



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114008048 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 01

(21) 申请号 202080045115.6

(22) 申请日 2020.06.18

(30) 优先权数据

62/864,031 2019.06.20 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/038395 2020.06.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/257429 EN 2020.12.24

(71) 申请人 卡利泰拉生物科技公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 陈丽晶 R·J·比洛多 J·李

T·F·斯坦顿

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 李进 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 473/40 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

权利要求书19页 说明书70页

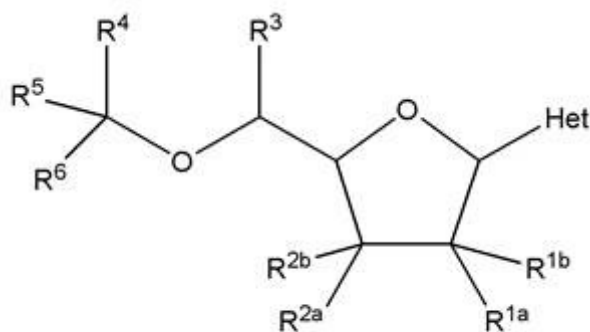
(54) 发明名称

外核苷酸酶抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及新杂环化合物及其药物制剂。本发明还涉及使用本发明的新杂环化合物治疗或预防癌症的方法。

1. 式 (I) 化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐和/或前药,其中

Het是杂环基或杂芳基;

R<sup>1a</sup>选自H、卤素、羟基、氰基、叠氮基、氨基、-O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>酰基氧基和C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sup>1b</sup>选自H和卤素;

R<sup>2a</sup>选自H、卤素、羟基、氰基、叠氮基、氨基、C<sub>1-6</sub>酰基氧基、-O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sup>2b</sup>选自H和卤素;

R<sup>3</sup>选自H和烷基;

R<sup>4</sup>选自芳基和杂芳基;

R<sup>5</sup>选自芳烷基和杂芳烷基;

R<sup>6</sup>选自-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>和-P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>);

R<sup>9</sup>独立地选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基;

R<sup>10</sup>独立地选自烷基、烯基、炔基、氨基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基;

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>14</sup>独立地选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基;和

R<sup>13</sup>选自H、羟基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基;

条件是

如果R<sup>4</sup>是未取代或取代的四唑基,和

R<sup>6</sup>是-C(O)OR<sup>9</sup>,则

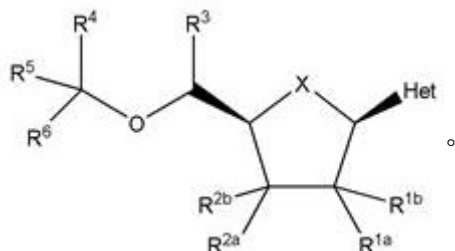
R<sup>5</sup>不是未取代的-CH<sub>2</sub>-吡啶基、未取代的-CH<sub>2</sub>-噻吩基、被-C(O)OH基团取代的-CH<sub>2</sub>-噻吩基、未取代的苄基或被三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基羰基、-C(O)OH、苄氧基或苯基基团取代的苄基。

2. 权利要求1的化合物,其中R<sup>1a</sup>是H或羟基。

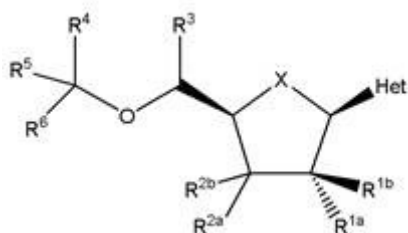
3. 权利要求1或2的化合物,其中R<sup>1b</sup>是H。

4. 权利要求1的化合物,其中R<sup>1a</sup>是H且R<sup>1b</sup>是卤素,优选F。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物,其中 $R^{2a}$ 是H或羟基,优选羟基。  
 6. 权利要求1-5中任一项的化合物,其中 $R^{2b}$ 是H。  
 7. 权利要求1的化合物,其中 $R^{1a}$ 是羟基, $R^{1b}$ 是H, $R^{2a}$ 是羟基,且 $R^{2b}$ 是H。  
 8. 前述权利要求中任一项的化合物,具有以下结构:

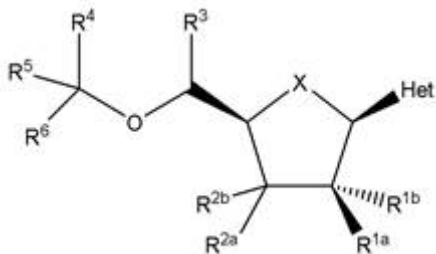


9. 前述权利要求中任一项的化合物,其中 $R^{1a}$ 为 $\alpha$ -构型。  
 10. 权利要求9的化合物,其中式(I)化合物具有结构(IA):



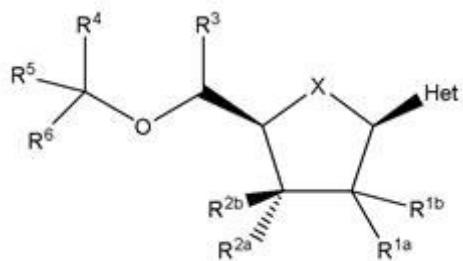
(IA)。

11. 权利要求1-8中任一项的化合物,其中 $R^{1a}$ 为 $\beta$ -构型。  
 12. 权利要求11的化合物,其中式(I)化合物具有结构(IB):



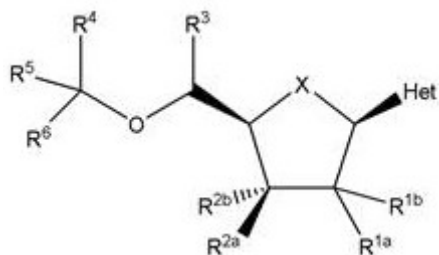
(IB)。

13. 前述权利要求中任一项的化合物,其中 $R^{2a}$ 为 $\alpha$ -构型。  
 14. 权利要求13的化合物,其中式(I)化合物具有结构(IC):



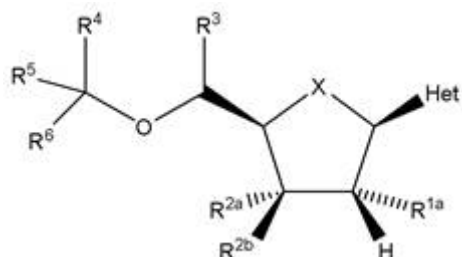
(IC)。

15. 权利要求1-12中任一项的化合物,其中 $R^{2a}$ 为 $\beta$ -构型。  
 16. 权利要求15的化合物,其中式(I)化合物具有结构(ID):



(ID)。

17. 权利要求8的化合物, 其中式(I) 化合物具有结构(IE) :



(IE)。

18. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中R<sup>3</sup>是H。

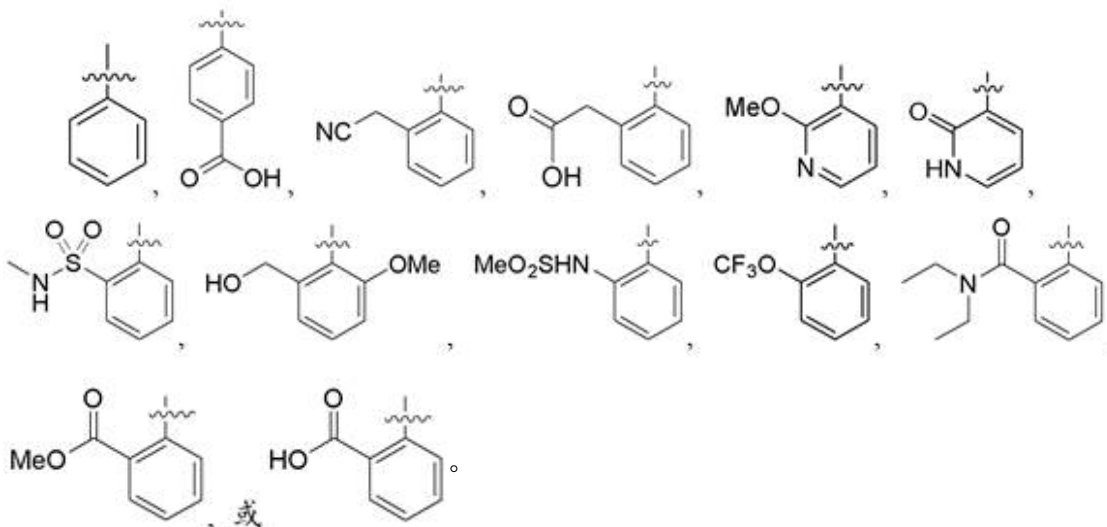
19. 权利要求18的化合物, 其中R<sup>4</sup>是噻唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基或噻吩基。

20. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中R<sup>5</sup>是芳烷基, 优选苄基。

21. 权利要求20的化合物, 其中R<sup>5</sup>是芳烷基或杂芳烷基, 未被取代或被一个或多个选自羧基、杂芳基和芳基的取代基, 优选芳基或杂芳基取代。

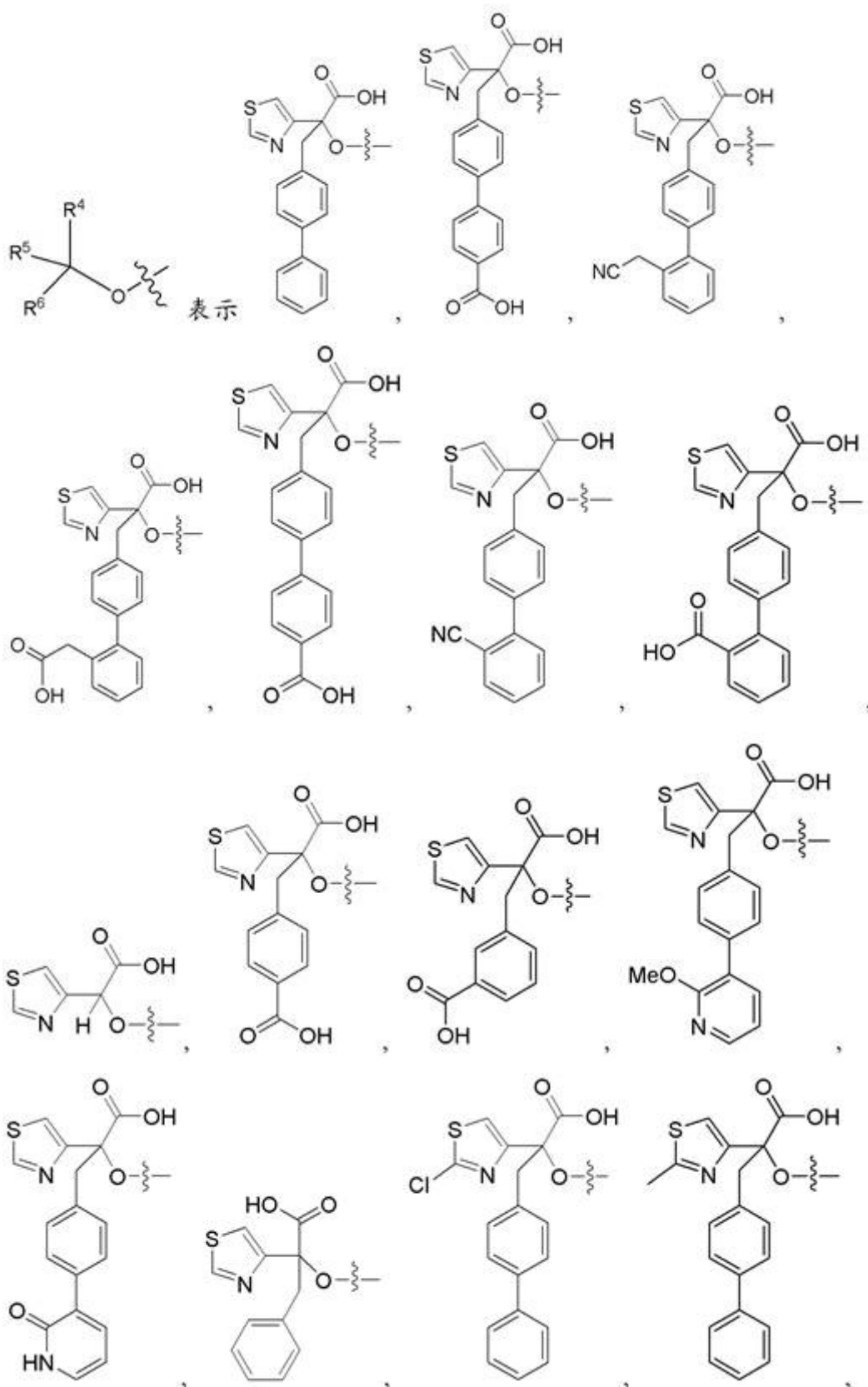
22. 权利要求21的化合物, 其中R<sup>5</sup>是在芳环(例如, 在苯环的对位被取代的苄基) 上被第二芳基或杂芳基环(优选苯环) 取代的芳烷基, 所述第二芳基或杂芳基环未被取代或被一个或多个取代基取代, 所述取代基例如选自羟基、氰基、烷基、烷氧基、酰氨基、羧基、烷氧基羰基、杂环基、杂芳基和磺酰氨基。

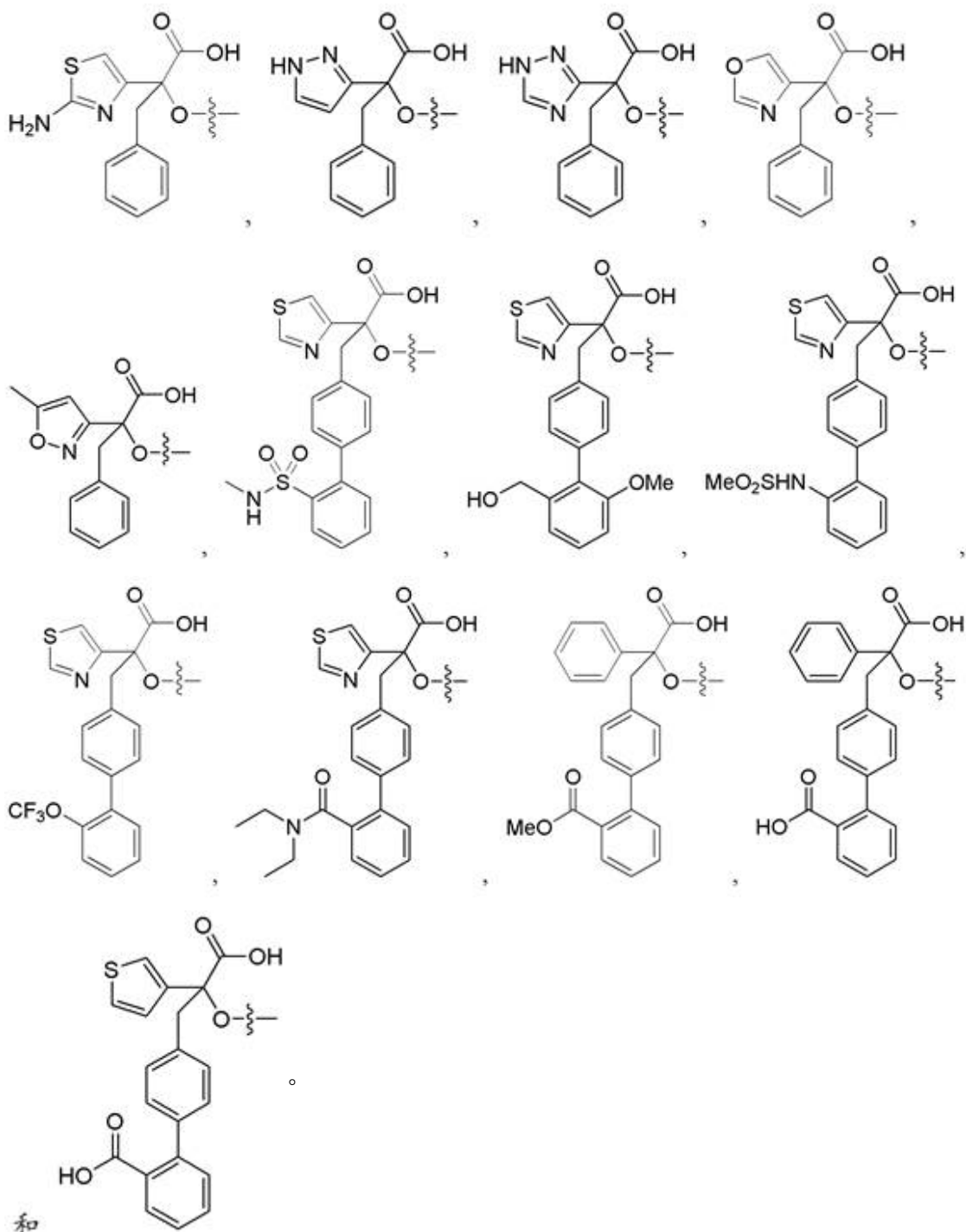
23. 权利要求22的化合物, 其中R<sup>5</sup>是在苯环上(例如在4位) 被以下取代的苄基:



24. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中R<sup>6</sup>是-C(O)OR<sup>9</sup>并且R<sup>9</sup>是H或烷基。

25. 权利要求1-16中任一项的化合物, 其中





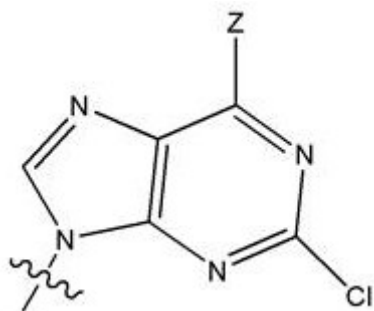
26. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 $R^9$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基。

27. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中Het选自6-至10-元芳基、5-至8-元杂环基、5-至8-元单环或5-至10-元双环杂芳基, 并且是未被取代的或被一个或多个选自卤素、烷氧基和氨基的取代基取代。

28. 权利要求27的化合物, 其中Het取代基选自卤素和氨基。

29. 权利要求27的化合物, 其中Het是含氮杂环基或杂芳基。

30. 权利要求27的化合物, 其中Het是



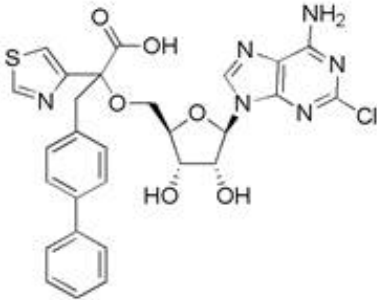
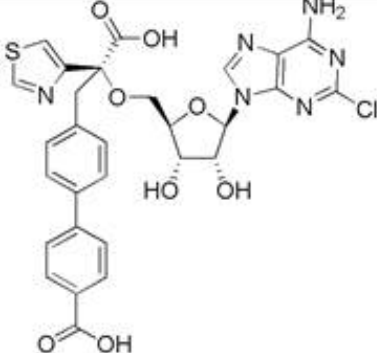
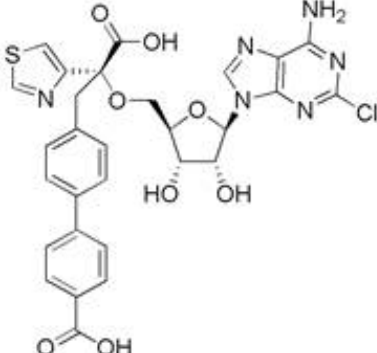
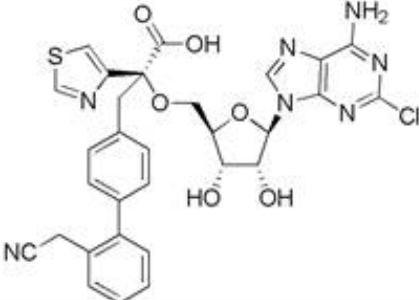
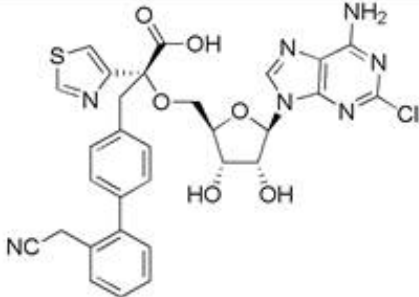
其中

Z是 $OR^7$ 或 $NR^7R^8$

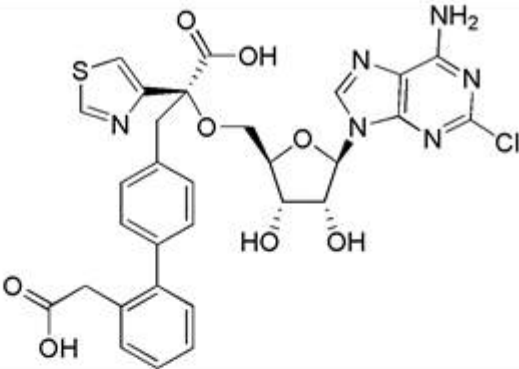
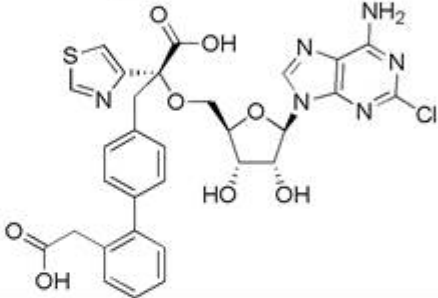
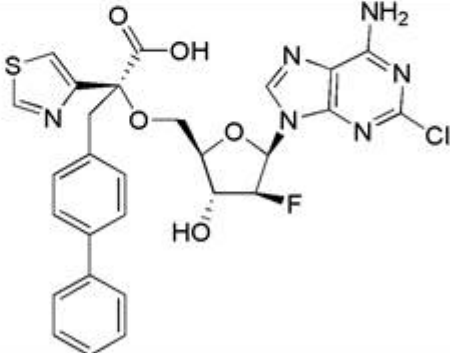
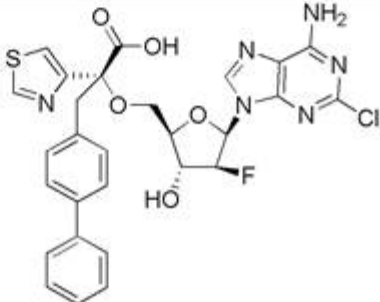
$R^7$ 选自H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基和杂环基；和  
 $R^8$ 是H或烷基。

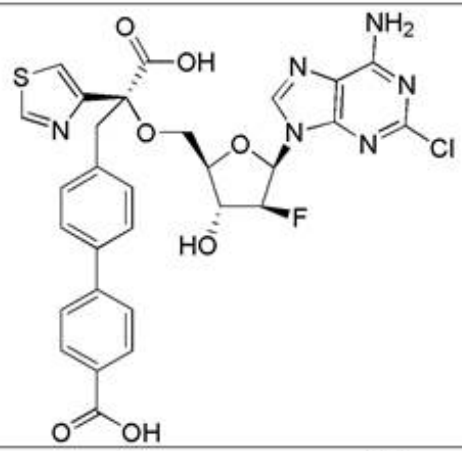
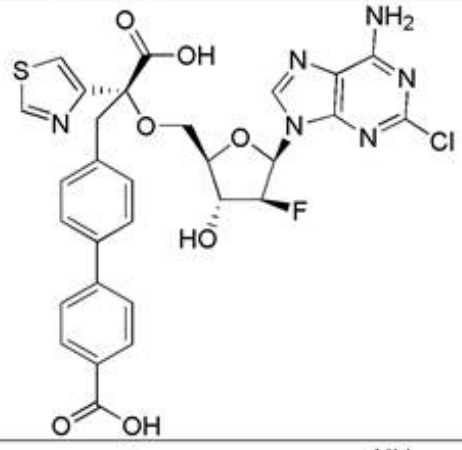
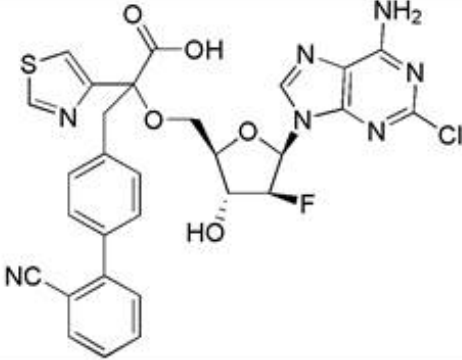
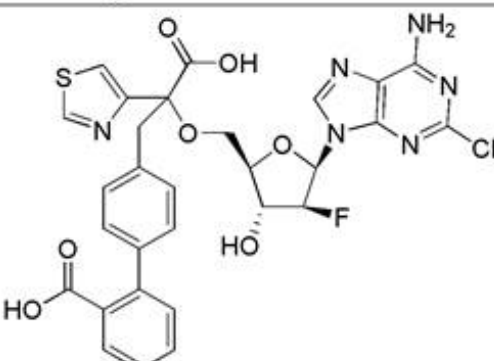
31. 权利要求30的化合物，其中 $R^7$ 是烷基且 $R^8$ 是H。

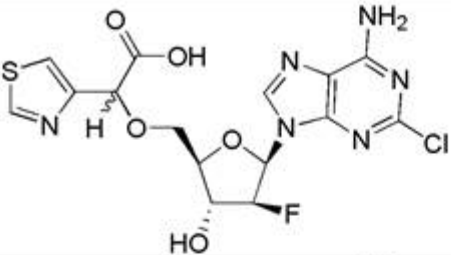
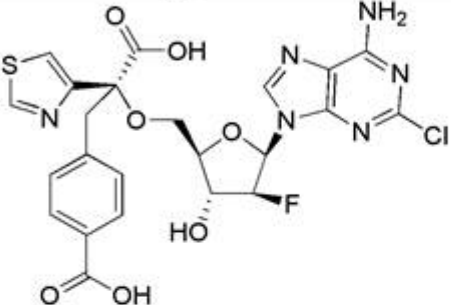
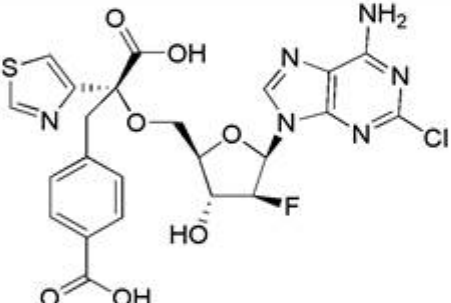
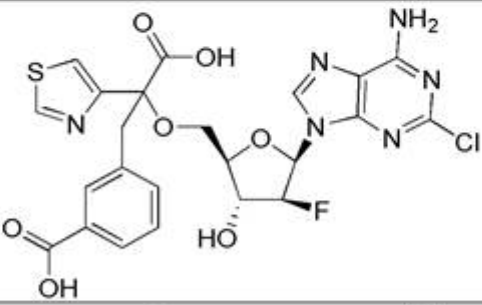
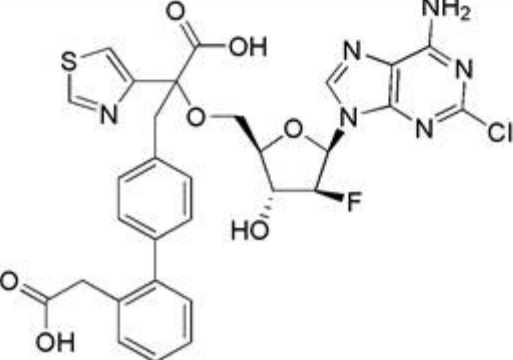
32. 选自以下的化合物：

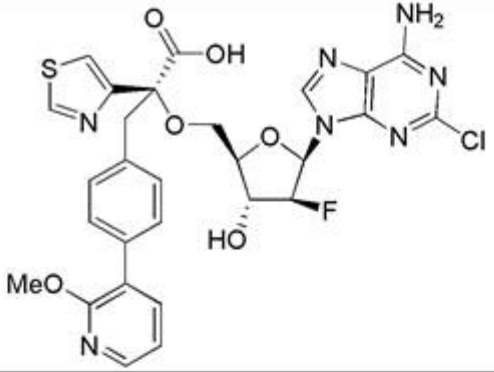
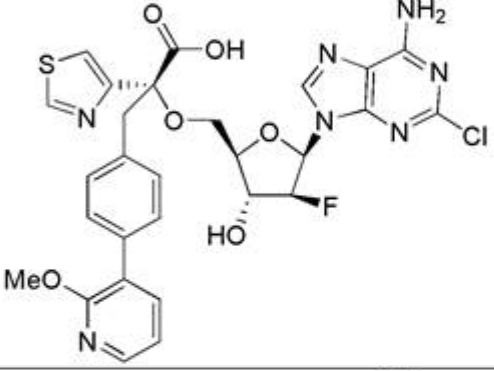
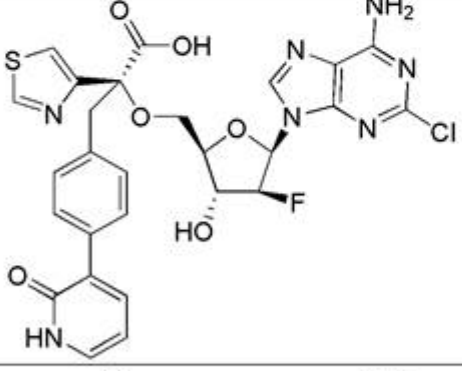
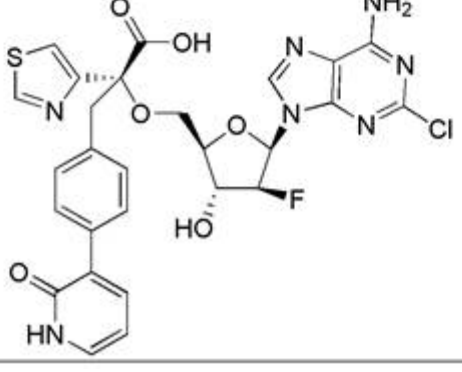
实施例 #	化合物
1	
2	
3	
4	
5	

