(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106164079 B
(45)授权公告日 2017.10.20

(21)申请号 201580018026.1

(22)申请日 2015.12.03

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106164079 A

(43)申请公布日 2016.11.23

(66)本国优先权数据
PCT/CN2014/093224 2014.12.08 CN
PCT/CN2015/086987 2015.08.14 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.09.30

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/078439 2015.12.03

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2016/091698 EN 2016.06.16

(73)专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 陈冬冬 冯松 高璐 李超 王宝霞 王利莎 贠红英 郑秀芳

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 安佩东 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 513/04(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5355(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)
A61P 31/20(2006.01)

审查员 迟丽娜

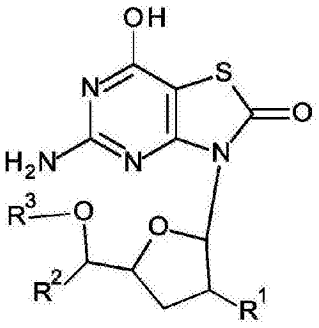
权利要求书1页 说明书100页 附图3页

(54)发明名称

用于治疗和预防病毒感染的3-取代的5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物

(57)摘要

本发明涉及式(I)的化合物及其前药或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体，其中R^1、R^2和R^3如本文所述，并且涉及包含所述化合物的组合物和使用该化合物作为TLR7激动剂来治疗和预防病毒感染的方法。



(I)

CN 106164079 B

1.一种化合物，该化合物是5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

2.一种化合物，该化合物是乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

3.一种化合物，该化合物是5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

4.一种化合物，该化合物是5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

5.一种化合物，该化合物是乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

6.一种化合物，该化合物是乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

7.一种化合物，该化合物是乙酸[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]-环丙基-甲基]酯或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

8.一种化合物，该化合物是5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

9.包含权利要求1-8任意一项所述的化合物和治疗惰性载体的药物组合物。

10.权利要求1-8任意一项所述的化合物在制备用于治疗乙型肝炎病毒感染的药物中的用途。

11.权利要求1-8任意一项所述的化合物在制备活化TLR7受体的药物中的用途。

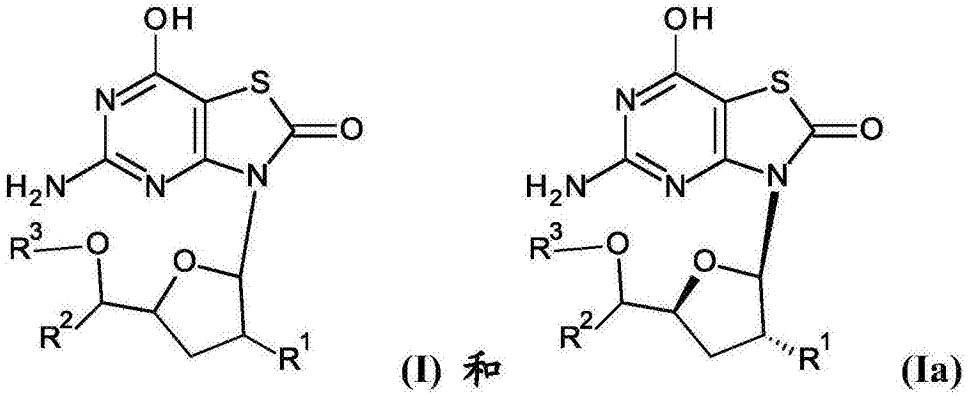
12.权利要求1-8任意一项所述的化合物在制备刺激干扰素-α产生的药物中的用途。

用于治疗和预防病毒感染的3-取代的5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物

[0001] 本发明涉及具有Toll-样受体激动活性的新的3-取代的5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物及其前药、它们的制备方法、包含它们的药物组合物及其作为药物的用途。

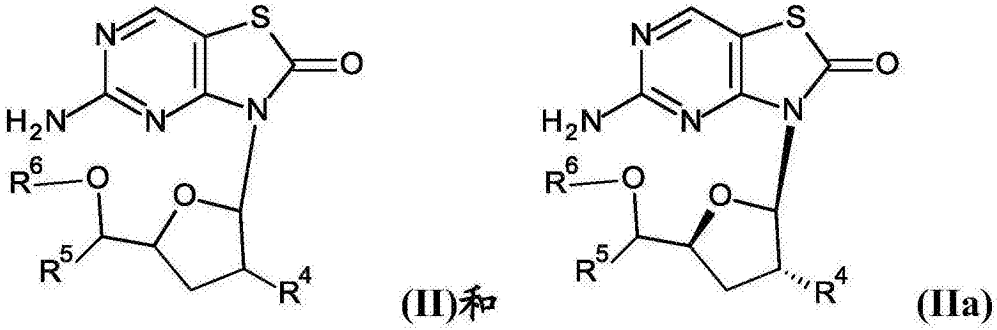
发明领域

[0002] 本发明涉及式(I)和(Ia)的化合物，

[0003] 

(I) 和 (Ia)

[0004] 及其前药式(II)和(IIa)，

[0005] 

(II)和 (IIa)

[0006] 其中R^1-R^6如下所述，或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0007] Toll-样受体(TLR)识别广泛的保守的病原体相关分子模式(PAMP)。它们在传感侵入病原体和随后启动先天性免疫应答方面起重要作用。人体中存在10种已知的TLR家族成员，它们是I型跨膜蛋白，以富含亮氨酸的胞外结构域和包含保守的Toll/白细胞介素(IL)-1受体(TIR)结构域的胞质尾区为特征。在该家族中，TLR3、TLR7、TLR8和TLR9位于内体内。TLR7可以通过结合特异性小分子配体(即TLR7激动剂)或其天然配体(即单链RNA、ssRNA)被活化。在ssRNA结合TLR7后，认为二聚化形式的该受体发生结构改变，导致随后衔接蛋白质募集在其胞质结构域处，包括髓样分化初级应答基因88(MyD88)。在通过MyD88途径启动受体信号传导级联后，胞质转录因子例如干扰素调节因子7(IRF-7)和核因子κB(NF-κB)被激活。这些转录因子随后转位至核并且启动各种基因的转录，例如IFN-α和其它抗病毒细胞因子基因。TLR7主要在浆细胞样细胞上表达并且还在B-细胞上表达。改变的免疫细胞应答性可能与慢性病毒感染过程中天然免疫应答的下降有关。激动剂诱导的TLR7活化由此可能代

表用于治疗慢性病毒感染的新方法(D.J Connolly和L.AJ O'Neill,Current Opinion in Pharmacology 2012,12:510-518,P.A.Roethle等人,J.Med.Chem.2013,56,7324-7333)。

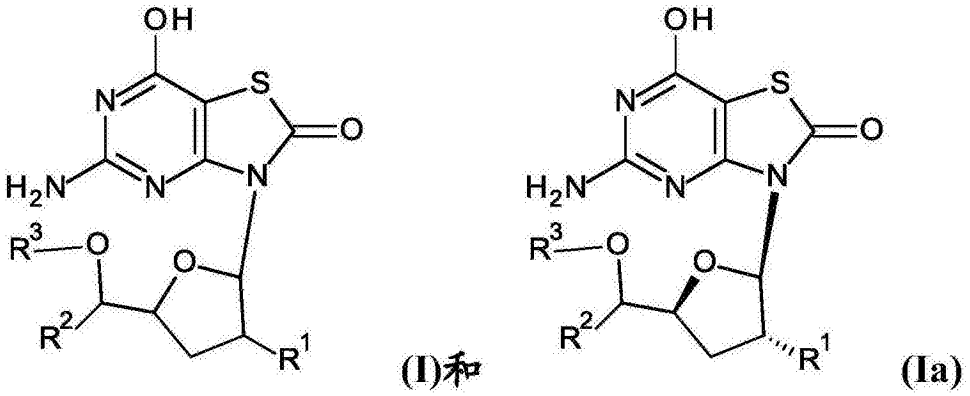
[0008] 目前慢性HBV感染的疗法基于两种不同类型的药物:传统的抗病毒核苷(酸)类似物和更近期的聚乙二醇化IFN-α(PEG-IFN-α)。口服核苷(酸)类似物通过抑制HBV复制起作用。这是终生的治疗过程,在此期间,药物耐受性经常发生。作为另一种选择,聚乙二醇化IFN-α(PEG-IFN-α)已被用于在有限的治疗期间内治疗一些慢性感染的HBV患者。尽管已在至少一小部分的HBV患者中实现了HBeAg的血清转化,但是不良反应使得它难以耐受。值得注意的是,以HBsAg血清转化定义的功能性治愈在目前的这两种疗法中均极为罕见。因此,迫切需求新一代的治疗选择以功能性治愈HBV患者。使用口服TLR7激动剂治疗代表了一种富有前景的解决方案,以提供更高的效能和更好的耐受性。聚乙二醇化IFN-α(PEG-IFN-α)目前用于治疗慢性HBV并且是潜在需要终生使用抗病毒核苷(酸)类似物治疗的可替代选择。在一小组慢性HBV患者中,PEG-IFN-α疗法可以在有限的治疗过程后诱导对病毒的持续性免疫控制。然而,使用干扰素疗法实现血清转化的HBV患者的百分比较低(对于HBeAg-阳性患者最高为27%),且该治疗通常耐受性差。此外,功能性治愈(定义为HBsAg消失和血清转化)在使用PEG-IFN-α和核苷(酸)治疗时也是极不常见的。由于这些局限性,对于治疗和诱导慢性HBV功能性治愈的改良的治疗选择存在迫切需求。使用口服的小分子TLR7激动剂进行治疗是一种富有前景的方法,其具有提供更高的效能和耐受性的潜能(T.Asselah等人,Clin Liver Dis 2007,11,839-849)。

[0009] 实际上,几种经鉴定的TLR7激动剂已经被考虑用于治疗目的。迄今为止,咪喹莫德(ALDARA™)是美国FDA批准的用于治疗人乳头瘤病毒导致的皮肤损伤的TLR7激动剂。已经对TLR7/8双重激动剂瑞喹莫德(R-848)和TLR7激动剂852A分别用于治疗人生殖器疱疹和化疗顽固性转移性黑素瘤进行了评估。ANA773是一种口服的前药TLR7激动剂,研发它是为了治疗患有慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染和慢性乙型肝炎感染的患者。GS-9620是一种口服有效的TLR7激动剂。Ib期研究证实,使用GS-9620治疗是安全的、良好耐受的并且可在患有慢性乙型肝炎的患者中导致剂量依赖性ISG15mRNA诱导(E.J.Gane等人,Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis(11月1-5日,Washington,D.C.)2013,摘要946)。因此,对于研发有效和安全的TLR7激动剂作为新的HBV治疗方法以提供更多的治疗方案或替代现存的部分有效的治疗手段存在非常迫切的临床需求。

[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了一系列新的具有Toll-样受体激动活性的3-取代的5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物及其前药。本发明还提供了这类化合物通过活化Toll-样受体、例如TLR7受体来诱导SEAP水平增加的生物活性、在人肝细胞的存在下将前药代谢转化成母体化合物,以及这类化合物和包含这些化合物及其前药的药物组合物在治疗或预防感染性疾病如HBV或HCV中的治疗或预防用途。本发明还提供了具有优良活性的化合物。此外,式(I)和(Ia)的化合物还显示出良好的溶解性和PK特性。

[0012] 本发明涉及式(I)和(Ia)的新化合物,

[0013] 

[0014] 其中

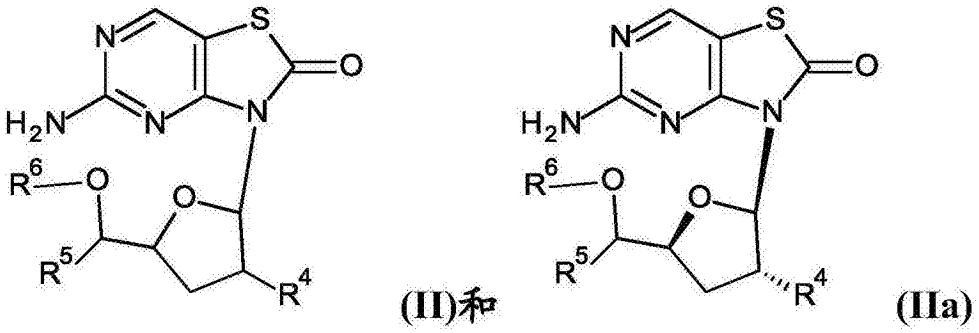
[0015] R^1是羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}$烷基$)_2$N-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基；

[0016] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基和噻吩基；

[0017] R^3是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0018] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体；条件是不包括5-氨基-7-羟基-3-[3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-氨基-7-羟基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙酰氧基-5-(5-氨基-7-羟基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯及其非对映异构体。

[0019] 本发明还涉及式(II)和(IIa)的前药，

[0020] 

[0021] 其中

[0022] R^4是羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}$烷基$)_2$N-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基；

[0023] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基和噻吩基；

[0024] R^6是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0025] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体；条件是不包括5-氨基-3-[3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯及其非对映异构体。

[0026] 本发明还涉及它们的制备方法、基于本发明化合物的药物及其生产方法和式(I)

或(Ia)的化合物或其前药式(II)或(IIa)作为TLR7激动剂的用途。因此,式(I)和(Ia)的化合物或其式(II)和(IIa)的前药可用于利用Toll-样受体激动作用来治疗或预防HBV和/或HCV感染。

[0027] 发明详述

[0028] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本发明所属技术领域普通技术人员通常所理解的含义。此外,列出下列定义是为了示例和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

[0029] 定义

[0030] 本文所用的术语"C_{1-6}烷基"表示包含1-6个、特别是1-4个碳原子的饱和直链或支链烷基基团,例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、叔丁基等。具体的"C_{1-6}烷基"基团是甲基、乙基和正-丙基。

[0031] 术语"卤素"和"卤代"在本文中可以互换使用并且表示氟、氯、溴或碘。

[0032] 术语"卤代C_{1-6}烷基"是指烷基基团,其中烷基基团的至少一个氢原子被相同或不同的卤原子、特别是氟原子替代。卤代C_{1-6}烷基的实例包括一氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基,例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0033] 术语"杂环"表示3-10个环原子的一价饱和或部分不饱和单环或双环环系,其包含1-5个选自N、O和S的环杂原子,其余环原子为碳。在具体的实施方案中,杂环是4-7个环原子的一价饱和单环环系,其包含1、2或3个选自N、O和S的环杂原子,其余环原子为碳。单环饱和杂环的实例是氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢-噻吩基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、1,1-二氧代-硫吗啉-4-基、氮杂环庚烷基、二氮杂环庚烷基、高哌嗪基和氧杂氮杂环庚烷基。双环饱和杂环的实例是8-氮杂-双环[3.2.1]辛基、奎宁环基、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、9-氮杂-双环[3.3.1]壬基、3-氧杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基和3-硫杂-9-氮杂-双环[3.3.1]壬基。部分不饱和杂环的实例是二氢呋喃基、咪唑烷基、二氢-噁唑基、四氢-吡啶基和二氢吡喃基。

[0034] 术语"杂环氨基"表示氮原子在杂环上的氨基基团。

[0035] 术语"C_{2-6}烯基"表示包含2-6个、特别是2-4个碳原子的不饱和直链或支链烯基基团,例如乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基等。具体的"C_{2-6}烯基"基团是烯丙基和乙烯基。

[0036] 术语"C_{2-6}炔基"表示包含2-6个、特别是2-4个碳原子的不饱和直链或支链炔基基团,例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、丁炔基等。具体的"C_{2-6}炔基"基团是乙炔基和1-丙炔基。

[0037] 单独的或在组合中的术语"C_{3-7}环烷基"表示包含3-7个碳原子、特别是3-6个碳原子的饱和碳环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。具体的"C_{3-7}环烷基"基团是环丙基。

[0038] 单独的或在组合中的术语"羰基"表示基团-C(O)-。

[0039] 术语"C_{1-6}烷基羰基"是指基团C_{1-6}烷基-C(O)-,其中"C_{1-6}烷基"如上所定义。具体的"C_{1-6}烷基羰基"基团是乙酰基。

[0040] 术语"对映体"表示彼此为不能重叠的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0041] 术语"非对映异构体"表示具有两个或多个手性中心且其分子彼此不为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱特性和反应性。

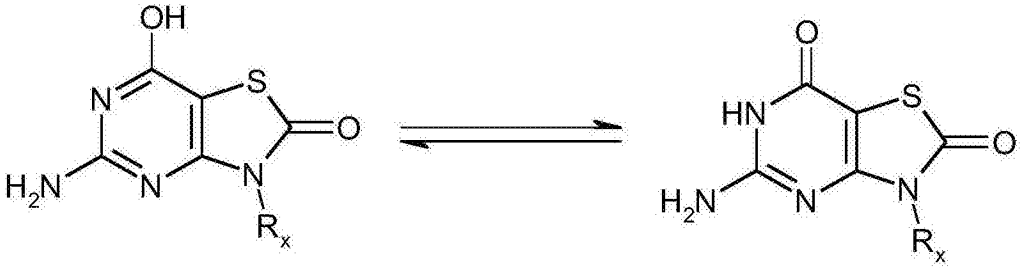
[0042] 术语“药学上可接受的盐”表示不在生物学或其它方面不期望的盐。药学上可接受的盐包括酸和碱加成盐。

[0043] 术语“药学上可接受的酸加成盐”表示与无机酸和有机酸形成的那些药学上可接受的盐，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸，所述有机酸选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和有机磺酸，例如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。

[0044] 术语“药学上可接受的碱加成盐”表示与有机碱或无机碱形成的那些药学上可接受的盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括如下的盐：伯、仲和叔胺类；取代的胺类，包括天然存在的取代的胺类、环胺类和碱性离子交换树脂，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙基氨基乙醇、三甲胺(trimethamine)、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和聚胺树脂。

[0045] 包含一个或多个手性中心的通式(I)或(Ia)的化合物及其前药可以以外消旋体、非对映异构体混合物或光学活性的单一异构体的形式存在。可以根据已知方法将外消旋体分离成对映体。具体地讲，通过与光学活性的酸例如D-或L-酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或樟脑磺酸反应从外消旋混合物形成可以通过结晶分离的非对映异构体盐。

[0046] 本发明的化合物可以表现出互变异构现象。尽管结构式图不能明确地描绘出所有可能的互变异构体形式，但是应当理解，它们旨在表示所描绘的化合物的任意互变异构体形式，而不仅限于由结构式图所描绘的具体化合物。例如，对于式(III)应当理解，无论是否以其烯醇或其酮基的形式显示其取代基，它们都表示相同的化合物(如下实例中所示)。

[0047] 

(III)

[0048] R_x是指任意可行的取代基。

[0049] 某些本发明的化合物可以作为单一立体异构体(即基本上不含其它立体异构体)、外消旋体和/或对映体和/或非对映异构体的混合物存在。所有这些单一立体异构体、外消旋体及其混合物都在本发明的范围内。优选地，旋光性的本发明化合物以光学纯的形式使用。正如本领域技术人员通常所理解的，具有一个手性中心(即一个不对称碳原子)的光学纯的化合物是基本上由两个可能的对映体之一组成的化合物(即是对映体纯的)，具有一个以上手性中心的光学纯的化合物是既为非对映异构体纯的、又是对映体纯的化合物。优选地，本发明的化合物以至少90％光学纯的形式使用，即包含至少90％的单一异构体(80％对

映体过量("e.e.")或非对映异构体过量("d.e."))、更优选至少95%(90%e.e.或d.e.)、甚至更优选至少97.5%(95%e.e.或d.e.)和最优选至少99%(98%e.e.或d.e.)的形式。另外,式(I)和(Ia)的化合物及其前药式(II)和(IIa)以及本发明的其它化合物旨在涵盖所定义的结构的溶剂化和非溶剂化形式。例如,式(I)或(Ia)包括水合物和非水合物形式的所示结构的化合物。溶剂合物的其它实例包括与异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺组合的结构。

[0050] 术语"前药"表示在施用后在体内例如被个体的生物学液体或酶代谢成化合物的药理学活性形式以便产生期望的药理学作用的形式或化合物的衍生物。前药描述在例如"The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action",Richard B.Silverman,Academic Press,San Diego,2004,第8章:Prodrugs and Drug Delivery Systems,497-558页中。

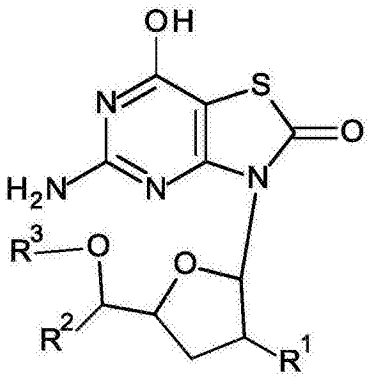
[0051] "药物活性代谢物"是指通过在体内代谢具体的化合物或其盐产生的药理学活性产物。在进入体内后,大部分药物是可以改变其物理性质和生物作用的化学反应的底物。这些代谢转化通常会影响本发明化合物的极性,改变药物在体内分布和从体内排出的方式。然而,在一些情况中,药物的代谢是产生治疗作用所需的。

[0052] 术语"治疗有效量"表示本发明化合物或分子在施用于个体时产生如下作用的用量:(i)治疗或预防特定疾病、病症或障碍;(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状;或(iii)预防或延缓本文所述的特定疾病、病症或障碍的一种或多种症状的发作。治疗有效量将根据化合物、所治疗的疾病状态、所治疗的疾病严重性、个体的年龄和相对健康状况、施用途径和形式、主治医师或兽医从业人员的判断和其它因素而改变。

[0053] 术语"药物组合物"表示准备施用于有此需要的哺乳动物、例如人的包含治疗有效量的活性药物成分与药学上可接受的赋形剂的混合物或溶液。

[0054] TLR7激动剂和前药

[0055] 本发明涉及式(I)的化合物,

[0056] 

(I),

[0057] 其中

[0058] R^1是羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}烷基)_2N$-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基;

[0059] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基和噻吩基;

[0060] R^3是氢或C_{1-6}烷基羰基;

[0061] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体；

[0062] 条件是不包括5-氨基-7-羟基-3-[3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-氨基-7-羟基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙酰氧基-5-(5-氨基-7-羟基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯及其非对映异构体。

[0063] 本发明的另一个实施方案是(ii)式(I)的化合物，其中

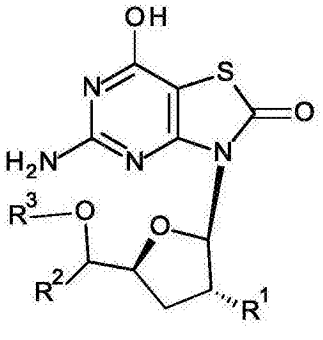
[0064] R^1是羟基、甲基、丙基、氟异丙基、乙酰氧基、甲硫基、叠氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、吡咯烷基、吗啉基或哌啶基；

[0065] R^2是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、乙烯基、烯丙基、苄基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

[0066] R^3是氢、乙酰基或异丁酰基；

[0067] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0068] 本发明的另一个实施方案是(iii)式(Ia)的化合物，

[0069] 

(Ia),

[0070] 其中

[0071] R^1是羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}烷基)_2N$-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基；

[0072] R^2是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基或噻吩基；

[0073] R^3是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0074] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体；

[0075] 条件是不包括5-氨基-7-羟基-3-[3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-氨基-7-羟基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙酰氧基-5-(5-氨基-7-羟基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯及其非对映异构体。

[0076] 本发明的另一个实施方案是(iv)式(Ia)的化合物，其中

[0077] R^1是羟基、甲基、丙基、氟异丙基、乙酰氧基、甲硫基、叠氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、吡咯烷基、吗啉基或哌啶基；

[0078] R^2是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、乙烯基、烯丙基、苄基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

[0079] R^3是氢、乙酰基或异丁酰基；

[0080] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0081] 本发明的另一个实施方案是(v)式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0082] R^1是羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基或C_{2-6}烯基；

[0083] R^2是C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基和噻吩基；

[0084] R^3是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0085] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0086] 本发明的另一个实施方案是(vi)式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0087] R^1是羟基、甲基、丙基、乙酰氧基、甲硫基、叠氮基或烯丙基；

[0088] R^2是甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、乙烯基、烯丙基、苄基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

[0089] R^3是氢、乙酰基或异丁酰基；

[0090] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0091] 本发明的另一个实施方案是(vii)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^1是羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基或C_{2-6}烯基。

[0092] 本发明的另一个实施方案是(viii)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^1是羟基、甲基、正-丙基、甲硫基、叠氮基或烯丙基。

[0093] 本发明的另一个实施方案是(ix)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^2是C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基或C_{2-6}烯基。

[0094] 本发明的另一个实施方案是(x)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^2是甲基、乙基、正-丙基、环丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基。

[0095] 本发明的另一个实施方案是(xi)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^3是氢或C_{1-6}烷基羰基。

[0096] 本发明的另一个实施方案是(xii)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^3是氢或异丁酰基。

[0097] 本发明的另一个实施方案是(xiii)式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0098] R^1是羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基或C_{2-6}烯基；

[0099] R^2是C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基或C_{2-6}烯基；

[0100] R^3是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0101] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0102] 本发明的另一个实施方案是(xiv)式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0103] R^1是羟基、甲基、丙基、甲硫基、叠氮基或烯丙基；

[0104] R^2是甲基、乙基、丙基、环丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基；

[0105] R^3是氢或异丁酰基；

[0106] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0107] 本发明的另一个实施方案是(xv)式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0108] R^1是卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-S-、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}$烷基$)_2N$-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基；

[0109] R^2是氢；

[0110] R^3是氢；

[0111] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0112] 本发明的另一个实施方案是(xvi)式(I)或(Ia)的化合物，其中

[0113] R^1是氟异丙基、甲硫基、氰基、2-甲基烯丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、吡咯烷基、吗啉基或哌啶基；

[0114] R^2是氢；

[0115] R^3是氢；

[0116] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0117] 本发明的另一个实施方案是(xvii)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^1是C_{1-6}烷基-S-或杂环氨基。

[0118] 本发明的另一个实施方案是(xviii)式(I)或(Ia)的化合物，其中R^1是甲硫基或吡咯烷基。

[0119] 本发明的另一个实施方案是(xix)式(I)或(Ia)的具体化合物如下：

[0120] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0121] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯；

[0122] 乙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯；

[0123] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0124] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁-3-烯基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0125] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基戊基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0126] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0127] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环戊基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0128] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-2-苯基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0129] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0130] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0131] 乙酸[[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]-环丙基-甲基]酯；

[0132] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙-2-炔基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0133] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁-2-炔基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0134] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-[羟基(2-噻吩基)甲基]四氢呋喃-2-基]-6H-

噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0135] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-2-甲氧基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0136] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-羟基丙基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0137] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-叠氮基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0138] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基烯丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0139] 5-氨基-3-((2R,3R,5S)-3-叠氮基-5-((S)-1-羟基乙基)四氢呋喃-2-基)噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7(3H,6H)-二酮；

[0140] 3-[(2R,3R,5S)-3-烯丙基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0141] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0142] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-羟基丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0143] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0144] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丁-2-炔基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0145] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-环丙基(羟基)甲基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0146] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基乙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0147] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0148] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]甲磺酰胺；

[0149] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]乙酰胺；

[0150] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吗啉代-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0151] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-(1-哌啶基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0152] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(二甲基氨基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0153] (2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-甲腈；

[0154] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0155] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0156] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0157] 和2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯；

[0158] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0159] 本发明的另一个实施方案是(xx)式(I)或(Ia)的更具体的化合物如下：

[0160] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0161] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0162] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0163] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙-2-炔基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0164] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁-2-炔基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0165] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-羟基丙基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0166] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-叠氮基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0167] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基烯丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0168] 3-[(2R,3R,5S)-3-烯丙基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0169] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0170] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-羟基丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0171] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0172] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丁-2-炔基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0173] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-环丙基(羟基)甲基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0174] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基乙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻

唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

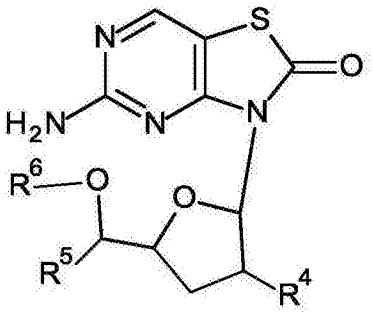
[0175] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0176] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮；

[0177] 和2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯；

[0178] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0179] 本发明的另一个实施方案是(xxi)式(II)的化合物，

[0180] 

(II)

[0181] 其中

[0182] R^4是羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}$烷基$)_2N$-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基；

[0183] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基和噻吩基；

[0184] R^6是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0185] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体；

[0186] 条件是不包括5-氨基-3-[3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯及其非对映异构体。

[0187] 本发明的另一个实施方案是(xxii)式(II)的化合物，其中

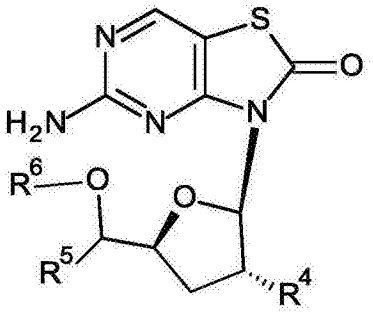
[0188] R^4是羟基、甲基、正-丙基、氟异丙基、乙酰氧基、甲硫基、叠氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、吡咯烷基、吗啉基或哌啶基；

[0189] R^5是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、乙烯基、烯丙基、苄基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

[0190] R^6是氢、乙酰基或异丁酰基；

[0191] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0192] 本发明的另一个实施方案是(xxiii)式(IIa)的化合物，

[0193] 

(IIa)

[0194] 其中

[0195] R^4是羟基、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基羰基-O-、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基、氰基、C_{2-6}烯基、C_{1-6}烷基磺酰基-NH-、$(C_{1-6}$烷基$)_2$N-、C_{1-6}烷基羰基-NH-或杂环氨基；

[0196] R^5是氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基、C_{2-6}烯基、苄基和噻吩基；

[0197] R^6是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0198] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体；

[0199] 条件是不包括5-氨基-3-[3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯及其非对映异构体。

[0200] 本发明的另一个实施方案是(xiv)式(IIa)的化合物，其中

[0201] R^4是羟基、甲基、正-丙基、氟异丙基、乙酰氧基、甲硫基、叠氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲基磺酰基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、吡咯烷基、吗啉基或哌啶基；

[0202] R^5是氢、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、乙烯基、烯丙基、苄基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

[0203] R^6是氢、乙酰基或异丁酰基；

[0204] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0205] 本发明的另一个实施方案是(xxv)式(II)或(IIa)的化合物，其中

[0206] R^4是羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-S-、叠氮基或C_{2-6}烯基；

[0207] R^5是C_{1-6}烷基、C_{3-7}环烷基、C_{2-6}炔基或C_{2-6}烯基；

[0208] R^6是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0209] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0210] 本发明的另一个实施方案是(xxvi)式(II)或(IIa)的化合物，其中

[0211] R^4是羟基、甲基、丙基、甲硫基、叠氮基或烯丙基；

[0212] R^5是甲基、乙基、丙基、环丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基；

[0213] R^6是氢或异丁酰基；

[0214] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0215] 本发明的另一个实施方案是(xxvii)式(II)或(IIa)的化合物，其中

[0216] R^4是羟基或C_{1-6}烷基羰基-O-；

[0217] R^5是C_{1-6}烷基或C_{3-7}环烷基；

[0218] R^6是氢或C_{1-6}烷基羰基；

[0219] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0220] 本发明的另一个实施方案是(xxviii)式(II)或(IIa)的化合物，其中

[0221] R^4是羟基或乙酰氧基；

[0222] R^5是乙基或环丙基；

[0223] R^6是氢或乙酰基；

[0224] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0225] 本发明的另一个实施方案是(xxix)式(II)或(IIa)的具体化合物如下：

