



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114945573 A

(43) 申请公布日 2022. 08. 26

(21) 申请号 202080070666.8

A • B • 赖茨 E • 斯特罗贝尔

(22) 申请日 2020.10.09

张岩

(30) 优先权数据

62/913,417 2019.10.10 US

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.04.08

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/054896 2020.10.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/072140 EN 2021.04.15

(71) 申请人 拜奥海芬治疗学有限公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 G • M • 杜博奇克

J • T • 伦德奎斯特四世

M • A • 麦克怀特 J • C • 佩莱蒂埃

权利要求书13页 说明书107页

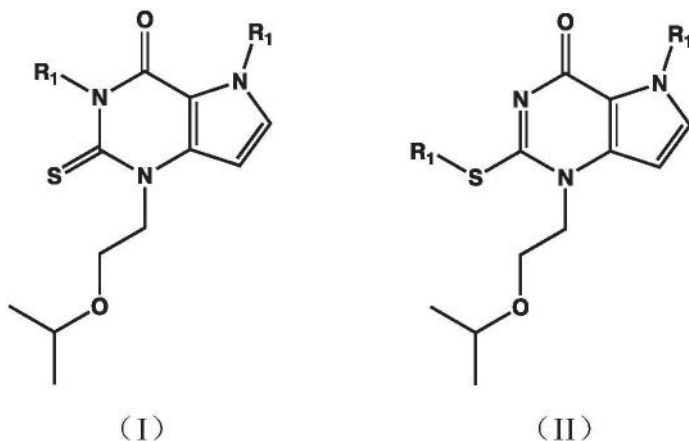
(54) 发明名称

髓过氧化物酶抑制剂的前药

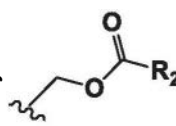
(57) 摘要

公开了髓过氧化物酶(MPO)抑制剂的前药、治疗MPO相关病症(例如,多系统萎缩症、肌萎缩性侧索硬化症和亨廷顿病)的方法,以及神经保护方法,其包括向有需要的患者施用所述前药、包括所述前药的药物组合物,以及包括所述药物组合物和使用说明书的试剂盒。

1. 一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物:



其中, 在式 (I) 和 (II) 中:

每个 R_1 独立地为 H、 $-\text{CH}_2\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 、 AA_{1-3} 、 $\text{C}(=\text{O})(\text{CH}_2)_{n1}\text{X}_1\text{AA}_{1-3}$ 或 $\text{C}(=$

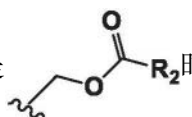
$\text{O})\text{AA}$, 条件是至少一个 R_1 不是 H;

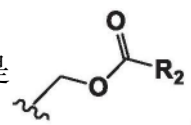
AA_{1-3} 是由通过肽键连接的 1 至 3 个天然氨基酸组成的部分, 其中所述天然氨基酸相同或不同,

$n1$ 为 1 至 5 的整数,

X_1 为 S、O 或 NH, 并且

R_2 是 $-\text{C}(\text{R}_3)_2\text{R}_4$ 、 $-\text{NR}_3\text{R}_4$ 或 $-\text{OR}_4$, 其中每个 R_3 独立地为氢或 C1-C10 烷基, 其中 R_3 任选地连接以形成环, 并且 R_4 是取代的或未取代的 C1-C20 烷基、取代的或未取代的 C2-C20 烯基、取代的或未取代的 C2-C20 炔基、取代的或未取代的 C1-C20 杂烷基、取代的或未取代的 C2-C20 杂烯基、取代的或未取代的 C2-C20 杂炔基、取代的或未取代的 C3-C20 环烷基、取代或未取代的 C3-C20 杂环烷基、取代的或未取代的 C6-C20 芳基或取代的或未取代的 C1-C20 杂芳基, 并且 n 是 0 或 1,

其中, 当每个 R_1 是  时, R_2 任选地连接以形成环。

2. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中, 在式 (I) 和 (II) 中, 每个 R_1 是 .

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中至少一个 R_3 不是氢。

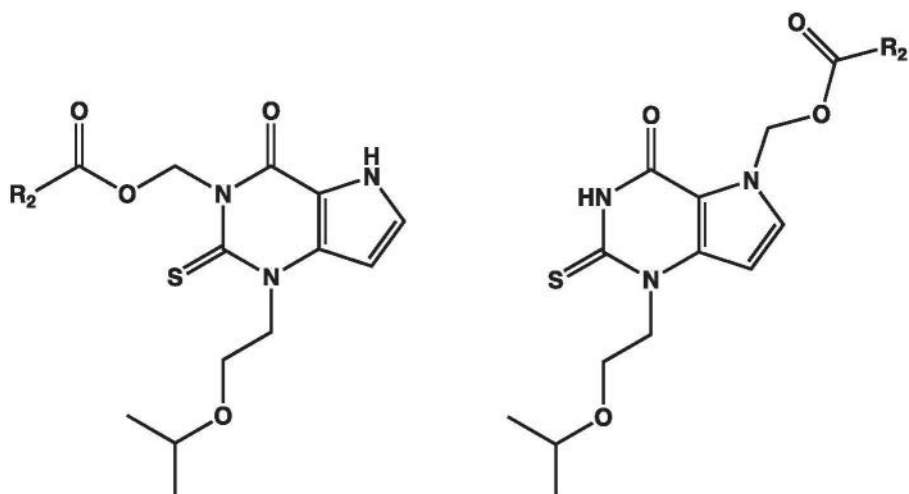
4. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中至少一个 R_3 是甲基。

5. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中每个 R_3 不是氢。

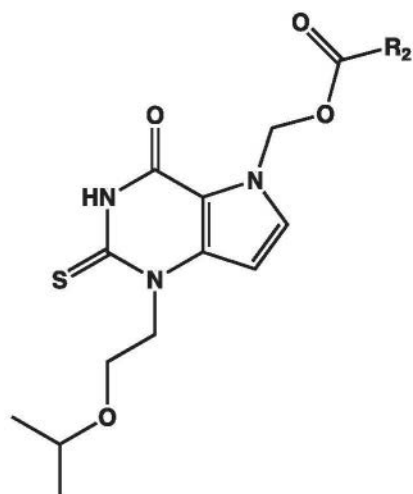
6. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中每个 R_3 是甲基。

7. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_4 各自独立地为取代或未取代的 C1-C10 烷基、取代或未取代的 C2-C10 烯基、取代或未取代的 C2-C10 炔基、取代或未取代的 C1-C10 杂烷基、取代或未取代的 C2-C10 杂烯基、取代或未取代的 C2-C10 杂炔基或取代或未取代的 C6-C10 芳基。

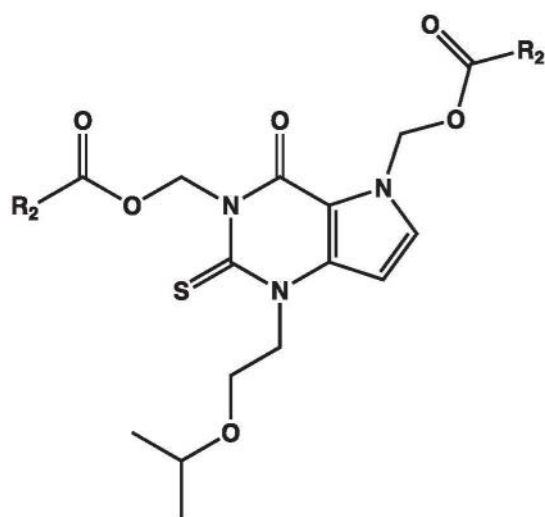
8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中式 (I) 由式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 之一表示, 并且其中式 (II) 由式 (IIa) 和 (IIb) 之一表示:



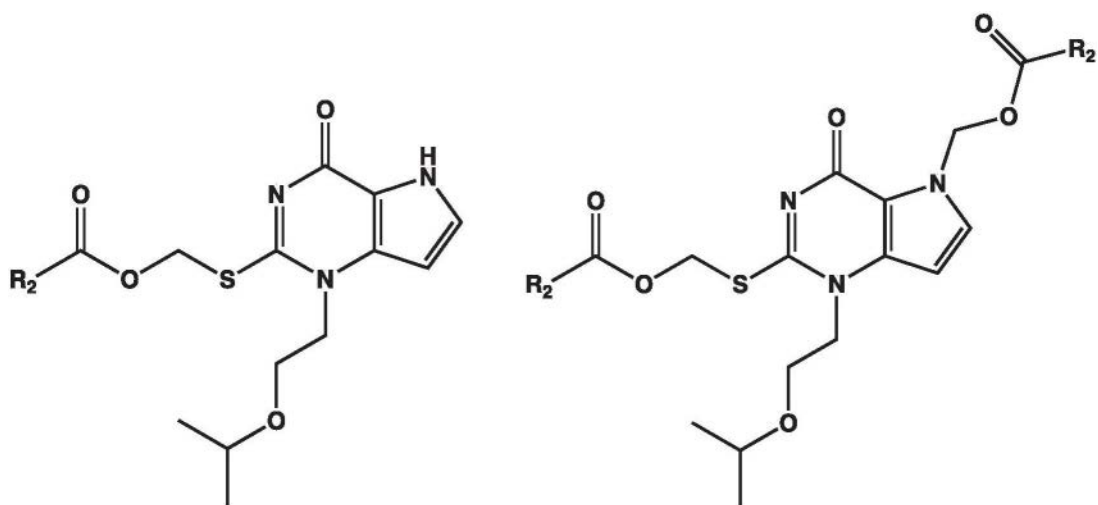
(Ia)



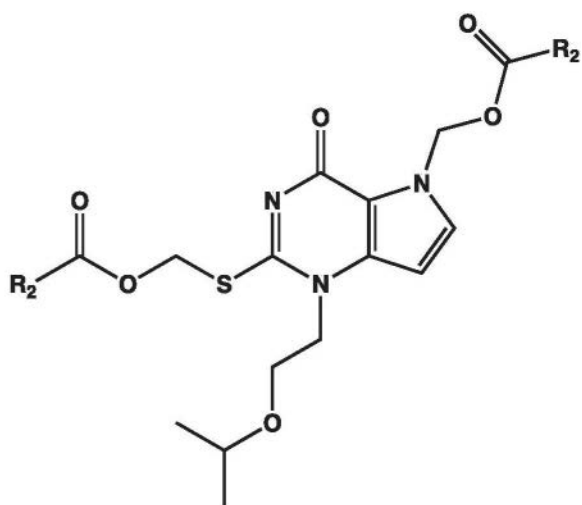
(Ib)



(Ic)



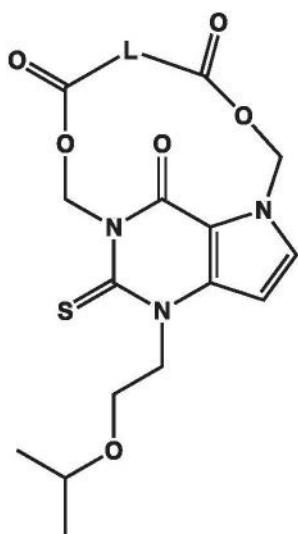
(IIa)



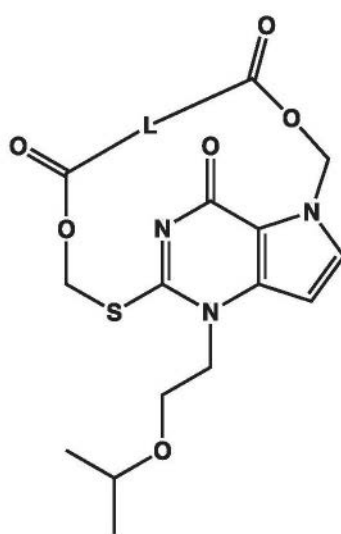
(IIb)

其中, 在式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(IIa) 和 (IIb) 中, R_2 与权利要求1中的相同。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其中, 在式 (Ic) 和 (IIb) 中, R_2 与单键连接以形成连接基团L, 分别如式 (Id) 和 (IIc) 中:



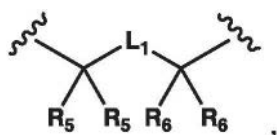
(Id)



(IIc)

其中, L是取代的或未取代的C1-C10亚烷基、取代的或未取代的C2-C10亚烯基、取代的或未取代的C2-C10亚炔基、取代的或未取代的C1-C10杂亚烷基、取代的或未取代的C2-C10杂亚烯基、取代的或未取代的C2-C10杂亚炔基、取代的或未取代的C3-C10亚环烷基、取代的或未取代的C3-C10杂亚环烷基、取代的或未取代的C6-C10亚芳基, 或取代的或未取代的C1-C10杂亚芳基, 或其任何组合。

10. 根据权利要求11所述的化合物, 其中所述连接基团L是:



其中

L_1 是取代或未取代的C1-C10亚烷基、取代或未取代的C2-C10亚烯基、取代或未取代的C2-C10亚炔基、取代或未取代的C1-C10杂亚烷基、取代或未取代的C2-C10杂亚烯基、取代或未取代的C2-C10杂亚炔基、取代或未取代的C3-C10亚环烷基、取代或未取代的C3-C10杂亚环烷基、取代或未取代的C6-C10亚芳基, 或取代或未取代的C1-C10杂亚芳基, 并且

R_5 和 R_6 各自独立地为氢或C1-C10烷基, 其中两个 R_5 和两个 R_6 任选地连接以形成环。

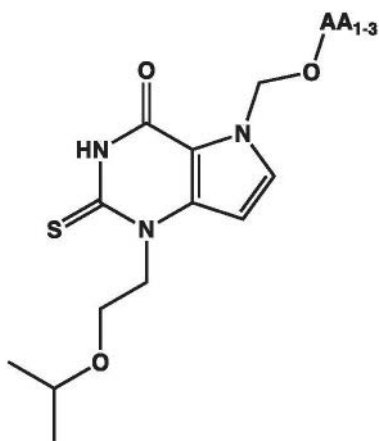
11. 根据权利要求10所述的化合物, 其中至少一个 R_5 不是氢并且至少一个 R_6 不是氢。

12. 根据权利要求10所述的化合物, 其中至少一个 R_5 是甲基并且至少一个 R_6 是甲基。

13. 根据权利要求10所述的化合物, 其中每个 R_5 不是氢并且每个 R_6 不是氢。

14. 根据权利要求10所述的化合物, 其中每个 R_5 是甲基并且每个 R_6 是甲基。

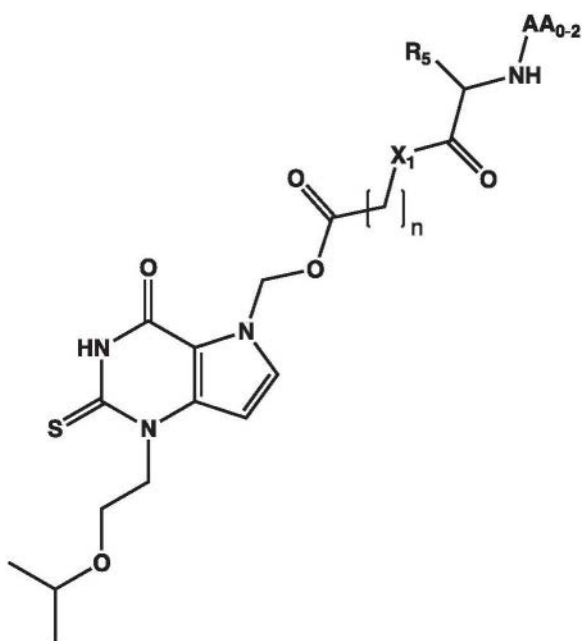
15. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物由式 (III) 表示:



(III)

其中,在式 (V) 中,AA₁₋₃是由通过肽键连接的1至3个天然氨基酸组成的部分。

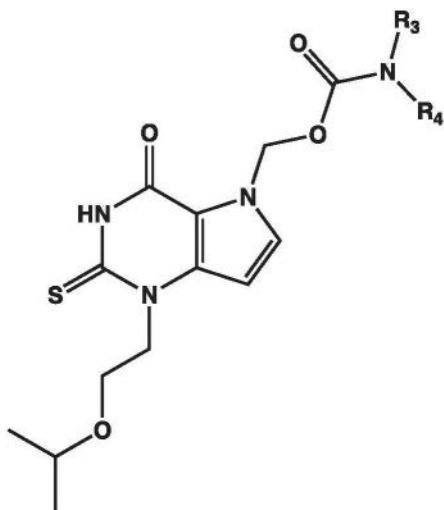
16. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式 (IV) 表示:



(IV)

其中,在式 (IV) 中,X₁是S、O或NH,R₅是H或存在于天然氨基酸中的侧链基团,AA₀₋₂是H或由通过肽键连接的1或2个天然氨基酸组成的部分,并且n是1至5的整数。

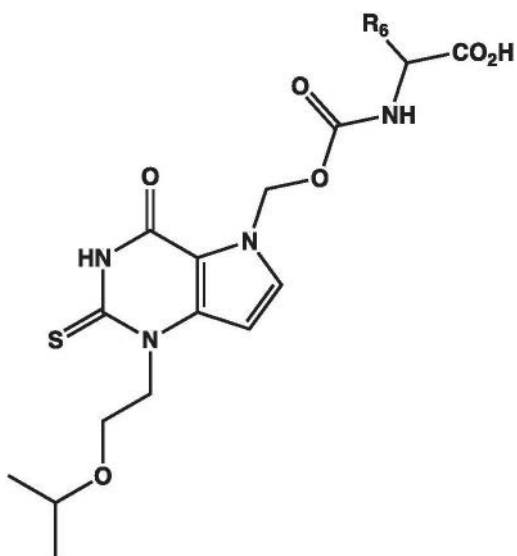
17. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式 (V) 表示:



