

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99816356.2

[51] Int. Cl.

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 5/50 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100352505C

[22] 申请日 1999.12.22 [21] 申请号 99816356.2

[30] 优先权

[32] 1998.12.24 [33] US [31] 60/114718

[86] 国际申请 PCT/US1999/030713 1999.12.22

[87] 国际公布 WO2000/038666 英 2000.7.6

[85] 进入国家阶段日期 2001.8.24

[73] 专利权人 症变治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 M·D·埃里安 P·范佩耶

[56] 参考文献

WO9839343A1 1998.9.11

WO9839342A1 1998.9.11

US4968790A 1990.11.6

CN1145783A 1997.3.26

WO9839344A1 1998.9.11

审查员 俞可嘉

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 余刚 李丙林

权利要求书 12 页 说明书 255 页

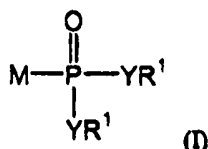
[54] 发明名称

治疗糖尿病的 FBP 酶抑制剂与胰岛素致敏剂的组合

[57] 摘要

本发明提供了含有 FBP 酶抑制剂和胰岛素致敏剂的药物组合物，和治疗糖尿病以及能响应于提高血糖控制、改善胰岛素敏感性、降低胰岛素水平、或促进胰岛素分泌的疾病的方法。

1. 药物组合物, 包含药学有效量选自噻唑烷二酮、丙酸衍生物、蛋白激酶 C 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂、RXR 配体或 PPAR γ 激动剂的胰岛素致敏剂和药学有效量的 FBP 酶抑制剂或其前药或盐, 其中所述 FBP 酶抑制剂是式 I 的化合物:



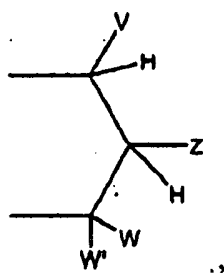
并且其中

Y 独立地选自 -O-、和 -NR⁶-;

当 Y 是 -O- 时, 则连在 -O- 上的 R¹ 独立地选自 -H、烷基、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的 -烷基芳基、-C(R²)₂OC(O)NR²、-NR²-C(O)-R³、-C(R²)₂-OC(O)R³、-C(R²)₂-O-C(O)OR³、-C(R²)₂OC(O)SR³、-烷基-S-C(O)R³、-烷基-S-S-烷基羟基、和 -烷基-S-S-S-烷基羟基,

当 Y 是 -NR⁶- 时, 则连在 -NR⁶- 上的 R¹ 独立地选自 -H、-[C(R²)₂]_q-COOR³、-C(R⁴)₂COOR³、-[C(R²)₂]_q-C(O)SR、和 -亚环烷基-COOR³;

或者当 Y 独立地选自 -O- 和 -NR⁶- 时, 则 R¹ 与 R¹ 一起是 -烷基-S-S-烷基-以形成环状基团, 或者 R¹ 与 R¹ 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 -H、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取

代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和1-炔基；或者

V和Z经由另外的3-5个原子连接在一起以形成含有5-7个原子、并任选含有1个杂原子的环状基团，该环状基团被连在碳原子上的羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代，其中从连在磷上的两个Y基团的相邻碳开始计，取代位点在第3个碳原子上；或者

V和Z经由另外的3-5个原子连接在一起以形成任选含有1个杂原子的稠合在芳基上的环状基团，稠合位点在与磷连接的Y的 β 和 γ 位：

V和W经由另外的3个碳原子连接在一起以形成含有6个碳原子的任选取代的环状基团，该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代，其中从连在磷上的Y的相邻碳开始计，该碳原子是第3个碳原子；

Z和W经由另外的3-5个原子连接在一起以形成任选含有1个杂原子的环状基团，并且V必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基；

W和W'经由另外的2-5个原子连接在一起以形成任选含有0-2个杂原子的环状基团，并且V必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基；

Z选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ 芳基、 $-\text{CH}$ (芳基) OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$ ；

p是整数2或3；

q是整数1或2；

条件是：

a) V、Z、W、W'不都是-H；且

b) 当Z是 $-\text{R}^2$ 时，则V、W和W'当中至少有一个不是-H、烷基、芳烷基、或脂环基；

R^2 选自 R^3 和 $-H$;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

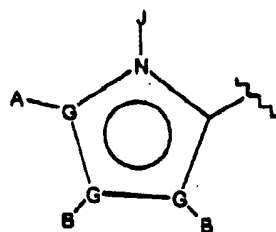
每一 R^4 分别独立地选自 $-H$ 、和烷基, 或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^6 选自 $-H$ 、 C_1-C_{10} 烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、和 C_1-C_{10} 酰基。

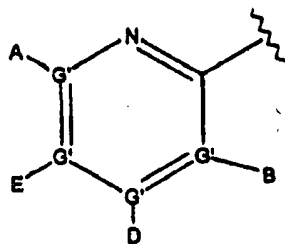
2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述噻唑烷二酮选自 BRL 49653、曲格列酮、吡格列酮、环格列酮、WAY-120,744、恩格列酮、AD 5075、G1-262570、SB 219994、SB219993 和达格列酮。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中 M 是 R^5-X- :

其中 R^5 选自:



和



其中:

G 分别独立地选自 C、N、O、S、和 Se, 且其中仅有一个 G 可以是 O、S、或 Se, 并且最多有一个 G 是 N;

G' 分别独立地选自 C 和 N, 且不超过两个 G' 是 N;

A 选自 $-H$ 、 $-NR^4_2$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CO_2R^3$ 、卤素、 $-S(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、烷基、烯基、炔基、全卤代烷基、卤代烷基、芳基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NR^4_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(S)NR^4_2$ 、 $-NHAc$ 、和不存在;

B 和 D 分别独立地选自 $-H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、全卤代烷基、卤素、 $-NO_2$ 、和不存在, 除了 $-H$ 、 $-CN$ 、全卤代烷基、 $-NO_2$ 、和卤素以外这些基团都可任选被取代;

E 选自 $-H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、烷氧基烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、全卤代烷基、卤

素、和不存在，除了-H、-CN、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代；

J 选自-H 和不存在；

X 是经由包括 0-1 个选自 N、O、和 S 的杂原子在内的 2-4 个原子将 R⁵ 连接到磷原子上的任选取代连接基团，除了当 X 是脒或氨基甲酸酯时，在 R⁵ 与磷原子之间的最短路径中有两个杂原子，并且其中连接在磷上的原子是碳原子，且其中 X 选自-烷基(羟基)-、-炔基-、-杂芳基-、-羰基烷基-、-1, 1-二卤代烷基-、-烷氧基烷基-、-烷氧基-、-烷硫基烷基-、-烷硫基-、-烷基氨基羰基-、-烷基羰基氨基-、-烷氧基羰基-、-羰基氧基烷基-、-烷氧基羰基氨基-、和-烷基氨基羰基氨基-，所有这些基团都可任选被取代；条件是 X 不被-COOR¹、-SO₃H、或-PO₃R²取代；

R² 选自 R³ 和-H；

R³ 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基；

每一 R⁴ 分别独立地选自-H、和烷基，或者 R⁴ 与 R⁴ 一起形成环状烷基；

每一 R⁹ 分别独立地选自-H、烷基、芳烷基、和脂环基，或者 R⁹ 与 R⁹ 一起形成环状烷基；

R¹¹ 选自烷基、芳基、-NR² 和-OR²；

条件是：

- 1) 当 G' 是 N 时，则各个 A、B、D、或 E 是不存在；
- 2) A 和 B 当中，或 A、B、D、和 E 当中至少有一个不选自-H 或不存在；
- 3) 当 R⁵ 是 6 元环时，则 X 不是任何有 2 个原子的连接基团、任选取代的-烷氧基-、或任选取代的-烷硫基-；
- 4) 当 G 是 N 时，则 A 或 B 分别不是卤素或通过杂原子直接键合到 G 上的基团；
- 5) 当 X 不是-杂芳基-时，则 R⁵ 不被两个或更多个芳基取代。

4. 权利要求 3 的药物组合物，其中当 R⁵ 是 2-噻唑基、2-噁唑基、或 2-硒唑基，且 X 是-烷氧基烷基-、-烷硫基烷基-、-烷氧基-、或-烷硫基-时，则 A 不是-CONH₂，且 B 不是-H。

5. 权利要求 3 的药物组合物, 其中当 R^5 是 2-噻唑基、2-噁唑基、或 2-硒唑基时, 则 X 不是-烷氧基烷基-、-烷硫基烷基-、-烷氧基-、或-烷硫基-。

6. 权利要求 3 的药物组合物, 其中所述式 I 或式 IA 化合物对分离的大鼠肝细胞中的葡萄糖生成的 IC_{50} 优选 $\leq 50 \mu M$ 。

7. 权利要求 6 的药物组合物, 其中 R^5 选自吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、异噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、和 1,3-硒唑基, 所有这样基团都含有至少一个取代基。

8. 权利要求 7 的药物组合物, 其中 R^5 不是 2-噻唑基、或 2-噁唑基。

9. 权利要求 8 的药物组合物, 其中

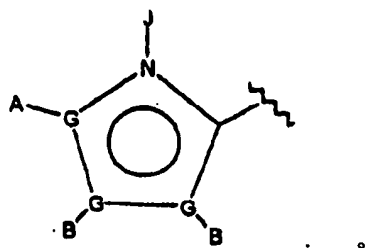
A 选自 -H、 $-NR^4_2$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CO_2R^3$ 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 全卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、芳基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NR^4_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-SR^4$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(S)NR^4_2$ 、 $-NHAc$ 、和不存在;

B 和 D 分别独立地选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^2_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、全卤代烷基、卤素、和不存在, 除了 -H、 $-CN$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代;

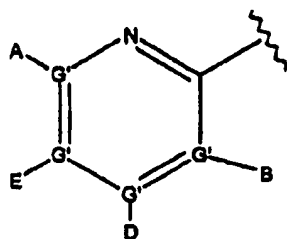
E 选自 -H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、芳基、 C_4-C_6 脂环基、烷氧基烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CONR^4_2$; $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 C_1-C_6 全卤代烷基、卤素、和不存在, 除了 -H、 $-CN$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代; 且

R^4 分别独立地选自 -H 和 C_1-C_2 烷基。

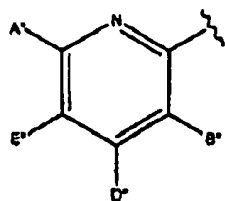
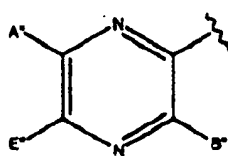
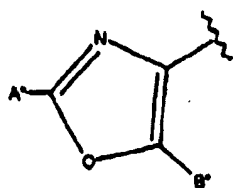
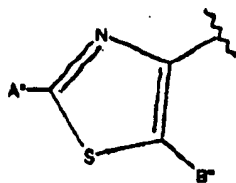
10. 权利要求 8 的药物组合物, 其中 R^5 是



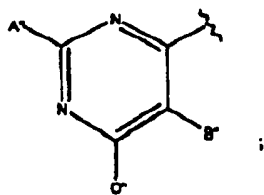
11. 权利要求 8 的药物组合物, 其中 R^5 是



12. 权利要求 8 的药物组合物, 其中 R^5 选自



和



其中

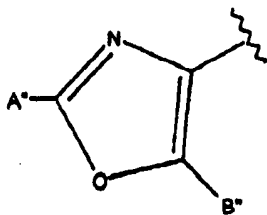
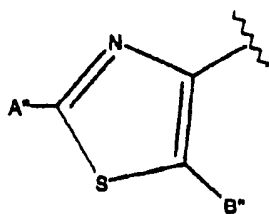
A'' 选自 -H、 $-NR^4_2$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CO_2R^3$ 、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 全卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、芳基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NR^4_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(S)NR^4_2$ 和 $-NHAc$;

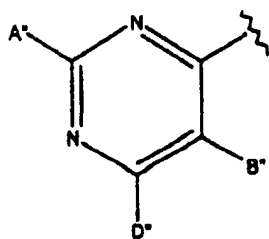
B'' 和 D'' 独立地选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、全卤代烷基、和卤素，除了 -H、 $-CN$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代;

E'' 选自 -H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_4-C_6 脂环基、烷氧基烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 C_1-C_6 全卤代烷基、和卤素，除了 -H、 $-CN$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代; 且

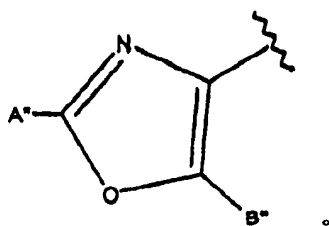
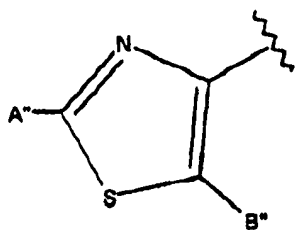
R^4 分别独立地选自 -H 和 C_1-C_2 烷基。

13. 权利要求 12 的药物组合物，其中 R^5 选自:

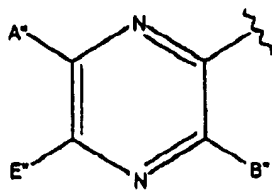
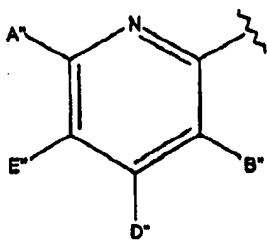




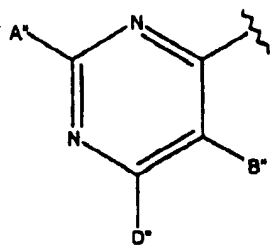
14. 权利要求 12 的药物组合物, 其中 R^5 选自:



15. 权利要求 12 的药物组合物, 其中 R^5 选自:



, 和



16. 权利要求 9 的药物组合物, 其中 X 选自-杂芳基-、-烷基羰基氨基-、-烷基氨基羰基-、和-烷氧基羰基-。

17. 权利要求 16 的药物组合物, 其中 X 选自-杂芳基-、和-烷氧基羰基-。

18. 权利要求 12 的药物组合物, 其中 X 选自-杂芳基-、-烷基羰基氨基-、-烷基氨基羰基-、和-烷氧基羰基-。

19. 权利要求 18 的药物组合物, 其中 A" 选自-NH₂、-CONH₂、卤素、-CH₃、-CF₃、-CH₂-卤素、-CN、-OCH₃、-SCH₃、和-H。

20. 权利要求 19 的药物组合物, 其中 A" 选自-NH₂、-Cl、-Br、和-CH₃。

21. 权利要求 18 的药物组合物, 其中每一 B" 选自-H、-C(O)R¹¹、-C(O)SR³、烷基、芳基、脂环基、卤素、-CN、-SR³、-NR⁹₂和 OR³。

22. 权利要求 21 的药物组合物, 其中每一 B" 选自-H、-C(O)OR³、-C(O)SR³、C₁-C₆烷基、脂环基、卤素、杂芳基、和-SR³。

23. 权利要求 18 的药物组合物, 其中 D" 选自-H、-C(O)R¹¹、-C(O)SR³、烷基、芳基、脂环基、卤素、-NR⁹₂、和-SR³。

24. 权利要求 23 的药物组合物, 其中 D" 选自-H、-C(O)OR³、C₁-C₁₀烷基、脂环基、和卤素。

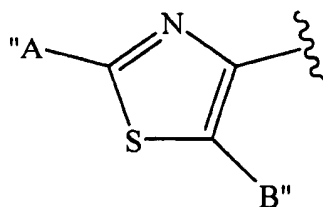
25. 权利要求 18 的药物组合物, 其中 E" 选自-H、C₁-C₆烷基、脂环基、卤素、-CN、-C(O)OR³、-SR³、和-CONR⁴₂。

26. 权利要求 25 的药物组合物, 其中 E" 选自-H、-Br、和-Cl。

27. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述组合是口服给药的。

28. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述 PPAR_γ 激动剂选自 BRL 49653、曲格列酮、吡格列酮、环格列酮、WAY-120, 744、恩格列酮、AD 5075、达格列酮、G1-262570、SB 217092、SB 236636、SB 219994、和 SB219993。

29. 权利要求 3 的药物组合物, 其中 R⁵是



X 选自选自亚甲基氧基羰基、和咪喃-2, 5-二基;

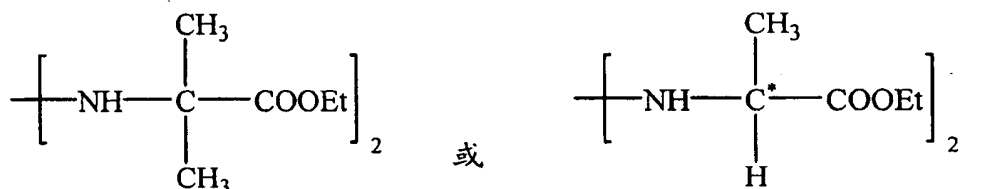
A'' 选自 -H、-NR⁴₂、-CONR⁴₂、-CO₂R³、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆全卤代烷基、C₁-C₆卤代烷基、芳基、-CH₂OH、-CH₂NR⁴₂、-CH₂CN、-CN、-C(S)NH₂、-OR³、-SR³、-N₃、-NHC(S)NR⁴₂、和 -NHAc;

B'' 选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、-C(O)R¹¹、-C(O)SR³、-SO₂R¹¹、-S(O)R³、-CN、-NR⁹₂、-OR³、-SR³、全卤代烷基、和卤素、除了 -H、-CN、全卤代烷基、和卤素之外，所有基团都可选被取代;

R⁴ 独立选自 -H 和 C₁-C₂烷基。

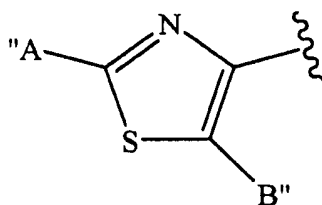
30. 权利要求 29 的药物组合物，其中 A'' 是 -NH₂; B'' 是 C₁-C₆烷基或 C(O)R¹¹，其中 R¹¹ 是烷基; 而 YR¹ 是 OH。

31. 权利要求 29 的药物组合物，其中 A'' 是 -NH₂; B'' 是 C₁-C₆烷基、C(O)R¹¹，其中 R¹¹ 是烷基; 而 YR¹ 是



32. 权利要求 1 的药物组合物，其中 YR¹ 是 OH。

33. 权利要求 3 的药物组合物，其中 R⁵ 是



A'' 选自 -H、-NR⁴₂、-CONR⁴₂、-CO₂R³、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆全卤代烷基、C₁-C₆卤代烷基、芳基、-CH₂OH、-CH₂NR⁴₂、-CH₂CN、-CN、-C(S)NH₂、-OR³、-SR³、-N₃、-NHC(S)NR⁴₂、和 NHAc;

B'' 选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、-C(O)R¹¹、-C(O)SR³、-SO₂R¹¹、-S(O)R³、-CN、-NR⁹₂、-OR³、-SR³、全卤代烷基、和卤素，除了 -H、-CN、全卤代烷基和卤素之外，所有的基团都可选被取代。

34. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、或 $-CH_3$; B'' 是 H 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 C_1-C_6 烷基、 $C(O)R^{11}$ 、脂环基、卤素、杂芳基、或 $-SR^3$, 除了 $-H$ 和卤素之外, 所有的基团都可选被取代。

35. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$; B'' 是 C_1-C_6 烷基或 $C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基。

36. 权利要求 3 的药物组合物, 其中 X 选自亚甲基氧基羰基和呋喃-2, 5-二基。

37. 权利要求 36 的药物组合物, 其中 X 是呋喃-2, 5-二基。

38. 权利要求 36 的药物组合物, 其中当两个 Y 基团都是 $-O-$ 时, 则 R^1 独立地选自取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的苄基、 $-C(R^2)_2OC(O)R^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)OR^3$ 、和 $-H$ 。

39. 权利要求 38 的药物组合物, 其中两个 Y 基团都是 $-O-$, 而 R^1 是 H 。

40. 权利要求 1 的药物组合物, 其中当 Y 是 NR^6 时, R^6 选自 H 、 C_1-C_{10} 烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、或 C_1-C_{10} 酰基; 而 R^1 独立选自 H 、 $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$ 、 $-C(R^4)_2COOR^3$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR^3$ 、和环亚烷基- $COOR^3$, 其中 R^4 独立地是烷基或 H , 而 R^3 是烷基、芳基、脂环基或芳烷基。

41. 权利要求 40 的药物组合物, 其中 Y 是 NR^6 而 R^6 是 H ; 且 R^1 是 $-C(R^4)_2COOR^3$, 其中 R^4 独立地是 H 或甲基; 而 R^3 是烷基。

42. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$; B'' 是 C_1-C_6 烷基或 $C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基; 而 X 选自亚甲基氧基羰基和呋喃-2, 5-二基。

43. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$; B'' 是 C_1-C_6 烷基或 $C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基; 而 YR^1 是 OH 。

44. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$; B'' 是 C_1-C_6 烷基或 $C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基; Y 是 NR^6 , 而 R^6 是 H ; 且 R^1 是 $-C(R^4)_2COOR^3$, 其中 R^4 独立地是 H 或甲基; 而 R^3 是烷基。

45. 权利要求 3 的药物组合物, 其中 X 是呋喃-2, 5-二基, 而 YR^1 是 OH 。

46. 权利要求 3 的药物组合物, 其中 X 是呋喃-2, 5-二基; Y 是 NR^6 而 R^6 是 H ; 且 R^1 是 $-C(R^4)_2COOR^3$, 其中 R^4 独立地是 H 或甲基; 而 R^3 是烷基。

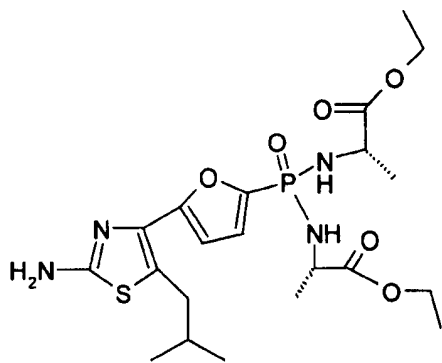
47. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$; B'' 是 C_1-C_6 烷基或 $C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基; X 选自亚甲基氧基羰基和呋喃-2, 5-二基; 而 YR^1 是 OH 。

48. 权利要求 47 的药物组合物, 其中 X 是呋喃-2, 5-二基。

49. 权利要求 33 的药物组合物, 其中 A'' 是 $-NH_2$; B'' 是 C_1-C_6 烷基或 $C(O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是烷基; X 选自亚甲基氧基羰基和呋喃-2,5-二基; Y 是 NR^6 而 R^6 是 H; 且 R^1 是 $-C(R^4)_2COOR^3$, 其中 R^4 独立地是 H 或甲基; 而 R^3 是烷基。

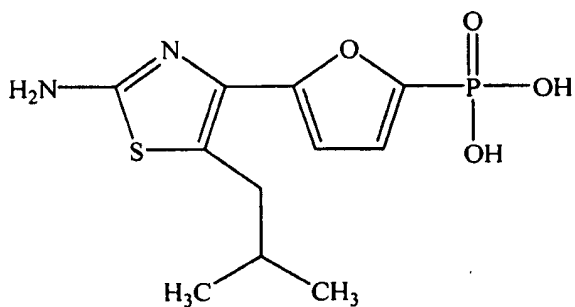
50. 权利要求 49 的药物组合物, 其中 X 是呋喃-2,5-二基。

51. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述 FBP 酶抑制剂是



化合物 J。

52. 权利要求 1 的药物组合物, 其中所述 FBP 酶抑制剂是



化合物 H。

治疗糖尿病的 FBP 酶抑制剂与胰岛素致敏剂的组合

相关申请介绍

本申请是在 1998 年 12 月 23 日提交的第 60/114,718 号临时申请的接续, 该申请全文引入本文以作参考。

发明领域

本发明公开了用于治疗下述疾病的用胰岛素致敏剂和 FBP 酶抑制剂进行的联合治疗: 糖尿病, 以及能受益于控制血糖水平或改善胰岛素敏感性、降低胰岛素水平或提高胰岛素分泌的其它疾病。本发明还公开了用于所述治疗的组合物。

发明背景

糖尿病是当今全球最流行的疾病之一。糖尿病患者已被分成两类, 即 I 型或胰岛素依赖型糖尿病和 II 型或非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)。在所有糖尿病患者中, NIDDM 占大约 90%, 并且据估计仅在美国就影响着一千二百万 - 一千四百万成年人 (占总人口的 6.6%)。NIDDM 的特征是禁食高血糖和过度饮食后血糖水平增加。NIDDM 伴有多种长期并发症, 包括微血管病例如视网膜病、肾病和神经病, 和大血管病例如冠心病。在动物模型中进行的大量研究证实了长期高血糖与并发症之间的因果关系。糖尿病控制和并发症试验 (DCCT) 与 Stockholm Prospective Study 的结果首次在人类中证实了该关系, 这些结果显示, 在进行严格血糖控制的胰岛素依赖型糖尿病患者中, 这些并发症形成和进展的危险性有实质性减小, 由此证实了该因果关系。预计严格控制血糖还有助于 NIDDM 患者。

当前治疗 NIDDM 患者的疗法需要控制生活方式上危险因素和引入药物治疗。对于 NIDDM, 首要治疗一般是严格控制饮食和运动内容, 因为绝大多数 NIDDM 患者过重或肥胖 (67%), 并且还因为减轻体重可改善胰岛素分泌、胰岛素敏感性和导致血糖量正常。只有不到 30% 的这些患者虽然没有很好地配合和没有很好地作出反应但是血糖却恢复正常。不能仅通过饮食控制高血糖的患者是用口服的降血糖药

或胰岛素治疗。直到最近，磺酰脲类药物还是唯一适用于 NIDDM 的一类降血糖剂。用磺酰脲类药物治疗仅在 70% 患者中有效地降低了血糖，并且治疗 10 年后仅在 40% 患者中生效。因此对于不能用饮食和磺酰脲类药物得到有效治疗的患者，是通过每天注射胰岛素来获得充分的血糖控制。

虽然对于 NIDDM 患者来说，磺酰脲类药物是主要治疗手段，但是以 4 个因素限制了其全面成功。首先，如上所述，很大一部分 NIDDM 患者不能对磺酰脲类药物起充分反应（即原发失败）或对其产生耐药性（即继发性失败）。对于处于沉重期 NIDDM 的 NIDDM 患者，这一点尤其突出，因为这些患者的胰岛素分泌功能已严重受损。其次，磺酰脲类药物会提高严重低血糖发作的危险性。再者，长期高胰岛素血症会提高心血管疾病的发生率，虽然该关系尚有争议和未经证实。最后，磺酰脲类药物会增加体重，从而使外周胰岛素敏感性变得更差，并因此可加速该疾病的进展。

U. K. Diabetes Prospective Study 的结果还表明，在 6 年的实验期间，用磺酰脲、甲福明、或二者联合进行过最高治疗的患者不能保持正常的禁食血糖水平，U. K. Prospective Diabetes Study 16. Diabetes, 44: 1249-158 (1995)。这些结果进一步阐明非常需要替代治疗。

最近开发的用于 NIDDM 患者的另一种药物治疗是基于胰岛素抗性机制起作用，并通过在外周和肝脏位点提高胰岛素作用而降低血糖，Saltiel & Olefsky Diabetes 45: 1661-1669 (1996)。因此，据报道这些治疗剂能提高胰岛素依赖型葡萄糖消耗和抑制 HGO。这些治疗剂通常称为“胰岛素致敏剂”。

其中一类胰岛素致敏剂是包含噻唑烷二酮结构的化合物。据报道这些化合物能提高胰岛素作用、同时又不直接刺激胰岛素分泌。在多种肥胖、胰岛素抗性糖尿病动物模型，包括 KK-小鼠、ob/ob 小鼠、Zucker Diabetic Fatty 大鼠和 db/db 小鼠中，噻唑烷二酮类化合物能显著降低葡萄糖水平。在非遗传糖尿病动物模型，包括喂果糖的大鼠和喂高脂肪的大鼠中发现了类似作用。除非用胰岛素治疗，否则特征是严重胰岛素分泌过少的动物模型，例如 STZ 大鼠不能对这些治疗剂起反应。据报道噻唑烷二酮还能恢复胰岛素抑制 HGO 的能力。

虽然胰岛素致敏剂,更具体来说噻唑烷二酮类似物的分子靶仍是未知的,但是有几项研究提出,过氧化物酶体增殖子激活受体(PPAR γ s)可能是它们的靶,并且因此这些受体的配体是有用的抗高血糖剂,Lehmann 等人, *J. Biol. Chem.* 270: 12953-12956 (1995). PPAR γ s 是转录因子甾体/甲状腺激素受体超家族的成员。至少存在3种 PPAR γ s, 即 α 、 β 和 γ 受体,并且已鉴定出噻唑烷二酮类治疗剂是能激活 β 和 γ 受体的配体。在体内达到的浓度下发生结合并且一些数据表明,在 PPAR γ 结合亲和力与体内活性之间有关系。Wilson 等人, *J. Med. Chem.* 39: 665-668 (1996)。

PPAR γ 是作为与视黄酸 X 受体(RXR)的异二聚体存在。有人假定辅阻遏物蛋白将该受体维持在与其它核受体类似的失活状态。分子,即 PPAR γ 配体和/或 RXR 配体与该复合物结合可导致辅阻遏物蛋白离解和激活该受体,据假定该激活的受体与特异性 DNA 序列,PPRE's 相互作用,并激活或抑制基因转录。因此,据信 RXR 配体能增强胰岛素敏感性,并因此可单独或者与 PPAR γ 激动剂例如噻唑烷二酮化合物联合用作抗糖尿病剂,Heyman 等人, WO 97/10819。在 db/db 小鼠中,联合使用的 RXR 配体与 PPAR γ 激动剂降低葡萄糖水平的效力比任何一个单独使用的组分都要强。

已经鉴定了其它种类胰岛素致敏剂(即非噻唑烷二酮类胰岛素致敏剂)。例如,胰岛素致敏剂 SB 236636 和 SB 219994 是 3-芳基-2-烷氧基丙酸。据报道这些化合物能以高亲和力结合人 PPAR γ 。在刺激分化的 3T3-L1 脂肪细胞中的葡萄糖转运方面,和在 ob/ob 小鼠中降血糖活性方面,SB 236636 与噻唑烷二酮化合物 BRL 49653 等效,Young 等人, *Diabetes* (1997)。与其它噻唑烷二酮化合物相比,SB 236636 对用全长 hPPAR γ 转染的 sf9 细胞和大鼠脂肪细胞的粗提取物有更高的亲和力。该更高的结合亲和力与体内效力相关的很好。

有些数据表明,PKC 同工酶的长期激活涉及肌肉胰岛素抗性的产生,并且胰岛素致敏剂可降低 PKC 同工酶从胞质转移到红骨骼肌中的微粒部分内,从而降低 PKC 激活,Schmitz-Peiffer 等人, *Am. J. Physiol.* 273: E915-E921 (1997)。

血管紧张素 II 拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂可用于提高胰岛素敏感性,这是基于血管紧张素 II 与胰岛素信号传导系统之间的

潜在相互作用, Torlone 等人, *Diabetes Care* 16: 1347-1355 (1993); Howard G. 等人, *Circulation* 93: 1809-1817 (1996); Folli 等人, *J. Clin. Invest.* 100: 2158-2169 (1997); Tamura 等人, WO 9737688 A2.

因此, 有数种其中治疗剂起胰岛素致敏剂作用的机制。

从丙酮酸盐的糖异生是需要 11 种酶的高度调节的生物合成途径。有 7 种酶催化可逆反应, 并且是糖异生和糖酵解共同需要的酶。有 4 种酶催化糖异生独有的反应, 即丙酮酸羧化酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、果糖-1,6-二磷酸酶和葡萄糖-6-磷酸酶。经由该途径的全流通是由这些酶、在糖酵解方向催化相应步骤的酶的特异活性、和底物可利用性控制的。饮食因素(葡萄糖、脂肪)和激素(胰岛素、高血糖素、糖皮质激素、肾上腺素)通过基因表达和迁移后机制协同调节糖异生和糖酵解中的酶活性。

果糖-1,6-二磷酸酶(在下文中称为“FBP 酶”)已有报道。McNiell 报道 1,6-二磷酸果糖类似物通过结合到底物位点上来抑制 FBP 酶, *J. Am. Chem. Soc.*, 106: 7851-7853 (1984); U.S. 专利 4,968,790 (1984)。然而, 这些化合物的活性相当弱, 并且不能抑制肝细胞中的葡萄糖产生(推测大概是由于细胞穿透力不佳)。

Gruber 报道一些核苷可通过抑制 FBP 酶来降低整个动物体中的血糖。这些化合物首先通过磷酸化作用转化成相应的一磷酸盐来行使其活性, EP 0427799 B1。

Gruber 等人的 U.S. 专利 5,658,889 描述了使用 FBP 酶的 AMP 位点抑制剂来治疗糖尿病。WO 98/39344、WO 98/39343、和 WO 98/39342 描述了使用 FBP 酶抑制剂来治疗糖尿病。

发明简述

本发明是用于治疗糖尿病和因改善血糖控制或改善外周胰岛素敏感性而好转的疾病的联合治疗和组合物。所述治疗需要将胰岛素致敏剂, 例如 PPAR γ 激动剂、RXR 配体、或已知能提高胰岛素作用的另一活性剂, 和 FBP 酶抑制剂一起给药或者在不同时间给药, 以获得改善的血糖控制。在本发明另一方面, 所述联合治疗能使得肝脏葡萄糖输出量降低程度超过使用葡萄糖降低剂量的胰岛素致敏剂所达到降

低程度。此外，本发明联合治疗可使得胰岛素抗性和/或胰岛素分泌改善程度超过仅使用其中任何一种活性剂所达到的改善程度。本发明还有一个方面是，所述联合治疗能获得与单独使用一种或另一种治疗所达到的有益效果类似的效果，但是该联合治疗所采取的剂量比单独使用一种或另一种治疗所采取的剂量要低很多。

本发明涉及治疗患有 NIDDM 或与胰岛素抗性有关的病症的方法和组合物，所述方法包括给该动物施用含有药学有效量的能提高胰岛素敏感性的治疗剂和药学有效量的 FBP 酶抑制剂的组合物。本发明组合物适于治愈、改善或预防一种或多种 NIDDM 症状。优选的药物组合将具有高效力和低毒性。

本发明另一目的涉及用于治疗胰岛素需求型 NIDDM 患者的方法和组合物。本发明联合治疗降低胰岛素需要量以及相关的安全危险性。

本发明另一目的涉及用于治疗其特征是胰岛素抗性的疾病或病症的方法和组合物，这样的疾病或病症包括肥胖、高血压、葡萄糖耐量异常、和多囊性卵巢综合征。患有综合征 X、肾病或胰腺炎的个体也可以用本发明联合治疗有效地治疗。

本发明另一目的是胰岛素致敏剂在降低可由 FBP 酶抑制剂治疗引起的一些可能不利作用例如乳酸盐(lactate)和甘油三酯水平增加中的应用。

本发明另一目的是 FBP 酶抑制剂在降低可由胰岛素致敏剂引起的一些可能不利作用例如体重增加中的应用。

本发明另一方面是将 FBP 酶抑制剂与胰岛素致敏剂治疗联合使用，所述胰岛素致敏剂治疗包括施用能提高内源性或外源性胰岛素水平的治疗剂，例如磺酰脲类治疗剂、胰岛素、或胰岛素模拟物。

定义

除非另有清楚地说明，依据本发明和如本文所用的下述术语具有下述含义。

如在本文式 I 和 X 中使用的 X 和 X³基团命名描述了连接在磷酸酯上的基团，并且以连接在杂芳环上的基团结束。例如，当 X 是烷基氨基时，所要表示的是下述结构：



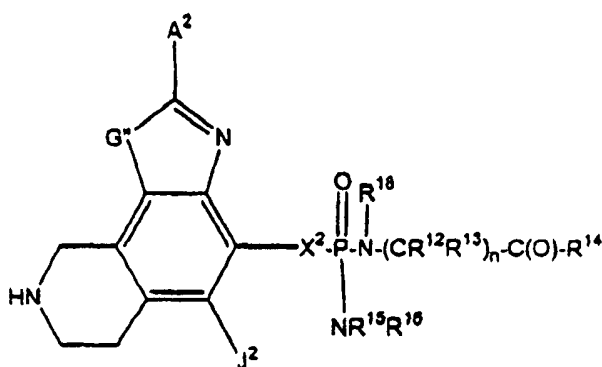
同样, A、B、C、D、E、A^{''}、B^{''}、C^{''}、D^{''}、E^{''}、A²、L²、E²、和 J² 基团以及杂芳环上的其它取代基是这样描述的, 该术语以连接在杂芳环上的基团结束。取代基通常这样命名, 该术语以在连接点的基团结束。

术语“芳基”是指具有 5-14 个环原子和至少一个有共轭 pi 电子系统的环的芳基, 并包括碳环芳基、杂环芳基和联芳基, 所有这些芳基都可任选被取代。合适的芳基包括苯基和呋喃-2,5-二基。

碳环芳基是其中芳环上的环原子是碳原子的芳基。碳环芳基包括单环碳环芳基和多环或稠合化合物例如任选取代的萘基。

杂环芳基或杂芳基是在芳环中有 1-4 个杂原子作为环原子、并且剩余环原子是碳原子的基团。合适的杂原子包括氧、硫、氮、和硒 (selenium)。合适的杂芳基包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-低级烷基吡咯基、吡啶基-N-氧化物、嘧啶基、吡嗪基、和咪唑基等, 所有这些杂芳基都可任选被取代。

术语“成环”或“成环的”是指在已有的芳基或杂芳基上形成另外的环状部分。新形成的环可以是碳环或杂环, 饱和或不饱和的, 并含有 2-9 个新原子, 其中 0-3 个新原子可以是选自 N、O、和 S 的杂原子。成环可包括 X 基团中的原子作为新形成环的一部分。例如, 用语“L² 和 E² 一起形成成环的环状基团”包括



术语“联芳基”代表包含一个以上芳环的芳基, 包括稠环和被其它芳基取代的芳基。这样的基团可任选被取代。合适的联芳基包括萘基和联苯基。

术语“脂环基”是指将脂族和环状化合物的特征结合起来的化合

物。这样的环状化合物包括但不限于芳族化合物、环烷基化合物和桥连环烷基化合物。环状化合物包括杂环。环己烯基乙基和环己基乙基是合适的脂环族基团。这样的基团可任选被取代。

术语“任选取代的”或“取代的”包括被 1-4 个独立地选自下列取代基取代的基团：低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、低级脂环基、羟基、低级烷氧基、低级芳氧基、全卤代烷氧基、芳烷氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳基烷基、杂芳烷氧基、叠氮基、氨基、胍基、脒基、卤素、低级烷硫基、氧代、酰基烷基、羧基酯、羧基、氨基甲酰基-(-carboxamido)、硝基、酰氧基、氨基烷基、烷基氨基芳基、烷基芳基、烷基氨基烷基、烷氧基芳基、芳基氨基、芳烷基氨基、脲基、磺酰基、芳基烷基氨基甲酰基-、芳基氨基甲酰基-、羟基烷基、卤代烷基、烷基氨基烷基羧基-、氨基甲酰氨基烷基-、氰基、低级烷氧基烷基、低级全卤代烷基、和芳基烷氧基烷基。“取代的芳基”和“取代的杂芳基”优选指被 1-3 个取代基取代的芳基和杂芳基。这些取代基优选选自低级烷基、低级烷氧基、低级全卤代烷基、卤素、羟基、和氨基。当描述 R^6 基团时，“取代的”不包括成环。

术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。合适的芳烷基包括苄基、吡啶甲基等，并且可任选被取代。术语“-芳烷基-”是指二价基团-芳基-亚烷基-。“杂芳基烷基”是指被杂芳基取代的亚烷基。

术语“-烷基芳基-”是指基团-alk-芳基-，其中“alk”是亚烷基。“低级-烷基芳基-”是指其中亚烷基是低级亚烷基的这样的基团。

在本文中与有机基团或化合物连在一起使用的术语“低级”分别定义的是具有最高达且包括 10 个、优选最高达且包括 6 个、有利地具有 1-4 个碳原子的基团或化合物。这样的基团可以是直链、支链或环状的。

术语“芳基氨基”(a)、和“芳烷基氨基”(b)分别是指基团-NRR'，其中分别有(a) R 是芳基，且 R' 是氢、烷基、芳烷基或芳基，和(b) R 是芳烷基，且 R' 是氢或芳烷基、芳基、烷基。

术语“酰基”是指-C(O)R，其中 R 是烷基和芳基。

术语“羧基酯”是指-C(O)OR，其中 R 是烷基、芳基、芳烷基、和脂环基，所有这些基团都可任选被取代。

术语“羧基”是指-C(O)OH。

术语“氧代”是指在烷基中的=O。

术语“氨基”是指-NRR'，其中其中R和R'独立地选自氢、烷基、芳基、芳烷基和脂环基，除H之外的所有这些基团都可任选被取代；并且R和R'可形成环系。

术语“羰基氨基”和“-羰基氨基-”分别是指RCONR-和-CONR-，其中R独立地为氢或烷基。

术语“卤素”或“卤代”是指-F、-Cl、-Br和-I。

术语“-氧基烷基氨基-”是指-O-alk-NR-，其中“alk”是亚烷基，且R是H或烷基。

术语“-烷基氨基烷基羧基-”是指基团-alk-NR-alk-C(O)-O-，其中“alk”是亚烷基，且R是H或低级烷基。

术语“-烷基氨基羰基-”是指基团-alk-NR-C(O)-，其中“alk”是亚烷基，且R是H或低级烷基。

术语“-氧基烷基-”是指基团-O-alk-，其中“alk”是亚烷基。

术语“-烷基羰基烷基-”是指基团-alk-C(O)-O-alk-，其中每一alk独立地为亚烷基。

术语“烷基”是指饱和脂族基团，包括直链、支链或环状基团。烷基可任选被取代。合适的烷基包括甲基、异丙基、和环丙基。

术语“环状烷基”或“环烷基”是指环状的烷基。合适环状基团包括降冰片烷基和环丙基。这样的基团可以被取代。

术语“杂环基”和“杂环基烷基”是指具有3-10个原子、更优选3-6的原子、包含至少一个杂原子、优选包含1-3个杂原子的环状基团。合适的杂原子包括氧、硫、和氮。杂环基可经由氮或环中的碳原子被连接。合适的杂环基包括吡咯烷基、吗啉代、吗啉代乙基、和吡啶基。

术语“膦酰基”是指-PO₃R₂，其中R选自-H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。

术语“磺酰基”是指-SO₃R，其中R是H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。

术语“烯基”是指含有至少一个碳碳双键的不饱和基团，并包括直链、支链和环状基团。烯基可任选被取代。合适的烯基包括烯丙基。

“1-烯基”是指其中双键位于第一个和第二个碳原子之间的烯基。如

果 1-烯基连接在另一基团上, 例如其是连接在环状磷酸酯或氨基磷酸酯的 W 取代基时, 其在第一个碳原子上连接。

术语“炔基”是指含有至少一个碳碳三键的不饱和基团, 并包括直链、支链和环状基团。炔基可任选被取代。合适的炔基包括乙炔基。

“1-炔基”是指其中三键位于第一个和第二个碳原子之间的炔基。如果 1-炔基连接在另一基团上, 例如其是连接在环状磷酸酯或氨基磷酸酯的 W 取代基时, 其在第一个碳原子上连接。

术语“亚烷基”是指二价直链、支链或环状饱和脂族基。

术语“-亚环烷基-COOR³”是指在环中具有 4-6 个原子、并具有 0-1 个选自 O、N 和 S 的杂原子的二价环状烷基或杂环基。该环状烷基或杂环基被-COOR³ 取代。

术语“酰氧基”是指酯基-O-C(O)R, 其中 R 是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、或脂环基。

术语“氨基烷基-”是指基团 NR₂-alk-, 其中“alk”是亚烷基, 且 R 选自 H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。

术语“-烷基(羟基)-”是指在烷基链上的-OH。当该术语是 X 基团时, -OH 位于磷原子的 α 位。

术语“烷基氨基烷基-”是指基团烷基-NR-alk-, 其中各“alk”独立地选自亚烷基, 且 R 是 H 或低级烷基。“低级烷基氨基烷基-”是指其中各亚烷基是低级亚烷基的基团。

术语“芳基氨基烷基-”是指基团芳基-NR-alk-, 其中“alk”是亚烷基, 且 R 是 H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。在“低级芳基氨基烷基-”中, 亚烷基是低级亚烷基。

术语“烷基氨基芳基-”是指基团烷基-NR-芳基-, 其中“芳基”是二价基团, 且 R 是 H、烷基、芳烷基、和脂环基。在“低级烷基氨基芳基-”中, 亚烷基是低级烷基。

术语“烷氧基芳基-”是指被烷氧基取代的芳基。在“低级烷氧基芳基-”中, 烷基是低级烷基。

术语“芳氧基烷基-”是指被芳氧基取代的烷基。

术语“芳烷氧基烷基-”是指基团芳基-alk-O-alk-, 其中“alk”是亚烷基。“低级芳烷氧基烷基-”是指其中亚烷基是低级亚烷基的这样的基团。

术语“-烷基氧基-”或“-烷基氧基-”是指基团-alk-O-, 其中“alk”是亚烷基。术语“烷基氧基-”是指基团烷基-O-。

术语“-烷基氧基烷基-”或“-烷基氧基烷基-”是指基团-alk-O-alk, 其中各“alk”独立地选自亚烷基。在“-低级-烷基氧基烷基-”中, 各亚烷基是低级亚烷基。

术语“烷基硫基-”和“-烷基硫基-”分别是指基团烷基-S-和-alk-S-, 其中“alk”是亚烷基。

术语“-烷基硫基烷基-”是指基团-alk-S-alk-, 其中各“alk”是独立选择的亚烷基。在“-低级-烷基硫基烷基-”中, 各亚烷基是低级亚烷基。

术语“烷基氧基羰基氧基-”是指烷基-O-C(O)-O-。

术语“芳氧基羰基氧基-”是指芳基-O-C(O)-O-。

术语“烷基硫基羰基氧基-”是指烷基-S-C(O)-O-。

术语“-烷基氧基羰基氨基-”是指-alk-O-C(O)-NR¹-, 其中“alk”是亚烷基, 且 R¹包括-H、烷基、芳基、脂环基、和芳烷基。

术语“-烷基氨基羰基氨基-”是指-alk-NR¹-C(O)-NR¹-, 其中“alk”是亚烷基, 且 R¹独立地选自 H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。

术语“氨基酰基”或“酰胺基”是指 NR₂-C(O)-和 RC(O)-NR¹-, 其中 R 和 R¹包括 H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。该术语不包括脲、-NR-C(O)-NR-。

术语“芳基烷基氨基甲酰基”和“芳基氨基甲酰基”分别是指芳基-alk-NR¹-C(O)-和-NR¹-C(O)-alk-, 其中“ar”是芳基, 且“alk”是亚烷基, R¹和 R 包括 H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基。

术语“-烷基甲酰氨基-”或“-烷基羰基氨基-”是指基团-alk-C(O)N(R)-, 其中“alk”是亚烷基, 且 R 是 H 或低级烷基。

术语“-烷基氨基羰基-”是指基团-alk-NR-C(O)-, 其中“alk”是亚烷基, 且 R 是 H 或低级烷基。

术语“氨基甲酰氨基烷基-”是指基团 NR₂-C(O)-N(R)-alk-, 其中 R 是烷基或 H, 且“alk”是亚烷基。“低级氨基甲酰氨基烷基-”是指其中“alk”是低级亚烷基的这样的基团。

术语“硫代碳酸酯”是指在开链或环状基团中的-O-C(S)-O-。

术语“羟基烷基”是指被一个-OH取代的烷基。

术语“卤代烷基”是指被一个选自 I、Cl、Br、F 的卤素取代的烷基。

术语“氰基”是指-C≡N。

术语“硝基”是指-NO₂。

术语“酰基烷基”是指烷基-C(O)-alk-, 其中“alk”是亚烷基。

术语“杂芳基烷基”是指被杂芳基取代的烷基。

术语“-1,1-二卤代烷基-”是指在1位的X基团, 因此卤素在磷原子的α位。

术语“全卤代”是指其中脂族基或芳基上的每一C-H键都被C-卤素键代替的基团。合适的全卤代烷基包括-CF₃和-CFCl₂。

术语“胍基”是指-NR-C(NR)-NR₂和-N=C(NR₂)₂, 其中R独立地选自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、和脂环基, 除了-H以外所有这些基团都可任选被取代。

术语“脒基”是指-C(NR)-NR₂, 其中R独立地选自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、和脂环基, 除了-H以外所有这些基团都可任选被取代。

术语“2-噻唑基-”或“2-咪唑基-”或“2-噻唑基”是指相应的碱, 并且其在杂环的2-位连接X基团。

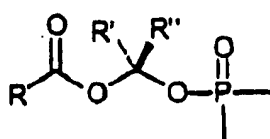
术语“可药用盐”包括在本发明化合物组合中的式I化合物的盐及本发明化合物与有机或无机酸或碱结合衍生的前药。合适的酸包括HCl。

如在本文使用的术语“前药”是指任何这样的化合物, 当施用到生物系统中时, 它们能通过自发的化学反应、酶催化的化学反应、和/或代谢化学反应产生“药物”(生物活性化合物)。标准前药是使用连接在FBP酶抑制剂的官能团例如HO-、HS-、HOOC-、R₂N-上的、在体内可裂解的基团形成的。标准前药包括但不限于羧酸酯, 其中该基团是烷基、芳基、芳烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧烷基, 和羟基、硫羟基和胺的酯, 其中所连接的基团是酰基、烷氧基羰基、氨基羰基、磷酸根(酯)或硫酸根(酯)。上面列出的基团只是举例说明, 并不是穷举, 本领域技术人员可制备前药的其它已知变型。式I和X化合物的这些前药在本发明范围内。前药必须发生某些形式的化学转化以

生成生物活性化合物或生物活性化合物的前体。在某些情况下，前药有生物活性，其生物活性通常低于药物自身的活性，并且通过改善口服生物利用度、药效学半衰期等提高效力或安全性。

如在本文使用的术语“前药酯”包括但不限于下述基团和这些基团的组合：

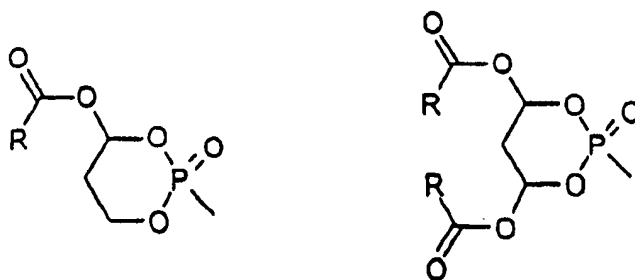
[1] 在文献中 (Farquhar 等人, J. Pharm. Sci. 72, 324-325 (1983)) 充分描述过的式 A 所示酰氧基烷基酯



式 A

其中 R、R'、和 R'' 独立地为 H、烷基、芳基、烷基芳基、和脂环基；(参见 WO 90/08155; WO 90/10636)。

[2] 其中形成脂环、例如式 B 所示脂环的其它酰氧基烷基酯也是可能的。据信这些酯能通过从去酯化开始、然后是一系列消除反应的假定的一系列先后反应在细胞内产生含磷核苷酸 (例如 Freed 等人, Biochem. Pharm. 38:3193-3198 (1989))。



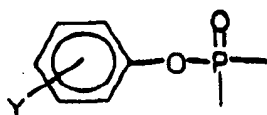
式 B

其中 R 是 -H、烷基、芳基、烷基芳基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基氨基、芳基氨基、环烷基、或脂环基。

[3] 如式 A 所示的，其中 R 是烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基氨基、和芳基氨基；R'、和 R'' 独立地为 H、烷基、芳基、烷基芳基、和脂环基的，称为烷氧基羧基氧基甲酯的另一类这些双酯已经在 β -内酰胺类抗生素领域研究过 (Tatsuo Nishimura 等人, J.

Antibiotics, 1987, 40(1), 81-90; 综述性文献参见 Ferres, H., Drugs of Today, 1983, 19, 499.)。最近, Cathy, M. S., 等人 (Abstract from AAPS Western Regional Meeting, April, 1997) 指出, (9-[(R)-2-磷酸基甲氧基]丙基]腺嘌呤 (PMPA) 的这些烷氧基羧基氧基甲酯前药在狗中的生物利用度高达 30%。

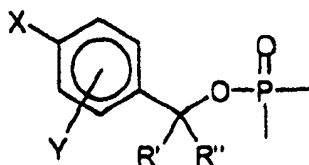
[4] 芳基酯也已用作磷酸酯前药 (例如 Erion, DeLambert 等人, J. Med. Chem. 37: 498, 1994; Serafinowska 等人, J. Med. Chem. 38: 1372, 1995)。在动物和人体内进行的研究中, 苯基以及单取代和多取代苯基前酯产生磷酸母化合物 (式 C)。其中 Y 是在磷酸酯邻位的羧酸酯的另一方法已描述过。Khamnei 和 Torrence, J. Med. Chem.; 39: 4109-4115 (1996)。



式 C

其中 Y 是 H、烷基、芳基、烷基芳基、烷氧基、酰氧基、卤素、氨基、烷氧基羧基、羟基、氰基、和脂环基。

[5] 据报道苄基酯能产生磷酸母化合物。在某些情况下, 使用在对位的取代基可促进水解。具有 4-酰氧基或 4-烷氧基的苄基类似物 [式 D, X = H、OR 或 O(CO)R 或 O(CO)OR] 可更易于通过酶, 例如氧化酶、酯酶等产生 4-羟基化合物。这类前药的实例描述在 Mitchell 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook, 等人, WO 91/19721 中。

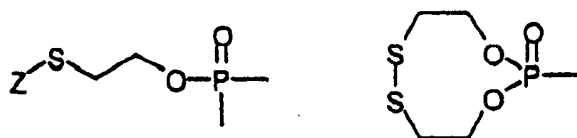


式 D

其中 X 和 Y 独立地为 H、烷基、芳基、烷基芳基、烷氧基、酰氧基、羟基、氰基、硝基、全卤代烷基、卤素、或烷氧基羧基; 且

R'和R''独立地为H、烷基、芳基、烷基芳基、卤素、和脂环基。

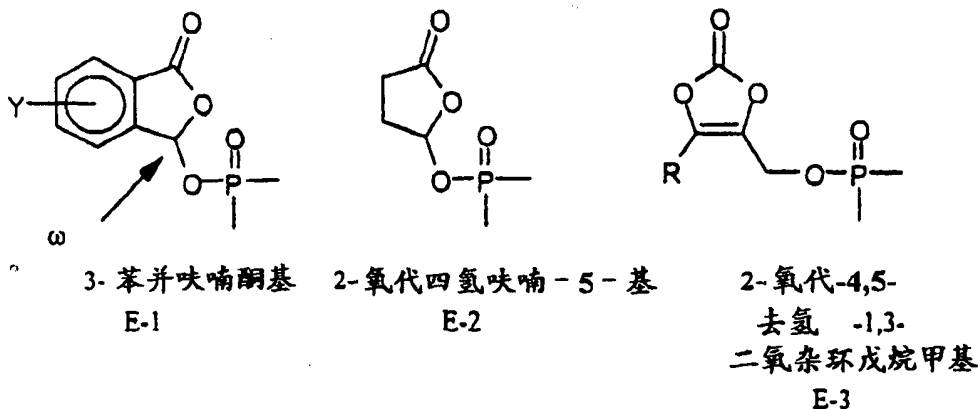
[6] 据报道,含硫膦酸酯前酯可用于将FBP酶抑制剂递送到肝细胞中。如式E所示,这样前酯含有被保护的硫代乙基部分。可将该膦酸酯的一个或多个氧酯化。因为导致去酯化的机制需要产生游离的硫醇盐,因此可使用多种硫醇保护基。例如,通过还原酶介导的过程将该二硫化物还原(Puech 等人, Antiviral Res., 22: 155-174 (1993))。酯酶介导的水解后,硫酯也可产生游离的硫醇盐。Benzaria, 等人, J. Med. Chem., 39: 4958 (1996)。也可以使用环状类似物,并且据表明其能在分离的大鼠肝细胞中释放膦酸酯。下述环状二硫化物在现有技术中未报道过,因此是新的。



式 E

其中 Z 是烷基羰基、烷氧基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、或烷硫基。

合适前药的其它实例包括在 Biller 和 Magnin(U.S. 专利 5,157,027); Serafinowska 等人(J. Med. Chem. 38, 1372 (1995)); Starrett 等人 (J. Med. Chem. 37, 1857 (1994)); Martin 等人, J. Pharm. Sci. 76, 180 (1987); Alexander 等人, Collect. Czech. Chem. Commun, 59, 1853 (1994)); 和 EP0 专利申请 0632048 A1 中列举的前酯种类。有些所描述的结构种类可任选被取代,包括连接在 ω 位的稠合内酯(式 E-1 和 E-2), 和经由亚甲基连在磷氧上的任选取代的 2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯(式 E-3), 例如

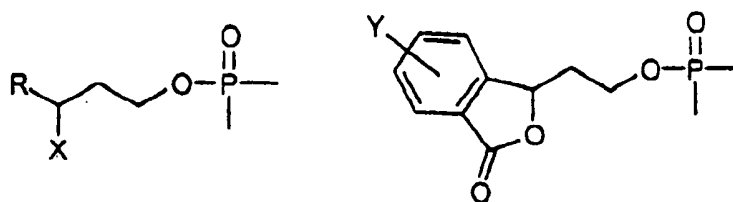


其中 R 是 -H、烷基、环烷基、或脂环基；且

其中 Y 是 -H、烷基、芳基、烷基芳基、氰基、烷氧基、酰氧基、卤素、氨基、脂环基、和烷氧基羰基。

式 E-3 前药是“其中环部分含有碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基”的实例。

[7] 膦酸丙酯前酯也可用于将 FBP 酶抑制剂递送到肝细胞中。如式 F 所示，这些前酯可含有在丙基的 3-位的羟基或羟基衍生物。R 和 X 基团可形成如式 F 所示的环系。可将膦酸酯的一个或多个氧酯化。



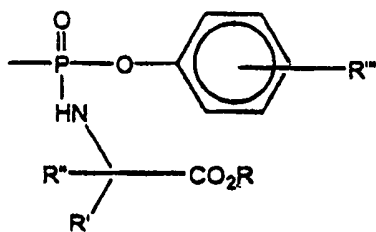
式 F

前酯 R 是烷基、芳基、杂芳基；

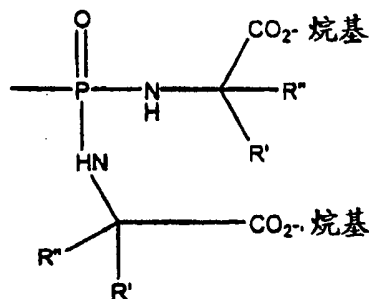
X 是氢、烷基羰基氧基、烷氧基羰基氧基；且

Y 是烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、烷硫基、卤素、氢、羟基、酰氧基、氨基。

[8] 如式 G 和 H 所示的氨基磷酸酯衍生物已被研究用作磷酸酯前药 (例如 McGuigan 等人, J. Med. Chem., 1999, 42: 393 及其引用文献) 和膦酸酯前药 (Bischofberger, 等人, U.S. 5,798,340 及其引用文献)。



式 G

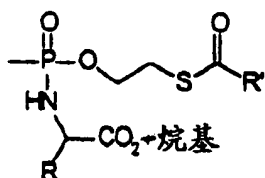


式 H

环状氨基磷酸酯也已被研究用作膦酸酯前药，这是因为推测其稳定性比非环状氨基磷酸酯高 (例如 Starrett 等人, J. Med. Chem.,

1994, 27: 1857).

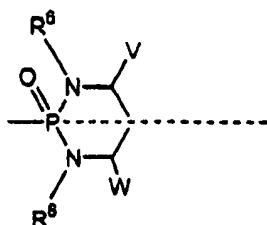
所报道的另一类核苷酸前药是如式J所示的S-酰基-2-硫代乙基酯与氨基磷酸酯的组合(Egron 等人, *Nucleosides & Nucleotides*, 1999, 18, 981).



式 J

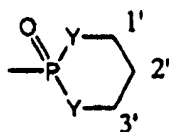
根据文献报道,可使用其它前药,例如取代的乙基,如 McGuigan, 等人在 *Bioorg Med. Chem. Lett.*, 3:1207-1210 (1993) 中公开的双(三氯乙基)酯, 和 Meier, C. 等人在 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7:99-104 (1997) 中报道的苯基和苄基联合核苷酸。

结构



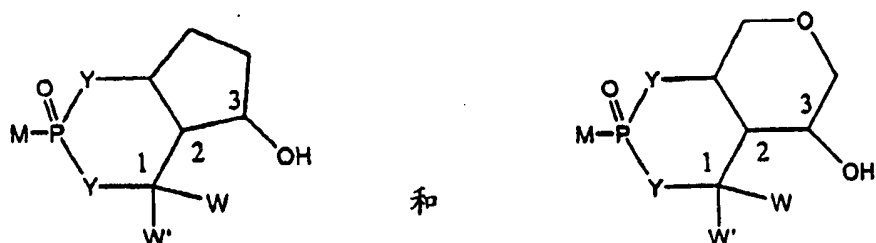
具有以磷-氧双键为对称轴的对称平面, 条件是 $R^6=R^6$ 、 $V=W$ 、 $W'=H$ 、且 V 和 W 同时朝上或者同时朝下。其中各 $-NR^6$ 被 $-O-$ 代替的结构也是如此。

术语“环 1', 3'-丙烷酯”、“环 1, 3-丙烷”、“环 1', 3'-丙基酯”、和“环 1, 3-丙基酯”是指下述结构:



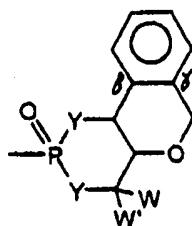
用语“ V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成含有 5-7 个原子、并任选含有 1 个杂原子的环状基团, 该环状基团被羟基、

酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代, 其中从连在磷上的两个 Y 基团的相邻碳开始计, 取代位点在第 3 个碳原子上”包括下述情况:

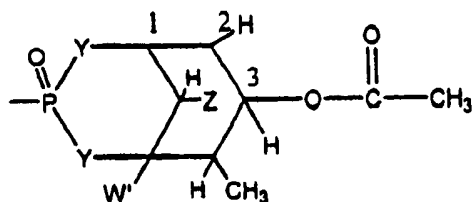


上面所示结构(左)具有形成 5 元环状基团的另外 3 个碳原子. 这样的环状基团必须具有所列出的可被氧化的取代.

用语“V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的稠合在芳基上的环状基团, 稠合位点在与磷连接的 Y 的 β 和 γ 位”包括下述情况:



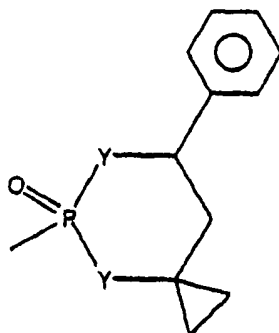
用语“V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团, 该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代, 其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计, 该碳原子是第 3 个碳原子”包括下述情况:



上述结构在新 6 元环上具有酰氧基取代基(从 Y 基团的相邻碳开始计在第 3 个碳原子上)和任选的取代基-CH₃。在每一下述位点必须

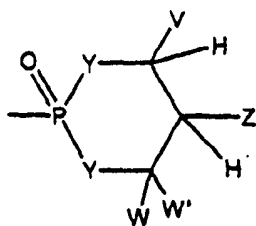
有至少一个氢：连接在 Z 上的碳；在标为“3”的碳的 α 位的两个碳原子；和连接在上述“OC(O)CH₃”上的碳。

用语“W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团，并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基”包括下述情况：



上述结构具有 V=芳基，和螺稠合环丙基（对于 W 和 W'）。

术语“环氨基磷酸酯”是指



其中 Y 独立地为 -O- 或 -NR⁶-. 连在 V 上的碳必须具有 C-H 键。连在 Z 上的碳也必须具有 C-H 键。

术语“增强”是指提高或改善具体特性。

术语“提高的口服生物利用度”是指从胃肠道吸收的母药物或前药的剂量（不是本发明的）至少增加 50%。更优选是至少 100%。口服生物利用度的测定通常是指，测定口服给药后血液、组织、或尿中的前药、药物、或药物代谢物，并与系统给药后的测定进行比较。

术语“母药物”是指释放相同生物活性化合物的任何化合物。母药物形式是 M-X-P(O)(OH)₂ 和标准前药例如酯。

术语“药物代谢物”是指由母药物在体内或体外产生的任何化合物，包括生物活性药物。

术语“药效学半衰期”是指施用药物或前药后，观察到所测定的

药理反应减小一半时的时间。药效半衰期延长是指半衰期延长优选至少 50%。

术语“药动学半衰期”是指施用药物或前药后，观察到血浆或组织中的药物浓度减小一半时的时间。

术语“治疗指数”是指产生有益治疗反应的药物或前药的剂量与产生不利反应例如死亡、毒性指标增加、和/或药理副作用的剂量的比例。

术语“生物活性药物或剂”是指产生生物作用的化学实体。因此，活性药物或活性剂包括生物活性化合物，如 $M-X-P(O)(OH)_2$ 。

术语“治疗有效量”是指在疾病或病症的治疗中产生任何有益作用的量。

在本发明中使用的 FBP 酶抑制剂是能抑制人 FBP 酶活性(实施例 A)、抑制肝细胞产生葡萄糖(实施例 C 和 D)、降低禁食动物中的葡萄糖水平(实施例 E-F)、和在糖尿病动物模型中降低血糖水平(实施例 N-T)的化合物。

在本发明中使用的胰岛素致敏剂是能改变身体对内源性或外源性胰岛素或胰岛素类似分子的反应的化合物。该反应可包括改善全身葡萄糖消耗、降低肝脏葡萄糖输出、提高胰岛素介导的糖原生成、和改善外周胰岛素抗性的其它表现。在有些情况下，在本发明中使用的胰岛素致敏剂还可以降低循环的甘油三酯和/或游离脂肪酸，可增加 HDL 胆固醇水平，可降低高胰岛素血，或者可改善胰腺胰岛素分泌反应。胰岛素致敏剂的实例包括，激活 $PPAR\gamma$ 受体或者是该受体激动剂的化合物，是能激活 $RXR:PPAR\gamma$ 异二聚体的转录活性的 RXR 配体的化合物，或者能通过调节与胰岛素受体激活有关的细胞信号传导途径中的酶活性来提高胰岛素敏感性的化合物。在最后一途径中的酶包括蛋白激酶 C、酪氨酸磷酸酶、PI-3-激酶、MAP 激酶等。在本发明中使用的胰岛素致敏剂对 $PPAR\gamma 1$ 、 $PPAR\gamma 2$ 、和/或 $PPAR\gamma$ 家族的其它同种型有亲和力，并含有噻唑烷二酮环结构、修饰的噻唑烷二酮环结构、或具有与噻唑烷二酮无关的结构(例如 3-芳基-2-烷氧基丙酸)。胰岛素致敏剂还包括对 $RXR\alpha$ 、 $RXR\beta$ 、 $RXR\gamma$ 和/或其它 RXR 受体同种型有亲和力的化合物，并且是视黄酸类化合物例如 9-顺式-视黄酸及其类似物、retinoids 例如(四甲基四氢萘基)羧基苯甲酸类似物、或其它结构种

类化合物。在本发明中使用的胰岛素致敏剂通常在已知可用于鉴定起胰岛素致敏剂作用的化合物的测定中表现出活性。所述测定包括但不限于：(a) PPAR γ 结合测定；(b) RXR 或 RXR-PPAR γ 激活测定(例如共转染或顺式-反式测定)；(c) 胰岛素信号测定，例如测定受体或信号蛋白磷酸化/表达的测定；(d) 脂肪细胞结合测定；(e) 脂肪细胞或 L6 肌细胞中的葡萄糖摄取测定；(f) 使用甘油三酯积聚、葡萄糖氧化、或脂肪/碳水化合物代谢基因表达作为指标的脂肪细胞分化测定；(g) 在 β 细胞岛或灌注的胰腺中的胰岛素分泌测定；(h) 胰岛组织学测定；(i) 葡萄糖体内消耗测定；(j) 使用体内高胰岛素血-葡萄糖钳技术进行的全身胰岛素敏感性测定；(k) 使用标记或 NMR 技术进行的肝脏葡萄糖输出测定；和 (l) 在糖尿病动物模型例如 KK、ob/ob、或 db/db 小鼠或 ZDF 大鼠中的抗高血糖和/或降低甘油三酯/游离脂肪酸活性。

发明详述

本发明是用于治疗糖尿病和对提高血糖控制或降低胰岛素水平有反应的疾病的联合治疗和组合物。本发明联合治疗由施用一种或多种 FBP 酶抑制剂和一种或多种已知能增强胰岛素作用的活性剂、即胰岛素致敏剂组成。已知的胰岛素致敏剂包括噻唑烷二酮、PPAR γ 激动剂、RXR 配体和 RAX 系统或血管紧张素 II 作用抑制剂。本发明联合治疗其特征是高血糖、葡萄糖耐量异常或胰岛素抗性的疾病。这样的疾病包括糖尿病、肥胖、高血压、葡萄糖耐量异常、和多囊性卵巢综合征、胰腺炎以及肾病。

在有些情况下，本发明联合治疗提供了改善血糖控制的方法。该联合治疗将提供相对于任一单独的治疗剂疗效改善了的对一种或多种这些疾病的治疗。本发明联合治疗提供了用于改善 NIDDM 患者血糖控制、并且该控制效果超过单独使用任一种治疗剂所达到的效果的方法。本发明联合治疗可降低肝脏葡萄糖输出、并且降低程度超过使用葡萄糖降低剂量的胰岛素致敏剂所达到的程度。此外，本发明联合治疗可改善胰岛素抗性和/胰岛素分泌、并且改善程度超过使用 FBP 酶抑制剂所达到的程度。在其它情况下，胰岛素致敏剂与 FBP 酶抑制剂的联合(反之亦然)对血糖有显著作用，但另一方面可通过将时常由

FBP 酶抑制剂和胰岛素致敏剂治疗带来的潜在不利药理作用降至最小而改善治疗。例如, FBP 酶治疗可导致乳酸盐(lactate)、甘油三酯、游离脂肪酸增加, 或者由该抑制剂的肾清除所致的潜在副作用。已知胰岛素致敏剂治疗会伴有体重增加、肝脏酶提高、和血细胞比容下降。本发明另一方面是, 所述联合治疗能获得与单独使用一种或另一种治疗所达到的有益效果类似的效果, 但是该联合治疗所采取的剂量比单独使用一种或另一种治疗所采取的剂量要低很多。这样的较低剂量改善或消除了单个药物治疗所带来的副作用和/或毒性。本发明联合治疗需要将治疗剂分开或同时施用给患者。

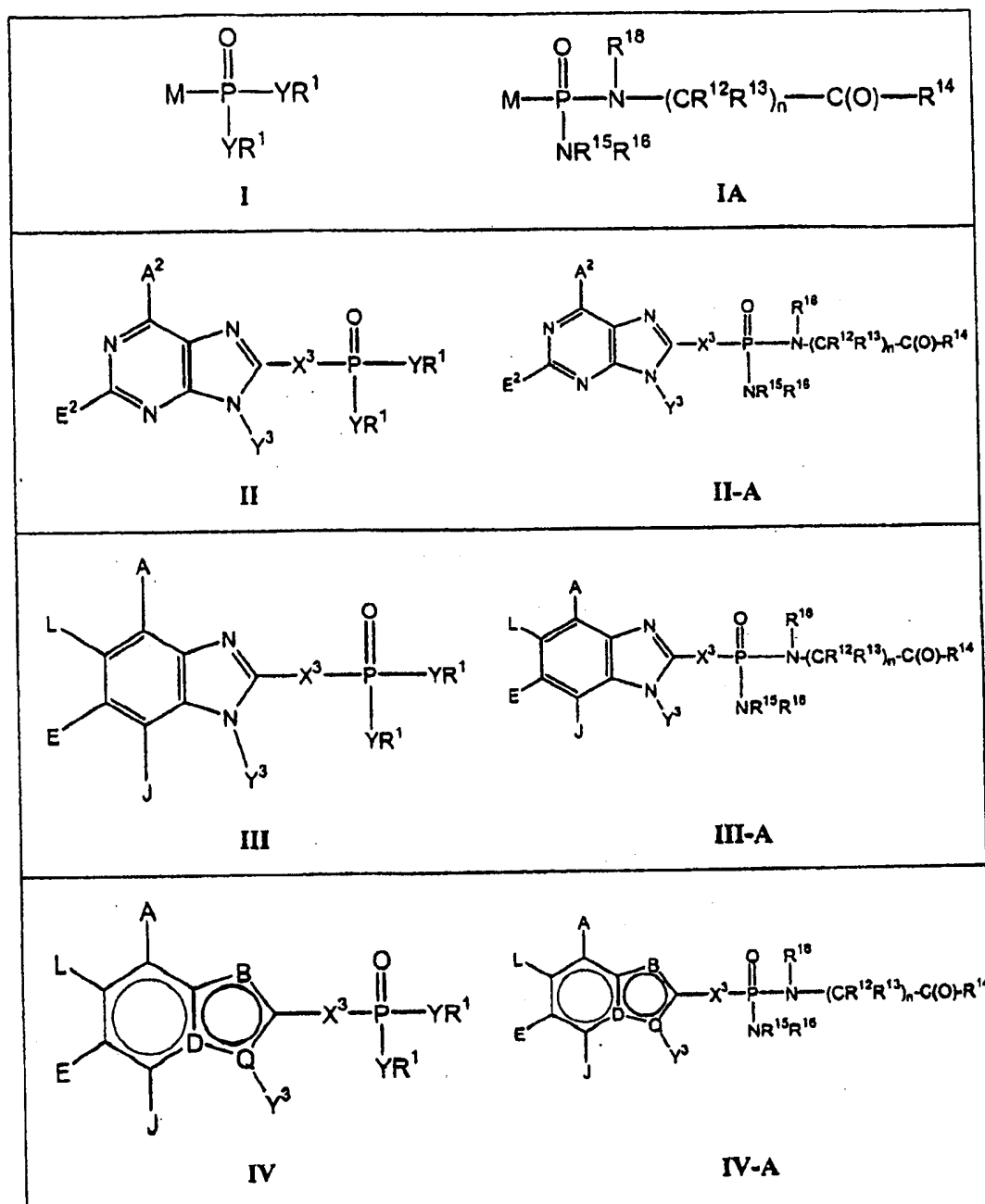
最优选的是将两种治疗剂在同一胶囊或分开的丸剂中同时给药。另一优选的实施方案是, 在进餐期间(临用餐前或餐后立即)施用两种治疗剂。另一优选的实施方案是, 在用餐期间施用胰岛素致敏剂, 在禁食期间例如在睡眠时施用 FBP 酶抑制剂。

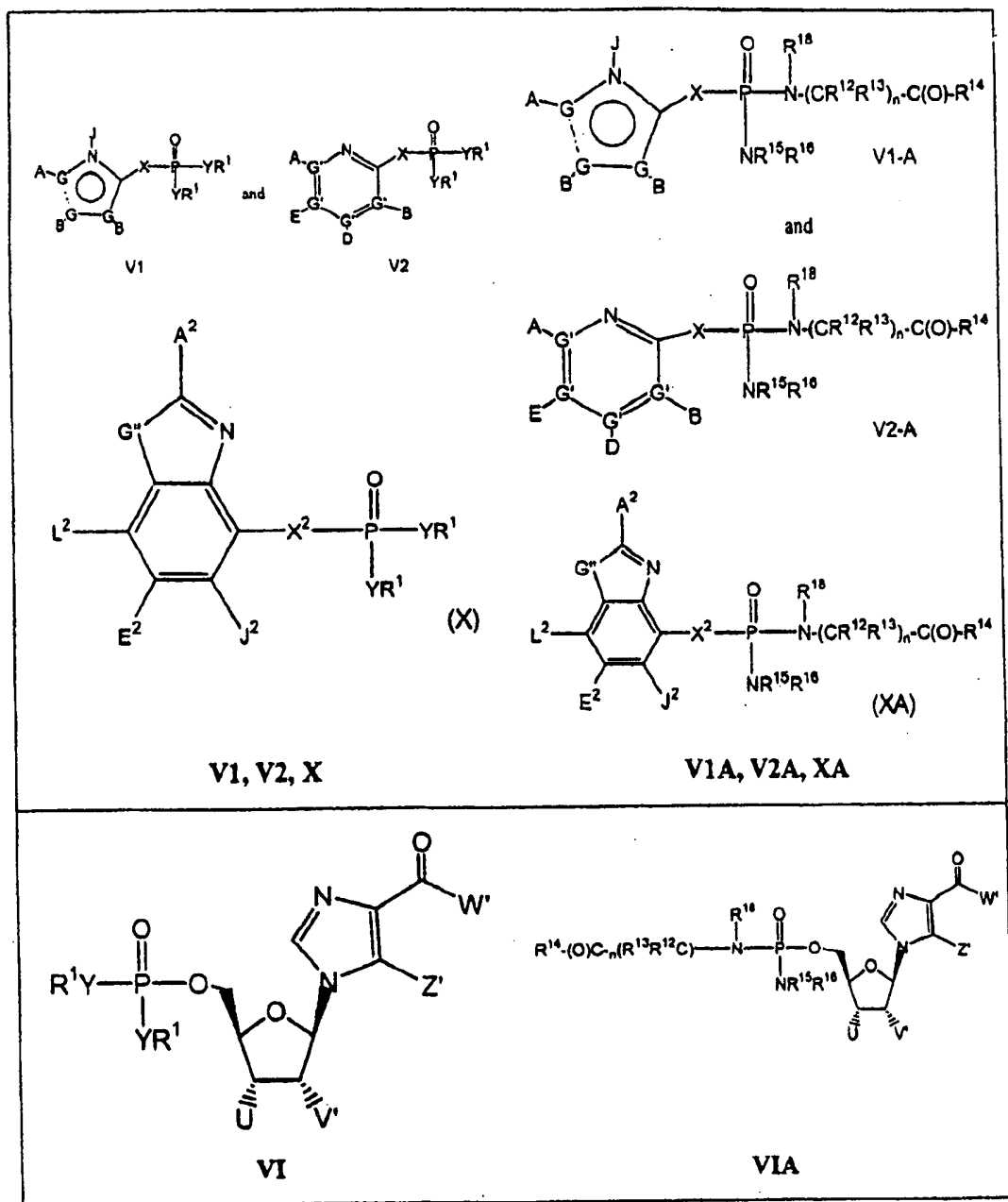
本发明化合物可通过任意合适途径, 包括口服、直肠、鼻、局部、阴道、非胃肠道(包括皮下、肌内、静脉内和真皮内)以及透皮途径给药来进行治疗。优选的途径是口服。

本发明涉及治疗患有 NIDDM 或与胰岛素抗性有关的病症的方法和组合物, 所述方法包括给该患者施用含有药学有效量的能提高胰岛素敏感性的治疗剂和药学有效量的 FBP 酶抑制剂的组合物。本发明组合物适于治愈、改善或预防一种或多种 NIDDM 症状。优选的药物组合将具有高效力和低毒性, 这种效力和毒性可通过在细胞培养物或实验动物模型中进行的标准药理方法测定, 例如通过测定 LD50 和 ED50 来确定。