[0226] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

[0227] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯；

[0228] 乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯；

[0229] 乙酸[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]-环丙基-甲基]酯；

[0230] 和5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

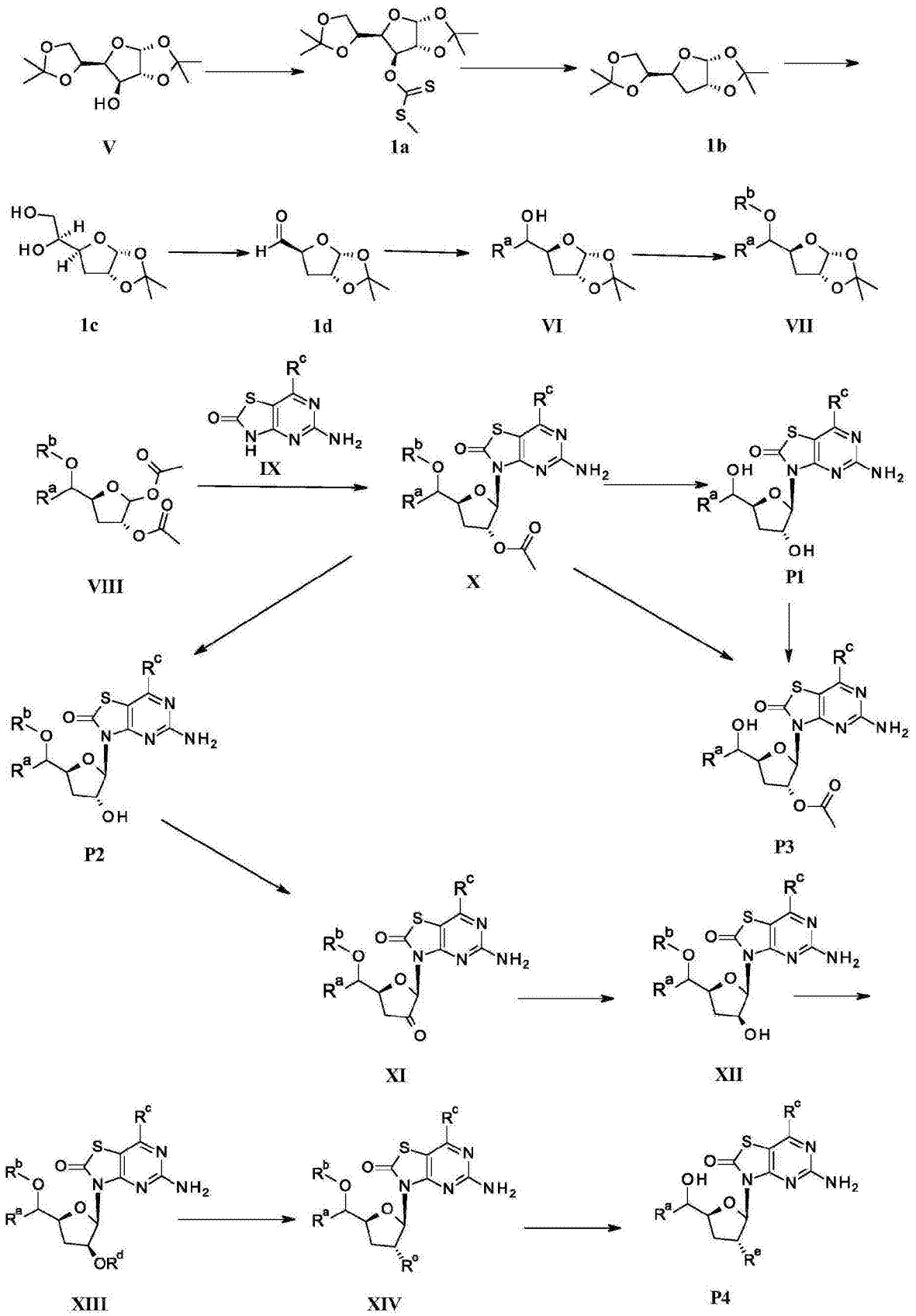
[0231] 或其药学上可接受的盐、对映体或非对映异构体。

[0232] 合成

[0233] 本发明的化合物可以通过任何常规的方法制备。在如下的方案和实施例中提供了用于合成这些化合物的适宜方法及其原料。所有的取代基、特别是R^1-R^{11}如上所定义，除非另有指示。此外，除非另有清楚的描述，否则所有的反应、反应条件、缩写和符号具有有机化学领域普通技术人员众所周知的含义。

[0234] 方案1

[0235]

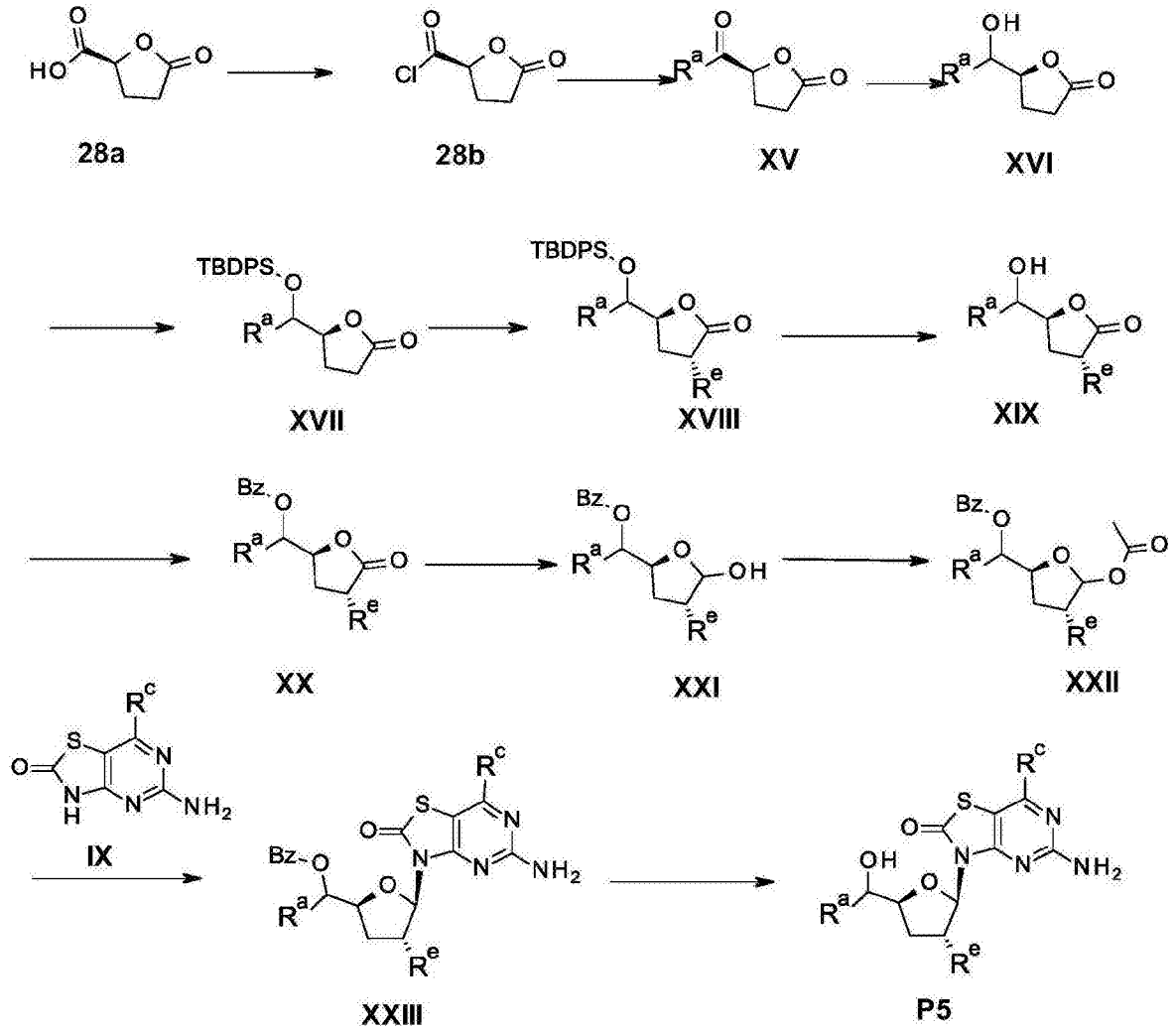


[0236] R^a是R^2或R^5;R^b是酰基、苯甲酰基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基或叔丁基(二苯基)甲硅烷基;R^c是氢或羟基;R^d是三氟甲基磺酰基或对-甲苯磺酰基;R^e是R^1或R^4。

[0237] 用二硫化碳和碘甲烷在适合的碱、例如NaH的存在下处理化合物V，得到硫代甲酸甲硫基酯1a。用适合的试剂、例如氢化三-正丁基锡将硫代甲酸甲硫基酯1a脱氧化，得到1b。用适合的酸、例如乙酸将1b脱保护，得到二醇1c。用氧化剂例如偏高碘酸钠氧化1c，得到醛1d。用适合的亲核试剂、例如格氏试剂处理醛1d，，得到醇VI。用适合的酸酐或酰氯、例如乙酰氯或苯甲酰基酸酐保护醇VI，得到酯VII。用乙酸和乙酸酐在适合的酸、例如浓硫酸的存在下处理酯VII，得到酯VIII。在适合的硅醚化试剂、例如N,O-双(三甲基硅基)乙酰胺和路易斯酸、例如TMSOTf的存在下将酯VIII和IX偶联，得到中间体X。用适合的试剂、例如K_2CO_3或TBAF将中间体X脱保护，通过制备型HPLC纯化，得到期望的化合物P1、P2或P3。用适合的酸酐或酰氯、例如乙酰氯或乙酸酐保护化合物P1，得到化合物P3。用适合的氧化剂、例如戴斯-马丁试剂(Dess-Martin periodinane)氧化P2，得到酮XI。用适合的还原剂、例如叔丁氧基氢化铝还原酮XI，得到醇XII。用磺酸酐或磺酰氯处理醇XII，得到中间体XIII。用适合的亲核试剂、例如叠氮化钠处理中间体XIII，得到化合物XIV。用适合的碱、例如K_2CO_3或适合的氟化物试剂、例如TBAF使XIV脱保护，通过制备型HPLC纯化，得到化合物P4。

[0238] 方案2：

[0239]



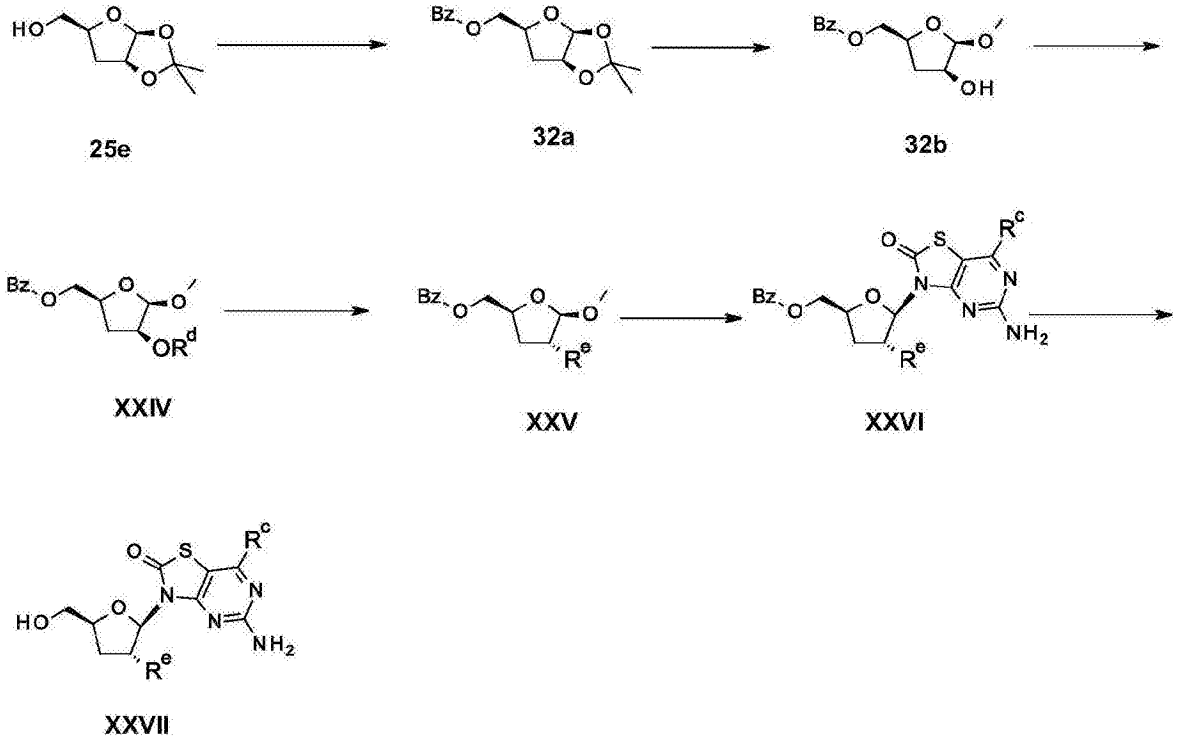
[0240] R^a是R^2或R^5；R^c是氢或羟基；R^e是R^1或R^4。

[0241] 用适合的试剂、例如草酰氯将酸28a转化成酰氯28b。用适合的亲核试剂、例如格氏

试剂处理酰氯28b，得到酮XV。用适合的还原剂、例如三仲丁基硼氢化锂(L-selectride)还原酮XV，得到醇XVI。用叔丁基二苯基氯硅烷保护XVI，得到中间体XVII。用烷基化试剂、例如碘甲烷在适合的碱、例如二异丙基氨基锂的存在下将XVII烷基化，得到中间体XVIII。用适合的试剂、例如TBAF将XVIII脱保护，得到醇XIX。用苯甲酰氯保护醇XIX，得到酯XX。用适合的还原剂、例如二异丁基氢化铝还原酯XX，得到醇XXI。用乙酰氯或乙酸酐酯化醇XXI，得到XXII。在适合的硅醚化试剂、例如N,O-双(三甲基硅基)乙酰胺和路易斯酸的存在下将XXII和IX偶联，得到XXIII。用适合的碱、例如K_2CO_3将XXIII脱保护，通过制备型HPLC纯化，得到化合物P5。

[0242] 方案3

[0243]

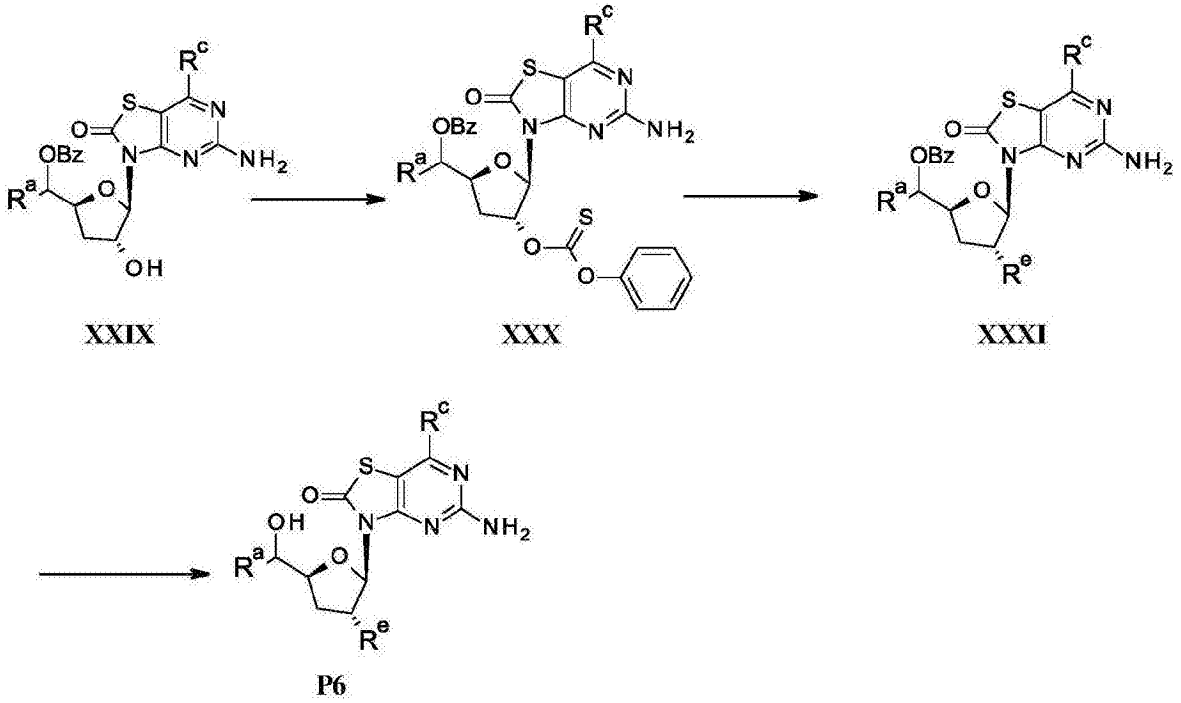


[0244] R^c是氢或羟基；R^d是三氟甲基磺酰基或对-甲苯磺酰基；R^e是R^1或R^4。

[0245] 用苯甲酰氯保护醇25e，得到中间体32a。用适合的酸、例如盐酸在适合的溶剂例如甲醇的存在下将32a脱保护，得到中间体32b。用磺酸酐或磺酰氯处理32b，得到中间体XXIV。用亲核试剂、例如叠氮化钠和胺类处理XXIV，得到中间体XXV。在适合的硅醚化试剂、例如N,O-双(三甲基硅基)乙酰胺和路易斯酸的存在下将XXV和IX偶联，得到XXVI。用适合的碱、例如K_2CO_3将XXVI脱保护，通过制备型HPLC纯化，得到化合物XXVII。

[0246] 方案4：

[0247]



XXIX XXX XXXI

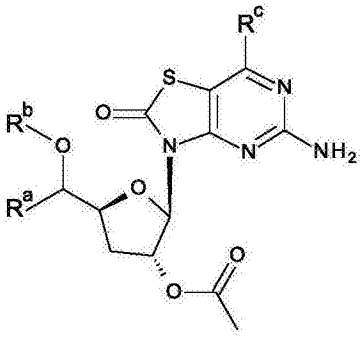
P6

[0248] R^a是R^2或R^5;R^c是氢或羟基;R^e是R^1或R^4。

[0249] 用适合的试剂、例如硫代氯甲酸O-苯酯在适合的碱、例如DMAP的存在下处理XXIX,得到中间体XXX。用有机锡烷试剂、例如烯丙基(三-正-丁基)锡烷处理中间体XXX,得到中间体XXXI。用适合的碱、例如K_2CO_3将XXXI脱保护,通过制备型HPLC纯化,得到化合物P6。

[0250] 本发明还涉及用于制备式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)的化合物的方法,包括如下反应:

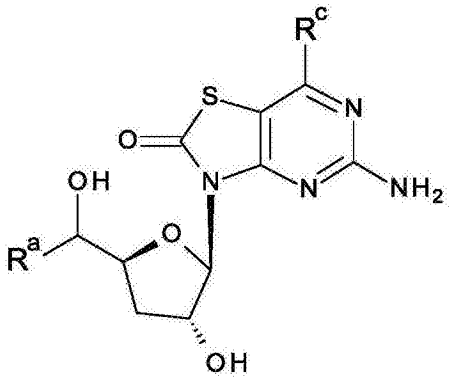
[0251] (a)将式(X)的化合物,

[0252] 

(X),

[0253] 与碱或氟化物试剂反应,其中R^a是R^2或R^5;R^b是酰基、苯甲酰基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基或叔丁基(二苯基)甲硅烷基;R^c是氢或羟基;

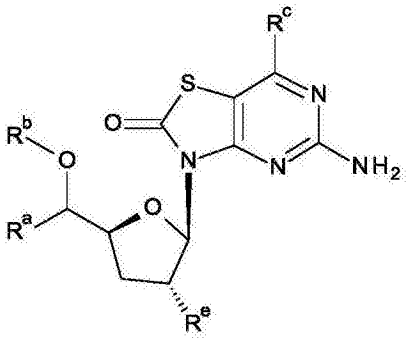
[0254] (b)将式(P1)的化合物,

[0255] 

(P1),

[0256] 与酸酐或酰氯反应，其中R^a是R^2或R^5；R^c是氢或羟基；

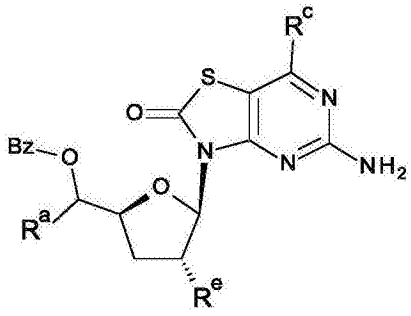
[0257] (c)将式(XIV)的化合物，

[0258] 

(XIV),

[0259] 与碱或氟化物试剂反应，其中R^a是R^2或R^5；R^b是酰基、苯甲酰基、叔丁基(二苯基)甲硅烷基；R^c是氢或羟基；R^d是三氟甲基磺酰基或对-甲苯磺酰基；R^e是R^1或R^4；

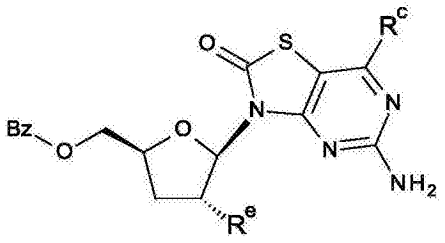
[0260] (d)将式(XXIII)的化合物，

[0261] 

(XXIII),

[0262] 与碱反应，其中R^a是R^2或R^5；R^c是氢或羟基；R^e是R^1或R^4；

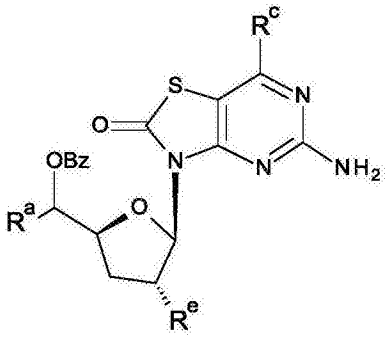
[0263] (e)将式(XXVI)的化合物，

[0264] 

(XXVI),

[0265] 与碱反应，其中R^c是氢或羟基；R^e是R^1或R^4；

[0266] (f)将式(XXXI)的化合物，

[0267] 

(XXXI),

[0268] 与碱反应，其中R^a是R^2或R^5；R^c是氢或羟基；R^e是R^1或R^4；或

[0269] 其中R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6如上所定义。

[0270] 在步骤(a)中，所述碱可以是例如K_2CO_3，所述氟化物试剂可以是例如TBAF。

[0271] 在步骤(b)中，所述酸酐或酰氯可以是例如乙酰氯或乙酸酐。

[0272] 在步骤(c)、(d)、(e)和(f)中，碱可以是例如K_2CO_3，氟化物试剂可以是例如TBAF。

[0273] 根据上述方法制备的式(I)、(Ia)、(II)和(IIa)的化合物也是本发明的目的。

[0274] 药物组合物和施用

[0275] 另一个实施方案提供包含本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物以及使用本发明的化合物制备这类组合物和药物的方法。在一个实例中，可以通过在环境温度下、在适合的pH下和在期望的纯度下与生理学可接受的载体混合配制式(I)或(Ia)的化合物或其前药，所述生理学可接受的载体是在用于盖仑施用形式的剂量和浓度下对接受者无毒的载体。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物的浓度，但在任何情况下的优选范围在约3－约8。在一个实例中，用pH 5的乙酸盐缓冲液配制式(I)或(Ia)的化合物或其前药。在另一个实施方案中，式(I)或(Ia)的化合物或其前药是无菌的。例如，可以将所述化合物以固体或无定形组合物的形式、以冻干制剂或以水溶液的形式储存。

[0276] 以符合良好医疗实践的方式配制、调剂和施用组合物。在本文上下文中考量的因素包括待治疗的具体障碍、待治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床病情、障碍的原因、活性剂的递送部位、施用方法、施用的计划安排和医务人员公知的其它因素。所施用的化合物的“有效量”应当根据这类考量来控制，并且是活化TLR7受体和导致产生INF-α和其它细胞因子所需的最小量，其可以用于、但不限于治疗或预防乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒感染的患者。

[0277] 在一个实例中，每个剂量通过胃肠外施用的本发明化合物的药学有效量在约0.1－50mg/kg，或者约0.1－30mg/kg患者体重/天的范围内，其中所用化合物的典型起始范围为0.3－15mg/kg/天。在另一个实施方案中，口服单位剂型例如片剂和胶囊优选包含约20－约1000mg的本发明化合物。

[0278] 本发明的化合物可以通过任意适合的方式施用，包括口服、局部(包括口含和舌下)、直肠、阴道、透皮、胃肠外、皮下、腹膜内、肺内、真皮内、鞘内、硬膜外和鼻内，且如果期望局部治疗，还包括损伤内施用。胃肠外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0279] 本发明的化合物可以以任意便利的施用形式施用，例如片剂、散剂、胶囊、溶液、分散液、混悬液、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶、乳剂、贴剂等。这类组合物可以包含药物制剂中

常规的成分，例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和另外的活性剂。

[0280] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂制备典型制剂。适合的载体和赋形剂是本领域技术人员众所周知的且具体描述在例如Ansel,Howard C.等人.,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.,等人.Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams&Wilkins,2000;和Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中。所述制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、湿润剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、矫味剂、稀释剂和其它公知的添加剂，以便使药物(即本发明的化合物或其药物组合物)具有优美的外观或有助于制备药物产品(即药物)。

[0281] 适合的口服剂型的实例是包含约20－1000mg本发明化合物和约30－90mg无水乳糖、约5－40mg交联羧甲基纤维素钠、约5－30mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和约1－10mg硬脂酸镁的片剂。首先将粉状成分彼此混合，然后与PVP溶液混合。可以干燥得到的组合物、制粒、与硬脂酸镁混合，并且使用常规设备压制成片剂形式。气雾剂的实例可以通过将例如20－1000mg本发明的化合物溶于适合的缓冲溶液例如磷酸盐缓冲液、添加张力调节剂例如盐如氯化钠(如果需要的话)来制备。例如，可以使用0.2微米滤膜过滤该溶液，以除去杂质和污染物。

[0282] 因此，一个实施方案包括药物组合物，其包含式(I)或(Ia)的化合物或其前药式(II)或(IIa)或其药学上可接受的盐或对映体或非对映异构体。

[0283] 另一个实施方案包括药物组合物，其包含式(I)或(Ia)的化合物或其前药式(II)或(IIa)或其药学上可接受的盐或对映体或非对映异构体与药学上可接受的载体或赋形剂。

[0284] 另一个实施方案包括用于治疗乙型肝炎病毒感染的药物组合物，其包含式(I)或(Ia)的化合物或其前药式(II)或(IIa)或其药学上可接受的盐或对映体或非对映异构体。

[0285] 适应征和治疗方法

[0286] 本发明提供用于在有需要的患者中治疗或预防乙型肝炎病毒感染和/或丙型肝炎病毒感染的方法。

[0287] 本发明还提供将治疗有效量的式(I)或(Ia)的化合物或其前药或本发明的其它化合物导入患者血流以治疗和/或预防乙型肝炎和/或丙型肝炎病毒感染的方法。

[0288] 本发明的方法特别适合于人类患者。具体地讲，本发明的方法和剂量可以用于、但不限于HBV和/或HCV感染的患者。本发明的方法和剂量还可用于进行其它抗病毒治疗的患者。本发明的预防方法特别适用于处于病毒感染风险的患者。这些患者包括、但不限于医护人员，例如医生、护士、临终关怀医疗给予者；军事人员；教师；儿童保健工作者；旅行至或生活在外国地区、特别是第三世界地区的患者，包括社会援助工作者、传教士和外交官。最终，这些方法和组合物包括治疗顽固性患者或对治疗有耐受的患者，例如耐受逆转录酶抑制剂、蛋白酶抑制剂等的患者。

[0289] 本发明的另一个实施方案包括在需要所述治疗的哺乳动物中治疗或预防乙型肝炎病毒感染和/或丙型肝炎病毒感染的方法，其中该方法包括对所述哺乳动物施用治疗有

效量的式(I)或(Ia)的化合物或其对映体、非对映异构体、前药或药学上可接受的盐。

[0290] 附图简述

[0291] 图1:实施例1-A在HEK-Blue-mTLR试验中活化鼠TLR7。将细胞与所示浓度的实施例1-A和阳性对照GS-9620一起温育20小时。使用Quanti-Blue试验测定鼠TLR7的活化。

[0292] 图2:实施例1-A在鼠PBMC中的体外细胞因子诱导。用所示浓度的实施例1-A刺激鼠PBMC。在处理后24小时时收集上清液并且通过多重检测评价上清液中的细胞因子水平。

[0293] 图3:用溶媒、30mg/kg的低剂量的实施例6-A和100mg/kg的高剂量的实施例6-A处理的AAV-HBV感染小鼠中的HBV DNA和HBsAg。治疗在使小鼠感染AAV-HBV 29天之后开始。给予它们治疗42天并且在所示时间点分别通过RT-qPCR和HBsAg CLIA测定小鼠血清中的HBV DNA和HBsAg。结果表示为平均值±SEM。LLQ:定量下限。

实施例

[0294] 本发明可以通过参照下列实施例得到更完整地理解。然而,不应将它们视为限定本发明的范围。

[0295] 缩写

[0296] ACN: 乙腈

[0297] DMAP: 4-二甲基氨基吡啶

[0298] $CDCl_3$: 氘代氯仿

[0299] DCM: 二氯甲烷

[0300] DMF: 二甲基甲酰胺

[0301] EtOAc: 乙酸乙酯

[0302] FBS: 胎牛血清

[0303] HPLC: 高效液相色谱法

[0304] MS(ESI):质谱法(电喷雾电离)

[0305] BSA: N,O-双(三甲基硅基)乙酰胺

[0306] NMR: 核磁共振

[0307] 测定值 测定值

[0308] $NaBH_4$: 硼氢化钠

[0309] TBAF: 氟化四丁基铵

[0310] EC_{50}: 产生激动剂最大可能响应的50%的该激动剂摩尔浓度

[0311] TEA: 三乙胺

[0312] TMSOTf: 三氟甲磺酸三甲基硅基酯

[0313] 通用实验条件

[0314] 通过使用下列仪器之一的快速色谱法纯化中间体和最终化合物:i)Biotage SP1系统和Quad 12/25柱组件。ii)ISCO combi-快速色谱仪。硅胶品牌和孔径:i)KP-SIL **60 Å**,粒径:40-60μm;ii)CAS注册号:硅胶:63231-67-4,粒径:47-60微米硅胶;iii)来自青岛海洋化工有限公司的ZCX,孔:200-300或300-400。

[0315] 通过使用反相柱的制备型HPLC、应用X Bridge™ Perp C_{18}(5μm,OBD™ 30×100mm)柱或SunFire™ Perp C_{18}(5μm,OBD™ 30×100mm)柱纯化中间体和最终化合物。

[0316] 使用Waters UPLC-SQD Mass得到LC/MS光谱。标准LC/MS条件如下(运行时间3分钟):

[0317] 酸性条件:A:0.1%甲酸和1%乙腈的H_2O溶液;B:0.1%甲酸的乙

[0318] 腈溶液;

[0319] 碱性条件:A:0.05%$NH_3 \cdot H_2O$的H_2O溶液;B:乙腈。

[0320] 质谱(MS):通常仅报告显示母体质量的离子,且除非另有描述,否则引述的质量离子都是正质量离子$(M+H)^+$。

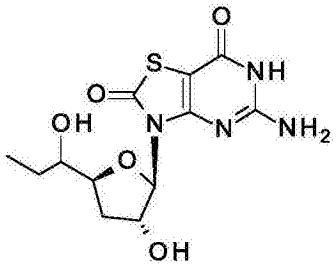
[0321] NMR光谱使用Bruker Avance 400MHz获得。

[0322] 牵涉空气敏感性试剂的所有反应均在氩气气氛中进行。试剂在从商品供应商获得后直接使用,不再纯化,另有注解的除外。

[0323] 制备实施例

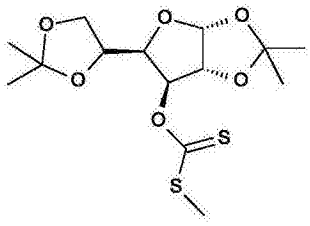
[0324] 实施例1

[0325] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0326] 

1

[0327] 甲硫基硫代甲酸O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-基]酯的制备

[0328] 

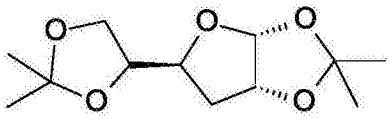
1a

[0329] 向NaH(60%的矿物油溶液,4g,100mmol)在THF(80mL)中的混悬液中滴加二丙酮-α-D-葡萄糖(10.5g,40mmol)和咪唑(136mg,2mmol)在THF(20mL)中的溶液,同时保持内部温度低于15℃。将形成的混合物在10℃搅拌15分钟。向上述混合物中加入二硫化碳(14.8g,200mmol),将该反应混合物在室温下搅拌1小时。向该反应混合物中加入碘甲烷(24.6g,200mmol),在室温下再搅拌2小时,然后用饱和NH_4Cl溶液(70mL)猝灭,用EtOAc(100mL)萃取2次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到14.6g的甲硫基硫代甲酸O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-基]酯(化合物1a),为无色油状物。

[0330] 化合物1a:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.89-5.97(m,2H),4.65-4.73(m,1H),

4.29-4.39(m,2H),4.04-4.17(m,2H),2.61(s,3H),1.56(s,3H),1.44(s,3H),1.35(d,J=4.02Hz,6H)。

[0331] (3aR,5S,6aR)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯的制备

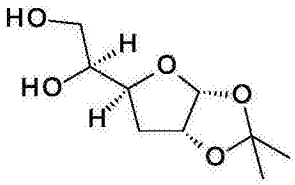
[0332] 

1b

[0333] 向甲硫基硫代甲酸O-[(3aR,5R,6S,6aR)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-基]酯(化合物1a,14g,40mmol)在甲苯中的溶液中加入氢化三-正-丁基锡(23.2g,80mmol)和偶氮二异丁腈(82mg,0.5mmol),将形成的混合物在130℃在氮气气氛中加热3小时。反应完成后,真空浓缩该反应混合物,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到8.2g的(3aR,5S,6aR)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯(化合物1b),为油状物。

[0334] 化合物1b:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.82(d,J=3.76Hz,1H),4.73-4.80(m,1H),4.12(m,3H),3.78-3.88(m,1H),2.15-2.24(m,1H),1.73-1.83(m,1H),1.52(s,3H),1.43(s,3H),1.36(s,3H),1.32(s,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:262。

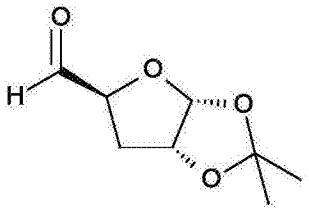
[0335] (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙-1,2-二醇的制备