(V)

其中,在式(V)中, R_3 和 R_4 各自独立地为H、取代或未取代的C1-C10烷基、取代或未取代的C2-C10烯基、取代或未取代的C2-C10炔基、取代或未取代的C1-C10杂烷基、取代或未取代的C2-C10杂烯基,或取代或未取代的C2-C10杂炔基。

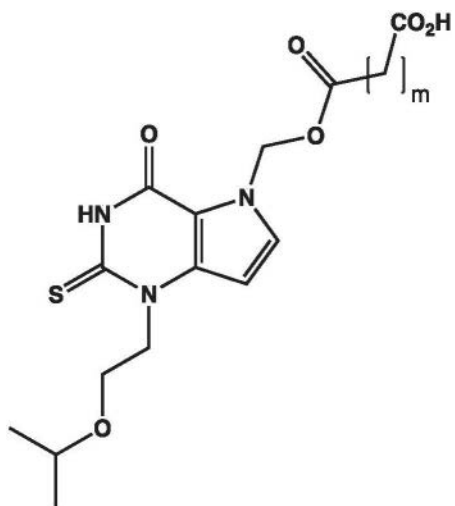
18. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式(VI)表示:



(VI)

其中,在式(VI)中, R_6 是H或存在于天然氨基酸中的侧链基团。

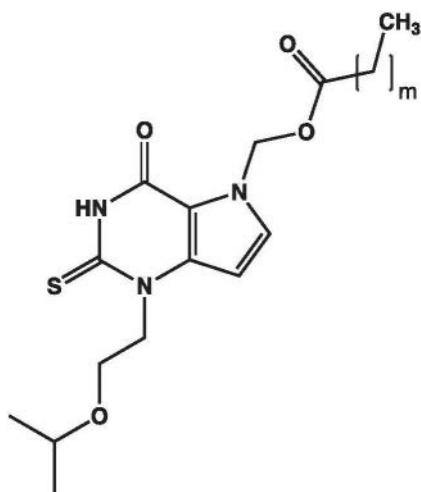
19. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式(VII)表示:



(VII)

其中,在式 (VII) 中, m 是 1 至 25 的整数。

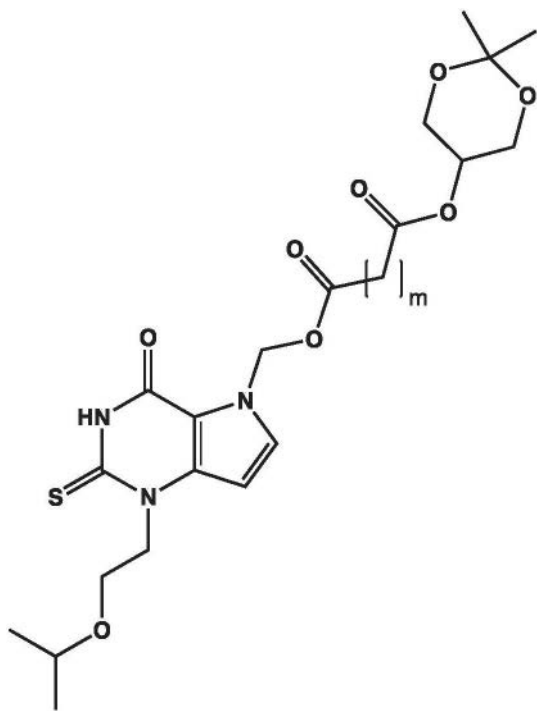
20. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物由式 (VIII) 表示:



(VIII)

其中,在式 (VIII) 中, m 是 1 至 25 的整数。

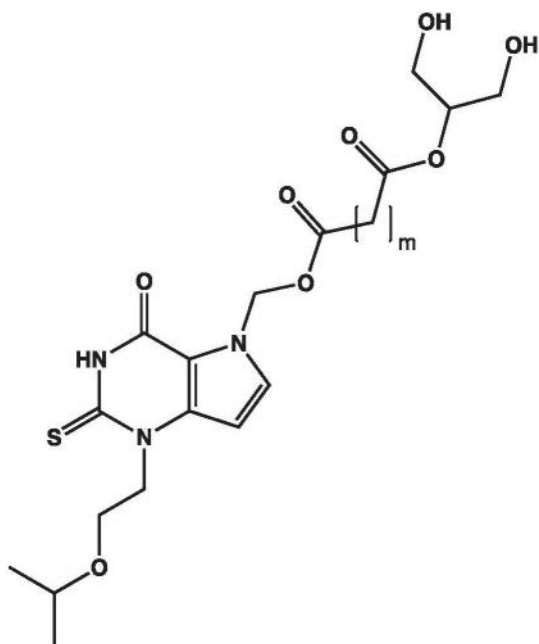
21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物由式 (IX) 表示:



(IX)

其中,在式 (IX) 中,m是1至25的整数。

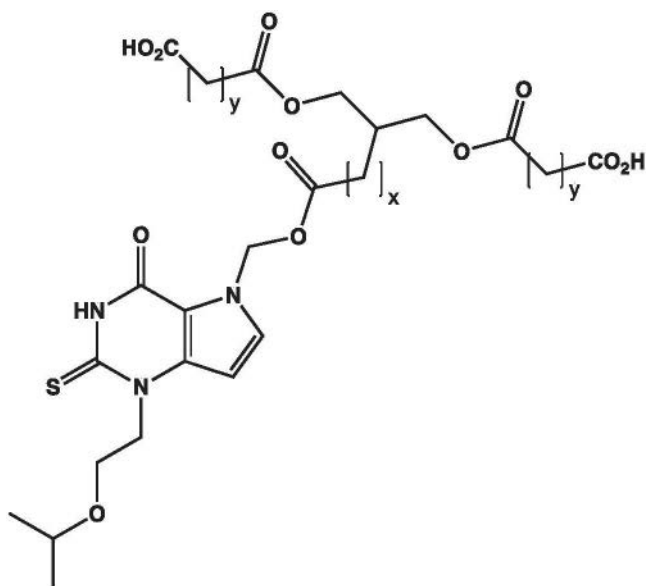
22. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式 (X) 表示:



(X)

其中,在式 (X) 中,m是1至25的整数。

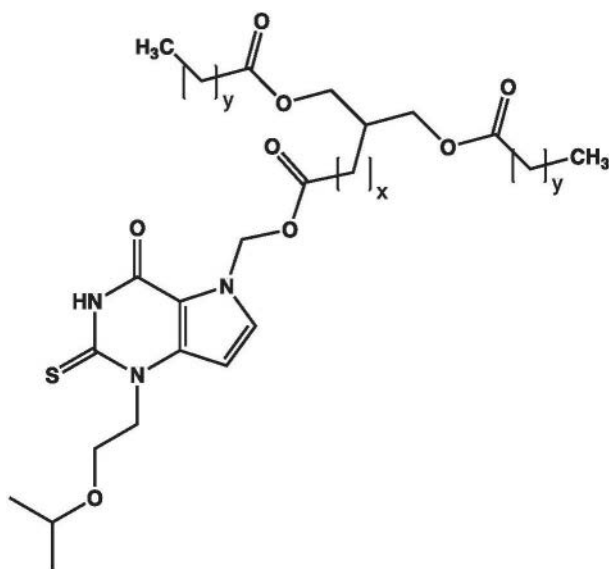
23. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式 (XI) 表示:



(XI)

其中,在式 (XI) 中, x 和 y 各自独立地为 1 至 25 的整数。

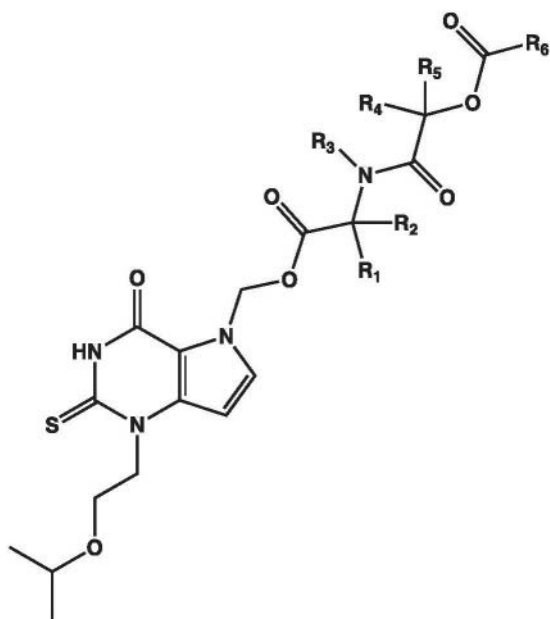
24. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物由式 (XII) 表示:



(XII)

其中,在式 (XII) 中, x 和 y 各自独立地为 1 至 25 的整数。

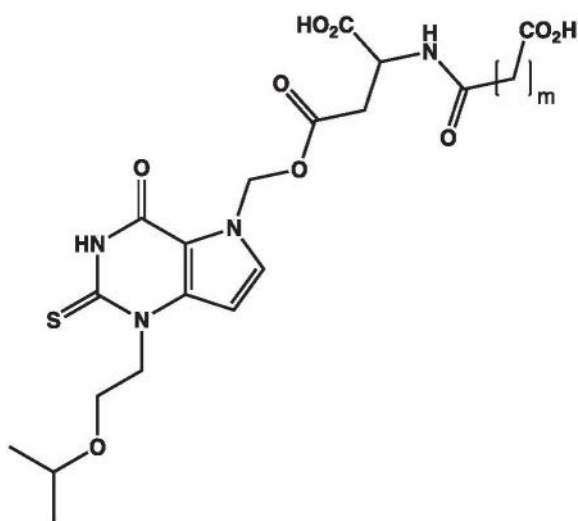
25. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物由式 (XIII) 表示:



(XIII)

其中,在式(XIII)中, R_1 至 R_5 各自独立地为氢或C1-C10烷基,并且 R_6 为氢、C1-C10烷基或C6-C10芳基,其中基团 R_1 至 R_5 中的任一个任选地连接以形成环。

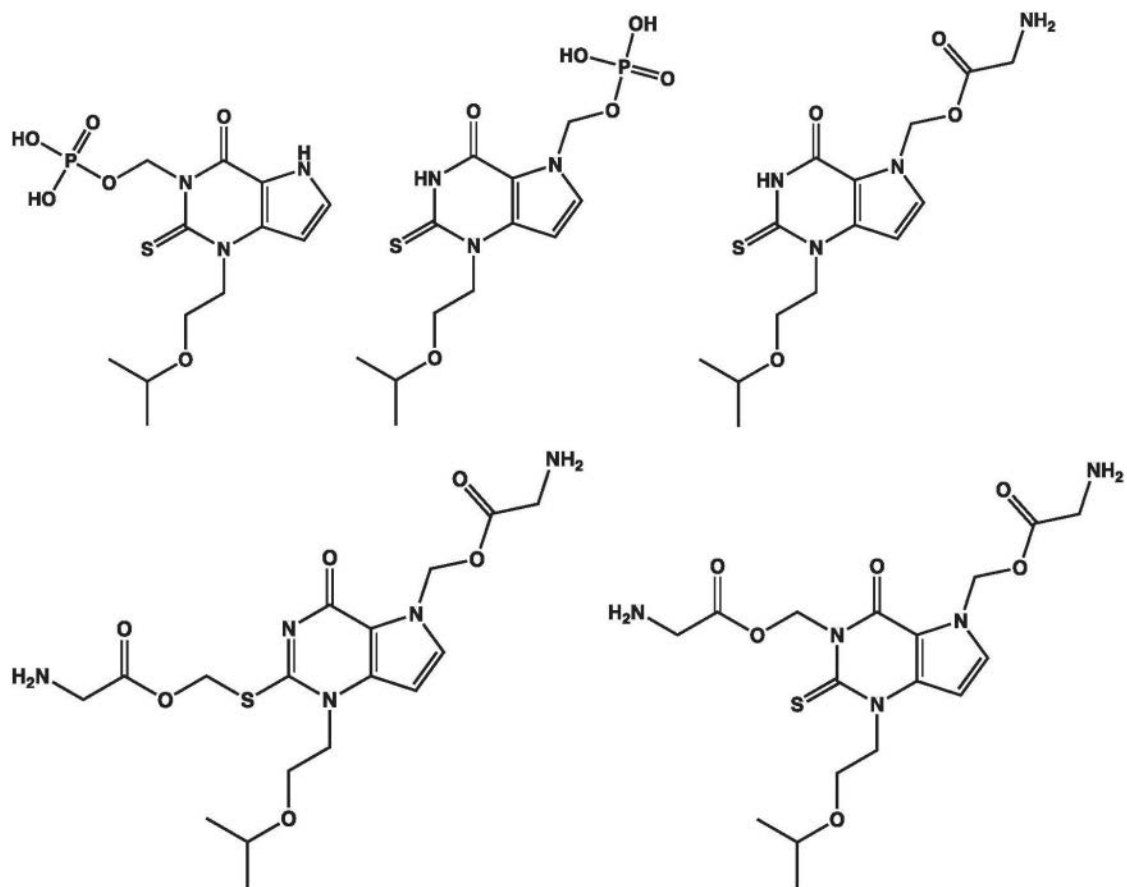
26. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式(XIV)表示:

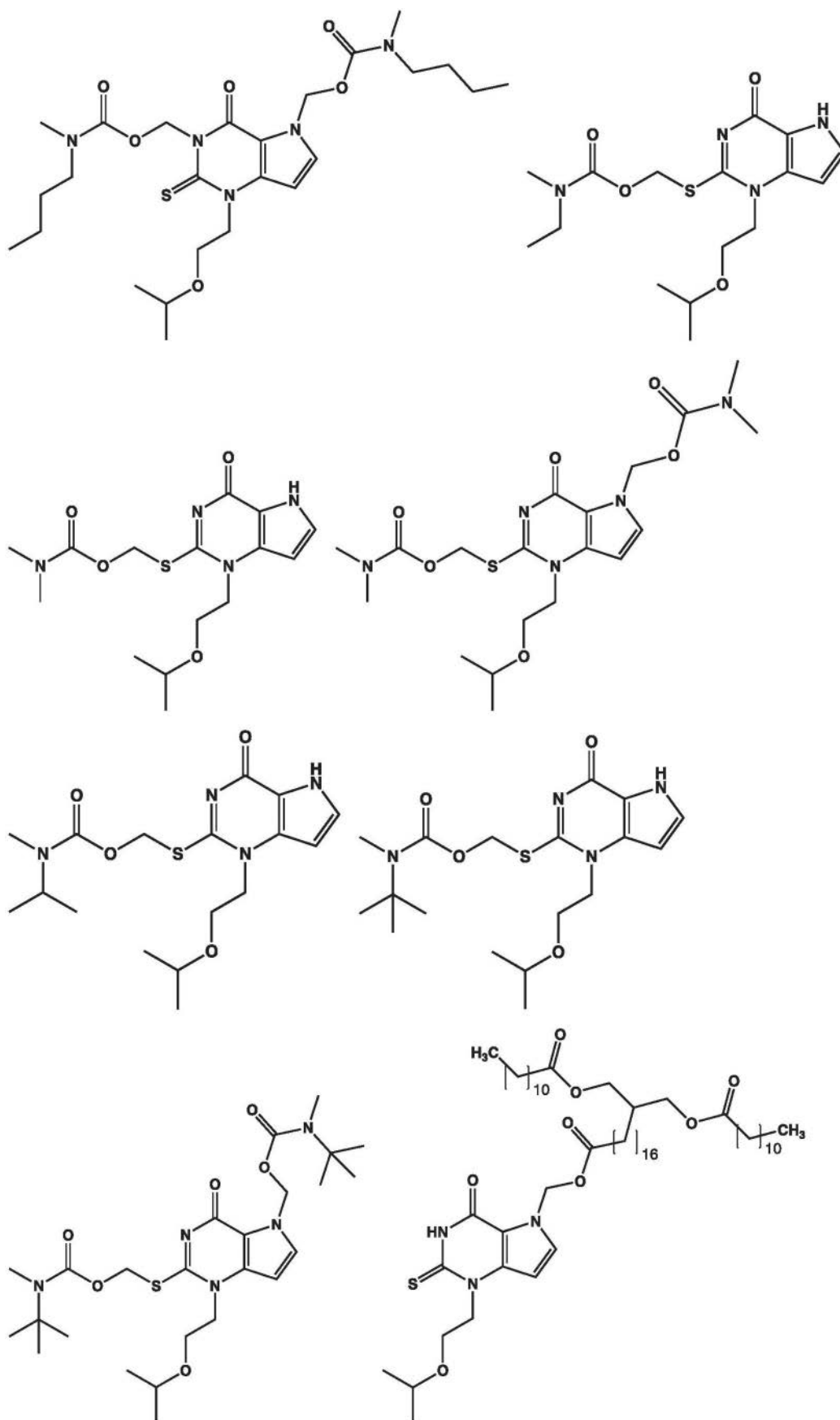


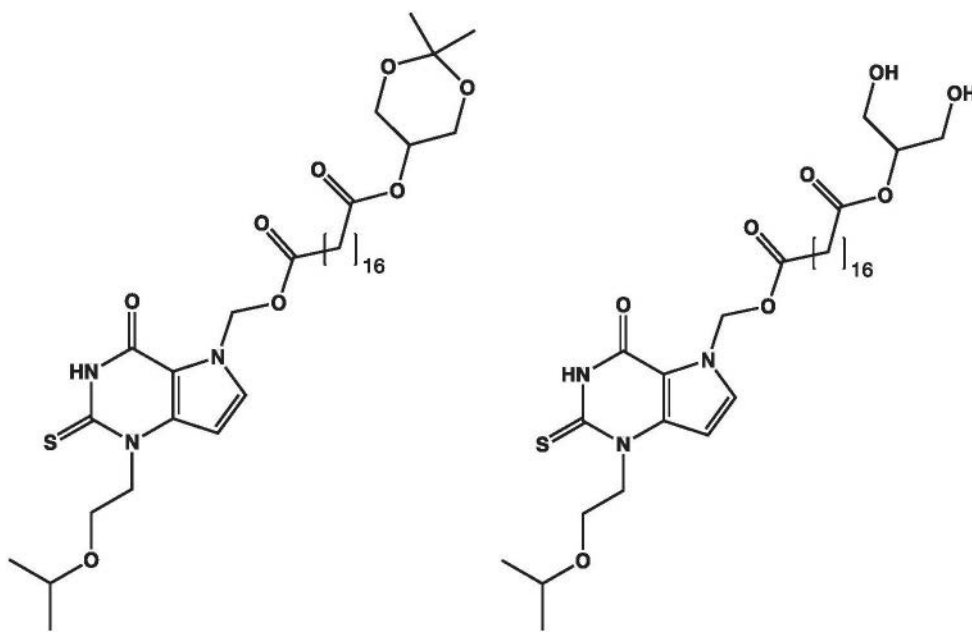
(XIV)

