩,得到2.5g(粗品)98.5,其为白色固体。

[0914] 合成化合物98.6.向充入并维持氢气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入98.5(2.5g,3.92mmol,1.00当量)、甲醇(25mL)、钯/炭(0.5g)。将所得溶液在室温搅拌10h。将固体过滤除去。将所得混合物浓缩,得到1.6g(粗品)98.6,其为白色固体。

[0915] 合成化合物98.7.向100-mL圆底烧瓶中放入98.6(1.6g,2.92mmol,1.00当量)、二氯甲烷(20mL)、丙-2-胺(344mg,5.82mmol,2.00当量)、DIEA(754mg,5.83mmol,2.00当量)、HATU(1.66g,4.37mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。将所得混合物用x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash柱纯化,得到489.3mg(28%)98.7,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z);$[M-C3H7N]^+$530;$^1$HNMR(300MHz,DMSO):δ8.16(s,2H),7.29-7.23(m,2H),7.12-7.05(m,1H),6.97-6.94(m,1H),5.11-5.07(t,1H),4.62-4.58(t,1H),4.02-4.00(d,2H),3.88-3.81(m,1H),3.67(s,3H),3.46-3.35(m,4H),2.51(s,3H),1.63-1.60(d,6H),1.03-0.98(t,6H)。

[0916] 实施例99.合成2-[1-[(2R)-2-(2-氰基乙氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸,99.7

[0917]




99.1 99.2 99.3

99.4 99.5

99.6 99.7

[0918] 合成化合物99.2.向充入并维持氮气惰性气氛的3000-mL的3颈圆底烧瓶中放入DMSO(1000mL)、T-BuOK(100.5g,895.64mmol,1.22当量)。在10～20℃分几批加入S,S-二甲基甲烷亚硫酰碘(194.1g,881.98mmol,1.20当量)。将所得溶液在15℃搅拌2h。在10℃向溶液中加入99.1(100g,734.50mmol,1.00当量)。在10℃将所得溶液搅拌反应另外1h。然后将反应通过加入500mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用MTBE(3x500mL)萃取,并将有机层合并和经$Na_2SO_4$干燥,然后浓缩得到72g(65%)99.2,其为黄色油状物。

[0919] 合成化合物99.3.向充入并维持氮气惰性气氛的1000-mL的3颈圆底烧瓶中放入3-羟基丙烷甲腈(400mL)、三氯化铁(7.68g,47.35mmol,0.10当量)。在0℃加入99.2(72g,479.44mmol,1.00当量)。将所得溶液在0℃搅拌2h。将所得混合物用$H_2O$(1L)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物通过柱色谱用乙酸乙酯/石油醚(1/5)纯化,得到55g(52%)99.3,其为无色油状物。

[0920] 合成化合物99.4.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入99.3(55g,248.58mmol,1.00当量)、$CH_3CN$(275mL)、丁酸乙烯基酯(15.6g,136.67mmol,0.55当量)、CAL-B(825mg)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体通过过滤收集。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物通过柱色谱用乙酸乙酯/石油醚(1/5)纯化,得到32g(44%)15.4,其为黄色油状物。

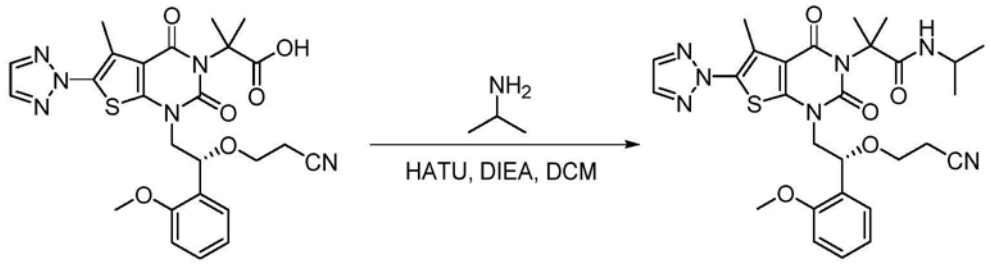
[0921] 合成化合物99.5.向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入99.4(32g,109.84mmol,1.00当量)、甲醇(200mL)、水(100mL)、氢氧化钠(4.8g,120.00mmol,1.10当量)。将所得溶液在0℃搅拌15min。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并和浓缩,得到20.7g(85%)99.5,其为黄色油状物。

[0922] 合成化合物99.6.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入

99.6(3g,5.23mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)、99.5(1.39g,6.28mmol,1.20当量)、DIAD(2.11g,10.43mmol,2.00当量)、$PPh_3$(2.73g,10.41mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。将残余物通过柱色谱用乙酸乙酯/石油醚(1/1)纯化,得到5g(粗品)15.7,其为白色固体。

[0923] 合成化合物99.7.向100-mL圆底烧瓶中放入99.7(5g,6.44mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)、TBAF(5g,19.12mmol,2.97当量)。将所得溶液在室温搅拌8h。将所得混合物用30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物通过柱色谱用乙酸乙酯/石油醚(1/1)纯化,得到700mg(20%)99.7,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z);$[M+H]^+$ 539;$^1$HNMR(300MHz,DMSO):δ12.37(brs,1H),8.16(s,2H),7.44-7.41(m,1H),7.33-7.28(m,1H),7.04-6.98(m,2H),5.20-5.16(t,1H),4.17-4.10(m,1H),4.01-3.95(m,1H),3.83(s,3H),3.54-3.41(m,2H),2.73-2.64(m,2H),2.52(s,3H),1.60-1.52(d,6H)。

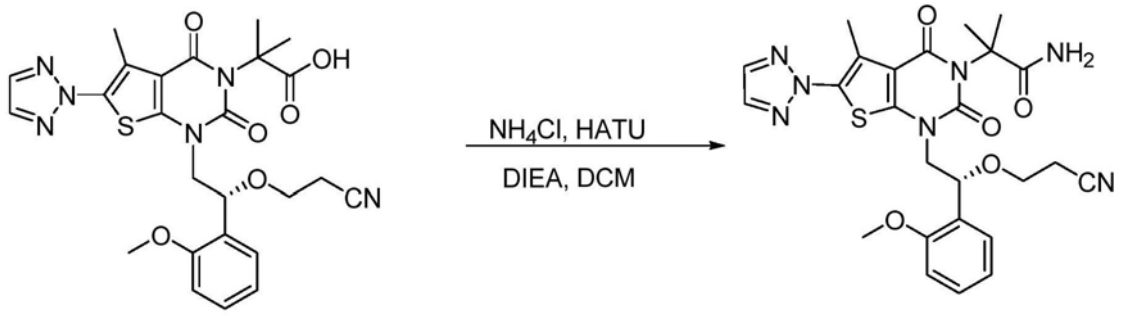
[0924] 实施例100.合成2-[1-[(2R)-2-(2-氰基乙氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-N-(丙-2-基)丙酰胺,I-136

[0925] 


**99.7** **I-136**

[0926] 合成化合物I-136.向25-mL圆底烧瓶中放入99.7(100mg,0.19mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(21.8mg,0.37mmol,2.00当量)、DIEA(52.85mg,0.41mmol,2.00当量)、HATU(116.5mg,0.31mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌8h。将所得混合物用5mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3x5mL DCM萃取,并将有机层合并。将残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1/1)纯化,得到98mg(91%)I-136,其为白色固体。LC-MS(ES,m/z);$[M-C3H6N]^+$521;$^1$HNMR(300MHz,DMSO):δ8.16(s,2H),7.45-7.43(d,1H),7.34-7.29(m,1H),7.18-7.15(d,1H),7.05-6.98(m,1H),5.19-5.15(t,1H),4.03-4.01(m,2H),3.88-3.81(m,1H),3.74(s,3H),3.52-3.47(m,2H),2.66-2.51(t,2H),2.50(s,3H).1.65-1.62(d,6H),1.02-0.99(t,6H).

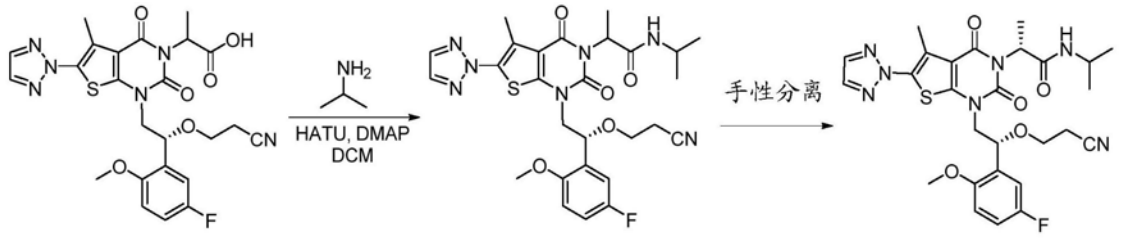
[0927] 实施例101.合成2-[1-[(2R)-2-(2-氰基乙氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺,I-137

[0928] 


99.7 I-137

[0929] 向25-mL圆底烧瓶中放入99.7(100mg,0.19mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、$NH_4Cl$(21.8mg,0.41mmol,2.00当量)、DIEA(52.85mg,0.41mmol,2.00当量)、HATU(116.5mg,0.31mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌8h。将所得混合物用水洗涤。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1/1)纯化。将收集的级分合并并在真空中浓缩。得到90mg(90%)I-137,其为白色固体。(ES,m/z):[M-$NH_2$]$^+$521;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ8.16(s,2H),δ7.45-7.42(d,1H),δ7.34-7.28(m,1H),δ7.05-6.98(m,3H),δ6.75(brs,1H),δ5.19-5.15(t,3H),δ4.08-3.99(m,2H),δ3.76(s,3H),δ3.52-3.47(m,2H),δ2.69-2.68(t,2H),δ2.51-(s,3H),δ1.65(s,6H)。

[0930] 实施例102.合成I-138

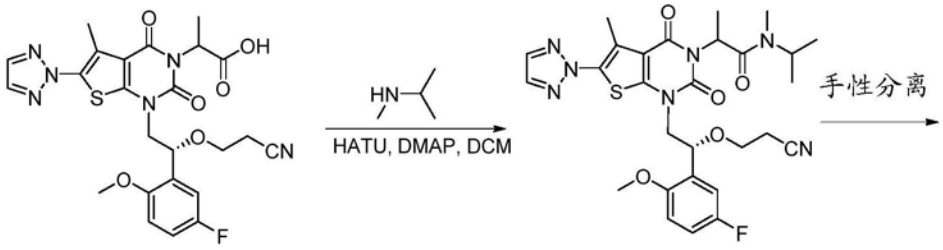
[0931] 


102.1 102.2 I-138

[0932] 合成102.2.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入102.1(455mg,0.84mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、HATU(473.5mg,1.25mmol,1.50当量)、DIEA(214.6mg,1.66mmol,2.00当量)、丙-2-胺(98mg,1.66mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。得到250mg(51%)102.2,其为白色固体。

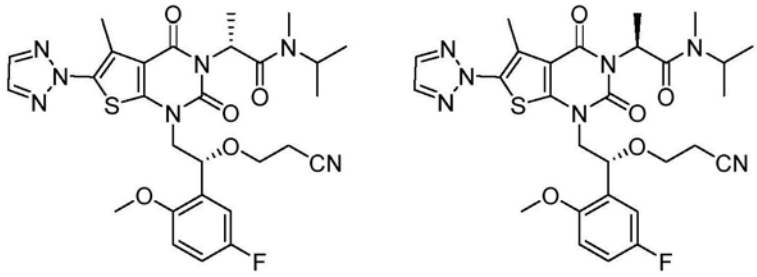
[0933] 制备I-138.将102.2(250mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在23min内保持50.0%乙醇,保留时间:9.592min);检测器,UV 254/220nm。得到72.7mg(29%)I-138,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$584;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.00(d,3H),δ1.04-1.05(d,3H),δ1.40-1.42(d,3H),δ2.57(s,3H),δ2.67-2.71(t,2H),δ3.41-3.56(m,2H),δ3.75(s,3H),δ3.86-3.94(m,1H),δ4.06-4.18(m,2H),δ5.17-5.24(m,2H),δ7.02-7.05(m,1H),δ7.13-7.18(m,1H),δ7.22-7.28(m,1H),δ7.38-7.42(m,1H),δ8.18(s,2H).

[0934] 实施例103.合成I-139和I-188




103.1 103.2

[0935]

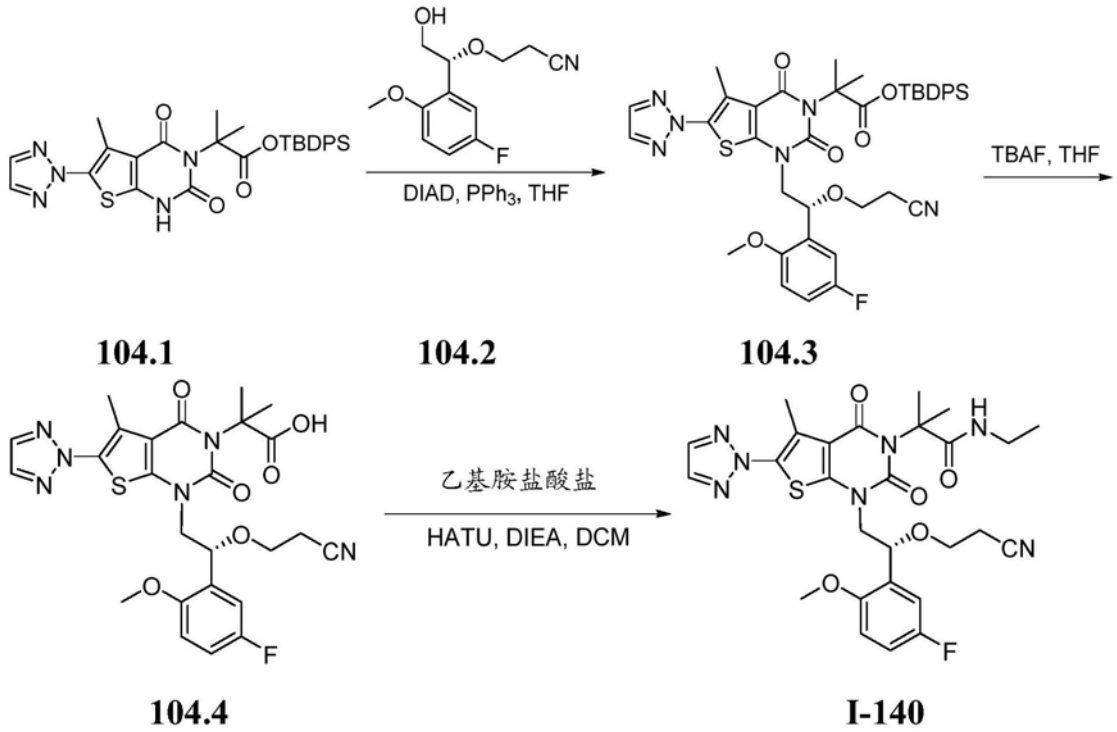


I-139 I-188

[0936] 合成103.2.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入103.1(200mg,0.37mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、HATU(210.46mg,0.55mmol,1.50当量)、DIEA(95.39mg,0.74mmol,2.00当量)、甲基(丙-2-基)胺(53.87mg,0.74mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。得到180mg(82%)103.2,其为白色固体。

[0937] 制备I-139.将混合物103.2(250mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在23min内保持50.0%乙醇);检测器,UV 254/220nm。得到72.7mg(29%)I-139(保留时间:9.592min)和65.5mg(36%)I-188(保留时间:9.392min),其为白色固体。I-139:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$584H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.00(d,3H),δ1.04-1.05(d,3H),δ1.40-1.42(d,3H),δ2.57(s,3H),δ2.67-2.71(t,2H),δ3.41-3.56(m,2H),δ3.75(s,3H),δ3.86-3.94(m,1H),δ4.06-4.18(m,2H),δ5.17-5.24(m,2H),δ7.02-7.05(m,1H),δ7.13-7.18(m,1H),δ7.22-7.28(m,1H),δ7.38-7.42(m,1H),δ8.18(s,2H).

[0938] 实施例104.合成I-140

[0939] 


[0940] 合成104.3.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入104.1(1g,1.74mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、104.2(499.5mg,2.09mmol,1.20当量)、DIAD(421.8mg,2.09mmol,1.20当量)。然后分批加入$PPh_3$(683.8mg,2.61mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到970mg 104.3,其为黄色油状物。

[0941] 合成104.4.向25-mL圆底烧瓶中放入104.3(970mg,1.22mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、TBAF(1.54g,5.89mmol,4.00当量)、水(0.5mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x50mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(100:1:0.1)纯化。得到300mg(44%)104.4,其为白色固体。

[0942] 合成I-140.向8-mL瓶中放入104.4(150mg,0.27mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2.5mL)、HATU(204.79mg,0.54mmol,2.00当量)、DIEA(104.42mg,0.81mmol,3.00当量)、乙基胺盐酸盐(43.63mg,0.54mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到95.8mg(61%)I-140,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_2H_6N]^+$539;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.94-0.99(t,3H),δ1.62-1.64(d,6H),δ2.67-2.71(m,5H),δ3.02-3.09(m,2H),δ3.47-3.55(m,2H),δ3.72(s,3H),δ4.02-4.07(m,2H),δ5.11-5.16(t,1H),δ6.97-7.02(m,1H),δ7.11-7.17(m,1H),δ7.21-7.25(m,1H),δ7.44-7.48(t,1H),δ8.16(s,2H)。

[0943] 实施例105.合成I-141

[0944] 


105.1 I-141

[0945] 合成I-141.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入105.1(150mg,0.27mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3.5mL)、HATU(153.6mg,0.40mmol,1.50当量)、DIEA(69.6mg,0.54mmol,2.00当量)、甲胺(0.27mL,0.54mmol,2.00当量,2mol/L在THF中)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到86.6mg(56%)I-141,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$CH_4N$]$^+$539,[M+H]$^+$570;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.63(s,6H),δ2.50-2.55(m,4H),δ2.69-2.72(m,4H),δ3.49-3.60(m,2H),δ3.72(s,3H),δ3.97-4.02(m,1H),δ4.08-4.15(m,1H),δ5.10-5.14(t,1H),δ6.97-7.01(m,1H),δ7.10-7.16(m,1H),δ7.21-7.24(m,1H),δ7.41-7.42(m,1H),δ8.17(s,2H)。

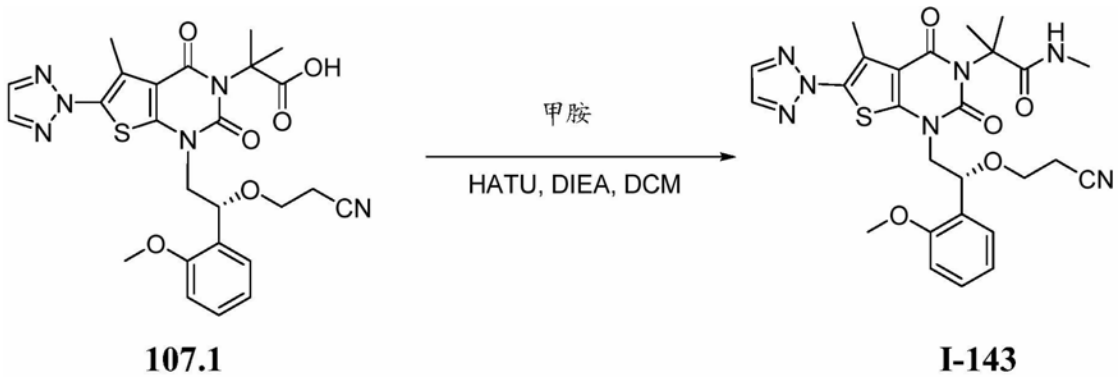
[0946] 实施例106.合成I-142

[0947] 


106.1 I-142

[0948] 合成I-142.向8-mL瓶中放入106.1(150mg,0.28mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、乙基胺盐酸盐(67.7mg,3.00当量)、HATU(127mg,0.33mmol,1.20当量)、DIEA(144mg,1.11mmol,4.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到77.4mg(49%)I-142,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_2H_6N$]$^+$521,[M+H]$^+$566;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.95-1.0(t,3H),δ1.63-1.65(d,6H),δ2.61-2.69(m,4H),δ3.02-3.06(m,2H),δ3.33-3.50(m,3H),δ3.74(s,3H),δ4.0-4.05(m,2H),δ5.14-5.16(m,1H),δ6.97-7.05(m,2H),δ7.28-7.31(m,1H),δ7.45-7.47(m,2H),δ8.16(s,2H)。

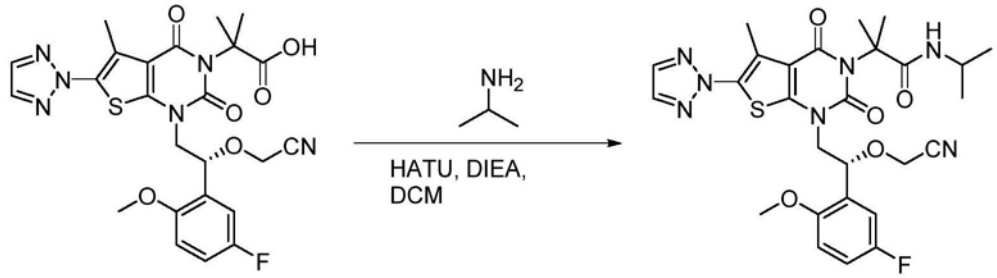
[0949] 实施例107.合成I-143

[0950] 


107.1 I-143

[0951] 合成I-143.向8-mL瓶中放入107.1(150mg,0.28mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、甲胺(0.42mL,0.84mmol,3.00当量,2mol/L)、HATU(127mg,0.33mmol,1.20当量)、DIEA(144mg,1.11mmol,4.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到121.8mg(79%)I-143,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$CH_4N$]$^+$521;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.64(s,6H),δ2.54(s,3H),δ2.55(s,3H),δ2.65-2.69(t,2H),δ3.43-3.50(m,2H),δ3.75(s,3H),δ3.92-4.0(m,1H),δ4.06-4.15(m,1H),δ5.13-5.17(t,1H),δ6.97-7.05(m,2H),δ7.28-7.33(m,1H),δ7.40-7.44(m,2H),δ8.16(s,2H)。

[0952] 实施例108.合成I-144

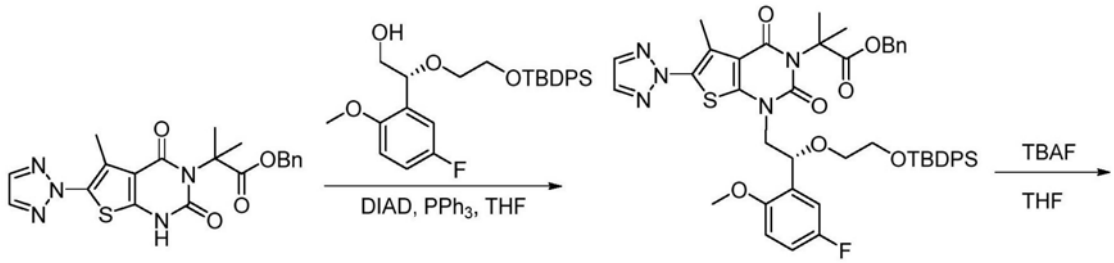
[0953] 


108.1 I-144

[0954] 合成I-144.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入丙-2-胺(15.24mg,0.26mmol,2.00当量)、二氯甲烷(2mL)、HATU(73.66mg,0.19mmol,1.50当量)、DIEA(33.39mg,0.26mmol,2.00当量)、108.1(70mg,0.13mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入10mL NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到61.1mg(81%)I-144,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$525;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.02(dd,6H),δ1.61-1.64(d,6H),δ2.50(s,3H),δ3.75(s,3H),δ3.81-3.88(m,1H),δ4.05-4.15(m,2H),δ4.30-4.35(d,1H),δ4.49-4.54(d,1H),δ5.21-5.25(t,1H),δ7.02-7.06(m,1H),δ7.14-7.24(m,3H),δ8.18(s,2H)。

[0955] 实施例109.合成I-145

[0956]

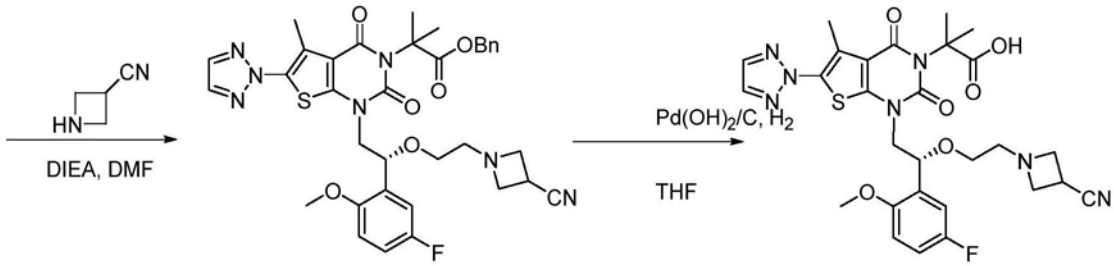



109.1 109.2 109.3




109.4 109.5

[0957]




109.6 I-145

[0958] 合成109.3.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入109.1(2g,4.70mmol,1.00当量)、四氢呋喃(25mL)、109.2(2.64g,5.63mmol,1.20当量)、DIAD(1.14g,5.64mmol,1.20当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.85g,7.05mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到3g(粗品)109.3,其为白色固体。

[0959] 合成109.4.向50-mL圆底烧瓶中放入109.3(3g,3.42mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)、TBAF(4.31g,16.48mmol,4.00当量)、水(1.5mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用50mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x200mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到1.05g(48%)苄基化合物109.4,其为白色固体。

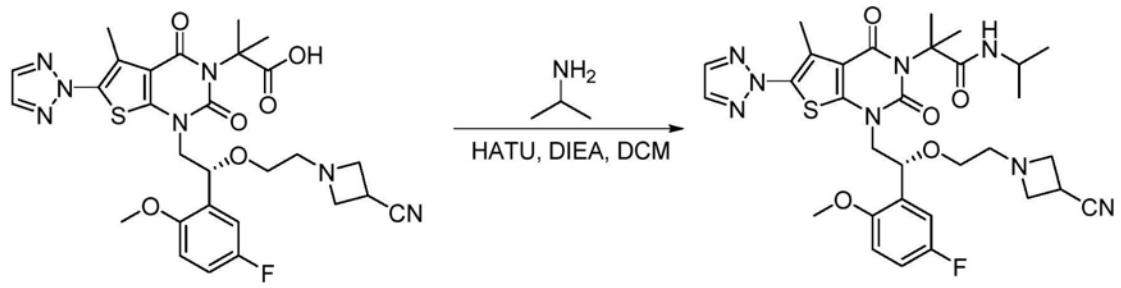
[0960] 合成109.5.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入109.4(1.05g,1.65mmol,1.00当量)、二氯甲烷(15mL)、MsCl(0.207g,1.10当量)、三乙胺(334mg,3.30mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。然后将反应通过加入$NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(50:1)纯化。得到970mg(82%)109.5,其为白色固体。

[0961] 合成109.6.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入109.5(970mg,1.36mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、氮杂环丁烷-3-甲腈(333.8mg,

4.07mmol,3.00当量)、DIEA(351.5mg,2.72mmol,2.00当量)。将所得溶液在50℃搅拌过夜。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:20)纯化。得到340mg(36%)109.6,其为白色固体。

[0962] 合成I-145.向充入并维持$H_2$惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入109.6(280mg,0.40mmol,1.00当量)、四氢呋喃(6mL)、Pd(OH)$_2$/C(60mg)。将所得溶液在室温搅拌48h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到120mg(49%)I-145,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$612;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.62-1.64(d,6H),δ2.53(s,3H),δ3.20-3.25(m,2H),δ3.25-3.33(m,1H),δ3.33-3.38(m,2H),δ3.38-3.40(m,4H),δ3.73(s,3H),δ3.89-3.92(m,1H),δ4.08-4.13(m,1H),δ5.02-5.06(t,1H),δ6.98-7.01(m,1H),δ7.09-7.15(m,2H),δ8.16(s,2H)。

[0963] 实施例110.合成I-146

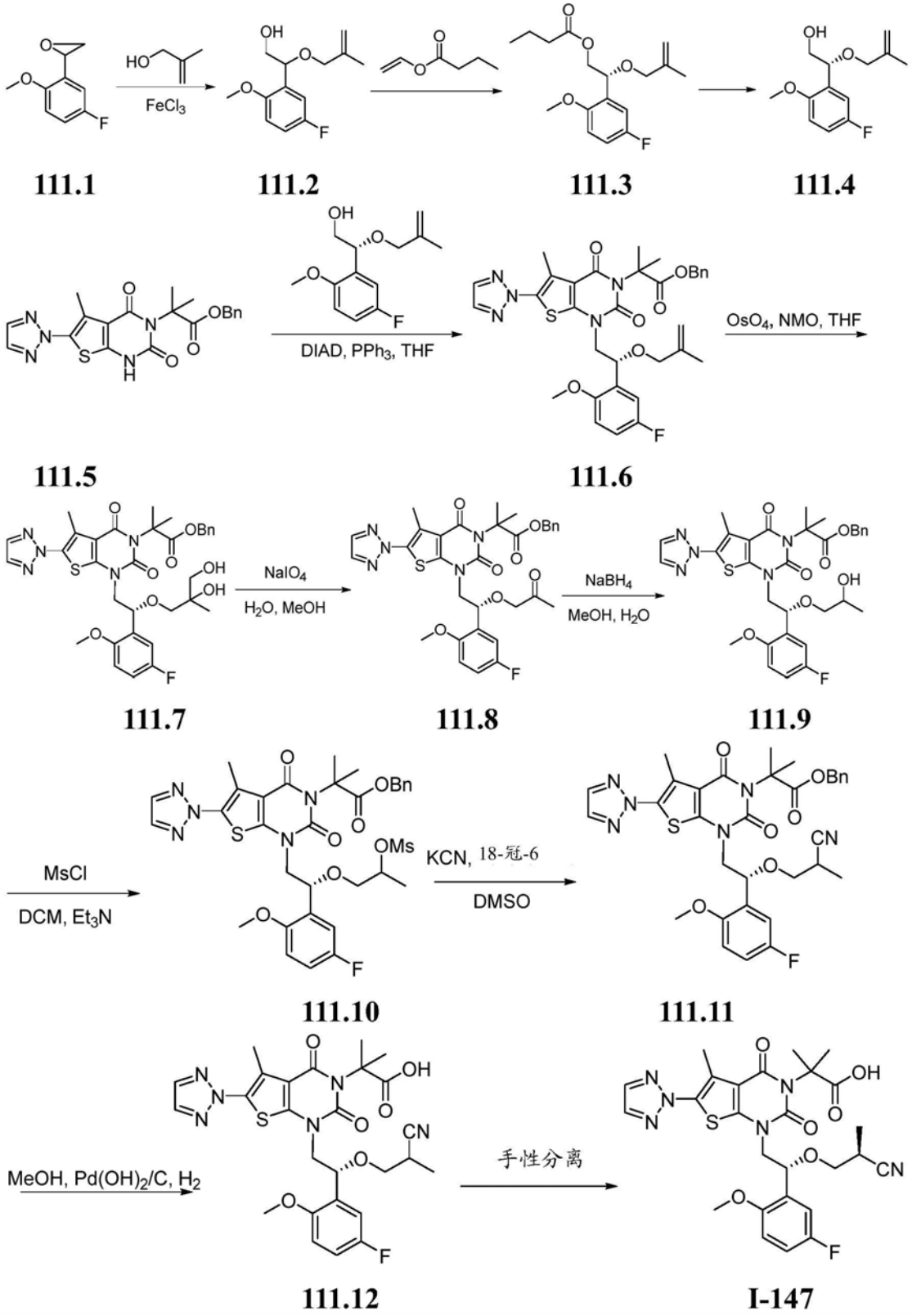
[0964] 


**110.1** **I-146**

[0965] 向8-mL瓶中放入110.1(60mg,0.10mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(11.60mg,0.20mmol,2.00当量)、DIEA(25.36mg,0.20mmol,2.00当量)、HATU(44.76mg,0.12mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用10mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x25mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到13.9mg(22%)I-146,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$653;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.01(t,6H),δ1.61-1.65(d,6H),δ2.50(s,3H),δ3.18-3.24(m,5H),δ3.27-3.38(m,4H),δ3.69(s,3H),δ3.79-3.89(m,1H),δ4.0-4.06(m,2H),δ5.04-5.06(t,1H),δ6.97-6.99(m,1H),δ7.09-7.18(m,2H),δ7.28-7.31(d,1H),δ8.16(s,2H)。

[0966] 实施例111.合成I-147

[0967]




[0968] 合成111.2.向充入并维持氮气惰性气氛的2-L的3颈圆底烧瓶中放入2-甲基丙-2-烯-1-醇(92.62g,1.28mol,3.00当量)。然后分批加入$FeCl_3$(6.89g,0.10当量)。将混合物在室温搅拌1h。在10℃伴随搅拌向其中滴加111.1(72g,428.15mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得溶液用800mL $H_2O$稀释。将所得溶液用3x500mL MTBE萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到42g

(41%)111.2,其为黄色油状物。

[0969] 合成111.3.向充入并维持氮气惰性气氛的1-L的3颈圆底烧瓶中放入111.2(42g,174.80mmol,1.00当量)、$CH_3CN$(400mL)、丁酸乙烯基酯(11g,96.37mmol,0.55当量)、CAL-B(200mg)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:30)纯化。得到16.5g(30%)111.3,其为黄色油状物。

[0970] 合成111.4.向500-mL圆底烧瓶中放入111.3(16.5g,53.16mmol,1.00当量)、甲醇(200mL)、水(40mL)、氢氧化钠(4.25g,106.25mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x250mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到12g(94%)111.4,其为无色油状物。

[0971] 合成111.6.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入111.5(10g,23.50mmol,1.00当量)、四氢呋喃(100mL)、111.4(6.78g,28.22mmol,1.20当量)、DIAD(7.12g,35.21mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(12.31g,46.93mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:15)纯化。得到7g(粗品)111.6,其为黄色固体。

[0972] 合成111.7.向250-mL圆底烧瓶中放入111.6(7g,10.81mmol,1.00当量)、四氢呋喃(70mL)、水(14mL)、NMO(3.79g,32.35mmol,3.00当量)、$OsO_4$(83mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过加入100mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x200mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(100:1)纯化。得到6.5g(88%)111.7,其为白色固体。

[0973] 合成111.8.向250-mL圆底烧瓶中放入111.7(6.5g,9.53mmol,1.00当量)、甲醇(70mL)、水(14mL)、$NaIO_4$(4.49g,2.20当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x150mL $H_2O$洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到6.2g(粗品)111.8,其为黄色固体。

[0974] 合成111.9.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入111.8(4.2g,6.46mmol,1.00当量)、甲醇(40mL)、$NaBH_4$(366.8mg,9.70mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入100mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到4g(95%)111.9,其为白色固体。

[0975] 合成111.10.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入111.9(4g,6.14mmol,1.00当量)、二氯甲烷(40mL)、MsCl(776mg,1.10当量)、三乙胺(1.24g,12.25mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物用2x100mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x150mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到4.2g(94%)111.10,其为白色固体。

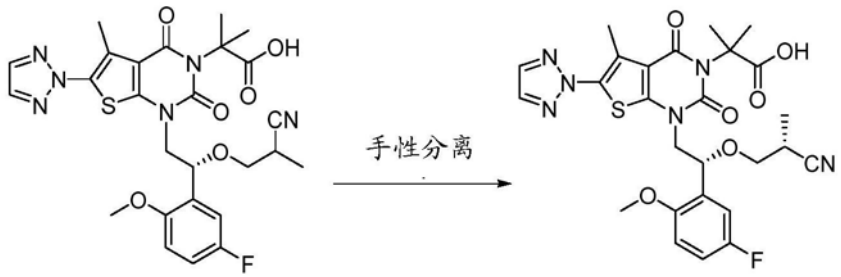
[0976] 合成111.11.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入111.10(4g,5.48mmol,1.00当量)、DMSO(40mL)、KCN(1.07g,16.43mmol,3.00当量)、18-冠-6(1.45g,5.49mmol,1.00当量)。然后将所得溶液加热回流过夜。将所得混合物用2x100mL

$H_2O$洗涤。将所得溶液用2x200mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到1.8g(50%)111.11，其为白色固体。

[0977] 合成111.12.向100-mL圆底烧瓶中放入111.11(1.8g,2.72mmol,1.00当量)、甲醇(30mL)、$Pd(OH)_2/C$(360mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到1.18g(76%)111.12，其为白色固体。

[0978] 合成I-147.将粗品111.12(200mg)通过手性-制备型HPLC纯化，使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷(0.1%HAC)和异丙醇(在30min内保持30.0%异丙醇,保留时间:14.4min);检测器,254/220nm。得到70.8mg(35%)ofI-147，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$571;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.11-1.13(d,3H),δ1.63-1.65(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.98-3.04(m,1H),δ3.34-3.40(m,1H),δ3.48-3.51(m,1H),δ3.76(s,3H),δ3.98-4.04(m,1H),δ4.05-4.12(m,1H),δ5.11-5.16(t,1H),δ7.0-7.04(m,1H),δ7.12-7.17(m,1H),δ7.20-7.23(dd,1H),δ8.19(s,2H),δ12.45(brs,1H)。

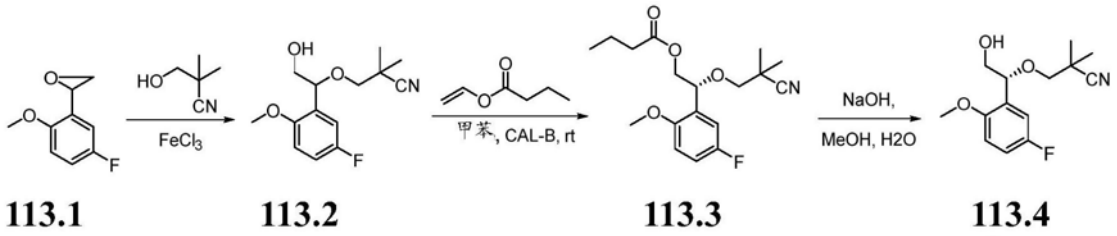
[0979] 实施例112.分离I-148

[0980] 


**111.12** **I-148**

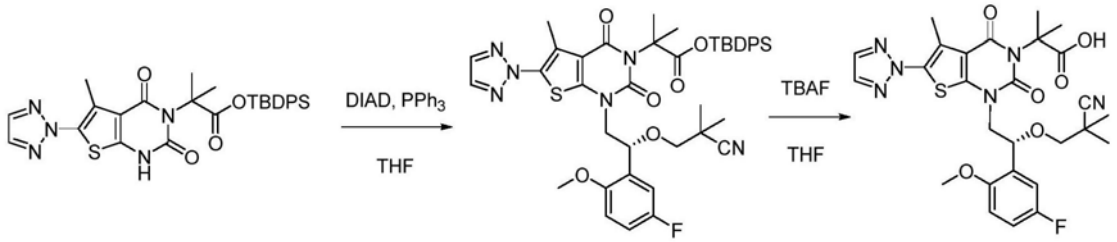
[0981] 外消旋体111.12(200mg)通过手性-制备型HPLC纯化，使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷(0.1%HAC)和异丙醇(在30min内保持30.0%异丙醇,保留时间:21.9min;检测器,254/220nm。得到64.6mg(32%)I-148，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$571;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.11-1.12(d,3H),δ1.64-1.66(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.99-3.04(m,1H),δ3.42-3.46(m,2H),δ3.75(s,3H),δ4.05-4.11(m,2H),δ5.16-5.19(t,1H),δ7.0-7.04(m,1H),δ7.12-7.17(m,1H),δ7.17-7.22(m,1H),δ8.18(s,2H),δ12.44(brs,1H)。

[0982] 实施例113.合成I-149




113.1 113.2 113.3 113.4

[0983]




113.5 113.6 I-149

[0984] 合成113.2.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入3-羟基-2,2-二甲基丙烷甲腈(12g,121.05mmol,3.00当量)。然后分批加入$FeCl_3$(590mg,0.10当量)。将混合物在室温搅拌1h。在水/冰浴中在0℃伴随搅拌向其中滴加113.1(6g,35.68mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得溶液用300mL $H_2O$稀释。将所得溶液用3x300mL MTBE萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到2.7g(28%)113.2,其为黄色油状物。

[0985] 合成113.3.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入113.2(2.7g,10.10mmol,1.00当量)、甲苯(30mL)、丁酸乙烯基酯(634.1mg,5.56mmol,0.55当量)、CAL-B(15mg)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:30)纯化。得到1.3g(38%)113.3,其为黄色油状物。

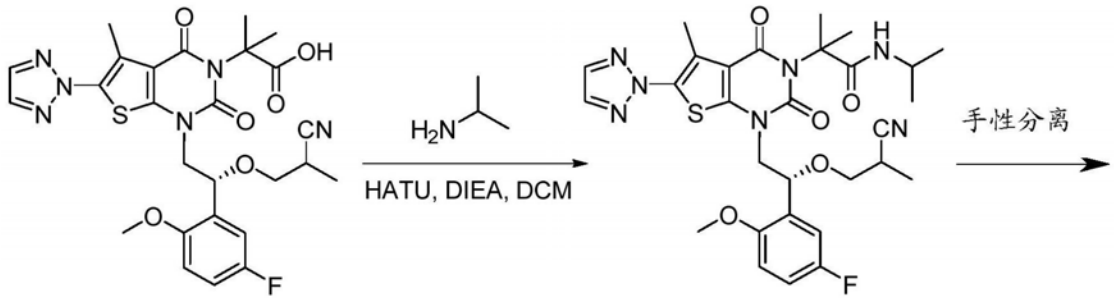
[0986] 合成113.4.向50-mL圆底烧瓶中放入113.3(1.3g,3.85mmol,1.00当量)、甲醇(15mL)、水(3mL)、氢氧化钠(310mg,7.75mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到920mg(89%)113.4,其为无色油状物。

[0987] 合成113.6.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入113.5(1g,1.74mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、113.4(935.6mg,3.50mmol,2.00当量)、DIAD(424.2mg,2.10mmol,1.20当量)。然后分批加入$PPh_3$(687.8mg,2.62mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到1.4g(粗品)113.6,其为白色固体。

[0988] 合成I-149.向50-mL圆底烧瓶中放入113.6(1.4g,1.70mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、TBAF(2.14g,8.18mmol,4.00当量)、水(4mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x100mL NaCl(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(100:1:0.1)纯化。得到580mg(58%)2-[1-[(2R)-2-(2-氰基-2,2-二甲基乙氧基)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲

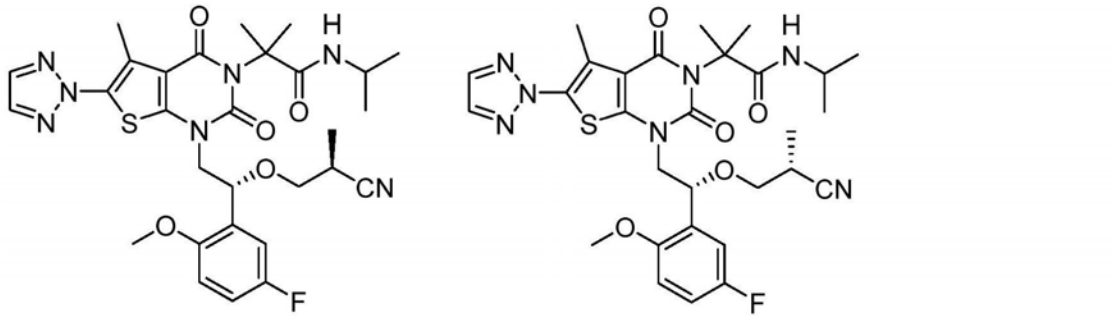
基丙酸,其为白色固体。将粗产物(100mg)通过制备型TLC用DCM:MeOH:HOAc(20:1:0.1)纯化。得到69.6mg(69.6%)I-149,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$585;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.18(s,6H),δ1.64-1.67(d,6H),δ2.53(s,3H),δ3.24-3.27(m,2H),δ3.78(s,3H),δ4.05-4.10(m,2H),δ5.18-5.21(t,1H),δ7.03-7.06(m,1H),δ7.13-7.21(m,2H),δ8.18(s,2H)。

[0989] 实施例114.合成I-150和I-151




111.12 114.1

[0990]



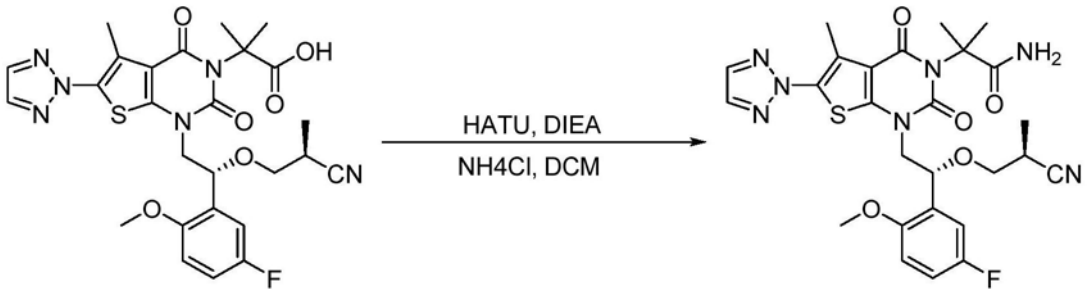
I-150 I-151

[0991] 合成114.1.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入111.12(300mg,0.53mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(100mg,1.69mmol,3.00当量)、DIEA(135mg,1.04mmol,2.00当量)、HATU(400mg,1.05mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL NaCl(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到210mg(65%)114.1,其为白色固体。

[0992] 分离I-150和I-151.将粗产物(210mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,EnantioCel-C1,21.2*250mm,5um;流动相,己烷(0.1%DEA)和乙醇(在28min内保持10.0%乙醇,保留时间:I-150,22.3min和I-151 24.2min);检测器,254/220nm。得到75.4mg(36%)I-150和81.3mg(39%)I-151,其为白色固体。I-150:LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$553,[M+H]$^+$612;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.02(t,6H),δ1.11-1.13(d,3H),δ1.62-1.65(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.98-3.03(m,1H),δ3.39-3.44(m,2H),δ3.74(s,3H),δ3.83-3.88(m,1H),δ4.03-4.05(m,2H),δ5.15-5.19(t,1H),δ7.0-7.04(m,1H),δ7.13-7.24(m,3H),δ8.17(s,2H)。I-151:LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$553,[M+H]$^+$612;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.02(t,6H),δ1.10-1.12(d,3H),δ1.62-1.65(d,6H),δ2.50(s,3H),δ2.98-3.01(m,1H),δ3.33-3.37(m,1H),δ3.47-3.51(m,1H),δ3.75(s,3H),δ3.82-3.88(m,1H),δ4.04-4.06(m,2H),δ5.14-5.17(t,1H),δ7.0-7.04(m,1H),δ7.12-7.25

(m,3H),δ8.18(s,2H).

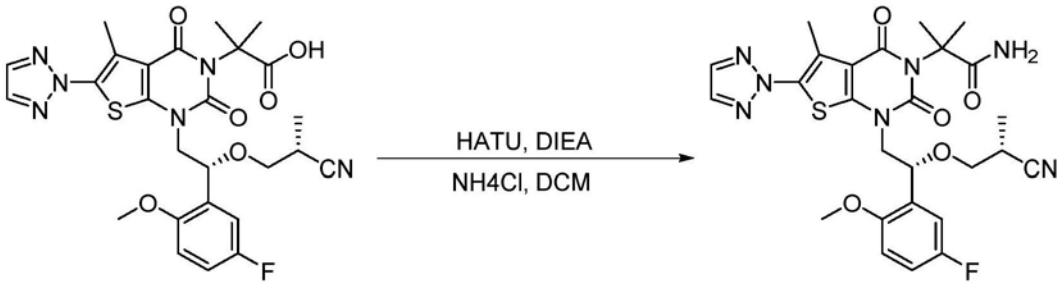
[0993] 实施例115.合成I-152

[0994] 


I-147 I-152

[0995] 向8-mL瓶中放入I-147(140mg,0.25mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、$NH_4Cl$(52.47mg,0.98mmol,4.00当量)、DIEA(63.26mg,0.49mmol,2.00当量)、HATU(186.34mg,0.49mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到136.6mg(98%)I-152,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$553;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.11-1.13(d,3H),δ1.65(s,6H),δ2.52(s,3H),δ2.98-3.0(m,1H),δ3.34-3.39(m,1H),δ3.47-3.51(m,1H),δ3.76(s,3H),δ3.98-4.02(m,1H),δ4.04-4.10(m,1H),δ5.14-5.17(t,1H),δ6.76(brs,1H),δ7.0-7.04(m,2H),δ7.12-7.17(m,1H),δ7.21-7.24(m,1H),δ8.18(s,2H).

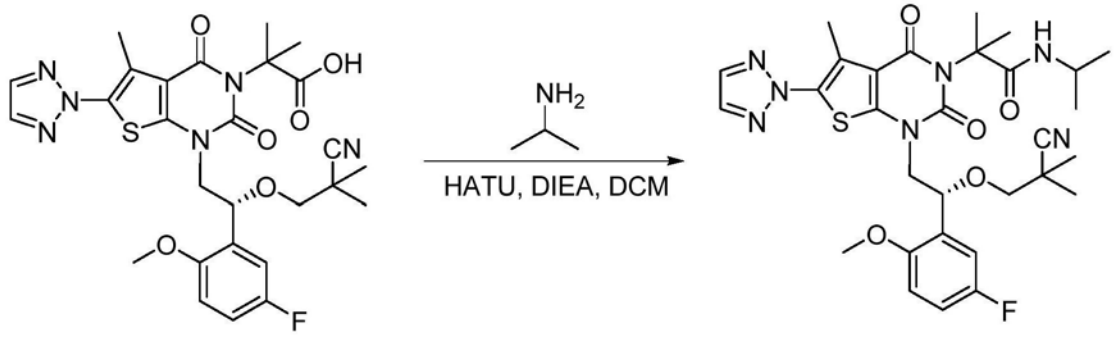
[0996] 实施例116.合成I-153

[0997] 


I-148 I-153

[0998] 向8-mL瓶中放入I-148(130mg,0.23mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、$NH_4Cl$(48.7mg,0.91mmol,4.00当量)、DIEA(58.74mg,0.45mmol,2.00当量)、HATU(173mg,0.45mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到113.2mg(87%)I-153,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$553;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.11-1.13(d,3H),δ1.65(s,6H),δ2.52(s,3H),δ2.99-3.04(m,1H),δ3.41-3.43(d,2H),δ3.75(s,3H),δ4.03-4.08(m,2H),δ5.15-5.18(t,1H),δ6.76(brs,1H),δ7.0-7.04(m,2H),δ7.12-7.18(m,1H),δ7.20-7.23(m,1H),δ8.18(s,2H)。

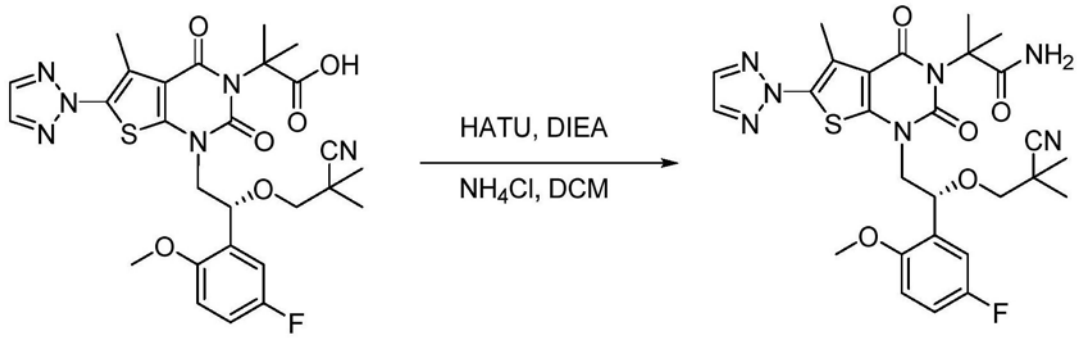
[0999] 实施例117.合成I-154

[1000] 


I-149 I-154

[1001] 向8-mL瓶中放入I-149(100mg,0.17mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(20.2mg,0.34mmol,2.00当量)、DIEA(88.4mg,0.68mmol,4.00当量)、HATU(130mg,0.34mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x15mL NaCl(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到76.8mg(72%)I-154,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$567,$[M+H]^+$626;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.96-1.01(dd,6H),δ1.17-1.19(d,6H),δ1.62-1.64(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.24-3.26(m,1H),δ3.32-3.36(m,1H),δ3.77(s,3H),δ3.80-3.87(m,1H),δ4.04-4.06(m,2H),δ5.17-5.21(t,1H),δ7.03-7.06(m,1H),δ7.14-7.22(m,3H),δ8.18(s,2H)。

[1002] 实施例118.合成I-155

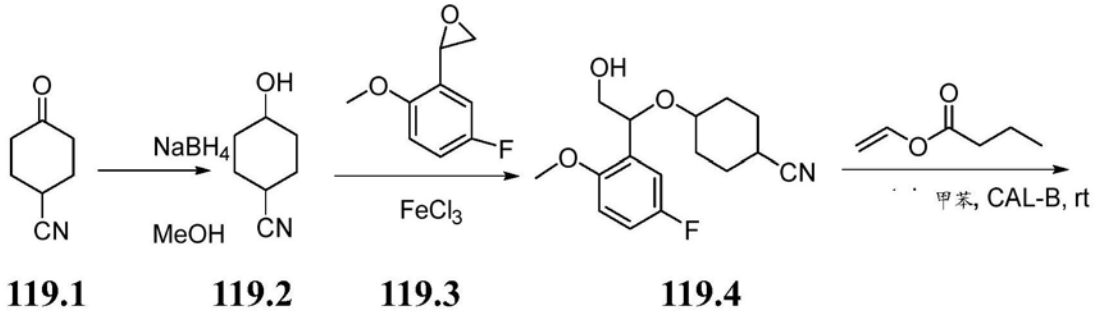
[1003] 


I-149 I-155

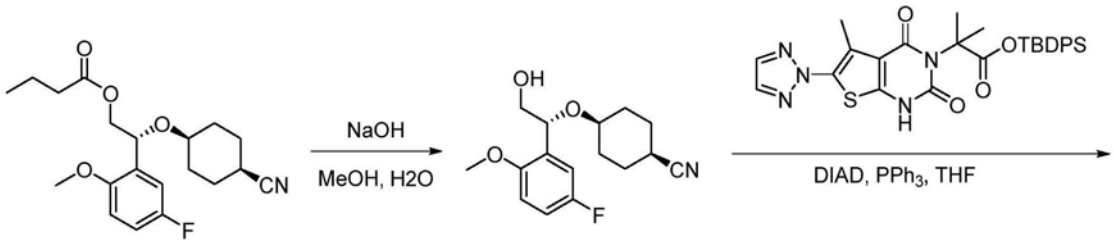
[1004] 向8-mL瓶中放入I-149(100mg,0.17mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、胺盐酸盐(36mg,0.67mmol,4.00当量)、DIEA(88mg,0.68mmol,4.00当量)、HATU(130mg,0.34mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x15mL NaCl(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到76.1mg(76%)I-155,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$567;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.17-1.19(d,6H),δ1.65-1.66(d,6H),δ2.50(s,3H),δ3.27-3.29(m,1H),δ3.34-3.36(m,1H),δ3.78(s,3H),δ4.01-4.09(m,2H),δ5.17-5.20(t,1H),δ6.74(brs,1H),δ7.02-7.06(m,2H),δ7.13-7.22(m,2H),δ8.18(s,2H).