本发明优选的 FBP 抑制剂是如通过体内抑制实验(实施例 A-D)确定的抑制酶活性的化合物。在某些情况下, 可能需要化合物的体内代谢活化来产生 FBP 酶抑制剂。这类化合物在酶抑制(实施例 A)筛选中可能没有活性, 在肝细胞中(实施例 C 和 D)可能有或者没有活性, 但是在标准禁食大鼠(实施例 E 和 F)和/或糖尿病动物模型(实施例 N-T)中通过降低葡萄糖而被证实在体内有活性。

虽然本发明不限于下述结构, 但是 FBP 酶抑制剂通常如下式所示:



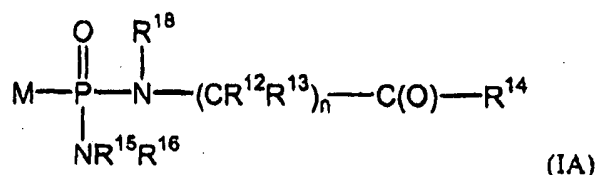


优选化合物

合适的烷基包括具有 1-约 20 个碳原子的基团。合适的芳基包括具有 1-约 20 个碳原子的基团。合适的芳烷基包括具有 2-约 21 个碳原子的基团。合适的酰氧基包括具有 1-约 20 个碳原子的基团。合适的亚烷基包括具有 1-约 20 个碳原子的基团。合适的脂环基包括具有 3-约 20 个碳原子的基团。合适的杂芳基包括具有 1-约 20 个碳原子和 1-4 个优选独立地选自氮、氧、磷、和硫的杂原子的

基团。合适的杂脂环基包括具有 2- 约 20 个碳原子和 1- 5 个优选独立地选自氮、氧、磷、和硫的杂原子的基团。

下述式 IA 化合物及其可药用盐是优选的：



其中式 IA 化合物在体内和体外转化成果糖-1, 6-二磷酸酶抑制剂 M-PO_3^{2-} ，且

n 是 1- 3 的整数；

R^{18} 独立地选自 H、低级烷基、芳基、芳烷基，或者与 R^{12} 经由 1- 4 个碳原子连接在一起以形成环状基团；

R^{12} 和 R^{13} 分别独立地选自 H、低级烷基、低级芳基、低级芳烷基，所有这些基团都可任选被取代，或者 R^{12} 与 R^{13} 经由 2- 6 个碳原子连接在一起以形成环状基团；

R^{14} 分别独立地选自 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{NHR}^{17}$ 、和 $-\text{SR}^{17}$ ；

R^{15} 选自 $-\text{H}$ 、低级烷基、低级芳基、低级芳烷基，或者与 R^{16} 经由 2- 6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起；

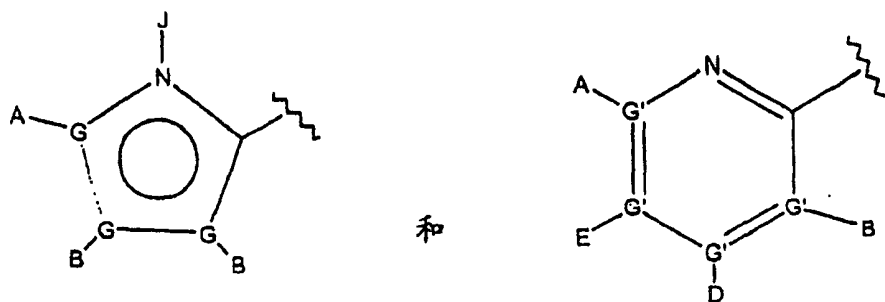
R^{16} 选自 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、低级烷基、低级芳基、低级芳烷基，或者与 R^{15} 经由 2- 6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起；

R^{17} 分别独立地选自低级烷基、低级芳基、和低级芳烷基，或者在 N 上的 R^{17} 与 R^{17} 经由 2- 6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起。

更优选的是其中 M-PO_3^{2-} 对分离的人 FBP 酶的 IC_{50} 小于或等于 $5 \mu\text{M}$ 的 FBP 酶抑制剂。尤其优选的是结合 FBP 酶 AMP 位点的这类化合物。

一方面，其中 M 是 $\text{R}^5-\text{X}-$ 的式 IA 或式 I 化合物及其可药用前体和盐是优选的，其中

R^5 选自：



其中:

G 分别独立地选自 C、N、O、S、和 Se, 且其中仅有一个 G 可以是 O、S、或 Se, 并且最多有一个 G 是 N;

G' 分别独立地选自 C 和 N, 且不超过两个 G' 是 N;

A 选自 -H、 $-\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CONR}^4_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、卤素、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、烷基、烯基、炔基、全卤代烷基、卤代烷基、芳基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{NHAc}$ 、和不存在;

B 和 D 分别独立地选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、全卤代烷基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、和不存在, 除了 -H、 $-\text{CN}$ 、全卤代烷基、 $-\text{NO}_2$ 、和卤素以外这些基团都可任选被取代;

E 选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、烷氧基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CONR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^9_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、全卤代烷基、卤素、和不存在, 除了 -H、 $-\text{CN}$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代;

J 选自 -H 和不存在;

X 是经由包括 0-1 个选自 N、O、和 S 的杂原子在内的 2-4 个原子将 R^5 连接到磷原子上的任选取代连接基团, 除了当 X 是脲或氨基甲酸酯时, 在 R^5 与磷原子之间的最短路径中有两个杂原子, 并且其中连接在磷上的原子是碳原子, 且其中 X 选自 -烷基(羟基)-、-炔基-、-杂芳基-、-羰基烷基-、-1,1-二卤代烷基-、-烷氧基烷基-、-烷氧基-、-烷硫基烷基-、-烷硫基-、-烷基氨基羰基-、-烷基羰基氨基-、-烷氧基羰基-、-羰基氧基烷基-、-烷氧基羰基氨基-、和-烷基氨基羰基氨基-, 所有这些基团都可任选被取代; 条件是 X 不被-

COOR²、-SO₃H、或-PO₃R₂取代；

R²选自 R³和-H；

R³选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基；

每一 R⁴独立地选自-H、和烷基，或者 R⁴与 R⁴一起形成环状烷基；

每一 R⁹独立地选自-H、烷基、芳烷基、和脂环基，或者 R⁹与 R⁹一起形成环状烷基；

R¹¹选自烷基、芳基、-NR₂和-OR²；

条件是：

- 1) 当 G' 是 N 时，则各个 A、B、D、或 E 是不存在；
- 2) A 和 B 当中，或 A、B、D、和 E 当中至少有一个不选自-H 或不存在；
- 3) 当 R⁶是 6 元环时，则 X 不是任何有 2 个原子的连接基团、任选取代的-烷氧基-、或任选取代的-烷硫基-；
- 4) 当 G 是 N 时，则 A 或 B 分别不是卤素或通过杂原子直接键合到 G 上的基团；
- 5) 当 X 不是-杂芳基-时，则 R⁵不被两个或更多个芳基取代。

更优选的是这样的化合物，其中当 R⁵是 2-噻唑基、2-噁唑基、或 2-硒唑基，且 X 是-烷氧基烷基-、-烷硫基烷基-、-烷氧基-、或-烷硫基-时，则 A 不是-CONH₂，且 B 不是-H。还更优选的是这样的化合物，其中当 R⁵是 2-噻唑基、2-噁唑基、或 2-硒唑基时，则 X 不是-烷氧基烷基-、-烷硫基烷基-、-烷氧基-、或-烷硫基-。

式 IA 化合物对分离的大鼠肝细胞中的葡萄糖生成的 IC₅₀ 优选 ≤ 50 μM。

更优选的 R⁵基团包括吡咯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基、吡唑基、异噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,4-三嗪基、和 1,3-硒唑基，所有这些基团包含至少一个取代基。R⁵ 优选不是 2-噻唑基、或 2-噁唑基。

在一个方面，优选的 R⁵基团被下述基团取代：

A 选自-H、-NR⁴₂、-CONR⁴₂、-CO₂R³、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₁-C₆ 全卤代烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、芳基、-CH₂OH、

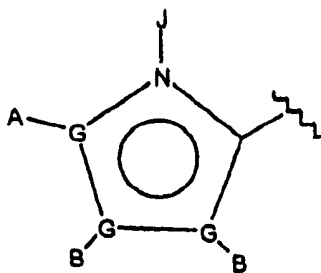
$-\text{CH}_2\text{NR}^4$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{S})\text{NR}^4$ 、 $-\text{NHAc}$ 、和不存在；

B 和 D 分别独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^2$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、全卤代烷基、卤素、和不存在，除了 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代；

E 选自 $-\text{H}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、芳基、 C_4 - C_6 脂环基、烷氧基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CONR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^9$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 C_1 - C_6 全卤代烷基、卤素、和不存在，除了 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代；且

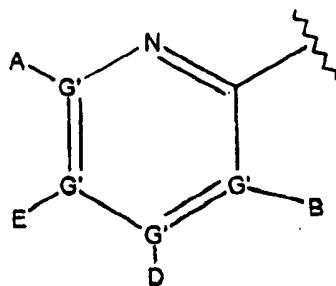
R^4 分别独立地选自 $-\text{H}$ 和 C_1 - C_2 烷基。

在另一方面中，其中 R^5 是



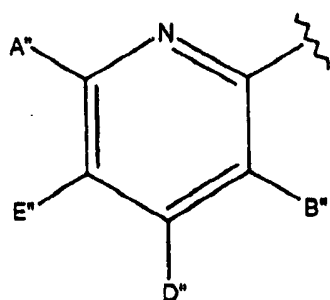
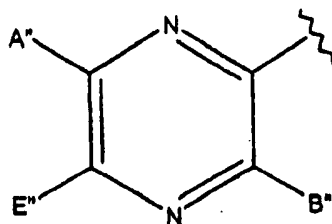
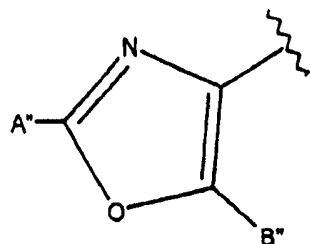
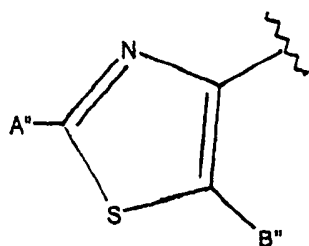
的化合物是优选的。

在另一方面中，其中 R^5 是

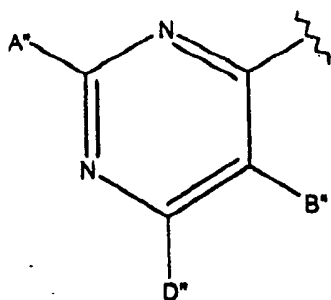


的化合物是优选的。

其中 R^5 选自下述基团的化合物是更优选的：



, 和



;

其中

A''选自-H、-NR⁴₂、-CONR⁴₂、-CO₂R³、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆全卤代烷基、C₁-C₆卤代烷基、芳基、-CH₂OH、-CH₂NR⁴₂、-CH₂CN、-CN、-C(S)NH₂、-OR³、-SR³、-N₃、-NHC(S)NR⁴₂、和-NHAc;

B''和 D''独立地选自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、-C(O)R¹¹、-C(O)SR³、-SO₂R¹¹、-S(O)R³、-CN、

$-\text{NR}_2^9$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、全卤代烷基、和卤素，除了 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代；

E'' 选自 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 脂环基、烷氧基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CONR}_2^4$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}_2^9$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 全卤代烷基、和卤素，除了 $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代；且

R^4 分别独立地选自 $-\text{H}$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基。

尤其优选的是式 V-1A 和式 V-2A 化合物，其中

A'' 选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{-}$ 卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、和 $-\text{H}$ ；

B'' 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、烷基、芳基、脂环基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 OR^3 和 $-\text{NR}_2^9$ ；

D'' 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}_2^9$ 、烷基、芳基、脂环基、卤素、和 $-\text{SR}^3$ ；

E'' 选自 $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、低级脂环基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、和 $-\text{SR}^3$ ；

X 选自-杂芳基-、-烷氧基羰基-、和-烷基氨基羰基-，它们都可任选被取代；

R^{18} 和 R^{16} 独立地选自 H 和甲基；

R^2 选自 R^3 和 $-\text{H}$ ；

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基；

每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-\text{H}$ 、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由2-5个碳原子一起形成环烷基；

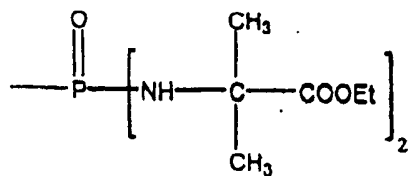
n 是1；

R^{14} 是 $-\text{OR}^{17}$ ；

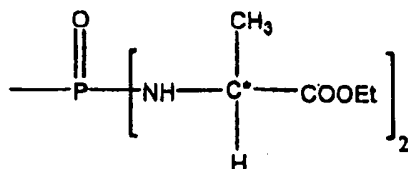
R^{16} 是 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ；且

R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、苯基、和苄基。

最优选的是具有下述结构的化合物：

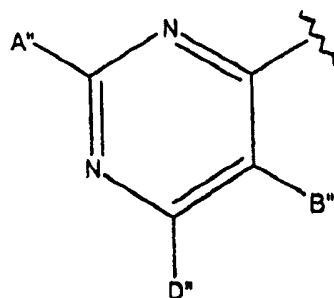
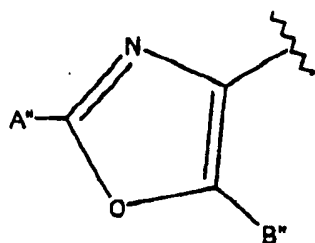
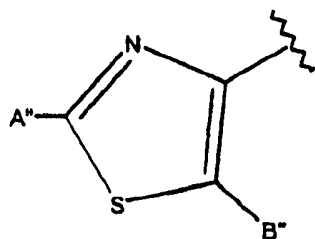


和



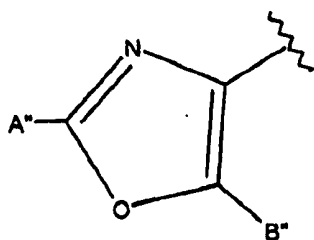
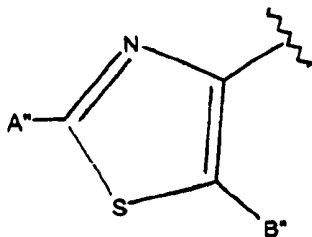
其中 C* 具有 S 立体化学。

其中 R⁶ 选自：



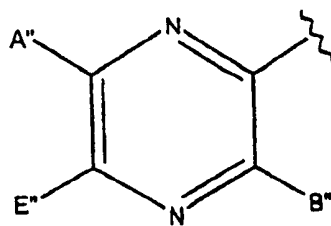
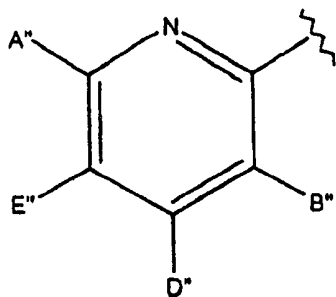
的化合物也是特别优选的。

其中 R⁵ 选自：

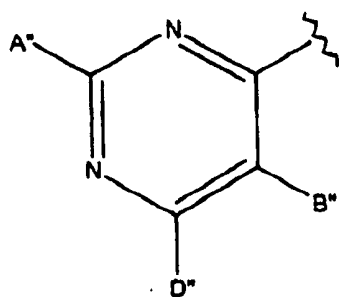


的化合物也是特别优选的。

其中 R^5 选自：

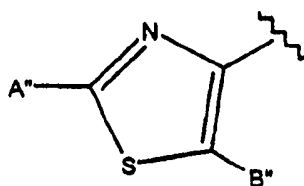


和



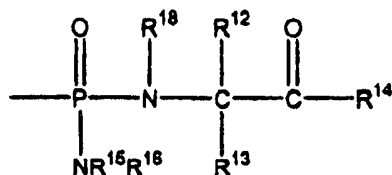
的化合物也是特别优选的。

在一个尤其优选的方面中， R^5 是

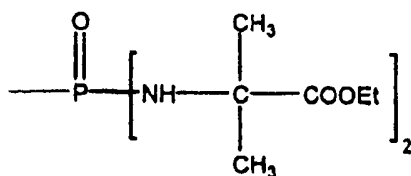


X选自亚甲基氧基羰基、和呋喃-2,5-二基, 和其可药用盐以及前药。更优选的是这样的化合物, 其中 A''是-NH₂, X是呋喃-2,5-二基, 且 B''是-S(CH₂)₂CH₃; 其中 A''是-NH₂, X是呋喃-2,5-二基, 且 B''是-CH₂-CH(CH₃)₂; 其中 A''是-NH₂, X是呋喃-2,5-二基, 且 B''是-COOEt; 其中 A''是-NH₂, X是呋喃-2,5-二基, 且 B''是-SMe; 或者其中 A''是-NH₂, X是亚甲基氧基羰基、且 B''是-CH(CH₃)₂.

最优选的是这样的噻唑, 其中 A''是-NH₂, X是呋喃-2,5-二基, B''是-S(CH₂)₂CH₃, 且其中

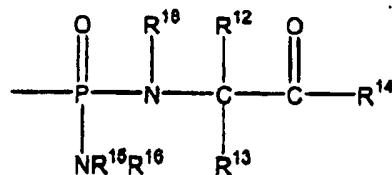


是

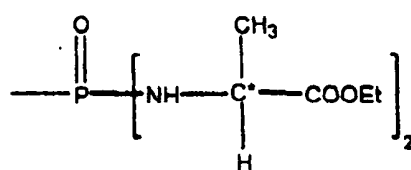


; 或者

其中

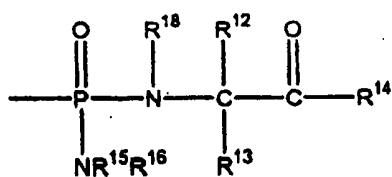


是

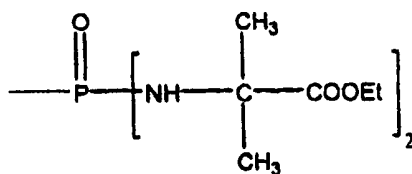


其中 C* 具有 S 立体化学。

还最优选的是这样的噻唑，其中 A'' 是 -NH₂，X 是呋喃-2,5-二基，B'' 是 -CH₂-CH(CH₃)₂，且其中

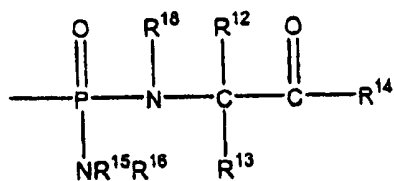


是

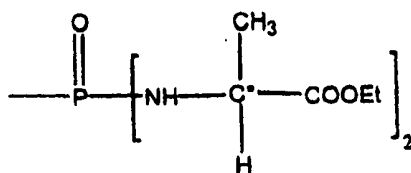


；或者

其中

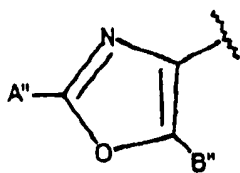


是



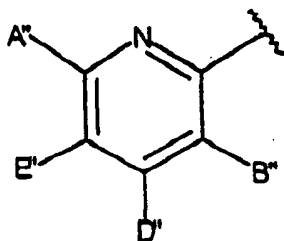
其中 C* 具有 S 立体化学。

在另一优选方面中, R^5 是



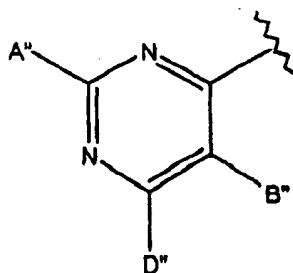
X 选自呋喃-2,5-二基、和亚甲基氧基羰基, A'' 是 $-NH_2$, 和其可药用盐以及前药。最优选的是这样的化合物, 其中 X 是呋喃-2,5-二基, 且 B'' 是 $-SCH_2CH_2CH_3$ 。

在另一优选方面中, R^5 是



A'' 是 $-NH_2$, E'' 和 D'' 是 $-H$, B'' 选自环丙基、和正丙基, X 选自亚甲基氧基羰基、和呋喃-2,5-二基, 和其可药用盐以及前药。

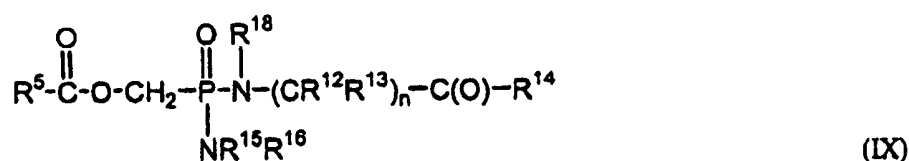
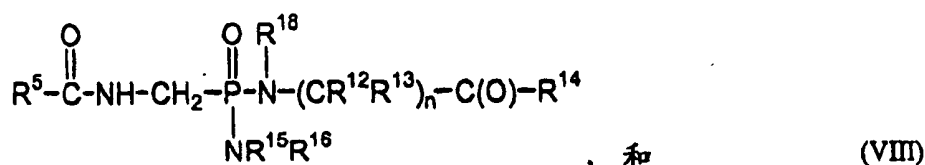
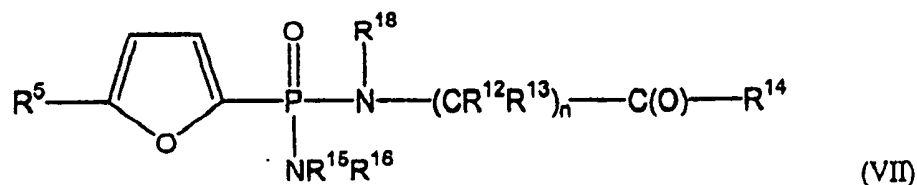
在另一优选方面中, R^6 是



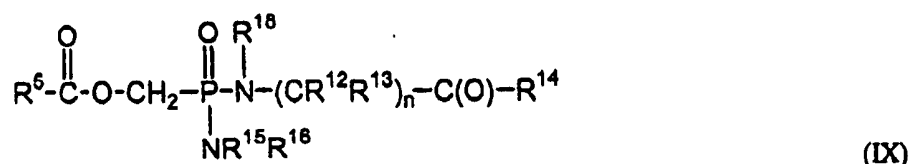
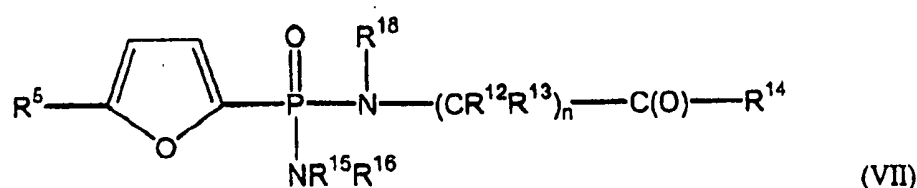
A'' 是 $-NH_2$, D'' 是 $-H$, B'' 选自正丙基、和环丙基, X 选自呋喃-2,5-二基、和亚甲基氧基羰基, 和其可药用盐以及前药。

优选的基团包括-杂芳基-、-烷基羰基氨基-、-烷基氨基羰基-、和-烷氧基羰基-。更优选的是-杂芳基-、和-烷氧基羰基-。

式 1A 化合物是优选的。



式 VII 或 IX 化合物是更优选的:



优选的 A' 基团包括 -NH_2 、 -CONH_2 、卤素、 -CH_3 、 -CF_3 、 -CH_2 -卤素、 -CN 、 -OCH_3 、 -SCH_3 和 -H 。

更优选的 A' 基团包括 -NH_2 、 -Cl 、 -Br 、和 -CH_3 。

优选的 B' 基团包括 -H 、 -C(O)R^{11} 、 -C(O)SR^3 、烷基、芳基、脂环基、卤素、 -CN 、 -SR^3 、 -NR_2^9 、和 -OR^3 。更优选的是 -H 、 -C(O)OR^3 、 -C(O)SR^3 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、脂环基、卤素、杂芳基、和 -SR^3 。

优选的 D' 基团包括 -H 、 -C(O)R^{11} 、 -C(O)SR^3 、烷基、芳基、脂环基、卤素、 -NR_2^9 、和 -SR^3 。更优选的是 -H 、 -C(O)OR^3 、低级烷基、脂环基、和卤素。

优选的 E'' 基团包括 $-H$ 、 C_1-C_6 烷基、低级脂环基、卤素、 $-CN$ 、 $C(O)OR^3$ 、 $-SR^3$ 、和 $-CONR^4_2$ 。更优选的是 $-H$ 、 $-Br$ 、和 $-Cl$ 。

优选的 R^{18} 包括 $-H$ 、甲基、和乙基。更优选的是 $-H$ 和甲基。尤其优选的是 $-H$ 。

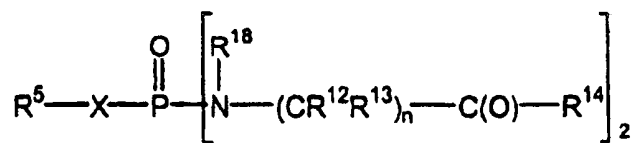
优选的化合物包括定义如下的化合物，其中每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、 $-CH_2CH_2-SCH_3$ 、苯基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 2-5 个碳原子连接在一起形成环烷基。更优选的是，每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 2-5 个碳原子连接在一起形成环烷基。还更优选的是这样的化合物，其中每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 4 个碳原子连接在一起形成环戊基。尤其优选的是这样的化合物，其中 R^{12} 和 R^{13} 都是 $-H$ 、都是甲基，或者 R^{12} 是 H ，且 R^{13} 选自甲基、异丙基、和苄基。最优选的是这样的化合物，其中 n 是 1，且 R^{12} 是 $-H$ ，连接在 R^{12} 和 R^{13} 上的碳具有 S 立体化学。

n 优选为 1-2 的整数。 n 更优选为 1。

优选的化合物包括定义如下的化合物，其中每一 R^{14} 独立地选自 $-OR^{17}$ 、和 $-SR^{17}$ ；且 R^{17} 选自任选取代的甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基。更优选的是这样的化合物，其中每一 R^{14} 独立地选自 $-OR^{17}$ ；且 R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、和苄基。其中 R^{17} 选自乙基、和苄基的化合物是最优选的。

其中 R^{15} 不是 H 的化合物是优选的。更优选的是这样的化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O 、 N 、和 S 的杂原子的原子连接在一起。还更优选的是这样的化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 C_1-C_6 烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O 、 N 、和 S 的杂原子的原子连接在一起。在一个方面中，其中 $-NR^{15}R^{16}$ 是环胺的化合物是特别优选的。其中 $-NR^{15}R^{16}$ 选自吗啉基和吡咯烷基的化合物是尤其优选的。

其中 R^{16} 是 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 的化合物是优选的。下式所示化合物是特别优选的：



其中 n 为 1 的这样的化合物是更优选的。尤其优选的是这样的化合物，其中 R^{12} 与 R^{13} 不相同， $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ 是酯、或天然氨基酸的硫代酸酯；且 R^{14} 选自 $-OR^{17}$ 和 $-SR^{17}$ 。

定义如下的化合物是更优选的，其中 n 为 1，且其中

R^{18} 选自 $-H$ 、甲基、和乙基；

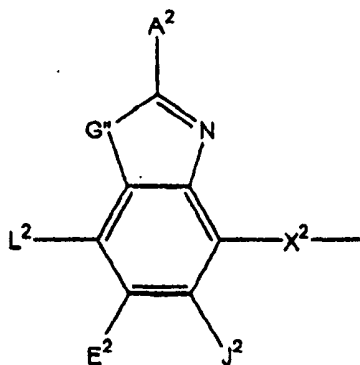
R^{12} 与 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基；

R^{14} 是 OR^{17} ；

R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基；且

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O 、和 N 的杂原子的原子连接在一起。

在一个方面中，式 IA 化合物、其可药用前药和盐是优选的，其中 M 是



其中：

G^2 选自 $-O-$ 和 $-S-$ ；

A^2 、 L^2 、 E^2 、和 J^2 选自 $-NR^4_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-C(O)NR^4_2$ 、卤素、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、胍基、脒基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-SCN$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^4_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^3$ 、全卤代酰基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、和低级脂环基，或者 L^2 与 E^2 或者 E^2 与 J^2 一起形成环状基团；

X^2 选自 $-\text{CR}_2^2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{OCR}_2^2-$ 、 $-\text{SCR}_2^2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-$ ；和 $-\text{NR}^{19}\text{CR}_2^2-$ ，并且其中连在磷上的原子是碳原子；条件是 X^2 不被 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{PO}_3\text{R}_2^2$ 取代；

R^2 选自 R^3 和 $-\text{H}$ ；

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基；

每一 R^4 独立地选自 $-\text{H}$ 、和烷基，或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基；

每一 R^9 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、和脂环基，或者 R^9 与 R^9 一起形成环状烷基；

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-\text{NR}_2^2$ 、和 $-\text{OR}^2$ ；

R^{19} 选自低级烷基、 $-\text{H}$ 、和 $-\text{COR}^2$ 。

其中 G'' 是 $-\text{S}-$ 的化合物是优选的。其中 A^2 、 L^2 、 E^2 、和 J^2 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}_2^4$ 、 $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ 、卤素、 $-\text{OR}^3$ 、羟基、 $-\text{烷基}(\text{OH})$ 、芳基、烷氧基羰基、 $-\text{SR}^3$ 、低级全卤代烷基、和 C_1-C_5 烷基，或者 L^2 与 E^2 一起形成环状基团的化合物是最优选的。更优选的是， A^2 、 L^2 、 E^2 、和 J^2 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{NR}_2^4$ 、 $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ 、卤素、低级烷氧基、羟基、低级烷基(羟基)、低级芳基、和 C_1-C_5 烷基，或者 L^2 与 E^2 一起形成环状基团。

最优选的 A^2 基团包括 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{H}$ 、卤素、和 C_1-C_5 烷基。

最优选的 L^2 与 E^2 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ 、低级烷氧基、 C_1-C_5 烷基、低级烷基(羟基)、低级芳基、和卤素，或者或者 L^2 与 E^2 一起形成含有另外4个碳原子的环状基团。

最优选的 J^2 基团包括 $-\text{H}$ 、和 C_1-C_5 烷基。

优选的 X^2 基团包括 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、和 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。更优选的是 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、和 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。最优选的是 $-\text{OCH}_2-$ 。

一个优选方面包括定义如下的化合物及其可药用盐和前药，其中 A^2 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、和 $-\text{Br}$ ；

L^2 是 $-\text{H}$ 、低级烷基、卤素、低级烷氧基、羟基、 $-\text{亚烯基}-\text{OH}$ ，或者与 E^2 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基；

E^2 选自 H 、低级烷基、卤素、 SCN 、低级烷氧基羰基、低级烷氧基，或者与 L^2 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、杂芳基、或杂环烷基；

J^2 选自 H 、卤素、和低级烷基；

G'' 是 $-S-$;

X^2 是 $-OCH_2-$.

更优选的是这样的化合物, 其中

R^{18} 选自 $-H$ 、甲基、和乙基;

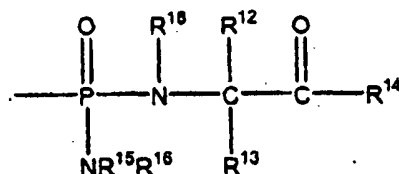
R^{12} 与 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、异丁基、和苄基, 或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基;

R^{14} 是 OR^{17} ;

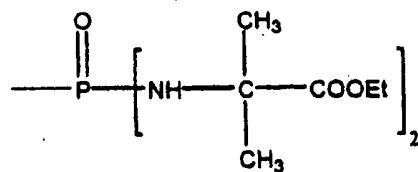
R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基; 且

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基, 或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、和 N 的杂原子的原子连接在一起.

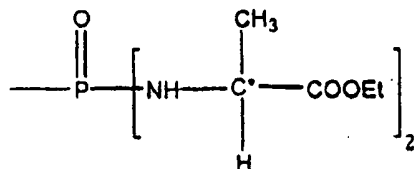
还更优选的是这样的化合物, 其中 A^2 是 NH_2 , L^2 选自 $-Et$ 和 $-Cl$, E^2 选自 $-SCN$ 、 $-Et$ 、和 $-Br$, 且 J^2 是 $-H$. 特别优选的是这样的化合物, 其中



选自



和



其中 C^* 具有 S 立体化学.

优选的 R^{18} 基团包括 $-H$ 、甲基、和乙基. 更优选的是 $-H$ 和甲基.

尤其优选的是-H。

优选的化合物包括定义如下的化合物，其中每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自-H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SCH}_3$ 、苯基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 2-5 个碳原子连接在一起形成环烷基。更优选的是，每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自-H、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 2-5 个碳原子连接在一起形成环烷基。还更优选的是这样的化合物，其中每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自-H、甲基、异丙基、和苄基，或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 4 个碳原子连接在一起形成环戊基。尤其优选的是这样的化合物，其中 R^{12} 和 R^{13} 都是-H、都是甲基，或者 R^{12} 是 H，且 R^{13} 选自甲基、异丙基、和苄基。最优选的是这样的化合物，其中 n 是 1，且 R^{12} 是-H，连接在 R^{12} 和 R^{13} 上的碳具有 S 立体化学。

n 优选为 1-2 的整数。 n 更优选为 1。

优选的化合物包括定义如下的化合物，其中每一 R^{14} 独立地选自 $-\text{OR}^{17}$ 、和 $-\text{SR}^{17}$ ；且 R^{17} 选自任选取代的甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基。更优选的是这样的化合物，其中每一 R^{14} 独立地选自 $-\text{OR}^{17}$ ；且 R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、和苄基。其中 R^{17} 选自乙基、和苄基的化合物是最优选的。

其中 R^{15} 不是 H 的化合物是优选的。更优选的是这样的化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起。还更优选的是这样的化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 C_1-C_6 烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起。在一个方面中，其中 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 是环胺的化合物是特别优选的。其中 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 选自吗啉基和吡咯烷基的化合物是尤其优选的。

其中 R^{16} 是 $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_n-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 的化合物是优选的。

定义如下的化合物是更优选的，其中 n 为 1，且其中

R^{18} 选自-H、甲基、和乙基；

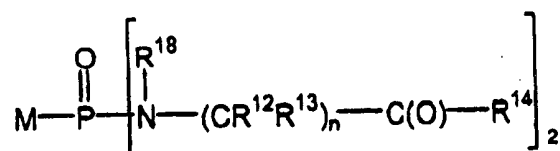
R^{12} 与 R^{13} 独立地选自-H、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基；

R^{14} 是 $-\text{OR}^{17}$ ；

R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基；且

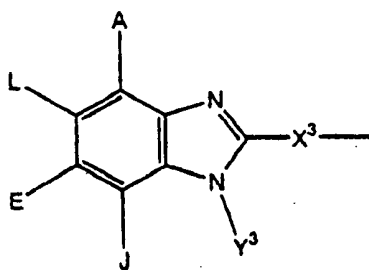
R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、和 N 的杂原子的原子连接在一起。

下式所示化合物是特别优选的：



其中 n 为 1 的这样的化合物是更优选的。尤其优选的是这样的化合物，其中 R^{12} 与 R^{13} 不相同， $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ 是酯、或天然氨基酸的硫酸酯；且 R^{14} 选自 $-OR^{17}$ 和 $-SR^{17}$ 。

在一个方面中，式 IA 或式 I 化合物、其可药用前药和盐是优选的，其中 M 是



其中：

A、E、和 L 选自 $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4$ 、卤素、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、胍基、脒基、 $-NHSO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4$ 、 $-CN$ 、亚砷、全卤代酰基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_5 炔基、和低级脂环基，或者 A 与 L 一起形成环状基团，或者 L 与 E 一起形成环状基团，或者 E 与 J 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、和杂环基；

J 选自 $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4$ 、卤素、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-CN$ 、磺酰基、亚砷、全卤代烷基、羟基烷基、全卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、和芳烷基，或者与 Y 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、和杂环基烷基；

X^3 选自 -烷基(羟基)-、-烷基-、-炔基-、-芳基-、-羧基烷基-

-1,1-二卤代烷基-, -烷氧基烷基-, -烷氧基-, -烷硫基烷基-, -烷硫基-, -烷基氨基羰基-, -烷基羰基氨基-, -脂环基-, -芳烷基-, -烷基芳基-, -烷氧基羰基-, -羰基氧基烷基-, -烷氧基羰基氨基-, 和-烷基氨基羰基氨基-, 所有这些基团都可任选被取代; 条件是 X^3 不被 $-COOR^2$ 、 $-SO_3H$ 、或 $-PO_3R^2$ 取代;

Y^3 选自 $-H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2$ 、和 $-OR^3$, 除了氢之外所有这些基团都可任选被取代;

R^2 选自 R^3 和 $-H$;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

每一 R^4 独立地选自 $-H$ 、和烷基, 或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^5 选自低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、和低级脂环基;

R^7 独立地选自 $-H$ 、低级烷基、低级脂环基、低级芳烷基、低级芳基、和 $-C(O)R^{10}$;

R^8 独立地选自 $-H$ 、低级烷基、低级芳烷基、低级芳基、低级脂环基、 $-C(O)R^{10}$, 或者它们一起形成二齿烷基(bidentate alkyl);

每一 R^9 独立地选自 $-H$ 、烷基、芳烷基、和脂环基, 或者 R^9 与 R^9 一起形成环状烷基;

R^{10} 选自 $-H$ 、低级烷基、 $-NH_2$ 、低级芳基、和低级全卤代烷基;

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-NR^2$ 、和 $-OR^2$, 条件是:

- 当 X^3 是烷基或烯基时, 则 A 是 $-N(R^2)$;
- X^3 不是被膦酸酯和酸取代的烷基胺和烷基氨基烷基; 和
- A 、 L 、 E 、 J 、和 Y^3 一起仅可以形成 0-2 个环状基团。

其中 X^3 不是-烷氧基烷基-, -烷氧基-, -烷硫基烷基-, 和-烷硫基-的这样的化合物是更优选的。具有下述附加条件的化合物是特别优选的: 当 X^3 是芳基或烷基芳基时, 所述芳基或烷基芳基不通过 6 元芳香环 1,4-连接。

尤其优选的苯并咪唑化合物包括定义如下的化合物, 其中 A 、 L 、和 E 独立地选自 $-H$ 、 $-NR^2$ 、 $-NO_2$ 、羟基、卤素、 $-OR^7$ 、烷基氨基羰基、 $-SR^7$ 、低级全卤代烷基、和 C_1-C_5 烷基, 或者 E 与 J 一起形成环状基团; 且其中 J 选自 $-H$ 、卤素、低级烷基、低级羟基烷基、 $-NR^2$ 、低级

R^8N -烷基、低级卤代烷基、低级全卤代烷基、低级烯基、低级炔基、低级芳基、杂环基、和脂环基；且其中 Y 选自脂环基和低级烷基；其中 X^3 选自-杂芳基-、-烷基羰基氨基-、-烷基氨基羰基-、和-烷氧基羰基-。

更优选的是这样的化合物，其中

R^{18} 选自-H、甲基、和乙基；

R^{12} 与 R^{13} 独立地选自-H、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基；

R^{14} 是 OR^{17} ；

R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基；且

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、和 N 的杂原子的原子连接在一起。

最优选的是这样的化合物，其中 A 选自-H、 $-NH_2$ 、-F、和- CH_3 ；

L 选自-H、-F、 $-OCH_3$ 、Cl 和- CH_3 ；

E 选自-H、和-Cl；

J 选自-H、卤素、 C_1-C_5 羟基烷基、 C_1-C_5 卤代烷基、 $C_1-C_5R^8N$ -烷基、 C_1-C_5 脂环基、和 C_1-C_5 烷基；

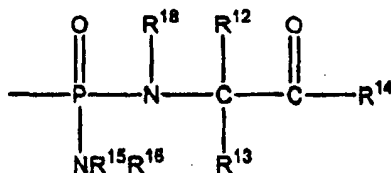
X^3 选自- CH_2OCH_2 -、-亚甲基氧基羰基-、和-咪喃-2,5-二基-；且

Y 是低级烷基。

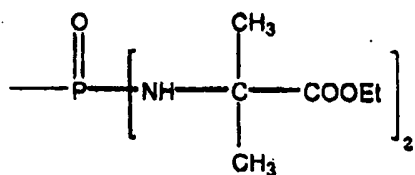
还更优选的是这样的苯并咪唑，其中 A 是- NH_2 ，L 是-F，E 是-H，J 是乙基，Y 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；或者

其中 A 是- NH_2 ，L 是-F，E 是-H，J 是 N,N-二甲基氨基丙基，Y 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-。

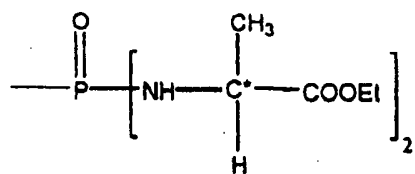
特别优选的是这样的化合物，其中



选自



和

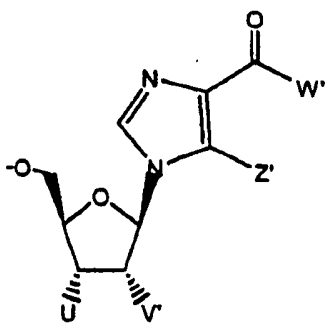


其中 C* 具有 S 立体化学。

口服生物利用度优选为至少 5%。口服生物利用度更优选为至少 10%。

式 IA 前药可具有两种以磷原子为手性中心的异构形式。磷原子优选不具有手性。还优选的是，在连接于磷上的氨基中没有任何手性中心。还优选的是，当 n 是 1、且 R¹² 是 -H 时，则连接 R¹² 与 R¹³ 的碳原子具有 S 立体化学。

在另一方面中，式 I 或 I-A 化合物及其可药用盐是优选的，其中 M 是



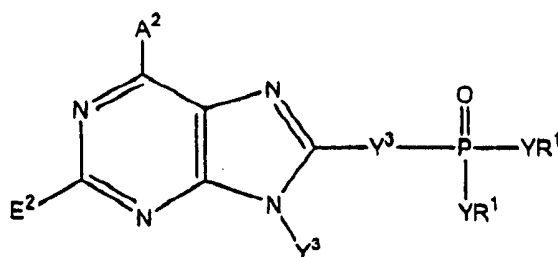
其中

Z' 选自烷基或卤素，

U 和 V' 独立地选自氢、羟基、酰氧基，或者二者一起形成含有至少一个氧的低级环；

W' 选自氨基和低级烷基氨基。

在另一方面中，式 II 化合物及其可药用前药和盐是优选的：



II

其中

A^2 选自 $-NR^6$ 、 $NHSO_2R^3$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、卤素、低级烷基、 $-CON(R^4)_2$ 、胍、脒、 $-H$ 、和全卤代烷基；

E^2 选自 $-H$ 、卤素、低级烷硫基、低级全卤代烷基、低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷氧基、 $-CN$ 、和 $-NR^7$ ；

X^3 选自 $-$ 烷基(羟基)-、 $-$ 烷基-、 $-$ 炔基-、 $-$ 芳基-、 $-$ 羧基烷基-、 $-1,1$ -二卤代烷基-、 $-$ 烷氧基烷基-、 $-$ 烷氧基-、 $-$ 烷硫基烷基-、 $-$ 烷硫基-、 $-$ 烷基氨基羧基-、 $-$ 烷基羧基氨基-、 $-$ 脂环基-、 $-$ 芳烷基-、 $-$ 烷基芳基-、 $-$ 烷氧基羧基-、 $-$ 羧基氧基烷基-、 $-$ 烷氧基羧基氨基-、和 $-$ 烷基氨基羧基氨基-，所有这些基团都可任选被取代；条件是 X^3 不被 $-COOR^2$ 、 $-SO_3H$ 、或 $-PO_3R^2$ 取代；

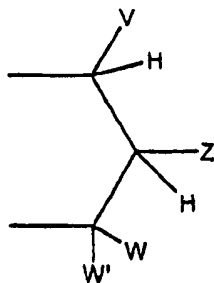
Y^3 选自 $-H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2$ 、和 $-OR^3$ ，除了氢之外所有这些基团都可任选被取代；

Y 独立地选自 $-O-$ 、和 $-NR^6-$ ；

当 Y 是 $-O-$ 时，则连在 $-O-$ 上的 R^1 独立地选自 $-H$ 、烷基、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的 $-$ 烷基芳基、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、 $-$ 烷基 $-S-C(O)R^3$ 、 $-$ 烷基 $-S-S-$ 烷基羟基、和 $-$ 烷基 $-S-S-S-$ 烷基羟基，

当 Y 是 $-NR^6-$ 时，则连在 $-NR^6-$ 上的 R^1 独立地选自 $-H$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$ 、 $-C(R^4)_2COOR^3$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ 、和 $-$ 亚环烷基 $-COOR^3$ ；

或者当 Y 独立地选自 -O- 和 -NR⁶- 时, 则 R¹ 与 R¹ 一起是 -烷基-S-S-烷基- 以形成环状基团, 或者 R¹ 与 R¹ 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 -H、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基; 或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成含有 5-7 个原子、并任选含有 1 个杂原子的环状基团, 该环状基团被连在碳原子上的羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代, 其中从连在磷上的两个 Y 基团的相邻碳开始计, 取代位点在第 3 个碳原子上; 或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的稠合在芳基上的环状基团, 稠合位点在与磷连接的 Y 的 β 和 γ 位;

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团, 该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代, 其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计, 该碳原子是第 3 个碳原子;

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z 选自 -CHR²OH、-CHR²OC(O)R³、-CHR²OC(S)R³、-CHR²OC(S)OR³、

$-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ 芳基、 $-\text{CH}$ (芳基) OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p 是整数 2 或 3;

q 是整数 1 或 2;

条件是:

a) V 、 Z 、 W 、 W' 不能都是 $-\text{H}$; 且

b) 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V 、 W 和 W' 当中至少有一个不是 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、或脂环基;

R^2 选自 R^3 和 $-\text{H}$;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

每一 R^4 分别独立地选自 $-\text{H}$ 、和烷基, 或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^6 选自 $-\text{H}$ 、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、和低级酰基;

R^5 选自低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、和低级脂环基;

R^9 独立地选自 $-\text{H}$ 、低级烷基、低级脂环基、低级芳烷基、低级芳基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;

R^8 独立地选自 $-\text{H}$ 、低级烷基、低级芳烷基、低级芳基、低级脂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, 或者它们一起形成二齿烷基;

R^9 选自烷基、芳烷基、和脂环基;

R^{10} 选自 $-\text{H}$ 、低级烷基、 $-\text{NH}_2$ 、低级芳基、和低级全卤代烷基; 且

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-\text{NR}^2_2$ 、和 $-\text{OR}^2$ 。

对于式 II, 优选的 A^2 基团包括 $-\text{NR}^8_2$ 、低级烷基、低级全卤代烷基、低级烷氧基、和卤素。特别优选的是 $-\text{NR}^8_2$ 、和卤素。尤其优选的是 $-\text{NR}^8_2$ 。最优选的是 $-\text{NH}_2$ 。

对于式 II, 优选的 E^2 基团包括 $-\text{H}$ 、卤素、低级全卤代烷基、 $-\text{CN}$ 、低级烷基、低级烷氧基、和低级烷硫基。特别优选的 E^2 基团包括 $-\text{H}$ 、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{Et}$ 、和 $-\text{Cl}$ 。尤其优选的是 $-\text{H}$ 和 $-\text{SCH}_3$ 。

对于式 II, 优选的 X^3 基团包括 $-\text{烷基}-$ 、 $-\text{炔基}-$ 、 $-\text{烷氧基烷基}-$ 、 $-\text{烷硫基}-$ 、 $-\text{芳基}-$ 、 $-1,1\text{-二卤代烷基}-$ 、 $-\text{羰基烷基}-$ 、 $-\text{杂芳基}-$ 、 $-$

烷基羰基氨基-、和-烷基氨基羰基。特别优选的是被1-3个选自卤素、和-OH的取代基取代的-烷基-。特别优选的是-烷基氨基羰基-、-烷氧基烷基-、和-杂芳基-。优选的-烷氧基烷基-包括-甲氧基甲基-。优选的-杂芳基-包括任选取代的-呋喃-2,5-二基-。

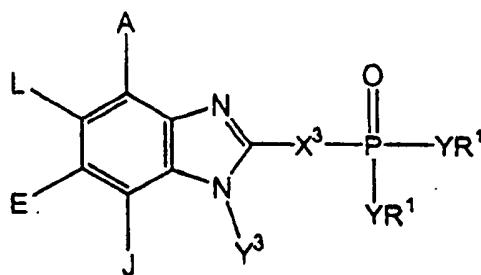
对于式II, 优选的 Y^3 基团包括芳烷基、脂环基、烷基、和芳基, 所有这些基团都可任选被取代。特别优选的是低级烷基。特别优选的 Y^3 基团包括(2-萘基)甲基、环己基乙基、苯基乙基、壬基、环己基丙基、乙基、环丙基甲基、环丁基甲基苯基、(2-甲基)丙基、新戊基、环丙基、环戊基、(1-咪唑基)丙基、2-乙氧基苄基、1-羟基-2,2-二甲基丙基、1-氯-2,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丁基、2-(螺-3',3'-二甲基环己-4-烯基)丙基、和1-甲基新戊基。尤其优选的是新戊基和异丁基。

优选的 R^4 和 R^7 基团是-H、和低级烷基。特别优选的是-H、和甲基。

在另一优选的方面中, A^2 是 $-NR^8_2$ 或卤素, E^2 是-H、卤素、-CN、低级烷基、低级全卤代烷基、低级烷氧基、或低级烷硫基。 X^3 是-烷基-、-烷氧基烷基-、-炔基-、-1,1-二卤代烷基-、-羰基烷基-、-烷基(OH)-、-烷基羰基氨基-、-烷基氨基羰基-、-烷硫基-、-芳基-、或-杂芳基-, 且 R^4 和 R^7 基团是-H、或低级烷基。其中 Y^3 是芳烷基、芳基、脂环基、或烷基的这样的化合物是特别优选的。

在另一优选的方面中, A^2 是 $-NR^8_2$, E^2 是-H、Cl-、或甲硫基, 且 X^3 是任选取代的-呋喃-2,5-二基-、或-烷氧基烷基-。特别优选的是这样的化合物, 其中 A^2 是 $-NH_2$, X^3 是-呋喃-2,5-二基-、或-甲氧基甲基-, 且 Y^3 是低级烷基。最优选的是这样的化合物: 其中 E^2 是H, X^3 是-呋喃-2,5-二基-, 且 Y^3 是新戊基; 其中 E^2 是 $-SCH_3$, X^3 是-呋喃-2,5-二基-, 且 Y^3 是异丁基; 和其中 E^2 是H, X^3 是-呋喃-2,5-二基-, 且 Y^3 是1-(3-氯-2,2-二甲基)丙基。尤其优选的是这样的化合物, 其中 R^1 是 $-CH_2O-C(O)-C(CH_3)_3$ 。

在一个方面中, 式III化合物、其可药用前药和盐是优选的,



III

其中:

A、E、和 L 选自 $-\text{NR}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ 、卤素、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、胍基、脒基、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4$ 、 $-\text{CN}$ 、亚砷、全卤代酰基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、 C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 烯基、 C_2 - C_5 炔基、和低级脂环基，或者 A 与 L 一起形成环状基团，或者 L 与 E 一起形成环状基团，或者 E 与 J 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、和杂环基；

J 选自 $-\text{NR}^8$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ 、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、磺酰基、亚砷、全卤代烷基、羟基烷基、全卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、和芳烷基，或者与 Y 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、和杂环基烷基；

X^3 选自 -烷基(羟基)-、-烷基-、-炔基-、-芳基-、-羰基烷基-、-1,1-二卤代烷基-、-烷氧基烷基-、-烷氧基-、-烷硫基烷基-、-烷硫基-、-烷基氨基羰基-、-烷基羰基氨基-、-脂环基-、-芳烷基-、-烷基芳基-、-烷氧基羰基-、-羰基氧基烷基-、-烷氧基羰基氨基-、和-烷基氨基羰基氨基-，所有这些基团都可任选被取代；条件是 X^3 不被 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{PO}_3\text{R}^2$ 取代；

Y^3 选自 $-\text{H}$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONHR}^3$ 、 $-\text{NR}^2$ 、和 $-\text{OR}^3$ ，除了氢之外所有这些基团都可任选被取代；

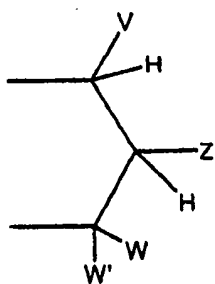
Y 独立地选自 $-\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^6-$ ；

当 Y 是 $-\text{O}-$ 时，则连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的-烷基芳基、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、-

$C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、-烷基-S- $C(O)R^3$ 、-烷基-S-S-烷基羟基、和-烷基-S-S-S-烷基羟基，

当 Y 是 $-NR^6-$ 时，则连在 $-NR^6-$ 上的 R^1 独立地选自 $-H$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$ 、 $-C(R^4)_2COOR^3$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ 、和-亚环烷基- $COOR^3$ ；

或者当 Y 独立地选自 $-O-$ 和 $-NR^6-$ 时，则 R^1 与 R^1 一起是-烷基-S-S-烷基-以形成环状基团，或者 R^1 与 R^1 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 $-H$ 、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基；或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成含有 5-7 个原子、并任选含有 1 个杂原子的环状基团，该环状基团被连在碳原子上的羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代，其中从连在磷上的两个 Y 基团的相邻碳开始计，取代位点在第 3 个碳原子上；或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的稠合在芳基上的环状基团，稠合位点在与磷连接的 Y 的 β 和 γ 位；

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团，该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代，其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计，该碳原子是第 3 个碳原子；

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团，并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取

代的杂芳基;

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z 选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ 芳基、 $-\text{CH}$ (芳基)OH、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p 是整数 2 或 3;

q 是整数 1 或 2;

条件是:

a) V、Z、W、W' 不能都是 -H; 且

b) 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V、W 和 W' 当中至少有一个不是 -H、烷基、芳烷基、或脂环基;

R^2 选自 R^3 和 -H;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

每一 R^4 独立地选自 -H、和烷基, 或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^6 选自 -H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、和低级酰基;

R^6 选自低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、和低级脂环基;

R^7 独立地选自 -H、低级烷基、低级脂环基、低级芳烷基、低级芳基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;

R^8 独立地选自 -H、低级烷基、低级芳烷基、低级芳基、低级脂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, 或者它们一起形成二齿烷基;

R^9 选自烷基、芳烷基、和脂环基;

R^{10} 选自 -H、低级烷基、 $-\text{NH}_2$ 、低级芳基、和低级全卤代烷基; 且

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-\text{NR}^2_2$ 、和 $-\text{OR}^2$ 。

对于式 III, 优选的 A、L、和 E 基团包括 -H、 $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、羟基、烷基氨基羰基、卤素、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、低级全卤代烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 或者 E 和 J 一起形成环状基团。这样的环状基团可以是芳基、环烷基、或杂环基, 并且可任选被取代。合适的芳基包括噻唑。特别优选的 A、

L、和 E 基团包括 $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{H}$ 、羟基、卤素、低级烷氧基、低级全卤代烷基、和低级烷基。

对于式 III，优选的 A 基团包括 $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{H}$ 、卤素、低级全卤代烷基、和低级烷基。

对于式 III，优选的 L 和 E 包括 $-\text{H}$ 、低级烷氧基、低级烷基、和卤素。

对于式 III，优选的 J 基团包括 $-\text{H}$ 、卤素、低级烷基、低级羟基烷基、 $-\text{NR}^8_2$ 、低级 R^8_2N -烷基、低级卤代烷基、低级全卤代烷基、低级烯基、低级炔基、低级芳基、杂环基、和脂环基，或者与 Y 一起形成环状基团。这样的环状基团可以是芳基、环烷基、或杂环基，并且可任选被取代。特别优选的 J 基团包括 $-\text{H}$ 、卤素、和低级烷基、低级羟基烷基、 $-\text{NR}^8_2$ 、低级 R^8_2N -烷基、低级卤代烷基、低级烯基、脂环基、和芳基。尤其优选的是脂环基和低级烷基。

对于式 III，优选的 X^3 基团包括 $-\text{烷基}-$ 、 $-\text{炔基}-$ 、 $-\text{芳基}-$ 、 $-\text{烷氧基烷基}-$ 、 $-\text{烷硫基}-$ 、 $-\text{烷基氨基羰基}-$ 、 $-\text{烷基羰基氨基}-$ 、 $-1,1\text{-二卤代烷基}-$ 、 $-\text{羰基烷基}-$ 、和 $-\text{烷基}(\text{OH})-$ 。特别优选的是 $-\text{杂芳基}-$ 、 $-\text{烷基氨基羰基}-$ 、 $-1,1\text{-二卤代烷基}-$ 、和 $-\text{烷氧基烷基}-$ 。还特别优选的是 $-\text{杂芳基}-$ 、 $-\text{烷基氨基羰基}-$ 、和 $-\text{烷氧基烷基}-$ 。尤其优选的是 $-\text{甲基氨基羰基}-$ 、 $-\text{甲氧基甲基}-$ 、和 $-\text{呋喃-2,5-二基}-$ 。

在另一优选的方面中，当 X^3 是芳基或烷基芳基时，这些基团不通过 6 元芳环 1,4-连接。

对于式 III，优选的 Y^3 基团包括 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、芳基、和脂环基，除了 $-\text{H}$ 之外所有这些基团都可任选被取代。特别优选的是低级烷基、和脂环基。

优选的 R^4 和 R^7 基团是 $-\text{H}$ 、和低级烷基。

在式 III 化合物的一个优选方面，A、L、和 E 独立地为 $-\text{H}$ 、低级烷基、羟基、卤素、低级烷氧基、低级全卤代烷基、和 $-\text{NR}^8_2$ ； X^3 是 $-\text{芳基}-$ 、 $-\text{烷氧基烷基}-$ 、 $-\text{烷基}-$ 、 $-\text{烷硫基}-$ 、 $-1,1\text{-二卤代烷基}-$ 、 $-\text{羰基烷基}-$ 、 $-\text{烷基}(\text{羟基})-$ 、 $-\text{烷基氨基羰基}-$ 、和 $-\text{烷基羰基氨基}-$ ；每一 R^4 和 R^7 独立地为 $-\text{H}$ 、和低级烷基。特别优选的是这样的化合物，其中 A、L、和 E 独立地为 $-\text{H}$ 、低级烷基、卤素、和 $-\text{NR}^8_2$ ；J 是 $-\text{H}$ 、卤素、卤代烷基、羟基烷基、 R^8_2N -烷基、低级烷基、低级芳基、杂环

基、和脂环基，或者与 Y^3 一起形成环状基团；且 X^3 是-杂芳基-、-烷基氨基羰基-、-1,1-二卤代烷基-、和-烷氧基烷基-。尤其优选的是这样的化合物，其中 A 是-H、-NH₂、-F、和-CH₃，L 是-H、-F、-OCH₃、-Cl、和-CH₃，E 是-H 和-Cl，J 是-H、卤素、C₁-C₅ 羟基烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆R₂N-烷基、C₁-C₅ 脂环基、和 C₁-C₅ 烷基， X^3 是-CH₂OCH₂-、和-咪喃-2,5-二基-，且 Y^3 是低级烷基。最优选的是下述这样的化合物及其盐、前药和前药的盐：

1) A 是-NH₂，L 是-F，E 是-H，J 是-H， Y^3 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；

2) A、L、和 J 是-H，E 是-Cl， Y^3 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；

3) A 是-NH₂，L 是-F，E 和 J 是-H， Y^3 是环丙基甲基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；

4) A 是-NH₂，L 是-F，E 是-H，J 是乙基， Y^3 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；

5) A 是-CH₃，L 是-Cl，E 和 J 是-H， Y^3 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；

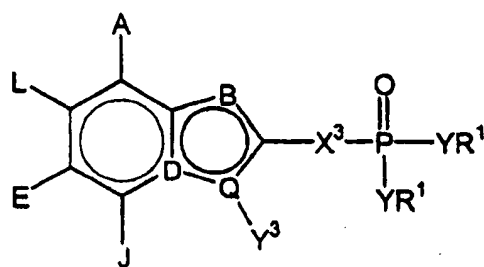
6) A 是-NH₂，L 是-F，E 是-H，J 是-Cl， Y^3 是异丁基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-；

7) A 是-NH₂，L 是-F，E 是-H，J 是-Br， Y^3 是异丁基，且 X^3 是-CH₂-OCH₂-；和

8) A、L、E、和 J 是-CH₃， Y^3 是环丙基甲基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-。

还尤其优选的是这样的化合物，其中 A 是-NH₂，L 是-F，E 是-H，J 是溴丙基、溴丁基、氯丁基、环丙基、羟基丙基、或 N,N-二甲基氨基丙基，且 X^3 是-咪喃-2,5-二基-。其中 R¹ 为新戊酰氧基甲基的化合物或其盐酸盐是优选的前药。

在另一方面中，式 IV 化合物及其可药用前药和盐是优选的：



IV

其中:

B 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}=-$ 和 $-\text{CH}=-$;

D 选自 $-\text{C}=-$ 和 $-\text{N}-$;

Q 选自 $-\text{C}=-$ 和 $-\text{N}-$, 条件是: 当 B 是 $-\text{NH}-$ 时, 则 Q 是 $-\text{C}=-$, 且 D 是 $-\text{C}=-$,

当 B 是 $-\text{CH}=-$ 时, 则 Q 是 $-\text{N}-$, 且 D 是 $-\text{C}=-$, 当 B 是 $-\text{N}=-$ 时, 则 D 是 $-\text{N}-$ 且 Q 是 $-\text{C}=-$;

A、E、和 L 选自 $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、卤素、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、胍基、脒基、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、亚砷、全卤代酰基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、和低级脂环基, 或者 A 与 L 一起形成环状基团, 或者 L 与 E 一起形成环状基团, 或者 E 与 J 一起形成环状基团, 包括芳基、环烷基、和杂环基;

J 选自 $-\text{NR}^8_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{H}$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CN}$ 、磺酰基、亚砷、全卤代烷基、羟基烷基、全卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、和芳烷基, 或者与 Y 一起形成环状基团, 包括芳基、环烷基、和杂环基烷基;

X^3 选自 $-\text{烷基}(\text{羟基})-$ 、 $-\text{烷基}-$ 、 $-\text{炔基}-$ 、 $-\text{芳基}-$ 、 $-\text{羰基烷基}-$ 、 $-1,1\text{-二卤代烷基}-$ 、 $-\text{烷氧基烷基}-$ 、 $-\text{烷氧基}-$ 、 $-\text{烷硫基烷基}-$ 、 $-\text{烷硫基}-$ 、 $-\text{烷基氨基羰基}-$ 、 $-\text{烷基羰基氨基}-$ 、 $-\text{脂环基}-$ 、 $-\text{芳烷基}-$ 、 $-\text{烷基芳基}-$ 、 $-\text{烷氧基羰基}-$ 、 $-\text{羰基氧基烷基}-$ 、 $-\text{烷氧基羰基氨基}-$ 、和 $-\text{烷基氨基羰基氨基}-$, 所有这些基团都可任选被取代; 条件是 X^3 不被 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{PO}_3\text{R}^2$ 取代;

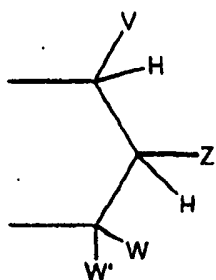
Y^3 选自-H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2_2$ 、和 $-OR^3$ ，除了氢之外所有这些基团都可任选被取代；

Y独立地选自-O-、和 $-NR^6-$ ；

当Y是-O-时，则连在-O-上的 R^1 独立地选自-H、烷基、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的-烷基芳基、 $-C(R^2)_2OC(O)NR^2_2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、-烷基-S-C(O) R^3 、-烷基-S-S-烷基羟基、和-烷基-S-S-S-烷基羟基，

当Y是 $-NR^6-$ 时，则连在 $-NR^6-$ 上的 R^1 独立地选自-H、 $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$ 、 $-C(R^4)_2COOR^3$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR$ 、和-亚环烷基- $COOR^3$ ；

或者当Y独立地选自-O-和 $-NR^6-$ 时，则 R^1 与 R^1 一起是-烷基-S-S-烷基-以形成环状基团，或者 R^1 与 R^1 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自-H、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和1-炔基；或者

V和Z经由另外的3-5个原子连接在一起以形成含有5-7个原子、并任选含有1个杂原子的环状基团，该环状基团被连在碳原子上的羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代，其中从连在磷上的两个Y基团的相邻碳开始计，取代位点在第3个碳原子上；或者

V和Z经由另外的3-5个原子连接在一起以形成任选含有1个杂原子的稠合在芳基上的环状基团，稠合位点在与磷连接的Y的 β 和 γ 位；

V和W经由另外的3个碳原子连接在一起以形成含有6个碳原子的任选取代的环状基团,该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代,其中从连在磷上的Y的相邻碳开始计,该碳原子是第3个碳原子;

Z和W经由另外的3-5个原子连接在一起以形成任选含有1个杂原子的环状基团,并且V必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

W和W'经由另外的2-5个原子连接在一起以形成任选含有0-2个杂原子的环状基团,并且V必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ 芳基、 $-\text{CH}$ (芳基) OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}_2^2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}_2^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}_2^2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p是整数2或3;

q是整数1或2;

条件是:

a) V、Z、W、W'不能都是-H; 且

b) 当Z是 $-\text{R}^2$ 时,则V、W和W'当中至少有一个不是-H、烷基、芳烷基、或脂环基;

R^2 选自 R^3 和-H;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

每一 R^4 独立地选自-H、和烷基,或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^6 选自-H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、和低级酰基;

R^5 选自低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、和低级脂环基;

R^7 独立地选自-H、低级烷基、低级脂环基、低级芳烷基、低级芳基、和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$;

R^8 独立地选自-H、低级烷基、低级芳烷基、低级芳基、低级脂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,或者它们一起形成二齿烷基;

R^9 选自烷基、芳烷基、和脂环基；

R^{10} 选自-H、低级烷基、 $-NH_2$ 、低级芳基、和低级全卤代烷基；且

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-NR^2$ 、和 $-OR^2$ 。

在式 IV 中，优选的 A、L、和 E 基团包括-H、 $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、羟基、卤素、 $-OR^7$ 、烷基氨基羰基、 $-SR^7$ 、低级全卤代烷基、和 C_1 - C_5 烷基，或者 E 和 J 一起形成环状基团。这样的环状基团可以是芳基、环烷基，并且可任选被取代。合适的芳基包括噻唑。特别优选的 A、L、和 E 基团包括 $-NR^8$ 、-H、羟基、卤素、低级烷氧基、低级全卤代烷基、和低级烷基。

在式 IV 中，优选的 A 基团包括 $-NR^8$ 、低级烷基、-H、卤素、和低级全卤代烷基。

在式 IV 中，优选的 L 和 E 包括-H、低级烷氧基、低级烷基、和卤素。

在式 IV 中，优选的 J 基团包括-H、卤素、低级烷基、低级羟基烷基、 $-NR^8$ 、低级 R^8_2N -烷基、低级卤代烷基、低级全卤代烷基、低级烯基、低级炔基、低级芳基、杂环基、和脂环基，或者与 Y^3 一起形成环状基团。这样的环状基团可以是芳基、环烷基，并且可任选被取代。特别优选的 J 基团包括-H、卤素、低级烷基、低级羟基烷基、 $-NR^8$ 、低级 R^8_2N -烷基、低级卤代烷基、低级烯基、脂环基、和芳基。

在式 IV 中，优选的 X^3 基团包括-烷基-、-炔基-、-烷氧基烷基-、-烷硫基-、-芳基-、-烷基氨基羰基-、-烷基羰基氨基-、-1,1-二卤代烷基-、-羰基烷基-、和-烷基(OH)-。特别优选的是 1,1-二卤代烷基-、-烷基氨基羰基-、-烷氧基烷基-、和-杂芳基-。尤其优选的是这样的化合物，即 X^3 是-杂芳基-、-烷基氨基羰基-、和-烷氧基烷基-。最优选的是甲基氨基羰基-、-甲氧基甲基-、和-呋喃-2,5-二基-。

在一个优选方面中， X^3 不是-(C_2 - C_3 烷基)氨基羰基-。

在式 IV 中，优选的 Y^3 基团包括-H、烷基、芳基、芳烷基、和脂环基，除了-H 之外所有这些基团都可任选被取代。特别优选的 Y^3 基团包括低级烷基、和脂环基。

优选的 R^4 和 R^7 基团包括-H、和低级烷基。

在式 IV 的一个优选方面中，B 是 NH，D 是 $-C=$ ，且 Q 是 $-C=$ 。在

另一优选方面中, B 是 $\overset{|}{-N=}$, D 是 $\overset{|}{-N-}$, 且 Q 是 $\overset{|}{-C=}$.

在式 IV 的另一优选方面中, A、L、和 E 独立地为 $-NR^8_2$ 、低级烷基、低级全卤代烷基、低级烷氧基、卤素、 $-OH$ 、或 $-H$; X^3 是 $-芳基-$ 、 $-烷氧基烷基-$ 、 $-烷基-$ 、 $-烷硫基-$ 、 $-1,1-二卤代烷基-$ 、 $-羰基烷基-$ 、 $-烷基(羟基)-$ 、 $-烷基氨基羰基-$ 、和 $-烷基羰基氨基-$, 且每一 R^4 和 R^7 独立地为 $-H$ 、和低级烷基。特别优选的是这样的化合物, 其中 A、L、和 E 独立地为 $-H$ 、低级烷基、卤素、和 $-NR^8_2$; J 是 $-H$ 、卤素、卤代烷基、羟基烷基、 $-R^8_2N-$ 烷基、低级烷基、低级芳基、杂环基、和脂环基, 或者与 Y^3 一起形成环状基团; 且 X^3 是 $-杂芳基-$ 、 $-烷基氨基羰基-$ 、 $-1,1-二卤代烷基-$ 、和 $-烷氧基烷基-$ 。尤其优选的是这样的化合物, 其中 A 是 $-H$ 、 $-NH_2$ 、 $-F$ 、或 $-CH_3$, L 是 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、或 $-CH_3$, E 是 $-H$ 或 $-Cl$, J 是 $-H$ 、卤素、 C_1-C_5 羟基烷基、 C_1-C_5 卤代烷基、 $C_1-C_5R^8_2N-$ 烷基、 C_1-C_5 脂环基、或 C_1-C_5 烷基, X^3 是 $-CH_2OCH_2-$ 、和 $-呋喃-2,5-二基-$, 且 Y^3 是低级烷基。优选的是这样的化合物, 其中

B 是 $\overset{|}{NH}$, D 是 $\overset{|}{-C=}$, 且 Q 是 $\overset{|}{-C=}$, 或者其中 B 是 $\overset{|}{-N=}$, D 是 $\overset{|}{-N-}$, 且 Q 是 $\overset{|}{-C=}$.