其中,在式(XIV)中, m 是1至25的整数。

27. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是







28. 一种选自本申请所述的化合物1至416的化合物。

29. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物。

30. 根据权利要求29所述的药物组合物,其为片剂形式。

31. 一种在有需要的患者中治疗多系统萎缩症的方法,其包含向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1到28中任一项所述的化合物。

32. 一种在有需要的患者中治疗肌萎缩性侧索硬化症的方法,其包含向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物。

33. 一种在有需要的患者中治疗亨廷顿病的方法,其包含向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物。

34. 一种用于神经保护的方法,其包含向所述患者施用药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物。

35. 一种用于治疗患者的多系统萎缩症的试剂盒,所述试剂盒包含:

(a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物;以及

(b) 用于施用所述药物组合物的说明书。

36. 一种用于治疗患者的肌萎缩性侧索硬化症的试剂盒,所述试剂盒包含:

(a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物;以及

(b) 用于施用所述药物组合物的说明书。

37. 一种用于治疗患者的亨廷顿病的试剂盒,所述试剂盒包含:

(a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物;以及

(b) 用于施用所述药物组合物的说明书。

38. 一种用于神经保护的试剂盒,所述试剂盒包含:

- (a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至28中任一项所述的化合物;以及
- (b) 用于施用所述药物组合物的说明书。

髓过氧化物酶抑制剂的前药

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年10月10日在美国专利商标局 (USPTO) 提交的美国临时专利申请第62/913417号的优先权, 以及根据35 U.S.C. §119从中产生的所有权益, 其内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及髓过氧化物酶 (MPO) 抑制剂的前药及其在治疗如多系统萎缩症 (MSA)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS) 或亨廷顿病 (HD) 等MPO相关病症中的用途。本发明进一步涉及MPO抑制剂的前药用于神经保护的用途。

背景技术

[0004] 前药是具有很少或没有药理活性的分子, 其在体内通过酶促反应或化学反应或通过这两者的组合转化为活性母体药物。当药物本身从胃肠道吸收不良时, 前药通常被设计为提高生物利用度。自2008年以来, 美国食品和药物管理局 (FDA) 已批准至少30种前药。参见, 例如, Rautio, Jarkko; Meanwell, Nicholas A.; Di, Li; Hageman, Michael J., 《自然综述药物发现 (Nature Reviews Drug Discovery)》, 第17卷, 第559-587页 (2018)。

[0005] 髓过氧化物酶 (MPO) 是一种含血红素的酶, 主要发现于多形核白细胞 (PMN) 中。MPO是哺乳动物过氧化物酶的多种蛋白质家族的一员, 其还包括嗜酸性粒细胞过氧化物酶、甲状腺过氧化物酶、唾液过氧化物酶、乳过氧化物酶、前列腺素H合酶等。成熟的酶是由相同的两半组成的二聚体。每个半分子含有共价结合的血红素, 其表现出与MPO的特有的绿色相关的不寻常的光谱特性。裂解连接MPO两半的二硫桥可以产生半酶, 其表现出的光谱和催化特性与完整的酶无异。该酶使用过氧化氢将氯化物氧化成次氯酸。其它卤化物和拟卤化物 (如硫氰酸盐) 也是MPO的生理底物。

[0006] PMN对于抵抗感染特别重要。这些细胞含有MPO, 具有充分证明的杀微生物作用。PMN通过吞噬作用非特异性地吞噬微生物, 将它们掺入称为吞噬体的液泡中, 其与含有髓过氧化物酶的颗粒融合以形成吞噬溶酶体。在吞噬溶酶体中, 髓过氧化物酶的酶活性导致形成次氯酸, 次氯酸是一种有效的杀菌化合物。次氯酸本身具有氧化性, 并且最容易与硫醇和硫醚反应, 而且还将胺转化为氯胺并氯化芳族氨基酸。巨噬细胞是大型吞噬细胞, 其像PMN一样能够吞噬微生物。巨噬细胞可以产生过氧化氢, 并在活化时也产生髓过氧化物酶。MPO和过氧化氢也可以释放到细胞外部, 在那里与氯化物的反应可以诱导对邻近组织的损伤。

[0007] 髓过氧化物酶活性与疾病的联系牵涉到具有神经炎症反应的神经系统疾病, 包括多发性硬化症, 如肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病和帕金森病。

[0008] MPO阳性细胞大量存在于血液循环和正在发生炎症的组织中。更具体地, 在疾病期间, 含有MPO的巨噬细胞、小胶质细胞、星形胶质细胞和/或神经元已经记载在CNS中; 多发性硬化症 (Nagra等人《神经免疫学杂志 (Journal of Neuroimmunology)》1997; 78(1-2): 97-107; Marik等人《大脑 (Brain)》2007; 130: 2800-15; Gray等人《脑病理学 (Brain

Pathology)》2008;18:86-95),帕金森病(Choi等人《神经科学杂志(J.Neurosci.)》2005;25(28):6594-600),和阿尔茨海默病(Reynolds等人《实验神经病学(Experimental Neurology)》1999;155:31-41;Green等人《神经化学杂志(Journal of Neurochemistry)》2004;90(3):724-33)。据推测,慢性持续性炎症的一些方面导致压倒性破坏,而MPO反应的药物在其中起着重要作用。

[0009] 这种酶释放到细胞外以及嗜中性粒细胞中的吞噬溶酶体中(Hampton等人《血液(Blood)》1998;92(9):3007-17)。MPO活性的先决条件是存在由NADPH氧化酶和随后的超氧化物歧化酶生成的过氧化氢。氧化的酶能够使用大量不同的底物,其中氯化物是最受认可的。从这个反应,形成强非自由基氧化剂——次氯酸(HOCl)。HOCl非常有效地氧化含硫氨基酸,如半胱氨酸和蛋氨酸(Peskin等人《自由基生物学和医学(Free Radical Biology and Medicine)》2001;30(5):572-9)。它还在蛋白质和其它生物分子中形成具有氨基的氯胺(Peskin等人《自由基生物学和医学(Free Radical Biology and Medicine)》2004;37(10):1622-30)。它氯化酚类(如酪氨酸)(Hazen等人《质量自由基生物学与医学(Mass Free Radical Biology and Medicine)》1997;23(6):909-16)和脂质中的不饱和键(Albert等人《生物化学杂志(J.Biol.Chem.)》2001;276(26):23733-41),氧化铁中心(Rosen等人《生物化学杂志》1982;257(22):13731-354)和交联蛋白(Fu等人《生物化学(Biochemistry)》2002;41(4):1293-301)。作为MPO抑制剂的各种化合物公开于2001年11月15日公布的W0 2001/085146,《杂环化学杂志(J.Heterocyclic Chemistry)》,1992,29,343-354,《化学会志(J.Chem.Soc.)》,1962,1863,2003年10月30日公布的W0 2003/089430和2006年6月15日公布的W0 2006/062465。

[0010] 多系统萎缩症(MSA)是由左旋多巴无反应性帕金森综合征、小脑共济失调和锥体束征引起的表现为自主神经衰竭和运动障碍的神经退行性病症。组织学上,在纹状体、黑质致密部、小脑、脑桥、下橄榄体和脊髓的中间侧柱中存在神经元缺失。胶质细胞病理学包括星形胶质细胞增生、小胶质细胞活化和含 α -突触核蛋白的少突胶质细胞胞质包涵体。具有活化小胶质细胞贡献的显著神经炎症以及含有聚集的和氧化修饰的蛋白质的细胞质包涵体使得有理由认为MPO活性在表征MSA病理学的进行性神经退行性变中的显著贡献

[0011] 通过使用MSA的临床前疾病模型,如少突胶质细胞过表达人 α -突触核蛋白的转基因小鼠,无论是否添加3-硝基丙酸等毒素,可以生成在MSA样病理学中对MPO抑制的支持。

[0012] 亨廷顿病(HD)是遗传性进行性神经退行性病症,其临床特征在于运动和精神障碍,病理学特征在于神经元丢失和神经胶质增生(反应性星形细胞增生症),特别是在纹状体和大脑皮质中。HD是由HD基因中CAG重复的扩展引起的神经退行性病症,编码亨廷顿蛋白中的聚谷氨酰胺。对病理机制的解释包括氧化应激、能量代谢受损和蛋白质-蛋白质相互作用异常。这种机制可能与MPO活性相关,这可能通过其在病理性HD组织中观察到的过表达来体现(Choi等人《神经科学杂志(J.Neurosci.)》2005;25(28):6594-600)。

[0013] 可以通过使用HD的临床前疾病模型生成对HD样病理学中MPO抑制的支持。此类模型可以用如3-硝基丙酸或丙二酸等线粒体毒素处理的小鼠或大鼠(Matthews等人,《神经科学杂志(J.Neurosci.)》1998;18:156-63)。有用的模型也可以是表达添加或不添加如3-硝基丙酸等毒素的亨廷顿蛋白突变体的转基因小鼠(Bogdanov等人《神经化学杂志》1998;71:2642-44)。

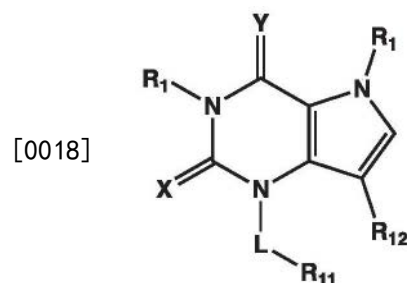
[0014] 对于可用于治疗亨廷顿病,用于治疗多系统萎缩症和/或用于神经保护的药物存在大量未满足的需求。几种早期MPO抑制剂目前正在开发中,如公开于例如2008年8月21日公开的US 2009/0054468中。其中,BHV-3241是正在开发用于治疗多系统萎缩症(MSA)和肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的一类脑渗透性不可逆髓过氧化物酶(MPO)抑制剂。然而,某些MPO抑制剂可能具有药代动力学特性,使其在制备口服和/或肠胃外剂型时具有挑战性。因此,需要增强口服生物利用度,改变药代动力学特性或增加此类化合物的水溶性。

发明内容

[0015] 本发明涉及治疗MPO相关病症,例如,多系统萎缩症、肌萎缩性侧索硬化症和亨廷顿病,以及神经保护方法,其包括向有需要的患者施用前药、包括前药的药物组合物,以及包括药物组合物和使用说明书的试剂盒。

[0016] 在本发明的一个方面,提供了一种具有通式(1)之一的化合物:

[0017] 通式(1)



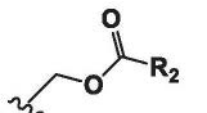
[0019] 在通式(1)中:

[0020] X和Y中的至少一个可以表示S,另一个可以表示O或S;

[0021] L可以表示直接键或如下所述的C1至C7亚烷基;

[0022] R¹¹可以是氢或如下所述的未取代或取代的碳环、杂环或芳环;

[0023] R¹²可以是氢、卤素或任选地被一个至三个卤素原子取代的碳;

[0024] 每个R₁可以独立地为H、-CH₂OP(=O)(OH)₂、AA₁₋₃、C(=O)(CH₂)

_{n1}X₁AA₁₋₃或C(=O)AA,条件是至少一个R₁可以不是H;其中

[0025] AA₁₋₃可以是由通过肽键连接的1至3个天然氨基酸组成的部分,

[0026] n₁可以是1至5的整数,

[0027] X₁可以是S、O或NH,以及

[0028] 并且R₂可以是-[C(R₃)₂]_nR₄、-NR₃R₄或-OR₄,其中每个R₃可以独立地为氢或C1-C10烷基,其中R₃可以任选地连接以形成环,并且R₄可以是取代或未取代的C1-C20烷基、取代或未取代的C2-C20烯基、取代或未取代的C2-C20炔基、取代或未取代的C1-C20杂烷基、取代或未取代的C2-C20杂烯基、取代或未取代的C2-C20杂炔基、取代或未取代的C3-C20环烷基、取代或未取代的C3-C20杂环烷基、取代或未取代的C6-C20芳基,或取代或未取代的C1-C20杂芳基,并且n可以是0或1。

[0029] 在本发明的一个方面,提供了一种药物组合物,其包括治疗有效量的根据本文所

述的本发明的化合物。

[0030] 在本发明的一个方面,提供了一种在有需要的患者中治疗多系统萎缩症的方法,其包括向患者施用包括治疗有效量的根据本文所述的本发明的化合物的药物组合物。

[0031] 在本发明的一个方面,提供了一种在有需要的患者中治疗亨廷顿病的方法,其包括向患者施用包括治疗有效量的根据本文所述的本发明的化合物的药物组合物。

[0032] 在本发明的一个方面,提供了一种用于神经保护的方法,其包括向患者施用包括治疗有效量的根据本文所述的本发明的化合物的药物组合物。

[0033] 在本发明的一个方面,提供了一种用于治疗多系统萎缩症的试剂盒,该试剂盒包含:

[0034] (a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据本文所述的本发明的化合物;以及

[0035] (b) 用于施用药物组合物的说明书。

[0036] 在本发明的一个方面,提供了一种用于治疗亨廷顿病的试剂盒,该试剂盒包含:

[0037] (a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据本文所述的本发明的化合物;以及

[0038] (b) 用于施用药物组合物的说明书。

[0039] 在本发明的一个方面,提供了一种用于神经保护的试剂盒,该试剂盒包含:

[0040] (a) 药物组合物,其包含治疗有效量的根据本文所述的本发明的化合物;以及

[0041] (b) 用于施用药物组合物的说明书。

具体实施方式

[0042] 提供以下详细描述以帮助本领域技术人员实践本发明。本领域普通技术人员可以在不脱离本公开的精神或范围的情况下对本文描述的实施例进行修改和变化。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。本说明书中使用的术语仅用于描述特定实施例,并不旨在进行限制。如在常用词典中定义的那些术语应被解释为具有与它们在相关技术和本公开的上下文中的含义一致的含义,并且将不以理想化或过于正式的意义来解释,除非本文明确地如此定义。

[0043] 如在本申请中所使用的,除非本文另有明确规定,否则以下术语中的每一个将具有以下阐述的含义。其它定义在整个申请中阐述。在术语在本文中没有具体定义的情况下,该术语被赋予本领域普通技术人员将该术语在上下文中应用于其在描述本发明中的用途的本领域公认的含义。

[0044] 除非上下文另有明确指出,否则冠词“一个(a)”和“一种(an)”是指该冠词的语法对象中的一个或多于一个(即,至少一个)。作为实例,“一个元件”是指一个元件或多于一个元件。

[0045] 术语“或”是指“和/或”。还应当理解,当在本说明书中使用时,术语“包含(comprises)”和/或“包含(comprising)”/或“包括(includes)”和/或“包括(including)”指定所述特征、区域、整数、步骤、操作、元件和/或组件的存在,但不排除一个或多个其它特征、区域、整数、步骤、操作、元件、组件和/或其组合的存在或添加。

[0046] 术语“约”是指在本领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,其将部分取决于如何测量或确定值或组成,即测量系统的限制。例如,“约”可以是指根据本领域的实践在1个或多于1个标准偏差内。替代地,“约”可以指至多10%或

20% (即, $\pm 10\%$ 或 $\pm 20\%$) 的范围。例如, 约3mg可以包括介于2.7mg和3.3mg之间 (对于10%) 或介于2.4mg和3.6mg之间 (对于20%) 的任何数字。此外, 特别是对于生物系统或过程, 这些术语可以指高达一个数量级或高达5倍的值。当在本申请和权利要求书中提供特定值或组成时, 除非另有说明, 否则“约”的含义应假定在该特定值或组成的可接受误差范围内。

[0047] 术语“施用”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种向受试者物理引入包含治疗剂的组合物。施用也可以例如进行一次、多次和/或在一个或多个延长的时间段内进行, 并且可以是治疗有效剂量或亚治疗剂量。

[0048] 术语“AUC” (曲线下面积) 是指吸收或暴露于受试者的药物总量。通常, AUC可以通过数学方法在受试者中药物浓度随时间变化的曲线中获得, 直到浓度可忽略不计。术语“AUC” (曲线下面积) 也可以指特定时间间隔的部分AUC。