[1005] 实施例119.合成I-156

[1006]

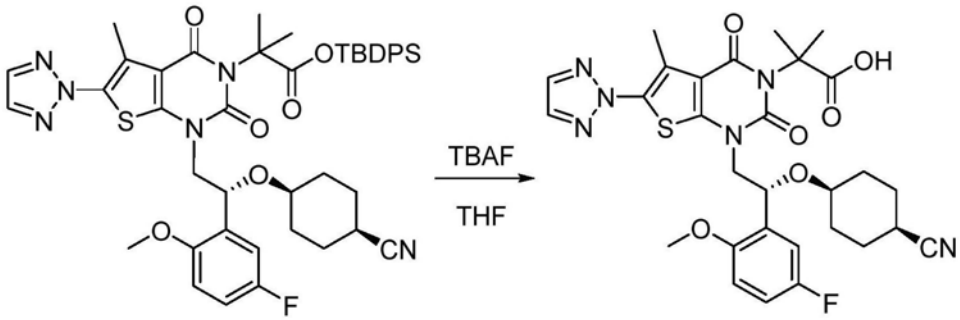



119.1 119.2 119.3 119.4




119.5 119.6 119.7

[1007]




119.8 I-156

[1008] 合成119.2.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL 4-颈圆底烧瓶中放入119.1(10g,81.20mmol,1.00当量)、甲醇(100mL)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$NaBH_4$(1.52g,40.18mmol,0.50当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入20mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到10.02g(99%)119.2,其为无色油状物。

[1009] 合成119.4.向充入并维持氮气惰性气氛的1-L的3颈圆底烧瓶中放入119.2(10g,79.89mmol,3.00当量)、$FeCl_3$(435mg,0.10当量)。在低于10℃加入119.3(4.5g,26.76mmol,1.00当量)至溶液中。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用2x500mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到2g(25%)119.4,其为无色油状物。

[1010] 合成119.5.向50-mL圆底烧瓶中放入119.4(2g,6.82mmol,1.00当量)、甲苯(10mL),丁酸乙烯基酯(467.4mg,4.09mmol,0.60当量)、CAL-B(30mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:50)纯化。得到335mg(14%)119.5,其为无色油状物。

[1011] 合成119.6.向25-mL圆底烧瓶中放入119.5(335mg,0.92mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、水(2mL)、氢氧化钠(73.8mg,1.84mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌30min。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用20mL水稀释。将所得溶液用2x20mL乙酸乙酯萃取,

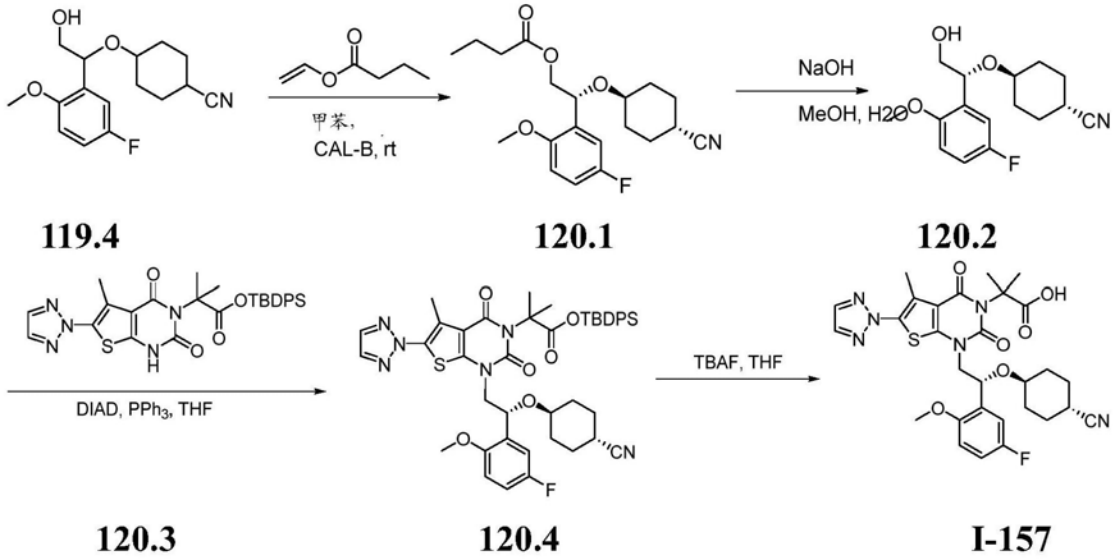
并将有机层合并，经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到262mg(97%)119.6，其为无色油状物。

[1012] 合成119.7.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入119.6(458.4mg,0.80mmol,1.00当量)、四氢呋喃(4mL)、119.7(262mg,0.89mmol,1.10当量)、DIAD(323.2mg,1.60mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(419.2mg,1.60mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到930mg(粗品)119.8，其为白色固体。

[1013] 合成I-156.向25-mL圆底烧瓶中放入119.8(930mg,1.10mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)、TBAF(1.04g,3.98mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用20mL水稀释。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:AcOH(20:1:0.1)纯化。得到148mg(22%)I-156，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$611;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.24-1.28(m,2H),δ1.31-1.36(m,2H),δ1.64-1.81(m,10H),δ2.56(s,3H),δ2.68-2.70(m,1H),δ3.28-3.34(m,1H),δ3.77(s,3H),δ3.93-4.03(m,2H),δ5.18-5.22(t,1H),δ6.99-7.03(m,1H),δ7.11-7.15(m,1H),δ7.19-7.22(m,1H),δ8.19(s,2H),δ12.51(brs,1H).

[1014] 实施例120.合成I-157

[1015]




119.4 120.1 120.2

120.3 120.4 I-157

[1016] 合成120.1.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入4-[1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基乙氧基]环己烷-1-甲腈(2g,6.82mmol,1.00当量)、甲苯(10mL)、丁酸乙烯基酯(467.4mg,4.09mmol,0.60当量)、CAL-B(30mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:50)纯化。得到411mg(17%)120.1，其为无色油状物。

[1017] 合成120.2.向25-mL圆底烧瓶中放入120.1(411mg,1.13mmol,1.00当量)、甲醇(8mL)、水(3mL)、氢氧化钠(90.4mg,2.26mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌30min。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用50mL水稀释。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并，经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到344mg 120.2，其为无色油状物。

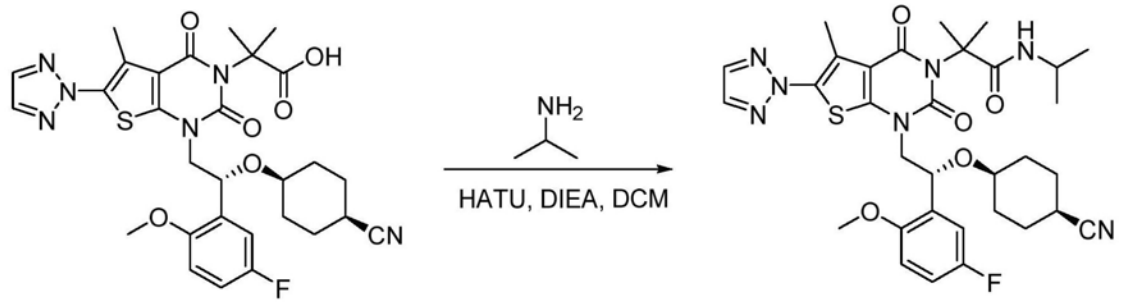
[1018] 合成120.4.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入120.3(613mg,1.07mmol,1.00当量)、四氢呋喃(6mL)、120.2(344mg,1.17mmol,1.10当量)、DIAD(432.3mg,

2.14mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(560.7mg,2.14mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到1.1g(粗品)120.4,其为白色固体。

[1019] 合成I-157.向25-mL圆底烧瓶中放入120.4(1.1g,1.30mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、TBAF(1.229g,4.70mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用100mL水稀释。将所得溶液用2x200mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:HOAc(20:1:0.1)纯化。得到196mg(24.774%)I-157,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$611;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.43-1.56(m,8H),δ1.67-1.69(d,6H),δ2.55(s,3H),δ2.71-2.73(m,1H),δ3.28-3.34(m,1H),δ3.78(s,3H),δ3.81-3.94(m,1H),δ4.08-4.14(m,1H),δ5.18-5.22(m,1H),δ7.01-7.05(m,1H),δ7.12-7.18(m,1H),δ7.20-7.23(m,1H),δ8.18(s,2H),δ12.49(brs,1H)。

[1020] 实施例121.合成I-158

[1021]

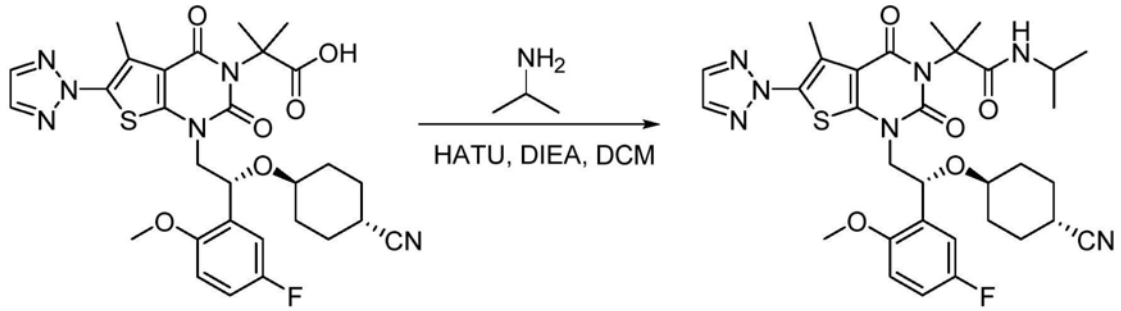



**I-156** **I-158**

[1022] 向8-mL瓶中放入I-156(90mg,0.15mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(17.4mg,0.29mmol,2.00当量)、DIEA(57.14mg,0.44mmol,3.00当量)、HATU(112.1mg,0.29mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。得到90.7mg(94%)I-158,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$593;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.03(d,6H),δ1.24-1.29(m,2H),δ1.41-1.48(m,2H),δ1.62-1.66(m,7H),δ1.71-1.78(m,3H),δ2.52(s,3H),δ2.71-2.72(m,1H),δ3.28-3.30(m,1H),δ3.73(s,3H),δ3.82-3.88(m,2H),δ4.01-4.04(m,1H),δ5.18-5.21(t,1H),δ6.97-7.01(m,1H),δ7.09-7.14(m,1H),δ7.19-7.22(m,1H),δ7.28-7.30(d,1H),δ8.19(s,2H)。

[1023] 实施例122.合成I-159

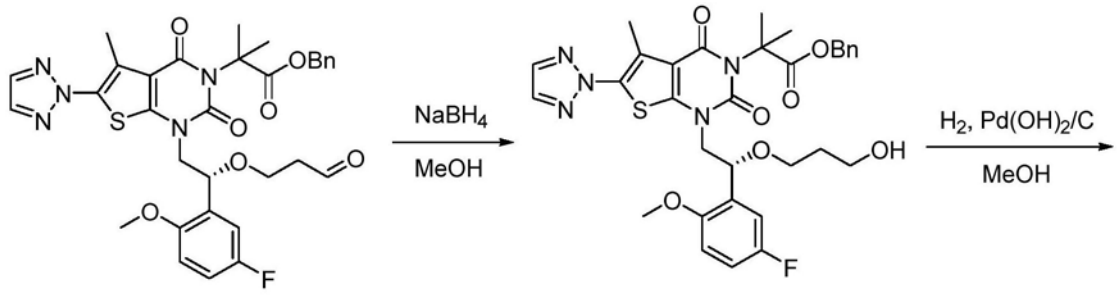
[1024]




**I-157** **I-159**

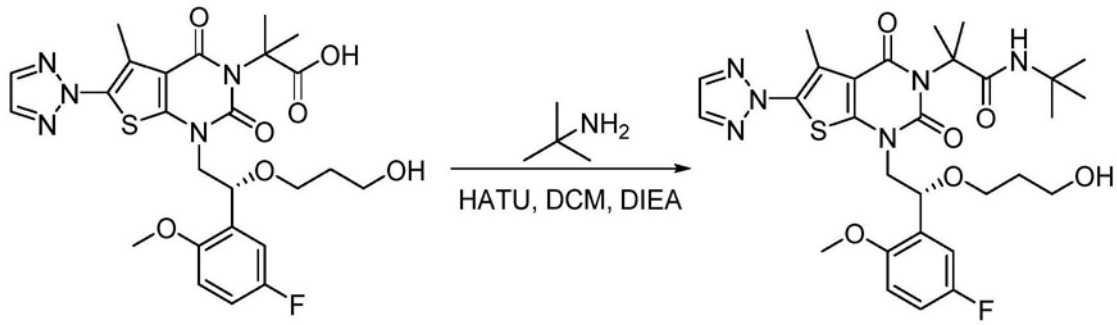
[1025] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入I-157(140mg,0.23mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(27.10mg,0.46mmol,2.00当量)、DIEA(88.89mg,0.69mmol,3.00当量)、HATU(174.3mg,0.46mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,硅胶;流动相,30min内$CH_3CN$:$H_2O$(10:90)增加至$CH_3CN$:$H_2O$(100:0);检测器,UV 254nm。得到105.5mg(71%)I-159,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$593;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.02(d,6H),δ1.48-1.54(m,8H),δ1.63-1.67(d,6H),δ2.53(s,3H),δ2.70-2.72(m,1H),δ3.25-3.27(m,1H),δ3.75(s,3H),δ3.79-3.88(m,2H),δ4.08-4.12(m,1H),δ5.19-5.23(t,1H),δ6.99-7.03(m,1H),δ7.10-7.17(m,1H),δ7.19-7.24(m,1H),δ7.29-7.31(d,1H),δ8.17(s,2H)。

[1026] 实施例123.合成I-160




95.4 123.1

[1027]




123.2 I-160

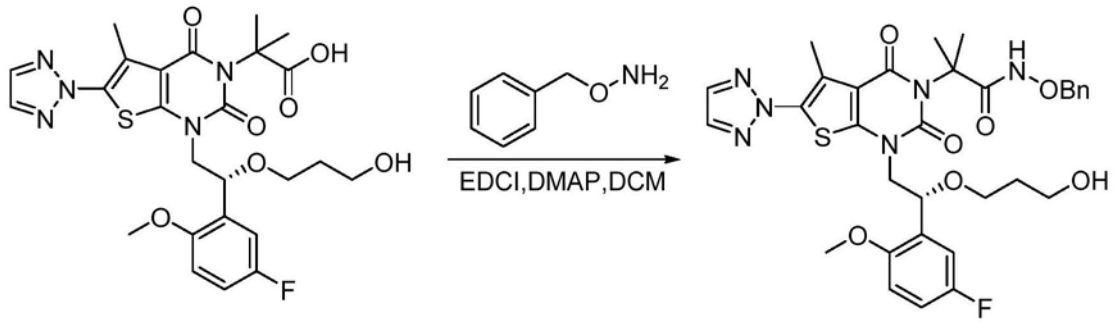
[1028] 合成123.1.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入95.4(1.05g,1.62mmol,1.00当量)、甲醇(20mL)、$NaBH_4$(91.7mg,2.42mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入50mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。得到1g(95%)123.1,其为白色固体。

[1029] 合成123.2.向100-mL圆底烧瓶中放入123.1(1g,1.53mmol,1.00当量)、甲醇(20mL)、$Pd(OH)_2/C$(200mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到730mg(85%)123.2,其为白色固体。

[1030] 合成I-160.向8-mL瓶中放入123.2(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、2-甲基丙-2-胺(26mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(46mg,0.36mmol,2.00当量)、HATU(101.5mg,0.27mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物图2x15mL氯化

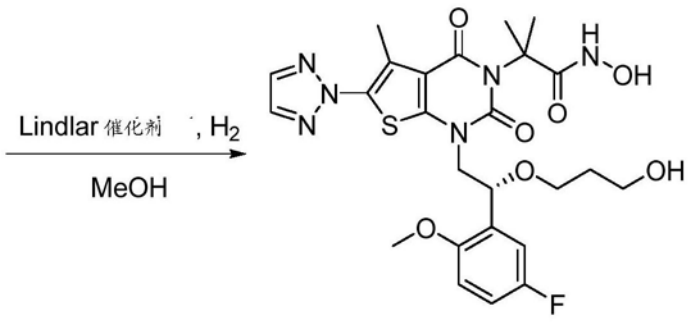
钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到82.5mg(75%)I-160,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_4H_{10}N$]$^+$544,[M+H]$^+$617;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.22(s,9H),δ1.58-1.63(m,5H),δ1.66(s,3H),δ2.53(s,3H),δ3.29-3.34(m,1H),δ3.34-3.43(m,3H),δ3.72(s,3H),δ3.88-3.93(m,1H),δ4.04-4.09(m,1H),δ4.33-4.36(t,1H),δ5.03-5.06(m,1H),δ6.91(s,1H),δ6.97-7.0(m,1H),δ7.11-7.16(m,1H),δ7.16-7.19(m,1H),δ8.17-8.18(d,2H)。

[1031] 实施例124.合成I-161




123.2 124.1

[1032]

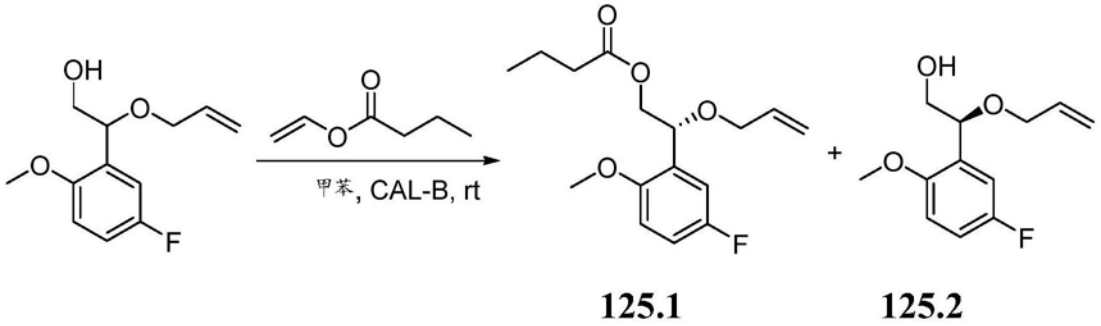



I-161

[1033] 合成124.1.向8-mL瓶中放入123.2(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、O-苄基盐酸羟胺(56mg,0.36mmol,2.00当量)、4-二甲基氨基吡啶(109mg,0.89mmol,5.00当量)、EDCI(50mg,0.27mmol,1.5当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到71mg(60%)124.1,其为白色固体。

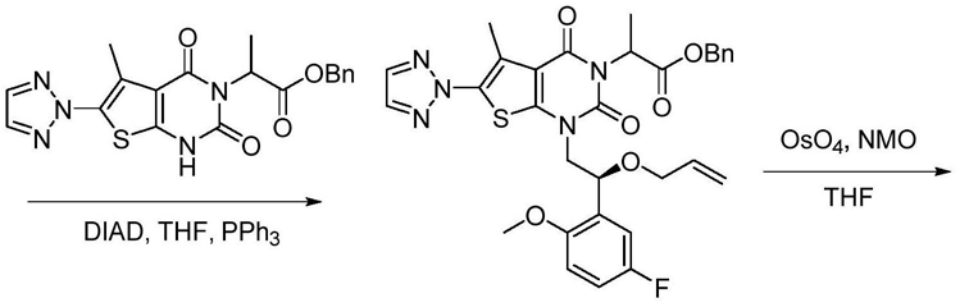
[1034] 合成I-161.向50-mL圆底烧瓶中放入124.1(71mg,0.11mmol,1.00当量)、甲醇(4mL)、Lindlar催化剂(15mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到45.1mg(73%)I-161,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$H_2NO$]$^+$544;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.56-1.60(m,2H),δ1.62-1.65(d,6H),δ2.50(s,3H),δ3.33-3.44(m,4H),δ3.71(s,3H),δ3.95-3.98(m,1H),δ4.04-4.10(m,1H),δ4.35-4.38(t,1H),δ5.03-5.07(t,1H),δ6.95-6.98(m,1H),δ7.07-7.15(m,2H),δ8.17(s,2H),δ8.60(s,1H),δ10.32(s,1H)。

[1035] 实施例125.合成I-162

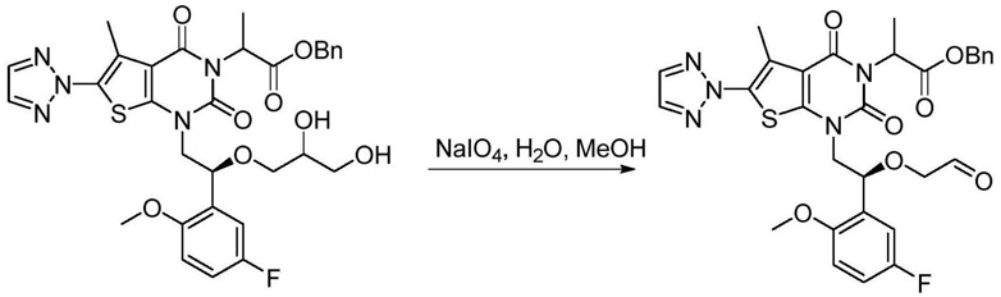



125.1 125.2

[1036]

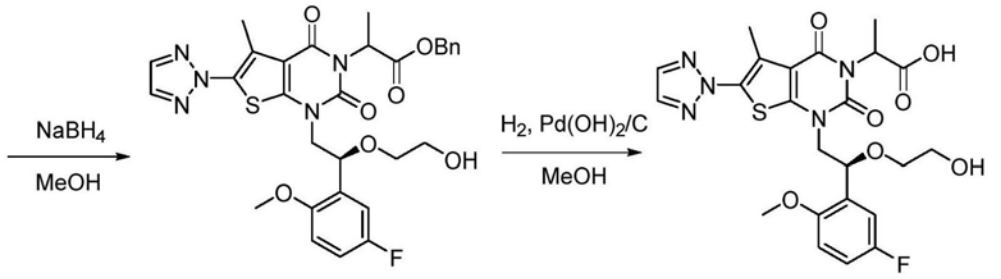



125.3 125.4

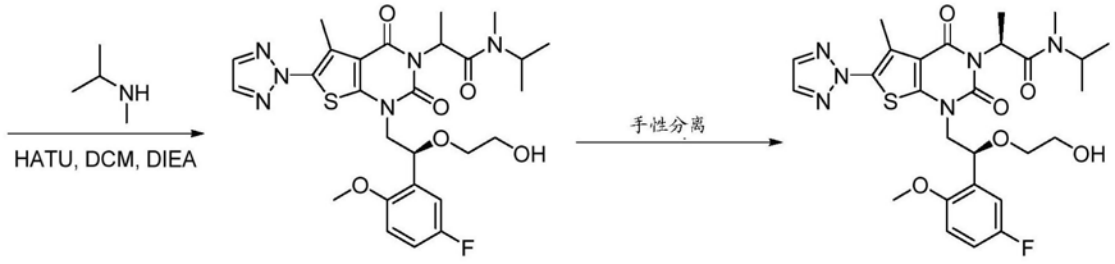



125.5 125.6

[1037]




125.7 125.8




125.9 I-162

[1038] 合成125.2.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-烯-1-基氧基)乙-1-醇(20.8g,91.94mmol,1.00当量)、甲苯

(104mL)、丁酸乙烯基酯(5.8g,50.81mmol,0.55当量)、CAL-B(312mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)和乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。得到14.2g(52%)丁酸(2R)-2-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-烯-1-基氧基)乙基酯,其为黄色油状物,和8g(38%)125.2,其为黄色油状物。

[1039] 合成125.4.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入125.3(1g,2.43mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、125.2(825mg,3.65mmol,1.50当量)、DIAD(983mg,4.86mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.275g,4.86mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌16h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到0.8g(53%)125.4as淡黄色油状物。

[1040] 合成125.5.向50mL圆底烧瓶中放入125.4(800mg,1.29mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、NMO(252mg,2.15mmol,2.00当量)、$OsO_4$(8.5mg,0.01当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。得到0.92g(粗品)125.5,其为米色固体。

[1041] 合成125.6.向50-mL圆底烧瓶中放入125.5(920mg,1.41mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$H_2O$(2mL)、$NaIO_4$(663mg,3.10mmol,2.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用3x20mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用3x20mL水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到0.6g(69%)125.6,其为白色固体。

[1042] 合成125.7.向50-mL圆底烧瓶中放入125.6(600mg,0.97mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$NaBH_4$(37mg,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入20mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x20mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到290mg(48%)125.7,其为白色固体。

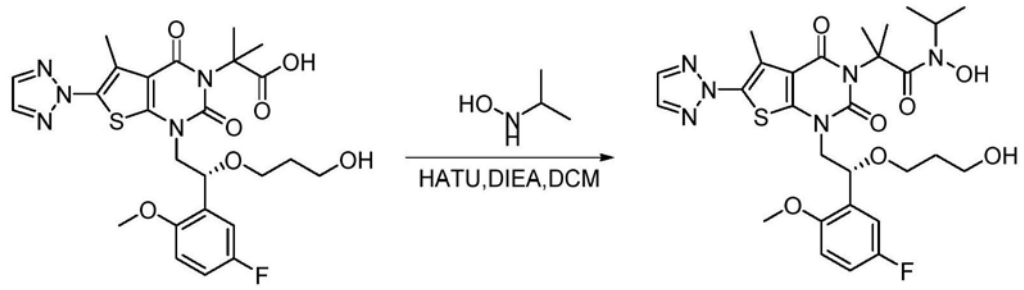
[1043] 合成125.8.向50-mL圆底烧瓶中放入125.7(290mg,0.47mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$Pd(OH)_2/C$(60mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌5h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到165mg(67%)125.8,其为白色固体。

[1044] 合成125.9.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入125.8(165mg,0.31mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、HATU(176.56mg,0.46mmol,1.50当量)、DIEA(80mg,0.62mmol,2.00当量)、甲基(丙-2-基)胺(45.2mg,0.62mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入20mL NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到90mg(49%)125.9,其为白色固体。

[1045] 合成I-162.将粗产物(90mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在20min内保持50.0%乙醇,保留时间:15.2min);检测器,UV 254/220nm。得到30.1mg(33%)I-162,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$589;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.79-0.81(m,1H),δ0.94-0.96(m,2H),δ1.0-1.02(m,2H),δ1.08-1.10(m,1H),δ1.32-1.34(m,3H),δ2.47-2.50(m,2H),δ2.57-2.60(m,4H),δ3.27-3.29(m,1H),δ3.33-3.39(m,3H),δ3.72-3.76(m,3H),δ4.10-4.11

(m,2H),δ4.54-4.58(m,2H),δ5.13-5.17(m,1H),δ5.35-5.50(m,1H),δ7.01-7.03(m,1H),δ7.11-7.16(m,1H),δ7.23-7.25(m,1H),δ8.20(s,2H)。还分离得到相反的非对映异构体(r.t.11.5min,30.1mg,33%)。

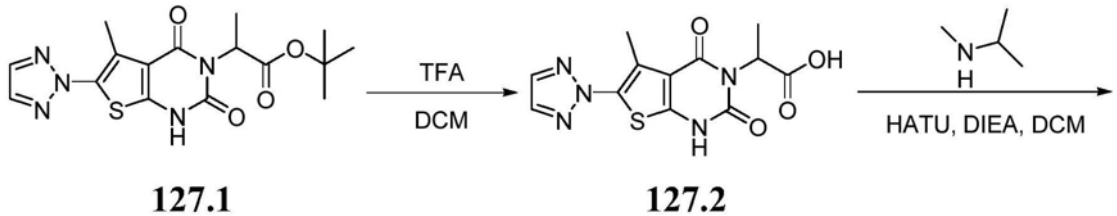
[1046] 实施例126.合成I-163

[1047] 

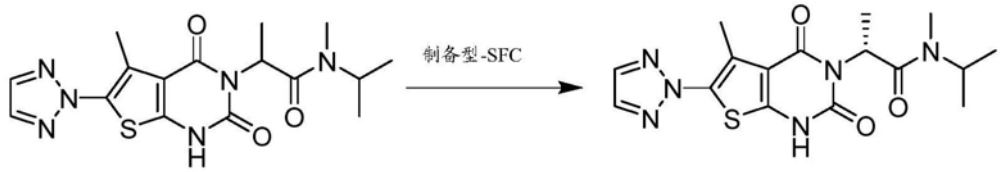

**123.2** **I-163**

[1048] 向8-mL瓶中放入123.2(300mg,0.53mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、N-(丙-2-基)羟胺(80.2mg,1.07mmol,2.00当量)、DIEA(137.8mg,1.07mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(304.5mg,0.80mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到110mg(33.3%)I-163,其为白色固体。将粗产物(110mg)通过制备型HPLC纯化,使用以下条件:柱:XBridge C18 OBD制备型柱,19mm*250mm,5um;流动相,$H_2O$(10mmol/L$NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在8min,20%$CH_3CN$增加至60%);检测器,254nm.66.4mg(60.4%)产物,获得白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$619;H-NMR:(400MHz,$CDCl_3$,ppm):δ1.34(s,6H),δ1.77-1.84(m,2H),δ1.88(s,3H),δ1.95-2.00(m,1H),δ2.06(s,3H),δ2.63(s,3H),δ3.47-3.50(m,1H),δ3.61-3.68(m,2H),δ3.76-3.85(m,3H),δ3.96(s,3H),δ4.34-4.40(m,1H),δ5.15-5.17(m,1H),δ6.85-6.88(m,1H),δ7.0-7.04(m,1H),δ7.18-7.21(m,1H),δ7.88(s,2H)。

[1049] 实施例127.合成I-164

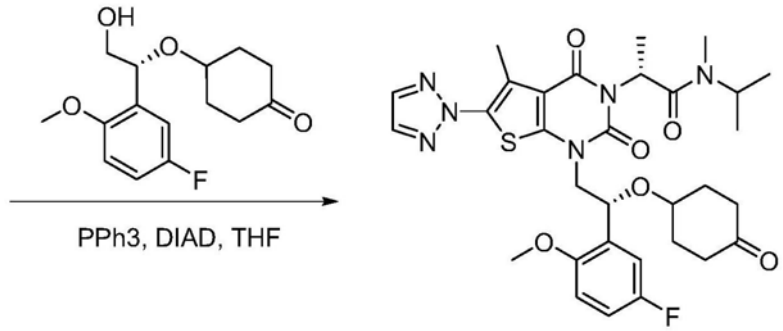



127.1 127.2




127.3 127.4

[1050]




127.5 I-164

[1051] 合成127.2.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入127.1(8.6g,22.79mmol,1.00当量)、二氯甲烷(100mL)、$CF_3COOH$(50mL)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物从1:3的EA/PE中重结晶。得到6.88g(94%)127.2,其为米色固体。

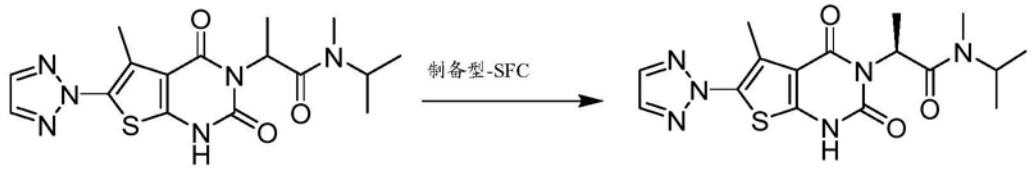
[1052] 合成127.3.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入127.2(6.88g,21.41mmol,1.00当量)、二氯甲烷(100mL)、DIEA(5.5g,42.56mmol,2.00当量)、HATU(9.77g,25.69mmol,1.20当量)、甲基(丙-2-基)胺(1.88g,25.71mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x200mL $H_20$洗涤,并用2x100mL二氯甲烷萃取。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(100/1)纯化。得到3.1g(38%)127.3,其为橙色固体。

[1053] 合成127.4.将对映异构体混合物(3.1g)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC80-2):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,$CO_2$和甲醇(0.2%DEA)(在30min内保持40.0%甲醇,保留时间:5.5min);检测器,254nm。得到1.4g(45%)127.4,其为白色固体。

[1054] 合成I-164.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入127.4(1.6g,4.25mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、127.5(1.44g,5.10mmol,1.20当量)、DIAD(1.72g,8.51mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(2.23g,8.50mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,硅胶;流动相,40min内$CH_3CN$:$H_20$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_20$=100:0;检测器,UV 254nm。得到216.8mg(8%)I-164,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$641;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.80-1.11(m,6H),δ1.33-1.35(d,3H),δ1.74-1.86(m,4H),δ2.08-2.13(m,3H),δ2.19-2.27

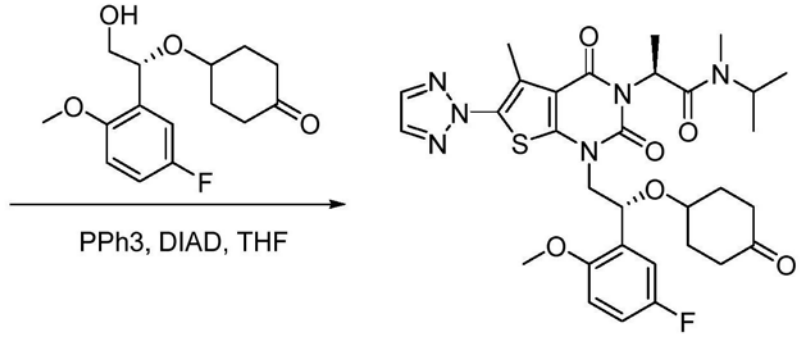
(m,1H),δ2.56(s,6H),δ3.57-3.59(m,1H),δ3.79(s,3H),δ4.02-4.06(m,1H),δ4.19-4.24(m,1H),δ4.55-4.58(m,1H),δ5.29-5.33(m,1H),δ5.38-5.41(m,1H),δ7.04-7.08(m,1H),δ7.13-7.19(m,1H),δ7.20-7.30(m,1H),δ8.19(s,2H)。

[1055] 实施例128.合成I-165




127.3 128.1

[1056]

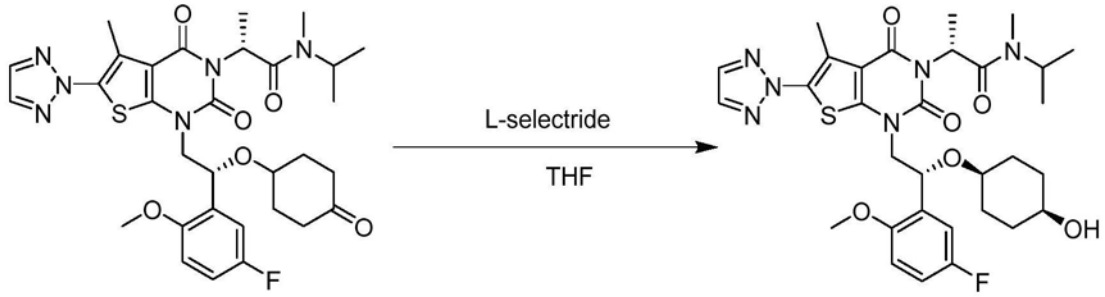



127.5 I-165

[1057] 分离128.1.将异构体混合物(3.1g)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC80-2):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,$CO_2$和甲醇(0.2%DEA)(在30min内保持40.0%甲醇,保留时间:6.9min);检测器,254nm。得到1.43g(46%)128.1,其为白色固体。

[1058] 合成I-165.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入128.1(1.63g,4.33mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、127.5(1.5g,5.31mmol,1.20当量)、DIAD(1.75g,8.66mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(2.3g,8.77mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,硅胶;流动相,在40min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到206.5mg(7.4%)I-165,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$641;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.79-0.82(m,1H),δ0.94-1.03(m,4H),δ1.02-1.08(m,1H),δ1.33-1.35(d,3H),δ1.71-1.77(m,4H),δ2.08-2.12(m,3H),δ2.24-2.27(m,1H),δ2.50(s,3H),δ2.58(s,3H),δ3.56-3.58(m,1H),δ3.81(s,3H),δ4.03-4.08(m,1H),δ4.16-4.19(m,1H),δ4.54-4.60(m,1H),δ5.26-5.28(m,1H),δ5.41-5.44(m,1H),δ7.05-7.08(m,1H),δ7.14-7.18(m,1H),δ7.21-7.34(m,1H),δ8.19(s,2H)。

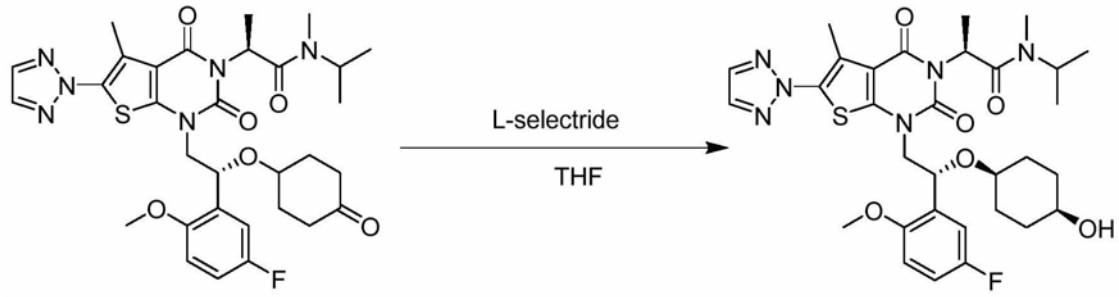
[1059] 实施例129.合成I-166

[1060] 


I-164 I-166

[1061] 向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入I-164(140mg,0.22mmol,1.00当量)、四氢呋喃(3mL)。然后在-78℃加入L-selectride(0.66mL,1mol/L)。将所得溶液在-78℃搅拌30min。然后将反应通过加入10mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x20mL of EA萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(15:1)纯化。得到63.8mg(45%)I-166,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$643;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.79-0.81(m,1H),δ0.96-0.98(m,2H),δ1.01-1.03(m,2H),δ1.09-1.11(m,1H),δ1.22-1.37(m,9H),δ1.47-1.53(m,2H),δ2.52-2.58(m,3H),δ3.15-3.17(m,1H),δ3.33(s,3H),δ3.41-3.43(m,1H),δ3.68-3.92(m,4H),δ4.19-4.21(m,1H),δ4.32(s,1H),δ4.57-4.60(m,1H),δ5.22-5.25(m,1H),δ5.39-5.42(m,1H),δ7.02-7.06(m,1H),δ7.12-7.17(m,1H),δ7.21-7.24(m,1H),δ8.19(s,2H)。

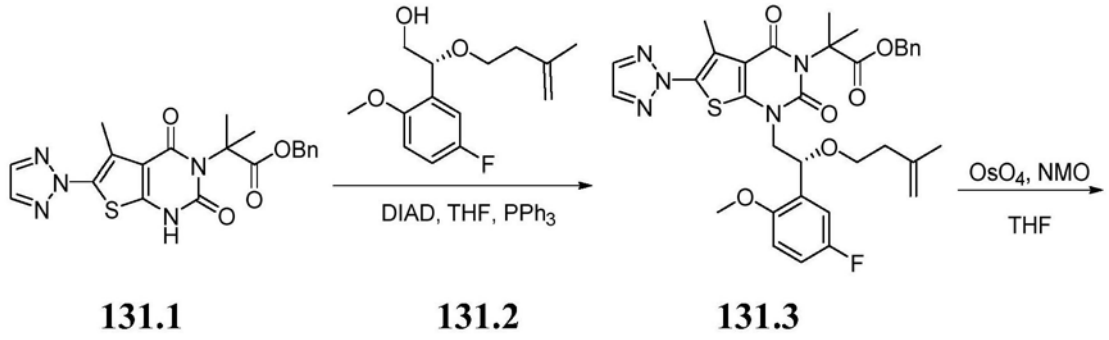
[1062] 实施例130.合成I-167

[1063] 

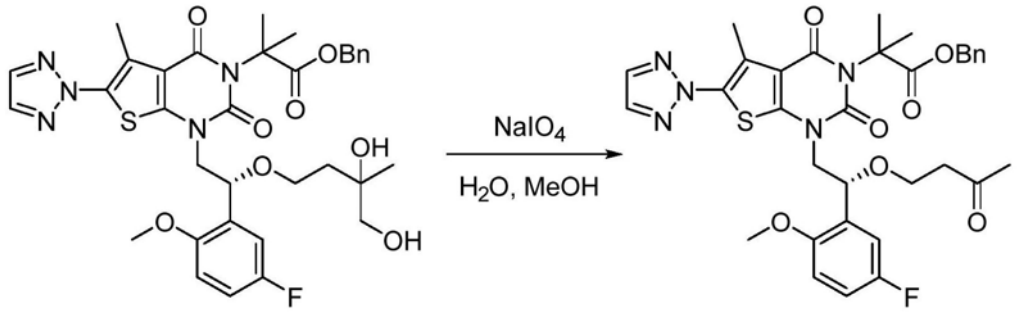

I-165 I-167

[1064] 向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入I-165(130mg,0.20mmol,1.00当量)、四氢呋喃(3mL)。然后在-78℃加入L-selectride(0.6mL,1M)。将所得溶液在-78℃搅拌30min。然后将反应通过加入30mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x20mL EA萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(15:1)纯化。得到67.9mg(52%)I-167,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$643;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.79-0.81(m,1H),δ0.97-1.11(m,5H),δ1.24-1.52(m,11H),δ2.60(s,3H),δ3.12-3.16(m,1H),δ3.33(s,3H),δ3.39-3.41(m,1H),δ3.79-4.0(m,4H),δ4.12-4.14(m,1H),δ4.30-4.31(d,1H),δ4.59-4.61(m,1H),δ5.18-5.20(m,1H),δ5.42-5.44(m,1H),δ7.03-7.07(m,1H),δ7.13-7.16(m,1H),δ7.21-7.24(m,1H),δ8.20(s,2H)。

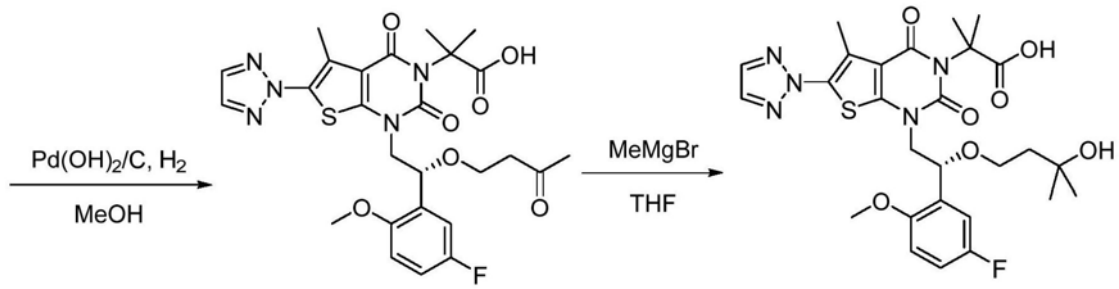
[1065] 实施例131.合成I-168

[1066] 

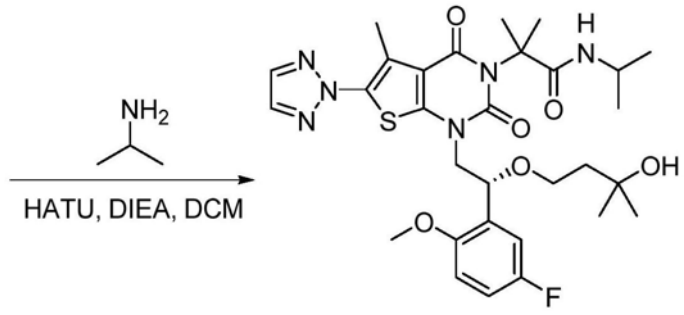

131.1 131.2 131.3




131.4 131.5

[1067] 


131.6 131.7




I-168

[1068] 合成131.3.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入苄基化合物131.1(1.5g,3.53mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、131.2(1.346g,5.29mmol,1.50当量)、DIAD(1.426g,7.05mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.85g,7.05mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:20)纯化。得到1.1g(47%)131.3,其为白色固体。

[1069] 合成131.4.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入131.3(1.1g,1.66mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、NMO(390.8mg,3.34mmol,2.01当量)、$OsO_4$(12.8mg)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用50mL $NH_4Cl$(水溶液)稀释。将所得溶

液用2x50mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。得到1.3g(粗品)131.4，其为淡棕色固体。

[1070] 合成131.5.向100-mL圆底烧瓶中放入131.4(1.3g,1.87mmol,1.00当量)、甲醇(15mL)、水(10mL)、$NaIO_4$(800.9mg)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用50mL水稀释。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到801mg(65%)131.5，其为白色固体。

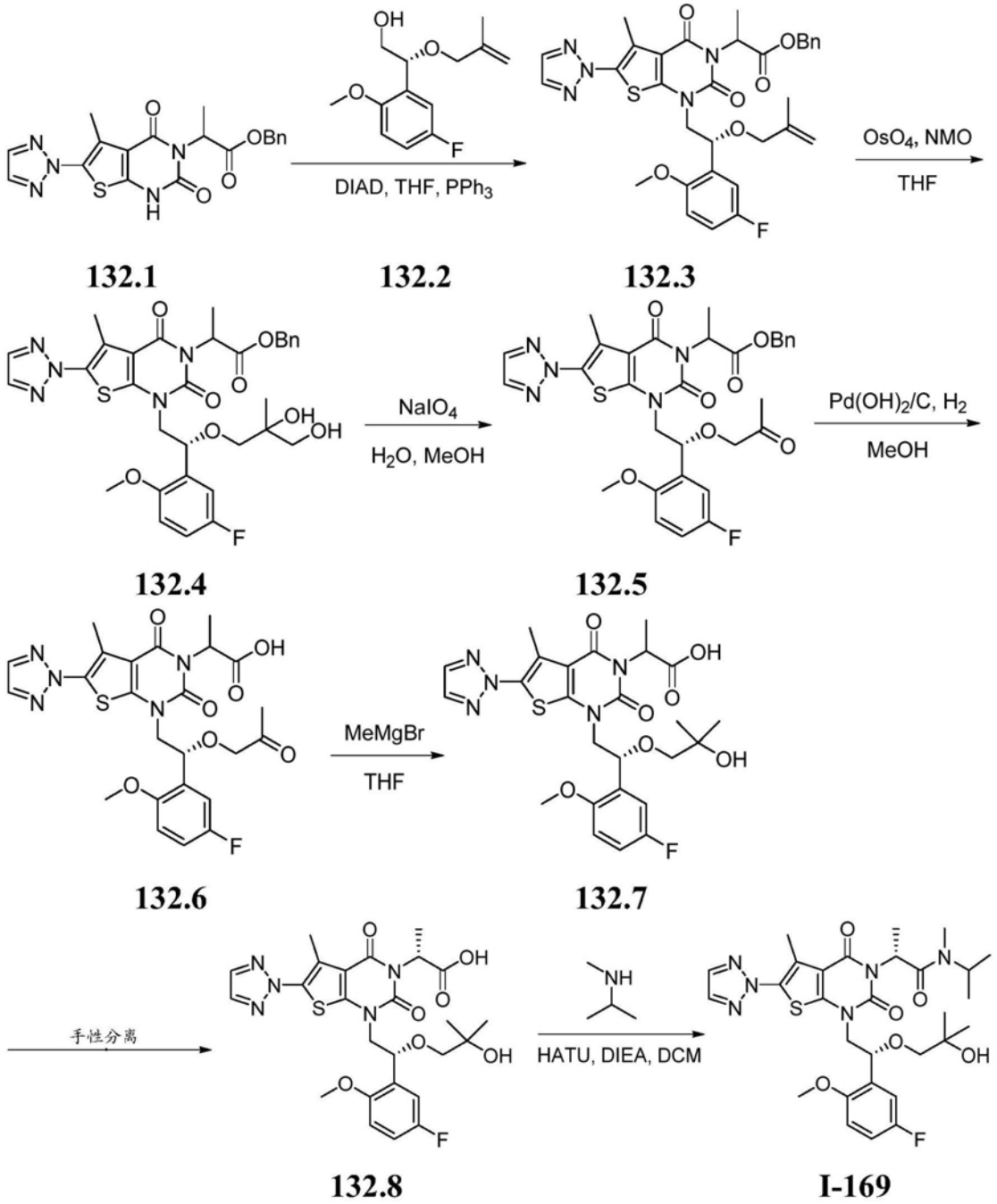
[1071] 合成131.6.向充入并维持$H_2$惰性气氛的100-mL圆底烧瓶中放入131.5(400mg,0.60mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、$Pd(OH)_2/C$(200mg)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:AcOH(20:1:0.1)纯化。得到270mg(78%)131.6，其为白色固体。

[1072] 合成131.7.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入131.6(270mg,0.47mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)、MeMgBr(0.47mL,3M)。将所得溶液在-78℃搅拌2h。然后将反应通过加入20mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x15mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化，使用二氯甲烷/甲醇(10:1)纯化。得到70mg(17%)131.7，其为白色固体。

[1073] 合成I-168.向50-mL圆底烧瓶中放入131.7(70mg,0.08mmol,1.00当量,67%)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(14mg,0.24mmol,2.98当量)、DIEA(46mg,0.36mmol,4.47当量)、HATU(90.4mg,0.24mmol,2.99当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用2x10mL水洗涤。将所得溶液用2x10mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash纯化，使用以下条件:柱,C18硅胶;流动相,在30min内水:乙腈＝90:10增加至水:乙腈＝0:100;检测器,UV 220nm。得到40mg(80%)I-168，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$ 572;H-NMR:δ0.98-1.03(m,12H),δ1.53-1.57(m,2H),δ1.61-1.64(dd,6H),δ2.52(s,3H),δ3.28-3.31(m,1H),δ3.41-3.45(m,1H),δ3.70(s,3H),δ3.82(m,1H),δ3.98-4.0(m,2H),δ4.16(s,1H),δ5.05-5.09(t,1H),δ6.96-6.99(m,1H),δ7.08-7.18(m,2H),δ7.29-7.31(m,1H),δ8.17(s,2H).

