



(10) 授权公告号 CN 112513061 B

(45) 授权公告日 2025. 01. 24

(21) 申请号 201980037108.9

(22) 申请日 2019.04.18

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112513061 A

(43) 申请公布日 2021.03.16

(30) 优先权数据
62/660,208 2018.04.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/028168 2019.04.18

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/204637 EN 2019.10.24

(73) 专利权人 南方研究院
地址 美国阿拉巴马州

(72) 发明人 O·穆哈-查菲克
C·E·奥盖利-萨夫兰
M·J·苏托 郑斗瑛 赵显龙

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 孙占华 张广育

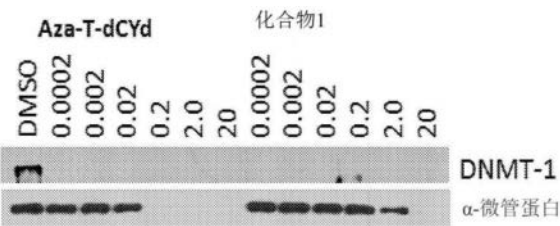
(51) Int.Cl.
C07H 21/02 (2006.01)

(56) 对比文件
EP 1541581 A1,2005.06.15
CN 107148423 A,2017.09.08
US 2011218170 A1,2011.09.08
Gareth K. Forde等.Physical Nature of Interactions within the Active Site of Cytosine-5-methyltransferase.《J. Phys. Chem. A》.2006,第2308-2313页.
Kamal N. Tiwari等.Synthesis and Anti-cancer Activity of Some Novel 5-Azacytosine Nucleosides#.《NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES & NUCLEIC ACIDS》.2003,第22卷卷(第第12期期),第2161-2170页.

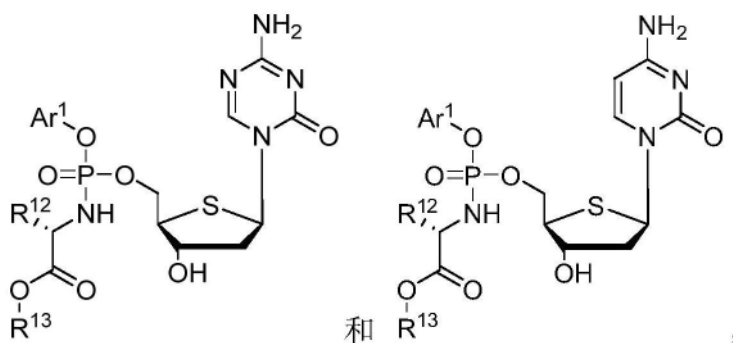
审查员 许洋洋
权利要求书3页 说明书112页 附图4页

(54) 发明名称
用于治疗癌症的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药

(57) 摘要
本公开涉及用于治疗各种癌症的4'-硫代-核苷酸和核苷化合物,所述癌症诸如例如肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。该摘要旨在作为扫描工具,用于在特定领域中进行搜索的目的,并且不旨在限制本发明。



1. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有由选自以下的式子表示的结构:

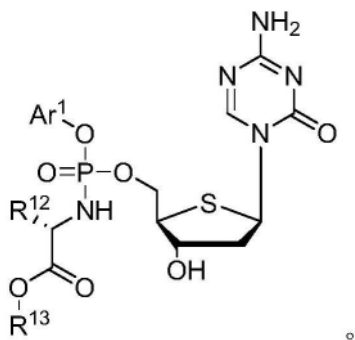


其中 R^{12} 为甲基;

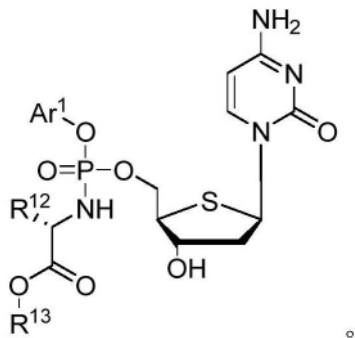
其中 R^{13} 选自C1-C10烷基和C3-C10环烷基;

其中 Ar^1 选自苯基、萘基和吡啶基,且是未取代的。

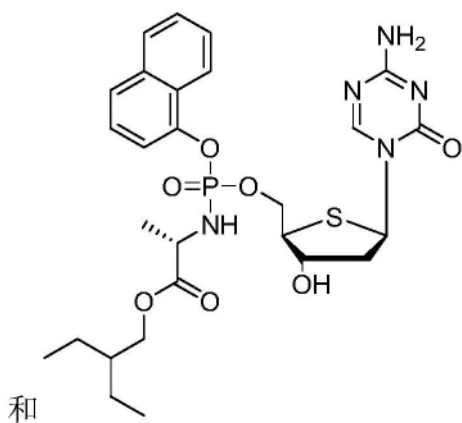
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有由下式表示的结构:



3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有由下式表示的结构:

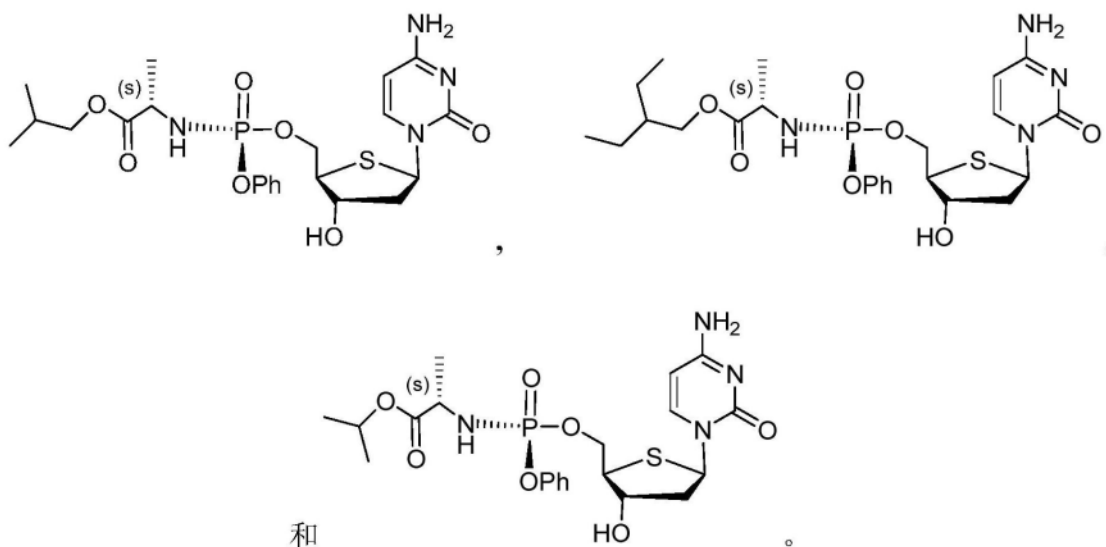


4. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

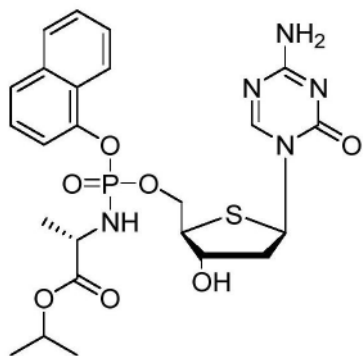


或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:



6. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为



或其药学上可接受的盐。

7. 一种药物组合物,包括治疗有效量的根据权利要求1-6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

8. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物在制备用于治疗受试者中癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自白血病、结肠直肠癌和骨髓增生异常综合征。

9. 根据权利要求8所述的用途,其中所述癌症是白血病。

用于治疗癌症的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年4月19日提交的美国申请第62/660,208号的优先权,该美国申请通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 癌症是主要特征在于来自给定正常组织的异常细胞的不受控制的分裂并且这些恶性细胞侵袭邻近组织的疾病。血液或淋巴运输可以将癌细胞扩散到身体的其他部位,从而导致局部淋巴结和远处部位(转移)。癌症是复杂的多步骤过程,其从微小的肿瘤前变化开始,其在某些条件下可能发展为瘤形成。存在超过100种不同类型的癌症,其可以被分为更广泛的类别。主要分类包含:癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤和骨髓瘤以及中枢神经系统癌症。随着一般人群年龄增长、新癌症的发展以及易感人群(例如感染艾滋病或过度地暴露于阳光的人群)的增加,癌症的发病率持续攀升。因此,存在对可以用于治疗患有癌症的患者的新方法和组合物的巨大需求。

[0004] 血液学或造血系统恶性肿瘤是血液或骨髓的癌症,包含白血病和淋巴瘤。白血病是一种以未成熟白细胞的异常聚集为特征的血液癌症。存在四种类型的白血病:急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)和慢性髓细胞性白血病(CML)。急性白血病是一种迅速发展的疾病,导致未成熟的无功能的细胞在骨髓和血液中的积聚。骨髓通常停止产生足够的正常红细胞(其包含细胞和血小板)。在另一方面中,慢性白血病更慢地发展,并且允许制造更多数量的更成熟的功能性细胞。

[0005] 白血病可以影响任何年龄的人。大多数白血病病例的病因尚不清楚。异常剂量的辐射和某些癌症疗法是可能的原因。约90%的白血病病例是在成人中诊断的。慢性白血病的病例比急性白血病的病例多4.5%。成人中最常见的白血病类型为急性髓细胞性白血病(AML)(其中在2013年估计有14,590例新病例)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(其中在2013年估计有约15,680例新病例)。据估计,在2013年有约5,920人罹患慢性髓细胞性白血病(CML)(数据来自Leukemia and Lymphoma Society,Facts 2013,August 2013)。

[0006] 在20世纪后半叶,血液癌症治疗的显著改善在很大程度上是化学疗法的结果。此外,存在超过50种单独用于治疗这些障碍的药物,并且许多潜在的新疗法正在临床试验中进行研究。尽管目前的化学疗法可以导致完全缓解,但白血病(尤其是AML)的长期无病生存率较低。例如,从2003年至2009年,AML的总体相对生存率估计为约59%。因此,对于治疗血液癌症(包含白血病)的有效疗法存在明确且未满足的需求。

[0007] 肝细胞癌的治疗选择已经受到限制,尤其是在晚期或复发性肝细胞癌的情况下。手术和放射疗法是早期肝癌的选择,但对于晚期或复发性肝细胞癌不是非常有效。全身化学疗法并不特别有效,并且存在非常有限数量的可供使用的药物。最近批准的激酶抑制剂索拉非尼已经显示出可有效地治疗肝细胞癌。然而,与没有治疗相比,它只能延缓或阻止晚期肝癌进展几个月。

[0008] 在人类癌症中,DNA甲基化模式变得异常,导致许多肿瘤抑制基因的启动子的超甲

基化和转录沉默。因此,通过抑制DNA甲基转移酶(DNMT1、DNMT3A和DNMT3B)恢复超甲基化的肿瘤抑制基因的表达已成为期望的对抗癌症的策略。迄今为止,去甲基化剂诸如氮杂胞苷和地西他滨已经在临床上用于骨髓增生异常综合征(MDS)和急性骨髓性白血病(AML),并且在实验上用于一些形式的实体瘤。然而,这些化合物向实体肿瘤应用(例如膀胱癌、卵巢癌和结肠直肠癌)的扩散仍然受到其药代动力学概况的限制。

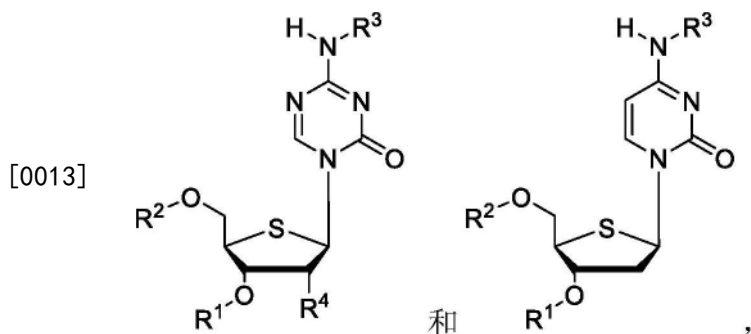
[0009] 需要用于治疗或预防癌症的新疗法。

[0010] 总之,尽管癌症的广泛流行,但目前的治疗仍然遭受一系列缺点。因此,仍需要用于治疗癌症的化合物和组合物及其制备和使用方法。

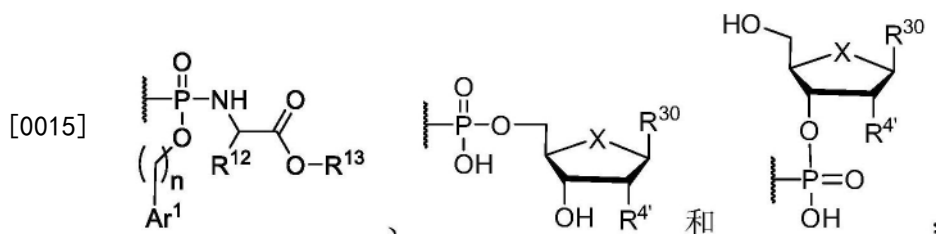
发明内容

[0011] 根据本发明的目的,如本文所体现和广泛描述的,本发明在一个方面中涉及用于预防和治疗不受控制的细胞增殖的障碍的化合物和组合物,所述障碍诸如例如癌症,包括但不限于肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合症、骨髓增生性肿瘤和浆细胞瘤(骨髓瘤)。

[0012] 公开了化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有由选自以下的式子表示的结构:

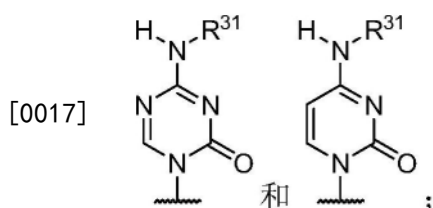


[0014] 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由选自以下的式子表示的结构:

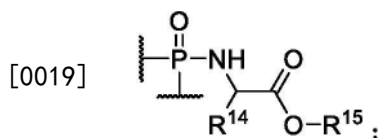


[0016] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢;其中n选自0、1和2;其中X当存在时选自O和S;其中 R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和 $-CH(NH_2)R^{20}$;其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2SeH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$;其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基;其中 R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(C1-C10烷基)CO_2(C1-C10烷基)$ 、 $-(C1-C10烷氧基)CO_2(C1-C10烷$

基)、-(C1-C10烷基)CO₂ (C1-C10烷基硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代;其中Ar²当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基;其中R¹²当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、-(C1-C8)C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₂芳基;其中R¹³当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和Ar³;其中Ar³当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代;其中Ar¹当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代;其中R³⁰当存在时是选自以下的结构:

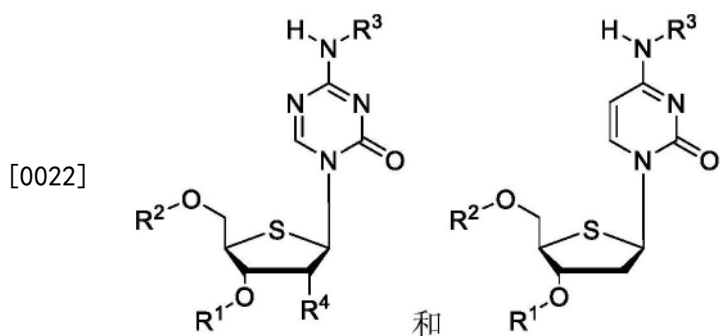


[0018] 其中R³¹当存在时选自氢、-C(O)(C1-C30烷基)和-C(O)(C2-C30烯基);或者其中R¹和R²各自一起包括由下式表示的结构:

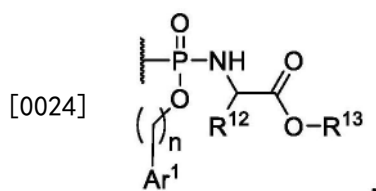


[0020] 其中R¹⁴当存在时是C1-C8烷基;其中R¹⁵当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中R³选自氢、-C(O)(C1-C30烷基)和-C(O)(C2-C30烯基);其中当存在时,R⁴和R^{4'}各自独立地选自氢、氟、-CN、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C1-C4卤代烷基和-OR¹⁶;并且其中R¹⁶当存在时选自氢、甲基和-C(O)R¹⁰,条件是R¹、R²和R³不同时是氢。

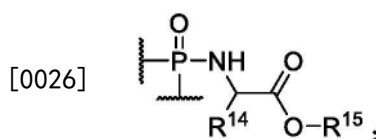
[0021] 还公开了化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物具有由选自以下的式子表示的结构:



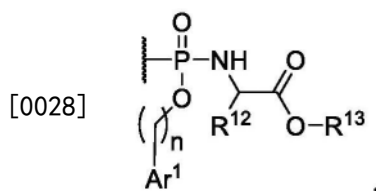
[0023] 其中,R¹和R²各自独立地选自氢、-C(O)R¹⁰、-P(O)(OR¹¹)₂和由下式表示的结构:



[0025] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢;其中 n 选自0、1和2;其中 R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$;其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SeH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$;其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-咪唑基;其中 R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})\text{CO}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})\text{CO}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})\text{CO}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})\text{S-S}$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})$ 和 Ar^2 ,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团取代;其中 Ar^2 当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基;其中 R^{12} 当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、 $-(\text{C}1-\text{C}8)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、芳基和 $-(\text{CH}_2)$ 芳基;其中 R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中 Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 $(\text{C}1-\text{C}4)(\text{C}1-\text{C}4)$ 二烷基氨基的基团取代;或者其中 R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构:



[0027] 其中 R^{14} 当存在时是C1-C8烷基;其中 R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中 R^3 选自氢、氟、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}1-\text{C}30\text{烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}2-\text{C}30\text{烯基})$;其中 R^4 当存在时选自氢、氟和 $-\text{OR}^{16}$;并且其中 R^{16} 当存在时选自氢、甲基、 $-\text{C}(\text{O})R^{10}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ 和由下式表示的结构:



[0029] 条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢。

[0030] 还公开了包括治疗有效量的所公开的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0031] 还公开了治疗受试者中不受控制的细胞增殖的障碍的方法,该方法包括向受试者施用有效量的所公开的化合物的步骤。

[0032] 还公开了试剂盒,其包括所公开的化合物和以下中的一种或多种:(a)至少一种与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的药剂;(b)用于施用与治疗不受控制的细胞增殖的障碍有关的所述化合物的说明书;和(c)用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍的说明书。

[0033] 虽然可以在特定的法定类别(诸如系统法定类别)中描述和要求保护本发明的各

个方面,但这仅是为了方便起见,并且本领域技术人员将理解,本发明的每个方面可以在任何法定类别中描述和要求保护。除非另有明确说明,否则决不打算将本文阐述的任何方法或方面解释为要求其步骤以特定的顺序执行。因此,在方法权利要求未在权利要求或说明书中具体说明步骤将被限制为特定顺序的情况下,决不意味着在任何方面推断顺序。这适用于解释的任何可能的非明示基础,包含关于步骤或操作流程的布置的逻辑问题、源自语法组织或标点的明确含义或在说明书中描述的方面的数量或类型。

附图说明

[0034] 并入到本说明书中并构成本说明书的一部分的附图示出了若干个方面,并与说明书一起用于解释本发明的原理。

[0035] 图1A-D示出了代表性数据,其表明通过Aza-T-dCYd、T-dCyd和1-5号化合物在96小时内耗尽NCI-H23细胞中的DNMT-1。

[0036] 图2A-D示出了代表性数据,其表明通过Aza-T-dCYd、T-dCyd和1-5号化合物在96小时内耗尽NCI-H23细胞中的DNMT-1。

[0037] 图3A-D示出了代表性数据,其表明通过Aza-T-dCYd、T-dCyd和1-5号化合物在96小时内耗尽NCI H23细胞中的DNMT-1。

[0038] 图4A-D示出了代表性数据,其表明通过Aza-T-dCYd、T-dCyd和1-5号化合物在96小时内耗尽NCI-H23细胞中的DNMT-1。

[0039] 本发明的另外的优点将部分地在下面的描述中阐述,并且部分地将从描述中显而易见,或者可以通过本发明的实践而获知。本发明的优点将通过在所附权利要求书中特别指出的要素和组合来实现和获得。应当理解,前面的一般描述和下面的详细描述都仅仅是示例性和说明性的,而不是对如所要求保护的本发明的限制。

具体实施方式

[0040] 通过参考本发明的以下详细描述和其中包括的示例,可以更容易地理解本发明。

[0041] 在公开和描述本发明的化合物、组合物、制品、系统、装置和/或方法之前,应当理解,除非另有说明,它们不限于特定的合成方法,或者除非另有说明,它们不限于特定的试剂,因为它们当然可以变化。还应理解,本文所使用的术语仅用于描述特定方面的目的,并且不旨在进行限制。尽管在本发明的实践或测试中可以使用类似于或等同于本文所述的方法和材料的任何方法和材料,但是现在描述示例性的方法和材料。

[0042] 虽然可以在特定的法定类别(诸如系统法定类别)中描述和要求保护本发明的各个方面,但这仅是为了方便起见,并且本领域技术人员将理解,本发明的每个方面可以在任何法定类别中描述和要求保护。除非另有明确说明,否则决不打算将本文阐述的任何方法或方面解释为要求其步骤以特定的顺序执行。因此,在方法权利要求未在权利要求或说明书中具体说明步骤将被限制为特定顺序的情况下,决不意味着在任何方面推断顺序。这适用于解释的任何可能的非明示基础,包含关于步骤或操作流程的布置的逻辑问题、源自语法组织或标点的明确含义或在说明书中描述的方面的数量或类型。

[0043] 在整个本申请中,引用了各种出版物。这些出版物的公开的全部内容据此通过引用并入到本申请中,以便更充分地描述本申请所属领域的现状。所公开的参考文献还单独

地且具体地通过引用并入本文,用于在依赖该参考文献的句子中所讨论的包含在其中的材料。本文中的任何内容都不应被解释为承认本发明无权凭借先前的发明先于这样的公开。此外,本文提供的公布日期可能与实际公布日期不同,这可能需要独立确认。

[0044] A. 定义

[0045] 如在说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包含复数指代物,除非上下文另有明确指示。因此,例如,提及“官能团”、“烷基”或“残基”包含两个或更多个这样的官能团、烷基或残基等的混合物。

[0046] 如在说明书中和在权利要求书中所使用的,术语“包括”可以包含“由……组成”和“基本上由……组成”的方面。

[0047] 范围在本文中可以被表示为从“约”一个特定值和/或到“约”另一个特定值。当表示这样的范围时,另一方面包含从一个特定值和/或到另一个特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,将理解特定的值形成另一方面。将进一步理解的是,每个范围的端点相对于另一个端点是显著的,并且独立于另一个端点。还应当理解,存在本文公开的多个值,并且除了值本身之外,每个值在本文中也公开为“约”该特定值。例如,如果值“10”被公开,则“约10”也被公开。还应当理解,还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13和14。

[0048] 如本文中所使用的,术语“约”和“在或约”表示所讨论的量或值可以是指定为近似或约相同的某一其他值的值。一般认为,除非另有说明或推断,否则如本文使用的,其为所指示 $\pm 10\%$ 变化的标称值。该术语旨在传达类似的值促进权利要求中所述的等效结果或效果。也就是说,应理解的是,量、大小、配方、参数和其他量和特性不是精确的且不必是精确的,而是根据需要可以是近似的和/或更大的或更小的,反映公差、转换因子、四舍五入、测量误差等,以及本领域技术人员已知的其他因素。通常,量、大小、配方、参数或其他量或特性是“约”或“近似”的,无论是否明确地陈述为如此。应理解,除非另有具体说明,否则在定量值之前使用“约”的情况下,该参数还包含具体定量值本身。

[0049] 在本说明书和结论性权利要求书中对组合物中特定元素或组分的重量份的引用表示该元素或组分与组合物或制品中以重量份表示的任何其他元素或组分之间的重量关系。因此,在含有2重量份的组分X和5重量份的组分Y的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在,并且以这样的比率存在,而不管在化合物中是否包含另外的组分。

[0050] 除非具体相反地指出,否则组分的重量百分比(wt%)是基于其中包含该组分的制剂或组合物的总重量。

[0051] 如本文中所使用的,“IC₅₀”旨在是指对生物过程或过程的组分(包含蛋白质、亚单位、细胞器、核糖核蛋白等)的50%抑制所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。在一个方面中,IC₅₀可以指体内50%抑制所需的物质的浓度,如在本文其他地方进一步定义的。在进一步的方面中,IC₅₀是指物质的半最大(50%)抑制浓度(IC)。

[0052] 如本文中所使用的,“EC₅₀”旨在是指对生物过程或过程的组分(包含蛋白质、亚单位、细胞器、核糖核蛋白等)的50%激动所需的物质(例如化合物或药物)的浓度。在一个方面中,EC₅₀可以指体内50%激动所需的物质的浓度,如在本文其他地方进一步定义的。在进一步的方面中,EC₅₀是指在基线与最大响应之间的一半时引发响应的激动剂的浓度。

[0053] 如本文中所使用的,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发

生或可能不发生,并且所述描述包含其中所述事件或情况发生的情况和其中所述事件或情况不发生的情况。

[0054] 如本文中所使用的,术语“受试者”可以是脊椎动物,诸如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文公开的方法的受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定的年龄或性别。因此,成人和新生儿受试者以及胎儿(无论是男性还是女性)都旨在被覆盖。在一个方面中,所述受试者是哺乳动物。患者是指患有疾病或障碍的受试者。术语“患者”包含人和动物受试者。

[0055] 如本文中所使用的,术语“治疗”是指对患者的医疗处置,其意图是治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或障碍。该术语包含主动治疗,即,专门针对疾病、病理状况或障碍的改善的治疗,并且包含因果治疗,即,针对相关疾病、病理状况或障碍的原因的消除的治疗。此外,该术语包含姑息治疗,即设计用于缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或障碍的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分地或完全地抑制相关疾病、病理状况或障碍的发展的治疗;和支持性治疗,即用于补充另一种针对相关疾病、病理状况或障碍的改善的特异性疗法的治疗。在各个方面中,该术语涵盖对包含哺乳动物(例如,人)在内的受试者的任何治疗,并且包含:(i) 预防疾病在可能易患该疾病但尚未被诊断为患有该疾病的受试者中发生;(ii) 抑制疾病,即阻止其发展;或(iii) 缓解疾病,即引起疾病的消退。在一个方面中,受试者是哺乳动物诸如灵长类动物,并且在进一步的方面中,受试者是人。术语“受试者”还包含家养动物(例如,猫、狗等)、家畜(例如,牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验动物(例如,小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0056] 如本文中所使用的,术语“防止(prevent)”或“防止(preventing)”是指排除、转移、避免、制止、阻止或阻碍某事物发生,特别是通过提前行动。应理解,除非另有具体说明,否则在本文中使用减少、抑制或防止时,也明确公开了其他两个词的使用。

[0057] 如本文中所使用的,术语“诊断的”是指已经由技术人员例如医生进行了身体检查,并且发现具有可以通过本文公开的化合物、组合物或方法诊断或治疗的病况。

[0058] 如本文中所使用的,术语“施用(administering)”和“施用(administration)”是指向受试者提供药物制剂的任何方法。这样的方法是本领域技术人员公知的,并且包含但不限于口服施用、透皮施用、通过吸入的施用、鼻施用、局部施用、阴道内施用、眼施用、耳内施用、脑内施用、直肠施用、舌下施用、颊施用和肠胃外施用,包含可注射的施用诸如静脉内施用、动脉内施用、肌内施用和皮下施用。施用可以是连续的或间歇的。在各个方面中,制剂可以治疗性施用;即施用以治疗现有的疾病或病况。在进一步的各个方面中,制剂可以预防性施用;即被施用以用于预防疾病或病况。

[0059] 如本文中所使用的,术语“有效量(effective amount)”和“有效量(amount effective)”是指足以实现所需的结果或对不期望的病况具有作用的量。例如,“治疗有效量”是指足以实现所需的治疗结果或对不期望的症状具有作用,但通常不足以引起不良副作用的量。用于任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包含所治疗的障碍和障碍的严重程度;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径;所采用的具体化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体化合物和医学领域中众所周知的类似因素组合或同时使用的药物。例如,以低于达到所需的治疗效果所需的水平开始化合物的剂量并逐渐地增加剂量直到达到所需的效果是本

领域技术人员所公知的。如果需要,可以将有效的日剂量分成多个剂量,以用于施用的目的。因此,单剂量组合物可以含有这样的量或其约数以构成日剂量。在有任何禁忌症的情况下,可以由个体医生来调整剂量。剂量可以变化,并且可以以每天一次或多次剂量施用来施用,持续一天或若干天。在文献中可以找到用于给定类别的药物产物的适当剂量的指南。在进一步的各个方面中,制剂可以“预防有效量”即有效预防疾病或病况的量施用。

[0060] 如本文中所使用的,“剂型”是指在介质、载体、媒介物或装置中的适合于向受试者施用的药理学活性材料。剂型可以包括本发明公开的化合物、公开的制备方法的产物或其盐、溶剂化物或多晶型物,以及药学上可接受的赋形剂,诸如防腐剂、缓冲剂、盐水或磷酸盐缓冲盐水。剂型可以使用常规的药物制造和复合技术来制备。剂型可以包括无机缓冲剂或有机缓冲剂(例如,磷酸盐、碳酸盐、乙酸盐或柠檬酸盐的钠盐或钾盐)和pH调节剂(例如,盐酸、氢氧化钠或氢氧化钾、柠檬酸盐或乙酸盐、氨基酸及其盐)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、 α -生育酚)、表面活性剂(例如,聚山梨酯20、聚山梨酯 80、聚氧乙烯9-10壬基酚、脱氧胆酸钠)、溶液和/或冷冻/冻干稳定剂(例如,蔗糖、乳糖、甘露醇、海藻糖)、渗透调节剂(例如,盐或糖)、抗菌剂(例如,苯甲酸、苯酚、庆大霉素)、消泡剂(例如,聚二甲基硅氧烷)、防腐剂(例如,硫柳汞、2-苯氧基乙醇、EDTA)、聚合物稳定剂和粘度调节剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮、泊洛沙姆488、羧甲基纤维素)和助溶剂(例如,甘油、聚乙二醇、乙醇)。配制用于注射使用的剂型可以具有所公开的化合物、公开的制备方法的产物或其盐、溶剂化物或多晶型物,其与防腐剂一起悬浮在用于注射的无菌盐水溶液中。

[0061] 如本文中所使用的,“试剂盒”是指组成试剂盒的至少两个组件的集合。这些组件一起构成用于给定目的的功能单元。单个成员组件可以物理地包装在一起或单独地包装。例如,包括用于使用试剂盒的说明书的试剂盒可以或不物理地包含该说明书与其他单个成员组件。相反,该说明书可以作为单独的成员组件提供,以纸质形式或电子形式,其可以在计算机可读存储装置上提供或从互联网网站下载,或作为记录的演示文稿被提供。

[0062] 如本文中所使用的,“说明书”是指描述与试剂盒相关的相关材料或方法的文件。这些材料可能包括以下的任意组合:背景信息、组件的列表及其可用性信息(购买信息等),用于使用试剂盒的简要或详细协议、故障排除、参考资料、技术支持和任何其他相关文件。说明书可以与试剂盒一起提供或者作为单独的成员组件提供,以纸质形式或电子形式,其可以在计算机可读存储装置上提供或者从互联网网站下载,或者作为记录的演示文稿提供。说明书可以包括一个或多个文件,并且旨在包含未来的更新。

[0063] 如本文中所使用的,术语“治疗剂”包含任何合成的或天然存在的生物活性化合物或物质的组合物,当施用给生物体(人或非人动物)时,其通过局部和/或全身作用诱导所需的药理学、免疫原性和/或生理学效应。因此,该术语包含传统上被认为是药物、疫苗和生物药物的那些化合物或化学品,包含诸如蛋白质、肽、激素、核酸、基因构建体等的分子。治疗剂的示例在已知的文献参考中描述,诸如Merck Index(14th edition)、Physicians' Desk Reference(64th edition)和The Pharmacological Basis of Therapeutics(12th edition),并且它们包含但不限于药物;维生素;矿物质补充剂;用于治疗、预防、诊断、治愈或缓解疾病或病症的物质;影响身体的结构或功能的物质,或前药,在它们被置于生理环境中后变得具有生物活性或更具活性。例如,术语“治疗剂”包含用于所有主要治疗领域的化合物或组合物,包含但不限于佐剂;抗感染药诸如抗生素和抗病毒剂;抗癌和抗肿瘤剂诸如

激酶抑制剂、聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂和其他DNA损伤应答调节剂,表观遗传剂诸如溴结构域和末端外 (BET) 抑制剂、组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂、铁螯合剂和其他核糖核苷酸还原酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂和Nedd8-激活酶 (NAE) 抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶 (mTOR) 抑制剂,传统的细胞毒性剂诸如紫杉醇、多柔比星、伊立替康和铂化合物,免疫检查点阻断剂诸如细胞毒性T淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4) 单克隆抗体 (mAB)、程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1)/程序性细胞死亡配体1 (PD-L1) mAB、分化47 (CD47) mAB簇、toll样受体 (TLR) 激动剂和其他免疫调节剂,细胞治疗剂诸如嵌合抗原受体T细胞 (CAR-T)/嵌合抗原受体自然杀伤 (CAR-NK) 细胞,以及蛋白质诸如干扰素 (IFN)、白介素 (IL) 和ImAb;抗ALS剂,诸如进入抑制剂、融合抑制剂、非核苷逆转录酶抑制剂 (NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)、核苷酸逆转录酶抑制剂、NCP7抑制剂、蛋白酶抑制剂和整合酶抑制剂;镇痛药和镇痛药组合、厌食药、抗炎剂、抗癫痫药、局部和全身麻醉剂、催眠药、镇静剂、抗精神病药、安定药、抗抑郁药、抗焦虑药、拮抗剂、神经元阻断剂、抗胆碱能药和拟胆碱能药、抗毒蕈碱剂和毒蕈碱剂、抗肾上腺素能药、抗心律失常药、抗高血压药、激素和营养物、抗关节炎药、抗哮喘药、抗惊厥药、抗组胺药、止呕药、抗肿瘤药、止痒药、解热药;抗痉挛药、心血管制剂 (包含钙通道阻滞剂、 β -阻滞剂、 β -激动剂和抗心律失常药)、抗高血压药、利尿剂、血管扩张药;中枢神经系统兴奋剂;咳嗽和感冒制剂;减充血剂;诊断剂;激素类;骨生长刺激剂和骨吸收抑制剂;免疫抑制剂;肌肉松弛剂;精神兴奋药;镇静剂;镇定剂;蛋白质、肽及其片段 (无论是天然存在的、化学合成的还是重组产生的);和核酸分子 (两种或多种核苷酸的聚合形式,核糖核苷酸 (RNA) 或脱氧核糖核苷酸 (DNA),包含双链和单链分子、基因构建体、表达载体、反义分子等)、小分子 (例如多柔比星) 和其他生物活性大分子,诸如例如蛋白质和酶。所述药剂可以是用于医学 (包含兽医) 应用和农业 (例如植物) 以及其他领域的生物活性剂。术语“治疗剂”还包含但不限于药物;维生素;矿物质补充剂;用于治疗、预防、诊断、治愈或缓解疾病或病症的物质;或影响身体的结构或功能的物质;或前药,它们在已经被置于预定的生理环境之后变得具有生物活性或更具活性。

[0064] 术语“药学上可接受的”描述了不是生物学上或以其他方式不期望的材料,即不会引起不可接受水平的不期望的生物学效应或以有害的方式相互作用的材料。

[0065] 如本文中所使用的,术语“衍生物”是指这样的化合物,其具有衍生自母体化合物 (例如本文公开的化合物) 的结构并且其结构充分类似于本文公开的那些,并且基于该相似性,本领域技术人员将预期其显示与所要求保护的化合物相同或相似的活性和效用,或者作为前体诱导与所要求保护的化合物相同或相似的活性和效用。示例性的衍生物包含母体化合物的盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐以及N-氧化物。

[0066] 如本文中所使用的,术语“药学上可接受的载体”是指无菌的水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于就在在使用前重新配制成无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的示例包含水、乙醇、多元醇 (诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油 (诸如橄榄油) 和可注射的有机酯诸如油酸乙酯。例如,通过使用包衣材料诸如卵磷脂、在分散体的情况下通过保持所需的粒径和通过使用表面活性剂,可以保持适当的流动性。这些组合物还可以含有佐剂诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各种抗菌剂和抗真菌剂 (诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等),可以确保防止微生物的作用。还可以期望包含等渗剂,

诸如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延长吸收可以通过包含延迟吸收的药剂(诸如单硬脂酸铝和明胶)来实现。通过在生物可降解的聚合物(诸如聚交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐))中形成药物的微囊基质来制备可注射的贮库形式。根据药物与聚合物的比率和所采用的特定聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。还通过将药物包埋在可与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备贮库型可注射制剂。可注射制剂可以被灭菌,例如,通过经由细菌截留过滤器过滤或通过以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂,其可以就在使用前溶解或分散在无菌水或其他无菌可注射介质中。合适的惰性载体可以包含糖诸如乳糖。期望地,至少95重量%的活性成分的颗粒具有在0.01至10微米的范围内的有效粒径。

[0067] 如本文中所使用的,术语“取代的”预期包含有机化合物的所有允许的取代基。在广泛的方面中,允许的取代基包含有机化合物的无环和环状、带支链的和无支链的、碳环和杂环以及芳族和非芳族取代基。说明性的取代基包含例如下面描述的取代基。对于适当的有机化合物,允许的取代基可以是一个或多个并且相同或不同。为了本公开的目的,杂原子诸如氮可以具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价的本文所述的有机化合物的任何允许的取代基。本公开内容不旨在以任何方式受到有机化合物的允许的取代基的限制。此外,术语“取代”或“被……取代”包含隐含的条件,即这样的取代与被取代的原子和取代基的允许的化合价一致,并且该取代导致稳定的化合物,例如不会自发地经历诸如通过重排、环化、消除等的转化的化合物。还预期在某些方面中,除非明确指出相反,否则单独的取代基可以进一步任选地被取代(即,进一步被取代或未被取代)。

[0068] 在定义各种术语时,“A¹”、“A²”、“A³”和“A⁴”在本文中用作通用符号以表示各种具体取代基。这些符号可以是任何取代基,不限于本文公开的那些,并且当它们在一种情况下被定义为某些取代基时,它们在另一种情况下可以被定义为一些其他取代基。

[0069] 如本文中所使用的术语“脂族”或“脂族基团”表示烃部分,其可以是直链(即,无支链的)、带支链的或环状的(包含耦合的、桥连的和螺耦合的多环的),并且可以是完全饱和的或者可以含有一个或多个不饱和单元,但其不是芳族的。除非另有说明,否则脂族基团含有1-20个碳原子。脂族基团包含但不限于直链或带支链的烷基、烯基和炔基基团,以及它们的杂化物,诸如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基或(环烷基)烯基。

[0070] 如本文中所使用的术语“烷基”是具有1至24个碳原子的带支链或无支链的饱和烃基团,诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。烷基基团可以是环状或无环的。烷基基团可以是带支链的或无支链的。烷基基团也可以是取代或未取代的。例如,烷基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇,如本文所述。“低级烷基”基团是含有一至六个(例如一至四个)碳原子的烷基基团。术语烷基基团还可以是C1烷基、C1-C2烷基、C1-C3烷基、C1-C4烷基、C1-C5烷基、C1-C6烷基、C1-C7烷基、C1-C8烷基、C1-C9 烷基、C1-C10烷基等直至并包含C1-C24烷基。

[0071] 在整个说明书中,“烷基”通常用于指未取代的烷基基团和取代的烷基基团;然而,取代的烷基基团在本文中也通过鉴定烷基基团上的具体取代基来具体提及。例如,术语“卤化的烷基”或“卤代烷基”具体地指被一个或多个卤化物例如氟、氯、溴或碘取代的烷基基团。可替代地,术语“单卤代烷基”具体地指被单个卤化物例如氟、氯、溴或碘取代的烷基基

团。术语“多卤代烷基”具体地指独立地被两个或更多个卤化物取代的烷基基团,即每个卤化物取代基不必是与另一卤化物取代基相同的卤化物,卤化物取代基的多个示例也不必在相同的碳上。术语“烷氧基烷基”具体地指被一个或多个烷氧基基团取代的烷基基团,如下所述。术语“氨基烷基”具体地指被一个或多个氨基基团取代的烷基基团。术语“羟烷基”具体地指被一个或多个羟基基团取代的烷基基团。当在一种情况下使用“烷基”而在另一种情况下使用具体术语诸如“羟烷基”时,并不意味着术语“烷基”也不指具体术语诸如“羟烷基”等。

[0072] 这种实践也用于本文所述的其他基团。即,虽然术语诸如“环烷基”指未取代的和取代的环烷基部分,但取代的部分另外可以在本文中具体地鉴定;例如,特定的取代的环烷基可以被称为例如“烷基环烷基”。类似地,取代的烷氧基可以具体地被称为例如“卤代的烷氧基”,特定的取代的烯基可以是例如“烯基醇”等。同样,使用一般术语诸如“环烷基”和特定术语诸如“烷基环烷基”的实践并不意味着一般术语也不包含特定术语。

[0073] 如本文中所使用的术语“环烷基”是由至少三个碳原子组成的非芳族碳基环。环烷基基团的示例包含但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。术语“杂环烷基”是如上定义的一类环烷基基团,并且包含在术语“环烷基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子诸如但不限于氮、氧、硫或磷替代。环烷基基团和杂环烷基基团可以是取代的或未取代的。环烷基基团和杂环烷基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。

[0074] 如本文中所使用的术语“聚亚烷基基团”是具有两个或更多个彼此连接的 CH_2 基团的基团。聚亚烷基基团可以由式子 $-(\text{CH}_2)_a-$ 表示,其中“a”是2至500的整数。

[0075] 如本文中所使用的术语“烷氧基(alkoxy)”和“烷氧基(alkoxyl)”是指通过醚键结合的烷基或环烷基基团;即,“烷氧基”基团可以被定义为 $-\text{OA}^1$,其中 A^1 是如上定义的烷基或环烷基。“烷氧基”还包含如刚刚描述的烷氧基基团的聚合物;即,烷氧基可以是聚醚,诸如 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ 或 $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$,其中“a”是1至200的整数,并且 A^1 、 A^2 和 A^3 是烷基和/或环烷基基团。

[0076] 如本文中所使用的术语“烯基”是具有含有至少一个碳-碳双键的结构式的2至24个碳原子的烃基团。不对称结构诸如 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 旨在包含E和Z异构体。这可以在本文的结构式中推测,其中存在不对称烯烃,或者其可以由键符号 $\text{C}=\text{C}$ 明确指示。烯基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。

[0077] 如本文中所使用的术语“环烯基”是由至少三个碳原子组成并含有至少一个碳-碳双键即 $\text{C}=\text{C}$ 的非芳族碳基环。环烯基基团的示例包含但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片烯基等。术语“杂环烯基”是如上定义的一类环烯基基团,并且包含在术语“环烯基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子诸如但不限于氮、氧、硫或磷替代。环烯基基团和杂环烯基基团可以是取代的或未取代的。环烯基基团和杂环烯基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤

化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。

[0078] 如本文中所使用的术语“炔基”是具有含有至少一个碳-碳三键的结构式的2至24个碳原子的烃基团。炔基基团可以是未取代的或被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。

[0079] 如本文中所使用的术语“环炔基”是由至少七个碳原子组成并含有至少一个碳-碳三键的非芳族碳基环。环炔基基团的示例包含但不限于环庚炔基、环辛炔基、环壬炔基等。术语“杂环炔基”是如上定义的一类环烯基基团,并且包含在术语“环炔基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子诸如但不限于氮、氧、硫或磷替代。环炔基基团和杂环炔基基团可以是取代的或未取代的。环炔基基团和杂环炔基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。

[0080] 如本文中所使用的术语“芳族基团”是指在分子的平面之上和之下具有离域的 π 电子的环状云的结构,其中 π 云含有 $(4n+2)\pi$ 个电子。芳香性的进一步讨论在Morrison and Boyd, Organic Chemistry, (5th Ed., 1987), Chapter 13, entitled "Aromaticity," pages 477-497中找到,其通过引用并入本文。术语“芳族基团”包含芳基和杂芳基基团。

[0081] 如本文中所使用的术语“芳基”是含有任何碳基芳族基团的基团,包含但不限于苯、萘、苯基、联苯基、蒽等。芳基基团可以是取代的或未取代的。芳基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、 $-\text{NH}_2$ 、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。术语“联芳基”是一种特定类型的芳基基团,并且包含在“芳基”的定义中。此外,芳基基团可以是单个环结构或包括多个环结构,这些环结构是稠环结构或通过一个或多个桥接基团诸如碳-碳键连接。例如,联芳基可以通过稠环结构结合在一起的两个芳基基团,如在萘中,或者通过一个或多个碳-碳键连接,如在联苯基中。