[0049] 术语“ $C_{\max}$ ”是指在施用第一剂量和施用第二剂量之间药物在受试者的血液、血清、特定隔室或测试区域中的最大浓度。如果指定, 术语 $C_{\max}$ 也可以指剂量标准化比率。

[0050] 术语“给药间隔”是指在向受试者施用本文公开的制剂的多个剂量之间经过的时间量。因此, 给药间隔可以表示为范围。

[0051] 术语“给药频率”是指在给定时间内施用本文公开的制剂剂量的频率。给药频率可以表示为每给定时间的给药次数, 例如每周一次或每两周一次。

[0052] 术语“与...组合”和“与...结合”是指除另一种治疗方式外还施用一种治疗方式。因此, “与...组合”或“与...结合”是指在向受试者施用其它治疗形式之前、期间或之后施用一种治疗形式。

[0053] 术语“药学上可接受的盐”是指本文所述的一种或多种化合物或前药的盐形式, 其用于增加化合物在患者胃肠道的胃液或胃肠液中的溶解度以促进化合物的溶解和生物利用度。药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机或有机碱和酸的那些, 如有适用的话。合适的盐包括衍生自碱金属 (如钾和钠)、碱土金属 (如钙、镁和铵盐), 以及药学领域熟知的许多其它酸和碱的那些。

[0054] 术语“受试者”和“患者”是指任何人类或非人类动物。术语“非人类动物”包括但不限于脊椎动物, 如非人灵长类动物、绵羊、狗和啮齿动物, 如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施例中, 受试者是人。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0055] 术语“有效量”、“治疗有效量”、“治疗有效剂量”和“治疗有效剂量”的药剂 (有时在本文中也称为“药物”) 是指当单独使用或与另一种药剂组合使用时保护受试者免于疾病发作或促进疾病消退的药剂的任何量, 其表现为疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状期的频率和持续时间的增加, 或防止因疾病折磨而出现损伤或残疾。可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评估药剂的治疗有效量, 如在临床试验期间在人类受试者中, 在预测人类功效的动物模型系统中, 或通过体外测定中测定药剂的活性来评估。

[0056] 术语“ $T_{\max}$ ”是指在施用药物之后当在受试者的血液、血清、特定隔室或测试区域中达到最大浓度 ($C_{\max}$) 时的时间或时间段。

[0057] 术语“治疗”是指对受试者的病症或疾病的任何治疗, 并且可以包括: (i) 预防疾病或病症在可能易患疾病但尚未诊断为患有疾病的受试者中发生; (ii) 抑制疾病或病症, 即阻止其发展; 缓解疾病或病症, 即引起病症消退; 或 (iii) 改善或缓解由疾病引起的病症, 即

疾病的症状。治疗可以与其它标准疗法组合使用或单独使用。受试者的治疗或“疗法”还包括以逆转、减轻、改善、抑制、减缓或预防症状、并发症或病症的发作、进展、发展、严重性或复发,或与疾病相关的生物化学标记为目的对受试者进行的任何类型的干预或过程,或向受试者施用药剂。

[0058] 关于多系统萎缩和亨廷顿病,“治疗”是获得有益或期望的临床结果的方法。出于本发明的目的,有益的或期望的临床结果包括但不限于以下中的一种或多种:主要症状的任何方面的改善,包括减轻严重程度、减轻主要症状强度和其它相关症状、降低复发频率、提高患有症状的患者的生活质量,和降低治疗症状所需的其它药物的剂量。

[0059] 本文所用的“烷基”是指具有指定碳原子数的直链或支链脂族烃单价基团。“烷基”的非限制性实例是甲基、乙基、丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基和己基。如本文所用的“亚烷基”是指通过从烷基中夺取氢而形成的二价基团。

[0060] 如本文所用的“烯基”是指在其中间或在其末端含有至少一个碳-碳双键且具有指定碳原子数的烃单价基团。其非限制性实例是乙烯基、丙烯基和丁烯基。如本文所用的“亚烯基”是指通过从烯基中夺取氢而形成的二价基团。

[0061] 如本文所用的“炔基基团”是指在其中间或在其末端含有至少一个碳-碳三键且具有指定碳原子数的烃单价基团。其非限制性实例是乙炔基和丙炔基。如本文所用的“亚炔基”是指通过从炔基夺取氢而形成的二价基团。

[0062] 如本文所用的“杂烷基”是指如上定义的烷基,其中至少一个碳原子被选自N、O、P和S的杂原子替代,或其中至少一个碳原子被含有至少一个上述杂原子的基团替代。其非限制性实例是甲氧基乙基和二甲基氨基乙基。如本文所用的“杂亚烷基”是指通过从杂烷基夺取氢而形成的二价基团。

[0063] 如本文所用的“杂烯基”是指如上定义的烯基,其中至少一个碳原子被选自N、O、P和S的杂原子替代。其非限制性实例是甲氧基丁烯基和二甲基氨基丁烯基。如本文所用的“杂亚烯基”是指通过从杂烯基夺取氢而形成的二价基团。

[0064] 如本文所用的“杂炔基”是指如上定义的炔基,其中至少一个碳原子被选自N、O、P和S的杂原子替代。其非限制性实例是甲氧基丁炔基和二甲基氨基丁炔基。如本文所用的“杂亚炔基”是指通过从杂炔基夺取氢而形成的二价基团。

[0065] 如本文所用的“环烷基”是指具有指定碳原子数的单价烃单环基团。其非限制性实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。如本文所用的“亚环烷基”是指通过从环烷基夺取氢而形成的二价基团。

[0066] 如本文所用的“杂环烷基”是指具有至少一个选自N、O、P和S的杂原子作为成环原子和指定碳原子数的单价单环基团。其非限制性实例是四氢呋喃基和四氢噻吩基。如本文所用的“亚杂环烷基”是指通过从杂环烷基中夺取氢而形成的二价基团。

[0067] 如本文所用的“芳基”是指具有特定碳原子数的碳环芳族体系的单价基团。芳基的非限制性实例是苯基、萘基、蒽基、菲基、苝基和蒎基。当芳基包括两个或更多个环时,这些环可以彼此稠合。如本文所用的“亚芳基”是指通过从芳基夺取氢而形成的二价基团。

[0068] 如本文所用的“杂芳基”是指具有至少一个选自N、O、P和S的杂原子作为成环原子和指定碳原子数的单价碳环芳族体系。杂芳基的非限制性实例是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基和异喹啉基。当杂芳基包括两个或更多个环时,这些环可以彼此稠

呤基、喹啉基、异喹啉基、苯并喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌嗪基、咪唑基、菲啶基、吡啶基、菲咯啉基、吩嗪基、苯并恶唑基、苯并咪唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯硫基、苯并噻吩基、噻唑基、异噻唑基、苯并噻唑基、异恶唑基、恶唑基、三唑基、四唑基、恶二唑基、三嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并咪唑基、二苯并咪唑基、咪唑并嘧啶基和咪唑并吡啶基,其各自被至少一个选自环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、苯基、萘基、蒽基、苊基、菲基、芴基、咔唑基、苯并咔唑基、二苯并咔唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、噌嗪基和喹唑啉基的基团取代,其各自被至少一个选自氘、-F、-Cl、-Br、-I、羟基、氰基、硝基、氨基、脒基、胍基、脞基、羧酸基或其盐、磺酸基或其盐、磷酸基或其盐、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C2-C10炔基和C1-C10烷氧基、C3-C10环烷基、C1-C10杂环烷基、C3-C10环烯基、C1-C10杂环烯基、C6-C20芳基、C6-C20芳氧基、C6-C20芳硫基和C1-C20杂芳基的基团取代。

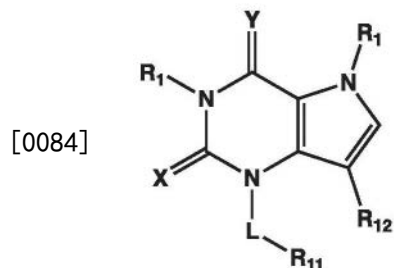
[0079] 当含有指定碳原子数的基团被前段中列出的任何基团取代时,所得“取代的”基团中的碳原子数定义为原始(未取代的)基团中所含的碳原子和取代基中所含的碳原子(如果有的话)之和。例如,当术语“取代的C1-C20烷基”是指被C6-C20芳基取代的C1-C20烷基时,所得芳基取代的烷基中的碳原子总数为C7-C40。

[0080] 可用于制备本发明的化合物和药物组合物的起始材料容易商购或可以由本领域技术人员制备。

[0081] 本发明的化合物在抑制需要这种抑制的患者(如哺乳动物)中的MPO的方法中用作前药,其中该方法包含施用有效量的化合物。本发明的实施例涉及本文公开的化合物作为MPO抑制剂的前药的用途。除了灵长类动物,尤其是人类之外,还可以根据本发明的方法治疗多种其它哺乳动物。

[0082] 本发明的一个实施例提供了具有通式(1)的化合物:

[0083] 通式(1)



[0085] 在通式(1)中,X和Y中的至少一个可以表示S,另一个可以表示O或S。L可以表示直接键或C1至C7亚烷基,其中C1至C7亚烷基可以任选地结合选自O、S(O)_n(其中n表示整数0、1或2)和NR¹⁶的杂原子。C1至C7亚烷基可以任选地结合一个或两个碳-碳双键,并且C1至C7亚烷基可以任选地被一个或多个独立地选自OH、卤素、CN和NR¹⁴R¹⁵、C1至C6烷基和C1至C6烷氧基的取代基取代,其中C1至C6烷氧基任选地结合与氧相邻的羰基。

[0086] 在一些实施例中,R¹¹可以是氢。在其它实施例中,R¹¹可以是饱和或部分不饱和的3至7元环,其任选地结合一个或两个独立地选自O、N和S的杂原子,并且任选地结合羰基。该环可以任选地被一个或多个独立地选自卤素、SO₂R⁹、SO₂NR⁹R¹⁰、OH、C1至C7烷基、C1至C7烷氧基、CN、CONR²²R²³、NR²²COR²³和COR²³的取代基取代,其中C1至C7烷氧基可以进一步被C1至C6烷氧基取代并且可以任选地结合与氧相邻的羰基。C1至C7烷基可以进一步被羟基或C1至C6

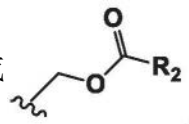
烷氧基取代,并且C1至C7烷基或C1至C6烷氧基可以任选地结合与氧相邻或在C1至C7烷基中的任何位置处的羰基。

[0087] 在一些其它实施例中, R^{11} 可以是选自苯基、联苯基、萘基或含有1至3个独立地选自O、N和S的杂原子的单环或双环杂芳族环结构的芳族环体系。芳族环体系可以任选地被一个或多个独立地选自卤素、 SO_2R^9 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、OH、C1至C7烷基、C1至C7烷氧基、CN、 $CONR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{22}COR^{23}$ 和 COR^{23} 的取代基取代,其中C1至C7烷氧基可以任选地被C1至C6烷氧基进一步取代,并且C1至C6烷氧基可以任选地结合与氧相邻的羰基。C1至C7烷基可以进一步被羟基或C1-C6烷氧基取代,并且C1至C7烷基和C1至C6烷氧基可以任选地结合与氧相邻或在烷基中的任何位置处的羰基。

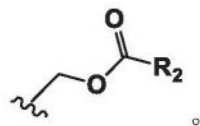
[0088] R^{12} 可以表示氢、卤素,或任选地被一个至三个卤素原子取代的碳。

[0089] 在每次出现时, R^9 、 R^{10} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{22} 和 R^{23} 可以独立地表示氢、C1至C6烷基或C1至C6烷氧基,其中烷氧基可以任选地结合与氧相邻的羰基。C1至C6烷基可以进一步被卤素、C1至C6烷氧基、CHO、C2至C6烷酰基、OH、 $CONR^7R^8$ 和 NR^7COR^8 取代。在一些实施例中,基团 NR^9R^{10} 、 $NR^{14}R^{15}$ 和 $NR^{22}R^{23}$ 可以各自独立地表示任选地结合一个选自O、S和 NR^{11} 的额外杂原子的5至7元饱和氮杂环,其中氮杂环可以任选地被卤素、C1至C6烷氧基、CHO、C2至C6烷酰基、OH、 $CONR^7R^8$ 和 NR^7COR^8 取代。在每次出现时, R^7 、 R^8 和 R^{11} 可以独立地表示氢或C1至C6烷基,或基团 NR^7R^5 可以表示5-至7-元饱和氮杂环,其可以任选地结合一个选自O、S和 NR^{11} 的额外杂原子。

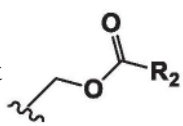
[0090] 在一些实施例中,每个 R_1 可以独立地为H或



条件是至少一个 R_1 为



当每个 R_1 是

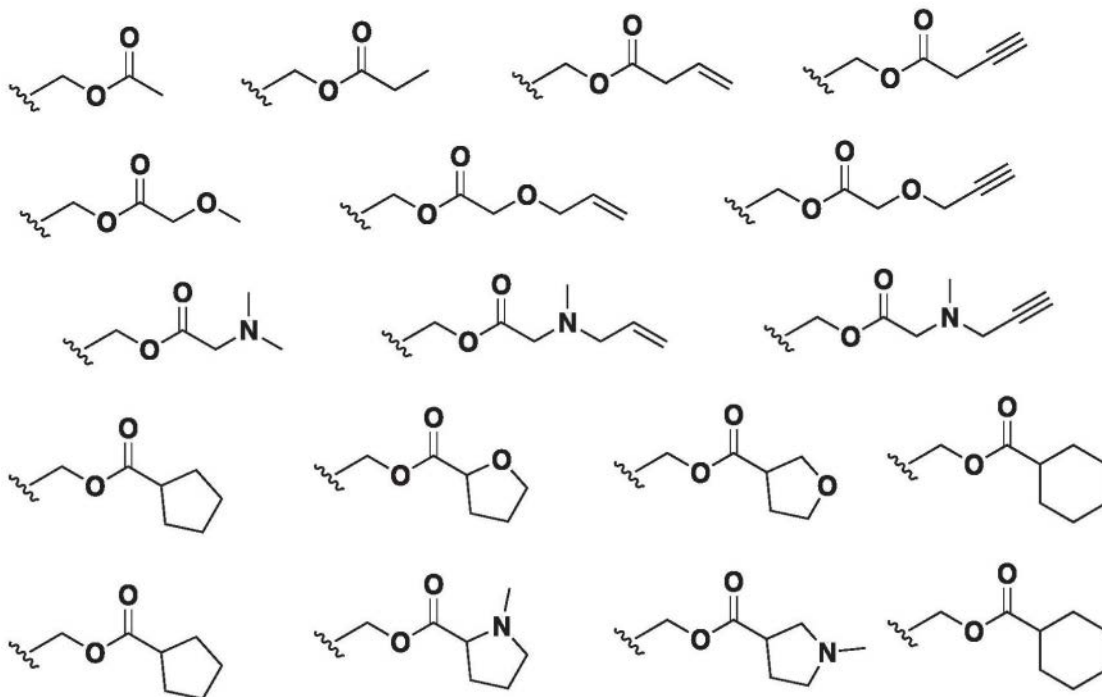


时, R_2 可以任选地连接以形成环。

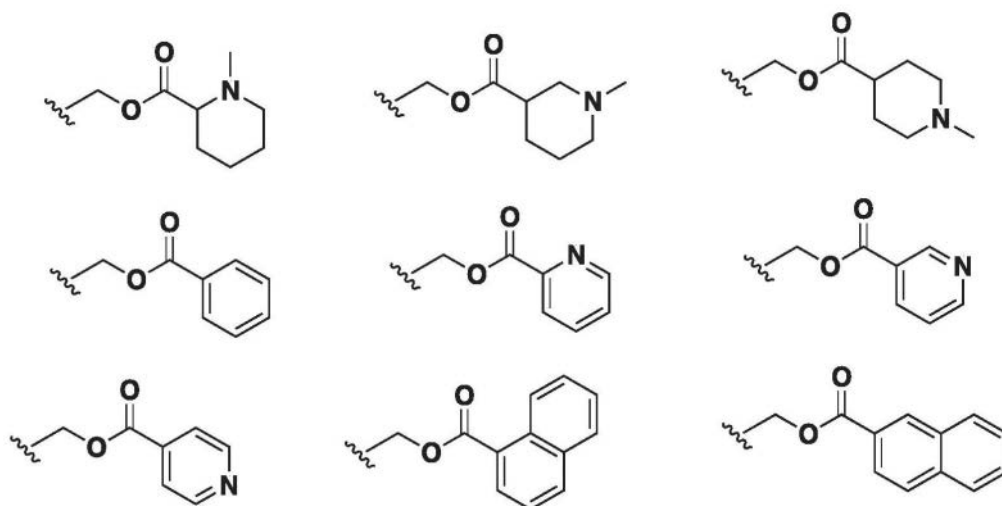
[0091] R_2 可以是 $-[C(R_3)_2]_nR_4$ 、 $-NR_3R_4$ 或 $-OR_4$ 。 R_3 可以独立地为氢或C1-C10烷基。当每个 R_3 为C1-C10烷基时, R_3 可以任选地与单键连接以形成环。 R_4 可以是取代或未取代的C1-C20烷基、取代或未取代的C2-C20烯基、取代或未取代的C2-C20炔基、取代或未取代的C1-C20杂烷基、取代或未取代的C2-C20杂烯基、取代或未取代的C2-C20杂炔基、取代或未取代的C3-C20环烷基、取代或未取代的C3-C20杂环烷基、取代或未取代的C6-C20芳基或取代或未取代的C1-C20杂芳基。例如, R_4 可以是取代或未取代的C1-C15烷基、取代或未取代的C2-C15烯基、取代或未取代的C2-C15炔基、取代或未取代的C1-C15杂烷基、取代或未取代的C2-C15杂烯基、取代或未取代的C2-C15杂炔基、取代或未取代的C3-C15环烷基、取代或未取代的C3-C15杂环烷基、取代或未取代的C6-C15芳基或取代或未取代的C1-C15杂芳基。在另一实例中, R_4 可以是取代或未取代的C1-C10烷基、取代或未取代的C2-C10烯基、取代或未取代的C2-C10炔基、取代或未取代的C1-C10杂烷基、取代或未取代的C2-C10杂烯基、取代或未取代的C2-C10杂炔基、取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的C3-C10杂环烷基、取代或未取代的C6-C10芳基或取代或未取代的C1-C10杂芳基。