[1074] 实施例132.合成I-169

[1075]




132.1 132.2 132.3 132.4 132.5 132.6 132.7 132.8 I-169

[1076] 合成132.3.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入132.1(10g,24.31mmol,1.00当量)、四氢呋喃(100mL)、132.2(7.01g,29.18mmol,1.20当量)、DIAD(7.36g,36.40mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(9.6g,36.60mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到10g(粗品)132.3,其为白色固体。

[1077] 合成132.4.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入132.3(10g,15.78mmol,1.00当量)、四氢呋喃(100mL)、水(20mL)、NMO(5.5g,46.95mmol,2.98当量)、$OsO_4$(121mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过加入200mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(100:1)。得到6.5g(62%)132.4,其为白色固体。

[1078] 合成132.5.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入132.4(6.5g,9.73mmol,1.00当量)、甲醇(65mL)、水(15mL)、$NaIO_4$(4.17g,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x100mL $H_2O$洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到6g(粗品)132.5,其为黄色固体。

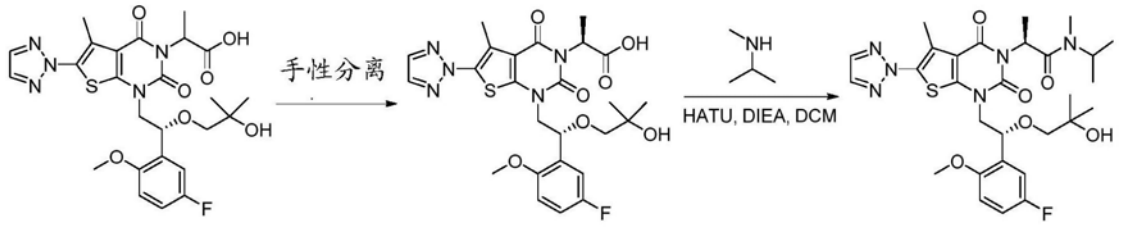
[1079] 合成132.6.向250-mL圆底烧瓶中放入132.5(6g,9.44mmol,1.00当量)、甲醇(100mL)、$Pd(OH)_2/C$(1.2g)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到3.4g(粗品)132.6,其为白色固体。

[1080] 合成132.7.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入132.6(3.4g,6.23mmol,1.00当量)、四氢呋喃(34mL)。然后在-78℃伴随搅拌滴加MeMgBr(5.86mL,3M)。将所得溶液在-78℃搅拌2h。然后将反应通过加入100mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(100:1:0.5)纯化。得到2.6g(74%)132.7,其为白色固体。

[1081] 分离132.8.将异构体混合物132.7(2.6g)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC350-2):柱,Chiralpak AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相,$CO_2$和甲醇(在30min内保持40.0%甲醇,保留时间:4.5min);检测器,220nm。得到890mg(34%)132.8,其为白色固体,含有其非对映异构体132.9。

[1082] 合成I-169.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入132.8(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、甲基(丙-2-基)胺(26mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(46mg,0.36mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(101.6mg,0.27mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x15mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物(75mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-009):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在34min内保持50.0%乙醇,保留时间:26.2min);检测器,254/220nm。得到43.5mg(40%)I-169,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$617;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.80-0.89(m,4H),δ0.96-1.10(m,8H),δ1.34-1.36(t,3H),δ2.52(s,2H),δ2.59-2.62(m,4H),δ2.84-2.87(m,1H),δ3.02-3.05(m,1H),δ3.79(s,3H),δ3.89-3.92(m,1H),δ4.15-4.18(m,1H),δ4.28-4.29(d,1H),δ4.63-4.65(m,1H),δ5.06-5.10(m,1H),δ5.42-5.54(m,1H),δ7.05-7.09(m,1H),δ7.15-7.22(m,2H),δ8.20(s,2H)。

[1083] 实施例133.合成I-170

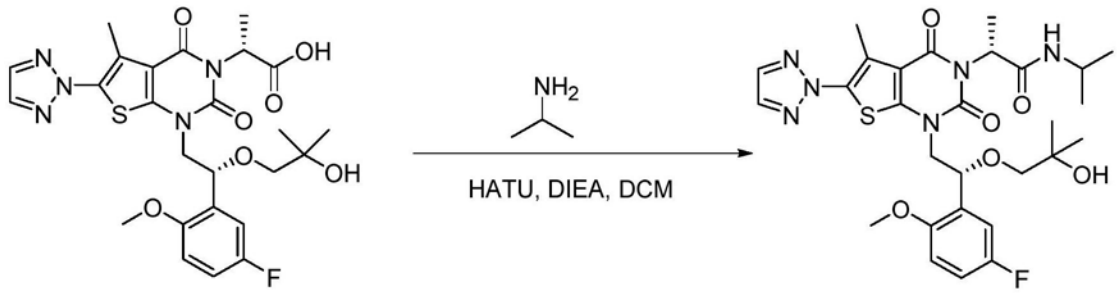
[1084] 


132.7 132.9 I-170

[1085] 分离132.9.将混合物132.7(2.6g)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC350-2):柱,Chiralpak AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相,$CO_2$和甲醇(在30min内保持40.0%甲醇,保留时间:3.6min);检测器,220nm。得到910mg(35%)132.7,其为白色固体。

[1086] 合成I-170.向8-mL瓶中放入132.9(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、甲基(丙-2-基)胺(26mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(46mg,0.36mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(101.6mg,0.27mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用5mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物(70mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-009)):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在34min内保持50.0%乙醇,保留时间:8.4min);检测器,254/220nm。得到56.5mg(51%)I-170,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$617;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.80-0.97(m,6H),δ0.97-1.11(m,6H),δ1.34-1.36(d,3H),δ2.52(s,1H),δ2.56-2.60(m,4H),δ2.88-2.93(m,1H),δ3.06-3.21(m,2H),δ3.77-3.39(d,3H),δ3.89-3.92(m,1H),δ4.23-4.29(m,2H),δ5.11-5.13(m,1H),δ5.36-5.54(m,1H),δ7.04-7.07(m,1H),δ7.13-7.22(m,2H),δ8.19(s,2H)。

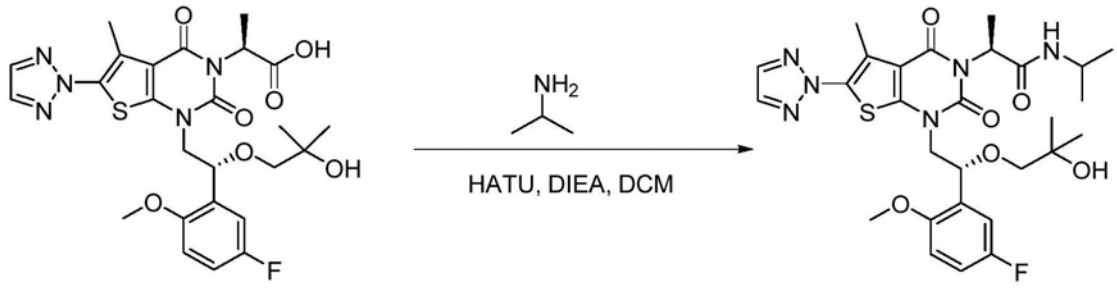
[1087] 实施例134.合成I-171

[1088] 


132.8 I-171

[1089] 合成I-171.向8-mL瓶中放入132.8(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(21mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(92.1mg,0.71mmol,4.00当量)。然后分批加入HATU(135.4mg,0.36mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物(76mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在16min内保持50.0%乙醇,保留时间:13.2min);检测器,220/254nm。得到56.3mg(52%)I-171,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$603;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.86-0.98(d,3H),δ1.0-1.05(m,6H),δ1.08-1.10(d,3H),δ1.41-1.45(d,3H),δ2.59(s,3H),δ2.93-2.96(d,1H),δ3.08-3.11(d,1H),δ3.78(s,3H),δ3.83-3.94(m,1H),δ3.96-4.11(m,2H),δ4.27(s,1H),δ5.11-5.14(m,1H),δ5.21-5.26(m,1H),δ7.02-7.06(m,1H),δ7.12-7.17(m,1H),δ7.17-7.22(m,1H),δ7.49-7.52(d,1H),δ8.19(s,2H)。

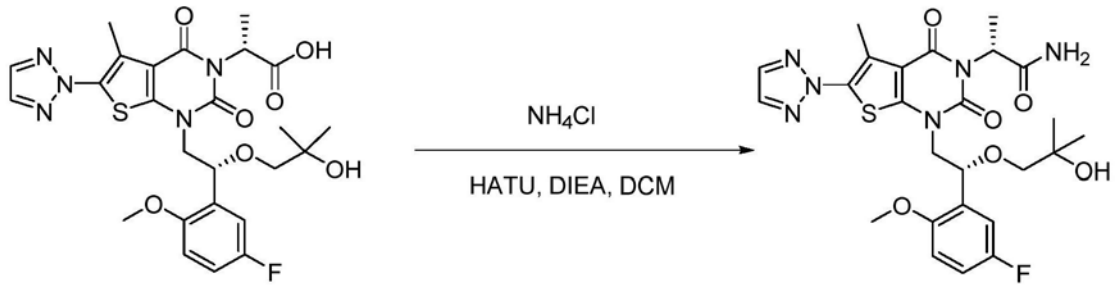
[1090] 实施例135.合成I-172

[1091] 


132.9 I-172

[1092] 向8-mL瓶中放入132.9(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(21mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(92.1mg,0.71mmol,4.00当量)、HATU(135.4mg,0.36mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷:甲醇(20:1)纯化。得到66.9mg(62%)I-172,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$603;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.90(s,3H),δ0.92-0.99(m,6H),δ1.03-1.05(d,3H),δ1.39-1.41(d,3H),δ2.57(s,3H),δ2.69(s,1H),δ2.92-2.94(d,1H),δ3.11-3.14(d,1H),δ3.76(s,3H),δ3.88-3.93(m,1H),δ4.05-4.11(m,2H),δ4.33(s,1H),δ5.15-5.24(m,2H),δ7.01-7.05(m,1H),δ7.12-7.20(m,2H),δ7.45-7.47(m,1H),δ8.19(s,2H)。

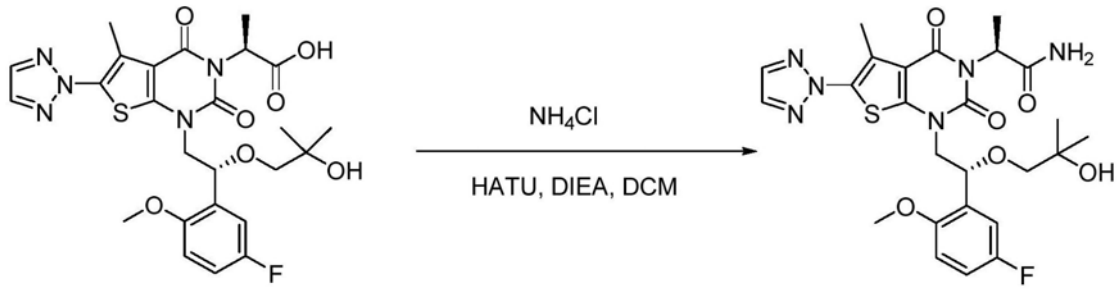
[1093] 实施例136.合成I-173

[1094] 


132.8 I-173

[1095] 向8-mL瓶中放入132.8(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、氯化铵(38.1mg,0.71mmol,4.00当量)、DIEA(45.9mg,0.36mmol,2.00当量)、HATU(135.3mg,0.36mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物(71mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,Chiralpak ID,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在23min内保持50.0%乙醇,保留时间:17.8min);检测器,254/220nm。得到49.8mg(50%)I-173,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$544[M+H]$^+$561;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.92(s,3H),δ0.97(s,3H),δ1.42-1.44(d,3H),δ2.59(s,3H),δ2.93-2.95(d,1H),δ3.10-3.13(d,1H),δ3.79(s,3H),δ4.05-4.07(m,2H),δ4.27(s,1H),δ5.12-5.16(t,1H),δ5.27-5.31(m,1H),δ6.97-6.98(m,1H),δ7.02-7.06(m,1H),δ7.11-7.20(m,2H),δ7.29-7.30(m,1H),δ8.19(s,2H)。

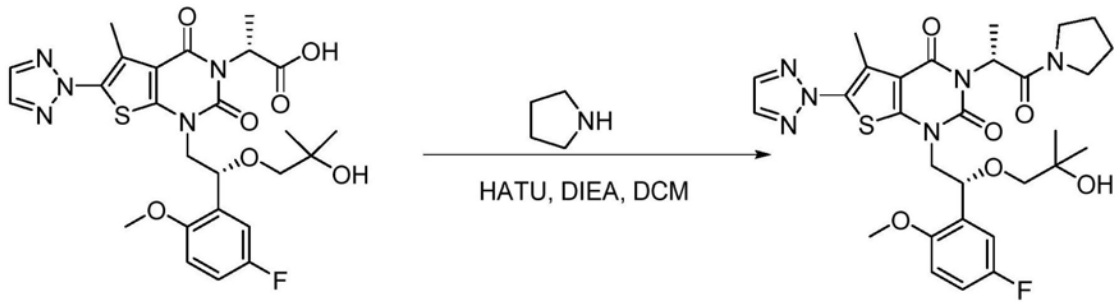
[1096] 实施例137.合成I-174

[1097] 


132.9 I-174

[1098] 向8-mL瓶中放入132.9(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、氯化铵(38.1mg,0.71mmol,4.00当量)、DIEA(45.9mg,0.36mmol,2.00当量)、HATU(135.3mg,0.36mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到64.0mg(64%)I-174,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+HCOO]⁻605;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.91(s,3H),δ0.97-(s,3H),δ1.41-1.43(d,3H),δ2.58(s,3H),δ2.92-2.95(d,1H),δ3.11-3.13(d,1H),δ3.77(s,3H),δ4.03-4.10(m,2H),δ4.29(s,1H),δ5.14-5.18(t,1H),δ5.25-5.27(m,1H),δ6.97-6.98(m,1H),δ7.02-7.05(m,1H),δ7.12-7.21(m,2H),δ7.32-7.34(m,1H),δ8.19(s,2H)。

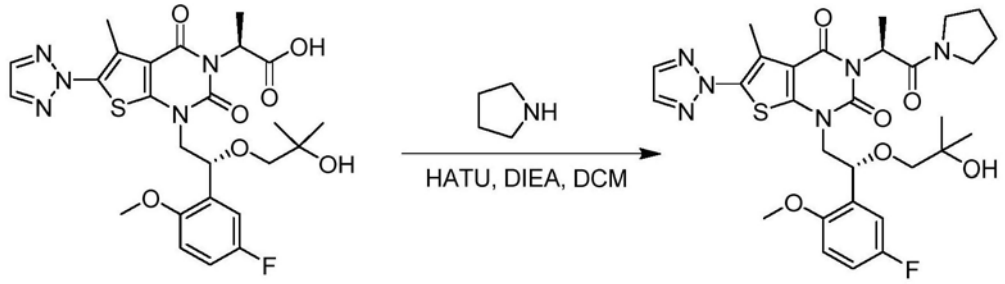
[1099] 实施例138.合成I-175

[1100] 


132.8 I-175

[1101] 向8-mL瓶中放入132.8(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、吡咯烷(25.3mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(50mg,0.39mmol,2.00当量)、HATU(101.5mg,0.27mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物(75mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,Chiralpak ID,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在25min内保持50.0%乙醇,保留时间:16.5min);检测器,254/220nm。得到49.3mg(45%)I-175,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]⁺615;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.88(s,3H),δ0.97(s,3H),δ1.35-1.37(d,3H),δ1.53-1.57(m,1H),δ1.74-1.79(m,3H),δ2.59(s,3H),δ2.77-2.79(m,1H),δ2.87-2.91(m,1H),δ3.07-3.11(m,1H),δ3.25-3.27(m,3H),δ3.79(s,3H),δ3.98-4.01(m,1H),δ4.11-4.13(m,1H),δ4.29(s,1H),δ5.08-5.11(m,1H),δ5.41-5.43(m,1H),δ7.06-7.08(m,1H),δ7.11-7.21(m,2H),δ8.19(s,2H)。

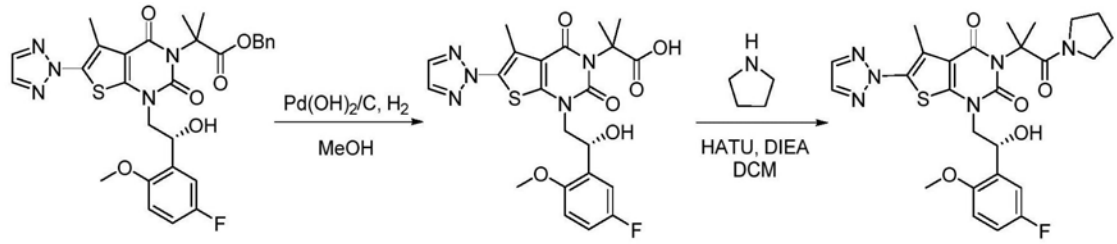
[1102] 实施例139.合成I-176

[1103] 


**132.9** **I-176**

[1104] 向8-mL瓶中放入132.9(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、吡咯烷(25.3mg,0.36mmol,2.00当量)、DIEA(50mg,0.39mmol,2.00当量)、HATU(101.5mg,0.27mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物(78mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)):柱,Chiralpak ID,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在43min内保持50.0%乙醇,保留时间:27.5min);检测器,254/220nm。得到52.9mg(48%)I-176,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$615;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.87-0.88(d,3H),δ0.96-0.97(d,3H),δ1.34-1.36(d,3H),δ1.56-1.59(m,1H),δ1.75-1.78(m,3H),δ2.57-2.58(d,3H),δ2.78-2.81(m,1H),δ2.87-2.89(m,1H),δ3.08-3.10(m,1H),δ3.19-3.29(m,3H),δ3.78(s,3H),δ3.89-3.91(m,1H),δ4.23-4.29(m,2H),δ5.13-5.15(t,1H),δ5.38-5.43(m,1H),δ7.04-7.07(m,1H),δ7.14-7.21(m,2H),δ8.19(s,2H)。

[1105] 实施例140.合成I-177

[1106] 

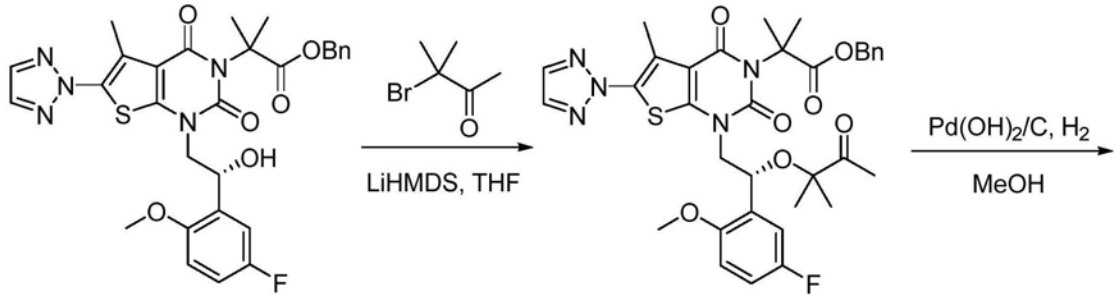

**140.1** **140.2** **I-177**

[1107] 合成140.2.向50-mL圆底烧瓶中放入140.1(500mg,0.84mmol,1.00当量)、甲醇(15mL)、四氢呋喃(5mL)、Pd(OH)$_2$/C(100mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:HOAc(20:1:0.1)纯化。得到415mg(98%)140.2,其为白色固体。

[1108] 合成I-177.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入140.2(415mg,0.82mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、吡咯烷(117mg,1.65mmol,2.00当量)、DIEA(213mg,1.65mmol,2.00当量)、HATU(470mg,1.24mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,在45min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到330mg(72%)I-177,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_4H_8N]^+$486;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.63-1.73

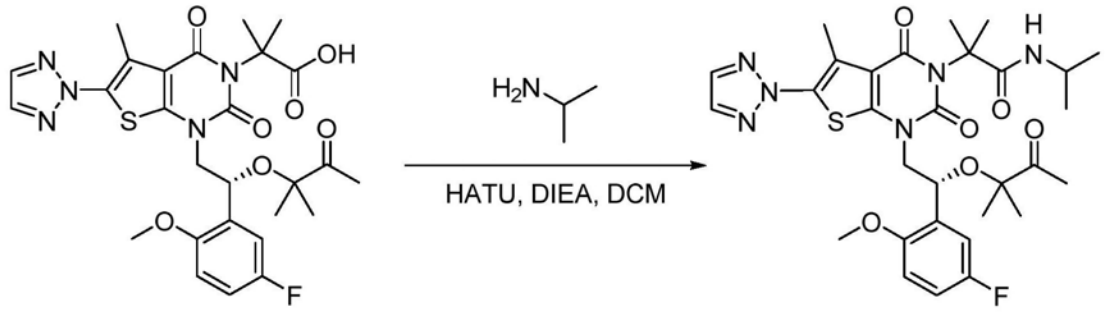
(m,10H),δ2.50(s,3H),δ3.04-3.13(m,2H),δ3.27-3.35(m,2H),δ3.75(s,3H),δ3.98-4.12(m,2H),δ5.28-5.30(m,1H),δ5.89-5.91(m,1H),δ6.94-6.98(m,1H),δ7.05-7.10(m,1H),δ7.22-7.25(m,1H),δ8.17-8.18(d,2H)。

[1109] 实施例141.合成I-178




**140.1** **141.1**

[1110]




**141.2** **I-178**

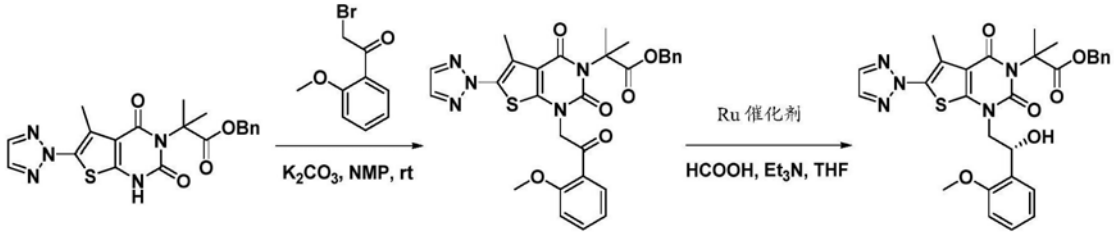
[1111] 合成141.1.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入140.1(500mg,0.84mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)。然后在水/冰浴中在0℃伴随搅拌滴加LiHMDS(1.26mL,1.26mmol 1.50当量,1M)。将混合物0℃搅拌1h。向其中加入3-溴-3-甲基丁-2-酮(415mg,2.51mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到370mg(65%)141.1,其为白色固体。

[1112] 合成141.2.向50-mL圆底烧瓶中放入141.1(370mg,0.55mmol,1.00当量)、甲醇(15mL)、四氢呋喃(5mL)、$Pd(OH)_2/C$(100mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(15:1)纯化。得到260mg(81%)141.2,其为白色固体。

[1113] 合成I-178.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入141.2(260mg,0.44mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(52.27mg,0.88mmol,2.00当量)、DIEA(114.50mg,0.89mmol,2.00当量)、HATU(252.6mg,0.66mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,硅胶;流动相,在30min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=90:10;检测器,UV 254nm。得到149.7mg(54%)I-178,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$570;H-NMR:(300MHz,

DMSO,ppm):δ0.97-1.0(m,7H),δ1.05(s,8H),δ1.61-1.63(d,6H),δ2.50(s,3H),δ3.79(s,3H),δ3.80-3.82(m,1H),δ4.12-4.19(m,1H),δ5.25-5.28(m,1H),δ6.34-6.39(m,1H),δ7.03-7.07(m,1H),δ7.14-7.18(m,2H),δ7.20-7.28(m,1H),δ8.19(s,2H)。

[1114] 实施例142.合成I-179

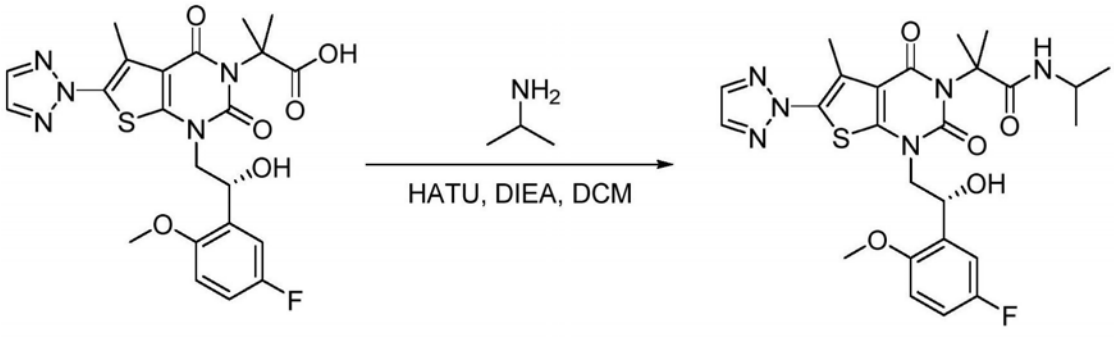
[1115] 


142.1 142.2 I-179

[1116] 合成142.2.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入苄基化合物142.1(5.5g,12.93mmol,1.00当量)、NMP(30mL)、碳酸钾(5.36g,38.78mmol,3.00当量)。然后分批加入2-溴-1-(2-甲氧基苯基)乙-1-酮(3g,13.10mmol,1.05当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入200mL水淬灭。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM纯化。得到5.2g(70%)142.2,其为白色固体。

[1117] 合成I-179.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入142.2(1g,1.74mmol,1.00当量)、四氢呋喃(3mL)、三乙胺(5mL),RuCl[(S,S)-Ts-dpen](p-异丙甲苯)(22mg)。然后在水/冰浴中在0℃加入HCOOH(1.3mL)。将所得溶液在室温搅拌3天。然后将反应通过加入50mL水淬灭。将所得溶液用3x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到863mg(86%)I-179,其为白色固体。将粗产物(100mg)通过制备型TLC用DCM:MeOH(50:1)纯化,得到82.9mg(82.9%)I-179,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$598;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.66-1.68(d,6H),δ2.49(s,3H),δ3.63(s,3H),δ3.90-3.93(m,2H),δ5.09(s,2H),δ5.32-5.34(m,1H),δ5.73-5.75(d,1H),δ6.84-6.87(d,1H),δ6.93-6.99(t,1H),δ7.20-7.25(t,1H),δ7.32-7.42(m,5H),δ7.47-7.51(d,1H),δ8.18(s,2H)。

[1118] 实施例143.合成I-180

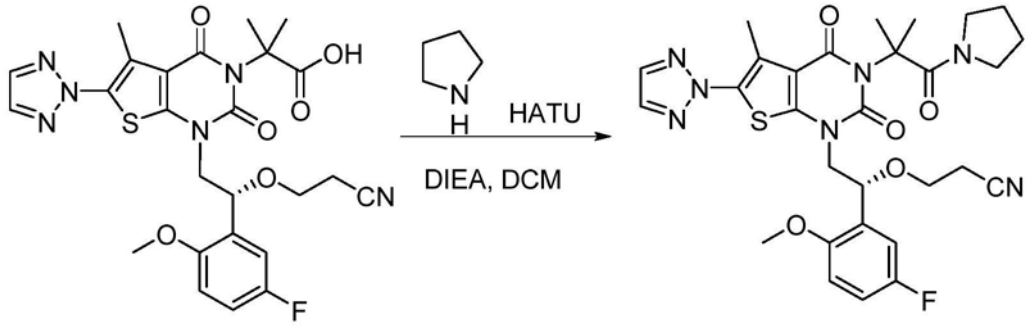
[1119] 


140.2 I-180

[1120] 向50-mL圆底烧瓶中放入140.2(120mg,0.24mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(36mg,0.61mmol,3.00当量)、DIEA(60mg,0.47mmol,2.00当量)、HATU(180mg,0.47mmol,2.00当量)。将所得溶液在25℃搅拌过夜。将所得混合物用3x100mL水洗涤。将所

得溶液用100mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到80mg(62%)I-180，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-C3H7N]$^+$486;H-NMR:$^1$H NMR(400MHz,DMSO ppm):δ1.00-1.01(d,6H),δ1.63-1.64(d,6H),δ2.51(s,3H),δ3.82(s,3H),δ3.84-3.89(m,2H),δ3.97-4.01(m,1H),δ5.30-5.34(m,1H),δ5.82-5.83(d,1H),δ6.92-6.95(m,1H),δ7.04-7.09(m,1H),δ7.24-7.29(m,2H),δ8.17(s,2H).

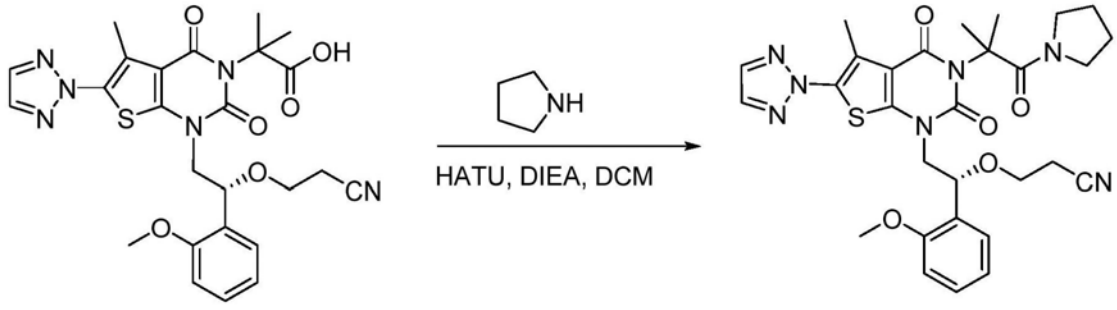
[1121] 实施例144.合成I-181

[1122] 


104.4 I-181

[1123] 向50-mL圆底烧瓶中放入104.4(250mg,0.45mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、DIEA(116.1g,898.33mmol,2.00当量)、HATU(342.0mg,0.90mmol,2.00当量)、吡咯烷(63.9mg,0.90mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌12h。将所得溶液用3x30mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并。将所得混合物用3x30mL饱和食盐水洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到227.1mg(83%)I-181，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$NC_4H_8$]$^+$539[M+H]$^+$610[M+Na]$^+$632;H-NMR:(300MHz,$CDCl_3$,ppm):δ1.70-1.86(d,10H),δ2.54-2.64(m,5H),δ3.10-3.20(m,2H),δ3.48-3.70(m,4H),δ3.80-3.82(s,3H),δ4.04-4.11(m,1H),δ4.21-4.28(m,1H),δ5.23-5.27(t,1H),δ6.78-6.82(m,1H),δ6.96-7.02(m,1H),δ7.11-7.15(m,1H),δ7.82(s,2H).

[1124] 实施例145.合成I-182

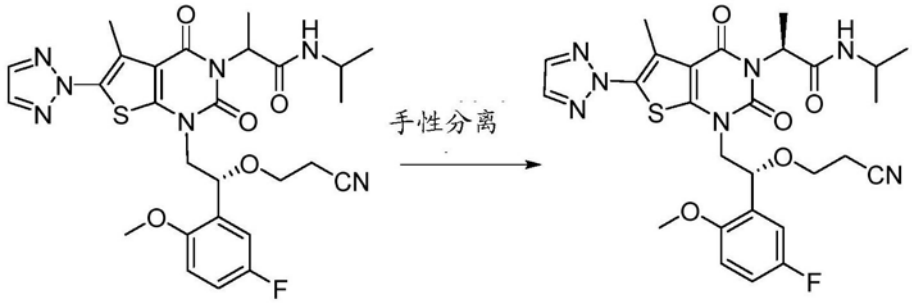
[1125] 


106.1 I-182

[1126] 向25-mL圆底烧瓶中放入106.1(100mg,0.19mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、吡咯烷(29mg,0.41mmol,2.00当量)、DIEA(52.85mg,0.41mmol,2.00当量)、HATU(116.5mg,0.31mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌8h。将所得混合物用$H_2O$稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取，并将有机层合并。将残余物通过制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1/1)纯化。得到100mg(91%)I-182，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-C4NH8]$^+$521;H-NMR:(300MHz,

DMSO,ppm):δ8.17(s,2H),δ7.45-7.40(m,1H),δ7.39-7.28(m,1H),δ7.03-7.01(m,2H),δ5.20(t,1H),δ4.11(brs,2H),δ3.78(s,3H),δ3.67-3.34(m,4H),δ3.30-2.90(m,2H),δ2.67-2.63(t,2H),δ2.51(s,3H),δ1.90-1.60(m,10H)。

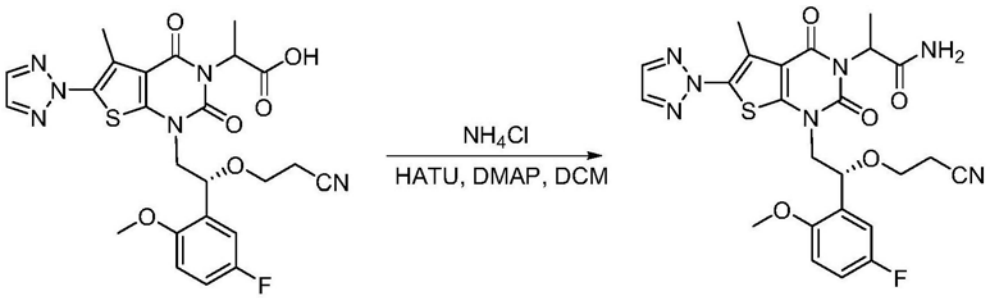
[1127] 实施例146.分离I-183

[1128] 

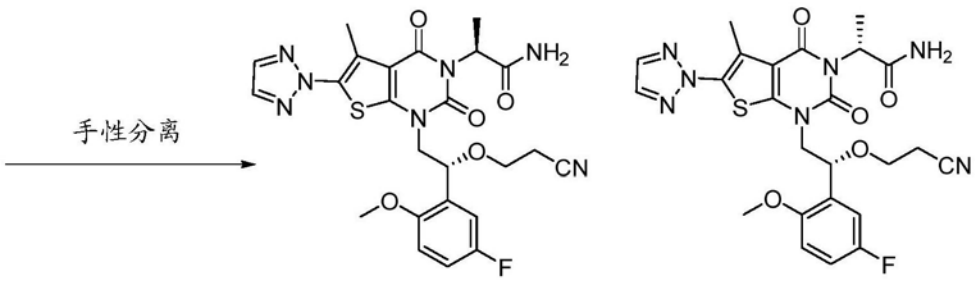

102.2 I-183

[1129] 将异构体混合物102.2(250mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在23min内保持50.0%乙醇,保留时间:16.262min);检测器,UV 254/220nm。得到86.6mg(35%)I-183,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$584;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.06(dd,6H),δ1.41-1.42(d,3H),δ2.51(s,3H),δ2.52-2.66(m,2H),δ3.40-3.53(m,2H),δ3.78(s,3H),δ3.88-4.0(m,1H),δ4.0-4.15(m,2H),δ5.10-5.14(m,1H),δ5.16-5.22(m,1H),δ7.03-7.06(m,1H),δ7.11-7.19(m,1H),δ7.23-7.26(m,1H),δ7.44-7.46(m,1H),δ8.18(s,2H)。

[1130] 实施例147.合成I-184和I-185

[1131] 


102.1 147.1

[1132] 


I-184 I-185

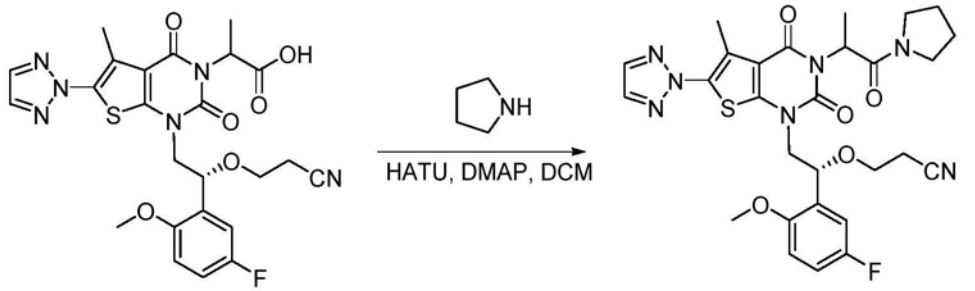
[1133] 合成147.1.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入102.1(250mg,0.46mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、HATU(350.8mg,0.92mmol,2.00当量)、DIEA(119.2mg,0.92mmol,2.00当量)、氯化铵(73.3mg,1.37mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温

搅拌过夜。然后将反应通过加入NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到200mg(80%)147.1,其为白色固体。

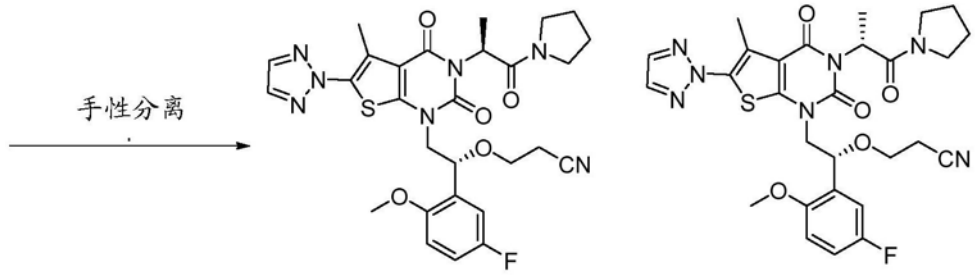
[1134] 分离I-184和I-185.将混合物(200mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Chiralpak ID,2.0cm I.D*25cm L;流动相,己烷和乙醇(在30min内保持50.0%乙醇);检测器,UV 254/220nm。得到69.2mg(35%)I-184(保留时间:22.708min);和88.9mg(44%)I-185(保留时间16.628min),其为白色固体。I-184:LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$525,[M+Na]564;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.43-1.45(d,3H),δ2.58(s,3H),δ2.61-2.67(t,2H),δ3.42-3.58(m,2H),δ3.78(s,3H),δ4.08-4.12(m,2H),δ5.14-5.18(t,1H),δ5.24-5.29(m,1H),δ6.92-6.96(m,1H),δ7.02-7.06(m,1H),δ7.12-7.25(m,3H),δ8.18(s,2H);I-185:LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$525,[M+Na]564;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.41-1.43(d,3H),δ2.59(s,3H),δ2.65-2.69(t,2H),δ3.43-3.55(m,2H),δ3.76(s,3H),δ4.02-4.17(m,2H),δ5.15-5.19(t,1H),δ5.23-5.28(m,1H),δ6.97-7.06(m,2H),δ7.12-7.16(m,1H),δ7.22-7.26(m,2H),δ8.18(s,2H).

[1135] 实施例148.合成I-186和I-187

[1136]




**102.1** **148.1**



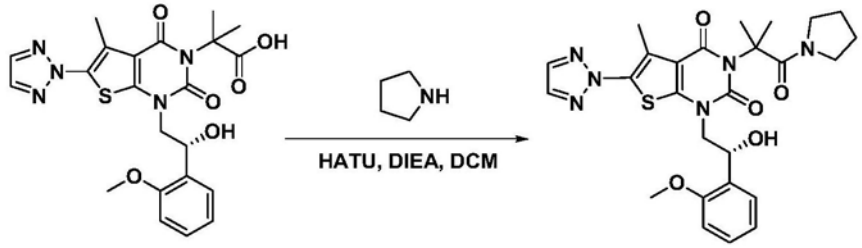

**I-186** **I-187**

[1137] 合成148.1.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入102.1(455mg,0.84mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、HATU(473.5mg,1.25mmol,1.50当量)、DIEA(214.6mg,1.66mmol,2.00当量)、吡咯烷(118mg,1.66mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入NaCl(水溶液)淬灭。将所得溶液用二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(35:1)纯化。得到250mg(50%)148.1,其为白色固体。

[1138] 分离I-186和I-187.将混合物148.1(250mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,甲醇(在20min内保持100.0%甲醇);检测器,UV 254/220nm。得到92.7mg

(37%)I-186(保留时间:13.383min),和I-187(保留时间:8.166min),其为白色固体。I-186:LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$596;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.36-1.38(d,3H),δ1.51-1.62(m,1H),δ1.68-1.88(m,3H),δ2.58(s,3H),δ2.64-2.67(t,2H),δ2.79-2.86(m,1H),δ3.20-3.24(m,3H),δ3.44-3.47(m,1H),δ3.49-3.53(m,1H),δ3.79(s,3H),δ4.08-4.15(m,2H),δ5.14-5.17(t,1H),δ5.38-5.42(m,1H),δ7.04-7.07(m,1H),δ7.14-7.22(m,2H),δ8.18(s,2H)。I-187:LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$596;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.32-1.36(d,3H),δ1.51-1.62(m,1H),δ1.68-1.88(m,3H),δ2.58(s,3H),δ2.64-2.67(m,2H),δ2.82-2.84(m,1H),δ3.20-3.24(m,3H),δ3.39-3.42(m,1H),δ3.51-3.53(m,1H),δ3.77(s,3H),δ3.98-4.08(m,1H),δ4.19-4.25(m,1H),δ5.17-5.20(t,1H),δ5.37-5.42(m,1H),δ7.05-7.07(m,1H),δ7.11-7.22(m,2H),δ8.18(s,2H)。

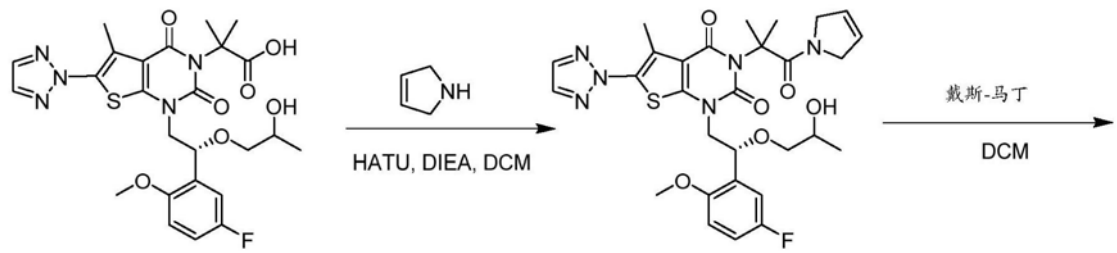
[1139] 实施例149.合成I-189

[1140] 

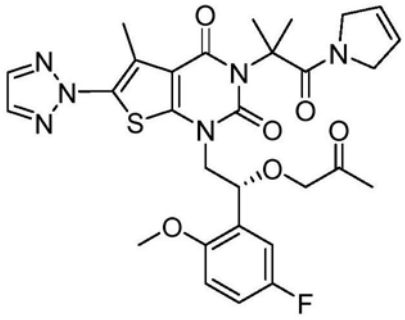

149.1 I-189

[1141] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入149.1(200mg,0.41mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、吡咯烷(58.4mg,0.82mmol,2.00当量)、DIEA(106.37mg,0.82mmol,2.00当量)、HATU(234.6mg,0.62mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,在35min内乙腈:$NH_4HCO_3$(0.02mol/L)=3/10增加至乙腈:$NH_4HCO_3$(0.02mol/L)=7/10;检测器,UV 254nm。得到138.7mg(63%)I-189,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_4H_8N$]$^+$468;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.64-1.72(m,10H),δ2.49(s,3H),δ3.01-3.04(m,1H),δ3.11-3.14(m,1H),δ3.27-3.30(m,2H),δ3.77(s,3H),δ3.97-3.99(m,2H),δ5.33-5.35(m,1H),δ5.69-5.71(d,1H),δ6.94-7.0(m,2H),δ7.23-7.29(m,1H),δ7.47-7.49(d,1H),δ8.18(s,2H)。

[1142] 实施例150.合成I-190

[1143] 


150.1 150.2

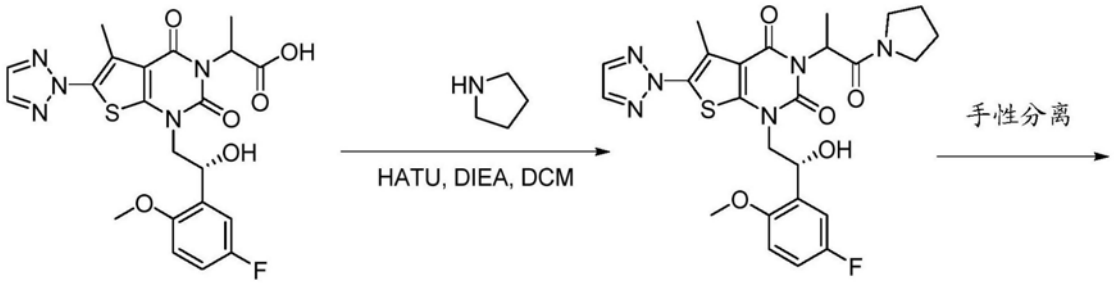
[1144] 

I-190

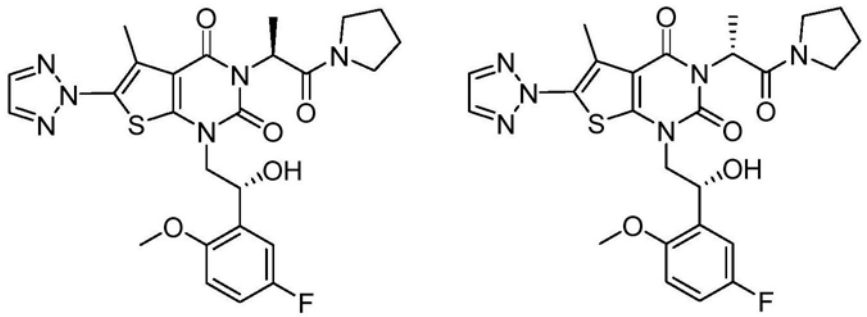
[1145] 合成150.2.向8-mL瓶中放入150.1(200mg,0.36mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、2,5-二氢-1H-吡咯(69mg,1.00mmol,2.80当量)、DIEA(100mg,0.77mmol,2.00当量)、HATU(203mg,0.53mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到160mg(73%)150.2,其为白色固体。

[1146] 合成I-190.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶放入150.2(160mg,0.26mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)、戴斯-马丁试剂(221.3mg,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。将所得混合物用2x10mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用10mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到109.6mg(69%)I-190,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_4H_8N$]$^+$542;H-NMR:(400MHz,$CD_3OD$,ppm):δ1.80-1.85(m,6H),δ2.05(s,3H),δ2.57(s,3H),δ3.87(s,3H),δ3.98-4.27(m,8H),δ5.25-5.29(m,1H),δ5.75-5.77(m,1H),δ5.87-5.90(m,1H),δ6.99-7.09(m,2H),δ7.21-7.23(m,1H),δ7.98(s,2H)。

[1147] 实施例152.合成I-193和I-195

[1148] 


151.1 152.1

[1149] 

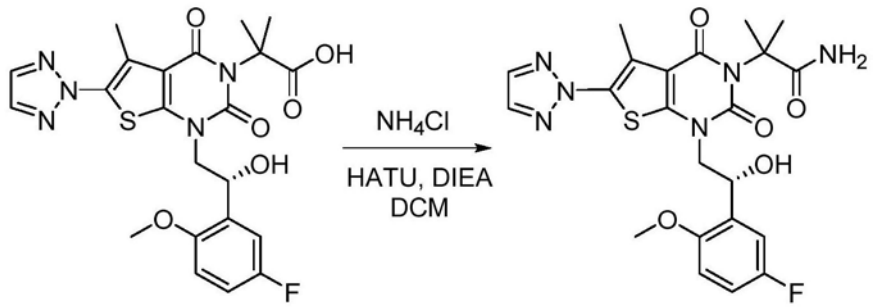
I-193 I-195

[1150] 合成152.1.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入151.1(600mg,

1.23mmol,1.00当量)、二氯甲烷(6mL)、吡咯烷(174mg,2.45mmol,2.00当量)、DIEA(317mg,2.45mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(699.4mg,1.84mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到579mg(87%)152.1,其为白色固体。

[1151] 分离I-193和I-195.将粗产物(579mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在23min内保持50.0%乙醇,保留时间:14.3min);检测器,254/220nm。得到168.4mg(29%)I-193(保留时间20.1min)和157.3mg(27%)I-195(保留时间14.3min),其为白色固体。I-193:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$543;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.35-1.37(d,3H),δ1.62-1.77(m,4H),δ2.57(s,3H),δ2.78-2.82(m,1H),δ3.22-3.27(m,3H),δ3.76(s,3H),δ4.01-4.04(d,2H),δ5.29-5.38(m,2H),δ5.86-5.88(d,1H),δ6.97-7.0(m,1H),δ7.06-7.11(m,1H),δ7.22-7.26(dd,1H),δ8.19(s,2H).I-195:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$543;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.32-1.35(d,3H),δ1.56-1.60(m,1H),δ1.66-1.78(m,3H),δ2.58(s,3H),δ2.81-2.89(m,1H),δ3.20-3.30(m,2H),δ3.75(s,3H),δ3.90-3.98(m,1H),δ4.06-4.12(m,1H),δ5.28-5.43(m,2H),δ5.86-5.88(d,1H),δ6.95-7.0(m,1H),δ7.05-7.13(m,1H),δ7.23-7.28(m,1H),δ8.19(s,2H).

[1152] 实施例153.合成I-194

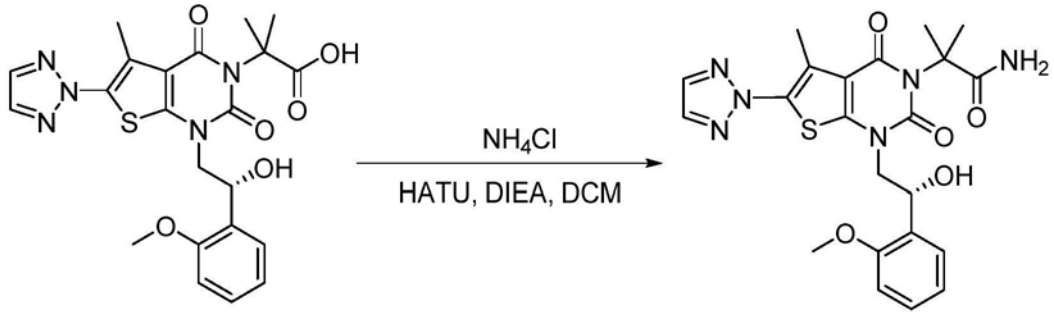
[1153] 


**140.2** **I-194**

[1154] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入140.2(200mg,0.40mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、胺盐酸盐(63.22mg,1.18mmol,3.00当量)、DIEA(154.17mg,1.19mmol,3.00当量)、HATU(302.37mg,0.80mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到133.7mg(67%)I-194,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$486;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.65(s,6H),δ2.50(s,3H),δ3.72(s,3H),δ3.87-4.0(m,2H),δ5.27-5.33(m,1H),δ5.83-5.85(d,1H),δ6.72(brs,1H),δ6.91-7.10(m,3H),δ7.24-7.28(m,1H),δ8.17(s,2H).

[1155] 实施例154.合成I-196

[1156]

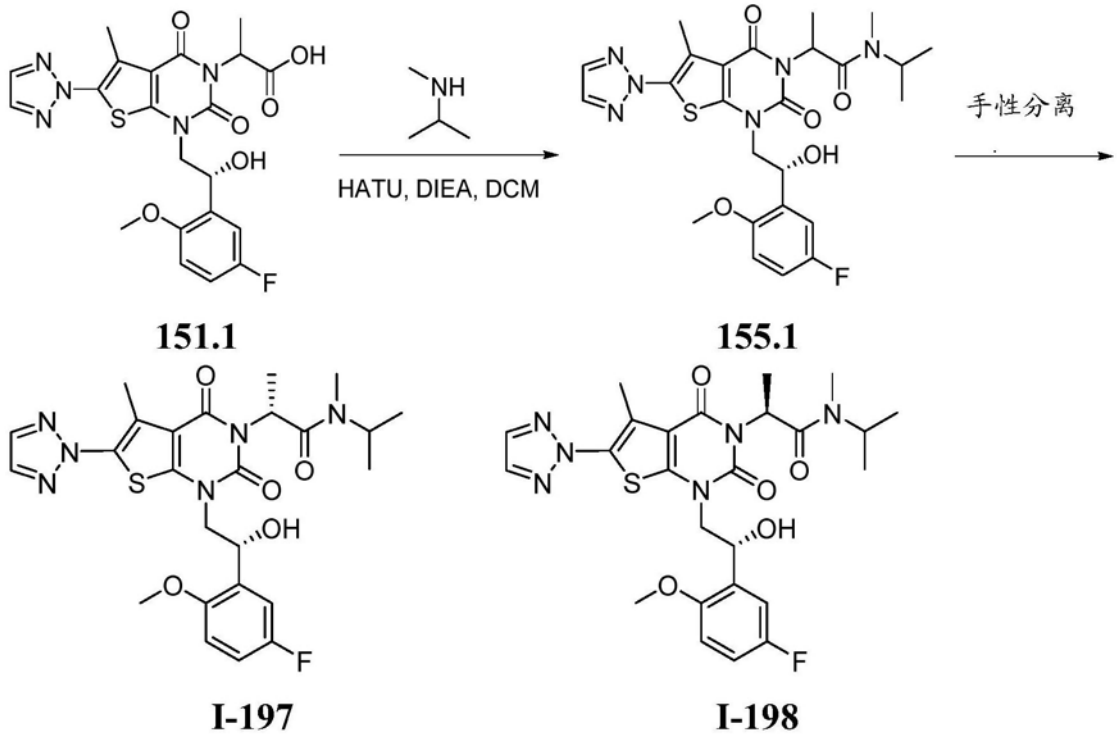



**149.1** **I-196**

[1157] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入149.1(150mg,0.31mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、胺盐酸盐(33mg,0.62mmol,2.00当量)、DIEA(80mg,0.62mmol,2.00当量)、HATU(176mg,0.46mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x15mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到81.5mg(54%)I-196,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$468;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.65(s,6H),δ2.49(s,3H),δ3.75(s,3H),δ3.84-3.94(m,2H),δ5.32-5.35(m,1H),δ5.65-5.67(d,1H),δ6.92-7.03(m,3H),δ7.22-7.25(m,1H),δ7.50-7.52(d,1H),δ8.17(s,2H).

[1158] 实施例155.合成I-197和I-198

[1159]



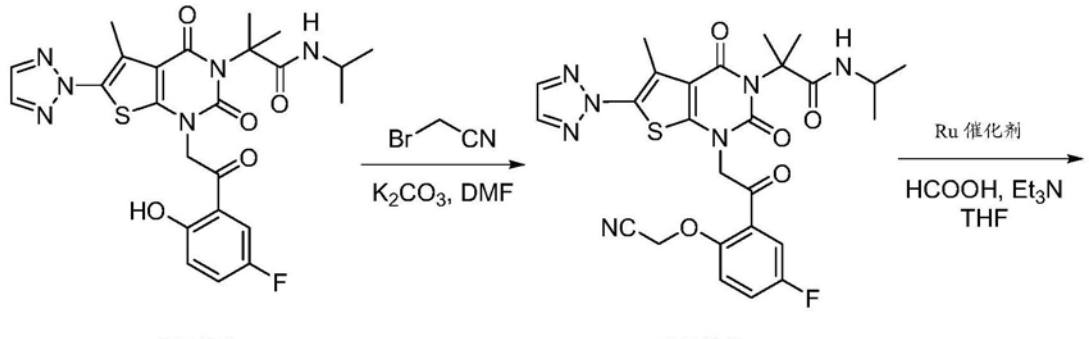

**151.1** **155.1**

**I-197** **I-198**

[1160] 合成155.1.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入151.1(600mg,1.23mmol,1.00当量)、二氯甲烷(6mL)、甲基(丙-2-基)胺(179mg,2.45mmol,2.00当量)、DIEA(317mg,2.45mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(699.4mg,1.84mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到400mg(60%)155.1,其为白色固体。

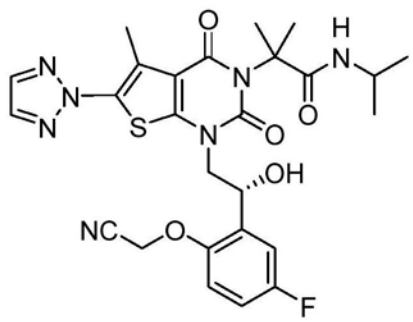
[1161] 分离I-197和I-198.将异构体混合物(400mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-009):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIAPacked,250*21.2mm,5um;流动相,流动相A:已烷--HPLC,流动相B:乙醇:MeOH=3:1--HPLC(梯度:19min内50B至50B,保留时间:8.19min);检测器,254/220nm。得到118.3mg(30%)I-197(保留时间8.19min)和145.5mg(36%)I-198(保留时间19min),其为白色固体。I-197:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$545;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.82-1.09(m,6H),δ1.33-1.35(d,3H),δ2.49-2.50(d,2H),δ2.58(s,4H),δ3.76(s,3H),δ3.94-4.10(m,2H),δ4.53-4.59(m,1H),δ5.29-5.52(m,2H),δ5.85-5.87(m,1H),δ6.96-7.01(m,1H),δ7.06-7.13(m,1H),δ7.24-7.28(m,1H),δ8.19-8.20(d,2H)。I-198:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$545;H-NMR:(300MHz,$CD_3OD$,ppm):δ0.89-0.91(m,1H),δ1.06-1.18(m,5H),δ1.47-1.51(m,3H),δ2.62(s,5H),δ2.76(s,1H),δ3.82-3.84(m,3H),δ4.12-4.21(m,2H),δ4.70-4.75(m,1H),δ5.44-5.54(m,2H),δ6.91-6.98(m,2H),δ7.25-7.28(m,1H),δ7.96-7.97(d,2H).