[0336] 

1c

[0337] 将(3aR,5S,6aR)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯(化合物1b,10.0g,40.9mmol)在60%HOAc水溶液(20mL)中的溶液在40℃搅拌16小时。用饱和$NaHCO_3$溶液将该反应混合物调至pH 8～8.5,用EtOAc萃取。合并有机层,浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到5.2g的(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙-1,2-二醇(化合物1c)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:222。

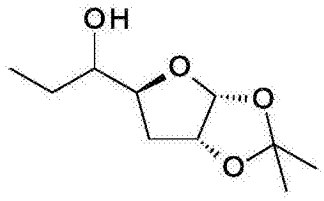
[0338] (3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛的制备

[0339] 

1d

[0340] 向用冰浴冷却的(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙-1,2-二醇(化合物1c,18g,90mmol)在MeOH(250mL)中的溶液中加入偏高碘酸钠(23.1g,108mmol)。在室温下搅拌12小时后,过滤得到的混悬液。真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到14g的(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛(化合物1d)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:190。

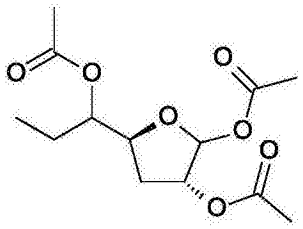
[0341] 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇的制备

[0342] 

1e

[0343] 在-20℃下、在氩气气氛中向(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛(化合物1d,296mg,2mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入乙基溴化镁(2M的THF溶液,2mL,2mmol)。在-20℃搅拌20小时后,用饱和NH_4Cl溶液使反应停止,用EtOAc(30mL)萃取3次。真空浓缩合并的有机层,得到1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物1e)的粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:316。

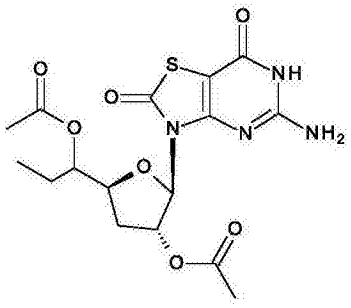
[0344] 乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0345] 

1f

[0346] 向1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物1e,如上述制备的粗品)在乙酸(2mL)和乙酸酐(2mL)混合物中的溶液中加入H_2SO_4(0.2mmol)。在室温下搅拌24小时后,用EtOAc(40mL)稀释该溶液,用饱和$NaHCO_3$溶液调至pH 5.0。用盐水洗涤分离的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到510mg的乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1f)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:316。

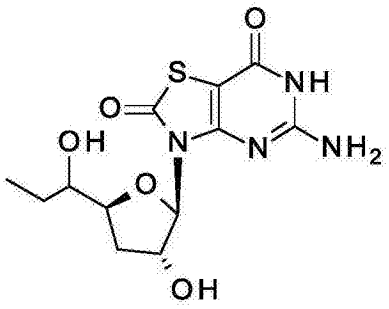
[0347] 乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0348] 

1g

[0349] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(CAS#:30161-97-8,Cat.#:J92-094790,商购自J&K Scientific,276mg,1.5mmol)在ACN(20mL)中的混悬液中加入BSA(913.5mg,4.5mmol)。将该反应混合物在70℃在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1f,450mg,1.6mmol)和TMSOTf(510mg,2.3mmol)。在70℃加热14小时后,真空蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。收集有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到412mg乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1g)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:411。

[0350] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0351] 

1

[0352] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1g,粗品,412mg)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(272mg,2mmol)。在室温下搅拌12小时后,通过添加HOAc(120mg,2mmol)将该反应混合物调至pH 8.2,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到133.1mg的实施例1-A和118.2mg的实施例1-B,为白色固体。

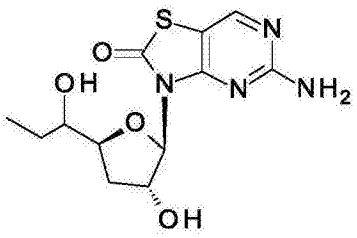
[0353] 实施例1-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.93-6.00(m,1H),4.91-4.94(m,1H),4.15-4.25(m,1H),3.44-3.53(m,1H),2.49-2.61(m,1H),1.89-1.96(m,1H),1.41-1.61(m,2H),1.01(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:327。

[0354] 实施例1-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.89-5.96(m,1H),4.90-4.97(m,1H),

4.09-4.20(m,1H),3.61-3.69(m,1H),2.57-2.68(m,1H),1.91-1.96(m,1H),1.55-1.65(m,1H),1.35-1.46(m,1H),1.00(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:327。

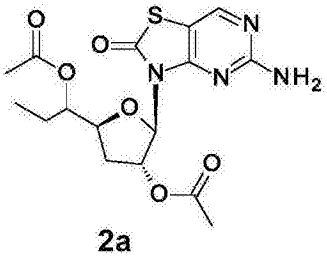
[0355] 实施例2

[0356] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮

[0357] 

2

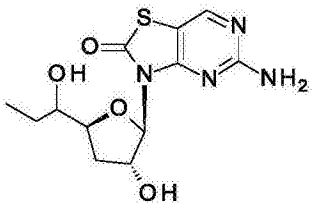
[0358] 乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0359] 

2a

[0360] 向5-氨基-3H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮(CAS#:848691-22-5,Cat.#:SY028954,商购自Shanghai Shaoyuan Co.Ltd.,326mg,2mmol)在ACN(40mL)中的混悬液中加入BSA(1.2g,6mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃在氩气气氛中搅拌1小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1f,432mg,1.5mmol)和TMSOTf(666mg,3mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到粗品乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物(用1:1EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到310mg的乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物2a)。

[0361] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮的制备

[0362] 

2

[0363] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧

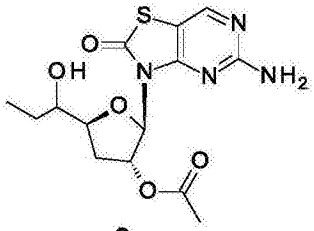
啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物2a,180mg,0.5mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(136mg,1mmol)。在室温下搅拌2小时后,通过添加HOAc(120mg,2mmol)将该反应混合物调至pH 7.0,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到9.5mg的实施例2-A和2.8mg的实施例2-B,为白色固体。

[0364] 实施例2-A:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:8.35(s,1H),6.85(s,2H),5.81-5.87(m,1H),5.43-5.52(m,1H),4.73-4.81(m,1H),4.48-4.59(m,1H),3.95-4.05(m,1H),3.27-3.32(m,1H),2.31-2.41(m,1H),1.69-1.78(m,1H),1.36-1.48(m,1H),1.18-1.33(m,1H),0.88(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:313。

[0365] 实施例2-B:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:8.35(s,1H),6.84(s,2H),5.79-5.88(m,1H),5.37-5.54(m,1H),4.77-4.86(m,1H),4.52-4.62(m,1H),3.87-4.01(m,1H),3.30-3.34(m,1H),2.39-2.49(m,1H),1.86(ddd,J=2.76,6.21,12.61Hz,1H),1.49(ddd,J=3.26,7.47,13.61Hz,1H),1.14-1.28(m,1H),0.86(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:313。

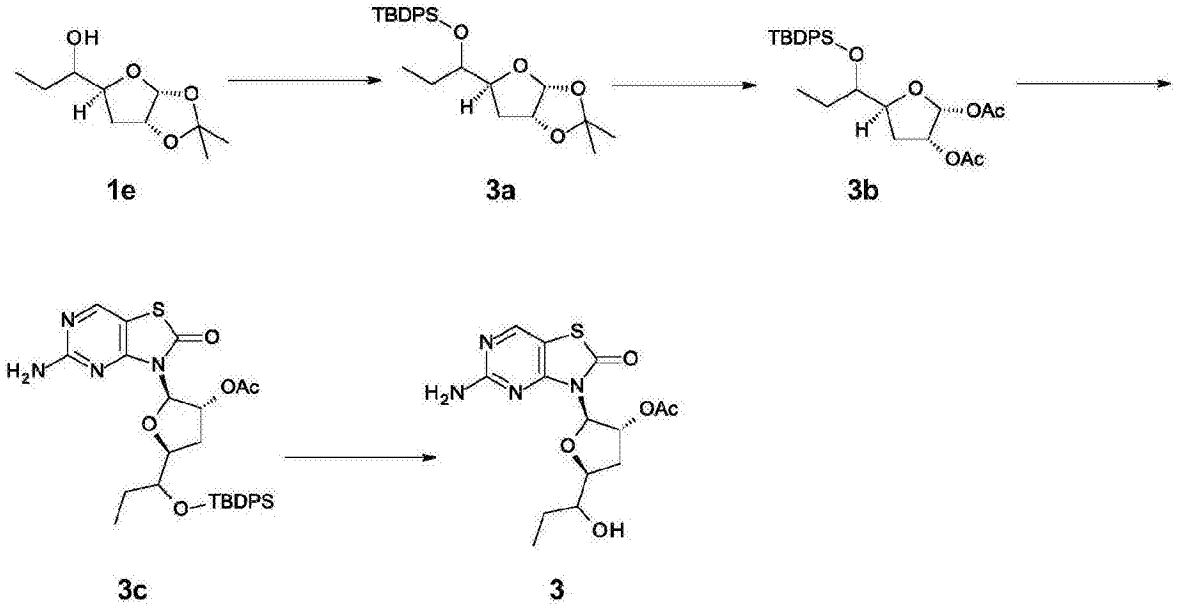
[0366] 实施例3

[0367] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯

[0368] 

3

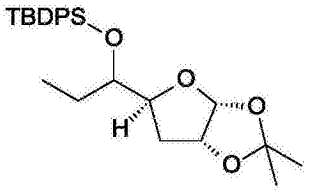
[0369] 根据下列方案制备标题化合物:

[0370] 

1e 3a 3b

3c 3

[0371] 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙氧基-叔丁基-二苯基-硅烷的制备

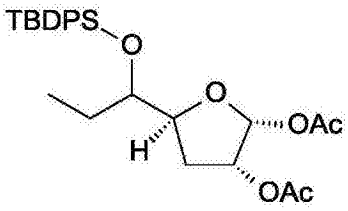
[0372] 

3a

[0373] 在搅拌下向1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物1e,2.02g,10mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入咪唑(6.5g,100mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(8.22g,30mmol)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc(200mL)稀释得到的溶液,用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到3.6g的1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙氧基-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物3a)。

[0374] 化合物3a:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.65-7.79(m,4H),7.33-7.49(m,6H),5.52-5.81(m,1H),4.64-4.72(m,1H),4.19-4.32(m,1H),3.67-4.01(m,1H),1.98-2.05(m,1H),1.74-1.94(m,1H),1.61(s,6H),1.34-1.44(m,2H),1.07(d,J=1.25Hz,9H),0.72-0.83(m,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[$(M+NH_4)^+$]:458。

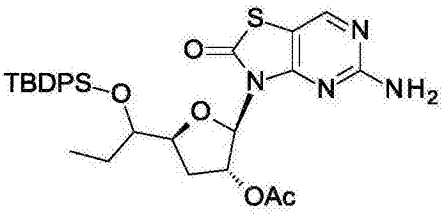
[0375] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0376] 

3b

[0377] 向1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙氧基-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物3a,3.6g,8.2mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入乙酸(15mL)、乙酸酐(15mL)和H_2SO_4(0.8mmol)。在室温下搅拌24小时后,向该反应混合物中加入TEA(5mL)。用DCM(30mL)稀释得到的溶液。用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤分离的有机层,用$MgSO_4$干燥。真空浓缩有机层。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:30EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到3.7g的乙酸[(2R,3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物3b)。MS测定值(ESI$^+$)[$(M+NH_4)^+$]:502。

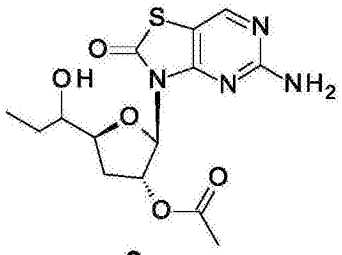
[0378] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0379] 

3c

[0380] 向5-氨基-3H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮(1.08g,6mmol)在ACN(100mL)中的混悬液中加入BSA(3.6g,18mmol)。将该反应混合物在70℃在氩气气氛中搅拌1小时,形成澄清的溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入乙酸[(2R,3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物3b,1.45g,3mmol)和TMSOTf(2.0g,9mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc(50mL)与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(50mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:1EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.04g的乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物3c)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:593。

[0381] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0382] 

3

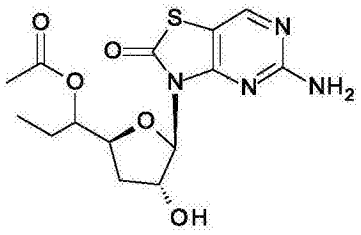
[0383] 在搅拌下向乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物3c,1.04g,1.8mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入TBAF溶液(1M的THF溶液,6mL,6mmol)。在室温下搅拌4小时后,用饱和NH_4Cl溶液洗涤该反应混合物,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到620mg的乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(实施例3),将其通过制备型HPLC进一步纯化和分离,得到112.8mg的实施例3-A和99.8mg的实施例3-B,为白色固体。

[0384] 实施例3-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.22(s,1H),6.04-6.07(m,1H),5.74-5.80(m,1H),4.12-4.19(m,1H),3.50-3.57(m,1H),2.76(ddd,J=7.40,10.23,13.49Hz,1H),2.10(s,3H),2.04-2.10(m,1H),1.54-1.63(m,1H),1.42-1.52(m,1H),1.02(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:355。

[0385] 实施例3-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.22(s,1H),5.99-6.07(m,1H),5.70-5.81(m,1H),4.06-4.18(m,1H),3.61-3.71(m,1H),2.77-2.90(m,1H),2.11-2.16(m,1H),2.09(s,3H),1.57-1.68(m,1H),1.34-1.46(m,1H),1.01(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:355。

[0386] 实施例4

[0387] 乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯

[0388] 

4

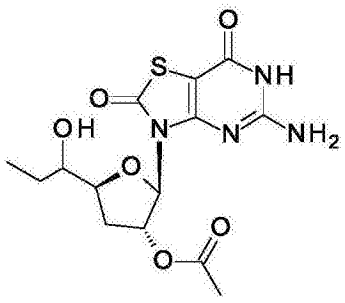
[0389] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物2a,150mg,0.4mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(14mg,0.1mmol)。在室温下搅拌0.5小时后,通过添加HOAc(12.6mg,0.2mmol)将反应液调至pH 7.0,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到17.5mg的实施例4-A和8.5mg的实施例4-B,为白色固体。

[0390] 实施例4-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.20(s,1H),5.98-6.08(m,1H),4.93-5.01(m,2H),4.31-4.42(m,1H),2.56-2.70(m,1H),2.03(s,3H),1.87-1.95(m,1H),1.54-1.78(m,2H),0.93(t,J=7.53Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:355。

[0391] 实施例4-B:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:8.28-8.39(m,1H),6.81-6.92(br.s.,2H),5.76-5.86(m,1H),5.46-5.58(br.s,1H),4.92-5.02(m,1H),4.79-4.89(m,1H),4.14-4.23(m,1H),2.42-2.48(m,1H),1.98(s,3H),1.78-1.88(m,1H),1.55-1.70(m,1H),1.34-1.49(m,1H),0.82(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:355。

[0392] 实施例5

[0393] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-3-基]酯

[0394] 

5

[0395] 在搅拌下向5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例1,328mg,1mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入TEA(404mg,4mmol)和乙酸酐(48mg,1mmol)。在室温下搅拌2小时后,将得到的溶液用乙酸(240mg,4mmol)猝灭,用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到31.5mg的实施例5-A和20.0mg的实施例5-B,为白色固体。

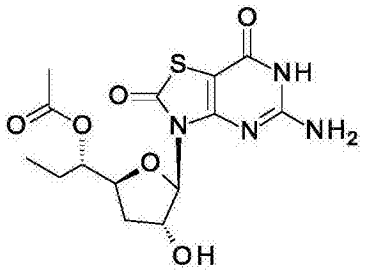
[0396] 实施例5-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.96(d,J=2.51Hz,1H),5.63-5.77(m,1H),4.05-4.17(m,1H),3.47-3.55(m,1H),2.62-2.79(m,1H),2.09(s,3H),2.00-2.06(m,1H),1.51-1.63(m,1H),1.41-1.51(m,1H),1.02(t,J=7.53Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:369。

[0397] 实施例5-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.95(d,J=2.51Hz,1H),5.68-5.77(m,

1H),4.04-4.14(m,1H),3.60-3.69(m,1H),2.73-2.84(m,1H),2.09(s,4H),1.57-1.67(m,1H),1.35-1.45(m,1H),1.01(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:369。

[0398] 实施例6

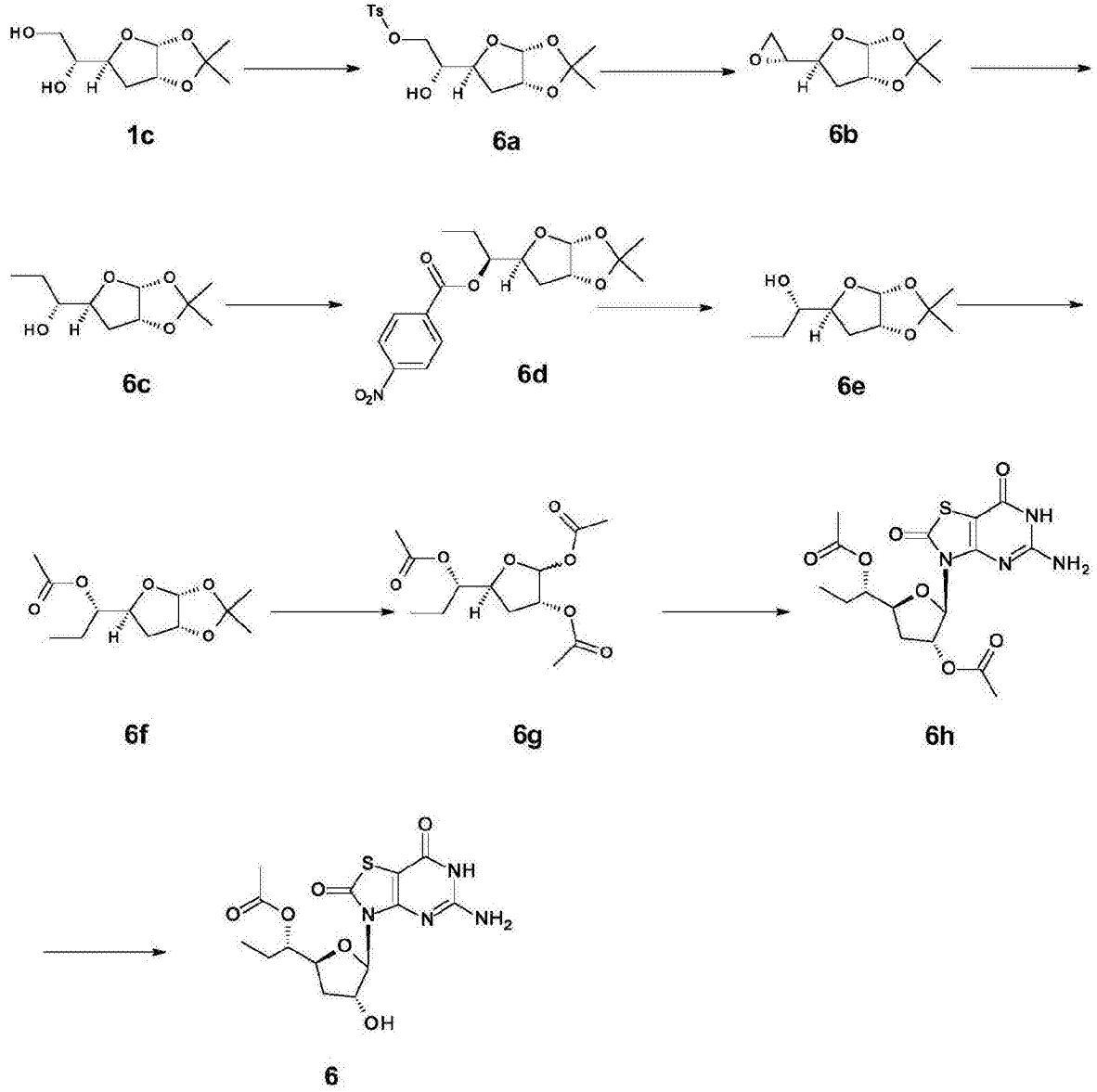
[0399] 乙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯

[0400] 

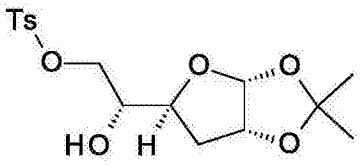
6

[0401] 根据下列方案制备标题化合物：

[0402]



[0403] 4-甲基苯磺酸[(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-羟基-乙基]酯的制备

[0404] 

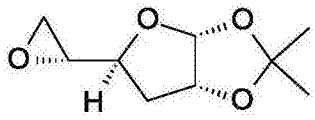
6a

[0405] 在0℃下向(1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙-1,2-二醇(100g,490mmol)在干燥吡啶(1000mL)中的溶液中加入对甲苯磺酰氯(139g,735mmol)。在室温下搅拌12小时后,将得到的溶液用水(100mL)猝灭,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10至1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到130g的4-甲基苯磺酸[(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,

3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-羟基-乙基]酯(化合物6a),为淡黄色油状物。

[0406] 化合物6a:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.82(d,J=8.00Hz,2H),7.38(d,J=8.00Hz,2H),5.78(d,J=3.76Hz,1H),4.75(t,J=4.00Hz,1H),4.20-4.12(m,2H),4.03-3.97(m,2H),2.48(s,3H),2.39(d,J=3.51Hz,1H),2.08-2.15(m,1H),1.75-1.80(m,1H),1.51(s,3H),1.33(s,3H)。

[0407] (3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-5-[(2R)-氧杂环丙烷-2-基]-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯的制备

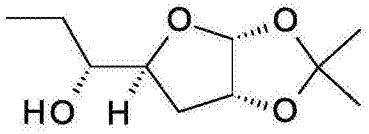
[0408] 

6b

[0409] 在N_2气氛下向在-70℃冷却的4-甲基苯磺酸[(2R)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-羟基-乙基]酯(化合物6a,100g,280mmol)在无水THF(1500mL)中的溶液中加入双(三甲基硅基)氨基钾(340mL,340mmol,1M的THF溶液)。在-70℃搅拌1小时后,将反应混合物倾入饱和NH_4Cl溶液中。分离有机层,将水相用EtOAc萃取。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到40.5g的(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-5-[(2R)-氧杂环丙烷-2-基]-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯(化合物6b),为淡黄色油状物。

[0410] 化合物6b:^{1}H NMR:(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.87(d,J=3.76Hz,1H),4.77(t,J=4.00,1H),4.20-4.28(m,1H),3.14-3.20(m,1H),2.83-2.88(m,1H),2.63(dd,J=5.00,2.80Hz,1H),2.09(dd,J=12.00,4.00Hz,1H),1.69-1.79(m,1H),1.52(s,3H),1.34(s,3H)。

[0411] (1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇的制备

[0412] 

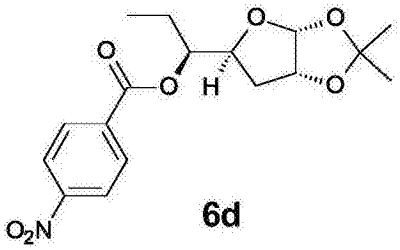
6c

[0413] 在-70℃下、在N_2气氛中向CuI(19.3g,107mmol)在干燥THF(2000mL)中的混悬液中加入甲基溴化镁(3M的乙醚溶液,537mL,1.61mol)。在该温度下搅拌1小时后,向该反应混合物中滴加(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-5-[(2R)-氧杂环丙烷-2-基]-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯(化合物6b,100g,537mmol,溶于无水THF 200mL)溶液。在-70℃下再搅拌2小时后,将该反应混合物倾入饱和NH_4Cl溶液中。分离有机层,用EtOAc将水相萃取2次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到82g的(1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物6c),为淡黄色固体。

[0414] 化合物6c:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.83(d,J=3.76Hz,1H),4.81-4.73(m,1H),4.26-4.19(m,1H),3.91-3.82(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.93-1.89(m,1H),1.54(s,

3H),1.49-1.39(m,2H),1.34(s,3H),1.02(t,J=7.53Hz,3H)。

[0415] 4-硝基苯甲酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯的制备

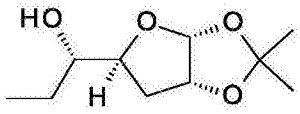
[0416] 

6d

[0417] 在0℃下、在N_2气氛中向搅拌的(1R)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物6c,50g,245mmol)、三苯膦(195g,743mmol)、4-硝基苯甲酸(124g,743mmol)在THF(1200mL)中的溶液中滴加偶氮二甲酸二乙酯(130g,743mmol)。在18℃搅拌10小时后,通过添加饱和$NaHCO_3$溶液使该混合物猝灭,用EtOAc萃取。合并有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到61g的4-硝基苯甲酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯(化合物6d),为淡黄色固体。

[0418] 化合物6d:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.34-8.22(m,4H),5.85(d,J=3.76Hz,1H),5.23-5.17(m,1H),4.76(t,J=4.27Hz,1H),4.48-4.39(m,1H),2.12(dd,J=13.30,4.52Hz,1H),1.88-1.78(m,2H),1.71-1.62(m,1H),1.55(s,3H),1.34(s,3H),1.01(t,J=7.40Hz,3H)。

[0419] (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇的制备

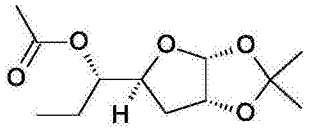
[0420] 

6e

[0421] 向4-硝基苯甲酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯(化合物6d,100g,285mmol)在甲醇(1200mL)中的溶液中加入K_2CO_3(78.7g,570mmol)。在室温下搅拌10分钟后,过滤得到的混合物。真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:8EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到54.7g的(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物6e),为淡黄色固体。

[0422] 化合物6e:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.81(d,J=3.64Hz,1H),4.75(t,J=4.20Hz,1H),4.18-4.11(m,1H),3.49-3.40(m,1H),2.07-2.00(m,2H),1.84-1.75(m,1H),1.59-1.47(m,5H),1.32(s,3H),1.01(t,J=7.40Hz,3H)。

[0423] 乙酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯的制备

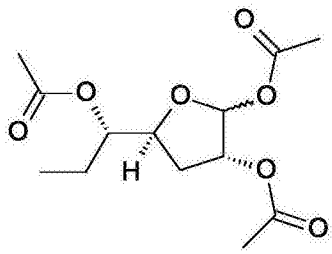
[0424] 

6f

[0425] 向搅拌的(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物6e,13.5g,67mmol)、TEA(81g,804mmol)、DMAP(1.6g,13mmol)在无水DCM(150mL)中的溶液中加入乙酸酐(62g,603mmol)。在22℃搅拌10小时后,用饱和$NaHCO_3$溶液使反应停止。分离有机层,用EtOAc将水相萃取。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:8EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到13g的乙酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯(化合物6f),为无色油状物。

[0426] 化合物6f:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.83(d,J=3.76Hz,1H),4.92(dt,J=7.97,5.18Hz,1H),4.74(t,J=4.00Hz,1H),4.35-4.27(m,1H),2.12(s,3H),2.08-1.99(m,1H),1.74-1.56(m,3H),1.53(s,3H),1.34(s,3H),0.95(t,J=7.40Hz,3H)。

[0427] 乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[(1S)-1-乙酰氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯的制备

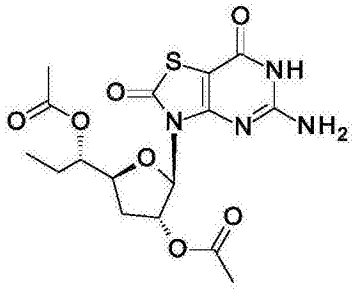
[0428] 

6g

[0429] 在0℃下,向乙酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯(化合物6f,4.8g,20mmol)、乙酸(12.2g,200mmol)和乙酸酐(10.2g,100mmol)在无水DCM(100mL)中的溶液中加入浓H_2SO_4(0.5mL)。在22℃搅拌3小时后,通过添加饱和$NaHCO_3$溶液使反应停止。分离有机层,用EtOAc将水相萃取。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,过滤,真空浓缩。用硅胶柱纯化残余物(用1:8EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到2.3g的乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[(1S)-1-乙酰氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物6g),为无色油状物。

[0430] 化合物6g:^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:6.12(s,1H),5.19(d,J=4.52Hz,1H),4.83-4.91(m,1H),4.34-4.44(m,1H),2.09-2.19(m,9H),1.51-1.74(m,4H),0.94(t,J=7.40Hz,3H)。

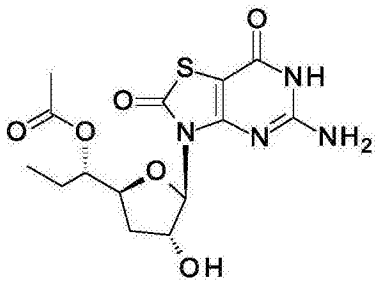
[0431] 乙酸[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-乙酰氧基丙基]-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0432] 

6h

[0433] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(1.4g,7.5mmol)在ACN(20mL)中的混悬液中加入BSA(7.7g,38mmol)。将该反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[(1S)-1-乙酰氧基丙基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物6g,720mg,2.5mmol)和TMSOTf(8.3g,38mmol)。在70℃搅拌14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到470mg的乙酸[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-乙酰氧基丙基]-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物6h),为淡黄色固体。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:411。

[0434] 乙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0435] 

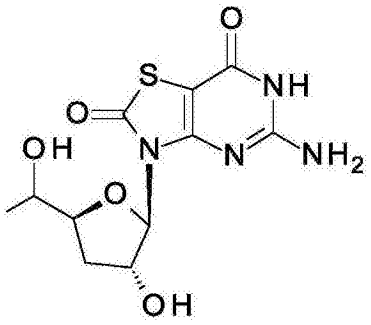
6

[0436] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-乙酰氧基丙基]-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物6h,210mg,0.5mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(136mg,1mmol)。在室温下搅拌10分钟后,通过添加HOAc(120mg,2mmol)将反应液调至pH 7.0,真空浓缩,通过制备型HPLC纯化残余物,得到66.7mg的乙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(实施例6),为白色固体。

[0437] 实施例6:^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.94(d,J=1.51Hz,1H),5.00-4.93(m,2H),4.37-4.30(m,1H),2.63-2.54(m,1H),2.05(s,3H),1.91-1.83(m,1H),1.74-1.58(m,2H),0.93(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:369。

[0438] 实施例7

[0439] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0440] 

7

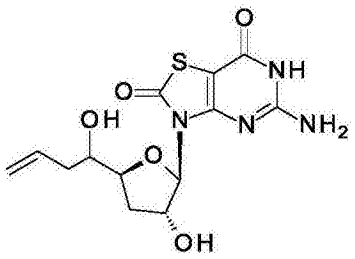
[0441] 按照与实施例1类似的方式，通过用甲基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例7，得到实施例7-A和实施例7-B，为白色固体。

[0442] 实施例7-A：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.91-5.97(m，1H)，4.91-4.96(m，1H)，4.07-4.13(m，1H)，3.86-3.95(m，1H)，2.58-2.68(m，1H)，1.92-2.01(m，1H)，1.17(d，J＝6.53Hz，3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：313。

[0443] 实施例7-B：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.97(d，J＝2.76Hz，1H)，4.90-4.94(m，1H)，4.06-4.14(m，1H)，3.73-3.82(m，1H)，2.46-2.58(m，1H)，1.86-1.96(m，1H)，1.17(d，J＝6.27Hz，3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：313。

[0444] 实施例8

[0445] 5-氨基-3-[(2R，3R，5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁-3-烯基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4，5-d]嘧啶-2，7-二酮

[0446] 

8

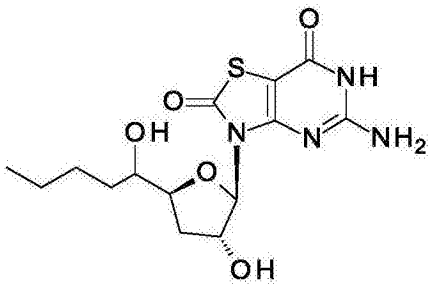
[0447] 按照与实施例1类似的方式，通过用烯丙基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例8，得到实施例8-A和实施例8-B，为白色固体。

[0448] 实施例8-A：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.94-5.99(m，1H)，5.86-5.92(m，1H)，5.05-5.15(m，3H)，4.18-4.26(m，1H)，3.64(m，1H)，2.51-2.60(m，1H)，2.19-2.34(m，2H)，1.95(m，1H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：339。

[0449] 实施例8-B：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.83-5.99(m，2H)，4.96-5.21(m，3H)，4.17(d，J＝5.02Hz，1H)，3.80(d，J＝3.76Hz，1H)，2.58-2.73(m，1H)，2.27-2.38(m，1H)，2.19(td，J＝7.06，14.24Hz，1H)，1.89-2.01(m，1H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：339。

[0450] 实施例9

[0451] 5-氨基-3-[(2R，3R，5S)-3-羟基-5-(1-羟基戊基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4，5-d]嘧啶-2，7-二酮

[0452] 