[0092] 在式 $-[C(R_3)_2]_nR_4$ 中, n 可以为0或1。当 n 为0时,部分 $[C(R_3)_2]$ 不存在,并且 R_2 可以与上述 R_4 相同。当 n 为0时, R_1 基团的实例可以包括:

[0093]



[0094]

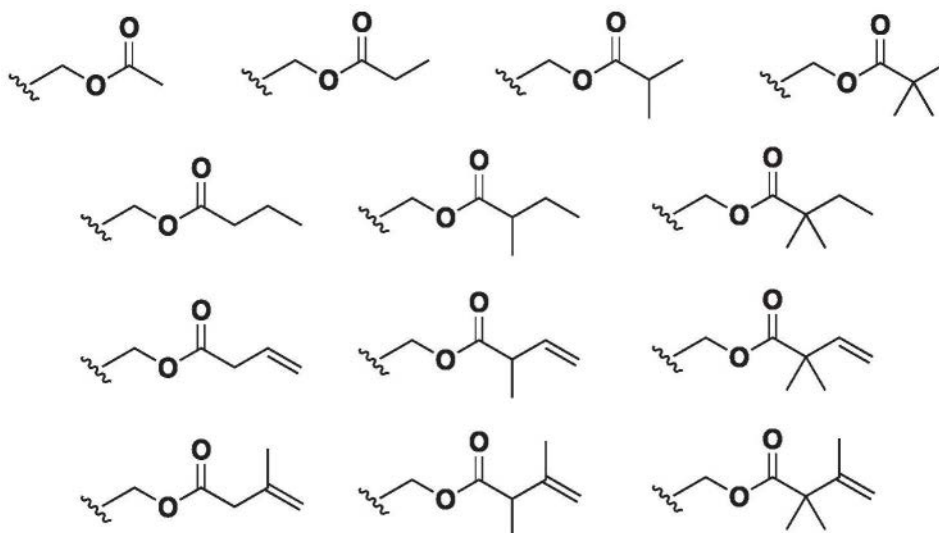


[0095] 上述基团各自可以是取代或未取代的。

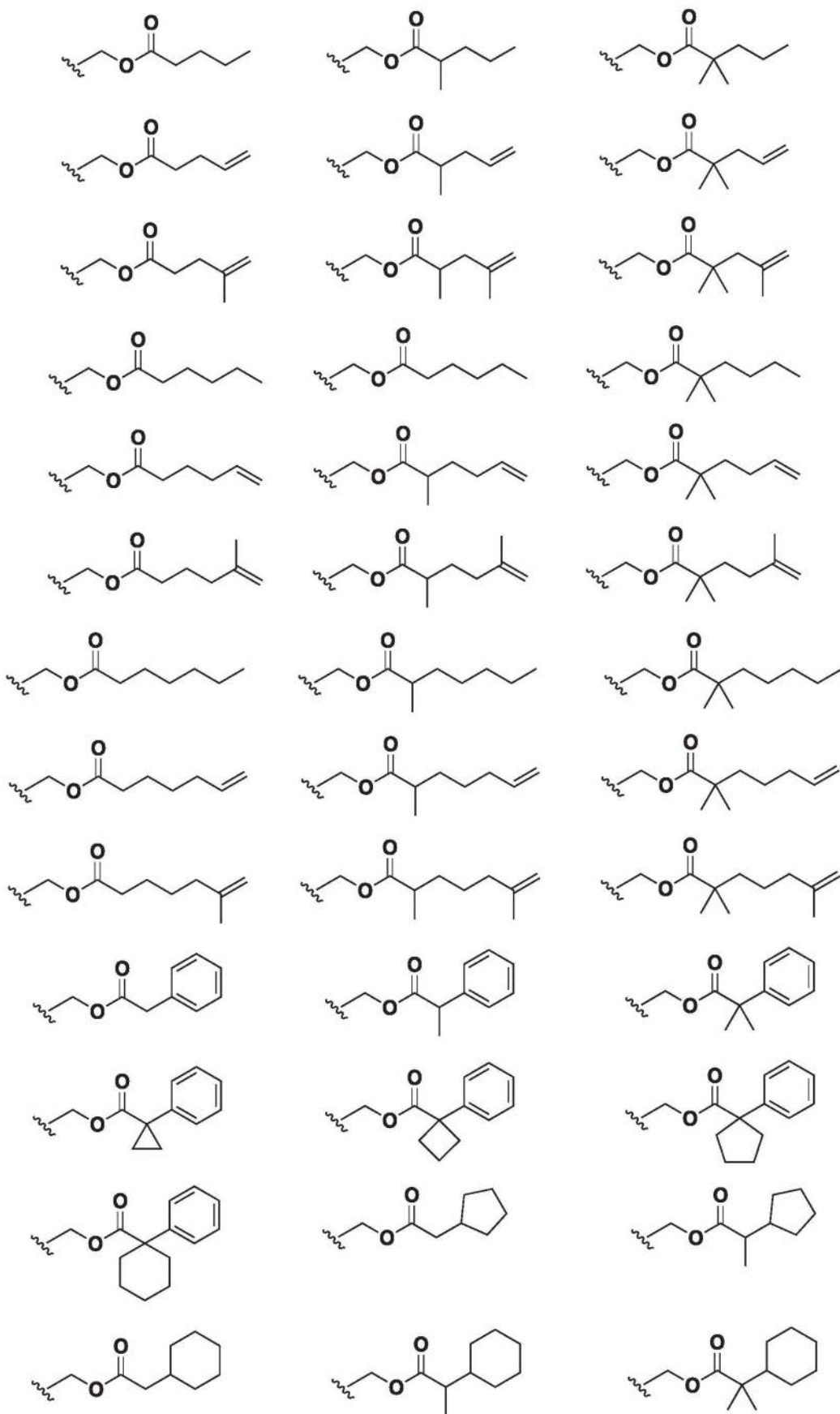
[0096] 当式 $-[C(R_3)_2]_n R_4$ 中的 n 为 1 时, 存在部分 $[C(R_3)_2]$ 。在一些实施例中, 部分 $[C(R_3)_2]$ 中的每个 R_3 可以是氢。在其它实施例中, 一个 R_3 可以是氢, 另一个 R_3 可以是 C1-C10 烷基。在一些其它实施例中, 每个 R_3 可以是 C1-C10 烷基。

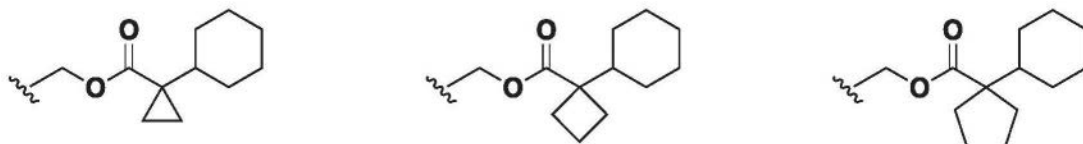
[0097] 当 n 为 1 时, R_1 基团的实例可以包括:

[0098]

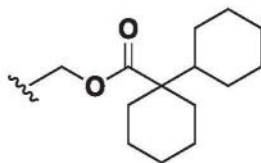


[0099]



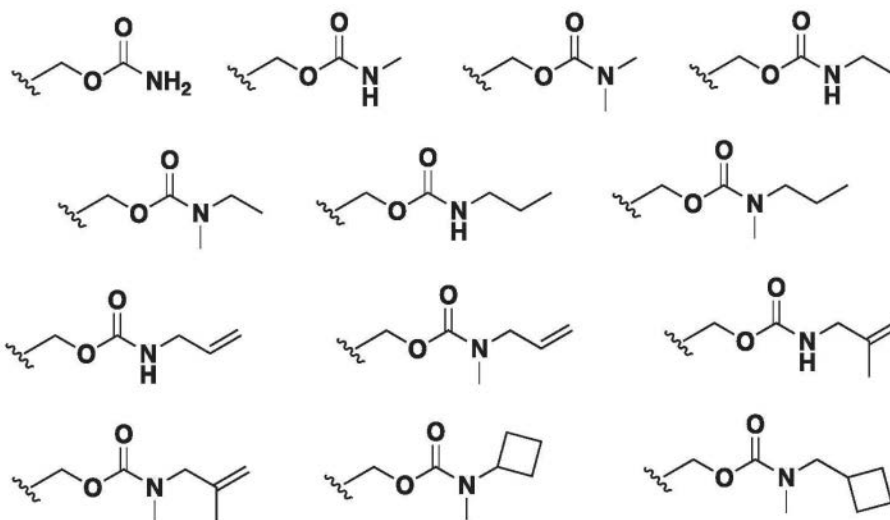


[0100]

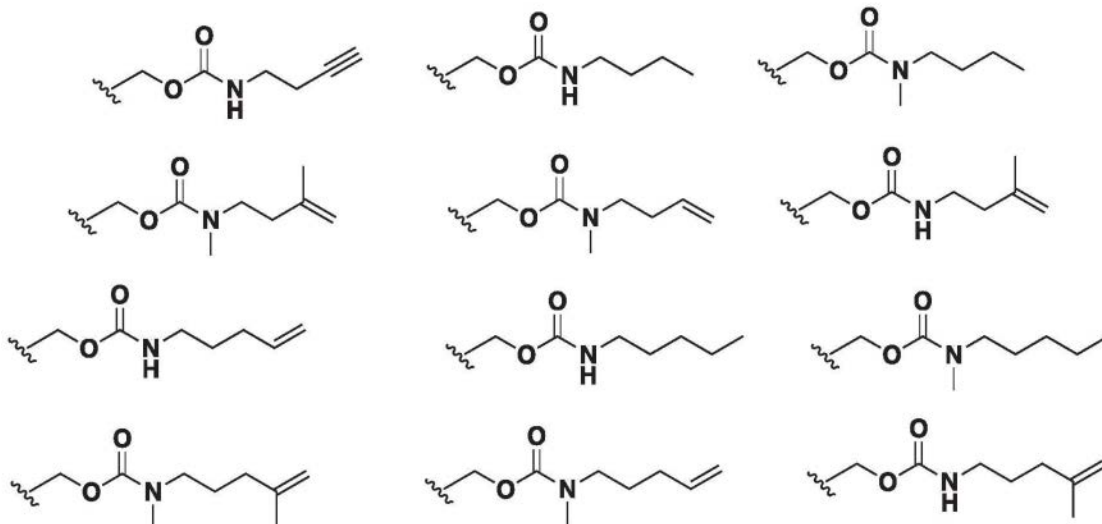


[0101] 上述基团各自可以是取代或未取代的。

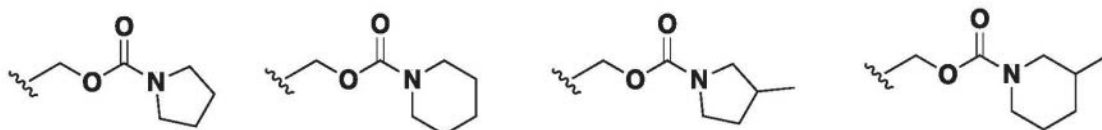
[0102] 在通式(1)中, R_2 可以是 $-NR_3R_4$, 其中 R_3 和 R_4 可以与上述相同。在一个实施例中, R_3 和 R_4 可以是单独的取代基。在另一实施例中, R_3 和 R_4 可以连接形成环。当 R_2 为 $-NR_3R_4$ 时, R_1 基团的实例可以包括:



[0103]



[0104]



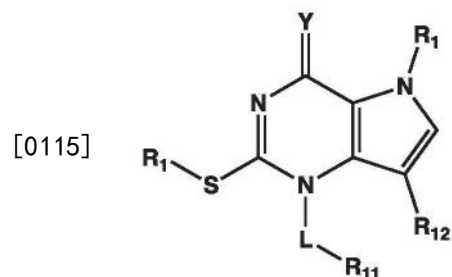
[0105] 上述基团各自可以是取代或未取代的。

接的1至3个天然氨基酸组成的部分。天然氨基酸可以与上文结合基团 R_4 所述的那些相同。 n 可以是1至5的整数。 X_1 可以是S、O或NH。 R_3 和 R_4 可以各自独立地为H、取代或未取代的C1-C10烷基、取代或未取代的C2-C10烯基、取代或未取代的C2-C10炔基、取代或未取代的C1-C10杂烷基、取代或未取代的C2-C10杂烯基或取代或未取代的C2-C10杂炔基。AA可以通过肽键连接的天然氨基酸。

[0112] 通式(1)可以包括化合物的药学上可接受的盐、化合物的溶剂化物或化合物的盐的溶剂化物。

[0113] 本发明的另一实施例提供了具有通式(2)的化合物：

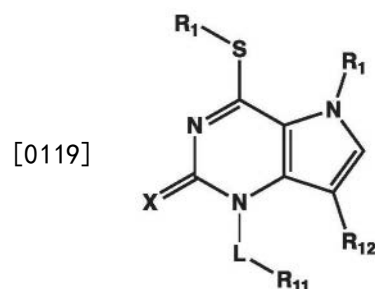
[0114] 通式(2)



[0116] 在通式(2)中, Y 、 L 、 R_1 、 R_{11} 和 R_{12} 可以与以上关于通式(1)所述的相同。

[0117] 本发明的另一实施例提供了具有通式(3)的化合物：

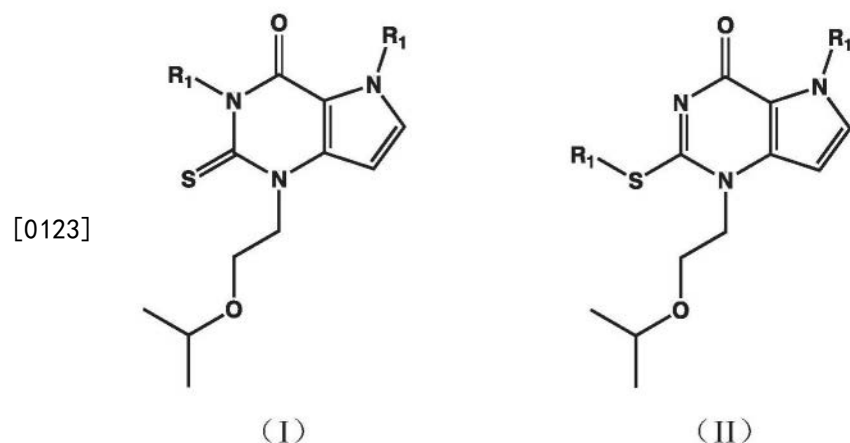
[0118] 通式(3)



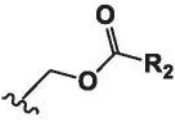
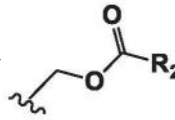
[0120] 在通式(3)中, X 、 L 、 R_1 、 R_{11} 和 R_{12} 可以与以上关于通式(1)所述的相同。

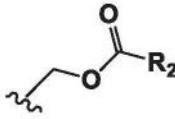
[0121] 通式(1)、(2)和(3)中的 R_1 取代基的数目可以由本领域技术人员确定,例如,所需的生物利用度。化合物中可以存在一个或两个 R_1 基团。如果存在两个 R_1 基团,则 R_1 基团可以相同或不同。

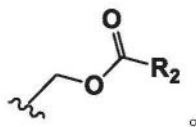
[0122] 在一个实施例中,化合物可以由式(I)或式(II)表示：



[0124] 在式 (I) 和 (II) 中,

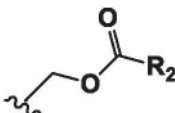
[0125] 每个 R_1 可以独立地为 H 或 , 条件是至少一个 R_1 为 。因此,