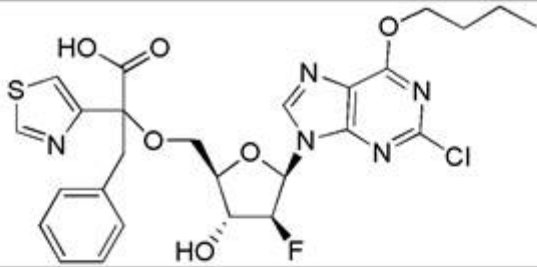
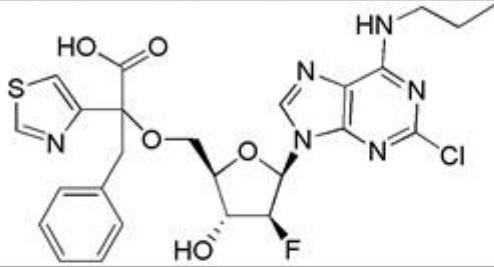
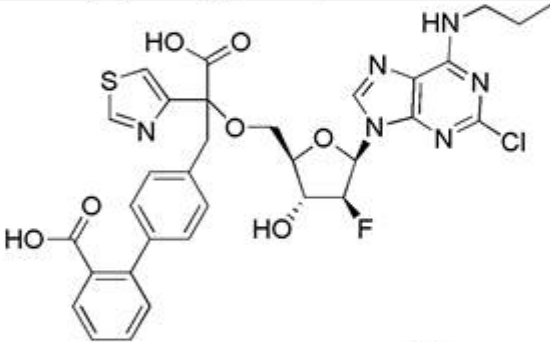
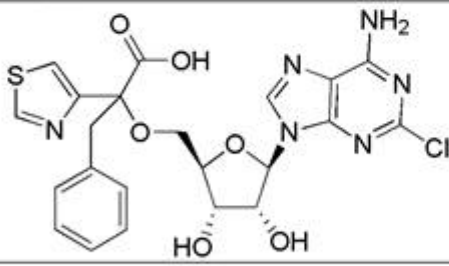
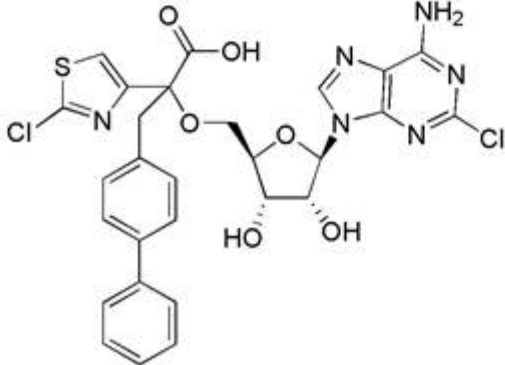


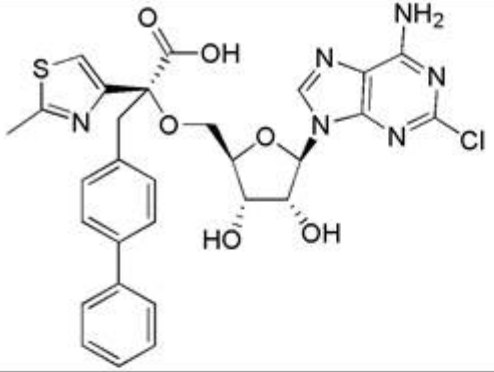
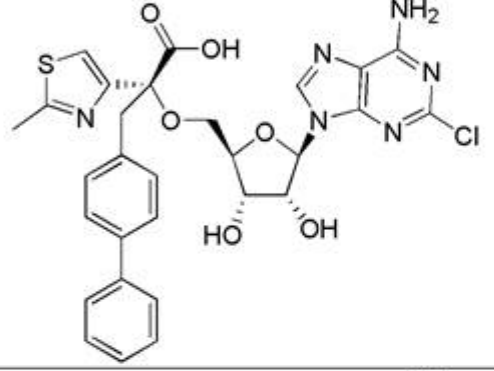
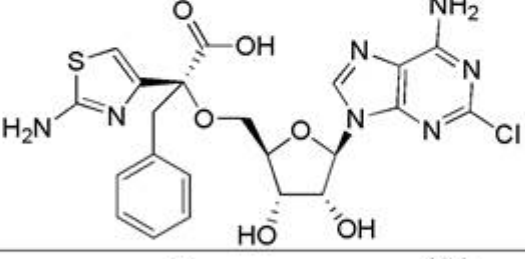
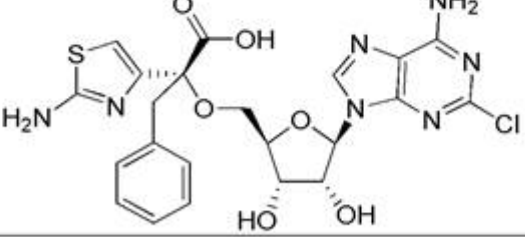
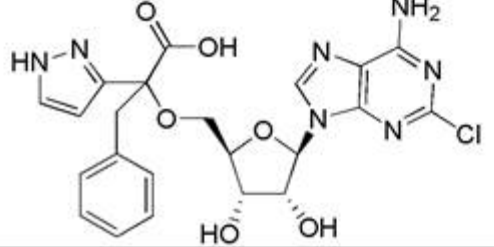
实施例 #	化合物
6	
7	
8	
9	

实施例 #	化合物
10	
11	
12	
13	

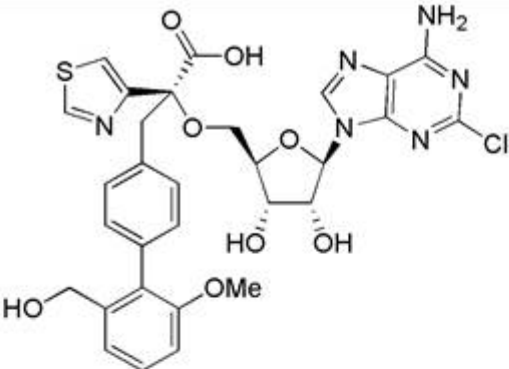
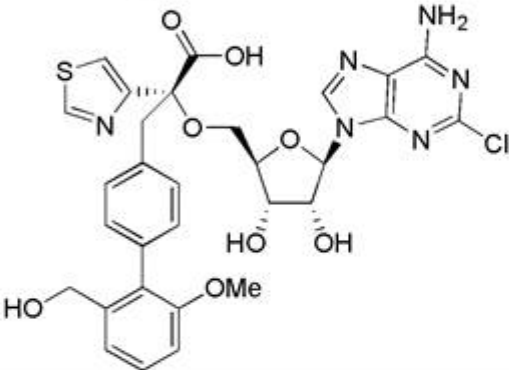
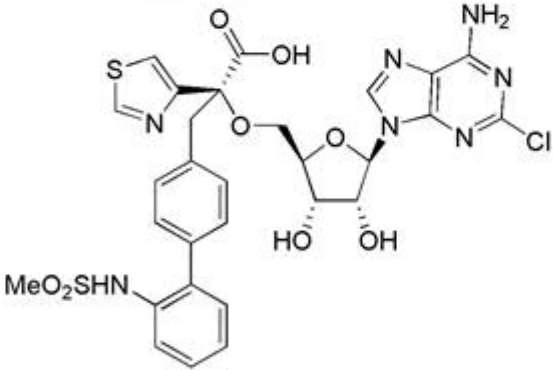
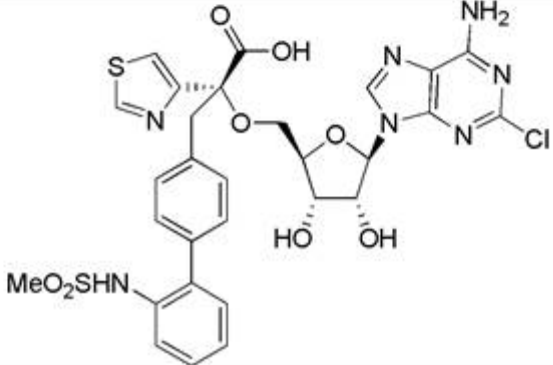
实施例 #	化合物
14	
15	
16	
17	
18	

实施例 #	化合物
19	
20	
21	
22	

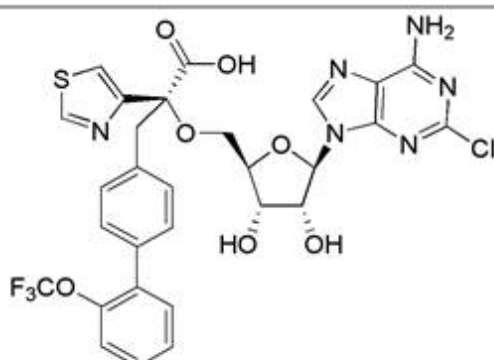
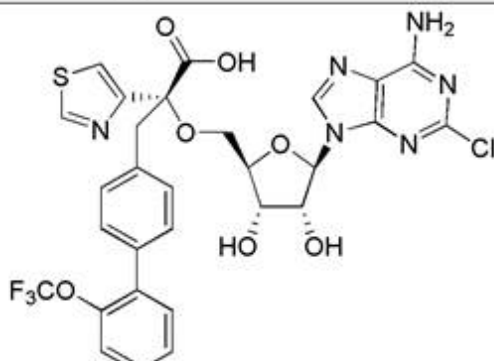
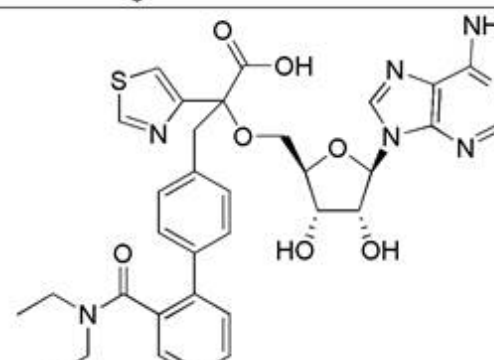
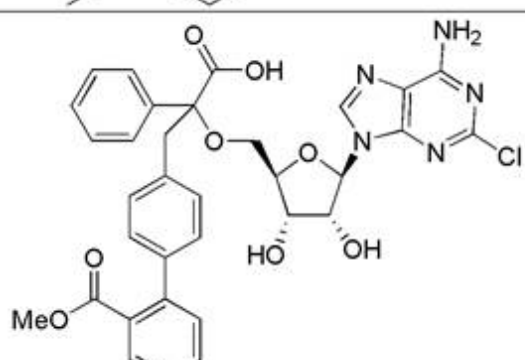
实施例 #	化合物
23	
24	
25	
26	
27	

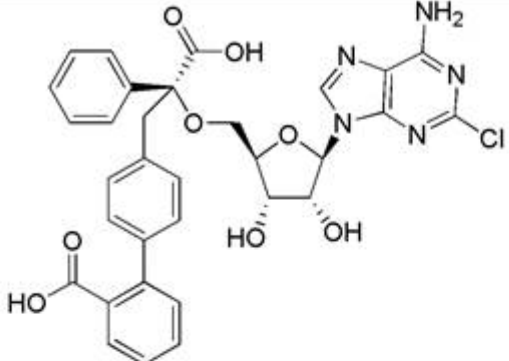
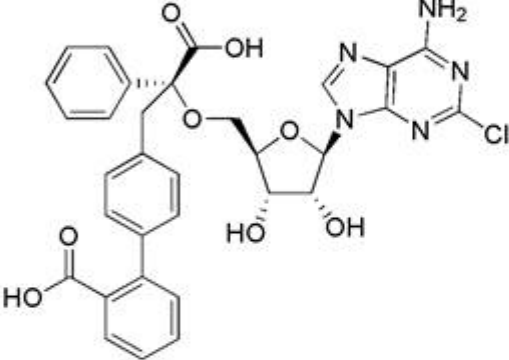
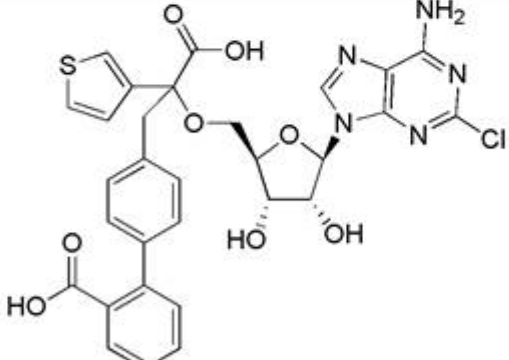
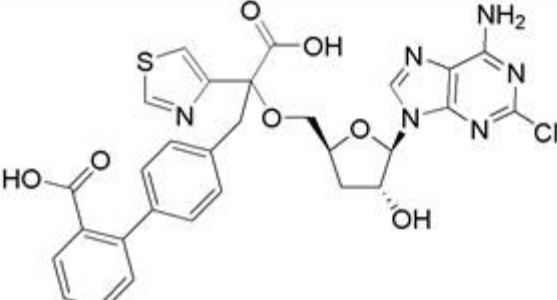
实施例 #	化合物
28	
29	
30	
31	
32	

实施例 #	化合物
33	
34	
35	
36	
37	
38	

实施例 #	化合物
39	
40	
41	
42	



实施例 #	化合物
43	
44	
45	
46	

实施例 #	化合物
47	
48	
49	
50	

或其药学上可接受的盐。

33. 药物组合物, 其包含根据权利要求1-32中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

34. 一种抑制细胞中CD73的方法, 包括使细胞与权利要求1-32中任一项的化合物或其药学上可接受的盐接触。

35. 治疗选自癌症,脑和心脏缺血性疾病,纤维化,免疫和炎性紊乱,炎性肠动力紊乱,神经病学、神经变性和CNS的紊乱和疾病,抑郁症,帕金森氏病和睡眠紊乱的疾病或紊乱的方法,包括给予权利要求1-32中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

36. 权利要求35的方法,其中所述癌症选自膀胱癌、骨癌、脑癌、乳腺癌、贲门癌、宫颈癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、纤维肉瘤、胃癌、胃肠癌、头颈癌、卡波西肉瘤、肾癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、阴茎癌、前列腺癌、睾丸生殖细胞癌、胸腺瘤和胸腺癌。

37. 权利要求35的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、脑癌、结肠癌、纤维肉瘤、肾癌、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌和前列腺癌。

38. 权利要求35-37中任一项的方法,其中所述癌症是乳腺癌。

39. 权利要求35-38中任一项的方法,还包括联合给予一种或多种另外的化学治疗剂。

40. 权利要求39的方法,其中所述一种或多种另外的化学治疗剂选自1-氨基-4-苯基氨基-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-蒽基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、ABT-263、二马来酸阿法替尼、阿西替尼、氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、APCP、天冬酰胺酶、AZD5363、卡介苗(bcg)、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、 $\beta$ -亚甲基-ADP (AOPCP)、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛、卡博替尼、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡非佐米、卡莫司汀、色瑞替尼、苯丁酸氮芥、氯喹、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、cobimetinib、秋水仙素、克唑替尼、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、脱甲绿胶霉素(demethoxyviridin)、地塞米松、二氯乙酸盐、己二烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、艾日布林、厄洛替尼、雌二醇、雌莫司汀、依托泊苷、依维莫司、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉非替尼、吉西他滨、染料木碱、戈舍瑞林、GSK1120212、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、伊沙匹隆、来那度胺、来曲唑、亚叶酸、亮丙立德、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼达明、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、二甲双胍、甲氨蝶呤、米替福新、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、MK-2206、突变霉素、N-(4-氨磺酰基苯基硫代氨基甲酰基)新戊酰胺、NF279、NF449、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、帕唑帕尼(pazopanib)、pemexetred、喷司他丁、哌立福辛、PF-04691502、普卡霉素、泊马度胺、吡吩姆钠、PPADS、丙卡巴肼、槲皮素、雷替曲塞、雷莫芦单抗、活性蓝2、利妥昔单抗、rolofylline、罗米地辛、rucaparib、司美替尼(selumetinib)、西罗莫司、2,4-二硝基苯磺酸钠、索拉菲尼、链佐星、舒尼替尼、苏拉明、talazoparib、他莫昔芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、二氯二茂钛、tonapofylline、托泊替康、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠单抗、维A酸、veliparib、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和伏立诺他(SAHA)。

41. 权利要求39的方法,其中所述一种或多种另外的化学治疗剂选自1-氨基-4-苯基氨基-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二

氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-蒽基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、APCP、 $\beta$ -亚甲基-ADP (AOPCP)、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、氟达拉滨、多柔比星、吉西他滨、N-(4-氨磺酰基苯基硫代氨基甲酰基)新戊酰胺、NF279、NF449、PPADS、槲皮素、活性蓝2、rolofylline、2,4-二硝基苯磺酸钠、苏拉明和 tonapofylline。

42. 权利要求39的方法,其中所述另外的化学治疗剂是免疫肿瘤剂。

## 外核苷酸酶抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2019年6月20日提交的美国临时专利申请No.62/864,031的优先权利益,该申请通过引用整体并入本文。

[0003] 背景

[0004] CD73,也称为5'-核苷酸酶(5'-NT)或外-5'-核苷酸酶(Ecto 5' NTase),是膜结合的细胞表面酶,其主要作用是催化细胞外核苷酸(例如,AMP)转化为其相应的核苷(例如,腺苷)。CD73发现于大多数组织中并在淋巴细胞、内皮细胞和上皮细胞上表达。它也在许多肿瘤细胞系中广泛表达,特别是在癌组织中上调(Antonioli et al.,Nat.Rev.Cancer,13:842-857,2013)。

[0005] 与CD39(外-ATP酶)合作,CD73从ATP/AMP产生腺苷,其通常从受损或发炎的细胞释放到细胞外环境中。CD73产生的细胞外腺苷与靶细胞上的G蛋白偶联受体相互作用。这种信号传导的重要的下游作用是通过许多途径的增加的免疫抑制。例如,CD73是T淋巴细胞上的共信号传导分子。在正常情况下,细胞外腺苷水平促进自限性免疫反应,该反应防止过度炎症和组织损伤。对于肿瘤,异常增加的CD73的优点是所得的增加的CD73催化的腺苷水平产生抗肿瘤免疫系统反应的抑制。

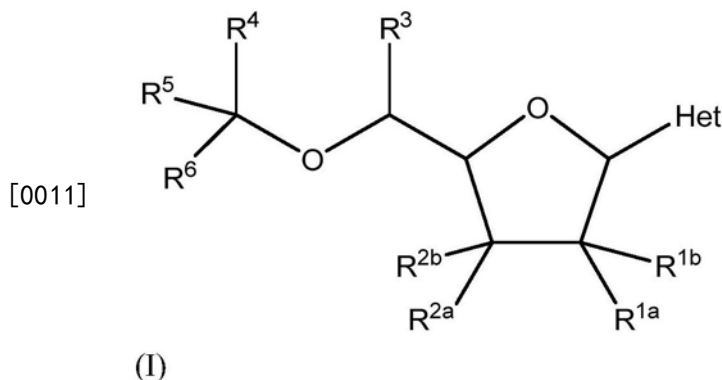
[0006] 尽管CD73在癌症免疫抑制中起作用,但CD73的更高表达与肿瘤进展的多个阶段相关,该阶段包括肿瘤血管形成、侵袭性和转移,以及与更短的乳腺癌患者存活时间相关。这些观察结果中的一些是由于CD73作为淋巴细胞与内皮结合所需的粘附分子的酶独立性功能。

[0007] 总体而言,CD73已成为开发新的癌症疗法的重要靶标,无论是作为单一药物还是与其它癌症疗法组合。实际上,将CD73单克隆抗体与用于其它化疗靶标的抗体组合提高了动物癌症模型中的反应和存活率(Allard et al.,Clin.Cancer Res.,19:5626-35,2013)。

[0008] 许多目前的癌症治疗和化学治疗剂未能成功治疗所有患者或被治疗患者的所有症状,并且许多这些疗法与不良副作用相关。由于某些癌症对各种化学治疗剂产生耐药性,因此需要替代的癌症疗法。因此,需要用于治疗癌症和其它疾病的其它化合物和方法。

[0009] 概述

[0010] 本文公开了式(I)化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐和/或前药,其中

[0013] Het是杂环基或杂芳基；

[0014]  $R^{1a}$ 选自H、卤素、羟基、氰基、叠氮基、氨基、-O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>酰基氧基和C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0015]  $R^{1b}$ 选自H和卤素；

[0016]  $R^{2a}$ 选自H、卤素、羟基、氰基、叠氮基、氨基、C<sub>1-6</sub>酰基氧基、-O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基；

[0017]  $R^{2b}$ 选自H和卤素；

[0018]  $R^3$ 选自H和烷基；

[0019]  $R^4$ 选自芳基和杂芳基；

[0020]  $R^5$ 选自芳烷基和杂芳烷基；

[0021]  $R^6$ 选自-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>和-P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>)；

[0022]  $R^9$ 独立地选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；

[0023]  $R^{10}$ 独立地选自烷基、烯基、炔基、氨基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；和

[0024]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基；和

[0025]  $R^{13}$ 选自H、羟基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基；

[0026] 条件是

[0027] 如果 $R^4$ 是未取代或取代的四唑基，和

[0028]  $R^6$ 是-C(O)OR<sup>9</sup>，则

[0029]  $R^5$ 不是未取代的-CH<sub>2</sub>-吡啶基、未取代的-CH<sub>2</sub>-噻吩基、被-C(O)OH基团取代的-CH<sub>2</sub>-噻吩基、未取代的苄基或被三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基羰基、-C(O)OH、苄氧基或苯基基团取代的苄基。

[0030] 在某些实施方案中，本发明提供了适用于受试者的治疗或预防癌症的药物组合物，其包含有效量的本文所述的任何化合物（例如，本发明的化合物，例如式(I)化合物，或其药学上可接受的盐），和一种或多种药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，药物制剂可用于治疗或预防如本文所述的病症或疾病。

[0031] 本文公开了治疗受益于CD73抑制的疾病和病症的方法，包括向有此需要的受试者给予有效量的本文公开的化合物（例如，式(I)化合物或本文公开的其任何实施方案）。在某些实施方案中，人类受试者需要这种治疗。这些疾病包括但不限于癌症，例如肺癌、肾癌、皮肤癌、乳腺癌和卵巢癌。可以使用本文描述的方法治疗的其它疾病和病症包括但不限于神经病学、神经变性和CNS紊乱和疾病，诸如抑郁症和帕金森氏病、脑和心脏缺血性疾病、睡眠紊乱、纤维化、免疫和炎性紊乱。

[0032] 本文提供式(I)化合物与单克隆抗体和其它化学治疗剂的组合疗法，其可以增强治疗益处，超出单独辅助疗法的能力。

[0033] 详细说明

[0034] 定义

[0035] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有本公开领域的技术人员通常理解的含义。以下参考文献为本领域技术人员提供了本公开中使用的许多术语的一般定义:Singleton et al.,Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed.1994);The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed.,1988);The Glossary of Genetics,5th Ed.,R.Rieger et al.(eds.),Springer Verlag (1991);和Hale&Marham,The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。如本文所用,除非另有说明,否则以下术语具有下文所赋予它们的含义。

[0036] 在一些实施方案中,化学结构公开了相应化学名称。如果发生冲突,含义以化学结构为准,而不是以名称为准。

[0037] 在本公开中,“含”、“包含”、“含有”和“具有”等可以具有美国专利法中赋予它们的含义并且可以表示“包括”、“涵盖”等;“基本上由.....组成”或“基本由...组成”同样具有美国专利法中赋予的含义,并且该术语是开放式的,允许存在超出所提及的对象,只要所提及的对象的基本或新颖性特征没有被超出所提及的对象的存在实质地改变,但不包括现有技术实施方案。

[0038] 除非特别说明或从上下文中显而易见,否则如本文所用,术语“或”应理解为包括在内的。除非特别说明或从上下文中显而易见,否则如本文所用,术语“一种”、“一个”和“该”应理解为单数或复数。

[0039] 术语“酰基”是本领域公认的并且是指由通式烃基C(O)-、优选烷基C(O)-表示的基团。

[0040] 术语“酰基氨基”是本领域公认的并且是指被酰基取代的氨基,并且可以例如由式烃基C(O)NH-表示。

[0041] 术语“酰基氧基”是本领域公认的并且是指由通式烃基C(O)O-、优选烷基C(O)O-表示的基团。

[0042] 术语“烷氧基”是指具有与其连接的氧的烷基,优选低级烷基。代表性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0043] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基,并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0044] 本文所用的术语“烯基”是指含有至少一个双键的脂族基团,并且意图包括“未取代的烯基”和“取代的烯基”二者,后者是指具有取代基置换烯基的一个或多个碳上的氢的烯基部分。这些取代基可以出现在包括或不包括在一个或多个双键中的一个或多个碳上。此外,这些取代基包括所有考虑用于烷基的取代基,如下所述,除非稳定性是禁止的。例如,考虑用一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代烯基。

[0045] “烷基”或“烷烃”是完全饱和的直链或支链非芳族烃。通常,除非另外定义,直链或支链烷基具有1至约20个碳原子,优选1至约10个碳原子。直链和支链烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、戊基和辛基。 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基也称为“低级烷基”。

[0046] 此外,在整个说明书、实施例和权利要求中使用的术语“烷基”(或“低级烷基”)旨在包括“未取代的烷基”和“取代的烷基”,后者是指具有取代基置换烃主链的一个或多个碳上的氢的烷基部分。如果没有另外说明,则这些取代基可包括例如卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(如硫代酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、

磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸盐、磺酸盐、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果合适,烃链上取代的部分本身可以被取代。例如,取代烷基的取代基可包括取代和未取代形式的氨基、叠氮基、亚氨基、酰氨基、磷酰基(包括膦酸酯和亚膦酸酯)、磺酰基(包括硫酸盐、磺酰氨基、氨磺酰基和磺酸盐)和甲硅烷基,以及醚、烷硫基、羰基(包括酮、醛、羧酸酯和酯)、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等。示例性取代的烷基如下所述。环烷基可以进一步被烷基、烯基、烷氧基、烷硫基、氨基烷基、羰基取代的烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 等取代。

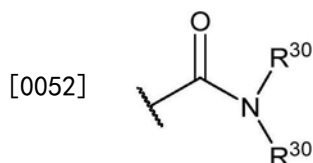
[0047] 当与化学部分(例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)结合使用时,术语“ $\text{C}_{x-y}$ ”意指包括链中含有x至y个碳的基团。例如,术语“ $\text{C}_{x-y}$ 烷基”是指取代或未取代的饱和烃基,包括在链中含有x至y个碳的直链烷基和支链烷基,包括卤代烷基如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。 $\text{C}_0$ 烷基当在末端位置时表示氢,如果在内部则表示键。术语“ $\text{C}_{2-y}$ 烯基”和“ $\text{C}_{2-y}$ 炔基”是指取代或未取代的不饱和脂族基团,其长度和可能的取代类似上述烷基,但分别含有至少一个双键或三键。

[0048] 本文所用的术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

[0049] 本文所用的术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基,并且可以由通式烷基S-表示。

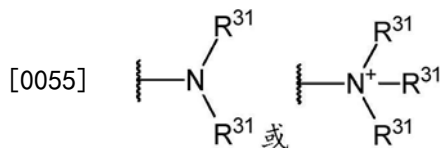
[0050] 如本文所用,术语“炔基”是指含有至少一个三键的脂族基团,并且旨在包括“未取代的炔基”和“取代的炔基”二者,后者是指具有取代基置换炔基的一个或多个碳上的氢的炔基部分。这些取代基可以出现在包括或不包括在一个或多个三键中的一个或多个碳上。此外,这些取代基包括所有考虑用于烷基的取代基,如上所述,除非稳定性是禁止的。例如,考虑炔基被一个或多个烷基、碳环基、芳基、杂环基或杂芳基取代。

[0051] 如本文所用,术语“酰胺”是指基团



[0053] 其中每个 $\text{R}^{30}$ 独立地代表氢或烃基,或两个 $\text{R}^{30}$ 与它们所连接的N原子一起完成环结构中具有4-8个原子的杂环。

[0054] 术语“胺”和“氨基”是本领域公认的并且指未取代的和取代的胺及其盐,例如,可以用以下表示的部分:



[0056] 其中每个 $\text{R}^{31}$ 独立地代表氢或烃基,或两个 $\text{R}^{31}$ 与它们所连接的N原子一起完成环结构中具有4-8个原子的杂环。如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

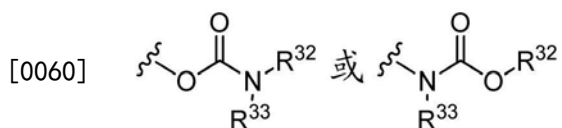
[0057] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0058] 本文所用的术语“芳基”包括取代或未取代的单环芳族基团,其中环的每个原子是碳。优选地,该环是5-至7-元环,更优选是6-元环。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环状环的多环系统,其中两个或更多个碳对于两个相邻的环是共同的,其中至少一个环是芳



族的,例如,其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等。

[0059] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的并且是指基团



[0061] 其中 $R^{32}$ 和 $R^{33}$ 独立地代表氢或烃基,例如烷基,或 $R^{32}$ 和 $R^{33}$ 与插入的原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0062] 本文所用的术语“碳环”和“碳环的”是指饱和或不饱和的环,其中环的每个原子是碳。术语碳环包括芳族碳环和非芳族碳环二者。非芳族碳环包括环烷烃环(其中所有碳原子都是饱和的)和环烯烃环(含有至少一个双键)二者。

[0063] 术语“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每个环可选自饱和、不饱和和芳族环。碳环包括双环分子,其中在两个环之间共享一个、两个或三个或更多个原子。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中每个环与另一个环共享两个相邻的原子。稠合碳环的每个环可选自饱和、不饱和和芳族环。在示例性实施方案中,芳族环(例如苯基)可稠合至饱和或不饱和环,例如环己烷、环戊烷或环己烯。饱和、不饱和和芳族双环的任何组合,如化合价允许,包括在碳环的定义中。示例性的“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢化萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性的稠合碳环包括十氢化萘、萘、1,2,3,4-四氢化萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在能够带有氢原子的任何一个或多个位置被取代。

[0064] “环烷基”基团是完全饱和的环烃。“环烷基”包括单环和双环。通常,除非另外定义,否则单环环烷基具有3至约10个碳原子,更通常具有3至8个碳原子。双环环烷基的第二个环可选自饱和、不饱和和芳族环。环烷基包括双环分子,其中两个环之间共有一个、两个或三个或更多个原子。术语“稠合环烷基”是指双环环烷基,其中每个环与另一个环共享两个相邻原子。稠合双环环烷基的第二个环可选自饱和、不饱和和芳族环。“环烯基”基团是含有一个或多个双键的环状烃。

[0065] 本文所用的术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。

[0066] 术语“碳酸酯”是本领域公认的并且是指基团 $-OC(=O)-R^{34}$ ,其中 $R^{34}$ 代表烃基。

[0067] 如本文所用,术语“羧基”是指由式 $-CO_2H$ 表示的基团。

[0068] 如本文所用,术语“酯”是指基团 $-C(=O)OR^{35}$ ,其中 $R^{35}$ 表示烃基。

[0069] 如本文所用,术语“醚”是指通过氧与另一个烃基连接的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-0-。醚可以是对称的或不对称的。醚的实例包括但不限于杂环-0-杂环和芳基-0-杂环。醚包括“烷氧基烷基”,其可以由通式烷基-0-烷基表示。