[0082] 如本文中所使用的术语“醛”由式子 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 表示。在整个说明书中,“ $\text{C}(\text{O})$ ”是羰基基团即 $\text{C}=\text{O}$ 的简写符号。

[0083] 如本文中所使用的术语“胺”或“氨基”由式子 $-\text{N}^1\text{A}^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地是氢或如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。氨基的具体示例是 $-\text{NH}_2$ 。

[0084] 如本文中所使用的术语“烷基氨基”由式子 $-\text{NH}(-\text{烷基})$ 表示,其中烷基是本文所述的。代表性的示例包含但不限于甲基氨基基团、乙基氨基基团、丙基氨基基团、异丙基氨基基团、丁基氨基基团、异丁基氨基基团、(仲丁基)氨基基团、(叔丁基)氨基基团、戊基氨基基团、异戊基氨基基团、(叔戊基)氨基基团、己基氨基基团等。

[0085] 如本文中所使用的术语“二烷基氨基”由式子 $-\text{N}(-\text{烷基})_2$ 表示,其中烷基是本文所述的。代表性的示例包含但不限于二甲基氨基基团、二乙基氨基基团、二丙基氨基基团、二异丙基氨基基团、二丁基氨基基团、二异丁基氨基基团、二(仲丁基)氨基基团、二(叔丁基)氨基基团、二戊基氨基基团、二异戊基氨基基团、二(叔戊基)氨基基团、二己基氨基基团、N-乙基-N-甲基氨基基团、N-甲基-N-丙基氨基基团、N-乙基-N-丙基氨基基团等。

[0086] 如本文中所使用的术语“羧酸”由式子 $-C(O)OH$ 表示。

[0087] 如本文中所使用的术语“酯”由式子 $-OC(O)A^1$ 或 $-C(O)OA^1$ 表示,其中 A^1 可以是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。如本文中所使用的术语“聚酯”由式子 $-(A^1O(O)C-A^2-C(O)O)_a-$ 或 $-(A^1O(O)C-A^2-OC(O))_a-$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团,并且“a”为1至500的整数。“聚酯”是用于描述通过具有至少两个羧酸基团的化合物与具有至少两个羟基基团的化合物之间的反应产生的基团的术语。

[0088] 如本文中所使用的术语“醚”由式子 A^1OA^2 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地是本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。如本文使用的术语“聚醚”由式子 $-(A^1O-A^2O)_a-$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地是本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团,并且“a”是1至500的整数。聚醚基团的示例包含聚环氧乙烷、聚环氧丙烷和聚环氧丁烷。

[0089] 如本文中所使用的术语“卤代”、“卤素”或“卤化物”可以互换地使用,并且是指F、Cl、Br或I。

[0090] 如本文中所使用的术语“假卤化物”、“假卤素”或“假卤代”可以互换地使用,并且是指行为基本上类似于卤化物的官能团。例如,这样的官能团包含氰基、硫氰酸根、叠氮基、三氟甲基、三氟甲氧基、全氟烷基和全氟烷氧基基团。

[0091] 如本文中所使用的术语“杂烷基”是指含有至少一个杂原子的烷基基团。合适的杂原子包含但不限于O、N、Si、P和S,其中氮、磷和硫原子任选地被氧化,并且氮杂原子任选地被季铵化。杂烷基可以如上定义取代烷基基团。

[0092] 如本文中所使用的术语“杂芳基”是指在芳族基团的环内结合有至少一个杂原子的芳族基团。杂原子的示例包含但不限于氮、氧、硫和磷,其中N-氧化物、硫氧化物和二氧化物是允许的杂原子取代。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。杂芳基基团可以被一个或多个基团取代,所述基团包含但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。杂芳基基团可以是单环或可替代的稠环体系。杂芳基基团包含但不限于呋喃基、咪唑基、嘧啶基、四唑基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-甲基吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、三唑基、噻唑基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、噻二唑基、异噻唑基、哒嗪基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并二恶唑基、苯并噻吩基、吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基和吡唑并嘧啶基。杂芳基基团的进一步的非限制性示例包含但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、苯并[d]恶唑基、苯并[d]噻唑基、喹啉基、喹唑啉基、吲唑基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]恶二唑基和吡啶并[2,3-b]吡嗪基。

[0093] 如本文中所使用的术语“杂环”或“杂环基”可以互换地使用,并且是指其中至少一个环成员不是碳的单环和多环芳族或非芳族环体系。因此,该术语包含但不限于“杂环烷基”、“杂芳基”、“双环杂环”和“多环杂环”。杂环包含吡啶、嘧啶、呋喃、噻吩、吡咯、异恶唑、异噻唑、吡唑、恶唑、噻唑、咪唑、恶唑(包含1,2,3-恶二唑、1,2,5-恶二唑和1,3,4-恶二唑)、噻二唑(包含1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑)、三唑(包括1,2,3-三唑、1,3,4-三唑)、四唑(包含1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑)、哒嗪、吡嗪、三嗪(包含1,2,4-三嗪和1,3,5-三嗪)、四嗪(包含1,2,4,5-四嗪)、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、氮杂环丁烷、四氢

吡喃、四氢呋喃、二恶烷等。术语杂环基基团还可以是C2杂环基、C2-C3杂环基、C2-C4杂环基、C2-C5杂环基、C2-C6杂环基、C2-C7杂环基、C2-C8杂环基、C2-C9杂环基、C2-C10杂环基、C2-C11杂环基等直至并包含C2-C18杂环基。例如，C2杂环基包括具有两个碳原子和至少一个杂原子的基团，包含但不限于吡丙啶基、二氮杂环丁基、二氢二氮杂环丁二烯基、环氧乙烷基、硫杂丙环基等。可替代地，例如，C5杂环基包括具有五个碳原子和至少一个杂原子的基团，包含但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、二氮杂环庚烷基、吡啶基等。应理解，杂环基基团可以通过环中的杂原子（在化学上可能的情况下）或构成杂环基环的碳之一结合。

[0094] 如本文中所使用的术语“双环杂环”或“双环杂环基”是指其中至少一个环成员不是碳的环体系。双环杂环基包含其中芳族环与另一芳族环稠合或其中芳族环与非芳族环稠合的环体系。双环杂环基包含其中苯环稠合到含有1、2或3个环杂原子的5或6元环或其中吡啶环稠合到含有1、2或3个环杂原子的5或6元环的环体系。双环杂环基团包含但不限于吲哚基、吲唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、苯并呋喃基、喹啉基、喹喔啉基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯基、3,4-二氢-2H-色烯基、1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基；1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基；和1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-3-基。

[0095] 如本文中所使用的术语“杂环烷基”是指脂族的、部分不饱和的或完全饱和的3元至14元环体系，包含3至8个原子的单环和双环和三环环体系。所述杂环烷基环体系包含一至四个独立地选自氧、氮和硫的杂原子，其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化，并且氮杂原子可以任选地被取代。代表性的杂环烷基基团包含但不限于吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、恶唑烷基、异恶唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

[0096] 如本文中所使用的术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxyl)”由式子-OH表示。

[0097] 如本文中所使用的术语“酮”由式 $A^1C(O)A^2$ 表示，其中 A^1 和 A^2 可以独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。

[0098] 如本文中所使用的术语“叠氮化物”或“叠氮基”由式子- N_3 表示。

[0099] 如本文中所使用的术语“硝基”由式子- NO_2 表示。

[0100] 如本文中所使用的术语“腈”或“氰基”由式子-CN表示。

[0101] 如本文中所使用的术语“甲硅烷基”由式子- $SiA^1A^2A^3$ 表示，其中 A^1 、 A^2 和 A^3 可以独立地是氢或如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。

[0102] 如本文中所使用的术语“磺基-氧代”由式子- $S(O)A^1$ 、- $S(O)_2A^1$ 、- $OS(O)_2A^1$ 或- $OS(O)_2OA^1$ 表示，其中 A^1 可以是氢或如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。在整个本说明书中，“S(O)”是 $S=O$ 的简写符号。术语“磺酰基”在本文中用于指由式子- $S(O)_2A^1$ 表示的磺基-氧代基团，其中 A^1 可以是氢或如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。如本文中所使用的术语“砜”由式子 $A^1S(O)_2A^2$ 表示，其中 A^1 和 A^2 可以独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。如本文所使用的术语“亚砜”由式子 $A^1S(O)A^2$ 表示，其中 A^1 和 A^2 可以独立地是如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基基团。

[0103] 如本文中所使用的术语“硫醇”由式子-SH表示。

[0104] 如本文中所使用的“R¹”、“R²”、“R³”、“Rⁿ” (其中n是整数)可以独立地具有一个或多个上述基团。例如,如果R¹是直链烷基烷基,则烷基基团的氢原子之一可以任选地被羟基基团、烷氧基基团、烷基基团、卤化物等取代。根据所选的基团,第一基团可以结合到第二基团中,或者可替代地,第一基团可以与第二基团侧接(即连接)。例如,在短语“包括氨基基团的烷基基团”中,氨基基团可以结合在烷基基团的主链内。可替代地,氨基基团可以连接至烷基基团的主链上。选择的基团的性质将决定第一基团是否嵌入或连接至第二基团。

[0105] 如本文所述,本发明的化合物可以含有“任选地取代的”部分。通常,术语“取代的”(无论前面是否有术语“任选地”)表示指定的部分的一个或多个氢被合适的取代基替代。除非另有说明,否则“任选地取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的多于一个的位置可以被选自指定基团的多于一个的取代基取代时,取代基可以在每个位置相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选地是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。还预期在某些方面中,除非明确指出相反,否则单个的取代基可以进一步任选地被取代(即,进一步取代或未取代)。

[0106] 如本文中所使用的术语“稳定的”是指当经受允许它们的产生、检测以及在某些方面它们的回收、纯化和用于本文所公开的一个或多个目的的条件时基本上不改变的化合物。

[0107] 在“任选地取代的”基团的可取代的碳原子上的合适的单价取代基独立地为卤素;- (CH₂)₀₋₄R⁰; - (CH₂)₀₋₄OR⁰; -O (CH₂)₀₋₄R⁰; -O- (CH₂)₀₋₄C (O) OR⁰; - (CH₂)₀₋₄CH (OR⁰)₂; - (CH₂)₀₋₄SR⁰; - (CH₂)₀₋₄Ph,其可以被R⁰取代;- (CH₂)₀₋₄O (CH₂)₀₋₁Ph,其可以被R⁰取代;-CH=CHPh,其可以被R⁰取代;- (CH₂)₀₋₄O (CH₂)₀₋₁-吡啶基,其可以被R⁰取代;-NO₂; -CN; -N₃; - (CH₂)₀₋₄N (R⁰)₂; - (CH₂)₀₋₄N (R⁰)C (O) R⁰; -N (R⁰)C (S) R⁰; - (CH₂)₀₋₄N (R⁰)C (O) NR⁰₂; -N (R⁰)C (S) NR⁰₂; - (CH₂)₀₋₄N (R⁰)C (O) OR⁰; -N (R⁰)N (R⁰)C (O) R⁰; -N (R⁰)N (R⁰)C (O) NR⁰₂; -N (R⁰)N (R⁰)C (O) OR⁰; - (CH₂)₀₋₄C (O) R⁰; -C (S) R⁰; - (CH₂)₀₋₄C (O) OR⁰; - (CH₂)₀₋₄C (O) SR⁰; - (CH₂)₀₋₄C (O) OSiR⁰₃; - (CH₂)₀₋₄OC (O) R⁰; -OC (O) (CH₂)₀₋₄SR⁰; -SC (S) SR⁰; - (CH₂)₀₋₄SC (O) R⁰; - (CH₂)₀₋₄C (O) NR⁰₂; -C (S) NR⁰₂; -C (S) SR⁰; - (CH₂)₀₋₄OC (O) NR⁰₂; -C (O) N (OR⁰) R⁰; -C (O) C (O) R⁰; -C (O) CH₂C (O) R⁰; -C (NOR⁰) R⁰; - (CH₂)₀₋₄SSR⁰; - (CH₂)₀₋₄S (O)₂R⁰; - (CH₂)₀₋₄S (O)₂OR⁰; - (CH₂)₀₋₄OS (O)₂R⁰; -S (O)₂NR⁰₂; - (CH₂)₀₋₄S (O) R⁰; -N (R⁰)S (O)₂NR⁰₂; -N (R⁰)S (O)₂R⁰; -N (OR⁰) R⁰; -C (NH) NR⁰₂; -P (O)₂R⁰; -P (O) R⁰₂; -OP (O) R⁰₂; -OP (O) (OR⁰)₂; SiR⁰₃; - (C₁₋₄直链或带支链亚烷基) O-N (R⁰)₂; 或- (C₁₋₄直链或带支链亚烷基) C (O) O-N (R⁰)₂,其中每个R⁰可以被如下定义取代,并且独立地是氢、C₁₋₆脂族基、-CH₂Ph、-O (CH₂)₀₋₁Ph、-CH₂- (5-6元杂芳基环) 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环,或者尽管有上述定义,R⁰的两次独立出现与它们的中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或双环,它们可以如下定义被取代。

[0108] R⁰上的合适的单价取代基(或通过采用R⁰的两次独立出现以及其中间原子形成的环)独立地为卤素;- (CH₂)₀₋₂R[•]; - (卤代R[•]); - (CH₂)₀₋₂OH; - (CH₂)₀₋₂OR[•]; - (CH₂)₀₋₂CH (OR[•])₂; -O (卤代R[•]); -CN; -N₃; - (CH₂)₀₋₂C (O) R[•]; - (CH₂)₀₋₂C (O) OH; - (CH₂)₀₋₂C (O) OR[•]; - (CH₂)₀₋₂SR[•]; - (CH₂)₀₋₂SH; - (CH₂)₀₋₂NH₂; - (CH₂)₀₋₂NHR[•]; - (CH₂)₀₋₂NR[•]₂; -NO₂; -SiR[•]₃; -OSiR[•]₃; -C (O) SR[•]; - (C₁₋₄直链或带支链亚烷基) C (O) OR[•]或-SSR[•],其中每个R[•]是未取代的,或在前面有“卤代”的地方仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自C₁₋₄脂族基、-CH₂Ph、-O

$(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的 5-6-元饱和的、部分不饱和的或芳基环。 R^0 的饱和的碳原子上的合适的二价取代基包含 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0109] 在“任选地取代的”基团的饱和的碳原子上的合适的二价取代基包含如下： $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}^-$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}^-$ ，其中 R^* 的每次独立出现都选自氢、可以如下定义取代的 C_{1-6} 脂族基，或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。与“任选地取代的”基团的相邻可取代碳结合的合适的二价取代基包含： $-\text{O}(\text{CR}^*_2)_{2-3}\text{O}^-$ ，其中 R^* 的每次独立出现选自氢、可以被如下定义取代的 C_{1-6} 脂族基，或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0110] R^* 的脂族基团上的合适的取代基包含卤素、 $-\text{R}^*$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^*)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^*)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^*$ 、 $-\text{NR}^*_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中每个 R^* 是未取代或在前面有“卤代”的地方仅被一个或多个卤素取代，并且独立地为 C_{1-4} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

[0111] 在“任选地取代的”基团的可取代氮上的合适的取代基包含 $-\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ；其中每个 $\text{R}^\dagger$ 独立地为氢、可以如下定义被取代的 C_{1-6} 脂族基、未取代的 $-\text{OPh}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环，或尽管有上述定义， $\text{R}^\dagger$ 的两次独立出现与它们的中间原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未取代的3-12元饱和的、部分不饱和的或芳基单环或二环。

[0112] $\text{R}^\dagger$ 的脂族基团上的合适的取代基独立地为卤素、 $-\text{R}^*$ 、 $-(\text{卤代}\text{R}^*)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{卤代}\text{R}^*)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^*$ 、 $-\text{NR}^*_2$ 或 $-\text{NO}_2$ ，其中每个 R^* 是未取代的或在前面有“卤代”的地方仅被一个或多个卤素取代，并且独立地为 C_{1-4} 脂族基、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ ，或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和的、部分不饱和的或芳基环。

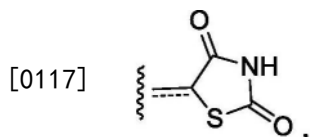
[0113] 术语“离去基团”是指具有吸电子能力的原子(或原子团)，其可以与键合电子一起作为稳定的物质被替代。合适的离去基团的示例包含卤化物和磺酸酯，包含但不限于三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯。

[0114] 术语“可水解基团”和“可水解部分”是指能够在例如碱性或酸性条件下经历水解的官能团。可水解残基的示例包含但不限于酰卤、活化的羧酸和本领域已知的各种保护基团(参见，例如，“Protective Groups in Organic Synthesis,” T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999)。

[0115] 术语“有机残基”定义含碳残基，即包括至少一个碳原子的残基，并且包含但不限于上文定义的含碳基团、残基或自由基。有机残基可以含有各种杂原子，或者可以通过杂原子(包含氧、氮、硫、磷等)与另一分子结合。有机残基的示例包含但不限于烷基或取代的烷基、烷氧基或取代的烷氧基、单取代或二取代的氨基、酰胺基团等。有机残基可以优选地包括1至18个碳原子、1至15个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。在进一步的方面中，有机残基可以包括2至18个碳原子、2至15个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至4个碳原子或2至4个碳原子。

[0116] 术语“残基”的非常接近的同义词是术语“自由基”，其在说明书和结论性权利要求书中使用时指本文所述的分子的片段、基团或亚结构，而不管该分子如何制备。例如，特定

化合物中的2,4-噻唑烷二酮自由基具有如下结构:



[0118] 无论是否使用噻唑烷二酮来制备该化合物。在一些实施例中,自由基(例如烷基)可以通过具有与其键合的一个或多个“取代基自由基”而被进一步修饰(即,取代的烷基)。给定自由基中的原子数目对本发明来说并不关键,除非本文其他地方相反地指出。

[0119] 如本文所定义和使用的术语“有机自由基”含有一个或多个碳原子。有机自由基可以具有例如1-26个碳原子、1-18个碳原子、1-12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-4个碳原子。在进一步的方面中,有机自由基可以具有2-26个碳原子、2-18个碳原子、2-12个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子或2-4个碳原子。有机自由基通常具有与有机自由基的至少一些碳原子结合的氢。不包括无机原子的有机自由基的一个示例是5,6,7,8-四氢-2-萘基自由基。在一些实施例中,有机自由基可以含有与其结合或其中结合的1-10个无机杂原子,包含卤素、氧、硫、氮、磷等。有机自由基的示例包含但不限于烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧酰胺、取代的烷基羧酰胺、二烷基羧酰胺、取代的二烷基羧酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫代卤代烷基、烷氧基、取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、取代的芳基、杂芳基、杂环或取代的杂环自由基,其中术语在本文其他地方定义。包含杂原子的有机自由基的一些非限制性示例包含烷氧基自由基、三氟甲氧基自由基、乙酰氧基自由基、二甲基氨基自由基等。

[0120] 本文所述的化合物可以含有一个或多个双键,并且因此可能产生顺式/反式(E/Z)异构体以及其他的构象异构体。除非有相反说明,否则本发明包含所有这样的可能的异构体以及这样的异构体的混合物。

[0121] 除非有相反说明,否则具有仅用实线而非楔形或虚线表示的化学键的式子考虑了每种可能的异构体,例如每种对映异构体和非对映异构体,以及异构体的混合物,诸如外消旋或定标混合物。本文所述的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并且因此可能产生非对映异构体和光学异构体。除非有相反说明,否则本发明包含所有这样的可能的非对映异构体以及它们的外消旋混合物、它们的基本上纯的拆分的对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。还包含立体异构体以及分离的具体立体异构体的混合物。在用于制备这样的化合物的合成程序过程中,或者在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化程序中,这样的程序的产物可以是立体异构体的混合物。

[0122] 许多有机化合物以光学活性形式存在,具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转符号,其中(-)表示化合物为左旋。前缀为(+)或d的化合物为右旋。对于给定的化学结构,这些被称为立体异构体的化合物是相同的,除了它们是彼此不可叠加的镜像。具体立体异构体也可以被称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物。本文所述的许多化合物可以具有一个或多个手性中心,并且因此可以以不同的对映异构体形式存在。如果需要,手性碳可以用星号(*)表示。当与手性碳的键在所公开的

式子中被描绘为直线时,应理解手性碳的(R)和(S)构型两者以及因此两种对映异构体及其混合物均包含在式子中。如本领域中所使用的,当期望指定关于手性碳的绝对构型时,与手性碳的键之一可以被描绘为楔形(与平面上方的原子的键),而另一个可以被描绘为短的平行线(与平面下方的原子的键)的系列或楔形。Cahn-Ingold-Prelog系统可以用于为手性碳分配(R)或(S)构型。

[0123] 当所公开的化合物含有一个手性中心时,化合物以两种对映异构体形式存在。除非有相反说明,否则所公开的化合物包含对映异构体和对映异构体的混合物,诸如被称为外消旋混合物的具体50:50混合物。对映异构体可以通过本领域技术人员已知的方法拆分,诸如形成非对映异构体盐,其可以通过例如结晶来分离(参见,CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma(CRC Press, 2001));形成可以通过例如结晶、气-液或液相色谱分离的非对映异构体衍生物或复合物;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促酯化;或在手性环境中的气-液或液相色谱,例如在手性载体例如具有结合的手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下。应当理解,在所需的对映异构体通过上述分离程序之一被转化为另一种化学实体的情况下,进一步的步骤可以释放所需的对映异构体形式。可替代地,特定的对映异构体可以通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成来合成,或者通过经由不对称转化将一种对映异构体转化为另一种对映异构体来合成。

[0124] 所公开的化合物中手性碳上的具体绝对构型的指定应理解为意指化合物的指定对映异构体形式可以以对映异构体过量(e. e.)提供。如本文中所使用的对映异构体过量是指特定的对映异构体以大于50%,例如大于60%、大于70%、大于75%、大于80%、大于85%、大于90%、大于95%、大于98%或大于99%存在。在一个方面中,指定的对映异构体基本上不含其他对映异构体。例如,化合物的“R”形式可以基本上不含化合物的“S”形式,并且因此为对映异构体过量的“S”形式。相反,化合物的“S”形式可以基本上不含化合物的“R”形式,并且因此为对映异构体过量的“R”形式。

[0125] 当所公开的化合物具有两个或更多个手性碳时,它可以具有多于两种的光学异构体,并且可以以非对映异构体形式存在。例如,当存在两个手性碳时,该化合物可以具有高达四种光学异构体和两对对映异构体((S,S)/(R,R)和(R,S)/(S,R))。对映异构体对(例如,(S,S)/(R,R))是彼此的镜像立体异构体。非镜像的立体异构体(例如,(S,S)和(R,S))为非对映异构体。非对映异构体对可以通过本领域技术人员已知的方法(例如色谱法或结晶法)来分离,并且可以如上所述分离每对中的各个对映异构体。除非另外具体排除,否则所公开的化合物包含这样的化合物的每种非对映异构体及其混合物。

[0126] 根据本公开的化合物可以使用烷氧基、氨基酸等基团作为前药形成部分在羟基或氨基官能团处形成前药。例如,羟甲基位置可以形成单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐,并且这些磷酸盐再次可以形成前药。这样的前药衍生物的制备在各种文献来源中讨论(示例为:Alexander et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin et al., PCT WO 2000/041531, p. 30)。在制备这些衍生物中转化的氮官能团是本公开的化合物的一个(或多个)氮原子。

[0127] 本文公开的化合物的“衍生物”是药学上可接受的盐、前药、氘化形式、放射性标记形式、异构体、溶剂化物及其组合。在本上下文中提及的“组合”是指属于至少两个组的衍生

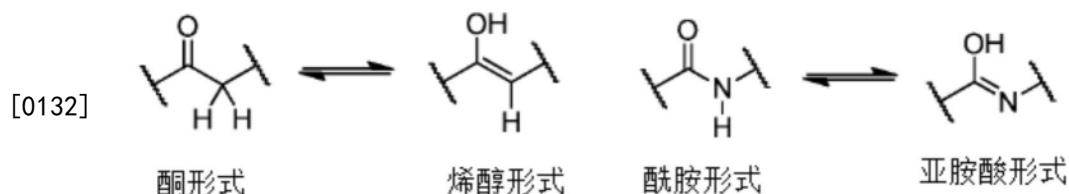
物：药学上可接受的盐、前药、氘化形式、放射性标记形式、异构体和溶剂化物。放射性标记形式的示例包含用氘、磷-32、碘-129、碳-11、氟-18等标记的化合物。

[0128] 本文描述的化合物包括其天然同位素丰度和非天然丰度的原子。所公开的化合物可以是与所述相同的同位素标记的或同位素取代的化合物，但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于在自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代。可以并入到本发明的化合物中的同位素的示例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。化合物进一步包括其前药，并且所述化合物或所述前药的含有上述同位素和/或其他原子的其他同位素的药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物（例如其中并入放射性同位素诸如 ^3H 和 ^{14}C 的那些化合物）可用于药物和/或底物组织分布测定。氘化的（即 ^3H 和碳-14，即 ^{14}C ）同位素因其易于制备和可检测性而是特别优选的。此外，用较重的同位素诸如氘（即 ^2H ）取代可以提供某些治疗优势，这些优势源于更高的代谢稳定性，例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求，并且因此在某些情况下可能是优选的。本发明的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过进行下述程序来制备，通过用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

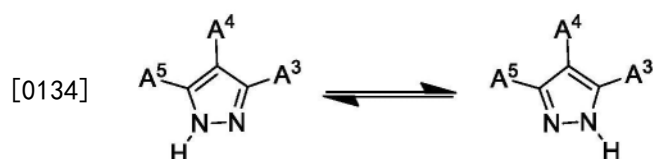
[0129] 本发明中所述的化合物可以作为溶剂化物存在。在一些情况下，用于制备溶剂化物的溶剂是水溶液，并且于是溶剂化物通常被称为水合物。化合物可以作为水合物存在，例如，水合物可以通过从溶剂中或从水溶液中结晶获得。在这方面，一个、两个、三个或任意数目的溶剂或水分子可以与根据本发明的化合物结合以形成溶剂化物的水合物。除非有相反说明，否则本发明包含所有这样的可能的溶剂化物。

[0130] 术语“共晶体”是指两个或更多个分子通过非共价相互作用产生其稳定性的物理缔合。该分子复合物的一种或多种组分在晶格中提供稳定的骨架。在某些情况下，客体分子作为酸酐或溶剂化物被并入到晶格中，参见例如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?”Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004。共晶体的示例包含对甲苯磺酸和苯磺酸。

[0131] 还应理解，本文所述的某些化合物可以作为互变异构体的平衡存在。例如，具有 α -氢的酮可以以酮形式和烯醇形式的平衡存在。



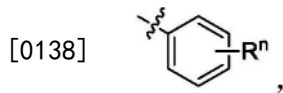
[0133] 同样，具有N-氢的酰胺可以以酰胺形式和亚胺酸形式的平衡存在。作为另一个示例，如下所示，吡唑可以以两种互变异构形式存在，即N¹-未取代的、3-A³和N¹-未取代的、5-A³。



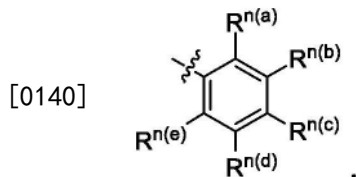
[0135] 除非有相反说明，否则本发明包含所有这样的可能的互变异构体。

[0136] 已知化学物质形成以不同有序状态存在的固体,其被称为多晶型物形式或修饰。多晶型物质的不同修饰在其物理性质方面可能有很大不同。根据本发明的化合物可以以不同的多晶型物形式存在,其中特定修饰可能是亚稳定的。除非有相反说明,否则本发明包含所有这样的可能的多晶型物形式。

[0137] 在一些方面中,化合物的结构可以由下式表示:



[0139] 其被理解为等同于下式:



[0141] 其中n通常为整数。也就是说, R^n 被理解为代表五个独立的取代基,即 $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ 。“独立的取代基”是指每个R取代基可以独立地定义。例如,如果在一种情况下 $R^{n(a)}$ 为卤素,则在该情况下 $R^{n(b)}$ 不一定为卤素。

[0142] 本文公开的某些材料、化合物、组合物和组分可以商购获得或使用本领域技术人员通常已知的技术容易地合成。例如,用于制备所公开的化合物和组合物的起始材料和试剂可从商业供应商获得,诸如Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.)、Acros Organics (Morris Plains, N.J.)、Strem Chemicals (Newburyport, MA)、Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) 或Sigma (St. Louis, Mo.) 或通过本领域技术人员已知的方法按照参考文献中阐述的程序来制备,所述参考文献诸如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and supplemental volumes (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 4th Edition); 和Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0143] 除非另有明确说明,否则决不意味着本文阐述的任何方法被解释为要求其步骤以特定的顺序执行。因此,在方法权利要求实际上没有叙述其步骤所遵循的顺序或者在权利要求或描述中没有以其他方式具体地陈述这些步骤将被限制为具体顺序的情况下,决不意图在任何方面推断顺序。这适用于解释的任何可能的非明示基础,包含关于步骤或操作流程的布置的逻辑问题、源自语法组织或标点的明确含义或在说明书中描述的实施例的数量或类型。

[0144] 公开了用于制备本发明的组合物的组分以及在本文公开的方法中使用的组合物本身。本文公开了这些和其他材料,并且应当理解,当公开这些材料的组合、子集、相互作用、分组等时,尽管不能明确地公开这些化合物的每种单独的和集体的组合和排列的具体参考,但在本文中具体地考虑和描述了每一种。例如,如果公开和讨论了特定的化合物,并且讨论了可以对包含所述化合物的许多分子进行的许多修饰,则具体考虑的是所述化合物的每一种组合和排列以及可能的修饰,除非具体地指出相反的情况。因此,如果公开了一类

分子A、B和C,以及一类分子D、E和F和组合分子的示例,则公开了 A-D,那么即使未单独地列举每一个,但单独地和共同地考虑了每一个的含义组合,则认为公开了A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F。同样,还公开了这些的任何子集或组合。因此,例如,A-E、B-F和C-E的子组将被认为被公开。该概念适用于本申请的所有方面,包含但不限于在制备和使用本发明的组合物的方法中的步骤。因此,如果存在可以执行的各种额外步骤,那么应理解,这些额外步骤中的每一个可以与本发明的方法的任何具体实施例或实施例的组合一起执行。

[0145] 应当理解,本文公开的化合物和组合物具有某些功能。本文公开了用于执行所公开的功能的某些结构要求,并且应当理解,存在可以执行与所公开的结构相关的相同功能的各种结构,并且这些结构通常将实现相同的结果。

[0146] B. 化合物

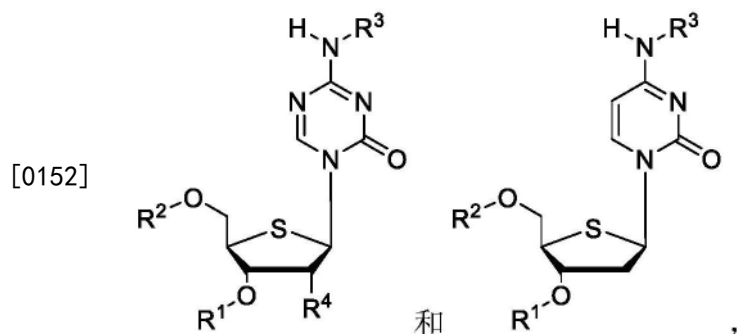
[0147] 在一个方面中,本发明涉及可用于治疗与不受控制的细胞增殖的障碍相关的障碍的化合物,所述障碍诸如例如癌症,包含但不限于肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。

[0148] 在一个方面中,本发明的化合物可用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍,如本文进一步所描述的。

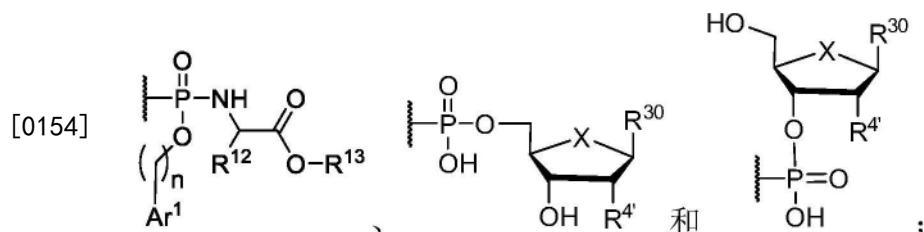
[0149] 预期每种所公开的衍生物可以任选地进一步被取代。还预期任何一种或多种衍生物可以任选地从本发明中省略。应当理解,所公开的化合物可以通过所公开的方法提供。还应理解,所公开的化合物可以用于所公开的使用方法中。

[0150] 1. 结构

[0151] 在一个方面中,公开了具有由选自以下的式子表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

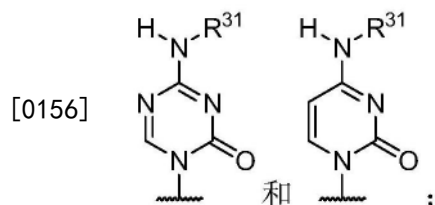


[0153] 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由选自以下的式子表示的结构:

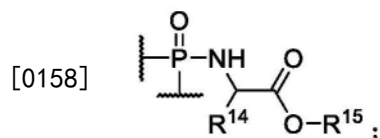


[0155] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢;其中n选自0、1和2;其中X当存在时选自0和S;其中 R^{10} 当存

在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和-CH(NH₂)R²⁰；其中R²⁰当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、-(CH₂)₃NHC(NH)NH₂、-(CH₂)₄NH₂、-CH₂CO₂H、-(CH₂)₂CO₂H、-CH₂OH、-CH(OH)CH₃、-CH₂C(O)NH₂、-(CH₂)₂C(O)NH₂、-CH₂SH、-(CH₂)₂SCH₃、-CH₂SeH、-CH₂C₆H₅和-CH₂Cy¹；其中Cy¹当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基；其中R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷氧基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷基硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)和Ar²，并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代；其中Ar²当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基；其中R¹²当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、-(C1-C8)C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)芳基；其中R¹³当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和Ar³；其中Ar³当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代；其中Ar¹当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代；其中R³⁰当存在时是选自以下的结构：

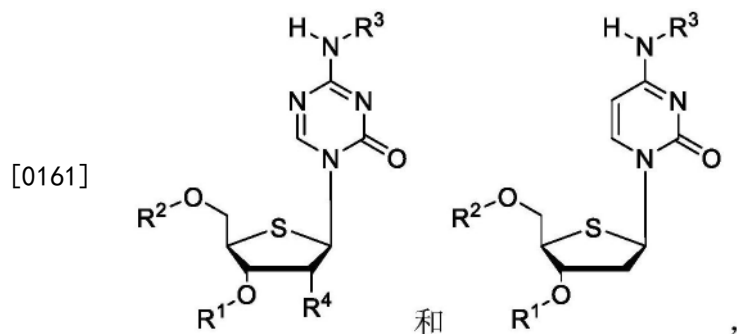


[0157] 其中R³¹当存在时选自氢、-C(O)(C1-C30烷基)和-C(O)(C2-C30烯基)；或者其中R¹和R²各自一起包括由下式表示的结构：

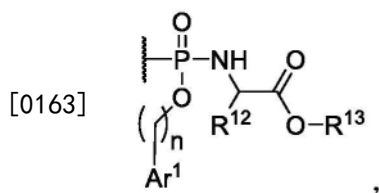


[0159] 其中R¹⁴当存在时是C1-C8烷基；其中R¹⁵当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基；其中R³选自氢、-C(O)(C1-C30烷基)和-C(O)(C2-C30烯基)；其中当存在时，R⁴和R^{4'}各自独立地选自氢、氟、-CN、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C1-C4卤代烷基和-OR¹⁶；并且其中R¹⁶当存在时选自氢、甲基和-C(O)R¹⁰，条件是R¹、R²和R³不同时是氢。

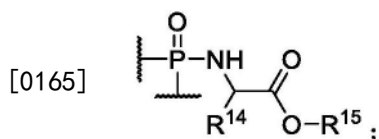
[0160] 在一个方面中，公开了具有由选自以下的式子表示的结构的化合物或其药学上可接受的盐：



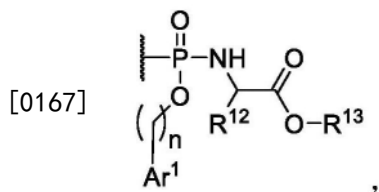
[0162] 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 和由下式表示的结构:



[0164] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢;其中 n 选自0、1和2;其中 R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和 $-CH(NH_2)R^{20}$;其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2SeH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$;其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基;其中 R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(C1-C10烷基)CO_2(C1-C10烷基)$ 、 $-(C1-C10烷氧基)CO_2(C1-C10烷基)$ 、 $-(C1-C10烷基)CO_2(C1-C10烷硫基)$ 、 $-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)$ 和 Ar^2 ,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-OH$ 的基团取代;其中 Ar^2 当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基;其中 R^{12} 当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、 $-(C1-C8)C(O)NH_2$ 、芳基和 $-(CH_2)$ 芳基;其中 R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中 Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 $(C1-C4)(C1-C4)$ 二烷基氨基的基团取代;或者其中 R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构:



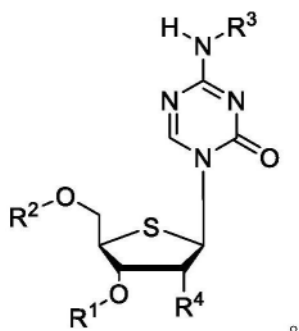
[0166] 其中 R^{14} 当存在时是C1-C8烷基;其中 R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中 R^3 选自氢、氟、 $-C(O)(C1-C30烷基)$ 和 $-C(O)(C2-C30烯基)$;其中 R^4 当存在时选自氢、氟和 $-OR^{16}$;并且其中 R^{16} 当存在时选自氢、甲基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 和由下式表示的结构:



[0168] 条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢。

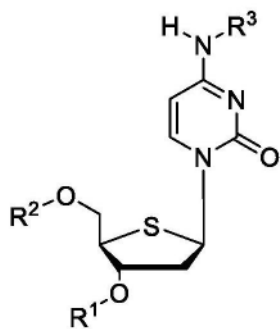
[0169] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0170]



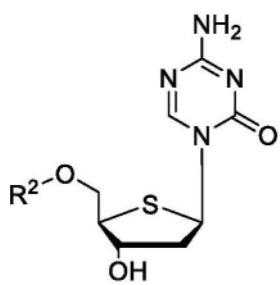
[0171] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0172]



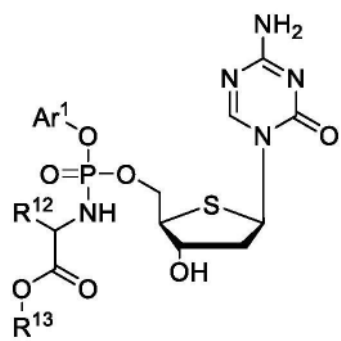
[0173] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0174]

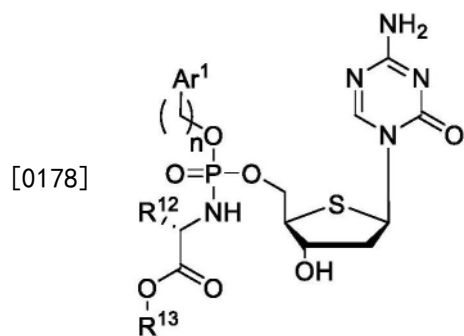


[0175] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

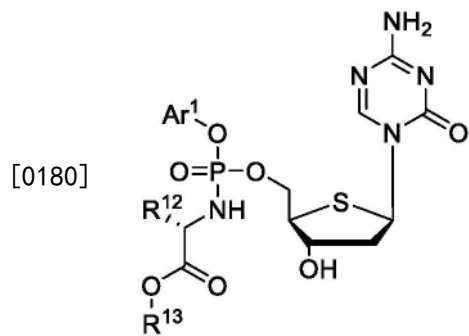
[0176]



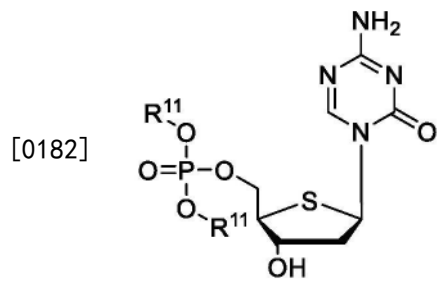
[0177] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



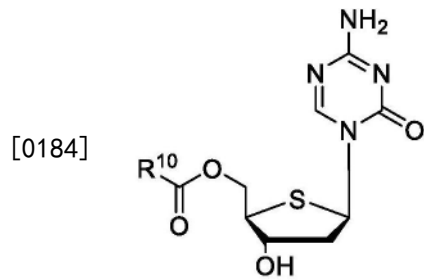
[0179] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0181] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

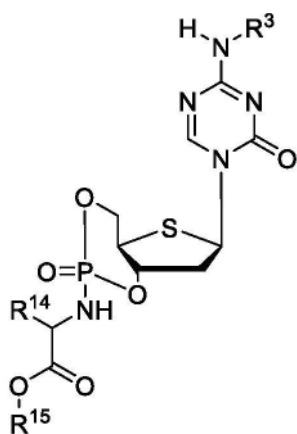


[0183] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



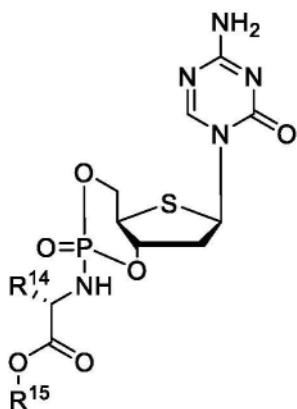
[0185] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0186]



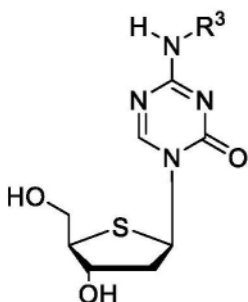
[0187] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0188]



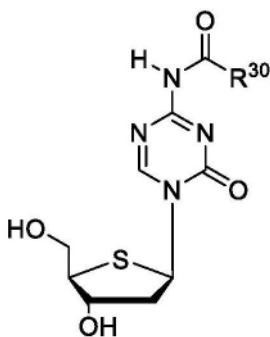
[0189] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0190]

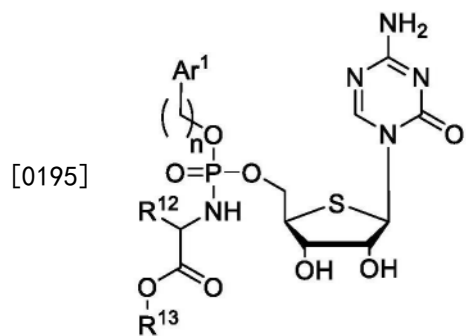


[0191] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

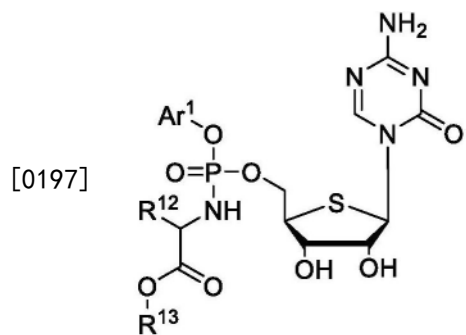
[0192]

[0193] 其中R³⁰是C1-C30烷基。

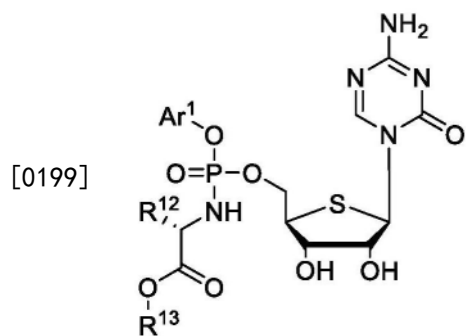
[0194] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



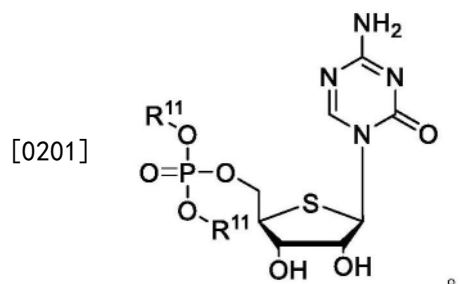
[0196] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



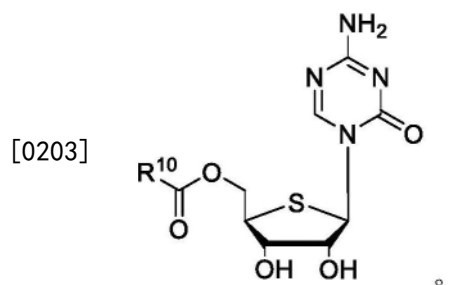
[0198] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