式 (I) 和 (II) 需要存在至少一个基团 。在式 (I) 和 (II) 中, 每个 R_1 可以是

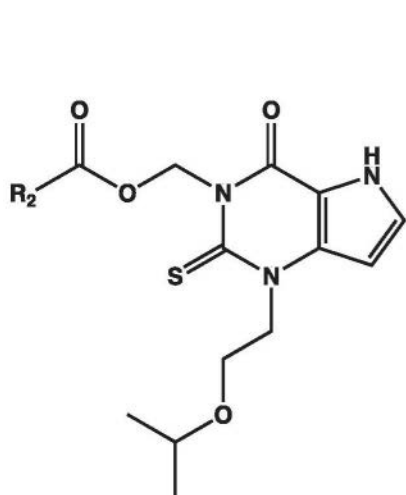


[0126] 在式 (I) 和 (II) 中, R_2 可以与上述结合式 (1) 描述的相同。

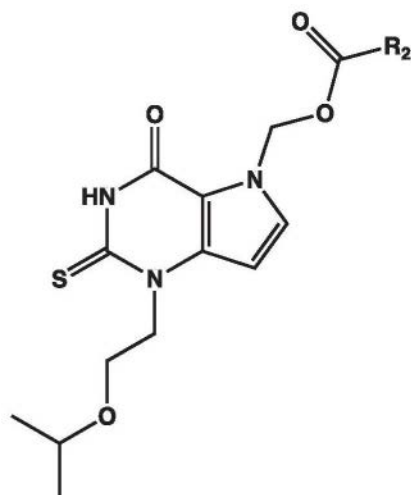
[0127] 在式 $-[C(R_3)_2]_nR_4$ 中, 至少一个 R_3 可以不是氢, 或每个 R_3 可以不是氢。例如, 至少一个 R_3 可以是甲基或每个 R_3 可以是甲基。在这些实施例中, R_2 可以独立地为 $-C(H)(CH_3)R_4$ 或 $-C(CH_3)_2R_4$, 其中 R_4 可以与上述相同。在一个实施例中, R_4 可以各自独立地为取代或未取代的 C1-C15 烷基、取代或未取代的 C2-C15 烯基、取代或未取代的 C2-C15 炔基、取代或未取代的 C1-C15 杂烷基、取代或未取代的 C2-C15 杂烯基、取代或未取代的 C2-C15 杂炔基或取代或未取代的 C6-C20 芳基。在另一实施例中, R_4 可以各自独立地为取代或未取代的 C1-C10 烷基、取代或未取代的 C2-C10 烯基、取代或未取代的 C2-C10 炔基、取代或未取代的 C1-C10 杂烷基、取代或未取代的 C2-C10 杂烯基、取代或未取代的 C2-C10 杂炔基或取代或未取代的 C6-C20 芳基。

[0128] 在式 (I) 和 (II) 中, 当每个 R_1 为  时, R_2 可以连接形成环。

[0129] 当化合物具有式 (I) 时, 化合物可以由式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 之一表示:

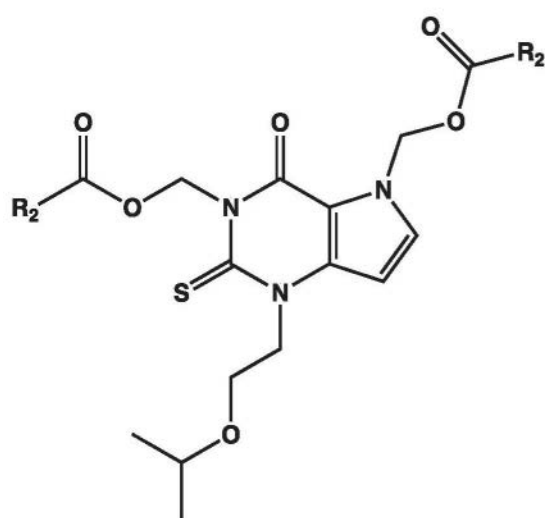


(Ia)



(Ib)

[0130]

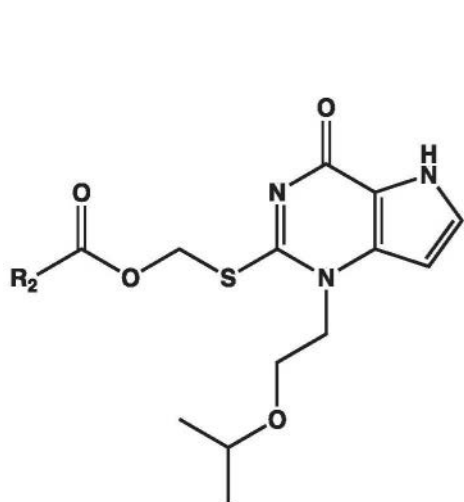


(Ic)

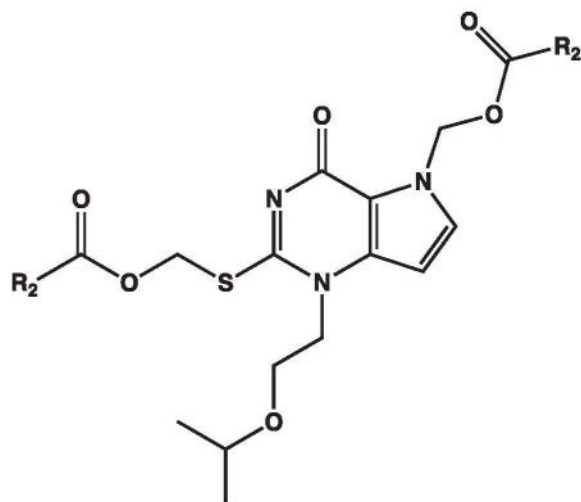
[0131] 在式 (Ia)、(Ib) 和 (Ic) 中, 基团 R_2 可以与关于式 (I) 描述的那些相同。

[0132] 当化合物具有式 (II) 时, 化合物可以由式 (IIa) 和 (IIb) 之一表示:

[0133]



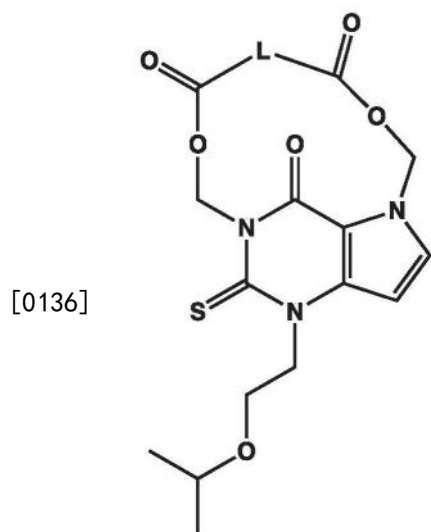
(IIa)



(IIb)

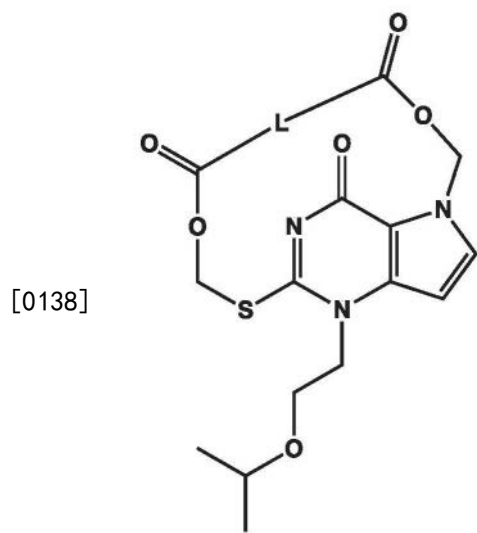
[0134] 在式 (IIa) 和 (IIb) 中,基团 R_2 可以与关于式 (II) 描述的那些相同。

[0135] 当化合物由式 (Ic) 表示时,基团 R_2 可以与单键连接以形成连接基团L,如式 (Id) 中:



(Id)

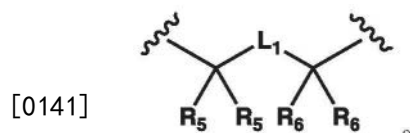
[0137] 当化合物由式 (IIb) 表示时,基团 R_2 可以与单键连接以形成连接基团L,如式 (IIc) 中:



(IIc)

[0139] 在式 (Ic) 和 (IIb) 中,连接基团L可以是取代或未取代的C1-C10亚烷基、取代或未取代的C2-C10亚烯基、取代或未取代的C2-C10亚炔基、取代或未取代的C1-C10杂亚烷基、取代或未取代的C2-C10杂亚烯基、取代或未取代的C2-C10杂亚炔基、取代或未取代的C3-C10亚环烷基、取代或未取代的C3-C10杂亚环烷基、取代或未取代的C6-C10亚芳基,或取代或未取代的C1-C10杂亚芳基,或其任何组合。

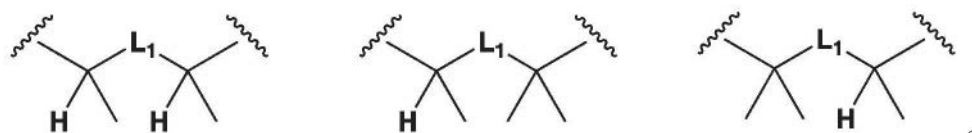
[0140] 在式 (Ic) 和 (IIb) 中,连接基团L可以由两个基团 R_2 组成并且可以具有结构 $-R_2-R_2-$ 。例如,连接基团可以由式 (L-1) 表示:



(L-1)

[0142] 在式 (L-1) 中, L_1 可以是取代或未取代的 C1-C10 亚烷基、取代或未取代的 C2-C10 亚烯基、取代或未取代的 C2-C10 亚炔基、取代或未取代的 C1-C10 杂亚烷基、取代或未取代的 C2-C10 杂亚烯基、取代或未取代的 C2-C10 杂亚炔基或取代或未取代的 C6-C20 芳基。例如, L_1 可以是取代或未取代的 C1-C10 亚烷基或取代或未取代的 C2-C10 亚烯基。 R_5 和 R_6 可以各自独立地为氢或 C1-C10 烷基, 例如 C1-C5 烷基或 C1-C3 烷基。

[0143] 在式 (L-1) 中, 至少一个 R_5 可以不是氢并且至少一个 R_6 可以不是氢。例如, 至少一个 R_5 可以为甲基并且至少一个 R_6 可以为甲基。两个季位基团 R_5 可以任选地与单键连接以形成环。此外, 两个季位基团 R_6 可以任选地与单键连接以形成环。在一些实施例中, 连接基团 L 可以具有式 (L-11)、(L-12)、(L-13)、(L-14) 和 (L-15) 中的一个:



(L-11)

(L-12)

(L-13)

[0144]

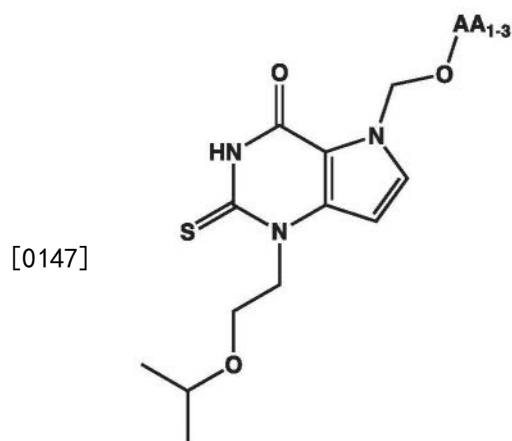


(L-14)

(L-15)

[0145] 在上式 (L-11) 至 (L-15) 中, L_1 可以与关于式 (L-1) 描述的相同。

[0146] 在一个实施例中, 化合物可以由式 (III) 表示:

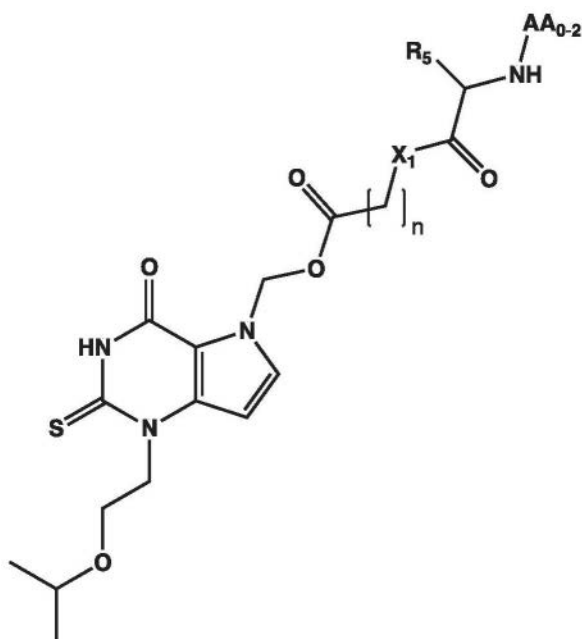


(III)

[0148] 在式 (III) 中, AA_{1-3} 可以是由通过肽键连接的 1 至 3 个天然氨基酸组成的部分。

[0149] 在另一实施例中, 化合物可以由式 (IV) 表示:

[0150]

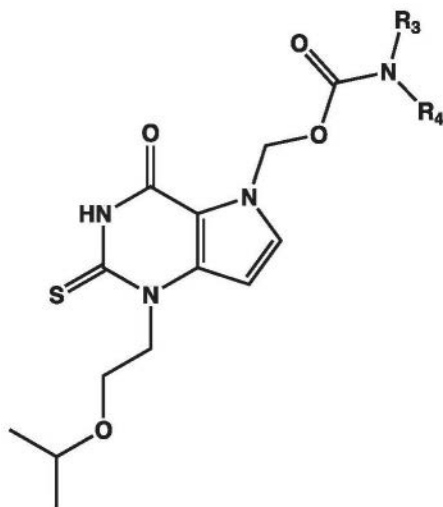


(IV)

[0151] 在式 (IV) 中, X_1 可以是 S、O 或 NH, R_5 可以是 H 或存在于天然氨基酸中的侧链基团, AA_{0-2} 可以是 H 或由 1 或 2 个相同或不同的天然氨基酸组成的通过肽键连接的部分。n 可以是 1 至 5 的整数。部分 AA_{0-2} 可以包括天然氨基酸的任何组合。

[0152] 在又一实施例中, 化合物可以由式 (V) 表示:

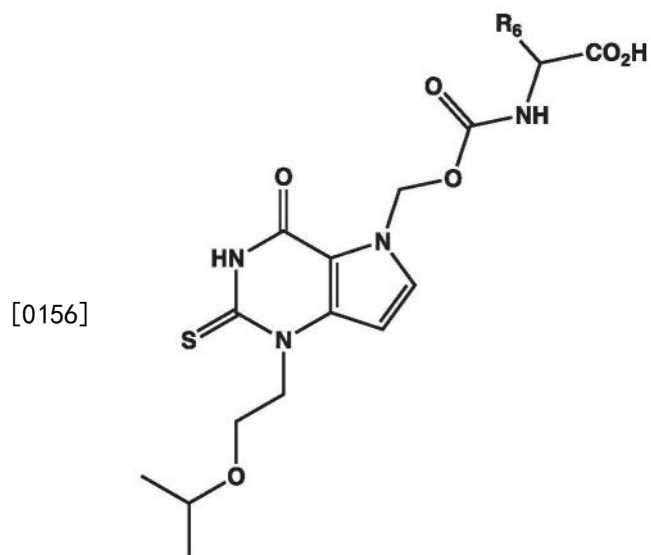
[0153]



(V)

[0154] 在式 (V) 中, R_3 和 R_4 各自独立地为 H、取代或未取代的 C1-C10 烷基、取代或未取代的 C2-C10 烯基、取代或未取代的 C2-C10 炔基、取代或未取代的 C1-C10 杂烷基、取代或未取代的 C2-C10 杂烯基或取代或未取代的 C2-C10 杂炔基。

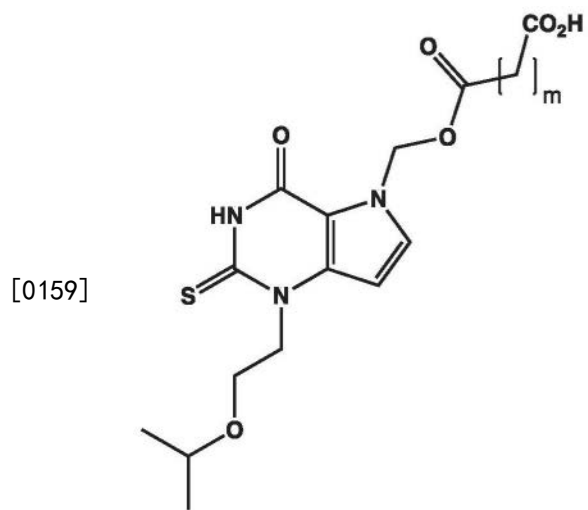
[0155] 在又一实施例中, 化合物可以由式 (VI) 表示:



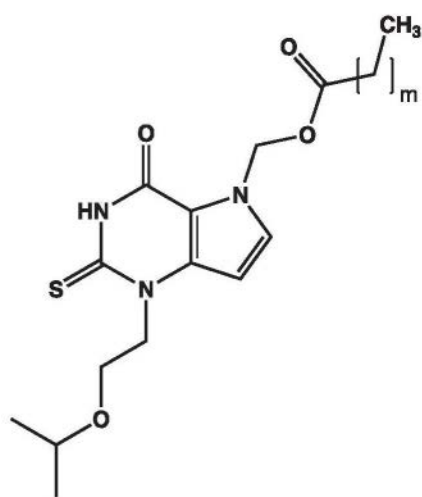
(VI)

[0157] 在式(VI)中, R_6 可以是H或存在于天然氨基酸中的侧链基团。化合物可以是由式(VI)表示的羧酸的酯。

[0158] 在又一实施例中,化合物可以由式(VII)、(VIII)、(IX)或(X)表示:

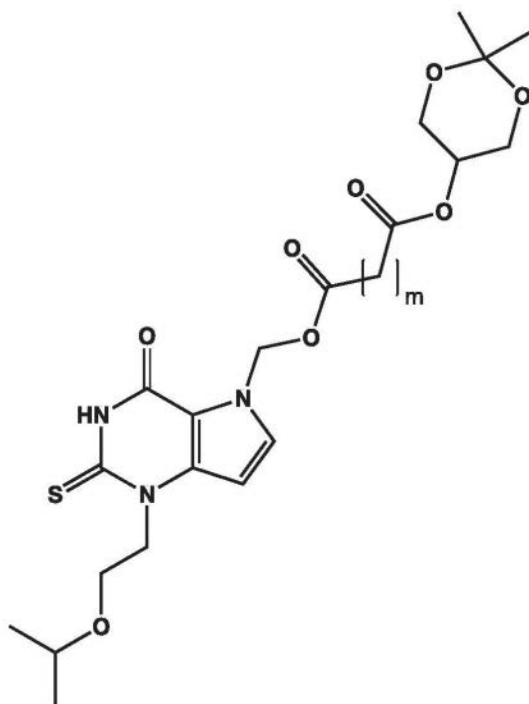


(VII)