[0070] 本文所用的术语“卤代”和“卤素”是指卤素,包括氯、氟、溴和碘。

[0071] 本文所用的术语“杂芳烷基(hetaralkyl)”和“杂芳烷基(heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

[0072] 如本文所用,术语“杂烷基”是指碳原子和至少一个杂原子的饱和或不饱和的链,其中没有两个杂原子相邻。

[0073] 术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”包括取代或未取代的芳族单环

结构,优选5-至7-元环,更优选5-至6-元环,其环结构包括至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选1或2个杂原子。术语“杂芳基(heteroaryl)”和“杂芳基(hetaryl)”还包括具有两个或更多个环状环的多环系统,其中两个或更多个碳对于两个相邻的环是共同的,其中至少一个环是杂芳族的,例如,其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂芳基包括,例如,吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0074] 本文所用的术语“杂原子”是指除碳或氢以外的任何元素的原子。优选的杂原子是氮、氧和硫。

[0075] 术语“杂环基”、“杂环”和“杂环的”是指取代或未取代的非芳族环结构,优选3至10元环,更优选3至7元环,其环结构至少包括一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选1或2个杂原子。术语“杂环基”和“杂环的”还包括具有两个或更多个环状环的多环系统,其中两个或更多个碳对于两个相邻的环是共同的,其中至少一个环是杂环的,例如,其它环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。杂环基包括,例如,哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、内酯、内酰胺等。

[0076] 本文所用的术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基。

[0077] 如本文所用,术语“烃基”是指通过不具有=O或=S取代基的碳原子键合的基团,并且通常具有至少一个碳-氢键和主要碳主链,但是可任选地包括杂原子。因此,对于本申请的目的,甲基、乙氧基乙基、2-吡啶基和三氟甲基等基团被认为是烃基,但取代基如乙酰基(在连接碳上具有=O取代基)和乙氧基(通过氧而不是碳连接)则不是。烃基包括但不限于芳基、杂芳基、碳环、杂环基、烷基、烯基、炔基及其组合。

[0078] 如本文所用,术语“羟基烷基”是指被羟基取代的烷基。

[0079] 当与化学部分(例如酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基)结合使用时,术语“低级”意指包括取代基中具有10个或更少,优选6个或更少非氢原子的基团。“低级烷基”例如是指含有10个或更少,优选6个或更少碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文定义的酰基、酰基氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰基氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论它们单独出现还是与其它取代基组合出现,例如,在羟烷基和芳烷基的叙述中(在这种情况下,例如,当计算烷基取代基中的碳原子时,不计算芳基内的原子)。

[0080] 术语“多环基”、“多环”和“多环的”是指两个或更多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子对于两个相邻的环是共同的,例如,环是“稠环”。多环的每个环可以是取代的或未取代的。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

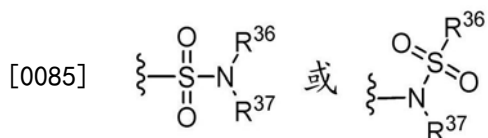
[0081] 术语“甲硅烷基”是指其上连接有三个烃基部分的硅部分。

[0082] 术语“取代的”是指具有取代基取代主链的一个或多个碳上的氢的部分。应当理解,“取代”或“被……取代”包括隐含的条件,即这种取代符合被取代原子和取代基的允许化合价,并且取代产生稳定的化合物,例如,其不会自发地经历转变,如重排、环化、消除等。如本文所用,术语“取代的”意图包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义方面,允许的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一个或多个,相同或不同。出于本发明的

目的,杂原子如氮可以具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的任何允许的取代基,所述取代基满足杂原子的化合价。取代基可包括本文所述的任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(如硫代酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸盐、磺酸盐、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳族或杂芳族部分。本领域技术人员将理解,如果合适,取代基本身可以被取代。除非特别说明为“未取代的”,否则本文对化学部分的提及应理解为包括取代的变体。例如,提及“芳基”基团或部分隐含地包括取代和未取代的变体。

[0083] 术语“硫酸盐”是本领域公认的并且是指 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 基团或其药学上可接受的盐。

[0084] 术语“磺酰胺”是本领域公认的并且是指由以下通式表示的基团



[0086] 其中 $\text{R}^{36}$ 和 $\text{R}^{37}$ 独立地代表氢或烃基,例如烷基,或 $\text{R}^{36}$ 和 $\text{R}^{37}$ 与插入的原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0087] 术语“亚砷”是本领域公认的并且是指基团 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{38}$ ,其中 $\text{R}^{38}$ 代表烃基。

[0088] 术语“磺酸盐”是本领域公认的并且是指 $\text{SO}_3\text{H}$ 基团或其药学上可接受的盐。

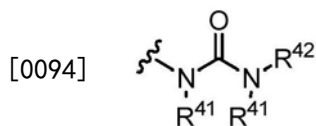
[0089] 术语“砷”是本领域公认的并且是指基团 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{39}$ ,其中 $\text{R}^{39}$ 代表烃基。

[0090] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0091] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{40}$ 或 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{40}$ ,其中 $\text{R}^{40}$ 表示烃基。

[0092] 如本文所用,术语“硫醚”等同于醚,其中氧被硫置换。

[0093] 术语“脲”是本领域公认的并且可以由以下通式表示



[0095] 其中 $\text{R}^{41}$ 和 $\text{R}^{42}$ 独立地代表氢或烃基,例如烷基,或任一 $\text{R}^{41}$ 的出现与 $\text{R}^{42}$ 以及插入的原子一起完成环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0096] 术语“保护基团”是指一组原子,当其与分子中的反应性官能团连接时,掩蔽、降低或防止官能团的反应性。通常,可以在合成过程中根据需求选择性地除去保护基团。保护基团的实例可以在Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3<sup>rd</sup> Ed., 1999, John Wiley&Sons, NY and Harrison et al., Compendium of Synthetic Organic Methods, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley&Sons, NY中找到。代表性的氮保护基团包括但不限于甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代的三苯甲基、烯丙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基(“FMOC”)、硝基-芴基氧基羰基(“NVOC”)等。代表性的羟基保护基团包括但不限于羟基被酰化(酯化)或烷基化的那些,例如苄基和三苯甲基醚,以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚(例如, TMS或TIPS基团)、二醇醚如乙二醇和丙二醇衍生物和烯丙基醚。

[0097] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以是外消旋的。在某些实施方案中,本发明

化合物可富含一种对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于约30%ee,约40%ee,约50%ee,约60%ee,约70%ee,约80%ee,约90%ee,或甚至约95%或更高的ee。在某些实施方案中,本发明的化合物可具有多于一个立构中心。在某些这样的实施方案中,本发明的化合物可以富含一种或多种非对映异构体。例如,本发明的化合物可具有大于约30%de,约40%de,约50%de,约60%de,约70%de,约80%de,约90%de,或甚至约95%或更高的de。

[0098] 在某些实施方案中,可以富集治疗制剂以主要提供(例如式(I))化合物的一种对映异构体。对映异构体富集的混合物可包含例如至少约60摩尔%的一种对映异构体,或更优选至少约75,约90,约95,或甚至约99mol%。在某些实施方案中,富含一种对映异构体的化合物基本上不含另一种对映异构体,其中基本上不含指所讨论的物质与另一种对映异构体的量相比例如在组合物或化合物混合物中占小于约10%,或小于约5%,或小于约4%,或小于约3%,或小于约2%,或小于约1%。例如,如果组合物或化合物混合物含有约98克第一对映异构体和约2克第二对映异构体,则可以说它含有约98摩尔%的第一对映异构体和仅约2%的第二对映异构体。

[0099] 在某些实施方案中,可以富集治疗制剂以主要提供(例如式(I))化合物的一种非对映异构体。非对映异构体富集的混合物可包含,例如,至少约60mol%的一种非对映异构体,或更优选至少约75,约90,约95,或甚至约99mol%的一种非对映异构体。

[0100] 考虑给药的术语“受试者”包括但不限于人(即,任何年龄组的男性或女性,例如儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或高龄成人))和/或其它灵长类动物(如食蟹猴、恒河猴);哺乳动物,包括商业上相关的哺乳动物,如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗;和/或鸟类,包括商业上相关的鸟类,如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。优选的受试者是人。

[0101] 如本文所用,“预防”紊乱或病症的治疗剂是指在统计样品中相对于未治疗的对照样品减少治疗样品中紊乱或病症的发生率,或相对于未治疗的对照样品延迟紊乱或病症的一种或多种症状的发作或减少紊乱或病症的一种或多种症状的严重程度的化合物。

[0102] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的,包括向受试者给予一种或多种所公开的组合物。如果在临床表现出不希望的病症(例如,受试者的疾病或其它不希望的状态)之前给予,那么治疗是预防性的(即,它保护受试者免于发展不希望的病症),而如果在表现出不希望的病症之后给予,该治疗是治疗性的(即,旨在减少、改善或稳定现有的不希望的症状或其副作用)。

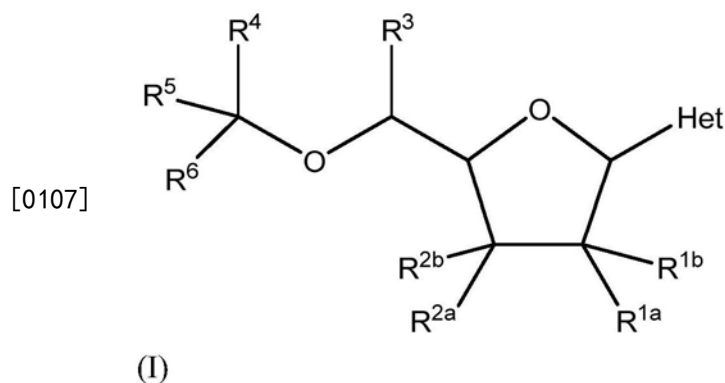
[0103] 术语“前药”旨在包括在生理条件下转化为本发明的治疗活性剂(例如,式(I)化合物)的化合物。制备前药的常用方法是包括一个或多个选定的部分,其在生理条件下水解以显示所需的分子。在其它实施方案中,前药通过受试者的酶活性转化。例如,酯或碳酸酯(例如醇或羧酸的酯或碳酸酯)是本发明的优选前药。在某些实施方案中,上述制剂中的一些或所有式(I)化合物可以用相应的合适的前药代替,例如,其中母体化合物中的羟基以酯或碳酸酯或羧酸存在。

[0104] 如本文所用,“有效量”是指足以实现所需生物效应的量。如本文所用,“治疗有效量”是指足以实现所需治疗效果的量。例如,治疗有效量可以指足以改善癌症的至少一种迹象或症状的量。

[0105] 对治疗方法的“反应”可包括不利症状的减轻或改善,疾病或其症状的进展减少,

有益症状或临床结果的增加,副作用的减轻,疾病的稳定,部分或完全治愈疾病等。

[0106] 在一些实施方案中,本发明提供式(I)化合物:



[0108] 或其药学上可接受的盐和/或前药,其中

[0109] Het是杂环基或杂芳基;

[0110]  $R^{1a}$ 选自H、卤素、羟基、氰基、叠氮基、氨基、-O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>酰基氧基和C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0111]  $R^{1b}$ 选自H和卤素;

[0112]  $R^{2a}$ 选自H、卤素、羟基、氰基、叠氮基、氨基、C<sub>1-6</sub>酰基氧基、-O-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0113]  $R^{2b}$ 选自H和卤素;

[0114]  $R^3$ 选自H和烷基;

[0115]  $R^4$ 选自芳基和杂芳基;

[0116]  $R^5$ 选自芳烷基和杂芳烷基;

[0117]  $R^6$ 选自-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>和-P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>);

[0118]  $R^9$ 独立地选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基;

[0119]  $R^{10}$ 独立地选自烷基、烯基、炔基、氨基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基;和

[0120]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基;和

[0121]  $R^{13}$ 选自H、羟基、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基;

[0122] 条件是

[0123] 如果 $R^4$ 是未取代或取代的四唑基,和

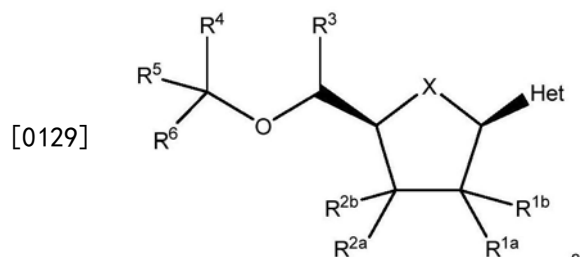
[0124]  $R^6$ 是-C(O)OR<sup>9</sup>,则

[0125]  $R^5$ 不是未取代的-CH<sub>2</sub>-吡啶基、未取代的-CH<sub>2</sub>-噻吩基、被-C(O)OH基团取代的-CH<sub>2</sub>-噻吩基、未取代的苄基或被三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基羰基、-C(O)OH、苄氧基或苯基基团取代的苄基。

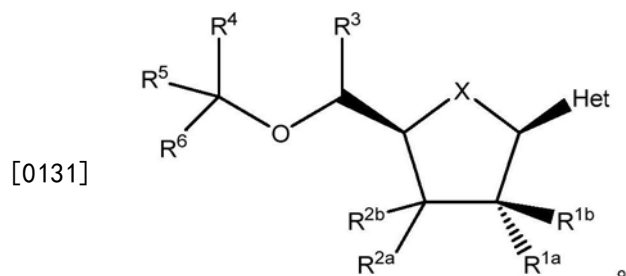
[0126] 在某些实施方案中, $R^{1a}$ 是H或羟基。在某些实施方案中, $R^{1b}$ 是H。在其它实施方案中, $R^{2a}$ 是H或羟基。在一些实施方案中, $R^{2b}$ 是H。在优选的实施方案中, $R^{1a}$ 是羟基, $R^{1b}$ 是H, $R^{2a}$ 是羟基,且 $R^{2b}$ 是H。在一些实施方案中, $R^{1a}$ 是H和 $R^{1b}$ 是卤素,优选F。

[0127] 在某些实施方案中,  $R^3$  是 H。

[0128] 在某些实施方案中, 式 (I) 化合物具有以下结构:

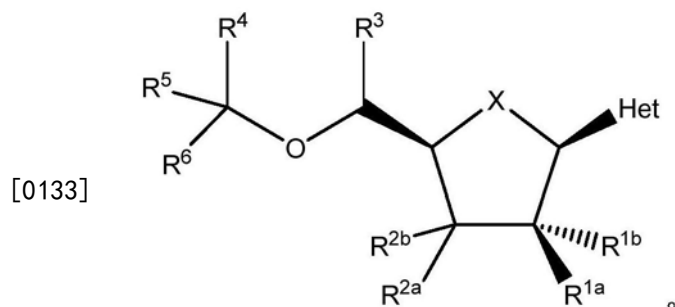


[0130] 在某些这样的实施方案中,  $R^{1a}$  是  $\alpha$ -构型。例如, 式 (I) 化合物可具有结构 (IA):



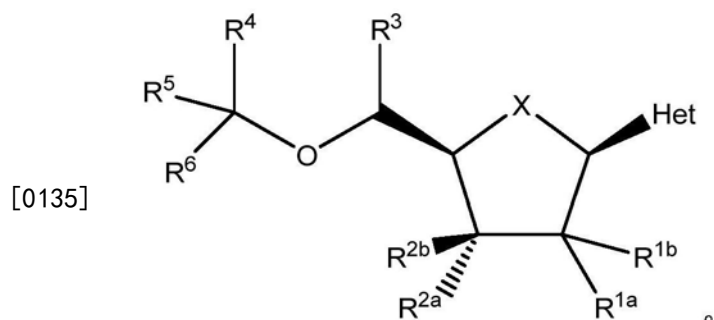
(IA)

[0132] 在供选的实施方案中,  $R^{1a}$  是  $\beta$ -构型。在一些这样的实施方案中, 式 (I) 化合物可具有结构 (IB):



(IB)

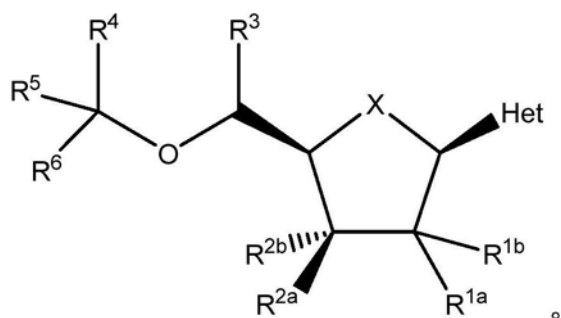
[0134] 在式 (I) 化合物的其他实施方案中, 例如如上所述,  $R^{2a}$  是  $\alpha$ -构型。例如, 式 (I) 化合物可具有结构 (IC):



(IC)

[0136] 在供选的实施方案中,  $R^{2a}$  是  $\beta$ -构型。在一些这样的实施方案中, 式 (I) 化合物可具有结构 (ID):

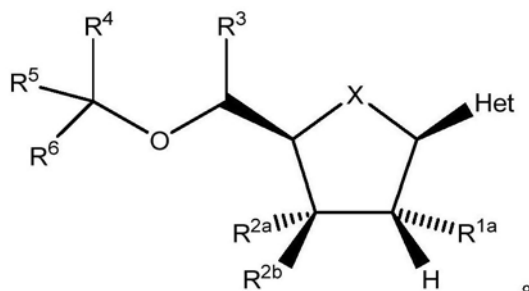
[0137]



(ID)

[0138] 在某些优选的实施方案中,式(I)化合物具有结构(IE):

[0139]



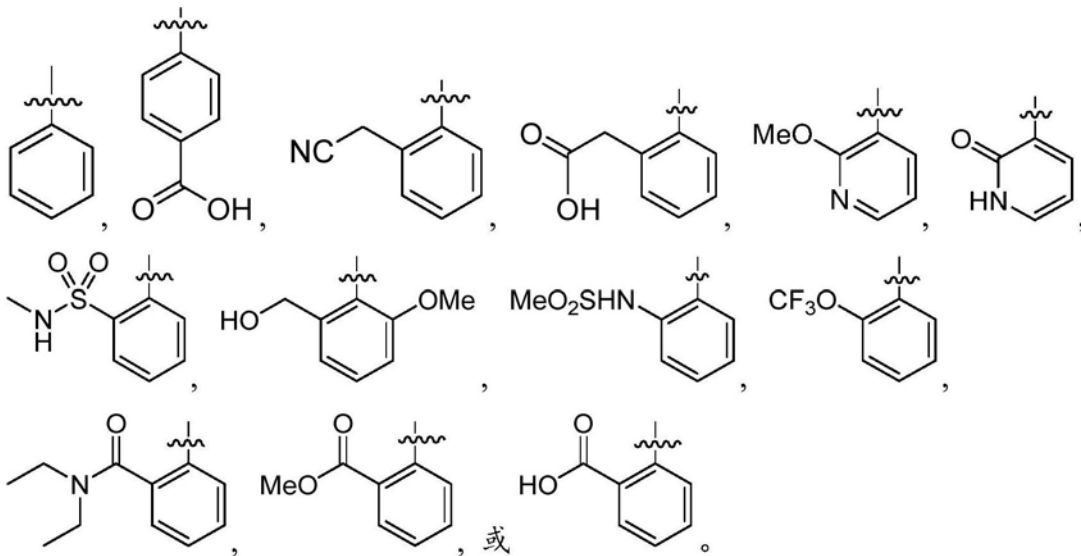
(IE)

[0140] 在某些实施方案中, $R^4$ 选自芳基和杂芳基,例如杂芳基。在某些优选的实施方案中, $R^4$ 是选自噻唑基、吡唑基、三唑基、噁唑基和噻吩基的杂芳基。

[0141] 在某些实施方案中, $R^5$ 选自芳烷基和杂芳烷基。在某些这样的实施方案中, $R^5$ 处的每个芳烷基和杂芳烷基未被取代或被一个或多个选自羧基、杂芳基和芳基的取代基,优选杂芳基或芳基取代。

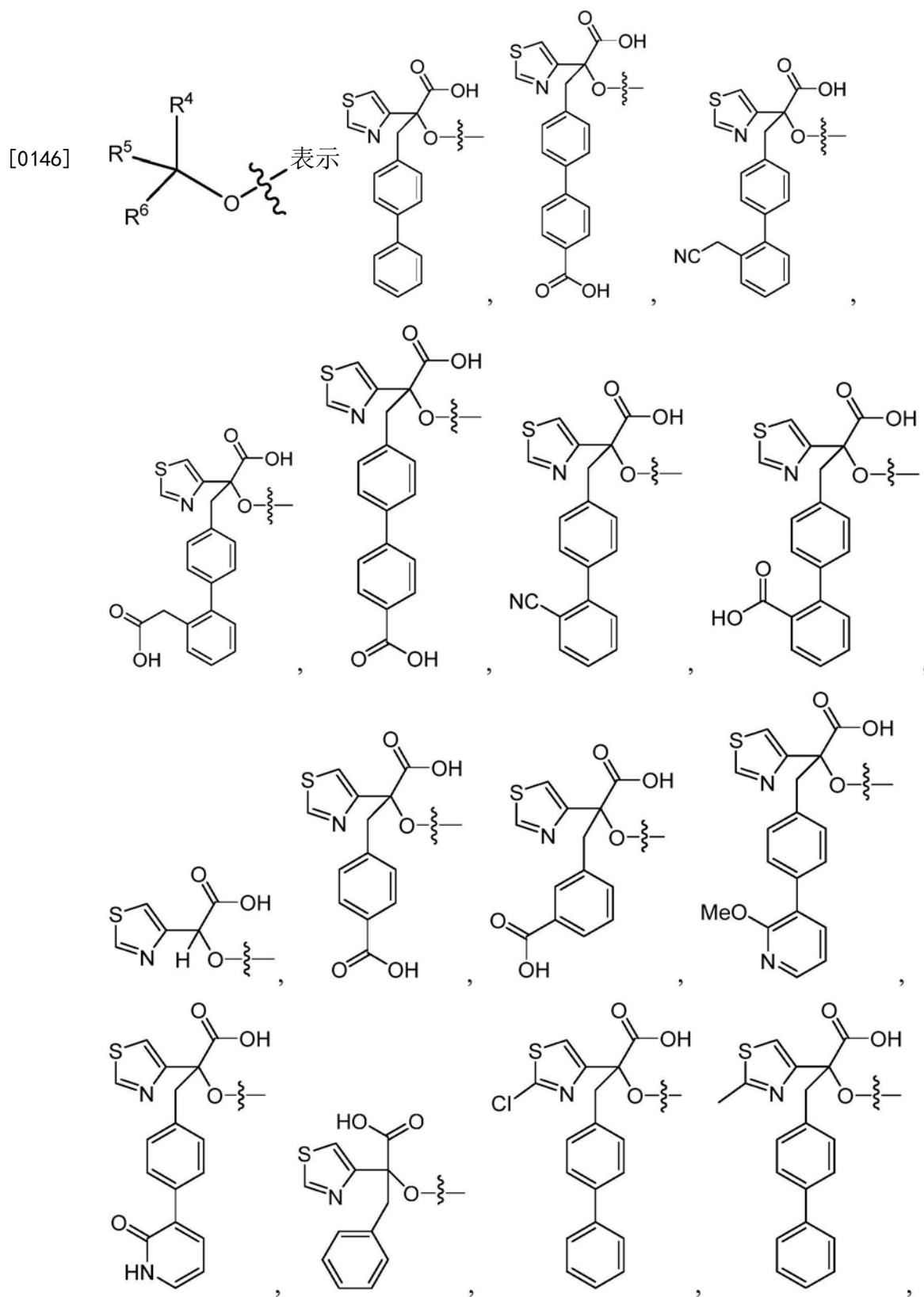
[0142] 在某些优选的实施方案中, $R^5$ 是在芳环(例如,在苯环的对位被取代的苄基)上被第二芳基或杂芳基环(优选苯环)取代的芳烷基,所述第二芳基或杂芳基环未被取代或被一个或多个取代基取代,所述取代基例如选自羟基、氰基、烷基、烷氧基、酰氨基、羧基、烷氧基羰基、杂环基、杂芳基和磺酰氨基。

[0143] 在某些优选的实施方案中, $R^5$ 是在苯环上(例如在4位)被以下取代的苄基:

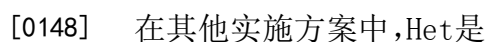


[0144] 在一些实施方案中,  $R^6$  是  $-C(O)OR^9$  并且  $R^9$  是 H 或烷基, 例如 H 或  $C_{1-6}$  烷基。

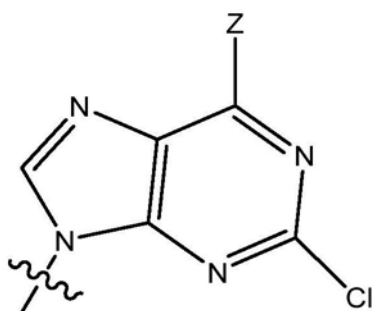
[0145] 在某些实施方案中,







[0149]



[0150] 其中

[0151] Z是 $OR^7$ 或 $NR^7R^8$ [0152]  $R^7$ 选自H、烷基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基和杂环基；和[0153]  $R^8$ 是H或烷基。[0154] 在一些实施方案中， $R^7$ 是烷基且 $R^8$ 是H。

[0155] 使用方法

[0156] 本文提供了抑制细胞中CD73的方法，包括使细胞与本发明化合物（例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐）接触。在某些实施方案中，使细胞接触发生在有此需要的受试者中，从而治疗由腺苷介导的疾病或紊乱。

[0157] 此外，本文公开了治疗由腺苷介导的疾病或紊乱的方法，包括给予本发明的化合物，例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本文公开了治疗癌症的方法，包括给予本发明的化合物，例如式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0158] 腺苷作用于多种免疫细胞以诱导免疫抑制，并且增强腺苷水平的外核苷酸酶的免疫抑制作用也与寄生虫、真菌、细菌和病毒对哺乳动物细胞的感染增强有关。除了免疫抑制作用外，腺苷还具有调节心血管系统（作为血管扩张剂和心脏抑制剂）、中枢神经系统（CNS）（诱导镇静、抗焦虑和抗癫痫作用）、呼吸系统（诱导支气管收缩）、肾脏（具有双相作用；在低浓度下诱导血管收缩和在高剂量下诱导血管舒张）、脂肪细胞（抑制脂肪分解）和血小板（作为抗聚集剂）的作用。此外，腺苷还促进多种组织中的纤维化（过量的基质产生）。因此，除癌症之外，靶向CD73的改进治疗还将提供治疗广泛病症的疗法，包括脑和心脏缺血性疾病，纤维化，免疫和炎性紊乱（例如，炎性肠动力紊乱），神经病学、神经变性和CNS紊乱和疾病（如抑郁症、帕金森氏病）和睡眠紊乱。

[0159] 在一些实施方案中，由腺苷介导的疾病或紊乱选自脑缺血性疾病、癌症、心脏缺血性疾病、抑郁症、纤维化、免疫紊乱、炎性紊乱（例如，炎性肠动力紊乱）、神经病学紊乱或疾病、神经变性紊乱或疾病（例如，帕金森氏病）、CNS紊乱和疾病以及睡眠紊乱。

[0160] 本文所述的方法可用于治疗多种癌症，包括膀胱癌，骨癌，脑癌（包括神经胶质母细胞瘤），乳腺癌，贲门癌，宫颈癌，结肠癌，结肠直肠癌，食道癌，纤维肉瘤，胃癌，胃肠癌，头颈癌，卡波西肉瘤，肾癌（包括肾细胞腺癌），白血病，肝癌，肺癌（包括非小细胞肺癌，小细胞肺癌和粘液表皮样肺癌），淋巴瘤，黑色素瘤，骨髓瘤，卵巢癌（包括卵巢腺癌），胰腺癌，阴茎癌，前列腺癌，睾丸生殖细胞癌，胸腺瘤和胸腺癌。

[0161] 在一些实施方案中，所述受试者患有选自以下的癌症：乳腺癌，脑癌，结肠癌，纤维肉瘤，肾癌，肺癌，黑色素瘤，卵巢癌和前列腺癌。在某些实施方案中，所述受试者患有选自以下的癌症：乳腺癌，结肠癌，纤维肉瘤，黑色素瘤，卵巢癌和前列腺癌。在其它实施方案中，

受试者患有选自以下的癌症：脑癌，乳腺癌，肾癌，肺癌，黑色素瘤和卵巢癌。在一些实施方案中，受试者患有头颈部鳞状细胞癌、卵巢癌、乳腺癌或食道癌。在其他实施方案中，受试者患有胰腺癌、食道癌、胃癌、头颈癌、结肠癌、肺癌或肾癌。在其它实施方案中，受试者患有乳腺癌。在一些实施方案中，乳腺癌是乳腺腺癌。在某些实施方案中，乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0162] 在某些实施方案中，用于治疗或预防癌症的方法可以通过一种或多种反应来证明，该反应例如增加的细胞凋亡，抑制肿瘤生长，减少肿瘤转移，抑制肿瘤转移，减少微血管密度，减少新血管形成，抑制肿瘤迁移，肿瘤消退和受试者的存活增加。

[0163] 在某些实施方案中，由腺苷介导的疾病或紊乱是由CD73活性介导的疾病或紊乱。在一些实施方案中，本发明的化合物，例如式(I)化合物，可用作CD73的抑制剂。

[0164] 在一些实施方案中，本文所述的方法使用CD73的抑制剂治疗或预防心血管疾病。编码CD73的突变基因导致下肢动脉和小关节囊的广泛钙化，这与心血管疾病的风险增加相关(Hilaire et al., N.Engl. J. Med., 364 (5):432-442, 2011)。

[0165] 在一些实施方案中，本文公开的方法使用CD73的抑制剂治疗或预防癌症。CD73小干扰RNA和抗CD73单克隆抗体在治疗或预防癌症方面显示出显著效果(Antonioli et al., Nat. Rev. Cancer, 13:842-857, 2013)。CD73表达与癌细胞迁移、侵入和粘附至细胞外基质(ECM)的能力之间存在紧密的相关性(Antonioli 2013; Antonioli et al., Trends Cancer, 2 (2):95-109, 2016)。