[1162] 实施例156.合成I-199




156.1 156.2

[1163]



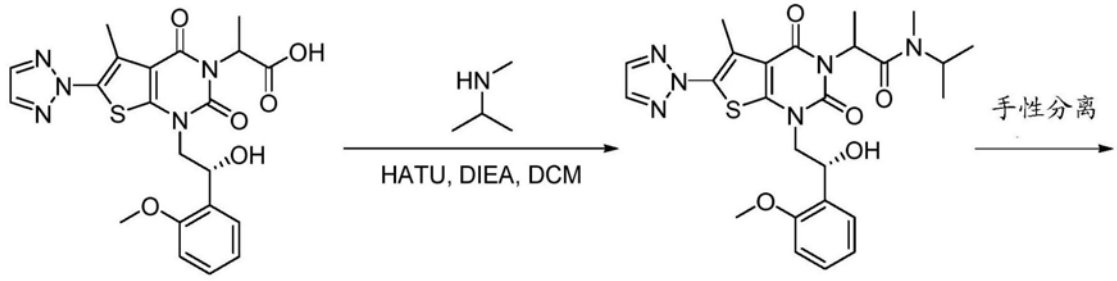
I-199

[1164] 合成156.2.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入156.1(600mg,1.14mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、碳酸钾(470.7mg,3.41mmol,3.00当量)、2-溴乙腈(408.5mg,3.41mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过加入30mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(50:1)纯化。得到400mg(62%)156.2,其为淡黄色固体。

[1165] 合成I-199.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL的3颈圆底烧瓶中放入156.2(300mg,0.53mmol,1.00当量)、四氢呋喃(1mL)、三乙胺(1.6mL)、RuCl[(S,S)-Ts-dpen](p-异丙甲苯)(25mg)。然后在水/冰浴中在0℃伴随搅拌滴加HCOOH(0.5mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入20mL水淬灭。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机

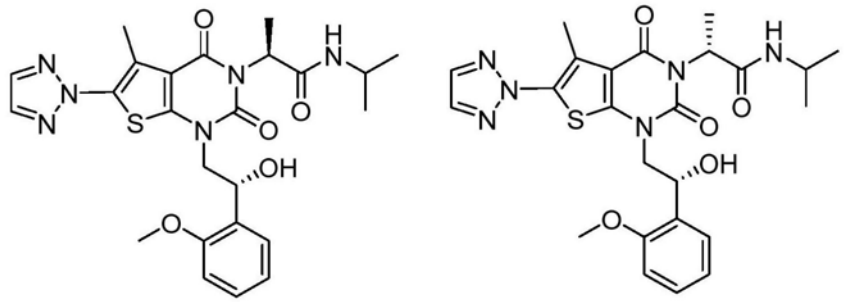
层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到120.9mg(40%)I-199,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$511;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.02(d,6H),δ1.62-1.64(d,6H),δ2.49(s,3H),δ3.74-3.91(m,2H),δ4.05-4.11(m,1H),δ5.12(s,2H),δ5.28-5.33(m,1H),δ5.93-5.95(d,1H),δ7.17-7.36(m,4H),δ8.17(s,2H)。

[1166] 实施例157.合成I-200




157.1 157.2

[1167]

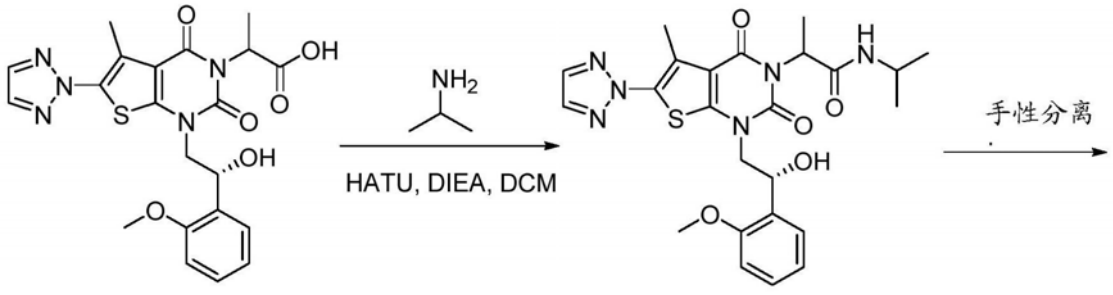


I-200 157.3

[1168] 合成157.2.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入157.1(500mg,1.06mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、甲基(丙-2-基)胺(73mg,2.12mmol,2.00当量)、DIEA(274mg,2.12mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(605mg,1.59mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x25mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x25mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到450mg(81%)157.2,其为白色固体。

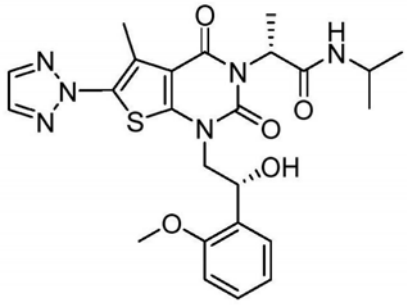
[1169] 分离I-200和157.3.将异构体混合物(450mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在20min内保持50.0%乙醇);检测器,254/220nm。得到180.2mg(40%)I-200(保留时间:13.7min)及其非对映异构体157.3,其为白色固体。I-200:LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$527;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.80-1.09(m,6H),δ1.35-1.37(m,3H),δ2.52(s,2H),δ2.57-2.61(m,4H),δ3.78(s,3H),δ3.90-4.12(m,2H),δ4.57-4.61(m,1H),δ5.33-5.51(m,2H),δ5.64-5.71(m,1H),δ6.96-7.02(m,2H),δ7.25-7.30(t,1H),δ7.49-7.51(m,1H),δ8.20(s,2H).

[1170] 实施例158.合成I-201




157.1 158.1

[1171]



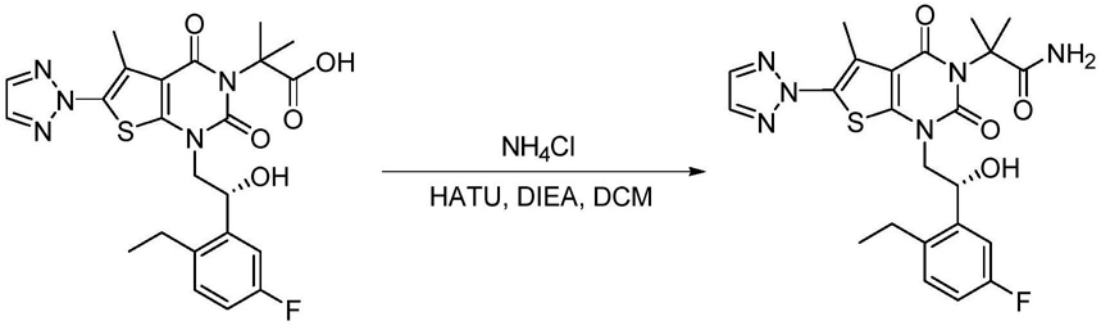
I-201

[1172] 合成158.1.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入157.1(500mg,1.06mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(125mg,2.11mmol,2.00当量)、DIEA(274mg,2.12mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(605mg,1.59mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)。得到474mg(87%)158.1,其为白色固体。

[1173] 分离I-201.将混合物158.1(474mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak IB 4.6*250mm,5um;流动相,己烷(0.1%DEA)和乙醇(在20min内保持50.0%乙醇,保留时间:0.9min);检测器,254/220nm。得到179.3mg(38%)I-201,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$513;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.04(dd,6H),δ1.40-1.42(d,3H),δ2.58-2.61(d,3H),δ3.77(s,3H),δ3.88-3.99(m,3H),δ5.21-5.27(m,1H),δ5.35-5.40(m,1H),δ5.64-5.66(m,1H),δ6.95-7.02(m,2H),δ7.25-7.29(m,1H),δ7.41-7.44(d,1H),δ7.51-7.53(m,1H),δ8.19(s,2H)。

[1174] 实施例159.合成I-202

[1175]

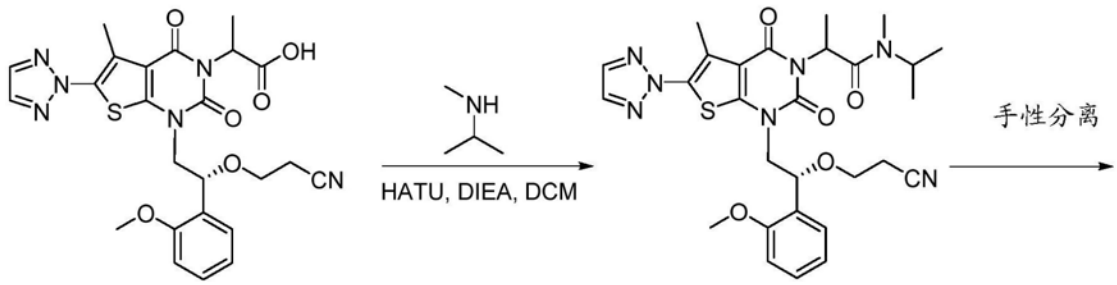



159.1 I-202

[1176] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入159.1(150mg,0.30mmol,1.00当量)、

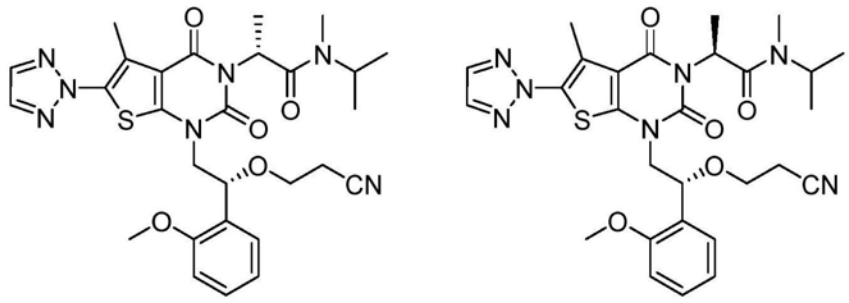
二氯甲烷(2mL)、胺盐酸盐(47.61mg,0.89mmol,3.00当量)、DIEA(116.10mg,0.90mmol,3.00当量)、HATU(227.68mg,0.60mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到119.2mg(80%)I-202,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-NH_2]^+$484;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.16-1.21(t,3H),δ1.69(s,6H),δ2.50(s,3H),δ2.60-2.68(m,1H),δ2.70-2.83(m,1H),δ3.49-3.58(m,1H),δ4.10-4.15(m,1H),δ5.20-5.23(m,1H),δ5.92-5.93(d,1H),δ6.76(brs,1H),δ7.04-7.10(m,2H),δ7.22-7.33(m,2H),δ8.18(s,2H)。

[1177] 实施例161.合成I-205和I-206




161.1 161.2

[1178]



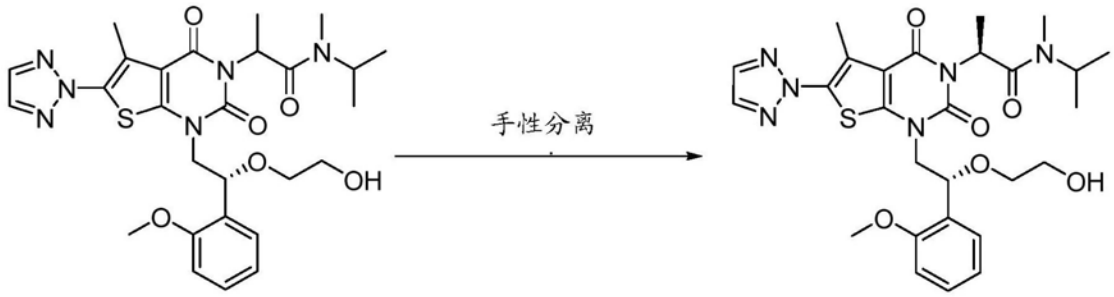
I-205 I-206

[1179] 合成161.2.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入161.1(550mg,1.05mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5.5mL)、甲基(丙-2-基)胺(153.5mg,2.10mmol,2.00当量)、DIEA(271mg,2.10mmol,2.00当量)、HATU(798mg,2.10mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到460mg(76%)161.2,其为白色固体。

[1180] 分离I-205和I-206.将粗产物(460mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Repaired Chiral-IA,21.2*250mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在9min内保持50.0%乙醇);检测器,254/220nm。得到164mg(36%)I-205(保留时间:3.9min)和146mg(32%)I-206(保留时间7.4min),其为白色固体。I-205:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$580;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.82-1.20(m,6H),δ1.31-1.42(m,3H),δ2.52-2.58(m,8H),δ3.32-3.43(m,2H),δ3.80(s,3H),δ4.04-4.10(m,2H),δ4.61-4.62(m,1H),δ5.14-5.17(m,1H),δ5.40-5.51(m,1H),δ7.03-7.06(m,2H),δ7.34-7.42(m,2H),δ8.18(s,2H)。I-206:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$580;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.79-0.81(m,1H),δ0.94-1.07(m,5H),δ1.31-1.42(m,3H),δ2.52-2.56(m,8H),δ3.46-3.55(m,2H),δ3.79(s,3H),δ4.06-

4.19(m,2H),δ4.51-4.60(m,1H),δ5.19-5.21(m,1H),δ5.37-5.51(m,1H),δ7.03-7.05(m,2H),δ7.34-7.42(m,2H),δ8.18(s,2H)。

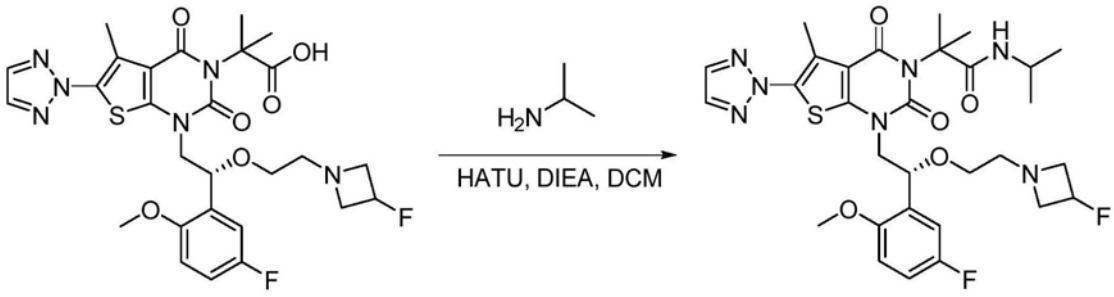
[1181] 实施例162.分离I-207

[1182] 


**162.1** **I-207**

[1183] 将混合物162.1(250mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Repaired IA,21.2*150mm,5um;流动相,已烷和乙醇(在11min内保持50.0%乙醇,保留时间:7.6min);检测器,254/220nm。得到92.9mg(37%)I-207,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$571;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.80-0.82(m,1H),δ0.94-0.96(m,2H),δ1.0-1.02(m,2H),δ1.08-1.10(m,1H),δ1.32-1.35(d,3H),δ2.48-2.50(m,2H),δ2.57-2.61(m,4H),δ3.22-3.26(m,1H),δ3.29-3.31(m,1H),δ3.32-3.36(m,2H),δ3.75(s,3H),δ4.07-4.09(d,2H),δ4.46-4.51(m,1H),δ4.52-4.62(m,1H),δ5.17-5.20(m,1H),δ5.34-5.52(m,1H),δ6.99-7.04(m,2H),δ7.28-7.33(m,1H),δ7.41-7.44(d,1H),δ8.19(s,2H)。还分离得到非对映异构体162.2。

[1184] 实施例164.合成I-209

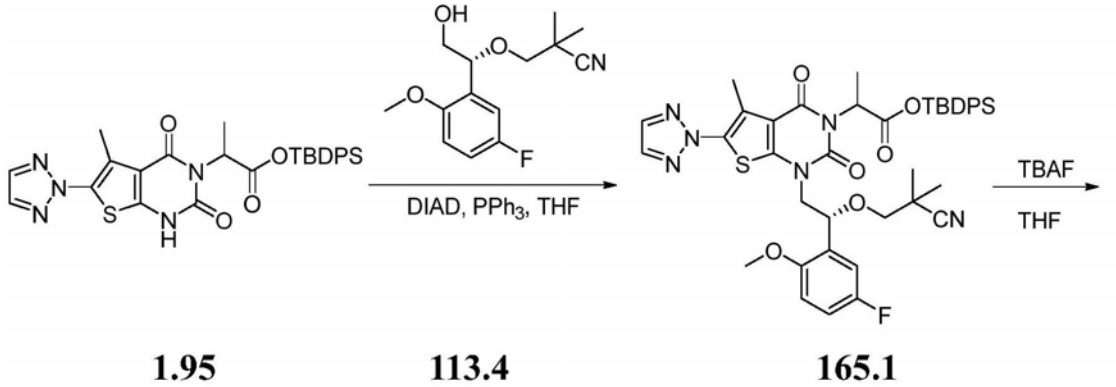
[1185] 


**164.1** **I-209**

[1186] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入164.1(100mg,0.17mmol,1.00当量;通过用3-氟氮杂环丁烷替代相应的甲磺酸酯制备)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(29mg,0.49mmol,3.00当量)、DIEA(64mg,0.50mmol,3.00当量)、HATU(126mg,0.33mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物与2x3mL $H_2O$洗涤。将所得溶液与3mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100.0%,在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到70.3mg(66%)I-209,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$646;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.03(t,6H),δ1.62-1.65(d,6H),δ2.42-2.46(m,3H),δ2.52-2.58(m,2H),δ2.97-2.99(m,1H),δ3.01-3.04(m,1H),δ3.22-3.25(m,1H),δ3.26-3.29(m,1H),δ3.41-3.50(m,2H),δ

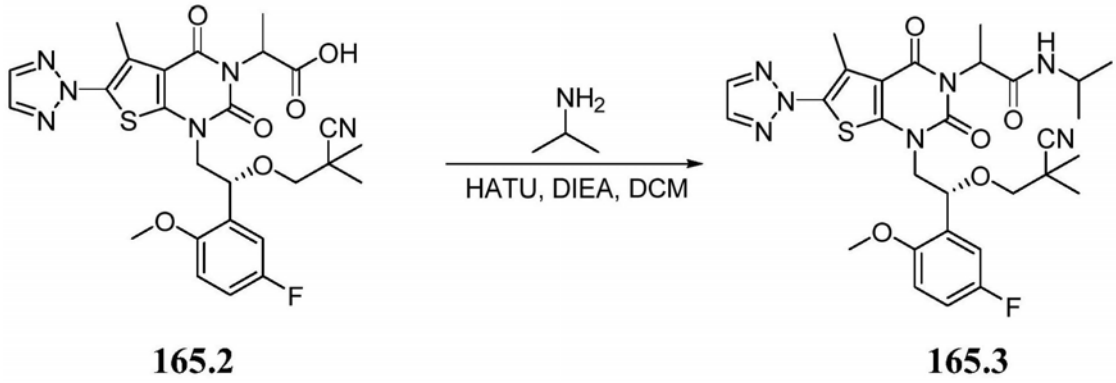
3.71(s,3H),δ3.80-3.88(m,1H),δ3.96-4.04(m,2H),δ4.95-5.12(m,2H),δ6.96-6.99(m,1H),δ7.09-7.14(m,1H),δ7.17-7.20(m,1H),δ7.28-7.30(d,1H),δ8.17(s,2H).

[1187] 实施例165.合成I-210和I-211



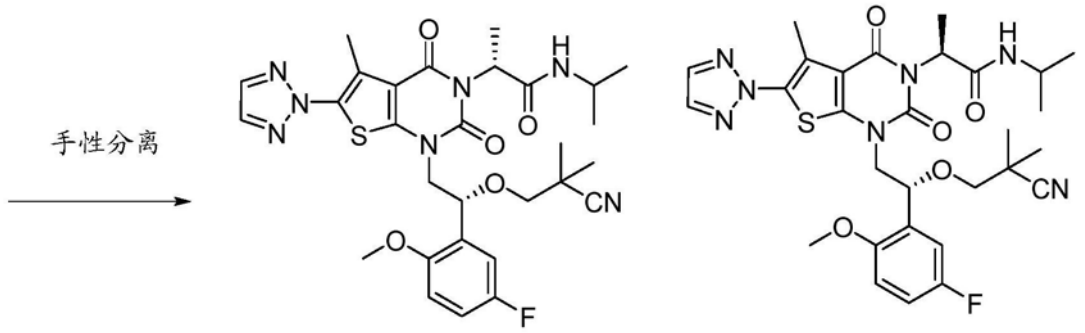

1.95 113.4 165.1

[1188]




165.2 165.3

[1189]




I-210 I-211

[1190] 合成165.1.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入1.95(2g,3.57mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL),113.4(1.14g,4.26mmol,1.20当量)和DIAD(1.08g,5.34mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.87g,7.13mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到4g(粗品)165.1,其为白色固体。

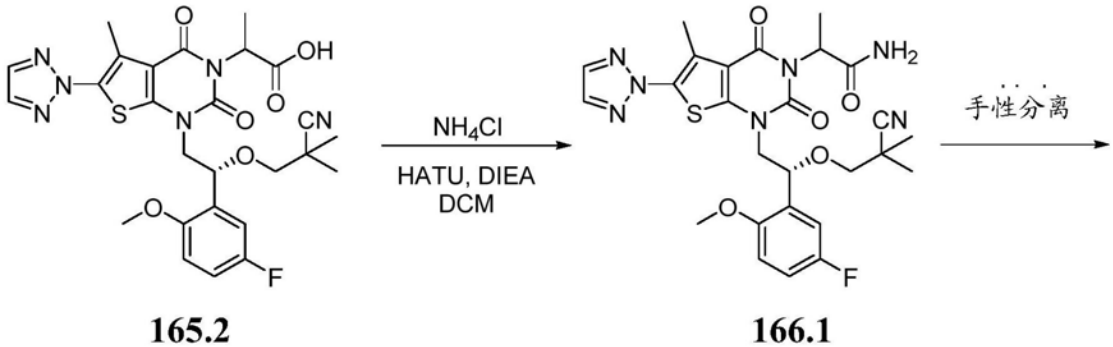
[1191] 合成165.2.向50-mL圆底烧瓶中放入165.1(4g,4.94mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、TBAF(4.67g,17.86mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x100mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(100:1:0.1)纯化。得到2.6g(92%)165.2,其为白色固体。

[1192] 合成165.3.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入165.2(1.3g,

2.28mmol,1.00当量)、二氯甲烷(13mL)、丙-2-胺(268.7mg,4.55mmol,2.00当量)、DIEA(587.4mg,4.55mmol,2.00当量)、HATU(1.3g,3.42mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x150mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x100mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,硅胶;流动相,在45min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到400mg(29%)165.3,其为白色固体。

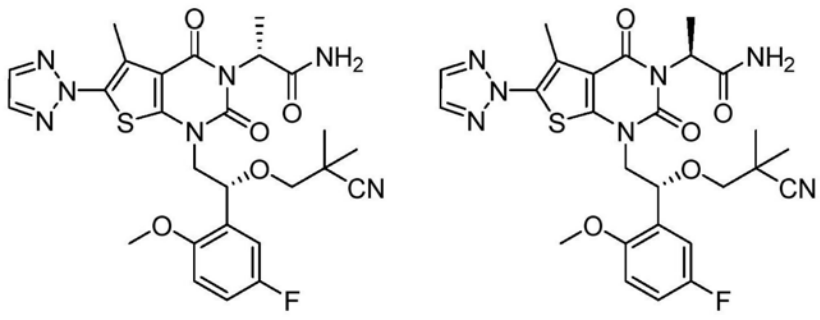
[1193] 分离I-210和I-211.将混合物165.3(400mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在19min内保持50.0%乙醇);检测器,254/220nm。得到144.4mg(36%)I-210(保留时间12.4min)和125.8mg(31%)I-211(保留时间15.3min),其为白色固体。I-210:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$612;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.96-0.99(d,3H),δ1.03-1.05(d,3H),δ1.15-1.18(d,6H),δ1.40-1.43(d,3H),δ2.57(s,3H),δ3.26-3.29(m,1H),δ3.32-3.37(m,1H),δ3.79(s,3H),δ3.84-3.94(m,1H),δ4.10-4.12(m,2H),δ5.19-5.22(m,2H),δ7.04-7.09(m,1H),δ7.14-7.23(m,2H),δ7.38-7.41(m,1H),δ8.18(s,2H);I-211:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$612;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.06(dd,6H),δ1.14-1.17(d,6H),δ1.41-1.44(d,3H),δ2.58(s,3H),δ3.21-3.25(m,1H),δ3.32-3.36(m,1H),δ3.81(s,3H),δ3.86-3.97(m,1H),δ4.01-4.18(m,2H),δ5.16-5.29(m,2H),δ7.05-7.10(m,1H),δ7.14-7.24(m,2H),δ7.39-7.42(d,1H),δ8.18(s,2H).

[1194] 实施例166.合成I-212和I-213




165.2 166.1

[1195]



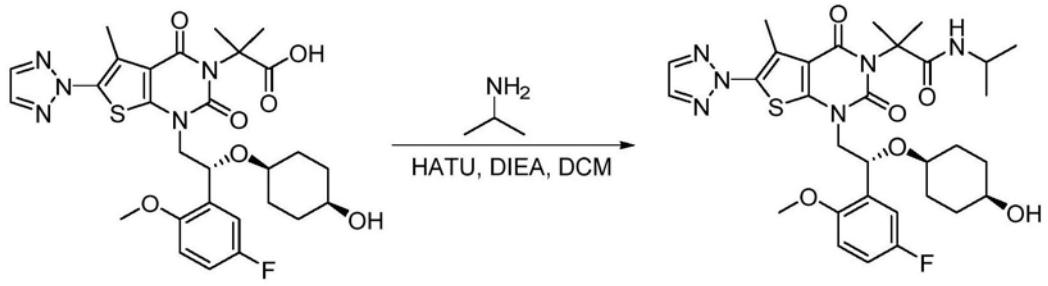

I-212 I-213

[1196] 合成166.1.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入165.2(1.3g,2.28mmol,1.00当量)、二氯甲烷(13mL)、氯化铵(241.3mg,4.51mmol,2.00当量)、DIEA(587.4mg,4.55mmol,2.00当量)、HATU(1.3g,3.42mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌

过夜。将所得混合物用2x100mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x100mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，硅胶；流动相，在45min内$CH_3CN$:$H_2O$＝10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$＝100:0；检测器，UV 254nm。得到370mg(29％)166.1，其为白色固体。

[1197] 分离I-212和I-213.将混合物166.1(370mg)通过手性-制备型HPLC纯化，使用以下条件(制备型HPLC-032)：柱，Chiralpak-AD-H-SL002，20*250mm，5um；流动相，己烷和乙醇(在20min内保持50.0％乙醇)；检测器，254/220nm。得到113.9mg(31％)I-212(保留时间：8.5min)和114.2mg(31％)I-213，其为白色固体。I-212:LC-MS:(ES,m/z)：$[M-NH_2]^+$553；H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm)：δ1.15-1.18(d,6H)，δ1.42-1.45(d,3H)，δ2.58(s,3H)，δ3.23-3.26(m,1H)，δ3.33-3.37(m,1H)，δ3.80(s,3H)，δ4.11-4.21(m,2H)，δ5.18-5.30(m,2H)，δ6.96(s,1H)，δ7.04-7.09(m,1H)，δ7.14-7.25(m,3H)，δ8.18(s,2H)；I-213:LC-MS:(ES,m/z)：$[M-NH_2]^+$553；H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm)：δ1.14-1.17(d,6H)，δ1.44-1.46(d,3H)，δ2.58(s,3H)，δ3.22-3.26(m,1H)，δ3.33-3.37(m,1H)，δ3.82(s,3H)，δ4.09-4.21(m,2H)，δ5.17-5.22(t,1H)，δ5.25-5.33(m,1H)，δ6.98(s,1H)，δ7.05-7.10(m,1H)，δ7.15-7.25(m,3H)，δ8.18(s,2H)。

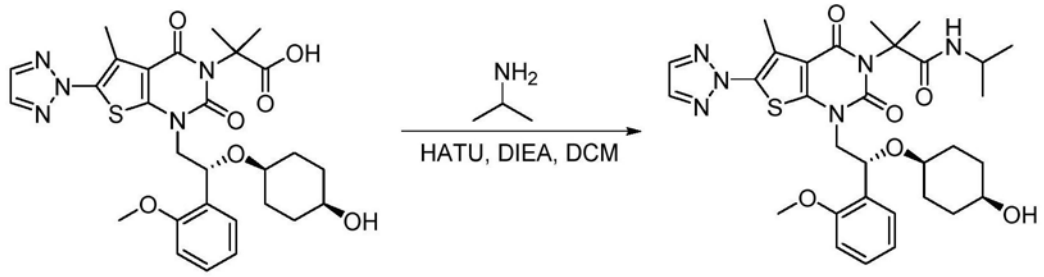
[1198] 实施例168.合成I-216

[1199] 


**168.1** **I-216**

[1200] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入168.1(342mg，0.57mmol，1.00当量)、二氯甲烷(8mL)、丙-2-胺(67.15mg，1.14mmol，2.00当量)、DIEA(147.10mg，1.14mmol，2.00当量)、HATU(324.56mg，0.85mmol，1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，C18；流动相，水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和ACN(在30min内10.0％CAN升至60.0％，在5min内升至100％和在5min内降至10.0％)；检测器，UV 254nm。得到261.1mg(71％)I-216，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z)：$[M+H]^+$643；H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm)：δ1.0-1.02(dd,6H)，δ1.24-1.33(m,6H)，δ1.54-1.57(m,2H)，δ1.62-1.66(d,6H)，δ2.52(s,3H)，δ3.20-3.22(m,1H)，δ3.41(brs,1H)，δ3.73(s,3H)，δ3.82-4.01(m,3H)，δ4.33-4.34(d,1H)，δ5.20-5.23(t,1H)，δ6.97-7.0(m,1H)，δ7.08-7.14(m,1H)，δ7.20-7.27(m,2H)，δ8.18(s,2H)。

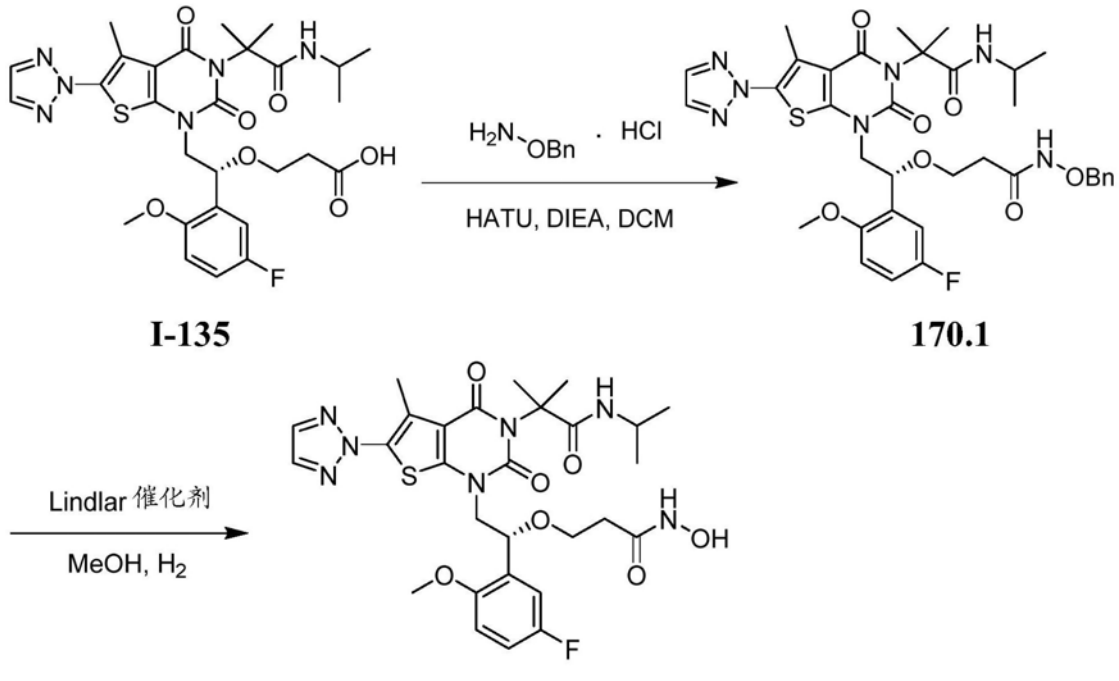
[1201] 实施例169.合成I-217

[1202] 


169.1 I-217

[1203] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入169.1(48mg,0.08mmol,1.00当量)、二氯甲烷(1mL)、丙-2-胺(9.7mg,0.16mmol,2.00当量)、DIEA(21.24mg,0.16mmol,2.00当量)、HATU(37.54mg,0.10mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入10mL水淬灭。将所得溶液用2x5mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在40min内10.0%$CH_3CN$升至85.0%,在5min内升至100%和在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到30.7mg(60%)I-217,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$625;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.04(dd,6H),δ1.23-1.31(m,6H),δ1.53-1.54(m,2H),δ1.62-1.67(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.16-3.18(m,1H),δ3.32-3.39(m,1H),δ3.79(s,3H),δ3.81-3.90(m,2H),δ4.0-4.09(m,1H),δ4.29-4.30(d,1H),δ5.22-5.26(t,1H),δ6.96-7.04(m,2H),δ7.23-7.31(m,2H),δ7.45-7.48(m,1H),δ8.16(s,2H)。

[1204] 实施例170.合成I-218

[1205] 


I-135 170.1

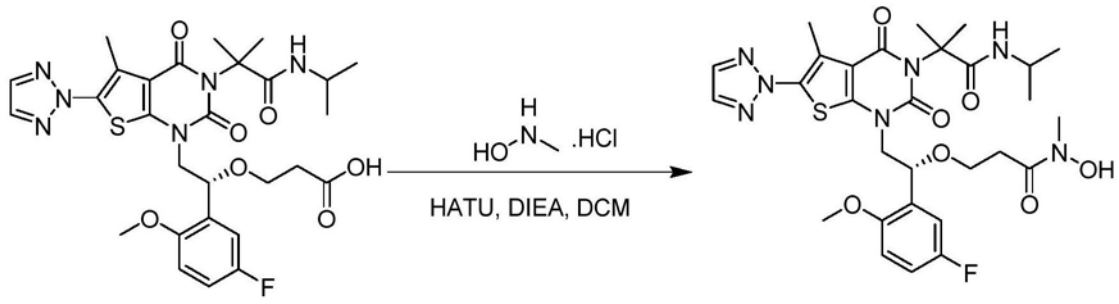
I-218

[1206] 合成170.1.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-135(40mg,0.06mmol,1.00当量)、二氯甲烷(1mL)、O-苄基羟胺盐酸盐(31mg,0.19mmol,3.00当量)、DIEA(50mg,0.39mmol,6.00当量)、HATU(37mg,0.10mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所

得混合物用2x5mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得溶液用2x5mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到35mg(69%)170.1,其为白色固体。

[1207] 合成I-218.向8-mL瓶中放入170.1(35mg,0.05mmol,1.00当量)、甲醇(1mL)、Lindlar催化剂(6mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到28.5mg(93%)I-218,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$632;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.04(t,6H),δ1.61-1.64(d,6H),δ2.16-2.20(t,2H),δ2.49(s,3H),δ3.44-3.55(m,2H),δ3.66(s,3H),δ3.82-3.89(m,1H),δ3.96-3.98(m,2H),δ5.06-5.09(t,1H),δ6.93-6.96(m,1H),δ7.07-7.13(m,1H),δ7.16-7.20(m,1H),δ7.33-7.36(d,1H),δ8.15(s,2H),δ8.65-8.66(d,2H),δ10.36-10.37(d,2H)。

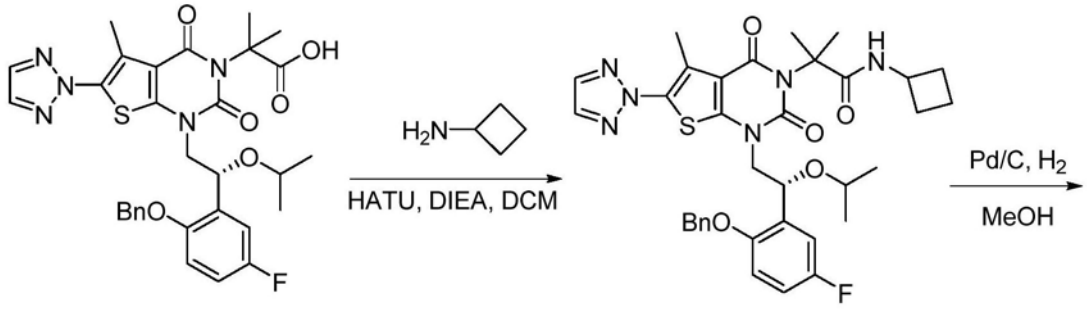
[1208] 实施例171.合成I-219

[1209] 

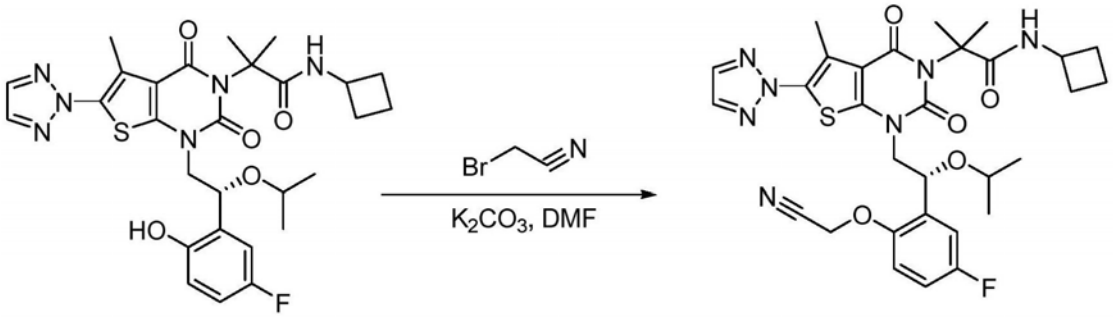

I-135 I-219

[1210] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-135(40mg,0.06mmol,1.00当量)、二氯甲烷(1mL)、N-甲基盐酸羟胺(16.3mg,0.20mmol,3.00当量)、DIEA(41.8mg,0.32mmol,5.00当量)、HATU(49.3mg,0.13mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用5mL DCM稀释。将所得混合物用2x5mL $H_2O$洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在40min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%和在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到13.0mg(31%)I-219,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$646;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.04(dd,6H),δ1.61-1.66(d,6H),δ2.52-2.58(m,5H),δ2.95(s,3H),δ3.43-3.50(m,1H),δ3.57-3.65(m,1H),δ3.72(s,3H),δ3.82-3.91(m,2H),δ4.01-4.08(m,1H),δ5.08-5.12(t,1H),δ6.96-6.99(m,1H),δ7.08-7.15(m,1H),δ7.19-7.23(m,1H),δ7.31-7.33(d,1H),δ8.16(s,2H),δ9.72(s,1H)。

[1211] 实施例172.合成I-221

[1212] 


172.1 172.2

[1213] 

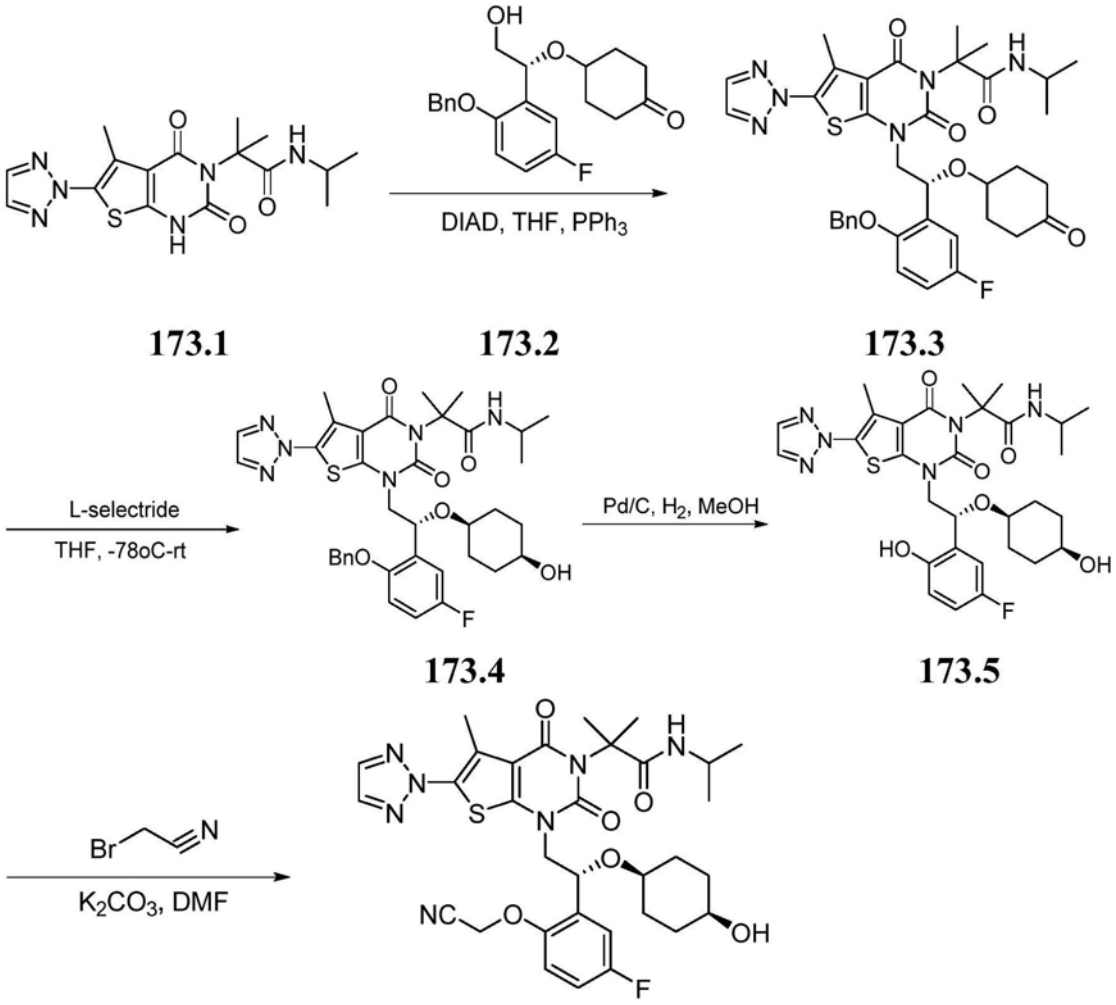

172.3 I-221

[1214] 合成172.2.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入172.1(500mg,0.80mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、环丁胺(228mg,3.21mmol,4.00当量)、DIEA(207.5mg,1.61mmol,2.00当量)、HATU(611mg,1.61mmol,2.00当量)。将所得溶液在20℃搅拌12h。然后将反应通过加入20mL水淬灭。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x20mL NaCl(水溶液)洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到280mg(52%)172.2,其为白色固体。

[1215] 合成172.3.向50-mL圆底烧瓶中放入172.2(280mg,0.41mmol,1.00当量)、甲醇(9mL)、Pd/C(60mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌12h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到153mg(粗品)172.3,其为白色固体。

[1216] 合成I-221.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL的3颈圆底烧瓶中放入172.3(153mg,0.26mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(4mL)、碳酸钾(108mg,0.78mmol,3.00当量)、2-溴乙腈(95mg,0.79mmol,3.00当量)。将所得溶液在45℃搅拌3h。然后将反应通过加入20mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x20mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(60:1)纯化。得到135mg(83%)I-221,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$ 646;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.96-0.98(d,6H),δ1.63-1.65(m,8H),δ1.82-1.91(m,2H),δ2.10-2.16(m,2H),δ2.50(s,3H),δ3.43-3.51(m,1H),δ3.84-3.91(m,1H),δ4.05-4.18(m,2H),δ5.10-5.18(m,1H),δ5.23(s,2H),δ7.21-7.29(m,3H),δ7.64-7.67(d,1H),δ8.17(s,2H).

[1217] 实施例173.合成I-222




[1218]

[1219] 合成173.3.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入173.1(2g,5.31mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、173.2(2.284g,6.37mmol,1.20当量)、DIAD(1.612g,7.97mmol,1.50当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(2.788g,10.63mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到532mg(14%)173.3,其为白色固体。

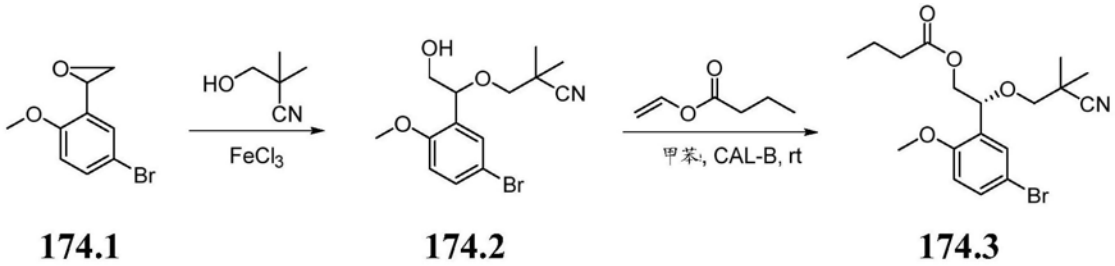
[1220] 合成173.4.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入173.3(532mg,0.74mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)。然后在-78℃伴随搅拌滴加L-selectride(2.22mL,2.22mmol,3.00当量,1M)。将所得溶液在在-78℃搅拌1h。然后将反应通过加入10mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x15mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到510mg(96%)173.4,其为白色固体。

[1221] 合成173.5.向50-mL圆底烧瓶中放入173.4(510mg,0.71mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、Pd/C(200mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到393mg(粗品)173.5,其为白色固体。

[1222] 合成I-222.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入173.5(393mg,0.63mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5mL)、碳酸钾(173.9mg,1.26mmol,2.00当量)、2-

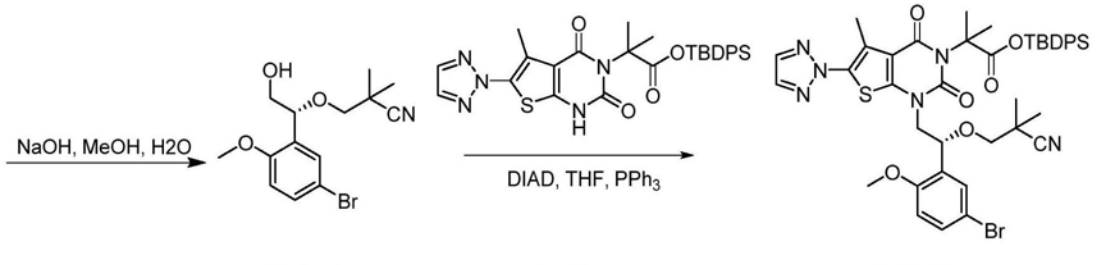
溴乙腈(149.9mg,1.25mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,在35min内$CH_3CN$:$H_2O$=15:85增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到271.5mg(65%)I-222,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$609;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.03(dd,6H),δ1.27-1.31(m,6H),δ1.51-1.54(m,2H),δ1.61-1.67(d,6H),δ2.49(s,3H),δ3.22-3.24(m,1H),δ3.40(m,1H),δ3.80-3.89(m,2H),δ4.07-4.11(m,1H),δ4.29-4.30(d,1H),δ5.19-5.25(m,3H),δ7.22-7.31(m,4H),δ8.16(s,2H)。

[1223] 实施例174.合成I-223和I-224

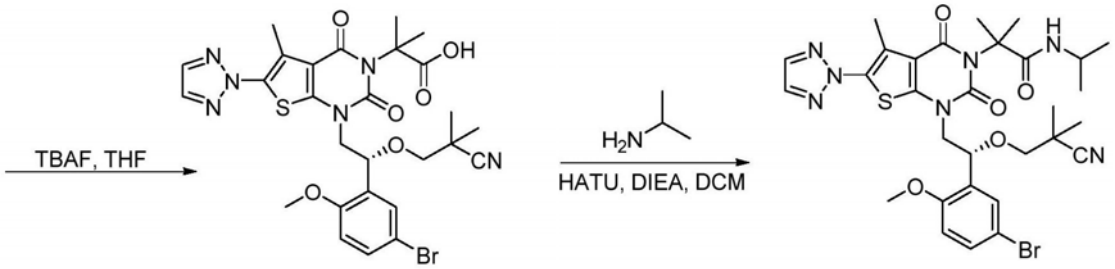



174.1 174.2 174.3

[1224]

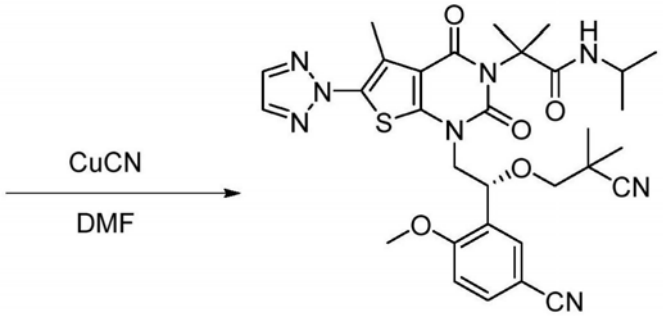



174.4 1.95 174.5




174.6 I-224

[1225]




I-223

[1226] 合成174.2.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入3-羟基-2,2-二甲基丙烷甲腈(10.4g,104.91mmol,3.00当量)。然后分批加入$FeCl_3$(566.5mg,3.49mmol,0.10当量)。将混合物在室温搅拌1h。向其中在水/冰浴中在0℃伴随搅拌滴加

174.1(8g,34.92mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得溶液用200mL $H_2O$稀释。将所得溶液用3x200mL MTBE萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:8)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,在35min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到7.1g(62%)174.2,其为黄色油状物。

[1227] 合成174.3.向充入并维持氮气惰性气氛的200-mL的3颈圆底烧瓶中放入174.2(7.1g,21.63mmol,1.00当量)、甲苯(70mL)、丁酸乙烯基酯(1.23g,10.78mmol,0.50当量)、CAL-B(106.5mg)。将所得溶液在室温搅拌7h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:40)纯化。得到1.57g(18%)174.3,其为无色油状物。

[1228] 合成174.4.向100-mL的3颈圆底烧瓶中放入174.3(1.57g,3.94mmol,1.00当量)、甲醇(15mL)。然后在水/冰浴中在0℃加入氢氧化钠(236.5mg,5.91mmol,1.50当量)在水(3mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌30min。将溶液的pH值用乙酸调节至7。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到1.18g(91%)174.4,其为无色油状物。

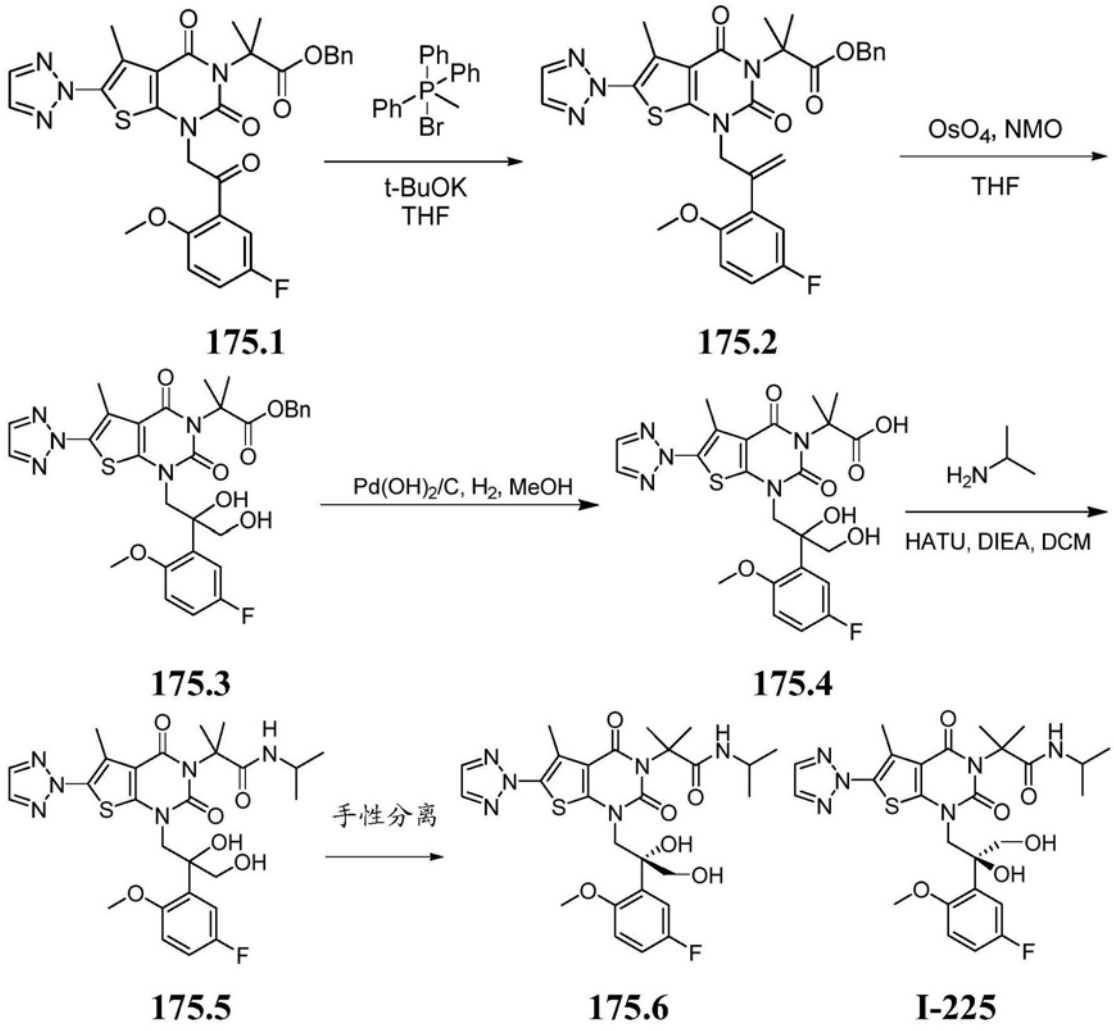
[1229] 合成174.5.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入1.95(2.1g,3.66mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、174.4(1.2g,3.66mmol,1.00当量)、DIAD(1.11g,5.49mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.73g,6.60mmol,1.80当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到3.23g(粗品)174.5,其为白色固体。

[1230] 合成174.6.向50-mL圆底烧瓶中放入174.5(3.23g,3.65mmol,1.00当量)、四氢呋喃(30mL)、TBAF(3.46g,10.98mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x100mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(100:1:0.1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,含0.1%HOAc的水和$CH_3CN$(在35min内10.0%$CH_3CN$升至60.0%,在5min内升至100%,在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到1.8g(76%)174.6,其为白色固体。

[1231] 合成I-224.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入174.6(1.8g,2.79mmol,1.00当量)、二氯甲烷(18mL)、丙-2-胺(330mg,5.58mmol,2.00当量)、DIEA(720mg,5.57mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(1.27g,3.34mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x100mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x100mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(80:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在45min内10.0%$CH_3CN$升至80.0%,在5min内升至100%,在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到810mg(42%)I-224,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$708;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.00(d,6H),δ1.16-1.18(d,6H),δ1.61-1.64(d,6H),δ2.49(s,3H),δ3.22-3.25(m,1H),δ3.32-3.34(m,1H),δ3.79(s,3H),δ3.83-3.88(m,1H),δ4.04-4.06(m,2H),δ5.15-5.19(t,1H),δ7.0-7.03(d,1H),δ7.14-7.17(d,1H),δ7.48-7.51(m,2H),δ8.17(s,2H)。

[1232] 合成I-223.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-224(150mg,0.22mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(4mL)、CuCN(31.3mg,1.60当量)。将所得溶液在140℃搅拌过夜。将所得溶液用20mL $H_2O$稀释。将所得溶液用2x15mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用己烷/EA(1:1)纯化。得到90.5mg(65%)I-223,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$633;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.00(dd,6H),δ1.16-1.18(dd,6H),δ1.61-1.63(d,6H),δ2.49(s,3H),δ3.23-3.26(d,1H),δ3.34-3.38(m,1H),δ3.81-3.86(m,1H),δ3.88(s,3H),δ4.07-4.09(m,2H),δ5.18-5.22(t,1H),δ7.14-7.24(m,2H),δ7.78-7.86(m,2H),δ8.17(s,2H)。

[1233] 实施例175.合成I-225

[1234] 


[1235] 合成175.2.在0℃向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入溴(甲基)三苯基-5-膦烷(1.81g,5.07mmol,3.00当量)、T-BuOK(571.2mg,5.09mmol,3.00当量)和四氢呋喃(10mL)。将混合物在室温搅拌2h。向其中加入175.1(1g,1.69mmol,1.00当量)。将所得溶液在40℃搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:4)纯化。得到770mg(77%)175.2,其为白色固体。

[1236] 合成175.3.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入175.2(770mg,1.31mmol,1.00当量)、四氢呋喃(8mL)、NMO(458.4mg,3.91mmol,3.00当量)、$OsO_4$(16.7mg,

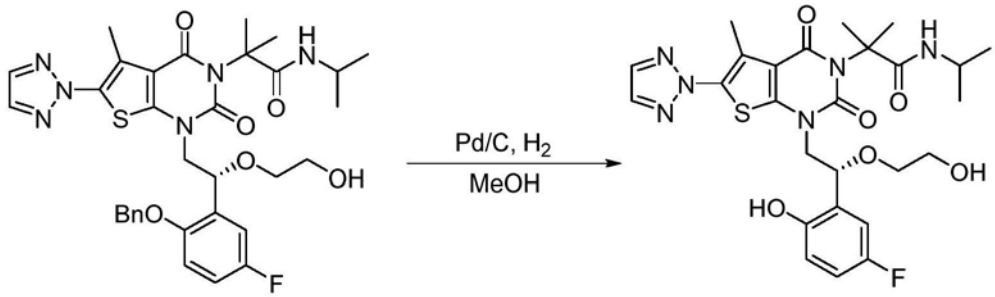
0.05当量)。将所得溶液在45℃搅拌2天。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(100:1)纯化。得到610mg(75%)175.3,其为黄色固体。

