



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107278205 A

(43)申请公布日 2017. 10. 20

(21)申请号 201680011823.1

(22)申请日 2016.02.15

(30)优先权数据

62/119,932 2015.02.24 US

62/213,801 2015.09.03 US

62/279,209 2016.01.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.08.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2016/050803 2016.02.15

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/135582 EN 2016.09.01

(71)申请人 辉瑞大药厂

地址 美国纽约州

(72)发明人 J·H·塔特洛克 I·J·麦卡尔平

M·B·特兰-杜布 E·Y·芮

M·J·威思 R·A·孔普夫

M·A·麦克蒂古

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 王贵杰

(51)Int.Cl.

C07H 19/14(2006.01)

C07H 19/167(2006.01)

C07H 19/24(2006.01)

A61K 31/7076(2006.01)

A61K 31/7064(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

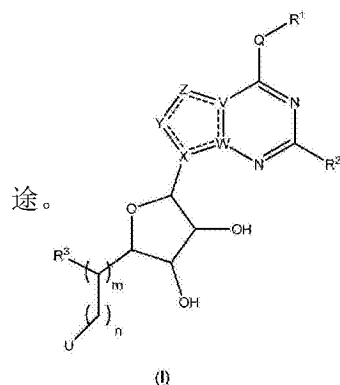
权利要求书43页 说明书183页

(54)发明名称

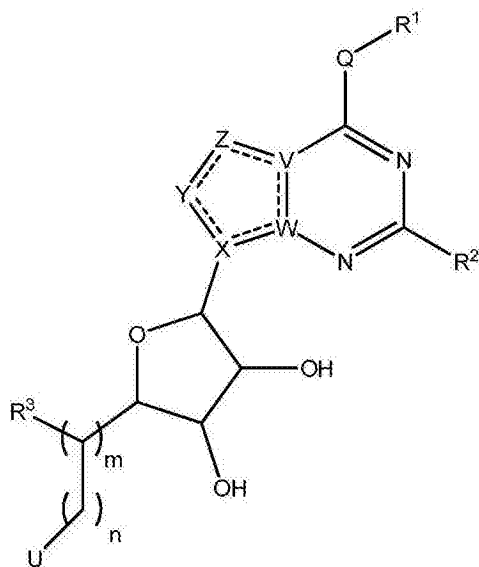
用作抗癌药的取代的核苷衍生物

(57)摘要

式(I)的化合物、用于制备这些化合物的方法、包含这些化合物的组合物和这些化合物的用



1. 式 (I) 的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 卤代烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-12元杂环基、OR⁴、SR⁴和N(R⁴)₂, 其中R⁴各自独立地是A-R¹⁴, 其中A为不存在、(C₁-C₃) 烷基、-C(O)-或-SO₂-, 且R¹⁴是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基或3-12元杂环基, 或者两个R⁴结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R^2 是氢、卤素、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基或N(R⁵)₂, 其中R⁵各自独立地是氢或(C₁-C₈) 烷基, 或者两个R⁵结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R^3 是氢、羟基或NH₂, 或者如果m是0则R³不存在;

Q为不存在或是选自O、S、NH和(C₁-C₈) 亚烷基的二价部分;

U选自OR⁶、SR⁶、N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-12元杂环基、(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 杂烷基和(C₁-C₈) 卤代烷基, 其中如果m+n=0则U不是CH₂-羟基, 且其中如果m+n=1且R³是氢则U不是羟基, 其中U任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、O(C₂-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 卤代烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、卤素、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-12元杂环基、OR⁶、N(R⁶)₂和SO₂R⁶, 且其中R⁶各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁷)₂、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基或3-12元杂环基, 其中R⁷各自是氢或(C₁-C₈) 烷基, 或者两个R⁶结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

V是N或C, 其中如果V形成双键则V是碳;

W是N或C, 其中如果W形成双键则W是碳;

X是N或C, 其中如果X形成双键则X是碳;

Y是CR¹⁰、N、NR¹⁰、O或S, 其中R¹⁰各自独立地选自氢、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、卤素、SH、S-(C₁-C₈) 烷基和Y是CR¹⁰时的N(R¹¹)₂, 其中当Y是CR¹⁰或N时Y与相邻的环成员形成双键, 且其中R¹¹各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基或5-12元杂芳基, 或者两个R¹¹结

合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,或者Y是C(R¹⁰)₂且两个R¹⁰与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

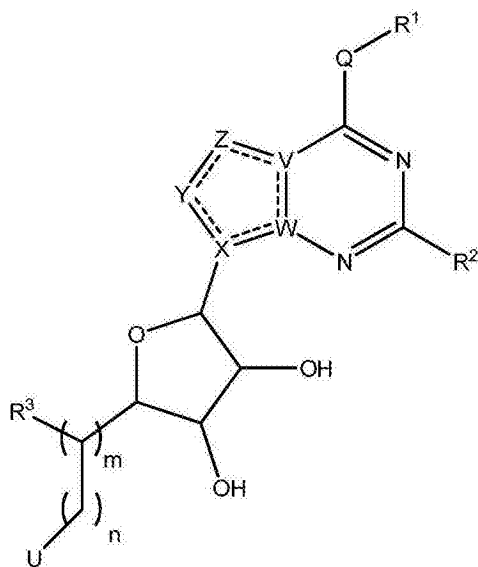
Z是CR¹²、N、NR¹²、O或S,其中R¹²各自独立地选自氢、(C₁-C₈)烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、氟、氯、溴、SH、S- (C₁-C₈)烷基和N(R¹³)₂,其中如果Z为CR¹²或N则它与相邻的环成员形成双键,其中R¹³各自独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₅-C₁₂)芳基或5-12元杂芳基,或者两个R¹³结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,且其中如果X是N,V是C,W是C且Y是CR¹⁰则Z不是NR¹²,或者Z是C(R¹²)₂且两个R¹²与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

-----各自是任选的键,其中不超过两个不相邻的-----可以存在;

m是0-1;且

n是0-1。

2. 式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R¹选自(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、3-12元杂环基、OR⁴、SR⁴和N(R⁴)₂,其中R⁴各自独立地是A-R¹⁴,其中A为不存在、(C₁-C₃)烷基、-C(O)-或-SO₂-,且R¹⁴是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基或3-12元杂环基,或者两个R⁴结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

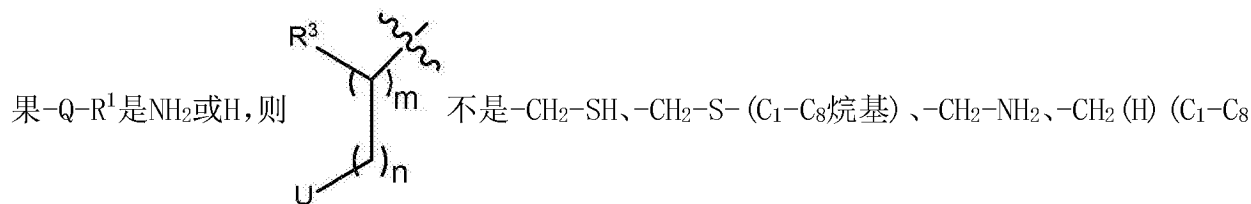
R²是氢、卤素、(C₁-C₈)烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基或N(R⁵)₂,其中R⁵各自独立地是氢或(C₁-C₈)烷基,或者两个R⁵结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R³是氢、羟基或NH₂,或者如果m是0则R³不存在;

Q为不存在或是选自O、S、NH和(C₁-C₈)亚烷基的二价部分;

U选自OR⁶、SR⁶、N(R⁶)₂、(C₁-C₈)烷基-N(R⁶)₂、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、3-12元杂环基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)杂烷基和(C₁-C₈)卤代烷基,其中如果m+n=0则U不是CH₂-羟基,且其中如果m+n=1且R³是氢则U不是羟基,其中U任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷基-N(R⁶)₂、O(C₂-C₈)烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈)卤代烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、卤素、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷

基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 ,且其中 R^6 各自独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷基-N(R^7)₂、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基或3-12元杂环基,其中 R^7 各自是氢或(C₁-C₈)烷基,或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,其中如



烷基或-CH₂-(C₁-C₈烷基)₂;

V是N或C,其中如果V形成双键则V是碳;

W是N或C,其中如果W形成双键则W是碳;

X是N或C,其中如果X形成双键则X是碳;

Y是 CR^{10} 、N、 NR^{10} 、O或S,其中 R^{10} 各自独立地选自氢、(C₁-C₈)烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、卤素、SH、S-(C₁-C₈)烷基和Y是 CR^{10} 时的N(R^{11})₂,其中当Y是 CR^{10} 或N时Y与相邻的环成员形成双键,且其中 R^{11} 各自独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₅-C₁₂)芳基或5-12元杂芳基,或者两个 R^{11} 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,或者Y是 $C(R^{10})_2$ 且两个 R^{10} 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

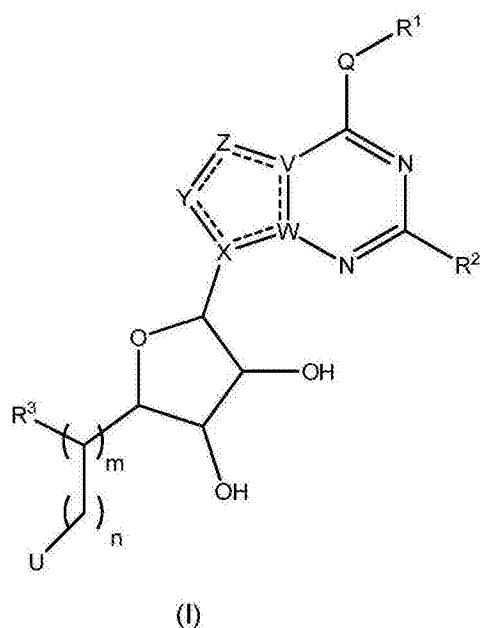
Z是 CR^{12} 、N、 NR^{12} 、O或S,其中 R^{12} 各自独立地选自氢、(C₁-C₈)烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、氟、氯、溴、SH、S-(C₁-C₈)烷基和N(R^{13})₂,其中如果Z为 CR^{12} 或N则它与相邻的环成员形成双键,其中 R^{13} 各自独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₅-C₁₂)芳基或5-12元杂芳基,或者两个 R^{13} 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,且其中如果X是N,V是C,W是C且Y是 CR^{10} 则Z不是 NR^{12} ,或者Z是 $C(R^{12})_2$ 且两个 R^{12} 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

-----各自是任选的键,其中不超过两个不相邻的-----可以存在;

m是0-1;且

n是0-1。

3. 式(I)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^4 、 SR^4 和 $N(R^4)_2$,其中 R^4 各自独立地是 $A-R^{14}$,其中A为不存在、 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$,且 R^{14} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基,或者两个 R^4 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R^2 是氢、卤素、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基或 $N(R^5)_2$,其中 R^5 各自独立地是氢或 (C_1-C_8) 烷基,或者两个 R^5 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R^3 是氢、羟基或 NH_2 ,或者如果m是0则 R^3 不存在;

Q为不存在或是选自O、S、NH和 (C_1-C_8) 亚烷基的二价部分;

U选自 OR^6 、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 杂烷基和 (C_1-C_8) 卤代烷基,其中如果 $m+n=0$ 则U不是 CH_2 -羟基,且其中如果 $m+n=1$ 且 R^3 是氢则U不是羟基,其中U任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2-C_8)$ 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 ,且其中 R^6 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^7)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基,其中 R^7 各自是氢或 (C_1-C_8) 烷基,或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

V是N或C,其中如果V形成双键则V是碳;

W是N或C,其中如果W形成双键则W是碳;

X是N或C,其中如果X形成双键则X是碳;

Y是 CR^{10} 、N、 NR^{10} 、O或S,其中 R^{10} 各自独立地选自氢、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、SH、S- (C_1-C_8) 烷基和Y是 CR^{10} 时的 $N(R^{11})_2$,其中当Y是 CR^{10} 或N时Y与相邻的环成员形成双键,且其中 R^{11} 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基,或者两个 R^{11} 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,或者Y是 $C(R^{10})_2$ 且两个 R^{10} 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

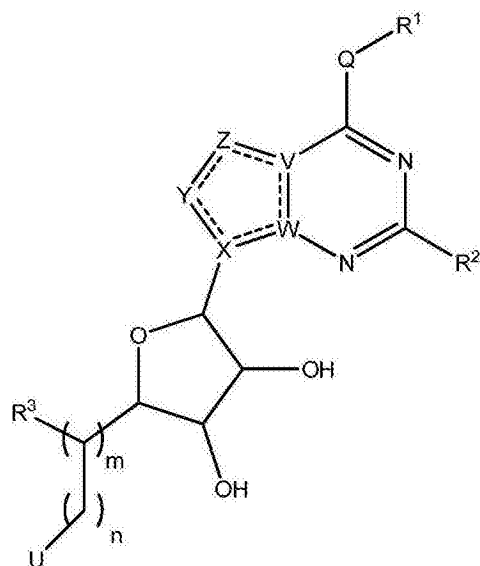
Z是 CR^{12} 、N、 NR^{12} 、O或S,其中 R^{12} 各自独立地选自氢、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、氟、氯、溴、SH、S- (C_1-C_8) 烷基和 $N(R^{13})_2$,其中如果Z为 CR^{12} 或N则它与相邻的环成员形成双键,其中 R^{13} 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基,或者两个 R^{13} 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,且其中如果X是N,V是C,W是C且Y是 CR^{10} 则Z不是 NR^{12} ,或者Z是 $C(R^{12})_2$ 且两个 R^{12} 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

-----各自是任选的键,其中不超过两个不相邻的-----可以存在;

m是0-1;且

n是0-1。

4. 式(I)的化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^4 、 SR^4 和 $N(R^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地是 $A-R^{14}$, 其中 A 为不存在、 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$, 且 R^{14} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基, 或者两个 R^4 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R^2 是氢、 (C_1-C_8) 烷基或 $N(R^5)_2$, 其中 R^5 各自独立地是氢或 (C_1-C_8) 烷基, 或者两个 R^5 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

R^3 是氢、羟基或 NH_2 , 或者如果 m 是0则 R^3 不存在;

Q 为不存在或是选自O、S、NH和 (C_1-C_8) 亚烷基的二价部分;

U 是 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基, 其中 U 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2-C_8)$ 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 , 其中 R^6 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^7)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基, 其中 R^7 各自是氢或 (C_1-C_8) 烷基, 或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

V 是N或C, 其中如果 V 形成双键则 V 是碳;

W 是N或C, 其中如果 W 形成双键则 W 是碳;

X 是N或C, 其中如果 X 形成双键则 X 是碳;

Y 是CH、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、N或 NR^{10} , 其中 R^{10} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、SH、 $S-(C_1-C_8)$ 烷基, 且其中如果 Y 为CH或N则它与相邻的环成员形成双键;

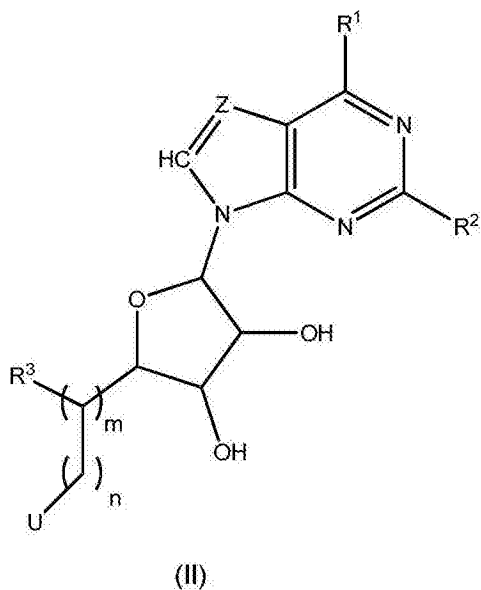
Z 是 CR^{12} 、N、 NR^{12} 或O, 其中 R^{12} 各自是氢、 (C_1-C_8) 烷基或卤素, 且其中如果 Z 为 CR^{12} 或N则它与相邻的环成员形成双键;

——各自是任选的键, 其中不超过两个不相邻的——可以存在;

m 是0-1; 且

n 是0-1。

5. 式 (II) 的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 选自 (C_1-C_8) 烷基、 $N(R^4)_2$ 或 (C_3-C_{10}) 环烷基,其中 R^4 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基;

R^2 是氢、甲基或 NH_2 ;

R^3 是羟基或 NH_2 ;

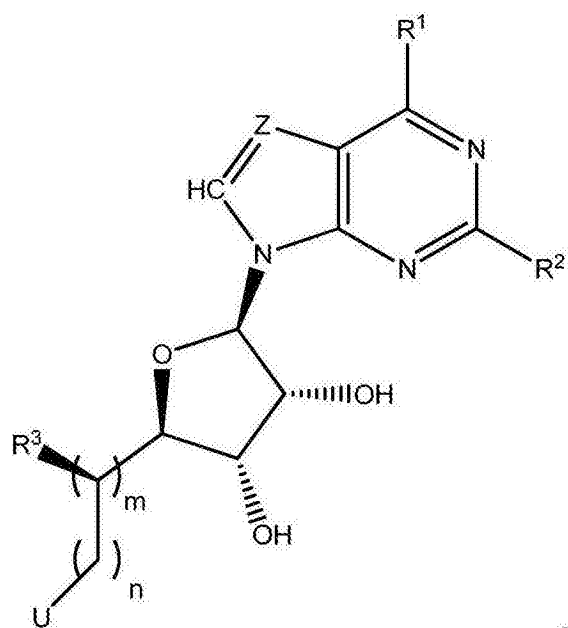
U是 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基,其中U任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2-C_8)$ 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 ,其中 R^6 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^7)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基,其中 R^7 各自是氢或 (C_1-C_8) 烷基,或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

Z是 CR^{12} ,其中 R^{12} 各自是氢、 (C_1-C_8) 烷基或卤素;

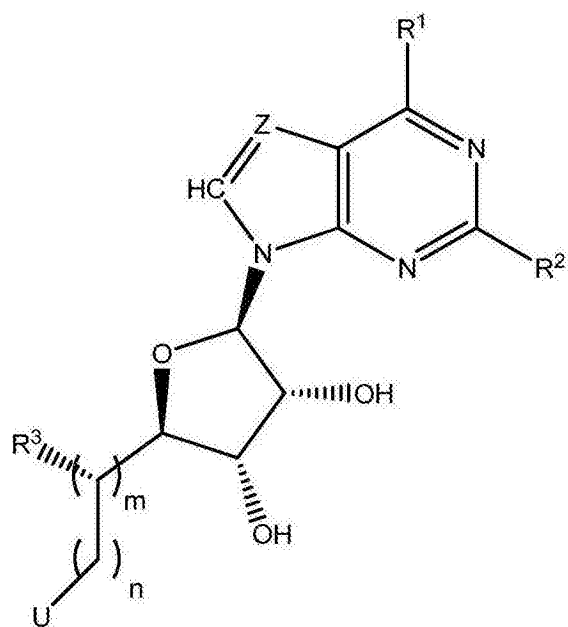
m是0-1;且

n是0-1。

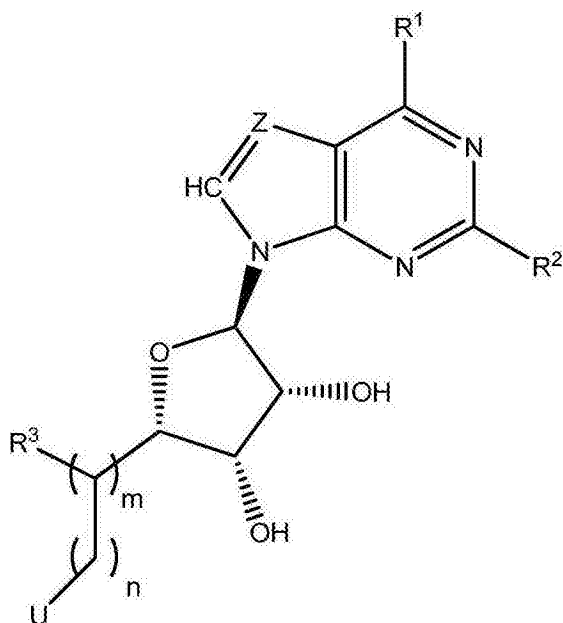
6. 权利要求5的化合物,其中式 (II) 是:



7. 权利要求5的化合物, 其中式 (II) 是:



8. 权利要求5的化合物, 其中式 (II) 是:



9. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 , Z 是 CF , R^2 是氢, R^3 是羟基, m 是1且 n 是0。

10. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 , Z 是 CH , R^2 是氢, R^3 是羟基, m 是1且 n 是0。

11. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 , Z 是 CH , R^2 是氢, R^3 是羟基, m 是1且 n 是0。

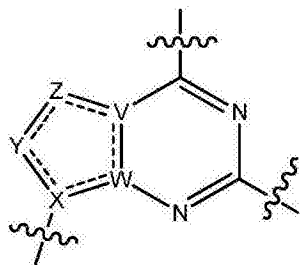
12. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 , Z 是 CF , R^2 是氢, R^3 是羟基, m 是1且 n 是0。

13. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 , Z 是 CH , R^2 是 NH_2 , R^3 是羟基, m 是1且 n 是0。

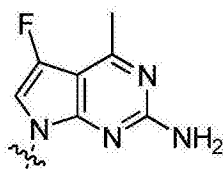
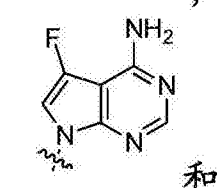
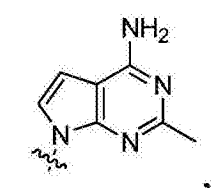
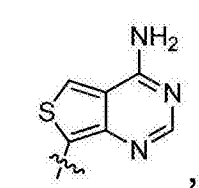
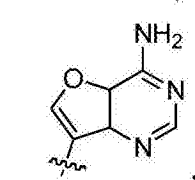
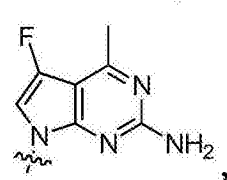
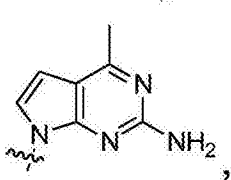
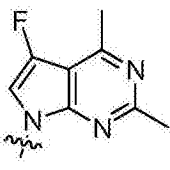
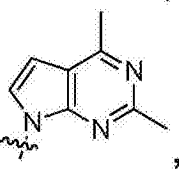
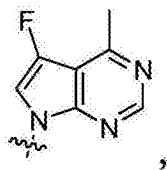
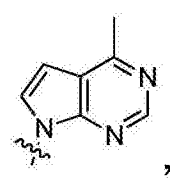
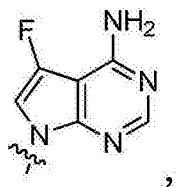
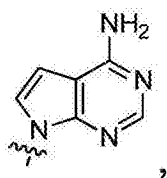
14. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 , Z 是 CH , R^2 是 CH_3 , R^3 是羟基, m 是1且 n 是0。

15. 权利要求1-5任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中 U 是任选取代的(C_5-C_{12})芳基或5-12元杂芳基。

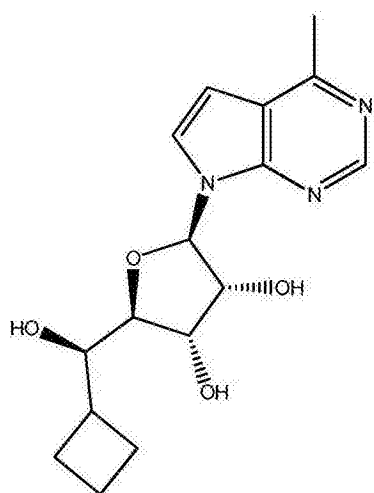
16. 权利要求1-3任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中



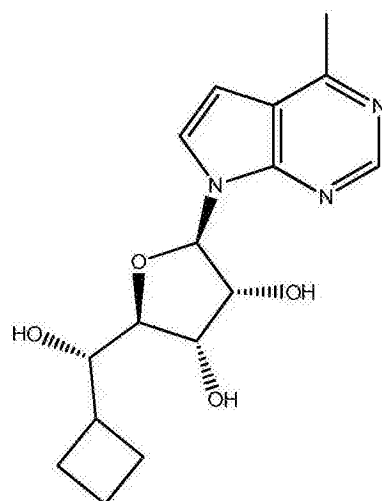
选自:



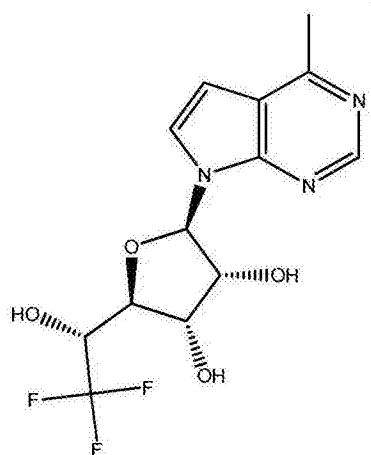
17.选自如下的化合物：



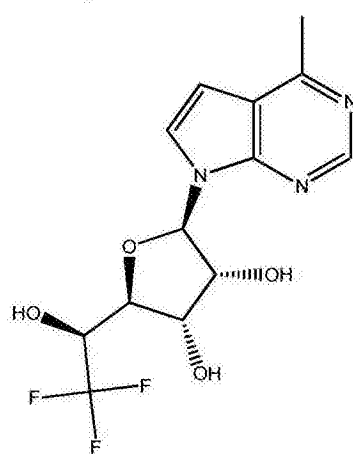
,



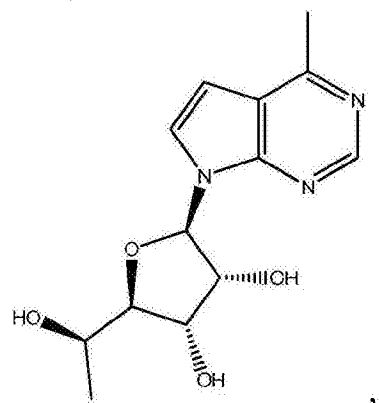
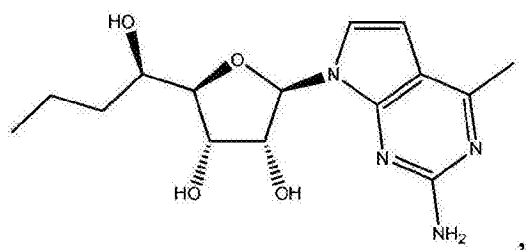
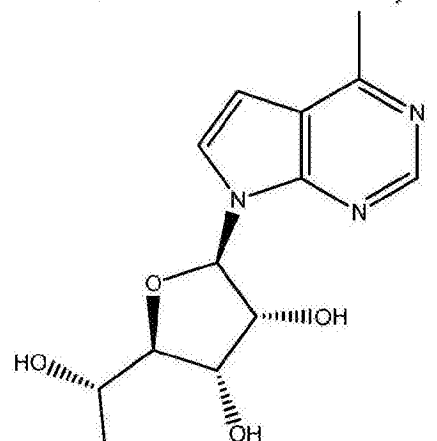
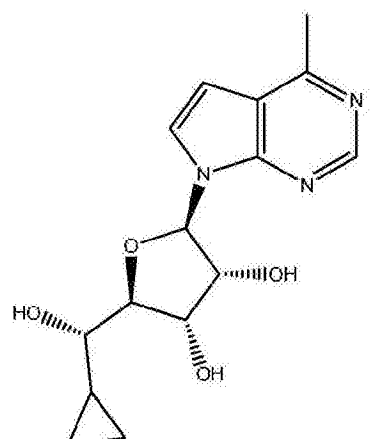
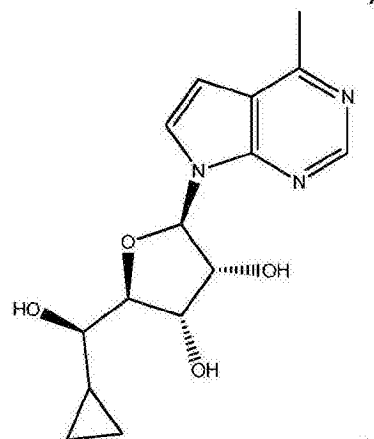
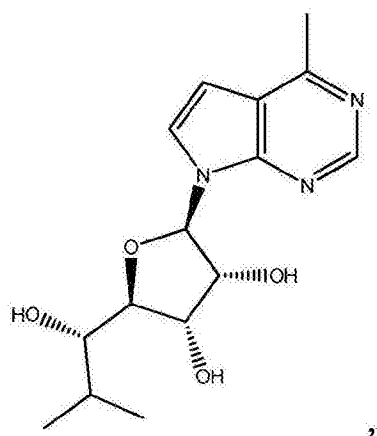
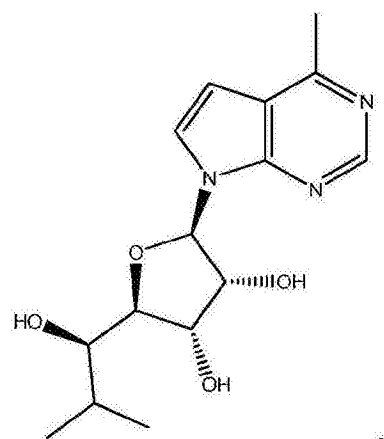
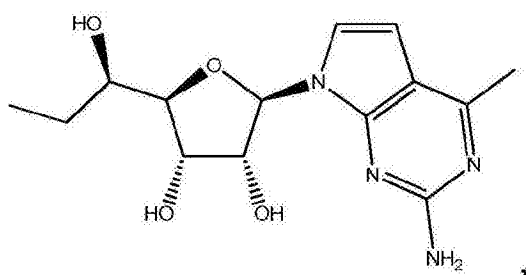
,

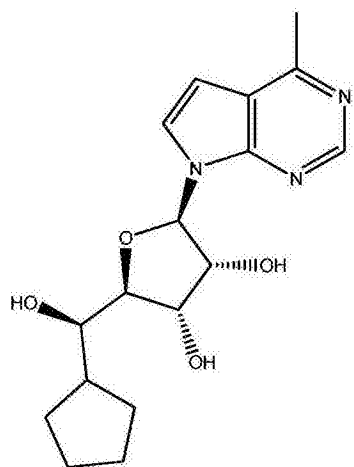


,

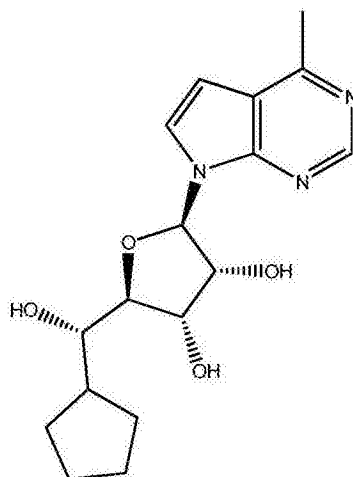


,

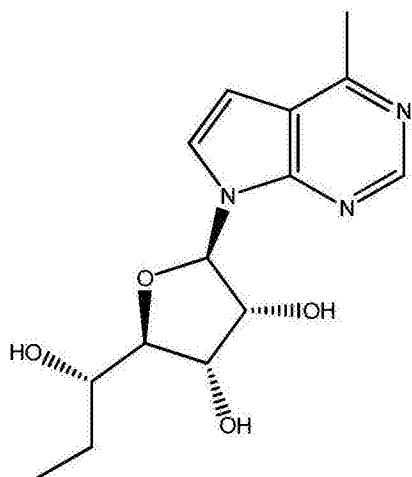




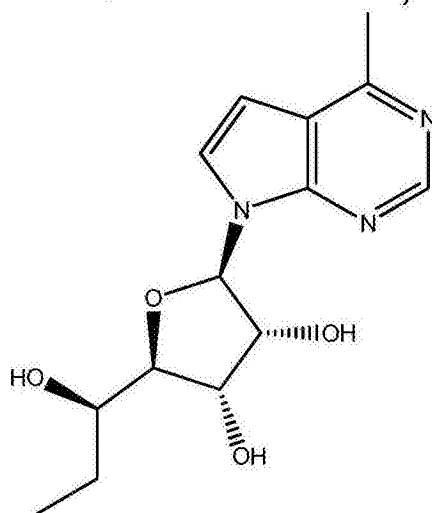
,



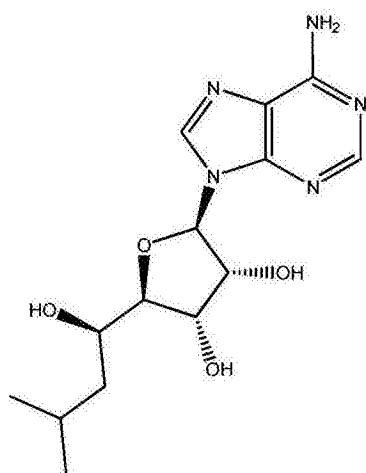
,



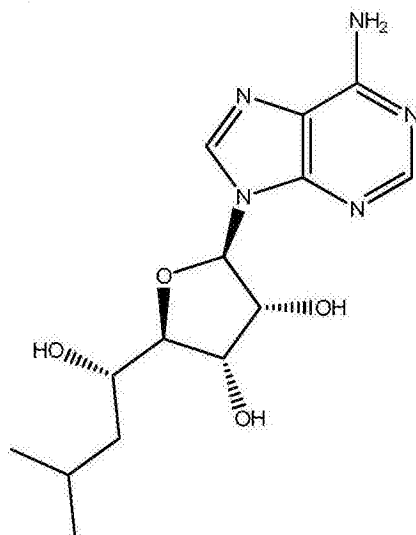
,



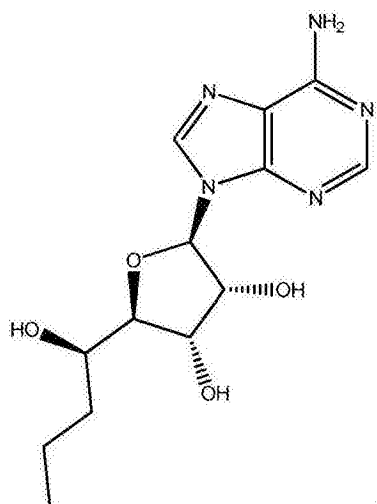
,



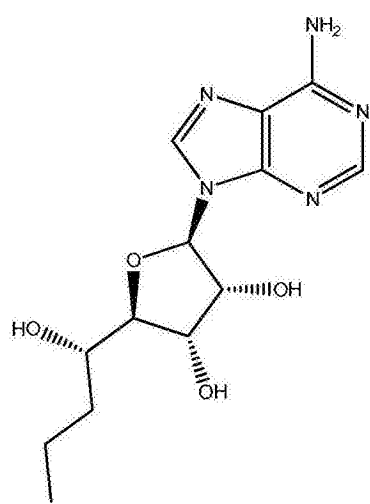
,



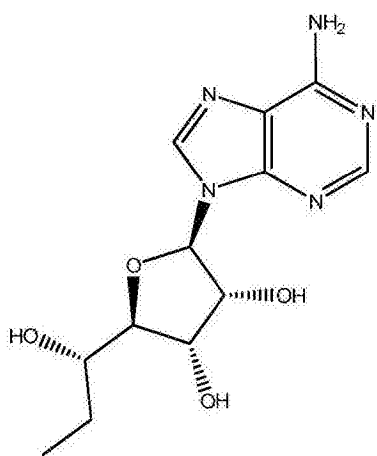
,



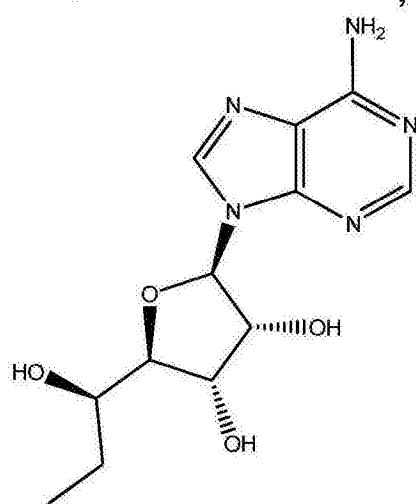
,



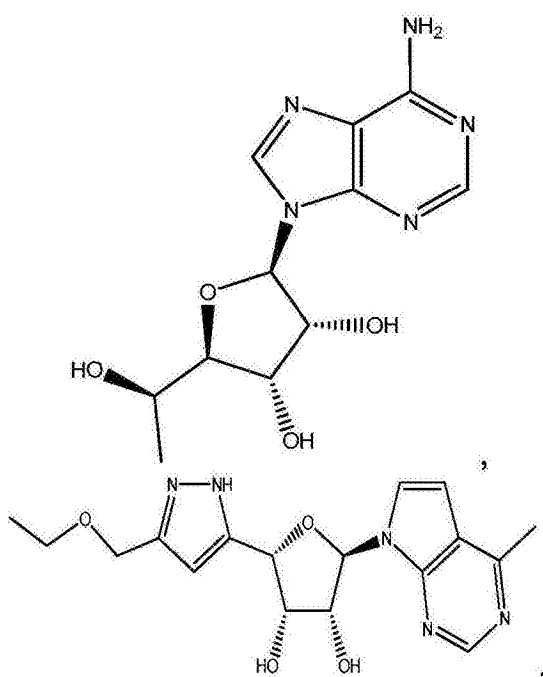
,



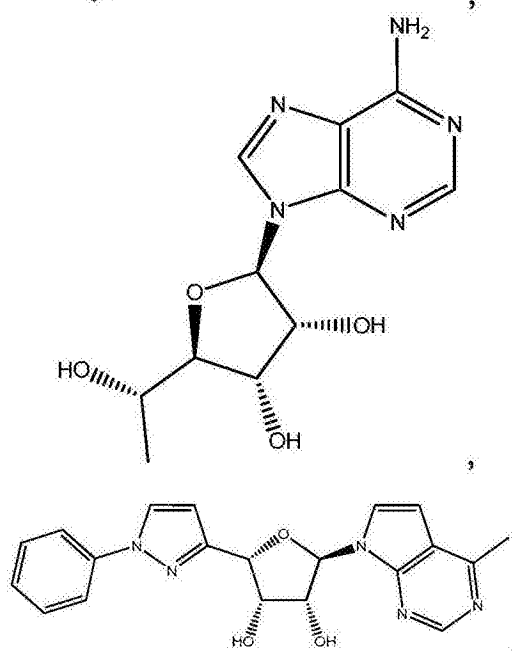
,



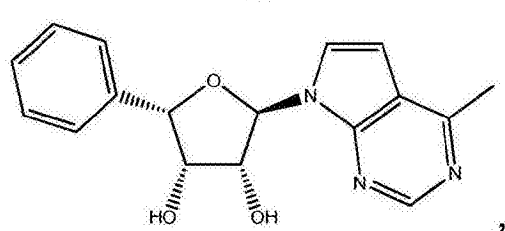
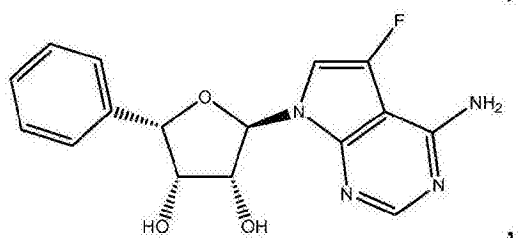
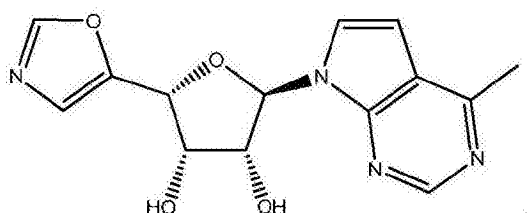
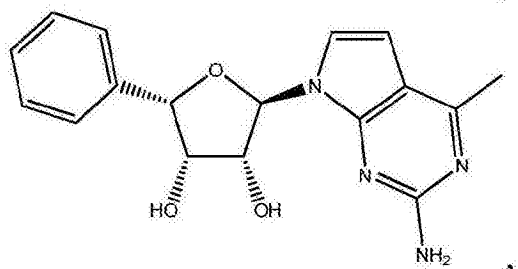
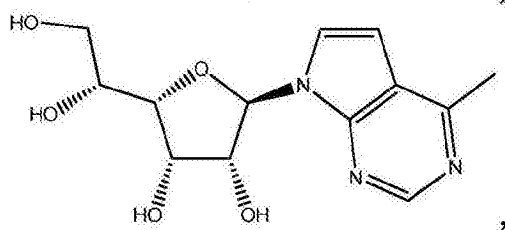
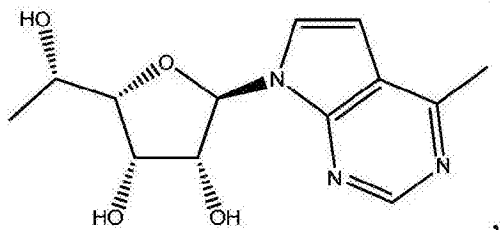
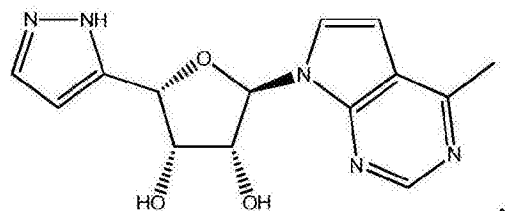
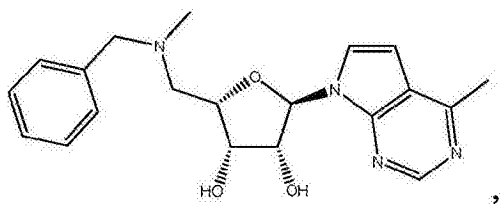
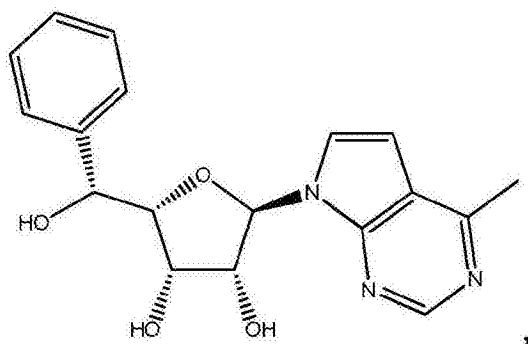
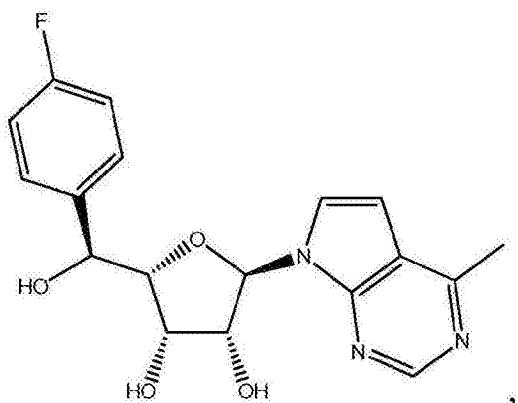
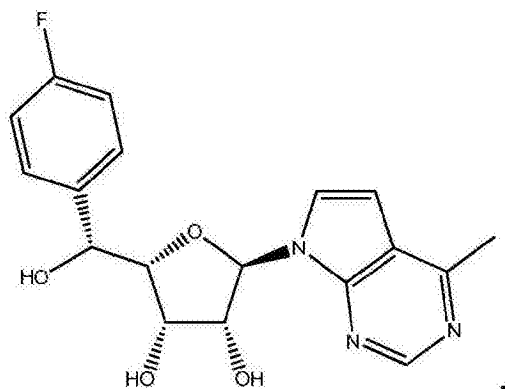
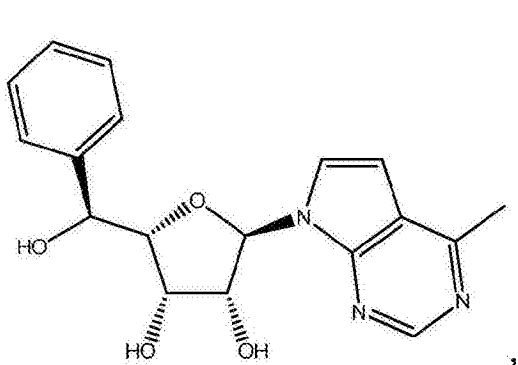
,

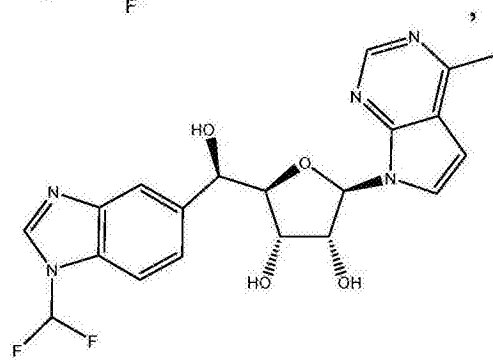
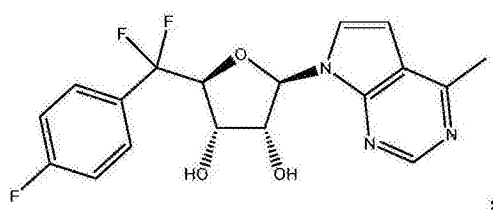
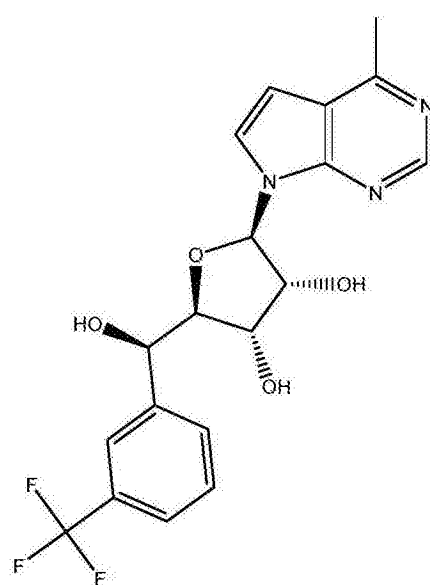
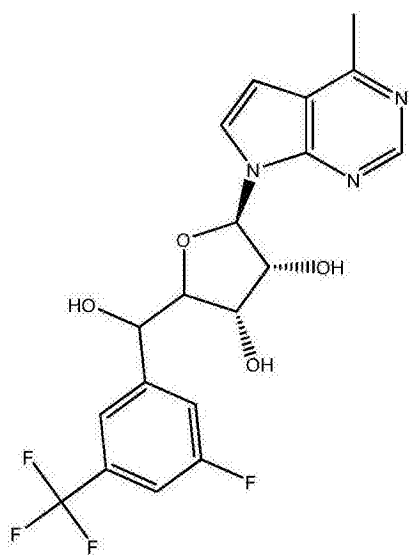
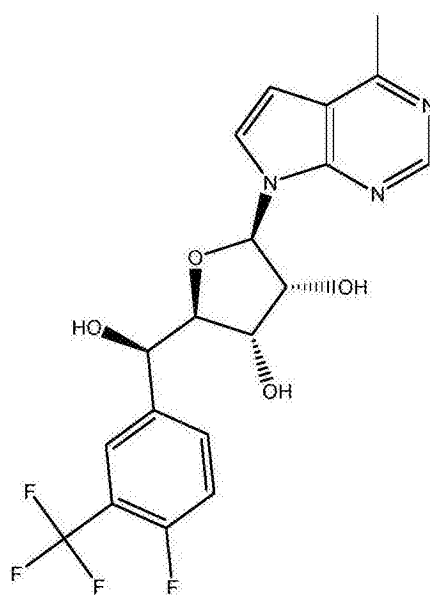
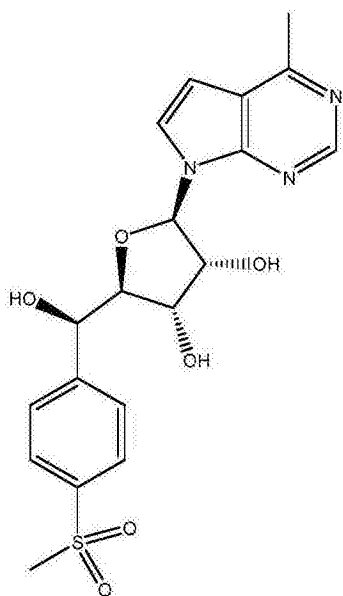


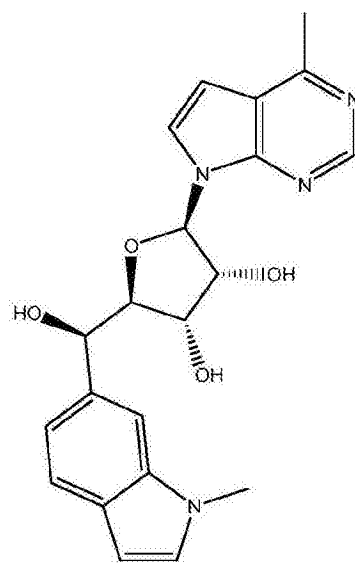
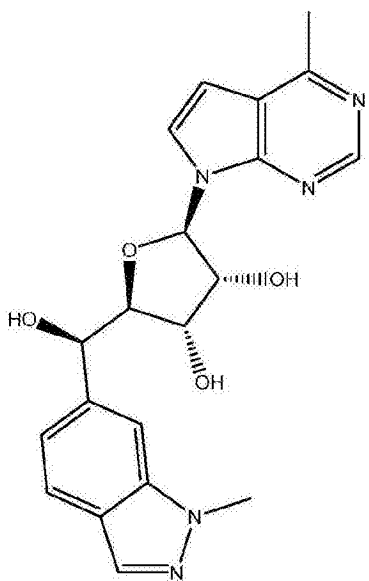
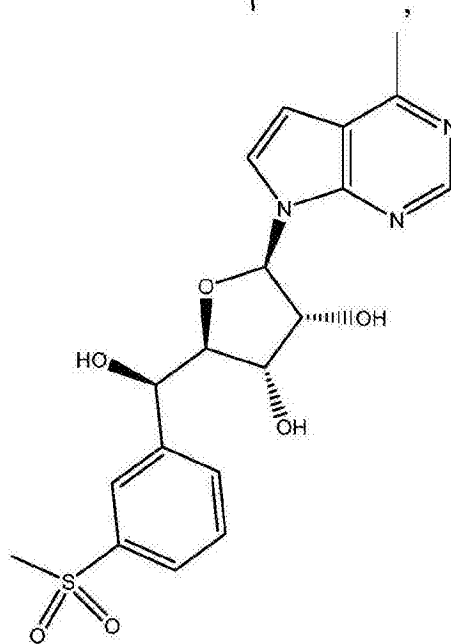
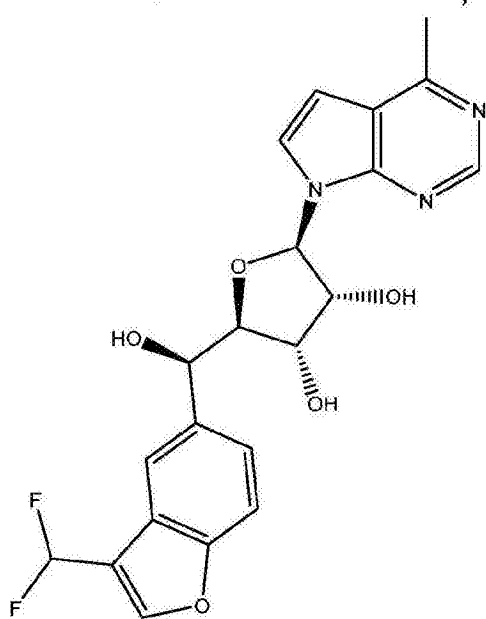
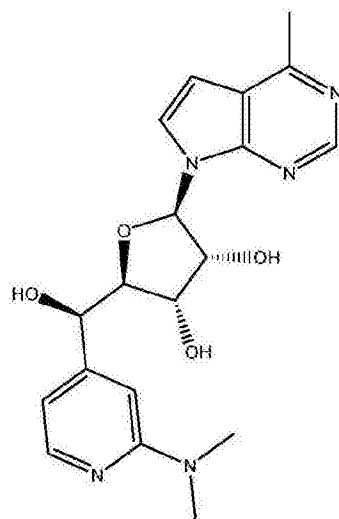
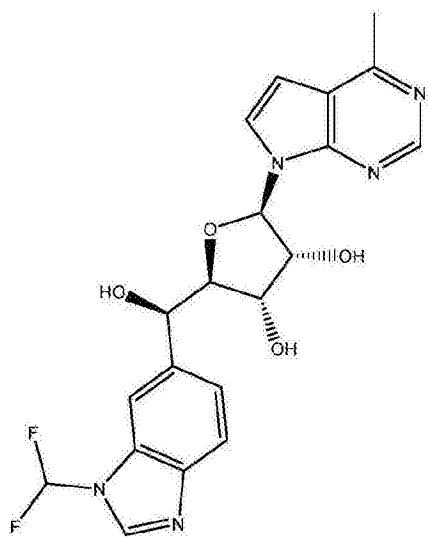
,

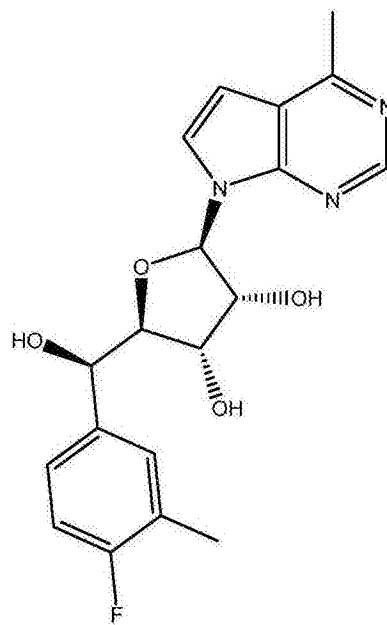
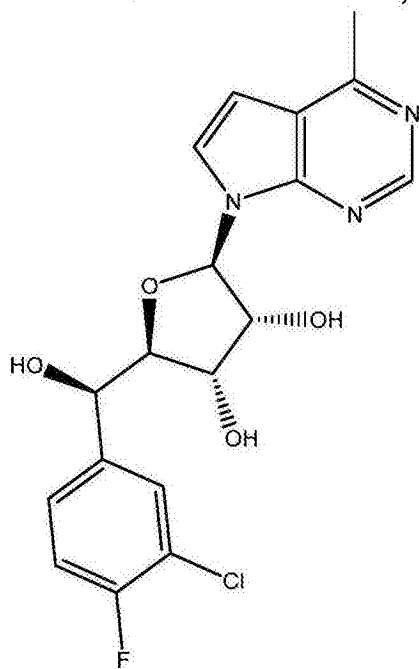
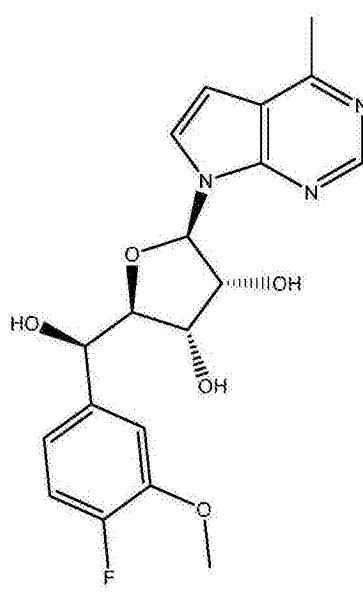
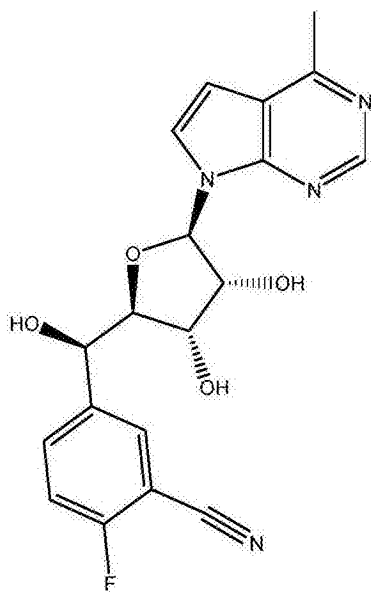
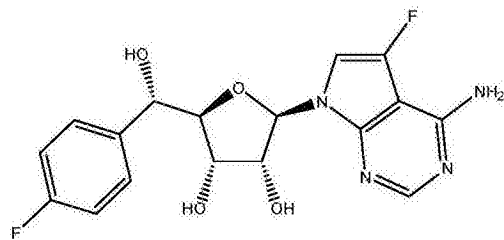
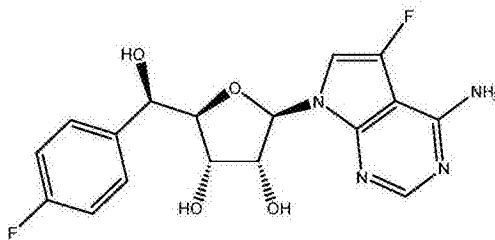
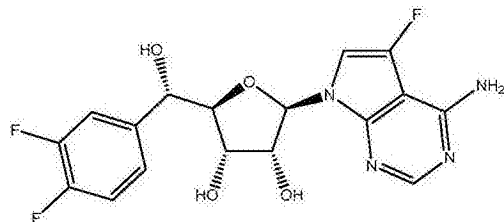
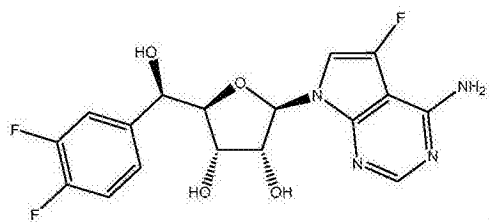


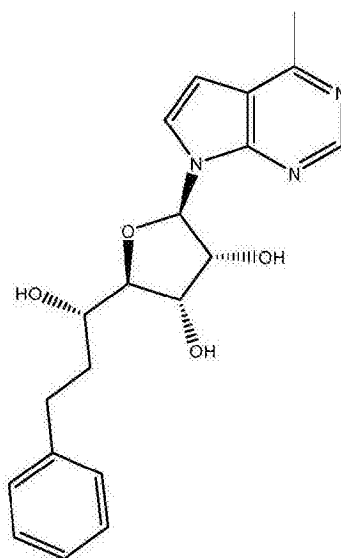
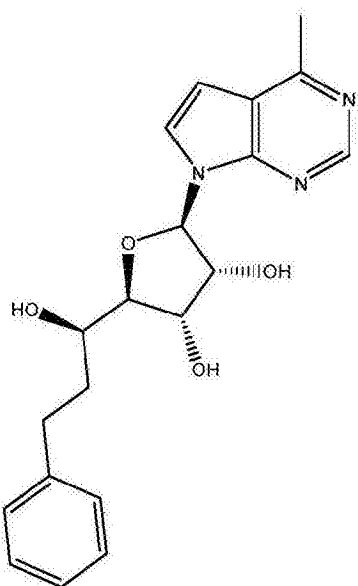
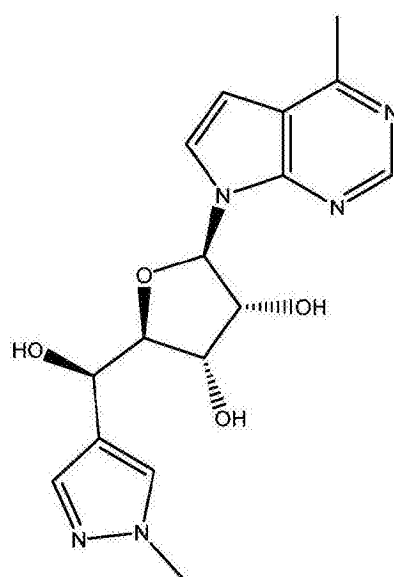
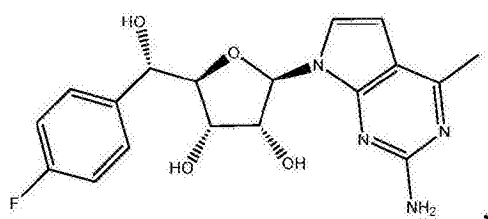
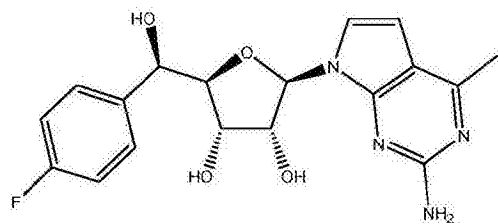
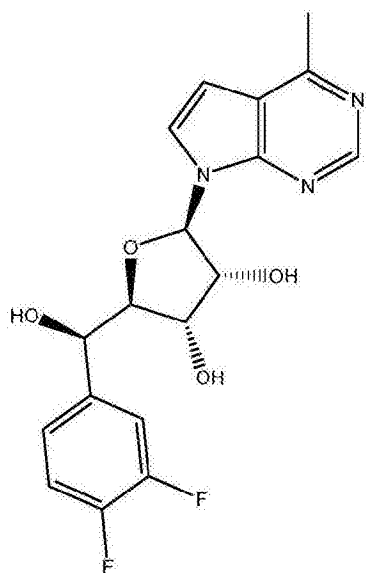
,

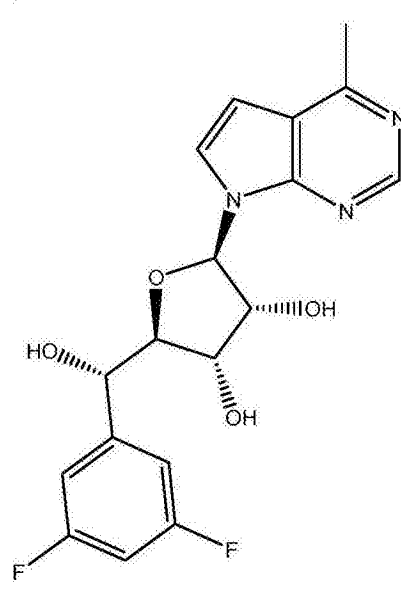
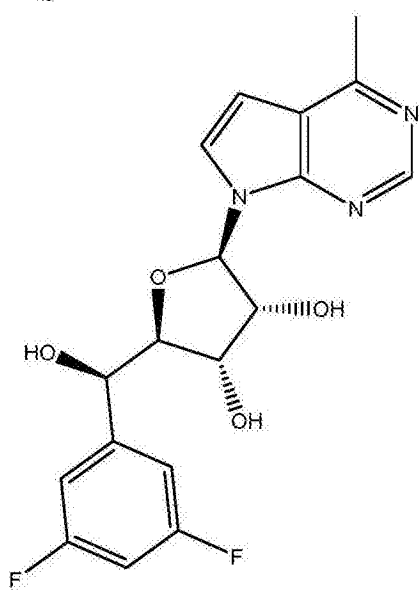
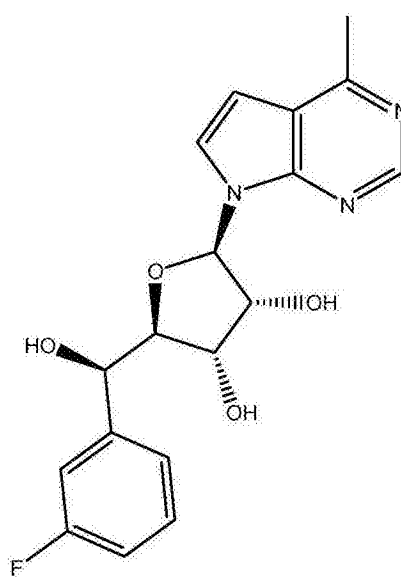
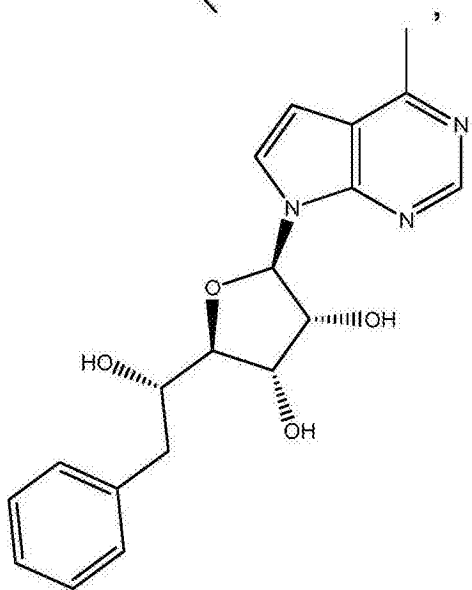
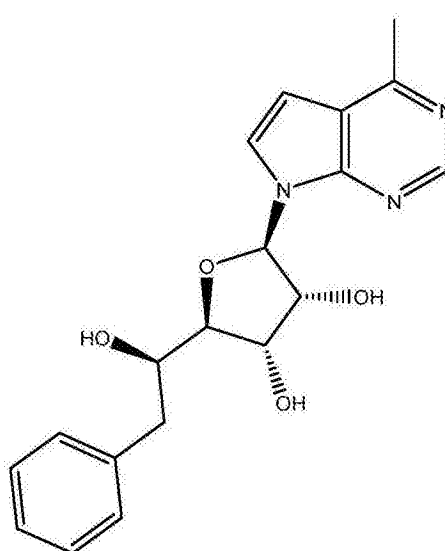
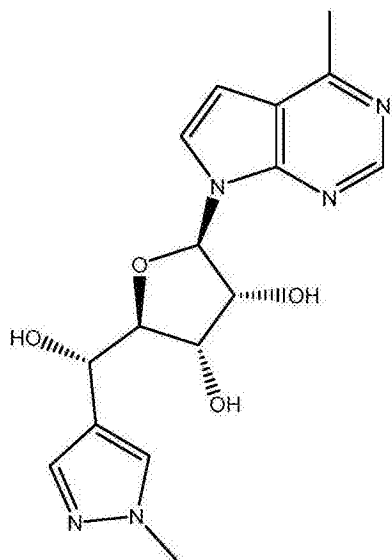


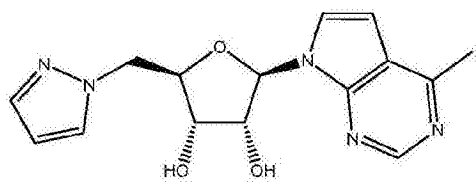
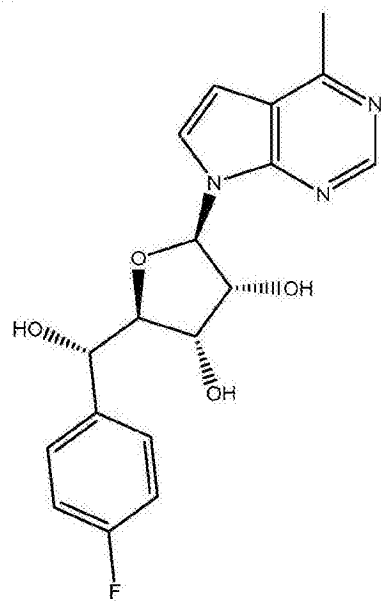
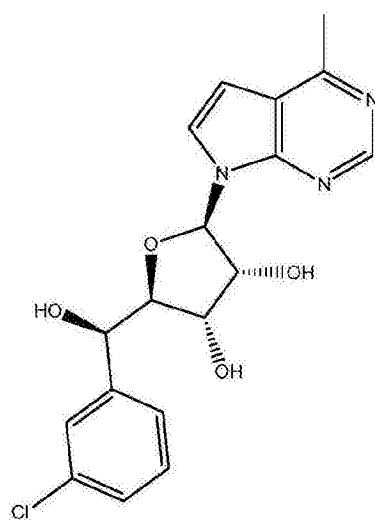
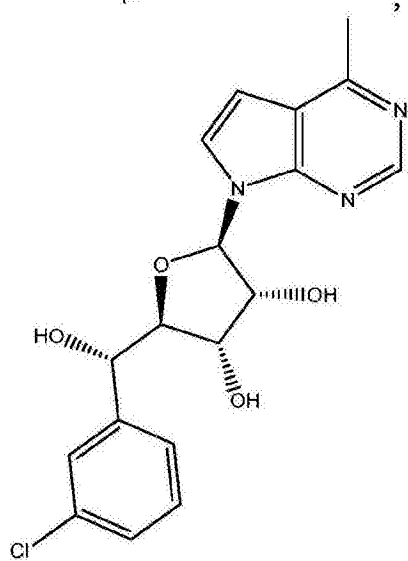
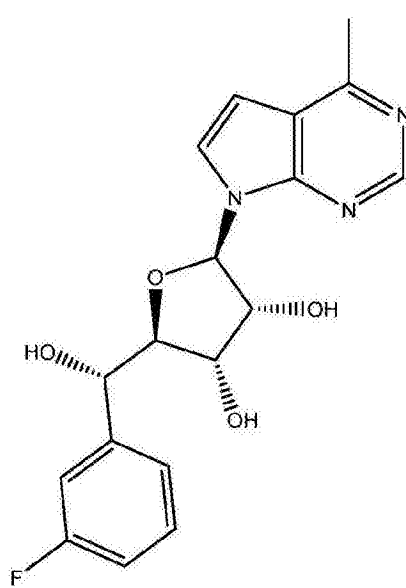
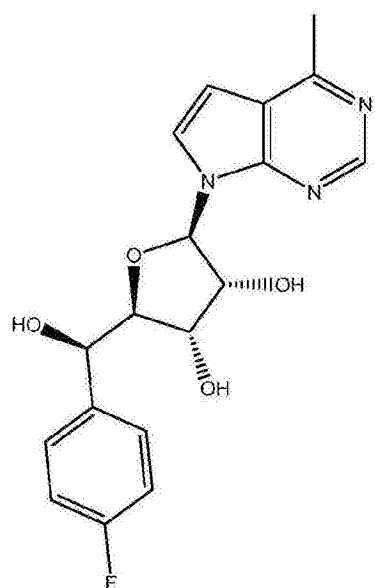


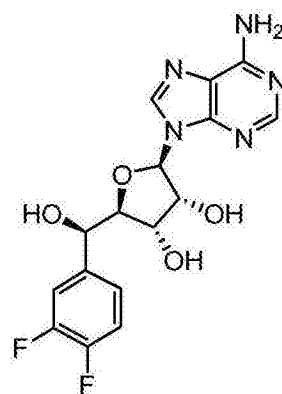
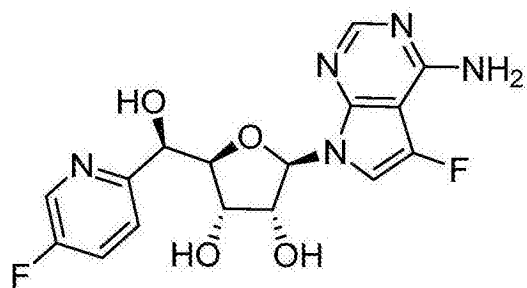
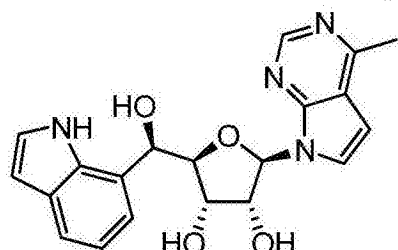
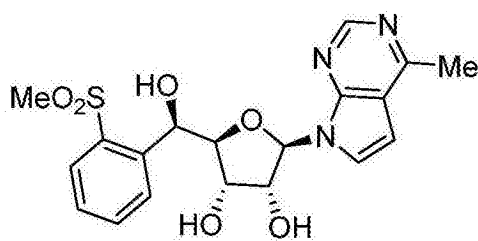
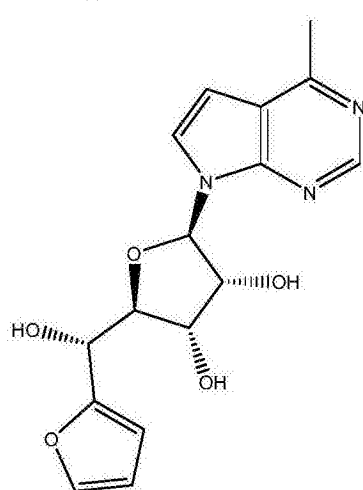
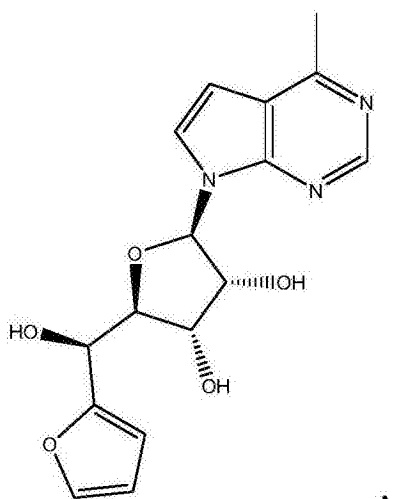
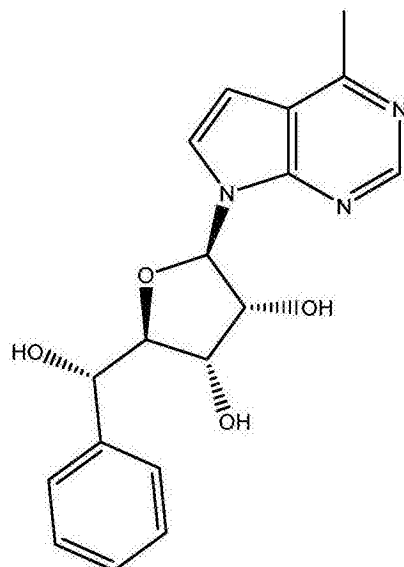
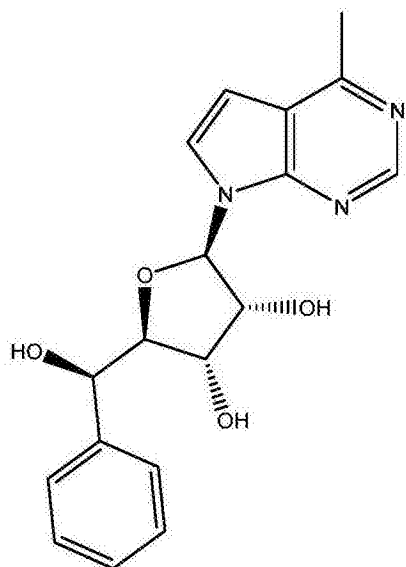


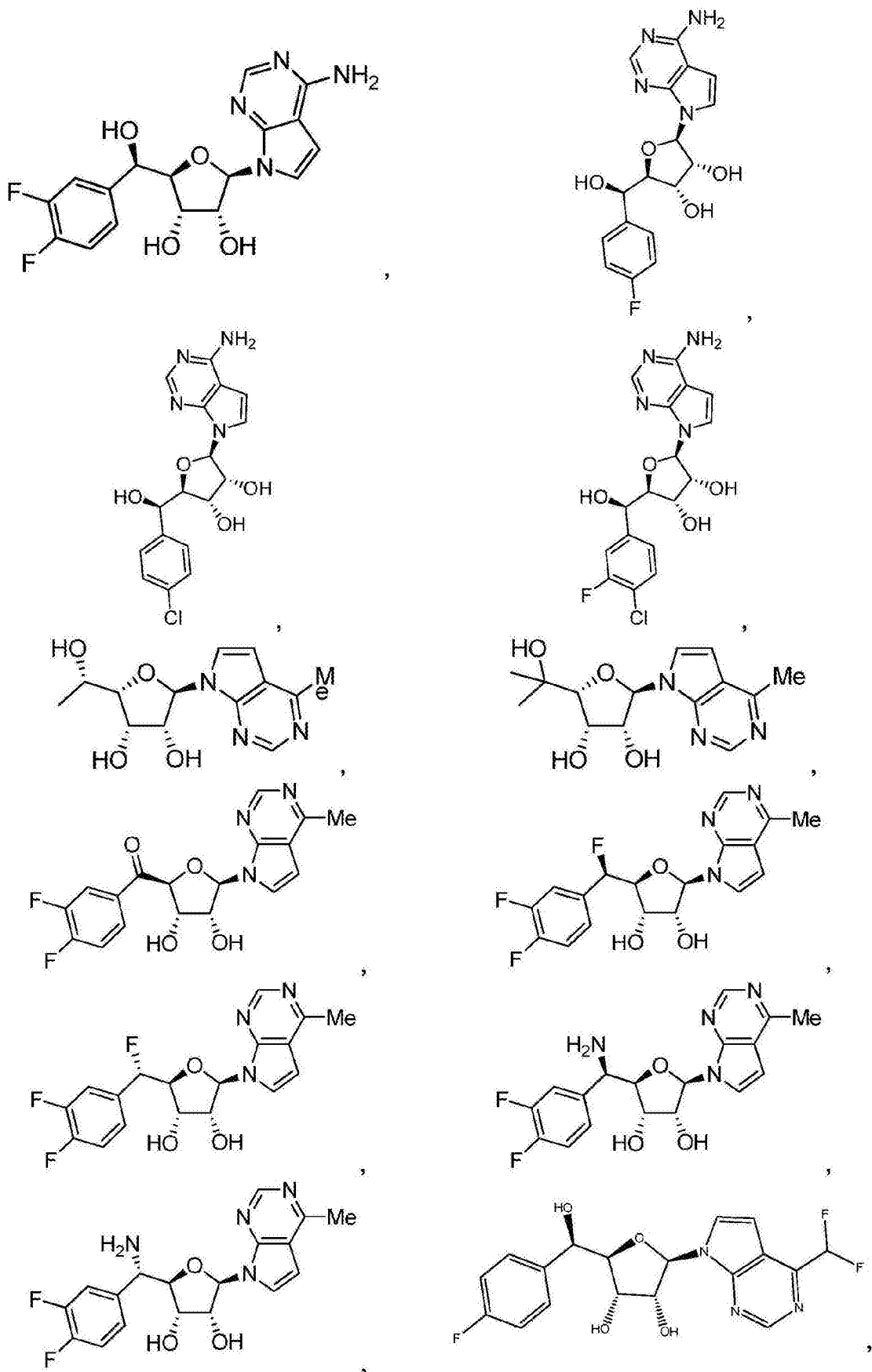


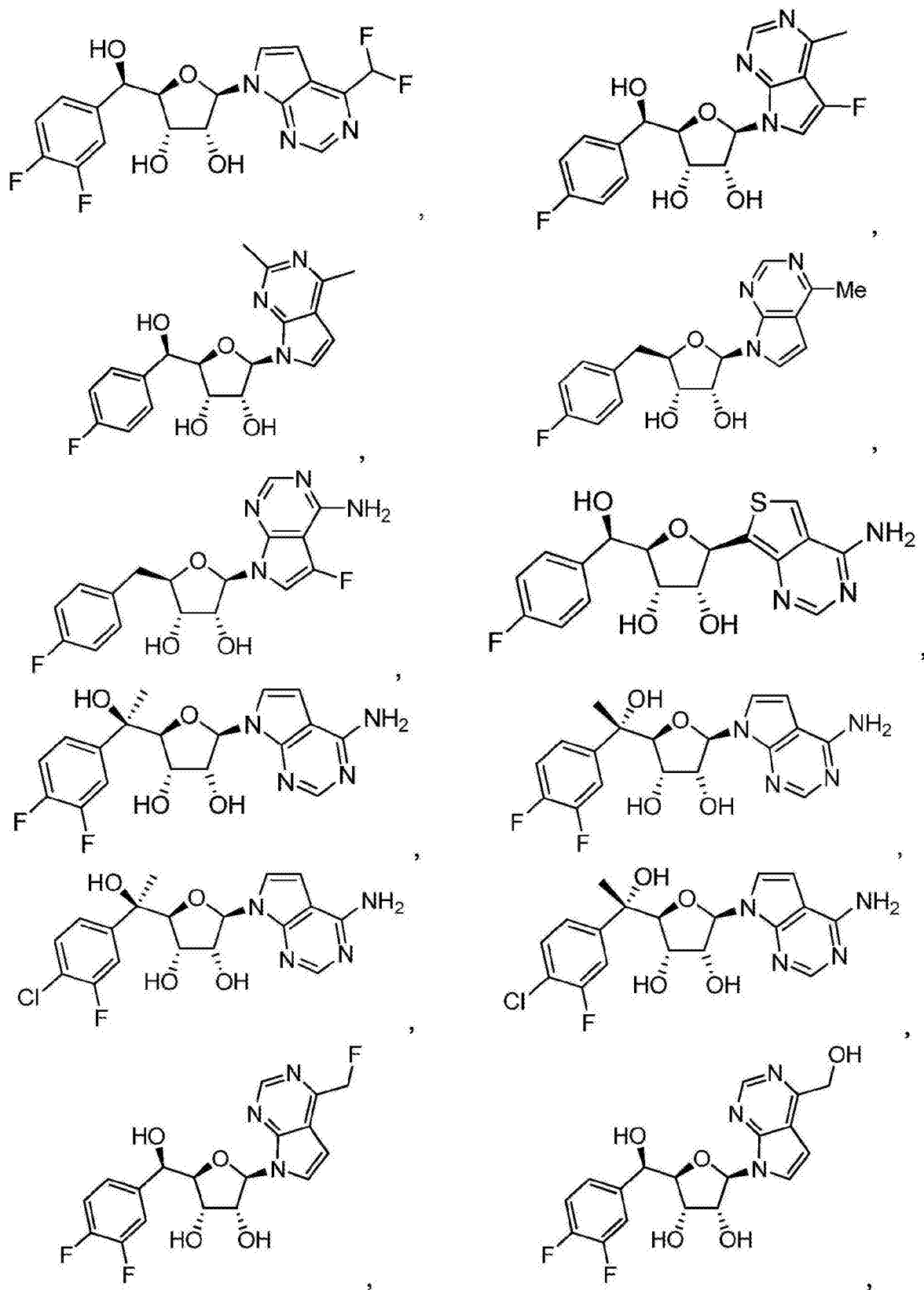


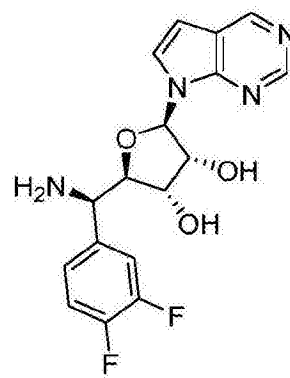
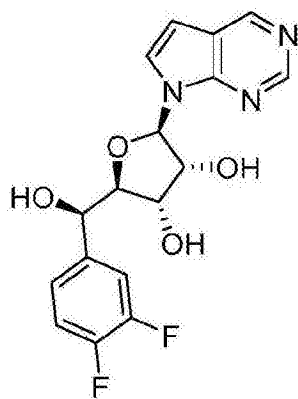
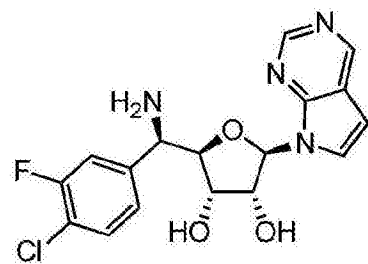
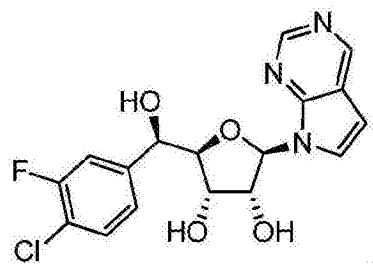
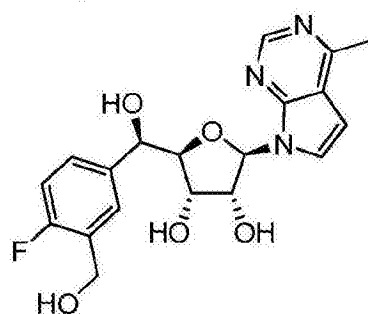
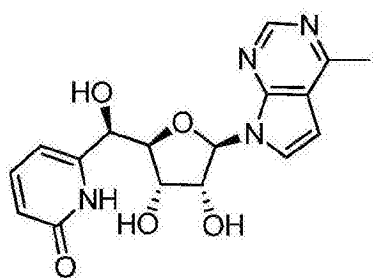
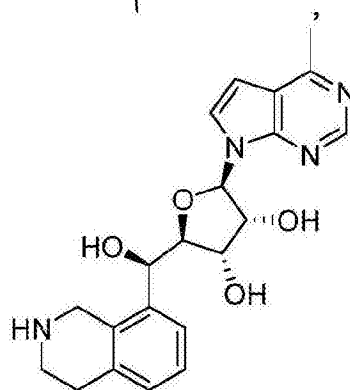
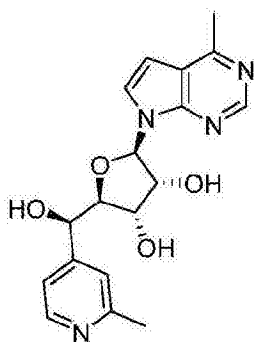
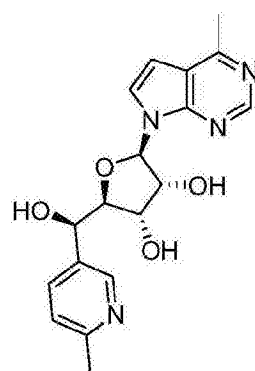
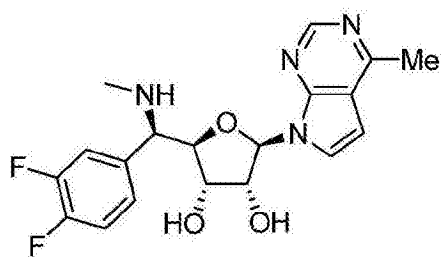


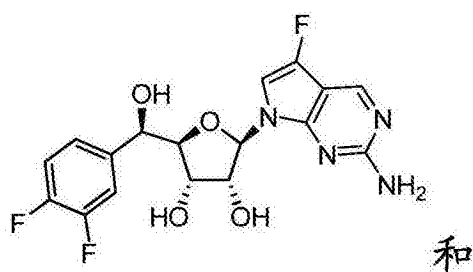
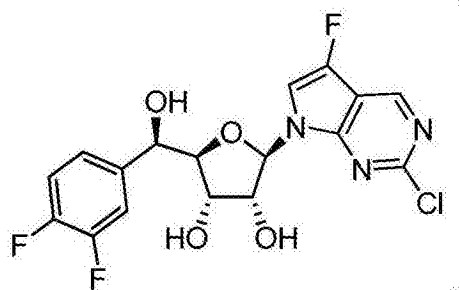
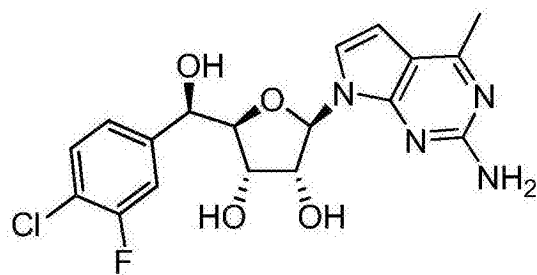
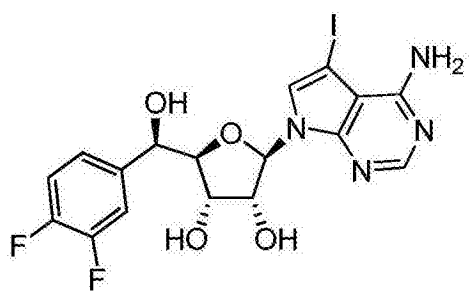




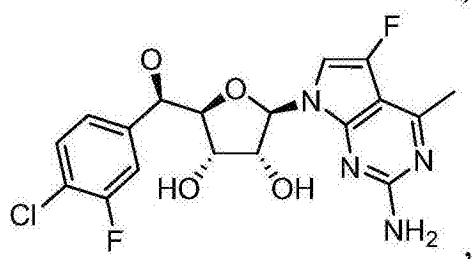






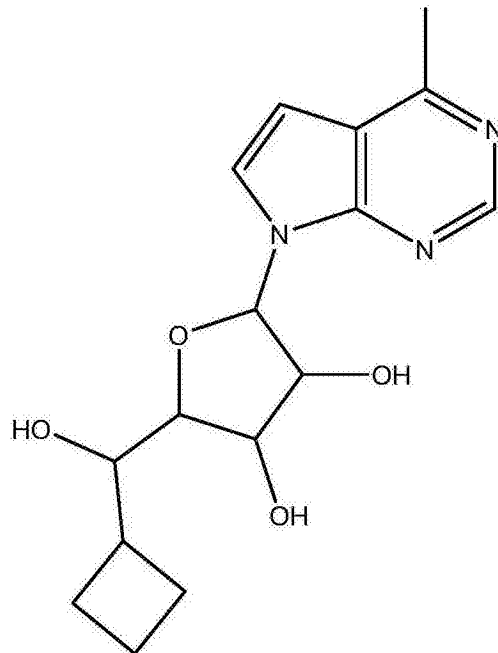
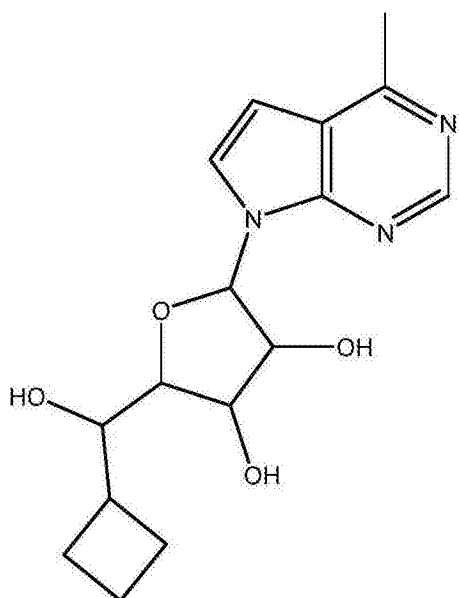


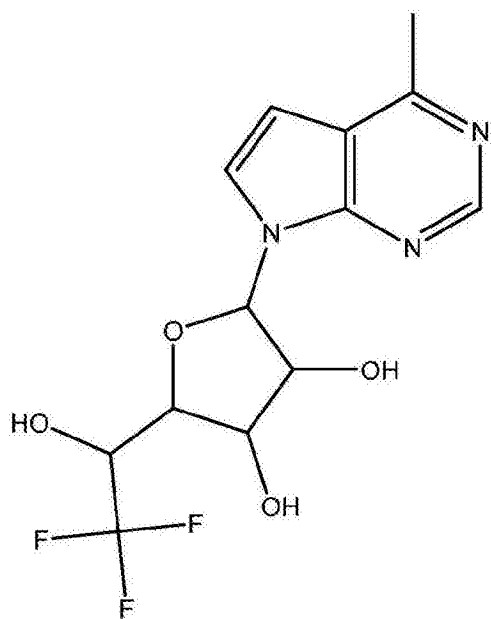
和



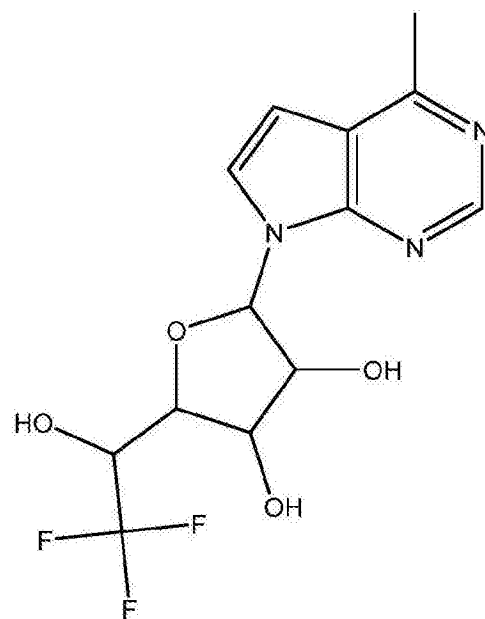
或其药学上可接受的盐。

18. 化合物, 选自:

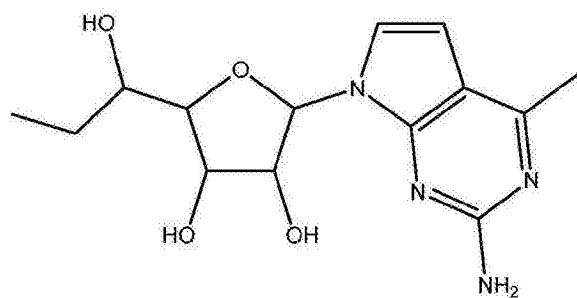




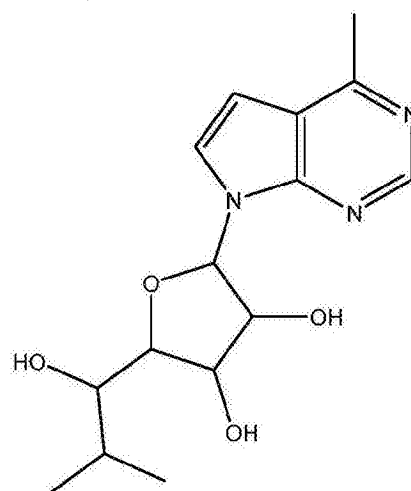
,



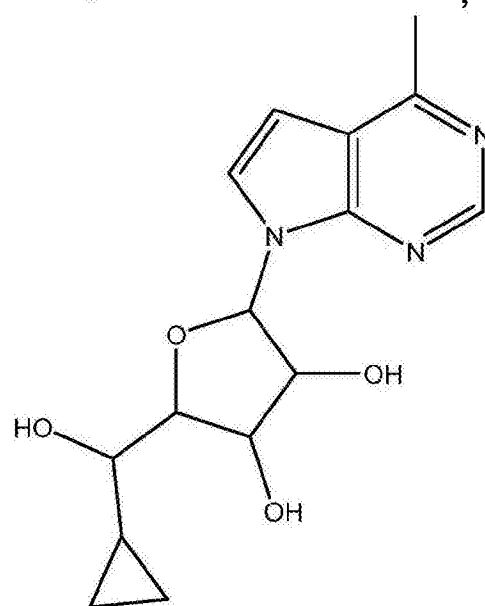
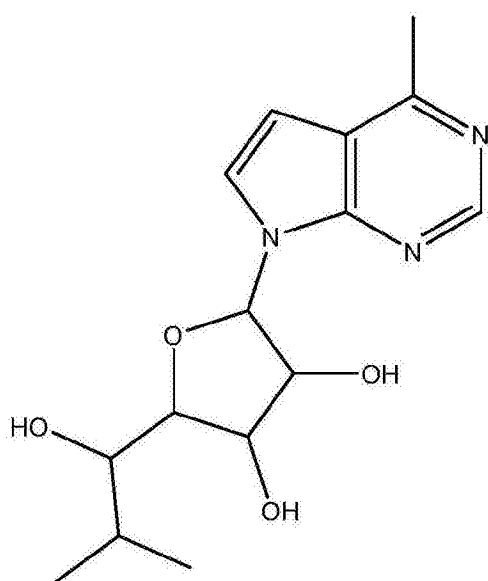
,



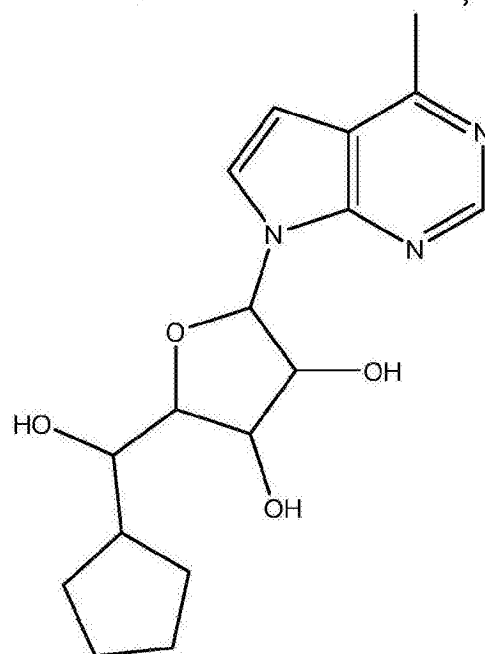
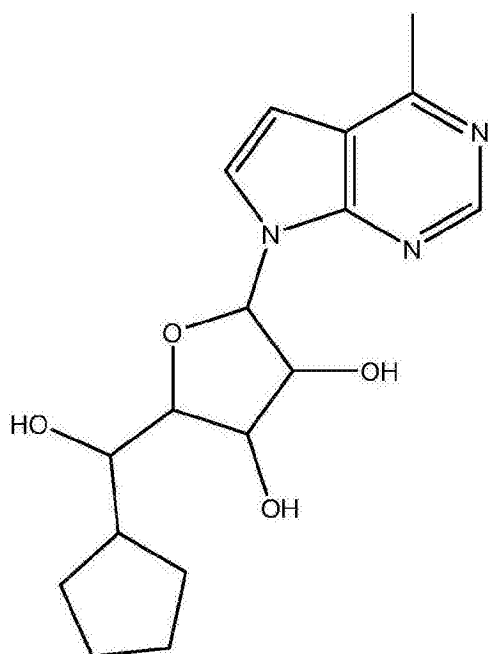
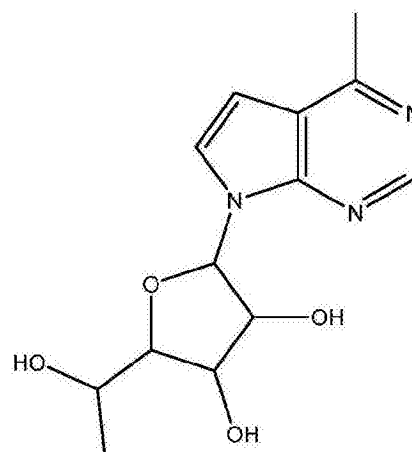
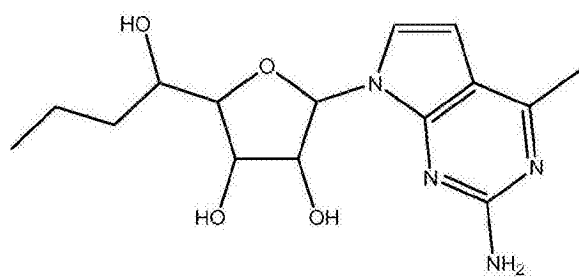
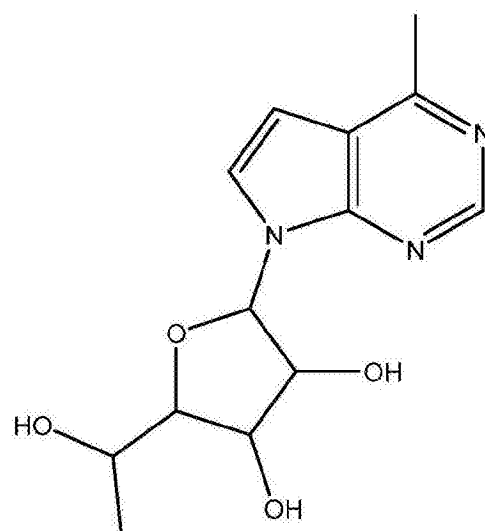
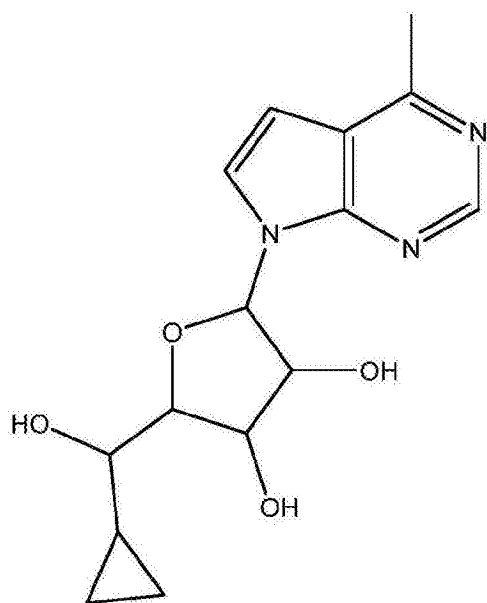
,

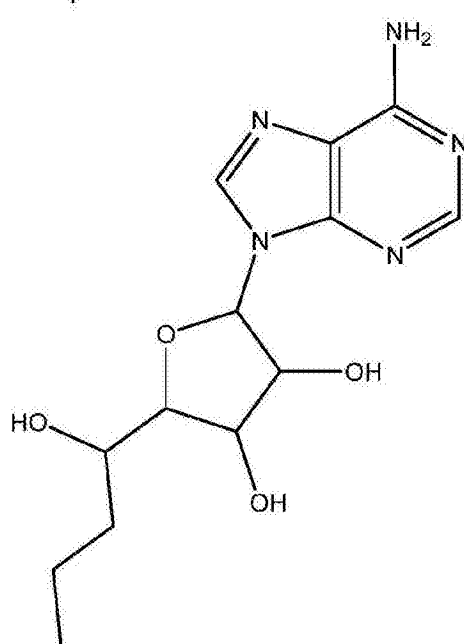
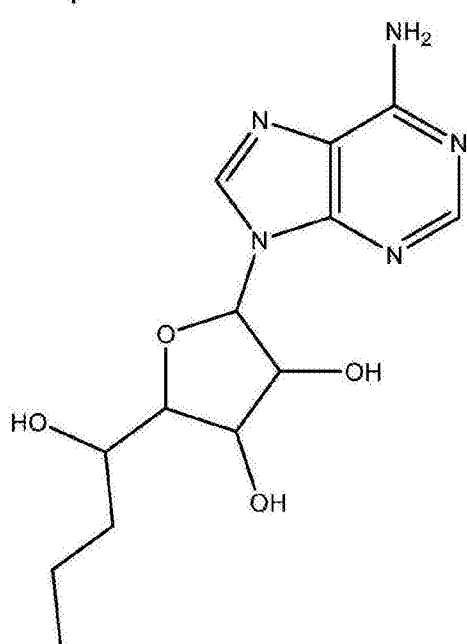
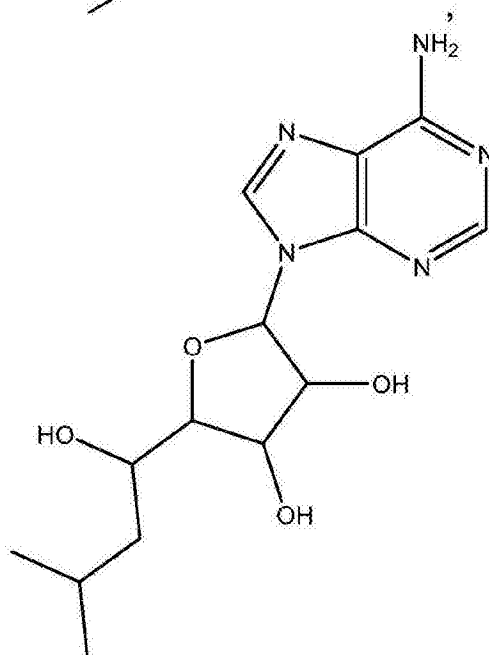
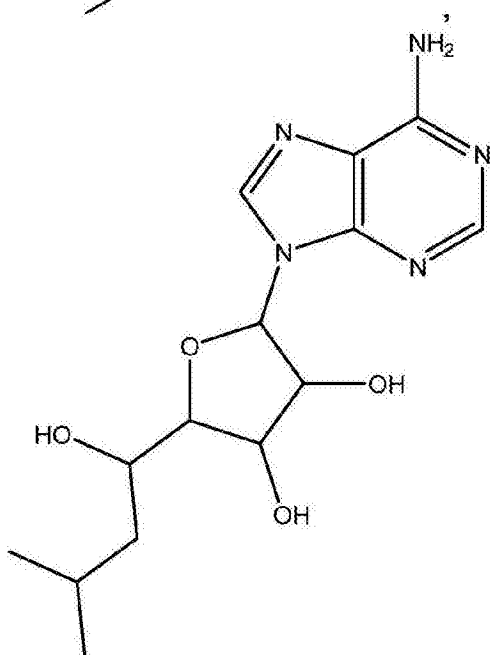
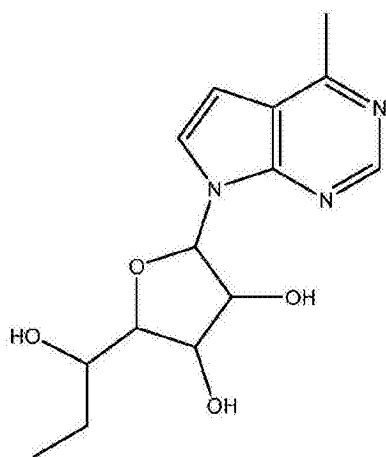
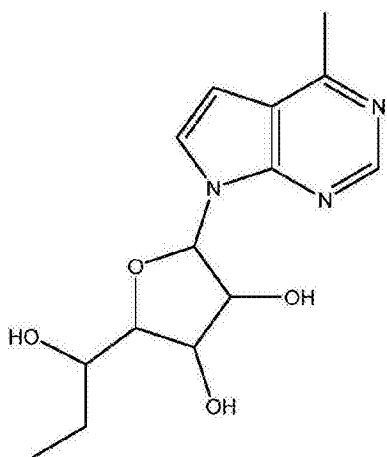


