



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110234656 B

(45) 授权公告日 2023.02.28

(21) 申请号 201780068695.9

A61K 31/7052 (2006.01)

(22) 申请日 2017.09.08

A61K 31/675 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 35/00 (2006.01)

申请公布号 CN 110234656 A

A61P 35/02 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.09.13

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 25/00 (2006.01)

62/385730 2016.09.09 US

A61P 37/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 9/00 (2006.01)

2019.05.07

## (56) 对比文件

W0 2015164573 A1, 2015.10.29

(86) PCT国际申请的申请数据

Sebastien Debarge, 等. Design and

PCT/US2017/050659 2017.09.08

Synthesis of  $\alpha$ -Carboxy

(87) PCT国际申请的公布数据

Phosphononucleosides.《J. Org. Chem.》

W02018/049145 EN 2018.03.15

.2010, 第76卷第105-126页.

(73) 专利权人 卡利泰拉生物科技公司

Isabelle Hladezuk, 等. Development of

地址 美国加利福尼亚州

0-H insertion for the attachment of

(72) 发明人 陈丽晶 J.李 E.B.修格连

phosphonates to nucleosides

R.J.比勒多

synthesis of  $\alpha$ -carboxy

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

phosphononucleosides.《Tetrahedron》.2012,

72001

第68卷第1894-1909页.

专利代理人 初明明 黄念

Chemical Abstract.RN:1260067-82-0、

(51) Int.Cl.

1260067-78-4、1259875-56-3.《STN-Registry》

C07H 19/16 (2006.01)

.2011,

C07H 19/06 (2006.01)

Peter L. Bonate, 等. Discovery and

C07D 405/04 (2006.01)

development of clofarabine: a nucleoside

C07D 473/34 (2006.01)

analogue for treating cancer.《NATURE

C07D 473/40 (2006.01)

REVIEWS: DRUG DISCOVERY》.2006, 第5卷

A61K 31/506 (2006.01)

审查员 臧乐芸

权利要求书17页 说明书151页

(54) 发明名称

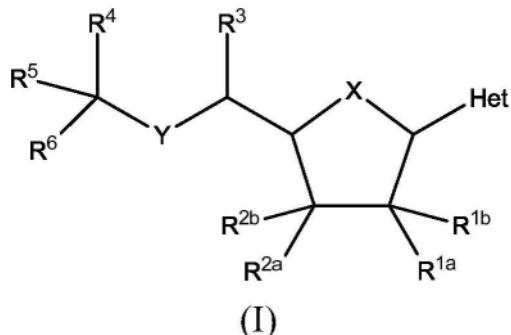
外核苷酸酶抑制剂及其使用方法

B (57) 摘要

本发明涉及新的杂环化合物及其药物制剂。

本发明还涉及使用本发明的新的杂环化合物治疗或预防癌症的方法。

1. 式(I)的化合物：



或其药学上可接受的盐，其中

X是0；

Y是0；

Het是任选被选自卤素、叠氮基、羟基、羰基、氨基和氨基甲酸酯的一个或多个取代基取代的嘌呤环，或5-甲基-嘧啶-2,4-二酮环；

R<sup>1b</sup>是H；

R<sup>2b</sup>是H；

R<sup>1a</sup>选自卤素和氨基，并且R<sup>2a</sup>选自羟基和C<sub>1-6</sub>酰基氧基；或者

R<sup>1a</sup>是羟基，并且R<sup>2a</sup>是氨基；

R<sup>3</sup>是H；

R<sup>4</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基和-C(0)OR<sup>9</sup>；

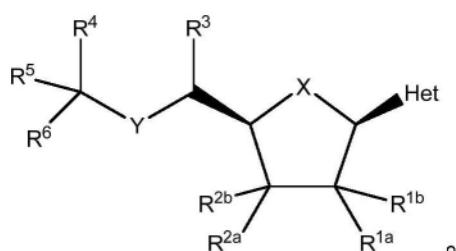
R<sup>5</sup>选自氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>杂环基C<sub>1-6</sub>烷基、5-7元单环或双环芳基C<sub>1-6</sub>烷基、5-7元单环或双环杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基和-C(0)OR<sup>9</sup>；

R<sup>6</sup>是-C(0)OR<sup>9</sup>；和

R<sup>9</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基。

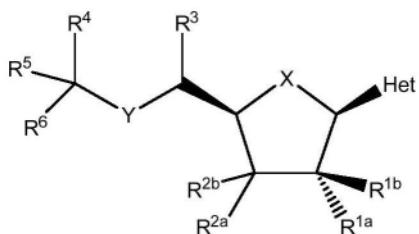
2. 权利要求1的化合物，其中R<sup>1a</sup>是氟。

3. 权利要求1的化合物，具有以下结构：



4. 权利要求3的化合物，其中R<sup>1a</sup>是α-构型。

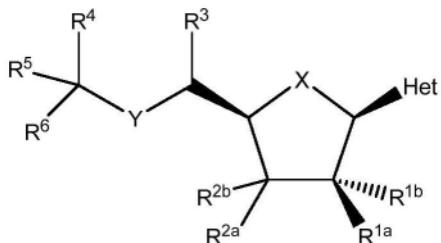
5. 权利要求4的化合物，其中式(I)化合物具有结构(IA)：



(IA)。

6. 权利要求3的化合物,其中R<sup>1a</sup>为β-构型。

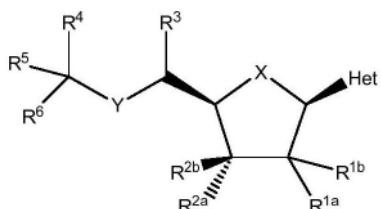
7. 权利要求6的化合物,其中式(I)化合物具有结构(IB) :



(IB)。

8. 权利要求3的化合物,其中R<sup>2a</sup>为α-构型。

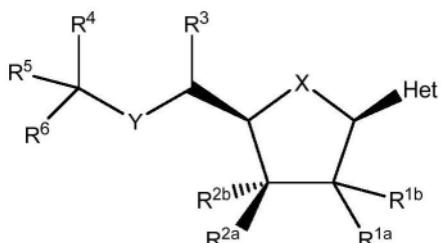
9. 权利要求8的化合物,其中式(I)化合物具有结构(IC) :



(IC)。

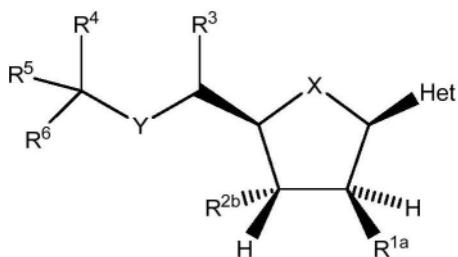
10. 权利要求3的化合物,其中R<sup>2a</sup>为β-构型。

11. 权利要求10的化合物,其中式(I)化合物具有结构(ID) :



(ID)。

12. 权利要求3的化合物,其中式(I)化合物具有结构(IE) :



(IE)。

13. 权利要求1的化合物,其中R<sup>4</sup>是-C(0)OR<sup>9</sup>。

14. 权利要求1的化合物,其中R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。

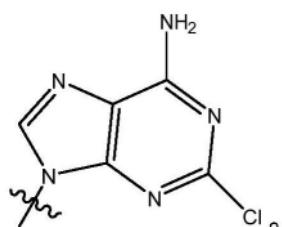
15. 权利要求1的化合物,其中R<sup>5</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>杂环基C<sub>1-6</sub>烷基、5-7元单环或双环芳基C<sub>1-6</sub>烷基和5-7元单环或双环杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基,且每个是未取代的或被选自卤素、CN、叠氮基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羰基、氨基、酰胺基和C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基的一个或多个取代基取代。

16. 权利要求15的化合物,其中R<sup>5</sup>是5-7元单环或双环芳基C<sub>1-6</sub>烷基或5-7元单环或双环杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基。

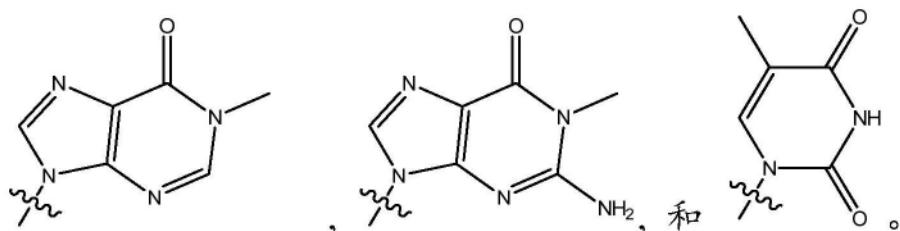
17. 权利要求16的化合物,其中R<sup>5</sup>是5-7元单环或双环芳基C<sub>1-6</sub>烷基,和芳基环是未取代的或被选自四唑基、苯基和苄基的一个或多个取代基取代的苯基或萘基。

18. 权利要求16的化合物,其中R<sup>5</sup>是5-7元单环或双环杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基,其中杂芳基环选自苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、噻唑基、噁唑基和噁二唑基,其各自可以是未取代的或被选自四唑基、苯基和苄基的一个或多个取代基取代。

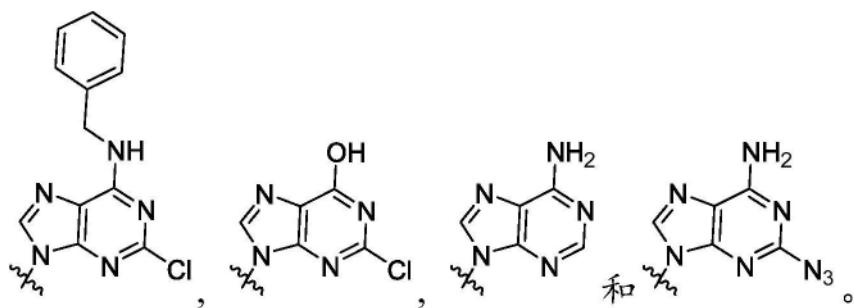
19. 权利要求1的化合物,其中Het是



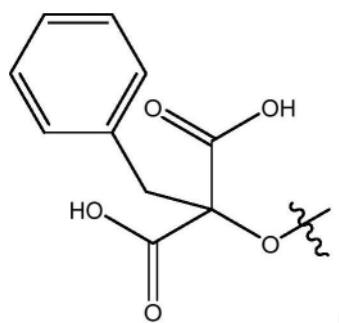
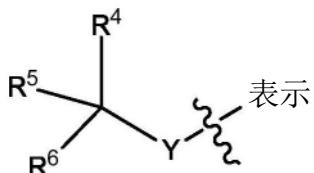
20. 权利要求1的化合物,其中Het选自



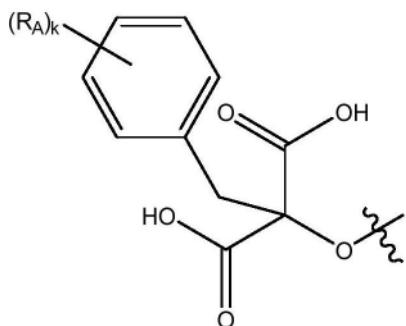
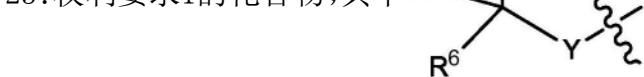
21. 权利要求1的化合物,其中Het选自



22. 权利要求1的化合物,其中



23. 权利要求1的化合物,其中 R4 表示



其中每个  $R_A$  独立地选自 H、卤素、CN、OH、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、芳基氧基、芳基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、磺酰胺基、酰胺基、氨基、羟基羰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、杂芳基、芳基、芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基和杂芳基 C<sub>1-6</sub> 烷基, 其中芳基或杂芳基是 5-7 元单环或双环; 并且

k 是 1、2 或 3。

24. 选自以下的化合物:

Cpd.#	化合物	名称
6		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-苄基丙二酸
7		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-(4-羧基苄基)-丙二酸
8		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-((6-氯吡啶-3-基)甲基)丙二酸
10		2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸
12		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-(4-(2-羧基乙基)苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
13		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-(3-苯氧基苄基)丙二酸
15		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-(3-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸
16		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-(3-(三氟甲基)苄基)丙二酸
17		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-(萘-2-基甲基)丙二酸
18		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-(4-羟基丁基)丙二酸
19		1-(((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)乙烷-1,1,2-三甲酸
20		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-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
21		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-(4-(甲基磺酰基)苄基)丙二酸
22		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-(3-(二甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸
23		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-(塞吩-3-基甲基)丙二酸
25		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9基)-4-氟-3-(异丁酰基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸二乙酯
27		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-(3-氨基苄基)丙二酸
28		2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
32		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-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙二酸

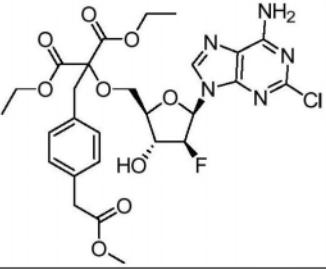
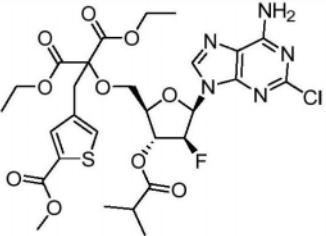
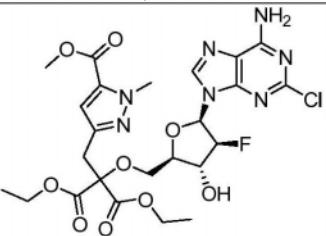
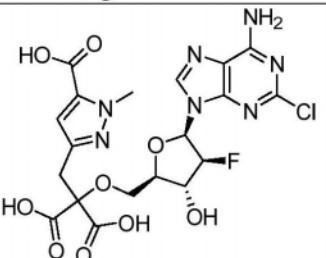
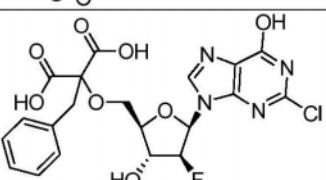
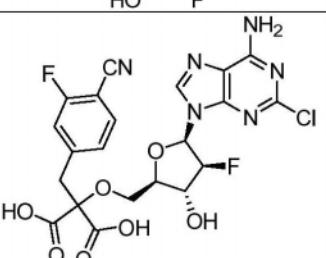
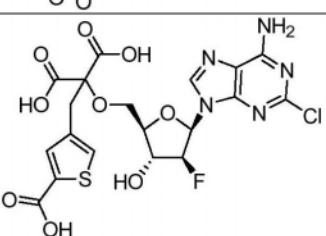
Cpd.#	化合物	名称
33		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(氨基甲基)丙二酸
34		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-氟基苄基)丙二酸
35		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氟基苄基)丙二酸
36		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸
37	 异构体 1	(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-乙氧基-3-氧化-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酸
38	 异构体 2	(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-乙氧基-3-氧化-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酸
39		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-(4-(羟基甲基)苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
40		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氨基苄基)丙二酸
41		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-叠氮基-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氨基苄基)丙二酸
42		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-(3-羧基苄基)丙二酸
43		2-(3-(2H-四唑-5-基)苄基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
44		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-(3-氟苄基)丙二酸
45		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-(3-氟苄基)丙二酸二乙酯
46		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-(4-氟苄基)丙二酸二乙酯

Cpd.#	化合物	名称
47		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-(4-氟苄基)丙二酸
48		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-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸二乙酯
49		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-(3-甲氧基苄基)丙二酸
50		2-((1H-四唑-5-基)甲基)-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)丙二酸
51		2-((2S,3S,4R,5R)-3-氨基-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸
53		2-(3-(2H-四唑-5-基)苄基)-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)丙二酸
54		2-(4-(2H-四唑-5-基)苄基)-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)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
56		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-(3-羟基苄基)丙二酸
57		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-(4-羧基-2-氟苄基)丙二酸
58		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-(4-羧基-3-氟苄基)丙二酸
59		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-((5-(三氟甲基)-呋喃-2-基)甲基)丙二酸
60		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-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)丙二酸
61		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-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)丙二酸
62		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-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸二甲酯

Cpd.#	化合物	名称
63		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-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)丙二酸
64		2-((1H-吡唑-4-基)甲基)-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)丙二酸
65		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-(4-(苄基氧基)苄基)丙二酸
66		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-(4-羟基苄基)丙二酸
67		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-((2-羧基噻唑-5-基)甲基)丙二酸
68		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-((2-羧基噻唑-4-基)甲基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
70		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-(4-(2-甲氧基-2-氧化乙基)苄基)丙二酸二乙酯
71		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9基)-4-氟-3-(异丁酰基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-((5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)甲基)丙二酸二乙酯
72		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-((5-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)丙二酸二乙酯
73		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-((5-羧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)丙二酸
74		2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-羟基-9H-嘌呤-9基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
75		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-(4-氟基-3-氟苄基)丙二酸
76		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-((5-羧基噻吩-3-基)甲基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
77		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-((5-羧基噻吩-2-基)甲基)丙二酸
78		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-(4-(羧基甲基)苄基)丙二酸
79		2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)丙二酸
80		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-(4-氯-2-氟苄基)丙二酸
81		(R)-2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧化丙酸
82		(S)-2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧化丙酸
83		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-((3-羧基异噁唑-5-基)甲基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
84		(S)-2-((1,1'-联苯基)-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧化丙酸
85		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-(3-氯-4-甲氧基苄基)丙二酸
86		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-(4-氨基磺酰基苄基)丙二酸
87		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-(4-((2-羧基-乙基)氨基甲酰基)苄基)丙二酸
88		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-((2-羧基苯并呋喃-5-基)甲基)丙二酸
89		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-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)丙二酸
90		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-(4-((E)-2-羧基乙烯基)苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
91		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-(4-(甲氨基羧基)苄基)丙二酸
92		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-(4-(羧基甲氧基)苄基)丙二酸
93		2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-氧化-1H-嘌呤-9(6H)-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
94		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-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)丙二酸
95		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-((2'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-甲基)丙二酸
96		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-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)丙二酸
97		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-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)丙二酸
98		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-(4-(甲氨基甲酰基)苄基)丙二酸

或其药学上可接受的盐。

25. 药物组合物，其包含根据权利要求1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。

26. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制细胞中CD73的药物中的用途。

27. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗选自以下的疾病或失调的药物中的用途：癌症；脑和心脏缺血性疾病；纤维化；免疫和炎性失调；炎性肠动力失调；神经病学、神经变性和CNS的失调和疾病；抑郁症；帕金森氏病；和睡眠失调。

28. 权利要求27的用途，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。

29. 权利要求27的用途，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。

30. 权利要求27的用途，其中所述癌症是乳腺癌。

## 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2016年9月9日提交的美国临时专利申请No.62/385,730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,特别是在癌组织中被上调(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。

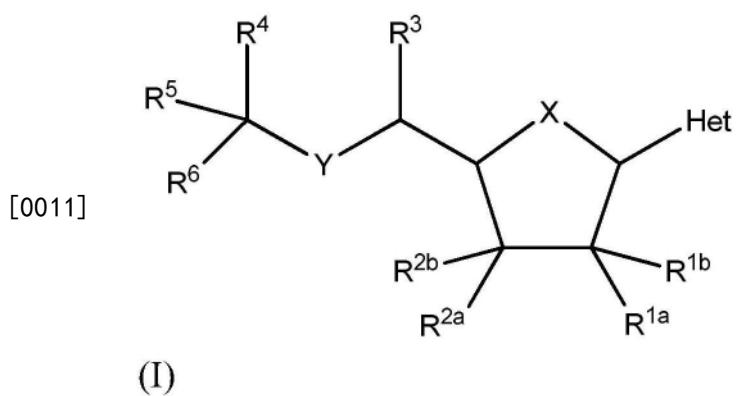
[0006] 尽管CD73在癌症免疫抑制中起作用,但CD73的更高表达与肿瘤进展的多个阶段相关,该阶段包括肿瘤血管形成,侵袭性和转移,以及与更短的乳腺癌患者存活时间相关。这些观察结果中的一些是由于CD73作为淋巴细胞与内皮结合所需的粘附分子的酶独立性功能。

[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他癌症疗法组合。实际上,将CD73单克隆抗体与用于其他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.CancerRes., 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他疾病的其他化合物和方法。

[0009] 概述

[0010] 本文公开了式(I)的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中

- [0013] X是O, NR<sup>7</sup>或CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;
- [0014] Y是O或S;
- [0015] Z是NR<sup>19</sup>, O或S;
- [0016] Het是杂环基或杂芳基;
- [0017] R<sup>1a</sup>选自H, 卤素, 羟基, 氰基, 叠氮基, 氨基, C<sub>1-6</sub>烷基, 羟基C<sub>1-6</sub>烷基, 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>酰基氧基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>2-6</sub>烯基, 和C<sub>2-6</sub>炔基; 和
- [0018] R<sup>1b</sup>选自H, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基, 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>烯基, 和C<sub>2-6</sub>炔基; 或
- [0019] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们连接的碳原子一起形成C=CH<sub>2</sub>或C=C(H)C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0020] R<sup>2a</sup>选自H, 卤素, 羟基, 氰基, 叠氮基, 氨基, C<sub>1-6</sub>烷基, 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基, 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>1-6</sub>酰基氧基, C<sub>1-6</sub>烷氧基, C<sub>2-6</sub>烯基, 和C<sub>2-6</sub>炔基;
- [0021] R<sup>2b</sup>选自H, 卤素, C<sub>1-6</sub>烷基, 羟基-C<sub>1-6</sub>烷基, 氨基-C<sub>1-6</sub>烷基, C<sub>2-6</sub>烯基, 和C<sub>2-6</sub>炔基; 或
- [0022] R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>与它们连接的碳原子一起形成C=CH<sub>2</sub>或C=C(H)C<sub>1-6</sub>烷基;
- [0023] R<sup>3</sup>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-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)OR<sup>9</sup>;
- [0024] R<sup>4</sup>选自烷基, -C(O)OR<sup>9</sup>, -C(O)NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, -P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>), 和-P(O)(OR<sup>11</sup>)(NR<sup>13</sup>R<sup>15</sup>);
- [0025] R<sup>5</sup>选自H, 氰基, 烷基, 环烷基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 和-C(O)OR<sup>9</sup>;
- [0026] R<sup>6</sup>选自-C(O)OR<sup>9</sup>和-P(O)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>);
- [0027] 每个R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地选自H, 烷基, 酰基氧基烷基, 烯基, 炔基, 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;
- [0028] R<sup>9</sup>独立地选自H, 烷基, 酰基氧基烷基, 烯基, 炔基, 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-(CHR<sup>13</sup>)<sub>m</sub>-Z-C(O)-R<sup>14</sup>;
- [0029] 每个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; 和
- [0030] 每个R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自H, 烷基, 烯基, 炔基, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, 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-(CHR<sup>13</sup>)<sub>m</sub>-Z-C(O)-R<sup>14</sup>; 或
- [0031] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>与它们连接的原子一起形成5-至7-元杂环基; 和
- [0032] 每个R<sup>13</sup>独立地是H或烷基;
- [0033] 每个R<sup>14</sup>独立地选自烷基, 氨基烷基, 杂环基, 和杂环基烷基;
- [0034] R<sup>15</sup>选自烷基, 芳烷基, -C(R<sup>16</sup>)(R<sup>17</sup>)-C(O)O-R<sup>18</sup>;
- [0035] 每个R<sup>16</sup>和R<sup>17</sup>选自H, 烷基, 氨基-烷基, 羟基-烷基, 疏基-烷基, 碘酰基-烷基, 环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基烷基, 杂芳烷基, 和-(CH<sub>2</sub>)C(O)OR<sup>9</sup>;
- [0036] R<sup>18</sup>选自H, 烷基, 烷氧基烷基, 氨基烷基, 卤代烷基, 酰胺基, 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;
- [0037] R<sup>19</sup>是H或烷基, 优选H; 和
- [0038] m是1或2;
- [0039] 条件是如果R<sup>3</sup>为H且R<sup>1a</sup>和R<sup>2a</sup>各自为羟基, 则R<sup>1b</sup>和R<sup>2b</sup>中的至少一个为C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0040] 在某些实施方案中, 本发明提供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)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。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。

[0041] 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)的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他疾病和病症包括但不限于神经病学、神经变性和CNS失调和疾病,诸如抑郁症和帕金森氏病,脑和心脏缺血性疾病,睡眠失调,纤维化,免疫和炎性的失调。

[0042] 本文提供式(I)化合物与单克隆抗体和其他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。

[0043] 详细说明

[0044] 定义

[0045] 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。

[0046] 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。

[0047] 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特征没有被超出所提及的对象的存在改变,但不包括现有技术实施方案。

[0048] 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。

[0049] 术语“酰基”是本领域公认的并且是指由通式烃基C(0)-,优选烷基C(0)-表示的基团。

[0050] 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(0)NH-表示。

[0051] 术语“酰基氧基”是本领域公认的并且是指由通式烃基C(0)O-,优选烷基C(0)O-表示的基团。

[0052] 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。

[0053] 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。

[0054] 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”，后者是指具有取代基取代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。

[0055] “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”。

[0056] 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取代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，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，酰胺基，脒，亚胺，氰基，硝基，叠氮基，巯基，烷硫基，硫酸酯，磺酸酯，氨磺酰基，磺酰胺基，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，酰胺基，磷酰基（包括膦酸酯和亚膦酸酯），磺酰基（包括硫酸酯，磺酰胺基，氨磺酰基和磺酸酯）和甲硅烷基，以及醚，烷基硫，羰基（包括酮，醛，羧酸酯和酯）， $-CF_3$ ， $-CN$ 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， $-CF_3$ ， $-CN$ 等取代。

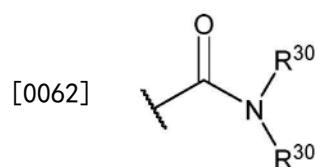
[0057] 当与化学部分（例如酰基，酰基氧基，烷基，烯基，炔基或烷氧基）结合使用时，术语“ $C_{x-y}$ ”意指包括链中含有x至y个碳的基团。例如，术语“ $C_{x-y}$  烷基”是指取代或未取代的饱和烃基，包括在链中含有x至y个碳的直链烷基和支链烷基，包括卤代烷基如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。 $C_0$ 烷基当在末端位置时表示氢，如果在内部则表示键。术语“ $C_{2-y}$  烯基”和“ $C_{2-y}$  炔基”是指取代或未取代的不饱和脂族基团，其长度和可能的取代类似上述烷基，但分别含有至少一个双键或三键。

[0058] 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。

[0059] 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。

[0060] 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”，后者是指具有取代基取代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。

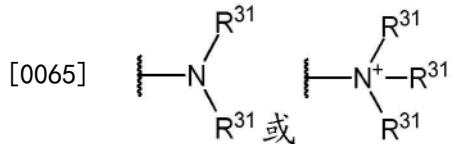
[0061] 如本文所用，术语“酰胺”是指基团



[0063] 其中每个R<sup>30</sup>独立地代表氢或烃基，或两个R<sup>30</sup>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。

[0064] 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：

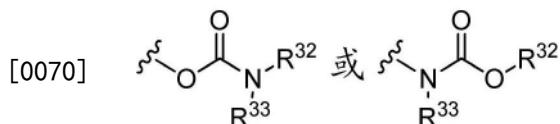


[0066] 其中每个R<sup>31</sup>独立地代表氢或烃基，或两个R<sup>31</sup>与它们所连接的N原子一起完成环结构中具有4-8个原子的杂环。如本文所用，术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0067] 如本文所用，术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0068] 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，其他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。

[0069] 术语“氨基甲酸酯”是本领域公认的并且是指基团



[0071] 其中R<sup>32</sup>和R<sup>33</sup>独立地代表氢或烃基，例如烷基，或R<sup>32</sup>和R<sup>33</sup>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。

[0072] 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。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）。

[0073] 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环，不饱和环和芳族环。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环，不饱和环和芳族环。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。饱和双环，不饱和双环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，1,5-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。

[0074] “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，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环，不饱和环和芳族环。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环，不饱和环和芳族环。“环烯基”基团是含有一个或多个双键的环状烃。

- [0075] 本文所用的术语“碳环基烷基”是指被碳环基团取代的烷基。
- [0076] 术语“碳酸酯”是本领域公认的并且是指基团 $-OCO_2-R^{34}$ ,其中 $R^{34}$ 代表烃基。
- [0077] 如本文所用,术语“羧基”是指由式 $-CO_2H$ 表示的基团
- [0078] 如本文所用,术语“酯”是指基团 $-C(O)OR^{35}$ ,其中 $R^{35}$ 表示烃基。
- [0079] 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。
- [0080] 本文所用的术语“卤代”和“卤素”是指卤素,包括氯,氟,溴和碘。
- [0081] 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。
- [0082] 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。
- [0083] 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,更优选一个或两个杂原子。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,例如,其他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。
- [0084] 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。
- [0085] 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,更优选一个或两个杂原子。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,其他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。
- [0086] 本文所用的术语“杂环基烷基”是指被杂环基取代的烷基。
- [0087] 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。
- [0088] 如本文所用,术语“羟基烷基”是指被羟基取代的烷基。
- [0089] 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十个或更少,优选六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,在羟基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)。

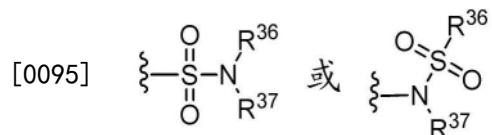
[0090] 术语“多环基”,“多环”和“多环的”是指两个或更多个环(例如,环烷基,环烯基,环炔基,芳基,杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子对于两个相邻的环是共同的,例如,环是“稠环”。多环的每个环可以是取代的或未取代的。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个原子。

[0091] 术语“甲硅烷基”是指其上连接有三个烃基部分的硅部分。

[0092] 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,酰胺基,脒,亚胺,氰基,硝基,叠氮基,巯基,烷硫基,硫酸酯,磺酸酯,氨磺酰基,磺酰胺基,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。

[0093] 术语“硫酸酯”是本领域公认的并且是指 $-OSO_3H$ 基团或其药学上可接受的盐。

[0094] 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



[0096] 其中R<sup>36</sup>和R<sup>37</sup>独立地代表氢或烃基,例如烷基,或R<sup>36</sup>和R<sup>37</sup>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。

[0097] 术语“亚砜”是本领域公认的并且是指基团-S(O)-R<sup>38</sup>,其中R<sup>38</sup>代表烃基。

[0098] 术语“磺酸酯”是本领域公认的并且是指SO<sub>3</sub>H基团或其药学上可接受的盐。

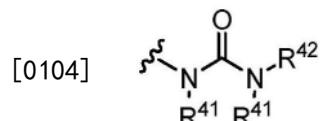
[0099] 术语“砜”是本领域公认的并且是指基团-S(O)<sub>2</sub>-R<sup>39</sup>,其中R<sup>39</sup>代表烃基。

[0100] 如本文所用,术语“巯基烷基(thioalkyl)”是指被巯基取代的烷基。

[0101] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团-C(O)SR<sup>40</sup>或-SC(O)R<sup>40</sup>,其中R<sup>40</sup>表示烃基。

[0102] 如本文所用,术语“硫醚”等同于醚,其中氧被硫取代。

[0103] 术语“脲”是本领域公认的并且可以由以下通式表示



[0105] 其中R<sup>41</sup>和R<sup>42</sup>独立地代表氢或烃基,例如烷基,或任一R<sup>41</sup>的出现与R<sup>42</sup>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。

[0106] 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要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-芴基甲氧基羰基(“FMOC”),硝基-藜芦氧基羰基(“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。

[0107] 在通过本申请给出的化合物的图示中,加深的锥形线(Λ)表示不对称碳所属的环平面上方的取代基,虚线(···)表示不对称碳所属的环平面下方的取代基。

[0108] 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。

[0109] 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,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%,例如在组合物或化合物混合物中。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。

[0110] 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。

[0111] 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/或其他灵长类动物(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。

[0112] 如本文所用,“预防”失调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失调或病症的发生率,或相对于未治疗的对照样品延迟失调或病症的

一种或多种症状的发作或减少失调或病症的一种或多种症状的严重程度的化合物。

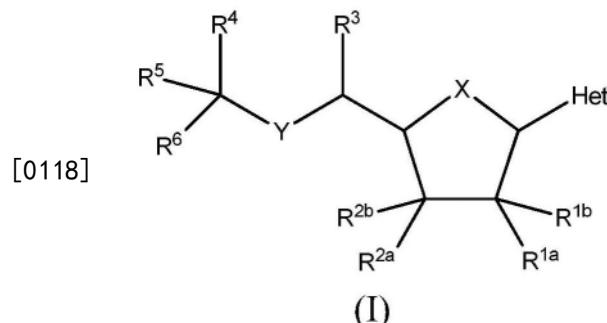
[0113] 术语“治疗”包括预防性和/或治疗性治疗。术语“预防性或治疗性”治疗是本领域公认的，包括向受试者给予一种或多种所公开的组合物。如果在临床表现出不希望的病症（例如，受试者的疾病或其他不希望的状态）之前给予，那么治疗是预防性的（即，它保护受试者免于发展不希望的病症），而如果在表现出不希望的病症之后给予，该治疗是治疗性的（即，旨在减少，改善或稳定现有的不希望的病症或其副作用）。

[0114] 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。在其他实施方案中，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。

[0115] 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。

[0116] 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。

[0117] 本发明提供式(I)的化合物：



[0119] 或其药学上可接受的盐，其中

[0120] X是O、NR<sup>7</sup>或CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>；

[0121] Y是O或S；

[0122] Z是NR<sup>19</sup>、O或S；

[0123] Het是杂环基或杂芳基；

[0124] R<sup>1a</sup>选自H，卤素，羟基，氰基，叠氮基，氨基，C<sub>1-6</sub>烷基，羟基C<sub>1-6</sub>烷基，氨基-C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>酰基氧基，C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>2-6</sub>烯基，和C<sub>2-6</sub>炔基；和

[0125] R<sup>1b</sup>选自H，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，羟基-C<sub>1-6</sub>烷基，氨基-C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>2-6</sub>烯基，和C<sub>2-6</sub>炔基；或

[0126] R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>与它们连接的碳原子一起形成C=CH<sub>2</sub>或C=C(H)C<sub>1-6</sub>烷基；

[0127] R<sup>2a</sup>选自H，卤素，羟基，氰基，叠氮基，氨基，C<sub>1-6</sub>烷基，羟基-C<sub>1-6</sub>烷基，氨基-C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>1-6</sub>酰基氧基，C<sub>1-6</sub>烷氧基，C<sub>2-6</sub>烯基，和C<sub>2-6</sub>炔基；

[0128] R<sup>2b</sup>选自H，卤素，C<sub>1-6</sub>烷基，羟基-C<sub>1-6</sub>烷基，氨基-C<sub>1-6</sub>烷基，C<sub>2-6</sub>烯基，和C<sub>2-6</sub>炔基；或

[0129] R<sup>2a</sup>和R<sup>2b</sup>与它们连接的碳原子一起形成C=CH<sub>2</sub>或C=C(H)C<sub>1-6</sub>烷基；

[0130] R<sup>3</sup>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- $(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ;

[0131]  $\text{R}^4$ 选自烷基,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ ,  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ , 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{NR}^{13}\text{R}^{15})$ ;

[0132]  $\text{R}^5$ 选自H, 氰基, 烷基, 环烷基烷基, 杂环基烷基, 芳烷基, 杂芳烷基, 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ;

[0133]  $\text{R}^6$ 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 和 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})(\text{OR}^{12})$ ;

[0134] 每个 $\text{R}^7$ 和 $\text{R}^8$ 独立地选自H, 烷基, 酰基氧基烷基, 烯基, 炔基, 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;

[0135]  $\text{R}^9$ 独立地选自H, 烷基, 酰基氧基烷基, 烯基, 炔基, 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 $-(\text{CHR}^{13})_m-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ;

[0136] 每个 $\text{R}^{10}$ 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

[0137] 每个 $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 独立地选自H, 烷基, 烯基, 炔基,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ , 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 $-(\text{CHR}^{13})_m-\text{Z}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{14}$ ; 或

[0138]  $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 与它们连接的原子一起形成5-至7-元杂环基; 和

[0139] 每个 $\text{R}^{13}$ 独立地是H或烷基;

[0140] 每个 $\text{R}^{14}$ 独立地选自烷基, 氨基烷基, 杂环基, 和杂环基烷基;

[0141]  $\text{R}^{15}$ 选自烷基, 芳烷基,  $-\text{C}(\text{R}^{16})(\text{R}^{17})-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{18}$ ;

[0142] 每个 $\text{R}^{16}$ 和 $\text{R}^{17}$ 选自H, 烷基, 氨基-烷基, 羟基-烷基, 疏基-烷基, 碘酰基-烷基, 环烷基, 芳基, 芳烷基, 杂环基烷基, 杂芳烷基, 和 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ ;

[0143]  $\text{R}^{18}$ 选自H, 烷基, 烷氧基烷基, 氨基烷基, 卤代烷基, 酰胺基, 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;

[0144]  $\text{R}^{19}$ 是H或烷基, 优选H; 和

[0145]  $m$ 是1或2;

[0146] 条件是如果 $\text{R}^3$ 为H且 $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{2a}$ 各自为羟基, 则 $\text{R}^{1b}$ 和 $\text{R}^{2b}$ 中的至少一个为 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。

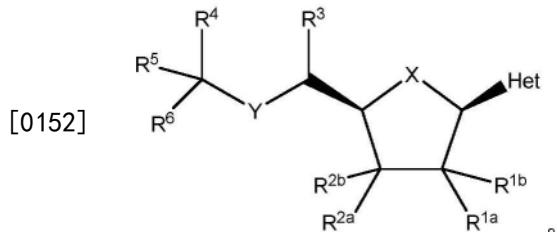
[0147] 在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氟, 氯或溴, 优选氟。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是羟基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是乙炔基或乙烯基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氰基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是叠氮基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氨基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氢。

[0148] 在其他实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是氟, 氯, 或溴, 优选氟。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是羟基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是氰基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是叠氮基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是氨基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 酰基氧基。

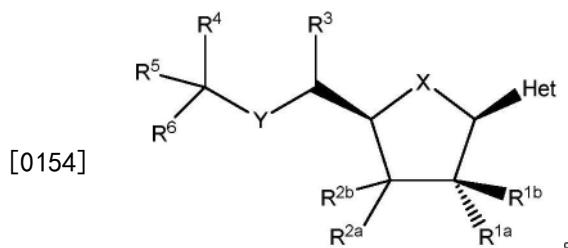
[0149] 在某些实施方案中,  $\text{R}^{1b}$ 是H。在其他实施方案中,  $\text{R}^{1b}$ 是氟。在其他实施方案中,  $\text{R}^{1b}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2b}$ 是H。在其他实施方案中,  $\text{R}^{2b}$ 是氟。在其他实施方案中,  $\text{R}^{2b}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0150] 在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氟和 $\text{R}^{1b}$ 是H。在其他实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是氟和 $\text{R}^{2b}$ 是H。在某些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 和 $\text{R}^{1b}$ 每个是氟。在其他实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 和 $\text{R}^{2b}$ 每个是氟。在一些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氟和 $\text{R}^{2a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基。在一些实施方案中,  $\text{R}^{1a}$ 是氟和 $\text{R}^{2a}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 例如甲基或乙基。在某些实施方案中,  $\text{R}^{2a}$ 是羟基和 $\text{R}^{2b}$ 是甲基。

[0151] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有以下结构:

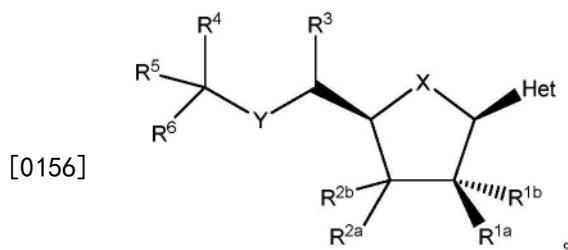


[0153] 在某些实施方案中, $R^{1a}$ 是 $\alpha$ -构型。在一些这样的实施方案中,式(I)的化合物具有结构(IA):



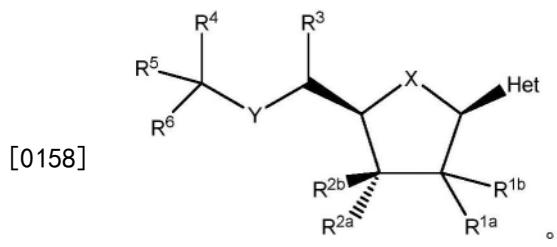
(IA)

[0155] 在其他实施方案中, $R^{1a}$ 是 $\beta$ -构型。在一些这样的实施方案中,式(I)的化合物具有结构(IB):



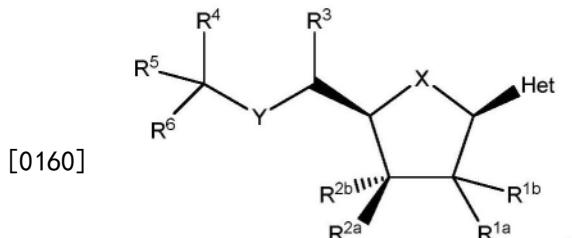
(IB)

[0157] 在某些实施方案中, $R^{2a}$ 是 $\alpha$ -构型。在一些这样的实施方案中,式(I)的化合物具有结构(IC):



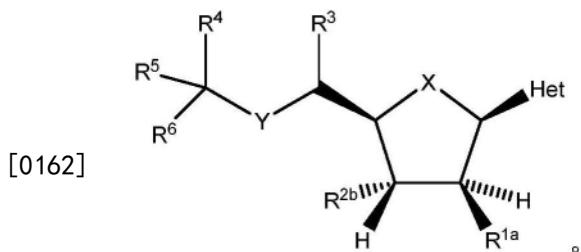
(IC)

[0159] 在其他实施方案中, $R^{2a}$ 是 $\beta$ -构型。在一些实施方案中,式(I)的化合物具有结构(ID):



(ID)

[0161] 在某些实施方案中,式(I)的化合物具有结构(IE):



(IE)

[0163] 在某些实施方案中, $R^3$ 是烷基,且该烷基是未取代的或被例如选自以下的一个或多个取代基取代:卤素,CN, $NO_2$ ,叠氮基,羟基,烷氧基,烷硫基,硫代烷氧基,羰基,硫代羰基,脒基,亚氨基,氨基,酰胺基,烷氧基羰基,氨基甲酸酯,脲,亚磺酰胺基,磺酰胺基,亚磺酰基,亚磺酰胺基,磺酰基,磷酰基,磷酸酯,膦酸酯,和亚膦酸酯。在某些实施方案中,取代基选自卤素,CN,叠氮基,烷氧基,羰基,氨基,酰胺基,和烷氧基羰基。在某些优选的实施方案中, $R_3$ 是H。在其他优选的实施方案中, $R^3$ 是未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0164] 在某些实施方案中, $R^4$ 选自 $-C(O)OR^9$ , $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , $-S(O)_2R^{10}$ ,和 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ 。在一些优选实施方案中, $R^4$ 是 $-C(O)OR^9$ 。在某些实施方案中, $R^9$ 是H或 $C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方案中, $R^4$ 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 。在某些这样的实施方案中, $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 每个是烷基,例如甲基。在备选的这样的实施方案中, $R^{11}$ 是烷基和 $R^{12}$ 是氢。在其他实施方案中, $R^4$ 是被羧基取代的烷基或酯(例如,烷氧基羰基)。

[0165] 在某些实施方案中, $R^5$ 选自H,烷基,环烷基烷基,杂环基烷基,芳烷基,和杂芳烷基。在某些实施方案中, $R^5$ 选自烷基,环烷基烷基,杂环基烷基,芳烷基和杂芳烷基,且每个是未取代的或被一个或多个取代基取代,例如,取代基选自卤素,CN, $NO_2$ ,叠氮基,羟基,烷氧基,烷硫基,硫代烷氧基,羰基,硫代羰基,脒基,亚氨基,氨基,酰胺基,烷氧基羰基,氨基甲酸酯,脲,亚磺酰胺基,磺酰胺基,亚磺酰基,亚磺酰胺基,磺酰基,磷酰基,磷酸酯,膦酸酯,亚膦酸酯,环烷基,杂环基,芳基烷基和杂芳基烷基。在某些实施方案中,取代基选自卤素,CN,叠氮基,烷氧基,羰基,氨基,酰胺基,和烷氧基羰基。在一些优选实施方案中, $R^5$ 是H或芳烷基。

[0166] 在一些实施方案中, $R^5$ 是芳烷基,例如,其中芳基环是取代或未取代的苯基或萘基。在其他实施方案中, $R^5$ 是杂芳烷基,例如,其中杂芳基环选自取代或未取代的苯并呋喃基,苯并噻吩基,苯并噻唑基,吡啶基,噻吩基,呋喃基,吡唑基,噻唑基,噁唑基,和噁二唑基。