[0166] 在一些实施方案中，CD73抑制剂治疗或预防癌症可以通过选自肿瘤特异性T细胞的激活、克隆扩增和归巢的一种或多种反应来证明(Antonioli 2016)。在其它实施方案中，本文公开的方法增加效应T淋巴细胞(例如，溶细胞效应T淋巴细胞)的数量。

[0167] 组合治疗

[0168] 在一些实施方案中，治疗或预防癌症的方法可包括与一种或多种其它化学治疗剂联合给予CD39抑制剂。在一个实施方案中，CD73抑制剂是本发明的化合物，例如式(I)化合物。其它化学治疗剂可包括CD73特异性单克隆抗体，其增强其它抗体和疗法的效果，因为总体免疫系统活性增加(较低的T-调节功能和较高的T-效应子功能等)(Antonioli 2016)。

[0169] 在某些实施方案中，治疗或预防癌症的方法可包括将本发明化合物与一种或多种其它化学治疗剂联合给予。

[0170] 可以与本发明化合物联合给予的化学治疗剂包括：1-氨基-4-苯基氨基-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-蒽基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、ABT-263、二马来酸阿法替尼、阿西替尼、氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、APCP、天冬酰胺酶、AZD5363、卡介苗(bcg)、比卡鲁胺、博来霉素、硼替佐米、β-亚甲基-ADP(AOPCP)、布舍瑞林、白消安、卡巴他赛、卡博替尼、喜树碱、卡培他滨、卡铂、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀、色瑞替尼、苯丁酸氮芥、氯喹、顺铂、克拉屈滨、氯膦酸盐、cobimetinib、秋水仙素、克唑替尼、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素D、柔红霉素、脱甲绿胶霉素(demethoxyviridin)、地塞米松、二氯乙酸盐、己二烯雌酚、己烯雌酚、多西他赛、多柔比星、表柔比星、艾日布林、厄洛替尼(erlotinib)、雌二醇、雌莫司汀、依

托泊替、依维莫司、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟尿嘧啶、氟甲睾酮、氟他胺、吉非替尼、吉西他滨、染料木碱、戈舍瑞林、GSK1120212、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、干扰素、伊立替康、伊沙匹隆、来那度胺、来曲唑、亚叶酸、亮丙立德、左旋咪唑、洛莫司汀、氯尼达明、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、二甲双胍、甲氨蝶呤、米替福新、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、MK-2206、突变霉素、N-(4-氨磺酰基苯基硫代氨基甲酰基)新戊酰胺、NF279、NF449、尼鲁米特、诺考达唑、奥曲肽、奥拉帕尼(olaparib)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、帕唑帕尼(pazopanib)、pemexetred、喷司他丁、哌立福辛、PF-04691502、普卡霉素、泊马度胺、吡吩姆钠、PPADS、丙卡巴肼、槲皮素、雷替曲塞、雷莫芦单抗、活性蓝2、利妥昔单抗、rolofylline、罗米地辛、rucaparib、司美替尼(selumetinib)、西罗莫司、2,4-二硝基苯磺酸钠、索拉菲尼、链佐星、舒尼替尼、苏拉明、talazoparib、他莫昔芬、替莫唑胺、坦罗莫司、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、二氯二茂钛、tonapofylline、托泊替康、曲美替尼(trametinib)、曲妥珠单抗、维A酸、veliparib、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨和伏立诺他(SAHA)。在其它实施方案中,可以与本发明化合物联合给予的化学治疗剂包括:ABT-263、地塞米松、5-氟尿嘧啶、PF-04691502、罗米地辛和伏立诺他(SAHA)。在其它实施方案中,可以与本发明化合物联合给予的化学治疗剂包括:1-氨基-4-苯基氨基-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯基氨基]-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-蒽基氨基]-9,10-二氧化-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、APCP、 $\beta$ -亚甲基-ADP(AOPCP)、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、氟达拉滨、多柔比星、吉西他滨、N-(4-氨磺酰基苯基硫代氨基甲酰基)新戊酰胺、NF279、NF449、PPADS、槲皮素、活性蓝2、rolofylline、2,4-二硝基苯磺酸钠、苏拉明和tonapofylline。

[0171] 开发了许多组合疗法用于治疗癌症。在某些实施方案中,本发明的化合物(例如,式(I)化合物)可与组合疗法联合给予。表1包括可与本发明的化合物联合给予的组合疗法的实例。

[0172] 表1:治疗癌症的示例性组合疗法

[0173]

名称	治疗剂
ABV	多柔比星、博来霉素、长春碱
ABVD	多柔比星、博来霉素、长春碱、达卡巴嗪
AC (乳腺)	多柔比星、环磷酰胺
AC (肉瘤)	多柔比星、顺铂
AC (成神经细胞瘤)	环磷酰胺、多柔比星
ACE	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
ACe	环磷酰胺、多柔比星
AD	多柔比星、达卡巴嗪
AP	多柔比星、顺铂
ARAC-DNR	阿糖胞苷、柔红霉素
B-CAVe	博来霉素、洛莫司汀、多柔比星、长春碱
BCVPP	卡莫司汀、环磷酰胺、长春碱、丙卡巴肼、

[0174]

名称	治疗剂
	泼尼松
BEACOPP	博来霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松、非格司亭
BEP	博来霉素、依托泊苷、顺铂
BIP	博来霉素、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
BOMP	博来霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
CA	阿糖胞苷、天冬酰胺酶
CABO	顺铂、甲氨蝶呤、博来霉素、长春新碱
CAF	环磷酰胺、多柔比星、氟尿嘧啶
CAL-G	环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松、天冬酰胺酶
CAMP	环磷酰胺、多柔比星、甲氨蝶呤、丙卡巴肼
CAP	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CAV	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱
CAVE ADD	CAV 和依托泊苷
CA-VP16	环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷
CC	环磷酰胺、卡铂
CDDP/VP-16	顺铂、依托泊苷
CEF	环磷酰胺、表柔比星、氟尿嘧啶
CEPP(B)	环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、有或无/博来霉素
CEV	环磷酰胺、依托泊苷、长春新碱
CF	顺铂、氟尿嘧啶或卡铂氟尿嘧啶
CHAP	环磷酰胺或环磷酰胺、六甲蜜胺、多柔比星、顺铂
ChlVPP	苯丁酸氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
CHOP	环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松
CHOP-BLEO	将博来霉素加入 CHOP 中
CISCA	环磷酰胺、多柔比星、顺铂
CLD-BOMP	博来霉素、顺铂、长春新碱、丝裂霉素
CMF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、环磷酰胺
CMFP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、泼尼松
CMFVP	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
CMV	顺铂、甲氨蝶呤、长春碱

[0175]

名称	治疗剂
CNF	环磷酰胺、米托蒽醌、氟尿嘧啶
CNOP	环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、泼尼松
COB	顺铂、长春新碱、博来霉素
CODE	顺铂、长春新碱、多柔比星、依托泊苷
COMLA	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、亚叶酸、阿糖胞苷
COMP	环磷酰胺、长春新碱、甲氨蝶呤、泼尼松
Cooper 方案	环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、长春新碱、泼尼松
COP	环磷酰胺、长春新碱、泼尼松
COPE	环磷酰胺、长春新碱、顺铂、依托泊苷
COPP	环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松
CP (慢性淋巴细胞性白血病)	苯丁酸氮芥、泼尼松
CP (卵巢癌)	环磷酰胺、顺铂
CVD	顺铂、长春碱、达卡巴嗪
CVI	卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠
CVP	环磷酰胺、长春新碱、Prednisone
CVPP	洛莫司汀、丙卡巴肼、泼尼松
CYVADIC	环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、达卡巴嗪
DA	柔红霉素、阿糖胞苷
DAT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DAV	柔红霉素、阿糖胞苷、依托泊苷
DCT	柔红霉素、阿糖胞苷、硫鸟嘌呤
DHAP	顺铂、阿糖胞苷、地塞米松
DI	多柔比星、异环磷酰胺
DTIC/他莫昔芬	达卡巴嗪、他莫昔芬
DVP	柔红霉素、长春新碱、泼尼松
EAP	依托泊苷、多柔比星、顺铂
EC	依托泊苷、卡铂
EFP	依托泊苷 (Etoposide)、氟尿嘧啶、顺铂
ELF	依托泊苷、亚叶酸、氟尿嘧啶
EMA 86	米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷
EP	依托泊苷、顺铂
EVA	依托泊苷、长春碱

[0176]

名称	治疗剂
FAC	氟尿嘧啶、多柔比星、环磷酰胺
FAM	氟尿嘧啶、多柔比星、丝裂霉素
FAMTX	甲氨蝶呤、亚叶酸、多柔比星
FAP	氟尿嘧啶、多柔比星、顺铂
F-CL	氟尿嘧啶、亚叶酸
FEC	氟尿嘧啶、环磷酰胺、表柔比星
FED	氟尿嘧啶、依托泊苷、顺铂
FL	氟他胺、亮丙立德
FZ	氟他胺、醋酸戈舍瑞林植入剂
HDMTX	甲氨蝶呤、亚叶酸
Hexa-CAF	六甲蜜胺、环磷酰胺、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶
IDMTX/6-MP	甲氨蝶呤、巯基嘌呤、亚叶酸
IE	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IfoVP	异环磷酰胺、依托泊苷、美司钠
IPA	异环磷酰胺、顺铂、多柔比星
M-2	长春新碱、卡莫司汀、环磷酰胺、泼尼松、美法仑
MAC-III	甲氨蝶呤、亚叶酸、放线菌素 D、环磷酰胺
MACC	甲氨蝶呤、多柔比星、环磷酰胺、洛莫司汀
MACOP-B	甲氨蝶呤、亚叶酸、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、博来霉素、泼尼松
MAID	美司钠、多柔比星、异环磷酰胺、达卡巴嗪
m-BACOD	博来霉素、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤、亚叶酸
MBC	甲氨蝶呤、博来霉素、顺铂
MC	米托蒽醌、阿糖胞苷
MF	甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、亚叶酸
MICE	异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、美司钠
MINE	美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷
mini-BEAM	卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑
MOBP	博来霉素、长春新碱、顺铂、丝裂霉素
MOP	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼
MOPP	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松
MOPP/ABV	氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松、多柔比星、博来霉素、长春碱



[0177]

名称	治疗剂
MP (多发性骨髓瘤)	美法仑、泼尼松
MP (前列腺癌)	米托蒽醌、泼尼松
MTX/6-MO	甲氨蝶呤、巯基嘌呤
MTX/6-MP/VP	甲氨蝶呤、巯基嘌呤、长春新碱、泼尼松
MTX-CDDPAdr	甲氨蝶呤、亚叶酸、顺铂、多柔比星
MV (乳腺癌)	丝裂霉素、长春碱
MV (急性髓细胞性白血病)	米托蒽醌、依托泊苷
M-VAC 甲氨蝶呤	长春碱、多柔比星、顺铂
MVP 丝裂霉素	长春碱、顺铂
MVPP	氮芥、长春碱、丙卡巴肼、泼尼松
NFL	米托蒽醌、氟尿嘧啶、亚叶酸
NOVP	米托蒽醌、长春碱、长春新碱
OPA	长春新碱、泼尼松、多柔比星
OPPA	将丙卡巴肼加入 OPA 中
PAC	顺铂、多柔比星
PAC-I	顺铂、多柔比星、环磷酰胺
PA-CI	顺铂、多柔比星
PCV	洛莫司汀、丙卡巴肼、长春新碱
PFL	顺铂、氟尿嘧啶、亚叶酸
POC	泼尼松、长春新碱、洛莫司汀
ProMACE	泼尼松、甲氨蝶呤、亚叶酸、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷
ProMACE/cytaB OM	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷、博来霉素、长春新碱、甲氨蝶呤、亚叶酸、复方新诺明
PRoMACE/MOP P	泼尼松、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷、氮芥、长春新碱、丙卡巴肼、甲氨蝶呤、亚叶酸
Pt/VM	顺铂、替尼泊苷
PVA	泼尼松、长春新碱、天冬酰胺酶
PVB	顺铂、长春碱、博来霉素
PVDA	泼尼松、长春新碱、柔红霉素、天冬酰胺酶
SMF	链佐星、丝裂霉素、氟尿嘧啶

[0178]

名称	治疗剂
TAD	氮芥、多柔比星、长春碱、长春新碱、博来霉素、依托泊苷、泼尼松
TTT	甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化可的松
Topo/CTX	环磷酰胺、托泊替康、美司钠
VAB-6	环磷酰胺、放线菌素 D、长春碱、顺铂、博来霉素
VAC	长春新碱、放线菌素 D、环磷酰胺
VACAdr	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、放线菌素 D、长春新碱
VAD	长春新碱、多柔比星、地塞米松
VATH	长春碱、多柔比星、塞替派、氟甲睾酮 (Flouxymesterone)
VBAP	长春新碱、卡莫司汀、多柔比星、泼尼松
VBCMP	长春新碱、卡莫司汀、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VC	长春瑞滨、顺铂
VCAP	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、泼尼松
VD	长春瑞滨、多柔比星
VelP	长春碱、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VIP	依托泊苷、顺铂、异环磷酰胺、美司钠
VM	丝裂霉素、长春碱
VMCP	长春新碱、美法仑、环磷酰胺、泼尼松
VP	依托泊苷、顺铂
V-TAD	依托泊苷、硫鸟嘌呤、柔红霉素、阿糖胞苷
5+2	阿糖胞苷、柔红霉素、米托蒽醌
7+3	阿糖胞苷以及/、柔红霉素或伊达比星或米托蒽醌
”8 合 1”	甲泼尼龙、长春新碱、洛莫司汀、丙卡巴肼、羟基脲、顺铂、阿糖胞苷、达卡巴嗪

[0179] 在一些实施方案中,可以与本发明化合物联合给药的化学治疗剂,例如式(I)化合物,包括CD39抑制剂。CD39或外核苷三磷酸二磷酸水解酶1 (E-NTPDase1或ENTPD1) 是膜结合酶,催化细胞外三磷酸腺苷 (ATP) 和/或ADP (二磷酸腺苷) 转化为单磷酸腺苷 (AMP)。在一个实施方案中,CD39抑制剂是多金属氧酸盐-1 (POM-1)。

[0180] 在其它实施方案中,可以与本发明化合物联合给药的化学治疗剂,例如式(I)化合物,包括已知的CD73抑制剂。在一些实施方案中,CD73抑制剂是蒽醌衍生物 (Baqi et al., J.Med.Chem., 53 (5) :2076-2086, 2010, 通过引用并入本文)。在其它实施方案中,CD73抑制

剂是磺酸衍生物 (Raza et al., Med. Chem., 8:1133-1139, 2012, 通过引用并入本文)。在其它实施方案中, CD73抑制剂选自1-氨基-4-苯基氨基-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(酸性蓝25)、1-氨基-4-[4-羟基苯基-氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氨基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[1-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[4-氟-2-羧基苯基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、1-氨基-4-[2-萘基氨基]-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐、2,4-二硝基苯磺酸钠、N-(4-氨磺酰基苯基硫代氨基甲酰基)新戊酰胺、APCP、 $\beta$ -亚甲基-ADP (AOPCP)、PPADS、NF279、NF449、槲皮素、活性蓝2和苏马林 (Baqi 2010; Raza 2012)。

[0181] 在某些实施方案中, 本发明化合物(例如式(I)化合物)与第二CD73抑制剂或CD39抑制剂的组合可在治疗癌症和由腺苷介导的其它疾病或紊乱中具有协同效应。不希望受任何理论的束缚, 可以观察到这种协同作用是因为CD39和CD73通常在不同的细胞类型上。缺氧肿瘤微环境还诱导更高水平的CD39和CD73。

[0182] 在一些实施方案中, 可以与本发明化合物(例如式(I)化合物)联合给药的化学治疗剂包括腺苷受体抑制剂。在其它实施方案中, 腺苷受体抑制剂选自rolofylline, tonapofylline, ATL-444, 伊曲茶碱, MSX-3, preladenant, SCH-58,261, SCH-412,348, SCH-442,416, ST-1535, VER-6623, VER-6947, VER-7835, vipadenant和ZM-241,385。在一些实施方案中, 腺苷受体抑制剂靶向A<sub>2A</sub>受体, 因为该亚型主要在大多数免疫细胞中表达。

[0183] 在其它实施方案中, 可以与本发明化合物(例如式(I)化合物)联合给药的化学治疗剂包括基于核苷的药物。在某些实施方案中, 基于核苷的药物选自吉西他滨、卡培他滨、阿糖胞苷、氟达拉滨和克拉屈滨。

[0184] 在进一步的实施方案中, 组合疗法包含本发明的化合物, 例如式(I)化合物, 与蒽环霉素联合给药。在其它实施方案中, 组合疗法包含本发明化合物, 例如式(I)化合物, 与多柔比星联合给药。与抗CD73抗体和多柔比星的组合治疗已经证明了显著的化学治疗效果 (Young et al., Cancer Discov., 4(8):1-10, 2014, 通过引用并入本文)。

[0185] 在某些实施方案中, 组合疗法包含本发明化合物, 例如式(I)化合物, 与A<sub>2A</sub>受体抑制剂和蒽环霉素联合给药。在一些实施方案中, 蒽环霉素是多柔比星。与抗CD73抗体、A<sub>2A</sub>受体抑制剂和多柔比星的组合治疗已经证明化学治疗效果增加 (Antonioli 2013)。

[0186] 在某些实施方案中, 本发明的联合疗法包括与其它类型的化学治疗剂(例如免疫肿瘤剂)联合给药。癌细胞通常具有可被免疫系统识别的特异性细胞表面抗原。因此, 免疫肿瘤剂例如单克隆抗体可以选择性地结合癌细胞抗原并影响细胞死亡。其它免疫肿瘤剂可以抑制肿瘤介导的对天然免疫反应的抑制或以其它方式激活免疫反应, 从而促进免疫系统对肿瘤的识别。示例性抗体免疫肿瘤剂包括但不限于阿巴伏单抗、阿德木单抗、阿夫土珠、阿伦单抗、麻安莫单抗、阿泊珠单抗、博纳吐单抗、BMS-936559、卡妥索单抗、度伐单抗、epacadostat、依帕珠单抗、吡哆莫德、伊曲木单抗奥佐米星、intelumumab、伊匹单抗、isatuximab、lambrolizumab、MED14736、MPDL3280A、纳武单抗、阿托珠单抗、奥卡拉珠单抗、奥法木单抗、olatatumab、派姆单抗、pidilizumab、利妥昔单抗、ticilimumab、somalizumab和曲美母单抗。在一些实施方案中, 抗体免疫肿瘤剂选自抗CD73单克隆抗体(mAb), 抗CD39mAb, 抗PD-1mAb和抗CTLA4mAb。因此, 在一些实施方案中, 本发明的方法包括联合给予一种或多种免疫肿瘤剂, 例如上述药剂。

[0187] 在一些实施方案中,组合疗法包含本发明化合物,例如式(I)化合物,与抗PD-1疗法和抗CTLA4疗法联合给药。用抗CD73单克隆抗体(mAb)、抗PD-1mAb和抗CTLA4 mAb的组合治疗显示出显著化疗效果(Young 2014;Antonioli 2013)。

[0188] 在一些实施方案中,联合疗法包括联合给予本发明的化合物,例如式(I)的化合物与抗PD-1疗法。在某些实施方案中,联合疗法包括联合给予本发明的化合物,例如式(I)的化合物与奥沙利铂。在其他实施方案中,联合疗法包括联合给予本发明的化合物,例如式(I)的化合物与多柔比星。

[0189] 在某些实施方案中,本发明化合物可与癌症治疗的非化学方法联合给予。在某些实施方案中,本发明化合物可与放射疗法联合给予。在某些实施方案中,本发明化合物可与手术、热消融、聚焦超声疗法、冷冻疗法或这些的任何组合联合给予。

[0190] 在某些实施方案中,本发明化合物可与一种或多种本发明的其它化合物联合给药。此外,这些组合可以与其它治疗剂联合给药,例如适用于治疗癌症、免疫学或神经疾病的其它药剂,例如上文确定的药剂。在某些实施方案中,联合给予一种或多种另外的化学治疗剂与本发明化合物提供协同效应。在某些实施方案中,联合给予一种或多种另外的化学治疗剂提供了累加效应。

[0191] 药物组合物

[0192] 在某些实施方案中,本发明提供了适用于人类患者的药物制剂,其包含任何上述化合物(例如,本发明的化合物,例如式(I)化合物,和一种或多种药学上的可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物制剂可用于治疗或预防如本文所述的病症或疾病。任何公开的化合物可用于制备用于治疗本文公开的任何疾病或病症的药物。

[0193] 本发明的组合物和方法可用来治疗有需要的受试者。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物,例如人或非人哺乳动物。当给予受试者(例如人)时,组合物或化合物优选作为包含例如本发明的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物给予。药学上可接受的载体是本领域众所周知的,包括例如含水溶液例如水或生理缓冲盐水或其它溶剂或溶媒,例如二醇、甘油、油(例如橄榄油)或注射用有机酯。在一个优选的实施方案中,当所述药物组合物是用于人类给药,特别用于侵入途径的给药(即避开通过上皮屏障转运或扩散的途径,例如注射或植入)时,含水溶液是无致热原或基本无致热原的。可选择赋形剂以实现例如药剂的缓释或选择性靶向一个或多个细胞、组织或器官。药物组合物可呈剂量单位形式,例如片剂、胶囊剂(包括撒粉胶囊剂(sprinkle capsule)和明胶胶囊剂)、颗粒剂、复溶用冻干剂、散剂、溶液剂、糖浆剂、栓剂、注射剂等。组合物还可以透皮递送系统(例如皮肤贴剂)存在。组合物还可以适于局部给药的溶液剂(例如滴眼剂)存在。

[0194] 药学上可接受的载体可含有生理上可接受的作用剂,其起例如稳定化合物(例如本发明的化合物)、提高化合物(例如本发明的化合物)溶解度或增加化合物(例如本发明的化合物)吸收的作用。这类生理上可接受的作用剂包括例如糖,例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,例如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂。所选的药学上可接受的载体,包括生理上可接受的作用剂,取决于例如组合物的给药途径。制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)还可以是例如本发明的化合物可掺入其中的脂质体或其它聚合物基质。例如包含磷脂或其它脂质的脂质体是相对容易制备和给予的无毒的生理上可接受的和可代谢的载体。

[0195] 本文使用短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断范围内、适用于与受试者的组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0196] 本文所用短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或溶媒，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。从与制剂的其它成分相容并对受试者无害的意义来看，各载体必须是“可接受的”。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；(4) 西黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂和栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；(15) 藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格氏液；(19) 乙醇；(20) 磷酸盐缓冲溶液；和(21) 用于药物制剂的其它无毒的相容物质。

[0197] 可通过各种给药途径的任一种将药物组合物(制剂)给予受试者，包括例如口服(例如如在水性或非水溶液或混悬液的兽用顿服药、片剂、胶囊剂(包括撒粉胶囊剂和明胶胶囊剂)、大丸剂、散剂、颗粒剂、舌用糊剂)；通过口腔黏膜吸收(例如舌下)；肛门、直肠或阴道(例如作为阴道栓、乳膏剂或泡沫剂)；胃肠外(包括肌内、静脉内、皮下或鞘内、作为例如无菌溶液剂或混悬剂)；经鼻；腹膜内；皮下；透皮(例如作为施用于皮肤的贴剂)；和局部(例如作为施用于皮肤的乳膏剂、软膏剂或喷雾剂，或作为滴眼剂)。还可以配制化合物用于吸入。在某些实施方案中，可将化合物简单溶解于或悬浮于无菌水中。合适的给药途径和适于所述给药途径的组合物的详细描述可参见例如美国专利号6,110,973、5,763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中引用的专利。

[0198] 制剂可适宜地以单位剂型存在，可通过制药领域众所周知的任何方法制备。可与载体材料混合以产生单一剂型的活性成分的量将随待治疗的受试者、具体的给药方式而变化。可与载体材料混合以产生单一剂型的活性成分的量一般将是产生治疗作用的化合物的量。一般而言，在100%中计，该量的范围可为约1%-约99%的活性成分，优选约5%-约70%，最优选约10%-约30%。

[0199] 制备这些制剂或组合物的方法包括将活性化合物(例如本发明的化合物)与载体和任选一种或多种助剂成分混合的步骤。一般来说，通过将本发明的化合物与液体载体或细碎的固体载体或两者充分均匀地混合，然后如有需要，使产物成形，来制备制剂。

[0200] 适于口服给予的本发明的制剂可呈以下形式：胶囊剂(包括撒粉胶囊剂和明胶胶囊剂)、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂(使用调味基料、通常为蔗糖和阿拉伯树胶或西黄蓍胶)、冻干剂、散剂、颗粒剂或作为水性或非水液体中的溶液剂或混悬剂，或作为水包油或油包水液体乳剂，或作为酏剂或糖浆剂，或作为软锭剂(使用惰性基料，例如明胶和甘油，或蔗糖和阿拉伯树胶)和/或作为漱口剂等，各自含有预定量的本发明的化合物作为活性成分。还可以大丸剂、糖药剂或糊剂给予组合物或化合物。

[0201] 为了制备口服给药的固体剂型(胶囊剂(包括撒粉胶囊剂和明胶胶囊剂)、片剂、丸剂、糖衣丸、散剂、颗粒剂等)，将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或以下的任一种混合：(1) 填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄

糖、甘露糖醇,和/或硅酸;(2)粘合剂,例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯树胶;(3)湿润剂,例如甘油;(4)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,例如石蜡;(6)吸收促进剂,例如季铵化合物;(7)润湿剂,例如鲸蜡醇和甘油单硬脂酸酯;(8)吸收剂,例如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;(10)络合剂,例如改性和未改性环糊精;和(11)着色剂。在胶囊剂(包括撒粉胶囊剂和明胶胶囊剂)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可包含缓冲剂。使用诸如乳糖(lactose/milk sugar)等赋形剂以及高分子量聚乙二醇等,类似类型的固体组合物也可用作软充填和硬充填的明胶胶囊剂中的填充剂。

[0202] 可任选与一种或多种助剂成分一起,通过压制或模制来制备片剂。可使用粘合剂(例如明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂,来压制片剂。通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉状化合物的混合物,来制备模制片。

[0203] 片剂和药物组合物的其它固体剂型,例如糖衣丸、胶囊剂(包括撒粉胶囊剂和明胶胶囊剂)、丸剂和颗粒剂,可任选刻痕或用包衣材料和外壳材料(例如肠溶包衣和制药领域众所周知的其它包衣材料)制备。它们还可使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素(以提供所需释放特征)、其它聚合物基质、脂质体和/或微球体,进行配制以提供其中活性成分的慢释或控释。它们可通过例如截留细菌滤器过滤,或通过以临用前可溶于无菌水或一些其它无菌注射用介质的无菌固体组合物的形式掺入杀菌剂来灭菌。这些组合物还可任选含有遮光剂,并且可以具有只在或优先在胃肠道的某些部分,任选以延时方式释放活性成分的组成。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。活性成分还可呈微囊化形式,在适当时,与上述赋形剂的一种或多种一起。

[0204] 可用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、复溶用冻干剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性成分以外,液体剂型可含有常用于本领域的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、落花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和山梨醇酐的脂肪酸酯及其混合物。

[0205] 除惰性稀释剂以外,口服组合物还可包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、矫味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0206] 除活性化合物以外,混悬剂可含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和山梨坦酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂和西黄蓍胶及其混合物。

[0207] 用于直肠、阴道或尿道给药的药物组合物的制剂可作为栓剂呈现,其可通过将一种或多种活性化合物与一种或多种合适的无刺激的赋形剂或载体(包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸酯)混合来制备,并且在室温下是固体,但在体温下是液体,因此在直肠或阴道腔中将融化并释放活性化合物。

[0208] 用于给予口腔的药物组合物的制剂可作为漱口剂,或口腔喷雾剂,或口腔软膏剂呈现。

[0209] 或者或另外地,可配制组合物用于通过导管、支架、金属丝或其它管腔内装置递送。通过这类装置的递送尤其可用于递送到膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠。

[0210] 适于阴道给药的制剂还包括含有本领域已知是合适的这类载体的阴道栓、棉塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂。

[0211] 用于局部或经皮给药的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂和吸入剂。可在无菌条件下将活性化合物与药学上可接受的载体和可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或抛射剂混合。

[0212] 除活性化合物以外,软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂可含有赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、西黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0213] 除活性化合物以外,散剂和喷雾剂可含有赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉或这些物质的混合物。喷雾剂另外可含有常规抛射剂,例如氯氟烃和挥发性未取代的烃,例如丁烷和丙烷。

[0214] 透皮贴剂具有提供将本发明的化合物受控递送到机体的附加优势。这类剂型可通过活性化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。还可使用吸收促进剂增加化合物跨越皮肤的流动。可通过提供速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制这种流动的速率。

[0215] 还考虑眼用制剂、眼膏、散剂、溶液剂等在本发明的范围内。示例性眼用制剂描述于美国公布号2005/0080056、2005/0059744、2005/0031697和2005/004074和美国专利号6,583,124,其内容通过引用结合到本文中。如有需要,液体眼用制剂具有类似于泪液、房水或玻璃体液的性质或与所述流体相容。优选的给药途径是局部给药(例如局部给药,例如滴眼剂,或通过植入剂给予)。

[0216] 本文所用短语“胃肠外给药”和“胃肠外给予”意指肠内和局部给药以外的给药方式,通常通过注射,包括而不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0217] 适于胃肠外给药的药物组合物包含一种或多种活性化合物以及一种或多种药学上可接受的无菌等渗的水性或非水溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂,或临用前可复溶为无菌注射溶液剂或分散剂的无菌粉剂,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者血液等渗的溶质或助悬剂或增稠剂。

[0218] 可用于本发明的药物组合物的合适的含水和非含水载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和注射用有机酯(例如油酸乙酯)。例如,可通过使用包衣材料(例如卵磷脂)、在分散剂的情况下通过保持所需粒度和通过使用表面活性剂,来保持合适的流动性。

[0219] 这些组合物还可含有佐剂例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可通过包括各种抗细菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯叔丁醇、苯酚、山梨酸等,确保防止微生物的作用。可能还需要将等渗剂(例如糖、氯化钠等)包括在组合物中。另外,可通过包括延迟吸收的作用剂(例如单硬脂酸铝和明胶),引起注射药物形式的延长吸收。

[0220] 在某些情况下,为了延长药物的作用,需要减慢药物自皮下或肌肉注射的吸收。这可通过使用水溶解度差的结晶或非晶形材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决