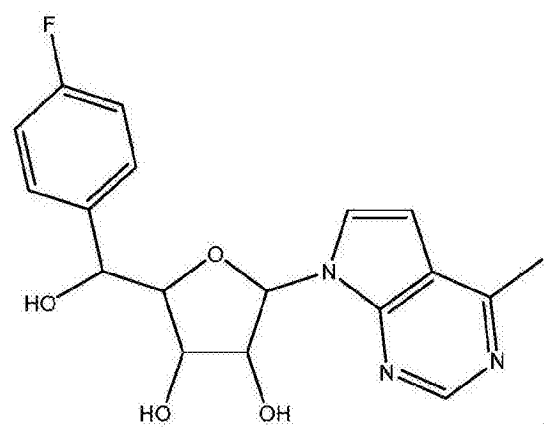
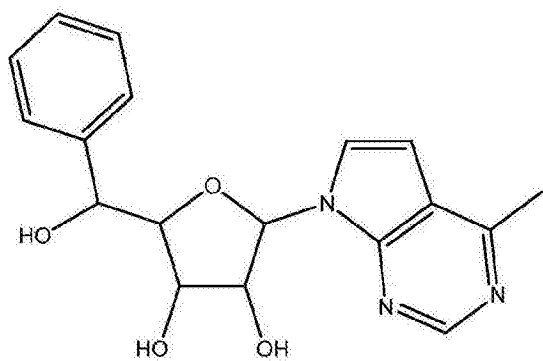
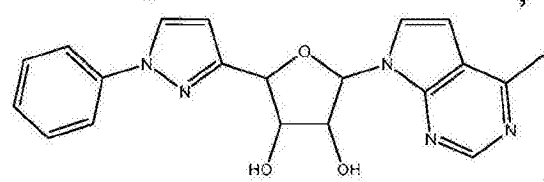
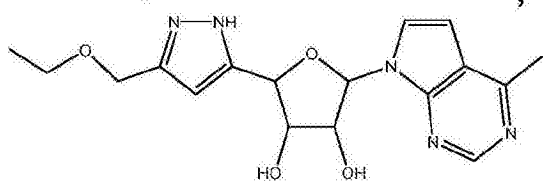
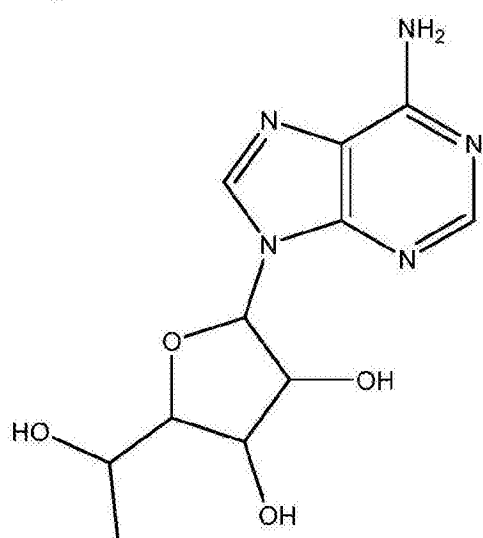
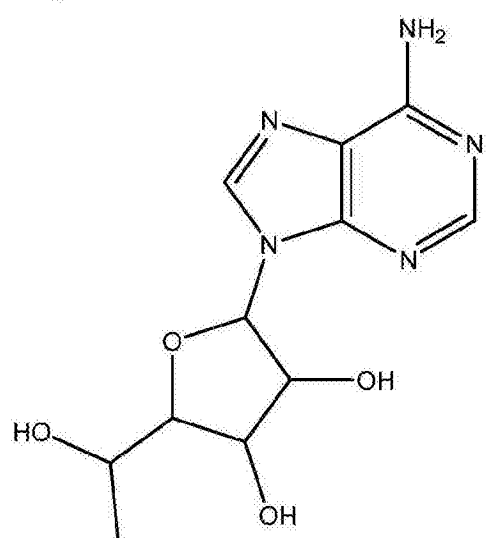
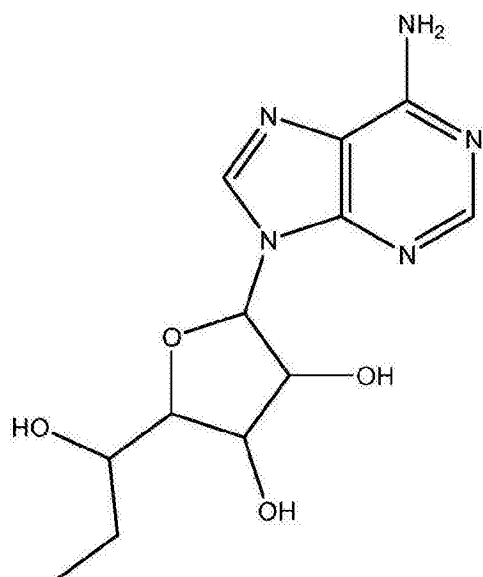
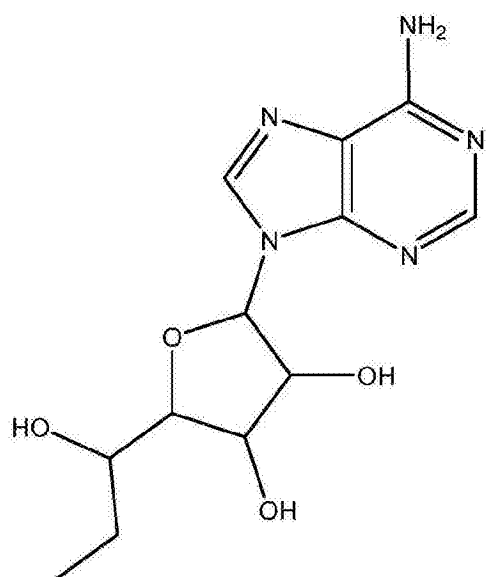
,

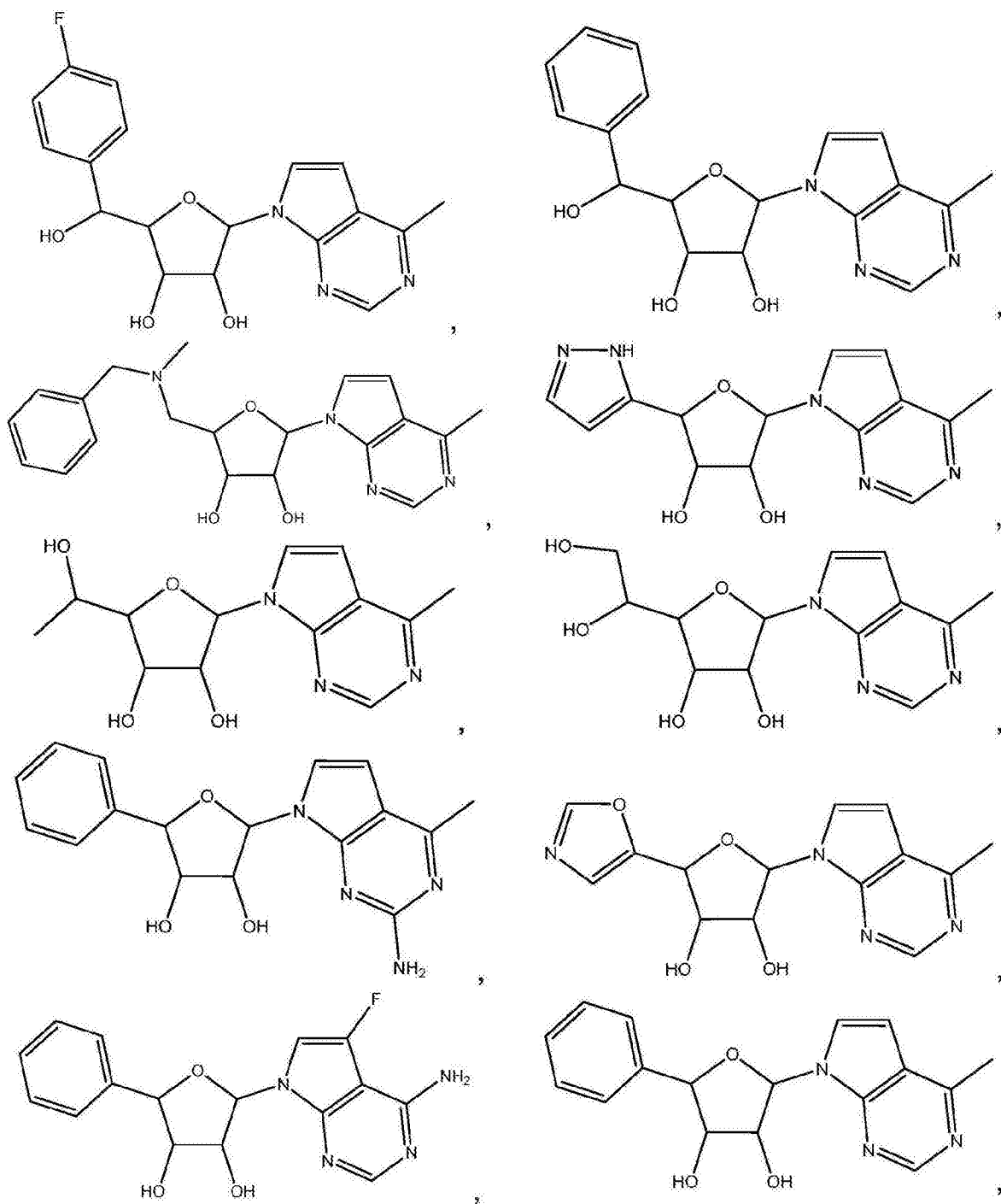


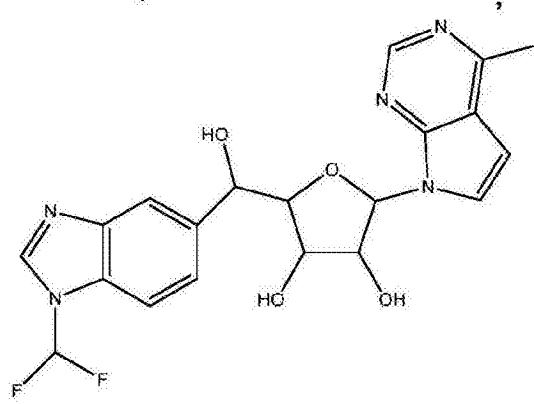
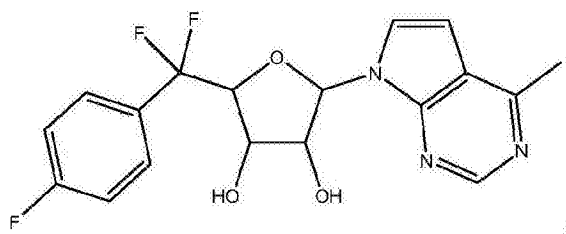
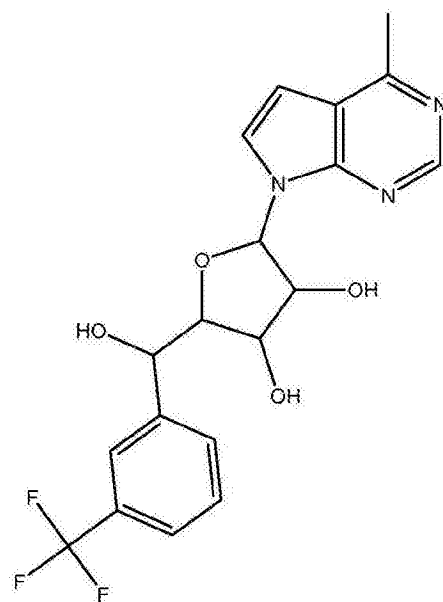
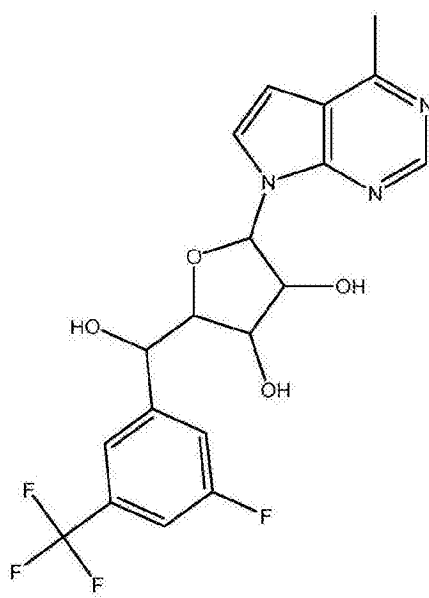
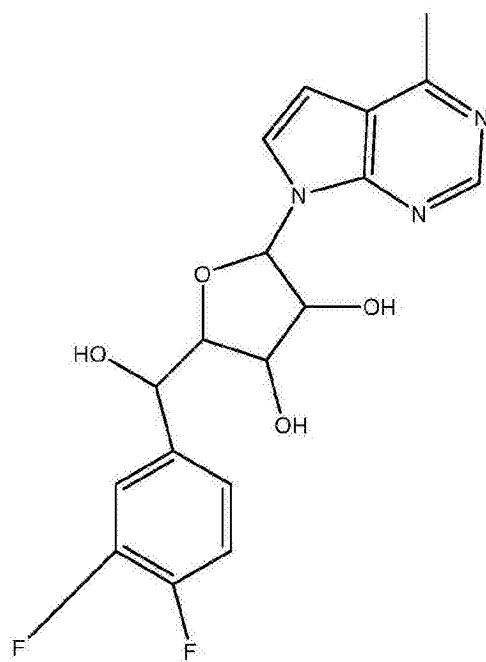
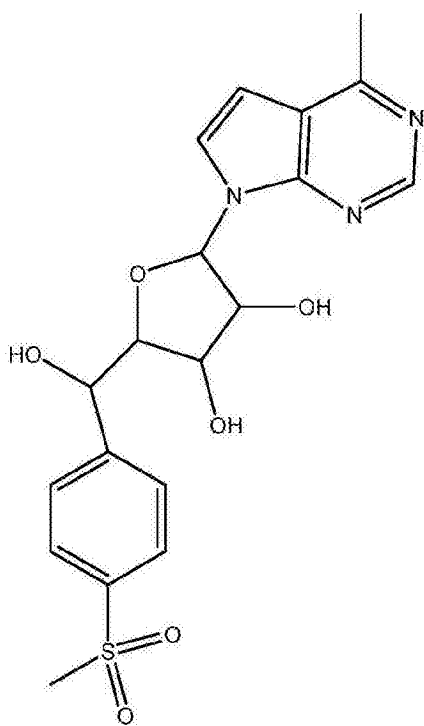
,

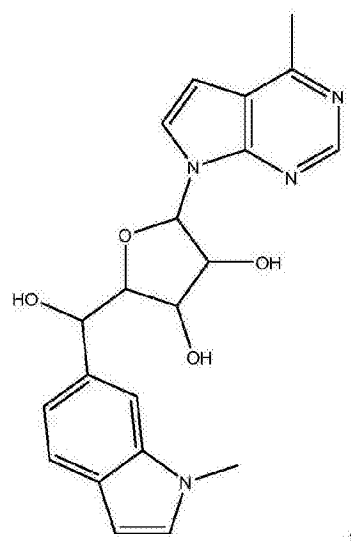
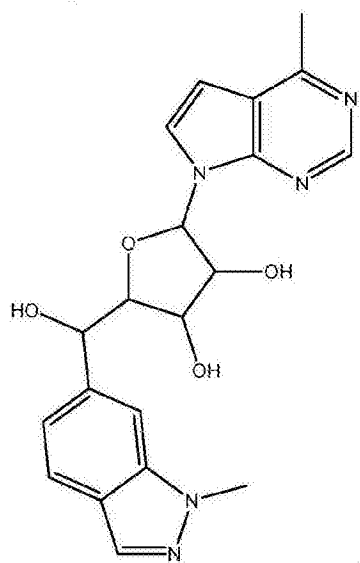
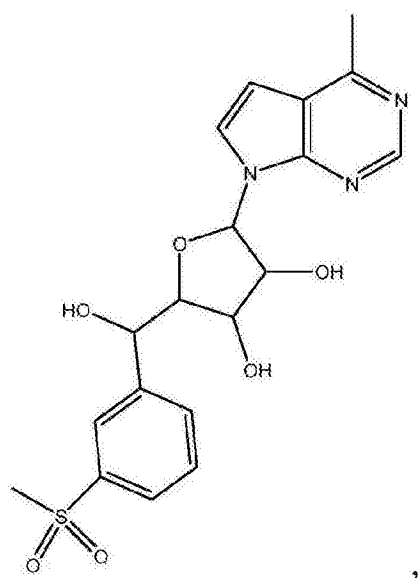
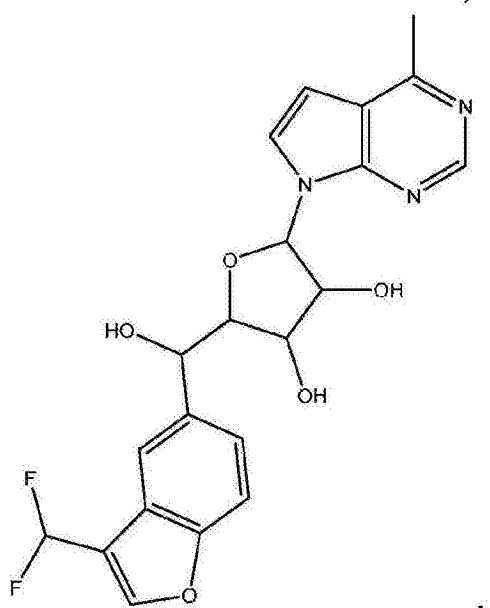
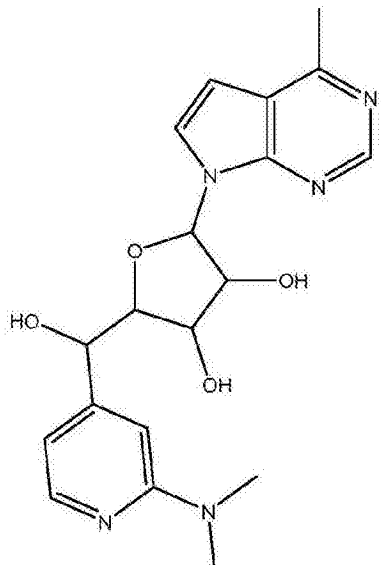
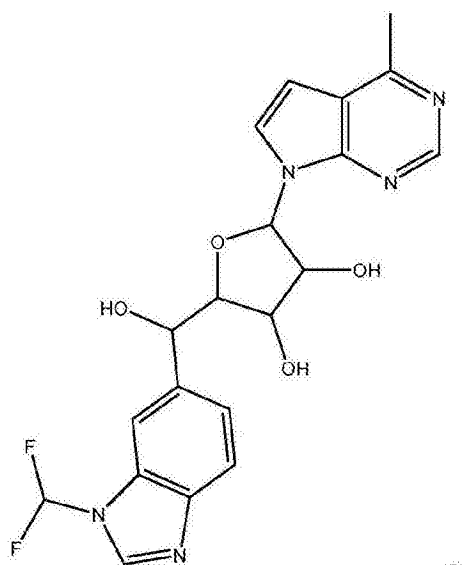


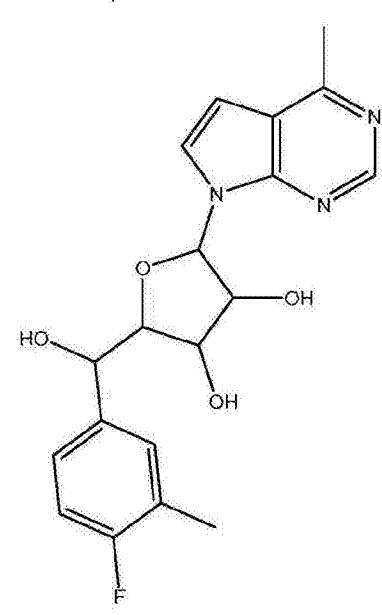
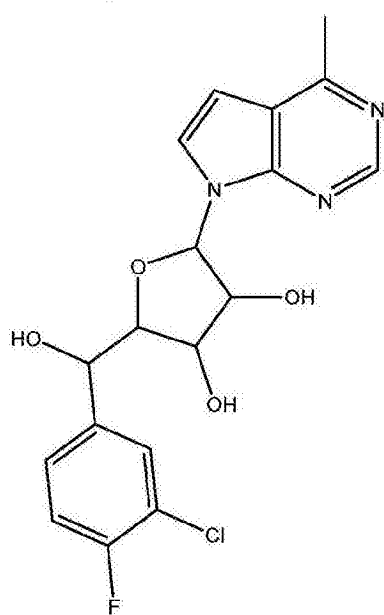
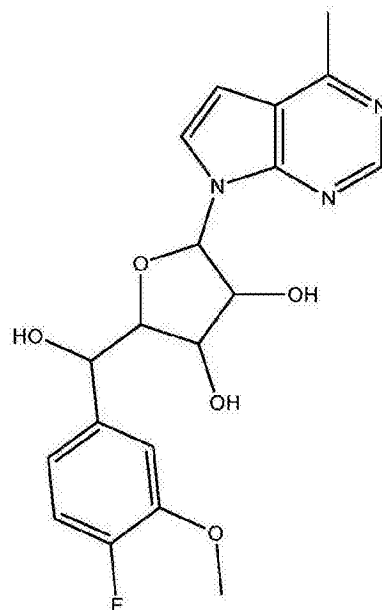
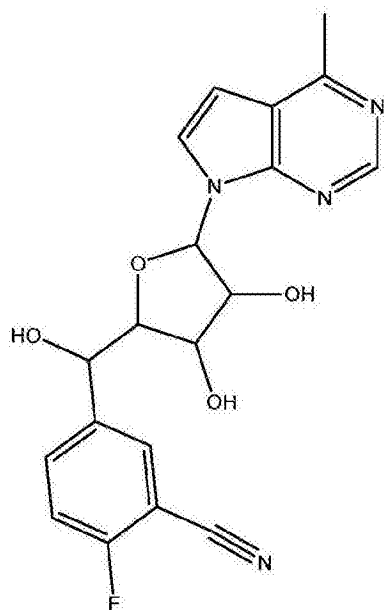
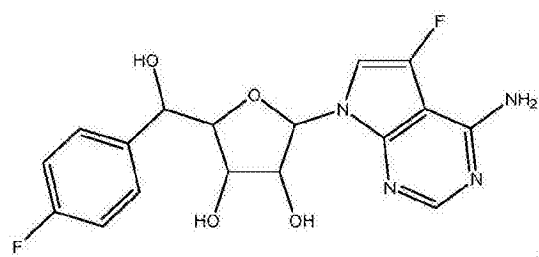
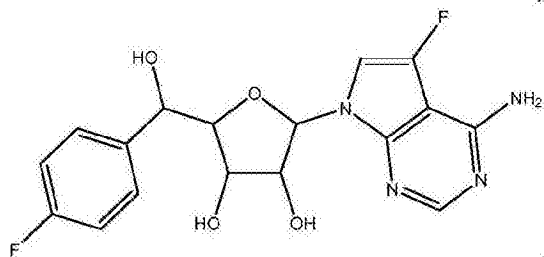
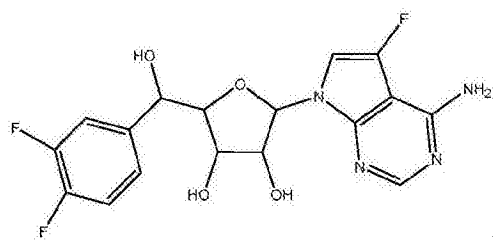
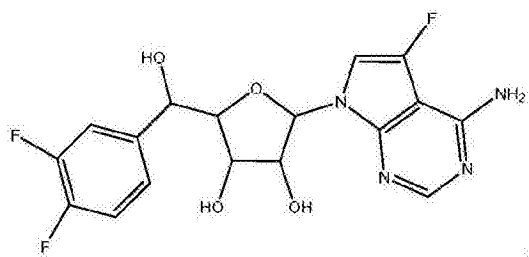


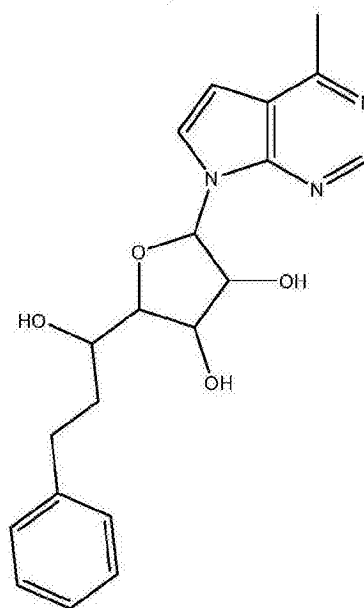
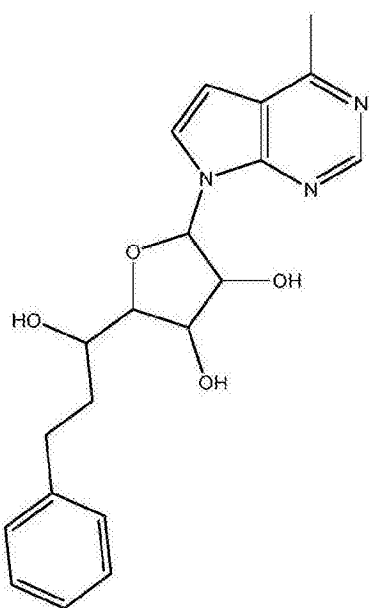
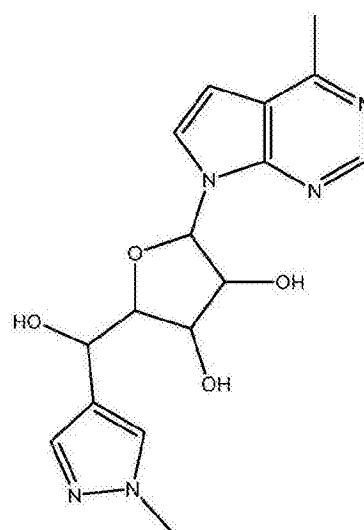
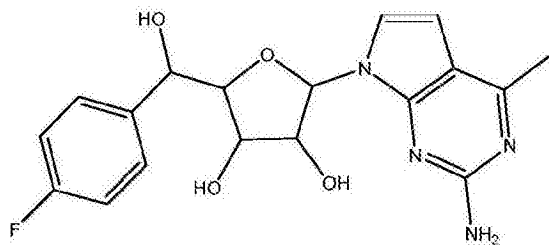
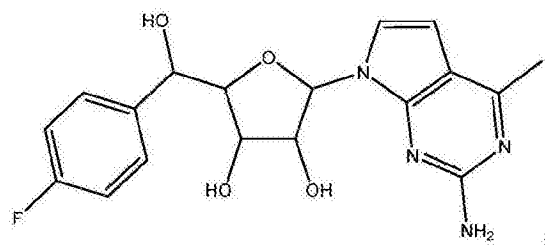
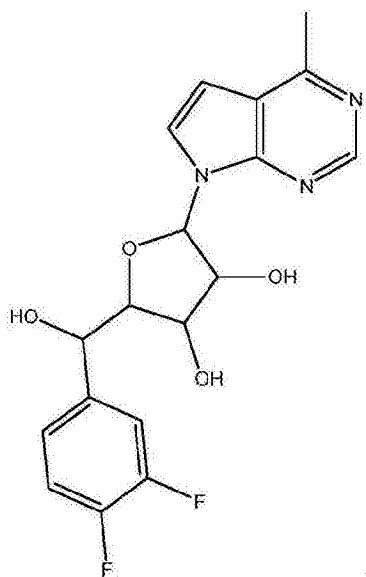


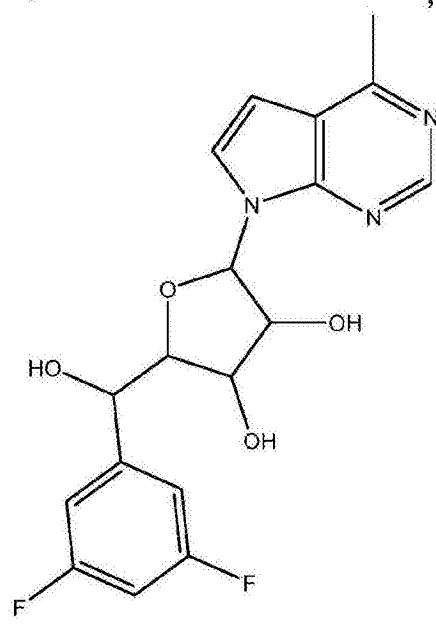
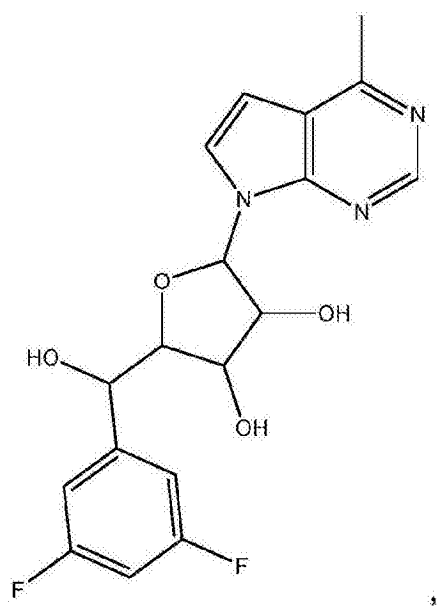
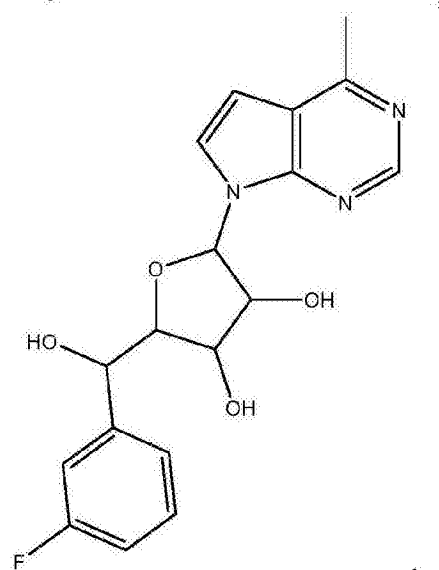
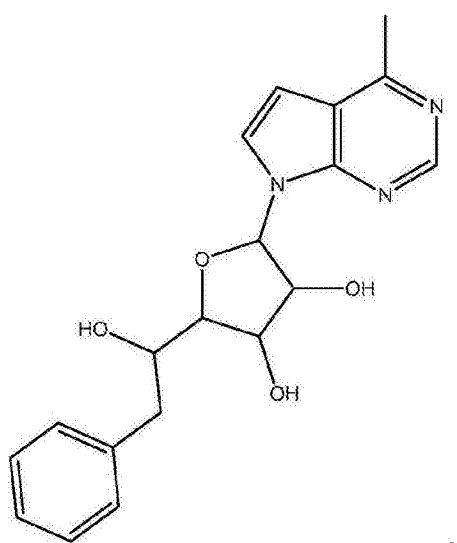
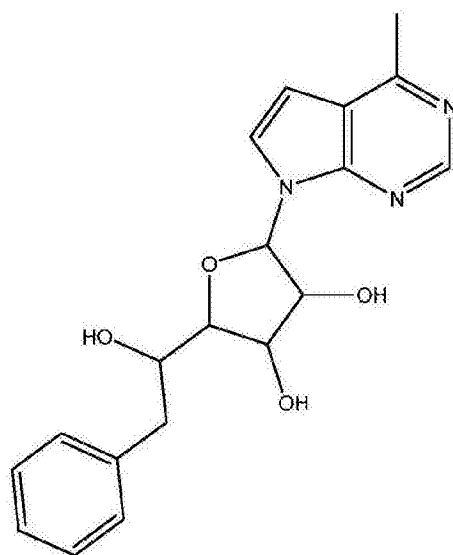
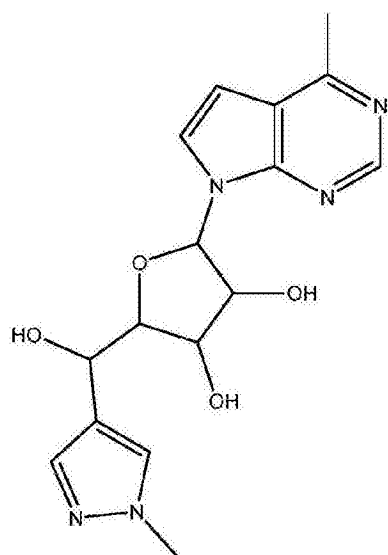


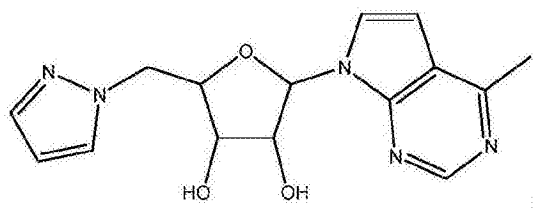
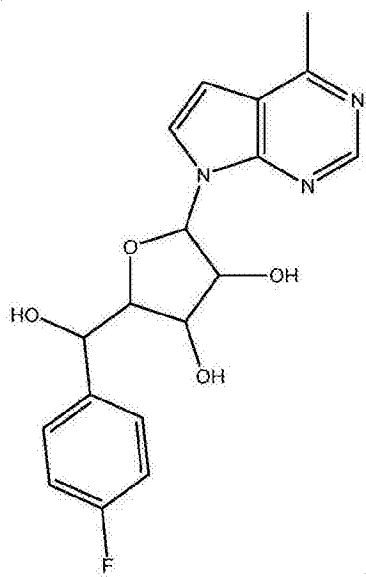
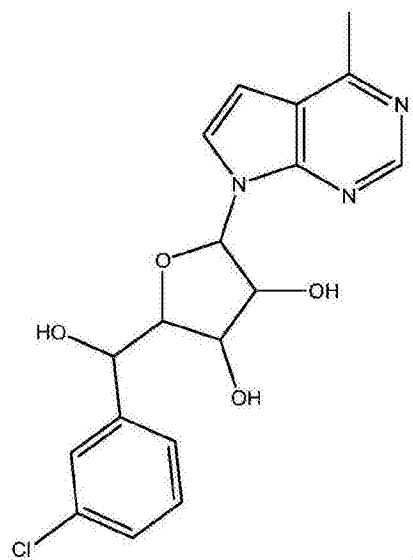
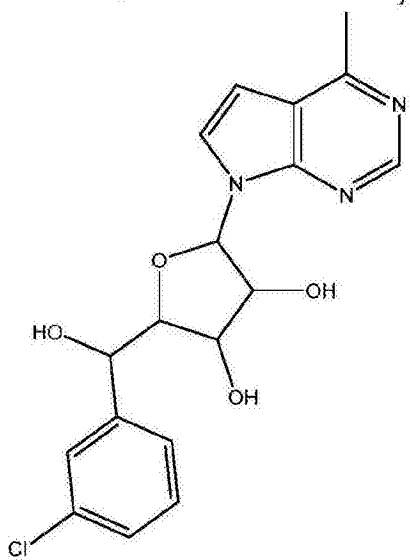
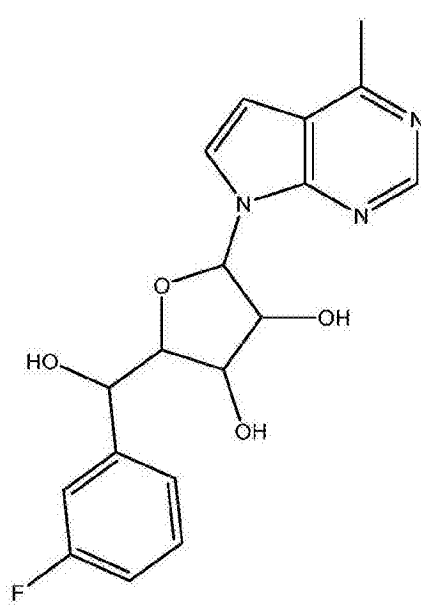
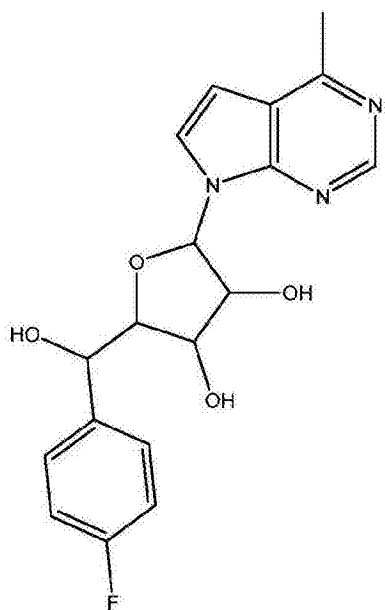


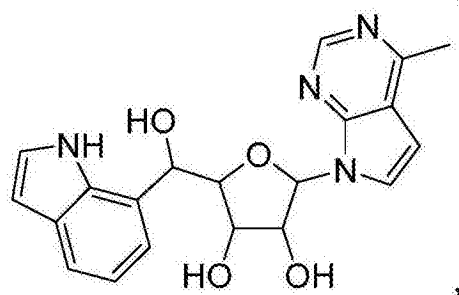
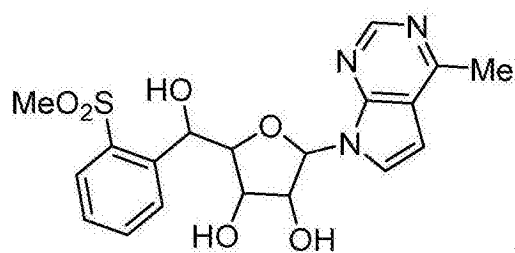
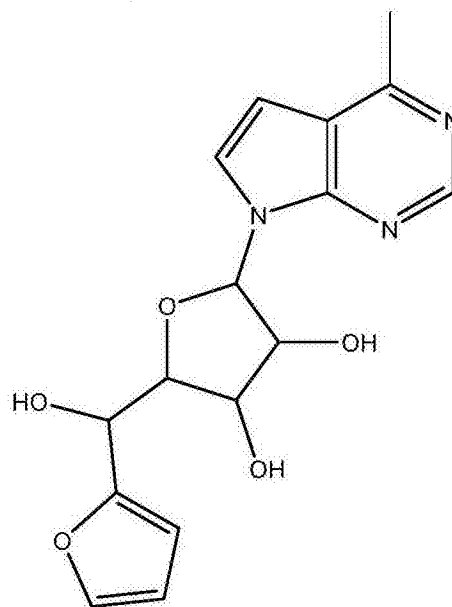
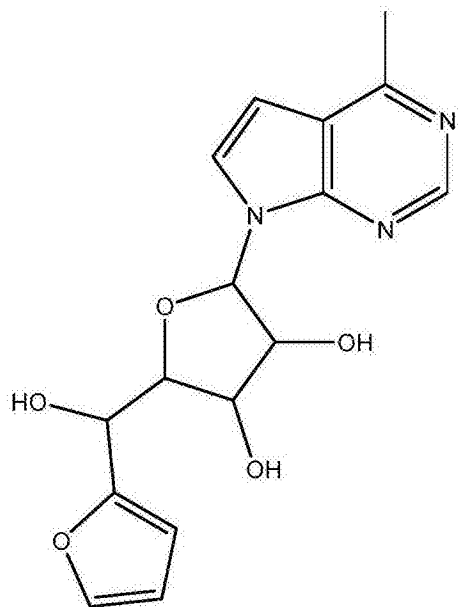
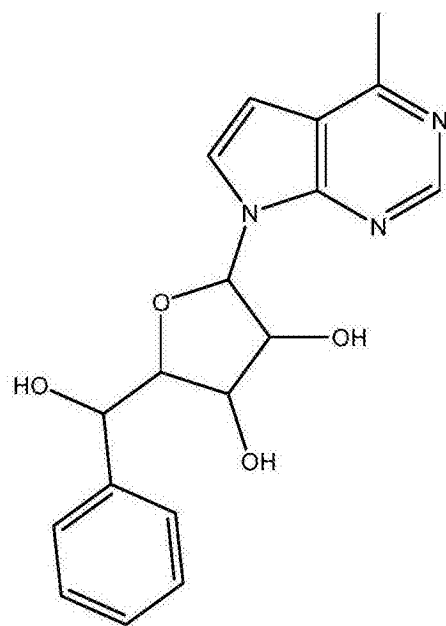
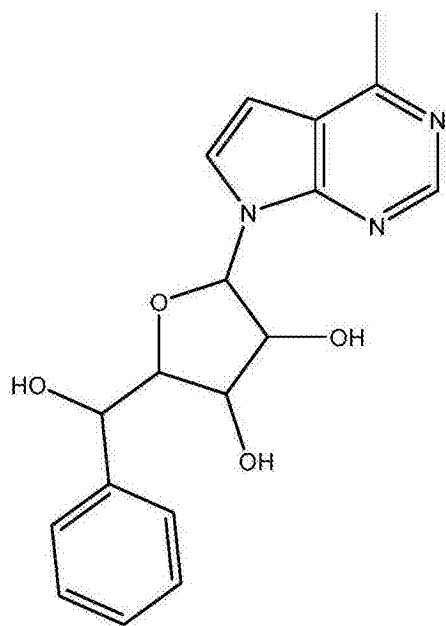


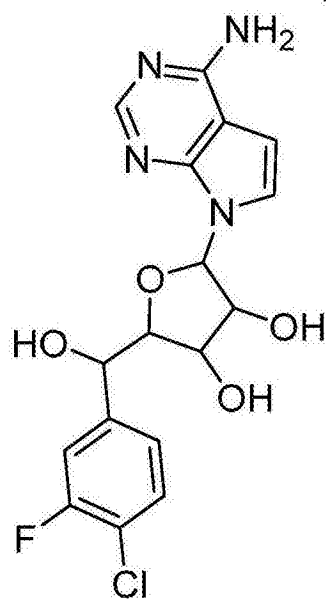
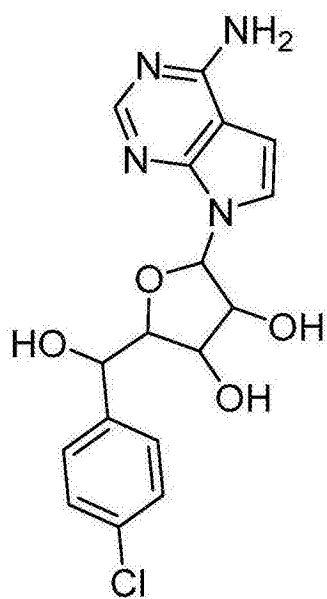
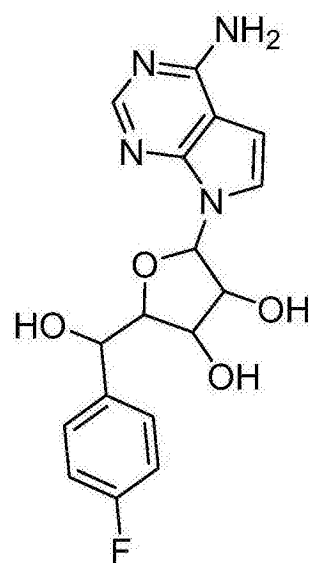
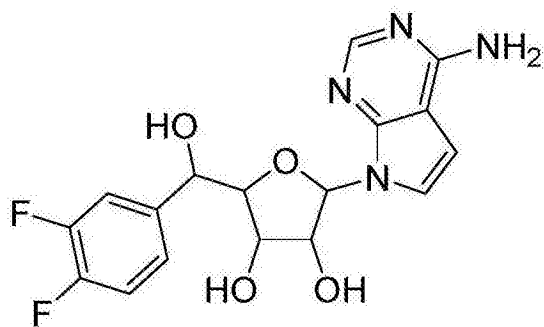
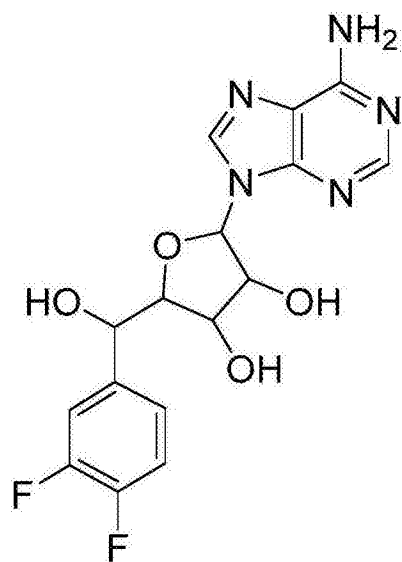
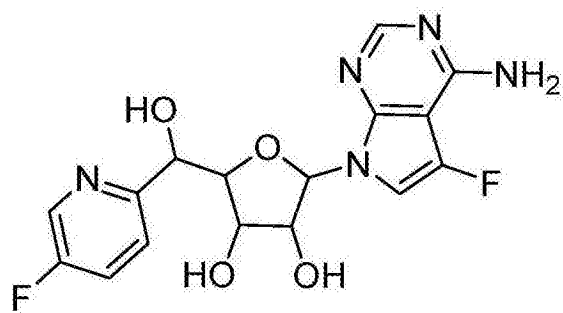


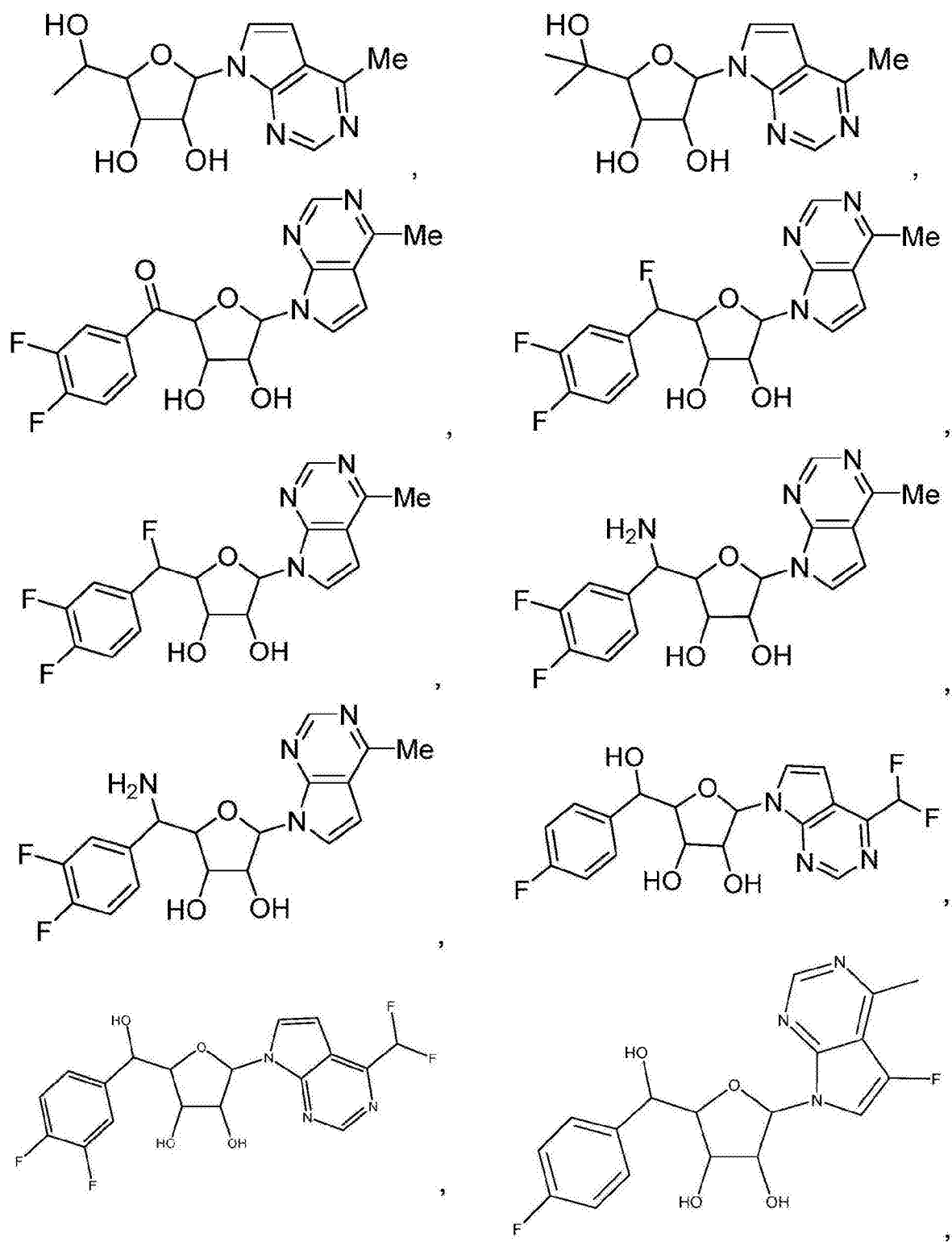


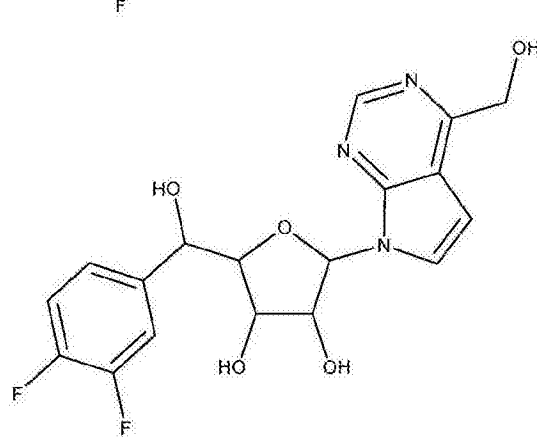
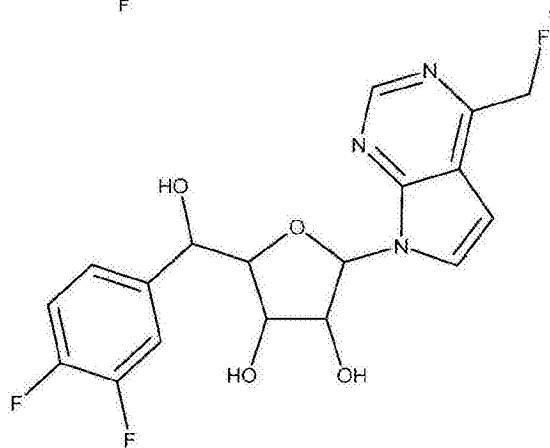
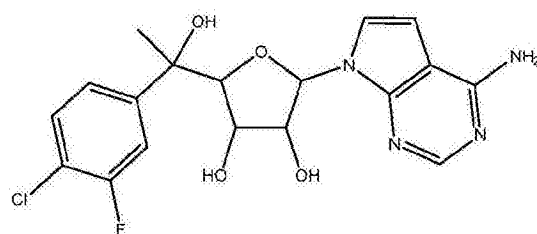
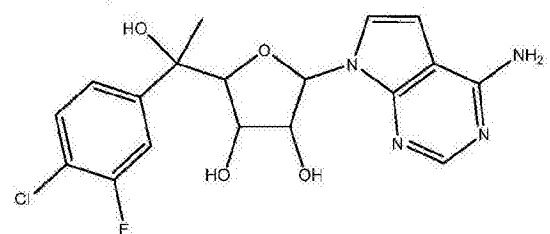
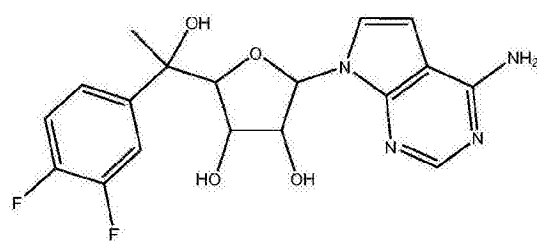
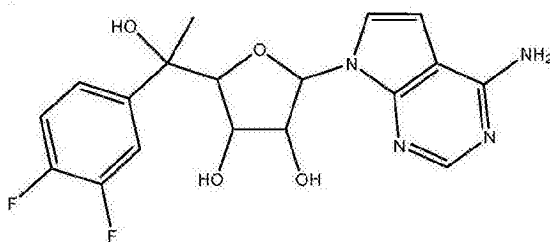
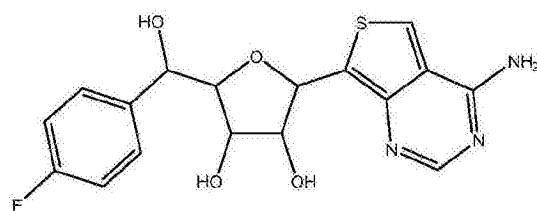
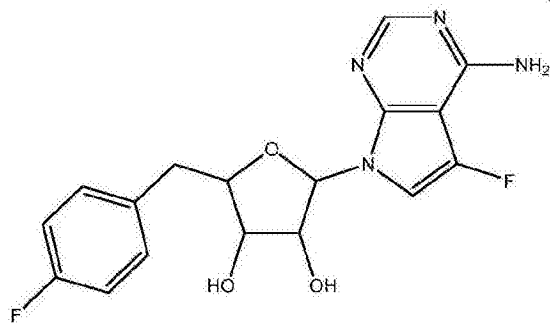
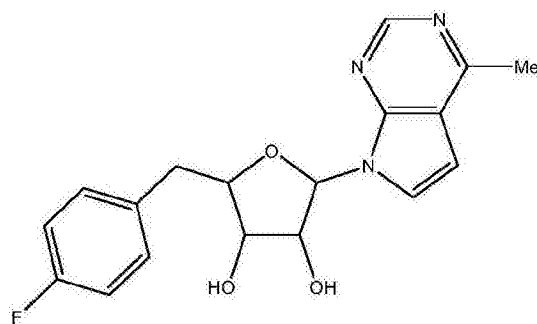
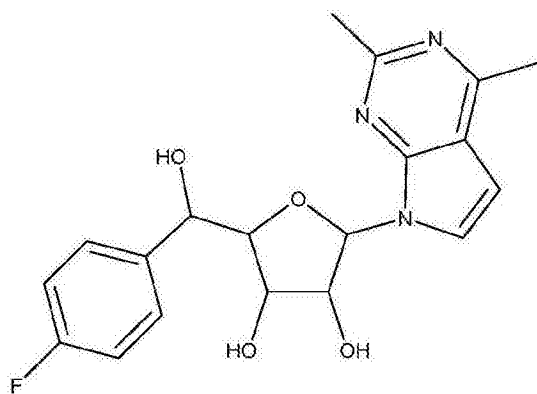


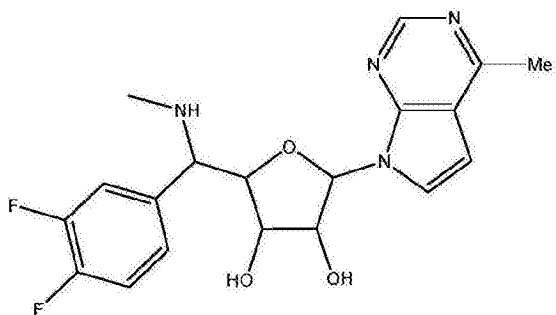




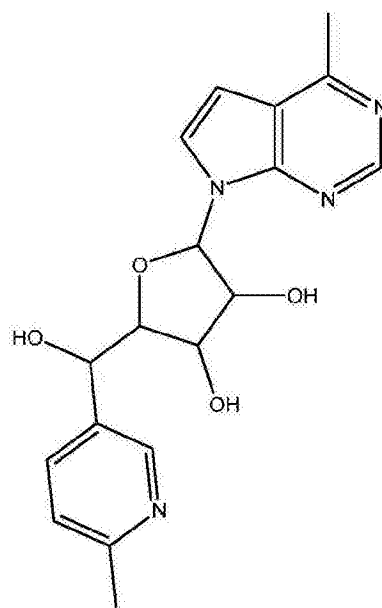




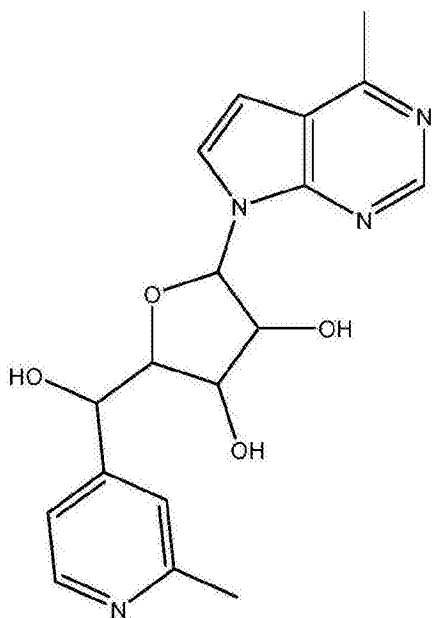




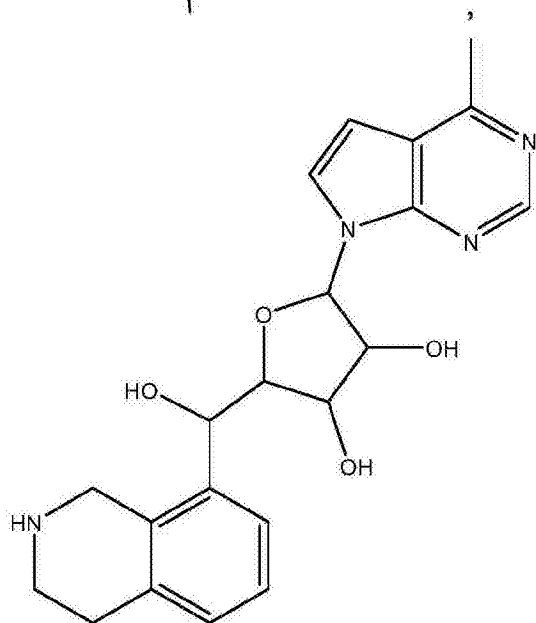
,



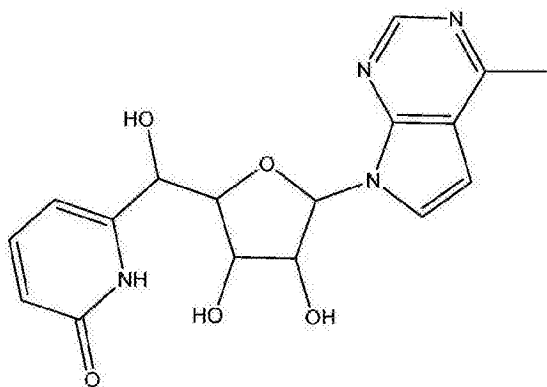
,



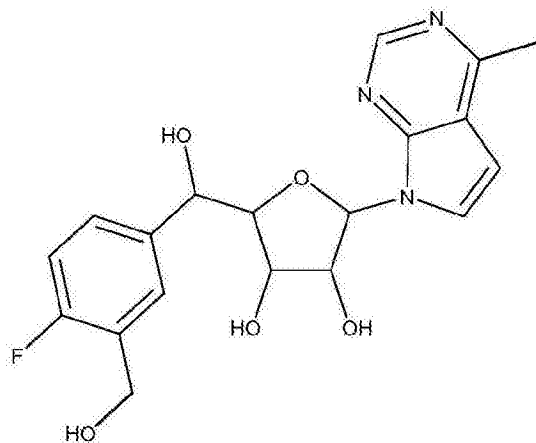
,



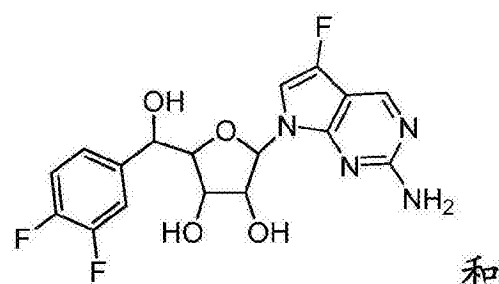
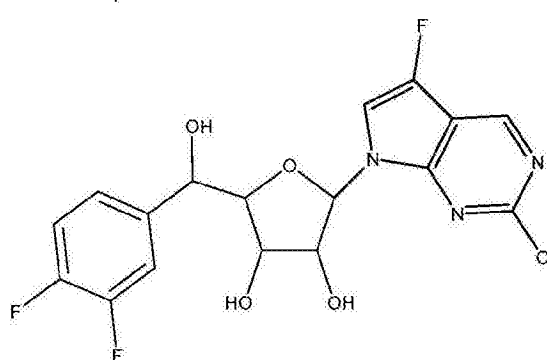
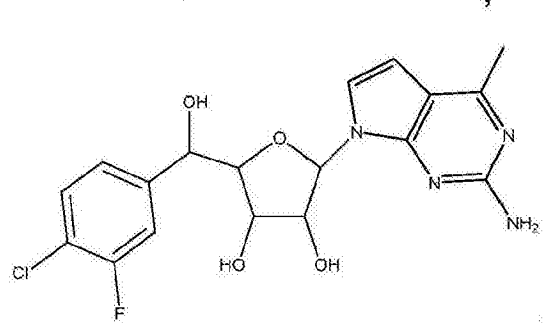
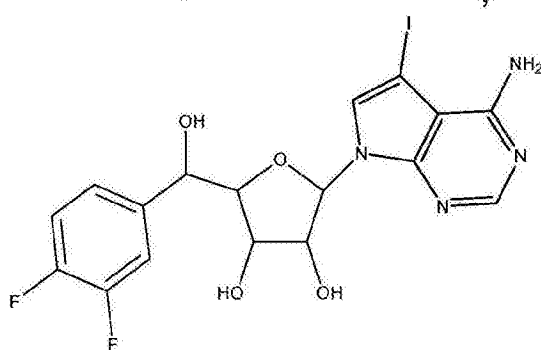
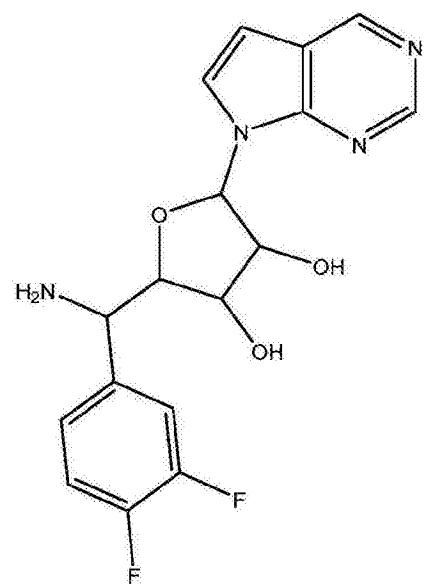
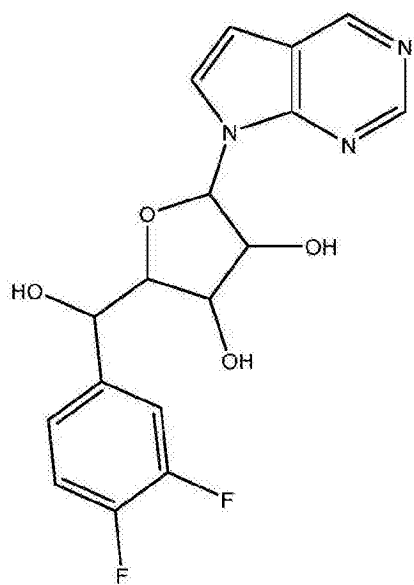
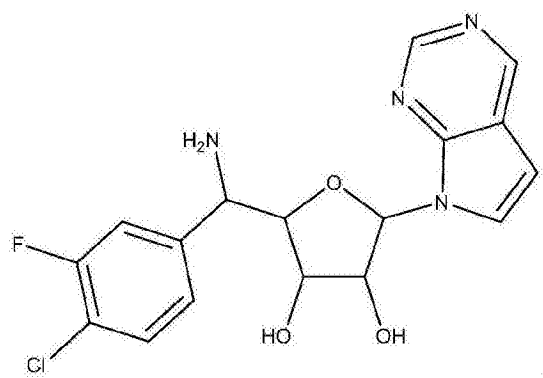
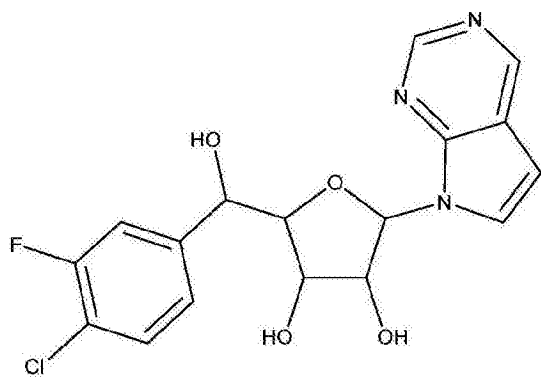
,



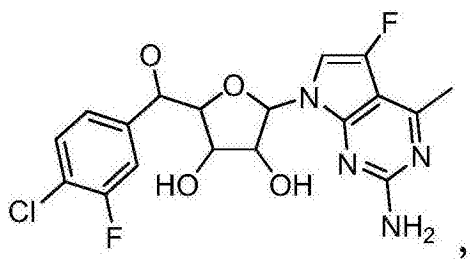
,



,



和



或其药学上可接受的盐。

19. 药物组合物, 包含权利要求1-18任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

20. 治疗哺乳动物的异常细胞生长的方法, 该方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的权利要求1-18任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 权利要求20的方法, 其中所述异常细胞生长是癌症。

22. 权利要求21的方法, 其中所述癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

23. 权利要求1-18任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的异常细胞生长的药剂中的用途。

24. 权利要求23的用途, 其中所述异常细胞生长是癌症。

25. 权利要求24的用途, 其中所述癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

用作抗癌药的取代的核苷衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及用于治疗哺乳动物异常细胞生长如癌症的新型核苷衍生物。本发明还涉及使用这类化合物治疗哺乳动物、特别是人异常细胞生长的方法以及作为抗癌药的药物组合物。

[0002] 发明背景

[0003] 通过甲基化对精氨酸残基的翻译后修饰对于许多关键的细胞过程是重要的,包括染色质重建、基因转录、蛋白质翻译、信号转导、RNA剪接和细胞增殖。精氨酸甲基化由蛋白精氨酸甲基转移酶 (PRMT) 催化。总计存在9个PRMT成员,并且8个已经报告了对靶底物的酶活性。

[0004] 酶的蛋白精氨酸甲基转移酶 (PRMT) 家族利用S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 将甲基转移到靶蛋白上的精氨酸残基上。I型PRMT催化单-甲基精氨酸和不对称二-甲基精氨酸的形成,而II型PRMT催化单-甲基精氨酸和对称二-甲基精氨酸。PRMT5是一种II型酶,其2次将甲基从SAM转移到精氨酸的两个 ω -胍基氮原子上,导致蛋白质底物的 ω -NG、N'G二-对称甲基化。

[0005] 在细胞核和细胞质中发现PRMT5蛋白,且其具有多种蛋白质底物例如组蛋白、录因子和剪接体蛋白。PRMT5具有结合配偶体Mep50 (methylosome蛋白50),并且在多种蛋白质复合物中起作用。PRMT5与染色质重建复合物 (SWI/SNF, NuRD) 结合,且通过组蛋白的甲基化外遗传控制牵涉发育、细胞增殖和分化的基因 (Karkhanis, V. 等人, Versatility of PRMT5 Induced methylation in Growth Control and Development, Trends Biochem Sci 36 (12) 633-641 (2011))。PRMT5还通过结合蛋白质复合物控制基因表达,所述蛋白质复合物补充PRMT5以使几种转录因子p53 (Jansson, M. 等人, Arginine methylation Regulates the p53 Response, Nat. Cell Biol. 10, 1431-1439 (2008)) ; E2F1 (Zheng, S. 等人, Arginine methylation-Dependent Reader-Writer Interplay Governs Growth Control by E2F-1, Mol Cell 52 (1), 37-51 (2013))、HOXA9 (Bandyopadhyay, S. 等人, HOXA9 methylation by PRMT5 is Essential for Endothelial Cell Expression of Leukocyte Adhesion Molecules, Mol. Cell. Biol. 32 (7) :1202-1213 (2012)) 和NF κ B (Wei, H. 等人, PRMT5 dimethylates R30 of the p65 Subunit to Activate NF κ B, PNAS 110 (33), 13516-13521 (2013)) 甲基化。在胞质中,PRMT5具有不同组底物,它们牵涉另外的细胞功能,包括RNA剪接 (Sm蛋白)、高尔基体装配 (gm130)、核糖体生物来源 (RPS10)、piRNA介导的基因沉默 (Piwi proteins) 和EGFR信号传导 (Karkhanis, 2011)。

[0006] 涉及PRMT5的另外的论文包括: Aggarwal, P. 等人, (2010) Nuclear Cyclin D1/CDK4 Kinase Regulates CUL4B Expression and Triggers Neoplastic Growth via Activation of the PRMT5 Methyltransferase, Cancer Cell 18:329-340; Bao, X. 等人, Overexpression of PRMT5 Promotes Tumor Cell Growth and is Associated with Poor Disease Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer, J Histochem Cytochem 61: 206-217 (2013); Cho E. 等人, Arginine Methylation Controls Growth Regulation by E2F1, EMBO J. 31 (7) 1785-1797 (2012); Gu, Z. 等人, Protein Arginine Methyltransferase

5Functions in Opposite Ways in the Cytoplasm and Nucleus of Prostate Cancer Cells, PLoS One 7 (8) e44033 (2012); Gu, Z. 等人, Protein Arginine Methyltransferase 5 is Essential for Growth of Lung Cancer Cells, Biochem J. 446: 235-241 (2012); Kim, J. 等人, Identification of Gastric Cancer Related Genes Using a cDNA Microarray Containing Novel Expressed Sequence Tags Expressed in Gastric Cancer Cells, Clin Cancer Res. 11 (2) 473-482 (2005); Nicholas, C. 等人, PRMT5 is Upregulated in Malignant and Metastatic Melanoma and Regulates Expression of MITF and p27 (Kip1), PLoS One 8 (9) e74710 (2012); Powers, M. 等人, Protein Arginine Methyltransferase 5 Accelerates Tumor Growth by Arginine Methylation of the Tumor Suppressor Programmed Cell Death 4, Cancer Res. 71 (16) 5579-5587 (2011); Wang, L. 等人, Protein Arginine Methyltransferase 5 Suppresses the Transcription of the RB Family of Tumor Suppressors in Leukemia and Lymphoma Cells, Mol. Cell Biol. 28 (20), 6262-6277 (2008)。

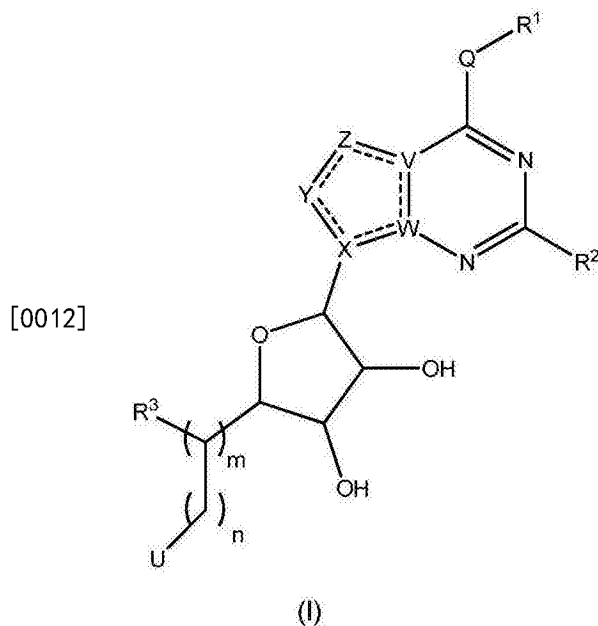
[0007] PRMT5在许多癌症中超表达并且已经在患者样品和细胞系中被观察到,包括B-细胞淋巴瘤和白血病(Wang, 2008)以及如下实体瘤:胃(Kim 2005)、食道(Aggarwal, 2010)、乳腺(Powers, 2011)、肺(Gu, 2012)、前列腺(Gu, 2012)、黑色素瘤(Nicholas 2012)、结肠(Cho, 2012)和卵巢(Bao, 2013)。在这些癌症的许多中,PRMT5超表达与预后差相关。PRMT5底物的异常精氨酸甲基化与包括癌症在内的另外的适应征相关,例如代谢性疾病、炎症和自身免疫疾病和血红蛋白病(hemaglobinopathies)。

[0008] 发明概述

[0009] 由于在调节不同生物过程中的作用,所以PRMT5是使用小分子抑制剂调节的富有吸引力的靶标。迄今为止,已经开发了几种有效的PRMT5抑制剂,但尚无PRMT5抑制剂进入临床。

[0010] 下述本发明化合物的实施方案的每一种可以与本文所述的与所组合的实施方案不一致的化合物的任意其他实施方案组合。此外,下文描述本发明的实施方案各自在其范围内关注本发明化合物的药学上可接受的盐。因此,术语“或其药学上可接受的盐”旨在描述本文所述的所有化合物。

[0011] 本发明包括实施方案,其中提供式(I)的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014] R^1 选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^4 、 SR^4 和 $N(R^4)_2$,其中 R^4 各自独立地是 $A-R^{14}$,其中 A 为不存在、 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$,且 R^{14} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基,或者两个 R^4 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0015] R^2 是氢、卤素、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基或 $N(R^5)_2$,其中 R^5 各自独立地是氢或 (C_1-C_8) 烷基,或者两个 R^5 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0016] R^3 是氢、羟基或 NH_2 ,或者如果 m 是0则 R^3 不存在;

[0017] Q 为不存在或是选自O、S、NH和 (C_1-C_8) 亚烷基的二价部分;

[0018] U 选自 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 杂烷基和 (C_1-C_8) 卤代烷基,其中如果 $m+n=0$ 则 U 不是 CH_2 -羟基,且其中如果 $m+n=1$ 且 R^3 是氢则 U 不是羟基,其中 U 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2-C_8)$ 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 ,且其中 R^6 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^7)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基,其中 R^7 各自是氢或 (C_1-C_8) 烷基,或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0019] V 是N或C,其中如果 V 形成双键则 V 是碳;

[0020] W 是N或C,其中如果 W 形成双键则 W 是碳;

[0021] X 是N或C,其中如果 X 形成双键则 X 是碳;

[0022] Y 是 CR^{10} 、 N 、 NR^{10} 、O或S,其中 R^{10} 各自独立地选自氢、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 SH 、 $S-$ (C_1-C_8) 烷基和 Y 是 CR^{10} 时的 $N(R^{11})_2$,其中当 Y 是 CR^{10} 或 N 时 $-Y$ 与相邻的环成员形成双键,且其中 R^{11} 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基,或者两个 R^{11} 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,或者 Y 是 $C(R^{10})_2$ 且两个 R^{10} 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

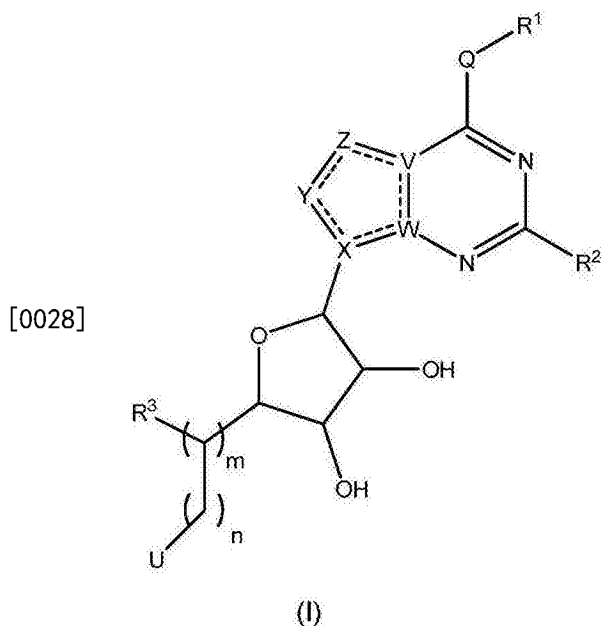
[0023] Z是 CR^{12} 、N、 NR^{12} 、O或S,其中 R^{12} 各自独立地选自氢、(C₁-C₈)烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、氟、氯、溴、SH、S-(C₁-C₈)烷基和 $N(R^{13})_2$,其中如果Z为 CR^{12} 或N则它与相邻的环成员形成双键,其中 R^{13} 各自独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₅-C₁₂)芳基或5-12元杂芳基,或者两个 R^{13} 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,且其中如果X是N,V是C,W是C且Y是 CR^{10} 则Z不是 NR^{12} ,或者Z是 $C(R^{12})_2$ 且两个 R^{12} 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

[0024] -----各自是任选的键,其中不超过两个不相邻的-----可以存在;

[0025] m是0-1;且

[0026] n是0-1。

[0027] 本发明还提供(I)的化合物:



[0029] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0030] R^1 选自(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)卤代烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、3-12元杂环基、 OR^4 、 SR^4 和 $N(R^4)_2$,其中 R^4 各自独立地是A- R^{14} ,其中A为不存在、(C₁-C₃)烷基、-C(O)-或-SO₂-,且 R^{14} 是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基或3-12元杂环基,或者两个 R^4 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

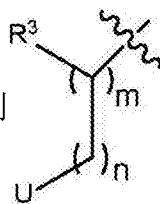
[0031] R^2 是氢、卤素、(C₁-C₈)烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基或 $N(R^5)_2$,其中 R^5 各自独立地是氢或(C₁-C₈)烷基,或者两个 R^5 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0032] R^3 是氢、羟基或 NH_2 ,或者如果m是0则 R^3 不存在;

[0033] Q为不存在或是选自O、S、NH和(C₁-C₈)亚烷基的二价部分;

[0034] U选自 OR^6 、 SR^6 、 $N(R^6)_2$ 、(C₁-C₈)烷基- $N(R^6)_2$ 、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、3-12元杂环基、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)杂烷基和(C₁-C₈)卤代烷基,其中如果m+n=0则U不是CH₂-羟基,且其中如果m+n=1且 R^3 是氢则U不是羟基,其中U任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷基- $N(R^6)_2$ 、O(C₂-C₈)烷基- $N(R^6)_2$ 、(C₁-C₈)卤代烷基、羟基、(C₁-C₈)烷氧基、卤素、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和SO₂ R^6 ,且其中 R^6 各自独立地是氢、(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷基- $N(R^7)_2$ 、(C₅-C₁₂)芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀)环烷基或3-12元杂环基,其中 R^7 各自是

氢或 (C₁-C₈) 烷基, 或者两个 R⁶ 结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-6 元杂环, 其中

如果 -Q-R¹ 是 NH₂ 或 H, 则  不是 -CH₂-SH、-CH₂-S- (C₁-C₈ 烷基)、-CH₂-NH₂、-CH₂ (H) (C₁-

C₈ 烷基或 -CH₂- (C₁-C₈ 烷基)₂;

[0035] V 是 N 或 C, 其中如果 V 形成双键则 V 是碳;

[0036] W 是 N 或 C, 其中如果 W 形成双键则 W 是碳;

[0037] X 是 N 或 C, 其中如果 X 形成双键则 X 是碳;

[0038] Y 是 CR¹⁰、N、NR¹⁰、O 或 S, 其中 R¹⁰ 各自独立地选自氢、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、卤素、SH、S- (C₁-C₈) 烷基和 Y 是 CR¹⁰ 时的 N (R¹¹)₂, 其中当 Y 是 CR¹⁰ 或 N 时 Y 与相邻的环成员形成双键, 且其中 R¹¹ 各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基或 5-12 元杂芳基, 或者两个 R¹¹ 结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-6 元杂环, 或者 Y 是 C (R¹⁰)₂ 且两个 R¹⁰ 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

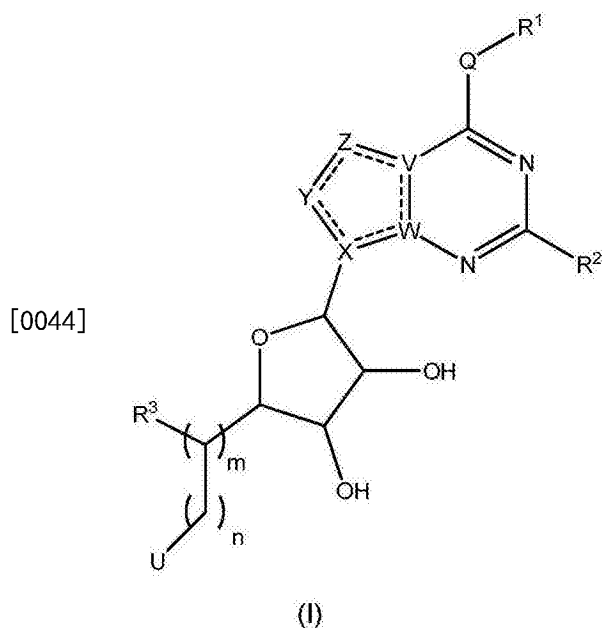
[0039] Z 是 CR¹²、N、NR¹²、O 或 S, 其中 R¹² 各自独立地选自氢、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、氟、氯、溴、SH、S- (C₁-C₈) 烷基和 N (R¹³)₂, 其中如果 Z 为 CR¹² 或 N 则它与相邻的环成员形成双键, 其中 R¹³ 各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基或 5-12 元杂芳基, 或者两个 R¹³ 结合形成包含 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4-6 元杂环, 且其中如果 X 是 N, V 是 C, W 是 C 且 Y 是 CR¹⁰ 则 Z 不是 NR¹², 或者 Z 是 C (R¹²)₂ 且两个 R¹² 与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

[0040] ———各自是任选的键, 其中不超过两个不相邻的———可以存在;

[0041] m 是 0-1; 且

[0042] n 是 0-1。

[0043] 本发明还提供式 (I) 的化合物:



[0045] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0046] R¹ 选自 (C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 卤代烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12 元

杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-12元杂环基、OR⁴、SR⁴和N(R⁴)₂,其中R⁴各自独立地是A-R¹⁴,其中A为不存在、(C₁-C₃) 烷基、-C(O)-或-SO₂-,且R¹⁴是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基或3-12元杂环基,或者两个R⁴结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0047] R²是氢、卤素、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基或N(R⁵)₂,其中R⁵各自独立地是氢或(C₁-C₈) 烷基,或者两个R⁵结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0048] R³是氢、羟基或NH₂,或者如果m是0则R³不存在;

[0049] Q为不存在或是选自O、S、NH和(C₁-C₈) 亚烷基的二价部分;

[0050] U选自OR⁶、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-12元杂环基、(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 杂烷基和(C₁-C₈) 卤代烷基,其中如果m+n=0则U不是CH₂-羟基,且其中如果m+n=1且R³是氢则U不是羟基,其中U任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、O(C₂-C₈) 烷基-N(R⁶)₂、(C₁-C₈) 卤代烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、卤素、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基、3-12元杂环基、OR⁶、N(R⁶)₂和SO₂R⁶,且其中R⁶各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₁-C₈) 烷基-N(R⁷)₂、(C₅-C₁₂) 芳基、5-12元杂芳基、(C₃-C₁₀) 环烷基或3-12元杂环基,其中R⁷各自是氢或(C₁-C₈) 烷基,或者两个R⁶结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0051] V是N或C,其中如果V形成双键则V是碳;

[0052] W是N或C,其中如果W形成双键则W是碳;

[0053] X是N或C,其中如果X形成双键则X是碳;

[0054] Y是CR¹⁰、N、NR¹⁰、O或S,其中R¹⁰各自独立地选自氢、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、卤素、SH、S-(C₁-C₈) 烷基和Y是CR¹⁰时的N(R¹¹)₂,其中当Y是CR¹⁰或N时Y与相邻的环成员形成双键,且其中R¹¹各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基或5-12元杂芳基,或者两个R¹¹结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,或者Y是C(R¹⁰)₂且两个R¹⁰与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

[0055] Z是CR¹²、N、NR¹²、O或S,其中R¹²各自独立地选自氢、(C₁-C₈) 烷基、羟基、(C₁-C₈) 烷氧基、氟、氯、溴、SH、S-(C₁-C₈) 烷基和N(R¹³)₂,其中如果Z为CR¹²或N则它与相邻的环成员形成双键,其中R¹³各自独立地是氢、(C₁-C₈) 烷基、(C₅-C₁₂) 芳基或5-12元杂芳基,或者两个R¹³结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环,且其中如果X是N,V是C,W是C且Y是CR¹⁰则Z不是NR¹²,或者Z是C(R¹²)₂且两个R¹²与它们所连接的碳形成羰基或硫代羰基;

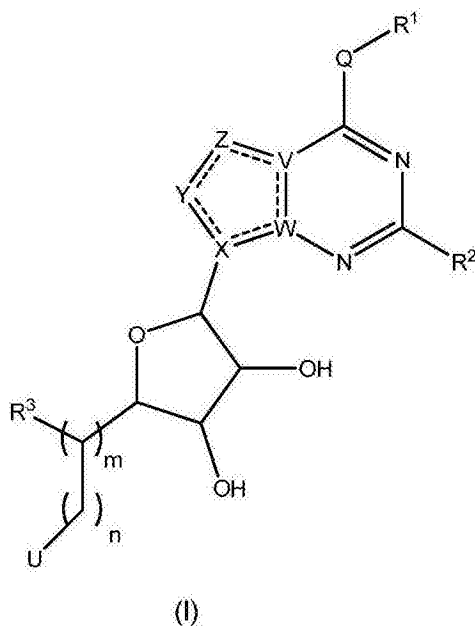
[0056] -----各自是任选的键,其中不超过两个不相邻的-----可以存在;

[0057] m是0-1;且

[0058] n是0-1。

[0059] 本发明还提供式(I)的化合物:

[0060]



(I)

[0061] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0062] R^1 选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^4 、 SR^4 和 $N(R^4)_2$, 其中 R^4 各自独立地是 $A-R^{14}$, 其中 A 为不存在、 (C_1-C_3) 烷基、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$, 且 R^{14} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基, 或者两个 R^4 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0063] R^2 是氢、 (C_1-C_8) 烷基或 $N(R^5)_2$, 其中 R^5 各自独立地是氢或 (C_1-C_8) 烷基, 或者两个 R^5 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0064] R^3 是氢、羟基或 NH_2 , 或者如果 m 是0则 R^3 不存在;

[0065] Q 为不存在或是选自O、S、NH和 (C_1-C_8) 亚烷基的二价部分;

[0066] U 是 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基, 其中 U 任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2-C_8)$ 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 , 其中 R^6 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^7)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基, 其中 R^7 各自是氢或 (C_1-C_8) 烷基, 或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

[0067] V 是N或C, 其中如果 V 形成双键则 V 是碳;

[0068] W 是N或C, 其中如果 W 形成双键则 W 是碳;

[0069] X 是N或C, 其中如果 X 形成双键则 X 是碳;

[0070] Y 是CH、 $C(O)$ 、 $C(S)$ 、N或 NR^{10} , 其中 R^{10} 是氢、 (C_1-C_8) 烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、SH、S- (C_1-C_8) 烷基, 且其中当 Y 是CH或N时 Y 与相邻的环成员形成双键;

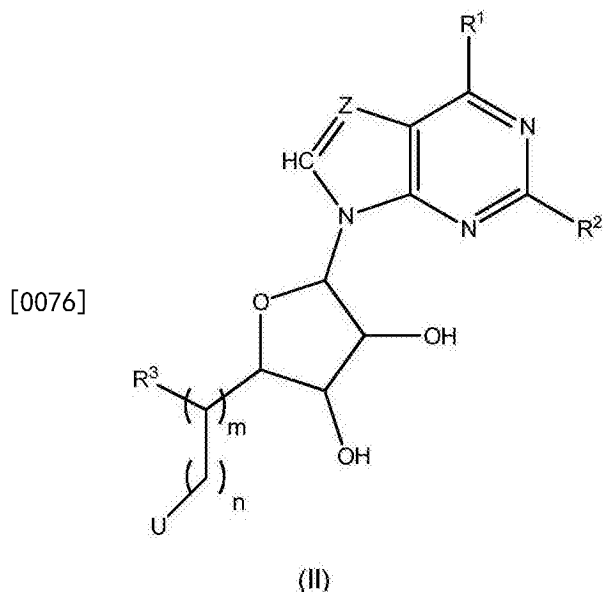
[0071] Z 是 CR^{12} 、N、 NR^{12} 或O, 其中 R^{12} 各自是氢、 (C_1-C_8) 烷基或卤素, 且其中如果 Z 为 CR^{12} 或N则它与相邻的环成员形成双键;

[0072] ———各自是任选的键, 其中不超过两个不相邻的———可以存在;

[0073] m 是0-1; 且

[0074] n 是0-1。

[0075] 本发明还提供式(II)的化合物:



[0077] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0078] R^1 选自 (C_1-C_8) 烷基、 $N(R^4)_2$ 或 (C_3-C_{10}) 环烷基,其中 R^4 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基;

[0079] R^2 是氢、甲基或 NH_2 ;

[0080] R^3 是羟基或 NH_2 ;

[0081] U是 (C_5-C_{12}) 芳基或5-12元杂芳基,其中U任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^6)_2$ 、 $O(C_2-C_8)$ 烷基- $N(R^6)_2$ 、 (C_1-C_8) 卤代烷基、羟基、 (C_1-C_8) 烷氧基、卤素、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基、3-12元杂环基、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 和 SO_2R^6 ,其中 R^6 各自独立地是氢、 (C_1-C_8) 烷基、 (C_1-C_8) 烷基- $N(R^7)_2$ 、 (C_5-C_{12}) 芳基、5-12元杂芳基、 (C_3-C_{10}) 环烷基或3-12元杂环基,其中 R^7 各自是氢或 (C_1-C_8) 烷基,或者两个 R^6 结合形成包含1-3个选自N、O和S的杂原子的4-6元杂环;

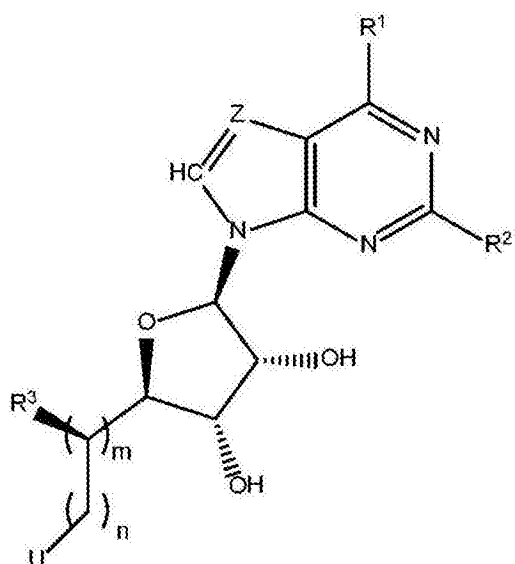
[0082] Z是 CR^{12} ,其中 R^{12} 各自是氢、 (C_1-C_8) 烷基或卤素;

[0083] m是0-1;且

[0084] n是0-1。

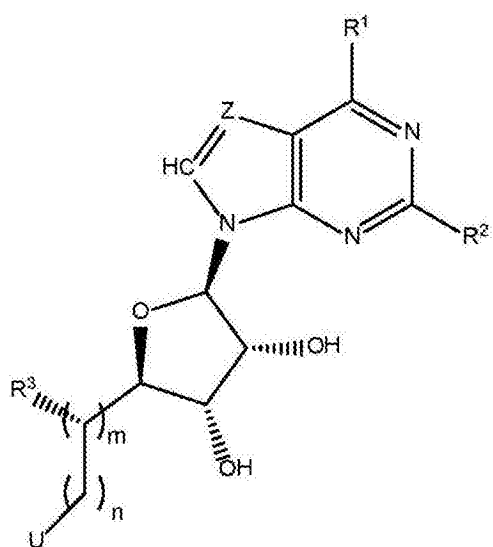
[0085] 在一些实施方案中,式(II)是:

[0086]



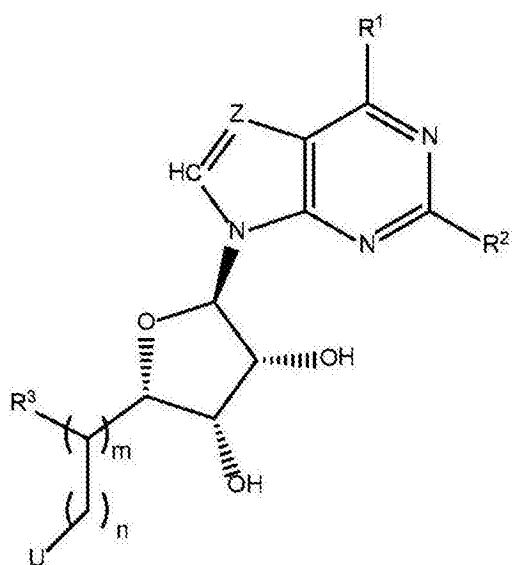
[0087] 在一些实施方案中,式(II)是:

[0088]



[0089] 在一些实施方案中,式(II)是:

[0090]



[0091] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 ,Z是CF, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0092] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 ,Z是CH, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0093] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0094] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CF, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0095] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是 NH_2 , R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0096] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是 CH_3 , R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0097] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 ,Z是CF, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0098] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 ,Z是CH, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0099] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0100] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CF, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0101] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是 NH_2 , R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0102] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是 CH_3 , R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0103] 在本发明的一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 ,Z是CF, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0104] 在本发明的一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 NH_2 ,Z是CH, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0105] 在本发明的一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0106] 在本发明的一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CF, R^2 是氢, R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0107] 在本发明的一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是 NH_2 , R^3 是羟基,m是1且n是0。

[0108] 在本发明的一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^1 是 CH_3 ,Z是CH, R^2 是 CH_3 , R^3 是羟基,m是1且n是0。

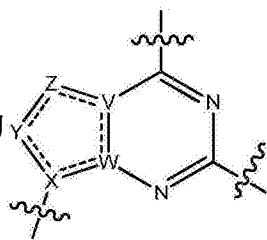
[0109] 在本发明的一些实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐,其中U是任选取代的(C_5 - C_{12})芳基或5-12元杂芳基。

[0110] 在本发明的一些实施方案中,提供了式II的化合物或其药学上可接受的盐,其中U

是任选取代的 (C₅-C₁₂) 芳基或5-12元杂芳基。

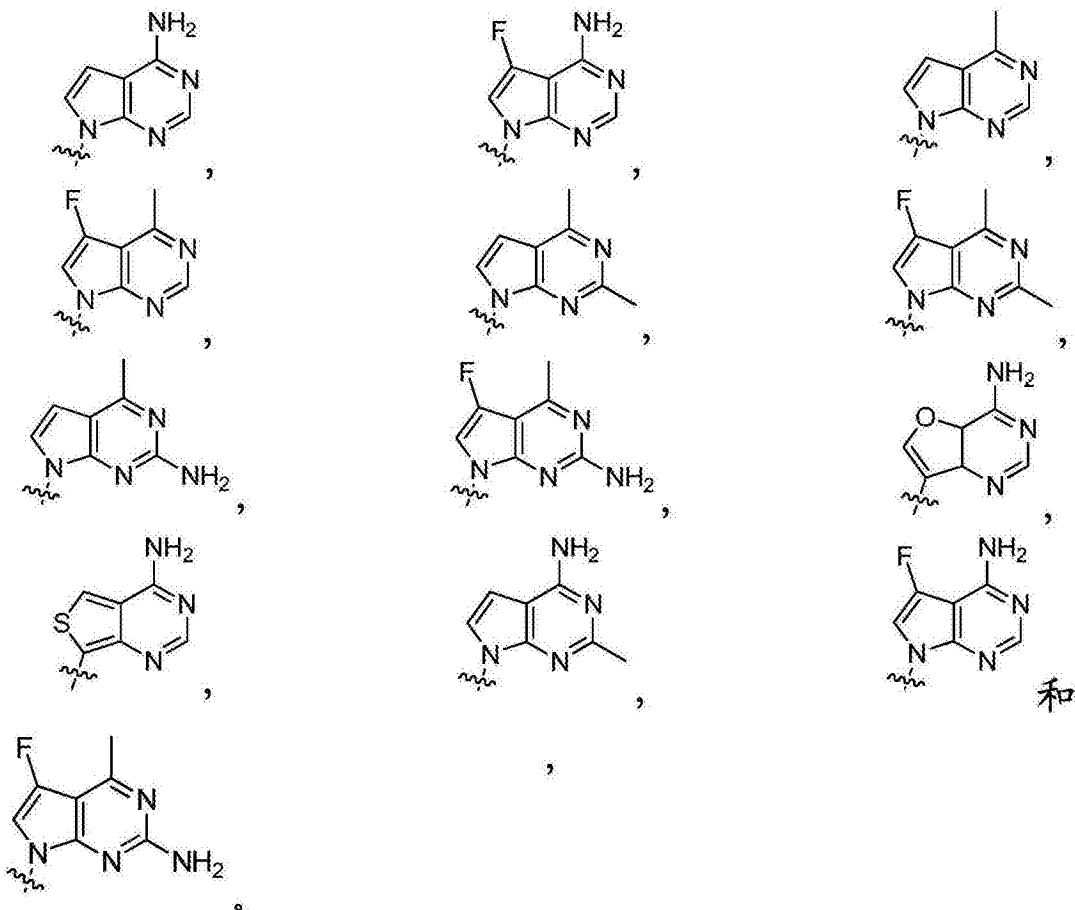
[0111] 本发明还提供实施方案,其中

[0112] 式I或式II中的

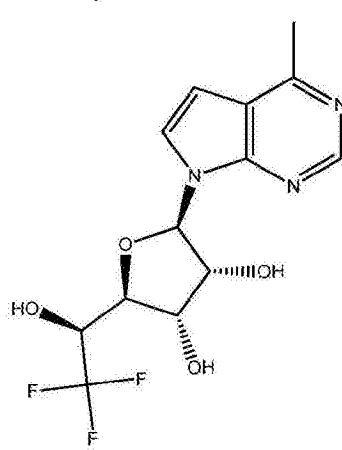
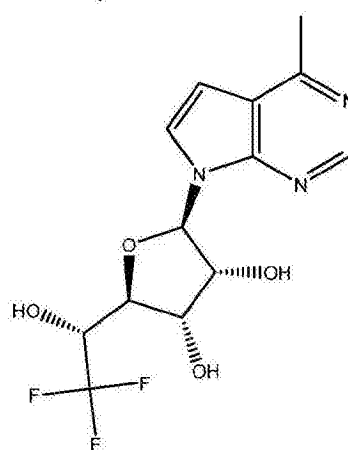
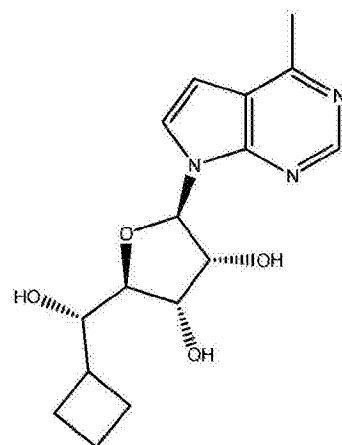
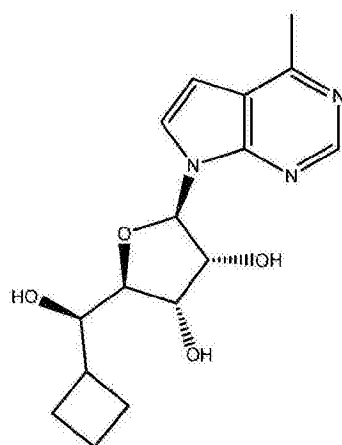


选自:

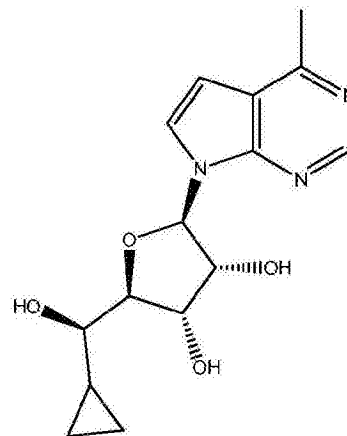
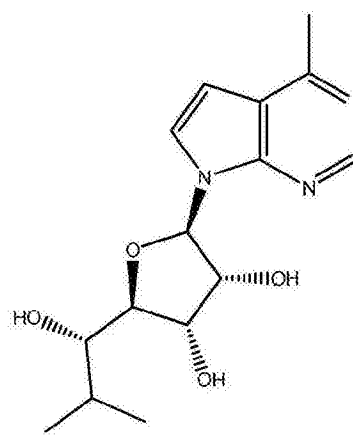
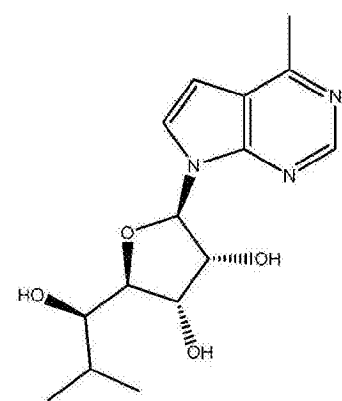
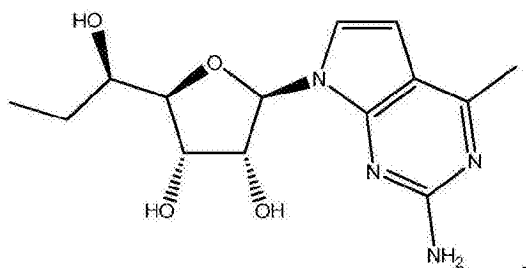
[0113]