[0167] 在一些实施方案中, $R^5$ 是芳烷基或杂芳烷基,其中芳基或杂芳基环分别是未取代

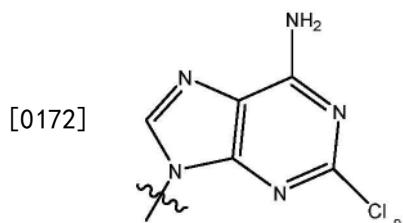
的或被一个或多个取代基取代,例如,取代基选自卤素,CN,OH,烷基,烯基,卤代烷基,羟基烷基,烷氧基,卤代烷氧基,芳基氧基,芳烷基氧基,烷基磺酰基,磺酰胺基,酰胺基,氨基,羧基,酯(例如,低级烷基酯),杂芳基,芳基,芳烷基,和杂芳烷基。在某些这样的实施方案中,芳烷基或杂芳烷基的芳基或杂芳基环上的取代基分别选自卤素,CN,卤代烷基,卤代烷氧基,羧基,酯(例如,低级烷基酯),和芳基。在其他这样的实施方案中,芳烷基或杂芳烷基的芳基或杂芳基环上的取代基分别选自四唑基,取代或未取代的苯基,或取代或未取代的苄基。

[0168] 在某些实施方案中,R<sup>6</sup>是-C(0)OR<sup>9</sup>。在一些实施方案中,R<sup>9</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基。在其他实施方案中,R<sup>6</sup>是-P(0)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>),且R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>每个是H。在某些实施方案中,R<sup>7</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基。在某些实施方案中,R<sup>8</sup>是H。在某些实施方案中,R<sup>9</sup>是H或C<sub>1-6</sub>烷基,例如甲基或乙基。在某些实施方案中,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>每个是H。

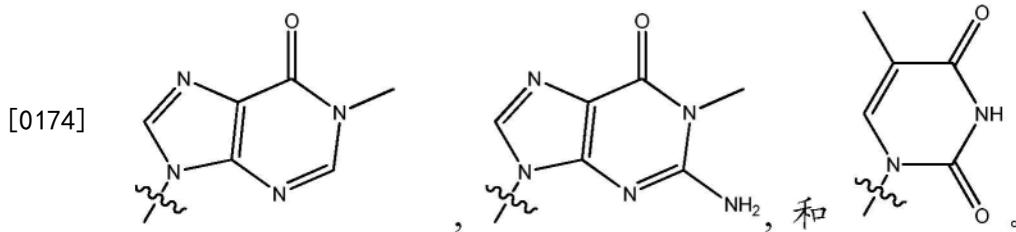
[0169] 在某些实施方案中,每个R<sup>7</sup>,R<sup>8</sup>,R<sup>9</sup>,R<sup>10</sup>,R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立地选自烷基,烯基,炔基,环烷基,环烷基烷基,杂环基,杂环基烷基,芳基,芳烷基,杂芳基,和杂芳烷基,且每个是未取代的或被一个或多个例如选自以下的取代基取代:卤素,CN,NO<sub>2</sub>,叠氮基,羟基,烷氧基,烷硫基,硫代烷氧基,羰基,硫代羰基,脒基,亚氨基,氨基,酰胺基,烷氧基羰基,氨基甲酸酯,脲,亚磺酰胺基,磺酰胺基,亚磺酰基,亚磺酰胺基,磺酰基,磷酰基,磷酸酯,膦酸酯,和亚膦酸酯。在一些实施方案中,取代基选自卤素,CN,叠氮基,烷氧基,羰基,氨基,酰胺基,和烷氧基羰基。

[0170] 在某些实施方案中,X是0。在某些实施方案中,Y是0。在某些实施方案中,带有Y的取代基是R-构型。在其他实施方案中,带有Y的取代基是S-构型。在某些实施方案中,Z是0。在其他实施方案中,Z是NH。

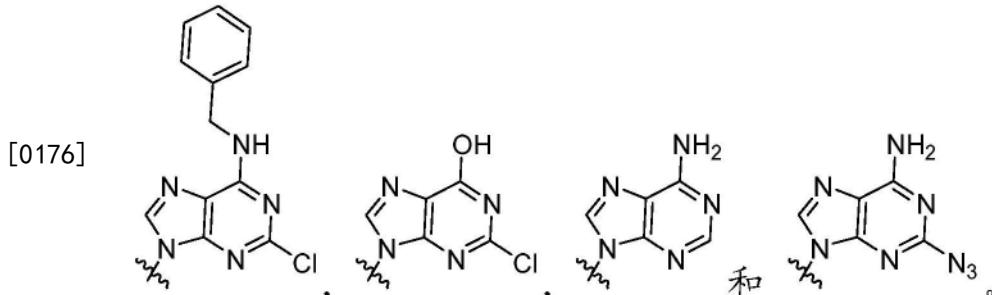
[0171] 在某些实施方案中,Het是含氮杂环基或杂芳基。在某些实施方案中,Het是通过氮原子连接。在一些实施方案中,Het是5-至8-元单环或5-至10-元双环杂芳基且是未取代的或被例如选自以下的一个或多个取代基取代:卤素,CN,NO<sub>2</sub>,叠氮基,羟基,烷氧基,烷硫基,硫代烷氧基,羰基,硫代羰基,脒基,亚氨基,氨基,酰胺基,烷氧基羰基,氨基甲酸酯,脲,亚磺酰胺基,磺酰胺基,亚磺酰基,亚磺酰胺基,磺酰基,磷酰基,磷酸酯,膦酸酯,和亚膦酸酯。在某些实施方案中,取代基选自卤素,CN,叠氮基,烷氧基,羰基,氨基,酰胺基,和烷氧基羰基。在某些优选的实施方案中,Het选自嘌呤基,咪唑并嘧啶基,和吡咯并嘧啶基。在一些实施方案中,Het被一个卤素和一个氨基取代基取代。在其他实施方案中,Het被一个或两个独立选自以下的取代基取代:卤素,芳烷基,氨基,叠氮基和羟基。在某些优选的实施方案中,Het是



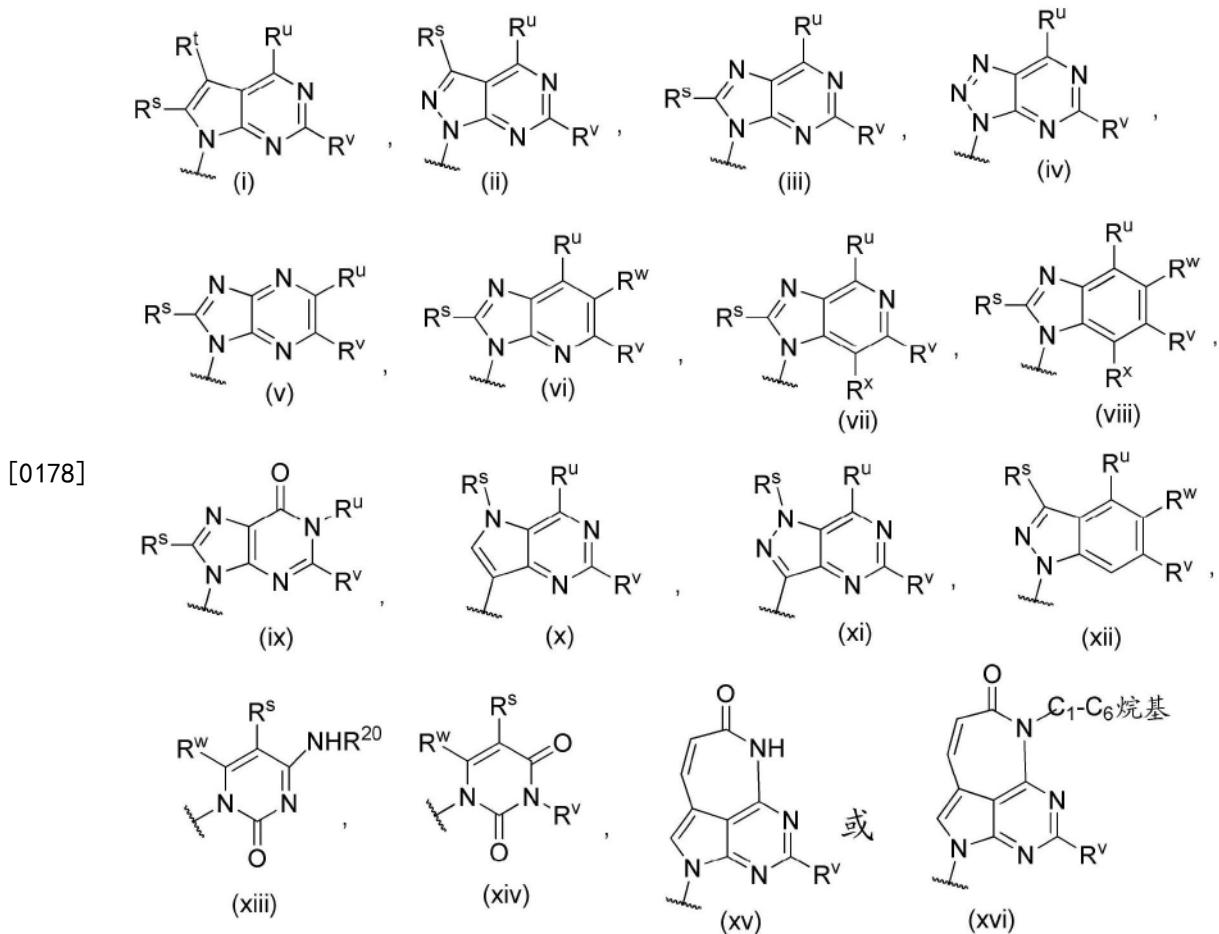
[0173] 在某些实施方案中,Het选自



[0175] 在某些实施方案中,Het选自



[0177] 在某些实施方案中,Het是以下式(i)至(xiv)的基团:



[0179] 其中:

[0180] R<sup>u</sup>是氢,卤素,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NHR<sup>20</sup>,-NHCOR<sup>20</sup>,-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>,-R<sup>20</sup>,-SR<sup>20</sup>,-OH,和-OR<sup>20</sup>;

[0181] R<sup>w</sup>是氢,卤素,-NHR<sup>22</sup>,-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>,-R<sup>22</sup>,-OH,和-OR<sup>22</sup>;

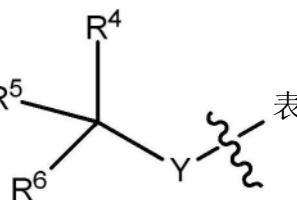
[0182] R<sup>v</sup>和R<sup>x</sup>独立是氢,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,-NH<sub>2</sub>,-NHR<sup>24</sup>,-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>,-R<sup>24</sup>,-SR<sup>24</sup>,氰基,-OH,-OR<sup>24</sup>,-SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基NH<sub>2</sub>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基NHR<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>,-R<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基

$\text{SR}^{24}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基OH}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基OR}^{24}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基SO}_2\text{R}^{24}$ ,

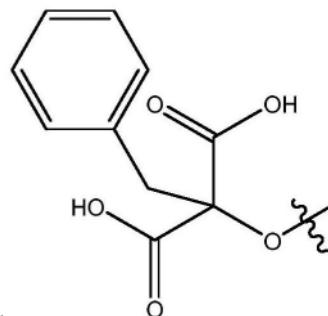
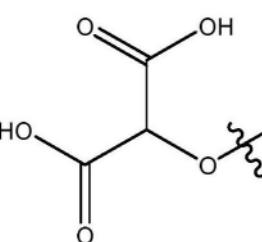
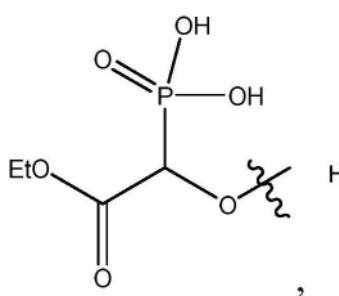
[0183]  $\text{R}^s$ 和 $\text{R}^t$ 独立是氢, 卤素, 或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 和其中:

[0184]  $\text{R}^{20}, \text{R}^{21}, \text{R}^{22}, \text{R}^{23}, \text{R}^{24}$ 和 $\text{R}^{25}$ 独立是任选取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基,  $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基, 任选取代的环烷基, 任选取代的环烷基 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 任选取代的杂环基, 任选取代的杂环基 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 任选取代的芳基, 任选取代的芳基 $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 任选取代的杂芳基, 或任选取代的杂芳基 $\text{C}_{1-6}$ 烷基; 或 $\text{R}^{20}$ 和 $\text{R}^{21}, \text{R}^{22}$ 和 $\text{R}^{23}$ , 和 $\text{R}^{24}$ 和 $\text{R}^{25}$ 与它们连接的氮一起形成任选取代的含氮杂环基。

[0185] 在某些实施方案中,  $\text{R}^5$

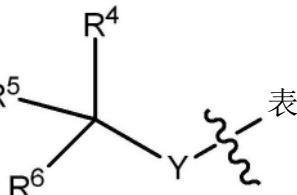


[0186]

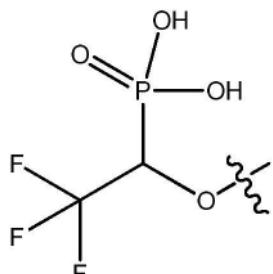


, 或

[0187] 在某些实施方案中,  $\text{R}^5$

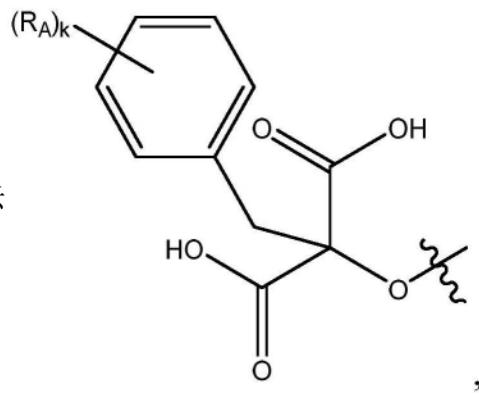
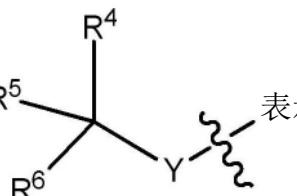


[0188]



。

[0189] 在某些实施方案中,  $\text{R}^5$



[0190] 其中

[0191] 每个R<sub>A</sub>独立地选自卤素,CN,OH,烷基,卤代烷基,羟基烷基,烷氧基,卤代烷氧基,芳基氧基,芳烷基氧基(例如,取代或未取代的苄基氧基),烷基磺酰基,磺酰胺基,酰胺基,氨基,羟基羰基,烷氧基羰基,杂芳基,芳基,芳烷基,和杂芳烷基;和

[0192] k是1,2,或3。

[0193] 其他实施方案:

[0194] 在以下编号的实施方案中,除非另有说明:

[0195] C<sub>1-6</sub>烷基是未取代的;

[0196] C<sub>1-6</sub>烷基氧基的C<sub>1-6</sub>烷基是未取代的;

[0197] 卤代C<sub>1-6</sub>烷基是被一至五个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

[0198] 卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基是被一至五个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基;

[0199] C<sub>2-6</sub>烯基是未取代的;

[0200] C<sub>2-6</sub>炔基是未取代的;

[0201] C<sub>1-6</sub>亚烷基是未取代的;

[0202] C<sub>2-6</sub>亚烯基是未取代的;

[0203] 任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基是被一或两个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,任选取代的碳环基,任选取代的芳基,任选取代的杂芳基,和任选取代的杂环基;

[0204] 碳环基是未取代的饱和或部分不饱和单或双环,含有3至10个碳原子;

[0205] 任选取代的碳环基是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:C<sub>1-6</sub>烷基,卤素,羟基,或C<sub>1-6</sub>烷氧基;

[0206] 芳基是苯基或萘基;

[0207] 任选取代的芳基是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,任选取代的碳环基,芳基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),和-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>],杂芳基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>],和杂环基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(未取代C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>];

[0208] 杂芳基是未取代的5至10元或5至6元芳族环,含有1至4个或1至3个独立选自N,O,和S的杂原子,其余的环原子是碳;

[0209] 任选取代的杂芳基是5至10元芳族环,含有1至4个独立选自N,O,和S的杂原子,其余的环原子是碳,被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,任选取代的碳环基,芳基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),和-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>],杂芳基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,未取代的C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>],和杂环基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>];

基, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub>烷基), -N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>];

[0210] 杂环基是未取代的单环, 饱和或部分不饱和的4-8元环, 含有一至三个独立地选自N, O, S, SO和SO<sub>2</sub>的杂原子, 并且任选地含有一个或两个C0, 环中的剩余原子是任选与苯基或5至6元碳环基或5或6杂芳基环稠合的碳;

[0211] 含氮杂环基是具有至少氮原子的杂环基环;

[0212] 任选取代的杂环基是任选地被一个, 两个或三个取代基取代的杂环基, 所述取代基独立地选自羟基, C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 卤素, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 氰基, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub>烷基), -N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, 任选取代的碳环基, 芳基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 卤素, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 氰基, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub>烷基), 和-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>], 杂芳基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 卤素, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 氰基, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub>烷基), -N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>], 和杂环基[被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 卤素, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基, 卤代C<sub>1-6</sub>烷基氧基, 氰基, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub>烷基), -N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>];

[0213] 任选取代的碳环基C<sub>1-6</sub>烷基是经C<sub>1-6</sub>烷基连接的任选取代的碳环基;

[0214] 任选取代的杂环基C<sub>1-6</sub>烷基是经C<sub>1-6</sub>烷基连接的任选取代的杂环基;

[0215] 任选取代的芳基C<sub>1-6</sub>烷基是通过C<sub>1-6</sub>烷基连接的任选取代的芳基;

[0216] 任选取代的杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基是经C<sub>1-6</sub>烷基连接的任选取代的杂芳基。

[0217] 实施方案1:

[0218] 在实施方案1中, 式(I)化合物如概述中所定义。

[0219] 在实施方案1的子实施方案中, 式(I)化合物是以下所述的那些: 其中当R<sup>5</sup>是氢, R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>独立地是氢, 羟基, 卤素, C<sub>1-C3</sub>烷基, C<sub>1-C3</sub>烷氧基, C<sub>2-C3</sub>烯基, 或C<sub>2-C3</sub>炔基, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>和R<sup>3</sup>是氢时, 则Het不是2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶基, 2,4-二氧代-3,4,5,6-四氢嘧啶基, 6-氧化嘌呤基, 6-氨基-9H-嘌呤-9-基或氧代嘧啶基, 其中上述环中的每个环任选被C<sub>1-6</sub>烷基取代。

[0220] 实施方案2:

[0221] 在实施方案2中, 实施方案1的化合物和其中包含的子实施方案是以下所述的那些: 其中R<sup>5</sup>是苯基C<sub>1-6</sub>烷基或萘基C<sub>1-6</sub>烷基, 优选苄基, 其中苯基和萘基任选地被一个, 两个或三个取代基取代, 所述取代基独立地选自: -C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基, 被1-5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基(被1-5个氟取代), -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>2-6</sub>亚烯基-CO<sub>2</sub>H, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, 被一个或两个羟基取代的-C<sub>1-6</sub>烷基, 被一个或两个羟基取代的-OC<sub>1-6</sub>烷基, 被一个或两个-OC<sub>1-6</sub>烷基取代的-C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基(被一个或两个-OC<sub>1-6</sub>烷基取代), -CO<sub>2</sub>H, -COOC<sub>1-6</sub>烷基, 羟基, 卤素, 硝基, -PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, 氰基, -NH<sub>2</sub>, -NH(C<sub>1-6</sub>烷基), -N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, -CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>(其中R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>独立地为氢, -C<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, 或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-, 被一个或两个独立地选自以下的取代基取代: 羟基, NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>烷基或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基), -SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>(其中R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>独立地为氢, -C<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, 或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基), -SC<sub>1-6</sub>烷基, -SOC<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>j</sup>(其中R<sup>j</sup>为-C<sub>1-6</sub>烷基, -NHC<sub>1-6</sub>烷基或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>), 苯基, -C<sub>1-6</sub>亚烷基苯基, 苯氧基, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基苯基, 含有1-4个独立选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基[其中杂芳基环任选地被一个, 两个或三个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基, 卤素, CN, -

$\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{COOC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ (被1-5个氟取代),  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ (被1-5个氟取代),  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 四唑基,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ],  $-\text{OR}^i$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{R}^i$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{R}^i$ ,  $-\text{SR}^i$ ,  $-\text{SC}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{R}^i$ , 杂环基,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{SC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{亚烷基}$  $\text{NR}^o\text{R}^p$ ,  $-\text{NR}^m\text{CO}$ 杂环基,  $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{CO}$ 杂环基,  $-\text{CONR}^m\text{R}^i$ ,  $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{R}^i$ ,  $-\text{OCONR}^m\text{R}^m$ ,  $-\text{NR}^m\text{COR}^y$ ,  $-\text{NR}^m\text{CO-NR}^m\text{R}^y$ ,  $-\text{NR}^m\text{-SO}_2\text{-R}^y$ ,  $-\text{NR}^m\text{-SO}_2\text{-NR}^m\text{R}^y$ , 和 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^z$ ;

[0222] 其中:

[0223] 每个 $\text{R}^m$ 是氢或 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ;

[0224]  $\text{R}^o$ ,  $\text{R}^p$ 和 $\text{R}^y$ 独立地为氢或 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ;

[0225]  $\text{R}^z$ 是 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ;

[0226] 苯基本身或作为 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ 苯基, 苯氧基或 $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 苯基的一部分任选被一个, 两个或三个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基, 卤素,  $\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{COOC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1至5个氟取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ (被1至5个氟取代),  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 四唑基,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ;

[0227] 每个 $\text{R}^i$ 独立地是含有1-4个独立地选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基, 并且其中所述杂芳基环任选地被一个, 两个或三个独立地选自以下的取代基取代: 羟基, 卤素,  $\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{COOC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1至5个氟取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ (被1至5个氟取代),  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 四唑基,  $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHC}_{1-6}\text{烷基}$ 和 $-\text{CON}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ;

[0228] 杂环基本身或作为 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{SC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 杂环基,  $-\text{CO}$ 杂环基, 或 $-\text{NR}^m\text{CO}$ 杂环基的一部分, 任选被一个, 两个或三个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基, 卤素,  $-\text{COOC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ , 或 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ (被羟基或 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 取代)。

[0229] 实施方案3:

[0230] 在实施方案3中, 实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些, 其中 $\text{R}^5$ 是苯基 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 或萘基 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 优选苯基, 其中苯基和萘基(以下也分别称为 $\text{R}^5$ 苯基和萘基环)任选取代, 优选被1或2个独立选自以下的取代基取代:  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1至5个氟取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1至5个氟取代的 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1或2个羟基取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1或2个羟基取代的 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ , 被1或2个独立选自以下的取代基取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ :  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ (被1或2个 $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 取代),  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{COOC}_{1-6}\text{烷基}$ , 卤素, 羟基, 硝基,  $-\text{PO}_3\text{H}_2$ , 氰基,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ,  $-\text{CONR}^e\text{R}^f$ (其中 $\text{R}^e$ 和 $\text{R}^f$ 独立是氢,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ , 或被1或2个独立选自以下的取代基取代的 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ : 羟基,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ,  $-\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (其中 $\text{R}^g$ 和 $\text{R}^h$ 独立是氢,  $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{H}$ , 或 $-\text{C}_{1-6}\text{亚烷基}$ - $\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ),  $-\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^j$ (其中 $\text{R}^j$ 是 $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ ,  $-\text{NHC}_{1-6}\text{烷基}$ , 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ ), 苯基, 苯氧基, 苄基,  $-\text{OC}_{1-6}\text{亚烷基}$ 苯基, 5-或6-元单环杂芳基, 含有1至4个独立选自O、N和S的杂原子[其中杂芳基环是

被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的：羟基，卤素，CN，-CO<sub>2</sub>H，-COOC<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基，被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基（其中烷基是被1至5个氟取代的），-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，四唑基，-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基，-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，-CONH<sub>2</sub>，-CONHC<sub>1-6</sub>烷基，和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>]，-OR<sup>i</sup>，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-R<sup>i</sup>，-OC<sub>1-6</sub>亚烷基-R<sup>i</sup>，-SR<sup>i</sup>，-SC<sub>1-6</sub>亚烷基-R<sup>i</sup>，杂环基，-C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-OC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-SC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-CONR<sup>m</sup>C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-NR<sup>m</sup>CO-C<sub>1-6</sub>亚烷基NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>，-NR<sup>m</sup>CO-杂环基，-NR<sup>m</sup>CO-C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-CO杂环基，-CONR<sup>m</sup>R<sup>i</sup>，-CONR<sup>m</sup>亚烷基-R<sup>i</sup>，和-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>z</sup>；和

[0231] 另外，R<sup>5</sup>苯基和萘基环任选被选自以下的第三个取代基取代：-C<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>烷基（其中烷基是被1至5个氟取代的），-OC<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基（其中烷基是被1至5个氟取代的），卤素，CN，-NH<sub>2</sub>，和羟基；其中：

[0232] 每个R<sup>m</sup>是氢或-C<sub>1-6</sub>烷基；

[0233] R<sup>o</sup>和R<sup>p</sup>独立是氢或-C<sub>1-6</sub>烷基；

[0234] R<sup>z</sup>是-C<sub>1-6</sub>烷基，-NHC<sub>1-6</sub>烷基，或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

[0235] 苯基本身或作为苯氧基，苄基，或-OC<sub>1-6</sub>亚烷基苯基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的：羟基，卤素，CN，-CO<sub>2</sub>H，-COOC<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基，被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基（被1至5个氟取代的），-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，四唑基，-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基，-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，-CONH<sub>2</sub>，-CONHC<sub>1-6</sub>烷基，和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

[0236] 每个R<sup>i</sup>独立地是含有1至4个独立选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基，其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的：羟基，卤素，CN，-CO<sub>2</sub>H，-COOC<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基，被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基（被1至5个氟取代的），-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，四唑基，-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>，-SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基，-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，-CONH<sub>2</sub>，-CONHC<sub>1-6</sub>烷基，和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>；

[0237] 杂环基本身或作为-C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-OC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-SC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基，-CONR<sup>m</sup>C<sub>1-6</sub>亚烷基-杂环基，-NR<sup>m</sup>CO杂环基，-CO杂环基，或-NR<sup>m</sup>CO-C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的：羟基，卤素，-COOC<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基，或-C<sub>1-6</sub>烷基（被羟基或-OC<sub>1-6</sub>烷基取代）。

[0238] 实施方案4：

[0239] 实施方案4中，实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些，其中R<sup>5</sup>是苯基C<sub>1-6</sub>烷基，优选苄基，其中苯基在分别相对于-C<sub>1-6</sub>烷基苯基中的-C<sub>1-6</sub>烷基或苄基中的-CH<sub>2</sub>连接的苯基环的碳原子的间位或对位，优选对位被一个取代基取代，所述一个取代基选自-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基，被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>烷基（被1至5个氟取代的），-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，-OC<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，-OC<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，-CO<sub>2</sub>H，-COOC<sub>1-6</sub>烷基，卤素，羟基，氰基，硝基，-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>，-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>（其中R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>独立是氢，-C<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基，或被1或2个独立选自以下的取代基取代的-C<sub>1-6</sub>烷基：羟基，NH<sub>2</sub>，-NHC<sub>1-6</sub>烷基或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>，-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)，-SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>（其中R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>独立是氢，-C<sub>1-6</sub>烷基，-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H，或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基），苯基，苯氧基，苄基，苄基氧基，含有1至4个独立选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基[其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的：羟基，卤素，CN，-CO<sub>2</sub>H，-COOC<sub>1-6</sub>

烷基,  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),  $-OC_{1-6}$  烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基, 四唑基,  $-SO_2C_{1-6}$  烷基,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHC_{1-6}$  烷基,  $-SO_2N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$  烷基, 和 $-CON(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ],  $-OR^i$ ,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $R^i$ ,  $-OC_{1-6}$  亚烷基- $R^i$ ,  $-SR^i$ ,  $-SC_{1-6}$  亚烷基- $R^i$ , 杂环基,  $-C_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-OC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-SC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-CONR^mC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-NR^mCOC_{1-6}$  亚烷基 $NR^oR^p$ ,  $-NR^mCO$  杂环基,  $-NR^mCOC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-CO$  杂环基,  $-CONR^mR^i$ , 和 $-CONR^m$  亚烷基- $R^i$ ; 和 [0240]  $R^5$  苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:  $-C_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),  $-OC_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的), 卤素,  $CN$ ,  $-NH_2$ , 和羟基; 其中

[0241] 每个 $R^m$  是氢或  $-C_{1-6}$  烷基;

[0242]  $R^o$  和  $R^p$  独立是氢或  $-C_{1-6}$  烷基;

[0243] 苯基本身或作为苯基, 苯氧基, 或苯基氧基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素,  $CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COOC_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基, 被1至5个氟取代的  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基(被1至5个氟取代的),  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基, 四唑基,  $-SO_2C_{1-6}$  烷基,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHC_{1-6}$  烷基,  $-SO_2N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$  烷基, 和 $-CON(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ;

[0244] 每个 $R^i$  独立地是含有1至4个独立选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代: 羟基, 卤素,  $CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COOC_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基, 被1至5个氟取代的  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基(被1至5个氟取代的),  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ , 和 $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基, 四唑基,  $-SO_2C_{1-6}$  烷基,  $-SO_2NH_2$ ,  $-SO_2NHC_{1-6}$  烷基,  $-SO_2N(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHC_{1-6}$  烷基, 和 $-CON(C_{1-6}$  烷基) $_2$ ;

[0245] 杂环基本身或作为  $-C_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-OC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-SC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-CONR^mC_{1-6}$  亚烷基杂环基,  $-NR^mCO$  杂环基,  $-CO$  杂环基, 或 $-NR^mCOC_{1-6}$  亚烷基杂环基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素,  $-COOC_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基, 或 $-C_{1-6}$  烷基(被羟基或  $-OC_{1-6}$  烷基取代)。

[0246] 实施方案5:

[0247] 实施方案5中, 实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些, 其中 $R^5$  是 $-CH_2$  苯基或 $-(CH_2)_2$  苯基, 优选 $-CH_2$  苯基(苯基), 其中苯基是任选取代的, 优选在分别相对于  $-C_{1-6}$  烷基苯基中的  $-C_{1-6}$  烷基或 $-CH_2$  苯基(苯基) 中的  $-CH_2$  连接的苯基环的碳原子的间位或对位, 优选对位被一个取代基取代, 所述一个取代基选自  $-OC_{1-6}$  烷基, 被1至5个氟取代的  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基(被1至5个氟取代的), 被羟基取代的  $-C_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ ,  $-OC_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基,  $-CO_2H$ , 硝基,  $-COOC_{1-6}$  烷基, 卤素, 羟基, 氰基,  $-CONR^eR^f$  (其中 $R^e$  是氢或  $-C_{1-6}$  烷基和 $R^f$  是 $-C_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ ,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基, 或-被1或2个羟基,  $-NH_2$ ,  $-NHC_{1-6}$  烷基或 $-N(C_{1-6}$  烷基) $_2$  取代的  $C_{1-6}$  烷基),  $-SO_2(C_{1-6}$  烷基),  $-SO_2NR^gR^h$  (其中 $R^g$  是氢或  $-C_{1-6}$  烷基和 $R^h$  是氢,  $-C_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2H$ , 或 $-C_{1-6}$  亚烷基- $CO_2C_{1-6}$  烷基), 噻二唑基, 四唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡嗪基, 吡唑基, 咪唑基, 噻唑基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻二唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基或异噁唑基(其中每个上述杂芳基环是被一或两个独立选自以下的取代基任选取代的:  $C_{1-6}$  烷基, 卤素,  $CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COOC_{1-6}$  烷基,  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基, 被1至5个氟取代的  $-C_{1-6}$  烷基,  $-OC_{1-6}$  烷基

(被1至5个氟取代的),四唑基,-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>烷基,和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>),和

[0248] R<sup>5</sup>苯基环是另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代的:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-O-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0249] 实施方案6:

[0250] 实施方案6中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是苯基C<sub>1-6</sub>烷基,优选苄基,其中苯基C<sub>1-6</sub>烷基和苄基中的苯基环在分别相对于-C<sub>1-6</sub>烷基苯基中的-C<sub>1-6</sub>烷基和苄基中的-CH<sub>2</sub>连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被以下基团取代:苯基,苄基,苄基氧基,或苯氧基[其中苯基环本身或作为苄基,苄基氧基,和苯氧基的一部分被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代:羟基,卤素,CN,-CO<sub>2</sub>H,-COOC<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的),-OC<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的),-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,四唑基,-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>烷基,和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>];和

[0251] R<sup>5</sup>苯基进一步任选被一个或两个独立选自以下的取代基取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-O-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0252] 实施方案7:

[0253] 实施方案7中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基,-CH<sub>2</sub>-萘基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-萘基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基和萘基环被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代:甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲基,三氟甲基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,-OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>乙基,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>乙基,-CH<sub>2</sub>OH,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H,-COO甲基,-CO<sub>2</sub>乙基,羟基,硝基,Po<sub>3</sub>H<sub>2</sub>,甲硫基,乙硫基,甲基亚砜,乙基亚砜,甲基羰基氨基磺酰基,乙基羰基氨基磺酰基,氟,氯,氰基,-NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NH乙基,-N(甲基)<sub>2</sub>, -N(乙基)<sub>2</sub>, -CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>(其中R<sup>e</sup>是氢,甲基,乙基,或丙基和R<sup>f</sup>是氢,甲基,乙基,丙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHMe, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHMe, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>(其中R<sup>g</sup>是氢,甲基,乙基,或丙基和R<sup>h</sup>是氢,甲基,乙基,丙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>乙基),苯基,苯氧基,-CH<sub>2</sub>-苯基,-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基,-OCH<sub>2</sub>-苯基或-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基[其中苯基环本身或作为苯氧基,-CH<sub>2</sub>-苯基,-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基,-OCH<sub>2</sub>-苯基,和-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基的一部分被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代:羟基,氯,氟,-CO<sub>2</sub>H,CN,-CO<sub>2</sub>Me,-CO<sub>2</sub>乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,四唑基,-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, 和-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],含有1至4个独立选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基[其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,CN,-CO<sub>2</sub>H,-CO<sub>2</sub>Me,-CO<sub>2</sub>乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>甲基,和-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基],-OR<sup>i</sup>, -SR<sup>i</sup>, -OCH<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>R<sup>i</sup>, -CH<sub>2</sub>R<sup>i</sup>

和 $-(\text{CH}_2)_2-\text{R}^i$ [其中每个 $\text{R}^i$ 独立地是含有1至4个独立选自O、N和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基,其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,CN,- $\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $\text{CO}_2$ 乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 甲基,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 乙基,四唑基,- $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,- $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,- $\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,- $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,- $\text{CONH}_2$ ,- $\text{CONHCH}_3$ ,和- $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ]。

[0254] 实施方案8:

[0255] 实施方案8中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中 $\text{R}^5$ 是- $\text{CH}_2$ -苯基,- $\text{CH}_2$ -萘基,- $(\text{CH}_2)_2$ -苯基,或- $(\text{CH}_2)_2$ -萘基,优选- $\text{CH}_2$ -苯基,其中苯基和萘基环被1或2个独立选自以下的取代基取代:二氟甲基,三氟甲基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,- $\text{CH}_2\text{CO}_2$ 乙基,- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ 乙基,- $\text{CH}_2\text{OH}$ ,- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,- $\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,- $\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{COO}$ 甲基,- $\text{CO}_2$ 乙基,羟基,硝基, $\text{PO}_3\text{H}_2$ ,甲硫基,乙硫基,甲基亚砜,乙基亚砜,甲基羧基氨基磺酰基,乙基羧基氨基磺酰基,氟,氯,氰基,- $\text{NH}_2$ ,- $\text{NHCH}_3$ ,- $\text{NH}$ 乙基,- $\text{N}(\text{甲基})_2$ ,- $\text{N}(\text{乙基})_2$ ,- $\text{CONR}^e\text{R}^f$ (其中 $\text{R}^e$ 是氢,甲基,乙基,或丙基和 $\text{R}^f$ 是氢,甲基,乙基,丙基,- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ 乙基,- $(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ 乙基,- $(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$ ,- $(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$ ,- $(\text{CH}_2)_2-\text{NHMe}$ ,- $(\text{CH}_2)_3-\text{NHMe}$ ,- $(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,或- $(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,- $\text{SO}_2\text{Me}$ ,- $\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ (其中 $\text{R}^g$ 是氢,甲基,乙基,或丙基和 $\text{R}^h$ 是氢,甲基,乙基,丙基,- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $(\text{CH}_2)_2-\text{CO}_2$ 乙基,或- $(\text{CH}_2)_3-\text{CO}_2$ 乙基),苯基,苯氧基,- $\text{CH}_2$ -苯基,- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -苯基,- $\text{OCH}_2$ -苯基或- $\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -苯基[其中苯基环本身或作为苯氧基,- $\text{CH}_2$ -苯基,- $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -苯基,- $\text{OCH}_2$ -苯基,和- $\text{OCH}_2-\text{CH}_2$ -苯基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,- $\text{CO}_2\text{H}$ ,CN,- $\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $\text{CO}_2$ 乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 甲基,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 乙基,四唑基,- $\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,- $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,- $\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,- $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,- $\text{CONH}_2$ ,- $\text{CONHCH}_3$ ,和- $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ],含有1至4个独立选自O,N,和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基[其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,CN,- $\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $\text{CO}_2$ 乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 甲基,和- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 乙基],和- $\text{OR}^i$ ,- $\text{SR}^i$ ,- $\text{O}(\text{CH}_2)_2-\text{R}^i$ ,- $\text{CH}_2\text{R}^i$ 和- $(\text{CH}_2)_2-\text{R}^i$ [其中每个 $\text{R}^i$ 独立地是含有1至4个独立选自O,N,和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基,其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,CN,- $\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CO}_2\text{Me}$ ,- $\text{CO}_2$ 乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ ,- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 甲基,和- $\text{CH}_2-\text{CO}_2$ 乙基];和

[0256]  $\text{R}^5$ 苯基和萘基环另外任选被第三个独立选自以下的取代基取代:甲基,乙基,氟,氯,甲氧基,乙氧基,羟基,- $\text{NH}_2$ ,和氰基。

[0257] 实施方案9:

[0258] 实施方案9中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中 $\text{R}^5$ 是- $\text{CH}_2$ -苯基或- $(\text{CH}_2)_2$ -苯基,优选- $\text{CH}_2$ -苯基,其中苯基在分别相对于- $\text{CH}_2$ -苯基或- $(\text{CH}_2)_2$ -苯基中的- $\text{CH}_2$ -或- $(\text{CH}_2)_2$ -连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被一个取代基取代,所述一个取代基选自三氟甲基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ 乙基,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ 乙基,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{Coo}$ 甲基,  $-\text{Coo}$ 乙基, 羟基, 氟, 氯, 氰基,  $-\text{CONR}^e\text{R}^f$  (其中 $\text{R}^e$ 是氢, 甲基, 乙基, 或丙基和 $\text{R}^f$ 是氢, 甲基, 乙基, 丙基,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2\text{Me}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{Me}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2$ 乙基,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2$ 乙基,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NHMe}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-NHMe}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-NHCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{Me}$ , 或  $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$  (其中 $\text{R}^g$ 是氢, 甲基, 乙基, 或丙基和 $\text{R}^h$ 是氢, 甲基, 乙基, 丙基,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{H}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2\text{Me}$ ,  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2\text{Me}$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{-CO}_2$ 乙基, 或  $-(\text{CH}_2)_3\text{-CO}_2$ 乙基), 四唑基, 吡啶基, 噻啶基, 吡嗪基, 吡嗪基, 吡唑基, 咪唑基, 噻唑基, 噻唑基, 噻二唑基, 噻二唑基, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基或异噁唑基, 其中每个上述杂芳基环是被一或两个独立选自以下的取代基任选取代的: $\text{C}_{1-6}$ 烷基, 卤素,  $\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{COOC}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 被1至5个氟取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基(被1至5个氟取代的); 和

[0259]  $\text{R}^5$ 苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代: 甲基, 乙基, 氟, 氯, 甲氧基, 乙氧基, 羟基,  $-\text{NH}_2$ , 二氟甲基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, 和氰基。

[0260] 实施方案10:

[0261] 实施方案10中, 实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些, 其中 $\text{R}^5$ 是 $-\text{CH}_2$ -苯基或 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基, 优选 $-\text{CH}_2$ -苯基, 其中 $-\text{CH}_2$ -苯基和 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基中的苯基环在相对于 $-\text{CH}_2$ -苯基和 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基环的 $-\text{CH}_2$ -基团连接的苯基环的碳原子的间位或对位被卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基或卤代 $\text{C}_{1-6}$ 烷基取代, 和 $\text{R}^5$ 苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),  $-\text{O-C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的), 卤素,  $\text{CN}$ ,  $-\text{NH}_2$ , 和羟基。

[0262] 实施方案11:

[0263] 实施方案11中, 实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些, 其中 $\text{R}^5$ 是 $-\text{CH}_2$ -苯基或 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基, 优选 $-\text{CH}_2$ -苯基, 其中苯基在相对于 $-\text{CH}_2$ -苯基或 $-(\text{CH}_2)_2$ -苯基中的 $-\text{CH}_2$ -或 $-(\text{CH}_2)_2$ -连接的苯基环的碳原子的间位或对位, 优选对位被取代基取代, 所述取代基选自 $-\text{CONR}^e\text{R}^f$  (其中 $\text{R}^e$ 是氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{R}^f$ 是被1或2个独立选自以下的取代基取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-:羟基,  $\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ ),  $-\text{OR}^i$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{R}^i$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{R}^i$ ,  $-\text{SR}^i$ ,  $-\text{SC}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{R}^i$ ,  $-\text{CONR}^m\text{R}^i$ ,  $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{R}^i$  [其中每个 $\text{R}^i$ 独立地是含有1至4个独立选自0, N, 和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素,  $\text{CN}$ ,  $-\text{COOC}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的), 或  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的), 杂环基,  $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{SC}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{NR}^m\text{CO}$ 杂环基,  $-\text{CO}$ 杂环基,  $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ 亚烷基杂环基 [其中每个 $\text{R}^m$ 是氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 杂环基环本身或作为 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{SC}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{CONR}^m\text{C}_{1-6}$ 亚烷基杂环基,  $-\text{CO}$ 杂环基,  $-\text{NR}^m\text{CO}$ 杂环基, 和 $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ 亚烷基杂环基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素,  $-\text{COOC}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 或  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被羟基或 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基取代的)], 和  $-\text{NR}^m\text{COC}_{1-6}$ 亚烷基 $\text{NR}^o\text{R}^p$  (其中 $\text{R}^m$ ,  $\text{R}^o$ 和 $\text{R}^p$ 独立是氢或 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基); 和

[0264]  $\text{R}^5$ 苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{C}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),  $-\text{O-C}_{1-6}$ 烷基,  $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基(其中烷基是被1至5个氟取代

的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0265] 实施方案12:

[0266] 实施方案12中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被-CH=CHCO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>取代;和

[0267] 苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0268] 实施方案13:

[0269] 实施方案13中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>乙基,或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>乙基取代;和

[0270] R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0271] 实施方案14:

[0272] 实施方案14中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基),其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基)或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被CO<sub>2</sub>H取代,和R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0273] 实施方案15:

[0274] 实施方案15中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基)或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基),其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基)或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被-COO甲基或-COO乙基取代,R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0275] 实施方案16:

[0276] 实施方案16中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被氟,氯,或氰基取代,R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0277] 实施方案17:

[0278] 实施方案17中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被以下取代:-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>(其中R<sup>e</sup>是氢,甲基,乙基,或丙基和R<sup>f</sup>是氢,甲基,乙基,丙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHMe,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHMe,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCH<sub>3</sub>,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)或-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>z</sup>,其中R<sup>z</sup>是-C<sub>1-6</sub>烷基,-NHC<sub>1-6</sub>烷基,或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>;和

[0279] R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

#### [0280] 实施方案18:

[0281] 实施方案18中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被以下取代:-SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>(其中R<sup>g</sup>是氢,甲基,乙基,或丙基和R<sup>h</sup>是氢,甲基,乙基,丙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>乙基)或-SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>j</sup>(其中R<sup>j</sup>是-C<sub>1-6</sub>烷基,-NHC<sub>1-6</sub>烷基,或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>);和