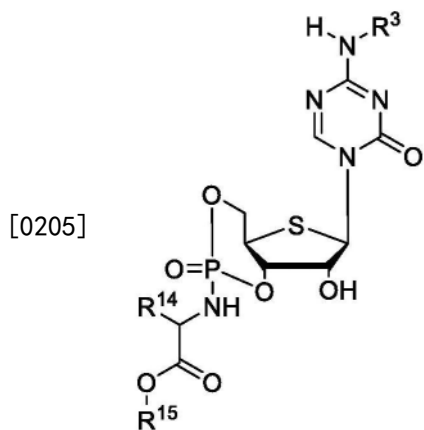
[0200] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



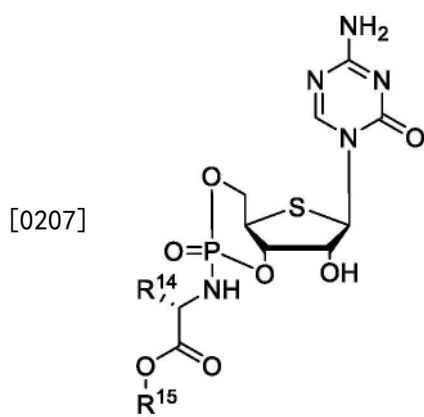
[0202] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



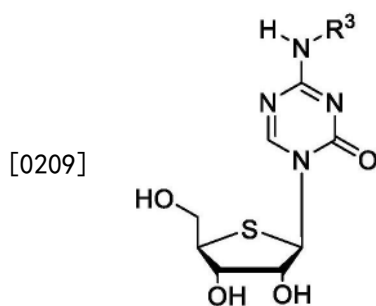
[0204] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



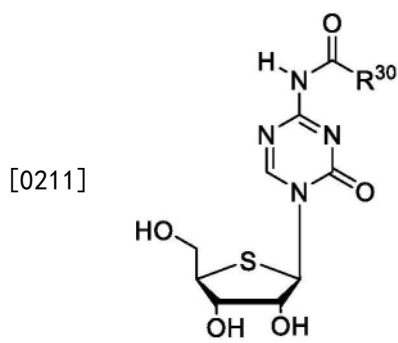
[0206] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0208] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



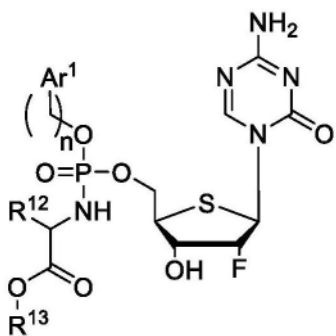
[0210] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0212] 其中R³⁰是C1-C30烷基。

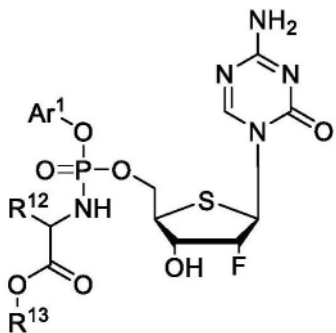
[0213] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0214]



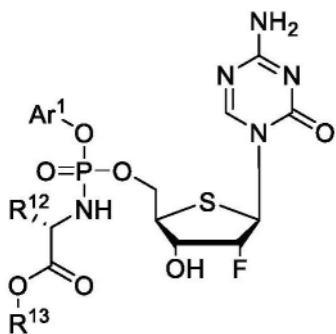
[0215] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0216]



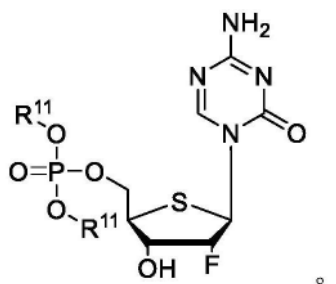
[0217] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0218]



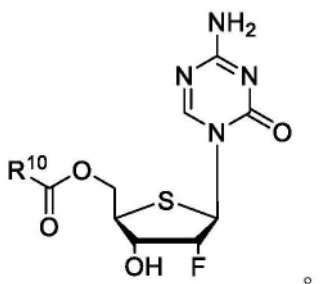
[0219] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0220]

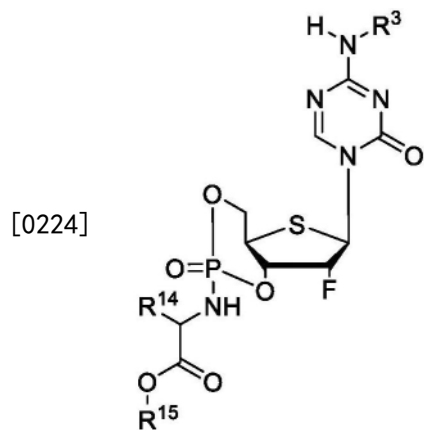


[0221] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

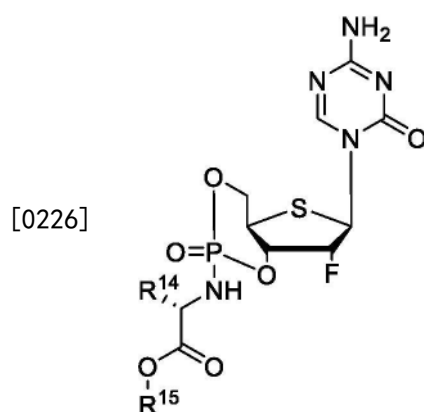
[0222]



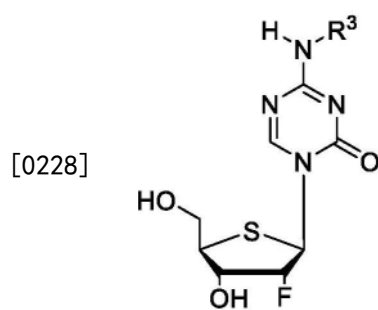
[0223] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



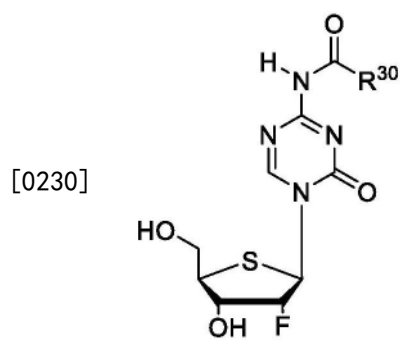
[0225] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0227] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



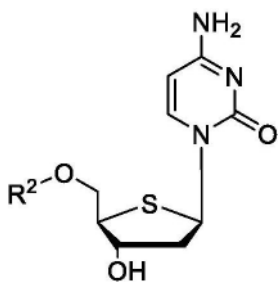
[0229] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0231] 其中R³⁰是C1-C30烷基。

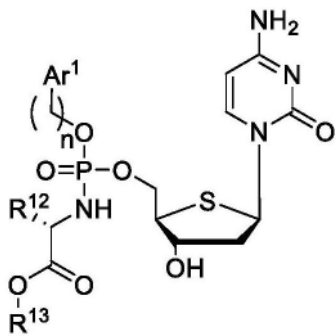
[0232] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0233]



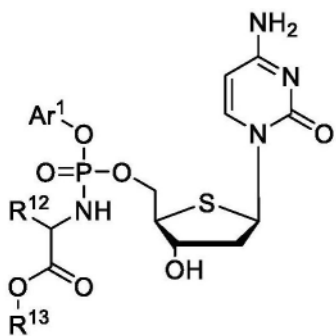
[0234] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0235]



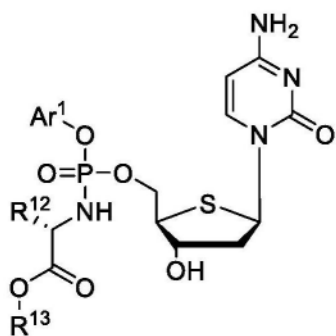
[0236] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0237]



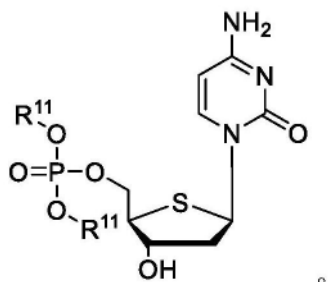
[0238] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

[0239]

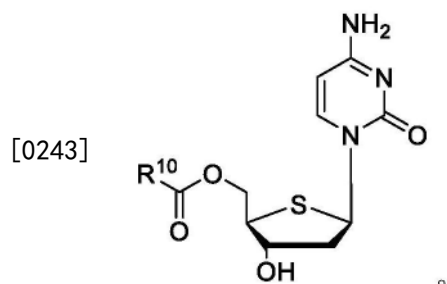


[0240] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

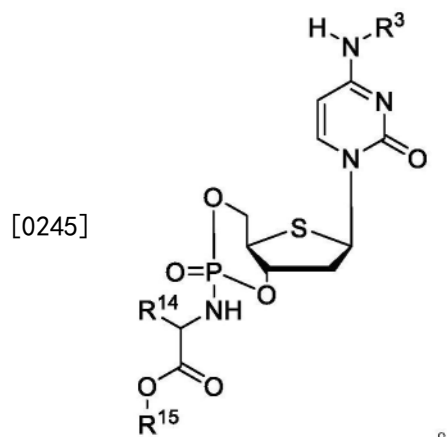
[0241]



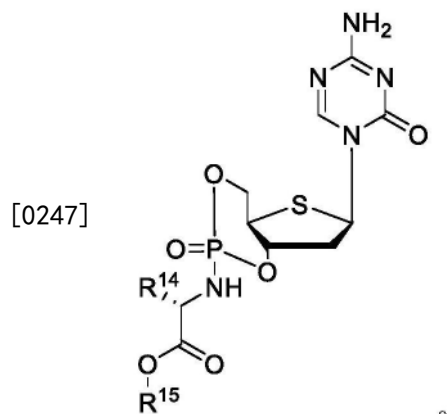
[0242] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



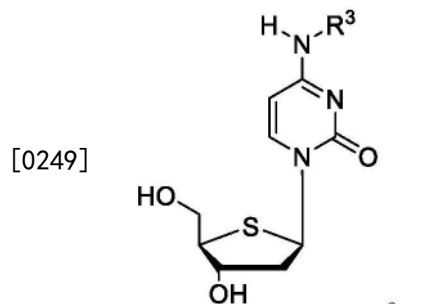
[0244] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0246] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

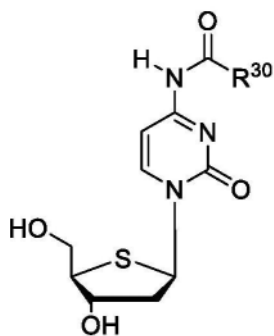


[0248] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:



[0250] 在进一步的方面中,该化合物具有由下式表示的结构:

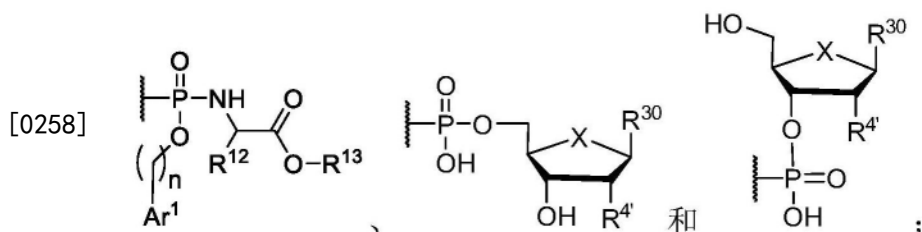
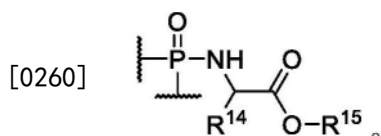
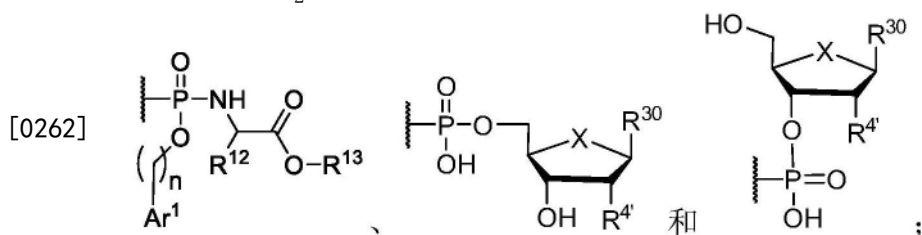
[0251]

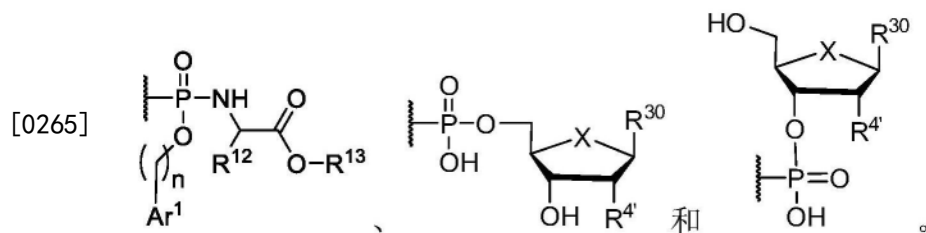
[0252] 其中 R^{30} 是C1-C30烷基。

[0253] 在一个方面中,n选自0、1和2。在进一步的方面中,n选自0和1。在又进一步的方面中,n是0。在又进一步的方面中,n是1。在又进一步的方面中,n是2。

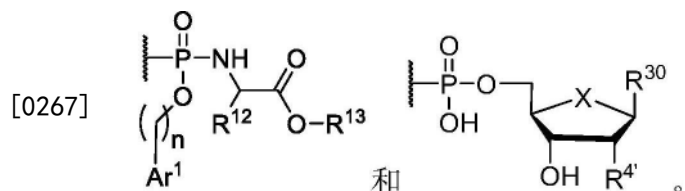
[0254] a.X基团

[0255] 在一个方面中,X当存在时选自0和S。在进一步的方面中,X当存在时是0。在进一步的方面中,X当存在时是S。

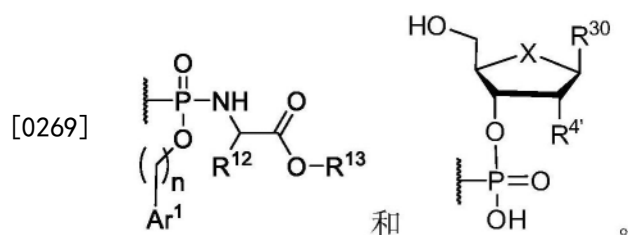
[0256] b. R^1 和 R^2 基团[0257] 在一个方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、C(O) R^{10} 、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂和由选自以下的式子表示的结构:[0259] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢,或者 R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构:[0261] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、C(O) R^{10} 、-P(O)(OR¹¹)₂、-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂和由选自以下的式子表示的结构:[0263] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢。[0264] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由选自以下的式子表示的结构:



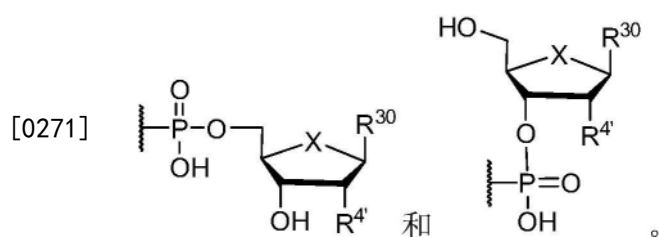
[0266] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由选自以下的式子表示的结构:



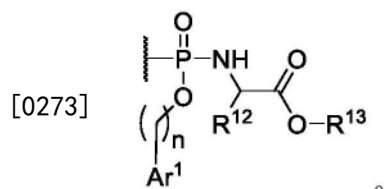
[0268] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由选自以下的式子表示的结构:



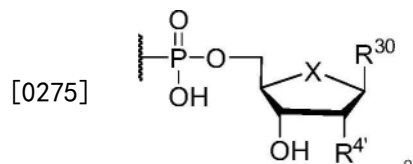
[0270] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由选自以下的式子表示的结构:



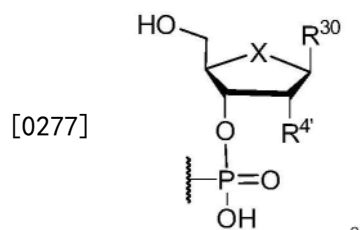
[0272] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由下式表示的结构:



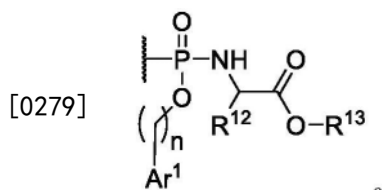
[0274] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由下式表示的结构:



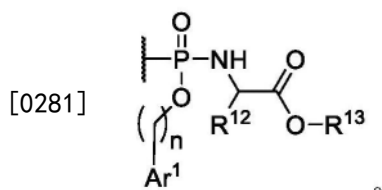
[0276] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由下式表示的结构:



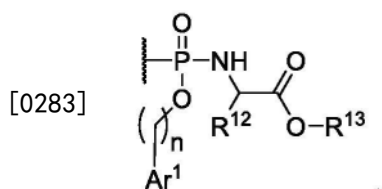
[0278] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 和 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。在又进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $C(O)R^{10}$ 和由下式表示的结构:



[0280] 在更进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由下式表示的结构:

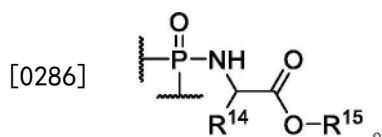


[0282] 在又进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和 $-C(O)R^{10}$ 。在又进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。在更进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和由下式表示的结构:



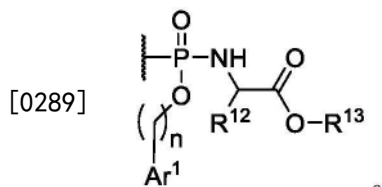
[0284] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢和 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 。

[0285] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构:

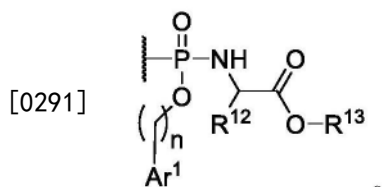


[0287] 在进一步的方面中, R^1 和 R^2 各自是氢。

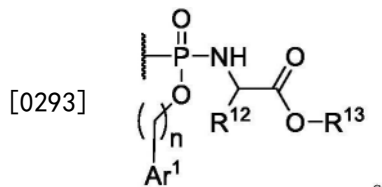
[0288] 在进一步的方面中, R^1 选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由下式表示的结构:



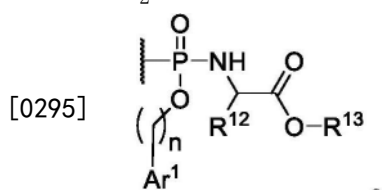
[0290] 在进一步的方面中, R^1 选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 和 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。在又进一步的方面中, R^1 选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 和由下式表示的结构:



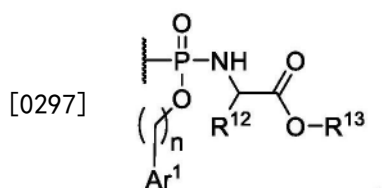
[0292] 在更进一步的方面中, R¹选自氢、-P(O)(OR¹¹)₂和由下式表示的结构:



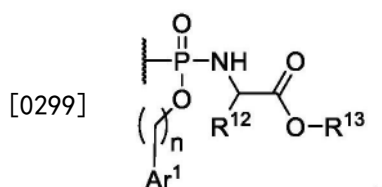
[0294] 在又进一步的方面中, R¹选自氢和-C(O)R¹⁰。在又进一步的方面中, R¹选自氢和 -P(O)(OR¹¹)₂。在更进一步的方面中, R¹选自氢和由下式表示的结构:



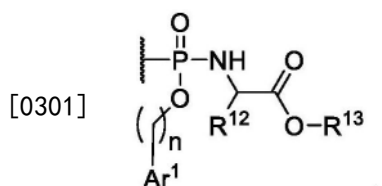
[0296] 在进一步的方面中, R¹是氢。在又进一步的方面中, R¹是-C(O)R¹⁰。在又进一步的方面中, R¹是-P(O)(OR¹¹)₂。在更进一步的方面中, R¹是由下式表示的结构:



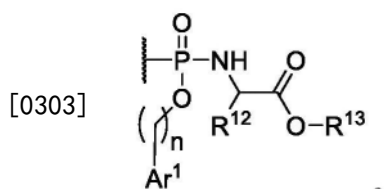
[0298] 在进一步的方面中, R²选自氢、-C(O)R¹⁰、-P(O)(OR¹¹)₂和由下式表示的结构:



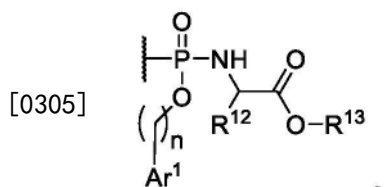
[0300] 在又进一步的方面中, R²选自氢、-C(O)R¹⁰和-P(O)(OR¹¹)₂。在又进一步的方面中, R²选自氢、-C(O)R¹⁰和由下式表示的结构:



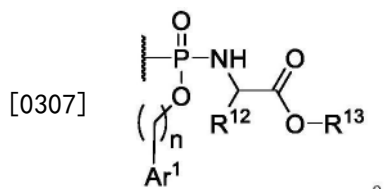
[0302] 在更进一步的方面中, R²选自氢、-P(O)(OR¹¹)₂和由下式表示的结构:



[0304] 在又进一步的方面中, R^2 选自氢和 $-C(O)R^{10}$ 。在又进一步的方面中, R^2 选自氢和 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。在更进一步的方面中, R^2 选自氢和由下式表示的结构:



[0306] 在进一步的方面中, R^2 是氢。在又进一步的方面中, R^2 是 $-C(O)R^{10}$ 。在又进一步的方面中, R^2 是 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。在更进一步的方面中, R^2 是由下式表示的结构:



[0308] c. R^3 基团

[0309] 在一个方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)(C1-C30\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C30\text{烯基})$ 。在进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)(C1-C15\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C15\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)(C1-C8\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C8\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢、氟、 $-C(O)(C1-C4\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C4\text{烯基})$ 。在更进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(O)CH=CHCH_3$ 和 $-C(O)CH_2CH=CH_2$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 和 $-C(O)CH=CH_2$ 。

[0310] 在进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C1-C30\text{烷基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C1-C15\text{烷基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C1-C8\text{烷基})$ 。在更进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C1-C4\text{烷基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 和 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)CH_3$ 和 $-C(O)CH_2CH_3$ 。在更进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)CH_2CH_3$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)CH_3$ 。

[0311] 在进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C2-C30\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C2-C15\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C2-C8\text{烯基})$ 。在更进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)(C2-C4\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢、 $-C(O)CH=CH_2$ 、 $-C(O)C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(O)CH=CHCH_3$ 和 $-C(O)CH_2CH=CH_2$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自氢和 $-C(O)CH=CH_2$ 。

[0312] 在进一步的方面中, R^3 选自 $-C(O)(C1-C30\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C30\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自 $-C(O)(C1-C15\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C15\text{烯基})$ 。在又进一步的方面中, R^3 选自 $-C(O)(C1-C8\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C8\text{烯基})$ 。在更进一步的方面中, R^3 选自 $-C(O)(C1-C4\text{烷基})$ 和 $-C(O)(C2-C4\text{烯基})$ 。

基)和-C(O)(C2-C4烯基)。在又进一步的方面中, R^3 选自-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH=CH₂、-C(O)C(CH₃)=CH₂、-C(O)CH=CHCH₃和-C(O)CH₂CH=CH₂。在又进一步的方面中, R^3 选自-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂和-C(O)CH=CH₂。

[0313] 在进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C1-C30烷基)。在又进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C1-C15烷基)。在又进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C1-C8烷基)。在更进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C1-C4烷基)。在又进一步的方面中, R^3 选自-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂和-C(O)CH₂CH₂CH₃。在又进一步的方面中, R^3 选自-C(O)CH₃和-C(O)CH₂CH₃。在更进一步的方面中, R^3 是-C(O)CH₂CH₃。在又进一步的方面中, R^3 是-C(O)CH₃。

[0314] 在进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C2-C30烯基)。在又进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C2-C15烯基)。在又进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C2-C8烯基)。在更进一步的方面中, R^3 是-C(O)(C2-C4烯基)。在又进一步的方面中, R^3 选自-C(O)CH=CH₂、-C(O)C(CH₃)=CH₂、-C(O)CH=CHCH₃和-C(O)CH₂CH=CH₂。在又进一步的方面中, R^3 是-C(O)CH=CH₂。

[0315] 在进一步的方面中, R^3 是氢。

[0316] d. R^4 和 $R^{4'}$ 基团

[0317] 在一个方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢、氟、-CN、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C1-C4卤代烷基和-OR¹⁶。

[0318] 在进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢和-CN。

[0319] 在进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢、C2-C4烯基、C2-C4炔基和C1-C4卤代烷基。在又进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、-CH₂CF₂、-CH₂CH₂CF₂、-CH(CH₃)CH₂CF₂和-CH₂CH₂CH₂CF₂。在又进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢、乙烯基、乙炔基、-CH₂CF₂和-CH₂CH₂CF₂。在更进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢和-CH₂CF₂。

[0320] 在又进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢和-OR¹⁶。在又进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氟和-OR¹⁶。在更进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢和氟。在又进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自是氟。在又进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自是-OR¹⁶。在更进一步的方面中,当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自是氢。

[0321] e. R^{10} 基团

[0322] 在一个方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和-CH(NH₂)R²⁰。在进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C15烷基、C2-C15烯基和-CH(NH₂)R²⁰。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C8烷基、C2-C8烯基和-CH(NH₂)R²⁰。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C4烷基、C2-C4烯基和-CH(NH₂)R²⁰。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、乙烯基、丙烯基和-CH(NH₂)R²⁰。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、乙烯基和-CH(NH₂)R²⁰。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基和-CH(NH₂)R²⁰。

[0323] 在进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基和C2-C30烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C15烷基和C2-C15烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C8烷基和C2-C8烯基。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C4烷基和C2-C4烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、乙烯基和异丙基。在又

进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基和乙烯基。

[0324] 在进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C15烷基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C8烷基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C1-C4烷基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。

[0325] 在进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C2-C30烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C2-C15烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C2-C8烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自C2-C4烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自乙烯基、丙烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自乙烯基和 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。

[0326] 在进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C1-C30烷基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C1-C15烷基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C1-C8烷基。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C1-C4烷基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基和正丙基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自甲基和乙基。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时是乙基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时是甲基。

[0327] 在进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C2-C30烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C2-C15烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时是C2-C8烯基。在更进一步的方面中, 当 R^{10} 当存在时是C2-C4烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时选自乙烯基和丙烯基。在又进一步的方面中, R^{10} 当存在时是丙烯基。在更进一步的方面中, R^{10} 当存在时是乙烯基。

[0328] 在进一步的方面中, R^{10} 当存在时是 $-\text{CH}(\text{NH}_2)R^{20}$ 。

[0329] f. R^{11} 基团

[0330] 在一个方面中, R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(\text{C1-C10烷基})\text{CO}_2$ (C1-C10 烷基)、 $-(\text{C1-C10烷氧基})\text{CO}_2$ (C1-C10烷基)、 $-(\text{C1-C10烷基})\text{CO}_2$ (C1-C10烷硫基)、 $-(\text{C1-C10 烷基})-\text{S}-\text{S}-$ (C1-C10烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团取代。在进一步的方面中, R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(\text{C1-C8 烷基})\text{CO}_2$ (C1-C8烷基)、 $-(\text{C1-C8烷氧基})\text{CO}_2$ (C1-C8烷基)、 $-(\text{C1-C8烷基})\text{CO}_2$ (C1-C8烷硫基)、 $-(\text{C1-C8烷基})-\text{S}-\text{S}-$ (C1-C8烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(\text{C1-C4 烷基})\text{CO}_2$ (C1-C4烷基)、 $-(\text{C1-C4烷氧基})\text{CO}_2$ (C1-C4烷基)、 $-(\text{C1-C4烷基})\text{CO}_2$ (C1-C4烷硫基)、 $-(\text{C1-C4烷基})-\text{S}-\text{S}-$ (C1-C4烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团取代。在更进一步的方面中, R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ 、

CH₂-S-S-CH₃、-CH₂-S-S-CH₂CH₃和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₃、-OCH₂CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂SH、-CH₂-S-S-CH₃和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。

[0331] 在进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C10烷基) CO_2 (C1-C10烷基)、- (C1-C10烷基) -S-S- (C1-C10烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C8烷基) CO_2 (C1-C8烷基)、- (C1-C8烷基) -S-S- (C1-C8烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C4烷基) CO_2 (C1-C4烷基)、- (C1-C4烷基) -S-S- (C1-C4烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在更进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- $CH_2CO_2CH_3$ 、- $CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2CO_2CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2-S-S-CH_3$ 、- $CH_2-S-S-CH_2CH_3$ 、- $CH_2-S-S-CH_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2-S-S-CH(CH_3)_2$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- $CH_2CO_2CH_3$ 、- $CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2-S-S-CH_3$ 、- $CH_2-S-S-CH_2CH_3$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- $CH_2CO_2CH_3$ 、- $CH_2-S-S-CH_3$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。

[0332] 在进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C10烷氧基) CO_2 (C1-C10烷基)、- (C1-C10烷基) CO_2 (C1-C10烷硫基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C8烷氧基) CO_2 (C1-C8烷基)、- (C1-C8烷基) CO_2 (C1-C8烷硫基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C4烷氧基) CO_2 (C1-C4烷基)、- (C1-C4烷基) CO_2 (C1-C4烷硫基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在更进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- $OCH_2CO_2CH_3$ 、- $OCH_2CO_2CH_2CH_3$ 、- $OCH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$ 、- $OCH_2CO_2CH(CH_3)_2$ 、- $CH_2CO_2CH_2SH$ 、- $CH_2CO_2CH_2CH_2SH$ 、- $CH_2CO_2CH_2CH_2CH_2SH$ 、- $CH_2CO_2CH(CH_3)CH_2SH$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 -OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- $OCH_2CO_2CH_3$ 、- $OCH_2CO_2CH_2CH_3$ 、- $CH_2CO_2CH_2SH$ 、- $CH_2CO_2CH_2CH_2SH$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- $OCH_2CO_2CH_3$ 、- $CH_2CO_2CH_2SH$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。

[0333] 在进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C10烷基) CO_2 (C1-C10烷基)、- (C1-C10烷氧基) CO_2 (C1-C10烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、- (C1-C8烷基) CO_2 (C1-C8烷基)、- (C1-C8烷氧基) CO_2 (C1-C8烷基) 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中, R^{11} 的每次出

现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C4烷基)CO₂(C1-C4 烷基)、-(C1-C4烷氧基)CO₂(C1-C4烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在更进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CO₂CH(CH₃)₂、-OCH₂CO₂CH₃、-OCH₂CO₂CH₂CH₃、-OCH₂CO₂CH₂CH₂CH₃、-OCH₂CO₂CH(CH₃)₂和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₃、-CH₂CO₂CH₂CH₃、-OCH₂CO₂CH₃、-OCH₂CO₂CH₂CH₃和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₃、-OCH₂CO₂CH₃和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。

[0334] 在进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C8烷基)CO₂(C1-C8烷硫基)、-(C1-C8烷基)-S-S-(C1-C8 烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C4烷基)CO₂(C1-C4 烷硫基)、-(C1-C4烷基)-S-S-(C1-C4烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在更进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₂SH、-CH₂CO₂CH₂CH₂SH、-CH₂CO₂CH(CH₃)CH₂SH、-CH₂-S-S-CH₃、-CH₂-S-S-CH₂CH₃、-CH₂-S-S-CH₂CH₂CH₃、-CH₂-S-S-CH(CH₃)₂和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH 的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₂SH、-CH₂CO₂CH₂CH₂SH、-CH₂-S-S-CH₃、-CH₂-S-S-CH₂CH₃和Ar²,其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-CH₂CO₂CH₂SH、-CH₂-S-S-CH₃和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代。

[0335] 在进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷氧基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10 烷硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1或2个独立地选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷氧基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10 烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0或1个选自卤素和-OH的基团取代。在又进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10 烷氧基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10 烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被选自卤素和-OH的基团单取代。在更进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)独立地选自氢、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10 烷氧基)CO₂(C1-C10烷基)、-(C1-C10烷基)CO₂(C1-C10烷硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)和Ar²,并且其中每个烷基是未取代的。

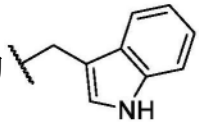
[0336] 在进一步的方面中,R¹¹的每次出现(当存在时)是氢。

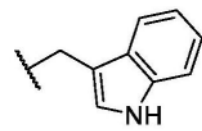
[0337] g.R¹²基团

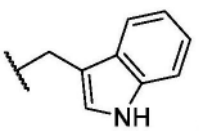
[0338] 在一个方面中,R¹²当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、-

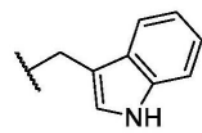
(C1-C8)C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₄芳基。在进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、C1-C4 烷基、C1-C4羟烷基、C1-C4烷基氨基、-(C1-C4)C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₄芳基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH(CH₃)CH₂NH₂、-CH₂CH₂CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH(CH₃)CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₄芳基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₄芳基。在更进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、甲基、乙基、异丙基、正丙基、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₄芳基。

[0339] 在进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、芳基和-(CH₂)₄芳基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和芳基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-(CH₂)₄芳基。在更进一步的方面中,R¹²当存在时选自芳基和-(CH₂)₄芳基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时是芳基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时是-(CH₂)₄芳基。

[0340] 在进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、苯基和结构 。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和苯基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和结构



在更进一步的方面中,R¹²当存在时选自苯基和结构 。在又进一步的方面中,R¹²当存在时是苯基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时是结构



[0341] 在进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、C1-C8羟烷基和C1-C8烷基氨基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、C1-C4羟烷基和C1-C4烷基氨基。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)CH₂OH、-CH₂CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH(CH₃)CH₂NH₂和-CH₂CH₂CH₂NH₂。在更进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂和-CH₂CH₂NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、-CH₂OH和-CH₂NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、-CH₂OH和-(CH₂)₄NH₂。在更进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-CH₂OH。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-(CH₂)₄NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时是-CH₂OH。在更进一步的方面中,R¹²当存在时是-(CH₂)₄NH₂。

[0342] 在进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-(C1-C8)C(O)NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-(C1-C4)C(O)NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、-CH(CH₃)CH₂C(O)NH₂和-CH₂CH₂CH₂C(O)NH₂。在更进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢、-CH₂C(O)NH₂和-CH₂CH₂C(O)NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-CH₂C(O)NH₂。在又进一步的方面中,R¹²当存在时选自氢和-CH₂CH₂C(O)NH₂。在更进一步的方面中,R¹²当存在时是-CH₂CH₂C(O)NH₂。

[0343] 在一个方面中,R¹²当存在时选自氢和C1-C8烷基。在进一步的方面中,R¹²当存在时

选自氢和C1-C4烷基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自氢、甲基、乙基、异丙基和正丙基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自氢、甲基和乙基。在更进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自氢和乙基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自氢和甲基。

[0344] 在进一步的方面中, R^{12} 当存在时是C1-C8烷基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基和正丁基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基和正丙基。在更进一步的方面中, R^{12} 当存在时选自甲基和乙基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时是乙基。在又进一步的方面中, R^{12} 当存在时是甲基。

[0345] 在进一步的方面中, R^{12} 当存在时是氢。

[0346] h. R^{13} 基团

[0347] 在一个方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和 Ar^3 。在进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C8烷基、C3-C8环烷基和 Ar^3 。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C4烷基、C3-C6环烷基和 Ar^3 。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 Ar^3 。

[0348] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和 Ar^3 。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和 Ar^3 。

[0349] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基和C3-C10环烷基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C8烷基和C3-C8环烷基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C1-C4烷基和C3-C6环烷基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自甲基、乙基、2-乙基丁基、异丙基、正丙基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0350] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C3-C10环烷基和 Ar^3 。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C3-C8环烷基和 Ar^3 。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自C3-C6环烷基和 Ar^3 。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 Ar^3 。

[0351] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时是C1-C10烷基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是C1-C8烷基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是C1-C4烷基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自2-乙基丁基、甲基、乙基、异丙基和正丙基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自2-乙基丁基、甲基和乙基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自2-乙基丁基和乙基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自2-乙基丁基和甲基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是2-乙基丁基。

[0352] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时是C3-C10环烷基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是C3-C8环烷基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自环丙基、环丁基和环戊基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时选自环丙基和环丁基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是环己基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时是环戊基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是环丁基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是环丙基。

[0353] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时是 Ar^3 。

[0354] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个C1-C8烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个C1-C4烷基基团取代的芳基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时是

被0或1个选自甲基、乙基、异丙基和正丙基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个选自甲基和乙基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个乙基基团取代的芳基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个甲基基团取代的芳基。

[0355] 在进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个C1-C10烷基基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个C1-C8烷基基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个C1-C4烷基基团取代的苯基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个选自甲基、乙基、异丙基和正丙基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个选自甲基和乙基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个乙基基团取代的苯基。在更进一步的方面中, R^{13} 当存在时是被0或1个甲基基团取代的苯基。

[0356] i. R^{14} 基团

[0357] 在一个方面中, R^{14} 当存在时是C1-C8烷基。在进一步的方面中, R^{14} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基和正丁基。在又进一步的方面中, R^{14} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基和正丙基。在又进一步的方面中, R^{14} 当存在时选自甲基和乙基。在更进一步的方面中, R^{14} 当存在时是乙基。在又进一步的方面中, R^{14} 当存在时是甲基。

[0358] j. R^{15} 基团

[0359] 在一个方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10 烷基基团取代的芳基。在进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C8烷基、C3-C8环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C4 烷基、C3-C6环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和被 0或1个C1-C10烷基基团取代的苯基。

[0360] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被C1-C10烷基基团单取代的芳基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和未取代的芳基。

[0361] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基和C3-C10环烷基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C8烷基和C3-C8环烷基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C1-C4烷基和C3-C6环烷基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基、正丙基、环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0362] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C3-C8环烷基和被0或1个C1-C10 烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自C3-C6环烷基和被0或1 个C1-C10烷基基团取代的芳基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基。

[0363] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时是C1-C10烷基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是C1-C8烷基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是C1-C4烷基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自甲基、乙基、异丙基和正丙基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自甲基和乙基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是乙基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时是甲

基。

[0364] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时是 C3-C10 环烷基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是 C3-C8 环烷基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自环丙基、环丁基和环戊基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时选自环丙基和环丁基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是环己基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时是环戊基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是环丁基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是环丙基。

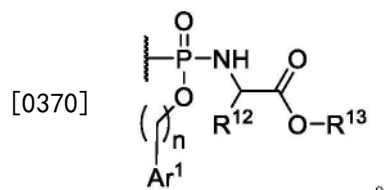
[0365] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个 C1-C10 烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个 C1-C8 烷基基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个 C1-C4 烷基基团取代的芳基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个选自甲基、乙基、异丙基和正丙基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个选自甲基和乙基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个乙基基团取代的芳基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个甲基基团取代的芳基。

[0366] 在进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个 C1-C10 烷基基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个 C1-C8 烷基基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个 C1-C4 烷基基团取代的苯基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个选自甲基、乙基、异丙基和正丙基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个选自甲基和乙基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个乙基基团取代的苯基。在更进一步的方面中, R^{15} 当存在时是被 0 或 1 个甲基基团取代的苯基。

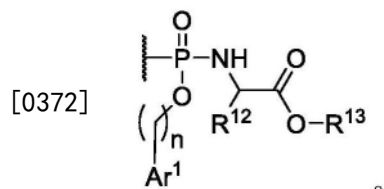
[0367] k. R^{16} 基团

[0368] 在一个方面中, R^{16} 当存在时选自氢、甲基和 $-C(O)R^{10}$ 。在进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢和甲基。在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢和 $-C(O)R^{10}$ 。

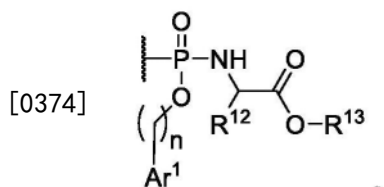
[0369] 在进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢、甲基、 $-C(O)R^{10}$ 和由下式表示的结构:



[0371] 在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢和由下式表示的结构:

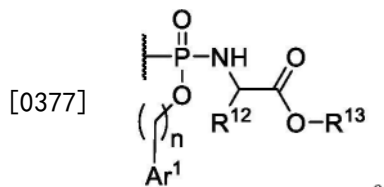


[0373] 在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢和 $-C(O)R^{10}$ 。在更进一步的方面中, R^{16} 当存在时是由下式表示的结构:



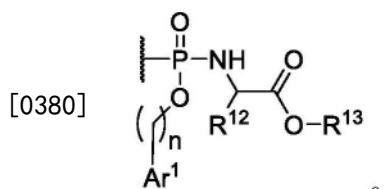
[0375] 在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时是 $-C(O)R^{10}$ 。

[0376] 在进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 和由下式表示的结构:

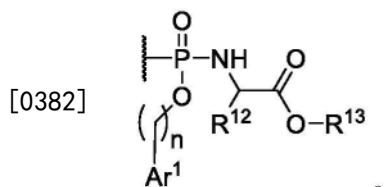


[0378] 在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢和 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时是 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。

[0379] 在进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 和由下式表示的结构:



[0381] 在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自 $-C(O)R^{10}$ 和由下式表示的结构:



[0383] 在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自 $-C(O)R^{10}$ 和 $-P(O)(OR^{11})_2$ 。

[0384] 在进一步的方面中, R^{16} 当存在时选自氢和甲基。在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时是甲基。在又进一步的方面中, R^{16} 当存在时是氢。

[0385] 1. R^{20} 基团

[0386] 在一个方面中, R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2SeH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$ 。在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$ 。

[0387] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$ 。在

又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、甲基、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$ 。

[0388] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自甲基、异丙基、异丁基和仲丁基。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自甲基和异丙基。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是仲丁基。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时是异丁基。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是异丙基。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是甲基。

[0389] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$ 。

[0390] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 。

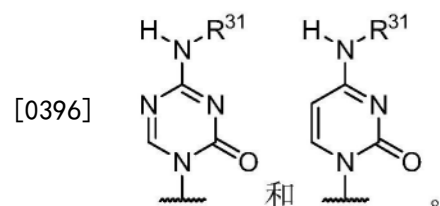
[0391] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0392] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{SeH}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自氢和 $-\text{CH}_2\text{SeH}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时选自 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{SeH}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 。在更进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 。在又进一步的方面中, R^{20} 当存在时是 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 。

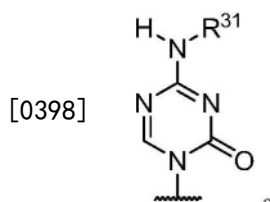
[0393] 在进一步的方面中, R^{20} 当存在时是氢。

[0394] m. R^{30} 基团

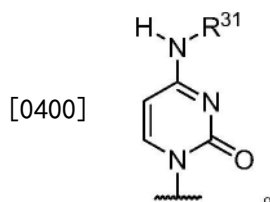
[0395] 在一个方面中, R^{30} 当存在时是选自以下的结构:



[0397] 在进一步的方面中, R^{30} 当存在时是:



[0399] 在进一步的方面中, R^{30} 当存在时是:



[0401] $n.R^{31}$ 基团

[0402] 在一个方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0) (C1-C30烷基) 和 -C(0) (C2-C30烯基)。在进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0) (C1-C15烷基) 和 -C(0) (C2-C15烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0) (C1-C8烷基) 和 -C(0) (C2-C8烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、氟、-C(0) (C1-C4烷基) 和 -C(0) (C2-C4烯基)。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0)CH₃、-C(0)CH₂CH₃、-C(0)CH(CH₃)₂、-C(0)CH₂CH₂CH₃、-C(0)CH=CH₂、-C(0)C(CH₃)=CH₂、-C(0)CH=CHCH₃ 和 -C(0)CH₂CH=CH₂。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0)CH₃、-C(0)CH₂CH₃、-C(0)CH(CH₃)₂、-C(0)CH₂CH₂CH₃ 和 -C(0)CH=CH₂。

[0403] 在进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C1-C30烷基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C1-C15烷基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C1-C8烷基)。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C1-C4烷基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0)CH₃、-C(0)CH₂CH₃、-C(0)CH(CH₃)₂ 和 -C(0)CH₂CH₂CH₃。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0)CH₃ 和 -C(0)CH₂CH₃。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0)CH₂CH₃。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0)CH₃。

[0404] 在进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C2-C30烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C2-C15烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C2-C8烯基)。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0) (C2-C4烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢、-C(0)CH=CH₂、-C(0)C(CH₃)=CH₂、-C(0)CH=CHCH₃ 和 -C(0)CH₂CH=CH₂。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自氢和 -C(0)CH=CH₂。