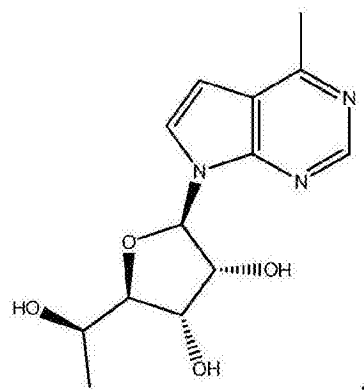
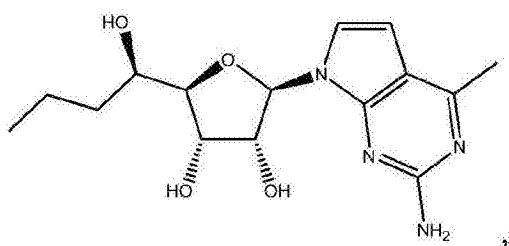
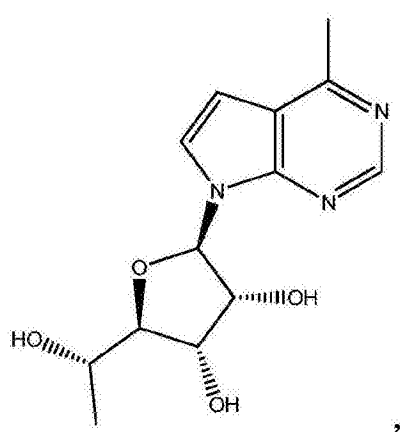
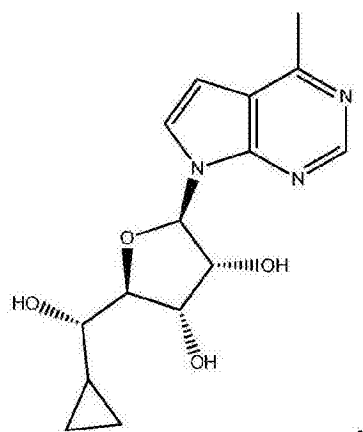


[0114] 本发明另外的实施方案包括如下化合物的一种或多种:

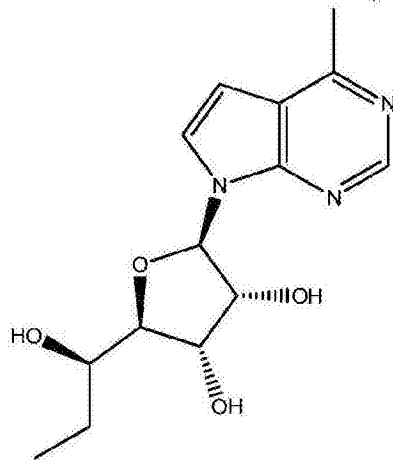
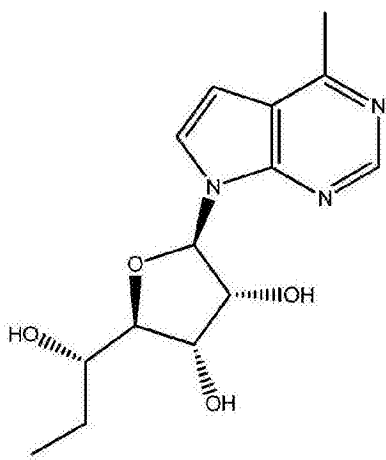
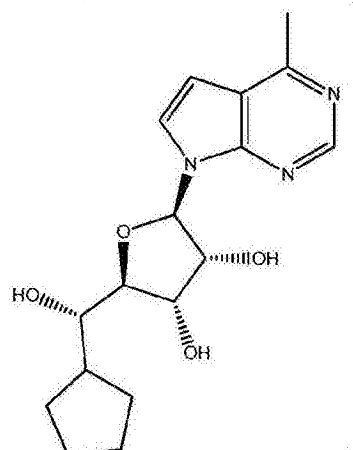
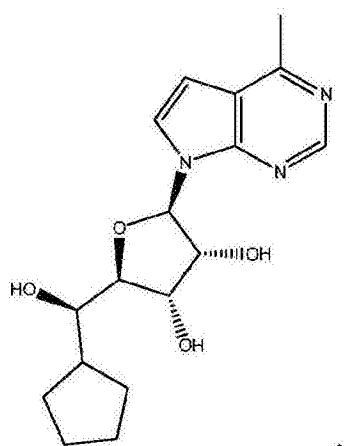


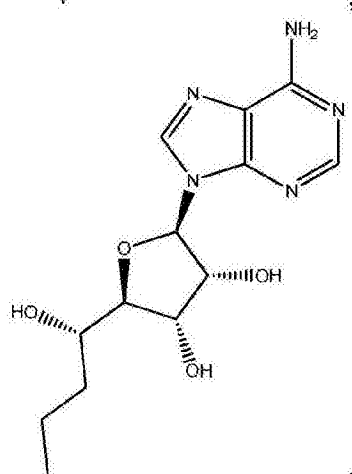
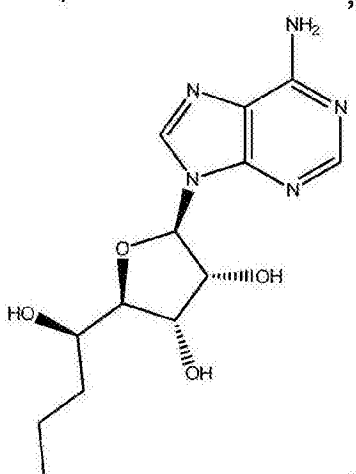
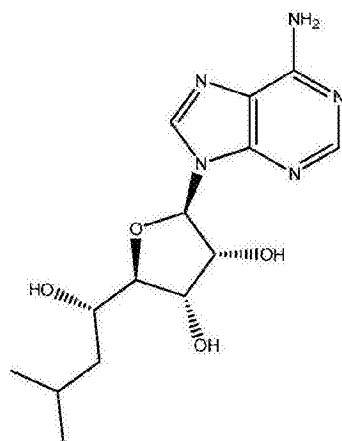
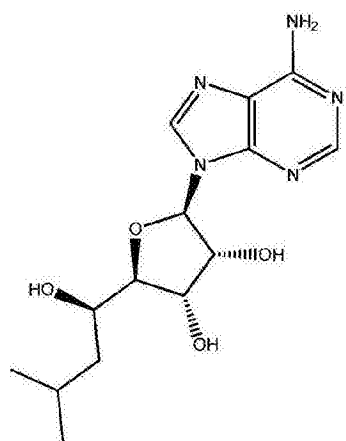
[0115]



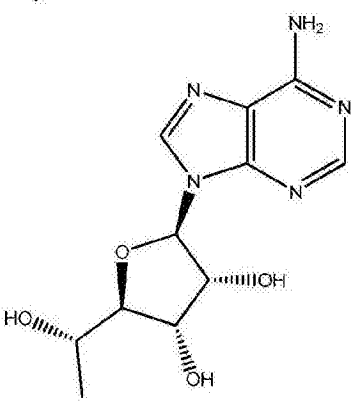
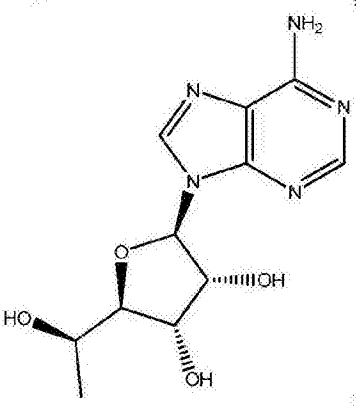
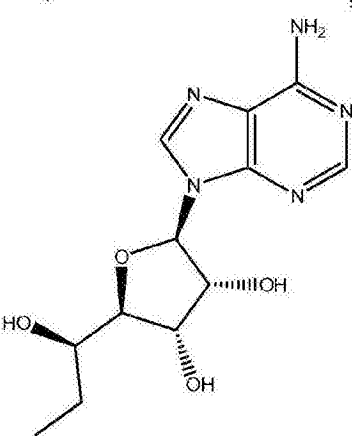
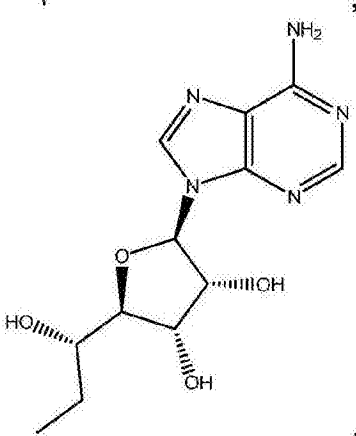


[0116]

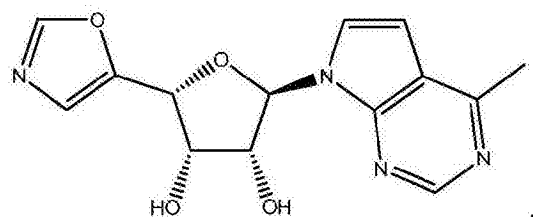
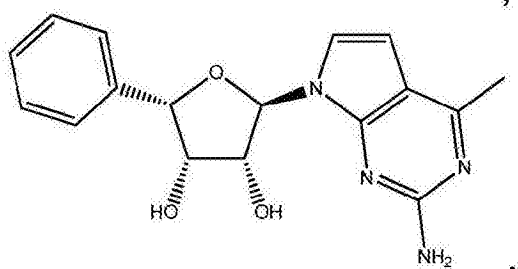
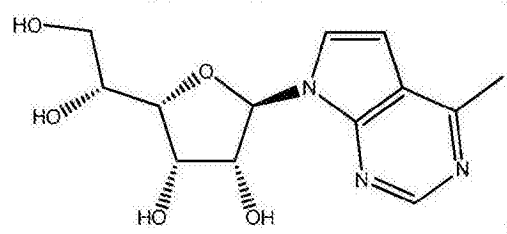
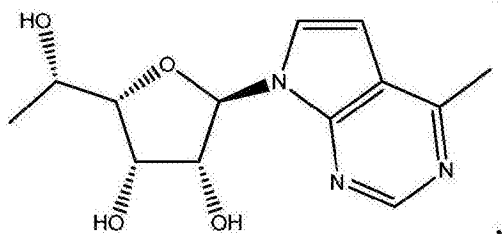
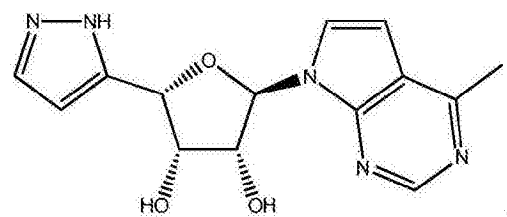
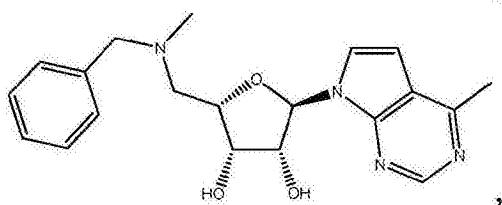
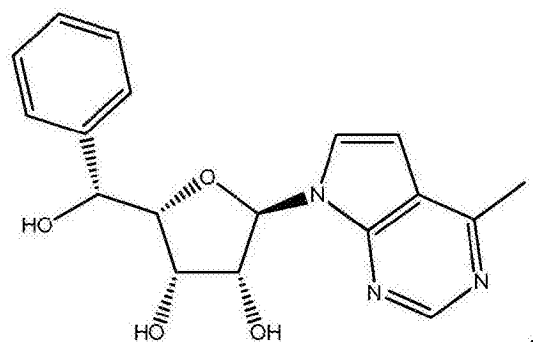
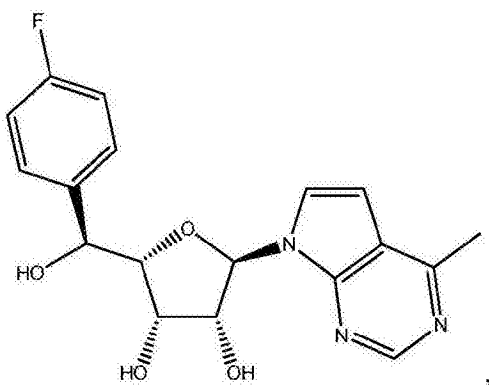
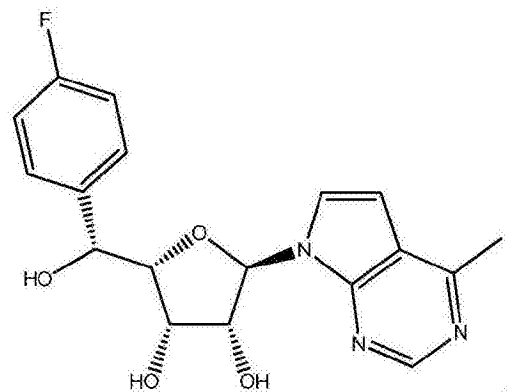
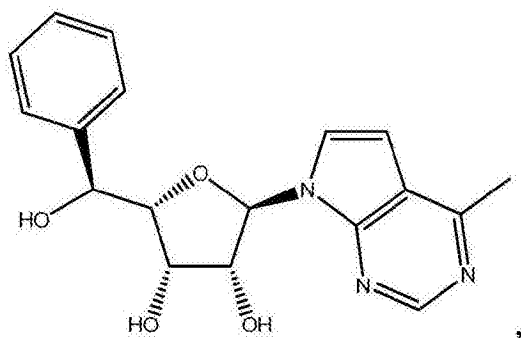
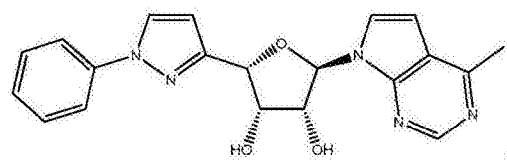
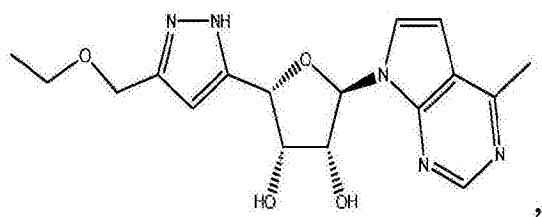




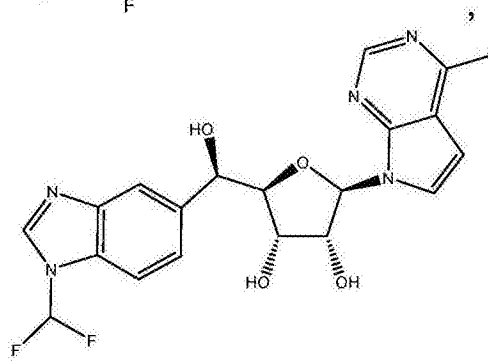
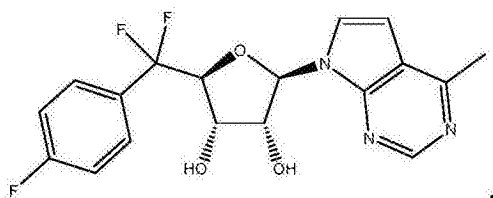
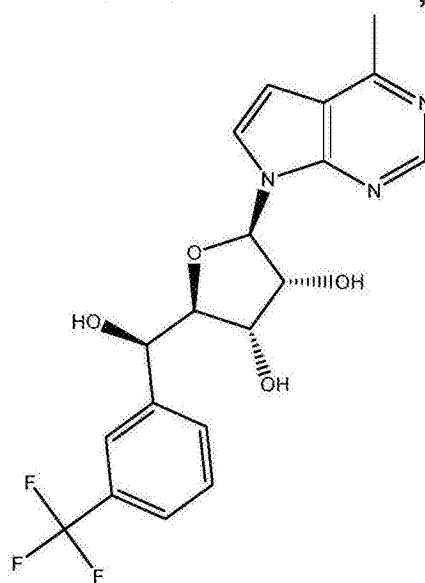
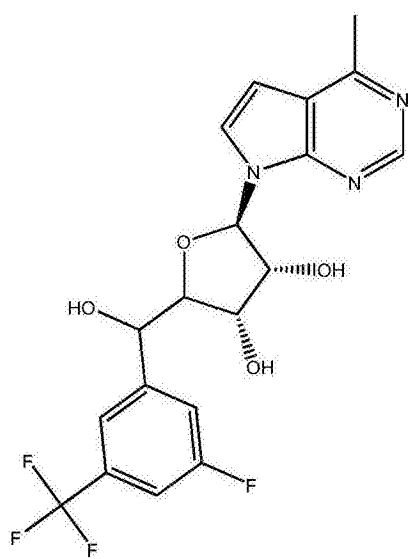
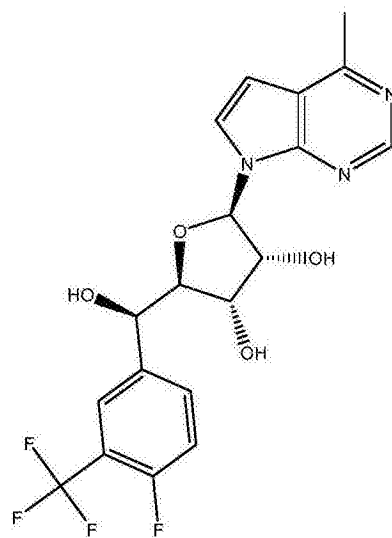
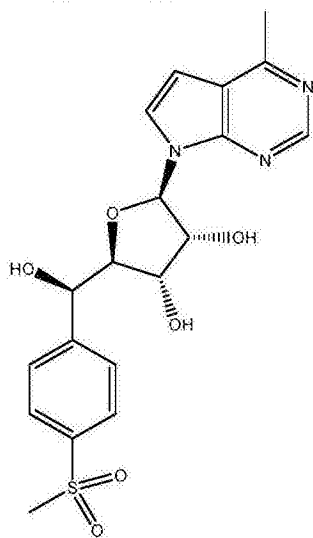
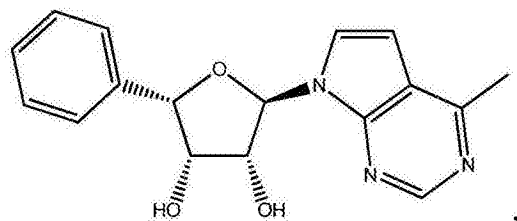
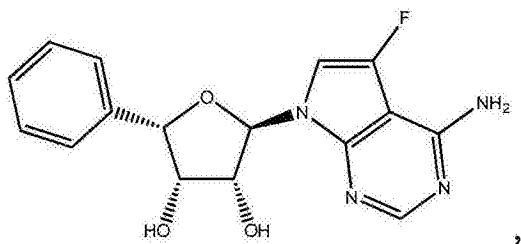
[0117]

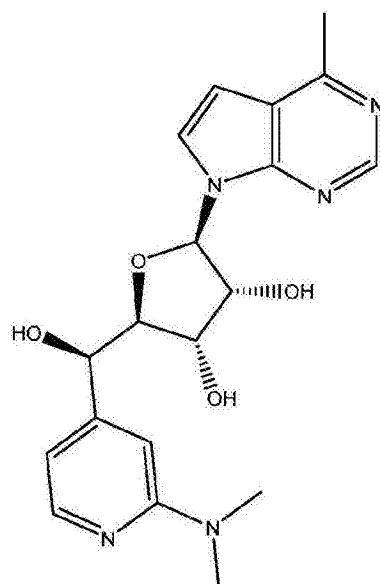
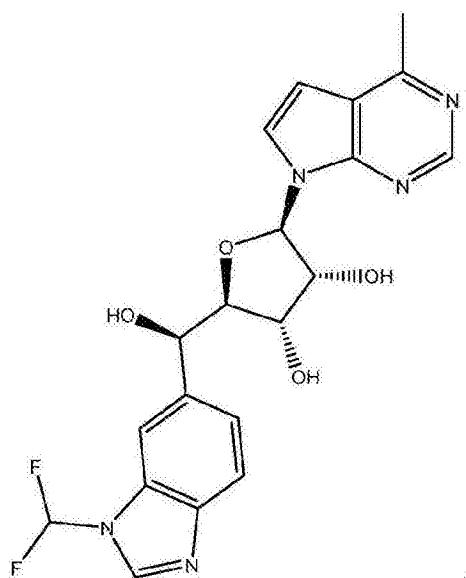


[0118]

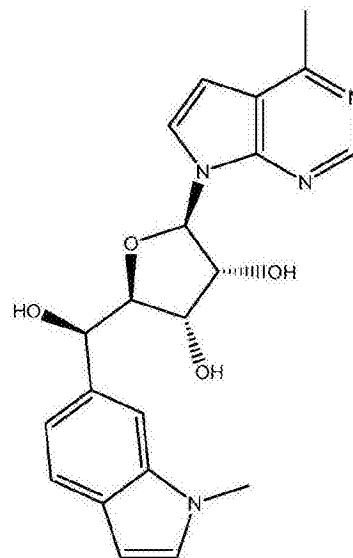
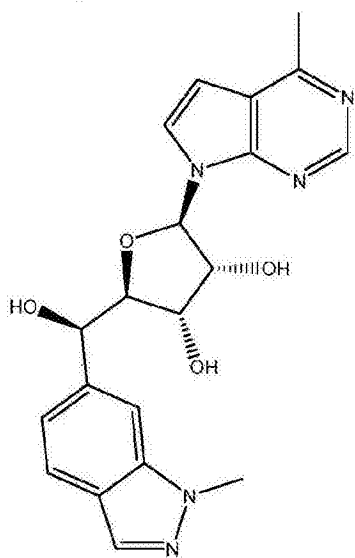
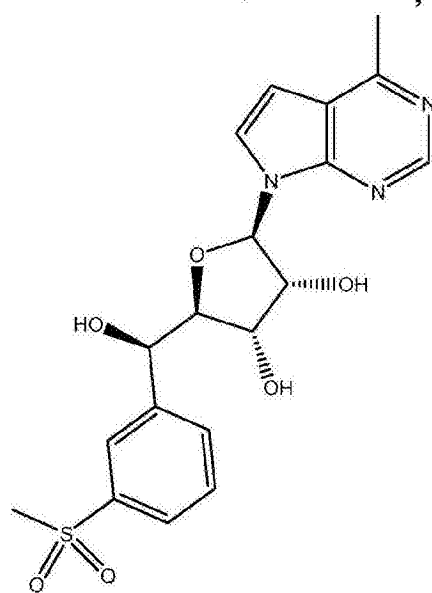
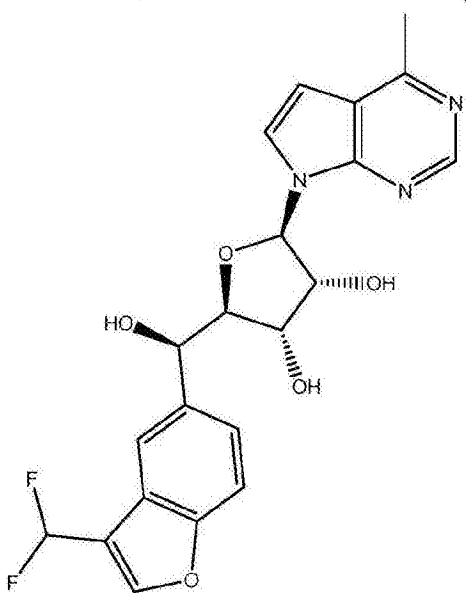


[0119]

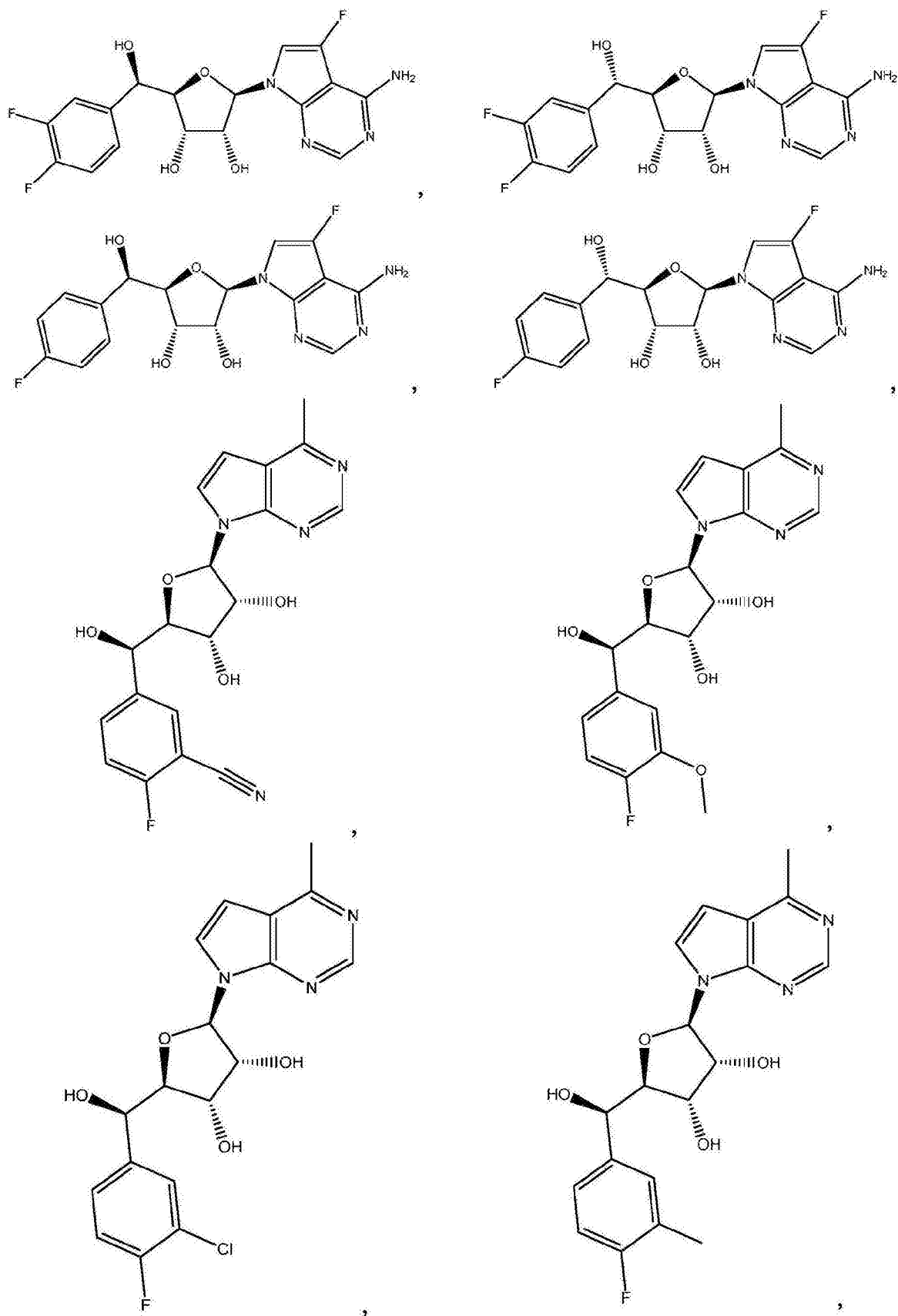




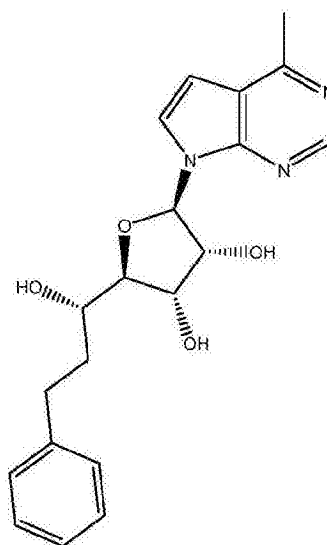
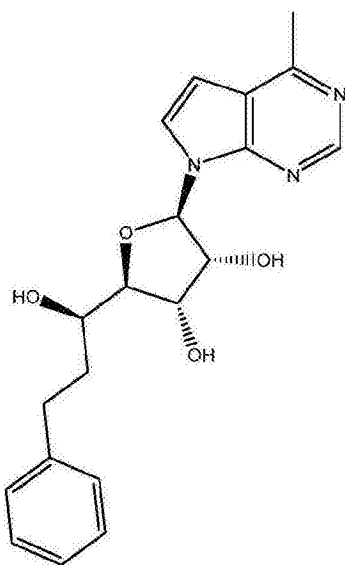
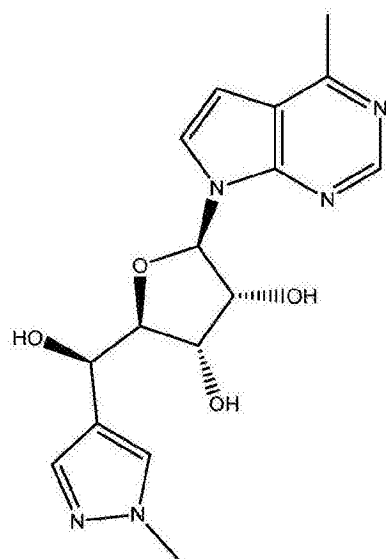
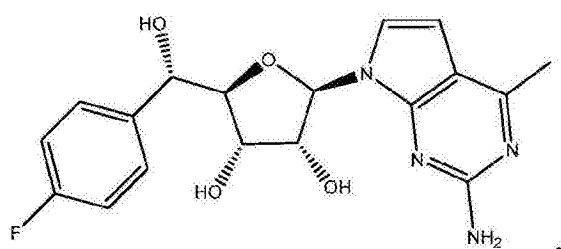
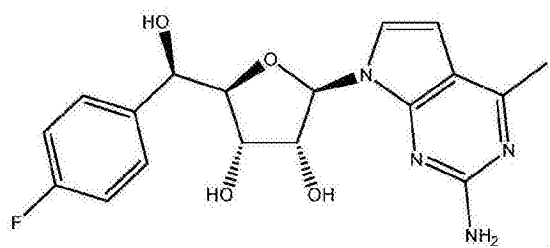
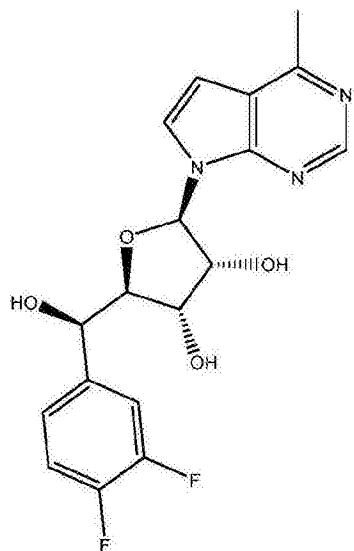
[0120]

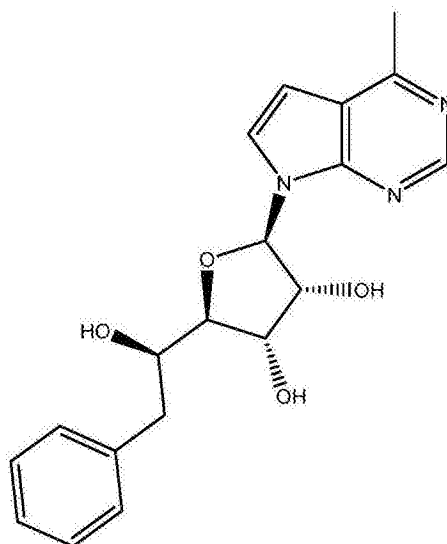
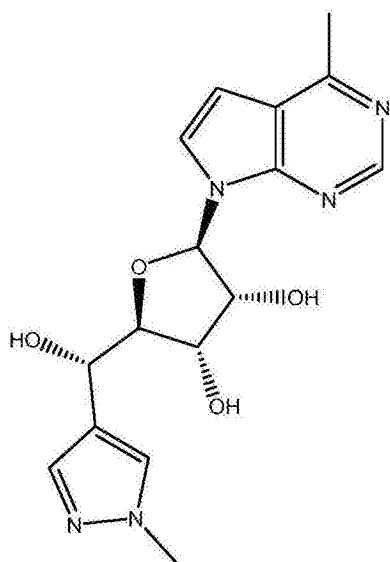


[0121]

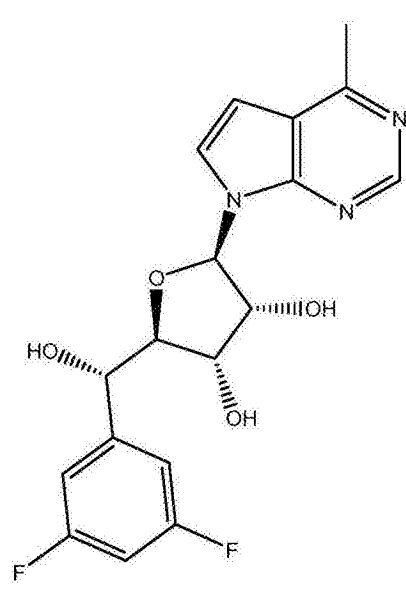
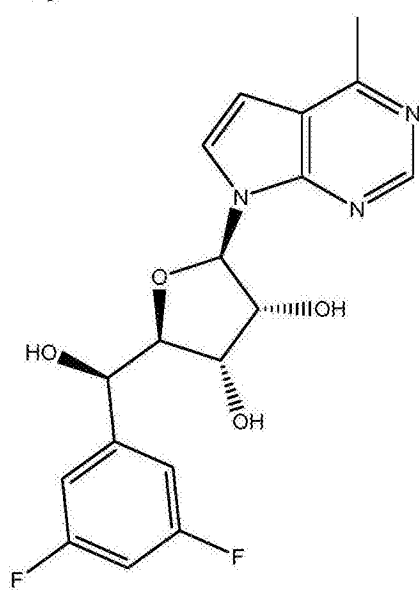
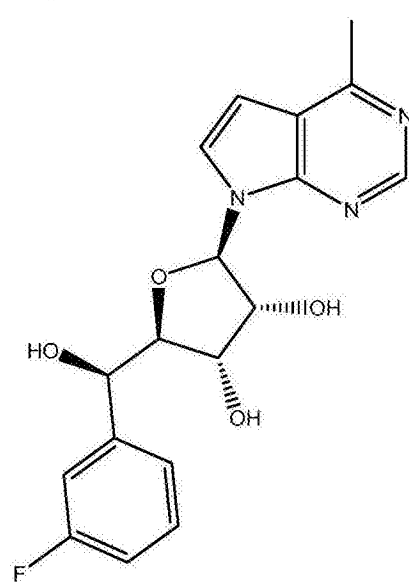
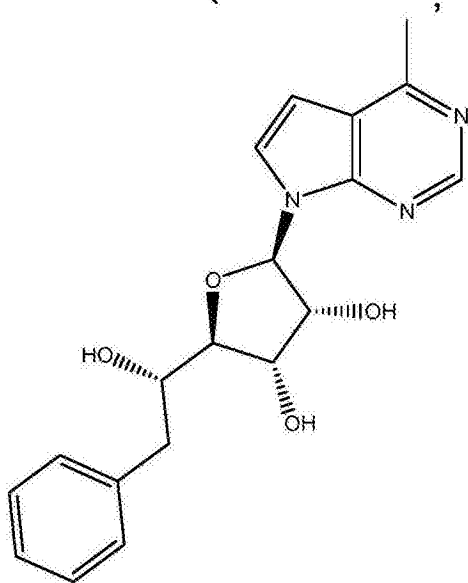


[0122]

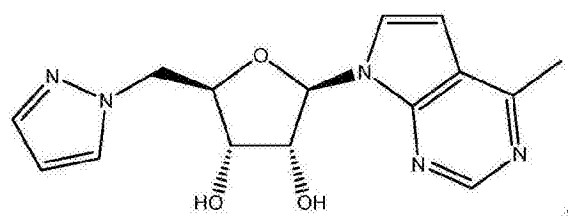
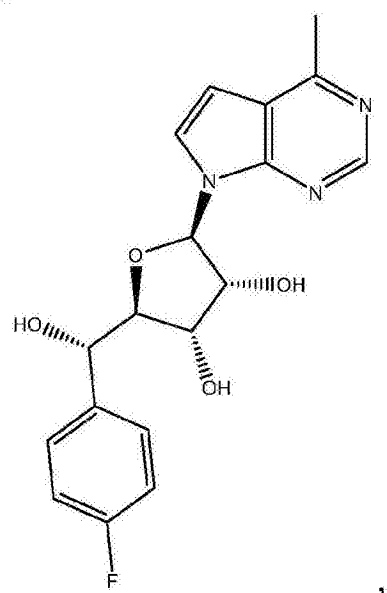
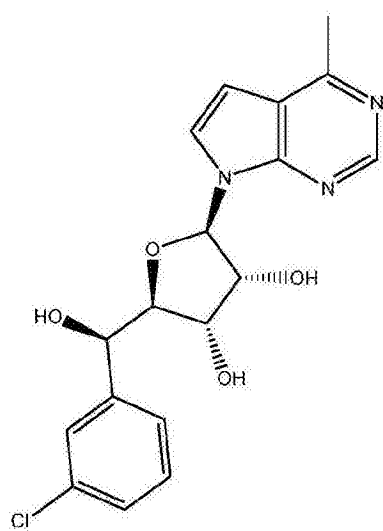
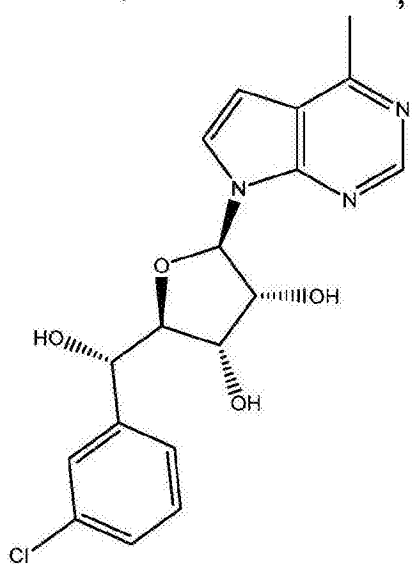
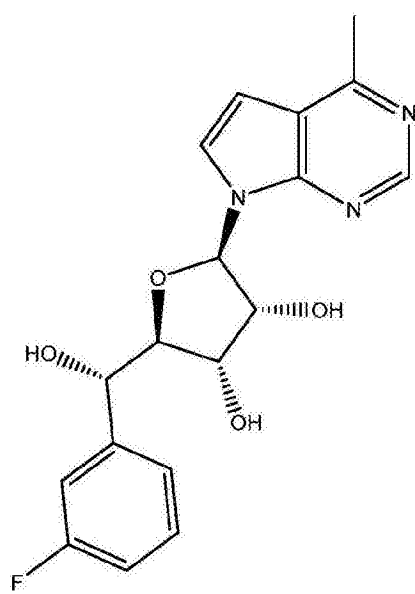
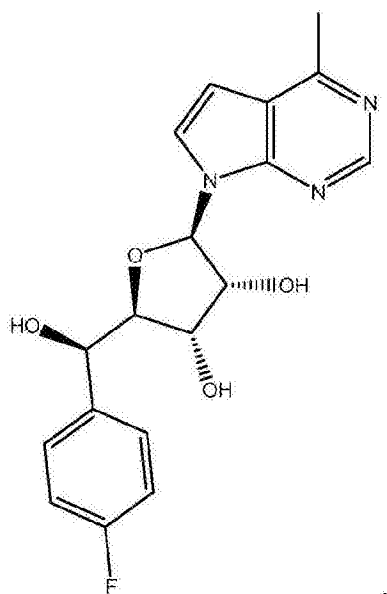




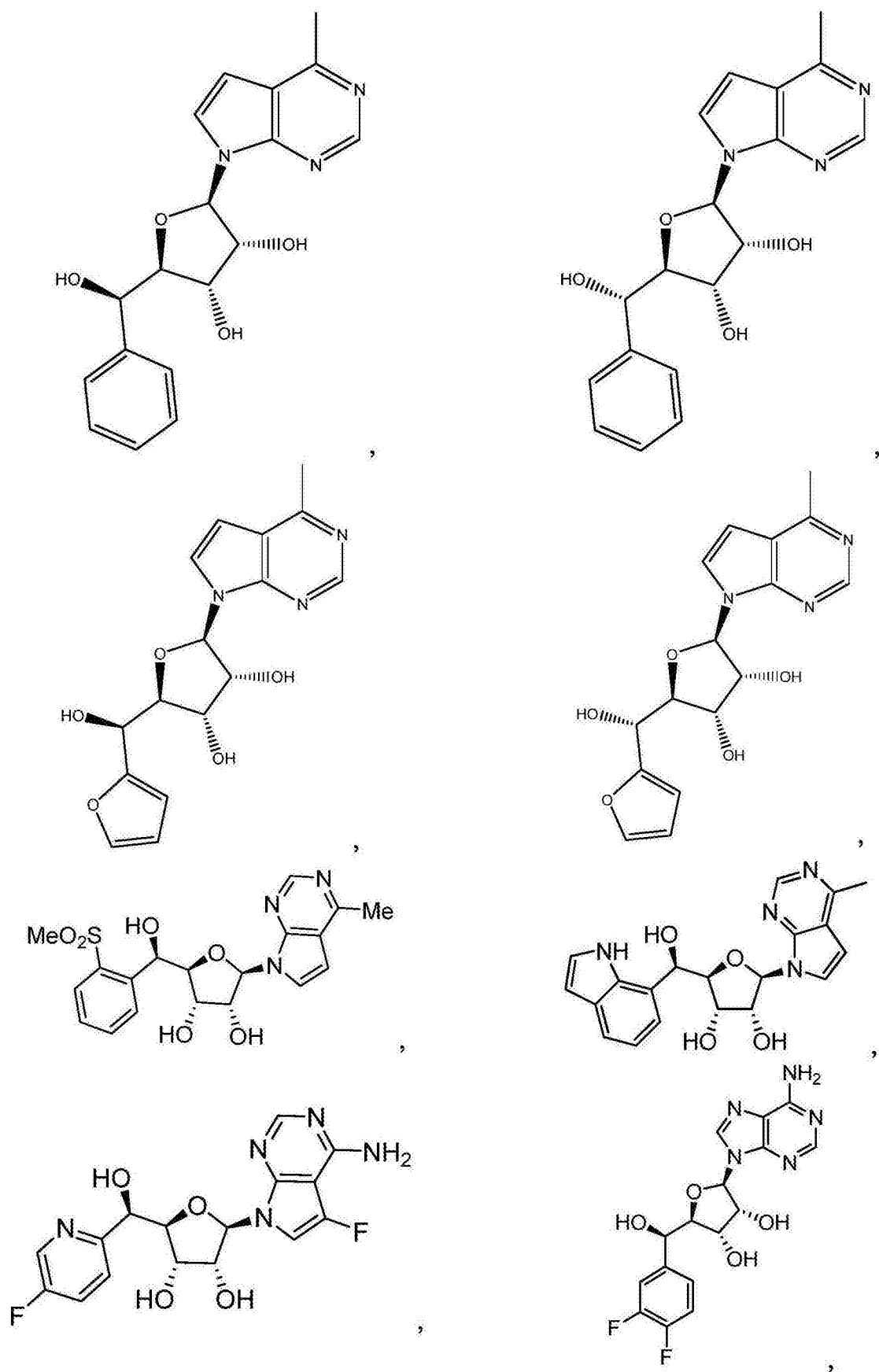
[0123]



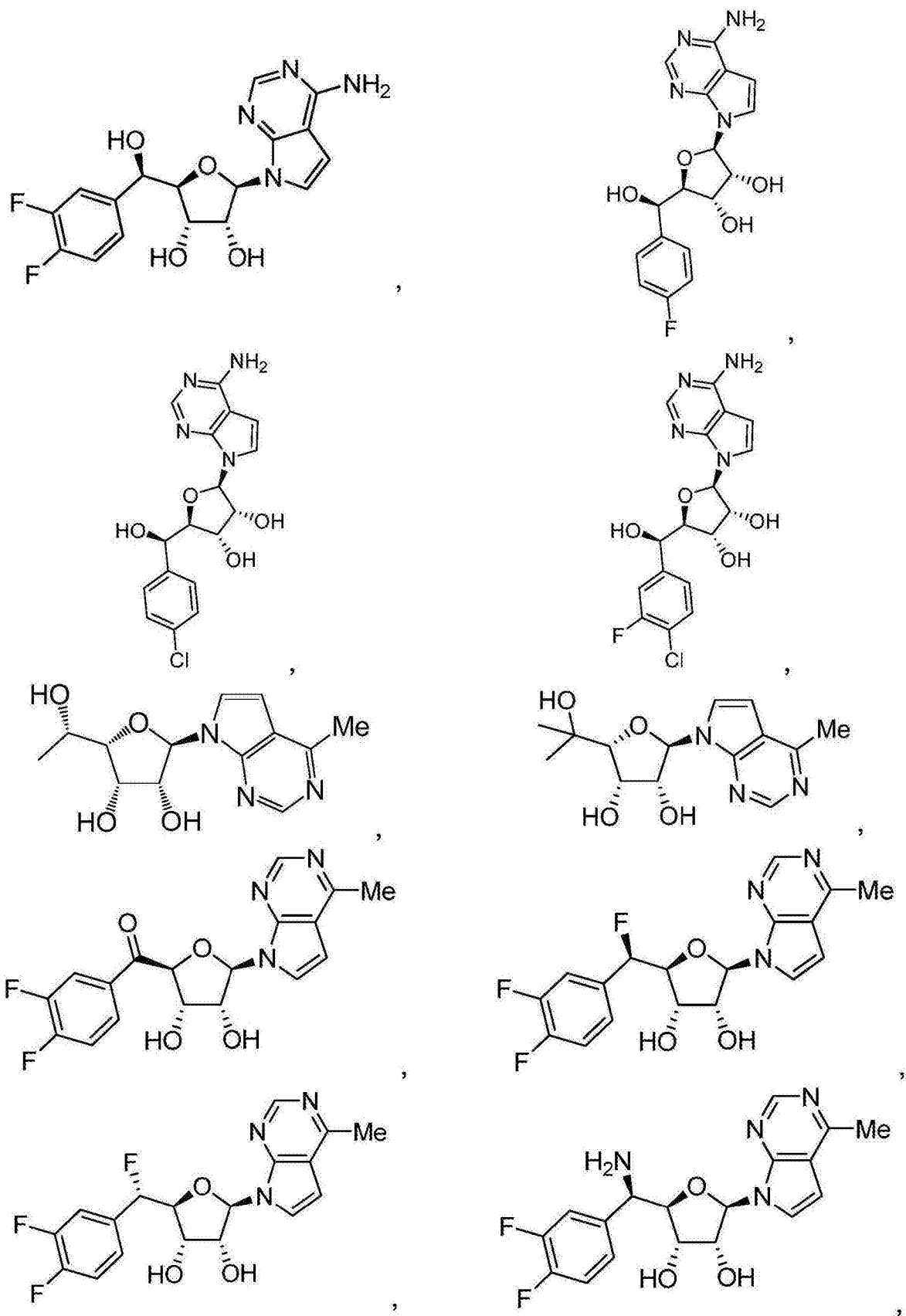
[0124]



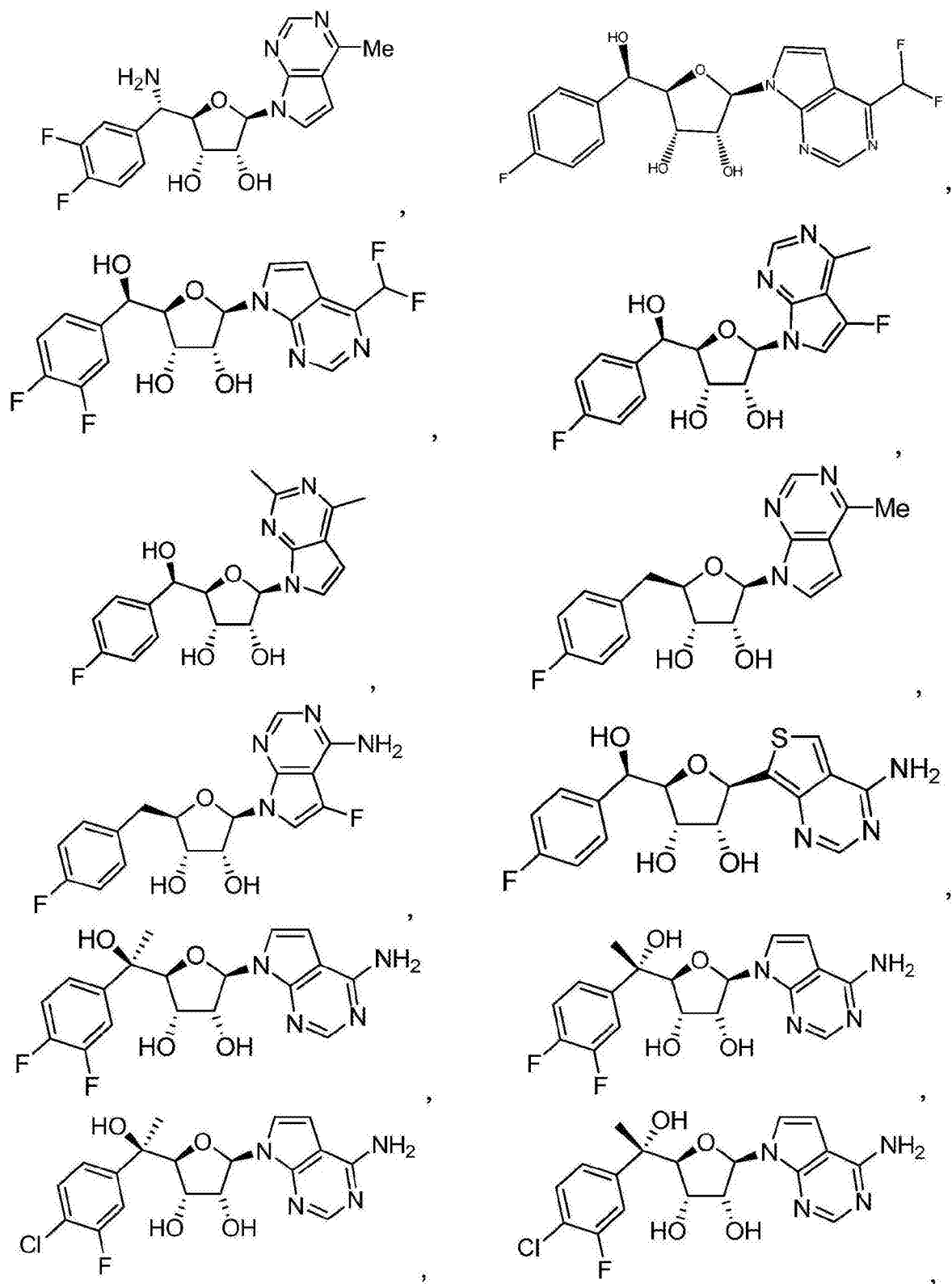
[0125]



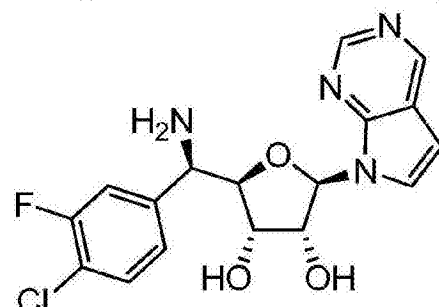
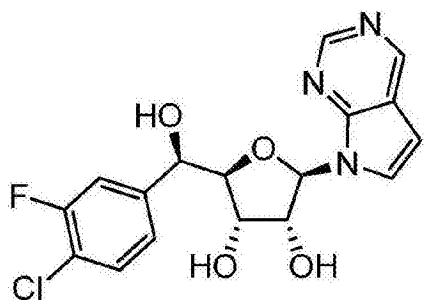
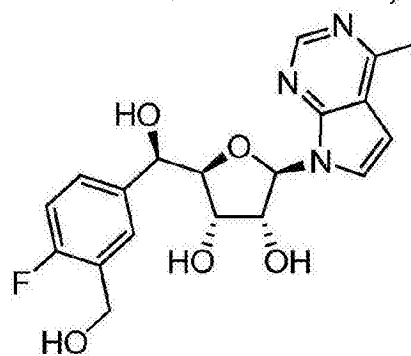
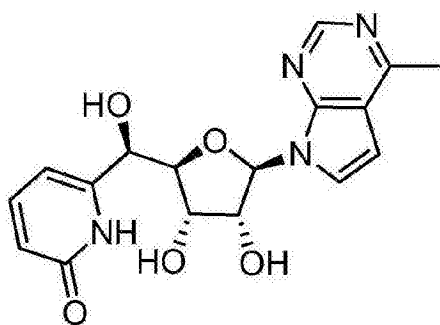
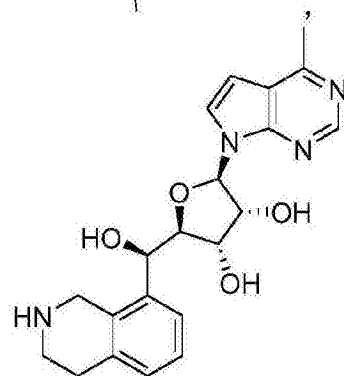
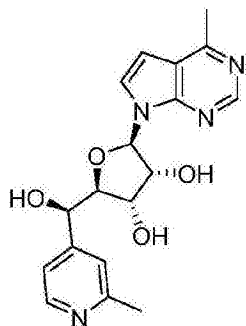
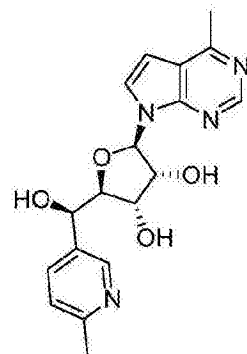
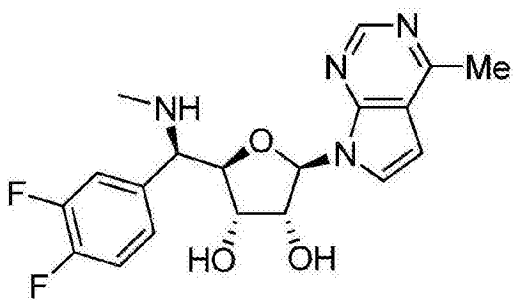
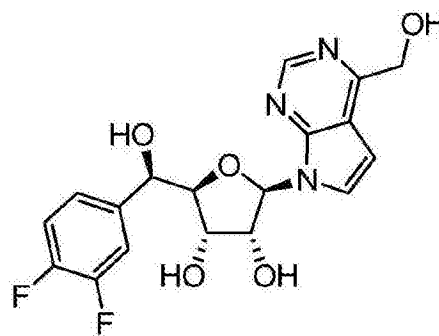
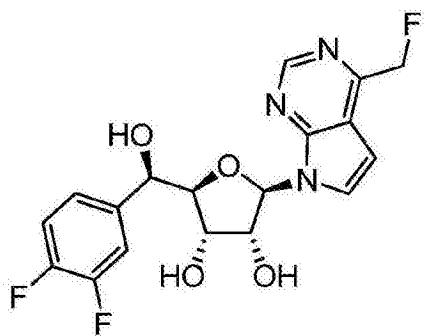
[0126]



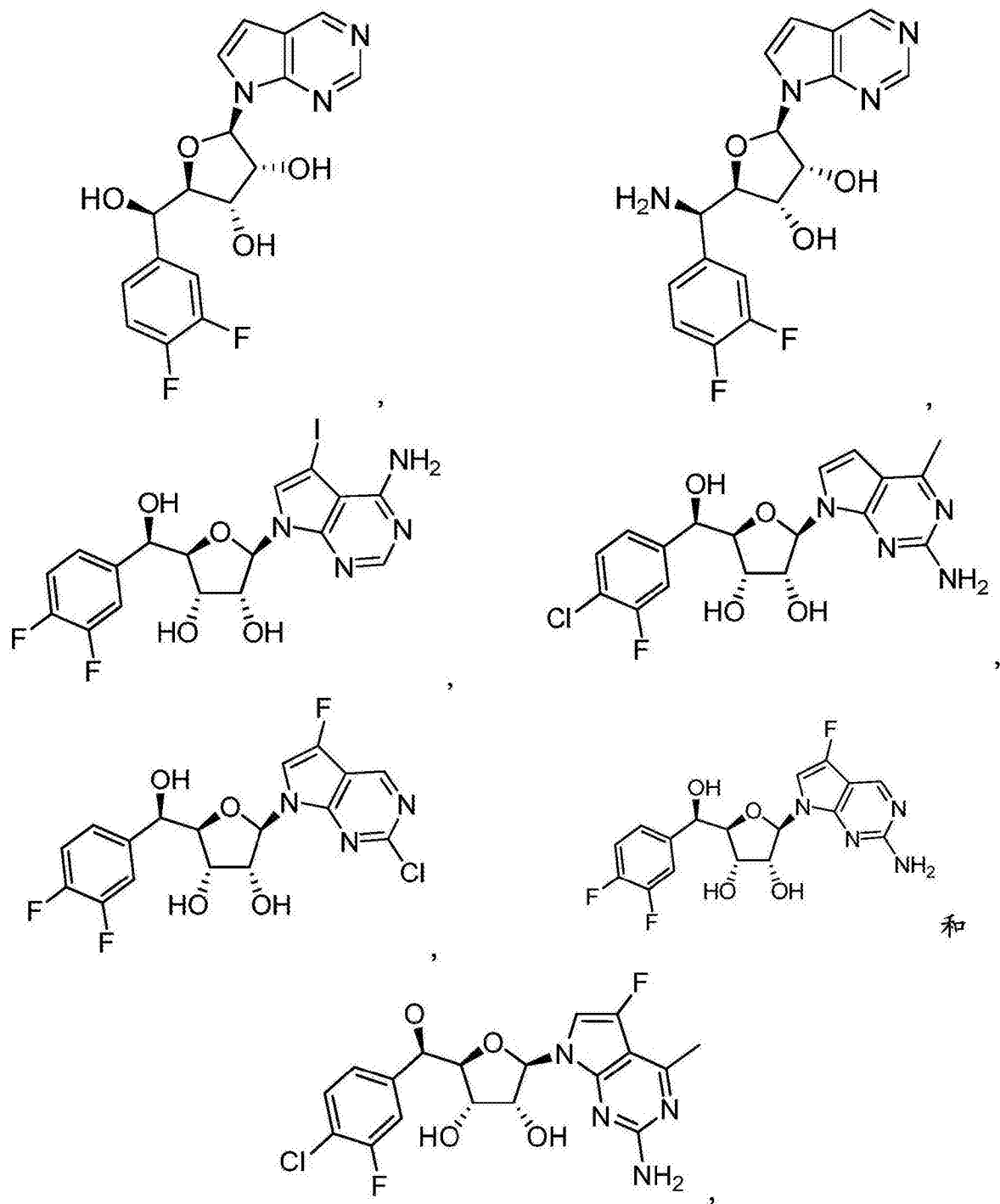
[0127]



[0128]



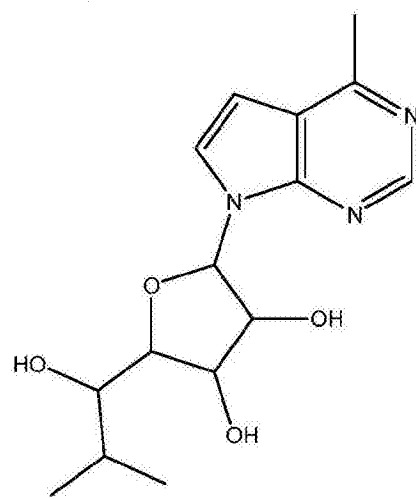
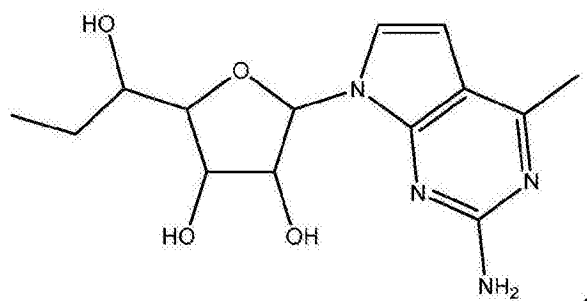
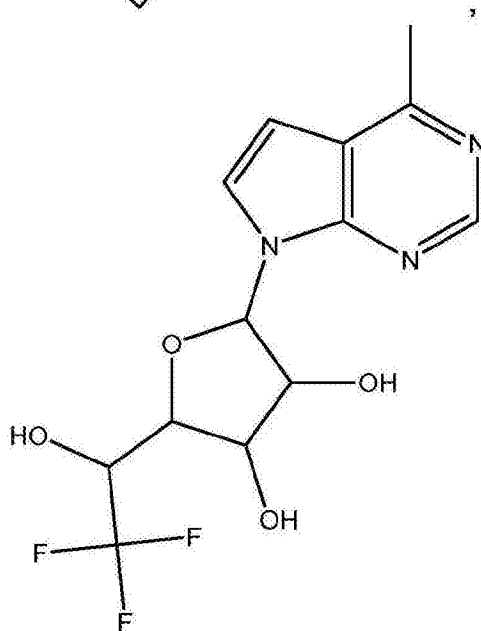
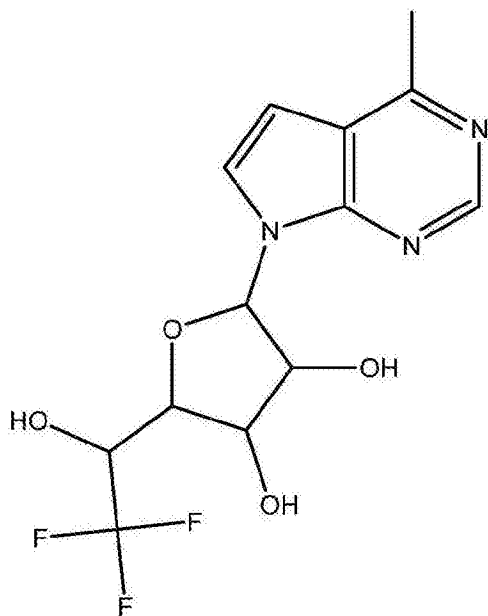
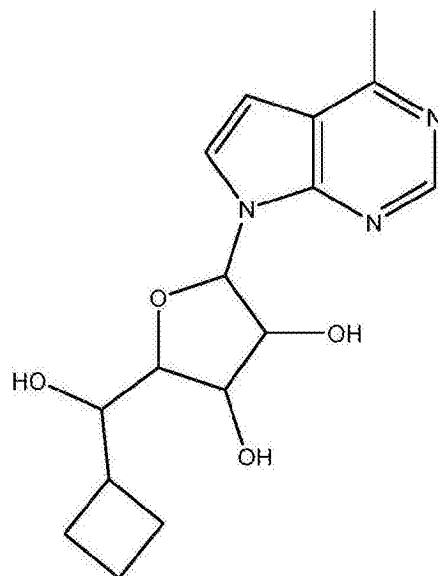
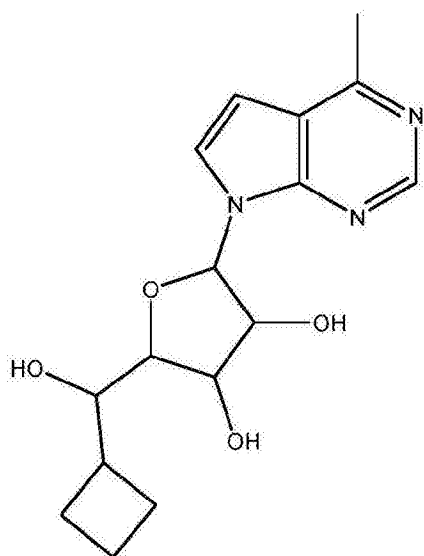
[0129]



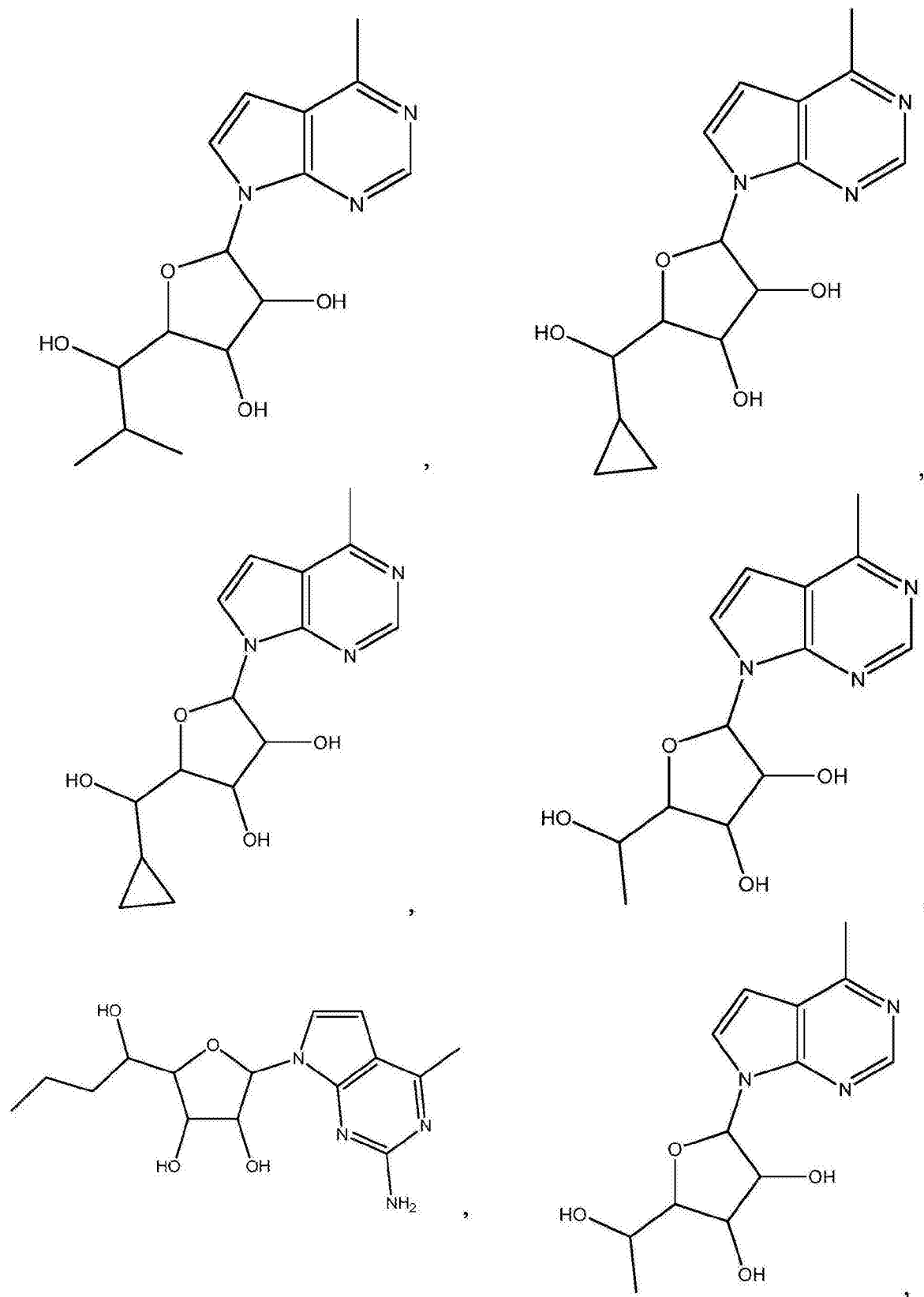
[0130] 或其药学上可接受的盐。

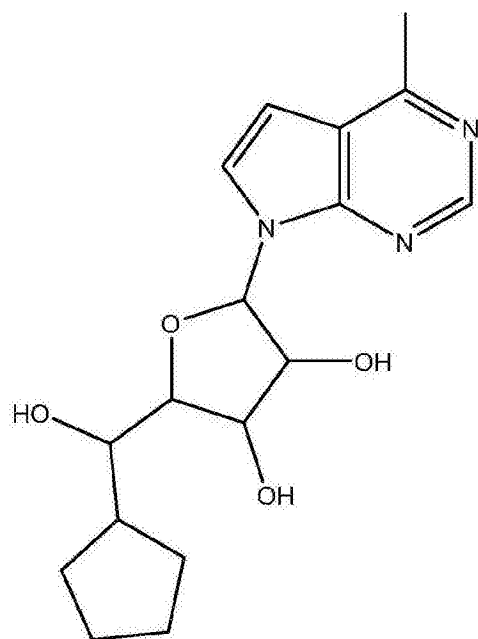
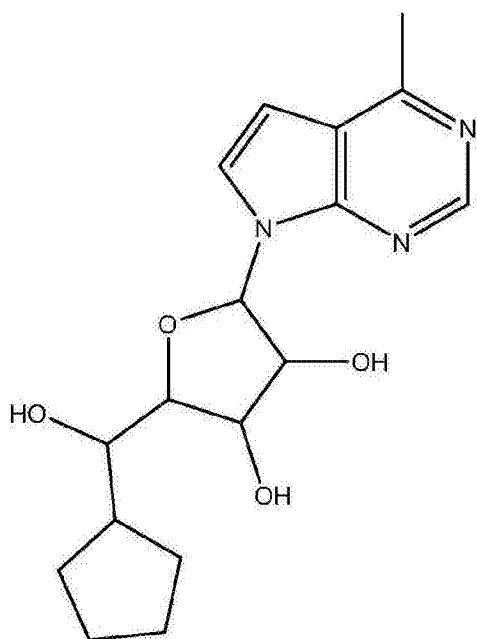
[0131] 本发明另外的实施方案包括如下化合物的一种或多种：

[0132]

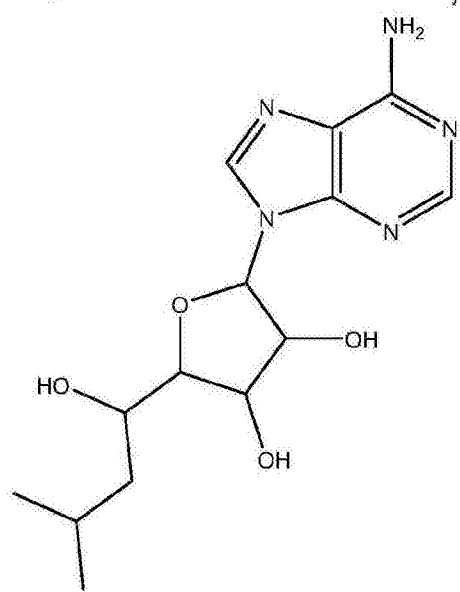
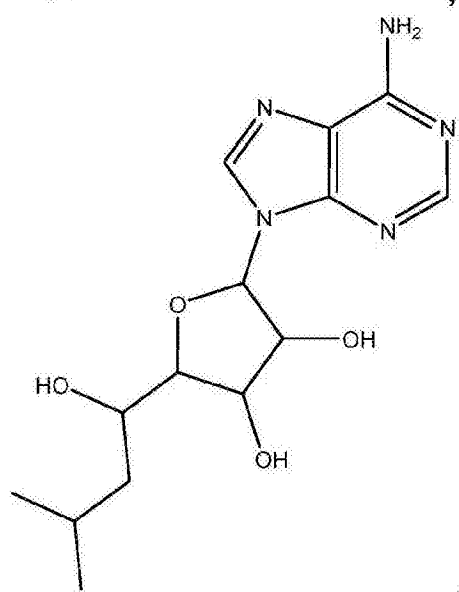
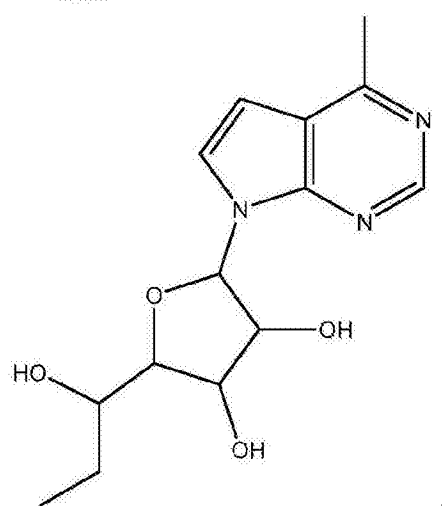
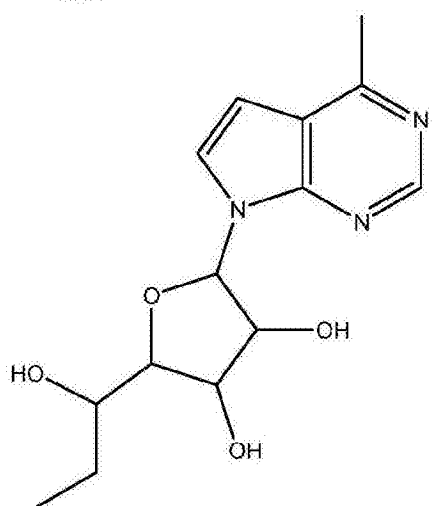


[0133]

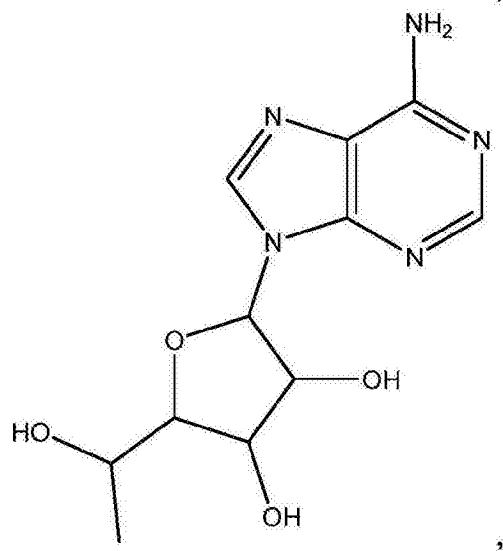
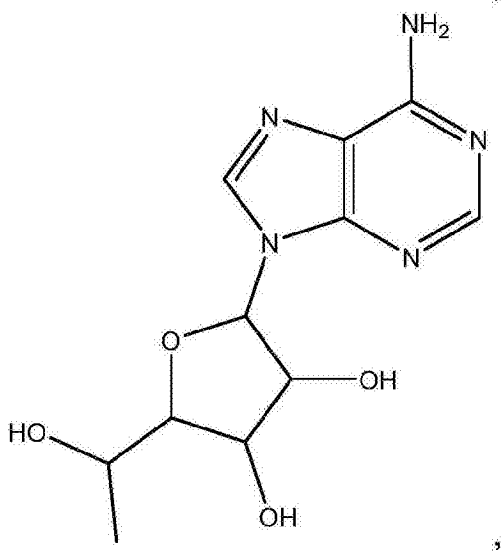
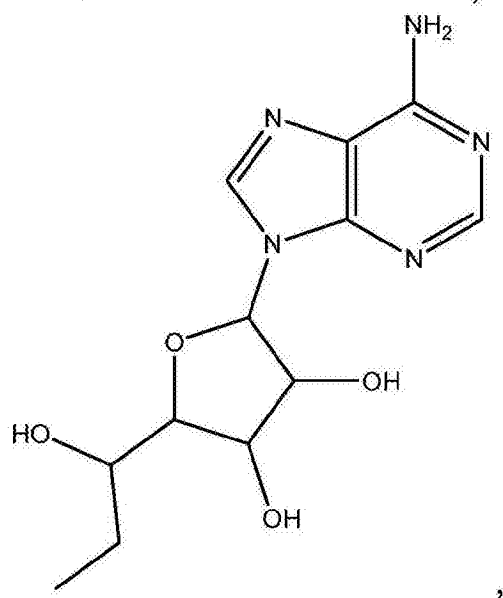
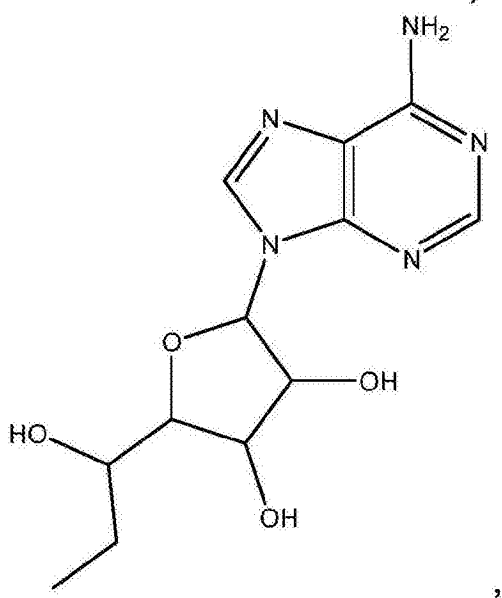
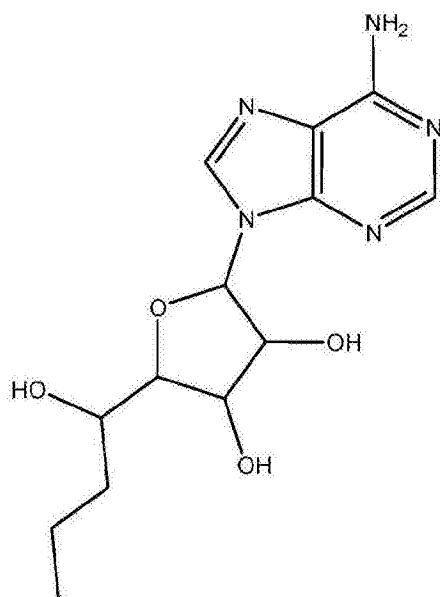
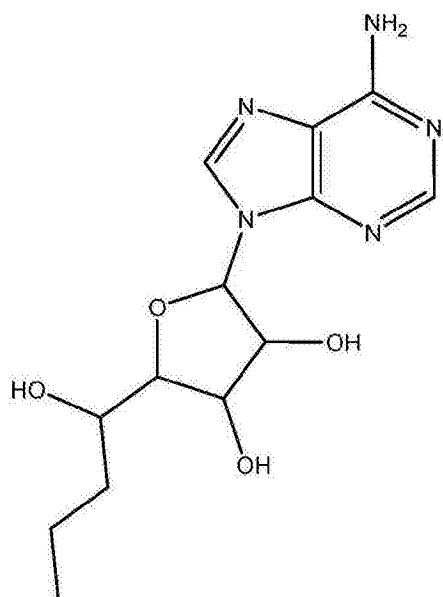




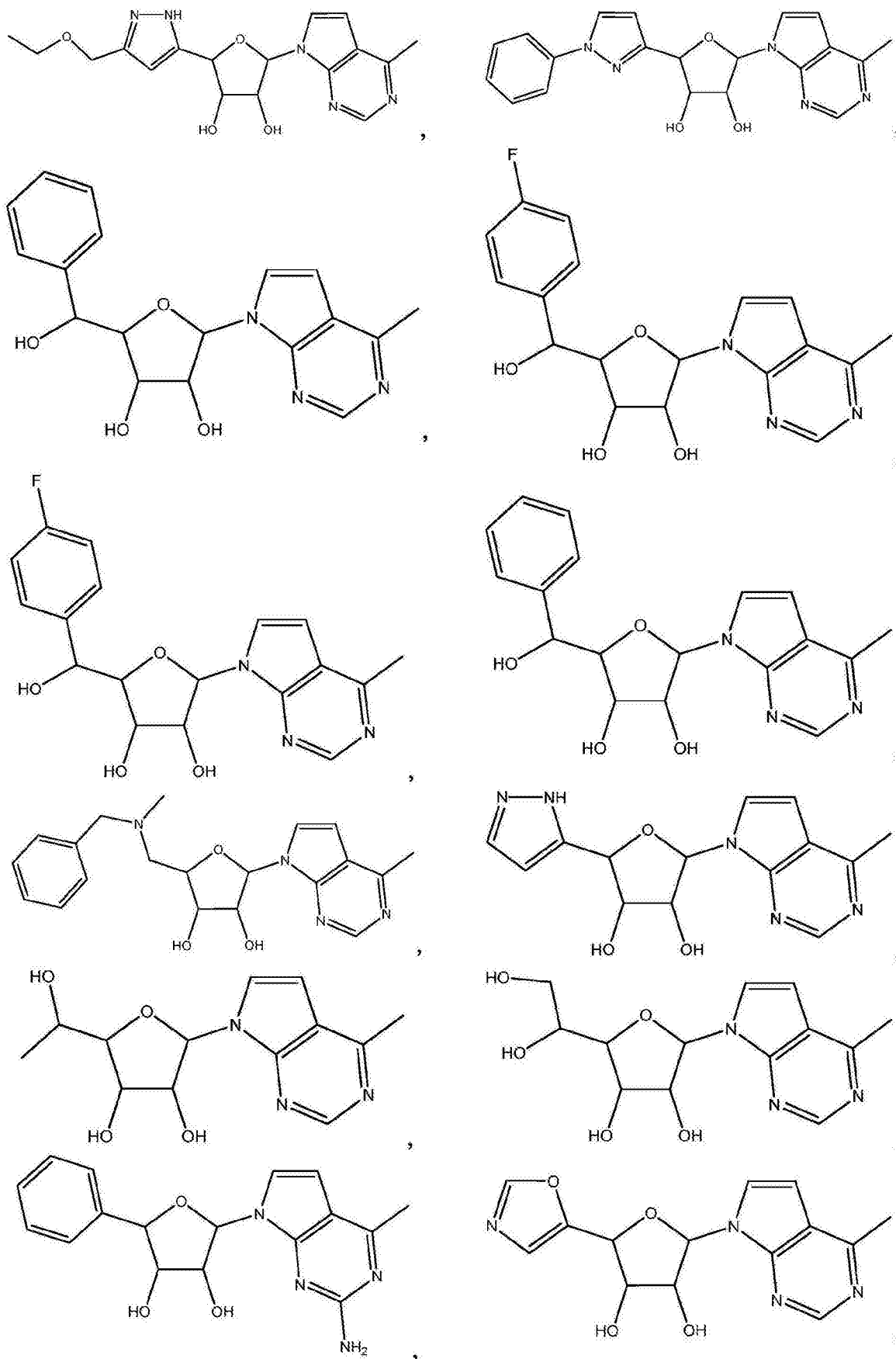
[0134]



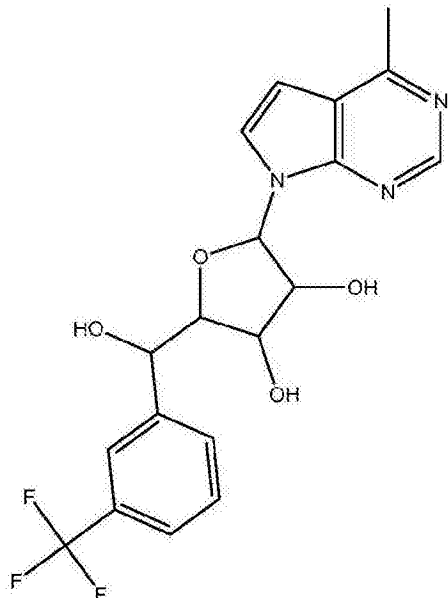
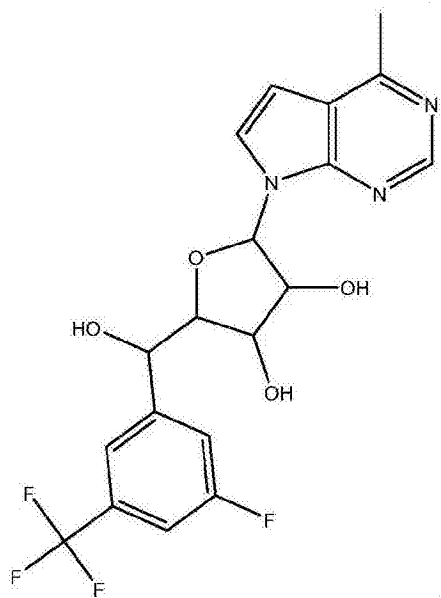
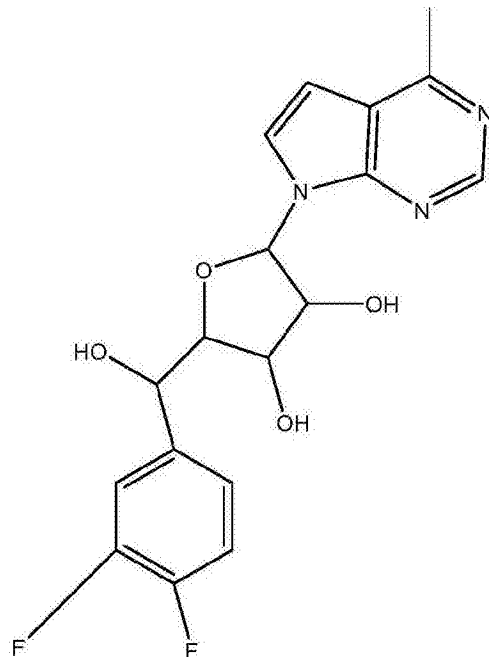
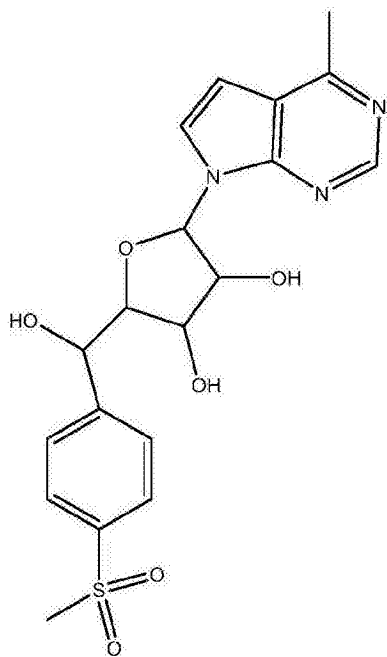
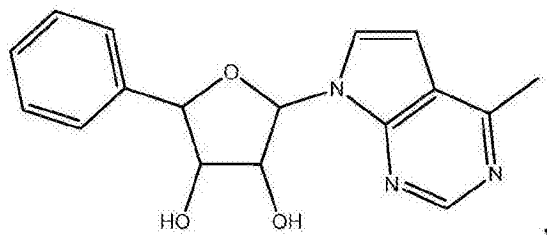
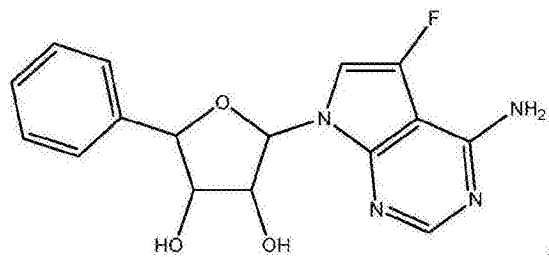
[0135]



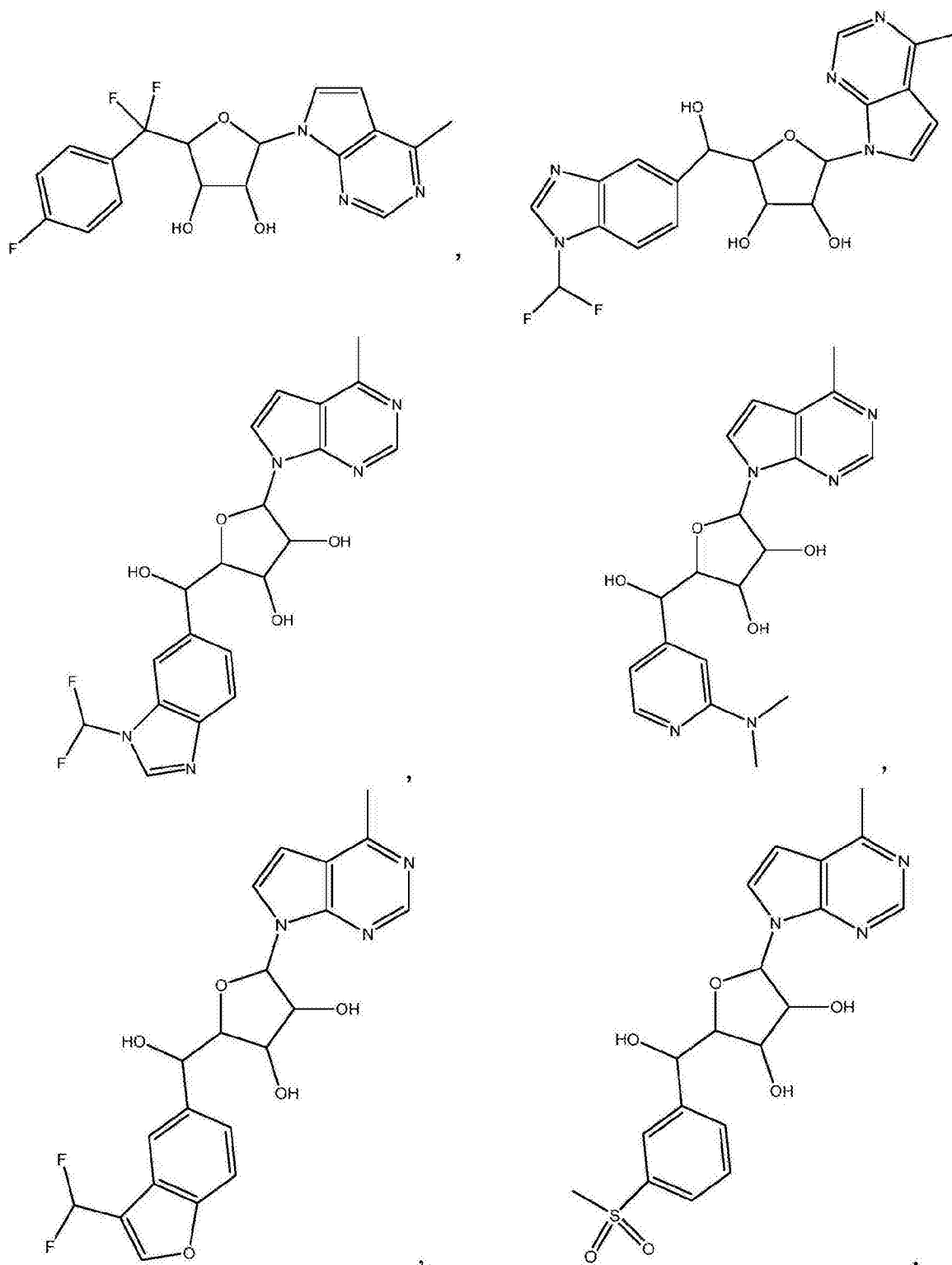
[0136]



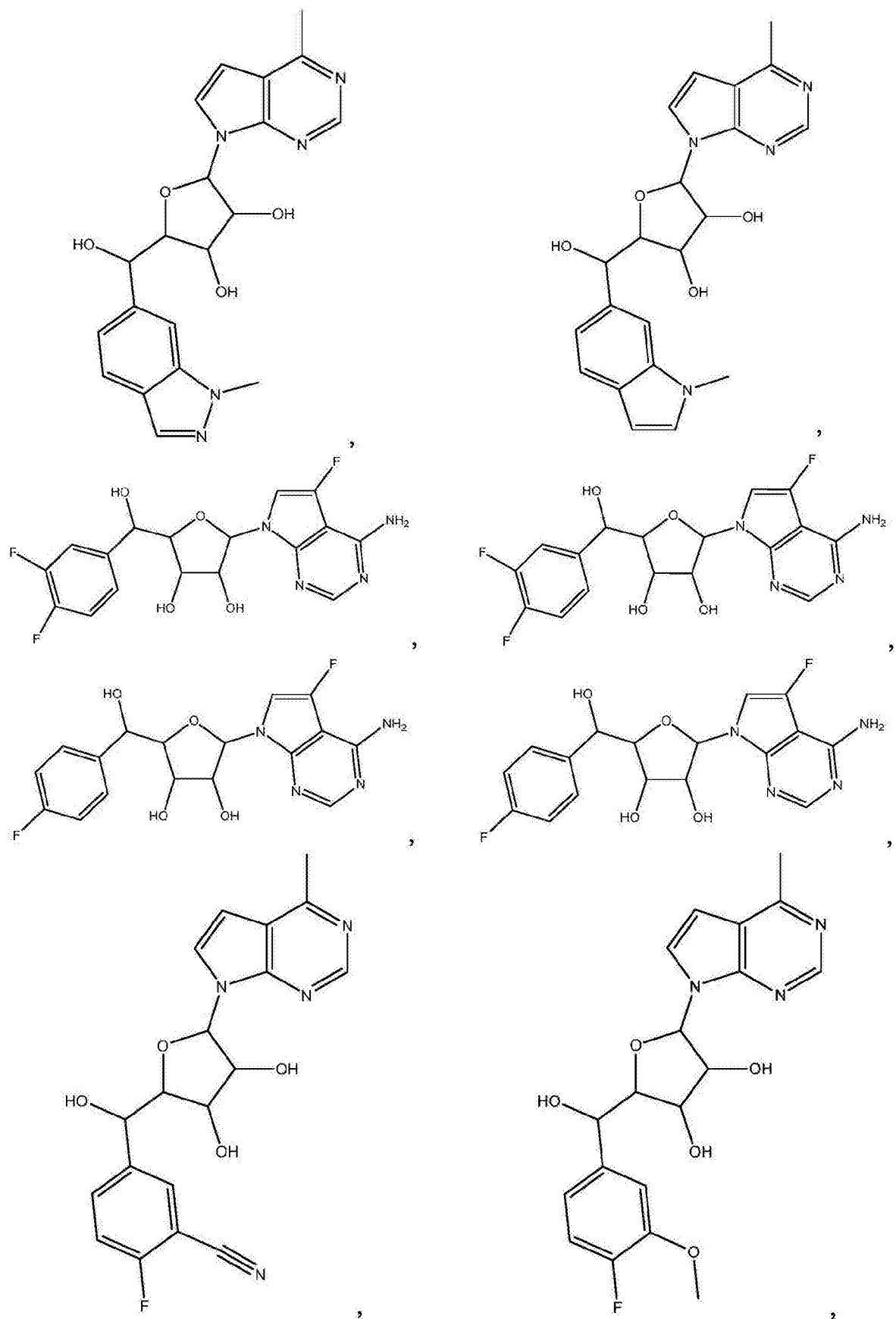
[0137]



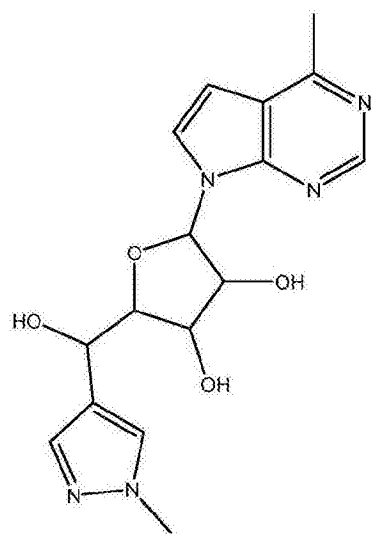
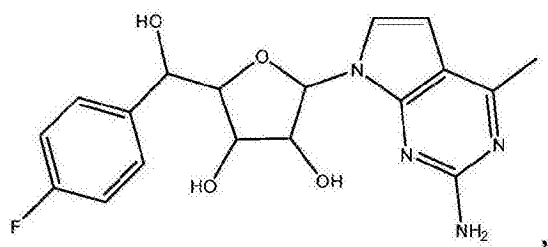
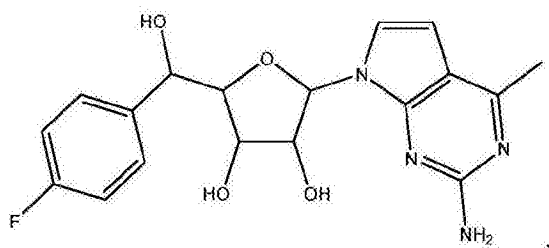
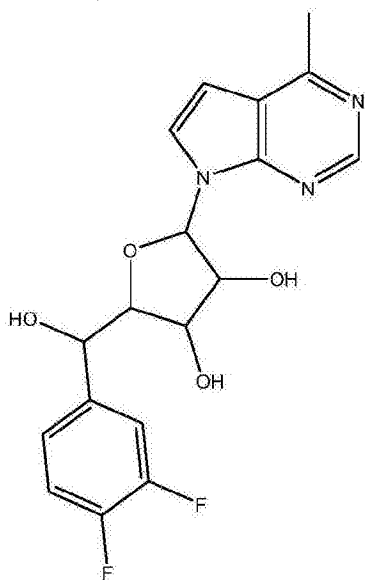
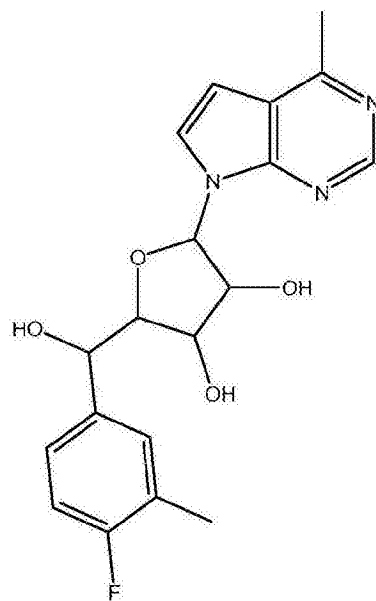
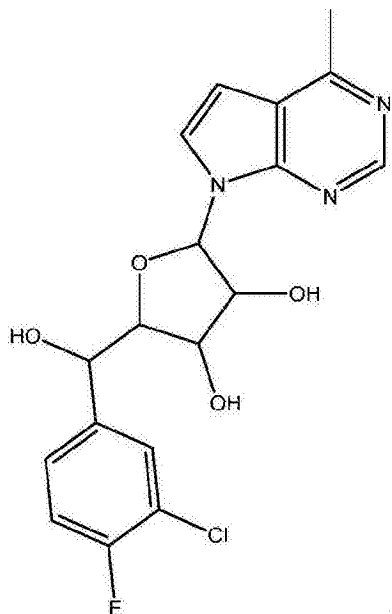
[0138]

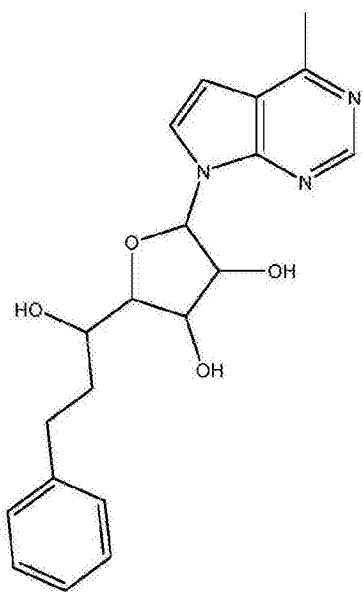


[0139]

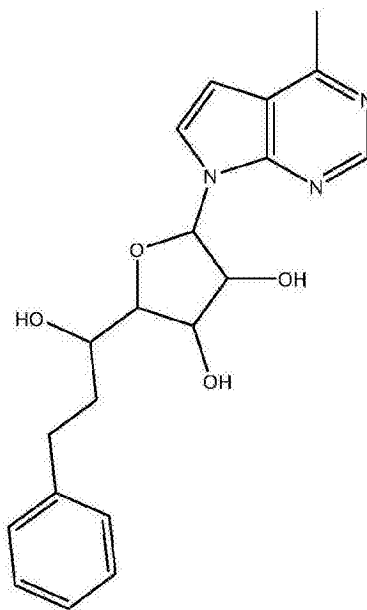


[0140]



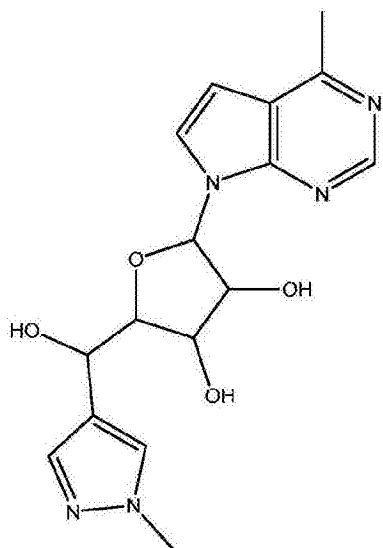


,

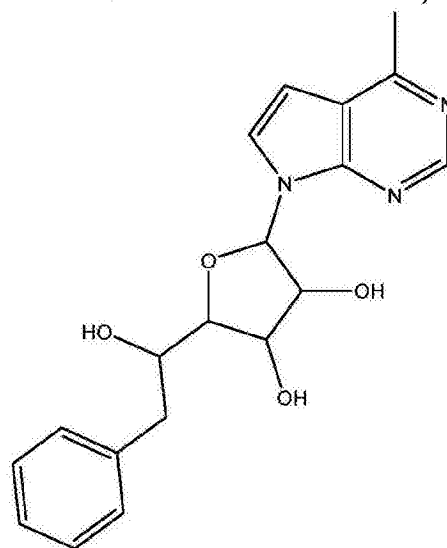


,

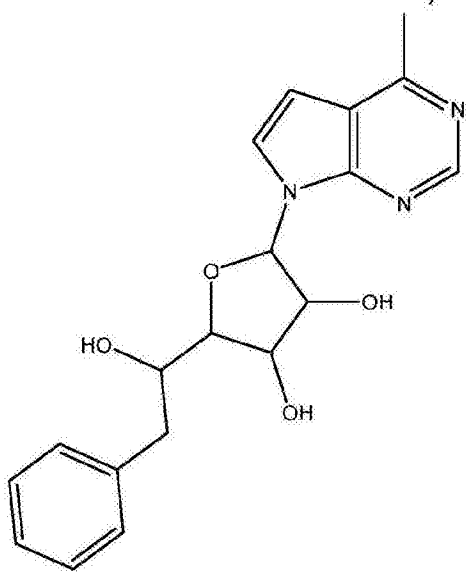
[0141]