9

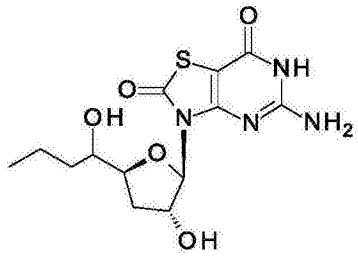
[0453] 按照与实施例1类似的方式，通过用丁基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例9，得到实施例9-A和实施例9-B，为白色固体。

[0454] 实施例9-A：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.95(d，J＝3.26Hz，1H)，4.95-5.01(m，1H)，4.16-4.22(m，1H)，3.51-3.60(m，1H)，2.49-2.58(m，1H)，1.90-2.00(m，1H)，1.44-1.55(m，3H)，1.20-1.40(m，3H)，0.87-0.98(m，3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：355。

[0455] 实施例9-B：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.90-5.95(m，1H)，4.93-4.99(m，1H)，4.12-4.20(m，1H)，3.69-3.77(m，1H)，2.59-2.67(m，1H)，1.90-1.98(m，1H)，1.49-1.60(m，2H)，1.29-1.44(m，4H)，0.91-0.97(m，3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：355。

[0456] 实施例10

[0457] 5-氨基-3-[(2R，3R，5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4，5-d]嘧啶-2，7-二酮

[0458] 

10

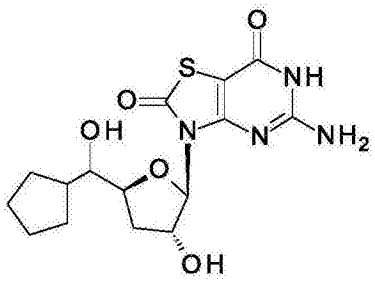
[0459] 按照与实施例1类似的方式，通过用丙基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例10，得到实施例10-A和实施例10-B，为白色固体。

[0460] 实施例10-A：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.93-5.99(m，1H)，4.92-4.95(m，1H)，4.13-4.22(m，1H)，3.53-3.63(m，1H)，2.48-2.60(m，1H)，1.87-1.99(m，1H)，1.50-1.61(m，1H)，1.36-1.50(m，3H)，0.91-1.01(m，3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：341。

[0461] 实施例10-B：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.90-5.96(m，1H)，4.92-4.96(m，1H)，4.11-4.19(m，1H)，3.71-3.80(m，1H)，2.56-2.69(m，1H)，1.89-1.99(m，1H)，1.46-1.60(m，2H)，1.34-1.45(m，2H)，0.96(t，J＝6.90Hz，3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：341。

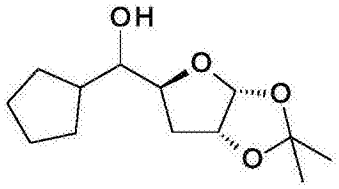
[0462] 实施例11

[0463] 5-氨基-3-[(2R，3R，5S)-5-[环戊基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4，5-d]嘧啶-2，7-二酮

[0464] 

11

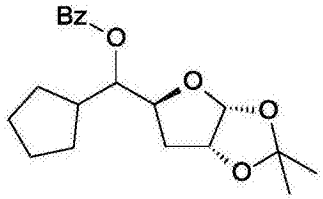
[0465] [(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-环戊基-甲醇的制备

[0466] 

11a

[0467] 在-20℃下、在氩气气氛中向(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛(4.0g,23.2mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入环戊基溴化镁(1M的THF溶液,30mL,30mmol)。在-20℃搅拌20小时后,用饱和NH_4Cl溶液使反应停止。用EtOAc(30mL)将该反应混合物萃取3次。合并有机层,真空浓缩,得到1.2g[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-环戊基-甲醇(化合物11a)粗产物,为无色油状物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:243。

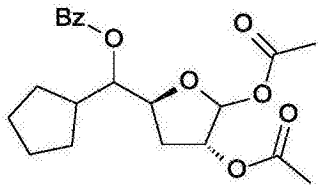
[0468] 苯甲酸[[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-环戊基-甲基]酯的制备

[0469] 

11b

[0470] 在0℃下,向[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-环戊基-甲醇(化合物11a,1.2g,5.0mmol)、TEA(3.2g,31.2mmol)和DMAP(100mg)在DCM(50mL)中的溶液中缓慢地加入苯甲酰氯(1.4g,10.0mmol)。将该混合物在25℃搅拌4小时,然后用饱和$NaHCO_3$溶液猝灭。用EtOAc(100mL)将该反应混合物萃取2次。合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:20至1:5EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.4g的苯甲酸[[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-环戊基-甲基]酯(化合物11b),为无色油状物。

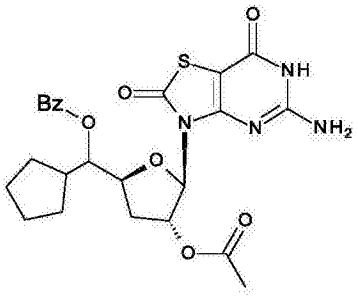
[0471] 苯甲酸[环戊基-[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]甲基]酯的制备

[0472] 

11c

[0473] 向苯甲酸[[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-环戊基-甲基]酯(化合物11b,800mg,2.3mmol)在乙酸(2mL)和乙酸酐(2mL)混合物中的溶液中加入H_2SO_4(0.2mmol)。在室温下搅拌24小时后,用EtOAc(40mL)稀释该溶液,通过添加饱和$NaHCO_3$溶液调至pH 5.0。分离有机层,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到480mg的苯甲酸[环戊基-[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]甲基]酯(化合物11c)。

[0474] 苯甲酸[[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]-环戊基-甲基]酯的制备

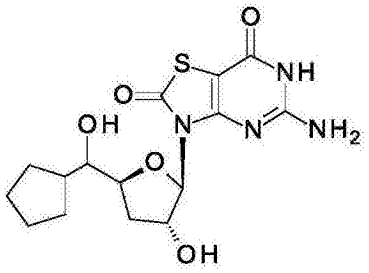
[0475] 

11d

[0476] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(370mg,2.0mmol)在ACN(20mL)中的混悬液中加入BSA(2.1g,10mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入苯甲酸[环戊基-[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]甲基]酯(化合物11c,400mg,1.0mmol)和TMSOTf(2.25g,10mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空蒸发溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。收集有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:1EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到160mg的苯甲酸[[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]-环戊基-甲基]酯(化合物11d)。

[0477] 化合物11d:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.96-7.99(m,2H),7.59-7.61(m,1H),7.44-7.50(m,2H),5.82-5.93(m,1H),5.23-5.26(m,1H),4.45-4.52(m,1H),3.73-3.76(m,1H),2.81-2.85(m,1H),2.41-2.43(m,1H),2.09(s,3H),1.31-1.89(m,8H)。

[0478] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环戊基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0479] 

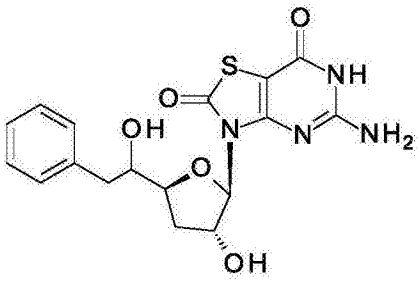
11

[0480] 向苯甲酸[[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]-环戊基-甲基]酯(化合物11d,70mg,0.14mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入K_2CO_3(136mg,1mmol)。在室温下搅拌12小时后,通过添加HOAc(120mg,2mmol)将该反应混合物调至pH7.0,真空浓缩,通过制备型HPLC纯化残余物,得到4.7mg的5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环戊基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例11),为白色固体。

[0481] 实施例11:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.91-5.93(m,1H),4.94-4.98(m,2H),4.31-4.36(m,1H),2.56-2.61(m,1H),2.00-2.06(m,2H),1.31-1.72(m,8H)。MS测定值(ESI$^+$)[$(M+H)^+$]:369。

[0482] 实施例12

[0483] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-2-苯基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0484] 

12

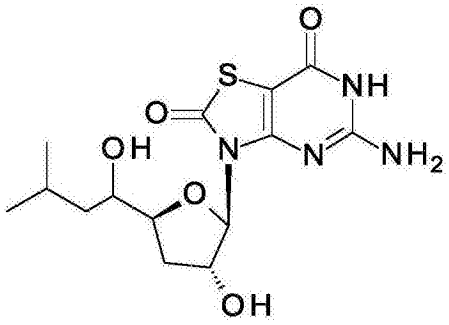
[0485] 按照与实施例1类似的方式,通过用苄基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例12,得到实施例12-A和实施例12-B,为白色固体。

[0486] 实施例12-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:7.24-7.33(m,4H),7.16-7.24(m,1H),5.93-5.98(m,1H),4.94-4.97(m,1H),4.22(dt,J=4.02,7.53Hz,1H),3.76-3.84(m,1H),2.74-2.90(m,2H),2.60(td,J=7.53,13.05Hz,1H),1.97(m,1H)。MS测定值(ESI$^-$)[$(M-H)^-$]:389。

[0487] 实施例12-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:7.51-7.57(m,1H),7.09-7.25(m,4H),5.91-5.96(m,1H),5.10-5.15(m,1H),4.93-5.00(m,2H),4.39-4.48(m,1H),2.74-2.87(m,1H),2.28-2.35(m,2H),1.82-1.92(m,1H)。MS测定值(ESI$^-$)[$(M-H)^-$]:389。

[0488] 实施例13

[0489] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-3-甲基-丁基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0490] 

13

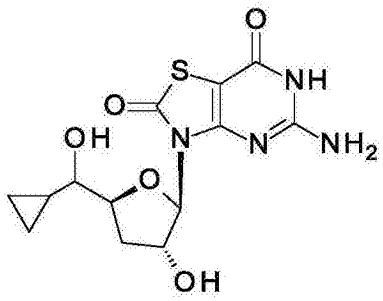
[0491] 按照与实施例1类似的方式，通过用异丁基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例13，得到实施例13-A和实施例13-B，为白色固体。

[0492] 实施例13-A：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.93-5.99(m，1H)，4.91-4.95(m，1H)，4.10-4.19(m，1H)，3.62-3.69(m，1H)，2.48-2.59(m，1H)，1.81-1.98(m，2H)，1.41-1.52(m，1H)，1.15-1.25(m，1H)，0.95(t，J＝6.78Hz，6H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：355。

[0493] 实施例13-B：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.89-5.96(m，1H)，4.92-4.98(m，1H)，4.08-4.17(m，1H)，3.81-3.89(m，1H)，2.58-2.69(m，1H)，1.89-1.99(m，1H)，1.78-1.89(m，1H)，1.23-1.40(m，2H)，0.94(dd，J＝6.65，14.18Hz，6H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：355。

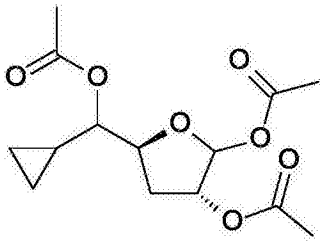
[0494] 实施例14

[0495] 5-氨基-3-[(2R，3R，5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4，5-d]嘧啶-2，7-二酮

[0496] 

14

[0497] 乙酸[(3R，5S)-2-乙酰氧基-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]四氢呋喃-3-基]酯的制备

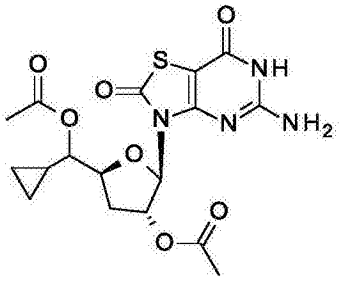
[0498] 

14a

[0499] 按照与乙酸[(3R，5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1f)类似的方式，通过用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁制备化合物14a。

[0500] 乙酸[(2R，3R，5S)-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]-2-(5-氨基-2，7-二氧代-6H-噻唑

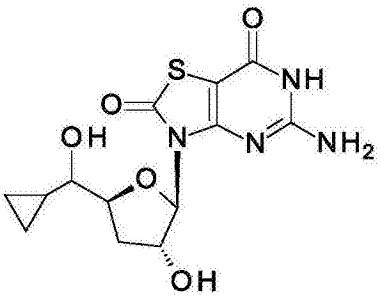
并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0501] 

14b

[0502] 按照与乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1g)类似的方式,通过用乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物14a)代替乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1f)制备化合物14b。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:441。

[0503] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0504] 

14

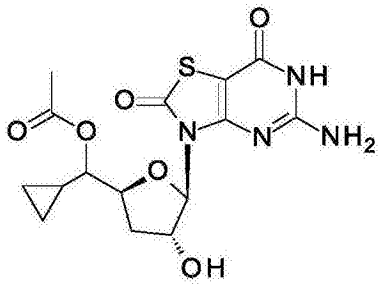
[0505] 按照与实施例1类似的方式,通过用乙酸[(2R,3R,5S)-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物14b)代替乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1g)制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例14,得到实施例14-A和实施例14-B,为白色固体。

[0506] 实施例14-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.94-6.00(m,1H),4.93-4.96(m,1H),4.27-4.35(m,1H),2.91-2.98(m,1H),2.54-2.66(m,1H),1.98-2.06(m,1H),0.88-0.99(m,1H),0.46-0.56(m,2H),0.26-0.39(m,2H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:339。

[0507] 实施例14-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.93-5.96(m,1H),4.92-5.00(m,1H),4.30-4.38(m,1H),3.09-3.16(m,1H),2.68-2.79(m,1H),1.94-2.05(m,1H),0.81-0.92(m,1H),0.49-0.58(m,2H),0.35-0.43(m,1H),0.25-0.33(m,1H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:339。

[0508] 实施例15

[0509] 乙酸[[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]-环丙基-甲基]酯

[0510] 

15

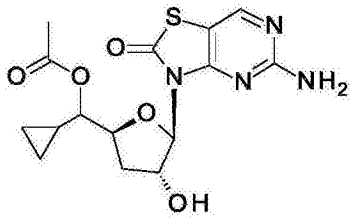
[0511] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物14b,粗品,220mg,0.5mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(136mg,1mmol)。在室温下搅拌1小时后,通过添加HOAc(120mg,2mmol)将反应体系调至pH 7.0,真空浓缩,通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到7.5mg的实施例15-A和7.5mg的实施例15-B,为白色固体。

[0512] 实施例15-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.94-5.98(m,1H),4.83-4.87(m,1H),4.39-4.47(m,2H),2.62-2.70(m,1H),1.92-2.07(m,4H),1.03-1.12(m,1H),0.60-0.66(m,1H),0.38-0.55(m,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:381。

[0513] 实施例15-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.89-5.96(m,1H),4.94-4.99(m,1H),4.60-4.67(m,1H),4.37-4.45(m,1H),2.75-2.88(m,1H),2.04(s,3H),1.90-2.00(m,1H),0.98-1.08(m,1H),0.58-0.66(m,1H),0.46-0.53(m,1H),0.36(m,2H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:381。

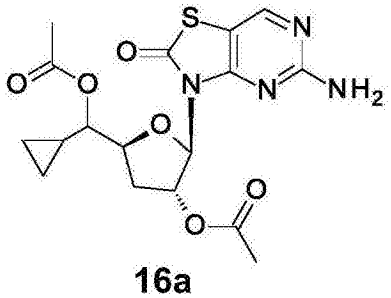
[0514] 实施例16

[0515] 乙酸[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]-环丙基-甲基]酯

[0516] 

16

[0517] 乙酸[(2R,3R,5S)-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(16a)的制备

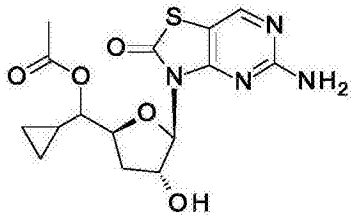
[0518] 

16a

[0519] 按照与乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物2a)类似的方式,通过用乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧

基-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]四氢呋喃-3-基]酯(化合物14a)代替乙酸[(3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基丙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1f)制备化合物16a。

[0520] 乙酸[(S)-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]-环丙基-甲基]酯的制备

[0521] 

16

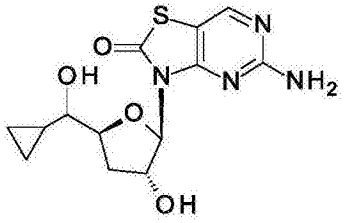
[0522] 按照与实施例4类似的方式,通过用乙酸[(2R,3R,5S)-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物16a)代替乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物2a)制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例16,得到实施例16-A和实施例16-B,为白色固体。

[0523] 实施例16-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.21(s,1H),6.06(d,J=1.51Hz,1H),4.93-4.98(m,1H),4.38-4.52(m,2H),2.64-2.76(m,1H),2.02(s,3H),1.96-2.00(m,1H),1.02-1.12(m,1H),0.59-0.67(m,1H),0.49-0.55(m,1H),0.36-0.48(m,2H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M+H)$^+$]:367。

[0524] 实施例16-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.18-8.25(m,1H),5.98-6.07(m,1H),4.96-5.03(m,1H),4.64-4.72(m,1H),4.40-4.51(m,1H),2.80-2.91(m,1H),2.03(s,3H),1.94-2.00(m,1H),0.96-1.09(m,1H),0.58-0.68(m,1H),0.44-0.55(m,1H),0.27-0.41(m,2H)。MS测定值[(M+H)$^+$]:367。

[0525] 实施例17

[0526] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[环丙基(羟基)甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮

[0527] 

17

[0528] 按照与实施例2类似的方式,通过用乙酸[(2R,3R,5S)-5-[乙酰氧基(环丙基)甲基]-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物16a)代替乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物2a)制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例17,得到实施例17-A和实施例17-B,为白色固体。

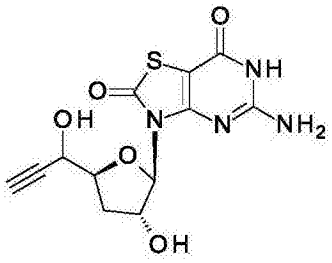
[0529] 实施例17-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.22(s,1H),6.07(d,J=3.01Hz,1H),4.93-4.98(m,1H),4.29-4.40(m,1H),2.93-3.01(m,1H),2.59-2.69(m,1H),2.00-2.09(m,

1H),0.89-0.98(m,1H),0.49-0.58(m,2H),0.32-0.41(m,2H)。MS测定值(ESI⁻)[(M+H)⁺]:325。

[0530] 实施例17-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:8.23(s,1H),5.99-6.06(m,1H),4.96-5.02(m,1H),4.33-4.40(m,1H),3.10-3.17(m,1H),2.74-2.81(m,1H),2.00-2.07(m,1H),0.83-0.92(m,1H),0.49-0.58(m,2H),0.36-0.42(m,1H),0.26-0.33(m,1H)。MS测定值[(M+H)⁺]:325。

[0531] 实施例18

[0532] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丙-2-炔基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0533] 

18

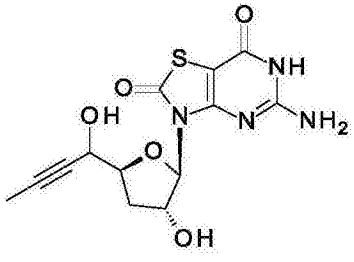
[0534] 按照与实施例1类似的方式,通过用乙炔基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例18,得到实施例18-A和实施例18-B,为白色固体。

[0535] 实施例18-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:6.00(d,J=2.51Hz,1H),4.90-4.98(m,1H),4.35-4.42(m,1H),4.22-4.33(m,1H),2.56-2.63(m,1H),1.97-2.11(m,1H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:323。

[0536] 实施例18-B:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.26-11.41(br.s,1H),6.90-7.07(br.s,2H),5.71-5.77(m,1H),5.56-5.64(m,1H),5.44-5.50(m,1H),4.78-4.86(m,1H),4.16-4.23(m,1H),4.02-4.13(m,1H),2.41-2.47(m,1H),1.80-1.92(m,1H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:323。

[0537] 实施例19

[0538] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基丁-2-炔基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0539] 

19

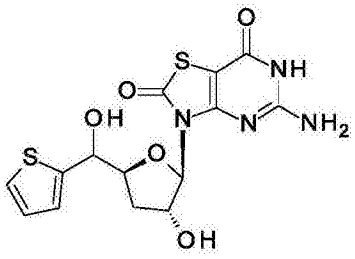
[0540] 按照与实施例1类似的方式,通过用丙炔基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例19,得到实施例19-A和实施例19-B,为白色固体。

[0541] 实施例19-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.97-6.03(m,1H),4.92-4.97(m,1H),4.32-4.37(m,1H),4.22-4.29(m,1H),2.57-2.66(m,1H),1.99-2.07(m,1H),1.84(d,J=2.26Hz,3H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:337。

[0542] 实施例19-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.93-5.98(m,1H),4.95-5.01(m,1H),4.41-4.46(m,1H),4.24-4.32(m,1H),2.67-2.77(m,1H),1.98-2.07(m,1H),1.83(d,J=2.01Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:337。

[0543] 实施例20

[0544] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-[羟基(2-噻吩基)甲基]四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0545] 

20

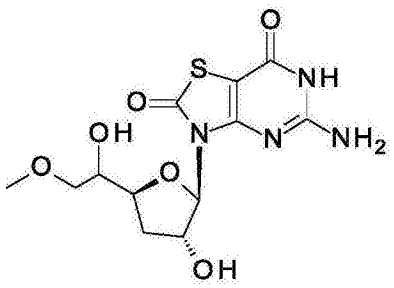
[0546] 按照与实施例1类似的方式,通过用2-噻吩基锂代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例20,得到实施例20-A和实施例20-B,为白色固体。

[0547] 实施例20-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:7.33-7.39(m,1H),7.07-7.11(m,1H),6.98-7.02(m,1H),6.02-6.06(m,1H),4.90-4.97(m,2H),4.46-4.52(m,1H),2.52-2.57(m,1H),1.71-1.76(m,1H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:381。

[0548] 实施例20-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:7.30-7.34(m,1H),7.02-7.05(m,1H),6.98(d,J=5.02Hz,1H),5.96(d,J=3.76Hz,1H),5.09-5.14(m,1H),4.98-5.04(m,1H),4.43-4.49(m,1H),2.69-2.77(m,1H),1.94-2.02(m,1H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:381。

[0549] 实施例21

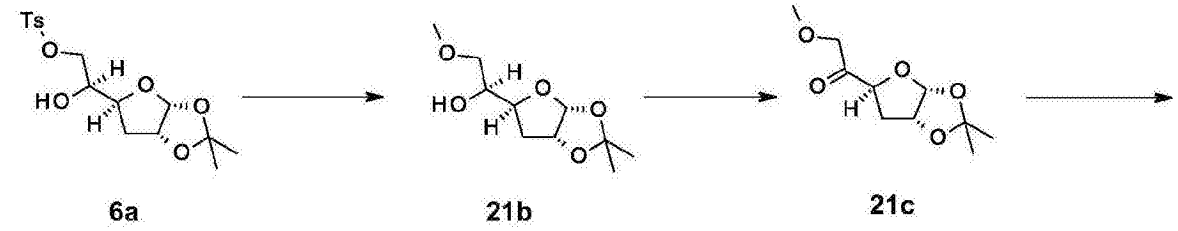
[0550] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-2-甲氧基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0551] 

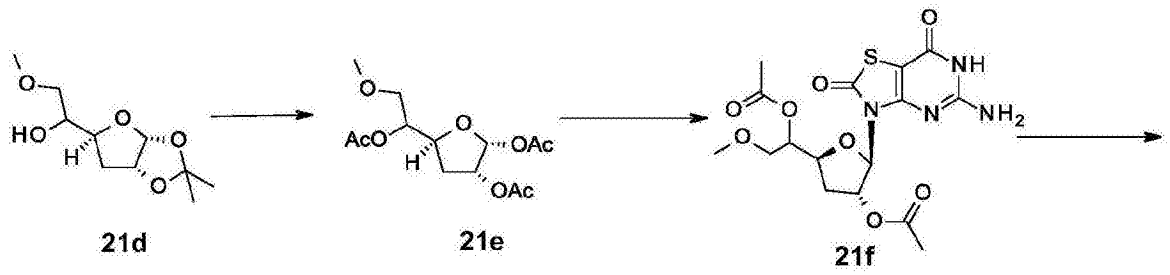
21

[0552] 根据下列方案制备标题化合物:

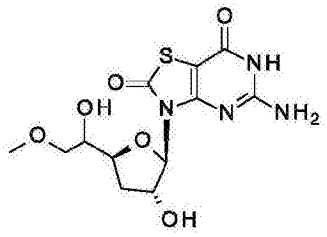
[0553]



6a 21b 21c

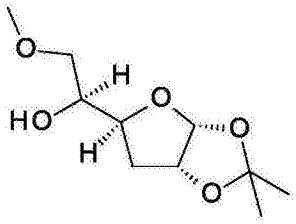


21d 21e 21f



21

[0554] (1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇的制备

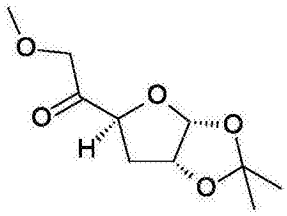
[0555] 

21b

[0556] 向搅拌着的4-甲基苯磺酸[(2S)-2-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-羟基-乙基]酯(化合物6a,3.2g,8.9mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入K_2CO_3(5.4g,40mmol)。在室温下搅拌2小时后,真空浓缩得到的溶液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.62g的(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物21b),为无色油状物。

[0557] 化合物21b:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.76-5.83(m,1H),4.67-4.77(m,1H),4.15-4.25(m,1H),3.90-4.00(m,1H),3.46(d,J=3.76Hz,1H),3.31-3.42(m,4H),2.57-2.68(m,1H),2.01-2.10(m,1H),1.78-1.90(m,1H),1.49(s,3H),1.31(s,3H)。

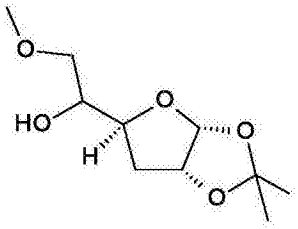
[0558] 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙酮的制备

[0559] 

21c

[0560] 在搅拌下,向(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物21b,1.62g,7.4mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入戴斯-马丁试剂(Dess-Martine periodinane)(4.7g,11mmol)。在室温下搅拌2小时后,过滤得到的溶液,真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.4g的1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙酮(化合物21c),为无色油状物。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH$_4$)$^+$]:234。

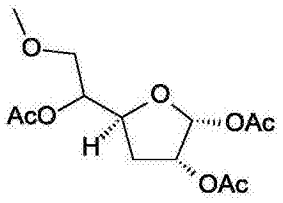
[0561] 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇的制备

[0562] 

21d

[0563] 向搅拌着的1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙酮(化合物21c,1.4g,6.5mmol)在甲醇(50mL)中的溶液中加入硼氢化钠(494mg,13mmol)。在室温下搅拌2小时后,用饱和NH$_4$Cl溶液将得到的溶液猝灭,真空浓缩。将残余物混悬于EtOAc,然后过滤。真空浓缩滤液,得到1.24g的1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物21d)粗产物,为无色油状物。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH$_4$)$^+$]:236。

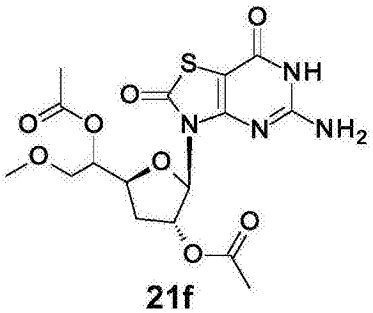
[0564] 乙酸[(2R,3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基-2-甲氧基-乙基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0565] 

21e

[0566] 向1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂

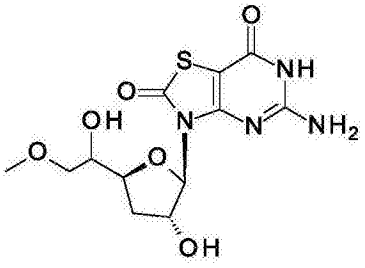
环戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物21d,1.24g,5.7mmol)在乙酸(4mL)和乙酸酐(4mL)混合物中的溶液中加入H_2SO_4(0.3mmol)。在室温下搅拌24小时后,用EtOAc(40mL)稀释该溶液,通过添加饱和$NaHCO_3$溶液调至pH 8.0。分离有机层,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.5g的乙酸[(2R,3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基-2-甲氧基-乙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物21e),为无色油状物。MS测定值(ESI+)[(M+NH_4)+]:322。乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基-2-甲氧基-乙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯的制备

[0567] 

21f

[0568] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(368mg,2.0mmol)在ACN(20mL)中的混悬液中加入BSA(1.2mg,6.0mmol)。将该反应混合物在70℃下在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入乙酸[(2R,3R,5S)-2-乙酰氧基-5-(1-乙酰氧基-2-甲氧基-乙基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物21e,304mg,1.0mmol)和TMSOTf(666mg,3.0mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到320mg乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基-2-甲氧基-乙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯粗产物(化合物21f),将其不经纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI-)[(M-H)-]:427。

[0569] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基-2-甲氧基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0570] 

21

[0571] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基-2-甲氧基-乙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物21f,上述制备)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(272mg,2mmol)。在室温下搅拌12小时后,通过添加HOAc(240mg,4mmol)将该反应混合物调至pH 7-8,真空浓缩,通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到22.6mg的实施例21-A和22.3mg的实施例21-B,为白色固体。

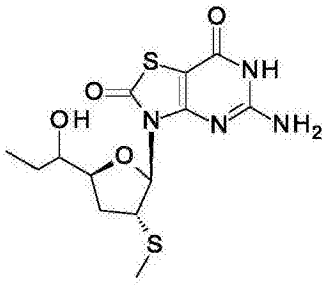
[0572] 实施例21-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.92-5.98(m,1H),4.92-4.95(m,1H),4.29-4.37(m,1H),3.72-3.79(m,1H),3.42-3.51(m,2H),3.38(s,3H),2.56-2.68(m,1H),

1.91-2.01(m,1H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:343。

[0573] 实施例21-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.91-5.96(m,1H),4.92-4.95(m,1H),4.20-4.28(m,1H),3.85-3.91(m,1H),3.49-3.56(m,1H),3.39-3.45(m,1H),3.37(s,3H),2.63-2.73(m,1H),1.95-2.03(m,1H)。MS测定值(ESI⁻)[(M-H)⁻]:343。

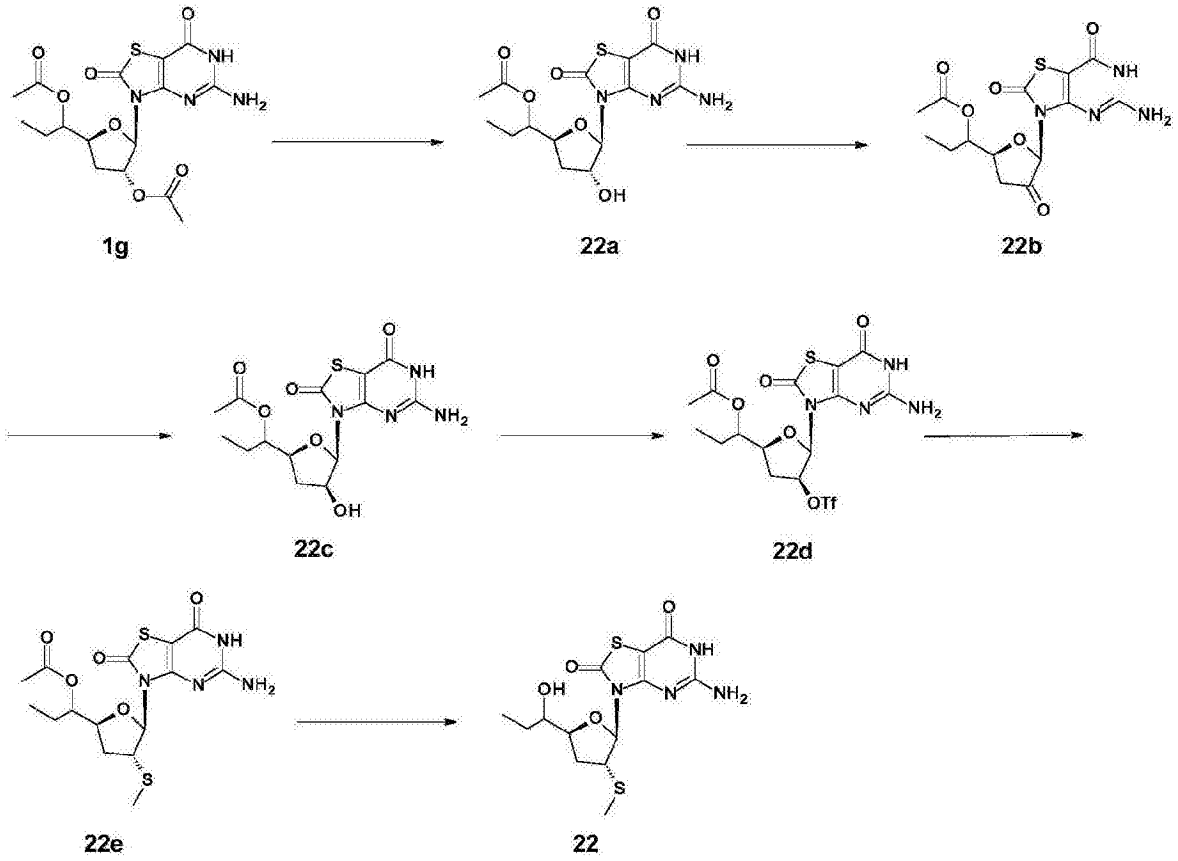
[0574] 实施例22

[0575] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-羟基丙基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0576] 