[1237] 合成175.4.向50-mL圆底烧瓶中放入175.3(610mg,0.98mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$Pd(OH)_2/C$(120mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到520mg(粗品)175.4,其为白色固体。

[1238] 合成175.5.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入175.4(260mg,0.49mmol,1.00当量)、二氯甲烷(4mL)、丙-2-胺(57.6mg,0.97mmol,2.00当量)、DIEA(125.6mg,0.97mmol,2.00当量)、HATU(277.5mg,0.73mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x20mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在45min内20.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100.0%,在5min内降至20.0%);检测器,UV 254nm。得到205mg(73%)175.5,其为白色固体。

[1239] 分离I-225.将粗产物(205mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,手性ART纤维素-SB,250*20mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在10min内保持20.0%乙醇,保留时间:8.3min);检测器,254/220nm。得到61.3mg(30%)I-225,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$575,$[M+Na]^+$597;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.01-1.04(dd,6H),δ1.55(s,6H),δ2.48(s,3H),δ3.81(s,3H),δ3.82-3.96(m,4H),δ4.62-4.66(m,2H),δ5.39(s,1H),δ6.96-7.01(m,1H),δ7.03-7.10(m,1H),δ7.15-7.18(d,1H),δ7.30-7.35(m,1H),δ8.14(s,2H)。还分离得到非对映异构体175.6,产率30%。

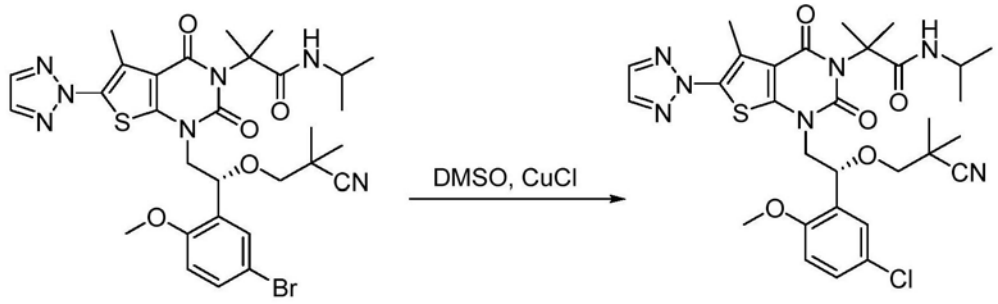
[1240] 实施例176.合成I-226

[1241] 


176.1 I-226

[1242] 向50-mL圆底烧瓶中放入176.1(260mg,0.39mmol,1.00当量)、甲醇(15mL)、Pd/C(52mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌48h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到92.3mg(41%)I-226,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$597;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.02(t,6H),δ1.61-1.63(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.27-3.29(m,1H),δ3.32-3.45(m,3H),δ3.83-4.10(m,3H),δ4.54-4.56(m,1H),δ5.05-5.09(t,1H),δ6.71-6.76(m,1H),δ6.89-6.98(m,1H),δ7.11-7.15(m,1H),δ7.24-7.27(d,1H),δ8.16(s,2H),δ9.64(s,1H)。

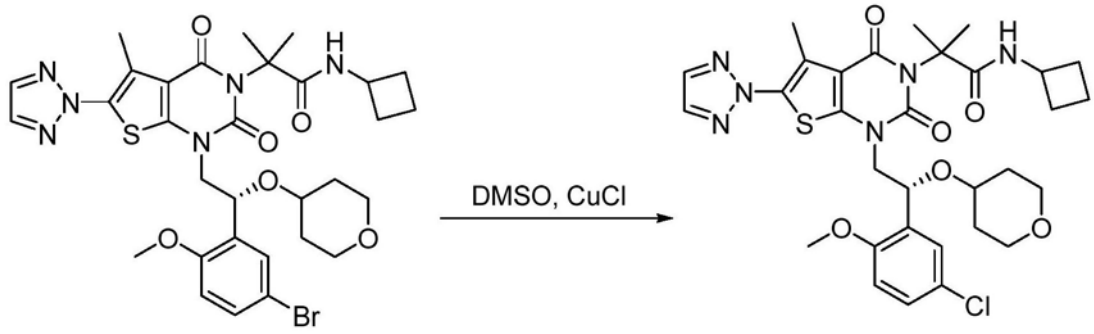
[1243] 实施例177.合成I-227

[1244] 


I-224 I-227

[1245] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-224(250mg,0.36mmol,1.00当量)、DMSO(6mL)、CuCl(540.4mg,15.00当量)。将所得溶液在140℃搅拌过夜。将所得溶液用30mL $H_2O$稀释。将所得溶液用2x25mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用己烷/EA(1:1)纯化。得到197.0mg(84%)I-227,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$642;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.01(dd,6H),δ1.16-1.18(d,6H),δ1.61-1.64(d,6H),δ2.49(s,3H),δ3.22-3.26(d,1H),δ3.32-3.35(d,1H),δ3.79(s,3H),δ3.83-3.90(m,1H),δ4.04-4.06(m,2H),δ5.16-5.20(t,1H),δ7.05-7.08(d,1H),δ7.14-7.17(d,1H),δ7.36-7.39(m,2H),δ8.17(s,2H)。

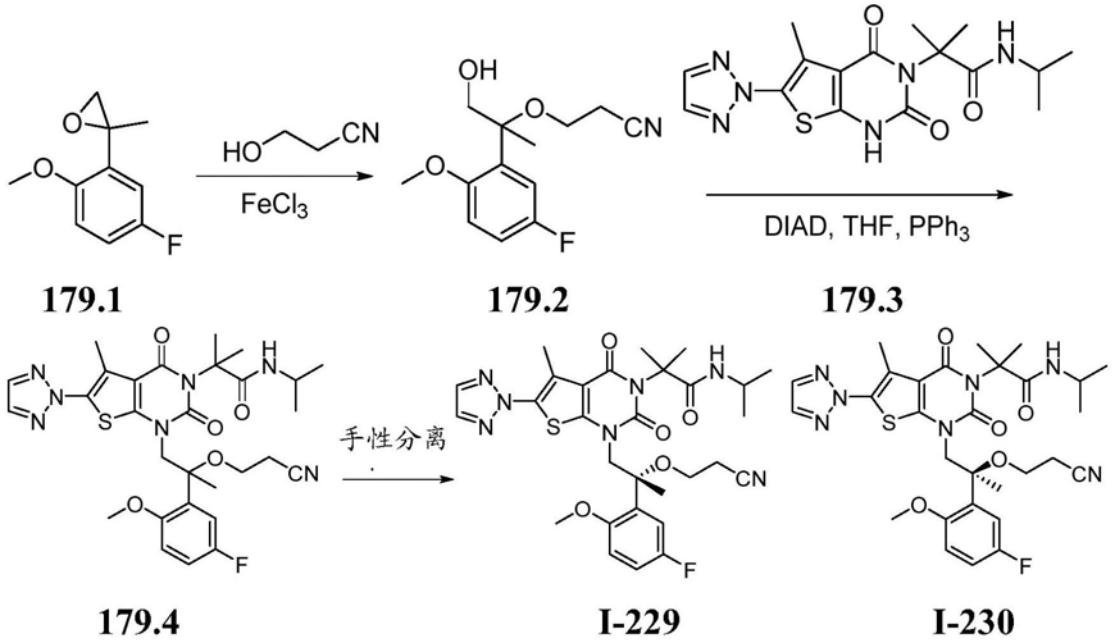
[1246] 实施例178.合成I-228

[1247] 


178.1 I-228

[1248] 向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入178.1(250mg,0.36mmol,1.00当量,以类似于I-224的方式制备)、DMSO(12.5mL)、CuCl(528.8mg,15.00当量)。将所得溶液在140℃搅拌8h。冷却至室温后,将所得混合物用2x50mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到135.2mg(58%)I-228,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$679;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.24-1.33(m,2H),δ1.54-1.65(m,10H),δ1.84-1.91(m,2H),δ2.08-2.10(m,2H),δ2.52(s,3H),δ3.22-3.28(m,2H),δ3.38-3.43(m,1H),δ3.54-3.62(m,2H),δ3.76(s,3H),δ3.89-3.92(m,1H),δ4.07-4.15(m,2H),δ5.21-5.25(m,1H),δ7.01-7.04(d,1H),δ7.32-7.36(m,1H),δ7.41-7.42(d,1H),δ7.64-7.66(d,1H),δ8.19(s,2H)。

[1249] 实施例179.合成I-229和I-230

[1250] 


179.1 179.2 179.3

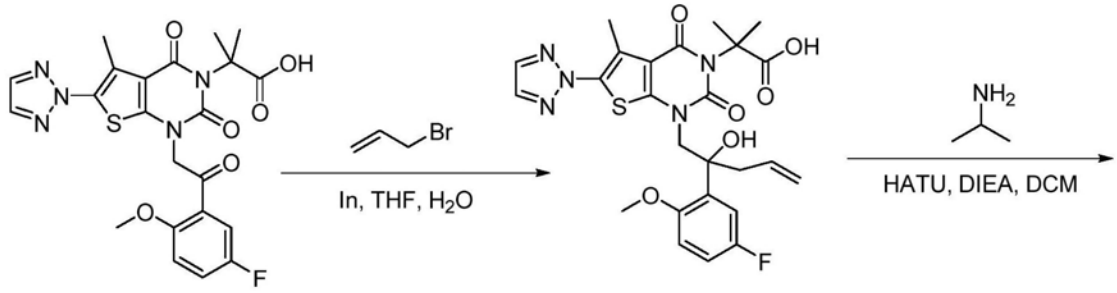
179.4 I-229 I-230

[1251] 合成179.2.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入3-羟基丙烷甲腈(23.43g,329.64mmol,6.00当量)。然后分批加入$FeCl_3$(891mg,5.49mmol,0.10当量)。在水/冰浴中在0℃伴随搅拌向其中滴加179.1(10g,54.89mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过加入300mL水淬灭。将所得溶液用3x250mL MTBE萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:3)纯化。得到6.4g(46%)179.2,其为无色油状物。

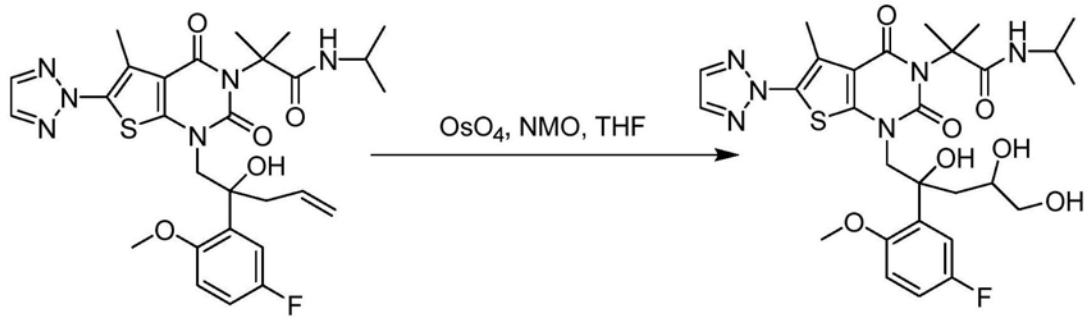
[1252] 合成179.4.充入并维持氮气惰性气氛的向50-mL圆底烧瓶中放入179.3(1g,2.66mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、179.2(810mg,3.20mmol,1.20当量)、DIAD(1.34g,6.63mmol,2.50当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(1.74g,6.63mmol,2.50当量)。将所得溶液在40℃搅拌48h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。得到240mg(15%)179.4,其为黄色固体。

[1253] 分离I-229和I-230.将粗产物(240mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak ID,2.0cm*25cm,5um;流动相,已烷和乙醇(在24min内保持25.0%乙醇);检测器,254/220nm。得到91.6mg(38%)I-229(保留时间17.0min)和85.8mg(36%)I-230(保留时间20.0min),其为白色固体。I-229:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$612;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.01-1.04(dd,6H),δ1.56-1.72(m,9H),δ2.49(s,3H),δ2.62-2.73(m,2H),δ3.32(s,3H),δ3.54-3.60(m,1H),δ3.80-3.87(m,4H),δ7.09-7.18(m,4H),δ8.15(s,2H)。I-230:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$612;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.01-1.04(dd,6H),δ1.56-1.72(m,9H),δ2.49(s,3H),δ2.62-2.73(m,2H),δ3.33(s,3H),δ3.54-3.58(m,1H),δ3.80-3.87(m,4H),δ7.07-7.17(m,4H),δ8.15(s,2H).

[1254] 实施例180.合成I-231

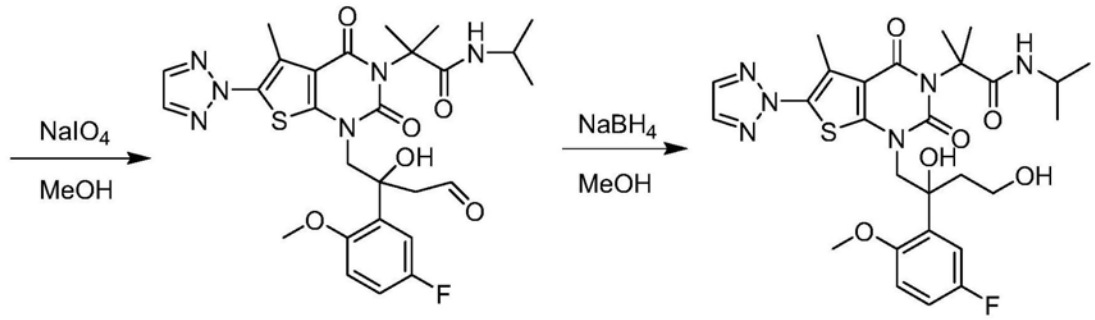



180.1 180.2

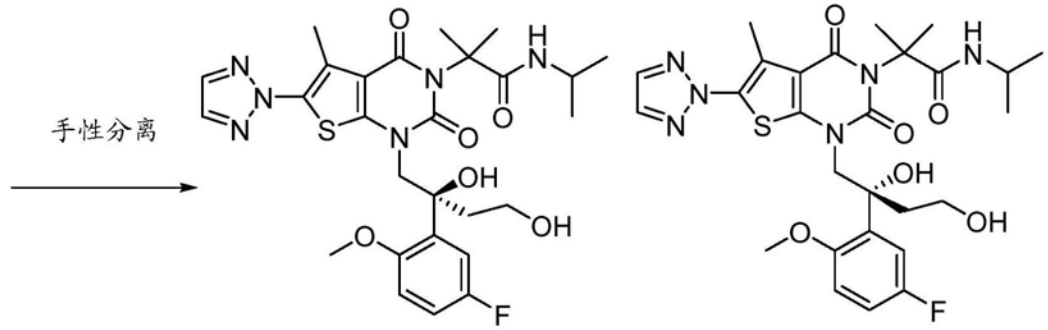



180.3 180.4

[1255]




180.5 180.6




[1256] I-231 180.7

[1257] 合成180.2.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入180.1(1.5g,2.99mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、水(45mL)、3-溴丙-1-烯(1.09g,9.01mmol,3.00当量)、In(1.03g,3.00当量)。将所得溶液在50℃搅拌过夜。然后将反应通过加入50mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将固体过滤除去。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,含0.2%乙酸的水和$CH_3CN$(在40min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%,在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到900mg(55%)180.2,其为

白色固体。

[1258] 合成180.3.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入180.2(450mg,0.83mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(97.9mg,1.66mmol,2.00当量)、DIEA(213.6mg,1.65mmol,2.00当量)、HATU(471.9mg,1.24mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x50mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x50mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到400mg(83%)180.3,其为白色固体。

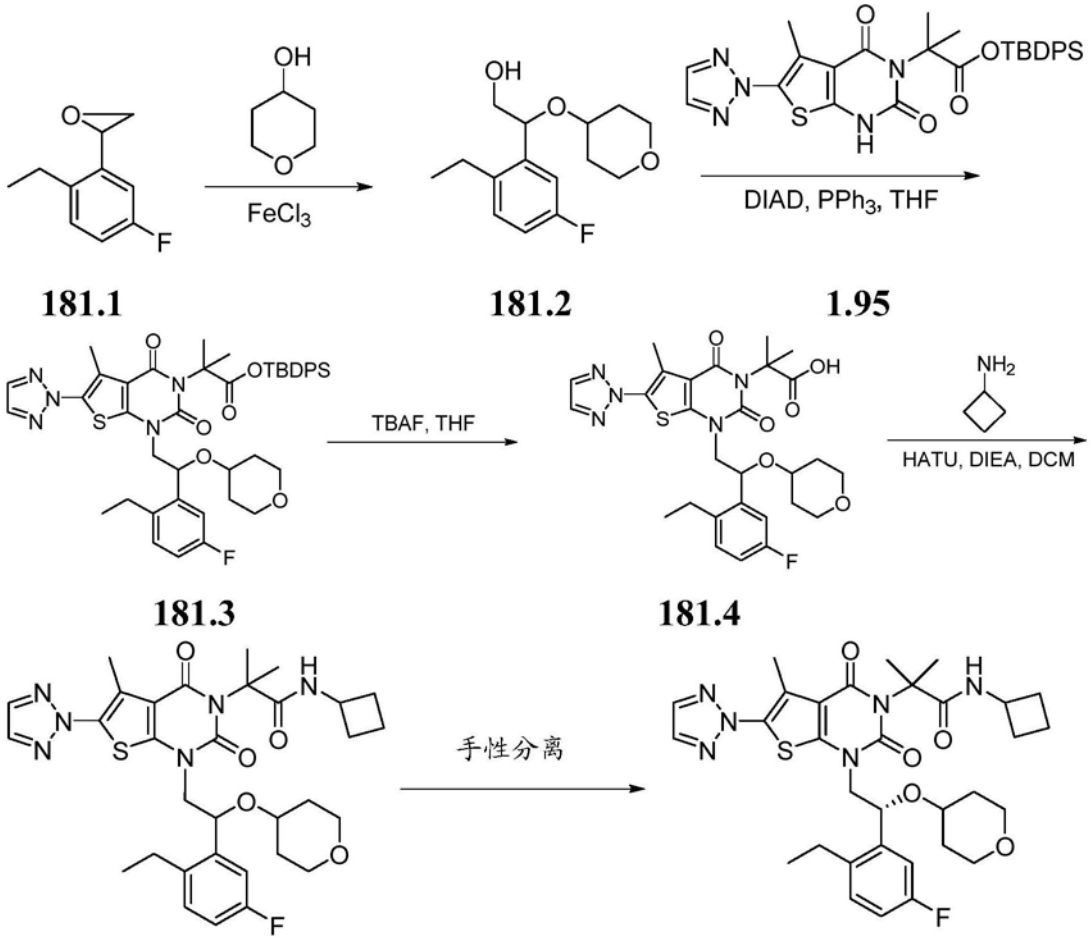
[1259] 合成180.4.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入180.3(400mg,0.68mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)、NMO(240mg,2.05mmol,3.00当量)、$OsO_4$(8.8mg,0.05当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。将所得混合物用2x50mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到410g(粗品)180.4,其为白色固体。

[1260] 合成180.5.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入180.4(410mg,0.66mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、水(1mL)、$NaIO_4$(312mg,2.20当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到409mg(粗品)180.5,其为白色固体。

[1261] 合成180.6.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入180.5(409mg,0.70mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、$NaBH_4$(26.5mg,0.70mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。然后将反应通过加入30mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x30mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到350mg(85%)180.6,其为白色固体。

[1262] 分离I-231.将混合物180.6(350mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak ID,2.0cm*25cm,5um;流动相,己烷和异丙醇(在25min内保持40.0%异丙醇,保留时间:18.6min);检测器,254/220nm。得到140.6mg(40%)I-231,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$611;H-NMR:(400MHz,$CDCl_3$,ppm):δ1.14-1.19(d,6H),δ1.78-1.79(d,6H),δ2.13-2.20(m,1H),δ2.60-2.64(m,4H),δ3.47-3.52(m,1H),δ3.64-3.67(m,1H),δ3.88(s,3H),δ4.05-4.16(m,2H),δ4.60-4.64(d,1H),δ5.26-5.28(m,1H),δ6.81-6.84(m,1H),δ6.95-7.0(m,1H),δ7.54-7.57(m,1H),δ7.81(s,2H)。还分离得到非对映异构体180.7。

[1263] 实施例181.合成I-232

[1264] 





[1265] 181.5 I-232

[1266] 合成181.2.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入氧杂环己烷-4-醇(21.5g,210.51mmol,5.00当量)。然后分批加入$FeCl_3$(678mg,0.10当量)。在水/冰浴中在0℃伴随搅拌向其中滴加181.1(7g,42.12mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。然后将反应通过加入150mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用3x150mL MTBE萃取,并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到3g(27%)181.2,其为无色油状物。

[1267] 合成181.3.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入1.95(3.8g,6.62mmol,1.00当量)、四氢呋喃(40mL)、181.2(1.8g,6.71mmol,1.00当量)、DIAD(1.62g,8.01mmol,1.20当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(3.48g,13.27mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌3h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用二氯甲烷/甲醇(200:1)纯化。得到6.5g(粗品)181.3,其为白色固体。

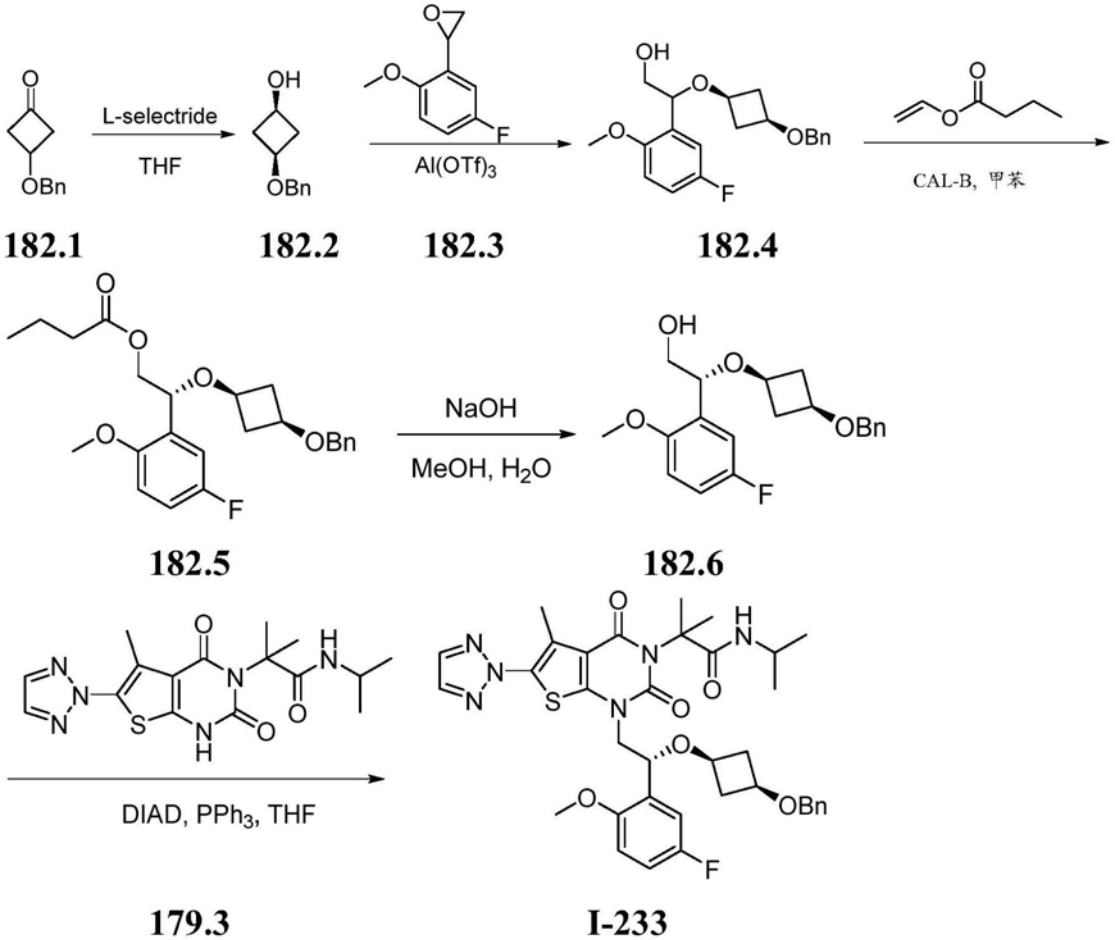
[1268] 合成181.4.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入181.3(6.5g,7.89mmol,1.00当量)、四氢呋喃(65mL)、TBAF(9.9g,31.43mmol,4.00当量)。将所得溶液在室温搅拌12h。将所得混合物用2x100mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(200:1:0.2)纯化。得到2.4g(52%)181.4,其为白色固体。

[1269] 合成181.5.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入181.4(1.2g,2.05mmol,1.00当量)、二氯甲烷(12mL)、环丁胺(436mg,6.13mmol,3.00当量)、DIEA

(792mg,6.13mmol,3.00当量)。在水/冰浴中在0℃向溶液中加入HATU(1.55g,4.08mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌12h。将所得溶液用15mL DCM稀释。将所得混合物用2x25mL $H_2O$洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到520mg(40%)181.5,其为白色固体。

[1270] 分离I-232.将混合物181.5(520mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak ID,2.0cm*25cm,5um;流动相,已烷和乙醇(在14min内保持50.0%乙醇,保留时间:7.7min);检测器,254/220nm。得到187.2mg(36%)I-232,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$661;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.18-1.31(m,5H),δ1.61-1.71(m,10H),δ1.87-1.93(m,2H),δ2.10-2.12(m,2H),δ2.54(s,3H),δ2.60-2.73(m,1H),δ2.77-2.87(m,1H),δ3.21-3.27(m,2H),δ3.33-3.40(m,1H),δ3.48-3.63(m,3H),δ4.10-4.18(m,2H),δ5.07-5.10(m,1H),δ7.09-7.15(m,1H),δ7.27-7.32(m,2H),δ7.69-7.72(d,1H),δ8.19(s,2H).

[1271] 实施例182.合成I-233

[1272] 


[1273] 合成182.2.向充入并维持氮气惰性气氛的1000-mL的4-颈圆底烧瓶中放入182.1(20g,113.50mmol,1.00当量)、四氢呋喃(250mL)。然后在-78℃伴随搅拌滴加L-selectride(137mL,1.20当量,1M)。将所得溶液在在-78℃搅拌1h。然后将反应通过加入300mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x300mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到21g(粗品)182.2,其为无色油状物。

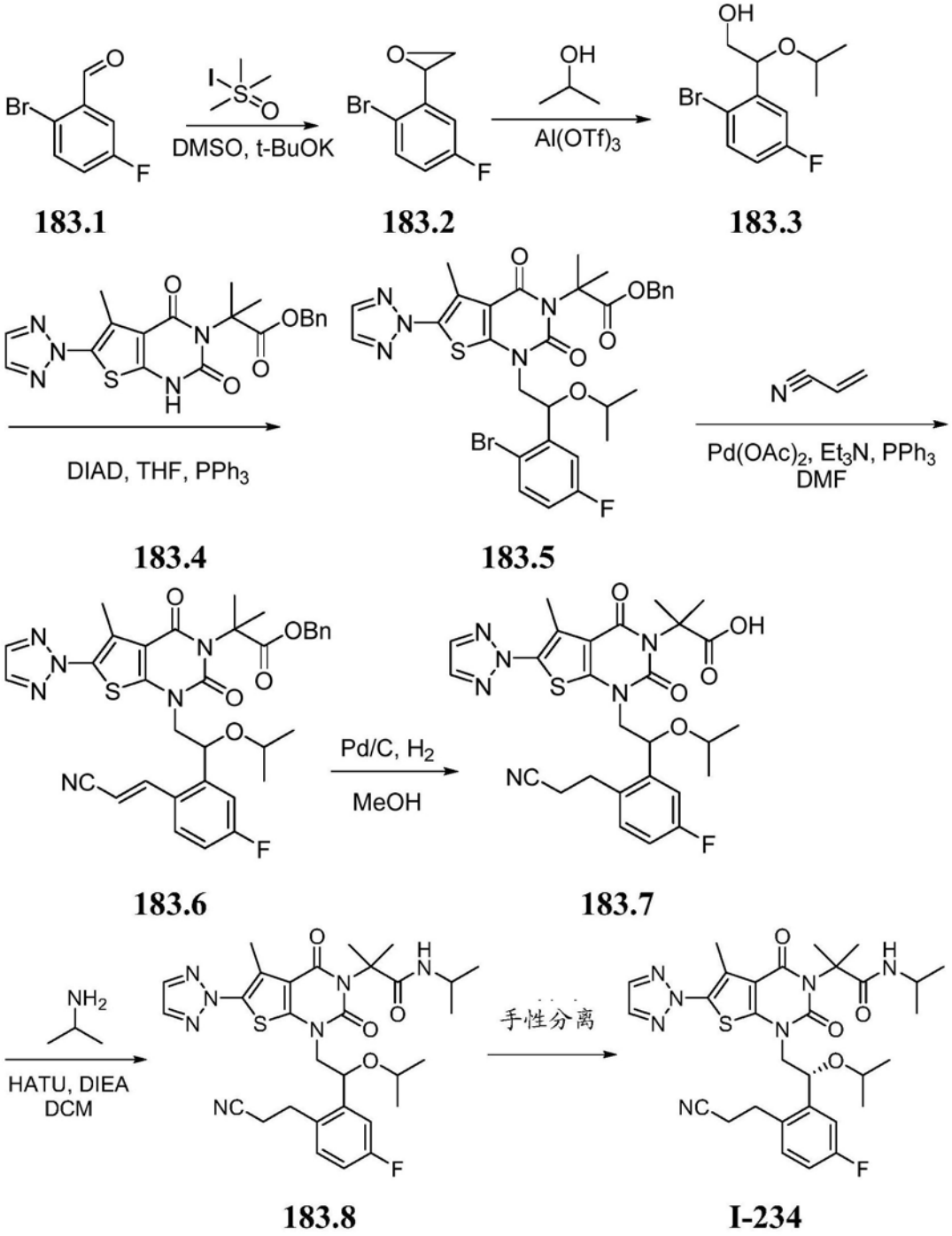
[1274] 合成182.4.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入182.2(13.2g,74.06mmol,3.00当量)、Al(OTf)$_3$(1.2g,2.53mmol,0.10当量)。然后在水/冰浴中在0℃加入182.3(4.2g,24.98mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。然后将反应通过加入150mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,在40min内$CH_3CN$:$H_2O$=15:85增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到4.9g(57%)182.4,其为无色油状物。

[1275] 合成182.5.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入182.4(4.9g,14.15mmol,1.00当量)、甲苯(30mL)、丁酸乙烯基酯(889.2mg,7.79mmol,0.55当量)、CAL-B(80mg)。将所得溶液在室温搅拌3h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:20)纯化。得到1.828g(31%)182.5,其为无色油状物。

[1276] 合成182.6.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入182.5(1.828g,4.39mmol,1.00当量)、甲醇(30mL)、氢氧化钠(352mg,8.80mmol,2.00当量)在水(15mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌4h。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x100mL氯化钠(水溶液)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到1.525g(粗品)182.6,其为无色油状物。

[1277] 合成I-233.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入179.3(1g,2.66mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、182.6(920.4mg,2.66mmol,1.00当量)、DIAD(806mg,3.99mmol,1.50当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(1.394g,5.31mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱与用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到280mg(15%)I-233,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$646;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.04(t,6H),δ1.62-1.66(m,8H),δ2.39-2.47(m,2H),δ2.49(s,3H),δ3.48-3.55(m,2H),δ3.70(s,3H),δ3.81-3.88(m,1H),δ3.91-4.11(m,2H),δ4.27(s,2H),δ4.99-5.04(t,1H),δ6.95-6.99(m,1H),δ7.07-7.19(m,2H),δ7.23-7.33(m,6H),δ8.18(s,2H)。

[1278] 实施例183.合成I-234




183.1 183.2 183.3

183.4 183.5

183.6 183.7

183.8 I-234

[1279]

[1280] 合成183.2.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入t-BuOK(10g,89.12mmol,1.20当量)、DMSO(150mL)。然后分批加入碘化三甲基氧化锍(19.7g,89.52mmol,1.20当量)。将混合物在室温搅拌3h。在水/冰浴中在0℃伴随搅拌向其中滴加183.1(15g,73.89mmol,1.00当量)在DMSO(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入300mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x300mL MTBE萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x300mL $H_2O$洗涤。将所得混合物用2x300mL氯化钠(水溶液)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到14g(粗品)183.2,其为黄色油状物。

[1281] 合成183.3.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入丙-2-醇(36.1g,600.72mmol,10.00当量)、$Al(OTf)_3$(2.85g,6.58mmol,0.11当量)。然后在水/冰浴

中在0℃伴随搅拌下滴加183.2(13g,59.90mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。然后将反应通过加入300mL水淬灭。将所得溶液用3x300mL MTBE萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:50)纯化。得到3.2g(19%)183.3,其为淡黄色油状物。

[1282] 合成183.5.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入苄基化合物183.4(2g,4.70mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、183.3(1.58g,5.70mmol,1.20当量)、DIAD(1.42g,7.02mmol,1.50当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(1.86g,7.09mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到3.8g(粗品)183.5,其为淡黄色固体。

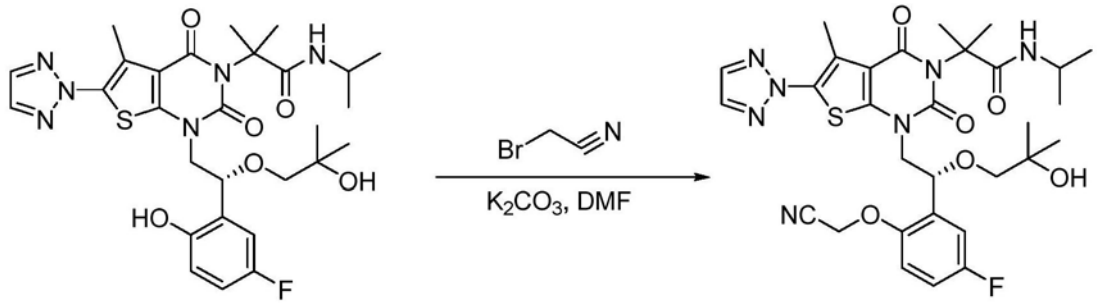
[1283] 合成183.6.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入183.5(1g,1.46mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、$Pd(OAc)_2$(34mg,0.15mmol,0.10当量)、$PPh_3$(200mg,0.76mmol,0.50当量)、三乙胺(610mg,6.03mmol,4.00当量)、丙-2-烯甲腈(400mg,7.54mmol,5.00当量)。将所得溶液在100℃搅拌过夜。将所得混合物用2x50mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到780mg(81%)苄基化合物183.6,其为黄色固体。

[1284] 合成183.7.向25-mL圆底烧瓶中放入183.6(400mg,0.61mmol,1.00当量)、甲醇(8mL)、Pd/C(80mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到240mg(69%)183.7,其为白色固体。

[1285] 合成183.8.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入183.7(240mg,0.42mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(74.8mg,1.27mmol,3.00当量)、DIEA(108.8mg,0.84mmol,2.00当量)、HATU(320.7mg,0.84mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌8h。将所得混合物用2x40mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到220mg(85%)183.8,其为白色固体。

[1286] 分离I-234.将混合物183.8(220mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak ID,2.0cm*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在10min内保持30.0%乙醇,保留时间:6.6min);检测器,254/220nm。得到80.8mg(37%)I-234,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$610;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.92-0.95(t,6H),δ1.02-1.05(dd,6H),δ1.62(s,3H),δ1.72(s,3H),δ2.53(s,3H),δ2.84-2.89(m,2H),δ2.96-3.02(m,1H),δ3.12-3.19(m,1H),δ3.48-3.61(m,2H),δ3.83-3.89(m,1H),δ4.11-4.14(d,1H),δ4.98-5.0(d,1H),δ7.16-7.21(m,1H),δ7.29-7.40(m,2H),δ7.41-7.43(m,1H),δ8.19(s,2H)。还分离得到其对映异构体,产率为36%。

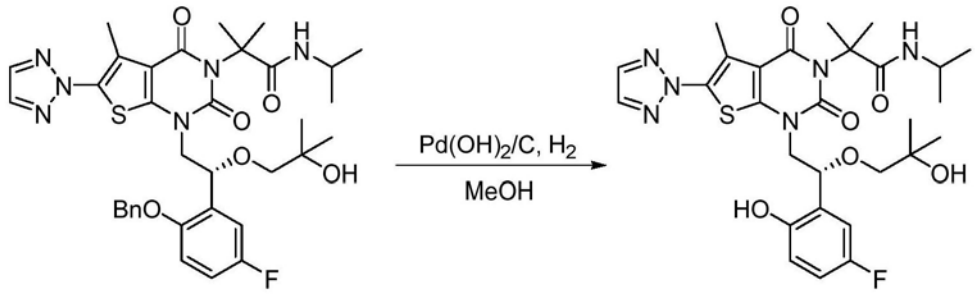
[1287] 实施例184.合成I-235

[1288] 


184.1 I-235

[1289] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入184.1(98mg,0.16mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)、2-溴乙腈(39mg,0.33mmol,2.00当量)、碳酸钾(45mg,0.33mmol,2.00当量)。将所得溶液在40℃搅拌2h。将所得混合物用2x15mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x10mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到86.1mg(83%)I-235。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$642;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.91(s,3H),δ0.97(s,3H),δ0.99-1.02(dd,6H),δ1.61-1.65(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.89-2.97(d,1H),δ3.08-3.11(d,1H),δ3.84-3.98(m,2H),δ4.08-4.14(m,1H),δ4.28(s,1H),δ5.09-5.13(m,1H),δ5.18(s,2H),δ7.23-7.28(m,4H),δ8.16(s,2H).

[1290] 实施例185.合成I-236

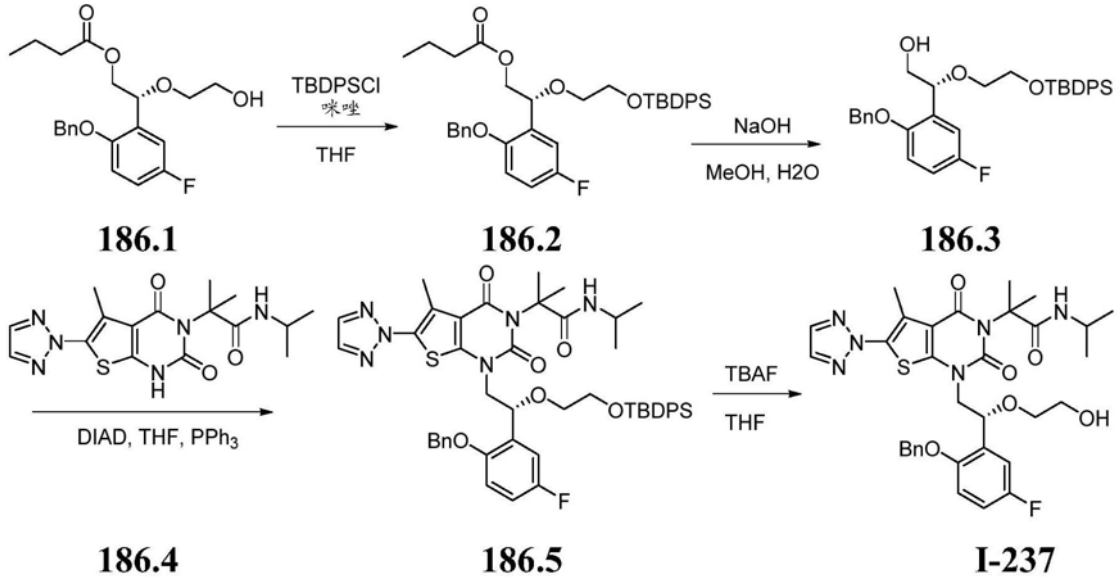
[1291] 


185.1 I-236

[1292] 向25-mL圆底烧瓶中放入185.1(240mg,0.35mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、Pd(OH)$_2$/C(50mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到130mg(62%)I-236,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$603;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.91(s,3H),δ0.97-1.01(m,9H),δ1.62-1.64(d,6H),δ2.49(s,3H),δ2.90-2.93(d,1H),δ3.08-3.11(d,1H),δ3.81-3.88(m,1H),δ3.90-4.11(m,2H),δ4.24(s,1H),δ5.08-5.12(t,1H),δ6.76-6.80(m,1H),δ6.92-6.99(m,1H),δ7.05-7.10(m,1H),δ7.22-7.25(d,1H),δ8.16(s,2H),δ9.71(s,1H).

[1293] 实施例186.合成I-237

[1294]




186.1 186.2 186.3

186.4 186.5 I-237

[1295] 合成186.2.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入186.1(2.4g,6.38mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、咪唑(0.832g,2.00当量)。然后在25℃伴随搅拌滴加TBDPSCl(3.35g,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:50)纯化。得到4.5g(粗品)186.2,其为黄色油状物。

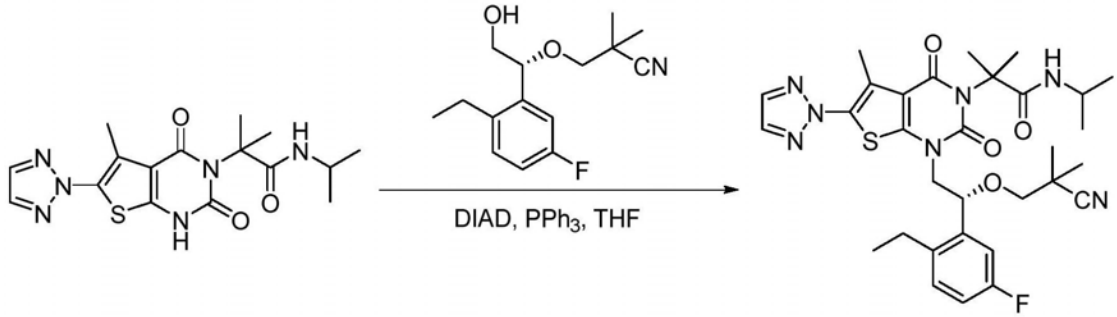
[1296] 合成186.3.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入186.2(4.5g,7.32mmol,1.00当量)、甲醇(30mL)、四氢呋喃(20mL)。然后在水/冰浴中在0℃伴随搅拌滴加氢氧化钠(336mg,8.40mmol,1.50当量)在水(5mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌4h。用乙酸将溶液的pH值调节至6。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用100mL $H_2O$稀释。将所得溶液用2x100mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:30)。得到2.5g(63%)186.3,其为黄色油状物。

[1297] 合成186.5.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入186.4(1g,2.66mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、186.3(2.17g,3.99mmol,1.50当量)、DIAD(810mg,4.01mmol,1.50当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(1.25g,4.77mmol,1.80当量)。将所得溶液在室温搅拌10h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到1.44g(60%)186.5,其为白色固体。

[1298] 合成I-237.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入186.5(1.44g,1.59mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、TBAF(1.51g,4.79mmol,3.00当量)。将所得溶液在室温搅拌15h。将所得混合物用2x50mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到310mg(29%)I-237,其为白色固体。将粗产物(50mg)上样至制备型TLC用DCM/MeOH(30:1)纯化,然后通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在35min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%,在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到36.2mg(72.4%)I-237,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$687;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.97-0.99(d,6H),δ1.58-1.60(d,6H),δ2.45(s,3H),δ3.27-3.29(m,1H),δ3.32-3.41(m,3H),δ3.82-3.96(m,2H),δ

4.18-4.22(m,1H),δ4.54-4.56(m,1H),δ5.10-5.17(m,3H),δ7.11-7.12(d,2H),δ7.20-7.32(m,5H),δ7.45-7.48(d,2H),δ8.17(s,2H).

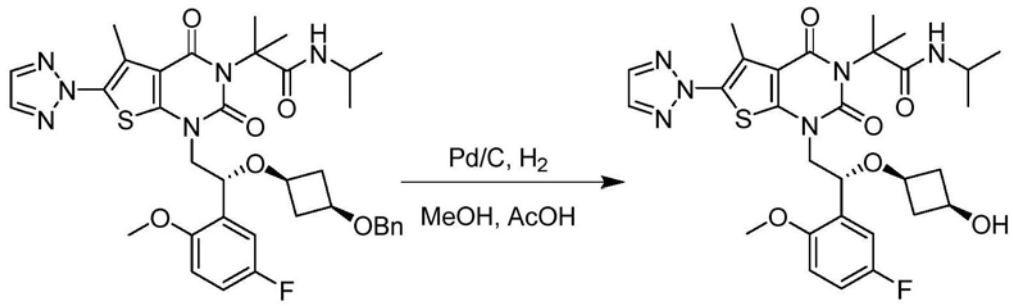
[1299] 实施例187.合成I-238

[1300] 


187.1 187.2 I-238

[1301] 向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入187.1(410mg,1.09mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、187.2(350mg,1.32mmol,1.20当量)、DIAD(330mg,1.63mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(570mg,2.17mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌16h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(60:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和ACN(在40min内20.0%CAN升至80.0%在5min内升至100%并在5min在降至20.0%);检测器,UV 254nm。得到82.2mg(12%)I-238,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$565;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.02(d,6H),δ1.12-1.15(dd,6H),δ1.19-1.24(t,3H),δ1.64-1.68(d,6H),δ2.48(s,3H),δ2.69-2.82(m,2H),δ3.21-3.26(m,2H),δ3.73-3.86(m,2H),δ4.15-4.20(d,1H),δ5.07-5.11(d,1H),δ7.13-7.35(m,4H),δ8.18(s,2H).

[1302] 实施例188.合成I-239

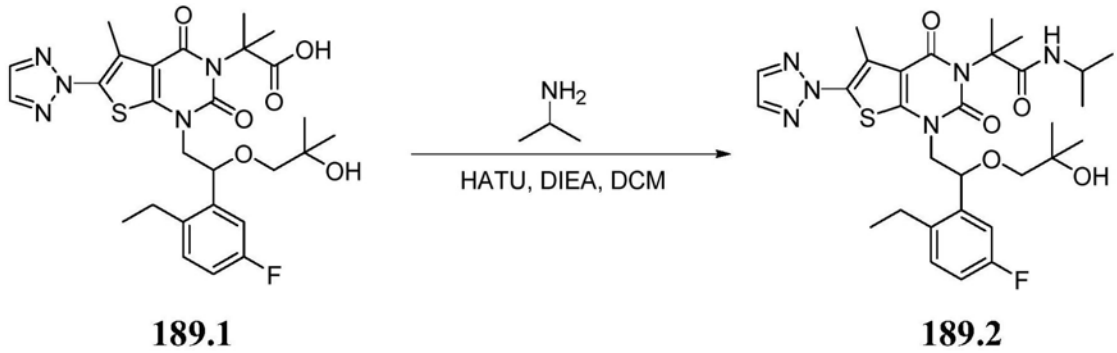
[1303] 


188.1 I-239

[1304] 向50-mL圆底烧瓶中放入188.1(180mg,0.26mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、AcOH(1mL)、Pd/C(50mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10%$CH_3CN$升至70%,在5min内升至100%并在5min内降至10%);检测器,UV 254nm。得到52.0mg(33%)I-239,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$615;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.03(t,6H),δ1.60-1.65(m,8H),δ2.32-2.49(m,5H),δ3.33-3.41(m,1H),δ3.51-3.57(m,1H),δ3.69(s,3H),δ3.82-3.86(m,1H),δ3.98-4.08(m,2H),δ4.98-5.0(m,2H),δ6.97-7.0(m,1H),

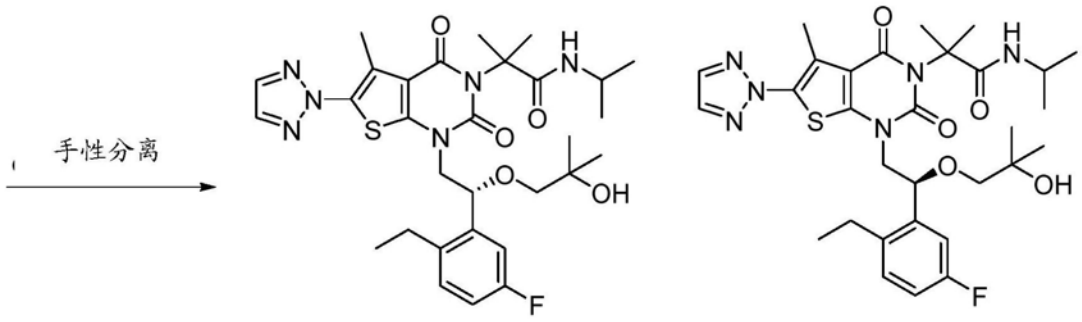
δ7.07-7.17(m,2H),δ7.29-7.32(d,1H),δ8.17(s,2H)。

[1305] 实施例189.合成I-240和I-241




189.1 189.2

[1306]

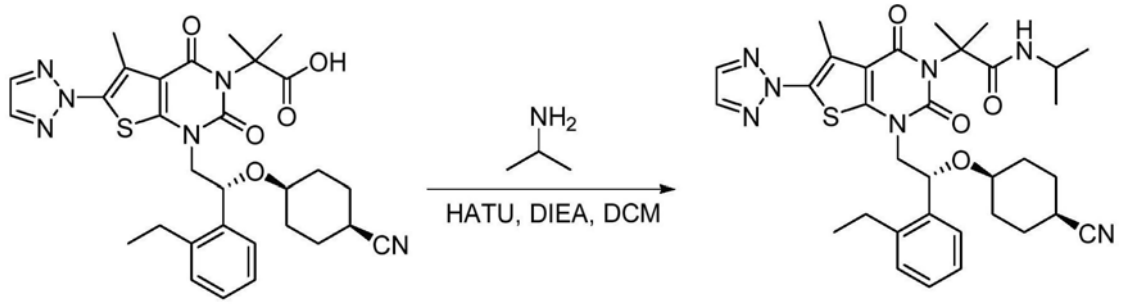



I-240 I-241

[1307] 合成189.2.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入189.1(230mg,0.40mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(47.4mg,0.80mmol,2.00当量)、DIEA(103.6mg,0.80mmol,2.00当量)、HATU(228.5mg,0.60mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x15mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x10mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到190mg(77%)189.2,其为白色固体。

[1308] 分离I-240和I-241.将消旋体189.2(190mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-009):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIAPacked,250*21.2mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在23min内保持15.0%乙醇,保留时间:20.1min);检测器,220/254nm。得到64.0mg(34%)I-240(保留时间20.1min)和53.6mg(28%)I-241,其为白色固体。I-240:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$615;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.88(s,3H),δ0.94(s,3H),δ1.0-1.04(dd,6H),δ1.18-1.21(t,3H),δ1.63(s,3H),δ1.70(s,3H),δ2.52(s,3H),δ2.62-2.70(m,1H),δ2.78-2.83(m,1H),δ2.90-2.93(d,1H),δ3.01-3.04(d,1H),δ3.61-3.69(m,1H),δ3.82-3.89(m,1H),δ4.12-4.18(m,1H),δ4.25(s,1H),δ5.0-5.03(m,1H),δ7.09-7.16(m,1H),δ7.21-7.32(m,3H),δ8.18(s,2H).I-241:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$615;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.88(s,3H),δ0.96(s,3H),δ1.01-1.04(dd,6H),δ1.18-1.21(t,3H),δ1.63(s,3H),δ1.70(s,3H),δ2.52(s,3H),δ2.62-2.70(m,1H),δ2.78-2.83(m,1H),δ2.90-2.93(d,1H),δ3.01-3.04(d,1H),δ3.61-3.69(m,1H),δ3.82-3.89(m,1H),δ4.12-4.18(m,1H),δ4.24(s,1H),δ5.0-5.03(m,1H),δ7.10-7.16(m,1H),δ7.22-7.32(m,3H),δ8.18(s,2H)。

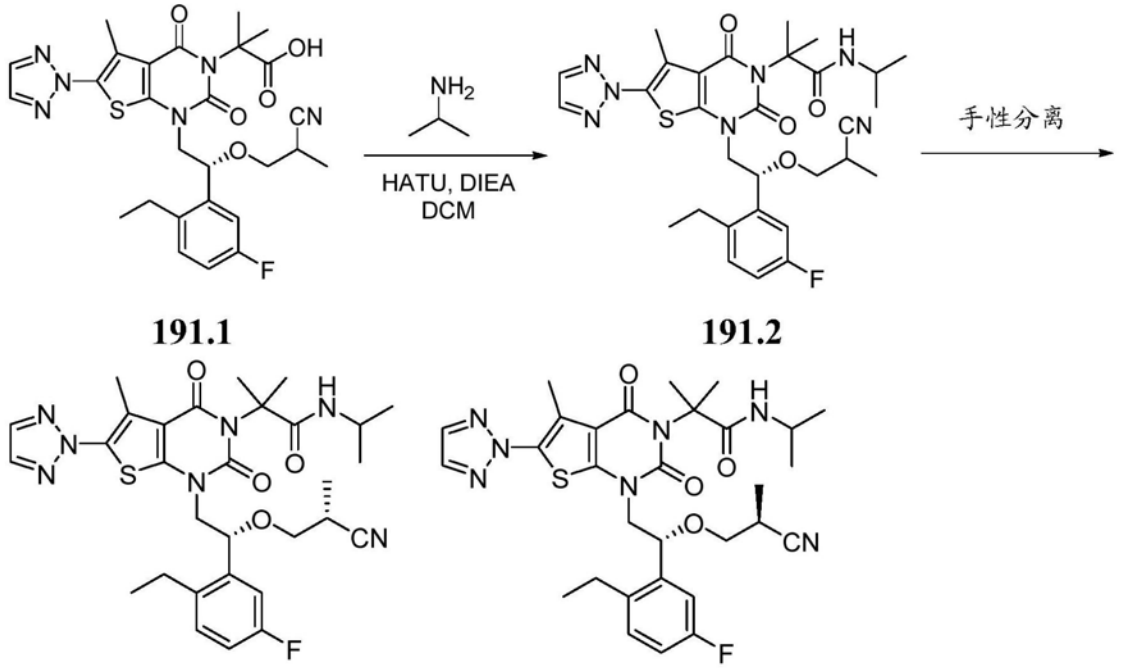
[1309] 实施例190.合成I-242

[1310] 


**190.1** **I-242**

[1311] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入190.1(250mg,0.42mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(50mg,0.85mmol,2.00当量)、DIEA(109mg,0.84mmol,2.00当量)、HATU(242mg,0.64mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入20mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x15mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到198.4mg(74%)I-242,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-C3H8N]$^+$573;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.02(dd,6H),δ1.20-1.23(t,4H),δ1.43-1.60(m,7H),δ1.64(s,3H),δ1.73(s,3H),δ2.56(s,3H),δ2.60-2.73(m,2H),δ2.79-2.89(m,1H),δ3.23-3.26(m,1H),δ3.51-3.59(m,1H),δ3.82-3.92(m,1H),δ4.16-4.21(d,1H),δ5.08-5.11(m,1H),δ7.26-7.35(m,4H),δ7.54-7.56(m,1H),δ8.18(s,2H)。

[1312] 实施例191.合成I-243和I-244

[1313] 


**191.1** **191.2**

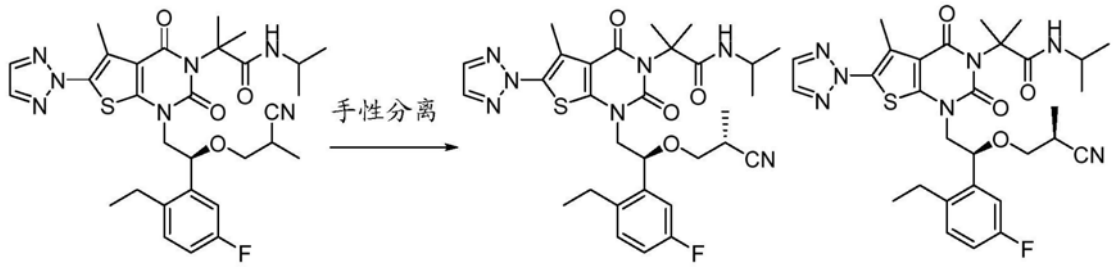
**I-243** **I-244**

[1314] 合成191.2.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入191.1(354mg,0.62mmol,1.00当量)、二氯甲烷(4mL)、丙-2-胺(73.4mg,1.24mmol,2.00当量)、DIEA(161mg,1.25mmol,2.00当量)、HATU(355mg,0.93mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x15mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在

真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到250mg(66%)191.2,其为白色固体。

[1315] 分离I-243和I-244.将混合物191.2(250mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Virids Slilca 2-乙基吡啶OBD,19*250mm,5um;流动相,己烷和乙醇(在25min内保持5.0%乙醇);检测器,254/220nm。得到81.2mg(32%)I-243(保留时间22.8min)和59.5mg(24%)I-244(保留时间20.1min),其为白色固体。I-243:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$610;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.03(dd,6H),δ1.07-1.10(d,3H),δ1.17-1.22(t,3H),δ1.63-1.68(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.62-2.72(m,1H),δ2.73-2.86(m,1H),δ2.87-2.99(m,1H),δ3.35-3.37(d,2H),δ3.64-3.72(m,1H),δ3.82-3.91(m,1H),δ4.14-4.20(d,1H),δ5.03-5.06(d,1H),δ7.13-7.35(m,4H),δ8.18(s,2H).I-244:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$610;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.01-1.08(m,9H),δ1.17-1.22(t,3H),δ1.63-1.69(d,6H),δ2.53(s,3H),δ2.62-2.72(m,1H),δ2.76-2.86(m,1H),δ2.89-2.97(m,1H),δ3.28-3.30(m,1H),δ3.41-3.45(m,1H),δ3.65-3.74(m,1H),δ3.82-3.91(m,1H),δ4.14-4.19(d,1H),δ5.02-5.05(m,1H),δ7.12-7.34(m,4H),δ8.18(s,2H)。

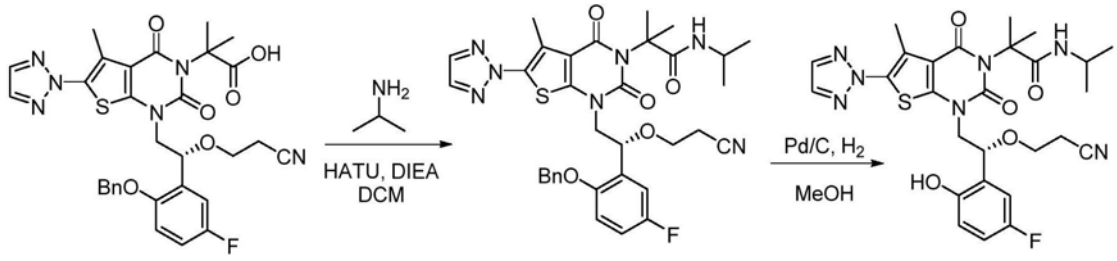
[1316] 实施例192.分离I-245和I-247

[1317] 


192.1 I-245 I-247

[1318] 将非对映异构体混合物192.1(260mg)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC100):柱,EnantioCel-C1,21.2*250mm,5um;流动相,$CO_2$和甲醇/异丙醇(1:1)(0.2%DEA)(在11min内保持20.0%甲醇/异丙醇(1:1)(0.2%DEA));检测器,220nm。得到50.5mg(19%)I-245(保留时间8.6min)和66mg(25%)I-247(保留时间9.1min),其为白色固体。I-245:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$610;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.03(dd,6H),δ1.07-1.10(d,3H),δ1.17-1.22(t,3H),δ1.63-1.68(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.62-2.72(m,1H),δ2.74-2.86(m,1H),δ2.92-2.99(m,1H),δ3.32-3.37(m,2H),δ3.64-3.72(m,1H),δ3.82-3.89(m,1H),δ4.15-4.19(m,1H),δ5.03-5.06(m,1H),δ7.12-7.35(m,4H),δ8.18(s,2H).I-247:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$610;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.0-1.08(m,9H),δ1.17-1.22(t,3H),δ1.63-1.69(d,6H),δ2.53(s,3H),δ2.62-2.72(m,1H),δ2.79-2.84(m,1H),δ2.93-2.97(m,1H),δ3.28-3.30(m,1H),δ3.40-3.45(m,1H),δ3.67-3.74(m,1H),δ3.84-3.90(m,1H),δ4.14-4.19(m,1H),δ5.01-5.04(m,1H),δ7.13-7.34(m,4H),δ8.18(s,2H).