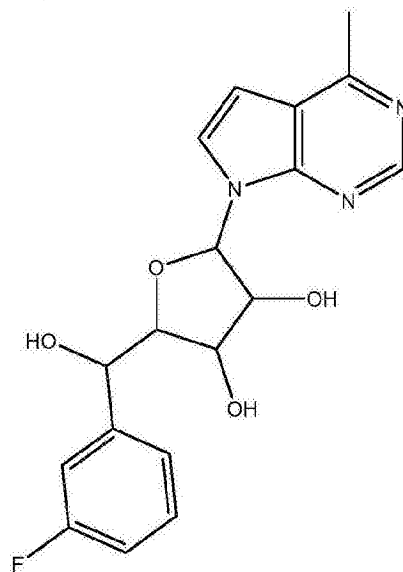
,



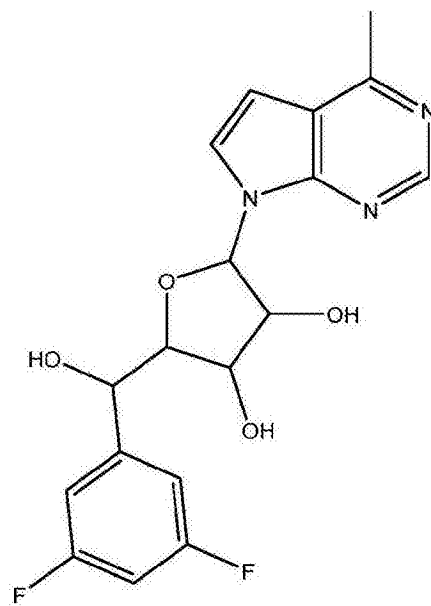
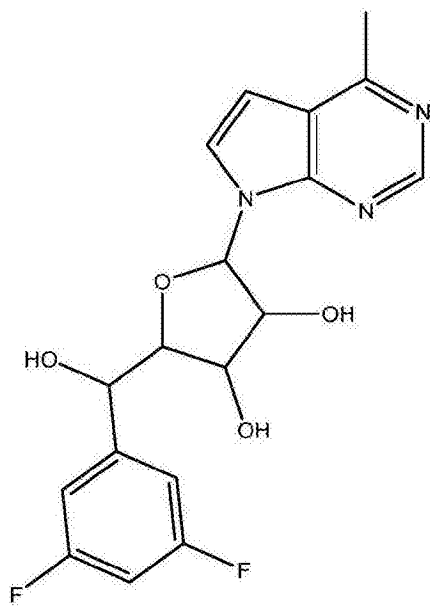
,



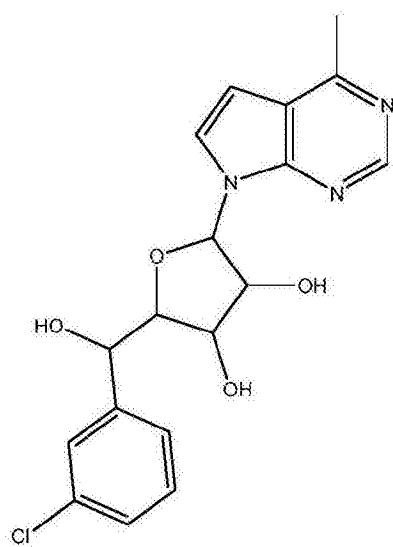
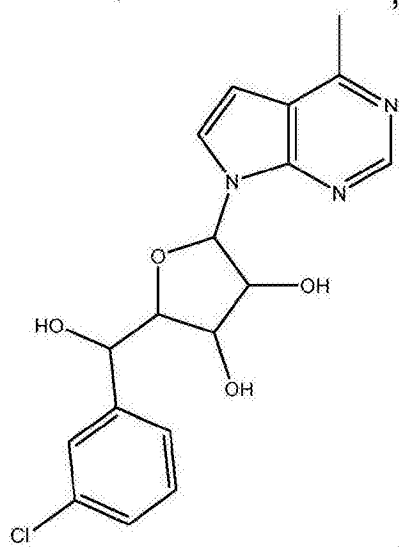
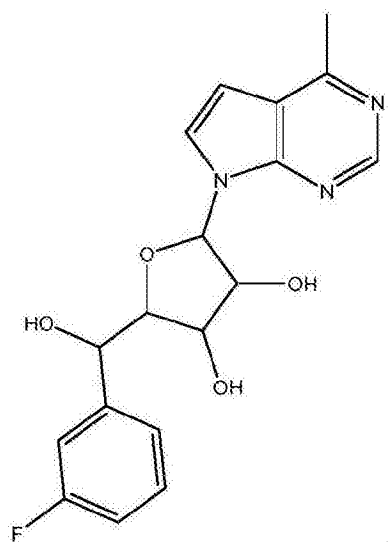
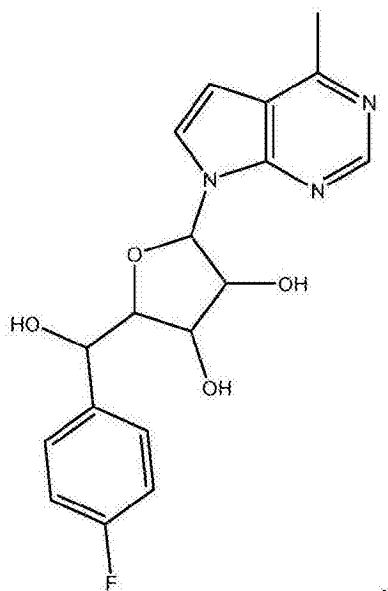
,



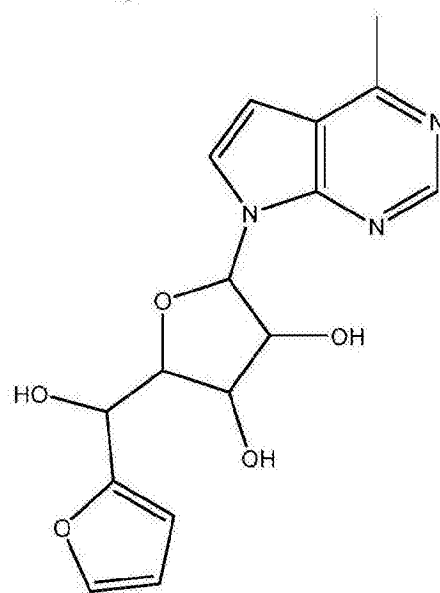
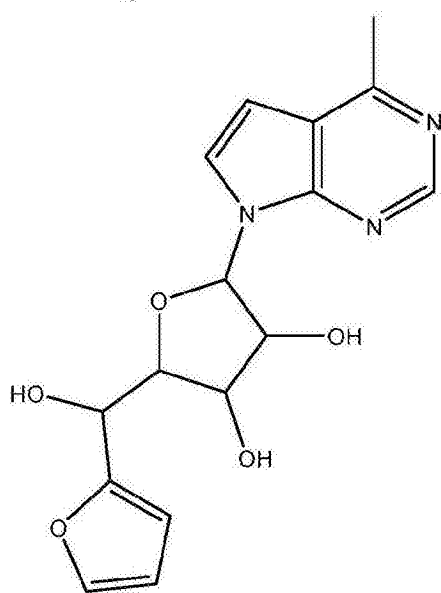
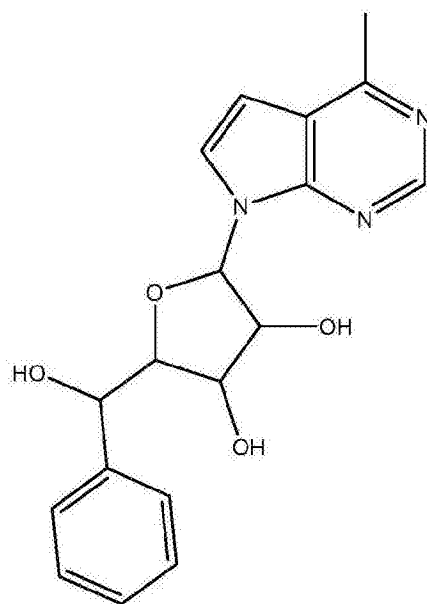
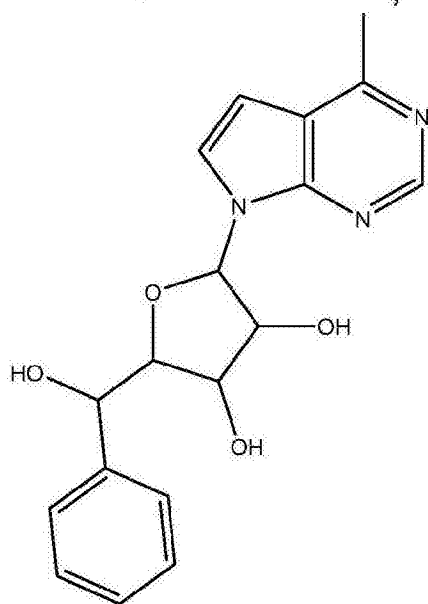
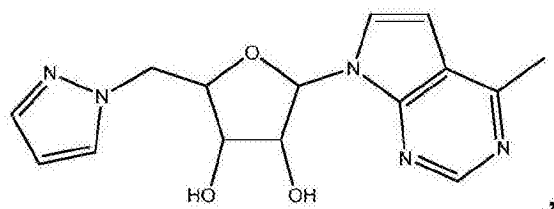
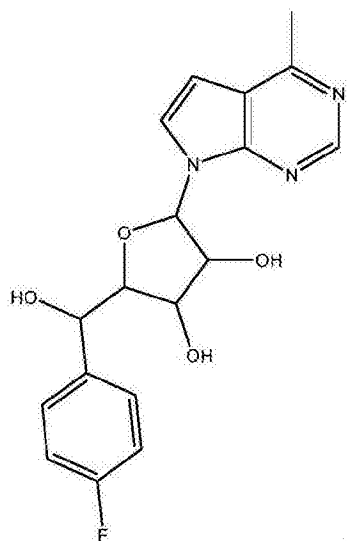
,

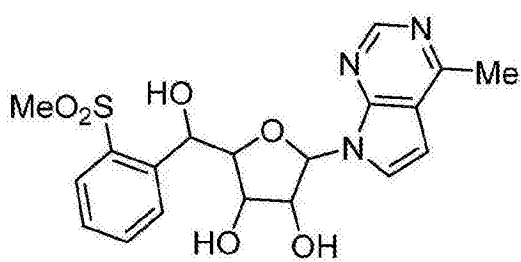


[0142]

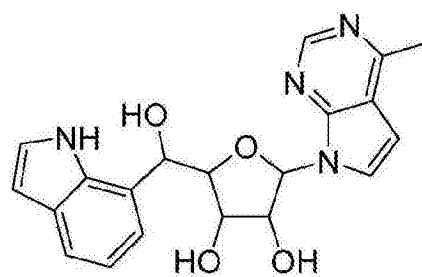


[0143]

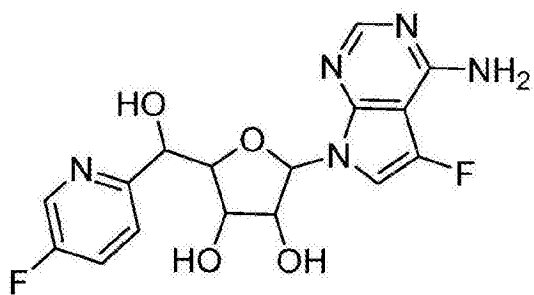




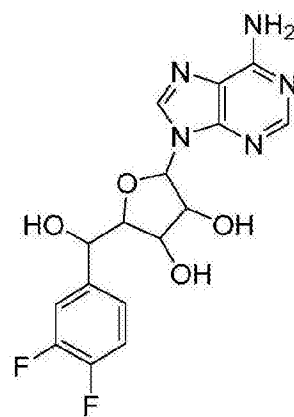
,



,

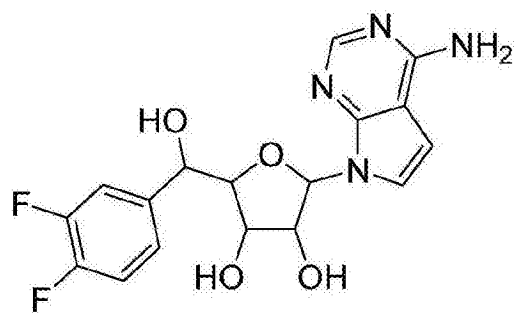


,

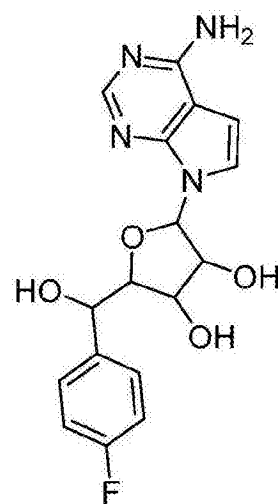


,

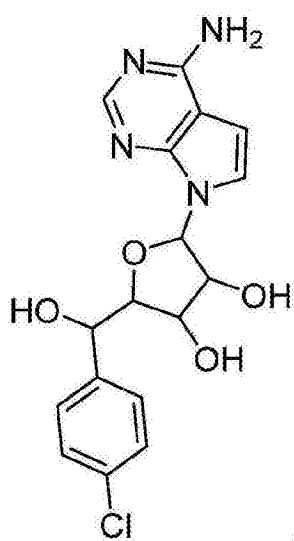
[0144]



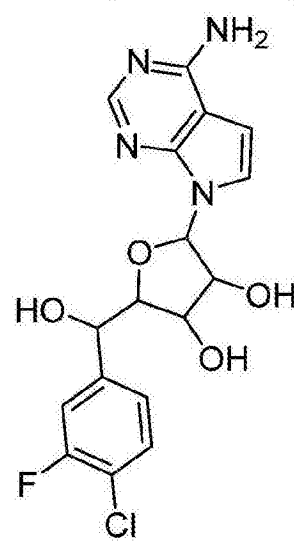
,



,

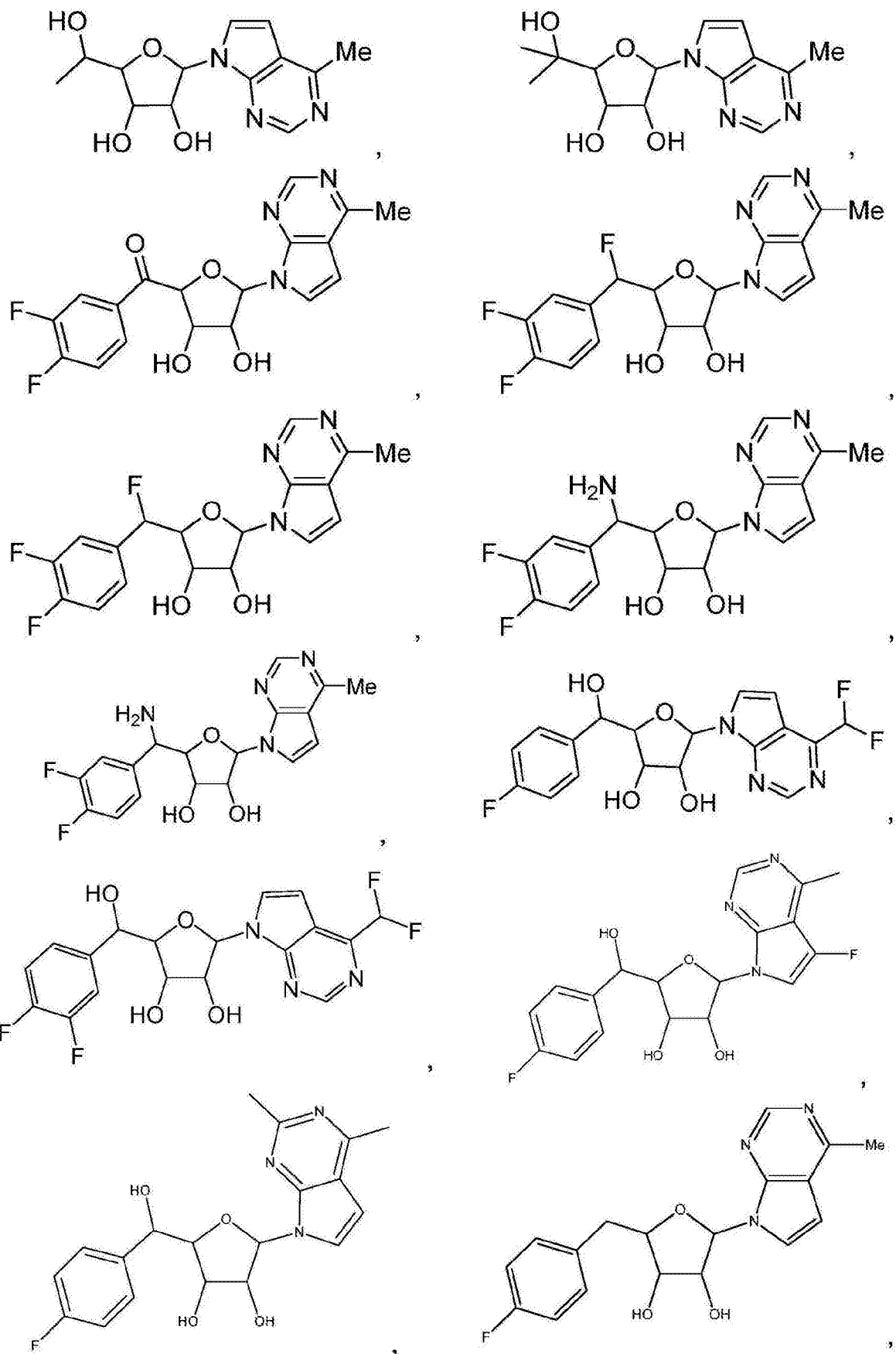


,



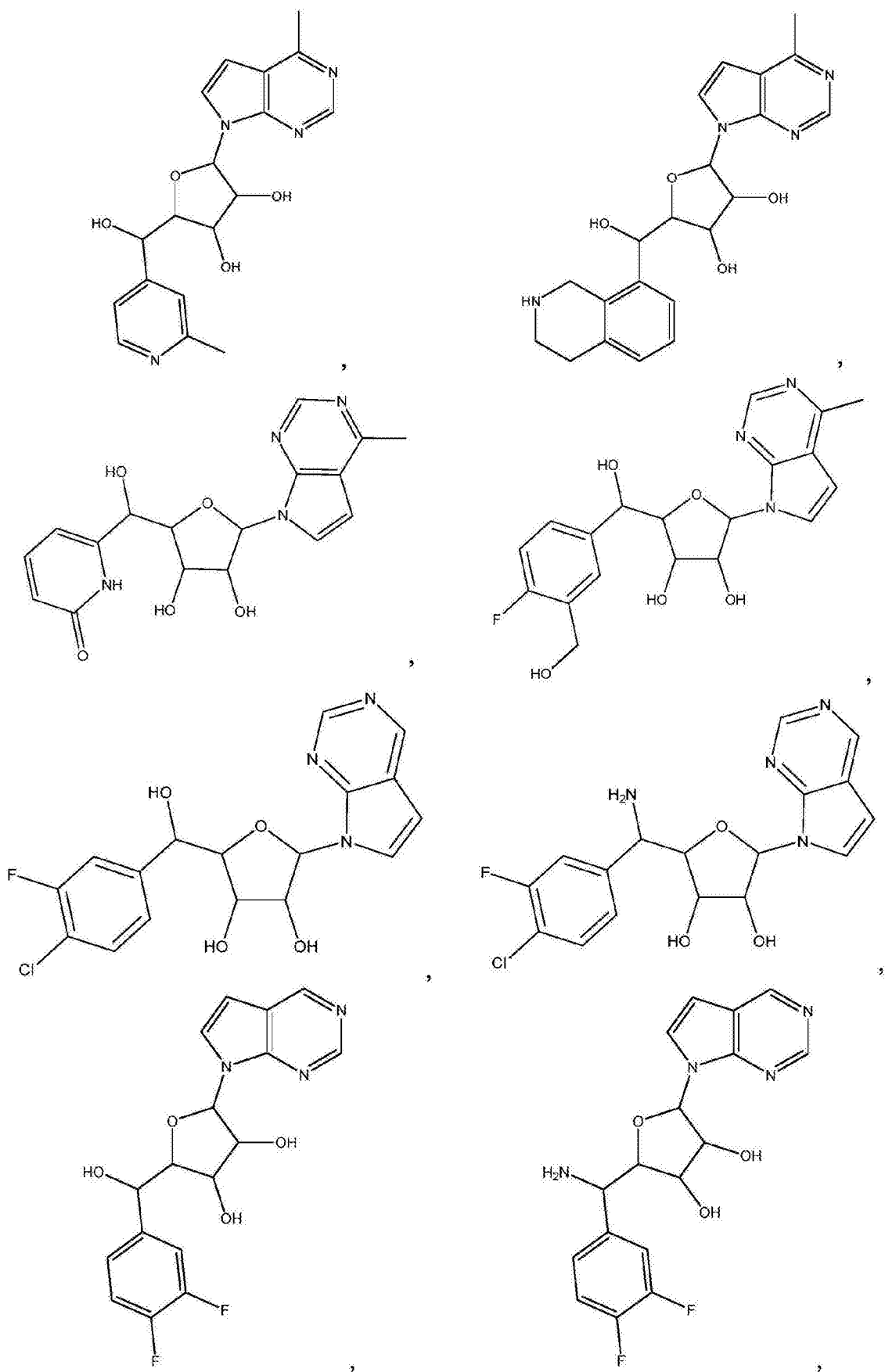
,

[0145]

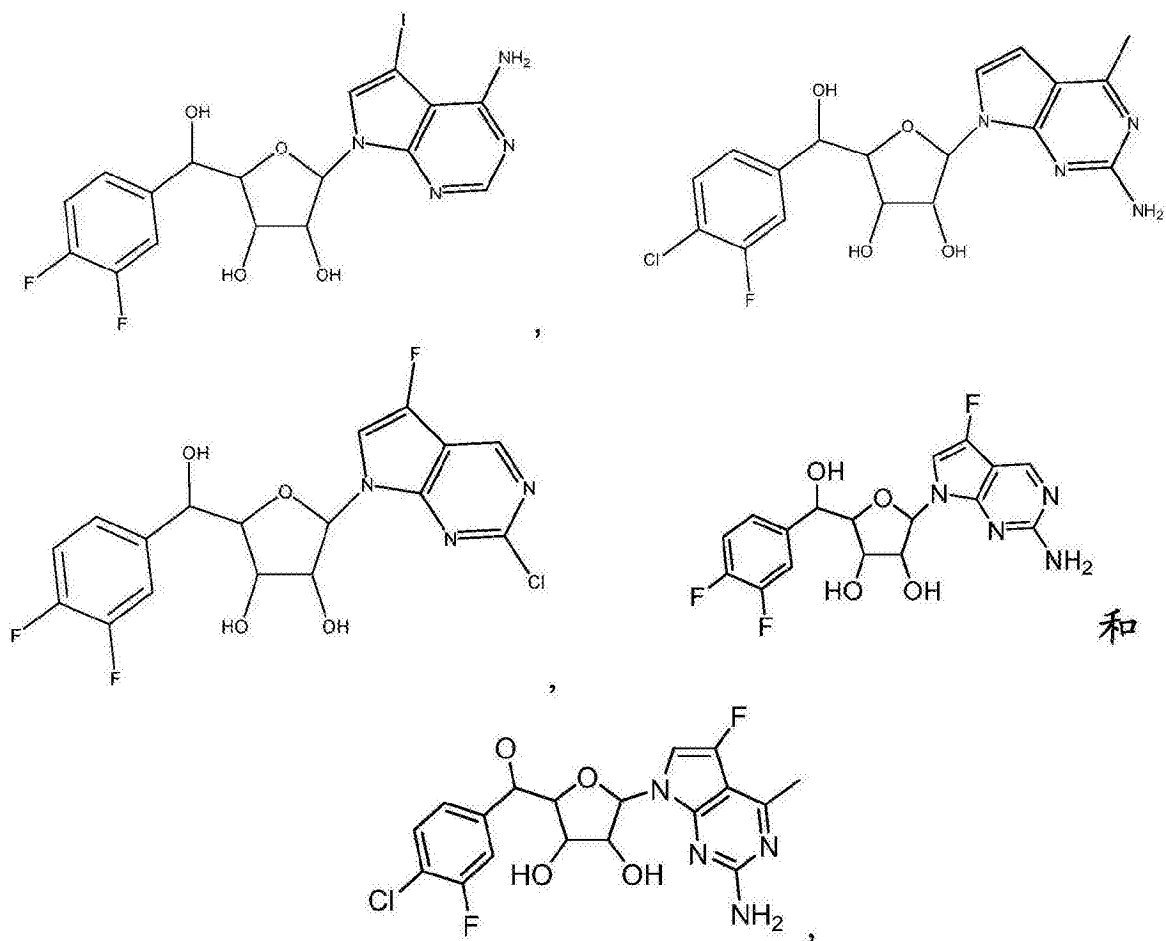


85

[0147]



[0148]



[0149] 或其药学上可接受的盐。

[0150] 本发明另外的实施方案包括药物组合物,其包含本文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。

[0151] 本发明另外的实施方案包括治疗哺乳动物的异常细胞生长的方法,该方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的本文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。

[0152] 本发明另外的实施方案包括如本文所述的这类治疗方法,其中所述异常细胞生长是癌症。具体地,在这类方法中,所述癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

[0153] 本发明在一个实施方案中提供了本文所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物的异常细胞生长的药剂中的用途,具体地,其中所述异常细胞生长是癌症,且更具体地,其中所述癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺

癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

[0154] 在另一个实施方案中,本发明提供了包含本发明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。

[0155] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物(包括人)的异常细胞生长的方法,该方法包括对所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述异常细胞生长是癌症。在另一个实施方案中,所述癌症是肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统 (CNS) 肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、脊柱轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或垂体腺瘤。

[0156] 定义

[0157] 除非另有述及,否则于本说明书与权利要求中使用的下述术语具有下文所讨论的含义。在本部分中定义的变量,例如R、X、n等,仅供此部分内参考,并非意谓具有如可用于此定义部分外的相同意义。再者,此处定义的许多基团可以任选地被取代。在此定义部分中典型取代基的清单是示例性的,并非意欲限制本专利说明书与权利要求书中别处所定义的取代基。

[0158] “烯基”是指如本文中定义的烷基,其由至少两个碳原子及至少一个碳-碳双键组成。代表性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。“亚烯基”是指烯基的二价形式。

[0159] “烷氧基”是指-O-烷基,其中烷基优选是C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂或C₁烷基。

[0160] “烷基”是指饱和脂族烃基团,包括1至20个碳原子(“(C₁-C₂₀) 烷基”),优选为1至12个碳原子(“(C₁-C₁₂) 烷基”),更优选为1至8个碳原子(“(C₁-C₈) 烷基”),或1至6个碳原子(“(C₁-C₆) 烷基”),或1至4个碳原子(“(C₁-C₄) 烷基”)的直链与支链基团。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基等。烷基可为取代的或未取代的。典型取代基包括环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、甲硅烷基、氨基及-NR^xR^y,其中R^x与R^y例如为氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、乙酰基、磺酰基、三氟甲烷磺酰基及合并的五-或六-元杂脂环基环。“卤代烷基”例如(C₁-C₈) 卤代烷基是指具有一个或多个卤素取代基的烷基。“亚烷基”是指烷基的二价形式。

[0161] “炔基”是指如本文中定义的烷基,其由至少两个碳原子及至少一个碳-碳叁键组成。代表性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等。“亚炔基”是指炔基的二价形式。

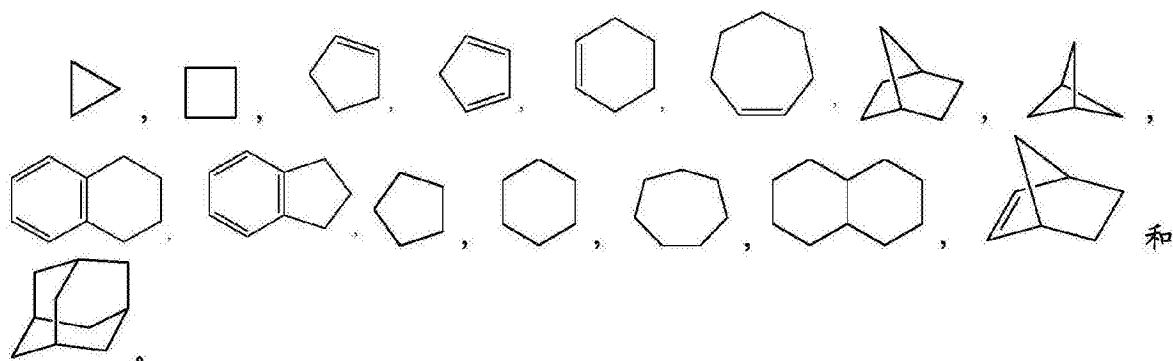
[0162] “氨基”是指-NR^xR^y基团,其中R^x和R^y均为氢。

[0163] “(C₆-C₁₂) 芳基”是指6至12个碳原子的全碳单环或稠合环多环基团,其具有完全共轭的 π -电子系统。芳基的实例是、但不限于苯基、萘基及蒽基。芳基可为取代的或未取代的。典型取代基包括卤素、三卤代甲基、烷基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、氰基、硝基、羰基、硫代羰基、C-羧基、O-羧基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、亚磺酰基、磺酰基、氨基和-NR^xR^y,其中R^x与R^y如上文所定义。

[0164] “氰基”是指-C $\equiv$ N基团。氰基可以表示为CN。

[0165] “(C₃-C₁₀) 环烷基”是指3至10元全碳单环,3至10元全碳双环,全碳5-元/6-元或6-元/6-元稠合双环,多环稠合环(“稠合”环系是指在此系统中的每一个环与此系统中的各其他环共有一个相邻的碳原子对)基团,其中一个或多个环可包含一个或多个双键,但这样的环无一具有完全共轭的 π -电子系统,和桥连全碳环系。环烷基的实例是(但不限于)环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己二烯、金刚烷、环庚烷、环庚三烯等。环烷基可为取代的或未取代的。典型取代基包括烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、C-羧基、O-羧基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、硝基、氨基和-NR^xR^y,其中R^x与R^y如上文所定义。环烷基的示例性实例衍生自(但不限于)下列:

[0166]



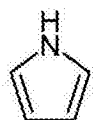
[0167] “卤素”或前缀“卤代”是指氟、氯、溴和碘。优选地,卤素是指氟或氯。

[0168] “杂烷基”是指1至20个碳原子、优选1至12个碳原子、更优选1至8个碳原子或1至6个碳原子或1至4个碳原子的直链或支链烷基,其中所述碳原子的1、2或3个被选自NR^x、O和S(O)_n(其中n是0、1或2)的杂原子替代。示例性杂烷基包括烷基醚类、仲和叔烷基胺类、酰胺类、烷基硫等。该基团可以是末端基团或桥连基团。如本文所用,所涉及的正链在用于上下文中的桥连基团时是指连接该桥连基团的两个末端位置的原子的直接链。与“烷基”一样,“杂烷基”上的典型取代基包括环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、氰基、卤素、羰基、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、甲硅烷基、氨基和-NR^xR^y,其中R^x和R^y例如为氢、烷基、环烷基、芳基、羰基、乙酰基、磺酰基、三氟甲磺酰基和合并的5-或6-元杂脂环基环。“杂烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键的杂烷基。“亚杂烷基”是指杂烷基的二价形式。“亚杂烯基”是指杂烯基的二价形式。

[0169] “杂芳基”是指5至12个碳环原子的单环或稠合环基团,其包含1、2、3或4个选自NR^x、O和S(O)_n(其中n是0、1或2)的环杂原子,且此外,具有完全共轭的 π -电子系统。优选的杂

芳基包括根据上述定义的(C₂-C₇)杂芳基。未取代的杂芳基实例是但不限于吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、嘧啶、喹啉、异喹啉、嘌呤、四唑、三嗪和呋唑。杂芳基可为取代的或未取代的。典型取代基包括烷基、环烷基、卤素、三卤代甲基、羟基、烷氧基、芳基氧基、巯基、烷基巯基、芳基巯基、氰基、硝基、羰基、硫代羰基、磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚磺酰基、磺酰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、氨基和-NR^xR^y, 其中R^x与R^y如上文所定义。药学上可接受的杂芳基足以稳定地结合至本发明的化合物, 该化合物被配制成药物组合物且随后被施用于有此需要的患者。典型的单环杂芳基实例包括但不限于:

[0170]



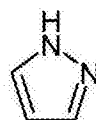
吡咯
(吡咯基)



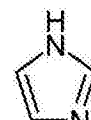
呋喃
(呋喃基)



噻吩
(噻吩基)



咪唑
(咪唑基)



噁唑
(噁唑基)

[0171]



异噁唑
(异噁唑基)



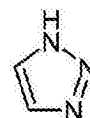
噁唑
(噁唑基)



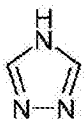
异噻唑
(异噻唑基)



噻唑
(噻唑基)



1, 2, 3-三唑
(1, 2, 3-三唑基)



1, 3, 4-三唑
(1, 3, 4-三唑基)



1-氧杂-2, 3-二唑
(1-氧杂-2, 3-二唑基)



1-氧杂-2, 4-二唑
(1-氧杂-2, 4-二唑基)



1-氧杂-2, 5-二唑
(1-氧杂-2, 5-二唑基)



1-氧杂-3, 4-二唑
(1-氧杂-3, 4-二唑基)



1-硫杂-2, 3-二唑
(1-硫杂-2, 3-二唑基)



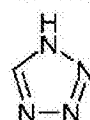
1-硫杂-2, 4-二唑
(1-硫杂-2, 4-二唑基)



1-硫杂-2, 5-二唑
(1-硫杂-2, 5-二唑基)



1-硫杂-3, 4-二唑
(1-硫杂-3, 4-二唑基)



四唑
(四唑基)



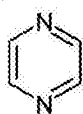
吡啶
(吡啶基)



哒嗪
(哒嗪基)



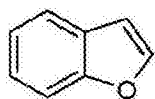
嘧啶
(嘧啶基)



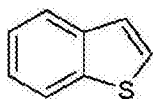
嘌呤
(嘌呤基)

[0172] 适合的耦合环杂芳基的实例包括但不限于:

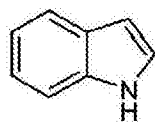
[0173]



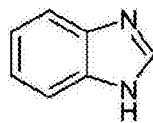
苯并呋喃
(苯并呋喃基)



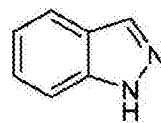
苯并噻吩
(苯并噻吩基)



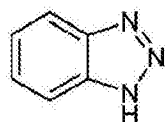
吲哚
(吲哚基)



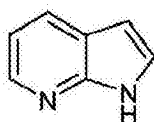
苯并咪唑
(苯并咪唑基)



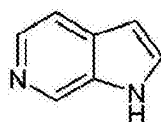
吲唑
(吲唑基)



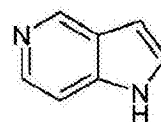
苯并三唑
(苯并三唑基)



吡咯并[2,3-b]吡啶
(吡咯并[2,3-b]吡啶基)

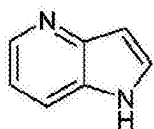


吡咯并[2,3-c]吡啶
(吡咯并[2,3-c]吡啶基)



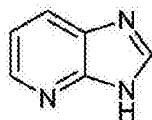
吡咯并[3,2-c]吡啶
(吡咯并[3,2-c]吡啶基)

[0174]



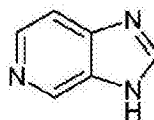
吡咯并[3,2-b]吡啶

(吡咯并[3,2-b]吡啶基)



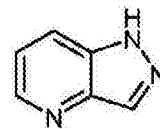
咪唑并[4,5-b]吡啶

(咪唑并[4,5-b]吡啶基)



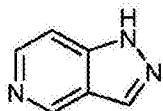
咪唑并[4,5-c]吡啶

(咪唑并[4,5-c]吡啶基)



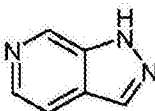
吡唑并[4,3-d]吡啶

(吡唑并[4,3-d]吡啶基)



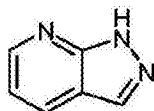
吡唑并[4,3-c]吡啶

(吡唑并[4,3-c]吡啶基)



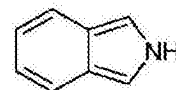
吡唑并[3,4-c]吡啶

(吡唑并[3,4-c]吡啶基)



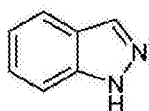
吡唑并[3,4-b]吡啶

(吡唑并[3,4-b]吡啶基)



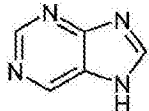
异吲哚

(异吲哚基)



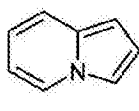
吲哚

(吲哚基)



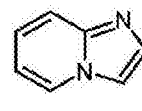
嘌呤

(嘌呤基)



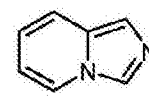
中氮茚

(中氮茚基)



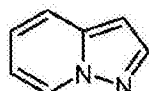
咪唑并[1,2-a]吡啶

(咪唑并[1,2-a]吡啶基)



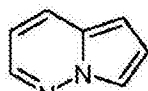
咪唑并[1,5-a]吡啶

(咪唑并[1,5-a]吡啶基)



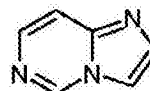
吡唑并[1,5-a]吡啶

(吡唑并[1,5-a]吡啶基)



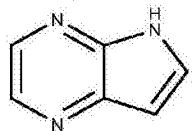
吡唑并[1,2-b]哒嗪

(吡唑并[1,2-b]哒嗪基)

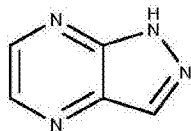


咪唑并[1,2-c]嘧啶

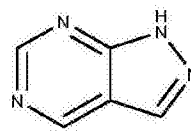
(咪唑并[1,2-c]嘧啶基)



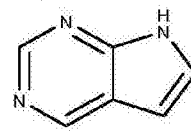
5H-吡咯并[3,2-b]吡嗪



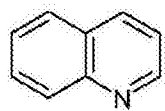
1H-吡唑并[4,3-b]吡嗪



1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶

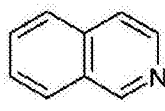


7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶



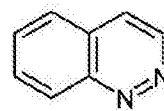
喹啉

(喹啉基)



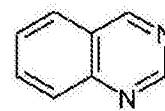
异喹啉

(异喹啉基)



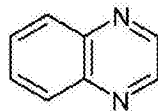
噌啉

(噌啉基)



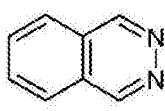
喹唑啉

(喹唑啉基)



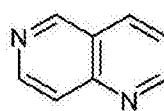
喹喔啉

(喹喔啉基)



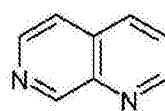
酞嗪

(酞嗪基)



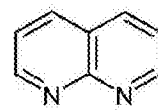
1,6-萘啶

(1,6-萘啶基)



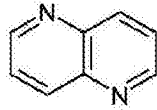
1,7-萘啶

(1,7-萘啶基)



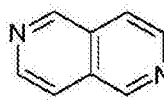
1,8-萘啶

(1,8-萘啶基)



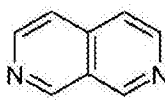
1,5-萘啶

(1,5-萘啶基)



2,6-萘啶

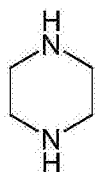
(2,6-萘啶基)



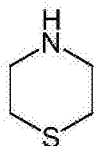
2,7-萘啶

(2,7-萘啶基)

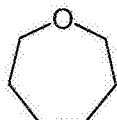
[0178]



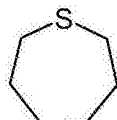
哌嗪
(哌嗪基)



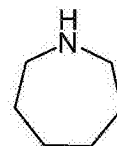
1,4-氮硫杂环己烷
(1,4-氮硫杂环己烷基)



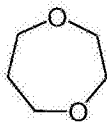
氧杂环庚烷
(氧杂环庚烷基)



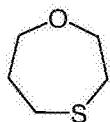
硫杂环庚烷
(硫杂环庚烷基)



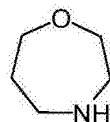
氮杂环庚烷
(氮杂环庚烷基)



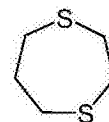
1,4-二氧杂环庚烷
(1,4-二氧杂环庚烷基)



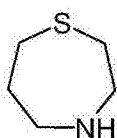
1,4-氧硫杂环庚烷
(1,4-氧硫杂环庚烷基)



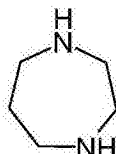
1,4-氧氮杂环庚烷
(1,4-氧氮杂环庚烷基)



1,4-二硫杂环庚烷
(1,4-二硫杂环庚烷基)

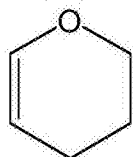


1,4-硫氮杂环庚烷
(1,4-硫氮杂环庚烷基)

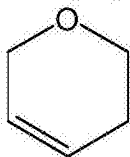


1,4-二氮杂环庚烷
(1,4-二氮杂环庚烷基)

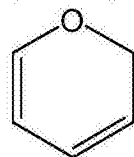
适合的部分不饱和杂脂环基基团的实例包括但不限于:



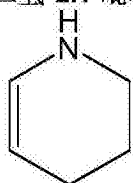
3,4-二氢-2H-吡喃
(3,4-二氢-2H-吡喃基)



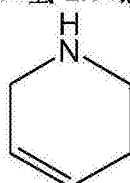
5,6-二氢-2H-吡喃
(5,6-二氢-2H-吡喃基)



2H-吡喃
(2H-吡喃基)



1,2,3,4-四氢吡啶
(1,2,3,4-四氢吡啶基)



1,2,5,6-四氢吡啶
(1,2,5,6-四氢吡啶基)

[0179] 杂环基任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素、低级烷基、被羧基取代的低级烷基、酯羟基或一或二烷基氨基。此外,所述杂环可以包含桥连,包括在该杂环上不相邻碳之间的桥连,其中所述桥包含1-2个碳和0-1个选自 NR^x 、O和 $\text{S}(0)_n$ (其中n是0、1或2)的杂原子。

[0180] “羟基”是指-OH基团。

[0181] “体外”是指在人造环境中进行的程序,例如、但不限于在试管或培养基中进行的程序。

[0182] “体内”是指在有生命的生物体内进行的程序,例如但不限于小鼠、大鼠或家兔。

[0183] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以、但不一定发生,且该描述包括其中事件或情况发生的例子和其中它不发生的例子。例如,“任选地被烷基取代的杂环

基”是指该烷基可以、但不一定存在,且该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况和其中杂环基未被烷基取代的情况。

[0184] “生物体”是指由至少一个细胞组成的任何有生命实体。有生命的生物体可简单为例如单一真核细胞或复杂为如哺乳动物(包括人)。

[0185] “药学上可接受的赋形剂”是指被添加到药物组合物中以进一步有利于化合物施用的惰性物质。赋形剂的实例包括、但不限于碳酸钙、磷酸钙、不同的糖和淀粉类型、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇。

[0186] 本文中使用的术语“药学上可接受的盐”是指能保持母体化合物的生物有效性与性质的盐。这类盐包括:

[0187] (i) 酸加成盐,其可通过母体化合物的游离碱,与无机酸类,例如盐酸、氢溴酸、硝酸、磷酸、硫酸及过氯酸等,或与有机酸类,例如乙酸、草酸、(D) 或 (L) 苹果酸、顺丁烯二酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等的反应而获得;或

[0188] (ii) 当存在于母体化合物中的酸性质子,无论是被金属离子例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子替代;或与有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺等配位时所形成的盐。

[0189] “药物组合物”是指本文所述化合物的一种或多种或其生理学/药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药与另外的化学成分如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂的混合物。药物组合物的目的在于有利于化合物施用于生物体。

[0190] 如本文所用,“生理学/药学上可接受的载体”是指不会对生物体造成显著刺激并且不会消除所施用化合物的生物活性和特性的载体或稀释剂。

[0191] “治疗有效量”是指所施用化合物的量,其将使被治疗病症的一种或多种症状缓解到某种程度。关于癌症的治疗,治疗有效量是指该量具有下列作用的至少一种:

[0192] (1) 减小肿瘤的大小;

[0193] (2) 抑制(意即,减慢至某种程度,优选为停止)肿瘤转移;

[0194] (3) 抑制肿瘤生长至某种程度(意即,减慢至某种程度,优选为停止),和

[0195] (4) 使与癌症有关联的一种或多种症状缓解至某种程度(或优选为消除)。

[0196] “治疗”、“处理”及“治疗方案”是指减轻或消除甲基转移酶所介导的细胞病症和/或其附带症状的方法。特别是关于癌症,这些术语仅只是意谓患有癌症个体的预期寿命将被增加,或此疾病的一种或多种症状将被减少。

[0197] 详细描述

[0198] 关于合成本发明化合物的通用方案,可参阅本文实施例部分。

[0199] 除非另有指明,否则本文对于本发明化合物的所有指称,包括指称其盐、溶剂合物、水合物及复合物,且指称其盐的溶剂合物、水合物及复合物,包括其多晶型物、立体异构体及以同位素方式标记的形式。

[0200] 药学上可接受的盐包括酸加成与碱盐(包括双盐)。

[0201] 适合的酸加成盐系起始于会形成无毒性盐的酸。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙烷二磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、海苯甲酸盐(hibenzate)、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化

物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、蔗糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐及三氟乙酸盐。

[0202] 适合的碱盐是从能形成无毒性盐的碱形成的。实例包括铝、精氨酸、苄星(benzathine)、钙、胆碱、二乙胺、二醇胺、甘氨酸、赖氨酸、镁、葡甲胺、油胺、钾、钠、氨丁三醇及锌盐。关于适当盐的综述,可参阅Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002), 其公开内容以其全文合并于本文供参考。

[0203] 本发明化合物的药学上可接受的盐可容易地通过将化合物与所期望的酸或碱的溶液混合在一起, 按适当方式制备。此盐可自溶液沉淀, 并通过过滤收集, 或可通过溶剂的蒸发而回收。盐中的离子化程度可从完全离子化改变至几乎未经离子化。

[0204] 本发明化合物可以未溶剂化以及溶剂化两种形式存在。‘溶剂合物’一词被使用于本文中, 以描述包含本发明化合物与一种或多种药学上可接受的溶剂分子(例如乙醇)的分子复合物。当溶剂为水时, 采用‘水合物’一词。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括水合物和溶剂合物, 其中结晶化作用的溶剂可以同位素方式取代的, 例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

[0205] 亦被包含在本发明的范围内的为复合物例如笼合物, 药物-客体包含复合物, 与前文所提及的溶剂合物对照, 其中药物与客体以化学计量或非化学计量的量存在。亦包括包含两种或多种有机和/或无机成分的药物复合物, 该成份可呈化学计量或非化学计量的量。所得到的复合物可为离子化、部分离子化或未经离子化。关于此种复合物的综述, 可参阅Haleblian的J Pharm Sci, 64(8), 1269-1288(1975年8月), 该文献的公开内容以其完整的形式并入本文参考。

[0206] 亦在本发明的范围内的是本发明化合物的多晶型物、前药及异构体(包括光学、几何及互变异构异构体)。

[0207] 本发明化合物的衍生物, 其本身可几乎没有或无药理学活性, 但当被施用患者时, 可被转化成本发明化合物例如通过水解分裂。此种衍生物是被称为‘前药’。关于前药用途的进一步信息, 可参阅Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 第14卷, ACS Symposium Series(T Higuchi和W Stella)和‘Bioreversible Carriers in Drug Design’, Pergamon Press, 1987(ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), 其公开内容均以其全文合并于本文供参考。

[0208] 本发明的前药可例如通过以某些基团替代存在于本发明化合物中的适当官能团生产, 该基团是被本领域技术人员称为‘前-部分’, 例如在HBundgaard的“Design of Prodrugs”(Elsevier, 1985)中所述, 其公开内容以其全文合并于本文供参考。

[0209] 本发明前药的一些实例包括:

[0210] (i) 在化合物包含羧酸官能团(-COOH)的情况中, 为其酯, 例如以(C₁-C₈)烷基替代氢;

[0211] (ii) 在化合物包含醇官能团(-OH)的情况中, 为其醚, 例如以(C₁-C₆)烷酰氧基甲基替代氢; 和

[0212] (iii) 在化合物包含伯或仲氨基官能团(-NH₂或-NHR, 其中R≠H)的情况中, 为其酰胺, 例如以(C₁-C₁₀)烷酰基替代一或两个氢。

[0213] 根据前文实例及其他前药类型实例的替代基团的其他实例,可参阅前文所提及的参考文献。

[0214] 最后,某些本发明化合物本身可充作其他本发明化合物的前药。

[0215] 包含一个或多个不对称碳原子的本发明化合物可以两种或多种立体异构体存在。如果本发明化合物具有至少一个手性中心,则它们由此可以作为对映体存在。如果化合物具有两个或多个手性中心,则它们还可以作为非对映体存在。类似地,如果本发明的化合物包含环丙基或其他环状基团,其中存在手性、烯基或亚烯基,则几何顺/反(或Z/E)异构体系是可能的。如果化合物包含例如酮基或肟基或芳族部分,则互变现象(‘互变异构现象’)可能存在。单一化合物可显示超过一种类型的异构现象。

[0216] 被包含在本发明的范围者为本发明化合物的所有立体异构体、几何异构体及互变异构形式,包括显示超过一种类型的异构现象的化合物,及其一种或多种的混合物。亦包括者为酸加成或碱盐,其中抗衡离子具有旋光性,例如D-乳酸盐或L-赖氨酸,或外消旋体,例如DL-酒石酸盐或DL-精氨酸。

[0217] 顺/反异构体可通过本领域技术人员众所周知的常规技术分离,例如色谱法与分级结晶。

[0218] 关于制备/分离各个对映异构体的常规技术,包括自适合的光学纯的前体的手性合成,或外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)的拆分,使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)或超临界流体色谱法(SFC)。

[0219] 或者,外消旋体(或外消旋前体)可与适合旋光性化合物例如醇反应,或在化合物包含酸性或碱性基团的情况中,与酸或碱例如酒石酸或1-苯乙胺反应。所得到的非对映异构混合物可通过色谱法和/或分级结晶分离,且非对映异构体之一或它们两者通过本领域技术人员众所周知的方式被转化成其相应的纯对映体。

[0220] 立体异构体堆集体可通过本领域技术人员已知的常规技术分离;参阅,例如由Eliel的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley, New York, 1994)。其公开内容以其全文合并于本文供参考。

[0221] 本发明亦包括以同位素标记的本发明化合物,其中一个或多个原子被一种具有相同原子数、但原子量或质量数不同于通常在天然中发现的原子量或质量数的原子替代。适合包含在本发明化合物中的同位素实例包括以下同位素,氢,例如 ^2H 与 ^3H ,碳,例如 ^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C ,氯,例如 ^{36}Cl ,氟,例如 ^{18}F ,碘,例如 ^{123}I 与 ^{125}I ,氮,例如 ^{13}N 与 ^{15}N ,氧,例如 ^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O ,磷,例如 ^{32}P ,及硫,例如 ^{35}S 。某些同位素标记的本发明化合物例如并入放射性同位素者,可用于药物和/或基体组织分布研究中。放射性同位素氚(^3H)与碳-14(^{14}C),鉴于其易于并入与检测方式而特别可用于此项目的。以较重质同位素例如氘(^2H)取代,可提供由于较大代谢稳定性所造成的某些治疗利益,例如增加的活体内半生期或降低的剂量需要量,且因此在一些情况中可能优选。以阳电子发射同位素例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 取代,可用于正电子发射表面形态(PET)研究,以检验底物受体占有率。

[0222] 以同位素方式标记的本发明化合物可一般性地通过本领域技术人员已知的常规技术,或通过类似本文中所述的方法,使用适合地以同位素方式标记的试剂替代在其他情况下采用的未经标记的试剂制备。

[0223] 本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶化作用的溶剂可以同位素方式

取代者,例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO。

[0224] 欲供医药用途的本发明化合物可以作为结晶性或无定形产物或其混合物施用。其可通过例如沉淀、结晶化、冻干、喷雾干燥或蒸发干燥的方法,作为例如固体填充物、粉末或薄膜获得。微波或射频干燥可供此项目的使用。

[0225] 化合物可单独或与一种或多种本发明其他化合物联合施用。一般而言,将它们作为合并一种或多种药学上可接受的赋形剂的制剂施用。“赋形剂”一词系于本文中用以描述本发明化合物以外的任何成分。赋形剂的选择在较大程度上取决于例如特定施用模式、赋形剂对于溶解度与稳定性的作用及剂型的性质这样的因素。

[0226] 适合于递送本发明化合物的药物组合物及其制备方法对于本领域技术人员而言显而易见。这类组合物及其制备方法可参阅例如‘Remington’s Pharmaceutical Sciences’,第19版(Mack Publishing Company,1995),其公开内容以其全文合并于本文供参考。

[0227] 口服施用:本发明化合物可以口服方式施用。口服施用可涉及吞服,以致使化合物进入胃肠道,或可采用口含或舌下施用,化合物通过其直接从口部进入血流。

[0228] 适于口服施用的制剂包括固体制剂,例如片剂、包含颗粒的胶囊、液体或粉末、锭剂(包括液体充填的)、咀嚼物、多重-与纳米-颗粒、凝胶、固溶体、脂质体、薄膜(包括粘膜粘着剂)、阴道栓剂、喷雾剂及液体制剂。

[0229] 液体制剂包括悬浮液、溶液、糖浆及酏剂。此种制剂可在软或硬胶囊中作为填料使用,且典型地包括载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或适合的油,及一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。液体制剂亦可通过固体(例如得自小药囊)的重构制备。

[0230] 本发明化合物亦可以快速溶解、快速崩解剂型使用,例如在Liang和Chen的Expert Opinion in Therapeutic Patents,11(6),981-986(2001)所述的那些。其公开内容以其全文合并于本文供参考。

[0231] 对于片剂剂型,根据剂量的不同,药物可以占该剂型的1wt%-80wt%,更典型地占该剂型的5wt%-60wt%。除药物外,片剂通常包含崩解剂。崩解剂的实例包括羟基乙酸淀粉钠、羧甲基纤维素钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基-取代的纤维素、淀粉、预胶化淀粉和藻酸钠。通常,崩解剂占剂型的1wt%-25wt%,优选5wt%-20wt%。

[0232] 粘合剂一般是用以对片剂制剂赋予粘合品质。适合的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖类、聚乙二醇、天然与合成树胶、聚乙烯基吡咯烷酮、预胶化淀粉、羟丙基纤维素及羟丙基甲基纤维素。片剂亦可包含稀释剂,例如乳糖(一水合物、喷雾干燥的一水合物、无水物等)、甘露糖醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨醇、微晶纤维素、淀粉及磷酸氢钙二水合物。

[0233] 片剂亦可任选地包括表面活性剂,例如月桂基硫酸钠与聚山梨醇酯80,及助流剂,例如二氧化硅与滑石粉。当存在时,表面活性剂的量典型地为片剂的0.2wt%-5wt%,而助流剂典型地为片剂的0.2wt%-1wt%。

[0234] 片剂一般亦包含润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、硬脂酰醇富马酸钠及硬脂酸镁与月桂基硫酸钠的混合物。润滑剂的存在量一般占片剂的0.25wt%-10wt%,优选为0.5wt%-3wt%。

[0235] 其他常用成分包括抗氧化剂、着色剂、矫味剂、防腐剂及味觉掩蔽剂。

[0236] 示例性片剂包含至多约80wt%的药物,约10wt%-约90wt%的粘合剂,约0wt%-约85wt%的稀释剂,约2wt%-约10wt%的崩解剂及约0.25wt%-约10wt%的润滑剂。

[0237] 片剂掺合物可直接或通过滚筒压制以形成片剂。片剂掺合物或部分掺合物可替代地在压片之前经湿法、干法或熔化制粒,熔化冷凝或挤出。最终制剂可包括一层或多层,且可经包衣或未经包衣;或经包胶囊。

[0238] 片剂制剂详细讨论于“Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,第1卷”,H.Lieberman和L.Lachman,Marcel Dekker,N.Y.,N.Y.,1980 (ISBN 0-8247-6918-X)中,其公开内容以其全文合并于本文供参考。

[0239] 供口服施用的固体制剂可经配制成为即刻和/或改进释放。改进释放的制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶向及程序化释放。

[0240] 适合的改进释放制剂描述于美国专利6,106,864中。其他适合的释放技术的详细内容例如高能量分散体及渗透与涂覆粒子,可参阅Verma等人,Pharmaceutical Technology On-line,25(2),1-14(2001)。口香糖在实现控释中的应用描述于W000/35298中。这些参考文献的公开内容均以其全文合并于本文供参考。

[0241] 胃肠外施用

[0242] 本发明化合物亦可直接施用至血流中,至肌肉中,或至内脏器官中。供胃肠外施用的适合方式包括静脉内、动脉内、腹膜腔内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内及皮下。供胃肠外施用的适合装置包括针头(包括显微操作针头)注射器、无针头注射器及输注技术。

[0243] 胃肠外制剂典型地为水溶液,其可包含赋形剂,例如盐、碳水化合物及缓冲剂(优选为pH3至9),但对于一些应用而言,其可更适当地被配制成无菌非水性溶液,或配制成干燥形式,欲结合适当赋形剂一起使用,例如无菌、不含热原的水。

[0244] 胃肠外制剂于无菌条件下的制备例如通过冻干可容易地使用本领域技术人员众所周知的标准医药技术进行。

[0245] 可以通过利用适当制剂技术、例如掺入溶解度增强剂来提高用于制备胃肠外溶液的本发明化合物的溶解度。供胃肠外施用的制剂可经配制成为即刻和/或改进释放。改进释放的制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶向及程序化释放。因此,本发明化合物可被配制成固体、半固体或触变性液体,以便作为植入贮库以供施用,从而提供活性化合物的改进释放。此种制剂的实例包括药物涂覆支架与PGLA微球体。

[0246] 局部施用

[0247] 本发明化合物亦可以局部方式施用皮肤或粘膜,意即以通过表皮的方式或经皮方式。用于该目的的典型制剂包括凝胶、水凝胶、洗剂、溶液、霜剂、软膏、撒粉、敷料、泡沫体、薄膜、皮肤贴剂、糯米纸囊剂、植入物、海绵、纤维、绷带及微乳。亦可使用脂质体。典型载体包括醇、水、矿物油、液体石蜡、白凡士林、甘油、聚乙二醇及丙二醇。可掺入浸透增强剂;参阅,例如Finnin与Morgan的J Pharm Sci,88(10),955-958(1999年10月)。局部施用的其他方式包括通过电击穿孔、离子透入法、超声透入疗法(phonophoresis)、超声促渗及显微操作针头或无针头(例如Powderject™、Bioject™等)注射来递送。这些参考文献的公开内容均以其全文合并于本文供参考。

[0248] 供局部施用的制剂可经配制成为即刻和/或改进释放。改进释放的制剂包括延

迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶向及程序化释放。

[0249] 吸入/鼻内施用

[0250] 本发明化合物亦可以鼻内方式或通过吸入施用,典型地呈干粉形式(无论是单独的,作为作成例如在与乳糖的干掺合物中的混合物,或作为混合的例如与磷脂例如磷脂酰胆碱混合的成分颗粒),其来自干粉吸入器,或作为气溶胶喷雾剂,其来自加压容器、泵、喷雾器、雾化器(优选为使用电流体动力学以产生微细雾的雾化器)或雾化罐,其中使用或不使用适当推进剂,例如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷。对鼻内用途而言,粉末可包括生物粘合剂,例如脱乙酰壳多糖或环糊精。

[0251] 加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器包含本发明化合物的溶液或悬浮液,其包含例如乙醇、乙醇水溶液或供活性物质的分散、增溶或延长释放适当可替代试剂、作为溶剂的推进剂及任选的的表面活性剂,例如三油酸山梨坦、油酸或寡乳酸。

[0252] 在使用于干粉或悬浮液制剂中之前,药物产物经微粉化至适合通过吸入递送的大小(典型地低于5微米)。这可通过任何适当粉碎方法实现,例如螺旋喷射研磨、流体床气流粉碎机、超临界流体处理以形成纳米粒、高压均化或喷雾干燥。

[0253] 供使用于吸入器或吹入器的胶囊(例如由明胶或HPMC制成)、泡罩包及药筒可经配制以包含本发明化合物、适当粉末基质例如乳糖或淀粉和性能改进剂例如L-亮氨酸、甘露糖醇或硬脂酸镁的粉末混合物。乳糖可为无水或呈一水合物形式,优选为后者。其他适当赋形剂包括葡聚糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖及海藻糖。

[0254] 供使用于使用电流体动力学以产生微细雾气的雾化器中的适当溶液制剂每次引动可包含1 μ g-20mg的本发明化合物,且启动体积可以在1 μ L-100 μ L之间改变。典型制剂包含本发明化合物、丙二醇、无菌水、乙醇及氯化钠。可使用以代替丙二醇的替代溶剂包括甘油与聚乙二醇。

[0255] 适合的矫味剂,例如薄荷醇与左旋薄荷醇,或增甜剂,例如糖精或糖精钠,可被添加至欲供吸入/鼻内施用的本发明制剂中。

[0256] 可以使用例如聚(DL-乳酸-共乙醇酸(PGLA)将供吸入/鼻内施用的制剂配制成为即刻和/或改进释放。改进释放的制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶向及程序化释放。

[0257] 在干粉吸入器与气雾剂的情况中,剂量单位通过递送经计量的量阀测定。本发明的单元典型地经安排,以施用经计量的剂量或包含期望的本发明化合物量的“喷烟”。总体每日剂量可以单剂量或更通常以整天的分次剂量施用。

[0258] 直肠/阴道内施用:本发明化合物可以通过直肠或阴道例如以栓剂、阴道环或灌肠剂形式施用。可可脂为传统栓剂基质,但如果适合,可使用各种替代物。供直肠/阴道施用的制剂可经配制成为即刻和/或改进释放。改进释放的制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶向及程序化释放。

[0259] 眼部施用:本发明化合物亦可典型地以等渗性、经pH-调整的无菌盐水中的微粉化悬浮液或溶液的液滴形式直接施用眼睛或耳。适合眼部与耳部施用的其他制剂包括软膏、可生物降解(例如可吸收凝胶海绵、胶原蛋白)与不可生物降解(例如硅酮)的植入物、糯米纸囊剂、镜片及颗粒或泡囊状系统,例如类脂质体或脂质体。聚合物例如交联聚丙烯酸、聚乙烯醇、透明质酸,纤维素聚合物例如羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素或甲基纤维素或杂多糖聚合物例如琼脂糖可与防腐剂例如苯扎氯铵一起掺入。这类制剂亦可通过离子渗入法

递送。

[0260] 供眼部/耳部施用的制剂可经配制成为即刻和/或改进释放。改进释放的制剂包括延迟-、持续-、脉冲-、受控-、靶向及程序化释放。

[0261] 其他技术

[0262] 本发明化合物可结合可溶性巨分子实体,例如环糊精及其适当衍生物或含聚乙二醇的聚合体,以改良其溶解度、溶解速率、味觉掩蔽、生物利用度和/或稳定性,供使用于任何前文所提及的施用模式中。

[0263] 例如,已发现药物-环糊精复合物通常可用于大部分剂型与施用途径中。可使用包含与非包合复合物。作为与药物直接复合的一种替代方式,可使用环糊精作为辅助添加剂,意即作为载体、稀释剂或增溶剂。最常用用于这些目的为 α -、 β -及 γ -环糊精,其实例可参阅PCT公开号W091/11172,W094/02518和W098/55148,其公开内容均以其全文合并于本文供参考。

[0264] 剂量:所施用活性化合物的量取决于待治疗的受试者、障碍或病症的严重性、施用速率、化合物的配置及开据处方的医师的判断。但是,有效剂量典型地在约0.001至约100mg/kg体重/天,优选约0.01至约35mg/kg/天,分单次或分次剂量。对于70kg的人,总计可以为约0.07至约7000mg/天,优选约0.7至约2500mg/天。在一些情况中,低于前述范围下限的剂量水平可能在适当以上,而在其他情况中,可使用更较大剂量,而不会造成任何有害副作用,其中这类较大剂量典型地被分成数个较小剂量供整天施用。

[0265] 套件的试剂盒:由于可能期望施用活性化合物的组合,例如为了治疗特定疾病或病症的目的,所以在本发明范围内,两种或多种药物组合物,其中至少一种包含本发明的化合物,可便利地合并适合共同施用这样的组合物的试剂盒形式中。因此,本发明的试剂盒包括两种或多种单独的药物组合物(其中至少一种包含本发明化合物)及用以单独地保留该组合物的装置,例如容器、分开的瓶子或分开的箔袋。这类试剂盒的实例为用于包装片剂、胶囊等的常用泡罩包装。

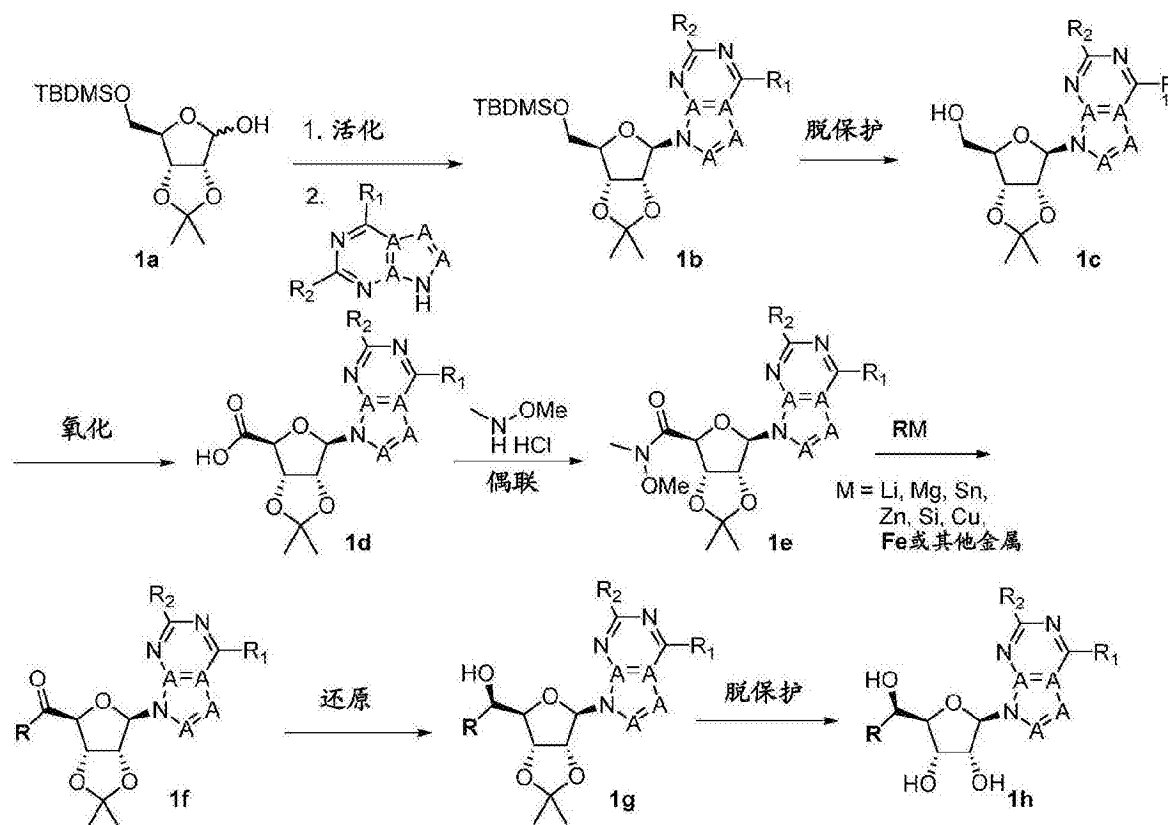
[0266] 本发明的试剂盒特别适合施用不同剂型,例如口服与胃肠外,在不同剂量间隔下用于施用单独的组合物,或彼此调整递增单独的组合物。为有助于依从性,试剂盒典型地包括关于施用的说明,且可备有记忆辅助器。

实施例

[0267] 核糖化合物的通用合成方案

[0268] 方案1:

[0269]

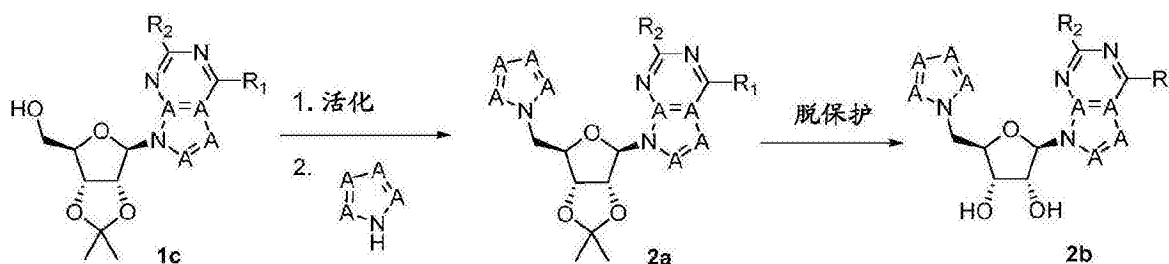


[0270] 正如方案1中所示例的,适当被保护的核糖例如1a可以是商购或合成的(J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 7128-7135)。典型地, (3aR, 6R, 6aR) -6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(1a)在C1位置上被活化成离去基,例如:氟化物,使用N,N-二乙基- α,α -二氟-(间甲基苄基)胺、二乙基氨基硫三氟化物(DAST)或吡啶氟化氢;氯化物,使用CCl₄和HMPT、二甲基三氯甲基胺或甲磺酰氯;溴化物,使用三甲基甲硅烷基溴、溴化氢或四溴化碳;或乙酸酯,使用乙醇和吡啶。典型地,这些反应在-78℃至-20℃的低温下在溶剂例如甲苯中进行。用核苷或含氮杂环置换C1活化的糖使用碱例如氢氧化钠、氢氧化钾或TDA-1进行,得到化合物例如1b。这些反应典型地在室温下在与活化时相同的溶剂中进行。或者,可以使用核苷或含氮杂环和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯或路易斯酸例如二氯化二乙基铝置换C1活化的糖,得到化合物例如1b。这些反应典型地在溶剂例如甲苯、乙腈、THF或类似溶剂中在-78℃至60℃的温度下进行。典型地使用氟化物源例如TBAF使1b的伯醇脱保护,得到化合物例如1c。典型地,这些反应在0℃至室温的温度下在THF溶剂中进行。典型地使用TEMPO和NaClO₂或PhI(OAc)₂将伯醇1c氧化成化合物例如羧酸1d。典型地,这些反应在乙腈和水混合物中在-20℃至60℃的温度下进行。通过用N,O-二甲基羟基胺HCl和标准酰胺偶联试剂例如HOBt和EDCI、T3P或HATU与碱例如DIPEA或TEA处理,将类似于羧酸1d的化合物转化成化合物例如Weinreb酰胺1e。典型地,这些反应在溶剂例如DMF或THF中进行,并且在0℃至60℃的温度下进行。使用烷基和芳基金属试剂例如烷基和芳基格氏试剂(M=Mg)、烷基和芳基锂试剂、烷基和芳基铜酸盐、烷基和芳基锌酸盐以及另外的有机金属试剂将Weinreb酰胺类例如1e转化成烷基和芳基酮类例如1f。典型地,这些反应在醚溶剂例如THF、MeTHF、二噁烷或类似溶剂中在-78℃至60℃的温度

下进行。可以使用还原试剂例如 NaBH_4 、 LiBH_4 、 LiAlH_4 、DIBAL以及其他等等将烷基和芳基酮类例如1f转化成仲醇类例如1g。典型地,这些反应可以在不同溶剂例如DCM、THF、MeOH、EtOH等中在不同温度下进行。可以优选使用手性还原条件例如 RuCl (对伞花烃) [(R,R)-Ts-DPEN]和甲酸钠将烷基和芳基酮类例如1f转化成富含非对映异构体的仲醇类,例如1g (J.Org.Chem,2014,79,3238-3243)。典型地,这些反应在EtOAc溶剂中进行并且在室温下进行。最终,可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理使化合物例如1g脱保护以得到三元醇化合物例如1h。典型地,这些反应在水的存在下在 0°C 或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或SFC纯化每个步骤的化合物。如果必要,可以在本领域公知的标准方法下例如手性SFC或HPLC分离1g或1h的非对映异构体,得到单一非对映异构体。

[0271] 方案2:

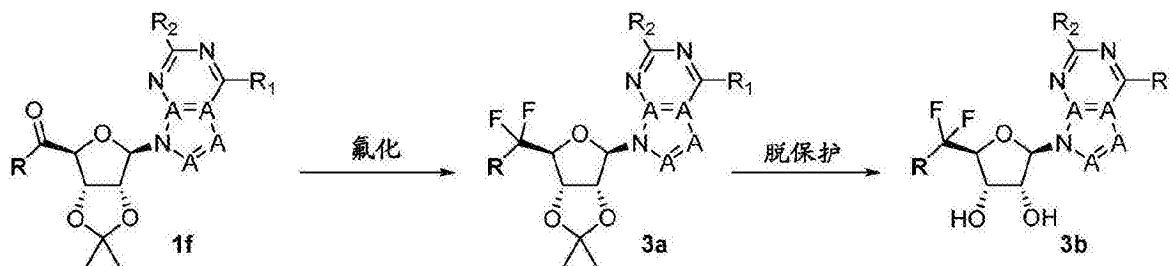
[0272]



[0273] 正如方案2中所示例的,可以用试剂例如氰基亚甲基三丁基正膦使化合物例如1c在伯醇上被活化。含氮芳族杂环例如吡咯、吡唑、咪唑或类似杂环可以用于反应,以生成化合物例如2a。典型地,这些反应在甲苯、THF、乙腈或类似溶剂中在室温至 100°C 的温度下进行。可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理使化合物例如2a脱保护以得到二元醇化合物例如2b。典型地,这些反应在水的存在下在 0°C 或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或手性SFC纯化每个步骤的化合物。

[0274] 方案3:

[0275]

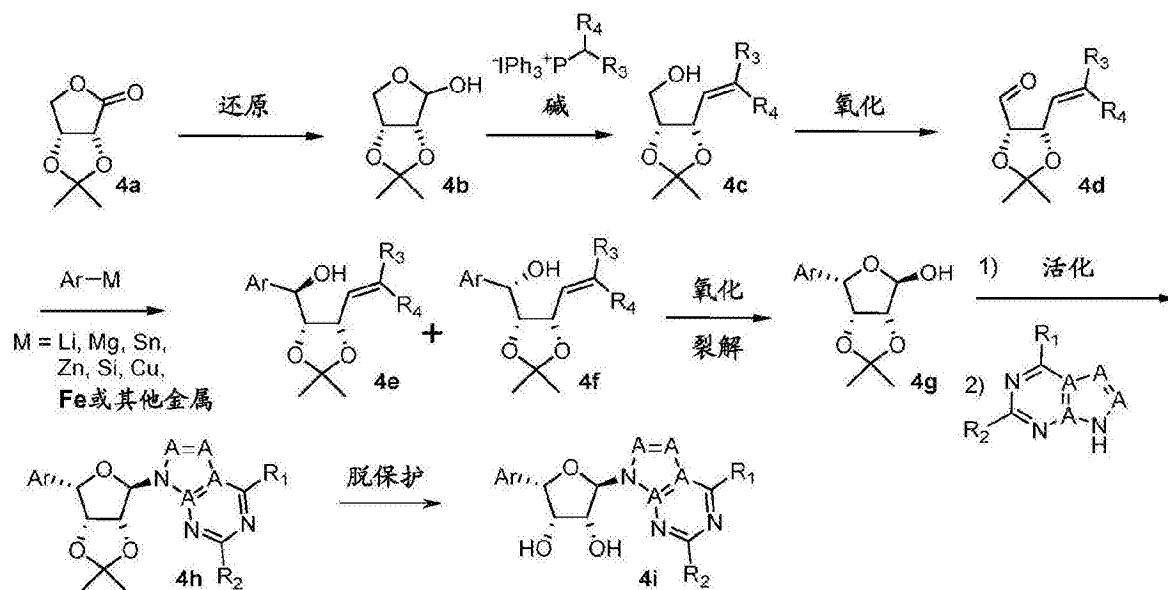


[0276] 正如方案3中所示例的,可以使用氟化试剂例如二乙基氨基硫三氟化物、DAST、BAST、NFSI或类似试剂将烷基和芳基酮类例如化合物1f转化成相应的季位二氟化合物例如3a。这些反应典型地在卤代溶剂例如DCM或DCE中进行。可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理使化合物例如3a脱保护以得到二元醇化合物例如3b。典型地,这些反应在水的存在下在 0°C 或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或手性SFC纯化每个步骤的化合物。

[0277] 来苏糖化合物的通用合成方案

[0278] 方案4:

[0279]

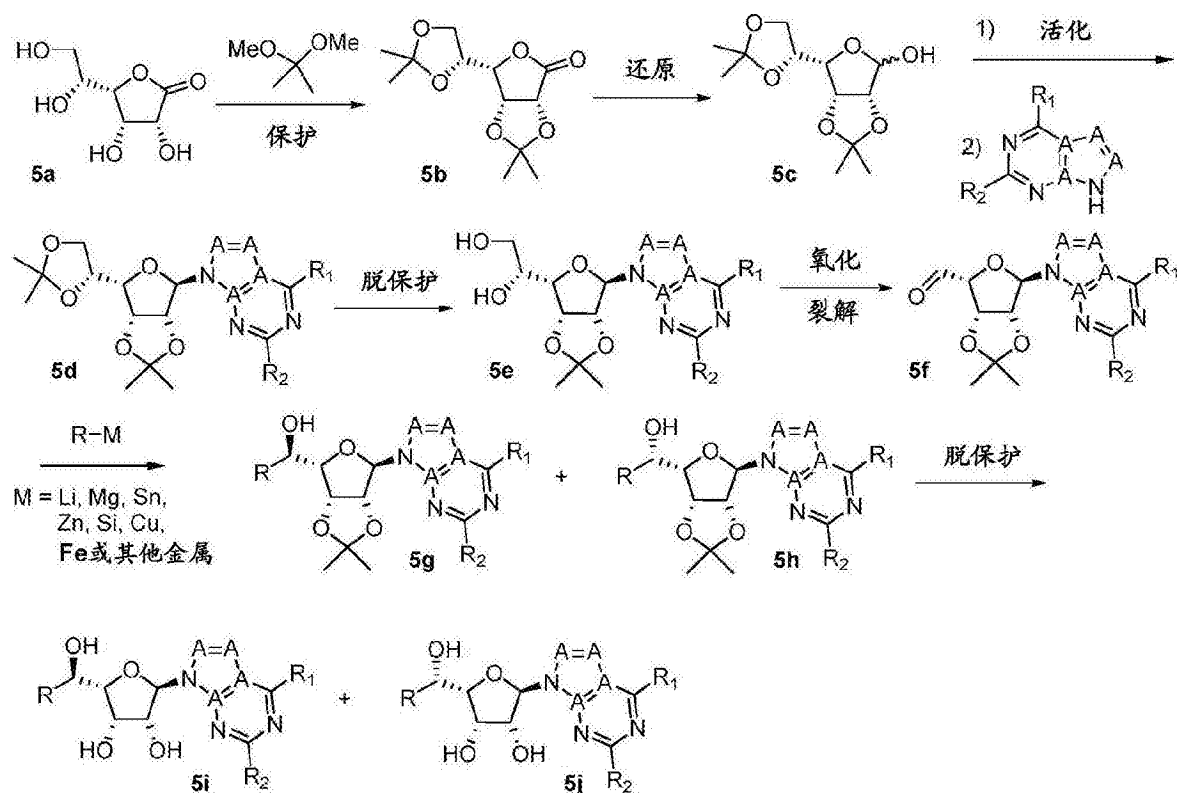


[0280] 正如方案4中所示例的,可以使用还原剂例如 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、DIBAL或类似试剂将内酯化合物例如4a转化成乳醇化合物例如4b。典型地,这些反应可以在不同溶剂例如DCM、THF、MeOH、EtOH等中在不同温度下进行(J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 3661-3672)。可以通过与烷基磷鎓盐例如异丙基三苯磷鎓碘化物和碱例如丁基锂、氢化钠、六甲基二甲硅烷基氨基锂或类似碱反应将乳醇化合物例如4b转化成烯烃化合物例如4c。典型地,这些反应可以在溶剂例如甲苯、THF或类似溶剂中在 -78°C 至室温的温度下进行(J. Org. Chem. 1993, 58, 3277-3284)。使用高价碘化物试剂例如戴斯-马丁试剂(Dess-Martin Periodinane)、用草酰氯活化DMSO或亚硫酸氯或通过其他氧化试剂将伯醇化合物例如4c氧化成醛类,例如化合物4d。这些反应典型地,在不同溶剂例如DCM、THF、乙腈或DCE中在 0°C 至 80°C 的温度下进行。使用芳基金属试剂例如芳基格氏试剂($M=Mg$)、芳基锂试剂、芳基铜酸盐、芳基锌酸盐以及其他有机金属试剂将醛类例如4d转化成芳基醇类,例如4e和4f。典型地,这些反应在醚溶剂例如THF、MeTHF、二噁烷或类似溶剂中在 -78°C 至 60°C 的温度下进行。可以通过用臭氧和还原试剂例如二甲硫或三苯膦处理将芳基醇类例如4f转化成乳醇类,例如4g。典型地,这些反应在溶剂例如DCM、THF、MeOH或类似溶剂中在 -78°C 至 0°C 的温度下进行。典型地,使乳醇类例如化合物4g在连接至离去基的C1位置上活化,例如:氟化物,使用N,N-二乙基- α,α -二氟-(间甲基苄基)胺、二乙基氨基硫三氟化物(DAST)或吡啶氟化氢;氯化物,使用 CCl_4 和HMPT、二甲基三氯甲基胺或甲磺酰氯;溴化物,使用三甲基甲硅烷基溴、溴化氢或四溴化碳;或乙酸酯,使用乙醇和吡啶。典型地,这些反应在 -78°C 至 -20°C 的低温下,在溶剂例如甲苯中进行。用核苷或含氮杂环置换C1活化的乳醇使用碱例如氢化钠、氢氧化钾或TDA-1进行,得到化合物例如4h。这些反应典型地,在室温下在与活化相同的溶剂中进行。或者,可以用核苷或含氮杂环和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯或路易斯酸例如二氯化二乙基铝置换C1活化的乳醇,得到化合物例如4h。这些反应典型地,在溶剂例如甲苯、乙腈、THF或类似溶剂中在 -78°C 至 60°C 的温度下进行。可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理使化合物例如4h脱保护以得到二元醇化合物例如4i。典型地,这些反应在水的存在下在 0°C 或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或SFC纯化每个步骤的化合物。如果必要,可以在本领域

域公知的标准方法条件下,例如例如手性SFC或HPLC分离4e和4f的非对映异构体,得到单一非对映异构体。

[0281] 方案5:

[0282]

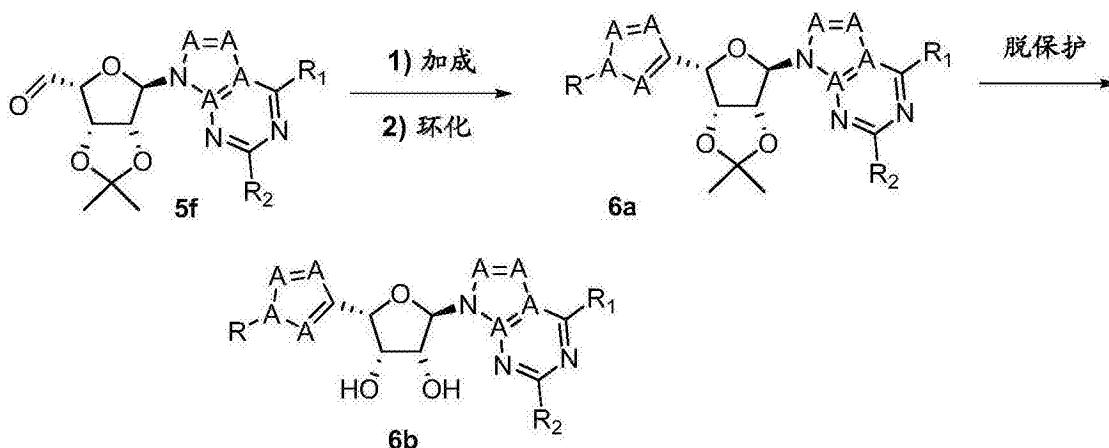


[0283] 正如方案5中所示例的,乳醇类例如化合物5c可以是商购的或通过保护D-古洛糖酸内酯(5a)或(3R,4S,5S)-5-((R)-1,2-二羟基乙基)-3,4-二羟基二氢呋喃-2(3H)-酮和通过用丙酮或2,2-二甲氧基丙烷和酸例如对甲苯磺酸或稀HCl处理保护它以形成化合物例如5b来合成。典型地,这些反应在溶剂例如甲苯或丙酮中在室温下进行(Synthesis 2008,22,3682-3686)。可以使用还原剂例如 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $LiBH_4$ 、DIBAL或类似试剂将被保护的酯化合物例如5b转化成乳醇化合物例如5c。典型地,这些反应在不同溶剂例如DCM、THF、MeOH、EtOH等中在不同温度下进行(J.Org.Chem.1984,49,3994-4003)。可以使乳醇类例如5c在连接至离去基的C1位置上活化,例如:氟化物,使用N,N-二乙基- α,α -二氟-(间甲基苄基)胺、二乙基氨基硫三氟化物(DAST)或吡啶氟化氢;氯化物,使用 CCl_4 和HMPT、二甲基三氯甲基胺或甲磺酰氯;溴化物,使用三甲基甲硅烷基溴、溴化氢或四溴化碳;或乙酸酯,使用乙醇和吡啶。典型地,这些反应在-78℃至-20℃的低温下,在溶剂例如甲苯中进行。用核苷或含氮杂环置换C1活化的乳醇使用碱例如氢氧化钠、氢氧化钾或TDA-1进行,得到化合物例如5d。这些反应典型地在室温下在与活化相同的溶剂中进行。或者,可以用核苷或含氮杂环和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯或路易斯酸例如二氯化二乙基铝置换C1活化的糖,得到化合物例如5d。这些反应典型地在溶剂例如甲苯、乙腈、THF或类似溶剂中在-78℃至60℃的温度下进行。可以通过用弱乙酸处理选择性地将化合物例如5d脱保护,得到二元醇类,例如5e。典型地,这些反应在乙酸水溶液中在室温下进行。可以通过用弱氧化剂例如高碘酸钠和类似试剂处理将二元醇化合物例如5e转化成醛化合物例如5f。典型地,这些反应在溶剂例如THF、

乙腈或水中在室温下进行。使用烷基和芳基金属试剂例如烷基和芳基格氏试剂 ($M=Mg$)、芳基锂试剂烷基和芳基铜酸盐、烷基和芳基锌酸盐以及其他有机金属试剂将醛化合物例如5f转化成烷基和芳基醇类,例如5g和5h。典型地,这些反应在醚溶剂例如THF、MeTHF、二噁烷或类似溶剂中在 -78°C 至 60°C 温度下进行。可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理将化合物例如5g和5h脱保护以得到三元醇化合物例如5i和5j。典型地,这些反应在水的存在下在 0°C 或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或SFC纯化每个步骤的化合物。如果必要,可以在本领域公知的标准方法条件下,例如例如手性SFC或HPLC分离5g和5h或5i和5j的非对映异构体,得到单一非对映异构体。

[0284] 方案6:

[0285]

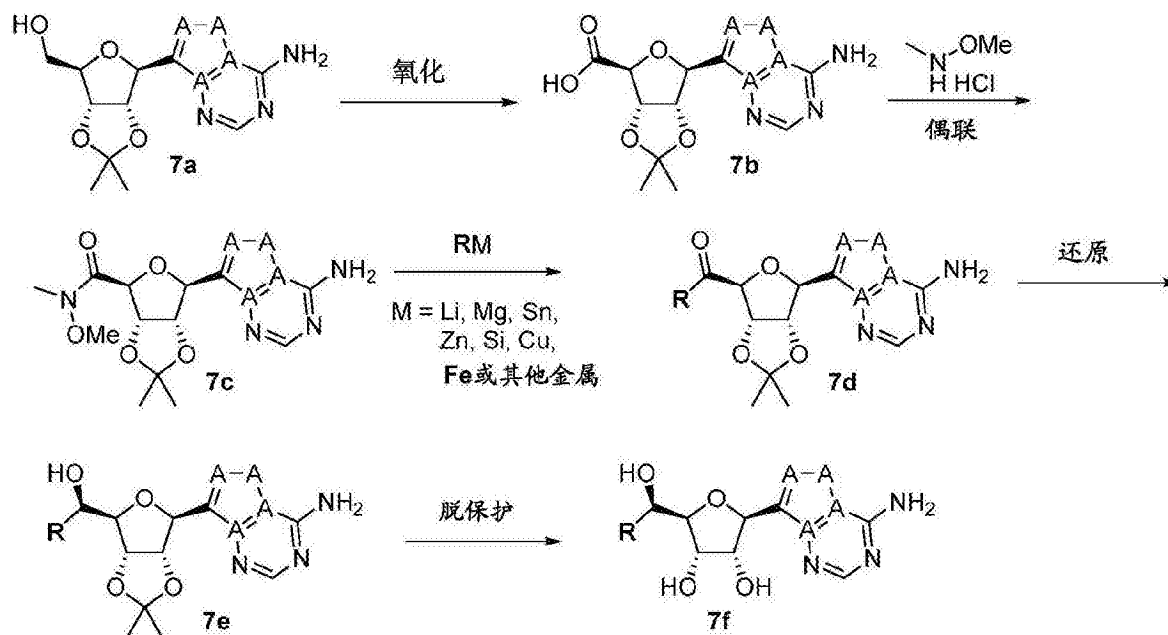


[0286] 正如方案6中所示例的,可以用试剂例如TOSMIC处理醛化合物例如5f,然后用试剂例如碳酸钾或氨促进环化,以形成5-元环杂环化合物例如6a。典型地,这些反应在溶剂例如MeOH、EtOH、THF或类似溶剂中在 25°C – 80°C 的温度下进行。在另一种可替代选择中,可以用乙炔型金属(acetylinicmetal)化合物例如溴化乙基镁或类似试剂处理醛化合物例如5f,以形成炔丙醇类。这些反应典型地在醚溶剂例如THF、MeTHF、二噁烷或类似溶剂中在 -78°C 至 0°C 温度下进行。然后使用氧化剂例如戴斯–马丁试剂或类似试剂将炔丙醇类氧化成炔丙酮类,然后用肼类环化,得到5-元环杂环化合物例如6a。典型地,该氧化反应在溶剂例如DCM、DCE或类似溶剂中在室温下进行。然后萃取粗物质,在 25°C – 80°C 的温度下再溶于溶剂例如MeOH、EtOH或包含期望的肼的类似溶剂。可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理将化合物例如6a脱保护以得到二元醇化合物例如6b。典型地,这些反应在水的存在下在 0°C 或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或SFC纯化每个步骤的化合物。如果必要,可以在本领域公知的标准方法条件下,例如例如手性SFC或HPLC分离6b,得到单一对映体。

[0287] C-糖苷化合物的通用合成方案

[0288] 方案7:

[0289]



[0290] 正如方案7中所示例的,可以通过用TEMPO和NaClO₂或PhI(OAc)₂或类似氧化试剂处理将可以通过各种方法合成的化合物例如7a(J. Med. Chem. 1974, 17, 1286-1289; US2012/77814A1, 2012)氧化成羧酸,例如7b。典型地,这些反应在乙腈和水混合物中在-20℃至60℃的温度下进行。通过用N,O-二甲基羟基胺HCl和标准酰胺偶联试剂例如HOBT和EDCI、T3P或HATU与碱例如DIPEA或TEA处理将类似于羧酸7b的化合物转化成化合物例如Weinreb酰胺7c。典型地,这些反应在溶剂例如DMF或THF中进行,并且在0℃至60℃的温度下进行。使用烷基和芳基金属试剂例如烷基和芳基格氏试剂(M=Mg)、芳基锂试剂烷基和芳基铜酸盐、烷基和芳基锌酸盐以及其他有机金属试剂将Weinreb酰胺类例如7c转化成烷基和芳基酮类,例如7d。典型地,这些反应典型地在醚溶剂例如THF、MeTHF、二噁烷或类似溶剂中在-78℃至60℃温度下进行。可以使用还原剂例如NaBH₄、LiBH₄、LiAlH₄、DIBAL等将烷基和芳基酮类例如7d转化成仲醇类,例如7e。典型地,这些反应在不同溶剂例如DCM、THF、MeOH、EtOH等中在不同温度下进行。可以优选使用手性还原条件例如RuCl(对伞花烃)[(R,R)-Ts-DPEN]和甲酸钠将烷基和芳基酮类例如7d转化成富含非对映异构体的仲醇类,例如7e(J. Org. Chem, 2014, 79, 3238-3243)。典型地,这些反应在EtOAc溶剂中进行并且在室温下进行。最终,可以通过用酸例如TFA或稀HCl处理将化合物例如7e脱保护以得到三元醇化合物例如7f。典型地,这些反应在水的存在下在0℃或rt进行。可以通过标准技术例如柱色谱法、结晶、反相HPLC或SFC纯化每个步骤的化合物。如果必要,可以在本领域公知的标准方法条件下,例如例如手性SFC或HPLC分离7e或7f的非对映异构体,得到单一对映体。

[0291] 实施例

[0292] 对于本文上述制备本发明化合物的方法的一些步骤,有必要保护不期望反应的潜在反应官能团且随后裂解所述保护基。在这类情况中,可以使用任意相容性保护基。特别地,可以使用保护和脱保护方法,例如由T.W. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) 或P.J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994) 所述的那些。

[0293] 用于上述方法的所有上述反应和新原料的制备是常规的,且适合的试剂和用于其执行或制备的反应条件以及用于分离期望产物的方法对于本领域技术人员而言在参照文献引用单元及其实施例和制备的情况下是众所周知的。

[0294] 本文可以采用如下缩写:

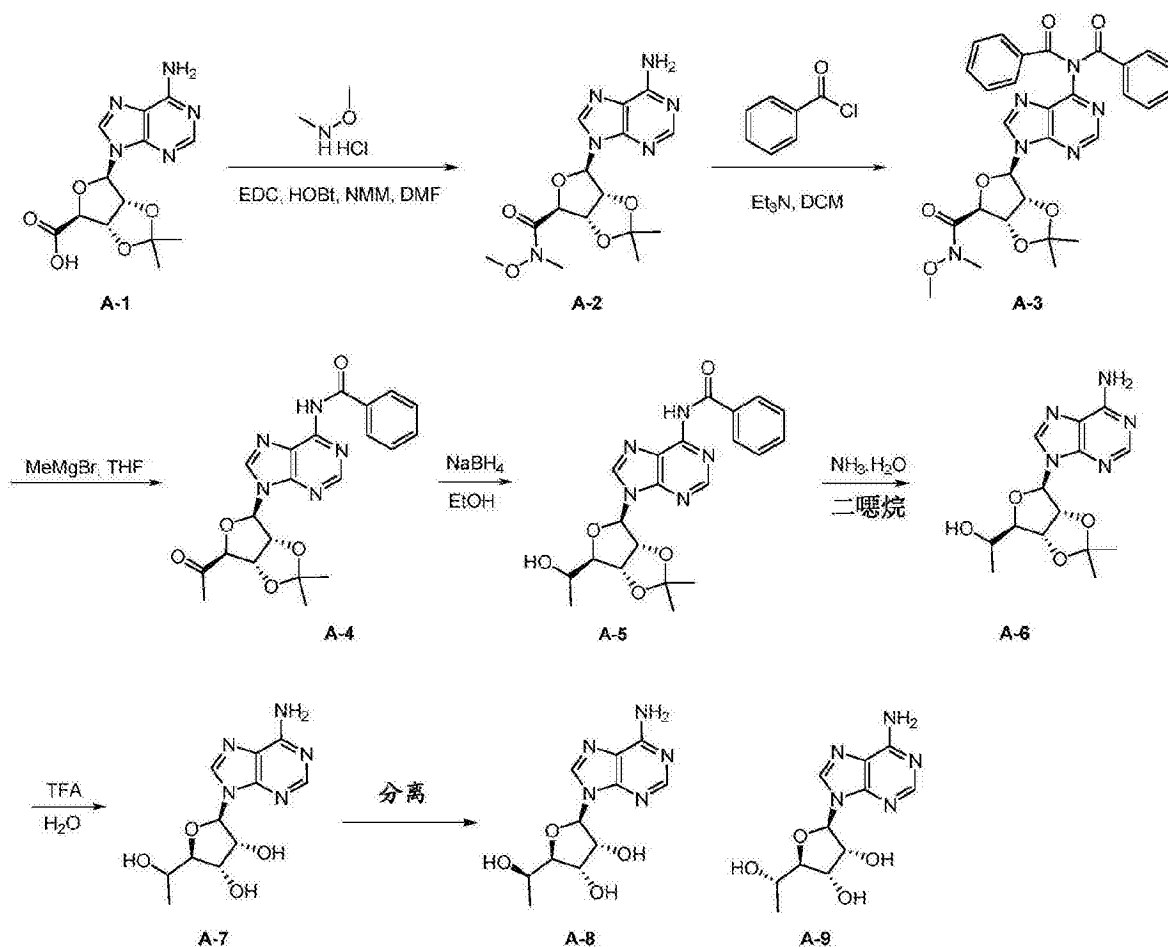
[0295] Ac(乙酰基);AcCl(乙酰氯);AcOH或HOAc(乙酸);Ac₂O(乙酐);aq.(含水的);Boc或boc(叔丁氧羰基);ca.(约或大约);CDCl₃(氘代氯仿);CH₂Cl₂和/或DCM(二氯甲烷);DAST(二乙基氨基硫三氟化物);DCE(二氯乙烷);DEA(二乙胺);DIBAL或DIBAL-H(氢化二异丁基铝);DIC(二异丙基碳二亚胺);DIPEA或Hunig碱(N,N-二异丙基乙胺);DMA(二甲基乙酰胺);DMF(二甲基甲酰胺);DME(乙二醇);DMP(戴斯-马丁试剂);DMAP(4-二甲基氨基吡啶);DMSO(二甲亚砜);DMSO-d₆(氘代二甲亚砜);EDC或EDCI(1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺);Et(乙基);Et₃N或TEA(三乙胺);EtOH(乙醇);EtOAc(乙酸乙酯);Et₂O(乙醚);g或gm(克);HATU(2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐);HBTU(邻-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐);HMPT(三(二甲基氨基)膦);HPLC(高效液相色谱法);HOBT(1-羟基苯并三唑);h或hr(小时,如果适合);iBu(异丁基);IPA(异丙醇);iPr(异丙基);iPrOAc(乙酸异丙酯);KHMDS(双(三甲基甲硅烷基)氨基钾);KOAc(乙酸钾);LCMS(液相色谱法-质谱法);LiHMDS(双(三甲基甲硅烷基)氨基锂);Me(甲基);MeOH(甲醇);MeOD(氘代甲醇);MeCN(乙腈);m或min(分钟,如果适合);mg(毫克);Ms(甲基磺酰基);MsCl(甲磺酰氯);N(正(normal));NBS(N-溴琥珀酰亚胺);NFSI(N-氟二苯磺酰亚胺);NMR(核磁共振);nBu(正丁基);nBuLi(正丁基锂);nPr(正丙基);Pd/C(披钯碳);Pd₂(dba)₃(三(二亚苄基丙酮)二钯(0));Pd(dppf)Cl₂([1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II));Ph(苯基);PTSA或pTSA(对甲苯磺酸);Rt(保留时间);rt(室温);RuCl(对伞花烃)[(R,R)-Ts-DPEN]([N-[(1R,2R)-2-(氨基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲基苯磺酰氨基-κN]氯[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-钌);s或sec(秒,如果适合);Selectfluor(N-氯甲基-N'-氟三亚乙基二铵双(四氟硼酸盐));SEM(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基);SFC(超临界流体色谱法);Si-Thiol(二氧化硅1-丙硫醇(silica 1-propanethiol));T3P(丙基膦酸酐);TBAF(氟化四丁基铵);TBDMSCl(叔丁基-二甲基甲硅烷基氯);TBME或MTBE(叔丁基甲基醚);t-BuOH(2-甲基-2-丙醇、叔丁醇或叔丁基醇);TDA-1(三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺或三(3,6-二氧杂庚基)胺);TEA、NEt₃或Et₃N(三乙胺);TFA(三氟乙酸);THF(四氢呋喃);THP(四氢吡喃);TLC(薄层色谱法);TMS(三甲基甲硅烷基);TMSCl(三甲基甲硅烷基氯);TMSCF₃(三甲基(三氟甲基)硅烷);Tos或tosyl(4-甲苯磺酰基);TOSMIC(对甲苯磺酰基甲基异氰化物);UV(紫外线)。

[0296] 实施例1(方案A):(2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(A-8)

[0297] 实施例2(方案A):(2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((S)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(A-9)

[0298] 方案A

[0299]



[0300] 步骤1: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺 (A-2) 的合成

[0301] 在0℃向A-1 (JACS, 2007, 13812-13813) (1000mg, 3.1mmol) 和N,0-二甲基羟基胺HCl (334mg, 3.4mmol) 在DMF (20mL) 中的混合物中加入N-甲基吗啉 (944mg, 9.3mmol), 然后加入EDC (776mg, 4.0mmol)、HOBT (547mg, 4.0mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物浓缩, 得到粗油状物, 其通过快速柱用DCM:MeOH=1%-4%纯化, 得到A-2 (1.1g, 97.0%), 为白色固体。

[0302] 步骤2: 粗(3aS,4S,6R,6aR)-6-(6-(N-苯甲酰基苯甲酰氨基)-9H-嘌呤-9-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺 (A-3) 的合成

[0303] 在0℃向A-2 (1.2g, 3.3mmol) 在DCM (50mL) 中的混合物中滴加苯甲酰氯 (1.02g, 7.2mmol)。添加后, 将该混合物在室温搅拌3h。TLC (DCM/MeOH=10:1) 显示30%的B-2剩余。将该混合物冷却返回至0℃, 加入苯甲酰氯 (500mg, 3.6mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用NaHCO₃水溶液洗涤, 浓缩, 得到粗油状物。通过快速柱用石油醚/EtOAc=1%-40%纯化油状物, 得到粗A-3 (1.5g, 79.5%), 为白色固体。

[0304] 步骤3: N-(9-((3aR,4R,6S,6aS)-6-乙酰基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-9H-嘌呤-6-基) 苯甲酰胺 (A-4) 的合成

[0305] 在-78℃向搅拌的A-3 (400mg, 0.70mmol) 在THF (15mL) 中的溶液中加入MeMgBr (1.2mL, 3M的THF溶液)。添加后, 将该混合物在-30℃搅拌30min, TLC (DCM/MeOH=20:1) 显示