于其溶解速率,这进而可取决于晶体大小和晶型。或者,胃肠外给予的药物形式的延长吸收通过将药物溶于或悬浮在油溶媒中来实现。

[0221] 通过在生物可降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中形成主题化合物的微囊化基质,来制备注射贮库形式。可根据药物与聚合物的比率和所用具体聚合物的性质,控制药物释放的速率。其它生物可降解的聚合物的实例包括聚原酸酯和聚酐。另通过将药物封装在与机体组织相容的脂质体或微乳剂中,来制备贮库注射制剂。

[0222] 对于用于本发明的方法,可给予活性化合物本身或作为含有例如0.1-99.5%(更优选0.5-90%)的活性成分以及药学上可接受的载体的药物组合物给予。

[0223] 还通过可再装载或生物可降解的装置提供引入方法。近年来开发了各种慢释聚合物装置并在体内测试用于药物(包括蛋白质性生物制剂)的控制递送。各种生物相容的聚合物(包括水凝胶),包括生物可降解的和不可降解的聚合物两者,都可用于形成化合物在特定靶标部位缓释的植入剂。

[0224] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可改变,以获得有效实现针对特定患者、组合物和给药方式所需的治疗反应而对患者无毒的一定量的活性成分。

[0225] 选择的剂量水平将取决于各种因素,包括所用的具体化合物或化合物的组合或其酯、盐或酰胺的活性、给药途径、给药时间、所用具体化合物的排泄率、治疗持续时间、与所用具体化合物联用的其它药物、化合物和/或材料、待治疗的受试者的年龄、性别、体重、病况、一般健康状况和既往病史等医学领域众所周知的因素。

[0226] 具有本领域普通技术的医师或兽医可容易地确定和开给所需的治疗有效量的药物组合物。例如,医师或兽医可以低于达到所需治疗作用的水平开始药物组合物或化合物的剂量,逐渐增加剂量直到达到所需作用。所谓“治疗有效量”意指足以引发所需治疗作用的化合物的浓度。一般认为,有效量的化合物将随受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可包括但不限于受试者病况的严重性、待治疗的病症、化合物的稳定性,以及如有需要,与本发明的化合物一起给予的另一种类型的治疗剂。可通过多次给予所述治疗剂,来递送较大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,通过引用结合到本文。

[0227] 一般来说,用于本发明的组合物和方法的活性化合物的合适日剂量可以是有效产生治疗作用的最低剂量的化合物的量。这类有效剂量一般将取决于上述因素。

[0228] 如有需要,可作为一整天内以合适间隔给予的1、2、3、4、5、6个或更多个亚剂量,任选以单位剂型给予有效日剂量的活性化合物。在本发明的某些实施方案中,活性化合物可每日2或3次给予。在优选的实施方案中,活性化合物可每日一次给予。

[0229] 在某些实施方案中,剂量遵循3+3设计。传统的3+3设计不需要超出细胞毒性药物的毒性随剂量增加而增加的经典假设的剂量-毒性曲线建模。这种基于规则的设计由三名患者的组进行;第一组根据动物毒理学数据推断,以被认为是安全的起始剂量进行治疗,随后的组以预先确定的增加剂量水平进行治疗。在一些实施方案中,三种剂量的式(I)化合物的口服范围为约100mg至约1000mg,例如约200mg至约800mg,例如约400mg至约700mg,例如约100mg至约400mg,例如约500mg至约1000mg,并且进一步例如约500mg至约600mg。在没有食物的情况下给药可以是一天三次,或者在与食物一起服用时每天两次。在某些实施方案



中,三种剂量的式(I)化合物的范围为约400mg至约800mg,例如约400mg至约700mg,例如约500mg至约800mg,并且进一步例如每天两次约500mg至约600mg。在某些优选的实施方案中,每天两次给予大于约600mg的剂量。

[0230] 如果组中的三名患者均未经历剂量限制性毒性,则另外三名患者将在下一较高剂量水平进行治疗。然而,如果前三名患者中的一名经历剂量限制性毒性,则将以相同剂量水平治疗另外三名患者。剂量递增持续到三至六名患者的组中的至少两名患者经历剂量限制性毒性(即 $\geq$ 约33%的患者在该剂量水平具有剂量限制性毒性)。II期试验的推荐剂量通常定义为恰好低于该毒性剂量水平的剂量水平。

[0231] 在某些实施方案中,给药方案可为约40mg/m<sup>2</sup>至约100mg/m<sup>2</sup>,例如约50mg/m<sup>2</sup>至约80mg/m<sup>2</sup>,并且进一步例如约70mg/m<sup>2</sup>至约90mg/m<sup>2</sup>,通过静脉注射给予4周的周期中的3周。

[0232] 在某些实施方案中,本发明的化合物可单独使用或与另一种类型的治疗剂联合给予。本文所用短语“联合给予”是指给予两种或更多种不同的治疗化合物的任何形式使得在之前给予的治疗化合物在体内仍有效时给予第二化合物(例如两种化合物在受试者中同时有效,这可包括两种化合物的协同效应)。例如,不同的治疗化合物可以相同的制剂或以单独的制剂同时或序贯给予。在某些实施方案中,不同的治疗化合物可彼此在1小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或1周内给予。因此,接受所述治疗的受试者可获益于不同治疗化合物的联合作用。

[0233] 在某些实施方案中,相对于本发明的化合物(例如式I或式Ia化合物)或一种或多种其它治疗剂的各自单独给予,本发明的化合物与一种或多种其它治疗剂(例如一种或多种其它化学治疗剂)的联合给予提供提高的功效。在某些这样的实施方案中,联合给予提供相加效应,其中相加效应是指单独给予本发明的化合物和一种或多种其它治疗剂的各自作用的总和。

[0234] 本发明包括本发明化合物的药学上可接受的盐在本发明的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,本发明预期的盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,本发明预期的盐包括但不限于L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星青霉素、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、丹醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟基乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、氨丁三醇和锌盐。在某些实施方案中,本发明预期的盐包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。

[0235] 药学上可接受的酸加成盐还可作为例如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的各种溶剂合物存在。还可制备这类溶剂合物的混合物。这类溶剂合物的来源可来自结晶的溶剂、制备或结晶的溶剂中固有的,或对所述溶剂而言为外来的。

[0236] 润湿剂、乳化剂和润滑剂(例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁)以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0237] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸、盐酸半胱氨酸、硫酸氢钠、偏亚硫酸钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ -生育酚等;和(3)金属-螯合剂,例如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0238] 现在对本发明进行了一般性描述,通过参考以下实施例将更容易理解,这些实施

例仅用于说明本发明的某些方面和实施方案的目的,并不旨在限制本发明。

[0239] 一般合成程序

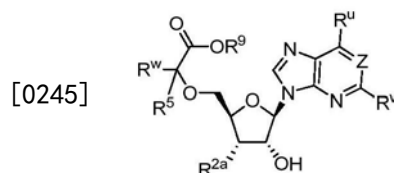
[0240] 在下面的一般合成部分中使用的化合物编号1-50仅指本节中的一般结构,不适用于本申请中其它地方公开的化合物。本文公开的化合物可以通过以下反应方案中描述的方法制备。

[0241] 用于制备这些化合物的原料和试剂可以从商业供应商如Aldrich Chemical Co., Bachem等获得,或者可以通过本领域熟知的方法制备。该方案仅例举了可以合成本文公开的化合物的一些方法,可以对这些方案进行各种修改,并且将向引用本公开内容的POSITA提出。如果需要,可以使用常规技术分离和纯化反应的原料和中间体以及最终产物,包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等,并且可以使用常规方法表征,包括物理常数和光谱数据。

[0242] 除非另有说明,否则本文所述的反应在大气压下在约-78℃至约150℃的温度范围内进行。

[0243] 一般方案

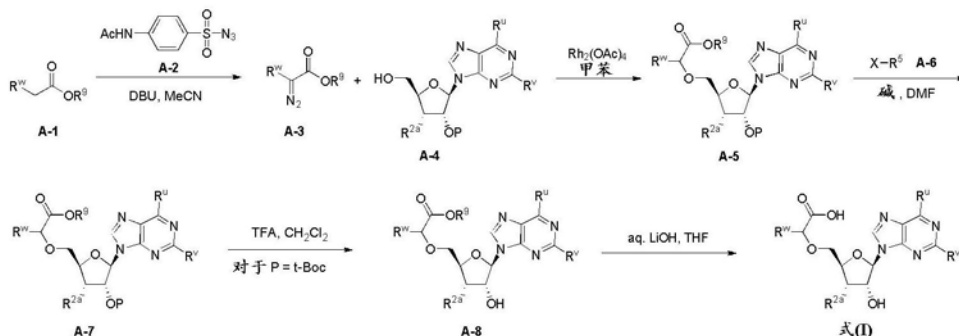
[0244] 具有以下结构的式(I)化合物:



[0246] 其中Z、R<sup>u</sup>、R<sup>v</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>类似于概述中定义的变量Z、R<sup>2a</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>,可以如以下方案1中所示和描述的那样合成。

[0247] 通过在溶剂如MeCN或THF中,在碱如DBU、TEA或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>存在下处理重氮化试剂如4-乙酰氨基苯磺酰基叠氮化物(A-2),将其中R<sup>w</sup>为芳基或杂芳基且R<sup>9</sup>为烷基的乙酸酯A-1转化为所需的重氮中间体A-3。伯醇A-4,其中R<sup>2a</sup>为H或OH, R<sup>9</sup>为烷基, P为保护基如t-Boc、Ac或TBS,以及R<sup>v</sup>和R<sup>u</sup>为常见的取代基如H、烷基、芳基、氨基、烷氧基醚和硫醚,根据报道的程序(WO2018119284和WO2018049145)制备。将所得重氮中间体A-3与伯醇A-4偶联,在溶剂如甲苯、二氯甲烷和二氯乙烷中,通过由金属催化剂如Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>催化的插入反应,提供A-5。在碱如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、LiHMDS、DBU或NaH的存在下,A-5用亲电子试剂A-6如卤代烷、三氟甲磺酸盐、甲苯磺酸盐或甲磺酸盐烷基化,以提供A-7。通过TFA去除A-7中的保护基团(对于P,是t-Boc基团),得到中间体A-8。A-8中的酯基最终被碱,例如LiOH、NaOH、KOH和NH<sub>3</sub>在水性介质中除去,得到式(I)的所需产物。

[0248] 方案1



[0250] 本领域技术人员将认识到起始材料和反应条件可以改变,反应的顺序可以改变,

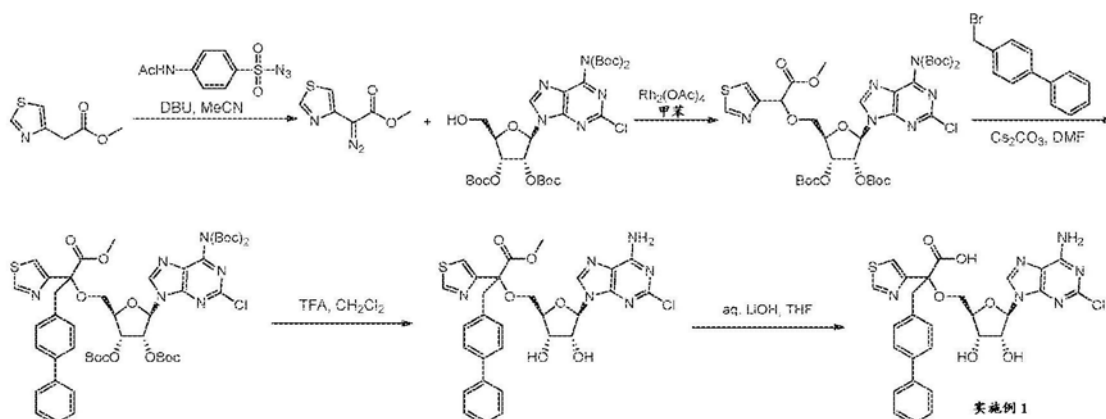
并且可使用生产本发明包括的化合物的额外步骤,如以下实施例所证明的。在一些情况下,可能需要保护某些反应性官能团以实现上述某些转化。通常,对于有经验的有机化学家来说,对此类保护基团的需求以及连接和去除此类基团所需的条件是显而易见的。本申请中提及的所有文章和参考文献的公开内容,包括专利,均通过引用并入本文。

[0251] 本发明化合物的制备通过以下实施例进一步说明,这些实施例不应被解释为将本发明的范围或精神限制于其中描述的具体程序和化合物。

[0252] 合成实施例

[0253] 实施例1

[0254] 3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



[0255]

[0256] 步骤1:

[0257] 在0℃下向2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯(1.84g,11.7mmole)在CH<sub>3</sub>CN(15mL)中的溶液中加入DBU(2.62ml,17.6mmole)和4-乙酰胺苯磺酰叠氮化物(3.4g,14.1mmole)/CH<sub>3</sub>CN(10mL)。将反应混合物在25℃搅拌1.5小时,然后将其减压浓缩至干。所得粗品通过硅胶柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化,得到2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯(2.0g)。

[0258] 步骤2:

[0259] 向(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,1.42mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中加入在氩气气氛下加入2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯(365mg,1.85mmol)和Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>(63mg,0.14mmol)。将所得混合物在70℃搅拌1.5小时,然后使其冷却至室温。在减压下除去有机挥发物。所得粗品通过硅胶柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化以提供2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯的非对映异构体混合物(约1:1)。

[0260] 步骤3:

[0261] 向2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯(458mg,0.526mmol)的非对映异构体混合物(约1:1)在DMF(2mL)中的溶液中加入在25℃下添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(145mg,0.446mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,然后加入4-(溴甲基)-1,1'-联苯(260mg,1.051mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃

取。合并的有机层进一步用H<sub>2</sub>O (2×40mL)、盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。所得粗品通过快速硅胶柱色谱法(0-50%EtOAc/己烷)纯化,以提供3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)-氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯的非对映异构体混合物(约1:1)。

[0262] 步骤4:

[0263] 向3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯(190mg,0.183mmol)的非对映异构体混合物(约1:1)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL)。所得混合物在室温下搅拌2小时,然后减压浓缩。将残余物在减压下与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×5mL)共沸以提供粗3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯。

[0264] 步骤5:

[0265] 向粗3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯的非对映异构体混合物(约1:1)在THF(2mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液中加入LiOH·H<sub>2</sub>O(150mg)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后将其冷却至0℃并用1N HCl(aq)溶液酸化至pH~6并在减压下浓缩。粗残余物通过制备型反相HPLC纯化以提供3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸的非对映异构体混合物(约1:1),为白色固体。

[0266] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ9.05-9.07(m,1H),8.46(s,0.5H),8.25(s,0.5H),7.71-7.75(m,1H),7.22-7.58(m,9H),6.00-6.02(d,J=5.4Hz,0.5H)5.93-5.95(d,J=5.91Hz,0.5H),4.73-4.76(t,J=5.34,5.16Hz,0.5H),4.66-4.70(t,J=5.19,5.49Hz,0.5H),4.36-4.40(q,J=3.93,4.26,3.3Hz,1H),4.18-4.23(m,1H),3.66-3.93(m,3H),3.48-3.54(m,1H);LC/MS[M+H]=609.1.

[0267] 实施例2和3

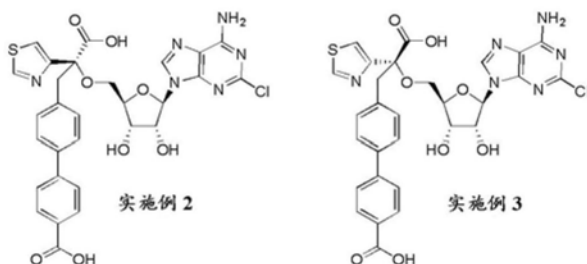
[0268] 4'-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸

[0269] 和

[0270] 4'-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸

[0271] 的合成

[0272]



[0273] 按照上述实施例1所述进行,但用4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸乙酯替代4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0274] 4'-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ9.060-9.064(d, J=1.38Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.01-8.04(d, J=8.13Hz, 2H), 7.713-7.718(d, J=1.44Hz, 1H), 7.58-7.61(d, J=8.25Hz, 2H), 7.45-7.47(d, J=7.95Hz, 2H), 7.27-7.30(d, J=8.04Hz, 2H), 5.93-5.95(d, J=5.79Hz, 1H), 4.66-4.69(t, J=4.77, 5.43Hz, 1H), 4.37-4.39(t, J=4.02, 4.26Hz, 1H), 4.19-4.20(m, 1H), 3.67-3.87(m, 3H), 3.49-3.53(m, 1H); LC/MS[M+H]=653。

[0275] 4'-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ9.08(s, 1H), 8.48(s, 1H), 7.98-8.01(m, 2H), 7.78(s, 1H), 7.27-7.52(m, 6H), 6.00-6.02(m, 1H), 4.72-4.76(m, 1H), 4.39-4.40(m, 1H), 4.23-4.25(m, 1H), 3.69-3.96(m, 3H), 3.48-3.51(m, 1H); LC/MS[M+H]=653。

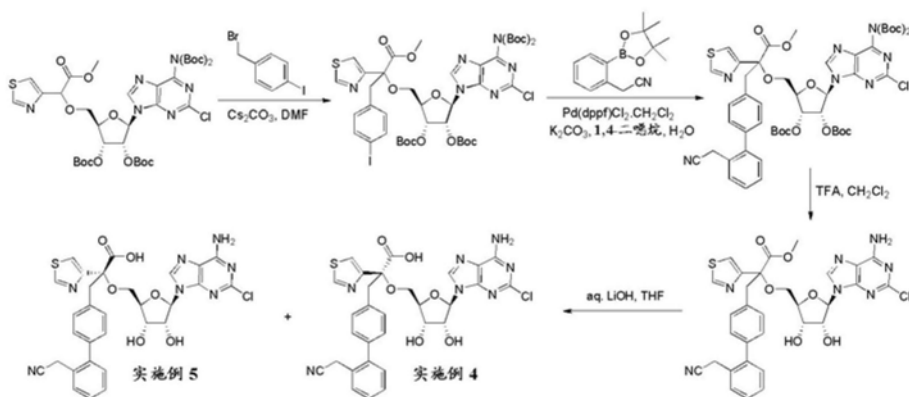
[0276] 实施例4和5

[0277] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(氰基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0278] 和

[0279] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(氰基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0280] 的合成



[0281]

[0282] 步骤1:

[0283] 向2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯(2g, 2.33mmol, 1eq)的非对映异构体混合物(约1:1)的DMF(6mL)溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.52g, 4.67mmol, 2eq)和4-碘苄基溴(1.39g, 4.67mmol, 2eq)。将所得混合物搅拌4小时,然后用H<sub>2</sub>O(25mL)稀释并用EtOAc(30mL)萃取。有机层用H<sub>2</sub>O(20mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。粗残留物通过硅胶快速柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化,提供2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯。

基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-碘苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯(2.45g)的非对映异构体混合物(约1:1)。

[0284] 步骤2:

[0285] 向2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-碘苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯(200mg,0.186mmole)的非对映异构体混合物(约1:1)和2-氰基甲基苯基硼酸频哪醇酯(91mg,0.373mmole)在二噁烷(2mL)中的溶液中加入 $K_2CO_3$ (129mg,0.932mmole)、Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (15mg,0.0186mmole)和 $H_2O$ (0.7mL)。混合物用氩气鼓泡通过,脱气5分钟,然后在微波反应器中在110°C下照射25分钟。然后将反应混合物冷却至25°C,然后用 $H_2O$ 稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,然后减压浓缩。所得粗残留物通过硅胶柱色谱法(0-50%EtOAc/己烷)纯化,以提供2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(氰基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸甲酯的一对非对映异构体(约1:1)。

[0286] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(氰基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸: $^1H$  NMR( $CD_3OD$ ,300MHz) $\delta$ 9.05-9.06(d,J=1.86Hz,1H),8.26(s,1H),7.69-7.70(d,J=1.86Hz,1H),7.11-7.49(m,8H),5.94-5.96(d,J=5.7Hz,1H),4.63-4.67(t,J=5.31Hz,1H),4.35-4.38(m,1H),4.19-4.22(m,1H),3.82-3.87(m,2H),3.52-3.75(m,4H);LC/MS[M+H]=648.

[0287] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(氰基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸: $^1H$  NMR( $MeOD$ ,300MHz) $\delta$ 9.066-9.069(d,J=1.05Hz,1H),8.46(s,1H),7.75-7.76(d,J=1.47Hz,1H),7.05-7.48(m,8H),5.99-6.01(d,J=5.31Hz,1H),4.70-4.73(t,J=5.16Hz,1H),4.37-4.39(t,J=4.26Hz,1H),4.22-4.23(m,1H),3.55-3.92(m,6H);LC/MS[M+H]=648.

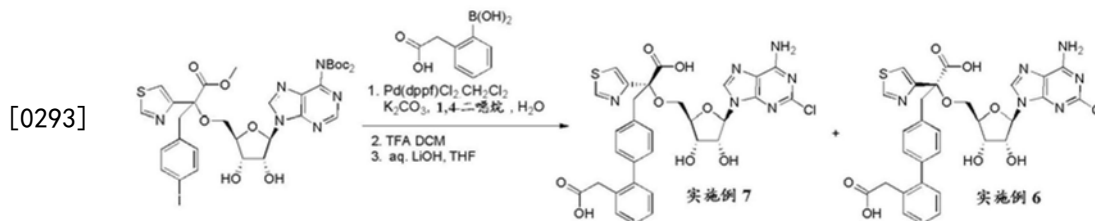
[0288] 实施例6和7

[0289] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0290] 和

[0291] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0292] 的合成



[0294] 按照上述实施例4和5所述进行,但用2-(2-二羟硼基苯基)乙酸代替2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0295] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (MeOD,300MHz)  $\delta$ 9.03 (s,1H), 8.30 (s,1H), 7.63 (s,1H), 7.05-7.28 (m,8H), 5.95-5.96 (d, J=3.03Hz,1H), 4.67 (m,1H), 4.38 (m,1H), 4.22 (m,1H), 3.46-3.89 (m,6H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 667.1.

[0296] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (MeOD,300MHz)  $\delta$ 9.05-9.06 (d, J=1.68Hz,1H), 8.50 (s,1H), 7.73-7.74 (d, J=1.71Hz,1H), 7.05-7.29 (m,8H), 5.99-6.01 (d, J=5.46Hz,1H), 4.74-4.77 (t, J=4.95,5.22Hz,1H), 4.36-4.39 (t, J=3.69,4.47Hz,1H), 4.22-4.23 (m,1H), 3.49-3.92 (m,6H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 667.1.

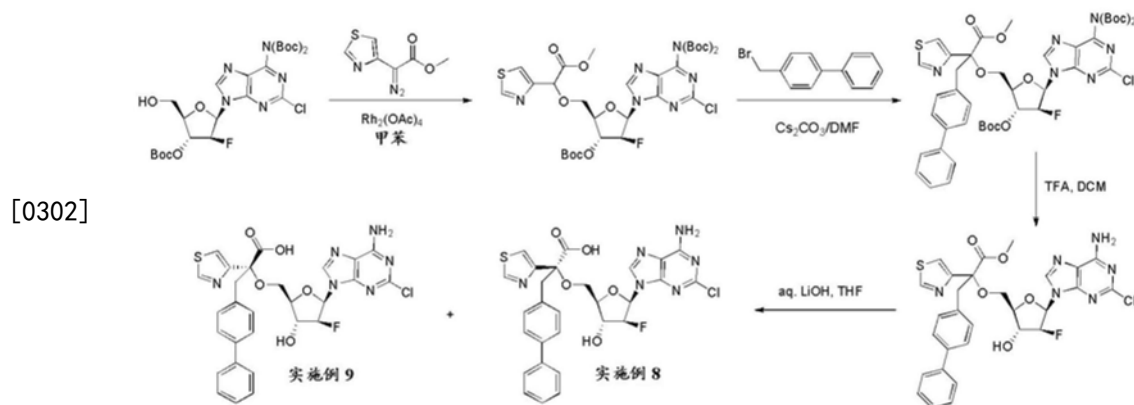
[0297] 实施例8和9

[0298] (S)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0299] 和

[0300] (R)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0301] 的合成



[0303] 按上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0304] (S)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD,300MHz)  $\delta$  9.05 (s,1H), 8.14 (s,1H), 7.68 (s,1H), 7.49-7.51 (d, J=7.71Hz,2H), 7.18-7.41 (m,7H), 6.35-6.42 (dd, J=4.71,15.3,4.2Hz,1H), 5.03-5.23 (dt, J=2.88,51.96,3.15Hz,1H), 4.63-4.71 (dt, J=3.75,17.61,3.6Hz,1H), 4.09-4.16 (m,1H), 3.92-3.97 (m,1H), 3.60-3.84 (m,3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 611.1.

[0305] (R)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ 9.04(s,1H),8.35(s,1H),8.27(s,1H),7.71(s,1H),7.25-7.43(m,8H),6.36-6.41(dd,J=4.74,11.85Hz,1H),5.06-5.27(dt,J=4.32,52.53Hz,1H),4.66-4.76(dt,J=9.27,23.1Hz,1H),4.05-4.10(m,1H),3.66-3.81(m,4H);LC/MS[M+H]=611.1.

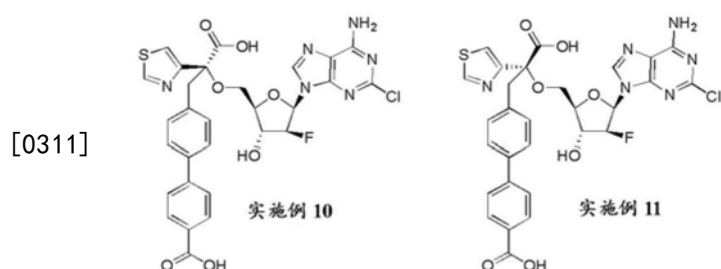
[0306] 实施例10和11

[0307] 4'-((S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸

[0308] 和

[0309] 4'-((R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸

[0310] 的合成



[0312] 按上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸乙酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0313] 4'-((S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸:<sup>1</sup>H NMR(MeOD,300MHz) δ 9.05-9.06(d,J=1.89Hz,1H),8.03-8.11(m,3H),7.61-7.68(m,3H),7.44-7.47(d,J=8.16Hz,2H),7.22-7.25(d,J=8.28Hz,2H),6.35-6.42(dd,J=4.35,15.27Hz,1H),5.03-5.23(dt,J=3.18,52.77Hz,1H),4.63-4.71(dt,J=3.78,17.79Hz,1H),4.12-4.16(q,J=4.47,4.41Hz,1H),3.94-3.99(m,1H),3.62-3.84(m,3H);LC/MS[M+H]=655.1.

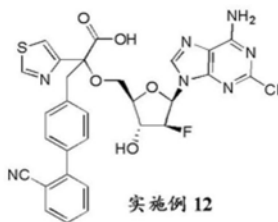
[0314] 4'-((R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酸:<sup>1</sup>H NMR(MeOD,300MHz) δ 9.07(s,1H),8.34(s,1H),8.00-8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.76(s,1H),7.50-7.52(d,J=8.19Hz,2H),7.28-7.38(q,J=8.01,22.1Hz,4H),6.38-6.43(dd,J=4.77,11.43Hz,1H),5.05-5.28(dt,J=4.14,52.71Hz,1H),4.67-4.78(m,1H),4.08-4.11(m,1H),3.66-3.87(m,4H);LC/MS[M+H]=655.1.

[0315] 实施例12

[0316] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



[0317]



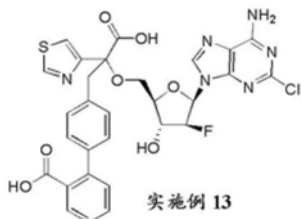
[0318] 按照上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0319]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.06 (m, 1H), 8.32 (s, 0.5H), 8.11 (s, 0.5H), 7.62-7.79 (m, 3H), 7.25-7.50 (m, 6H), 6.35-6.43 (m, 1H), 5.03-5.26 (m, 1H), 4.62-4.76 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 4H); LC/MS [M+H] = 636.1.

[0320] 实施例13

[0321] 4'-(2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸的合成

[0322]



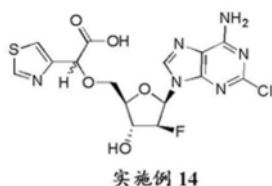
[0323] 如以上实施例1中所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0324]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.03-9.05 (m, 1H), 8.343-8.347 (d, J=1.41Hz, 0.5H), 8.17-8.18 (d, J=1.86Hz, 0.5H), 7.52-7.76 (m, 2H), 7.07-7.50 (m, 7H), 6.36-6.44 (m, 1H), 5.02-5.26 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.61-3.97 (m, 4H); LC/MS [M+H] = 655.1.

[0325] 实施例14

[0326] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸的合成

[0327]



[0328] 按照上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯,且没有用4-(溴甲基)-1,1'-联苯烷基化,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0329]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.020-9.024 (m, 1H), 8.35-8.44 (d,  $J=28.26\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.72 (dd,  $J=1.86, 10.53\text{Hz}$ , 1H), 6.39-6.45 (dd,  $J=4.5, 12.81\text{Hz}$ , 1H), 5.36 (s, 1H), 5.08-5.29 (m, 1H), 4.60-4.69 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.78-4.00 (m, 2H); LC/MS  $[M+H]^+$  = 445.0.

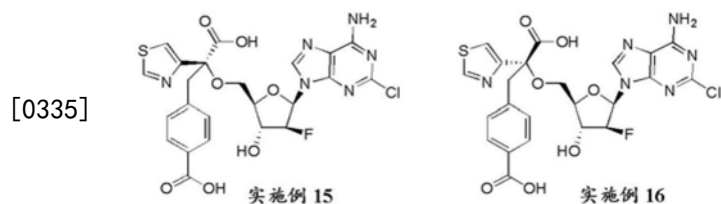
[0330] 实施例15和16

[0331] 4-((S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)苯甲酸

[0332] 和

[0333] 4-((R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)苯甲酸

[0334] 的合成



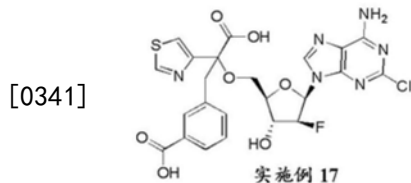
[0336] 按照上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0337] 4-((S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)苯甲酸:  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.04-9.05 (d,  $J=1.89\text{Hz}$ , 1H), 8.09-8.10 (d,  $J=1.89\text{Hz}$ , 1H), 7.79-7.81 (d,  $J=8.19\text{Hz}$ , 2H), 7.64-7.65 (d,  $J=1.95\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.24 (d,  $J=8.16\text{Hz}$ , 2H), 6.35-6.42 (dd,  $J=4.17, 15.72\text{Hz}$ , 1H), 5.02-5.21 (dt,  $J=3.36, 52.2\text{Hz}$ , 1H), 4.59-4.67 (dt,  $J=3.75, 16.86\text{Hz}$ , 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.62-3.85 (m, 3H); LC/MS  $[M+H]^+$  = 579.0.