[0405] 在进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 -C(0) (C1-C30烷基) 和 -C(0) (C2-C30烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 -C(0) (C1-C15烷基) 和 -C(0) (C2-C15烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 -C(0) (C1-C8烷基) 和 -C(0) (C2-C8烯基)。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 -C(0) (C1-C4烷基) 和 -C(0) (C2-C4烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 -C(0)CH₃、-C(0)CH₂CH₃、-C(0)CH(CH₃)₂、-C(0)CH₂CH₂CH₃、-C(0)CH=CH₂、-C(0)C(CH₃)=CH₂、-C(0)CH=CHCH₃ 和 -C(0)CH₂CH=CH₂。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 -C(0)CH₃、-C(0)CH₂CH₃、-C(0)CH(CH₃)₂ 和 -C(0)CH=CH₂。

[0406] 在进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 -C(0) (C1-C30烷基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 -C(0) (C1-C15烷基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 -C(0) (C1-C8烷基)。

在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)$ (C1-C4烷基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 $-C(0)CH_3$ 、 $-C(0)CH_2CH_3$ 、 $-C(0)CH(CH_3)_2$ 和 $-C(0)CH_2CH_2CH_3$ 。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 $-C(0)CH_3$ 和 $-C(0)CH_2CH_3$ 。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)CH_2CH_3$ 。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)CH_3$ 。

[0407] 在进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)$ (C2-C30烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)$ (C2-C15烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)$ (C2-C8烯基)。在更进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)$ (C2-C4烯基)。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时选自 $-C(0)CH=CH_2$ 、 $-C(0)C(CH_3)=CH_2$ 、 $-C(0)CH=CHCH_3$ 和 $-C(0)CH_2CH=CH_2$ 。在又进一步的方面中, R^{31} 当存在时是 $-C(0)CH=CH_2$ 。

[0408] 在进一步的方面中, R^{31} 当存在时是氢。

[0409] o. Cy^1 基团

[0410] 在一个方面中, Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基。在进一步的方面中, Cy^1 当存在时选自单环芳基和对羟基单环芳基。在又进一步的方面中, Cy^1 当存在时选自4-咪唑基和3-吡啶基。在又进一步的方面中, Cy^1 当存在时选自单环芳基和4-咪唑基。在更进一步的方面中, Cy^1 当存在时选自对羟基单环芳基和3-吡啶基。

[0411] 在进一步的方面中, Cy^1 当存在时是单环芳基。在又进一步的方面中, Cy^1 当存在时是对羟基单环芳基。

[0412] 在进一步的方面中, Cy^1 当存在时是4-咪唑基。在又进一步的方面中, Cy^1 当存在时是3-吡啶基。

[0413] p. Ar^1 基团

[0414] 在一个方面中, Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基, 并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代。在进一步的方面中, Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基, 并且被0、1或2个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基, 并且被0或1个选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基, 并且被选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团单取代。在更进一步的方面中, Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基, 并且是未取代的。

[0415] 在进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0或1个选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和

(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的芳基。在更进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4 烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的芳基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是未取代的芳基。

[0416] 在进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的苯基。在更进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的苯基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是未取代的苯基。

[0417] 在进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的萘基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的萘基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的萘基。在更进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的萘基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是未取代的萘基。

[0418] 在进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的杂芳基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的杂芳基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的杂芳基。在更进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4 烷基氨基和 (C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的杂芳基。在又进一步的方面中, Ar^1 当存在时是未取代的杂芳基。

[0419] 在进一步的方面中, Ar^1 当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基

氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar¹当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar¹当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的吡啶基。在更进一步的方面中,Ar¹当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4 烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar¹当存在时是未取代的吡啶基。

[0420] q.Ar²基团

[0421] 在一个方面中,Ar²当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基。在进一步的方面中,Ar²当存在时选自被2个独立地选自C1-C10 烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时选自被1个选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基。

[0422] 在进一步的方面中,Ar²当存在时是被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被1个选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基。

[0423] 在进一步的方面中,Ar²当存在时是被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被1个选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的苯基。

[0424] 在进一步的方面中,Ar²当存在时是被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的萘基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的萘基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被1个选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的萘基。

[0425] 在进一步的方面中,Ar²当存在时是被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的杂芳基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的杂芳基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被1个选自C1-C10 烷基和硝基的基团取代的杂芳基。

[0426] 在进一步的方面中,Ar²当存在时是被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar²当存在时是被1个选自C1-C10 烷基和硝基的基团取代的吡啶基。

[0427] r.AR³基团

[0428] 在一个方面中,Ar³当存在时选自芳基和杂芳基,并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4 羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代。在进一步的方面中,Ar³当存在时选自芳基和杂芳基,并且被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-

C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代。在又进一步的方面中,Ar³当存在时选自芳基和杂芳基,并且被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代。在又进一步的方面中,Ar³当存在时选自芳基和杂芳基,并且被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代。在更进一步的方面中,Ar³当存在时选自芳基和杂芳基,并且是未取代的。

[0429] 在进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的芳基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的芳基。在更进一步的方面中,Ar³当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的芳基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是未取代的芳基。

[0430] 在进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的苯基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的苯基。在更进一步的方面中,Ar³当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的苯基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是未取代的苯基。

[0431] 在进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的萘基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10 烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的萘基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的萘基。在更进一步的方面中,Ar³当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-

C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的萘基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是未取代的萘基。

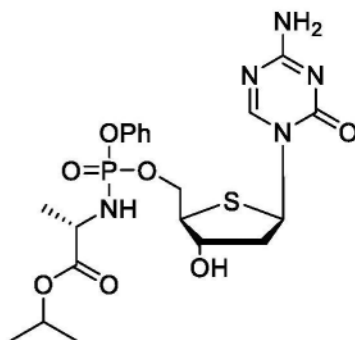
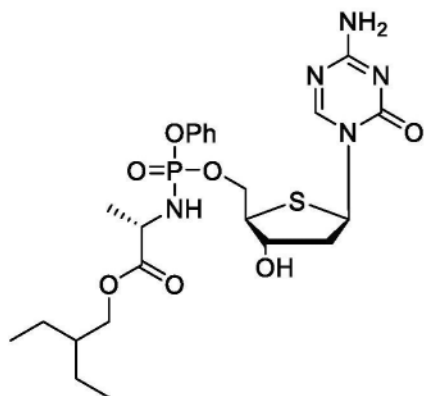
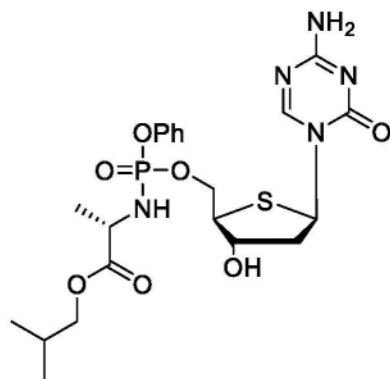
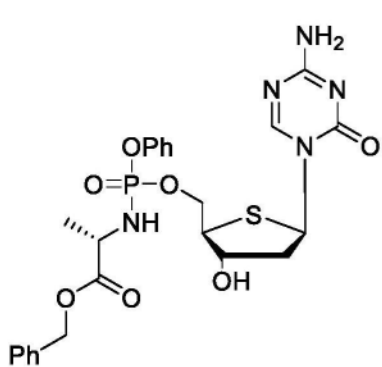
[0432] 在进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的杂芳基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10 烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的杂芳基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的杂芳基。在更进一步的方面中,Ar³当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4 氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的杂芳基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是未取代的杂芳基。

[0433] 在进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10 烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的吡啶基。在更进一步的方面中,Ar³当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4 氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的吡啶基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是未取代的吡啶基。

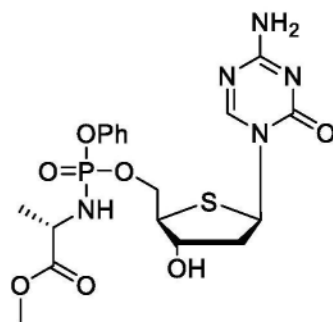
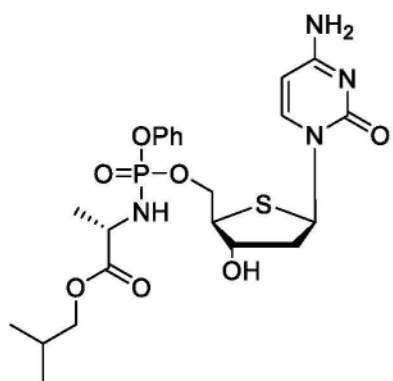
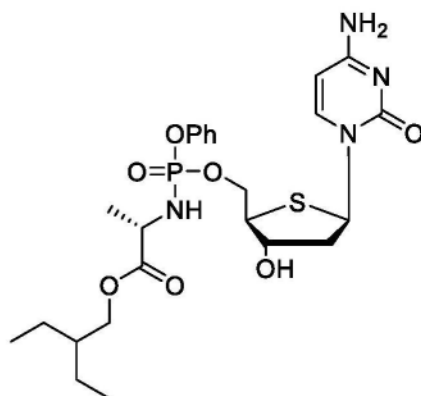
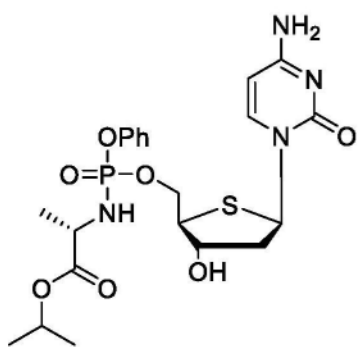
[0434] 在进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的呋喃基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0、1或2个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10 烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的呋喃基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是被0或1个选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代的呋喃基。在更进一步的方面中,Ar³当存在时是被选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4 氨基烷基、C1-C10烷基氨基和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团单取代的呋喃基。在又进一步的方面中,Ar³当存在时是未取代的呋喃基。

[0435] 2. 示例性的化合物

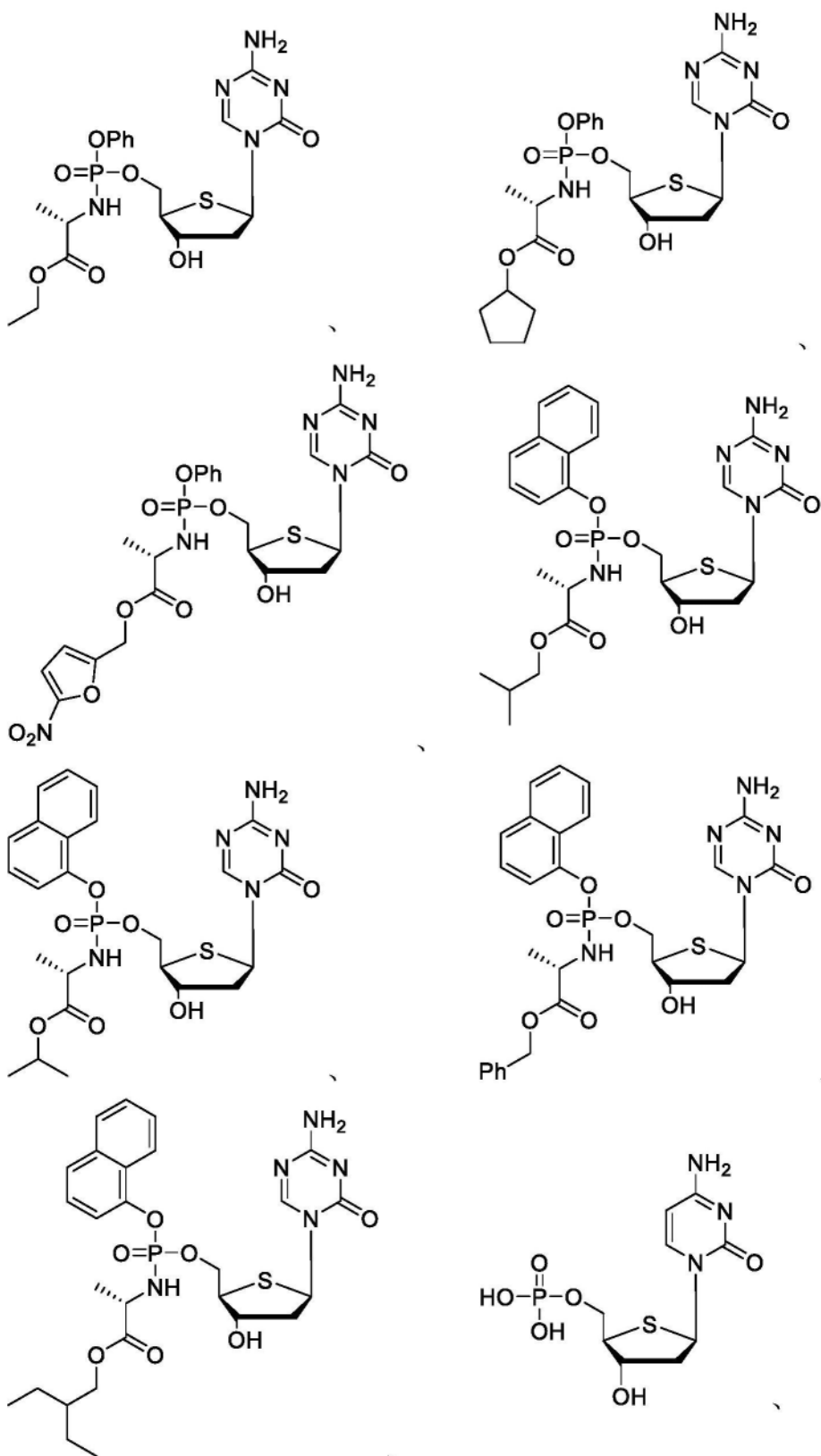
[0436] 在一个方面中,化合物可以作为下列结构中的一种或多种存在:



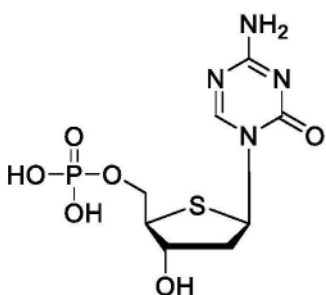
[0437]



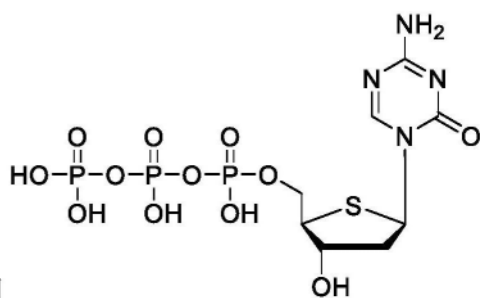
[0438]



[0439]



和



,

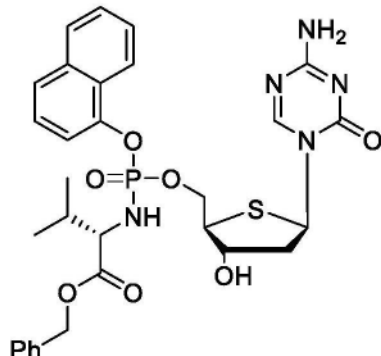
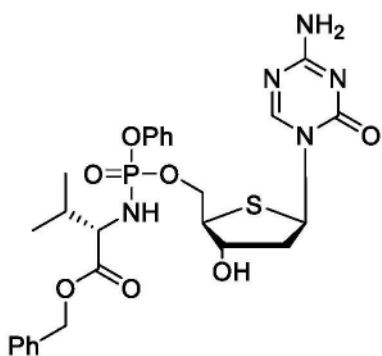
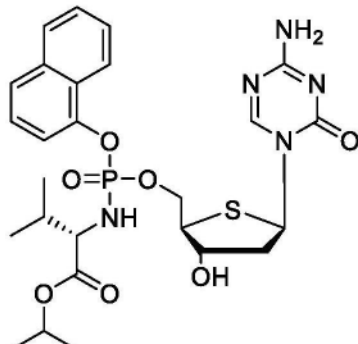
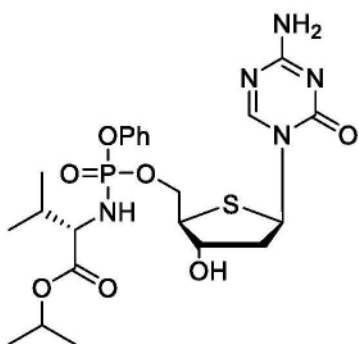
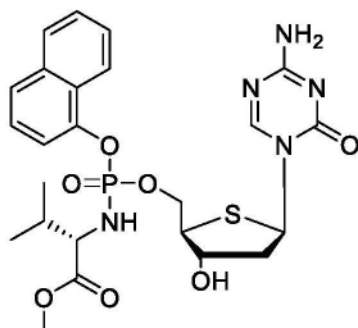
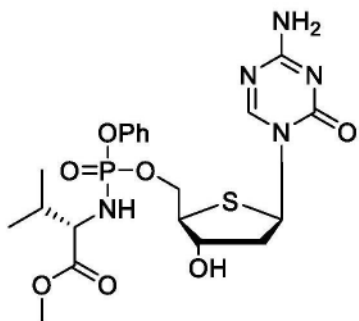
[0440] 或其药学上可接受的盐。

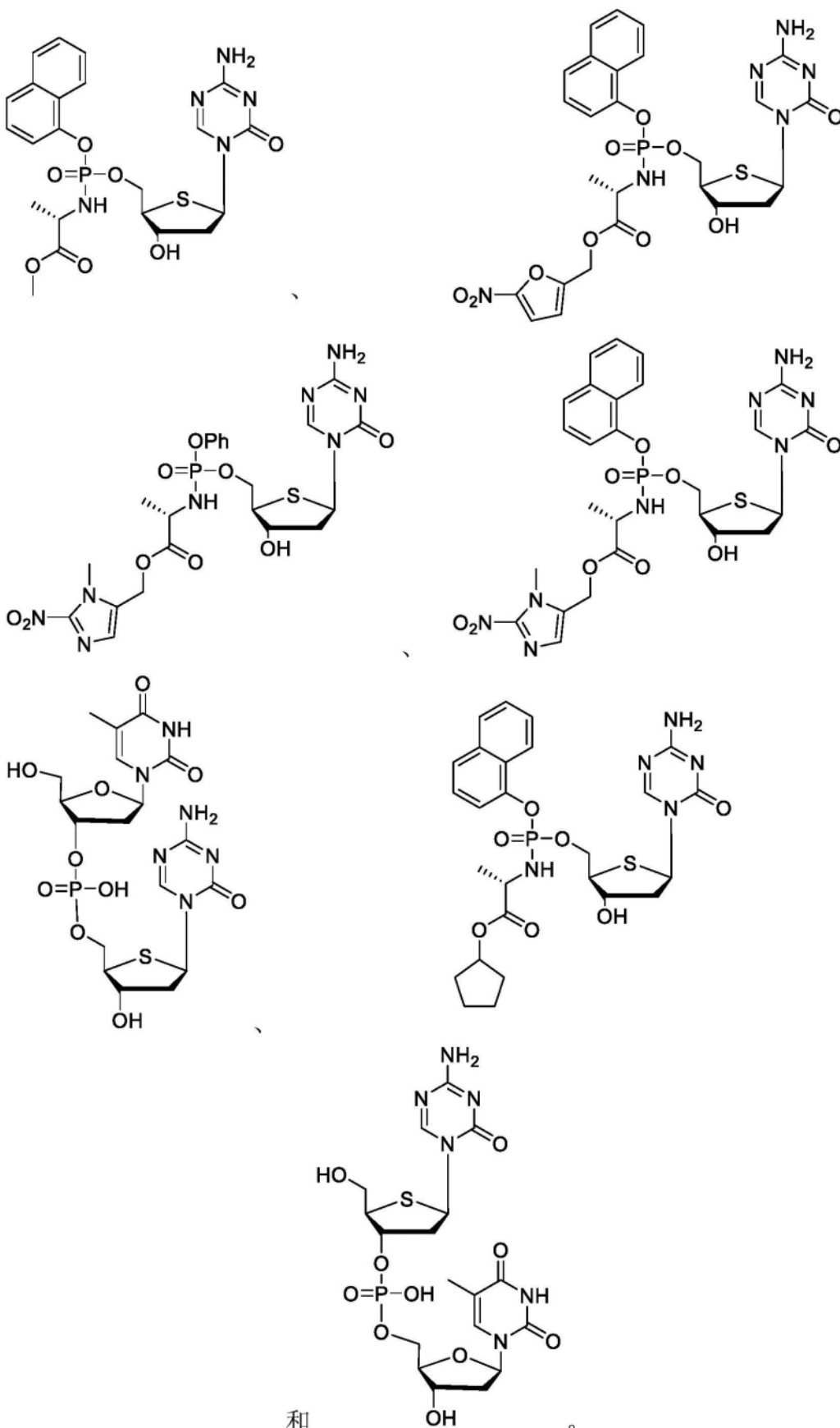
[0441] 3. 预测性的化合物示例

[0442] 下面的化合物示例是预测性的,并且可以使用本文上述合成方法和本领域技术人员将已知的其他需要的一般化方法来制备。预期预测性的化合物将用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍,诸如例如癌症,并且这样的效用可以使用本文下面描述的测定方法来确定。

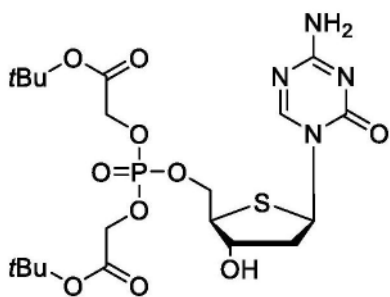
[0443] 在一个方面中,化合物可以选自:

[0444]

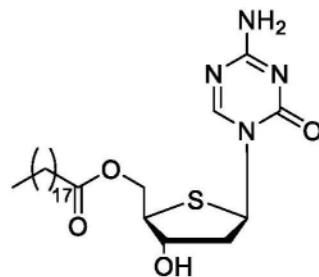
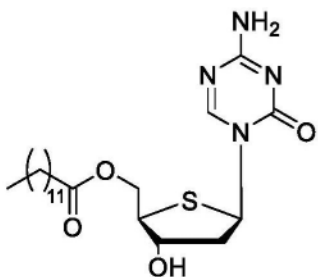




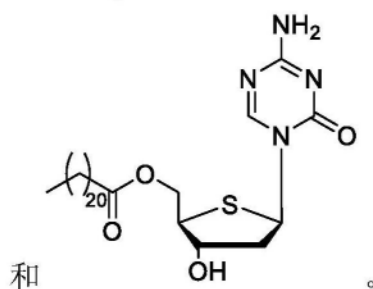
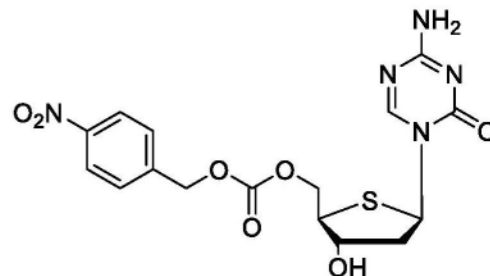
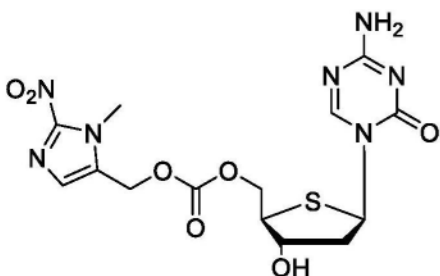
[0447]



[0448] 在一个方面中,化合物可以选自:

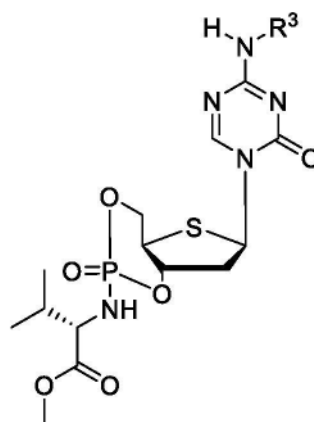
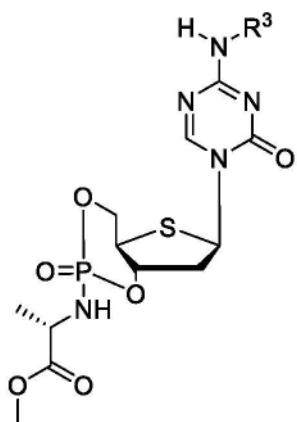


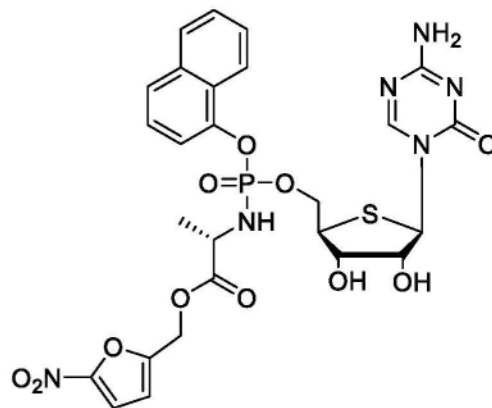
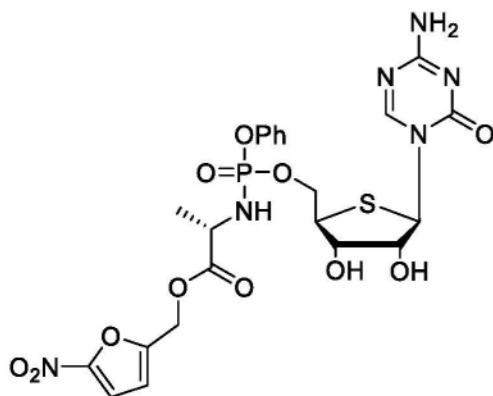
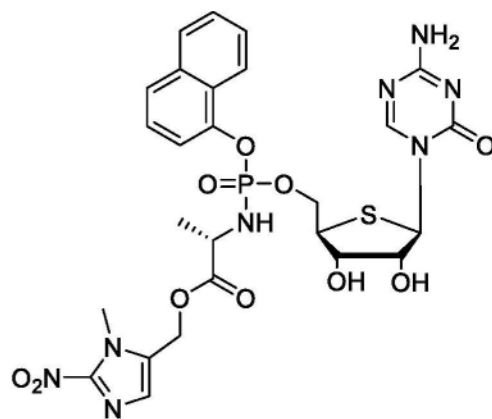
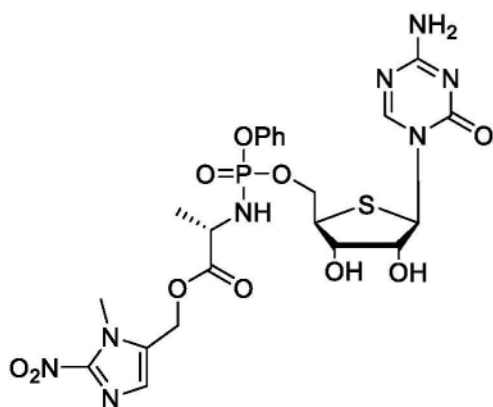
[0449]



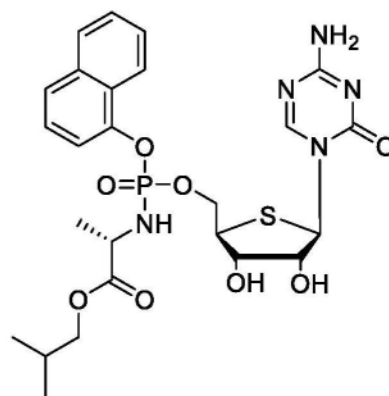
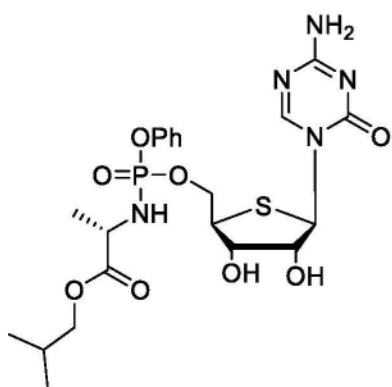
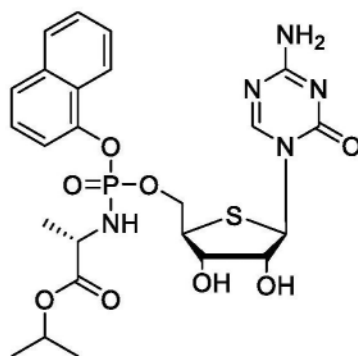
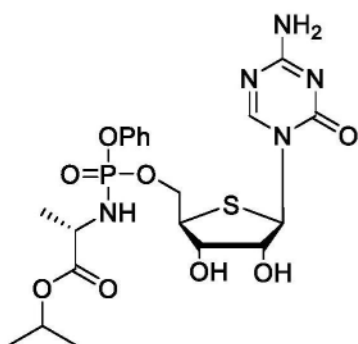
[0450] 在一个方面中,化合物可以选自:

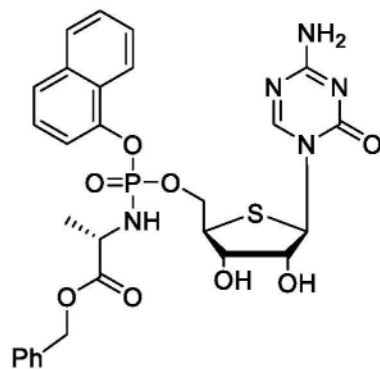
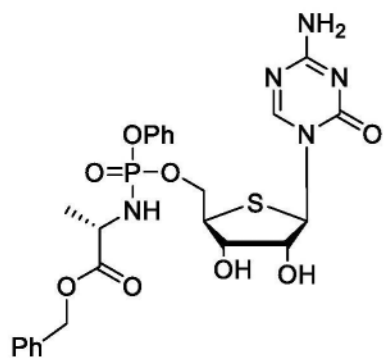
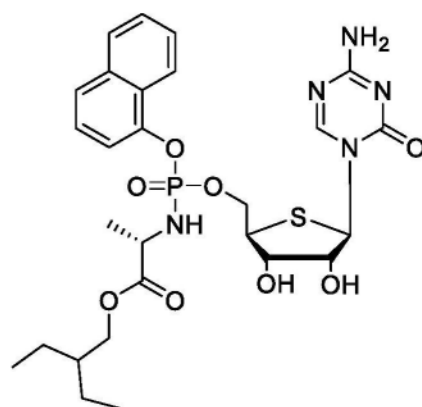
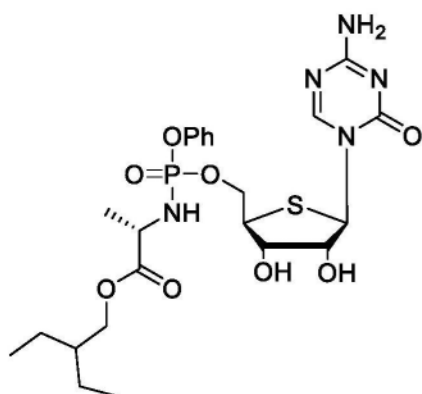
[0451]



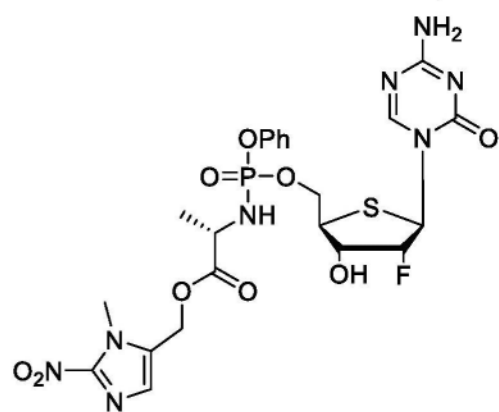
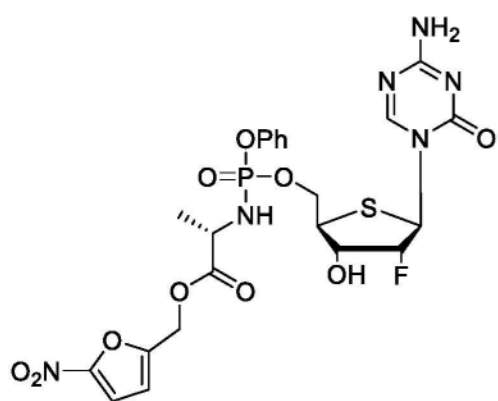
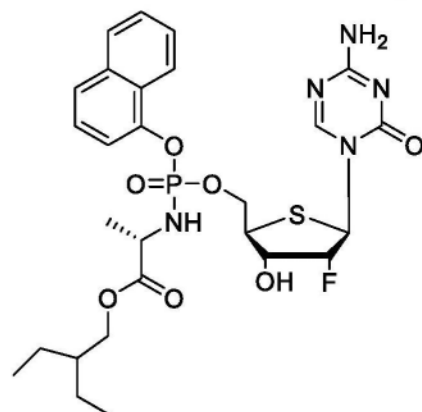
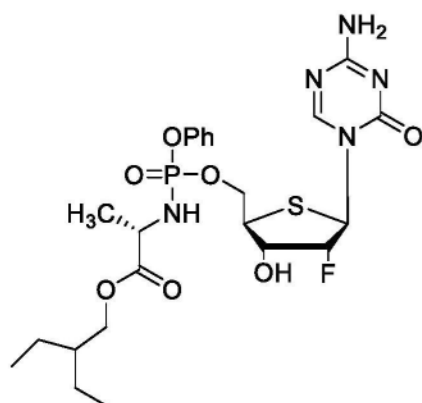


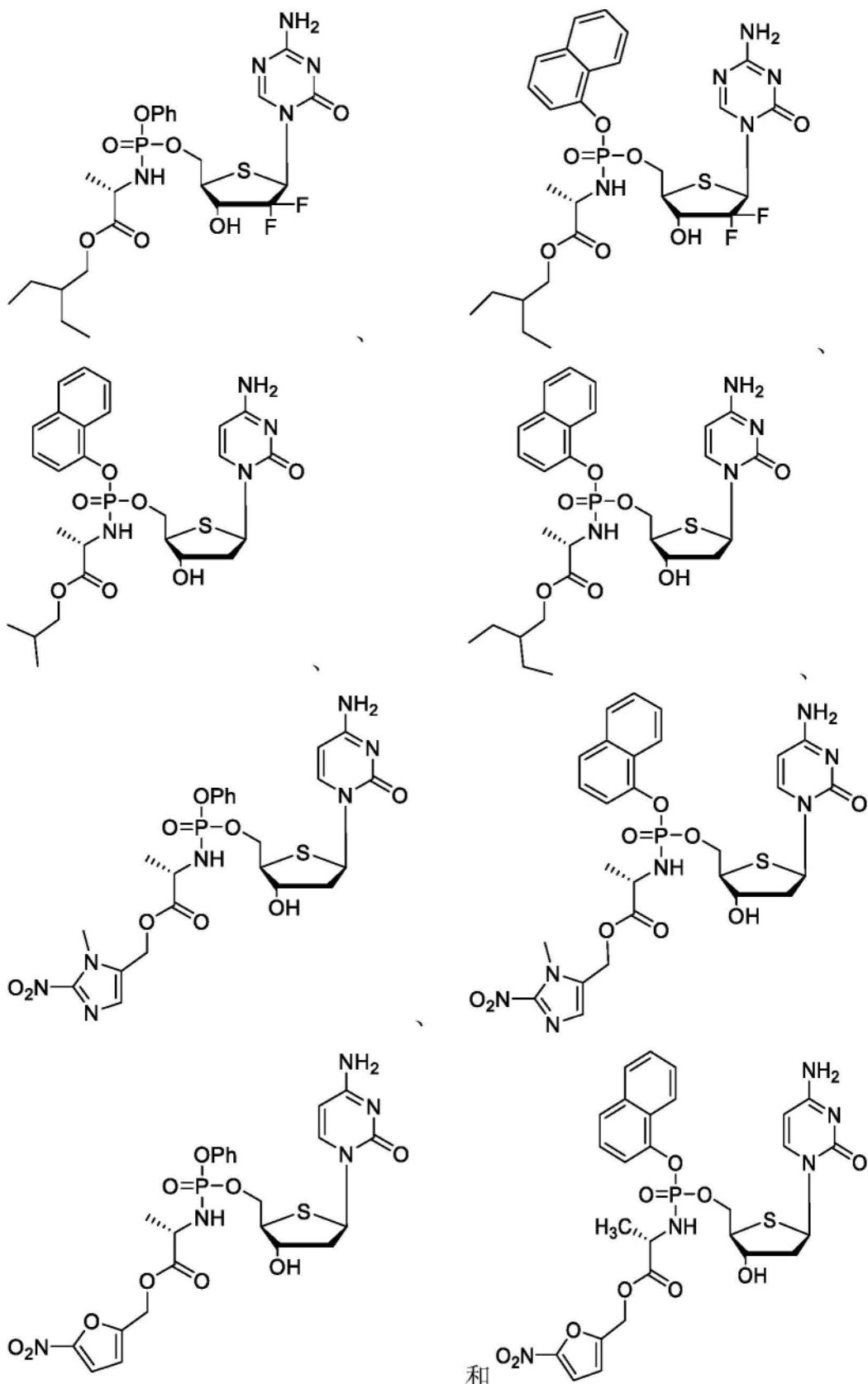
[0456]





[0457]

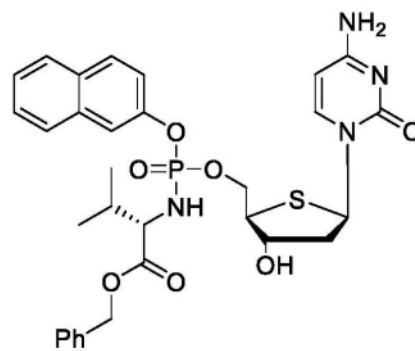
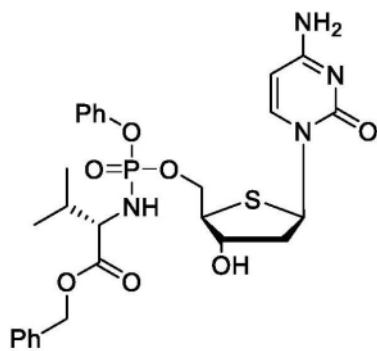
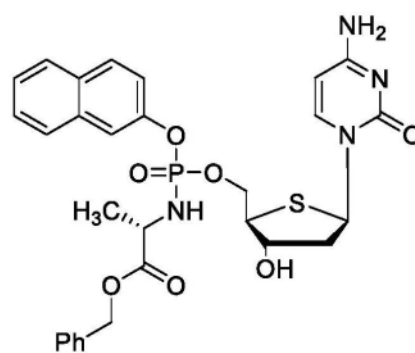
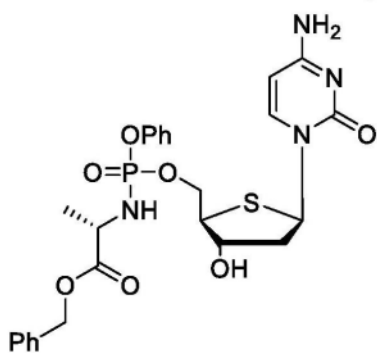
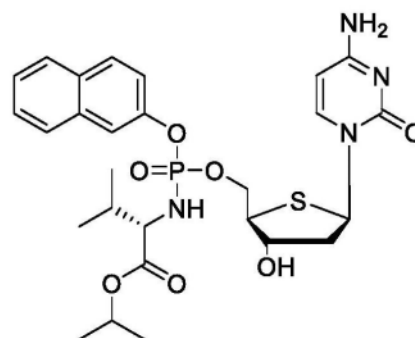
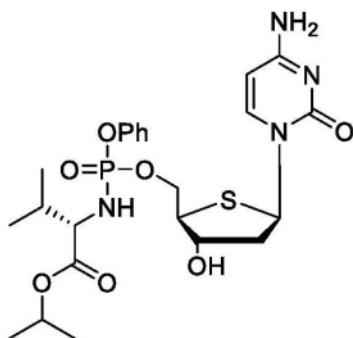
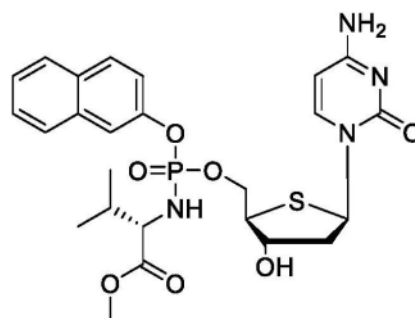
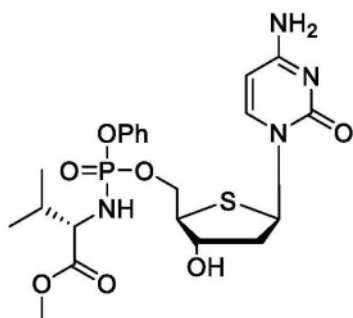
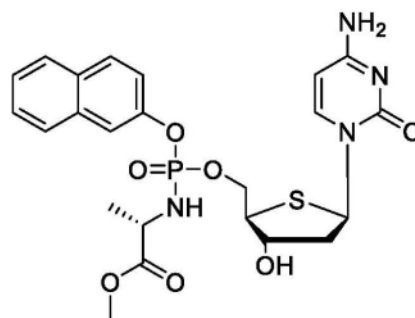
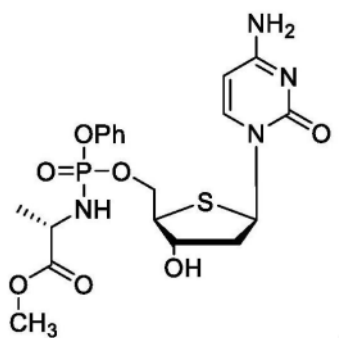


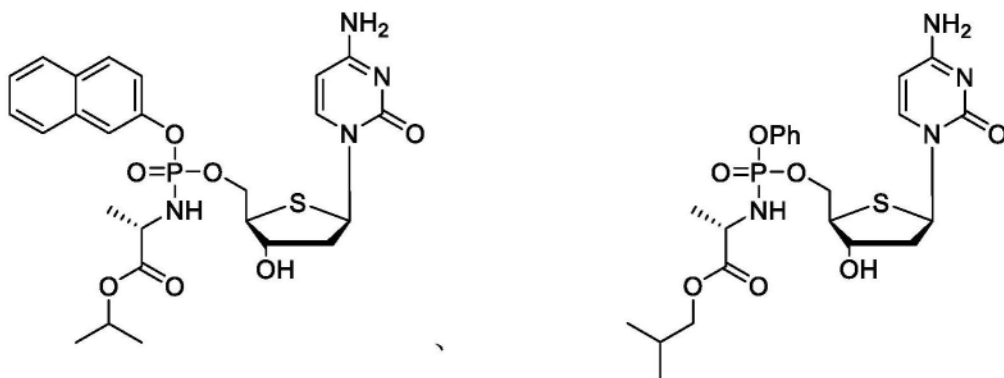


[0458]

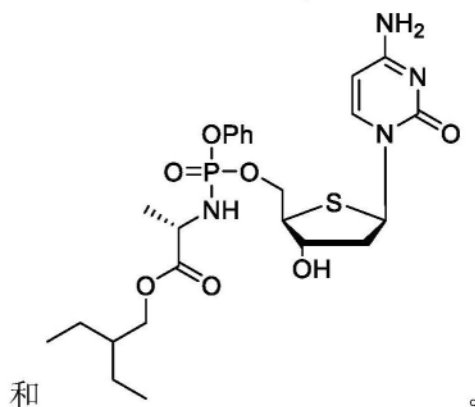
[0459] 在一个方面中,化合物可以选自:

[0460]

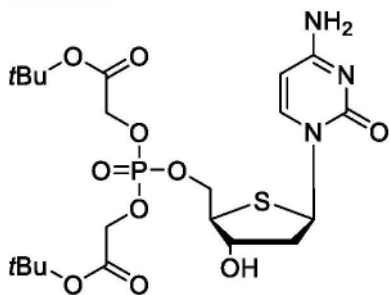




[0461]

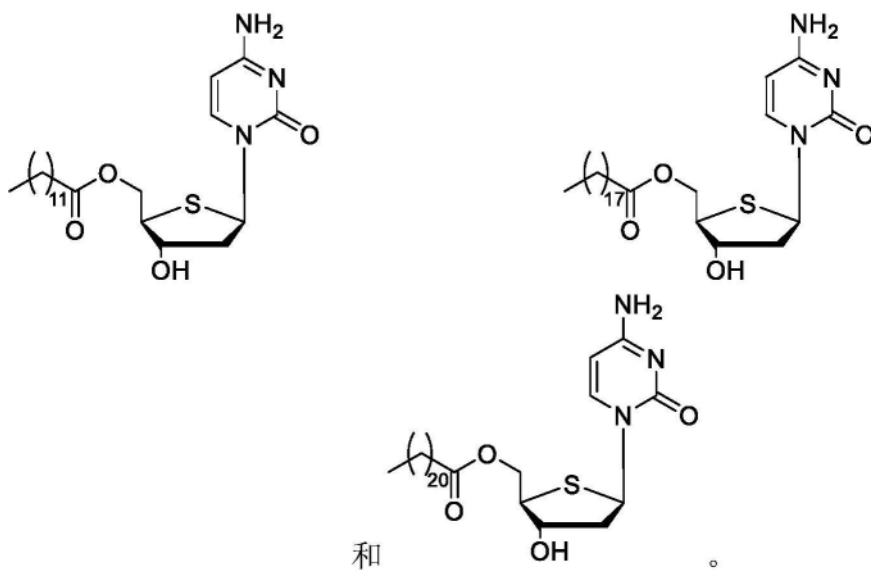


[0462] 在一个方面中,化合物可以是:



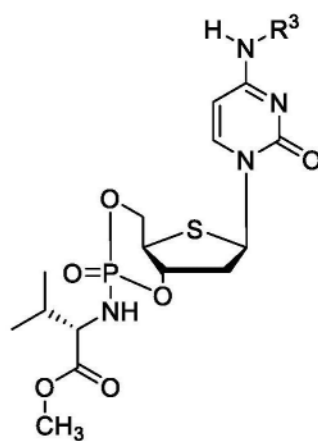
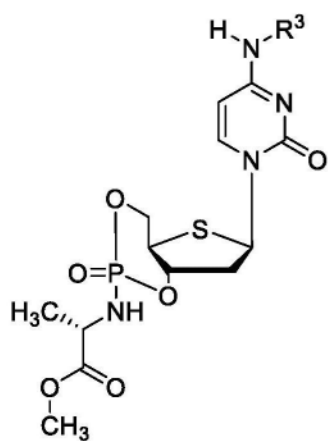
[0463]

[0464] 在一个方面中,化合物可以选自:

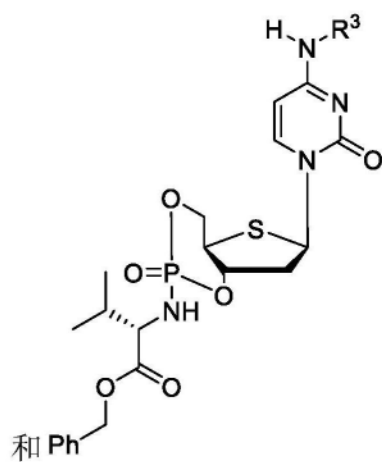
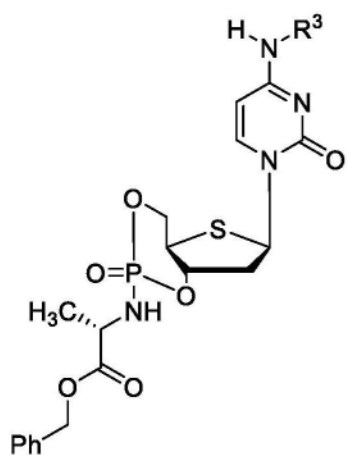
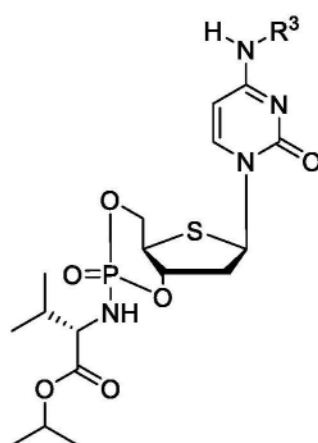
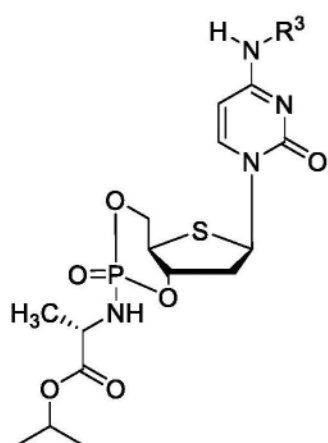


[0465]

[0466] 在一个方面中,化合物可以选自:

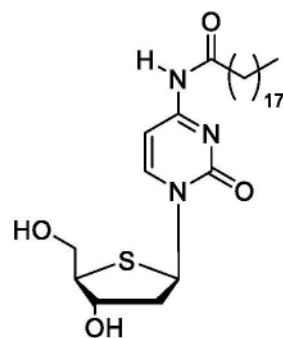
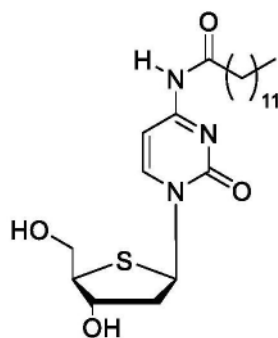


[0467]

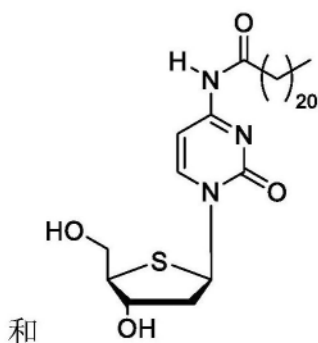


[0468] 在一个方面中,化合物可以选自:

[0469]



[0470]



[0471] 预期一种或多种化合物可以任选地从所公开的发明中省略。

[0472] 应当理解,所公开的化合物可以与所公开的方法、组合物、试剂盒和用途结合使用。

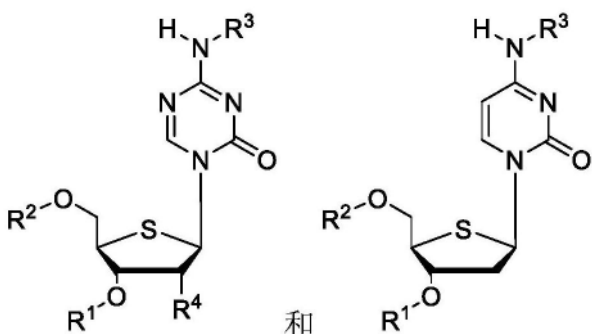
[0473] 应当理解,所公开的化合物的药学上可接受的衍生物也可以与所公开的方法、组合物、试剂盒和用途结合使用。化合物的药学上可接受的衍生物可以包含任何合适的衍生物,诸如如下面讨论的药学上可接受的盐、异构体、放射性标记的类似物、互变异构体等。

[0474] C. 药物组合物

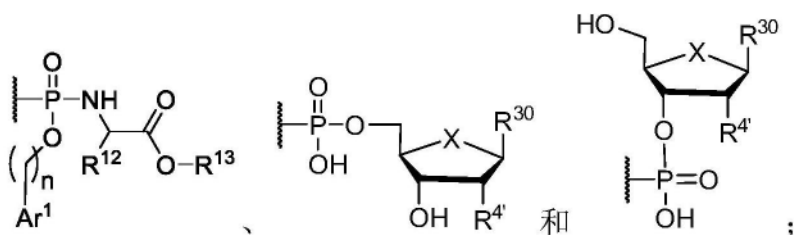
[0475] 在一个方面中,公开了包括所公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0476] 在一个方面中,公开了包括有效量的至少一种化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,所述化合物具有由选自以下的式子表示的结构:

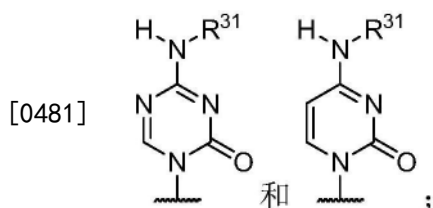
[0477]

[0478] 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由选自以下的式子表示的结构:

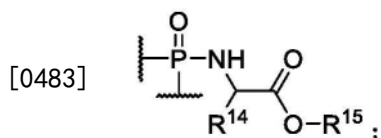
[0479]

[0480] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢;其中n选自0、1和2;其中X当存在时选自O和S;其中 R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和 $-CH(NH_2)R^{20}$;其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2SeH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$;其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基;其中 R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(C1-C10烷基)CO_2(C1-C10烷基)$ 、 $-(C1-C10烷氧基)CO_2(C1-C10烷$

基)、-(C1-C10烷基)CO₂ (C1-C10烷硫基)、-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)和Ar²,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代;其中Ar²当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基;其中R¹²当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、-(C1-C8)C(O)NH₂、芳基和-(CH₂)₂芳基;其中R¹³当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和Ar³;其中Ar³当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代;其中Ar¹当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-NO₂、-CN、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和(C1-C4)(C1-C4)二烷基氨基的基团取代;其中R³⁰当存在时是选自以下的结构:



[0482] 其中R³¹当存在时选自氢、-C(O)(C1-C30烷基)和-C(O)(C2-C30烯基);或者其中R¹和R²各自一起包括由下式表示的结构:



[0484] 其中R¹⁴当存在时是C1-C8烷基;其中R¹⁵当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中R³选自氢、-C(O)(C1-C30烷基)和-C(O)(C2-C30烯基);其中当存在时,R⁴和R^{4'}各自独立地选自氢、氟、-CN、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C1-C4卤代烷基和-OR¹⁶;并且其中R¹⁶当存在时选自氢、甲基和-C(O)R¹⁰,条件是R¹、R²和R³不同时是氢。

[0485] 在各个方面中,本发明的化合物和组合物可以以药物组合物的形式施用,该药物组合物是根据预期的施用方法配制的。本文所述的化合物和组合物可以使用一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂以常规方式配制。例如,可以将药物组合物配制成药用于局部或全身施用,例如通过滴剂或注射到耳朵中、吹入(诸如进入耳朵)、静脉内、局部或口服施用。

[0486] 用于施用的药物组合物的性质取决于施用方式,并且可以由本领域普通技术人员容易地确定。在各个方面中,药物组合物是无菌的或可灭菌的。本发明中描述的治疗组合物可以含有载体或赋形剂,其中许多是技术人员已知的。可以使用的赋形剂包含缓冲液(例如柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液、乙酸盐缓冲液和碳酸氢盐缓冲液)、氨基酸、尿素、醇、抗坏血酸、磷脂、多肽(例如血清白蛋白)、EDTA、氯化钠、脂质体、甘露醇、山梨醇、水和甘油。本发明中描述的核酸、多肽、小分子和其他调节化合物可以通过任何标准施用途径来施用。例如,施用可以是肠胃外的、静脉内的、皮下的或口服的。根据相应的施用途径,调节化合物可以以各种方式配制。例如,液体溶液可以被制成用于通过滴入耳朵中施用,用于注射或用于摄入;凝胶或粉末可以被制成用于摄入或局部应用。用于制备这样的制剂的方法是众所周知的,并且可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, ed.,

Mack Publishing Co., Easton, PA 1990中找到。

[0487] 在各个方面中,所公开的药物组合物包括作为活性成分的所公开的化合物(包含其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选地其他治疗成分或佐剂。本发明的组合物包含适合于口服、直肠、局部和肠胃外(包含皮下、肌内和静脉内)施用的组合物,尽管在任何给定的情况下最合适的途径将取决于特定的宿主以及施用活性成分的病况的性质和严重性。药物组合物可以方便地以单位剂型提供并且通过药学领域公知的任何方法来制备。

[0488] 在各个方面中,本发明的药物组合物可以包含药学上可接受的载体和本发明的化合物或本发明的化合物的药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可以与一种或多种其他治疗活性化合物组合被包含在药物组合物中。

[0489] 所采用的药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的示例包含乳糖、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的示例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气体载体的示例包含二氧化碳和氮气。

[0490] 在制备用于口服剂型的组合物时,可以使用任何方便的药物介质。例如,水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等可以用于形成口服液体制剂,诸如悬浮液、酏剂和溶液;而载体诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等可以用于形成口服固体制剂诸如粉剂、胶囊和片剂。由于其易于施用,片剂和胶囊是优选的口服剂量单位,因此使用固体药物载体。任选地,片剂可以通过标准水性或非水性技术来包衣。

[0491] 含有本发明的组合物的片剂可以通过压制或模制来制备,任选地施用一种或多种辅助成分或佐剂。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性成分诸如粉末或颗粒来制备,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合。模制的片剂可以通过在合适的机器中模制来制备,其是用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物。

[0492] 本发明的药物组合物包括作为活性成分的本发明的化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选地一种或多种另外的治疗剂或佐剂。本发明的组合物包含适合于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的组合物,尽管在任何给定的情况下最合适的途径将取决于特定的宿主以及施用活性成分的病况的性质和严重性。药物组合物可以方便地以单位剂型提供并且通过药学领域公知的任何方法来制备。

[0493] 适合于肠胃外施用的本发明的药物组合物可以制备成活性化合物在水中的溶液或悬浮液。可以包含合适的表面活性剂,诸如例如羟丙基纤维素。分散体也可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油中的混合物中制备。此外,可以包括防腐剂以防止微生物的有害生长。

[0494] 适合于注射使用的本发明的药物组合物包含无菌水溶液或分散体。此外,所述组合物可以是用于临时制备这样的无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末形式。在所有情况下,最终的可注射形式必须是无菌的,并且必须是有效流动的,以便于注射。药物组合物在制造和储存的条件下必须是稳定的;因此,优选地应被保存以抵抗微生物诸如细菌和真菌的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适混合物的溶剂或分散介质。

[0495] 本发明的药物组合物可以是适合于局部使用的形式,诸如例如气雾剂、乳膏、软膏、洗剂、撒粉、漱口水、漱口液等。此外,所述组合物可以是适用于透皮装置的形式。这些制

剂可以利用本发明的化合物或其药学上可接受的盐通过常规的加工方法来制备。作为示例,通过混合亲水性材料和水以及约5重量%至约10重量%的化合物来制备乳膏或软膏,以制备具有所需稠度的乳膏或软膏。

[0496] 本发明的药物组合物可以是适合于直肠施用的形式,其中载体是固体。优选的是混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包含可可脂和本领域中常用的其他材料。栓剂可以通过首先将组合物与软化的或熔化的载体混合,随后在模具中冷却和成型而方便地形成。

[0497] 除了上述载体成分之外,上述药物制剂还可以适当地包含一种或多种另外的载体成分,诸如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包含抗氧化剂)等。此外,可以包含其他佐剂以使制剂与预期受体的血液等渗。含有本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐的组合物也可以制备成粉末或液体浓缩物形式。

[0498] 在进一步的方面中,有效量是治疗有效量。在又进一步的方面中,有效量是预防有效量。

[0499] 在进一步的方面中,将药物组合物施用给哺乳动物。在又进一步的方面中,哺乳动物是人。在更进一步的方面中,人是患者。

[0500] 在进一步的方面中,所述药物组合物用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍,诸如例如癌症,包括但不限于肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。

[0501] 应当理解,所公开的组合物可以由所公开的化合物来制备。还应理解,所公开的组合物可以用于所公开的使用方法中。

[0502] D. 制备化合物的方法

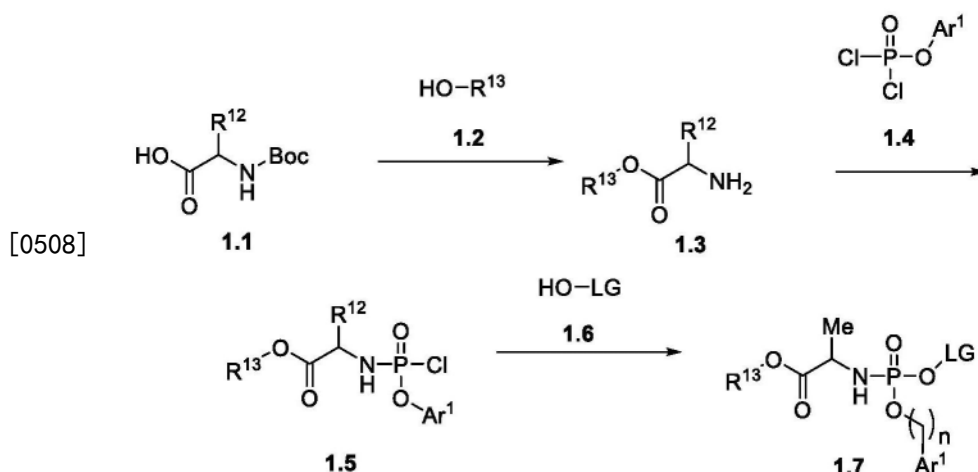
[0503] 除了文献中已知的、在实验部分中举例说明的或本领域技术人员清楚的其他标准操作之外,本发明的化合物可以通过采用在如下方案中所示的反应来制备。为了清楚,示出了具有单个取代基的示例,其中在本文公开的定义下允许多个取代基。

[0504] 用于生成本发明的化合物的反应通过采用如在下面的反应方案中所示的反应来制备,如下所述和举例说明的。在某些具体示例中,所公开的化合物可以通过如下所述和举例说明的路线I-VIII来制备。提供以下示例,使得将更充分地理解本发明,这些示例仅是说明性的,并且不应被解释为限制性的。

[0505] 1. 路线I

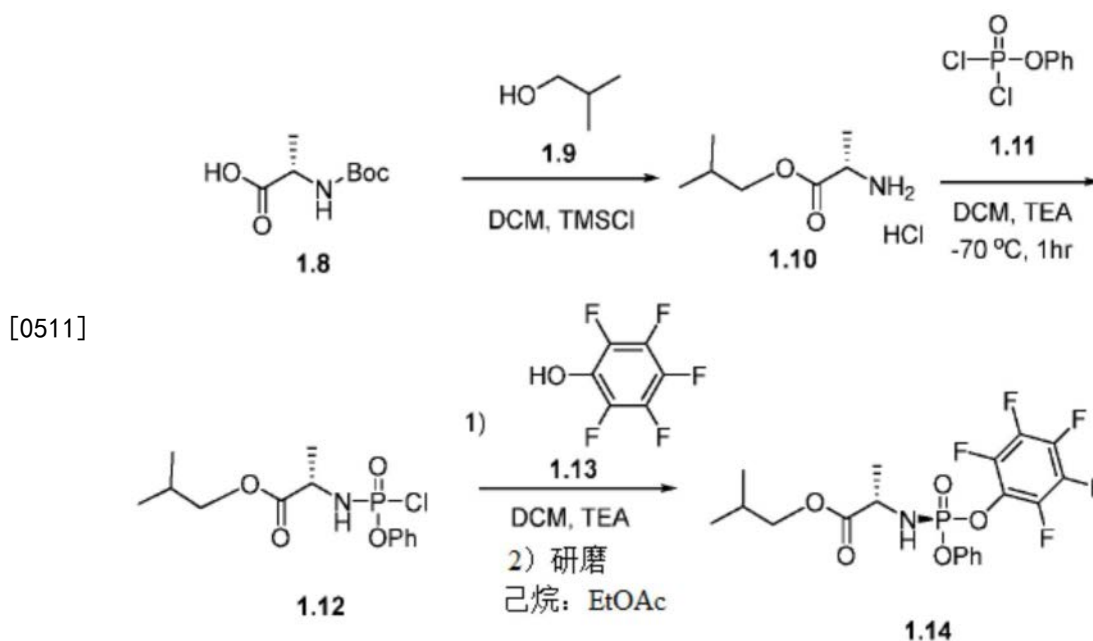
[0506] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸前药类似物可以如下所示制备。

[0507] 方案1A.



[0509] 化合物以通用形式表示,其中LG是离去基团并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0510] 方案1B.



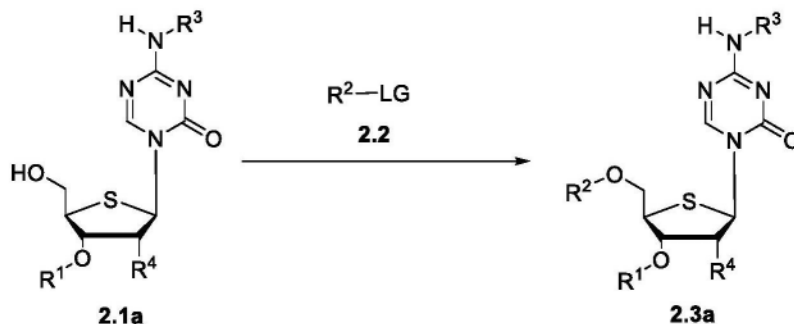
[0512] 在一个方面中,类型1.14的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案1B制备。因此,类型1.10的化合物可以通过合适的羧酸,例如如上文所示的1.8的烷基化反应来制备。合适的羧酸可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。烷基化反应在合适的醇(例如,如上文所示的1.9)和合适的活化剂(例如,如上文所示的三甲基甲硅烷基氯化物)的存在下,在合适的溶剂(例如,二氯甲烷)中进行。类型1.12的化合物可以通过适当的胺(例如,如上文所示的1.10)和适当的卤代磷酸盐(例如,如上文所示的1.11)之间的磷酸化来制备。合适的卤代磷酸盐可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。磷酸化在适当的碱(例如,三乙胺)的存在下,在适当的溶剂(例如,二氯甲烷)中,在适当的温度(例如-70℃)下进行适当的时间,例如1小时。类型1.14的化合物可以通过适当的亲电试剂(例如,如上文所示的1.12)的取代反应来制备。取代反应是在适当的亲核试剂(例如,如上文所示的1.13)和适当的碱(例如,三乙胺)的存在下,在适当的溶剂(例如,二氯甲烷)中进行的,随后在适当的溶剂体系(例如,己烷:乙酸乙酯)中研磨。如本领域技术人员可以

理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型1.1、1.2、1.3、1.4、1.5和1.6的化合物的化合物可以在反应中被取代,以提供类似于式子1.7 的类似物。

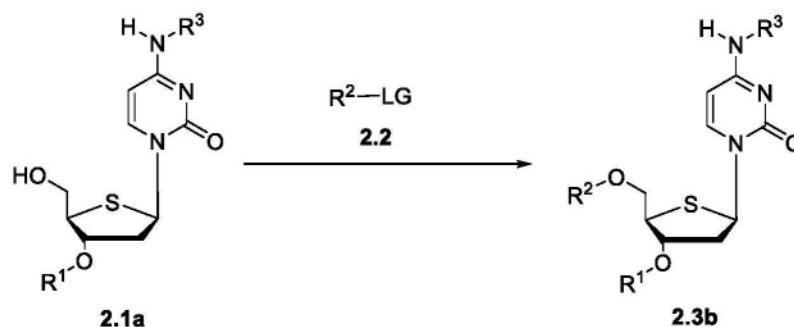
[0513] 2.路线II

[0514] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0515] 方案2A.

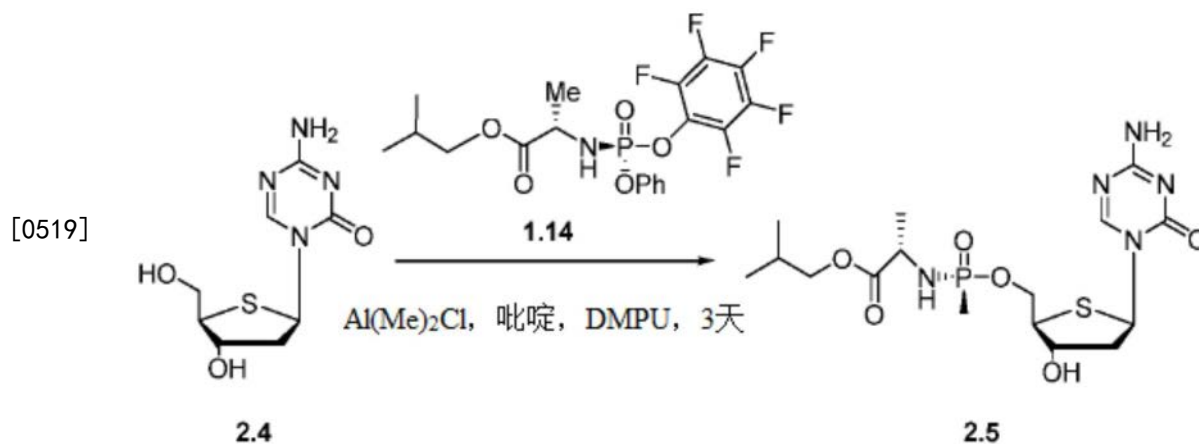


[0516]



[0517] 化合物以通用形式表示,其中LG是离去基团并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0518] 方案2B.



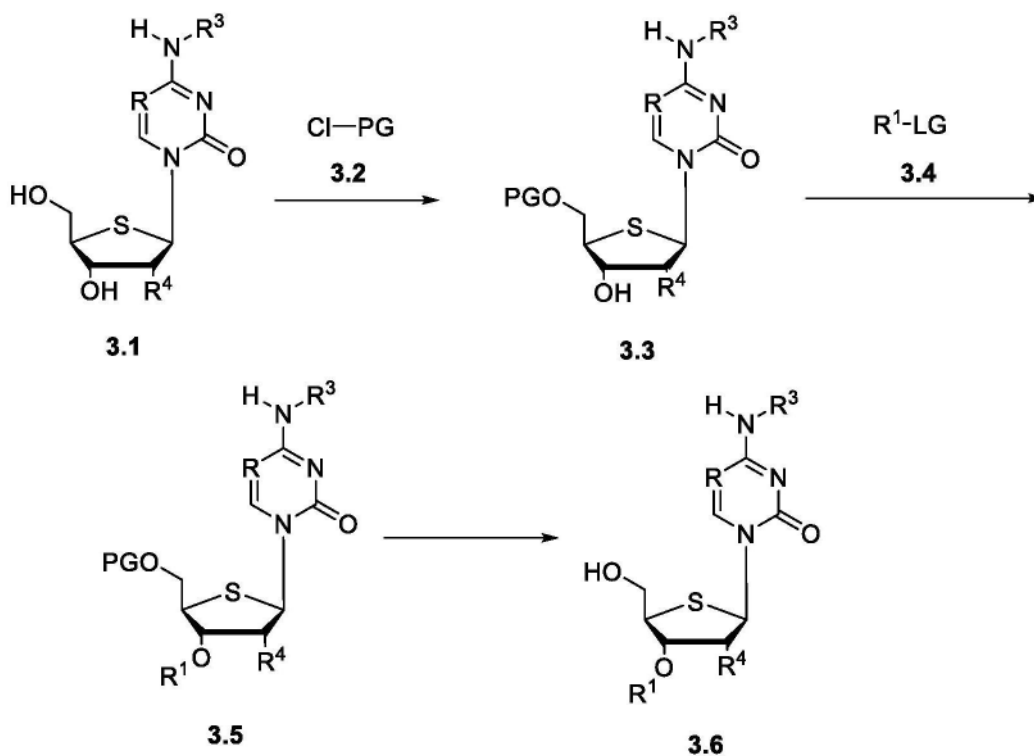
[0520] 在一个方面中,类型2.5的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案2B来制备。因此,类型2.5的化合物可以通过合适的亲核试剂(例如,如上文所示的2.4)和合适的亲电试剂(例如,如上文所示的1.14)的取代反应来制备。合适的亲核试剂可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。取代反应在合适的路易斯酸(例如, $\text{Al}(\text{Me})_2\text{Cl}$)和合适的碱(例如,1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU))的存在下在合适的溶剂

(例如吡啶)中进行合适的时间例如三天。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型2.1a、2.1b和2.2的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子2.3a和2.3b的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0521] 3.路线III

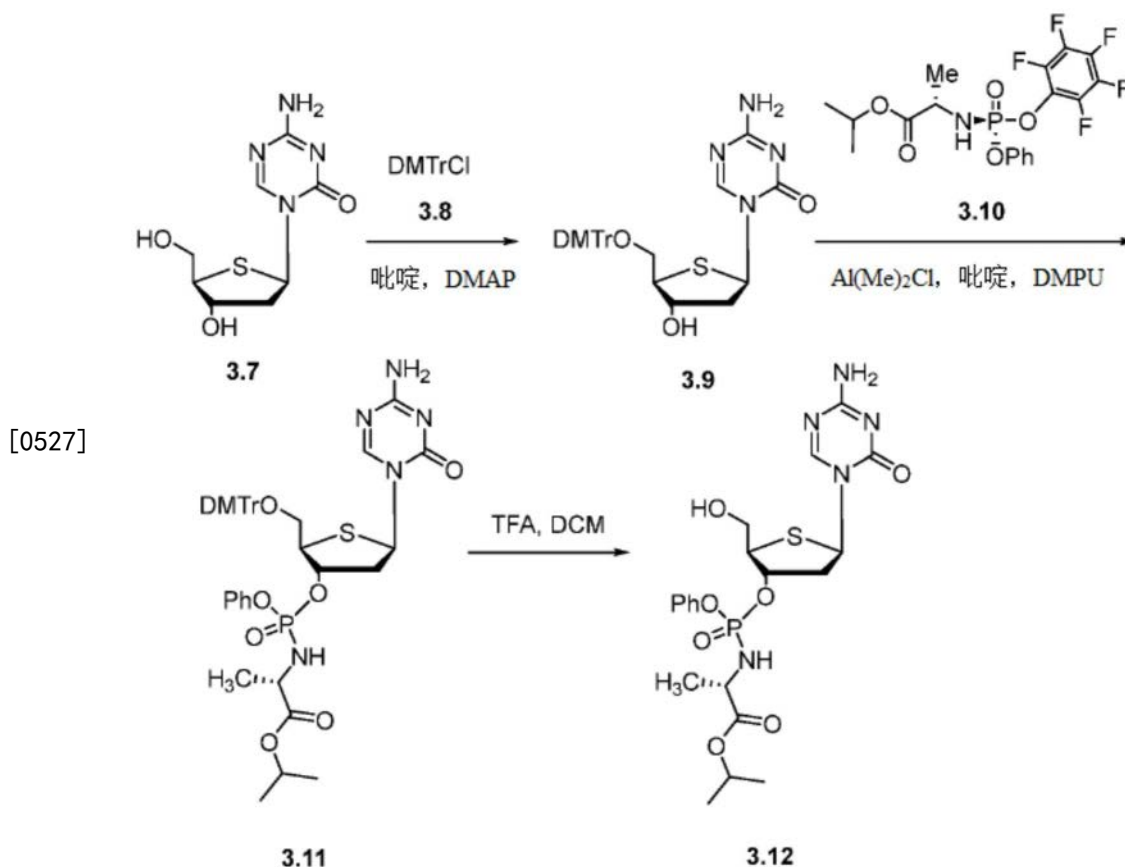
[0522] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0523] 方案3A.



[0525] 化合物以通用形式表示,其中PG是羟基保护基团,LG是离去基团,并且R是N或-CH,并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0526] 方案3B.



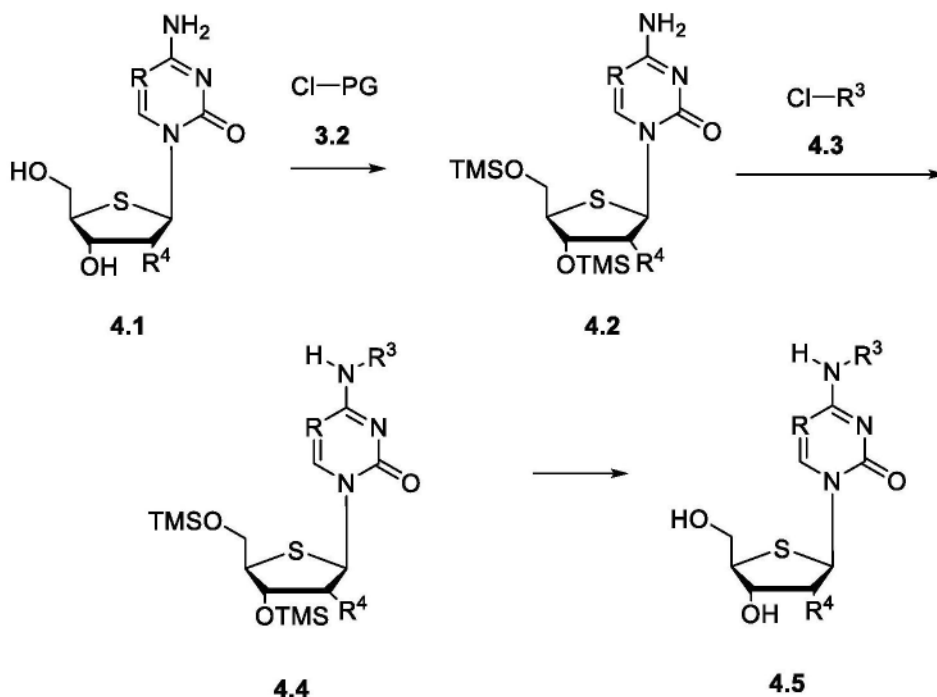
[0528] 在一个方面中,类型3.12的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案3B来制备。因此,类型3.9的化合物可以通过用合适的羟基保护基团药剂(例如,如上文所示的3.8)保护合适的醇(例如,如上文所示的3.7)来制备。合适的羟基保护基团药剂可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。保护在合适的碱例如4-二甲基氨基吡啶的存在下,在合适的溶剂例如吡啶中进行。类型3.11的化合物可以通过适当的亲核试剂(例如,如上面所示的3.9)和适当的亲电试剂(例如,如上面所示的3.10)的取代反应来制备。合适的亲核试剂可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。取代反应在合适的路易斯酸(例如,Al(Me)₂Cl)和合适的碱(例如,1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DMPU))的存在下在合适的溶剂(例如,吡啶)中进行合适的时间例如三天。类型3.12的化合物可以通过将适当的受保护的醇(例如,如上文所示的3.11)脱保护来制备。脱保护在合适的脱保护剂(例如上述三氟乙酸)的存在下,在合适的溶剂(例如,如上文所示的二氯甲烷)中进行。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型3.1、3.2、

[0529] 3.3、3.4和3.5的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子3.6的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0530] 4.路线IV

[0531] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

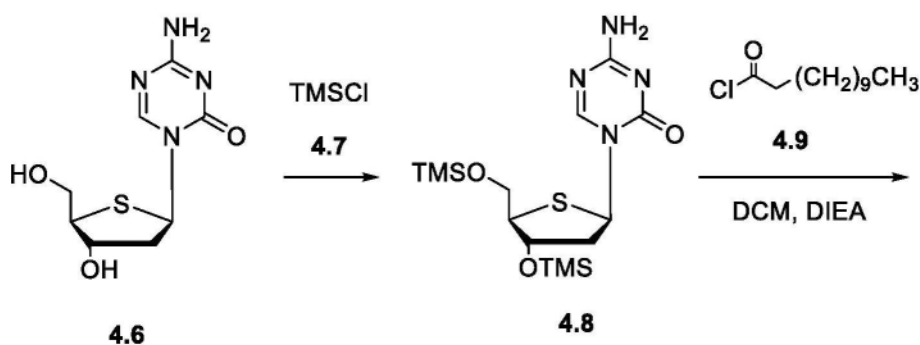
[0532] 方案4A.



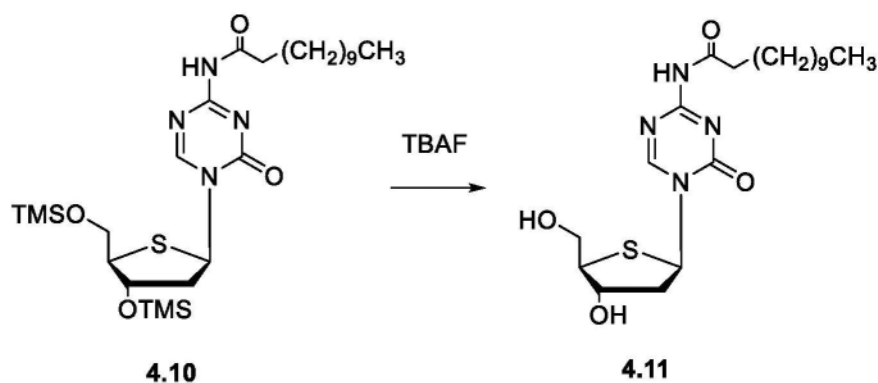
[0533]

[0534] 化合物以通用形式表示,其中PG是羟基保护基团,并且R是N或-CH,并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0535] 方案4B.



[0536]



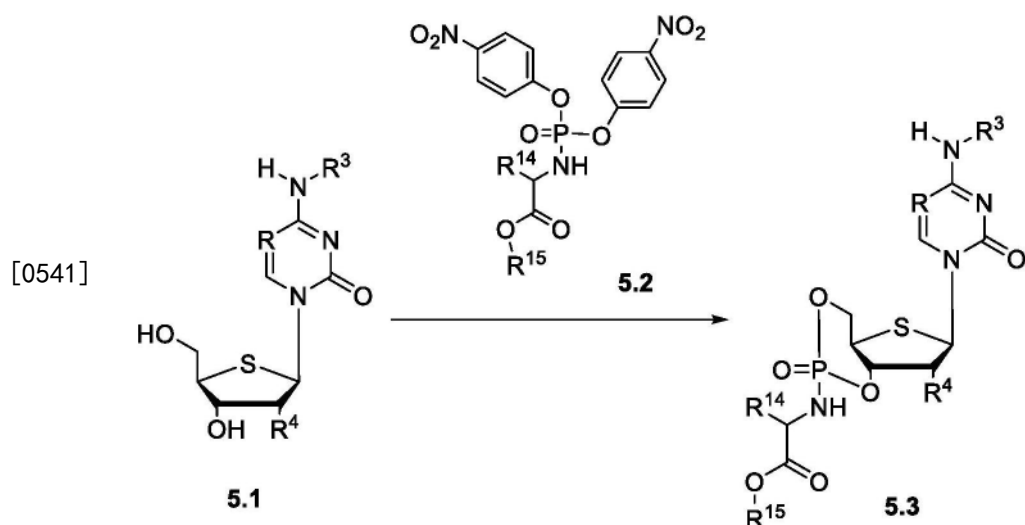
[0537] 在一个方面中,类型4.11的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案4B来制备。因此,类型4.8的化合物可以通过保护适当的醇(例如,如上文所示的4.6)来制备。合适的醇可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。保护在合适的醇保护基团药剂例如三甲基甲硅烷基氯化物的存在下进行。类型4.10的化合物可以通过适当的胺(例如,如上文所示的4.8)的烷基化或酰化反应来制备。烷基化或酰化是在适当的烷基化剂或

酰化剂(例如,如上文所示的4.9)和适当的碱(例如,如上文所示的N,N-二异丙基乙胺)的存在下,在适当的溶剂(例如,如上文所示的二氯甲烷)中进行的。类型4.11的化合物可以通过将适当的受保护的醇(例如,如上文所示的4.10)脱保护来制备。脱保护在合适的脱保护剂(例如,如上文所示的氟化四丁基铵)的存在下进行。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型3.2、4.1、4.2、4.3和4.4的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式4.5的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0538] 5.路线V

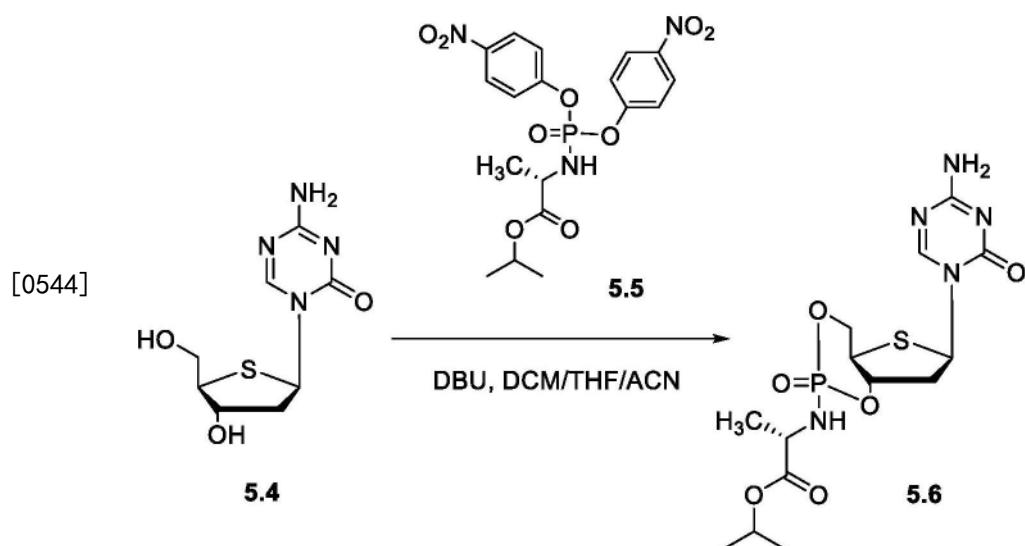
[0539] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0540] 方案5A.



[0542] 化合物以通用形式表示,其中R是N或-CH,并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0543] 方案5B.



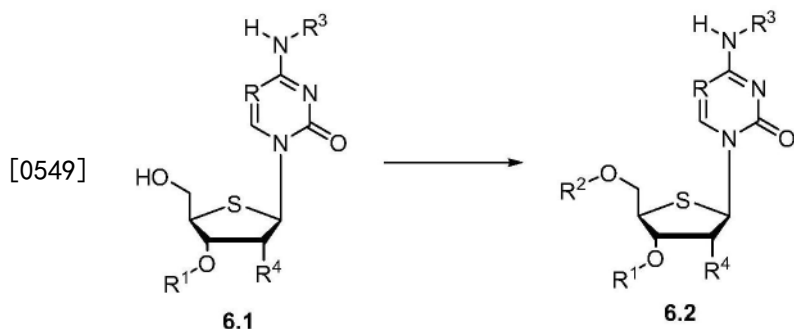
[0545] 在一个方面中,类型5.6的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案5B来制备。因此,类型5.6的化合物可以通过合适的双亲核试剂(例如,如上文所示的5.4)和合适的双亲电试剂(例如,如上文所示的5.5)的取代反应来制备。合适的双亲核试剂和合适的双亲电

试剂可商购获得或者通过本领域技术人员已知的方法来制备。取代反应在合适的碱(例如, 1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(DBU))的存在下,在合适的溶剂体系(例如,二氯甲烷/四氢呋喃/乙腈)中进行。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型5.1和5.2的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子3.1的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0546] 6.路线VI

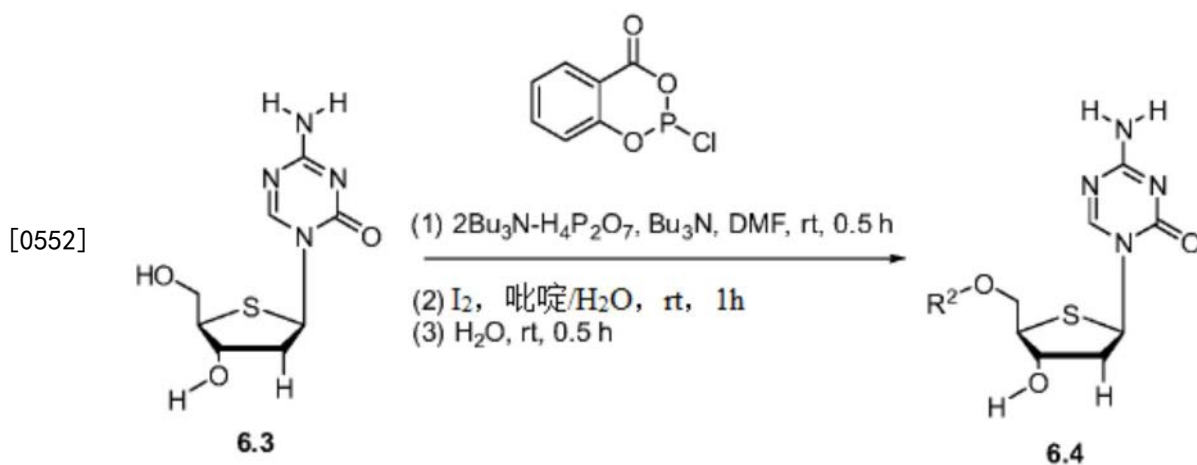
[0547] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0548] 方案6A.



[0550] 化合物以通用形式表示,其中R是C或N, R^2 是P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)₂,并且具有如在本文其他地方的化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0551] 方案6B.