反应完成。用H₂O (5mL) 使该混合物猝灭, 用EtOAc (15mL×2) 萃取。浓缩有机层, 得到粗油状物。用DCM:EtOAc=1%-60%纯化残余物, 得到A-4 (180mg, 60.9%), 为白色固体。LCMS: 424.0 (M+H)⁺。

[0306] 步骤4: N-(9-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((S)-1-羟基乙基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-9H-嘌呤-6-基) 苯甲酰胺 (A-5) 的合成

[0307] 在0℃向A-4 (180mg, 0.42mmol) 在EtOH中的溶液中加入NaBH₄ (32.2mg, 0.85mmol)。将该混合物在0℃搅拌1h。TLC (DCM/MeOH=20:1) 显示反应完成。将该混合物浓缩, 得到粗油状物, 其通过快速柱用DCM/MeOH=0%-4%纯化, 得到A-5 (140mg, 77.4%), 为白色固体。

[0308] 步骤5: (S)-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 乙-1-醇 (A-6) 的合成

[0309] 将A-5 (140mg, 0.33mmol) 在二噁烷/NH₃·H₂O (1mL/1mL) 中的混合物在90℃在高压釜中搅拌4h。TLC (DCM/MeOH=10:1) 显示反应完成。将该混合物浓缩, 得到产物, 其通过快速柱用DCM/MeOH=0-5%纯化, 得到A-6 (94mg, 89%), 为白色固体。LCMS: 343.8 (M+Na)⁺。

[0310] 步骤6: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-(1-羟基乙基) 四氢呋喃-3,4-二醇 (A-7) 的合成

[0311] 将A-6 (90mg, 0.28mmol) 在TFA/H₂O (1mL/1mL) 中的溶液在rt搅拌2h。TLC (DCM/MeOH=10:1) 显示反应完成。将该混合物浓缩, 得到粗油状物, 将其溶于H₂O, 用EtOAc (1mL×2) 洗涤。直接冻干水层, 得到A-7 (45mg, 57%), 为白色固体。LCMS: 282.12 (M+H)⁺。

[0312] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.64-8.53 (m, 1H), 8.38-8.36 (m, 1H), 6.10-6.02 (m, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.33-4.31 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 2H), 1.30-1.26 (m, 3H)。

[0313] 步骤7: 使用SFC Chiralpak AD-3 4.6×100mm 3μ柱、40%MeOH@120巴、4mL/min分离非对映异构体

[0314] A-8: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-1-羟基乙基) 四氢呋喃-3,4-二醇

[0315] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 5.90 (d, J=7.34Hz, 1H), 4.77 (dd, J=5.38, 7.34Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.26Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.02 (d, J=1.47Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.72Hz, 3H)。

[0316] LCMS: 282.12 (M+H)⁺。

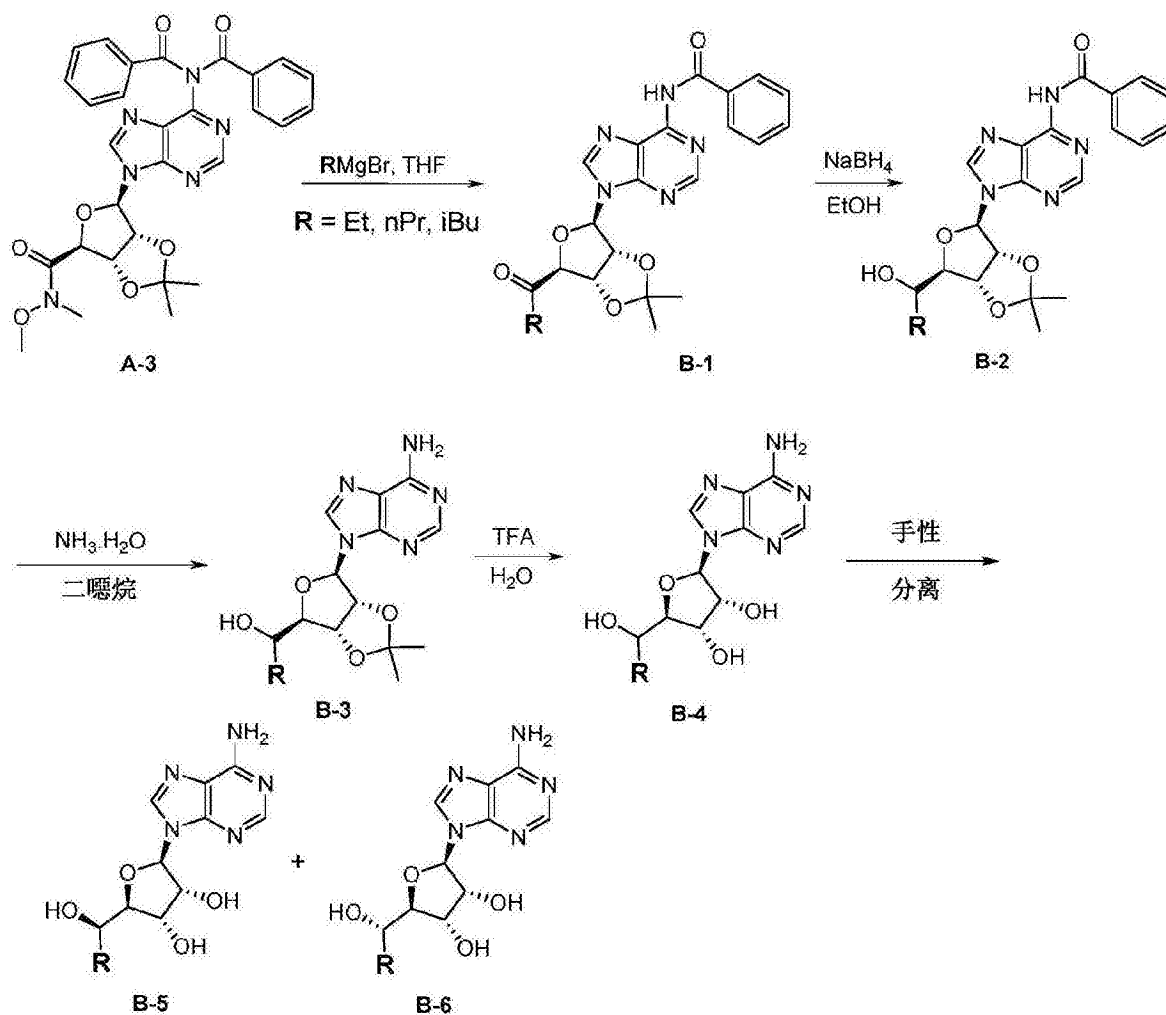
[0317] A-9: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((S)-1-羟基乙基) 四氢呋喃-3,4-二醇

[0318] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 5.96 (d, J=6.60Hz, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 4.28 (dd, J=2.32, 5.14Hz, 1H), 4.01 (t, J=2.26Hz, 1H), 3.94 (dd, J=2.32, 6.60Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.60Hz, 3H)。

[0319] LCMS: 282.12 (M+H)⁺。

[0320] 实施例3-8 (方案B)

[0321]

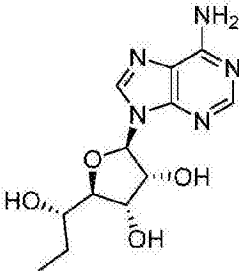
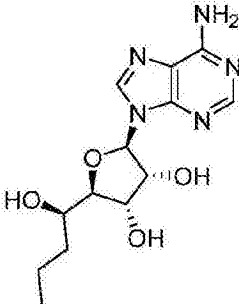
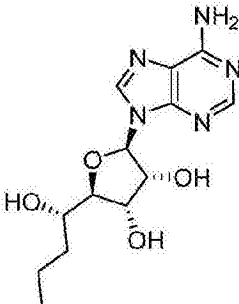


[0322] 方案B中实施例3-8的合成按照与实施例1和2(方案A)步骤3-7类似的步骤、采用适合的烷基格氏试剂进行。

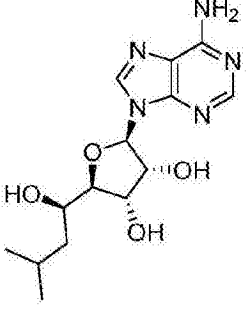
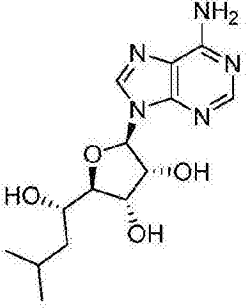
[0323]

实施例	结构	MW [M+1]	IUPAC
3 R=Et (B-5)		296	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-1-羟基丙基)四氢呋喃-3,4-二醇 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.28(s, 1H), 8.13-8.22(m, 1H), 5.91(d, J=7.21Hz, 1H), 4.73-4.78(m, 1H), 4.31(d, J=4.52Hz, 1H), 4.07(br. s., 1H), 3.73-3.81(m, 1H), 1.50-1.64(m, 2H), 1.06(t, J=7.27Hz, 3H)

[0324]

4 R=Et (B-6)		296	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((S)-1-羟基丙基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.32(s, 1H), 8.19(s, 1H), 5.95(d, J=6.72Hz, 1H), 4.72-4.76(m, 1H), 4.30(dd, J=2.14, 5.07Hz, 1H), 4.13(s, 1H), 3.62(t, J=6.05Hz, 1H), 1.61(dt, J=4.58, 7.18Hz, 2H), 1.00(t, J=7.46Hz, 3H)
5 R=nPr (B-5)		310	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-1-羟基丁基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.15(s, 1H), 8.08(s, 1H), 5.79(d, J=7.46Hz, 1H), 4.67(dd, J=5.38, 7.34Hz, 1H), 4.21(d, J=5.38Hz, 1H), 3.95(s, 1H), 3.71-3.81(m, 1H), 1.32-1.55(m, 4H), 0.88(t, J=7.15Hz, 3H)
6 R=nPr (B-6)		310	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((S)-1-羟基丁基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, 甲醇-d ₄) δ ppm 8.31(s, 1H), 8.19(s, 1H), 5.95(d, J=6.72Hz, 1H), 4.75(dd, J=5.26, 6.60Hz, 1H), 4.30(dd, J=2.08, 5.14Hz, 1H), 4.11(t, J=1.96Hz, 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 1.36-1.65(m, 4H), 0.95(t, J=7.09Hz, 3H)

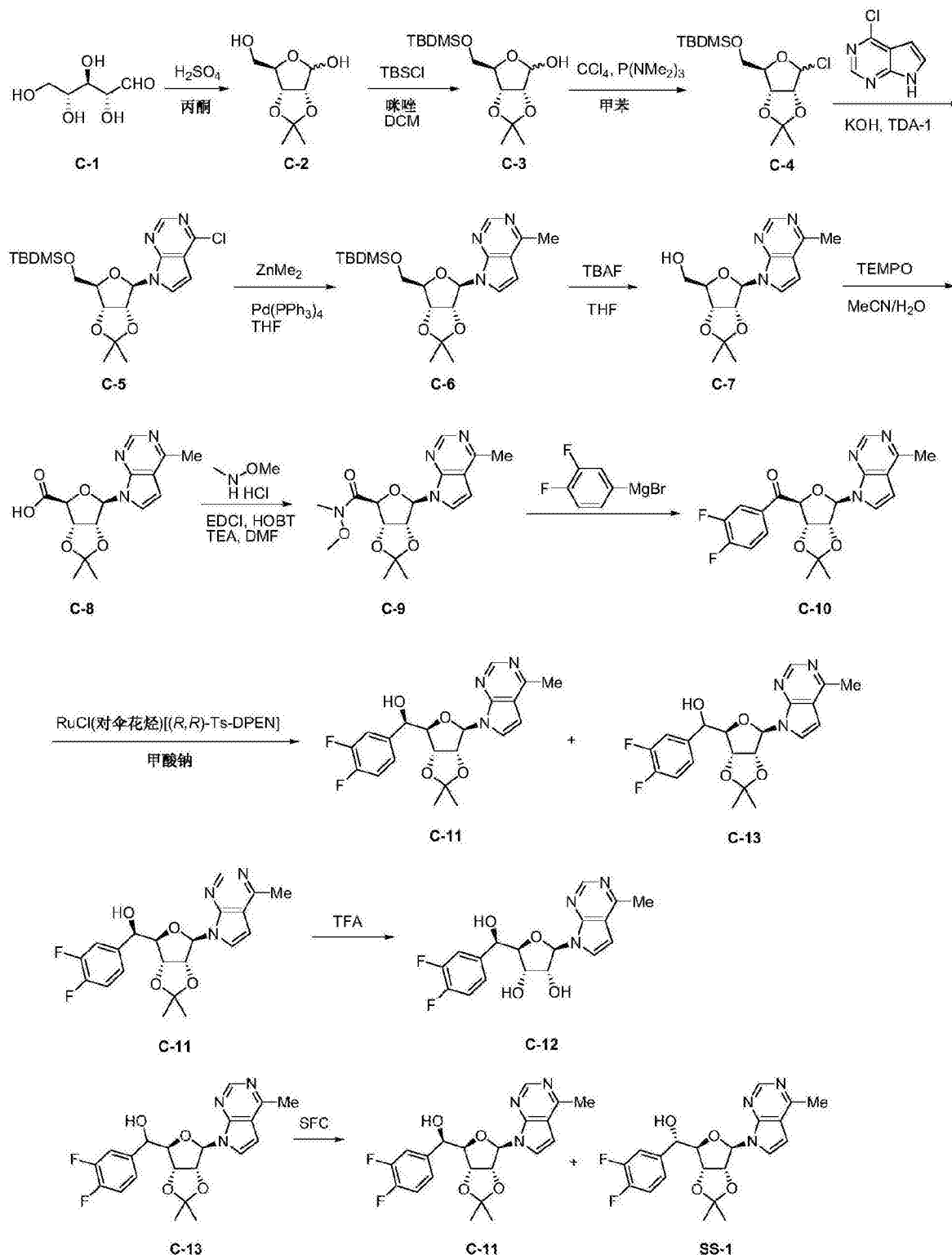
[0325]

7 R=iBu (B-5)		324	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-1-羟基-3-甲基丁基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.94 (d, J=7.21Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.35 (d, J=6.36Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.93-4.05 (m, 1H), 1.84-2.00 (m, J=7.20Hz, 1H), 1.53 (dd, J=5.32, 9.48Hz, 1H), 1.33-1.42 (m, 1H), 1.02 (dd, J=6.60, 11.86Hz, 6H)
8 R=iBu (B-6)		324	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((S)-1-羟基-3-甲基丁基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 5.99 (d, J=6.85Hz, 1H), 4.75-4.81 (m, J=6.60Hz, 1H), 4.35 (dd, J=2.14, 5.07Hz, 1H), 4.12 (t, J=2.02Hz, 1H), 3.83-3.92 (m, 1H), 1.82-1.93 (m, 1H), 1.55-1.69 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 1H), 0.99 (dd, J=2.08, 6.60Hz, 6H)

[0326] 实施例9 (方案C): (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (C-12)

[0327] 方案C

[0328]



[0329] 步骤1: (3aR,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(C-2)的合成

[0330] 将(2R,3R,4R)-2,3,4,5-四羟基戊醛C-1(150g,999mmol)和浓 H_2SO_4 (9.8g,5.33mL,99.9mmol)在丙酮(1500mL)中的白色混悬液在室温(25℃)搅拌3h。该混悬液几乎变成澄清溶液。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大斑点。加入120g $NaHCO_3$,搅拌1h,然后过滤。浓缩滤

液至干,得到粗C-2 (210g, >100%), 为无色油状物, 其不经纯化直接用于下一步。

[0331] 步骤2: (3aR, 6R, 6aR) -6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2, 2-二甲基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-醇 (C-3) 的合成

[0332] 在0-10℃向粗C-2 (210g, ~990mmol) 和咪唑 (94.7g, 1.39mol) 在CH₂Cl₂ (1500mL) 中的溶液中加入TBDMSCl (157g, 1.04mol) 在CH₂Cl₂ (300mL) 中的溶液, 历时30min。小心: 该反应是发热的。添加后, 形成大量沉淀。TLC (石油醚/EtOAc=1:1, 8:1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好新斑点。将该混悬液在室温搅拌过夜 (20h)。将该混合物倾入水 (1500mL), 分离。用CH₂Cl₂ (1000mL) 萃取水层。用盐水 (500mL) 洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用石油醚/EtOAc=50:1-20:1洗脱, 得到C-3 (98g, 32%), 为淡黄色油状物。

[0333] 步骤3: 叔丁基(((3aR, 4R, 6aR) -6-氯-2, 2-二甲基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)二甲基硅烷 (C-4) 的合成

[0334] 在-30℃将P (NMe₂)₃ (61.3g, 376mmol) 滴加到化合物C-3 (88g, 289mmol) 和CCl₄ (66.7g, 434mmol) 在干甲苯 (500mL) 中的溶液中。内部温度升至-20℃, 反应溶液的颜色从无色变红色。添加后, 将该混合物在0℃再搅拌2h。TLC (石油醚/EtOAc=8:1) 显示约50%的原料剩余, 形成良好斑点。用冷却的盐水 (300mL) 使反应停止, 分离。用盐水 (200mL) 洗涤黄色有机层 (~500mL), 用Na₂SO₄干燥, 得到C-4, 将其直接用于下一步。

[0335] 步骤4: 7-(((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2, 2-二甲基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (C-5) 的合成

[0336] 向4-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (44.4g, 289mmol) 和粉状KOH (19.5g, 347mmol) 在干甲苯 (400mL) 中的混悬液中加入三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺 (TDA-1) (46.7g, 144mmol) (该混悬液几乎变澄清), 内部温度升至35℃。滴加粗A-4 (93.3g, 288.9mmol) 在甲苯 (500mL) 中的混悬液, 无需冷却 (内部温度35℃)。将得到的溶液在室温 (25℃) 搅拌20h。TLC (石油醚/EtOAc=8:1) 显示形成UV吸收新斑点。用NH₄Cl水溶液 (300mL) 使红色澄清溶液猝灭。过量4-氯-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶沉淀。过滤该混合物。分离有机层, 用盐水 (200mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 浓缩至干, 得到粗C-5 (156g)。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用石油醚/EtOAc=40:1-20:1洗脱, 得到A-5 (49g, 38.5%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.41 (br, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.36-4.35 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[0337] 步骤5: 7-(((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2, 2-二甲基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (C-6) 的合成

[0338] 将Pd (PPh₃)₄ (5.15g, 4.45mmol) 加入到C-5 (49g, 111.36mmol) 在干THF (500mL) 中的溶液中。用Ar给该混悬液脱气4次。将1M二甲基锌在甲苯中的溶液 (557mL, 557mmol) 加入到该混合物中。再用Ar给该混合物脱气4次。将黄色溶液在70℃加热4h, 然后在室温静置过夜。TLC (石油醚/EtOAc=8:1, 3:1) 显示大部分原料耗尽, 产物澄清。将该混合物小心地倾入冷却的NH₄Cl水溶液 (1000mL)。用EtOAc (800mL×3) 萃取该混合物。用盐水 (500mL) 洗涤萃取

物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物(60g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/EtOAc=10:1-4:1洗脱,得到C-6(37g,79.2%),为黄色油状物。LCMS[M+1]420;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.77(s,1H),7.43(d,1H),6.57(d,1H),6.40(d,1H),5.14-5.11(m,1H),4.99-4.96(m,1H),4.32-4.31(m,1H),3.88-3.77(m,2H),2.72(s,3H),1.64(s,3H),1.38(s,3H),0.89(s,9H),0.05(d,6H)。

[0339] 步骤6:(3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(C-7)的合成

[0340] 在室温向C-6(37g,88.2mmol)在THF(370mL)中的溶液中加入1M TBAF的THF溶液(8.82mL,8.82mmol)。将该混合物在室温(25℃)搅拌1个周末。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽。将该混合物真空浓缩,得到粗产物(40g)。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/EtOAc=3:1-1:3洗脱,得到C-7(24.1g,89.2%),为黄色树胶状物。LCMS[M+1]306;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.72(s,1H),7.22(d,1H),6.56(d,1H),6.11(br,1H),5.84(d,1H),5.29-5.26(m,1H),5.14(d,1H),4.50(s,1H),4.00-3.79(m,2H),2.74(s,3H),1.64(s,3H),1.37(s,3H)。

[0341] 步骤7:(3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酸(C-8)的合成

[0342] 在室温(25℃)向C-7(24.1g,78.931mmol)在MeCN(66mL)中的溶液中分部分加入H₂O(66mL)、TEMPO(9.64g,61.7mmol)和PhI(OAc)₂(56.8g,150mmol),无需冷却。该反应是发热的。在室温(25℃)搅拌5min后,该反应混合物的温度升至65℃。将该混合物再搅拌10min,无需冷却。TLC(石油醚/EtOAc=1:2,CH₂Cl₂/MeOH/HOAc=100:10:1)显示大部分原料耗尽,形成新斑点。将该混合物在室温(25℃)静置过夜。倾出液体。将残余物与TBME(400mL)一起研磨。过滤固体,真空干燥,得到化合物C-8(12g,47.6%),为白色固体。真空浓缩液体,以除去MeCN。用水(100mL)稀释残余物,用TBME(50mL×3)洗涤。用EtOAc/THF(1:1,100mL×4)萃取水层。将萃取物用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到化合物C-8(通过TLC测定~80%纯度,3.6g,14.3%),为黄色固体。LCMS[M+1]320;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.79(br,1H),8.61(s,1H),7.67(d,1H),6.74(d,1H),6.41(s,1H),5.53(d,1H),5.42(d,1H),4.66(s,1H),2.65(s,3H),1.54(s,3H),1.36(s,3H)。

[0343] 步骤8:(3aS,4S,6R,6aR)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酰胺(C-9)的合成

[0344] 在10℃向C-8(11.4g,35.702mmol)和N,0-二甲基羟基胺HCl(5.22g,53.6mmol)在CH₂Cl₂(300mL)中的混悬液中加入DIPEA(13.8g,107mmol)、HOBt(5.31g,39.3mmol)和EDC(7.53g,39.3mmol)。添加DIPEA后,固体溶解。将得到的无色溶液在室温(25℃)搅拌24h。LCMS显示反应完成并澄清。将该混合物倾入水(300mL),分离。用CH₂Cl₂(100mL×3)萃取水层。用盐水(300mL)洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物(13g),为无色树胶状物。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/EtOAc=1:1-1:3洗脱,得到C-9(11g,85%),为黄色树胶状物。LCMS[M+1]363;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.74(s,1H),7.55(br,1H),6.67(s,1H),6.59(d,1H),5.29(br,1H),5.22-5.17(m,2H),3.68(s,3H),3.16(s,3H),2.71(s,3H),1.66(s,3H),1.40(s,3H)。

[0345] 步骤9:(3,4-二氟苯基)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酮(C-10)的合成

[0346] 在5℃向C-9(20.0g,55.2mmol)在干THF(800mL)中的溶液中加入溴化3,4-二氟苯基镁(0.5M的2-Me-THF溶液,375mL,188mmol)。将得到的黄色溶液在5℃搅拌0.5h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成新斑点。将该混合物倾入NH₄Cl水溶液(500mL),用EtOAc(1000mL)萃取。用盐水(500mL×2)洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗化合物C-10(27g,>100%),为黄色树胶状物,其静置时固化,将其直接用于下一步。LCMS[M+1] 416;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.49(s,1H),7.54-7.35(m,4H),6.60(d,1H),6.47(s,1H),5.66-5.64(m,1H),5.54(d,1H),5.48(d,1H),2.54(s,3H),1.60(s,3H),1.35(s,3H)。

[0347] 步骤10:(R)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(C-11)和(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(C-12)的合成

[0348] 在20℃向粗C-10(172g,~377.5mmol)在EtOAc(1800mL)中的淡黄色溶液中加入2.5M甲酸钠水溶液(6040mL,1.51mol)。用N₂使该混合物起泡1h。加入Ru(对伞花烃)[(R,R)TsDPEN](2.5g,3.93mmol),用N₂起泡5min。将得到的黄色混合物在20℃搅拌1个周末。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成良好斑点。分离该混合物,用Na₂SO₄干燥有机层,真空浓缩,得到粗产物(180g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/EtOAc=10:1-2:1洗脱。真空浓缩洗脱液至约200mL,然后过滤。真空干燥固体,得到C-11(95g,60%),为淡黄色固体,和C-13(27g,17%),为淡黄色固体。

[0349] C-11:LCMS[M+H] 418;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.79(s,1H),7.45(s,1H),7.43-7.36(m,1H),7.27-7.13(m,3H),6.59(d,J=3.8Hz,1H),5.82(d,J=5.0Hz,1H),5.27(t,J=5.5Hz,1H),5.09(s,1H),4.92(dd,J=1.3,6.0Hz,1H),4.55(s,1H),2.81-2.72(m,3H),1.60-1.52(m,3H),1.33-1.24(m,3H)。

[0350] C-13:LCMS[M+H] 418。

[0351] 步骤11:(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(C-12)的合成

[0352] 在0℃向C-11(14g,33.5mmol)在H₂O(100mL)中的混悬液中加入TFA(100mL)。将得到的红色溶液在rt(25℃)搅拌1h。LCMS显示5%的原料耗尽,检测到93%的产物。将该混合物在rt(25℃)再搅拌20min。在0℃将该混合物加入到20%K₂CO₃水溶液(800mL)中。用EtOAc(250mL×2)萃取该混合物。用盐水(200mL×2)洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到C-12(12.2g,96.4%),为白色固体。LCMS[M+H] 378;¹H NMR(400MHz,MeOD) δppm 8.65(s,1H),7.64(d,J=3.8Hz,1H),7.46-7.31(m,1H),7.28-7.13(m,2H),6.77(d,J=3.7Hz,1H),6.15(d,J=7.1Hz,1H),4.98(d,J=2.7Hz,1H),4.80-4.75(m,1H),4.30-4.22(m,2H),2.76(s,3H)。

[0353] (S)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(SS-1)的分离

[0354] 通过SFC手性色谱法分离C-12(1g,2.4mmol),得到C-11(386mg,39%) and SS-1(494mg,49%)。

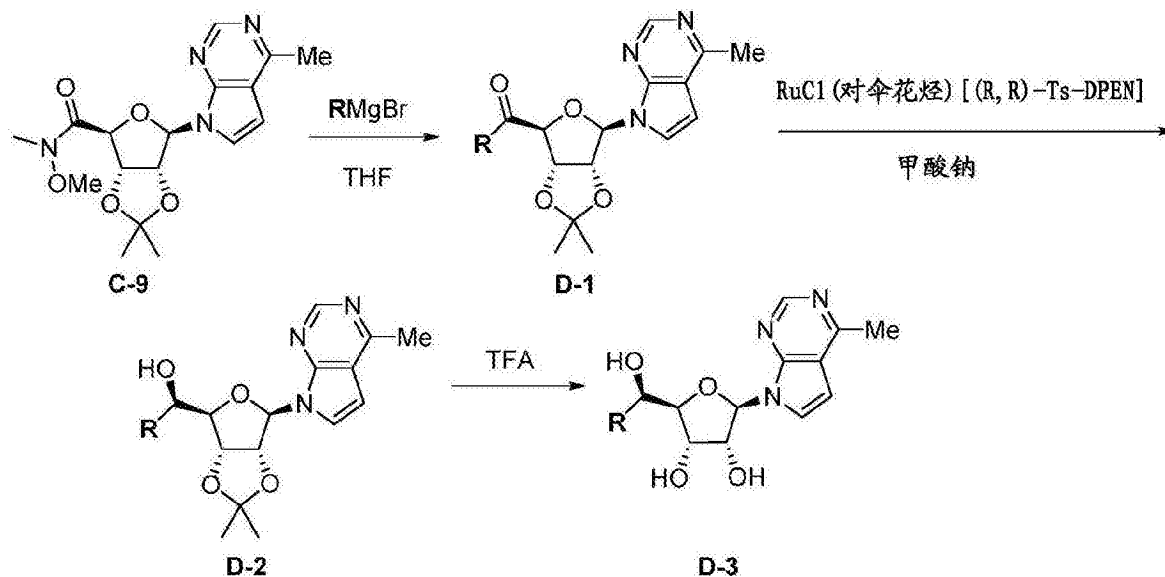
[0355] SS-1:LCMS[M+1] 418;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.84(s,1H),7.21-7.11(m,3H),

7.07-7.00 (m, 2H), 6.56 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 5.79 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 5.30-5.20 (m, 2H), 4.99 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.64 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

[0356] 实施例10-24

[0357] 方案D

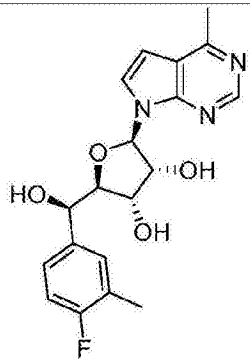
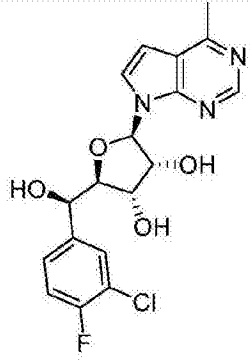
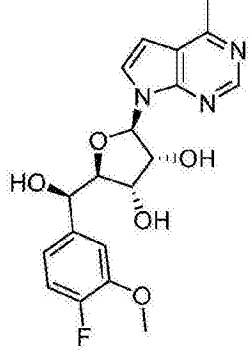
[0358]



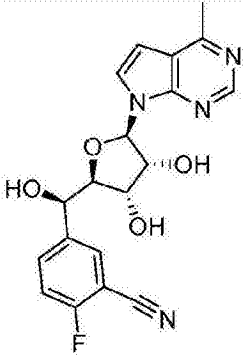
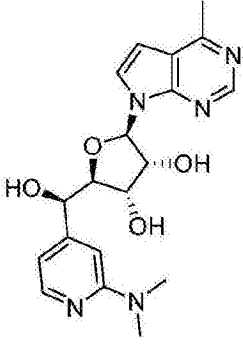
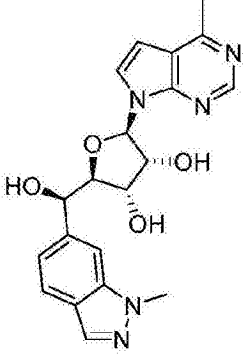
[0359] 方案D中实施例10-24的合成按照与实施例9(方案C)步骤9-11类似的步骤、采用适合的格氏试剂进行。

[0360] 实施例10-11使用商购的格氏试剂。

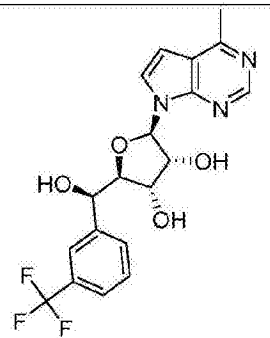
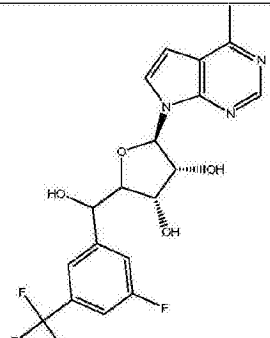
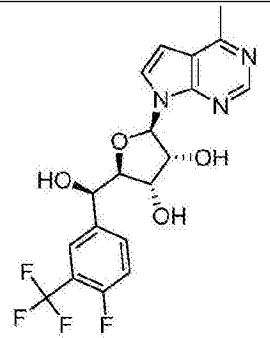
[0361]

实施例	结构	MW	IUPAC
10		374 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氟-3-甲基苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.64(s, 1H), 7.62(d, 1H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.03-6.97(m, 1H), 6.77(d, 1H), 6.16(d, 1H), 4.96(d, 1H), 4.79-4.77(m, 1H), 4.28-4.27(m, 2H), 2.76(s, 3H), 2.26(s, 3H)。
11		394 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(3-氯-4-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.64(s, 1H), 7.63(d, 1H), 7.59(d, 1H), 7.40-7.30(m, 1H), 7.23-7.18(m, 1H), 6.77(d, 1H), 6.16(d, 1H), 4.98(d, 1H), 4.81-4.78(m, 1H), 4.28-4.25(m, 2H), 2.75(s, 3H)。
12		390 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氟-3-甲氧基苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.64(s, 1H), 7.61(d, 1H), 7.20(d, 1H), 7.09-7.01(m, 2H), 6.76(d, 1H), 6.16(d, 1H), 4.98(d, 1H), 4.81-4.78(m, 1H), 4.31-4.28(m, 2H), 3.82(s, 3H), 2.75(s, 3H)。

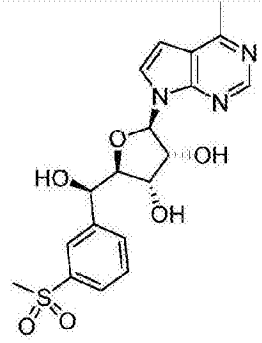
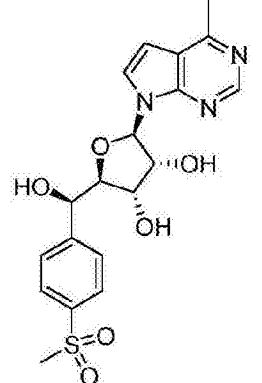
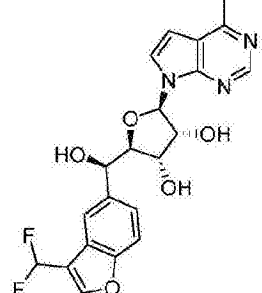
[0362]

13		385 [M+1]	5-((R)-((2R, 3S, 4R, 5R)-3, 4-二羟基-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-2-基)(羟基)甲基)-2-氟苄腈 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.80-7.77(m, 2H), 7.48-7.43(m, 1H), 6.99(d, 1H), 6.24(d, 1H), 6.16(d, 1H), 5.33(d, 1H), 5.18(d, 1H), 4.87-4.85(m, 1H), 4.61-4.56(m, 1H), 4.13-4.13(m, 1H), 4.02(d, 1H), 2.67(s, 3H).
14		386 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.82(d, 1H), 6.78(d, 1H), 6.20-6.60(m, 2H), 6.15(d, 1H), 6.11(d, 1H), 5.27(d, 1H), 5.11(d, 1H), 4.72-4.62(m, 2H), 4.11-4.09(m, 1H), 4.03(d, 1H), 2.96(s, 6H), 2.67(s, 3H).
15		396 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-羟基(1-甲基-1H-吡唑-6-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.82(d, 1H), 7.69-7.65(m, 2H), 7.20(d, 1H), 6.79(d, 1H), 6.23(d, 1H), 6.18(d, 1H), 5.27(d, 1H), 5.07(d, 1H), 4.98-4.96(m, 1H), 4.68-4.67(m, 1H), 4.19-4.15(m, 2H), 4.01(s, 3H), 2.67(s, 3H).

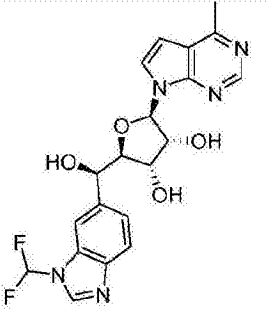
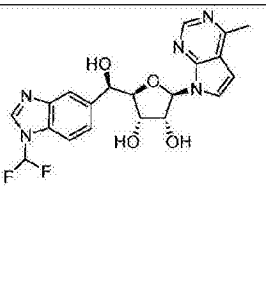
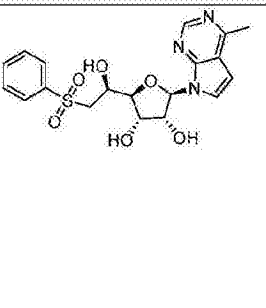
[0363]

16		410 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-羟基(3-(三氟甲基)苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.73-7.68(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.78(d, 1H), 6.22(d, 1H), 6.16(d, 1H), 5.31(d, 1H), 5.16(d, 1H), 4.93-4.90(m, 1H), 4.13(br, 1H), 4.04(d, 1H), 2.66(s, 3H)。
17		428 [M+1]	(3S, 4R, 5R)-2-((3-氟-5-(三氟甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.68(d, 1H), 7.61(d, 2H), 6.79(d, 1H), 6.33(d, 1H), 5.69(d, 1H), 5.52(d, 1H), 5.14(d, 1H), 4.98-4.95(m, 1H), 4.42-4.40(m, 1H), 3.68(br, 1H), 2.66(s, 3H)。
18		428 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.80(d, 1H), 7.74(d, 2H), 7.46-7.41(m, 1H), 6.78(d, 1H), 6.22(d, 1H), 6.15(d, 1H), 5.32(d, 1H), 5.19(d, 1H), 4.92-4.89(m, 1H), 4.65-4.62(m, 1H), 4.15-4.13(m, 1H), 4.00(d, 1H), 2.66(s, 3H)。

[0364]

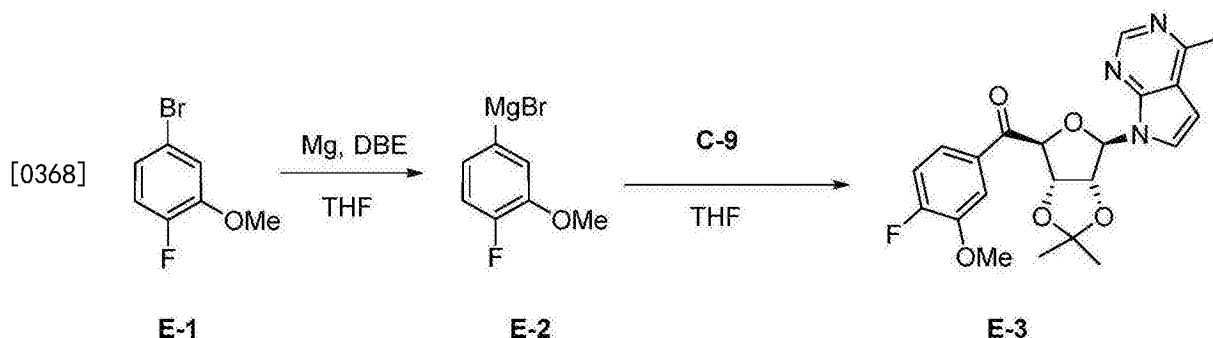
19		442 [M+23]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-羟基(3-(甲基磺酰基)苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.67(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.83-7.80(m, 2H), 7.75-7.73(m, 1H), 7.60(t, 1H), 6.79(d, 1H), 6.29(d, 1H), 6.18(d, 1H), 5.32(d, 1H), 5.18(d, 1H), 4.95(t, 1H), 4.68-4.63(m, 1H), 4.16(t, 1H), 4.05(d, 1H), 3.15(s, 3H), 2.68(3H)。
20		420 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-羟基(4-(甲基磺酰基)苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, MeOD): δ ppm 8.75(s, 1H), 7.95(d, 2H), 7.80(d, 1H), 7.75(d, 2H), 6.90(d, 1H), 6.24(d, 1H), 5.11(d, 1H), 4.79(t, 1H), 4.33-4.28(m, 2H), 3.13(s, 3H), 2.83(s, 3H)。
21		432 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(3-(二氟甲基)苯并呋喃-5-基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.66(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.82-7.93(m, 2H), 7.63(d, 1H), 7.46(d, 1H), 7.44-7.16(m, 1H), 6.78(d, 1H), 6.17-6.15(m, 2H), 5.29(d, 1H), 5.11(br, 1H), 4.95-4.94(m, 1H), 4.69-4.64(m, 1H), 4.16(br, 1H), 4.09(d, 1H), 2.67(s, 3H)。

[0365]

22		432 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-(2,4-二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21-7.91 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)。
23		432 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-(2,4-二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.20-7.91 (m, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.08 (d, 1H), 4.95-4.94 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 1H), 4.17 (br, 1H), 4.09 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)。
24		442 [M+23]	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基-2-(苯基磺酰基)乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.53-4.52 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.41-3.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)。

[0366] 对于实施例12,由芳基溴制备格氏试剂,如方案E中所示的直接用于与C-9的下一步反应。

[0367] 方案E



[0369] ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟-3-甲氧基苯基)甲酮(E-3)的合成

[0370] 步骤1:溴化(4-氟-3-甲氧基苯基)镁(E-2)的合成

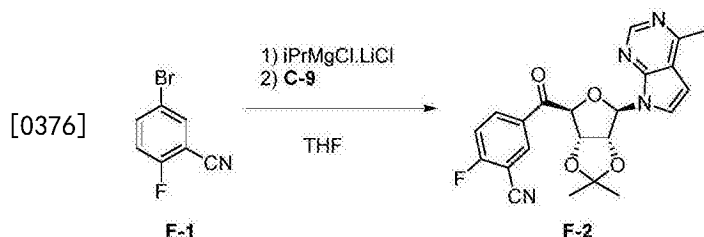
[0371] 将精制的Mg粉(593mg, 24.4mmol)混悬于干THF(10mL)中。将5-溴-2-氟茴香醚(1g, 4.877mmol)和1,2-二溴乙烷(500mg, 2.66mmol)溶于干THF(10mL)。在室温(25℃)将上述溶液加入到Mg混悬液中,无需冷却。添加后,用热枪将该反应体系加热至适度回流。反应启动,再维持回流0.5h。用丙酮使等分部分猝灭,TLC(石油醚)显示大部分原料耗尽。化合物E-2的混合物(~0.244M的THF溶液)直接用于下一步。

[0372] 步骤2:((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟-3-甲氧基苯基)甲酮(E-3)的合成

[0373] 在室温(25℃)向化合物C-9(200mg, 0.552mmol)在干THF(5mL)中的溶液中加入格氏试剂化合物E-2(~0.244M的THF溶液, 20mL, 4.88mmol)。将得到的黄色溶液在室温(25℃)搅拌0.5h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成新斑点。将该混合物倾入NH₄Cl水溶液(40mL),用EtOAc(20mL×2)萃取。用盐水(20mL)洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到(600mg),为黄色油状物。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/EtOAc=3:1-1:1洗脱,得到化合物E-3(113mg, 47.9%),为无色树脂状物。

[0374] 对于实施例13,由芳基溴制备格氏试剂,如方案F中所示直接与C-9进行下一步反应。

[0375] 方案F



[0377] 5-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-羰基)-2-氟苄腈(F-2)的合成

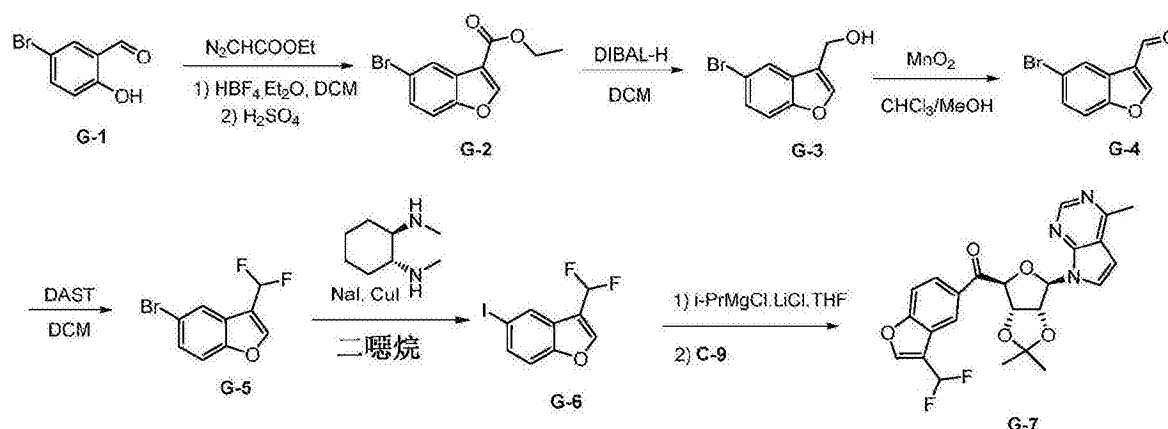
[0378] 在-60℃向5-溴-2-氟苄腈(400mg, 2.00mmol)在干THF(4mL)中的溶液中加入1.3M i-PrMgCl·LiCl(1.69mL, 2.2mmol)。将得到的红色溶液在-60℃搅拌5min,然后在0℃搅拌15min。在0℃加入C-9(150mg, 0.414mmol)在干THF(1.5mL)中的溶液。将该混合物在0℃搅拌

1h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分C-9耗尽,形成良好斑点。用NH₄Cl水溶液(10mL)使该混合物猝灭,用EtOAc(10mL×2)萃取。将萃取物用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物(500mg),为黄色固体。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/EtOAc=5:1-1:1洗脱,得到化合物F-2(150mg,85.8%),为淡黄色固体。LCMS[M+1]423。

[0379] 对于实施例21,如方案G中所示制备芳基碘,用于制备相应的格氏试剂,并与C-9反应。

[0380] 方案G

[0381]



[0382] (3-(二氟甲基)苯并呋喃-5-基)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酮(G-7)的合成

[0383] 步骤1:5-溴苯并呋喃-3-甲酸乙基酯(G-2)的合成

[0384] 向5-溴水杨醛(10g,49.747mmol)在CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中加入HBF₄·Et₂O(806mg,4.97mmol),然后在低于38℃小心地滴加N₂CH₂COOEt(9.08g,79.6mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液。小心:气体放出。添加后,将该混合物在室温(25℃)搅拌10min。TLC(石油醚/EtOAc=8/1,3/1)显示大部分原料耗尽,形成良好斑点。真空浓缩该混合物至干,得到黄色浓稠油状物。向得到的油状物中缓慢地加入浓H₂SO₄(5mL)。将该混合物在rt(25℃)搅拌10min。颜色改变成棕色。用DCM(100mL)稀释该混合物。分部分加入NaHCO₃(20g)。将该混合物在室温(25℃)搅拌20h。TLC(石油醚/EtOAc=3/1,8/1)显示大部分中间体耗尽,形成良好斑点。通过硅胶过滤该混合物,真空浓缩,得到G-2(14g,>99%),为黄色油状物,其静置时固化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δppm 8.24(s,1H),8.19(s,1H),7.47(d,1H),7.40(d,1H),4.43-4.38(m,2H),1.44-1.40(m,3H)。

[0385] 步骤2:(5-溴苯并呋喃-3-基)甲醇(G-3)的合成

[0386] 在5-10℃向G-2(13g,48.311mmol)在干CH₂Cl₂(220mL)中的黄色溶液中加入1M DIBAL-H的甲苯溶液(116mL,116mmol)。将得到的黄色溶液在室温(25℃)搅拌30min。TLC(石油醚/EtOAc=8/1,3/1)显示大部分原料耗尽,形成良好斑点。在rt 10℃小心地用NH₄Cl水溶液(10mL)使该混合物猝灭。向该的混合物中加入Na₂SO₄和C盐。搅拌30min后,通过C盐过滤该混合物。真空浓缩滤液,得到G-3(6g,54.7%),为黄色固体。

[0387] 步骤3:5-溴苯并呋喃-3-甲醛(G-4)的合成

[0388] 在室温(25℃)向G-3(5.8g,25.54mmol)在CHCl₃/MeOH(120mL/12mL)中的黄色溶液

中加入 MnO_2 (22.2g, 255mmol)。将黑色混悬液回流搅拌3h。TLC (石油醚/ EtOAc = 3/1) 显示约20%的原料剩余。将该混合物再回流3h, 然后在室温搅拌过夜。TLC (石油醚/ EtOAc = 3/1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。通过C盐过滤该混合物。真空浓缩滤液, 得到G-4 (5.1g, 88.7%), 为黄色固体, 将其直接用于下一步。

[0389] 步骤4: 5-溴-3-(二氟甲基) 苯并呋喃 (G-5) 的合成

[0390] 在 0°C 向G-4 (5.1g, 22.66mmol) 在干 CH_2Cl_2 (110mL) 中的黄色溶液中加入DAST (14.6g, 90.7mmol)。将该混合物在室温 (25°C) 搅拌1个周末。TLC (石油醚/ EtOAc = 3/1, 8/1) 显示原料剩余, 形成良好斑点。将该混合物倾入 NaHCO_3 水溶液 (200mL), 通过C盐过滤。真空浓缩有机层, 得到粗产物 (6g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的 EtOAc 0-10%洗脱, 得到G-5 (4g, 71.4%), 为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.87 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.01-6.73 (m, 1H)。

[0391] 步骤5: 3-(二氟甲基)-5-碘苯并呋喃 (G-6) 的合成

[0392] 用Ar吹扫G-5 (1000mg, 4.048mmol)、NaI (1.82g, 12.1mmol)、CuI (77.1mg, 0.405mmol) 和反式-N,N-二甲基环己烷 (115mg, 0.810mmol) 在干二噁烷 (12mL) 中的混合物。将得到的黄色混悬液在 110°C 在密封试管中搅拌24h。将该混合物倾入水/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50mL/10mL), 用 EtOAc (20mL $\times$ 3) 萃取。用盐水/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20mL/5mL) 洗涤萃取物2次, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (1.4g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的 EtOAc 0-50%洗脱, 得到G-6 (1200mg, 101%), 为无色油状物, 其静置时固化。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (t, 1H)。

[0393] 步骤6: (3-(二氟甲基) 苯并呋喃-5-基) ((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基) 四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲酮 (G-7) 的合成

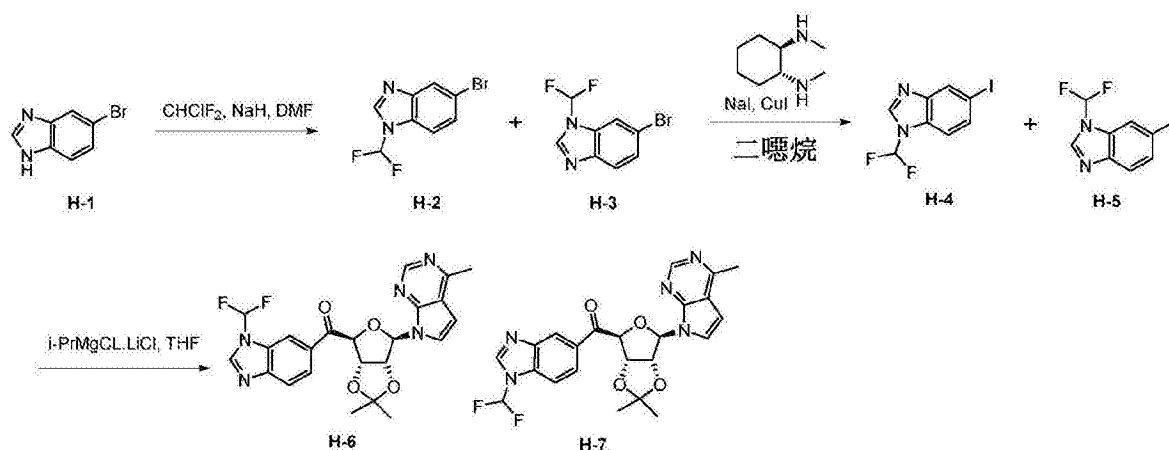
[0394] 在 -60°C 向G-6 (230mg, 0.782mmol) 在干THF (2mL) 中的溶液中加入1.3M *i*-PrMgCl.LiCl (0.722mL, 0.939mmol)。将该混合物在 -30°C 搅拌1h。该混合物改变成淡黄色。向该反应混合物中加入化合物C-9 (90mg, 0.25mmol) 在THF (1mL) 中的溶液。将该混合物在 -30°C 搅拌30min, 然后在 0°C 搅拌30min。TLC (石油醚/ EtOAc = 1/1) 显示大部分化合物C-9耗尽, 形成良好斑点。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 使该混合物猝灭。用 EtOAc (5mL $\times$ 3) 萃取该混合物。真空浓缩萃取物, 得到粗产物 (300mg)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的 EtOAc 0-100%洗脱, 得到化合物G-7 (100mg, 86%), 为无色树胶状物, 其静置时固化。

[0395] 对于实施例14-20, 按照与方案G步骤5和6类似的方式通过芳基碘将适合的芳基溴转化成芳基格氏试剂并与化合物C-9反应, 形成相应的芳基酮。按照与方案C步骤10和11类似的方式使得到的芳基酮类进行还原和脱保护。

[0396] 对于实施例22和23, 如方案H中所示制备芳基碘, 用于制备相应的格氏试剂, 并与C-9反应。

[0397] 方案H

[0398]



[0399] 步骤1: 5-溴-1-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (H-2) 和 6-溴-1-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑 (H-3) 的合成

[0400] 在 90°C 用 CHClF_2 使 5-溴-1H-苯并[d]咪唑 (5000mg, 25.38mmol) 和 K_2CO_3 (14g, 102mmol) 在干 DMF (80mL) 中的红色混悬液起泡 20min。TLC (石油醚/EtOAc=8:1) 显示大部分原料剩余, 形成良好斑点。在 90°C 用 CHClF_2 使混合物再起泡 1h。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。将该混合物倾入水 (150mL), 用 TBME (50mL $\times$ 3) 萃取。将萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (5.8g)。通过硅胶色谱法纯化粗产物 (Biotage, 120g 柱), 用在石油醚中的 EtOAc 0-50% 洗脱, 得到化合物 H-2 和 H-3 的混合物 (5g, 79.8%), 为黄色树脂状物, 其静置时固化。

[0401] 步骤2: 1-(二氟甲基)-5-碘-1H-苯并[d]咪唑 (H-4) 和 1-(二氟甲基)-6-碘-1H-苯并[d]咪唑 (H-5) 的合成

[0402] 用 Ar 吹扫化合物 H-2 和 H-3 (1000mg, 4.048mmol)、NaI (1.82g, 12.1mmol)、CuI (77.1mg, 0.405mmol) 和反式-N,N'-二甲基环己烷 (115mg, 0.81mmol) 在干二噁烷 (10mL) 中的混合物。将得到的黄色混悬液在 110°C 在密封试管中搅拌 20hr。LCMS 显示反应完成并澄清。将该混合物倾入水/ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50mL/10mL), 用 EtOAc (20mL $\times$ 3) 萃取。用盐水/ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (20mL/5mL) 洗涤萃取物 2 次, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (1.4g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的 EtOAc 0-50% 洗脱, 得到化合物 H-4 和 H-5 (1000mg, 84%), 为不可分离的混合物, 其静置时固化。

[0403] 步骤3: (1-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基) ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲酮 (H-6) 和 (1-(二氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲酮 (H-7) 的合成

[0404] 在 -60°C 向化合物 H-4 和 H-5 (230mg, 0.782mmol) 在干 THF (2mL) 中的溶液中加入 1.3M $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0.722mL, 0.939mmol)。将该红色混合物在 -30°C 搅拌 1h。加入在 THF (1mL) 中包含 C-9 (100mg, 0.276mmol) 的溶液。将该混合物在 -30°C 搅拌 30min, 然后在 0°C 搅拌 30min。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 使该混合物猝灭。用 EtOAc (5mL $\times$ 3) 萃取该混合物。真空浓缩萃取物, 得到粗产物 (300mg)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在 PE 中的 EA 0-100%

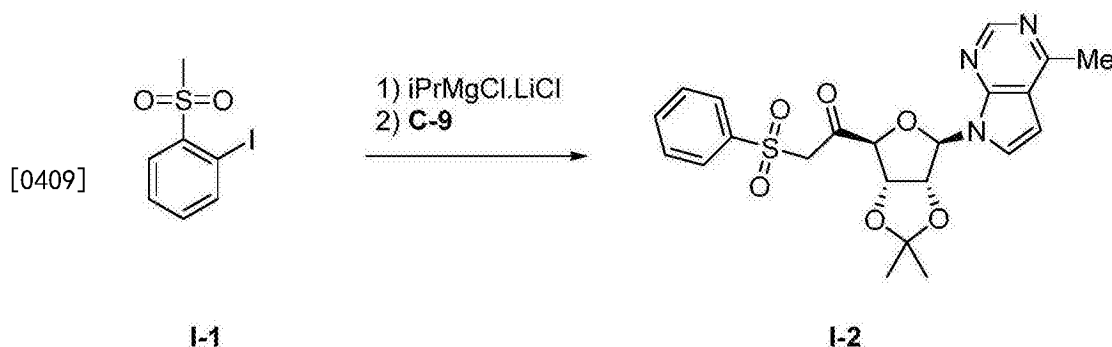
洗脱,得到化合物H-6和H-7 (100mg,77.2%),为无色树胶状物。通过SFC纯化该混合物,得到化合物G-6 (13mg) 和化合物G-7 (53mg)。LCMS[M+1] 470。

[0405] 化合物H-6: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.47-7.18 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.42-6.39 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 5.52-5.49 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

[0406] 化合物H-7: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31-7.16 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 5.77-5.76 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[0407] 对于实施例24,如方案I中所示,使用芳基碘,并与C-9反应。

[0408] 方案I



[0410] 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2-(苯基磺酰基)乙-1-酮 (I-2) 的合成

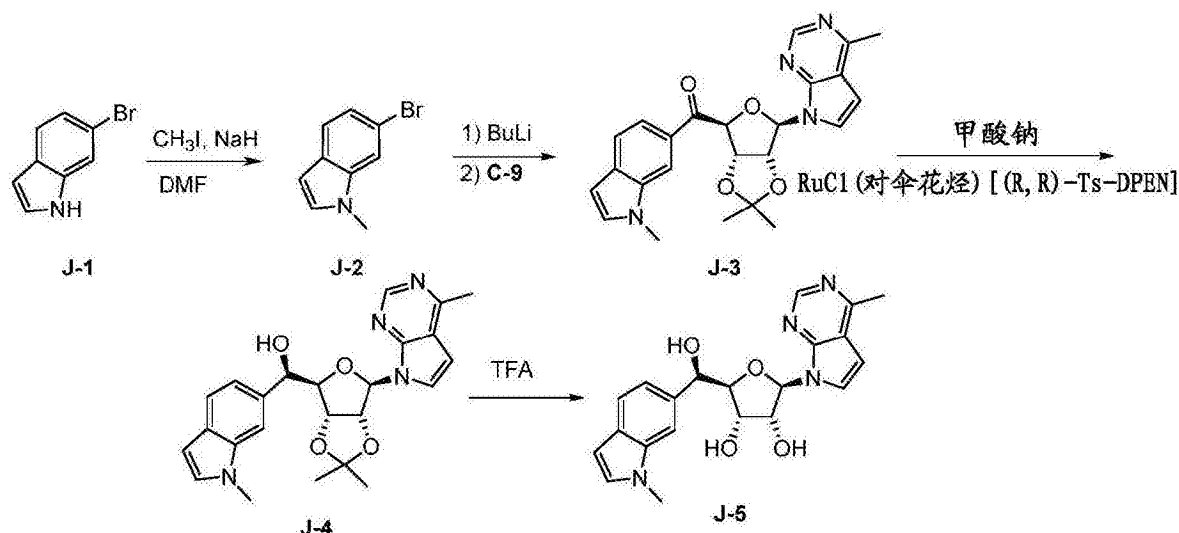
[0411] 在 -60°C 向1-碘-2-(甲基磺酰基)苯 (400mg, 1.42mmol) 在干THF (4mL) 中的溶液中加入1.3M i-PrMgCl.LiCl (1.48mL, 1.9mmol)。将该混合物在 -30°C 搅拌1h。该混合物变成黄色。加入化合物C-9 (200mg, 0.552mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。将该混合物在 -30°C 搅拌30min,然后在 0°C 搅拌30min。LCMS显示反应完成,主峰为期望的化合物。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5mL) 使该混合物猝灭。用EtOAc (5mL $\times$ 3) 萃取该混合物。真空浓缩萃取物,得到粗产物 (370mg)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱,得到化合物I-2 (100mg, 39.6%),为黄色固体。LCMS[M+1] 458。

[0412] 按照与方案C步骤10和11类似的方式使化合物I-2进行还原和脱保护,得到(2S, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基-2-(苯基磺酰基)乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (实施例24)。

[0413] 实施例25 (方案J): (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-羟基(1-甲基-1H-吡啶-6-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (J-5)

[0414] 方案J

[0415]



[0416] 步骤1: 6-溴-1-甲基-1H-吡啶 (J-2) 的合成

[0417] 在0℃分部分向60%NaH (3.61g, 90.3mmol) 在干DMF (150mL) 中的混悬液中加入6-溴吡啶 (11.8g, 60.191mmol)。小心: 气体放出。内部温度升至7℃。将该混合物再冷却至0℃。在0℃将得到的红色混悬液搅拌3h。在0℃-5℃滴加CH₃I (3.26g, 23mmol)。将该反应混合物在室温 (25℃) 搅拌2h。TLC (石油醚/EtOAc=8/1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。将该混合物倾入冰水 (200mL), 用石油醚 (100mL×3) 萃取。用盐水 (100mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩至干, 得到粗产物 (15g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的EtOAc 0-10%洗脱, 得到J-2 (10g, 79.1%), 为淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.49-7.47 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 3.76 (s, 3H)。

[0418] 步骤2: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) -2, 2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃并[3, 4-d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯-4-基) (1-甲基-1H-吡啶-6-基) 甲酮的合成

[0419] 在-60至-55℃向J-2 (700mg, 3.33mmol) 在干THF (10mL) 中的无色溶液中加入2.5M n-BuLi (1.5mL, 3.8mmol), 历时5min。在添加结束时, 形成大量固体, 颜色变成黄色。将得到的黄色混悬液在-65℃搅拌1h。在-65℃加入化合物C-9 (220mg, 0.607mmol) 在干THF (2mL) 中的溶液, 历时5min。得到的混悬液变成黄色溶液, 在-65℃搅拌1h。TLC (石油醚/EtOAc=1/1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。将该反应体系倾入NH₄Cl水溶液 (10mL), 用EtOAc (10mL×3) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (1g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的EtOAc 0-100% (10g柱) 洗脱, 得到J-3 (200mg, 76.2%), 为黄色树胶状物。LCMS[M+H] 433。

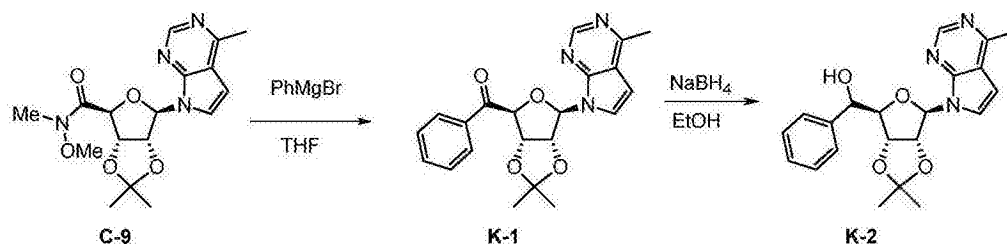
[0420] 按照与方案C步骤10和11类似的方式使化合物J-3进行还原和脱保护, 得到 (2R, 3S, 4R, 5R) -2-((R)-羟基 (1-甲基-1H-吡啶-6-基) 甲基) -5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃-3, 4-二醇 (实施例25)。

[0421] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.67 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 5.07 (d, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.68-4.67 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

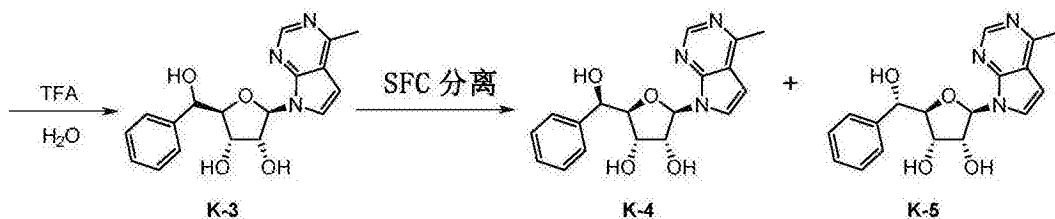
[0422] 实施例26 (方案K): (2R, 3S, 4R, 5R) -2-((R)-羟基 (苯基) 甲基) -5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃-3, 4-二醇 (K-4)

[0423] 实施例27 (方案K) : (2R,3S,4R,5R) -2-((S)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (K-5)

[0424] 方案K



[0425]



[0426] 步骤1: ((3aS,4S,6R,6aR) -2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (苯基) 甲酮 (K-1) 的合成

[0427] 在-5至0℃向C-9 (740mg, 2.04mmol) 在干THF (30mL) 中的溶液中加入PhMgBr (3M的Et₂O溶液, 6.81mL, 20.4mmol)。将得到的黄色混悬液在-5℃搅拌0.5h。TLC (石油醚/EtOAc = 1:1) 显示大部分原料耗尽, 形成新斑点。将该混合物倾入NH₄Cl水溶液 (60mL), 用EtOAc (50mL × 2) 萃取。将萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (1.5g), 为黄色油状物。通过硅胶色谱法 (40g柱) 纯化粗产物, 用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱, 得到K-1 (750mg, 96.8%), 为黄色树脂状物。

[0428] 步骤2: (S)-((3aR,4R,6R,6aR) -2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (苯基) 甲醇 (K-2) 的合成

[0429] 在室温向K-1 (90mg, 0.25mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液中加入NaBH₄ (40mg)。将该混合物在室温搅拌30min。TLC (石油醚/EtOAc = 1:2) 显示反应完成并澄清。真空浓缩该混合物至干, 得到K-2 (100mg, >100%), 将其直接用于下一步。

[0430] 步骤3和4: (2R,3S,4R,5R) -2-((R)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (K-4) 和 (2R,3S,4R,5R) -2-((S)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (K-5) 的合成

[0431] 在室温向K-2 (100mg, 0.262mmol) 在H₂O (2mL) 中的混悬液中加入TFA (2mL)。将得到的淡黄色溶液在室温搅拌4.5h。LCMS显示大部分原料耗尽, 检测到95%的产物。在0℃将该混合物加入到10%K₂CO₃水溶液 (40mL) 中。用EtOAc (20mL × 4) 萃取该混合物。将萃取物用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物K-3 (100mg)。通过SFC纯化粗K-3, 得到K-4 (10mg, 12%) 和K-5 (58mg, 66%)。

[0432] 实施例26 (K-4): LCMS [M+23] 364; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.64 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, J=7.3Hz, 1H), 6.75 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.14 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 2.74 (s, 3H)。

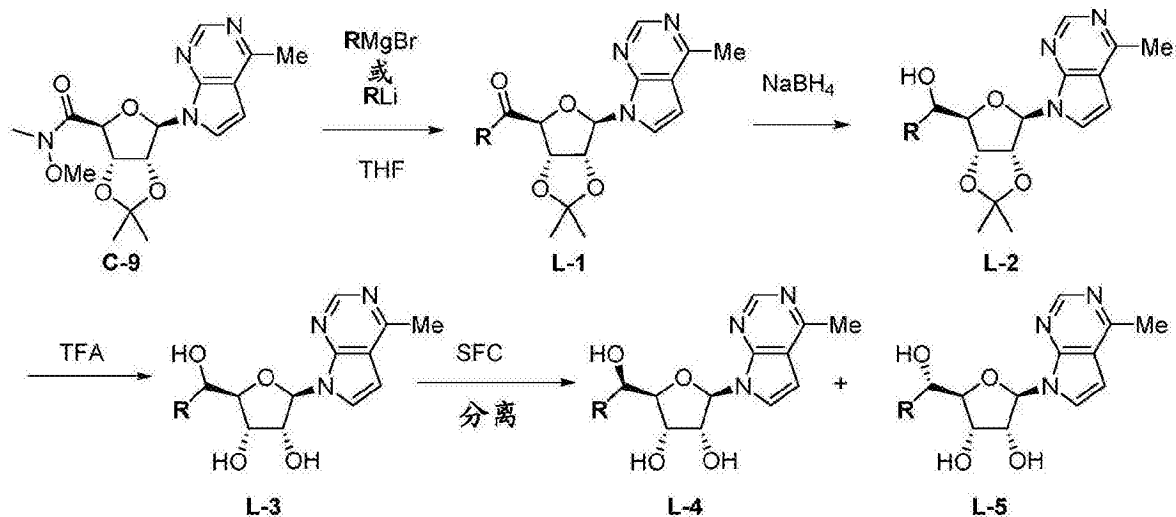
[0433] 实施例27 (K-5): LCMS [M+23] 364; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.68 (s, 1H), 7.78

(d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.24–7.22 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.65–4.62 (m, 1H), 4.40–4.39 (m, 1H), 4.30 (br, 1H), 2.76 (s, 3H)。

[0434] 实施例28-43

[0435] 方案L

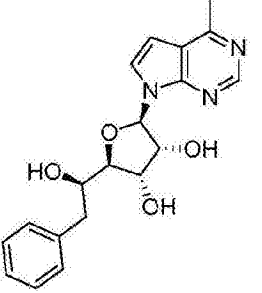
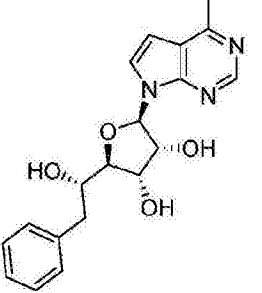
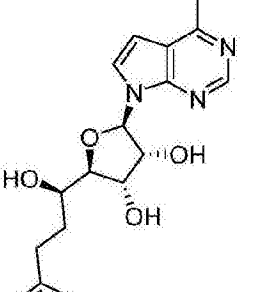
[0436]



[0437] 方案L中实施例28-55的合成按照与实施例26和27 (方案K) 步骤1-4类似的步骤、采用适合的格氏试剂进行。

[0438] 实施例28-49使用商购的格氏试剂。

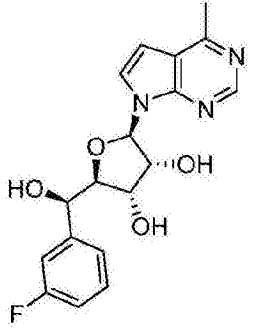
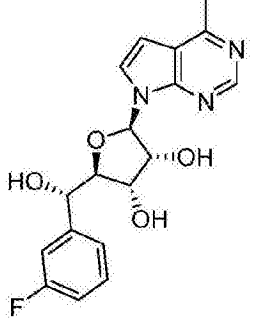
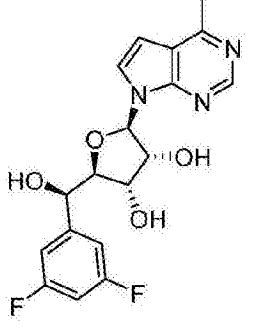
[0439]

28 R=Bn (L-4)		356 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基-2-苯基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基)四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.31-7.30 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)
29 R=Bn (L-5)		356 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-1-羟基-2-苯基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基)四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.31-7.20 (m, 5H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.77 (s, 3H)
30 R=PhCH₂CH₂ (L-4)		392 [M+23]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基-3-苯基丙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基)四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H)

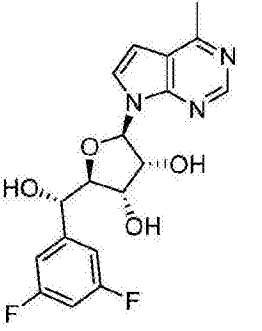
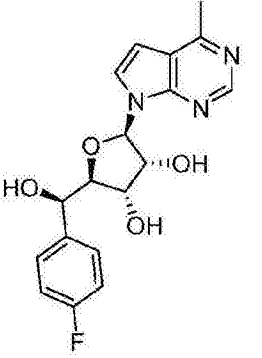
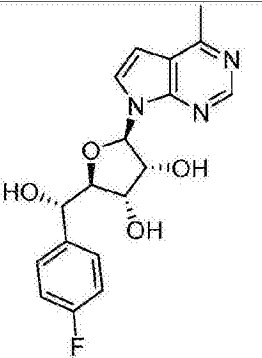
[0440]

31 R=PhCH ₂ CH ₂ (L-4)		392 [M+23] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-1-羟基-3-苯基丙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.63(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.27-20(m, 4H), 7.16-7.13(m, 1H), 6.78(d, 1H), 6.18(d, 1H), 4.68-4.65(m, 1H), 4.31-4.29(m, 1H), 4.08-4.07(m, 1H), 3.76-3.75(m, 1H), 2.83-2.81(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.75-2.72(m, 1H), 1.93-1.85(m, 2H)
32 R=3-Cl-Ph (L-4)		376 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(3-氯苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.95(d, 1H), 7.44(s, 1H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.29-7.28(m, 1H), 6.79(d, 1H), 6.17(d, 2H), 5.32(br, 1H), 5.18(br, 1H), 4.81(br, 1H), 4.59(br, 1H), 4.11(br, 1H), 4.02(d, 1H), 2.66(s, 3H)
33 R=3-Cl-Ph (L-5)		376 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-(3-氯苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.77(d, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(d, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.23(d, 1H), 6.77(d, 1H), 6.18(br, 1H), 4.93(d, 1H), 4.61-4.59(m, 1H), 4.40-4.38(m, 1H), 4.27-4.26(m, 1H), 2.74(s, 3H)

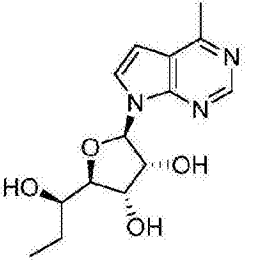
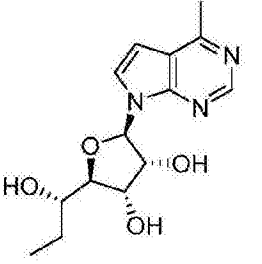
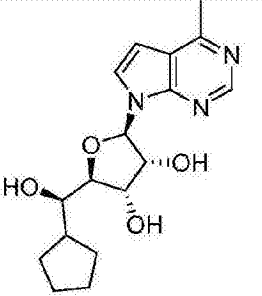
[0441]

34 R=3-F-Ph (L-4)		360 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(3-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.17-6.15 (m, 2H), 5.30 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.82 (br, 1H), 4.60-4.59 (m, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.67 (s, 3H)
35 R=3-F-Ph (L-5)		360 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-(3-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.76 (d, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 2.76 (s, 3H)
36 R=3,5-二F-Ph (L-4)		378 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(3,5-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400Hz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.27 (br, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.34 (br, 1H), 5.20 (br, 1H), 4.83 (br, 1H), 4.58 (br, 1H), 4.11 (br, 1H), 4.02 (d, 1H), 2.67 (s, 3H)

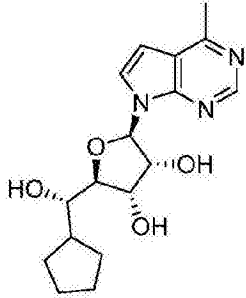
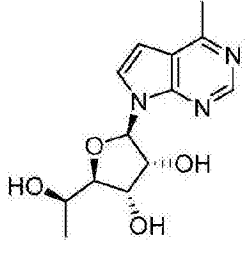
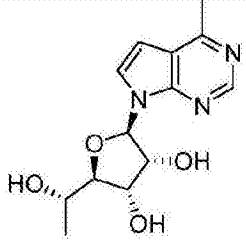
[0442]

37 R=3, 5- 二 F-Ph (L-5)		378 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-(3, 5- 二 氟 苯 基) (羟基) 甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹H NMR (400Hz, MeOD) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.80-6.76 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 4.96 (br, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 4.29 (br, 1H), 2.75 (s, 3H)
38 R=4-F-Ph (L-4)		360 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氟苯基) (羟基) 甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.77 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.43 (dd, J=5.7, 8.6Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.9Hz, 2H), 6.77 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.03 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.25 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.08 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.80 (t, J=4.6Hz, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.7Hz, 1H), 4.04-3.97 (m, J=5.0Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)
39 R=4-F-Ph (L-5)		360 [M+1] (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-(4-氟苯基) (羟基) 甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃-3, 4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.65-4.64 (m, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.27-4.26 (m, 1H), 2.75 (s, 3H)

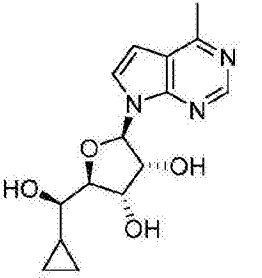
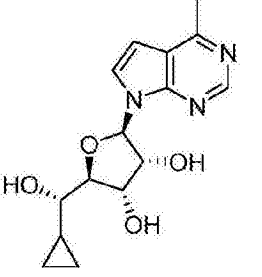
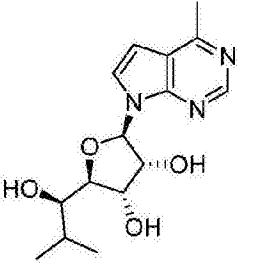
[0443]

40 R=Et (L-4)		294 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基丙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.70-4.73 (m, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.08-1.05 (m, 3H)
41 R=Et (L-5)		294 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-1-羟基丙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.67-3.64 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 3H)。
42 R=环戊基 (L-4)		334 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-环戊基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.15 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.61-1.45 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H)

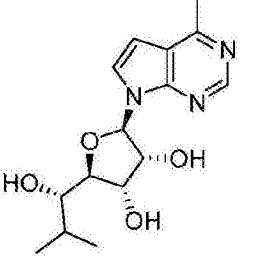
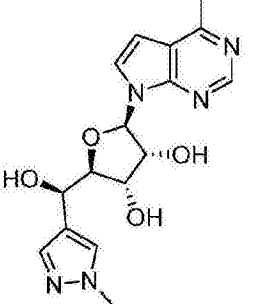
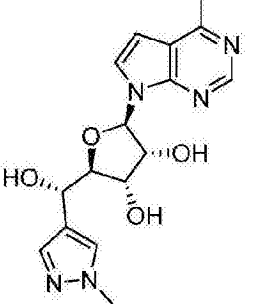
[0444]

43 R=环戊基 (L-5)		334 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-环戊基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.63(s, 1H), 7.75(d, 1H), 6.76(d, 1H), 6.13(d, 1H), 4.71-4.68(m, 1H), 4.31-4.30(m, 1H), 4.17(s, 1H), 3.48(d, 1H), 2.75(s, 3H), 2.11-2.09(m, 1H), 1.92-1.91(m, 1H), 1.74-1.44(m, 6H), 1.30-1.26(m, 1H)
44 R=Me (L-4)		280 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.65(s, 1H), 7.77-7.76(d, 1H), 6.77-6.76(d, 1H), 6.14-6.12(d, 1H), 5.28-5.18(m, 3H), 4.49-4.46(m, 1H), 4.17-4.16(m, 1H), 3.80-3.71(m, 2H), 2.66(s, 3H), 1.10-1.08(d, 3H)
45 R=Me (L-5)		280 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-1-羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.55(s, 1H), 7.85-7.84(d, 1H), 6.77-6.76(d, 1H), 6.19-6.17(d, 1H), 5.32-5.30(m, 1H), 5.11-5.06(m, 2H), 4.41-4.38(m, 1H), 4.11-4.09(m, 1H), 3.81-3.76(m, 2H), 2.67(s, 3H), 1.12-1.11(d, 3H)

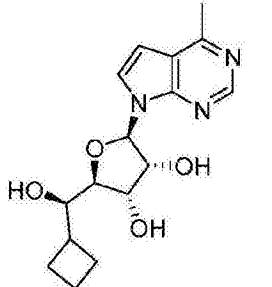
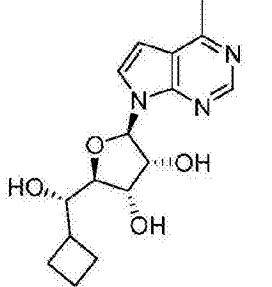
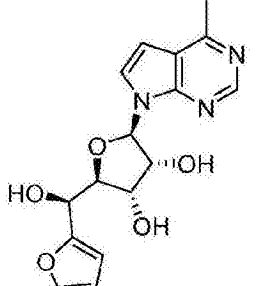
[0445]

46 R=环丙基 (L-4)		306 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-环丙基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.75-4.72 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.63-0.58 (m, 2H), 0.45-0.44 (m, 1), 0.35-0.34 (m, 1H)
47 R=环丙基 (L-5)		306 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-环丙基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.68 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.41-0.40 (m, 1H), 0.30-0.28 (m, 1H)。
48 R=异丙基 (L-4)		308 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-1-羟基-2-甲基丙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 4.22-4.21 (m, 1H), 3.52-3.50 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 1.03 (d, 3H)

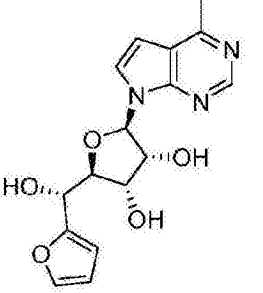
[0446]

49 R=异丙基 (L-5)		308 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-1-羟基-2-甲基丙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.07 (d, 3H), 0.96 (d, 3H)
50 R=N-Me-4-吡唑 (L-4)		345 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-羟基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.26 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)
51 R=N-Me-4-吡唑 (L-5)		345 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-羟基(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.37 (br, 1H), 5.24 (br, 1H), 4.74 (br, 1H), 4.39-4.83 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.04-4.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)

[0447]

52 R=环丁基 (L-4)		320 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-环丁基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.63 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.06-4.05 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.60-2.55 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 6H)
53 R=环丁基 (L-5)		320 [M+1]	(2R, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-环丁基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.64 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 3.99-3.98 (m, 1H), 3.79 (d, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.52 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H)
54 R=2-呋喃 (L-4)		354 [M+23]	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-((S)-呋喃-2-基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.42 (s, 2H), 6.22 (d, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.78-4.75 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 2.76 (s, 3H)

[0448]

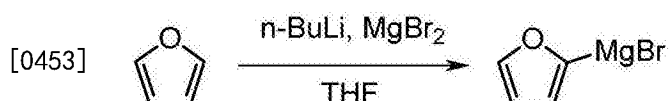
55 R=2-呋喃 (L-5)		354 [M+23]	(2S, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-呋喃-2-基(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.23 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 4.42-4.41 (m, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 2.74 (s, 3H)
-----------------------	---	---------------	--

[0449] 对于实施例50-53,由适合的芳基或烷基溴,按照与方案E(实施例12)中步骤1类似的方式制备格氏试剂。该物质与化合物C-9按照与方案K步骤1类似的方式直接用于生成酮。随后按照与方案K步骤2-4类似的方式用NaBH₄还原,用TFA脱保护,最终通过SFC进行手性分离,得到实施例50、51、52和53的最终化合物。

[0450] 实施例54和55

[0451] 格氏试剂的制备如方案M中所述。

[0452] 方案M



[0454] 步骤1:溴化呋喃-2-基镁的合成

[0455] 在0℃向呋喃(0.4mL, 5.52mmol)在干THF(5mL)中的溶液中加入2.5M n-BuLi(2.21mL, 5.52mmol)。将该混合物在0℃搅拌30min。一次加入MgBr₂(1.3g, 7.06mmol)。温度升至15℃。将该混合物在0℃搅拌20min,形成大量固体。该混合物直接用于下一步。

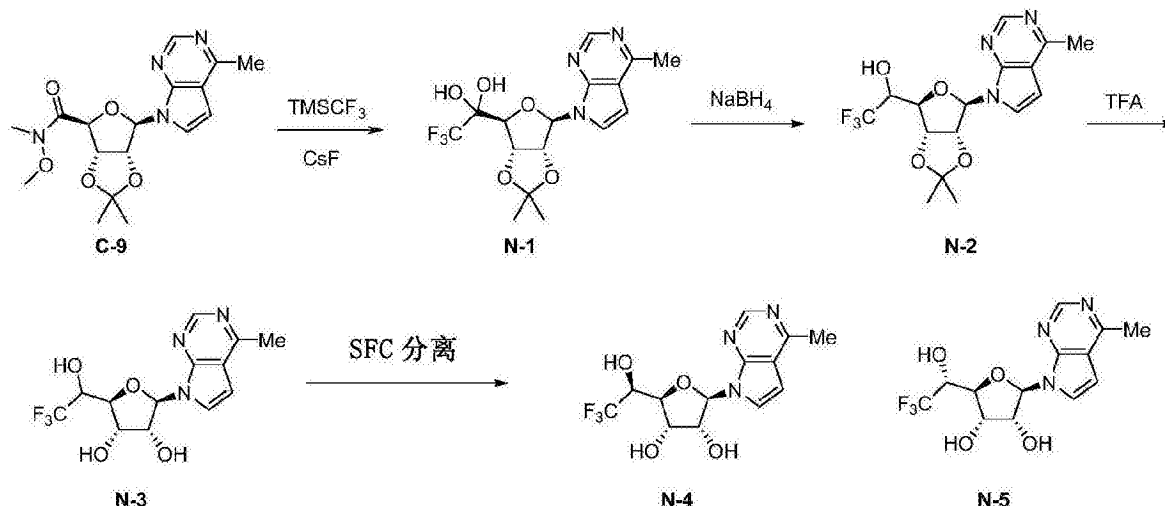
[0456] 按照与方案K步骤1类似的方式将格氏试剂与化合物C-9直接用于生成芳基酮。随后按照与方案K步骤2-4类似的方式用NaBH₄还原,用TFA脱保护,最终通过SFC进行手性分离,得到实施例54和55的最终化合物。

[0457] 实施例56(方案N): (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇 (N-4)

[0458] 实施例57(方案N): (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇 (N-5)

[0459] 方案N

[0460]



[0461] 步骤1: 1-((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2,2,2-三氟乙-1,1-二醇(N-1)的合成

[0462] 将CsF (21.8mg, 0.143mmol) 加入到用N₂吹扫的干燥反应容器中。向容器中加入C-9 (260mg, 0.717mmol) 在甲苯 (1.43mL) 中的溶液。用冰浴将该混合物冷却至0℃。将TMSCF₃ (408mg, 2.87mmol) 滴入该反应混合物, 历时5min。将该反应混合物温热至25℃, 在该温度下搅拌20h。TLC (CH₂Cl₂/MeOH=20:1, UV光) 显示反应完成, 形成新斑点。将MeOH (2mL) 加入到该反应混合物中, 该混合物变澄清。将该混合物再搅拌2h。将该混合物加入到KHSO₄水溶液 (100mg/10mL) 中。用EtOAc (15mL×2) 萃取该混合物。分离有机层, 干燥, 蒸发, 得到粗N-1 (150mg, 53.7%), 为黄色油状物。(Ref. Leadbeater, N. 等人, Chem. Commun., 2012, 48, 9610-9612。)

[0463] 步骤2: 1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2,2,2-三氟乙-1-醇(N-2)的合成

[0464] 将N-1 (150mg, 0.385mmol) 溶于乙醇 (5mL)。在冰浴上将NaBH₄ (79.2mg, 1.93mmol) 分2部分加入到上述混合物中, 其中发现气体放出。将澄清黄色溶液在25℃搅拌2h。TLC (CH₂Cl₂/MeOH=20:1, UV光) 显示反应完成, TLC (石油醚/EtOAc=2:1, UV光) 显示形成2个主要斑点。过滤该混合物以除去溶剂。用EtOAc (10mL×2) 和水 (10mL) 萃取残余物。分离有机层, 干燥, 蒸发, 得到粗产物N-2 (120mg, 83.4%)。

[0465] 步骤3: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(N-3)的合成

[0466] 在0℃向N-2 (120mg, 0.321mmol) 在H₂O (10mL) 中的混悬液中加入TFA (5mL)。将得到的淡黄色溶液在25℃搅拌1h。LCMS显示大部分原料耗尽, 形成主峰。在0℃将该混合物加入到10%K₂CO₃水溶液 (5mL) 中 (反应的pH变成7-9)。用EtOAc (20mL×3) 萃取该混合物。用盐水 (20mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (120mg), 通过Biotage纯化, 用DCM/MeOH 0%-10%洗脱, 得到N-3 (60mg, 56%)。

[0467] 步骤4: 使用SFC分离非对映异构体

[0468] 通过SFC分离N-3。蒸发期望部分中的2个, 单独冻干, 得到N-4 (6.9mg, 12.8%), 为

白色固体,和N-5 (8.9mg, 16.6%), 为白色固体。SFC条件: 柱, AD (250*30mm 5um); 流动相: 20% EtOH+NH₃H₂O 60mL/min 220nm水。

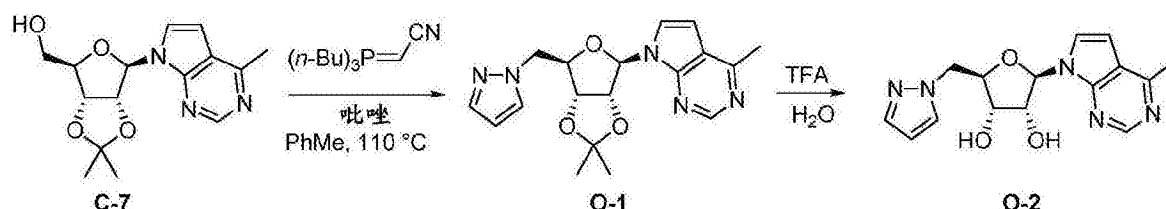
[0469] (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((S)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇 (N-4): LCMS[M+1] 334; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.66 (s, 1H), 7.76-7.75 (d, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.80-6.79 (d, 1H), 6.24-6.22 (d, 1H), 5.43-5.37 (m, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 4.03-4.03 (d, 1H), 2.66 (s, 3H)。

[0470] (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇 (N-5): LCMS[M+1] 334; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.65 (s, 1H), 7.80-7.79 (d, 1H), 7.02-7.00 (d, 1H), 6.77-6.76 (d, 1H), 6.21-6.20 (d, 1H), 5.50-5.36 (m, 2H), 4.41-4.17 (m, 4H), 2.66 (s, 3H)。

[0471] 实施例58 (方案0): (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (O-2)

[0472] 方案0

[0473]



[0474] 步骤1: 7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((1H-吡唑-1-基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (O-1) 的合成

[0475] 向用氩气流冷却的并且安装有磁搅拌棒的烘干微波小瓶中加入吡唑 (49.1mg, 0.721mmol)。用特氟隆帽密封小瓶, 加入作为在甲苯中的溶液 (7mL, 0.09M) 的C-7 (200mg, 0.655mmol), 然后添加氰基亚甲基三丁基正膦 (174mg, 0.721mmol)。将小瓶放入加热板 (heating block), 在90°C搅拌16h。从加热板中取出小瓶, 使其冷却至rt。将该溶液转入圆底烧瓶, 真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化深棕色残余物 (10g SiO₂, Biotage, 100% 庚烷-100% EtOAc), 得到化合物O-1 (116mg, 50%), 为深棕色树胶状物。TLC (100% EtOAc): R_f = 0.35; LCMS[M+H] 356; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.84 (s, 1H), 7.58 (d, J=1.59Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.02 (d, J=3.67Hz, 1H), 6.67 (br. s., 1H), 6.31 (br. s., 1H), 6.25 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=3.67, 6.36Hz, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.59 (dd, J=4.50, 8.70Hz, 1H), 4.48 (d, J=4.65Hz, 2H), 2.89 (br. s., 3H), 1.63 (s, 3H), 1.38 (s, 3H)。

[0476] 步骤2: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((1H-吡唑-1-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (O-2) 的合成

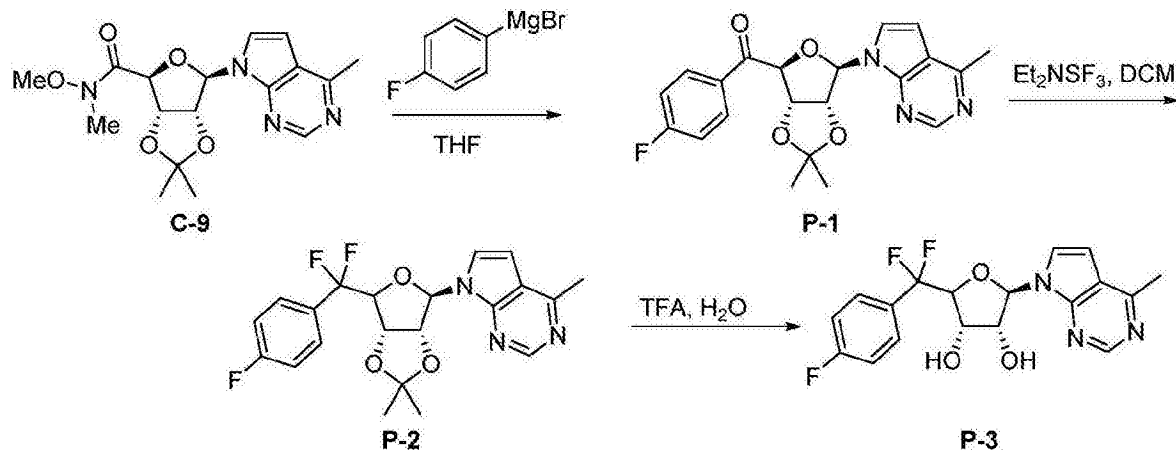
[0477] 向安装有磁搅拌棒和包含O-1 (116mg, 0.326mmol) 的圆底烧瓶中加入水 (1mL) 和三氟乙酸 (5mL)。将该反应体系在rt搅拌30分钟。真空浓缩该反应体系。将棕色残余物溶于甲醇 (5mL), 再真空浓缩。将该过程再重复3次。通过超临界流体色谱法纯化残余物 (ZymorSpher 4-吡啶 150×21.2mm柱与15-23% MeOH@3%/min, 100巴, 58mL/min.), 得到化合物O-2 (62.2mg, 60%), 为白色固体。LCMS[M+H] 316; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.63 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.20Hz, 1H), 7.52 (d, J=1.71Hz, 1H), 7.27 (d, J=3.79Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.79Hz, 1H), 6.26 (t, J=2.08Hz, 1H), 6.23 (d, J=4.65Hz, 1H), 4.82 (br. s., 2H), 4.47-4.59

(m, 2H), 4.27-4.38 (m, 3H), 2.71 (s, 3H)。

[0478] 实施例59(方案P): (3S, 4R, 5R)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(P-3)

[0479] 方案P

[0480]



[0481] 步骤1: ((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲酮(P-1)的合成

[0482] 在0℃向化合物C-9(800mg, 2.21mmol)在干THF(30mL)中的溶液中加入溴化(4-氟苯基)镁(24.3mL, 24.3mmol)。将得到的黄色混悬液在0℃搅拌0.5h。TLC(石油醚/EtOAc=1:2)显示反应完成,形成良好斑点。将该混合物滴加到NH₄Cl水溶液(100mL)中。用EtOAc(50mL×2)萃取该混合物。将萃取物用盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗产物(1.2g)。通过硅胶色谱法纯化粗产物(40g柱),用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱,得到化合物P-1(820mg, 93.5%),为淡黄色油状物,其静置时固化。LCMS[M+1] 398。

[0483] 步骤2: 7-((3aR, 4R, 6aS)-6-(二氟(4-氟苯基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(P-2)的合成

[0484] 向安装有磁搅拌棒的特氟隆小瓶中加入P-1(143mg, 0.360mmol)和DCM,然后滴加二乙基氨基硫三氟化物(150μL, 1.14mmol)。将该反应体系在rt搅拌48h。用水使反应停止,转入含有DCM的分液漏斗,再用水稀释。分离各相,用3部分DCM萃取水相。真空浓缩合并的有机萃取物,通过快速柱色谱法纯化残余物(12g SiO₂, Isco, 100%庚烷-100%EtOAc, 9mL级分),得到化合物P-2(24.9mg, 16%),为深棕色树胶状物。LCMS[M+H] 420; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 8.75(br.s., 1H), 7.41(dd, J=5.26, 8.44Hz, 2H), 7.25(d, J=3.67Hz, 1H), 6.96-7.06(m, 2H), 6.65(d, J=3.67Hz, 1H), 6.53(d, J=2.81Hz, 1H), 5.21(ddd, J=3.30, 6.36, 18.10Hz, 2H), 4.57(ddd, J=3.18, 5.62, 17.61Hz, 1H), 2.76(s, 3H), 1.66(s, 3H), 1.40(s, 3H)。

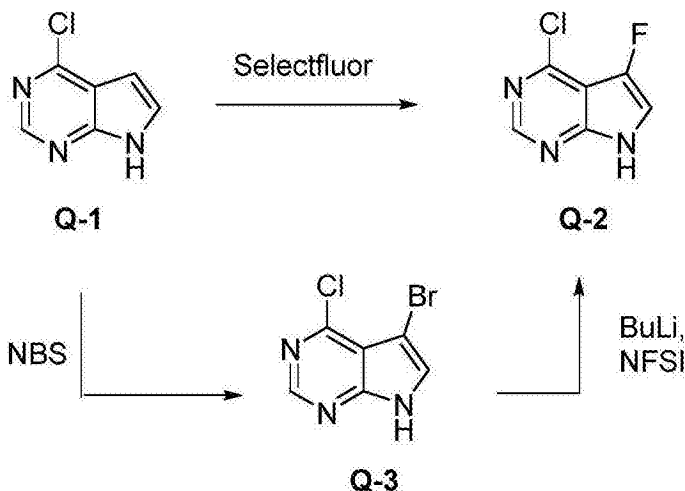
[0485] 步骤3: (3S, 4R, 5R)-2-(二氟(4-氟苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(P-3)的合成

[0486] 向安装有磁搅拌棒和包含P-2(47.2mg, 0.113mmol)的闪烁小瓶中加入水(2mL)和三氟乙酸(2mL)。将该反应体系在rt搅拌1h。真空浓缩该反应体系。将残余物溶于甲醇(5mL),再真空浓缩。将该过程重复3次。通过超临界流体色谱法纯化残余物(Nacalai

Cosmosil 3-羟基苯基键合的 $20 \times 150\text{mm}$ 柱与 $10\text{--}18\%\text{MeOH}/3\%/\text{min}$, 100巴 , $58\text{mL}/\text{min}$), 得到化合物P-3 (21.2mg , 50%), 为白色固体。LCMS $[M+H]^+$ 380 ; ^1H NMR (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 2.65 (s, 3H) 4.36 (br. s., 1H) $4.39\text{--}4.53$ (m, 2H) 5.59 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 1H) 5.64 (d, $J=5.01\text{Hz}$, 1H) 6.28 (d, $J=6.72\text{Hz}$, 1H) 6.80 (d, $J=3.55\text{Hz}$, 1H) 7.27 (t, $J=8.62\text{Hz}$, 2H) 7.49 (d, $J=3.55\text{Hz}$, 1H) 7.57 (dd, $J=7.95, 5.62\text{Hz}$, 2H) 8.64 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} -110.54 (br. s., 1F) -106.97 (d, $J=258.64\text{Hz}$, 1F) -100.57 (d, $J=254.06\text{Hz}$, 1F)。

[0487] 实施例60 (方案R): (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (R-8)

[0488] 方案Q



[0490] 4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Q-2) 的合成

[0491] 将4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶Q-1 (10g , 65.1mmol) 和Selectfluor (27.7g , 78.1mmol) 在 CH_3CN (500mL) 和 AcOH (100mL) 中的溶液在 70°C 搅拌 16h 。(将该反应进行4次, 10g Q-1在各自的容器中)。反应溶液从无色变成黑色。TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}=20:1$) 显示 20% 的原料剩余, 然后浓缩该反应溶液, 得到粗固体。将该固体溶于 EtOAc (1L), 用 H_2O ($300\text{mL} \times 2$) 洗涤。浓缩有机层, 得到Q-2 (7g), 为棕色固体。通过制备型-HPLC (0.225% 甲酸/乙腈) 纯化合并批次的4个批次, 得到Q-2 (11.6g , 26%), 为白色固体。LCMS $[M+1]^+$ 172 ; ^1H NMR (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 12.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.72 (d, 1H)。

[0492] 得到Q-2的可选方案

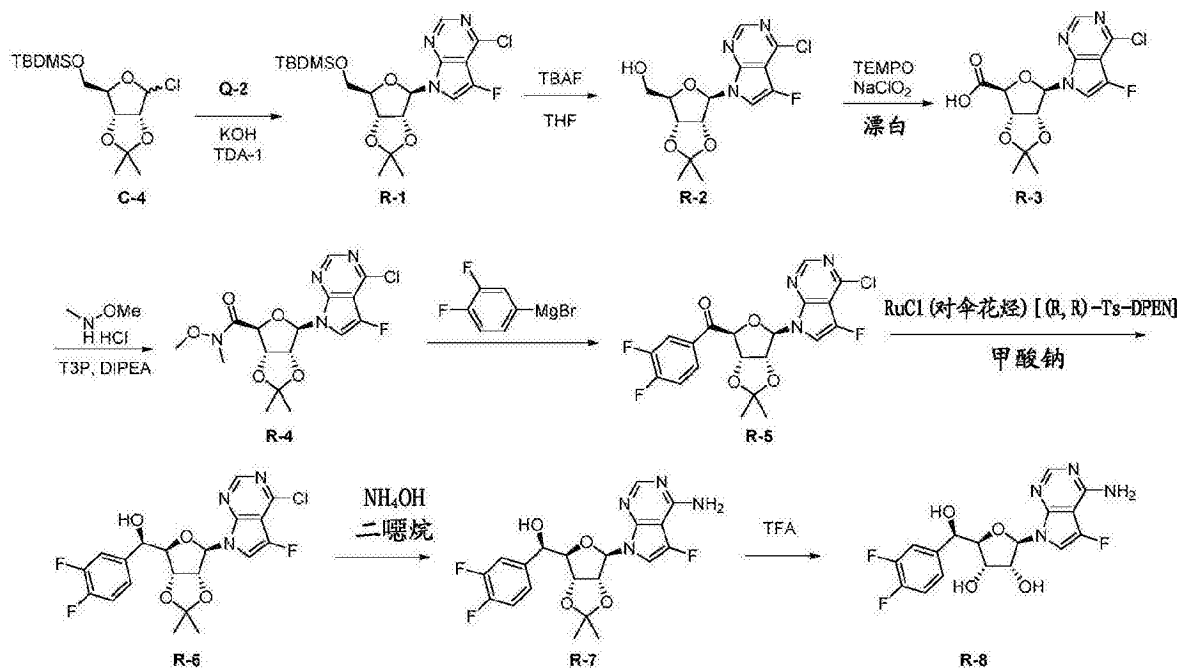
[0493] 步骤1: 在室温向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶Q-1 (870mg , 5.67mmol) 在DMF (14.2mL , 0.4M) 中的溶液中加入NBS (1.1g , 6.23mmol)。将该反应体系搅拌过夜 16h 。LCMS显示原料耗尽, 产物形成。用饱和 NaHCO_3 水溶液使该反应混合物猝灭, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤 EtOAc , 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到深棕色固体。将该固体混悬于 CH_2Cl_2 , 然后装入 12g ISCO固体负荷柱, 纯化 $0\text{--}50\%$ EtOAc /庚烷, 得到 204mg 浅褐色固体。不溶型浅棕色固体也是产物, 干燥, 得到 839mg , 为浅棕色固体。合并材料, 得到5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Q-3) (1.043g , 79%)。LCMS $[M+1]^+$ $232/234$; ^1H NMR (400MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 12.96 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (s, 1H)。

[0494] 步骤2: 向干冰丙酮浴冷却的5-溴-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Q-3) (465mg , 2mmol) 在THF (10mL , 0.2M) 中的溶液中滴加BuLi (2.62mL , 4.20mmol , 1.6M)。将该混合物在-