[0282] R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

#### [0283] 实施方案19:

[0284] 实施方案19中,实施方案1或2的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基,优选-CH<sub>2</sub>-苯基,其中苯基在相对于-CH<sub>2</sub>-苯基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-苯基中的-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-连接的苯基环的碳原子的间位或对位,优选对位被四唑-5-基取代;和

[0285] R<sup>5</sup>苯基环另外被一或两个独立选自以下的取代基任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-0-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

#### [0286] 实施方案20:

[0287] 实施方案20中,实施方案1的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是5-10元杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基(以下也称为R<sup>5</sup>杂芳基),优选-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-5-10元杂芳基,具有1至3个独立选自N,O,或S的杂原子,是任选取代的,优选被1或2个取代基,更优选1个取代基取代,所述取代基独立选自-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基,被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基,被1至5个氟取代的-OC<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>2-6</sub>亚烯基-CO<sub>2</sub>H,被1或2个独立选自羟基的取代基取代的-C<sub>1-6</sub>烷基,被羟基取代的-OC<sub>1-6</sub>烷基,被1或2个-OC<sub>1-6</sub>烷基取代的-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(被1或2个-OC<sub>1-6</sub>烷基取代),-CO<sub>2</sub>H,-COOC<sub>1-6</sub>烷基,羟基,卤素,硝基,-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NH(C<sub>1-6</sub>烷基),-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>(其中R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>独立是氢,-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,或被1或2个独立选自以下的取代基取代的-C<sub>1-6</sub>烷基:羟基,-NHC<sub>1-6</sub>烷基或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>),-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基),-SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>(其中

R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>独立是氢, -C<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, 或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基), -SC<sub>1-6</sub>烷基, -SOC<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>NHCOR<sup>j</sup>(其中R<sup>j</sup>是-C<sub>1-6</sub>烷基, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>烷基, 或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>), 苯基, -C<sub>1-6</sub>亚烷基苯基, 苯氧基, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基苯基, 含有1至4个独立选自O,N, 和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基[其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素, CN, -CO<sub>2</sub>H, -COOC<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的), -OC<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的), -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, 四唑基, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>烷基, 和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>], -OR<sup>i</sup>, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-R<sup>i</sup>, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基-R<sup>i</sup>, -SR<sup>i</sup>, -SC<sub>1-6</sub>亚烷基-R<sup>i</sup>, 杂环基, -C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -SC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -CONR<sup>m</sup>C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -NR<sup>m</sup>CO<sub>1-6</sub>亚烷基NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>, -NR<sup>m</sup>CO杂环基, -NR<sup>m</sup>CO<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -CO杂环基, -CONR<sup>m</sup>R<sup>i</sup>, -CONR<sup>m</sup>亚烷基-R<sup>i</sup>, -OCONR<sup>m</sup>R<sup>m</sup>, -NR<sup>m</sup>-COR<sup>y</sup>, -NR<sup>m</sup>-CO-NR<sup>m</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>m</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>y</sup>, -NR<sup>m</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>m</sup>R<sup>y</sup>, 和-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>z</sup>; 和

[0288] R<sup>5</sup>杂芳基环另外任选被选自以下的另外的取代基取代: -C<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的), -OC<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的), 卤素, CN, -NH<sub>2</sub>, 和羟基; 其中:

[0289] 每个R<sup>m</sup>是氢或-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0290] R<sup>o</sup>, R<sup>p</sup>, 和R<sup>y</sup>独立是氢或-C<sub>1-6</sub>烷基;

[0291] R<sup>z</sup>是-C<sub>1-6</sub>烷基, -NHC<sub>1-6</sub>烷基, 或-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0292] 苯基本身或作为-C<sub>1-6</sub>亚烷基苯基, 苯氧基, 或-OC<sub>1-6</sub>亚烷基苯基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素, CN, -CO<sub>2</sub>H, -COOC<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基, 被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的), -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, 四唑基, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>烷基, 和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0293] 每个R<sup>i</sup>独立地是含有1至4个独立选自O,N, 和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基, 其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素, CN, -CO<sub>2</sub>H, -COOC<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基, 被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的), -C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H, 和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, 四唑基, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基, -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHC<sub>1-6</sub>烷基, 和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>;

[0294] 杂环基本身或作为-C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -OC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -SC<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -CONR<sup>m</sup>C<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基, -NR<sup>m</sup>CO杂环基, -CO杂环基, 和-NR<sup>m</sup>CO<sub>1-6</sub>亚烷基杂环基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的: 羟基, 卤素, -COOC<sub>1-6</sub>烷基, -C<sub>1-6</sub>烷基, -OC<sub>1-6</sub>烷基, 或-C<sub>1-6</sub>烷基(被羟基或-OC<sub>1-6</sub>烷基取代)。

[0295] 实施方案21:

[0296] 实施方案21中, 实施方案1或20的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些, 其中R<sup>5</sup>是-CH<sub>2</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-(5-9元杂芳基环), 该杂芳基环是被1或2个取代基, 优选1个取代基任选取代的, 该取代基独立选自二氟甲基, 三氟甲基, 二氟甲氧基, 三氟甲氧基, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>乙基, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>乙基, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COO甲基, -CO<sub>2</sub>乙基, 羟基, 硝基, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, 甲硫基, 乙硫基, 甲基亚砜, 乙基亚砜, 甲基羰基氨基磺酰基, 乙基羰基氨基磺酰基, 氟, 氯, 氰基, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NH乙基, -N(甲基)<sub>2</sub>, -N(乙基)<sub>2</sub>, -CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>(其中R<sup>e</sup>是氢, 甲基, 乙

基,或丙基和R<sup>f</sup>是氢,甲基,乙基,丙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHMe,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHMe,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,-SO<sub>2</sub>Me,-SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>(其中R<sup>g</sup>是氢,甲基,乙基,或丙基和R<sup>h</sup>是氢,甲基,乙基,丙基,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>H,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>Me,-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,或-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CO<sub>2</sub>乙基),苯基,苯氧基,-CH<sub>2</sub>-苯基,-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基,-OCH<sub>2</sub>-苯基或-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基[其中苯基环本身或作为苯氧基,-CH<sub>2</sub>-苯基,-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基,-OCH<sub>2</sub>-苯基,和-OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-苯基的一部分是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,-CO<sub>2</sub>H,CN,-CO<sub>2</sub>Me,-CO<sub>2</sub>乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,四唑基,-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>,-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,-CONH<sub>2</sub>,-CONHCH<sub>3</sub>,和-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],含有1至4个独立选自O,N,和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基[其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,CN,-CO<sub>2</sub>H,-CO<sub>2</sub>Me,-CO<sub>2</sub>乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基,四唑基,-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>,-SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,-CONH<sub>2</sub>,-CONHCH<sub>3</sub>,和-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>],-OR<sup>i</sup>,-SR<sup>i</sup>,-OCH<sub>2</sub>R<sup>i</sup>,-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>i</sup>,-CH<sub>2</sub>R<sup>i</sup>和-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-R<sup>i</sup>[其中每个R<sup>i</sup>独立地是含有1至4个独立选自O,N,和S的杂原子的5-或6-元单环杂芳基,其中杂芳基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,氯,氟,CN,-CO<sub>2</sub>H,-CO<sub>2</sub>Me,-CO<sub>2</sub>乙基,甲基,乙基,甲氧基,乙氧基,二氟甲氧基,三氟甲氧基,二氟甲基,三氟甲基,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>甲基,和-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>乙基];和

[0297] R<sup>5</sup>杂芳基环任选另外被选自以下的取代基取代:甲基,乙基,氟,氯,甲氧基,乙氧基,羟基,-NH<sub>2</sub>,和氰基。

[0298] 实施方案22:

[0299] 实施方案22中,实施方案1或20的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>-(5-10元杂芳基环),具有1至3个独立选自N,O,或S的杂原子,优选-CH<sub>2</sub>-(5-9元杂芳基环),具有1至3个独立选自N,O,或S的杂原子,其中杂芳基环被一个或两个独立选自以下的取代基取代:-OC<sub>1-6</sub>烷基,被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,-CO<sub>2</sub>H,硝基,-COOC<sub>1-6</sub>烷基,卤素,羟基,氨基,-CONR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>(其中R<sup>e</sup>是氢或-C<sub>1-6</sub>烷基和R<sup>f</sup>是-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基),-SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基),-SO<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>(其中R<sup>g</sup>是氢或-C<sub>1-6</sub>烷基和R<sup>h</sup>是氢,-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基),四唑基,吡啶基,嘧啶基,吡嗪基,哒嗪基,吡唑基,咪唑基,噁唑基,噻唑基,噁二唑基,噻二唑基,呋喃基,噻吩基,吡咯基或异噁唑基,(其中每个上述杂芳基环是被一或两个独立选自以下的取代基任选取代的:C<sub>1-6</sub>烷基,卤素,CN,-CO<sub>2</sub>H,-COOC<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基,被1至5个氟取代的-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(被1至5个氟取代的),四唑基,-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,-CONH<sub>2</sub>,-CONHC<sub>1-6</sub>烷基,和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>);和

[0300] R<sup>5</sup>杂芳基环另外任选被1或2个独立选自以下的取代基取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-O-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0301] 实施方案23:

[0302] 实施方案23中,实施方案1或20的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的

那些,其中R<sup>5</sup>是5-10元杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基,具有1至3个独立选自N,0,或S的杂原子,其中杂芳基环被苯基取代[其中苯基环是被1、2或3个独立选自以下的取代基任选取代的:羟基,卤素,CN,-CO<sub>2</sub>H,-COOC<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>H,-C<sub>1-6</sub>亚烷基-CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,四唑基,-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,-SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-6</sub>烷基,-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>,-CONH<sub>2</sub>,-CONHC<sub>1-6</sub>烷基,和-CON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>];和

[0303] R<sup>5</sup>杂芳基环被两个独立选自以下的取代基进一步任选取代:-C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),-O-C<sub>1-6</sub>烷基,-OC<sub>1-6</sub>烷基(其中烷基是被1至5个氟取代的),卤素,CN,-NH<sub>2</sub>,和羟基。

[0304] 实施方案24:

[0305] 实施方案24中,实施方案1,20,21,22,或23的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>5</sup>的-CH<sub>2</sub>- (5-10元杂芳基环)中的杂芳基环选自噻吩基,呋喃基,吡唑基,咪唑基,三唑基,吡啶基,吡嗪基,哒嗪基,嘧啶基,噁唑基,噁二唑基,异噁唑基,噻唑基,噻二唑基,苯并咪唑基,苯并呋喃基,苯并噁唑基,吲哚基,和苯并噻吩基。在实施方案24的一个子实施方案中,杂芳基环是9-或10-元杂芳基环,选自苯并咪唑-5-基,苯并噁唑-5-基,吲哚-5-基,苯并咪唑-2-基,苯并噁唑-2-基,苯并呋喃-5-基,吲哚-2-基,喹啉基,或异喹啉基。在实施方案24的一个子实施方案中,杂芳基环是5-元杂芳基环,优选在与-CH<sub>2</sub>-连接的5-元环的环原子的3位取代,和6-元杂芳基环,在与-CH<sub>2</sub>-连接的环原子的间位或对位取代,此外,上述环是任选取代的,优选如以上实施方案20,21,22,或23中所述被一个或多个取代基取代。

[0306] 实施方案25:

[0307] 实施方案25中,实施方案1-24任一者的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>3</sup>是氢,X是0,和Y是0。

[0308] 实施方案26:

[0309] 实施方案26中,实施方案1-24任一者的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>3</sup>是氢,C<sub>1-6</sub>烷基,或苄基,X是CH<sub>2</sub>,和Y是0。实施方案26的一组化合物中,R<sup>3</sup>是氢,X是CH<sub>2</sub>,和Y是0。

[0310] 实施方案27:

[0311] 实施方案27中,实施方案1-24任一者的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>3</sup>是氢,X是N。实施方案27中,一组化合物中,Y是0。实施方案27中,另一组化合物中,Y是S。

[0312] 实施方案28:

[0313] 实施方案28中,实施方案1-24任一者的化合物和其中所含的子实施方案是以下所述的那些,其中R<sup>3</sup>是氢,X是0,和Y是S。

[0314] 实施方案29:

[0315] 实施方案29中,实施方案1-24和其中所含的子实施方案任一者的化合物和其中所含的组是以下的那些,其中R<sup>3</sup>是氢,X是CH<sub>2</sub>,和Y是S。

[0316] 实施方案30:

[0317] 实施方案30中,实施方案1-29和其中所含的子实施方案任一者的化合物和其中所

含的组是以下的那些,其中:

[0318]  $R^{1a}$ 是羟基,卤素, $C_{1-6}$ 烷基,氰基,叠氮基, $NH_2$ , $C_{1-6}$ 烷基羰基氧基,乙炔基,或乙烯基;优选羟基,氟,氯,氰基,叠氮基, $NH_2$ ,或甲基;

[0319]  $R^{1b}$ 是氢;

[0320]  $R^{2a}$ 是氢,羟基,卤素, $C_{1-6}$ 烷基, $NH_2$ ,氰基,叠氮基,乙炔基,或乙烯基;和

[0321]  $R^{2b}$ 是氢。

[0322] 实施方案31:

[0323] 实施方案31中,实施方案30的化合物是以下的那些,其中:

[0324]  $R^{1a}$ 是羟基,氟,或甲基;

[0325]  $R^{1b}$ 是氢;

[0326]  $R^{2a}$ 是羟基,氟,或甲基;和

[0327]  $R^{2b}$ 是氢。

[0328] 实施方案32:

[0329] 实施方案32中,实施方案30的化合物是以下的那些,其中:

[0330]  $R^{1a}$ 是氟;

[0331]  $R^{1b}$ 是氢;

[0332]  $R^{2a}$ 是羟基,氢,甲基或 $NH_2$ ;和

[0333]  $R^{2b}$ 是氢。

[0334] 实施方案32中,在一组化合物中, $R^{2a}$ 是氢。

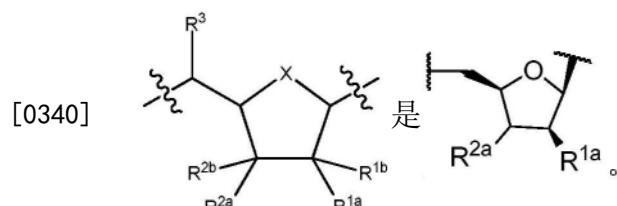
[0335] 实施方案32中,在另一组化合物中, $R^{2a}$ 是羟基。

[0336] 实施方案32中,在又一组化合物中, $R^{2a}$ 是甲基。

[0337] 实施方案32中,在又一组化合物中, $R^{2a}$ 是 $NH_2$ 。

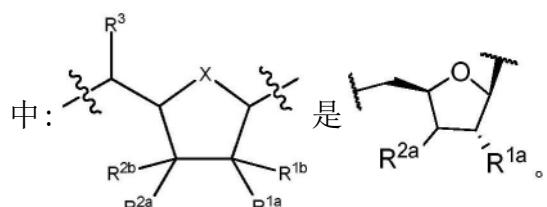
[0338] 实施方案33:

[0339] 实施方案33中,实施方案30,31和32的化合物和其中所含的组是以下的那些,其中:



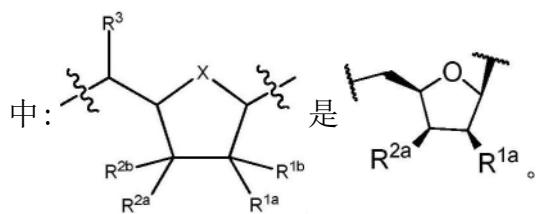
[0341] 实施方案34:

[0342] 实施方案34中,实施方案30,31和32的化合物和其中所含的组是以下的那些,其



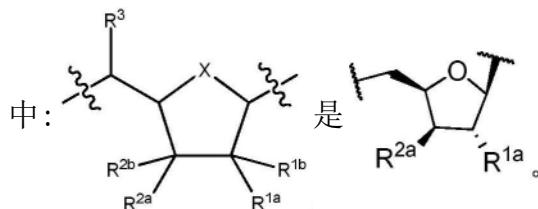
[0343] 实施方案35:

[0344] 实施方案35中,实施方案30,31和32的化合物和其中所含的组是以下的那些,其



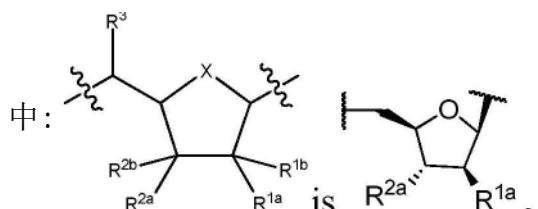
[0345] 实施方案36:

[0346] 实施方案36中,实施方案30,31和32的化合物和其中所含的组是以下的那些,其



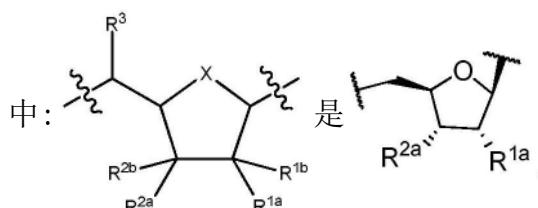
[0347] 实施方案37:

[0348] 实施方案37中,实施方案30,31和32的化合物和其中所含的组是以下的那些,其



[0349] 实施方案38:

[0350] 实施方案38中,实施方案30,31和32的化合物和其中所含的组是以下的那些,其



[0351] 实施方案39:

[0352] 实施方案39中,实施方案1-29任一者的化合物是以下的那些,其中:

[0353] R<sup>1a</sup>是卤素,C<sub>1-6</sub>烷基,氰基,叠氮基,NH<sub>2</sub>,C<sub>1-6</sub>烷基羰基氧基,乙炔基,或乙烯基;

[0354] R<sup>1b</sup>是羟基或氟;

[0355] R<sup>2a</sup>是氢,卤素,羟基,C<sub>1-6</sub>烷基,C<sub>1-6</sub>烷基氧基,NH<sub>2</sub>,乙炔基,或乙烯基;和

[0356] R<sup>2b</sup>是氢。

[0357] 实施方案40:

[0358] 实施方案40中,实施方案39的化合物是以下的那些,其中:

[0359] R<sup>1a</sup>是氟或甲基;

[0360] R<sup>1b</sup>是氟或羟基;

[0361] R<sup>2a</sup>是氢,羟基,NH<sub>2</sub>,甲基,甲氧基,乙氧基,或丙氧基;和

[0362] R<sup>2b</sup>是氢。

[0363] 实施方案41:

[0364] 实施方案41中,实施方案1-29任一者的化合物是以下的那些,其中:

[0365]  $R^{1a}$ 是羟基,卤素, $C_{1-6}$ 烷基,或氰基;

[0366]  $R^{1b}$ 是氢;

[0367]  $R^{2a}$ 是羟基,卤素, $C_{1-6}$ 烷基,氰基,乙炔基,或乙烯基;和

[0368]  $R^{2b}$ 是卤素,羟基,或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0369] 实施方案42:

[0370] 实施方案42中,实施方案42的化合物是以下的那些,其中:

[0371]  $R^{1a}$ 是羟基,氟,或甲基;

[0372]  $R^{1b}$ 是氢;

[0373]  $R^{2a}$ 是甲基,氟,氰基,或羟基;和

[0374]  $R^{2b}$ 是氟,羟基,或甲基。

[0375] 实施方案43:

[0376] 实施方案43中,实施方案42的化合物是以下的那些,其中:

[0377]  $R^{1a}$ 是氟或甲基;

[0378]  $R^{1b}$ 是氢;

[0379]  $R^{2a}$ 是甲基;和

[0380]  $R^{2b}$ 是氟,羟基,或甲基。

[0381] 实施方案44:

[0382] 实施方案44中,实施方案1-29和子实施方案任一者的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中:

[0383]  $R^{1a}$ 是卤素, $C_{1-6}$ 烷基,氰基,叠氮基, $NH_2$ , $C_{1-6}$ 烷基羰基氨基,乙炔基,或乙烯基;

[0384]  $R^{1b}$ 是羟基或氟;

[0385]  $R^{2a}$ 是羟基,卤素, $C_{1-6}$ 烷基,或氰基;和

[0386]  $R^{2b}$ 是卤素,羟基,或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0387] 实施方案45:

[0388] 实施方案45中,实施方案1-45和子实施方案任一者的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中:

[0389]  $R^4$ 选自 $-C(O)OR^9$ , $-C(O)NR^{11}R^{12}$ , $-S(O)_2R^{10}$ , $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ,和 $-P(O)(OR^{11})(NR^{13}R^{15})$ ;和

[0390]  $R^6$ 选自 $-C(O)OR^9$ 和 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ;其中:

[0391]  $R^9$ , $R^{10}$ , $R^{11}$ , $R^{12}$ , $R^{13}$ 和 $R^{15}$ 独立是氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0392] 实施方案46的化合物的组中,在一组化合物中, $R^4$ 和 $R^6$ 是 $-C(O)OR^9$ ,其中 $R^9$ 是如上所述的,优选 $R^9$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0393] 实施方案46的化合物的组中,在另一组化合物中, $R^4$ 和 $R^6$ 是 $-C(O)OH$ 。

[0394] 实施方案46的化合物的组中,在又一组化合物中, $R^4$ 选自 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-S(O)_2R^{11}$ ;和

[0395]  $R^6$ 选自 $-C(O)OR^9$ 和 $-P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ;其中:

[0396]  $R^9$ , $R^{11}$ ,和 $R^{12}$ 独立是氢或 $C_{1-6}$ 烷基。在一个实施方案中,该化合物是以下的那些,其中 $R^9$ , $R^{11}$ ,和 $R^{12}$ 独立是氢,甲基,或乙基。

[0397] 实施方案46的化合物的组中,在又一组化合物中, $R^4$ 是 $P(O)(OR^{11})(OR^{12})$ ;和

[0398] R<sup>6</sup>是-P(0)(OR<sup>11</sup>)(OR<sup>12</sup>)；其中：

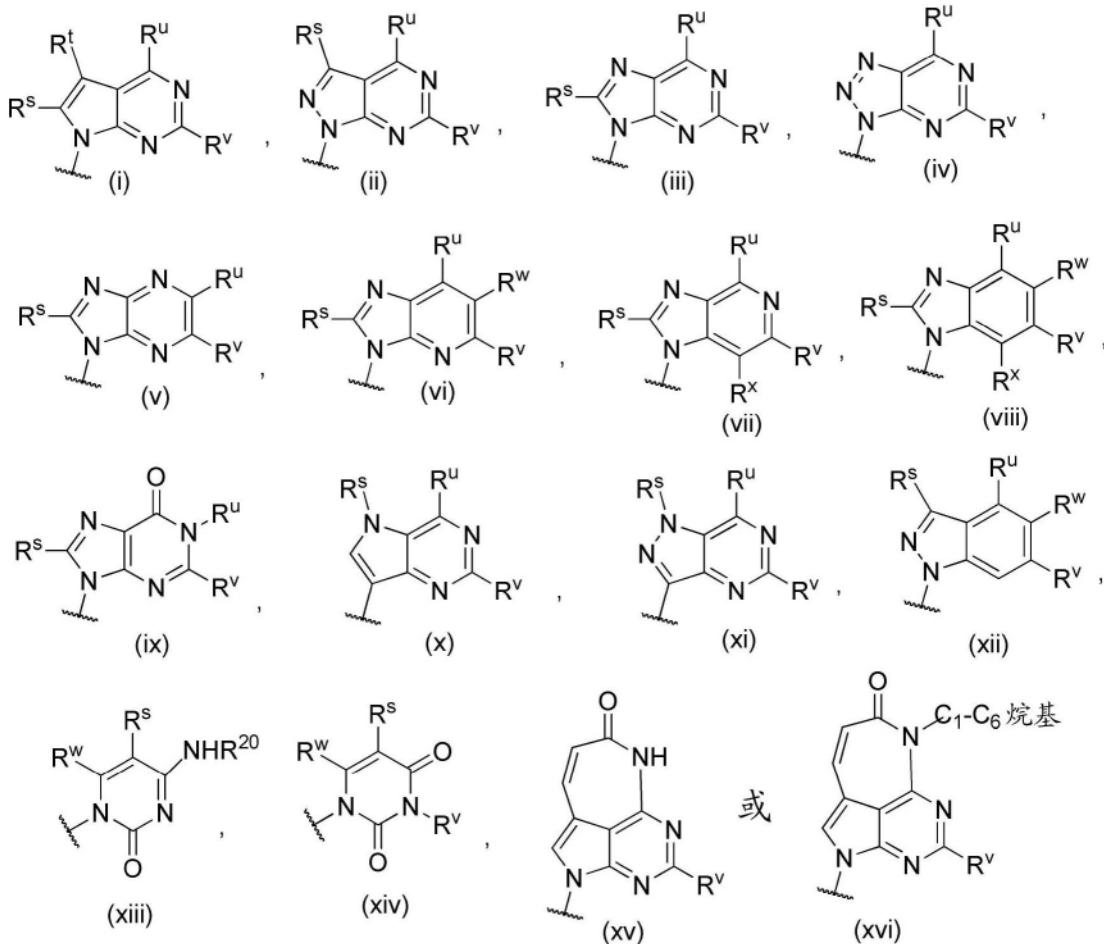
[0399] R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立是氢或C<sub>1-6</sub>烷基，

[0400] 优选R<sup>11</sup>和R<sup>12</sup>独立是氢,甲基,或乙基。

[0401] 实施方案46：

[0402] 实施方案46中,实施方案1-46和子实施方案的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中：

[0403] Het是选自以下式(i)至(xiv)的基团：



[0405] 其中：

[0406] R<sup>u</sup>是氢,卤素,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NHR<sup>20</sup>,-NHCOR<sup>20</sup>,-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>,-R<sup>20</sup>,-SR<sup>20</sup>,-OH,和-OR<sup>20</sup>；

[0407] R<sup>w</sup>是氢,卤素,-NHR<sup>22</sup>,-NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>,-R<sup>22</sup>,-OH,和-OR<sup>22</sup>；

[0408] R<sup>v</sup>和R<sup>x</sup>独立是氢,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,-NH<sub>2</sub>,-NHR<sup>24</sup>,-NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>,-R<sup>24</sup>,-SR<sup>24</sup>,氰基,-OH,-OR<sup>24</sup>,-SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基NH<sub>2</sub>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基NHR<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基NR<sup>24</sup>R<sup>25</sup>,-R<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基SR<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基OH,-C<sub>1-6</sub>亚烷基OR<sup>24</sup>,-C<sub>1-6</sub>亚烷基SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>,

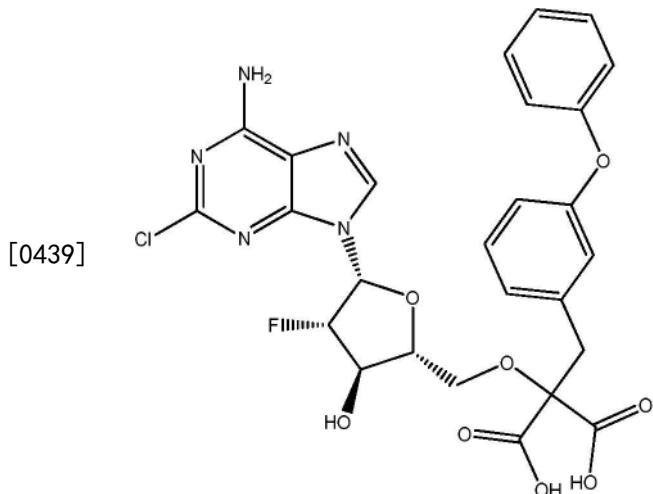
[0409] R<sup>s</sup>和R<sup>t</sup>独立是氢,卤素,或C<sub>1-6</sub>烷基;和其中：

[0410] R<sup>20</sup>,R<sup>21</sup>,R<sup>22</sup>,R<sup>23</sup>,R<sup>24</sup>和R<sup>25</sup>独立是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>2-C6</sub>烯基,-C<sub>2-C6</sub>炔基,任选取代的环烷基,任选取代的环烷基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的芳基,任选取代的芳基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂芳基,或任选取代的杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基;或R<sup>20</sup>和R<sup>21</sup>,R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>,和R<sup>24</sup>和R<sup>25</sup>与它们连接的氮一起形成任选取代的含氮杂环基。

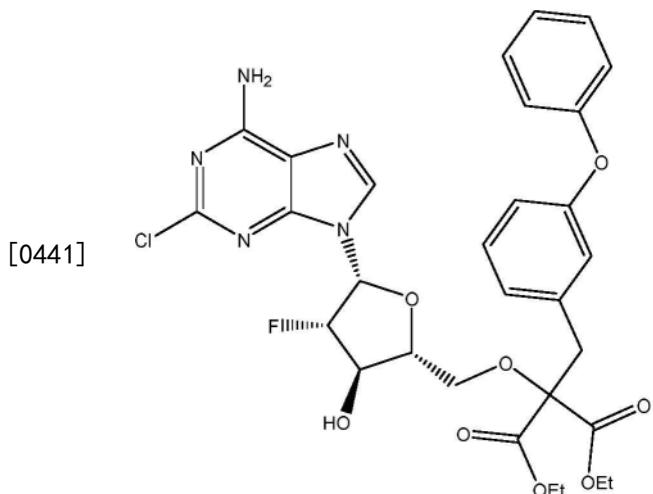
[0411] 实施方案47：

- [0412] 实施方案47中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(i)的基团。
- [0413] 实施方案48:
- [0414] 实施方案48中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(ii)的基团。
- [0415] 实施方案49:
- [0416] 实施方案49中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(iii)的基团。
- [0417] 实施方案50:
- [0418] 实施方案50中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(iv)的基团。
- [0419] 实施方案51:
- [0420] 实施方案51中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(vi)的基团。
- [0421] 实施方案52:
- [0422] 实施方案52中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(vii)的基团。
- [0423] 实施方案53:
- [0424] 实施方案53中,实施方案47的化合物是以下的那些,其中Het是式(viii)的基团。
- [0425] 实施方案54:
- [0426] 实施方案54中,实施方案47-54和子实施方案任一者的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中R<sup>s</sup>是氢。
- [0427] 实施方案55:
- [0428] 实施方案55中,实施方案47-55和子实施方案任一者的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中R<sup>w</sup>和R<sup>d</sup>是氢。
- [0429] 实施方案56:
- [0430] 实施方案56中,实施方案47-56和子实施方案任一者的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中:
- [0431] R<sup>u</sup>是氢,卤素,氰基,-NH<sub>2</sub>,-NHR<sup>20</sup>,-NHCOR<sup>20</sup>,-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>,-R<sup>20</sup>,-SR<sup>20</sup>,或-OR<sup>20</sup>,其中R<sup>20</sup>和R<sup>21</sup>独立是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的环烷基,任选取代的环烷基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的芳基,任选取代的芳基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂芳基,或任选取代的杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基;或R<sup>20</sup>和R<sup>21</sup>与它们连接的氮一起形成任选取代的含氮杂环基;
- [0432] R<sup>v</sup>是氢,卤素,卤代C<sub>1-6</sub>烷基,氰基,-R<sup>24</sup>,-SR<sup>24</sup>,-OR<sup>24</sup>,或-SO<sub>2</sub>R<sup>24</sup>;其中:
- [0433] R<sup>24</sup>是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基,-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基,任选取代的环烷基,任选取代的环烷基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的芳基,任选取代的芳基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂芳基,或任选取代的杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0434] 实施方案57:
- [0435] 实施方案57中,实施方案47-56和子实施方案任一者的化合物和其中所含的化合物的组是以下的那些,其中:
- [0436] R<sup>u</sup>是-NH<sub>2</sub>,-NHR<sup>20</sup>,或-NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>,其中R<sup>20</sup>和R<sup>21</sup>独立是任选取代的C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的环烷基,任选取代的环烷基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂环基,任选取代的杂环基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的芳基,任选取代的芳基C<sub>1-6</sub>烷基,任选取代的杂芳基,或任选取代的杂芳基C<sub>1-6</sub>烷基;或R<sup>20</sup>和R<sup>21</sup>与它们连接的氮一起形成任选取代的含氮杂环基;优选-NH<sub>2</sub>,和
- [0437] R<sup>v</sup>是卤素,优选氯。

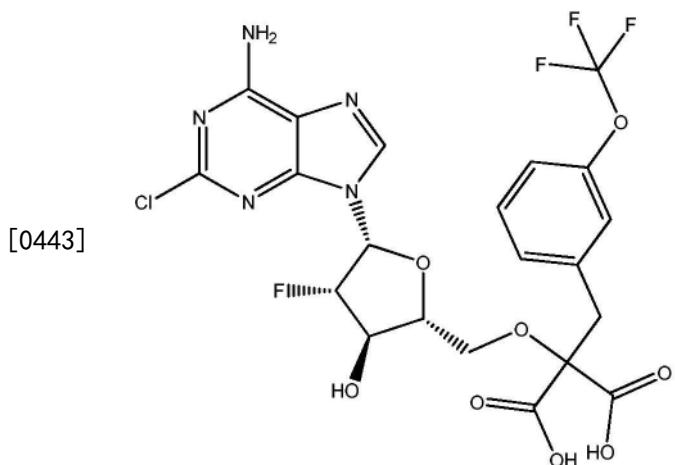
[0438] 在一些实施方案中,以下化合物包含在式(I)化合物中。在实施方案1-57的某些优选的实施方案中,式(I)化合物不是:



[0440] 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-(3-苯氧基苄基)丙二酸;



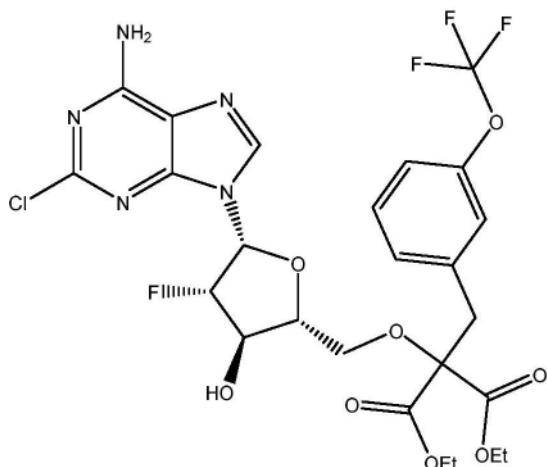
[0442] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-苯氧基苄基)丙二酸二乙基酯;



[0444] 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-

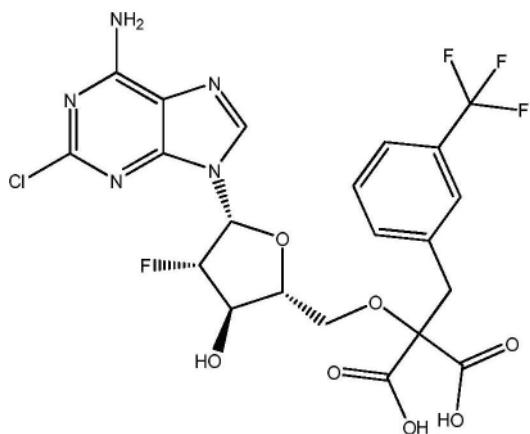
基) 甲氧基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苄基) 丙二酸;

[0445]



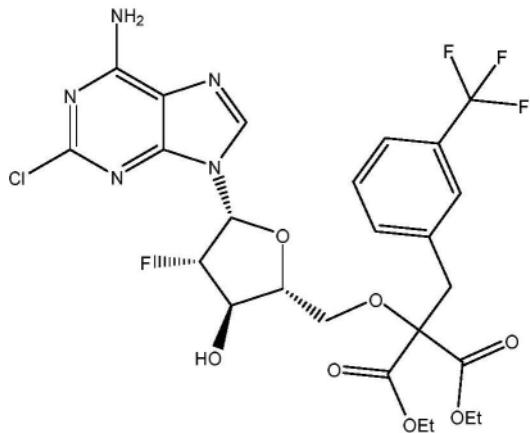
[0446] 2- (((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2- (3- (三氟甲氧基) 苄基) 丙二酸二乙基酯;

[0447]

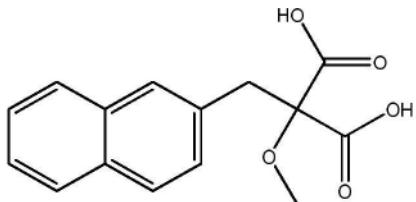


[0448] 2- (((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2- (3- (三氟甲基) 苄基) 丙二酸;

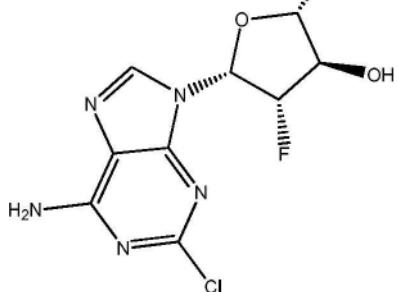
[0449]



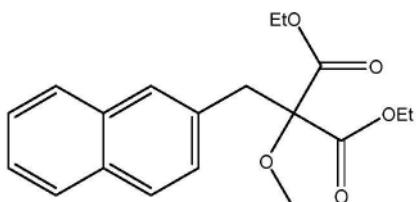
[0450] 2- (((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2- (3- (三氟甲基) 苄基) 丙二酸二乙基酯;



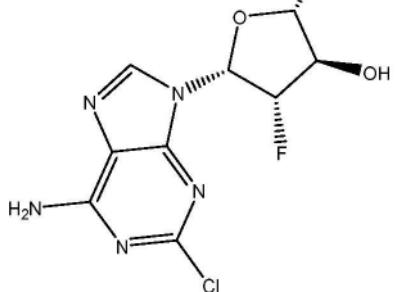
[0451]



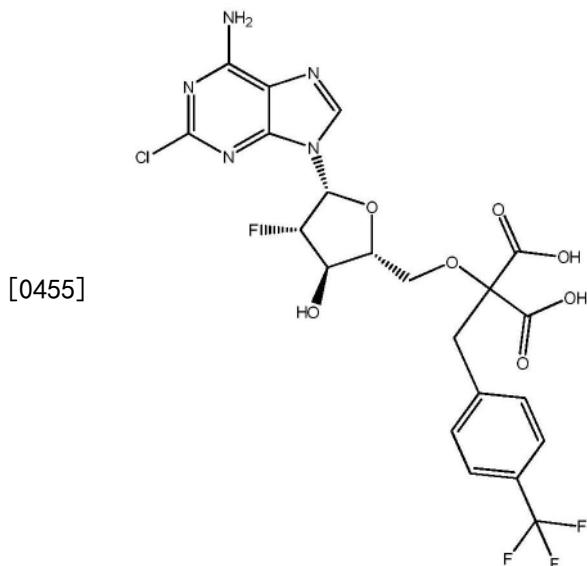
[0452] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(萘-2-基甲基)丙二酸；



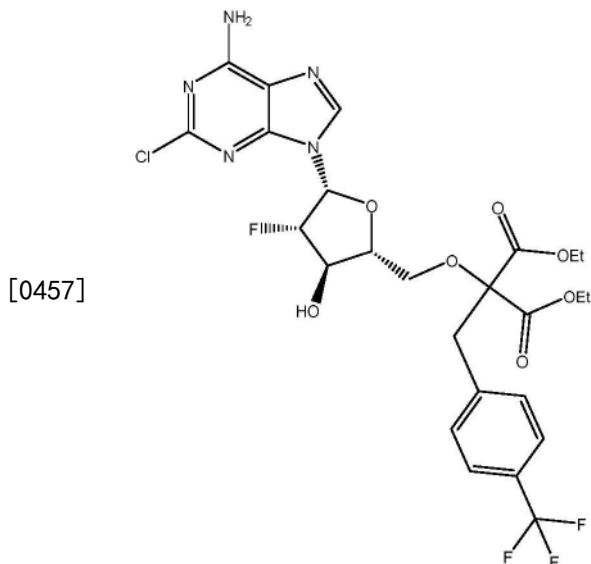
[0453]



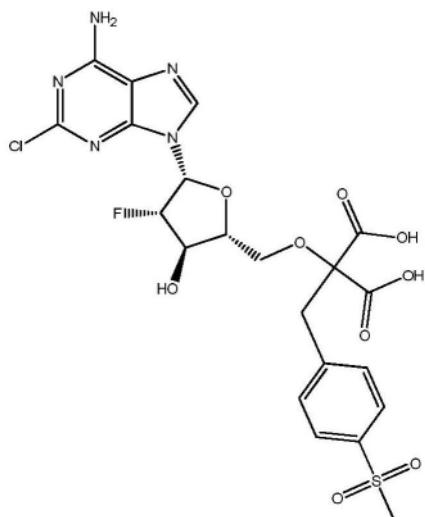
[0454] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(萘-2-基甲基)丙二酸二乙基酯；



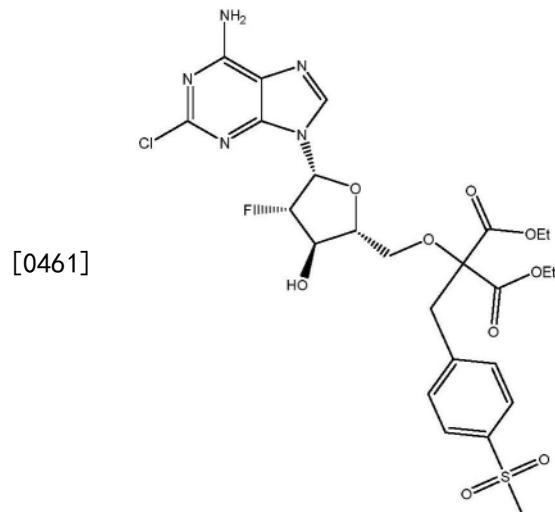
[0456] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丙二酸；



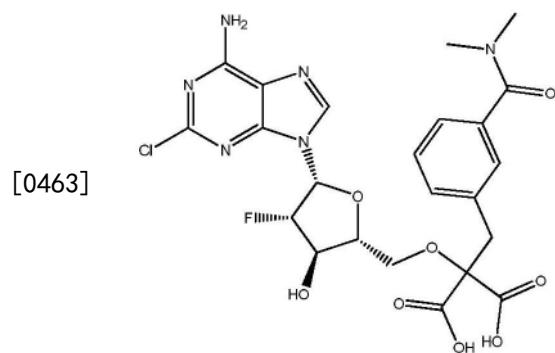
[0458] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)丙二酸二乙基酯；



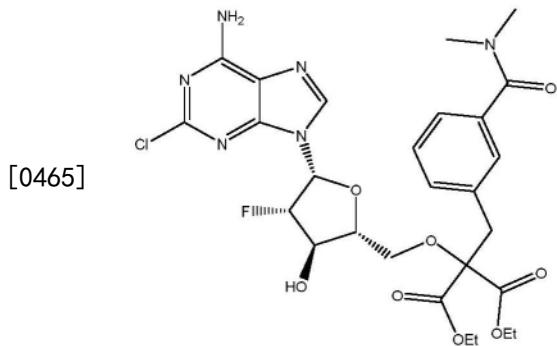
[0460] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)丙二酸；



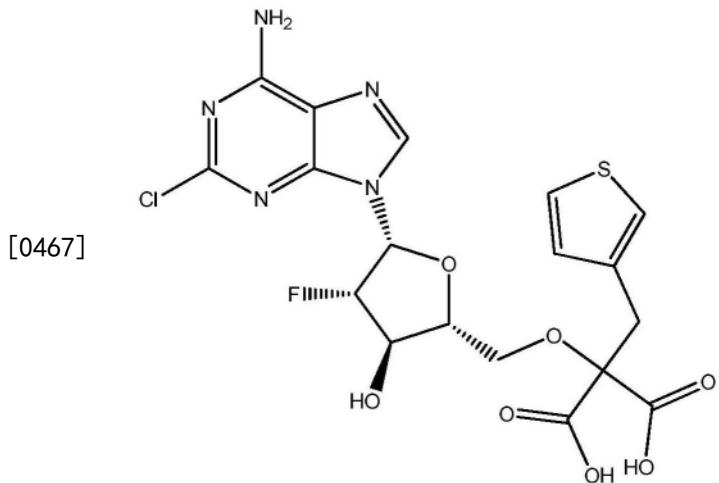
[0462] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(甲基磺酰基)苄基)丙二酸二乙基酯；