最优选的是这样的化合物, 其中

1) A 是 $-NH_2$, L 是 $-F$, E 是 $-H$, J 是 $-H$, Y^3 是异丁基, 且 X^3 是 $-呋喃-2,5-二基-$;

2) A 是 $-NH_2$, L 是 $-F$, E 是 $-H$, J 是 $-Cl$, Y^3 是异丁基, 且 X^3 是 $-呋喃-2,5-二基-$;

3) A 是 $-H$, L 是 $-H$, E 是 $-Cl$, J 是 $-H$, B 是 $\overset{|}{-NH}$, D 是 $\overset{|}{-C=}$, Q 是 $\overset{|}{-C=}$, 且 Y^3 是异丁基; 和

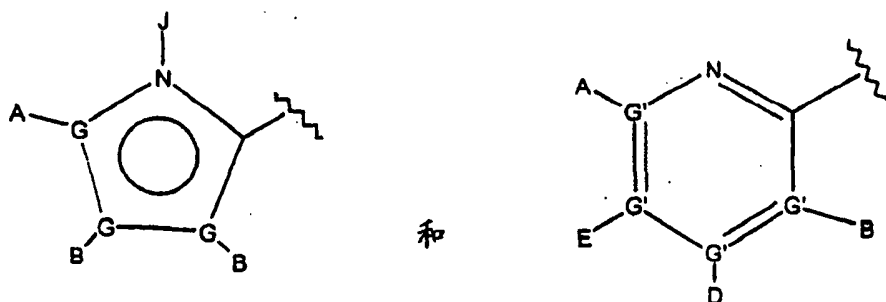
4) A 是 $-CH_3$, L 是 $-H$, E 是 $-H$, J 是 $-H$, B 是 $\overset{|}{-N=}$, D 是 $\overset{|}{-N-}$, Q 是 $\overset{|}{-C=}$, 且 Y^3 是异丁基。

其中 R^1 是 $-CH_2OC(O)-C(CH_3)_3$ 的化合物是特别优选的。

另一尤其优选的方面是这样的化合物, 其中 A、L 和 E 是 $-H$ 、低级烷基、卤素、或 $-NR^8_2$, J 是 $-H$ 、卤素、低级烷基、低级芳基、杂环基、或脂环基, 或者与 Y^3 一起形成环状基团, 且 X^3 是 $-杂芳基-$ 、 $-烷$

基氨基羰基-、或-烷氧基烷基-。

在另一方面中，式 V 化合物是优选的，其中 M 是 R^5-X- ，其中 R^5 选自：



其中：

G 分别独立地选自 C、N、O、S、和 Se，且其中仅有一个 G 可以是 O、S、或 Se，并且最多有一个 G 是 N；

G' 分别独立地选自 C 和 N，且不超过两个 G' 是 N；

A 选自 -H、 $-NR^4_2$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CO_2R^3$ 、卤素、 $-S(O)R^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、烷基、烯基、炔基、全卤代烷基、卤代烷基、芳基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2NR^4_2$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-CN$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(S)NR^4_2$ 、 $-NHAc$ 、和不存在；

B 和 D 分别独立地选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)SR^3$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-S(O)R^3$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、全卤代烷基、卤素、 $-NO_2$ 、和不存在，除了 -H、 $-CN$ 、全卤代烷基、 $-NO_2$ 、和卤素以外这些基团都可任选被取代；

E 选自 -H、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、烷氧基烷基、 $-C(O)OR^3$ 、 $-CONR^4_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^9_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^3$ 、 $-SR^3$ 、全卤代烷基、卤素、和不存在，除了 -H、 $-CN$ 、全卤代烷基、和卤素以外这些基团都可任选被取代；

J 选自 -H 和不存在；

X 是经由包括 0-1 个选自 N、O、和 S 的杂原子在内的 2-4 个原子将 R^5 连接到磷原子上的任选取代连接基团，除了当 X 是脲或氨基甲酸酯时，在 R^5 与磷原子之间的最短路径中有两个杂原子，并且其中连接在磷上的原子是碳原子，且其中 X 选自 -烷基(羟基)-、-炔基-、-杂芳基-、-羰基烷基-、-1,1-二卤代烷基-、-烷氧基烷基-、-

烷氧基-、-烷硫基烷基-、-烷硫基-、-烷基氨基羰基-、-烷基羰基氨基-、-烷氧基羰基-、-羰基氧基烷基-、-烷氧基羰基氨基-、和-烷基氨基羰基氨基-，所有这些基团都可任选被取代；条件是 X 不被- COOR^2 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{PO}_3\text{R}^2$ 取代；

R^2 选自 R^3 和 $-\text{H}$ ；

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基；

每一 R^4 独立地选自 $-\text{H}$ 、和烷基，或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基；

每一 R^9 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、和脂环基，或者 R^9 与 R^9 一起形成环状烷基；

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-\text{NR}_2^2$ 和 $-\text{OR}^2$ ；

条件是：

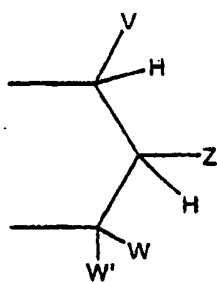
- 1) 当 G' 是 N 时，则各个 A、B、D、或 E 是不存在；
- 2) A 和 B 当中，或 A、B、D、和 E 当中至少有一个不选自 $-\text{H}$ 或不存在；
- 3) 当 R^5 是 6 元环时，则 X 不是任何有 2 个原子的连接基团、任选取代的-烷氧基-、或任选取代的-烷硫基-；
- 4) 当 G 是 N 时，则 A 或 B 分别不是卤素或通过杂原子直接键合到 G 上的基团；
- 5) 当 X 不是-杂芳基-时，则 R^6 不被两个或更多个芳基取代；

Y 独立地选自 $-\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^6-$ ；

当 Y 是 $-\text{O}-$ 时，则连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的-烷基芳基、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、-烷基-S-C(O)R³、-烷基-S-S-烷基羟基、和-烷基-S-S-S-烷基羟基，

当 Y 是 $-\text{NR}^6-$ 时，则连在 $-\text{NR}^6-$ 上的 R^1 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、和-亚环烷基- COOR^3 ；

或者当 Y 独立地选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{NR}^6-$ 时，则 R^1 与 R^1 一起是-烷基-S-S-烷基-以形成环状基团，或者 R^1 与 R^1 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 -H、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基；或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成含有 5-7 个原子、并任选含有 1 个杂原子的环状基团，该环状基团被连在碳原子上的羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代，其中从连在磷上的两个 Y 基团的相邻碳开始计，取代位点在第 3 个碳原子上；或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的稠合在芳基上的环状基团，稠合位点在与磷连接的 Y 的 β 和 γ 位；

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团，该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代，其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计，该碳原子是第 3 个碳原子；

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团，并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基；

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团，并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基；

Z 选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ 芳基、 $-\text{CH}$ (芳基) OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、

$-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和
 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p 是整数 2 或 3;

q 是整数 1 或 2;

条件是:

a) V 、 Z 、 W 、 W' 不能都是 $-\text{H}$; 且

b) 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V 、 W 和 W' 当中至少有一个不是 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、或脂环基;

R^2 选自 R^3 和 $-\text{H}$;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

每一 R^4 独立地选自 $-\text{H}$ 、和烷基, 或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^6 选自 $-\text{H}$ 、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、和低级酰基;

在式 $V-1$ 和式 $V-2$ 化合物的一个优选方面中,

A'' 选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、卤素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、和 $-\text{H}$;

B'' 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、烷基、芳基、脂环基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 OR^3 和 $-\text{NR}_2^9$;

D'' 选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}_2^9$ 、烷基、芳基、脂环基、卤素、和 $-\text{SR}^3$;

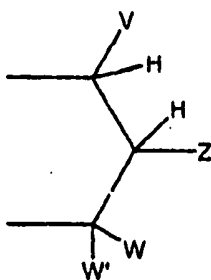
E'' 选自 $-\text{H}$ 、 C_1 - C_6 烷基、低级脂环基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、和 $-\text{SR}^3$;

X 选自 $-\text{烷基(羟基)-}$ 、 $-\text{烷基-}$ 、 $-\text{炔基-}$ 、 $-\text{芳基-}$ 、 $-\text{羰基烷基-}$ 、 $-\text{1,1-二卤代烷基-}$ 、 $-\text{烷氧基烷基-}$ 、 $-\text{烷氧基-}$ 、 $-\text{烷硫基烷基-}$ 、 $-\text{烷硫基-}$ 、 $-\text{烷基氨基羰基-}$ 、 $-\text{烷基羰基氨基-}$ 、 $-\text{脂环基-}$ 、 $-\text{芳烷基-}$ 、 $-\text{烷基芳基-}$ 、 $-\text{烷氧基羰基-}$ 、 $-\text{羰基氧基烷基-}$ 、 $-\text{烷氧基羰基氨基-}$ 、和 $-\text{烷基氨基羰基氨基-}$, 所有这些基团都可任选被取代;

当两个 Y 都是 $-\text{O}-$ 时, 则 R^1 独立地选自任选取代的芳基、任选取代的芳基、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^3$ 、和 $-\text{H}$; 或者

当一个 Y 是 $-\text{O}-$ 时, 则连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 是任选取代的芳基; 且另一个 Y 是 $-\text{NR}^6-$, 则连在 $-\text{NR}^6-$ 上的 R^1 选自 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 、和 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{COOR}^3$;

或者当 Y 是 $-O-$ 或 $-NR^6-$ 时, 则 R^1 与 R^1 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 $-H$ 、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基; 或者

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团, 该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代, 其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计, 该碳原子是第 3 个碳原子;

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团; 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z 选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

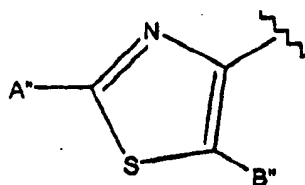
p 是整数 2 或 3;

条件是:

- V、Z、W、W' 不都是 $-H$; 且
 - 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V、W 和 W' 当中至少有一个不是 $-H$ 、烷基、芳烷基、或脂环基;
 - 两个 Y 基团不都是 $-\text{NR}^6-$;
- R^2 选自 R^3 和 $-H$;
- R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

R^6 选自 -H、和低级烷基。

在式 I 一个特别优选的方面, 提供了这样的式 I 化合物及其可药用盐和前药, 其中 M 是 R^5-X- , 且 R^5 是

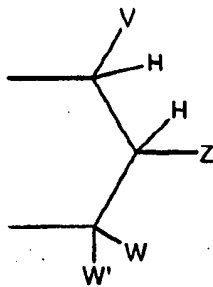


X 选自亚甲基氧基羰基、和呋喃-2,5-二基; 至少一个 Y 基团是 -O-。更优选的是这样的化合物, 其中

当 Y 是 -O- 时, 则连接在 -O- 上的 R^1 独立地选自 -H、任选取代的苯基、 $-CH_2OC(O)-tBu$ 、 $-CH_2OC(O)Et$ 和 $-CH_2OC(O)-iPr$;

当 Y 是 $-NR^6-$ 时, 则连接在 $-NR^6-$ 上的 R^1 独立地选自 $-C(R^2)_2COOR^3$ 、 $-C(R^4)_2COOR^3$, 或者

当 Y 是 -O- 或 $-NR^6-$, 且至少一个 Y 是 -O- 时, 则 R^1 与 R^1 一起为



其中

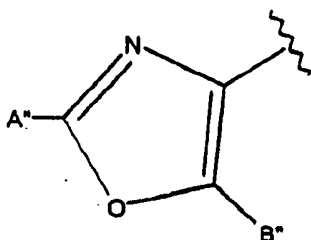
V 选自任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基; 且 Z、 W' 、和 W 是 H; 且

R^6 选自 -H、和低级烷基。

下述这样的化合物及其盐是最优选的:

- 1) A'' 是 $-NH_2$, X 是呋喃-2,5-二基, 且 B'' 是 $-CH_2-CH(CH_3)_2$;
- 2) A'' 是 $-NH_2$, X 是呋喃-2,5-二基, 且 B'' 是 $-COOEt$;
- 3) A'' 是 $-NH_2$, X 是呋喃-2,5-二基, 且 B'' 是 $-SCH_3$;
- 4) A'' 是 $-NH_2$, X 是呋喃-2,5-二基, 且 B'' 是 $-SCH_2CH_2SCH_3$;
- 5) A'' 是 $-NH_2$, X 是亚甲基氧基羰基, 且 B'' 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

在式 I 另一特别优选的方面, 提供了这样的式 I 化合物及其可药用盐和前药, 其中 M 是 R^5-X- , 且 R^5 是

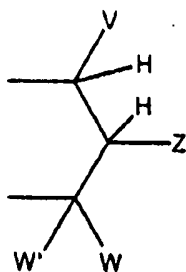


X 是呋喃-2, 5-二基、和亚甲基氧基羰基且 A'' 是 $-NH_2$; 至少一个 Y 基团是 $-O-$ 。尤其优选的是这样的化合物, 其中

当 Y 是 $-O-$ 时, 则每一 R^1 独立地选自 $-H$ 、任选取代的苯基、 $-CH_2OC(O)-tBu$ 、 $-CH_2OC(O)Et$ 和 $-CH_2OC(O)-iPr$;

或当 Y 是 $-NR^6-$ 时, 则每一 R^1 独立地选自 $-C(R^2)_2COOR^3$ 、和 $-C(R^4)_2COOR^3$; 或者

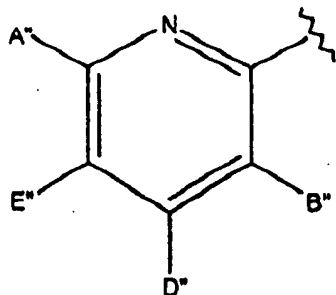
当 Y 独立地选自 $-O-$ 和 $-NR^6-$ 时, 则 R^1 与 R^1 一起为



其中

V 选自任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基; 且 Z、 W' 、和 W 是 H。其中 B'' 是 $-SCH_2CH_2CH_3$ 的这样的化合物是尤其优选的。

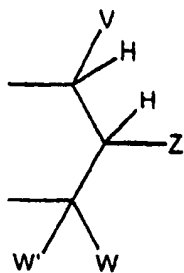
在式 I 另一特别优选的方面, 提供了这样的式 I 化合物及其可药用盐和前药, 其中 M 是 R^5-X- , 且 R^5 是



A''是-NH₂, E''和D''是-H, B''是正丙基和环丙基, X是呋喃-2,5-二基、和亚甲基氧基羰基; 至少一个Y基团是-O-。尤其优选的是这样的化合物, 其中R¹选自-H、任选取代的苯基、-CH₂OC(O)-tBu、-CH₂OC(O)Et和-CH₂OC(O)-iPr;

或者当Y是-NR⁶-时, 则每一R¹独立地选自-C(R²)₂COOR³、和-C(R⁴)₂COOR³;

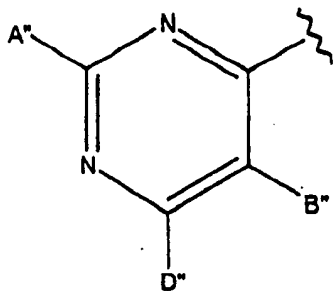
或者当Y独立地选自-O-和-NR⁶-时, 则R¹与R¹一起为



其中

V选自任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基; 且Z、W'、和W是H。

在式I另一特别优选的方面, 提供了这样的式I化合物及其可药用盐和前药, 其中M是R⁵-X-, 且R⁵是

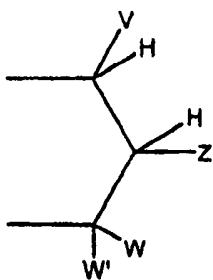


A''是-NH₂, D''是-H, B''是正丙基和环丙基, X是呋喃-2,5-二基、

和亚甲基氧基羰基；至少一个 Y 基团是 -O-。尤其优选的是这样的化合物，其中当 Y 是 -O- 时，则 R^1 选自 -H、任选取代的苯基、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{tBu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{Et}$ 和 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-\text{iPr}$ ；

或者一个 Y 是 -O-，并且其相应的 R^1 是 -苯基，而另一 Y 是 -NH-，其相应的 R^1 是 $-\text{CH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})\text{OEt}$ ；或者

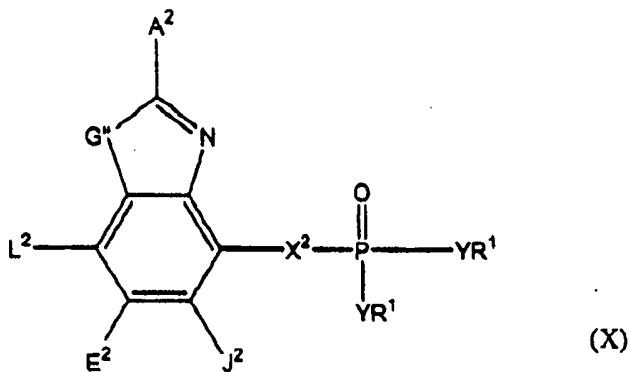
当至少一个 Y 是 -O- 时，则 R^1 与 R^1 一起为



其中

V 选自任选取代的芳基、和任选取代的杂芳基；且 Z、 W' 、和 W 是 H。

式 (X) 化合物、其可药用前药和盐是优选的：



其中：

G^2 选自 -O- 和 -S-；

A^2 、 L^2 、 E^2 、和 J^2 选自 $-\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-H、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4_2$ 、卤素、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、胍基、脒基、芳基、芳烷基、烷氧基烷基、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^9$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 、全卤代酰基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_6 炔基、和低级脂环基，或者 L^2 与 E^2 或者 E^2 与 J^2 一起形成环状基团；

X^2 选自 $-\text{CR}_2^2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{OCR}_2^2-$ 、 $-\text{SCR}_2^2-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-$ ；和 $-\text{NR}^{19}\text{CR}_2^2-$ ，并且其中连在磷上的原子是碳原子；条件是 X^2 不被 $-\text{COOR}^2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、或 $-\text{PO}_3\text{R}_2^2$ 取代；

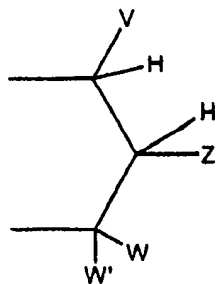
R^{19} 选自低级烷基、 $-\text{H}$ 、和 $-\text{COR}^2$ ；且

Y 独立地选自 $-\text{O}-$ 、和 $-\text{NR}^6-$ ；

当 Y 是 $-\text{O}-$ 时，则连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的 $-\text{烷基芳基}$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{NR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{烷基}-\text{S}-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基羟基}$ 、和 $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基羟基}$ ，

当 Y 是 $-\text{NR}^6-$ 时，则连在 $-\text{NR}^6-$ 上的 R^1 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^2)_2\text{]}_q-\text{COOR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 、 $-\text{[C}(\text{R}^2)_2\text{]}_q-\text{C}(\text{O})\text{SR}$ 、和 $-\text{亚环烷基}-\text{COOR}^3$ ；

或者当 Y 独立地选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{NR}^6-$ 时，则 R^1 与 R^1 一起是 $-\text{烷基}-\text{S}-\text{S}-\text{烷基}-$ 以形成环状基团，或者 R^1 与 R^1 一起是



其中

V 、 W 、和 W' 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基；或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成含有 5-7 个原子、并任选含有 1 个杂原子的环状基团，该环状基团被连在碳原子上的羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、或芳氧基羰基氧基取代，其中从连在磷上的两个 Y 基团的相邻碳开始计，取代位点在第 3 个碳原子上；或者

V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的稠合在芳基上的环状基团，稠合位点在与磷连接的 Y 的 β 和

Y 位;

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团, 该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代, 其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计, 该碳原子是第 3 个碳原子;

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z 选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{CHR}^2\text{N}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ 芳基、 $-\text{CH}$ (芳基) OH 、 $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\equiv\text{CR}^2)\text{OH}$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^2_2$ 、 $-\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SCOR}^3$ 、 $-\text{SCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}$ 芳基、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p 是整数 2 或 3;

q 是整数 1 或 2;

条件是:

a) V、Z、W、W' 不能都是 -H; 且

b) 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V、W 和 W' 当中至少有一个不是 -H、烷基、芳烷基、或脂环基;

R^2 选自 R^3 和 -H;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

每一 R^4 独立地选自 -H、烷基, 或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基;

R^6 选自 -H、低级烷基、酰氧基烷基、烷氧基羰基氧基烷基、和低级酰基;

每一 R^9 独立地选自 -H、烷基、芳烷基、和脂环基, 或者 R^9 与 R^9 一起形成环状烷基;

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-\text{NR}^2_2$ 、和 $-\text{OR}^2$ 。

其中 G'' 是 -S- 的化合物是更优选的。其中 A^2 、 L^2 、 E^2 、和 J^2 独立

地选自-H、 $-\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ 、卤素、 $-\text{OR}^3$ 、羟基、-烷基(OH)、芳基、烷氧基羰基、 $-\text{SR}^3$ 、低级全卤代烷基、和 C_1 - C_5 烷基, 或者 L^2 与 E^2 一起形成环状基团的化合物是最优选的。更优选的是, A^2 、 L^2 、 E^2 、和 J^2 独立地选自-H、 $-\text{NR}^4_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ 、卤素、低级烷氧基、羟基、低级烷基(羟基)、低级芳基、和 C_1 - C_5 烷基, 或者 L^2 与 E^2 一起形成环状基团。

最优选的 A^2 基团包括 $-\text{NH}_2$ 、-H、卤素、和 C_1 - C_5 烷基。

最优选的 L^2 与 E^2 独立地选自-H、 $-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N}$ 、低级烷氧基、 C_1 - C_5 烷基、低级烷基(羟基)、低级芳基、和卤素, 或者或者 L^2 与 E^2 一起形成含有另外 4 个碳原子的环状基团。

最优选的 J^2 基团包括-H、和 C_1 - C_5 烷基。

优选的 X^2 基团包括 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、和 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。更优选的是 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、和 $-\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 。最优选的是 $-\text{OCH}_2-$ 。

一个优选方面包括定义如下的化合物及其可药用盐和前药, 其中 A^2 选自-H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 、-Cl、和 -Br;

L^2 是-H、低级烷基、卤素、低级烷氧基、羟基、-亚烯基-OH, 或者与 E^2 一起形成环状基团, 包括芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基;

E^2 选自 H、低级烷基、卤素、SCN、低级烷氧基羰基、低级烷氧基, 或者与 L^2 一起形成环状基团, 包括芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基;

J^2 选自 H, 卤素、和低级烷基;

G'' 是-S-;

X^2 是 $-\text{OCH}_2-$ 。

更优选的是这样的化合物, 其中

R^{18} 选自-H、甲基、和乙基;

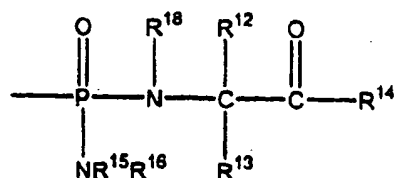
R^{12} 与 R^{13} 独立地选自-H、甲基、异丙基、异丁基、和苄基, 或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基;

R^{14} 是 $-\text{OR}^{17}$;

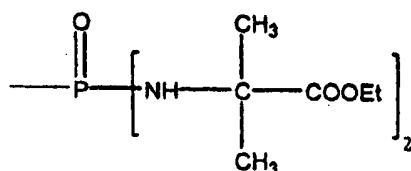
R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基; 且

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基, 或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、和 N 的杂原子的原子连接在一起。

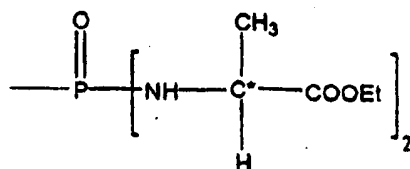
还更优选的是这样的化合物, 其中 A^2 是 NH_2 , L^2 选自 $-Et$ 和 $-Cl$, E^2 选自 $-SCN$ 、 $-Et$ 、和 $-Br$, 且 J^2 是 $-H$ 。特别优选的是这样的化合物, 其中



选自



和



其中 C^* 具有 S 立体化学。

优选的 R^{18} 基团包括 $-H$ 、甲基、和乙基。更优选的是 $-H$ 和甲基。尤其优选的是 $-H$ 。

优选的化合物包括定义如下的化合物, 其中每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SCH}_3$ 、苯基、和苄基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 2-5 个碳原子连接在一起形成环烷基。更优选的是, 每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、异丁基、和苄基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 2-5 个碳原子连接在一起形成环烷基。还更优选的是这样的化合物, 其中每一 R^{12} 和 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、和苄基, 或者 R^{12} 和 R^{13} 经由 4 个碳原子连接在一起形成环戊基。尤其优选的是这样的化合物, 其中 R^{12} 和 R^{13} 都是 $-H$ 、都是甲基, 或者 R^{12} 是 H , 且 R^{13} 选自甲基、异丙基、和苄基。最

优选的是这样的化合物, 其中 n 是 1, 且 R^{12} 是 $-H$, 连接在 R^{12} 和 R^{13} 上的碳具有 S 立体化学。

n 优选为 1-2 的整数。 n 更优选为 1。

优选的化合物包括定义如下的化合物, 其中每一 R^{14} 独立地选自 $-OR^{17}$ 、和 $-SR^{17}$; 且 R^{17} 选自任选取代的甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基。更优选的是这样的化合物, 其中每一 R^{14} 独立地选自 $-OR^{17}$; 且 R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、和苄基。其中 R^{17} 选自乙基、和苄基的化合物是最优选的。

其中 R^{15} 不是 H 的化合物是优选的。更优选的是这样的化合物, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基, 或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起。还更优选的是这样的化合物, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地选自 C_1-C_6 烷基, 或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、N、和 S 的杂原子的原子连接在一起。在一个方面中, 其中 $-NR^{15}R^{16}$ 是环胺的化合物是特别优选的。其中 $-NR^{15}R^{16}$ 选自吗啉基和吡咯烷基的化合物是尤其优选的。

其中 R^{16} 是 $-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 的化合物是优选的。

定义如下的化合物是更优选的, 其中 n 为 1, 且其中

R^{18} 选自 $-H$ 、甲基、和乙基;

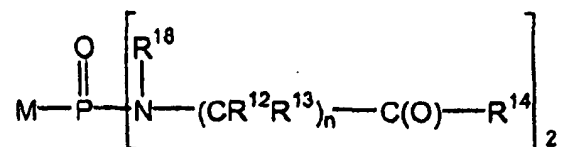
R^{12} 与 R^{13} 独立地选自 $-H$ 、甲基、异丙基、异丁基、和苄基, 或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基;

R^{14} 是 OR^{17} ;

R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基; 且

R^{15} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基, 或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、和 N 的杂原子的原子连接在一起。

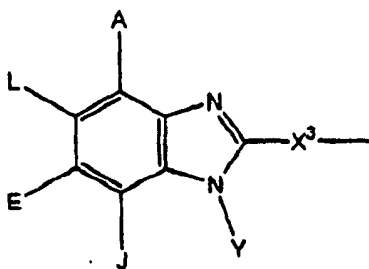
下式所示化合物是特别优选的:



其中 n 为 1 的这样的化合物是更优选的。尤其优选的是这样的化

合物, 其中 R^{12} 与 R^{13} 不相同, $H_2N-CR^{12}R^{13}-C(O)-R^{14}$ 是酯、或天然氨基酸的硫酸酯; 且 R^{14} 选自 $-OR^{17}$ 和 $-SR^{17}$ 。

在一个方面中, 式 IA 或式 I 化合物、其可药用前药和盐是优选的, 其中 M 是



其中:

A、E、和 L 选自 $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4$ 、卤素、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^3$ 、胍基、脒基、 $-NHSO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^4$ 、 $-CN$ 、亚砷、全卤代酰基、全卤代烷基、全卤代烷氧基、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基、和低级脂环基, 或者 A 与 L 一起形成环状基团, 或者 L 与 E 一起形成环状基团, 或者 E 与 J 一起形成环状基团, 包括芳基、环烷基、和杂环基;

J 选自 $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、 $-H$ 、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-C(O)NR^4$ 、卤素、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-CN$ 、磺酰基、亚砷、全卤代烷基、羟基烷基、全卤代烷氧基、烷基、卤代烷基、氨基烷基、烯基、炔基、脂环基、芳基、和芳烷基, 或者与 Y 一起形成环状基团, 包括芳基、环烷基、和杂环基烷基;

X^3 选自 $-$ 烷基(羟基)-、 $-$ 烷基-、 $-$ 炔基-、 $-$ 芳基-、 $-$ 羰基烷基-、 $-1,1$ -二卤代烷基-、 $-$ 烷氧基烷基-、 $-$ 烷氧基-、 $-$ 烷硫基烷基-、 $-$ 烷硫基-、 $-$ 烷基氨基羰基-、 $-$ 烷基羰基氨基-、 $-$ 脂环基-、 $-$ 芳烷基-、 $-$ 烷基芳基-、 $-$ 烷氧基羰基-、 $-$ 羰基氧基烷基-、 $-$ 烷氧基羰基氨基-、和 $-$ 烷基氨基羰基氨基-, 所有这些基团都可任选被取代; 条件是 X^3 不被 $-COOR^2$ 、 $-SO_3H$ 、或 $-PO_3R^2$ 取代;

Y^3 选自 $-H$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、脂环基、芳烷基、芳氧基烷基、烷氧基烷基、 $-C(O)R^3$ 、 $-S(O)_2R^3$ 、 $-C(O)-R^{11}$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-NR^2$ 、和 $-OR^3$, 除了氢之外所有这些基团都可任选被取代;

R^2 选自 R^3 和 $-H$;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基；

每一 R^4 独立地选自 -H、和烷基，或者 R^4 与 R^4 一起形成环状烷基；

R^5 选自低级烷基、低级芳基、低级芳烷基、和低级脂环基；

R^7 独立地选自 -H、低级烷基、低级脂环基、低级芳烷基、低级芳基、和 $-C(O)R^{10}$ ；

R^8 独立地选自 -H、低级烷基、低级芳烷基、低级芳基、低级脂环基、 $-C(O)R^{10}$ ，或者它们一起形成二齿烷基；

每一 R^9 独立地选自 -H、烷基、芳烷基、和脂环基，或者 R^9 与 R^9 一起形成环状烷基；

R^{10} 选自 -H、低级烷基、 $-NH_2$ 、低级芳基、和低级全卤代烷基；

R^{11} 选自烷基、芳基、 $-NR^2$ 、和 $-OR^2$ ，条件是：

- 当 X^3 是烷基或烯基时，则 A 是 $-N(R^8)_2$ ；
- X^3 不是被膦酸酯和酸取代的烷基胺和烷基氨基烷基；和
- A、L、E、J、和 Y^3 一起仅可以形成 0-2 个环状基团。

其中 X^3 不是 -烷氧基烷基-、-烷氧基-、-烷硫基烷基-、和 -烷硫基- 的这样的化合物是更优选的。具有下述附加条件的化合物是特别优选的：当 X^3 是芳基或烷基芳基时，所述芳基或烷基芳基不通过 6 元芳香环 1,4-连接。

尤其优选的苯并咪唑化合物包括定义如下的化合物，其中 A、L、和 E 独立地选自 -H、 $-NR^8$ 、 $-NO_2$ 、羟基、卤素、 $-OR^7$ 、烷基氨基羰基、 $-SR^7$ 、低级全卤代烷基、和 C_1-C_6 烷基，或者 E 与 J 一起形成环状基团；且其中 J 选自 -H、卤素、低级烷基、低级羟基烷基、 $-NR^8$ 、低级 R^8N -烷基、低级卤代烷基、低级全卤代烷基、低级烯基、低级炔基、低级芳基、杂环基、和脂环基；且其中 Y 选自脂环基和低级烷基；其中 X^3 选自 -杂芳基-、-烷基羰基氨基-、-烷基氨基羰基-、和 -烷氧基羰基-。

更优选的是这样的化合物，其中

R^{18} 选自 -H、甲基、和乙基；

R^{12} 与 R^{13} 独立地选自 -H、甲基、异丙基、异丁基、和苄基，或者经由 2-5 个碳原子连接在一起以形成环烷基；

R^{14} 是 OR^{17} ；

R^{17} 选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、和苄基；且

R^{16} 和 R^{16} 独立地选自低级烷基、和低级芳烷基，或者 R^{15} 与 R^{16} 经由 2-6 个任选包括 1 个选自 O、和 N 的杂原子的原子连接在一起。

最优选的是这样的化合物，其中 A 选自 -H、-NH₂、-F、和 -CH₃；

L 选自 -H、-F、-OCH₃、Cl 和 -CH₃；

E 选自 -H、和 -Cl；

J 选自 -H、卤素、C₁-C₅ 羟基烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆R⁸₂N-烷基、C₁-C₅ 脂环基、和 C₁-C₅ 烷基；

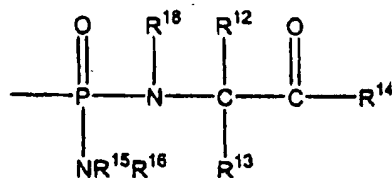
X^3 选自 -CH₂OCH₂-、-亚甲基氧基羰基-、和 -呋喃-2,5-二基-；且

Y 是低级烷基。

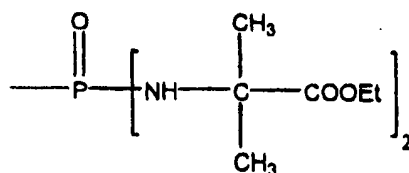
还更优选的是这样的苯并咪唑，其中 A 是 -NH₂，L 是 -F，E 是 -H，J 是乙基，Y 是异丁基，且 X^3 是 -呋喃-2,5-二基-；或者

其中 A 是 -NH₂，L 是 -F，E 是 -H，J 是 N,N-二甲基氨基丙基，Y 是异丁基，且 X^3 是 -呋喃-2,5-二基-。

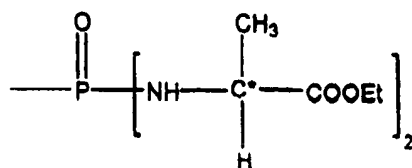
特别优选的是这样的化合物，其中



选自



和



其中 C* 具有 S 立体化学。

口服生物利用度优选为至少 5%。口服生物利用度更优选为至少 10%。

式 IA 前药可具有两种异构形式（以磷原子为手性中心）。磷原子优选不具有手性。还优选的是，在连接于磷上的氨基中没有任何手性中心。还优选的是，当 n 是 1、且 R^{12} 是 -H 时，则连接 R^{12} 与 R^{13} 的碳原子具有 S 立体化学。

在一个方面中，定义如下的式 X 化合物及其可药用盐和前药是优选的，其中 A^2 选自 -H、-NH₂、-CH₃、-Cl、和 -Br；

L^2 是 -H、低级烷基、卤素、低级烷氧基、羟基、-亚烯基-OH，或者与 E^2 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基；

E^2 选自 H、低级烷基、卤素、SCN、低级烷氧基羰基、低级烷氧基，或者与 L^2 一起形成环状基团，包括芳基、环烷基、杂芳基、杂环烷基；

J^2 选自 H、卤素、和低级烷基；

G'' 是 -S-；

X^2 是 -OCH₂-；且

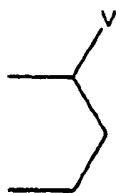
至少一个 Y 基团是 -O-。

还特别优选的是这样的化合物，其中 A^2 是 NH₂， G'' 是 -S-， L^2 是 Et， E^2 是 SCN，且 J^2 是 H。更优选的是这样的化合物，其中一个 Y 是 -O-，并且其相应的 R^1 是任选取代的苯基，而另一个 Y 是 -NH-，且其相应的 R^1 是 -C(R^2)₂COOR³。当 R^1 是 -CHR³COOR³ 时，则相应的 -NR⁶-*CHR³COOR³ 优选具有 L 立体化学。

还更优选的是这样的化合物，其中一个 Y 是 -O-，并且其相应的 R^1 是 -苯基，而另一 Y 是 -NH-，且其相应的 R^1 是 -CH(Me)CO₂Et。

在式 I、II、III、IV、V-1、V-2、VI、或 X 化合物中，优选的是，两个 Y 基团都是 -O-；或者一个 Y 是 -O-，一个 Y 是 -NR⁶-。当仅有一个 Y 是 -NR⁶- 时，最接近 W 和 W' 的 Y 优选为 -O-。最优选的是其中两个 Y 基团都是 -O- 的前药；

在另一特别优选的方面，两个 Y 基团都是 -O-，且 R^1 和 R^1 一起是



并且 V 是被 1-3 个卤素取代的苯基。尤其优选的是例如 3-溴-4-氟苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、和 3,5-二氟苯基。

在另一特别优选的方面，一个 Y 是 -O-，且其相应的 R^1 是苯基，或被 1-2 个选自 -NHC(O)CH₃、-F、-Cl、Br、-C(O)OCH₂CH₃、和 -CH₃ 的取代基取代；另一个 Y 是 -NR⁶-，且其相应的 R^1 是 -C(R²)₂COOR³；每一 R^2 独立地选自 -H、-CH₃、和 -CH₂CH₃。更优选的 R^6 是 -H，且连在 -NH- 上的 R^1 是 -CH(Me)CO₂Et。

通常选择式 I、II、III、IV、V-1、V-2、VI 或 X 的优选取代基 V、Z、W 和 W'，以使得它们表现出一种或多种下述特征：

- (1) 促进氧化反应，因为该反应可能是决定速度的步骤，并因此必须与药物消除过程竞争；
- (2) 提高在其它非 p450 酶存在下的在水溶液中的稳定性；
- (3) 提高细胞穿透力，例如取代基不带电荷或者不具有高分子量，因为这两个特性都可能限制口服生物利用度以及细胞穿透能力；
- (4) 通过产生具有一种或多种下述特征的开环产物来促进初始氧化后的 β -消除反应：

- a) 不能再循环；
 - b) 发生有限的共价水合；
 - c) 通过促进质子夺取来加强 β -消除；
 - d) 阻止形成稳定加合物的加成反应，例如阻止硫醇加成到初始羟基化产物或亲核加成到开环后生成的羰基上；和
 - e) 限制反应中间体(例如开环酮)的代谢；
- (5) 生成具有一种或多种下述特征的无毒且非诱变性副产物。通过使用限制迈克尔加成反应的取代基将毒性和诱变性减到最小，例如
- a) 降低双键极化的给电子 Z 基团；
 - b) 空间阻断对 β -碳的亲核加成的 W 基团；
 - c) 消除反应后，通过再互变异构化(烯醇 $\rightarrow$ 酮基)或水解(例如

烯胺)消除双键的 Z 基团;

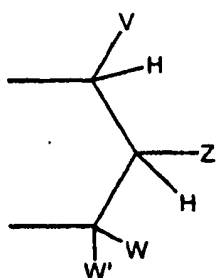
- d) 含有加到 α , β -不饱和酮上以形成环的基团的 V 基团;
- e) 通过迈克尔加成到双键上来形成稳定环的 Z 基团; 和
- f) 具有一种或多种下述特征的促进副产物解毒的基团:
 - (i) 限制在肝脏中; 和
 - (ii) 使得易于进行解毒反应(例如酮还原); 和

(6) 能生成药理活性产物。

在另一方面中, 优选的是, 当 Y 是 -O- 时, 则连在 -O- 上的 R^1 独立地选自 -H、任选取代的芳基、其中环部分包含碳酸酯或硫代碳酸酯的任选取代的脂环基、任选取代的 -烷基芳基、 $-C(R^2)_2-OC(O)R^3$ 、 $-C(R^2)_2-O-C(O)OR^3$ 、 $-C(R^2)_2OC(O)SR^3$ 、-烷基-S-C(O) R^3 、和 -烷基-S-S-烷基羟基;

当 Y 是 $-NR^6-$ 时, 则连在 $-NR^6-$ 上的 R^1 独立地选自 -H、 $-[C(R^2)_2]_q-COOR^3$ 、 $-[C(R^2)_2]_q-C(O)SR^3$ 、 $-C(R^4)_2COOR^3$ 、和 -亚环烷基- $COOR^3$;

或者当 Y 独立地选自 -O- 和 $-NR^6-$ 时, 则 R^1 与 R^1 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 -H、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基;

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团, 该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代, 其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计, 该碳原子是第 3 个碳原子;

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z 选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 、和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p 是整数 2 或 3;

q 是整数 1 或 2;

条件是:

a) V、Z、W、W' 不都是 -H; 且

b) 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V、W 和 W' 当中至少有一个不是 -H、烷基、芳烷基、或脂环基;

c) 两个 Y 基团不同时为 $-\text{NR}^6-$;

R^2 选自 R^3 和 -H;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

R^6 选自 -H、和低级烷基。

更优选的是这样的化合物, 其中当两个 Y 都是 -O- 时, 则 R^1 独立地选自任选取代的芳基、任选取代的苄基、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、和 -H;

当 Y 是 $-\text{NR}^6-$ 时, 则连接在所述 $-\text{NR}^6-$ 上的 R^1 选自 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 、和 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{COOR}^3$; 并且另一个 Y 是 -O-, 且连在所述 -O- 上的 R^1 选自任选取代的芳基、 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、和 $-\text{C}(\text{R}^2)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 。

在另一方面, 一个 Y 是 -O-, 且其相应的 R^1 是苯基, 另一个 Y 是 -NH-, 且其相应的 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 。

在另一优选的方面, 一个 Y 是 -O-, 且其相应的 R^1 是苯基, 另一个 Y 是 -NH-, 且其相应的 R^1 是 $-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et}$ 。

在另一优选的方面, 一个 Y 是 -O-, 且其相应的 R^1 是 4-NHC(O)CH₃-苯基, 另一个 Y 是 -NH-, 且其相应的 R^1 是 $-\text{CH}_2\text{COOEt}$ 。

在另一优选的方面, 一个 Y 是 -O-, 且其相应的 R^1 是 2-CO₂Et-苯

基, 另一个 Y 是 -NH- , 且其相应的 R^1 是 $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

在另一优选的方面, 一个 Y 是 -O- , 且其相应的 R^1 是 2- CH_3 -苯基, 另一个 Y 是 -NH- , 且其相应的 R^1 是 $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$.

在另一方面, 其中两个 Y 都是 -O- , 且 R^1 是芳基、或 $\text{-C(R}^2)_2\text{-芳基}$ 的化合物是优选的.

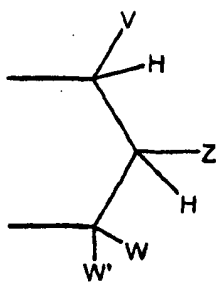
还优选的是这样的化合物, 其中两个 Y 都是 -O- , 且至少一个 R^1 选自 $\text{-C(R}^2)_2\text{-OC(O)R}^3$ 、和 $\text{-C(R}^2)_2\text{-O-C(O)OR}^3$.

在另一方面, 这样的化合物是优选的, 其中两个 Y 都是 -O- , 且至少一个 R^1 是 -烷基-S-S-烷基羟基 、 -烷基-S-C(O)R^3 、和 -烷基-S-S-S-烷基羟基 , 或者 R^1 与 R^1 一起是 -烷基-S-S-烷基- 以形成环状基团.

在一个方面中, 其中两个 Y 都是 -O- , 且 R^1 是 H 的化合物是特别优选的.

在另一方面, 其中两个 Y 都是 -O- , 且 R^1 是 $\text{-CH}_2\text{OC(O)OEt}$ 的化合物是特别优选的.

更优选的是定义如下的化合物, 其中至少一个 Y 是 -O- , 并且 R^1 与 R^1 一起是



其中

V、W、和 W' 独立地选自 -H 、烷基、芳烷基、脂环基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基;

V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团, 该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代, 其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计, 该碳原子是第 3 个碳原子;

Z 和 W 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

W 和 W' 经由另外的 2-5 个原子连接在一起以形成任选含有 0-2 个杂原子的环状基团, 并且 V 必须是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基;

Z 选自 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{SR}^2$ 、 $-\text{R}^2$ 、 $-\text{NHCOR}^2$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^3$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{OR}^2$ 和 $-(\text{CH}_2)_p\text{SR}^2$;

p 是整数 2 或 3;

条件是:

a) V、Z、W、W' 不都是 $-\text{H}$; 且

b) 当 Z 是 $-\text{R}^2$ 时, 则 V、W 和 W' 当中至少有一个不是 $-\text{H}$ 、烷基、芳烷基、或脂环基;

c) 两个 Y 基团不都为 $-\text{NR}^6-$;

R^2 选自 R^3 和 $-\text{H}$;

R^3 选自烷基、芳基、脂环基、和芳烷基;

R^6 选自 $-\text{H}$ 、和低级烷基。

在另一方面, 更优选的是这样的化合物, 其中一个 Y 是 $-\text{O}-$, 且 R^1 是任选取代的芳基; 另一个 Y 是 $-\text{NR}^6-$, 且连在所述 $-\text{NR}^6-$ 上的 R^1 选自 $-\text{C}(\text{R}^4)_2\text{COOR}^3$ 、和 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 。特别优选的是这样的化合物, 其中连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 是 $-\text{苯基}$, 且连在 $-\text{NH}-$ 上的 R^1 是 $\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$, 并且 $-\text{NH}^*\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ 呈 L 构型。

尤其优选的是这样的化合物, 其中连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 选自苯基和被 1-2 个选自 $-\text{NHAc}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{COOEt}$ 、和 $-\text{CH}_3$ 的取代基取代的苯基; 连在 $-\text{NR}^6-$ 上的 R^1 是 $-\text{C}(\text{R}^2)_2\text{COOR}^3$, 其中 R^2 和 R^3 独立地为 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、和 $-\text{Et}$ 。在这样的化合物当中, 当连在 $-\text{O}-$ 上的 R^1 是被 $-\text{NHAc}$ 或 $-\text{COOEt}$ 取代的苯基时, 则优选任一 $-\text{NHAc}$ 在 4-位, 任一 $-\text{COOEt}$ 在 2-位。更优选的是这样的化合物, 其中在取代苯基上的取代基是 4- $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、2- $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_3$ 。

在式 6-i 中, 更优选的 V 基团是芳基、取代的芳基、杂芳基、和取代的杂芳基。Y 优选为 $-\text{O}-$ 。特别优选的芳基和取代的芳基包括苯

基、和被 1-3 个卤素取代的苯基。尤其优选的是 3,5-二氯苯基、3-溴-4-氟苯基、3-氯苯基、和 3-溴苯基。

还尤其优选的是，V 选自含有至少一个氮原子的单环杂芳基和取代的单环杂芳基。最优选的是，这样的杂芳基和取代的杂芳基分别是 4-吡啶基、和 3-溴吡啶基。

还优选的是，V 和 Z 经由另外的 3-5 个原子连接在一起以形成任选含有 1 个杂原子的稠合在芳基上的环状基团，稠合位点在与磷连接的 Y 的 β 和 γ 位。在这样的化合物中，所述芳基优选为任选取代的单环芳基，并且 Z 与芳基 γ 位置的连接基团选自 O、CH₂、CH₂CH₂、OCH₂ 或 CH₂O。

在另一方面，优选的是，V 和 W 经由另外的 3 个碳原子连接在一起以形成含有 6 个碳原子的任选取代的环状基团，该环状基团被连接在一个所述另外碳原子上的选自羟基、酰氧基、烷氧基羰基氧基、烷硫基羰基氧基、和芳氧基羰基氧基的一个取代基取代，其中从连在磷上的 Y 的相邻碳开始计，该碳原子是第 3 个碳原子。在这样的化合物中，更优选的是，V 和 W 形成选自 -CH₂-CH(OH)-CH₂-、CH₂CH(OCOR³)-CH₂-、和 -CH₂CH(OCO₂R³)-CH₂- 的环状基团。

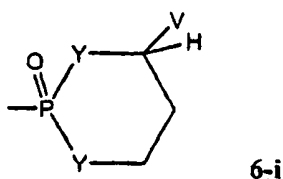
另一优选的 V 基团是 1-烯烃。已知通过 p450 酶进行的氧化发生在苄型和烯丙型碳上。

在一个方面，当 Z 选自 -CHR²OH、-CHR²OCOR³、和 -CHR²OCO₂R³ 时，优选的 V 基团是 -H。

在另一方面，当 V 是芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基时，优选的 Z 基团包括 -OR²、-SR²、-CHR²N₃、-R²、-NR²、-OCOR²、-OCO₂R³、-SCOR³、-SCO₂R³、-NHCOR²、-NHCO₂R³、-CH₂NH 芳基、-(CH₂)_pOR²、和 -(CH₂)_pSR²。更优选的 Z 基团包括 -OR²、-R²、-OCOR²、-OCO₂R³、-CH₃、-NHCOR²、-NHCO₂R³、-(CH₂)_pOR²、和 -(CH₂)_pSR²。最优选的 Z 基团包括 -OR²、-H、-OCOR²、-OCO₂R³、和 -NHCOR²。

优选的 W 和 W' 基团包括 H、R³、芳基、取代的芳基、杂芳基、和取代的芳基。W 和 W' 优选是相同的基团。更优选的是，W 和 W' 是 H。

在一个方面中，式 6-i 前药是优选的：



6-i

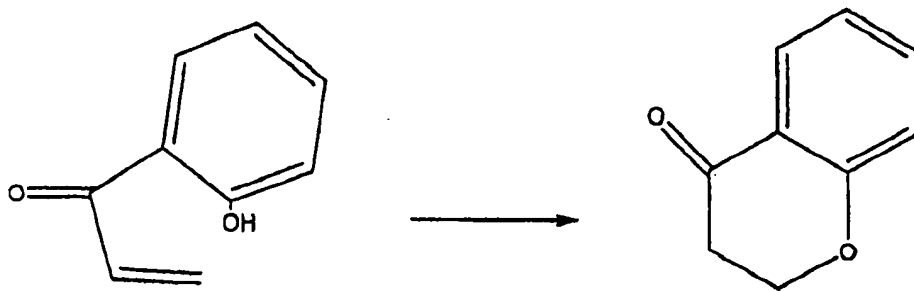
其中

V 选自芳基、取代的芳基、杂芳基、和取代的杂芳基、1-烯基、和 1-炔基。更优选的式 VI 的 V 基团是芳基、取代的芳基、杂芳基、和取代的杂芳基。优选的 Y 是 -O-。特别优选的芳基和取代的芳基包括苯基和取代的苯基。特别优选的杂芳基包括取代和未取代的单环杂芳基。尤其优选的是 4-吡啶基和 3-溴吡啶基。

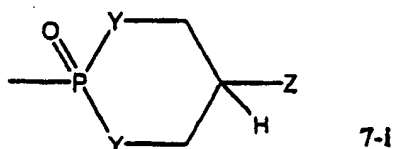
在一个方面，式 VI 化合物优选具有这样的 Z 基团，其中 Z 基团是 H、烷基、脂环基、羟基、烷氧基、

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ || \quad || \\ \text{OCR}, \text{OCOR}, \text{或 NHCOR} \end{array}$ ，能降低副产物，乙烯基芳基酮发生迈克尔加成反

应的倾向性的 Z 基团是优选的。优选的 Z 基团是能给予乙烯基电子的基团，这种电子给予是降低 α, β -不饱和羰基化合物发生迈克尔加成反应的已知手段。例如，在丙烯酰胺类似位点上的甲基使得化合物没有任何诱变活性，而未取代的乙烯基类似物是高度诱变的。其它基团可起类似作用，例如 $Z = \text{OR}$ 、 NHAc 等。其它基团也可以阻止迈克尔加成反应，尤其是导致双键完全被除去的基团，例如 $Z = \text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}$ 、和 NH_2 ，在消除反应后这些基团将迅速发生再互变异构化。一些 W 和 W' 也有这方面的作用，因为它们阻止在 β -碳上的加成反应或使产物去稳定。另一优选的 Z 基团是含有在消除反应后能加成到 α, β -不饱和双键上的亲核基团的基团，即 $(\text{CH}_2)_p\text{SH}$ 或 $(\text{CH}_2)_p\text{OH}$ ，其中 p 是 2 或 3。另一优选的基团是连接在 V 基团上的、在消除反应后能加成到 α, β -不饱和双键上的基团：

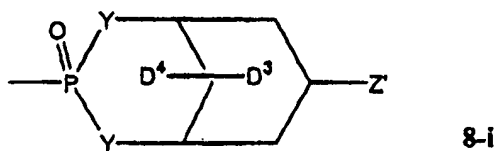


另一方面, 式 7-i 前药是优选的:



其中 Z 选自: $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCOR}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$ 、和 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$ 。优选的 Y 是 $-\text{O}-$ 。更优选的基团包括 $-\text{CHR}^2\text{OH}$ 、 $-\text{CHR}^2\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、和 $-\text{CHR}^2\text{OCO}_2\text{R}^3$ 。

另一方面, 式 8-i 前药是优选的:

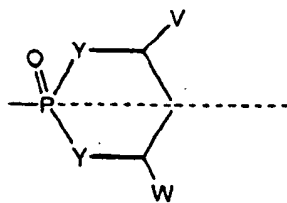


其中

Z' 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、和 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$;

D^4 和 D^3 独立地选自 $-\text{H}$ 、烷基、 OR^2 、 $-\text{OH}$ 、和 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^3$; 条件是, D^4 和 D^3 当中至少有一个是 $-\text{H}$ 。Y 优选为 $-\text{O}-$ 。

在一个优选的方案中, W' 和 Z 是 $-\text{H}$, W 和 V 是相同的芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基, 这样磷酸酯前药部分:



具有对称平面。Y 优选为 $-O-$ 。

在另一优选方案中，W 和 W' 是 H、V 选自芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基，且 Z 选自 $-H$ 、 OR^2 、和 $-NHCOR^2$ 。其中 Z 是 $-H$ 的这样的化合物是更优选的。

p450 氧化可能对立体化学敏感，立体化学可以在磷上或者在携带芳基的碳上。本发明前药具有两个以磷为异构中心的异构形式，使得既能够进行氧化反应也能够进行消除反应的立体化学是优选的。顺式-立体化学是优选的。

优选的式 8-i 化合物使用这样的 Z' 基团，该 Z' 基团能够进行氧化反应以生成不稳定的中间体，该中间体通过消除反应分解成相应的 $R^5-X-PO_3^{2-}$ 、 $R^5-X-P(O)(NHR^6)_2$ 、或 $R^5-X-P(O)(O^-)(NHR^6)$ 。尤其优选的 Z' 基团是 OH。基团 D⁴ 和 D³ 优选为氢、烷基、和 $-OR^2$ 、 $-OC(O)R^3$ ，但是 D⁴ 或 D³ 当中至少有一个必须是 H。

下述式 I、II、III、IV、V-1、V-2、VI、和 X 前药是优选的：

酰氧基烷基酯；

烷氧基羰基氧基烷基酯；

芳基酯；

苄基和取代的苄基酯；

含二硫化物的酯；

取代的 (1,3-二氧杂环戊烯-2-酮) 甲酯；

取代的 3-苯并[c]呋喃酮基酯；

环-[5-羟基环己-1,3-二基) 二酯和羟基保护形式；

环-[2-羟基甲基丙-1,3-二基] 二酯和羟基保护形式；

环-(1-芳基丙-1,3-二基)；

二ω 取代的内酯；和得自上述酯的可能组合的所有混合型酯；

更优选的是下述酯：

二-新戊酰氧基甲酯;
二-异丁酰氧基甲酯;
环-[2-羟基甲基丙-1,3-二基]二酯;
环-[2-乙酰氧基甲基丙-1,3-二基]二酯;
环-[2-甲氧基羧基氧基甲基丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-苯基丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-(2-吡啶基)丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-(3-吡啶基)丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-(4-吡啶基)丙-1,3-二基]二酯;
环-[5-羟基环己-1,3-二基]二酯和羟基保护形式;
二-苯甲酰硫甲酯;
二-苯甲酰硫乙酯;
二-苯甲酰氧基甲酯;
二-对氟苯甲酰氧基甲酯;
二-6-氯烟酰氧基甲酯;
二-5-溴烟酰氧基甲酯;
二-噻吩羧基氧基甲酯;
二-2-呋喃甲酰氧基甲酯;
二-3-呋喃甲酰氧基甲酯;
二苯酯;
二-(4-甲氧基苯基)酯;
二-(2-甲氧基苯基)酯;
二-(2-乙氧基苯基)酯;
二-(2-乙氧基苯基)酯;
二-(4-乙酰氧基苯基)酯;
二-(4-乙酰氧基苯基)酯;
二-(4-羟基苯基)酯;
二-(2-乙酰氧基苯基)酯;
二-(3-乙酰氧基苯基)酯;
二-(4-吗啉代苯基)酯;
二-[4-(1-三唑并苯基)酯];
二-(3-N,N-二甲基氨基苯基)酯;

二-(1, 2, 3, 4-四氢萘-2-基)酯;
二-(3-氯-4-甲氧基)苄基酯;
二-(3-溴-4-甲氧基)苄基酯;
二-(3-氟基-4-甲氧基)苄基酯;
二-(3-氯-4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(3-溴-4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(3-氟基-4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(4-氯)苄基酯;
二-(4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(3, 5-二甲氧基-4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(3-甲基-4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(苄基)酯;
二-(3-甲氧基-4-乙酰氧基)苄基酯;
二-(6'-羟基-3', 4'-二硫杂)己基酯;
二-(6'-乙酰氧基-3', 4'-二硫杂)己基酯;
(3, 4-二硫杂己-1, 6-二基)酯;
二-(5-甲基-1, 3-二氧杂环戊烯-2-酮-4-基)甲酯;
二-(5-乙基-1, 3-二氧杂环戊烯-2-酮-4-基)甲酯;
二-(5-叔丁基-1, 3-二氧杂环戊烯-2-酮-4-基)甲酯;
二-3-(5, 6, 7-三甲氧基)苯并[c]呋喃酮基酯;
二-(环己氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(异丙氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(乙氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(甲氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(异丙硫基羰基氧基甲基)酯;
二-(苯氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(苄氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(苯硫基羰基氧基甲基)酯;
二-(对甲氧基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(间甲氧基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(邻甲氧基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
二-(邻甲基苯氧基羰基氧基甲基)酯;

- 二-(对氯苯氧基羰基氧基甲基)酯;
- 二-(1,4-双苯氧基羰基氧基甲基)酯;
- 二-[(2-苯二甲酰亚氨基乙基)氧基羰基氧基甲基]酯;
- 二-(N-苯基-N-甲基氨基甲酰氧基甲基)酯;
- 二-(2,2,2-三氯乙基)酯;
- 二-(2-溴乙基)酯;
- 二-(2-碘乙基)酯;
- 二-(2-叠氮基乙基)酯;
- 二-(2-乙酰氧基乙基)酯;
- 二-(2-氨基乙基)酯;
- 二-(2-N,N-二甲基氨基乙基)酯;
- 二-(2-氨基乙基)酯;
- 二-(甲氧基羰基甲基)酯;
- 二-(2-氨基乙基)酯;
- 二-[N,N-二(2-羟基乙基)]氨基甲酰基甲酯;
- 二-(2-氨基乙基)酯;
- 二-(2-甲基-5-噻唑基甲基)酯;
- 二-(双-2-羟基乙基氨基甲酰基甲基)酯。
- 0-苯基-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(N(H)-CH(Me)CO₂Et)
- 0-苯基-[N-(1-甲氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(N(H)-CH(Me)CO₂Me)
- 0-(3-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH(Me)CO₂Et)
- 0-(2-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH(Me)CO₂Et)
- 0-(4-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH(Me)CO₂Et)
- 0-(4-乙酰氨基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH(Me)CO₂Et)
- 0-(2-乙氧基羰基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH(Me)CO₂Et)

O-苯基-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)₂CO₂Et)

O-苯基-[N-(1-甲氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(NH-C(Me)₂CO₂Me)

O-(3-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et)

O-(2-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et)

O-(4-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-C(Me)₂CO₂Et)

O-(4-乙酰氨基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-C(Me)₂CO₂Et)

O-(2-乙氧基羰基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-C(Me)₂CO₂Et)

O-苯基-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(NH-CH₂CO₂Et)

O-苯基-[N-(甲氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(NH-CH₂CO₂Me)

O-(3-氯苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-CH₂CO₂Et)

O-(2-氯苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-CH₂CO₂Et)

O-(4-氯苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-CH₂CO₂Et)

O-(4-乙酰氨基苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-CH₂CO₂Et)

O-(2-乙氧基羰基苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-CO₂Et)(NH-CH₂CO₂Et)

下述酯是最优选的:

二-新戊酰氧基甲酯;

二-异丁酰氧基甲酯;

环-(2-羟基甲基丙-1,3-二基)酯;
环-(2-乙酰氧基甲基丙-1,3-二基)酯;
环-(2-甲氧基羧基氧基甲基丙-1,3-二基)酯;
环-(2-环己基羧基氧基甲基丙-1,3-二基)酯;
环-[苯基丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-(2-吡啶基)丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-(3-吡啶基)丙-1,3-二基]二酯;
环-[1-(4-吡啶基)丙-1,3-二基]二酯;
环-[5-羟基环己-1,3-二基]二酯和羟基保护形式;
二-苯甲酰硫甲酯;
二-苯甲酰硫乙酯;
二-苯甲酰氧基甲酯;
二-对氟苯甲酰氧基甲酯;
二-6-氯烟酰氧基甲酯;
二-5-溴烟酰氧基甲酯;
二-噻吩羧基氧基甲酯;
二-2-呋喃甲酰氧基甲酯;
二-3-呋喃甲酰氧基甲酯;
二苯酯;
二-(2-甲基苯基)酯;
二-(2-甲氧基苯基)酯;
二-(2-乙氧基苯基)酯;
二-(4-甲氧基苯基)酯;
二-(3-溴-4-甲氧基苄基)酯;
二-(4-乙酰氧基苄基)酯;
二-(3,5-二甲氧基-4-乙酰氧基苄基)酯;
二-(3-甲基-4-乙酰氧基苄基)酯;
二-(3-甲氧基-4-乙酰氧基苄基)酯;
二-(3-氯-4-乙酰氧基苄基)酯;
二-(环己氧基羧基氧基甲基)酯;
二-(异丙氧基羧基氧基甲基)酯;
二-(乙氧基羧基氧基甲基)酯;

- 二-(甲氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(异丙基硫代羰基氧基甲基)酯;
 二-(苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(苄氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(苯基硫代羰基氧基甲基)酯;
 二-(对甲氧基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(间甲氧基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(邻-甲氧基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(邻-甲基苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(对氯苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-(1,4-双苯氧基羰基氧基甲基)酯;
 二-[(2-苯二甲酰亚氨基乙基)氧基羰基氧基甲基]酯;
 二-(6-羟基-3,4-二硫杂)己基酯;
 环-(3,4-二硫杂己-1,6-二基)酯;
 二-(2-溴乙基)酯;
 二-(2-氨基乙基)酯;
 二-(2-N,N-二氨基乙基)酯;
 O-苯基-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-苯基-[N-(1-甲氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh)(NH-*CH(Me)CO₂Me)
 O-(3-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-3-Cl)(NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-(2-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-2-Cl)(NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-(4-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-Cl)(NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-(4-乙酰氨基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-P(O)(OPh-4-NHAc)(NH-*CH(Me)CO₂Et)
 O-(2-乙氧基羰基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基)乙基]氨基磷酸酯(-

$P(O)(O\text{Ph}-2-\text{CO}_2\text{Et})(\text{NH}-*\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et})$

O-苯基-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-苯基-[N-(1-甲氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Me})$)

O-(3-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph}-3-\text{Cl})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-(2-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph}-2-\text{Cl})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-(4-氯苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph}-4-\text{Cl})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-(4-乙酰氨基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸酯
 (- $P(O)(O\text{Ph}-4-\text{NHAc})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-(2-乙氧基羰基苯基)-[N-(1-乙氧基羰基-1-甲基)乙基]氨基磷酸
 酯(- $P(O)(O\text{Ph}-2-\text{CO}_2\text{Et})(\text{NH}-\text{C}(\text{Me})_2\text{CO}_2\text{Et})$)

在上述前药中, 碳原子上的星号(*)是指L-构型。

O-苯基-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(- $P(O)(O\text{Ph})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-苯基-[N-(甲氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(- $P(O)(O\text{Ph})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me})$)

O-(3-氯苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(- $P(O)(O\text{Ph}-3-\text{Cl})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})$)

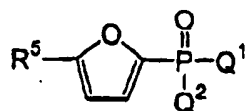
O-(2-氯苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(- $P(O)(O\text{Ph}-2-\text{Cl})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-(4-氯苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(- $P(O)(O\text{Ph}-4-\text{Cl})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})$)

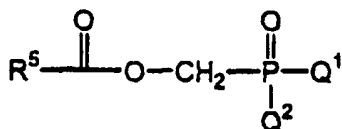
O-(4-乙酰氨基苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph}-4-\text{NHAc})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})$)

O-(2-乙氧基羰基苯基)-[N-(乙氧基羰基)甲基]氨基磷酸酯(-
 $P(O)(O\text{Ph}-2-\text{CO}_2\text{Et})(\text{NH}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})$)

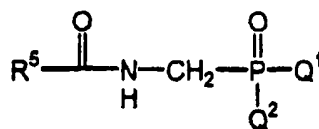
表 1 中的化合物是指优选的式 I-A 化合物, 其中 M 是如在下述式 i、式 ii、和式 iii 中所定义的 R^5-X- :



式 i



式 ii



式 iii

在上述式 i、式 ii、和式 iii 中, R^5 可以被 A 和 B 取代。通过依据下述规定: Q^1, Q^2, R^5, B, A 给上述式 i、式 ii、和式 iii 中的 R^5, A, B, Q^1 和 Q^2 指定编号, 将优选的式 i、式 ii、和式 iii 化合物列在表 1 中。对于每一部分, 编号所代表的结构列在下述关于 R^5, A, B, Q^1 和 Q^2 的表中。

变量 R^5 分为 2 组, 每组列出 4 种不同结构。

在表 1 中指定的式 i、式 ii、和式 iii 化合物, 其中给 R^5 部分指定下述编号:

组 1:

	1	2	3	4
R^5				

组 2:

	1	2	3	4
R^5				

给变量 A 部分指定下述编号:

	1	2	3	4
A=	NH ₂	H	Me	Cl

给变量 B 部分指定下述编号:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B=	-SCH ₃	-iBu	-cPr	-S-nPr	-SEt	-iPr	-nPr	-CH ₂ cPr

变量 Q¹ 和 Q² 分为 3 组, 每组列出 8 种不同取代基。

给 Q¹ 和 Q² 部分指定下述编号:

组 1:

Q¹ 和 Q²

1. -NH-CH₂-C(O)R₁₄
2. -NH-CH(CH₃)-C(O)R₁₄
3. -NH-C(CH₃)₂-C(O)R₁₄
4. -NH-C(CH₃)₂CH₂-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(CH(CH₃)₂)-C(O)R₁₄
6. -NH-CH(CH₂(CH(CH₃)₂))-C(O)R₁₄
7. -NH-CH(CH₂CH₂SCCH₃)-C(O)R₁₄
8. -NH-CH(CH₂SCCH₂Ph)-C(O)R₁₄

组 2:

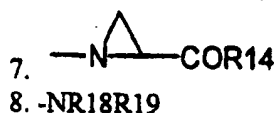
Q¹ 和 Q²

1. -NH-CH₂CH₂-C(O)R₁₄
2. -NH-CH(CH₂CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
3. -NH-CH(CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
4. -NH-CH(CH₂CONH₂)-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(COR₁₄)CH₂-C(O)R₁₄
6. -NH-CH(CH₂OR₁₇)-C(O)R₁₄
7. -NH-CH(CH₂CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
8. -NH-CH(CH₂OH)-C(O)R₁₄

组 3:

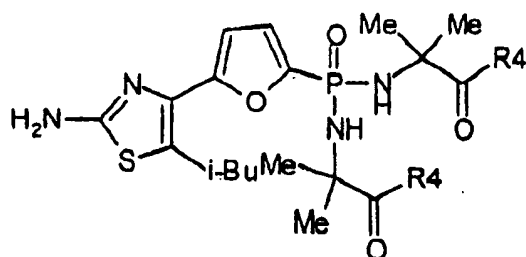
Q¹ 和 Q²

1. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
2. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-propyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
3. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-pentyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
4. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-hexyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
6. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$

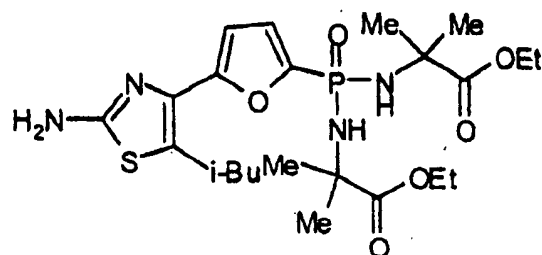


其中 R^4 选自 OMe、OEt、OBn、O-*t*Bu、O-*n*Pr、OPh、N(Me)₂、吗啉、SMe、SEt; R^{17} 是甲基、乙基、苄基、和丙基; R^{18} 是 H、Me、Et、Bn、Pr 和 Ph; 且 R^{19} 是 Me、Et、Bn、Pr 和 Ph; R^{18} 和 R^{19} 是吗啉基和吡咯烷基。

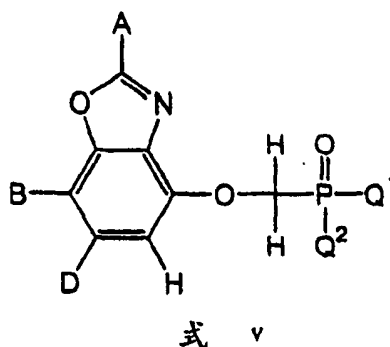
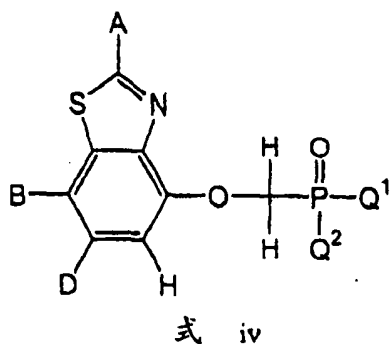
因此，组 1 中的化合物 3.3.1.2.1 相当于下述式 i 结构：



当 R^4 是乙氧基时, 该结构是



指定在表 1 中的编号还指优选的式 X 的苯并噻唑和苯并噁唑化合物。这些优选的化合物如式 iv 和 v 所示。



通过依据下述规定： Q^1 、 Q^2 、A、B、D 给上述式 iv 和 v 中的 A、B、D、 Q^1 和 Q^2 指定编号，将优选的式 iv 和 v 化合物列在表 1 中。对于每一部分，编号所代表的结构列在下述关于 A、B、D、 Q^1 和 Q^2 的表中。

变量 Q^1 和 Q^2 分为 3 组，每组列出 8 种不同取代基。

组 1:

给 Q^1 和 Q^2 指定下述编号:

Q^1 和 Q^2

1. -NH-CH₂-C(O)R₁₄
2. -NH-CH(CH₃)-C(O)R₁₄
3. -NH-C(CH₃)₂-C(O)R₁₄
4. -NH-C(CH₃)₂CH₂-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(CH(CH₃)₂)-C(O)R₁₄
6. -NH-CH(CH₂(CH(CH₃)₂))-C(O)R₁₄
7. -NH-CH(CH₂CH₂SCCH₃)-C(O)R₁₄
8. -NH-CH(CH₂SCH₂Ph)-C(O)R₁₄

组 2

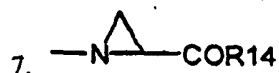
Q^1 和 Q^2

1. -NH-CH₂CH₂-C(O)R₁₄
2. -NH-CH(CH₂CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
3. -NH-CH(CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
4. -NH-CH(CH₂CONH₂)-C(O)R₁₄
5. -NH-CH(COR₁₄)CH₂-C(O)R₁₄
6. -NH-CH(CH₂OR₁₇)-C(O)R₁₄
7. -NH-CH(CH₂CH₂COR₁₄)-C(O)R₁₄
8. -NH-CH(CH₂OH)-C(O)R₁₄

组 3

Q^1 和 Q^2

1. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5\text{OH})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
2. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-propyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
3. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-pentyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
4. $-\text{NH}-\text{C}(\text{c-hexyl})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
5. $-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$
6. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$



8. $-\text{NR}_{18}\text{R}_{19}$

变量 B 分为 3 组。每组列出 8 种不同取代基。

组 1:

给 B 指定下述编号:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	H	Me	Et	<i>n</i> Pr	Br	<i>i</i> Pr	Cl	<i>o</i> Pr

组 2:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	CN	F	OMe	OEt	SMe	SEt	2-呋喃基	C(O)OEt

组 3:

	1	2	3	4	5	6	7	8
B =	B&D 连在一起形成环己基环	B&D 连在一起形成苯基环	B&D 连在一起形成呋喃基环 (O 连在 B 上)	B&D 连在一起形成呋喃基环 (O 连在 D 上)	B&D 连在一起形成环己基环	B&D 连在一起形成苯基环	B&D 连在一起形成呋喃基环 (O 连在 B 上)	B&D 连在一起形成呋喃基环 (O 连在 D 上)

关于变量 B 的组 3 可以仅与关于变量 D 的组 3 组合。

变量 D 分为 3 组。每组列出 4 种不同取代基。

组 1:

	1	2	3	4
D =	H	Me	Et	SCN

组 2:

用下述编号所指定的部分替换变量 D:

	1	2	3	4
D =	SMe	SEt	CH ₂ OMe	OMe

组 3:

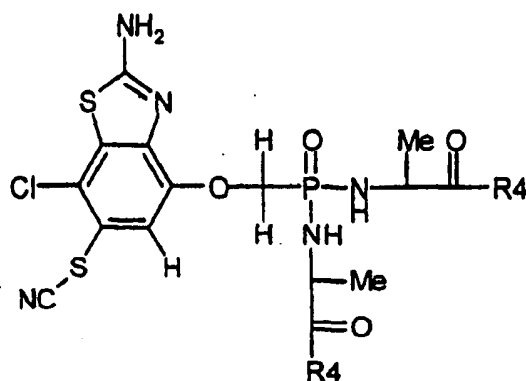
	1	2	3	4
D =	不存在	不存在	不存在	不存在

指定在表 1 中的式 iv 和 v 化合物, 其中给 A 部分指定下述编号

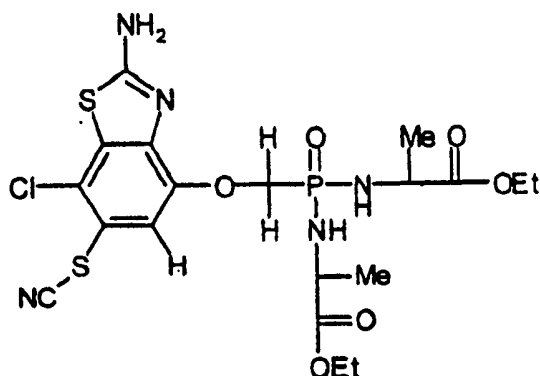
	1	2	3	4
A =	NH ₂	H	Me	Cl

其中 R₄ 选自 OMe、OEt、OBn、O-*t*Bu、O-*m*Pr、OPh、-N(Me)₂、吗啉、SMe、SEt; R₁₇ 是甲基、乙基、苄基、和丙基; R₁₈ 是 H、Me、Et、Bn、Pr 和 Ph; 且 R₁₉ 是 Me、Et、Bn、Pr 和 Ph; R₁₈ 和 R₁₉ 是吗啉基和吡咯烷基。

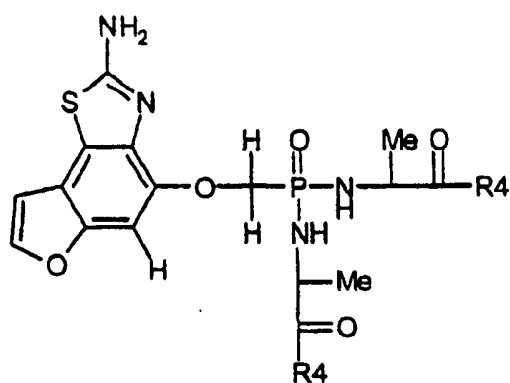
因此, 关于 B、D、Q¹ 和 Q² 的组 1 中的化合物 2.2.1.7.4 相当于下述式 iv 结构:



当 R4 是乙氧基时，该结构是



同样，在关于变量 B 的组 3 中，化合物 2.2.1.7.4 相当于下述式 v 结构：



当 R4 是乙氧基时，该结构是

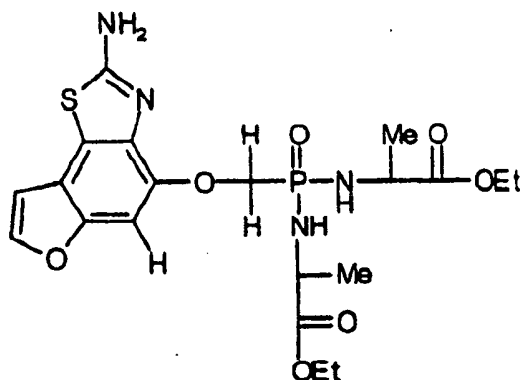


表1

1.1.1.1.1	1.1.1.1.2	1.1.1.1.3	1.1.1.1.4	1.1.1.2.1	1.1.1.2.2	1.1.1.2.3	1.1.1.2.4
1.1.1.3.1	1.1.1.3.2	1.1.1.3.3	1.1.1.3.4	1.1.1.4.1	1.1.1.4.2	1.1.1.4.3	1.1.1.4.4
1.1.1.5.1	1.1.1.5.2	1.1.1.5.3	1.1.1.5.4	1.1.1.6.1	1.1.1.6.2	1.1.1.6.3	1.1.1.6.4
1.1.1.7.1	1.1.1.7.2	1.1.1.7.3	1.1.1.7.4	1.1.1.8.1	1.1.1.8.2	1.1.1.8.3	1.1.1.8.4
1.1.2.1.1	1.1.2.1.2	1.1.2.1.3	1.1.2.1.4	1.1.2.2.1	1.1.2.2.2	1.1.2.2.3	1.1.2.2.4
1.1.2.3.1	1.1.2.3.2	1.1.2.3.3	1.1.2.3.4	1.1.2.4.1	1.1.2.4.2	1.1.2.4.3	1.1.2.4.4
1.1.2.5.1	1.1.2.5.2	1.1.2.5.3	1.1.2.5.4	1.1.2.6.1	1.1.2.6.2	1.1.2.6.3	1.1.2.6.4
1.1.2.7.1	1.1.2.7.2	1.1.2.7.3	1.1.2.7.4	1.1.2.8.1	1.1.2.8.2	1.1.2.8.3	1.1.2.8.4
1.1.3.1.1	1.1.3.1.2	1.1.3.1.3	1.1.3.1.4	1.1.3.2.1	1.1.3.2.2	1.1.3.2.3	1.1.3.2.4
1.1.3.3.1	1.1.3.3.2	1.1.3.3.3	1.1.3.3.4	1.1.3.4.1	1.1.3.4.2	1.1.3.4.3	1.1.3.4.4
1.1.3.5.1	1.1.3.5.2	1.1.3.5.3	1.1.3.5.4	1.1.3.6.1	1.1.3.6.2	1.1.3.6.3	1.1.3.6.4
1.1.3.7.1	1.1.3.7.2	1.1.3.7.3	1.1.3.7.4	1.1.3.8.1	1.1.3.8.2	1.1.3.8.3	1.1.3.8.4
1.1.4.1.1	1.1.4.1.2	1.1.4.1.3	1.1.4.1.4	1.1.4.2.1	1.1.4.2.2	1.1.4.2.3	1.1.4.2.4
1.1.4.3.1	1.1.4.3.2	1.1.4.3.3	1.1.4.3.4	1.1.4.4.1	1.1.4.4.2	1.1.4.4.3	1.1.4.4.4
1.1.4.5.1	1.1.4.5.2	1.1.4.5.3	1.1.4.5.4	1.1.4.6.1	1.1.4.6.2	1.1.4.6.3	1.1.4.6.4
1.1.4.7.1	1.1.4.7.2	1.1.4.7.3	1.1.4.7.4	1.1.4.8.1	1.1.4.8.2	1.1.4.8.3	1.1.4.8.4
1.2.1.1.1	1.2.1.1.2	1.2.1.1.3	1.2.1.1.4	1.2.1.2.1	1.2.1.2.2	1.2.1.2.3	1.2.1.2.4
1.2.1.3.1	1.2.1.3.2	1.2.1.3.3	1.2.1.3.4	1.2.1.4.1	1.2.1.4.2	1.2.1.4.3	1.2.1.4.4
1.2.1.5.1	1.2.1.5.2	1.2.1.5.3	1.2.1.5.4	1.2.1.6.1	1.2.1.6.2	1.2.1.6.3	1.2.1.6.4
1.2.1.7.1	1.2.1.7.2	1.2.1.7.3	1.2.1.7.4	1.2.1.8.1	1.2.1.8.2	1.2.1.8.3	1.2.1.8.4
1.2.2.1.1	1.2.2.1.2	1.2.2.1.3	1.2.2.1.4	1.2.2.2.1	1.2.2.2.2	1.2.2.2.3	1.2.2.2.4
1.2.2.3.1	1.2.2.3.2	1.2.2.3.3	1.2.2.3.4	1.2.2.4.1	1.2.2.4.2	1.2.2.4.3	1.2.2.4.4
1.2.2.5.1	1.2.2.5.2	1.2.2.5.3	1.2.2.5.4	1.2.2.6.1	1.2.2.6.2	1.2.2.6.3	1.2.2.6.4
1.2.2.7.1	1.2.2.7.2	1.2.2.7.3	1.2.2.7.4	1.2.2.8.1	1.2.2.8.2	1.2.2.8.3	1.2.2.8.4
1.2.3.1.1	1.2.3.1.2	1.2.3.1.3	1.2.3.1.4	1.2.3.2.1	1.2.3.2.2	1.2.3.2.3	1.2.3.2.4
1.2.3.3.1	1.2.3.3.2	1.2.3.3.3	1.2.3.3.4	1.2.3.4.1	1.2.3.4.2	1.2.3.4.3	1.2.3.4.4
1.2.3.5.1	1.2.3.5.2	1.2.3.5.3	1.2.3.5.4	1.2.3.6.1	1.2.3.6.2	1.2.3.6.3	1.2.3.6.4
1.2.3.7.1	1.2.3.7.2	1.2.3.7.3	1.2.3.7.4	1.2.3.8.1	1.2.3.8.2	1.2.3.8.3	1.2.3.8.4
1.2.4.1.1	1.2.4.1.2	1.2.4.1.3	1.2.4.1.4	1.2.4.2.1	1.2.4.2.2	1.2.4.2.3	1.2.4.2.4
1.2.4.3.1	1.2.4.3.2	1.2.4.3.3	1.2.4.3.4	1.2.4.4.1	1.2.4.4.2	1.2.4.4.3	1.2.4.4.4
1.2.4.5.1	1.2.4.5.2	1.2.4.5.3	1.2.4.5.4	1.2.4.6.1	1.2.4.6.2	1.2.4.6.3	1.2.4.6.4
1.2.4.7.1	1.2.4.7.2	1.2.4.7.3	1.2.4.7.4	1.2.4.8.1	1.2.4.8.2	1.2.4.8.3	1.2.4.8.4
1.3.1.1.1	1.3.1.1.2	1.3.1.1.3	1.3.1.1.4	1.3.1.2.1	1.3.1.2.2	1.3.1.2.3	1.3.1.2.4
1.3.1.3.1	1.3.1.3.2	1.3.1.3.3	1.3.1.3.4	1.3.1.4.1	1.3.1.4.2	1.3.1.4.3	1.3.1.4.4
1.3.1.5.1	1.3.1.5.2	1.3.1.5.3	1.3.1.5.4	1.3.1.6.1	1.3.1.6.2	1.3.1.6.3	1.3.1.6.4
1.3.1.7.1	1.3.1.7.2	1.3.1.7.3	1.3.1.7.4	1.3.1.8.1	1.3.1.8.2	1.3.1.8.3	1.3.1.8.4
1.3.2.1.1	1.3.2.1.2	1.3.2.1.3	1.3.2.1.4	1.3.2.2.1	1.3.2.2.2	1.3.2.2.3	1.3.2.2.4
1.3.2.3.1	1.3.2.3.2	1.3.2.3.3	1.3.2.3.4	1.3.2.4.1	1.3.2.4.2	1.3.2.4.3	1.3.2.4.4
1.3.2.5.1	1.3.2.5.2	1.3.2.5.3	1.3.2.5.4	1.3.2.6.1	1.3.2.6.2	1.3.2.6.3	1.3.2.6.4
1.3.2.7.1	1.3.2.7.2	1.3.2.7.3	1.3.2.7.4	1.3.2.8.1	1.3.2.8.2	1.3.2.8.3	1.3.2.8.4
1.3.3.1.1	1.3.3.1.2	1.3.3.1.3	1.3.3.1.4	1.3.3.2.1	1.3.3.2.2	1.3.3.2.3	1.3.3.2.4
1.3.3.3.1	1.3.3.3.2	1.3.3.3.3	1.3.3.3.4	1.3.3.4.1	1.3.3.4.2	1.3.3.4.3	1.3.3.4.4
1.3.3.5.1	1.3.3.5.2	1.3.3.5.3	1.3.3.5.4	1.3.3.6.1	1.3.3.6.2	1.3.3.6.3	1.3.3.6.4
1.3.3.7.1	1.3.3.7.2	1.3.3.7.3	1.3.3.7.4	1.3.3.8.1	1.3.3.8.2	1.3.3.8.3	1.3.3.8.4
1.3.4.1.1	1.3.4.1.2	1.3.4.1.3	1.3.4.1.4	1.3.4.2.1	1.3.4.2.2	1.3.4.2.3	1.3.4.2.4
1.3.4.3.1	1.3.4.3.2	1.3.4.3.3	1.3.4.3.4	1.3.4.4.1	1.3.4.4.2	1.3.4.4.3	1.3.4.4.4
1.3.4.5.1	1.3.4.5.2	1.3.4.5.3	1.3.4.5.4	1.3.4.6.1	1.3.4.6.2	1.3.4.6.3	1.3.4.6.4

续表1

[illegible]