78℃搅拌20分钟。该反应混合物变成粘性混悬液。滴加Accufluor (NFSI) (757mg, 2.4mmol) 在THF (2mL, 0.2M) 中的溶液。添加完成时, 该反应混合物变均匀。将该反应混合物缓慢地温热至室温过夜16h。LCMS显示为产物与原料的~1:1混合物。用饱和NH₄Cl水溶液使该反应混合物猝灭, 然后用水和EtOAc稀释。用盐水洗涤EtOAc, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到油状物。通过使用ISCO柱的柱色谱法纯化该物质, 用0-100% EtOAc/庚烷洗脱, 得到75%纯的Q-2。LCMS [M+1] 172/174; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62 (s, 1H), 7.71 (d, J=2.2Hz, 1H)。

[0495] 方案R

[0496]



[0497] 步骤1: 7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(R-1)的合成

[0498] 向搅拌的Q-2 (7.6g, 44.3mmol)、粉状KOH (5.59g, 99.7mmol) 和三[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺(TDA-1) (7.16g, 22.1mmol) 在甲苯(125mL) 中的混悬液中滴加C-4 (~31g, 96mmol, 在甲苯中(120mL))。添加后, 将该反应混合物在室温搅拌16h。TLC (石油醚/EtOAc=10:1, R_f~0.25) 检测到新斑点。用饱和NH₄Cl溶液(100mL) 使该混合物猝灭, 用CH₂Cl₂ (200mL × 2) 萃取。用盐水(100mL × 2) 洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到残余物, 将其通过SiO₂柱色谱法(石油醚/EtOAc=100:1至20:1) 纯化, 得到R-1 (10g, 49.3%), 为无色油状物, 为~80%纯(20%水解的A-3)。

[0499] 步骤2: ((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲醇(R-2) 的合成

[0500] 在0℃向搅拌的R-1 (20g, 43.668mmol, ~80%纯度) 在THF (100mL) 中的溶液中加入TBAF (20mL, 20mmol, 1M的THF溶液)。添加后, 将该反应混合物在相同温度下搅拌1h。TLC (石油醚/EtOAc=5:1, R_f~0.1) 显示反应完成。用H₂O (20mL) 使该混合物猝灭, 用EtOAc (50mL × 2) 萃取。用盐水(30mL × 2) 洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到残余物, 将其通过SiO₂柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10:1至5:1), 得到R-2 (9g, 60%), 为白色固体。LCMS [M+

1]344; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.63 (s, 1H), 7.17 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 5.86 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 5.16 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.08–5.06 (m, 1H), 4.56 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 3.94 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.81 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。

[0501] 步骤3: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸(R-3)的合成

[0502] 在室温(25℃)向R-2(5g, 14.5mmol)在MeCN(15mL)中的溶液中分部分加入 H_2O (15mL)、TEMPO(1.78g, 11.4mmol)和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (10.5g, 27.6mmol), 无需冷却。反应发热。将该混合物在室温(25℃)搅拌20h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽。用水(200mL)稀释该混合物, 倾倒入液体。用水(20mL×3)洗涤残余物。将残余物与TBME(20mL)一起研磨10min, 然后加入石油醚(200mL)。通过过滤采集固体, 真空干燥, 得到R-3(2.6g, 50%), 为淡黄色固体。LCMS[M+1]358; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.67 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.51–5.48 (m, 2H), 4.71 (d, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0503] 步骤4: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺(R-4)的合成

[0504] 在室温(15℃)向R-3(2.6g, 7.268mmol)和N,0-二甲氧基羟基胺HCl(1.06g, 10.9mmol)在THF(50mL)中的混悬液中加入DIPEA(2.82g, 21.8mmol)和50%T3P(6.94, 6.36mL, 10.9mmol)。将得到的无色溶液在室温(15℃)搅拌20h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。将该混合物用EtOAc(100mL)稀释, 用 NH_4Cl 水溶液(100mL)、 NaHCO_3 水溶液(50mL)、盐水(50mL×2)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到R-4(2.6g, 89.3%), 为黄色树胶状物。LCMS[M+1]401; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.62 (s, 1H), 7.59 (br, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.30–5.12 (m, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)。

[0505] 步骤5: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲酮(R-5)的合成

[0506] 向冷却的(冰浴)R-4(214mg, 0.534mmol)在THF(3.0mL, 0.178M)中的溶液中加入溴化3,4-二氟苯基镁(2.14mL, 1.07mmol, 0.50M)。将该反应体系在冰浴中搅拌30min。LCMS显示反应完成。加入 NH_4Cl (饱和), 将该反应体系温热至室温, 然后用EtOAc(2×)萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 然后干燥(MgSO_4), 过滤并浓缩。通过柱色谱法、采用ISCO和12g Si柱与0–50%EtOAc/庚烷纯化粗残余物, 得到R-5(206mg, 85%)。LCMS[M+1]454; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 8.49 (s, 1H), 7.69 (ddd, $J=2.08, 7.83, 10.39\text{Hz}$, 1H), 7.60–7.66 (m, 1H), 7.15–7.24 (m, 1H), 7.12 (d, $J=2.57\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.61 (dd, $J=2.26, 6.05\text{Hz}$, 1H), 5.38–5.43 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[0507] 步骤6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲醇(R-6)的合成

[0508] 在室温(15℃)向粗R-5(3.7g, ~6.8mmol)在EtOAc/ H_2O (30mL/120mL)中的混悬液中加入 RuCl (对伞花烃)[(R,R)-Ts-DPEN](65mg, 0.102mmol)和甲酸钠(18.4g, 271mmol)。将得到的黄色混合物在室温(15℃)搅拌1个周末。LCMS显示约24%的原料耗尽, 检测到47%的期望的化合物。再加入 RuCl (对伞花烃)[(R,R)-Ts-DPEN](130mg, 0.204mmol)。将该混合物

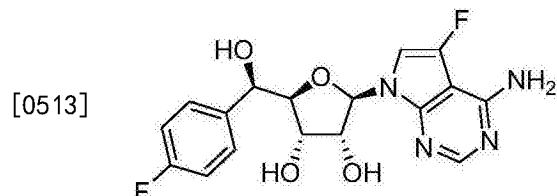
在室温 (15℃) 搅拌4h。LCMS显示大部分原料耗尽,主峰为期望的化合物,未观察到异构体。TLC (石油醚/EtOAc=3:1) 显示形成2个主要斑点。用EtOAc (30mL×2) 萃取该混合物。将萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗R-6 (5g)。通过硅胶色谱法纯化粗物质,用在石油醚中的EtOAc 0-50%洗脱,得到R-6 (1.9g,62%),为白色固体,和不需要的非对映异构体 (640mg,21%),为白色固体。LCMS[M+1] 456。

[0509] 步骤7: (R)-(3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基 (3,4-二氟苯基) 甲醇 (R-7) 的合成

[0510] 将R-6 (950mg,2.08mmol) 在二噁烷/NH₃·H₂O (5mL/5mL) 中的溶液在微波中在120℃加热20min。LCMS显示大部分原料耗尽,产物澄清。将该混合物真空浓缩,得到粗R-7 (1200mg,>100%),为淡黄色固体,将其直接用于下一步。

[0511] 步骤8: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (R-8) 的合成

[0512] 在0℃向粗R-7 (2.4g,~4.1mmol) 在H₂O (20mL) 中的混悬液中加入TFA (20mL)。将该混合物在室温 (15℃) 搅拌1h。LCMS显示大部分原料耗尽,并且期望的产物澄清。将该混合物倾入20%K₂CO₃水溶液 (100mL),用EtOAc (50mL×2) 萃取。用盐水 (50mL×2) 洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,然后真空干燥,得到R-8 (1500mg,93%),为白色固体。LCMS[M+H] 397; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.06 (s, 1H), 7.47-7.30 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.02 (br.s., 2H), 6.25 (d, J=4.3Hz, 1H), 6.02 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.23 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 4.49-4.41 (m, J=5.1Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.96 (d, J=4.9Hz, 1H)。



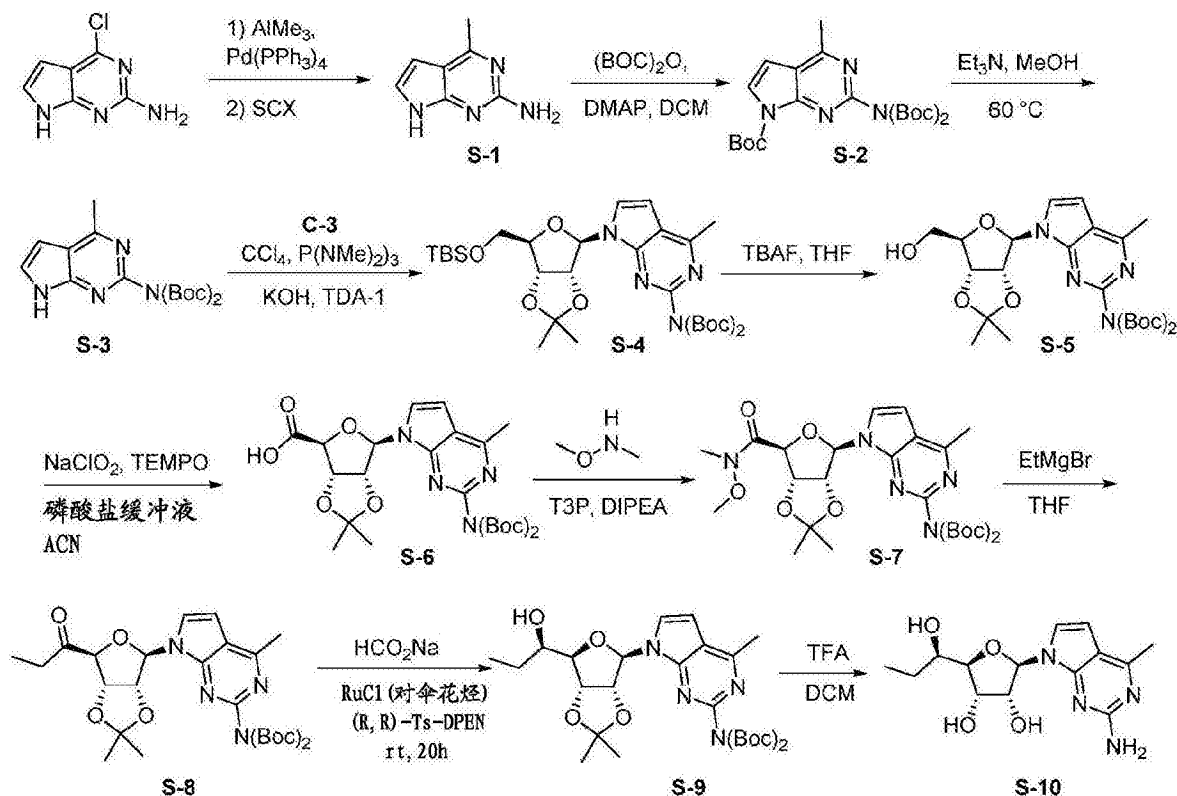
[0514] 实施例61: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇

[0515] 按照与实施例60 (方案R) 类似的方式制备标题化合物 (实施例61), 其中用氯化4-氟苯基镁替代溴化3,4-二氟苯基镁。LCMS[M+H] 378.8; ¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δppm 8.05 (s, 1H), 7.41 (dd, J=5.7, 8.3Hz, 2H), 7.29 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.9Hz, 2H), 7.00 (br.s., 2H), 5.99 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.75 (br.s., 1H), 4.45 (br.s., 1H), 4.04 (d, J=3.9Hz, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H)。

[0516] 实施例62 (方案S): (2R,3R,4S,5R)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-羟基丙基)四氢呋喃-3,4-二醇 (S-10)

[0517] 方案S

[0518]



[0519] 步骤1: 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(S-1)的合成

[0520] 向4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(2200mg, 11.74mmol)在THF(45mL)中的溶液中加入Pd(PPh₃)₄(679mg, 0.59mmol), 然后滴加AlMe₃(1750mg, 23.5mmol, 11.7mL, 2M的己烷溶液)。将该反应体系在密封试管中加热至75℃16h。LCMS分析显示约40%原料剩余。再加入Pd(PPh₃)₄(679mg, 0.59mmol), 在75℃持续加热18h。用冰浴将粗反应体系冷却, 然后用罗谢尔盐(酒石酸KNa, 饱和, 10mL)小心地猝灭。加入水(75mL), 用EtOAc(3×50mL)萃取该混合物。用盐水(75mL)洗涤合并的萃取物, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将粗残余物溶于MeOH, 倾倒在2×10g SCX柱上。用MeOH(100mL/各自)洗脱非碱性杂质, 然后使用7N NH₃/MeOH(50mL/各自)释放期望的产物。浓缩碱性冲洗液, 用高真空干燥, 得到1740mg(100%)化合物S-1, 为固体。LCMS[M+H]⁺ 149.1; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.99(br. s., 1H), 6.92(dd, J=2.38, 3.24Hz, 1H), 6.30(dd, J=1.71, 3.42Hz, 1H), 5.90(s, 2H), 2.41(s, 3H)。

[0521] 步骤2: 2-[双(叔丁氧羰基)氨基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(S-2)的合成

[0522] 向4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺(S-1)(1320mg, 8.91mmol)在ACN/DCM(25mL:25mL)中的溶液中加入二碳酸二叔丁基酯(6.81g, 31.2mmol)和4-二甲基氨基吡啶(218mg, 1.78mmol)。将该反应体系在rt搅拌18h, 然后浓缩, 然后通过柱色谱法、采用ISCO和40g Si柱与0-60% EtOAc/庚烷纯化, 得到1791mg(44.8%) S-2, 为白色固体。LCMS[M+H]⁺ 448.9; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.83(d, J=4.16Hz, 1H), 6.85(d, J=4.03Hz, 1H), 2.74(s, 3H), 1.68(s, 9H), 1.41(s, 18H)。

[0523] 步骤3: (4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-3)的合成

[0524] 在rt向2-[双(叔丁氧羰基)氨基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯(S-2)(1791mg,3.993mmol)在MeOH(7.0mL)中的溶液中加入三乙胺(4360mg,43.0mmol,6.00mL)。该反应体系加热至60℃18h,然后浓缩,并通过柱色谱法、采用ISCO和40g Si柱与0-90%EtOAc/庚烷纯化,得到1761mg(78%)S-3,为白色固体。LCMS[M+H]348.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 12.10(br.s.,1H),7.52(d,J=3.42Hz,1H),6.67(d,J=3.55Hz,1H),2.64(s,3H),1.39(s,18H)。

[0525] 步骤4: (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-4)的合成

[0526] 向(3aR,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(C-3)(1170mg,3.83mmol)在甲苯(15mL)中的溶液中加入四氯化碳(883mg,5.74mmol,0.555mL)。用干冰/MeCN浴(~-50℃)冷却该反应体系,然后滴加三-(二甲基氨基)膦(955mg,4.98mmol,1.06mL)。在添加过程中内部温度升至-35℃,澄清溶液变成淡黄色。从冷却浴中取出该反应体系,将温度维持在-15℃至0℃1h。用冰冷盐水(3mL)使反应停止,分离各层。干燥有机相(MgSO₄),过滤,然后加入到预先搅拌的化合物S-3(1000mg,2.870mmol)在甲苯(10mL)、KOH(322mg,5.74mmol)和三-(3,6-二氧杂庚烷基)-胺(521mg,1.53mmol,0.516mL)中的混合物中。将该反应混合物在rt搅拌40h,然后用NH₄Cl(饱和,25mL)猝灭,用DCM(2×30mL)萃取。干燥合并的有机萃取物(MgSO₄),过滤并浓缩。通过柱色谱法、采用ISCO和24g Si柱与0-100%EtOAc/Hep纯化粗残余物,得到751mg(41.2%)S-4,为淡黄色固体。LCMS[M+H]634.8;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.75(d,J=3.67Hz,1H),6.81(d,J=3.67Hz,1H),6.24(d,J=2.81Hz,1H),5.21(dd,J=2.75,6.30Hz,1H),4.91(dd,J=3.18,6.24Hz,1H),4.09-4.26(m,1H),3.61-3.81(m,2H),2.65(s,3H),1.53(s,3H),1.40(s,18H),1.31(s,3H),0.83(s,9H),-0.02(d,J=1.47Hz,

[0527] 6H)。

[0528] 步骤5: (7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-5)的合成

[0529] 向S-4(751mg,1.18mmol)在THF(6mL)中的溶液中加入氟化四-正丁基铵(464mg,1.77mmol,1.8mL,1.0M的THF溶液)。将该反应体系在rt搅拌1.5h,然后浓缩,并通过柱色谱法、采用ISCO和24g Si柱与0-90%EtOAc/庚烷纯化,得到596mg(96.8%)化合物S-5,为树胶状固体。LCMS[M+H]520.8;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 7.83(d,J=3.8Hz,1H),6.82(d,J=3.7Hz,1H),6.24(d,J=3.4Hz,1H),5.17(dd,J=3.4,6.4Hz,1H),5.05(t,J=5.4Hz,1H),4.92(dd,J=2.9,6.3Hz,1H),4.21-4.11(m,1H),3.54(t,J=5.1Hz,2H),2.66(s,3H),1.53(s,3H),1.39(s,18H),1.31(s,3H)。

[0530] 步骤6: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(2-[双(叔丁氧羰基)氨基]-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸(S-6)的合成

[0531] 将(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-5)(363mg,0.863mmol)、TEMPO(11.0mg,0.0697mmol)、ACN(3.5mL)和0.67M磷酸盐缓冲液

(3000mg, 16.2mmol, 3mL) 的混合物加热至35℃。同时加入亚氯酸钠水溶液(158mg, 1.39mmol, 1.39M)和稀漂白剂(0.6mL, 由19mL水稀释的1mL商购漂白剂制成的溶液)。将该反应体系在35℃搅拌18h, 然后冷却至rt。用1M NaOH将pH调整至8-9, 用MTBE(10mL)萃取。将有机相置于一侧, 用1N HCl将水相调整至pH 4, 然后用MTBE(2×10mL)萃取。用盐水洗涤(10mL)合并的有机萃取物, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到237mg (64%) 化合物S-6, 为白色固体。LCMS[M+H] 535.2; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.69(d, J=3.8Hz, 1H), 6.81(d, J=3.8Hz, 1H), 6.37(d, J=2.0Hz, 1H), 5.34(dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 5.27(dd, J=1.7, 6.1Hz, 1H), 4.65(d, J=2.4Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 1.54(s, 3H), 1.41(s, 18H), 1.34(s, 3H)。

[0532] 步骤7: (7-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-7)的合成

[0533] 向化合物S-6(237.0mg, 0.443mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入N,0-二甲基羟基胺盐酸盐(64.9mg, 0.665mmol), 然后加入二异丙基乙胺(172mg, 1.33mmol, 0.232mL)和50%丙基膦酸酐的DMF溶液(339mg, 0.532mmol, 0.311mL)。将该反应体系在rt搅拌18h, 然后用水(5mL)稀释, 用EtOAc(2×10mL)萃取。干燥合并的有机萃取物(MgSO₄), 过滤并浓缩, 然后通过柱色谱法、采用ISCO和12g Si柱与20-100%EtOAc/Hep纯化, 得到112.0mg (43.7%) 化合物S-7, 为黄褐色树胶状固体。LCMS[M+H] 578.2; ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 7.57(br.s., 1H), 6.63(s, 1H), 6.59(d, J=3.79Hz, 1H), 5.29(br.s., 1H), 5.16(d, J=3.67Hz, 2H), 3.67(s, 3H), 3.18(s, 3H), 2.71(s, 3H), 1.64(s, 3H), 1.45(s, 18H), 1.39(s, 3H)。

[0534] 步骤8: (7-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-2,2-二甲基-6-丙酰基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-8)的合成

[0535] 用冰浴冷却(7-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-7)(113.0mg, 0.196mmol)在THF(1.0mL)中的溶液, 然后加入溴化乙基镁(52.1mg, 0.391mmol, 0.196mL, 2.00M)。将该反应体系在冰浴中搅拌10min, 然后用饱和NH₄Cl(5mL)猝灭。将该反应体系温热至rt, 用EtOAc(2×10mL)萃取。干燥合并的有机萃取物(MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到52mg (49%) 化合物S-8, 为黄褐色固体。LCMS[M+H-Boc] 447.3。

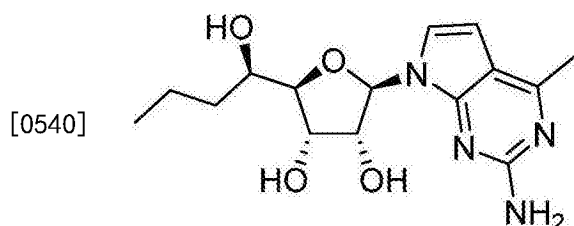
[0536] 步骤9: (7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-((R)-1-羟基丙基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-9)的合成

[0537] 在圆底烧瓶中合并(7-((3aR, 4R, 6S, 6aS)-2,2-二甲基-6-丙酰基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-8)(52mg, 0.095mmol)和(R,R)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺(氯)(对伞花烃)钆(II)(5.0mg, 0.0075mmol), 用氮气吹扫。加入甲酸钠水溶液(262mg, 3.81mmol, 1.52mL, 2.5M水溶液), 然后加入EtOAc(0.5mL)。将双相混合物在rt在氮气气氛中搅拌20小时。用EtOAc(5mL)和水(5mL)稀释该反应体系。分离各层, 用盐水(5mL)洗涤有机相, 然后干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到52mg (100%) S-9。LCMS[M+H-Boc] 448.9。

[0538] 步骤10: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-

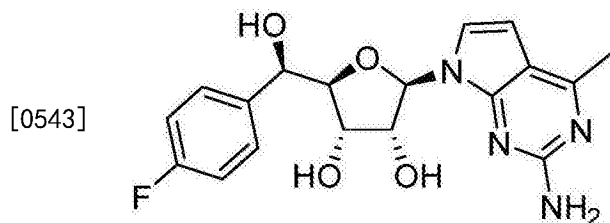
(R)-1-羟基丙基)四氢呋喃-3,4-二醇(S-10)的合成

[0539] 向(7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-1-羟基丙基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(S-9)(52mg,0.095mmol)在二氯甲烷(0.2mL)中的溶液中加入三氟乙酸(740mg,6.5mmol,0.5mL)。将该反应体系在rt搅拌6h。浓缩粗反应体系,然后通过SFC与Chiralpak AS-3 4.6×100mm 3u柱与10%MeOH在120巴和4mL/min纯化,得到S-10(12.29mg,42%,99%de),为白色固体。LCMS[M+H] 308.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.20(d,J=3.79Hz,1H),6.42(d,J=3.67Hz,1H),6.06(s,2H),5.94(d,J=7.46Hz,1H),5.11(d,J=6.36Hz,1H),5.02(d,J=5.01Hz,1H),4.97(d,J=2.81Hz,1H),4.30-4.40(m,1H),4.12(br.s.,1H),3.68(d,J=3.67Hz,1H),3.47(dd,J=4.34,8.25Hz,1H),2.42(s,3H),1.42-1.56(m,1H),1.39(s,1H),1.32(td,J=7.35,14.27Hz,1H),0.90(t,J=7.34Hz,2H)。



[0541] 实施例63:(2R,3R,4S,5R)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-羟基丁基)四氢呋喃-3,4-二醇

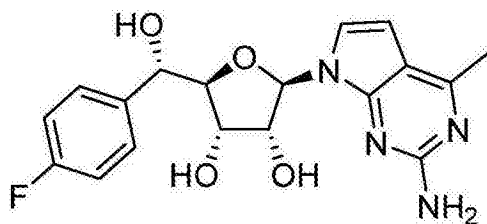
[0542] 按照与实施例62(方案S)类似的方式制备标题化合物(实施例63),其中用氯化丙基镁替代溴化乙基镁。Chiralpak AD-3 4.6×100mm 3u柱/30%MeOH/DEA@120巴,4mL/min.,18.51mg(44%)99%de;LCMS[M+H] 322.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.20(d,J=3.67Hz,1H),6.42(d,J=3.67Hz,1H),6.07(s,2H),5.94(d,J=7.46Hz,1H),5.12(d,J=6.72Hz,1H),5.02(d,J=5.26Hz,1H),4.97(d,J=3.79Hz,1H),4.30-4.40(m,1H),4.11(br.s.,1H),3.66(d,J=3.42Hz,1H),3.55(d,J=3.67Hz,1H),2.42(s,3H),1.20-1.54(m,4H),0.86(t,J=6.54Hz,3H)。



[0544] 实施例64(方案T):(2R,3R,4S,5R)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-((4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(T-4)

[0545] LCMS[M+H] 374.9;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 7.41(d,J=3.79Hz,1H),7.37(dd,J=5.75,8.56Hz,2H),7.11(t,J=8.86Hz,2H),6.58(d,J=3.79Hz,1H),6.52(br.s.,1H),5.96(d,J=6.72Hz,1H),5.93(d,J=5.99Hz,1H),5.24(d,J=4.77Hz,1H),5.09(br.s.,1H),4.80(br.s.,1H),4.23-4.33(m,J=5.26Hz,1H),4.13(br.s.,1H),4.00(t,J=2.57Hz,1H)。

[0546]



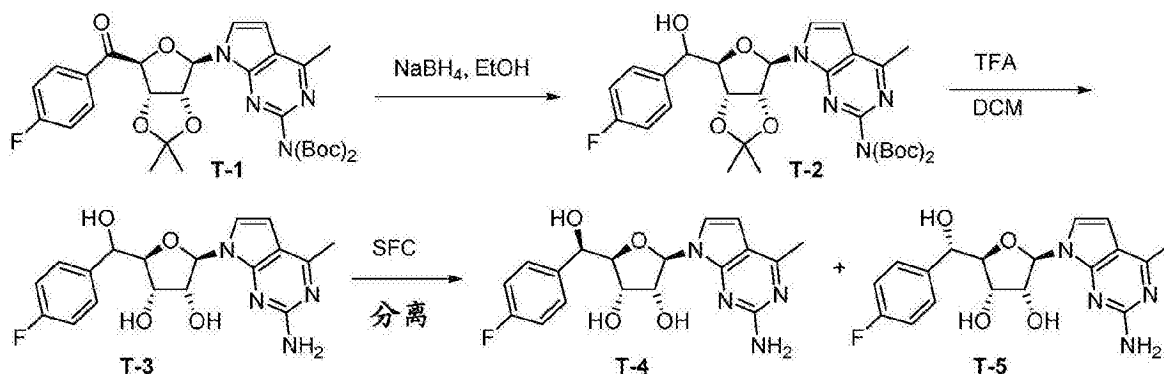
[0547] 实施例65(方案T): (2R,3R,4S,5R)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(4-氟苯基)(羟基)甲基四氢呋喃-3,4-二醇(T-5)

[0548] LCMS [M+H]⁺ 374.8; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 7.42 (dd, J=5.75, 8.44Hz, 2H), 7.25 (d, J=3.67Hz, 1H), 7.13 (t, J=8.86Hz, 2H), 6.46 (d, J=3.67Hz, 1H), 6.16 (br. s., 2H), 5.98 (d, J=7.95Hz, 1H), 5.95 (d, J=4.28Hz, 1H), 5.17 (d, J=6.72Hz, 1H), 4.97 (d, J=3.55Hz, 1H), 4.75 (t, J=4.59Hz, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.93 (d, J=5.14Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

[0549] 按照与实施例62(方案S)类似的方式制备实施例64和65的化合物,其中用溴化4-氟苯基镁替代溴化乙基镁,且其中用NaBH₄替代(R,R)-N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二苯基乙二胺(氯)(对伞花烃)钨(II)和甲酸钠。

[0550] 方案T

[0551]

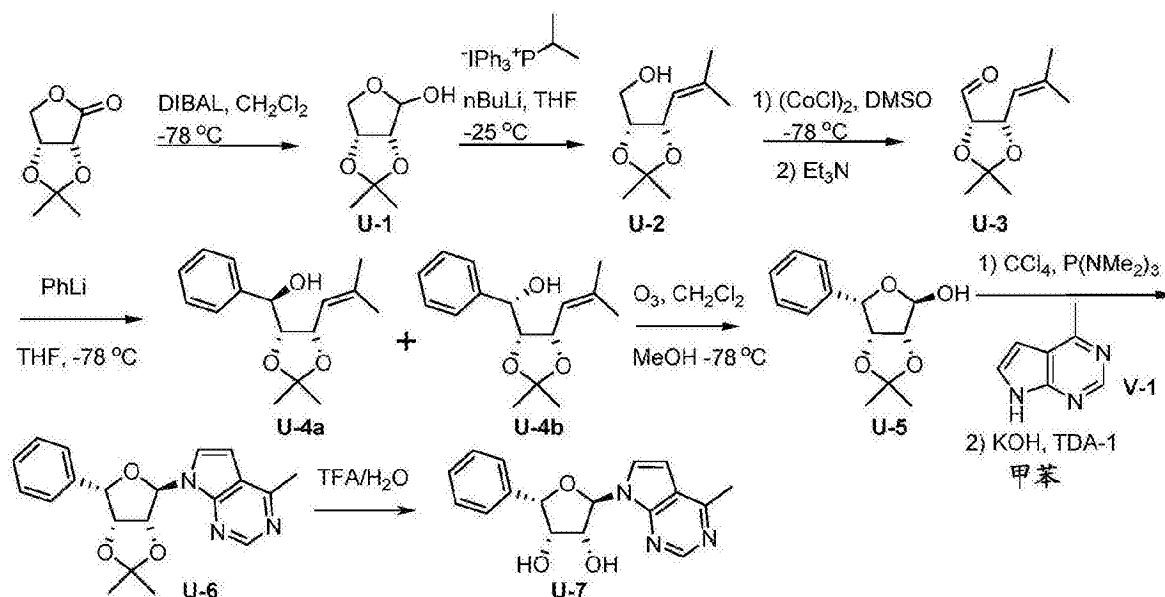


[0552] 向(7-((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-氟苯甲酰基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)-亚氨基二碳酸二叔丁基酯(T-1) (249mg, 0.406mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液中加入NaBH₄ (76.9mg, 2.03mmol)。LCMS显示反应进行5min。浓缩该反应体系,得到250mg,为非对映异构体的粗混合物(T-2),将其直接用于下一步。按照与方案S中的步骤10类似的方法进行脱保护和手性分离,得到化合物T-4和T-5。

[0553] 实施例66(方案U): (2R,3R,4S,5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-苯基四氢呋喃-3,4-二醇(U-7)

[0554] 方案U

[0555]



[0556] 步骤1: (3aR,6aR)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(U-1)的合成

[0557] 在安装有温度计和包含N₂的2颈烧瓶中加入(3aR,6aR)-2,2-二甲基二氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4(3aH)-酮(10g,63mmol)和250mL CH₂Cl₂,冷却至-78℃,滴加1.0M DIBAL的CH₂Cl₂溶液(126mL,1.26mmol),维持温度为约-70℃,将该反应体系在-78℃搅拌1.5h。通过在-78℃缓慢添加14mL MeOH使反应停止,温热至rt,再加入MeOH,通过C盐过滤,用10%MeOH/CH₂Cl₂冲洗,浓缩,得到8g黄色油状物U-1。将C盐饼状物放入锥形瓶,加入10%MeOH/CH₂Cl₂,搅拌过夜,过滤并浓缩,通过ISCO 80g Si柱与0-10%MeOH/CH₂Cl₂纯化合并的粗产物,得到8.01g U-1,为淡黄色油状物。

[0558] 步骤2: ((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧戊环-4-基)甲醇(U-2)的合成

[0559] 在安装有温度计和包含N₂的2颈烧瓶中加入异丙基三苯基磷鎓碘化物(64.9g,150mmol)和300mL THF,冷却至-25℃,滴加1.6MnBuLi的己烷溶液(93.8mL,150mmol)到混悬液中,维持温度为约-25℃。添加后,除去干冰浴,将反应体系温热至rt。替换干冰浴,冷却至-25℃,通过注射器加入在60mL THF中的(3aR,6aR)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇(U-1)(8.01g,50mmol),维持温度为约-25℃。添加后,除去干冰浴,将该反应体系温热至rt,搅拌2h。通过缓慢添加30mL H₂O使rxn猝灭,过滤固体,用EtOAc萃取滤液,浓缩,通过ISCO 220g Si柱与20-30%EtOAc/庚烷纯化,得到8.02g淡黄色油状物U-2。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 5.26(dt,J=8.93,1.34Hz,1H) 4.95(dd,J=8.86,6.66Hz,1H) 4.21(td,J=6.60,5.01Hz,1H) 3.53-3.62(m,2H) 1.77-1.80(m,3H) 1.73(d,J=1.10Hz,3H) 1.51(s,3H) 1.41(s,3H)

[0560] 步骤3: (4S,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二氧戊环-4-甲醛(U-3)的合成

[0561] 在-78℃向草酰氯(1.02g,8.05mmol)在CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中加入1.16mL DMSO,将该混合物搅拌5min,加入((4R,5S)-2,2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1,3-二

氧戊环-4-基) 甲醇 (U-2) (1g, 5.37mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液, 历时5min, 将该混合物搅拌30min, 滴加三乙胺 (2.72g, 26.8mmol), 历时5min。将该混合物再搅拌10min, 除去干冰浴, 将该反应体系温热至rt。用H₂O (30mL) 使该反应混合物猝灭, 分离各层, 用CH₂Cl₂萃取水层3次。将有机层用1N HCl洗涤3次、用饱和NaHCO₃洗涤1次并用盐水 (20mL) 洗涤。干燥有机层, 过滤干燥剂, 蒸发有机层, 得到粗U-3 (1g), 为淡黄色油状物。

[0562] 步骤4: (R)-((4R, 5S)-2, 2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1, 3-二氧戊环-4-基) (苯基) 甲醇 (U-4b) 的合成

[0563] 在-78℃在N₂气氛中向 (4S, 5S)-2, 2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1, 3-二氧戊环-4-甲醛 (U-3) (1g, 5.43mmol) 在THF (20mL) 中的溶液中加入1.8M苯基锂的二正丁基锂溶液 (4.52mL, 8.14mmol)。添加后, 除去干冰浴, 将该反应体系温热至rt, 搅拌过夜。向该反应混合物中加入H₂O (30mL) 和EtOAc, 分离各层, 用EtOAc将水层萃取3次。蒸发有机层, 通过ISCO 40g Si柱纯化粗产物, 首先用0-40% 乙醚/庚烷、然后改变成2.5-10% (1:1庚烷: CH₂Cl₂)/EtOAc以洗脱第一种非对映异构体 (U-4a) 150mg, 为淡黄色油状物, 然后洗脱第二种非对映异构体 (U-4b) 860mg, 为淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.27-7.44 (m, 5H) 5.37 (dt, J=9.29, 1.28Hz, 1H) 4.78 (dd, J=9.23, 6.42Hz, 1H) 4.65 (d, J=6.60Hz, 1H) 4.39 (t, J=6.48Hz, 1H) 1.68 (d, J=1.10Hz, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.43 (s, 3H) 1.32 (d, J=1.10Hz, 3H)。

[0564] 步骤5: (3aR, 4R, 6S, 6aR)-2, 2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-醇 (U-5) 的合成

[0565] 在-78℃用O₃向 (R)-((4R, 5S)-2, 2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1, 3-二氧戊环-4-基) (苯基) 甲醇 (U-4b) (750mg, 2.86mmol) 在1:1CH₂Cl₂/MeOH (30mL) 中的溶液起泡5min。该溶液变成淡蓝色。将气体从O₃改变成N₂, 起泡1min, 加入0.5mL DMS, 除去干冰浴, 将该反应体系温热至rt 0.5h。浓缩该混合物, 通过ISCO 24g Si柱与3%CH₂Cl₂/EtOAc纯化, 得到636mg U-5, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.31-7.44 (m, 5H) 5.56 (s, 1H) 5.28 (d, J=3.67Hz, 1H) 4.87 (dd, J=5.75, 3.67Hz, 1H) 4.74 (d, J=5.75Hz, 1H) 1.45 (s, 3H) 1.29 (s, 3H)。

[0566] 步骤6: 7-((3aR, 4R, 6S, 6aR)-2, 2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (U-6) 的合成

[0567] 向 (3aR, 4R, 6S, 6aR)-2, 2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-醇 (U-5) (250mg, 1.06mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液中加入154μL CCl₄。用干冰/丙酮浴 (~-50℃) 冷却该反应体系, 然后滴加在2mL甲苯中的三-(二甲基氨基) 膦 (264mg, 1.38mmol), 历时10min。在添加过程中内部温度升至~35℃, 澄清溶液改变成淡黄色。从冷却浴中取出该反应体系, 将温度维持在-15℃至0℃1h。用冰冷盐水 (3mL) 使反应停止, 分离各层。用MgSO₄干燥有机相, 过滤, 然后加入到预先搅拌的4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶 (V-1) (141mg, 1.06mmol) 在甲苯 (15mL)、固体KOH (89mg, 1.59mmol)、三-(3, 6-二氧杂庚烷基)-胺 (144mg, 0.423mmol) 中的混合物中。将该反应混合物在rt搅拌40h, 然后用饱和NH₄Cl溶液 (25mL) 猝灭, 用DCM (2×30mL) 萃取, 干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄), 过滤并浓缩。通过ISCO 40g Si柱与0-50% EtOAc/Hep纯化粗残余物, 得到124mg白色固体U-6。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.88 (s, 1H) 7.29-7.45 (m, 6H) 6.70 (d, J=2.93Hz, 1H) 6.23 (s, 1H)

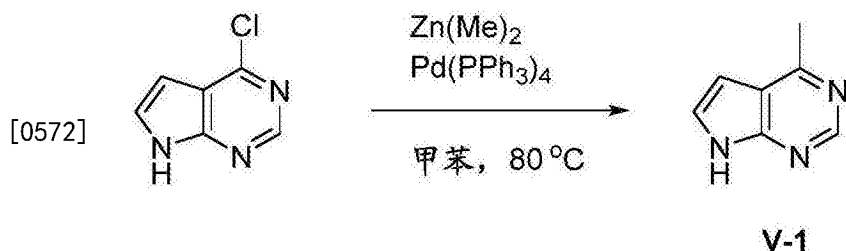
5.79 (d, $J=5.62\text{Hz}$, 1H) 5.44 (d, $J=3.55\text{Hz}$, 1H) 5.28–5.34 (m, 1H) 2.82–2.93 (m, 3H) 1.57 (s, 3H) 1.38 (s, 3H)。

[0568] 步骤7: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-苯基四氢呋喃-3,4-二醇 (U-7) 的合成

[0569] 将7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (U-6) (124mg, 0.353mmol) 溶于10mL TFA, 加入2mL H_2O , 在rt搅拌5h。浓缩该反应体系, 然后通过SFC与Chiralpak AS-3 $4.6\times 100\text{mm}$ 3u 柱与10% MeOH在120巴和4mL/min纯化, 得到85.24mg U-7, 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.70 (s, 1H) 7.90 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 7.29–7.42 (m, 4H) 7.22–7.29 (m, 1H) 6.80 (d, $J=3.79\text{Hz}$, 1H) 6.40 (d, $J=7.58\text{Hz}$, 1H) 5.60 (d, $J=2.32\text{Hz}$, 1H) 5.45 (d, $J=6.97\text{Hz}$, 1H) 5.07 (dt, $J=7.21, 3.61\text{Hz}$, 1H) 5.04 (d, $J=4.65\text{Hz}$, 1H) 4.24–4.30 (m, 1H) 2.68 (s, 3H)。

[0570] 中间体V-1的合成

[0571] 方案V



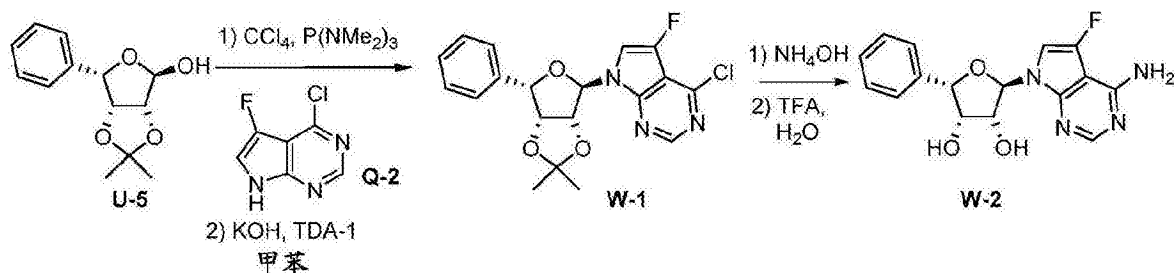
[0573] 4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (V-1) 的合成

[0574] 用 N_2 真空吹扫4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1.54g, 10mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116mg, 0.100mmol) 在THF (10.0mL, 1M) 中的混悬液。然后加入二甲基锌溶液 (3.82g, 40.0mmol, 20.0mL, 2M的甲苯溶液)。用 N_2 真空吹扫该混合物, 然后加热至 60°C 16h。LCMS-APCI (+) 显示原料与产物的 $\sim 1:1$ 混合物。将该反应体系加热至 80°C 再经过24h, 其中LCMS显示产物与原料的 $\sim 2:1$ 混合物。用冰-水浴冷却该反应混合物, 用饱和 NaHCO_3 (水溶液) 猝灭, 用EtOAc萃取。用盐水洗涤EtOAc, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到油状物。通过ISCO-Rf、采用24g柱纯化粗物质, 用0–100% EtOAc-庚烷洗脱, 得到化合物V-1 (561mg, 42%)。LCMS $[M+1]$ 134; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.94 (s, 1H), 7.42 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 2.87 (s, 3H)。

[0575] 实施例67 (方案W): (2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-苯基四氢呋喃-3,4-二醇 (W-2)

[0576] 方案W

[0577]



[0578] 步骤1: 4-氯-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]

间二氧杂环戊烯-4-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(W-1)的合成

[0579] 按照与7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(U-6,方案U)类似的方式制备W-1,其中用4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(Q-2)取代4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(V-1)。

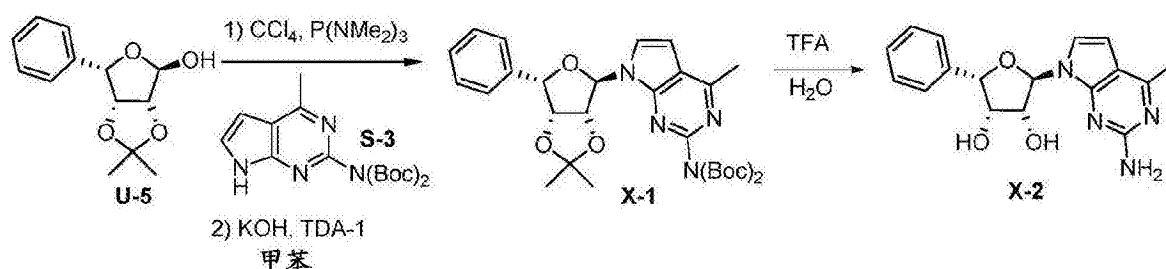
[0580] 步骤2: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-苯基四氢呋喃-3,4-二醇(W-2)的合成

[0581] 将4-氯-7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(W-1) (131mg, 0.336mmol) 溶于2mL二噁烷, 加入2mL NH₄OH, 密封, 在95℃加热过夜。浓缩该混合物, 溶于10mL TFA, 加入2mL H₂O, 在rt搅拌1h。浓缩该反应体系, 然后通过SFC与Chiralpak AS-3 4.6×100mm 3u柱与10%MeOH在120巴和4mL/min纯化, 得到68.82mg化合物W-2, 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (s, 1H) 7.52 (d, J=1.47Hz, 1H) 7.29-7.39 (m, 4H) 7.22-7.29 (m, 1H) 6.97 (br. s., 2H) 6.32 (d, J=7.34Hz, 1H) 5.49 (d, J=2.45Hz, 1H) 5.40 (d, J=7.21Hz, 1H) 4.96 (d, J=4.65Hz, 1H) 4.90 (td, J=7.34, 4.16Hz, 1H) 4.17-4.24 (m, 1H)。

[0582] 实施例68 (方案X): (2R,3R,4S,5S)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-苯基四氢呋喃-3,4-二醇(X-2)

[0583] 方案X

[0584]



[0585] 步骤1: 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)(叔丁氧基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(X-1)的合成

[0586] 按照与7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-苯基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(U-6,方案U)类似的方式制备X-1,其中用(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)(叔丁氧基甲基)氨基甲酸叔丁基酯(S-3)取代4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(V-1)。

[0587] 步骤2: (2R,3R,4S,5S)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-苯基四氢呋喃-3,4-二醇(X-2)的合成

[0588] 按照与实施例66 (步骤6, 方案U) 类似的方式制备X-2。

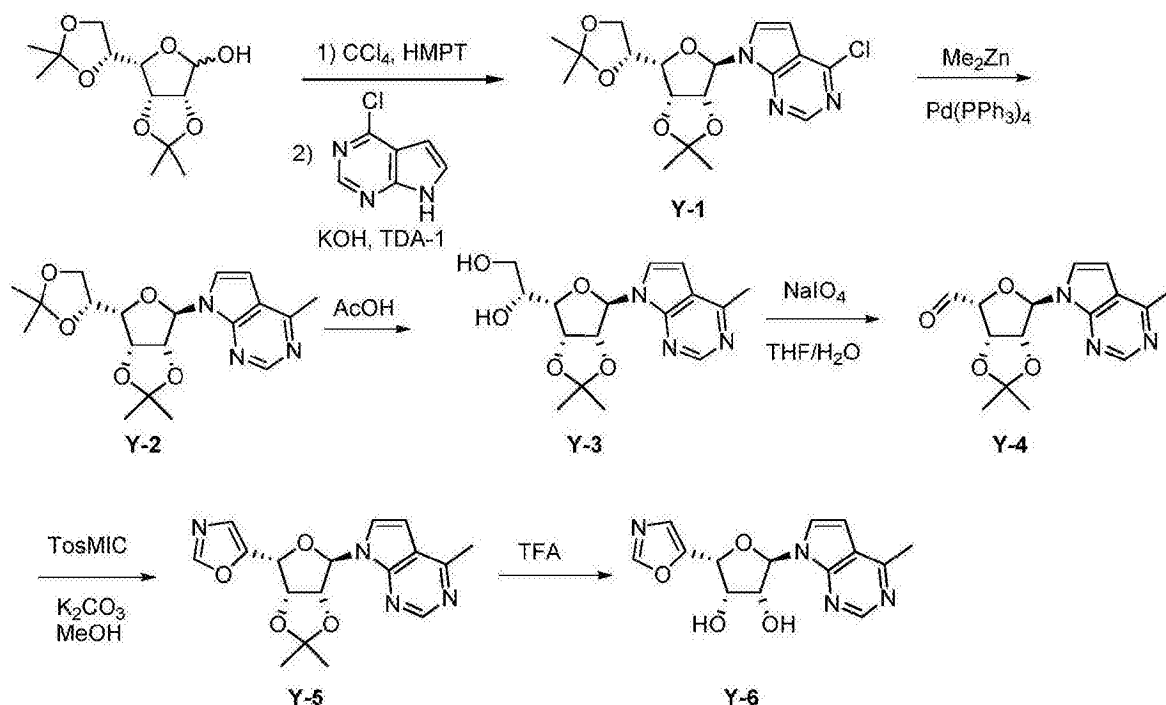
[0589] ¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.38 (d, J=3.74Hz, 1H) 7.29-7.36 (m, 3H) 7.21-7.27 (m, 1H) 6.50 (d, J=3.74Hz, 1H) 6.28 (br. s., 2H) 6.20 (d, J=7.48Hz, 1H) 5.49-5.53 (m, 1H) 5.40 (d, J=6.82Hz, 1H) 4.95 (d, J=3.96Hz, 1H) 4.89-4.93 (m, 1H) 4.17-4.23 (m, 1H) 2.45 (s, 3H)。

[0590] 实施例69 (方案Y): (2R,3R,4S,5R)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-

(噁唑-5-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (Y-6)

[0591] 方案Y

[0592]



[0593] 步骤1: 4-氯-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Y-1) 的合成

[0594] 向 (3aR,6S,6aR)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-醇 (2.65g, 10.2mmol) 在 THF (20.4mL, 0.5M) 中的溶液中加入 CCl_4 (1.28mL, 13.2mmol)。用干冰/丙酮浴冷却得到的混合物, 然后加入 HMPT (2.78mL, 15.3mmol)。将干冰浴切换成冰-水浴, 将该溶液温热至 $\sim 0^\circ\text{C}$ 。45 分钟后, 将该反应混合物倾入饱和冷盐水的分液漏斗, 然后用 MTBE (30mL) 萃取。然后用 Na_2SO_4 干燥 MTBE 层, 过滤, 然后放入 200mL RB 烧瓶。

[0595] 将 4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (908mg, 6.82mmol) 和 KOH (857mg, 15.3mmol) 的混合物混悬于 THF (30.0mL, 0.20M)。向该混悬液中加入 TDA-1 (1.30mL, 4.07mmol), ~ 10 分钟后该混合物变均匀。然后通过套管将上述形成的 MTBE 溶液加入到该反应混合物中。将得到的混合物在 r.t. 搅拌 16 小时。用饱和 NH_4Cl (水溶液) 使该反应混合物猝灭, 然后用水和 EtOAc 稀释。用盐水洗涤 EtOAc 层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后浓缩至得到油状物。通过 SiO_2 柱色谱法 (庚烷/EtOAc = 100/0-1/1) 纯化粗油状物, 得到 Y-1 (1.14g, 39% 收率), 为无色油状物。LCMS-ESI (+): 396 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0596] ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.62 (s, 1H) 7.29 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 6.62 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 6.05 (s, 1H) 5.57 (d, $J=5.87\text{Hz}$, 1H) 5.23 (dd, $J=5.75, 3.55\text{Hz}$, 1H) 4.38-4.53 (m, 2H) 4.22-4.33 (m, 1H) 3.69-3.85 (m, 1H) 1.57 (s, 3H) 1.32-1.45 (m, 9H)。

[0597] 步骤2: 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Y-

2) 的合成

[0598] 用N₂真空吹扫4-氯-7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(Y-1) (611.0mg, 1.54mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (71.3mg, 0.0617mmol) 在THF (7.72ml) 中的溶液。接下来加入Me₂Zn的2M的甲苯溶液(4.63ml, 9.26mmol), 用N₂真空吹扫该混合物, 加热至70℃4小时。用冰浴冷却该反应混合物, 通过滴加饱和NaHCO₃ (水溶液) (1ml) 猝灭。发生一些起泡, 然后在完成添加时消退。用EtOAc和水稀释粗混合物。水层包含白色固体, 始终未形成溶液。用盐水洗涤EtOAc层, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 然后浓缩至得到油状物。通过SiO₂柱色谱法(庚烷/EtOAc=9/1-3/7) 纯化粗油状物, 得到Y-2 (565mg, 98%收率), 为浅琥珀色油状物。LCMS-APCI (+): 376 [M+1]⁺。

[0599] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.78 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.58 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.23 (dd, J=3.4, 5.9Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.47-1.33 (m, 11H)。

[0600] 步骤3: (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1,2-二醇(Y-3)的合成

[0601] 将7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(Y-2) (565mg, 1.50mmol) 在70%v/v乙酸水溶液(3.01mL, c=0.5M) 中的溶液在50℃搅拌4天。将该反应混合物冷却至r.t., 然后真空浓缩, 得到琥珀色油状物。将该油状物再溶于EtOAc, 然后用饱和NaHCO₃ (水溶液) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到凝胶样固体。将该固体混悬于MTBE, 然后超声处理, 过滤。然后风干固体, 再室内真空干燥, 得到Y-3 (392mg, 78%收率), 为白色固体。LCMS-ESI (+): 336 [M+1]⁺。

[0602] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.79 (s, 1H) 7.33 (d, J=3.67Hz, 1H) 6.67 (d, J=3.42Hz, 1H) 6.11 (s, 1H) 5.63 (d, J=5.62Hz, 1H) 5.25-5.34 (m, 1H) 4.40-4.48 (m, 1H) 4.17 (q, J=5.30Hz, 1H) 3.67-3.86 (m, 2H) 3.22 (s, 1H) 2.85 (s, 3H) 1.42 (s, 3H) 1.32-1.40 (m, 1H) 1.20 (s, 4H)。

[0603] 步骤4: (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛(Y-4)的合成

[0604] 在r.t.向(R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1,2-二醇(Y-3) (392mg, 1.1mmol) 在2:1THF (5mL) 和水(2mL) 混合物中的溶液中加入NaIO₄。2小时后, 用EtOAc和水稀释该反应混合物, 然后用盐水洗涤EtOAc层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到油状物, 得到粗Y-4 (300mg, 91%收率), 为浅琥珀色油状物。LCMS-ESI (+)=304 [M+1]⁺。

[0605] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δppm 8.64 (s, 1H), 7.51 (t, J=3.2Hz, 1H), 6.78-6.62 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.55 (dd, J=3.4, 5.6Hz, 1H), 5.34-5.16 (m, 1H), 4.78-4.67 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 1H), 3.35 (s, 4H), 2.70 (d, J=2.4Hz, 4H), 1.56 (d, J=2.4Hz, 4H), 1.40 (s, 3H)。

[0606] 步骤5: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(噁唑-5-基)四氢呋喃-3,4-二醇(Y-5)的合成

[0607] 将(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛(Y-4)(100mg,0.330mmol)、TOSMIC(64.4mg,0.330mmol)和K₂CO₃(137mg,0.989mmol)在MeOH(1.10mL)中的混合物加热至80℃2小时,然后浓缩,得到油状物。通过制备型-HPLC纯化粗油状物,得到5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)噁唑(Y-5)(41mg,36%收率),为浅琥珀色油状物。LCMS-ESI(+):343[M+1]⁺。

[0608] 步骤6:(2R,3R,4S,5R)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(噁唑-5-基)四氢呋喃-3,4-二醇(Y-6)的合成

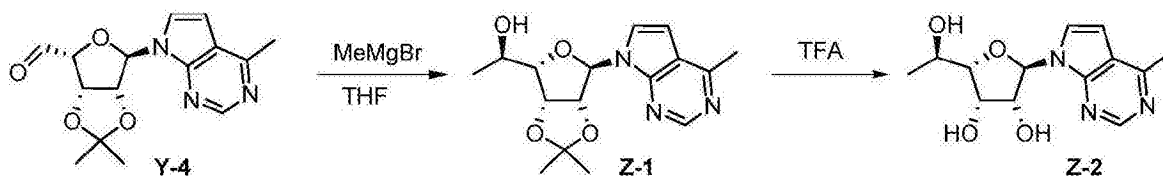
[0609] 用TFA(250uL)和水(30uL)处理5-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)噁唑(Y-5)(41mg,0.12mmol),然后在r.t.搅拌24小时,浓缩,得到油状物。通过SFC纯化粗油状物,得到Y-6(19.6mg,20%收率),为固体。LCMS-ESI(+):303[M+1]⁺。

[0610] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.67(s,1H) 8.33(s,1H) 7.87(d,J=3.67Hz,1H) 7.19(s,1H) 6.79(d,J=3.67Hz,1H) 6.31(d,J=7.58Hz,1H) 5.66(d,J=2.69Hz,1H) 5.46-5.58(m,2H) 4.94-5.06(m,1H) 4.33(q,J=3.91Hz,1H) 2.66(s,3H)。

[0611] 实施例70(方案Z):(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(Z-2)

[0612] 方案Z

[0613]



[0614] (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-1-羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(Z-2)的合成

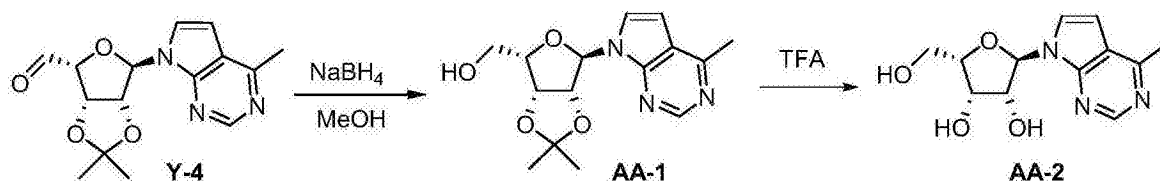
[0615] 向用干冰丙酮浴冷却的(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛(Y-4)(60.7mg,0.2mmol)在THF(0.67mL,0.3M)中的溶液中加入3.0M溴化甲基镁(400uL,1.20mmol)。2小时后,再加入3.0M溴化甲基镁(400uL,1.20mmol),将该反应混合物温热至r.t.。再经过19小时后,用饱和NH₄Cl(水溶液)使该反应混合物猝灭,然后用水稀释,用EtOAc萃取。用盐水洗涤EtOAc,用MgSO₄干燥,过滤,然后浓缩,得到油状物。通过SiO₂柱色谱法(庚烷/EtOAc=60/40-0/100,然后EtOAc/MeOH=100/0-70/30)纯化油状物,得到Z-1(23mg,36%收率),为无色油状物。

[0616] 将油状物Z-1(23mg,0.072mmol)溶于TFA(250uL)和水(30uL)的混合物,然后在r.t.搅拌2小时。用甲苯(1mL)稀释该反应混合物,然后真空浓缩,得到红色油状物。通过SFC色谱法纯化该油状物,得到Z-2(5.46mg,10%收率);LCMS-APCI(+):280[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 8.63(s,1H) 7.63(d,J=3.67Hz,1H) 6.76(d,J=3.67Hz,1H) 6.25(d,J=7.34Hz,1H) 4.95(dd,J=7.34,4.40Hz,1H) 4.42(t,J=3.30Hz,1H) 4.21(dd,J=7.70,2.57Hz,1H) 4.01-4.15(m,1H) 2.72(s,3H) 1.23(d,J=6.36Hz,3H)。

[0617] 实施例71 (方案AA): (2S,3S,4R,5R)-2-(羟基甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (AA-2)

[0618] 方案AA

[0619]



[0620] 步骤1: ((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇 (AA-1) 的合成

[0621] 在r. t.向 (3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛 (Y-4) (220mg, 0.725mmol) 在MeOH (2.42ml) 中的溶液中加入NaBH₄ (31.1mg, 0.798mmol)。将该混合物在r. t.搅拌3小时,然后用水猝灭,浓缩以除去MeOH。将残余物再溶于EtOAc,然后用水、盐水洗涤EtOAc,用MgSO₄干燥,过滤,然后浓缩,得到油状物。通过SiO₂色谱法 (50-100% EtOAc-庚烷7分钟,然后0-3% MeOH-EtOAc 7min) 纯化粗油状物,得到AA-1 (192mg, 87% 收率),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.81 (s, 1H), 7.35 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.62 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.31 (dd, J=3.9, 5.9Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

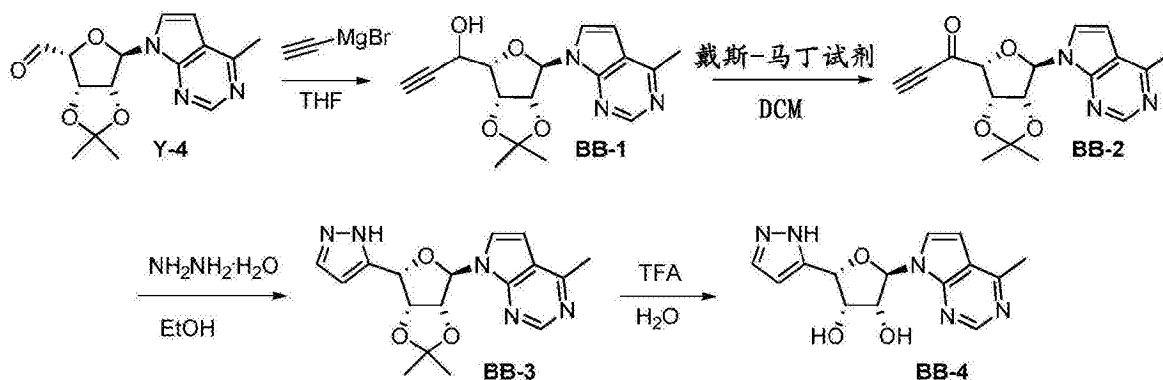
[0622] 步骤2: (2S,3S,4R,5R)-2-(羟基甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (AA-2) 的合成

[0623] 将醇AA-1 (24mg, 0.079mmol)、TFA (2.73mmol, 209μL) 和H₂O (1.36mmol, 24.6μL) 的混合物在r. t.搅拌。1小时后,将该反应混合物浓缩至得到油状物。通过SFC色谱法纯化粗油状物,得到AA-2 (9.33mg, 30% 收率),为白色固体。LCMS-APCI (+): 266 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 7.39 (s, 1H) 6.27-6.29 (m, 1H) 5.47 (d, J=3.42Hz, 1H) 4.95 (d, J=6.60Hz, 1H) 3.54 (t, J=5.38Hz, 1H) 3.25-3.28 (m, 1H) 3.14 (t, J=3.79Hz, 1H) 2.50-2.65 (m, 2H) 1.47 (s, 3H)。

[0624] 实施例72 (方案BB): (2R,3R,4S,5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(1H-吡唑-5-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (BB-4)

[0625] 方案BB

[0626]



[0627] 步骤1: 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-炔-1-醇(BB-1)的合成

[0628] 向用干冰丙酮浴冷却的(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛(Y-4)(141mg, 0.465mmol)在THF(0.667mL, 0.3M)中的溶液中加入溴化乙炔基镁(5.58mL, 2.79mmol, 0.5M)。将该反应混合物缓慢地温热至r.t.。45小时后,再用干冰丙酮浴冷却该反应混合物,然后再加入溴化乙炔基镁(5.58mL, 2.79mmol, 0.5M)。用冰-水浴替代干冰丙酮浴。6小时以上后,用饱和NH₄Cl(水溶液)使该反应混合物猝灭,用水稀释,用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的EtOAc,用MgSO₄干燥,过滤,然后浓缩,得到油状物。通过SiO₂色谱法纯化粗油状物(庚烷/EtOAc 60/40-0/100)9分钟,然后MeOH/EtOAc 0-3%MeOH 5分钟,得到BB-1(70mg, 46%收率),为无色油状物。LCMS-ESI(+): 330[MH]⁺。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.61-8.85(m, 1H) 7.20-7.26(m, 1H) 6.48-6.69(m, 1H) 6.04(s, 1H) 5.45-5.75(m, 2H) 4.67-4.84(m, 1H) 4.57(dd, J=7.09, 3.67Hz, 1H) 2.65-2.82(m, 3H) 1.53-1.70(m, 3H) 1.33-1.49(m, 3H)。

[0629] 步骤2: 1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-炔-1-酮(BB-2)的合成

[0630] 将1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-炔-1-醇(BB-1)(70mg, 0.21mmol)和戴斯-马丁试剂(108mg, 0.255mmol)在DCM(0.708mL, c=0.3M)中的混合物在r.t.搅拌。40分钟后,LCMS显示原料耗尽。通过SiO₂色谱法(庚烷/EtOAc 60/40-0/100)纯化粗反应混合物,得到BB-2(37mg, 53%收率),为红色固体。LCMS-ESI(+): 328[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.77(s, 1H), 7.24(d, J=3.7Hz, 1H), 6.59(d, J=3.7Hz, 1H), 6.15(s, 1H), 5.81-5.73(m, 1H), 5.62(d, J=5.6Hz, 1H), 5.31(s, 1H), 5.19(d, J=4.4Hz, 1H), 3.42(s, 1H), 2.75(s, 3H), 2.10(s, 1H), 1.56(s, 3H), 1.41(s, 3H)。

[0631] 步骤3: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(1H-吡唑-5-基)四氢呋喃-3,4-二醇(BB-2)的合成

[0632] 在r.t.向1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-炔-1-酮(BB-2)(37mg, 0.11mmol)在EtOH(0.377mL)中的溶液中加入一水合肼(6.58uL, 0.136mmol)。7分钟后,LCMS显示原料耗尽。浓缩该反应混合物,得到油状物,然后通过SiO₂色谱法(庚烷/EtOAc 6/4-0/10 8min, 然后MeOH/EtOAc 0/100-3/97),得到7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-(1H-吡唑-5-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(BB-3)(23mg),为赤褐色油状物。LCMS-ESI(+): 342[M+1]⁺。

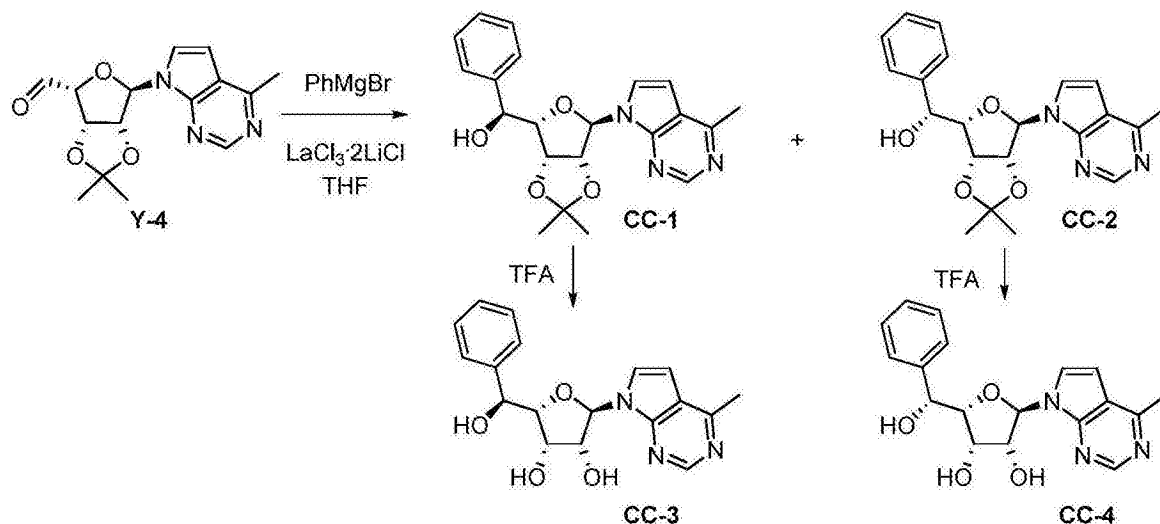
[0633] 用TFA(200uL)和水(20uL)的混合物处理7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-(1H-吡唑-5-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(BB-3)(23mg),然后在r.t.搅拌。4小时后,浓缩该反应混合物,得到油状物。通过SFC色谱法纯化粗油状物,得到BB-4(7.51mg, 22%收率),为固体。LCMS-APCI(+): 302[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.66(br.s., 1H) 7.70(br.s., 1H) 7.59(br.s., 1H) 6.77(br.s., 1H) 6.28-6.58(m, 2H) 5.76(br.s., 1H) 5.18(br.s., 1H) 4.42(br.s., 1H) 2.73(br.s., 3H)。

[0634] 实施例73(方案CC): (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(CC-3)

[0635] 实施例74(方案CC): (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(CC-4)

[0636] 方案CC

[0637]



[0638] 步骤1: (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(苯基)甲醇(CC-1)和(R)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(苯基)甲醇(CC-2)的合成

[0639] 向用冰-水浴冷却的0.6M $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ (4.01ml, 2.41mmol) 在THF中的溶液中加入3M溴化苯基镁(0.73ml, 2.19mmol)。将该混合物在0℃搅拌1小时, 然后加入(3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛(Y-4) (332mg, 1.09mmol) 在THF (2.19ml) 中的溶液。17小时后, 用饱和 NH_4Cl (水溶液) 使该反应混合物猝灭, 然后用水和EtOAc稀释。因盐过量而水相保持乳液状。分离EtOAc层, 用EtOAc将水层萃取一次以上。用盐水洗涤收集的EtOAc层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到油状物。通过 SiO_2 色谱法(0-100% EtOAc的庚烷溶液)纯化粗油状物, 得到非对映异构体的1:1混合物(130mg, 31%收率), 为白色泡沫体。

[0640] 通过SFC(Whe1k-01 (S,S) 4.6×100mm 5u柱, 20% MeOH@120巴, 4mL/min) 分离非对映异构体, 得到CC-1 (56mg, 13%收率), 为白色固体。LCMS-ESI (+): 382[M+1]⁺, >99% de, ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.46-7.39 (m, 2H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.52 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.65 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.38 (dd, J=3.8, 5.7Hz, 1H), 5.02 (t, J=6.4Hz, 1H), 4.59 (dd, J=3.7, 7.1Hz, 1H), 3.30 (d, J=5.9Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.46 (s, 3H) 和CC-2 (41mg, 10%收率), 为白色固体。LCMS-ESI (+): 382[M+1]⁺, ~98% de, ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.40 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.31-7.20 (m, 3H), 7.12 (br. s., 1H), 6.48 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.54 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.07 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.88 (dd, J=3.4, 5.6Hz, 1H), 4.43 (dd, J=3.3, 7.0Hz, 1H), 2.75 (d, J=1.2Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

[0641] 步骤2: (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(CC-3)的合成

[0642] 按照与实施例71(步骤2,方案AA)类似的方式用TFA处理物质CC-1。通过SiO₂色谱法(60-100%EtOAc-庚烷8分钟,然后0-5%MeOH-EtOAc 8分钟)纯化得到的粗物质,得到CC-3(17mg,34%收率),为白色固体。LCMS-ESI(+):342[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.62(s,1H),7.73(d,J=3.7Hz,1H),7.32(d,J=7.3Hz,2H),7.23(t,J=7.5Hz,2H),7.19-7.11(m,1H),6.68(d,J=3.7Hz,1H),6.18(d,J=7.8Hz,1H),5.43-5.27(m,3H),4.85(d,J=3.4Hz,1H),4.76(dd,J=4.4,8.8Hz,1H),4.44(dd,J=2.1,8.9Hz,1H),4.30(br.s.,1H),2.60(s,3H)。

[0643] 步骤3: (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(CC-4)的合成

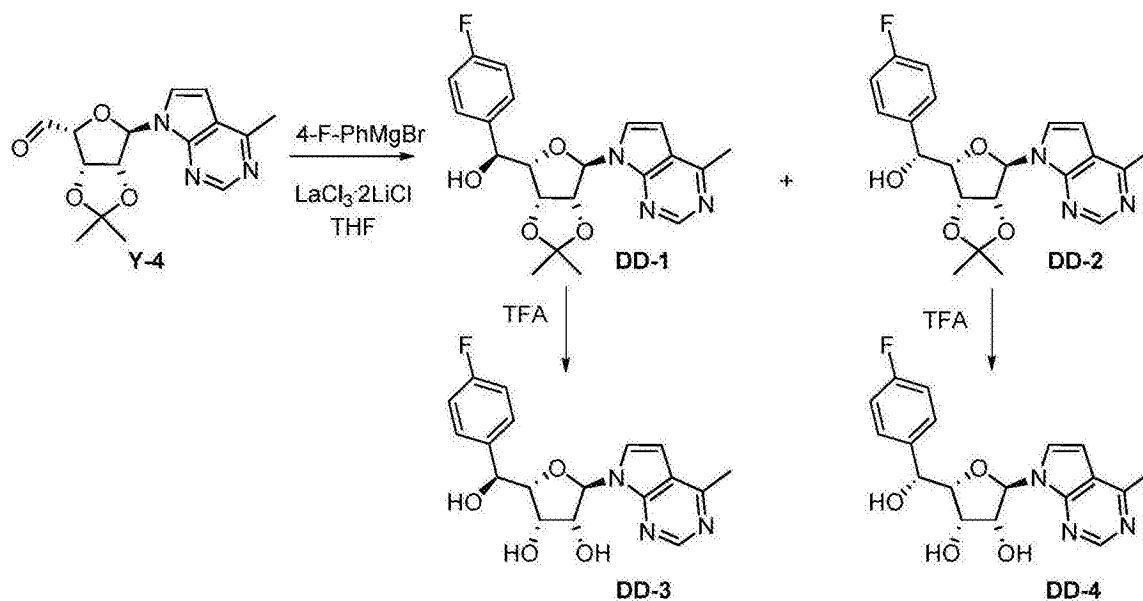
[0644] 按照与实施例71(步骤2,方案AA)类似的方式用TFA处理物质CC-2。通过SiO₂色谱法(60-100%EtOAc-庚烷8分钟,然后0-5%MeOH-EtOAc 8分钟)纯化得到的粗物质,得到CC-4(8mg,20%收率),为白色固体。LCMS-ESI(+):342[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.67(s,1H),7.83(d,J=3.4Hz,1H),7.47(d,J=7.3Hz,2H),7.38-7.29(m,2H),7.29-7.20(m,1H),6.77(d,J=3.7Hz,1H),6.30(d,J=7.3Hz,1H),5.52(br.s.,1H),5.29-5.16(m,2H),4.86(dd,J=3.5,7.9Hz,1H),4.79(br.s.,1H),4.40(dd,J=2.2,8.1Hz,1H),3.65(br.s.,1H),2.66(s,3H)。

[0645] 实施例75(方案DD): (2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(DD-3)

[0646] 实施例76(方案DD): (2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(DD-4)

[0647] 方案DD

[0648]



[0649] 步骤1: (S)-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲醇(DD-1)和(R)-

((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲醇(DD-2)的合成

[0650] 按照与CC-1和CC-2(方案CC)类似的方法、采用溴化4-F-苯基镁替代溴化苯基镁制备所述化合物。通过SFC(Chiralpak IC-3 4.6×100mm 3u柱20%MeOH@120巴,4mL/min)分离非对映异构体,得到DD-1(63mg,18%收率),为白色固体。LCMS-ESI(+):400[M+1]⁺,>99% de, ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 8.71(s,1H),7.38(dd,J=5.5,8.4Hz,2H),7.11(d,J=3.4Hz,1H),7.01(t,J=8.7Hz,2H),6.52(d,J=3.4Hz,1H),6.04(s,1H),5.64(d,J=5.9Hz,1H),5.40(dd,J=3.9,5.6Hz,1H),5.05-4.82(m,1H),4.53(dd,J=3.8,7.5Hz,1H),3.25(d,J=5.6Hz,1H),2.71(s,3H),1.69(s,3H),1.46(s,3H)和DD-2(55mg,15%收率),为白色固体。LCMS-ESI(+):400[M+1]⁺,>99% de, ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 8.69(br.s.,1H),7.47(dd,J=5.5,8.4Hz,2H),7.19(d,J=3.4Hz,1H),7.03(t,J=8.7Hz,2H),6.57(d,J=3.4Hz,1H),6.08(s,1H),5.64(d,J=5.6Hz,1H),5.13(d,J=7.1Hz,1H),4.97(dd,J=3.7,5.6Hz,1H),4.47(dd,J=3.4,7.1Hz,1H),2.87(s,1H),2.73(s,3H),1.67(s,4H),1.38(s,3H)。

[0651] 步骤2:(2S,3S,4R,5R)-2-((S)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(DD-3)的合成

[0652] 按照与实施例71(步骤2,方案AA)类似的方式用TFA处理物质DD-1。通过SiO₂色谱法(60-100%EtOAc-庚烷9分钟,然后0-5%MeOH-EtOAc 5分钟)纯化得到的粗物质,得到DD-3(37mg,66%收率),为白色固体。LCMS-ESI(+):360[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 8.61(br.s.,1H),7.53(br.s.,1H),7.43(br.s.,2H),6.99(t,J=7.9Hz,2H),6.68(br.s.,1H),6.27(d,J=6.8Hz,1H),4.96(br.s.,2H),4.57(d,J=8.3Hz,1H),4.47(br.s.,1H),2.68(br.s.,3H)。

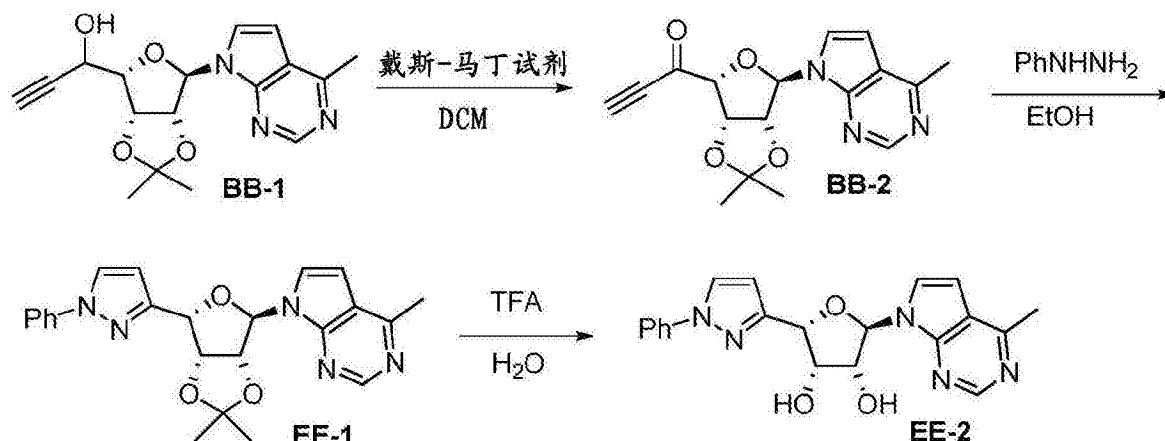
[0653] 步骤3:(2S,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(DD-4)的合成。

[0654] 按照与实施例71(步骤2,方案AA)类似的方式用TFA处理物质DD-2。通过SiO₂色谱法(60-100%EtOAc-庚烷9分钟,然后0-3%MeOH-EtOAc 4分钟)纯化得到的粗物质,得到DD-4(26mg,50%收率),为白色固体。LCMS-ESI(+):360[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δppm 8.67(s,1H),7.83(d,J=3.7Hz,1H),7.49(dd,J=6.0,8.2Hz,2H),7.15(t,J=8.8Hz,2H),6.77(d,J=3.7Hz,1H),6.30(d,J=7.3Hz,1H),5.46(br.s.,1H),5.29(d,J=4.2Hz,1H),5.19(d,J=2.7Hz,1H),4.92-4.69(m,2H),4.37(dd,J=2.1,8.2Hz,1H),3.63(br.s.,1H),2.66(s,3H),1.99(s,1H)。

[0655] 实施例77(方案FF):(2S,3S,4R,5R)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(EE-2)

[0656] 方案EE

[0657]



[0658] 步骤1: 7-((3aR,4R,6S,6aR)-2,2-二甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (EE-1) 的合成

[0659] 将1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-炔-1-醇 (BB-1) (99mg, 0.30mmol) 和戴斯-马丁试剂 (153mg, 0.361mmol) 在DCM (3.0ml) 中的溶液在r. t. 搅拌3小时, 然后用10% 硫代硫酸钠 (水溶液) 猝灭。用DCM萃取水层, 然后用盐水洗涤合并的DCM层, 用MgSO₄干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到油状物。通过SiO₂色谱法 (40-100% EtOAc 的庚烷溶液) 纯化粗油状物, 得到BB-2。

[0660] 将BB-2和苯基肼 (33ul, 0.331mmol) 在EtOH (3ml) 中的混合物在r. t. 搅拌1小时, 然后浓缩, 得到油状物。通过SiO₂色谱法 (0-50% EtOAc 的庚烷溶液) 纯化粗油状物, 得到EE-1 (55mg, 44% 收率), 为黄色泡沫体。LCMS-ESI (+): 418[M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.80 (s, 1H), 7.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.28 (br. s., 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.71 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.4Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.87 (d, J=5.6Hz, 1H), 5.66 (d, J=3.7Hz, 1H), 5.42 (dd, J=3.8, 5.5Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

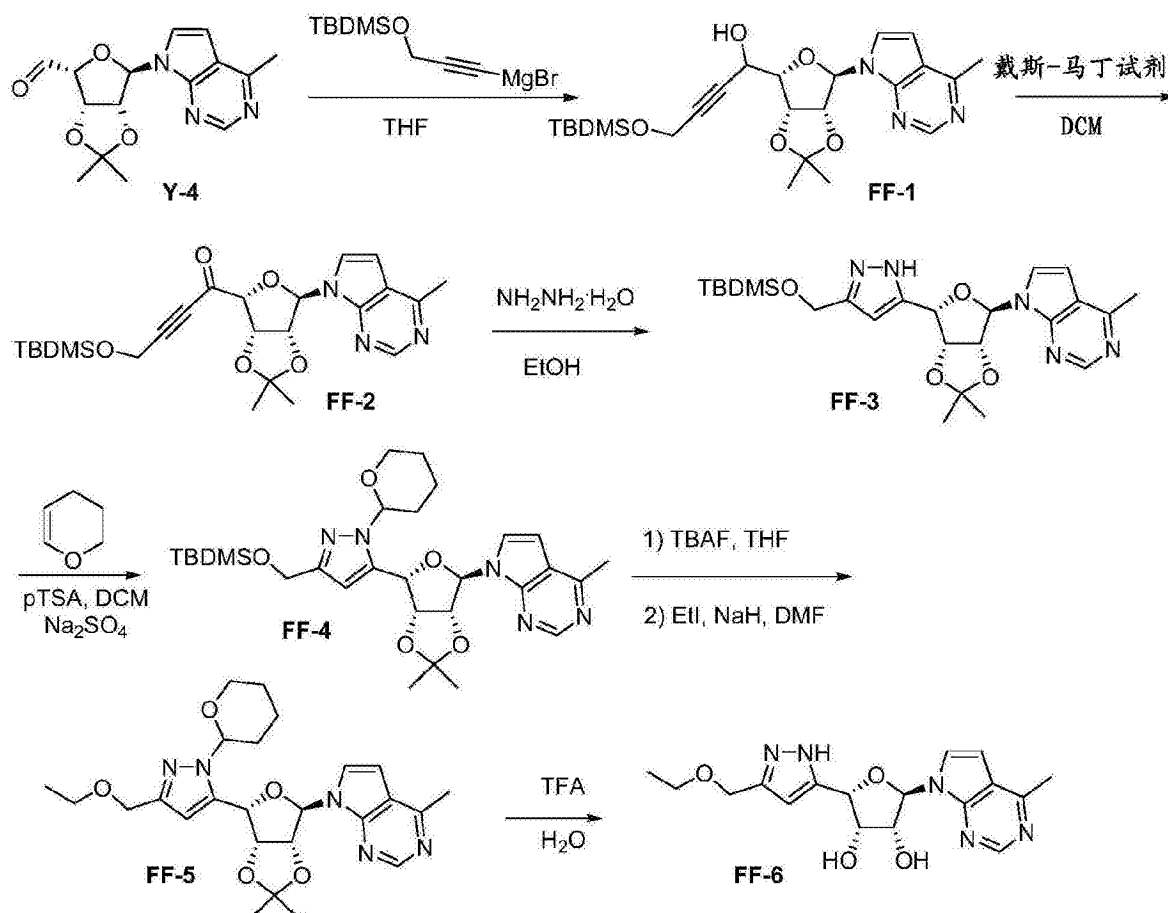
[0661] 步骤2: (2S,3S,4R,5R)-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (EE-2) 的合成

[0662] 按照与实施例71 (步骤2, 方案AA) 类似的方式用TFA处理物质EE-1。通过SiO₂色谱法 (60-100% EtOAc-庚烷8分钟, 然后0-3% MeOH-EtOAc 6分钟) 纯化得到的粗物质, 得到EE-2 (34mg, 73% 收率), 为白色固体。LCMS-ESI (+): 378[M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (s, 1H), 8.42 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 6.79 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.68 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.51 (d, J=6.6Hz, 1H), 5.30 (d, J=4.4Hz, 1H), 5.06 (d, J=4.2Hz, 1H), 4.27 (d, J=2.7Hz, 1H), 2.67 (s, 3H)。

[0663] 实施例78 (方案GG): (2S,3S,4R,5R)-2-(3-(乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (FF-6)

[0664] 方案FF

[0665]



[0666] 步骤1: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丁-2-炔-1-醇(FF-1)的合成

[0667] 按照与BB-1(方案BB)类似的方式、采用溴化(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-1-炔-1-基)镁替代溴化乙炔基镁制备化合物FF-1(289mg,62%收率),为琥珀色玻璃状物。LCMS-ESI(+):474[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.74(s,1H),7.20(d,J=3.7Hz,1H),6.57(d,J=3.7Hz,1H),6.11-5.96(m,1H),5.76-5.62(m,1H),5.51(dd,J=3.8,5.7Hz,1H),4.87-4.68(m,1H),4.61-4.47(m,1H),4.43-4.30(m,2H),2.74(s,3H),1.68-1.58(m,3H),1.50-1.37(m,3H),0.97-0.76(m,9H),0.19-0.00(m,6H)。

[0668] 步骤2: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丁-2-炔-1-酮(FF-2)的合成

[0669] 按照与BB-2(方案BB)类似的方式、采用戴斯-马丁试剂制备化合物FF-2,得到物质(195mg,68%收率),为琥珀色玻璃状物。LCMS-ESI(+):472[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.74(s,1H),7.21(d,J=3.7Hz,1H),6.57(d,J=3.7Hz,1H),6.11(s,1H),5.79-5.71(m,1H),5.63(d,J=5.6Hz,1H),5.19(d,J=4.2Hz,1H),4.54(s,2H),2.74(s,3H),1.55(s,3H),1.40(s,3H),0.95(s,9H),0.18(s,6H)。

[0670] 步骤3: 7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡

咯并[2,3-d]嘧啶(FF-3)的合成

[0671] 向4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-((3aS,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丁-2-炔-1-酮(FF-2)(195mg,0.413mmol)在EtOH(1.38ml)中的溶液中加入一水合肼(22u1,0.455mmol)。将该反应混合物搅拌4小时,然后浓缩至得到油状物。通过SiO₂色谱法(0-50% EtOAc的庚烷溶液)纯化粗油状物,得到FF-3(124mg,62%收率),为浅琥珀色油状物。LCMS-ESI(+):486[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 8.77(s,1H),7.23(d,J=3.7Hz,1H),6.58(d,J=3.7Hz,1H),6.31(s,1H),6.08(s,1H),5.83(d,J=5.6Hz,1H),5.56(d,J=3.2Hz,1H),5.37(dd,J=3.5,5.5Hz,1H),4.88-4.67(m,2H),2.74(s,3H),1.64(s,3H),1.43(s,3H),0.91(s,9H),0.09(d,J=2.2Hz,6H)。

[0672] 步骤4:7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(FF-4)的合成

[0673] 将7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(FF-3)(124mg,0.255mmol)、二氢吡喃(116u1,1.28mmol)、Na₂SO₄(300mg,2.11mmol)和PTSA(4mg,0.0255mmol)在DCM(0.85ml)中的混合物在r.t.搅拌31小时,然后用饱和NaHCO₃(水溶液)猝灭。用盐水洗涤DCM层,用MgSO₄干燥,过滤,然后浓缩,得到油状物。通过SiO₂色谱法(0-70%EtOAc/庚烷)纯化粗油状物,得到FF-4(105mg,72%收率),为白色泡沫体。LCMS-ESI(+):570[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 8.76(d,J=6.6Hz,1H),7.23(d,J=3.7Hz,1H),6.61-6.51(m,1H),6.42(d,J=3.9Hz,1H),6.11(s,1H),5.90-5.75(m,1H),5.57-5.36(m,2H),5.33-5.22(m,1H),4.86-4.62(m,2H),4.16-3.92(m,1H),2.82-2.60(m,3H),1.42(d,J=6.4Hz,3H),0.91(d,J=6.4Hz,9H),0.15-0.00(m,6H)。

[0674] 步骤5:7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(乙氧基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(FF-5)的合成

[0675] 在r.t.向7-((3aR,4R,6S,6aR)-6-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(FF-4)(105mg,0.184mmol)在THF(614u1)中的溶液中加入1M TBAF的THF溶液(276u1,0.276mmol)。10分钟后,将该反应混合物浓缩至得到油状物,然后再溶于EtOAc。用水、盐水洗涤EtOAc,用Na₂SO₄干燥,过滤,然后浓缩,得到油状物。将粗油状物溶于DMF(614u1),然后用冰-水浴冷却。加入碘乙烷(57mg,0.369mmol),然后加入NaH(9mg,0.221mmol)。4小时后,用饱和NH₄Cl(水溶液)使该混合物猝灭。用EtOAc萃取该混合物,然后用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状物。通过SiO₂色谱法(20-80%EtOAc-庚烷)纯化粗油状物,得到FF-5(50mg,56%收率),为无色油状物。LCMS-ESI(+):484[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm 8.76(d,J=5.9Hz,1H),7.22(d,J=3.7Hz,1H),6.57-6.52(m,1H),6.48(d,J=10.0Hz,1H),6.09(s,1H),5.91-5.77(m,1H),5.56-5.45(m,1H),5.42(ddd,J=2.4,4.9,10.0Hz,1H),5.29(dd,J=3.7,5.4Hz,1H),4.72-4.42(m,2H),4.11-3.94(m,1H),3.71-3.56(m,1H),3.48(qd,J=7.0,10.6Hz,2H),2.73(s,3H),2.45-

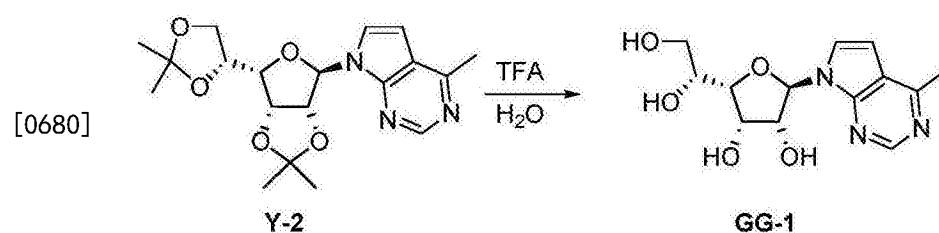
2.21 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 1H), 1.64 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 5H), 1.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 3H), 1.19 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0676] 步骤6: (2S, 3S, 4R, 5R)-2-(3-(乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (FF-6) 的合成

[0677] 按照与实施例71 (步骤2, 方案AA) 类似的方式用TFA处理化合物FF-5。通过SFC色谱法纯化得到的粗物质, 得到FF-6 (5mg, 12%收率), 为白色固体。LCMS-ESI (+): 360 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.67 (s, 1H), 7.87 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 6.31 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (br. s., 1H), 5.01 (br. s., 1H), 4.39 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 3.44 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.11 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)。

[0678] 实施例79 (方案HH): (2S, 3S, 4R, 5R)-2-(1,2-二羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (GG-1)

[0679] 方案GG



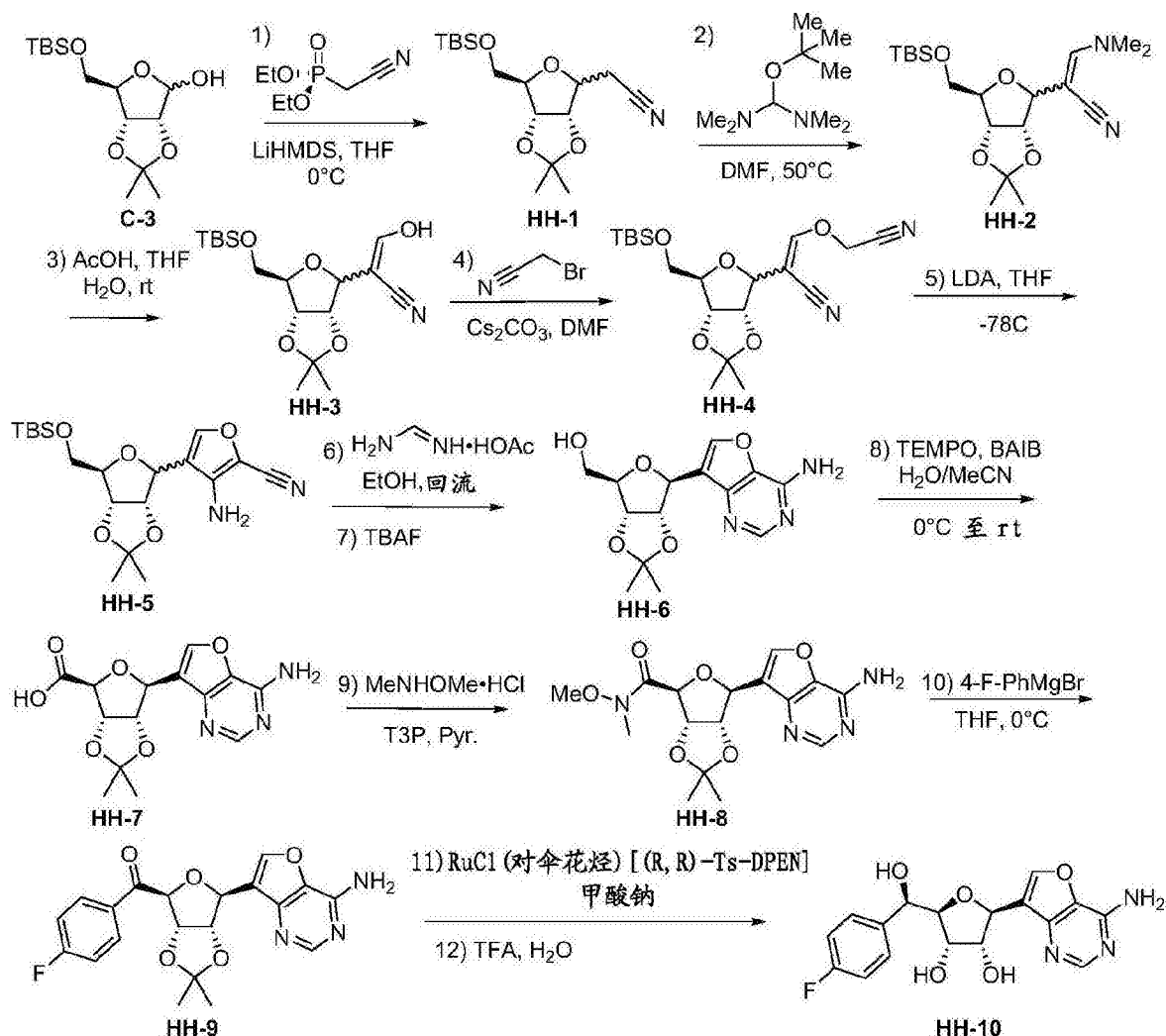
[0681] (2S, 3S, 4R, 5R)-2-(1,2-二羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (GG-1) 的合成

[0682] 将7-((3aR, 4R, 6S, 6aR)-6-((R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Y-2) (59mg, 0.16mmol)、TFA (250 μ l) 和水 (50 μ l) 的混合物在r. t. 搅拌23小时, 然后用甲苯 (1ml) 稀释, 浓缩, 得到油状物。通过SFC (ZymorSpher DiolMono1 150 $\times$ 21.2mm柱与10-25% MeOH@6%/min, 100巴, 58mL/min) 纯化粗油状物, 得到(2S, 3S, 4R, 5R)-2-(1,2-二羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (GG-1) (18mg, 39%收率), 为固体。LCMS-APCI (+): 296 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.69 (s, 1H) 7.71 (d, $J=3.91\text{Hz}$, 1H) 6.82 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 6.33 (d, $J=6.85\text{Hz}$, 1H) 4.90 (dd, $J=6.85, 4.40\text{Hz}$, 1H) 4.52 (dd, $J=6.36, 3.42\text{Hz}$, 1H) 4.40 (t, $J=3.79\text{Hz}$, 1H) 4.03 (d, $J=5.38\text{Hz}$, 1H) 3.61-3.77 (m, 2H) 2.76 (s, 3H)。

[0683] 实施例80 (方案HH): (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基呋喃并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (HH-10)

[0684] 方案HH

[0685]



[0686] 2-((3aS,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙腈(HH-1)的合成

[0687] 步骤1:向安装有磁搅拌棒和用氩气流冷却的烘干圆底烧瓶中加入(二乙基磷酰基)乙腈(1.91mL,11.8mmol)和THF(105mL)。将该溶液冷却至 0°C ,滴加LHMDS(11.8mL,11.8mmol,1M的己烷溶液)。将该溶液在 0°C 搅拌1h,然后滴加作为在THF中的溶液(10mL)的C-3(方案C)。通过TLC监测反应,采用 KMnO_4 染色用于显色。1.5h后,认定反应完成。通过加入水/冰混合物($\sim 250\text{mL}$)反猝灭反应,将该溶液转入含有EtOAc的分液漏斗。分离各相,用3部分($\sim 50\text{mL}$)EtOAc萃取产物。干燥合并的有机相(MgSO_4),过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物(50g SiO_2 ,Biotage,100%庚烷-15%EtOAc/庚烷,27mL级分),得到化合物HH-1(3.14g,97%),为无色油状物,为 $\sim 2.5:1$ 之比的环化:未环化产物。将该混合物不经进一步纯化用于下一步。对环化产物积分的 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ ppm 4.68-4.75(m,1H), 4.39-4.49(m,1H), 4.11-4.24(m,2H), 3.74(dd, $J=2.32, 7.83\text{Hz}$, 1H), 3.67(s,1H), 2.70(dd, $J=4.03, 6.11\text{Hz}$, 1H), 2.66(d, $J=6.72\text{Hz}$, 1H), 1.55(br.s.,3H), 1.36(s,3H), 0.86-0.92(m,9H), 0.10(s,3H), 0.08(s,3H)。对未环化产物积分的 ^1H NMR(400MHz,氯仿- d) δ ppm 7.03(dd, $J=3.85, 16.20\text{Hz}$, 1H), 5.75(dd, $J=2.02, 16.20\text{Hz}$, 1H), 4.86(d, $J=5.99\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.84(m,1H), 3.78-3.83(m,1H), 3.78(d, $J=3.06\text{Hz}$, 1H), 3.75(d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H),

3.43-3.51 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.10 (s, 3H)。

[0688] 3-氨基-4-((3aS,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并-[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)呋喃-2-甲腈(HH-5)的合成

[0689] 步骤2:向安装有磁搅拌棒和包含HH-1 (1.28g, 3.91mmol)的圆底烧瓶中加入DMF (20mL)和叔丁氧基-双(二甲基氨基)-甲烷(6mL, 29.1mmol)。将烧瓶放入砂浴,在50℃加热70h。从砂浴中取出烧瓶,冷却至rt。将该反应体系转入含有MTBE的分液漏斗,用3部分水、1部分盐水洗涤该溶液,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到粗产物HH-2 (1.5g),为橙色粘性油状物。将该粗物质不经进一步纯化用于下一步。

[0690] 步骤3:向安装有磁搅拌棒和包含粗HH-2 (1.50g)的圆底烧瓶中加入水(30mL)和乙酸(0.9mL)。将该反应体系在rt搅拌4h,再加入等分的乙酸(0.9mL)。将该反应体系再搅拌24h,再加入等分的乙酸(1.8mL)。再搅拌22h后,将该反应体系转入含有EtOAc的分液漏斗。用1部分水、2部分半饱和NaHCO₃水溶液、1部分盐水洗涤该溶液,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到粗产物HH-3 (1.21g),为黄色油状物。将该粗物质不经进一步纯化用于下一步。

[0691] 步骤4:向安装有磁搅拌棒和包含粗HH-3 (1.21g)的圆底烧瓶中加入DMF (40mL)、碳酸铯(1.33g, 4.08mmol)和溴乙腈(0.28mL, 4.08mmol)。将该反应体系在rt搅拌,通过TLC监测,采用KMnO₄染色用于显色。2h后,认定反应完成。用水使反应停止,转入含有EtOAc的分液漏斗。分离各相,用2部分水和1部分盐水洗涤有机相。用EtOAc反萃取水相,干燥合并的有机相(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物(50g SiO₂, Biotage, 100%庚烷-40%EtOAc/庚烷, 21mL级分),得到期望的产物HH-4 (0.71g),为淡黄色油状物。得到期望的产物,为异构体混合物,不经进一步纯化用于下一步。

[0692] 步骤5:向安装有磁搅拌棒和包含HH-4 (0.71g, 1.80mmol)的圆底烧瓶中加入THF (45mL)。将该溶液冷却至-78℃,然后滴加LDA (4.5mL, 9.00mmol, 2M在THF/正庚烷/乙苯中的溶液)。将该溶液在-78℃搅拌3h。将该反应体系在-78℃用半饱和NH₄Cl水溶液(100mL)猝灭,转入含有EtOAc的分液漏斗。分离各相,用3部分EtOAc萃取水相。将合并的有机相干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物(10g SiO₂, Biotage, 100%庚烷-30%EtOAc/庚烷, 9mL级分),得到化合物HH-5 (322mg, 21%, 4步),为橙色粘性油状物。分离产物,为~3:1的β异构体占优的端基异构体混合物。LCMS [M+H]⁺ 395; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 0.09 (s, 3H) 0.12 (s, 3H) 0.91 (s, 9H) 1.37 (s, 3H) 1.51 (s, 3H, 次要非对映异构体) 1.59 (s, 3H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.45Hz, 2H) 3.91 (dd, J=11.37, 2.45Hz, 1H) 4.15 (q, J=2.57, Hz, 1H) 4.20-4.23 (m, 1H, 次要非对映异构体) 4.62 (t, J=6.24Hz, 1H) 4.75 (d, J=5.75Hz, 1H) 4.81 (dd, J=6.72, 3.42Hz, 2H) 4.83 (d, J=4.03Hz, 1H, 次要非对映异构体) 4.92 (d, J=5.99Hz, 1H, 次要非对映异构体) 5.14 (d, J=4.03Hz, 1H, 次要非对映异构体) 7.22 (s, 1H) 7.25 (s, 1H, 次要非对映异构体)。

[0693] ((3aR,4R,6S,6aS)-6-(4-氨基呋喃并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(HH-6)的合成

[0694] 步骤6:向安装有磁搅拌棒和包含HH-5 (322mg, 0.816mmol)的微波小瓶中加入甲脒乙酸盐(2.55g, 24.5mmol)和乙醇(10mL)。用特氟隆帽密封小瓶,放入加热板,在90℃加热3天。从加热板中取出烧瓶,冷却至rt。用水使反应停止,转入含有EtOAc的分液漏斗。分离各相,用3部分EtOAc萃取水相。用1部分盐水洗涤合并的有机相。干燥合并的有机相(MgSO₄),