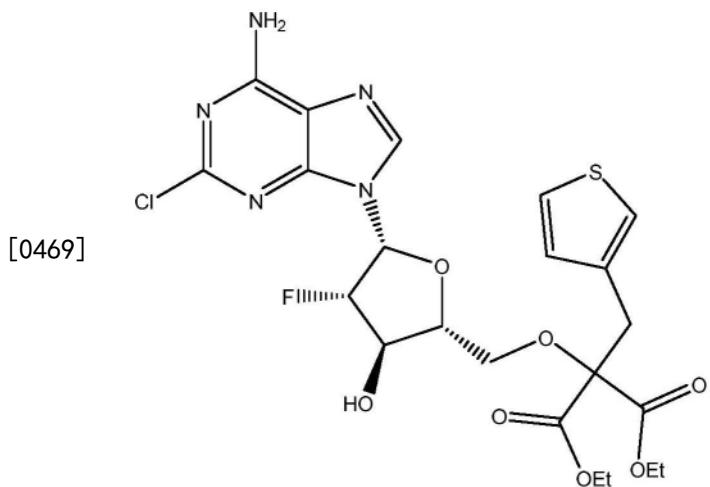
[0464] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-(二甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸；



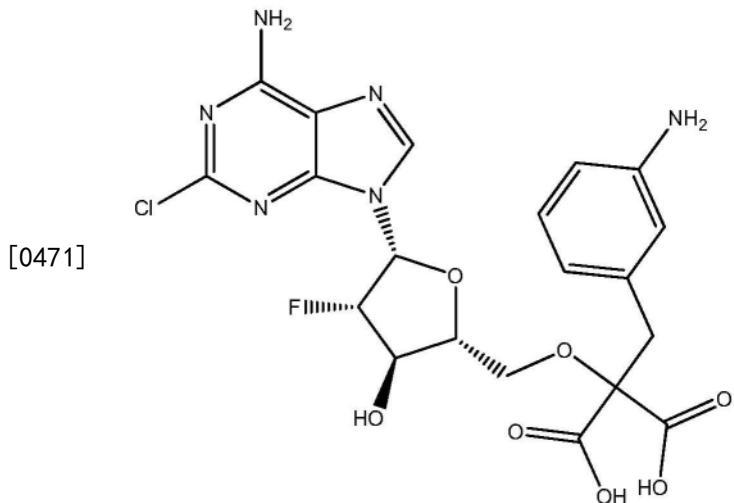
[0466] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-(二甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸二乙基酯；



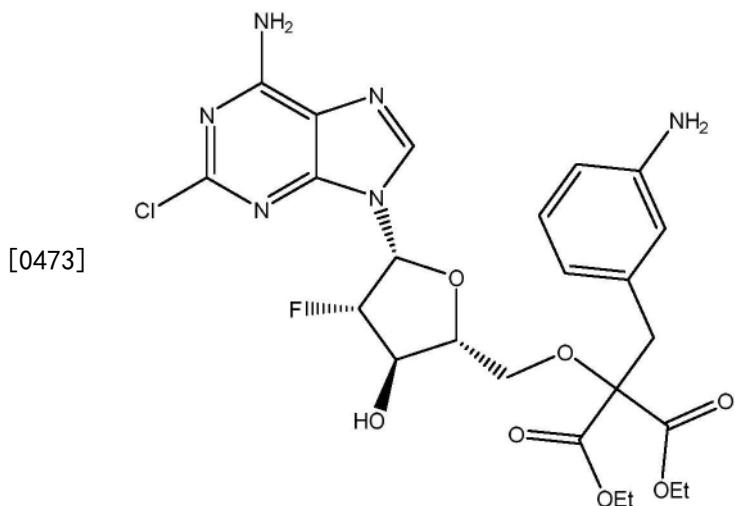
[0468] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻吩-3-基甲基)丙二酸；



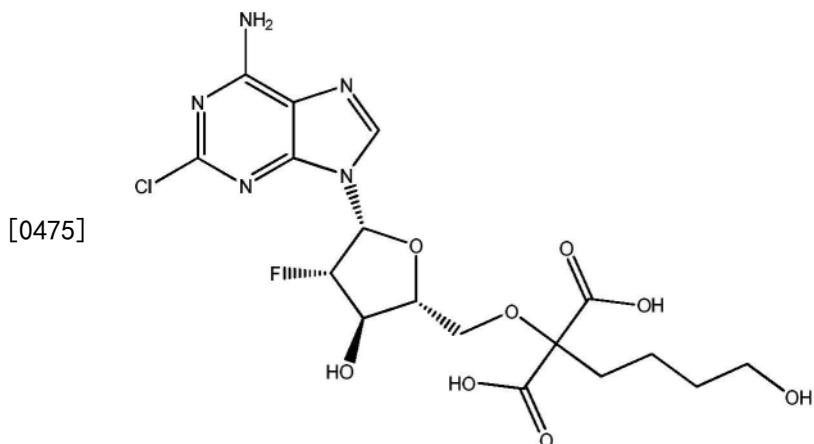
[0470] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(噻吩-3-基甲基)丙二酸二乙基酯；



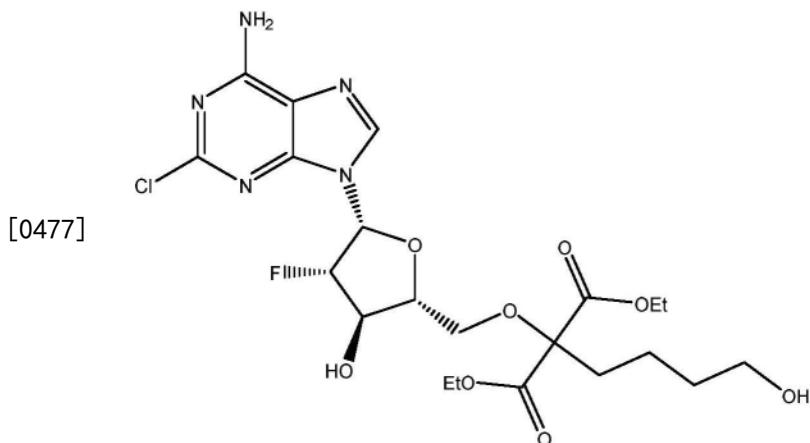
[0472] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氨基苄基)丙二酸；



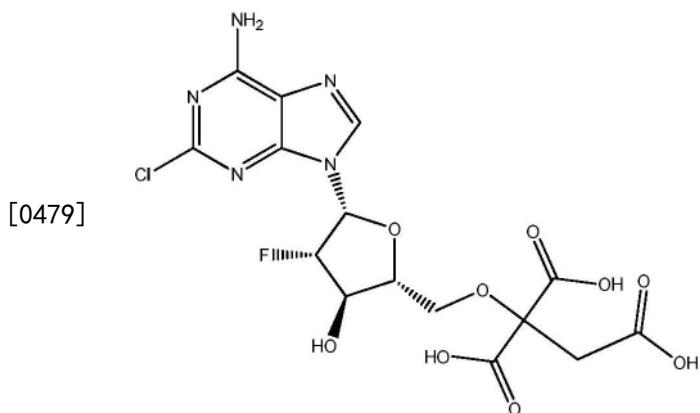
[0474] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氨基苄基)丙二酸二乙基酯；



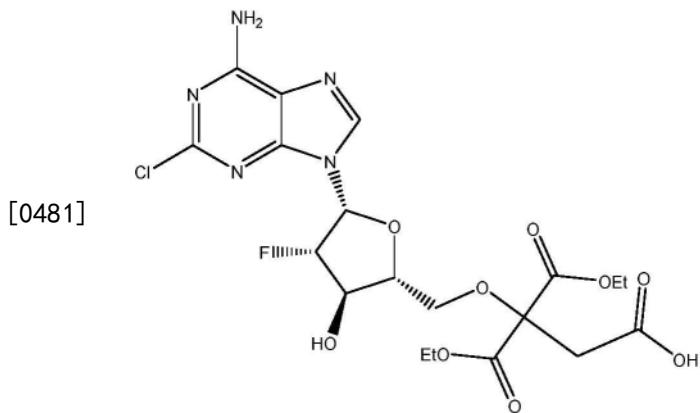
[0476] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-羟基丁基)丙二酸；



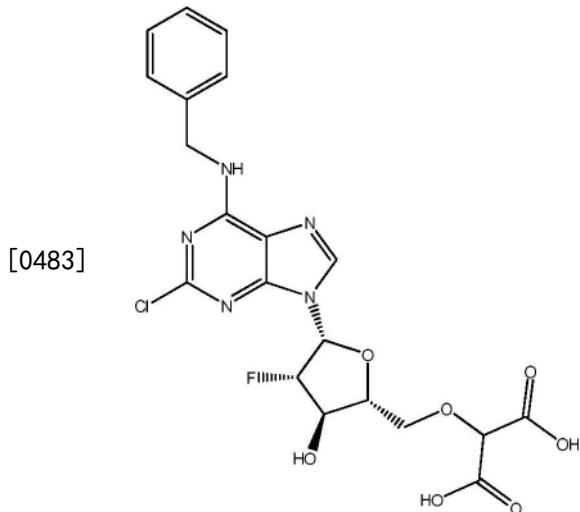
[0478] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-羟基丁基)丙二酸二乙基酯；



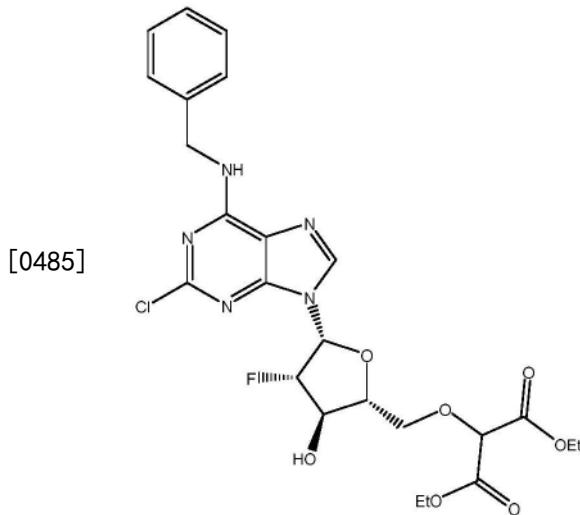
[0480] 1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)乙烷-1,1,2-三甲酸；



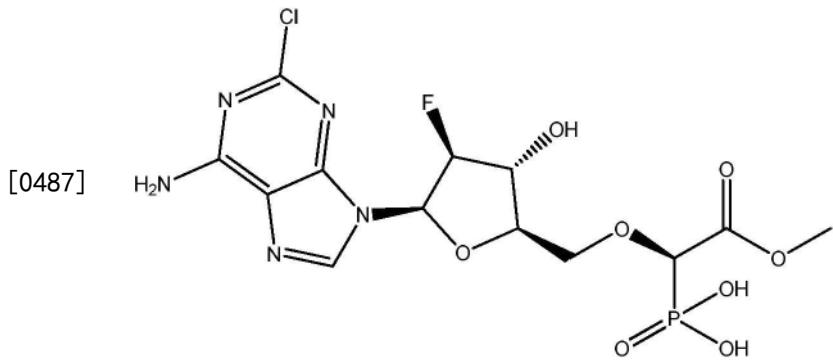
[0482] 3-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-乙氧基-3-(乙氧基羰基)-4-氧代丁酸；



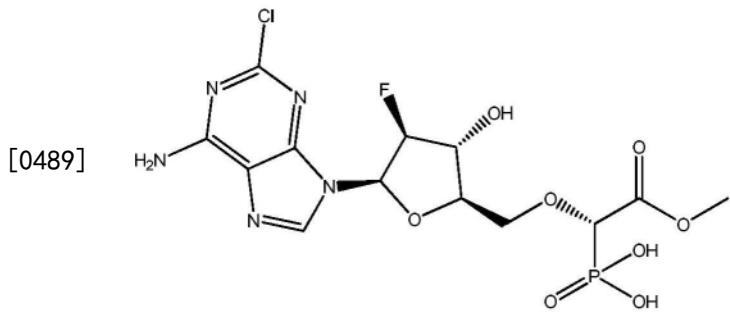
[0484] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸；



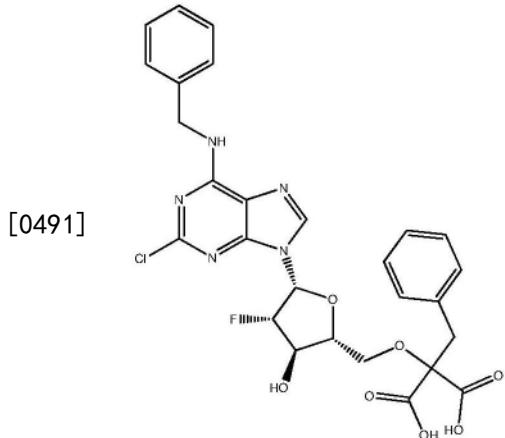
[0486] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙基酯；



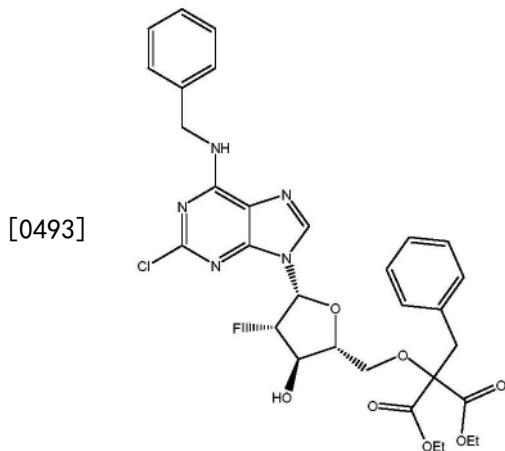
[0488] ((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)膦酸；



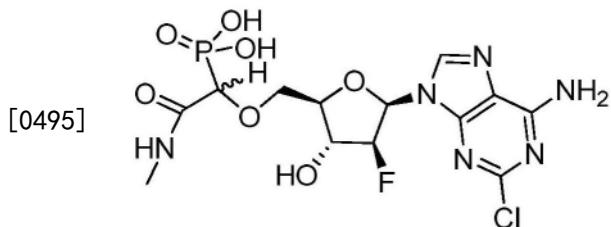
[0490] ((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-甲氧基-2-氧代乙基)膦酸；



[0492] 2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸；



[0494] 2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙基酯；



[0496] ((R)-1-(((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-(甲基氨基)-2-氧代乙基)膦酸;

[0497] ((S)-1-(((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-(甲基氨基)-2-氧代乙基)膦酸;

[0498] 或其药学上可接受的盐。

[0499] 式I代表性的化合物包括表1中的那些:

[0500] 表1

Cpd.#	化合物	名称
1	 异构体 1	(1-(((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-乙氧基-2-氧代乙基)膦酸
2		(1-(((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-乙氧基-2-氧代乙基)膦酸

Cpd.#	化合物	名称
[0502]	异构体 2	
	3 	(1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((叔丁氧基-羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧化乙基)膦酸
	异构体 1	
	4 	(1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((叔丁氧基-羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧化乙基)膦酸
	异构体 2	
	5 	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)丙二酸
	6 	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-苄基丙二酸
	7 	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-(4-羧基苄基)-丙二酸
	8 	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-((6-氯吡啶-3-基)甲基)丙二酸
	9 	2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)-甲氧基)丙二酸
	10 	2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
11		2-(((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)-甲氧基)丙二酸
12		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-(4-(2-羧基乙基)苄基)丙二酸
13		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-(3-苯氧基苄基)丙二酸
14		2-(((2R,3S,5R)-3-羟基-5-(5-甲基-2,4-二氧化代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
[0503]		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-(3-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸
16		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-(3-(三氟甲基)苄基)丙二酸
17		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-(萘-2-基甲基)丙二酸
18		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-(4-羟基丁基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
19		1-(((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)乙烷-1,1,2-三甲酸
20		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-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸
21		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-(4-(甲基磺酰基)苄基)丙二酸
[0504]		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-(3-(二甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸
		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-(噻吩-3-基甲基)丙二酸
24		(1-(((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-甲氧基-2-氧化乙基)磷酸
25		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-(异丁酰基氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸二乙酯

Cpd.#	化合物	名称	
26		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸	
27		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-(3-氨基苄基)丙二酸	
28		2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸	
[0505]	29		(1-(((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-(甲基氨基)-2-氧化乙基)膦酸
	30		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)琥珀酸二甲酯
	31		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)琥珀酸
	32		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-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
33		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-(氟基甲基)丙二酸
34		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-(4-氟基苄基)丙二酸
35		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-(3-氟基苄基)丙二酸
[0506]		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-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸
37	 异构体 1	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-乙氧基-3-氧化-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酸
38	 异构体 2	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-乙氧基-3-氧化-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙酸
39		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-(4-(羟基甲基)苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
40		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氰基苄基)丙二酸
41		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-叠氮基-6-((叔丁氧基羰基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氟基苄基)丙二酸
42		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-(3-羧基苄基)丙二酸
[0507]		2-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-丙二酸
44		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-(3-氟苄基)丙二酸
45		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-(3-氟苄基)丙二酸二乙酯
46		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-(4-氟苄基)丙二酸二乙酯

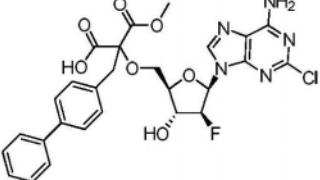
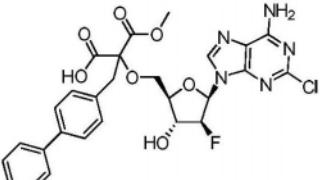
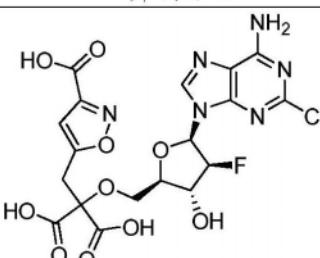
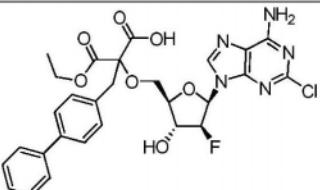
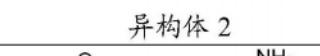
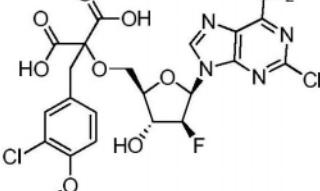
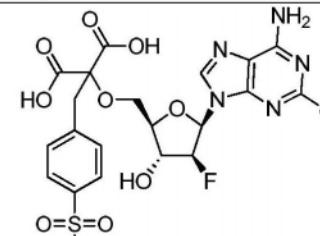
Cpd.#	化合物	名称
47		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-氟苄基)丙二酸
48		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸二乙酯
49		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-甲氧基苄基)丙二酸
[0508]		2-((1H-四唑-5-基)甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
		2-(((2S,3S,4R,5R)-3-氨基-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸
52		2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-叠氮基-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
53		2-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-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)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
[0509]	54 	2-(4-(1H-四唑-5-基)苯基)-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)丙二酸
	55 	2-(((2R,3S,4R,5R)-4-氨基-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸
	56 	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-(3-羟基苄基)丙二酸
	57 	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-(4-羧基-2-氟苄基)丙二酸
	58 	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-(4-羧基-3-氟苄基)丙二酸
	59 	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-((5-(三氟甲基)-呋喃-2-基)甲基)丙二酸
	60 	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-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
61		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-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)丙二酸
62		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-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸二甲酯
63		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-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)丙二酸
[0510]		
64		2-((1H-吡唑-4-基)甲基)-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)丙二酸
65		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-(4-(苄基氧基)苄基)丙二酸
66		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-(4-羟基苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
67		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-((2-羧基噻唑-5-基)甲基)丙二酸
68		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-((2-羧基噻唑-4-基)甲基)丙二酸
69	 异构体 1	2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧化丙酸
70		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-(4-(2-甲氧基-2-氧化乙基)苄基)丙二酸二乙酯
[0511]		2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-(异丁酰基氧基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-((5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)甲基)丙二酸二乙酯
		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-((5-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)丙二酸二乙酯
73		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-((5-羧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
74		2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-羟基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸
75		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-(4-氟-3-氟苄基)丙二酸
76		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-((5-羧基噻吩-3-基)甲基)丙二酸
77 [0512]		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-((5-羧基噻吩-2-基)甲基)丙二酸
78		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-(4-(羧基甲基)苄基)丙二酸
79		2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)丙二酸
80		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-(4-氯-2-氟苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
81		2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧化丙酸 异构体 1
82		2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧化丙酸 异构体 2
83		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-((3-羧基异噁唑-5-基)甲基)丙二酸
[0513]		2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧化丙酸 异构体 1
		2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧化丙酸 异构体 2
85		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-(3-氯-4-甲氧基苄基)丙二酸
86		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-(4-氨基磺酰基苄基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
87		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-(4-((2-羧基-乙基)氨基甲酰基)苄基)丙二酸
88		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-((2-羧基苯并呋喃-5-基)甲基)丙二酸
89		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-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)丙二酸
[0514]		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-(4-((E)-2-羧基乙烯基)苄基)丙二酸
91		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-(4-(甲氧基羰基)苄基)丙二酸
92		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-(4-(羧基甲氧基)苄基)丙二酸
93		2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-氧化-1H-嘌呤-9(6H)-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸

Cpd.#	化合物	名称
94		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-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)丙二酸
95		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-((2'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-甲基)丙二酸
[0515]		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-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)丙二酸
97		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-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)丙二酸
98		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-(4-(甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸

[0516] 药物制剂

[0517] 在某些实施方案中,本发明提供适用于人类患者的药物制剂,其包含上文所示的任何化合物(例如,本发明的化合物,例如式(I)的化合物)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。

[0518] 任何公开的化合物可用于制备治疗本文公开的任何疾病或病症的药物。

[0519] 使用方法

[0520] 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失调。

[0521] 此外,本文公开了治疗由腺苷介导的疾病或失调的方法,包括给予本发明的化合物,例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0522] 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,靶向

CD73的改进治疗将提供治疗除癌症之外的广泛病症的疗法,包括脑和心脏缺血性疾病,纤维化,免疫和炎性失调(例如,炎性肠动力失调),神经病学,神经变性和CNS失调和疾病(如抑郁症,帕金森氏病)和睡眠失调。

[0523] 在一些实施方案中,由腺苷介导的疾病或失调选自脑缺血性疾病,癌症,心脏缺血性疾病,抑郁症,纤维化,免疫失调,炎性失调(例如,炎性肠动力失调),神经病学失调或疾病,神经变性失调或疾病(例如,帕金森氏病),CNS失调和疾病以及睡眠失调。

[0524] 本文所述的方法可用于治疗多种癌症,包括急性淋巴细胞白血病(ALL),急性髓性白血病(AML),肾上腺皮质癌,肛门癌,阑尾癌,非典型畸胎/横纹肌样瘤,基底细胞癌,胆道癌,胆管癌,膀胱癌,骨癌,脑肿瘤(例如神经胶质母细胞瘤),星形细胞瘤,脑和脊髓肿瘤,脑干胶质瘤,中枢神经系统非典型畸胎/横纹肌样瘤,中枢神经系统胚胎肿瘤,乳腺癌,支气管肿瘤,伯基特淋巴瘤,类癌肿瘤,宫颈癌,儿童期癌症,脊索瘤,慢性淋巴细胞白血病(CLL),慢性髓性白血病(CML),慢性骨髓增殖性疾病,结肠癌,结肠直肠癌,颅咽管瘤,皮肤T细胞淋巴瘤,原位导管癌(DCIS),胚胎肿瘤,子宫内膜癌,室管膜母细胞瘤,室管膜瘤,食道癌,成感觉神经细胞瘤,尤文肉瘤,颅外生殖细胞肿瘤,性腺外生殖细胞肿瘤,肝外胆管癌,眼癌,骨纤维组织细胞瘤,胆囊癌,胃癌,胃肠道类癌肿瘤,胃肠道间质瘤(GIST),颅外生殖细胞肿瘤,性腺外生殖细胞肿瘤,卵巢生殖细胞肿瘤,妊娠滋养细胞肿瘤,胶质瘤,毛细胞白血病,头颈癌,贲门癌,肝细胞癌,霍奇金淋巴瘤,下咽癌,眼内黑色素瘤,胰岛细胞瘤,卡波西肉瘤,肾癌,朗格汉斯细胞组织细胞增生症,喉癌,肝癌,原位小叶癌(LCIS),肺癌,淋巴瘤,艾滋病相关淋巴瘤,男性乳腺癌,成神经管细胞瘤,髓母细胞瘤,黑色素瘤,Merkel细胞癌,恶性间皮瘤,转移性鳞状颈癌伴隐匿性原发性,涉及NUT基因的中线癌,口腔癌,多发性内分泌肿瘤综合征,多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤,蕈样真菌病,骨髓增生异常综合征,骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤,多发性骨髓瘤,鼻腔癌,鼻窦癌,鼻咽癌,神经母细胞瘤,非霍奇金淋巴瘤,非小细胞肺癌,口癌,口腔癌,唇癌,口咽癌,骨肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,乳头瘤病,副神经节瘤,甲状腺旁腺癌,阴茎癌,咽癌,嗜铬细胞瘤,中间分化的松果体实质肿瘤,松果体细胞瘤,垂体瘤,浆细胞肿瘤,胸膜肺母细胞瘤,乳腺癌,原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤,前列腺癌,直肠癌,肾细胞癌,肾盂癌,输尿管癌,视网膜母细胞瘤,横纹肌肉瘤,唾液腺癌,Sézary综合征,皮肤癌,小细胞肺癌,小肠癌,软组织肉瘤,鳞状细胞癌,幕上原始神经外胚层肿瘤,T细胞淋巴瘤,睾丸癌,喉癌,胸腺瘤,胸腺瘤癌,甲状腺癌,肾盂和输尿管的移行细胞癌,妊娠滋养细胞肿瘤,尿道癌,子宫癌,子宫肉瘤,Waldenström巨球蛋白血症或Wilms肿瘤。

[0525] 在一些实施方案中,癌症是膀胱癌,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,胃肠道癌,头颈癌,卡波西肉瘤,肾癌(包括肾细胞癌),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(包括卵巢癌),胰腺癌,阴茎癌,前列腺癌,睾丸生殖细胞癌,胸腺瘤或胸腺癌。

[0526] 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。在其他实施方案中,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。在其他实施方案中,受试者患有乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是乳腺癌。在某些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0527] 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。

[0528] 在某些实施方案中,由腺苷介导的疾病或失调是由CD73活性介导的疾病或失调。在一些实施方案中,本发明的化合物,例如式(I)的化合物,可用作CD73的抑制剂。

[0529] 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)。

[0530] 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)。

[0531] 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)。在其他实施方案中,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。

#### [0532] 组合治疗

[0533] 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他化学治疗剂联合给予CD73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)的化合物。其他化学治疗剂可包括CD73特异性单克隆抗体,其增强其他抗体和疗法的效果,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)。

[0534] 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他化学治疗剂联合给予。

[0535] 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、ABT-263、马来酸阿法替尼、阿西替尼、奥鲁米特、安吖啶、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(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、卟吩姆钠、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、替尼泊昔、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)。在其他实施方案中,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)。在其他实施方案中,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-9,10-二氧代-9,10-二氢蒽-2-磺酸盐(活性蓝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。

[0536] 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2包括可与本发明的化合物联合给予的组合疗法的实例。

[0537] 表2:治疗癌症的示例性组合疗法

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、泼尼松
[0538] 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

[0539]

名称	治疗剂
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
ChIVPP	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
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

名称	治疗剂	
CVP	环磷酰胺、长春新碱、Prednisome	
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	
EMA86	米托蒽醌、依托泊苷、阿糖胞苷	
[0540]	EP	依托泊苷、顺铂
	EVA	依托泊苷、长春碱
	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、

[0541]

名称	治疗剂
	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
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

[0542]

名称	治疗剂
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/cytarabine 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
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

名称	治疗剂
VCAP	长春新碱、环磷酰胺、多柔比星、波尼松
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
[0543] VMCP	长春新碱、美法仑、环磷酰胺、波尼松
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”	甲波尼龙、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

[0544] 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)。

[0545] 在其他实施方案中,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)。在其他实施方案中,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)。在其他实施方案中,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-蒽基氨基]-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,β-亚甲基-ADP(AOPCP),PPADS,NF279,NF449,槲皮素,活性蓝2和苏马林(Baqi 2010;Raza 2012)。

[0546] 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他疾病或失调中具有协同效应。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。

[0547] 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。在其他实施方案中,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。

[0548] 在其他实施方案中,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昔的药物。在某些实施方案中,基于核昔的药物选自吉西他滨,卡培他滨,阿糖胞昔,氟达拉滨和克拉屈滨。

[0549] 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)的化合物,与蒽环霉素联合给药。在其他实施方案中,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(Younget al., Cancer Discov., 4 (8) :1-10, 2014, 通过引用并入本文)。

[0550] 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)。

[0551] 在某些实施方案中,本发明的联合疗法包括与其他类型的化学治疗剂(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,免疫肿瘤剂可以选择性地结合癌细胞抗原并影响细胞死亡。其他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他方式激活免疫反应,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,咧哚莫德,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,samalizumab和曲美母单抗。在一些实施方案中,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。

[0552] 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CTLA4mAb的组合治疗显示出显著化疗效果(Young 2014;Antonioli 2013)。

[0553] 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,聚焦超声治疗,冷冻疗法,或这些的任何组合联合给予。

[0554] 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他化合物联合给药。此外,这些组合可以与其他治疗剂联合给药,例如适用于治疗癌症,免疫学或神经疾病的其他药剂,例如上文鉴定的药剂。在某些实施方案中,共同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。

#### [0555] 药物组合物

[0556] 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。

[0557] 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。

[0558] 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。

[0559] 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、溶剂或包封材料。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。

[0560] 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。

[0561] 制剂可适宜地存在于单位剂型中,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%。

[0562] 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联合的步骤。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。

[0563] 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。

[0564] 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。

[0565] 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,来制备压制片。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。

[0566] 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,可任选划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质和蜡。活性成分还可呈微囊化形式,在适当时候,与上述赋形剂的一种或多种一起。

[0567] 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、苯醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、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。

[0568] 除惰性稀释剂以外,口服组合物还可包括辅助剂,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。

[0569] 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。

[0570] 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。

[0571] 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。

[0572] 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。

[0573] 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。

[0574] 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。

[0575] 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。

[0576] 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。

[0577] 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。

[0578] 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)。

[0579] 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。

[0580] 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。

[0581] 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。

[0582] 这些组合物还可含有辅助剂例如防腐剂、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、三氯叔丁醇、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。

[0583] 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内注射的吸收。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。

[0584] 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。另通过将药物包封在与机体组织相容的脂质体或微乳剂中,来制备注射制剂。

[0585] 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%)活性成分以及药学上可接受的载体的药物组合物给予。

[0586] 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。

[0587] 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。

[0588] 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。

[0589] 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。

[0590] 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。

[0591] 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。

[0592] 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。

[0593] 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。

[0594] 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。

[0595] 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。

[0596] 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。

[0597] 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、苯乙苄胺、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-甲基葡萄糖胺、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。

[0598] 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。

[0599] 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。

[0600] 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。

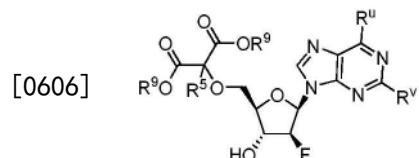
#### [0601] 一般合成

[0602] 在下面的一般合成部分中使用的化合物编号1-45仅指本节中的一般结构，不适用于本申请中其他地方公开的化合物。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。

[0603] 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。

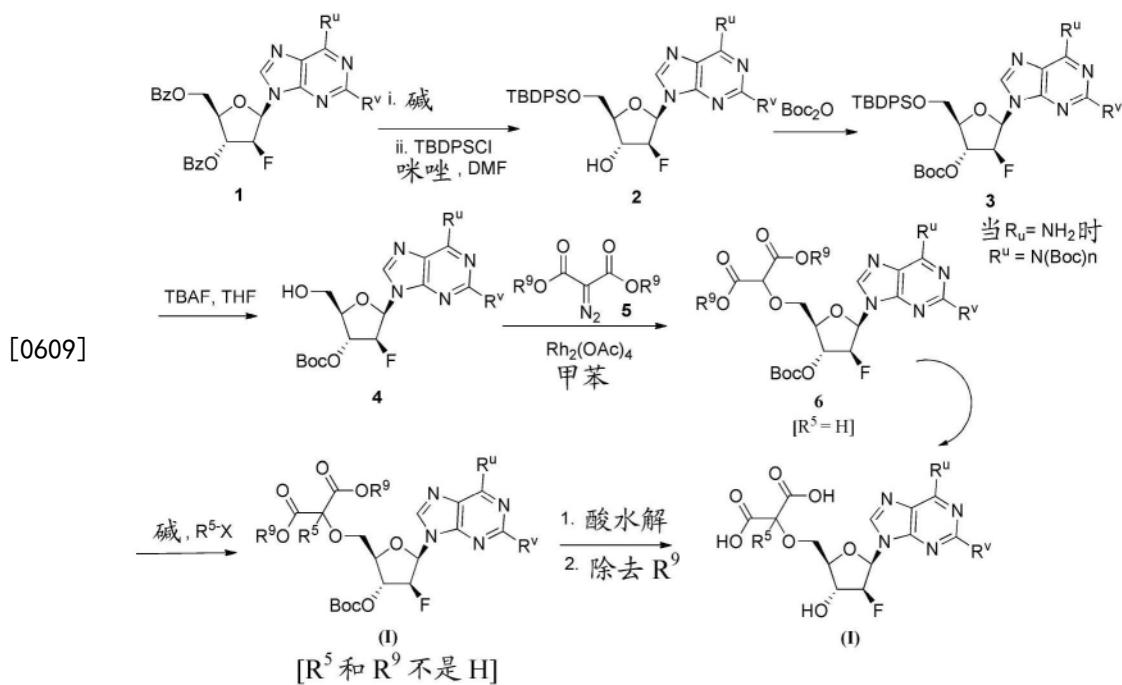
[0604] 除非另有说明，否则本文所述的反应在大气压下在约-78°C至约150°C的温度范围内进行。

[0605] 具有以下结构的式(I)化合物：



[0607] 其中R<sup>u</sup>、R<sup>v</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如概述中所定义，可如下面的方案1中所示和描述的那样合成。

[0608] 方案1



[0610] 用合适的碱例如 $NH_3$ 在有机醇溶剂如MeOH或 $LiOH$ 水溶液或 $NaOH$ 水溶液中除去式1化合物中的苯甲酰基,然后用叔丁基二苯基甲硅烷基选择性保护5'-OH基团,得到式2化合物。

[0611] 式1化合物可商购获得,或者它们可通过本领域熟知的方法制备。例如,((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)甲基苯甲酸酯和((2R,3R,4S,5R)-3-(苯甲酰基氧基)-5-(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯是可商购的。其中 $R^u$ 不是氯或氨基且 $R^v$ 不是氯的式1化合物可由((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)甲基苯甲酸酯制备,如PCT申请公开号W0 2015/164573和W0 2017/120508中所述。

[0612] 用合适的羟基保护基团如Boc保护化合物2中的3'-羟基,然后在本领域熟知的条件下,例如THF中的TBAF除去甲硅烷基,得到式4化合物。化合物4与其中 $R^9$ 是未取代的烷基或芳基的式5的重氮试剂在催化剂如 $Rh_2(OAc)_4$ 或 $CuOAc_2$ 存在下在合适的有机溶剂如甲苯,苯,二氯甲烷,二氯乙烷和THF中的反应,提供式6化合物,其中 $R^5$ 是氢。然后通过在酸性水解条件下除去Boc基团,再在碱性水解反应条件例如 $LiOH$ 或 $NaOH$ 水溶液(当 $R^9$ 是烷基时)或通过用Pd/C或 $Pd(OH)_2/C$ 氢解(当 $R^9$ 是芳基时)除去 $R^9$ 基团,将化合物6转化为式(I)化合物。

[0613] 或者,化合物6可与式 $R^5X$ 的卤化物反应,其中X为卤素(优选氯,溴,碘,甲苯磺酸酯,甲磺酸酯或三氟甲磺酸酯), $R^5$ 如概述中所定义,除烷基化反应条件下的氢外,提供相应的式(I)化合物,其中 $R^5$ 和 $R^9$ 不是氢,然后可以将其转化为相应的式(I)化合物,其中 $R^9$ 是如上所述的氢。

[0614] 其中Het不是嘌呤的式(I)化合物可以通过本领域熟知的方法制备。例如,式(I)化合物,当为式(i),(ii)或(vii)的组时,可分别由2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶,4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶和4,6-二氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶通过PCT申请公开号W0 2017/120508和上面的方案1中公开的合成方法制备。

[0615] 如上所述进行,但用((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氯-2-

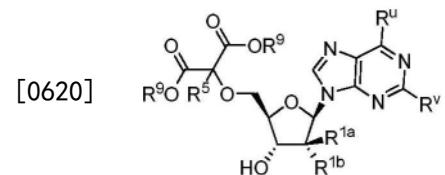
(羟基甲基) -四氢呋喃-3-醇(根据Secrist, John A., III et al., Journal of Medicinal Chemistry, 31 (2), 405-10; 1988和Anderson, Bruce G. et al., Organic Process Research&Development, 12 (6), 1229-1237; 2008报道的方法制备)代替式1化合物,可以制备其中R<sup>1a</sup>是氯,R<sup>1b</sup>和R<sup>2b</sup>是氢,R<sup>2a</sup>是羟基,Het是2-氯-9H-嘌呤-6-胺的式(I)化合物。对于本领域技术人员显而易见的是,基于本申请的公开内容和本领域已知的方法,也可以制备该化合物的类似物,即Het不是2-氯-9H-嘌呤-6-胺。

[0616] 如上所述进行,但用(2R,3S,4S,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-(羟基甲基) -四氢呋喃-3-醇(根据Ren, Hang et al Beilstein Journal of Organic Chemistry, 11, 2509-2520; 2015和Schinazi, Raymond F. et al., Heterocyclic Communications, 21 (5), 315-327; 2015报道的方法制备)代替式1化合物,可以制备其中R<sup>1a</sup>是羟基,R<sup>1b</sup>和R<sup>2b</sup>是氟,Het是2-氯-9H-嘌呤-6-胺的式(I)化合物。对于本领域技术人员显而易见的是,基于本申请的公开内容和本领域已知的方法,也可以制备该化合物的类似物,即Het不是2-氯-9H-嘌呤-6-胺。

[0617] 如上所述进行,但用((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二氟四氢呋喃-2-基)甲醇(根据Schinazi, Raymond F. et al., Heterocyclic Communications, 21 (5), 315-327; 2015和Sivets, Grigorii G. et al., Nucleosides, Nucleotides&Nucleic Acids, 28 (5-7), 519-536; 2009报道的方法制备)代替式1化合物,可以制备其中R<sup>1b</sup>为氟,R<sup>1a</sup>和R<sup>2a</sup>为氢,R<sup>2b</sup>为氟,Het为2-氯-9H-嘌呤-6-胺的式(I)化合物。对于本领域技术人员显而易见的是,基于本申请的公开内容和本领域已知的方法,也可以制备该化合物的类似物,即Het不是2-氯-9H-嘌呤-6-胺。

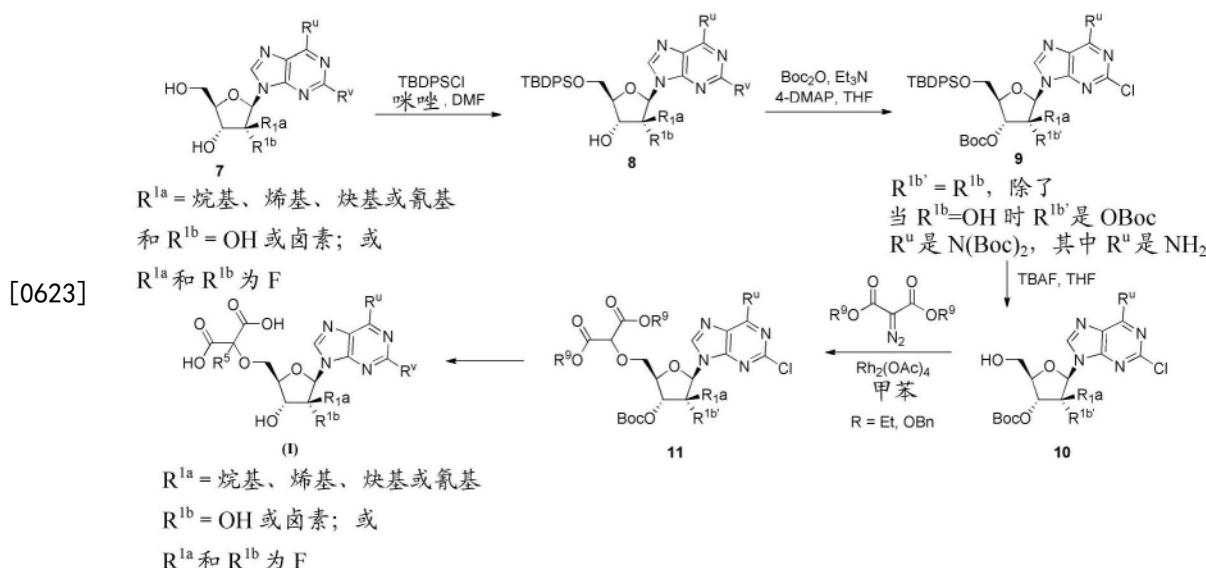
[0618] 如上所述进行,但用(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇(根据Franchetti, Palmarisa, et al., J. Med. Chem., 48 (15), 4983-4989, 2005报道的方法制备)或(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-乙炔基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(根据Hulpia, Fabian et al., Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters, 26 (8), 1970-1972; 2016报道的方法制备)代替式1化合物,可以制备其中R<sup>1a</sup>和R<sup>2a</sup>是羟基,R<sup>1b</sup>是氢,R<sup>2b</sup>分别是甲基或乙炔基,Het是2-氯-9H-嘌呤-6-胺的式(I)化合物。对于本领域技术人员显而易见的是,基于本申请的公开内容和本领域已知的方法,也可以制备该化合物的类似物,即Het不是2-氯-9H-嘌呤-6-胺。

[0619] 具有以下结构的式(I)化合物:



[0621] 其中R<sup>1a</sup>是卤素,烷基,炔基,烯基或氰基,R<sup>1b</sup>是卤素或羟基,或R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>是氟,Het是式(iii)的环,其中R<sup>s</sup>是氢,R<sup>u</sup>和R<sup>v</sup>如概述中所定义,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如概述中所定义,可以通过如下面的方案2中所述进行来合成。

[0622] 方案2



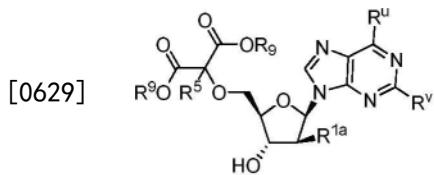
[0623] [0624] 式(I)化合物，其中 $\text{R}^{\text{1a}}$ 是卤素，烷基，炔基，烯基或氨基， $\text{R}^{\text{1b}}$ 是卤素或羟基，或 $\text{R}^{\text{1a}}$ 和 $\text{R}^{\text{1b}}$ 是氟，Het是式(iii)的环，其中 $\text{R}^{\text{s}}$ 是氢， $\text{R}^{\text{u}}$ 和 $\text{R}^{\text{v}}$ 如概述中所定义， $\text{R}^{\text{5}}$ 和 $\text{R}^{\text{9}}$ 如概述中所定义，可由式7化合物如以上方案2中所示通过在以上方案1中描述的反应条件下进行制备。

[0625] 式1化合物可商购获得，或者它们可通过本领域已知的方法制备。例如，式7化合物(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇是可商购获得的或可根据Caballero, Gerardo et al., Helvetica Chimica Acta, 85 (5), 1284-1294; 2002和Li, Nan-Sheng et al., J.Org.Chem., 74 (5), 2227-2230, 2009)报道的方法制备。(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-乙炔基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3,4-二醇可根据Nadler, Andre and Diedrichsen, Ulf., European Journal of Organic Chemistry, 9, 1544-1549; 2008报道的方法制备。(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-乙烯基四氢呋喃-3,4-二醇可根据Blatt, Lawrence M. et al., US专利申请公开号20150366888, 和Carroll, Steven S. et al., PCT国际申请公开号WO 2004000858报道的方法制备。(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢-呋喃-3-甲腈可根据Ohtawa, Masaki et al., J.Med.Chem, 50 (9), 2007-2009; 2007报道的方法制备。