续表1

3.2.4.1.1	3.2.4.1.2	3.2.4.1.3	3.2.4.1.4	3.2.4.2.1	3.2.4.2.2	3.2.4.2.3	3.2.4.2.4
3.2.4.3.1	3.2.4.3.2	3.2.4.3.3	3.2.4.3.4	3.2.4.4.1	3.2.4.4.2	3.2.4.4.3	3.2.4.4.4
3.2.4.5.1	3.2.4.5.2	3.2.4.5.3	3.2.4.5.4	3.2.4.6.1	3.2.4.6.2	3.2.4.6.3	3.2.4.6.4
3.2.4.7.1	3.2.4.7.2	3.2.4.7.3	3.2.4.7.4	3.2.4.8.1	3.2.4.8.2	3.2.4.8.3	3.2.4.8.4
3.3.1.1.1	3.3.1.1.2	3.3.1.1.3	3.3.1.1.4	3.3.1.2.1	3.3.1.2.2	3.3.1.2.3	3.3.1.2.4
3.3.1.3.1	3.3.1.3.2	3.3.1.3.3	3.3.1.3.4	3.3.1.4.1	3.3.1.4.2	3.3.1.4.3	3.3.1.4.4
3.3.1.5.1	3.3.1.5.2	3.3.1.5.3	3.3.1.5.4	3.3.1.6.1	3.3.1.6.2	3.3.1.6.3	3.3.1.6.4
3.3.1.7.1	3.3.1.7.2	3.3.1.7.3	3.3.1.7.4	3.3.1.8.1	3.3.1.8.2	3.3.1.8.3	3.3.1.8.4
3.3.2.1.1	3.3.2.1.2	3.3.2.1.3	3.3.2.1.4	3.3.2.2.1	3.3.2.2.2	3.3.2.2.3	3.3.2.2.4
3.3.2.3.1	3.3.2.3.2	3.3.2.3.3	3.3.2.3.4	3.3.2.4.1	3.3.2.4.2	3.3.2.4.3	3.3.2.4.4
3.3.2.5.1	3.3.2.5.2	3.3.2.5.3	3.3.2.5.4	3.3.2.6.1	3.3.2.6.2	3.3.2.6.3	3.3.2.6.4
3.3.2.7.1	3.3.2.7.2	3.3.2.7.3	3.3.2.7.4	3.3.2.8.1	3.3.2.8.2	3.3.2.8.3	3.3.2.8.4
3.3.3.1.1	3.3.3.1.2	3.3.3.1.3	3.3.3.1.4	3.3.3.2.1	3.3.3.2.2	3.3.3.2.3	3.3.3.2.4
3.3.3.3.1	3.3.3.3.2	3.3.3.3.3	3.3.3.3.4	3.3.3.4.1	3.3.3.4.2	3.3.3.4.3	3.3.3.4.4
3.3.3.5.1	3.3.3.5.2	3.3.3.5.3	3.3.3.5.4	3.3.3.6.1	3.3.3.6.2	3.3.3.6.3	3.3.3.6.4
3.3.3.7.1	3.3.3.7.2	3.3.3.7.3	3.3.3.7.4	3.3.3.8.1	3.3.3.8.2	3.3.3.8.3	3.3.3.8.4
3.3.4.1.1	3.3.4.1.2	3.3.4.1.3	3.3.4.1.4	3.3.4.2.1	3.3.4.2.2	3.3.4.2.3	3.3.4.2.4
3.3.4.3.1	3.3.4.3.2	3.3.4.3.3	3.3.4.3.4	3.3.4.4.1	3.3.4.4.2	3.3.4.4.3	3.3.4.4.4
3.3.4.5.1	3.3.4.5.2	3.3.4.5.3	3.3.4.5.4	3.3.4.6.1	3.3.4.6.2	3.3.4.6.3	3.3.4.6.4
3.3.4.7.1	3.3.4.7.2	3.3.4.7.3	3.3.4.7.4	3.3.4.8.1	3.3.4.8.2	3.3.4.8.3	3.3.4.8.4
3.4.1.1.1	3.4.1.1.2	3.4.1.1.3	3.4.1.1.4	3.4.1.2.1	3.4.1.2.2	3.4.1.2.3	3.4.1.2.4
3.4.1.3.1	3.4.1.3.2	3.4.1.3.3	3.4.1.3.4	3.4.1.4.1	3.4.1.4.2	3.4.1.4.3	3.4.1.4.4
3.4.1.5.1	3.4.1.5.2	3.4.1.5.3	3.4.1.5.4	3.4.1.6.1	3.4.1.6.2	3.4.1.6.3	3.4.1.6.4
3.4.1.7.1	3.4.1.7.2	3.4.1.7.3	3.4.1.7.4	3.4.1.8.1	3.4.1.8.2	3.4.1.8.3	3.4.1.8.4
3.4.2.1.1	3.4.2.1.2	3.4.2.1.3	3.4.2.1.4	3.4.2.2.1	3.4.2.2.2	3.4.2.2.3	3.4.2.2.4
3.4.2.3.1	3.4.2.3.2	3.4.2.3.3	3.4.2.3.4	3.4.2.4.1	3.4.2.4.2	3.4.2.4.3	3.4.2.4.4
3.4.2.5.1	3.4.2.5.2	3.4.2.5.3	3.4.2.5.4	3.4.2.6.1	3.4.2.6.2	3.4.2.6.3	3.4.2.6.4
3.4.2.7.1	3.4.2.7.2	3.4.2.7.3	3.4.2.7.4	3.4.2.8.1	3.4.2.8.2	3.4.2.8.3	3.4.2.8.4
3.4.3.1.1	3.4.3.1.2	3.4.3.1.3	3.4.3.1.4	3.4.3.2.1	3.4.3.2.2	3.4.3.2.3	3.4.3.2.4
3.4.3.3.1	3.4.3.3.2	3.4.3.3.3	3.4.3.3.4	3.4.3.4.1	3.4.3.4.2	3.4.3.4.3	3.4.3.4.4
3.4.3.5.1	3.4.3.5.2	3.4.3.5.3	3.4.3.5.4	3.4.3.6.1	3.4.3.6.2	3.4.3.6.3	3.4.3.6.4
3.4.3.7.1	3.4.3.7.2	3.4.3.7.3	3.4.3.7.4	3.4.3.8.1	3.4.3.8.2	3.4.3.8.3	3.4.3.8.4
3.4.4.1.1	3.4.4.1.2	3.4.4.1.3	3.4.4.1.4	3.4.4.2.1	3.4.4.2.2	3.4.4.2.3	3.4.4.2.4
3.4.4.3.1	3.4.4.3.2	3.4.4.3.3	3.4.4.3.4	3.4.4.4.1	3.4.4.4.2	3.4.4.4.3	3.4.4.4.4
3.4.4.5.1	3.4.4.5.2	3.4.4.5.3	3.4.4.5.4	3.4.4.6.1	3.4.4.6.2	3.4.4.6.3	3.4.4.6.4
3.4.4.7.1	3.4.4.7.2	3.4.4.7.3	3.4.4.7.4	3.4.4.8.1	3.4.4.8.2	3.4.4.8.3	3.4.4.8.4
3.5.1.1.1	3.5.1.1.2	3.5.1.1.3	3.5.1.1.4	3.5.1.2.1	3.5.1.2.2	3.5.1.2.3	3.5.1.2.4
3.5.1.3.1	3.5.1.3.2	3.5.1.3.3	3.5.1.3.4	3.5.1.4.1	3.5.1.4.2	3.5.1.4.3	3.5.1.4.4
3.5.1.5.1	3.5.1.5.2	3.5.1.5.3	3.5.1.5.4	3.5.1.6.1	3.5.1.6.2	3.5.1.6.3	3.5.1.6.4
3.5.1.7.1	3.5.1.7.2	3.5.1.7.3	3.5.1.7.4	3.5.1.8.1	3.5.1.8.2	3.5.1.8.3	3.5.1.8.4
3.5.2.1.1	3.5.2.1.2	3.5.2.1.3	3.5.2.1.4	3.5.2.2.1	3.5.2.2.2	3.5.2.2.3	3.5.2.2.4
3.5.2.3.1	3.5.2.3.2	3.5.2.3.3	3.5.2.3.4	3.5.2.4.1	3.5.2.4.2	3.5.2.4.3	3.5.2.4.4
3.5.2.5.1	3.5.2.5.2	3.5.2.5.3	3.5.2.5.4	3.5.2.6.1	3.5.2.6.2	3.5.2.6.3	3.5.2.6.4
3.5.2.7.1	3.5.2.7.2	3.5.2.7.3	3.5.2.7.4	3.5.2.8.1	3.5.2.8.2	3.5.2.8.3	3.5.2.8.4
3.5.3.1.1	3.5.3.1.2	3.5.3.1.3	3.5.3.1.4	3.5.3.2.1	3.5.3.2.2	3.5.3.2.3	3.5.3.2.4
3.5.3.3.1	3.5.3.3.2	3.5.3.3.3	3.5.3.3.4	3.5.3.4.1	3.5.3.4.2	3.5.3.4.3	3.5.3.4.4
3.5.3.5.1	3.5.3.5.2	3.5.3.5.3	3.5.3.5.4	3.5.3.6.1	3.5.3.6.2	3.5.3.6.3	3.5.3.6.4

续表1

3.5.3.7.1	3.5.3.7.2	3.5.3.7.3	3.5.3.7.4	3.5.3.8.1	3.5.3.8.2	3.5.3.8.3	3.5.3.8.4
3.5.4.1.1	3.5.4.1.2	3.5.4.1.3	3.5.4.1.4	3.5.4.2.1	3.5.4.2.2	3.5.4.2.3	3.5.4.2.4
3.5.4.3.1	3.5.4.3.2	3.5.4.3.3	3.5.4.3.4	3.5.4.4.1	3.5.4.4.2	3.5.4.4.3	3.5.4.4.4
3.5.4.5.1	3.5.4.5.2	3.5.4.5.3	3.5.4.5.4	3.5.4.6.1	3.5.4.6.2	3.5.4.6.3	3.5.4.6.4
3.5.4.7.1	3.5.4.7.2	3.5.4.7.3	3.5.4.7.4	3.5.4.8.1	3.5.4.8.2	3.5.4.8.3	3.5.4.8.4
3.6.1.1.1	3.6.1.1.2	3.6.1.1.3	3.6.1.1.4	3.6.1.2.1	3.6.1.2.2	3.6.1.2.3	3.6.1.2.4
3.6.1.3.1	3.6.1.3.2	3.6.1.3.3	3.6.1.3.4	3.6.1.4.1	3.6.1.4.2	3.6.1.4.3	3.6.1.4.4
3.6.1.5.1	3.6.1.5.2	3.6.1.5.3	3.6.1.5.4	3.6.1.6.1	3.6.1.6.2	3.6.1.6.3	3.6.1.6.4
3.6.1.7.1	3.6.1.7.2	3.6.1.7.3	3.6.1.7.4	3.6.1.8.1	3.6.1.8.2	3.6.1.8.3	3.6.1.8.4
3.6.2.1.1	3.6.2.1.2	3.6.2.1.3	3.6.2.1.4	3.6.2.2.1	3.6.2.2.2	3.6.2.2.3	3.6.2.2.4
3.6.2.3.1	3.6.2.3.2	3.6.2.3.3	3.6.2.3.4	3.6.2.4.1	3.6.2.4.2	3.6.2.4.3	3.6.2.4.4
3.6.2.5.1	3.6.2.5.2	3.6.2.5.3	3.6.2.5.4	3.6.2.6.1	3.6.2.6.2	3.6.2.6.3	3.6.2.6.4
3.6.2.7.1	3.6.2.7.2	3.6.2.7.3	3.6.2.7.4	3.6.2.8.1	3.6.2.8.2	3.6.2.8.3	3.6.2.8.4
3.6.3.1.1	3.6.3.1.2	3.6.3.1.3	3.6.3.1.4	3.6.3.2.1	3.6.3.2.2	3.6.3.2.3	3.6.3.2.4
3.6.3.3.1	3.6.3.3.2	3.6.3.3.3	3.6.3.3.4	3.6.3.4.1	3.6.3.4.2	3.6.3.4.3	3.6.3.4.4
3.6.3.5.1	3.6.3.5.2	3.6.3.5.3	3.6.3.5.4	3.6.3.6.1	3.6.3.6.2	3.6.3.6.3	3.6.3.6.4
3.6.3.7.1	3.6.3.7.2	3.6.3.7.3	3.6.3.7.4	3.6.3.8.1	3.6.3.8.2	3.6.3.8.3	3.6.3.8.4
3.6.4.1.1	3.6.4.1.2	3.6.4.1.3	3.6.4.1.4	3.6.4.2.1	3.6.4.2.2	3.6.4.2.3	3.6.4.2.4
3.6.4.3.1	3.6.4.3.2	3.6.4.3.3	3.6.4.3.4	3.6.4.4.1	3.6.4.4.2	3.6.4.4.3	3.6.4.4.4
3.6.4.5.1	3.6.4.5.2	3.6.4.5.3	3.6.4.5.4	3.6.4.6.1	3.6.4.6.2	3.6.4.6.3	3.6.4.6.4
3.6.4.7.1	3.6.4.7.2	3.6.4.7.3	3.6.4.7.4	3.6.4.8.1	3.6.4.8.2	3.6.4.8.3	3.6.4.8.4
3.7.1.1.1	3.7.1.1.2	3.7.1.1.3	3.7.1.1.4	3.7.1.2.1	3.7.1.2.2	3.7.1.2.3	3.7.1.2.4
3.7.1.3.1	3.7.1.3.2	3.7.1.3.3	3.7.1.3.4	3.7.1.4.1	3.7.1.4.2	3.7.1.4.3	3.7.1.4.4
3.7.1.5.1	3.7.1.5.2	3.7.1.5.3	3.7.1.5.4	3.7.1.6.1	3.7.1.6.2	3.7.1.6.3	3.7.1.6.4
3.7.1.7.1	3.7.1.7.2	3.7.1.7.3	3.7.1.7.4	3.7.1.8.1	3.7.1.8.2	3.7.1.8.3	3.7.1.8.4
3.7.2.1.1	3.7.2.1.2	3.7.2.1.3	3.7.2.1.4	3.7.2.2.1	3.7.2.2.2	3.7.2.2.3	3.7.2.2.4
3.7.2.3.1	3.7.2.3.2	3.7.2.3.3	3.7.2.3.4	3.7.2.4.1	3.7.2.4.2	3.7.2.4.3	3.7.2.4.4
3.7.2.5.1	3.7.2.5.2	3.7.2.5.3	3.7.2.5.4	3.7.2.6.1	3.7.2.6.2	3.7.2.6.3	3.7.2.6.4
3.7.2.7.1	3.7.2.7.2	3.7.2.7.3	3.7.2.7.4	3.7.2.8.1	3.7.2.8.2	3.7.2.8.3	3.7.2.8.4
3.7.3.1.1	3.7.3.1.2	3.7.3.1.3	3.7.3.1.4	3.7.3.2.1	3.7.3.2.2	3.7.3.2.3	3.7.3.2.4
3.7.3.3.1	3.7.3.3.2	3.7.3.3.3	3.7.3.3.4	3.7.3.4.1	3.7.3.4.2	3.7.3.4.3	3.7.3.4.4
3.7.3.5.1	3.7.3.5.2	3.7.3.5.3	3.7.3.5.4	3.7.3.6.1	3.7.3.6.2	3.7.3.6.3	3.7.3.6.4
3.7.3.7.1	3.7.3.7.2	3.7.3.7.3	3.7.3.7.4	3.7.3.8.1	3.7.3.8.2	3.7.3.8.3	3.7.3.8.4
3.7.4.1.1	3.7.4.1.2	3.7.4.1.3	3.7.4.1.4	3.7.4.2.1	3.7.4.2.2	3.7.4.2.3	3.7.4.2.4
3.7.4.3.1	3.7.4.3.2	3.7.4.3.3	3.7.4.3.4	3.7.4.4.1	3.7.4.4.2	3.7.4.4.3	3.7.4.4.4
3.7.4.5.1	3.7.4.5.2	3.7.4.5.3	3.7.4.5.4	3.7.4.6.1	3.7.4.6.2	3.7.4.6.3	3.7.4.6.4
3.7.4.7.1	3.7.4.7.2	3.7.4.7.3	3.7.4.7.4	3.7.4.8.1	3.7.4.8.2	3.7.4.8.3	3.7.4.8.4
3.8.1.1.1	3.8.1.1.2	3.8.1.1.3	3.8.1.1.4	3.8.1.2.1	3.8.1.2.2	3.8.1.2.3	3.8.1.2.4
3.8.1.3.1	3.8.1.3.2	3.8.1.3.3	3.8.1.3.4	3.8.1.4.1	3.8.1.4.2	3.8.1.4.3	3.8.1.4.4
3.8.1.5.1	3.8.1.5.2	3.8.1.5.3	3.8.1.5.4	3.8.1.6.1	3.8.1.6.2	3.8.1.6.3	3.8.1.6.4
3.8.1.7.1	3.8.1.7.2	3.8.1.7.3	3.8.1.7.4	3.8.1.8.1	3.8.1.8.2	3.8.1.8.3	3.8.1.8.4
3.8.2.1.1	3.8.2.1.2	3.8.2.1.3	3.8.2.1.4	3.8.2.2.1	3.8.2.2.2	3.8.2.2.3	3.8.2.2.4
3.8.2.3.1	3.8.2.3.2	3.8.2.3.3	3.8.2.3.4	3.8.2.4.1	3.8.2.4.2	3.8.2.4.3	3.8.2.4.4
3.8.2.5.1	3.8.2.5.2	3.8.2.5.3	3.8.2.5.4	3.8.2.6.1	3.8.2.6.2	3.8.2.6.3	3.8.2.6.4
3.8.2.7.1	3.8.2.7.2	3.8.2.7.3	3.8.2.7.4	3.8.2.8.1	3.8.2.8.2	3.8.2.8.3	3.8.2.8.4
3.8.3.1.1	3.8.3.1.2	3.8.3.1.3	3.8.3.1.4	3.8.3.2.1	3.8.3.2.2	3.8.3.2.3	3.8.3.2.4

续表1

3.8.3.3.1	3.8.3.3.2	3.8.3.3.3	3.8.3.3.4	3.8.3.4.1	3.8.3.4.2	3.8.3.4.3	3.8.3.4.4
3.8.3.5.1	3.8.3.5.2	3.8.3.5.3	3.8.3.5.4	3.8.3.6.1	3.8.3.6.2	3.8.3.6.3	3.8.3.6.4
3.8.3.7.1	3.8.3.7.2	3.8.3.7.3	3.8.3.7.4	3.8.3.8.1	3.8.3.8.2	3.8.3.8.3	3.8.3.8.4
3.8.4.1.1	3.8.4.1.2	3.8.4.1.3	3.8.4.1.4	3.8.4.2.1	3.8.4.2.2	3.8.4.2.3	3.8.4.2.4
3.8.4.3.1	3.8.4.3.2	3.8.4.3.3	3.8.4.3.4	3.8.4.4.1	3.8.4.4.2	3.8.4.4.3	3.8.4.4.4
3.8.4.5.1	3.8.4.5.2	3.8.4.5.3	3.8.4.5.4	3.8.4.6.1	3.8.4.6.2	3.8.4.6.3	3.8.4.6.4
3.8.4.7.1	3.8.4.7.2	3.8.4.7.3	3.8.4.7.4	3.8.4.8.1	3.8.4.8.2	3.8.4.8.3	3.8.4.8.4
4.1.1.1.1	4.1.1.1.2	4.1.1.1.3	4.1.1.1.4	4.1.1.2.1	4.1.1.2.2	4.1.1.2.3	4.1.1.2.4
4.1.1.3.1	4.1.1.3.2	4.1.1.3.3	4.1.1.3.4	4.1.1.4.1	4.1.1.4.2	4.1.1.4.3	4.1.1.4.4
4.1.1.5.1	4.1.1.5.2	4.1.1.5.3	4.1.1.5.4	4.1.1.6.1	4.1.1.6.2	4.1.1.6.3	4.1.1.6.4
4.1.1.7.1	4.1.1.7.2	4.1.1.7.3	4.1.1.7.4	4.1.1.8.1	4.1.1.8.2	4.1.1.8.3	4.1.1.8.4
4.1.2.1.1	4.1.2.1.2	4.1.2.1.3	4.1.2.1.4	4.1.2.2.1	4.1.2.2.2	4.1.2.2.3	4.1.2.2.4
4.1.2.3.1	4.1.2.3.2	4.1.2.3.3	4.1.2.3.4	4.1.2.4.1	4.1.2.4.2	4.1.2.4.3	4.1.2.4.4
4.1.2.5.1	4.1.2.5.2	4.1.2.5.3	4.1.2.5.4	4.1.2.6.1	4.1.2.6.2	4.1.2.6.3	4.1.2.6.4
4.1.2.7.1	4.1.2.7.2	4.1.2.7.3	4.1.2.7.4	4.1.2.8.1	4.1.2.8.2	4.1.2.8.3	4.1.2.8.4
4.1.3.1.1	4.1.3.1.2	4.1.3.1.3	4.1.3.1.4	4.1.3.2.1	4.1.3.2.2	4.1.3.2.3	4.1.3.2.4
4.1.3.3.1	4.1.3.3.2	4.1.3.3.3	4.1.3.3.4	4.1.3.4.1	4.1.3.4.2	4.1.3.4.3	4.1.3.4.4
4.1.3.5.1	4.1.3.5.2	4.1.3.5.3	4.1.3.5.4	4.1.3.6.1	4.1.3.6.2	4.1.3.6.3	4.1.3.6.4
4.1.3.7.1	4.1.3.7.2	4.1.3.7.3	4.1.3.7.4	4.1.3.8.1	4.1.3.8.2	4.1.3.8.3	4.1.3.8.4
4.1.4.1.1	4.1.4.1.2	4.1.4.1.3	4.1.4.1.4	4.1.4.2.1	4.1.4.2.2	4.1.4.2.3	4.1.4.2.4
4.1.4.3.1	4.1.4.3.2	4.1.4.3.3	4.1.4.3.4	4.1.4.4.1	4.1.4.4.2	4.1.4.4.3	4.1.4.4.4
4.1.4.5.1	4.1.4.5.2	4.1.4.5.3	4.1.4.5.4	4.1.4.6.1	4.1.4.6.2	4.1.4.6.3	4.1.4.6.4
4.1.4.7.1	4.1.4.7.2	4.1.4.7.3	4.1.4.7.4	4.1.4.8.1	4.1.4.8.2	4.1.4.8.3	4.1.4.8.4
4.2.1.1.1	4.2.1.1.2	4.2.1.1.3	4.2.1.1.4	4.2.1.2.1	4.2.1.2.2	4.2.1.2.3	4.2.1.2.4
4.2.1.3.1	4.2.1.3.2	4.2.1.3.3	4.2.1.3.4	4.2.1.4.1	4.2.1.4.2	4.2.1.4.3	4.2.1.4.4
4.2.1.5.1	4.2.1.5.2	4.2.1.5.3	4.2.1.5.4	4.2.1.6.1	4.2.1.6.2	4.2.1.6.3	4.2.1.6.4
4.2.1.7.1	4.2.1.7.2	4.2.1.7.3	4.2.1.7.4	4.2.1.8.1	4.2.1.8.2	4.2.1.8.3	4.2.1.8.4
4.2.2.1.1	4.2.2.1.2	4.2.2.1.3	4.2.2.1.4	4.2.2.2.1	4.2.2.2.2	4.2.2.2.3	4.2.2.2.4
4.2.2.3.1	4.2.2.3.2	4.2.2.3.3	4.2.2.3.4	4.2.2.4.1	4.2.2.4.2	4.2.2.4.3	4.2.2.4.4
4.2.2.5.1	4.2.2.5.2	4.2.2.5.3	4.2.2.5.4	4.2.2.6.1	4.2.2.6.2	4.2.2.6.3	4.2.2.6.4
4.2.2.7.1	4.2.2.7.2	4.2.2.7.3	4.2.2.7.4	4.2.2.8.1	4.2.2.8.2	4.2.2.8.3	4.2.2.8.4
4.2.3.1.1	4.2.3.1.2	4.2.3.1.3	4.2.3.1.4	4.2.3.2.1	4.2.3.2.2	4.2.3.2.3	4.2.3.2.4
4.2.3.3.1	4.2.3.3.2	4.2.3.3.3	4.2.3.3.4	4.2.3.4.1	4.2.3.4.2	4.2.3.4.3	4.2.3.4.4
4.2.3.5.1	4.2.3.5.2	4.2.3.5.3	4.2.3.5.4	4.2.3.6.1	4.2.3.6.2	4.2.3.6.3	4.2.3.6.4
4.2.3.7.1	4.2.3.7.2	4.2.3.7.3	4.2.3.7.4	4.2.3.8.1	4.2.3.8.2	4.2.3.8.3	4.2.3.8.4
4.2.4.1.1	4.2.4.1.2	4.2.4.1.3	4.2.4.1.4	4.2.4.2.1	4.2.4.2.2	4.2.4.2.3	4.2.4.2.4
4.2.4.3.1	4.2.4.3.2	4.2.4.3.3	4.2.4.3.4	4.2.4.4.1	4.2.4.4.2	4.2.4.4.3	4.2.4.4.4
4.2.4.5.1	4.2.4.5.2	4.2.4.5.3	4.2.4.5.4	4.2.4.6.1	4.2.4.6.2	4.2.4.6.3	4.2.4.6.4
4.2.4.7.1	4.2.4.7.2	4.2.4.7.3	4.2.4.7.4	4.2.4.8.1	4.2.4.8.2	4.2.4.8.3	4.2.4.8.4
4.3.1.1.1	4.3.1.1.2	4.3.1.1.3	4.3.1.1.4	4.3.1.2.1	4.3.1.2.2	4.3.1.2.3	4.3.1.2.4
4.3.1.3.1	4.3.1.3.2	4.3.1.3.3	4.3.1.3.4	4.3.1.4.1	4.3.1.4.2	4.3.1.4.3	4.3.1.4.4
4.3.1.5.1	4.3.1.5.2	4.3.1.5.3	4.3.1.5.4	4.3.1.6.1	4.3.1.6.2	4.3.1.6.3	4.3.1.6.4
4.3.1.7.1	4.3.1.7.2	4.3.1.7.3	4.3.1.7.4	4.3.1.8.1	4.3.1.8.2	4.3.1.8.3	4.3.1.8.4
4.3.2.1.1	4.3.2.1.2	4.3.2.1.3	4.3.2.1.4	4.3.2.2.1	4.3.2.2.2	4.3.2.2.3	4.3.2.2.4
4.3.2.3.1	4.3.2.3.2	4.3.2.3.3	4.3.2.3.4	4.3.2.4.1	4.3.2.4.2	4.3.2.4.3	4.3.2.4.4
4.3.2.5.1	4.3.2.5.2	4.3.2.5.3	4.3.2.5.4	4.3.2.6.1	4.3.2.6.2	4.3.2.6.3	4.3.2.6.4
4.3.2.7.1	4.3.2.7.2	4.3.2.7.3	4.3.2.7.4	4.3.2.8.1	4.3.2.8.2	4.3.2.8.3	4.3.2.8.4
4.3.3.1.1	4.3.3.1.2	4.3.3.1.3	4.3.3.1.4	4.3.3.2.1	4.3.3.2.2	4.3.3.2.3	4.3.3.2.4

续表1

4.3.3.3.1	4.3.3.3.2	4.3.3.3.3	4.3.3.3.4	4.3.3.4.1	4.3.3.4.2	4.3.3.4.3	4.3.3.4.4
4.3.3.5.1	4.3.3.5.2	4.3.3.5.3	4.3.3.5.4	4.3.3.6.1	4.3.3.6.2	4.3.3.6.3	4.3.3.6.4
4.3.3.7.1	4.3.3.7.2	4.3.3.7.3	4.3.3.7.4	4.3.3.8.1	4.3.3.8.2	4.3.3.8.3	4.3.3.8.4
4.3.4.1.1	4.3.4.1.2	4.3.4.1.3	4.3.4.1.4	4.3.4.2.1	4.3.4.2.2	4.3.4.2.3	4.3.4.2.4
4.3.4.3.1	4.3.4.3.2	4.3.4.3.3	4.3.4.3.4	4.3.4.4.1	4.3.4.4.2	4.3.4.4.3	4.3.4.4.4
4.3.4.5.1	4.3.4.5.2	4.3.4.5.3	4.3.4.5.4	4.3.4.6.1	4.3.4.6.2	4.3.4.6.3	4.3.4.6.4
4.3.4.7.1	4.3.4.7.2	4.3.4.7.3	4.3.4.7.4	4.3.4.8.1	4.3.4.8.2	4.3.4.8.3	4.3.4.8.4
4.4.1.1.1	4.4.1.1.2	4.4.1.1.3	4.4.1.1.4	4.4.1.2.1	4.4.1.2.2	4.4.1.2.3	4.4.1.2.4
4.4.1.3.1	4.4.1.3.2	4.4.1.3.3	4.4.1.3.4	4.4.1.4.1	4.4.1.4.2	4.4.1.4.3	4.4.1.4.4
4.4.1.5.1	4.4.1.5.2	4.4.1.5.3	4.4.1.5.4	4.4.1.6.1	4.4.1.6.2	4.4.1.6.3	4.4.1.6.4
4.4.1.7.1	4.4.1.7.2	4.4.1.7.3	4.4.1.7.4	4.4.1.8.1	4.4.1.8.2	4.4.1.8.3	4.4.1.8.4
4.4.2.1.1	4.4.2.1.2	4.4.2.1.3	4.4.2.1.4	4.4.2.2.1	4.4.2.2.2	4.4.2.2.3	4.4.2.2.4
4.4.2.3.1	4.4.2.3.2	4.4.2.3.3	4.4.2.3.4	4.4.2.4.1	4.4.2.4.2	4.4.2.4.3	4.4.2.4.4
4.4.2.5.1	4.4.2.5.2	4.4.2.5.3	4.4.2.5.4	4.4.2.6.1	4.4.2.6.2	4.4.2.6.3	4.4.2.6.4
4.4.2.7.1	4.4.2.7.2	4.4.2.7.3	4.4.2.7.4	4.4.2.8.1	4.4.2.8.2	4.4.2.8.3	4.4.2.8.4
4.4.3.1.1	4.4.3.1.2	4.4.3.1.3	4.4.3.1.4	4.4.3.2.1	4.4.3.2.2	4.4.3.2.3	4.4.3.2.4
4.4.3.3.1	4.4.3.3.2	4.4.3.3.3	4.4.3.3.4	4.4.3.4.1	4.4.3.4.2	4.4.3.4.3	4.4.3.4.4
4.4.3.5.1	4.4.3.5.2	4.4.3.5.3	4.4.3.5.4	4.4.3.6.1	4.4.3.6.2	4.4.3.6.3	4.4.3.6.4
4.4.3.7.1	4.4.3.7.2	4.4.3.7.3	4.4.3.7.4	4.4.3.8.1	4.4.3.8.2	4.4.3.8.3	4.4.3.8.4
4.4.4.1.1	4.4.4.1.2	4.4.4.1.3	4.4.4.1.4	4.4.4.2.1	4.4.4.2.2	4.4.4.2.3	4.4.4.2.4
4.4.4.3.1	4.4.4.3.2	4.4.4.3.3	4.4.4.3.4	4.4.4.4.1	4.4.4.4.2	4.4.4.4.3	4.4.4.4.4
4.4.4.5.1	4.4.4.5.2	4.4.4.5.3	4.4.4.5.4	4.4.4.6.1	4.4.4.6.2	4.4.4.6.3	4.4.4.6.4
4.4.4.7.1	4.4.4.7.2	4.4.4.7.3	4.4.4.7.4	4.4.4.8.1	4.4.4.8.2	4.4.4.8.3	4.4.4.8.4
4.5.1.1.1	4.5.1.1.2	4.5.1.1.3	4.5.1.1.4	4.5.1.2.1	4.5.1.2.2	4.5.1.2.3	4.5.1.2.4
4.5.1.3.1	4.5.1.3.2	4.5.1.3.3	4.5.1.3.4	4.5.1.4.1	4.5.1.4.2	4.5.1.4.3	4.5.1.4.4
4.5.1.5.1	4.5.1.5.2	4.5.1.5.3	4.5.1.5.4	4.5.1.6.1	4.5.1.6.2	4.5.1.6.3	4.5.1.6.4
4.5.1.7.1	4.5.1.7.2	4.5.1.7.3	4.5.1.7.4	4.5.1.8.1	4.5.1.8.2	4.5.1.8.3	4.5.1.8.4
4.5.2.1.1	4.5.2.1.2	4.5.2.1.3	4.5.2.1.4	4.5.2.2.1	4.5.2.2.2	4.5.2.2.3	4.5.2.2.4
4.5.2.3.1	4.5.2.3.2	4.5.2.3.3	4.5.2.3.4	4.5.2.4.1	4.5.2.4.2	4.5.2.4.3	4.5.2.4.4
4.5.2.5.1	4.5.2.5.2	4.5.2.5.3	4.5.2.5.4	4.5.2.6.1	4.5.2.6.2	4.5.2.6.3	4.5.2.6.4
4.5.2.7.1	4.5.2.7.2	4.5.2.7.3	4.5.2.7.4	4.5.2.8.1	4.5.2.8.2	4.5.2.8.3	4.5.2.8.4
4.5.3.1.1	4.5.3.1.2	4.5.3.1.3	4.5.3.1.4	4.5.3.2.1	4.5.3.2.2	4.5.3.2.3	4.5.3.2.4
4.5.3.3.1	4.5.3.3.2	4.5.3.3.3	4.5.3.3.4	4.5.3.4.1	4.5.3.4.2	4.5.3.4.3	4.5.3.4.4
4.5.3.5.1	4.5.3.5.2	4.5.3.5.3	4.5.3.5.4	4.5.3.6.1	4.5.3.6.2	4.5.3.6.3	4.5.3.6.4
4.5.3.7.1	4.5.3.7.2	4.5.3.7.3	4.5.3.7.4	4.5.3.8.1	4.5.3.8.2	4.5.3.8.3	4.5.3.8.4
4.5.4.1.1	4.5.4.1.2	4.5.4.1.3	4.5.4.1.4	4.5.4.2.1	4.5.4.2.2	4.5.4.2.3	4.5.4.2.4
4.5.4.3.1	4.5.4.3.2	4.5.4.3.3	4.5.4.3.4	4.5.4.4.1	4.5.4.4.2	4.5.4.4.3	4.5.4.4.4
4.5.4.5.1	4.5.4.5.2	4.5.4.5.3	4.5.4.5.4	4.5.4.6.1	4.5.4.6.2	4.5.4.6.3	4.5.4.6.4
4.5.4.7.1	4.5.4.7.2	4.5.4.7.3	4.5.4.7.4	4.5.4.8.1	4.5.4.8.2	4.5.4.8.3	4.5.4.8.4
4.6.1.1.1	4.6.1.1.2	4.6.1.1.3	4.6.1.1.4	4.6.1.2.1	4.6.1.2.2	4.6.1.2.3	4.6.1.2.4
4.6.1.3.1	4.6.1.3.2	4.6.1.3.3	4.6.1.3.4	4.6.1.4.1	4.6.1.4.2	4.6.1.4.3	4.6.1.4.4
4.6.1.5.1	4.6.1.5.2	4.6.1.5.3	4.6.1.5.4	4.6.1.6.1	4.6.1.6.2	4.6.1.6.3	4.6.1.6.4
4.6.1.7.1	4.6.1.7.2	4.6.1.7.3	4.6.1.7.4	4.6.1.8.1	4.6.1.8.2	4.6.1.8.3	4.6.1.8.4
4.6.2.1.1	4.6.2.1.2	4.6.2.1.3	4.6.2.1.4	4.6.2.2.1	4.6.2.2.2	4.6.2.2.3	4.6.2.2.4
4.6.2.3.1	4.6.2.3.2	4.6.2.3.3	4.6.2.3.4	4.6.2.4.1	4.6.2.4.2	4.6.2.4.3	4.6.2.4.4
4.6.2.5.1	4.6.2.5.2	4.6.2.5.3	4.6.2.5.4	4.6.2.6.1	4.6.2.6.2	4.6.2.6.3	4.6.2.6.4
4.6.2.7.1	4.6.2.7.2	4.6.2.7.3	4.6.2.7.4	4.6.2.8.1	4.6.2.8.2	4.6.2.8.3	4.6.2.8.4

续表1

4.6.3.1.1	4.6.3.1.2	4.6.3.1.3	4.6.3.1.4	4.6.3.2.1	4.6.3.2.2	4.6.3.2.3	4.6.3.2.4
4.6.3.3.1	4.6.3.3.2	4.6.3.3.3	4.6.3.3.4	4.6.3.4.1	4.6.3.4.2	4.6.3.4.3	4.6.3.4.4
4.6.3.5.1	4.6.3.5.2	4.6.3.5.3	4.6.3.5.4	4.6.3.6.1	4.6.3.6.2	4.6.3.6.3	4.6.3.6.4
4.6.3.7.1	4.6.3.7.2	4.6.3.7.3	4.6.3.7.4	4.6.3.8.1	4.6.3.8.2	4.6.3.8.3	4.6.3.8.4
4.6.4.1.1	4.6.4.1.2	4.6.4.1.3	4.6.4.1.4	4.6.4.2.1	4.6.4.2.2	4.6.4.2.3	4.6.4.2.4
4.6.4.3.1	4.6.4.3.2	4.6.4.3.3	4.6.4.3.4	4.6.4.4.1	4.6.4.4.2	4.6.4.4.3	4.6.4.4.4
4.6.4.5.1	4.6.4.5.2	4.6.4.5.3	4.6.4.5.4	4.6.4.6.1	4.6.4.6.2	4.6.4.6.3	4.6.4.6.4
4.6.4.7.1	4.6.4.7.2	4.6.4.7.3	4.6.4.7.4	4.6.4.8.1	4.6.4.8.2	4.6.4.8.3	4.6.4.8.4
4.7.1.1.1	4.7.1.1.2	4.7.1.1.3	4.7.1.1.4	4.7.1.2.1	4.7.1.2.2	4.7.1.2.3	4.7.1.2.4
4.7.1.3.1	4.7.1.3.2	4.7.1.3.3	4.7.1.3.4	4.7.1.4.1	4.7.1.4.2	4.7.1.4.3	4.7.1.4.4
4.7.1.5.1	4.7.1.5.2	4.7.1.5.3	4.7.1.5.4	4.7.1.6.1	4.7.1.6.2	4.7.1.6.3	4.7.1.6.4
4.7.1.7.1	4.7.1.7.2	4.7.1.7.3	4.7.1.7.4	4.7.1.8.1	4.7.1.8.2	4.7.1.8.3	4.7.1.8.4
4.7.2.1.1	4.7.2.1.2	4.7.2.1.3	4.7.2.1.4	4.7.2.2.1	4.7.2.2.2	4.7.2.2.3	4.7.2.2.4
4.7.2.3.1	4.7.2.3.2	4.7.2.3.3	4.7.2.3.4	4.7.2.4.1	4.7.2.4.2	4.7.2.4.3	4.7.2.4.4
4.7.2.5.1	4.7.2.5.2	4.7.2.5.3	4.7.2.5.4	4.7.2.6.1	4.7.2.6.2	4.7.2.6.3	4.7.2.6.4
4.7.2.7.1	4.7.2.7.2	4.7.2.7.3	4.7.2.7.4	4.7.2.8.1	4.7.2.8.2	4.7.2.8.3	4.7.2.8.4
4.7.3.1.1	4.7.3.1.2	4.7.3.1.3	4.7.3.1.4	4.7.3.2.1	4.7.3.2.2	4.7.3.2.3	4.7.3.2.4
4.7.3.3.1	4.7.3.3.2	4.7.3.3.3	4.7.3.3.4	4.7.3.4.1	4.7.3.4.2	4.7.3.4.3	4.7.3.4.4
4.7.3.5.1	4.7.3.5.2	4.7.3.5.3	4.7.3.5.4	4.7.3.6.1	4.7.3.6.2	4.7.3.6.3	4.7.3.6.4
4.7.3.7.1	4.7.3.7.2	4.7.3.7.3	4.7.3.7.4	4.7.3.8.1	4.7.3.8.2	4.7.3.8.3	4.7.3.8.4
4.7.4.1.1	4.7.4.1.2	4.7.4.1.3	4.7.4.1.4	4.7.4.2.1	4.7.4.2.2	4.7.4.2.3	4.7.4.2.4
4.7.4.3.1	4.7.4.3.2	4.7.4.3.3	4.7.4.3.4	4.7.4.4.1	4.7.4.4.2	4.7.4.4.3	4.7.4.4.4
4.7.4.5.1	4.7.4.5.2	4.7.4.5.3	4.7.4.5.4	4.7.4.6.1	4.7.4.6.2	4.7.4.6.3	4.7.4.6.4
4.7.4.7.1	4.7.4.7.2	4.7.4.7.3	4.7.4.7.4	4.7.4.8.1	4.7.4.8.2	4.7.4.8.3	4.7.4.8.4
4.8.1.1.1	4.8.1.1.2	4.8.1.1.3	4.8.1.1.4	4.8.1.2.1	4.8.1.2.2	4.8.1.2.3	4.8.1.2.4
4.8.1.3.1	4.8.1.3.2	4.8.1.3.3	4.8.1.3.4	4.8.1.4.1	4.8.1.4.2	4.8.1.4.3	4.8.1.4.4
4.8.1.5.1	4.8.1.5.2	4.8.1.5.3	4.8.1.5.4	4.8.1.6.1	4.8.1.6.2	4.8.1.6.3	4.8.1.6.4
4.8.1.7.1	4.8.1.7.2	4.8.1.7.3	4.8.1.7.4	4.8.1.8.1	4.8.1.8.2	4.8.1.8.3	4.8.1.8.4
4.8.2.1.1	4.8.2.1.2	4.8.2.1.3	4.8.2.1.4	4.8.2.2.1	4.8.2.2.2	4.8.2.2.3	4.8.2.2.4
4.8.2.3.1	4.8.2.3.2	4.8.2.3.3	4.8.2.3.4	4.8.2.4.1	4.8.2.4.2	4.8.2.4.3	4.8.2.4.4
4.8.2.5.1	4.8.2.5.2	4.8.2.5.3	4.8.2.5.4	4.8.2.6.1	4.8.2.6.2	4.8.2.6.3	4.8.2.6.4
4.8.2.7.1	4.8.2.7.2	4.8.2.7.3	4.8.2.7.4	4.8.2.8.1	4.8.2.8.2	4.8.2.8.3	4.8.2.8.4
4.8.3.1.1	4.8.3.1.2	4.8.3.1.3	4.8.3.1.4	4.8.3.2.1	4.8.3.2.2	4.8.3.2.3	4.8.3.2.4
4.8.3.3.1	4.8.3.3.2	4.8.3.3.3	4.8.3.3.4	4.8.3.4.1	4.8.3.4.2	4.8.3.4.3	4.8.3.4.4
4.8.3.5.1	4.8.3.5.2	4.8.3.5.3	4.8.3.5.4	4.8.3.6.1	4.8.3.6.2	4.8.3.6.3	4.8.3.6.4
4.8.3.7.1	4.8.3.7.2	4.8.3.7.3	4.8.3.7.4	4.8.3.8.1	4.8.3.8.2	4.8.3.8.3	4.8.3.8.4
4.8.4.1.1	4.8.4.1.2	4.8.4.1.3	4.8.4.1.4	4.8.4.2.1	4.8.4.2.2	4.8.4.2.3	4.8.4.2.4
4.8.4.3.1	4.8.4.3.2	4.8.4.3.3	4.8.4.3.4	4.8.4.4.1	4.8.4.4.2	4.8.4.4.3	4.8.4.4.4
4.8.4.5.1	4.8.4.5.2	4.8.4.5.3	4.8.4.5.4	4.8.4.6.1	4.8.4.6.2	4.8.4.6.3	4.8.4.6.4
4.8.4.7.1	4.8.4.7.2	4.8.4.7.3	4.8.4.7.4	4.8.4.8.1	4.8.4.8.2	4.8.4.8.3	4.8.4.8.4
5.1.1.1.1	5.1.1.1.2	5.1.1.1.3	5.1.1.1.4	5.1.1.2.1	5.1.1.2.2	5.1.1.2.3	5.1.1.2.4
5.1.1.3.1	5.1.1.3.2	5.1.1.3.3	5.1.1.3.4	5.1.1.4.1	5.1.1.4.2	5.1.1.4.3	5.1.1.4.4
5.1.1.5.1	5.1.1.5.2	5.1.1.5.3	5.1.1.5.4	5.1.1.6.1	5.1.1.6.2	5.1.1.6.3	5.1.1.6.4
5.1.1.7.1	5.1.1.7.2	5.1.1.7.3	5.1.1.7.4	5.1.1.8.1	5.1.1.8.2	5.1.1.8.3	5.1.1.8.4
5.1.2.1.1	5.1.2.1.2	5.1.2.1.3	5.1.2.1.4	5.1.2.2.1	5.1.2.2.2	5.1.2.2.3	5.1.2.2.4
5.1.2.3.1	5.1.2.3.2	5.1.2.3.3	5.1.2.3.4	5.1.2.4.1	5.1.2.4.2	5.1.2.4.3	5.1.2.4.4
5.1.2.5.1	5.1.2.5.2	5.1.2.5.3	5.1.2.5.4	5.1.2.6.1	5.1.2.6.2	5.1.2.6.3	5.1.2.6.4

续表1

5.4.2.5.1	5.4.2.5.2	5.4.2.5.3	5.4.2.5.4	5.4.2.6.1	5.4.2.6.2	5.4.2.6.3	5.4.2.6.4
5.4.2.7.1	5.4.2.7.2	5.4.2.7.3	5.4.2.7.4	5.4.2.8.1	5.4.2.8.2	5.4.2.8.3	5.4.2.8.4
5.4.3.1.1	5.4.3.1.2	5.4.3.1.3	5.4.3.1.4	5.4.3.2.1	5.4.3.2.2	5.4.3.2.3	5.4.3.2.4
5.4.3.3.1	5.4.3.3.2	5.4.3.3.3	5.4.3.3.4	5.4.3.4.1	5.4.3.4.2	5.4.3.4.3	5.4.3.4.4
5.4.3.5.1	5.4.3.5.2	5.4.3.5.3	5.4.3.5.4	5.4.3.6.1	5.4.3.6.2	5.4.3.6.3	5.4.3.6.4
5.4.3.7.1	5.4.3.7.2	5.4.3.7.3	5.4.3.7.4	5.4.3.8.1	5.4.3.8.2	5.4.3.8.3	5.4.3.8.4
5.4.4.1.1	5.4.4.1.2	5.4.4.1.3	5.4.4.1.4	5.4.4.2.1	5.4.4.2.2	5.4.4.2.3	5.4.4.2.4
5.4.4.3.1	5.4.4.3.2	5.4.4.3.3	5.4.4.3.4	5.4.4.4.1	5.4.4.4.2	5.4.4.4.3	5.4.4.4.4
5.4.4.5.1	5.4.4.5.2	5.4.4.5.3	5.4.4.5.4	5.4.4.6.1	5.4.4.6.2	5.4.4.6.3	5.4.4.6.4
5.4.4.7.1	5.4.4.7.2	5.4.4.7.3	5.4.4.7.4	5.4.4.8.1	5.4.4.8.2	5.4.4.8.3	5.4.4.8.4
5.5.1.1.1	5.5.1.1.2	5.5.1.1.3	5.5.1.1.4	5.5.1.2.1	5.5.1.2.2	5.5.1.2.3	5.5.1.2.4
5.5.1.3.1	5.5.1.3.2	5.5.1.3.3	5.5.1.3.4	5.5.1.4.1	5.5.1.4.2	5.5.1.4.3	5.5.1.4.4
5.5.1.5.1	5.5.1.5.2	5.5.1.5.3	5.5.1.5.4	5.5.1.6.1	5.5.1.6.2	5.5.1.6.3	5.5.1.6.4
5.5.1.7.1	5.5.1.7.2	5.5.1.7.3	5.5.1.7.4	5.5.1.8.1	5.5.1.8.2	5.5.1.8.3	5.5.1.8.4
5.5.2.1.1	5.5.2.1.2	5.5.2.1.3	5.5.2.1.4	5.5.2.2.1	5.5.2.2.2	5.5.2.2.3	5.5.2.2.4
5.5.2.3.1	5.5.2.3.2	5.5.2.3.3	5.5.2.3.4	5.5.2.4.1	5.5.2.4.2	5.5.2.4.3	5.5.2.4.4
5.5.2.5.1	5.5.2.5.2	5.5.2.5.3	5.5.2.5.4	5.5.2.6.1	5.5.2.6.2	5.5.2.6.3	5.5.2.6.4
5.5.2.7.1	5.5.2.7.2	5.5.2.7.3	5.5.2.7.4	5.5.2.8.1	5.5.2.8.2	5.5.2.8.3	5.5.2.8.4
5.5.3.1.1	5.5.3.1.2	5.5.3.1.3	5.5.3.1.4	5.5.3.2.1	5.5.3.2.2	5.5.3.2.3	5.5.3.2.4
5.5.3.3.1	5.5.3.3.2	5.5.3.3.3	5.5.3.3.4	5.5.3.4.1	5.5.3.4.2	5.5.3.4.3	5.5.3.4.4
5.5.3.5.1	5.5.3.5.2	5.5.3.5.3	5.5.3.5.4	5.5.3.6.1	5.5.3.6.2	5.5.3.6.3	5.5.3.6.4
5.5.3.7.1	5.5.3.7.2	5.5.3.7.3	5.5.3.7.4	5.5.3.8.1	5.5.3.8.2	5.5.3.8.3	5.5.3.8.4
5.5.4.1.1	5.5.4.1.2	5.5.4.1.3	5.5.4.1.4	5.5.4.2.1	5.5.4.2.2	5.5.4.2.3	5.5.4.2.4
5.5.4.3.1	5.5.4.3.2	5.5.4.3.3	5.5.4.3.4	5.5.4.4.1	5.5.4.4.2	5.5.4.4.3	5.5.4.4.4
5.5.4.5.1	5.5.4.5.2	5.5.4.5.3	5.5.4.5.4	5.5.4.6.1	5.5.4.6.2	5.5.4.6.3	5.5.4.6.4
5.5.4.7.1	5.5.4.7.2	5.5.4.7.3	5.5.4.7.4	5.5.4.8.1	5.5.4.8.2	5.5.4.8.3	5.5.4.8.4
5.6.1.1.1	5.6.1.1.2	5.6.1.1.3	5.6.1.1.4	5.6.1.2.1	5.6.1.2.2	5.6.1.2.3	5.6.1.2.4
5.6.1.3.1	5.6.1.3.2	5.6.1.3.3	5.6.1.3.4	5.6.1.4.1	5.6.1.4.2	5.6.1.4.3	5.6.1.4.4
5.6.1.5.1	5.6.1.5.2	5.6.1.5.3	5.6.1.5.4	5.6.1.6.1	5.6.1.6.2	5.6.1.6.3	5.6.1.6.4
5.6.1.7.1	5.6.1.7.2	5.6.1.7.3	5.6.1.7.4	5.6.1.8.1	5.6.1.8.2	5.6.1.8.3	5.6.1.8.4
5.6.2.1.1	5.6.2.1.2	5.6.2.1.3	5.6.2.1.4	5.6.2.2.1	5.6.2.2.2	5.6.2.2.3	5.6.2.2.4
5.6.2.3.1	5.6.2.3.2	5.6.2.3.3	5.6.2.3.4	5.6.2.4.1	5.6.2.4.2	5.6.2.4.3	5.6.2.4.4
5.6.2.5.1	5.6.2.5.2	5.6.2.5.3	5.6.2.5.4	5.6.2.6.1	5.6.2.6.2	5.6.2.6.3	5.6.2.6.4
5.6.2.7.1	5.6.2.7.2	5.6.2.7.3	5.6.2.7.4	5.6.2.8.1	5.6.2.8.2	5.6.2.8.3	5.6.2.8.4
5.6.3.1.1	5.6.3.1.2	5.6.3.1.3	5.6.3.1.4	5.6.3.2.1	5.6.3.2.2	5.6.3.2.3	5.6.3.2.4
5.6.3.3.1	5.6.3.3.2	5.6.3.3.3	5.6.3.3.4	5.6.3.4.1	5.6.3.4.2	5.6.3.4.3	5.6.3.4.4
5.6.3.5.1	5.6.3.5.2	5.6.3.5.3	5.6.3.5.4	5.6.3.6.1	5.6.3.6.2	5.6.3.6.3	5.6.3.6.4
5.6.3.7.1	5.6.3.7.2	5.6.3.7.3	5.6.3.7.4	5.6.3.8.1	5.6.3.8.2	5.6.3.8.3	5.6.3.8.4
5.6.4.1.1	5.6.4.1.2	5.6.4.1.3	5.6.4.1.4	5.6.4.2.1	5.6.4.2.2	5.6.4.2.3	5.6.4.2.4
5.6.4.3.1	5.6.4.3.2	5.6.4.3.3	5.6.4.3.4	5.6.4.4.1	5.6.4.4.2	5.6.4.4.3	5.6.4.4.4
5.6.4.5.1	5.6.4.5.2	5.6.4.5.3	5.6.4.5.4	5.6.4.6.1	5.6.4.6.2	5.6.4.6.3	5.6.4.6.4
5.6.4.7.1	5.6.4.7.2	5.6.4.7.3	5.6.4.7.4	5.6.4.8.1	5.6.4.8.2	5.6.4.8.3	5.6.4.8.4
5.7.1.1.1	5.7.1.1.2	5.7.1.1.3	5.7.1.1.4	5.7.1.2.1	5.7.1.2.2	5.7.1.2.3	5.7.1.2.4
5.7.1.3.1	5.7.1.3.2	5.7.1.3.3	5.7.1.3.4	5.7.1.4.1	5.7.1.4.2	5.7.1.4.3	5.7.1.4.4
5.7.1.5.1	5.7.1.5.2	5.7.1.5.3	5.7.1.5.4	5.7.1.6.1	5.7.1.6.2	5.7.1.6.3	5.7.1.6.4
5.7.1.7.1	5.7.1.7.2	5.7.1.7.3	5.7.1.7.4	5.7.1.8.1	5.7.1.8.2	5.7.1.8.3	5.7.1.8.4
5.7.2.1.1	5.7.2.1.2	5.7.2.1.3	5.7.2.1.4	5.7.2.2.1	5.7.2.2.2	5.7.2.2.3	5.7.2.2.4
5.7.2.3.1	5.7.2.3.2	5.7.2.3.3	5.7.2.3.4	5.7.2.4.1	5.7.2.4.2	5.7.2.4.3	5.7.2.4.4

续表1

[illegible]

续表1

7.6.2.5.1	7.6.2.5.2	7.6.2.5.3	7.6.2.5.4	7.6.2.6.1	7.6.2.6.2	7.6.2.6.3	7.6.2.6.4
7.6.2.7.1	7.6.2.7.2	7.6.2.7.3	7.6.2.7.4	7.6.2.8.1	7.6.2.8.2	7.6.2.8.3	7.6.2.8.4
7.6.3.1.1	7.6.3.1.2	7.6.3.1.3	7.6.3.1.4	7.6.3.2.1	7.6.3.2.2	7.6.3.2.3	7.6.3.2.4
7.6.3.3.1	7.6.3.3.2	7.6.3.3.3	7.6.3.3.4	7.6.3.4.1	7.6.3.4.2	7.6.3.4.3	7.6.3.4.4
7.6.3.5.1	7.6.3.5.2	7.6.3.5.3	7.6.3.5.4	7.6.3.6.1	7.6.3.6.2	7.6.3.6.3	7.6.3.6.4
7.6.3.7.1	7.6.3.7.2	7.6.3.7.3	7.6.3.7.4	7.6.3.8.1	7.6.3.8.2	7.6.3.8.3	7.6.3.8.4
7.6.4.1.1	7.6.4.1.2	7.6.4.1.3	7.6.4.1.4	7.6.4.2.1	7.6.4.2.2	7.6.4.2.3	7.6.4.2.4
7.6.4.3.1	7.6.4.3.2	7.6.4.3.3	7.6.4.3.4	7.6.4.4.1	7.6.4.4.2	7.6.4.4.3	7.6.4.4.4
7.6.4.5.1	7.6.4.5.2	7.6.4.5.3	7.6.4.5.4	7.6.4.6.1	7.6.4.6.2	7.6.4.6.3	7.6.4.6.4
7.6.4.7.1	7.6.4.7.2	7.6.4.7.3	7.6.4.7.4	7.6.4.8.1	7.6.4.8.2	7.6.4.8.3	7.6.4.8.4
7.7.1.1.1	7.7.1.1.2	7.7.1.1.3	7.7.1.1.4	7.7.1.2.1	7.7.1.2.2	7.7.1.2.3	7.7.1.2.4
7.7.1.3.1	7.7.1.3.2	7.7.1.3.3	7.7.1.3.4	7.7.1.4.1	7.7.1.4.2	7.7.1.4.3	7.7.1.4.4
7.7.1.5.1	7.7.1.5.2	7.7.1.5.3	7.7.1.5.4	7.7.1.6.1	7.7.1.6.2	7.7.1.6.3	7.7.1.6.4
7.7.1.7.1	7.7.1.7.2	7.7.1.7.3	7.7.1.7.4	7.7.1.8.1	7.7.1.8.2	7.7.1.8.3	7.7.1.8.4
7.7.2.1.1	7.7.2.1.2	7.7.2.1.3	7.7.2.1.4	7.7.2.2.1	7.7.2.2.2	7.7.2.2.3	7.7.2.2.4
7.7.2.3.1	7.7.2.3.2	7.7.2.3.3	7.7.2.3.4	7.7.2.4.1	7.7.2.4.2	7.7.2.4.3	7.7.2.4.4
7.7.2.5.1	7.7.2.5.2	7.7.2.5.3	7.7.2.5.4	7.7.2.6.1	7.7.2.6.2	7.7.2.6.3	7.7.2.6.4
7.7.2.7.1	7.7.2.7.2	7.7.2.7.3	7.7.2.7.4	7.7.2.8.1	7.7.2.8.2	7.7.2.8.3	7.7.2.8.4
7.7.3.1.1	7.7.3.1.2	7.7.3.1.3	7.7.3.1.4	7.7.3.2.1	7.7.3.2.2	7.7.3.2.3	7.7.3.2.4
7.7.3.3.1	7.7.3.3.2	7.7.3.3.3	7.7.3.3.4	7.7.3.4.1	7.7.3.4.2	7.7.3.4.3	7.7.3.4.4
7.7.3.5.1	7.7.3.5.2	7.7.3.5.3	7.7.3.5.4	7.7.3.6.1	7.7.3.6.2	7.7.3.6.3	7.7.3.6.4
7.7.3.7.1	7.7.3.7.2	7.7.3.7.3	7.7.3.7.4	7.7.3.8.1	7.7.3.8.2	7.7.3.8.3	7.7.3.8.4
7.7.4.1.1	7.7.4.1.2	7.7.4.1.3	7.7.4.1.4	7.7.4.2.1	7.7.4.2.2	7.7.4.2.3	7.7.4.2.4
7.7.4.3.1	7.7.4.3.2	7.7.4.3.3	7.7.4.3.4	7.7.4.4.1	7.7.4.4.2	7.7.4.4.3	7.7.4.4.4
7.7.4.5.1	7.7.4.5.2	7.7.4.5.3	7.7.4.5.4	7.7.4.6.1	7.7.4.6.2	7.7.4.6.3	7.7.4.6.4
7.7.4.7.1	7.7.4.7.2	7.7.4.7.3	7.7.4.7.4	7.7.4.8.1	7.7.4.8.2	7.7.4.8.3	7.7.4.8.4
7.8.1.1.1	7.8.1.1.2	7.8.1.1.3	7.8.1.1.4	7.8.1.2.1	7.8.1.2.2	7.8.1.2.3	7.8.1.2.4
7.8.1.3.1	7.8.1.3.2	7.8.1.3.3	7.8.1.3.4	7.8.1.4.1	7.8.1.4.2	7.8.1.4.3	7.8.1.4.4
7.8.1.5.1	7.8.1.5.2	7.8.1.5.3	7.8.1.5.4	7.8.1.6.1	7.8.1.6.2	7.8.1.6.3	7.8.1.6.4
7.8.1.7.1	7.8.1.7.2	7.8.1.7.3	7.8.1.7.4	7.8.1.8.1	7.8.1.8.2	7.8.1.8.3	7.8.1.8.4
7.8.2.1.1	7.8.2.1.2	7.8.2.1.3	7.8.2.1.4	7.8.2.2.1	7.8.2.2.2	7.8.2.2.3	7.8.2.2.4
7.8.2.3.1	7.8.2.3.2	7.8.2.3.3	7.8.2.3.4	7.8.2.4.1	7.8.2.4.2	7.8.2.4.3	7.8.2.4.4
7.8.2.5.1	7.8.2.5.2	7.8.2.5.3	7.8.2.5.4	7.8.2.6.1	7.8.2.6.2	7.8.2.6.3	7.8.2.6.4
7.8.2.7.1	7.8.2.7.2	7.8.2.7.3	7.8.2.7.4	7.8.2.8.1	7.8.2.8.2	7.8.2.8.3	7.8.2.8.4
7.8.3.1.1	7.8.3.1.2	7.8.3.1.3	7.8.3.1.4	7.8.3.2.1	7.8.3.2.2	7.8.3.2.3	7.8.3.2.4
7.8.3.3.1	7.8.3.3.2	7.8.3.3.3	7.8.3.3.4	7.8.3.4.1	7.8.3.4.2	7.8.3.4.3	7.8.3.4.4
7.8.3.5.1	7.8.3.5.2	7.8.3.5.3	7.8.3.5.4	7.8.3.6.1	7.8.3.6.2	7.8.3.6.3	7.8.3.6.4
7.8.3.7.1	7.8.3.7.2	7.8.3.7.3	7.8.3.7.4	7.8.3.8.1	7.8.3.8.2	7.8.3.8.3	7.8.3.8.4
7.8.4.1.1	7.8.4.1.2	7.8.4.1.3	7.8.4.1.4	7.8.4.2.1	7.8.4.2.2	7.8.4.2.3	7.8.4.2.4
7.8.4.3.1	7.8.4.3.2	7.8.4.3.3	7.8.4.3.4	7.8.4.4.1	7.8.4.4.2	7.8.4.4.3	7.8.4.4.4
7.8.4.5.1	7.8.4.5.2	7.8.4.5.3	7.8.4.5.4	7.8.4.6.1	7.8.4.6.2	7.8.4.6.3	7.8.4.6.4
7.8.4.7.1	7.8.4.7.2	7.8.4.7.3	7.8.4.7.4	7.8.4.8.1	7.8.4.8.2	7.8.4.8.3	7.8.4.8.4
8.1.1.1.1	8.1.1.1.2	8.1.1.1.3	8.1.1.1.4	8.1.1.2.1	8.1.1.2.2	8.1.1.2.3	8.1.1.2.4
8.1.1.3.1	8.1.1.3.2	8.1.1.3.3	8.1.1.3.4	8.1.1.4.1	8.1.1.4.2	8.1.1.4.3	8.1.1.4.4
8.1.1.5.1	8.1.1.5.2	8.1.1.5.3	8.1.1.5.4	8.1.1.6.1	8.1.1.6.2	8.1.1.6.3	8.1.1.6.4
8.1.1.7.1	8.1.1.7.2	8.1.1.7.3	8.1.1.7.4	8.1.1.8.1	8.1.1.8.2	8.1.1.8.3	8.1.1.8.4
8.1.2.1.1	8.1.2.1.2	8.1.2.1.3	8.1.2.1.4	8.1.2.2.1	8.1.2.2.2	8.1.2.2.3	8.1.2.2.4
8.1.2.3.1	8.1.2.3.2	8.1.2.3.3	8.1.2.3.4	8.1.2.4.1	8.1.2.4.2	8.1.2.4.3	8.1.2.4.4

续表1

8.4.2.5.1	8.4.2.5.2	8.4.2.5.3	8.4.2.5.4	8.4.2.6.1	8.4.2.6.2	8.4.2.6.3	8.4.2.6.4
8.4.2.7.1	8.4.2.7.2	8.4.2.7.3	8.4.2.7.4	8.4.2.8.1	8.4.2.8.2	8.4.2.8.3	8.4.2.8.4
8.4.3.1.1	8.4.3.1.2	8.4.3.1.3	8.4.3.1.4	8.4.3.2.1	8.4.3.2.2	8.4.3.2.3	8.4.3.2.4
8.4.3.3.1	8.4.3.3.2	8.4.3.3.3	8.4.3.3.4	8.4.3.4.1	8.4.3.4.2	8.4.3.4.3	8.4.3.4.4
8.4.3.5.1	8.4.3.5.2	8.4.3.5.3	8.4.3.5.4	8.4.3.6.1	8.4.3.6.2	8.4.3.6.3	8.4.3.6.4
8.4.3.7.1	8.4.3.7.2	8.4.3.7.3	8.4.3.7.4	8.4.3.8.1	8.4.3.8.2	8.4.3.8.3	8.4.3.8.4
8.4.4.1.1	8.4.4.1.2	8.4.4.1.3	8.4.4.1.4	8.4.4.2.1	8.4.4.2.2	8.4.4.2.3	8.4.4.2.4
8.4.4.3.1	8.4.4.3.2	8.4.4.3.3	8.4.4.3.4	8.4.4.4.1	8.4.4.4.2	8.4.4.4.3	8.4.4.4.4
8.4.4.5.1	8.4.4.5.2	8.4.4.5.3	8.4.4.5.4	8.4.4.6.1	8.4.4.6.2	8.4.4.6.3	8.4.4.6.4
8.4.4.7.1	8.4.4.7.2	8.4.4.7.3	8.4.4.7.4	8.4.4.8.1	8.4.4.8.2	8.4.4.8.3	8.4.4.8.4
8.5.1.1.1	8.5.1.1.2	8.5.1.1.3	8.5.1.1.4	8.5.1.2.1	8.5.1.2.2	8.5.1.2.3	8.5.1.2.4
8.5.1.3.1	8.5.1.3.2	8.5.1.3.3	8.5.1.3.4	8.5.1.4.1	8.5.1.4.2	8.5.1.4.3	8.5.1.4.4
8.5.1.5.1	8.5.1.5.2	8.5.1.5.3	8.5.1.5.4	8.5.1.6.1	8.5.1.6.2	8.5.1.6.3	8.5.1.6.4
8.5.1.7.1	8.5.1.7.2	8.5.1.7.3	8.5.1.7.4	8.5.1.8.1	8.5.1.8.2	8.5.1.8.3	8.5.1.8.4
8.5.2.1.1	8.5.2.1.2	8.5.2.1.3	8.5.2.1.4	8.5.2.2.1	8.5.2.2.2	8.5.2.2.3	8.5.2.2.4
8.5.2.3.1	8.5.2.3.2	8.5.2.3.3	8.5.2.3.4	8.5.2.4.1	8.5.2.4.2	8.5.2.4.3	8.5.2.4.4
8.5.2.5.1	8.5.2.5.2	8.5.2.5.3	8.5.2.5.4	8.5.2.6.1	8.5.2.6.2	8.5.2.6.3	8.5.2.6.4
8.5.2.7.1	8.5.2.7.2	8.5.2.7.3	8.5.2.7.4	8.5.2.8.1	8.5.2.8.2	8.5.2.8.3	8.5.2.8.4
8.5.3.1.1	8.5.3.1.2	8.5.3.1.3	8.5.3.1.4	8.5.3.2.1	8.5.3.2.2	8.5.3.2.3	8.5.3.2.4
8.5.3.3.1	8.5.3.3.2	8.5.3.3.3	8.5.3.3.4	8.5.3.4.1	8.5.3.4.2	8.5.3.4.3	8.5.3.4.4
8.5.3.5.1	8.5.3.5.2	8.5.3.5.3	8.5.3.5.4	8.5.3.6.1	8.5.3.6.2	8.5.3.6.3	8.5.3.6.4
8.5.3.7.1	8.5.3.7.2	8.5.3.7.3	8.5.3.7.4	8.5.3.8.1	8.5.3.8.2	8.5.3.8.3	8.5.3.8.4
8.5.4.1.1	8.5.4.1.2	8.5.4.1.3	8.5.4.1.4	8.5.4.2.1	8.5.4.2.2	8.5.4.2.3	8.5.4.2.4
8.5.4.3.1	8.5.4.3.2	8.5.4.3.3	8.5.4.3.4	8.5.4.4.1	8.5.4.4.2	8.5.4.4.3	8.5.4.4.4
8.5.4.5.1	8.5.4.5.2	8.5.4.5.3	8.5.4.5.4	8.5.4.6.1	8.5.4.6.2	8.5.4.6.3	8.5.4.6.4
8.5.4.7.1	8.5.4.7.2	8.5.4.7.3	8.5.4.7.4	8.5.4.8.1	8.5.4.8.2	8.5.4.8.3	8.5.4.8.4
8.6.1.1.1	8.6.1.1.2	8.6.1.1.3	8.6.1.1.4	8.6.1.2.1	8.6.1.2.2	8.6.1.2.3	8.6.1.2.4
8.6.1.3.1	8.6.1.3.2	8.6.1.3.3	8.6.1.3.4	8.6.1.4.1	8.6.1.4.2	8.6.1.4.3	8.6.1.4.4
8.6.1.5.1	8.6.1.5.2	8.6.1.5.3	8.6.1.5.4	8.6.1.6.1	8.6.1.6.2	8.6.1.6.3	8.6.1.6.4
8.6.1.7.1	8.6.1.7.2	8.6.1.7.3	8.6.1.7.4	8.6.1.8.1	8.6.1.8.2	8.6.1.8.3	8.6.1.8.4
8.6.2.1.1	8.6.2.1.2	8.6.2.1.3	8.6.2.1.4	8.6.2.2.1	8.6.2.2.2	8.6.2.2.3	8.6.2.2.4
8.6.2.3.1	8.6.2.3.2	8.6.2.3.3	8.6.2.3.4	8.6.2.4.1	8.6.2.4.2	8.6.2.4.3	8.6.2.4.4
8.6.2.5.1	8.6.2.5.2	8.6.2.5.3	8.6.2.5.4	8.6.2.6.1	8.6.2.6.2	8.6.2.6.3	8.6.2.6.4
8.6.2.7.1	8.6.2.7.2	8.6.2.7.3	8.6.2.7.4	8.6.2.8.1	8.6.2.8.2	8.6.2.8.3	8.6.2.8.4
8.6.3.1.1	8.6.3.1.2	8.6.3.1.3	8.6.3.1.4	8.6.3.2.1	8.6.3.2.2	8.6.3.2.3	8.6.3.2.4
8.6.3.3.1	8.6.3.3.2	8.6.3.3.3	8.6.3.3.4	8.6.3.4.1	8.6.3.4.2	8.6.3.4.3	8.6.3.4.4
8.6.3.5.1	8.6.3.5.2	8.6.3.5.3	8.6.3.5.4	8.6.3.6.1	8.6.3.6.2	8.6.3.6.3	8.6.3.6.4
8.6.3.7.1	8.6.3.7.2	8.6.3.7.3	8.6.3.7.4	8.6.3.8.1	8.6.3.8.2	8.6.3.8.3	8.6.3.8.4
8.6.4.1.1	8.6.4.1.2	8.6.4.1.3	8.6.4.1.4	8.6.4.2.1	8.6.4.2.2	8.6.4.2.3	8.6.4.2.4
8.6.4.3.1	8.6.4.3.2	8.6.4.3.3	8.6.4.3.4	8.6.4.4.1	8.6.4.4.2	8.6.4.4.3	8.6.4.4.4
8.6.4.5.1	8.6.4.5.2	8.6.4.5.3	8.6.4.5.4	8.6.4.6.1	8.6.4.6.2	8.6.4.6.3	8.6.4.6.4
8.6.4.7.1	8.6.4.7.2	8.6.4.7.3	8.6.4.7.4	8.6.4.8.1	8.6.4.8.2	8.6.4.8.3	8.6.4.8.4
8.7.1.1.1	8.7.1.1.2	8.7.1.1.3	8.7.1.1.4	8.7.1.2.1	8.7.1.2.2	8.7.1.2.3	8.7.1.2.4
8.7.1.3.1	8.7.1.3.2	8.7.1.3.3	8.7.1.3.4	8.7.1.4.1	8.7.1.4.2	8.7.1.4.3	8.7.1.4.4
8.7.1.5.1	8.7.1.5.2	8.7.1.5.3	8.7.1.5.4	8.7.1.6.1	8.7.1.6.2	8.7.1.6.3	8.7.1.6.4
8.7.1.7.1	8.7.1.7.2	8.7.1.7.3	8.7.1.7.4	8.7.1.8.1	8.7.1.8.2	8.7.1.8.3	8.7.1.8.4
8.7.2.1.1	8.7.2.1.2	8.7.2.1.3	8.7.2.1.4	8.7.2.2.1	8.7.2.2.2	8.7.2.2.3	8.7.2.2.4
8.7.2.3.1	8.7.2.3.2	8.7.2.3.3	8.7.2.3.4	8.7.2.4.1	8.7.2.4.2	8.7.2.4.3	8.7.2.4.4

续表1

8.7.2.5.1	8.7.2.5.2	8.7.2.5.3	8.7.2.5.4	8.7.2.6.1	8.7.2.6.2	8.7.2.6.3	8.7.2.6.4
8.7.2.7.1	8.7.2.7.2	8.7.2.7.3	8.7.2.7.4	8.7.2.8.1	8.7.2.8.2	8.7.2.8.3	8.7.2.8.4
8.7.3.1.1	8.7.3.1.2	8.7.3.1.3	8.7.3.1.4	8.7.3.2.1	8.7.3.2.2	8.7.3.2.3	8.7.3.2.4
8.7.3.3.1	8.7.3.3.2	8.7.3.3.3	8.7.3.3.4	8.7.3.4.1	8.7.3.4.2	8.7.3.4.3	8.7.3.4.4
8.7.3.5.1	8.7.3.5.2	8.7.3.5.3	8.7.3.5.4	8.7.3.6.1	8.7.3.6.2	8.7.3.6.3	8.7.3.6.4
8.7.3.7.1	8.7.3.7.2	8.7.3.7.3	8.7.3.7.4	8.7.3.8.1	8.7.3.8.2	8.7.3.8.3	8.7.3.8.4
8.7.4.1.1	8.7.4.1.2	8.7.4.1.3	8.7.4.1.4	8.7.4.2.1	8.7.4.2.2	8.7.4.2.3	8.7.4.2.4
8.7.4.3.1	8.7.4.3.2	8.7.4.3.3	8.7.4.3.4	8.7.4.4.1	8.7.4.4.2	8.7.4.4.3	8.7.4.4.4
8.7.4.5.1	8.7.4.5.2	8.7.4.5.3	8.7.4.5.4	8.7.4.6.1	8.7.4.6.2	8.7.4.6.3	8.7.4.6.4
8.7.4.7.1	8.7.4.7.2	8.7.4.7.3	8.7.4.7.4	8.7.4.8.1	8.7.4.8.2	8.7.4.8.3	8.7.4.8.4
8.8.1.1.1	8.8.1.1.2	8.8.1.1.3	8.8.1.1.4	8.8.1.2.1	8.8.1.2.2	8.8.1.2.3	8.8.1.2.4
8.8.1.3.1	8.8.1.3.2	8.8.1.3.3	8.8.1.3.4	8.8.1.4.1	8.8.1.4.2	8.8.1.4.3	8.8.1.4.4
8.8.1.5.1	8.8.1.5.2	8.8.1.5.3	8.8.1.5.4	8.8.1.6.1	8.8.1.6.2	8.8.1.6.3	8.8.1.6.4
8.8.1.7.1	8.8.1.7.2	8.8.1.7.3	8.8.1.7.4	8.8.1.8.1	8.8.1.8.2	8.8.1.8.3	8.8.1.8.4
8.8.2.1.1	8.8.2.1.2	8.8.2.1.3	8.8.2.1.4	8.8.2.2.1	8.8.2.2.2	8.8.2.2.3	8.8.2.2.4
8.8.2.3.1	8.8.2.3.2	8.8.2.3.3	8.8.2.3.4	8.8.2.4.1	8.8.2.4.2	8.8.2.4.3	8.8.2.4.4
8.8.2.5.1	8.8.2.5.2	8.8.2.5.3	8.8.2.5.4	8.8.2.6.1	8.8.2.6.2	8.8.2.6.3	8.8.2.6.4
8.8.2.7.1	8.8.2.7.2	8.8.2.7.3	8.8.2.7.4	8.8.2.8.1	8.8.2.8.2	8.8.2.8.3	8.8.2.8.4
8.8.3.1.1	8.8.3.1.2	8.8.3.1.3	8.8.3.1.4	8.8.3.2.1	8.8.3.2.2	8.8.3.2.3	8.8.3.2.4
8.8.3.3.1	8.8.3.3.2	8.8.3.3.3	8.8.3.3.4	8.8.3.4.1	8.8.3.4.2	8.8.3.4.3	8.8.3.4.4
8.8.3.5.1	8.8.3.5.2	8.8.3.5.3	8.8.3.5.4	8.8.3.6.1	8.8.3.6.2	8.8.3.6.3	8.8.3.6.4
8.8.3.7.1	8.8.3.7.2	8.8.3.7.3	8.8.3.7.4	8.8.3.8.1	8.8.3.8.2	8.8.3.8.3	8.8.3.8.4
8.8.4.1.1	8.8.4.1.2	8.8.4.1.3	8.8.4.1.4	8.8.4.2.1	8.8.4.2.2	8.8.4.2.3	8.8.4.2.4
8.8.4.3.1	8.8.4.3.2	8.8.4.3.3	8.8.4.3.4	8.8.4.4.1	8.8.4.4.2	8.8.4.4.3	8.8.4.4.4
8.8.4.5.1	8.8.4.5.2	8.8.4.5.3	8.8.4.5.4	8.8.4.6.1	8.8.4.6.2	8.8.4.6.3	8.8.4.6.4
8.8.4.7.1	8.8.4.7.2	8.8.4.7.3	8.8.4.7.4	8.8.4.8.1	8.8.4.8.2	8.8.4.8.3	8.8.4.8.4

实施本发明的最佳方式是使用实施例 48.6、48.9、48.15、和 48.20 的化合物。

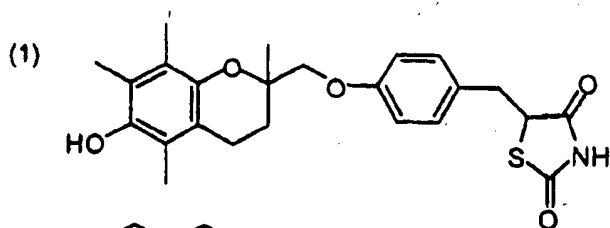
优选的胰岛素致敏剂是在下列出版物和专利中公开的化合物：

- (1) Tamura 等人 W09737688
- (2) Nagao 等人, Eur. Pat. Appl. E-787727
- (3) Kallam 等人 Can. Pat. Appl. CA2173660 AA
- (4) Inman 等人 W09639401 A1
- (5) Yanagisawa 等人 W09638427
- (6) Fujita 等人, EP-745600 A1
- (7) Ohara 等人, W09626207 A1
- (8) Ohara 等人 W09611196 A1
- (9) Malamas 等人, US 5532256 A
- (10) Yanagisawa 等人, EP-708098 A1
- (11) Regnier 等人, US5478853 A
- (12) US5468762 A
- (13) Ohara 等人, W0952637 A1
- (14) Antonucci 等人 US5457109 A
- (15) Yoshioka 等人 JP07002852 A2
- (16) Shibata 等人, W09401433 A1
- (17) Fujita 等人, EP-543662 A2
- (18) De Nanteuil 等人, EP-559571 A1
- (19) Zask 等人, US5236941 A
- (20) Ohnota 等人, W09214719
- (21) Miyaoka 等人, EP-489663 A1
- (22) Arita 等人, EP-506273 A2
- (23) Hulin 等人, J. Med. Chem. 35,1853 (1992)
- (24) Zask 等人, J. Med. Chem. 33: 1418-1423 (1990)
- (25) Clark US4791125A
- (26) Iijima 等人, EP-283035 A1
- (27) Kees 等人, US4728739 A
- (28) Meguro 等人, EP-177353 A2
- (29) Hasler 等人, EP-129747 A2

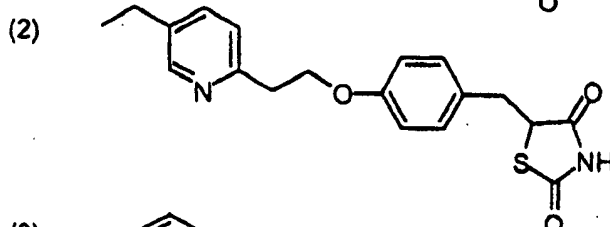
- (30) Kawamatsu 等人, EP-91761 A2
- (31) Tontonez 等人 Gene & Develop 8: 1224-1234 (1994)
- (32) Tontonez 等人 Cell 79: 1147-1156
- (33) Lehmann 等人, J. Biol. Chem. 270, 1-4 (1994)
- (34) Amri 等人 J. Lipid Res. 32: 1449-1456 (1991)
- (35) Grimaldi 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10930 (1992)
- (36) EP0745600

所有这些文献都引入本发明以作参考。虽然这些出版物公开了大量胰岛素致敏剂，但是本发明并不限于这些致敏剂，并且可以使用任何胰岛素致敏剂化合物。包括在本发明范围内的胰岛素致敏剂是改善胰岛素敏感性的化合物，例如按照实施例 H-M 所描述的标准测定法所测定的能改善胰岛素敏感性的化合物。