[1319] 实施例193.合成I-246和I-249

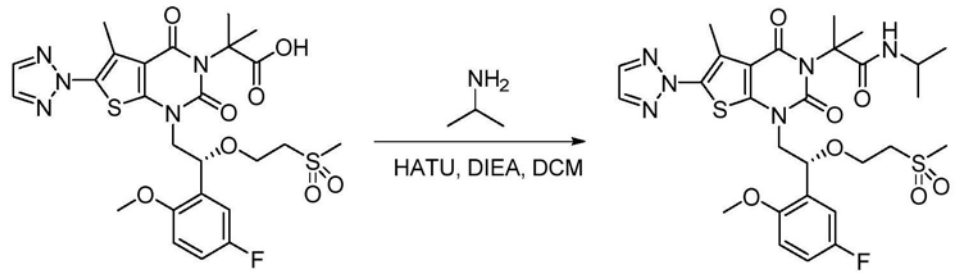
[1320] 


193.1 I-249 I-246

[1321] 合成I-249.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入193.1(600mg,0.95mmol,1.00当量)、二氯甲烷(6mL)、丙-2-胺(112mg,1.89mmol,2.00当量)、DIEA(244mg,1.89mmol,2.00当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入HATU(541mg,1.42mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌3h。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x25mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。得到320mg(50%)I-249,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$696;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.97-0.99(d,6H),δ1.60-1.62(d,6H),δ2.46(s,3H),δ2.61-2.64(t,2H),δ3.43-3.52(m,2H),δ3.83-4.01(m,2H),δ4.18-4.22(m,1H),δ5.13-5.22(m,3H),δ7.16-7.34(m,7H),δ7.49-7.51(m,2H),δ8.18(s,2H).

[1322] 合成I-246.向25-mL圆底烧瓶中放入I-249(202mg,0.47mmol,1.00当量)、甲醇(6mL)、Pd/C(40mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。得到94.6mg(54%)I-246,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$606;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.02(dd,6H),δ1.61-1.64(d,6H),δ2.52(s,3H),δ2.65-2.69(m,2H),δ3.41-3.55(m,2H),δ3.80-3.91(m,1H),δ4.0-4.11(m,2H),δ5.11-5.15(t,1H),δ6.76-6.80(m,1H),δ6.93-7.0(m,1H),δ7.11-7.18(m,2H),δ8.16(s,2H),δ9.77(s,1H).

[1323] 实施例194.合成I-248

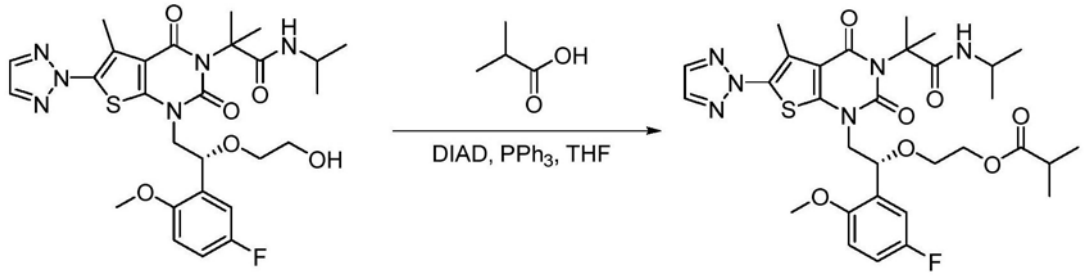
[1324] 


194.1 I-248

[1325] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入194.1(200mg,0.33mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(38.8mg,0.66mmol,2.00当量)、DIEA(84.8mg,0.66mmol,2.00当量)、HATU(187mg,0.49mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x15mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x10mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在40min内10%$CH_3CN$升至70%,在5min内升至100%并在5min内降至10%);检测器,UV 254nm。得到159.9mg(75%)I-248,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$673;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.03(dd,6H),δ1.62-1.64(d,6H),δ

2.49(s,3H),δ2.97(s,3H),δ3.32-3.37(m,2H),δ3.62-3.70(m,5H),δ3.82-4.0(m,2H),δ4.11-4.21(m,1H),δ5.11-5.16(t,1H),δ6.96-7.01(m,1H),δ7.09-7.16(m,1H),δ7.22-7.28(m,2H),δ8.18(s,2H).

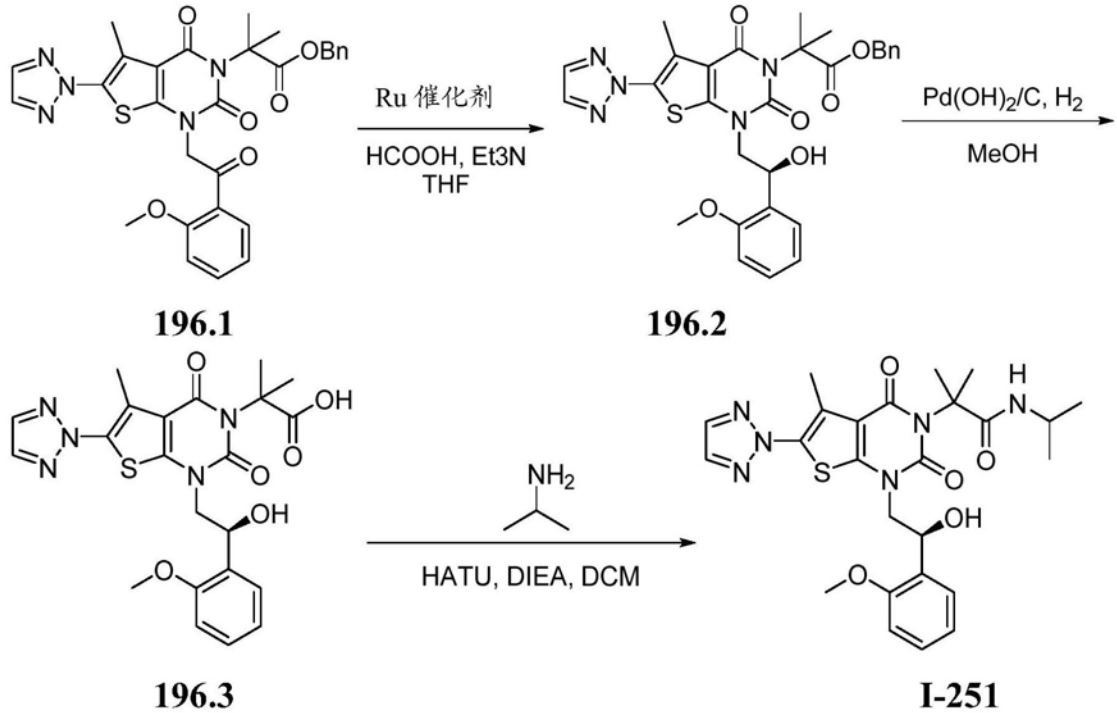
[1326] 实施例195.合成I-250

[1327] 


195.1 I-250

[1328] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入(300mg,0.51mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)、2-甲基丙酸(89.8mg,1.02mmol,2.00当量)、DIAD(154.4mg,0.76mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(267.1mg,1.02mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌30min。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(60:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在35min内10.0%$CH_3CN$升至85.0%,在5min内升至100%并在5min内10.0%);检测器,UV 254nm。得到173.4mg(52%)I-250,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$659;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.03(m,12H),δ1.60-1.64(d,6H),δ2.34-2.41(m,1H),δ2.49(s,3H),δ3.48-3.51(m,2H),δ3.71(s,3H),δ3.82-4.10(m,5H),δ5.10-5.13(m,1H),δ6.97-6.99(m,1H),δ7.09-7.29(m,3H),δ8.16(s,2H)。

[1329] 实施例196.合成I-251

[1330] 


196.1 196.2 196.3 I-251

[1331] 合成196.2.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL的3颈圆底烧瓶中放入196.1

(200mg,0.35mmol,1.00当量)、四氢呋喃(0.6mL)。然后在水/冰浴中在0℃加入RuCl[(R,R)-Ts-dpen](p-异丙甲苯)(4mg)和三乙胺(1.0mL)。伴随搅拌向其中滴加HCOOH(0.26mL)。将所得溶液是作为搅拌3天。然后将反应通过加入10mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x10mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。得到180mg(90%)196.2,其为白色固体。

[1332] 合成196.3.向25-mL圆底烧瓶中放入196.2(180mg,0.31mmol,1.00当量)、甲醇(6mL)、$Pd(OH)_2/C$(50mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:HOAc(20:1:0.01)纯化。得到150mg(粗品)196.3,其为白色固体。

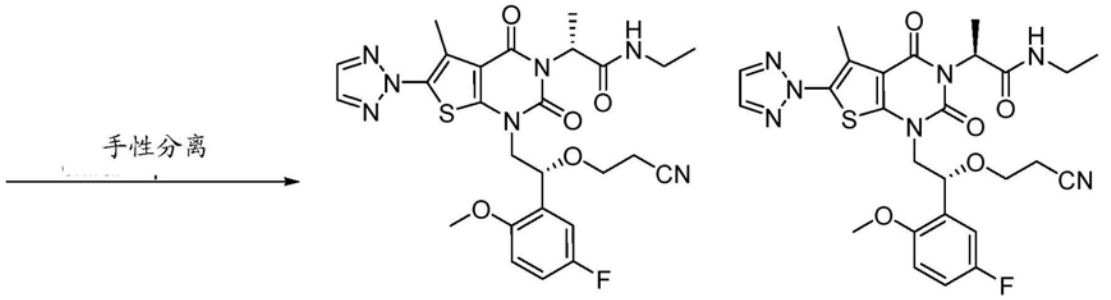
[1333] 合成I-251.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入196.3(150mg,0.31mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(36.5mg,0.62mmol,2.00当量)、DIEA(80mg,0.62mmol,2.00当量)、HATU(176mg,0.46mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过加入20mL氯化钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x15mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到106.3mg(65%)I-251,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$468;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.02(d,6H),δ1.63-1.64(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.73(s,3H),δ3.80-3.87(m,2H),δ3.90-4.01(m,1H),δ5.33-5.38(m,1H),δ5.61-5.63(d,1H),δ6.92-7.01(m,2H),δ7.22-7.28(m,2H),δ7.50-7.52(d,1H),δ8.16(s,2H)。

[1334] 实施例197.合成I-252和I-253

[1335]




197.1 197.2




I-252 I-253

[1336] 合成197.2.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入197.1(480mg,0.88mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、乙基胺盐酸盐(143.2mg,2.00当量)、DIEA(456.2mg,3.53mmol,4.00当量)、HATU(672mg,1.77mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x30mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在

真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到400mg(79%)197.2,其为白色固体。

[1337] 分离I-252和I-253.将非对映异构体混合物197.2(400mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,AXIA Packed,250*21.2mm,5um;流动相,甲醇(在10min内保持100%甲醇);检测器,254/220nm。得到167.8mg(42%)I-252(保留时间5.7min)和135.4mg(34%)I-253,其为白色固体。I-252:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$570;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.96-1.00(t,3H),δ1.42-1.43(d,3H),δ2.58(s,3H),δ2.67-2.70(t,2H),δ3.03-3.10(m,2H),δ3.45-3.49(m,1H),δ3.51-3.55(m,1H),δ3.77(s,3H),δ4.09-4.19(m,2H),δ5.17-5.20(t,1H),δ5.25-5.30(m,1H),δ7.02-7.05(m,1H),δ7.13-7.18(m,1H),δ7.22-7.25(m,1H),δ7.67-7.70(t,1H),δ8.19(s,2H).I-253:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$570.H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.97-1.00(t,3H),δ1.43-1.45(d,3H),δ2.59(s,3H),δ2.64-2.67(t,2H),δ3.03-3.12(m,2H),δ3.44-3.49(m,1H),δ3.51-3.57(m,1H),δ3.77(s,3H),δ4.09-4.10(m,2H),δ5.14-5.17(t,1H),δ5.27-5.32(m,1H),δ7.03-7.06(m,1H),δ7.13-7.18(m,1H),δ7.22-7.25(m,1H),δ7.69-7.72(t,1H),δ8.19(s,2H).

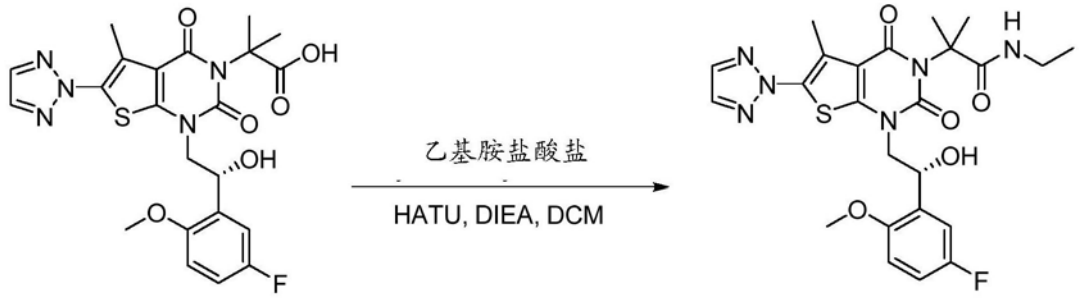
[1338] 实施例198.合成I-254

[1339] 


**198.1** **I-254**

[1340] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入198.1(600mg,1.19mmol,1.00当量)、二氯甲烷(8mL)、乙基胺盐酸盐(194.3mg,2.00当量)、DIEA(307.4mg,2.38mmol,2.00当量)、HATU(905.7mg,2.38mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x30mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x25mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内20.0%$CH_3CN$升至80.0%,在5min内升至100%并在5min内降至20.0%);检测器,UV 254nm。得到520mg(82%)I-254,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_2H_6N]^+$486;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.94-0.99(t,3H),δ1.63(s,6H),δ2.52(s,3H),δ3.01-3.06(m,2H),δ3.71(s,3H),δ3.86-4.02(m,2H),δ5.28-5.30(m,1H),δ5.82(s,1H),δ6.91-6.95(m,1H),δ7.03-7.11(m,1H),δ7.24-7.28(m,1H),δ7.47-7.51(t,1H),δ8.16(s,2H).

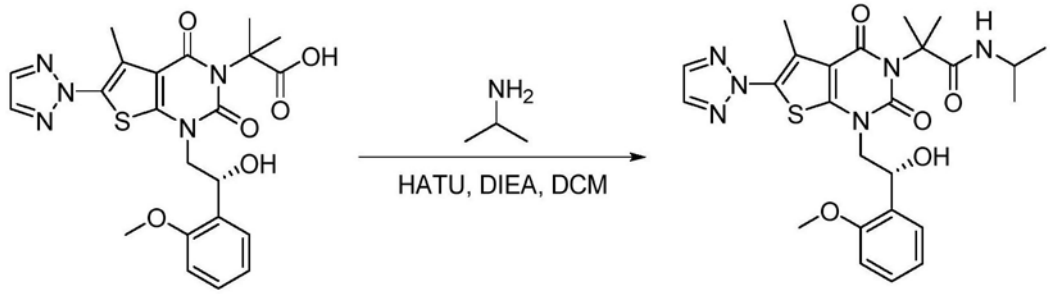
[1341] 实施例199.合成I-255

[1342] 


199.1 I-255

[1343] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入199.1(200mg,0.40mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、乙基胺盐酸盐(64.3mg,0.79mmol,2.00当量)、DIEA(204.8mg,1.58mmol,4.00当量)、HATU(301.6mg,0.79mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x15mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x10mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到150mg(71%)I-255,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_2H_6N$]$^+$486;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.95-0.99(t,3H),δ1.64(s,6H),δ2.52(s,3H),δ3.01-3.08(m,2H),δ3.71(s,3H),δ3.86-4.0(m,2H),δ5.29-5.33(m,1H),δ5.82-5.83(d,1H),δ6.92-6.95(m,1H),δ7.04-7.09(m,1H),δ7.25-7.28(m,1H),δ7.49-7.52(t,1H),δ8.17(s,2H).

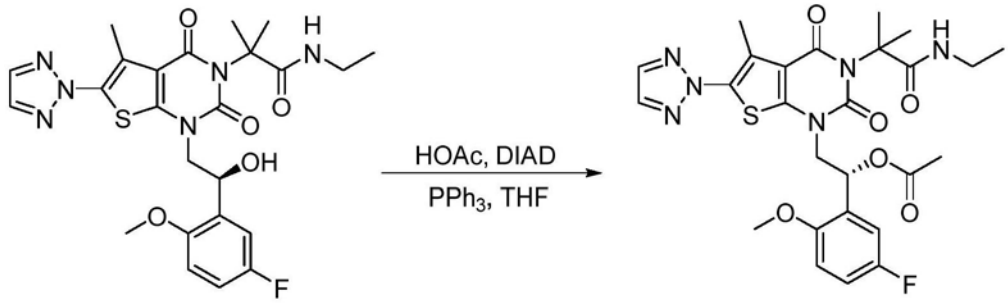
[1344] 实施例200.合成I-256

[1345] 


200.1 I-256

[1346] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入200.1(180mg,0.37mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(65.7mg,1.11mmol,3.00当量)、DIEA(95.8mg,0.74mmol,2.00当量)、HATU(169.2mg,0.44mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。将所得混合物用2x10mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x10mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到110mg(56%)I-256,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-$C_3H_8N$]$^+$468;H-NMR:(300MHz,$CD_3OD$,ppm):δ1.12-1.14(dd,6H),δ1.76-1.77(d,6H),δ2.55(s,3H),δ3.81(s,3H),δ3.98-4.05(m,2H),δ4.11-4.14(m,1H),δ5.48-5.52(m,1H),δ6.90-6.92(d,1H),δ6.96-7.01(t,1H),δ7.22-7.28(t,1H),δ7.34-7.36(d,1H),δ7.53-7.55(d,1H),δ7.94(s,2H).

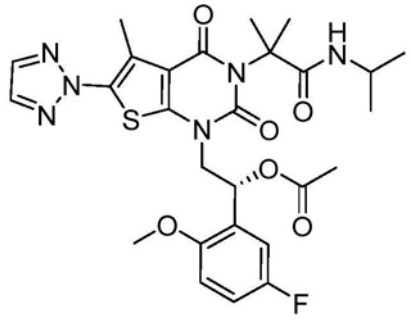
[1347] 实施例201.合成I-257

[1348] 


I-254 I-257

[1349] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-254(150mg,0.28mmol,1.00当量)、四氢呋喃(3mL)、乙酸(17mg,0.28mmol,1.00当量)、DIAD(114.2mg,0.56mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(148.1mg,0.56mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内20.0%$CH_3CN$升至80.0%,在5min内升至100%并在5min内降至20.0%);检测器,UV 254nm。得到74.8mg(46%)I-257,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M-C2H6N]$^+$528;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.94-0.99(t,3H),δ1.61-1.63(d,6H),δ2.02(s,3H),δ2.52(s,3H),δ2.99-3.08(m,2H),δ3.78(s,3H),δ4.06-4.13(m,1H),δ4.28-4.35(m,1H),δ6.31-6.35(m,1H),δ7.01-7.05(m,1H),δ7.13-7.23(m,2H),δ7.51-7.54(t,1H),δ8.19(s,2H).

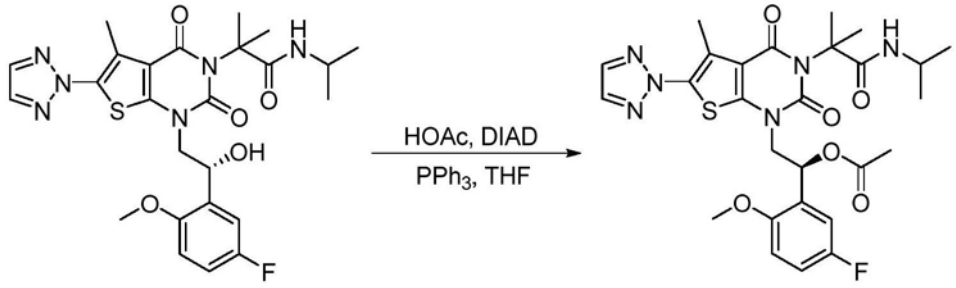
[1350] 实施例202.合成I-258

[1351] 

I-258

[1352] 合成I-258.化合物I-258根据实施例203所述方法合成。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$587;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.02(dd,6H),δ1.60-1.62(d,6H),δ2.01(s,3H),δ2.52(s,3H),δ3.76-3.89(m,4H),δ4.11-4.17(m,1H),δ4.23-4.31(m,1H),δ6.31-6.35(m,1H),δ7.00-7.04(m,1H),δ7.12-7.29(m,3H),δ8.19(s,2H).

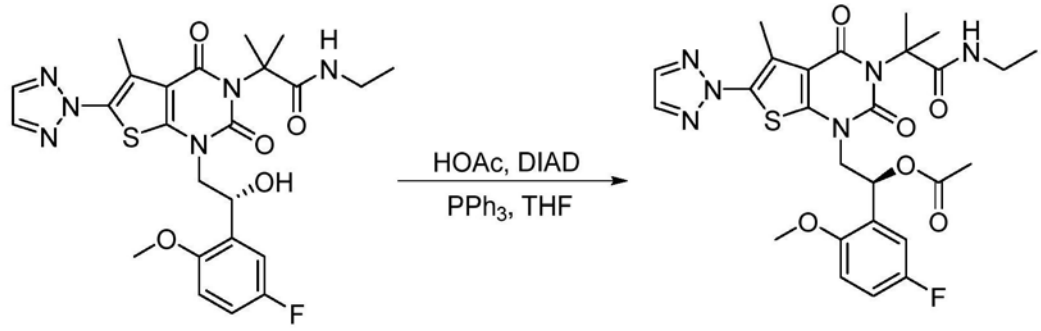
[1353] 实施例203.合成I-259

[1354] 


I-180 I-259

[1355] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-180(100mg,0.18mmol,1.00当量)、四氢呋喃(2mL)、乙酸(22mg,0.37mmol,2.00当量)、DIAD(74mg,0.37mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(96mg,0.37mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。将粗产物通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak IA,2*25cm,5um;流动相,己烷和异丙醇(在13min内保持25.0%异丙醇,保留时间:9.6min);检测器,254/220nm。得到45.2mg(42%)I-259,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$587;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.02(dd,6H),δ1.60-1.63(d,6H),δ2.01(s,3H),δ2.49(s,3H),δ3.76(s,3H),δ3.80-3.87(m,1H),δ4.11-4.17(m,1H),δ4.23-4.31(m,1H),δ6.32-6.36(m,1H),δ7.0-7.04(m,1H),δ7.12-7.25(m,3H),δ8.18(s,2H).

[1356] 实施例204.合成I-260

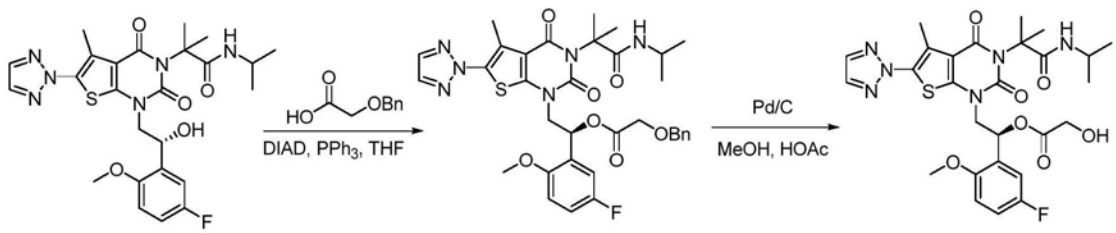
[1357] 


I-255 I-260

[1358] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-255(90mg,0.17mmol,1.00当量)、四氢呋喃(2mL)、乙酸(20.3mg,0.34mmol,2.00当量)、DIAD(68.5mg,0.34mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(88.8mg,0.34mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,Flash-C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到38.4mg(40%)I-260,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$573;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.95-0.99(t,3H),δ1.62-1.63(d,6H),δ2.08(s,3H),δ2.52(s,3H),δ3.02-3.06(m,2H),δ3.78(s,3H),δ4.08-4.13(m,1H),δ4.29-

4.35(m,1H),δ6.32-6.35(m,1H),δ7.02-7.05(m,1H),δ7.14-7.23(m,2H),δ7.50-7.53(t,1H),δ8.19(s,2H)。

[1359] 实施例205.合成I-261

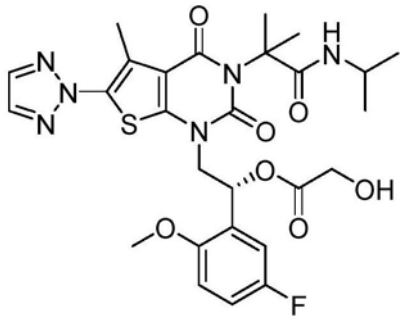
[1360] 


**I-180** **205.1** **I-261**

[1361] 合成205.1.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入I-180(150mg,0.28mmol,1.00当量)、四氢呋喃(3mL)、2-(苄基氧基)乙酸(91.4mg,0.55mmol,2.00当量)、DIAD(111.2mg,0.55mmol,2.00当量)。然后分批加入$PPh_3$(144.2mg,0.55mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到80mg(42%)205.1,其为白色固体。

[1362] 合成I-261.向25-mL圆底烧瓶中放入205.1(80mg,0.12mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、Pd/C(30mg)、乙酸(0.2mL)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(20:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到10.5mg(15%)I-261,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$603;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.02(t,6H),δ1.60-1.63(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.77(s,3H),δ3.81-3.87(m,1H),δ3.93-3.98(m,1H),δ4.10-4.18(m,2H),δ4.25-4.30(m,1H),δ5.34-5.36(m,1H),δ6.37-6.40(m,1H),δ7.01-7.05(m,1H),δ7.14-7.19(m,1H),δ7.22-7.26(m,2H),δ8.18(s,2H).

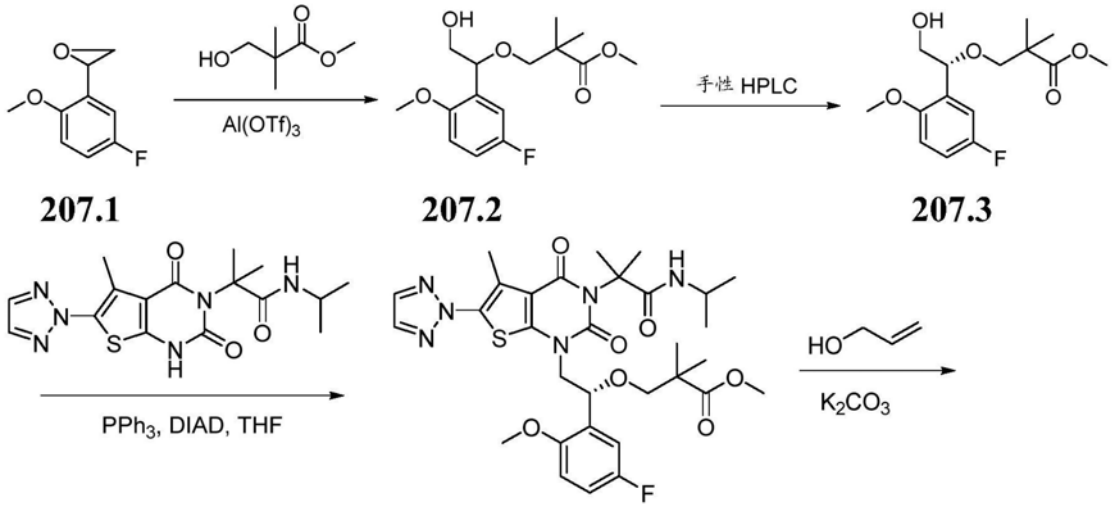
[1363] 实施例206.合成I-262

[1364] 

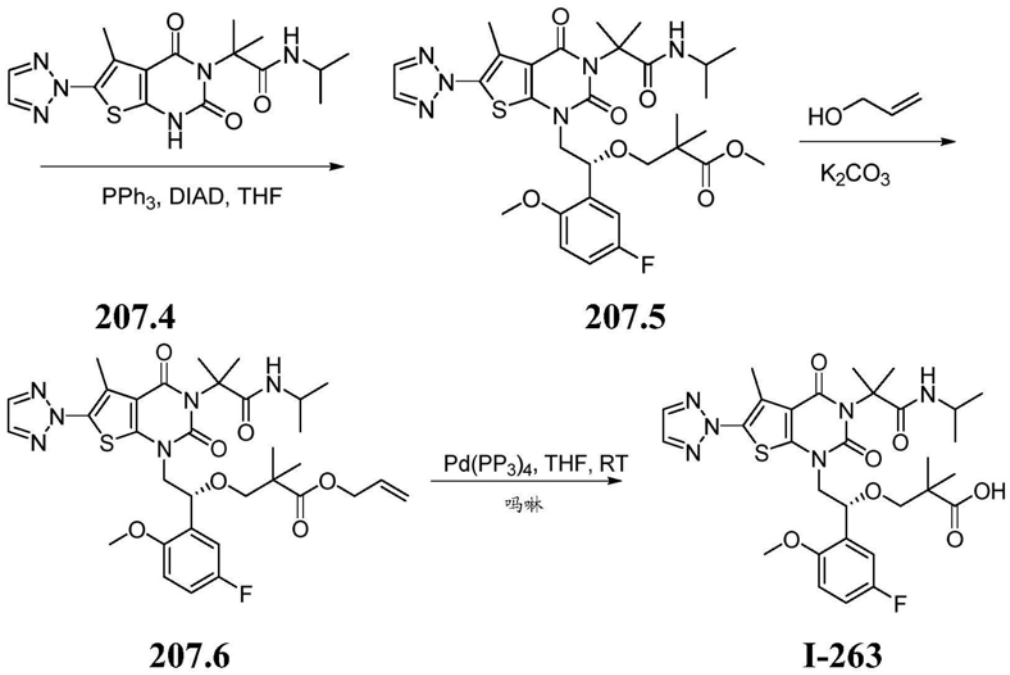
**I-262**

[1365] 合成I-262.化合物I-262根据实施例205中所述方法合成。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$603;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.02(t,6H),δ1.60-1.62(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.77(s,3H),δ3.80-3.99(m,2H),δ4.10-4.18(m,2H),δ4.21-4.29(m,1H),δ5.33-5.37(t,1H),δ6.36-6.38(m,1H),δ7.01-7.05(m,1H),δ7.13-7.16(m,1H),δ7.21-7.25(m,2H),δ8.18(s,2H)。

[1366] 实施例207.合成I-263




[1367]




[1368] 合成207.2.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯(26g,196.73mmol,3.00当量)。然后加入Al(OTf)$_3$(3.08g,6.50mmol,0.10当量)。将混合物在室温搅拌1h。在水/冰浴中在0-10℃伴随搅拌向其中滴加207.1(11g,65.41mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入300mL水/冰淬灭。将所得溶液用2x500mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x500mL氯化钠(水溶液)洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到7.0g(36%)207.2,其为淡黄色油状物。

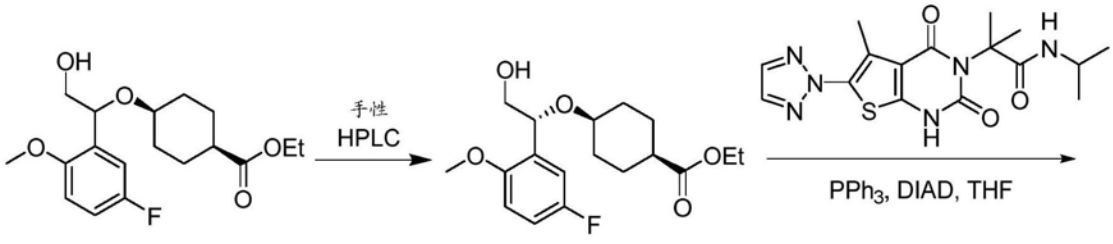
[1369] 合成207.3.将粗产物(2.5g)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-032):柱,Chiralpak IC,2*25cm,5um;流动相,己烷和乙醇(在20min内保持10.0%乙醇,保留时间:9.9min);检测器,254/220nm。得到1.2g(48%)3-[(1R)-1-(5-氟-2-甲氧基苯基)-2-羟基乙氧基]-2,2-二甲基丙酸甲酯,其为白色固体。

[1370] 合成207.5.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入207.4(1.5g,3.98mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、207.3(1g,3.93mmol,1.00当量)、DIAD(1.13g,5.59mmol,1.20当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入PPh$_3$(2.09g,7.98mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在15min内20.0%$CH_3CN$升至80.0%,在5min内升至100%并在5min内降至20.0%);检测器,UV 254nm。得到600mg(23%)207.5,其为白色固体。

[1371] 合成207.6.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入207.5(400mg,0.61mmol,1.00当量)、丙-2-烯-1-醇(5mL)、碳酸钾(167.5mg,1.21mmol,2.00当量)。将所得溶液在70℃搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x25mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。得到160mg(38%)207.6,其为白色固体。

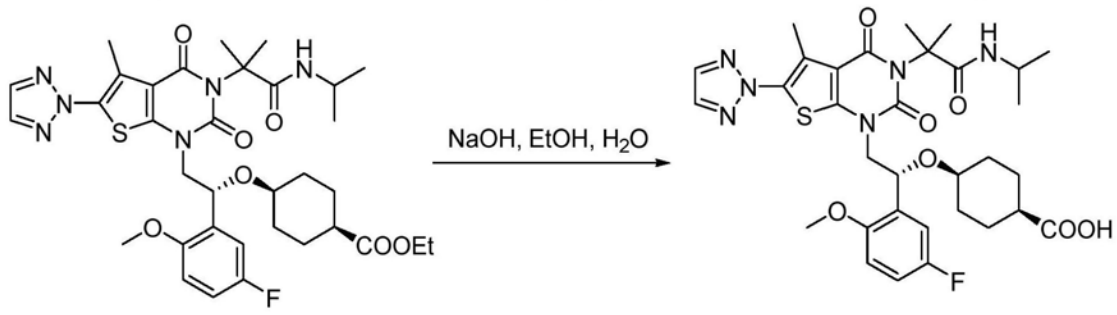
[1372] 合成I-263.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入207.6(160mg,0.23mmol,1.00当量)、四氢呋喃(2mL)、吗啉(40.6mg,2.00当量)、$Pd(PPh_3)_4$(54mg,0.05mmol,0.20当量)。将所得溶液在室温搅拌4h。将所得混合物用2x5mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x5mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。得到86.1mg(57%)I-263,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$645;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.03(m,12H),δ1.63-1.66(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.14-3.16(d,1H),δ3.37-3.39(m,1H),δ3.73(s,3H),δ3.81-3.90(m,1H),δ3.97-3.99(m,2H),δ5.08-5.11(t,1H),δ6.98-7.01(m,1H),δ7.10-7.15(m,2H),δ7.24-7.26(d,1H),δ8.17(s,2H),δ12.17(brs,1H)。

[1373] 实施例208.合成I-264和I-265




208.1 208.2 208.3

[1374]




I-264 I-265

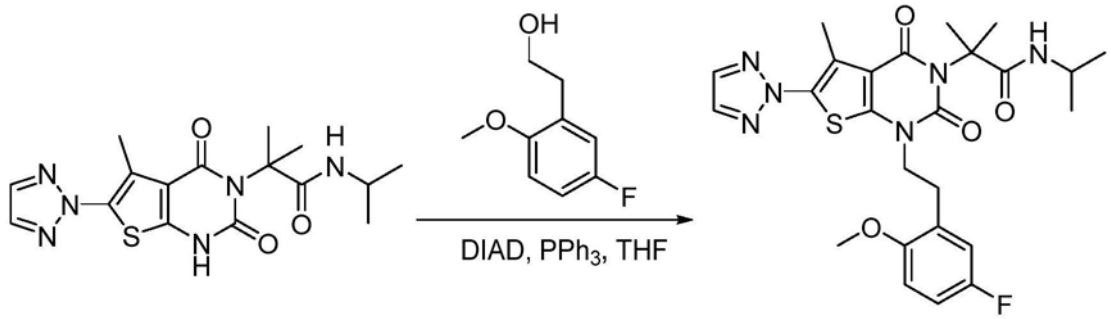
[1375] 合成208.2.将混合物208.1(4g)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC350-2):柱,Chiralpak AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相,$CO_2$和甲醇(在8min内保持15.0%甲醇,保留时间:5.2min);检测器,220nm。得到1.75g(44%)208.2,其为无色油状物。

[1376] 合成I-264.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入208.3(793mg,2.11mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、208.2(860mg,2.53mmol,1.20当量)、DIAD(639mg,3.16mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(994.6mg,3.79mmol,1.80当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到180mg(12%)I-264,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$699;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.01(dd,6H),δ1.11-1.14(t,3H),δ1.23-1.54(m,8H),δ1.61-1.65(d,6H),δ2.18-2.20(m,1H),δ2.52(s,3H),δ3.28-3.30(m,1H),δ3.77-3.99(m,7H),δ

4.09-4.14(m,1H),δ5.20-5.24(m,1H),δ7.00-7.04(m,1H),δ7.10-7.27(m,3H),δ8.16(s,2H).

[1377] 合成I-265.向8-mL瓶中放入I-264(110mg,0.16mmol,1.00当量)、乙醇(2mL)、氢氧化钠(7.6mg,0.19mmol,1.20当量)在水(0.5mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌过夜。用乙酸将溶液的pH值调节至7。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x10mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:HOAc(30:1:0.01)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(0.1%乙酸)和$CH_3CN$(在40min内10.0%$CH_3CN$升至90.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到72.3mg(68%)I-265,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C3H8N]^+$612;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.01(d,6H),δ1.33-1.55(m,6H),δ1.55-1.65(m,8H),δ2.09-2.11(m,1H),δ2.52(s,3H),δ3.29-3.30(m,1H),δ3.74-4.10(m,6H),δ5.20-5.24(t,1H),δ6.98-7.02(m,1H),δ7.09-7.15(m,1H),δ7.19-7.27(m,2H),δ8.15(s,2H),δ11.87(brs,1H).

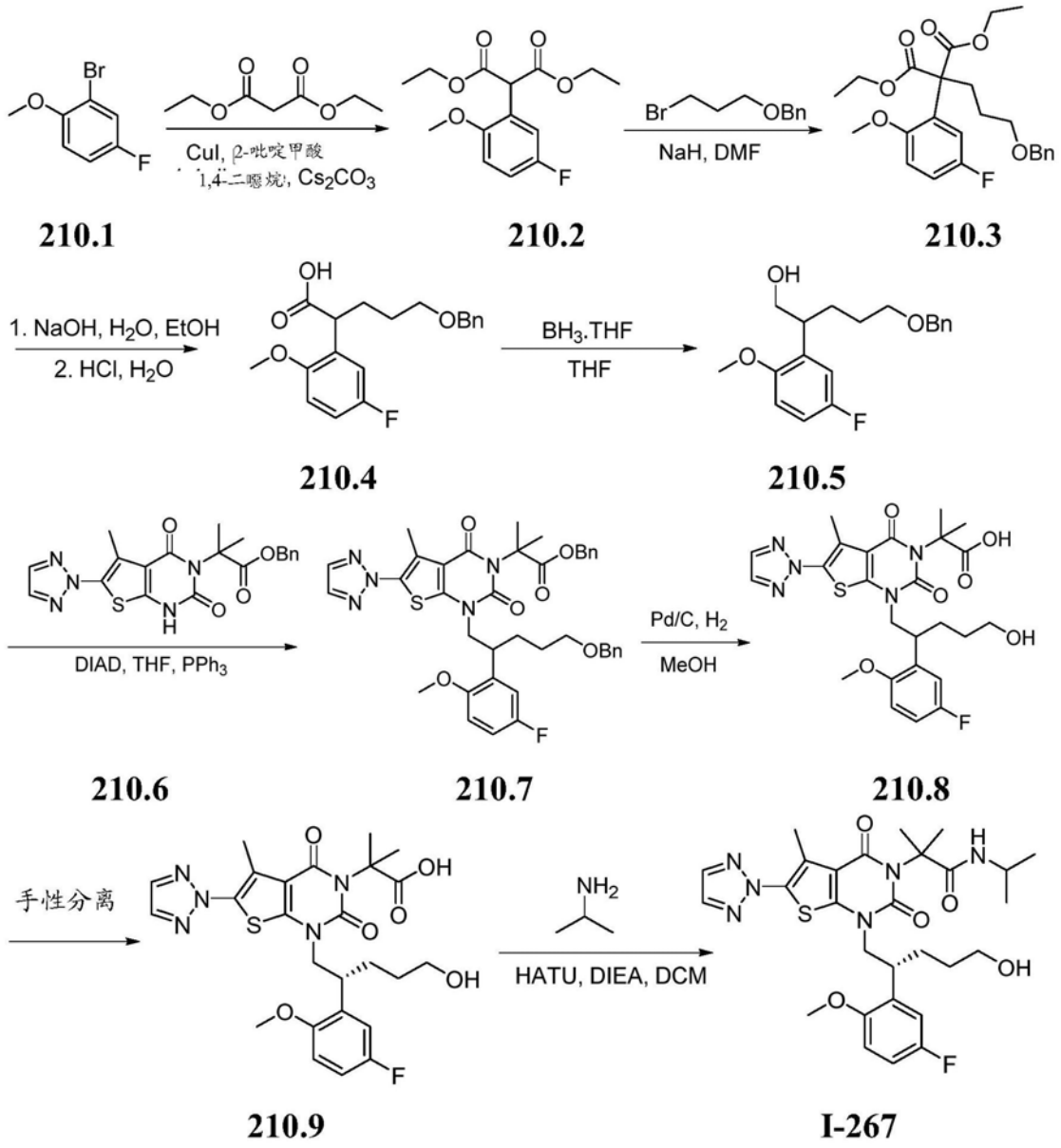
[1378] 实施例209.合成I-266

[1379] 


**209.1** **209.2** **I-266**

[1380] 向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入209.1(276mg,0.73mmol,1.00当量)、四氢呋喃(6mL)、209.2(150mg,0.88mmol,1.20当量)、DIAD(223mg,1.10mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(385mg,1.47mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到143.8mg(37%)I-266,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$551;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.01(d,6H),δ1.62(s,6H),δ2.49(s,3H),δ2.95-3.00(t,2H),δ3.73(s,3H),δ3.79-3.90(m,1H),δ3.99-4.04(t,2H),δ6.90-6.94(m,1H),δ6.99-7.08(m,2H),δ7.30-7.33(d,1H),δ8.16(s,2H).

[1381] 实施例210.合成I-267




[1382]

[1383] 合成210.2.向充入并维持氮气惰性气氛的250-mL的3颈圆底烧瓶中放入210.1(20g,97.55mmol,1.00当量)、1,4-二噁烷(100mL)、丙二酸1,3-二乙基酯(31.37g,195.86mmol,2.00当量)、CuI(3.73g,19.59mmol,0.20当量)、2-吡啶甲酸(4.82g,39.15mmol,0.40当量)、$Cs_2CO_3$(95.9g,294.33mmol,3.00当量)。将所得溶液在140℃搅拌过夜。然后将反应通过加入300mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x400mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:30)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,在40min内$CH_3CN$:$H_2O$=0:100增加至$CH_3CN$:$H_2O$=75:25;检测器,UV 254nm。得到9.9g(36%)210.2,其为黄色油状物。

[1384] 合成210.3.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入210.2(9.9g,34.82mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(200mL)。然后在水/冰浴中在0℃加入NaH(1.25g,52.08mmol,1.50当量)。将混合物在0℃搅拌1h。向其中加入[(3-溴丙氧基)甲基]苯(11.92g,52.03mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入200mL

$NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x300mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:15)纯化。得到3.3g(22%)210.3,其为黄色油状物。

[1385] 合成210.4.向250-mL的3颈圆底烧瓶中放入210.3(3.3g,7.63mmol,1.00当量)、乙醇(33mL)。然后加入氢氧化钠(1.53g,5.00当量)在水(16mL)中的溶液。将混合物在70℃搅拌过夜。用HCl(6M)将溶液的pH值调节至1-2。将所得溶液在50℃搅拌30min。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将残余物在真空中浓缩,上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(80:1:0.1)纯化。得到2.53g(粗品)210.4,其为黄色油状物。

[1386] 合成210.5.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入210.4(2.53g,7.61mmol,1.00当量)、四氢呋喃(25mL)。然后在水/冰浴中在0℃伴随搅拌滴加$BH_3$•THF(11.4mL,1.50当量,1M)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入50mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到1.85g(76%)210.5,其为黄色油状物。

[1387] 合成210.7.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入210.6(2.06g,4.84mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、210.5(1.85g,5.81mmol,1.20当量)、DIAD(1.47g,7.27mmol,1.50当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(2.54g,9.68mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到4g(粗品)210.7,其为白色固体。

[1388] 合成210.8.向500-mL的3颈圆底烧瓶中放入210.7(4g,5.51mmol,1.00当量)、甲醇(200mL)、Pd/C(2g)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在25℃搅拌3天。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(50:1:0.1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(0.1%乙酸)和$CH_3CN$(在35min内20.0%$CH_3CN$升至70%,在5min内升至100%并在5min内降至20.0%);检测器,UV 254nm。得到500mg(17%)210.8,其为白色固体。

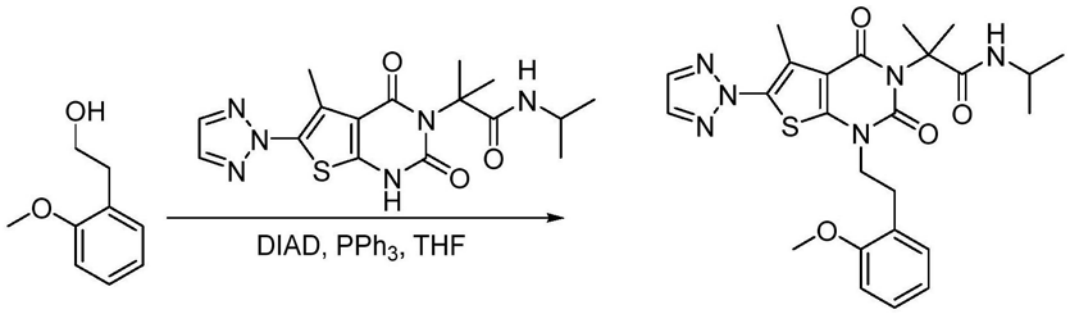
[1389] 分离210.9.将外消旋体210.8(500mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(制备型HPLC-004):柱,Chiralpak IA,21.2*150mm,5um;流动相,己烷(0.1%HOAc)和乙醇(在12min内保持50.0%乙醇,保留时间:4.1min);检测器,254/220nm。得到175mg(35%)210.9,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$546;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.24-1.36(m,2H),δ1.59-1.62(d,6H),δ1.72-1.80(m,2H),δ2.49(s,3H),δ3.32-3.36(m,2H),δ3.56-3.71(m,4H),δ3.80-3.91(m,1H),δ4.11-4.17(m,1H),δ4.36(s,1H),δ6.79-6.84(m,1H),δ6.91-6.98(m,1H),δ7.13-7.17(m,1H),δ8.15(s,2H),δ12.34(brs,1H)。还分离得到其对映异构体。

[1390] 合成I-267.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入210.9(120mg,0.22mmol,1.00当量)、二氯甲烷(3mL)、丙-2-胺(26mg,0.44mmol,2.00当量)、DIEA(56.8mg,0.44mmol,2.00当量)、HATU(125.5mg,0.33mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x10mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x5mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(25:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型

HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，C18；流动相，水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在35min内10.0%$CH_3CN$升至70.0%，在5min内升至100%并在5min内降至10.0%)；检测器，UV 254nm。得到46.0mg(36%)I-267，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$609;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.01(dd,6H),δ1.24-1.33(m,2H),δ1.57-1.59(d,6H),δ1.72-1.79(m,2H),δ2.47(s,3H),δ3.32-3.37(m,2H),δ3.55(s,3H),δ3.58-3.63(m,1H),δ3.79-3.88(m,2H),δ4.07-4.14(m,1H),δ4.33-4.37(t,1H),δ6.79-6.84(m,1H),δ6.91-6.98(m,1H),δ7.11-7.15(m,1H),δ7.23-7.26(m,1H),δ8.16(s,2H)。

[1391] 实施例211.合成I-268

[1392]

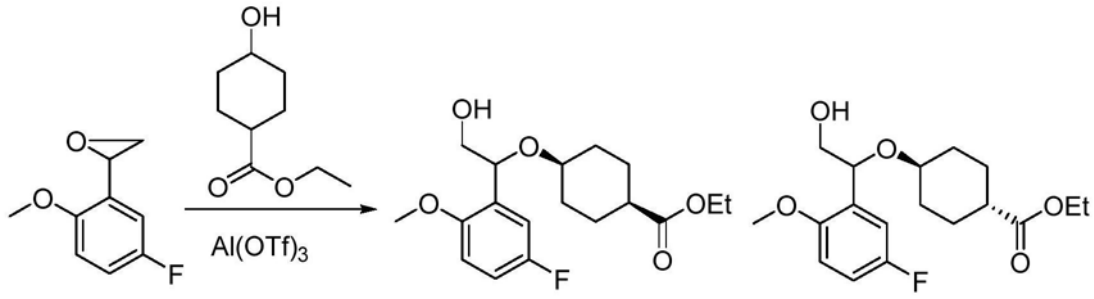



**211.1** **211.2** **I-268**

[1393] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入211.2(150mg,0.40mmol,1.00当量)、四氢呋喃(2mL)、211.1(72.7mg,0.48mmol,1.20当量)、DIAD(104.6mg,0.52mmol,1.30当量)。然后分批加入$PPh_3$(156.6mg,0.60mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，C18；流动相，水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内20.0%$CH_3CN$升至80%，在5min内升至100%并在5min内降至20.0%)；检测器，UV 254nm。得到68.9mg(34%)I-268，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C_3H_8N]^+$452;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.02(d,6H),δ1.63(s,6H),δ2.52(s,3H),δ2.95-3.00(t,2H),δ3.77(s,3H),δ3.79-3.89(m,1H),δ3.96-4.10(t,2H),δ6.85-6.87(t,1H),δ6.93-6.95(d,1H),δ7.14-7.24(m,2H),δ7.31-7.34(d,1H),δ8.16(s,2H)。

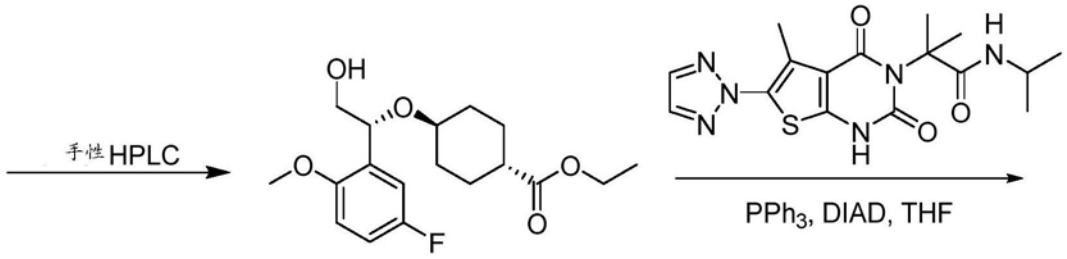
[1394] 实施例212.合成I-269和I-270

[1395]

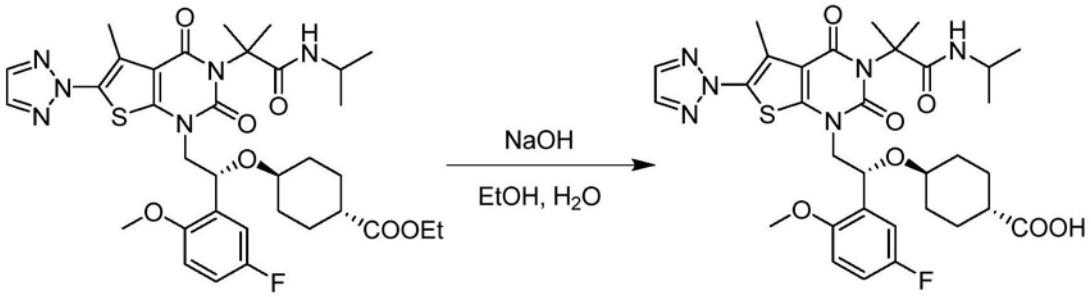



**212.1** **212.2** **212.3**

[1396]




212.4 212.5




I-269 I-270

[1397] 合成212.2和212.3.向充入并维持氮气惰性气氛的2-L的4-颈圆底烧瓶中放入4-羟基环己烷-1-甲酸乙酯(93g,540.00mmol,3.00当量)。然后加入Al(OTf)$_3$(8.75g,18.45mmol,0.10当量)。将混合物在室温搅拌15min。在0-10℃伴随搅拌向其中滴加212.1(31g,184.34mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌2h。然后将反应通过加入500mL $NH_4Cl$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x1000mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,在35min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV 254nm。得到15g(粗品)212.2和8.3g(13%)212.3,其为无色油状物。

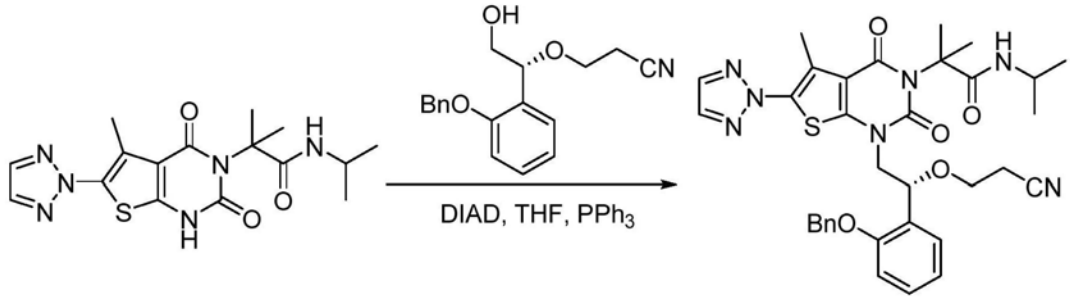
[1398] 分离212.4.将对映异构体混合物212.3(4g)通过制备型SFC纯化,使用以下条件(制备型SFC350-2):柱,Chiralpak AD-H SFC,5*25cm,5um;流动相,$CO_2$和异丙醇(在6min内保持20.0%异丙醇,保留时间:4.9min);检测器,220nm。得到1.82g(46%)212.4,其为无色油状物。

[1399] 合成I-269.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入212.5(839mg,2.23mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、212.4(910mg,2.67mmol,1.20当量)、DIAD(676mg,3.34mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.05g,4.00mmol,1.80当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到310mg(20%)I-269,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+Na]^+$721;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.03(dd,6H),δ1.13-1.17(m,4H),δ1.19-1.31(m,3H),δ1.62-1.82(m,10H),δ2.12-2.21(m,1H),δ2.52(s,3H),δ3.10-3.20(m,1H),δ3.72(s,3H),δ3.80-3.89(m,2H),δ3.96-4.03(m,3H),δ5.18-5.23(t,1H),δ6.95-7.00(m,1H),δ7.07-7.14(m,1H),δ7.18-7.23(m,1H),δ7.28-7.30(d,1H),δ8.19(s,2H).