[0338] 4-((R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)苯甲酸:  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.05 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 3H), 7.25-7.27 (d,  $J=8.16\text{Hz}$ , 2H), 6.38-6.44 (dd,  $J=4.35, 13.35\text{Hz}$ , 1H), 5.05-5.25 (dt,  $J=4.11, 52.71\text{Hz}$ , 1H), 4.64-4.73 (dt,  $J=4.29, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.07-4.12 (m, 1H), 3.62-3.86 (m, 4H); LC/MS  $[M+H]^+$  = 579.1.

## [0339] 实施例17

[0340] 3-((2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)苯甲酸)的合成

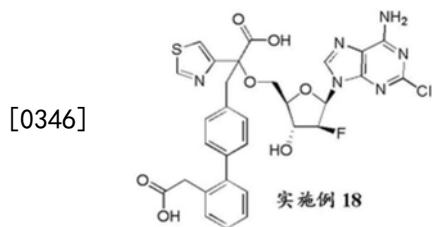


[0342] 按照上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和3-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0343]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.04-9.06 (m, 1H), 8.291-8.296 (d,  $J=1.41\text{Hz}$ , 0.4H), 8.10-8.11 (d,  $J=1.86\text{Hz}$ , 0.6H), 7.63-7.85 (m, 3H), 7.17-7.42 (m, 2H), 6.35-6.43 (m, 1H), 5.01-5.25 (m, 1H), 4.60-4.76 (m, 1H), 4.08-4.16 (m, 1H), 3.62-3.97 (m, 4H); LC/MS  $[\text{M}+\text{H}] = 579.1$ .

## [0344] 实施例18

[0345] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羧基甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



[0347] 按照上述实施例1所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和22-(2-二羟硼基苯基)乙酸代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0348]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.35 (s, 0.5H), 8.13 (s, 0.5H), 7.64-7.72 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 8H), 6.35-6.41 (m, 1H), 5.02-5.25 (m, 1H), 4.62-4.73 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.62-3.84 (m, 4H), 3.47-3.49 (d,  $J=5.37\text{Hz}$ , 2H); LC/MS  $[\text{M}+\text{H}] = 669.1$ .

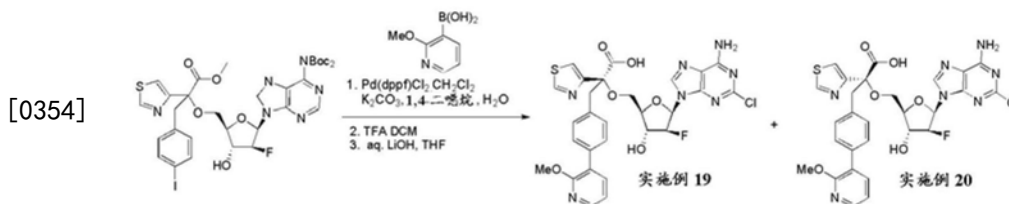
## [0349] 实施例19和20

[0350] (S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0351] 和

[0352] (R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸  
[0353] 的合成



[0355] 按照上述实施例4和5中所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)-氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-甲氧基吡啶-3-基)硼酸代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0356] (S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$ 9.051-9.058 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 2H), 7.68-7.69 (d, J=1.98Hz, 1H), 7.58-7.61 (dd, J=1.89, 7.29Hz, 1H), 7.32-7.35 (d, J=8.31Hz, 2H), 7.16-7.19 (d, J=8.25Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.35-6.41 (dd, J=3.99, 14.97Hz, 1H), 5.03-5.22 (dt, J=3.21, 52.83Hz, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 4.11-4.15 (q, J=4.35Hz, 1H), 3.60-3.96 (m, 7H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup>=642.1.

[0357] (R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$ 9.061-9.067 (d, J=1.92Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.01-8.03 (dd, J=1.92, 5.01Hz, 1H), 7.75-7.76 (d, J=1.92Hz, 1H), 7.45-7.48 (dd, J=1.92, 7.38Hz, 1H), 7.22-7.29 (q, J=8.34, 4.29Hz, 4H), 6.90-6.94 (m, 1H), 6.38-6.43 (dd, J=4.47, 11.52Hz, 1H), 5.07-5.28 (dt, J=4.41, 52.56Hz, 1H), 4.67-4.77 (dt, J=4.74, 18.36Hz, 1H), 4.08-4.11 (q, J=3.72, 5.1Hz, 1H), 3.64-3.87 (m, 7H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup>=642.1.

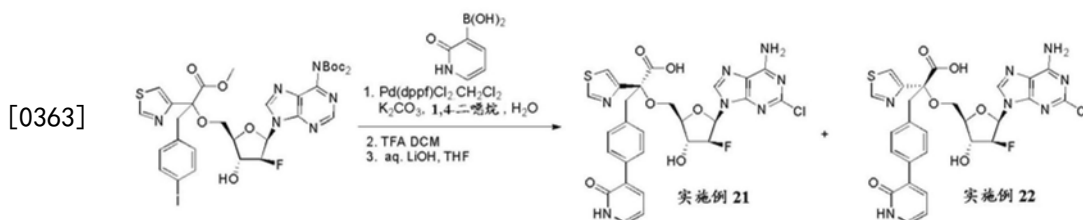
[0358] 实施例21和22

[0359] (S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0360] 和

[0361] (R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0362] 的合成



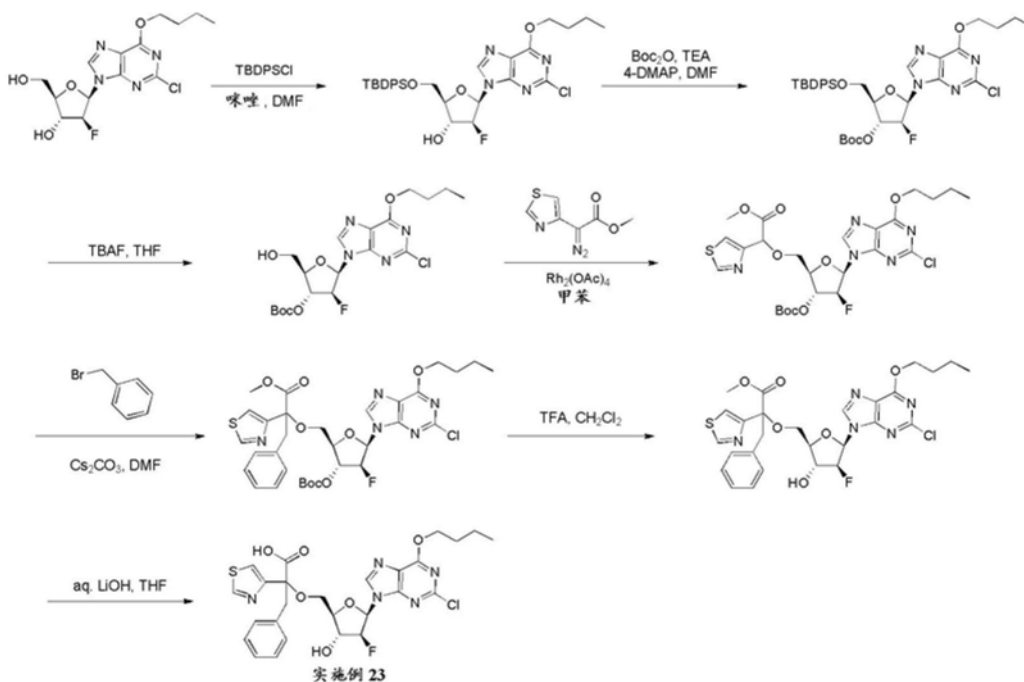
[0364] 按照上述实施例4和5中所述进行,但用(9-((2R,3S,4R,5R)-4-((叔丁氧基羰基)-氧基)-3-氟-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)硼酸代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0365] (S)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.04-9.05 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.13-8.14 (d, J=1.95Hz, 1H), 7.66-7.67 (d, J=1.98Hz, 1H), 7.59-7.62 (dd, J=2.01, 7.05Hz, 1H), 7.45-7.48 (d, J=8.19Hz, 2H), 7.36-7.39 (dd, J=1.98, 6.36Hz, 1H), 7.16-7.19 (d, J=8.25Hz, 2H), 6.35-6.47 (m, 2H), 5.02-5.21 (dt, J=3.54, 52.38Hz, 1H), 4.60-4.68 (dt, J=3.6, 18.06Hz, 1H), 4.10-4.15 (q, J=4.89Hz, 1H), 3.60-3.95 (m, 4H); LC/MS [M+H]=628.0.

[0366] (R)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(4-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)苯基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.04-9.05 (d, J=1.95Hz, 1H), 8.321-8.326 (d, J=1.53Hz, 1H), 7.71-7.72 (d, J=1.98Hz, 1H), 7.50-7.53 (dd, J=1.95, 6.96Hz, 1H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.20-7.23 (d, J=8.22Hz, 2H), 6.37-6.44 (m, 2H), 5.05-5.25 (dt, J=4.53, 52.5Hz, 1H), 4.64-4.73 (dt, J=9.15, 13.29Hz, 1H), 4.06-4.10 (q, J=3.81, 4.74Hz, 2H), 3.63-3.83 (m, 3H); LC/MS [M+H]=628.0.

[0367] 实施例23

[0368] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



## [0370] 步骤1:

[0371] 向根据先前描述的程序(W02018049145和W02018119284)制备的(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(377mg, 1.045mmol)在DMF(2mL)中的溶液于0℃在氩气氛下加入咪唑(179mg, 2.62mmol),然后加入TBDPSCl(312μL, 1.2mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后使其升温至室温并搅拌18小时。减压除去溶剂,残余物用H<sub>2</sub>O(10mL)稀释并用EtOAc(3×25mL)萃取。合并的有机层进一步用H<sub>2</sub>O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗残留物通过硅胶快速柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化,得到(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟四氢呋喃-3-醇(650mg)。

## [0372] 步骤2:

[0373] 向(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-氟四氢呋喃-3-醇(650mg, 1.085mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液于0℃在氩气氛下加入Et<sub>3</sub>N(166μL, 1.193mmol)、4-DMAP(22mg, 0.1807mmol),然后滴加Boc<sub>2</sub>O(249mg, 1.139mmol)的无水DMF(1mL)溶液。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在25℃下搅拌18h,然后在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化,得到(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-甲基)-4-氟四氢呋喃-3-基叔丁基碳酸酯(600mg)。

## [0374] 步骤3:

[0375] 向(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(((叔丁基二苯基-甲硅烷基)氧基)-甲基)-4-氟四氢呋喃-3-基叔丁基碳酸酯(600mg, 0.858mmole)溶解于无水THF(10mL)中的溶液中滴加TBAF(1.3mL, 1.287mmol, 1M/THF)溶液。将反应混合物搅拌18小时,然后蒸发至干。残余物通过硅胶柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化,得到(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3-基叔丁基碳酸酯(301mg)。

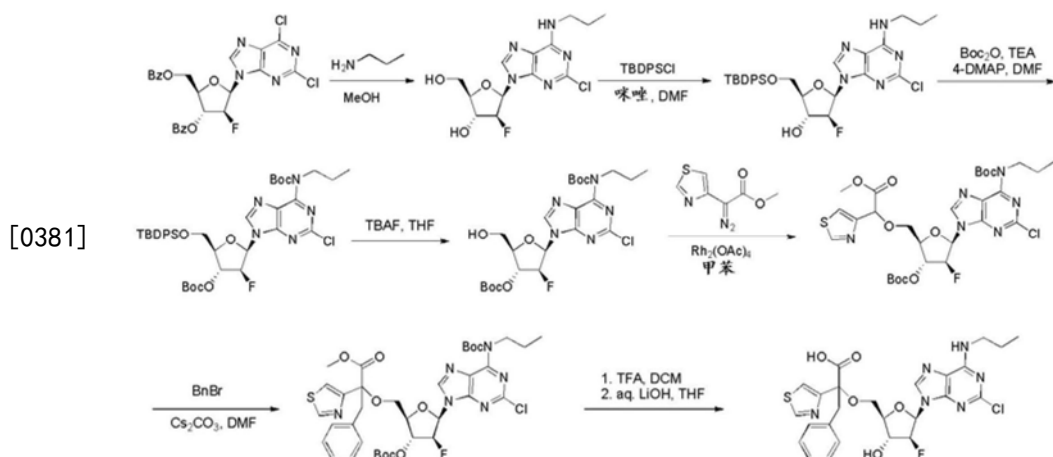
## [0376] 步骤4:

[0377] 按上述实施例1所述进行,但用(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-基叔丁基碳酸酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0378] <sup>1</sup>H NMR(MeOD, 300MHz) δ9.03-9.04(d, J=1.68Hz, 1H), 8.45-8.46(d, J=1.74Hz, 0.5H), 8.30-8.31(d, J=1.8Hz, 0.5H), 7.63-7.66(dd, J=1.98, 7.44Hz, 1H), 7.08-7.16(m, 5H), 6.44-6.52(dt, J=3.9, 14.88Hz, 1H), 5.06-5.26(m, 1H), 4.79-4.59(m, 3H), 4.10-4.17(m, 1H), 3.55-3.93(m, 4H), 1.83-1.92(m, 2H), 1.50-1.62(m, 2H), 1.00-1.05(t, J=7.35Hz, 3H); LC/MS[M+H]=592

## [0379] 实施例24

[0380] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



[0382] 步骤1:

[0383] 将((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰基氧基)-5-(2,6-二氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯(5.00g,0.94mmol,1eq)和丙基胺(4.44g,75.28mmol,8eq)在MeOH(50mL)中的混合物在25℃下搅拌5h,然后浓缩。将粗品溶解在1N aq.LiOH(20mL)和THF(10mL)的混合物中。将混合物搅拌1小时,然后除去有机挥发物。水层冷却至0℃并用2N aq.HCl溶液酸化至pH~6。通过抽滤收集沉淀物并干燥以提供粗(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(1.20g)。

[0384] 步骤2:

[0385] 向粗(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇(1.20g,3.47mmol,1eq)在DMF(8mL)中的溶液在0℃、氩气气氛下,加入咪唑(709mg,10.41mmol,3eq)和TBDSO(1.08mL,4.16mmol,1.2eq)。将反应混合物在25℃搅拌5小时,然后用H<sub>2</sub>O(10mL)稀释并用EtOAc(100mL)萃取。有机层进一步用H<sub>2</sub>O(2×30mL)、盐水(30mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。粗残留物通过硅胶快速柱色谱法(10-80%EtOAc/己烷)纯化,得到(2R,3R,4S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(2-氯-6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟四氢呋喃-3-醇(780mg)。

[0386] 步骤3:

[0387] 向(2R,3R,4S,5R)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(2-氯-6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟四氢呋喃-3-醇(700mg,1.20mmol,1eq)在无水THF(5mL)中的溶液在0℃、氩气气氛下,加入Et<sub>3</sub>N(668uL,4.79mmol,4eq),4-DMAP(60mg)和Boc<sub>2</sub>O(1.05mg,4.79mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌4小时,然后减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(10-40%EtOAc/己烷)纯化,得到(9-((2R,3S,4R,5R)-4-(((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)(丙基)氨基甲酸叔丁酯(780mg)。

[0388] 步骤4:

[0389] 向(9-((2R,3S,4R,5R)-4-(((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-3-氟四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)(丙基)氨基甲酸叔丁酯(700mg,0.99mmol,1eq)溶解在无水THF(10mL)中的溶液在25℃下滴加TBAF(2.0mL,1.98mmol,1M/THF)溶液。将反应混合物搅拌4小时,然后用水(10mL)和EtOAc(40mL)稀释。有机层用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法(10-50%EtOAc/己烷)纯化,

得到(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3-基叔丁基碳酸酯(301mg)。

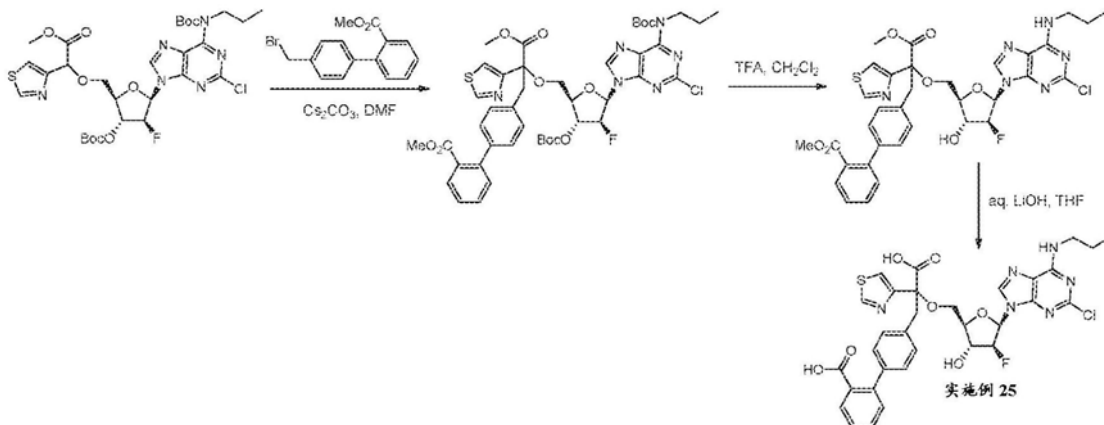
[0390] 步骤5:

[0391] 按上述实施例1所述进行,但用(2R,3R,4S,5R)-5-(6-丁氧基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3-基叔丁基碳酸酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0392]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.02-9.03 (d,  $J=1.92\text{Hz}$ , 1H), 8.03-8.19 (m, 1H), 7.61-7.64 (dd,  $J=1.89, 6.39\text{Hz}$ , 1H), 7.10-7.15 (m, 5H), 6.33-6.41 (dt,  $J=4.11, 2.4, 3.81, 14.88\text{Hz}$ , 1H), 4.99-5.22 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 4.08-4.13 (m, 1H), 3.52-3.88 (m, 6H), 1.64-1.76 (m, 2H), 0.99-1.04 (t,  $J=7.47\text{Hz}$ , 3H); LC/MS  $[M+H]=577.0$ .

[0393] 实施例25

[0394] 4'-(2-羧基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-(丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸的合成



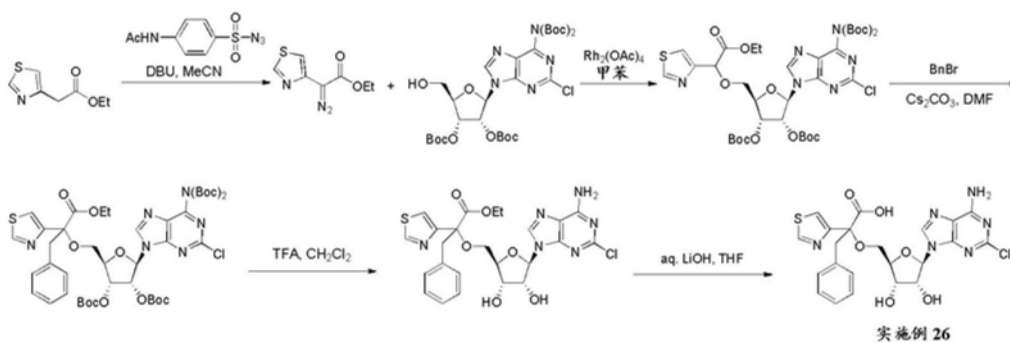
[0395] 按上述实施例1所述进行,但用2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((叔丁氧基羰基)-(丙基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氧基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯和4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯代替(9-((2R,3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0396]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 300MHz)  $\delta$  9.03 (s, 1H), 8.08-8.25 (d,  $J=51.09\text{Hz}$ , 1H), 7.09-7.76 (m, 9H), 6.34-6.42 (dt,  $J=4.35, 3.66, 5.97, 15.48\text{Hz}$ , 1H), 4.99-5.24 (m, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.50-3.97 (m, 6H), 1.64-1.71 (m, 2H), 0.97-1.02 (t,  $J=7.23\text{Hz}$ , 3H); LC/MS  $[M+H]=697.1$ .

[0397] 实施例26

[0398] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成





[0400] 步骤1:

[0401] 向2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯(2.00g, 11.7mmole)在CH<sub>3</sub>CN(15mL)中的溶液中加入DBU(2.62ml, 17.6mmole)和4-乙酰氨基苯磺酰基叠氮化物(3.4g, 14.1mmole)/CH<sub>3</sub>CN(10mL)。将反应混合物在25℃搅拌1.5小时, 然后将其减压浓缩至干。所得粗品通过硅胶柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化, 得到2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯(2.0g)。

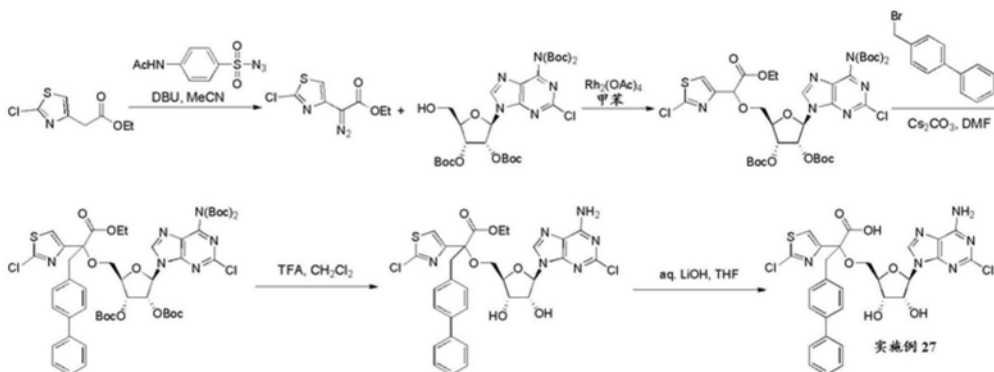
[0402] 步骤2-5:

[0403] 按上述实施例1所述进行, 但用2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯和BnBr代替2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯, 提供了标题化合物, 为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0404] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): 异构体1: δ9.04-9.06(m, 1H), 8.40(s, 1H), 7.68-7.71(m, 1H), 7.06-7.19(m, 5H), 5.99(d, J=5.76Hz, 1H), 4.75(t, J=5.31Hz, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 4.16-4.22(m, 1H), 3.49-3.86(m, 4H); 异构体2: δ9.02-9.04(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.64-7.67(m, 1H), 7.06-7.19(m, 5H), 5.95(d, J=5.67Hz, 1H), 4.69(t, J=5.40Hz, 1H), 4.16-4.22(m, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 3.49-3.86(m, 4H); LC/MS[M+H]=533.2.

[0405] 实施例27

[0406] 3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-氯噻唑-4-基)丙酸的合成



[0408] 步骤1:

[0409] 向2-(2-氯噻唑-4-基)乙酸乙酯(2.40g, 11.7mmole)在CH<sub>3</sub>CN(15mL)中的溶液中加入DBU(2.62ml, 17.6mmole)和4-乙酰氨基苯磺酰基叠氮化物(3.4g, 14.1mmole)/CH<sub>3</sub>CN(10mL)。将反应混合物在25℃搅拌1.5小时, 然后将其减压浓缩至干。所得粗品通过硅胶柱色谱法(0-40%EtOAc/己烷)纯化, 得到2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯(2.0g)。

[0410] 步骤2-5:

[0411] 如以上实施例26所述进行,但用2-(2-氯噻唑-4-基)-2-重氮乙酸乙酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯代替2-重氮-2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯和4-(溴甲基)-1,1'-联苯,提供了标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为灰白色固体。

[0412]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz): 异构体1:  $\delta$ 8.46 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.18-7.51 (m, 9H), 5.96 (d,  $J=5.79\text{Hz}$ , 1H), 4.75 (t,  $J=5.19\text{Hz}$ , 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 3.85 (dd,  $J=10.17, 2.88\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.75 (m, 3H); 异构体2:  $\delta$ 8.26 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.18-7.51 (m, 9H), 6.02 (d,  $J=5.52\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (t,  $J=5.30\text{Hz}$ , 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.24-4.28 (m, 1H), 3.91 (dd,  $J=10.39, 2.85\text{Hz}$ , 1H), 3.55-3.75 (m, 3H); LC/MS  $[\text{M}+\text{H}] = 643.1$ .

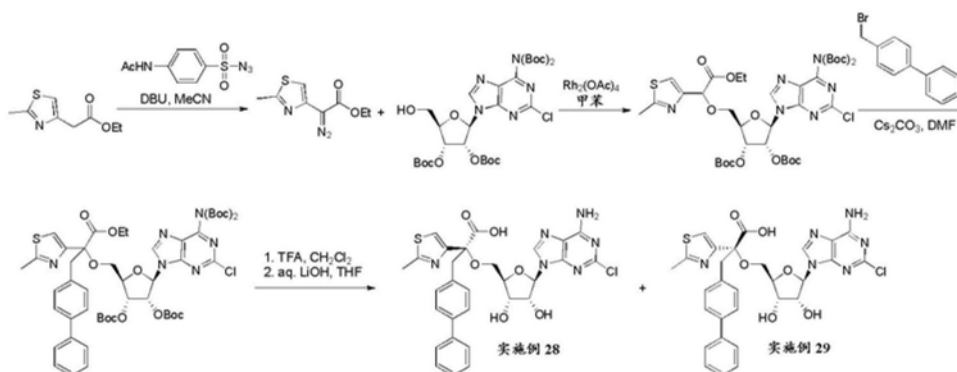
[0413] 实施例28和29

[0414] (S)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)丙酸

[0415] 和

[0416] (R)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)丙酸

[0417] 的合成



[0419] 按上述实施例1所述进行,但用2-(2-甲基噻唑-4-基)乙酸乙酯代替2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0420] (S)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)丙酸:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$ 8.29 (s, 1H), 7.22-7.53 (m, 10H), 5.95 (d,  $J=5.88\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.73 (m, 1H), 4.36 (dd,  $J=4.83, 3.09\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.79 (dd,  $J=10.24, 3.03\text{Hz}$ , 1H), 3.76 (d,  $J=14.08\text{Hz}$ , 1H), 3.64 (d,  $J=14.10\text{Hz}$ , 1H), 3.55 (dd,  $J=10.19, 3.29\text{Hz}$ , 1H), 4.73 (s, 3H); LC/MS  $[\text{M}+\text{H}] = 623.2$ .

[0421] (R)-3-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-甲基噻唑-4-基)丙酸:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$ 8.49 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.22-7.49 (m, 9H), 6.01 (d,  $J=5.37\text{Hz}$ , 1H), 4.73 (t,  $J=5.09\text{Hz}$ , 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.92 (dd,  $J=10.40, 2.71\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (d,  $J=14.32\text{Hz}$ , 1H), 3.65 (d,  $J=14.20\text{Hz}$ , 1H), 3.53 (dd,  $J=10.38, 2.49\text{Hz}$ , 1H), 2.75 (s, 3H); LC/MS  $[\text{M}+\text{H}] = 623.2$ .

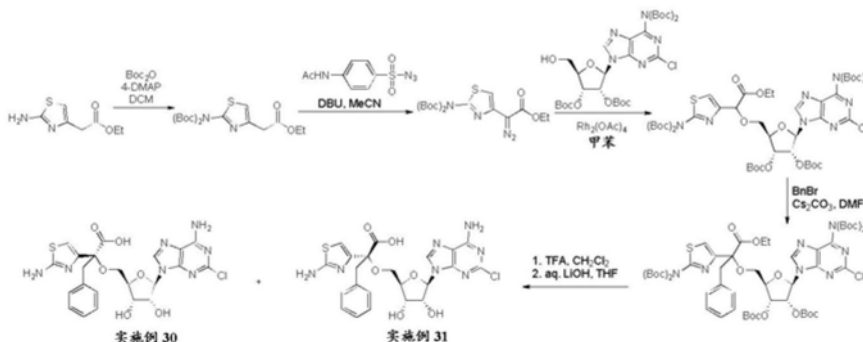
[0422] 实施例30和31

[0423] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-3-苯基丙酸

[0424] 和

[0425] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-3-苯基丙酸

[0426] 的合成



[0427]

[0428] 步骤1:

[0429] 向2-(2-氨基噻唑-4-基)乙酸乙酯(1.5g, 8.06mmol)在无水DCM(40mL)中的溶液在25℃下在氩气气氛下加入4-DMAP(110mg, 0.9mmol)和二碳酸二叔丁酯(4.574g, 20.96mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后浓缩。粗残留物通过硅胶CombiFlash色谱法(10-68%EtOAc/己烷)纯化,得到2-(2-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸乙酯(2.775g),为粘性油。

[0430] 步骤2-6:

[0431] 按照上述实施例1所述进行,但用2-(2-N,N'-(双-(叔丁氧基羰基)氨基)噻唑-4-基)乙酸乙酯代替2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。这些非对映异构体也以一对互变异构体的形式存在。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为灰白色固体。

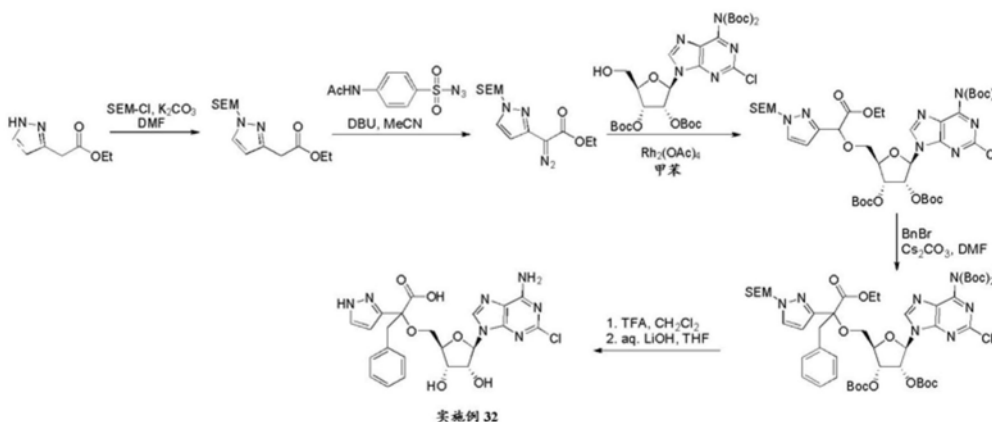
[0432] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-3-苯基丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz):互变异构体1:δ8.33(s, 1H), 7.10-7.31(m, 5H), 6.59(s, 1H), 5.93(d, J=6.06Hz, 1H), 4.66-4.71(m, 1H), 4.30-4.37(m, 2H), 3.70-3.81(m, 1H), 3.54(d, J=14.01Hz, 1H), 3.46(d, J=14.04Hz, 1H), 3.07-3.13(m, 1H); LC/MS[M+H]=548.1. 互变异构体2:δ8.29(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.10-7.31(m, 5H), 5.95(d, J=5.94Hz, 1H), 4.44-4.61(m, 1H), 4.10-4.27(m, 2H), 3.82-3.94(m, 1H), 3.59-3.69(m, 1H), 3.49-3.55(m, 2H); LC/MS[M+H]=548.1.