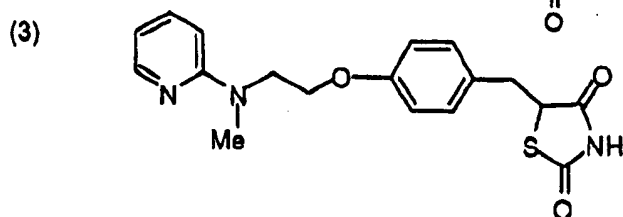
下述胰岛素致敏剂是更优选的：



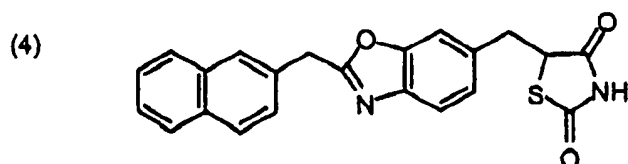
曲格列酮



吡格列酮

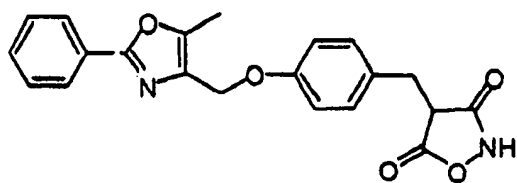


Rosiglitazone



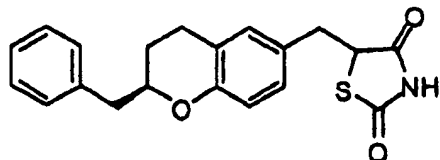
LY-282249
TA-174
Diabetologia, 36, Suppl., 1,
A182, 1993
Diabetes, 42, Suppl., 1, 79A, 1993

(5)



JTT-501

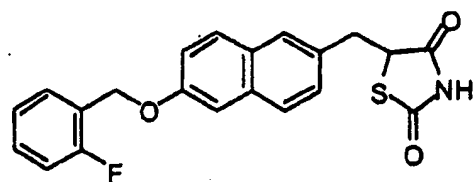
(6)



恩格列酮

J. Med. Chem., 34, 319 (1991)

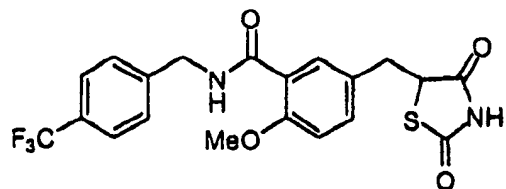
(7)



MCC-555

Diabetes, 45, Suppl. 2, 141A, 1998

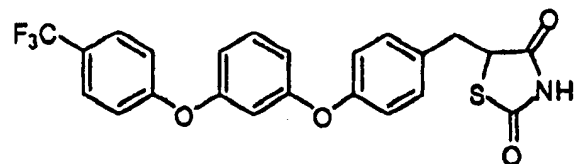
(8)



KRP-297

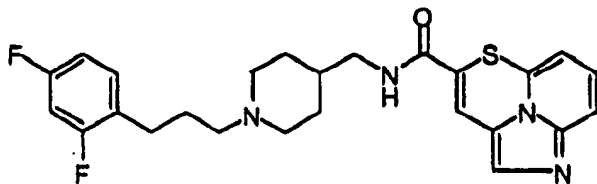
WO9638428-A1

(9)



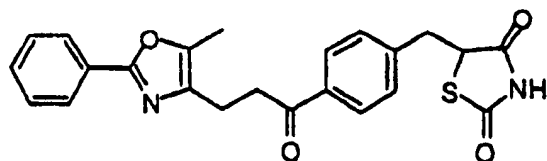
YM-440

(10)



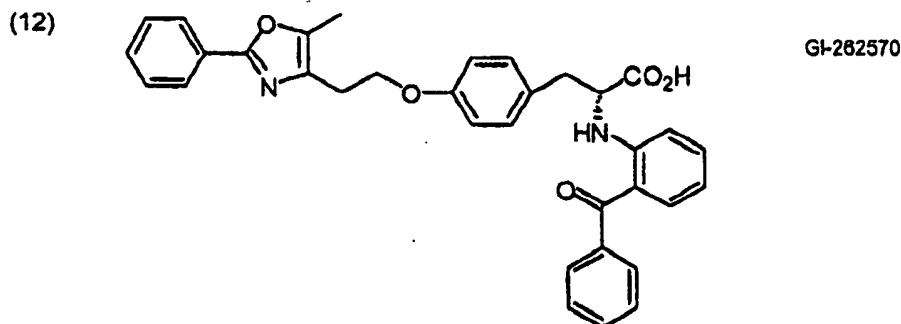
WO9740051

(11)



达格列酮

CP-86325



尤其优选的 PPAR γ 激动剂是曲格列酮、吡格列酮、环格列酮、WAY-120,744、恩格列酮、AD 5075、SB219994、SB219993、BRL49653、GI-262570、达格列酮及其类似物。

优选的 RXR 配体描述在例如 Heyman 等人, W09710819 A1 中; 尤其优选的 RXR 配体是 LG100268、LGD 1069、ALRT 1057 及其类似物。

其它种类胰岛素致敏剂也在本发明范围内, 并且包括非噻唑烷二酮类致敏剂例如 SB 236636 和 SB 219994, 它们是 3-芳基-2-烷氧基丙酸、PKC 抑制剂、血管紧张素 II 拮抗剂、和血管紧张素转化酶抑制剂。

正象从其作用机制所预计的那样, 胰岛素致敏剂主要对高胰岛素血—2 型糖尿病的早期阶段有效。在与 β -细胞功能严重紊乱和由此所致的胰岛素水平下降有关的沉重期糖尿病中, 胰岛素致敏剂的效力显著下降。在该疾病的动物模型和临床中都观察到了这类药物的这种特性。例如, 通过用曲格列酮进行治疗, 在幼小高胰岛素血症 ZDF 大鼠中的高血糖得以完全逆转, Sreenan 等人, Am. J. Physiol. 271: E742-747。然而, 处于该疾病更严重低胰岛素血期的 ZDF 大鼠对胰岛素致敏剂治疗的反应很差, Brown 等人, Diabetes 48: 1415-1424 (1999)。此外, 低胰岛素血症, 链脲霉素诱导的糖尿病小鼠对曲格列酮治疗不起反应, Fujiwara 等人, Diabetes 37: 1549-1558 (1988)。用曲格列酮进行的临床试验表明, 在 2 型糖尿病中有很轻的类似不定反应, 未起反应的比例为 35 - 62%, Valiquett T. 等人, Diabetes 44 (Suppl. 1): 406A (1995)。在这些试验中发现, 效力的最佳预测指标是禁食胰岛素 C-肽水平; C-肽水平越高, 在患者中的降血糖作用就越强, Maggs DG 等人, Ann. Intern. Med 128: 176-185 (1998)。

因此,具有充分胰腺胰岛素分泌功能的患者对治疗有良好反应,而特征是更严重糖尿病的胰腺功能下降的患者对治疗的反应反应不佳或者不起反应。

胰岛素致敏剂治疗通常不足以在患者中恢复血糖正常或使HbA1c水平正常。例如,在用吡格列酮进行的临床试验中,平均血糖下降和HbA1c下降分别为~50 mg/dl 和 0.6%, Mathisen 等人, Diabetes 48 (Suppl. 1): 441 A (1998)。在治疗的患者群体中,需要> 140 mg/dl 和> 3%的下降来将这些参数恢复至正常值。在用Rosiglitazone进行的临床试验中,观察到了高比例的未反应,和从总体来看血糖水平的轻度下降, Patel 等人 Diabetes, Obesity, and Metabolism 1: 165-172 (1999)。因此,为了与胰岛素致敏剂在临床中联合使用以提供有益疗效,对于活性剂例如FBP酶抑制剂来说有大量机会。

FBP酶抑制剂可能在2型糖尿病的早期和沉重期都有效力。在动物实验中,它们在下述两个模型中显著降低了血糖:高胰岛素血db/db小鼠(早期2型糖尿病模型,实施例S和T)以及沉重期2型糖尿病模型——胰岛素分泌减少性链脲霉素诱导的糖尿病大鼠。在ZDF大鼠中,FBP酶抑制剂对早期糖尿病(8-9周大小,实施例N-R)以及沉重期糖尿病(16周大小)都有效。根据上述药理特性,FBP酶抑制剂与胰岛素致敏剂的组合将在广大的患者群体中有效。在早期糖尿病中,胰岛素致敏剂和FBP酶抑制剂都可能完全有效,而在沉重期糖尿病中,可能仅对胰岛素致敏剂部分反应,但是FBP酶抑制剂将维持其强效。这种联合治疗在沉重期糖尿病中的有益疗效是,对治疗不起反应者的数量显著减少(实施例R)。而该联合治疗的初始反应可能主要是由于用FBP酶抑制剂治疗所致,血糖下降可改善胰腺功能(实施例P),并且使胰岛素致敏剂随着时间的延长变得更加完全有效,并且在长时间内提供加强的血糖控制。在某些情况下,最好将胰岛素致敏剂与能提高胰岛素致敏剂作用的活性剂联合使用,这样的活性剂有例如胰岛素、胰岛素类似物、RXR配体、或胰岛素促分泌剂(例如磺酰脲类药物)。随着提高了胰岛素致敏剂的作用,与FBP酶抑制剂的联合治疗可获得更有效的血糖控制。此外,长期治疗将减小对提高胰岛素水平的治疗剂的需要。

FBP 酶抑制剂在禁食(实施例 T)和在进食状态(实施例 N-S)都降低血糖。这给与胰岛素致敏剂的联合治疗提供了宽广的机会。这种联合治疗可例如在进餐时间施用,并通过同时提高葡萄糖消耗和降低由于饭后糖异生所致的高血糖来提供比仅施用任一种单独治疗剂效果要好的血糖控制。进餐时间施用还有一个好处是,降低了可能由于用 FBP 酶抑制剂治疗所导致的潜在低血糖危险。另一可能的给药方案是在白天施用胰岛素致敏剂,在就寝时间单独施用 FBP 酶抑制剂。这样,胰岛素致敏剂将通过提高白天进餐后的葡萄糖消耗来提供血糖控制,而 FBP 酶抑制剂将控制已知在夜间禁食时程度更大的肝脏过量葡萄糖产生。已有在夜间禁食期间使用肝脏葡萄糖产生抑制剂的先例,胰岛素已广泛用于该应用, Riddle, The Lancet 192-195 (1985)。

本发明联合治疗的另一益处是,能减少这两种治疗剂的剂量,由此降低潜在副作用。例如,曲格列酮的最常见副作用是肝毒性,其表现为增加肝酶(1% 患者)。由于该副作用,已建议在最初的 6 个月治疗期间,每个月检查一次肝功。此外,由于在动物中曲格列酮与心脏重量增加之间的联系,已建议该药物在充血性心力衰竭患者中慎用。对于 Rosiglitazone 治疗,虽然没有报道引起肝酶提高,但是已知其显著降低血细胞比容。所有胰岛素致敏剂都引起体重增加。如上所述,在某些情况下,胰岛素致敏剂的效力仅在补充胰岛素或施用磺酰脲类药物的条件下才能实现。胰岛素具有促进体重增加、加剧胰岛素抗性、和倾向于导致低血糖这样的不良副作用。磺酰脲也促进体重增加,增加低血糖危险性,并通过过度刺激胰腺而促使 β -细胞变性。在一些动物模型中,已知 FBP 酶抑制剂会提高血液乳酸盐和甘油三酯水平,并因此倾向于导致系统酸中毒和与高甘油三酯血有关的血管并发症。与胰岛素致敏剂联合治疗可抑制与 FBP 酶抑制剂治疗有关的潜在乳酸盐和甘油三酯增加(实施例 O 和 Q)。FBP 酶抑制剂的其它副作用可在人体中表现出来。通过用胰岛素致敏剂与 FBP 酶抑制剂联合治疗患者,可行的降低剂量可显著降低发生使用单独治疗所致的(潜在)副作用的危险性。

虽然胰岛素致敏剂-FBP 酶抑制剂组合主要是考虑用于治疗 2 型糖尿病以及相关的肾、神经元、视网膜、小血管和大血管以及代谢性并发症,但是也可以治疗对改善血糖控制和改善胰岛素敏感性起反应

的其它疾病。葡萄糖耐量异常(IGT)患者是在平常状况下的最低程度高血糖,但是摄取大量葡萄糖后可转变成高血糖。IGT是未来糖尿病的标志,并且近几年 IGT 患者已成为糖尿病预防试验的对象。对这些患者进行的、特别是在进餐时间进行的联合治疗能恢复正常葡萄糖反应,并降低发展成糖尿病的危险性。具有发展成 2 型糖尿病高度危险性的另一不同群体是患有多囊性卵巢综合征(POCS)的女性。本发明联合治疗在这些患者中也有益处,因为她们是典型的高胰岛素血,胰岛素抗性,并且可能患有 IGT。本发明联合治疗还可用于治疗肾机能障碍和高血压,特别是在肥胖、胰岛素抗性、高胰岛素血 IGT 患者中治疗这样的疾病。本发明联合治疗的其它应用包括妊娠性糖尿病、难以控制的 1 型糖尿病、肥胖和血脂异常。

制剂

为了实现本发明目的,可通过多种途径,包括口服、非胃肠道、喷雾吸入、局部、或直肠,在含有可药用载体、辅料和载体的制剂中施用这些化合物。本文所用术语非胃肠道给药包括皮下注射、静脉内注射、肌肉注射、和采用不同输注技术的动脉内注射。

本文所述的动脉内和静脉内注射包括经由导管的给药。口服给药通常是优选的。

含有活性成分的药物组合物可呈适于欲采用给药方法的任意剂型。当口服使用时,可制备例如片剂、锭剂、糖锭剂、水或油悬浮剂、可分散粉剂或粒剂、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂或酏剂。口服使用组合物可依据本领域用于制备药物组合物的任何已知方法制得,并且这样的组合物可含有一种或多种辅助剂,包括甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂以提供适口制剂。含有活性成分以及与其混合的适于制备片剂的无毒可药用赋形剂的片剂是可接受的。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒和崩解剂,例如玉米淀粉、或藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可不包衣,或者通过已知技术包衣,包括采用微囊包封以延迟在胃肠道中的崩解和吸附,从而在较长时间内提供持续作用。例如,可采用延迟材料例如单独使用或者与蜡一起使用的甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。

口服使用的制剂还可以制成其中活性成分与惰性固体稀释剂例

如磷酸钙或高龄土混合的硬明胶胶囊，或者其中活性成分与水或油介质例如花生油、液状石蜡或橄榄油混合的软明胶胶囊。

本发明水悬浮剂含有活性成分以及与其混合的适于制备水悬浮液的赋形剂。这样的赋形剂包括悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉伯胶，和分散剂或润湿剂例如天然磷脂（例如卵磷脂）、氧化烯与脂肪酸的缩合产物（例如聚氧化乙烯硬脂酸酯）、氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物（例如十七氧化乙烯鲸蜡醇）、氧化乙烯与得自脂肪酸和己糖醇脱水物的部分酯的缩合产物（例如聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯）。水悬浮剂还可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

油悬浮液可通过将活性成分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油，或矿物油例如液状石蜡中而制得。口服悬浮液可含有增稠剂例如蜂蜡、固体石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂例如上述甜味剂，和矫味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来保存。

适于通过加入水来制备水悬浮剂的本发明可分散粉剂和粒剂提供活性成分以及与其混合的分散剂或润湿剂、悬浮剂、和一种或多种防腐剂。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂的实例是上述这样的辅助剂。还可以含有其它赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

本发明药物组合物还可以呈水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，矿物油例如液状石蜡，或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然胶例如阿拉伯胶和西黄蓍胶，天然磷脂例如大豆卵磷脂，得自脂肪酸与己糖醇脱水物的酯或部分酯例如脱水山梨醇一油酸酯，和这些酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和矫味剂。

糖浆剂和酏剂可用甜味剂例如甘油、山梨醇或蔗糖配制。这样的制剂也可以含有缓和剂、防腐剂、矫味剂或着色剂。

本发明药物组合物可以呈无菌注射剂的形式，例如无菌水或油可注射悬浮剂。这样的悬浮剂可依据已知方法，使用上述合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂制得。无菌注射剂还可以是在无毒非胃肠道可接

受稀释剂或溶剂例如 1,3-丁二醇中的无菌可注射溶液或悬浮液,或者制成冷冻干燥粉末。在可接受的载体和溶剂当中,可使用的有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发油通常可用作溶剂或悬浮介质。对于此,可使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸例如油酸同样可用于注射剂中。

本发明化合物可作为日剂量或日剂量的适当部分给药(例如每日两次(bid))。FBP 酶抑制剂可以在或者接近胰岛素致敏剂活性成分给药的时间给药,或者与胰岛素致敏剂在不同时间给药。活性成分所同时给药可通过将活性成分在同一或不同制剂中给药来实现。制剂包括打算同时释放这两种活性成分或者分阶段释放这两种活性成分以使其中一种活性成分在另一种之前释放、吸附和进入全身的定时释放制剂。

可以与载体材料合并以制备单剂型的活性成分的量将取决于治疗对象和特定给药方式变化。例如,打算对人口服给药的制剂可含有 20-2000 μmol (大约 10-1000 mg) 活性成分和适当且方便量的载体材料,载体材料的含量可占总组合物的约 5-约 95%。

如上所述,适于口服给药的本发明制剂可以以下述形式使用:分别含有预定量活性成分的不连续单位例如胶囊、扁囊剂或片剂;粉剂或粒剂;在水或非水液体中的溶液剂或悬浮剂;或者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。活性成分还可以作为快速浓注团、干药糖剂或糊剂施用。

片剂可通过任选与一种或多种辅助组分一起压缩或模制而制得。压缩片可通过合适的机器中将自由流动形式例如粉末或颗粒形式的活性成分压缩而制得,活性成分任选与粘合剂(例如聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟乙酸淀粉钠、交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂混合在一起。模制片可通过将用惰性液体稀释剂弄湿的粉状化合物在合适的机器中模制而制得。可任选将片剂包衣或者刻痕,并且可用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素来配制以提供活性成分的缓释或控释效果以提供所需的释放性质。可任选给片剂提供肠溶包衣,以使其在肠部分释放(不在胃中释放)。

适于在口中局部给药的制剂包括锭剂,所述锭剂在矫味基质、通

常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶中含有活性成分；在惰性基质例如明胶和甘油、或者蔗糖和阿拉伯胶中含有活性成分的软锭剂(pastilles)；和在合适液体载体中含有活性成分的漱口剂。

直肠给药制剂可用包含例如椰子油或水杨酸盐(salicylate)的合适基质制成栓剂。

适于阴道给药的制剂可制成除了活性成分之外还含有本领域已知的适当载体的阴道栓、塞子、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

适于非胃肠道给药的制剂包括水和非水等渗无菌注射液，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂、和使制剂与使用者的血液等渗的溶质；和水以及非水无菌悬浮液，其可含有悬浮剂和增稠剂。该给药制剂可在单位剂量或多剂量密封容器例如安瓿和小瓶中放置使用，并且可在冷冻干燥(冻干)条件下贮存，这种冻干形式只需在临用前加入无菌液体载体例如注射用水即可。临时注射溶液或悬浮液可由上述种类的无菌粉剂、粒剂和片剂制得。

优选的单位剂量制剂是含有日剂量或单位、日亚剂量、或其适当分数的果糖-1,6-二磷酸酶抑制剂和胰岛素致敏剂的单位剂量制剂。

然而，应当理解，对于任何特定患者，具体剂量将取决于多种因素，包括所用具体化合物的活性；治疗个体的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；给药时间和途径；分泌速度；已经在先施用的其它药物；和所治疗特定疾病的严重程度，这是本领域技术人员所能充分理解的。

适于依据本发明方法口服给药的含有 FBP 酶抑制剂的胶囊可如下所述制得：(1) 为了制备 10,000 粒胶囊：将最高达 5000 g FBP 酶抑制剂与其它组分(如上所述的)混合，并填充到适于依据剂量以约 1 粒胶囊/天 - 约 8 粒胶囊/天(2 粒胶囊/6 小时)的量施用给成人患者的胶囊中。

适于依据本发明方法口服给药的含有胰岛素致敏剂的胶囊可如下所述制得：(1) 为了制备 10,000 粒胶囊：将最高达 5000 g 胰岛素致敏剂与其它组分(如上所述的)混合，并填充到适于依据剂量以约 1 粒胶囊/天 - 约 8 粒胶囊/天(2 粒胶囊/6 小时)的量施用给成人患者的胶囊中。

适于依据本发明方法口服给药的含有 FBP 酶抑制剂和胰岛素致敏剂的胶囊可如下所述制得：(1) 为了制备 10,000 粒胶囊：将最高达 2500 g FBP 酶抑制剂和最高达 2500 g 胰岛素致敏剂与其它组分（如上所述的）混合，并填充到适于依据剂量以约 1 粒胶囊/天 - 约 8 粒胶囊/天（2 粒胶囊/6 小时）的量施用给成人患者的胶囊中。

实施例

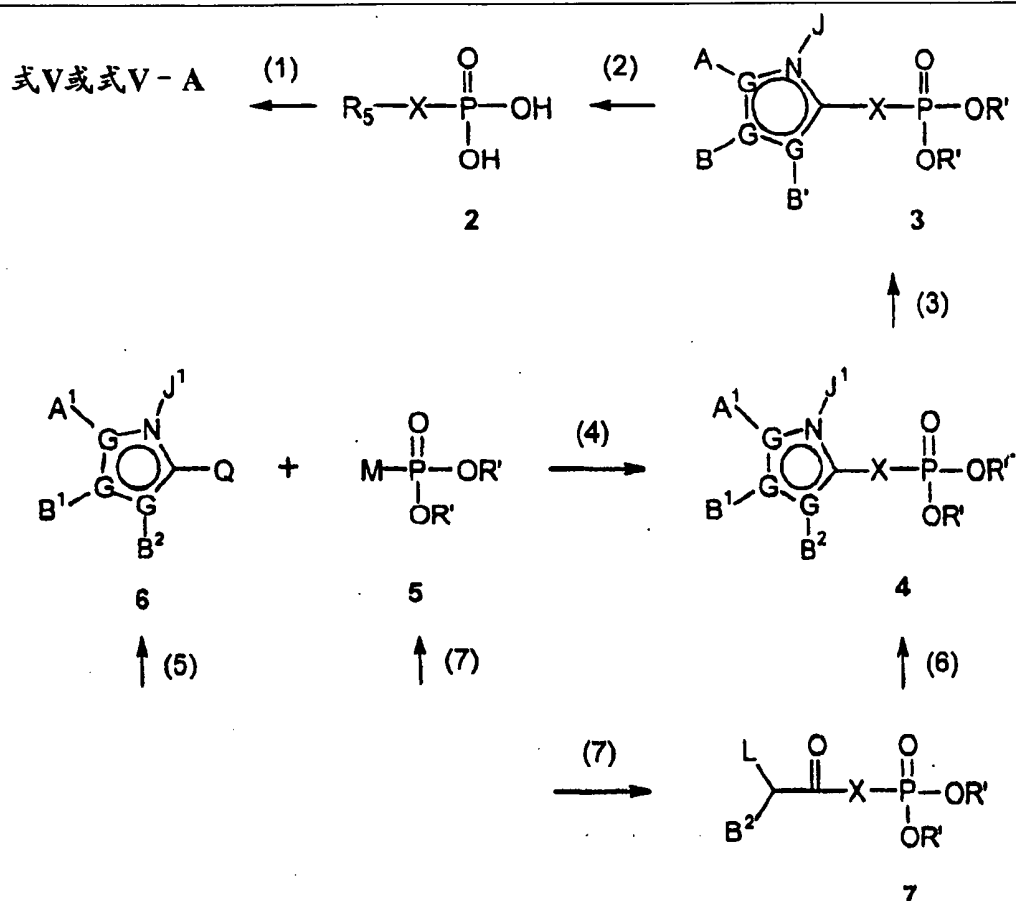
式 VI 化合物是依据改进的文献方法以及本领域技术人员众所周知的其它方法制得的。这些化合物一般是通过 Srivastava, J. Med. Chem. (1976) 的方法合成的。Wood 等人, J. Med. Chem. 28: 1198-1203 (1985); Sagi 等人, J. Med. Chem. 35: 4549-4556 (1992); Paul, Jr. J. Med. Chem. 28: 1704-1716 (1985); Cohen 等人, J. Am. Chem. Soc. 95: 4619-4624 (1973). 描述了其它方法。

式 II-IV 化合物是依据在 PCT 出版物 WO 98/39344、WO 98/39343、和 WO 98/39342 中描述的方法制得的。

部分 1

合成式 I 化合物

本发明范围内的化合物的合成一般包括一些或所有下述一般步骤：(1) 制备磷酸酯前药；(2) 将磷酸酯脱保护；(3) 修饰杂环；(4) 将杂环与磷酸酯组分偶合；(5) 构建杂环；(6) 闭环以构建具有磷酸酯部分的杂环，和 (7) 制备有用的中间体。在下述关于式 2 化合物的合成方案中举例说明这些步骤，其中 R^5 是 5-元杂芳环。其中 R^6 是 6-元杂芳环的式 2 化合物或其他杂基环是通过类似方法制得的。



(1a) 制备磷酸酯前药

前药可在合成的不同阶段引入。这些前药最通常由式 2 磷酸制得，这是因为式 2 磷酸易于反应(lability)。为有利起见，可在较早阶段引入这些前药，条件是其能抵抗住以后步骤的反应条件。

可在亲核取代反应条件下用亲电试剂(例如烷基卤化物、磷酸烷基酯等)将式 2 化合物烷基化，以生成磷酸酯。例如，其中 R^1 是酰氧基烷基的式 I 化合物可这样合成：在合适的溶剂例如 1,1-二甲基甲酰胺 ("DMF") 中，在碱(例如 N,N'-二环己基-4-吗啉甲脒(carboxamidine)、Hunigs 碱等)存在下，用合适的酰氧基烷基卤化物(例如 Cl、Br、I; Elhaddadi, 等人, Phosphorus Sulfur, 1990, 54 (1-4) : 143; Hoffmann, *Synthesis*, 1988, 62)将式 2 化合物直接烷基化(Starrett, 等人, J. Med. Chem., 1994, 1857)。这些酰氧基烷基卤化物的羧酸酯部分包括但不限于乙酸酯、丙酸酯、异丁酸酯、新戊酸酯、苯甲酸酯、以及其它羧酸酯。在适当时，形成这些磷酸酰氧基烷基酯后，可进行进一步修饰，例如将硝基还原。例如，可

在合适的还原条件下将其中 A 是 NO₂ 的式 3 化合物转化成其中 A 是 H₂N- 的式 3 化合物 (Dickson, 等人, J. Med. Chem., 1996, 39: 661; Iyer, 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30: 7141; Srivastva, 等人, Bioorg. Chem., 1984, 12:118)。还可使用这些方法来合成其它类型前药, 例如其中 R¹ 是 3-苯并[c]呋喃酮基、2-氧代-4, 5-二去氢-1, 3-二氧杂环戊烷甲基、或 2-氧代四氢呋喃-5-基的式 I 化合物 (Biller 等人, US 5,157,027; Serafinowska 等人, J. Med. Chem. 1995, 38:1372; Starrett 等人, J. Med. Chem. 1994, 37:1857; Martin 等人, J. Pharm. Sci. 1987, 76:180; Alexander 等人, Collect. Czech. Chem. Commun, 1994, 59:1853; EPO 0632048A1)。N,N-二甲基甲酰胺二烷基缩醛也可用于将磷酸烷基化 (Alexander, P., 等人 Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59, 1853)。

或者, 这些磷酸酯前药也可通过将相应的二氯磷酸酯与醇反应来合成 (Alexander 等人, Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59:1853)。例如, 将具有取代苯酚的二氯磷酸酯与芳烷基醇在碱 (例如吡啶、三乙胺等) 存在下反应, 以生成其中 R¹ 是芳基 (Khamnei 等人, J. Med. Chem., 1996, 39: 4109; Serafinowska 等人, J. Med. Chem., 1995, 38:1372; De Lombaert 等人, J. Med. Chem., 1994, 37:498) 或芳基烷基 (Mitchell 等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1992, 38:2345) 的式 V 化合物。含有二硫化物的前药 (Puech 等人, Antiviral Res., 1993, 22:155) 也可通过将二氯磷酸酯与 2-羟基乙基二硫化物在标准条件下反应而制得。

这种反应性二氯磷酸酯可通过将相应的磷酸与氯化剂 (例如亚硫酸氯: Starrett 等人, J. Med. Chem., 1994, 1857, 草酰氯: Stowell 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31:3261, 和五氯化磷: Quast 等人, Synthesis, 1974, 490) 反应而制得。或者, 二氯磷酸酯可由其相应的磷酸二甲基硅烷磷酸酯 (Bhongle 等人, Synth. Commun., 1987, 17:1071) 或磷酸二烷基酯 (Still 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24:4405; Patois 等人, Bull. Soc. Chim. Fr., 1993, 130: 485) 生成。

此外, 这些前药可用 Mitsunobu 反应 (Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1; Campbell, J. Org. Chem., 1992, 52:6331)、和其它偶合

反应制备(例如使用碳二亚胺: Alexander 等人, Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59:1853; Casara 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1992, 2:145; Ohashi 等人, Tetrahedron Lett., 1988, 29:1189, 和苯并三唑基氧基三(二甲基氨基)磷鎓盐: Campagne 等人, Tetrahedron Lett., 1993, 34:6743)。其中 R^1 是环碳酸酯、内酯或苯并[c]呋喃酮基的式 I 化合物也可以通过在合适的碱(例如 NaH 或二异丙基乙胺)存在下用适当卤化物将游离膦酸直接烷基化来合成(Biller 等人, US 5,157,027; Serafinowska 等人, J. Med. Chem. 1995, 38:1372; Starrett 等人, J. Med. Chem. 1994, 37:1857; Martin 等人, J. Pharm. Sci. 1987, 76:180; Alexander 等人, Collect. Czech. Chem. Commun., 1994, 59:1853; EP0 0632048A1)。

还可以在早期阶段引入 R^1 , 条件是其与以后的反应步骤相容。例如, 其中 R^1 是芳基的式 I 化合物可通过将 2-呋喃基杂环进行金属化作用(例如用 LDA)、然后用二芳基氯磷酸酯捕获阴离子而制得。

式 V 化合物可以是混合膦酸酯(例如苯基和苄基酯、或苯基和酰氧基烷基酯), 包括化学联合的混合酯, 例如 Meier, 等人在 Bioorg. Med. Chem. Lett., 1997, 7:99 中报道的苯基和苄基联合前药。

(1b) 制备双酰胺化物膦酸酯

二-氨基膦酸酯前药的一般合成

其中 $-NR^{15}R^{16}$ 和 $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 都出自相同氨基酸残基的式 I 二-氨基膦酸酯可由活化的膦酸酯例如二氯膦酸酯通过在或不在碱例如 N-甲基咪唑存在下与氨基酸酯例如甘氨酸乙酯偶合而制得。活化的二氯化物可按照上文前药一般描述部分中描述的方法制得。

或者, 这些二-氨基膦酸酯可这样制得: 如 WO 95/07920 或 Mukaiyama, T. 等人, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 8528 中所述, 在 PPh_3 和 2,2'-二吡啶基二硫化物存在下在吡啶中将相应的膦酸与氨基酸酯例如甘氨酸乙酯反应。

其中 $-NR^{15}R^{16}$ 和 $-N(R^{18})-(CR^{12}R^{13})_n-C(O)-R^{14}$ 是不同氨基酸酯或氨基酸酯与取代胺的组合的式 IA 二-氨基膦酸酯可通过如上所述的经由二氯化物直接转化(依次加成)、然后通过柱色谱法或 HPLC 分离出

所需产物来合成得到。这些混合二-氨基膦酸酯还可这样制得：首先使用适当膦酸单酯例如苯基酯或苄基酯经由氯化物生成混合氨基膦酸酯，然后在其中酰胺键保持稳定的条件下将酯水解。可如上所述通过经由氯化物与另一氨基酯或取代胺缩合将所得单酰胺转化成混合二酰胺。这种单酯可用现有技术报道的方法 (EP 481 214) 合成。

膦酸取代环丙基酯可通过将相应的二氯膦酸酯与取代的 1,3-丙二醇反应而制得。下面讨论用于制备取代的 1,3-丙二醇的一些方法。

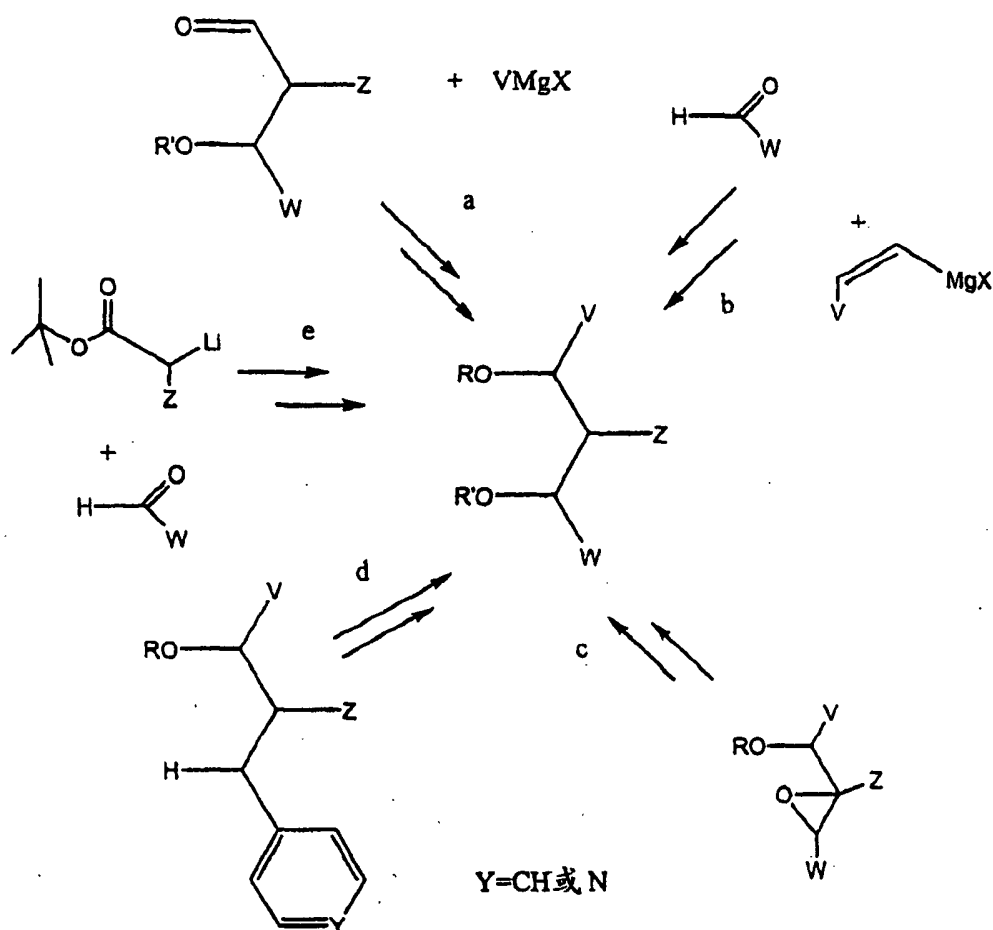
合成 1,3-丙二醇

可使用各种不同合成方法来制备多种类型的 1,3-丙二醇：(i) 1-取代的、(ii) 2-取代的、(iii) 1,2-或 1,3-环合的 1,3-丙二醇。在式 I 化合物前药部分上的取代基 (即 1,3-丙二醇部分上的取代基) 可在这些二醇的合成期间或者将这些二醇与式 2 化合物偶合之后引入或修饰。

(i) 1-取代的 1,3-丙二醇

用于合成本发明化合物的 1,3-丙二醇可用多种合成方法制得。将芳基格氏试剂加到 1-羟基丙-3-醛中以生成 1-芳基-取代的 1,3-丙二醇 (途径 a)。该方法适于将各种芳基卤化物转化成 1-芳基取代的 1,3-丙二醇 (Coppi 等人, *J. Org. Chem.*, 1998, 53, 911)。芳基卤化物转化成 1-取代的 1,3-丙二醇也可以这样实现：使用 Heck 反应 (例如与 1,3-二氧杂环己-4-烯偶合)，然后进行还原反应，接下来进行水解反应 (Sakamoto 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6845)。还可以使用烯基格氏加成反应、然后进行硼氢化反应来将各种芳香醛转化成 1-取代的 1,3-丙二醇 (途径 b)。将金属化的乙酸叔丁酯加成到芳香醛上、然后将该酯还原 (途径 e) 也可用于合成 1,3-丙二醇 (Turner., *J. Org. Chem.*, 1990, 55 4744)。在另一方法中，使用已知方法 (例如 Sharpless 环氧化和其它不对称环氧化反应) 将肉桂醇环氧化，然后进行还原反应 (例如使用 RedAl) 以生成各种 1,3-丙二醇 (途径 c)。或者，使用羟基乙基芳基酮衍生物的手性硼烷还原反应 (Ramachandran 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38 761) 可获得对映纯的 1,3-丙二醇。可采用 N-氧化物形成反应、然后在乙酸酐条件下进行重排反应来将具有 1-杂芳基取代基 (例如吡啶基、喹啉基

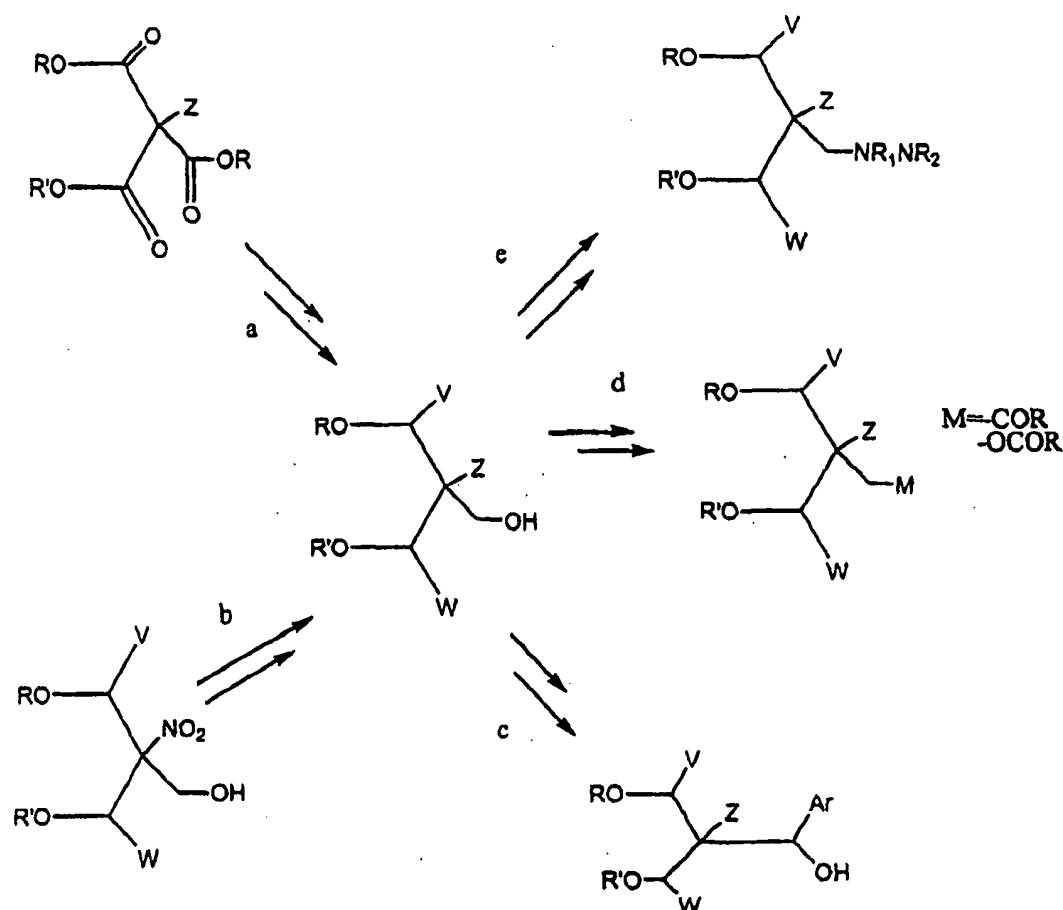
或异噻啉基)的丙-3-醇氧化,以生成 1-取代的 1,3-丙二醇(途径 d)
(Yamamoto 等人, Tetrahedron, 1981, 37, 1871)。



(ii) 2-取代的 1,3-丙二醇

用于合成式 I 化合物的各种 2-取代的 1,3-丙二醇可通过已知化学方法由 2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇制得(Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York, 1989)。例如,在已知条件下通过完全还原(途径 a)将三烷氧基羰基甲烷还原以生成三醇,或者通过将三烷氧基羰基甲烷的一个酯基选择性地水解、然后将余下的两个其它酯基还原来生成二(羟基甲基)乙酸。已知硝基三醇也可通过还原消除(途径 b)生成三醇(Latour 等人, Synthesis, 1987, 8, 742)。此外,可使用已知化学方法(Greene 等人, Protective Groups In Organic Synthesis; Wiley, New York, 1990),用酰氯或氯甲酸烷基酯(例如乙酰氯或氯甲酸甲酯)(途径 d)将 2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇转化成一酰化衍生物(例如乙酰基、甲氧基羰基)。还可以使用

其它官能团来制备 1,3-丙二醇,例如将在 2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇中的一个羟基甲基氧化成醛,然后用芳基格氏试剂进行加成反应(途径 c)。还可以通过还原胺化反应将醛转化成烷基胺(途径 e)。



(iii) 环合的 1,3-丙二醇

其中 V 和 Z 或者 V 和 W 通过 4 个碳连在一起形成环的式 I 化合物可由 1,3-环己二醇制得。例如,可按照所述修饰 2-取代的 1,3-丙二醇的方法将顺式,顺式-1,3,5-环己三醇修饰。这些修饰可在形成环状磷酸 1,3-丙二醇酯之前或之后进行。各种 1,3-环己二醇也可以用 Diels-Alder 反应制得(例如使用吡喃酮作为双烯: Posner 等人, Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5295)。1,3-环己二醇衍生物还可以通过其它环加成反应方法制得。例如,将氧化腈环加成到烯烃上,然后将所得环加成物转化成 2-酮基乙醇衍生物,可用已知化学方法将该 2-酮基乙醇衍生物转化成 1,3-环己二醇(Curran, 等人, J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 6023)。或者,可用奎尼酸制得 1,3-环己

二醇的前体(Rao, 等人, Tetrahedron Lett., 1991, 32, 547)。

2) 膦酸酯脱保护

其中 R^1 是 H 的式 I 化合物可用已知的磷酸酯和膦酸酯裂解条件由膦酸酯制得。通常使用甲硅烷基卤化物来裂解各种膦酸酯, 然后将所得膦酸甲硅烷基酯在温和条件下水解, 以生成所需的膦酸。在需要时, 可使用酸清除剂(例如 1, 1, 1, 3, 3, 3-六甲基二硅氮烷、2, 6-二甲基吡啶等)来合成酸不稳定化合物。这样的甲硅烷基卤化物包括氯三甲基硅烷(Rabinowitz, J. Org. Chem., 1963, 28:2975)、和溴三甲基硅烷(McKenna, 等人, Tetrahedron Lett., 1977, 155)、和碘三甲基硅烷(Blackburn, 等人, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 870)。或者, 可用强酸性条件将膦酸酯裂解(例如 HBr 或 HCl: Moffatt, 等人, U. S. 专利 3, 524, 846, 1970)。这些酯还可经由二氯膦酸酯裂解: 用卤化剂(例如五氯化磷、亚硫酸氯、 BBr_3 : Pelchowicz 等人, J. Chem. Soc., 1961, 238)处理这些酯, 然后通过在水中水解生成膦酸。膦酸芳基和苄基酯可在氢解条件下裂解(Lejczak, 等人, Synthesis, 1982, 412; Elliott, 等人, J. Med. Chem., 1985, 28:1208; Baddiley, 等人, Nature, 1953, 171:76)或在金属还原条件下裂解(Shafer, 等人, J. Am. Chem. Soc., 1977, 99: 5118)。也可使用电化学(Shono, 等人, J. Org. Chem., 1979, 44:4508)和热解(Gupta, 等人, Synth. Commun., 1980, 10:299)条件来裂解各种膦酸酯。

(3) 修饰已有杂环

包含在所公开化合物中的杂环的合成已充分研究过, 并在大量综述中描述过(参见部分 4)。虽然在合成式 4 化合物之前在这些杂环中就存在所需取代基是有利的, 但是在有些情况下, 所需取代基与随后的反应不相容, 因此需要用常规化学方法在合成方案的末期修饰已有杂环(Larock, *Comprehensive organic transformations*, VCH, New York, 1989; Trost, *Comprehensive organic synthesis*; Pergamon press, New York, 1991)。例如, 其中 A、A'、或 B 是卤素或氰基的式 I 化合物通过将相应的氨基转化成重氨基、并与各种铜(I)盐(例如

CuI、CuBr、CuCl、CuCN)反应而制得。也可通过将各种杂环直接卤化来引入卤素。例如,可用多种试剂(例如NIS、NBS、NCS)将5-未取代的2-氨基噻唑转化成2-氨基-5-卤代噻唑。杂芳基卤化物也是有用的中间体,并且通常易于经由过渡金属辅助的偶合反应例如Suzuki、Heck或Stille反应(Farina等人, *Organic Reactions*, Vol 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, *Synthesis*, 1992, 808; Suzuki, *Pure App. Chem.*, 1991, 63, 419; Heck *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1985)转化成其它取代基(例如A、A"、B、B"、C"、D、D"、E和E")。其中A是氨基甲酰基的式I化合物可通过用各种胺将其相应的羧酸烷基酯氨解来制得,并且该羧酸烷基酯的常规官能团修饰可用于合成其中A是-CH₂OH或-CH₂-卤素的式I化合物。卤代杂环(例如2-溴噻唑、5-溴噻唑)与各种亲核试剂(例如HSMe、HOMe等)的取代反应代表着引入取代基例如A、A"、B和B"的另一方法。例如,用甲硫醇取代2-氯噻唑以生成相应的2-甲硫基噻唑。

当需要将杂环(例如咪唑、1,2,4-三唑和1,2,3,4-四唑)中的氮原子烷基化时,可容易地用例如标准烷基化反应(使用烷基卤化物、芳烷基卤化物、磺酸烷基酯或磺酸芳烷基酯)、或Mitsunobu反应(用醇)将所述氮原子烷基化。

(4) 杂环与膦酸酯部分偶合

在可行时,可通过需要将杂环与膦酸二酯部分偶合的集合合成途径来有利地制备本发明公开的化合物。

过渡金属催化的偶合反应例如Stille或Suzuki反应特别适用于合成式I化合物。杂芳基卤化物或三氟甲磺酸酯(triflate)(例如2-溴吡啶)与其中M是2-(5-三丁基甲锡烷基)咪喃基或2-(5-硼烷基(boronyl))咪喃基的M-PO₃R'在钯催化反应条件下(Farina等人, *Organic Reactions*, Vol. 50; Wiley, New York, 1997; Mitchell, *Synthesis*, 1992, 808; Suzuki, *Pure App. Chem.*, 1991, 63, 419)进行偶合反应,生成其中X是咪喃-2,5-二基的式I化合物。可以想象,也可以颠倒用于这些反应的偶合对象的性质(例如用三烷基甲锡烷基或硼烷基杂环与卤代-X-P(O)(O-烷基)₂偶合)。据报道,有机锡烷与烯基卤化物(或三氟甲磺酸烯基酯)之间的其他偶合反应可用于

制备其中 X 是烯基的式 I 化合物。Heck 反应可用于制备其中 X 是炔基的式 V 化合物 (Heck *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, 1985)。在具有多种可利用的卤代杂环时, 这些反应特别适于合成作为式 I 化合物 R^5 的不同杂芳基, 并且这些反应特别适于平行合成 (例如在固相上进行的组合合成 (Bunin, B. A., *The Combinatorial Index*; Academic press: San Diego, 1998) 或在溶液相中进行的组合合成 (Flynn, D. L. 等人, *Curr. Op. Drug. Disc. Dev.*, 1998, 1, 1367)) 以生成大量组合库。例如, 可在合适的偶合反应条件下将 5-碘-2-呋喃基膦酸乙酯偶合到 Wang's 树脂上。然后可将该树脂偶合的 5-碘-2-[5-(0-乙基-0-Wang's 树脂) 膦酰基]呋喃与有机硼烷和有机锡以平行方式进行过渡金属催化的 Suzuki 和 Stille 反应 (如上所述), 以给出其中 X 是呋喃-2,5-二基的式 3 化合物的库。

取代反应用于将杂环与膦酸二酯部分偶合。例如, 可用巯基烷基膦酸二烷基酯或氨基烷基膦酸二烷基酯取代氯尿酰氯, 以生成其中 R^5 是 1,3,5-三嗪、X 是烷硫基或烷基氨基的式 2 化合物。烷基化反应也可用于将杂环与膦酸二酯部分偶合。例如, 可用甲基膦酸二烷基酯衍生物 (例如 $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、 $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、 $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$) 将杂芳族硫醇 (例如 1,3,4-噻二唑-2-硫醇) 烷基化, 以生成其中 X 是烷硫基的式 I 化合物。另一方面, 用甲基膦酸二烷基酯衍生物 (例如 $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、 $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、 $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$) 将杂芳族羧酸 (例如噻唑-4-甲酸) 烷基化可生成其中 X 是烷氧基羰基的式 I 化合物, 而用甲基膦酸二烷基酯衍生物 (例如 $\text{ICH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、 $\text{TsOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ 、 $\text{TfOCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$) 将杂芳族硫代羧酸 (例如噻唑-4-硫代甲酸) 烷基化可生成其中 X 是烷硫基羰基的式 I 化合物。用含有膦酸酯基的亲核试剂 (羟基甲基膦酸二乙酯) 取代卤代烷基杂环 (例如 4-卤代烷基噻唑) 用于制备其中 X 是烷氧基烷基或烷硫基烷基的式 I 化合物。例如, 其中 X 是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 的式 I 化合物可用羟基甲基膦酸二烷基酯与合适的碱 (例如氢氧化钠) 由 2-氯甲基吡啶或 4-氯甲基噻唑制得。对于这些取代反应, 可以颠倒亲核试剂与亲电试剂的性质, 即可用含有亲核试剂的杂环 (例如 2-羟基烷基吡啶、2-巯基烷基吡啶、或 4-羟基烷基噻唑) 取代卤代烷基-和/或磺酰基烷基膦酸酯。

已知的酰胺键形成反应(例如酰卤法、混合酸酐法、碳二亚胺法)也可用于将杂芳族羧酸与膦酸二酯部分偶合,以生成其中 X 是烷基氨基羰基或烷氧基羰基的式 4 化合物。例如,将噻唑-4-甲酸与氨基烷基膦酸二烷基酯或羟基烷基膦酸二烷基酯偶合,生成其中 R^5 是噻唑、且 X 是烷基氨基羰基或烷氧基羰基的式 4 化合物。或者,可颠倒偶合对象的性质以生成其中 X 是烷基羰基氨基的式 4 化合物。例如,可在这些反应条件下将 2-氨基噻唑与 $(RO)_2P(O)-\text{烷基}-CO_2H$ (例如二乙基膦酰基乙酸)偶合,以生成其中 R^5 是噻唑、且 X 是烷基羰基氨基的式 4 化合物。这些反应也可用于通过在固相上或在溶液相中进行的组合化学平行合成化合物库。例如,可用上述反应将 $HOCH_2P(O)(OEt)(O-\text{树脂})$ 、 $H_2NCH_2P(O)(OEt)(O-\text{树脂})$ 和 $HOOCCH_2P(O)(OEt)(O-\text{树脂})$ (用已知方法制备)与各种杂环偶合以生成其中 X 是 $-C(O)OCH_2-$ 、或 $-C(O)NHCH_2-$ 、或 $-NHC(O)CH_2-$ 的式 3 化合物的库。

也可以使用重排反应制备本发明化合物,例如在羟基烷基膦酸二烷基酯或氨基烷基膦酸二烷基酯存在下,噻唑-4-甲酸的 Curtius's 重排导致生成其中 X 是烷基氨基羰基氨基或烷氧基羰基氨基的式 4 化合物。也可以采用这些反应组合合成式 3 化合物的各个库。例如,杂环羧酸与 $HOCH_2P(O)(OEt)(O-\text{树脂})$ 、或 $H_2NCH_2P(O)(OEt)(O-\text{树脂})$ 的 Curtius's 重排反应可导致生成其中 X 是 $-NH(O)OCH_2-$ 、或 $-NHC(O)NHCH_2-$ 的式 I 化合物的库。

对于其中 X 是烷基的式 V 化合物,膦酸酯基团可用其它常用膦酸酯形成法引入,例如 Michaelis-Arbuzov 反应(Bhattacharya 等人, Chem. Rev., 1981, 81:415)、Michaelis-Becker 反应(Blackburn 等人, J. Organomet. Chem., 1988, 348:55)、和磷与亲电试剂(例如醛、酮、酰卤、亚胺和其它羰基衍生物)的加成反应。

膦酸酯部分也可以通过锂化反应引入。例如,用合适的碱将 2-乙炔基吡啶锂化,然后用氯膦酸二烷基酯捕获所生成的阴离子,从而生成其中 R^5 是吡啶基、X 是 1-(2-膦酰基)乙炔基的式 3 化合物。

(5) 构建杂环

虽然已有杂环用于合成式 V 化合物,但是在需要时,也可以构建杂环以生成本发明化合物,并且在某些情况下,可优选构建杂环来制

备一些化合物。在文献中,已经用多种反应条件充分地描述了杂环的构建(Joule等人, *Heterocyclic Chemistry*; Chapman hall, London, 1995; Boger, Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology In Organic Synthesis*; Academic press, San Diego, 1987; Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Wiley, New York, 1984; Katritzsky 等人, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon press, Oxford; Newkome 等人, *Contemporary Heterocyclic Chemistry: Syntheses, Reaction and Applications*; Wiley, New York, 1982; *Syntheses of Heterocyclic Compounds*; Consultants Bureau, New York)。在下文中举例说明了一些可用于制备本发明化合物的方法。

(i) 构建噻唑环系

用于本发明的噻唑可用多种充分描述过的成环反应容易地制得(Metzger, *Thiazole and its derivatives, part I and part 2*; Wiley & Sons, New York, 1979)。硫代酰胺(例如硫代乙酰胺、硫脲)和 α -卤代羰基化合物(例如 α -卤代酮、 α -卤代醛)的环化反应特别适用于构建噻唑环系。例如,硫脲与5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-1-氧代)烷基]咪唑的环化反应可用于合成其中 R^6 是噻唑、A是氨基、且X是咪唑-2,5-二基的式2化合物;硫脲与溴丙酮酸烷基酯之间的环化反应生成2-氨基-4-烷氧基羰基噻唑,该化合物又可用于制备其中 R^6 是噻唑,且X是烷基氨基羰基、烷氧基羰基、烷基氨基羰基氨基、或烷氧基羰基氨基的式2化合物。硫代酰胺可用文献中报道的反应制得(Trost, *Comprehensive organic synthesis*, Vol. 6,; Pergamon press, New York, 1991,第419-434页), α -卤代羰基化合物可通过常规反应容易地制得(Larock, *Comprehensive organic transformations*, VCH, New York, 1989)。例如,可用Lawesson's试剂或 P_2S_5 将酰胺转化成硫代酰胺,可用各种卤化剂(例如NBS、 $CuBr_2$)将酮卤化。

(ii) 构建噁唑环系

用于本发明的噁唑可用文献中的各种方法制备(Turchi,

Oxazoles; Wiley & Sons, New York, 1986). 异氰化物(例如甲苯磺酰基甲基异氰化物)与羰基化合物(例如醛和酰氯)之间的反应可用于构建噁唑环系(van Leusen 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 2369). 或者, 通常使用酰胺(例如脲、酰胺)与 α -卤代羰基化合物环化反应来构建噁唑环系。例如, 脲与 5-二乙基膦酰基-2-[-(2-溴-1-氧代)烷基]呋喃的反应可用于合成其中 R^5 是噁唑、A 是氨基、且 X 是呋喃-2,5-二基的式 2 化合物。胺与亚氨酸酯的反应也可用于构建噁唑环系(Meyers 等人, *J. Org. Chem.*, 1986, 51(26), 5111)。

(iii) 构建吡啶环系

用于合成式 I 化合物的吡啶可用各种已知合成方法制得(Klingsberg, *Pyridine and Its Derivatives*; Interscience Publishers, New York, 1960-1984). 可将 1,5-二羰基化合物或其同等物与氨或者可产生氨的化合物反应, 以生成 1,4-二氢吡啶, 1,4-二氢吡啶易于脱氢生成吡啶。当使用不饱和 1,5-二羰基化合物或其同等物(例如吡喃鎓离子)与氨反应时, 可直接生成吡啶。1,5-二羰基化合物或其同等物可用常规化学方法制得。例如, 1,5-二酮可经由多种途径制得, 例如烯醇化物迈克尔加成反应至烯酮(或前体 Mannich 碱(Gill 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 4923)), 环戊烯前体的臭氧解, 或者用甲硅烷基烯醇醚与 3-甲氧基烯丙型醇反应(Duhamel 等人, *Tetrahedron*, 1986, 42, 4777)。当其中一个碳处于酸氧化状态时, 则这类反应将生成 2-吡啶酮, 2-吡啶酮可方便地转化成 2-卤代吡啶(Isler 等人, *Helv. Chim. Acta*, 1995, 38, 1033)或 2-氨基吡啶(Vorbruggen 等人, *Chem. Ber.*, 1984, 117, 1523)。或者, 吡啶可由醛、1,3-二羰基化合物和氨经由经典 Hantzsch 合成制得(Bossart 等人, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 762)。1,3-二羰基化合物(或其同等物)与 3-氨基烯酮或 3-氨基脒的反应也已用于制备吡啶(例如 Guareschi synthesis, Mariella, *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 1963, 210)。1,3-二羰基化合物可通过将相应的 1,3-二醇或醛醇反应产物氧化而制得(Mukaiyama, *Org. Reactions*, 1982, 28, 203)。环加成反应也已经用于合成吡啶, 例如噁唑与烯烃之间的环加成反应(Naito 等人, *Chem. Pharm. Bull.*,

1965, 13, 869), 和 1,2,4-三嗪与烯胺之间的 Diels-Alder 反应 (Boger 等人, J. Org. Chem., 1981, 46, 2179).

(iv) 构建嘧啶环系

用于合成式 V-2 化合物的嘧啶环可方便地获得 (Brown, The pyrimidines; Wiley, New York, 1994). 合成嘧啶的一种方法包括将 1,3-二羰基部分 (或其同等物) 与 N-C-N 片断偶合. N-C-N 部分—脒 (Sherman 等人, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 247)、脘 (Kenner 等人, J. Chem. Soc., 1943, 125) 或脞 (Burgess, J. Org. Chem., 1956, 21, 97; VanAllan, Org. Synth., Coll. Vol. IV, 1963, 245)—的选择决定着嘧啶产物中 C-2 上的取代. 该方法特别适于合成具有各种 A 基团的式 V-2 化合物. 在另一方法中, 嘧啶可通过环加成反应制得, 例如 1,3,5-三嗪与烯胺或炔胺之间的氮杂 Diels-Alder 反应 (Boger 等人, J. Org. Chem., 1992, 57, 4331 及其引用文献).

(v) 构建咪唑环系

用于合成式 V-1 化合物的咪唑易于使用各种不同合成方法制得. 通常使用各种环化反应来合成咪唑, 例如脒与 α -卤代酮 (Mallick 等人, J. Am. Chem. Soc., 1984, 106 (23), 7252) 或 α -羟基酮 (Shi 等人, Synthetic Comm., 1993, 23(18), 2623) 之间的反应, 脒与 α -卤代酮之间的反应, 醛与 1,2-二羰基化合物在胺存在下的反应.

(vi) 构建异噁唑环系

用于合成式 V-1 化合物的异噁唑可使用各种方法方便地合成, 例如可使用氧化脒与炔或活性亚甲基化合物之间的环加成反应, 1,3-二羰基化合物或 α, β -炔羰基化合物或 α, β -二卤代羰基化合物等的脞化作用来合成异噁唑环系 (Grunanger 等人, Isoxazoles; Wiley & Sons, New York, 1991). 例如, 可在碱 (例如三乙胺、Hunig's 碱、吡啶) 存在下, 将炔与 5-二乙基脞酰基-2-氯脞基咪喃反应来合成其中 R⁵ 是异噁唑且 X 是咪喃-2,5-二基的式 2 化合物.

(vii) 构建吡唑环系

用于合成式 V-1 化合物的吡唑可使用各种方法方便地制得 (Wiley, *Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles, and Condensed Rings*; Interscience Publishers, New York, 1967), 例如将胼与 1,3-二羰基化合物或 1,3-二羰基同等物(例如其中一个羰基以烯胺或缩酮或缩醛形式保护)反应, 和将胼加成到丙烯腈上、然后进行环化反应 (Dorn 等人, *Org. Synth.*, 1973, Coll. Vol. V, 39). 2-(2-烷基-3-N,N 二甲基氨基)丙烯酰基-5-二乙基膦酰基咪唑与胼的反应可用于合成其中 R^5 是吡唑、X 是咪唑-2,5-二基、且 B'' 是烷基的式 I 化合物。

(viii) 构建 1,2,4-三唑环系

用于合成式 V-1 化合物的 1,2,4-三唑可通过各种方法方便地制得 (Montgomery, *1,2,4-Triazoles*; Wiley, New York, 1981). 例如, 可使用胼与亚氨酸酯或硫代亚氨酸酯之间的反应 (Sui 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8, 1929; Catarzi 等人, *J. Med. Chem.*, 1995, 38 (2), 2196)、1,3,5-三嗪与胼之间的反应 (Grundmann 等人, *J. Org. Chem.*, 1956, 21, 1037)、和氨基胍与羧酸酯之间的反应 (Ried 等人, *Chem. Ber.*, 1968, 101, 2117) 来合成 1,2,4-三唑。

(6) 闭环以构建具有膦酸酯的杂环

式 4 化合物还可以使用闭环反应以由含有膦酸酯部分的前体构建杂环来制备。例如, 硫脲与 5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-1-氧代)烷基]咪唑之间的环化反应可用于合成其中 R^5 是噻唑、A 是氨基且 X 是咪唑-2,5-二基的式 2 化合物。本发明噁唑也可以用闭环反应制得。对于这种情况, 脲与 5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-1-氧代)烷基]咪唑之间的环化反应可用于合成其中 R^5 是噁唑、A 是氨基且 X 是咪唑-2,5-二基的式 I 化合物。5-二乙基膦酰基-2-咪唑甲醛、烷基胺、1,2-二酮以及乙酸铵之间的反应可用于合成其中 R^5 是咪唑、且 X 是咪唑-2,5-二基的式 2 化合物。这些类型闭环反应还可用于合成在本发明中使用的吡啶和嘧啶。例如, 在碱存在下, 用 5-二乙基膦酰基-2-[3-二甲基氨基-2 烷基)丙烯酰基]咪唑与氰基乙酰胺反应, 以生成 5-烷

基-3-氟基-6-[2-(5-二乙基磷酰基)呋喃基]-2-吡啶酮(Jain 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3307). 然后将这些 2-吡啶酮转化成相应的 2-卤代吡啶(参见部分 3 中引用的修饰杂环的方法), 可获得其中 R^5 是吡啶、A 是卤素、X 是呋喃-2, 5-二基、且 B 是烷基的式 I 化合物。在碱存在下用 5-二乙基磷酰基-2-[3-二甲基氨基-2 烷基)丙烯酰基]呋喃与脒反应可生成 5-烷基-6-[2-(5-二乙基磷酰基)呋喃基]嘧啶, 从而获得其中 R^5 是嘧啶、X 是呋喃-2, 5-二基、且 B 是烷基的式 2 化合物。

(7) 制备用于环化反应的各种前体

合成本发明化合物所需的中间体一般是采用文献中的已知方法或已知方法的改进形式制得的。本文中描述了用于合成本发明化合物的一些中间体的合成。

各种芳基膦酸二烷基酯可特别用于合成式 I 化合物。例如, 其中 X 是呋喃-2, 5-二基的式 3 化合物可由各种呋喃基前体制得。可以想象, 可采用某些或所有这些反应步骤来合成其它前体, 并且对于不同前体, 可能需要将这些反应作某些改进。5-二烷基磷酰基-2-呋喃羧基化合物(例如 5-二乙基磷酰基-2-呋喃甲醛、5-二乙基磷酰基-2-乙酰基呋喃)非常适于合成其中 X 是呋喃-2, 5-二基的式 I 化合物。这些中间体是使用常规化学方法例如锂化反应、将羧基保护和将羧基脱保护而由呋喃或呋喃衍生物制得的。例如, 使用已知方法将呋喃锂化(*Gschwend Org. React.* 1979, 26:1), 然后加入磷酰化剂(例如 $ClP(O_3R_2)$)以生成 2-二烷基磷酰基呋喃(例如 2-二乙基磷酰基呋喃)。该方法可应用于 2-取代的呋喃(例如 2-呋喃甲酸)以生成 5-二烷基磷酰基-2-取代的呋喃(例如 5-二乙基磷酰基-2-呋喃甲酸)。能想象得到, 其它膦酸芳基酯也可用该方法或该方法的改进形式制得。或者, 可使用其它方法例如过渡金属催化的芳基卤化物或三氟甲磺酸酯的反应(Balthazar 等人 *J. Org. Chem.*, 1980, 45:5425; Petrakis 等人 *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109:2831; Lu 等人 *Synthesis*, 1987, 726)来制备膦酸芳基酯。膦酸芳基酯也可由磷酸芳基酯在阴离子重排条件下制得(Melvin, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22:3375; Casteel 等人 *Synthesis*, 1991, 691)。N-烷氧基芳基盐与膦酸二烷

基酯碱金属衍生物的反应给杂芳基-2-膦酸酯的合成提供了另一常用合成方法 (Redmore *J. Org Chem.*, 1970, 35:4114)。

可采用第二个锂化步骤以在芳基膦酸二烷基酯上引入第二个基团例如醛基、三烷基甲锡烷基或卤素,也可以采用已知能生成这些官能团(例如醛)的其它方法(例如用于合成醛的 Vilsmeier-Hack 反应或 Reimer-Teimann 反应)。在第二个锂化步骤中,将锂化的芳环用能直接生成所需官能团的试剂(例如对于醛使用 DMF、 HCO_2R 等)或用能生成随后可用已知化学方法转化成所需官能团的基团的试剂(例如醇、酯、腈、烯可转化成醛)处理。例如,在标准条件下(例如在 THF 中使用 LDA)将 2-二烷基膦酰基呋喃(例如 2-二乙基膦酰基呋喃)锂化,然后用亲电试剂(例如氯化三丁基锡或碘)捕获所生成的阴离子,以生成 5-官能化的-2-二烷基膦酰基呋喃(例如 5-三丁基甲锡烷基-2-二乙基膦酰基呋喃或 5-碘-2-二乙基膦酰基呋喃)。能够想象,可以颠倒这些反应的顺序,即可以首先引入醛部分,然后进行磷酸化反应。反应的顺序将取决于反应条件和保护基。在磷酸化之前,使用多种众所周知的方法将这些官能团中一些保护可能是有利的(例如将醛保护成缩醛、缩醛胺的形式;将酮保护成缩酮的形式)。磷酸化后将保护的官能团脱保护 (*Protective groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W., 1991, Wiley, New York)。例如,将 2-呋喃甲醛以 1,3-丙二醇缩醛的形式保护,然后进行锂化步骤(使用例如 LDA),并用氯磷酸二烷基酯(例如氯磷酸二乙酯)捕获该阴离子,然后在标准脱保护条件下将缩醛官能团脱保护,生成 5-二烷基膦酰基-2-呋喃甲醛(例如 5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲醛)。另一实例是制备 5-酮基-2-二烷基膦酰基呋喃,其中包括下述步骤:在 Friedel-Crafts 反应条件下将呋喃酰化,生成 2-酮基呋喃,然后将酮保护成缩酮(例如 1,3-丙二醇环缩酮),之后进行如上所述的锂化步骤,生成其中酮被保护成 1,3-丙二醇环缩酮的 5-二烷基膦酰基-2-呋喃酮,最后在例如酸性条件下将缩酮脱保护,生成 2-酮基-5-二烷基膦酰基呋喃(例如 2-乙酰基-5-二乙基膦酰基呋喃)。或者,2-酮基呋喃可通过将 2-三烷基甲锡烷基呋喃(例如 2-三丁基甲锡烷基呋喃)和酰氯(例如乙酰氯、异丁酰氯)进行钨催化的反应来合成。2-三烷基甲锡烷基呋喃(例如 2-三丁基甲锡烷基-5-二乙基膦酰基呋喃)中存在膦酸酯部分是有利

的。2-酮基-5-二烷基膦酰基呋喃还可以通过将 5-二烷基膦酰基-2-呋喃甲酸(例如 5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲酸)转化成酰氯、然后加入格式试剂来制得。

一些上述中间体还可以用于合成其它有用的中间体。例如, 2-酮基-5-二烷基膦酰基呋喃可进一步转化成 1,3-二羰基衍生物, 该衍生物可用于制备吡唑、吡啶或嘧啶。2-酮基-5-二烷基膦酰基呋喃(例如 2-乙酰基-5-二乙基膦酰基呋喃)与二烷基甲酰胺二烷基缩醛(例如二甲基甲酰胺缩二甲醇)的反应生成作为 2-(3-二烷基氨基-2-烷基丙烯酰基)-5-二烷基膦酰基呋喃(例如 2-(3-二甲基氨基丙烯酰基)-5-二乙基膦酰基呋喃)的 1,3-二羰基同等物。

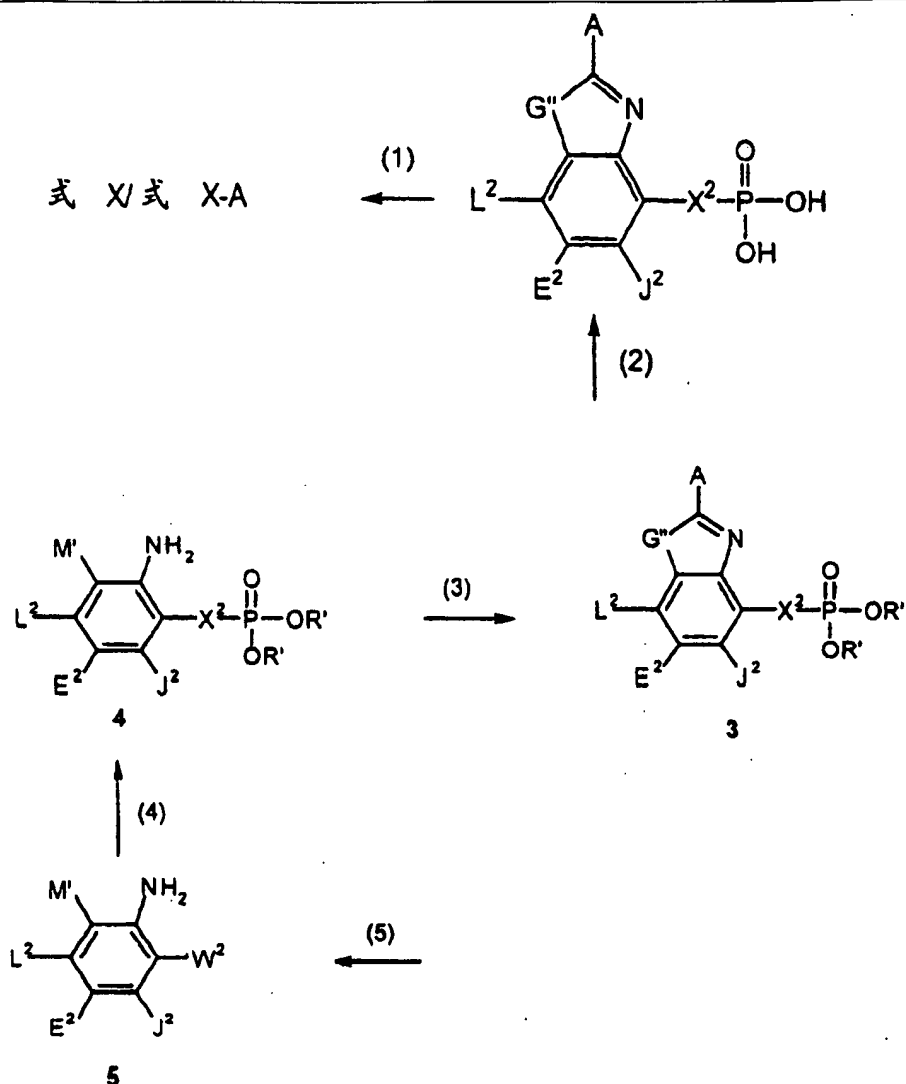
可以想象, 上述合成呋喃衍生物的方法可直接或作一些改进来应用于合成各种其它有用的中间体例如膦酸芳基酯(例如膦酸噻吩基酯、膦酸苯基酯、或膦酸吡啶基酯)。

想得到的, 当适用时, 可采用上述合成方法以在固相上或溶液中进行平行合成, 从而能迅速探测本发明 FBP 酶抑制剂的 SAR(构效关系), 当然条件是, 对于这些反应所开发的方法是成功的。

部分 2

合成式 X 化合物

本发明范围内的化合物的合成一般包括一些或所有下述一般步骤: (1) 制备膦酸酯前药; (2) 将膦酸酯脱保护; (3) 构建杂环; (4) 引入膦酸酯部分; (5) 合成苯胺衍生物。步骤(1)和步骤(2)已经在部分 1 中讨论过, 下面讨论步骤(3)、步骤(4)和步骤(5)。这些方法通常还适用于式 X 化合物。



(3) 构建杂环

(i) 苯并噻唑环系

其中 $G'' = S$ 的式 3 化合物, 即苯并噻唑可用文献中报道的各种合成方法制得。下面给出其中的两种方法以举例说明。一种方法是修饰市售苯并噻唑衍生物以在苯并噻唑环上给出适当官能团。另一种方法是将各种苯胺成环(例如式 4 化合物)以构建苯并噻唑环的噻唑部分。例如, 其中 $G'' = S$, $A = NH_2$, L^2 、 E^2 、 $J^2 = H$, $X^2 = CH_2O$, 且 $R' = Et$ 的式 3 化合物可由市售 4-甲氧基-2-氨基噻唑经由两步获得: 用试剂例如 BBr_3 (Node, M.; 等人 J. Org. Chem. 45, 2243-2246, 1980) 或在硫醇(例如 $EtSH$)存在下的 $AlCl_3$ (McOmie, J. F. W.; 等人 Org. Synth., Collect. Vol. V, 412, 1973) 将 4-甲氧基-2-氨基苯并噻唑转化成 4-羟基-2-氨基苯并噻唑, 然后在适当碱(例如 NaH)存在下在极性非质子传递溶剂(例如 DMF)中用三氟甲基磺酸二乙基膦酰基

甲基酯将苯酚基团烷基化(Phillion, D. P.; 等人 *Tetrahedron Lett.* 27, 1477-1484, 1986), 以获得所需化合物。

可使用几种方法将各种苯胺转化成苯并噻唑(Sprague, J. M.; Land, A. H. *Heterocycle. Compd.* 5, 506-13, 1957)。例如, 2-氨基苯并噻唑(式 3, 其中 $A=NH_2$)可通过用各种常用方法将其中 $W^2=H$ 的式 4 化合物成环而制得。一种方法包括用 KSCN 与 $CuSO_4$ 在甲醇中的混合物处理适当取代的苯胺以生成取代的 2-氨基苯并噻唑(Ismail, I. A.; Sharp, D. E.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* 45, 2243-2246, 1980)。或者, 2-氨基苯并噻唑还可通过在 KSCN 存在下在乙酸中处理 Br_2 而制得(Patil, D. G.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* 49, 997-1000, 1984)。该方法还可以分两步进行。例如, 在 $CHCl_3$ 中用 Br_2 处理取代的苯基硫脲以生成取代的 2-氨基苯并噻唑(Patil, D. G.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* 49, 997-1000, 1984)。2-氨基苯并噻唑还可通过在 Ni 催化剂($NiCl_2(PPh_3)_2$)存在下用硫脲与邻碘苯胺缩合而制得(Takagi, K. *Chem. Lett.* 265-266, 1986)。

可将苯并噻唑进行亲电芳族取代以生成 6-取代的苯并噻唑(Sprague, J. M.; Land, A. H. *Heterocycle. Compd.* 5, 606-13, 1957)。例如, 在极性溶剂例如 AcOH 中, 用溴将其中 $G''=S$, $A=NH_2$, L^2 、 E^2 、 $J^2=H$, $X^2=CH_2O$, 且 $R'=Et$ 的式 3 化合物溴化, 以生成其中 $E^2=Br$ 的式 3 化合物。

此外, 其中 A 是卤素、H、烷氧基、烷硫基或烷基的式 3 化合物可由相应的氨基化合物制得(Larock, *Comprehensive organic transformations*, VCH, New York, 1989; Trost, *Comprehensive organic synthesis*; Pergamon press, New York, 1991)。

(ii) 苯并噻唑

其中 $G''=O$ 的式 3 化合物, 即苯并噻唑可通过用合适的试剂将邻氨基苯酚成环而制得(例如卤化氰($A=NH_2$; Alt, K. O.; 等人 *J. Heterocyclic Chem.* 12, 775, 1975)或乙酸($A=CH_3$; Saa, J. M.; *J. Org. Chem.* 57, 589-594, 1992)或原甲酸三烷基酯($A=H$; *Org. Prep. Proced. Int.*, 22, 613, 1990))。

(4) 引入膦酸酯部分

式4化合物(其中 $X^2=CH_2O$ 且 R' =烷基)可通过不同方法制得(例如采用烷基化和亲核取代反应)。通常在极性溶剂(例如DMF、DMSO)中用合适的碱(例如NaH)处理其中 $M'=OH$ 的式5化合物,并用合适的亲电试剂,优选有膦酸酯部分的试剂(例如碘甲基膦酸二乙酯、三氟甲基磺基甲基膦酸二乙酯、对甲基甲苯磺基甲基膦酸二乙酯)将所得酚盐阴离子烷基化。该烷基化方法还可应用于其中存在苯酚部分的式5化合物的前体化合物,并且可用含膦酸酯的试剂将其烷基化。或者,式4化合物也可通过将式5化合物的前体化合物亲核取代来制得(其中在硝基的邻位存在卤素,优选氟或氯)。例如,式4化合物(其中 $X^2=CH_2O$ 且 $R'=Et$)可通过在DMF中用 $NaOCH_2P(O)(OEt)_2$ 处理2-氯-1-硝基苯而制得。类似地,也可制得其中 $X^2=-$ 烷基-S-或-烷基-N-的式4化合物。

(5) 合成苯胺衍生物

现有技术中已报道了大量合成苯胺衍生物的合成方法,可使用这些方法来合成用于制备式X化合物的有用中间体。例如,可通过过渡金属催化的反应将各种烯基或芳基引入到苯环上(Kasibhatla, S. R., 等人 WO 98/39343 及其引用文献);苯胺可由其相应的硝基衍生物通过还原反应制得(例如在10% Pd/C存在下的氢化反应,或在HCl中使用 $SnCl_2$ 的还原反应(Patil, D. G.; Chedekel, M. R. *J. Org. Chem.* 49, 997-1000, 1984))。

实施例

实施例 1

制备5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲醛(1)

步骤A. 在 $-78^\circ C$,将2-呋喃甲醛缩二乙醇(1 mmol)在THF(四氢呋喃)中的溶液用nBuLi(1 mmol)处理。1小时后,加入氯磷酸二乙酯(1.2 mmol),并将该反应搅拌40分钟。提取并蒸发后,获得了棕色油状物。

步骤B. 在 $90^\circ C$ 将所得棕色油状物用80%乙酸处理4小时。提取并

色谱纯化后, 获得了化合物 1, 为澄清黄色油状物。或者如下所述由呋喃制备该醛。

步骤 C. 在 -78°C , 将呋喃(1 mmol)在乙醚中的溶液用 TMEDA (N,N,N',N'-四甲基乙二胺) (1 mmol)和 nBuLi (2 mmol)处理 0.5 小时。向该反应混合物中加入氯磷酸二乙酯(1.2 mmol), 并再搅拌 1 小时。提取并蒸馏, 获得了 2-呋喃膦酸二乙酯, 为澄清油状物。

步骤 D. 在 -78°C , 将 2-呋喃膦酸二乙酯(1 mmol)在 THF 中的溶液用 LDA (1.12 mmol, N,N-二异丙基氨基锂)处理 20 分钟。加入甲酸甲酯(1.5 mmol), 并将该反应搅拌 1 小时。提取并色谱纯化后, 获得了化合物 1, 为澄清黄色油状物。可如下所述优选由 2-呋喃甲醛制备该醛。

步骤 E. 将 2-呋喃甲醛(1 mmol)与 N,N'-二甲基乙二胺(1 mmol)在甲苯中的溶液回流, 同时经由迪安-斯达克榻分水器收集所形成的水。2 小时后, 真空除去溶剂, 将残余物蒸馏, 获得了呋喃-2-(N,N'-二甲基咪唑烷), 为澄清无色油状物。bp $59-61^{\circ}\text{C}$ (3 mm Hg)。

步骤 F. 在 $-40^{\circ}\text{C} - -48^{\circ}\text{C}$, 将呋喃-2-(N,N'-二甲基咪唑烷) (1 mmol)和 TMEDA (1 mmol)在 THF 中的溶液用 nBuLi (1.3 mmol)处理。将该反应在 0°C 搅拌 1.5 小时, 然后冷却至 -55°C , 并用氯磷酸二乙酯(1.1 mmol)在 THF 中的溶液处理。在 25°C 搅拌 12 小时后, 将该反应混合物蒸发, 并提取, 获得了 5-二乙基膦酰基呋喃-2-(N,N'-二甲基咪唑烷), 为棕色油状物。

步骤 G. 将 5-二乙基膦酰基呋喃-2-(N,N'-二甲基咪唑烷) (1 mmol)在水中的溶液用浓硫酸处理直至 $\text{pH} = 1$ 。提取并色谱纯化, 获得了化合物 1, 为澄清黄色油状物。

实施例 2

制备 5-二乙基膦酰基-2-[(1-氧代)烷基]呋喃和 6-二乙基膦酰基-2-[(1-氧代)烷基]吡啶

步骤 A. 在 56°C , 将呋喃(1.3 mmol)在甲苯中的溶液用 4-甲基戊酸(1 mmol)、三氯乙酸酐(1.2 mmol)和三氯化硼乙醚化物(0.1 mmol)处理 3.5 h 小时。用碳酸氢钠水溶液(1.9 mmol)处理该冷却的反应

混合物, 经由硅藻土垫过滤。提取、蒸发并蒸馏, 获得了 2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃, 为棕色油状物 (bp 65-77°C, 0.1 mmHg)。

步骤 B. 将 2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 (1 mmol) 在苯中的溶液用乙二醇 (2.1 mmol) 和对甲苯磺酸 (0.05 mmol) 在回流状态下处理 60 小时, 同时用迪安-斯达克漏斗分水器除去水, 加入原甲酸三乙酯 (0.6 mmol), 将所得化合物再加热回流 1 小时。提取并蒸发, 获得了 2-(2-呋喃基)-2-[(3-甲基)丁基]-1,3-二氧杂环戊烷, 为橙色液体。

步骤 C. 在 -45°C, 将 2-(2-呋喃基)-2-[(3-甲基)丁基]-1,3-二氧杂环戊烷 (1 mmol) 在 THF 中的溶液用 TMEDA (1 mmol) 和 nBuLi (1.1 mmol) 处理, 将所得反应混合物在 -5-0°C 搅拌 1 小时。将所得反应混合物冷却至 -45°C, 并通过导管加到氯磷酸二乙酯在 THF 内的温度为 -45°C 的溶液中。用 1.25 小时将该反应混合物逐渐温热至室温。提取并蒸发, 获得了 2-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]-2-[(3-甲基)丁基]-1,3-二氧杂环戊烷, 为深色油状物。

步骤 D. 在 60°C, 将 2-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]-2-[(3-甲基)丁基]-1,3-二氧杂环戊烷 (1 mmol) 在甲醇中的溶液用 1 N 盐酸 (0.2 mmol) 处理 18 小时。提取并蒸馏, 获得了 5-二乙基膦酰基-2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 (2.1), 为浅橙色油状物 (bp 152-156°C, 0.1 mmHg)。

依据该方法制得了下述化合物:

(2.2) 5-二乙基膦酰基-2-乙酰基呋喃: bp 125-136°C, 0.1 mmHg.