过滤并真空浓缩,得到期望的产物(250mg),为包含一些去甲硅烷基化副产物的棕色油状物。

[0695] 步骤7:将粗混合物溶于THF(4.0mL),然后滴加氟化四丁基铵(1.22mL,1.22mmol,1M的THF溶液)。将该反应体系在rt搅拌21h。真空浓缩该溶液,通过快速柱色谱法(25g SiO₂,Biotage,100%庚烷-100%EtOAc-10%MeOH/EtOAc,15mL级分)纯化残余物,得到主要端基异构体(HH-6)(97mg,39%,2步),为橙色树胶状物。还分离了次要端基异构体(40.9mg,16%,2步),为橙色树胶状物。LCMS[M+H]⁺ 308; ¹H NMR(β端基异构体)(400MHz,氯仿-d) δppm 8.43(s,1H),7.81(s,1H),5.89(br.s.,2H),5.05(dd,J=0.92,5.81Hz,1H),5.00(d,J=6.24Hz,1H),4.89(t,J=5.99Hz,1H),4.45-4.49(m,1H),3.97(dd,J=1.59,12.59Hz,1H),3.77(dd,J=1.53,12.53Hz,1H),2.10(s,1H),1.64(s,3H),1.37(s,3H)。¹H NMR(α端基异构体)(400MHz,氯仿-d) δppm 8.40(br.s.,1H),8.01(s,1H),5.86(br.s.,2H),5.39(d,J=3.06Hz,1H),5.01(dd,J=3.79,5.50Hz,1H),4.87(d,J=5.87Hz,1H),4.27(t,J=4.40Hz,1H),3.72-3.87(m,2H),2.09(s,1H),1.49(s,3H),1.35(s,3H)。

[0696] (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-氨基呋喃并[3,2-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸(HH-7)的合成

[0697] 步骤8:向安装有磁搅拌棒和包含HH-6(97.0mg,0.316mmol)的锥形底烧瓶中加入乙腈(2.8mL)和水(0.7mL)。将该溶液冷却至0℃,加入二乙酰氧基亚碘酰苯(224mg,0.694mmol),然后加入TEMPO(9.86mg,0.063mmol)。将该溶液在0℃搅拌30分钟,然后除去冰浴。将该溶液逐步温热至rt。将该反应体系在rt搅拌20h。真空浓缩该溶液,通过快速柱色谱法纯化粗残余物(10g SiO₂,Biotage,100%庚烷-10%MeOH/EtOAc,9mL级分),得到化合物HH-7(75.9mg,75%),为淡黄色固体。LCMS[M+H]⁺ 322; ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 8.41(s,1H),8.23(s,1H),5.27(d,J=4.52Hz,1H),5.03(dd,J=2.45,5.87Hz,1H),4.59(d,J=2.32Hz,1H),1.61(s,3H),1.37(s,3H)。

[0698] (3aS,4S,6S,6aS)-6-(4-氨基呋喃并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺(HH-8)的合成

[0699] 步骤9:向安装有磁搅拌棒和包含HH-7(75.9mg,0.236mmol)的4打兰小瓶中加入二甲基羟基胺盐酸盐(26.5mg,0.272mmol)、EtOAc(0.33mL)和吡啶(0.11mL)。将该溶液冷却至0℃,然后添加1-丙磷酸酐(0.3mL,0.500mmol,50wt%的EtOAc溶液)。将该反应体系在0℃搅拌4h。用0.42mL 20%柠檬酸水溶液使反应停止,用3部分EtOAc萃取小瓶内容物。用1部分半饱和NaHCO₃水溶液、1部分半饱和盐水洗涤合并的有机萃取物,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。合并水相,用3部分3:1CHCl₃/i-PrOH反萃取。干燥第二循环的有机萃取物(MgSO₄),过滤,与第一个循环的萃取物合并,真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物(10g SiO₂,Biotage,100%庚烷-100%EtOAc-10%MeOH/EtOAc,9mL级分),得到被次要杂质污染的期望的产物。使残余物再进行快速柱色谱(10g SiO₂,Biotage,100%庚烷-10%MeOH/EtOAc,9mL级分),得到化合物HH-8(29.2mg,34%),为无色玻璃状物。LCMS[M+H]⁺ 365; ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 8.48(s,1H),7.96(s,1H),5.71(br.s.,2H),5.46(s,1H),4.98-5.20(m,3H),3.77(br.s.,3H),3.22(s,3H),1.65(s,3H),1.40(s,3H)。

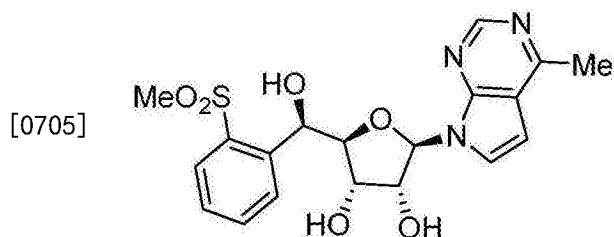
[0700] (2S,3R,4S,5R)-2-(4-氨基呋喃并[3,2-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(HH-10)的合成

[0701] 步骤10:向安装有磁搅拌棒和包含HH-8 (29.2mg, 0.080mmol) 的烘干反应小瓶中加入THF (0.4mL)。将该溶液冷却至0℃, 然后滴加溴化4-氟苯基镁 (0.16mL, 0.160mmol, 1M的THF溶液)。将该溶液在0℃搅拌2h, 再加入等分的溴化4-氟苯基镁 (0.16mL, 0.160mmol, 1M的THF溶液)。将该溶液在0℃再搅拌1h。在0℃用饱和NH₄Cl水溶液使反应停止, 再用水稀释。向该溶液中加入EtOAc, 用移液管分离各相。用2部分EtOAc萃取水相。合并有机萃取物, 用MgSO₄床过滤, 用几部分少量EtOAc洗涤盐。真空浓缩滤液, 得到HH-9 (32mg), 为淡黄色固体, 其中污染有少量杂质。将粗物质不经进一步纯化用于下一步。LCMS [M+H] 400; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.12 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (dd, J=5.44, 8.86Hz, 2H), 7.36 (dd, J=5.56, 8.50Hz, 2H), 5.52 (dd, J=2.02, 6.05Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 5.23 (d, J=5.99Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

[0702] 步骤11:向安装有磁搅拌棒和包含粗HH-9 (32mg, 0.080mmol) 的锥形底烧瓶中加入甲酸钠 (218mg, 3.20mmol) 和RuCl (对伞花炔) [(R,R)-Ts-DPEN] (5.1mg, 0.008mmol)。用氩气吹扫烧瓶, 然后添加脱气的EtOAc (0.33mL) 和水 (1.34mL)。将该反应体系在rt搅拌30分钟, 再加入部分EtOAc (1.0mL) 以改善溶解度。将该反应体系在rt持续搅拌13h。真空浓缩该反应体系, 将粗产物的水溶液不经进一步纯化用于下一步。LCMS分析显示d.r. 为~2:1。

[0703] 步骤12:向包含粗产物水溶液的锥形底烧瓶中加入三氟乙酸 (2.0mL)。将该反应体系在rt搅拌1h, 然后真空浓缩。将残余物溶于甲醇 (5mL), 再真空浓缩。将该过程再重复3次。通过制备型HPLC (Lux Cellulose-1 4.6×100mm 3u柱, 25%MeOH@120巴, 4mL/min) 纯化残余物, 以分离非对映异构体, 得到标题化合物JJ-10 (主要非对映异构体, 17.02mg), 为包含少量杂质的白色固体。通过离子交换色谱法 (Varian SCX 20cc 5g, 100%MeOH-100%7N NH₃/MeOH) 再纯化该物质, 得到化合物HH-10 (7.5mg, 26%, 3步, 99%de), 为白色固体。LCMS [M+H] 362; [α]_D²² = -27.3 (c=0.1, MeOH); ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δppm 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (dd, J=5.56, 8.38Hz, 2H), 7.10 (t, J=8.86Hz, 2H), 5.01 (d, J=1.96Hz, 1H), 4.92 (d, J=8.80Hz, 1H), 4.51 (dd, J=5.14, 8.68Hz, 1H), 4.25 (dd, J=0.98, 2.32Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.14Hz, 1H)。

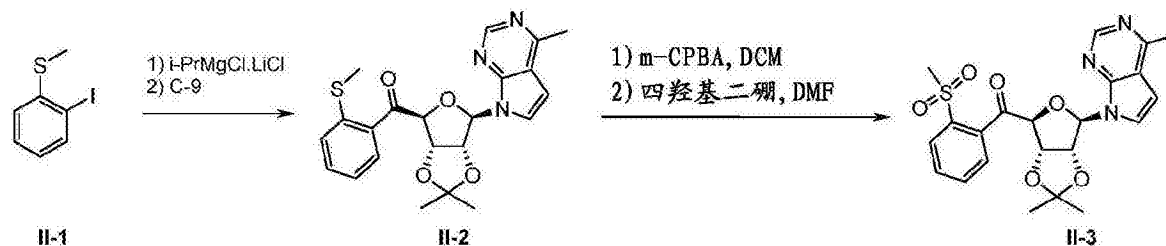
[0704] 实施例81: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) -2, 2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d] 嘧啶-7-基) 四氢呋喃并[3, 4-d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯-4-基) (2-(甲基磺酰基) 苯基) 甲酮



[0706] 实施例81的合成按照与实施例9 (方案C) 步骤9-11类似的步骤、采用适合的格氏试剂和另外如方案II中所示的氧化步骤进行。LCMS [M+1] 442; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.67-8.64 (m, 1H), 7.96-7.90 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.25-6.22 (m, 1H), 6.22-6.18 (m, 1H), 5.62-5.58 (m, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。

[0707] 方案II

[0708]



[0709] 步骤1: ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(2-(甲硫基)苯基)甲酮(II-2)的合成

[0710] 在 -60°C 向2-碘硫代茴香醚(500mg, 2mmol)在干THF(8mL)中的溶液中加入 iPrMgCl.LiCl (1.54mL, 2mmol, 1.3M)。将该混合物在 -60°C 搅拌20min。该混合物变成淡黄色。加入在THF(2mL)中的C-9(200mg, 0.552mmol)。将该混合物在 -60°C 搅拌30min。将该混合物温热至 rt (15°C)，然后缓慢地在 rt (15°C)温热30min。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽，形成良好斑点。用 NH_4Cl 水溶液(5mL)使该混合物猝灭。用EtOAc(5mL $\times$ 2)萃取该混合物。真空浓缩萃取物，得到粗产物(400mg)。通过硅胶色谱法纯化粗物质，用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱，得到II-2(130mg, 55.4%)，为黄色树脂状物。LCMS[M+23] 448。

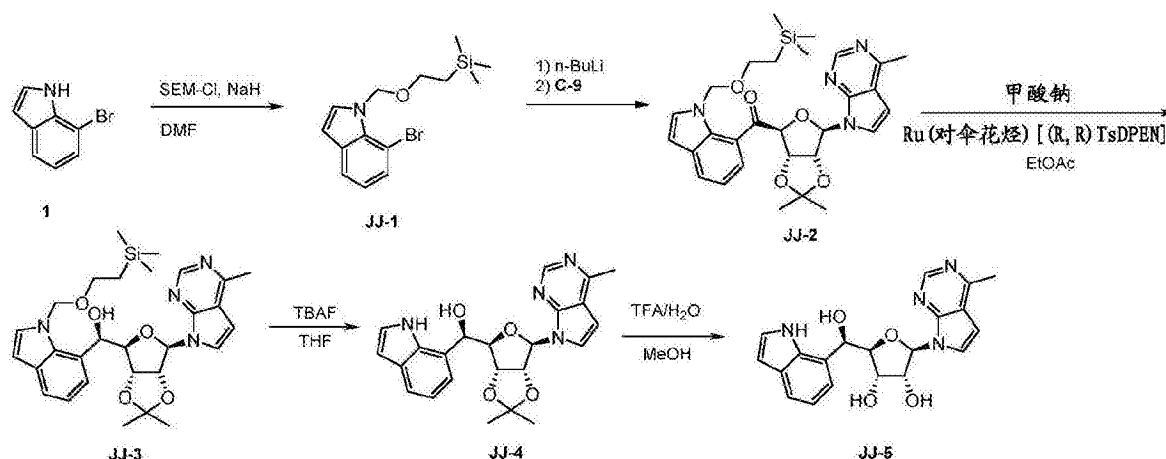
[0711] 步骤2: ((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(2-(甲基磺酰基)苯基)甲酮(II-3)的合成

[0712] 在 rt (15°C)向II-2(130mg, 0.306mmol)在DCM(10mL)中的溶液中加入m-CPBA(248mg, 1.22mmol)。将该混合物在 rt (15°C)搅拌20h。LCMS显示主峰为474(M+16+1)，形成N-氧化物。真空浓缩该混合物至干。将残余物溶于DMF(10mL)，然后加入四羟基二硼(164mg, 1.83mmol)。将该混合物在 rt (15°C)搅拌20min。LCMS显示期望的化合物形成。将该混合物倾入水(20mL)，用EtOAc(10mL $\times$ 2)萃取。用盐水(10mL)洗涤萃取物，用 Na_2SO_4 干燥，真空浓缩，得到粗产物(500mg)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化，用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱，得到II-3(130mg, 93%)，为白色固体。LCMS[M+1] 458; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.76(s, 1H), 8.06-8.00(m, 1H), 7.57(td, $J=2.1, 4.8\text{Hz}$, 2H), 7.39-7.35(m, 1H), 7.34(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.67(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.53(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 5.47(dd, $J=2.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.25(d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 5.16(dd, $J=3.0, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.27(s, 3H), 2.68(br.s., 3H), 1.67(s, 3H), 1.39(s, 3H)。

[0713] 实施例82: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(1H-吡咯-7-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(JJ-5)

[0714] 方案JJ

[0715]



[0716] 步骤1: 7-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯 (JJ-1) 的合成

[0717] 在0℃向7-溴吡咯 (1.9g, 9.692mmol) 在干DMF (20mL) 中的溶液中加入60%NaH (581mg, 14.5mmol)。将该混合物在0℃搅拌30min。在0℃加入SEM-Cl (1.78g, 10.7mmol)。将该混合物在rt (15℃) 搅拌20h。TLC (石油醚/EtOAc=8:1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。将该混合物倾入水 (40mL), 用EtOAc (30mL×3) 萃取。用盐水 (30mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (3g)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的EtOAc 0-10%洗脱, 得到JJ-1 (2.3g, 72.7%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.56 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.53 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.88-5.83 (m, 2H), 3.55-3.46 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 2H), -0.04至-0.10 (m, 9H)。

[0718] 步骤2: ((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2, 2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-基)甲酮 (JJ-2) 的合成

[0719] 在-85至-90℃向无色JJ-1 (661mg, 2.03mmol) 在干THF (6mL) 中的溶液中加入2.5M n-BuLi (0.891mL, 2.23mmol), 历时10min。将得到的淡黄色溶液在-85至-90℃搅拌1hr, 其中形成一些固体。在-85℃向白色混悬液中加入C-9 (200mg, 0.552mmol) 在干THF (2mL) 中的溶液。将该混合物在-85℃搅拌2h, 然后用NH₄Cl水溶液猝灭。LCMS显示大部分C-9耗尽, 观察到期望的化合物。用EtOAc (5mL×2) 萃取该混合物。真空浓缩萃取物, 得到粗产物 (400mg)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱, 得到JJ-2 (80mg, 26.4%), 为黄色固体。LCMS[M+23] 571。

[0720] 步骤3: (R)-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-2, 2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯-7-基)甲醇 (JJ-3) 的合成

[0721] 按照与方案C步骤10类似的方式对化合物JJ-2进行还原, 得到JJ-3。LCMS[M+23] 573。

[0722] 步骤4: (R)-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-2, 2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)(1H-吡咯-7-基)甲醇 (JJ-4)

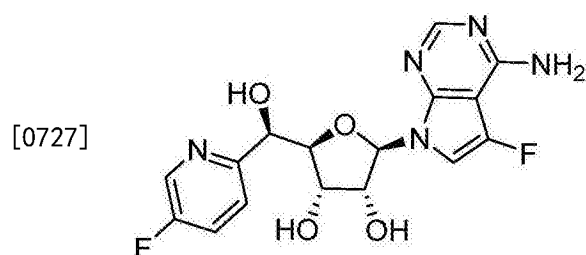
[0723] 向JJ-3 (60mg, 0.109mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中加入TBAF (2g), 将该混合物在60

℃搅拌1个周末。LCMS显示大部分原料耗尽,主峰为期望的化合物。用EtOAc (30mL) 稀释该混合物,用水 (20mL×3) 洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗JJ-4 (24mg, 52.4%), 为黄色固体,将其直接用于下一步。LCMS[M+1] 421。

[0724] 步骤5: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(1H-吡咯-7-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(JJ-5)的合成

[0725] 化合物JJ-4按照类似方式(步骤10,方案C)接触脱保护条件,得到JJ-5。LCMS[M+1] 381; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.71 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 1H), 6.74 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.19 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.38 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.73 (dd, J=5.3, 7.3Hz, 1H), 4.54-4.45 (m, 1H), 4.38 (dd, J=1.6, 5.1Hz, 1H), 2.78 (s, 3H)。

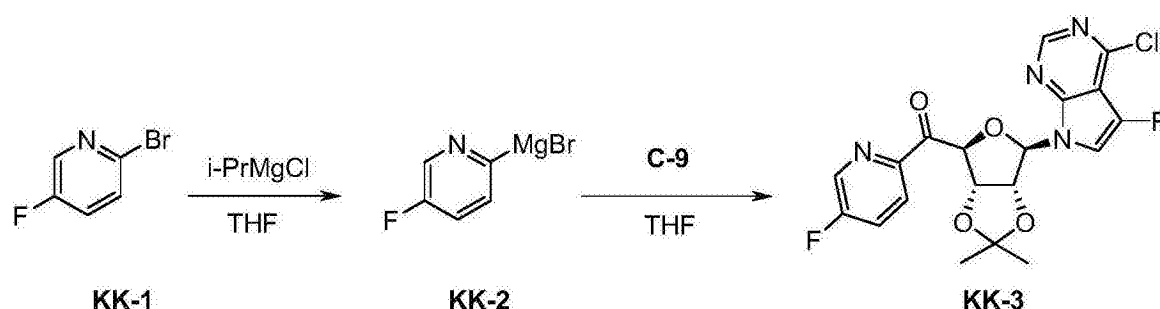
[0726] 实施例83: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(5-氟吡啶-2-基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇



[0728] 按照与实施例60(方案R)类似的方式制备标题化合物(实施例83),其中用溴化3-氟-2-吡啶基镁替代溴化3,4-二氟苯基镁。LCMS[M+23] 402; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.54 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (dt, J=2.9, 8.8Hz, 1H), 7.61 (dd, J=4.8, 8.8Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.05 (br. s., 2H), 6.46 (d, J=4.3Hz, 1H), 6.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.24 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9Hz, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.27 (d, J=2.5Hz, 1H), 4.01 (t, J=3.9Hz, 1H)

[0729] 方案KK

[0730]



[0731] 步骤1: 溴化(5-氟吡啶-2-基)镁(KK-2)的合成

[0732] 在0℃向2-溴-氟吡啶(1g, 5.68mmol)在干THF(10mL)中的淡黄色溶液中加入iPrMgCl·LiCl(1.3M的THF溶液, 4.37mL, 5.68mmol),将该混合物在rt(20℃)搅拌2h。该反应体系从浅色变成深色。用丙酮使等分部分猝灭,TLC(石油醚/EtOAc=3:1)显示大部分原料耗尽,形成具有高度极性的良好斑点。将该混合物直接用于下一步。

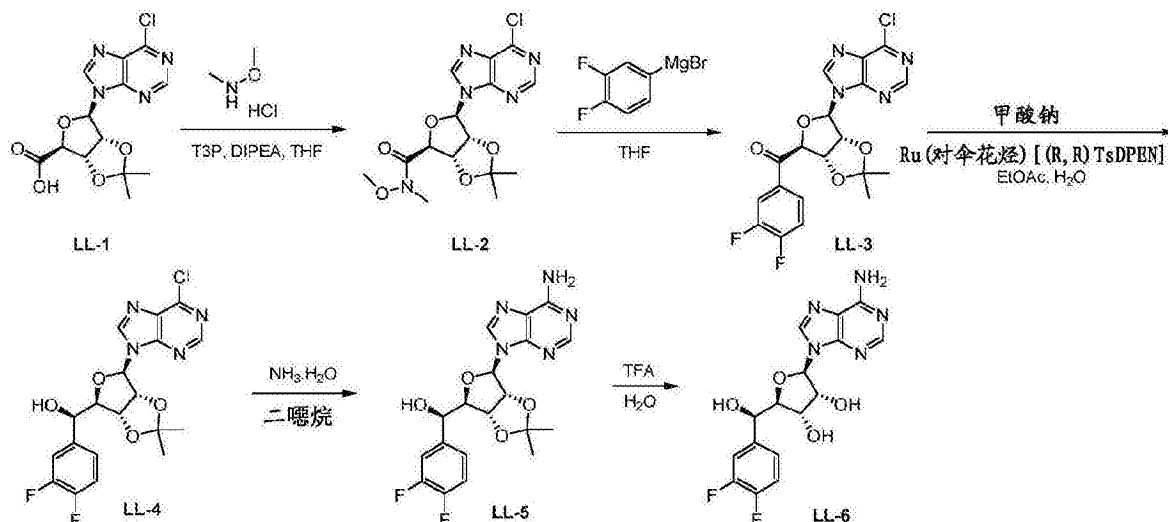
[0733] 步骤2: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(5-氟吡啶-2-基)甲酮(KK-3)

[0734] 在0℃向C-9 (100mg, 0.250mmol) 在干THF (2mL) 中的溶液中加入2 (~0.386M的THF溶液, 新鲜制备, 1.29mL, 0.499mmol)。将该混合物在rt (20℃) 搅拌2h。LCMS显示大部分原料耗尽, 主峰为期望的化合物。用NH₄Cl水溶液 (5mL) 使该混合物猝灭, 用EtOAc (3mL×3) 萃取。将萃取物用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (128mg), 将其直接用于下一步。LCMS [M+1] 437。

[0735] 实施例84: (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (LL-6)

[0736] 方案LL

[0737]



[0738] 步骤1: (3aS, 4S, 6R, 6aR) -6-(6-氯-9H-嘌呤-9-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺 (LL-2)

[0739] 在r.t (12℃) 向LL-1 (Biorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 1618-1629) (1.00g, 2.93mmol) 和N,0-二甲基羟基胺HCl (429mg, 4.40mmol) 在THF (20mL) 中的混悬液中加入DIPEA (1.14g, 8.80mmol) 和50% T3P (2.80g, 2.57mL, 4.40mmol)。将得到的无色溶液在r.t (12℃) 搅拌20h。TLC (DCM:MeOH=10:1, UV) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。用EtOAc (100mL) 稀释该混合物, 用NH₄Cl水溶液 (50mL)、NaHCO₃水溶液 (50mL)、盐水 (50mL×2) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到残余物 (1.35g), 为黄色油状物。将残余物通过硅胶色谱法纯化, 用 (MeOH:DCM, 0-10%) 洗脱, 得到LL-2 (1.10g, 97.7%), 为黄色油状物。LCMS [M+23] 406; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.43 (d, J=5.8Hz, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 5.23 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.43 (s, 3H)。

[0740] 步骤2: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) -6-(6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (3,4-二氟苯基) 甲酮 (LL-3)

[0741] 在5℃向LL-2 (500mg, 1.30mmol) 在干THF (19.5mL) 中的淡黄色溶液中加入溴化3,4-二氟苯基镁 (0.5M的THF溶液, 4.95mL, 2.48mmol)。添加后, 将该混合物在5℃搅拌10min。TLC (石油醚/EtOAc=1:1, UV) 显示大部分原料耗尽, 形成良好UV斑点。用NH₄Cl水溶液 (40mL) 在冰浴中使该混合物猝灭, 用EtOAc (50mL×2) 萃取。将萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗LL-3 (800mg, 141%, 纯度: 70%), 为黄色树胶状物, 将其直接

用于下一步。LCMS[M+1] 437。

[0742] 步骤3: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲醇(LL-4)

[0743] 在r.t (14℃)向粗LL-3 (800mg, ~1.3mmol) 在EtOAc/H₂O (2mL/8mL) (用氩气或氮气吹扫30min) 中的混悬液中加入Ru (对伞花烃) [(R,R) TsDPEN] (20mg, 0.031mmol, 10mg/mL EtOAc) 和甲酸钠 (1.30g, 19.1mmol, ~2.5mol/L H₂O)。将得到的黄色混合物在rt (14℃) 搅拌20h。LCMS显示原料耗尽, 检测到期望的化合物。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示形成2个主要斑点。用EtOAc (30mL×2) 萃取该混合物。将萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (630mg), 为棕色油状物。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的EtOAc 0-78%洗脱, 得到LL-4 (280mg, 50%), 为棕色固体。LCMS[M+1] 439; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.90 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 2H), 7.07 (br.s., 1H), 6.29 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.08 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.47 (dd, J=2.5, 6.0Hz, 1H), 5.10 (dd, J=2.4, 6.1Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.34 (dd, J=2.5, 5.0Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

[0744] 步骤4: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲醇(LL-5)的合成

[0745] 将LL-4 (70mg, 0.16mmol) 在二噁烷/NH₃·H₂O (2mL/2mL) 中的溶液在微波中在120℃加热20min。TLC (DCM:MeOH=10:1) 和LCMS显示原料耗尽, 新斑点出现。将该混合物真空浓缩, 得到粗产物 (90mg), 为黄色固体。通过制备型TLC (DCM:MeOH=15:1) 纯化粗产物, 得到LL-5 (38mg, 57%), 为白色固体。LCMS[M+1] 420; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.35 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.37-7.28 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.02 (br.s., 1H), 6.39 (d, J=4.3Hz, 1H), 6.13 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.39 (dd, J=3.1, 6.1Hz, 1H), 5.08 (dd, J=2.0, 6.3Hz, 1H), 4.75 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.25 (dd, J=2.0, 5.8Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

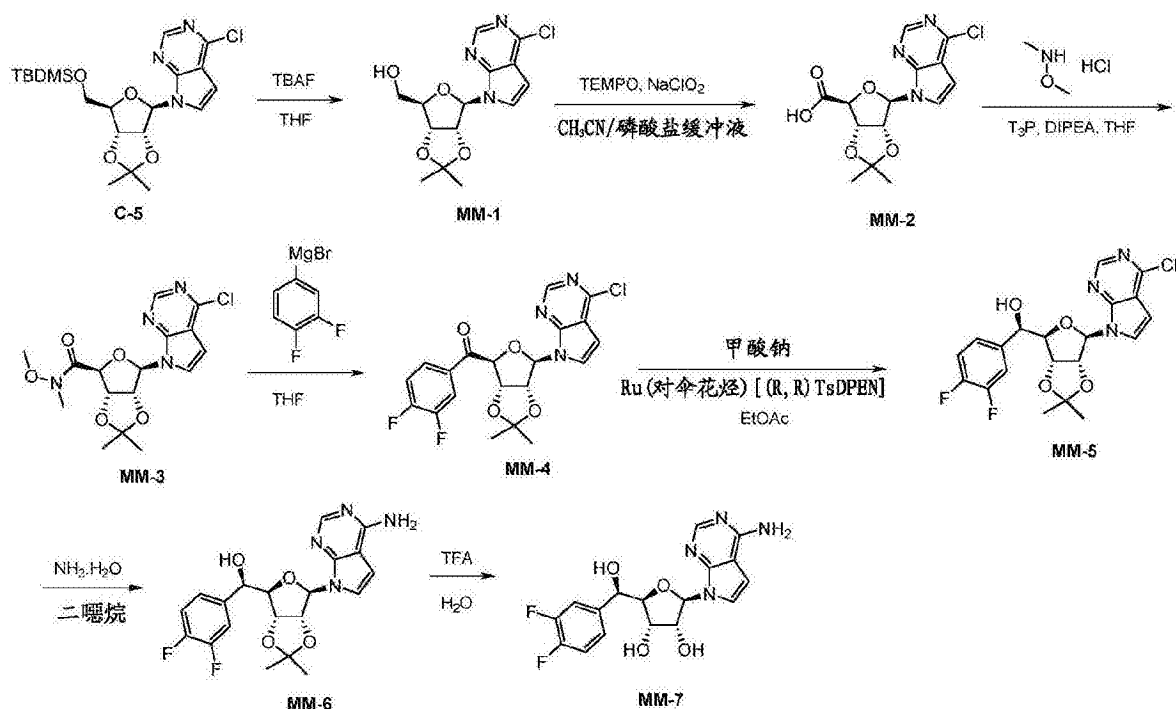
[0746] 步骤5: (2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(LL-6)的合成

[0747] 在(0℃)向LL-5 (110mg, 0.25mmol) 在H₂O (5mL) 中的混悬液中加入TFA (5mL)。将该混合物在rt (12℃) 搅拌2h。LCMS显示原料耗尽, 期望的产物澄清。将该混合物倾入20%K₂CO₃水溶液 (50mL), 用EtOAc (30mL×3) 萃取。用盐水 (50mL×2) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到LL-6 (40mg, 42%), 为白色固体。LCMS[M+1] 380; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26 (br.s., 1H), 6.75 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.42 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.14 (d, J=3.8Hz, 1H), 4.88 (br.s., 1H), 4.82-4.68 (m, 1H), 4.07 (d, J=4.3Hz, 2H)。

[0748] 实施例85: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(MM-7)

[0749] 方案MM

[0750]



[0751] 步骤1: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲醇 (MM-1) 的合成

[0752] 在rt (15℃) 向粗C-5 (32.5g, 66mmol) 在THF (325mL) 中的溶液中加入1M TBAF的THF溶液 (6.65mL, 6.65mmol)。将黄色溶液在rt (15℃) 搅拌1个周末。TLC (石油醚/EtOAc=8:1) 显示大量原料剩余。加入1M TBAF (6.65mL, 6.65mmol)。该混合物在rt (15℃) 搅拌24h。TLC显示大部分原料耗尽, 期望的斑点澄清。真空浓缩该混合物至100mL。用EtOAc (500mL) 稀释残余物, 用水 (200mL×2)、盐水 (200mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗MM-1 (22.5g, 100%), 为淡黄色油状物, 将其直接用于下一步。HNMR显示产物纯度为约80%。LCMS[M+1] 326; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.64 (s, 1H), 7.33 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.64 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.87 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.35 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.12 (dd, J=1.5, 6.0Hz, 1H), 4.50 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 3H)。

[0753] 步骤2: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸 (MM-2) 的合成

[0754] 在35℃向MM-1 (20g, 49mmol) 和TEMPO (3.07g, 19.6mmol) 在CH₃CN (200mL) 和磷酸盐缓冲液 (146mL, 0.67M, pH=6.7) 中的两相混合物中加入NaClO₂ (12.3g, 123mmol) 在水 (54mL) 中的溶液。将该混合物在35℃再搅拌16h。该混合物变成深色。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽。真空浓缩该混合物以除去CH₃CN, 其中形成沉淀。用1N HCl将该混合物调整至pH=2。通过过滤采集固体。将固体溶于EtOAc (50mL), 用盐水 (30mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩至干, 得到MM-2 (12g, 72%), 为白色固体。LCMS[M+1] 340; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.82 (br. s., 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.64-5.26 (m, 2H), 4.70 (d, J=1.5Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0755] 步骤3: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺 (MM-3) 的合成

[0756] 在rt (15℃) 向MM-2 (12g, 35.32mmol) 和N,0-二甲基羟基胺HCl (5.17g, 53.0mmol) 在THF (200mL) 中的混悬液中加入DIPEA (30mL, 172mmol) 和50% T3P (33.7g, 30.9mL, 53mmol)。添加DIPEA后, 该混合物变成红色。将得到的红色溶液在rt (15℃) 搅拌20h, 其中形成一些固体。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。真空浓缩该混合物以除去大部分THF。将残余物倾入水 (200mL), 用EtOAc (200mL×2) 萃取。用NaHCO₃水溶液 (100mL)、盐水 (200mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到MM-3 (12g, 88.7%), 为黄色树胶状物。LCMS[M+1] 383。

[0757] 步骤4: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (3,4-二氟苯基) 甲酮 (MM-4) 的合成

[0758] 在5℃向MM-3 (1.00g, 2.61mmol) 在干THF (10mL) 中的淡黄色溶液中加入溴化3,4-二氟苯基镁 (0.5M的THF溶液, 6.66mL, 3.33mmol)。添加后, 将该混合物在5℃搅拌1h。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好UV斑点和1周的UV斑点。用NH₄Cl水溶液 (20mL) 在冰浴中使该混合物猝灭, 用EtOAc (10mL×2) 萃取。用盐水 (10mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗MM-4 (1.34g, >100%), 为黄色树胶状物, 将其直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 8.46 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.29 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.14 (ddd, J=7.7, 8.6, 9.6Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.39 (d, J=0.8Hz, 1H), 5.71 (dd, J=2.1, 6.1Hz, 1H), 5.47 (d, J=5.5Hz, 1H), 5.37 (d, J=2.3Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)。

[0759] 步骤5: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (3,4-二氟苯基) 甲醇 (MM-5) 的合成

[0760] 在rt (20℃) 向粗MM-4 (1.34g, ~2.61mmol) 在EtOAc (8mL) 中的淡黄色溶液中加入2.5M甲酸钠水溶液 (41.8mL, 104mmol)。用N₂使该混合物起泡1h。加入Ru (对伞花烃) [(R,R) TsDPEN] (30mg, 0.047mmol)。用N₂起泡5min后, 将得到的黄色混合物在rt (20℃) 搅拌20h。LCMS显示大部分原料耗尽, 主峰为期望的化合物。用EtOAc (10mL×3) 萃取该混合物。用盐水 (10mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (1.4g)。HNMR显示两种异构体之比为约4:1。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用EtOAc/石油醚0-60%洗脱, 得到MM-5 (750mg, 65.6%), 为白色固体。LCMS[M+1] 438; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ_{ppm} 8.71 (s, 1H), 7.39 (dd, J=7.7, 11.7Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.71 (d, J=1.3Hz, 1H), 6.68 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.85 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.24 (t, J=5.7Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.93 (dd, J=1.3, 6.2Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。

[0761] 步骤6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (3,4-二氟苯基) 甲醇 (MM-6) 的合成

[0762] 将MM-5 (500mg, 1.14mmol) 在二噁烷/NH₃·H₂O (5mL/5mL) 中的溶液在120℃用微波加热20min。TLC (石油醚/EtOAc=3:1) 显示原料剩余。将该混合物在120℃用微波再加热40min。TLC显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。用EtOAc (5mL×3) 萃取该反应混合物。用盐水 (5mL) 洗涤萃取物, 用干燥Na₂SO₄, 真空浓缩, 干燥, 得到MM-6 (500mg, >100%), 为白色固

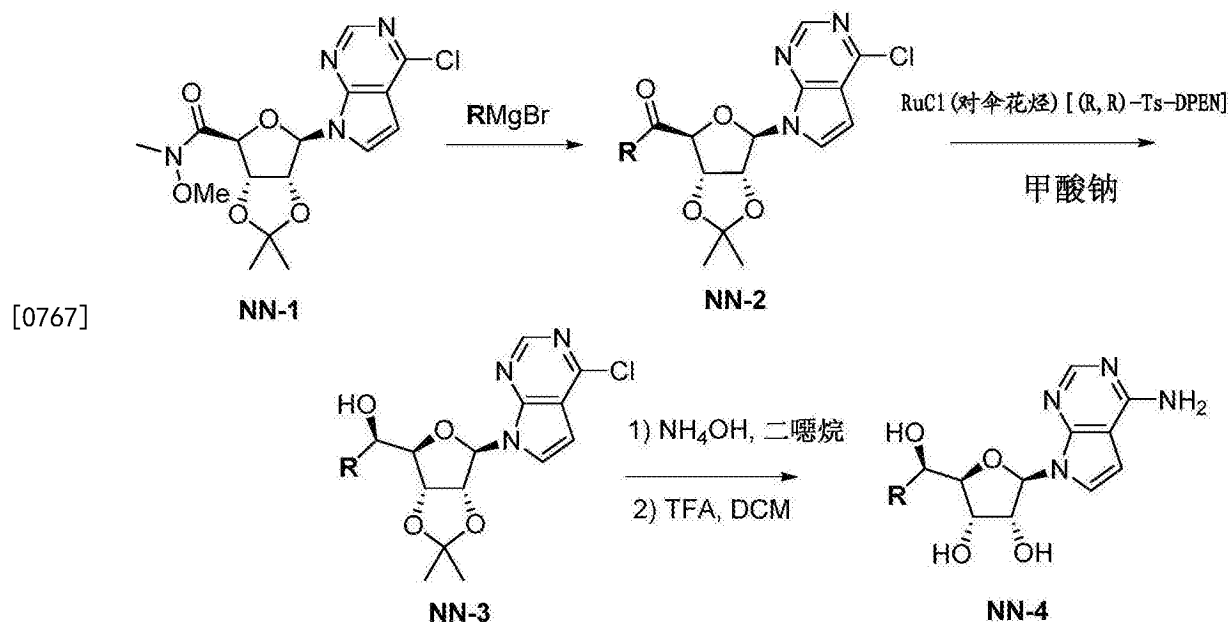
体。LCMS显示产物纯度为约94%。LCMS[M+1] 419。

[0763] 步骤7: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (MM-7) 的合成

[0764] 向化合物MM-6 (500mg, ~1.2mmol) 中加入TFA/H₂O (7mL/7mL, 冷却至0℃)。将得到的混悬液在rt搅拌1h。LCMS显示大部分原料耗尽, 主峰为期望的化合物。将该混合物倾入20% K₂CO₃ (30mL), 用EtOAc (20mL×3) 萃取。用盐水 (20mL×2) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (450mg)。使粗产物从EtOAc (20mL) 和戊烷 (20mL) 中重结晶, 得到产物MM-7 (380mg, 84%), 为白色固体。LCMS[M+23] 401; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.06 (s, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.34 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.74 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.23 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.04 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.9Hz, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 2H)

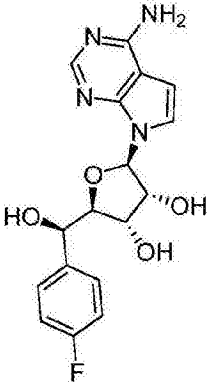
[0765] 实施例86-88

[0766] 方案NN

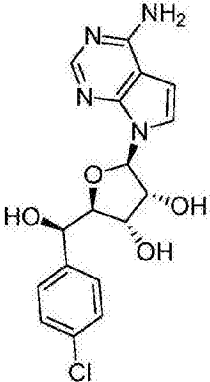
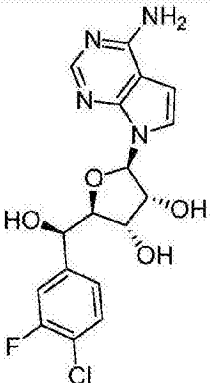


[0768] 方案NN中实施例86-88的合成按照与实施例85 (方案MM) 步骤4-7类似的步骤、采用适合的格氏试剂进行。

[0769]

实施例	结构	MW	IUPAC
86		383 [M+23]	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.45 (dd, J=5.6, 8.4Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.20-7.06 (m, 4H), 6.64 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.22 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.00 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H)

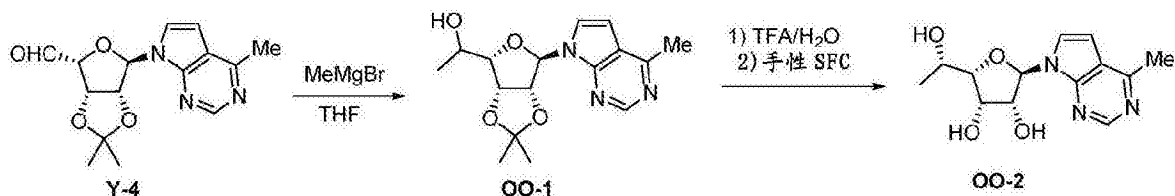
[0770]

87		377 [M+1]	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氯苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.33 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.71 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.91 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.22 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.02 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.82 (t, J=3.8Hz, 1H), 4.67-4.60 (m, 1H), 4.02 (d, J=4.3Hz, 2H)
88		395 [M+1]	(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.06 (s, 1H), 7.54 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (d, J=10.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.13 (br. s., 2H), 6.81 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.24 (d, J=7.0Hz, 1H), 5.06 (d, J=3.8Hz, 1H), 4.84 (t, J=3.6Hz, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 2H)

[0771] 实施例89: (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇 (00-2)

[0772] 方案00

[0773]



[0774] 步骤1: 1-((3aR,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇 (Y-7) 的合成

[0775] 将放入25mL烧瓶的CeCl₃真空加热至150℃1h。然后将烧瓶冷却至rt,冷却至0℃。加入THF (8mL) 和MeMgBr (1.8mL, 3M), 将该混合物在0℃搅拌30mins。滴加Y-4 (400mg,

1.0mmol) 在THF中的溶液。LCMS显示约30%的原料剩余。用NH₄Cl使该混合物猝灭。用H₂O和EtOAc稀释该混合物。浓缩有机层,得到粗00-1 (420mg, 97%), 为油状物。LCMS[M+1] 320。

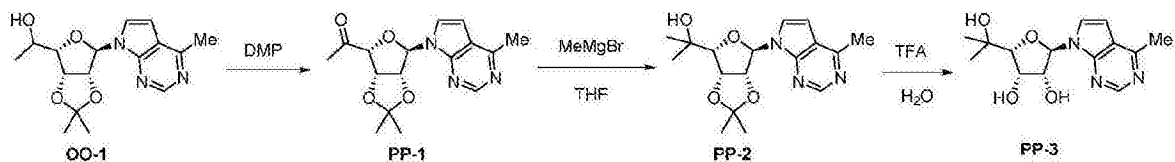
[0776] 步骤2-3: (2S, 3S, 4R, 5R) -2-((S)-1-羟基乙基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(00-2)的合成

[0777] 将00-1 (50mg, 0.16mmol) 在TFA/H₂O (2mL/2mL) 中的溶液在20℃搅拌24h。TLC DCM: MeOH=10:1显示反应完成。浓缩该溶液,得到44mg, 100%, 为油状物。LCMS[M+1] 280。通过手性SFC分离期望的化合物00-2。LCMS[M+1] 280; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.86 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.32 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.90 (dd, J=4.4, 7.4Hz, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.29 (dd, J=3.0, 7.5Hz, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.25 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[0778] 实施例90: 2-((3aR, 4R, 6R, 6aR) -2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-醇(PP-3)

[0779] 方案PP

[0780]



[0781] 步骤1: 1-((3aS, 4R, 6R, 6aR) -2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-酮(PP-1)

[0782] 向00-1 (420mg, 1.32mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中加入DMP (669mg, 1.2mmol)。将该溶液在25℃搅拌1h, 其中形成大量固体。反应体系的颜色变成红色。TLC DCM/EtOAc=1:1显示反应完成。用在4mL NaHCO₃中的1.0g Na₂S₂O₃使该混合物猝灭。将该混合物在25℃搅拌2min。浓缩有机层,得到粗固体,通过快速柱用EtOAc/DCM 0~50%纯化,得到PP-1 (270mg, 64.7%), 为白色固体。LCMS[M+1] 318。

[0783] 步骤2: 2-((3aR, 4R, 6R, 6aR) -2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)丙-2-醇(PP-2)

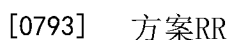
[0784] 向PP-1 (100mg, 0.315mmol) 在THF (2mL) 中的溶液中加入MeMgBr (0.42mL, 1.26mmol, 3M的Et₂O溶液), 用干冰/丙酮浴冷却。添加后,将该混合物在0℃搅拌10min。形成大量固体,然后变澄清。TLC DCM:EtOAc=1:1显示反应完成。用0.3mL NH₄Cl使该混合物猝灭。用EtOAc萃取该混合物。浓缩EtOAc层,得到PP-2 (100mg, 95%), 为无色油状物。LCMS[M+1] 334。

[0785] 步骤3: (2R, 3S, 4R, 5R) -2-(2-羟基丙-2-基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(PP-3)

[0786] 向PP-2 (100mg, 0.3mmol) 在H₂O (1mL) 中的混合物中加入TFA (1mL)。将该溶液在25℃搅拌24h。TLC (DCM:MeOH=10:1) 显示反应完成。浓缩该溶液,得到粗油状物,通过制备型-HPLC纯化,得到PP-3。LCMS[M+1] 294; ¹H NMR (400MHz, D₂O) δppm 8.49 (s, 1H), 7.55 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.24 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.84 (dd, J=4.1, 8.2Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.27 (d, J=3.0Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。

[0787] 实施例91: (3,4-二氟苯基)((2S, 3S, 4R, 5R) -3,4-二羟基-5-(4-甲基-7H-吡咯并

[0788] 方案QQ



氟甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(RR-3)的合成

[0798] 将RR-1(190mg,0.453mmol)溶于2mL TFA,加入2mL H₂O,在rt搅拌30min。浓缩该反应体系,然后通过SFC与Chiralpak IC-3 4.6×100mm 3u柱与20%MeOH/DEA以120巴和4mL/min纯化,得到19.96mg(RR-2)和59.05mg(RR-3),为白色固体。

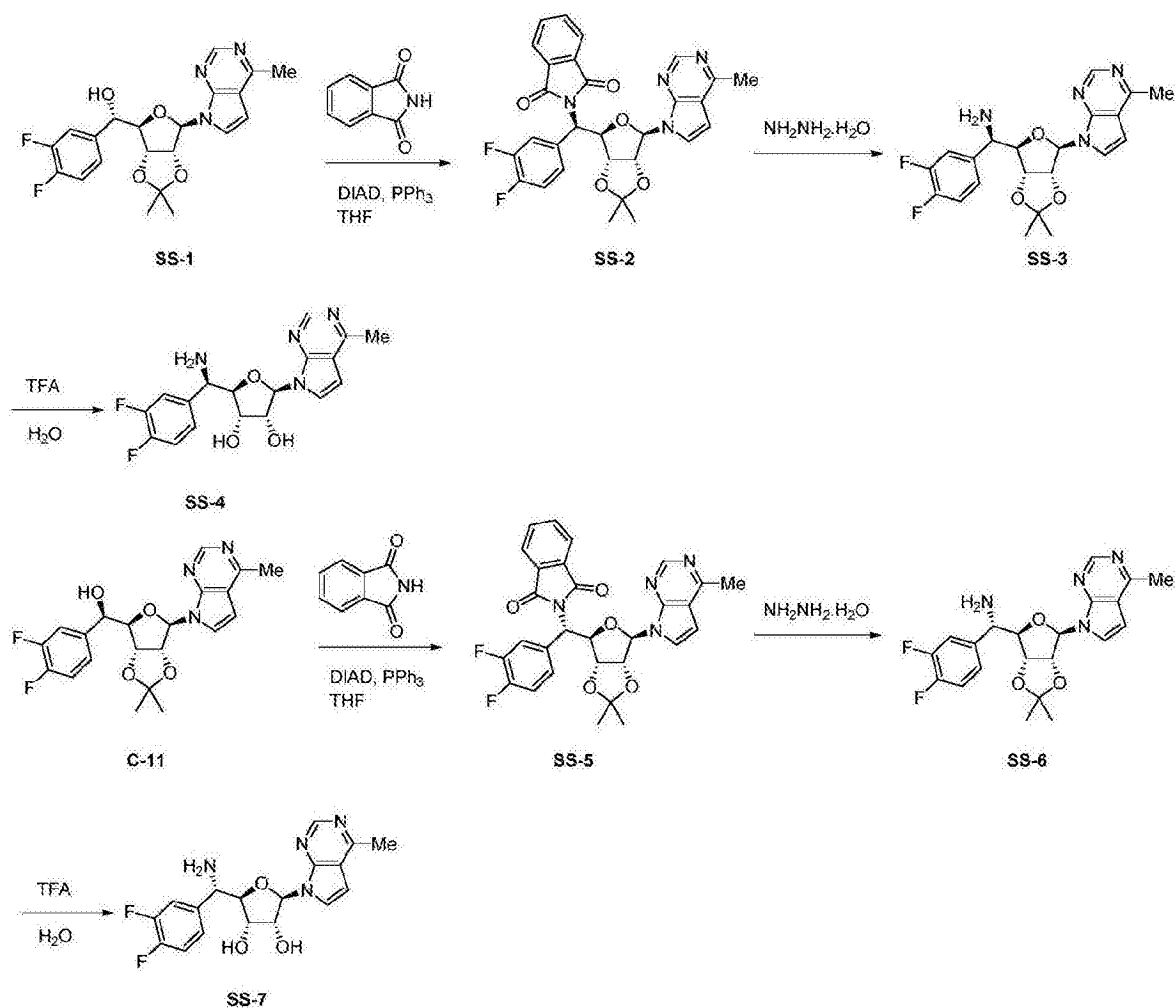
[0799] RR-2-LCMS[M+1]380;¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δppm 2.67(s,3H) 4.13-4.20(m,1H) 4.20-4.29(m,1H) 4.47(q,J=5.50Hz,1H) 5.38(d,J=5.06Hz,1H) 5.54(d,J=6.38Hz,1H) 5.80-5.90(m,1H) 6.26(d,J=6.16Hz,1H) 6.84(d,J=3.74Hz,1H) 7.24-7.32(m,1H) 7.40-7.54(m,2H) 7.71(d,J=3.74Hz,1H) 8.67(s,1H)。

[0800] RR-3-LCMS[M+1]380;¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δppm 2.65(s,3H) 4.21-4.30(m,2H) 4.54-4.60(m,1H) 5.48(d,J=4.40Hz,1H) 5.51(d,J=6.60Hz,1H) 5.74-5.84(m,1H) 6.21(d,J=6.82Hz,1H) 6.77(d,J=3.74Hz,1H) 7.21-7.29(m,1H) 7.36-7.43(m,1H) 7.43-7.49(m,1H) 7.62(d,J=3.74Hz,1H) 8.64(s,1H)。

[0801] 实施例94:(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-氨基(3,4-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(SS-4)

[0802] 方案SS

[0803]



[0804] 步骤1:2-((R)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)异吲哚

啉-1,3-二酮(SS-2)的合成

[0805] 在圆底烧瓶中加入SS-1(方案SS)(100mg,0.240mmol)、苯邻二甲酰亚胺(53mg,0.359mmol)、三苯膦(94.3mg,0.359mmol)、THF(1.20mL,0.2M)。用冰浴将该混合物冷却至0℃。滴加DIAD(0.074mL,0.359mmol),在室温搅拌16h。用EtOAc和水(各30mL)稀释该反应体系。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。用水和盐水洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状物。通过ISCO 12g柱金(column gold)0-100%EtOAc/庚烷纯化粗物质,得到SS-2(84mg,64%)。LCMS[M+1]547;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.91(s,1H),7.87(dd,J=3.0,5.4Hz,2H),7.76-7.65(m,2H),7.14(d,J=3.7Hz,2H),7.03-6.82(m,2H),6.54(d,J=3.7Hz,1H),6.16(d,J=1.6Hz,1H),5.80-5.67(m,1H),5.54-5.38(m,2H),5.16(dd,J=3.9,6.3Hz,1H),2.74(s,3H),1.61(s,3H),1.29(s,3H)。

[0806] 步骤2:(R)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲胺(SS-3)的合成

[0807] 在圆底烧瓶中加入在EtOH(2mL)和水合肼(1.50mL,30.7mmol)中的SS-2(84mg,0.15mmol)。将该反应体系在r.t.搅拌16h。LCMS显示期望的产物。浓缩该反应体系,通过制备型HPLC纯化,得到白色固体SS-3(50mg,78%)。LCMS[M+1]417;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.74(s,1H),7.38-7.29(m,1H),7.25-7.14(m,3H),6.63(d,J=3.8Hz,1H),5.96(d,J=3.8Hz,1H),5.42-5.35(m,1H),5.31(dd,J=3.8,6.7Hz,1H),4.55(d,J=3.8Hz,1H),4.47(t,J=3.7Hz,1H),2.76(s,3H),1.57(s,3H),1.34(s,3H)。

[0808] 步骤3:(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-氨基(3,4-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(SS-4)的合成

[0809] 在小瓶中加入SS-3、TFA(1mL)和水(1mL),在r.t.搅拌16h。LCMS显示完全脱保护。浓缩,用1g SCX柱纯化游离碱,首先用MeOH冲洗,然后是10%7N NH₃/MeOH,得到产物。冻干,得到白色固体,得到SS-4(6mg,80%)。LCMS 377[M+1];¹H NMR(400MHz,MeOD) δppm 8.56(s,1H),7.32(d,J=3.7Hz,1H),7.28-7.17(m,1H),7.16-7.05(m,2H),6.70(d,J=3.7Hz,1H),6.08(d,J=5.0Hz,1H),4.60(t,J=5.3Hz,1H),4.29(t,J=4.9Hz,1H),4.18(d,J=2.4Hz,2H),2.71(s,3H)。

[0810] 实施例95:(2R,3S,4R,5R)-2-((S)-氨基(3,4-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(SS-7)

[0811] 步骤1:2-((S)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)异吲啉啉-1,3-二酮(SS-5)的合成

[0812] 在圆底烧瓶中加入在THF(1.20mL,0.2M)中的C-11(方案SS)(100mg,0.240mmol)、苯邻二甲酰亚胺(53mg,0.359mmol)、三苯膦(94.3mg,0.359mmol)。用冰浴将该混合物冷却至0℃。滴加DIAD(0.074mL,0.359mmol),在室温搅拌16小时。用EtOAc和水(各30mL)稀释该反应体系。用EtOAc(3×20mL)萃取水层。用水和盐水洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到油状物。通过ISCO 12g柱金0-100%EtOAc/庚烷纯化粗物质,得到SS-5(32mg,24%)。LCMS[M+1]547;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.85(s,1H),7.69-7.60(m,4H),7.56-7.48(m,1H),7.39-7.32(m,1H),7.23-7.12(m,1H),7.11(d,J=3.7Hz,1H),6.53(d,J=3.7Hz,1H),6.15(d,J=1.3Hz,1H),5.63-5.56(m,2H),5.52-5.44(m,1H),5.10-4.99(m,

1H), 2.77 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

[0813] 步骤2: (S)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲胺(SS-6)的合成

[0814] 在圆底烧瓶中加入在SS-5 (32mg, 0.059mmol)、EtOH (1.17mL, 0.05M) 和水合肼 (0.570mL, 11.7mmol)。将该反应体系在r.t.搅拌16h。LCMS显示期望的产物形成。浓缩该反应体系, 得到油状物, 得到SS-6 (24mg, 98%)。LCMS[M+1] 417。

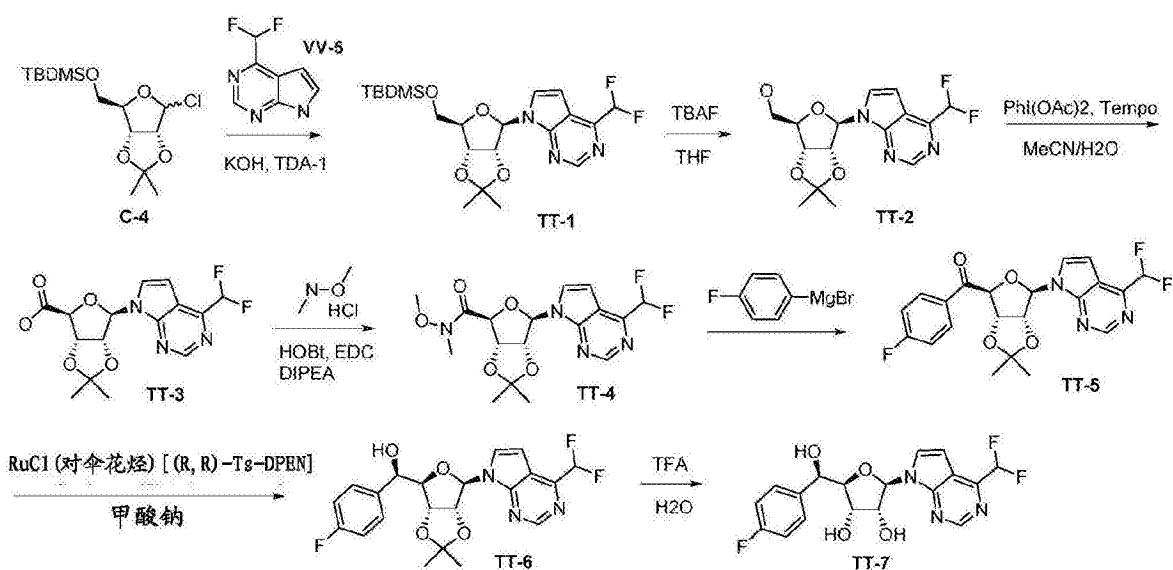
[0815] 步骤3: (2R,3S,4R,5R)-2-((S)-氨基(3,4-二氟苯基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(SS-7)的合成

[0816] 在包含SS-6 (24mg, 0.059mmol) 的圆底烧瓶中加入TFA (1mL) 和水 (1mL)。将该反应体系在r.t.搅拌16小时。LCMS显示完全脱保护。然后浓缩该反应体系, 通过SCX柱纯化, 首先用MeOH洗脱, 然后用10% 7N NH₃/MeOH溶液洗脱, 得到产物。通过SFC纯化, 得到白色固体(SS-7) (3mg, 10%)。LCMS[M+1] 377; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.56 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J=4.3Hz, 2H), 6.67 (d, J=3.5Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.61 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H)。

[0817] 实施例96: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(TT-7)

[0818] 方案TT

[0819]



[0820] 步骤1: 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(TT-1)的合成

[0821] 按照与实施例9(方案C)步骤4类似的步骤、采用4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-5), 生成TT-1。LCMS[M+1] 456; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.95 (s, 1H) 7.67 (d, J=3.79Hz, 1H) 6.63-6.96 (m, 2H) 6.49 (d, J=3.06Hz, 1H) 5.08 (dd, J=6.24, 3.06Hz, 1H) 4.97 (dd, J=6.24, 2.93Hz, 1H) 4.37 (q, J=3.26Hz, 1H) 3.90 (dd, J=11.25, 3.42Hz, 1H) 3.82 (dd, J=11.25, 3.55Hz, 1H) 1.67 (s, 3H) 1.40 (s, 3H) 0.89-0.92 (m, 9H) 0.08 (d, J=1.71Hz, 6H)。

[0822] 步骤2: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,

2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲醇 (TT-2) 的合成

[0823] 按照与实施例9(方案C) 步骤6类似的步骤、采用TT-1,生成TT-2。LCMS[M+1] 342; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.92 (s, 1H) 7.44 (d, J=3.67Hz, 1H) 6.64-6.96 (m, 2H) 5.96 (d, J=4.77Hz, 1H) 5.28 (t, J=5.38Hz, 1H) 5.14 (dd, J=6.11, 1.83Hz, 1H) 4.51 (d, J=1.83Hz, 1H) 3.99 (dd, J=12.47, 1.83Hz, 1H) 3.84 (dd, J=12.47, 2.20Hz, 1H) 1.66 (s, 3H) 1.39 (s, 3H)。

[0824] 步骤3: (3aS, 4S, 6R, 6aR) -6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸 (TT-3) 的合成

[0825] 按照与实施例9(方案C) 步骤7类似的步骤、采用TT-2,生成TT-3。LCMS[M+1] 356。

[0826] 步骤4: (3aS, 4S, 6R, 6aR) -6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) -N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺 (TT-4) 的合成

[0827] 按照与实施例9(方案C) 步骤8类似的步骤、采用TT-3,生成TT-4。LCMS[M+1] 399; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.93 (s, 1H) 7.81 (br. s., 1H) 6.64-6.97 (m, 3H) 5.19-5.31 (m, 3H) 3.71 (s, 3H) 3.20 (s, 3H) 1.69 (s, 3H) 1.42 (s, 3H)。

[0828] 步骤5: ((3aS, 4S, 6R, 6aR) -6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (4-氟苯基) 甲酮 (TT-5) 的合成

[0829] 按照与实施例9(方案C) 步骤9类似的步骤、采用溴化(4-氟苯基) 镁和TT-4,生成TT-5。LCMS[M+1] 434; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.76 (s, 1H) 7.78-7.86 (m, 2H) 7.39 (d, J=3.67Hz, 1H) 7.01 (t, J=8.68Hz, 2H) 6.57-6.88 (m, 2H) 6.48 (s, 1H) 5.71 (dd, J=6.11, 2.08Hz, 1H) 5.48 (d, J=5.62Hz, 1H) 5.43 (d, J=2.20Hz, 1H) 1.71 (s, 3H) 1.46 (s, 3H)。

[0830] 步骤6: (R) - ((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) -2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (4-氟苯基) 甲醇 (TT-6) 的合成

[0831] 按照与实施例9(方案C) 步骤10类似的步骤、采用TT-5,生成TT-6。LCMS[M+1] 436。

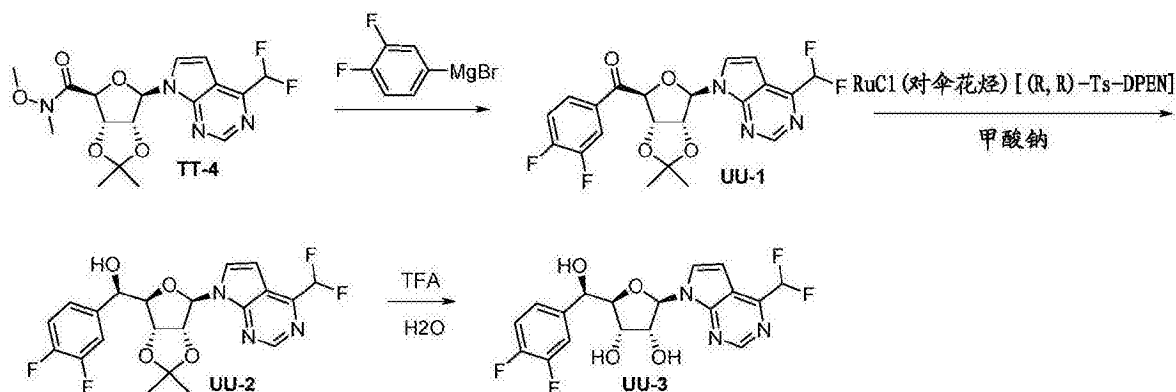
[0832] 步骤7: (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) -5-((R) - (4-氟苯基) (羟基) 甲基) 四氢呋喃-3,4-二醇 (TT-7) 的合成

[0833] 按照与实施例9(方案C) 步骤11类似的步骤、采用TT-6,生成TT-7。LCMS[M+1] 396; ¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δppm 8.86 (s, 1H) 8.00 (br. s., 1H) 7.36 (t, J=6.60Hz, 2H) 7.00-7.27 (m, 3H) 6.80 (br. s., 1H) 6.20 (d, J=7.70Hz, 1H) 5.88 (br. s., 1H) 5.28 (d, J=6.60Hz, 1H) 5.09 (br. s., 1H) 4.70-4.77 (m, 1H) 4.48-4.55 (m, 1H) 4.09 (br. s., 1H) 3.96 (d, J=5.06Hz, 1H)。

[0834] 实施例97: (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d] 嘧啶-7-基) -5-((R) - (3,4-二氟苯基) (羟基) 甲基) 四氢呋喃-3,4-二醇 (UU-3)

[0835] 方案UU

[0836]



[0837] 步骤1: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲酮(UU-1)的合成

[0838] 按照与实施例9(方案C)步骤9类似的步骤、采用TT-4和溴化(3,4-二氟苯基)镁,生成UU-1。LCMS[M+1] 452; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.76(s, 1H) 7.54-7.66(m, 2H) 7.36(d, J=3.67Hz, 1H) 7.05-7.14(m, 1H) 6.53-6.88(m, 2H) 6.46(s, 1H) 5.74(dd, J=6.05, 2.14Hz, 1H) 5.50(d, J=6.11Hz, 1H) 5.36(d, J=2.20Hz, 1H) 1.71(s, 3H) 1.47(s, 3H)。

[0839] 步骤2: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲醇(UU-2)的合成

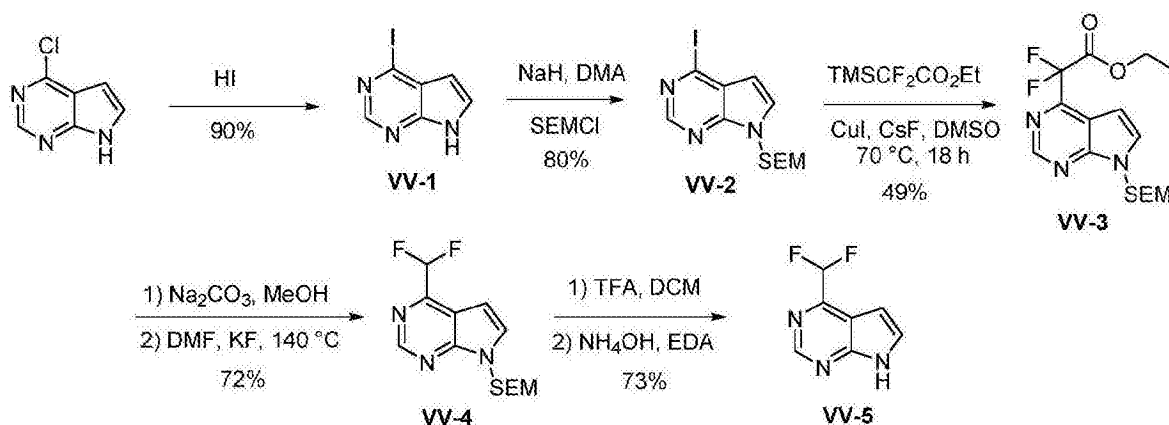
[0840] 按照与实施例9(方案C)步骤10类似的步骤、采用UU-1,生成UU-2。LCMS[M+1] 454。

[0841] 步骤3: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(UU-3)的合成

[0842] 按照与实施例9(方案C)步骤11类似的步骤、采用UU-2,生成UU-3。LCMS[M+1] 414; ¹H NMR(700MHz, DMSO-d₆) δppm 8.94(s, 1H) 8.09(d, J=3.30Hz, 1H) 7.39-7.45(m, 1H) 7.33-7.39(m, 1H) 7.13-7.33(m, 2H) 6.88(br.s., 1H) 6.28(d, J=7.70Hz, 1H) 6.08(d, J=4.62Hz, 1H) 5.37(d, J=6.82Hz, 1H) 5.19(d, J=4.18Hz, 1H) 4.82(t, J=4.51Hz, 1H) 4.54-4.64(m, 1H) 4.16(br.s., 1H) 4.03(d, J=5.06Hz, 1H)。

[0843] 方案VV

[0844]



[0845] 步骤1: 4-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-1)

[0846] 用冰浴冷却氢碘酸(10mL),然后分5部分加入4-氯-7H-吡咯并[2,3D]嘧啶(565mg, 3.68mmol)。将黄色浆液温热至rt,搅拌18h。过滤该混合物,用水冲洗固体,然后高真空干燥,得到1230mg(90%)4-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-1),为HI盐。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.69(br.s., 1H), 8.53(s, 1H), 7.73(dd, J=2.4, 3.4Hz, 1H), 6.42(dd, J=1.8, 3.5Hz, 1H); LCMS[M+1] 246。

[0847] 步骤2: 4-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-2)

[0848] 将氢化钠分散液(351mg, 8.77mmol, 60%)混悬于DMA(10mL),然后用冰浴冷却。作为在DMA中的溶液(10mL)滴加4-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-1)(1.79g, 7.31mmol),在冰浴中持续搅拌20min。作为在DMA中的溶液(5mL)滴加SEMCL(1350mg, 7.31mmol, 1.44mL),将该反应体系缓慢地温热至rt,总计搅拌2.5h。用水小心地使该反应体系猝灭,然后用EtOAc(2×20)萃取。用盐水(25mL)洗涤合并的萃取物,然后干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。通过柱色谱法、采用ISCO和40g Si柱与0-40%EtOAc/Hep纯化粗残余物,得到2.2g(80%)4-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-2)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.52(s, 1H), 7.83(d, J=3.7Hz, 1H), 6.43(d, J=3.7Hz, 1H), 5.61(s, 2H), 3.51(t, J=7.9Hz, 2H), 0.82(t, J=7.9Hz, 2H), -0.11(s, 9H); LCMS[M+1] 376。

[0849] 步骤3: 2,2-二氟-2-(7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙基酯(VV-3)

[0850] 向小瓶中加入4-碘-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-2)(2000mg, 5.329mmol)、碘化亚铜(I)(1220mg, 6.40mmol)和氟化钾(433mg, 7.46mmol)。封盖小瓶,用氮气吹扫,然后加入DMSO(10.7mL, c=0.5M)和二氟(三甲基甲硅烷基)乙酸乙基酯(2160mg, 10.7mmol, 1.74mL)。将该反应体系加热至70℃18h,然后用水(10mL)和EtOAc(30mL)稀释。通过C盐床过滤该混合物,发然后分离各层,干燥有机相(MgSO₄),过滤并浓缩。通过柱色谱法、采用ISCO和24g Si柱与0-70%EtOAc/Hep纯化粗残余物,得到975mg(49%)2,2-二氟-2-(7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙基酯(VV-3)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.96(s, 1H), 8.01(d, J=3.7Hz, 1H), 6.93-6.72(m, 1H), 5.70(s, 2H), 4.36(q, J=7.1Hz, 2H), 3.54(t, J=7.9Hz, 2H), 1.22(t, J=7.1Hz, 3H), 0.82(t, J=8.0Hz, 2H), -0.11(s, 9H); LCMS[M+1] 372。

[0851] 步骤4: 4-(二氟甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-4)

[0852] 在rt向2,2-二氟-2-(7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酸乙基酯(VV-3)(96.0mg, 0.26mmol)在MeOH(1mL)中的溶液中加入碳酸钠(100mg, 1mmol, 0.5mL, 2.0M)。在添加碱时,形成沉淀。将该反应体系在rt搅拌1h,然后浓缩。将残余物溶于水(15mL),然后用1N HCl将pH调整至4,用EtOAc(2×15)萃取。干燥合并的萃取物(MgSO₄),过滤并浓缩。将得到的固体溶于DMF(2.0mL, c=0.086M),加入氟化钾(93.8mg, 1.61mmol)。将该反应体系加热至140℃40min。用水稀释该混合物,用EtOAc(2×20mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,然后干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到56mg(72%)4-(二氟甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(VV-4)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.95(s, 1H), 7.93(d, J=3.7Hz, 1H), 7.45-7.04(m, 1H), 6.91-

6.73 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.64–3.43 (m, 2H), 0.82 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), -0.10 (s, 9H); LCMS [$M+1$] 300。

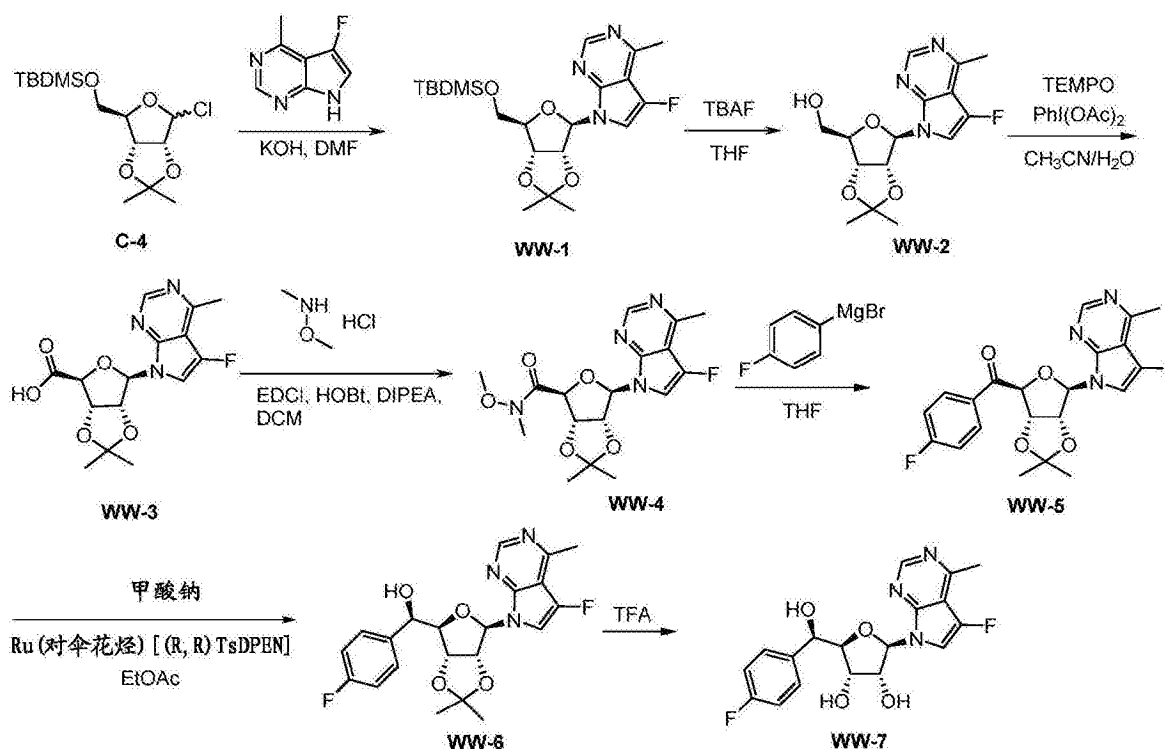
[0853] 步骤5: 4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (VV-5)

[0854] 向4-(二氟甲基)-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (VV-4) (56mg, 0.19mmol) 在DCM (1mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (740mg, 6.5mmol, 0.50mL)。将该反应体系在rt搅拌4h, 然后浓缩, 高真空干燥。将黄色固体溶于MeOH (1mL), 然后加入氢氧化铵 (328mg, 2.62mmol, 0.364mL) 和乙二胺 (5.63mg, 0.0935mmol)。将该反应体系在rt搅拌2h, 然后浓缩。用水稀释残余物, 用1N HCl将pH调整至7, 然后用DCM (3×15mL) 萃取。用盐水洗涤合并的有机萃取物, 然后干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到23.0mg (73%) 4-(二氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (VV-5)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.51 (br. s., 1H), 8.86 (s, 1H), 7.76 (br. s., 1H), 7.18 (t, $J=54.2\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H); LCMS [$M+1$] 170。

[0855] 实施例98: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (WW-7)

[0856] 方案WW

[0857]



[0858] 步骤1: 7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (WW-1) 的合成

[0859] 将5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 22 (2012) 7742–7747) 按照与方案C中步骤4类似的方法用于生成WW-1。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.76 (s, 1H), 7.26 (br. s., 1H), 6.46 (br. s., 1H), 5.02–4.89 (m, 2H), 4.33 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 3.91–3.76 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.13–0.04 (m, 6H)。

[0860] 步骤2: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲醇(WW-2)

[0861] 本合成按照与方案C中步骤6类似的脱保护方法、采用WW-1,生成WW-2。LCMS[M+1] 324。

[0862] 步骤3: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸(WW-3)

[0863] 本合成按照与方案C中步骤7类似的脱保护方法、采用WW-2,生成WW-3。

[0864] 步骤4: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺(WW-4)

[0865] 本合成按照与方案C中步骤8类似的酰胺形成方法、采用WW-3,生成WW-4。

[0866] 步骤5: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (4-氟苯基) 甲酮(WW-5)

[0867] 本合成按照与方案C中步骤9类似的格氏加成方法、采用WW-4和溴化(4-氟苯基) 镁,生成WW-5。

[0868] 步骤6: (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) (4-氟苯基) 甲醇(WW-6)

[0869] 本合成按照与方案C中步骤10类似的还原方法、采用WW-5,生成WW-6。LCMS[M+1] 418。

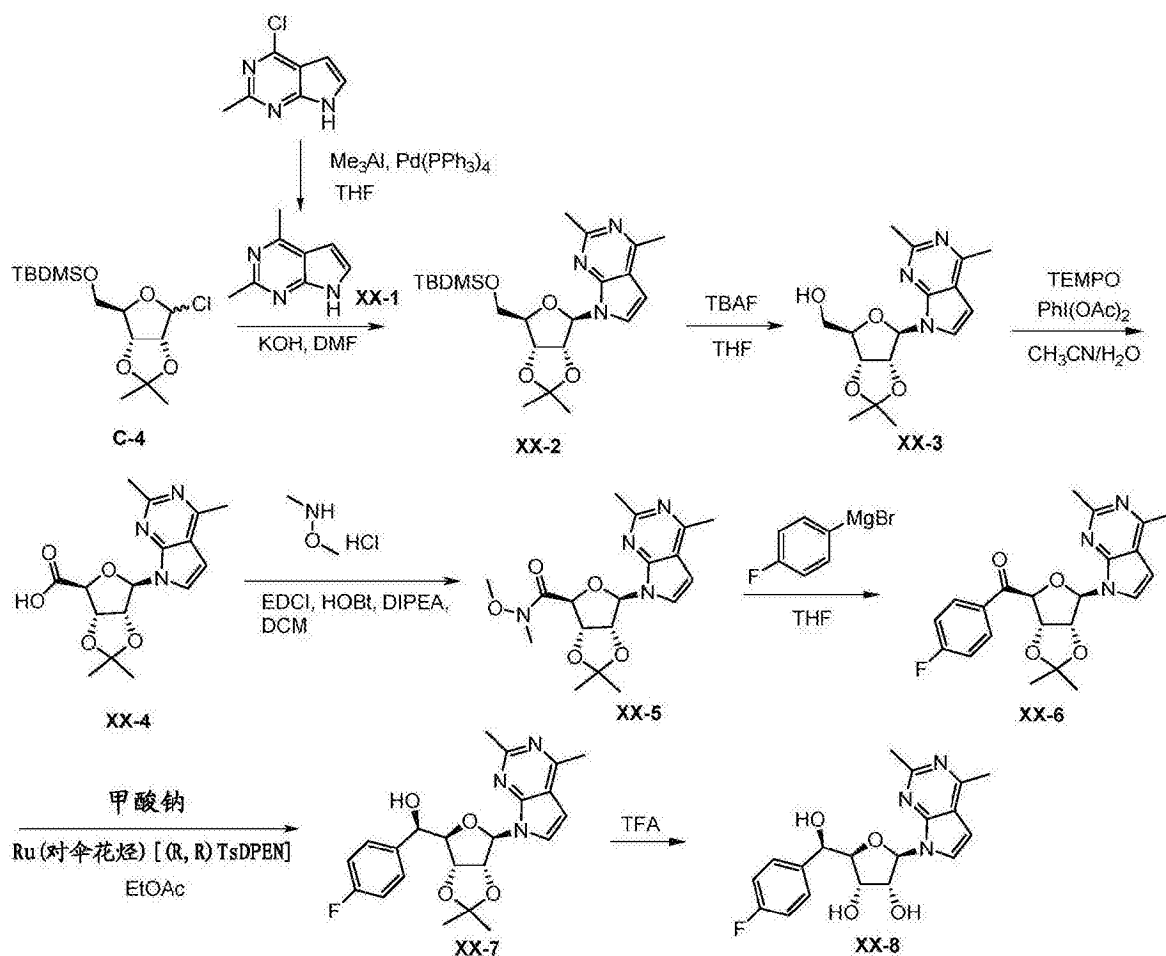
[0870] 步骤7: (2R,3R,4S,5R)-2-(5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(WW-7)

[0871] 本合成按照与方案C中步骤11类似的脱保护方法、采用WW-6,生成WW-7。LCMS[M+1] 378; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.71 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (dd, J=5.9, 8.4Hz, 2H), 7.14 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.24 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.96 (d, J=4.3Hz, 1H), 5.34 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.16 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.78 (t, J=5.0Hz, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.4Hz, 1H), 3.99 (d, J=5.3Hz, 1H), 2.73 (s, 3H)。

[0872] 实施例99: (2R,3R,4S,5R)-2-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(XX-8)

[0873] 方案XX

[0874]



[0875] 步骤1: 2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (XX-1) 的合成

[0876] 向 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (517mg, 0.448mmol) 中加入 4-氯-2-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57, 1097-1110) (1.5g, 8.95mmol) 在干 THF (15mL) 中的溶液。用 N_2 给该混悬液脱气 4 次。在冰-水冷却时向上述混合物中加入 2M 三甲基铝溶液 (8.95mL, 17.9mmol), 添加后, 将该黄色溶液在 80°C 加热 16h。TLC (DCM/MeOH=20:1) 显示原料完全耗尽, 形成主斑点。用在冰水中冷却的罗谢尔盐 (15mL) 极为小心地使该混合物猝灭, 生成大量气体, 然后用水和 EtOAc 稀释, 通过 C 盐过滤该溶液。再用 EtOAc (6mL $\times$ 3) 萃取水相。将萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗产物, 通过快速 biotage 纯化, 用 DCM/MeOH=1-5% 洗脱, 得到 XX-1 (0.9g, 68.3%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.74 (br. s., 1H), 7.35 (br. s., 1H), 6.54 (br. s., 1H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[0877] 步骤2: 7-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (XX-2) 的合成

[0878] 将 2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (XX-1) 用于与方案 C 中步骤 4 类似的方法, 生成 XX-2。

[0879] 步骤3: ((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲醇 (XX-3) 的合成

[0880] 本合成按照与方案C中步骤6类似的脱保护方法、采用XX-2,生成XX-3。LCMS[M+1] 320。

[0881] 步骤4: (3aS,4S,6R,6aR) -6-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸(XX-4)的合成

[0882] 本合成按照与方案C中步骤7类似的氧化方法、采用XX-3,生成XX-4。LCMS[M+1] 334。

[0883] 步骤5: (3aS,4S,6R,6aR) -6-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺(XX-5)的合成

[0884] 本合成按照与方案C中步骤8类似的酰胺形成方法、采用XX-4,生成XX-5。

[0885] 步骤6: ((3aS,4S,6R,6aR) -6-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲酮(XX-6)的合成

[0886] 本合成按照与方案C中步骤9类似的格氏加成方法、采用XX-5和溴化(4-氟苯基)镁,生成XX-6。

[0887] 步骤7: (R)-((3aR,4R,6R,6aR) -6-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲醇(XX-7)的合成

[0888] 本合成按照与方案C中步骤10类似还原方法、采用XX-6,生成XX-7。LCMS[M+1] 414。

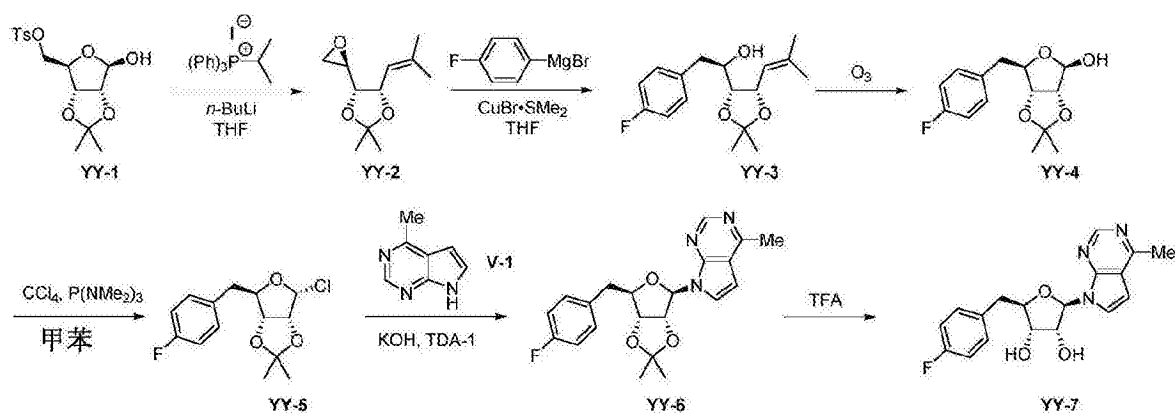
[0889] 步骤8: (2R,3R,4S,5R) -2-(2,4-二甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(XX-8)的合成

[0890] 本合成按照与方案C中步骤11类似的方法、采用XX-7,生成XX-8。LCMS[M+1] 374; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.68 7.67 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.71-6.70 (m, 1H), 6.20-6.19 (m, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.27-5.26 (m, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.11-4.10 (m, 1H), 4.01-4.00 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)。

[0891] 实施例100: (2R,3S,4R,5R) -2-(4-氟苄基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(YY-7)

[0892] 方案YY

[0893]



[0894] 步骤1: (4S,5S) -2,2-二甲基-4-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-5-((R)-环氧乙烷-2-基)-1,3-二氧戊环(YY-2)的合成

[0895] 向安装有磁搅拌棒和在干燥器中冷却的烘干圆底烧瓶中加入三苯基异丙基磷鎓碘化物 (13.2g, 30.6mmol) 和 THF (23mL)。将该溶液冷却至 0℃, 然后滴加正丁基锂 (12mL, 30mmol, 2.5M 的己烷溶液)。将该反应体系在 0℃ 搅拌 15 分钟, 此时得到内鎓盐的深红色溶液。向内鎓盐的溶液中加入粗 YY-1 (Tetrahedron Letters, 1992, 33, 3567) (4.58g), 其为在 THF 中的溶液 (15mL)。除去冰浴, 将该反应体系逐步温热至室温。5 小时后, TLC 分析显示无原料剩余。通过缓慢添加水 (~100mL) 使反应停止, 导致氧化三苯磷沉淀。通过 C 盐垫过滤固体, 用几部分 MTBE 冲洗。将滤液转入分液漏斗, 分离各相。用 3 部分 MTBE 萃取水相。干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物 (40g SiO₂, Isco, 100% 庚烷-40% MTBE/庚烷, 20mL 级分), 得到标题化合物 YY-2 (0.56g, 21%, 3 步内, 来自 d-核糖), 为黄白色油状物。TLC (30% EtOAc/庚烷): R_f = 0.34 (用 KMnO₄ 染色显示产物); ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 5.36-5.48 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 6.24, 8.80Hz, 1H), 3.68-3.74 (m, 1H), 3.00 (ddd, J = 2.69, 4.07, 7.06Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 3.97, 5.07Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 2.57, 5.01Hz, 1H), 1.83 (d, J = 0.86Hz, 3H), 1.77 (d, J = 1.22Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

[0896] 步骤2: (R)-1-((4R, 5S)-2, 2-二甲基-5-(2-甲基丙-1-烯-1-基)-1, 3-二氧戊环-4-基)-2-(4-氟苄基) 乙-1-醇 (YY-3) 的合成

[0897] 向安装有磁搅拌棒和用氩气流冷却的烘干反应小瓶中加入溴化铜-二甲硫复合物 (697mg, 3.39mmol)。用氩气流吹扫小瓶 ~5 分钟, 加入 THF (8mL)。将该溶液冷却至 0℃, 加入溴化 4-氟苄基镁 (7.0mL, 7.0mmol, 1.0M 的 THF 溶液)。将该溶液在 0℃ 搅拌 30 分钟, 然后添加 YY-2 (0.56g, 2.8mmol), 其为在 THF 中的溶液 (6mL)。将该反应体系在 0℃ 再搅拌 30 分钟, 此时, 点 TLC 分析显示无原料剩余。通过滴加饱和 NH₄Cl 水溶液使反应停止, 转入含有水的分液漏斗。用 4 部分 EtOAc 萃取水溶液。干燥合并的有机萃取物 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物 (24g SiO₂, Isco, 100% 庚烷-40% MTBE/庚烷, 9mL 级分), 得到标题化合物 YY-3 (0.57g, 69%), 为无色油状物。TLC (20% EtOAc/庚烷): R_f = 0.34; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.24 (dd, J = 5.62, 8.31Hz, 2H), 6.95-7.06 (m, 3H), 5.40 (d, J = 9.29Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 6.30, 9.23Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 6.30, 8.62Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 2.81, 8.56Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 2.57, 14.06Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 8.56, 13.94Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。

[0898] 步骤3: (3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-氟苄基)-2, 2-二甲基四氢呋喃并 [3, 4-d] [1, 3] 间二氧杂环戊烯-4-醇 (YY-4) 的合成

[0899] 向安装有磁搅拌棒和包含 YY-3 (0.57g, 1.9mmol) 的圆底烧瓶中加入 DCM (10mL) 和 MeOH (10mL)。将该溶液冷却至 -78℃, 喷射臭氧气流。连续喷射 1 小时后, TLC 分析显示无原料剩余。用氮气喷射该反应体系 ~15 分钟, 然后添加二甲硫 (1.4mL, 19mmol)。除去冰浴, 将该溶液逐步温热至室温过夜。真空浓缩该溶液, 通过快速柱色谱法纯化粗残余物 (12g SiO₂, Isco, 100% 庚烷-40% EtOAc/庚烷, 9mL 级分), 得到标题化合物 YY-4 (0.42g, 81%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 7.16-7.24 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 5.48 (d, J = 2.57Hz, 1H), 4.71 (d, J = 5.87Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.75Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7.89Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 8.44, 14.43Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 7.58, 13.82Hz, 1H), 2.65 (d, J = 2.81Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。

[0900] 步骤4: (3aR,4R,6R,6aR)-4-氯-6-(4-氟苄基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯(YY-5)的合成

[0901] 向安装有磁搅拌棒和用氩气流冷却的烘干反应小瓶中加入YY-4 (226mg, 0.841mmol)、甲苯(1.9mL)和四氯化碳(0.11mL, 1.09mmol)。将该溶液冷却至-50℃,滴加六甲基三氨基磷(0.23mL, 1.26mmol)。在添加完成时,将小瓶转入冰浴,将该反应体系在0℃搅拌1小时。用冰冷盐水(0.5mL)使反应停止,通过移液管分离有机相。干燥有机相(MgSO₄),将氯化物YY-5的粗溶液不经进一步纯化即刻用于下一步。

[0902] 步骤5: 7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氟苄基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(YY-6)的合成

[0903] 向安装有磁搅拌棒和用氩气流冷却的烘干反应小瓶中加入吡咯并嘧啶V-1 (75.0mg, 0.56mmol)、氢氧化钾(70.7mg, 1.26mmol)、甲苯(2.3mL)、乙腈(0.38mL)和TDA-1 (0.11mL, 0.34mmol)。将该溶液在室温搅拌30分钟,此时,将氯化物YY-5的粗溶液加入到小瓶中。将该反应体系在室温搅拌24小时。用饱和NH₄Cl水溶液使该反应停止,转入含有EtOAc的分液漏斗。用3部分EtOAc萃取产物,干燥合并的有机相(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物(12g SiO₂, Isco, 100%庚烷-100%EtOAc, 9mL级分),得到标题化合物YY-6 (120mg, 55%, 2步),为黄色树胶状物。LCMS[M+H] 384; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.87 (s, 1H), 7.04-7.18 (m, 2H), 6.88-7.03 (m, 2H), 6.72 (br. s., 1H), 6.25 (d, J=2.57Hz, 1H), 5.15-5.29 (m, 1H), 4.86 (dd, J=6.30, 4.46Hz, 1H), 4.34-4.47 (m, 1H), 2.83-3.12 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.37 (s, 3H)。

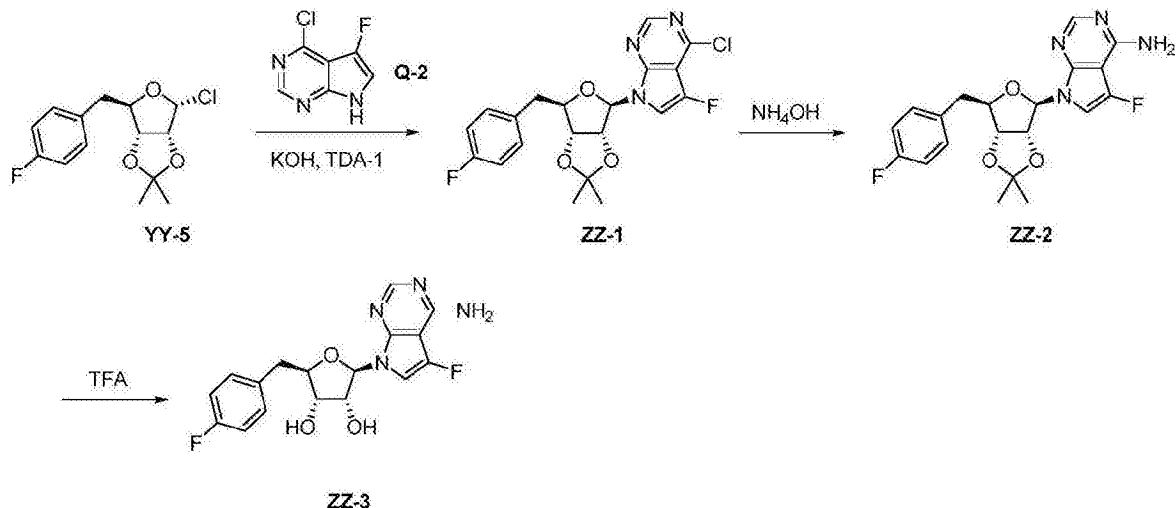
[0904] 步骤6: (2R,3S,4R,5R)-2-(4-氟苄基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(YY-7)的合成

[0905] 向安装有磁搅拌棒和包含YY-6 (120mg, 0.313mmol)的反应小瓶中加入水(2.0mL)和三氟乙酸(1.0mL)。将该反应体系在室温搅拌30分钟。将该反应体系转入含有EtOAc的分液漏斗。用3部分饱和NaHCO₃水溶液洗涤有机相,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过超临界流体色谱法纯化粗残余物(ZymorSpher HADP柱,使用10%-50%MeOH的4.6×150mm柱, 3.0mL/min.),得到标题化合物YY-7 (35.2mg, 33%),为白色固体。LCMS[M+H] 344; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 8.61 (s, 1H), 7.36 (d, J=3.79Hz, 1H), 7.23 (dd, J=5.50, 8.44Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.80Hz, 2H), 6.73 (d, J=3.67Hz, 1H), 6.21 (d, J=4.65Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.47 (t, J=4.89Hz, 1H), 4.12-4.26 (m, 2H), 3.09 (dd, J=4.65, 14.18Hz, 1H), 2.99 (dd, J=6.36, 13.94Hz, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹⁹F PCD NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ ppm -119.11 (s, 1F)。

[0906] 实施例101: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(4-氟苄基)四氢呋喃-3,4-二醇(ZZ-3)

[0907] 方案ZZ

[0908]



[0909] 步骤1: 4-氯-5-氟-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氟苄基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(ZZ-1)的合成

[0910] 向安装有磁搅拌棒和用氩气流冷却的烘干反应小瓶中加入吡咯并嘧啶Q-2 (64mg, 0.37mmol)、氢氧化钾(46.9mg, 0.835mmol)、甲苯(1.59mL)、乙腈(0.26mL)和TDA-1 (71μL, 0.223mmol)。将该溶液在室温搅拌30分钟,此时,加入氯化物YY-5的粗溶液。将该反应体系在室温搅拌15小时。用半饱和NH₄Cl水溶液使该反应停止,转入含有EtOAc的分液漏斗。用3部分EtOAc萃取产物,干燥合并的有机相(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残余物(12g SiO₂, Isco, 100%庚烷-100%EtOAc, 9mL级分),得到标题化合物ZZ-1 (60.5mg, 38%, 2步),为无色树胶状物。LCMS [M+H]⁺ 422; ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 8.66 (s, 1H), 7.12 (dd, J=5.44, 8.50Hz, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.95 (d, J=2.81Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.57Hz, 1H), 5.13 (dd, J=2.81, 6.60Hz, 1H), 4.80 (dd, J=4.34, 6.54Hz, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 2.98 (dq, J=6.30, 14.28Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

[0911] 步骤2: 5-氟-7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氟苄基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(ZZ-2)的合成

[0912] 向安装有磁搅拌棒和包含ZZ-1 (60.5mg, 0.143mmol)的微波小瓶中加入二噁烷(0.36mL)和氢氧化铵(0.36mL)。用特氟隆帽密封小瓶,放入加热板。将该反应体系加热至120℃22小时。冻干该反应体系,将粗产物ZZ-2 (65.7mg)不经进一步纯化用于下一步。LCMS [M+H]⁺ 403。

[0913] 步骤3: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(4-氟苄基)四氢呋喃-3,4-二醇(ZZ-3)的合成

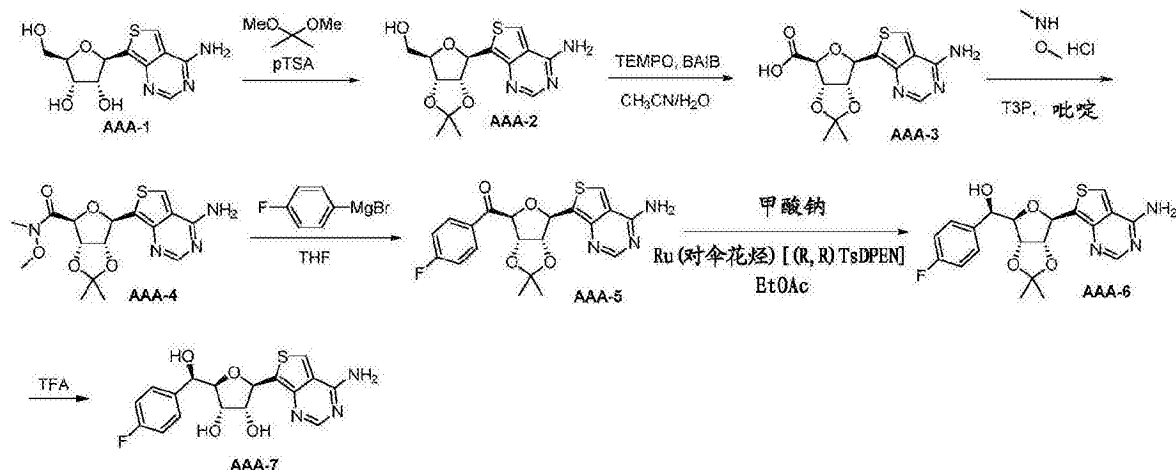
[0914] 向安装有磁搅拌棒和包含粗ZZ-2 (65.7mg)的反应小瓶中加入水(0.7mL),然后滴加三氟乙酸(0.7mL)。将该反应体系在室温搅拌3小时。将该反应体系转入含有EtOAc的分液漏斗,分离各相。用3部分饱和NaHCO₃水溶液洗涤有机相,用1部分EtOAc反萃取合并的水洗涤液。干燥合并的有机萃取物(MgSO₄),过滤并真空浓缩。通过超临界流体色谱法纯化粗残余物(ZymorSpher HADP 150×21.2mm柱, 20-30%MeOH, 60mL/min),得到标题化合物ZZ-3 (19.6mg),为白色固体。LCMS [M+H]⁺ 363; ¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δppm 8.05 (s, 1H), 7.23 (dd, J=5.72, 8.46Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.37Hz, 1H), 7.07 (t, J=8.88Hz, 2H), 6.97 (br. s.,

2H), 6.06 (d, $J=5.12\text{Hz}$, 1H), 4.31 (t, $J=5.47\text{Hz}$, 1H), 3.97-4.02 (m, 1H), 3.93 (t, $J=4.53\text{Hz}$, 1H), 2.97 (dd, $J=5.04, 14.09\text{Hz}$, 1H), 2.87 (dd, $J=8.20, 14.18\text{Hz}$, 1H)。

[0915] 实施例102: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (AAA-7)

[0916] 方案AAA

[0917]



[0918] 步骤1: ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基) 甲醇 (AAA-2) 的合成

[0919] 向AAA-1 (Journal of American Chemistry Society, 2011, 133, 14912) (243mg, 0.858mmol) 在丙酮 (8.58mL, 1M) 中的混悬液中加入二甲氧基丙烷 (0.737mL, 6.00mmol) 和 PTSA (163mg, 0.858mmol), 在室温搅拌16小时。浓缩该反应体系, 用12g-ISCO柱纯化, 用100% EtOAc和10% MeOH/EtOAc洗脱, 得到澄清树胶状物AAA-2 (80mg, 29%, β 端基异构体)。LCMS $[M+1]$ 324; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 8.33 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 5.49 (d, $J=5.26\text{Hz}$, 1H), 4.89-4.95 (m, 1H), 4.86 (dd, $J=6.30, 3.00\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J=3.18\text{Hz}$, 1H), 3.69-3.82 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

[0920] 步骤2: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酸 (AAA-3) 的合成

[0921] 在圆底烧瓶中加入AAA-2 (86mg, 0.27mmol)、乙腈 (2.8mL) 和水 (0.7mL)。将该溶液冷却至0℃ (冰浴), 加入二乙酰氧基碘苯 (BAIB, 188mg, 0.585mmol), 然后加入TEMPO (8.31mg, 0.05mmol), 在0℃搅拌 (澄清黄色溶液)。2.5小时后, LCMS显示完全转化成酸。浓缩该反应体系, 作为粗产物 (AAA-3) 用于下一步反应 (形成Weinreb酰胺); LCMS $[M+1]$ 338。

[0922] 步骤3: (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺 (AAA-4) 的合成

[0923] 在圆底烧瓶中加入AAA-3 (80mg, 0.24mmol)、N,0-二甲基羟基胺HCl (115mg, 1.18mmol)、THF (2mL) 和吡啶 (0.095mL, 1.18mmol)。将该反应体系冷却至0℃, 滴加T3P (50%的EtOAc溶液, 0.3mL, 0.5mmol), 在第4滴时 (粘性), 树胶状物出现。再加入5eq吡啶 (0.095mL, 1.18mmol)。除去冰浴, 在室温搅拌过夜。LCMS显示在极为极性的区域处的产物质量。浓缩, 作为粗产物AAA-4 (96mg) 用于下一步反应。LCMS $[M+1]$ 381。

[0924] 步骤4: ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四

氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲酮(AAA-5)的合成

[0925] 在0℃在包含AAA-4 (96mg, 0.25mmol) 和THF (2mL) 的用冰浴冷却至0℃的干小瓶中滴加溴化4-氟苯基镁(0.75mL, 0.756mmol, 1M的THF溶液)。将该反应体系在室温搅拌16小时。用EtOAc稀释该反应体系, 用饱和NH₄Cl猝灭。用EtOAc (3×10mL) 萃取水层。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩至得到油状物。用ISCO 12g柱0-100%EtOAc/庚烷、然后10% MeOH/EtOAc纯化粗物质, 得到AAA-5, 为油状物 (6mg, 6%)。LCMS[M+1] 416。

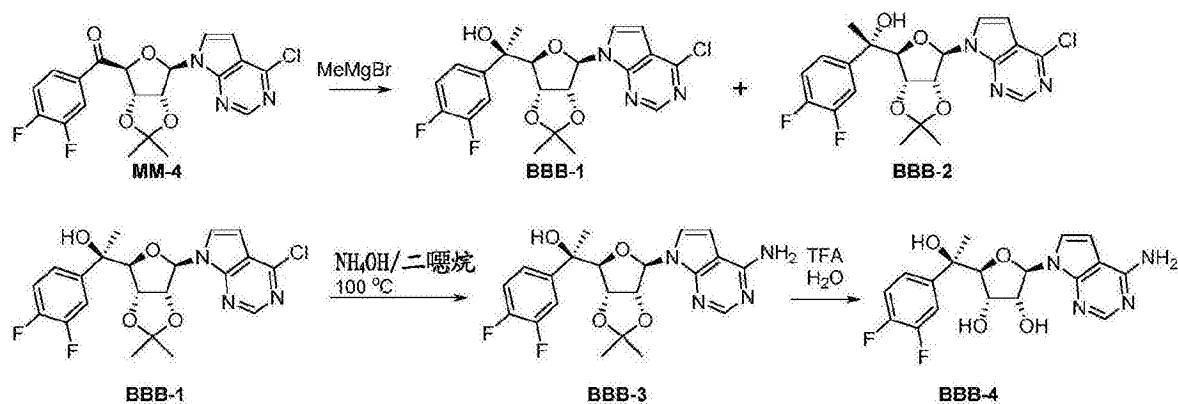
[0926] 步骤5-6: (R)-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(4-氟苯基)甲醇(AAA-6)和(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基噻吩并[3,4-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-4-氟苯基(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(AAA-7)的合成