[0626] (2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-4-甲基四氢呋喃-3-醇是可商购获得的。(2R,3R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-((苯甲酰基氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基苯甲酸酯可如下制备：((2R,3R)-3-(苯甲酰基氧基)-4,4-二氟-5-碘四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯和2-氯腺嘌呤在Vorbrueggen条件[(i)  $(\text{CH}_3\text{Si})_2\text{NH}$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 或 $\text{Me}_3\text{SiN}=\text{CMeOSiMe}_3$ , (ii) TMSOTf, 回流]下根据Vorbrueggen, Helmut&Ruh-Polenz, Carmen, Organic Reactions, 55, 2000和Beigelman, Leonid, et al., US专利申请公开号US 2013/0165400报道的方法反应，然后除去所得化合物(2R,3R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-((苯甲酰基氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基苯甲酸酯中的苯甲酰基，如下所述。

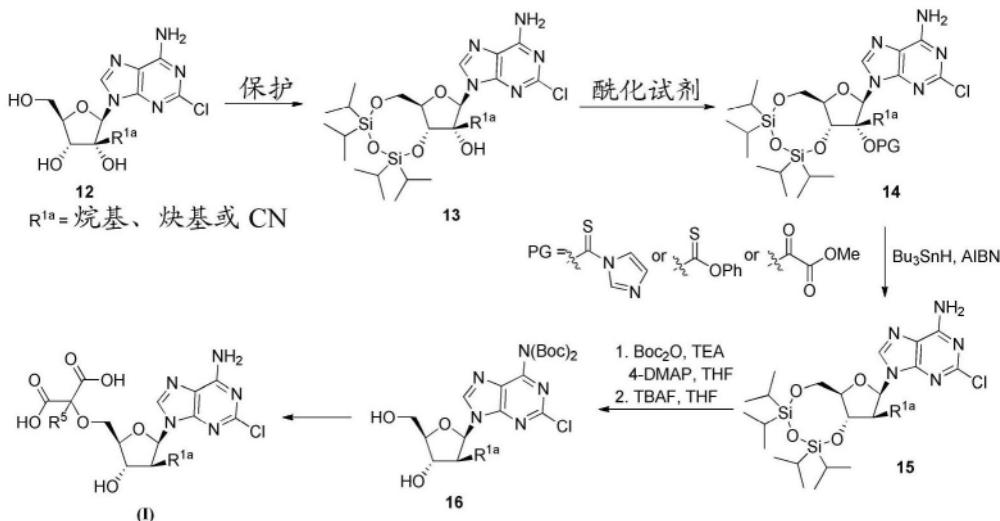
[0627] 其中Het不是嘌呤的式(I)化合物可以如上面方案1中所述从市售原料制备。

[0628] 具有以下结构的式(I)化合物：



[0630] 其中R<sup>1a</sup>是烷基, 炔基, 乙烯基或氰基,Het是式(iii)的环, 其中R<sup>s</sup>是氢,R<sup>u</sup>和R<sup>v</sup>如概述中所定义,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如概述中所定义, 可以通过如下面的方案3中的代表性实施例中所示和描述的那样进行合成。

[0631] 方案3



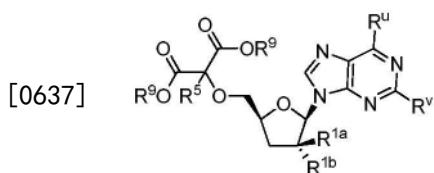
[0632]

[0633] 用1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二硅氧烷选择性保护式12化合物中的4',5'-二醇, 然后用合适的试剂如1,1'-硫代羰基二咪唑, 0-苯基氯硫代甲酸酯或甲基氯氧代乙酸酯酰化所得化合物13中的2'-OH, 提供式14化合物。通过2'-OH的脱氧将化合物14转化为其中R<sup>1b</sup>为氢的式15化合物。脱氧反应通过在高温下例如在回流的甲苯中在Bu<sub>3</sub>SnH和AIBN存在下加热14进行。保护化合物15中的氨基, 然后除去甲硅烷基保护基团, 得到式16化合物, 然后如上述方案1中所述将其转化为式(I)化合物。

[0634] 其中R<sup>1a</sup>是乙炔基的式(I)化合物可以通过在氢气存在下用Lindlar催化剂还原乙炔基而转化成其中R<sup>1a</sup>是乙烯基的相应的式(I)化合物。

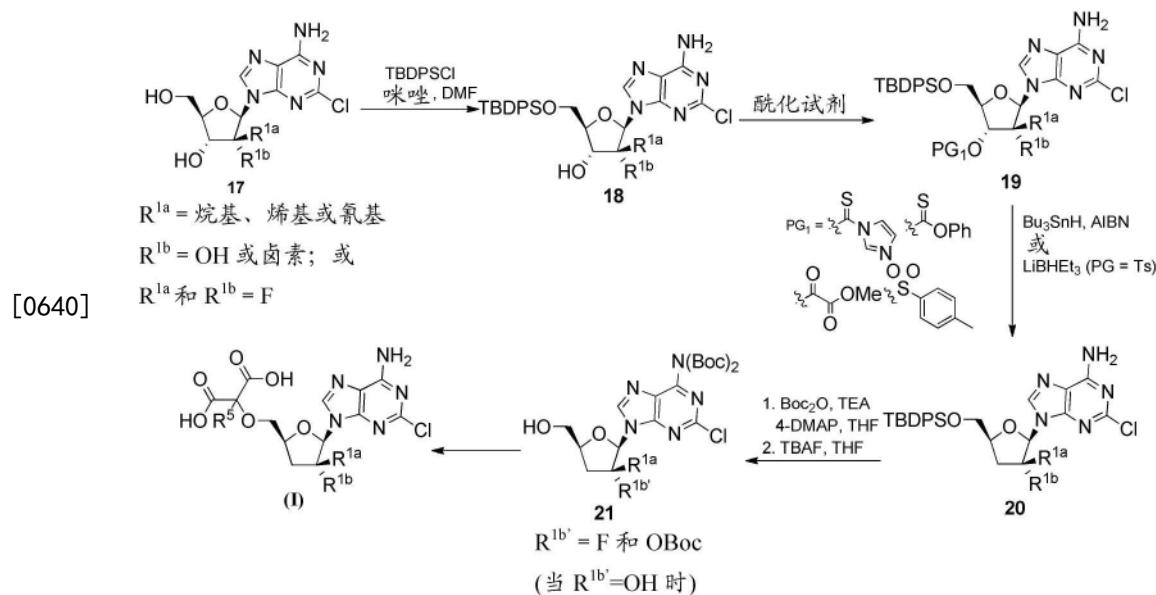
[0635] 式12化合物, 例如(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇是可商购的。(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-乙烯基四氢呋喃-3,4-二醇可根据Blatt, Lawrence M. et al., U.S. Pat. Appl. Publ., No. 20150366888; 或Carroll, Steven S. et al., PCT国际申请公开号2004000858报道的方法制备; (2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-5-(羟基-甲基)四氢-呋喃-3-甲腈可根据Ohtawa, Masaki et al., J. Med. Chem., 50 (9), 2007-2009; 2007报道的方法制备。

[0636] 具有以下结构的式(I)化合物:



[0638] 其中R<sup>1a</sup>是烷基, 炔基, 乙烯基或氰基,R<sup>1b</sup>是羟基或卤素; 或R<sup>1a</sup>和R<sup>1b</sup>为氟; Het是式(iii)的环,R<sup>u</sup>,R<sup>v</sup>,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如在概述中所定义, 可以通过如在下面方案4中的代表性实例中所示和描述的那样进行合成。

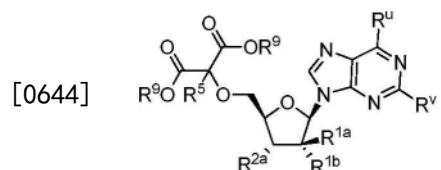
[0639] 方案4



[0641] 化合物17中的伯醇用甲硅烷基保护基如TBDPSCl选择性保护, 然后如在以上方案3中所述的那样酰化并除去所得化合物18中的3'-OH, 提供了式20的化合物。用Boc<sub>2</sub>O处理化合物20, 然后除去甲硅烷基, 得到式21化合物, 然后如上述方案1中所述将其转化为式(I)化合物。其中R<sup>1a</sup>是乙炔基的式(I)化合物可以通过在氢气存在下用Lindlar催化剂还原乙炔基而转化成相应的其中R<sup>1a</sup>是乙烯基的式(I)化合物。

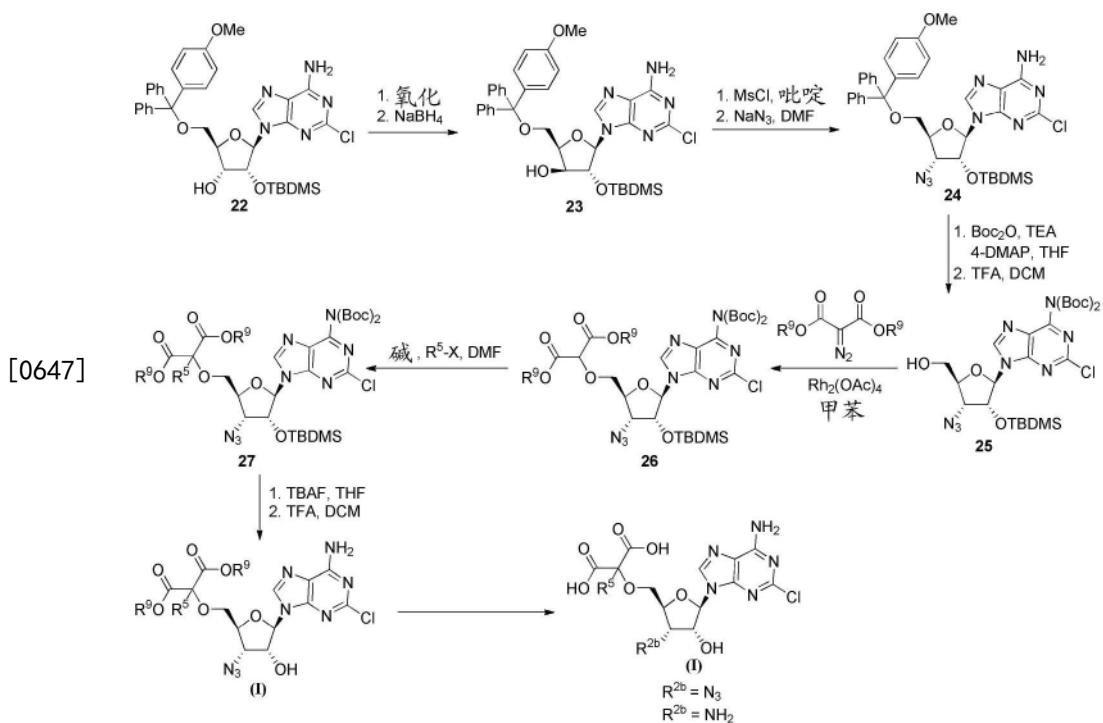
[0642] 式17化合物可商购获得, 或者它们可通过本领域已知的方法制备。例如, (2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-3,4-二醇可商购得到。(2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-乙烯基四氢呋喃-3,4-二醇可根据Blatt, Lawrence M. et al在US专利申请公开号20150366888中或Carroll, Steven S. et al在PCT国际申请公开号W02004000858中报道的方法制备; (2R,3R,4R,5R)-2-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢-呋喃-3-甲腈可根据Ohtawa, Masaki et al., J.Med.Chem, 50 (9), 2007-2009; 2007报道的方法制备。

[0643] 具有以下结构的式(I)化合物:



[0645] 其中R<sup>1a</sup>是氢或烷基,R<sup>1b</sup>是羟基或卤素; R<sup>2a</sup>是叠氮基或NH<sub>2</sub>并且R<sup>2b</sup>是氢,R<sup>3</sup>是氢,Het是式(iii)的环, 并且R<sup>u</sup>,R<sup>v</sup>,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如在概述中所定义的, 可以通过如下面的方案5中的代表性实例中所说明和描述的那样进行合成。

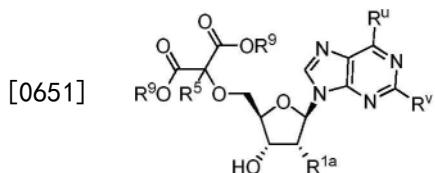
[0646] 方案5



[0648] 通过首先将化合物22中的3'-OH基团用合适的氧化剂如Dess-Martin periodinane, Swern, Moffet, PDC, 或  $\text{SO}_3^{\bullet}$  吡啶转化为酮, 然后用合适的还原剂如硼氢化钠还原酮基团来合成化合物23。化合物22可根据Koole, L.H. et al., Acta Chemical Scandinavica, 43, 665-669, 1989报道的方法制备。然后通过首先在本领域熟知的反应条件下将3'-OH转化为合适的离去基团如甲磺酸酯, 甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯, 再用叠氮化钠替代离去基团, 将化合物23中的3'-OH基团转化为相应的叠氮化合物24。

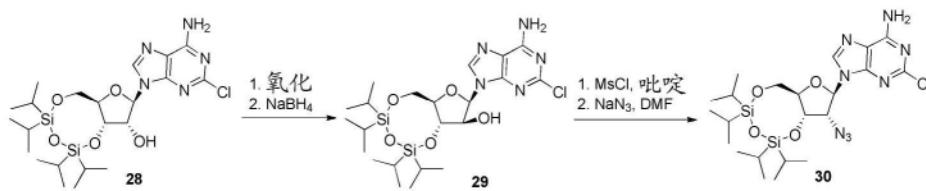
[0649] 用合适的保护基如叔丁氧基羰基保护化合物24中的6-氨基后,用酸如TFA选择性除去4-甲氧基三苯甲基,得到化合物25。然后如以上方案1中所述将化合物25转化为式27的化合物。用TBAF处理,然后用TFA处理,顺序除去化合物27中的TBDMS和Boc基团,得到式(I)化合物,其中R<sup>2a</sup>是叠氮基,R<sup>9</sup>是烷基,然后可以转化为其中R<sup>9</sup>是氢的相应的式(I)化合物,如上述方案1中所述。其中R<sup>2a</sup>为叠氮基的式(I)化合物也可以在合适的氢化反应条件如H<sub>2</sub>,Pd/C,Pd(OH)<sub>2</sub>/C或Lindlar催化剂下转化为其中R<sup>2a</sup>是氨基的相应的式(I)化合物。

[0650] 具有以下结构的式(I)化合物:

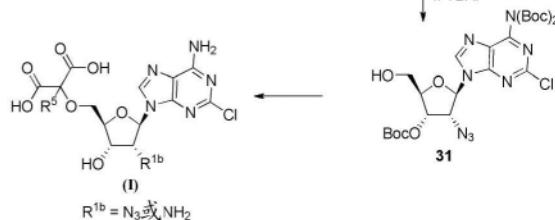


[0652] 其中R<sup>1a</sup>是叠氮基或NH<sub>2</sub>; Het是式(iii)的环,R<sup>u</sup>,R<sup>v</sup>,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如在概述中所定义,可以通过如在下面方案6中的代表性实例中所示和描述的那样进行合成。

[0653] 方案6

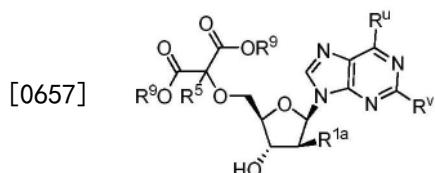


[0654]



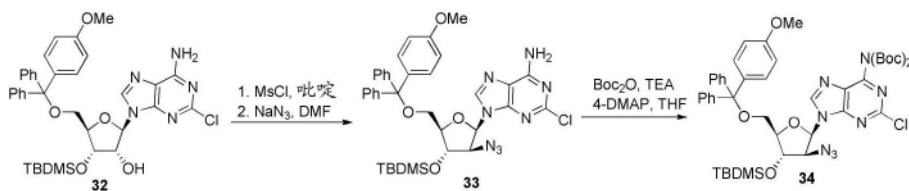
[0655] 根据以上方案5中描述的方法,首先将化合物28转化为化合物30。化合物28可根据Sechrist, John A., III et al., Journal of Medicinal Chemistry, 31 (2), 405-10; 1988报道的方法制备。化合物31通过4步法从化合物30获得。首先通过处理TBAF除去化合物30的3',5'-二醇上的双甲硅烷基保护基,然后将伯醇保护为TBDPS醚。用Boc<sub>2</sub>O进一步保护3'-OH和6-NH<sub>2</sub>基团,然后用TBAF除去TBDPS醚,得到化合物31。如以上方案1和5中所述,将化合物31转化为式(I)化合物。

[0656] 具有以下结构的式(I)化合物:

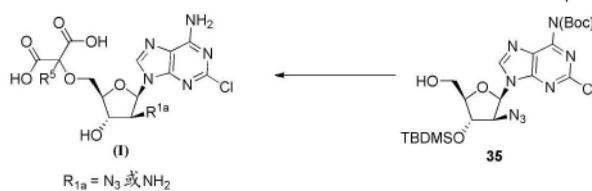


[0658] 其中R<sup>1a</sup>是叠氮基或NH<sub>2</sub>,Het是式(iii)的环,其中R<sup>s</sup>是氢,并且R<sup>u</sup>,R<sup>v</sup>,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如概述中定义,可以通过如下面的方案7中的代表性实例中所说明和描述的那样进行合成。

[0659] 方案7



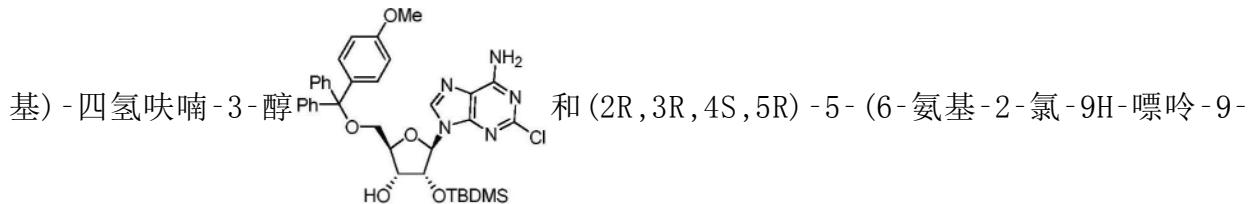
[0660]



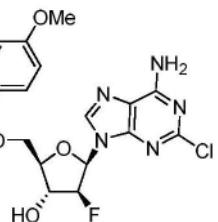
[0661] 如上所示的式(I)化合物,从化合物32开始,首先如方案7中所述将其转化为化合物35。然后按照方案1中所述的反应条件将化合物35转化为式(I)化合物。化合物32可根据Koole, L.H. et al., Acta Chemica Scandinavica, 43, 665-669, 1989报道的方法制备。

[0662] 按照以上方案7中所述进行,但用化合物(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌

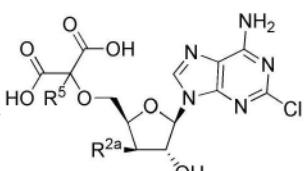
呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲



基)-4-氟-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-四氢呋喃-3-醇



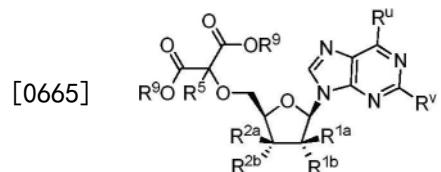
取代化合物32,可以分别合成式(I)化合物



中R<sup>5</sup>如概述中所定义。

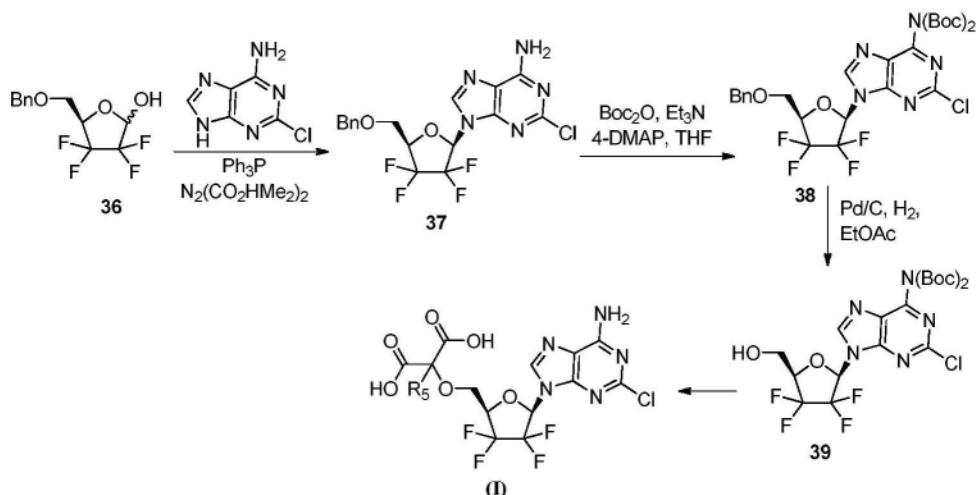
[0663] (2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-四氢呋喃-3-醇和(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-四氢呋喃-3-醇可根据Koole,L.H.et al,Acta Chemica Scandinavica,43,665-669,1989中所述的报道方法制备。

[0664] 具有以下结构的式(I)化合物:



[0666] 其中R<sup>1a</sup>和R<sup>2a</sup>,或R<sup>1a</sup>和R<sup>2b</sup>,或R<sup>1b</sup>和R<sup>2b</sup>,或R<sup>1a</sup>,R<sup>2a</sup>,R<sup>1b</sup>和R<sup>2b</sup>是氟,Het是式(iii)的环,并且R<sup>u</sup>,R<sup>v</sup>,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如概述中所定义,可以通过如在下面的方案8中的代表性实例中所示和描述进行合成。

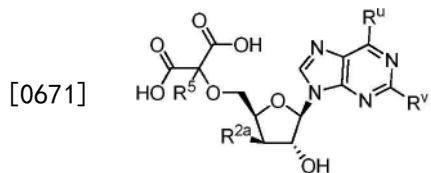
[0667] 方案8



[0668]

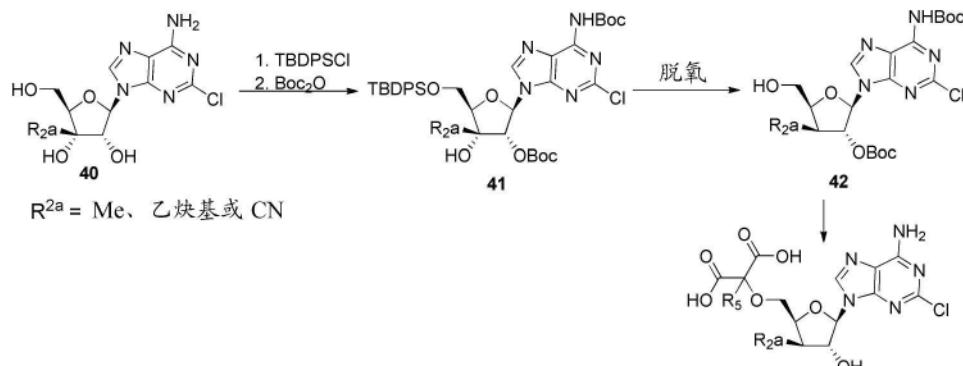
[0669] 根据Sari,Ozkan.et al., Tetrahedron Letters, 58 (7), 642-644; 2017报道的方法,用2-氯-6H-嘌呤-6-胺处理化合物36提供化合物37。用叔丁氧基羰基保护氨基,然后除去苄基,得到伯醇化合物39,将其转化为式(I)化合物,如上述方案1中所述。

[0670] 具有以下结构的式(I)化合物:



[0672] 其中R<sup>2a</sup>是烷基,炔基或氰基,Het是式(iii)的环,其中R<sup>s</sup>是氢,R<sup>u</sup>和R<sup>v</sup>和R<sup>5</sup>如在概述中所定义,可以通过如下面的方案9中的代表性实例中所说明和描述的那样进行合成。

[0673] 方案9



[0674]

R<sup>2a</sup>= Me、乙炔基或CN

R<sup>2a</sup>= Me、乙炔基或CN

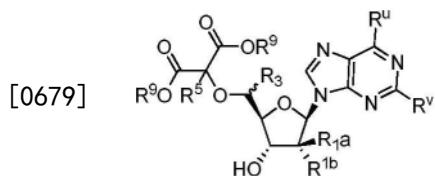
[0675] 用合适的保护基团如三丁基二苯基甲硅烷基选择性保护式40化合物中的伯醇,然后在上述反应条件下用Boc<sub>2</sub>O处理所得甲硅烷基化合物,得到式41化合物。在以上方案4中描述的条件下使3'-羟基脱氧,得到式42化合物,然后如以上方案1中所述将其转化为式(I)化合物。

[0676] 式40化合物可通过本领域熟知的方法制备。(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)-3-甲基-四氢呋喃-3,4-二醇可根据Franchetti,Palmarisa,et al., J.Med.Chem., 48 (15), 4983-4989, 2005)报道的方法制备。(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-

2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-乙炔基-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3,4-二醇可根据Hulpia,Fabian et al.,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,26(8),1970-1972;2016报道的方法制备。

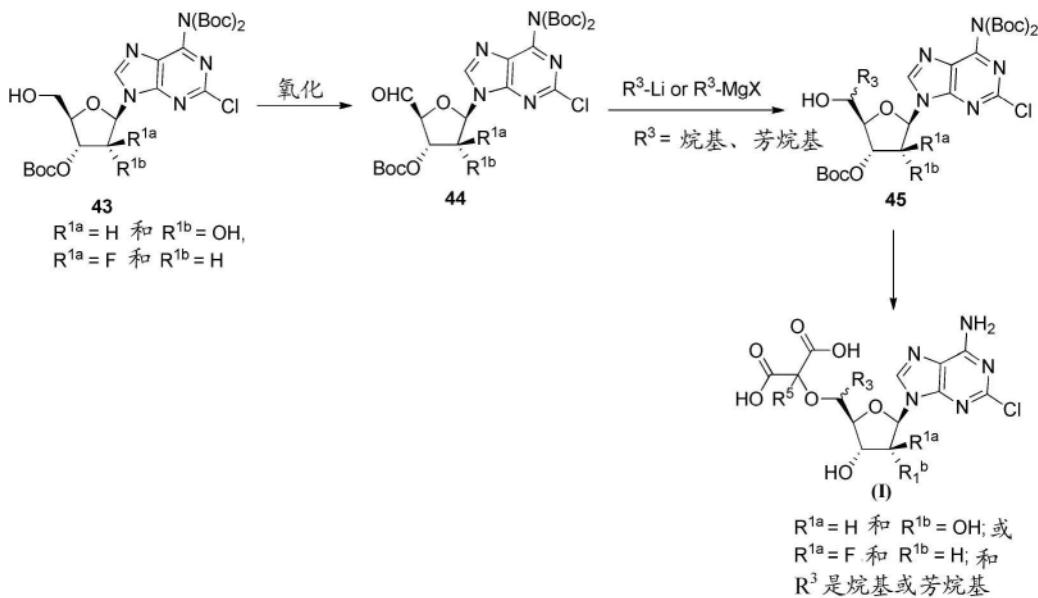
[0677] (2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-甲腈可以由(2R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-甲基)二氢呋喃-3(2H)-酮和NaCN根据Camarasa,Maria Jose et al.,Journal of Medicinal Chemistry,32(8),1732-8;1989报道的类似方法制备,或由2-氯-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧腺苷根据Ohtawa,Masaki et al.,J.Med.Chem.,50(9),2007-2010,2007报道的方法制备。

[0678] 式(I)化合物:



[0680] 其中R<sup>1a</sup>是氢且R<sup>1b</sup>是羟基或R<sup>1a</sup>是氟并且R<sup>1b</sup>是氢,R<sup>3</sup>是烷基或芳烷基,Het是式(iii)的环,其中R<sup>s</sup>是氢,并且R<sup>u</sup>,R<sup>v</sup>,R<sup>5</sup>和R<sup>9</sup>如概述中所定义,可以如下面的方案10中所示和描述的那样合成。

[0681] 方案10



[0682]

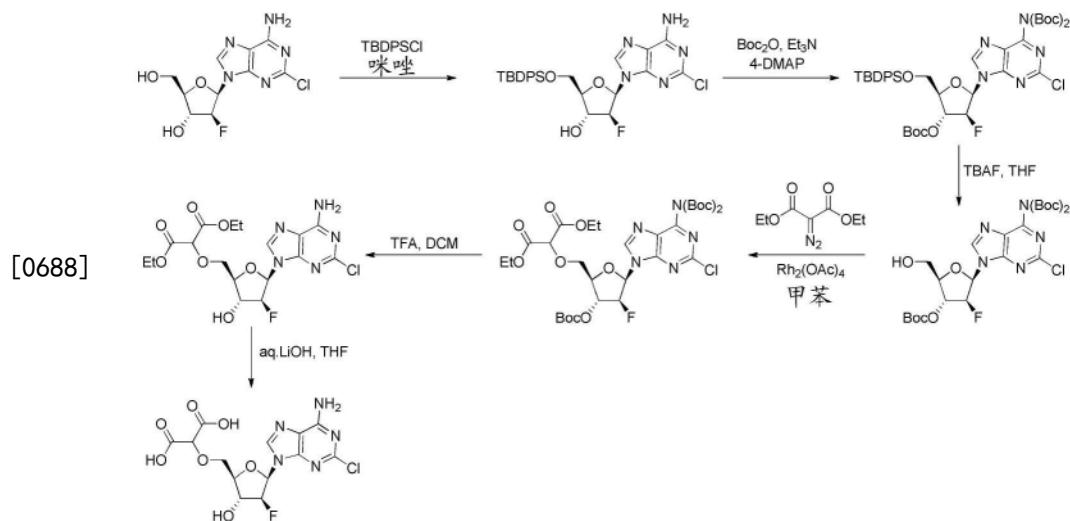
[0683] 用合适的氧化剂如Dess-Martin periodinane, Swern, Moffet或PDC转化式43化合物中的伯醇基,得到式44的醛化合物。化合物44与式R<sup>3</sup>Li或R<sup>3</sup>MgX的锂或Grignard试剂(其中R<sup>3</sup>为烷基或芳烷基,X为卤素)在本领域熟知的条件下反应,提供式45化合物。然后如以上方案1中所述将化合物45转化为式(I)化合物。

[0684] 前述化合物编号仅是指上述一般合成部分中的一般结构,而不是本申请中其他地方公开的化合物。

[0685] 合成实施例

[0686] 实施例1

[0687] 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)丙二酸的合成



[0689] 步骤1:

[0690] 在0℃下,向2-氯-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧腺苷(3.00g,9.9mmol)的DMF(10mL)溶液中加入咪唑(1.68g,24.7mmol),然后滴加TBDPSCl(3.00mL,11.7mmol)。将反应混合物温热至室温并进一步搅拌8小时,然后用H<sub>2</sub>O(50mL)猝灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层进一步用H<sub>2</sub>O(2×100mL),盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-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(4.10g)。

[0691] 步骤2:

[0692] 在室温下向(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-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(4.10g,7.56mmol)的DMF(10mL)溶液加入Et<sub>3</sub>N(3.48mL,25.0mmol),4-DMAP(150mg,1.2mmol)和Boc<sub>2</sub>O(5.20g,23.8mmol)。将反应混合物搅拌16小时,然后用EtOAc(200mL)和H<sub>2</sub>O(100mL)稀释。分离有机层,用H<sub>2</sub>O(2×100mL),盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到N6,N6-双-(叔丁氧基羰基)-5'-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧-3'-0-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷(5.58g)。

[0693] 步骤3:

[0694] 在0℃将N6,N6-双-(叔丁氧基羰基)-5'-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧-3'-0-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷(5.58g,6.6mmol)溶解在THF(10mL)中,然后逐滴加入TBAF(10mL,10mmol,1M/THF)溶液。在2.5小时内将反应混合物从0℃搅拌至室温,然后将其蒸发至干。通过硅胶柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到N6,N6-双-(叔丁氧基羰基)-5'-0-(叔丁基二苯基甲硅烷基)-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧-3'-0-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷-氟-2'-脱氧-3'-0-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷(3.15g)。

[0695] 步骤4:

[0696] 向N6,N6-双-(叔丁氧基羰基)-2'-氟-2'-脱氧-3'-0-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷(800mg,1.32mmol)的甲苯(2mL)溶液中在氩气氛围下加入2-重氨基丙二酸二乙酯(321mg,1.72mmol)和Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>(59mg,0.13mmol)。将所得混合物在95℃下搅拌2小时,然后将其冷却

至室温。减压除去有机挥发物。通过硅胶柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化得到的粗产物,得到2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯,为泡沫状物(770mg)。

[0697] 步骤5:

[0698] 在0℃下,向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(300mg,0.394mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)溶液加入TFA(3mL)。将得到的混合物温热至室温并搅拌2小时,然后在减压下浓缩,得到粗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)丙二酸二乙酯。

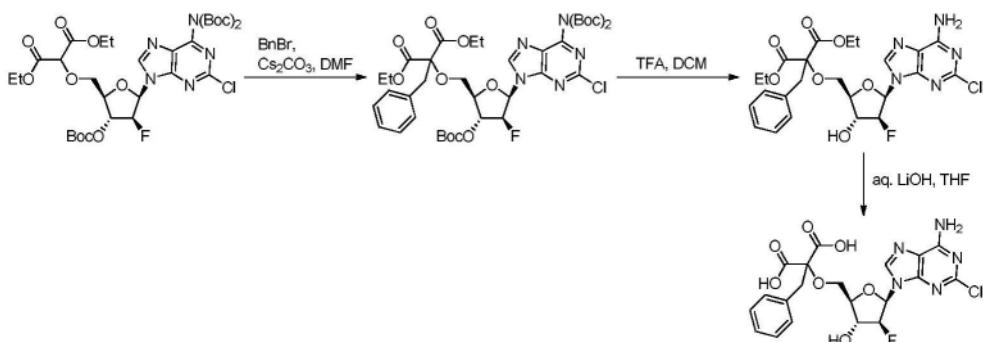
[0699] 步骤6:

[0700] 在室温下,向粗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)丙二酸二乙酯(0.394mmol)的THF(2mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)溶液加入LiOH一水合物(200mg)。将所得混合物搅拌过夜,然后将其冷却至0℃并用1NHC1(aq)溶液酸化至pH~6并减压浓缩。通过制备型反相HPLC纯化粗残余物,得到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)丙二酸,为白色固体。

[0701] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O, 300MHz) δ8.47(d, J=1.8Hz, 1H), 6.46(dd, J=4.4, 13.1Hz, 1H), 5.27(t, J=8.5Hz, 1H), 4.60-4.72(m, 2H), 4.15(q, J=4.6Hz, 1H), 3.86-4.03(m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup>=406.

[0702] 实施例2

[0703] 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-苄基丙二酸的合成



[0704] 步骤1:

[0706] 在25℃下,向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(170mg,0.223mmol)的DMF(2mL)溶液中加入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BnBr(53μL,0.446mmol)。将反应混合物搅拌3.5小时,然后用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机层进一步用H<sub>2</sub>O(2×40mL),盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-16%EtOAc/己烷)纯化得到的粗产物,得到2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸二乙酯,为泡

沫。

[0707] 步骤2:

[0708] 在0℃,向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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-苄基丙二酸二乙酯(200mg,0.235mmol)的CH<sub>2</sub>C1<sub>2</sub>(2mL)溶液加入TFA(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2.5小时,然后在减压下浓缩,得到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-苄基丙二酸二乙酯。

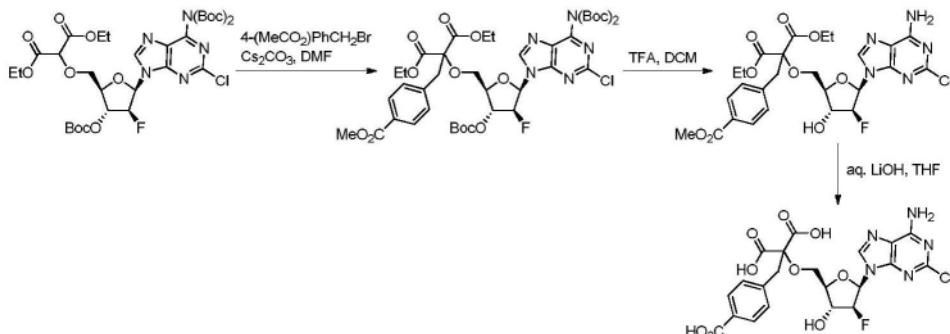
[0709] 步骤3:

[0710] 在0℃下,向粗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-苄基丙二酸酯在THF(2mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)中的溶液中加入LiOH一水合物(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1NHC1(aq)溶液酸化至pH~6并减压浓缩。通过制备型反相HPLC纯化粗残余物,得到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-苄基丙二酸,为白色固体。

[0711] <sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O,300MHz)δ8.27(bs,1H),8.16(s,1H),7.11(bs,5H),6.35(dd,J=4.3,13.5Hz,1H),5.17-5.36(m,1H),4.53-4.56(m,1H),4.18-4.28(m,1H),3.70-3.85(m,2H),3.24(s,2H);LC/MS[M+H]=496.

[0712] 实施例3

[0713] 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-(4-羧基苄基)丙二酸的合成



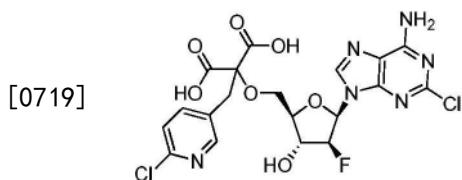
[0714]

[0715] 如上文实施例2中所述进行,但用4-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替苄基溴,得到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-(4-羧基苄基)丙二酸,为白色固体。

[0716] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz)δ8.33(d,J=2Hz,1H),7.78-7.81(d,J=8.3Hz,2H),7.38-7.41(d,J=8.3Hz,2H),6.41-6.47(dd,J=4.5,13.6Hz,1H),5.07-5.28(dt,J=4.1,52Hz,1H),4.64-4.73(dt,J=4.2,18.0Hz,1H),4.15-4.19(q,J=4.6Hz,1H),3.93-4.10(m,2H),3.42-3.55(m,2H);LC/MS[M-H]=538.

[0717] 实施例4

[0718] 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-((6-氯吡啶-3-基)甲基)丙二酸的合成

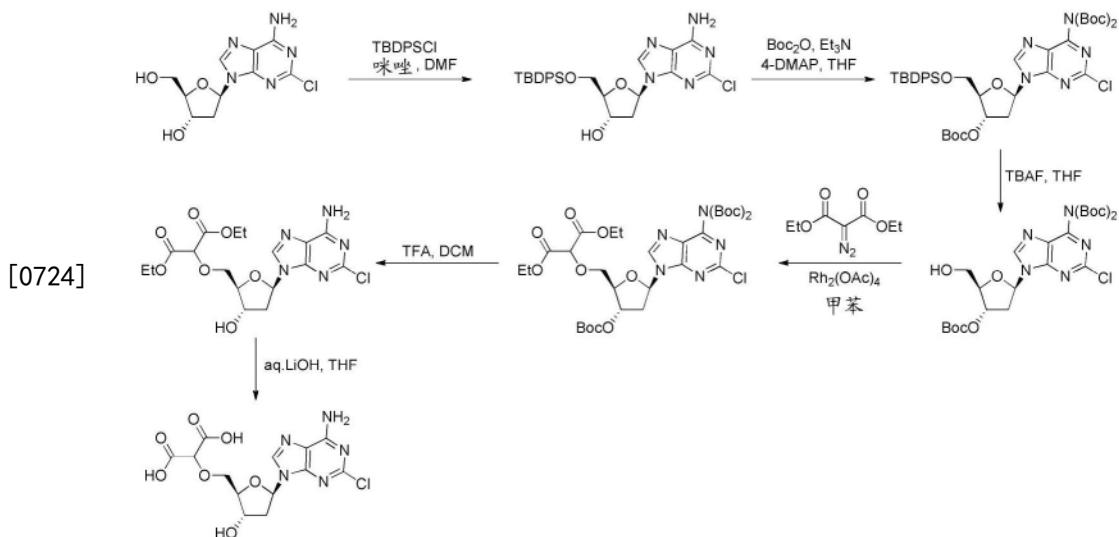


[0720] 如上文实施例2中所述进行,但用5-(溴甲基)-2-氯吡啶代替苄基溴,得到标题化合物,为白色固体。

[0721]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 8.24 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J=2.3, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 6.43 (dd,  $J=4.3, 13.7\text{Hz}$ , 1H), 5.15 (dt,  $J=4.8, 51.7\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H), 3.97-4.09 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 531.

[0722] 实施例5

[0723] 2-(((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸的合成

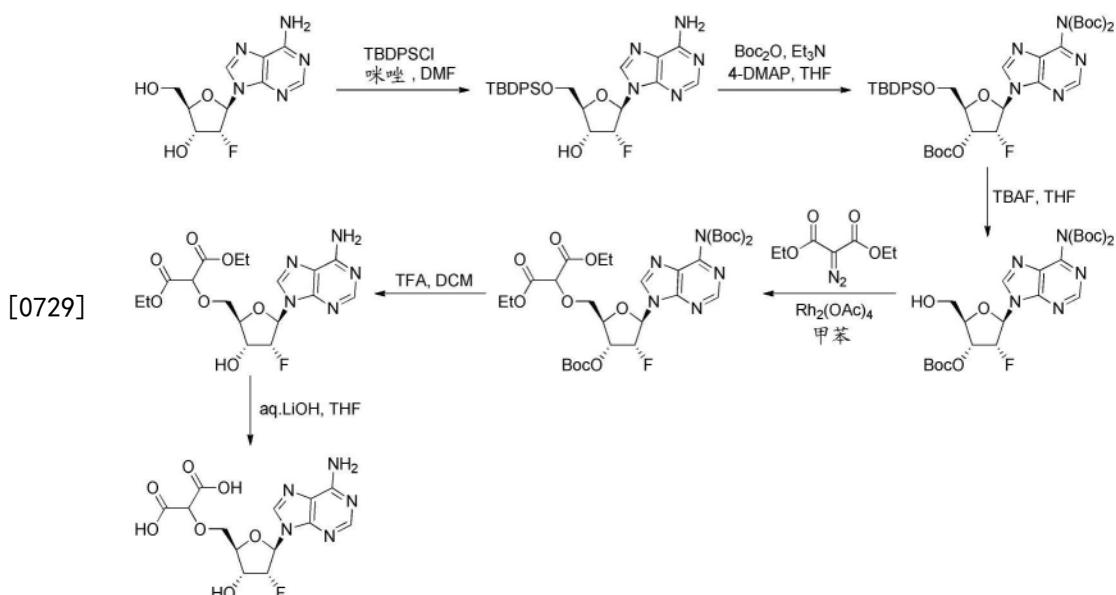


[0725] 按上述实施例1所述进行,但用2-氯-2'-脱氧腺苷代替2-氯-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧腺苷,得到标题化合物,为白色固体。

[0726]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300MHz)  $\delta$  8.40 (bs, 1H), 6.32 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.18-4.20 (m, 1H), 3.66 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 2H), 2.72-2.85 (m, 1H), 1.90-2.54 (m, 1H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 388.

[0727] 实施例6

[0728] 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸的合成

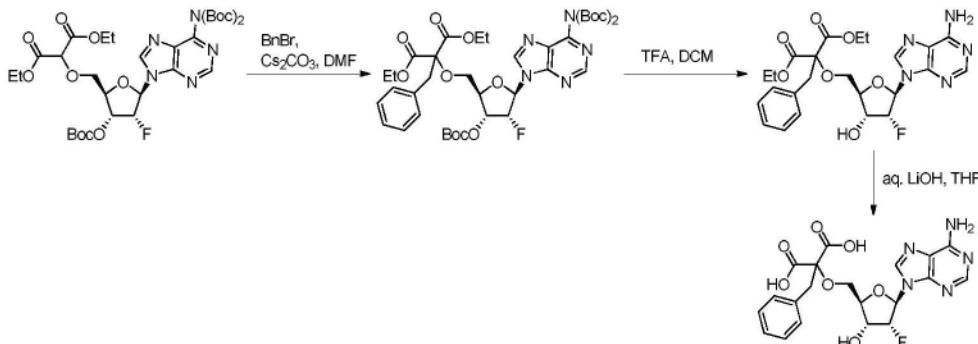


[0730] 按上述实施例1所述进行,但用2'-氟-2'-脱氧腺昔代替2-氯-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧腺昔,按照实施例1的方法,得到标题化合物,为白色固体。

[0731] LC/MS  $[M+H] = 372$ .

#### [0732] 实施例7

[0733] 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸的合成



[0735] 2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基-四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸由2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-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)-丙二酸二乙酯按照实施例2的方法制备。分离出标题化合物,为白色固体。

[0736] LC/MS  $[M+H] = 462$ .