(2.3) 5-二乙基膦酰基-2-[(1-氧代)丁基]呋喃: bp 130-145°C, 0.08 mmHg.

或者这些化合物可依据下述方法制备:

步骤 E. 将 2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 (1 mmol, 如步骤 A 所述制得的) 在苯中的溶液用 N,N-二甲基胍 (2.1 mmol) 和三氟乙酸 (0.05 mmol) 在回流条件下处理 6 小时。提取并蒸发, 获得了 2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 N,N-二甲基胍, 为棕色液体。

步骤 F. 将 2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 N,N-二甲基胍进行步骤 C 操作, 获得了 2-[(4-甲基-1-氧代)戊基]-5-二乙基膦酰基呋喃 N,N-二甲基胍, 为棕色液体, 用在乙醇-水中的氯化酮 (II) (1.1 当量) 在 25°C 处理 6 小时。提取并蒸馏, 获得了化合物 2.1, 为浅橙色油状物。

一些 5-二乙基膦酰基-2-[(1-氧代)烷基]呋喃是用下述方法制得的:

步骤 G. 在 25℃, 将化合物 1 (1 mmol) 与 1,3-丙二硫醇 (1.1 mmol) 在氯仿中的溶液用三氯化硼乙醚化物 (0.1 mmol) 处理 24 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 2-(2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基)-1,3-二噻烷, 为浅黄色油状物。

将 2-(2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基)-1,3-二噻烷 (1 mmol) 在 THF 中的溶液冷却至 -78℃, 并用 nBuLi (1.2 mmol) 处理。在 -78℃ 保持 1 小时后, 用环丙烷甲基溴处理该反应混合物, 并将该反应在 -78℃ 搅拌 1 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-(2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基)-2-环丙烷甲基-1,3-二噻烷, 为油状物。

在 25℃, 将 2-(2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基)-2-环丙烷甲基-1,3-二噻烷 (1 mmol) 在乙腈-水中的溶液用[二(三氟乙酰氧基)碘]苯 (2 mmol) 处理 24 小时, 提取并色谱纯化, 获得了 5-二乙基膦酰基-2-(2-环丙基乙酰基)呋喃, 为浅橙色油状物。

下述化合物是依据该方法制备的:

- (2.4) 5-二乙基膦酰基-2-(2-乙氧基羰基乙酰基)呋喃
- (2.5) 5-二乙基膦酰基-2-(2-甲硫基乙酰基)呋喃
- (2.6) 6-二乙基膦酰基-2-乙酰基吡啶

实施例 3.

制备 4-[(2-(5-膦酰基)呋喃基)噻唑、4-[2-(6-膦酰基)吡啶基]噻唑和 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]硒唑

步骤 A. 将化合物 2.1 (1 mmol) 在乙醇中的溶液用溴化铜(II) (2.2 mmol) 在回流条件下处理 3 小时。将该冷却的反应混合物过滤, 将滤液蒸发至干。通过色谱法纯化所得深色油状物, 获得了 5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃, 为橙色油状物。

步骤 B. 将 5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 (1 mmol) 与硫脲 (2 mmol) 在乙醇中的溶液加热回流 2 小时。将该冷却的反应混合物蒸发至干, 把所得黄色泡沫状物悬浮在饱和碳酸氢钠和水 (pH = 8) 中。通过过滤收集所形成的黄色固体, 获得了 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 C. 在 25℃, 将 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在二氯甲烷中的溶液用溴三甲基硅烷(10 mmol)处理 8 小时. 将该反应混合物蒸发至干, 把该残余物悬浮在水中. 通过过滤收集所得固体, 获得了 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(3.1), 为灰白色固体. mp > 250℃. 元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_4PS + 1.25HBr$ 的计算值: C: 32.75; H: 4.06; N: 6.94. 实测值: C: 32.39; H: 4.33; N: 7.18.

依据上述方法, 或者在有些情况下使用常规化学技术将这些方法作少许改进, 制得了下述化合物:

(3.2) 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{12}H_{16}NO_4PS + HBr + 0.1CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 37.20; H: 4.44; N: 3.58. 实测值: C: 37.24; H: 4.56; N: 3.30.

(3.3) 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_7H_6NO_4PS + 0.65 HBr$ 的计算值: C: 29.63; H: 2.36; N: 4.94. 实测值: C: 29.92; H: 2.66; N: 4.57.

(3.4) 2-甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 235-236℃. 元素分析 $C_8H_8NO_4PS + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 38.48; H: 3.43; N: 5.61. 实测值: C: 38.68; H: 3.33; N: 5.36.

(3.5) 2-苯基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{17}H_{18}NO_4PS + HBr$ 的计算值: C: 45.96; H: 4.31 N: 3.15. 实测值: C: 45.56; H: 4.26; N: 2.76.

(3.6) 2-异丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 194-197℃. 元素分析 $C_{10}H_{12}NO_4PS$ 的计算值: C: 43.96; H: 4.43; N: 5.13. 实测值: C: 43.70; H: 4.35; N: 4.75.

(3.7) 5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 164-166℃. 元素分析 $C_{11}H_{14}NO_4PS$ 的计算值: C: 45.99; H: 4.91; N: 4.88. 实测值: C: 45.63; H: 5.01; N: 4.73.

(3.8) 2-氨基硫代羧基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 189-191℃. 元素分析 $C_8H_7N_2O_4PS_2$ 的计算值: C: 33.10; H: 2.43; N: 9.65. 实测值: C: 33.14; H: 2.50; N: 9.32.

(3.9) 2-(1-吡啶基)-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{16}H_{23}N_2O_4PS + 1.3HBr$ 的计算值: C: 40.41; H: 5.15; N: 5.89.

实测值: C: 40.46; H: 5.36; N: 5.53.

(3.10) 2-(2-噻吩基)-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{15}H_{16}NO_4PS_2 + 0.75H_2O$ 的计算值: C: 47.05; H: 4.61; N:

3.66. 实测值: C: 47.39; H: 4.36; N: 3.28.

(3.11) 2-(3-吡啶基)-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{16}H_{17}N_2O_4PS + 3.75HBr$ 的计算值: C: 28.78; H: 3.13; N:

4.20. 实测值: C: 28.73; H: 2.73; N: 4.53.

(3.12) 2-乙酰氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp

179-181℃ 元素分析 $C_{13}H_{17}N_2O_5PS + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 44.76; H:

5.06; N: 8.03. 实测值: C: 44.73; H: 5.07; N: 7.89.

(3.13) 2-氨基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_7H_7N_2O_4PS$ 的计算值: C: 34.15; H: 2.87; N: 11.38. 实

测值: C: 33.88; H: 2.83; N: 11.17.

(3.14) 2-甲基氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp

202-205℃. 元素分析 $C_{12}H_{17}N_2O_4PS + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 44.30; H:

5.58; N: 8.60. 实测值: C: 44.67; H: 5.27; N: 8.43.

(3.15) 2-(N-氨基-N-甲基)氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]

噻唑. mp 179-181℃. 元素分析 $C_{12}H_{18}N_3O_4PS + 1.25HBr$ 的计算值: C:

33.33; H: 4.49; N: 9.72. 实测值: C: 33.46; H: 4.81; N: 9.72.

(3.16) 2-氨基-5-甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 200-220

℃. 元素分析 $C_8H_9N_2O_4PS + 0.65HBr$ 的计算值: C: 30.72; H: 3.11;

N: 8.96. 实测值: C: 30.86; H: 3.33; N: 8.85.

(3.17) 2,5-二甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 195℃ (分解

温度). 元素分析 $C_9H_{10}NO_4PS + 0.7HBr$ 的计算值: C: 34.22; H: 3.41;

N: 4.43. 实测值: C: 34.06; H: 3.54; N: 4.12.

(3.18) 2-氨基硫代羰基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{12}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0.1HBr + 0.3EtOAc$ 的计算值: C: 41.62; H:

4.63; N: 7.35. 实测值: C: 41.72; H: 4.30; N: 7.17.

(3.19) 2-乙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 163-165

℃. 元素分析 $C_{10}H_{10}NO_6PS + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 38.47; H: 3.55; N:

4.49. 实测值: C: 38.35; H: 3.30; N: 4.42.

(3.20) 2-氨基-5-异丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 1 HBr$ 的计算值: C: 32.53; H: 3.82; N: 7.59.

实测值: C: 32.90; H: 3.78; N: 7.65.

(3.21) 2-氨基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp > 250

℃. 元素分析 $C_9H_{11}N_2O_4PS$ 的计算值: C: 39.42; H: 4.04; N: 10.22.

实测值: C: 39.02; H: 4.15; N: 9.92.

(3.22) 2-氨基甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 204-206℃.

元素分析 $C_9H_7N_2O_4PS$ 的计算值: C: 40.01; H: 2.61; N: 10.37. 实

测值: C: 39.69; H: 2.64; N: 10.03.

(3.23) 2-氨基硫代羧基氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻

唑. mp 177-182℃. 元素分析 $C_{12}H_{16}N_3O_4PS_2 + 0.2$ 己烷 + $0.3HBr$ 的

计算值: C: 39.35; H: 4.78; N: 10.43. 实测值: C: 39.61; H: 4.48;

N: 10.24.

(3.24) 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 235-237

℃. 元素分析 $C_{10}H_{13}N_2O_4PS + 0.3H_2O$ 的计算值: C: 40.90; H: 4.67;

N: 9.54. 实测值: C: 40.91; H: 4.44; N: 9.37.

(3.25) 2-氨基-5-乙氧基羧基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp

248-250℃. 元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_6PS + 0.1HBr$ 的计算值: C: 36.81; H:

3.43; N: 8.58. 实测值: C: 36.99; H: 3.35; N: 8.84.

(3.26) 2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 181-

184℃. 元素分析 $C_8H_9N_2O_4PS_2 + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 32.08; H: 3.30;

N: 9.35. 实测值: C: 32.09; H: 3.31; N: 9.15.

(3.27) 2-氨基-5-环丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_4PS + 1H_2O + 0.75HBr$ 的计算值: C: 32.91; H: 3.80;

N: 7.68. 实测值: C: 33.10; H: 3.80; N: 7.34.

(3.28) 2-氨基-5-甲亚磺酰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp >

250℃. 元素分析 $C_8H_9N_2O_5PS_2 + 0.35NaCl$ 的计算值: C: 29.23; H: 2.76;

N: 8.52. 实测值: C: 29.37; H: 2.52; N: 8.44.

(3.29) 2-氨基-5-苄氧基羧基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{15}H_{13}N_2O_6PS + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 46.93; H: 3.52; N: 7.30.

实测值: C: 46.64; H: 3.18; N: 7.20.

(3.30) 2-氨基-5-环丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_4PS + 0.15 HBr + 0.15H_2O$ 的计算值: C: 41.93; H:

4.30; N: 8.89. 实测值: C: 42.18; H: 4.49; N: 8.53.

(3.31) 2-氨基-5-环丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_4PSBr + 0.73HBr + 0.15MeOH + 0.5H_2O$ 的计算值:

C: 33.95; H: 3.74; N: 7.80; S: 8.93; Br: 16.24. 实测值: C: 33.72; H: 3.79; N: 7.65; S: 9.26; Br: 16.03.

(3.32) 2-氨基-5-[(N,N-二甲基)氨基甲基]-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑二氢溴酸盐.

元素分析 $C_{10}H_{16}N_3O_4Br_2PS + 0.8CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 24.34; H: 3.33; N: 7.88. 实测值: C: 24.23; H: 3.35; N: 7.64.

(3.33) 2-氨基-5-甲氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. Mp 227℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_9N_2O_6PS + 0.1H_2O + 0.2HBr$ 的计算值: C: 33.55; H: 2.94; N: 8.69. 实测值: C: 33.46; H: 3.02; N: 8.49.

(3.34) 2-氨基-5-乙硫基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. Mp 245℃ (分解温度). 元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_5PS_2$ 的计算值: C: 35.93; H: 3.32; N: 8.38. 实测值: C: 35.98; H: 3.13; N: 8.17.

(3.35) 2-氨基-5-丙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. Mp 245℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 39.76; H: 3.94; N: 8.43. 实测值: C: 39.77; H: 3.72; N: 8.19.

(3.36) 2-氨基-5-苄基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{14}H_{13}N_2O_4PS + H_2O$ 的计算值: C: 47.46; H: 4.27; N: 7.91. 实测值: C: 47.24; H: 4.08; N: 7.85.

(3.37) 2-氨基-5-[(N,N-二乙基)氨基甲基]-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑二氢溴酸盐.

元素分析 $C_{12}H_{20}N_3O_4Br_2PS + 0.1HBr + 1.4MeOH$ 的计算值: C: 29.47; H: 4.74; N: 7.69. 实测值: C: 29.41; H: 4.60; N: 7.32.

(3.38) 2-氨基-5-[(N,N-二甲基)氨基甲酰基]-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{12}N_3O_5PS + 1.3HBr + 1.0H_2O + 0.3$ 丙酮的计算值: C: 28.59; H: 3.76; N: 9.18. 实测值: C: 28.40; H: 3.88; N: 9.01.

(3.39) 2-氨基-5-羧基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_8H_7N_2O_6PS + 0.2HBr + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 31.18; H: 2.42;

N: 9.09. 实测值: C: 31.11; H: 2.42; N: 8.83.

(3.40) 2-氨基-5-异丙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. Mp 240℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 39.76; H: 3.94; N: 8.43. 实测值: C: 39.42; H: 3.67; N: 8.09.

(3.41) 2-甲基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{12}O_4PNS + 0.75HBr + 0.35H_2O$ 的计算值: C: 36.02; H: 4.13; N: 4.06. 实测值: C: 36.34; H: 3.86; N: 3.69.

(3.42) 2-甲基-5-环丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{12}NO_4PS + 0.3HBr + 0.5CHCl_3$ 的计算值: C: 37.41; H: 3.49; N: 3.79. 实测值: C: 37.61; H: 3.29; N: 3.41.

(3.43) 2-甲基-5-乙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{12}NO_6PS$ 的计算值: C: 41.64; H: 3.81; N: 4.40. 实测值: C: 41.61; H: 3.78; N: 4.39.

(3.44) 2-[(N-乙酰基)氨基]-5-甲氧基甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_6PS + 0.15HBr$ 的计算值: C: 38.36; H: 3.85; N: 8.13. 实测值: C: 38.74; H: 3.44; N: 8.13.

(3.45) 2-氨基-5-(4-吗啉基)甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑二氢溴酸盐.

元素分析 $C_{12}H_{18}Br_2N_3O_5PS + 0.25HBr$ 的计算值: C: 27.33; H: 3.49; N: 7.97. 实测值: C: 27.55; H: 3.75; N: 7.62.

(3.46) 2-氨基-5-环丙基甲氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

Mp 238℃ (分解温度). 元素分析 $C_{12}H_{13}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 41.86; H: 3.81; N: 8.14. 实测值: C: 41.69; H: 3.70; N: 8.01.

(3.47) 2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑 N,N-二环己基铵盐. Mp > 250℃. 元素分析 $C_8H_9N_2O_4PS_2 + 1.15 C_{12}H_{23}N$ 的计算值: C: 52.28; H: 7.13; N: 8.81. 实测值: C: 52.12; H: 7.17; N: 8.81.

(3.48) 2-[(N-丹磺酰基)氨基]-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{23}H_{26}N_3O_6PS_2 + 0.5HBr$ 的计算值: C: 47.96; H: 4.64; N: 7.29. 实测值: C: 48.23; H: 4.67; N: 7.22.

(3.49) 2-氨基-5-(2,2,2-三氟乙基)-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_9H_8N_2F_3O_4PS$ 的计算值: C: 32.94, H: 2.46, N: 8.54. 实测值: C: 32.57, H: 2.64, N: 8.14.

(3.50) 2-甲基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_9H_{10}NO_4PS_2$ 的计算值: C: 37.11; H: 3.46; N: 4.81. 实测值: C: 36.72; H: 3.23; N: 4.60.

(3.51) 2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑铵盐.

元素分析 $C_8H_{12}N_3O_4PS_2$ 的计算值: C: 31.07; H: 3.91; N: 13.59. 实测值: C: 31.28; H: 3.75; N: 13.60.

(3.52) 2-氟基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_9N_2O_4PS$ 的计算值: C: 42.26; H: 3.19; N: 9.86. 实测值: C: 41.96; H: 2.95; N: 9.76.

(3.53) 2-氨基-5-羟基甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_8H_9N_2O_5PS$ 的计算值: C: 34.79; H: 3.28; N: 10.14. 实测值: C: 34.57; H: 3.00; N: 10.04.

(3.54) 2-氟基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{12}H_{13}N_2O_4SP + 0.09HBr$ 的计算值: C: 46.15; H: 4.20; N: 8.97. 实测值: C: 44.81; H: 3.91; N: 8.51.

(3.55) 2-氨基-5-异丙硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$ 的计算值: C: 29.94; H: 3.52; N: 6.98. 实测值: C: 30.10; H: 3.20; N: 6.70.

(3.56) 2-氨基-5-苯硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{13}H_{11}N_2O_4PS_2$ 的计算值: C: 44.07; H: 3.13; N: 9.91. 实测值: C: 43.83; H: 3.07; N: 7.74.

(3.57) 2-氨基-5-叔丁硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_4PS_2 + 0.6CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 36.16; H: 4.24; N: 7.27. 实测值: C: 36.39; H: 3.86; N: 7.21.

(3.58) 2-氨基-5-丙硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{10}H_{14}BrN_2O_4PS_2$ 的计算值: C: 29.94; H: 3.52; N: 6.98. 实测值: C: 29.58; H: 3.50; N: 6.84.

(3.59) 2-氨基-5-乙硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_9H_{11}N_2O_4PS_2 + 0.25HBr$ 的计算值: C: 33.11; H: 3.47; N: 8.58. 实测值: C: 33.30; H: 3.42; N: 8.60.

(3.60) 2-[(N-叔丁基氧基羰基)氨基]-5-甲氧基甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{14}H_{19}N_2O_7PS$ 的计算值: C: 43.08; H: 4.91; N: 7.18. 实测值: C: 42.69; H: 4.58; N: 7.39.

(3.61) 2-羟基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_7H_6NO_5PS$ 的计算值: C: 34.02; H: 2.45; N: 5.67. 实测值: C: 33.69; H: 2.42; N: 5.39.

(3.62) 2-羟基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_9H_{10}NO_5PS$ 的计算值: C: 39.28; H: 3.66; N: 5.09. 实测值: C: 39.04; H: 3.44; N: 4.93.

(3.63) 2-羟基-5-异丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{12}NO_5PS + 0.1HBr$ 的计算值: C: 40.39; H: 4.10; N: 4.71. 实测值: C: 40.44; H: 4.11; N: 4.68.

(3.64) 2-羟基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{14}NO_5PS$ 的计算值: C: 43.57; H: 4.65; N: 4.62. 实测值: C: 43.45; H: 4.66; N: 4.46.

(3.65) 5-乙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{10}NO_6PS$ 的计算值: C: 39.61; H: 3.32; N: 4.62. 实测值: C: 39.60; H: 3.24; N: 4.47.

(3.66) 2-氨基-5-乙烯基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_9H_9N_2O_4PS + 0.28HCl$ 的计算值: C: 37.66; H: 3.26; N: 9.46. 实测值: C: 37.96; H: 3.37; N: 9.10.

(3.67) 2-氨基-4-[2-(6-膦酰基)吡啶基]噻唑氢溴酸盐.

(3.68) 2-甲硫基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{12}H_{16}NO_4PS_2$ 的计算值: C: 43.24; H: 4.84; N: 4.20. 实测值: C: 43.55; H: 4.63; N: 4.46.

(3.69) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(3-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{16}N_2O_4PS + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 43.45; H: 5.04; N: 9.21. 实测值: C: 43.68; H: 5.38; N: 8.98.

(3.70) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_4PSe + 0.14 HBr + 0.6 EtOAc$ 的计算值: C: 38.93; H: 4.86; N: 6.78. 实测值: C: 39.18; H: 4.53; N: 6.61.

(3.71) 2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_8H_9N_2O_4PSSe + 0.7 HBr + 0.2 EtOAc$ 的计算值: C: 25.57; H: 2.75; N: 6.78. 实测值: C: 25.46; H: 2.49; N: 6.74.

(3.72) 2-氨基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_9H_{11}N_2O_4PSe + HBr$ 的计算值: C: 26.89; H: 3.01; N: 6.97. 实测值: C: 26.60; H: 3.16; N: 6.81.

实施例 4.

制备 5-卤代-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑

步骤 A. 在 25℃, 将 2-氨基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑 (如在实施例 3 步骤 B 中制得的) (1 mmol) 在氯仿中的溶液用 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS) (1.5 mmol) 处理 1 小时, 提取并色谱纯化, 获得了 2-氨基-5-溴-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑, 为棕色固体.

步骤 B. 将 2-氨基-5-溴-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-5-溴-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑 (4.1), 为黄色固体. mp > 230℃. 元素分析 $C_7H_6N_2O_4PSBr$ 的计算值: C: 25.86; H: 1.86; N: 8.62. 实测值: C: 25.93; H: 1.64; N: 8.53.

下述化合物是依据该方法制备的:

(4.2) 2-氨基-5-氯-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_7H_6N_2O_4PSCl$ 的计算值: C: 29.96; H: 2.16; N: 9.98. 实测值: C: 29.99; H: 1.97; N: 9.75.

(4.3) 2-氨基-5-碘-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_7H_6N_2O_4PSI$ 的计算值: C: 22.42; H: 2.28; N: 6.70. 实测值: C: 22.32; H: 2.10; N: 6.31.

(4.4) 2,5-二溴-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_7H_4N_2O_4PSBr_2$ 的计算值: C: 21.62; H: 1.04; N: 3.60. 实测值: C: 21.88; H: 0.83; N: 3.66.

实施例 5

制备 2-卤代-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑

步骤 A. 在 0℃, 将 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(如在实施例 3 步骤 B 中制得的) (1 mmol) 在乙腈中的溶液用溴化铜(II) (1.2 mmol) 和亚硝酸异戊酯 (1.2 mmol) 处理 1 小时. 提取并色谱纯化, 获得了 2-溴-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑, 为棕色固体.

步骤 B. 将 2-溴-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-溴-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑 (5.1), 为黄色吸湿性固体. 元素分析 $C_{11}H_{13}NO_4PSBr$ 的计算值: C: 36.08; H: 3.58; N: 3.83. 实测值: C: 36.47; H: 3.66; N: 3.69.

下述化合物是用该方法制备的:

(5.2) 2-氯-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑:

元素分析 $C_{11}H_{13}NO_4PSCl$ 的计算值: C: 41.07; H: 4.07; N: 4.35. 实测值: C: 40.77; H: 4.31; N: 4.05.

(5.3) 2-溴-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑:

元素分析 $C_8H_7NO_4PS_2Br$ 的计算值: C: 26.98; H: 1.98; N: 3.93. 实测值: C: 27.21; H: 1.82; N: 3.84.

实施例 6.

制备各种 2-和 5-取代的 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

步骤 A. 在 100℃、氮气氛下, 将 2-溴-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑 (1 mmol, 如在实施例 5 步骤 A 中制得的) 在 DMF 中的溶液用三丁基(乙烯基)锡 (5 mmol) 和钼二(三苯基膦)二氯化物 (0.05 mmol) 处理. 5 小时后, 将该冷却的反应混合物蒸发, 通过色谱法纯化残余物, 获得了 2-乙烯基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑, 为黄色固体.

步骤 B. 2-乙烯基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-乙烯基-5-异丁基-4-[2-(5-

膦酰基)呋喃基]噻唑(6.1), 为黄色固体。元素分析 $C_{13}H_{16}NO_4PS + 1HBr + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 39.43; H: 4.38; N: 3.54. 实测值: C: 39.18; H: 4.38; N: 3.56.

可使用该方法由其相应的卤化物制备各种 5-取代的 4-[2-(5 膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 C. 将 2-氨基-5-溴-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行步骤 A 的处理, 使用 2-三丁基甲锡烷基呋喃作为偶合对象, 获得了 2-氨基-5-(2-呋喃基)-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 D. 将 2-氨基-5-(2-呋喃基)-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-5-(2-呋喃基)-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(6.2). mp 190-210 °C. 元素分析 $C_{11}H_9N_2O_5PS + 0.25HBr$ 的计算值: C: 39.74; H: 2.80; N: 8.43. 实测值: C: 39.83; H: 2.92; N: 8.46.

下述化合物是用该方法制备的:

(6.3) 2-氨基-5-(2-噻吩基)-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。元素分析 $C_{11}H_9N_2O_4PS_2 + 0.3EtOAc + 0.11HBr$ 的计算值: C: 40.77; H: 3.40; N: 7.79. 实测值: C: 40.87; H: 3.04; N: 7.45.

实施例 7.

制备 2-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 A. 在 1 大气压的氢气下, 将 2-乙烯基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑 (1 mmol, 如在实施例 6 步骤 A 中制得的) 在乙醇中的溶液用披钨炭 (0.05 mmol) 处理 12 小时。将该反应混合物过滤, 把滤液蒸发, 通过色谱法纯化残余物, 获得了 2-乙基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑, 为黄色泡沫状物。

步骤 B. 将 2-乙基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-乙基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(7.1), 为黄色固体。元素分析 $C_{13}H_{18}NO_4PS + 1HBr$ 的计算值: C: 39.41; H: 4.83; N: 3.53. 实测值: C: 39.65; H: 4.79; N: 3.61.

实施例 8.

制备 4-膦酰基甲氧基甲基噻唑.

步骤 A. 在 0℃, 将羟基甲基膦酸二乙酯 (1 mmol) 在 DMF 中的溶液依次用氢氧化钠 (1.2 mmol) 和 2-甲基-4-氯甲基噻唑 (1 mmol) 处理, 并在 25℃ 搅拌 12 小时. 提取并色谱纯化, 获得了 2-甲基-4-(二乙基膦酰基甲氧基甲基)噻唑.

步骤 B. 将 2-甲基-4-二乙基膦酰基甲氧基甲基噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-甲基-4-膦酰基甲氧基甲基噻唑 (8.1). 元素分析 $C_6H_{10}NO_4PS + 0.5HBr + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 26.43; H: 4.25; N: 5.14. 实测值: C: 26.52; H: 4.22; N: 4.84.

步骤 C. 将 2-甲基-4-二乙基膦酰基甲氧基甲基噻唑进行实施例 4 步骤 A 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 5-溴-2-甲基-4-膦酰基甲氧基甲基噻唑 (8.2). 元素分析 $C_6H_9NO_4PSBr + 0.5HBr$ 的计算值: C: 21.04; H: 2.80; N: 4.09. 实测值: C: 21.13; H: 2.69; N: 4.01.

步骤 D. 将 2-[(N-Boc)氨基]-4-噻唑甲酸乙酯 (1 mmol) 在 CH_2Cl_2 (10 mL) 中的溶液冷却至 -78℃, 并用 DIBAL-H (1M, 5 mL) 处理. 将该反应在 -60℃ 搅拌 3 小时, 并用 NaF/ H_2O (1 g/1 mL) 悬浮液结束反应. 将所得混合物过滤, 把滤液浓缩, 获得了 2-[(N-Boc)氨基]-4-羟基甲基噻唑, 为固体.

步骤 E. 将 2-[(N-Boc)氨基]-4-羟基甲基噻唑 (1 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并用 NaH (1.1 mmol) 处理. 将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后加入三氟甲磺酸膦酰基甲基酯 (1.1 mmol). 在室温搅拌 4 小时后, 将该反应混合物蒸发至干. 通过色谱法纯化残余物, 获得了 2-[(N-Boc)氨基]-4-二乙基膦酰基甲氧基甲基噻唑, 为固体.

步骤 F. 将 2-[(N-Boc)氨基]-4-二乙基膦酰基甲氧基甲基噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲氧基甲基噻唑 (8.3), 为固体. 元素分析 $C_5H_9N_2O_4PS + 0.16 HBr + 0.1 MeOH$ 的计算值: C: 25.49; H: 4.01; N: 11.66. 实测值: C: 25.68; H: 3.84; N: 11.33.

实施例 9.

制备 2-氨基甲酰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

步骤 A. 将 2-乙氧基羰基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在饱和氨甲醇溶液中的溶液在 25℃保持 12 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基甲酰基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑, 为白色固体.

步骤 B. 将 2-氨基甲酰基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基甲酰基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(9.1), 为固体. mp 185-186℃. 元素分析 $C_{12}H_{15}N_2O_5PS$ 的计算值: C: 43.64; H: 4.58; N: 8.48. 实测值: C: 43.88; H: 4.70; N: 8.17.

下述化合物是依据该方法制备的:

(9.2) 2-氨基甲酰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 195-200℃. 元素分析 $C_8H_7N_2O_5PS + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 34.48; H: 2.71; N: 10.05. 实测值: C: 34.67; H: 2.44; N: 9.84.

还可以将 2-乙氧基羰基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑转化成其它 2-取代的 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

步骤 C. 在 25℃, 将 2-乙氧基羰基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在甲醇中的溶液用硼氢化钠(1.2 mmol)处理 12 小时. 提取并色谱纯化, 获得了 2-羟基甲基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑.

步骤 D. 将 2-羟基甲基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]-噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-羟基甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(9.3). mp 205-207℃. 元素分析 $C_8H_9NO_5PS + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 36.16; H: 3.22; N: 5.27. 实测值: C: 35.98; H: 2.84; N: 5.15.

下述化合物是用该方法制备的:

(9.4) 2-羟基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp 160-170℃. 元素分析 $C_{12}H_{16}NO_5PS + 0.75HBr$ 的计算值: C: 38.13; H: 4.47; N: 3.71. 实测值: C: 37.90; H: 4.08; N: 3.60.

步骤 E 在 25℃, 将 2-羟基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)

呋喃基]噻唑(1 mmol)在二氯甲烷中的溶液用三溴化磷(1.2 mmol)处理 2 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-溴甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 F. 将 2-溴甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-溴甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(9.5). mp 161-163℃. 元素分析 $C_{12}H_{16}BrNO_4PS$ + 0.25HBr 的计算值: C: 35.99; H: 3.84; N: 3.50. 实测值: C: 36.01; H: 3.52; N: 3.37.

下述化合物是用该方法制备的:

(9.6) 2-溴甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑. mp > 250℃. 元素分析 $C_8H_7BrNO_4PS$ 的计算值: C: 29.65; H: 2.18; N: 4.32. 实测值: C: 29.47; H: 1.99; N: 4.16.

步骤 G. 在 25℃, 将 2-羟基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在二氯甲烷中的溶液用亚硫酸氯(1.2 mmol)处理 2 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-氯甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 H. 将 2-氯甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氯甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(9.7). mp 160-162℃. 元素分析 $C_{12}H_{16}ClNO_4PS$ + 0.45HBr 的计算值: C: 38.73; H: 4.18; N: 3.76. 实测值: C: 38.78; H: 4.14; N: 3.73.

步骤 I. 在 25℃, 将 2-溴甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在 DMF 中的溶液用苯邻二甲酰亚氨基钾(1.2 mmol)处理 12 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-苯邻二甲酰亚氨基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 J. 在 25℃, 将 2-苯邻二甲酰亚氨基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在乙醇中的混合物用肼(1.5 mmol)处理 12 小时。过滤、蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑。

步骤 K. 将 2-氨基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(9.8). mp 235-237℃. 元素分析

$C_{12}H_{17}N_2O_4PS + 0.205HBr$ 的计算值: C: 43.30; H: 5.21; N: 8.41. 实测值: C: 43.66; H: 4.83; N: 8.02.

依据上述方法, 或者在某些情况下对上述方法作稍许改动, 制得了下述化合物:

(9.9) 2-氨基甲酰基-5-环丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{11}N_2O_5PS + 0.15HBr$ 的计算值: C: 40.48; H: 3.44; N: 8.58. 实测值: C: 40.28; H: 3.83; N: 8.34.

(9.10) 2-氨基甲酰基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_5PS + 0.75H_2O$ 的计算值: C: 38.04; H: 3.99; N: 8.87. 实测值: C: 37.65; H: 3.93; N: 8.76.

实施例 10.

制备 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑和 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑
步骤 A. 将 5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 (1 mmol) 在 *t*-BuOH 中的溶液用脲 (10 mmol) 在回流条件下处理 72 小时. 过滤、蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑、和 2-羟基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑.

步骤 B. 将 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑 (10.1). mp 250℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ 的计算值: C: 46.16; H: 5.28; N: 9.79. 实测值: C: 45.80; H: 5.15; N: 9.55.

步骤 C. 将 2-羟基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-羟基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑 (10.14). mp 205℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_5P$ 的计算值: C: 46.16; H: 5.28; N: 9.79. 实测值: C: 45.80; H: 4.90; N: 9.73.

另外, 可如下所述制备 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑和 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑:

步骤 D. 在 100℃, 将 5-二乙基膦酰基-2-[(2-溴-4-甲基-1-氧代)戊基]呋喃 (1 mmol) 在乙酸中的溶液用乙酸钠 (2 mmol) 和乙酸铵 (2

mmol)处理 4 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噁唑、2-甲基-4-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噁唑、和 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑。

步骤 E. 将 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噁唑、2-甲基-4-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噁唑、和 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了下述化合物:

(10.18) 2-甲基-4-异丁基-5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐。
mp > 230°C; 元素分析 $C_{12}H_{17}BrNO_5P + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 38.60; H: 4.81; N: 3.75. 实测值: C: 38.29; H: 4.61; N: 3.67.

(10.19) 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐。
元素分析 $C_{12}H_{17}BrNO_5P$ 的计算值: C: 39.36; H: 4.68; N: 3.83. 实测值: C: 39.33; H: 4.56; N: 3.85.

(10.21) 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑氢溴酸盐
元素分析 $C_{12}H_{18}BrN_2O_4P + 0.2NH_4Br$ 的计算值: C: 37.46; H: 4.93; N: 8.01. 实测值: C: 37.12; H: 5.11; N: 8.28.

或者, 可如下所述制备 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑:

步骤 F. 将 5-二乙基膦酰基-2-(溴乙酰基)呋喃(1 mmol)在乙醇中的溶液用三氟乙脒(2 mmol)于 80°C 处理 4 小时蒸发并色谱纯化, 获得了 2-三氟甲基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑, 为油状物。

步骤 G. 将 2-三氟甲基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-三氟甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑(10.22). mp 188°C (分解温度); 元素分析 $C_8H_5F_3N_2O_4P + 0.5HBr$ 的计算值: C: 29.79; H: 2.03; N: 8.68. 实测值: C: 29.93; H: 2.27; N: 8.30.

或者可如下所述制备 4,5-二甲基-1-异丁基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑:

步骤 H. 将 5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲醛(1 mmol)、乙酸铵(1.4 mmol)、3,4-丁二酮(3 mmol)和异丁基胺(3 mmol)在冰醋酸中于 100°C 加热 24 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 4,5-二甲基-1-异丁基-2-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑, 为黄色固体。

步骤 I. 将 4,5-二甲基-1-异丁基-2-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 4,5-二甲基-1-异丁基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑(10.23); 元素分析 $C_{13}H_{19}N_2O_4P + 1.35HBr$ 的计算值: C: 38.32; H: 5.03; N: 6.87. 实测值: C: 38.09; H: 5.04; N: 7.20.

依据上述方法, 或者在某些情况下对上述方法作稍许改动, 制得了下述化合物:

(10.2) 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 250°C (分解温度); 元素分析 $C_{10}H_{13}N_2O_5P$ 的计算值: C: 44.13; H: 4.81; N: 10.29. 实测值: C: 43.74; H: 4.69; N: 9.92.

(10.3) 2-氨基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.
元素分析 $C_9H_{11}N_2O_5P + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 40.73; H: 4.48; N: 10.56. 实测值: C: 40.85; H: 4.10; N: 10.21.

(10.4) 2-氨基-5-甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.
元素分析 $C_8H_9N_2O_5P + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 39.07; H: 3.77; N: 11.39. 实测值: C: 38.96; H: 3.59; N: 11.18.

(10.5) 2-氨基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.
元素分析 $C_7H_7N_2O_5P + 0.6H_2O$ 的计算值: C: 34.90; H: 3.43; N: 11.63. 实测值: C: 34.72; H: 3.08; N: 11.35.

(10.6) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐.
元素分析 $C_{11}H_{16}N_2O_5BrP + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 35.29; H: 4.52; N: 7.48. 实测值: C: 35.09; H: 4.21; N: 7.34.

(10.7) 2-氨基-5-苄基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.
元素分析 $C_{13}H_{11}N_2O_5P$ 的计算值: C: 50.99; H: 3.62; N: 9.15. 实测值: C: 50.70; H: 3.43; N: 8.96.

(10.8) 2-氨基-5-苄基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.
元素分析 $C_{14}H_{13}N_2O_5P + 1.1H_2O$ 的计算值: C: 49.45; H: 4.51; N: 8.24. 实测值: C: 49.35; H: 4.32; N: 8.04.

(10.9) 2-氨基-5-环己基甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.
元素分析 $C_{14}H_{19}N_2O_5P + 0.3H_2O$ 的计算值: C: 50.70; H: 5.96; N: 8.45. 实测值: C: 50.60; H: 5.93; N: 8.38.

(10.10) 2-氨基-5-烯丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_5P + 0.4HBr + 0.3H_2O$ 的计算值: C: 39.00; H: 3.93; N: 9.10. 实测值: C: 39.31; H: 3.83; N: 8.76.

(10.11) 5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{11}H_{14}NO_5P$ 的计算值: C: 48.72; H: 5.20; N: 5.16. 实测值: C: 48.67; H: 5.02; N: 5.10.

(10.12) 2-氨基-5-丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_5P + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 45.59; H: 5.36; N: 9.67. 实测值: C: 45.32; H: 5.29; N: 9.50.

(10.13) 5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑-2-酮.

元素分析 $C_{11}H_{14}NO_6P + 0.39HBr$ 的计算值: C: 41.45; H: 4.55; N: 4.39. 实测值: C: 41.79; H: 4.22; N: 4.04.

(10.15) 5-环己基甲基-2-羟基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑.

元素分析 $C_{14}H_{19}N_2O_5P + 0.05HBr$ 的计算值: C: 50.90; H: 5.81; N: 8.48. 实测值: C: 51.06; H: 5.83; N: 8.25.

(10.16) 5-丁基-2-羟基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基].

元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_5P + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 45.59; H: 5.36; N: 9.67. 实测值: C: 45.77; H: 5.34; N: 9.39.

(10.17) 5-苄基-2-羟基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑.

元素分析 $C_{14}H_{13}N_2O_5P$ 的计算值: C: 52.51; H: 4.09; N: 8.75. 实测值: C: 52.29; H: 4.15; N: 8.36.

(10.20) 2-甲基-5-丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{11}H_{16}BrN_2O_4P + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 36.69; H: 4.76; N: 7.78. 实测值: C: 36.81; H: 4.99; N: 7.42.

(10.24) 2-氨基-5-(2-噻吩基甲基)-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{12}H_{11}N_2O_5PS + 0.9HBr$ 的计算值: C: 36.12; H: 3.01; N: 7.02. 实测值: C: 36.37; H: 2.72; N: 7.01.

(10.25) 2-二甲基氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P + 0.05HBr$ 的计算值: C: 39.11; H: 5.06; N: 7.02. 实测值: C: 39.17; H: 4.83; N: 6.66

(10.26) 2-异丙基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{14}H_{20}NO_5P + 0.8HBr$ 的计算值: C: 44.48; H: 5.55; N: 3.71.

实测值: C: 44.45; H: 5.57; N: 3.73.

(10.27) 2-氨基-5-乙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 245℃ (分解温度). 元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_7P$ 的计算值: C: 39.75; H: 3.67; N: 9.27. 实测值: C: 39.45; H: 3.71; N: 8.87

(10.28) 2-甲基氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{12}H_{18}BrN_2O_5P + 0.7H_2O$ 的计算值: C: 36.60; H: 4.97; N: 7.11. 实测值: C: 36.50; H: 5.09; N: 7.04.

(10.29) 2-乙基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{13}H_{19}BrNO_5P$ 的计算值: C: 41.07; H: 5.04; N: 3.68. 实测值: C: 41.12; H: 4.84; N: 3.62.

(10.30) 2-乙基氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_{13}H_{20}BrN_2O_5P$ 的计算值: C: 39.51; H: 5.10; N: 7.09. 实测值: C: 39.03; H: 5.48; N: 8.90.

(10.31) 2-乙烯基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{13}H_{16}NO_5P + 0.25HBr$ 的计算值: C: 49.18; H: 5.16; N: 4.41. 实测值: C: 48.94; H: 5.15; N: 4.40.

(10.32) 2-氨基-5-戊基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑.

元素分析 $C_{12}H_{17}N_2O_5P + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 46.61; H: 5.87; N: 9.06. 实测值: C: 46.38; H: 5.79; N: 9.07.

(10.33) 5-戊基-2-羟基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑.

元素分析 $C_{12}H_{17}N_2O_5P$ 的计算值: C: 48.00; H: 5.71; N: 9.33. 实测值: C: 48.04; H: 5.58; N: 9.26.

(10.45) 2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 196℃ (分解温度). 元素分析 $C_8H_9N_2O_5PS$ 的计算值: C: 34.79; H: 3.28; N: 10.14. 实测值: C: 34.60; H: 2.97; N: 10.00.

(10.35) 2-氨基-5-苄氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 230℃ (分解温度). 元素分析 $C_{15}H_{13}N_2O_7P + 0.7H_2O$ 的计算值: C: 47.81; H: 3.85; N: 7.43. 实测值: C: 47.85; H: 3.88; N: 7.21.

(10.36) 2-氨基-5-异丙氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp

221℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_7P + 0.9H_2O$ 的计算值: C: 39.75; H: 4.49; N: 8.43. 实测值: C: 39.72; H: 4.25; N: 8.20.

(10.37) 2-氨基-5-甲氧基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 240℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_9N_2O_7P + 0.3H_2O + 0.1$ 丙酮的计算值: C: 37.31; H: 3.43; N: 9.36. 实测值: C: 37.37; H: 3.19; N: 9.01.

(10.38) 2-氨基-5-[(N-甲基)氨基甲酰基]-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 235℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_{10}N_3O_6P$ 的计算值: C: 37.64; H: 3.51; N: 14.63. 实测值: C: 37.37; H: 3.22; N: 14.44.

(10.39) 2-氨基-5-乙硫基羰基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. mp 225℃ (分解温度). 元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_6P$ 的计算值: C: 37.74; H: 3.48; N: 8.80. 实测值: C: 37.67; H: 3.27; N: 8.46.

(10.40) 2-氨基-5-异丙硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. 元素分析 $C_{10}H_{13}N_2O_6PS + 0.2HBr$ 的计算值: C: 37.48; H: 4.15; N: 8.74. 实测值: C: 37.39; H: 4.11; N: 8.56.

(10.41) 2-氨基-5-苯硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. 元素分析 $C_{13}H_{11}N_2O_6PS + 0.25HBr$ 的计算值: C: 43.55; H: 3.16; N: 7.81. 实测值: C: 43.82; H: 3.28; N: 7.59.

(10.42) 2-氨基-5-乙硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. 元素分析 $C_9H_{11}N_2O_6PS + 0.85HBr$ 的计算值: C: 30.11; H: 3.33; N: 7.80. 实测值: C: 30.18; H: 3.44; N: 7.60.

(10.43) 2-氨基-5-丙硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. 元素分析 $C_{10}H_{13}N_2O_6 + H_2O$ 的计算值: C: 37.27; H: 4.69; N: 8.69; H_2O : 5.59. 实测值: C: 37.27; H: 4.67; N: 8.60; H_2O : 5.66.

(10.44) 2-氨基-5-叔丁硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噁唑. 元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_6PS + 0.25HBr$ 的计算值: C: 39.03; H: 4.54; N: 8.28. 实测值: C: 39.04; H: 4.62; N: 8.06.

(10.34) 4,5-二甲基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑. 元素分析 $C_9H_{11}N_2O_4P + 1.25H_2O$ 的计算值: C: 40.84; H: 5.14; N: 10.58. 实测值: C: 41.02; H: 5.09; N: 10.27.

实施例 11.

制备 N-烷基化的 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑和 4-[2-(5 膦酰基)呋喃基]噁唑。

步骤 A. 将碳酸铯(1.5 mmol)与 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑(1 mmol)在 DMF 中的悬浮液用碘甲烷(1.5 mmol)于 25℃ 处理 16 小时。提取并色谱纯化, 获得了 1,2-二甲基-4-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑和 1,2-二甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑。

步骤 B. 将 1,2-二甲基-4-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑 和 1,2-二甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]咪唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了下述化合物:

(11.1) 1,2-二甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]咪唑氢溴酸盐。

元素分析 $C_{13}H_{20}N_2O_4PBr + 0.8H_2O$ 的计算值: C: 39.67; H: 5.53; N: 7.12. 实测值: C: 39.63; H: 5.48; N: 7.16.

实施例 12.

制备 2-[2-(6-膦酰基)吡啶基]吡啶

步骤 A. 在 0℃, 将 2,2'-联吡啶(1 mmol)在二氯甲烷中的溶液用间氯过苯甲酸(2 mmol)处理, 将该反应混合物在 25℃ 搅拌 2 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2,2'-联吡啶-N-氧化物。

步骤 B. (Redmore, D., J. Org. Chem., 1970, 35, 4114) 在 -30℃, 将 2,2'-联吡啶-N-氧化物甲基醚(1 mmol, 由硫酸二甲酯与 2,2'-联吡啶-N-氧化物在亚磷酸二乙基酯中制得的)缓慢地加到正丁基锂(1 mmol)在亚磷酸二乙酯内的溶液中。将所得反应混合物在 25℃ 搅拌 12 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-[2-(6-二乙基膦酰基)吡啶基]吡啶。

步骤 C. 将 2-[2-(6-二乙基膦酰基)吡啶基]吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-[2-(6-膦酰基)吡啶基]吡啶(12.1). mp 158-162℃. 元素分析 $C_{10}H_9N_2O_3P + 0.5H_2O + 0.1HBr$ 的计算值: C: 47.42; H: 4.02; N: 11.06. 实测值: C: 47.03; H: 3.67; N: 10.95.

实施例 13.

制备 4,6-二甲基-2-(膦酰基甲氧基甲基)吡啶。

步骤 A. 将 2,4,6-三甲吡啶(1 mmol)在四氯化碳中的溶液用 NBS (5 mmol)和过氧化二苯甲酰(0.25 mmol)于 80℃处理 12 小时。将该反应混合物冷却,并过滤出沉淀。将滤液真空浓缩。色谱纯化,获得了 2-溴甲基-4,6-二甲基吡啶。

步骤 B. 在 0℃,将羟基甲基膦酸二乙酯(1 mmol)在甲苯中的溶液用氢化钠(1.1 mmol)处理,15 分钟后,加入 2-溴甲基-4,6-二甲基吡啶(1 mmol)。3 小时后,提取该反应混合物并进行色谱纯化,获得了 2-二乙基膦酰基甲基-4,6-二甲基吡啶。

步骤 C. 2-二乙基膦酰基甲基-4,6-二甲基吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理,获得了 4,6-二甲基-2-(膦酰基甲氧基甲基)吡啶(13.1), mp 109-112℃。元素分析 $C_9H_{14}NO_4P + 1.0H_2O + 0.5HBr$ 的计算值: C: 37.32; H: 5.74; N: 4.84。实测值: C: 37.18; H: 5.38; N: 4.67。

以类似方法制得了下述化合物:

(13.2) 2-氨基-4-甲基-5-丙基-6-膦酰基甲氧基甲基嘧啶, mp 153-156℃。元素分析 $C_{10}H_{18}N_3O_4P + 1.25H_2O + 1.6HBr$ 的计算值: C: 28.11; H: 5.21; N: 9.84。实测值: C: 28.25; H: 4.75; N: 9.74。

实施例 14.

制备 5-三丁基甲锡烷基-2-呋喃膦酸二乙酯(14)。

将 2-呋喃膦酸二乙酯(1 mmol,按照实施例 1 步骤 C 方法制得的)在 THF 中的溶液冷却至 -78℃,并用 15 分钟通过导管加到 N-异丙基-N-环己基氨基锂在 THF 内的温度为 -78℃ 的溶液中。将所得化合物在 -78℃ 搅拌 2 小时并在 20 分钟内通过导管加到在 -78℃ 的氯化三丁基锡(1 mmol)在 THF 中的溶液中。然后混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时,并在 25℃ 搅拌 12 小时。提取并色谱纯化,获得了化合物(14),为浅黄色油状物。

实施例 15.

制备 6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶

步骤 A. 在密封管中,将 2,6-二氯吡啶(120 mmol)在乙醇中的溶液用氨水溶液(28%,过量)于 160-165℃处理 60 小时。提取并色谱纯

化, 获得了 2-氨基-6-氯吡啶, 为白色固体。

步骤 B. 将 2-氨基-6-氯吡啶 (1 mmol) 与化合物 14 (1 mmol) 在对二甲苯中的溶液用四(三苯基磷)钯 (0.05 mmol) 于回流状态下处理 12 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-氨基-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶, 为浅黄色固体。

步骤 C. 将 2-氨基-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶 (15.1). mp 186-187°C. 元素分析 $C_9H_9N_2O_4P + 0.4HBr$ 的计算值: C: 39.67; H: 3.48; N: 10.28. 实测值: C: 39.95; H: 3.36; N: 10.04.

步骤 D. 在 25°C, 将 2-氨基-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶 (1 mmol) 在乙酸中的溶液用溴在乙酸中的溶液 (1N, 1 mmol) 处理 0.5 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-5-溴-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶和 2-氨基-3,5-二溴-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶。

步骤 E. 2-氨基-5-溴-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶和 2-氨基-3,5-二溴-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了下述化合物:

(15.2) 6-氨基-3-溴-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶。

元素分析 $C_9H_8BrN_2O_4P + 0.7H_2O + 0.9HBr + 0.12PhCH_3$ 的计算值: C: 28.44; H: 2.73; N: 6.74. 实测值: C: 28.64; H: 2.79; N: 6.31.

(15.3) 6-氨基-3,5-二溴-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 233-235°C.

元素分析 $C_9H_7Br_2N_2O_4P + 1.2HBr$ 的计算值: C: 21.84; H: 1.67; N: 5.66. 实测值: C: 21.90; H: 1.52; N: 5.30.

步骤 F. 将 2-氨基-3,5-二溴-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶 (1 mmol) 在 DMF 中的溶液用三丁基(乙烯基)锡 (1.2 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (0.2 mmol) 于 85°C 处理 4 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-3,5-二(乙烯基)-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶。

步骤 G. 在 25°C、1 大气压氢气下, 将 2-氨基-3,5-二(乙烯基)-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶 (1 mmol) 在乙酸乙酯中的溶液用披钯炭 (10%) 处理 12 小时。过滤、蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-3,5-二乙基-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶。

步骤 H. 将 2-氨基-3,5-二乙基-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-3,5-二乙基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶(15.4). mp 217-218°C. 元素分析 $C_{13}H_{17}N_2O_4P + 0.7H_2O + 1.0HBr$ 的计算值: C: 40.06; H: 5.02; N: 7.19. 实测值: C: 40.14; H: 4.70; N: 6.87.

步骤 I. 在 0°C, 将 2-氨基-6-甲基吡啶(1 mmol)在 48% 氢溴酸(4.4 mmol)中的溶液用溴(3 mmol)处理 1 小时. 然后加入亚硝酸钠(2.5 mmol)水溶液, 并使该反应混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时. 然后加入氢氧化钠(9.4 mmol)水溶液, 将该反应混合物在 25°C 搅拌 1 小时. 提取并色谱纯化, 获得了 2,3-二溴-6-甲基吡啶和 2,3,5-三溴-6-甲基吡啶.

步骤 J. 将 2,3-二溴-6-甲基吡啶进行实施例 15 步骤 B 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 5-溴-2-甲基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶(15.5). mp 207-208°C. 元素分析 $C_{10}H_9BrNO_4P + 0.6HBr$ 的计算值: C: 32.76; H: 2.64; N: 3.88. 实测值: C: 32.62; H: 2.95; N: 3.55.

依据上述方法, 或者用常规化学手段将这些方法作一些小的改进, 制得了下述化合物:

(15.6) 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 220-221°C. 元素分析 $C_9H_8NO_4P + 0.1H_2O + 0.45HBr$ 的计算值: C: 41.05; H: 3.31; N: 5.32. 实测值: C: 41.06; H: 3.10; N: 5.10.

(15.7) 2-氨基-3-硝基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 221-222°C. 元素分析 $C_9H_8N_3O_6P + 0.55HBr + 0.02PhCH_3$ 的计算值: C: 33.12; H: 2.65; N: 12.68. 实测值: C: 33.22; H: 2.43; N: 12.26.

(15.8) 2,3-二氨基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 150-153°C. 元素分析 $C_9H_{10}N_3O_4P + 1.5HBr + 0.05PhCH_3$ 的计算值: C: 29.46; H: 3.15; N: 11.02. 实测值: C: 29.50; H: 3.29; N: 10.60.

(15.9) 2-氯-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 94-96°C. 元素分析 $C_9H_7ClNO_4P + 0.25HBr$ 的计算值: C: 38.63; H: 2.61; N: 5.01. 实测值: C: 38.91; H: 3.00; N: 5.07.

(15.10) 3,5-二氯-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 180-181°C.

元素分析 $C_9H_6Cl_2NO_4P + 0.7HBr$ 的计算值: C: 31.61; H: 2.01; N: 3.94.

实测值: C: 31.69; H: 2.09; N: 3.89.

(15.11) 3-氯-5-三氟甲基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp

253-254℃. 元素分析 $C_{10}H_6ClF_3NO_4P$ 的计算值: C: 36.67; H: 1.85;

N: 4.28. 实测值: C: 36.69; H: 1.89; N: 4.30.

(15.12) 2-氨基-3-乙基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 220-221

℃. 元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_4P + 0.6HBr + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 41.24;

H: 4.40; N: 8.74. 实测值: C: 41.02; H: 4.57; N: 8.68.

(15.13) 6-氨基-3-乙基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_4P + 1.0HBr + 0.3H_2O$ 的计算值: C: 37.27; H: 4.15;

N: 7.90. 实测值: C: 37.27; H: 4.19; N: 7.51.

(15.14) 6-氨基-3-丙基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp 252-253

℃. 元素分析 $C_{12}H_{15}N_2O_4P + 1.0HBr + 1.0H_2O + 0.32PhCH_3$ 的计算值:

C: 41.65; H: 5.05; N: 6.82. 实测值: C: 41.97; H: 5.19; N: 6.83.

(15.15) 2,4-二甲基-3-溴-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶. mp

232-233℃.

元素分析 $C_{11}H_{11}BrNO_4P + 0.45HBr$ 的计算值: C: 35.85; H: 3.13; N:

3.80. 实测值: C: 35.98; H: 3.10; N: 3.71.

(15.16) 2-氯-4-氨基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_9H_8N_2O_4PCl + HBr + 0.5H_2O + MeOH$ 的计算值: C: 30.99;

H: 3.38; N: 7.23. 实测值: C: 31.09; H: 3.21; N: 6.96.

(15.17) 3-羟基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_9H_8NO_5P + 1.1HBr + 0.3CH_3Ph$ 的计算值: C: 37.26; H: 3.24;

N: 3.91. 实测值: C: 37.66; H: 3.55; N: 3.84.

(15.19) 2-氨基-3-环丙基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{12}H_{13}N_2O_4PCl + HBr + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 39.13; H: 4.05;

N: 7.61. 实测值: C: 39.06; H: 3.85; N: 7.37.

(15.20) 2-氨基-5-环丙基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{12}H_{13}N_2O_4P + HBr + 0.7CH_3Ph$ 的计算值: C: 47.69; H: 4.64;

N: 6.58. 实测值: C: 47.99; H: 4.62; N: 6.91.

(15.21) 5-氨基-2-甲氧基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_5P + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 43.87; H: 4.20; N: 10.23.

实测值: C: 43.71; H: 3.77; N: 9.77.

(15.22) 2-甲基-5-氟基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{11}H_9N_2O_4P + 0.75HBr + 0.5 H_2O + 0.5MePh$ 的计算值: C: 45.84; H: 3.91; N: 7.37. 实测值: C: 45.93; H: 3.56; N: 7.36.

(15.23) 2-氨基-3,5-二(氟基)-4-甲基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{12}H_9N_4O_4P + 0.7H_2O$ 的计算值: C: 45.49; H: 3.31; N: 17.68.

实测值: C: 45.48; H: 3.06; N: 17.51.

(15.24) 2-氯-4-氟基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶.

元素分析 $C_{10}H_6N_2O_4PCl$ 的计算值: C: 42.20; H: 2.13; N: 9.84. 实测值: C: 41.95; H: 2.10; N: 9.47.

实施例 16.

制备 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶和 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶
步骤 A. 将 5-二乙基膦酰基-2-[(1-氧代)戊基]呋喃在 N,N 二甲基甲酰胺缩二甲醇中的溶液加热回流 12 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 5-(2-丙基-3-N,N-二甲基氨基)丙烯酰基-2-呋喃膦酸二乙酯

步骤 B. 将 5-(2-丙基-3-N,N-二甲基氨基)丙烯酰基-2-呋喃膦酸二乙酯 (1 mmol) 在乙醇中的溶液用盐酸胍 (1.2 mmol) 和乙醇钠 (1 mmol) 于 80℃ 处理 12 小时. 将该反应混合物蒸发, 把残余物溶于水中. 将该水溶液用 HCl (2 N) 中和, 并减压浓缩. 将残余物与甲苯共蒸发, 获得了 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶, 为黄色固体.

步骤 C. 将 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶 (1 mmol) 与亚硫酰氯加热回流 2 小时. 将该反应混合物蒸发至干, 把残余物溶于二氯甲烷中, 并用过量吡啶和乙醇在 25℃ 处理 12 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶.

步骤 D. 将 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-5-丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶 (16.1). mp 258-259℃. 元素分析 $C_{11}H_{14}N_3O_4P + 1.33H_2O$

的计算值: C: 43.01; H: 5.47; N: 13.68. 实测值: C: 43.18; H: 5.31; N: 13.30.

下述化合物是用该方法制备的:

(16.2) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. mp 218-220℃.

元素分析 $C_{12}H_{16}N_3O_4P + 0.75HBr + 0.3PhCH_3$ 的计算值: C: 43.92; H: 5.01; N: 10.90. 实测值: C: 44.02; H: 4.62; N: 10.69.

或者可依据下述方法制备其它 4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶:

步骤 E. 将化合物 2.2 进行实施例 16 步骤 A 的处理, 获得了 5-(3-N,N-二甲基氨基)丙烯酰基-2-呋喃膦酸二乙酯, 为橙色固体.

步骤 F. 将 5-(3-N,N-二甲基氨基)丙烯酰基-2-呋喃膦酸二乙酯 (1 mmol)、乙醇钠乙醇溶液 (2 mmol) 和盐酸胍 (1.1 mmol) 的溶液在 55℃ 加热 2 小时. 将该反应混合物在冰浴中冷却, 并用 1N HCl 中和. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶, 为黄色固体.

步骤 G. 将 2-氨基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶 (16.3). mp > 230℃. 元素分析 $C_8H_8N_3O_4P + 0.75H_2O + 0.2HBr$ 的计算值: C: 35.48; H: 3.61; N: 15.51. 实测值: C: 35.42; H: 3.80; N: 15.30.

步骤 H. 将 2-氨基-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶 (1 mmol) 在甲醇和氯仿中的溶液用 NBS (1.5 mmol) 于 25℃ 处理 1 小时. 提取并色谱纯化, 获得了 2-氨基-5-溴-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶, 为黄色固体.

步骤 I. 将 2-氨基-5-溴-4-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]嘧啶进行实施例 15 步骤 F 和 G 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-5-乙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶 (16.4). mp > 225℃. 元素分析 $C_{10}H_{12}N_3O_4P + 1.4H_2O + 0.2HBr + 0.25PhCH_3$ 的计算值: C: 42.30; H: 5.14; N: 12.59. 实测值: C: 42.74; H: 4.94; N: 12.13.

使用上述方法,或者用常规化学手段将其作一些小的改进,制得了下述化合物:

(16.5) 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. mp 194-196℃.

元素分析 $C_8H_7N_2O_4P + 0.1H_2O + 0.55HBr$ 的计算值: C: 35.27; H: 2.87; N: 10.28. 实测值: C: 35.26; H: 2.83; N: 9.89.

(16.6) 2-氨基-6-甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. mp 238-239℃.

元素分析 $C_9H_{10}N_3O_4P + 0.9HBr$ 的计算值: C: 32.96; H: 3.35; N: 12.81. 实测值: C: 33.25; H: 3.34; N: 12.46.

(16.7) 2-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. mp 228-229℃.

元素分析 $C_9H_9N_2O_4PS + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 38.44; H: 3.58; N: 9.96. 实测值: C: 38.19; H: 3.25; N: 9.66.

(16.8) 2-甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. mp 206-212℃. 元

素分析 $C_9H_9N_2O_4P + 0.9H_2O + 0.25HBr$ 的计算值: C: 34.05; H: 3.30; N: 8.82. 实测值: C: 34.02; H: 3.06; N: 8.75.

(16.9) 4,6-二甲基-5-溴-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. mp 251-252℃.

元素分析 $C_{10}H_{10}BrN_2O_4P$ 的计算值: C: 36.06; H: 3.03; N: 8.41. 实测值: C: 35.89; H: 2.82; N: 8.11.

(16.10) 2-氨基-5-氯-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶.

元素分析 $C_8H_7ClN_3O_4P + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 33.76; H: 2.83; N: 14.76. 实测值: C: 33.91; H: 2.86; N: 14.20.

(16.11) 2-氨基-6-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶.

元素分析 $C_9H_{10}N_3O_4PS + HBr$ 的计算值: C: 29.36; H: 3.01; N: 11.41. 实测值: C: 29.63; H: 3.02; N: 11.27.

(16.12) 2-氨基-5-溴-6-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶.

元素分析 $C_9H_9N_3O_4PSBr + 0.8 HBr + 0.2 MePh$ 的计算值: C: 27.80; H: 2.56; N: 9.35. 实测值: C: 27.74; H: 2.40; N: 8.94.

(16.13) 2-氨基-(4-吗啉代)-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. Mp > 230℃.

元素分析 $C_{12}H_{15}N_4O_6P + HBr + 0.05 MePh$ 的计算值: C: 36.02; H: 4.01; N: 13.61. 实测值: C: 35.98; H: 4.04; N: 13.33.

(16.14) 6-氨基-4-氯-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]嘧啶. $M_p > 230^\circ\text{C}$.
元素分析 $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PCl} + 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C: 33.76; H: 2.83; N: 14.76. 实测值: C: 33.83; H: 2.54; N: 14.48.

实施例 17.

制备 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪和 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]三嗪
步骤 A. 在实施例 16 中描述的方法也适用于合成 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪和 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]三嗪类似物, 并且在某些情况下使用常规化学方法将这些方法作一些小的改变: 因此制得了下述化合物:

(17.1) 2,5-二甲基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪. $m_p 212-213^\circ\text{C}$.
元素分析 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4\text{P} + 0.75\text{HBr}$ 的计算值: C: 38.15; H: 3.76; N: 8.90.
实测值: C: 38.41; H: 3.93; N: 8.76.

(17.2) 2-氯-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪. $m_p 204-205^\circ\text{C}$.
元素分析 $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_2\text{O}_4\text{P} + 0.3\text{HBr} + 0.02\text{PhCH}_3$ 的计算值: C: 34.10; H: 2.27; N: 9.77. 实测值: C: 34.36; H: 2.07; N: 9.39.

(17.3) 2-氨基-3-丙基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪. $m_p 227-228^\circ\text{C}$.

元素分析 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4\text{P} + 0.7\text{HBr}$ 的计算值: C: 38.87; H: 4.36; N: 12.36. 实测值: C: 39.19; H: 4.36; N: 11.92.

(17.4) 2-氨基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪. $m_p 235-236^\circ\text{C}$.
元素分析 $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_4\text{P} + 1.15\text{H}_2\text{O} + 0.03\text{PhCH}_3$ 的计算值: C: 37.26; H: 4.01; N: 15.88. 实测值: C: 37.09; H: 3.67; N: 15.51.

(17.5) 2-氨基-3-溴-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪.
元素分析 $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4\text{PBr} + 1\text{HBr}$ 的计算值: C: 23.97; H: 2.01; N: 10.48.
实测值: C: 24.00; H: 2.00; N: 10.13.

(17.6) 3-甲硫基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪.
元素分析 $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 0.3\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C: 38.94; H: 3.49; N: 10.09.
实测值: C: 38.99; H: 3.11; N: 9.67.

(17.7) 6-氨基-3-甲硫基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪.
元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS} + 1.5\text{H}_2\text{O} + 1.7\text{HBr} + 0.25\text{MePh}$ 的计算值: C: 27.19; H: 3.54; N: 8.85. 实测值: C: 27.10; H: 3.85; N: 8.49.

(17.8) 6-氨基-5-甲硫基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪.

元素分析 $C_9H_{10}N_3O_4PS + 1.1HBr + 0.05MePh$ 的计算值: C: 29.49; H: 3.04; N: 11.03. 实测值: C: 29.23; H: 2.79; N: 10.87.

(17.9) 6-氨基-5-甲氧基羰基-3-氯-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪.
元素分析 $C_{10}H_9N_3O_6PCl + 0.3HBr + 0.04MePh$ 的计算值: C: 34.15; H: 2.68; N: 11.62. 实测值: C: 34.20; H: 2.90; N: 11.21.

(17.10) 6-氨基-3-甲硫基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪铵盐.
元素分析 $C_9H_{13}N_4O_4PS + 0.8HBr$ 的计算值: C: 29.30; H: 3.77; N: 15.18. 实测值: C: 29.03; H: 3.88; N: 15.08.

(17.11) 2-氨基-4-苯基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]三嗪.
元素分析 $C_{13}H_{11}N_4O_4P + HBr + 0.1EtOAc$ 的计算值: C: 39.45; H: 3.16; N: 13.73. 实测值: C: 39.77; H: 3.26; N: 13.48.

实施例 18.

制备其中 X 是甲氧基羰基、甲硫基羰基、甲基氨基羰基和甲基羰基氨基的类似物

制备 4-膦酰基甲氧基羰基噻唑和 4-膦酰基甲氧基羰基噁唑

步骤 A. 在室温, 将 2-氨基-4-乙氧基羰基噻唑 (1 mmol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (5 mL) 中的溶液用二碳酸二叔丁酯 (1.2 mmol)、TMEDA (0.1 mmol) 和 DMAP (0.1 mmol) 处理. 将该反应搅拌 20 小时后, 将其蒸发至干. 提取残余物, 获得了 2-[N-Boc(氨基)]-4-乙氧基羰基噻唑, 为黄色固体.

步骤 B. 将 2-[N-Boc(氨基)]-4-乙氧基羰基噻唑 (1 mmol) 在 2:1 EtOH:H₂O 混合物 (10 mL) 中的溶液用 NaOH (3N, 3 mmol) 处理, 将该反应在 60℃ 搅拌 4 小时. 将该反应冷却至 0℃, 用 3N HCl 中和至 pH 5, 通过过滤收集所得固体, 获得了 2-[N-Boc(氨基)]-4-羧基噻唑, 为白色固体.

步骤 C. 在室温, 将 2-[N-Boc(氨基)]-4-羧基噻唑 (1 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的悬浮液用亚硫酸氯 (4 mmol) 处理. 搅拌 4 小时后, 将该反应蒸发至干. 把残余物溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 并在 0℃ 加到 (羟基甲基)膦酸二乙酯 (1.5 mmol) 于吡啶 (2 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 内的溶液中. 将该反应温热至室温, 并搅拌 4 小时. 用水结束该反应混合物, 并提取该混合物, 获得了 2-[N-Boc(氨基)]-4-二乙基膦酰

基甲氧基羧基噻唑，为粘稠的黄色固体。

或者，可用如在下述操作中举例说明的混合酸酐法形成酯连接：

在室温，将 2-[N-Boc(氨基)]-4-羧基噻唑(1 mmol)在吡啶(5 mL)中的溶液依次用对甲苯磺酰基氯(2 mmol)和(羟基甲基)膦酸二乙酯(2 mmol)处理 4 小时。蒸发，提取并色谱纯化，获得了 2-[N-Boc(氨基)]-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑，为粘稠的黄色固体。

步骤 D. 将 2-[N-Boc(氨基)]-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑(1 mmol)和茴香醚(0.1 mmol)在二氯甲烷(5 mL)和三氟乙酸(5 mL)中的溶液在 0℃ 搅拌 1 小时，并在室温搅拌 1 小时。蒸发、提取并色谱纯化，获得了 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑，为固体。

步骤 E. 将 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑进行实施例 3 步骤 C 的处理，获得了 2-氨基-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑(18.1)，为固体。Mp > 240℃ (分解温度)。元素分析 C₅H₇N₂O₅PS 的计算值：C: 25.22; H: 2.96; N: 11.76. 实测值：C: 25.30; H: 2.86; N: 11.77.

步骤 F. 在室温，将 2-[N-Boc(氨基)]-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑(1 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液用溴(2 mmol)处理 4 小时。蒸发并提取，获得了 2-[N-Boc(氨基)]-5-溴-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑，为橙色油状物，将其进行实施例 18 步骤 D 的处理，然后进行实施例 3 步骤 C 的处理，获得了 2-氨基-5-溴-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑(18.2)，为固体。Mp > 230℃ (分解温度)。元素分析 C₅H₆N₂O₅PSBr 的计算值：C: 18.94; H: 1.91; N: 8.84. 实测值：C: 19.08; H: 1.76; N: 8.67.

步骤 G. 将 2-[N-Boc(氨基)]-5-溴-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑(1 mmol)和二氯化二(三苯基膦)钯(II)(0.1 mmol)在 DMF (5 mL)中的溶液用三丁基(乙烯基)锡(2.5 mmol)处理，并将该反应混合物在 60℃ 搅拌 2 小时。除去溶剂，把残余物置于 EtOAc 中，并与 2 mmol NaF 在 5 mL 水中搅拌 1 小时。提取并色谱纯化，获得了 2-[N-Boc(氨基)]-5-乙烯基-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑，为黄色固体。

步骤 H. 将 2-[N-Boc(氨基)]-5-乙烯基-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑(1 mmol)与 10% Pd/C (0.5 mmol)在 MeOH (5 mL)中的溶液在氢气气氛下(汽球)于室温搅拌 15 小时。过滤并蒸发后，获得了 2-[N-Boc(氨基)]-5-乙基-4-二乙基膦酰基甲氧基羧基噻唑，为黄色固体，

将其进行实施例 18 步骤 D 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-5-乙基-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑(18.3), 为固体。Mp > 230℃ (分解温度)。元素分析 $C_7H_{11}N_2O_5PS$ 的计算值: C: 31.58; H: 4.16; N: 10.52。实测值: C: 31.80; H: 4.04; N: 10.18。

步骤 I. 在-78℃, 将 N-[二(甲硫基)亚甲基]甘氨酸甲酯(1 mmol) 在无水 THF (2 mL) 中的溶液加到 t-BuOK (1.4 mmol) 在无水 THF (10 mL) 内的溶液中, 并将该混合物搅拌 30 分钟。然后加入异硫氰酸乙酯 (1 mmol) 在无水 THF (2 mL) 中的溶液, 将该反应在-78℃搅拌 30 分钟, 在室温搅拌 2 小时。用水结束该反应混合物。提取并色谱纯化, 获得了 2-甲硫基-5-(N-乙基氨基)-4-甲氧基羧基噻唑, 为黄色固体, 将其进行实施例 18 步骤 B 和 C 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-甲硫基-5-(N-乙基氨基)-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑(18.4), 为固体。Mp > 200℃ (分解温度)。元素分析 $C_8H_{13}N_2O_5PS_2 + 0.1HBr$ 的计算值: C: 29.99; H: 4.12; N: 8.74。实测值: C: 29.71; H: 4.10; N: 8.60。

I. 制备 4-膦酰基甲硫基羧基噻唑

步骤 J. 将 1 mmol 2-[N-Boc (氨基)]-4-噻唑甲酰氯(1 mmol) 与吡啶(2 mmol) 在二氯甲烷(5 mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并向该溶液中通 10 分钟的 H_2S (g)。将该反应混合物在-78℃搅拌 30 分钟, 然后温热至室温。将该混合物用 3 N HCl 洗涤。分离出有机相, 干燥并浓缩, 获得了 2-[N-Boc (氨基)]-4-噻唑硫代甲酸, 为黄色固体。

步骤 K. 将 2-[N-Boc (氨基)]-4-噻唑硫代甲酸(1 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液冷却至-78℃, 并用 NaH (2 mmol) 以少量多次方式处理。10 分钟后, 将该反应用三氯甲磺酸二乙基膦酰基甲酯在 THF (5 mL) 中的溶液处理。将该反应在-78℃搅拌 1 小时, 然后用水结束反应。提取并色谱纯化, 获得了 2-[N-Boc (氨基)]-4-二乙基膦酰基甲硫代羧基噻唑, 为粘稠的油状物, 将其进行实施例 18 步骤 D 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲硫代羧基噻唑(18.5), 为固体。Mp > 230℃ (分解温度)。元素分析 $C_5H_7N_2O_4PS_2$ 的计算值: C: 23.62; H: 2.78; N: 11.02。实测值: C: 23.77; H: 2.61; N: 10.73。

制备 4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑、3-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]异噻唑、和 2-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]吡啶

步骤 L. 将 2-[N-Boc(氨基)]-4-噻唑甲酸(1 mmol)在 DMF(5 mL)中的溶液用 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDCI, 1.5 mmol)和 1-羟基苯并三唑水合物(HOBt, 1.5 mmol)处理, 然后加入氨基甲基膦酸二乙酯(1.5 mmol), 在室温保持 24 小时。将该反应混合物蒸发, 提取并色谱纯化, 获得了 2-[N-Boc(氨基)]-4-[(N-二乙基膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑, 为白色固体, 将其进行实施例 18 步骤 D 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 2-氨基-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑(18.6), 为浅棕色固体。Mp > 245℃(分解温度)。元素分析 $C_5H_8N_3O_4PS + 1.05HBr$ 的计算值: C: 18.64; H: 2.83; N: 13.04。实测值: C: 18.78; H: 2.43; N: 12.97。

制备 2-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]噻唑和 2-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]吡啶

步骤 M. 在室温, 将 2-氨基-4,5-二甲基噻唑盐酸盐(2 mmol)和二乙基膦酰基乙酸(1 mmol)在 DMF(5 mL)中的溶液用 EDCI(1.5 mmol)、HOBt(1.5 mmol)和三乙胺(2 mmol)处理 24 小时。将该反应混合物蒸发, 提取并色谱纯化, 获得了 2-[(N-二乙基膦酰基乙酰基)氨基]-4,5-二甲基噻唑为黄色固体, 将其进行实施例 18 步骤 D 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 4,5-二甲基 2-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]噻唑(18.7), 为浅棕色固体, Mp > 250℃。元素分析 $C_7H_{11}N_2O_4PS$ 的计算值: C: 33.60; H: 4.43; N: 11.20。实测值: C: 33.62; H: 4.29; N: 10.99。

使用一些上述方法, 或者用常规化学手段将上述方法作一些小的改进, 制得了下述化合物:

(18.8) 2-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]吡啶。

元素分析 $C_7H_9N_2O_4P + HBr + 0.67H_2O$ 的计算值: C: 27.20; H: 3.70; N: 9.06。实测值: C: 27.02; H: 3.71; N: 8.92。

(18.9) 2-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]吡啶。

元素分析 $C_7H_9N_2O_4P + HBr + 0.67H_2O$ 的计算值: C: 27.20; H: 3.70;

N: 9.06. 实测值: C: 27.05; H: 3.59; N: 8.86.