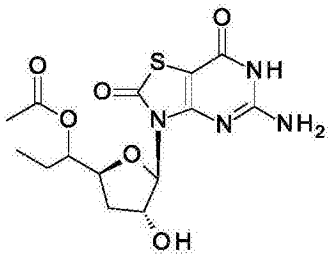
22

[0577] 根据下列方案制备标题化合物:

[0578] 

1g 22a 22b 22c 22d 22e 22

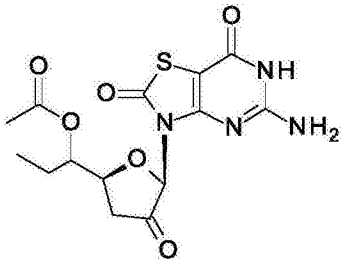
[0579] 乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0580] 

22a

[0581] 向乙酸[(2R,3R,5S)-5-(1-乙酰氧基丙基)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-3-基]酯(化合物1g,7.0g,16.9mmol)在甲醇(200mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.18g,8.5mmol)。在室温下搅拌12小时后,通过添加HOAc(1.2g,17mmol)将该反应混合物调至pH 6.0,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到2.8g的乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22a),为黄色固体。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:369。

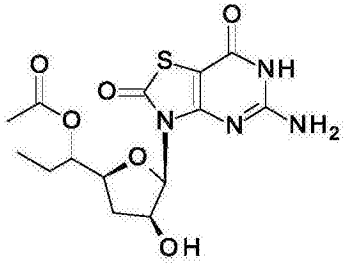
[0582] 乙酸1-[(2S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-氧代-四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0583] 

22b

[0584] 向搅拌着的乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22a,2.8g,7.6mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入戴斯-马丁试剂(4.8g,11.3mmol)。在室温下搅拌2小时后,过滤得到的溶液,真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10甲醇的DCM溶液洗脱),得到2.8g乙酸1-[(2S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-氧代-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22b)粗产物。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:367。

[0585] 乙酸1-[(2S,4S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

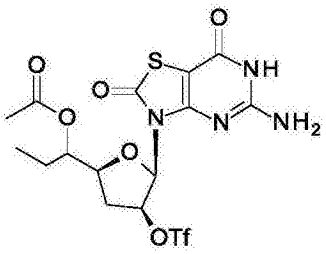
[0586] 

22c

[0587] 向搅拌着的乙酸1-[(2S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-

基)-4-氧代-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22b,2.8g,7.6mmol)在THF(50mL)中的溶液中加入三叔丁氧基氢化锂铝(1M的THF溶液,15mL,15mmol)。在室温下搅拌2小时后,用饱和NH_4Cl溶液将得到的溶液猝灭并过滤。真空浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10甲醇的DCM溶液洗脱),得到1.76g乙酸1-[(2S,4S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22c)粗产物。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:369。(参见Tetrahedron 1984,40,125-135)。

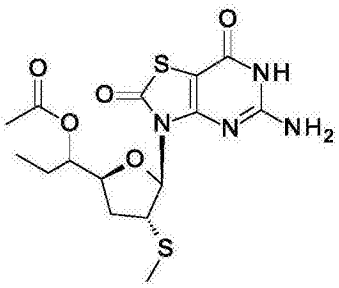
[0588] 乙酸1-[(2S,4S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0589] 

22d

[0590] 向搅拌着的乙酸1-[(2S,4S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22c,1.76g,0.46mmol)在DCM(30mL)中的溶液中加入吡啶(154mg,1.9mmol)和三氟甲磺酸酐(197mg,0.7mmol)。在室温下搅拌2小时后,用水、盐水洗涤得到的溶液,用Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到420mg的乙酸1-[(2S,4S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22d)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:502。

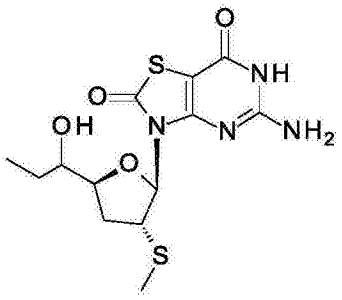
[0591] 乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲硫基-四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0592] 

22e

[0593] 向搅拌着的乙酸1-[(2S,4S,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22d,420mg,0.83mmol)在DMF(7mL)中的溶液中加入硫代甲醇钠(84mg,1.2mmol)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc稀释得到的溶液,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲硫基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22e)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:399。

[0594] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(1-羟基丙基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0595] 

22

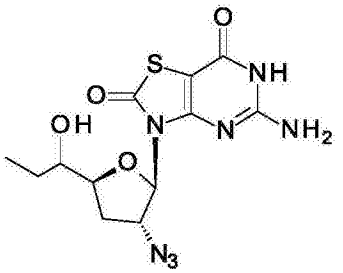
[0596] 向乙酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲硫基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物22e,200mg,0.5mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(272mg,2mmol)。在室温下搅拌12小时后,通过添加HOAc(120mg,2mmol)将该反应混合物调至pH 7.0,真空浓缩,通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到4.7mg的实施例22-A和1.8mg的实施例22-B,为白色固体。

[0597] 实施例22-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:6.09-6.16(m,1H),4.09-4.16(m,1H),3.97-4.06(m,1H),3.47-3.57(m,1H),2.61-2.72(m,1H),2.13(s,3H),1.95-2.06(m,1H),1.41-1.61(m,2H),1.01(t,J=7.2Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:357。

[0598] 实施例22-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:6.05-6.12(m,1H),4.01-4.11(m,2H),3.65-3.74(m,1H),2.67-2.78(m,1H),2.12(s,3H),1.98-2.05(m,1H),1.52-1.65(m,1H),1.31-1.47(m,1H),1.01(t,J=7.2Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:357。

[0599] 实施例23

[0600] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-叠氮基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0601] 

23

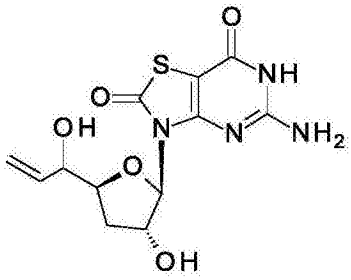
[0602] 按照与实施例22类似的方式,通过用叠氮化钠代替硫代甲醇钠制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例23,得到实施例23-A和实施例23-B,为白色固体。

[0603] 实施例23-A:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.93-5.99(m,1H),4.95-5.00(m,1H),4.06-4.14(m,1H),3.47-3.55(m,1H),2.63-2.75(m,1H),2.03-2.12(m,1H),1.51-1.61(m,1H),1.43-1.51(m,1H),1.01(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:352。

[0604] 实施例23-B:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.92-5.97(m,1H),4.94-4.98(m,1H),4.02-4.10(m,1H),3.62-3.68(m,1H),2.72-2.80(m,1H),2.06-2.15(m,1H),1.53-1.68(m,1H),1.33-1.45(m,1H),1.00(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:352。

[0605] 实施例24

[0606] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(1-羟基烯丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0607] 

24

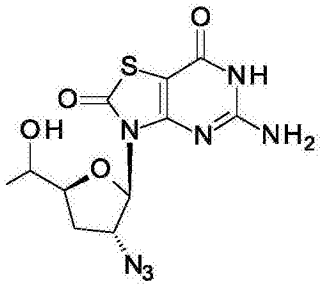
[0608] 按照与实施例1类似的方式，通过用乙烯基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化和分离实施例24，得到实施例24-A和实施例24-B，为白色固体。

[0609] 实施例24-A：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.96-6.01(m，1H)，5.86-5.96(m，1H)，5.33-5.43(m，1H)，5.16-5.22(m，1H)，4.91-4.95(m，1H)，4.16-4.23(m，1H)，4.09-4.16(m，1H)，2.53-2.63(m，1H)，1.87-1.95(m，1H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：357。

[0610] 实施例24-B：^{1}H NMR(400MHz，CD_3OD)δppm：5.93-5.95(m，1H)，5.84-5.92(m，1H)，5.37(td，J＝1.76，17.32Hz，1H)，5.17-5.23(m，1H)，4.93-4.99(m，1H)，4.29(br.s.，1H)，4.22(d，J＝4.52Hz，1H)，2.57-2.68(m，1H)，1.88-1.98(m，1H)。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]：357。

[0611] 实施例25

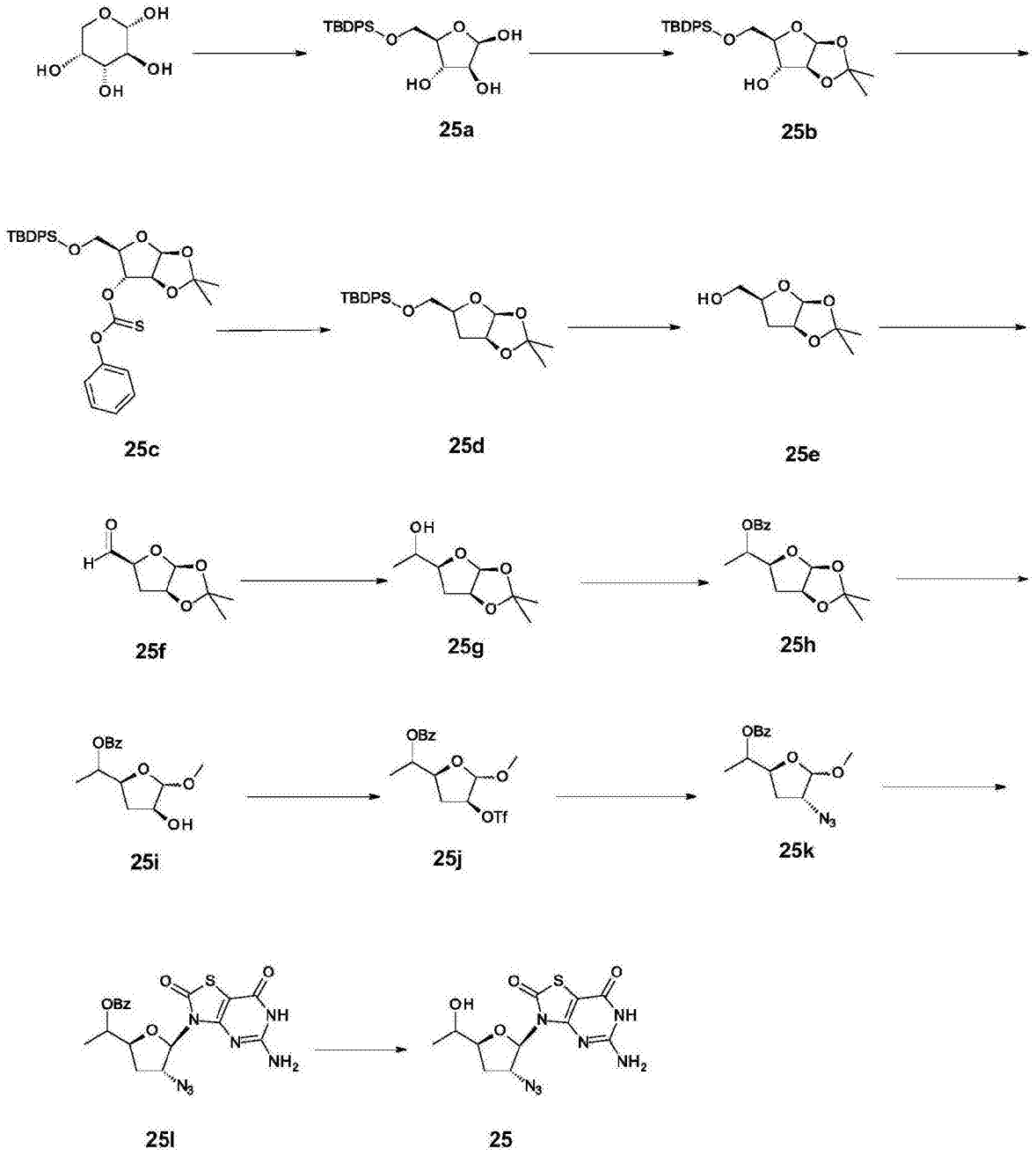
[0612] 5-氨基-3-((2R，3R，5S)-3-叠氮基-5-((S)-1-羟基乙基)四氢呋喃-2-基)噻唑并[4，5-d]嘧啶-2，7(3H，6H)-二酮

[0613] 

25

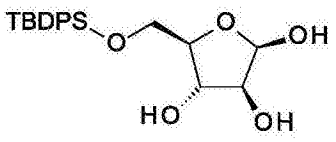
[0614] 根据下列方案制备标题化合物：

[0615]



[0616] (2R,3S,5R)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-2,3,4-三醇的制备

[0617]



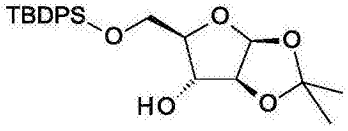
25a

[0618] 向搅拌着的D-阿拉伯糖(50g,0.33mol)在DMF(500mL)中的溶液中加入咪唑(45g,0.66mol)和叔丁基二苯基氯硅烷(109g,0.4mol)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc(2000mL)稀释得到的溶液,用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:11EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到33g的(2R,3S,5R)-5-[[叔丁基(二苯基)甲

硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-2,3,4-三醇(化合物25a)。

[0619] 化合物25a:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.66-7.75(m,4H),7.38-7.52(m,6H),5.44-5.50(m,1H),4.30(d,J=1.76Hz,1H),4.25(m,1H),4.09(m,1H),3.93-4.00(m,1H),3.84-3.89(m,1H),3.74-3.78(m,1H),1.02-1.09(m,9H)。

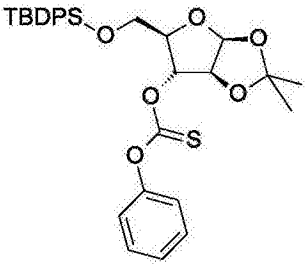
[0620] (3aS,5R,6aS)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-醇的制备

[0621] 

25b

[0622] 向搅拌着的(2R,3S,5R)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-2,3,4-三醇(化合物25a,33g,85mmol)在丙酮(250mL)中的溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷(13.2g,127mmol)和对甲苯磺酸(1g,5.8mmol)。在60℃搅拌2小时后,通过添加饱和$NaHCO_3$溶液将得到的溶液调至pH 7.0,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:1 EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到20g的(3aS,5R,6aS)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-醇(化合物25b)。

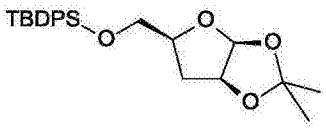
[0623] 化合物25b:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.66-7.71(m,4H),7.41(d,J=7.78Hz,6H),5.87-5.93(m,1H),4.55-4.60(m,1H),4.42-4.49(m,1H),4.04-4.10(m,1H),3.80-3.89(m,2H),1.35(s,3H),1.31(s,3H),1.09(s,9H)。[(3aS,5R,6aS)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-基]氧基-苯氧基-甲硫酮的制备

[0624] 

25c

[0625] 向(3aS,5R,6aS)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-醇(化合物25b,23g,50mmol)在DCM(200mL)中的溶液中加入硫代氯甲酸O-苯酯(10.3g,60mmol)和吡啶(7.9g,100mmol)的DCM溶液。在室温下搅拌过夜后,用盐水洗涤得到的混合物,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到20g的[(3aS,5R,6aS)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-基]氧基-苯氧基-甲硫酮(化合物25c)。MS测定值(ESI$^+$)[$(M+NH_4)^+$]:582。

[0626] [(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲氧基-叔丁基-二苯基-硅烷的制备

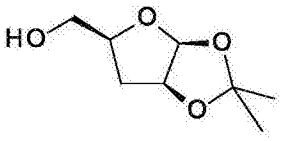
[0627] 

25d

[0628] 向[(3aS,5R,6aS)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-6-基]氧基-苯氧基-甲硫酮(化合物25c,17g,30mmol)在甲苯(150mL)中的溶液中加入三(三甲基硅基)硅烷(16.4g,66mmol)和偶氮二异丁腈(98mg,0.6mmol),将该混合物在130℃下在氮气气氛中加热3小时。反应完成后,真空浓缩反应液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到11g的[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲氧基-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物25d)。

[0629] 化合物25d:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:7.70(qd,J=1.89,5.87Hz,4H),7.37-7.46(m,6H),5.78-5.83(m,1H),4.72-4.78(m,1H),4.27-4.35(m,1H),3.84(d,J=6.78Hz,2H),2.25-2.33(m,1H),2.13-2.19(m,1H),1.35(s,3H),1.30(s,3H),1.08(s,9H)。

[0630] [(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲醇的制备

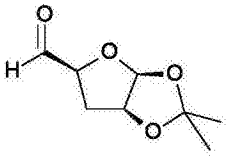
[0631] 

25e

[0632] 在搅拌下,向[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲氧基-叔丁基-二苯基-硅烷(化合物25d,11g,26.6mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入TBAF溶液(1M的THF溶液,6mL,6mmol)。在室温下搅拌4小时后,用饱和NH_4Cl溶液洗涤该反应溶液,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:2EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到5.8g的[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(化合物25e)。

[0633] 化合物25e:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:5.81-5.89(m,1H),4.75-4.83(m,1H),4.32-4.41(m,1H),3.81-3.91(m,1H),3.60-3.70(m,1H),2.21-2.28(m,1H),1.97-2.09(m,1H),1.57-1.59(s,6H)。

[0634] (3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛的制备

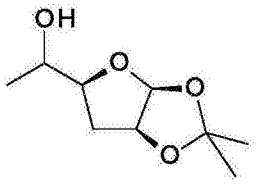
[0635] 

25f

[0636] 向搅拌着的[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(化合物25e,2g,11.5mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入戴斯-马

丁试剂(7.2g,17.2mmol)。在室温下搅拌2小时后,过滤得到的溶液,真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.2g的(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛(化合物25f)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:190。

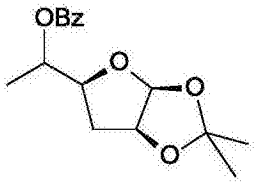
[0637] 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙醇的制备

[0638] 

25g

[0639] 在-20℃下、在氩气气氛中向(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲醛(化合物25f,800mg,1mmol)在THF(20mL)中的溶液中加入甲基溴化镁(2M的THF溶液,0.7mL,1.4mmol)。在-20℃搅拌20小时后,用饱和NH_4Cl溶液使反应停止,用EtOAc(30mL)萃取3次。合并有机层,真空浓缩,得到400mg 1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙醇(化合物25g)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:206。

[0640] 苯甲酸1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙酯的制备

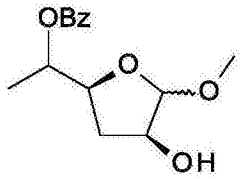
[0641] 

25h

[0642] 向冷却的1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙醇(化合物25g,200mg,1.06mmol)在DCM(8mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(178mg,1.28mmol)和DMAP(259mg,2mmol)。添加后,使该混合物自然温热至室温并在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释得到的混合物,用饱和NH_4Cl水溶液洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到170mg的苯甲酸1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙酯(化合物25h)。

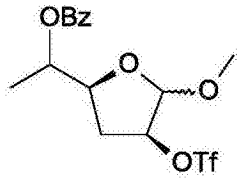
[0643] 化合物25h:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:8.05(s,2H),7.56-7.63(m,1H),7.46(s,2H),5.85(d,J=4.02Hz,1H),5.38-5.52(m,1H),4.73-4.83(m,1H),4.13-4.25(m,1H),2.22(d,J=4.77Hz,2H),1.62(s,3H),1.46(d,J=6.27Hz,3H),1.34(s,3H)。

[0644] 苯甲酸1-[(2S,4S)-4-羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]乙酯的制备

[0645] 

25i

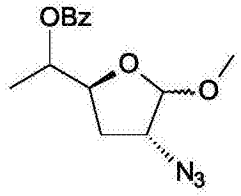
[0646] 将苯甲酸1-[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]乙酯(化合物25h,170mg,18mmol)在HCl溶液(0.1N的MeOH溶液,3mL)中的溶液在室温下搅拌过夜。用氢氧化铵中和得到的混合物并真空浓缩。将残余物混悬于EtOAc,然后过滤,真空浓缩滤液,得到148mg苯甲酸1-[(2S,4S)-4-羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25i)粗产物,将其直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:267。苯甲酸1-[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]乙酯的制备

[0647] 

25j

[0648] 在0℃下,向苯甲酸1-[(2S,4S)-4-羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25i,483mg)和DMAP(885mg,7.3mmol)在DCM(20mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸酐(665mg,2.36mmol)。在室温下搅拌0.5小时后,用饱和$NaHCO_3$溶液使反应停止,用DCM萃取3次。合并有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到740mg油状的苯甲酸1-[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25j)粗产物,其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:400。

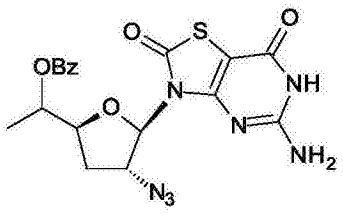
[0649] 苯甲酸1-[(2S,4R)-4-叠氮基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]乙酯的制备

[0650] 

25k

[0651] 在室温下,向苯甲酸1-[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25j,400mg,1mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入叠氮化钠(65mg,1.05mmol),将该混合物在室温下搅拌16小时。使该反应混合物在EtOAc与H_2O之间进行分配,分离有机层,用EtOAc将水层萃取2次。合并有机层,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到600mg苯甲酸1-[(2S,4R)-4-叠氮基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25k)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。

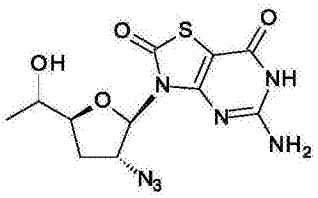
[0652] 苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-叠氮基-四氢呋喃-2-基]乙酯的制备

[0653] 

25l

[0654] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(186mg,1mmol)在ACN(10mL)中的混悬液中加入BSA(630mg,3mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入苯甲酸1-[(2S,4R)-4-叠氮基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25k,300mg,1.0mmol)和TMSOTf(1.15g,5mmol)。在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到600mg苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-叠氮基-四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25l)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:442。

[0655] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-叠氮基-5-(1-羟基乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0656] 

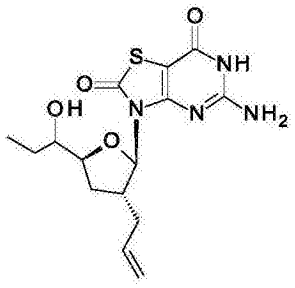
25

[0657] 向苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-叠氮基-四氢呋喃-2-基]乙酯(化合物25l,600mg,粗品)在MeOH(8mL)中的溶液中加入K_2CO_3(187mg,1.4mmol)。在室温下搅拌5小时后,真空浓缩该反应混合物,通过制备型HPLC纯化残余物,得到30mg的5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-叠氮基-5-(1-羟基乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例25),为白色固体。

[0658] 实施例25:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.26(s,1H),6.96(br.s.,2H),5.76(d,J=3.3Hz,1H),5.03(dt,J=7.4,2.8Hz,1H),4.71(d,J=5.0Hz,1H),3.80(dt,J=9.2,6.1Hz,1H),3.57-3.67(m,1H),2.53-2.68(m,1H),2.04(ddd,J=13.2,6.0,2.6Hz,1H),1.05(d,J=6.3Hz,3H)。MS测定值(ESI-)[(M-H)-]:338。

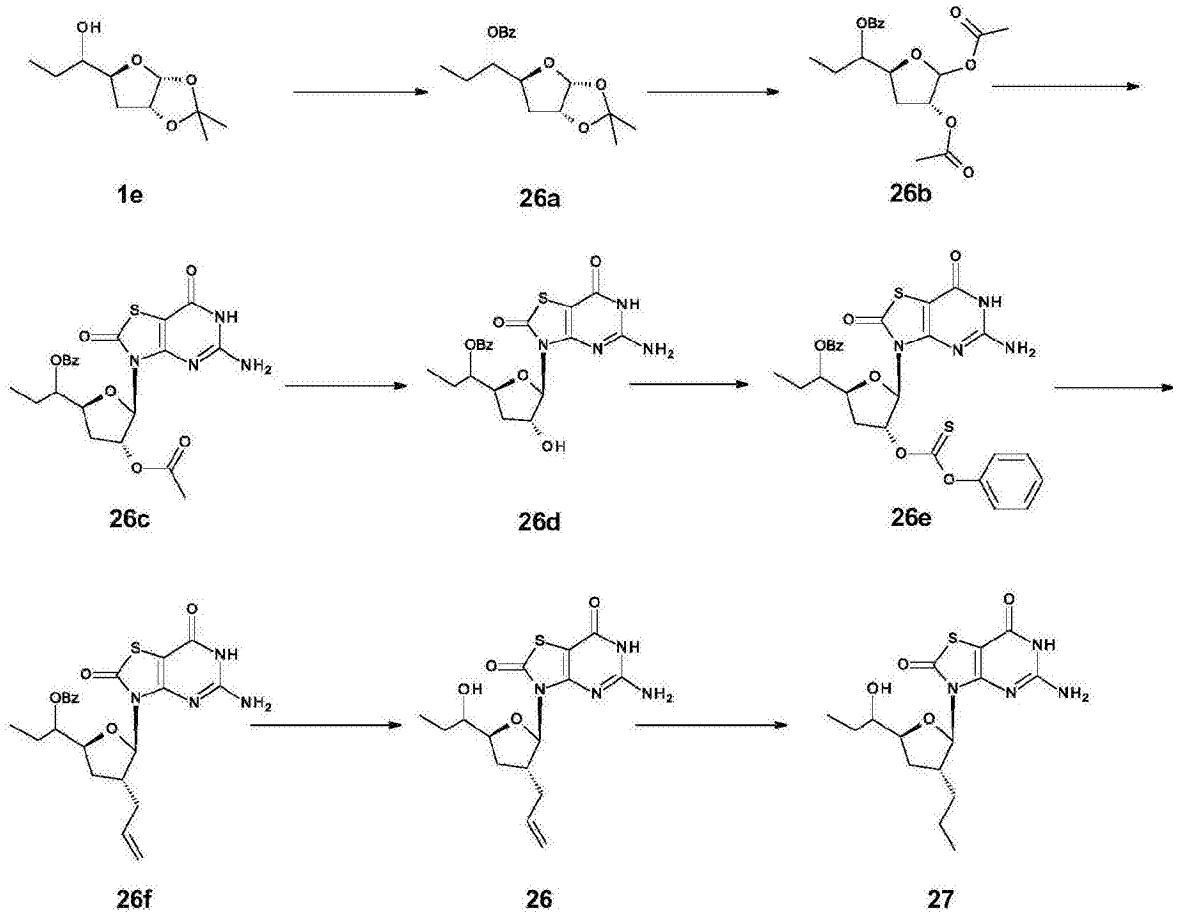
[0659] 实施例26

[0660] 3-[(2R,3R,5S)-3-烯丙基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0661] 

26

[0662] 根据下列方案制备标题化合物：

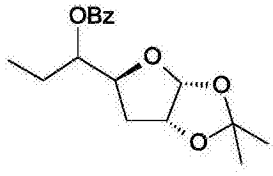
[0663] 

1e 26a 26b

26c 26d 26e

26f 26 27

[0664] 苯甲酸1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙酯的制备

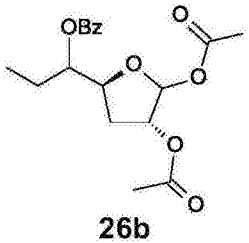
[0665] 

26a

[0666] 在0℃下,向搅拌着的粗品1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物1e,8.08g,40.0mmol)和吡啶

(16.1mL,200mmol)在DCM中的溶液中滴加苯甲酰氯(5.0mL,43.0mmol)。添加后,将该混合物温热至室温并在室温下搅拌过夜。用1N盐酸、盐水洗涤得到的混合物,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到6.86g的苯甲酸1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙酯(化合物26a)。

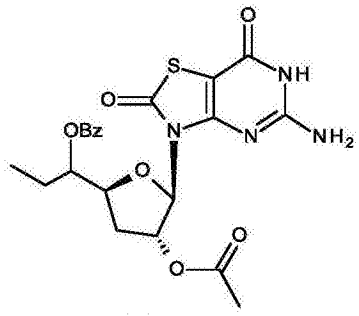
[0667] 苯甲酸1-[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0668] 

26b

[0669] 向搅拌着的苯甲酸1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙酯(化合物26a,6.73g,22.0mmol)和乙酸酐(11mL)在乙酸(44mL)和氯仿(11mL)中的溶液中滴加浓硫酸(200uL)。在室温下搅拌过夜后,用EtOAc(100mL)稀释得到的混合物,用饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL)洗涤3次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:20至1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到5.1g苯甲酸1-[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26b),为粘性油状物。

[0670] 苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

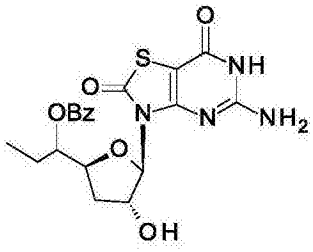
[0671] 

26c

[0672] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(2.82g,16.8mmol)在ACN(100mL)中的混悬液中加入BSA(10.4mL,42mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入苯甲酸1-[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26b,4.9g,14.0mmol)和TMSOTf(4.7mL,2.3 21mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:200甲醇的DCM溶液洗脱),得到5.27g苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26c)粗产物,为淡黄色固体。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:475。

[0673] 苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-

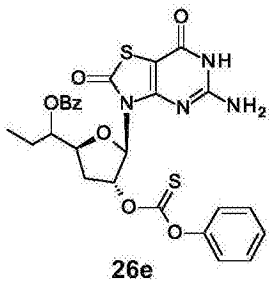
4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0674] 

26d

[0675] 向苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26c,4.98g,10.5mmol)在甲醇(105mL)中的溶液中加入K_2CO_3(1.38g,10.0mmol)。在室温下搅拌1小时后,用HOAc(1.2g,20.0mmol)将反应液调至pH 7.0,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:200甲醇的DCM溶液洗脱),得到4.5g的苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26d),为浅棕色固体。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:433。

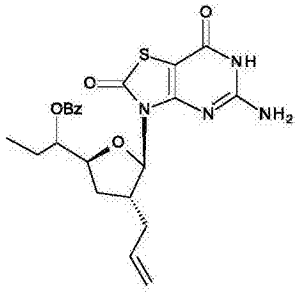
[0676] 苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代酰基氧基-四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

[0677] 

26e

[0678] 在搅拌下,向苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26d,4.32g,10.0mmol)在DCM(60mL)中的溶液中加入DMAP(2.44g,20mmol)和硫代氯甲酸O-苯酯(1.6mL,12.0mmol)。在室温下搅拌2小时后,真空浓缩得到的溶液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10至1:1EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.9g的苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代酰基氧基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26e)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:569。

[0679] 苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-4-烯丙基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙酯的制备

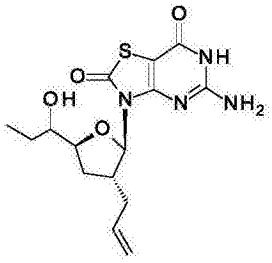
[0680] 

26f

[0681] 将苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-

基)-4-苯氧基硫代酰基氧基-四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26e,1.14g,2.0mmol)、2,2'-偶氮二异丁腈(168mg,1mmol)和烯丙基(三丁基)锡烷(3.08mL,10mmol)在无水甲苯(15mL)中的混合物用氩气脱气,然后在搅拌下在80℃加热4小时。在室温下将得到的混合物与饱和NH_4F水溶液一起搅拌2小时,用DCM萃取2次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到820mg的苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-4-烯丙基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26f),为棕色固体。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:457。

[0682] 3-[(2R,3R,5S)-3-烯丙基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0683] 

26

[0684] 向苯甲酸1-[(2S,4R,5R)-4-烯丙基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙酯(化合物26f,800mg,1.75mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中加入K_2CO_3(483mg,3.5mmol)。在室温下搅拌12小时后,用饱和NH_4Cl溶液稀释反应液,用DCM萃取。合并有机层,真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到200mg的3-[(2R,3R,5S)-3-烯丙基-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-基]-5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例26)。再通过超临界流体色谱法(SFC)分离100mg的实施例26,得到32.0mg的实施例26-A和30.8mg的实施例26-B,为白色固体。

[0685] 实施例26:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.32(br.s.,1H),6.89(br.s.,2H),5.64-5.81(m,2H),4.92-5.10(m,2H),4.45-4.63(m,1H),3.74-3.93(m,1H),3.37-3.48(m,1H),2.97-3.14(m,1H),2.12-2.39(m,3H),1.61-1.79(m,1H),1.36-1.52(m,1H),1.14-1.29(m,1H),0.88(q,J=7.36Hz,3H)MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:353。

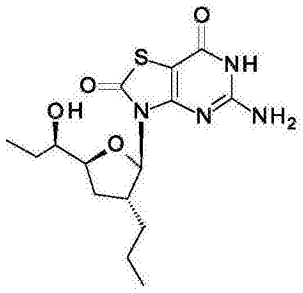
[0686] 实施例26-A:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.24(br.s.,1H),6.87(br.s.,2H),5.66-5.80(m,2H),4.95-5.11(m,2H),4.45(d,J=6.53Hz,1H),3.82-3.93(m,1H),3.39-3.49(m,1H),2.95-3.06(m,1H),2.14-2.30(m,3H),1.66(ddd,J=4.89,7.09,12.11Hz,1H),1.34-1.49(m,1H),1.18-1.33(m,1H),0.88(t,J=7.28Hz,3H)。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:353。