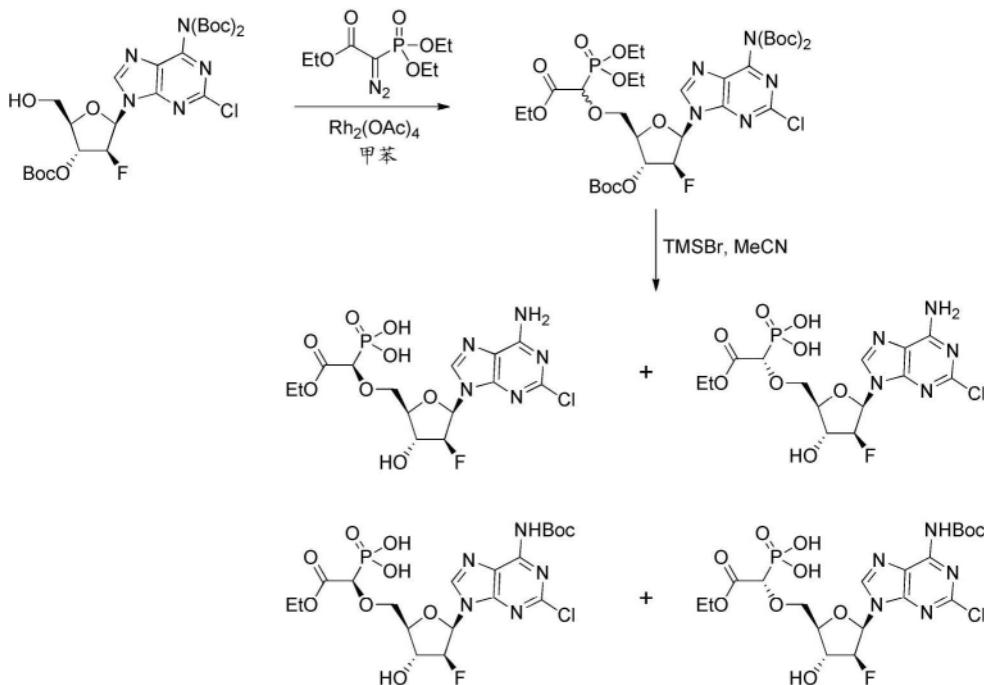
#### [0737] 实施例8a,8b,8c和8d

[0738] ((R)-1-(((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-乙氧基-2-氧代乙基)膦酸;

[0739] ((S)-1-(((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-乙氧基-2-氧代乙基)膦酸;

[0740] ((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧代乙基)膦酸;和

[0741] ((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧化乙基)膦酸的合成



[0743] 步骤1:

[0744] 在氩气氛下,向N6,N6-双- (叔丁氧基羰基) -2' -阿拉伯糖-氟-2' -脱氧-3' -0- (叔丁氧基羰基) -2-氯-腺昔(512mg,0.85mmol)在甲苯(5mL)中的溶液加入2-重氮基-2- (二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(37mg,1.10mmol)和Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>(37mg,0.08mmol)。将所得混合物在95℃下搅拌3小时,然后将其冷却至室温。减压除去有机挥发物。通过硅胶柱色谱法(5-100% EtOAc/己烷)纯化得到的粗产物,得到2- ((2R,3R,4S,5R)-5- (6- (N- (叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基)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- (二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(557mg),为非对映异构体的混合物。

[0745] 步骤2:

[0746] 在-20℃下,向2- ((2R,3R,4S,5R)-5- (6- (N- (叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基)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- (二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(345mg,0.42mmol)的MeCN(6mL)溶液逐滴加入TMSBr(441mL,3.34mmol)。将所得混合物在-20至0℃下搅拌26小时,然后用H<sub>2</sub>O(4mL)猝灭。将所得混合物在0℃下搅拌20小时,然后用NH<sub>4</sub>OH(6mL)猝灭,并在减压下浓缩。通过制备型反相HPLC纯化粗残余物,得到标题化合物,为白色固体。

[0747] ((R)-1- ((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-乙氧基-2-氧化乙基) 脱磷酸(非对映异构体1):

[0748] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.54 (bs, 1H), 6.42 (dd, J=4.1, 10.1Hz, 1H), 5.09-5.31 (m, 1H), 4.55-4.74 (m, 1H), 4.37-4.53 (m, 1H), 4.27 (q, J=7.1Hz, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.84-4.01 (m, 2H), 1.28 (t, J=6.9Hz, 3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 470.

[0749] ((S)-1- ((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-乙氧基-2-氧化乙基) 脱磷酸(非对映异构体2):

[0750]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.52 (bs, 1H), 6.42 (dd,  $J=4.6, 12.9\text{Hz}$ , 1H), 5.21 (dt,  $J=4.6, 52.3\text{Hz}$ , 1H), 4.72 (dt,  $J=4.9, 13.1\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (d,  $J=18.4\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 1.29 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H); LC/MS [M+H] = 470.

[0751] ((R)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧化乙基)膦酸 (NHBoc非对映异构体1) :

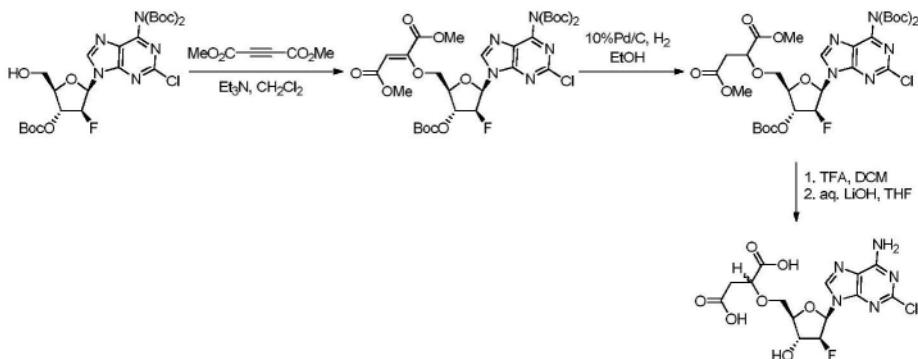
[0752]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.93 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 6.56 (m, 1H), 5.07-5.32 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.40 (d,  $J=23\text{Hz}$ , 1H), 4.27 (q,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.85-4.05 (m, 2H), 1.59 (bs, 9H), 1.26-1.35 (m, 3H); LC/MS [M+H] = 571.

[0753] ((S)-1-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-乙氧基-2-氧化乙基)膦酸 (NHBoc非对映异构体1) :

[0754]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.95 (bs, 1H), 8.46 (bs, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.15-5.39 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.17-4.42 (m, 2H), 4.11-4.17 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 1.59 (bs, 9H), 1.26-1.35 (m, 3H); LC/MS [M+H] = 571.

### [0755] 实施例9

[0756] 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)琥珀酸的合成



[0757] 步骤1:

[0759] 在室温下,向N6,N6-双-(叔丁氧基羰基)-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧-3'-O-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷(1.2g,1.99mmol)和乙炔二羧酸二甲酯(1.22mL,9.93mmol)的DCM(10mL)溶液中加入Et<sub>3</sub>N(2.52mL,18.1mmol)。将所得混合物搅拌3天,然后减压浓缩。通过SiO<sub>2</sub>柱色谱法(0-24%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)富马酸二甲酯。

[0760] 步骤2:

[0761] 在室温下,向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)富马酸二甲酯的EtOH(6mL)溶液加入Pd/C(60mg,10%wt)。将所得混合物在1大气压的H<sub>2</sub>下搅拌20分钟,然后滤除催化剂并浓缩滤液。通过SiO<sub>2</sub>柱色谱法(0-24%EtOAc/己烷)纯化粗产物,

得到二甲基2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢-呋喃-2-基)甲氧基),为所需产物。

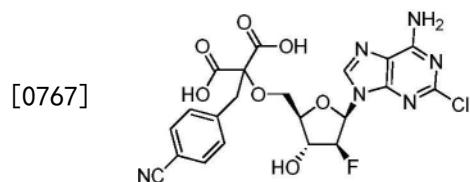
[0762] 步骤3:

[0763] 在室温下,向二甲基2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-氟四氢-呋喃-2-基)甲氧基)(400mg,0.53mmol)的DCM(4mL)溶液加入TFA(1.5mL)。将反应混合物搅拌4小时,然后减压浓缩。将粗品重新溶解在DCM(5mL)中并再次浓缩。通过反相HPLC纯化粗物质,得到产物。将该产物溶于THF(3mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中,然后加入LiOH·H<sub>2</sub>O(50mg)。将反应混合物在室温下搅拌2天,然后减压除去有机挥发物。用1N aq.HCl溶液将粗产物酸化至pH6,然后减压浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物,得到标题化合物(主要异构体),为白色固体。

[0764] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.31 (s, 1H), 6.38-6.45 (dd, J=4, 15Hz, 1H), 5.03-5.24 (m, 1H), 4.54-4.64 (m, 1H), 4.39-4.44 (q, J=4Hz, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 3.77-3.84 (m, 1H), 2.68-2.90 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 420.

[0765] 实施例10

[0766] 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-(4-氰基苄基)丙二酸的合成

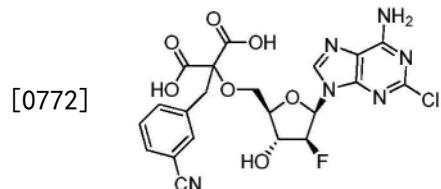


[0768] 按上述实施例2所述进行,但用4-(溴甲基)-苄腈代替苄基溴,制备标题化合物。

[0769] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.48 (s, 4H), 6.43-6.46 (m, 1H), 5.09-5.26 (m, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 521.

[0770] 实施例11

[0771] 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-(3-氰基苄基)丙二酸的合成



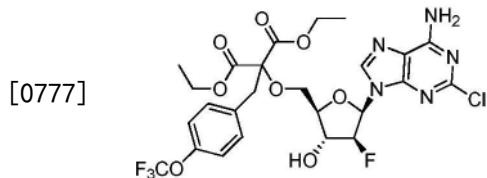
[0773] 按上述实施例2所述进行,但用3-(溴甲基)苄腈代替苄基溴,得到标题化合物,为白色固体。

[0774] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.27 (s, 1H), 7.67 (bs, 1H), 7.57-7.60 (d, J=8Hz, 1H), 7.46-7.49 (d, J=8Hz, 1H), 7.30-7.35 (t, J=8Hz, 1H), 6.43-6.49 (dd, J=4, 13Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, J=4, 50Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J=4, 17Hz, 1H), 4.17-4.21 (q, J=4Hz, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 521.

[0775] 实施例12

[0776] 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- (4- (三氟甲氧基) 苄基) 丙二酸二乙酯的合成



[0778] 按上述实施例2所述进行,但用1- (溴甲基) -4- (三氟甲氧基) 苯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

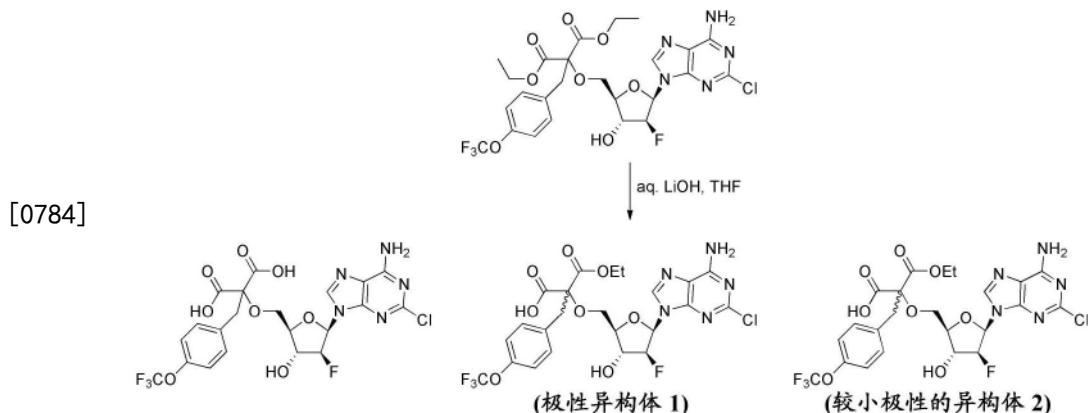
[0779]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.13 (bs, 1H), 7.25-7.28 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.09-7.12 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.43-6.50 (dd,  $J=4, 16\text{Hz}$ , 1H), 6.10 (bs,  $\text{NH}_2$ ), 5.05-5.24 (dt,  $J=3, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.77 (dt,  $J=5, 19\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.28 (m, 4H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.41 (bs, 2H), 1.25-1.30 (dd,  $J=1, 7\text{Hz}$ , 6H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 636.

[0780] 实施例13

[0781] 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- (4- (三氟甲氧基) 苄基) 丙二酸,

[0782] (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-乙氧基-3-氧化-2- (4- (三氟甲氧基) 苄基) 丙酸, 和

[0783] (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-乙氧基-3-氧化-2- (4- (三氟甲氧基) 苄基) 丙酸的合成



[0785] 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- (4- (三氟甲氧基) 苄基) 丙二酸由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- (4- (三氟甲氧基) 苄基) -丙二酸二乙酯通过用aq.LiOH/THF进行碱水解根据实施例2中描述的方法制备,为白色固体。

[0786]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.37-7.34 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.07-7.09 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.39-6.46 (dd,  $J=4, 15\text{Hz}$ , 1H), 5.05-5.25 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.80 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 2H), 3.37 (bs, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 580.

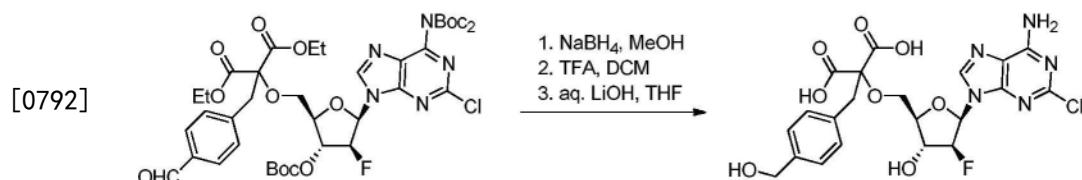
[0787] 一对单乙酯的非对映异构体: (R)-2- ((2R,3R,4S,5R)-5- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -3-乙氧基-3-氧化-2- (4- (三氟甲氧基) 苄基) 丙酸和 (S)-2- ((2R,3R,4S,5R)-5- (6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基) -4-氟-3-羟基-四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -3-乙氧基-3-氧化-2- (4- (三氟甲氧基) 苄基) -丙酸由实施例12的化合物的部分水解制备。通过反相HPLC纯化标题化合物,并分离为白色固体。

[0788] 极性非对映异构体1:<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.30 (s, 1H), 7.36-7.38 (d, J=8Hz, 2H), 7.05-7.08 (d, J=8Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J=4, 14Hz, 1H), 5.08-5.27 (dt, J=4, 52Hz, 1H), 4.63-4.78 (m, 1H), 4.15-4.26 (m, 3H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 2H), 1.22-1.27 (t, J=7Hz, 3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 608.

[0789] 较小极性的非对映异构体2:<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.37 (s, 1H), 7.35-7.38 (d, J=8Hz, 2H), 7.05-7.08 (d, J=8Hz, 2H), 6.42-6.48 (dd, J=4, 14Hz, 1H), 5.10-5.30 (dt, J=4, 52Hz, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 3H), 4.02-4.04 (d, J=4Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 1.22-1.25 (t, J=7Hz, 3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 608.

[0790] 实施例14

[0791] 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-(4-(羟基甲基)苄基)丙二酸的合成



[0793] 步骤1:

[0794] 在0℃,向由2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯和4-(溴甲基)苯甲醛根据实施例2所述的方法制备的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-(4-甲酰基苄基)丙二酸(200mg,0.23mmol)的EtOH溶液加入NaBH<sub>4</sub>(11mg,0.29mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,然后用1NHC1(aq)溶液猝灭。减压除去有机挥发物,将水层用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到相应的苄醇。

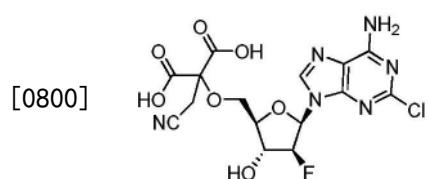
[0795] 步骤2-3:

[0796] 将来自最后一步的苄醇按照实施例2所述的方法转化为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-(4-(羟基甲基)苄基)丙二酸。分离标题化合物,为白色固体。

[0797] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.29 (s, 1H), 7.26-7.29 (d, J=8Hz, 2H), 7.14-7.29 (d, J=8Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J=4, 13Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, J=4, 52Hz, 1H), 4.63-4.72 (dt, J=4, 18Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.14-4.18 (q, J=4Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 526.

[0798] 实施例15

[0799] 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-(氰基甲基)丙二酸的合成

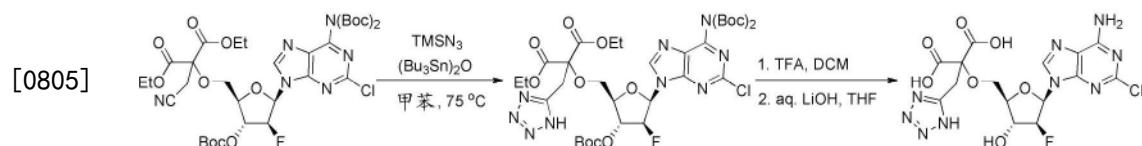


[0801] 按上述实施例2所述进行,但用2-溴乙腈代替苄基,分离出标题化合物,为白色固体。

[0802]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.43 (bs, 1H), 6.41-6.48 (dd,  $J=4, 15\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.15 (s, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 445.

[0803] 实施例16

[0804] 2-(((2R,3R,4S,5R)-((1H-四唑-5-基)甲基)-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)丙二酸的合成



[0806] 步骤1:

[0807] 向来自实施例15合成的二乙基2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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-(氰基甲基)(103mg, 0.129mmol)的甲苯(5mL)溶液中在3天的时间内分批加入叠氮基三甲基硅烷(234 $\mu\text{L}$ , 1.8mmol), 然后加入双(三丁基锡)氧化物(20 $\mu\text{L}$ , 0.0386mmol), 将反应混合物在75℃加热3天, 然后减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-4%MeOH/DCM)纯化粗产物, 得到2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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-(1H-四唑-5-基甲基)丙二酸二乙酯。

[0808] 步骤2:

[0809] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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-(1H-四唑-5-基甲基)丙二酸二乙酯通过如以上实施例2所述进行, 转化为标题化合物, 为白色固体。

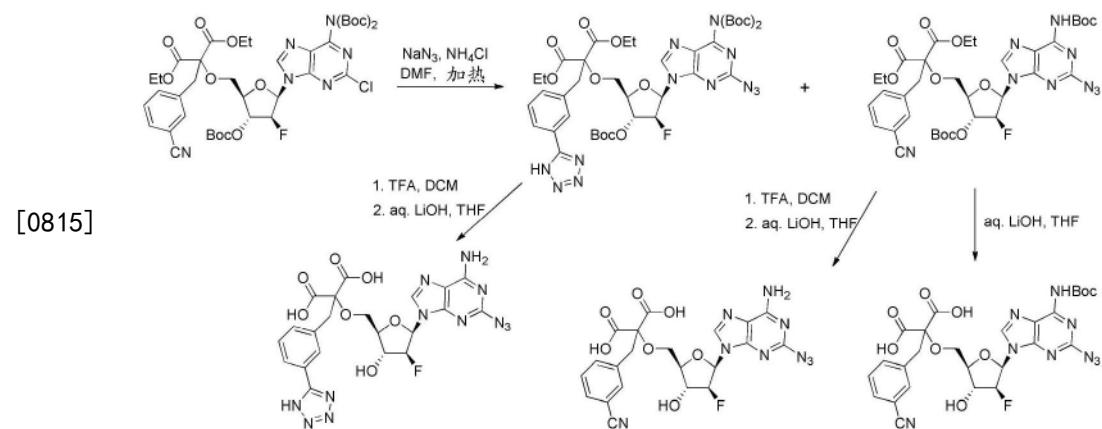
[0810]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.58 (s, 1H), 6.44-6.50 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H), 5.09-5.29 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.59-4.68 (dt,  $J=4, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.22 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.83 (s, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 488.

[0811] 实施例17

[0812] 2-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸;

[0813] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氰基苄基)丙二酸; 和

[0814] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-叠氮基-6-(叔丁氧基羰基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氰基苄基)丙二酸的合成



[0816] 步骤1：

[0817] 将2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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-(3-氰基苄基)丙二酸二乙酯(230mg,0.26mmol)(如上文实施例2中所述,通过使2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯与3-(溴甲基)苄腈反应制备),NaN<sub>3</sub>(26mg,0.39mmol)和NH<sub>4</sub>Cl(18mg,0.34mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物在100℃下加热5小时,然后将其冷却至室温。将粗反应混合物用EtOAc和水稀释。用EtOAc进一步萃取水层(2X)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物,得到2-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-叠氮基-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)丙二酸二乙酯和2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-叠氮基-6-(叔丁氧基羰基)氨基)-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-(3-氰基苄基)丙二酸二乙酯。

[0818] 步骤2：

[0819] 然后将2-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-叠氮基-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)丙二酸二乙酯和2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-叠氮基-6-(叔丁氧基羰基)氨基)-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-(3-氰基苄基)丙二酸二乙酯根据实施例2所述的方法转化为相应的标题化合物。

[0820] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氰基苄基)丙二酸：

[0821] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz)δ8.66(s,1H),7.66(s,1H),7.56-7.59(d,J=8Hz,1H),7.46-7.48(d,J=7Hz,1H),7.33-7.35(t,J=7Hz,1H),6.52-6.57(dd,J=5,11Hz,1H),5.17-5.38(dt,J=5,52Hz,1H),4.64-4.75(dt,J=4,17Hz,1H),4.21-4.25(m,1H),3.97-4.16(m,2H),3.41-3.54(m,2H);LC/MS[M+H]<sup>+</sup>=528.

[0822] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-叠氮基-6-(叔丁氧基羰基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-氰基苄基)丙二酸：

[0823] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz)δ8.72(s,1H),7.67(s,1H),7.56-7.59(d,J=8Hz,1H),7.46-7.49(d,J=8Hz,1H),7.31-7.36(t,J=8Hz,1H),6.57-6.62(dd,J=4,13Hz,1H),

5.16-5.36 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.87 (dt,  $J=4, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.25 (m, 1H), 4.00-4.14 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 2H), 1.60 (s, 9H); LC/MS [M+H] = 628.

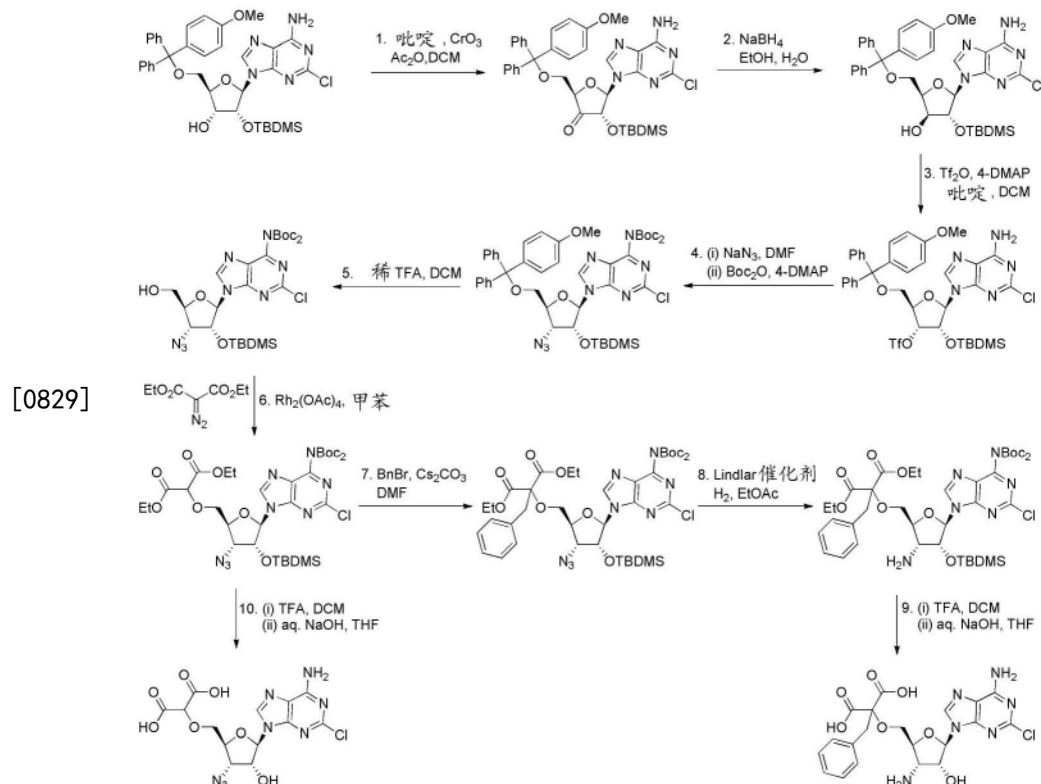
[0824] 2-((3-(1H-四唑-5-基)苄基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-叠氮基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸:

[0825]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.19 (bs, 1H), 7.99 (bs, 1H), 7.77-7.79 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.52 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.41 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.32-6.38 (dd,  $J=5, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.05-5.25 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.66-4.75 (dt,  $J=4, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 2H), 3.45-3.57 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 564.

[0826] 实施例18

[0827] 2-((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-叠氮基-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸; 和

[0828] 2-((2S,3S,4R,5R)-3-氨基-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸的合成



[0829] 步骤1:

[0831] 向搅拌的三氧化铬 (2.59g, 25.9mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60mL) 悬浮液中滴加吡啶 (4.19mL, 51.8mmol), 然后立即加入乙酸酐 (2.45mL, 25.9mmol)。将该棕色浆液在室温下搅拌10分钟。向该混合物中加入 (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 (根据Koole, L.H. et al., Acta Chemica Scandinavica, 43, 665-669, 1989报道的方法由2-氯腺苷合成) (5.95g, 8.64mmol) 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (36mL) 溶液。将得到的混合物在室温下搅拌18小时, 然后使用 EtOAc 作为洗脱液使其通过短二氧化硅塞。将滤液用EDTA (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。分离有机层并浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 得到 (2R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-((2-氯-4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-2-(((4-甲氧基苯基)二苯基甲氧基)甲基)-四氢呋喃-3-醇。

吟-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)-二氢呋喃-3(2H)-酮(4.19g,71%收率)。

[0832] 步骤2:

[0833] 将(2R,4S,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)-二氢呋喃-3(2H)-酮(4.19g,6.11mmol)在EtOH(42mL)和水(2.1mL)的混合物中的溶液在-5℃下搅拌20分钟,然后加入硼氢化钠(324mg,8.55mmol)。将反应物搅拌5小时,然后小心地用1N aq.HCl猝灭,直至其pH值达到5。将反应混合物用EtOAc(100mL)分配。分离有机层并用水(3×50mL),盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗残余物,得到(2R,3S,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(2.19g,52%收率)。

[0834] 步骤3:

[0835] 在0℃,氩气氛下,向(2R,3S,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(2.19g,3.18mmol)的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(33mL)溶液加入吡啶(2.3mL,28.6mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.13g,9.22mmol)。将反应混合物搅拌15分钟,然后加入Tf<sub>2</sub>O(0.803mL,4.77mmol)。将反应在0℃下搅拌15分钟,然后将其温热至环境温度并再搅拌4小时。通过加入水(22mL)猝灭反应混合物。分离有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗残余物,得到(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-基三氟甲烷磺酸酯(2.00g,76%收率)。

[0836] 步骤4:

[0837] 在0℃下,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-基三氟甲烷磺酸酯(1.65g,2.01mmol)的DMF(33mL)溶液小心地加入叠氮化钠(1.31g,20.1mmol)。使反应温热至环境温度并搅拌6小时,然后将其用EtOAc(100mL)分配。分离有机层,用水(2×22mL),盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并浓缩。向THF(5mL)中的粗制油中加入Boc<sub>2</sub>O(1.70g,7.64mmol)和4-DMAP(24mg,0.20mmol)。将反应在氩气下搅拌13小时,然后浓缩,粗残余物通过SiO<sub>2</sub>柱色谱纯化,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4R,5S)-4-叠氮基-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-基)氨基甲酸叔丁酯(1.19g,2步的收率为65%)。

[0838] 步骤5:

[0839] 在室温下,在氩气氛下,向(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4R,5S)-4-叠氮基-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-基)氨基甲酸叔丁酯(1.19g,1.30mmol)的DCM(30mL)溶液逐滴加入三氟乙酸(0.483mL,6.50mmol)。将反应物搅拌7小时,然后浓缩。通过SiO<sub>2</sub>上的柱色谱法纯化粗残余物,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4R,5S)-4-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(548mg,69%收率)。

[0840] 步骤6:

[0841] 将(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4R,5S)-4-叠氮基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯和2-重氮基丙二酸二乙酯(145mg,0.78mmol)的混合物加入25mL圆底烧瓶中并与甲苯共沸两次。将所得油状物溶于甲苯(3.9mL)中,然后在氩气氛下加入乙酸铑(II)二聚物(27mg,0.06)mmol。将反应混合物在75℃加热3小时,然后浓缩。通过SiO<sub>2</sub>上的柱色谱法纯化粗残余物,得到2-(((2S,3R,4R,5R)-3-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)氨基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(234mg,48%收率)。

[0842] 步骤7:

[0843] 在0℃向2-(((2S,3R,4R,5R)-3-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)氨基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(234mg,0.29mmol)的DMF(2.3mL)溶液加入烘干的碳酸铯(191mg,0.59mmol)。将所得悬浮液搅拌30分钟,然后滴加苄基溴(70μL,0.59mmol)。使反应温热至环境温度并搅拌14小时,然后将其在EtOAc(25mL)和水(22mL)之间分配。分离有机层并用水(22mL),盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩。通过SiO<sub>2</sub>柱色谱法纯化粗残余物,得到2-(((2S,3R,4R,5R)-3-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)氨基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸二乙酯(100mg,38%收率)。

[0844] 步骤8:

[0845] 将2-(((2S,3R,4R,5R)-3-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)氨基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸二乙酯(100mg,0.11mmol)的EtOAc(2.0mL)溶液用氩气吹扫三次,然后在氩气覆盖下加入Lindlar催化剂(15mg,15%重量)。然后将反应混合物吹扫(三次)并在1大气压的H<sub>2</sub>下搅拌18小时。将反应混合物通过硅藻土过滤并用DCM(10mL)冲洗。浓缩滤液,得到2-(((2S,3R,4R,5R)-3-氨基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)氨基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸二乙酯(92mg,94%收率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0846] 步骤9:

[0847] 向2-(((2S,3R,4R,5R)-3-氨基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)氨基)四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸二乙酯(92mg,0.11mmol)在DCM(2.3mL)和水(92μL)的混合物中的溶液,然后滴加TFA(0.92mL)。将反应物搅拌16小时,然后将其蒸发至干燥并与乙腈共沸两次。将所得油状物吸收于THF(1.5mL)中,并在室温下加入4MNaOH(106μL,0.42mmol)。10小时后搅拌反应,然后浓缩至干。通过反相HPLC纯化粗残余物,得到2-(((2S,3R,4R,5R)-3-氨基-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸。

[0848] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.35 (s, 1H), 7.10-7.77 (m, 5H), 6.45-6.52 (dd, J=4, 10Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt, J=4.5, 52Hz, 1H), 4.65-4.73 (dt, J=5, 17Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.95-4.18 (m, 2H), 3.45-3.59 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 493.

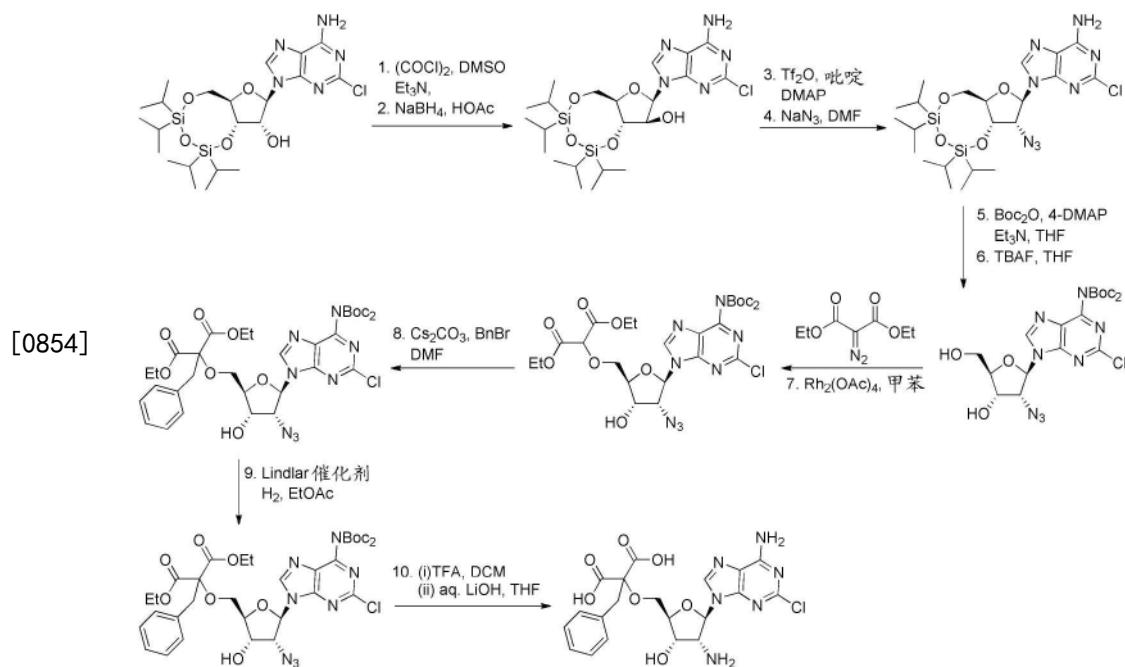
[0849] 步骤10:

[0850] 2-(((2S,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-叠氮基-4-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸由2-(((2S,3R,4R,5R)-3-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(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)丙二酸二乙酯在步骤9中所述的类似脱保护条件下制备。

[0851]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.87 (bs, 1H), 6.03 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 5.17-5.21 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.61 (bs, 1H), 4.50 (bs, 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.81-3.91 (q,  $J=0\text{Hz}$ , 2H); LC/MS [M+H] $=429$ .

[0852] 实施例19

[0853] 2-(((2R,3S,4R,5R)-4-氨基-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸的合成



[0855] 步骤1:

[0856] 在氩气氛围下向冷却的(-70℃)草酰氯(4.18mL, 48.78mmol)的无水二氯甲烷(100mL)溶液中逐滴加入无水DMSO(7.1mL, 99.44mmol)的二氯甲烷(18mL)溶液。搅拌30分钟后, 滴加(6aR,8R,9R,9aS)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-9-醇(10.21g, 18.76mmol) (由2-氯腺苷根据Sechrist, John A., III et al.; (Journal of Medicinal Chemistry, 31, 405-10, 1988) 和Chen, Robert H.K. (U.S. patent 5208327) 报道的方法合成) 在二氯甲烷和THF的混合物(46mL, 1:1/v:v)中的溶液30分钟, 然后通过注射器加入三乙胺(16mL, 114.44mmol)。移去冷却浴并将混合物在室温下搅拌1.5小时, 然后加入氯仿(190mL)和水(650mL), 用2N aq.HCl溶液将混合物的pH调节至中性。分离有机层, 水相进一步用氯仿(2×190mL)萃取。将合并的有机相干燥( $\text{MgSO}_4$ )并通过短硅藻土塞过滤。浓缩滤液, 得到(6aR,8R,9aR)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基二氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-9(6aH)-酮, 为固体(8.37g), 其未经进一步纯化用于下一步骤。

[0857] 步骤2:

[0858] 在0℃的氩气氛围下, 向 $\text{NaBH}_4$ (2.51g, 66.4mmol)的无水THF(130mL)悬浮液中滴加冰

醋酸(19.3mL,337mmol)。将反应混合物搅拌1.5小时,然后通过注射器加入(6aR,8R,9aR)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基二氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-9(6aH)-酮(3g,5.53mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌4小时。减压除去有机挥发物,将残余物用EtOAc(115mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(115mL)分配。分离有机相,水层进一步用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到(6aR,8R,9R,9aS)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-9-醇,为泡沫状物(2.69g)。

[0859] 步骤3:

[0860] 在氩气氛下,向(6aR,8R,9R,9aS)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-9-醇(2.297g,4.22mmol)的无水二氯甲烷(90mL)溶液中加入吡啶(3.1mL,38mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.5g,12.24mmol)。将混合物冷却至0℃并搅拌15分钟,然后逐滴加入三氟甲磺酸酐(1.1mL,6.33mmol)。搅拌5分钟后,移去冷却浴,将混合物在室温下搅拌3小时。用冷水(90mL)猝灭反应。分离有机相,水相进一步用DCM(2×80mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(25-85%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,得到(6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]-三氧杂二硅环辛烷-9-基三氟甲烷磺酸酯,为白色固体(1.9g)。

[0861] 步骤4:

[0862] 在氩气氛下,向(6aR,8R,9S,9aR)-8-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-9-基三氟甲烷磺酸酯(1.9g,2.8mmol)的无水DMF(12mL)溶液加入叠氮化钠(1.83g,28.1mmol)。将混合物搅拌24小时,然后将其用EtOAc(120mL)和盐水(120mL)分配。分离有机相,水相进一步用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到9-((6aR,8R,9R,9aS)-9-叠氮基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-8-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺,为固体(1.48g)。

[0863] 步骤5:

[0864] 在氩气氛下,向9-((6aR,8R,9R,9aS)-9-叠氮基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-8-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-胺(1.48g,2.59mmol)的无水THF(31mL)溶液加入4-二甲基氨基吡啶(153mg,1.25mmol),然后加入二碳酸二叔丁酯(1.2g,5.5mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后将其用EtOAc(40mL)和盐水(60mL)分配。分离有机相,水相进一步用EtOAc(2×40mL)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法(15%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到(叔丁氧基羰基)(9-((6aR,8R,9R,9aS)-9-叠氮基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-8-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)二-氨基甲酸叔丁酯(1.857g)。

[0865] 步骤6:

[0866] 在0℃,氩气氛下,向(叔丁氧基羰基)(9-((6aR,8R,9R,9aS)-9-叠氮基-2,2,4,4-四异丙基四氢-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧杂二硅环辛烷-8-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)二-氨基甲酸叔丁酯(1.85g,2.41mmol)的无水THF(13mL)溶液滴加四丁基氟化铵溶液(6.3mL,1.0M/THF,6.3mmol)。将烧瓶在6℃下搅拌过夜,然后将其用EtOAc(50mL)和盐水

(50mL) 分配。分离有机相,水相进一步用EtOAc ( $2 \times 40\text{mL}$ ) 萃取。将合并的有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (55% EtOAc/己烷) 纯化粗产物,得到(叔丁氧基羰基) (9- ((2R,3R,4S,5R)-3-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-基) -2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸叔丁酯,为固体 (1.117g)。

[0867] 步骤7:

[0868] 在室温下在氩气氛下,向(叔丁氧基羰基) (9- ((2R,3R,4S,5R)-3-叠氮基-4-羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-基) -2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸叔丁酯 (408mg, 0.77mmol) 和  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  (14mg, 0.04mmol) 的无水甲苯 (2mL) 溶液加入2-重氨基丙二酸二乙酯 (173mg, 0.93mmol)。将所得混合物在75°C下搅拌3小时,然后将其冷却至环境温度。然后将反应混合物用EtOAc (20mL) 和盐水 (20mL) 分配。分离有机相,水相进一步用EtOAc ( $2 \times 20\text{mL}$ ) 萃取。将合并的有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并浓缩。通过制备型薄层色谱板纯化残余物,用60% EtOAc/己烷洗脱,得到2- ((2R,3S,4R,5R)-4-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氯-9H-嘌呤-9-基) -3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 丙二酸二乙酯,为粘性油状物 (167mg)。

[0869] 步骤8:

[0870] 在氩气氛下,向2- ((2R,3S,4R,5R)-4-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氯-9H-嘌呤-9-基) -3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 丙二酸二乙酯 (167mg, 0.24mmol) 的无水DMF (1.5mL) 溶液中加入碳酸铯 (119mg, 0.37mmol),然后加入苄基溴 (44mg, 0.26mmol)。在1.5小时内向反应中加入额外量的  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (60mg) 和BnBr (40mg) 并搅拌另外1小时。然后将反应混合物用EtOAc (20mL) 和盐水 (20mL) 分配。分离有机相,水相进一步用EtOAc ( $2 \times 20\text{mL}$ ) 萃取。将合并的有机相干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ),过滤并浓缩。通过制备薄层色谱法 (用40% EtOAc/己烷洗脱) 纯化残余物,得到2- ((2R,3S,4R,5R)-4-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氯-9H-嘌呤-9-基) -3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2-苄基丙二酸二乙酯,为粘性油。

[0871] 步骤9:

[0872] 向2- ((2R,3S,4R,5R)-4-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氯-9H-嘌呤-9-基) -3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2-苄基丙二酸二乙酯 (101mg, 0.13mmol) 的乙醇 (4mL) 溶液加入Lindlar催化剂 (25mg),然后在1大气压的  $\text{H}_2$  下搅拌18个小时。将反应混合物通过硅藻土塞过滤并用甲醇冲洗。浓缩滤液,得到2- ((2R,3S,4R,5R)-4-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氯-9H-嘌呤-9-基) -3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2-苄基丙二酸二乙酯作为产物 (100mg)。

[0873] 步骤10:

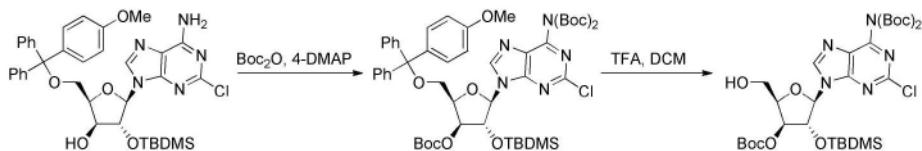
[0874] 向2- ((2R,3S,4R,5R)-4-叠氮基-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基) (叔丁氧基羰基) 氨基) -2-氯-9H-嘌呤-9-基) -3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) -2-苄基丙二酸二乙酯 (100mg, 0.13mmol) 的THF (1.5mL) 和水 (0.75mL) 的溶液加入氢氧化锂一水合物 (65mg, 1.56mmol)。将该物质在环境温度下剧烈搅拌5小时,然后在6°C下搅拌66小时,然后将其冷却至0°C,然后加入1N aq.HCl (1.7mL) 溶液。浓缩反应混合物,得到灰白色粉末 (66mg)。然后将该物质溶于三氟乙酸的二氯甲烷溶液 (1.5mL, 1:1/v:v),并搅拌1小时,然后浓缩。将残余物溶于二氯甲烷 ( $5 \times 5\text{mL}$ ) 中并每次浓缩。通过反相HPLC纯化粗产物,得到2- ((2R,3S,4R,5R)-4-氨基-5-

(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-苄基丙二酸(18mg),为固体。

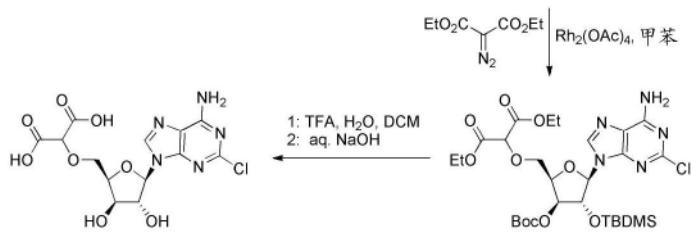
[0875]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 5H), 6.36 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 4.6 (d,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.01 (dd,  $J=2, 11\text{Hz}$ , 1H), 3.80 (dd,  $J=2, 10\text{Hz}$ , 2H), 3.46 (bs, 2H); LC/MS [M+H] $=493$ .