(18.10) 4-乙氧基羰基-2-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]噻唑.

元素分析 $C_8H_{11}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 32.66; H: 3.77; N: 9.52. 实测值: C: 32.83; H: 3.58; N: 9.20.

(18.11) 2-氨基-5-溴-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑. Mp 232 °C (分解温度). 元素分析 $C_5H_7N_3O_4PSBr + 0.15HBr + 0.1$ 己烷的计算值: C: 19.97; H: 2.56; N: 12.48. 实测值: C: 19.90; H: 2.29; N: 12.33.

(18.12) 2-氨基-5-(2-噻吩基)-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑.

Mp 245 °C (分解温度). 元素分析 $C_9H_{10}N_3O_4PS_2 + HBr + 0.1EtOAc$ 的计算值: C: 27.60; H: 2.91; N: 10.27. 实测值: C: 27.20; H: 2.67; N: 9.98.

(18.13) 4,5-二氯-3-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]异噻唑. Mp 189-191 °C. 元素分析 $C_5H_5N_2O_4PSCl_2$ 的计算值: C: 20.63; H: 1.73; N: 9.62. 实测值: C: 20.43; H: 1.54; N: 9.51.

(18.14) 2-氨基-5-溴-4-{[N-(1-膦酰基-1-苯基)甲基]氨基甲酰基}噻唑. Mp > 250 °C. 元素分析 $C_{11}H_{11}N_3O_4PSBr$ 的计算值: C: 33.69; H: 2.83; N: 10.71. 实测值: C: 33.85; H: 2.63; N: 10.85.

(18.15) 2-氨基-5-(2-噻吩基)-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑. Mp > 230 °C (分解温度). 元素分析 $C_9H_9N_2O_5PS_2$ 的计算值: C: 33.75; H: 2.83; N: 8.75. 实测值: C: 33.40; H: 2.74; N: 8.51.

(18.16) 2-氨基-5-苄基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑. Mp > 230 °C (分解温度). 元素分析 $C_{12}H_{13}N_2O_5PS$ 的计算值: C: 43.91; H: 3.99; N: 8.53. 实测值: C: 43.77; H: 4.03; N: 8.25.

(18.17) 2-甲硫基-5-甲基氨基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

元素分析 $C_7H_{11}N_2O_5PS_2 + 0.2 HBr$ 的计算值: C: 26.74; H: 3.59; N: 8.91. 实测值: C: 26.79; H: 3.89; N: 8.89.

(18.18) 2-氨基-5-乙基-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑. Mp 180 °C (分解温度). 元素分析 $C_7H_{12}N_3O_4PS + HBr + 0.4CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 23.49; H: 3.67; N: 11.18. 实测值: C: 23.73; H: 3.29; N: 11.42.

(18.19) 2-氨基-5-异丙基-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑.
Mp 247-250℃. 元素分析 $C_8H_{14}N_3O_4PS$ 的计算值: C: 34.41; H: 5.05;
N: 15.05. 实测值: C: 34.46; H: 4.80; N: 14.68.

(18.20) 2-氨基-5-异丙基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑. Mp > 230℃.
元素分析 $C_8H_{13}N_2O_5PS$ 的计算值: C: 34.29; H: 4.68; N: 10.00. 实
测值: C: 33.97; H: 4.49; N: 9.70.

(18.21) 2-氨基-5-苯基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑. Mp > 230℃.
元素分析 $C_{11}H_{11}N_2O_5PS$ 的计算值: C: 42.04; H: 3.53; N: 8.91. 实
测值: C: 42.04; H: 3.40; N: 8.72.

(18.22) 2-氨基-4-膦酰基甲氧基羰基噁唑.
元素分析 $C_5H_7N_2O_6P + 0.09HBr$ 的计算值: C: 26.18; H: 3.12; N: 12.21.
实测值: C: 26.29; H: 3.04; N: 11.90.

(18.23) 2-氨基-6-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]吡啶.
元素分析 $C_7H_{10}N_3O_4P + 1.1HBr + 0.25MeOH$ 的计算值: C: 26.54; H:
3.72; N: 12.80. 实测值: C: 26.79; H: 3.63; N: 12.44.

(18.24) 2-氨基-5-甲基-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]噻唑. Mp >
250℃. 元素分析 $C_6H_{10}N_3O_4PS + 0.06EtOAc$ 的计算值: C: 29.22; H:
4.12; N: 16.38. 实测值: C: 29.03; H: 3.84; N: 16.01.

(18.25) 2-氨基-3-溴-6-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]吡啶.
元素分析 $C_7H_9N_3O_4PBr + 1.25HBr + 0.8EtOAc$ 的计算值: C: 25.43; H:
3.48; N: 8.72. 实测值: C: 25.58; H: 3.71; N: 8.56.

(18.26) 2-氨基-3,5-二溴-6-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]吡啶.
元素分析 $C_7H_8N_3O_4PBr_2 + HBr + 0.5EtOAc$ 的计算值: C: 21.03; H: 2.55;
N: 8.18. 实测值: C: 21.28; H: 2.55; N: 7.91.

(18.27) 2-氨基-5-甲基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑. Mp 230℃ (分解
温度).

元素分析 $C_6H_9N_2O_5PS$ 的计算值: C: 28.58; H: 3.60; N: 11.11. 实
测值: C: 28.38; H: 3.49; N: 11.10.

(18.28) 2-氨基-3,5-二乙基-6-[(N-膦酰基乙酰基)氨基]吡啶.
MS $C_{11}H_{18}N_3O_4P + H$ 的计算值: 288, 实测值 288.

(18.29) 2-氨基-3,5-二溴-6-[(N-(2,2-二溴-2-膦酰基)乙酰基)氨基]
吡啶.

元素分析 $C_7H_6N_3O_4PBr_4 + 0.5HBr + EtOAc$ 的计算值: C: 19.56; H: 2.16; N: 6.22. 实测值: C: 19.26; H: 2.29; N: 5.91.

(18.30) 2-氨基-5-异丙基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

元素分析 $C_8H_{13}N_2O_6P + 0.2HBr$ 的计算值: C: 34.27; H: 4.75; N: 9.99. 实测值: C: 34.47; H: 4.84; N: 9.83.

(18.31) 2-氨基-5-[1-(2-环己基甲基)乙炔基]-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

Mp 230℃ (分解温度). 元素分析 $C_{14}H_{19}N_2O_5PS + 0.1HBr$ 的计算值: C: 45.89; H: 5.25; N: 7.64. 实测值: C: 45.85; H: 4.96; N: 7.44.

(18.32) 2-氨基-5-[1-(4-氟基)丁炔基]-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

Mp 230℃ (分解温度). 元素分析 $C_{10}H_{10}N_3O_5PS + 0.25HBr$ 的计算值: C: 35.80; H: 3.08; N: 12.53. 实测值: C: 35.92; H: 2.99; N: 12.20.

(18.33) 2-氨基-5-甲基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

元素分析 $C_6H_9N_2O_6P + 0.15HBr$ 的计算值: C: 29.03; H: 3.71; N: 11.28. 实测值: C: 28.98; H: 3.66; N: 11.21.

(18.34) 2-氨基-5-[1-(4-氟基)丁基]-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

Mp 230℃ (分解温度). 元素分析 $C_{10}H_{14}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 37.62; H: 4.42; N: 13.16. 实测值: C: 37.23; H: 4.18; N: 12.79.

(18.35) 2-氨基-5-戊基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑.

元素分析 $C_{10}H_{17}N_2O_6P$ 的计算值: C: 41.10; H: 5.86; N: 9.59. 实测值: C: 41.16; H: 5.75; N: 9.50.

(18.36) 2-[N-Boc(氨基)]-4-[(2-膦酰基)乙氧基羰基]噻唑.

元素分析 $C_{11}H_{17}N_2O_7PS$ 的计算值: C: 37.50; H: 4.86; N: 7.95. 实测值: C: 37.10; H: 4.59; N: 7.84.

(18.37) 2-氨基-4-[(2-膦酰基)乙氧基羰基]噻唑氢溴酸盐.

元素分析 $C_6H_9N_2O_5PS + HBr$ 的计算值: C: 21.63; H: 3.03; N: 8.41. 实测值: C: 22.01; H: 2.99; N: 8.15.

(18.38) 2-氨基-5-丁基-4-膦酰基甲氧基羰基噻唑. 元素分析 $C_9H_{15}N_2O_6P$ 的计算值: C: 38.86; H: 5.43; N: 10.07. 实测值: C: 38.59; H: 5.43; N: 9.96.

(18.39) 2-氨基-5-[1-(1-氧代-2,2-二甲基)丙基]-4-膦酰基甲氧基

羧基噻唑。元素分析 $C_{10}H_{15}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 37.27; H: 4.69; N: 8.69. 实测值: C: 37.03; H: 4.69; N: 8.39.

(18.40) 2-氨基-5-丙基-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑。

元素分析 $C_8H_{13}N_2O_6P + 0.35EtOAc + 0.05HBr$ 的计算值: C: 37.75; H: 5.34; N: 9.37. 实测值: C: 37.69; H: 5.21; N: 9.03.

(18.41) 2-氨基-5-丙基-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑。Mp 134℃ (分解温度)。

元素分析 $C_8H_{13}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 34.29; H: 4.68; N: 10.00. 实测值: C: 33.90; H: 4.30; N: 9.61.

(18.42) 2-氨基-5-戊基-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑。Mp 130℃ (分解温度)。

元素分析 $C_{10}H_{17}N_2O_6PS$ 的计算值: C: 38.96; H: 5.56; N: 9.09. 实测值: C: 38.69; H: 5.25; N: 8.85.

(18.43) 2-氨基-5-溴-4-膦酰基甲硫代羧基噻唑。Mp 230℃ (分解温度)。

元素分析 $C_5H_6N_2O_5PS_2Br$ 的计算值: C: 18.03; H: 1.82; N: 8.41. 实测值: C: 18.40; H: 1.93; N: 8.18.

(18.44) 2-氨基-5-(2-呋喃基)-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑。Mp 230℃ (分解温度)。元素分析 $C_9H_9N_2O_6PS$ 的计算值: C: 35.53; H: 2.98; N: 9.21. 实测值: C: 35.78; H: 3.05; N: 8.11.

(18.45) 2-氨基-5-乙基-4-膦酰基甲氧基羧基噻唑。Mp 141℃ (分解温度)。

元素分析 $C_7H_{11}N_2O_6P$ 的计算值: C: 33.61; H: 4.43; N: 11.20. 实测值: C: 33.79; H: 4.47; N: 11.09.

(18.46) 5-甲基-4-[(N-膦酰基甲基)氨基甲酰基]咪唑。

元素分析 $C_6H_{10}N_3O_4P$ 的计算值: C: 32.89; H: 4.60; N: 19.18. 实测值: C: 33.04; H: 4.65; N: 18.84.

实施例 19.

制备用作前药的各种膦酸二酯。

将 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑 (1 mmol) 在亚硫酰氯 (5 mL) 中的悬浮液温热回流 4 小时。将该冷却的反应混合物

蒸发至干,把所得黄色残余物溶于二氯甲烷中,并用相应的苯甲醇(4 mmol)和吡啶(2.5 mmol)在二氯甲烷中的溶液处理。在 25℃ 搅拌 24 小时后,将该反应混合物提取并色谱纯化,获得了标题化合物。依据该方法制得了下述化合物:

(19.1) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(4-新戊酰氧基苄基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{36}H_{44}NO_8PS + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 62.76; H: 6.55; N: 2.03。实测值: C: 62.45; H: 6.44; N: 2.04。

(19.2) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(3,4-二乙酰氧基苄基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{34}H_{36}NO_{12}PS + 0.8H_2O$ 的计算值: C: 56.09; H: 5.21; N: 1.92。实测值: C: 55.90; H: 4.98; N: 1.94。

(19.3) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(4-乙酰氧基-3-甲氧基苄基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{32}H_{36}NO_{10}PS$ 的计算值: C: 58.44; H: 5.52; N: 2.13。实测值: C: 58.16; H: 5.34; N: 2.13。

(19.4) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(4-乙酰氧基-3-甲基苄基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{32}H_{36}NO_8PS$ 的计算值: C: 61.43; H: 5.80; N: 2.24。实测值: C: 61.34; H: 5.89; N: 2.25。

(19.5) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(3,4-二乙酰氧基苄基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{33}H_{35}N_2O_{12}PS$ 的计算值: C: 55.46; H: 4.94; N: 3.92。实测值: C: 55.06; H: 4.96; N: 3.79。

(19.6) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(4-乙酰氧基苄基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{29}H_{31}N_2O_8PS$ 的计算值: C: 58.19; H: 5.22; N: 4.68。实测值: C: 57.82; H: 4.83; N: 4.50。

该方法还可用于制备用作前药的膦酸苯基酯,并制备了下述化合物:

(19.7) 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-二苯基膦酰基)呋喃基]噻唑。元素分析 $C_{24}H_{24}NO_4PS + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 63.31; H: 5.36; N: 3.08。实测值: C: 63.22; H: 5.34; N: 3.14。

(19.63) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二苯基膦酰基)呋喃基]噻唑。Mp 128-129℃。元素分析 $C_{23}H_{23}N_2O_4PS$ 的计算值: C: 60.78; H: 5.10; N: 6.16。实测值: C: 60.68; H: 4.83; N: 6.17。

(19.64) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-苯基膦酰基)呋喃基]噻唑。Mp > 250 0℃。元素分析 $C_{17}H_{19}N_2O_4PS$ 的计算值: C: 53.96; H: 5.06; N:

7.40. 实测值: C: 53.81; H: 4.87; N: 7.41.

(19.65) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二(3-氯苯基)膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{23}H_{21}N_2O_4PSCl_2 + 0.5 H_2O$ 的计算值: C: 51.89; H: 4.17; N: 5.26. 实测值: C: 51.55; H: 3.99; N: 5.22.

(19.67) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二(4-甲氧基苯基)膦酰基)呋喃基]噻唑.

元素分析 $C_{25}H_{27}N_2O_6PS + 0.5 H_2O$ 的计算值: C: 57.35; H: 5.39; N: 5.35. 实测值: C: 57.11; H: 5.36; N: 5.75.

该方法还可用于制备一些用作前药的含硫膦酸酯,并制备了下述化合物:

(19.8) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(2-甲基羧基硫代乙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{20}H_{28}NO_6PS_3$ 的计算值: C: 47.51; H: 5.58; N: 2.77. 实测值: C: 47.32; H: 5.56; N: 2.77.

(19.9) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(硫代苯甲酰基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{28}H_{28}NO_6PS_3$ 的计算值: C: 55.89; H: 4.69; N: 2.33. 实测值: C: 55.73; H: 4.72; N: 2.28.

该方法还可用于通过将膦酸与各种二醇(例如 1,3-丙二醇,参见用于合成一些 1,3-丙二醇的实施例 21)偶合来制备用作前药的环状膦酸酯(例如环 1,3-丙二醇膦酸酯),并制备了下述化合物:

(19.10) 5-异丁基-2-甲基-4-{2-[5-(1-羟基-3,5-环己基)膦酰基]呋喃基}噻唑 (次要异构体). 元素分析 $C_{18}H_{24}NO_5PS + 0.33H_2O$ 的计算值: C: 53.60; H: 6.16; N: 3.47. 实测值: C: 53.75; H: 6.53; N: 3.45.

(19.11) 5-异丁基-2-甲基-4-{2-[5-(1-羟基-3,5-环己基)膦酰基]呋喃基}噻唑 (主要异构体). 元素分析 $C_{18}H_{24}NO_5PS$ 的计算值: C: 54.40; H: 6.09; N: 3.52. 实测值: C: 54.44; H: 6.11; N: 3.63.

(19.12) 5-异丁基-2-甲基-4-{2-[5-(2-羟基甲基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{16}H_{22}NO_5PS + 0.3CH_2Cl_2 + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 48.24; H: 5.86; N: 3.45. 实测值: C: 47.94; H: 5.59; N: 3.57.

(19.13) 5-异丁基-2-甲基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

喃基}噻唑, (次要异构体). 元素分析 $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 59.77; H: 5.85; N: 3.32. 实测值: C: 59.76; H: 5.69; N: 3.38.

(19.14) 5-异丁基-2-甲基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, (主要异构体). 元素分析 $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0.5 H_2O$ 的计算值: C: 59.14; H: 5.91; N: 3.28. 实测值: C: 59.27; H: 5.85; N: 3.38.

(19.15) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-[2-(甲氧基羰基氧基甲基)-丙-1,3-基]膦酰基)呋喃基]噻唑(次要异构体). mp 170-173℃. 元素分析 $C_{17}H_{23}N_2O_7PS$ 的计算值: C: 47.44; H: 5.39; N: 6.51. 实测值: C: 47.28; H: 5.27; N: 6.47.

(19.16) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-[2-(甲氧基羰基氧基甲基)-丙-1,3-基]膦酰基)呋喃基]噻唑(主要异构体). 元素分析 $C_{17}H_{23}N_2O_7PS + 0.5 H_2O$ 的计算值: C: 46.47; H: 5.51; N: 6.38. 实测值: C: 46.38; H: 5.29; N: 6.20.

(19.17) 5-异丁基-2-甲基-4-{2-(5-(1-(4-吡啶基)-1,3-丙基)膦酰基)呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 2H_2O + 0.40CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 50.16; H: 5.74; N: 5.74. 实测值: C: 50.36; H: 5.36; N: 5.80.

(19.18) 2-氨基-5-异丁基-4-(2-{5-[1-(4-吡啶基)-丙-1,3-基]膦酰基}呋喃基)噻唑. mp 101-106℃. 元素分析 $C_{19}H_{22}N_3O_4PS + 0.75H_2O$ 的计算值: C: 52.71; H: 5.47; N: 9.71. 实测值: C: 52.59; H: 5.49; N: 9.65.

(19.20) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑 (次要异构体). 元素分析 $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 0.33HCl$ 的计算值: C: 55.80; H: 5.46; N: 6.51. 实测值: C: 55.95; H: 5.36; N: 6.46.

(19.21) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑 (主要异构体). 元素分析 $C_{20}H_{23}N_2O_4PS + 0.33HCl$ 的计算值: C: 55.80; H: 5.46; N: 6.51. 实测值: C: 55.77; H: 5.19; N: 6.44.

(19.22) 2-氨基-5-乙基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃

基}噻唑(较小极性异构体). 元素分析 $C_{18}H_{19}N_2O_4PS + 0.2HCl + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 53.75; H: 4.94; N: 6.97. 实测值: C: 53.86; H: 4.70; N: 6.87.

(19.23) 2-氨基-5-乙基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑(较大极性异构体). 元素分析 $C_{18}H_{19}N_2O_4PS + 0.2HCl + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 53.75; H: 4.94; N: 6.97. 实测值: C: 53.92; H: 4.82; N: 6.92.

(19.24) 2-氨基-5-乙基-4-{2-[5-(1-{4-吡啶基}-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{17}H_{18}N_3O_4PS + 0.1HCl + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 50.54; H: 4.76; N: 10.40. 实测值: C: 50.38; H: 4.53; N: 10.25.

(19.25) 2-甲基-4-{2-[5-(2-乙酰氧基甲基丙-1,3-二基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

元素分析 $C_{14}H_{16}NO_6PS + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 45.90; H: 4.68; N: 3.82. 实测值: C: 45.50; H: 4.55; N: 3.45.

(19.26) 2-甲基-4-(2-{5-[1-(4-吡啶基)丙-1,3-二基]膦酰基}呋喃基)噻唑.

元素分析 $C_{16}H_{16}N_2O_4PS + 0.75H_2O$ 的计算值: C: 51.13; H: 4.42; N: 7.45. 实测值: C: 50.86; H: 4.72; N: 7.11.

(19.27) 2-氨基-5-甲硫基-4-(2-{5-[1-(4-吡啶基)丙-1,3-二基]膦酰基}呋喃基)噻唑. 元素分析 $C_{16}H_{16}N_3O_4PS_2 + 0.4HCl$ 的计算值: C: 45.32; H: 3.90; N: 9.91. 实测值: C: 45.29; H: 3.80; N: 9.83.

(19.28) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3-溴苯基)丙-1,3-二基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PBrS$ 的计算值: C: 48.30; H: 4.46; N: 5.63. 实测值: C: 48.51; H: 4.21; N: 5.33.

(19.29) 2-氨基-5-甲硫基-4-{2-[5-(1-(R)-苯基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{17}H_{17}N_2O_4PS + HCl$ 的计算值: C: 49.46; H: 4.39; N: 6.79. 实测值: C: 49.77; H: 4.13; N: 6.54.

(19.30) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3-溴苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr + 0.25HCl$ 的计算值: C: 47.43; H: 4.43; N: 5.53. 实测值: C: 47.58; H: 4.16; N: 5.31.

(19.31) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(2-苄基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

元素分析 $C_{21}H_{26}N_2O_4PS$ 的计算值: C: 58.32; H: 5.83; N: 6.48. 实测值: C: 57.98; H: 5.65; N: 6.47.

(19.32) 2-氨基-5-环丙基-4-{2-[5-(1-(4-吡啶基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{18}H_{18}N_3O_4PS + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 52.42; H: 4.64; N: 10.19. 实测值: C: 52.62; H: 4.51; N: 9.89.

(19.33) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(S)-苄基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. 元素分析 $C_{21}H_{24}NO_4PS$ 的计算值: C: 60.42; H: 5.79; N: 3.36. 实测值: C: 60.10; H: 5.58; N: 3.32.

(19.34) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(S)-苄基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. 元素分析 $C_{21}H_{24}NO_4PS + 0.33H_2O$ 的计算值: C: 59.57; H: 5.87; N: 3.31. 实测值: C: 59.45; H: 5.83; N: 3.30.

(19.35) 2-叠氨基-5-乙基-4-{2-[5-(1-苄基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. 元素分析 $C_{18}H_{17}N_4O_4PS + 0.25H_2O + 0.1$ 异戊醇($C_5H_{12}O$)的计算值: C: 51.71; H: 4.39; N: 13.04. 实测值: C: 51.80; H: 4.20; N: 12.78.

(19.36) 2-叠氨基-5-乙基-4-{2-[5-(1-苄基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. 元素分析 $C_{18}H_{17}N_4O_4PS + 0.15$ 异戊醇($C_5H_{12}O$)的计算值: C: 52.42; H: 4.41; N: 13.04. 实测值: C: 52.27; H: 4.47; N: 12.76.

(19.37) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(1-萘基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{24}H_{25}N_2O_4PS$ 的计算值: C: 61.53; H: 5.38; N: 5.98. 实测值: C: 61.40; H: 5.12; N: 6.11.

(19.38) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(2-溴苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr + 0.1C_5H_5N$ 的计算值: C: 48.73; H: 4.49; N: 5.82. 实测值: C: 48.63; H: 4.26; N: 5.70.

(19.39) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-溴苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ 的计算值: C: 48.30; H: 4.46; N: 5.63. 实测值: C: 48.23; H: 4.30; N: 5.77.

(19.40) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-溴苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

基]呋喃基}噻唑，主要异构体。元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSBr$ 的计算值：

C: 48.30; H: 4.46; N: 5.63. 实测值: C: 48.20; H: 4.63; N: 5.41.

(19.41) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-氟-3-溴苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，次要异构体。元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF + 0.1C_5H_5N$ 的计算值: C: 47.06; H: 4.14; N: 5.62. 实测值: C: 47.00; H: 3.84; N: 5.48.

(19.42) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-氟-3-溴苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，主要异构体。元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBrF$ 的计算值: C: 46.61; H: 4.11; N: 5.44; P: 6.01. 实测值: C: 46.81; H: 4.23; N: 5.65; P: 5.65.

(19.43) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-三氟甲基苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，次要异构体。元素分析 $C_{21}H_{22}N_2O_4PSF_3 + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 51.66; H: 4.58; N: 5.74. 实测值: C: 51.54; H: 4.28; N: 5.46.

(19.44) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-三氟甲基苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，主要异构体。元素分析 $C_{21}H_{22}N_2O_4PSF_3 + 0.1H_2O$ 的计算值: C: 51.66; H: 4.58; N: 5.74. 实测值: C: 51.48; H: 4.62; N: 5.81.

(19.45) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3-氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，次要异构体。元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCI + 0.5 H_2O$ 的计算值: C: 52.01; H: 5.02; N: 6.06. 实测值: C: 52.10; H: 4.92; N: 5.82.

(19.46) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3-氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，主要异构体。元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl + 0.25H_2O$ 的计算值: C: 52.52; H: 4.96; N: 6.12. 实测值: C: 52.70; H: 4.79; N: 5.91.

(19.47) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，次要异构体。元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 的计算值: C: 49.29; H: 4.34; N: 5.75. 实测值: C: 49.47; H: 4.60; N: 5.89.

(19.48) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑，主要异构体。元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 的计算

值: C: 49.29; H: 4.34; N: 5.75; Cl: 14.55. 实测值: C: 49.26; H: 4.36; N: 5.71; Cl: 14.66.

(19.49) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(2-(4-甲氧基苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. Mp 185-188℃. 元素分析 $C_{22}H_{27}N_2O_5PS$ 的计算值: C: 57.13; H: 5.88; N: 6.06. 实测值: C: 56.86; H: 5.71; N: 5.73.

(19.50) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(2-甲磺酰基氧基甲基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{16}H_{23}N_2O_7PS_2 + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 42.32; H: 5.19; N: 6.17. 实测值: C: 42.15; H: 4.94; N: 5.95.

(19.51) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(2-叠氮基甲基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. Mp 187-189℃. 元素分析 $C_{15}H_{20}N_5O_4PS$ 的计算值: C: 45.34; H: 5.07; N: 17.62. 实测值: C: 45.09; H: 4.82; N: 17.72.

(19.52) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(2-氨基甲基-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{15}H_{22}N_3O_4PS + 0.3H_2O + 0.1HCl$ 的计算值: C: 47.36; H: 6.01; N: 11.04. 实测值: C: 47.55; H: 5.62; N: 10.64.

(19.53) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-叔丁基苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. Mp 141-143℃. 元素分析 $C_{24}H_{31}N_2O_4PS + 1.5HCl$ 的计算值: C: 54.47; H: 6.19; N: 5.29. 实测值: C: 54.44; H: 5.85; N: 4.92.

(19.54) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-叔丁基苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. Mp 178℃ (分解温度). 元素分析 $C_{24}H_{31}N_2O_4PS + H_2O$ 的计算值: C: 58.52; H: 6.75; N: 5.69. 实测值: C: 58.20; H: 6.31; N: 5.29.

(19.55) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-氯苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. Mp 102-104℃. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl + H_2O + 0.2EtOAc$ 的计算值: C: 51.14; H: 5.28; N: 5.73. 实测值: C: 50.86; H: 5.09; N: 5.34.

(19.56) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(2,4-二氯苄基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. Mp 173-174℃. 元素分析

$C_{20}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 的计算值: C: 49.29; H: 4.34; N: 5.75. 实测值:
C: 49.55; H: 4.32; N: 5.46.

(19.57) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1,3-(S,S)-二苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑. Mp 105-107℃. 元素分析 $C_{26}H_{27}N_2O_4PS + 0.5H_2O + 0.5HCl$ 的计算值: C: 59.85; H: 5.51; N: 5.37. 实测值:
C: 59.83; H: 5.18; N: 5.27.

(19.58) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(4-氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. Mp 102-104℃. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_2O_4PSCl$ 的计算值: C: 53.04; H: 4.90; N: 6.19. 实测值:
C: 52.80; H: 4.70; N: 6.07.

(19.59) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. Mp 152-154℃. 元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2 + 0.5H_2O + 0.3EtOAc$ 的计算值: C: 51.98; H: 5.02; N: 5.72. 实测值: C: 51.67; H: 4.77; N: 5.42.

(19.60) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. Mp 94-95℃. 元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSF_2$ 的计算值: C: 52.86; H: 4.66; N: 6.16. 实测值:
C: 52.68; H: 4.73; N: 5.90.

(19.61) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二溴苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 主要异构体. Mp 113-115℃. 元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2 + 0.3EtOAc$ 的计算值: C: 42.25; H: 3.91; N: 4.65. 实测值: C: 42.52; H: 3.91; N: 4.96.

(19.62) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二溴苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 次要异构体. Mp 209-210℃. 元素分析 $C_{20}H_{21}N_2O_4PSBr_2$ 的计算值: C: 41.69; H: 3.67; N: 4.86. 实测值:
C: 41.93; H: 3.71; N: 4.74.

(19.66) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3-吡啶基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑二盐酸盐. 元素分析 $C_{19}H_{22}N_3O_4PS + 2HCl + 2H_2O$ 的计算值: C: 43.19; H: 5.34; N: 7.95. 实测值: C: 43.10; H: 5.25; N: 7.85.

(19.68) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-氧代-1-磷杂-2,5,8-三氧杂-3,4-苯并)环辛烷-1-基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{19}H_{21}N_2O_5PS +$

0.75H₂O 的计算值: C: 52.59; H: 5.23; N: 6.46. 实测值: C: 52.38; H: 4.85; N: 6.08.

优选如下所述的 1,3-二环己基碳二亚胺(DCC)偶合反应制备环 1,3-丙二醇膦酸酯。

将 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在 DMF:吡啶(5:1, 10 mL)中的悬浮液依次用 DCC (2 mmol)和 3-(3,5-二氯)苯基-1,3-丙二醇(1.1 mmol)处理。将所得混合物在 80℃加热 8 小时。蒸发,然后通过柱色谱法纯化,获得了 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-(3,5-二氯苯基)-1,3-丙基)膦酰基]呋喃基}噻唑,主要异构体(19.48),为固体。

该方法还可用于通过将膦酸与 5-甲基-4-羟基甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯和 5-甲基-4-羟基甲基-2-硫代羧基-1,3-二氧杂环戊烯(如实施例 23 中所述由 4,5-二甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯制得)偶合来制备(5-取代的 2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基和(5-取代的 2-硫代羧基-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基膦酸酯前药。使用该方法制得了下述化合物:

(19.19) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(二(5-甲基-2-硫代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 C₂₂H₂₄NO₈PS₃ 的计算值: C: 47.39; H: 4.34; N: 2.51. 实测值: C: 47.42; H: 4.30; N: 2.52.

或者,这些化合物可依据文献中报道的方法(Chem. Pharm. Bull. 1984, 32 (6), 2241),通过将膦酸与 5-甲基-4-溴甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯在 DMF 中、在氢化钠存在下于 25℃反应而制得。

依据上述方法,使用 2-(3-苯并[c]呋喃酮基)乙醇(在实施例 22 中由苯并[c]呋喃酮-3-乙酸制得的)还制得了 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(3-苯并[c]呋喃酮基-2-乙基)膦酰基]呋喃基}噻唑。

实施例 20.

制备用作前药的酰氧基烷基和烷氧基羰基氧基烷基膦酸二酯。

将 2-甲基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在乙腈和 N,N,N-三异丙基乙基胺(5 mmol)中的溶液用新戊酰氧基甲基碘(4 mmol)于 0℃处理 24 小时。提取并色谱纯化,获得了 2-甲基-4-[2-(5-

二新戊酰氧基甲基膦酰基)呋喃基]噻唑(20.1)。元素分析 $C_{20}H_{28}NO_8PS$ 的计算值: C: 50.59; H: 6.03; N: 2.65. 实测值: C: 50.73; H: 5.96; N: 2.96.

依据该方法制得了下述化合物:

(20.2) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-异丁酰氧基甲基-0-新戊酰氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{23}H_{34}NO_8PS$ 的计算值: C: 53.58; H: 6.65; N: 2.72. 实测值: C: 53.81; H: 6.83; N: 2.60.

(20.3) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(二新戊酰氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

元素分析 $C_{24}H_{36}NO_8PS$ 的计算值: C: 54.43; H: 6.85; N: 2.64. 实测值: C: 54.46; H: 7.04; N: 2.55.

(20.4) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(二新戊酰氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

元素分析 $C_{23}H_{35}N_2O_8PS$ 的计算值: C: 52.07; H: 6.65; N: 5.28. 实测值: C: 52.45; H: 6.78; N: 5.01.

(20.5) 2-溴-5-异丁基-4-{2-[5-(二新戊酰氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑.

元素分析 $C_{23}H_{33}NO_8PSBr$ 的计算值: C: 47.00; H: 5.75; N: 2.32. 实测值: C: 47.18; H: 5.46; N: 2.30.

膦酸环酰氧基烷基酯还可以依据 Farquhar's 方法 (Farquhar, D. 等人, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 655) 以类似方式制得.

(20.13) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯甲酰氧基丙-1,3-二基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 极性较大的异构体. MS $C_{21}H_{23}N_2O_6PS + H$ 的计算值: 463, 实测值: 463.

(20.14) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯甲酰氧基丙-1,3-二基)膦酰基]呋喃基}噻唑, 极性较小的异构体. MS $C_{21}H_{23}N_2O_6PS + H$ 的计算值: 463, 实测值: 463.

还可依据如下所述进行了轻微改变的上述方法制备膦酸烷基羧基氧基烷基酯:

将 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑 (1 mmol) 在 DMF 中的溶液用 N,N' -二环己基-4-吗啉甲脒 (5 mmol) 和乙基丙基氧基羧基氧基甲基碘 (5 mmol) 处理, 其中乙基丙基氧基羧基氧基甲基碘

是依据文献中报道的方法 (Nishimura 等人 J. Antibiotics, 1987, 40 (1), 81-90) 由氯甲酸氯甲酯制得的。将该反应混合物在 25℃ 搅拌 24 小时, 蒸发, 然后进行色谱法纯化, 获得了 2-甲基-5-异丁基-4-{-2-[5-二(乙氧基羰基氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑 (20.6)。元素分析 $C_{20}H_{28}NO_{10}PS$ 的计算值: C: 47.52; H: 5.58; N: 2.77。实测值: C: 47.52; H: 5.67; N: 2.80。

依据该方法制得了下述化合物:

(20.7) 2-甲基-5-异丁基-4-{-2-[5-二(异丙氧基羰基氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{22}H_{32}NO_{10}PS$ 的计算值: C: 49.53; H: 6.05; N: 2.63。实测值: C: 49.58; H: 6.14; N: 2.75。

(20.8) 2-氨基-5-异丁基-4-{-2-[5-二(苯氧基羰基氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{27}H_{27}N_2O_{10}PS$ 的计算值: C: 53.82; H: 4.52; N: 4.65。实测值: C: 54.03; H: 4.16; N: 4.30。

(20.9) 2-氨基-5-异丁基-4-{-2-[5-二(乙氧基羰基氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{19}H_{27}N_2O_{10}PS$ 的计算值: C: 45.06; H: 5.37; N: 5.53。实测值: C: 45.11; H: 5.30; N: 5.43。

(20.10) 2-甲基-5-异丁基-4-{-2-[5-二(异丙硫代羰基氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{22}H_{32}NO_8PS_3 + 0.2 EtOAc$ 的计算值: C: 46.95; H: 5.81; N: 2.40。实测值: C: 47.06; H: 5.86; N: 2.73。

(20.11) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(异丙氧基羰基氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$ 的计算值: C: 47.19; H: 5.85; N: 5.24。实测值: C: 47.33; H: 5.66; N: 5.57。

(20.12) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(苯甲酰氧基甲基)膦酰基]呋喃基}噻唑。元素分析 $C_{28}H_{28}NO_8PS + 0.2CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 59.31; H: 5.40; N: 2.64。实测值: C: 59.25; H: 5.27; N: 2.44。

(20.15) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(1-(1-乙氧基羰基氧基)乙基)膦酰基]呋喃基}噻唑。Mp 76-78℃。元素分析 $C_{21}H_{31}N_2O_{10}PS$ 的计算值: C: 47.19; H: 5.85; N: 5.24。实测值: C: 48.06; H: 5.80; N: 5.16。

依据该方法, 使用 3-溴-5,6,7-三甲氧基苯并[c]呋喃酮作为烷化剂, 还合成了 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(3-(5,6,7-三甲氧基)苯并[c]呋喃酮基)膦酰基]呋喃基}噻唑。

实施例 21.

制备 3-(2-吡啶基)丙-1,3-二醇

步骤 A. (J. Org. Chem., 1957, 22, 589) 将 3-(2-吡啶基)丙醇在乙酸中的溶液用 30% 过氧化氢于 80℃ 处理 16 小时。将该反应混合物真空浓缩, 把残余物溶于乙酸酐中, 并在 110℃ 加热 12 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 3-(2-吡啶基)-1,3-丙二醇二乙酸酯。

步骤 B. 将 3-(2-吡啶基)-1,3-丙二醇二乙酸酯 (1 mmol) 在甲醇-水 (3:1) 中的溶液用碳酸钾 (5 mmol) 于 25℃ 处理 3 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 3-(2-吡啶基)-1,3-丙二醇, 为固体。

实施例 22.

制备 3-(2-羟基乙基)苯并[c]呋喃酮

将苯并[c]呋喃酮-3-乙酸 (1 mmol) 在 THF 中的溶液用硼烷二甲基硫化物 (1.5 mmol) 于 0℃ 处理 1 小时, 并在 25℃ 处理 24 小时。提取并色谱纯化, 获得了 2-(3-苯并[c]呋喃酮基)乙醇, 为浅黄色油状物: R_f = 0.25; 50% EtOAc-己烷。

实施例 23.

制备 5-甲基-4-羟基甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯。

将 4,5-二甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯 (1 mmol) 与二氧化硒 (2.5 mmol) 在二氧杂环己烷中的溶液加热回流 1 小时。蒸发、提取并色谱纯化, 获得了 5-甲基-4-羟基甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯, 为黄色油状物。TLC: R_f = 0.5, 5% MeOH-二氯甲烷。

在 25℃, 将 5-甲基-4-羟基甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯 (1 mmol) 在 DMF 中的溶液用叔丁基二甲基硅烷 (1.2 mmol) 和咪唑 (2.2 mmol) 处理 24 小时。提取并色谱纯化, 获得了 5-甲基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯。

将 5-甲基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯 (1 mmol) 与 Lawesson's 试剂 (1.2 mmol) 在甲苯中的溶液在 120℃ 加热 12 小时。提取并色谱纯化, 获得了 5-甲基-4-叔丁基二

甲基甲硅烷基氧基甲基-2-硫代-1,3-二氧杂环戊烯。

将 5-甲基-4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧基甲基-2-硫代-1,3-二氧杂环戊烯在氯化氢甲醇溶液中的溶液在 0℃ 搅拌 1 小时，并在 25℃ 搅拌 12 小时。提取并色谱纯化，获得了 5-甲基-4-羟基甲基-2-硫代-1,3-二氧杂环戊烯。

实施例 24.

制备羟基乙基二硫基(disulfidyl)乙基膦酸二酯。

将 2-甲基-5-异丁基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在亚硫酸氯(5 mL)中的悬浮液温热回流 4 小时。将该冷却的反应混合物蒸发至干，将所得黄色残余物用 2-羟基乙基二硫化物(4 mmol)、吡啶(2.5 mmol)在二氯甲烷中的溶液处理。在 25℃ 搅拌 4 小时后，将该反应混合物提取并色谱纯化，获得了两个化合物：2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-二(6'-羟基-3',4'-二硫化物)己基膦酰基]呋喃基}噻唑和 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(3',4'-二硫化物)九元环膦酰基]呋喃基}噻唑。

实施例 25.

制备 3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡唑

步骤 A. 将 5-(2-异丁基-3-N,N-二甲基氨基)丙烯酰基-2-呋喃膦酸二乙酯(1 mmole, 依据实施例 17 步骤 A 制得)在乙醇中的溶液用胍(1.2 mmol)在 80℃ 处理 12 小时。蒸发并色谱纯化，获得了 4-异丁基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡唑。

步骤 B. 将 4-异丁基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡唑进行实施例 3 步骤 C 的处理，获得了 4-异丁基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡唑(25.1)。mp 210-215℃。元素分析 $C_{11}H_{15}N_2O_4P$ 的计算值：C: 48.89; H: 5.60; N: 10.37。实测值：C: 48.67; H: 5.55; N: 10.20。

步骤 C. 将 4-异丁基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡唑进行实施例 11 步骤 A 的操作，获得了 1-甲基-4-异丁基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡唑。

步骤 D. 将 1-甲基-4-异丁基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡唑进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 1-甲基-4-异丁基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡唑 (25.2)。元素分析 $C_{12}H_{17}N_2O_4P + 0.85HBr + 0.75 H_2O$ 的计算值: C: 39.32; H: 5.32; N: 7.64。实测值: C: 39.59; H: 5.30; N: 7.47。

实施例 26.

制备 3-[2-(5-膦酰基)呋喃基基]异噁唑

步骤 A. 将 5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲醛 (1 mmol) 在乙醇中的溶液用羟基胺 (1.1 mmol) 和乙酸钠 (2.2 mmol) 于 25℃ 处理 12 小时。提取并色谱纯化, 获得了 5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲醛肟。

步骤 B. 将 5-二乙基膦酰基-2-呋喃甲醛肟 (1 mmol) 在 DMF 中的溶液用 N-氯琥珀酰亚胺 (1.1 mmol) 于 25℃ 处理 12 小时。提取, 获得了 5-二乙基膦酰基-2-氯肟基呋喃。

步骤 C. 将 5-二乙基膦酰基-2-氯肟基呋喃 (1 mmol) 和丙炔酸乙酯 (5 mmol) 在乙醚中的溶液用三乙胺 (2 mmol) 于 25℃ 处理 12 小时。提取并色谱纯化, 获得了 5-乙氧基羰基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]异噁唑。

步骤 D. 将 5-乙氧基羰基-3-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]异噁唑进行实施例 9 步骤 A 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 5-氨基甲酰基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑 (26.1)。mp 221-225℃。元素分析 $C_8H_7N_2O_6P + 0.25EtOH$ 的计算值: C: 37.86; H: 3.18; N: 10.39。实测值: C: 37.90; H: 3.02; N: 10.05。

下述化合物是用该方法制备的:

(26.2) 5-乙氧基羰基-4-甲基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑。mp 150-152℃。元素分析 $C_{11}H_{12}NO_7P + 0.25H_2O + 0.15HBr$ 的计算值: C: 41.57; H: 4.01; N: 4.41。实测值: C: 41.57; H: 4.20; N: 4.54。

(26.3) 4,5-二(乙氧基羰基)-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑。

元素分析 $C_{13}H_{14}NO_6P$ 的计算值: C: 43.47; H: 3.93; N: 3.90。实测值: C: 43.26; H: 3.92; N: 3.97。

(26.4) 5-氨基-4-乙氧基羰基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑. mp 190℃ (分解温度). 元素分析 $C_{10}H_{11}N_2O_7P + 0.25HBr$ 的计算值: C: 37.25; H: 3.52; N: 8.69. 实测值: C: 37.56; H: 3.50; N: 8.85.

(26.5) 4,5-二(氨基甲酰基)-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑. mp > 220℃. 元素分析 $C_9H_8N_3O_7P$ 的计算值: C: 35.90; H: 2.68; N: 13.95. 实测值: C: 35.67; H: 2.55; N: 13.62.

(26.6) 4-乙氧基羰基-5-三氟甲基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑.

元素分析 $C_{11}H_9F_3NO_7P + 0.25HBr$ 的计算值: C: 35.20; H: 2.48; N: 3.73. 实测值: C: 35.25; H: 2.34; N: 3.98.

(26.7) 5-氨基-4-(2-呋喃基)-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑. mp > 220℃. 元素分析 $C_{12}H_9N_2O_7P + 0.1AcOEt$ 的计算值: C: 44.73; H: 2.97; N: 8.41. 实测值: C: 45.10; H: 2.58; N: 8.73.

(26.8) 4-氨基-5-氟基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑.
元素分析 $C_8H_6N_3O_5P + 0.1H_2O + 0.2HBr$ 的计算值: C: 35.18; H: 2.36; N: 15.39. 实测值: C: 35.34; H: 2.50; N: 15.08.

(26.9) 4-氟基-5-苯基-3-[2-(5-膦酰基)呋喃基]异噁唑.
元素分析 $C_{14}H_9N_2O_5P + 0.15HBr$ 的计算值: C: 51.21; H: 2.81; N: 8.53. 实测值: C: 51.24; H: 3.09; N: 8.33.

实施例 27.

制备 2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑

步骤 A. 将 5-三丁基甲锡烷基-2-呋喃膦酸二乙酯(14)和 2-溴-4-乙氧基羰基噻唑进行实施例 6 步骤 A 的处理, 获得了 4-乙氧基羰基-2-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑.

步骤 B. 将 4-乙氧基羰基-2-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]噻唑进行实施例 9 步骤 A 的处理, 然后进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 4-氨基甲酰基-2-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑(27.1). mp 239-240℃. 元素分析 $C_8H_7N_2O_5PS + 0.2H_2O$ 的计算值: C: 34.59; H: 2.68; N: 10.08. 实测值: C: 34.65; H: 2.69; N: 9.84.

实施例 28.

制备 4-(3,3-二氟-3-膦酰基-1-丙基)噻唑

步骤 A. 在 0℃, 将 3-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-1-丙醇 (1 mmol) 在二氯甲烷 (7 mL) 中的溶液用粉末分子筛 (4 Å, 0.5 equiv. wt/wt) 和氯铬酸吡啶鎓 (1.5 mmol) 处理。将所得混合物在室温搅拌 2 小时, 并用乙醚 (7 mL) 稀释, 在室温再搅拌 30 分钟。过滤、蒸发并色谱纯化, 获得了 3-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-1-丙醛, 为澄清油状物。

步骤 B. 将 LDA (1.06 mmol) 在 THF 中的溶液用二氯甲基膦酸二乙酯 (1 mmol) 溶液在 -78℃ 处理 45 分钟。然后将该反应用 3-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-1-丙醛 (1.07 mmol) 的 THF 溶液处理, 将所得溶液在 -78℃ 再搅拌 4 小时。用氯硫代甲酸苯酯 (2.14 mmol) 结束该反应混合物, 将该反应混合物提取并色谱纯化, 获得了 4-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-苯氧基硫代羰基氧基-2,2-二氟丁基膦酸二乙酯, 为澄清油状物。

步骤 C. 将 4-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-3-苯氧基硫代羰基氧基-2,2-二氟丁基膦酸二乙酯 (1 mmol) 在甲苯 (1 mL) 中的溶液用三正丁基锡氢化物 (1.5 mmol) 和 AIBN (0.1 mmol) 处理, 将所得反应混合物加热回流 2 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 4-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-2,2-二氟丁基膦酸二乙酯, 为澄清油状物。

步骤 D. 在 0℃, 将 4-(叔丁基二苯基甲硅烷基氧基)-2,2-二氟丁基膦酸二乙酯 (1 mmol) 在甲醇 (1 mL) 中的溶液用盐酸 (4 N, 4 mmol) 处理, 将所得反应混合物在室温搅拌 2 小时。蒸发并色谱纯化, 获得了 4-羟基-2,2-二氟丁基膦酸二乙酯, 为澄清油状物。

步骤 E. 在 0℃, 将 4-羟基-2,2-二氟丁基膦酸二乙酯 (1 mmol) 在丙酮 (10 mL) 中的溶液用 Jones' s 试剂 (10 mmol) 处理 30 分钟。用 2-丙醇 (10 mL) 中止该反应混合物, 将所得混合物经由硅藻土 (Celite pad) 垫过滤。将滤液蒸发, 然后提取, 获得了 3-羧基-2,3-二氟丙基膦酸二乙酯, 为油状物。

步骤 F. 将 3-羧基-2,3-二氟丙基膦酸二乙酯 (1 mmol) 在亚硫酸氯 (3 mL) 中的溶液加热回流 2 小时。将该反应混合物蒸发至干, 把残余

物溶于乙醚(1 mL)中,并用重氮甲烷(10 mmol)的乙醚溶液在 0℃处理 30 分钟。向该反应中加入 HBr 在乙酸中的溶液(30%, 1 mL),将所得溶液在室温搅拌 1 小时。将该反应混合物蒸发至干,把残余物溶于 THF-EtOH (1:1, 5 mL)中,并用硫脲(1 mmol)处理。将所得反应混合物加热到 75℃ 1 小时。蒸发,然后提取并色谱纯化,获得了 2-氨基-4-[1-(3-二乙基膦酰基-3,3-二氟)丙基]噻唑,为固体,将其进行实施例 3 步骤 C 的处理,获得了 2-氨基-4-[1-(3-膦酰基-3,3-二氟)丙基]噻唑(28.1),为固体。元素分析 $C_6H_9N_2O_3PSF_2 + HBr$ 的计算值: C: 21.25; H: 2.97; N: 8.26。实测值: C: 21.24; H: 3.25; N: 8.21。

下述化合物是以类似方法制得的:

2-氨基-5-甲硫基-4-[1-(3-膦酰基-3,3-二氟)丙基]噻唑(28.2)。MS m/e 305 (M+H)。

实施例 29.

制备 2-甲硫基-5-膦酰基甲硫基-1,3,4-噻二唑和 2-膦酰基甲硫基吡啶

步骤 A. 在 0℃,将 2-甲硫基-1,3,4-噻二唑-5-硫醇(1 mmol)在 THF (5 mL)中的溶液用氢化钠(60%, 1.1 mmol)处理,将所得混合物在室温搅拌 30 分钟。然后将该反应冷却至 0℃,并用三氟甲磺酸二乙基膦酰基甲酯(1.1 mmol)处理。在室温搅拌 12 小时后,用饱和氯化铵中止该反应。提取并色谱纯化,获得了 2-甲硫基-5-二乙基膦酰基甲硫基-1,3,4-噻二唑,为油状物。

步骤 B. 将 2-甲硫基-5-二乙基膦酰基甲硫基-1,3,4-噻二唑进行实施例 3 步骤 C 的处理,获得了 2-甲硫基-5-膦酰基甲硫基-1,3,4-噻二唑(29.1),为黄色固体。元素分析 $C_4H_7N_2O_3PS_3 + 0.2 HBr$ 的计算值: C: 17.50; H: 2.64; N: 10.21。实测值: C: 17.64; H: 2.56; N: 10.00。

或者,可用下述方法合成膦酰基甲硫基取代的杂芳族化合物,其中在下文中通过合成 2-膦酰基甲硫基吡啶来举例说明:

步骤 C. 在 0℃,将 2,2'-二吡啶基二硫化物(1 mmol)在 THF 中的溶液用三正丁基膦(1 mmol)和羟基甲基膦酸二乙酯处理。将所得反应溶

液在室温搅拌 18 小时。提取并色谱纯化，获得了 2-二乙基膦酰基甲硫基吡啶，为黄色油状物。

步骤 D. 将 2-二乙基膦酰基甲硫基吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理，获得了 2-膦酰基甲硫基吡啶(29.2)，为黄色固体。元素分析 $C_6H_8NO_3PS + 0.62 HBr$ 的计算值：C: 28.22; H: 3.40; N: 5.49. 实测值：C: 28.48; H: 3.75; N: 5.14.

实施例 30.

制备 2-[(2-膦酰基)乙炔基]吡啶

步骤 A. 将 2-乙炔基吡啶(1 mmol)在 THF (5 mL)中的溶液用 LDA (1.2 mmol)于 0℃处理 40 分钟。将氯磷酸二乙酯(1.2 mmol)加入该反应混合物中，并将所得反应溶液在室温搅拌 16 小时。用饱和氯化铵中止该反应，然后提取并色谱纯化，获得了 2-[(2-二乙基膦酰基)乙炔基]吡啶，为黄色油状物。

步骤 B. 将 2-[(2-二乙基膦酰基)乙炔基]吡啶进行实施例 3 步骤 C 的处理，获得了 2-[1-(2-膦酰基)乙炔基]吡啶(30.1)，为棕色固体。Mp 160℃(分解温度)。MS m/e 184 (M + H).

实施例 31.

A. 制备用作前药的各种磷酰胺

步骤 A. 将 2-甲基-5-异丙基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑二盐酸盐(如在实施例 19 中制得的)(1 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液冷却至 0℃，并用苄基醇(0.9 mmol)在二氯甲烷(0.5 mL)和吡啶(0.3 mL)中的溶液处理。将所得反应溶液在 0℃搅拌 1 小时，然后加入氨(过量)在 THF 中的溶液。在室温搅拌 16 小时后，将该反应混合物蒸发至干，并通过色谱法纯化残余物，获得了 2-甲基-5-异丙基-4-[2-(5-一氨基膦酰基)呋喃基]噻唑(31.1)，为黄色硬胶状物，和 2-甲基-5-异丙基-4-[2-(5-二氨基膦酰基)呋喃基]噻唑(31.2)，为黄色硬胶状物。

(31.1) 2-甲基-5-异丙基-4-[2-(5-一氨基膦酰基)呋喃基]噻唑：MS m/e 299 (M-H).

(31.2) 2-甲基-5-异丙基-4-[2-(5-二氨基膦酰基)呋喃基]噻唑：MS

m/e 298 (M-H).

或者,使用不同方法来制备如在下述方法中举例说明的其它磷酰胺前药:

步骤B. 将2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-膦酰基)呋喃基]噻唑二盐酸盐(如在实施例19中制得的)(1 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的悬浮液冷却至0℃,并向该反应混合物中通10分钟的氨(过量).在室温搅拌16小时后,将该反应混合物蒸发至干,通过色谱法纯化残余物,获得了2-氨基-5-甲硫基-4-[2-(5-二氨基膦酰基)呋喃基]噻唑(31.3),为泡沫状物.

元素分析 $C_8H_{11}N_4O_2PS_2 + 1.5 HCl + 0.2 EtOH$ 的计算值: C: 28.48; H: 3.90; N: 15.82. 实测值: C: 28.32; H: 3.76; N: 14.21.

依据上述方法,或者在某些情况下对这些方法作一些小的改变,来制备下述化合物:

(31.4) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-一氨基膦酰基)呋喃基]噻唑. Mp 77-81℃. 元素分析 $C_{11}H_{16}N_3O_3PS + H_2O + 0.8 Et_3N$ 的计算值: C: 47.41; H: 7.55; N: 13.30. 实测值: C: 47.04; H: 7.55; N: 13.67.

(31.5) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二氨基膦酰基)呋喃基]噻唑. 元素分析 $C_{11}H_{17}N_4O_2PS + 0.5H_2O + 0.75 HCl$ 的计算值: C: 39.24; H: 5.61; N: 16.64. 实测值: C: 39.05; H: 5.43; N: 15.82.

(31.28) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二异丁基)二氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. Mp 182-183℃. 元素分析 $C_{19}H_{33}N_4O_2PS$: C: 55.32; H: 8.06; N: 13.58. 实测值: C: 54.93; H: 7.75; N: 13.20.

(31.29) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-N,N'-(1,3-二(乙氧基羰基)-1-丙基)二氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{29}H_{45}N_4O_{10}PS$ 的计算值: C: 51.78; H: 6.74; N: 8.33. 实测值: C: 51.70; H: 6.64; N: 8.15.

(31.30) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-(1-苄氧基羰基)-1-乙基)二氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{31}H_{37}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 59.60; H: 5.97; N: 8.97. 实测值: C: 59.27; H: 5.63; N: 8.74.

(31.31) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-二(2-甲氧基羰基-1-氮丙啶基)二氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{19}H_{26}N_4O_6PS + 0.3CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 46.93; H: 5.22; N: 11.34. 实测值: C: 58.20; H: 5.26;

N: 9.25.

(31.39) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-2-(1-乙氧基羰基)丙基)二氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{23}H_{37}N_4O_6PS$ + 0.6EtOAc + 0.1CH₂Cl₂ 的计算值: C: 51.91; H: 7.18; N: 9.50. 实测值: C: 51.78; H: 7.17; N: 9.26.

式 I 化合物的一苯基单膦酰胺衍生物也可以依据上述方法制得:

步骤 C. 在室温, 将 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-二苯基膦酰基)呋喃基]噻唑(依据实施例 19 的方法制得的)(1 mmol)在乙腈(9 mL)和水(4 mL)中的溶液用氢氧化锂(1N, 1.5 mmol)处理 4 小时. 将该反应溶液蒸发至干, 把残余物溶于水(10 mL)中, 冷却至 0℃, 并通过加入 6 N HCl 将该溶液 pH 调节至 4. 通过过滤收集所形成的白色固体, 获得了 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-苯基膦酰基)呋喃基]噻唑(19.64).

步骤 D. 将 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-苯基膦酰基)呋喃基]噻唑(1 mmol)在亚硫酰氯(3 mL)中的悬浮液加热回流 2 小时. 将该反应混合物蒸发至干, 把残余物溶于无水二氯甲烷(2 mL)中, 并在 0℃ 将所得溶液加到 L-丙氨酸甲酯盐酸盐(1.2 mmol)在吡啶(0.8 mL)和(3 mL)内的溶液中. 将所得反应溶液在室温搅拌 14 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-苯基-N-(1-甲氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑(31.6), 为油状物. 元素分析 $C_{21}H_{26}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 54.42; H: 5.65; N: 9.07. 实测值: C: 54.40; H: 6.02; N: 8.87.

依据上述方法制得了下述化合物:

(31.7) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-苯基氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. mp 205℃ (分解温度). 元素分析 $C_{17}H_{20}N_3O_3PS$ + 0.3 H₂O + 0.3 HCl 的计算值: C: 51.86; H: 5.35; N: 10.67. 实测值: C: 51.58; H: 4.93; N: 11.08.

(31.8) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-苯基-N-乙氧基羰基甲基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{21}H_{26}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 54.42; H: 5.65; N: 9.07. 实测值: C: 54.78; H: 5.83; N: 8.67.

(31.9) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-异丁基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. mp 151-152°C. 元素分析 $C_{21}H_{28}N_3O_3PS$ 的计算值: C: 58.18; H: 6.51; N: 9.69. 实测值: C: 58.12; H: 6.54; N: 9.59.

(31.18) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-(1-(1-乙氧基羰基-2-苯基)乙基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{28}H_{32}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 60.75; H: 5.83; N: 7.59. 实测值: C: 60.35; H: 5.77; N: 7.37.

(31.19) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-(1-(1-乙氧基羰基-2-甲基)丙基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{23}H_{30}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 56.20; H: 6.15; N: 8.55. 实测值: C: 55.95; H: 5.80; N: 8.35.

(31.20) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-(1-(1,3-二(乙氧基羰基)丙基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{26}H_{34}N_3O_7PS + 0.2 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 54.20; H: 5.97; N: 7.24. 实测值: C: 54.06; H: 5.68; N: 7.05.

(31.21) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-(3-氯苯基)-N-(1-(1-甲氧基羰基)乙基)丙基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl$ 的计算值: C: 50.65; H: 5.06; N: 8.44. 实测值: C: 50.56; H: 4.78; N: 8.56.

(31.22) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-(4-氯苯基)-N-(1-(1-甲氧基羰基)乙基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{21}H_{25}N_3O_5PSCl + 1HCl + 0.2 H_2O$ 的计算值: C: 46.88; H: 4.95; N: 7.81. 实测值: C: 47.33; H: 4.71; N: 7.36.

(31.23) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-(1-(1-二(乙氧基羰基)甲基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{24}H_{30}N_3O_7PS$ 的计算值: C: 53.83; H: 5.65; N: 7.85. 实测值: C: 53.54; H: 5.63; N: 7.77.

(31.24) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-(1-吗啉基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{21}H_{26}N_3O_4PS$ 的计算值: C: 56.37; H: 5.86; N: 9.39. 实测值: C: 56.36; H: 5.80; N: 9.20.

(31.25) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(0-苯基-N-(1-(1-苄氧基羰基)乙基)氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{27}H_{30}N_3O_5PS$ 的计算值:

C: 60.10; H: 5.60; N: 7.79. 实测值: C: 59.80; H: 5.23; N: 7.53.

(31.32) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-苯基-N-苄氧基羰基甲基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑. 元素分析 $C_{26}H_{28}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 59.42;

H: 5.37; N: 8.00. 实测值: C: 59.60; H: 5.05; N: 7.91.

(31.36) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-(4-甲氧基苯基)-N-(1-(1-甲氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑. 元素分析 $C_{22}H_{28}N_3O_6PS + 0.1 CHCl_3 + 0.1 MeCN$ 的计算值: C: 52.56; H: 5.62; N: 8.52.

实测值: C: 52.77; H: 5.23; N: 8.87.

(31.37) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-苯基-N-2-甲氧基羰基)丙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑. 元素分析 $C_{22}H_{28}N_3O_5PS + 0.6 H_2O$ 的计算值: C: 54.11; H: 6.03; N: 8.60. 实测值: C: 53.86; H: 5.97; N: 8.61.

(31.38) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-苯基-N-(2-(1-乙氧基羰基)丙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑. 元素分析 $C_{23}H_{30}N_3O_5PS$ 的计算值: C: 56.20; H: 6.15; N: 8.55. 实测值: C: 55.90; H: 6.29; N: 8.46.

二氯膦酸酯与 1-氨基-3-丙醇在合适的碱(例如吡啶、三乙胺)存在下进行的反应可用于制备作为膦酸酯前药的环氨基磷酸酯。以该方法制得了下述化合物:

(31.10) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑 次要异构体. 元素分析 $C_{21}H_{26}N_2O_3PS + 0.25 H_2O + 0.1 HCl$ 的计算值: C: 59.40; H: 6.08; N: 6.60. 实测值: C: 59.42; H: 5.72; N: 6.44.

(31.11) 2-甲基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑 主要异构体. 元素分析 $C_{21}H_{26}N_2O_3PS + 0.25 H_2O$ 的计算值: C: 59.91; H: 6.11; N: 6.65. 实测值: C: 60.17; H: 5.81; N: 6.52.

(31.12) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑 主要异构体. 元素分析 $C_{20}H_{24}N_3O_3PS + 0.25 H_2O + 0.1 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 55.27; H: 5.72; N: 9.57. 实测值: C: 55.03; H: 5.42; N: 9.37.

(31.13) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]}咪唑基}噻唑 次要异构体. 元素分析 $C_{20}H_{24}N_3O_3PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 的计

算值: C: 56.26; H: 5.69; N: 9.77. 实测值: C: 56.36; H: 5.46; N: 9.59.

(31.14) 2-氨基-5-甲硫基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑 极性较小异构体. 元素分析 $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2 + 0.4 HCl$ 的计算值: C: 48.38; H: 4.39; N: 9.96. 实测值: C: 48.47; H: 4.21; N: 9.96.

(31.15) 2-氨基-5-甲硫基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑 极性较大异构体. 元素分析 $C_{17}H_{18}N_3O_3PS_2$ 的计算值: C: 50.11; H: 4.45; N: 10.31. 实测值: C: 49.84; H: 4.19; N: 10.13.

(31.16) 2-氨基-5-甲硫基-4-{2-[5-(N-甲基-1-苯基-1,3-丙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{18}H_{20}N_3O_3PS_2 + 0.25 HCl$ 的计算值: C: 50.21; H: 4.74; N: 9.76. 实测值: C: 50.31; H: 4.46; N: 9.79.

(31.17) 2-氨基-5-甲硫基-4-{2-[5-(1-苯基-1,3-丙基)-N-乙酰基氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{22}H_{26}N_3O_4PS + 1.25 H_2O$ 的计算值: C: 54.82; H: 5.96; N: 8.72. 实测值: C: 55.09; H: 5.99; N: 8.39.

(31.26) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-氧代-1-磷杂-2-氧杂-7-氮杂-3,4-苯并环庚烷-1-基)]呋喃基}噻唑, 主要异构体. Mp 233-234 °C. 元素分析 $C_{21}H_{24}N_3O_5PS + 0.2 CHCl_3$ 的计算值: C: 52.46; H: 5.03; N: 8.66. 实测值: C: 52.08; H: 4.65; N: 8.58.

(31.27) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(1-氧代-1-磷杂-2-氧杂-7-氮杂-3,4-苯并环庚烷-1-基)]呋喃基}噻唑, 次要异构体. MS $C_{21}H_{24}N_3O_5PS + H$ 的计算值: 462, 实测值: 462.

(31.34) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(3-(3,5-二氯苯基)-1,3-丙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{20}H_{22}N_3O_3PSCl_2$ 的计算值: C: 49.39; H: 4.56; N: 8.64. 实测值: C: 49.04; H: 4.51; N: 8.37.

(31.35) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(4,5-苯并-1-氧代-1-磷杂-2-氧杂-6-氮杂)环己烷-1-基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{18}H_{20}N_3O_3PS + 0.7 H_2O$ 的计算值: C: 53.78; H: 5.37; N: 10.45. 实测值: C: 53.63; H: 5.13; N: 10.36.

实施例 32.

制备 5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]四唑.

步骤 A. 向四唑 (1 mmol) 与碳酸钾粉末 (1.5 mmol) 在 1 mL DMF 中的冷却至 0℃ 的混合物中加入苄基氯甲基醚 (1.2 mmol), 将所得混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后在室温搅拌 16 小时. 将该混合物用水和乙醚稀释. 提取并色谱纯化, 获得了 2-苄氧基甲基四唑, 为无色油状物.

步骤 B. 在 -78℃, 向 2-苄氧基甲基四唑 (1 mmol) 与 TMEDA (2 mmol) 在 3 mL 乙醚内的溶液中加入在己烷中的 *n*-BuLi (1 mmol). 将该混合物在 -78℃ 搅拌 5 分钟, 然后加到预冷却的 (-78℃) (*n*-Bu)₃SnCl (1 mmol) 在 2 mL 乙醚中的溶液. 在 -78℃ 搅拌 30 分钟后, 将该混合物用水和乙醚稀释. 提取并色谱纯化, 获得了 2-苄氧基甲基-5-(三丁基甲锡烷基)四唑, 为无色油状物.

步骤 C. 将 5-碘-2-二乙基膦酰基呋喃 (1 mmol)、2-苄氧基甲基-5-(三丁基甲锡烷基)四唑 (1.05 mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (0.03 mmol) 和碘化铜(I) (0.07 mmol) 在 3 mL 甲苯中的混合物在 110℃ 回流 20 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-苄氧基甲基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑, 为油状物.

步骤 D. 将 2-苄氧基甲基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑 (1 mmol) 与 6 M HCl (1 mL) 在 10 mL 乙醇中的混合物在 70℃ 加热 20 小时, 然后通过蒸发将溶剂浓缩, 用 1 N NaOH 碱化, 并用 EtOAc 提取. 将水层酸化并用 EtOAc 提取. 将 EtOAc 提取液蒸发, 获得了 5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑, 为固体, 将其进行实施例 3 步骤 C 的处理, 获得了 5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]四唑 (32.1), 为固体: mp 186-188 °C. 元素分析 C₅H₅N₄O₄P + 1.5 H₂O 的计算值: C, 24.70; H, 3.32; N, 23.05. 实测值: C, 24.57; H, 2.57; N: 23.05.

步骤 E.

步骤 1. 将 5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑 (1 mmol)、1-碘-2-甲基丙烷 (2 mmol) 和碳酸钾粉末 (2 mmol) 在 5 mL DMF 中的混合物在 80℃ 搅拌 48 小时, 然后用二氯甲烷和水稀释, 并分离各层. 将二氯甲烷层蒸发, 并与下列反应的产物合并以进行色谱纯化.

步骤 2. 将步骤 1 的水层酸化并用 EtOAc 提取。将该提取液蒸发，并将残余物在 2 mL SOCl_2 中于 80℃ 加热 3 小时，然后将溶剂蒸发。把残余物溶于 5 mL 二氯甲烷和 0.3 mL 三乙胺中，并加入 0.5 mL EtOH。在室温搅拌 1 小时后，用二氯甲烷和水将该混合物稀释。将有机提取液与在步骤 1 中的提取液合并，并进行色谱纯化，获得了 1-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑和 2-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑，二者均为油状物。

步骤 3. 将 1-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑进行实施例 3 步骤 C 的处理，获得了 1-异丁基-5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]四唑 (32.2)，为固体：mp 200-202℃。元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{P}$ 的计算值：C: 39.71; H: 4.81; N: 20.58。实测值：C: 39.64; H: 4.63; N: 20.21。

步骤 F. 将 2-异丁基-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]四唑 (1 mmol) 与 TMSBr (10 mmol) 在 10 mL 二氯甲烷中的混合物在室温搅拌 16 小时。将溶剂蒸发，把残余物溶于 10:1 CH_3CN :水中，将溶剂蒸发，通过加入二环己基胺 (2 mmol) 将残余物从丙酮中沉淀出来，获得了 2-异丁基-5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]四唑 N,N-二环己基铵盐 (32.3)，为固体：mp 226-228℃。元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{P} + \text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ 的计算值：C: 55.62; H: 8.00; N: 15.44。实测值：C: 55.55; H: 8.03; N: 15.07。

实施例 33.