[0687] 实施例26-B:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.28(br.s.,1H),6.87(br.s.,2H),5.65-5.79(m,2H),4.92-5.10(m,2H),4.57(d,J=4.77Hz,1H),3.78(q,J=6.78Hz,1H),3.39-3.50(m,1H),3.03-3.15(m,1H),2.35(ddd,J=5.77,8.66,12.42Hz,1H),2.16(t,J=7.15Hz,2H),1.73(td,J=7.34,12.42Hz,1H),1.42-1.55(m,1H),1.14-1.28(m,1H),0.87(t,J=7.28Hz,3H)。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:353。

[0688] 实施例27

[0689] 实施例27-A和实施例27-B:5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-丙

基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮和5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1R)-1-羟基丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0690]  和 

[0691] 将实施例26-A(50mg,0.15mmol)在甲醇中的溶液与PtO_2(10mg)一起在氢气气氛中在室温下搅拌4小时。过滤该反应混合物以除去PtO_2。真空浓缩滤液,通过制备型HPLC纯化和分离残余物,得到32.1mg的实施例27-A,为白色固体。

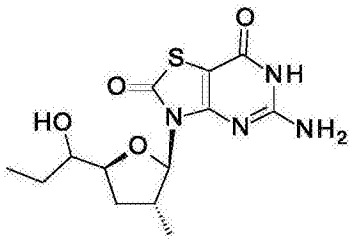
[0692] 实施例27-A:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:10.86-11.27(br.s,1H),6.81-7.00(br.s,2H),5.64-5.72(m,1H),4.41-4.49(m,1H),3.82-3.91(m,1H),2.81-2.95(m,1H),2.16-2.30(m,1H),1.57-1.69(m,1H),1.34-1.50(m,4H),1.22-1.34(m,4H),0.79-0.94(m,6H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:355。

[0693] 按照与实施例27-A类似的方式,通过用实施例26-B代替实施例26-A制备实施例27-B。

[0694] 实施例27-B:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.18-11.47(br.s.,1H),6.79-7.02(br.s.,2H),5.61-5.75(m,1H),4.57(d,J=4.27Hz,1H),3.69-3.85(m,1H),3.45(m,1H),2.94-3.08(m,1H),2.35(m,1H),1.71(m,1H),1.42-1.55(m,1H),1.31-1.42(m,2H),1.12-1.31(m,3H),0.69-0.95(m,6H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:355。

[0695] 实施例28

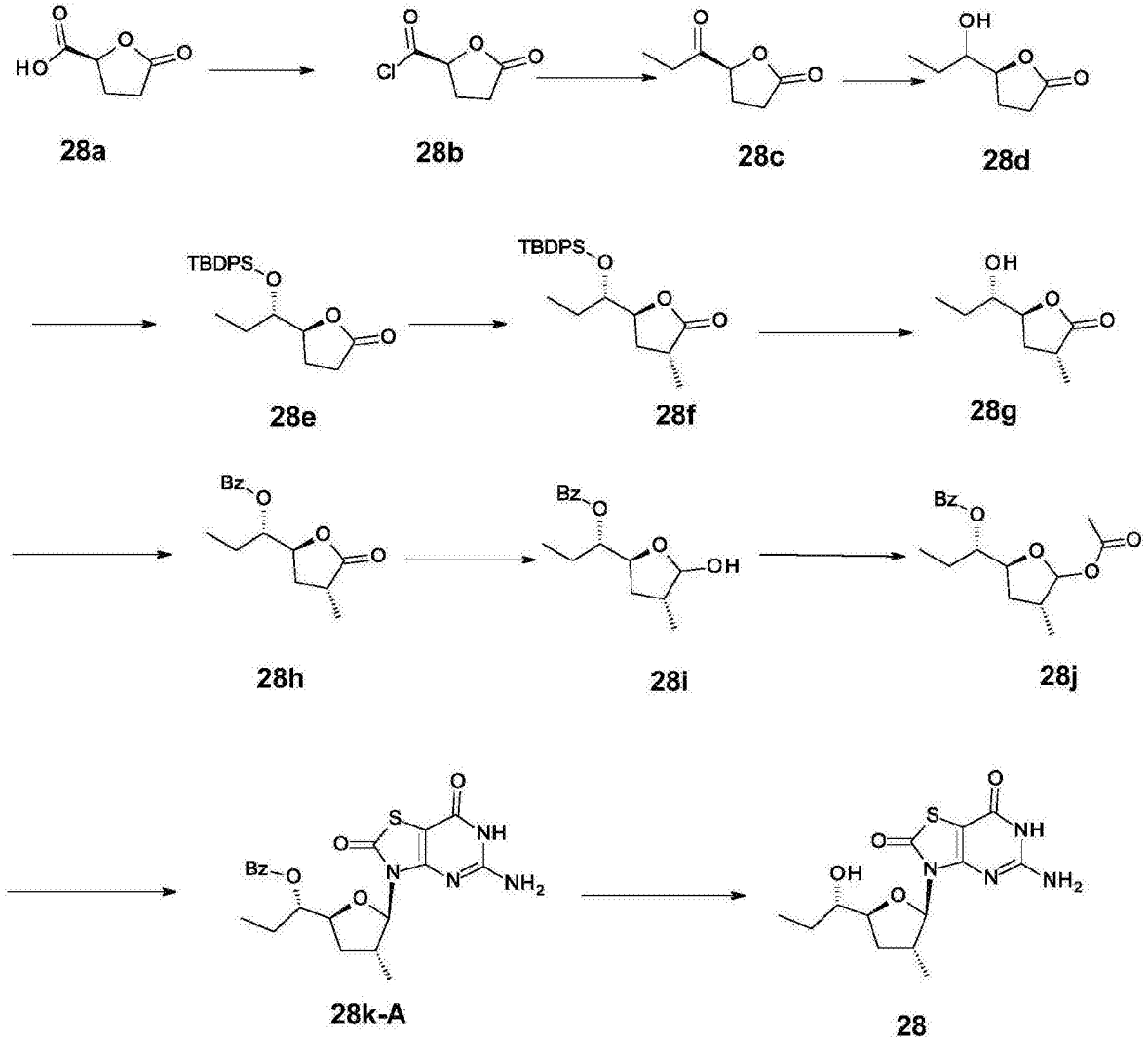
[0696] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0697] 

28

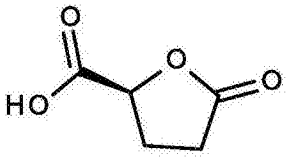
[0698] 根据下列方案制备标题化合物:

[0699]



[0700] (2S)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸的制备

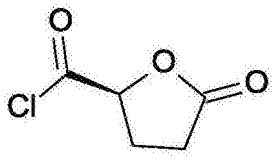
[0701]



28a

[0702] 向(S)-2-氨基戊二酸(100g,680mmol)在H_2O(500mL)中的溶液中加入HCl(140mL,1.6mol),然后在-5℃至0℃下缓慢地加入$NaNO_2$(70.4g,1.02mol)的H_2O(100mL)溶液,将该反应混合物在室温下搅拌24小时。在低于50℃下真空浓缩溶剂。将残余物混悬于EtOAc(500mL)中,过滤、用Na_2SO_4干燥滤液,真空浓缩,得到56g(2S)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸(化合物28a)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。

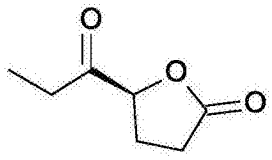
[0703] (2S)-5-氧代四氢呋喃-2-羰基氯的制备

[0704] 

28b

[0705] 向(2S)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸(化合物28a,70g,539mmol)和1滴DMF在无水DCM(500mL)中的溶液中加入草酰二氯(137g,1.07mol)。将该反应混合物在室温下搅拌3小时。然后真空浓缩反应液得到70g(2S)-5-氧代四氢呋喃-2-羰基氯(化合物28b)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。

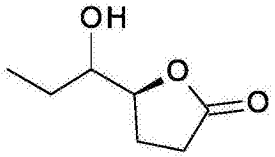
[0706] (5S)-5-丙酰基四氢呋喃-2-酮的制备

[0707] 

28c

[0708] 在-78℃下、在N_2气氛中向(2S)-5-氧代四氢呋喃-2-羰基氯(化合物28b,70g,473mmol)在干燥THF(400mL)中的溶液中缓慢地加入乙基溴化镁(173mL,520mmol,3M的THF溶液)。添加后,将该反应混合物在-78℃再搅拌2小时。然后用饱和NH_4Cl溶液使该混合物猝灭,用EtOAc(500mL)萃取2次。真空浓缩合并的有机层,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:7至1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到35g的(5S)-5-丙酰基四氢呋喃-2-酮(化合物28c),为淡黄色油状物。

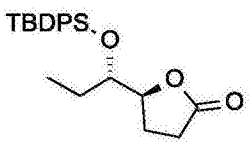
[0709] (5S)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-酮的制备

[0710] 

28d

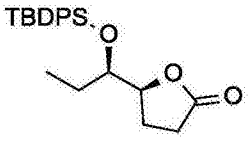
[0711] 在-78℃下、在N_2气氛中向(5S)-5-丙酰基四氢呋喃-2-酮(化合物28c,35g,246.5mmol)的溶液中加入三仲丁基硼氢化锂(320mL,320mmol,1M的THF溶液)。添加后,将该反应混合物在-78℃搅拌2小时。然后用2N HCl(200mL)使该反应混合物猝灭,用EtOAc(400mL)萃取2次。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层,真空浓缩,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:7至1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到20g的(5S)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-酮(化合物28d),为黄色油状物(参见Eur.J.Med.Chem.1997,32,617-623)。

[0712] (5S)-5-[(1S)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-2-酮和(5S)-5-[(1R)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-2-酮的制备

[0713] 

28e-S

和



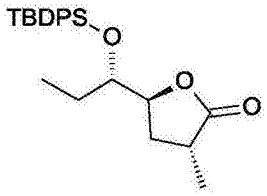
28e-R

[0714] 在N_2气氛中，向(5S)-5-(1-羟基丙基)四氢呋喃-2-酮(化合物28d，9g，62.5mmol)在DMF(100mL)中的溶液中加入叔丁基二苯基氯硅烷(42.8g，156mmol)和咪唑(10.6g，156mmol)。在50℃搅拌12小时后，用水稀释该混合物，用EtOAc萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:20至1:3EtOAc的石油醚溶液洗脱)，得到18g的(5S)-5-[1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-2-酮。将10g该混合物进一步通过SFC纯化和分离，得到5.6g的(5S)-5-[(1S)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-2-酮(化合物28e-S)和2g的(5S)-5-[(1R)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-2-酮(化合物28e-R)。(参见Tetrahedron.1997，53，6281-6294)。

[0715] 化合物28e-S：^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz)δppm：7.73-7.69(m，4H)，7.46-7.39(m，6H)，4.56(m，1H)，3.66(m，1H)，2.64-2.47(m，2H)，2.20-2.15(m，1H)，1.72-1.67(m，1H)，1.47-1.42(m，1H)，1.15-1.05(m，9H)，0.82-0.73(t，3H)。

[0716] 化合物28e-R：^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz)δppm：7.72-7.69(m，4H)，7.48-7.39(m，6H)，4.54(m，1H)，3.92(m，1H)，2.60-2.47(m，2H)，2.38-2.31(m，1H)，2.19-2.12(m，1H)，1.50-1.41(m，1H)，1.05(s，9H)，0.74-0.72(t，3H)。

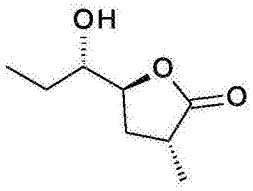
[0717] (3R，5S)-5-[(1S)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-酮的制备

[0718] 

28f

[0719] 在-78℃下，向(5S)-5-[(1S)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]四氢呋喃-2-酮(化合物28e-S，3.0g，7.8mmol)在THF(60mL)中的溶液中滴加二异丙基氨基锂(2M的THF溶液，5.9mL，11.8mmol)。添加后，将反应液在-78℃搅拌1小时。向该混合物中加入碘甲烷(5.5g，39mmol)，将该混合物在-78℃再搅拌1小时。用饱和NH_4Cl溶液(40mL)使该混合物猝灭，用EtOAc(100mL)萃取2次。合并有机层，用盐水(50mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:20至1:10EtOAc的石油醚溶液洗脱)，得到2.7g的(3R，5S)-5-[(1S)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-酮(化合物28f)，为无色油状物。(参见Tetrahedron.1997，53，6281-6294)。

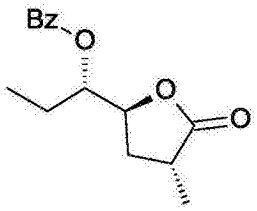
[0720] (3R，5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-酮的制备

[0721] 

28g

[0722] 向(3R,5S)-5-[(1S)-1-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-酮(化合物28f,2.7g,6.8mmol)在THF(10mL)中的溶液中加入TBAF(1M的THF溶液,13.6mL,13.6mmol),将该混合物在室温下搅拌12小时。然后真空浓缩该混合物,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:30至1:20EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.02g的(3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-酮(化合物28g),为无色油状物。

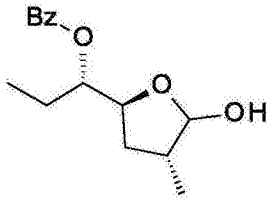
[0723] 苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-4-甲基-5-氧代-四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0724] 

28h

[0725] 在0℃下,向(3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-酮(化合物28g,1.0g,6.3mmol)、TEA(3.2g,31.2mmol)和DMAP(100mg)在DCM(50mL)中的溶液中缓慢地加入苯甲酰氯(1.8g,12.6mmol)。将该混合物在25℃搅拌4小时,然后用饱和$NaHCO_3$溶液猝灭,用EtOAc(100mL)萃取2次。合并有机层,用盐水(50mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:20至1:5EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到1.4g的苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-4-甲基-5-氧代-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28h),为无色油状物。

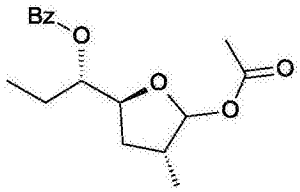
[0726] 苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-5-羟基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0727] 

28i

[0728] 在-78℃下,向苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-4-甲基-5-氧代-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28h,1.3g,5.0mmol)在THF(100mL)中的溶液中滴加二异丁基氢化铝(11mL,11mmol)并将该混合物在-78℃搅拌2小时。用饱和NH_4Cl溶液(5mL)使该混合物猝灭,用EtOAc(100mL)萃取2次。合并有机层,用盐水(50ml)洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到1.2g苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-5-羟基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28i)粗产物,将其不进一步纯化直接用于下一步。

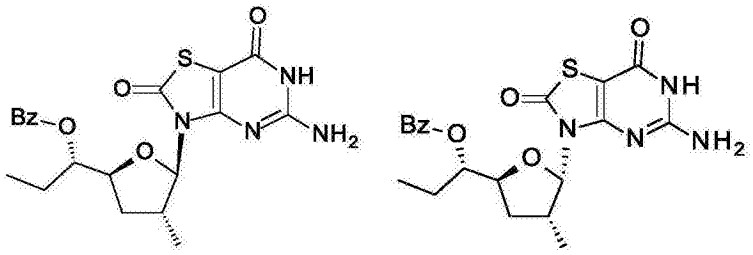
[0729] 苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-5-乙酰氧基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0730] 

28j

[0731] 在搅拌下，向苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-5-羟基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28i，粗品，1.2g，4.5mmol)在吡啶(60mL)中的溶液中加入乙酸酐(0.918g，9mmol)和DMAP(200mg)。在25℃搅拌2小时后，用饱和$NaHCO_3$溶液使该混合物猝灭，用EtOAc(40mL)萃取。合并有机层，用盐水(50mL)洗涤，用Na_2SO_4干燥，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:20至1:5EtOAc的石油醚溶液洗脱)，得到1.0g的苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-5-乙酰氧基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28j)，为无色油状物。

[0732] 苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28k-A)和苯甲酸[(1R)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28k-B)的制备

[0733] 

28k-A 28k-B

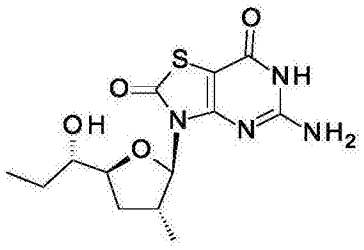
[0734] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(872mg，4.7mmol)在ACN(20mL)中的混悬液中加入BSA(913.5mg，4.5mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌2小时，形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后，依次加入苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R)-5-乙酰氧基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28j，294mg，0.95mmol)和TMSOTf(1.44g，6.6mmol)。在搅拌下在20℃搅拌14小时后，真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层，用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层，用Na_2SO_4干燥，真空浓缩。通过制备型HPLC纯化和分离残余物，得到9.7mg的苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28k-A)和8.4mg的苯甲酸[(1R)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28k-B)，为白色固体。

[0735] 化合物28k-A：^1H NMR(400MHz，CD_3OD) δppm：7.97-8.05(m，2H)，7.55-7.62(m，1H)，7.41-7.48(m，2H)，5.77(d，J＝4.14Hz，1H)，5.19-5.27(m，1H)，4.35(dt，J＝8.38，6.48Hz，1H)，3.16(dd，J＝7.40，4.27Hz，1H)，2.57(dt，J＝12.33，8.77Hz，1H)，1.67-1.87(m，3H)，1.16(d，J＝7.28Hz，3H)，0.95(t，J＝7.47Hz，3H)。MS测定值(ESI+)[$(M+H)^+$]：431。

[0736] 化合物28k-B：^1H NMR(400MHz，CD_3OD) δppm：8.03-8.08(m，2H)，7.61-7.66(m，1H)，

7.48-7.55(m,2H),6.41(d,J=7.65Hz,1H),5.06(td,J=6.65,4.27Hz,1H),4.75(d,J=7.15Hz,1H),2.72-2.84(m,1H),2.25-2.42(m,1H),1.97-2.06(m,1H),1.75-1.85(m,2H),0.97(t,J=7.40Hz,3H),0.89(d,J=6.90Hz,3H)。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:431。

[0737] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0738] 

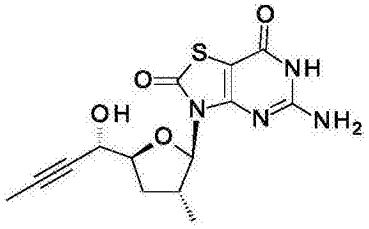
28

[0739] 向化合物苯甲酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物28k-A,120mg,0.27mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中加入K_2CO_3(58mg,0.42mmol)。在室温下搅拌5小时后,通过通入CO_2气泡将该反应混合物调至pH 7,然后真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到24mg的5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例28),为白色固体。

[0740] 实施例28:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.81(d,J=7.03Hz,1H),4.03-4.18(m,1H),3.45-3.48(m,1H),3.05-3.11(m,1H),2.37-2.42(m,1H),1.80-1.85(m,1H),1.40-1.62(m,2H),1.11(d,J=6.78Hz,3H),1.00(t,J=7.40Hz,3H)。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:327。

[0741] 实施例29

[0742] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丁-2-炔基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0743] 

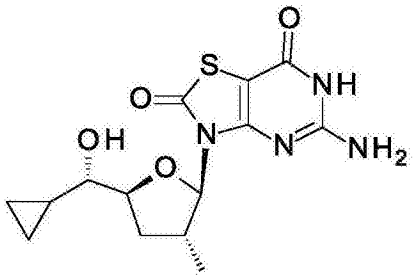
29

[0744] 按照与实施例28类似的方式,通过用1-丙炔基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化后,得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基丁-2-炔基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例29),为白色固体。

[0745] 实施例29:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.83-5.85(m,1H),4.74-4.78(m,1H),4.42-4.44(m,1H),4.12-4.13(m,1H),3.15-3.17(m,1H),1.87-1.89(m,1H),1.83-1.84(m,3H),1.10-1.12(m,3H)。MS测定值(ESI+)[(M+H)+]:337。

[0746] 实施例30

[0747] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-环丙基(羟基)甲基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0748] 

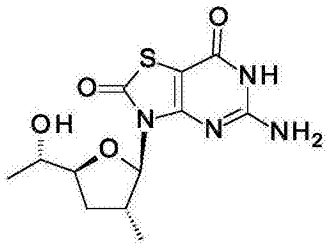
30

[0749] 按照与实施例28类似的方式，通过用环丙基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化后，得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(S)-环丙基(羟基)甲基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例30)，为白色固体。

[0750] 实施例30：^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm：5.82(d,J＝6.78Hz,1H)，4.20(dt,J＝7.87,5.22Hz,1H)，3.05(d,J＝7.78Hz,1H)，2.92(dd,J＝8.34,4.58Hz,1H)，2.38-2.47(m,1H)，1.83(dt,J＝12.39,7.73Hz,1H)，1.10(d,J＝6.90Hz,3H)，0.87-0.98(m,1H)，0.46-0.52(m,2H)，0.26-0.39(m,2H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]：339。

[0751] 实施例31

[0752] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基乙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0753] 

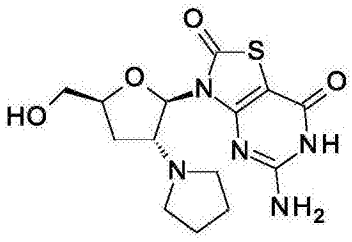
31

[0754] 按照与实施例29类似的方式，通过用甲基溴化镁代替乙基溴化镁制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化后，得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[(1S)-1-羟基乙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例31)，为白色固体。

[0755] 实施例31：^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm：5.81(d,J＝6.52Hz,1H)，3.90-4.06(m,1H)，3.74-3.86(m,1H)，2.97-3.16(m,1H)，2.25-2.41(m,1H)，1.68-1.83(m,1H)，1.15(d,J＝6.40Hz,3H)，1.10(d,J＝6.90Hz,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]：313。

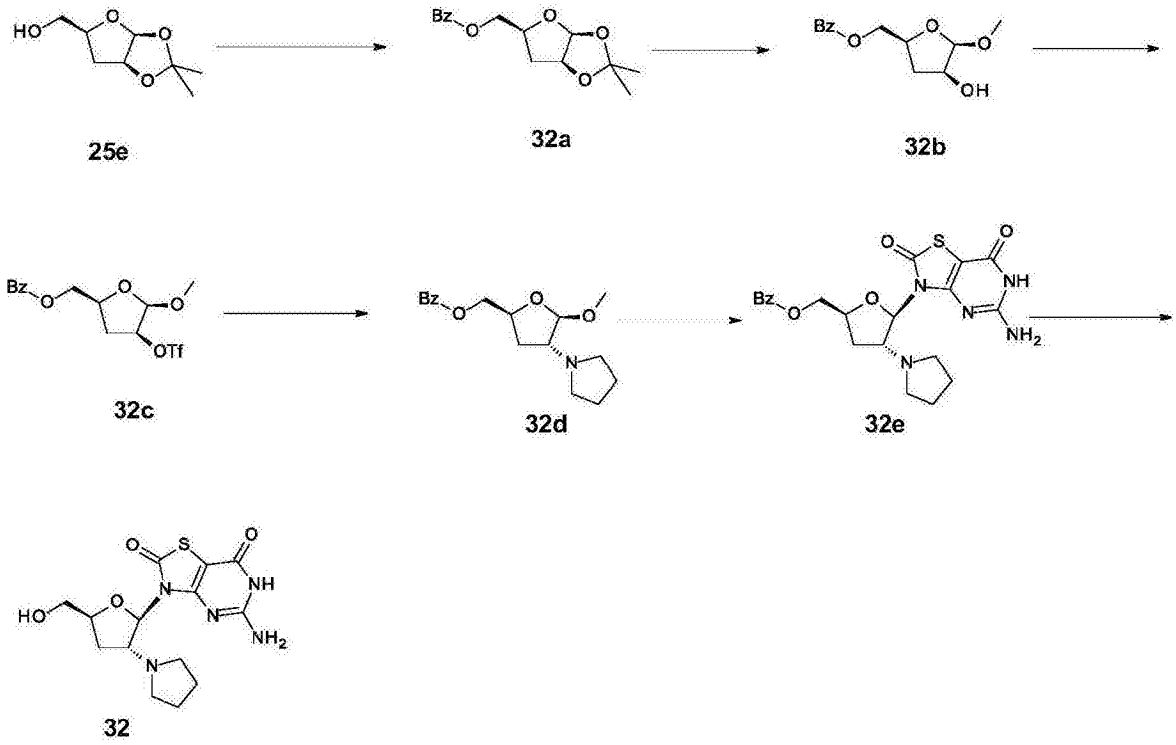
[0756] 实施例32

[0757] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0758] 

32

[0759] 根据下列方案制备标题化合物：

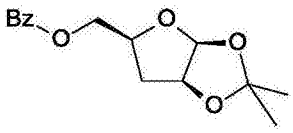
[0760] 

25e 32a 32b

32c 32d 32e

32

[0761] 苯甲酸[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲酯的制备

[0762] 

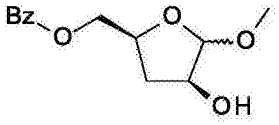
32a

[0763] 0℃下，在搅拌下向冷却的粗品[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲醇(化合物25e，7.6g，43.6mmol)和TEA(8.6g，109mmol)在DCM中的溶液中滴加苯甲酰氯(9.1g，65.5mmol)。添加后，使该混合物自然温热至室温并在室温下搅拌过夜。用1N盐酸、盐水洗涤得到的混合物，用Na_2SO_4干燥，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30％EtOAc的石油醚溶液洗脱)，得到5.8g的苯甲酸1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙酯(化合物32a)。

[0764] 化合物32a：^{1}H NMR(400MHz，$CDCl_3$)δppm：8.06-8.16(m，2H)，7.54-7.62(m，1H)，

7.42-7.52(m,2H),5.88(d,J=3.76Hz,1H),4.81(d,J=1.00Hz,1H),4.51-4.65(m,2H),4.46(dd,J=4.64,10.16Hz,1H),2.27-2.34(m,1H),2.19(s,1H),1.63(s,3H),1.36(s,3H)。

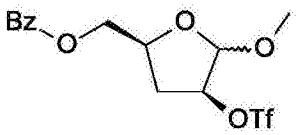
[0765] 苯甲酸[(2S,4S)-4-羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0766] 

32b

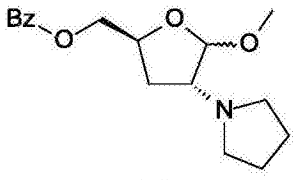
[0767] 在室温下,向苯甲酸[(3aS,5S,6aS)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]甲酯(化合物32a,5.1g,18mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中加入H_2SO_4(0.5mL)。在80℃搅拌0.5小时后,将该反应混合物冷却至室温,用固体$NaHCO_3$中和,真空浓缩。将残余物再溶于EtOAc,用水洗涤2次。用Na_2SO_4干燥分离的有机层,真空浓缩,得到4.1g苯甲酸[(2S,4S)-4-羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32b)粗产物,将其直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+NH_4)$^+$]:270。

[0768] 苯甲酸[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0769] 

32c

[0770] 在-30℃下,向苯甲酸[(2S,4S)-4-羟基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32b,4.1g,17mmol)、吡啶(4.8g,60mmol)和DMAP(300mg,2.5mmol)在DCM(50mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸酐(8.5g,30mmol)。在-30℃至0℃下搅拌2小时后,用饱和$NaHCO_3$溶液使该混合物猝灭,用DCM萃取3次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,浓缩,得到6.6g苯甲酸[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32c)粗产物,为油状物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:385。苯甲酸[(2S,4R)-5-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

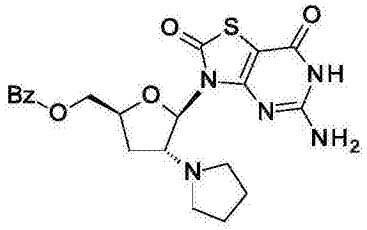
[0771] 

32d

[0772] 在室温下,向苯甲酸[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32c,400mg,1.04mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入吡咯烷(142mg,2.0mmol),将该混合物在室温下搅拌16小时。用水稀释该反应混合物,用EtOAc萃取,合并有机层,真空浓缩,得到230mg苯甲酸[(2S,4R)-5-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32d)粗产物,为油状物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:306。

[0773] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-

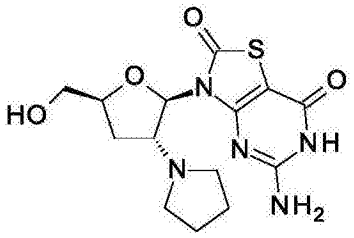
吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0774] 

32e

[0775] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(138mg,0.75mmol)在ACN(5mL)中的混悬液中加入BSA(535mg,2.6mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入苯甲酸[(2S,4R)-5-甲氧基-4-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32d,230mg,0.75mmol)和TMSOTf(832mg,3.75mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到250mg苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32e)粗产物,为黄色固体。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:458。

[0776] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0777] 

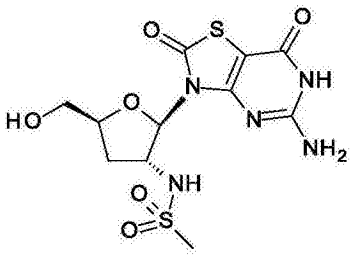
32

[0778] 向化合物苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32e,250mg,0.54mmol)在MeOH(8mL)中的溶液中加入K_2CO_3(138mg,1.0mmol)。在室温下搅拌5小时后,真空浓缩该反应混合物,通过制备型HPLC纯化残余物,得到10.0mg的5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吡咯烷-1-基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例32),为白色固体。

[0779] 实施例32:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:6.08(d,J=6.8Hz,1H),4.30-4.37(m,1H),3.78-3.89(m,2H),3.54-3.61(m,1H),2.57-2.64(m,2H),2.50-2.56(m,2H),2.42-2.49(m,1H),2.20-2.30(m,1H),1.79(m,4H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:354。

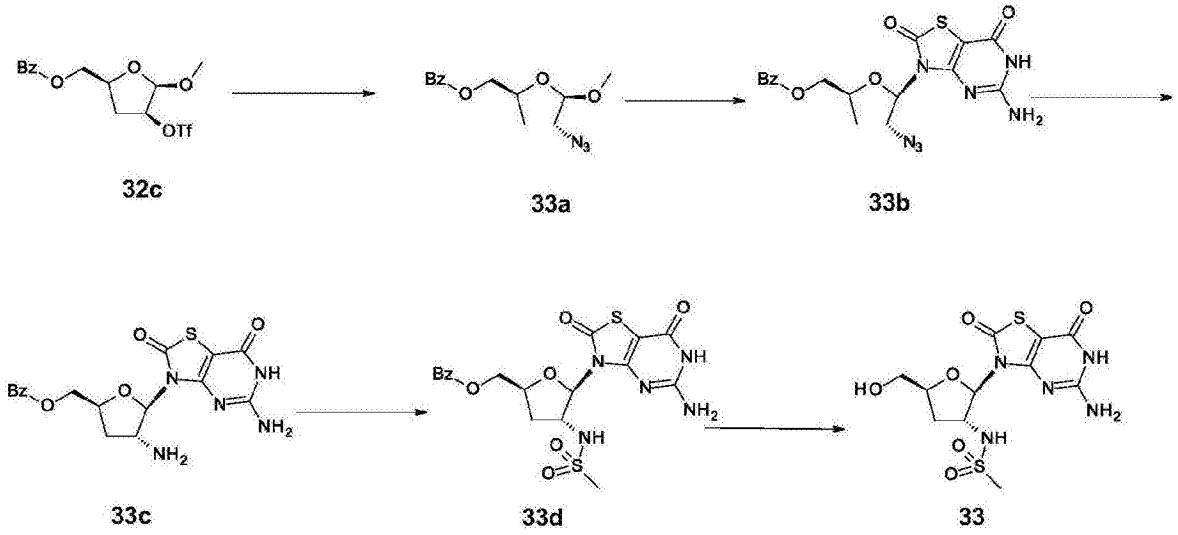
[0780] 实施例33

[0781] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]甲磺酰胺

[0782] 

33

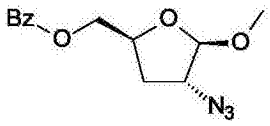
[0783] 根据下列方案制备标题化合物：

[0784] 

32c 33a 33b

33c 33d 33

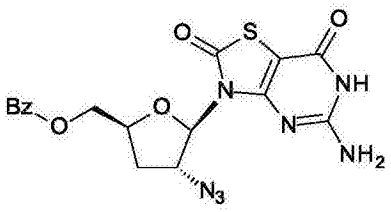
[0785] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-叠氮基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0786] 

33a

[0787] 在室温下，向苯甲酸[(2S,4S)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物32c，1.1g，2.8mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入叠氮化钠(372mg，5.7mmol)，将该混合物在室温下搅拌16小时。用水稀释该反应混合物，用EtOAc萃取，合并有机层，真空浓缩，得到1.1g苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-叠氮基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33a)粗产物，为油状物，将其不经进一步纯化直接用于下一步。

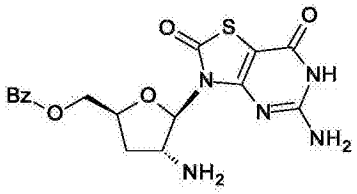
[0788] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-叠氮基-四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0789] 