[0927] 向安装有磁搅拌棒和包含AAA-5 (6mg, 0.01mmol) 的锥形微波小瓶中加入甲酸钠(40mg, 0.578mmol) 和Ru(对伞花烃)[(R,R) TsDPEN] (0.1mg, 0.001mmol)。用氩气吹扫。加入水(0.240mL, 用氩气吹扫30min) 和EtOAc (0.06mL, 用氩气吹扫30min), 在室温搅拌24h。LCMS显示产物AAA-6。浓缩该反应体系至干, 得到棕色油状物。加入2mL TFA和1mL水, 在室温搅拌1小时。LCMS显示产物AAA-7。浓缩, 用SCX柱纯化游离碱(用MeOH、然后10% NH₃/MeOH洗脱)。然后通过SFC纯化粗产物, 得到AAA-7。LCMS[M+1] 378。

[0928] 实施例103: (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-(3,4-二氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(BBB-4)

[0929] 方案BBB

[0930]



[0931] 步骤1: (R)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(BBB-1)和(S)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(BBB-2)的合成

[0932] 在rt向((3aS, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(3,4-二氟苯基)甲酮(MM-4) (200mg, 0.456mmol) 在干THF (4.5mL, c=0.10M) 中的溶液中加入溴化甲基镁(0.765mL, 2.29mmol, 3.0M), 将得到的溶液在rt搅拌0.5h。向该混合物中缓慢地加入NH₄Cl水溶液(40mL), 用EtOAc (25mL×3) 萃取该混合物。合并萃取物, 用盐水(25mL) 洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 通过柱色谱法与30%EtOAc/庚烷纯化, 得到170mg (82%收率) 的(R)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-

6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(BBB-1),为白色固体。LCMS[M+1]452;¹H NMR (400MHz,CDC1₃) δppm 1.22 (s,3H) 1.51 (s,3H) 1.58 (s,4H) 4.67 (d,J=6.11Hz,1H) 5.12-5.17 (m,1H) 5.86 (d,J=5.26Hz,1H) 6.68 (d,J=3.67Hz,1H) 7.18-7.22 (m,1H) 7.22-7.26 (m,1H) 7.32-7.36 (m,1H) 7.44-7.52 (m,1H) 8.72 (s,1H)。用40%EtOAc/庚烷洗脱,得到26mg (13%收率) (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(BBB-2),为油状物。

[0933] LCMS[M+1]452;¹H NMR (400MHz,CDC1₃) δppm 1.41 (s,3H) 1.59 (s,3H) 1.67 (s,3H) 4.64 (d,J=2.57Hz,1H) 5.14 (dd,J=6.66,4.46Hz,1H) 5.30 (dd,J=6.72,2.57Hz,1H) 5.78 (d,J=4.40Hz,1H) 6.58 (d,J=3.67Hz,1H) 6.99-7.08 (m,1H) 7.09-7.15 (m,1H) 7.20-7.26 (m,2H) 8.71 (s,1H)。

[0934] 步骤2: (R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(BBB-3)的合成

[0935] 将(R)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(170mg, 0.376mmol)溶于5mL二噁烷,加入5mL氢氧化铵,密封反应容器,在100℃加热过夜。浓缩该反应混合物,向残余物中加入H₂O,用EtOAc萃取,通过柱色谱法与70-80%EtOAc/庚烷纯化,得到159mg (100%收率)标题化合物,为无色油状物(BBB-3),真空固化。

[0936] LCMS[M+1]433;¹H NMR (400MHz,CDC1₃) δppm 1.21 (s,3H) 1.51 (s,3H) 1.57 (s,3H) 4.49-4.56 (m,1H) 4.63-4.70 (m,1H) 5.16 (t,J=5.62Hz,1H) 5.81 (d,J=5.26Hz,1H) 5.90 (br.s.,2H) 6.51 (d,J=3.55Hz,1H) 7.09 (d,J=3.55Hz,1H) 7.19 (dd,J=9.90,8.19Hz,1H) 7.23-7.27 (m,1H) 7.48 (ddd,J=11.98,7.76,2.14Hz,1H) 8.33 (s,1H)。

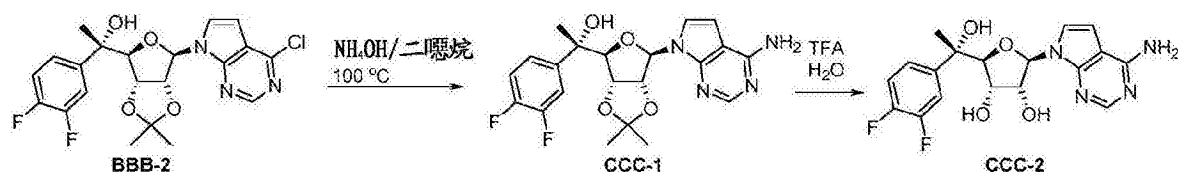
[0937] 步骤3: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-(3,4-二氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(BBB-4)的合成

[0938] 按照与实施例9(方案C)步骤11类似的步骤进行。LCMS[M+1]393;¹H NMR (700MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (s,2H) 3.68 (d,J=4.84Hz,1H) 4.13 (s,1H) 4.58 (br.s.,1H) 4.86 (br.s.,1H) 5.17 (br.s.,1H) 5.86 (d,J=7.92Hz,1H) 6.67 (d,J=3.52Hz,1H) 7.34-7.42 (m,3H) 7.47 (br.s.,2H) 7.54-7.60 (m,1H) 8.13 (br.s.,1H)。

[0939] 实施例104: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((S)-1-(3,4-二氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(CCC-2)

[0940] 方案CCC

[0941]



[0942] 步骤1: (S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,

2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(CCC-2)的合成

[0943] 将(S)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-醇(BBB-2)(26mg,0.058mmol)溶于1mL二噁烷,加入1mL氢氧化铵,密封反应容器,在100℃加热过夜。浓缩该反应混合物,向残余物中加入H₂O,用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到25mg(100%收率)CCC-1,为油状物。

[0944] LCMS[M+1]433;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.40(s,3H) 1.58(s,3H) 1.65(s,3H) 4.62(d,J=2.32Hz,1H) 5.14(dd,J=6.60,4.52Hz,1H) 5.28(dd,J=6.60,2.32Hz,1H) 5.61(br.s.,2H) 5.69(d,J=4.40Hz,1H) 6.31(d,J=3.55Hz,1H) 6.91(d,J=3.55Hz,1H) 6.97-7.07(m,1H) 7.10-7.16(m,1H) 7.26(ddd,J=11.92,7.64,2.20Hz,1H) 8.33(s,1H)。

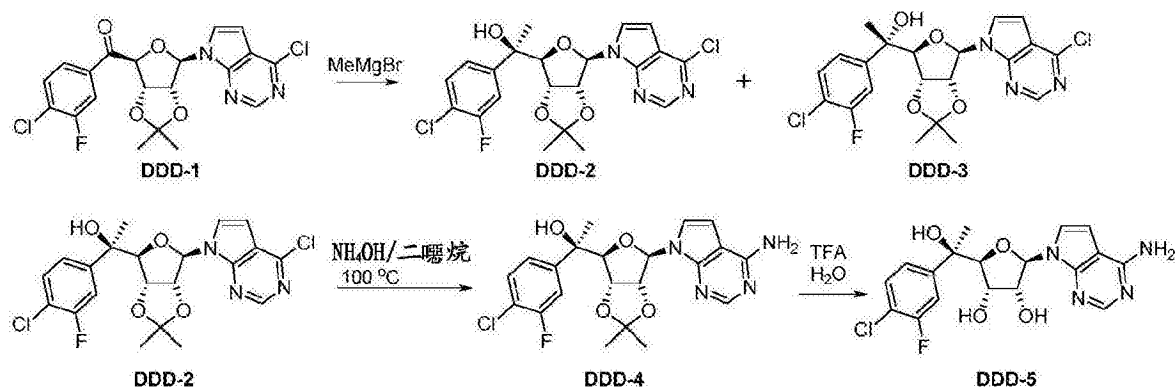
[0945] 步骤2: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((S)-1-(3,4-二氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(CCC-2)的合成

[0946] 按照与实施例9(方案C)步骤11类似的步骤进行。LCMS[M+1]393;¹H NMR(700MHz,DMSO-d₆) δppm 1.48(s,3H) 4.17(s,1H) 4.21-4.28(m,2H) 5.93(d,J=6.16Hz,1H) 6.89(d,J=3.52Hz,1H) 7.20-7.33(m,2H) 7.39-7.47(m,1H) 7.56(d,J=3.30Hz,1H) 8.33(br.s.,1H)。

[0947] 实施例105: (2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(DDD-5)

[0948] 方案DDD

[0949]



[0950] 步骤1: (R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇(DDD-2)和(S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇(DDD-3)的合成

[0951] 在rt向(4-氯-3-氟苯基)((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酮(DDD-1,方案DDD,采用溴化4-氯-3-氟苯基镁按照与MM-4类似的方式制备)(230mg,0.509mmol)在干THF(5.0mL,c=0.10M)中的溶液中加入溴化甲基镁(0.848mL,2.54mmol,3.0M),将得到的溶液在rt搅拌0.5h。向该混合物中缓慢地加入NH₄Cl水溶液(40mL),用EtOAc(25mL×3)萃取该混合物。合并萃取物,用盐水(25mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,通过柱色谱法与25%EtOAc/庚烷纯化,得到175mg(73.5%收率)(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇(DDD-2),为白色固体。

[0952] LCMS[M+1]468; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.22 (s, 3H) 1.51 (s, 3H) 1.58 (s, 3H) 4.56 (d, $J=1.22\text{Hz}$, 1H) 4.66 (dd, $J=6.11, 1.10\text{Hz}$, 1H) 5.15 (t, $J=5.75\text{Hz}$, 1H) 5.86 (d, $J=5.26\text{Hz}$, 1H) 6.68 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 7.25-7.29 (m, 1H) 7.34 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 7.40-7.48 (m, 2H) 8.72 (s, 1H)。

[0953] 用30%EtOAc/庚烷洗脱,得到26mg (11%收率) (S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇(DDD-3),为油状物。

[0954] LCMS[M+1]468; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.41 (s, 3H) 1.59 (s, 3H) 1.67 (s, 3H) 4.65 (d, $J=2.57\text{Hz}$, 1H) 5.14 (dd, $J=6.66, 4.46\text{Hz}$, 1H) 5.30 (dd, $J=6.72, 2.57\text{Hz}$, 1H) 5.77 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H) 6.58 (d, $J=3.67\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.16 (m, 1H) 7.19-7.24 (m, 2H) 7.25-7.29 (m, 1H) 8.71 (s, 1H)。

[0955] 步骤2: (R)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-醇(DDD-4)的合成

[0956] 将(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇(175mg, 0.374mmol)溶于5mL二噁烷,加入5mL氢氧化铵,密封反应容器,在100℃加热过夜。浓缩该反应混合物,向残余物中加入 H_2O ,用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到168mg (100%收率)DDD-4,为油状物。

[0957] LCMS[M+1]449; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.21 (s, 3H) 1.52 (s, 3H) 1.57 (s, 3H) 4.52 (d, $J=1.22\text{Hz}$, 1H) 4.62-4.68 (m, 1H) 5.09 (t, $J=5.62\text{Hz}$, 1H) 5.88 (d, $J=5.14\text{Hz}$, 1H) 6.82 (d, $J=3.55\text{Hz}$, 1H) 7.17 (br.s., 2H) 7.20-7.26 (m, 2H) 7.39-7.46 (m, 2H) 8.28 (s, 1H)。

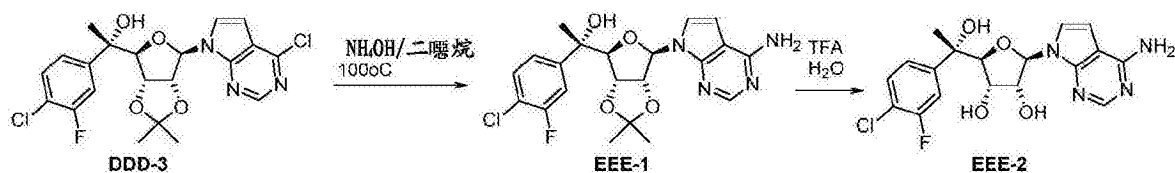
[0958] 步骤3: (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(DDD-5)的合成

[0959] 按照与实施例9(方案C)步骤11类似的步骤进行。LCMS[M+1]409; ^1H NMR (700MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.41 (s, 3H) 3.67 (d, $J=5.06\text{Hz}$, 1H) 4.13 (s, 1H) 4.58 (br.s., 1H) 4.88 (br.s., 1H) 5.18 (br.s., 1H) 5.86 (d, $J=8.14\text{Hz}$, 1H) 6.66 (d, $J=3.52\text{Hz}$, 1H) 7.38 (d, $J=3.30\text{Hz}$, 1H) 7.40-7.42 (m, 1H) 7.44 (br.s., 1H) 7.53-7.58 (m, 2H) 8.13 (br.s., 1H)。

[0960] 实施例106: (2R, 3R, 4S, 5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇(EEE-2)

[0961] 方案EEE

[0962]



[0963] 步骤1: (S)-1-((3aR, 4S, 6R, 6aR)-6-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,

2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-醇 (EEE-1) 的合成

[0964] 将(S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-((3aR,4S,6R,6aR)-6-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)乙-1-醇(26mg, 0.056mmol)溶于1mL二噁烷,加入1mL氢氧化铵,密封反应容器,在100℃加热过夜。浓缩该反应混合物,向残余物中加入H₂O,用EtOAc萃取,合并有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并浓缩,得到25mg(100%收率)EEE-1,为油状物。

[0965] LCMS[M+1]449;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 1.40(s,3H) 1.57(s,3H) 1.65(s,3H) 4.62(d,J=2.32Hz,1H) 5.14(dd,J=6.48,4.52Hz,1H) 5.28(dd,J=6.60,2.32Hz,1H) 5.69(d,J=4.40Hz,1H) 5.77(br.s.,2H) 6.34(d,J=3.42Hz,1H) 6.92(d,J=3.67Hz,1H) 7.14(dd,J=8.38,1.77Hz,1H) 7.21-7.24(m,1H) 7.26(s,1H) 8.31(br.s.,1H)。

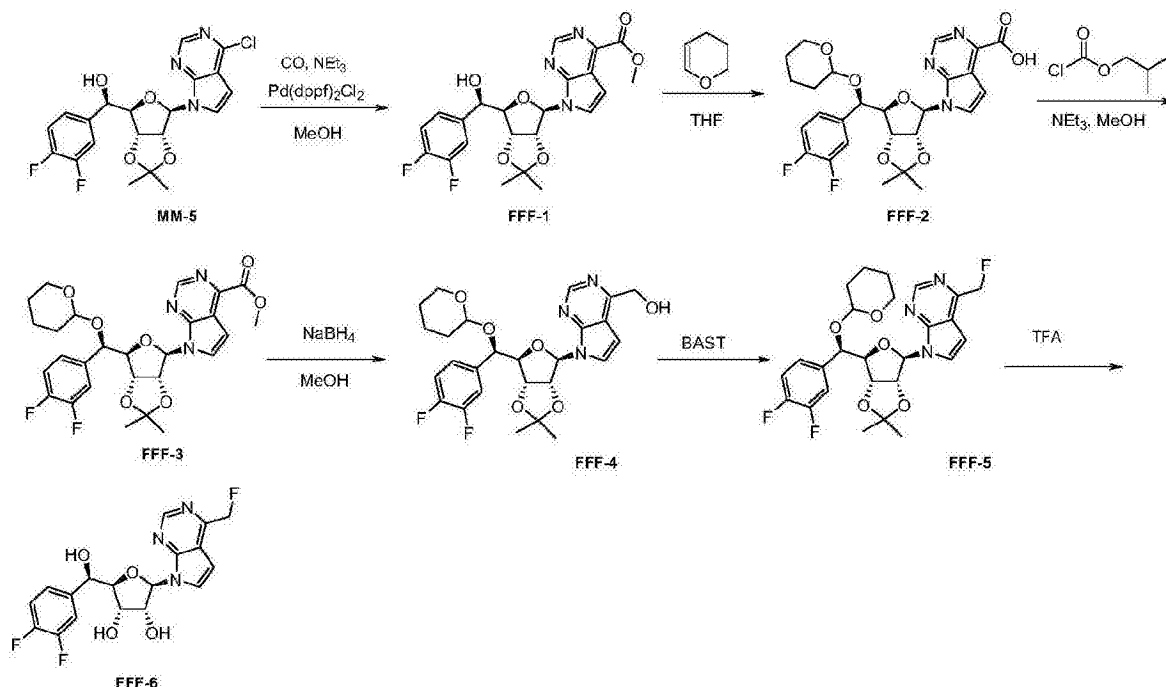
[0966] 步骤2:(2R,3R,4S,5S)-2-(4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((S)-1-(4-氯-3-氟苯基)-1-羟基乙基)四氢呋喃-3,4-二醇 (EEE-2) 的合成

[0967] 按照与实施例9(方案C)步骤11类似的步骤进行。LCMS[M+1]409;¹H NMR(700MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48(s,3H) 4.20(d,J=1.54Hz,1H) 4.26(dd,J=5.39,1.43Hz,1H) 4.28-4.35(m,1H) 5.34(br.s.,2H) 5.89(d,J=7.04Hz,1H) 6.83(d,J=3.52Hz,1H) 7.29(dd,= 8.58,1.76Hz,1H) 7.37-7.48(m,2H) 7.51(d,J=3.30Hz,1H) 8.29(s,1H)。

[0968] 实施例107:(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-(氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (FFF-6)

[0969] 方案FFF

[0970]



[0971] 步骤1:7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸甲基酯 (FFF-1) 的合成

[0972] 用CO给MM-5(方案FFF)(500mg,1.14mmol)、Pd(dppf)Cl₂(167mg,0.228mmol)和Et₃N(462mg,4.57mmol)在MeOH(50mL)中的混合物脱气4次。将该混合物在100℃在CO(2MPa)气氛中在高压釜中搅拌20h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示反应完成,产物澄清。真空浓缩该混合物,将残余物通过硅胶色谱法纯化,用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱,得到FFF-1(500mg,94.9%),为白色固体。LCMS[M+1]462;¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 9.07(s,1H),7.48(d,J=3.8Hz,1H),7.39(dd,J=7.8,11.5Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),7.16(d,J=3.5Hz,1H),6.63(d,J=1.3Hz,1H),5.90(d,J=5.0Hz,1H),5.27(t,J=5.6Hz,1H),5.10(s,1H),4.94(dd,J=1.4,6.1Hz,1H),4.57(s,1H),4.12(s,3H),1.59(s,3H),1.29(s,3H)。

[0973] 步骤2:7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-二氟苯基)((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸(FFF-2)的合成

[0974] 在rt(25℃)向FFF-1(300mg,0.60mmol)和PPTS(32.7mg,0.13mmol)在THF(3mL)中的溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(109mg,1.3mmol)。将该混合物在rt(25℃)搅拌1h。将该混合物在rt在N₂气氛中搅拌12h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示原料:产物之比为约5:1。加入CuSO₄(1eq)和3,4-二氢-2H-吡喃(1.09g,13mmol)。将该混合物在rt搅拌24h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱,得到FFF-2(120mg,34.7%),为固体。LCMS[M+1]532。

[0975] 步骤3:7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-二氟苯基)((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸甲基酯(FFF-3)的合成

[0976] 在0℃向FFF-2(110mg,0.207mmol)和Et₃N(83.8mg,0.828mmol)在干THF(2mL)中的溶液中加入氯甲酸异丁酯(56.5mg,0.414mmol)。将该混合物在rt(25℃)搅拌1h。向该混合物中加入MeOH(2mL)。将该混合物在rt(25℃)搅拌1h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示形成新的斑点。将该混合物倾入盐水(10mL),用EtOAc(10mL×2)萃取。将萃取物用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到FFF-3(100mg,88%),为树胶,将其直接用于下一步。LCMS[M+23]568。

[0977] 步骤4:7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-二氟苯基)((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲醇(FFF-4)的合成

[0978] 在rt(25℃)向FFF-3(150mg,3.96mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中加入NaBH₄(150mg,3.96mmol)。将该混合物在rt搅拌1h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成新斑点。真空浓缩该混合物至干。通过制备型-TLC纯化残余物(石油醚/EtOAc=1:1),得到FFF-4(90mg,63.2%),为白色固体。LCMS[M+1]518。

[0979] 步骤5:7-((3aR,4R,6R,6aR)-6-((1R)-(3,4-二氟苯基)((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-4-(氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(FFF-5)的合成

[0980] 在-70℃向FFF-4(50mg,0.0966mmol)在干DCM(5mL)中的溶液中加入双(2-甲氧基乙基)氨基硫三氟化物(150mg,0.678mmol)。将得到的黄色溶液温热至rt,在rt(25℃)搅拌2h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,主峰具有期望的质量。通过硅胶色谱法纯化该混合物,用在石油醚中的EtOAc 0-50%洗脱,得到FFF-5(25mg,50%),为白色固体。

LMCS[M+1] 520。

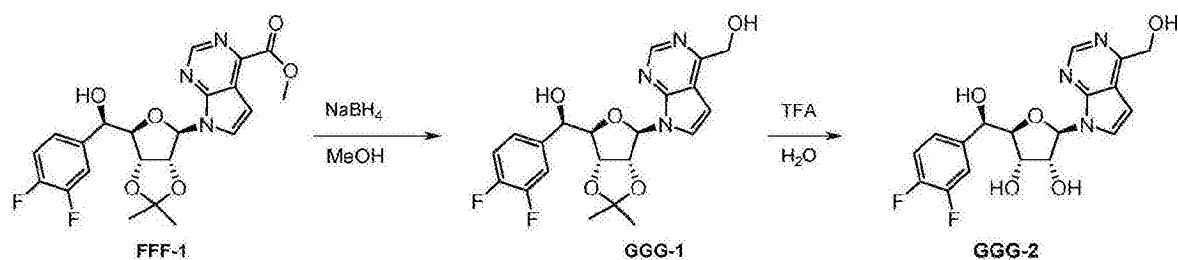
[0981] 步骤6: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-(氟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(FFF-6)的合成

[0982] 在rt (25℃)向化合物FFF-5 (25mg, 0.0481mmol) 中加入TFA/H₂O (1mL/1mL)。将该混合物在rt搅拌2h。LCMS显示大部分原料耗尽,主峰为期望的化合物。将该混合物倾入20% K₂CO₃水溶液 (10mL), 用EtOAc (10mL×2) 萃取。用盐水 (10mL×2) 洗涤萃取物, 用MgSO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗产物 (18mg)。通过制备型-TLC (DCM/MeOH=10:11) 纯化粗产物, 得到FFF-6 (13mg, 68.3%), 为白色固体。LCMS[M+1] 396; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.80 (s, 1H), 7.94 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.11 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.33 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.3Hz, 1H), 4.81 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 1H), 4.14 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.01 (d, J=5.5Hz, 1H)。

[0983] 实施例108: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-(羟基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(GGG-2)

[0984] 方案GGG

[0985]



[0986] 步骤1: (R)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-(羟基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(GGG-1)的合成

[0987] 在rt (25℃)向FFF-1 (方案GGG) (200mg) 在MeOH (30mL) 中的混合物中加入NaBH₄ (492mg, 13mmol)。将该混合物在rt搅拌30min。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽。真空浓缩该混合物以除去大部分MeOH。用水 (30mL) 稀释残余物, 用EtOAc (20mL×3) 萃取。用盐水 (20mL) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到粗物质, 通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=2:3) 纯化, 得到GGG-1 (80mg, 42.6%), 为淡黄色固体。LCMS[M+1] 434; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.88 (s, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.24-7.14 (m, 2H), 7.12 (br. s., 1H), 6.61 (br. s., 1H), 5.85 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.27 (br. s., 1H), 5.16-5.02 (m, 3H), 4.94 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 1H), 1.58 (br. s., 3H), 1.29 (s, 3H)。

[0988] 步骤2: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(4-(羟基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(GGG-2)的合成

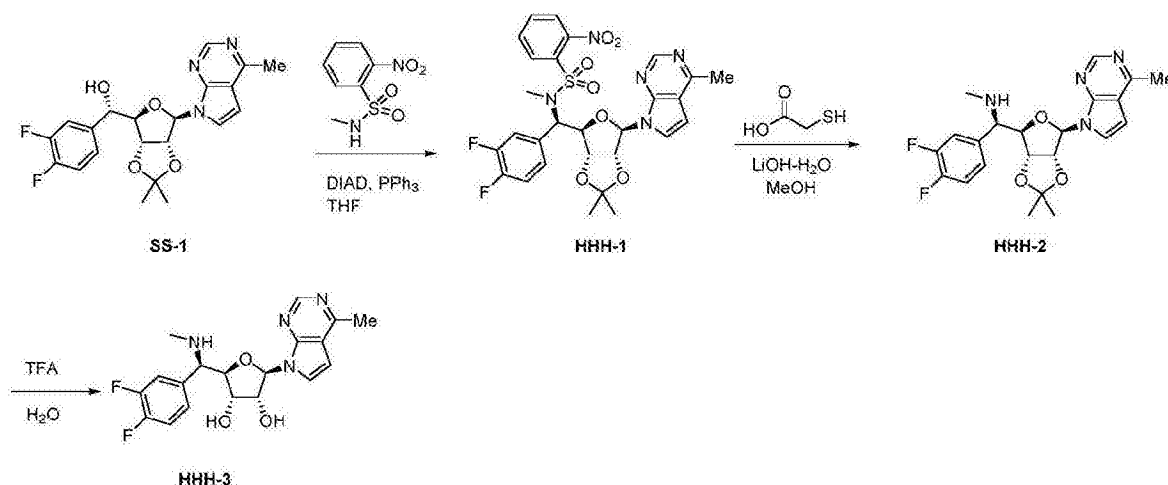
[0989] 在0℃向TFA/H₂O (2mL/2mL) 溶液中加入GGG-1 (60mg, 0.138mmol)。将该混合物在rt (30℃) 搅拌1h。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽。将该混合物倾入20% K₂CO₃ (20mL), 用EtOAc (20mL×2) 萃取。用盐水 (20mL×2) 洗涤萃取物, 用Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 得到GGG-2 (45mg, 83%), 为白色固体。LCMS[M+1] 394; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.70 (s,

1H), 7.81 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 2H), 7.25 (br.s., 1H), 6.91 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.20 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.15 (d, J=4.5Hz, 1H), 5.61 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.29 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.14 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.88-4.75 (m, 3H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.13 (t, J=4.5Hz, 1H), 4.00 (d, J=5.5Hz, 1H)。

[0990] 实施例109: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(甲基氨基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (HHH-3)

[0991] 方案HHH

[0992]



[0993] 步骤1: N-((R)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)-N-甲基-2-硝基苯磺酰胺 (HHH-1) 的合成

[0994] 在圆底烧瓶中加入SS-1 (方案HHH) (100.0mg, 0.240mmol)、N-甲基-2-硝基苯磺酰胺 (62.2mg, 0.287mmol)、三苯膦 (94.3mg, 0.359mmol) 和THF (17.3mg, 0.240mmol, 1.20mL, 0.2M)。用冰浴将该混合物冷却至0℃。滴加DIAD (77.3mg, 0.359mmol, 0.0740mL), 在室温搅拌16h。LCMS显示完全转化成产物。用EtOAc和水 (各30mL) 稀释该反应体系。用EtOAc (3×20mL) 萃取水层。通过制备型HPLC纯化, 得到HHH-1, 为固体 (57mg, 39%)。LCMS[M+1] 616; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.84 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.15 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.97-6.86 (m, 3H), 6.58 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.29 (dd, J=2.5, 6.7Hz, 1H), 5.18 (dd, J=4.2, 6.5Hz, 1H), 4.64 (dd, J=4.2, 8.7Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.30 (s, 3H)。

[0995] 步骤2: (R)-1-(3,4-二氟苯基)-1-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)-N-甲基甲胺 (HHH-2) 的合成

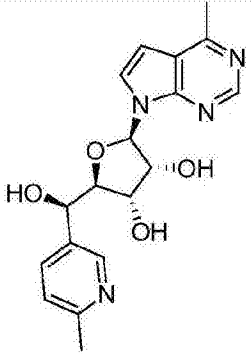
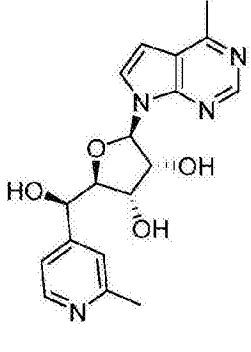
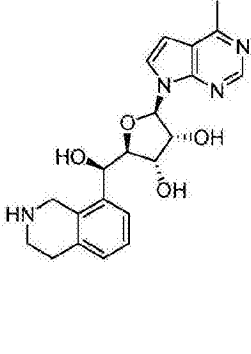
[0996] 用巯基乙酸 (0.020mL, 0.277mmol) 和水合氢氧化锂 (23.3mg, 0.556mmol) 处理HHH-1 (57.0mg, 0.093mmol) 在MeOH中的混悬液。将该rxn在55℃搅拌24h。使该反应体系直接通过SCX柱, 首先用MeOH洗脱, 然后用10% 7N NH₃/MeOH洗脱, 得到产物 (HHH-2), 为澄清油状物。LCMS[M+1] 431。

[0997] 步骤3: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(3,4-二氟苯基)(甲基氨基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (HHH-3)

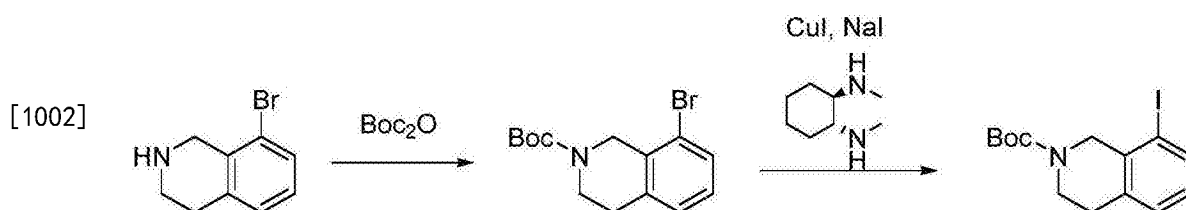
[0998] 将粗的澄清油状物HHH-2溶于TFA和水(各1mL),在r.t.搅拌16h。使该反应体系直接通过SCX柱,首先用MeOH洗脱,然后用10%7N NH₃/MeOH洗脱,得到产物,为澄清油状物。通过SFC纯化,得到HHH-3,为白色固体(17.4mg,48%) LCMS[M+1] 391; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.62 (s, 1H), 7.55 (br.s., 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.18 (br.s., 1H), 6.73 (d, J=3.7Hz, 1H), 6.05 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.1Hz, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.48 (q, J=6.2Hz, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。

[0999] 实施例110-112的合成按照与实施例9(方案C)步骤9-11类似的步骤、采用适合的芳基卤,制备格氏试剂。制备用于实施例112的芳基卤的方法如下。

[1000]

实施例 110		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(6-甲基吡啶-3-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.62(s, 1H), 8.46(d, J=1.8Hz, 1H), 7.79(dd, J=2.1, 8.2Hz, 1H), 7.62(d, J=3.8Hz, 1H), 7.26(d, J=8.0Hz, 1H), 6.75(d, J=3.8Hz, 1H), 6.14(d, J=6.8Hz, 1H), 5.02(d, J=3.8Hz, 1H), 4.81(dd, J=5.3, 6.8Hz, 1H), 4.31(dd, J=2.3, 5.3Hz, 1H), 4.25(dd, J=2.3, 3.8Hz, 1H), 2.74(s, 3H), 2.50(s, 3H)
实施例 111		357 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(2-甲基吡啶-4-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 8.64(s, 1H), 8.36(d, J=5.3Hz, 1H), 7.66(d, J=3.8Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.35(d, J=5.0Hz, 1H), 6.77(d, J=3.8Hz, 1H), 6.15(d, J=7.5Hz, 1H), 4.99(d, J=3.0Hz, 1H), 4.79(dd, J=5.3, 7.3Hz, 1H), 4.28(t, J=3.1Hz, 1H), 4.20(tt, J=1.0, 5.5Hz, 1H), 2.75(s, 3H), 2.52(s, 3H)
实施例 112		397 [M+1]	(2R,3S,4R,5R)-2-((R)-羟基(1,2,3,4-四氢异喹啉-8-基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.66(s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.79(d, J=4.0Hz, 1H), 7.38(d, J=7.5Hz, 1H), 7.21-7.14(m, 1H), 7.02(d, J=7.5Hz, 1H), 6.78(d, J=4.0Hz, 1H), 6.16(d, J=8.0Hz, 1H), 6.05-5.94(m, 1H), 4.82(d, J=4.5Hz, 1H), 4.70-4.64(m, 1H), 4.24(d, J=5.3Hz, 1H), 4.11-3.89(m, 3H), 3.05-2.95(m, 2H), 2.82-2.76(m, 2H), 2.67(s, 3H)

[1001] 8-碘-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯(用于实施例112)的合成



[1003] 步骤1: 8-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯的合成

[1004] 向8-溴-1,2,3,4-四氢异喹啉HCl (1g, 4.72mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中加入 Boc_2O (1030mg, 4.72mmol) 和 NEt_3 (960mg, 9.43mmol)。将该混合物在20℃搅拌1.5h。将该混合物真空浓缩, 得到粗产物 (2000mg)。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 用在石油醚中的EtOAc 0-30%洗脱, 得到期望的产物 (1.36mg, 94%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 4.61-4.48 (m, 2H), 3.64 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。

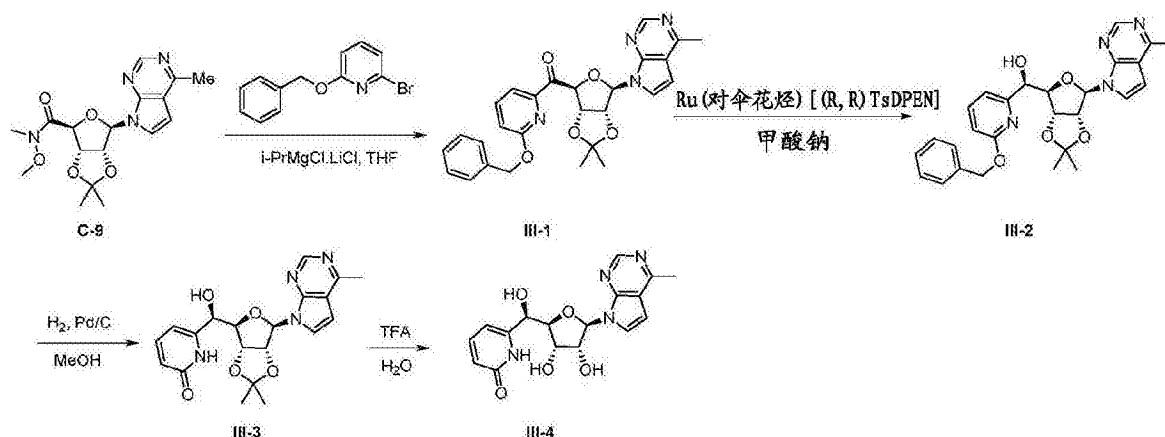
[1005] 步骤2: 8-碘-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯的合成

[1006] 用 N_2 吹扫8-溴-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁基酯 (500mg, 1.60mmol)、NaI (720mg, 4.80mmol)、CuI (45.8mg, 0.240mmol) 和反式-N,N-二甲基环己二胺 (68mg, 0.48mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的混合物10min。将得到的黄色混悬液在110℃在密封试管中搅拌20h。LCMS显示50%的转化率, 因此, 再加入NaI (720mg, 4.80mmol), CuI (45.8mg, 0.24mmol) 和反式-N,N-二甲基环己二胺 (68mg, 0.40mmol), 然后 N_2 吹扫10min。将得到的黄色混悬液在110℃在密封试管中搅拌20h。将该混合物倾入水 (20mL), 用EtOAc (10mL $\times$ 3) 萃取。真空浓缩萃取物, 得到粗物质, 通过硅胶色谱法与石油醚中的EtOAc 0-20%纯化, 得到产物 (450mg, 78%), 为淡黄色油状物。LCMS $[\text{M}-\text{tBu}]$ 304; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.70 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.94-6.82 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.62 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.81 (br. s., 2H), 1.50 (s, 9H)。

[1007] 实施例113: 6-((R)-((2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-2-基)(羟基)甲基)吡啶-2(1H)-酮 (III-4)

[1008] 方案III

[1009]



[1010] 步骤1: 6-(苄氧基)吡啶-2-基)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酮 (III-1) 的合成

[1011] 在-65℃向2-(苄氧基)-6-溴吡啶(437mg, 1.66mmol)在干THF(10mL)中的溶液中加入2.5M *n*-BuLi(0.662mL, 1.66mmol)。将黄色浆液在-65℃搅拌1h。加入C-9(150mg, 0.414mmol)在THF(1mL)中的溶液,将该混合物在rt搅拌1h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成良好斑点。将该混合物倾入水(20mL),用EtOAc(10mL×3)萃取。用盐水(10mL)洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质,将其直接用于下一步。LCMS[M+1]487。

[1012] 步骤2: (R)-(6-(苄氧基)吡啶-2-基)((3aR, 4R, 6R, 6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(III-2)的合成

[1013] 用N₂吹扫粗III-1(411mg, 0.41mmol)在EtOAc(2.5mL)和2.5M甲酸钠水溶液(11.6mL, 29mmol)中的淡黄色混合物5min。在rt(20℃)向该混合物中加入Ru(对伞花烃)[(R,R)TsDPEN](30mg, 0.047mmol)。将得到的黄色混合物在N₂气氛中在rt(20℃)搅拌20h。用EtOAc(10mL×3)萃取该混合物。用盐水(10mL)洗涤萃取物,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用在石油醚中的EtOAc 0-100%洗脱,得到(80mg, 40%, 2步),为棕色树胶状物。LCMS[M+1]489; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.82(s, 1H), 7.65(t, J=7.8Hz, 1H), 7.47(d, J=7.0Hz, 2H), 7.38(t, J=7.3Hz, 2H), 7.34-7.29(m, 2H), 7.19(d, J=7.3Hz, 1H), 7.05(d, J=2.3Hz, 1H), 6.74(d, J=8.3Hz, 1H), 6.60(d, J=3.8Hz, 1H), 5.93(d, J=5.0Hz, 1H), 5.39(d, J=2.8Hz, 2H), 5.34-5.32(m, 1H), 5.09-5.03(m, 2H), 4.94(s, 1H), 2.77(s, 3H), 1.61(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

[1014] 步骤3: 6-((R)-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(羟基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(III-3)的合成

[1015] 用H₂给III-2(80mg, 0.16mmol)和Pd/C(35mg, 0.0164mmol)在MeOH(4mL)中的混合物脱气4次。将该混合物在rt(15℃)在H₂气囊中搅拌16h。LCMS显示大部分原料耗尽,主峰为期望的化合物。过滤该混合物,真空浓缩。通过制备型-TLC纯化残余物,得到产物(60mg, 92%),为棕色树胶状物。LCMS[M+1]399; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 10.53(br.s., 1H), 8.74(s, 1H), 8.36(br.s., 1H), 7.43(t, J=9.3Hz, 1H), 7.24(d, J=3.8Hz, 1H), 6.60(d, J=3.8Hz, 1H), 6.51(d, J=9.0Hz, 1H), 6.20(d, J=7.0Hz, 1H), 5.85(d, J=5.0Hz, 1H), 5.21(t, J=5.5Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 4.85(d, J=6.3Hz, 1H), 4.65(s, 1H), 2.78(s, 3H), 1.61(s, 3H), 1.31(s, 3H)。

[1016] 步骤4: 6-((R)-((2R, 3S, 4R, 5R)-3,4-二羟基-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-2-基)(羟基)甲基)吡啶-2(1H)-酮(III-4)的合成

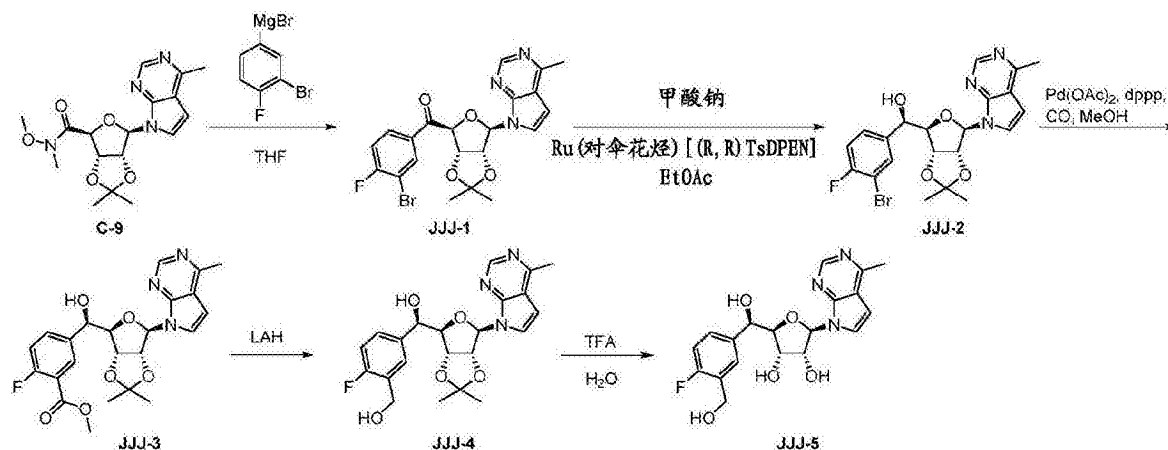
[1017] 向III-3(60mg, 0.151mmol)中加入TFA/H₂O(1mL/1mL, 预先冷却至0℃)。将该混合物在rt(25℃)搅拌2h。LCMS显示大部分原料耗尽,观察到峰(0.15min)。将该混合物倾入20%K₂CO₃(10mL)。用NaCl饱和水层,用EtOAc/THF(5mL/5mL×6)萃取。用Na₂SO₄将萃取物干燥过夜。过滤该混合物,真空浓缩,得到粗物质,通过制备型-HPLC纯化,得到产物(25mg, 43%)。LCMS[M+1]359; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.43(br.s., 1H), 8.70(s, 1H), 7.83(d, J=3.8Hz, 1H), 7.47-7.36(m, 1H), 6.84(d, J=3.5Hz, 1H), 6.32(br.s., 2H), 6.19(d, J=7.8Hz, 2H), 5.31(br.s., 2H), 4.60(s, 1H), 4.53-4.45(m, 1H), 4.16-4.05(m, 2H), 2.68(s,

3H)。

[1018] 实施例114: (2R,3S,4R,5R)-2-((R)-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(JJJ-5)

[1019] 方案JJJ

[1020]



[1021] 步骤1: (3-溴-4-氟苯基)((3aS,4S,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酮(JJJ-1)的合成

[1022] 在-60℃向溴化(3-溴-4-氟苯基)镁(1g,3.3mmol)在干THF(10mL)中的无色溶液中加入1.3M i-PrMgCl·LiCl(3.4mL,4.4mmol)。将该混合物在-20℃至40℃搅拌1h,其中该反应体系变成黄色。加入在THF(6mL)中的C-9(400mg,1.1mmol),该混合物变成红色,在0℃搅拌1h。TLC(DCM/MeOH=20:1,UV)显示反应完成。用NH₄Cl水溶液(50mL)使该混合物猝灭,用EtOAc(40mL×3)萃取。真空浓缩合并的有机层,得到粗产物(445mg,85%),为黄色油状物,将其直接用于下一步。LCMS[M+1]476。

[1023] 步骤2: (R)-(3-溴-4-氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(JJJ-2)的合成

[1024] 用N₂吹扫粗JJJ-1(445mg,0.93mmol)和甲酸钠(2540mg,37.4mmol)在EtOAc/H₂O(3.2mL/12mL)中的溶液30mins,然后加入Ru(对伞花炔)[(R,R)TsDPEN](30mg,0.047mmol)。将得到的黄色混合物在rt(25℃)搅拌24h。TLC(DCM/MeOH=20:1,UV)显示原料完全耗尽,形成新斑点(期望的化合物)。用EtOAc(40mL×3)萃取该反应体系。真空浓缩萃取物,得到粗产物,通过硅胶色谱法(石油醚/EtOAc=10-60%)纯化,得到JJJ-2(300mg,67%),为棕色固体。LCMS[M+1]478; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δppm 8.80(s,1H),7.77(td,J=0.9,7.7Hz,1H),7.50(s,1H),7.45-7.38(m,1H),7.25(d,J=3.5Hz,1H),7.17(t,J=8.4Hz,1H),6.60(d,J=3.8Hz,1H),5.83(d,J=5.0Hz,1H),5.32-5.24(m,1H),5.11(s,1H),4.93(dd,J=1.3,6.3Hz,1H),4.59-4.56(m,1H),2.78(s,3H),1.59(s,3H),1.29(br.s.,3H)。

[1025] 步骤3: 5-((R)-((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)(羟基)甲基)-2-氟苯甲酸甲基酯(JJJ-3)的合成

[1026] 在密封试管中加入JJJ-2(150mg,0.31mmol)在MeOH(10mL)和DMF(5mL)中的溶液。

加入Pd(OAc)₂ (49mg, 0.22mmol)、DPPP (91mg, 0.22mmol), 然后加入Et₃N (95mg, 0.94mmol)。给该反应体系脱气, 用CO吹扫3次。将该反应混合物在120℃在3MPa CO气氛中加热16h。TLC (DCM/MeOH=20:1, UV) 显示约50%的原料耗尽, 主要新的斑点为期望的产物。终止反应, 除去溶剂。通过快速柱纯化残余物, 得到JJJ-3 (26mg, 27%) 和原料 (50mg)。LCMS[M+1] 458; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.81 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.71 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.60 (d, J=3.8Hz, 1H), 5.83 (d, J=5.3Hz, 1H), 5.29 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.28 (s, 3H)。

[1027] 步骤4: (R)-(3aR, 4R, 6R, 6aR)-2,2-二甲基-6-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)甲醇(JJJ-4)的合成

[1028] 在N₂气氛中在0℃向JJJ-3 (26mg, 0.06mmol) 在干THF (1mL) 中的溶液中一次加入LAH (7mg, 0.17mmol)。将得到的黄色混悬液在10℃搅拌2h。TLC (DCM/MeOH=20:1, UV) 显示反应基本上完成, 然后用EtOAc猝灭, 搅拌30min。通过C盐过滤该混合物, 浓缩。通过制备型-TLC纯化残余物, 得到产物JJJ-4 (15mg, 61%), 为白色固体。LCMS[M+1] 430。

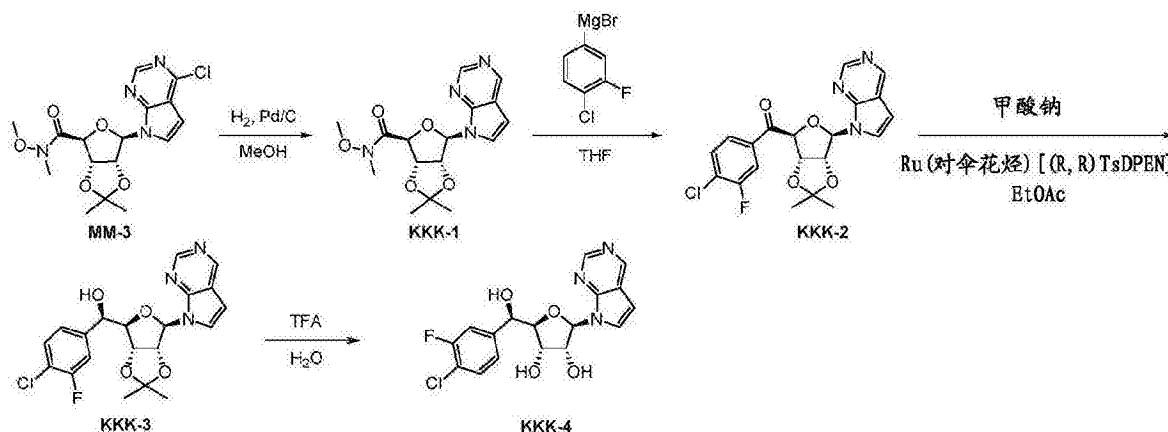
[1029] 步骤5: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氟-3-(羟基甲基)苯基)(羟基)甲基)-5-(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(JJJ-5)的合成

[1030] 向JJJ-4 (15mg, 0.04mmol) 在水 (0.2mL) 中的溶液中加入TFA (0.1mL), 然后将该反应体系在5℃搅拌3h。LCMS显示反应完成, 真空除去溶剂。将残余物溶于MeOH (1mL), 加入K₂CO₃ (6mg), 在r.t. (8℃) 搅拌30min。除去溶剂, 用EtOAc稀释残余物, 用水 (5mL×2) 洗涤。用硫酸钠干燥有机层, 真空浓缩, 通过制备型-TLC纯化, 得到JJJ-5 (3mg, 20%), 为白色固体。LCMS[M+1] 390; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 8.65 (s, 1H), 7.64 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.59 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, J=4.5Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.77 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.15 (d, J=7.5Hz, 1H), 5.00 (d, J=2.8Hz, 1H), 4.79 (dd, J=5.0, 7.3Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.30-4.27 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)。

[1031] 实施例115: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(KKK-4)

[1032] 方案KKK

[1033]



[1034] 步骤1: (3aS, 4S, 6R, 6aR)-N-甲氧基-N,2,2-三甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-

7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲酰胺(KKK-1)的合成

[1035] 用H₂给MM-3(1g, 2.6mmol)和Pd/C(200mg)在MeOH(30mL)中的混合物脱气4次,将该混合物在rt(25℃)在H₂气囊中搅拌2hr。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成良好斑点。过滤该混合物,真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,用在石油醚中的EtOAc 0-100%、然后用在DCM中10%的MeOH洗脱,得到产物KKK-1(530mg, 58%),为黄色树脂状物。LCMS[M+1] 349; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.99(br.s., 1H), 8.91(br.s., 1H), 7.65(br.s., 1H), 6.72(d, J=2.0Hz, 1H), 6.61(d, J=3.8Hz, 1H), 5.35-5.26(m, 1H), 5.25-5.16(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.18(s, 3H), 1.68(s, 3H), 1.41(s, 3H)。

[1036] 步骤2: (4-氯-3-氟苯基)((3aS, 4S, 6R, 6aR)-2, 2-二甲基-6-(7H-吡咯并[2, 3-d]噻啶-7-基)四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲酮(KKK-2)的合成

[1037] 在0℃向KKK-1(265mg, 0.76mmol)在干THF(5mL)中的溶液中加入溴化(4-氯-3-氟苯基)镁(2.0mL, 1.0mmol)。将该混合物在0℃搅拌1h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽,形成良好斑点。用NH₄Cl水溶液(5mL)使该混合物猝灭,用EtOAc(5mL×3)稀释。用盐水(10mL)洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,真空浓缩,得到粗物质KKK-2(380mg, >99%),为黄色油状物,将其直接用于下一步。LCMS[M+1] 418; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.86(s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.57-7.47(m, 2H), 7.38-7.30(m, 1H), 7.24(d, J=3.8Hz, 1H), 6.52(d, J=3.8Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.80-5.72(m, 1H), 5.51(d, J=6.0Hz, 1H), 5.35(d, J=1.8Hz, 1H), 1.70(s, 3H), 1.46(s, 3H)。

[1038] 步骤3: (R)-(4-氯-3-氟苯基)((3aR, 4R, 6R, 6aR)-2, 2-二甲基-6-(7H-吡咯并[2, 3-d]噻啶-7-基)四氢呋喃并[3, 4-d][1, 3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇(KKK-3)的合成

[1039] 用N₂吹扫粗KKK-2(75mg, 0.16mmol)在EtOAc(0.5mL)和2.5M甲酸钠水溶液(4mL, 10mmol)中的淡黄色混合物1h。在rt(25℃)向该混合物中加入Ru(对伞花烃)[(R, R) TsDPEN](10mg, 0.02mmol)。将得到的黄色混合物在N₂气氛中在rt(25℃)搅拌20h。TLC(石油醚/EtOAc=1:1)显示大部分原料耗尽。用EtOAc(1mL×2)萃取该混合物。通过制备型-TLC(石油醚/EtOAc=1:1)纯化萃取物,得到产物KKK-3(25mg, 38%),为白色固体。LCMS[M+1] 420; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 9.07(s, 1H), 8.92(s, 1H), 7.47-7.36(m, 2H), 7.31(d, J=3.8Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 6.62(d, J=3.8Hz, 1H), 5.85(d, J=5.3Hz, 1H), 5.29(t, J=5.6Hz, 1H), 5.12(s, 1H), 4.92(d, J=6.0Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 1.59(s, 3H), 1.29(s, 3H)。

[1040] 步骤4: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(7H-吡咯并[2, 3-d]噻啶-7-基)四氢呋喃-3, 4-二醇(KKK-4)的合成

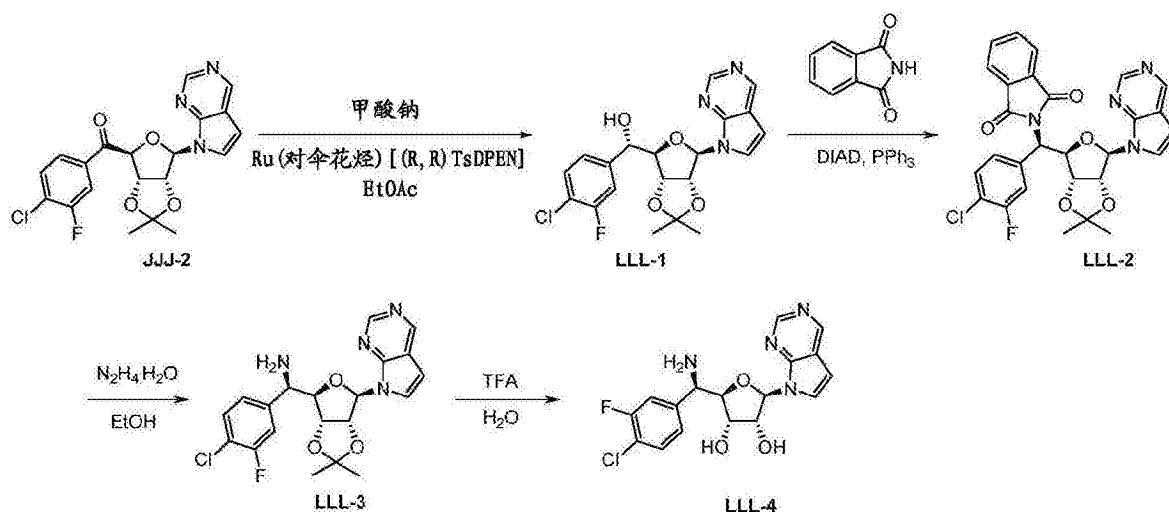
[1041] 将KKK-3(25mg, 0.06mmol)冷却至0℃,加入TFA/H₂O(各1mL)。将该混合物在rt(25℃)搅拌2h。LCMS显示大部分原料耗尽。将该混合物倾入20%K₂CO₃(10mL),用EtOAc萃取(10mL×2)。用盐水(10mL×2)洗涤萃取物,用MgSO₄干燥,真空浓缩。冻干产物,得到白色固体(20mg, 88%)。LCMS[M+1] 380; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.05(s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.89(d, J=3.8Hz, 1H), 7.52(t, J=7.9Hz, 1H), 7.40(d, J=12.0Hz, 1H), 7.27(d, J=8.5Hz, 1H), 6.75(d, J=3.5Hz, 1H), 6.21(d, J=7.5Hz, 1H), 6.17(d, J=4.8Hz, 1H), 5.33(d, J=7.0Hz, 1H), 5.17(d, J=4.3Hz, 1H), 4.83(t, J=4.9Hz, 1H), 4.64-4.56(m, 1H), 4.16-4.10(m, 1H), 4.02(d, J=5.0Hz, 1H)。

[1042] 实施例116: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-氨基(4-氯-3-氟苯基)甲基)-5-(7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (LLL-4)

[1043] 方案LLL

[1044]



[1045] 步骤1: (S)-(4-氯-3-氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇 (LLL-1) 的合成

[1046] 用 N_2 将化合物JJJ-2 (295mg, 0.61mmol) 在EtOAc (2mL) 和2.5M甲酸钠水溶液 (16mL, 40mmol) 吹扫1h。在rt (25℃) 向该混合物中加入Ru (对伞花烃) [(S,S) TsDPEN] (40mg, 0.06mmol)。将得到的黄色混合物在 N_2 气氛中在rt搅拌20h。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽, 形成良好斑点。用EtOAc (5mL×2) 萃取该混合物。用盐水 (5mL) 洗涤萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到粗物质 (HNMR显示两种异构体之比为2.3:1)。通过硅胶色谱法纯化粗物质, 用在石油醚中的EtOAc 0-60%洗脱, 得到产物LLL-1 (110mg, 43%), 为白色固体。LCMS[M+1] 420; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.30 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=10.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=10.8Hz, 2H), 6.58 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.80 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 2H), 5.02 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.41 (s, 3H)。

[1047] 步骤2: 2-((R)-(4-氯-3-氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (LLL-2) 的合成

[1048] 在0℃向LLL-1 (110mg, 0.26mmol)、苯邻二甲酰亚胺 (58mg, 0.39mmol) 和 PPh_3 (103mg, 0.39mmol) 在干THF (2mL) 中的溶液中加入DIAD (80mg, 0.393mmol)。将该混合物在rt (25℃) 在 N_2 气氛中搅拌20h。TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 显示大部分原料耗尽, 通过制备型-TLC (石油醚/EtOAc=1:1) 纯化该混合物, 得到产物LLL-2 (95mg, 66%), 为淡黄色固体。LCMS[M+1] 549; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J=3.0, 5.5Hz, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.57 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.76 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.57-5.39 (m, 2H), 5.18 (dd, J=3.9, 6.1Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

[1049] 步骤3: (R)-(4-氯-3-氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-2,2-二甲基-6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲胺 (LLL-3) 的合成

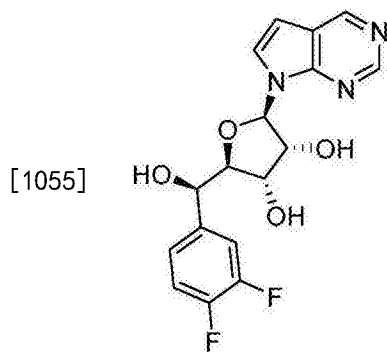
[1050] 向LLL-2 (90mg, 0.16mmol) 在EtOH (2mL) 中的淡黄色混悬液中加入85% $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5mL)。将得到的黄色溶液在rt (25℃) 搅拌16h。TLC (石油醚/EtOAc = 1:1) 显示大部分原料耗尽。通过制备型-TLC (石油醚/EtOAc = 1:1) 纯化该混合物, 得到产物LLL-3 (50mg, 72.8%), 为白色固体。LCMS $[\text{M}+1]$ 419; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.33 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J=1.9, 10.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.10 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 5.42 (dd, $J=3.6, 6.7\text{Hz}$, 1H), 5.15 (dd, $J=3.5, 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

[1051] 步骤4: (2R, 3S, 4R, 5R) -2-((R)-氨基(4-氯-3-氟苯基)甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇 (LLL-4) 的合成

[1052] 向LLL-3 (50mg, 0.12mmol) 中加入TFA/ H_2O (各1mL, 预先冷却至0℃)。将该混合物在rt (25℃) 搅拌2h。LCMS显示大部分原料耗尽, 主峰为期望的化合物。将该混合物倾入20% K_2CO_3 (10mL), 用盐水 (10mL) 稀释, 用EtOAc (10mL $\times$ 3) 萃取。用盐水 (10mL $\times$ 2) 洗涤萃取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。冻干产物LLL-4, 得到白色固体 (30mg, 66%)。LCMS $[\text{M}+1]$ 379; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.84 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.39 (m, 2H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.71 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.34 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.09 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J=2.1, 6.9\text{Hz}$, 1H)。

[1053] 实施例117: (2R, 3S, 4R, 5R) -2-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇

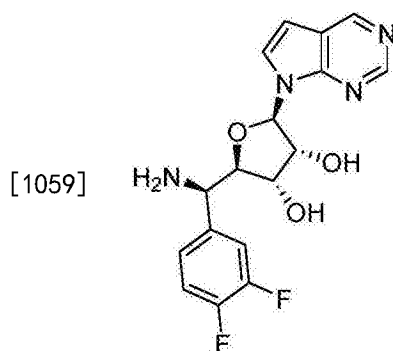
[1054] 按照与实施例115 (方案KKK) 类似的方法制备实施例117, 除了在步骤2中使用3,4-二氟苯基镁溴化物之外。



[1056] LCMS $[\text{M}+1]$ 364; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.04 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.88 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.28 (m, 2H), 7.24 (br. s., 1H), 6.74 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.20 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 5.32 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 5.15 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.13 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.00 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H)。

[1057] 实施例118: (2R, 3S, 4R, 5R) -2-((R)-氨基(3,4-二氟苯基)甲基)-5-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇

[1058] 按照与实施例116 (方案LLL) 类似的方法制备实施例118, 除了在实施例117步骤2中使用3,4-二氟苯基镁溴化物 (方案KKK) 之外。

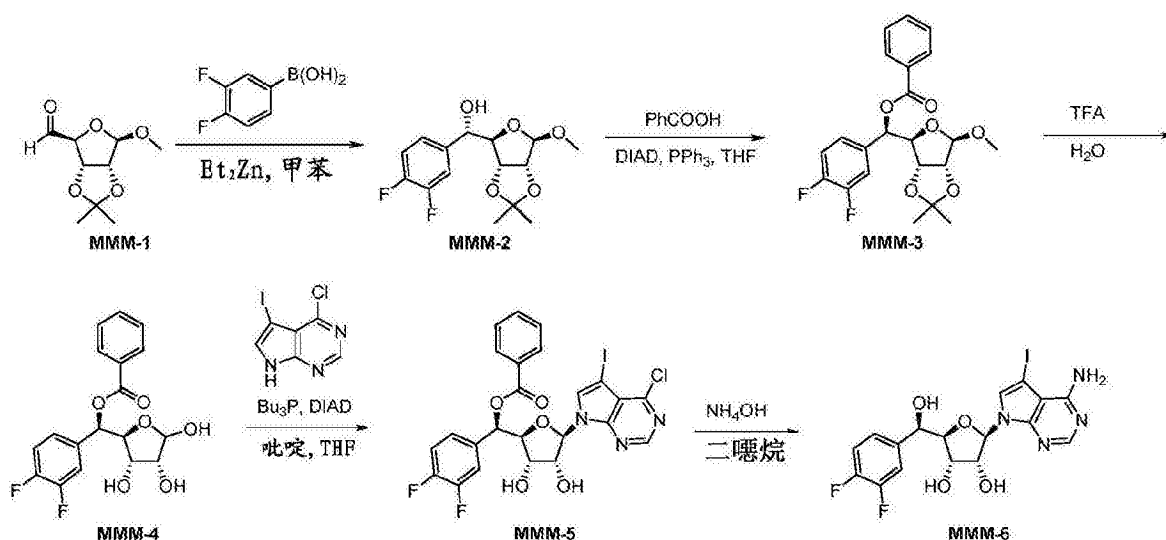


[1060] LCMS[M+1] 363; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.81 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.28 (dd, $J=8.3, 10.8\text{Hz}$, 1H), 7.21 (br. s., 1H), 6.70 (d, $J=3.5\text{Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.33 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.13 (br. s., 1H), 4.56 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.94 (dd, $J=2.1, 6.7\text{Hz}$, 1H)。

[1061] 实施例119: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (MMM-6)

[1062] 方案MMM

[1063]



[1064] 步骤1: (S)-(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇 (MMM-2) 的合成

[1065] 使用来自Tetrahedron, 2013, 10581-10592和Organic Letters, 第4卷, 第17期, 2002, 3001的2步骤文献方法制备 (3aR,4S,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-甲醛MMM-1。在20℃在 N_2 气氛中向(3,4-二氟苯基)硼酸(3.2g, 20.26mmol)在干甲苯(79mL)中的白色混悬液中缓慢地加入 Et_2Zn 溶液(70.9mL, 1M的甲苯溶液, 70.9mmol)。将该混合物在60℃加热1小时, 大部分白色固体溶解。然后在60℃缓慢地加入MMM-1(4.1g, 20.3mmol)在甲苯(5mL)中的溶液。将该混合物在60℃再搅拌1.5小时。TLC(石油醚:EtOAc=1:1, PMA染色)显示原料耗尽, 检测到新斑点。用10℃水(40mL)使该混合物缓慢地猝灭, 形成黄色固体。用EtOAc(50mL)稀释该混合物。分离滤液, 用EtOAc(50mL)萃取水层。用盐水(100mL)洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 为黄色油状物, 通过ISCO(硅胶, 石油醚:EtOAc=4:1)纯化, 得到4gMMM-2(63%收率), 为

黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 7.26–7.01 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.89 (d, J = 6.0Hz, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.0Hz, 1H), 4.03 (d, J = 9.0Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

[1066] 步骤2: (R)-苯甲酸(3,4-二氟苯基)((3aR,4R,6R,6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯(MMM-3)的合成

[1067] 在0℃在N₂气氛中向MMM-2(4g, 12.65mmol), PhCOOH(2.32g, 19mmol)、PPh₃(4.98g, 19mmol)在甲苯(90mL)中的混合物中加入DIAD(3840mg, 19mmol)。将该黄色溶液在20℃搅拌3小时。TLC(石油醚:EtOAc=4:1)显示原料耗尽,检测到极性较低的斑点。用EtOAc(50mL)稀释该混合物,用饱和Na₂CO₃(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤。浓缩滤液,得到粗产物,为无色油状物,通过ISCO(硅胶, EtOAc/石油醚=12%)纯化,得到4.3g MMM-3(81%收率),为无色树胶状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 8.06 (dd, J = 1.3, 8.3Hz, 2H), 7.61–7.59 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.37–7.28 (m, 1H), 7.25–7.08 (m, 2H), 5.93 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.89–4.83 (m, 1H), 4.74–4.68 (m, 1H), 4.67–4.61 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H); HRMS m/z C₂₂H₂₂F₂O₆[M+23] 443。

[1068] 步骤3: (1R)-苯甲酸(3,4-二氟苯基)((2S,3S,4R)-3,4,5-三羟基四氢呋喃-2-基)甲基酯(MMM-4)的合成

[1069] 将MMM-3(1060mg, 2.521mmol)在10mL三氟乙酸和5mL蒸馏水中的溶液在r.t.搅拌过夜。用饱和NaHCO₃中和该反应混合物,用EtOAc萃取3次,合并有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,通过柱色谱法与100%EtOAc纯化,得到0.9g(97%收率)MMM-4,为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 2.61 (d, J = 6.36Hz, 1H) 2.90 (d, J = 7.34Hz, 1H) 3.46 (d, J = 6.85Hz, 1H) 3.98–4.07 (m, 1H) 4.15–4.23 (m, 1H) 4.49–4.55 (m, 1H) 5.35 (dd, J = 6.72, 4.28Hz, 1H) 6.07 (d, J = 5.01Hz, 1H) 7.14–7.24 (m, 2H) 7.28–7.36 (m, 1H) 7.49 (t, J = 7.70Hz, 2H) 7.62 (t, J = 7.46Hz, 1H) 8.05–8.10 (m, 2H)。

[1070] 步骤4: (R)-苯甲酸((2S,3S,4R,5R)-5-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)(3,4-二氟苯基)甲基酯(MMM-5)的合成

[1071] 在r.t.向4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(76.2mg, 0.27mmol)在10mL THF中的溶液中加入吡啶(21.6mg, 0.27mmol, 0.02mL),在r.t.加入偶氮二甲酸二异丙酯(116.0mg, 0.57mmol),然后加入三-N-丁基膦(114mg, 0.546mmol),同时加入MMM-4(100mg, 0.27mmol)。将该反应体系在r.t.搅拌30min。浓缩该反应混合物,加入EtOAc和H₂O,用EtOAc萃取3次,合并有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩,通过制备型HPLC纯化,得到60mg(35%收率)MMM-5,为白色固体。LCMS[M+1] 627.9; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δppm 4.56 (dd, J = 5.32, 2.75Hz, 1H) 4.62–4.73 (m, 2H) 6.06 (d, J = 5.26Hz, 1H) 6.38 (d, J = 4.28Hz, 1H) 7.15–7.24 (m, 2H) 7.24–7.32 (m, 3H) 7.38 (t, J = 7.76Hz, 2H) 7.55 (t, J = 7.46Hz, 1H) 7.90–7.97 (m, 2H) 8.48 (s, 1H)。

[1072] 步骤5: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(MMM-6)的合成

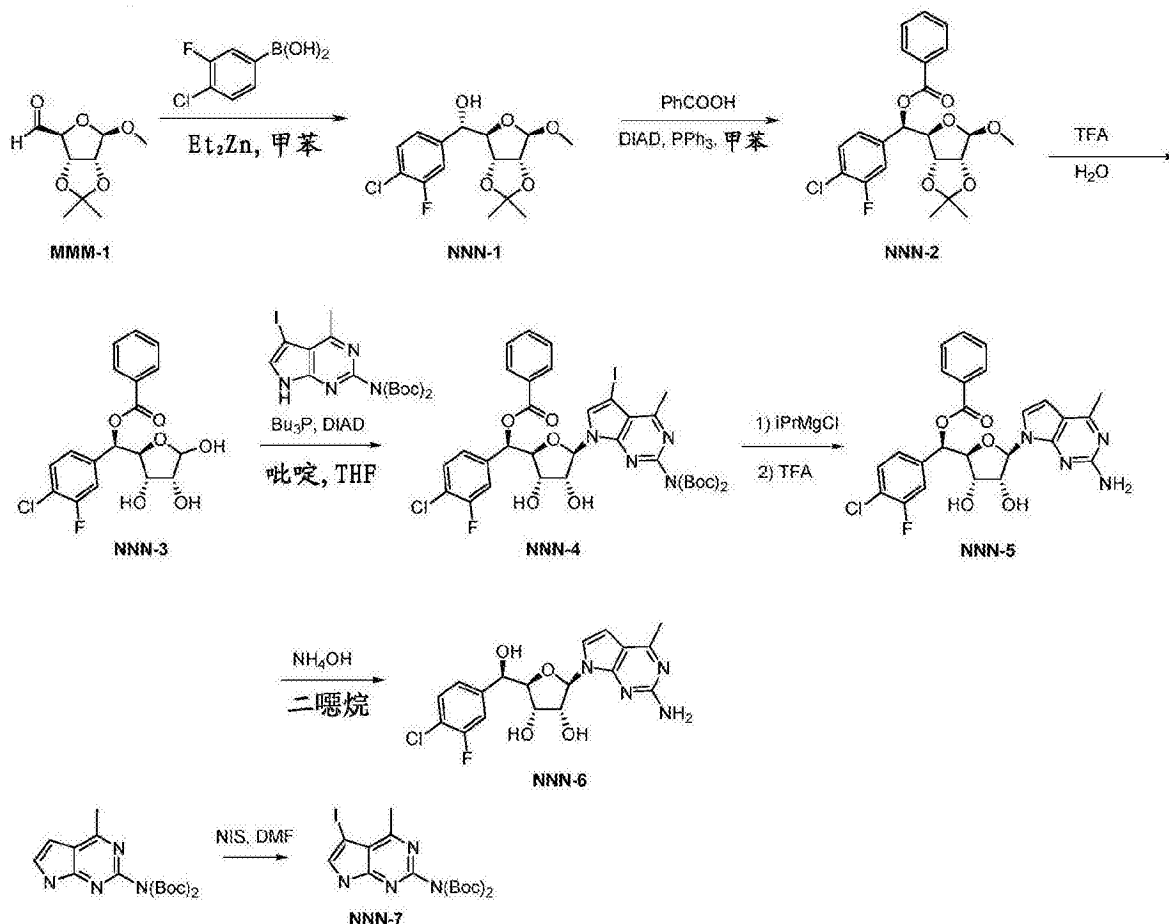
[1073] 将MMM-5(23mg, 0.037mmol)溶于1mL二噁烷,加入1mL氢氧化铵。密封反应容器,在100℃加热过夜。冷却至r.t.后,浓缩该反应混合物,再溶于MeOH,通过制备型HPLC纯化,得到15.8mg(86%收率)MMM-6,为白色固体。LCMS[M+1] 505.0; ¹H NMR(400MHz, MeOD) δppm

4.17 (dd, $J=5.26, 1.83\text{Hz}$, 1H) 4.20–4.27 (m, 1H) 4.69 (dd, $J=7.09, 5.38\text{Hz}$, 1H) 4.96 (d, $J=2.81\text{Hz}$, 1H) 5.96 (d, $J=7.09\text{Hz}$, 1H) 7.20–7.27 (m, 2H) 7.34–7.41 (m, 1H) 7.42 (s, 1H) 8.10 (s, 1H)。

[1074] 实施例120: (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇 (NNN-6)

[1075] 方案NNN

[1076]



[1077] 步骤1: (S)-(4-氯-3-氟苯基)((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲醇 (NNN-1) 的合成

[1078] 在 20°C 在 N_2 气氛中向(4-氯-3-氟苯基)硼酸(3550mg, 20.36mmol)在干甲苯(92mL)中的白色混悬液中缓慢地加入 Et_2Zn 的溶液(71.3mL, 1M的甲苯溶液, 71.3mmol)。将该混合物在 60°C 加热1小时。白色固体溶解, 该混合物变澄清。然后在 60°C 缓慢地加入MMM-1(4.11g, 20.33mmol)在甲苯(10mL)中的溶液。将该混合物在 60°C 再搅拌1.5小时。该混合物变成黄色。TLC(石油醚:EtOAc=2:1, PMA染色, $R_f\sim 0.6$)显示原料耗尽, 检测到新斑点。在 10°C 用水(40mL)使该混合物缓慢地猝灭。用EtOAc(80mL)稀释该混合物, 过滤。分离滤液, 用盐水(30mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物, 为黄色油状物。通过ISCO(硅胶, 石油醚:EtOAc=4:1)纯化粗产物, 得到3.75g NNN-1(55%收率), 为无色树胶状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.40(t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.20(dd, $J=1.8, 10.0\text{Hz}$, 1H), 7.13–7.05(m, 1H), 4.97(s, 1H), 4.91(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.75–4.62(m, 3H), 4.09(d, $J=9.3\text{Hz}$, 1H), 3.38

(s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

[1079] 步骤2: (R)-苯甲酸(4-氯-3-氟苯基)((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-甲氧基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)甲基酯(NNN-2)的合成

[1080] 在0℃在N₂气氛中向NNN-1 (2.91g, 8.745mmol)、PhCOOH (1.6g, 13.1mmol)、PPh₃ (3440mg, 13.1mmol)在甲苯(60mL)中的混合物中加入DIAD (2.65g, 13.1mmol)。将该黄色溶液在20℃搅拌3小时。TLC (石油醚:EtOAc=10:1)显示原料耗尽,检测到极性较低的斑点。用EtOAc (60mL)稀释该混合物,用饱和Na₂CO₃ (30mL×2)、盐水 (60mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤。浓缩滤液,得到粗产物,为黄色油状物。通过ISCO (硅胶, EtOAc:石油醚=0~10%)纯化粗产物,得到3.1g NNN-2 (81%收率),为无色树胶状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 8.06 (dd, J=1.3, 8.5Hz, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.47 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.96-5.90 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.88-4.85 (m, 1H), 4.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.33 (s, 3H) HRMS m/z, C₂₂H₂₂FClO₆[M+23]+459.0567。

[1081] 步骤3: (5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸双-叔丁基酯(NNN-7)的合成

[1082] 向(4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基甲酸双-叔丁基酯(350mg, 1.00mmol)在5mL DMF中的溶液中加入N-碘琥珀酰亚胺(271mg, 1.21mmol),在r.t.搅拌过夜。向该反应混合物中加入EtOAc和H₂O,用H₂O洗涤3次,浓缩,通过柱色谱法与50%EtOAc/庚烷纯化,得到288mg (60%收率) NNN-7,为淡黄色固体。LCMS[M+1]475.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.39 (s, 17H) 2.86 (s, 3H) 7.79 (d, J=2.32Hz, 1H) 12.54 (br.s., 1H)。

[1083] 步骤4: (1R)-苯甲酸(4-氯-3-氟苯基)((2S, 3S, 4R)-3,4,5-三羟基四氢呋喃-2-基)甲基酯(NNN-3)的合成

[1084] 按照与实施例119步骤3类似的步骤进行。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δppm 2.61 (br.s., 1H) 3.98-4.11 (m, 1H) 4.19 (br.s., 1H) 4.48-4.56 (m, 1H) 5.28-5.39 (m, 1H) 6.03-6.15 (m, 1H) 7.17-7.25 (m, 1H) 7.27-7.33 (m, 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 7.45-7.53 (m, 2H) 7.55-7.68 (m, 1H) 8.01-8.16 (m, 2H)。

[1085] 步骤5: (R)-苯甲酸((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(2-((双-叔丁氧羰基)氨基)-5-碘-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)(4-氯-3-氟苯基)甲基酯(NNN-4)的合成

[1086] 按照与实施例119步骤4类似的步骤进行。LCMS[M+1]839.0。

[1087] 步骤6: (R)-苯甲酸((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)(4-氯-3-氟苯基)甲基酯(NNN-5)的合成

[1088] 将NNN-4 (150mg, 0.179mmol)溶于2.0mL THF,在r.t.加入氯化异丙基镁(64.9mg, 0.447mmol, 0.344mL, 1.3M),在r.t.搅拌1h。用H₂O使rxn猝灭,加入饱和NH₄Cl和EtOAc,用EtOAc萃取3次,合并有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,浓缩。

[1089] 将上述粗物质在1mL DCM和1mL三氟乙酸中的溶液在r.t.搅拌过夜。浓缩该反应混合物,加入EtOAc,用水洗涤,合并有机层,浓缩,通过制备型HPLC纯化,得到44mg (48%, 2步) NNN-5,为黄色油状物。LCMS[M+1]513.0。

[1090] 步骤6: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-氨基-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-

(R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基四氢呋喃-3,4-二醇(NNN-6)的合成

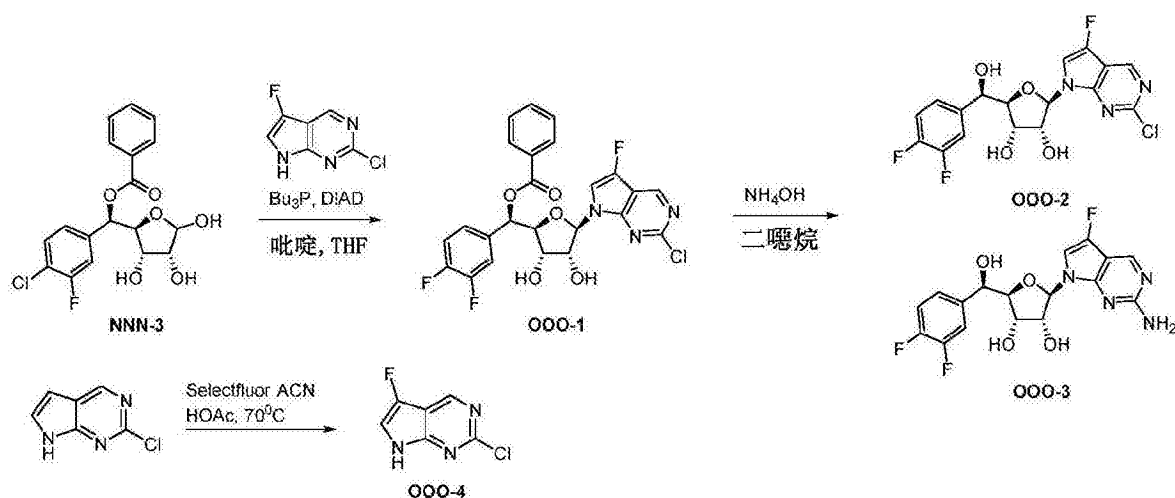
[1091] 按照与实施例119步骤5类似的步骤进行。LCMS[M+1]408.9; ^1H NMR(700MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.42(s, 3H) 3.92(d, $J=4.84\text{Hz}$, 1H) 4.07(br. s., 1H) 4.43-4.52(m, 1H) 4.77(br. s., 1H) 5.00(d, $J=3.74\text{Hz}$, 1H) 5.17(d, $J=6.82\text{Hz}$, 1H) 5.97(d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H) 6.09(br. s., 2H) 6.12(d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H) 6.44(br. s., 1H) 7.20-7.29(m, 1H) 7.38(d, $J=10.34\text{Hz}$, 1H) 7.50(t, $J=7.81\text{Hz}$, 1H)。

[1092] 实施例121: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(000-2)

[1093] 实施例122: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(3,4-二氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(000-3)

[1094] 方案000

[1095]



[1096] 步骤1: 2-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(000-4)的合成

[1097] 向2-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(2.4g, 15.63mmol)在MeCN(80mL)中的混悬液中加入selectfluor(8.3g, 23.4mmol)。加入乙酸(8mL), 将该反应体系在 70°C 加热17h。除去挥发性物质, 将残余物溶于水, 用 NaHCO_3 中和, 用EtOAc萃取3次。合并有机层, 浓缩, 通过柱色谱法与40%EtOAc/庚烷纯化残余物, 得到460mg(17%收率)000-4, 为白色固体。LCMS[M+1]172.0; ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.30(d, $J=2.57\text{Hz}$, 1H) 8.89(s, 1H)。

[1098] 步骤2: (R)-苯甲酸(4-氯-3-氟苯基)((2S, 3S, 4R, 5R)-5-(2-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基酯(000-1)的合成

[1099] 按照与实施例119步骤4类似的步骤进行。LCMS[M+1]536.0; ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.25-4.34(m, 1H) 4.37(dd, $J=6.24, 3.55\text{Hz}$, 1H) 4.52(q, $J=6.15\text{Hz}$, 1H) 5.53(d, $J=5.50\text{Hz}$, 1H) 5.58(d, $J=6.24\text{Hz}$, 1H) 6.13(d, $J=6.11\text{Hz}$, 1H) 6.19(d, $J=6.36\text{Hz}$, 1H) 7.36(d, $J=8.56\text{Hz}$, 1H) 7.49-7.56(m, 2H) 7.59(t, $J=7.70\text{Hz}$, 2H) 7.67(d, $J=1.71\text{Hz}$, 1H) 7.70-7.76(m, 1H) 8.07(s, 1H) 8.09(s, 1H) 9.06(s, 1H)。

[1100] 步骤3: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)-5-(2-氯-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)四氢呋喃-3,4-二醇(000-2)和(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(2-氨基-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(000-3)的合成

[1101] 按照与实施例119步骤5类似的步骤进行。

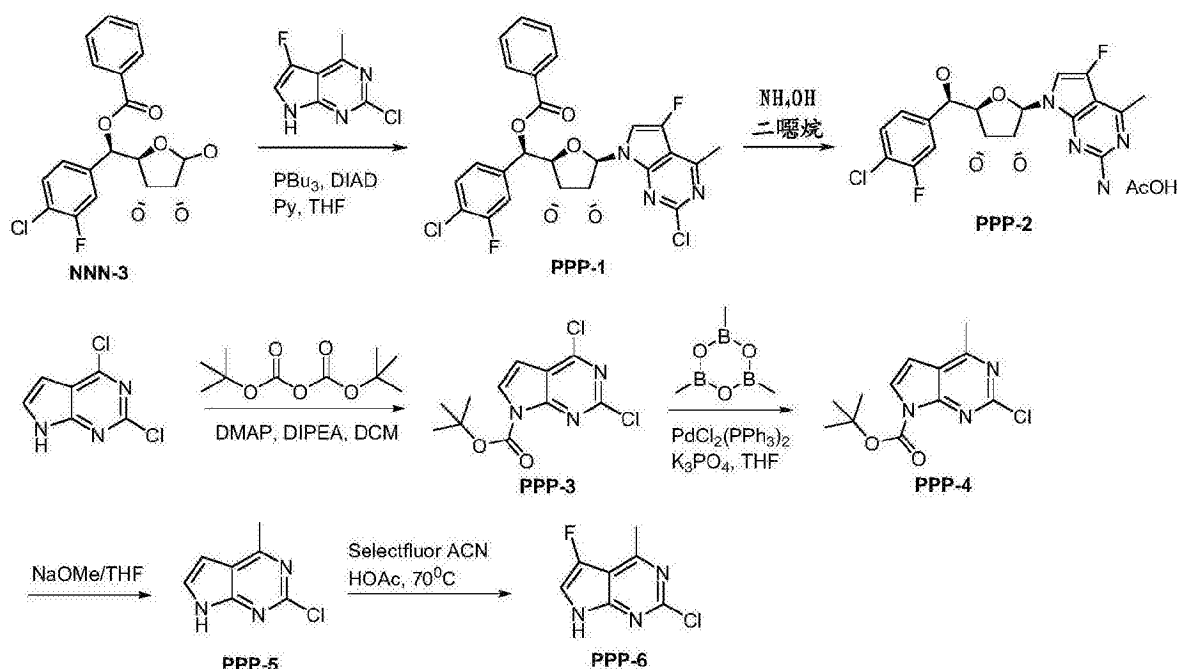
[1102] 000-2LCMS [M+1] 432.0; ^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.93 (br.s., 1H) 4.05 (br.s., 1H) 4.39 (br.s., 1H) 4.72 (br.s., 1H) 5.10-5.20 (m, 1H) 5.33 (d, $J=6.38\text{Hz}$, 1H) 5.94-6.03 (m, 1H) 6.04-6.13 (m, 1H) 7.19 (d, $J=7.70\text{Hz}$, 1H) 7.32 (d, $J=10.12\text{Hz}$, 1H) 7.44 (t, $J=7.15\text{Hz}$, 1H) 7.87 (br.s., 1H) 9.02 (br.s., 1H)。

[1103] 000-3LCMS [M+1] 413.0; ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 4.14-4.23 (m, 2H) 4.60 (dd, $J=6.97, 5.26\text{Hz}$, 1H) 4.93 (d, $J=3.42\text{Hz}$, 1H) 5.96-6.03 (m, 1H) 7.02 (d, $J=2.08\text{Hz}$, 1H) 7.24 (dd, $J=8.19, 1.83\text{Hz}$, 1H) 7.35 (dd, $J=10.51, 1.59\text{Hz}$, 1H) 7.43 (t, $J=7.89\text{Hz}$, 1H) 8.51 (br.s., 1H)。

[1104] 实施例123: 乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(2-氨基-5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇酯 (PPP-2)

[1105] 方案PPP

[1106]



[1107] 步骤1: 2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯 (PPP-3) 的合成

[1108] 将4-二甲氨基吡啶 (650mg, 5.32mmol)、Boc酸酐 (8710mg, 39.9mmol) 和二异丙基乙胺 (4120mg, 31.9mmol) 依次加入到搅拌的2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5000mg, 26.59mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的混悬液中, 将该混合物在r.t. 搅拌2h。减压除去溶剂, 得到粗产物, 通过柱色谱法与二氯甲烷纯化, 得到5.4g (70.5% 收率) PPP-3, 为黄色固体。LCMS [M+1-2Cl-Boc] 120.1; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 1.70 (s, 9H) 6.66 (d, $J=4.03\text{Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J=4.16\text{Hz}$, 1H)。

[1109] 步骤2: 2-氯-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-甲酸叔丁基酯 (PPP-4) 的合成

[1110] 向PPP-3 (4600mg, 15.96mmol)、三甲基硼氧六环 (trimethylboroxine) (5010mg, 39.9mmol)、磷酸三钙 (6780mg, 31.9mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1120mg, 1.60mmol) 中加入四氢呋喃 (50ml), 给该混合物脱气, 密封, 在 100°C 加热至回流1.5h。将该反应体系冷却至r.t., 蒸发溶剂, 将残余物加入到二氯甲烷和 H_2O 中, 分离各层, 用二氯甲烷将水层洗涤3次, 合并有

机层,浓缩,得到粗产物,通过柱色谱法与10%EtOAc/DCM纯化,得到2.5g (58.5%收率)PPP-4,为黄白色固体。LCMS[M+1-C1-Boc]134.1;¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δppm 1.69 (s,9H) 2.72 (s,3H) 6.58 (d,J=4.03Hz,1H) 7.62 (d,J=4.03Hz,1H)。

[1111] 步骤3:2-氯-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (PPP-5) 的合成

[1112] 向冷却的(冰浴)PPP-4 (1940mg,7.246mmol) 在四氢呋喃 (60mL,c=0.12M) 中的溶液中滴加甲醇钠的25wt%的甲醇溶液 (2350mg,10.9mmol,2.49mL)。将该反应体系在冰浴中搅拌10min,然后加入水。用EtOAc (3×25mL) 萃取该混合物。用衍射洗涤合并的有机层,然后用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将固体与DCM一起研磨,过滤,用DCM冲洗,得到1.13g (93%收率)PPP-5,为黄色固体。LCMS[M+1-C1]134.1;¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δppm 2.77 (s,3H) 6.61 (dd,J=3.67,1.96Hz,1H) 7.32 (dd,J=3.55,2.32Hz,1H) 10.36 (br.s.,1H)。

[1113] 步骤4:2-氯-5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (PPP-6) 的合成

[1114] 按照与实施例121和实施例122步骤1类似的步骤进行。LCMS[M+1]186.0;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.70 (s,3H) 7.53 (t,J=2.32Hz,1H) 12.14 (br.s.,1H)。

[1115] 步骤5:(R)-苯甲酸(4-氯-3-氟苯基)((2S,3S,4R,5R)-5-(2-氯-5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基酯 (PPP-1) 的合成

[1116] 按照与实施例119步骤4类似的步骤进行。LCMS[M+1]550.0;¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δppm 2.68 (s,3H) 4.23-4.31 (m,1H) 4.35 (dd,J=6.17,3.48Hz,1H) 4.50 (q,J=5.79Hz,1H) 5.51 (d,J=5.38Hz,1H) 5.56 (d,J=6.11Hz,1H) 6.09 (d,J=6.11Hz,1H) 6.17 (d,J=6.11Hz,1H) 7.34 (dd,J=8.25,1.65Hz,1H) 7.47-7.54 (m,2H) 7.54-7.61 (m,3H) 7.68-7.76 (m,1H) 8.03-8.10 (m,2H)。

[1117] 步骤6:乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(2-氨基-5-氟-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-((R)-(4-氯-3-氟苯基)(羟基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇酯 (PPP-2) 的合成

[1118] 按照与实施例119步骤5类似的步骤进行。LCMS[M+1]427.0;¹H NMR (400MHz,MeOD) δppm 1.99 (s,3H) 2.56 (s,3H) 4.15-4.21 (m,2H) 4.62 (dd,J=6.97,5.01Hz,1H) 4.93 (d,J=3.18Hz,1H) 5.94 (d,J=6.97Hz,1H) 6.94 (d,J=2.08Hz,1H) 7.23 (dd,J=8.25,1.77Hz,1H) 7.34 (dd,J=10.51,1.59Hz,1H) 7.41 (t,J=7.89Hz,1H)。

[1119] 生物学实施例

[1120] 生化测定方法

[1121] 将化合物在DMSO中增溶并且采用3-倍稀释顺序稀释入100%DMSO,浓度高于期望测定浓度的50-倍。在稀释后,1ul加入到空96-空微量滴定板中。将PRMT5/MEP50蛋白质复合物与H4 (1-21) 肽 (SGRGKGGKGLGKGAKRHRKV) 在PRMT5测定缓冲液 (50mM Tris pH 8.5,50mM NaCl,5mM MgCl₂,1mM EDTA,1mM TCEP) 中合并,并且将44ul加入到包含化合物的微量滴定板中。通过³H标记的SAM与未标记的SAM在PRMT5测定缓冲液中合并制备S-腺苷-L-甲硫氨酸 (SAM),使得最终SAM浓度为10uM且比活性为0.2uCi/ul。通过将5ul SAM储备溶液加入到微量滴定板中启动反应。最终反应条件为10nM PRMT5/MEP50复合物、200nM肽和1uM SAM。在室温25分钟温育后,通过添加100uL 20%TCA终止反应。采用96-孔滤板 (MSIPN4B,Millipore) 俘获3H-肽产物并且用PBS缓冲液洗涤5次。将闪烁液 (100ul) 加入到干燥的滤板中并且用液体闪烁计数器计数。通过采用Pfizer版权软件将数据与标准4-参数剂量响应方程拟合测定IC₅₀值。

[1122] 将实施例的生化测定结果概括在表1中,如所示的以 μM 表示IC50值。

[1123] 表1

[1124] PRMT5酶抑制

[1125]

实施例	PRMT5 IC50 (μM)	实施例	PRMT5 IC50 (μM)	实施例	PRMT5 IC50 (μM)	实施例	PRMT5 IC50 (μM)
1	0.082	33	2.638	65	0.488	97	0.030
2	3.906	34	0.006	66	1.988	98	0.018
3	0.333	35	1.738	67	1.560	99	0.021
4	44.06	36	0.006	68	5.497	100	0.090
5	0.159	37	2.641	69	1.054	101	0.030
6	21.10	38	0.005	70	0.050	102	0.304
7	1.834	39	1.552	71	0.052	103	0.002
8	17.90	40	0.114	72	2.031	104	0.147
9	0.003	41	3.849	73	23.32	105	0.002
10	0.007	42	0.663	74	3.144	106	0.079
11	0.003	43	73.99	75	21.74	107	0.007
12	0.012	44	0.052	76	1.809	108	0.050
13	0.004	45	1.743	77	24.36	109	4.836
14	0.017	46	0.367	78	51.14	110	0.024
15	0.039	47	15.37	79	5.231	111	0.012
16	0.023	48	0.517	80	0.032	112	0.001
17	2.267	49	37.47	81	91.72	113	0.087
18	0.004	50	0.050	82	0.150	114	
19	0.065	51	14.73	83	0.013	115	0.002
20	0.054	52	1.261	84	0.003	116	0.005
21	0.033	53	9.229	85	0.001	117	0.005
22	0.108	54	0.024	86	0.002	118	0.035
23	0.793	55	4.757	87	0.001	119	0.007
24	30.79	56	0.011	88	0.001	120	
25	0.010	57	6.311	89	1.734	121	
26	0.018	58	1.983	90	3.241	122	

[1126]

27	5.166	59	0.491	91	0.355	123	
28	11.22	60	0.002	92	0.014		
29	200	61	0.003	93	0.299		
30	0.752	62	0.052	94	0.009		
31	61.70	63	0.038	95	0.150		
32	0.005	64	0.005	96	0.051		

[1127] A549增殖测定

[1128] 将A549肺腺癌细胞(美国模式培养物保藏中心(American Type Cul ture Collection))维持在补充了10%v/v热灭活的胎牛血清(Sigma)的DMEM生长培养基(Life Technologies)中,并且在37℃、5%CO₂下培养。将呈指数生长的A549细胞在96-孔黑色组织培养物处理的平板(Corning)上以2500细胞/ml的密度铺板,其中培养基体积为100μl,并且使其在37℃、5%CO₂下粘附过夜。第2天,通过用DMSO进行最高浓度为10mM的9-点3.3-倍稀释制备化合物平板。再用培养基稀释化合物并且将11μl加入到细胞中(最终的最高测定浓度为10μM且DMSO为0.2%)。将细胞与化合物和培养基一起在37℃、5%CO₂温育7天,其在第4天进行化合物替换。在第7天通过将100μl Cell Titer Glo (Promega) 试剂添加到平板中以测定存在于细胞中的ATP的量来测定细胞存活率。使用Envision 2104Multilabel Reader (Perkin Elmer) 读取发光。采用剂量响应中的相对于DMSO校准的4-参数拟合模型测定50%抑制浓度(IC₅₀)。

[1129] 将实施例的A549增殖测定结果概括在表2中,如所示的以μM表示IC₅₀值。

[1130] 表2

[1131] A549细胞增殖IC₅₀

[1132]

实施例	A549 细胞 IC50 (uM)	实施例	A549 细胞 IC50 (uM)	实施例	A549 细胞 IC50 (uM)	实施例	A549 细胞 IC50 (uM)
9	0.016	36	0.044	63	3.400	98	0.250
10	0.043	37	3.000	64	0.018	99	0.364

[1133]

11	0.015	38	0.042	83	0.323	110	1.730
12	0.100	39	10.50	84	0.048	111	0.148
13	0.112	40	2.700	85	0.006	112	0.350
26	0.211	44	3.400	86	0.009	115	0.046
27	8.700	50	3.200	87	0.005	116	1.640
32	0.025	60	0.010	88	0.003	117	0.092
33	4.400	61	0.014	92	0.257	119	0.322
34	0.026	62	2.300	94	1.785		

[1134] 分子生物学

[1135] 编码全长PRMT5可读框(ORF)的基因在Ala2上与编码Flag标记的MDYKDDDDKGRAT序列(SEQ ID:1)直接融合,且全长未标记的MEP50(SEQ ID:2)被密码子优化以便哺乳动物表达并且由GenScript,Piscataway,NJ合成。采用基于标准限制酶的克隆方法将合成的基因克隆入昆虫细胞表达载体pFASTBac Dual(Life Technologies)。在最终的构建体PRMT5中,ORF处于多角体启动子(po1H)控制下,而MEP50ORF处于p10启动子控制下。另外,采用基于标准限制酶的克隆方法将MEP50(SEQ ID:2)亚克隆入pFASTBac1载体。

[1136] 蛋白质表达

[1137] 采用标准Bac-to-Bac病毒传代方案(Life Technologies)生成病毒并且扩增至高滴度传代的两种(P2)储备溶液。在以 2×10^6 感染1:1之比的PRMT5-Mep50双重构建体病毒和Mep50构建体病毒的P2病毒储备溶液的MOI=1的呈指数生长的Sf21细胞中进行蛋白质超表达。共表达方案用于为FlagPRMT5-Mep50异二聚体形成补充额外的Mep50。在感染后72h通过离心收获细胞,并且将冷冻的细胞沉淀储存在 -80°C 。

[1138] 蛋白质纯化

[1139] 采用Flag亲和色谱法从细胞裂解液中纯化FlagPRMT5-Mep50复合物。在补充了不含EDTA的蛋白酶抑制剂混合物(Roche)的50mM Tris 7.5的200mM NaCl、10%甘油、0.25mM TCEP中裂解细胞。每1g冷冻沉淀加入1.5ml裂解缓冲液。通过将细胞裂解液在4C以10,000g离心1h得到净化的裂解液。将用于分离的5ml抗-FLAGM2琼脂糖(Sigma)加入到净化的裂解液中以分离FlagPRMT5-Mep50 3h。在4C分批结合3h后,用20个柱体积(CV)的50mM Tris 7.5的200mM NaCl、10%甘油、0.25mM TCEP洗涤结合至FlagPRMT5-Mep50的Flag树脂,然后采用补充了200ug/ml FLAG肽(DYKDDDDK)的3CV的50mM Tris 7.5的200mM NaCl、10%甘油、0.25mM TCEP洗脱FlagPRMT5-Mep50复合物。再用2CV 25mM Tris pH7.5的150mM NaCl、5%甘油、0.5mM TCEP缓冲液预平衡的S300 26/600柱(GE Healthcare)纯化FlagPRMT5-Mep50。将包含FlagPRMT5-Mep50复合物的峰级分浓缩至1.6mg/ml,采用液氮分小的等分部分急骤冷冻,并且储存在 -80°C 。

[1140] 序列

[1141] SEQ ID:1

[1142]

MDYKDDDDKGRATAAMAVGGAGGSRVSSGRDLNCVPEIADTLGAVAKQGDFLCMPVFHPRFKREFIQEPAKNRPGP
QTRSDLLLSGRDWNTLIVGKLSPWIRPDSKVEKIRRNSEAAMLQELNFGAYLGLPAFLLPLNQEDNTNLARVLTNHI
HTGHHSSMFWMRVPLVAPEDLRDDI IENAPTHTHEEYSGEEKTWMWWHNFRTLCDYSKRIAAVALEIGADLPSNHVID
RWLGEPKAAAILPTSIFLTNNKGFPVLSKMHQRLIFRLLKLEVQFIITGTNNHSEKEFCSYLQYLEYLSQNRPPNA
YELFAKGYEDYLSPLQPLMDNLESQTYEVFEKDPIKYSQYQQAIYKCLLDRVPEEEKDTNVQVLMVLGAGRGPLVN
ASLRAAKQADRRIKLYAVEKNPNAVVTLENWQFEEWGSQVTVSSDMREWVAPEKADIIVSELLGSFADNELSPECL
DGAQHFLKDDGVSIPGEYTSFLAPISSSKLYNEVRACREKDRDPEAQFEMPYVVRHLNHFHQLSAPQPCFTFSHPNRD
PMIDNNRYCTLEFPVEVNTVLHGFAFYFETVLYQDITLSIRPETHSPGMFSWFPILFPIKQPI TVREGQTICVRFWR
CSNSKKVWYEWAVTAPVCSAIHNPTGRSYTIGL*

[1143] SEQ ID:2

[1144]

MRKETPPPLVPPAAREWNLPPNAPACMERQLEAARYRSDGALLLGASSLSGRCWAGSLWLFKDPCAAPNEGFCAGV
QTEAGVADLTWVGGERGILVASDSGAVELWELDENETLIVSKFCKYEHDDIVSTVSVLSSGTQAVSGSKDICKVWDL
AQQVVLSSYRAHAAQVTCVAASPHKDSVFLSCSEDNRILLWDTRCPKPASQIGCSAPGYLPTSLAWHPQQSEVFVFG
DENGTVSLVDTKSTSCVLSSAVHSQCVTGLVFSVPHSVPLASLSEDCSLAVLDSSSELFRSQAHRDFVRDATWSPL
NHSLTTVGWDHQVVHHVVPTEPLPAPGPASVTE*