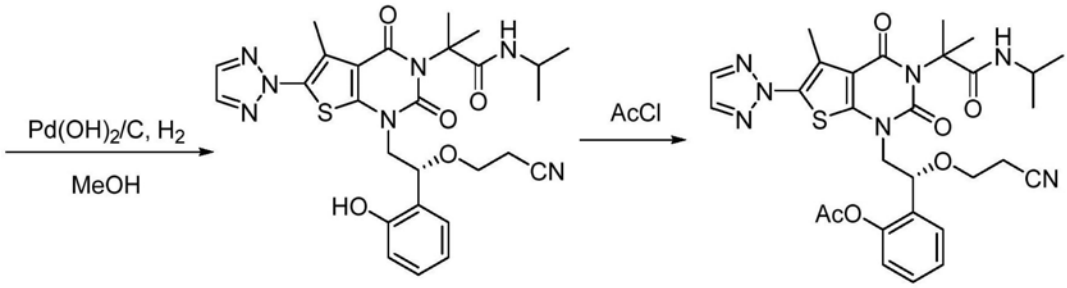
[1400] 合成I-270.向25-mL圆底烧瓶中放入I-269(250mg,0.36mmol,1.00当量)、乙醇(5mL)、氢氧化钠(17.2mg,0.43mmol,1.20当量)于水(1mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅

拌过夜。用乙酸将溶液的pH值调节至7。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用2x20mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用DCM:MeOH:HOAc(30:1:0.01)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，C18；流动相，水(0.1％乙酸)和$CH_3CN$(在40min内10.0％$CH_3CN$升至90.0％，在5min内升至100％并在5min内降至10.0％)；检测器，UV 254nm。得到145mg(60％)I-270，其为白色固体。LC-MS：(ES，m/z)：$[M+Na]^+$693；H-NMR：(300MHz，DMSO，ppm)：δ1.00-1.30(m，10H)，δ1.62-1.82(m，10H)，δ2.02-2.11(m，1H)，δ2.52(s，3H)，δ3.10-3.20(m，1H)，δ3.72(s，3H)，δ3.82-3.91(m，2H)，δ4.02-4.10(m，1H)，δ5.18-5.23(t，1H)，δ6.95-7.00(m，1H)，δ7.07-7.14(m，1H)，δ7.19-7.23(m，1H)，δ7.28-7.31(d，1H)，δ8.17(s，2H)，δ12.01(brs，1H)。

[1401] 实施例213.合成I-271和I-272

[1402] 


213.1 213.2 213.3

[1403] 


I-271 I-272

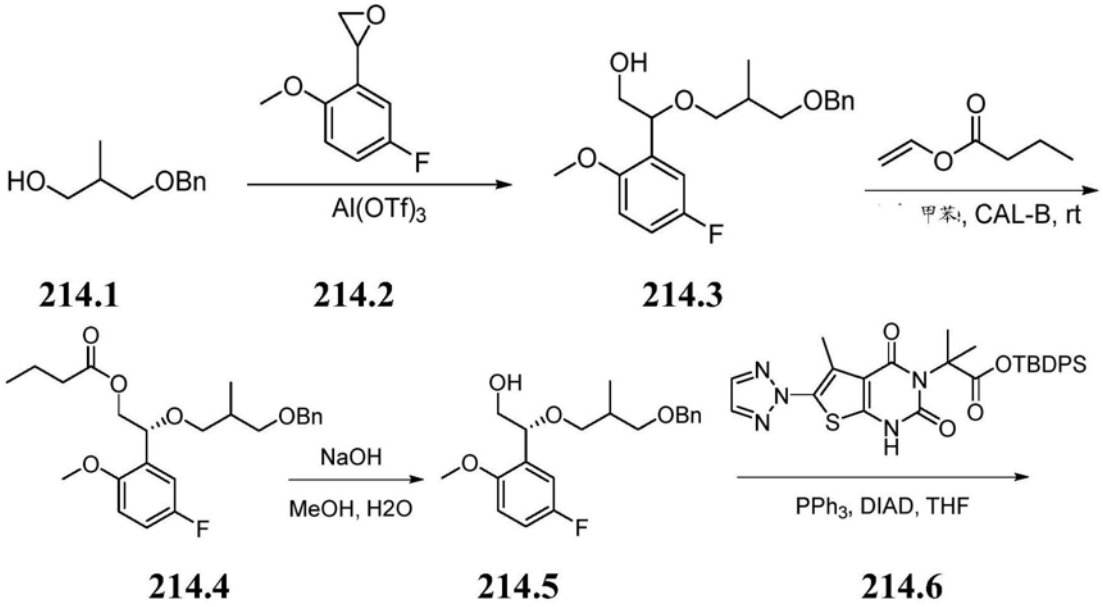
[1404] 合成213.3.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入213.1(1g，2.66mmol，1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、213.2(948mg，3.19mmol，1.20当量)、DIAD(806mg，3.99mmol，1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(1.05g，4.00mmol，1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，C18；流动相，水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在40min内10.0％$CH_3CN$升至80.0％，在5min内升至100％并在5min内降至10.0％)；检测器，UV 254nm。得到1.2g(69％)213.3，其为白色固体。

[1405] 合成I-271.向100-mL圆底烧瓶中放入213.3(1.2g，1.83mmol，1.00当量)、甲醇(25mL)、$Pd(OH)_2/C$(600mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。得到122mg(12％)I-271，其为白色固体。LC-MS：(ES，m/z)：$[M+H]^+$566；H-NMR：(300MHz，DMSO，ppm)：δ0.98-1.02(dd，6H)，δ1.62-1.65(d，6H)，δ2.49(s，3H)，δ2.62-2.66(t，2H)，δ3.36-3.43(m，1H)，δ3.47-3.54(m，1H)，δ3.82-3.91(m，1H)，δ3.95-4.09(m，2H)，δ5.14-5.18(t，1H)，δ6.80-6.89(m，2H)，δ7.11-7.16(m，2H)，δ7.34-7.36(d，1H)，δ8.16(s，2H)，δ9.75

(s,1H).

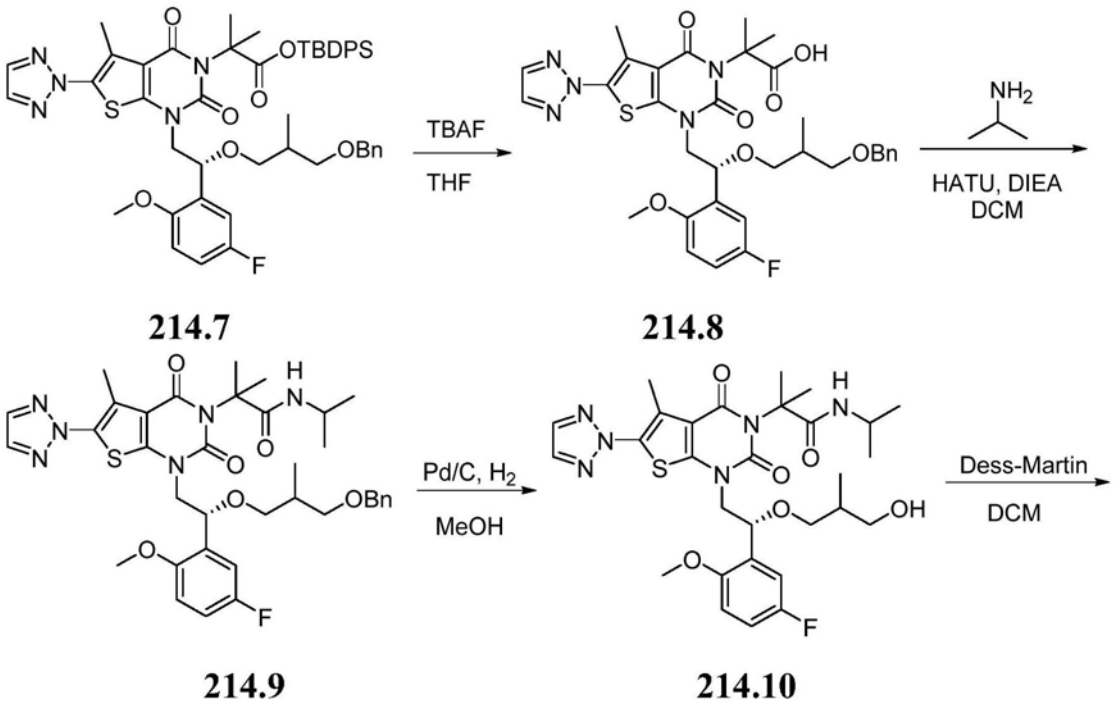
[1406] 合成I-272.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入I-271(100mg,0.18mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、三乙胺(53.6mg,0.53mmol,3.00当量)。然后在水/冰浴中在0℃加入AcCl(21mg,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入10mL碳酸氢钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x5mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:2)纯化。得到84.2mg(78%)I-272,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]$^+$608;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.03(t,6H),δ1.62-1.68(d,6H),δ2.36(s,3H),δ2.56(s,3H),δ2.60-2.64(t,2H),δ3.37-3.48(m,2H),δ3.62-3.72(m,1H),δ3.81-3.91(m,1H),δ4.09-4.15(m,1H),δ4.92-4.96(m,1H),δ7.16-7.19(m,1H),δ7.23-7.25(d,1H),δ7.37-7.44(m,2H),δ7.59-7.62(m,1H),δ8.17(s,2H).

[1407] 实施例214.合成I-273和I-274



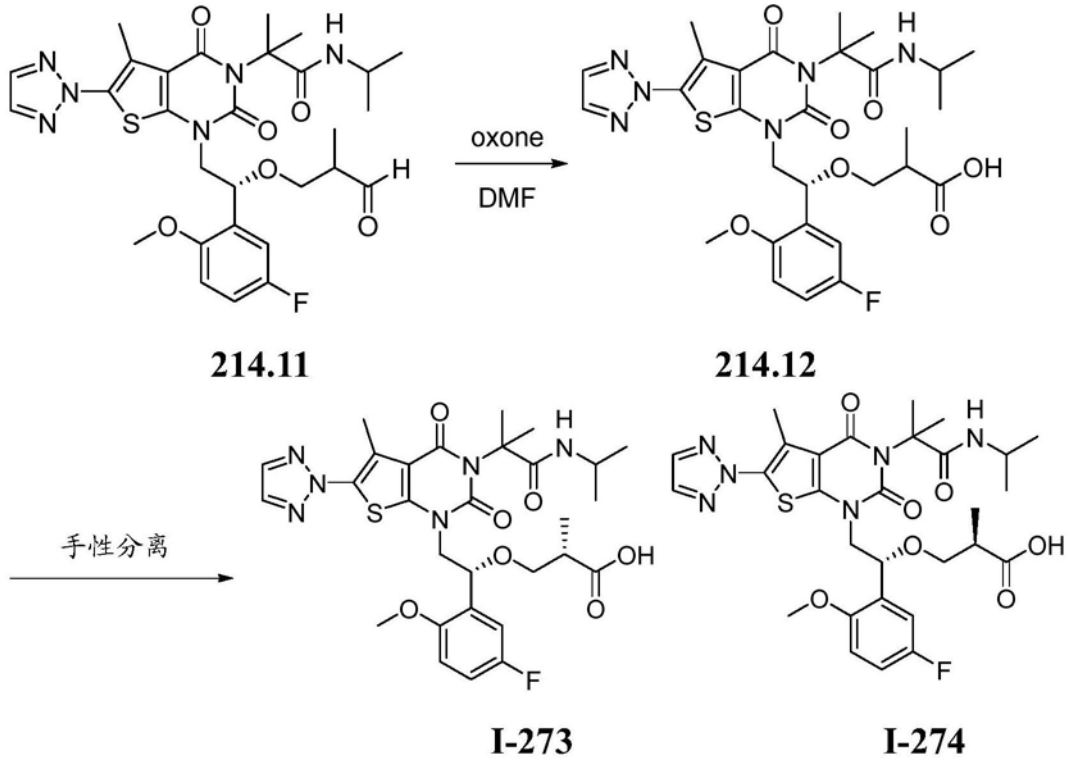

214.1 214.2 214.3 214.4 214.5 214.6

[1408]




214.7 214.8 214.9 214.10

[1409]




[1410] 合成214.3.向充入并维持氮气惰性气氛的500-mL的3颈圆底烧瓶中放入214.1(8g,44.38mmol,3.00当量)、Al(OTf)$_3$(705.4mg,1.49mmol,0.10当量)。然后在水/冰浴中在0℃伴随搅拌滴加214.2(2.5g,14.87mmol,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌1h。然后将反应通过加入150mL of碳酸氢钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x200mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,在35min内$CH_3CN$:$H_2O$=10:90增加至$CH_3CN$:$H_2O$=100:0;检测器,UV254nm。得到2g(39%)214.3,其为无色油状物。

[1411] 合成214.4.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入214.3(2g,5.74mmol,1.00当量)、甲苯(10mL)、丁酸乙烯基酯(360.3mg,3.16mmol,0.55当量)、CAL-B(30mg)。将所得溶液在室温搅拌4h。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:40)纯化。得到824mg(34%)214.4,其为无色油状物。

[1412] 合成214.5.向100-mL的3颈圆底烧瓶中放入214.4(824mg,1.97mmol,1.00当量)、甲醇(16mL)、氢氧化钠(157.7mg,3.94mmol,2.00当量)在水(8mL)中的溶液。将所得溶液在室温搅拌30min。将所得混合物在真空中浓缩。将所得溶液用50mL $H_2O$稀释。将所得溶液用2x25mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。得到620mg(90%)214.5,其为无色油状物。

[1413] 合成214.7.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL的3颈圆底烧瓶中放入214.6(1g,1.74mmol,1.00当量)、四氢呋喃(10mL)、214.5(607mg,1.74mmol,1.00当量)、DIAD(529mg,2.62mmol,1.50当量)。然后分批加入$PPh_3$(914.5mg,3.49mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到1.7g(粗品)214.7,其为白色固体。

[1414] 合成214.8.向50-mL的3颈圆底烧瓶中放入214.7(1.7g,1.88mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15mL)、TBAF(1.8g,5.71mmol,3.00当量)、水(1mL)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x50mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x50mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用DCM:MeOH:HOAc(100:1:0.1)纯化。得到800mg(64%)214.8,其为白色固体。

[1415] 合成214.9.向充入并维持氮气惰性气氛的50-mL圆底烧瓶中放入214.8(800mg,1.20mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)、丙-2-胺(142mg,2.40mmol,2.00当量)、DIEA(465.6mg,3.60mmol,3.00当量)、HATU(914.3mg,2.40mmol,2.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x40mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x40mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到526mg(62%)214.9,其为白色固体。

[1416] 合成214.10.向50-mL圆底烧瓶中放入214.9(500mg,0.71mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)、Pd/C(200mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到218mg(50%)214.10,其为白色固体。

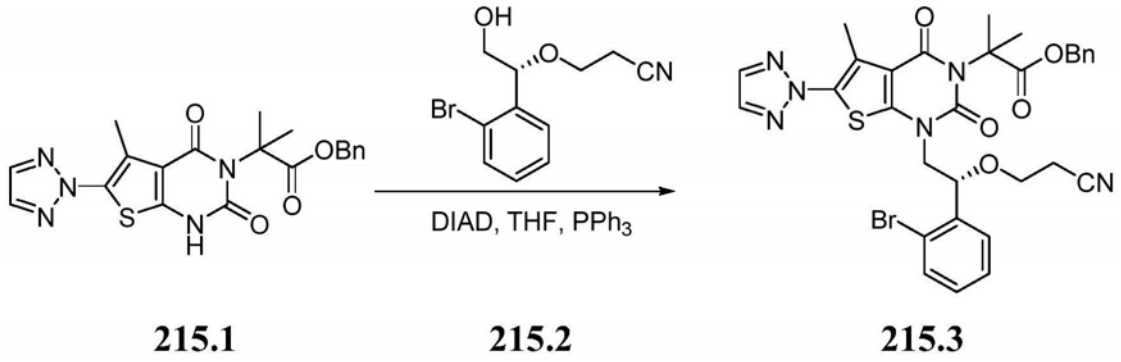
[1417] 合成214.11.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入214.10(218mg,0.35mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、Dess-Martin(225.1mg,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入30mL碳酸氢钠(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x15mL二氯甲烷萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。得到140mg(64%)214.11,其为白色固体。

[1418] 合成214.12.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入214.11(140mg,0.23mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(3mL)、Oxone(140mg,1.00当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。然后将反应通过加入20mL $NaHSO_3$(水溶液)淬灭。将所得溶液用2x10mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(0.1%乙酸)和$CH_3CN$(在40min内10.0%$CH_3CN$升至80.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到42mg(29%)214.12,其为白色固体。

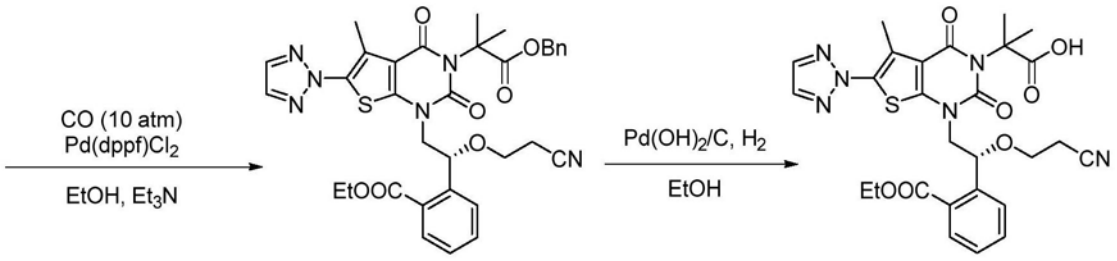
[1419] 分离I-273和I-274.将非对映异构体混合物214.12(42mg)通过手性-制备型HPLC纯化,使用以下条件(SHIMADZU-SPD-20A(LC-09)):柱,Virids Slilca 2-乙基吡啶OBD,1.9*25cm,5um;流动相,己烷(0.1%HOAc)和乙醇(在18min内保持15.0%乙醇;检测器,254/220nm。得到14.5mg(35%)I-273(保留时间12.6min),和12.8mg(30%)I-274(保留时间14.3min),其为淡黄色固体。I-273:LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$631;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.94-0.96(d,3H),δ1.01-1.04(t,6H),δ1.63-1.66(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.28-3.30(m,1H),δ3.33-3.42(m,2H),δ3.73(s,3H),δ3.83-4.04(m,3H),δ5.08-5.11(t,1H),δ6.98-7.01(m,1H),δ7.10-7.18(m,2H),δ7.30-7.40(brs,1H),δ8.17(s,2H).I-274:LC-MS:(ES,m/z):$[M-C3H8N]^+$572;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ0.93-0.95(d,3H),δ1.00-1.03(t,6H),δ1.62-1.66(d,6H),δ2.52(s,3H),δ3.22-3.25(m,2H),δ3.48-3.52(m,1H),δ3.72(s,3H),δ3.80-3.90(m,1H),δ3.98-4.00(m,2H),δ5.08-5.11(t,1H),δ6.96-7.00(m,1H),δ7.09-7.14(m,1H),δ7.16-7.19(m,1H),δ7.40-7.50(brs,1H),δ8.18(s,2H).

[1420] 实施例215.合成I-275

[1421]

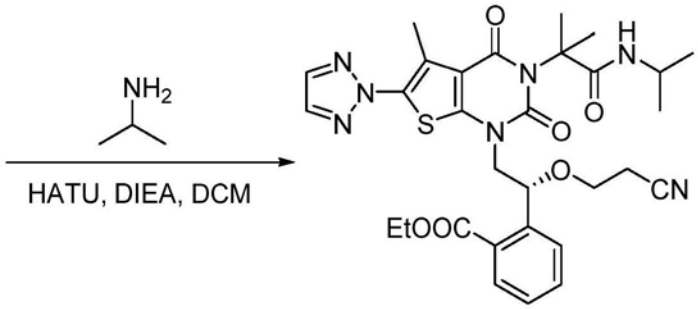



215.1 215.2 215.3




215.4 215.5

[1422]




I-275

[1423] 合成215.3.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入215.1(2.4g,5.64mmol,1.00当量)、四氢呋喃(25mL)、215.2(1.68g,6.22mmol,1.10当量)、DIAD(1.48g,7.32mmol,1.30当量)。然后在水/冰浴中在0℃分批加入$PPh_3$(2.22g,8.46mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:3)纯化。得到1.4g(37%)215.3,其为白色固体。

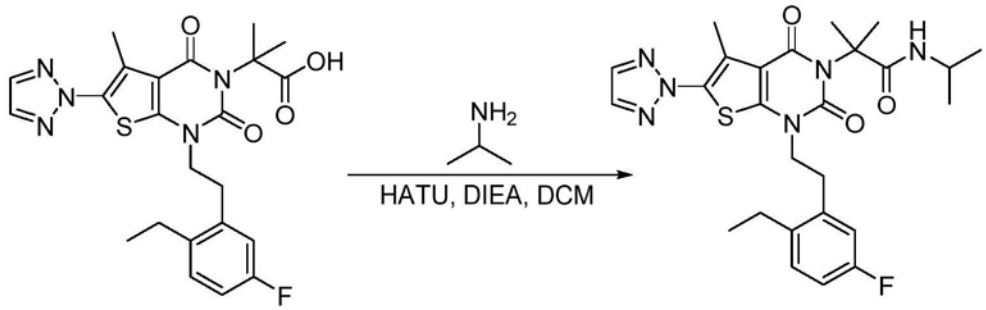
[1424] 合成215.4.向100-mL加压釜式反应器(CO,10atm)中放入215.3(1.3g,1.92mmol,1.00当量)、乙醇(20mL)、Pd(dppf)$Cl_2$(141mg,0.19mmol,0.10当量)、三乙胺(583mg,5.76mmol,3.00当量)。向其中引入CO。将所得溶液在120℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到620mg(48%)215.4,其为白色固体。

[1425] 合成215.5.向100-mL圆底烧瓶中放入215.4(620mg,0.92mmol,1.00当量)、乙醇(15mL)、Pd(OH)$_2$/C(125mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到410mg(76%)215.5,其为白色固体。

[1426] 合成I-275.向充入并维持氮气惰性气氛的25-mL圆底烧瓶中放入215.5(410mg,0.71mmol,1.00当量)、二氯甲烷(5mL)、丙-2-胺(83.4mg,1.41mmol,2.00当量)、DIEA(182.4mg,1.41mmol,2.00当量)、HATU(322.3mg,0.85mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温

搅拌过夜。将所得混合物用2x40mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x25mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化，使用以下条件(IntelFlash-1)：柱，C18；流动相，水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在35min内20.0%$CH_3CN$升至80.0%，在5min内升至100%并在5min内降至20.0%)；检测器，UV 254nm。得到330mg(75%)I-275，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z)：$[M+H]^+$622；H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm)：δ0.98-1.01(dd,6H)，δ1.30-1.34(t,3H)，δ1.59(s,6H)，δ2.49(s,3H)，δ2.66-2.69(t,2H)，δ3.45-3.49(t,2H)，δ3.79-3.87(m,1H)，δ4.07-4.22(m,2H)，δ4.25-4.32(q,2H)，δ5.52-5.56(t,1H)，δ7.11-7.14(d,1H)，δ7.43-7.49(m,1H)，δ7.64-7.75(m,3H)，δ8.16(s,2H)。

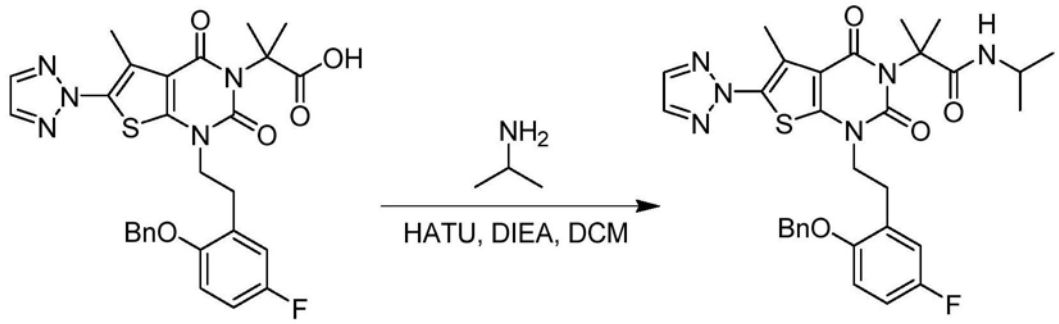
[1427] 实施例216.合成I-276

[1428] 


**216.1** **I-276**

[1429] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入216.1(46mg,0.09mmol,1.00当量)、二氯甲烷(2mL)、丙-2-胺(11.2mg,0.19mmol,2.00当量)、DIEA(36.7mg,0.28mmol,3.00当量)、HATU(54.1mg,0.14mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x5mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x5mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(40:1)纯化。得到35.9mg(72%)I-276，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z)：$[M-C_3H_8N]^+$468；H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm)：δ1.00-1.02(d,6H)，δ1.15-1.17(t,3H)，δ1.64(s,6H)，δ2.52(s,3H)，δ2.63-2.69(m,2H)，δ2.99-3.02(t,2H)，δ3.81-3.90(m,1H)，δ3.97-4.01(t,2H)，δ6.99-7.07(m,2H)，δ7.22-7.25(m,1H)，δ7.33-7.35(d,1H)，δ8.18(s,2H)。

[1430] 实施例217.合成I-277

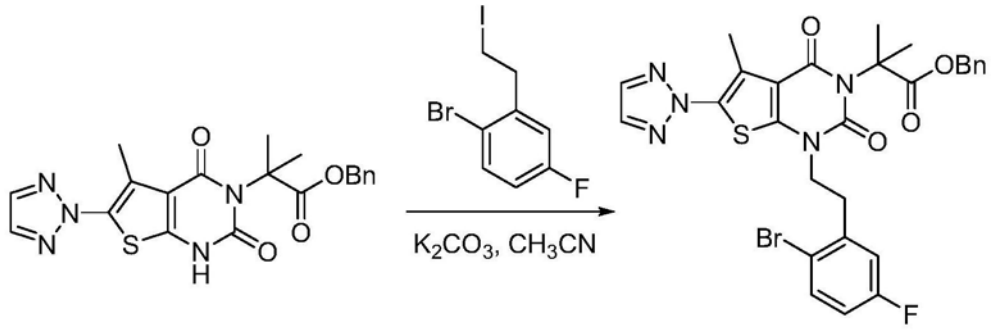
[1431] 


**217.1** **I-277**

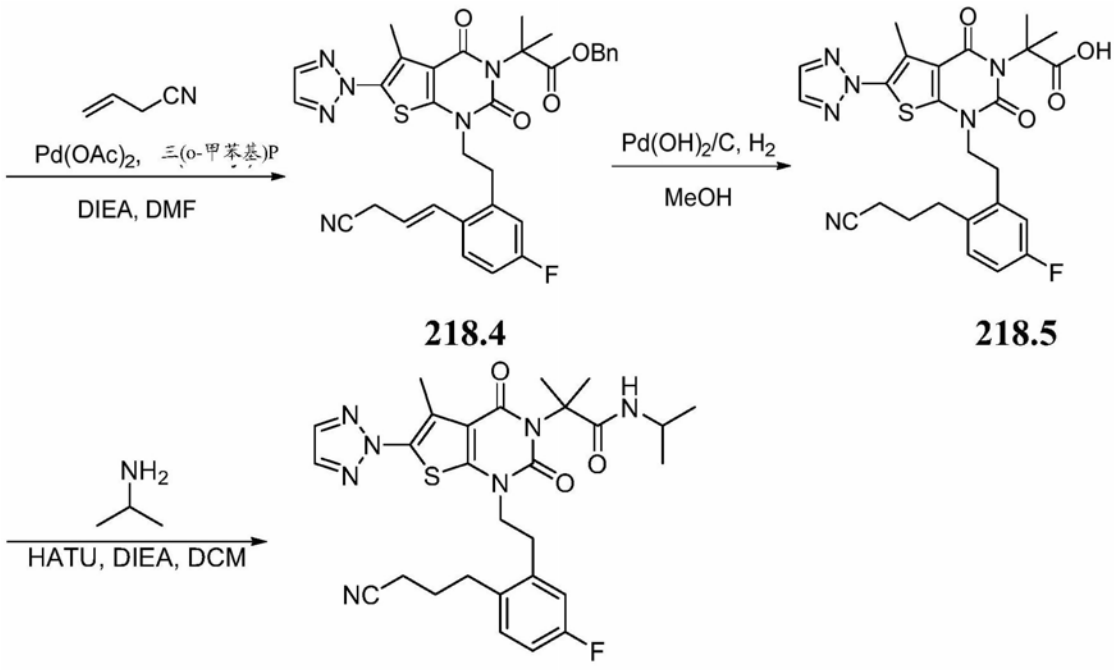
[1432] 向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入217.1(5.2g,9.23mmol,1.00当量)、二氯甲烷(50mL)、丙-2-胺(1.09g,18.44mmol,2.00当量)、DIEA(2.4g,18.57mmol,2.00当量)。然后分批加入HATU(5.3g,13.94mmol,1.50当量)。将所得溶

液在室温搅拌过夜。将所得混合物用2x200mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x150mL二氯甲烷萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到5.0g(90%)I-277，其为白色固体。将粗产物(90mg)上样至制备型TLC，用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。获得78.1mg产物，其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+Na]$^+$627;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.98-1.00(d,6H),δ1.60(s,6H),δ2.41(s,3H),δ2.98-3.03(t,2H),δ3.78-3.90(m,1H),δ3.99-4.04(t,2H),δ5.08(s,2H),δ7.01-7.12(m,3H),δ7.12-7.17(m,1H),δ7.22-7.31(m,3H),δ7.43-7.45(d,2H),δ8.18(s,2H).

[1433] 实施例218.合成I-278

[1434] 


218.1 218.2 218.3

[1435] 


218.4 218.5 I-278

[1436] 合成218.3.向充入并维持氮气惰性气氛的100-mL的3颈圆底烧瓶中放入218.1(3g,7.05mmol,1.00当量)、$CH_3CN$(30mL),218.2(3.47g,10.55mmol,1.50当量)、碳酸钾(1.56g,11.29mmol,1.60当量)。将所得溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物用2x150mL $H_2O$小时。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取，并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至硅胶柱用乙酸乙酯/石油醚(1:10)纯化。得到690mg(16%)218.3，其为白色固体。

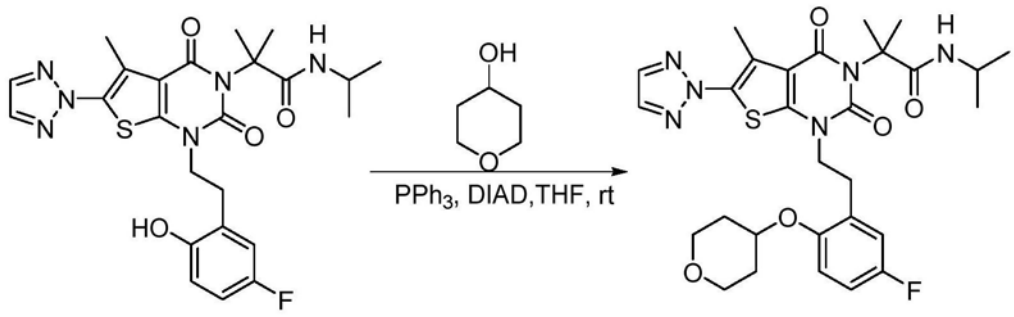
[1437] 合成218.4.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入218.3(380mg,0.61mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(4mL)、丁-3-烯腈(81.5mg,1.21mmol,2.00当量)、DIEA

(156.9mg,1.21mmol,2.00当量)、$Pd(OAc)_2$(13.6mg,0.06mmol,0.10当量)、三(邻甲苯基)P(37mg,0.20当量)。将所得溶液在120℃搅拌过夜。将所得混合物用2x20mL $H_2O$洗涤。将所得溶液用2x15mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并并在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:5)纯化。得到150mg(40%)218.4,其为白色固体。

[1438] 合成218.5.向25-mL圆底烧瓶中放入218.4(150mg,0.24mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、$Pd(OH)_2/C$(30mg)。向其中引入$H_2$(气体)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将固体过滤除去。将所得混合物在真空中浓缩。得到62mg(48%)218.5,其为白色固体。

[1439] 合成I-278.向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入218.5(62mg,0.12mmol,1.00当量)、二氯甲烷(1mL)、丙-2-胺(14mg,0.24mmol,2.00当量)、DIEA(45.8mg,0.35mmol,3.00当量)、HATU(67.4mg,0.18mmol,1.50当量)。将所得溶液在室温搅拌过夜。将所得溶液用10mL DCM稀释。将所得混合物用2x5mL $H_2O$洗涤。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用二氯甲烷/甲醇(30:1)纯化。将粗产物通过Flash-制备型HPLC纯化,使用以下条件(IntelFlash-1):柱,C18;流动相,水(10mmol/L $NH_4HCO_3$)和$CH_3CN$(在30min内10.0%$CH_3CN$升至90.0%,在5min内升至100%并在5min内降至10.0%);检测器,UV 254nm。得到37.4mg(56%)I-278,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$566;H-NMR:(400MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.02(dd,6H),δ1.64(s,6H),δ1.79-1.87(m,2H),δ2.52-2.54(m,5H),δ2.71-2.75(t,2H),δ2.99-3.03(t,2H),δ3.81-3.88(m,1H),δ3.99-4.03(t,2H),δ7.01-7.09(m,2H),δ7.23-7.26(m,1H),δ7.31-7.33(d,1H),δ8.17(s,2H).

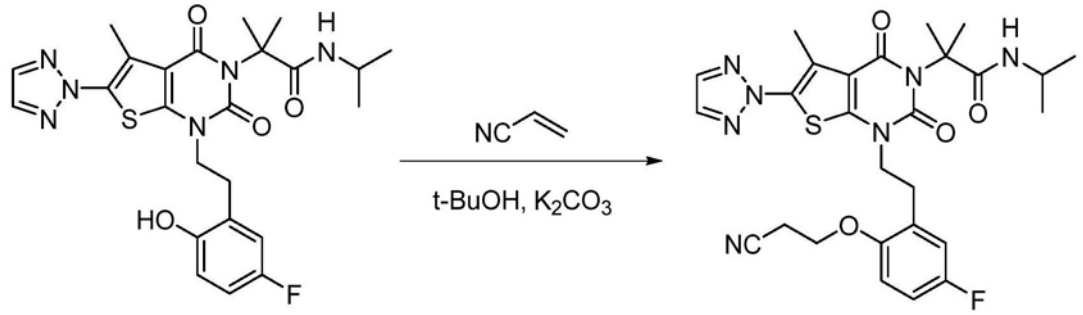
[1440] 实施例219.合成I-279

[1441] 


219.1 I-279

[1442] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入219.1(100mg,0.19mmol,1.00当量)、四氢呋喃(2mL)、氧杂环己烷-4-醇(99mg,0.97mmol,5.00当量)、DIAD(235.3mg,1.16mmol,6.00当量)、$PPh_3$(407mg,1.55mmol,8.00当量)。将所得溶液在室温搅拌24h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到75.9mg(65%)I-279,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$599;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.01(d,6H),δ1.52-1.64(m,8H),δ1.89-1.94(m,2H),δ2.52(s,3H),δ2.97-3.01(t,2H),δ3.41-3.48(t,2H),δ3.81-3.91(m,3H),δ4.00-4.05(t,2H),δ4.50-4.60(m,1H),δ6.97-7.10(m,3H),δ7.28-7.31(d,1H),δ8.17(s,2H).

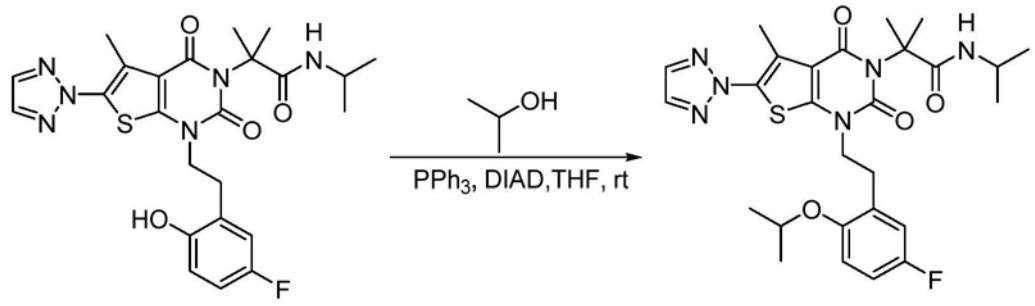
[1443] 实施例220.合成I-280

[1444] 


220.1 I-280

[1445] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入220.1(300mg,0.58mmol,1.00当量)、碳酸钾(80.4mg,0.58mmol,1.00当量)、叔丁醇(43.1mg,1.00当量)、丙-2-烯腈(3mL)。将所得溶液在80℃搅拌过夜。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到46.5mg(14%)I-280,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M+H]^+$ 568;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ1.00-1.02(d,6H),δ1.61(s,6H),δ2.52(s,3H),δ2.99-3.04(m,4H),δ3.79-3.91(m,1H),δ4.04-4.08(t,2H),δ4.19-4.23(t,2H),δ7.03-7.08(m,3H),δ7.31-7.34(d,1H),δ8.16(s,2H).

[1446] 实施例221.合成I-281

[1447] 


221.1 I-281

[1448] 向充入并维持氮气惰性气氛的8-mL瓶中放入221.1(100mg,0.19mmol,1.00当量)、四氢呋喃(2mL)、丙-2-醇(58.3mg,0.97mmol,5.00当量)、DIAD(235.3mg,1.16mmol,6.00当量)、$PPh_3$(407mg,1.55mmol,8.00当量)。将所得溶液在室温搅拌24h。将所得混合物在真空中浓缩。将残余物上样至制备型TLC用乙酸乙酯/石油醚(1:1)纯化。得到47.8mg(44%)I-281,其为白色固体。LC-MS:(ES,m/z):$[M-C3H8N]^+$498;H-NMR:(300MHz,DMSO,ppm):δ0.99-1.01(d,6H),δ1.23-1.25(d,6H),δ1.61(s,6H),δ2.52(s,3H),δ2.93-2.98(t,2H),δ3.81-3.88(m,1H),δ3.98-4.02(t,2H),δ4.51-4.59(m,1H),δ6.97-7.09(m,3H),δ7.29-7.32(d,1H),δ8.18(s,2H).

[1449] 实施例222.体外乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制测定

[1450] 以下是可用于确定本发明化合物对人(hACC2)或真菌(fACC2)的抑制作用的体外ACC抑制测定的示例性程序。使用来自Promega的ADP-Glo™激酶测定试剂盒。ADP-Glo™激酶测定是一种发光ADP检测测定法,通过定量酶反应过程中产生的ADP量来测量酶活性。该分析分两步进行;首先,酶反应后,加入等体积的ADP-Glo™试剂以终止反应并消耗剩余的ATP。其次,加入激酶检测试剂以同时将ADP转化为ATP,并使用萤光素酶/荧光素反应测量新合成的ATP。通过使用ATP向ADP转化的曲线可以将发光与ADP浓度相关联。详细过程如下。将50μL

待测化合物(600μM在DMSO中)加入到384孔稀释平板中。化合物以1:3连续稀释于DMSO中,每行11个孔。将0.5μL ACC2工作溶液加入到384孔白色Optiplate测定板中。将来自步骤2的每个列中的0.5μL稀释的化合物溶液加入到测定板中,每行包含2个重复组。对于最后2行,在一行中加入0.5μL阴性对照(DMSO),在另一行中加入0.5μL阳性对照(化合物I-97)。将平板在室温下培养15分钟。向每个孔中加入5μL底物工作溶液以引发反应。最终ACC2反应浓度由以下组成:5nM ACC2、20μM ATP、20μM乙酰基-CoA、12mM $NaHCO_3$、0.01%Brij35、2mM DTT、5%DMSO,测试化合物浓度:30μM、10μM、3.33μM、1.11μM、0.37μM、0.123μM、0.0411μM、0.0137μM、0.00457μM、0.00152μM和0.00051μM。将平板在室温下培养60分钟。加入10μL ADP glo试剂。平板在室温下培养40分钟。加入20μL激酶检测试剂。将平板在室温培养40分钟,然后在Perkin Elmer EnVision 2104平板读数器上读取发光,其为相对光单位(RLU)的。

[1451] 将每个浓度以及阳性和阴性对照的数据平均化,且计算标准偏差。抑制百分比利用下式计算:100×(平均阴性对照-化合物)/(平均阴性对照-平均阳性对照)。每个化合物的IC50通过将数据与以下非线性回归方程拟合来计算:Y=底部+(顶部-底部)/(1+10^((LogIC50-X)*希尔斜率(HillSlope))),其中X为化合物浓度的对数,且Y为抑制百分比。

[1452] 表2a中列出了体外ACC2抑制测定的结果。化合物的编号对应于表1中的化合物编号。具有指定为"AAA"的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.0004-0.001μM;具有指定为"AA"的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.001-0.005;指定为"A"的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.005-0.01μM;指定为"B"的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.01-0.04μM;并且指定为"C"的活性的化合物提供的$IC_{50}$>0.04μM $IC_{50}$。"NA"为"未测定"。

[1453] 表2a.体外ACC2抑制测试结果

[1454]

| 化合物 | hACC2 | fACC2 |
|---|---|---|
| I-1 | A | AA |
| I-2 | AA | AA |
| I-3 | A | AA |
| I-4 | A | AA |
| I-5 | B | NA |
| I-6 | B | NA |
| I-7 | A | AA |
| I-8 | A | NA |
| I-9 | A | NA |
| I-10 | B | AA |
| I-11 | B | NA |
| I-12 | B | NA |
| I-13 | A | AA |
| I-14 | AA | NA |
| I-15 | AA | NA |
| I-16 | A | AA |
| I-17 | A | AA |
| I-18 | A | AA |
| I-19 | B | NA |
| I-20 | A | AA |
| I-21 | A | AA |
| I-22 | A | AA |

[1455]

| | | |
|---|---|---|
| I-23 | A | AA |
| I-24 | B | NA |
| I-25 | A | AA |
| I-26 | B | NA |
| I-27 | A | AA |
| I-28 | B | AA |
| I-29 | A | AA |
| I-30 | AA | NA |
| I-31 | A | NA |
| I-32 | A | NA |
| I-33 | B | NA |
| I-34 | A | AA |
| I-35 | AA | AA |
| I-36 | AA | AA |
| I-37 | A | AA |
| I-38 | A | AA |
| I-39 | A | AA |
| I-40 | A | AA |
| I-41 | A | AA |
| I-42 | A | AA |
| I-43 | A | AAA |
| I-44 | A | AAA |
| I-45 | B | AA |
| I-46 | A | AA |
| I-47 | B | AA |
| I-48 | A | AAA |
| I-49 | B | AA |
| I-50 | A | AA |
| I-51 | A | AA |
| I-52 | B | AA |

[1456]

| | | |
|---|---|---|
| I-53 | B | AA |
| I-54 | B | AA |
| I-55 | B | AA |
| I-56 | B | AA |
| I-57 | B | AAA |
| I-58 | B | AA |
| I-59 | A | AA |
| I-60 | B | AAA |
| I-61 | A | AA |
| I-62 | AA | AA |
| I-63 | A | AAA |
| I-64 | B | AA |
| I-65 | B | AAA |
| I-66 | A | AA |
| I-67 | A | AA |
| I-68 | A | AA |
| I-69 | A | AAA |
| I-70 | AA | AA |
| I-71 | AA | AA |
| I-72 | AA | AA |
| I-73 | A | AA |
| I-74 | A | AA |
| I-75 | D | AA |
| I-76 | D | AA |
| I-77 | B | AA |
| I-78 | B | AA |
| I-79 | B | AA |
| I-80 | D | AA |
| I-81 | A | AA |
| I-82 | AA | AA |

[1457]

| | | |
|---|---|---|
| I-83 | D | AA |
| I-84 | A | AAA |
| I-85 | B | AAA |
| I-86 | B | AA |
| I-87 | A | AA |
| I-88 | A | AA |
| I-89 | B | AA |
| I-90 | B | AA |
| I-91 | B | AA |
| I-92 | A | NA |
| I-93 | A | NA |
| I-94 | AA | NA |
| I-95 | A | NA |
| I-96 | AA | AA |
| I-97 | AA | AAA |
| I-98 | A | AA |
| I-99 | AA | AA |
| I-100 | AA | AA |
| I-101 | A | AA |
| I-102 | AA | AA |
| I-103 | B | AA |
| I-104 | AA | AA |
| I-105 | AA | AAA |
| I-106 | A | AA |
| I-107 | A | AA |
| I-108 | AA | AA |
| I-109 | AA | AA |
| I-110 | A | AA |
| I-111 | AA | AAA |
| I-112 | AA | AAA |

[1458]

| | | |
|---|---|---|
| I-113 | AA | AA |
| I-115 | A | AA |
| I-116 | A | AAA |
| I-117 | A | AAA |
| I-118 | AA | AAA |
| I-119 | AA | AAA |
| I-120 | A | AA |
| I-121 | AA | AA |
| I-122 | B | AA |
| I-123 | B | AA |
| I-124 | AA | AAA |
| I-125 | AA | AA |
| I-126 | A | AA |
| I-127 | B | AA |
| I-128 | B | AA |
| I-129 | AA | AA |
| I-130 | B | AAA |
| I-131 | A | AAA |
| I-132 | NA | NA |
| I-133 | A | AA |
| I-134 | A | AA |
| I-135 | B | AA |
| I-136 | A | AA |
| I-137 | AA | AA |
| I-138 | AA | AA |
| I-139 | A | A |
| I-140 | A | AA |
| I-141 | A | AA |
| I-142 | AA | AA |
| I-143 | A | AA |

[1459]

| | | |
|---|---|---|
| I-144 | NA | AA |
| I-145 | NA | AA |
| I-146 | NA | AA |
| I-147 | A | AA |
| I-148 | AA | AA |
| I-149 | AA | AA |
| I-150 | AA | AAA |
| I-151 | A | AAA |
| I-152 | AA | AAA |
| I-153 | AA | AAA |
| I-154 | A | AA |
| I-155 | A | AA |
| I-156 | B | AAA |
| I-157 | A | AA |
| I-158 | B | AA |
| I-159 | AA | AA |
| I-160 | A | AA |
| I-161 | AA | AAA |
| I-162 | D | AAA |
| I-163 | A | AA |
| I-164 | A | AA |
| I-165 | A | AA |
| I-166 | AA | AAA |
| I-167 | A | AAA |
| I-168 | A | AA |
| I-169 | D | AA |
| I-170 | B | AAA |
| I-171 | B | AA |
| I-172 | A | AAA |
| I-173 | B | AA |

[1460]

| | | |
|---|---|---|
| I-174 | A | AAA |
| I-175 | A | AAA |
| I-176 | B | AA |
| I-177 | B | AAA |
| I-178 | B | NA |
| I-179 | D | NA |
| I-180 | A | AAA |

[1461] 表2b中列出了体外ACC2抑制测定的其他结果。化合物的编号对应于表1中的化合物编号。具有指定为“AAA”的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.0003-0.001μM;具有指定为“AA”的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.001-0.005;指定为“A”的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.005-0.01μM;指定为“B”的活性的化合物提供的$IC_{50}$为0.01-0.04μM;并且指定为“C”的活性的化合物提供的$IC_{50}$>0.04μM $IC_{50}$。“NA”为“未测定”。

[1462] 表2b.体外ACC2抑制测试的结果

[1463]

| 化合物 | hACC2 | fACC2 |
|---|---|---|
| I-1 | A | AA |
| I-2 | AA | AA |
| I-3 | A | AA |
| I-4 | A | AA |
| I-5 | B | NA |
| I-6 | B | NA |
| I-7 | A | AA |
| I-8 | A | NA |
| I-9 | AA | NA |
| I-10 | B | AA |
| I-11 | B | NA |
| I-12 | B | NA |
| I-13 | A | AA |

[1464]

| | | |
|---|---|---|
| I-14 | AA | NA |
| I-15 | AA | NA |
| I-16 | A | AA |
| I-17 | A | AA |
| I-18 | A | AA |
| I-19 | B | NA |
| I-20 | A | AA |
| I-21 | A | AA |
| I-22 | A | AA |
| I-23 | A | AA |
| I-24 | B | NA |
| I-25 | A | AA |
| I-26 | B | NA |
| I-27 | A | AA |
| I-28 | B | AA |
| I-29 | A | AA |
| I-30 | AA | NA |
| I-31 | A | NA |
| I-32 | A | NA |
| I-33 | B | NA |
| I-34 | A | AA |
| I-35 | AA | AA |
| I-36 | AA | AA |
| I-37 | A | AA |
| I-38 | A | AA |
| I-39 | AA | AA |
| I-40 | A | AA |
| I-41 | A | AA |
| I-42 | A | AA |
| I-43 | A | AAA |

[1465]

| | | |
|---|---|---|
| I-44 | A | AAA |
| I-45 | B | AA |
| I-46 | A | AA |
| I-47 | B | AA |
| I-48 | A | AAA |
| I-49 | B | AA |
| I-50 | A | AA |
| I-51 | A | AA |
| I-52 | B | AA |
| I-53 | B | AA |
| I-54 | B | AA |
| I-55 | B | AA |
| I-56 | B | AA |
| I-57 | B | AAA |
| I-58 | B | AA |
| I-59 | A | AA |
| I-60 | B | AAA |
| I-61 | A | AA |
| I-62 | AA | AA |
| I-63 | A | AAA |
| I-64 | B | AA |
| I-65 | B | AAA |
| I-66 | A | AA |
| I-67 | A | AA |
| I-68 | A | AA |
| I-69 | A | AAA |
| I-70 | AA | AA |
| I-71 | AA | AA |
| I-72 | AA | AA |
| I-73 | A | AA |

[1466]

| | | |
|---|---|---|
| I-74 | A | AA |
| I-75 | C | AA |
| I-76 | C | AA |
| I-77 | B | AA |
| I-78 | B | AAA |
| I-79 | B | AA |
| I-80 | C | AA |
| I-81 | A | AA |
| I-82 | AA | AA |
| I-83 | C | AA |
| I-84 | A | AAA |
| I-85 | B | AAA |
| I-86 | B | AA |
| I-87 | A | AA |
| I-88 | A | AAA |
| I-89 | A | AA |
| I-90 | B | AA |
| I-91 | B | AA |
| I-92 | A | NA |
| I-93 | A | NA |
| I-94 | AA | NA |
| I-95 | A | NA |
| I-96 | AA | AA |
| I-97 | AA | AAA |
| I-98 | A | AA |
| I-99 | AA | AA |
| I-100 | AA | AA |
| I-101 | A | AA |
| I-102 | AA | AA |
| I-103 | B | AA |