33b

[0790] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(730mg,3.97mmol)在ACN(15mL)中的混悬液中加入BSA(2.8mg,13.8mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-叠氮基-5-甲氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33a,粗品,1.1g,3.97mmol)和TMSOTf(4.4g,19.5mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(30mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到500mg苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-叠氮基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33b)粗产物,为黄色固体。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:430。

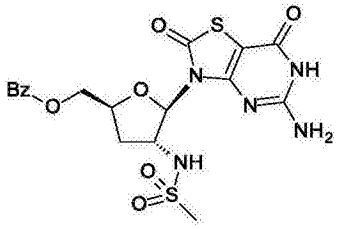
[0791] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-氨基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0792] 

33c

[0793] 在室温下,向化合物苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-叠氮基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33b,200mg,0.466mmoL)和三苯膦(364mg,1.39mmoL)在THF(10mL)中的溶液中加入水(0.5mL)。在80℃搅拌1小时后,过滤反应液,真空浓缩滤液,得到80mg苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-氨基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33c)粗产物,将其直接用于下一步。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:404。

[0794] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(甲磺酰氨基)四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

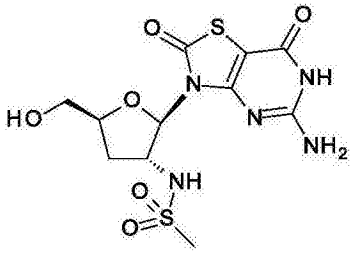
[0795] 

33d

[0796] 在0℃下,向化合物苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-氨基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33c,粗品,80mg,0.198mmoL)在DCM(10mL)和THF(2mL)中的溶液中加入TEA(44mg,0.436mmoL)和甲磺酰氯(27mg,0.237mmol)。在室温下搅拌2小时后,用DCM稀释该反应混合物,用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥并真空浓缩,得到80mg苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(甲磺酰氨基四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33d)粗产物,将其直接用于下一步。MS测定值(ESI^-)[$(M-H)^-$]:480。

[0797] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基

甲基)四氢呋喃-3-基]甲磺酰胺的制备

[0798] 

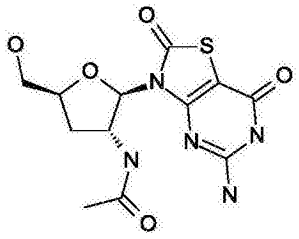
33

[0799] 向苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(甲磺酰氨基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物33d,粗品,80mg,0.54mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中加入K_2CO_3(80mg,0.6mmol)。在室温下搅拌5小时后,真空浓缩该反应混合物,通过制备型HPLC纯化残余物,得到8.0mg的N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]甲磺酰胺(实施例33),为白色固体。

[0800] 实施例33:8mg,^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.45-11.78(br.s.,1H),7.82(d,J=8.5Hz,1H),6.99(br.s.,2H),5.79(d,J=4.8Hz,1H),4.68-4.84(m,2H),4.15(dt,J=12.7,6.3Hz,1H),3.46(m,2H),2.89(s,3H),2.37-2.44(m,1H),1.90-2.00(m,1H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:378。

[0801] 实施例34

[0802] N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]乙酰胺

[0803] 

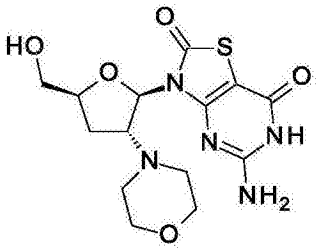
34

[0804] 按照与实施例33类似的方式,通过用酰氯代替甲磺酰氯制备标题化合物。在通过制备型HPLC纯化后,得到N-[(2R,3R,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基]乙酰胺(实施例34),为白色固体。

[0805] 实施例34:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:6.09(dd,J=9.0,5.8Hz,1H),5.08(t,J=5.6Hz,1H),3.92-4.01(m,1H),3.66(dd,J=11.4,6.1Hz,1H),3.50-3.53(m,1H),3.10-3.23(m,2H),1.56-1.61(m,1H),1.23-1.38(m,1H),0.93(t,J=7.3Hz,1H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:342。

[0806] 实施例35

[0807] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吗啉代-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0808] 

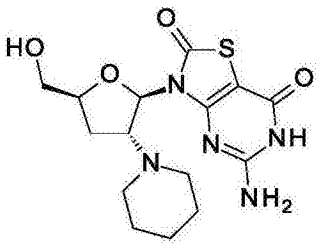
35

[0809] 按照与实施例32类似的方式，通过用吗啉代替吡咯烷制备标题化合物。在通过制备型HPLC纯化后，得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-吗啉代-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例35)，为白色固体。

[0810] 实施例35：^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δppm:6.17(d,J＝5.3Hz,1H),4.26(tt,J＝7.5,4.8Hz,1H),3.88-3.97(m,1H),3.65-3.75(m,6H),2.52-2.64(m,4H),2.37(ddd,J＝13.2,8.8,7.4Hz,1H),2.21(ddd,J＝13.1,7.8,5.0Hz,1H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:370。

[0811] 实施例36

[0812] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-(1-哌啶基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0813] 

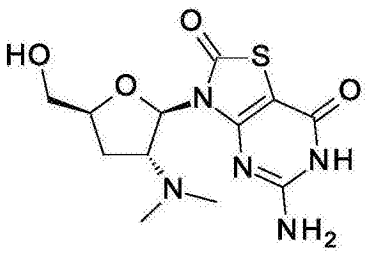
36

[0814] 按照与实施例32类似的方式，通过用哌啶代替吡咯烷制备标题化合物。在通过制备型HPLC纯化后，得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-(1-哌啶基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例36)，为白色固体。

[0815] 实施例36：^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δppm:6.16(d,J＝6.0Hz,1H),4.28(d,J＝2.8Hz,1H),4.01(t,J＝4.8Hz,1H),,3.74(dd,J＝3.6,11.6Hz,1H),3.63(dd,J＝4.8,12.0Hz,1H),2.54-2.21(m,6H),1.63-1.48(m,6H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:368。

[0816] 实施例37

[0817] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(二甲基氨基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0818] 

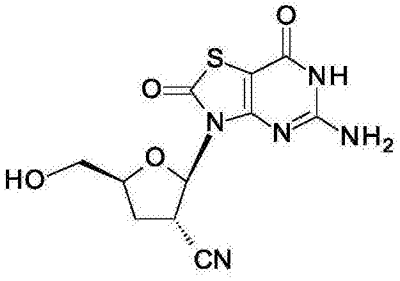
37

[0819] 按照与实施例32类似的方式，通过用二甲胺代替吡咯烷制备标题化合物。在通过制备型HPLC纯化后，得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(二甲基氨基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例37)，为白色固体。

[0820] 实施例37：^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:6.08(d,J＝6.52Hz,1H),4.26-4.32(m,1H),3.87-3.95(m,1H),3.77(dd,J＝11.92,2.89Hz,1H),3.57(dd,J＝11.92,3.64Hz,1H),2.41(ddd,J＝13.11,8.47,5.02Hz,1H),2.27(s,6H),2.19(ddd,J＝12.89,8.63,7.59Hz,1H)。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:328。

[0821] 实施例38

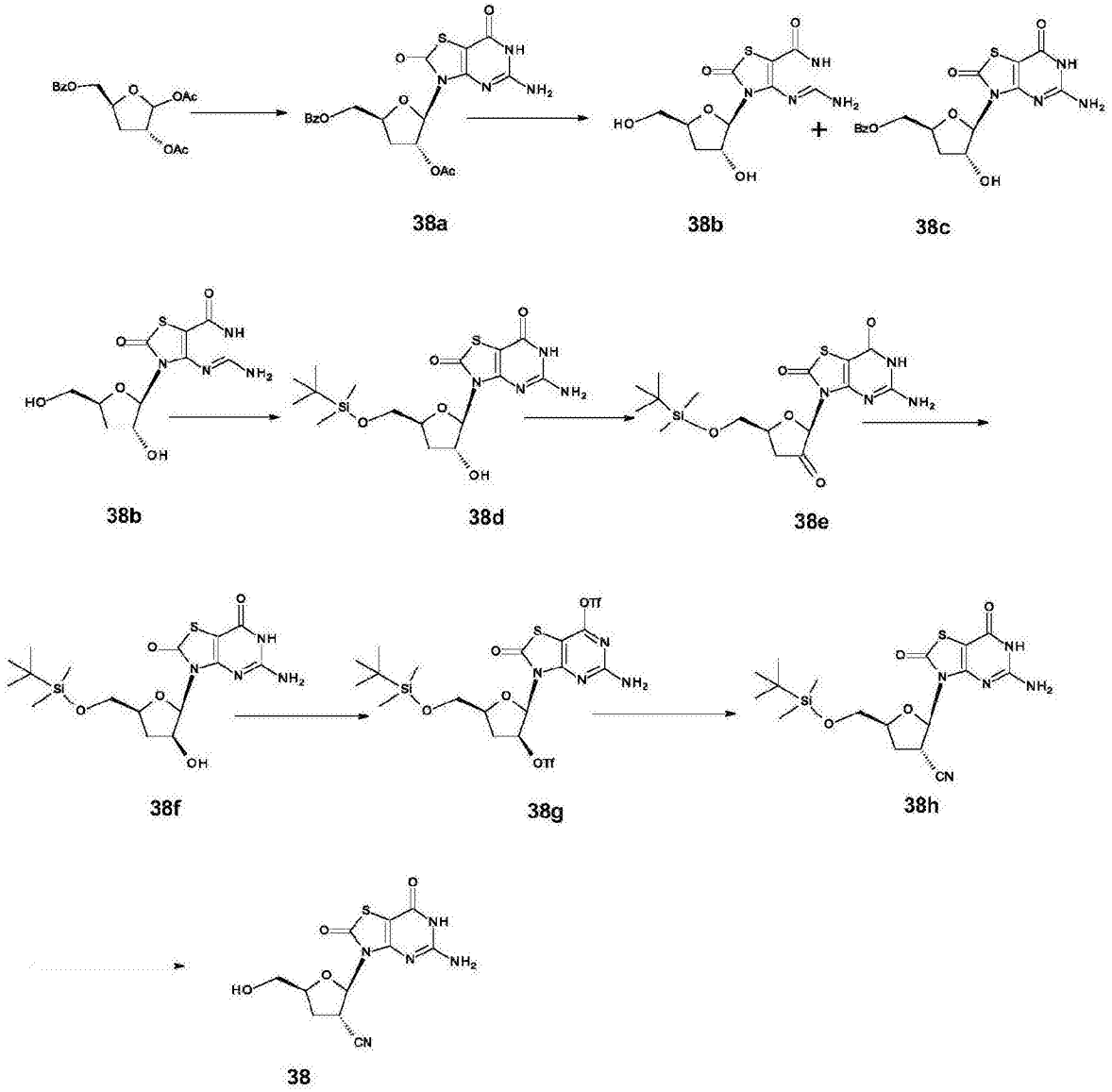
[0822] (2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-甲腈

[0823] 

38

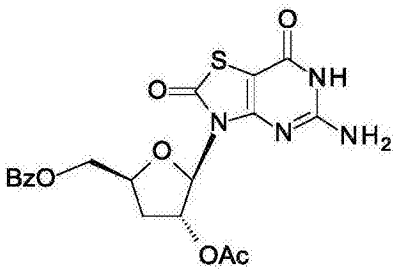
[0824] 根据下列方案制备标题化合物：

[0825]



[0826] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0827]

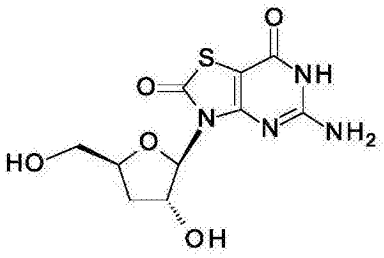


38a

[0828] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(4.42g,24.0mmol)在ACN(20mL)中的混悬液中加入BSA(14.8mL,60.0mmol)。然后将得到的反应混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入苯甲酸[(2S,4R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]甲酯(CAS#:4613-71-2,Cat.#:MD04725,商购自

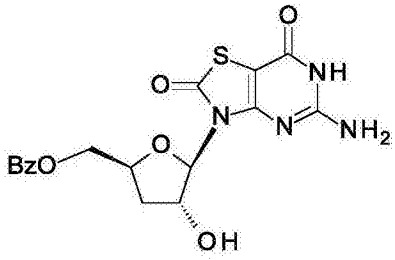
Carbosynth Limited,6.45g,20.0mmol)和TMSOTf(5.5mL,30.0mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空除去溶剂。使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(30mL)之间进行分配。分离有机层,用EtOAc(100mL)将水相萃取2次。用盐水洗涤合并的有机层,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物,得到5.7g的苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物38a),为淡黄色固体。

[0829] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38b)和苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物38c)的制备

[0830] 

38b

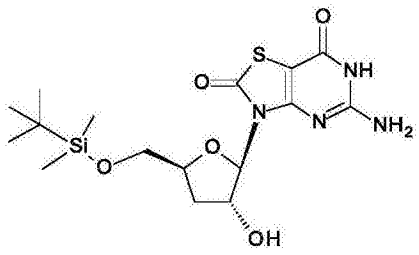
和



38c

[0831] 将苯甲酸[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物38a,4.72g,10.6mmol)和碳酸钾(1.46g,10.6mmol)在甲醇(106mL)中的混合物在室温下搅拌3.5小时。通过添加乙酸(1.5mL)使反应停止。真空浓缩得到的混合物以除去溶剂,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱),得到1.0g5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38b)和2.8g苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物38c),为淡黄色固体。

[0832] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0833] 

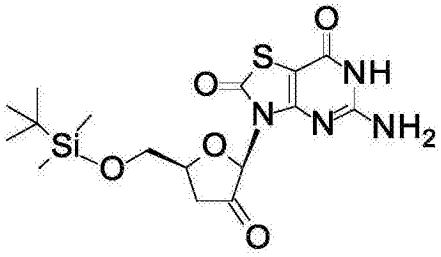
38d

[0834] 在搅拌下,向5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38b,3.8g,12.7mmol)在DMF(30mL)中的溶液中加入咪唑(2.6g,38mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(4.2g,28mmol)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc(200mL)稀释得到的溶液,用水、盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:5EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到3.3g的5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-

d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38d)。

[0835] 化合物38d:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm:11.21(s,1H),6.94(br.s.,2H),5.70-5.80(m,1H),5.44(d,J=4.5Hz,1H),4.79(ddt,J=6.6,4.4,2.2Hz,1H),4.11-4.24(m,1H),3.58-3.70(m,2H),2.32(ddd,J=12.7,9.4,6.8Hz,1H),1.80(ddd,J=12.7,6.1,2.0Hz,1H),0.79-0.92(s,9H),0(s,6H)。

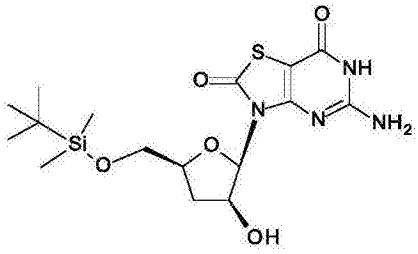
[0836] 5-氨基-3-[(2R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-氧代-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0837] 

38e

[0838] 在搅拌下,向5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38d,3.3g,7.8mmol)在THF(100mL)中的溶液中加入戴斯-马丁试剂(3.68g,8.76mmol)。在室温下搅拌2小时后,过滤得到的溶液,真空浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10甲醇的DCM溶液洗脱),得到2.4g 5-氨基-3-[(2R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-氧代-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38e)粗产物。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:413。

[0839] 5-氨基-3-[(2R,3S,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0840] 

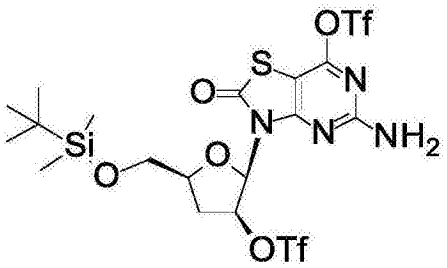
38f

[0841] 向搅拌中的5-氨基-3-[(2R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-氧代-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38e,1.0g,2.43mmol)在THF(5mL)中的溶液中加入三叔丁氧基氢化锂铝溶液(1M的THF溶液,2.7mL,2.7mmol)。在室温下搅拌2小时后,用饱和NH_4Cl溶液将得到的溶液猝灭,过滤。真空浓缩滤液,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用1:10甲醇的DCM溶液洗脱),得到750mg 5-氨基-3-[(2R,3S,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38f)粗产物。(参见Tetrahedron 1984,40,125-135)。

[0842] 化合物38f:^{1}H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:7.00(br.s.,2H),6.08(d,J=7.5Hz,1H),5.35(d,J=5.5Hz,1H),4.53-4.65(m,1H),3.91-3.99(m,1H),3.82-3.89(m,1H),3.70

(dd,J＝10.5,4.3Hz,1H),2.11(t,J＝8.7Hz,2H),0.84-0.86(m,9H),0.84-0.88(m,10H),0.84-0.86(m,9H),0.01(d,J＝2.3Hz,6H)。

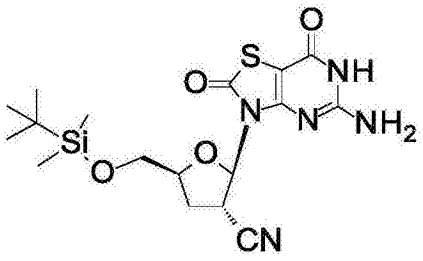
[0843] 三氟甲磺酸[5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基]酯的制备

[0844] 

38g

[0845] 向搅拌中的5-氨基-3-[(2R,3S,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-羟基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物38f,100mg,0.24mmol)在DCM(15mL)中的溶液中加入DMAP(147mg,1.2mmol)和三氟甲磺酰氯(122mg,0.7mmol)。在室温下搅拌2小时后,用水、盐水洗涤得到的溶液,用Na_2SO_4干燥。真空浓缩有机层,得到120mg三氟甲磺酸[5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基]酯(化合物38g)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:679。

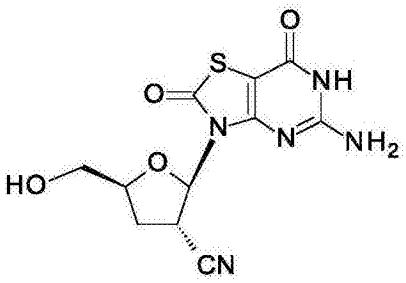
[0846] (2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-3-甲腈的制备

[0847] 

38h

[0848] 向搅拌中的三氟甲磺酸[5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(三氟甲基磺酰基氧基)四氢呋喃-2-基]-2-氧代-噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-基]酯(化合物38g,粗品,120mg,0.2mmol)在DMF(2mL)中的溶液中加入氰化钠(100mg,2.3mmol)。在室温下搅拌2小时后,用EtOAc稀释得到的溶液,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩,得到100mg(2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-3-甲腈(化合物38h)粗产物,将其不经进一步纯化直接用于下一步。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:424。

[0849] (2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-甲腈的制备

[0850] 

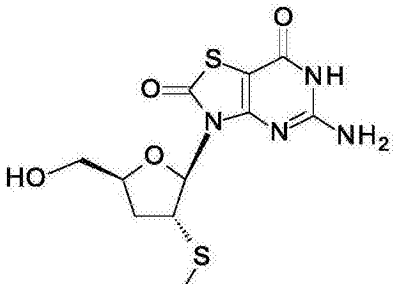
38

[0851] 在0℃下，向搅拌中的(2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-3-甲腈(化合物38h，粗品，100mg)在THF(5mL)中的溶液中加入TBAF溶液(1M的THF溶液，6mL，6mmol)。在室温下搅拌4小时后，用饱和NH_4Cl溶液洗涤反应溶液，用Na_2SO_4干燥，真空浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物，得到9mg的(2R,3S,5S)-2-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3-甲腈(实施例38)，为白色固体。

[0852] 实施例38：^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δppm：11.11-11.99(br.s.,1H)，7.10(br.s.,2H)，6.15(d,J＝4.8Hz,1H)，4.86(br.s.,1H)，4.33(dt,J＝9.5,4.7Hz,1H)，4.07-4.20(m,1H)，3.50(d,J＝4.8Hz,2H)，2.44-2.48(m,1H)，2.23-2.36(m,1H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]：310。

[0853] 实施例39

[0854] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0855] 

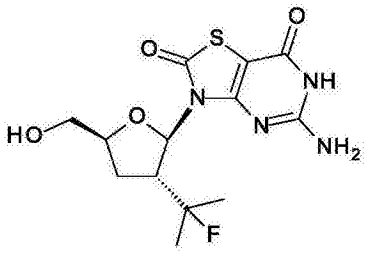
39

[0856] 按照与实施例38类似的方式，通过用甲基硫化钠代替氰化钠制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化后，得到5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-甲硫基-四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例39)，为白色固体。

[0857] 实施例39：^{1}H NMR(400MHz，d_6-DMSO)δppm：11.37-11.55(br.s.,1H)，6.91-7.10(br.s.,2H)，5.94(d,J＝4.8Hz,1H)，4.75(t,J＝5.9Hz,1H)，4.03-4.15(m,2H)，3.45-3.55(m,3H)，2.09(s,3H)，1.92(ddd,J＝12.8,6.8,4.8Hz,1H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]：331。

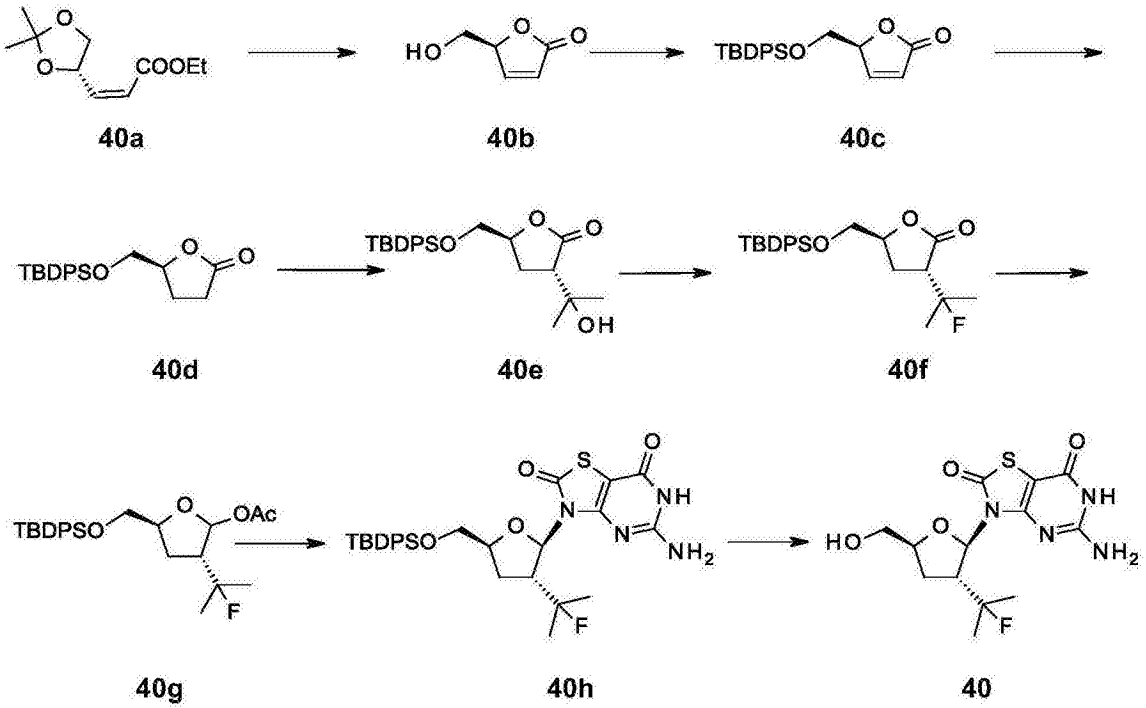
[0858] 实施例40

[0859] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0860] 

40

[0861] 根据下列方案制备标题化合物：

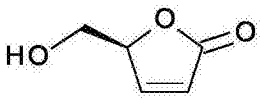
[0862] 

40a 40b 40c

40d 40e 40f

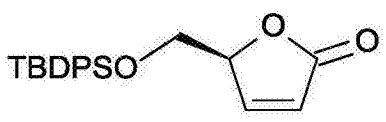
40g 40h 40

[0863] (2S)-2-(羟基甲基)-2H-呋喃-5-酮的制备

[0864] 

40b

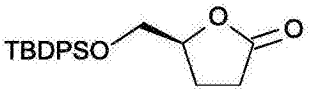
[0865] 向(Z)-3-[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]丙-2-烯酸乙酯(CAS#:91926-90-8,目录号#:PB1131897,商购自Pharma Block(Nanjing)R&D Co.,Ltd,4.0g,20.0mmol)在甲醇中的溶液中加入催化量的浓硫酸(25μL10％浓硫酸的甲醇溶液)。将该混合物室温搅拌2小时。真空浓缩得到的混合物,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-10％甲醇的DCM溶液洗脱),得到2.25g的(2S)-2-(羟基甲基)-2H-呋喃-5-酮(化合物40b),为粘性油状物。(2S)-2-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2H-呋喃-5-酮的制备

[0866] 

40c

[0867] 向2.25g(2S)-2-(羟基甲基)-2H-呋喃-5-酮(化合物40b,2.11g,16.0mmol)和咪唑(1.63g,24.0mmol)在DCM中的溶液中滴加叔丁基二苯基氯硅烷(5.2mL,20.0mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌2小时。用盐水洗涤得到的混合物。用DCM萃取水层。合并有机层,用1N盐酸洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到4.6g(2S)-2-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2H-呋喃-5-酮(化合物40c),为白色固体。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:353。

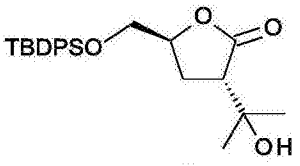
[0868] (5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-2-酮的制备

[0869] 

40d

[0870] 将(2S)-2-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-2H-呋喃-5-酮(化合物40c,2.8g,8.0mmol)在EtOAc(40mL)中的溶液与10%披钯碳(280mg)一起在氢气气氛中搅拌过夜。过滤得到的混合物,真空浓缩滤液,得到2.7g(5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-2-酮(化合物40d),为粘性油状物。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:355。

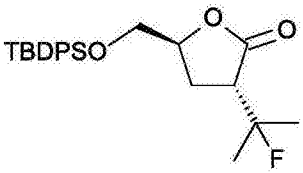
[0871] (3S,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-酮的制备

[0872] 

40e

[0873] 在-78℃下、在氩气气氛中向冷却的(5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]四氢呋喃-2-酮(化合物40d,5.00g,14.0mmol)在干燥四氢呋喃(28mL)中的溶液中滴加二(三甲基硅基)氨基锂溶液(1.3M的THF溶液,11.8mL,15.4mmol)。添加后,将该混合物在-78℃搅拌1小时。然后向该混合物中滴加蒸馏的丙酮(1.23mL,15.4mmol),将得到的混合物在-78℃再搅拌2小时。用饱和NH_4Cl溶液使反应停止,用EtOAc(30mL)萃取3次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到5.7g的(3S,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-酮(化合物40e),为淡黄色油状物。MS测定值(ESI^+)[$(M+NH_4)^+$]:430。(有关合成,请参见:Tetrahedron 1997,53,6281-6294)。

[0874] (3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-酮的制备

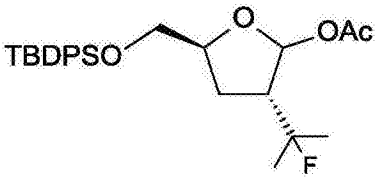
[0875] 

40f

[0876] 在-78℃下,向二乙基氨基三氟化硫(414μL,3.0mmol)在DCM(10mL)中的溶液中滴加(3S,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-羟基-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-酮(化合物40e,1.03g,2.5mmol)在DCM(10mL)中的溶液。将得到的混合物温热至室温,

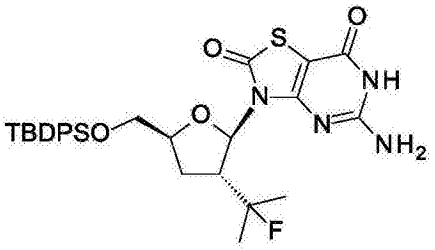
在室温下搅拌过夜。真空浓缩得到的混合物，通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-20％EtOAc的石油醚溶液洗脱)，得到820mg的(3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-酮(化合物40f)，为粘性油状物。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:415。

[0877] 乙酸[(3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-基]酯的制备

[0878] 

40g

[0879] 在-78℃下，向冷却的(3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-酮(化合物40f,820mg,1.92mmol)在干燥DCM(10mL)中的溶液中滴加二异丁基氢化铝(1.0M的甲苯溶液,6.0mL,6.0mmol)。将得到的混合物在-78℃搅拌1小时。然后向该混合物中加入吡啶(790mg,10mmol)、乙酸酐(0.93mL,10.0mmol)和DMAP(732mg,6.0mmol)。将该反应混合物缓慢地温热至-20℃，在-20℃搅拌数小时，直到反应完成。用盐水将得到的混合物猝灭，用EtOAc(30mL)萃取3次。合并有机层，用Na_2SO_4干燥，真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-20％EtOAc的石油醚溶液洗脱)，得到360mg的乙酸[(3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-基]酯(化合物40g)，为粘性油状物。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:459。5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

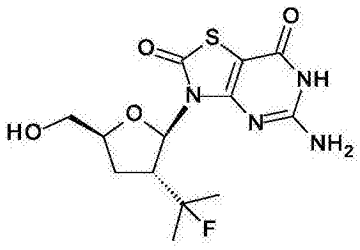
[0880] 

40h

[0881] 将5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(162mg,0.87mmol)和二(三甲基硅基)乙酰胺(527mg,2.61mmol)的混合物在搅拌下在75℃在氩气气氛中加热至该混合物变澄清。将该混合物冷却至室温。向上述反应混合物中加入乙酸[(3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-基]酯(化合物40g,280mg,1.02mmol)和三甲基硅基三氟甲磺酸酯(290mg,1.31mmol)。将得到的混合物在75℃下、在氩气气氛中加热3小时。然后真空浓缩得到的混合物以除去溶剂，通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-5％甲醇的DCM溶液洗脱)，得到225mg 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物40h)，为棕色固体。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:583。

[0882] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-

6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0883] 

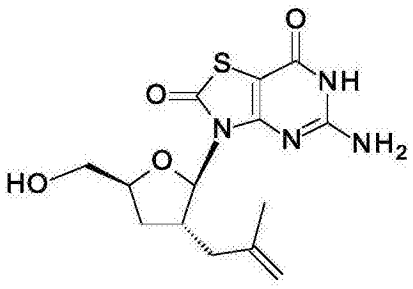
40

[0884] 将5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(化合物40h,66mg,0.12mmol)和NH_4F(133mg,3.6mmol)在甲醇中的混合物回流加热1.5小时。真空浓缩得到的混合物,通过制备型HPLC纯化残余物,得到10mg的5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例40),为白色固体。

[0885] 实施例40:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.27-11.40(br.s.,1H),6.90-7.08(br.s.,2H),6.03-6.10(m,1H),4.65-4.74(m,1H),3.92-4.03(m,1H),3.42-3.53(m,2H),3.18-3.30(m,1H),2.10-2.23(m,1H),1.96-2.06(m,1H),1.19-1.42(m,6H)。MS测定值(ESI$^+$)[$(M+H)^+$]:345。

[0886] 实施例41:

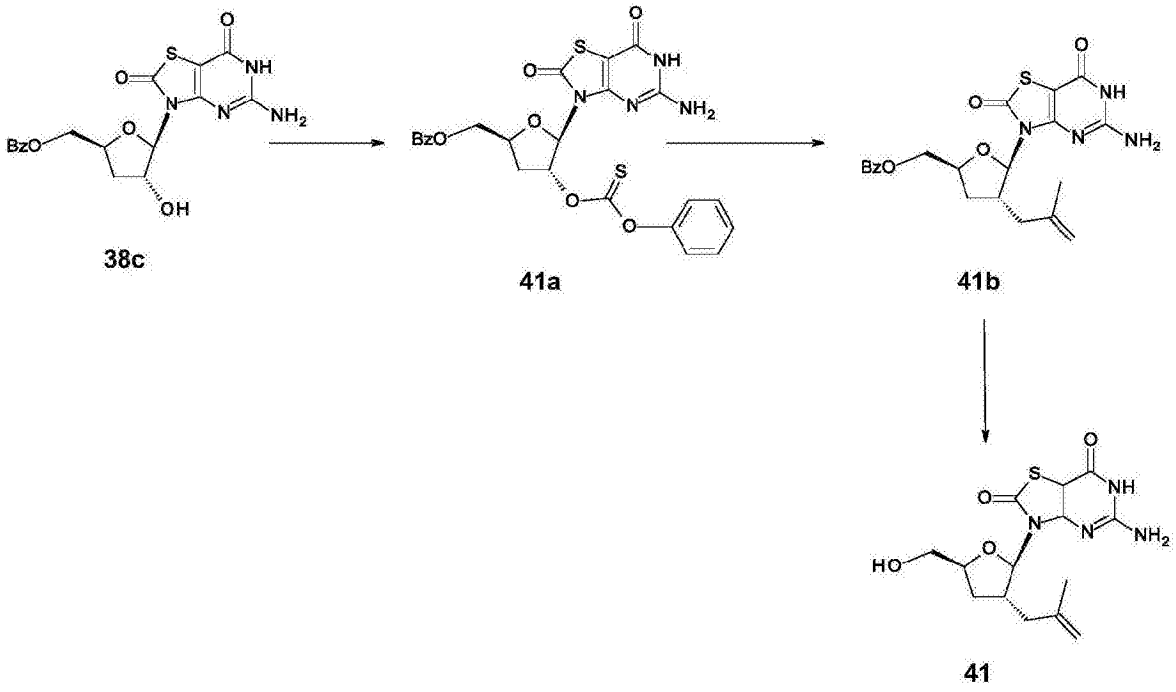
[0887] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮

[0888] 

41

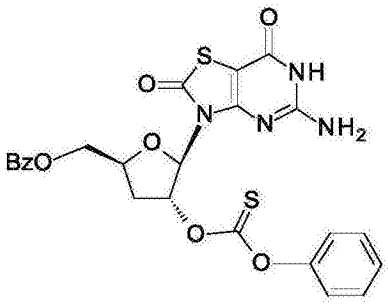
[0889] 根据下列方案制备标题化合物。

[0890]



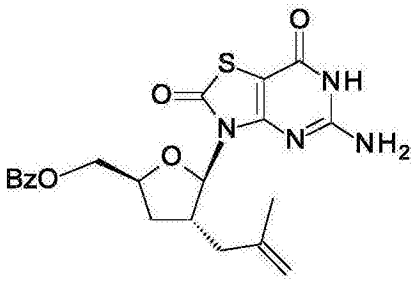
[0891] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代酰基氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0892]



[0893] 将苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物38c,2.08g,5.0mmol)、硫代氯甲酸O-苯酯(0.80mL)和DMAP(1.22g,10.0mmol)在DCM(50mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。用盐水洗涤得到的混合物,用Na_2SO_4干燥,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到2.20g苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代酰基氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物41a),为淡黄色固体。MS测定值(ESI$^-$)[(M-H)$^-$]:539。

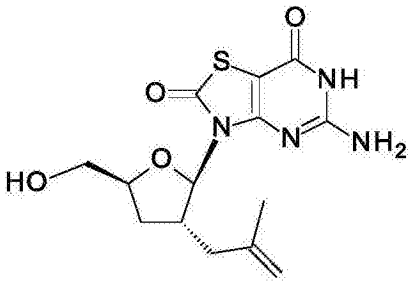
[0894] 苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(2-甲基烯丙基)四氢呋喃-2-基]甲酯的制备

[0895] 

41b

[0896] 将苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代酰基氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物41a,324mg,0.60mmol)、2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(50mg,0.30mmol)和三丁基(2-甲基烯丙基)锡(0.70mL,3.0mmol)在无水甲苯(10mL)中的混合物用氩气脱气,然后在搅拌下在80℃加热4小时。将得到的混合物与饱和NH_4F水溶液一起在室温下搅拌2小时,然后用DCM萃取2次。用Na_2SO_4干燥合并的有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到190mg苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(2-甲基烯丙基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物41b),为棕色固体。MS测定值(ESI^-)[$(M-H)^-$]:441。

[0897] 5-氨基-3-[(2R,3R,5S)-5-(羟基甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氢呋喃-2-基]-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮的制备

[0898] 

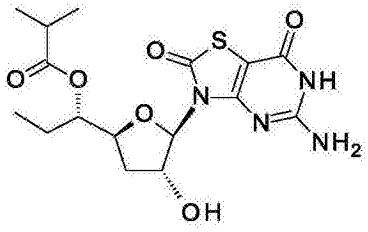
41

[0899] 将苯甲酸[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(2-甲基烯丙基)四氢呋喃-2-基]甲酯(化合物41b,180mg,0.41mmol)的甲醇溶液与K_2CO_3(150mg,1.09mmol)一起在室温下搅拌4小时。通过添加乙酸使反应停止,真空浓缩得到的混合物。通过制备型HPLC纯化残余物,得到41mg 3-[(2R,3R,5S)-3-烯丙基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-5-氨基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(实施例41),为白色粉末。

[0900] 实施例41:^1H NMR(400MHz,d_6-DMSO)δppm:11.03-11.29(m,1H),6.76-7.04(m,2H),5.68(d,J=6.02Hz,1H),4.62-4.70(m,3H),3.96-4.10(m,1H),3.47(t,J=5.27Hz,2H),3.24-3.30(m,1H),2.16-2.25(m,1H),2.13(d,J=7.53Hz,2H),1.67-1.76(m,1H),1.62(s,3H)。MS测定值(ESI^+)[$(M+H)^+$]:339。

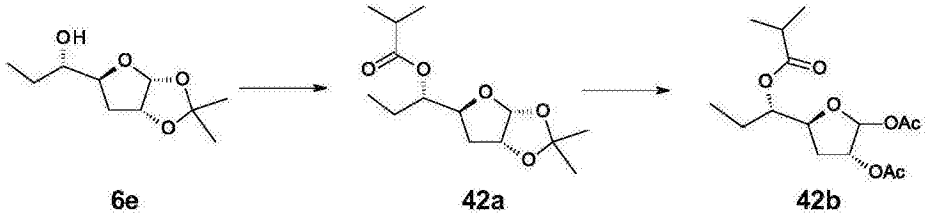
[0901] 实施例42

[0902] 2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯

[0903] 

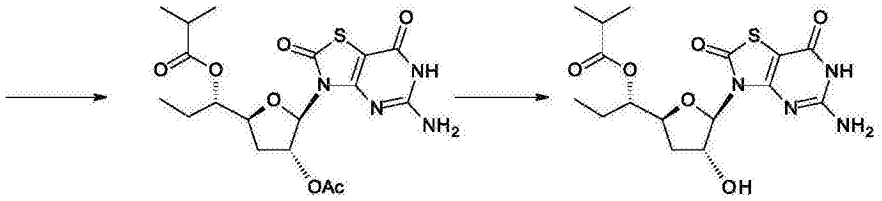
42

[0904] 根据下列方案制备标题化合物。



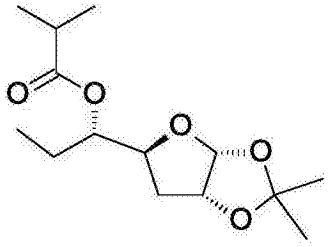
6e 42a 42b

[0905]



42c 42

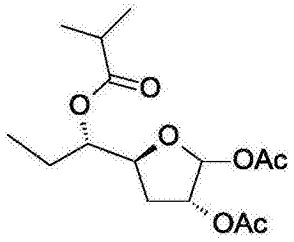
[0906] 2-甲基丙酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯的制备

[0907] 

42a

[0908] 向冷却的(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物6e,505.6mg,2.5mmol)在吡啶中的溶液中滴加异丁酰氯(0.39mL,3.72mmol),同时用冰-水浴冷却。在添加后,将该混合物温热至室温,在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释得到的混合物,用饱和NH_4Cl溶液洗涤。用Na_2SO_4干燥有机层,真空浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-30%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到470mg的2-甲基丙酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯(化合物42a)。

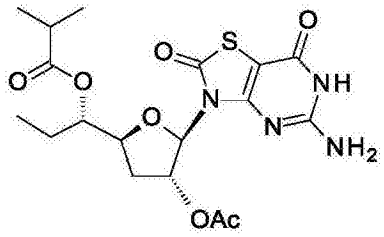
[0909] 2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0910] 

42b

[0911] 向搅拌中的2-甲基丙酸[(1S)-1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基]丙基]酯(化合物42a,470mg,1.73mmol)、乙酸酐(0.81mL,8.64mmol)和乙酸(0.51mL,8.64mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入浓硫酸(18.4μL,0.17mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌过夜。真空浓缩得到的混合物。通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-20%EtOAc的石油醚溶液洗脱),得到105mg的2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物42b)。

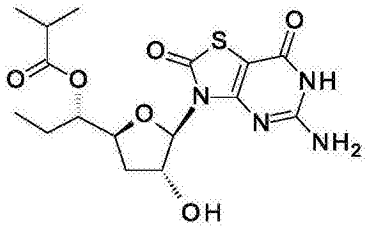
[0912] 2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0913] 

42c

[0914] 向5-氨基-3,6-二氢噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮(63mg,0.34mmol)在ACN(5mL)中的混悬液中加入BSA(252μL,1.02mmol)。然后将得到的混合物在70℃下、在氩气气氛中搅拌0.5小时,形成澄清溶液。将该溶液冷却至室温后,依次加入2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4,5-二乙酰氧基四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物42b,105mg,0.34mmol)和TMSOTf(113μL,0.51mmol)。在搅拌下在70℃加热14小时后,真空浓缩得到的混合物以除去溶剂,通过硅胶柱色谱法纯化残余物(用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱),得到75mg的2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物42c),为淡黄色固体。

[0915] 2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯的制备

[0916] 

42

[0917] 将2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-4-乙酰氧基-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氢呋喃-2-基]丙基]酯(化合物42c,70mg,0.16mmol)和K_2CO_3

(13.2mg,0.096mmol)在甲醇(0.5mL)和四氢呋喃(2mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。通过添加乙酸(1滴)使反应停止。真空浓缩得到的混合物以除去溶剂,通过制备型HPLC纯化残余物,得到18.2mg的2-甲基丙酸[(1S)-1-[(2S,4R,5R)-5-(5-氨基-2,7-二氧代-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氢呋喃-2-基]丙基]酯(实施例42),为淡黄色固体。

[0918] 实施例42:^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δppm:5.89-5.95(m,1H),4.93-5.01(m,2H),4.29-4.38(m,1H),2.51-2.63(m,2H),1.83-1.93(m,1H),1.58-1.76(m,2H),1.15(dd,J=4.02,7.03Hz,6H),0.88-0.95(m,3H)。MS测定值(ESI$^+$)[(M+H)$^+$]:399。

[0919] 实施例43

[0920] HEK293-Blue-hTLR-7细胞试验:

[0921] 稳定的HEK293-Blue-hTLR-7细胞系购自InvivoGen(Cat.#:hkb-htlr7,San Diego,California,USA)。这些细胞被设计用于通过监测NF-κB活化来研究人TLR7的刺激。将SEAP(分泌型胚胎碱性磷酸酶)报道基因置于与5个NF-κB和AP-1-结合位点融合的IFN-β最小启动子控制下。通过经用TLR7配体刺激HEK-Blue hTLR7细胞活化NF-κB和AP-1来诱导SEAP。因此,在刺激人TLR7时,NF-κB启动子将调节报道基因表达20小时。用QUANTI-BlueTM试剂盒(目录号#:rep-qb1,Invivogen,San Diego,Ca,USA)在640nm波长处测定细胞培养物上清液的SEAP报道基因活性,这是一种在碱性磷酸酶的存在下变成紫色或蓝色的检测培养液。

[0922] 将HEK293-Blue-hTLR7细胞以250,000～450,000细胞/mL的密度在96-孔板中的Dulbecco改良的Eagle培养液(DMEM)中以180μL的体积温育24小时,所述Dulbecco改良的Eagle培养液(DMEM)包含4.5g/L葡萄糖、50U/mL青霉素、50mg/mL链霉素、100mg/mL Normocin、2mM L-谷氨酰胺、10%(v/v)热灭活胎牛血清。然后将HEK293-Blue-hTLR-7细胞与添加的20μL顺序稀释的测试化合物一起在最终浓度为1%的DMSO的存在下温育,并且在37℃下、在CO_2温育箱中温育20小时。然后将来自每个孔的20μL上清液与180μL Quanti-blue底物溶液一起在37℃下温育2小时,然后在620～655nm下用分光光度计读取吸光度。TLR7活化导致下游NF-κB活化的信号传导途径已被广为接受,因此类似的报道基因试验也被广泛地应用于评价TLR7激动剂(Tsuneyasu Kaisho和Takashi Tanaka,Trends in Immunology,第29卷,第7期,2008年7月,2329页.sci;Hiroaki Hemmi等人,Nature Immunology 3,196-200(2002)。

[0923] 本发明化合物在HEK293-hTLR-7试验中的TLR7激动活性列于表1中。在上述试验中测试了实施例中的化合物并且发现其具有约10μM至约90μM的EC50。

[0924] 表1:化合物在HEK293-hTLR-7试验中的活性

[0925]

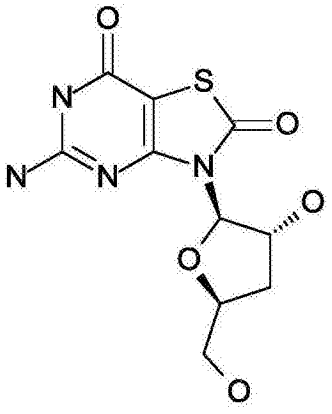
实施例编号	HEK293- hTLR-7 EC_{50} (μM)
ANA-122	446
1-A	52
5-A	48
8-A	87
10-A	63
14-A	48
18-A	12
19-A	38
22-A	14
23-A	26
24-A	70
26	29
26-A	12
27-A	15
28	10
29	29

[0926]

30	15
31	70
32	67
39	62
42	51

[0927] 还测试了专利WO2006066080(A1)中公开为化合物122(本文称作ANA-122)的参比化合物在上述HEK293-hTLR-7试验中的TLR7激动活性,经测定ANA-122的EC50为446μM。

[0928]



(ANA-122)

[0929] 实施例44

[0930] 前药的代谢:式(II)或式(IIa)

[0931] 进行研究以评价本发明的前药式(II)或式(IIa)向本发明的式(I)或式(Ia)化合物的代谢转化。如果作为前药,式(II)或式(IIa)的前药在体内可以被代谢成式(I)或式(Ia)的活性化合物和本发明的其它化合物。通常用肝细胞来评价前药在动物或人体内的代谢转化程度。

[0932] 进行研究以评价前药实施例2-A、实施例3-A、实施例4-A、实施例16-A和实施例17-A在人肝细胞的存在下代谢转化成相应的活性形式实施例1-A和实施例14-A。在本研究中监测活性形式实施例1-A和实施例14-A的形成。为了比较,还评价了泛昔洛韦向喷昔洛韦的代谢转化。

[0933] 肝细胞混悬液

[0934] 冷藏保存的肝细胞铺板培养液(目录号#:PY-HMD-01)购自RILD Research Institute for Liver Diseases(Shanghai)Co.Ltd,冷藏保存的人肝细胞(目录号#:X008005,批号#:VRR)购自In Vitro Technologies(Baltimore,MD)。

[0935] 由在铺板培养液中的浓度为1.8×10^6细胞/mL的冷藏保存的肝细胞制备肝细胞储备混悬液。

[0936] 化合物的工作溶液

[0937] 将化合物溶于DMSO制成50mM储备溶液。将10μL储备溶液稀释到5mL铺板培养液中得到100μM工作溶液。

[0938] 温育

[0939] 在24-孔细胞培养板中,通过混合200μL肝细胞混悬液(犬或人)和200μL工作溶液制备反应混悬液。最终温育物包含0.9×10^6细胞/mL和50μM化合物。将上述混合物在37℃下、在加湿的5%CO_2气氛中温育,以150rpm振摇。

[0940] 分析样品的制备

[0941] 在温育180min后,将200μL温育混合物转入1.5mL试管并用400μL终止溶液(含有0.2μM甲苯磺丁脲作为内标的冰冷乙腈)猝灭。将样品以12000rpm离心10分钟,并且将得到的上清液进行LC-MS/MS分析。

[0942] 按照如下方式制备校准曲线。向200μL细胞混悬液(细胞密度为180万细胞/mL)中加入198μL肝细胞铺板培养液和2μL在DMSO中的适当浓度的化合物。充分混合样品,并且将200μL该混合物转移到400uL终止溶液(参见上文)中。标准曲线范围为1μM-25μM。

[0943] 生物分析

[0944] 用API5500LC-MC/MC仪器以ESI-正MRM模式定量化合物。前药转化和代谢物生成的结果概述在表2中。

[0945] 表2:与50μM前药温育3小时后在人肝细胞中形成的代谢物浓度

[0946]

实施例编号	代谢产物	人肝细胞中产物的浓度(μM)
2-A	1-A	8.7
3-A	1-A	19.3
4-A	1-A	10.3

16-A	14-A	7.3
17-A	14-A	7.3
泛昔洛韦	喷昔洛韦	23.5

[0947] 在人肝细胞中，实施例2-A、实施例3-A、实施例4-A、实施例16-A和实施例17-A的化合物以及泛昔洛韦分别被代谢成实施例1-A、实施例14-A的相应的活性代谢物和喷昔洛韦。

[0948] 实施例45

[0949] TLR7激动剂实施例1-A活化鼠TLR7

[0950] 使用得自InvivoGen(目录号#:hkb-mtlr7,San Diego,California,USA)的稳定的HEK293-Blue-mTLR7细胞系评价TLR7激动剂实施例1-A活化鼠TLR7的效能。与实施例43中所述的HEK293-Blue-hTLR7类似，HEK293-Blue-mTLR7被设计用于通过监测NF-κB活化来研究鼠TLR7的刺激。将SEAP报道基因置于与5个NF-κB和AP-1-结合位点融合的IFN-β最小启动子控制下。通过用TLR7配体刺激鼠TLR7时NF-κB和AP-1活化来诱导SEAP表达。用QUANTI-Blue™试剂盒(目录号#:rep-qb1,Invivogen,San Diego,Ca,USA)在655nm波长处测定细胞培养物上清液中的SEAP表达，这是一种在碱性磷酸酶的存在下变成紫色/蓝色的检测培养液。

[0951] 将HEK293-Blue-mTLR7细胞以250,000～450,000细胞/mL的密度在96-孔板中的Dulbecco改良的Eagle培养液(DMEM)中以180μL的体积温育24小时，所述Dulbecco改良的Eagle培养液(DMEM)包含4.5g/L葡萄糖、50U/mL青霉素、50mg/mL链霉素、100mg/mL Normocin、2mM L-谷氨酰胺、10％(v/v)热灭活胎牛血清。然后将HEK293-细胞与添加的20μL顺序稀释的测试化合物一起在最终浓度为1％的DMSO的存在下在37℃下、在CO_2温育箱中温育20小时。将来自每个孔的20μL上清液与180μL Quanti-blue底物溶液一起在37℃下温育2小时，然后在655nm下用分光光度计读取吸光度。

[0952] 如图1中所示，实施例1-A以剂量依赖性方式活化鼠TLR7，EC50为71.8μM。

[0953] 实施例46

[0954] TLR7激动剂实施例1-A在体外诱导鼠外周血单核细胞(PBMC)中的抗病毒细胞因子

[0955] 为了证实本发明化合物在白细胞上活化TLR7，用实施例1-A对鼠PBMC(得自ALLCells,LLC.)进行刺激。将7000万鼠PBMC(C57b1/6品系)以在包含10％胎牛血清的1.5mL RPMI-1640培养液中$2x10^6$/mL的浓度接种到24-孔板的每个孔中。将接种的PBMC与2至10μM浓度范围的实施例1-A一起温育24小时。收集50μL细胞培养液并用36plex Procarta多重试剂盒(ebioscience EPX360-26092-901,eBioscience)按照制造商的说明书进行分析，该试剂盒测定15个细胞因子分析物的水平。

[0956] 如图2中所示，经测定实施例1-A以剂量依赖性方式诱导高水平的IFNα、IP10、TNFα和IL-6。经刺激的PBMC中这些细胞因子水平的增加证实TLR7激动剂实施例1-A诱导免疫活化并且具有治疗感染性疾病的潜能。

[0957] 实施例47

[0958] 实施例4-A减少AAV-HBV模型中的HBV DNA和HBsAg

[0959] 使用AAV-HBV小鼠模型评价实施例4-A的体内抗病毒效能。通过给C57BL/6小鼠注射携带可复制HBV(乙型肝炎病毒)基因组的重组腺相关病毒(AAV)(AAV-HBV)生成这种用于HBV感染的小鼠模型。在感染后2-3周内，在感染小鼠的血清中检测到高水平的HBV病毒标志物，例如HBV基因组DNA和HBsAg(HBV表面抗原)。由于具有持续的HBV病毒血症和完全有效的

免疫系统，所以AAV-HBV模型适合于研究实施例4-A的体内效能。

[0960] 进行两次独立的体内研究以评价实施例4-A在100mg/kg和300mg/kg下的抗病毒效能。每组研究使用10只4-5周龄的无特异病原体的雄性C57BL/6小鼠，该小鼠得自中国科学院上海实验动物中心(SLAC)，并且按照机构动物保护指南(Institutional Animal Care guidelines)将它们圈养在动物护理设施中的单独通风的温度和光照条件受控的笼中。AAV-HBV病毒储备溶液购自北京五加和分子医学研究所有限公司(中国，北京)。通过尾静脉注射给C57BL/6小鼠注射200μL在盐水缓冲液中的重组病毒。在注射后14天时给小鼠放血以监测血清中HBsAg、HBeAg和HBV基因组DNA的水平，并根据这些HBV生物标志物水平随机分组。然后按照如表3中所示的研究设计治疗分组的小鼠。

[0961] 表3.AAV-HBV小鼠模型中的体内研究

[0962]

研究#	组#	小鼠#	治疗		
			化合物	剂量 (mg/kg)	药物递送
1	1	5	溶媒	0	PO, QOD, 42D
	2	5	实施例 4-A	100	
2	3	5	溶媒	0	
	4	5	实施例 4-A	300	

[0963] 用溶媒安慰剂(2％Klucel LF、0.1％聚山梨醇酯80和0.1％对羟苯甲酸水溶液)治疗1和3组小鼠；给2和4组小鼠分别口服施用100mg/kg和300mg/kg的实施例4-A，隔天1次(QOD)。将全部小鼠治疗总计6周。每周2次收集血清样品以便监测HBV生物标志物水平。使用CLIA试剂盒(Autobio Diagnostics Co.,Ltd,中国郑州)，根据制造商的说明书测定血清HBsAg。HBsAg的定量下限(LLQ)为0.1ng/mL。使用500倍血清稀释液(对于HBsAg)获得标准曲线的线性范围内的值。使用MagNA纯96DNA和病毒NA小体积试剂盒(Roche)，按照制造商的说明书提取血清HBV DNA。通过实时定量PCR(qPCR)，使用用于特异性扩增和检测来自核苷酸2969-3096的128bp HBV基因组区的HBV-特异性引物和探针组分析DNA样品。HBV DNA的LLQ为20个拷贝/μL。

[0964] 如图3中所示，在6周的治疗后，100mg/kg的实施例4-A诱导超过2-log的HBV DNA减少和1.5-log的HBsAg减少。在300mg/kg的较高剂量下，在治疗结束时，实施例4-A将HBV DNA减少了3-log以上并且将HBsAg减少了2.7-log。本研究结果清楚地证实了实施例4-A的体内抗病毒效能并且进一步印证了本发明化合物在开发用于感染性疾病的新疗法中的潜能。

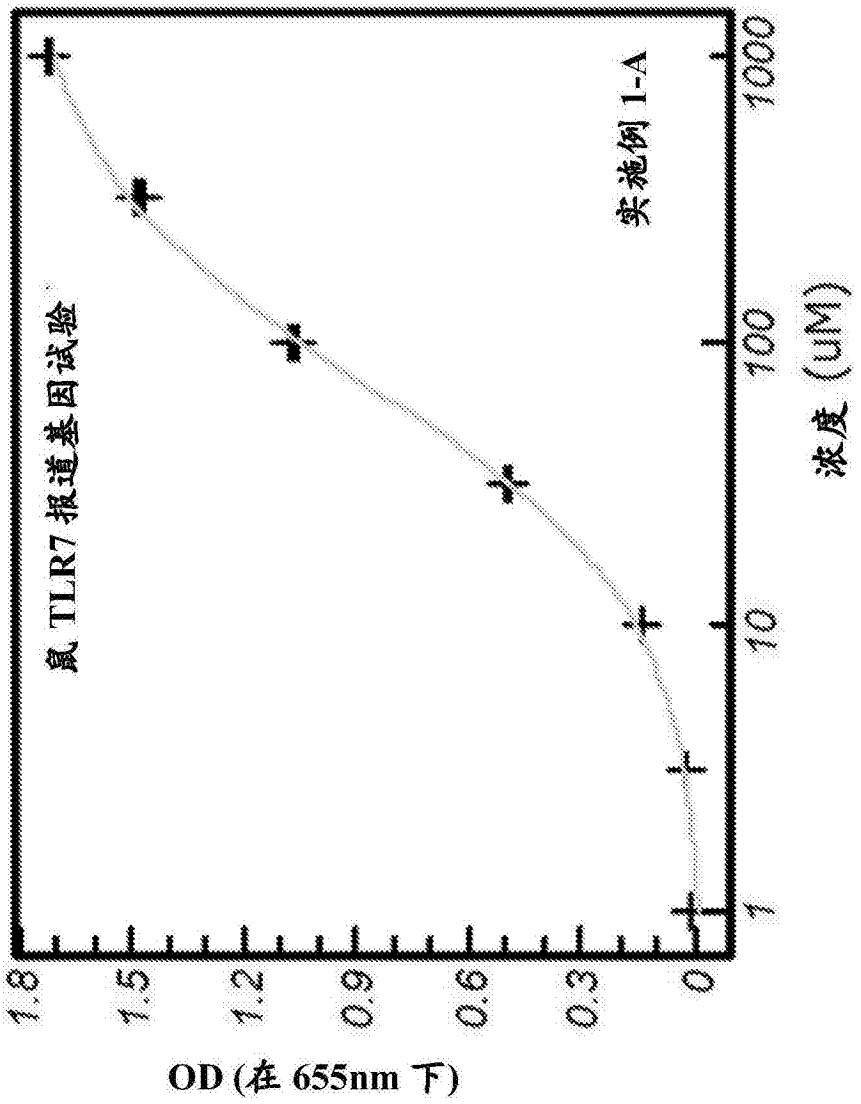

鼠 TLR7 报道基因试验
实施例 1-A
浓度 (uM)
1000
100
10
1
1.8
1.5
1.2
0.9
0.6
0.3
0
OD (在 655nm 下)

图1

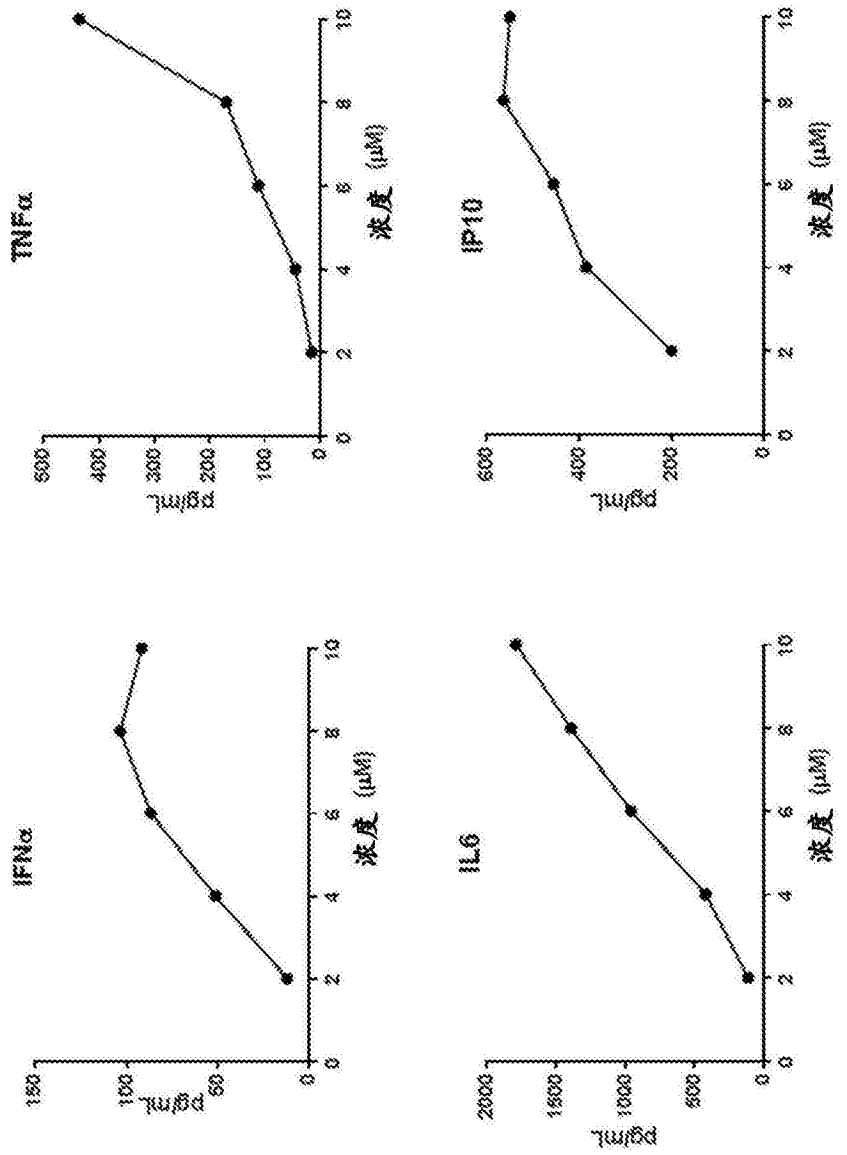


图2

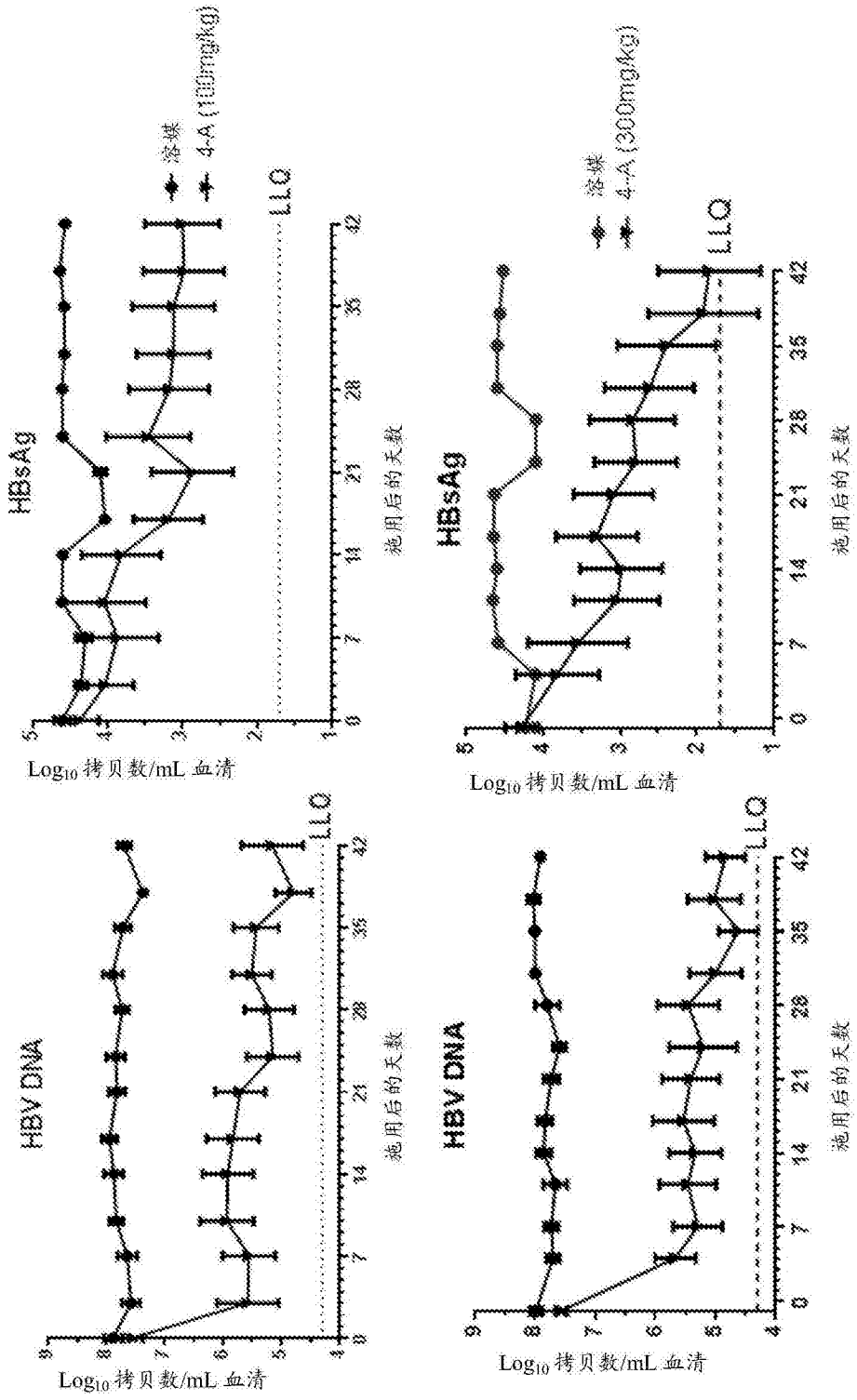

HBsAg
溶媒
4-A (100mg/kg)
LLQ
Log10 拷贝数/mL 血清
施用后的天数
HBsAg
溶媒
4-A (300mg/kg)
LLQ
Log10 拷贝数/mL 血清
施用后的天数
HBV DNA
LLQ
Log10 拷贝数/mL 血清
施用后的天数
HBV DNA
LLQ
Log10 拷贝数/mL 血清
施用后的天数

图3