[0433] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-3-苯基丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz):互变异构体1:δ8.16(s, 1H), 7.10-7.30(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.98(d, J=5.67Hz, 1H), 4.69-4.75(m, 1H), 4.38-4.44(m, 1H), 4.19-4.27(m, 1H), 3.42-3.89(m, 3H), 3.09-3.15(m, 1H); LC/MS[M+H]=548.1. 互变异构体2:δ8.27(s, 1H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.10-7.30(m, 5H), 6.60(s, 1H), 5.95(d, J=5.40Hz, 1H), 4.53-4.60(m, 1H), 4.44-4.51(m, 1H), 4.30-4.37(m, 1H), 3.42-

3.89 (m, 3H), 3.09-3.15 (m, 1H); LC/MS [M+H] = 548.1.

[0434] 实施例32

[0435] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(1H-吡唑-3-基)丙酸的合成



[0437] 步骤1:

[0438] 向2-(1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(500mg, 3.24mmol)和三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.69mL, 3.89mmol)在无水DMF(7mL)中的溶液在25℃在氩气气氛下,加入粉末状碳酸钾(896mg, 6.48mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用盐水(30mL)和EtOAc(30mL)稀释。分离有机层。水相用EtOAc(2x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)和水(30mL)连续洗涤,然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残留物通过CombiFlash硅胶柱色谱法(8-58%EtOAc/己烷)纯化,得到2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯(259mg),为油。

[0439] 步骤2-6:

[0440] 按照上述实施例1所述进行,但用2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)乙酸乙酯代替2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯,得到标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为灰白色固体。

[0441] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): 异构体1: δ8.40 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.10Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 5H), 6.43 (d, J=2.10Hz, 1H), 6.01 (d, J=5.67Hz, 1H), 4.77 (t, J=5.28Hz, 1H), 4.14-4.33 (m, 2H), 3.47-3.90 (m, 4H); 异构体2: δ8.39 (s, 1H), 7.63 (d, J=2.16Hz, 1H), 7.07-7.29 (m, 5H), 6.39 (d, J=2.13Hz, 1H), 5.96 (d, J=5.97Hz, 1H), 4.66 (t, J=5.10Hz, 1H), 4.14-4.33 (m, 2H), 3.47-3.90 (m, 4H); LC/MS [M+H] = 516.2.

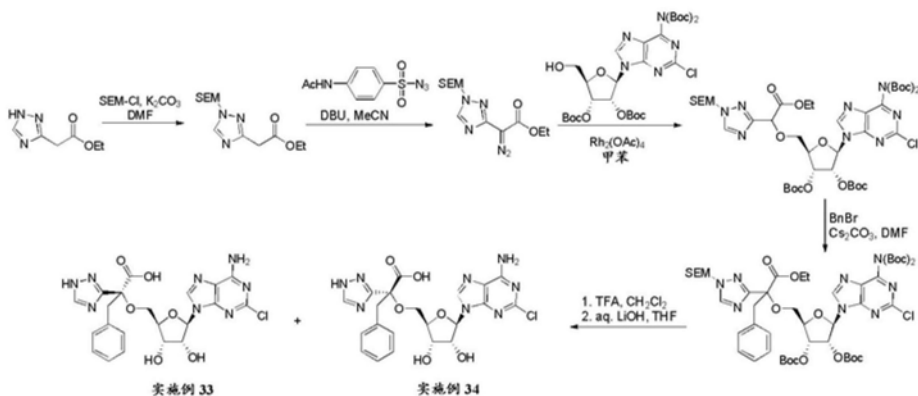
[0442] 实施例33和34

[0443] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸

[0444] 和

[0445] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸

[0446] 的合成



[0448] 步骤1:

[0449] 向2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酸乙酯(500mg, 3.24mmol)和三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(0.69mL, 3.89mmol)在无水DMF(7mL)中的溶液在氩气氛下在25℃加入粉末状碳酸钾(896mg, 6.48mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用H<sub>2</sub>O(30mL)稀释并用EtOAc(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)和水(30mL)洗涤,然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。残留物通过CombiFlash硅胶柱色谱法(8-58%EtOAc/己烷)纯化,得到2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酸乙酯(240mg),为油。

[0450] 步骤2-6:

[0451] 按照上述实施例1所述进行,但用2-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)乙酸乙酯代替2-(噁唑-4-基)乙酸甲酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为灰白色固体。

[0452] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ8.40(s, 1H), 8.32(s, 1H), 7.10-7.26(m, 5H), 5.96(d, J=5.91Hz, 1H), 4.63-4.69(m, 1H), 4.27-4.32(m, 1H), 4.15-4.20(m, 1H), 3.80(d, J=14.20Hz, 1H), 3.73-3.79(m, 1H), 3.63(d, J=14.2Hz, 1H), 3.56(dd, J=10.16, 3.29Hz, 1H); LC/MS[M+H]=517.2.

[0453] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300MHz,) δ8.47(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.17-7.27(m, 2H), 7.04-7.14(m, 3H), 6.01(d, J=5.67Hz, 1H), 4.77(t, J=5.27Hz, 1H), 4.34-4.39(m, 1H), 4.17-4.23(m, 1H), 3.88-3.96(m, 1H), 3.81(d, J=14.71Hz, 1H), 3.66(d, J=14.70Hz, 1H), 3.44-3.52(m, 1H); LC/MS[M+H]=517.2.

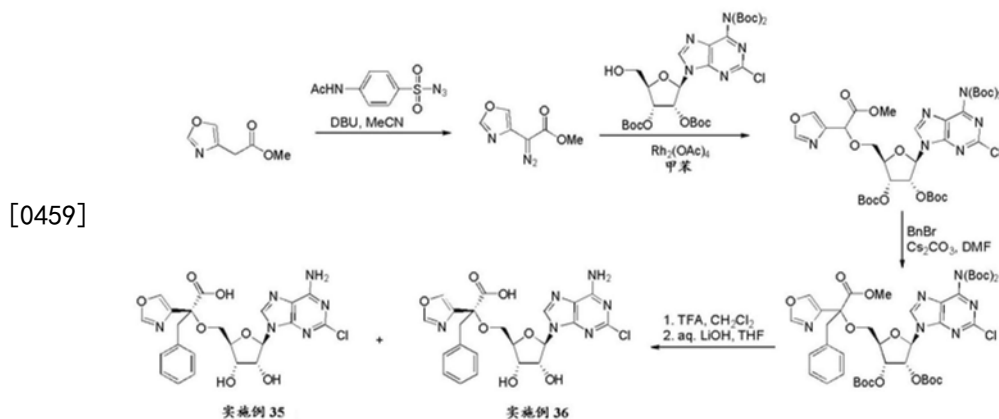
[0454] 实施例35和36

[0455] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噁唑-4-基)-3-苯基丙酸

[0456] 和

[0457] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噁唑-4-基)-3-苯基丙酸

[0458] 的合成



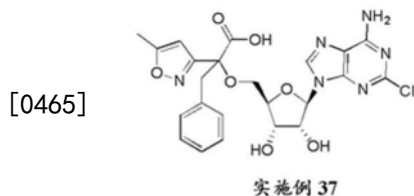
[0460] 按照上述实施例1所述进行,但用2-(噁唑-4-基)乙酸甲酯代替2-(噁唑-4-基)乙酸甲酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为灰白色固体。

[0461] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噁唑-4-基)-3-苯基丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ8.37(s,1H),8.25(d,J=0.70Hz,1H),7.97(d,J=0.71Hz,1H),7.09-7.20(m,5H),5.98(d,J=5.60Hz,1H),4.65(t,J=5.31Hz,1H),4.37-4.41(m,1H),4.16-4.21(m,1H),3.72(dd,J=10.21,2.97Hz,1H),3.58(d,J=13.50Hz,1H),3.51(d,J=13.49Hz,1H),3.48(dd,J=10.13,3.11Hz,1H);LC/MS[M+H]=517.2.

[0462] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噁唑-4-基)-3-苯基丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz,) δ8.55(s,1H),8.26(bs,1H),8.02(bs,1H),7.11(bs,5H),6.00(d,J=5.43Hz,1H),4.71(t,J=5.13Hz,1H),4.30-4.44(m,1H),4.20-4.24(m,1H),3.75(dd,J=10.24,2.91Hz,1H),3.48-3.62(m,3H);LC/MS[M+H]=517.2.

[0463] 实施例37

[0464] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)-3-苯基丙酸的合成

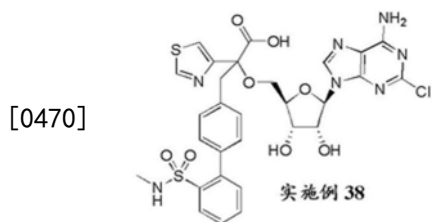


[0466] 按上述实施例1所述进行,但用2-(5-甲基异噁唑-3-基)乙酸甲酯代替2-(噁唑-4-基)乙酸甲酯,提供标题化合物,为非对映异构体混合物(约1:1),并分离为灰白色固体。

[0467] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):异构体1:δ8.25(s,1H),7.14-7.22(m,5H),6.46(s,1H),5.95-6.01(m,1H),4.66(t,J=5.50Hz,1H),4.28-4.32(m,1H),4.18-4.25(m,1H),3.76-3.89(m,1H),3.50-3.67(m,3H),2.28(s,3H);异构体2:δ8.23(s,1H),7.14-7.22(m,5H),6.46(s,1H),5.95-6.01(m,1H),4.72(t,J=5.50Hz,1H),4.33-4.38(m,1H),4.18-4.25(m,1H),3.76-3.89(m,1H),3.50-3.67(m,3H),2.28(s,3H);LC/MS[M+H]=643.1.

[0468] 实施例38

[0469] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(N-甲基氨磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



[0471] 按照上述实施例4和5所述进行,但用(2-(N-甲基氨磺酰基)苯基)硼酸代替2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,得到标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1),并分离为灰白色固体。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz): 异构体1:  $\delta$ 9.04-9.08 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98-8.00 (m, 1H), 7.74 (d,  $J=1.98\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 5H), 5.99 (d,  $J=5.31\text{Hz}$ , 1H), 4.73 (t,  $J=5.13\text{Hz}$ , 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.83 (d,  $J=14.22\text{Hz}$ , 1H), 3.72 (d,  $J=14.17\text{Hz}$ , 1H), 3.64 (dd,  $J=10.25, 3.07\text{Hz}$ , 1H), 3.55 (dd,  $J=10.10, 3.31\text{Hz}$ , 1H), 2.28 (s, 3H). 异构体2:  $\delta$ 9.04-9.08 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01-8.03 (m, 1H), 7.73 (d,  $J=1.95\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.63 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 5H), 5.96 (d,  $J=5.58\text{Hz}$ , 1H), 4.66 (t,  $J=5.22\text{Hz}$ , 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 3.77-3.87 (m, 2H), 3.53-3.64 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), LC/MS  $[\text{M}+\text{H}] = 702.2$ .

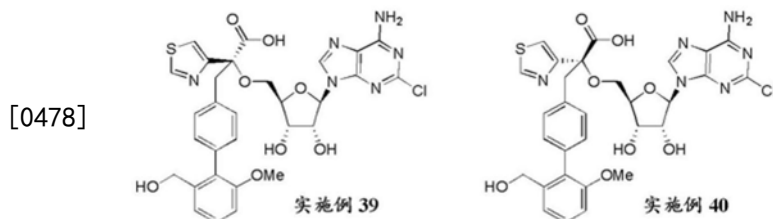
[0473] 实施例39和40

[0474] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羟基甲基)-6'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0475] 和

[0476] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羟基甲基)-6'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0477] 的合成



[0479] 按照上述实施例4和5所述进行,但用(2-(羟基甲基)-6-甲氧基苯基)硼酸代替2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为灰白色固体。

[0480] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羟基甲基)-6'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$ 9.03 (d,  $J=1.92\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 (d,  $J=1.95\text{Hz}$ , 1H), 7.11-7.34 (m, 4H), 7.03 (d,  $J=8.38\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (d,  $J=8.14\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (d,  $J=5.91\text{Hz}$ ,

1H), 4.73 (t, J=5.34Hz, 1H), 4.29-4.33 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 3H), 3.81 (d, J=14.14Hz, 1H), 3.73 (d, J=14.3Hz, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.60 (s, 3H); LC/MS [M+H]=669.2.

[0481] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(羟基甲基)-6'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ9.05 (d, J=1.83Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.86Hz, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 3H), 6.88-7.03 (m, 3H), 6.01 (d, J=5.91Hz, 1H), 4.81 (t, J=5.42Hz, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.32 (d, J=13.01Hz, 1H), 4.24 (d, J=13.18Hz, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.82-3.88 (m, 1H), 3.81 (d, J=14.16Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.02Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57-3.63 (m, 1H); LC/MS [M+H]=669.2.

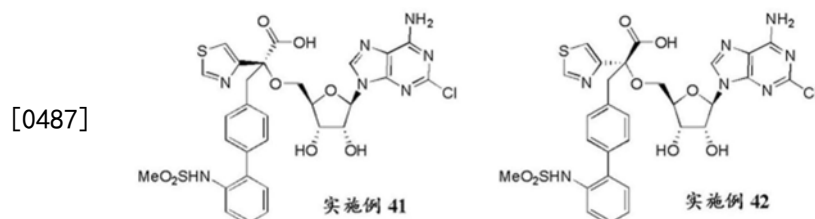
[0482] 实施例41和42

[0483] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲基磺酰氨基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0484] 和

[0485] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲基磺酰氨基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸

[0486] 的合成



[0488] 按照上述实施例4和5所述进行,但用(2-(甲基磺酰氨基)苯基)硼酸代替2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为灰白色固体。

[0489] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲基磺酰氨基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ9.06 (d, J=1.95Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J=1.95Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.99, 1.32Hz, 1H), 7.17-7.40 (m, 7H), 5.96 (d, J=5.58Hz, 1H), 4.68 (t, J=5.27Hz, 1H), 4.37-4.42 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 3.86 (dd, J=10.16, 2.96Hz, 1H), 3.83 (d, J=14.14Hz, 1H), 3.69 (d, J=14.08Hz, 1H), 3.53 (dd, J=10.28, 2.80Hz, 1H), 2.70 (s, 3H); LC/MS [M+H]=702.2.

[0490] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲基磺酰氨基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸:<sup>1</sup>HNMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ9.07 (d, J=1.45Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.77 (d, J=1.46Hz, 1H), 7.50 (dd, J=7.88, 1.32Hz, 1H), 7.17-7.39 (m, 7H), 6.01 (d, J=5.97Hz, 1H), 4.80-4.84 (m, 1H), 4.34-4.39 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.71 (d, J=14.64Hz, 1H), 3.84 (d, J=14.53Hz, 1H), 3.48-3.55 (m, 1H), 2.72 (s, 3H); LC/MS [M+H]=702.2

[0491] 实施例43和44

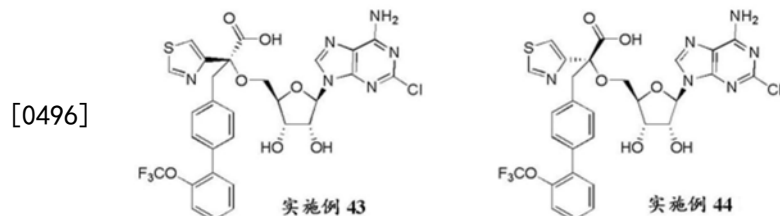


[0492] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)-3-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙酸

[0493] 和

[0494] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)-3-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙酸

[0495] 的合成



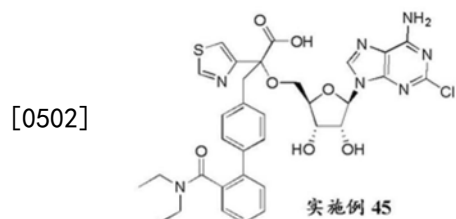
[0497] 按照上述实施例4和5所述进行,但用(2-(三氟甲氧基)苯基)硼酸代替2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供了一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1)。两种产物均通过制备型HPLC纯化并分离为灰白色固体。

[0498] (S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)-3-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ9.07(s,1H),8.45(s,1H),7.72(s,1H),7.35-7.37(m,4H),7.21-7.27(m,4H),6.00-6.02(d,J=5Hz,1H),4.76(bs,1H),4.40(s,1H),4.23(s,1H),3.72-3.89(m,3H),3.60-3.64(m,1H);LC/MS[M+H]=693.1.

[0499] (R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)-3-(2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯基]-4-基)丙酸:<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ9.06(s,1H),8.25(s,1H),7.68(s,1H),7.32-7.37(m,4H),7.26(bs,4H),5.95-5.97(d,J=6Hz,1H),4.67(bs,1H),4.40(s,1H),4.21(s,1H),3.70-3.89(m,3H),3.56(bs,1H);LC/MS[M+H]=693.1.

[0500] 实施例45

[0501] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(二乙基氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(噻唑-4-基)丙酸的合成



[0503] 按照上述实施例4和5中所述进行,但用(2-(二乙基氨基甲酰基)苯基)硼酸代替2-氰基甲基-苯基硼酸频哪醇酯,提供标题化合物,为非对映异构体混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0504] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ9.07(s,1H),8.53-8.57(d,J=11Hz,1H),8.09(s,1H),7.74(bs,1H),7.20-7.47(m,8H),6.00-6.01(m,1H),4.69-4.76(m,1H),4.37(s,1H),4.22(s,1H),3.69-3.84(m,3H),3.57-3.60(m,2H),3.05-3.09(m,2H),2.56-2.74(m,1H),0.93

(bs, 3H), 0.71 (bs, 3H); LC/MS [M+H] = 708.3.

[0505] 实施例46、47和48

[0506] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-苯基丙酸

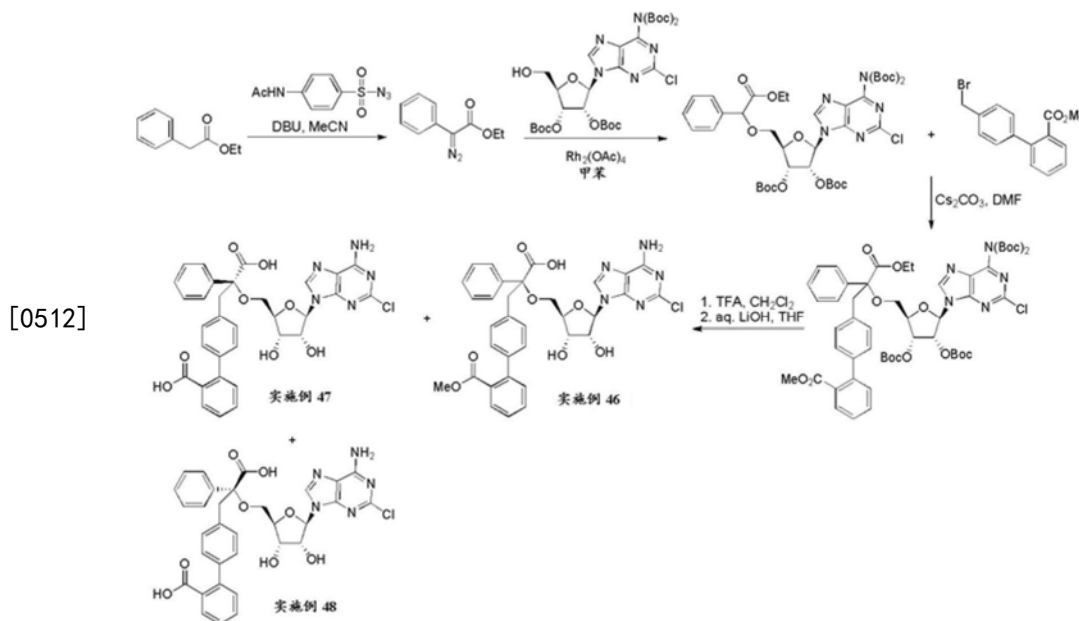
[0507] 和

[0508] 4'-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-苯基乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0509] 和

[0510] 4'-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-苯基乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸

[0511] 的合成



[0513] 按照以上实施例1所述进行，但用2-苯基乙酸乙酯代替2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯，提供标题化合物，为2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-苯基丙酸和一对立体构型任意分配的非对映异构体标题产物(约1:1): 4'-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-苯基乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸和4'-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-苯基乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸。所有标题产物均通过制备型HPLC纯化并分离为白色固体。

[0514] 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-苯基丙酸: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.51 (bs, 1H), 7.73 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 5H), 7.25-7.22 (m, 4H), 5.98 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.68 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 6H), 3.58-3.53 (m, 1H); LC/MS [M+H] = 660.1.

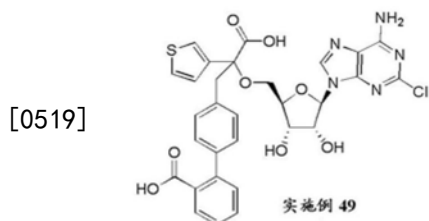
[0515] 4'-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-苯基乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)

$\delta$ 8.60 (bs, 1H), 7.73 (d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.57-7.20 (m, 12H), 5.99 (d,  $J=6.1$ Hz, 1H), 4.71 (t,  $J=5.8$ Hz, 1H), 4.17 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 1H), 3.93-3.56 (m, 4H); LC/MS  $[M+H]^+ = 646.2$ .

[0516] 4'-((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-苯基乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸的 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$ 8.52 (bs, 1H), 7.76 (d,  $J=6.6$ Hz, 1H), 7.59-7.11 (m, 12H), 6.06 (bs, 1H), 4.70 (1H, 与水峰重叠), 4.21 (bs, 2H), 3.95 (d,  $J=9.9$ Hz, 1H), 3.73 (bs, 2H), 3.43 (d,  $J=10.8$ Hz, 1H); LC/MS  $[M+H]^+ = 646.2$

[0517] 实施例49

[0518] 4'-((2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻吩-3-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸的合成

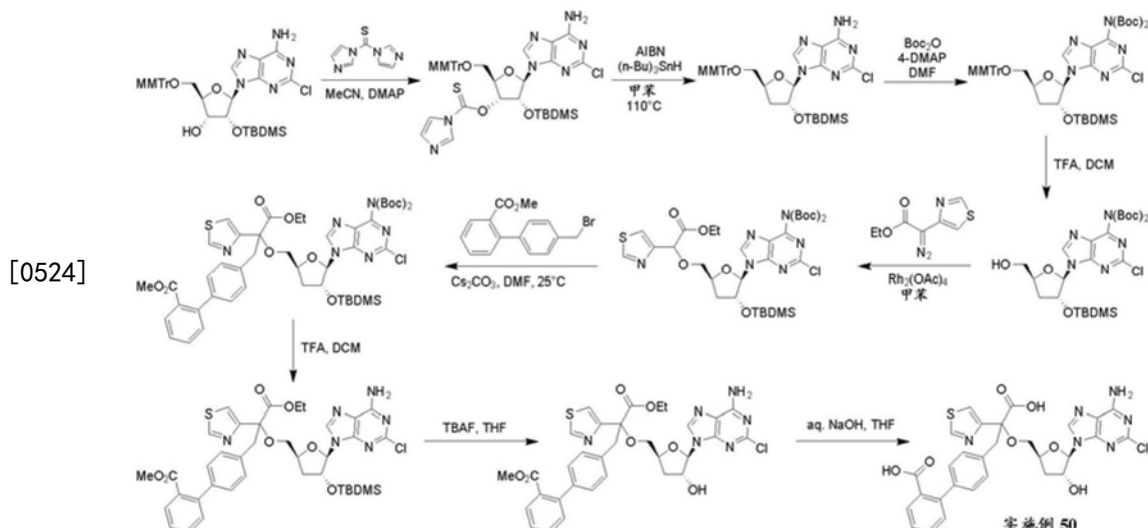


[0520] 按上述实施例1所述进行,但用2-(噻吩-3-基)乙酸乙酯代替2-(噻唑-4-基)乙酸甲酯,得到标题化合物,为非对映异构体的混合物(约1:1)并分离为白色固体。

[0521]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$ 8.52 (s, 1H), 7.75-7.77 (d,  $J=7.29$ Hz, 1H), 7.16-7.53 (m, 10H), 6.00 (s, 1H), 4.65-4.68 (d,  $J=8.67$ Hz, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 3.54-3.80 (m, 4H); LC/MS  $[M+H]^+ = 652.0$ .

[0522] 实施例50

[0523] 4'-((2-(((2S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羧基-2-(噻唑-4-基)乙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸的合成



[0525] 步骤1:

[0526] 向(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基-二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)四氢呋喃-3-醇(1.41g, 2.05mmol,

1eq) 在乙腈 (35mL) 中的溶液中加入二-(咪唑-1-基) 甲硫酮 (876mg, 4.92mmol, 2.4eq)。将所得混合物加热至 70℃ 并搅拌 5 小时, 然后将其浓缩至干。残余物通过快速柱色谱离子 SiO<sub>2</sub> (40% EtOAc/石油醚) 纯化以提供 0-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)-二苯基甲氧基) 甲基) 四氢呋喃-3-基) 1H-咪唑-1-硫代碳酸酯 (1.16g, 71% 产率), 为白色固体。

[0527] 步骤2:

[0528] 向 0-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)-二苯基甲氧基) 甲基) 四氢呋喃-3-基) 1H-咪唑-1-硫代碳酸酯 (1.16g, 1.45mmol, 1eq.) 在甲苯 (17mL) 中的溶液中加入 AIBN (48mg, 0.29mmol, 0.2eq.)。将反应在 110℃ 加热并将 (n-Bu)<sub>3</sub>SnH (468μL, 1.74mmol, 1.2eq.) 小心地逐滴加入到反应中。将反应在 110℃ 搅拌 1 小时, 然后用饱和 KF aq. (3mL) 猝灭, 并将反应混合物浓缩至干。反应通过快速柱色谱在 SiO<sub>2</sub> 上纯化 (30% EtOAc/石油醚), 得到 9-((2R, 3R, 5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)-二苯基甲氧基)-甲基) 四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺 (610mg, 63% 产率), 为白色固体。

[0529] 步骤3:

[0530] 向 9-((2R, 3R, 5S)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基)-5-(((4-甲氧基-苯基)-二苯基甲氧基)-甲基) 四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺 (610mg, 0.907mmol, 1eq.) 在 DMF (1.2mL) 中的溶液中加入 4-DMAP (28mg, 0.227mmol, 0.25eq.) 和 Boc<sub>2</sub>O (594mg, 2.72mmol, 3.0eq.)。所得混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时, 然后用 H<sub>2</sub>O (50mL) 稀释, 用 EtOAc (4x20mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2x30mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩至干以提供粗 9-((2R, 3R, 5S)-3-((叔丁基二甲基-甲硅烷基) 氧基)-5-(((4-甲氧基苯基)-二苯基甲氧基)-甲基) 四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸叔丁酯, 其无需进一步纯化即用于下一步。

[0531] 步骤4:

[0532] 在 0℃ 下, 向上述粗产物在 DCM (15mL) 中的溶液中滴加 TFA (337μL, 4.54mmol, 5.0eq.) 在 DCM (15mL) 中的溶液。所得混合物在 25℃ 下搅拌 6 小时, 然后用 TEA (2mL) 猝灭并浓缩至干。残余物通过快速柱色谱法在 SiO<sub>2</sub> 上纯化 (20% EtOAc/石油醚), 得到 9-((2R, 3R, 5S)-3-((叔丁基二甲基-甲硅烷基) 氧基)-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (395mg, 2步产率 73%), 为白色固体。

[0533] 步骤5:

[0534] 向 9-((2R, 3R, 5S)-3-((叔丁基二甲基-甲硅烷基) 氧基)-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-基)-6-((叔丁氧基羰基) 氨基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (395mg, 0.658mmol, 1eq.) 和 Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (58mg, 0.132mmol, 0.2eq.) 在甲苯 (4mL) 中的溶液中加入 2-重氮-3-氧代-3-(噻唑-4-基) 丙酸乙酯 (145mg, 0.788mmol, 1.2eq.) 在 N<sub>2</sub> 气氛下逐滴加入 2-重氮-3-氧代-3-(噻唑-4-基) 丙酸乙酯 (145mg, 0.788mmol, 1.2eq.) 在甲苯 (1mL) 中的溶液。将所得混合物在 95℃ 下搅拌 8 小时, 然后将其浓缩至干。残余物通过快速柱色谱在 SiO<sub>2</sub> 上纯化 (20% EtOAc/石油醚), 得到 2-(((2S, 4R, 5R)-5-(6-(N,N'-双-(叔丁氧基羰基) 氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 四氢呋喃-2-基) 甲氧基)-2-(噻唑-4-基) 乙酸乙酯 (236mg, 54% 产率), 为淡黄色胶。

[0535] 步骤6:

[0536] 向2-(((2S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-双-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻唑-4-基)乙酸乙酯(236mg,0.312mmol,1eq.)在DMF(3.5mL)中的溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(204mg,0.625mmol,2eq.)。搅拌30分钟后,将4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(191mg,0.625mmol,2eq.)加入反应混合物中。将所得混合物在25℃搅拌6小时,然后用H<sub>2</sub>O(10mL)稀释并用EtOAc(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干。残余物通过快速柱色谱法在SiO<sub>2</sub>上纯化(%EtOAc/石油醚)以提供4'-(2-(((2S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-双(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-乙氧基-3-氧代-2-(噻唑-4-羰基)丙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(85mg,28%),为白色固体。

[0537] 步骤7-9:

[0538] 4'-(2-(((2S,4R,5R)-5-(6-(N,N'-双(叔丁氧基羰基)-氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-乙氧基-3-氧代-2-(噻唑-4-羰基)丙基)-[1,1'-联苯基]-2-甲酸甲酯(85mg,0.087mmol,1.0eq.)在DCM(1.7mL)中的溶液在湿冰浴中冷却,然后滴加TFA(100μL)。使反应升温至环境温度并搅拌14小时,然后浓缩至干。在0℃下将所得油溶解于THF(0.5mL)中,然后滴加TBAF(173μL,0.173mmol,1M/THF,2.0eq.)溶液。在蒸发至干之前,将反应混合物从0℃搅拌至环境温度4小时。将反应油在水(1.0mL)中浆化并在湿冰浴中冷却。缓慢加入4M NaOH(200μL,0.86mmol,10.0eq.)。使反应升温至环境温度并保持10小时。用1M aq.HCl将反应混合物的pH值调节到2-3,然后用EtOAc(3x10mL)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物,将其纯化得到标题化合物,为非对映异构体混合物(约1:1),并通过制备型反相HPLC纯化分离为灰白色固体。

[0539] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ9.06(s,1H),8.62(s,1H),7.70-7.76(m,2H),7.41-7.50(m,3H),7.11-7.25(m,5H),5.95(s,1H),4.62-4.73(m,2H),3.93(bs,2H),3.54-3.84(m,3H),2.47-2.48(m,1H),2.01(bs,3H);LC/MS[M+H]=637.2.