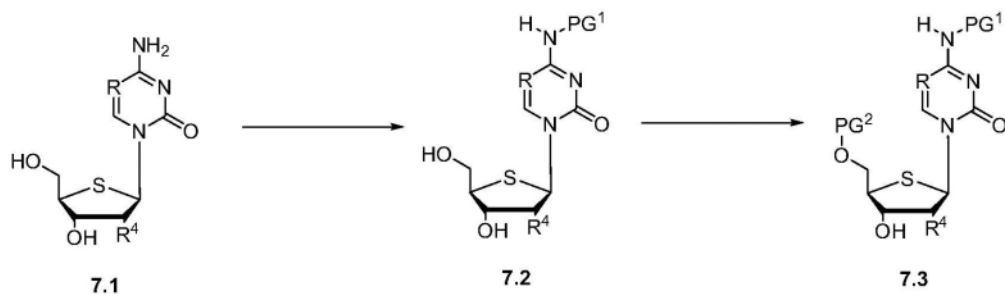


[0553] 在一个方面中,类型6.4的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案6B来制备。因此,如上所示,类型6.3的化合物可以通过与2-氯-4H-苯并[d][1,3,2]二氧磷杂环己烷-4-酮的取代反应来制备。取代反应在适当的氧化剂(例如焦磷酸、铵盐)的存在下,在适当的溶剂例如二甲基甲酰胺中进行适当的时间例如30分钟。在取代反应之后是使用例如吡啶和水中的碘进行水解。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型6.1a和6.1b的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子6.2a和6.2b的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

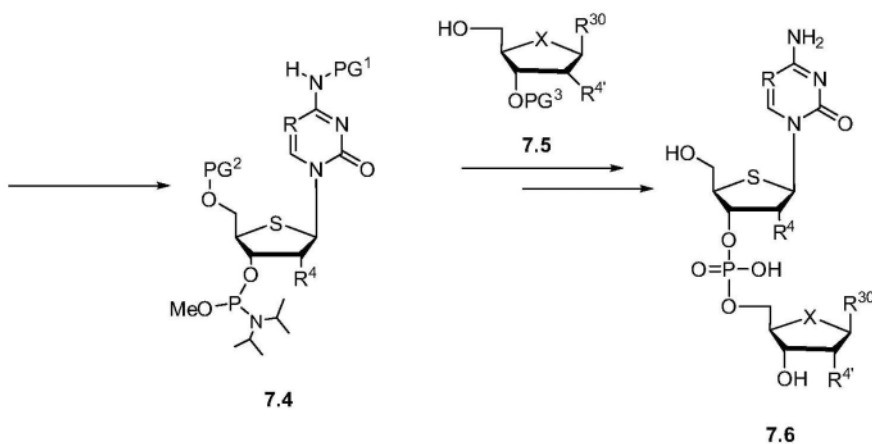
[0554] 7.路线VII

[0555] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0556] 方案7A.

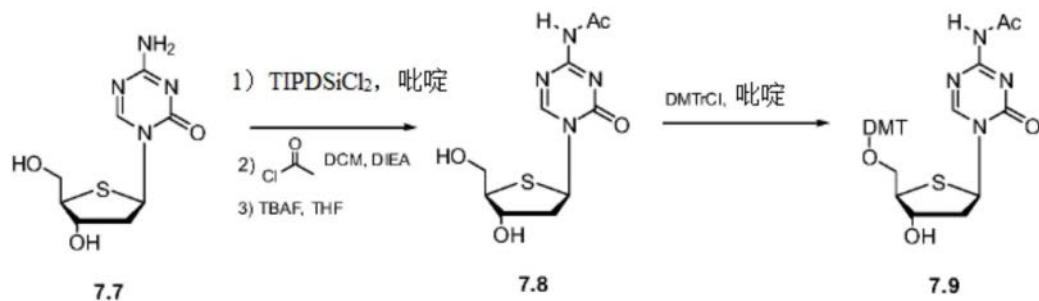


[0557]

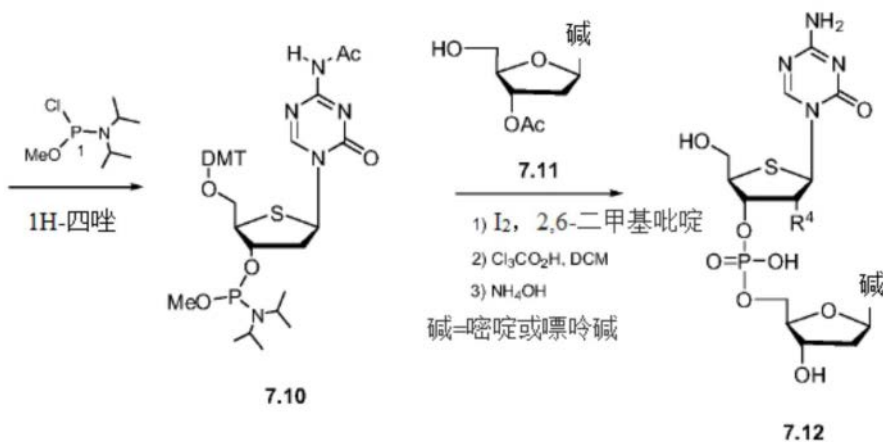


[0558] 化合物以通用形式表示,其中PG¹是胺保护基团,PG²和PG³各自独立地是醇保护基团,R是CH或N,并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0559] 方案7B.



[0560]



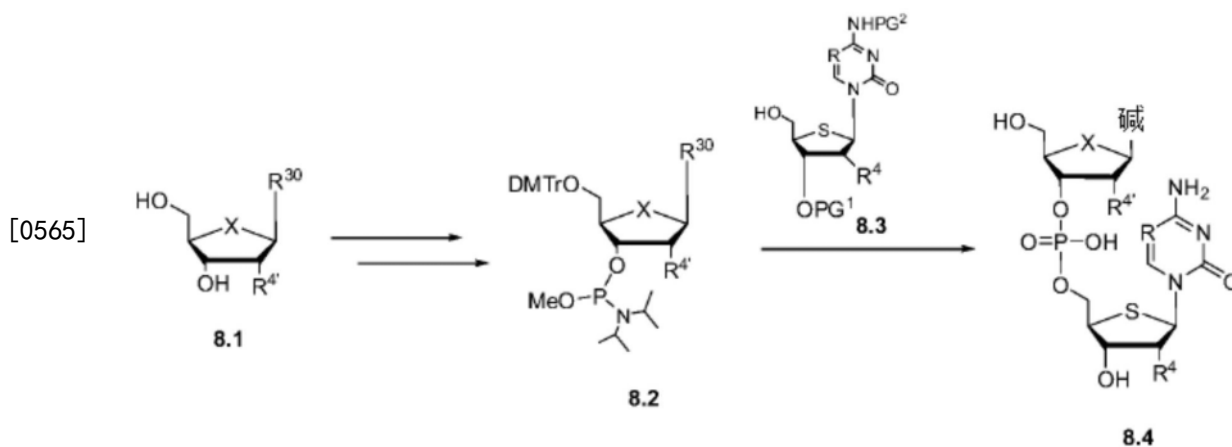
[0561] 在一个方面中,类型7.6的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案7B来制备。

因此,类型7.8的化合物可以通过保护适当的胺(例如,如上文所示的7.7)来制备。保护通过以下来进行:首先使用合适的醇保护剂(例如,1,3-氯-1,1,3,3-四异丙基-1,3-二硅氧烷)和合适的碱(例如,吡啶)保护伯醇,随后使用合适的胺保护剂(例如,乙酰氯)和合适的碱(例如,N,N-二异丙基乙胺)在合适的溶剂(例如,二氯甲烷)中保护胺。然后在合适的溶剂例如四氢呋喃(THF)的存在下,使用适当的脱保护剂例如氟化四正丁基氟化铵(TBAF)除去醇保护基团。类型7.9的化合物可以通过适当的醇(例如,如上文所示的7.8)的保护来制备。在适当的保护剂(例如,4,4'-二甲氧基三苯甲基氯)和适当的碱(例如,吡啶)的存在下进行保护。类型7.10的化合物可以通过适当的仲醇(例如,如上文所示的7.9)的磷酸化来制备。反应在适当的磷酸化剂(例如,1-氯-N,N-二异丙基-1-甲氧基磷)和适当的碱(例如,1H-四唑)的存在下进行。类型7.12的化合物可以通过适当的亚磷酸盐(例如,如上文所示的7.10)的氧化来制备。氧化反应在适当的核苷(例如,如上文所示的7.11)、适当的亲电试剂(例如,碘)和适当的碱(例如,2,6-二甲基吡啶)的存在下进行。在氧化之后是使用合适的酸(例如,在二氯甲烷中的三氯乙酸)对醇进行脱保护,并且使用合适的碱(例如,氢氧化铵)对胺进行脱保护。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型7.1、7.2、7.3、7.4、7.5和7.6的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子7.7的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0562] 8.路线VIII

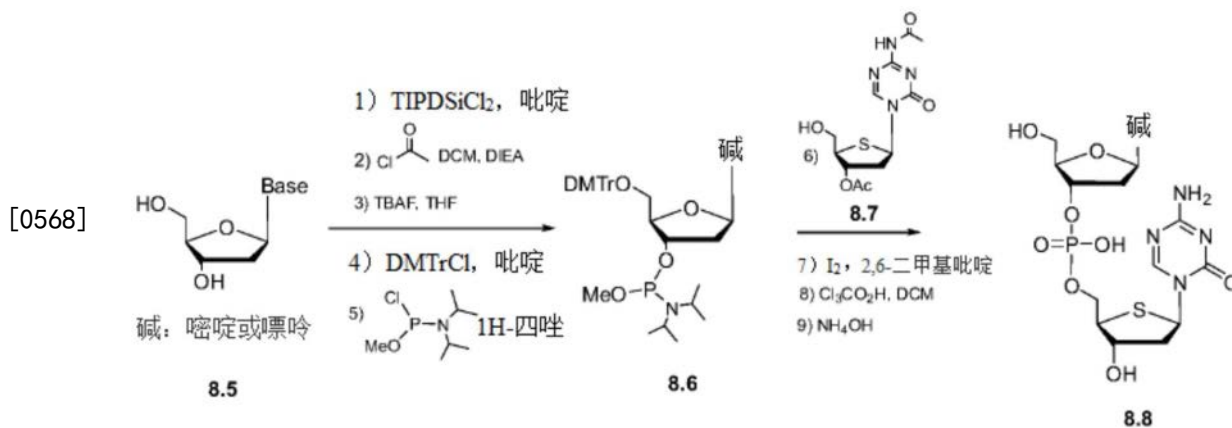
[0563] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0564] 方案8A.



[0566] 化合物以通用形式表示,其中R是N或CH,PG¹是醇保护基团,PG²是胺保护基团,并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0567] 方案8B.

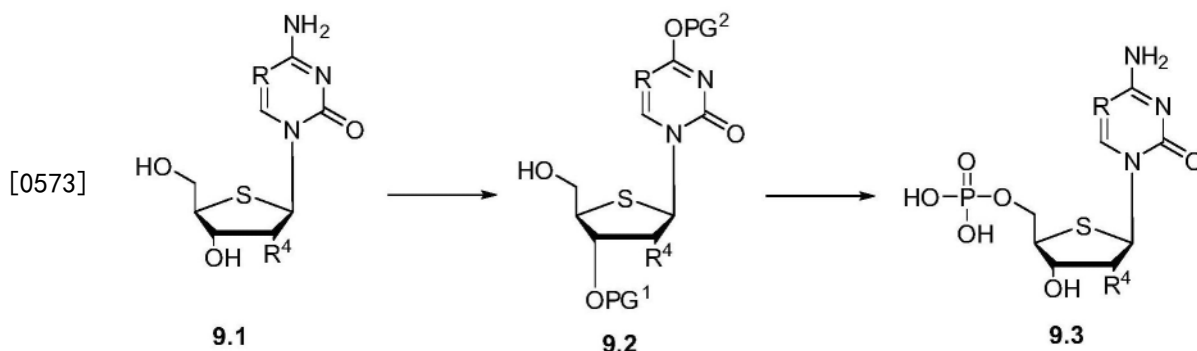


[0569] 在一个方面中,类型8.4的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案8B来制备。因此,类型8.6的化合物可以通过适当的仲醇(例如,如上文所示的8.5)的磷酸化来制备。为了进行磷酸化,伯醇可以首先使用合适的醇保护剂(例如,1,3-氯-1,1,3,3-四异丙基-1,3-二硅氧烷)和合适的碱(例如,吡啶)保护,随后使用合适的胺保护剂(例如,乙酰氯)和合适的碱(例如,N,N-二异丙基乙胺)在合适的溶剂(例如,二氯甲烷)中保护碱上的游离胺。然后在合适的溶剂例如四氢呋喃(THF)的存在下,使用合适的脱保护剂例如氟化四正丁基铵(TBAF)除去醇保护基团。接下来,使用合适的保护剂(例如,4,4'-二甲氧基三苯甲基氯)和合适的碱(例如,吡啶)保护伯醇。最后,磷酸化反应在合适的磷酸化剂(例如,1-氯-N,N-二异丙基-1-甲氧基膦)和合适的碱(例如,1H-四唑)的存在下进行。类型8.8的化合物可以通过氧化适当的亚磷酸盐(例如,如上文所示的8.6)来制备。氧化反应在适当的核苷(例如,如上文所示的8.7)、适当的亲电试剂(例如,碘)和适当的碱(例如,2,6-二甲基吡啶)的存在下进行。在氧化之后是使用合适的酸(例如,在二氯甲烷中的三氯乙酸)对醇进行脱保护,并且使用合适的碱(例如,氢氧化铵)对胺进行脱保护。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一种一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型8.1、8.2和8.3的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子8.4的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0570] 9.路线IX

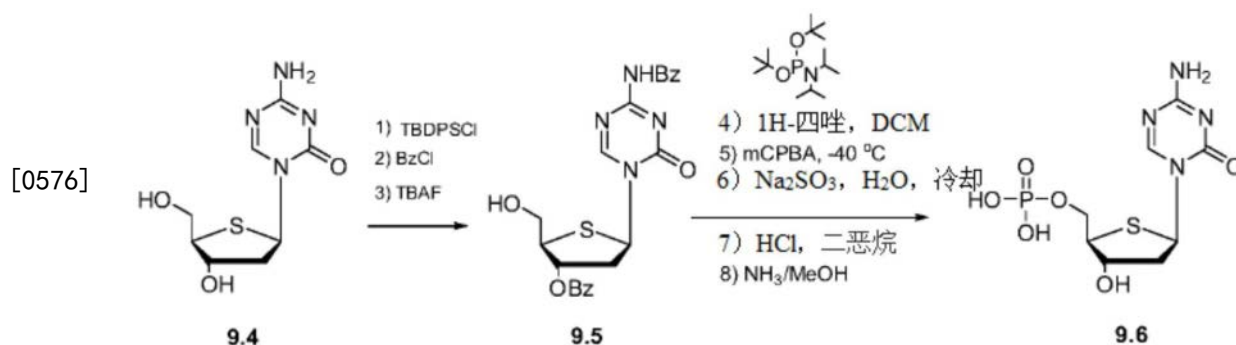
[0571] 在一个方面中,4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物可以如下所示制备。

[0572] 方案9A.



[0574] 化合物以通用形式表示,其中PG¹是醇保护基团,PG²是胺保护基团,R是N或CH,并且具有如在本文别处化合物描述中指出的其他取代基。更具体示例在下面阐述。

[0575] 方案9B.



[0577] 在一个方面中,类型9.3的化合物和类似化合物可以根据上述反应方案9B来制备。因此,类型9.5的化合物可以通过保护适当的硫代核苷类似物(例如,如上文所示的9.4)来制备。通过首先用合适的醇保护基团(例如,叔丁基二苯基甲硅烷基氯(TBDPSCI))保护伯醇,随后用合适的保护基团(例如,苯甲酰氯)保护胺和仲醇来进行保护。最后,可以使用合适的脱保护剂(例如,氟化四丁基铵)对伯醇进行脱保护。类型9.6的化合物可以通过适当的核苷(例如,如上文所示的9.5)的磷酸化来制备。磷酸化在适当的磷酸化剂(例如,二叔丁基二异丙基亚磷酰胺)和适当的碱(例如,1H-四唑)的存在下进行。接下来,使用适当的氧化剂(例如,间氯过氧苯甲酸),在适当的温度(例如,-40℃)下氧化所得的磷酸化的化合物。然后可以使用适当的猝灭剂(例如,亚硫酸钠)猝灭反应,并且通过加入适当的酸(例如,如上文所示的盐酸),将所得的化合物质子化。最后,可以使用合适的去保护剂(例如,在甲醇中的氨)对所得的核苷酸类似物进行脱保护。如本领域技术人员可以理解的,上述反应提供了一般化方法的示例,其中在结构上类似于上述具体反应物的化合物(类似于类型9.1和9.2的化合物的化合物)可以在反应中被取代,以提供类似于式子9.3的4'-硫代-核苷酸和-核苷前药类似物。

[0578] E. 使用这些化合物的方法

[0579] 本发明的化合物和药物组合物可用于治疗或控制与不受控制的细胞增殖有关的障碍,并且特别是癌症。

[0580] 化合物和组合物可用于治疗的不受控制的细胞增殖的障碍的示例包括但不限于癌症,诸如例如肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。

[0581] 为了治疗或控制所述障碍,将所述化合物和包括所述化合物的药物组合物施用给有需要的受试者,诸如例如脊椎动物,例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定的年龄或性别。因此,成人和新生儿受试者以及胎儿(无论是男性还是女性)都旨在被覆盖。受试者优选地为哺乳动物,诸如人。在施用所述化合物或组合物之前,可以诊断受试者需要治疗不受控制的细胞增殖的障碍,诸如癌症。

[0582] 化合物或组合物可以根据任何方法施用给受试者。这样的方法是本领域技术人员公知的,并且包含但不限于口服施用、透皮施用、通过吸入的施用、鼻施用、局部施用、阴道内施用、眼部施用、耳内施用、脑内施用、直肠施用、舌下施用、颊施用和肠胃外施用,包含可

注射的施用诸如静脉内施用、动脉内施用、肌肉施用和皮下施用。施用可以是连续的或间歇的。制剂可以被治疗性地施用；即施用以治疗现有的疾病或病况。制剂也可以被预防性地施用；即被施用以用于预防不受控制的细胞增殖的障碍诸如癌症。

[0583] 化合物的治疗有效量或剂量可以在宽限度内变化。在每种特定情况下，将这样的剂量调节至个体需求，包含所施用的具体化合物、施用途径、所治疗的病况以及所治疗的患者。一般而言，在口服或肠胃外施用给体重约70Kg或更重的成年人的情况下，约10mg 至约10,000mg，优选地约200mg至约1,000mg的日剂量应该是合适的，尽管可能超过上限。日剂量可以以单剂量或以分剂量施用，或者对于肠胃外施用，以连续输注施用。单剂量组合物可以含有构成日剂量的这样的量或其约数的化合物或组合物。在有任何禁忌症的情况下，可以由个体医生来调整剂量。剂量可以变化，并且可以以每天一次或多次剂量施用来施用，持续一天或若干天。

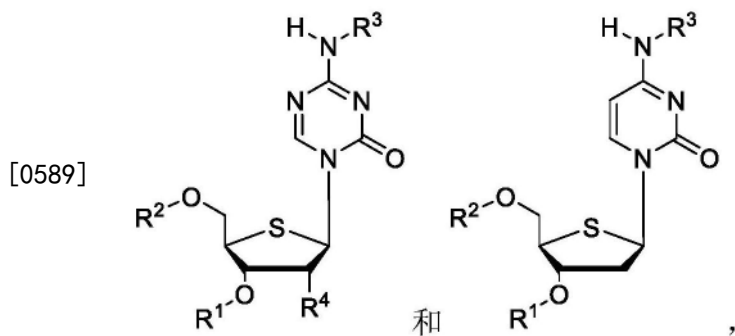
[0584] 1. 治疗方法

[0585] 本文公开的化合物可用于治疗或控制与不受控制的细胞增殖相关的障碍，特别是癌症。因此，提供了一种方法，其包括向受试者施用治疗有效量的包括所公开的化合物的组合物。在进一步的方面中，所述方法可以是用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍的方法。

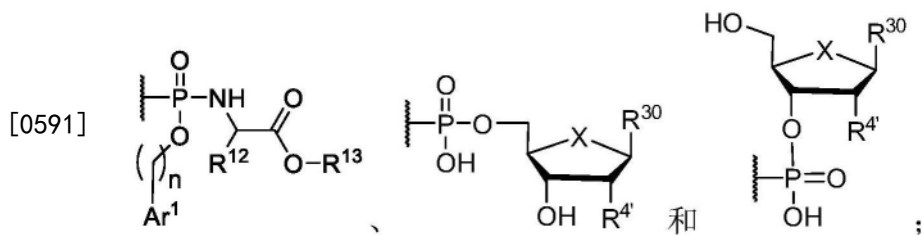
[0586] a. 治疗不受控制的细胞增殖的障碍

[0587] 在一个方面中，公开了在患有障碍的受试者中治疗不受控制的细胞增殖的障碍的方法，该方法包括向受试者施用治疗有效量的至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0588] 在一个方面中，公开了用于治疗受试者中不受控制的细胞增殖的障碍的方法，所述方法包括向受试者施用有效量的具有由下式表示的结构化合物或其药学上可接受的盐的步骤，所述式选自以下：

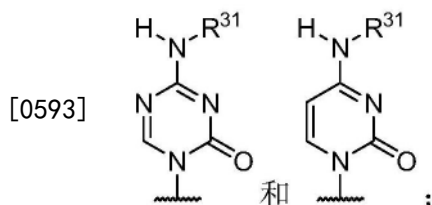


[0590] 其中， R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由选自以下的式子表示的结构：

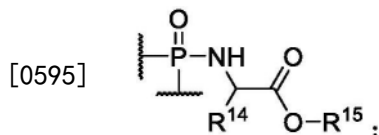


[0592] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢；其中n选自0、1和2；其中X当存在时选自O和S；其中 R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和 $-CH(NH_2)R^{20}$ ；其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异

丁基、仲丁基、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SeH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 和 $-\text{CH}_2\text{Cy}^1$ ；其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基；其中 R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})\text{CO}_2$ ($\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$)、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷氧基})\text{CO}_2$ ($\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$)、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})\text{CO}_2$ ($\text{C}1-\text{C}10\text{烷硫基}$)、 $-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})-\text{S}-\text{S}-(\text{C}1-\text{C}10\text{烷基})$ 和 Ar^2 ，并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和 $-\text{OH}$ 的基团取代；其中 Ar^2 当存在时选自被1或2个独立地选自 $\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$ 和硝基的基团取代的芳基和杂芳基；其中 R^{12} 当存在时选自氢、 $\text{C}1-\text{C}8\text{烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}8\text{羟烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}8\text{烷基氨基}$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}8)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、芳基和 $-(\text{CH}_2)$ 芳基；其中 R^{13} 当存在时选自 $\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$ 、 $\text{C}3-\text{C}10\text{环烷基}$ 和 Ar^3 ；其中 Ar^3 当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{羟基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{氨基烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{烷基氨基}$ 和 $(\text{C}1-\text{C}4)(\text{C}1-\text{C}4)$ 二烷基氨基的基团取代；其中 Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{羟基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{氨基烷基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{烷基氨基}$ 和 $(\text{C}1-\text{C}4)(\text{C}1-\text{C}4)$ 二烷基氨基的基团取代；其中 R^{30} 当存在时是选自以下的结构：



[0594] 其中 R^{31} 当存在时选自氢、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}1-\text{C}30\text{烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}2-\text{C}30\text{烯基})$ ；或者其中 R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构：



[0596] 其中 R^{14} 当存在时是 $\text{C}1-\text{C}8\text{烷基}$ ；其中 R^{15} 当存在时选自 $\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$ 、 $\text{C}3-\text{C}10\text{环烷基}$ 和被0或1个 $\text{C}1-\text{C}10\text{烷基}$ 基团取代的芳基；其中 R^3 选自氢、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}1-\text{C}30\text{烷基})$ 和 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}2-\text{C}30\text{烯基})$ ；其中当存在时， R^4 和 $\text{R}^{4'}$ 各自独立地选自氢、氟、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}2-\text{C}4\text{烯基}$ 、 $\text{C}2-\text{C}4\text{炔基}$ 、 $\text{C}1-\text{C}4\text{卤代烷基}$ 和 $-\text{OR}^{16}$ ；并且其中 R^{16} 当存在时选自氢、甲基和 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ ，条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时是氢。

[0597] 不受控制的细胞增殖的障碍的示例包括但不限于癌症，诸如例如肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑色素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。

[0598] 在进一步的方面中，在施用步骤之前，受试者已经被诊断为需要治疗该障碍。

[0599] 在进一步的方面中，受试者是哺乳动物。在又进一步的方面中，哺乳动物是人。

[0600] 在进一步的方面中，该方法还包括鉴定需要治疗不受控制的细胞增殖的障碍的受试者的步骤。

[0601] 在进一步的方面中，不受控制的细胞增殖的障碍是癌症。在又进一步的方面中，癌症选自肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、

前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。在又进一步的方面中,癌症选自白血病、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和乳腺癌。在更进一步的方面中,癌症是肝癌。在又进一步的方面中,肝癌选自肝细胞癌、胆管癌和胆道癌。在又进一步的方面中,肝癌是源自另一种癌症的转移。

[0602] 在进一步的方面中,有效量是治疗有效量。在又进一步的方面中,有效量是预防有效量。

[0603] 在进一步的方面中,该方法还包括施用治疗有效量的至少一种与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的药剂的步骤。在又进一步的方面中,所述至少一种药剂是化疗剂。在又进一步的方面中,化疗剂选自烷化剂、抗代谢剂、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂和mTor抑制剂。在更进一步的方面中,所述至少一种药剂是化疗剂或抗肿瘤剂。在又进一步的方面中,化疗剂或抗肿瘤剂选自激酶抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂和其他DNA损伤应答调节剂,表观遗传剂诸如溴结构域和末端外(BET)抑制剂、组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂、铁螯合剂和其他核糖核苷酸还原酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂和Nedd8-激活酶(NAE)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶(mTOR)抑制剂,传统的细胞毒性剂诸如紫杉醇、多柔比星、伊立替康和铂化合物,免疫检查点阻断剂诸如细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(CTLA-4)单克隆抗体(mAb)、程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)/程序性细胞死亡配体1(PD-L1)mAb、分化簇47(CD47)mAb、toll样受体(TLR)激动剂和其他免疫调节剂,细胞治疗剂诸如嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)/嵌合抗原受体自然杀伤(CAR-NK)细胞,以及蛋白质诸如干扰素(IFN)、白细胞介素(IL)和mAb。

[0604] 在进一步的方面中,抗肿瘤抗生素选自多柔比星、米托蒽醌、博来霉素、道诺霉素、放线菌素D、表柔比星、伊达比星、普卡霉素、丝裂霉素、喷司他丁和戊柔比星或其药学上可接受的盐。

[0605] 在进一步的方面中,抗代谢剂选自吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、羟基脲、巯基嘌呤、培美曲塞、氟达拉滨、奈拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、普拉曲沙、氟尿苷、甲氨蝶呤和硫鸟嘌呤或其药学上可接受的盐。

[0606] 在进一步的方面中,烷化剂选自卡铂、顺铂、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀、白消安、洛莫司汀、达卡巴嗪、奥沙利铂、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、替莫唑胺、噻替哌、苯达莫司汀和链脲佐菌素或其药学上可接受的盐。

[0607] 在进一步的方面中,有丝分裂抑制剂选自伊立替康、拓扑替康、鲁比替康、卡巴他赛、多西他赛、紫杉醇、依托泊苷、长春新碱、伊沙匹隆、长春瑞滨、长春碱和替尼泊苷或其药学上可接受的盐。

[0608] 在进一步的方面中,mTor抑制剂选自依维莫司、西罗莫司和替西罗莫司,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物。

[0609] 在进一步的方面中,激酶抑制剂选自p38抑制剂、CDK抑制剂、TNF抑制剂、基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂、COX-2抑制剂,包含塞来昔布、罗非昔布、帕瑞昔布、伐地昔布和依托昔布、SOD模拟物和 $\alpha_v\beta_3$ -抑制剂。

[0610] 在进一步的方面中,PARP抑制剂选自依尼帕尼、他拉唑帕尼、奥拉帕尼、卢卡帕尼、维利帕尼、CEP 9722、AK 4827、BGB-290和3-氨基苯甲酰胺。

[0611] 在进一步的方面中,表观遗传剂选自组蛋白脱乙酰化酶抑制剂和DNA甲基化抑制剂。在又进一步的方面中,表观遗传剂是BET抑制剂。在又进一步的方面中,BET抑制剂选自JQ1、I-BET 151 (GSK1210151A)、I-BET 762 (GSK525762)、OTX-015、TEN-010 (Tensha therapeutics)、CPI-203、RVX-208 (Resverlogix Corp)、LY294002、MK-8628 (Merck/Mitsubishi Tanabe)、BMS-986158 (Bristol-Myers Squibb)、INCB54329 (Incyte Pharmaceuticals)、ABBV-075 (Abb Vie, 也被称为ABV-075)、CPI-0610 (Constellation Pharmaceuticals/Roche)、FT-1101 (Forma Therapeutics/Celgene)、GS-5829 (Gilead Sciences) 和PLX51107 (Daiichi Sankyo)。

[0612] 在进一步的方面中,HDAC抑制剂选自普西司他和帕比司他。

[0613] 在另一个方面中,核糖核酸还原酶抑制剂选自氟达拉滨、克拉屈滨、吉西他滨、替扎他滨、曲平、莫特沙芬钆、羟基脲、麦芽酚镓和硝酸镓。在又进一步的方面中,核糖核酸还原酶抑制剂是铁螯合剂。

[0614] 在进一步的方面中,蛋白酶体抑制剂选自乳胞素和硼替佐米。

[0615] 在进一步的方面中,NAE抑制剂是1-取代的氨基磺酸甲酯。在又进一步的方面中,NAE抑制剂是MLN4924。

[0616] 在进一步的方面中,免疫检查点阻断剂选自抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗LAG3抗体、抗B7-H3抗体、抗TEVI3抗体、针对PD-1、CTLA-4、BTLA、TIM-3、LAG-3、CD160、TIGIT、LAIR1和2B4的抗体、针对这些受体的相应配体的抗体,包括但不限于PD-L1 (对于PD-1)、PD-L2 (对于PD-1)、CD80和CD86 (对于CTLA-4)、HVEM (对于BTLA)、半乳糖凝集素-9和HMGB1 (对于TIM-3)、MHC II (对于LAG-3)、HVEM (对于CD160)、CD155、CD112和CD113 (对于TIGIT)、C1q和胶原 (对于LAIR1) 以及CD48 (对于2B4)。在又进一步的方面中,免疫检查点阻断剂选自CTL-4mAb、PD-1/PD-L1 mAb和CD47 mAb。

[0617] 在进一步的方面中,所述TLR激动剂选自CRX-527和10M-174。

[0618] 在进一步的方面中,细胞治疗剂选自CAR-T细胞疗法和CAR-NK细胞疗法。

[0619] 在进一步的方面中,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂被顺序地施用。在又进一步的方面中,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂被同时施用。

[0620] 在进一步的方面中,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂是共同配制的。在又进一步的方面中,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂是共同包装的。

[0621] 2. 化合物的用途

[0622] 在一个方面中,本发明涉及所公开的化合物或所公开的方法的产物的用途。在进一步的方面中,用途涉及制造用于治疗受试者中不受控制的细胞增殖的障碍的药物。

[0623] 还提供了所公开的化合物和产物的用途。在一个方面中,本发明涉及至少一种所公开的化合物;或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的用途。在进一步的方面中,使用的化合物是所公开的制备方法的产物。

[0624] 在进一步的方面中,所述用途涉及一种用于制备药物组合物的过程,所述药物组合物包括治疗有效量的所公开的化合物或所公开的制备方法的产物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,以用作药物。

[0625] 在进一步的方面中,所述用途涉及一种用于制备药物组合物的过程,所述药物组合物包括治疗有效量的所公开的化合物或所公开的制备方法的产物,或其药学上可接受的

盐、溶剂化物或多晶型物,其中将药学上可接受的载体与治疗有效量的化合物或所公开的制备方法的产物充分地混合。

[0626] 在各个方面中,所述用途涉及治疗受试者中不受控制的细胞增殖的障碍。在一个方面中,所述用途的特征在于所述受试者是人。在一个方面中,所述用途的特征在于所述障碍是不受控制的细胞增殖的障碍。

[0627] 在进一步的方面中,所述用途涉及制造用于治疗受试者中不受控制的细胞增殖的障碍的药物。

[0628] 在进一步的方面中,所述用途涉及调节受试者中的病毒活性。在又进一步的方面中,所述用途涉及调节细胞中的病毒活性。在又进一步的方面中,受试者是人。

[0629] 应当理解,所公开的用途可以与所公开的化合物、所公开的制备方法的产物、方法、组合物和试剂盒结合使用。在进一步的方面中,本发明涉及所公开的化合物或所公开的产物在制造用于治疗哺乳动物中不受控制的细胞增殖的障碍的药物中的用途。在进一步的方面中,不受控制的细胞增殖的障碍是癌症。

[0630] 3. 药物的制造

[0631] 在一个方面中,本发明涉及一种用于制造用于治疗患有障碍的受试者中不受控制的细胞增殖的障碍的药物的方法,所述方法包括将治疗有效量的所公开的化合物或公开的方法的产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0632] 关于这些应用,本方法包含向动物(特别是哺乳动物,并且更特别是人)施用在治疗不受控制的细胞增殖的障碍中是有效的治疗有效量的化合物。在本发明的上下文中,施用给动物(特别是人)的剂量应足以在合理的时间范围内影响动物的治疗响应。本领域技术人员将认识到,剂量将取决于多种因素,包含动物的病况和动物的体重。

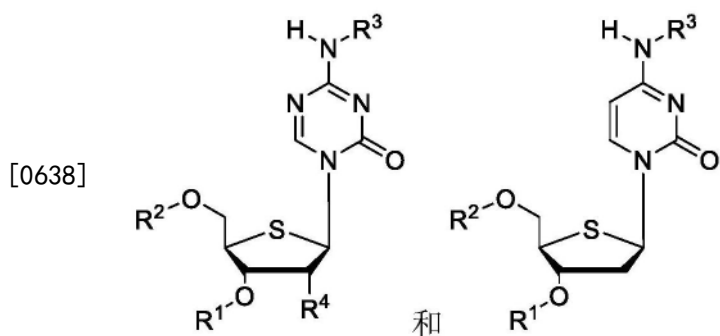
[0633] 在典型治疗中施用的本公开的化合物的总量优选地为对于小鼠在约0.05mg/kg至约100mg/kg体重之间,并且优选地对于小鼠在约0.05mg/kg至约50mg/kg体重之间,并且对于人每日剂量在约100mg/kg至约500mg/kg体重之间,并且更优选地在约200mg/kg至约400mg/kg体重之间。该总量典型地但不必须地在约每天一次至约每天三次的时间段内以一系列较小的剂量施用约24个月,并且优选地在在每天两次的时间段内施用约12个月。

[0634] 剂量的大小还将由施用的途径、时间和频率以及可能伴随化合物的施用的任何不良副作用的存在、性质和程度以及所需的生理作用决定。本领域技术人员将理解,各种病况或疾病状态,特别是慢性病况或疾病状态,可能需要涉及多次施用的长期治疗。

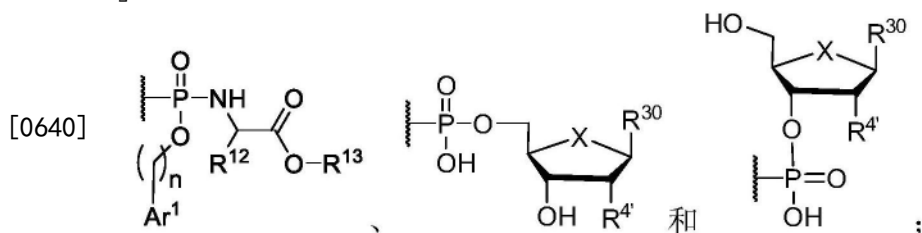
[0635] 因此,在一个方面中,本发明涉及药物的制造,包括将所公开的化合物或公开的制备方法的产物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0636] 4. 试剂盒

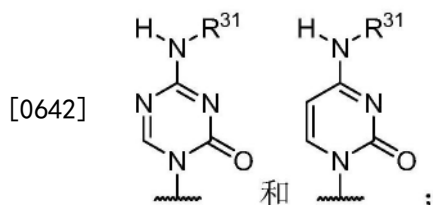
[0637] 在一个方面中,本发明涉及一种试剂盒,所述试剂盒包括至少一种具有由选自以下的式子表示的结构的化合物,或其药学上可接受的盐,以及以下中的一种或多种:(a)至少一种与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的药剂;(b)用于施用与治疗不受控制的细胞增殖的障碍有关的化合物的说明书;和(c)用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍的说明书:



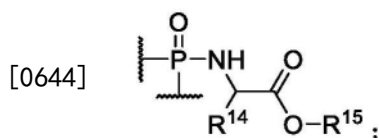
[0639] 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由选自以下的式子表示的结构:



[0641] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢;其中 n 选自0、1和2;其中 X 当存在时选自0和S;其中 R^{10} 当存在时选自C1-C30烷基、C2-C30烯基和 $-CH(NH_2)R^{20}$;其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2SeH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$;其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和3-吡啶基;其中 R^{11} 的每次出现(当存在时)独立地选自氢、 $-(C1-C10烷基)CO_2(C1-C10烷基)$ 、 $-(C1-C10烷氧基)CO_2(C1-C10烷基)$ 、 $-(C1-C10烷基)CO_2(C1-C10烷硫基)$ 、 $-(C1-C10烷基)-S-S-(C1-C10烷基)$ 和 Ar^2 ,并且其中每个烷基被0、1、2或3个独立地选自卤素和-OH的基团取代;其中 Ar^2 当存在时选自被1或2个独立地选自C1-C10烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基;其中 R^{12} 当存在时选自氢、C1-C8烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷基氨基、 $-(C1-C8)C(O)NH_2$ 、芳基和 $-(CH_2)$ 芳基;其中 R^{13} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和 Ar^3 ;其中 Ar^3 当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C10烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 $(C1-C4)(C1-C4)$ 二烷基氨基的基团取代;其中 Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基并且被0、1、2或3个独立地选自卤素、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4烷基、C1-C4卤代烷基、C1-C4烷氧基、C1-C4羟基、C1-C4氨基烷基、C1-C4烷基氨基和 $(C1-C4)(C1-C4)$ 二烷基氨基的基团取代;其中 R^{30} 当存在时是选自以下的结构:



[0643] 其中 R^{31} 当存在时选自氢、 $-C(O)(C1-C30烷基)$ 和 $-C(O)(C2-C30烯基)$;或者其中 R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构:



[0645] 其中 R^{14} 当存在时是C1-C8烷基；其中 R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基；其中 R^3 选自氢、-C(0) (C1-C30烷基) 和 -C(0) (C2-C30烯基)；其中当存在时， R^4 和 $\text{R}^{4'}$ 各自独立地选自氢、氟、-CN、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C1-C4卤代烷基和-OR¹⁶；并且其中 R^6 当存在时选自氢、甲基和-C(0)R¹⁰，条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时是氢。

[0646] 在进一步的方面中，不受控制的细胞增殖的障碍是癌症。在又进一步的方面中，癌症选自肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤（骨髓瘤）。在又进一步的方面中，癌症选自白血病、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和乳腺癌。在更进一步的方面中，癌症是肝癌。在又进一步的方面中，肝癌选自肝细胞癌、胆管癌和胆道癌。在又进一步的方面中，肝癌是源自另一种癌症的转移。

[0647] 在进一步的方面中，所述至少一种药剂是化疗剂。在又进一步的方面中，化疗剂选自烷化剂、抗代谢剂、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂和mTor抑制剂。

[0648] 在进一步的方面中，抗肿瘤抗生素选自多柔比星、米托蒽醌、博来霉素、道诺霉素、放线菌素D、表柔比星、伊达比星、普卡霉素、丝裂霉素、喷司他丁和戊柔比星或其药学上可接受的盐。

[0649] 在进一步的方面中，抗代谢剂选自吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、羟基脲、巯基嘌呤、培美曲塞、氟达拉滨、奈拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、普拉曲沙、氟尿苷、甲氨蝶呤和硫鸟嘌呤或其药学上可接受的盐。

[0650] 在进一步的方面中，烷化剂选自卡铂、顺铂、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀、白消安、洛莫司汀、达卡巴嗪、奥沙利铂、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、替莫唑胺、噻替哌、苯达莫司汀和链脲佐菌素或其药学上可接受的盐。

[0651] 在进一步的方面中，有丝分裂抑制剂选自伊立替康、拓扑替康、鲁比替康、卡巴他赛、多西他赛、紫杉醇、依托泊苷、长春新碱、伊沙匹隆、长春瑞滨、长春碱和替尼泊苷或其药学上可接受的盐。

[0652] 在进一步的方面中，mTor抑制剂选自依维莫司、西罗莫司和替西罗莫司，或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物。

[0653] 在进一步的方面中，与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的所述至少一种化合物和所述至少一种药剂被共同配制。在进一步的方面中，与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的所述至少一种化合物和所述至少一种药剂被共同包装。

[0654] 在进一步的方面中，与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的化合物和药剂被顺序地施用。在又进一步的方面中，与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的化合物和药剂被同时施用。

[0655] 试剂盒还可以包括与其他组分共同包装、共同配制和/或共同递送的化合物和/或产物。例如，药物制造商、药物经销商、医生、配制车间或药剂师可以提供包括所公开的化合

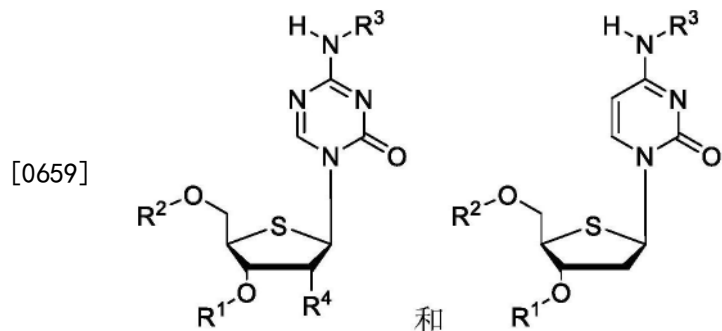
物和/或产物和另一种组分的试剂盒以递送给患者。

[0656] 应当理解,所公开的试剂盒可以由所公开的化合物、产物和药物组合物制备。还应当理解,所公开的试剂盒可以与所公开的使用方法结合使用。

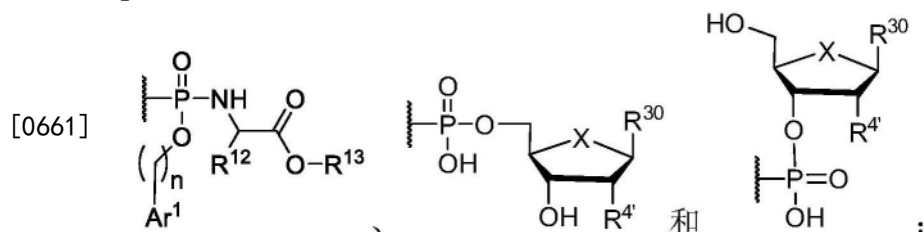
[0657] 5. 组合剂型

[0658] 在一个方面中,本发明涉及一种组合剂型,所述组合剂型包括至少一种具有由选自以下的式子表示的结构的化合物,或其药学上可接受的盐,以及以下中的一种或多种:

(a) 至少一种与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的药剂; (b) 用于施用与治疗不受控制的细胞增殖的障碍有关的化合物的说明书; 和 (c) 用于治疗不受控制的细胞增殖的障碍的说明书:

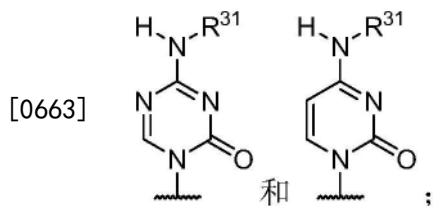


[0660] 其中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-P(O)(OH)OP(O)(OH)OP(O)(OH)_2$ 和由选自以下的式子表示的结构:

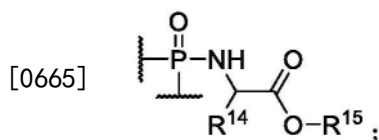


[0662] 条件是 R^1 和 R^2 之一是氢; 其中 n 选自 0、1 和 2; 其中 X 当存在时选自 O 和 S; 其中 R^{10} 当存在时选自 C1-C30 烷基、C2-C30 烯基和 $-CH(NH_2)R^{20}$; 其中 R^{20} 当存在时选自氢、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、 $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-(CH_2)_2CO_2H$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-(CH_2)_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-(CH_2)_2SCH_3$ 、 $-CH_2SeH$ 、 $-CH_2C_6H_5$ 和 $-CH_2Cy^1$; 其中 Cy^1 当存在时选自单环芳基、对羟基单环芳基、4-咪唑基和 3-吡啶基; 其中 R^{11} 的每次出现 (当存在时) 独立地选自氢、 $-(C1-C10\text{烷基})CO_2(C1-C10\text{烷基})$ 、 $-(C1-C10\text{烷氧基})CO_2(C1-C10\text{烷基})$ 、 $-(C1-C10\text{烷基})CO_2(C1-C10\text{烷硫基})$ 、 $-(C1-C10\text{烷基})-S-S-(C1-C10\text{烷基})$ 和 Ar^2 , 并且其中每个烷基被 0、1、2 或 3 个独立地选自卤素和 $-OH$ 的基团取代; 其中 Ar^2 当存在时选自被 1 或 2 个独立地选自 C1-C10 烷基和硝基的基团取代的芳基和杂芳基; 其中 R^{12} 当存在时选自氢、C1-C8 烷基、C1-C8 羟烷基、C1-C8 烷基氨基、 $-(C1-C8)C(O)NH_2$ 、芳基和 $-(CH_2)_2$ 芳基; 其中 R^{13} 当存在时选自 C1-C10 烷基、C3-C10 环烷基和 Ar^3 ; 其中 Ar^3 当存在时选自芳基和杂芳基并且被 0、1、2 或 3 个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C10 烷基、C1-C4 卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 羟基、C1-C4 氨基烷基、C1-C4 烷基氨基和 $(C1-C4)(C1-C4)$ 二烷基氨基的基团取代; 其中 Ar^1 当存在时选自芳基和杂芳基, 并且被 0、1、2 或 3 个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、C1-C4 烷基、C1-C4 卤代烷基、C1-C4 烷氧基、C1-C4 羟基、C1-C4 氨基烷基、C1-C4 烷基氨基