以高产率合成各种 2-(5-膦酰基)呋喃基取代的杂芳族化合物

步骤 A. 按照与实施例 15 步骤 B 类似的方法制备各种 2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基取代的杂芳族化合物，并且使用一些化合物来以高产率合成在表 33.1 和表 33.2 中列出的化合物。

步骤 B. 将 2-氯-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶 (0.01 mmol) 与 TMSBr (0.1 mL) 在二氯甲烷 (0.5 mL) 中的混合物在室温搅拌 16 小时，然后蒸发，并用 0.5 mL 9:1 CH_3CN :水稀释。蒸发，获得了 2-氯-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶。

步骤 C. 将 2-氯-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶 (0.01 mmol) 与新制备的丙醇钠在丙醇中的溶液 (0.25 M, 0.4 mL) 于 85℃ 搅拌 14 小时。将该反应混合物蒸发，把残余物进行实施例 33 步骤 B 的处理，

获得了 2-丙氧基-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶。

步骤 D. 将 2-氯-6-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡啶 (0.01 mmol) 与 1-甲基哌嗪 (0.2 mL) 在乙二醇 (0.2 mL) 中的混合物在 145℃ 加热 24 小时。然后用 0.5 mL CH₃CN 和 0.1 mL 水将该混合物进一步稀释, 之后加入 150 mg Dowex 1 2-100 甲酸酯树脂。将该混合物搅拌 30 分钟后, 将其过滤, 树脂依次用 DMF (2 10 分钟)、CH₃CN (2 10 分钟) 和 9:1 CH₃CN:水 (1 10 分钟) 洗涤。最后将该树脂与 9:1 TFA:水搅拌 30 分钟, 过滤, 并将滤液蒸发。将所得残余物进行实施例步骤 B 的处理, 获得了 2-[1-(4-甲基)哌嗪基]-6-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡啶。

步骤 E. 将 3-氯-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡嗪 (0.01 mmol)、5-三丁基甲锡烷基噻吩 (0.04 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.001 mmol) 和 CuI (0.002 mmol) 在二氧杂环己烷 (0.5 mL) 中的混合物在 85℃ 加热 16 小时, 然后将溶剂蒸发。将所得残余物与 TMSBr (0.1 mL) 在 0.5 mL 二氯甲烷中于室温搅拌 16 小时, 然后蒸发, 并用 0.5 mL 9:1 CH₃CN:水稀释。向该溶液中加入 150 mg Dowex 1 2-100 甲酸酯树脂。将该混合物搅拌 30 分钟后, 将其过滤, 树脂依次用 DMF (2 10 分钟)、CH₃CN (2 10 分钟) 和 9:1 CH₃CN:水 (1 10 分钟) 洗涤。最后将该树脂与 9:1 TFA:水搅拌 30 分钟, 过滤, 并将滤液蒸发, 获得了 3-(2-噻吩基)-5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪。

步骤 F. 将 3-氯-5-[2-(5-二乙基膦酰基)呋喃基]吡嗪 (0.01 mmol)、1-己炔 (0.04 mmol)、二异丙基乙胺 (0.1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.001 mmol) 和 CuI (0.002 mmol) 在二氧杂环己烷 (0.5 mL) 中的混合物在 85℃ 加热 16 小时, 然后将溶剂蒸发。将所得残余物进行步骤 B 的处理, 获得了 3-(1-己炔-1-基)-5-[2-(5-膦酰基)呋喃基]吡嗪。

制备羧基甲基膦酸酯树脂

步骤 G. 将三甲基膦酰基乙酸酯 (30.9 mmol)、2-(三甲基甲硅烷基)乙醇 (10.4 mmol) 和 DMAP (3.1 mmol) 在甲苯 (25 mL) 中的溶液在氮气气氛下回流 48 小时。冷却后, 将该溶液用 EtOAc 稀释, 并依次用 1N HCl 和水洗涤。用硫酸钠将该有机溶液干燥, 真空浓缩, 获得了油状物。将该残余物用 LiI (10.4 mmol) 在 2-丁酮 (30 mL) 中处理, 在氮气气氛

下回流过夜。将该溶液用 EtOAc 稀释, 用 1N HCl 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 获得了 SEM 保护的羧基-甲基膦酸酯, 为无色油状物。

步骤 H. 如下所述制备用于偶合的羟基甲基聚苯乙烯 (2.35 mmol): 与无水 THF (40 mL) 混合, 轻微振摇 20 分钟, 然后通过导管除去过量溶剂。该操作重复 3 次。然后将膨胀的树脂悬浮在 THF (40 mL) 和 DIPEA (21.2 mmol) 中。通过导管向该混合物中加入在 THF (15 mL) 中且加入之前已搅拌了 15 分钟的 SEM 保护的羧基-甲基膦酸酯 (在步骤 G 中制得的) (7.1 mmol)、DIAD (7.1 mmol) 和三 (4-氯苯基) 磷 (7.1 mmol)。在氮气覆盖下将该混合物振摇过夜, 将树脂过滤, 依次用 THF (3 × 40 mL)、DMF (3 × 40 mL)、和 THF (3 × 40 mL) 洗涤, 真空干燥后, 获得了 3.8 g 偶合的膦酸酯树脂。

步骤 I. 向在 THF (100 mL) 中的偶合的膦酸酯 (2.41 mmol) 中加入 1M TBAF 的 THF 溶液 (12 mL)。将该混合物振摇过夜, 然后过滤, 并用 THF (3 × 40 mL) 洗涤树脂, 获得了四丁基铵盐形式的所需羧基甲基膦酸酯树脂。

羧甲基膦酸酯树脂与杂芳族化合物的偶合

步骤 J. 在 2 mL 孔中, 将杂芳族胺 (0.14 mmol)、树脂 (0.014 mmol)、PyBOP (0.14 mmol) 和 TEA (0.36 mmol) 在 DMF (1.45 mL) 中合并, 并在室温振摇 48 小时。然后将树脂过滤, 用 DMF (3 ×) 和二氯甲烷 (3 ×) 洗涤。将分离出的树脂重悬在二氯甲烷 (900 L) 中, 与 TMSBr (100 L) 合并, 并混合 6 小时。将该混合物过滤, 用无水二氯甲烷洗涤 (500 L) 树脂, 将滤液真空浓缩。向该分离出的残余物中加入 CH₃CN/H₂O 溶液 (9:1, 300 L)。振摇 30 分钟后, 除去溶剂, 获得了所需的 [N-(膦酰基) 乙酰基] 氨基取代的杂芳族类似物。依据这些方法合成化合物 33.97-33.119 和 33.146-33.164, 并且将其列在表 33.1 和表 33.2 中。

制备氨基甲基膦酸酯树脂

步骤 K. 向苯二甲酰亚氨基甲基膦酸二甲酯 (37 mmol) 在 2-丁酮 (150 mL) 内的溶液中加入 LiI (38.9 mmol)。在氮气氛下回流过夜后, 将该溶液用 EtOAc 稀释, 用 1N HCl 洗涤, 用硫酸镁干燥, 并真空浓

缩, 获得了苯二甲酰亚氨基甲基膦酸一甲酯, 为白色固体。

步骤 L. 如上述步骤 H 所述, 将苯二甲酰亚氨基甲基膦酸一甲酯偶合到羟基甲基聚苯乙烯上, 以获得树脂偶合的苯二甲酰亚氨基甲基膦酸一甲酯。

步骤 M. 向在 DMF (7 mL) 内的树脂偶合的苯二甲酰亚氨基甲基膦酸一甲酯 (6.8 mmol) 中加入无水肼 (3 mL)。在室温振摇 24 小时后, 将树脂过滤, 用 DMF (3×10 mL)、二氯甲烷 (3×10 mL) 洗涤, 然后真空干燥, 获得了 832 mg 所需树脂偶合的氨基甲基膦酸一甲酯。

将各种杂芳族羧酸偶合到树脂偶合的氨基甲基膦酸一甲酯上

步骤 N. 在 2 mL 孔中, 将杂芳族羧酸 (0.2 mmol)、树脂 (0.02 mmol)、EDC (0.2 mmol) 和 HOBt (0.2 mmol) 在 DMF (0.5 mL) 中合并, 并在室温振摇 24 小时。然后将树脂过滤, 用 DMF ($3 \times$) 和二氯甲烷 ($3 \times$) 洗涤。将分离出的树脂重悬在二氯甲烷 (500 L) 中, 与 TMSBr (50 L) 合并, 并混合 6 小时。将该混合物过滤, 用无水二氯甲烷洗涤 (500 L) 树脂, 将滤液真空浓缩。向该分离出的残余物中加入 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 溶液 (9:1, 300 L)。振摇 30 分钟后, 除去溶剂, 获得了所需的 (N-膦酰基甲基) 氨基甲酰基取代的杂芳族类似物。依据这些方法合成化合物 33.120-33.145, 并且将其列在表 33.2 中。

依据一些或所有上述方法制备下述化合物。通过 HPLC (如下所述) 和质谱 (APCI 阴离子) 确定这些化合物的特征, 并且这些特征数据列在表 33.1 和表 33.2 中。

使用 YMC ODS-Aq, Aq-303-5, 250 4.6 mm ID, S-5 μm , 120A 柱和设置在 280 nm 的 UV 检测器进行 HPLC。

HPLC 洗脱程序: 1.5 mL/分钟流速

时间(分钟)	乙腈(A) %	缓冲液 ^a (B) %
0	10	90
7.5	90	10
12.4	90	10
12.5	10	90
15	10	90

^a 缓冲液 = 95:5: 0.1 水: 甲醇: 乙酸

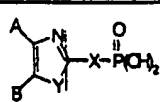
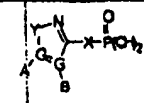
合成实施例序号						
	A	B	X	Y	HPLC Rt (min.)	M-1实测值
33.146	H	Br	NHC(O)CH ₂	S	6.58	299/301
33.147	H	Ph	NHC(O)CH ₂	S	6.57	297
33.148	Ph	H	NHC(O)CH ₂	S	6.06	297
33.149	Ph	Et	NHC(O)CH ₂	O		309
33.150	H	H	NHC(O)CH ₂	S	4.22	221
33.151	金刚烷基	Me	NHC(O)CH ₂	S	6.59	369
33.152	Bu-t	Br	NHC(O)CH ₂	S	6.62	355/357
33.153	H	Ph(-4-Br)	NHC(O)CH ₂	S	6.62	375/377
合成实施例序号						
	A*	B*	X	Y	HPLC Rt (min.)	M-1实测值
33.154	H	H	NHC(O)CH ₂	O	6.68	205
33.155	不存在	NH ₂	NHC(O)CH ₂	O	6.6	221
33.156	NHMe	不存在	NHC(O)CH ₂	S	3.82	251
33.157	Me	H	NHC(O)CH ₂	NH		
33.158	H	H	NHC(O)CH ₂	NH		
33.159	OH	H	NHC(O)CH ₂	NH		
33.160	Bu-t	H	NHC(O)CH ₂	O	6.62	261
33.161	不存在	3-吡啶基	NHC(O)CH ₂	O	6.58	283
33.162	CH ₂ Ph(2,6-dichloro)	不存在	NHC(O)CH ₂	O		
33.163	Br	不存在	咪喃-2,5-二基	NH	4.46	292/294
33.164	Br	不存在	咪喃-2,5-二基	S	5.96	309/311
			咪喃-2,5-二基			
* 当A或B不存在时, 相应的G是N						

表 33.2

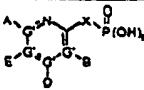
合成实例序号	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (min.)	M-I 实测值
							
33.1	NH ₂	Cl	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	11.06	288
33.2	H	OC(O)(Ph-2,6-二氯)	呋喃-2,5-二基	H	H	3.99	413
33.3	OMe	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	8.34	284
33.4	OMe	H	呋喃-2,5-二基	C(O)NH ₂	H	8.23	297
33.5	OMe	H	呋喃-2,5-二基	CO ₂ H	H	9.54	298
33.6	OH	H	呋喃-2,5-二基	CF ₃	C(O)NH ₂	3.91	351
33.7	OMe	H	呋喃-2,5-二基	CF ₃	C(O)NH ₂		365
33.8	不存在	H	呋喃-2,5-二基	H	OMe	4.52	255
33.9	不存在	H	呋喃-2,5-二基	H	OH		241
33.10	OH	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	3.79	255
33.11	OMe	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在		269
33.12	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OH	H	3.96	256
33.13	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OMe	H		270
33.14	H	OMe	呋喃-2,5-二基	不存在	H	4.82	255
33.15	H	OH	呋喃-2,5-二基	不存在	H		241
33.16	OMe	H	呋喃-2,5-二基	不存在	H	7.48	255
33.17	OE _t	H	呋喃-2,5-二基	H	H	9.72	268
33.18	OE _t	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	5.26	298
33.19	不存在	H	呋喃-2,5-二基	Me	OE _t	7.8	283
33.20	不存在	H	呋喃-2,5-二基	Me	OH		253
33.21	OH	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	7.33	283
33.22	OE _t	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在		311
33.23	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OH	H	3.94	256
33.24	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OE _t	H		284
33.25	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	OE _t	不存在	3.78	284
33.26	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	OH	不存在		256
33.27	H	OE _t	呋喃-2,5-二基	不存在	H	9.74	269
33.28	H	OH	呋喃-2,5-二基	不存在	H		241
33.29	OE _t	H	呋喃-2,5-二基	不存在	H	9.78	269
33.30	Br	H	呋喃-2,5-二基	H	NO ₂	7.78	347 /
33.31	Cl	H	呋喃-2,5-二基	H	C(O)OE _t	9.69	330
33.32	Br	H	呋喃-2,5-二基	H	C(O)OE _t		374/376
33.33	Cl	H	呋喃-2,5-二基	Me	C(O)NH ₂	3.72	315
33.34	Cl	CF ₃	呋喃-2,5-二基	H	CF ₃	9.04	394
33.35	Cl	H	呋喃-2,5-二基	NH ₂	H	4.89	273
33.36	Cl	H	呋喃-2,5-二基	CN	H	7.93	283
33.37	Cl	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	5.38	288
33.38	Cl	H	呋喃-2,5-二基	C(O)NH ₂	H	5.57	301
33.39	Cl	H	呋喃-2,5-二基	C(O)OE _t	H	8.54	330
33.40	Cl	1-三嗪基(3-氨基-5-甲硫基)	呋喃-2,5-二基	H	H	8.91	398
33.41	Cl	H	呋喃-2,5-二基	Me	CN	8.22	297
33.42	Cl	H	呋喃-2,5-二基	CF ₃	NH ₂	8.6	341
33.43	Cl	H	呋喃-2,5-二基	CF ₃	CN	8.66	351
33.44	不存在	CH ₃	呋喃-2,5-二基	Me	Br	9.25	331/333

表 33.2

合成实例序号	A*	B*	X	D*	E*	HPLC R _t (min.)	M-I 实测值
33.45	不存在	CH ₃	呋喃-2,5-二基	Me	Cl	9.25	287
33.46	Br	CH ₃	呋喃-2,5-二基	H	不存在	5.62	317/319
33.47	Br	Br	呋喃-2,5-二基	H	不存在	3.54	381/383/ 385
33.48	Br	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	5.55	317 / 319
33.49	H	NH ₂	呋喃-2,5-二基	Br	不存在	4.78	318 / 320
33.50	Br	Cl	呋喃-2,5-二基	Br	不存在	8.38	417 / 419
33.51	SMe	Ph	呋喃-2,5-二基	Br	不存在	9.26	425 / 427
33.52	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	Br	不存在	4.87	318 / 320
33.53	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	OH	不存在		256
33.54	Br	H	呋喃-2,5-二基	Br	不存在	9.64	381/383/ 385
33.55	Br	H	呋喃-2,5-二基	Cl	不存在		337/339
33.56	H	Br	呋喃-2,5-二基	不存在	H	5.08	303 / 305
33.57	NH ₂	Cl	呋喃-2,5-二基	不存在	C(O)OMe	3.34	332
33.58	OPr-n	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	8.14	297
33.59	H	OPr-n	呋喃-2,5-二基	不存在	H	8.45	283
33.60	H	O(CH ₂) ₂ OEt	呋喃-2,5-二基	不存在	H	7.82	313
33.61	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OH	H	3.97	256
33.62	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OPr-n	H		298
33.63	OPr-n	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	4.36	312
33.64	OBu-n	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	8.58	326
33.65	O(CH ₂) ₂ OEt	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	4.13	342
33.66	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	OPr-n	不存在	7.96	298
33.67	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	OBu-n	不存在	3.86	312
33.68	H	OBu-i	呋喃-2,5-二基	不存在	H	8.8	297
33.69	H	O(CH ₂) ₂ OEt	呋喃-2,5-二基	不存在	H	7.14	299
33.70	H	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	呋喃-2,5-二基	不存在	H	4.57	312
33.71	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	OBu-i	H	8.06	312
33.72	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	O(CH ₂) ₂ OMe	H	4.84	314
33.73	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	OBu-i	不存在	8.7	312
33.74	OH	H	呋喃-2,5-二基	C(O)NH ₂	H	7.68	
33.75	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	Cl	H		274
33.76	NH(CH ₂) ₂ OH	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	4.56	298
33.77	H	NH(CH ₂) ₂ OH	呋喃-2,5-二基	不存在	H	4.55	284
33.78	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	NH(CH ₂) ₂ OH	H	4.58	299
33.79	NH(CH ₂) ₂ OH	H	呋喃-2,5-二基	NH ₂	不存在		299
33.80	NH(CH ₂) ₂ OH	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	4.44	313
33.81	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	NH(CH ₂) ₂ OH	不存在	4.33	299
33.82	NHCH ₂ - CH(OH)Me	H	呋喃-2,5-二基	CH ₃	不存在	4.65	312
33.83	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	NHCH ₂ - CH(OH)Me	H	4.63	313
33.84	NHCH ₂ - CH(OH)Me	H	呋喃-2,5-二基	NH ₂	不存在		313
33.85	NHCH ₂ - CH(OH)Me	H	呋喃-2,5-二基	CH ₂ OH	H	4.52	327

表 33.2

合成实例序号	A*	B*	X	D*	E*	HPLC R _t (min.)	M-I 实测值
33.86	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	NHCH ₂ -CH(OH)Me	不存在	4.65	313
33.87	NH(CH ₂) ₃ OH	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	4.62	312
33.88	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	NH(CH ₂) ₃ OH	H	4.48	313
33.89	NH(CH ₂) ₃ OH	H	呋喃-2,5-二基	NH ₂	不存在		313
33.90	NH ₂	NH(CH ₂) ₃ OH	呋喃-2,5-二基	不存在	C(O)NH-(CH ₂) ₃ OH	4.76	414
33.91	H	4-吗啉基	呋喃-2,5-二基	不存在	H	6.46	310
33.92	4-吗啉基	H	呋喃-2,5-二基	Me	不存在	6.53	324
33.93	NH ₂	不存在	呋喃-2,5-二基	4-吗啉基	H	6.15	325
33.94	4-吗啉基	H	呋喃-2,5-二基	NH ₂	不存在		325
33.95	NH ₂	4-吗啉基	呋喃-2,5-二基	不存在	C(O)(4-吗啉基)	7.47	438
33.96	NH ₂	H	呋喃-2,5-二基	4-吗啉基	不存在	5.3	325
33.97	Me	H	NHC(O)CH ₂	H	H	4.68	229
33.98	H	Me	NHC(O)CH ₂	H	H	4.38	229
33.99	NH ₂	H	NHC(O)CH ₂	H	Cl	5.24	264
33.100	NH ₂	Cl	NHC(O)CH ₂	H	H	5.24	264
33.101	H	OH	NHC(O)CH ₂	H	H	4.49	231
33.102	Me	H	NHC(O)CH ₂	Me	H	4.82	243
33.103	H	H	NHC(O)CH ₂	H	Cl	6.73	249
33.104	H	H	NHC(O)CH ₂	H	Br	6.81	293/295
33.105	Me	H	NHC(O)CH ₂	H	Br		307/309
33.106	H	H	NHC(O)CH ₂	H	H	4.3	215
33.107	H	H	NHC(O)CH ₂	H	Me	4.67	229
33.108	H	H	NHC(O)CH ₂	Me	H	4.62	229
33.109	Me	Cl	NHC(O)CH ₂	Me	不存在	3.93	279
33.110	Cl	H	NHC(O)CH ₂	不存在	H	4.2	251
33.111	H	Br	NHC(O)CH ₂	H	Me		307/309
33.112	NH ₂	H	NHC(O)CH ₂	NH(Ph-4-Br)	不存在	4.42	401/403
33.113	NH ₂	Bn	NHC(O)CH ₂	H	Bn	9.96	410
33.114	H	H	NHC(O)CH ₂	Et	H		243
33.115	Me	Et	NHC(O)CH ₂	H	H		257
33.116	Me	H	NHC(O)CH ₂	H	Br	5.89	307/309
33.117	H	Br	NHC(O)CH ₂	H	Me		307/309
33.118	H	Me	NHC(O)CH ₂	H	Br	5.05	307/309
33.119	Me	Br	NHC(O)CH ₂	H	Br	6.19	385/387/389
33.120	H	H	C(O)NHCH ₂	H	H		215
33.121	Me	H	C(O)NHCH ₂	H	H		229
33.122	OH	H	C(O)NHCH ₂	H	H	3.72	231
33.123	Br	H	C(O)NHCH ₂	H	H	5.02	293/294
33.124	Cl	H	C(O)NHCH ₂	H	H		249/251
33.125	H	H	C(O)NHCH ₂	Cl	H	5.18	249/251
33.126	H	Br	C(O)NHCH ₂	OH	H	3.6	310/312
33.127	H	H	C(O)NHCH ₂	不存在	H	3.7	216
33.128	H	H	C(O)NHCH ₂	NO ₂	H		260
33.129	H	H	C(O)NHCH ₂	H	Bu-n		271
33.130	H	OPr-n	C(O)NHCH ₂	H	H		273
33.131	Cl	Cl	C(O)NHCH ₂	H	H		283/285/287

表 33.2

合成实例序号	A*	B*	X	D*	E*	HPLC Rt (min.)	M-1 实测值
33.132	Cl	CF ₃	C(O)NHCH ₂	H	H	8.05	317/319
33.133	H	Cl	C(O)NHCH ₂	H	CF ₃		317/319
33.134	H	Cl	C(O)NHCH ₂	Cl	Cl		318/320/ 322
33.135	H	C(O)Ph	C(O)NHCH ₂	H	H		319
33.136	H	OBt	C(O)NHCH ₂	H	CF ₃		327
33.137	SMe	Cl	C(O)NHCH ₂	H	不存在		296/298
33.138	SMe	Br	C(O)NHCH ₂	H	不存在	5.4	340/342
33.139	H	O(Ph-3-CF ₃)	C(O)NHCH ₂	不存在	H		376
33.140	H	H	C(O)NHCH ₂	不存在	Me	3.75	230
33.141	H	Me	C(O)NHCH ₂	H	H	4.96	229
33.142	Cl	Cl	C(O)NHCH ₂	Cl	Cl	9.18	351/353 /355/357
33.143	H	F	C(O)NHCH ₂	OH	不存在		250
33.144	Me	F	C(O)NHCH ₂	OH	不存在		264
33.145	OH	F	C(O)NHCH ₂	OH	不存在	3.93	266
* 当A, B, D或E不存在时, 相应的G'为N.							

部分 2

合成式 X 化合物

实施例 34.

制备 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-溴苯并噻唑.

步骤 A. 将 AlCl_3 (5 mmol) 在 EtSH (10 mL) 中的溶液冷却至 0°C , 并用 2-氨基-4-甲氧基苯并噻唑 (1 mmol) 处理. 将该混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 搅拌 2 小时. 蒸发并提取, 获得了 2-氨基-4-羟基苯并噻唑, 为白色固体.

步骤 B. 将 2-氨基-4-羟基苯并噻唑 (1 mmol) 与 NaH (1.3 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的混合物在 0°C 搅拌 10 分钟, 然后用三氯甲磺酸二乙基膦酰基甲酯 (1.2 mmol) 处理. 在室温搅拌 8 小时后, 将该反应混合物提取并色谱纯化, 获得了 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基苯并噻唑, 为油状物.

步骤 C. 将 2-氨基-4-(二乙基膦酰基甲氧基)苯并噻唑 (1 mmol) 在 AcOH (6 mL) 中的溶液冷却至 10°C , 并用在 AcOH (2 mL) 中的溴 (1.5 mmol) 处理. 5 分钟后, 将该混合物在室温搅拌 2.5 小时. 通过过滤收集黄色沉淀, 并用二氯甲烷洗涤, 获得了 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-6-溴苯并噻唑.

步骤 D. 将 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-6-溴苯并噻唑 (1 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的溶液用 TMSBr (10 mmol) 在 0°C 处理. 在室温搅拌 8 小时后, 将该反应混合物蒸发至干, 把残余物置于水 (5 mL) 中. 通过过滤收集所形成的沉淀, 并用水洗涤, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-溴苯并噻唑 (34.1), 为白色固体. $\text{mp} > 220^\circ\text{C}$ (分解温度). 元素分析 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PSBr}$ 的计算值: C: 28.34; H: 2.38; N: 8.26. 实测值: C: 28.32; H: 2.24; N: 8.06.

类似地, 按照上述方法制得了下述化合物:

(34.2) 2-氨基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑. $\text{mp} > 250^\circ\text{C}$. 元素分析 $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{PS} + 0.4 \text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C: 35.93; H: 3.69; N: 10.48. 实测值: C: 35.90; H: 3.37; N: 10.37.

实施例 35.

制备 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-溴-7-氯苯并噻唑.

步骤 A. 将 1-(2-甲氧基-5-氯苯基)-2-硫脲 (1 mmol) 在氯仿 (10 mL) 中的溶液冷却至 10℃, 并用 在氯仿 (10 mL) 中的溴 (2.2 mmol) 处理. 将该反应在 10℃ 搅拌 20 分钟, 并在室温搅拌 0.5 小时. 将所得悬浮液加热回流 0.5 小时. 通过过滤收集沉淀 (用二氯甲烷洗涤), 获得了 2-氨基-4-甲氧基-7-氯苯并噻唑, 将其进行实施例 34 步骤 A、B、C 和 D 的处理, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-溴-7-氯苯并噻唑 (35.1). mp > 220℃ (分解温度).

元素分析 $C_8H_7N_2O_4PSClBr$ 的计算值: C: 25.72; H: 1.89; N: 7.50. 实测值: C: 25.66; H: 1.67; N: 7.23.

类似地, 按照上述方法制得了下述化合物:

(35.2) 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-溴-7-甲基苯并噻唑. mp > 220℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_{10}N_2O_4PSBr$ 的计算值: C: 30.61; H: 2.85; N: 7.93 实测值: C: 30.25; H: 2.50; N: 7.77.

(35.3) 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-7-甲基苯并噻唑. mp > 220℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_{11}N_2O_4PS + 1.0 H_2O$ 的计算值: C: 36.99; H: 4.48; N: 9.59. 实测值: C: 36.73; H: 4.23; N: 9.38.

(35.4) 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-7-氯苯并噻唑. mp > 220℃ (分解温度). 元素分析 $C_8H_8N_2O_4PSCl + 0.1 H_2O$ 的计算值: C: 32.41; H: 2.79; N: 9.45. 实测值: C: 32.21; H: 2.74; N: 9.22.

实施例 36.

制备 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑.

步骤 A. 将 3-氨基-2-羟基-5,6,7,8-四氢萘进行实施例 34 步骤 B 的处理, 获得了 3-氨基-2-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘.

步骤 B. 在室温, 将 KSCN (16 mmol) 和 $CuSO_4$ (7.7 mmol) 在 MeOH (10 mL) 中的溶液用 3-氨基-2-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘 (1 mmol) 在 MeOH (5 mL) 中的溶液处理. 将该混合物加热回流 2 小时. 过滤, 提取并色谱纯化, 获得了 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑, 为浅棕色固体.

步骤 C. 将 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑进行实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(36.1). mp > 220℃ (分解温度). 元素分析 $C_{12}H_{15}N_2O_4PS + 0.5 H_2O$ 的计算值: C: 45.86; H: 4.81; N: 8.91 实测值: C: 44.68; H: 4.77; N: 8.73.

依据上述方法还制得了下述化合物:

(36.2) 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-[1,2-d]萘并噻唑. mp > 240℃ (分解温度). 元素分析 $C_{12}H_{11}N_2O_4PS + 0.2HBr$ 的计算值: C: 44.15; H: 3.46; N: 8.58. 实测值: C: 44.13; H: 3.46; N: 8.59.

(36.3) 2-氨基-5,7-二甲基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基萘并噻唑. mp > 240℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2 + 0.2CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 37.13; H: 3.45; N: 11.60. 实测值: C: 37.03; H: 3.25; N: 11.65.

实施例 37.

制备 2-氨基-7-甲氧基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基萘并噻唑.

步骤 A. 将 2-羟基-5-甲氧基硝基苯进行实施例 34 步骤 B 的处理, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-甲氧基硝基苯.

步骤 B. 将 $SnCl_2$ (4 mmol) 在新制备的 HCl 甲醇溶液中的溶液加到冷的(0℃) 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-甲氧基硝基苯(1 mmol)在 MeOH (5 mL) 内的溶液中. 将该混合物温热至室温, 并搅拌 3 小时. 蒸发、提取并色谱纯化, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-甲氧基苯胺

步骤 C. 将 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-甲氧基苯胺进行实施例 36 步骤 B 的处理, 获得了 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-6-氟硫基-7-甲氧基萘并噻唑, 将其进行实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-7-甲氧基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基萘并噻唑(37.1). mp > 170℃ (分解温度).

元素分析 $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2$ 的计算值: C: 34.58; H: 2.90; N: 12.10. 实测值: C: 34.23; H: 2.68; N: 11.77.

类似地, 按照上述方法制得了下述化合物:

(37.2) 2-氨基-5,6-二氟-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑. mp > 240℃ (分解温度). 元素分析 $C_8H_7N_2O_4PSF_2$ 的计算值: C: 32.44; H: 2.38; N: 9.46. 实测值: C: 32.30; H: 2.26; N: 9.17.

(37.3) 2-氨基-5-氟-7-溴-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑. mp > 190℃ (分解温度). 元素分析 $C_8H_7N_2O_4PSBrF$ 的计算值: C: 26.91; H: 1.98; N: 7.84; 实测值: C: 27.25; H: 1.92; N: 7.54.

(37.4) 2-氨基-7-乙氧基羰基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑. mp > 240℃ (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{13}N_2O_6PS + 0.2HBr + 0.1DMF$ 的计算值: C: 38.15; H: 3.94; N: 8.27. 实测值: C: 38.51; H: 3.57; N: 8.66.

实施例 38.

制备 2-氨基-7-溴-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑.

步骤 A. 将 2-氟-5-溴硝基苯 (1 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并用新制备的二乙基羟基甲基膦酸钠 (1.2 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的溶液处理, 将该混合物在室温搅拌 16 小时. 蒸发, 提取并色谱纯化, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-溴硝基苯.

步骤 B. 将 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-溴硝基苯进行实施例 37 步骤 B、实施例 36 步骤 B、和实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-7-溴-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑 (38.1). mp > 250℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_7N_3O_4PS_2Br$ 的计算值: C: 27.29; H: 1.78; N: 10.61. 实测值: C: 26.90; H: 1.58; N: 10.54.

类似地, 按照上述方法制得了下述化合物:

(38.2) 2-氨基-7-氟-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑. mp > 136℃ (分解温度). 元素分析 $C_9H_7N_3O_4PFS_2 + 0.3HBr$ 的计算值: C: 30.07; H: 2.05; N: 11.69. 实测值: C: 30.27; H: 2.01; N: 11.38.

实施例 39.

制备 2-氨基-7-羟基甲基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑.

步骤 A. 将 2-氟-5-甲酰基硝基苯进行实施例 38 步骤 A 的处理, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-甲酰基硝基苯.

步骤 B. 在 1 大气压氢气下, 将 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-甲酰基硝基

基苯(1 mmol)在甲醇(5 mL)中的溶液用 10% 披钨炭(0.05 mmol)于室温处理 12 小时。过滤, 然后蒸发, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-羟基甲基苯胺, 将其进行实施例 36 步骤 B 的处理, 然后进行实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-7-羟基甲基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑(39.1). mp 181-184 °C. 元素分析 $C_{10}H_{10}N_3O_5PS_2 + 0.35H_2O$ 的计算值: C: 33.97; H: 3.05; N: 11.88. 实测值: C: 33.76; H: 2.66; N: 11.61.

实施例 40.

制备 2-氨基-6-溴-7-氟-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑.

步骤 A. 将 2-二乙基膦酰基甲氧基-4-溴-5-氟苯胺(1 mmol, 按照实施例 4 步骤 B 制备的)和 KSCN (2 mmol)在 AcOH (8 mL)中的溶液冷却至 10°C, 并用溴(2 mmol)在 AcOH (5 mL)中的溶液处理. 在室温搅拌 0.5 小时后, 将该反应混合物蒸发至干, 通过色谱法纯化残余物, 获得了 2-氨基-7-氟-6-溴-4-二乙基膦酰基甲氧基苯并噻唑, 将其进行实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-6-溴-7-氟-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑(40.1).

元素分析 $C_8H_7N_2O_4PSBrF + 0.1HBr$ 的计算值: C: 26.31; H: 1.96; N: 7.67. 实测值: C: 25.96; H: 1.94; N: 7.37.

实施例 41.

制备 2-氨基-7-乙基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑:

步骤 A. 将 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-溴硝基苯(1 mmol, 如在实施例 37 步骤 A 中所述制得)在 DMF(5 mL)中的溶液用三丁基(乙烯基)锡(1.2 mmol)和二(三苯基膦)二氯化钨(0.1 mmol)处理, 将该混合物在氮气氛下于 60°C 加热 6 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-乙烯基硝基苯, 为油状物, 将其进行实施例 38 步骤 B、实施例 36 步骤 B、和实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-7-乙基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑(41.1). mp > 167°C (分解温度). 元素分析 $C_{11}H_{12}N_3O_4PS_2$ 的计算值: C: 38.26; H: 3.50; N: 12.17. 实测值: C: 37.87; H: 3.47; N: 11.93.

实施例 42.

制备 2-氨基-7-环丙基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑.

步骤 A. 在 0℃, 将 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-乙烯基硝基苯 (1 mmol, 如实施例 40 步骤 A 所述制得) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.1 mmol) 在乙醚 (8 mL) 中的悬浮液用重氮甲烷 (由 3.0 g 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍) 在乙醚中的溶液处理. 在室温搅拌 20 小时后, 将该反应混合物蒸发至干, 通过色谱法纯化残余物, 获得了 2-二乙基膦酰基甲氧基-5-环丙基硝基苯, 将其进行实施例 37 步骤 B、实施例 36 步骤 B、和实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-7-环丙基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑氢溴酸盐 (42.1).

元素分析 $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2\text{Br} + 0.1\text{HBr}$ 的计算值: C: 27.76; H: 2.72; N: 8.09. 实测值: C: 27.54; H: 3.05; N: 7.83.

实施例 43.

制备 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-氯-7-甲基苯并噻唑:

步骤 A. 2-甲氧基-4-氯-5-甲基苯胺进行实施例 34 步骤 A 和 B、实施例 36 步骤 B、和实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-6-氯-7-甲基苯并噻唑 (43.1). mp > 250℃ (分解温度).

元素分析 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{PS}_2\text{Cl} + 0.3\text{H}_2\text{O} + 0.4\text{HBr}$ 的计算值: C: 31.20; H: 3.20; N: 8.09. 实测值: C: 31.37; H: 2.87; N: 7.89.

类似地, 依据上述方法制得了下述化合物:

(43.2) 2-氨基-7-苯基-6-氟硫基-4-膦酰基甲氧基苯并噻唑. mp > 250℃ (分解温度). 元素分析 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{PS}_2 + 0.2\text{H}_2\text{O}$ 的计算值: C: 45.38; H: 3.15; N: 10.58. 实测值: C: 45.25; H: 3.21; N: 10.53.

实施例 44.

制备 2-溴-4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑.

步骤 A. 将 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑 (1 mmol) 在 CH_3CN (4 mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并用 CuBr_2 (1.2 mmol) 处理, 然后滴加异戊腈 (1.5 mmol). 将所得深色混合物搅拌 3.5 小时. 蒸发并色谱纯化, 获得了 2-溴-4-二乙基膦酰基甲氧基

基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑, 为油状物。

步骤 B. 将 2-溴-4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑进行实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-溴-4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(44.1), 为固体。Mp 220-230℃。元素分析 $C_{12}H_{13}NO_4PSBr$ 的计算值: C: 38.11; H: 3.46; N: 3.70。实测值: C: 37.75; H: 3.26; N: 3.69。

实施例 45.

制备 4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

步骤 A. 在 65℃, 将异戊腈(1.5 mmol)在 DMF(1 mL)的溶液用 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(1 mmol)在 DMF(3 mL)中的溶液。30 分钟后, 将冷却的该反应混合物蒸发和色谱纯化, 获得了 4-二乙基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑, 为油状物, 将其进行实施例 34 步骤 D 的操作, 获得了 4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(45.1), 为固体。Mp 215-220℃。

元素分析 $C_{12}H_{14}NO_4PS + 1.3HBr$ 的计算值: C: 35.63; H: 3.81; N: 3.46。实测值: C: 35.53; H: 3.46; N: 3.40。

实施例 46.

制备 2-氨基-4-膦酰基甲硫基苯并噻唑。

步骤 A. 将依据实施例 34 步骤 B 制得的 2-二乙基膦酰基甲硫基苯胺进行实施例 36 步骤 B 的处理, 获得了 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲硫基苯并噻唑。

步骤 B. 将 2-氨基-4-二乙基膦酰基甲硫基苯并噻唑进行实施例 34 步骤 D 的处理, 获得了 2-氨基-4-膦酰基甲硫基苯并噻唑(46.1), 为泡沫状物。元素分析 $C_8H_{10}N_2O_3PS_2 + 0.4H_2O$ 的计算值: C: 35.63; H: 3.81; N: 3.46。实测值: C: 35.53; H: 3.46; N: 3.40。

实施例 47.

制备各种苯并噻唑前药

步骤 A. 将 2-氨基-4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻

唑(1 mmol)在 DMF(10 mL)中的悬浮液依次用 DCC(3 mmol)和 3-(3,5-二氯)苯基-1,3-丙二醇(1.1 mmol)处理。将所得混合物在 80℃ 加热 8 小时。蒸发,然后通过柱色谱法纯化,获得了 2-氨基-4-{[3-(3,5-二氯苯基)丙-1,3-二基]膦酰基甲氧基}-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(47.1),为固体。mp > 230℃。元素分析 $C_{21}H_{21}N_2O_4PSCl_2$ 的计算值: C: 50.51; H: 4.24; N: 5.61。实测值: C: 50.83; H: 4.34; N: 5.25。

步骤 B. 将 4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑二盐酸盐(如实施例 19 中所述制得的)(1 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液冷却至 0℃,并用苄基醇(0.9 mmol)在二氯甲烷(0.5 mL)和吡啶(0.3 mL)中的溶液处理。将所得反应溶液在 0℃ 搅拌 1 小时,然后加入氨(过量)在 THF 中的溶液。在室温搅拌 16 小时后,将该反应混合物蒸发至干,通过色谱法纯化残余物,获得了 4-一氨基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

或者,下述操作举例说明了用于制备其它磷酸胺的不同方法。

步骤 C. 将 4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑二盐酸盐(如在实施例 19 中所述制得的)(1 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的悬浮液冷却至 0℃,向该反应中通 10 分钟氨(过量)。在室温搅拌 16 小时后,将该反应混合物蒸发至干,并通过色谱法纯化,获得了 4-(二氨基膦酰基)甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

式 X 化合物的一苯基单磷酸胺衍生物也可依据上述方法制得:

步骤 D. 在室温,将 4-二苯基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(依据实施例 19 的方法制得)(1 mmol)在乙腈(9 mL)和水(4 mL)中的溶液用氢氧化锂(1N, 1.5 mmol)处理 24 小时。将该反应溶液蒸发至干,把残余物溶于水(10 mL)中,冷却至 0℃,并通过加入 6 N HCl 将该溶液 pH 调节至 4。通过过滤收集所形成的白色固体,获得了 4-苯基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

步骤 E. 将 4-苯基膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(1 mmol)在亚硫酸氯(3 mL)中的悬浮液加热回流 2 小时。将该反应混合物蒸发至干,把残余物溶于无水二氯甲烷(2 mL)中,并在 0℃ 将所得溶液加到 L-丙氨酸乙酯(1.2 mmol)在吡啶(0.8 mL)和 CH_2Cl_2 (3 mL)内的溶液中。将所得反应溶液在室温搅拌 14 小时。蒸发并色谱纯化,

获得了 4-[O-苄基-N-(1-乙氧基羰基)乙基氨基膦酰基]甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

步骤 F. 将 4-膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑(1 mmol)在 DMF 中的溶液用 N,N'-二环己基-4-吗啉甲脒(5 mmol)和乙基丙基氧基羰基氧基甲基碘(5 mmol)处理,其中乙基丙基氧基羰基氧基甲基碘是依据文献中报道的方法(Nishimura 等人 J. Antibiotics, 1987, 40, 81)由氯甲酸氯甲酯制得的。将该反应混合物在 25℃ 搅拌 24 小时,蒸发,然后进行色谱法纯化,获得了 4-二(乙氧基羰基氧基甲基)膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

还以类似方法制得了 4-(二新戊酰氧基甲基)膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑和 4-二(异丁酰氧基甲基)膦酰基甲氧基-5,6,7,8-四氢萘并[1,2-d]噻唑。

实施例 48.

制备二-磷酸胺前药的一般步骤

形成二氯化物

向 1 mmol 膦酸在 5 mL 二氯乙烷内的悬浮液中加入 0.1 mmol 吡啶(或 0.1 mmol DMF),然后加入 6 mmol 亚硫酸氯,并加热回流 2.5 小时。减压除去溶剂和过量亚硫酸氯,并干燥以获得二氯化物。

偶合反应:

方法 A: 在 0℃,将粗的二氯化物置于 5 mL 无水二氯甲烷中,并加入 8 mmol 氨基酸酯。将所得混合物升至室温,并在室温搅拌 16 小时。用水将该反应混合物进行后处理,并经色谱法纯化。

方法 B: 在 0℃,将粗的二氯化物置于 5 mL 无水二氯甲烷中,并加入 4 mmol 氨基酸酯和 4 mmol of N-甲基咪唑。将所得混合物升至室温,并在室温搅拌 16 小时。用水将该反应混合物进行后处理,并经色谱法纯化。

以类似方法制得了下述化合物:

(48.1) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-N,N-二(L-谷氨酸二乙酯)氨基膦酰基)咪唑基]噻唑。元素分析 $C_{29}H_{45}N_4O_{10}PS$ 的计算值: C: 51.78; H: 6.74;

N: 8.33. 实测值: C: 51.70; H: 6.64; N: 8.15.

(48.2) 2-氨基-5-异丁基-4-[2-(5-N,N-二(L-丙氨酸二苄基酯)氨基膦酰基)呋喃基]噻唑. 元素分析 $C_{31}H_{37}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 59.60; H: 5.97; N: 8.97. 实测值: C: 59.27; H: 5.63; N: 8.74.

(48.3) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N-二(苄氧基羰基甲基)二氨基膦酰基)呋喃基]噻唑}. 元素分析 $C_{19}H_{25}N_4O_6PS + 0.3 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 46.93; H: 5.22; N: 11.34. 实测值: C: 46.92; H: 5.00; N: 11.22.

(48.4) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N-二(苄氧基羰基甲基)二氨基膦酰基)呋喃基]噻唑}. 元素分析 $C_{29}H_{33}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 58.38; H: 5.57; N: 9.39. 实测值: C: 58.20; H: 5.26; N: 9.25.

(48.5) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((R)-1-甲氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{19}H_{29}N_4O_6PS + 0.6 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 44.97; H: 5.82; N: 10.70. 实测值: C: 44.79; H: 5.46; N: 10.48.

(48.6) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. mp. 164-165°C: 元素分析 $C_{21}H_{33}N_4O_6PS + 0.61 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 46.99; H: 6.24; N: 10.14. 实测值: C: 47.35; H: 5.85; N: 9.85.

(48.7) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((叔丁氧基羰基)甲基)氨基膦酰基)呋喃基]噻唑}. 元素分析 $C_{23}H_{37}N_4O_6PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 51.36; H: 6.94; N: 10.35. 实测值: C: 51.34; H: 6.96; N: 10.06.

(48.8) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二(乙氧基羰基)甲基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{19}H_{29}N_4O_6PS + 0.1 EtOAc + 0.47 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 45.79; H: 5.94; N: 10.75. 实测值: C: 46.00; H: 5.96; N: 10.46.

(48.9) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(O-(2-二(N-(1-甲基-1-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基)呋喃基]噻唑}. mp. 142-145°C; 元素分析 $C_{23}H_{37}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 52.26; 7.06; 10.60. 实测值: C: 52.21; 6.93; 10.62.

(48.10) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二(乙氧基羰基甲基)-N,N'-二甲基氨基膦酰基)]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{21}H_{33}N_4O_6PS$ 的计算

值: C: 50.39; H: 6.65; N: 11.19. 实测值: C: 50.57; H: 6.56; N: 11.06.

(48.11) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-苄氧基羰基-2-甲基)丙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{35}H_{45}N_4O_6PS + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 60.94; H: 6.72; N: 8.12. 实测值: C: 61.01; H: 6.48; N: 7.82.

(48.12) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-甲氧基羰基-3-甲基)丁基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 实测值: C: 54.12; H: 7.62; N: 9.82.

(48.13) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((R)-1-乙氧基羰基-2-(S-苄基))乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{35}H_{45}N_4O_6PS_3 + 0.4$ 甲苯的计算值: C: 58.07; H: 6.21; N: 7.17. 实测值: C: 57.87; H: 6.14; N: 6.81.

(48.14) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-乙氧基羰基-3-(S-甲基))丁基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{23}H_{37}N_4O_6PS_3$ 的计算值: C: 46.61; H: 6.92; N: 9.45. 实测值: C: 46.26; H: 6.55; N: 9.06.

(48.15) 2-氨基-5-丙硫基-4-{2-[5-(N,N'-(1-(S)-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2$ 的计算值: C: 46.32; H: 6.03; N: 10.80. 实测值: C: 46.52; H: 6.18; N: 10.44.

(48.16) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-苄氧基羰基-2-甲基)异丁基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{37}H_{49}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 62.69; H: 6.97; N: 7.90. 实测值: C: 62.85; H: 7.06; N: 7.81.

(48.17) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-乙氧基羰基-3-甲基)丁基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{27}H_{45}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 55.46; H: 7.76; N: 9.58. 实测值: C: 55.35; H: 7.94; N: 9.41.

(48.18) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-乙氧基羰基-2-甲基)丙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{25}H_{41}N_4O_6PS$ 的计算值: C: 53.94; H: 7.42; N: 10.06. 实测值: C: 54.01; H: 7.58;

N: 9.94.

(48.19) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N,N'-二((S)-1-乙氧基羰基-2-苯基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{33}H_{41}N_4O_6PS + 0.15 CH_2Cl_2$ 的计算值: C: 59.83; H: 6.26; N: 8.42. 实测值: C: 59.88; H: 6.28; N: 8.32.

(48.20) 2-氨基-5-丙硫基-4-{2-[5-(N,N'-(1-甲基-1-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. mp. 110-115 °C: 元素分析 $C_{22}H_{36}N_4O_6PS_2 + 0.4HCl + 0.5Et_2O$ 的计算值: C: 48.18; H: 6.81; N: 9.36. 实测值: C: 48.38; H: 6.60; N: 8.98.

(48.21) 2-氨基-5-甲硫基-4-{2-[5-(N,N'-二(1-甲基-1-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. 元素分析 $C_{20}H_{31}N_4O_6PS_2 + 0.5H_2O$ 的计算值: C: 45.53; H: 6.11; N: 10.62. 实测值: C: 45.28; H: 5.85; N: 10.56.

实施例 49.

制备混合二-氨基磷酸酯前药的一般方法

在 0 °C, 向粗的二氯化物 (1 mmol, 如实施例 40 中所述制得) 在 5 mL 无水二氯甲烷内的溶液中加入胺 (1 mmol), 然后加入 4-二甲基氨基吡啶 (3 mmol). 将所得混合物温热至室温, 并搅拌 1 小时. 将该反应再冷却至 0 °C, 然后加入氨基酸酯 (2 mmol), 并在室温保持 16 小时. 用水将该反应混合物进行后处理, 并通过柱色谱法纯化混合二-氨基磷酸酯前药.

以该方法制得了下述化合物.

(49.1) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N-吗啉代-N'-(1-甲基-1-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. mp. 182-183 °C:

元素分析 $C_{21}H_{33}N_4O_5PS$ 的计算值: C: 52.05; H: 6.86; N: 11.56. 实测值: C: 51.66; H: 6.68; N: 11.31.

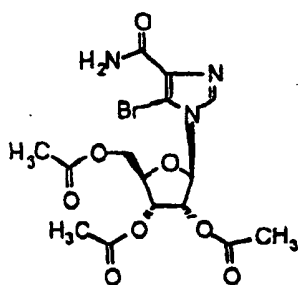
(49.2) 2-氨基-5-异丁基-4-{2-[5-(N-吡咯烷基-N'-(1-甲基-1-乙氧基羰基)乙基)氨基膦酰基]呋喃基}噻唑. mp. 189-190 °C:

元素分析 $C_{21}H_{33}N_4O_4PS$ 的计算值: C: 53.83; H: 7.10; N: 11.96. 实测值: C: 54.15; H: 7.48; N: 12.04.

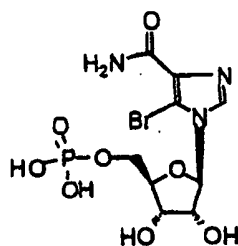
生物实施例

下列实施例可用于鉴定具有下述作用的化合物：1) 在细胞和糖尿病动物模型中抑制 FBP 酶和糖异生；或 2) 在细胞培养物或糖尿病动物模型中提高胰岛素敏感性；或 3) 作为 FBP 酶抑制剂和胰岛素致敏剂的组合使用时，表现出比任一单独使用的试剂要强的药理活性。

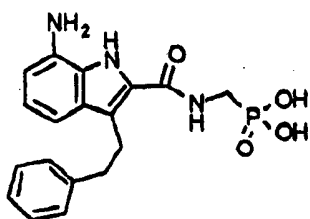
在一些下列生物实施例中使用时下述化合物 A-K：



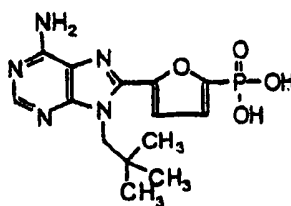
化合物 A



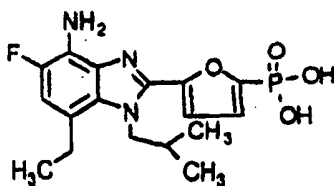
化合物 B



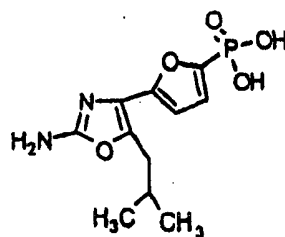
化合物 C



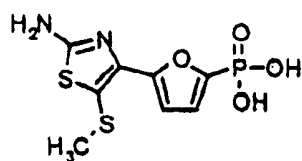
化合物 D



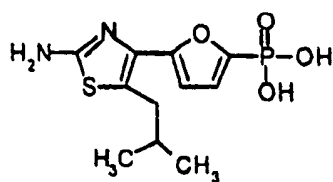
化合物 E



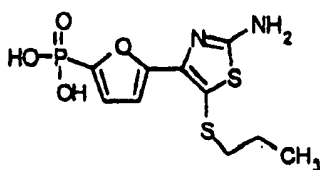
化合物 F



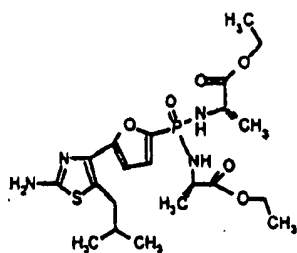
化合物 G



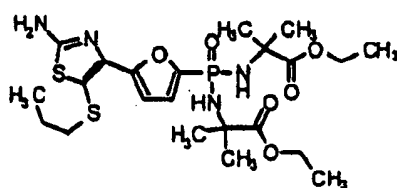
化合物 H



化合物 I



化合物 J



化合物 K

化合物 F 是在实施例 10.6 中制备的, 化合物 G 是在实施例 3.26 中制备的, 化合物 H 是实施例 3.68 中制备的, 化合物 I 是在实施例 3.58 中制备的, 化合物 J 是在实施例 48.6 中制备的, 化合物 K 是在实施例 48.2 中制备的。

实施例 A: 抑制人肝脏 FBP 酶

从 the State University of New York at Stony Brook 的 Dr. M. R. El-Maghrabi 获得用人肝脏 FBP 酶编码质粒转化的大肠杆菌菌株 BL21. h1FBPase 一般是按照 M. Gidh Jain 等人在 J. Biol Chem. 269, 27732-27738 (1994) 中描述的方法从 10 升大肠杆菌培养物中纯化的。使用磷酸葡萄糖异构酶和葡萄糖 6-磷酸脱氢酶作为连接酶, 在将产物形成(6-磷酸果糖)与经由 NADP 和吩嗪甲磺酸盐(PMS)的二甲基噻唑二苯基四唑鎓溴化物(MTT)的还原连接在一起的反应中, 通过分光光度法测定酶活性。将反应混合物(200 μ l)置于 96-孔微量滴定板中, 反应混合物由 50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 100 mM KCl, 5 mM EGTA, 2 mM $MgCl_2$, 0.2 mM NADP, 1 mg/ml BSA, 1 mM MTT, 0.6 mM PMS, 1 单位/ml 磷酸葡萄糖异构酶, 2 单位/ml 葡萄糖 6-磷酸脱氢酶, 和 0.150 mM 底物(1,6-二磷酸果糖)组成。抑制剂浓度为 0.01 μ M -

10 μM . 通过加入 0.002 单位纯 h1FBPase 来开始反应, 并在 Molecular Devices Plate Reader (37°C) 中于 590 nm 监测 7 分钟。

所选化合物抗人肝脏 FBP 酶的效力如下表 1 所示。

表 1

化合物	IC ₅₀ , μM
AMP	1.3
E	0.055
D	1.0
B	5.0
C	30
F	0.12
G	0.015
H	0.025
I	0.018
曲格列酮	> 100

实施例 B: 抑制大鼠肝脏和小鼠肝脏 FBP 酶

从 the State University of New York at Stony Brook 的 Dr. M. R. El-Maghrabi 获得用大鼠肝脏 FBP 酶编码质粒转化的大肠杆菌菌株 BL21, 并按照 El-Maghrabi, M.R., 和 Pilakis, S.J. (1991) Biochem. Biophys. Res. Commun. 176: 137-144 中描述的方法纯化。通过将新分离的小鼠肝脏在含有 1 mM EGTA 和 10% 甘油的 100 mM Tris-HCl 缓冲液, pH 7.4 中均化来获得小鼠肝脏 FBP 酶。通过离心使该均浆变澄清, 并制备 45-75% 硫酸铵部分。将该部分再溶于均化缓冲液中, 并在 PD-10 凝胶过滤柱 (Biorad) 上脱盐, 用相同缓冲液洗脱。使用该部分纯化的部分进行酶测定。按照实施例 A 中描述的测定人肝脏 FBP 酶的方法测定大鼠肝脏和小鼠肝脏 FBP 酶。一般情况下, 作为较高 IC₅₀ 值的反应, 大鼠和小鼠肝脏酶对测试化合物抑制作用的敏感性比人肝脏酶低。

下表列出了在本实施例中配制的几种化合物的 IC₅₀ 值:

表 2

化合物	IC ₅₀ 大鼠肝脏 (μM)	IC ₅₀ 小鼠肝脏 (μM)
AMP	25	15
B	140	33
D	1.25	55
C	> 100	> 100
E	0.4	1.1
F	2.0	
G	0.25	
H	0.175	
I	0.05	

实施例 C: 在大鼠肝细胞中抑制糖异生

依据由 Groen 改进的 (Groen, A.K., Sips, H.J., Vervoorn, R.C., Tager, J.M., 1982, Eur. J. Biochem. 122, 87-93) Berry 和 Friend 法 (Berry, M.N., Friend, D.S., 1969, J. Cell. Biol. 43, 506-520) 从饲养的 Sprague-Dawley 大鼠 (250-300 g) 制备肝细胞。将肝细胞 (75 mg 湿重/ml) 在 1 ml Krebs-碳酸氢钠缓冲液中培养, 该缓冲液中含有 10 mM 乳酸盐、1 mM 丙酮酸盐、1 mg/ml BSA、和浓度为 0-500 μM 的测试化合物。培养在 95% 氧气、5% 二氧化碳气氛下于封闭的、浸没在快速摇动的水浴 (37℃) 内的 50-ml Falcon 管中进行。1 小时后, 取出等分试样 (0.25 ml), 转移到 Eppendorf 管中并离心。然后用 Sigma Glucose Oxidase 试剂盒按照制造商的说明测定 50 μl 上清液中的葡萄糖含量。

下表列出了在本实施例中配制的几种化合物的 IC₅₀ 值:

表 3

化合物	IC ₅₀ (μM)
化合物 A	50
化合物 D	4.5
化合物 E	2.5
化合物 C	> 100
化合物 F	15

化合物 G	10
化合物 H	2.5
化合物 I	2.0
化合物 J	2.0
化合物 K	2.1
曲格列酮	> 100

得自大鼠肝脏的 FBP 酶对 AMP 的敏感性比得自人肝脏的 FBP 酶弱。因此在大鼠肝细胞中的 IC_{50} 值将比预计在人肝细胞中的值高。

用肝细胞例如在实施例 C 和 D 中描述的肝细胞筛选式 I 化合物是特别有利的，因为这些化合物被肝细胞磷酸化，并从而变成 FBP 酶抑制剂。

实施例 D: 在用 FBP 酶抑制剂处理的大鼠肝细胞中抑制葡萄糖产生和增加 1,6-二磷酸果糖水平

如实施例 C 所述分离和培养大鼠肝细胞。如实施例 C 所述测定细胞提取物中的葡萄糖含量以及 1,6-二磷酸果糖含量。通过把其酶促转化成 3-磷酸甘油与在 340 nm 监测的 NADH 氧化连接起来，以分光光度法测定 1,6-二磷酸果糖。反应混合物 (1 ml) 由 200 mM Tris-HCl, pH 7.4, 0.3 mM NADH, 2 单位/ml 3-磷酸甘油脱氢酶, 2 单位/ml 磷酸丙糖异构酶, 和 50-100 μ l 细胞提取物组成。在 37°C 预培养 30 分钟后, 加入 1 单位/ml 醛缩酶, 并测定吸收度改变直至获得稳定值。在该反应中, 细胞提取物中每存在 1 摩尔 1,6-二磷酸果糖, 就有 2 摩尔 NADH 被氧化。

化合物 A 和化合物 E 以剂量依赖方式抑制葡萄糖产生, 其 IC_{50} 值分别为 50 和 2.5 μ M. 与抑制 FBP 酶相一致的是, 使用这两种化合物, 都观察到了细胞内 1,6-二磷酸果糖的剂量依赖性增加。

实施例 E: 测定给标准禁食大鼠口服施用化合物 A 后肝脏和血浆药物代谢物水平、血糖、和肝脏 1,6-二磷酸果糖水平

通过经口管饲法将化合物 A 施用给自由进食的 SpragueDawley 大鼠 (250-300g)。将该化合物在羧甲基纤维素中配制成悬浮剂, 并以 250 mg/kg 的剂量给药。为了测定肝脏代谢物, 在给药后 24 小时的

期间内将大鼠顺序处死。将肝脏冷冻夹出，在高氯酸中均化，中和，然后通过阴离子交换 HPLC 分析化合物 B。

为了测定血浆代谢物，在口服给药前给大鼠作颈动脉插管。在给药后 8 小时期间内的适当时间点经由该插管采集血样。通过离心从血样制备血浆，并通过加入甲醇至 60% 来沉淀出血浆蛋白。通过反相 HPLC 在脱蛋白的血浆样本中定量测定化合物 A 的代谢物。用 10 mM 磷酸钠，pH 5.5 将 C18 柱 (1.4 cm × 250 mm) 平衡，并用该缓冲液至乙腈作梯度洗脱。在 254 nm 检测。

在禁食 18 小时的 Sprague-Dawley 大鼠 (250-300 g) 中测定化合物 A 对血糖和肝脏 1,6-二磷酸果糖水平的影响。如上所述对动物给药。在给药后适当时间点，用氟烷将大鼠麻醉，取肝脏活组织检查样本 (大约 1 g) 和从后腔静脉采集血样 (2 ml)。使用肝素冲洗过的注射器和针头采集血样。将肝脏样本立即在冰冷的 10% 高氯酸 (3 ml) 中均化，离心，用 1/3 体积的 3M KOH/3M KH₂CO₃ 将上清液中和。离心和过滤后，按照实施例 C 中用于测定分离的肝细胞的方法测定该中和提取物中 1,6-二磷酸果糖的含量。用 Hemocue 分析仪 (Hemocue Inc, Mission Viejo, CA) 测定血糖。

肝脏代谢物的分析结果表明，化合物 A 高效地转化成了化合物 B，在 1 小时内化合物 B 的肝内水平达到了 3 μmol/g 组织。虽然水平随着时间延长缓慢下降，但是在最后、即 24 小时时间点化合物 B 仍然可检测得到。在血浆中检测到了 5-溴-1-βD-呋喃核糖基咪唑甲酰胺，而不是化合物 A。这意味着化合物 A 在所有 3 个部位都迅速地脱乙酰化。

在大约 8 小时时间内，250 mg/kg 单剂量的化合物 A 显著地降低了血糖，期间在治疗动物中的水平缓慢地恢复至载体治疗对照动物的水平。药物治疗使得肝脏 1,6-二磷酸果糖水平增加。该糖异生中间体增加的时间过程与葡萄糖减少的时间过程良好相关。在接近最大葡萄糖减少时观察到了峰值增加，并且随着血糖水平的复原，1,6-二磷酸果糖水平缓慢地恢复至正常。后一观察与化合物 A 在果糖-1,6-二磷酸酶水平上抑制糖异生相一致。

实施例 F: 测定给标准禁食大鼠腹膜内施用化合物 D 和 E 后肝脏和血

浆药物水平

将 Sprague-Dawley 大鼠 (250-300 g) 禁食 18 小时, 然后腹膜内施用盐水或 FBP 酶抑制剂。用于药物施用的载体是 10 mM 碳酸氢盐。注射 1 小时后, 用氟烷将大鼠麻醉, 并如实施例 E 所述取肝脏和血液样本并处理。通过 HPLC 测定中和的肝脏提取物中的 FBP 酶抑制剂。使用反相 YMC ODS AQ 柱 (250 X 4.6 cm), 并用 10 mM 磷酸钠 pH 5.5 至 75% 乙腈进行梯度洗脱。在 310 nm 监测吸收度。按照实施例 C 中描述的方法测定血样中的葡萄糖。通过离心制备血浆, 并通过加入甲醇至 60% (v/v) 来提取。通过离心和过滤使甲醇提取物变澄清, 并通过如上所述的 HPLC 进行分析。

在本实施例中配制的所选化合物的结果如下表所示。

表 4

化合物	葡萄糖降低 %	血浆浓度 (μM)	肝脏浓度 (nmoles/g)
D	31	8.8	27.2
E	44.4	79.2	38.4
F	51	18	35
G	73	56.1	

实施例 G: 测定口服生物利用度

通过尿分泌法在大鼠中测定前药和母化合物的生物利用度。将前药溶于 10% 乙醇/90% 聚乙二醇 (mw 400) 中, 并通过口管饲法以 10 - 40 mg/kg 母化合物当量的剂量施用给禁食 6 小时的 Sprague Dawley 大鼠 (220-240 g)。一般是将母化合物溶于去离子水中, 用氢氧化钠中和, 然后以 10 - 40 mg/kg 的剂量口服给药或以 ~ 10 mg/kg 的剂量静脉内给药。然后将大鼠置于代谢笼子中, 并收集尿样 24 小时。通过如实施例 F 所述的 HPLC 分析测定分泌到尿中的母化合物的量。进行如实施例 F 所述的分析。对于前药, 通过比较在尿中回收的从口服给药的前药生成的母化合物与静脉内给药相应母化合物后在尿中回收的母化合物来估测 % 口服生物利用度。对于母化合物, 通过比较当口服给药时在尿中收集的母化合物与当静脉内给药时收集的母化合物来估测 % 口服生物利用度。

所选前药和母化合物的估测的 % 口服生物利用度如下表所示:

化合物	% 口服生物利用度
G	18
H	4
I	5
J	21

实施例 H: PPAR γ 结合

使用人 PPAR γ g 提取物进行饱和结合分析, 其中该人 PPAR γ g 提取物是使用 Mangelsdorf 等人在 Cell 54: 199-207(1991)中描述的方法, 从表达插入到杆状病毒表达载体中的克隆人基因的 Sf9 昆虫细胞中获得的。在或不在胰岛素致敏剂存在下, 将提取物在含有 10 mM Tris (pH 8.0)、50 mM KCl、10 mM 具有 [3 H]-BRL-49653 的二硫苏糖醇的缓冲液中于 4℃ 培养 3 小时。通过经由 1-mL Sephadex G-25 脱盐柱洗脱将结合物与游离放射标记物分离。在该柱空隙容积中洗脱结合的放射标记物, 并通过液体闪烁计数定量测定。胰岛素致敏剂处理使得 [3 H]-BRL-49653 被从 PPAR γ 受体上置换下来, 并导致在结合级分中回收的放射标记物减少。胰岛素致敏剂对该受体的亲和力越强, 就有越多的放射标记物被置换下来。

实施例 I: 脂肪细胞结合

通过 Rodbell 的方法从得自哺乳动物乳腺的脂肪组织经由胶原酶消化 (2 mg/ml 胶原酶; 4 ml/g 组织) 制备脂肪细胞。使用在 95% O₂/5% CO₂ 气氛下的 Krebs-Henseleit 培养基 (NaCl; 123 mM, NaHCO₃; 26 mM, KCl; 5 mM, MgSO₄; 1.2 mM, KH₂PO₄; 1.25 mM, 葡萄糖 5.6 mM, pH 7.4)。该培养基包含 4% BSA, 并补充有对氨基可乐定 (100 nM) 和腺苷 (200 nM) 以抑制脂肪分解。通过在含有 15 mM HEPES, pH 7.4、补充有 200 nM 腺苷的 Dulbecco's 改进的 Eagles 培养基/Hams F-12 营养混合培养基中洗涤脂肪细胞来进行结合试验。洗涤 3 次以除去胶原酶和 BSA 后, 将 0.5 ml 细胞加到 (一式三份) 含有放射标记的胰岛素致敏剂的管中。在所有培养物中胰岛素致敏剂最终的浓度都是 30 pM。将培养管在振荡浴中于 37℃ 培养 1 小时, 并经由硅油 (Dow Corning 200/200 cs) 在 Beckman microfuge 中以 10000 g 离心 (200

μ l 培养基,一式两份)20秒将细胞与培养基分离,并测定细胞结合的放射活性。切下 microfuge 管后,计数细胞离心团以测定 ^{125}I 含量。在 $3\text{ }\mu\text{M}$ RBL 49653 存在下估测非特异性结合。通过细胞离心团中的特异性 ^{125}I 含量的增加来表示胰岛素致敏剂对脂肪细胞受体的亲和力。

实施例 J: 通过分化的脂肪细胞的甘油三酯形成

从 ATCC 获得前脂肪细胞细胞系 3T3-L1 成纤维细胞。将细胞生长至融合,并用胰岛素、地塞米松和 IBMX 分化。通过用能把胞浆内脂滴染成红色的油红 O 染色来观察脂肪细胞分化。然后通过显微镜观察监测脂肪细胞分化的程度。使用分化后 8-10 天的成熟的、充满着脂质的脂肪细胞。用胰岛素、噻唑烷二酮或 RIX 配体处理细胞诱使甘油三酯集聚。

实施例 K: 葡萄糖摄取

将前脂肪细胞细胞系 3T3-L1 成纤维细胞生长至融合,并用胰岛素、地塞米松和 IBMX 分化。使用分化后 8-10 天的成熟的、充满着脂质的脂肪细胞。用胰岛素致敏剂将分化细胞处理 48 小时后,测定葡萄糖转运。每天直接新加入化合物。通过加入 $1\text{ }\mu\text{C}$ $25\text{ }\mu\text{M}$ 2-去氧-D-[2,6- ^3H]葡萄糖来测定 2-去氧葡萄糖转运。10 分钟后,通过用冰冷的 PBS 充分洗涤除去细胞上的示踪剂,通过液体闪烁计数碱助溶提取物来测定与细胞结合的放射活性。将葡萄糖摄取速度作归一化处理来确定蛋白含量。正如提高了细胞结合的放射活性的水平所指示的那样,胰岛素致敏剂处理提高了葡萄糖转运到细胞内的速度。

实施例 L: 激活 PPAR γ /RXR 异二聚体

用含有编码 PPAR γ 、RXR 的基因的质粒和含有一个或多个 PPRE's 的基于虫萤光素酶的报告质粒共转染 CV-1 细胞。用一定范围剂量的配体处理细胞。使用 RXR 或 PPAR γ 的配体,观察到虫萤光素酶诱导的浓度依赖性增加。

实施例 M: 通过 Euglycemic-高胰岛素血钳技术测定胰岛素敏感性

用载体或胰岛素致敏剂将 ZDF 糖尿病大鼠治疗 7 天或 7 天以上, 然后作颈静脉和颈动脉插管。恢复期后, 将动物禁食过夜, 并开始恒定的胰岛素输注。用不同速度的葡萄糖输注将血糖维持在基准值。在 4 小时的实验期间, 每 10 分钟取一次样本以测定血糖。在胰岛素致敏剂治疗组中, 稳态葡萄糖输注速度较高, 这意味着改善了葡萄糖消耗/胰岛素敏感性。

实施例 N: 在 ZDF 大鼠中用曲格列酮与 FBP 酶抑制剂(化合物 G)、和曲格列酮与 FBP 酶抑制剂的前药(化合物 J)进行联合治疗对血糖的影响

Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠被广泛用作人 2 型糖尿病的模式, 因为在这些啮齿动物中糖尿病的进程与人患者相似(Clark and Palmer 1982, Terrettaz and Jeanrenaud 1983)。成熟 ZDF 大鼠不仅表现出肥胖、高血糖、胰岛素抗性和肝脏葡萄糖产生增加, 而且还发展成了一些常见的与 2 型糖尿病有关的大血管和小血管并发症。

Clark JB, Palmer CJ (1982) Diabetes 30: 126A Terrettaz J, Jeanrenaud B (1983) Endocrinology 112: 1346-1351.

该实验的目的是确定与单独施用任一种治疗剂相比, 用曲格列酮-化合物 G 或曲格列酮-化合物 J 进行的联合治疗是否改善了 ZDF 大鼠中的血糖控制, 并由此确定这种联合治疗在临床上是否有益处。

(a) 曲格列酮-化合物 G 方案: 从 Genetics Models Inc. 购买 8 周大小的 (Indianapolis, Indiana) 雄性 ZDF 大鼠。将大鼠保持在标准动物园条件下 (25°C, 12-小时光照, 12-小时黑暗循环), 并使其能任意接受 Purina 5008 粉末食物和水。在 11 周大小时, 选择血糖 > 500 mg/dl 的大鼠并分配到 4 个治疗组中 (n=8/组)。治疗是对照、曲格列酮、化合物 G、和曲格列酮与化合物 G 的组合。将药物作为 0.2% 食物混合物施用 15 天。所选曲格列酮的剂量 (0.2%) 是最大剂量, 在小规模实验中发现该剂量能将 10 周大小 ZDF 大鼠中的血糖水平恢复正常。该剂量比报道的预防前驱糖尿病 ZDF 大鼠中高血糖发作所需的剂量 (Sreenan 等人 1996) 要高。在患有已建立糖尿病的动物例如在本实验中选择动物中, 曲格列酮的效果与在人中的效果很相似, 在人中

通常能观察到适度血糖降低效果(Inzucchi 等人 1998)。所选化合物 G 的剂量(0.2%)也是最大剂量,在 ZDF 大鼠中进行的小规模实验表明,更高剂量没有另外的益处(在 0.5% 的血糖降低程度与在 0.2% 相同)。通过 HemoCue 葡萄糖分析仪(HemoCue Inc., Mission Viejo, CA)测定尾静脉样本中的血糖水平。值以平均值加或减平均值的标准偏差表示。通过采用 Tukey-Kramer post hoc 检验的方差分析评价组间的差异。 $p < 0.05$ 时认为结果有显著意义。

(b) 曲格列酮-化合物 J 方案: 按照上述曲格列酮-化合物 G 部分所述进行该实验,作两个改变: 治疗时间为 21 天,所用化合物 J 的剂量为 0.4%。在小规模实验中,化合物 J 似乎在 0.4% 表现出比在 0.2% 更显著的血糖降低效果,但是不显著。因此选择 0.4% 剂量以保证最大药物反应。

用曲格列酮和化合物 G 进行的联合治疗使血糖水平降低的程度显著大于单独使用任一种治疗剂所达到的程度(见下表)。在治疗结束时,联合治疗组的血糖水平(~ 200 mg/dl)与标准进食大鼠的血糖水平(~ 150 mg/dl)近似。

治疗	血糖, mg/dl	
	第 0 天	第 14 天
对照	655 $\pm$ 39	762 $\pm$ 31*
化合物 G	653 $\pm$ 55	530 $\pm$ 48
曲格列酮	655 $\pm$ 33	431 $\pm$ 73
联合治疗	661 $\pm$ 39	222 $\pm$ 39**

* $p < 0.05$ 对所有组

** $p < 0.05$ 对所有组

在曲格列酮-化合物 J 实验中观察到了类似结果:

治疗	血糖, mg/dl	
	第 0 天	第 21 天
对照	678±19	815±34*
化合物 J	674±20	452±40
曲格列酮	669±23	514±135
联合治疗	675±31	232±39**

* $p < 0.05$ 对所有组

** $p < 0.05$ 对所有组

数据表明, 在 2 型糖尿病的治疗中, 胰岛素致敏剂(曲格列酮)与 FBP 酶抑制剂(化合物 G)或 FBP 酶抑制剂的前药(化合物 J)的组合可提供比单独施用任一治疗剂效果要好的血糖控制。

实施例 0: 在 ZDF 大鼠中用曲格列酮与 FBP 酶抑制剂(化合物 G)、和曲格列酮与 FBP 酶抑制剂的前药(化合物 J)进行联合治疗对血浆甘油三酯的影响

已知在糖尿病动物模型和人中, 曲格列酮治疗都能减少循环甘油三酯。甘油三酯降低一般被认为有益于 2 型糖尿病, 因为高甘油三酯血患者经常有患相关的心血管并发症的危险。本实验的目的是确定联合治疗对血浆甘油三酯的影响。

在实施例 N 所述实验中治疗的最后一天, 从每只大鼠(用氟烷麻醉)的后腔静脉采集血样。通过离心制备血浆, 然后使用标准测定试剂盒、依据制造商的说明(Sigma Chemical Company)测定甘油三酯水平。通过采用 Tukey-Kramer post hoc 检验的方差分析评价组间的差异。 $p < 0.05$ 时认为结果有显著意义。

如下表所示, 曲格列酮治疗具有预期的显著降低血浆甘油三酯水平的效果。与之相反, 用化合物 G 或化合物 J 治疗使得血浆甘油三酯提高了大约 2 倍。

令人惊奇的是, 联合治疗使得甘油三酯降低程度与仅用曲格列酮治疗所达到的程度相同。

(a) 曲格列酮-化合物 G

治疗	血浆甘油三酯, mg/dl (平均值±SEM)
对照	352±26
化合物 G	795±88**
曲格列酮	131±16*
联合治疗	102±14*

*p < 0.05 vs 对照

**p < 0.05 vs 所有组

(b) 曲格列酮-化合物 J

治疗	血浆甘油三酯, mg/dl (平均值±SEM)
对照	421±58
化合物 J	759±76**
曲格列酮	249±60*
联合治疗	188±45*

*p < 0.05 vs 对照

**p < 0.05 vs 所有组

该实验表明,在用曲格列酮与化合物 G 或化合物 J 进行的联合治疗中,曲格列酮降低甘油三酯的有益作用得以维持了。引人注目的是,在与胰岛素致敏剂进行的联合治疗中,单独使用 FBP 酶抑制剂进行治疗所引起的甘油三酯增加被抑制了。

实施例 P: 在 ZDF 大鼠中用曲格列酮与 FBP 酶抑制剂(化合物 G)、和曲格列酮与 FBP 酶抑制剂的前药(化合物 J)进行联合治疗对血浆胰岛素的影响

在人中严重 2 型糖尿病经常会引起胰腺β细胞功能退化,并且最终使得胰腺不能分泌适应于高血糖程度的量的胰岛素。该病变过程在 ZDF 大鼠中也很明显。动物起初经历高胰岛素血症以补偿增加的血糖水平,但是最终对胰腺的过度刺激导致胰岛素分泌减少并且引起胰岛素分泌过少(Pickavance L 等人 1998)。该实验的目的是确定通过用胰岛素致敏剂和 FBP 酶抑制剂进行联合治疗所实现的改善的血糖控制是否可以减轻胰腺β细胞功能退化。

在实施例 N 所述实验中治疗的最后一天,从每只大鼠(用氟烷麻

醉)的后腔静脉采集血样。通过离心制备血浆,然后使用酶联免疫测定试剂盒、依据制造商的说明(Amersham Life Sciences)测定胰岛素水平。通过采用 Tukey-Kramer post hoc 检验的方差分析评价组间的差异。 $p < 0.05$ 时认为结果有显著意义。

在对照大鼠与单独用曲格列酮或化合物 G 进行治疗的大鼠之间没有显著差异(见下表)。然而,联合治疗使得血浆胰岛素水平显著高于所有其它各组,并且实际上使其恢复至与在非糖尿病瘦 ZDF 大鼠中观察到的水平(Pickavance 等人 1998)相类似的水平。

治疗	血浆胰岛素, ng/dl (平均值 $\pm$ SEM)
对照	1.88 $\pm$ 0.3
化合物 G	1.94 $\pm$ 0.21
曲格列酮	3.61 $\pm$ 1.03
联合治疗	8.23 $\pm$ 2.67*

* $p < 0.05$ vs 所有组

数据表明,联合治疗协同性地改善了胰腺内分泌功能;只有在联合治疗组中胰岛素水平才显著高于对照组的水平。这种血浆胰岛素增加可能是由于逆转了胰岛细胞中的脂毒性(Unger, 1997)和葡萄糖毒性(Leahy, 1990)所致。减轻脂毒性可能是由于曲格列酮的甘油三酯降低作用(实施例 O),而减轻葡萄糖毒性可能是由于曲格列酮与化合物 G 的联合葡萄糖降低作用(实施例 N)。

实施例 Q: 在 ZDF 大鼠中用曲格列酮与 FBP 酶抑制剂(化合物 G)、和曲格列酮与 FBP 酶抑制剂的前药(化合物 J)进行联合治疗对血液乳酸盐的影响

本实验的目的是确定联合治疗对血液乳酸盐水平的影响。

在曲格列酮-化合物 G 联合治疗实验的第 0、3、7、10 和 14 天从尾静脉采集血样,在曲格列酮-化合物 J 联合治疗实验的第 0、7、14 和 21 天从尾静脉采集血样(在实施例 N 描述的实验方案)。用高氯酸将血样酸化后,通过离心使其变澄清,并使用标准试剂盒、依据制造商的说明(Sigma Chemical Company)测定乳酸盐。

对于化合物 G 和化合物 J 单独治疗,基准血液乳酸盐水平分别为 1.98 $\pm$ 0.17 和 2.24 $\pm$ 0.08。对于化合物 G 单独治疗,实验期间所观察

到的最大血液乳酸盐增加为比基准增加 2.5-倍, 对于化合物 J 单独治疗, 为 3 倍。在这些组中, 血液乳酸盐一般比基准增加了 2 倍。在对照或联合治疗组中, 在任一测定天血液乳酸盐都没有超过基准 (~ 2 mM)。

与曲格列酮进行的联合治疗抑制了在 FBP 酶抑制剂或 FBP 酶抑制剂前药单独治疗组中观察到的血液乳酸盐增加。因此, 联合治疗具有提高 FBP 酶抑制剂及其前药安全性的料想不到的优点。

实施例 R: 在 ZDF 大鼠中用 Rosiglitazone 与 FBP 酶抑制剂 (化合物 G) 进行联合治疗对血糖的影响

该实验的目的是确定与单独施用任一种治疗剂相比, 用 Rosiglitazone 与化合物 G 进行的联合治疗是否改善了 Zucker Diabetic Fatty (ZDF) 大鼠中的血糖控制。

进行该实验的方案与实施例 N 中描述的曲格列酮-化合物 G 联合治疗实验方案相同, 只是具有下述改变: (a) 让血糖水平 > 600 mg/dl 的大鼠包括在该实验中, (b) 所用 Rosiglitazone 剂量为 0.0045%, 据文献报道, 该剂量能预防 ZDF 大鼠中糖尿病发作 (Smith 等人 1997), 和 (c) 实验时间为 25 天。

相对于对照组, 在所有治疗组中血糖水平都显著下降。联合治疗组中的血糖降低似乎更显著, 但是与 Rosiglitazone 或化合物 G 单独治疗组相比没有显著差异。如下表所示, 对 Rosiglitazone 的反应是高度可变的, 并且这可能是导致采用联合治疗没有获得所预期效力的一个因素。然而, 加入化合物 G 对 Rosiglitazone 治疗的最佳效果有明显的有益影响; 因为在 Rosiglitazone 单独治疗组中, 10 只大鼠中仅有 6 只对治疗起反应, 而在联合治疗组中, 10 只大鼠对治疗都起反应。

治疗	血糖改变 mg/dl (第 25 天 vs 第 0 天)	反应比例 ^a
对照	+113 $\pm$ 52	2/9
化合物 G	-120 $\pm$ 34*	8/9
Rosiglitazone	-107 $\pm$ 78*	6/10
联合治疗	-207 $\pm$ 44*	10/10

^a 在第 25 天的血糖水平低于在第 0 天的血糖水平的大鼠

* $p < 0.05$ 与对照相比

在本实验中, 在 ZDF 大鼠中观察到的对 Rosiglitazone 的可变反应问题在临床中也已遇到过, 其中所观察到的禁食血糖下降从不到 45 mg/dl (60% 患者) 到大于 140 mg/dl (25% 患者) 之间不等 (Patel 等人 1999)。根据朝着改善血糖控制的趋势, 以及与其它治疗组相比在联合治疗组中有更高比例的起反应的大鼠, 该实验意味着与 FBP 酶抑制剂联合治疗可有益于进行 Rosiglitazone 单独治疗的患者。

实施例 S: 在 db/db 小鼠中用曲格列酮与 FBP 酶抑制剂 (化合物 G) 进行联合治疗对血糖的影响

象 ZDF 大鼠一样, db/db 小鼠也是 2 型糖尿病的标准模型, 且表现出人糖尿病的许多特征, 包括肥胖、肝脏葡萄糖输出增加、胰岛素抗性、和高血糖 (Coleman and Hummel 1967)。本实验的目的是确定用胰岛素致敏剂 (曲格列酮) 和 FBP 酶抑制剂 (化合物 G) 进行联合治疗是否能够提供比单独使用任一治疗剂要更好的抗高血糖活性。

从 Jackson Labs (Bar Harbor, Maine) 购买 8 周大小的 db/db 小鼠。将小鼠保持在标准动物园条件下 (25°C, 12-小时光照, 12-小时黑暗循环), 并使其能任意接受 Purina 5008 粉末食物和水。在 10 周大小时, 选择血糖 > 400 mg/dl 且 < 900 mg/dl 的大鼠并分配到 4 个治疗组中 ($n=5-6$ /组)。治疗是对照、曲格列酮、化合物 G、和曲格列酮与化合物 G 的组合。将曲格列酮作为 0.1% 食物混合物、化合物 G 作为 0.4% 食物混合物施用。治疗 18 天。据报道所选曲格列酮剂量 (0.1%) 能在该模型中产生最大可能的葡萄糖降低 (Fujiwara 等人, 1995)。所选化合物 G 的剂量 (0.4%) 也是最大剂量; 6 天的小规模实验表明更高剂量 (0.6%) 没有任何另外的有益效果。通过 HemoCue 葡萄糖分析仪 (HemoCue Inc., Mission Viejo, CA) 测定尾静脉样本中的血糖水平。值以平均值加或减平均值的标准偏差表示。通过采用 Tukey-Kramer post hoc 检验的方差分析评价组间的差异。 $p < 0.05$ 时认为结果有显著意义。

如下表所示, 在治疗的最后一天 (第 18 天), 联合治疗组中的血糖水平显著低于对照组、以及曲格列酮和化合物 G 单独治疗组中的血糖水平。

治疗	血糖, mg/dl	
	第 0 天	第 18 天
对照	707±65	870±32*
化合物 G	708±55	646±37
曲格列酮	710±44	509±70
联合治疗	709±42	263±49**

* $p < 0.05$ 对所有组

** $p < 0.05$ 对所有组

在 db/db 小鼠中, 用曲格列酮与化合物 G 进行的联合治疗显著地减轻了高血糖, 并且效力明显强于单独使用任一治疗剂进行的治疗。数据表明, 用胰岛素致敏剂与 FBP 酶抑制剂进行的联合治疗可在临床上有益于治疗 2 型糖尿病。

实施例 T: 在 db/db 小鼠中用曲格列酮与 FBP 酶抑制剂(化合物 A)进行联合治疗对血糖的影响

用最大剂量曲格列酮治疗成熟 db/db 小鼠使得该 2 型糖尿病动物模型的高血糖特征得到部分减轻(Fujiwara 等人, 1995)。本实验的目的是确定使用 FBP 酶抑制剂化合物 A 是否能进一步提高用最大剂量曲格列酮治疗的 db/db 小鼠的血糖控制。

从 Jackson Laboratories (Bar Harbor, Maine) 获得 9 周大小的雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠。将小鼠保持在标准动物园条件下(25℃, 12-小时光照, 12-小时黑暗循环), 并使其能任意接受 Harlan-Teklad 小鼠粉末食物和水。在 11 周大小时, 选择血糖水平为 340-450 mg/dl 的小鼠, 并分配到 3 个在统计学上同等的组中($n=6$ /组)。组 1 (对照) 仅接受 Purina 5008 食物粉末。将曲格列酮以 Purina 5008 粉末混合物(0.1%)的形式施用给组 2 和组 3, 给药 7 天。据报道该剂量在该模型中产生最大降血糖效果(Fujiwara 等人 1995)。在本实验的第 4 和第 7 天, 将在聚乙二醇(PEG 400)中的化合物 A 以 250 mg/kg 的剂量口服施用给组 3。通过 HemoCue 葡萄糖分析仪(HemoCue Inc., Mission Viejo, CA)测定尾静脉样本中的血糖水平。值以平均值加或减平均值的标准偏差表示。通过采用 Tukey-Kramer post hoc 检验的方差分析评价组间的差异。 $p < 0.05$ 时认为结果有显著意义。

在本实验的第4天,正如所预计的那样,曲格列酮治疗组(2和3)表现出比未治疗对照组(组1)显著降低的进食血糖水平:

组	治疗	血糖,mg/dl (第4天早晨8点)
1	对照	336.5±13.4
2	曲格列酮	240±21.3*
3	曲格列酮	237.5±18.5*

*p < 0.05 vs 组1

上述测定后,用单口服剂量的化合物A治疗组3,给组1和2施用相同体积的载体。给药9小时后,发现对照组(组1)中血糖水平增加了,组2基本上保持不变,但是在化合物A治疗组(组3)中显著地下降了30%:

组	治疗	血糖,mg/dl (第4天下午5点)
1	对照	376.5±8.4
2	曲格列酮	232.5±17*
3	曲格列酮/化合物A	167±10.3**

*p < 0.05 vs 组1

*p < 0.05 vs 组1和2

在本实验的第7天,再施用一定剂量的化合物A(组3)或载体(组1和2)。药物/载体给药后禁食6小时。如下表所示,在治疗期间,组3(联合治疗)中的小鼠达到的血糖水平比组2(曲格列酮单独治疗)低平均44%。

组	治疗	血糖, mg/dl	
		第7天早晨8点	第7天下午2点
1	对照	392 13.3	279.5±19.
2	曲格列酮	237 25.5	195±12.1*
3	曲格列酮/化合物A	243 20.4	109.5±10.7**

*p < 0.05 vs 组1

**p < 0.05 vs 组1和2

曲格列酮与化合物A的联合治疗使得进食和禁食状态下的血糖水平都显著地低于单独施用曲格列酮所达到的水平。该实验表明,向

用胰岛素致敏剂进行治疗的患者的治疗方案中引入 FBP 酶抑制剂可提供显著改善的血糖控制。

参考文献

- Coleman DL, Hummel KP (1967) *Diabetologia* 3: 238-248
- Fujiwara T 等人 (1995) *Metabolism* 44: 486-490
- Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR 等人 (1998) *N. Engl. J. Med.* 338: 867-872
- Leahy JL (1990) *Diabetes Care* 13: 992-1010
- Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB (1999) *Diabetes, Obesity & Metabolism* 1: 165-172
- Pickavance L, Widdowson PS, King P, Ishii S, Tanaka H, Williams G (1998) *Br. J. Pharmacol.* 125: 767-770
- Smith S, Lister C, Hughes M, Buckingham R (1997) *Diabetes* 46, 增刊 1, 摘要 577
- Sreenan S, Sturis J, Pugh W 等人 (1996) *Am. J. Physiol.* 271: E742-747
- Unger RH (1997) *Trends Endocrinol. Metab.* 8: 276-281