[0876] 实施例20

[0877] 2-(((2R,3R,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)丙二酸的合成



[0878]



[0879] 步骤1:

[0880] 向(2R,3S,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(由2-氯腺苷根据Koole,L.H. et al., Acta Chemica Scandinavica, 43, 665-669, 1989报道的方法合成)(160mg, 0.24mmol)的THF(3mL)溶液加入Boc<sub>2</sub>O(211mg, 0.96mmol)和4-DMAP(6mg, 0.05mmol)。将反应在氩气氛围下搅拌13小时,然后浓缩。通过硅胶上的柱色谱法纯化粗残余物,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4S,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-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-基)氨基甲酸叔丁酯(190mg, 79%收率)。

[0881] 步骤2:

[0882] 在室温下向上述产物(190mg, 0.19mmol)的DCM(4.8mL)溶液中逐滴加入TFA(71 $\mu\text{L}$ , 0.95mmol)。将反应在氩气氛围下搅拌5小时,然后浓缩。通过硅胶上的柱色谱法纯化粗残余物,得到(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4S,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(84mg, 63%收率)。

[0883] 步骤3:

[0884] 将(叔丁氧基羰基)(9-((2R,3R,4S,5R)-4-((叔丁氧基羰基)氧基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基甲酸叔丁酯(84mg, 0.12mmol)和2-重氮基丙二酸二乙酯(28mg, 0.15mmol)的混合物加入10mL圆底烧瓶中并用甲苯共沸两次。在氩气氛围下将残余物溶于甲苯(1.0mL)中,然后加入乙酸铑(II)二聚物(4mg, 0.01mmol)。将反应混合物在75°C下搅拌3小时,然后使其冷却并浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化粗残余物,得到2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)氨基)四氢呋喃-2-基)-2-氯-9H-嘌呤-6-基)氨基)丙二酸(84mg, 63%收率)。

基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(40mg,42%收率)。

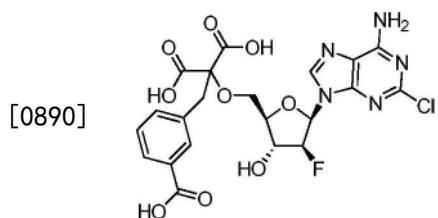
[0885] 步骤4:

[0886] 向2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(40mg,0.05mmol)的DCM(2mL)和水(40μL)溶液,然后滴加TFA(0.50mL)。将反应物搅拌13小时,然后将其蒸发至干,并与乙腈共沸两次。将残余物溶于THF(1.5mL)中,并在室温下加入4MNaOH(50μL,0.20mmol)。将反应搅拌6小时,然后浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物,得到所需化合物2-(((2R,3R,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)丙二酸。

[0887]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.88 (s, 1H), 6.05 (d,  $J=6\text{Hz}$ , 1H), 5.18-5.20 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 4.52-4.63 (dt,  $J=5, 34\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 404.

[0888] 实施例21

[0889] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(4-(苄基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(3-羧基苄基)丙二酸的合成

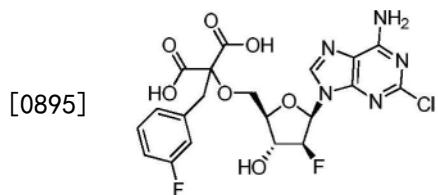


[0891] 按照上述实施例2所述进行操作,但用3-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0892]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81-7.84 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.55 (d,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.30 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.66-4.73 (dt,  $J=5, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 540.

[0893] 实施例22

[0894] 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-(3-氟苄基)丙二酸的合成

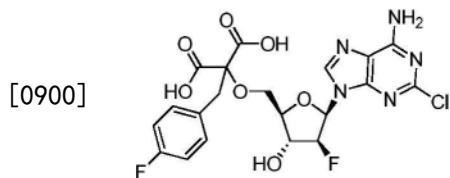


[0896] 如上文实施例2中所述进行,但用3-氟苄基溴代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0897]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.03-7.18 (m, 3H), 6.81-6.82 (m, 1H), 6.41-6.47 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.09-5.29 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.74 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.19 (q,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.36-3.46 (m, 2H); LC/MS [M+H] = 514.

[0898] 实施例23

[0899] 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-(4-氟苄基)丙二酸的合成

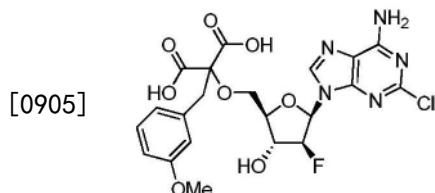


[0901] 如上文实施例2中所述进行,但用4-氟苄基溴代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0902]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.81-6.87 (t,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 6.41-6.47 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.09-5.29 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.74 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 514.

[0903] 实施例24

[0904] 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-(3-甲氧基苄基)丙二酸的合成

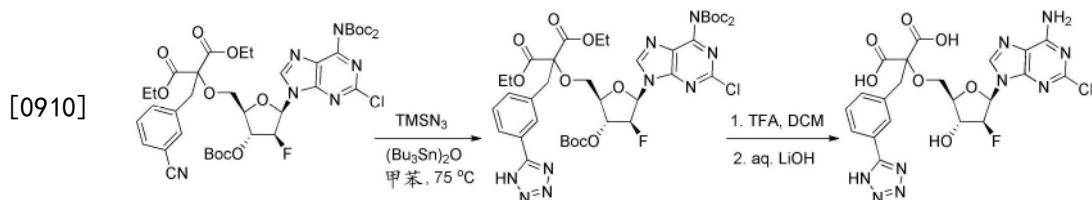


[0906] 如上文实施例2中所述进行,但用3-甲氧基苄基溴代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0907]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 7.01-7.06 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 1H), 6.83-6.85 (m, 2H), 6.64-6.66 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.42-6.48 (dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ , 1H), 5.11-5.31 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.67-4.74 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 3.94-4.10 (m, 2H), 3.60 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 3H), 3.31-3.44 (m, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 526.

[0908] 实施例25

[0909] 2-(3-(1H-四唑-5-基)苄基)-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)丙二酸的合成



[0911] 步骤1:

[0912] 向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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-(3-氯基苄基)丙二酸二乙酯(由2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯与3-(溴甲基)苄睛按照实施例2的方法制备)(380mg, 0.43mmol)的甲苯(8mL)溶液在

4天的时间内分批加入叠氮基三甲基硅烷 (350 $\mu$ L, 2.64mmol) 和双(三丁基锡)氧化物 (66 $\mu$ L, 0.13mmol)。然后将反应混合物在75℃下加热4天,然后在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (0-4% MeOH/DCM) 纯化粗残余物,得到2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)-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-(3-1-H-四唑-5-基苄基)丙二酸二乙酯。

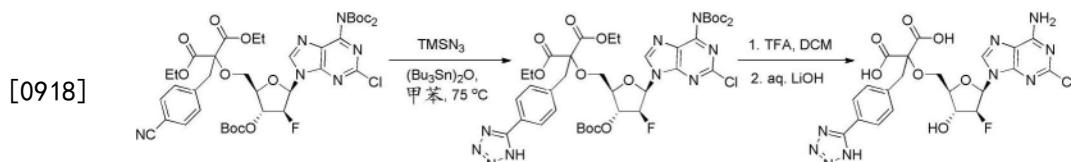
[0913] 步骤2:

[0914] 然后如上文实施例2中所述将2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)-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-(3-1-H-四唑-5-基苄基)丙二酸二乙酯转化为标题化合物。

[0915]  $^1$ H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77-7.79 (d, J=7Hz, 1H), 7.47-7.50 (d, J=8Hz, 1H), 7.38 (t, J=7Hz, 1H), 6.35-6.46 (m, 1H), 5.06-5.27 (m, 1H), 4.66-4.80 (m, 1H), 4.20-4.21 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 2H), 3.44-3.62 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 564.

[0916] 实施例26

[0917] 2-(4-(1H-四唑-5-基) 苄基)-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)丙二酸的合成

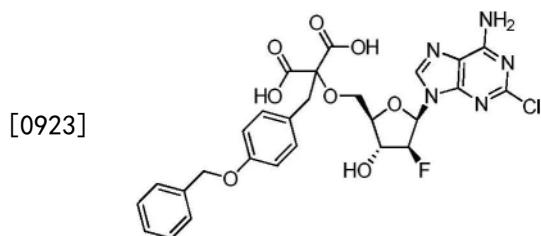


[0919] 通过用4-(溴甲基) 苄腈替换3-(溴甲基) 苄腈,如上文实施例25中所述制备标题化合物,分离出标题化合物,为白色固体。

[0920]  $^1$ H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.79-7.82 (d, J=8Hz, 2H), 7.50-7.52 (d, J=8Hz, 2H), 6.42-6.47 (dd, J=4, 13Hz, 1H), 5.09-5.29 (dt, J=4, 53Hz, 1H), 4.65-4.74 (dt, J=4, 17Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.98-4.14 (m, 2H), 3.46-3.58 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 564.

[0921] 实施例27

[0922] 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-(4-(苄基氧基) 苄基)丙二酸的合成

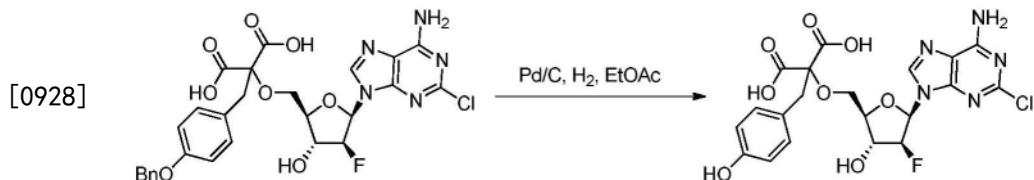


[0924] 按上述实施例2所述进行操作,但用1-(苄基氧基)-4-(氯甲基) 苯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0925]  $^1$ H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz)  $\delta$  8.33 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.17-7.20 (d, J=8Hz, 2H), 6.72-6.75 (d, J=9Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J=5, 12Hz, 1H), 5.10-5.29 (dt, J=4, 52Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.66-4.75 (dt, J=5, 18Hz, 1H), 4.15-4.17 (m, 1H), 3.93-4.08 (m, 2H), 3.30-3.41 (dd, J=5, 14Hz, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 602.

[0926] 实施例28

[0927] 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-(4-羟基苄基)丙二酸的合成

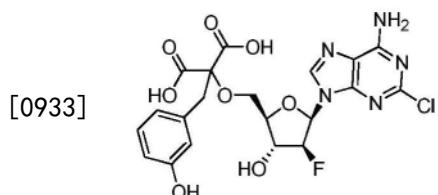


[0929] 向-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(苄基氧基)苄基)丙二酸(实施例27)(280mg)的EtOAc(10mL)溶液加入Pd/C(50mg,10%wt.)。将所得混合物在1大气压的H<sub>2</sub>下搅拌1.5小时,然后将其滤出。浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。

[0930] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.33-8.34 (d, J=2Hz, 1H), 7.09-7.12 (d, J=9Hz, 2H), 6.58-6.61 (d, J=8Hz, 2H), 6.40-6.46 (dd, J=4, 14Hz, 1H), 5.05-5.27 (dt, J=4, 52Hz, 1H), 4.63-4.71 (dt, J=4, 33Hz, 1H), 4.14-4.18 (q, J=5Hz, 1H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.46 (bs, 2H); LC/MS [M+H]=512.

[0931] 实施例29

[0932] 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-(3-羟基苄基)丙二酸的合成

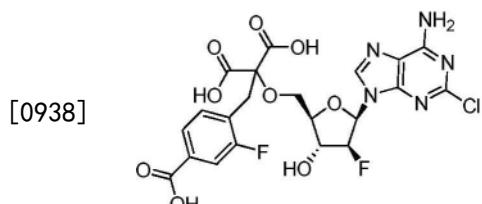


[0934] 按照上述实施例2和28所述进行,但用1-(苄氧基)-3-(氯甲基)苯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0935] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.37 (s, 1H), 6.94-6.99 (t, J=8Hz, 1H), 6.76-6.78 (m, 2H), 6.56-6.59 (d, J=8Hz, 1H), 6.41-6.46 (dd, J=3, 12Hz, 1H), 5.08-5.27 (dt, J=4, 52Hz, 1H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.92-4.07 (m, 2H), 3.35 (m, 2H); LC/MS [M+H]=512.

[0936] 实施例30

[0937] 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-(4-羧基-2-氟苄基)丙二酸的合成



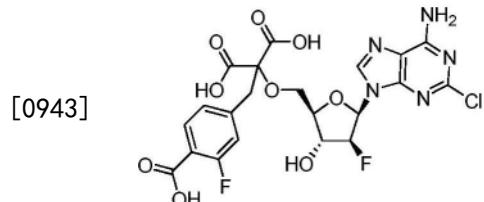
[0939] 如上文实施例2中所述进行,但用4-(溴甲基)-3-氟苯甲酸甲酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0940] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.25 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 3H), 6.38-6.44 (dd, J=4,

14Hz, 1H), 5.05-5.25 (dt,  $J=5, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 4.12-4.16 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H); LC/MS [M+H] = 558.

[0941] 实施例31

[0942] 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-(4-羧基-3-氟苄基)丙二酸的合成

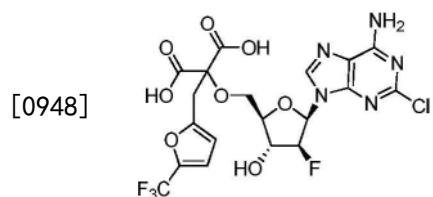


[0944] 如上文实施例2中所述进行,但用4-(溴甲基)-2-氟苯甲酸甲酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0945]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.32 (bs, 1H), 7.69-7.74 (t,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.12-7.16 (m, 2H), 6.41-6.47 (dd,  $J=5, 14\text{Hz}$ , 1H), 5.06-5.28 (dt,  $J=5, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.44 (bs, 2H); LC/MS [M+H] = 558.

[0946] 实施例32

[0947] 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-((5-(三氟甲基)呋喃-2-基)甲基)-丙二酸的合成

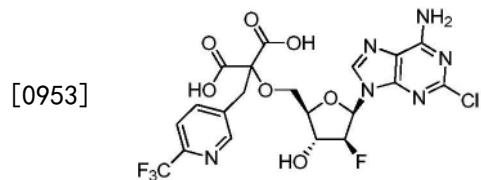


[0949] 如上文实施例2中所述进行,但用2-(溴甲基)-5-(三氟甲基)呋喃代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0950]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 6.78-6.79 (m, 4H), 6.39-6.45 (m, 2H), 5.06-5.26 (dt,  $J=4, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.71 (dt,  $J=4, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.13-4.16 (m, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.58 (bs, 2H); LC/MS [M+H] = 554.

[0951] 实施例33

[0952] 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-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)丙二酸的合成



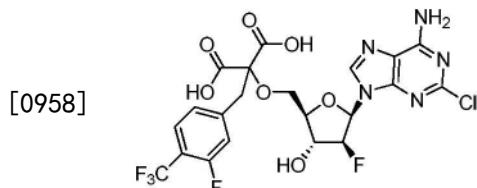
[0954] 按上述实施例2所述进行,但用5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)吡啶代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0955]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.60 (bs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.51-6.59 (dd,  $J=2, 22\text{Hz}$ , 1H), 5.08-5.27 (dt,  $J=4, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.71 (dt,

$J=5,17\text{Hz},1\text{H}$ , $4.21\text{-}4.24(\text{m},1\text{H})$ , $3.96\text{-}4.17(\text{m},2\text{H})$ , $3.45\text{-}3.59(\text{q},J=15\text{Hz},2\text{H})$ ;LC/MS [M+H] $=565$ .

[0956] 实施例34

[0957] 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-(3-氟-4-(三氟甲基)苄基)丙二酸的合成

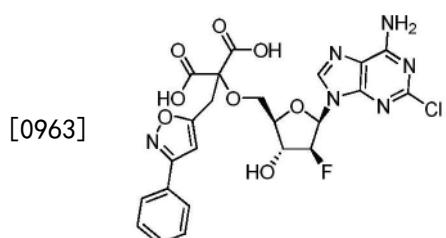


[0959] 按照上述实施例2所述进行操作,但用4-(溴甲基)-2-氟-1-(三氟甲基)苯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0960]  $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}) \delta 8.76(\text{s}, 1\text{H}), 7.27\text{-}7.49(\text{m}, 3\text{H}), 6.51\text{-}6.56(\text{dd}, J=4, 10\text{Hz}, 1\text{H}), 5.18\text{-}5.39(\text{dt}, J=5, 52\text{Hz}, 1\text{H}), 4.62\text{-}4.71(\text{dt}, J=5, 17\text{Hz}, 1\text{H}), 4.21\text{-}4.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.96\text{-}4.17(\text{m}, 2\text{H}), 3.45\text{-}3.59(\text{q}, J=15\text{Hz}, 2\text{H})$ ;LC/MS [M+H] $=582$ .

[0961] 实施例35

[0962] 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-((3-苯基异噁唑-5-基)甲基)丙二酸的合成

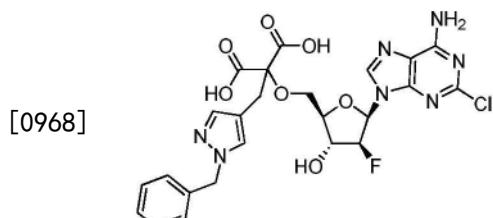


[0964] 如上文实施例2中所述进行,但用5-(溴甲基)-3-苯基异噁唑代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0965]  $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}) \delta 8.96(\text{s}, 1\text{H}), 7.40\text{-}7.80(\text{m}, 5\text{H}), 6.51\text{-}6.56(\text{dd}, J=4, 10\text{Hz}, 1\text{H}), 6.29(\text{s}, 1\text{H}), 5.18\text{-}5.39(\text{dt}, J=5, 52\text{Hz}, 1\text{H}), 4.60\text{-}4.69(\text{dt}, J=5, 17\text{Hz}, 1\text{H}), 4.21\text{-}4.24(\text{m}, 1\text{H}), 3.98\text{-}4.19(\text{m}, 2\text{H}), 3.45\text{-}3.59(\text{q}, J=15\text{Hz}, 2\text{H})$ ;LC/MS [M+H] $=563$ .

[0966] 实施例36

[0967] 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-((1-苄基-1H-吡唑-4-基)甲基)丙二酸的合成



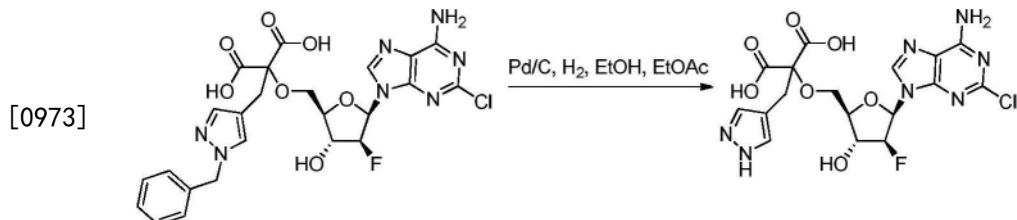
[0969] 按上述实施例2所述进行,但用1-苄基-4-(溴甲基)-1H-吡唑代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0970]  $^1\text{H NMR} (\text{CD}_3\text{OD}, 300\text{MHz}) \delta 8.45(\text{s}, 1\text{H}), 7.56(\text{s}, 1\text{H}), 7.414(\text{s}, 1\text{H}), 7.17\text{-}7.23(\text{m},$

3H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.39-6.45 (dd,  $J=4, 12\text{Hz}$ , 1H), 5.10-5.31 (m, 3H), 4.65-4.75 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.14-4.17 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 3.93-4.02 (m, 2H), 3.30-3.36 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=576$ .

[0971] 实施例37

[0972] 2-((1H-吡唑-4-基)甲基)-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)丙二酸的合成

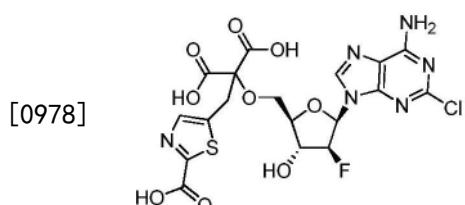


[0974] 2-((1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸由实施例36(200mg)通过脱苄基化,用Pd/C(50mg,10wt%),在EtOH(0.5mL)和EtOAc(5mL)的混合物中,在1大气压的H<sub>2</sub>下制备。1小时后滤除催化剂,浓缩滤液,得到标题化合物,为白色固体。

[0975]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.46 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 6.44-6.49 (dd,  $J=5, 12\text{Hz}$ , 1H), 5.12-5.31 (dt,  $J=4, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.74 (dt,  $J=5, 13\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.22 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.36 (bs, 2H); LC/MS [M+H] $=486$ .

[0976] 实施例38

[0977] 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-((2-羧基噻唑-5-基)甲基)丙二酸的合成

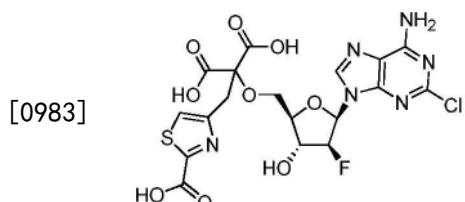


[0979] 按上述实施例2所述进行操作,但用4-(溴甲基)噻唑-2-羧酸甲酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0980]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.38 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.59 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 6.41-6.48 (m, 1H), 5.05-5.25 (dt,  $J=3, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 4.22-4.24 (m, 1H), 3.98 (bs, 2H), 3.66 (bs, 2H); LC/MS [M+H] $=548$ .

[0981] 实施例39

[0982] 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-((2-羧基噻唑-4-基)甲基)丙二酸的合成

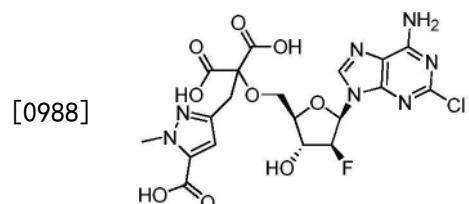


[0984] 按上述实施例2所述进行,但用5-(溴甲基)噻唑-2-羧酸甲酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0985]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.48 (bs, 1H), 7.64 (bs, 1H), 6.41-6.44 (dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ , 1H), 5.14-5.33 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.73-4.79 (m, 1H), 4.01-4.04 (m, 1H), 3.70-3.79 (m, 2H), 3.73 (bs, 2H); LC/MS [M+H] $=547$ .

[0986] 实施例40

[0987] 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-((5-羧基-1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)丙二酸的合成

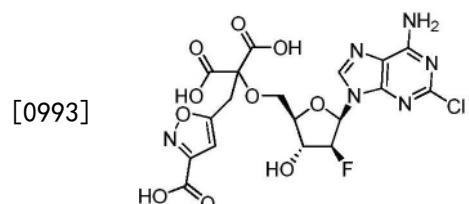


[0989] 按上述实施例2所述进行操作,但用5-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0990]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.90 (bs, 1H), 6.51-6.56 (dd,  $J=4, 10\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (s, 1H), 5.19-5.40 (dt,  $J=4.7, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.61-4.70 (dt,  $J=5, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.45-3.59 (q,  $J=15\text{Hz}$ , 2H); LC/MS [M+H] $=543$ .

[0991] 实施例41

[0992] 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-((3-羧基异恶唑-5-基)甲基)丙二酸的合成

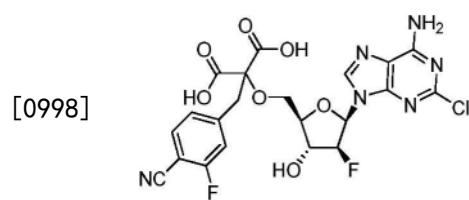


[0994] 按上述实施例2所述进行,但用5-(溴甲基)异恶唑-3-羧酸乙酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[0995]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.98 (bs, 1H), 6.51-6.56 (dd,  $J=4, 10\text{Hz}$ , 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18-5.39 (dt,  $J=5, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.71 (dt,  $J=5, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.97-4.17 (m, 2H), 3.43-3.56 (q,  $J=15\text{Hz}$ , 2H); LC/MS [M+H] $=531$ .

[0996] 实施例42

[0997] 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-(4-氰基-3-氟苄基)丙二酸的合成



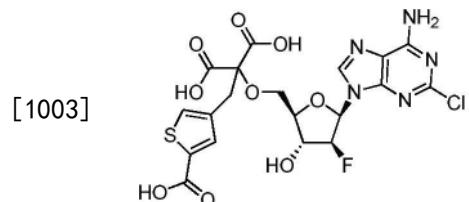
[0999] 如上文实施例2中所述进行,但用4-(溴甲基)-2-氟苄腈代替苄基溴,分离出标题

化合物,为白色固体。

[1000]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.35 (bs, 1H), 7.04-7.57 (m, 3H), 6.48-6.54 (dd,  $J=4$ , 10Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt,  $J=5$ , 52Hz, 1H), 4.65-4.75 (dt,  $J=5$ , 17Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.94-4.18 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=539$ .

[1001] 实施例43

[1002] 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-((5-羧基噻吩-3-基)甲基)丙二酸的合成

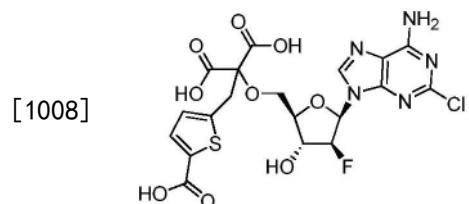


[1004] 如上文实施例2中所述进行,但用4-(溴甲基)噻吩-2-羧酸乙酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1005]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.40 (bs, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.44-6.49 (dd,  $J=3$ , 11Hz, 1H), 5.03-5.30 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.39-3.53 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=546$ .

[1006] 实施例44

[1007] 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-((5-羧基噻吩-2-基)甲基)丙二酸的合成

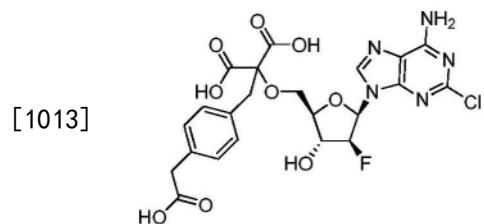


[1009] 按上述实施例2所述进行,但用5-(溴甲基)噻吩-2-羧酸乙酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1010]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 7.52-7.53 (d,  $J=4$ Hz, 1H), 6.99-7.00 (d,  $J=4$ Hz, 1H), 6.41-6.47 (dd,  $J=4$ , 14Hz, 1H), 5.07-5.26 (dt,  $J=3$ , 48Hz, 1H), 4.68-4.76 (dt,  $J=4$ , 18Hz, 1H), 4.18-4.21 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.66 (s, 2H); LC/MS [M+H] $=546$ .

[1011] 实施例45

[1012] 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-(4-(羧基甲基)苯基)丙二酸的合成



[1014] 按上述实施例2所述进行操作,但用2-(4-(溴甲基)苯基)乙酸乙酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1015]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  88.32 (bs, 1H), 7.24-7.26 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.08-7.10 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.72 (dt,  $J=4, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 2H), 3.40 (bs, 2H); LC/MS [M+H] $=554$ .

#### [1016] 实施例46

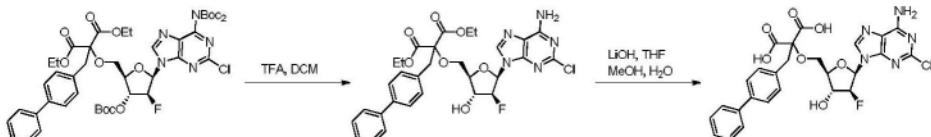
[1017] 2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸;

[1018] (R)-2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧代丙酸;

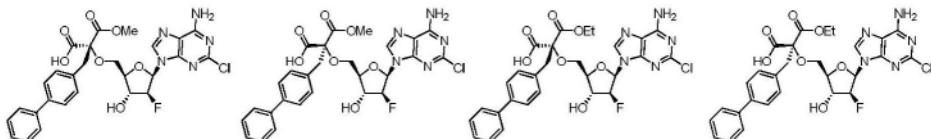
[1019] (S)-2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基-3-氧代丙酸;

[1020] (R)-2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧代丙酸;和

[1021] (S)-2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧代丙酸的合成



#### [1022]



#### [1023] 步骤1:

[1024] 将2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-N-(双-(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯(200mg, 0.22mmol) (通过根据实施例2所述的方法用4-苯基苄基溴将N6,N6-双-(叔丁氧基羰基)-2'-阿拉伯糖-氟-2'-脱氧-3'-0-(叔丁氧基羰基)-2-氯-腺苷烷基化制备) 溶于DCM(5mL)中, 然后在室温下加入TFA(1.5mL)。将所得混合物搅拌7小时, 然后浓缩。将残余物再吸收于DCM( $3 \times 5\text{mL}$ )中并每次减压浓缩以除去过量的TFA, 得到2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯。

#### [1025] 步骤2:

[1026] 向2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯(0.22mmol)在MeOH(2mL), THF(2mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (2mL)的混合物中的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (90mg, 2.15mmol)。将所得混合物在室温下搅拌5小时, 然后减压除去有机挥发物。将残余物重新溶解在 $\text{H}_2\text{O}$ (2mL)中并用1N aq.HCl溶液酸化至pH5, 然后减压浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物, 得到标题化合物, 为白色固体。

[1027] 2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)丙二酸:

[1028]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.34 (bs, 1H), 7.27-7.46 (m, 9H), 6.41-6.46 (dd,  $J=5, 12\text{Hz}$ , 1H), 5.09-5.30 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.77 (dt,  $J=4, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 572.

[1029] 2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧代丙酸(甲基非对映异构体1):

[1030]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (bs, 1H), 7.26-7.48 (m, 9H), 6.42-6.47 (dd,  $J=5, 12\text{Hz}$ , 1H), 5.10-5.31 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.67-4.77 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 586.

[1031] 2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-甲氧基-3-氧代丙酸(甲基非对映异构体2):

[1032]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (bs, 1H), 7.25-7.47 (m, 9H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 12\text{Hz}$ , 1H), 5.10-5.30 (dt,  $J=4, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.66-4.76 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 586.

[1033] 2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧代丙酸(乙基非对映异构体1):

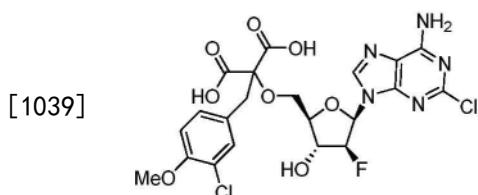
[1034]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.33 (bs, 1H), 7.26-7.48 (m, 9H), 6.44-6.49 (dd,  $J=5, 8\text{Hz}$ , 1H), 5.11-5.31 (dt,  $J=4, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.17-4.25 (m, 3H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.44 (bs, 2H), 1.24-1.28 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 600.

[1035] 2-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-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)-3-乙氧基-3-氧代丙酸(乙基非对映异构体2):

[1036]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (bs, 1H), 7.25-7.47 (m, 9H), 6.40-6.46 (dd,  $J=5, 12\text{Hz}$ , 1H), 5.10-5.30 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.77 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.22-4.29 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 4.10-4.19 (m, 2H), 3.93-3.98 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 1.25-1.30 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 600.

[1037] 实施例47

[1038] 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-(3-氯-4-甲氧基苄基)丙二酸的合成



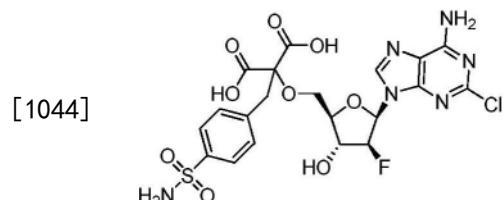
[1040] 按上述实施例2所述进行,但用4-(溴甲基)-2-氯-1-甲氧基苯代替苄基溴,分离出

标题化合物,为白色固体。

[1041]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.34 (bs, 1H), 7.27-7.28 (d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.27-7.28 (dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ , 1H), 6.77-6.80 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.43-6.48 (dd,  $J=4, 11\text{Hz}$ , 1H), 5.11-5.31 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.69-4.83 (dt,  $J=5, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.93-4.10 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.27-3.34 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 560.

[1042] 实施例48

[1043] 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-(4-氨磺酰基苄基)丙二酸的合成

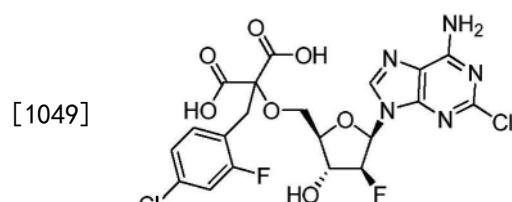


[1045] 如上文实施例2中所述进行,但用4-(溴甲基)苯磺酰胺代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1046]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.70-7.73 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.47-7.49 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 14\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.70 (dt,  $J=5, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.16-4.20 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.34-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 575.

[1047] 实施例49

[1048] 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-(4-氯-2-氟苄基)丙二酸的合成

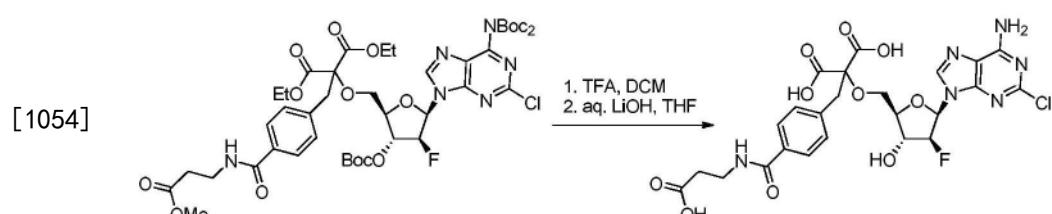


[1050] 如上文实施例2中所述进行,但用4-氯-2-氟苄基溴代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1051] [M+H]<sup>+</sup> = 548。

[1052] 实施例50

[1053] 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-(4-((2-羧基乙基)氨基甲酰基)-苄基)丙二酸的合成



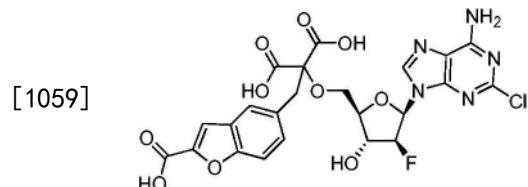
[1055] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氧基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-((3-甲氧基-

3-(3-氧代丙基)氨基甲酰基)-苄基)丙二酸二乙酯如上文实施例2中所述制备,但用3-(4-(溴甲基)苯甲酰胺基)丙酸甲酯代替苄基溴。分离出标题化合物,为白色固体。

[1056]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.59-7.62 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.40 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.40-6.46 (dd,  $J=5, 14\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.71 (dt,  $J=4, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.57-3.62 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 3.42-3.52 (m, 2H), 2.59-2.64 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 611.

[1057] 实施例51

[1058] - ((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-((2-羧基苯并呋喃-5-基)甲基)-丙二酸的合成

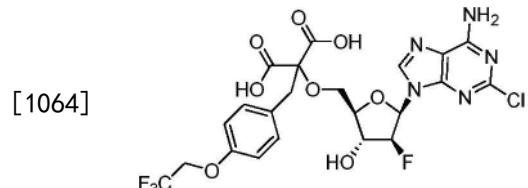


[1060] 如上文实施例2中所述进行,但用5-(溴甲基)苯并呋喃-2-羧酸甲酯代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1061]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.64-7.67 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39-7.42 (dd,  $J=1, 9\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (s, 1H), 6.45-6.49 (dd,  $J=7, 7\text{Hz}$ , 1H), 5.16-5.38 (dt,  $J=6, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 4.18-4.25 (m, 2H), 3.88-3.93 (dd,  $J=3, 10\text{Hz}$ , 2H), 3.45-3.64 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 580.

[1062] 实施例52

[1063] 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-(4-(2,2,2-三氟乙氧基)苄基)-丙二酸的合成

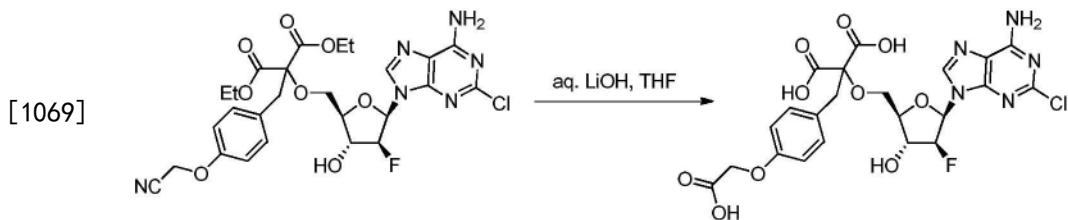


[1065] 按照上述实施例2所述进行,但用1-(溴甲基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯代替苄基溴,标题化合物被分离为白色固体。

[1066]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.23-7.26 (d,  $J=9\text{Hz}$ , 2H), 6.76-6.79 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.08-5.28 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.73 (dt,  $J=4, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.95-4.08 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 594.

[1067] 实施例53

[1068] 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-(4-(羧基甲氧基)苄基)-丙二酸的合成



[1070] 步骤1:

[1071] 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-(4-(氰基甲氧基)苄基)丙二酸二乙酯按照上述实施例2中描述的方法制备,但用2-(4-(溴甲基)苯氧基)乙腈代替苄基溴。

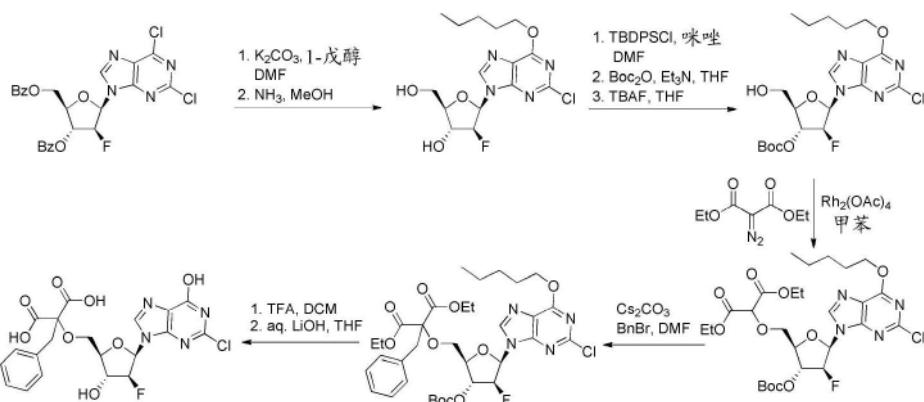
[1072] 步骤2:

[1073] 然后将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-(4-(氰基甲氧基)苄基)丙二酸二乙酯用aq.LiOH/THF处理,水解成相应的酸。分离出标题化合物,为白色固体。

[1074]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.20-7.23 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.71-6.74 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.35-3.42 (m, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 570.

[1075] 实施例54

[1076] 2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-羟基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸的合成



[1077] 步骤1:

[1079] 向((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(2.00g, 3.77mmol)的DMF溶液中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (625mg, 4.52mmol)和1-戊醇(655 $\mu\text{L}$ , 6.03mmol)。将所得混合物在40℃下搅拌2小时,然后将其冷却至室温并用EtOAc和水稀释。分离有机层,用盐水洗涤,干燥( $\text{MgSO}_4$ )并浓缩。将该粗品溶于MeOH(20mL)中并冷却至0℃。向该混合物中加入 $\text{NH}_3$ 在MeOH中的溶液(19mL, 2.0M/MeOH)。在18小时内将反应混合物从0℃搅拌至环境温度,然后在减压下浓缩。通过 $\text{SiO}_2$ 柱色谱法(0-5% MeOH/DCM)纯化粗产物,得到(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-(戊基氧基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇。

[1080] 步骤2-4:

[1081] 然后按照实施例1所述的方法将(2R,3R,4S,5R)-5-(2-氯-6-(戊基氧基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)四氢呋喃-3-醇转化为2-(((2R,3R,4S,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(2-氯-6-(戊基氧基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯。

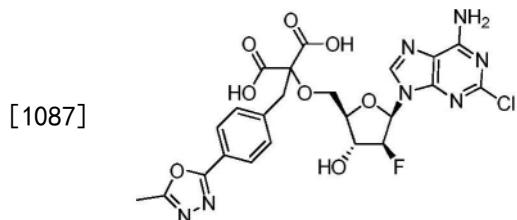
[1082] 步骤5:

[1083] 在室温下,向2-(((2R,3R,4S,5R)-3-((叔丁氧基羰基)氧基)-5-(2-氯-6-(戊基氧基)-9H-嘌呤-9-基)-4-氟四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(210mg,0.29mmol)的DCM(4mL)溶液加入TFA(2.0mL)。然后将反应混合物搅拌8小时,然后减压浓缩。将残余物重新溶解在DCM(2×5mL)中并再浓缩。将粗产物溶于THF(3mL)和水(3mL)的混合物中,然后加入LiOH·H<sub>2</sub>O(139mg)。然后将反应在室温下搅拌48小时,然后在减压下浓缩。将残余物重新溶解在水(2mL)中并用1N aq.HCl溶液酸化至pH6,然后浓缩。通过反相HPLC纯化粗残余物,得到标题化合物,为白色固体。

[1084] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ 8.25(s,1H), 7.16-7.30(m,5H), 6.38-6.45(dd,J=4,15Hz,1H), 5.05-5.25(dt,J=4,52Hz,1H), 4.59-4.68(dt,J=5,17Hz,1H), 4.15-4.19(q,J=5Hz,1H), 3.96-4.05(m,2H), 3.40(bs,2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup>=497.

[1085] 实施例55

[1086] 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-(4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苄基)丙二酸的合成

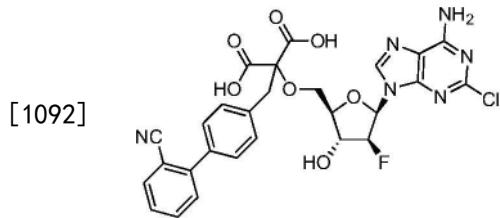


[1088] 按上述实施例2所述进行,但用2-(4-(溴甲基)苯基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1089] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz) δ 8.26(s,1H), 7.66-7.69(d,J=8Hz,2H), 7.37-7.39(d,J=8Hz,2H), 6.42-6.47(dd,J=5,9Hz,1H), 5.14-5.33(dt,J=4,53Hz,1H), 4.62-4.70(dt,J=5,19Hz,1H), 4.15-4.20(m,2H), 3.92-3.96(m,1H), 3.32-3.52(q,J=15Hz,2H), 2.61(s,3H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup>=578.

[1090] 实施例56

[1091] 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-(2'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-甲基)丙二酸的合成

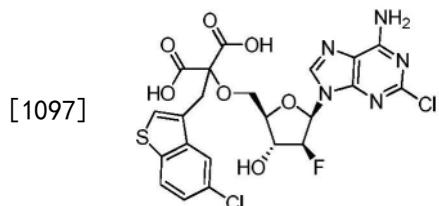


[1093] 如上文实施例2中所述进行,但用4'-(溴甲基)-[1,1'-联苯基]-2-甲腈代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1094]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.41 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 7.70-7.73 (dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.58 (dd,  $J=1, 8\text{Hz}$ , 1H), 7.29-7.49 (m, 6H), 6.41-6.46 (dd,  $J=5, 11\text{Hz}$ , 1H), 5.12-5.33 (dt,  $J=5, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.69-4.79 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.10-4.21 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=597$ .

[1095] 实施例57

[1096] 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-((5-氯苯并[b]噻吩-3-基)甲基)-丙二酸的合成

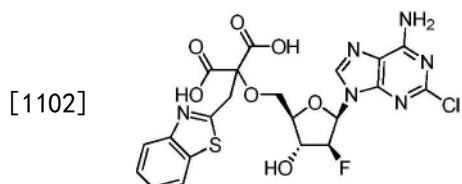


[1098] 如上文实施例2中所述进行,但用3-(溴甲基)-5-氯苯并[b]噻吩代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1099]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.43 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 6.99-7.02 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 6.44-6.49 (dd,  $J=5, 10\text{Hz}$ , 1H), 5.16-5.34 (m, 1H), 4.72-4.82 (dt,  $J=6, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.57-3.71 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=586$ .

[1100] 实施例58

[1101] 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-(苯并[d]噻唑-2-基甲基)丙二酸的合成

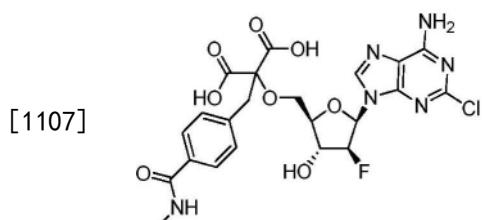


[1103] 按上述实施例2所述进行,但用2-(溴甲基)苯并[d]噻唑代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1104]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.35 (s, 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.28-7.41 (m, 2H), 6.37-6.42 (dd,  $J=4.5, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.08-5.11 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.72-4.81 (dt,  $J=4, 17\text{Hz}$ , 1H), 4.08-4.19 (m, 3H), 3.99 (s, 2H); LC/MS [M+H] $=553$ .