和(C1-C4) (C1-C4) 二烷基氨基的基团取代;其中 R^{30} 当存在时是选自以下的结构:



[0664] 其中 R^{31} 当存在时选自氢、-C(O) (C1-C30烷基) 和 -C(O) (C2-C30烯基);或者其中 R^1 和 R^2 各自一起包括由下式表示的结构:



[0666] 其中 R^{14} 当存在时是C1-C8烷基;其中 R^{15} 当存在时选自C1-C10烷基、C3-C10环烷基和被0或1个C1-C10烷基基团取代的芳基;其中 R^3 选自氢、-C(O) (C1-C30烷基) 和 -C(O) (C2-C30烯基);其中当存在时, R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立地选自氢、氟、-CN、C2-C4烯基、C2-C4炔基、C1-C4卤代烷基和-OR¹⁶;并且其中 R^{16} 当存在时选自氢、甲基和-C(O)R¹⁰,条件是 R^1 、 R^2 和 R^3 不同时是氢。

[0667] 在进一步的方面中,不受控制的细胞增殖的障碍是癌症。在又进一步的方面中,癌症选自肉瘤、癌、血液学癌症、实体瘤、乳腺癌、宫颈癌、胃肠癌、结肠直肠癌、脑癌、皮肤癌、前列腺癌、卵巢癌、膀胱癌、甲状腺癌、睾丸癌、胰腺癌、子宫内膜癌、黑素瘤、神经胶质瘤、白血病、淋巴瘤、慢性骨髓增生性障碍、骨髓增生异常综合征、骨髓增生性肿瘤和浆细胞肿瘤(骨髓瘤)。在又进一步的方面中,癌症选自白血病、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和乳腺癌。在更进一步的方面中,癌症是肝癌。在又进一步的方面中,肝癌选自肝细胞癌、胆管癌和胆道癌。在又进一步的方面中,肝癌是源自另一种癌症的转移。

[0668] 在进一步的方面中,所述至少一种药剂是化疗剂。在又进一步的方面中,化疗剂选自烷化剂、抗代谢剂、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂和mTor抑制剂。

[0669] 在进一步的方面中,抗肿瘤抗生素选自多柔比星、米托蒽醌、博来霉素、道诺霉素、放线菌素D、表柔比星、伊达比星、普卡霉素、丝裂霉素、喷司他丁和戊柔比星或其药学上可接受的盐。

[0670] 在进一步的方面中,抗代谢剂选自吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、羟基脲、巯基嘌呤、培美曲塞、氟达拉滨、奈拉滨、克拉屈滨、氯法拉滨、阿糖胞苷、地西他滨、普拉曲沙、氟尿苷、甲氨蝶呤和硫鸟嘌呤或其药学上可接受的盐。

[0671] 在进一步的方面中,烷化剂选自卡铂、顺铂、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑、卡莫司汀、白消安、洛莫司汀、达卡巴嗪、奥沙利铂、异环磷酰胺、二氯甲基二乙胺、替莫唑胺、噻替哌、苯达莫司汀和链脲佐菌素或其药学上可接受的盐。

[0672] 在进一步的方面中,有丝分裂抑制剂选自伊立替康、拓扑替康、鲁比替康、卡巴他赛、多西他赛、紫杉醇、依托泊苷、长春新碱、伊沙匹隆、长春瑞滨、长春碱和替尼泊苷或其药学上可接受的盐。

[0673] 在进一步的方面中,mTor抑制剂选自依维莫司、西罗莫司和替西罗莫司,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物。

[0674] 在进一步的方面中,与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的所述至少一种化合物和所述至少一种药剂被共同配制。在进一步的方面中,与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的所述至少一种化合物和所述至少一种药剂被共同包装。

[0675] 在进一步的方面中,与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的化合物和药剂被顺序地施用。在又进一步的方面中,与治疗不受控制的细胞增殖的障碍相关的化合物和药剂被同时施用。

[0676] 组合剂型还可以包括与其他组分共同包装、共同配制和/或共同递送的化合物和/或产物。例如,药物制造商、药物经销商、医生、配制车间或药剂师可以提供包括所公开的化合物和/或产物和另一种组分的组合剂型以递送给患者。

[0677] 应当理解,所公开的组合剂型可以由所公开的化合物、产物和药物组合物制备。还应理解,所公开的组合剂型可以与所公开的使用方法结合使用。

[0678] 前述描述说明并描述了本公开。另外,本公开仅示出和描述了优选的实施例,但是如上所述,应当理解,本公开能够用于各种其他组合、修改和环境中,并且能够在如本文所表达的本发明概念的范围内进行改变或修改,与上述教导和/或相关领域的技能或知识相称。以上描述的实施例进一步旨在解释申请人已知的最佳模式,并且能够使本领域的其他技术人员在这样的或其他实施例中利用本公开,并且具有特定应用或其使用所需的各种修改。因此,该描述并不旨在将本发明限制于本文所公开的形式。而且,所附的权利要求旨在被解释为包含可替代的实施例。

[0679] 在本说明书中引用的所有出版物和专利申请通过引用并入本文,并且为了任何和所有目的,如同每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。在本公开与通过引用并入本文的任何出版物或专利申请之间不一致的情况下,以本公开为准。

[0680] F. 示例

[0681] 提出以下示例,以便向本领域普通技术人员提供如何制备和评价本文所要求保护的化合物、组合物、制品、装置和/或方法的完整公开和描述,并且旨在纯粹是本发明的示例,而不是旨在限制发明人认为是他们的发明的范围。已经努力确保关于数字(例如量、温度等)的准确性,但应考虑一些误差和偏差。除非另有说明,否则份数均为重量份,温度以℃计或者是环境温度,并且压力为大气压力或接近大气压力。

[0682] 本文提供了示例以说明本发明,并且不应理解为以任何方式限制本发明。本文提供了示例以说明本发明,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

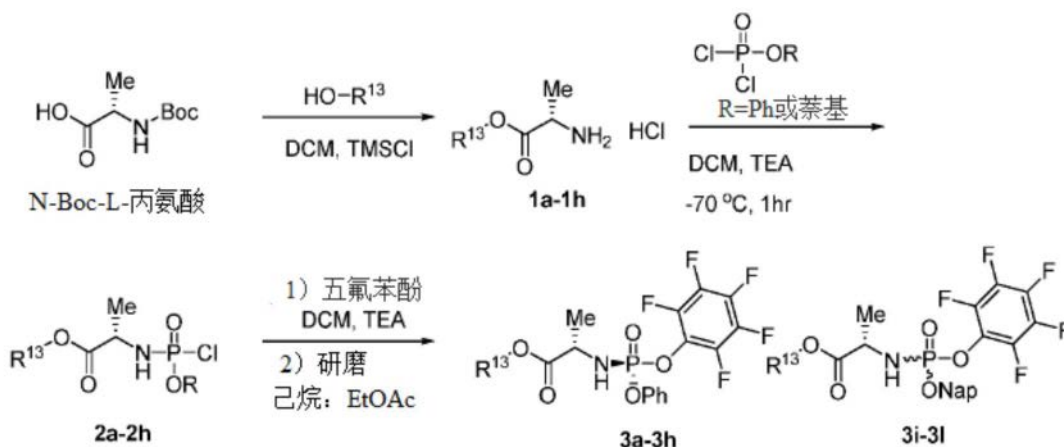
[0683] 1. 化学实验

[0684] a. 一般实验

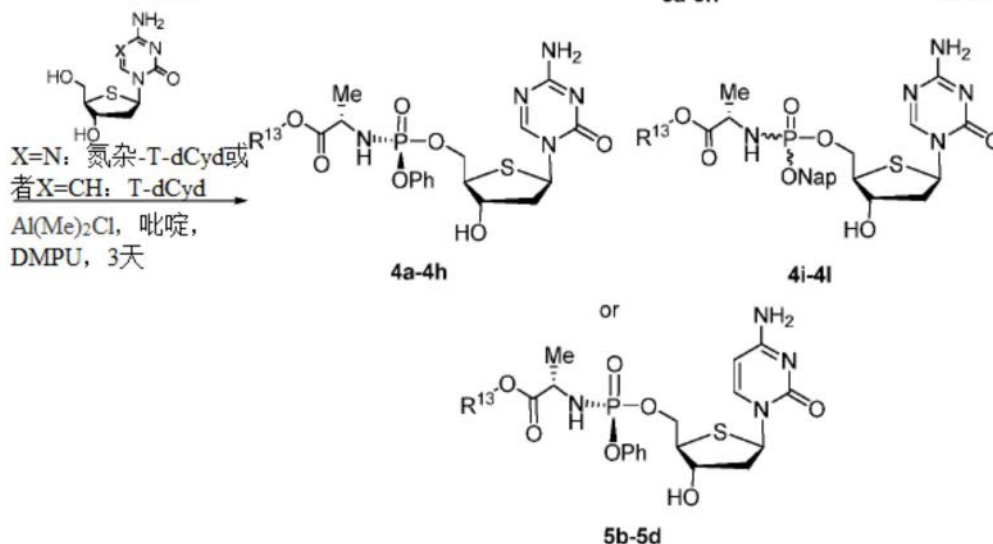
[0685] 所有反应均在氩气气氛下,使用标准气密注射器、套管和隔垫在烘箱干燥的或火焰干燥的玻璃器皿中进行。在外部测量反应温度。使用烘箱干燥的磁性棒实现搅拌。所有反应均在购自Sigma-Aldrich的无水溶剂(DMF、THF、CH₂Cl₂、1,4-二恶烷、1-丁醇、CHCl₃、DME、吡啶、DMPU)中进行。微波反应在具有聚焦微波合成器的智能化技术(Explorer 48)的CEM discover Labmate系统中进行。所有商业购买的试剂在无需纯化的情况下使用。在来自EMD Millipore的预包被的硅胶(60F254)玻璃板上通过薄层色谱法(TLC)监测反应,并且使用UV光(254nm)进行可视化。化合物的纯化使用甲醇作为流动相在Teledyne-ISCO Combiflash Rf 200纯化系统上或者在手性超临界流体色谱(SFC)上进行。使用230-400目的Redisep

Rf®正相硅胶柱。质子NMR光谱记录在 Varian Unity 400NMR光谱仪上,该光谱仪在400MHz下操作,被校准至溶剂峰和TMS 峰。使用Agilent 6210电喷雾飞行时间,通过高分辨率质谱从(M+H)⁺中确定目标化合物的化学式和精确质量。

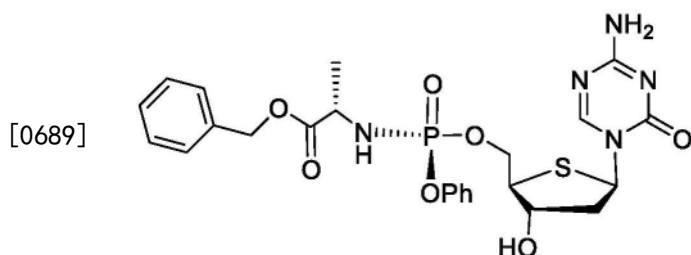
[0686] b. 用于4'-硫代-核苷酸类似物的合成的一般程序



[0687]



[0688] c. ((S)-(((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-YL)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸苄基酯 (4a) 的合成



[0690] i. 中间体(氯(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸苄基酯 (2a) 的制备

[0691] 向L-丙氨酸苄基酯盐酸盐1a (2.00g, 9.27毫摩尔, 1.0当量) 和二氯甲烷 (20mL) 的混合物中加入苄基二氯磷酸酯 (1.52mL, 10.2毫摩尔, 1.1当量)。将混合物冷却至 -70°C , 并且然后在 -65°C 下滴加在二氯甲烷 (10mL) 中的三乙胺 (2.71mL, 19.5毫摩尔, 2.1 当量) 的溶液。在加入完成后, 将反应混合物在 -70°C 下搅拌1hr, 升温至 20°C , 并且然后在氩气下搅拌2hr。反应混合物在真空中浓缩, 以得到粗固体, 将其在甲基叔丁基醚 (50mL) 中在 20°C 下在

氩气下研磨18hr。通过真空过滤来过滤混合物,以除去三乙胺盐酸盐,将其用甲基叔丁基醚(10mL)冲洗。滤液在真空中浓缩,以得到3.55g的作为淡黄色油状物的中间体2a,将其原样使用,而无需进一步纯化。

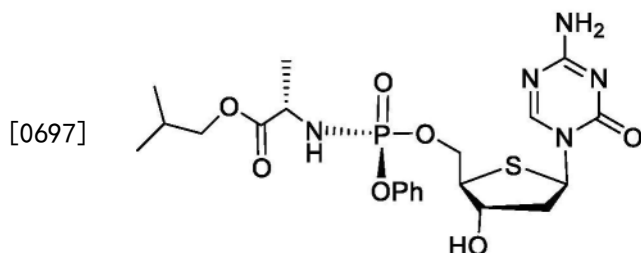
[0692] ii. ((S)- (全氟苯氧基) (苯氧基) 磷酰基) -L-丙氨酸苄基酯 (3a) 的制备

[0693] 将在二氯甲烷(20mL)中的中间体2a(3.55g, 10.04毫摩尔, 1.0当量)的溶液冷却至-10℃,并且然后在-5℃下滴加在二氯甲烷(10mL)中的五氟苯酚(2.03g, 11.04毫摩尔, 1.1当量)和三乙胺(1.54mL, 1.1当量)的溶液。在加入完成后,将反应混合物在0至-10℃下搅拌2hr,并且然后在氩气下加热至20℃下搅拌18hr。反应混合物在真空中浓缩,以得到白色固体,将其悬浮在乙酸乙酯(200mL)中,并且然后在20℃下研磨30min。过滤混合物,以除去盐酸三乙胺。用水(100mL)、10%Na₂CO₃(2x 100mL)洗涤滤液,随后用盐水(100mL)洗涤。分离有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤,并且然后在真空中浓缩滤液,以得到5.39g的灰白色固体。通过在20℃下在己烷(50mL)中的20%乙酸乙酯中研磨纯化3天提供了2.33g(分两步50%)的作为单一非对映异构体的3a。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.48-7.15(m, 10H), 6.96(dd, J=14.1, 9.9Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 4.15-4.00(m, 1H), 1.33(dd, J=7.1, 1.3Hz, 3H); ³¹P NMR δ_p 0.24; LCMS: m/z 502 (M+H)⁺。

[0694] iii. 4a的制备

[0695] 在0℃下,向在1.2mL的吡啶中的5-氮杂-4'-硫代-2'-脱氧胞苷(氮杂-T-dCyd)(100 mg) DMPU(247μL, 5当量)和3a(246mg, 1.2当量)的溶液中加入0.22mL的Al(Me)₂Cl(0.5当量)的1M溶液。让浆料混合物在10min内升温至室温,并且将反应混合物在室温下在氩气下搅拌3天。在除去溶剂后,首先使用DCM:MeOH(9:1)作为洗脱液对所得的粗产物进行色谱分离,并且然后通过SFC纯化,以得到产率为23%的4a。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.56(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.40-7.26(m, 7H), 7.24-7.11(m, 3H), 6.13-6.03(m, 2H), 5.40(s, 1H), 5.09(d, J=2.5Hz, 2H), 4.34(d, J=3.8Hz, 1H), 4.25(dd, J=10.6, 7.2Hz, 1H), 4.08-3.83(m, 2H), 3.49-3.41(m, 1H), 2.37(ddd, J=12.7, 8.1, 4.0Hz, 1H), 2.23(ddd, J=13.4, 8.6, 5.0Hz, 1H), 1.29-1.20(m, 3H); ³¹P NMR δ_p 3.17; HR-MS: 针对C₂₄H₂₈N₅O₇PS.H计算的(M+H)为562.1520, 实测为562.1509; HPLC纯度=94(AUC的%), t_R=6.7分钟。

[0696] d. ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基) -L-丙氨酸异丁酯(4b)的合成



[0698] i. L-丙氨酸2-甲基-1-丙基酯盐酸盐(1b)的制备

[0699] 向在2-甲基-1-丙醇(100mL, 69.0当量)中的N-Boc-L-丙氨酸(3.00g, 15.9毫摩尔, 1.0当量)的溶液中加入三甲基甲硅烷基氯化物(10.0mL, 79.28毫摩尔, 5.0当量)。将反应混合物在氩气下在20℃搅拌18hr。将反应混合物在真空下浓缩,以得到残留物,将其在无水二乙醚(50mL)中研磨1hr。混合物通过真空过滤来过滤以收集固体,将该固体用二乙醚(20mL)

冲洗,并且然后干燥,以提供2.66g (92%)的作为白色固体的中间体1b。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.61 (s, 3H), 4.09 (q, J=7.2Hz, 1H), 4.04-3.89 (m, 2H), 1.94 (dh, J=13.4, 6.6Hz, 1H), 1.45 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.93 (dd, J=6.7, 0.7Hz, 6H)。

[0700] ii. (氯(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丁酯(2b)的制备

[0701] 中间体2b由中间体1b (L-丙氨酸-2-甲基-1-丙基酯盐酸盐) (2.0g, 11.0毫摩尔, 1.0 当量) 和苯基二氯磷酸酯(1.81mL, 12.1毫摩尔, 1.1当量)通过针对制备中间体2a所述的程序来制备,以提供3.83g的无色油状物。

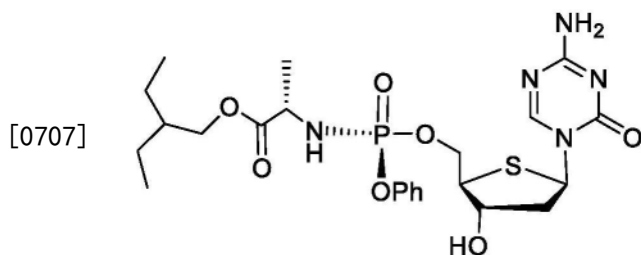
[0702] iii. ((S)-(全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丁酯(3b)的制备

[0703] 化合物3b由2b (3.83g, 12.0毫摩尔, 1.0当量) 和五氟苯酚(2.43g, 13.2毫摩尔, 1.1当量)根据针对制备3a所述的程序来制备,以得到固体。在己烷(50mL)中的20%乙酸乙酯的混合物中研磨提供了1.43g的作为单一非对映异构体的3b。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ7.43 (dd, J=8.5, 7.3Hz, 2H), 7.32-7.18 (m, 3H), 6.91 (dd, J=14.2, 9.9Hz, 1H), 4.11-3.95 (m, 1H), 3.84 (d, J=6.5Hz, 2H), 1.86 (dh, J=13.3, 6.7Hz, 1H) 1.32 (dd, J=7.1, 1.2Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.7Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 0.29; LCMS: m/z 468 (M+H)⁺。

[0704] iv. 4b的制备

[0705] 化合物4b由氮杂-T-dCyd (100mg) 和3b (230mg, 1.2当量) 根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.56 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.36 (dd, J=8.5, 7.2Hz, 2H), 7.26-7.09 (m, 3H), 6.15-5.88 (m, 2H), 5.39 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.35 (t, J=3.7Hz, 1H), 4.27 (dt, J=10.7, 7.2Hz, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.92-3.72 (m, 3H), 3.44 (td, J=6.9, 2.8Hz, 1H), 2.38 (ddd, J=12.8, 8.4, 4.0Hz, 1H), 2.23 (dt, J=13.2, 5.7Hz, 1H), 1.84 (hept, J=6.7Hz, 1H), 1.27-1.22 (m, 3H), 0.86 (d, J=6.8Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 3.17; HR-MS: 针对 C₂₁H₃₀N₅O₇PS.H 计算的 (M+H) 为 528.1676, 实测为 528.1669; HPLC 纯度=97 (AUC的%), t_R=6.65分钟。

[0706] e. ((S)-(((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁酯(4c)的合成



[0708] i. 2-乙基丁基-L-丙氨酸盐酸盐(1c)的制备

[0709] 中间体1c由N-Boc-L-丙氨酸(6.00g, 31.7毫摩尔, 1.0当量) 和2-乙基-1-丁醇(100 mL, 812毫摩尔, 26.0当量)根据针对制备中间体1a所述的程序来制备,以得到5.19g (78%) 的白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.63 (s, 3H), 4.19-3.98 (m, 3H), 1.53 (h, 1H), 1.44 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.40-1.29 (m, 4H), 0.93-0.82 (m, 6H)。

[0710] ii. (氯(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁酯(2c)的制备

[0711] 中间体2c由中间体1c (2.00g, 9.54毫摩尔, 1.0当量) 和苯基二氯磷酸酯(1.56mL, 10.5毫摩尔, 1.1当量)根据针对制备中间体2a所述的程序来制备,以得到3.58g的黄色油状

物。

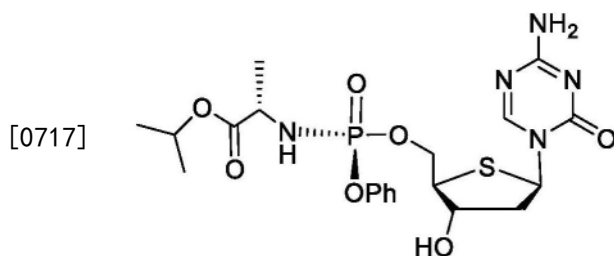
[0712] iii. ((S)- (全氟苯氧基) (苯氧基) 磷酰基) -L-丙氨酸异丁酯 (3c) 的制备

[0713] 化合物3c由中间体2c (3.58g, 10.29毫摩尔, 1.0当量) 和五氟苯酚 (2.08g, 11.3 毫摩尔, 1.1当量) 根据针对制备3a所述的程序来制备。在己烷 (25mL) 中的5%乙酸乙酯中的研磨提供了1.70g的白色棉状固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.38 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.90 (dd, J=14.2, 9.9Hz, 1H), 4.12-3.88 (m, 3H), 1.46 (h, J=6.1Hz, 1H), 1.37-1.22 (m, 7H), 0.84 (t, J=7.5Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 0.26; LCMS: m/z 496 (M+H)⁺。

[0714] iv. 4c的制备

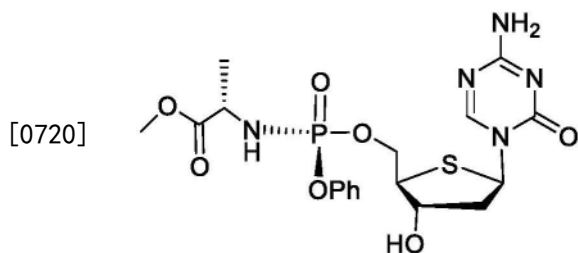
[0715] 化合物4c由氮杂-T-dCyd (100mg) 和3c (243mg, 1.2当量) 根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 3H), 6.14-6.05 (m, 1H), 6.02 (dd, J=13.1, 10.1Hz, 1H), 5.39 (d, J=3.8Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 1H), 4.27 (dt, J=10.7, 7.2Hz, 1H), 4.09-3.76 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 2.38 (ddd, J=12.7, 8.3, 4.0Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.45 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.23 (m, 7H), 0.89-0.77 (m, 6H); ³¹P NMR δ_p 3.17; HR-MS: 针对C₂₃H₃₄N₅O₇PS.H计算的(M+H)⁺ 为556.1989, 实测为556.1983; HPLC纯度=99 (AUC的%), t_R=7.62分钟。

[0716] f. ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基) 甲氧基) (苯氧基) 磷酰基) -L-丙氨酸异丙酯 (4d) 的合成



[0718] 化合物4d由氮杂-T-dCyd (100mg) 和3d (222mg, 1.2当量) (其以(S,S_p) 非对映异构体购买) 根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.25-7.09 (m, 3H), 6.09 (dd, J=8.3, 6.5Hz, 1H), 5.99 (dd, J=13.2, 10.1Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.86 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.26 (ddd, J=10.7, 7.8, 6.5Hz, 1H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.77 (tq, J=10.3, 7.1Hz, 1H), 3.49-3.33 (m, 1H), 3.15 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.39 (ddd, J=12.8, 8.4, 4.0Hz, 1H), 2.23 (ddd, J=13.2, 6.5, 4.0Hz, 1H), 1.18 (ddd, J=23.5, 6.7, 2.0Hz, 9H); ³¹P NMR δ_p 3.19; HPLC纯度=98 (AUC的%), t_R=5.66分钟。

[0719] g. ((S)- (((2R, 3S, 5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基) -甲氧基) (苯氧基) -磷酰基) -L-丙氨酸甲酯 (4E) 的合成



[0721] i. ((S)- 氯 (苯氧基) -磷酰基) -L-丙氨酸甲酯 (2e) 的制备

[0722] 中间体2e由中间体(L-丙氨酸-2-甲基-1-甲酯盐酸盐)(10.0g,71.6毫摩尔,1.0当量)和苯基二氯磷酸酯(11.8mL,12.1毫摩尔,1.1当量)通过针对制备中间体2a所述的程序来制备,以提供21.3g的黄色油状物。

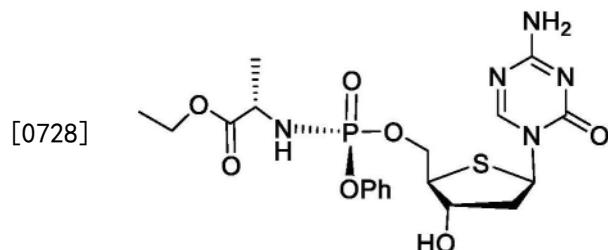
[0723] ii. ((S)-(全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸甲酯(3e)的制备

[0724] 化合物3e由2e(19.9g,71.6毫摩尔,1.0当量)和五氟苯酚(14.5g,78.8毫摩尔,1.1当量)根据针对制备3a所述的程序来制备,以得到固体。在己烷(100mL)中的5%乙酸乙酯的混合物中的研磨提供了4.14g的作为单一非对映异构体的3e。通过快速色谱法(220g硅胶柱,在乙酸乙酯中的100-70%己烷,梯度洗脱)来纯化滤液,以得到4.25 g的作为单一非对映异构体的额外产物3e。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.48-7.39(m, 2H), 7.30-7.21(m, 3H), 6.91(dd, J=14.1, 9.9Hz, 1H), 4.01(ddq, J=10.9, 9.9, 7.1Hz, 1H), 3.61(s, 3H), 1.29(dd, J=7.1, 1.2Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 0.35; LCMS:m/z 426(M+H)⁺。

[0725] iii. 4e的制备

[0726] 化合物4e由氮杂-T-dCyd(100mg)和3e(209mg,1.2当量)根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.60(s, 1H), 7.58(s, 2H), 7.45-7.35(m, 2H), 7.28-7.15(m, 3H), 6.17-6.01(m, 2H), 5.43(d, J=3.9Hz, 1H), 4.43-4.36(m, 1H), 4.30(ddd, J=10.7, 7.7, 6.6Hz, 1H), 4.08(dt, J=10.7, 6.6Hz, 1H), 3.94-3.81(m, 1H), 3.62(s, 3H), 3.48(ddd, J=7.4, 6.2, 3.0Hz, 1H), 2.42(ddd, J=12.7, 8.3, 4.0Hz, 1H), 2.27(ddd, J=13.3, 6.6, 4.2Hz, 1H), 1.26(dd, J=7.2, 1.0Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 3.11; HR-MS:针对 C₁₈H₂₄N₅O₇PS.H 计算的(M+H)为486.12023,实测为485.1131; HPLC纯度=98(AUC的%), t_R=8.68分钟。

[0727] h. ((S)-((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)-甲氧基)(苯氧基)-磷酰基)-L-丙氨酸乙酯(4f)的合成



[0729] i. ((S)-氯(苯氧基)-磷酰基)-L-丙氨酸乙酯(2f)的制备

[0730] 中间体2f由中间体(L-丙氨酸-2-甲基-1-乙酯盐酸盐)(6.50g,42.3毫摩尔,1.0当量)和苯基二氯磷酸酯(6.94mL,46.6毫摩尔,1.1当量)通过针对制备中间体aa所述的程序来制备,以提供14.0g的2f无色油状物。

[0731] ii. ((S)-(全氟苯氧基)-(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸乙酯(3f)的制备

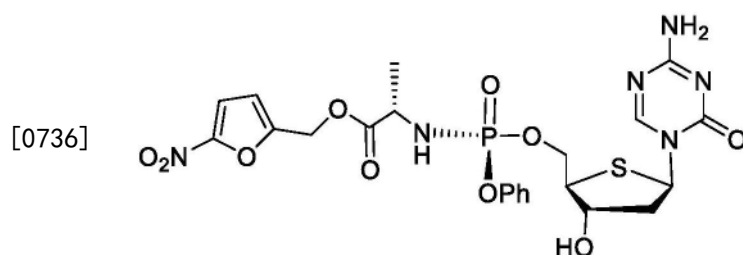
[0732] 化合物3f由2f(19.9g,71.6毫摩尔,1.0当量)和五氟苯酚(12.4g,42.3毫摩尔,1.1当量)根据针对制备3a所述的程序来制备,以得到固体。在己烷(500mL)中的5%乙酸乙酯的混合物中的研磨提供了5.54g的作为单一非对映异构体的3f。通过快速色谱法(220g硅胶柱,在乙酸乙酯中的100-80%己烷,梯度洗脱)来纯化滤液,以得到2.74 g的作为单一非对映异构体的额外产物3f。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.48-7.38(m, 2H), 7.26(ddd, J=9.8, 7.7, 2.3, 1.1Hz, 3H), 6.89(ddd, J=13.9, 9.9, 6.4Hz, 1H), 4.12-4.04(m, 2H), 4.04-3.92(m, 1H), 1.30(ddd, J=7.1, 5.0, 1.2Hz, 3H), 1.17(t, J=7.1Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 0.33;

LCMS: m/z 440 (M+H)⁺。

[0733] iii. 4f 的制备

[0734] 化合物 4f 由氮杂-T-dCyd (100mg) 和 3f (216mg, 1.2 当量) 根据针对制备 4a 所述的程序来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 6.13 (dd, J=8.3, 6.5Hz, 1H), 6.05 (dd, J=13.2, 10.0Hz, 1H), 5.43 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.39 (p, J=3.8Hz, 1H), 4.30 (ddd, J=10.7, 7.7, 6.5Hz, 1H), 4.08 (qd, J=7.1, 1.0Hz, 3H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.42 (ddd, J=12.7, 8.4, 4.1Hz, 1H), 2.26 (ddd, J=13.2, 6.5, 4.0Hz, 1H), 1.26 (dd, J=7.1, 1.0Hz, 3H), 1.18 (t, J=7.1Hz, 3H); ³¹P NMR δ_p 3.15; HR-MS: 针对 C₁₉H₂₆N₅O₇PS.H 计算的 (M+H) 为 500.13574, 实测为 499.1286; HPLC 纯度=95 (AUC 的%), t_R=9.41 分钟。

[0735] i. (5-硝基呋喃-2-基) 甲基 ((S)-(((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢-噻吩-2-基)-甲氧基)(苯氧基)-磷酰基)-L-丙氨酸酯 (4g) 的合成



[0737] i. (5-硝基呋喃-2-基) 甲基 L-丙氨酸酯 (1g) 的制备

[0738] 中间体 1g 由 N-Boc-L-丙氨酸 (10.0g, 52.85 毫摩尔, 1.0 当量) 和羟基-[5-(羟甲基)-2-呋喃基]-氧代-铵 (264.26 毫摩尔, 5.0 当量) 按照针对制备中间体 1a 所述的程序来制备, 以提供 8g (60.15%) 的作为白色固体的中间体 1g。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 3H), 7.69 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.13-6.87 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.14 (q, J=7.1Hz, 1H), 1.41 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0739] ii. (5-硝基呋喃-2-基) 甲基 ((S)-(全氟苯氧基)-(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸酯 (3g) 的制备

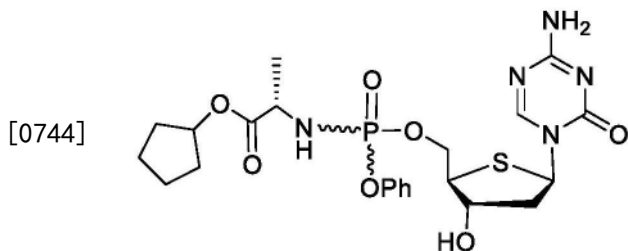
[0740] 中间体 3g 由中间体 (1g) (5-硝基呋喃-2-基) 甲基 L-丙氨酸酯按照针对制备中间体 3f 所述的程序来制备, 以得到 8g (64%) 的作为单一非对映异构体的 3g。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.62 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.28-7.08 (m, 3H), 6.98 (dd, J=14.0, 9.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.19 (d, J=1.9Hz, 2H), 4.12-3.96 (m, 1H), 1.30 (dd, J=7.2, 1.3Hz, 3H)。

[0741] iii. 4g 的制备

[0742] 化合物 4g 由氮杂-T-dCyd (100mg) 和 3g (216mg, 1.2 当量) 根据针对制备 4a 所述的程序来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.7Hz, 2H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 3H), 6.95-6.84 (m, 1H), 6.21-6.00 (m, 2H), 5.73 (s, 0H), 5.38 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 2H), 4.34 (p, J=3.9Hz, 1H), 4.26 (dt, J=10.7, 7.2Hz, 1H), 4.11-3.85 (m, 3H), 3.42 (ddd, J=9.6, 6.7, 3.0Hz, 1H), 3.15 (d, J=5.2Hz, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.22 (ddd, J=13.2, 6.4, 4.3Hz, 1H), 1.25 (dt, J=7.1, 1.6Hz, 3H); ³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ 3.093; HR-MS: 针对 C₂₂H₂₅N₆O₁₀PS.H 计算的 (M+H) 为

597.1163, 实测为597.11; HPLC纯度=95.3 (AUC的%)。

[0743] j. (((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸环戊酯(4h)的合成



[0745] i. ((S)-氯(苯氧基)-磷酰基)-L-丙氨酸乙酯(1h)的制备

[0746] 中间体1h由N-Boc-L-丙氨酸(10.0g, 52.85毫摩尔, 1.0当量)和环戊醇(264.26毫摩尔, 5.0当量)按照针对制备中间体1a所述的程序来制备, 以提供7.0g (84%)的作为白色固体的中间体1h。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 3H), 5.15 (tt, J=5.9, 2.3Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.97 (q, J=7.2Hz, 1H), 1.83 (dddd, J=12.1, 8.1, 6.0, 4.1, 1.7Hz, 2H), 1.73-1.48 (m, 10H), 1.48-1.39 (m, 7H), 1.39-1.34 (m, 3H)。

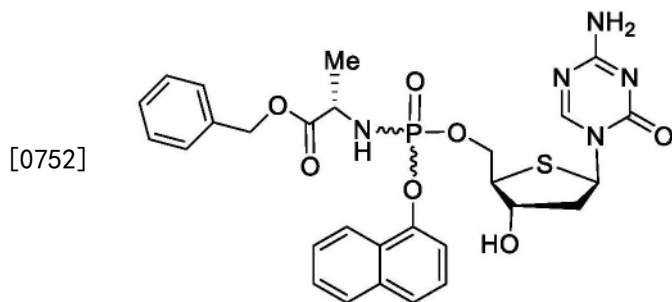
[0747] ii. ((S)-(全氟苯氧基)-(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸乙酯(3h)的制备

[0748] 中间体3h由中间体(1h) 2-氨基丙酸环戊酯按照针对制备中间体3a所述的程序来制备, 以得到固体。将固体在EtOAc中搅拌, 并且稍微加热, 以使所有物质进入溶液, 然后进行冷却, 并且形成固体。将固体过滤并干燥, 以提供15克(44%)的作为单一非对映异构体的3h。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ 0.28。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.29-7.09 (m, 3H), 6.83 (dd, J=14.2, 9.9Hz, 1H), 5.02 (tt, J=5.4, 2.5Hz, 1H), 3.90 (tq, J=10.3, 7.1Hz, 1H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.66-1.41 (m, 6H), 1.24 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 3H)。

[0749] iii. 4h的制备

[0750] 化合物4h由氮杂-T-dCyd (100mg) 和3h (216mg, 1.2当量) 根据针对制备4a所述的程序来制备。非对映异构体1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.55 (d, J=4.1Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.24-7.07 (m, 3H), 6.16-6.03 (m, 1H), 5.95 (dd, J=12.8, 10.0Hz, 1H), 5.42 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.81-3.67 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.36-2.16 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.67-1.41 (m, 2H), 1.24-1.08 (m, 3H); ³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ 3.36; HR-MS: 针对C₂₂H₃₀N₅O₇PS.H计算的(M+H)为540.16, 实测为540.16; HPLC纯度=97.8 (AUC的%)。非对映异构体2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.68-7.47 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.25-7.06 (m, 3H), 6.10 (ddd, J=8.5, 6.5, 4.5Hz, 1H), 5.96 (td, J=12.7, 10.0Hz, 1H), 5.41 (dd, J=9.1, 3.9Hz, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.37 (dp, J=11.1, 3.8Hz, 1H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.16-3.98 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 3H), 2.44-2.29 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.65-1.41 (m, 2H), 1.19 (td, J=7.3, 1.0Hz, 3H); ³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ 3.21; HR-MS: 针对C₂₂H₃₀N₅O₇PS.H计算的(M+H)为540.16, 实测为540.16; HPLC纯度=97.5 (AUC的%)。

[0751] k. (((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)-L-丙氨酸苄酯(4i)的合成



[0753] i. ((萘-1-基氧基)(全氟苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸苄酯(3i)的制备

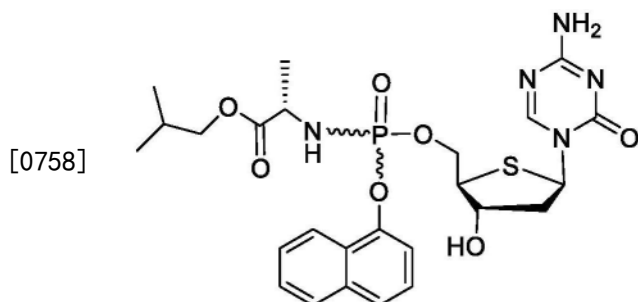
[0754] 根据针对制备2a所述的程序来制备中间体2i。将在二氯甲烷(30mL)中的2i(5.79 g, 14.3毫摩尔, 1.0当量)的溶液冷却至-5℃, 并且然后在-5℃下滴加在二氯甲烷(10mL)中的五氟苯酚(2.90g, 15.8毫摩尔, 1.1当量)和三乙胺(2.20mL, 15.8毫摩尔, 1.1当量)的溶液。在加入完成后, 将反应混合物在-5至-10℃下搅拌1hr, 并且然后在氩气下升温至20℃时搅拌18hr。反应混合物在真空中浓缩, 以得到白色固体, 将其悬浮在乙酸乙酯(200mL)中, 并且然后在20℃下研磨30min。过滤混合物, 以除去盐酸三乙胺。用水(100mL)、10%Na₂CO₃(2x 100mL)洗涤滤液, 随后用盐水(100mL)洗涤。分离有机层, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并且然后在真空中浓缩滤液, 以得到6.79g的棕褐色油状物。通过快速色谱法(硅胶, 在乙酸乙酯中的99%至95%的二氯甲烷, 梯度洗脱)的纯化提供了830mg(11%)的作为两种非对映异构体的混合物的3i。非对映异构体1: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.18-8.09(m, 1H), 8.06-7.95(m, 1H), 7.83(dd, J=8.2, 1.1Hz, 1H), 7.68-7.44(m, 4H), 7.40-7.26(m, 5H), 7.15(dd, J=13.5, 9.8Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 4.25-4.09(m, 1H), 1.36(dd, J=7.1, 1.2Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 0.81; ¹⁹F NMR; LCMS:m/z 552 (M+H)⁺。非对映异构体2: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.22-8.06(m, 1H), 8.04-7.95(m, 1H), 7.83(dt, J=8.1, 1.1Hz, 1H), 7.68-7.43(m, 4H), 7.31(s, 5H), 7.17(dd, J=14.0, 9.9Hz, 1H), 5.12-5.03(m, 2H), 4.27-4.11(m, 1H), 1.39(dd, J=7.2, 1.3Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 0.52; ¹⁹F NMR; LCMS:m/z 552 (M+H)⁺。

[0755] ii. 4i的制备

[0756] 化合物4i由氮杂-T-dCyd(100mg)和3i(270mg, 1.2当量)根据针对制备4a所述的程序来制备。非对映异构体1: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.55(s, 1H), 8.15-8.06(m, 1H), 7.99-7.88(m, 1H), 7.76-7.65(m, 1H), 7.59-7.51(m, 4H), 7.49-7.39(m, 2H), 7.36-7.26(m, 5H), 6.26(dd, J=12.8, 10.0Hz, 1H), 6.08(dd, J=8.2, 6.5Hz, 1H), 5.39(d, J=3.9Hz, 1H), 5.07(d, J=2.0Hz, 2H), 4.39-4.25(m, 2H), 4.09(dt, J=10.6, 6.9Hz, 1H), 4.03-3.90(m, 1H), 3.46(dt, J=7.1, 3.8Hz, 1H), 2.36(ddd, J=12.7, 8.3, 4.0Hz, 1H), 2.21(ddd, J=13.2, 6.6, 4.2Hz, 1H), 1.27(dd, J=7.2, 0.9Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 3.63; HR-MS: 针对C₂₈H₃₀N₅O₇PS.H计算的(M+H)为612.1675, 实测为612.1676; HPLC纯度=99(AUC的%), t_R=7.53分钟。非对映异构体2: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.55(s, 1H), 8.15-8.06(m, 1H), 7.99-7.88(m, 1H), 7.76-7.65(m, 1H), 7.59-7.51(m, 4H), 7.49-7.39(m, 2H), 7.36-7.26(m, 5H), 6.26(dd, J=12.8, 10.0Hz, 1H), 6.08(dd, J=8.2, 6.5Hz, 1H), 5.39(d, J=3.9Hz, 1H), 5.07(d, J=2.0Hz, 2H), 4.39-4.25(m, 2H), 4.09(dt, J=10.6, 6.9Hz, 1H), 4.03-3.90(m, 1H), 3.46(dt, J=7.1, 3.8Hz, 1H), 2.36(ddd, J=12.7, 8.3, 4.0Hz, 1H), 2.21(ddd, J=13.2, 6.6, 4.2Hz, 1H), 1.27(dd, J=7.2, 0.9Hz, 3H); ³¹P NMRδ_p 3.69; HR-MS: 针对

$C_{28}H_{30}N_5O_7PS \cdot H$ 计算的(M+H)为612.1675,实测为612.1671;HPLC纯度=97(AUC的%), t_R =7.88分钟。

[0757] 1. (((((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丁酯(4j)的合成



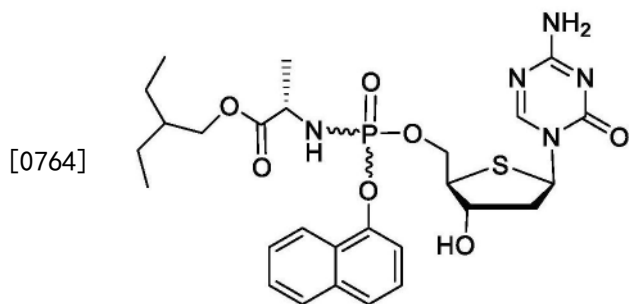
[0759] i. ((萘-1-基氧基)(全氟苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丁酯(3j)的制备

[0760] 化合物3j由2j(5.64g,15.3毫摩尔,1.0当量)和五氟苯酚根据针对制备3i所述的程序作为两种非对映异构体的混合物来制备。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.22-8.07(m,1H),8.05-7.96(m,1H),7.84(ddd, J =8.1,2.6,1.3Hz,1H),7.71-7.46(m,4H),7.11(ddd, J =15.3,13.8,9.9Hz,1H),4.22-4.01(m,1H),3.94-3.68(m,2H),1.82(dhept, J =11.7,6.7Hz,1H),1.36(ddd, J =11.1,7.1,1.2Hz,3H),0.94-0.75(m,6H); ^{19}F NMR δ_F -153.32至-154.10(m,2F),-159.86至-160.61(m,1F),-163.07(dtd, J =33.5,23.2,3.9Hz,2F); ^{31}P NMR δ_P 0.93, 0.48;LCMS: m/z 518(M+H) $^+$ 。