[1467]

| | | |
|---|---|---|
| I-104 | AA | AA |
| I-105 | AA | AAA |
| I-106 | A | AA |
| I-107 | A | AA |
| I-108 | AA | AA |
| I-109 | AA | AA |
| I-110 | A | AA |
| I-111 | AA | AAA |
| I-112 | AA | AAA |
| I-113 | AA | AA |
| I-115 | A | AA |
| I-116 | A | AAA |
| I-117 | A | AAA |
| I-118 | AA | AAA |
| I-119 | AA | AAA |
| I-120 | A | AA |
| I-121 | AA | AA |
| I-122 | B | AA |
| I-123 | B | AA |
| I-124 | AA | AAA |
| I-125 | AA | AAA |
| I-126 | A | AA |
| I-127 | B | AA |
| I-128 | B | AA |
| I-129 | AA | AA |
| I-130 | B | AAA |
| I-131 | A | AAA |
| I-132 | NA | NA |
| I-133 | A | AA |
| I-134 | A | AA |

[1468]

| | | |
|---|---|---|
| I-135 | B | AAA |
| I-136 | A | AAA |
| I-137 | AA | AA |
| I-138 | AA | AAA |
| I-139 | AA | AA |
| I-140 | A | AA |
| I-141 | A | AA |
| I-142 | AA | AA |
| I-143 | A | AA |
| I-144 | A | AA |
| I-145 | B | AA |
| I-146 | C | AA |
| I-147 | A | AA |
| I-148 | AA | AA |
| I-149 | AA | AA |
| I-150 | AA | AAA |
| I-151 | AA | AAA |
| I-152 | AA | AAA |
| I-153 | AA | AAA |
| I-154 | A | AA |
| I-155 | A | AA |
| I-156 | B | AAA |
| I-157 | A | AA |
| I-158 | B | AA |
| I-159 | AA | AA |
| I-160 | A | AA |
| I-161 | AA | AAA |
| I-162 | C | AAA |
| I-163 | A | AA |
| I-164 | A | AA |

[1469]

| | | |
|---|---|---|
| I-165 | A | AA |
| I-166 | AA | AAA |
| I-167 | A | AAA |
| I-168 | A | AA |
| I-169 | C | AA |
| I-170 | B | AAA |
| I-171 | B | AA |
| I-172 | A | AAA |
| I-173 | B | AA |
| I-174 | A | AAA |
| I-175 | A | AAA |
| I-176 | B | AA |
| I-177 | B | AAA |
| I-178 | B | NA |
| I-179 | C | NA |
| I-180 | A | AAA |
| I-181 | A | AA |
| I-182 | A | AA |
| I-183 | A | AAA |
| I-184 | A | AA |
| I-185 | AA | AA |
| I-186 | A | AAA |
| I-187 | AA | AA |
| I-188 | A | AAA |
| I-189 | B | NA |
| I-190 | A | NA |
| I-193 | A | NA |
| I-194 | A | AA |
| I-195 | A | AAA |
| I-196 | B | AA |

[1470]

| | | |
|---|---|---|
| I-197 | A | AAA |
| I-198 | AA | AA |
| I-199 | A | AAA |
| I-200 | B | AA |
| I-201 | B | AAA |
| I-202 | B | AA |
| I-205 | A | AAA |
| I-206 | AA | AAA |
| I-207 | A | AAA |
| I-209 | C | AA |
| I-210 | AA | AAA |
| I-211 | B | AA |
| I-212 | AA | AA |
| I-213 | A | AA |
| I-216 | A | AAA |
| I-217 | A | AAA |
| I-218 | B | AA |
| I-219 | A | AA |
| I-220 | B | AA |
| I-221 | A | AAA |
| I-222 | A | AAA |
| I-223 | B | AA |
| I-224 | A | AA |
| I-225 | A | AA |
| I-226 | B | AAA |
| I-227 | B | AA |
| I-228 | A | AA |
| I-229 | C | AA |
| I-230 | B | AAA |
| I-231 | B | AA |

[1471]

| | | |
|---|---|---|
| I-232 | A | AA |
| I-233 | B | AA |
| I-234 | B | AA |
| I-235 | B | AA |
| I-236 | B | AA |
| I-237 | B | AA |
| I-238 | A | AA |
| I-239 | B | AA |
| I-240 | B | AA |
| I-241 | C | A |
| I-242 | AA | AA |
| I-243 | C | AA |
| I-244 | C | AA |
| I-245 | AA | AAA |
| I-246 | AA | AAA |
| I-247 | AA | AA |
| I-248 | B | AAA |
| I-249 | A | AAA |
| I-250 | A | AA |
| I-251 | B | AA |
| I-252 | AA | AA |
| I-253 | A | AAA |
| I-254 | C | AA |
| I-255 | B | AAA |
| I-256 | A | AA |
| I-257 | C | A |
| I-258 | C | A |
| I-259 | A | AA |
| I-260 | B | AAA |
| I-261 | A | AAA |

[1472]

| | | |
|---|---|---|
| I-262 | C | A |
| I-263 | B | AAA |
| I-264 | B | AA |
| I-265 | B | AA |
| I-266 | A | AA |
| I-267 | C | AA |
| I-268 | B | AA |
| I-269 | C | AA |
| I-270 | B | AAA |
| I-271 | A | AAA |
| I-272 | AA | AAA |
| I-273 | C | AAA |
| I-274 | C | AAA |
| I-275 | C | AAA |
| I-276 | A | AAA |
| I-277 | B | AA |
| I-278 | B | AA |
| I-279 | B | AAA |
| I-280 | B | AA |
| I-281 | B | AAA |

[1473] 实施例223

[1474] 热偏移分析

[1475] 在热转移分析中使用实质上类似于Vedadi等人,“Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability,protein crystallization, and structure determination.”PNAS(2006)第103卷,43,15835-15840(其全文以引用的方式并入本文中)所述的方法评估本发明化合物。

[1476] 实施例224

[1477] [$^{14}$C]乙酸盐掺入分析

[1478] 将本发明的化合物在[$^{14}$C]乙酸盐掺入分析中评估。下面是用于测定同位素标记的乙酸盐掺入脂肪酸中的测定的示例性程序。将HepG2细胞维持在含有补充有2mM L-谷氨酰胺、青霉素G(100单位/mL)、含10％FBS的100μg/mL链霉素的DMEM的T-75烧瓶中,并在37℃,在5％$CO_2$的湿润培养箱中培养。每2-3天饲喂细胞。在第1天,将细胞以1.2×10$^5$个细胞/ml/孔的密度与生长培养基接种在24孔板中。在第3天,用含有10％FBS的新鲜培养基更换培养基。在第4天,将培养基替换为0.5ml含有测试化合物的新鲜培养基(在DMSO中;最终[DMSO]

为0.5％)，将细胞在37℃培养1小时。向板的一个拷贝中加入4μl[2-$^{14}$C]乙酸盐(56mCi/mmol;1mCi/ml;PerkinElmer)，并将细胞在37℃，5％$CO_2$培养5小时。向平板的第二个拷贝中加入4μl冷乙酸盐，并将细胞在37℃，5％$CO_2$下培养5小时。该板用于蛋白质浓度测量。将培养基移出并置于15ml离心管(BD,Falcon/352096)中。用1mL PBS冲洗细胞，然后抽吸，重复冲洗和抽吸步骤。向每个孔中加入0.5ml的0.1N NaOH并放置在室温以溶解细胞单层。剩余的细胞悬浮液与培养基合并。对于蛋白质测定板，取出等分试样用于蛋白质测定(25ul)。将1.0mL EtOH和0.17mL 50％KOH加入含有培养基和细胞悬浮液的管中。细胞在90℃培养1小时，然后冷却至室温。每管中加入5ml石油醚，剧烈振荡，1000rpm离心5分钟，并将500μL石油醚层转移至用于Microbeta读数的管中，然后向每个管中加入2ml Aquasol-2，并将管振荡并用Microbeta液体闪烁计数器(Perkin Elmer)计数。

[1479] 丢弃剩余的石油醚层，保留水相用于脂肪酸提取。将水相用1ml浓HCl酸化，检查一种或两种提取物的pH值以确保pH低于1。每管加入5ml石油醚，剧烈振摇，以1000rpm离心5分钟，并将4ml石油醚层转移到新的玻璃管(10*18mm)中。每管加入5ml石油醚，剧烈振摇，1000rpm离心5分钟，并将5ml石油醚层转移到玻璃管中，并再次重复提取。将石油醚萃取物合并并蒸发至干过夜。在第5天，将来自石油醚级分的残余物重新悬浮于含有200μg亚油酸作为载体的120μL氯仿-己烷(1:1)中。将其中5μL点在硅胶片上，并使用庚烷-二乙醚-乙酸(90:30:1)作为洗脱剂对板进行显影。用碘蒸气使脂肪酸带显现，并将相应的带切到闪烁小瓶中。将2ml Aquasol-2加入到每个小瓶中，并将小瓶振荡并在闪烁计数器上计数。

[1480] 实施例225

[1481] 本发明化合物在抗真菌活性测定中进行评估。下面是用于测定各种念珠菌属种类对抗真菌化合物的易感性的测定的示例性程序。将待测化合物(包括氟康唑和两性霉素B)溶于DMSO中以获得浓度为1mg/mL的溶液。使用0.22μm尼龙注射器过滤器将这些储备溶液无菌过滤，然后用无菌水稀释以达到128μg/mL的最终浓度。

[1482] 将所有种类通过直接铺板到新鲜制备的Sabouraud葡萄糖琼脂(BD,Difco)从冷冻储备液中生长，并在35℃的环境空气中培养过夜24小时。在RPMI 1640+MOPS(Lonza，Biowhittaker)中通过使用浸泡在无菌盐水中的无菌拭子从过夜培养物中取单个菌落来制备直接悬浮液。使用预定的标准曲线确定悬浮液的浓度。然后按照CLSI指南(M27-A3，Vol.28No.14)将这些悬浮液稀释至5×$10^3$CFU/mL，一旦加入到微量滴定板中达到2.5×$10^3$CFU/mL的终浓度。

[1483] 按照CLSI指南(M27-A3,Vol.28No.14)制备肉汤微量滴定MIC激发板。最初的CLSI指南集中在孵育48小时后读取念珠菌MIC。由于仅24小时后的读取提供了病人护理的明显优势，因此24小时内所有药物的质量控制限制都已建立。据称在24小时时两性霉素B不存在已知解析断点(interpretive breakpoint)并且当前氟康唑解析断点基于48小时读取。在48小时时记录测试化合物的MIC。通过目视比较抗生素激发孔中所见的生长与生长对照的生长来实现所有MIC测定。将不显示生长(或完全抑制)的稀释方案中所存在的第一孔记录为MIC。

[1484] 抗真菌活性测定的结果展示于表3a中。活性指定为“AA”的化合物提供0.06-0.24μg/mL的MIC；“A”提供0.25-1.0μg/mL的MIC；活性指定为“B”的化合物提供1.1-2.0μg/mL的MIC；活性指定为“C”的化合物提供2.1-4.0μg/mL的MIC；和活性指定为“D”的化合物提供>

4.1μg/mL的MIC。

[1485] 表3a.对念珠菌种类的抗真菌活性

[1486]

| | 念珠菌**种类**(MIC, ug/mL, 一式三份) | | |
|---|---|---|---|
| 化合物号 | 白色念珠菌 ATCC 90028 | 克鲁斯念珠菌 ATCC 6258 | 近平滑念珠菌 ATCC 22019 |
| I-1 | A | A | B |

[1487]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-2 | C | A | C |
| I-3 | B | A | B |
| I-4 | A | A | A |
| I-5 | C | B | C |
| I-6 | A | A | B |
| I-7 | B | A | B |
| I-8 | B | B | C |
| I-9 | C | A | C |
| I-10 | A | A | A |
| I-11 | B | B | B |
| I-12 | B | A | C |
| I-13 | A | AA | A |
| I-14 | A | A | B |
| I-15 | A | A | A |
| I-16 | A | A | A |
| I-17 | A | A | A |
| I-18 | A | A | A |
| I-19 | C | C | C |
| I-20 | A | A | A |
| I-21 | A | A | A |
| I-22 | A | A | A |
| I-23 | A | AA | A |
| I-24 | A | A | A |
| I-25 | A | A | A |
| I-26 | C | C | C |
| I-27 | A | AA | A |
| I-28 | A | AA | A |
| I-29 | A | AA | A |
| I-30 | C | C | C |
| I-31 | A | A | B |

[1488]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-32 | AA | AA | A |
| I-33 | A | A | A |
| I-34 | A | A | A |
| I-35 | C | C | C |
| I-36 | B | A | B |
| I-37 | C | A | B |
| I-38 | B | A | B |
| I-39 | A | A | A |
| I-40 | A | A | A |
| I-41 | B | A | A |
| I-42 | B | A | B |
| I-43 | A | A | A |
| I-44 | C | B | C |
| I-45 | A | A | A |
| I-46 | A | A | B |
| I-47 | A | AA | A |
| I-48 | B | B | C |
| I-49 | C | C | C |
| I-50 | B | B | C |
| I-51 | A | A | B |
| I-52 | C | C | C |
| I-53 | A | A | A |
| I-54 | A | A | A |
| I-55 | A | A | A |
| I-56 | A | AA | A |
| I-57 | A | A | A |
| I-58 | B | A | B |
| I-59 | B | A | A |
| I-60 | C | C | C |
| I-61 | A | A | A |

[1489]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-62 | A | A | A |
| I-63 | A | A | B |
| I-64 | C | C | C |
| I-65 | C | C | C |
| I-66 | C | B | B |
| I-67 | B | A | B |
| I-68 | NA | NA | NA |
| I-69 | NA | NA | NA |
| I-70 | A | A | A |
| I-71 | A | A | A |
| I-72 | C | A | B |
| I-73 | A | A | A |
| I-74 | C | A | C |
| I-75 | C | C | C |
| I-76 | C | C | C |
| I-77 | B | C | B |
| I-78 | C | C | C |
| I-79 | C | C | C |
| I-80 | C | C | C |
| I-81 | C | C | C |
| I-82 | C | C | C |
| I-83 | C | C | C |
| I-84 | B | A | A |
| I-85 | A | A | A |
| I-86 | C | C | C |
| I-87 | B | B | A |
| I-88 | B | A | B |
| I-89 | C | C | C |
| I-90 | C | B | C |
| I-91 | A | AA | AA |

[1490]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-92 | A | A | B |
| I-93 | C | C | D |
| I-94 | A | C | C |
| I-95 | B | B | B |
| I-96 | C | C | C |
| I-97 | A | AA | A |
| I-98 | C | A | C |
| I-99 | A | AA | A |
| I-100 | A | AA | A |
| I-101 | A | A | A |
| I-102 | A | A | A |
| I-103 | B | A | A |
| I-104 | A | AA | A |
| I-105 | A | AA | A |
| I-106 | B | A | A |
| I-107 | A | A | B |
| I-108 | A | A | A |
| I-109 | A | A | A |
| I-110 | A | A | A |
| I-111 | A | A | A |
| I-112 | A | A | A |
| I-113 | A | A | B |
| I-115 | C | B | B |
| I-116 | A | A | A |
| I-117 | C | A | C |
| I-118 | B | A | C |
| I-119 | A | AA | A |
| I-120 | A | A | A |
| I-121 | B | A | B |
| I-122 | C | A | B |

[1491]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-123 | C | B | C |
| I-124 | A | AA | A |
| I-125 | C | C | C |
| I-126 | B | A | B |
| I-127 | B | A | B |
| I-128 | C | B | C |
| I-129 | B | A | A |
| I-130 | B | C | B |
| I-131 | B | A | B |
| I-132 | A | A | A |
| I-133 | B | B | C |
| I-134 | B | B | B |
| I-135 | A | C | C |
| I-136 | A | AA | A |
| I-137 | C | C | C |
| I-138 | A | A | A |
| I-139 | A | A | B |
| I-140 | B | A | C |
| I-141 | C | C | C |
| I-142 | C | B | C |
| I-143 | C | C | C |
| I-144 | A | A | A |
| I-145 | C | C | C |
| I-146 | C | C | C |
| I-147 | C | C | C |
| I-148 | C | C | C |
| I-149 | C | C | C |
| I-150 | A | A | A |
| I-151 | A | A | A |
| I-152 | C | C | C |

[1492]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-153 | C | C | C |
| I-154 | A | A | A |
| I-155 | A | B | C |
| I-156 | NA | NA | NA |
| I-157 | NA | NA | NA |
| I-158 | A | A | B |
| I-159 | A | A | A |
| I-160 | C | A | B |
| I-161 | C | C | C |
| I-162 | C | C | C |
| I-163 | A | A | A |
| I-164 | A | A | A |
| I-165 | A | A | B |
| I-166 | A | A | A |
| I-167 | B | A | C |
| I-168 | NA | NA | NA |
| I-169 | NA | NA | NA |
| I-170 | NA | NA | NA |
| I-171 | NA | NA | NA |
| I-172 | NA | NA | NA |
| I-173 | NA | NA | NA |
| I-174 | NA | NA | NA |
| I-175 | NA | NA | NA |
| I-176 | NA | NA | NA |
| I-177 | NA | NA | NA |
| I-178 | NA | NA | NA |
| I-179 | NA | NA | NA |
| I-180 | AA | AA | A |

[1493] 表3b显示了抗真菌活性测定的其他结果。具有指定为“AA”的活性的化合物提供0.06-0.249μg/mL的MIC;“A”提供0.25-1.0μg/mL的MIC;具有指定为“B”的活性的化合物提供了1.01-2.0μg/mL的MIC;具有指定为“C”的活性的化合物提供2.01-4.0μg/mL的MIC;具有指定为“D”的活性的化合物提供>4.01μg/mL。ND表示“未测定”。

[1494] 表3b.对念珠菌种类的抗真菌活性

[1495]

| | 念珠菌种类(MIC, ug/mL, 一式三份) | | |
|---|---|---|---|
| 化合物号 | 白色念珠菌 ATCC 90028 | 克鲁斯念珠菌 ATCC 6258 | 近平滑念珠菌 ATCC 22019 |
| I-1 | A | A | C |
| I-2 | B | A | D |
| I-3 | B | A | C |
| I-4 | A | A | B |
| I-5 | C | C | D |
| I-6 | A | A | B |
| I-7 | A | A | B |
| I-8 | B | B | C |
| I-9 | B | A | B |
| I-10 | A | A | A |
| I-11 | A | A | B |
| I-12 | A | A | B |
| I-13 | A | AA | A |
| I-14 | A | B | C |
| I-15 | A | A | A |
| I-16 | A | AA | A |
| I-17 | A | A | A |
| I-18 | A | A | A |
| I-19 | B | C | B |
| I-20 | A | AA | A |
| I-21 | A | AA | AA |

[1496]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-22 | A | A | B |
| I-23 | AA | AA | A |
| I-24 | A | A | A |
| I-25 | A | A | A |
| I-26 | B | B | B |
| I-27 | A | AA | A |
| I-28 | A | AA | A |
| I-29 | AA | AA | A |
| I-30 | B | B | C |
| I-31 | A | A | C |
| I-32 | AA | AA | A |
| I-33 | A | A | B |
| I-34 | A | B | A |
| I-35 | C | D | C |
| I-36 | C | B | C |
| I-37 | B | A | B |
| I-38 | B | A | B |
| I-39 | A | A | B |
| I-40 | A | A | B |
| I-41 | B | B | B |
| I-42 | C | B | B |
| I-43 | A | A | A |
| I-44 | B | B | B |
| I-45 | A | B | B |
| I-46 | A | C | B |
| I-47 | A | B | B |
| I-48 | A | C | B |
| I-49 | B | B | D |
| I-50 | B | A | C |
| I-51 | B | A | D |

[1497]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-52 | B | A | C |
| I-53 | A | AA | B |
| I-54 | A | A | B |
| I-55 | B | B | B |
| I-56 | B | A | B |
| I-57 | A | A | B |
| I-58 | A | B | B |
| I-59 | B | A | A |
| I-60 | C | C | B |
| I-61 | A | A | A |
| I-62 | A | A | B |
| I-63 | B | D | C |
| I-64 | C | C | B |
| I-65 | C | C | B |
| I-66 | D | C | B |
| I-67 | D | C | B |
| I-68 | C | C | B |
| I-69 | B | A | A |
| I-70 | A | A | B |
| I-71 | A | A | B |
| I-72 | B | A | B |
| I-73 | A | AA | B |
| I-74 | C | B | C |
| I-75 | C | C | B |
| I-76 | B | A | A |
| I-77 | C | A | A |
| I-78 | B | B | C |
| I-79 | D | D | C |
| I-80 | D | D | C |
| I-81 | C | D | C |

[1498]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-82 | C | C | C |
| I-83 | D | C | B |
| I-84 | C | A | A |
| I-85 | B | B | C |
| I-86 | C | B | B |
| I-87 | C | B | B |
| I-88 | C | B | B |
| I-89 | C | B | B |
| I-90 | A | A | A |
| I-91 | B | A | A |
| I-92 | A | B | C |
| I-93 | C | B | D |
| I-94 | C | C | D |
| I-95 | C | B | C |
| I-96 | B | C | C |
| I-97 | B | A | B |
| I-98 | B | C | B |
| I-99 | B | A | A |
| I-100 | C | A | A |
| I-101 | B | B | B |
| I-102 | C | A | A |
| I-103 | B | A | A |
| I-104 | A | A | A |
| I-105 | B | A | A |
| I-106 | B | A | A |
| I-107 | A | A | A |
| I-108 | A | A | A |
| I-109 | A | B | B |
| I-110 | A | B | B |
| I-111 | AA | AA | A |

[1499]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-112 | A | A | B |
| I-113 | D | C | B |
| I-115 | B | B | D |
| I-116 | A | A | A |
| I-117 | B | D | C |
| I-118 | B | B | B |
| I-119 | A | A | A |
| I-120 | B | A | C |
| I-121 | B | D | C |
| I-122 | C | B | B |
| I-123 | D | D | D |
| I-124 | C | C | C |
| I-125 | D | D | D |
| I-126 | D | D | C |
| I-127 | C | C | D |
| I-128 | D | C | C |
| I-129 | B | A | D |
| I-130 | C | B | B |
| I-131 | C | B | B |
| I-132 | B | C | B |
| I-133 | B | A | A |
| I-134 | D | B | A |
| I-135 | A | A | A |
| I-136 | B | A | A |
| I-137 | C | C | C |
| I-138 | D | C | B |
| I-139 | C | C | C |
| I-140 | C | C | B |
| I-141 | D | C | C |
| I-142 | C | C | B |

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-143 | C | C | B |
| I-144 | B | A | B |
| I-145 | D | D | D |
| I-146 | B | A | A |
| I-147 | C | D | D |
| I-148 | C | D | D |
| I-149 | B | D | D |
| I-150 | A | A | A |
| I-151 | A | A | A |
| I-152 | B | C | D |
| I-153 | B | C | D |
| I-154 | A | A | B |
| I-155 | B | C | D |
| I-156 | B | B | C |
| I-157 | B | B | C |
| I-158 | A | AA | A |
| I-159 | A | AA | A |
| I-160 | C | B | C |
| I-161 | C | B | C |
| I-162 | B | B | C |
| I-163 | B | A | C |
| I-164 | A | A | B |
| I-165 | A | A | B |
| I-166 | A | B | B |
| I-167 | A | B | B |
| I-168 | A | A | A |
| I-169 | A | D | C |
| I-170 | A | D | C |
| I-171 | B | C | B |
| I-172 | B | C | B |

[1500]

[1501]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-173 | A | D | C |
| I-174 | A | D | C |
| I-175 | A | C | B |
| I-176 | A | C | B |
| I-177 | B | B | B |
| I-178 | A | A | A |
| I-179 | D | D | C |
| I-180 | B | A | B |
| I-181 | C | C | B |
| I-182 | B | B | B |
| I-183 | D | C | B |
| I-184 | C | D | C |
| I-185 | C | D | C |
| I-186 | C | C | B |
| I-187 | C | C | B |
| I-188 | C | C | C |
| I-189 | B | B | B |
| I-190 | D | D | C |
| I-193 | B | B | B |
| I-194 | C | C | D |
| I-195 | B | B | B |
| I-196 | D | C | D |
| I-197 | C | C | C |
| I-198 | C | C | C |
| I-199 | C | C | B |
| I-200 | C | C | C |
| I-201 | C | C | B |
| I-202 | D | D | D |
| I-205 | C | C | B |
| I-206 | C | C | B |

[1502]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-207 | B | B | B |
| I-209 | B | A | A |
| I-210 | B | C | B |
| I-211 | B | C | B |
| I-212 | A | D | C |
| I-213 | A | D | C |
| I-216 | A | AA | A |
| I-217 | A | AA | A |
| I-218 | A | A | A |
| I-219 | A | A | A |
| I-220 | A | A | A |
| I-221 | B | A | A |
| I-222 | A | A | A |
| I-223 | A | A | B |
| I-224 | A | A | B |
| I-225 | A | A | B |
| I-226 | C | B | C |
| I-227 | A | A | B |
| I-228 | A | AA | A |
| I-229 | A | A | B |
| I-230 | A | A | B |
| I-231 | AA | AA | B |
| I-232 | C | B | B |
| I-233 | A | A | A |
| I-234 | C | B | C |
| I-235 | A | C | B |
| I-236 | B | C | C |
| I-237 | B | B | B |
| I-238 | B | D | C |
| I-239 | A | A | A |

[1503]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-240 | B | D | C |
| I-241 | B | D | C |
| I-242 | B | B | B |
| I-243 | C | D | C |
| I-244 | C | D | C |
| I-245 | C | D | C |
| I-246 | D | C | C |
| I-247 | C | D | C |
| I-248 | B | B | B |
| I-249 | C | C | B |
| I-250 | B | A | A |
| I-251 | B | A | A |
| I-252 | D | D | C |
| I-253 | D | D | C |
| I-254 | C | C | C |
| I-255 | C | C | C |
| I-256 | B | A | A |
| I-257 | C | B | C |
| I-258 | A | A | B |
| I-259 | ND | ND | ND |
| I-260 | C | B | C |
| I-261 | A | AA | B |
| I-262 | A | AA | B |
| I-263 | A | A | B |
| I-264 | A | AA | A |
| I-265 | A | AA | A |
| I-266 | B | A | B |
| I-267 | A | AA | A |
| I-268 | B | A | B |
| I-269 | A | AA | A |

[1504]

| | | | |
|---|---|---|---|
| I-270 | A | AA | A |
| I-271 | C | C | C |
| I-272 | B | B | B |
| I-273 | A | A | B |
| I-274 | A | A | B |
| I-275 | C | C | C |
| I-276 | C | B | C |
| I-277 | B | B | B |
| I-278 | C | B | C |
| I-279 | C | C | B |
| I-280 | B | B | B |
| I-281 | D | B | C |

[1505] 抗真菌(念珠菌)活性分析的结果表明许多本发明化合物以低于2μg/mL的浓度抑制白色念珠菌、克鲁斯念珠菌和近平滑念珠菌中的每一种,并且一些化合物以低于1μg/mL的浓度抑制这些微生物中的每一种。

[1506] 实施例226

[1507] 在生长抑制测定中评价化合物防治真菌病原体生长的能力,所述真菌病原体例如番茄灰霉菌(Botrtyis cinerea,Bc)、禾生炭疽病菌(Collectotrichum graminicola,Cg)、马伊德壳色单隔孢(Diplodia maydis,Dm)、串珠镰刀菌(Fusarium moniliforme,Fm)、大豆猝死综合症病菌(Fusarium virguliforme,Fv)、辣椒疫霉菌(Phytophthora capsici,Pc)、立枯丝核菌(Rhizoctonia solani,Rs)和小麦壳针孢(Septoria tritici,St)。

[1508] 将待测试的化合物各自以2.5mg/ml溶解于DMSO中以产生化合物储备溶液("储备液")。在96孔储存板中通过5倍系列稀释用DMSO将储备液稀释,并在体外获得两组终浓度,为50、10和2ppm或2、0.4和0.08ppm。还制备了一组阳性对照,其中在五倍连续稀释后获得各种浓度的沙罗酚(2、0.4和0.08ppm)、甲霜灵(1.1、0.22和0.04ppm)和叶菌唑(2、0.4和0.08ppm或0.2、0.04和0.008ppm)。每个板上的阴性对照包括2%DMSO、水和空白(培养基+2%DMSO)。

[1509] 从番茄灰霉菌(Bc)、禾生炭疽病菌(Cg)、马伊德壳色单隔孢(Dm)、串珠镰刀菌(Fm)、北美大豆猝死综合症病菌(Fv)、辣椒疫霉菌(Pc)和小麦壳针孢(St)的以前传代培养的平板上分离真菌孢子。用17%V8液体培养基将分离的孢子稀释至各个浓度。对于立枯丝核菌(Rs)和畸雌腐霉(Pythium irregulare),使用1.5mm菌丝头(mycelial plug)代替孢子,并使用1/4马铃薯葡萄糖肉汤(PDB)进行稀释。孢子浓度和菌头大小基于每种病原体在48小时生成的生长曲线。

[1510] 在第二个96孔板中,将孢子或菌丝头、培养基、稀释的化合物溶液和对照组合。一旦添加化合物,通过OD600读数测量每个孔中化合物的真实终浓度,所述OD600读数针对孔中可能出现的任何化合物沉淀进行调整。在24和48小时重复板读数。空白阴性对照用作背

景扣除。在24小时和48小时进行额外视觉评级，以检查沉淀和确认有效性。将在48小时的化合物的视觉和OD600等级与2％DMSO阴性对照进行比较，并且基于这些值确定病原体生长抑制的百分比。

[1511] 生长抑制分析的结果在表4a和4b中示出。活性指定为“AA”的化合物在抑制90％真菌病原体时具有0.08ppm的化合物浓度；活性指定为“A”的化合物在抑制90％真菌病原体时具有0.4ppm的化合物浓度；活性指定为“B”的化合物在抑制90％真菌病原体时具有2.0ppm的化合物浓度；活性指定为“C”的化合物在抑制90％真菌病原体时具有10.0ppm的化合物浓度；和活性指定为“D”的化合物在抑制90％真菌病原体时具有>50ppm的化合物浓度。

[1512] 表4a.抗真菌活性分析结果

[1513]

| | **在 90 %抑制时的浓度** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物号 | Bc | Cg | Dm | Fm | Fv | Pc | Rs | St |
| **I-1** | B | B | B | A | B | D | C | D |
| **I-2** | B | B | B | A | A | D | AA | D |
| **I-3** | A | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-4** | AA | AA | AA | AA | A | D | AA | C |
| **I-5** | A | B | B | AA | A | D | A | D |
| **I-6** | AA | AA | AA | AA | AA | D | AA | C |

[1514]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **I-7** | A | AA | AA | AA | AA | D | AA | D |
| **I-8** | B | B | B | AA | B | D | B | D |
| **I-9** | A | A | A | AA | A | D | A | D |
| **I-10** | A | AA | AA | AA | A | D | A | C |
| **I-11** | A | A | A | AA | B | D | A | D |
| **I-12** | A | AA | AA | AA | A | D | AA | C |
| **I-16** | A | C | C | AA | A | D | A | D |
| **I-23** | A | A | A | AA | A | D | AA | C |
| **I-14** | B | D | D | AA | D | D | D | D |
| **I-15** | A | C | D | AA | D | D | D | D |
| **I-17** | A | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-18** | A | A | A | AA | A | D | AA | C |
| **I-22** | B | C | B | AA | A | D | A | D |
| **I-24** | A | AA | AA | AA | A | D | AA | C |
| **I-25** | A | AA | AA | AA | A | D | AA | B |
| **I-26** | B | D | D | A | B | D | D | D |
| **I-27** | A | A | A | AA | A | D | AA | C |
| **I-28** | A | B | A | AA | A | D | A | C |
| **I-29** | A | A | A | AA | A | D | B | D |
| **I-13** | A | B | C | AA | B | D | AA | D |
| **I-19** | D | D | D | B | D | D | D | D |
| **I-20** | A | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-21** | A | C | A | AA | B | D | A | D |
| **I-31** | A | D | C | A | D | D | B | D |
| **I-32** | AA | B | AA | AA | A | D | AA | D |
| **I-33** | A | A | A | AA | A | D | A | D |
| **I-34** | A | A | B | AA | A | D | B | D |
| **I-41** | A | A | A | AA | AA | D | A | D |
| **I-42** | A | AA | A | AA | AA | D | A | C |
| **I-40** | A | AA | AA | AA | AA | D | AA | D |

[1515]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **I-37** | A | AA | A | AA | A | D | A | D |
| **I-39** | A | AA | AA | AA | AA | D | A | D |
| **I-36** | AA | A | A | AA | AA | D | A | D |
| **I-35** | A | D | A | AA | A | D | C | D |
| **I-38** | A | AA | A | AA | A | D | A | D |
| **I-43** | B | A | A | AA | A | C | AA | C |
| **I-44** | B | B | C | A | A | D | C | D |
| **I-49** | A | D | B | A | A | D | A | D |
| **I-50** | B | C | D | A | A | D | C | D |
| **I-52** | B | D | D | B | B | D | D | D |
| **I-45** | B | A | A | AA | A | C | AA | C |
| **I-46** | B | A | B | AA | B | D | A | D |
| **I-47** | A | A | A | AA | A | D | A | D |
| **I-48** | B | A | B | A | A | D | C | D |
| **I-51** | A | AA | AA | AA | A | D | A | C |
| **I-54** | A | A | AA | AA | A | D | A | D |
| **I-55** | A | A | A | AA | A | D | A | D |
| **I-56** | A | B | A | AA | AA | D | B | D |
| **I-53** | A | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-57** | B | AA | A | AA | A | D | A | C |
| **I-58** | B | A | B | AA | A | D | A | D |
| **I-59** | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| **I-60** | D | D | D | B | B | D | D | D |
| **I-62** | B | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-61** | B | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-72** | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| **I-73** | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| **I-70** | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| **I-71** | A | AA | A | AA | B | D | AA | D |
| **I-63** | B | A | B | AA | A | D | A | D |

[1516]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **I-64** | B | D | D | A | A | D | B | D |
| **I-65** | B | D | D | A | A | D | B | D |
| **I-66** | B | A | A | AA | A | D | AA | D |
| **I-68** | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| **I-67** | AA | AA | AA | AA | A | D | AA | C |
| **I-69** | A | A | AA | AA | AA | D | A | D |
| **I-75** | D | D | D | D | D | D | D | D |
| **I-76** | D | D | D | D | D | D | D | D |
| **I-79** | B | C | B | A | C | D | D | D |
| **I-80** | D | D | D | AA | C | D | D | D |
| **I-82** | B | B | D | AA | B | D | B | D |
| **I-81** | AA | B | B | AA | A | D | AA | D |
| **I-78** | A | A | B | AA | A | D | AA | D |
| **I-85** | B | AA | AA | AA | A | B | AA | C |
| **I-77** | A | C | B | AA | A | D | B | D |
| **I-84** | A | AA | A | AA | A | B | AA | C |
| **I-86** | A | D | B | AA | D | D | B | D |
| **I-87** | AA | AA | A | AA | AA | D | AA | D |
| **I-88** | B | AA | A | AA | B | B | AA | C |
| **I-89** | A | D | C | AA | B | D | B | D |
| **I-90** | B | D | D | A | A | D | B | D |
| **I-91** | A | AA | AA | AA | AA | C | AA | D |

[1517] Bc＝番茄灰霉菌;Cg＝禾生炭疽病菌;Dm＝马伊德壳色单隔孢;Fm＝串珠镰刀菌;Fv＝大豆猝死综合症病菌;Pc＝辣椒疫霉菌;Rs＝立枯丝核菌;St＝壳针孢属

[1518] 表4b.抗真菌活性分析结果

[1519]

| | **在 90 %抑制时的浓度** | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物号 | Bc | Cg | Dm | Fm | Fv | Pc | Rs | St |
| I-1 | B | B | B | A | B | C | B | D |

[1520]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I-2 | B | B | B | A | A | D | AA | D |
| I-3 | A | A | A | AA | A | D | AA | C |
| I-4 | AA | AA | AA | AA | A | D | AA | B |
| I-5 | A | B | B | AA | A | D | A | C |
| I-6 | AA | AA | AA | AA | AA | D | AA | B |
| I-7 | A | AA | AA | AA | AA | D | AA | C |
| I-8 | B | B | B | AA | B | D | B | D |
| I-9 | A | A | A | AA | A | D | A | C |
| I-10 | A | AA | AA | AA | A | D | A | B |
| I-11 | A | A | A | AA | B | D | A | C |
| I-12 | A | AA | AA | AA | A | D | AA | B |
| I-13 | A | B | B | AA | B | D | AA | C |
| I-14 | B | C | C | AA | C | D | C | D |
| I-15 | A | B | C | AA | C | D | C | D |
| I-16 | A | B | B | AA | A | D | A | C |
| I-17 | A | A | A | AA | A | D | AA | C |
| I-18 | A | A | A | AA | A | C | AA | B |
| I-19 | C | D | D | B | C | D | C | D |
| I-20 | A | A | A | AA | A | C | AA | C |
| I-21 | A | B | A | AA | B | C | A | C |
| I-22 | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-23 | A | A | A | AA | A | D | AA | B |
| I-24 | A | AA | AA | AA | A | D | AA | B |
| I-25 | A | AA | AA | AA | A | C | AA | B |
| I-26 | B | C | C | A | B | D | C | D |
| I-27 | A | A | A | AA | A | C | AA | B |
| I-28 | A | B | A | AA | A | D | A | B |
| I-29 | A | A | A | AA | A | D | B | C |
| I-30 | C | D | D | B | D | D | C | D |
| I-31 | A | C | B | A | C | D | B | D |

[1521]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I-32 | AA | B | AA | AA | A | D | AA | D |
| I-33 | A | A | A | AA | A | D | A | D |
| I-34 | A | A | B | AA | A | D | B | D |
| I-35 | A | D | A | AA | A | D | B | D |
| I-36 | AA | A | A | AA | AA | D | A | C |
| I-37 | A | AA | A | AA | A | D | A | D |
| I-38 | A | AA | A | AA | A | D | A | D |
| I-39 | A | AA | AA | AA | AA | C | A | D |
| I-40 | A | AA | AA | AA | A | D | A | C |
| I-41 | A | A | A | AA | AA | D | A | C |
| I-42 | A | AA | A | AA | AA | D | A | B |
| I-43 | B | A | A | AA | A | B | AA | B |
| I-44 | B | B | B | A | A | D | B | D |
| I-45 | B | A | A | AA | A | B | AA | B |
| I-46 | B | A | B | AA | B | D | A | D |
| I-47 | A | A | A | AA | A | D | A | C |
| I-48 | B | A | B | A | A | D | B | D |
| I-49 | A | C | B | A | A | D | A | D |
| I-50 | B | B | C | A | A | D | B | D |
| I-51 | A | AA | AA | AA | A | D | A | B |
| I-52 | B | C | C | B | B | D | D | D |
| I-53 | A | A | A | AA | A | D | AA | D |
| I-54 | A | A | AA | AA | A | D | A | D |
| I-55 | A | A | A | AA | A | D | A | D |
| I-56 | A | B | A | AA | AA | D | B | C |
| I-57 | B | AA | A | AA | A | C | A | B |
| I-58 | B | A | B | AA | A | D | A | C |
| I-59 | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-60 | D | C | C | B | B | D | D | D |
| I-61 | B | A | A | AA | A | D | AA | C |

[1522]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I-62 | B | A | A | AA | A | D | AA | D |
| I-63 | B | A | B | AA | A | D | A | D |
| I-64 | B | C | C | A | A | D | B | D |
| I-65 | B | C | C | A | A | D | B | D |
| I-66 | B | A | A | AA | A | C | A | D |
| I-68 | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-69 | A | A | AA | AA | AA | D | A | C |
| I-70 | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-71 | A | AA | A | AA | B | D | AA | D |
| I-72 | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-73 | B | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-74 | AA | A | A | AA | A | D | AA | C |
| I-75 | D | D | D | D | D | D | D | D |
| I-76 | D | D | D | D | D | D | C | D |
| I-77 | A | B | B | AA | A | D | B | D |
| I-78 | A | A | B | AA | A | D | AA | C |
| I-79 | B | B | B | A | B | D | C | D |
| I-80 | D | D | D | AA | B | D | C | D |
| I-81 | AA | B | B | AA | A | D | AA | D |
| I-82 | B | B | D | AA | B | D | B | D |
| I-84 | A | AA | A | AA | A | B | AA | B |
| I-85 | B | AA | AA | AA | A | B | AA | B |
| I-86 | A | C | B | AA | C | D | B | D |
| I-87 | AA | AA | A | AA | AA | D | AA | C |
| I-88 | B | AA | A | AA | B | B | AA | B |
| I-89 | A | D | B | AA | B | D | B | D |
| I-90 | B | C | D | A | A | D | B | D |
| I-91 | A | AA | AA | AA | AA | B | AA | D |
| I-124 | A | AA | A | AA | AA | C | AA | B |
| I-126 | A | A | B | AA | A | D | B | C |

[1523]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I-136 | AA | AA | AA | AA | A | B | AA | B |
| I-138 | A | AA | AA | AA | A | B | AA | B |
| I-139 | A | A | AA | A | A | D | AA | D |
| I-140 | A | A | A | AA | A | D | AA | D |
| I-141 | B | C | B | AA | B | D | AA | D |
| I-142 | A | B | B | A | A | D | AA | D |
| I-143 | B | D | C | AA | C | D | AA | D |
| I-144 | A | A | A | B | A | D | AA | D |
| I-150 | A | AA | AA | AA | A | D | AA | D |
| I-151 | A | AA | AA | AA | A | D | AA | D |
| I-154 | A | A | AA | AA | A | D | AA | D |
| I-177 | B | B | C | A | B | D | AA | D |
| I-180 | A | A | A | AA | AA | C | AA | D |
| I-181 | B | B | B | B | B | D | B | D |
| I-182 | B | C | C | A | B | D | B | D |
| I-183 | A | C | C | A | B | D | A | D |
| I-184 | C | D | D | C | C | D | D | D |
| I-185 | B | D | D | B | B | D | B | D |
| I-186 | B | C | B | A | A | D | AA | D |
| I-187 | A | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-188 | B | C | B | A | B | D | B | D |
| I-189 | C | D | D | C | C | D | AA | D |
| I-193 | C | C | D | B | B | D | B | D |
| I-194 | C | D | D | C | D | D | D | D |
| I-195 | B | B | C | A | A | D | A | D |
| I-196 | D | D | D | D | D | D | B | D |
| I-197 | A | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-198 | A | A | A | AA | A | C | AA | D |
| I-205 | B | C | C | B | C | D | C | D |
| I-206 | B | B | B | AA | AA | C | AA | C |

[1524]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I-210 | A | A | A | AA | A | D | AA | B |
| I-211 | B | D | C | B | D | D | D | D |
| I-212 | B | C | C | B | C | D | B | D |
| I-213 | D | D | D | C | D | D | D | D |
| I-216 | A | B | B | AA | A | D | AA | D |
| I-217 | A | B | B | AA | A | D | AA | D |
| I-218 | B | C | C | B | B | D | B | D |
| I-221 | A | B | B | AA | A | D | A | D |
| I-222 | B | B | A | AA | B | D | A | D |
| I-223 | C | D | D | A | C | D | B | D |
| I-224 | A | B | B | AA | A | D | D | D |
| I-225 | A | AA | A | AA | A | B | AA | D |
| I-226 | C | C | D | B | C | D | B | D |
| I-227 | B | B | B | B | B | D | B | D |
| I-229 | A | B | D | AA | A | D | B | D |
| I-230 | A | AA | A | AA | A | B | AA | D |
| I-231 | B | B | B | A | B | C | AA | D |
| I-234 | A | A | B | AA | AA | D | AA | D |
| I-235 | B | A | B | A | B | C | A | D |
| I-238 | AA | AA | B | AA | AA | D | AA | D |
| I-239 | B | B | B | AA | A | D | AA | D |
| I-245 | AA | AA | B | AA | AA | D | AA | D |
| I-246 | B | B | C | A | B | C | A | D |
| I-247 | A | AA | B | AA | A | D | AA | D |
| I-248 | B | A | A | A | B | C | AA | D |
| I-251 | C | D | D | B | B | D | B | D |
| I-252 | B | AA | A | AA | A | C | AA | D |
| I-253 | B | C | C | A | C | D | B | D |
| I-254 | D | D | D | C | D | D | B | D |
| I-255 | B | B | B | AA | A | D | A | D |

[1525]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I-256 | A | B | B | AA | AA | C | AA | D |
| I-257 | D | D | D | C | D | D | D | D |
| I-258 | C | D | D | C | C | D | D | D |
| I-259 | A | A | A | AA | AA | D | AA | D |
| I-260 | B | C | C | A | B | D | B | D |
| I-262 | D | D | D | C | C | D | D | D |
| I-266 | B | B | C | B | B | D | B | D |
| I-267 | D | D | D | B | C | D | D | D |
| I-268 | A | C | C | A | AA | D | B | D |
| I-271 | C | D | D | B | B | D | C | D |
| I-272 | B | B | C | AA | A | D | B | D |
| I-275 | C | D | D | B | B | D | C | D |
| I-276 | B | B | B | AA | AA | D | C | D |
| I-277 | D | D | D | B | B | D | D | D |
| I-278 | B | C | B | A | A | D | C | D |
| I-279 | B | C | D | AA | AA | D | C | D |
| I-280 | C | D | D | B | B | D | D | D |
| I-281 | B | C | B | AA | AA | D | C | D |

[1526] Bc＝番茄灰霉菌;Cg＝禾生炭疽病菌;Dm＝马伊德壳色单隔孢;Fm＝串珠镰刀菌;Fv＝大豆猝死综合症病菌;Pc＝辣椒疫霉菌;Rs＝立枯丝核菌;St＝壳针孢属

[1527] 实施例227

[1528] 还在如Beckers等人,“Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectively in Cancer Cells”Cancer Res.(2007)67,8180-8187所述的癌细胞存活力测定中分析本发明化合物。测量在给药抑制剂化合物之后存活的癌细胞百分比的分析的例示性程序如下。

[1529] 在37℃孵育以$4\times10^5$涂于每个6cm培养皿中的LNCaP(前列腺癌细胞系)细胞,并且次日将其用渐增浓度的抑制剂化合物处理并孵育。使用锥虫蓝(trypan blue)染色,从第0天起每日计数并计算活细胞和死细胞百分比,持续5天。

[1530] 实施例228

[1531] 还在如哈伍德(Harwood)等人,“Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations,Inhibit Fatty Acid Synthesis,and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals”Journal of Biological Chemistry(2008)278,37099-37111所述的体内脂肪酸合成研究中分析本发明

化合物。测量掺入大鼠肝组织中的放射性[$C^{14}$]-乙酸盐的量的分析的例示性程序如下。

[1532] 用含有0.5％甲基纤维素的水溶液(媒介物)或含有0.5％甲基纤维素+测试化合物的水溶液以每200克体重(大鼠)1.0毫升的体积经口处理随意提供食物和水的动物。给药化合物之后1至4小时，动物接受0.5mL[$C^{14}$]-乙酸盐(64μCi/mL;56μCi/mL)的腹膜内注射。给药经放射性标记的乙酸盐之后1小时，通过$CO_2$窒息将动物处死，并且移出两个0.75g肝切片并且在1.5mL 2.5M NaOH中于70℃皂化120分钟。皂化后，将2.5mL无水乙醇添加至各样品中，并且使溶液混合并静置过夜。接着将石油醚(4.8mL)添加至各样品中，并且首先剧烈震荡混合物2分钟，接着在工作台上用Sorvall中以1000×g离心5分钟。去除并弃去含有不可皂化脂质的所得石油醚层。通过添加12M HCl将剩余水层酸化至pH<2，并且用4.8mL石油醚萃取两次。将所收集的有机部分转移至液体闪烁小瓶中，在氮气下干燥，溶解于7mL Aquasol液体闪烁流体中，并且使用Beckman 6500液体闪烁计数器评估放射性。以每毫克组织的每分钟衰变(DPM,disintigrations per minute)记录结果。

[1533] 实施例229

[1534] 还在如哈伍德(Harwood)等人，“Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations,Inhibit Fatty Acid Synthesis,and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals”Journal of Biological Chemistry(2008)278,37099-37111所述的呼吸商测量分析中分析本发明化合物。测量大鼠中二氧化碳产生量与氧气消耗量的比率的分析的例示性程序如下。

[1535] 将在实验之前圈养于标准实验室条件下，喂食普通食物(chow)、禁食或者禁食并且再喂食高蔗糖膳食持续2天的雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rat)(350-400g)从其饲养笼中移出，称重，并且置于具有热量计的密封隔室(43″43″10cm)中(每个隔室一只大鼠)。将腔室置于活动监视器中。在每次使用之前校准热量计，将空气流速调整至1.6升/分钟，并且将系统稳定和取样时间分别设定为60秒和15秒。在处理之前每10分钟测量基线氧气消耗量、$CO_2$产生量和走动活动，持续至多3小时。收集基线数据之后，打开隔室并且向大鼠口服灌饲1.0ml0.5％甲基纤维素水溶液(媒介物对照)或含有测试化合物的0.5％甲基纤维素水溶液，接着使其返回至Oxymax隔室。给药后每30分钟进行测量，再持续3-6小时。喂食媒介物对照用于评估因给药媒介物和在实验过程中RQ测量的漂移(如果存在)所产生的影响。使用禁食过夜并且经媒介物处理的对照来测定最大潜在RQ降低。将结果绘制成其绝对RQ值(±SEM)随时间而变的曲线。

[1536] 实施例230

[1537] 还在碘化丙锭(PI)细胞死亡分析中，基于范·安吉兰德(van Engeland)等人，“A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture”Cytometry(1996)24(2),131-139所述的程序来分析本发明化合物。测量施用药物之后完整有丝分裂细胞数目的分析的例示性程序如下。

[1538] 将肝细胞癌细胞(例如HepG2或Hep3B)于0.5ml培养基中以1.106/ml的密度接种于24孔板中，并且孵育3小时以使细胞有时间附着。用实验化合物1μM多柔比星(1,2)或媒介物(DMSO)对照处理细胞120小时，处理之后:a.首先移出培养物上清液至2mL聚丙烯管中并且置于冰上;b.然后用0.5mL PBS洗涤细胞，将洗涤体积转移至含有培养物上清液(漂浮细胞)

的2mL管中。将细胞保持于冰上。通过向孔中添加200μL细胞消化液(accutase)持续5分钟完成收集。然后将细胞消化液用300μL培养基灭活。将混合物上下吸液，并将经胰蛋白酶处理的细胞从孔转移至含有漂浮细胞的2mL管中(总体积:1.5mL)。将细胞保持于冰上。在4℃使细胞以0.6rcf离心旋转10分钟。在离心后，抽吸培养基，并将细胞通过脉冲式涡旋约15秒重新悬浮于500μL培养基中。将细胞保持于冰上。

[1539] 对于细胞计数:在脉冲式涡旋15秒之后将20μL细胞添加至板中，并将所述板保持于冰上。接着添加20μL锥虫蓝，随即进行计数。用TC10伯乐公司(biorad)细胞计数器对细胞计数。在4℃使细胞以0.6rcf离心旋转10分钟。小心抽吸培养基，并将细胞通过涡旋再悬浮于500μL 1X膜联蛋白结合缓冲液(annexin binding buffer)中。将细胞悬浮液转移至5ml FACS管中，接着添加5μl碘化丙锭。轻轻地混合细胞并且在室温于黑暗中孵育15分钟。

[1540] 对于流式细胞分析，在每个时间点使用未经染色/未经处理的样品作为阴性对照，并且在每个时间点使用经多柔比星处理的样品作为阳性对照。使用FACScan流式细胞仪，并且用FlowJo软件分析FL2-A直方图。

[1541] 实施例231

[1542] 还在高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)研究中分析本发明化合物。分析的代表性方案如下。

[1543] 本发明化合物容易适于作为抗肥胖剂、胰岛素增敏剂、高胰岛素血症逆转剂和肝脂肪变性逆转剂供临床使用。所述活性如下确定:在哺乳动物中评估化合物在以下方面中的量，相对于不含测试化合物的对照媒介物，所述化合物的量减少体重和体脂肪百分比、降低血浆胰岛素含量、减缓对口服葡萄糖激发产生响应的血浆胰岛素和葡萄糖含量的上升和/或加速其下降、并且降低肝脏脂质含量。在给药测试化合物之前和期间，向史泊格多利大鼠喂食普通食物、高蔗糖膳食(例如AIN76A啮齿动物膳食;研究饲料有限公司(Research diets Inc.)目录号10001)或高脂肪膳食(例如研究饲料有限公司(Research diets Inc.)目录号12451)，持续3-8周。

[1544] 通过使用基于所属领域的技术人员已知的标准程序的方法评估对脂质和碳水化合物代谢的多种参数的改变来展示本发明化合物的抗肥胖、胰岛素增敏、高胰岛素血症逆转和肝脂肪变性逆转潜力。举例而言，在随意喂食普通食物、高脂肪膳食或高蔗糖膳食3-8周时段后，通过使用每日一次(Q.D.)、每日两次(B.I.D)或每日三次(T.I.D.)给药方案于水或生理食盐水或者含有0.5％甲基纤维素的水或生理食盐水中经口灌饲而给药测试化合物来处理继续接受膳食的动物，持续1-8周。在研究期间的多个时间和在处死(通过$CO_2$窒息)时，从未麻醉大鼠的尾静脉或从处死时动物的腔静脉收集血液至含有肝素或EDTA的管中以供离心分离来制备血浆。使用所属领域的技术人员已知的方法测量与抗肥胖、胰岛素增敏、高胰岛素血症逆转和肝脂肪变性逆转作用相一致改变的所属领域的技术人员已知的脂质和碳水化合物代谢参数的血浆水平，所述参数包括(但不限于)胆固醇和甘油三酯、葡萄糖、胰岛素、瘦素、脂连素、酮体、游离脂肪酸和甘油。

[1545] 还可通过评估本发明化合物引起体重下降、体脂肪百分比(通过例如双能量X射线吸收测定(DEXA)分析测量)减少和血浆瘦素含量降低的潜力来展示本发明化合物的抗肥胖潜力。还可通过使用所属领域的技术人员已知的提取和定量程序评估本发明化合物降低肝脏中的甘油三酯浓度的潜力来展示本发明化合物的抗肥胖和肝脂肪变性逆转潜力。还可通

过使用所属领域的技术人员已知的程序评估本发明化合物减缓对口服葡萄糖激发产生响应的血浆胰岛素和葡萄糖含量的上升和/或加速其下降来展示本发明化合物的胰岛素增敏和高胰岛素血症逆转潜力。

[1546] 尽管已描述本发明的许多实施方案,但显然可改变基本实施例以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施方案。因此,应了解,本发明的范围是由随附权利要求书限定,而不是由通过以举例的方式进行表述的具体实施方案限定。