[1105] 实施例59

[1106] 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-(4-(甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸的合成

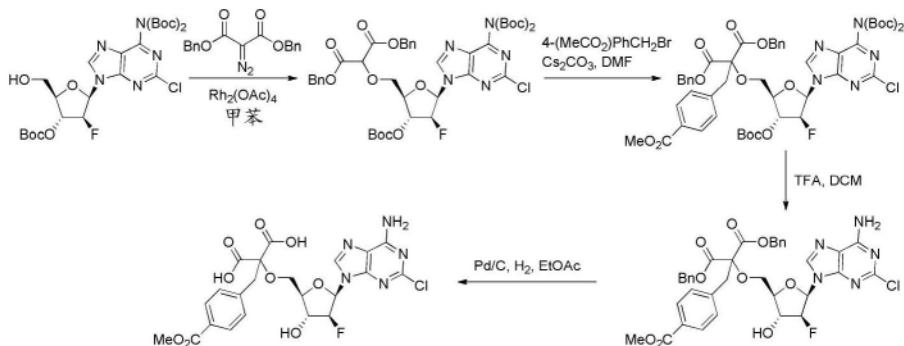


[1108] 按照上述实施例2所述进行操作,但用4-(溴甲基)-N-甲基苯甲酰胺代替苄基溴,分离出标题化合物,为白色固体。

[1109]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.26 (s, 1H), 7.59-7.62 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.37-7.40 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4, 13\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.71 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 4.17-4.18 (q,  $J=4\text{Hz}$ , 3H), 3.97-4.10 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=553$ .

[1110] 实施例60

[1111] 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-(4-(甲氧基羰基)苄基)丙二酸的合成



[1112]

[1113] 步骤1:

[1114] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(N-(叔丁氧基羰基)(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二苄基酯按照上述实施例1所述,通过使用重氮基丙二酸二苄基酯代替重氮基丙二酸二乙基酯进行制备。

[1115] 步骤2:

[1116] 按上述实施例2所述进行,但用4-(溴甲基)苯甲酸甲酯代替苄基溴,然后用TFA处理除去Boc基团,得到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-(4-(甲氧基羰基)苄基)丙二酸二苄基酯。

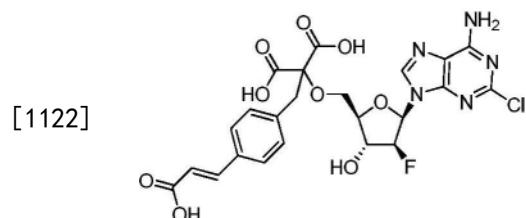
[1117] 步骤3-4:

[1118] 按照实施例28所述的方法,从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-(4-(甲氧基羰基)苄基)丙二酸二苄基酯分离标题化合物,为白色固体。

[1119]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.27 (s, 1H), 7.69-7.71 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 7.36-7.38 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 2H), 6.42-6.47 (dd,  $J=5, 11\text{Hz}$ , 1H), 5.11-5.31 (dt,  $J=5, 53\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.77 (dt,  $J=5, 18\text{Hz}$ , 1H), 3.94-4.18 (m, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.42-3.52 (m, 2H); LC/MS [M+H] $=554$ .

[1120] 实施例61

[1121] 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-(4-(E)-2-羧基乙烯基)苄基丙二酸的合成



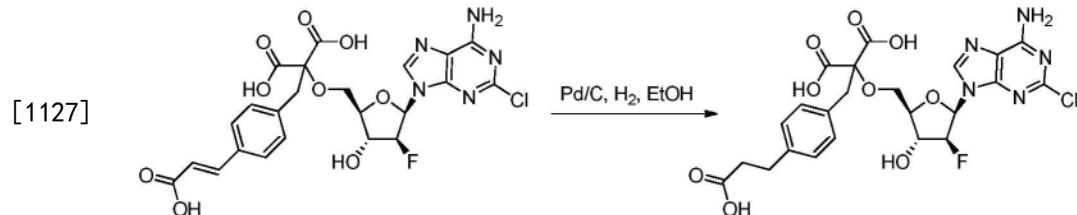
[1122] 如上文实施例2中所述进行,但用3-(4-溴甲基)肉桂酸甲酯代替苄基溴,分离出标

题化合物,为白色固体。

[1124] LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 567.

[1125] 实施例62

[1126] 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-(4-(2-羧基乙基)苄基)丙二酸的合成

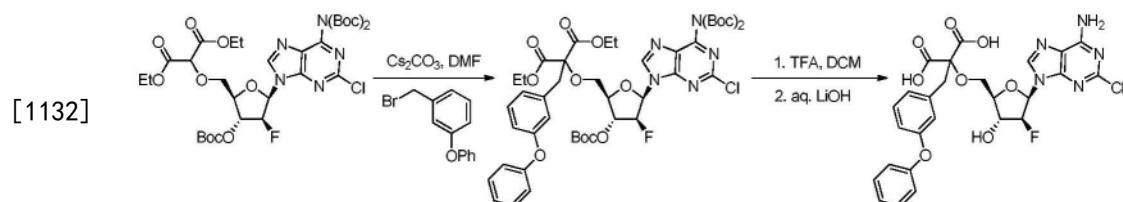


[1128] 标题化合物由2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-(4-(E)-2-羧基乙烯基)苄基)丙二酸(实施例58)通过在1大气压的H<sub>2</sub>下,在EtOH中用Pd/C还原烯键来制备。分离出标题化合物,为白色固体。

[1129] LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 568.

[1130] 实施例63

[1131] 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-(3-苯氧基苄基)丙二酸的合成

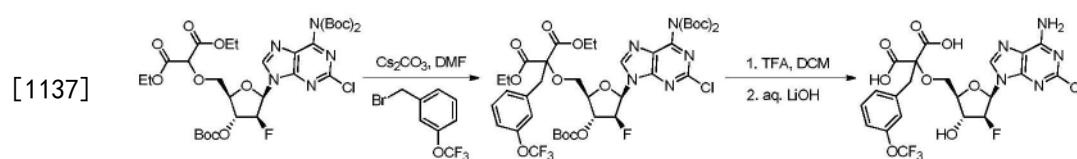


[1133] 如上文实施例2中所述进行,但用3-(苯氧基)苄基溴代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1134] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.38 (bs, 1H), 7.02-7.22 (m, 6H), 6.70-6.81 (m, 3H), 6.37-6.41 (dd, J=4.3, 13Hz, 1H), 5.07-5.25 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 1H), 3.93-4.18 (m, 3H), 3.24 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 589.

[1135] 实施例64

[1136] 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-(3-(三氟甲氧基)苄基)丙二酸的合成

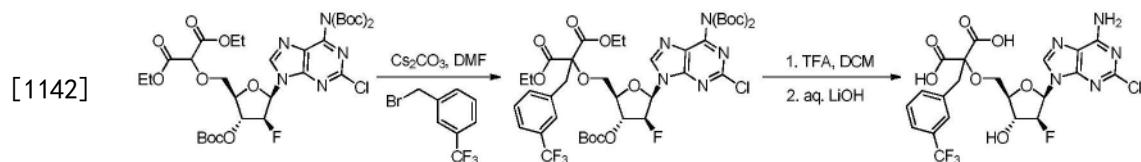


[1138] 如上文实施例2中所述进行,但用3-三氟甲氧基苄基溴代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1139] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.34 (bs, 1H), 7.20-7.29 (m, 3H), 7.01-7.04 (d, 1H), 6.42-6.48 (dd, J=4, 13Hz, 1H), 5.08-5.28 (dt, J=4.7, 52Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt, J=5, 17Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.98-4.10 (m, 2H), 3.44-3.45 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 580.8.

[1140] 实施例65

[1141] 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-(3-(三氟甲基)苄基)丙二酸的合成

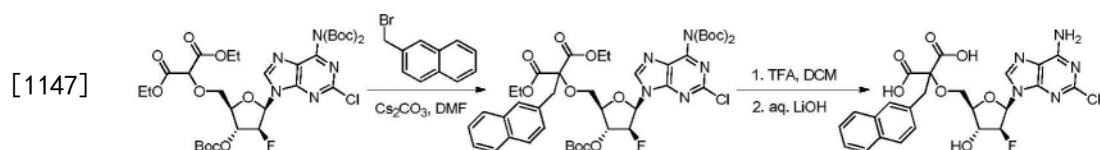


[1143] 如上文实施例2中所述进行,但用3-三氟甲基苄基溴代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1144]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.96 (bs, 1H), 7.37-7.59 (m, 4H), 6.51-6.56 (dd,  $J=4$ , 10Hz, 1H), 5.18-5.39 (dt,  $J=4.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.62-4.71 (dt,  $J=5, 17$ Hz, 1H), 4.21-4.24 (m, 1H), 3.96-4.17 (m, 2H), 3.45-3.59 (q,  $J=15$ Hz, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 564.8.

[1145] 实施例66

[1146] 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-(萘-2-基甲基)丙二酸的合成

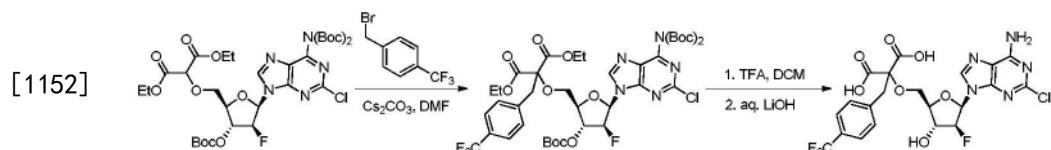


[1148] 如上文实施例2中所述进行,但用萘-2-基甲基溴代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1149]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.29 (bs, 1H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.51-7.53 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.36-7.39 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.19-7.30 (m, 2H), 6.40-6.45 (dd,  $J=4.7, 10.6$ Hz, 1H), 5.10-5.30 (dt,  $J=4.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.71-4.77 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 3.91-4.12 (m, 2H), 3.49-3.62 (q,  $J=11$ Hz, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 546.9.

[1150] 实施例67

[1151] 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-(4-(三氟甲基)苄基)丙二酸的合成

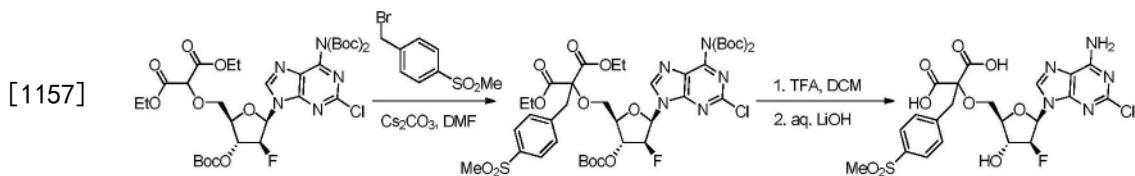


[1153] 如上文实施例2中所述进行,但用4-三氟甲基苄基溴代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1154]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.31 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4.3, 13.4$ Hz, 1H), 5.08-5.29 (dt,  $J=4.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.63-4.88 (dt,  $J=3.9, 17.5$ Hz, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.49 (m, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 564.8.

[1155] 实施例68

[1156] 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-(4-(甲基磺酰基)苄基)丙二酸的合成

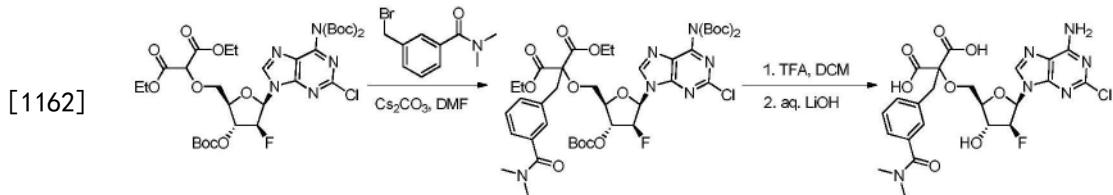


[1158] 如上文实施例2中所述进行,但用4-甲基磺酰基苄基溴代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1159]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.28 (d,  $J=1\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.75 (dd,  $J=8.3, 50\text{Hz}$ , 2H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4.6, 13.3\text{Hz}$ , 1H), 5.08-5.26 (dt,  $J=4.1, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.68 (dt,  $J=4.9, 17.6\text{Hz}$ , 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.99-4.10 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.03 (s, 3H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}] = 574.9.$

[1160] 实施例69

[1161] 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-(3-(二甲基氨基甲酰基)苄基)丙二酸的合成

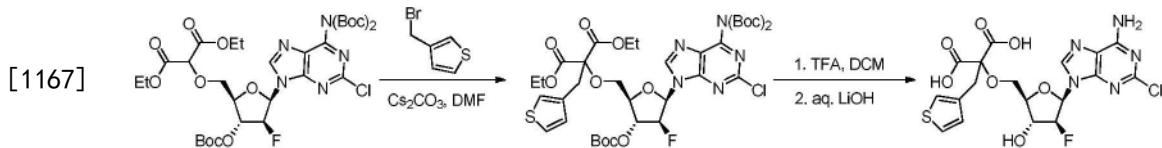


[1163] 如上文实施例2中所述进行,但用3-(溴甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1164]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.42 (bs, 1H), 7.20-7.41 (m, 4H), 6.41-6.47 (dd,  $J=4.4, 13.3\text{Hz}$ , 1H), 5.08-5.28 (dt,  $J=4, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.59-4.68 (dt,  $J=4.3, 17.6\text{Hz}$ , 1H), 4.14-4.19 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 4.02-4.05 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}] = 568.$

[1165] 实施例70

[1166] 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-(噻吩-3-基甲基)丙二酸的合成

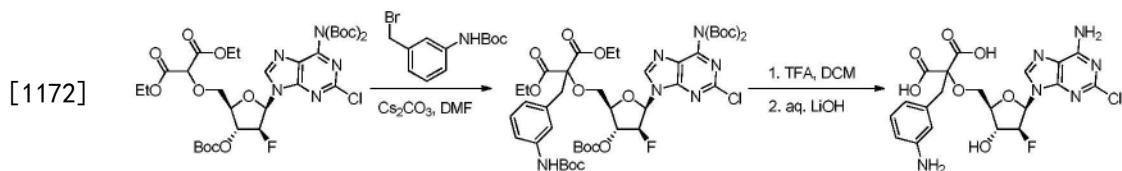


[1168] 如上文实施例2中所述进行,但用3-(溴甲基)噻吩代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1169]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.38 (bs, 1H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 1H), 6.40-6.46 (dd,  $J=4.3, 13.4\text{Hz}$ , 1H), 5.07-5.27 (dt,  $J=3.9, 9, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.66 (m, 1H), 4.15-4.19 (q,  $J=5\text{Hz}$ , 1H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.45 (bs, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}] = 503.$

[1170] 实施例71

[1171] 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-(3-氨基苄基)丙二酸的合成

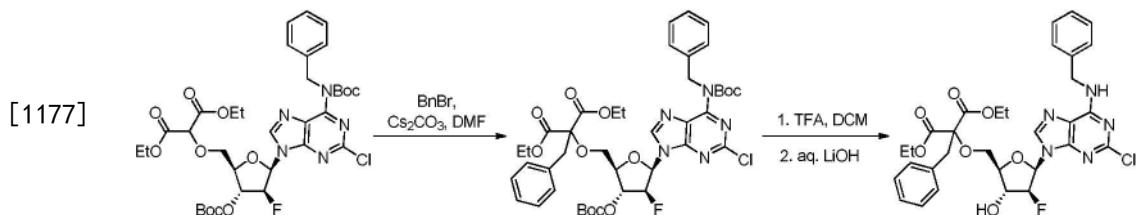


[1173] 如上文实施例2中所述进行,但用(3-(溴甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1174]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.33 (bs, 1H), 7.09-7.25 (bs, 4H), 6.39-6.44 (d,  $J=15\text{Hz}$ , 1H), 5.06-5.24 (m, 1H), 4.18-4.28 (d,  $J=18.4\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (bs, 1H), 3.90 (bs, 2H), 3.39 (s, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 512.

[1175] 实施例72

[1176] 2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸的合成



[1178] 步骤1:

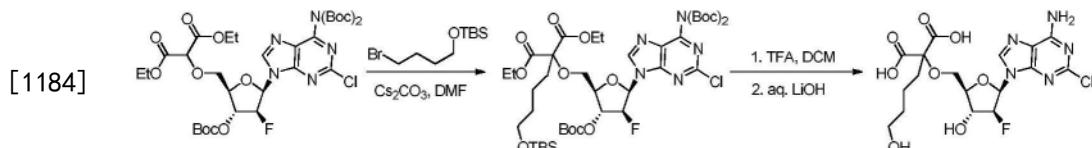
[1179] 在 $25^\circ\text{C}$ 下,向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基(叔丁氧基羰基)氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-3-((叔丁氧基羰基)氧基)-4-氟-四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸二乙酯(130mg, 0.173mmol)的DMF(2mL)溶液加入 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (113mg, 0.346mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,然后加入苄基溴(41uL, 0.346mmol)。将反应混合物搅拌3.5小时,然后用 $\text{H}_2\text{O}$ (15mL)稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用 $\text{H}_2\text{O}$ ,盐水进一步洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法(0-20% EtOAc/己烷)纯化得到的粗产物,得到2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯,为泡沫。

[1180] 根据实施例2所述的方法,将2-苄基-2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基(叔丁氧基羰基)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)丙二酸二乙酯转化为标题化合物。

[1181]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  88.23 (bs, 1H), 7.23-7.42 (m, 10H), 6.36-6.45 (dd,  $J=2.6, 22.6\text{Hz}$ , 1H), 4.96-5.14 (dd,  $J=2.4, 50\text{Hz}$ , 1H), 4.74-4.80 (m, 3H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 2H); LC/MS [ $\text{M}+\text{H}$ ] = 587.

[1182] 实施例73

[1183] 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-(4-羟基丁基)丙二酸的合成



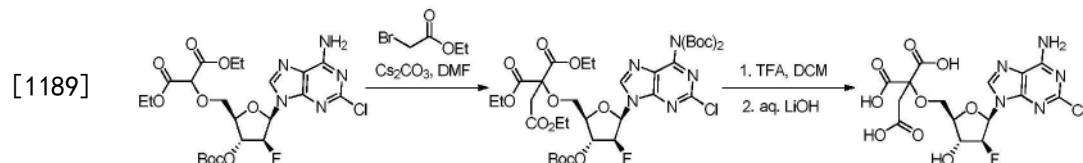
[1185] 如上文实施例2中所述进行,但用(4-溴丁氧基)(叔丁基)二甲基硅烷代替苄基溴,

制备标题化合物并分离为白色固体。

[1186]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  8.50-8.54 (m, 1H), 6.41-6.47 (dd,  $J=4.6, 12.7\text{Hz}$ , 1H), 5.17-5.36 (dt,  $J=4.3, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.28 (dt,  $J=4.2, 17.3\text{Hz}$ , 1H), 4.08-4.17 (m, 2H), 3.70-3.90 (m, 2H), 3.52 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.35-1.72 (m, 4H); LC/MS [M+H] $=479$ .

[1187] 实施例74

[1188] 1-(((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)乙烷-1,1,2-三甲酸的合成

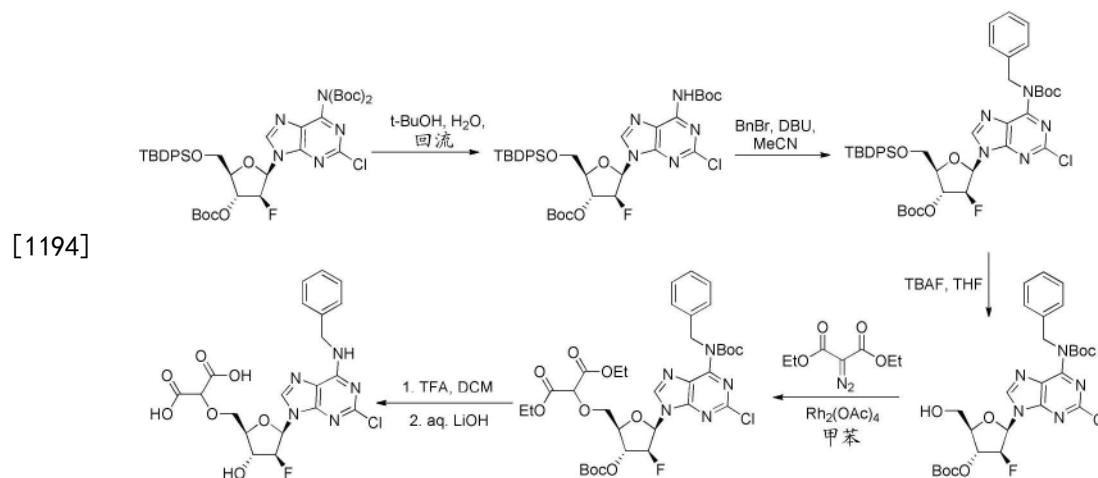


[1190] 如上文实施例2中所述进行,但用2-溴乙酸乙酯代替苄基溴,制备标题化合物并分离,为白色固体。

[1191]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz)  $\delta$  88.78 (bs, 1H), 6.44-6.49 (dd,  $J=4.6, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 5.12-5.32 (dt,  $J=4.5, 52\text{Hz}$ , 1H), 4.67-4.76 (m, 1H), 4.13-4.18 (q,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 3.93-3.99 (m, 2H), 3.23 (s, 2H); LC/MS [M+H] $=464$ .

[1192] 实施例75

[1193] 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(4-(苄基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)丙二酸的合成



[1195] 步骤1:

[1196] 将N6,N6-双-Boc-5'-0-叔丁基二苯基甲硅烷基-3'-0-Boc-2-氯-腺苷(1.00g, 1.19mol)在t-BuOH和H<sub>2</sub>O混合物(8mL, 1:1/v:v)中的悬浮液回流13小时,然后将其冷却至室温并浓缩。通过硅胶柱色谱法(5-20%EtOAc/己烷)纯化粗残余物,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)氨基甲酸叔丁酯。

[1197] 步骤2:

[1198] 在室温下,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)氨基甲酸叔丁酯

(500mg, 0.67mmol) 的 MeCN (4mL) 溶液中加入 DBU (201uL, 1.35mmol), 然后加入 BnBr (119uL, 0.996mmol)。将反应混合物搅拌3小时, 然后用 EtOAc (10mL) 和 H<sub>2</sub>O (10mL) 稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱法 (0-15% EtOAc/己烷) 纯化粗残余物, 得到 苄基 (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) 氨基甲酸叔丁酯。

[1199] 步骤3:

[1200] 叔丁基苄基 (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) 氨基甲酸酯 (545mg, 0.655mmol) 在 0℃ 下溶于 THF (1mL), 然后逐滴加入 TBAF 溶液 (1mL, 0.982mmol, 1M/THF)。在 2.5 小时内将反应混合物从 0℃ 搅拌至室温, 然后将其蒸发至干。通过硅胶柱色谱法 (0-20% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到 叔丁基苄基 (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)-2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸酯。

[1201] 步骤4:

[1202] 在氩气氛下向 叔丁基苄基 (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)-2-氯-9H-嘌呤-6-基) 氨基甲酸酯 (300mg, 0.505mmol) 的甲苯 (3mL) 溶液加入 2-重氨基丙二酸二乙酯 (122mg, 0.657mmol) 和 Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (22mg, 0.051mmol)。将所得混合物在 80℃ 下搅拌 2.5 小时, 然后将其冷却至室温。减压除去有机挥发物。通过硅胶柱色谱法 (0-25% EtOAc/己烷) 纯化得到的粗产物, 得到 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基(叔丁氧基羰基) 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) 丙二酸二乙酯。

[1203] 步骤5:

[1204] 在 0℃ 下向 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基(叔丁氧基羰基) -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) 丙二酸二乙酯 (200mg, 0.27mmol) 的 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 溶液加入 TFA (3mL)。将所得混合物温热至室温并搅拌 2 小时, 然后在减压下浓缩, 得到粗 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 丙二酸二乙酯, 为 TFA 盐, 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1205] 步骤6:

[1206] 在室温下, 向粗 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(6-(苄基氨基)-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 丙二酸二乙酯 TFA 盐 (0.27mmol) 的 THF (3mL) 和 H<sub>2</sub>O (1mL) 溶液中加入 LiOH 一水合物 (50mg)。将所得混合物搅拌过夜, 然后将其冷却至 0℃ 并用 1N aq.HCl 溶液酸化至 pH~6, 减压浓缩。通过制备型反相 HPLC 纯化粗残余物, 得到 2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(4-(苄基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲氧基) 丙二酸, 为白色固体。

[1207] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) δ 8.40 (bs, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 6.40-6.47 (dd, J=4.5, 13.8Hz, 1H), 5.07-5.28 (dt, J=3.9, 5.2Hz, 1H), 4.77 (bs, 2H), 4.62-4.70 (m, 2H), 4.13-4.16 (q, J=5Hz, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H); LC/MS [M+H]<sup>+</sup> = 497.

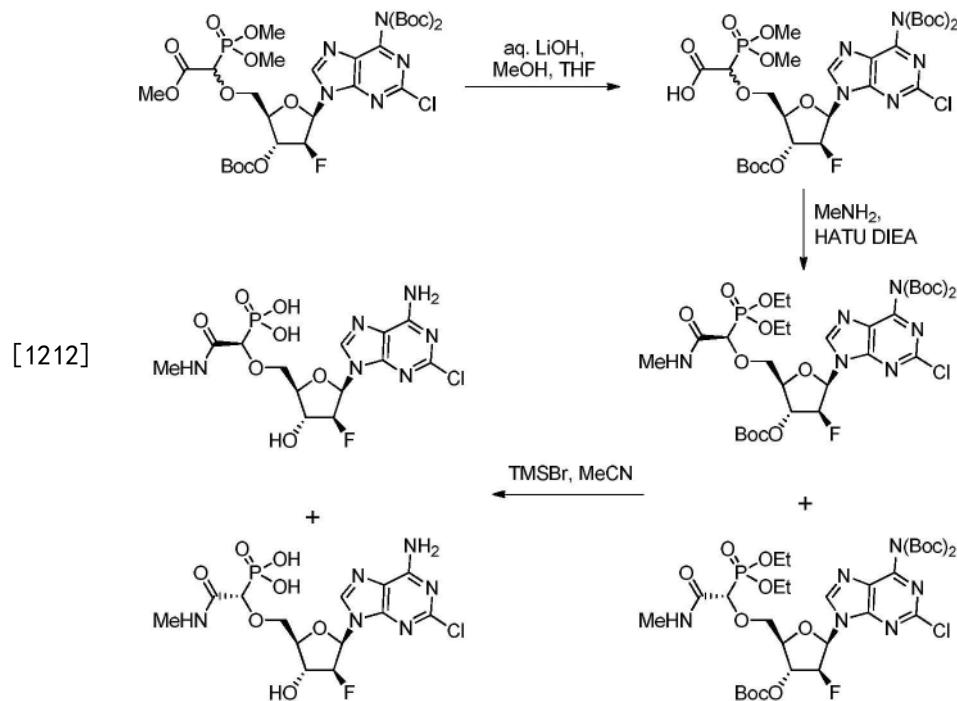
[1208] 实施例76

[1209] ((R)-1-(((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-(甲基氨基)-2-氧代乙基)膦酸;

[1210] 和

[1211] ((S)-1-(((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-(甲基氨基)-2-氧代乙基)膦酸的合成



[1213] 步骤1:

[1214] 在室温下,向2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-双-Boc-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-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯的非对映异构体混合物(1:1比例)(0.352mmol)的THF(4mL)溶液加入1N aq.LiOH(0.7mL)溶液。将所得混合物搅拌75分钟,然后将其冷却至0℃并用1N aq.HCl溶液酸化至pH~6,减压浓缩,得到2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-双-Boc-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-(二甲氧基磷酰基)乙酸的粗非对映异构体混合物(280mg),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1215] 步骤2:

[1216] 向上述2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-双-Boc-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-(二甲氧基磷酰基)乙酸的粗非对映异构体混合物(140mg,0.182mmol)的无水DCM(10mL)溶液加入甲胺盐酸盐(49mg,0.73mmol)和HATU(140mg,0.364mmol)。向该混合物中加入DIEA(0.22mL,1.3mmol)并将反应混合物搅拌过夜。加入额外量的甲胺(25mg),HATU(140mg)和DIEA(0.22mL),将混合物搅拌20小时,然后用水(25mL)猝灭。分离有机层,水层用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机相干燥,并通过制备型TLC(60%乙酸乙酯/己烷)纯化粗产物,得到甲基2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-双-Boc-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-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺(66mg),为非对映异构体混合物(1:1比例)。

[1217] 步骤3:

[1218] 根据实施例8a和8b的方法,将甲基2-(((2R,3R,4S,5R)-5-(N6,N6-双-Boc-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-(二乙氧基磷酰基)乙酰胺的非对映异构体混合物转化为((R)-1-(((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-(甲基氨基)-2-氧代乙基)膦酸(实施例23a)和((S)-1-(((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-(甲基氨基)-2-氧代乙基)膦酸(实施例23b)的非对映异构体混合物,为固体(1:1比例)。

[1219]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz), 对于非对映异构体混合物(1:1比例)的实施例23a和23b $\delta$  8.63-8.91 (m, 1H), 6.51 (d, 1H, 非对映异构体), 5.11-5.40 (m, 1H), 4.18-4.70 (m, 3H), 4.01 (宽s, 2H), 2.78 (宽d, 3H); LC/MS [M+H] $=456$ .

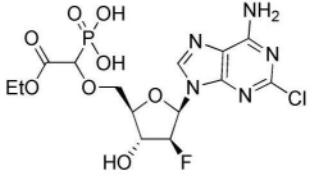
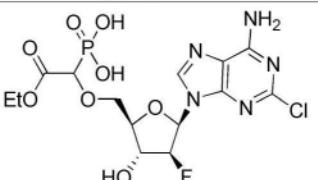
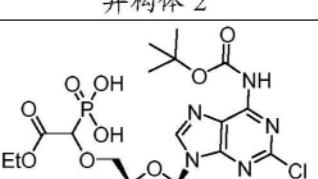
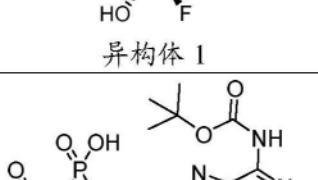
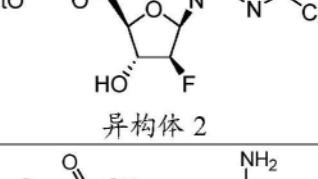
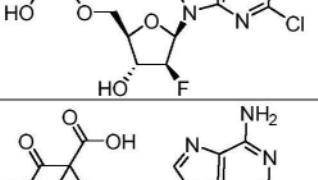
[1220] 实施例77

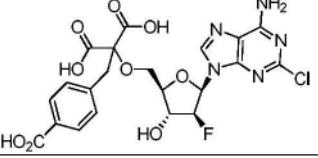
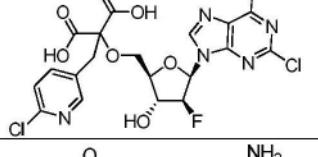
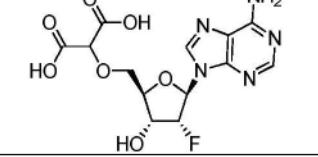
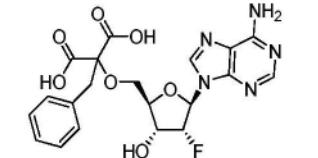
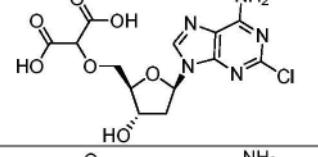
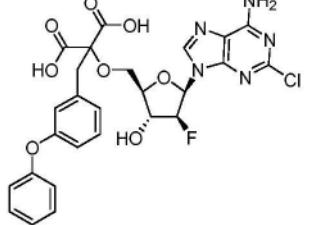
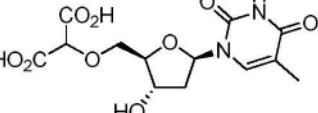
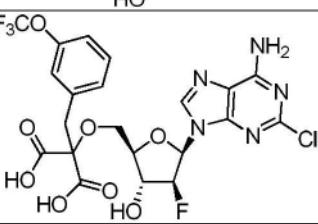
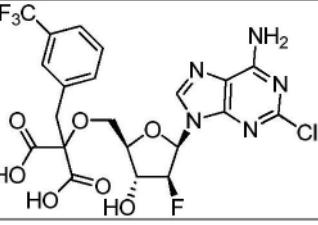
[1221] 体外抑制CD73酶

[1222] 为了测量可溶性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25 $\mu\text{L}$ , 重组CD73和AMP的最终浓度分别为0.5nM和50 $\mu\text{M}$ 。使反应在室温下进行30分钟,然后加入100 $\mu\text{L}$ 孔雀石绿(Ce11 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测定无机磷酸盐的浓度。 $\text{IC}_{50}$ 数据在下面的表3中给出。

[1223] 表3

[1224]

Cpd. #	化合物	$IC_{50} (\mu M)$
1	 异构体 1	2.79
2	 异构体 2	8.91
3	 异构体 1	2.47
4	 异构体 2	2.95
5		13.089
6		0.130

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
7		0.121
8		0.363
9		>50
10		21.63
11		>50
[1225]		
13		0.403
14		>50
15		0.308
16		0.257

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
17		0.699
18		1.888
19		2.557
[1226]		0.109
21		0.193
22		0.521
23		0.206

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
24		5.90
26		8.778
27		0.218
[1227]		2.648
29		11.972
31		>50
50		1.911
33		1.510

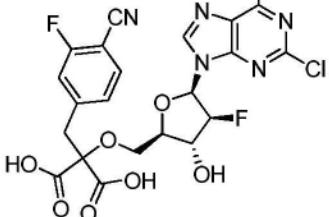
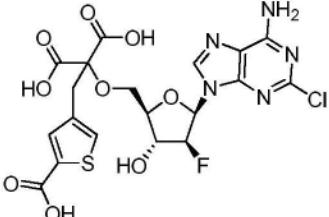
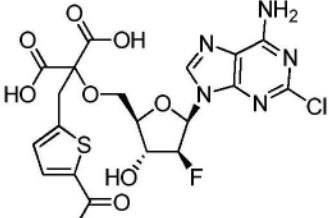
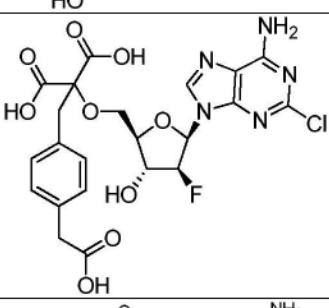
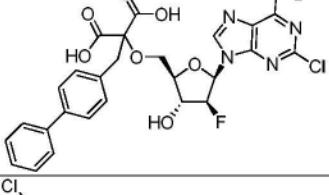
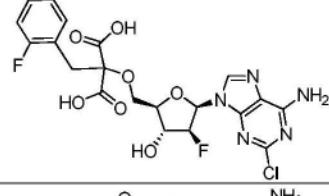
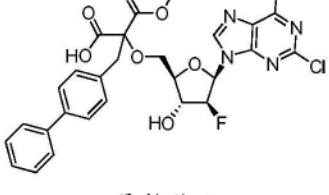
Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
34		0.097
35		0.531
36		0.057
[1228]	<p>37</p> <p>异构体 1</p>	0.718
	<p>38</p> <p>异构体 2</p>	0.686
39		0.160
40		1.280

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
41		1.790
42		0.119
43		1.040
[1229]		0.273
47		0.343
49		0.839
32		0.199

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
51		1.870
52		>50
53		0.448
[1230]		0.220
55		>50
56		0.168
57		0.142

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
58		0.038
59		0.439
60		0.051
[1231]		
61		2.246
63		1.222
64		0.860

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
65		0.031
66		0.133
[1232]		0.602
68		0.322
73		8.614
74		1.659

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
75		0.887
76		0.074
77		0.255
[1233]		0.086
79		0.029
80		0.044
81	 异构体 1	2.857

[1234]

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
82		3.433
	异构体 2	
83		6.443
84		7.261
	异构体 1	
84		8.264
	异构体 2	
85		0.183
86		0.062

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
87		0.083
88		0.238
89		0.043
[1235]		0.322
92		0.172
94		0.906
95		0.105

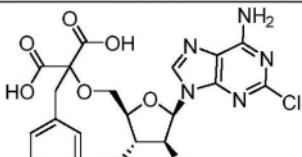
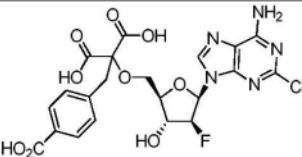
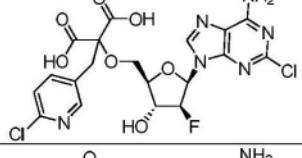
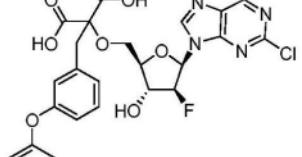
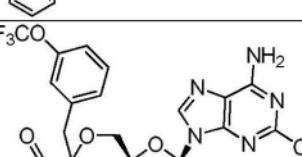
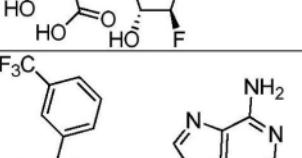
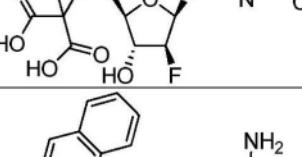
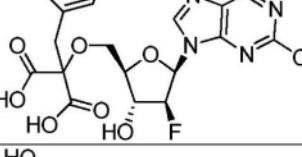
Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
96		0.788
[1236]		3.432
98		0.512

[1237] 实施例78

[1238] 公开的化合物的体外生物活性

[1239] 使用在其表面表达CD73的SK-MEL-28细胞证明了化合物抑制内源性,细胞结合的CD73酶活性的能力。在实验前一天,将每孔5000个细胞接种在96孔板中。用200μL反应缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 125mM NaCl, 1mM KC1, 2mM MgCl<sub>2</sub>, 10mM葡萄糖)洗涤细胞两次,以除去残留的无机磷酸盐。洗涤后,测定包含在200μL反应缓冲液的总体积中连续稀释的测试化合物和100μM的AMP,最终DMSO浓度≤0.5%。在室温下30分钟后,从细胞中除去上清液。将体积为100μL的孔雀石绿(Cell Signaling Technology, Cat. No. 12776)加入到25μL上清液中。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测定无机磷酸盐的浓度以确定IC<sub>50</sub>。表4提供了代表性编号的化合物的IC<sub>50</sub>数据。

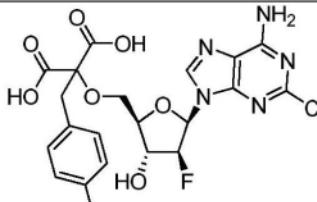
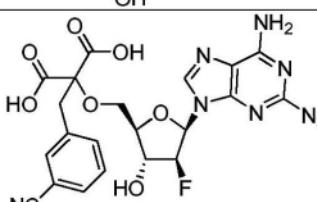
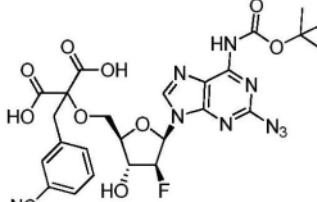
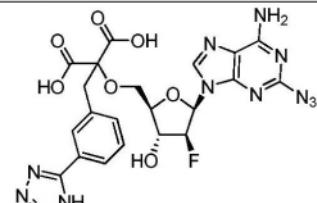
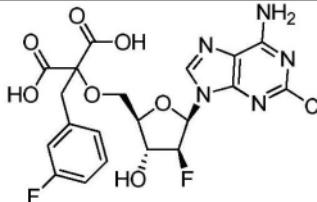
[1240] 表4

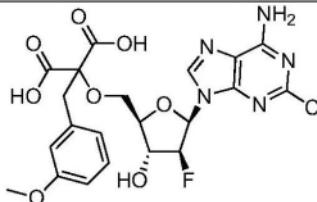
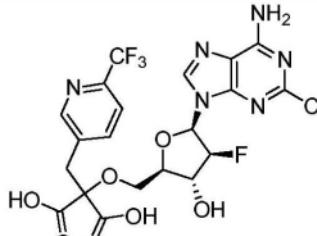
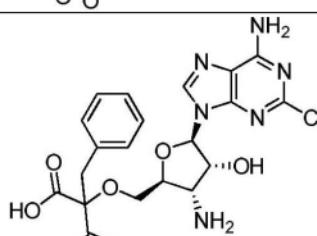
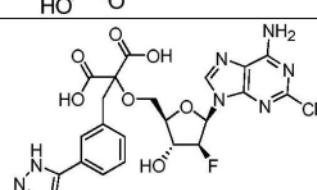
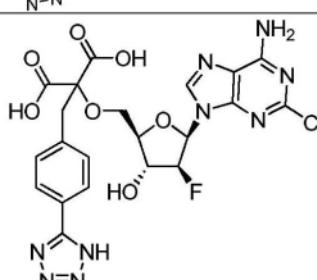
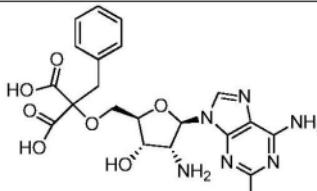
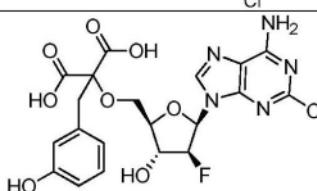
Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
6		0.489
7		0.257
8		0.772
13		2.19
[1241]		1.579
		1.024
		1.814
		6.323

Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
19		5.836
20		0.611
21		0.510
[1242]		1.135
23		0.480
24		16.382
27		0.886
29		5.716

Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
50		6.368
33		3.377
34		0.153
35		0.261
36		0.197
37	 异构体 1	0.598
38	 异构体 2	1.485

[1243]

Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
39		0.493
40		2.411
41		4.885
[1244]		0.887
43		9.921
44		1.006
47		0.669

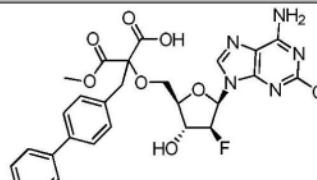
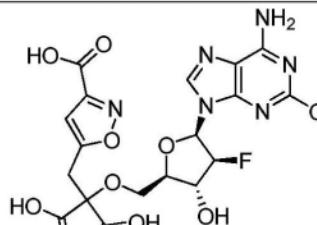
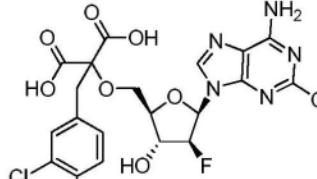
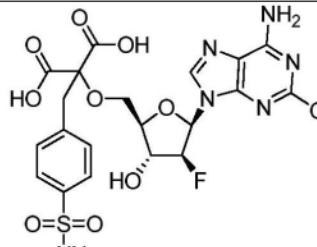
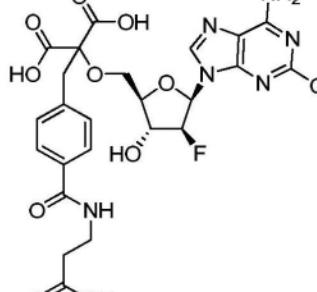
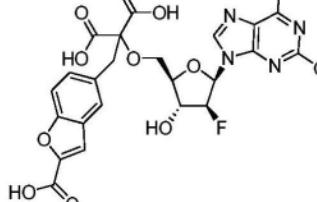
Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
49		2.382
32		2.317
51		4.344
[1245]		
53		2.598
54		0.973
55		>50
56		1.250

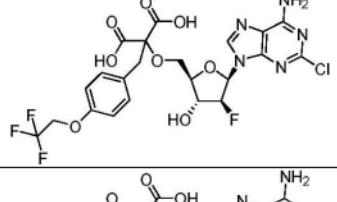
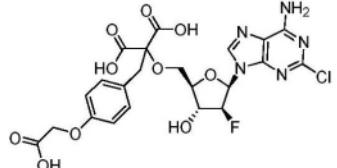
Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	
57		0.1250	
58		0.853	
59		6.984	
[1246]	60		0.512
	61		6.974
63		2.006	

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
64		0.588
65		0.196
66		0.426
[1247]		
67		1.309
68		0.924
73		1.243
74		2.557

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)	
75		0.990	
76		0.305	
77		1.331	
[1248]	78		0.234
	79		0.162
80		0.177	
81		2.109	

[1249]

Cpd. #	化合物	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )
82	 异构体 2	4.122
83		5.196
85		1.368
86		0.626
87		0.549
88		0.443

Cpd. #	化合物	IC <sub>50</sub> (μM)
[1250]	89 	0.070
	92 	0.202

[1251] 通过引用并入

[1252] 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,本申请(包括本文中的任何定义)为准。

[1253] 等同物

[1254] 虽然已经讨论了本发明的特定实施方案,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。