[0761] ii.4j的制备

[0762] 化合物4j由氮杂-T-dCyd(100mg)和3j(254mg,1.2当量)根据针对制备4a所述的程序来制备。非对映异构体1: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.53(s,1H),8.13-8.03(m,1H),7.97-7.86(m,1H),7.72(dd, J =5.7,3.7Hz,1H),7.59-7.42(m,6H),6.19(dd, J =12.9,10.0Hz,1H),6.09(dd, J =8.2,6.5Hz,1H),5.42(d, J =4.0Hz,1H),4.48-4.26(m,2H),4.19(dt, J =10.7,6.4Hz,1H),3.91(ddt, J =17.1,9.9,7.1Hz,1H),3.80-3.62(m,2H),3.52(td, J =7.1,3.0Hz,1H),2.38-2.11(m,2H),1.77(dp, J =13.3,6.6Hz,1H),1.25(dd, J =7.3,1.1Hz,3H),0.80(d, J =6.7Hz,6H); ^{31}P NMR δ_P 3.60;HR-MS:针对 $C_{25}H_{32}N_5O_7PS \cdot H$ 计算的(M+H)为578.1833,实测为578.1832;HPLC纯度=97(AUC的%), t_R =7.55分钟。非对映异构体2: ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.55(s,1H),8.14-8.03(m,1H),7.97-7.86(m,1H),7.73(dd, J =5.4,3.9Hz,1H),7.63-7.39(m,6H),6.20(dd, J =12.8,10.1Hz,1H),6.09(dd, J =8.2,6.5Hz,1H),5.39(d, J =3.9Hz,1H),4.43-4.26(m,2H),4.10(dt, J =10.7,6.8Hz,1H),3.97-3.87(m,1H),3.78(t, J =6.4Hz,2H),3.48-3.40(m,1H),2.37(ddd, J =12.7,8.4,4.1Hz,1H),2.22(ddd, J =13.2,6.6,4.2Hz,1H),1.79(dq, J =13.3,6.7Hz,1H),1.26(dd, J =7.1,1.0Hz,3H),0.83(d, J =6.7Hz,6H); ^{31}P NMR δ_P 3.71;HR-MS:针对 $C_{25}H_{32}N_5O_7PS \cdot H$ 计算的(M+H)为578.1833,实测为578.1832;HPLC纯度=97(AUC的%), t_R =7.81分钟。

[0763] m. (((((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁酯(4k)的合成



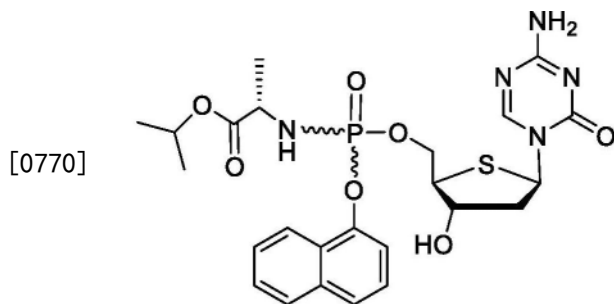
[0765] i. ((萘-1-基氧基)(全氟苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁酯(3k)的制备

[0766] 化合物4k由3k和五氟苯酚根据针对制备3i所述的程序作为两种非对映异构体的混合物来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.19-8.07 (m, 1H), 8.00 (dtt, J=5.5, 3.5, 0.60 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.69-7.47 (m, 4H), 7.10 (ddd, J=16.3, 13.8, 9.9Hz, 1H), 4.20-3.80 (m, 3H), 1.49-1.20 (m, 7H), 0.83-0.73 (m, 6H); ¹⁹F NMR δ_F-153.22至-154.29 (m, 2F), -160.22 (dtd, J=27.3, 23.4, 3.4Hz, 1F), -163.08 (dtd, J=38.6, 23.7, 4.0Hz, 2F); ³¹P NMR δ_p 0.91和0.45; LCMS: m/z 546 (M+H)⁺。

[0767] ii. 4k的制备

[0768] 化合物4k由氮杂-T-dCyd (100mg) 和3k (254mg, 1.2当量) 根据针对制备4a所述的程序来制备。非对映异构体1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.53 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.98-7.87 (m, 1H), 7.71 (q, J=4.6, 4.0Hz, 1H), 7.59-7.39 (m, 6H), 6.18 (dd, J=12.9, 10.0Hz, 1H), 6.09 (dd, J=8.1, 6.6Hz, 1H), 5.42 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.42-4.27 (m, 2H), 4.19 (dt, J=10.7, 6.5Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.52 (td, J=7.2, 3.0Hz, 1H), 2.37-2.14 (m, 2H), 1.38 (hept, J=6.0Hz, 1H), 1.27-1.15 (m, 8H), 0.76 (td, J=7.5, 1.0Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 3.63; HR-MS: 针对C₂₇H₃₆N₅O₇PS.H计算的 (M+H) 为606.2146, 实测为606.2145; HPLC纯度=97 (AUC的%), t_R=8.75分钟。非对映异构体1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.55 (s, 1H), 8.16-8.05 (m, 1H), 8.01-7.88 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 1H), 7.62-7.38 (m, 6H), 6.19 (dd, J=12.8, 10.0Hz, 1H), 6.09 (dd, J=8.2, 6.5Hz, 1H), 5.39 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 2H), 4.10 (dt, J=10.7, 6.8Hz, 1H), 4.00-3.85 (m, 3H), 3.46 (td, J=7.1, 3.0Hz, 1H), 2.37 (ddd, J=12.7, 8.2, 4.0Hz, 1H), 2.21 (ddd, J=13.3, 6.5, 4.1Hz, 1H), 1.41 (hept, J=6.1Hz, 1H), 1.28-1.20 (m, 7H), 0.78 (t, J=7.5Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 3.72; HR-MS: 针对C₂₇H₃₆N₅O₇PS.H计算的 (M+H) 为606.2146, 实测为606.2145; HPLC纯度=98 (% of AUC), t_R=8.95分钟。

[0769] n. (((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯(41)的合成



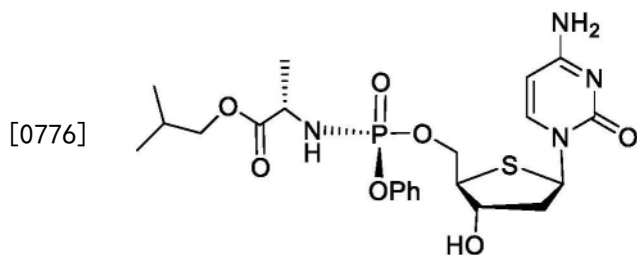
[0771] i. ((萘-1-基氧基)(全氟苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯(31)的制备

[0772] 中间体31由21 (5.17g, 14.5毫摩尔, 1.0当量) 和五氟苯酚 (2.94g, 16.0毫摩尔, 1.1当量) 来制备, 以得到1.76g (24%) 的作为两种非对映异构体的混合物的白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19-8.08 (m, 1H), 8.06-7.95 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.70-7.48 (m, 4H), 7.08 (ddd, J=23.0, 13.8, 9.9Hz, 1H), 4.88 (dhept, J=22.8, 6.3Hz, 1H), 4.16-3.89 (m, 1H), 1.34 (ddd, J=10.9, 7.1, 1.2Hz, 3H), 1.22-1.06 (m, 6H); ³¹P NMR δ_p 0.90 (非对映异构体1), 0.49 (非对映异构体2); ¹⁹F NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ_f -153.40 至 -154.04 (m, 2F), -159.98至-160.57 (m, 1F), -163.07 (dtd, J=28.0, 23.9, 4.1Hz, 2F); LCMS: m/z 504 (M+H)⁺。

[0773] ii. 41的制备

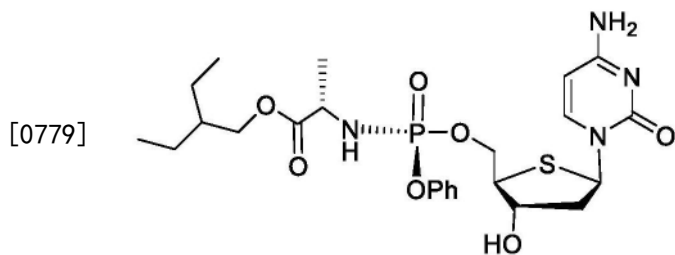
[0774] 化合物41由氮杂-T-dCyd (100mg) 和31 (247mg, 1.2当量) 根据针对制备4a所述的程序来制备。非对映异构体1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.17-8.03 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.72 (dd, J=5.7, 3.7Hz, 1H), 7.62-7.30 (m, 7H), 6.15 (dd, J=12.9, 10.0Hz, 1H), 6.11-6.05 (m, 1H), 5.42 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.80 (hept, J=6.2Hz, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 4.19 (dt, J=10.7, 6.5Hz, 1H), 3.52 (td, J=7.0, 3.0Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.22 (ddd, J=13.2, 6.6, 4.1Hz, 1H), 1.22 (d, J=1.1Hz, 4H), 1.08 (dd, J=7.8, 6.2 Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 3.60; HR-MS: 针对C₂₄H₃₀N₅O₇PS.H计算的 (M+H) 为564.1676, 实测为564.1676; HPLC纯度=98 (AUC的%), t_R=6.80分钟。非对映异构体2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.19-8.05 (m, 1H), 8.00-7.87 (m, 1H), 7.79-7.66 (m, 1H), 7.64-7.43 (m, 6H), 6.23-6.02 (m, 2H), 5.39 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.85 (hept, J=6.3Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.11 (dt, J=10.7, 6.8Hz, 1H), 3.86 (tq, J=10.2, 7.1Hz, 1H), 3.47 (td, J=7.2, 2.9Hz, 1H), 2.39 (ddt, J=12.7, 8.3, 4.4Hz, 1H), 2.22 (ddd, J=13.3, 6.6, 4.1Hz, 1H), 1.23 (dd, J=7.2, 0.9Hz, 3H), 1.13 (dd, J=6.3, 1.5Hz, 6H); ³¹P NMR δ_p 3.74; HR-MS: 针对 C₂₄H₃₀N₅O₇PS.H计算的 (M+H) 为564.1676, 实测为564.1676; HPLC纯度=98 (AUC的%), t_R=7.00分钟。

[0775] o. ((S)-(((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)-L-丙氨酸异丁酯(5b)的合成



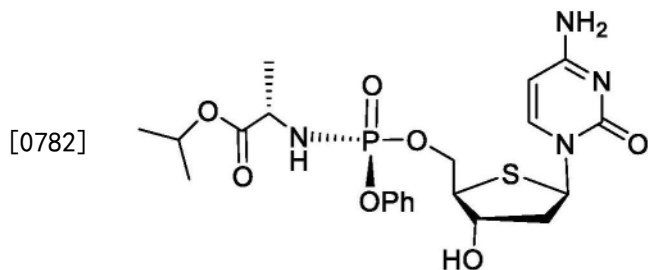
[0777] 化合物5b由氮杂-T-dCyd (100mg) 和3b (222mg, 1.2当量) 根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 6H), 6.36 (dd, J=8.3, 6.7Hz, 1H), 6.04 (dd, J=13.2, 10.1Hz, 1H), 5.74 (d, J=7.4Hz, 1H), 5.37 (d, J=3.8Hz, 1H), 4.31 (p, J=3.5Hz, 1H), 4.19 (ddd, J=10.6, 7.7, 6.4Hz, 1H), 4.03 (dt, J=10.6, 6.4Hz, 1H), 3.88-3.71 (m, 4H), 2.13 (ddd, J=8.6, 6.6, 3.5Hz, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.24 (dd, J=7.1, 0.9Hz, 3H), 0.86-0.84 (m, 6H); HR-MS: 针对 C₂₂H₃₁N₄O₇PS.H计算的 (M+H) 为527.1724, 实测为527.1724; ³¹P NMR δ_p 3.20; HPLC 纯度=97 (AUC的%), t_R=16.62分钟。

[0778] p. ((S)-(((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)-L-丙氨酸2-乙基丁酯(5c)的合成



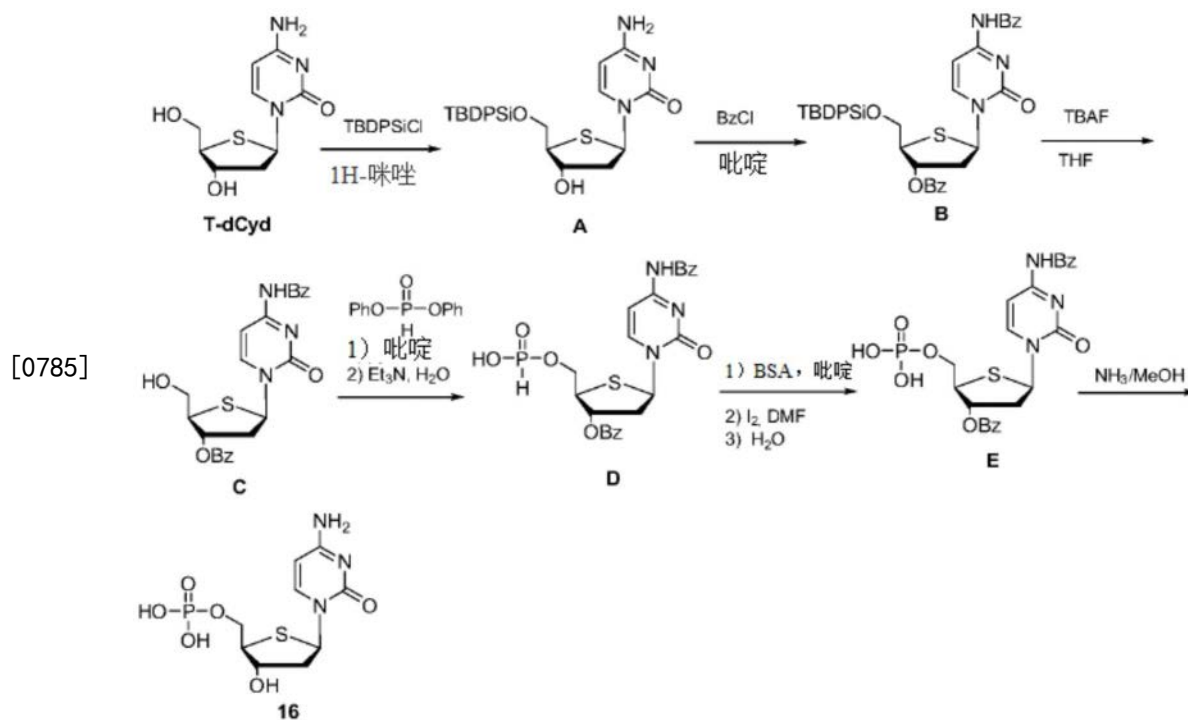
[0780] 化合物5c由氮杂-T-dCyd(100mg)和3c(244mg,1.2当量)根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.85(d,J=7.5Hz,1H),7.35(tt,J=7.4,2.2Hz,2H),7.22-7.10(m,5H),6.35(dd,J=8.4,6.7Hz,1H),6.03(dd,J=13.1,10.1Hz,1H),5.74(d,J=7.4Hz,1H),5.37(d,J=3.7Hz,1H),4.31(p,J=3.5Hz,1H),4.19(ddd,J=10.7,7.7,6.4Hz,1H),4.02-3.79(m,4H),3.42(dd,J=4.7,2.8Hz,2H),2.20-2.04(m,2H),1.43(dp,J=12.6,6.3Hz,1H),1.29-1.19(m,7H),0.82(dd,J=7.4,2.6Hz,6H);HR-MS:针对C₂₄H₃₅N₄O₇PS.H计算的(M+H)为555.2037,实测为555.2036;³¹P NMRδ_p 3.20;HPLC纯度=99(AUC的%),t_R=20.0分钟。

[0781] q. ((S)-(((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)-L-丙氨酸异丙酯(5d)的合成



[0783] 化合物5d由氮杂-T-dCyd(100mg)和3d(222mg,1.2当量)根据针对制备4a所述的程序来制备。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.85(d,J=7.5Hz,1H),7.40-7.31(m,2H),7.25-7.08(m,6H),6.36(dd,J=8.3,6.8Hz,1H),6.00(dd,J=13.2,10.0Hz,1H),5.80-5.67(m,1H),5.37(d,J=3.8Hz,1H),4.85(dq,J=12.6,6.3Hz,1H),4.32(q,J=3.5Hz,1H),4.19(ddd,J=10.6,7.7,6.4Hz,1H),4.10-3.98(m,1H),3.86-3.67(m,1H),3.43(ddd,J=8.2,5.9,2.6Hz,1H),2.13(dt,J=8.7,4.0Hz,2H),1.21(dd,J=7.1,0.9Hz,4H),1.18-1.08(m,9H);HR-MS:针对C₂₁H₂₉N₄O₇PS.H计算的(M+H)为513.1567,实测为513.1571;³¹P NMRδ_p 3.13;HPLC纯度=94(AUC的%),t_R=16.05分钟。

[0784] r. ((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基四氢噻吩-2-基)磷酸二氢甲酯(16:SRI-43590)的合成



[0786] i. 4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-羟基四氢噻吩-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(A)的制备

[0787] 将在DMF (2mL) 中的4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)硫杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮(130.0mg, 0.534mmol) T-dCyd、叔丁基(氯)二苯基硅烷(190.0mg, 0.691mmol)和咪唑(94.0mg, 1.38mmol)的溶液在室温下搅拌2.5h。将反应混合物用20mL的H₂O 稀释,并且用EtOAc (40mL×3)提取。合并有机层,并且用盐水(50mL×3)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,并且在真空下浓缩,以得到330mg (粗)的4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基]-4-羟基硫杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮 A。将其用于下一步,而无需进一步纯化。LCMS[M+1]⁺=482。

[0788] ii. (2R,3S,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢噻吩-3-基苯甲酸酯(B)的制备

[0789] 在0℃下,向在吡啶(2mL)中的4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-5-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基]-4-羟基硫杂环戊烷-2-基]嘧啶-2-酮A(330.0mg, 粗)的溶液中加入苯甲酰氯(260.0mg, 1.85毫摩尔)。将所得的溶液在室温下搅拌1.5h。将所得的溶液用50mL的 H₂O 稀释,并且用EtOAc (40mL×3)提取。合并有机层,并且用无水硫酸钠干燥。在真空下浓缩溶剂,并且残留物通过硅胶上的快速色谱法来纯化,用EtOAc/石油醚(60%-80%)洗脱,以得到280mg的作为白色固体的(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基]硫杂环戊烷-3-基苯甲酸酯B。LCMS[M+1]⁺=690。

[0790] iii. (2R,3S,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(羟甲基)四氢噻吩-3-基苯甲酸酯(C)的制备

[0791] 在室温下,向在THF (2mL) 中的(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-[[叔丁基二苯基甲硅烷基]氧基]甲基]硫杂环戊烷-3-基苯甲酸酯B(280.0mg, 0.405 mmol)的溶液中加入在THF (1M, 0.8mL) 中的TBAF的溶液。将溶液在室温下搅拌 1h。将反应混合物用H₂O (20mL) 稀释,并且用EtOAc (30mL×3)提取。合并有机层,用无水硫酸钠干

燥,并且在真空下浓缩。残留物通过硅胶上的快速色谱法来纯化,用EtOAc/石油醚(约98%)洗脱,以得到150mg的作为白色固体的(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(羟甲基)硫杂环戊烷-3-基苯甲酸酯C。LCMS $[M+1]^+ = 452$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.30 (s, 1H), 8.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=7.5, 2.1\text{Hz}$, 4H), 7.72 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.44 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.48 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 5.38 (t, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 3.73 (dt, $J=7.9, 4.3\text{Hz}$, 3H), 2.65 (td, $J=9.4, 8.2, 3.5\text{Hz}$, 2H)。

[0792] iv. (2R,3S,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((羟基氢磷酰基)氧基)甲基)四氢噻吩-3-基苯甲酸酯(D)的制备

[0793] 在0℃下,向在吡啶(1mL)中的(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-2-(羟甲基)硫杂环戊烷-3-基苯甲酸酯C(130.0mg, 0.288mmol)的溶液中加入二苯基膦酸酯(336.0mg, 1.435mmol)。在室温下搅拌反应2h。然后在0℃下加入Et₃N(0.2mL)和H₂O(0.2mL)的溶液,并且将所得的溶液在室温下搅拌1h。在真空下浓缩反应混合物。残留物通过反相快速色谱法(在H₂O中的0-100%的CH₃CN(0.05%的NH₄HCO₃))纯化,以得到105mg的作为白色固体的[(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-(苯甲酰氧基)硫杂环戊烷-2-基]甲氧基次膦酸D。LCMS $[M+1]^+ = 516$ 。

[0794] v. (2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-((膦酰氧基)甲基)四氢噻吩-3-基苯甲酸酯(E)的制备

[0795] 在0℃下,向在吡啶(1.5mL)中的[(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-(苯甲酰氧基)硫杂环戊烷-2-基]甲氧基次膦酸D(105.0mg, 0.205mmol)的溶液中加入N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(207.0mg, 1.02mmol),并且在室温下搅拌0.5h。然后在0℃下加入在DMF(0.6M, 0.34mL)中的I₂的溶液,并且将所得的溶液在室温下搅拌0.5h。然后将H₂O(0.36mL)快速地注入到反应混合物中,并在室温下搅拌0.5h。残留物通过反相快速色谱法(在H₂O中的0-100%的CH₃CN(0.05%的NH₄HCO₃))纯化,以得到60mg的作为白色固体的[(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-(苯甲酰氧基)硫杂环戊烷-2-基]甲氧基膦酸E。LCMS $[M+1]^+ = 482$ 。

[0796] vi. 16的制备

[0797] 将在7M的NH₃/MeOH(1mL)中的[(2R,3R,5R)-5-(4-苯甲酰胺基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-(苯甲酰氧基)硫杂环戊烷-2-基]甲氧基膦酸E(60.0mg, 0.112mmol)的溶液在室温下搅拌20h。在真空下浓缩溶液。残留物通过Prep-HPLC纯化(柱:XBridge Prep Amide OBD Column, 19Å-150 mm 5μm 13nm;流动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃),流动相B:ACN;流速:25mL/min;梯度:在9分钟内95B至70B;254/220nm;RT1:8.6;),以得到16.1mg的作为白色固体的[(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1-基)-3-羟基硫杂环戊烷-2-基]甲氧基膦酸16。LCMS $[M+1]^+ = 324$ 。 ^1H NMR (300MHz, D₂O) δ 8.24 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 6.07 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.54 (q, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 3.55 (q, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.35 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H)。

[0798] 2.生物学实验

[0799] a. 细胞活力测定

[0800] 将KG1a (CCL-246.1, ATCC) 和CCRF-CEM (CCL-199, ATCC) 细胞在含有10% FBS的RPMI-1640培养基中在T-75烧瓶中培养至 1×10^6 个细胞/mL的密度。指数型细胞用于测

定。第1天:在96孔板的每个孔中接种 7.5×10^3 个细胞。第2天:用每种化合物的系列稀释液(起始 $20\mu\text{M}$)或以DMSO作为对照处理细胞72小时。第5天:将CellTiter Glo (G9241, Promega) 添加到每个孔的培养基中,并且通过平板读取器 (Synergy 4, Biotek) 进行测量。数据分析:使用GraphPad Prism 7(GraphPad)。

[0801] b. 蛋白质印迹分析

[0802] 细胞用每种化合物的系列稀释液(对于HCT-116和NCI-H23细胞起始为 $100\mu\text{M}$,并且对于KG-1a和CCRF-CEM细胞为 $20\mu\text{M}$)或以DMSO作为对照处理96小时。收集细胞裂解物,并且用SDS-PAGE凝胶分离蛋白质,转移到硝酸纤维素膜上,在TBS-T中的5%脱脂牛奶中封闭,并且在TBS-T中的5%脱脂牛奶中用抗DNMT-1 (1:7000) 兔多克隆抗体 (cat#ab19905, Abcam) 探测过夜。膜用TBS-T洗涤三次。在室温下,将抗兔 IgG (7074p2, Cell Signaling) 二抗在两小时内以1:5000的浓度添加到在TBS-T中的5%脱脂牛奶中。膜然后用TBS-T洗涤三次,每次5分钟。然后将膜与SuperSignal West Pico 化学发光底物 (#34080 Thermo) 一起孵育,并且暴露在膜上。用剥离缓冲液 (#21059, Thermo) 剥离膜,并且使用小鼠抗微管蛋白1:10,000 (T9026, Sigma) 和抗小鼠IgG 1:5,000 (7076p2, Cell Signaling) 重新探测。

[0803] c. 胞苷脱氨酶活性

[0804] 将 77.5×10^3 个细胞/孔以一式两份置于96孔板中。四氢尿苷 (THU) (一种胞苷脱氨酶抑制剂) 以1:5的10点系列稀释液给药,其中最高剂量为 $100\mu\text{M}$,作为对照。在 $20\mu\text{M}$ 的THU的存在下,化合物2和Aza-T-dCyd以1:5的10点系列稀释液给药,其中最高剂量为 $20\mu\text{M}$ 。细胞在化合物的存在下培养72小时,并且然后通过细胞滴度辉光测定活力。

[0805] d. 脱氧胞苷激酶活性

[0806] 将 7.5×10^3 个细胞/孔以一式两份置于96孔板中。在 $20\mu\text{M}$ 的2-脱氧胞苷 (dCyd, Sigma Cat#:D3897, CAS 951-77-9) (一种脱氧胞苷激酶抑制剂) 的存在下,化合物2 和Aza-T-dCyd均以1:5的10点系列稀释液给药,其中最高剂量为 $5\mu\text{M}$ 。将细胞在化合物的存在下培养72小时。将CellTiter Glo (G9241, Promega) 添加到每个孔的培养基中,并且通过平板读取器 (Synergy 4, Biotek) 进行测量。结果通过GraphPad Prism 7(GraphPad) 进行分析。

[0807] e. 核苷转运蛋白 (HENT-1) 活性

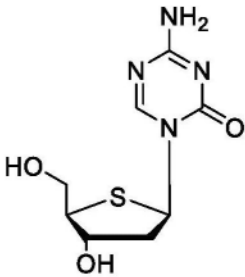
[0808] 将 7.5×10^3 个细胞/孔以一式两份置于96孔板中。在存在 $5\mu\text{M}$ 的双嘧达莫 (DPD, Sigma Cat#:D9766 CAS 58-32-2) (一种hENT-1抑制剂) 的情况下,将化合物2和 Aza-T-dCyd以1:5的10点系列稀释液给药,其中最高剂量为 $5\mu\text{M}$ 。将细胞在化合物的存在下培养72小时。将CellTiter Glo (G9241, Promega) 添加到每个孔的培养基中,并且通过平板读取器 (Synergy 4, Biotek) 进行测量。结果通过GraphPad Prism 7(GraphPad) 进行分析。

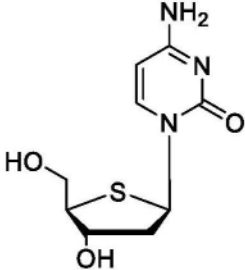
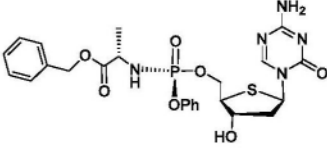
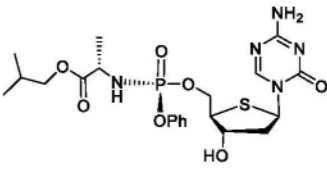
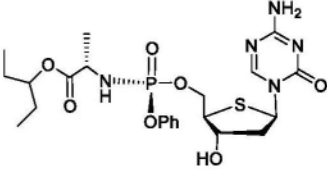
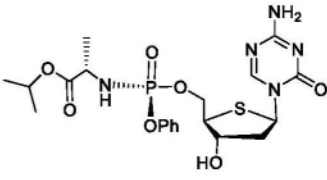
[0809] 3. 4'-硫代-核苷酸和核苷类似物的表征

[0810] 评估抗癌活性的化合物的列表在下面的表1中示出。

[0811] 表1.

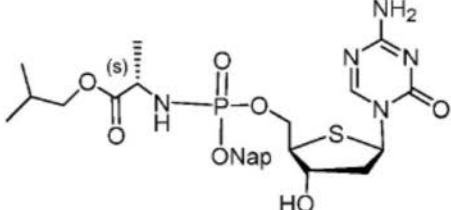
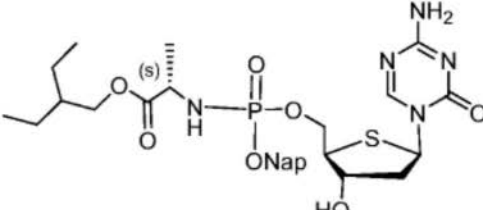
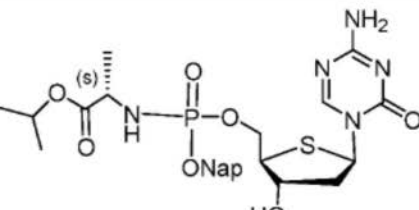
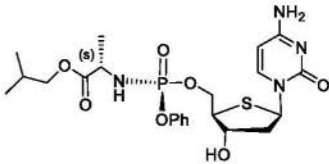
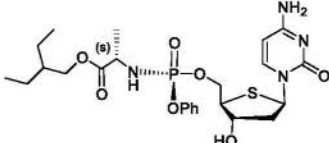
[0812]

编号	结构
Aza-T-dCYd	

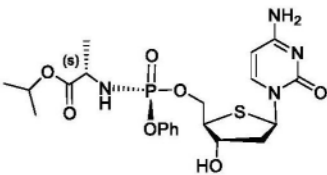
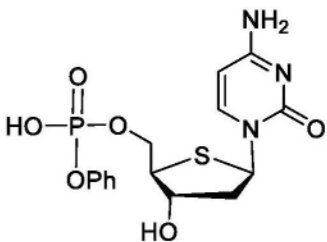
编号	结构
T-dCyd	
1	
2	
3	
4	

[0814]

编号	结构
5	
6	
7	
8 (非对映异构体 1 和 2)	作为单一非对映异构体的 (S, Sp) 和 (S, Rp)
9 (非对映异构体 1 和 2)	作为单一非对映异构体的 (S, Sp) 和 (S, Rp)

编号	结构
10 (非对映异构体 1 和 2)	 作为单一非对映异构体的 (S, S_P) 和 (S, R_P)
11 (非对映异构体 1 和 2)	 作为单一非对映异构体的 (S, S_P) 和 (S, R_P)
12 (非对映异构体 1 和 2)	 作为单一非对映异构体的 (S, S_P) 和 (S, R_P)
13	
14	

[0816]

编号	结构
15	
16	

[0817] 4. 4'-硫代-核苷酸和核苷类似物的抗癌活性

[0818] 化合物在各种细胞系中的活性在图1A-D (KG-1细胞) 和图2A-D (CEM细胞) 以及下表2中示出。

[0819] 表2.

[0820]

编号		细胞系 IC ₅₀ (μM)		CEM-DNMT-1 IC ₅₀ (μM)
		KG-1a	CEM	
Aza-T-dCyd		0.03	0.03	0.38
1		0.92	0.13	1.2
2		1.34	0.24	0.8
3		1.5	0.16	0.62
4		0.57	0.24	0.85
5		1.67	2.06	0.61
6		0.31	1.73	0.35
7		0.76	1.71	0.22
8	非对映异构体 1	0.6	2.08	0.33
	非对映异构体 2	1.04	1.65	0.45
9	非对映异构体 1	1.1	0.5	0.3
	非对映异构体 2	0.4	0.2	1.4
10	非对映异构体 1	0.3	0.2	0.6
	非对映异构体 2	0.3	0.2	0.8
11	非对映异构体 1	0.6	0.2	0.5
	非对映异构体 2	0.6	0.08	0.5
12	非对映异构体 1	0.6	0.3	0.8
	非对映异构体 2	0.7	0.1	1.0
T-dCyd (7529)		0.48	0.08	0.47
13 (41760)		0.65	0.13	0.64
14 (41761)		0.62	0.15	1.0
15 (40650)		0.9	0.37	0.33
16 (43590)		0.18	0.22	0.17

[0821] 4. HENT-1 转运蛋白对核苷酸3及其母体药物AZA-T-DCYD的影响

[0822] 下面的表3示出了代表性数据,说明了hENT-1转运蛋白对核苷酸3及其母体药物Aza-T-dCyd (hENT抑制剂:双嘧达莫 (DPD)) 的影响。不希望受理论的束缚,化合物3并不显著地依赖于hENT-1进入癌细胞并发挥其抗癌作用。

[0823] 表3.

化合物	CEM IC ₅₀ (μM)	
	没有 DPD	有 DPD (5 μM)
Aza-T-dCyd	0.03	> 3
3	0.35	3.1

[0825] 5.胞苷脱氨酶(CDA)对核苷酸3及其母体AZA-T-DCYD的影响

[0826] 下面的表4示出了代表性数据,说明了CDA对核苷酸3及其母体Aza-T-dCyd (CDA 抑制剂:四氢尿苷(THU))影响。不希望受理论的束缚,化合物3与其母体药物相比确实克服了CAD。

[0827] 表4.

化合物	HCT-116 IC ₅₀ (μM)	
	没有 THU	有 THU (20 μM)
Aza-T-dCyd	7	0.7
3	8	12

[0829] 6.脱氧胞苷激酶(DCK)激活对核苷酸3及其母体AZA-T-DCYD的影响

[0830] 下面的表5示出了代表性数据,说明了dCK激活对核苷酸3及其母体Aza-T-dCyd (dCK抑制剂:2'-脱氧胞苷(dCyd))的影响。不希望受理论的束缚,化合物3与其母体药物相比不依赖于dCK激活。

[0831] 表5.

化合物	CEM IC ₅₀ (μM)	
	没有 dCyd	有 dCyd (20 μM)
Aza-T-dCyd	0.03	19
3	0.3	6.5

[0833] 对于本领域技术人员将显而易见的是,在不脱离本发明的范围或精神的情况下,可以对本发明进行各种修改和变化。本发明的其他实施例对于本领域技术人员来说通过考虑说明书和本文公开的本发明的实践将是显而易见的。本说明书和示例旨在被认为仅仅是示例性的,其中本发明的真实范围和精神由所附的权利要求书指出。

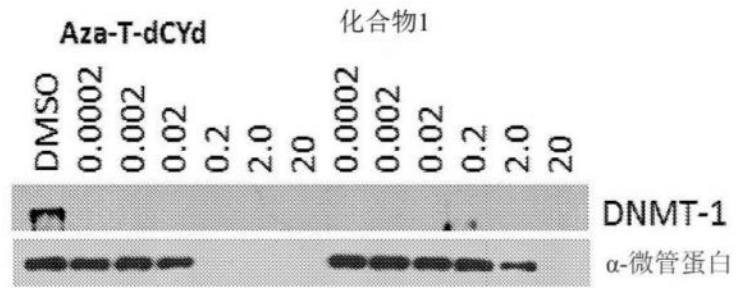


图1A

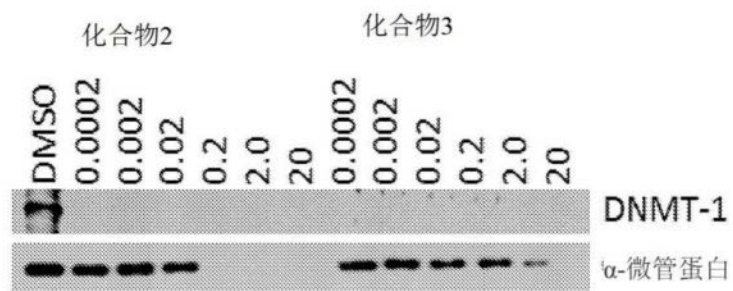


图1B

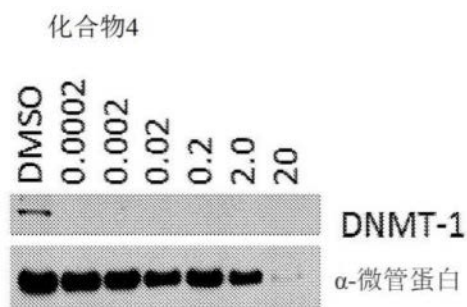


图1C

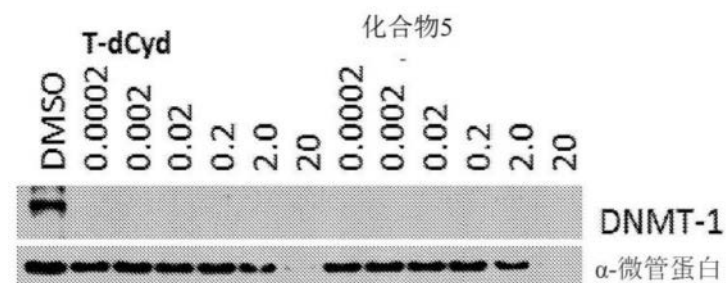


图1D

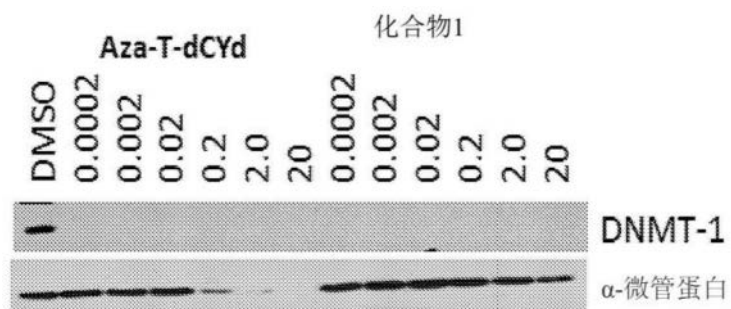


图2A

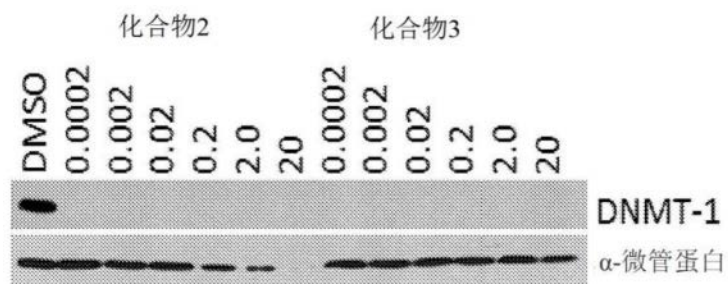


图2B

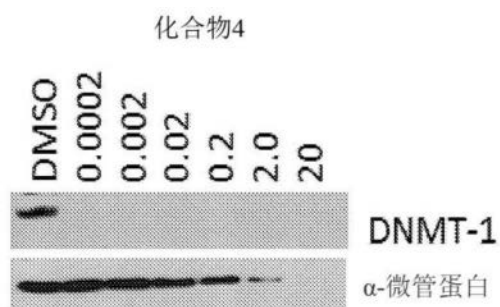


图2C

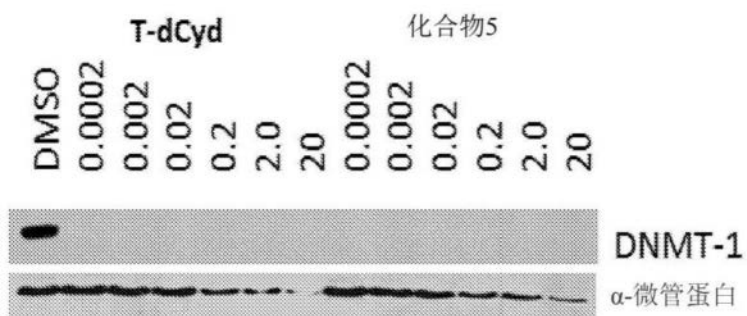


图2D

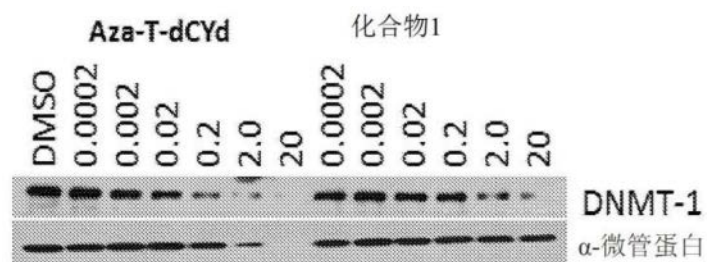


图3A

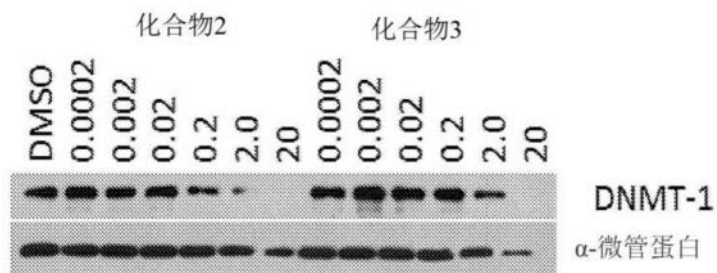


图3B

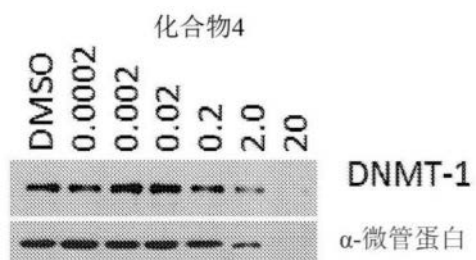


图3C

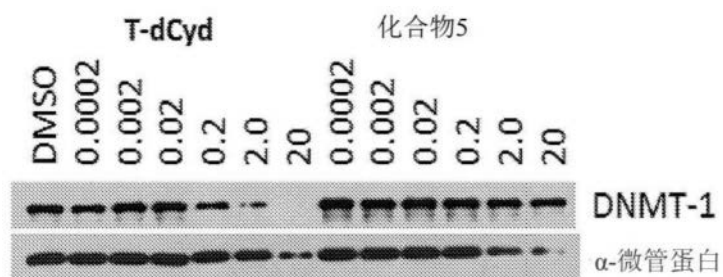


图3D

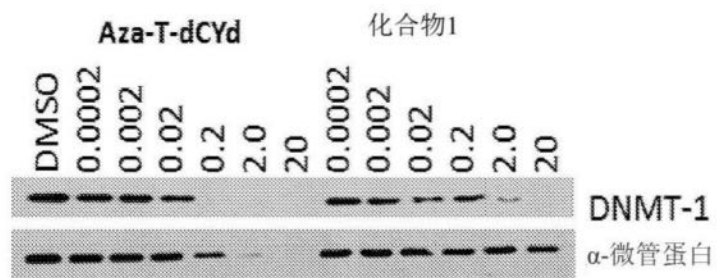


图4A

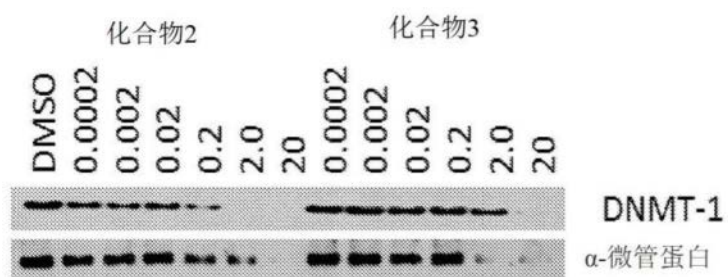


图4B

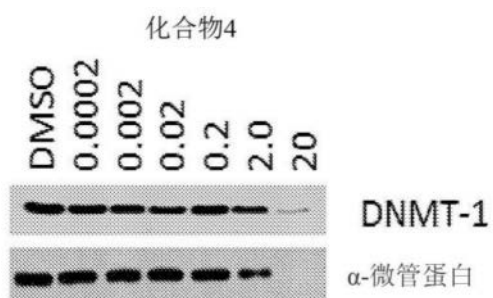


图4C

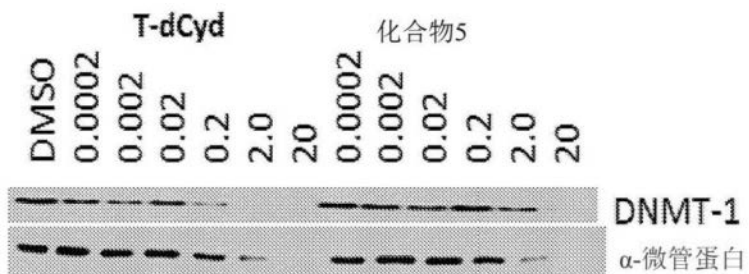


图4D