[0540] 实施例51

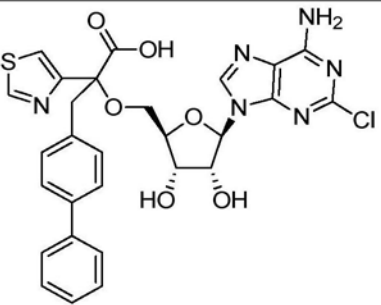
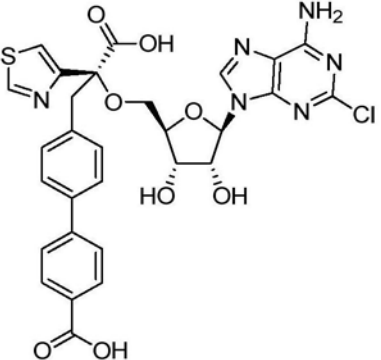
[0541] 测定1:体外抑制CD73酶

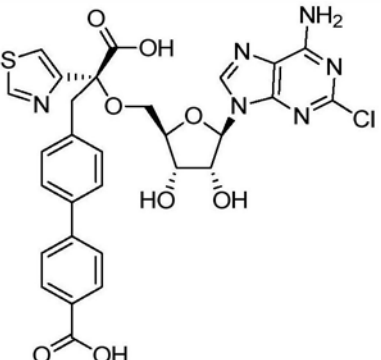
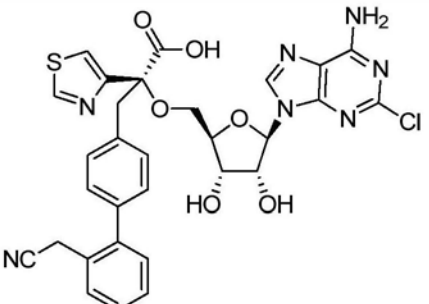
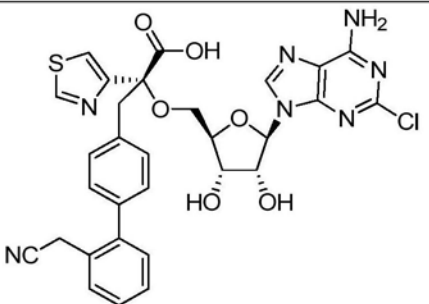
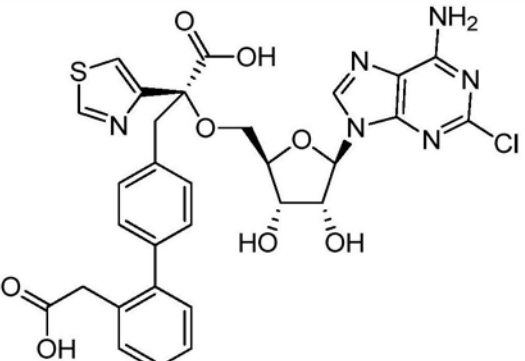
[0542] 为了测定可溶性CD73酶活性,重组CD73获自R&D Systems,Cat.No.5795-EN-010。将连续稀释的测试化合物与重组CD73和AMP一起在反应缓冲液(25mM Tris HCl pH7.5,5mM MgCl<sub>2</sub>,50mM NaCl,0.25mM DTT,0.005%Triton X-100)中培养。最终反应体积为25μL,重组CD73和AMP的最终浓度分别为0.5nM和50μM。使反应在室温下进行30分钟,然后加入100μL孔雀石绿(Cell Signaling Technology,Cat.No.12776)。在室温下5分钟后,在微孔板分光光度计上测定630nm处的吸光度。使用磷酸盐标准曲线确定无机磷酸盐的浓度。

[0543] IC<sub>50</sub>数据在下面的表2中给出。ND表示未测定。

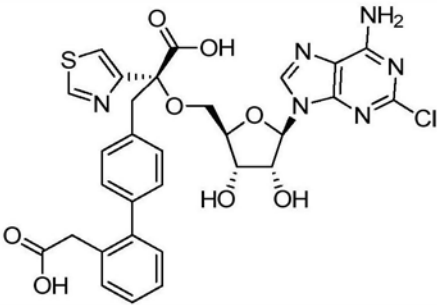
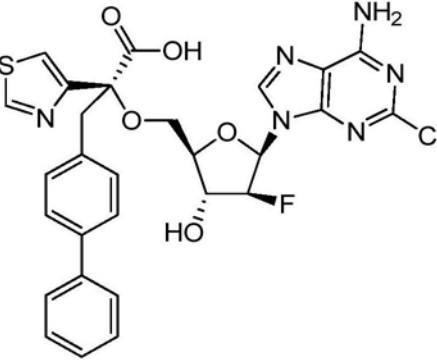
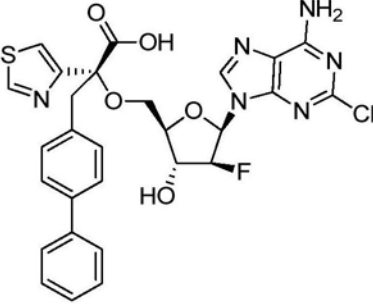
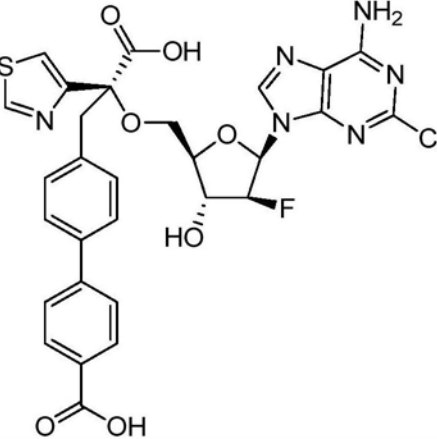
[0544] 表2

[0545]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
1		99
2		64

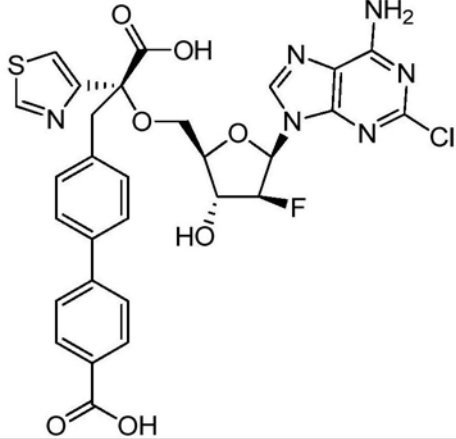
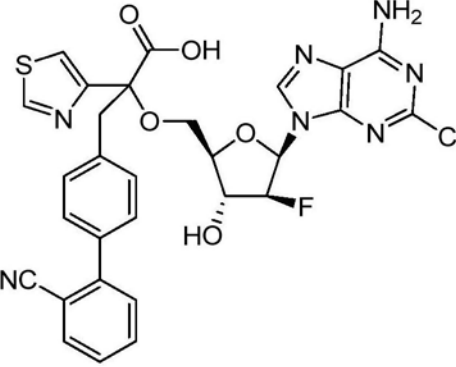
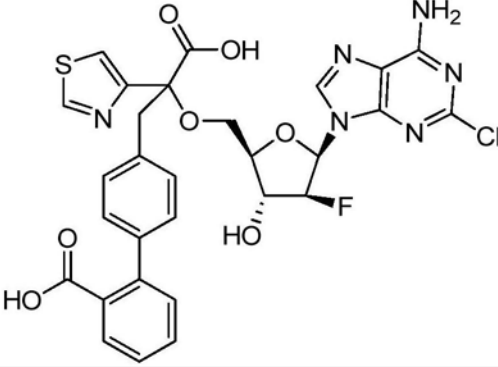
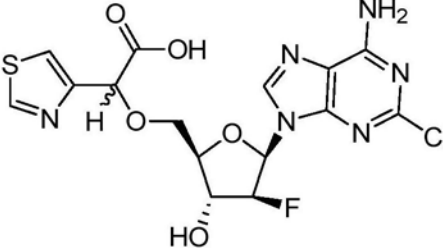
实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
3		1251
4		35
5		502
6		39

[0546]

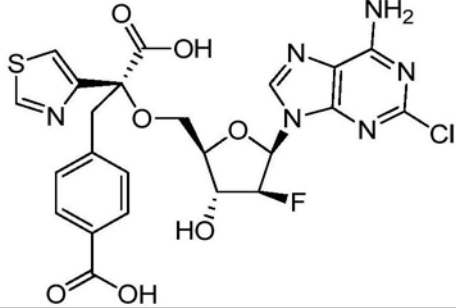
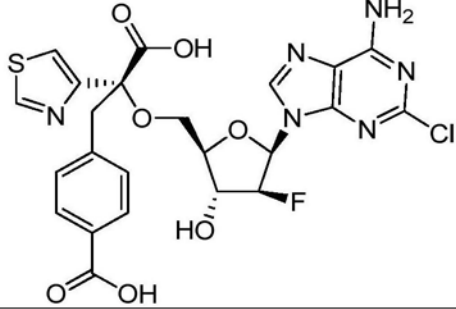
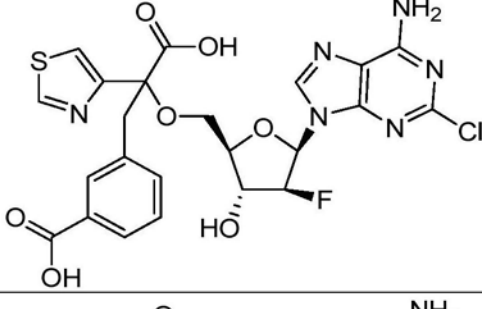
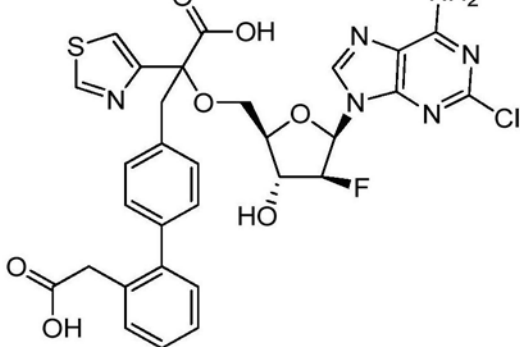
实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
7		1030
8		241
9		2641
10		227

[0547]

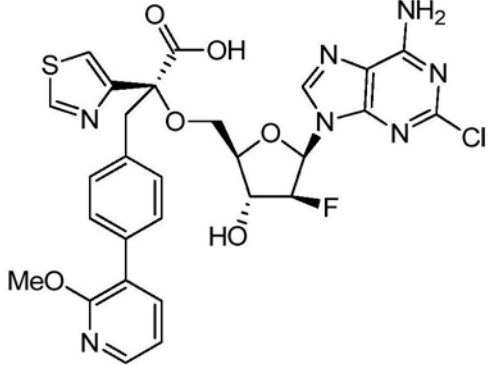
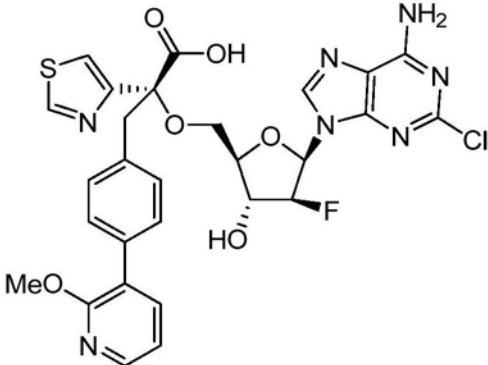
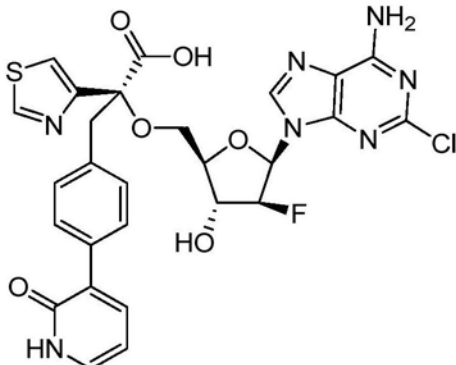
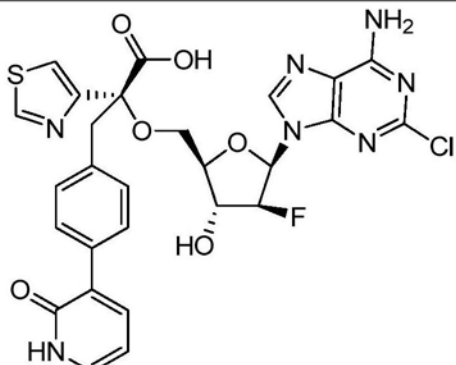


实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
11		1534
12		433
13		218
14		22085

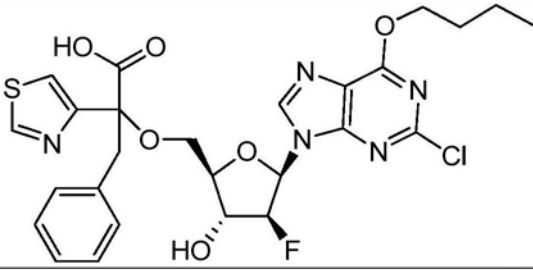
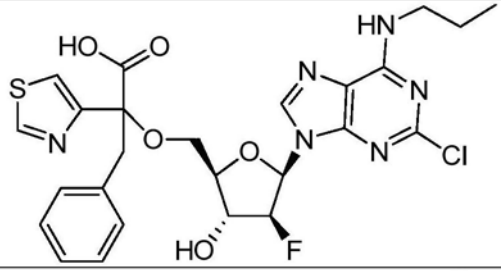
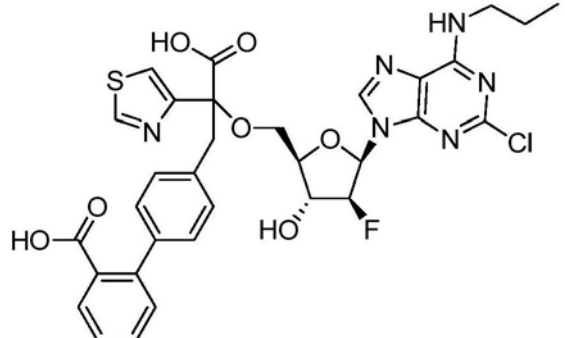
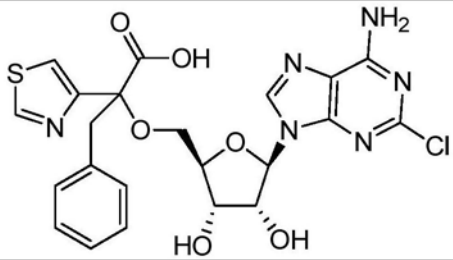
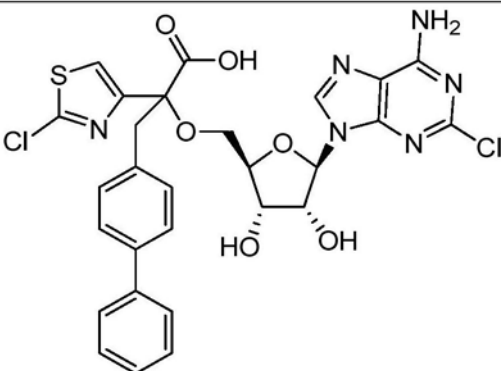
[0548]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
15		296
16		4868
17		740
18		182

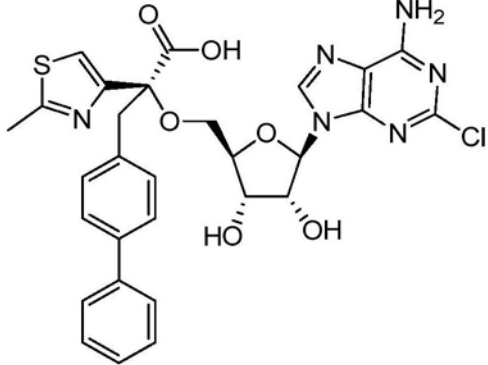
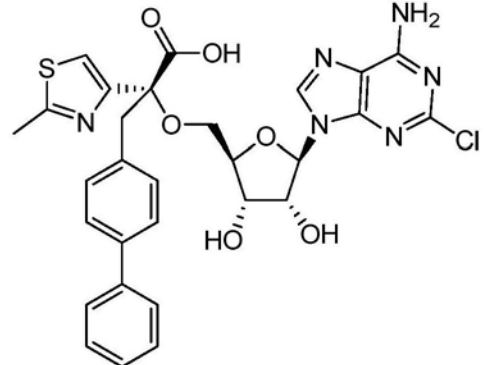
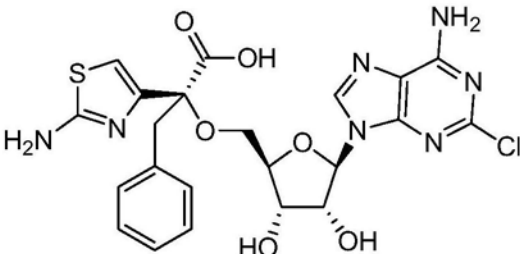
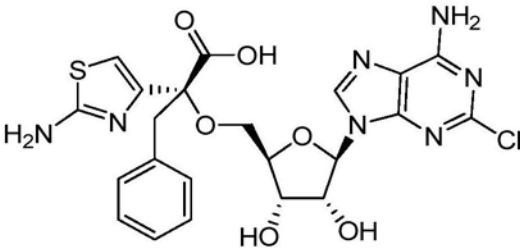
[0549]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
19		170
20		2754
21		47
22		2984

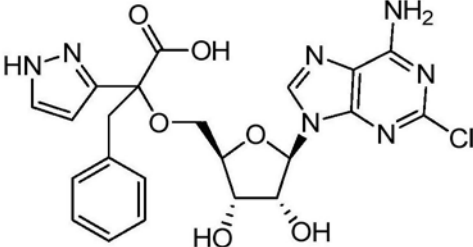
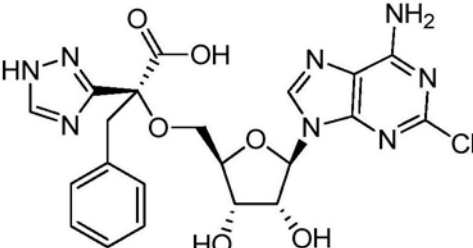
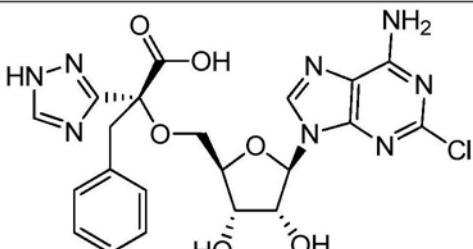
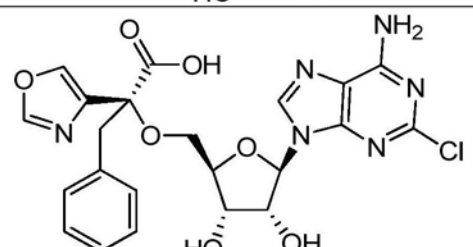
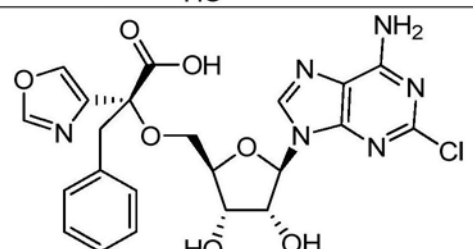
[0550]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
23		3418
24		1241
25		382
26		400
27		106

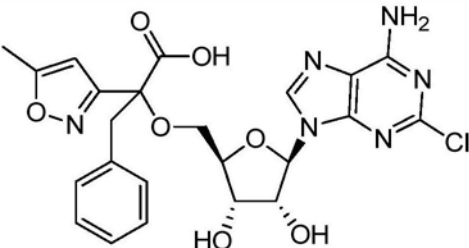
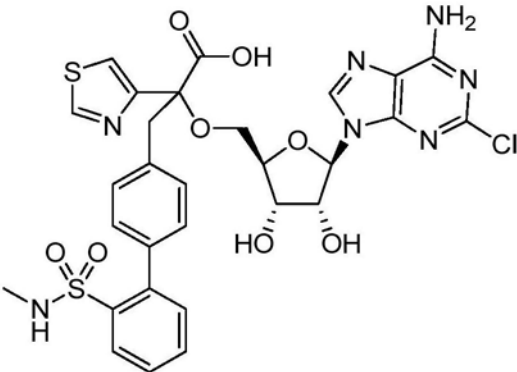
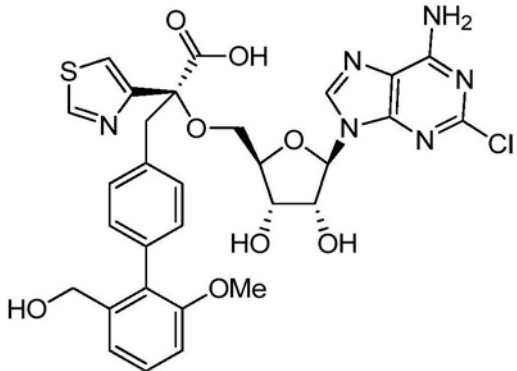
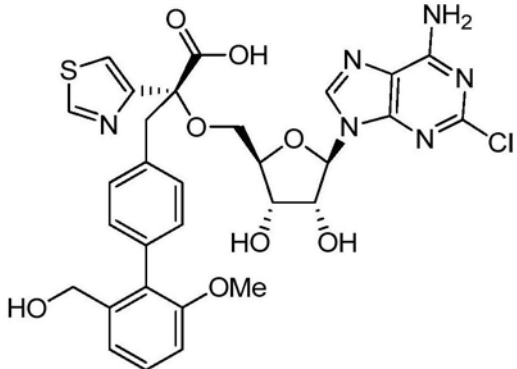
[0551]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
28		90
29		3222
30		342
31		1972

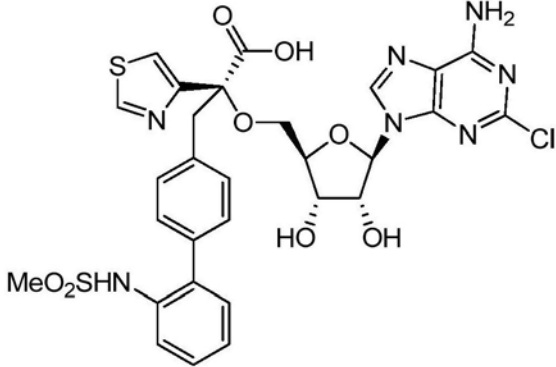
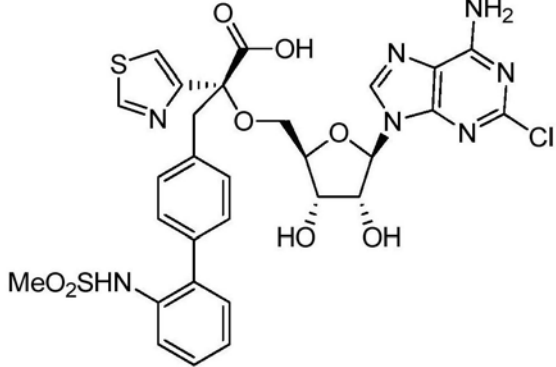
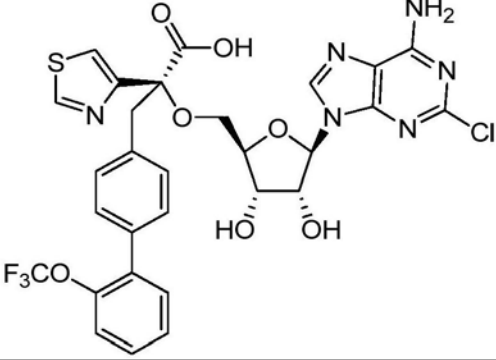
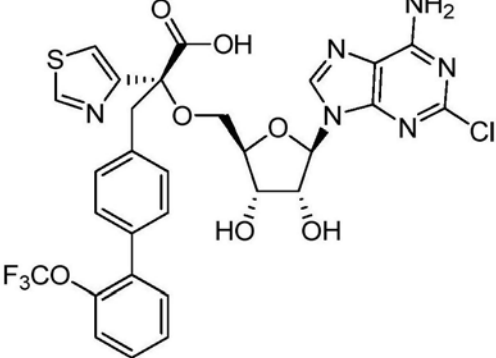
[0552]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
32		2057
33		420
34		5864
35		290
36		6262

[0553]

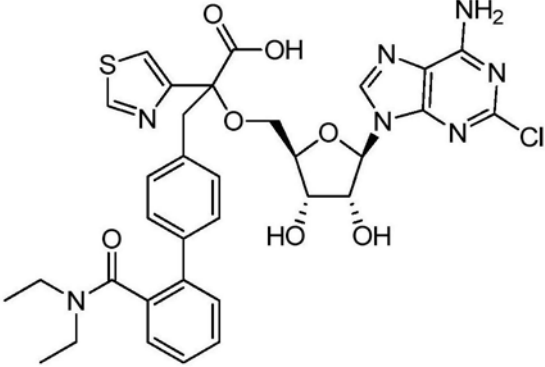
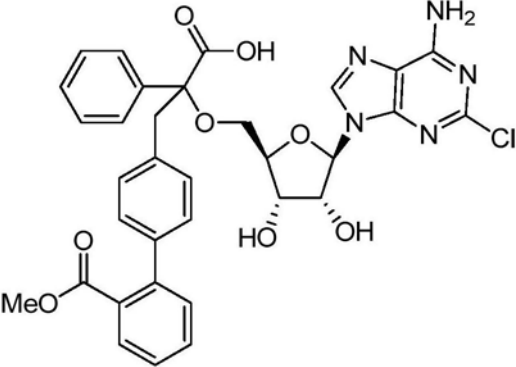
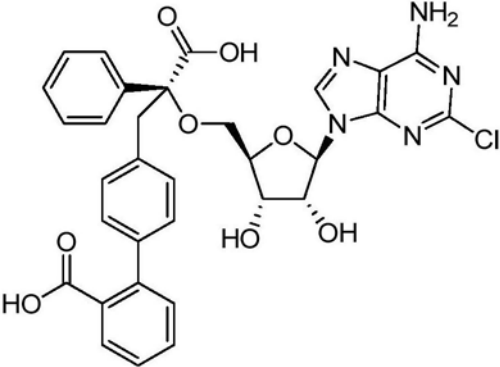
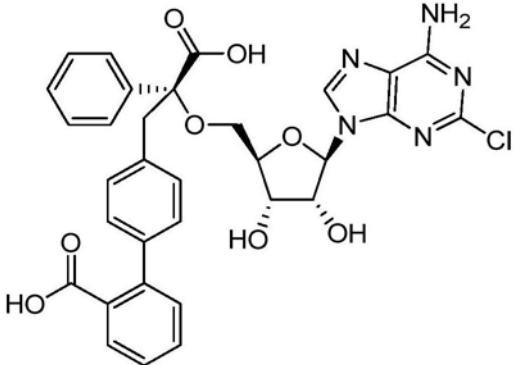
实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
37		8734
38		42
39		68
40		2227

[0554]

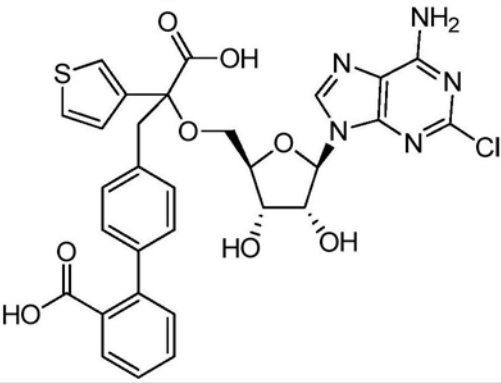
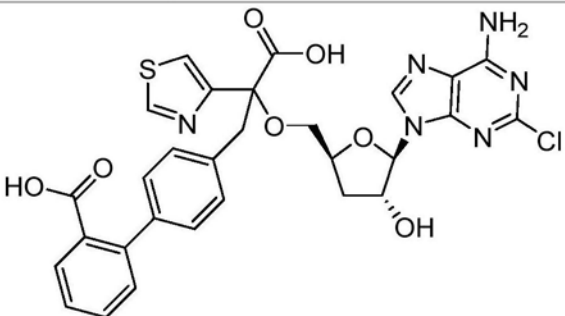
实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
41		43
42		904
43		51
44		365

[0555]



实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
45		833
46		>50000
47		4220
48		14105

[0556]

实施例 #	化合物	测定 1 CD73 IC50 (nM)
[0557] 49		2268
50		>1000

[0558] 通过引用并入

[0559] 本文提及的所有公开和专利均通过引用整体并入本文,如同每个单独的公开或专利被具体和单独地指出通过引用并入。在冲突的情况下,以本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[0560] 等同物

[0561] 虽然已经讨论了本发明的具体实施方案,但是上述说明书是说明性的而非限制性的。通过阅读本说明书和下面的权利要求,本发明的许多变化对于本领域技术人员而言将变得显而易见。本发明的全部范围应该通过参考权利要求及其等同物的全部范围和说明书以及这些变化来确定。