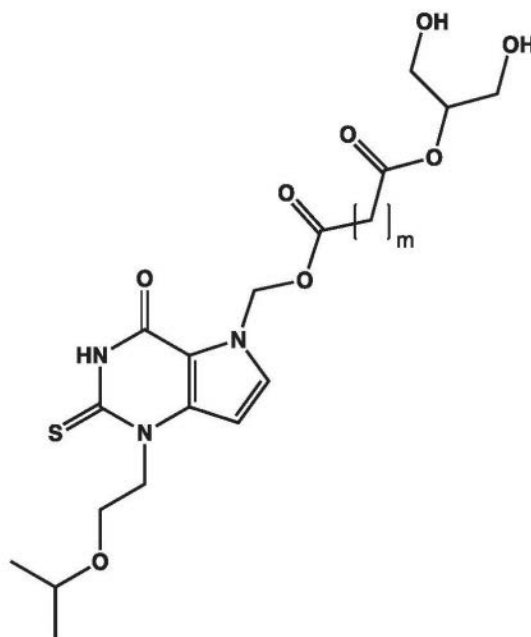


(VIII)

[0160]



(IX)

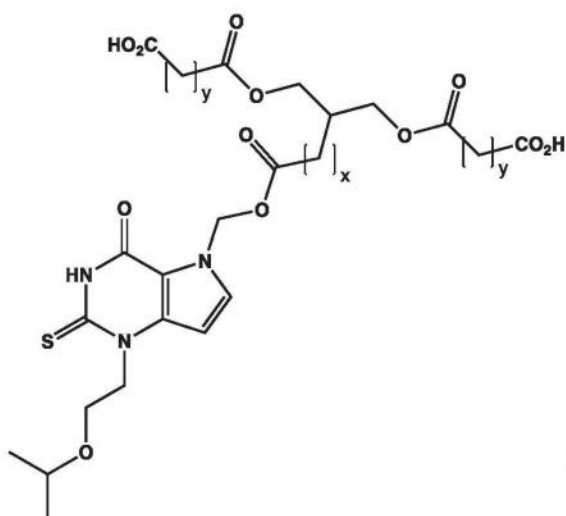


(X)

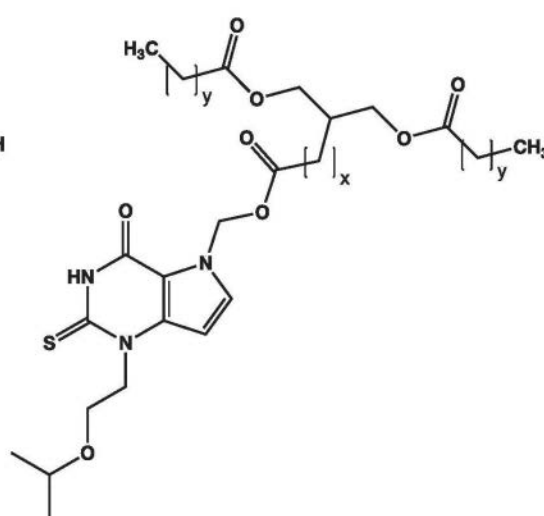
[0161] 在式 (VII)、(VIII)、(IX) 或 (X) 中, n 可以是 1 至 25 的整数。化合物可以是由式 (VII) 表示的羧酸的酯。

[0162] 在又一实施例中, 化合物可以由式 (XI) 或 (XII) 表示:

[0163]



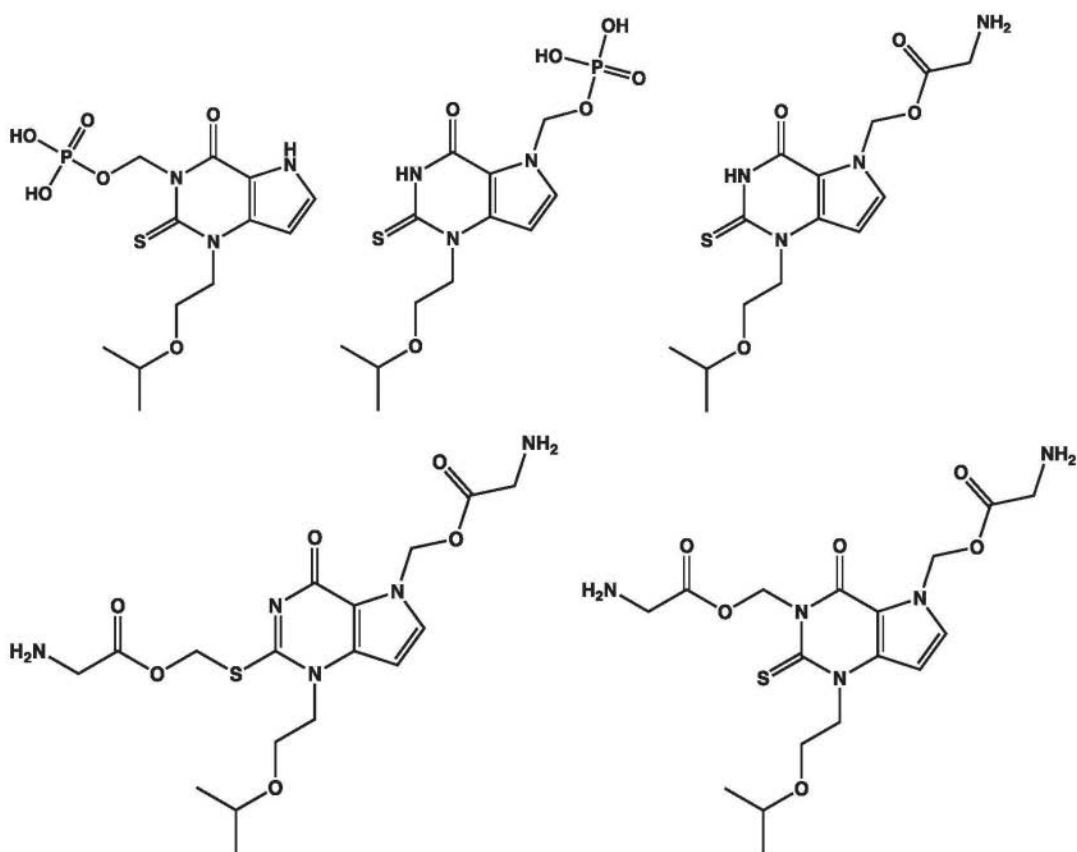
(XI)



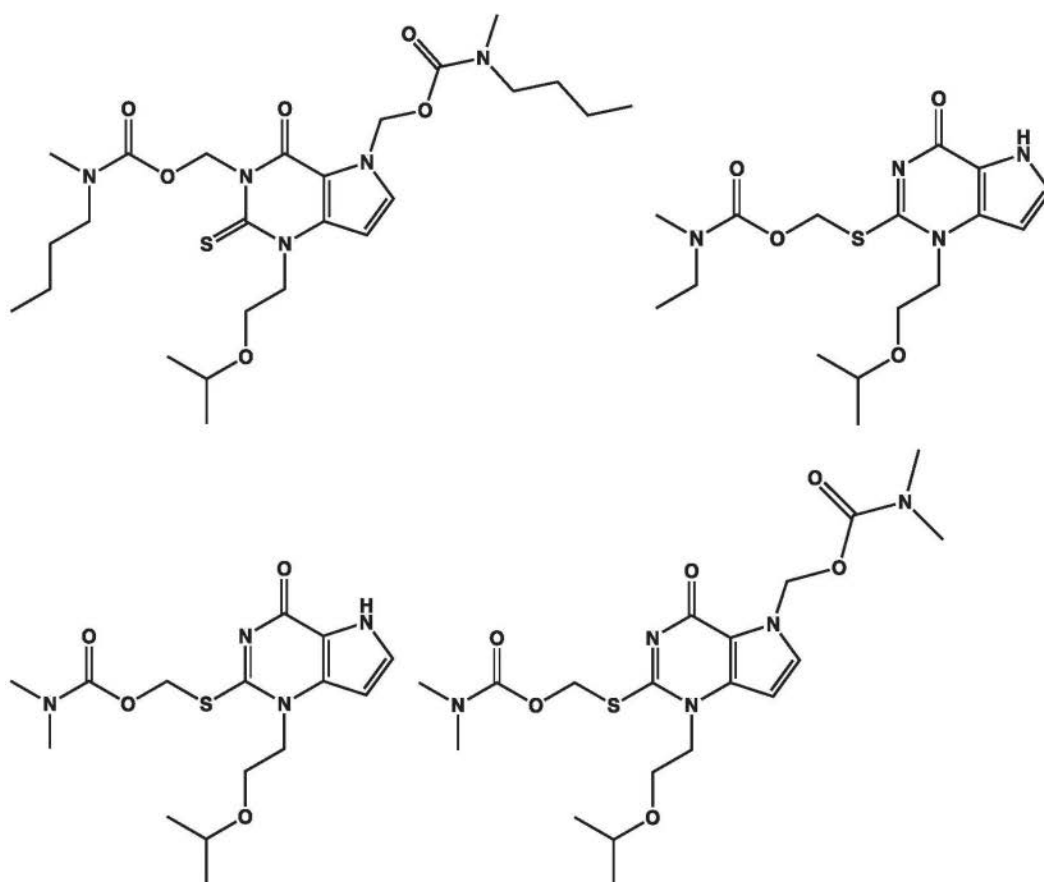
(XII)

[0164] 在式 (XI) 和 (XII) 中, x 和 y 各自可以独立地为 1 至 25 的整数。化合物可以是由式 (XI) 表示的羧酸的单酯或二酯。

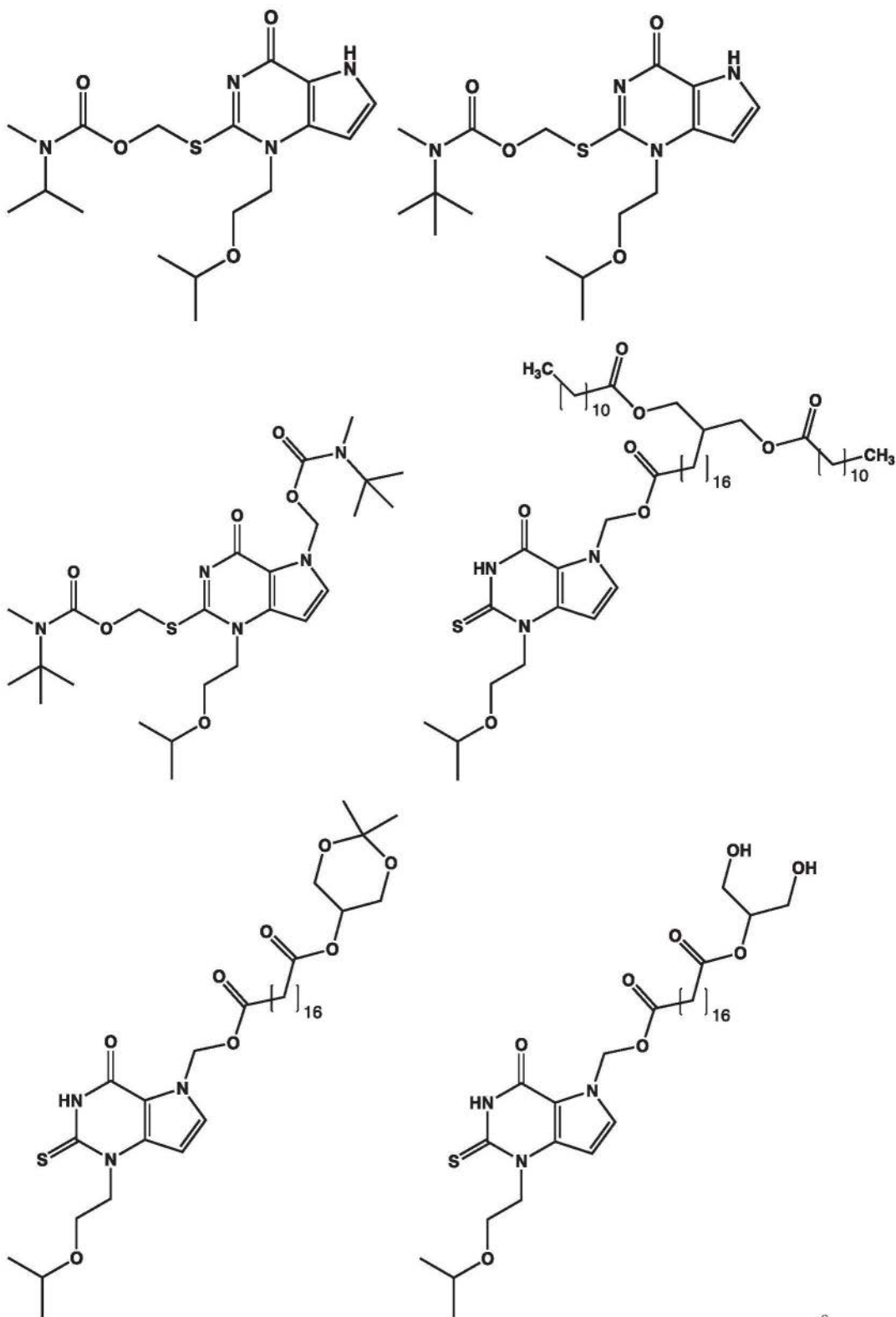
[0165] 在又一实施例中, 化合物可以由式 (XIII) 表示:



[0172]



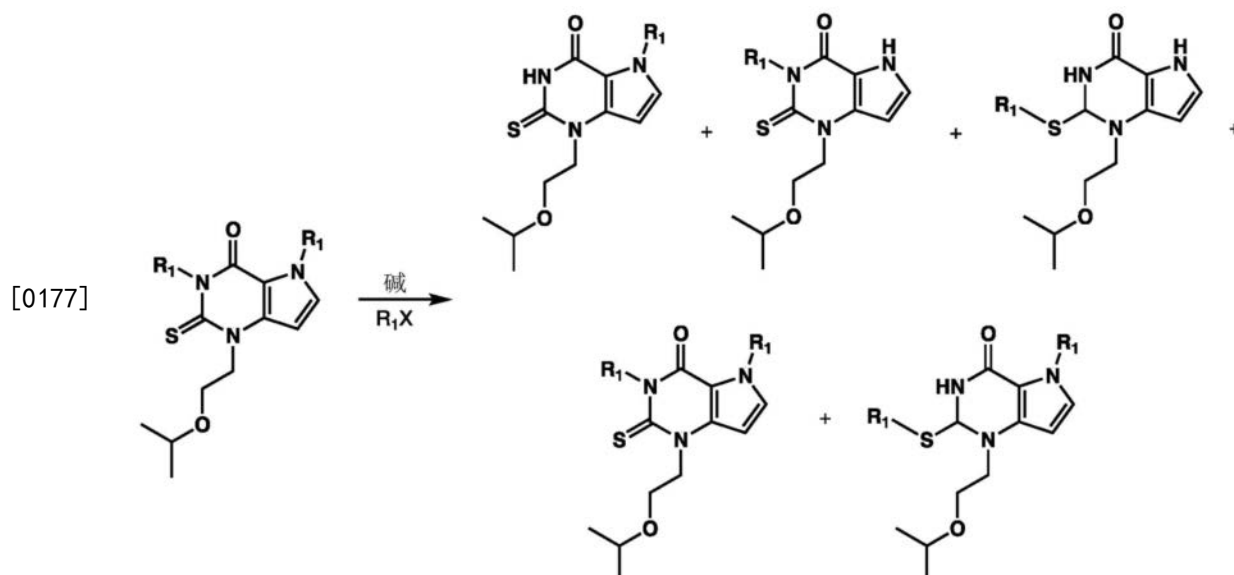
[0173]



[0174] 本发明的化合物可以制成药学上可接受的盐的形式。

[0175] 本领域普通技术人员将容易理解如何基于可用的合成方法制备本发明的化合物。例如,本发明的一些化合物可以根据反应方案1制备:

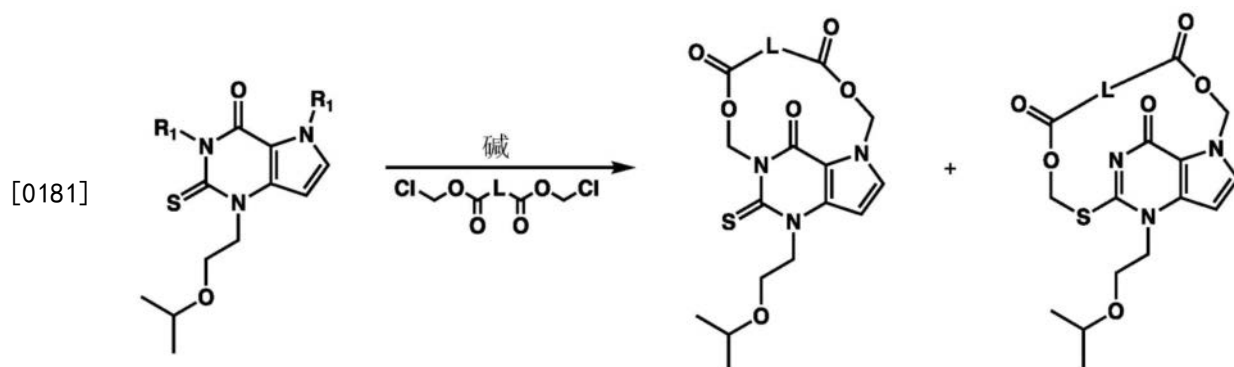
[0176] 反应方案1



[0178] 在反应方案1中，“碱”可以是六甲基二硅基氨基锂或氢化钠，并且“ R_1X ”可以是烷基卤化物或磺酰氯，其中 R_1 如本申请中所述。

[0179] 本发明的其它化合物可以根据反应方案2制备：

[0180] 反应方案2



[0182] 在反应方案2中，“碱”可以是六甲基二硅基氨基锂或氢化钠，并且L如本申请所述。

[0183] 本发明进一步涉及包含治疗有效量的化合物的药物组合物。本发明的药物组合物可以制备成任何合适的剂型，但通常制备成片剂、胶囊、粉末、颗粒或溶液。

[0184] 包含本发明化合物的本发明药物组合物通常还包括其它药学上可接受的载体和/或赋形剂，例如粘合剂、润滑剂、稀释剂、包衣剂、崩解剂、屏障层组分、助流剂、着色剂、溶解度增强剂、胶凝剂、填充剂、蛋白质、辅因子、乳化剂、增溶剂、悬浮剂、调味剂、防腐剂及其混合物。本领域技术人员将知道在根据本发明的制剂中可以包括哪些其它药学上可接受的载体和/或赋形剂。赋形剂的选择将取决于组合物的特性和制剂中其它药理学活性化合物的性质。合适的赋形剂是本领域技术人员已知的（参见《药物赋形剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Excipients)》，第五版，2005，由Rowe等人编辑，McGraw Hill出版社），并且已经用于产生具有意想不到的特性的新制剂。

[0185] 可用于制备本发明的药物组合物的药学上可接受的载体的实例可以包括但不限于填充剂，如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制剂，如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙

烯吡咯烷酮(PVP)、滑石、硫酸钙、植物油、合成油、多元醇、海藻酸、磷酸盐缓冲溶液、乳化剂、等渗盐水、无热原水及其组合。如果需要,也可以组合崩解剂,示范性崩解剂可以是但不限于交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。在一个实施例中,调味剂可以选自薄荷、薄荷油、浆果、樱桃、薄荷醇和氯化钠调味剂及其组合。在一个实施例中,甜味剂可以选自糖、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜、纽甜及其组合。

[0186] 施用本发明的药物组合物的典型途径包括但不限于口服施用。组合物还可以通过肠胃外(例如,肌内、腹膜内、静脉内、脑室内、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、通过吸入喷雾、鼻、阴道、直肠、舌下或局部施用途施,并且可以单独或一起配制成含有适合于每种施用途的常规无毒的药理学上可接受的载体、佐剂和媒介物的合适的剂量单位制剂。除了治疗温血动物之外,本发明的化合物可有效用于人类。

[0187] 根据本发明的某些实施例的药物组合物被配制为允许其中包含的活性成分在向患者施用该组合物时是生物可利用的。向受试者或患者施用的组合物可以采用一个或多个剂量单位的形式。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或将是显而易见的;例如,参见《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第20版(费城药学与科学学院,2000)。

[0188] 本发明进一步涉及一种制造用于抑制人和动物中MPO活性的药物的方法,该方法包含将本发明的前药化合物与药用载体或稀释剂组合。通常,本发明的药物组合物可以以本领域已知的常规方法制造,例如通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣丸、磨细、乳化、封装、包埋、冻干方法等。

[0189] 所有方法包括使活性成分(或其前药)与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。通常,药物组合物如下制备:将活性成分(或其前药)与液体载体或细分的固体载体或两者均匀且紧密地结合,然后,如有必要,使产物成形为所需的制剂。在药物组合物中,活性化合物(或其前药)以足以对疾病的过程或病症产生所需效果的量包括在其中。如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产物,以及直接或间接由指定量的指定成分组合而成的任何产物。与药物组合物相关的该术语旨在涵盖包含本发明的前药和构成载体的惰性成分的产物,以及直接或间接由任何两种或更多种成分的组合、络合或聚集,或由一种或多种成分的解离,或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用产生的任何产物。因此,本发明的药物组合物涵盖通过混合本发明的化合物和药理学上可接受的载体制备的任何组合物。“药理学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

[0190] 优选地,含有活性成分(或其前药)的药物组合物可以是适合于口服使用的形式,例如作为片剂、糖锭、锭剂、水性或油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、溶液、硬或软胶囊,或糖浆或酏剂。可根据本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法制备拟用于口服的组合物,并且这样的组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂组成的组的试剂,以提供药理学上美观和可口的制剂。片剂含有与适于制造片剂的无毒的药理学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂,如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以是未包衣的,或者它们可以通过已知技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,从而提供更长时间的持续作用。例

如,可以使用延时材料,如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。它们也可以通过于1981年3月17日公布的美国专利4,256,108;1979年7月10日公布的美国专利4,160,452;和1981年5月5日公布的美国专利4,265,874中描述的技术进行包衣以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。口服片剂也可以配制成即释片剂,如速溶片剂或薄片、快速溶解片剂或速溶膜剂。

[0191] 用于口服使用的制剂还可以呈现为硬明胶胶囊,其中活性成分(或其前药)与惰性固体稀释剂(例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合,或呈现为软明胶胶囊,其中活性成分(或其前药)与水或油介质(例如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0192] 水性悬浮液含有与适于制备水性悬浮液的赋形剂混合的活性物质(或其前药)。此类赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可以是天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如聚氧乙烯硬脂酸酯,或环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物,例如十七乙烯氧基十六醇,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物,如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,例如聚乙烯山梨糖醇酐单油酸酯。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂(例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂和一种或多种甜味剂(如蔗糖或糖精)。

[0193] 油性悬浮液可以通过将活性成分(或其前药)悬浮于植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可以含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加如上所述的甜味剂和调味剂以提供适口的口服制剂。这些组合物可以通过添加如抗坏血酸等抗氧化剂来保存。

[0194] 适于通过加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分(或其前药)。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂通过上文已经提及的那些举例说明。也可以存在其它赋形剂,例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0195] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶(例如阿拉伯胶或黄蓍胶)、天然存在的磷脂(例如大豆、卵磷脂),和衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(例如脱水山梨糖醇单油酸酯),以及所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。乳液还可以含有甜味剂和调味剂。

[0196] 糖浆和酏剂可以用甜味剂(例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)配制。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂以及调味剂和着色剂。

[0197] 本发明的化合物也可以以栓剂的形式施用,用于药物的直肠施用。这些组合物可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体,因此将在直肠中熔化以释放药物。这样的材料是可可脂和聚乙二醇。

[0198] 对于局部使用,使用含有本发明化合物的乳膏、软膏、凝胶、溶液或悬浮液等。类似地,透皮贴剂也可用于局部给药。

[0199] 本发明的药物组合物和方法可以进一步包括通常用于治疗上述病理学病症的本文所述的其它治疗活性化合物(或其前药)。

[0200] 在另一实施例中,本发明涉及一种无菌可注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可以根据已知技术使用上述那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可

以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的载体和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,如油酸等脂肪酸可用于制备注射剂。

[0201] 本发明还涉及本发明化合物的治疗有效的静脉内制剂,其溶液稳定并且与人血液等渗。静脉内制剂优选地可以包装在塑料或玻璃中,并且符合政府和药典(美国的USP)微粒标准,并且可以用作有效的治疗剂。

[0202] 静脉内制剂可以含有可以将静脉内制剂的pH维持在所需范围内的缓冲液。缓冲剂可以将静脉内制剂维持在可接受的颗粒分布以供储存和随后使用。

[0203] 除了一种或多种药学上可接受的赋形剂外,药物可注射制剂(如皮下制剂)通常还包括治疗有效量的本发明化合物。组合物有利地与如水等液体惰性载体一起制备。合适的液体赋形剂/载体是注射用水(美国药典)和盐水溶液。该溶液应该是无热原的,也应该不含颗粒物质。在美国药典中规定了IV液体中可能存在的颗粒物质(即,外来的、流动的未溶解物质,除气泡外)的数量限制。

[0204] 其它合适的赋形剂和其它添加剂包括溶剂,如乙醇、甘油、丙二醇及其混合物;稳定剂,如EDTA(乙二胺四乙酸)、柠檬酸及其混合物;抗微生物防腐剂,如苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯及其混合物;缓冲剂,如柠檬酸/柠檬酸钠、酒石酸氢钾、酒石酸氢钠、乙酸/乙酸钠、马来酸/马来酸钠、邻苯二甲酸氢钠、磷酸/磷酸二氢钾、磷酸/磷酸氢二钠及其混合物;张力调节剂,如氯化钠、甘露醇、葡萄糖及其混合物;液体和营养补充剂,如合成氨基酸、葡萄糖、氯化钠、乳酸钠、林格氏溶液和其它电解质溶液。

[0205] 缓冲体系通常是弱酸及其可溶性盐的混合物,例如柠檬酸钠/柠檬酸;或二元酸的单阳离子或双阳离子盐,例如酒石酸氢钾;酒石酸氢钠、磷酸/磷酸二氢钾,和磷酸/磷酸氢二钠。使用的缓冲体系的量取决于所需的pH和本发明化合物的量。根据待施用的药物的溶解度,本领域普通技术人员容易选择合适的缓冲液和制剂的pH。

[0206] 在一个实施例中,可注射制剂可适合与无针注射装置一起使用。固体组合物通常配制成每剂提供约1至约1000mg活性成分的剂量单位。固体剂量单位的一些实例是0.1mg、1mg、10mg、37.5mg、75mg、100mg、150mg、300mg、500mg、600mg和1000mg。根据本发明的典型剂量范围包括约10至600mg、25至300mg、25至150mg、50至100mg、60至90mg和70至80mg。液体组合物通常在1至100mg/mL的单位剂量范围内。液体剂量单位的一些实例是0.1mg/mL、1mg/mL、10mg/mL、25mg/mL、50mg/mL和100mg/mL。

[0207] 然而,应当理解,用于任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可以变化,并且将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长度、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用方式和时间、排泄速率、药物组合、具体病症的严重程度和进行治疗的宿主。

[0208] 在一些实施例中,一种方法可以包含与本发明化合物同时或依序向受试者施用一种或多种其它药剂。上述组合包括本发明化合物不仅与一种其它活性化合物(或其前药)的组合,还包括与两种或更多种其它活性化合物(或其前药)的组合。同样地,本发明的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善或降低本发明化合物对其有用的疾病或病症的风险的其它药物(或其前药)组合使用。此类其它药物可以通过其常用途径和量与本发明化合物同时

或依次施用。当本发明化合物与一种或多种其它药物同时使用时,除了本发明的化合物之外还含有此类其它药物的药物组合物是优选的。因此,本发明的药物组合物包括除了本发明的化合物之外还含有一种或多种其它活性成分(或其前药)的那些。本发明化合物与其它活性成分(或其前药)的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用各自的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一种药剂组合时,本发明的化合物与另一种药剂的重量比通常将在约1000:1至约1:1000或约200:1至约1:200的范围内。本发明化合物与其它活性成分(或其前药)的组合通常也在上述范围内,但在每种情况下,应使用每种活性成分的有效剂量。在这样的组合中,本发明的化合物和其它活性剂可以单独或联合施用。另外,一种成分的施用可以在其它药剂施用之前、同时或之后,通过相同或不同的施用途径。

[0209] 在一些实施例中,与单独使用本发明的化合物或一种或多种其它药剂相比,治疗效果可能更大。因此,可以实现本发明化合物与一种或多种其它药剂之间的协同作用。在一些实施例中,一种或多种其它药剂可以由受试者预防性地服用。

[0210] 在一方面,本发明还提供了用于本发明方法的试剂盒。试剂盒可以包括一个或多个包含本文描述的药物组合物和根据本文描述的任何方法使用的说明书的容器。通常,这些说明书包含根据本文描述的任何方法施用药物组合物以治疗、改善或预防多系统萎缩症、亨廷顿病或其它MPO病症的描述。例如,试剂盒可以包含基于鉴定个体是否患有疾病或个体是否处于患有疾病的风险而选择适于治疗的个体的说明书。说明书通常以包装插页或标签的形式提供,符合将向患者提供药物组合物的管辖区的监管部门的要求。

[0211] 实例

[0212] 以下实例说明本发明,而不旨在限制本发明的范围。在一些实例中,使用本领域技术人员已知的或容易从实例中引用的文献中获得的缩写。

[0213] 一般实验

[0214] 1. 分析方法

[0215] 方法A:LC/MS数据使用Waters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18, 4.6×75mm, 3.5μm) 测定,配有2996二极管阵列检测器,波长210至400nm。溶剂系统为5至95%的乙腈水溶液(含0.1%的TFA),使用线性梯度,历时九分钟,保留时间以分钟计。在Waters ZQ上使用正离子模式的电喷雾进行质谱分析。

[0216] 方法A-2:LC/MS数据使用Waters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18, 4.6×75mm, 3.5μm) 测定,配有2996二极管阵列检测器,波长210至400nm;溶剂系统为40至95%的乙腈水溶液(含0.1%的TFA),使用线性梯度,历时九分钟,保留时间以分钟计。在Waters ZQ上使用正离子模式的电喷雾进行质谱分析。

[0217] 方法A-3:LC/MS数据使用Waters Alliance 2695 HPLC/MS (Waters Symmetry C18, 4.6×75mm, 3.5μm) 测定,配有2996二极管阵列检测器,波长210至400nm;溶剂系统为40至95%的乙腈水溶液(含0.1%的TFA),使用线性梯度进行九分钟,然后在95%的乙腈水溶液(含0.1%的TFA)中保持10分钟。保留时间以分钟计。在Waters ZQ上使用正离子模式的电喷雾进行质谱分析。

[0218] 方法B:在Phenomenex LUNA色谱柱(19×100mm, C18, 5μm)上进行制备型反相HPLC, 10分钟的流动相梯度为10%的乙腈/水至90%的乙腈/水, 0.1%的TFA作为缓冲液,使用214

和254nm作为检测波长。用Gilson 215液体处理装置使用Trilution LC软件进行注射和级分收集。

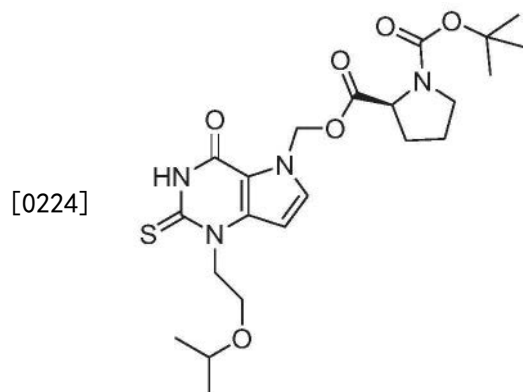
[0219] 方法C:在Waters Sunfire色谱柱(19×50mm,C18,5μm)上进行制备型反相HPLC,10分钟的流动相梯度为10%的乙腈/水至90%的乙腈/水,0.1%的TFA作为缓冲液,使用214和254nm作为检测波长。用Gilson 215液体处理装置使用Trilution LC软件进行注射和级分收集。

[0220] 方法D:在Waters Sunfire色谱柱(30×150mm,C18,10μm)上进行制备型反相HPLC,以0.1%的TFA作为缓冲液,流动相梯度为15分钟,使用214和254nm作为检测波长。用Gilson 215液体处理装置使用Trilution LC软件进行注射和级分收集。

[0221] 使用四甲基硅烷(TMS)作为内标(d=0.00)在Varian 300MHz NMR上获得¹H-NMR光谱,其中峰报告为TMS的低磁场。

[0222] 2.实验步骤和数据

[0223] 实例1:



[0225] (S)-叔丁基(1,2,3,4-四氢-1-(2-异丙氧基乙基)-4-氧代-2-硫代吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯。将2,3-二氢-1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(100mg,400μmol)在THF(2.0mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M在THF中,440μL,440μmol)处理并搅拌20分钟。添加(S)-叔丁基氯甲基吡咯烷-1,2-二羧酸酯(133mg,480μmol)并将混合物搅拌过夜。通过添加甲醇猝灭反应,真空去除溶剂。通过正相色谱法(12g色谱柱,0至70%的MeOH/DCM)纯化粗产物,其中将产物级分合并并在真空中浓缩以提供呈固体的纯产物(60mg,31%)。¹H NMR(300MHz,DMSO) δ7.41-7.65(m,1H),6.32-6.48(m,1H),5.99-6.32(m,2H),4.47(t,J=6.15Hz,2H),4.06-4.24(m,1H),3.63-3.81(m,2H),3.47-3.63(m,1H),3.17-3.37(m,3H),2.06-2.34(m,1H),1.66-1.93(m,3H),1.18-1.45(m,9H),0.92-1.10(m,6H)。LC/MS方法A:R_t=5.5分钟,(M+H)⁺=481,纯度>95%。Caco-2 P_{app}=371nm/s,SGF=1小时内剩余99%,SIF=1小时内剩余94%,h血浆稳定性=1小时内剩余92%。

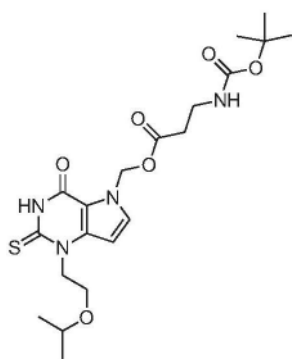
[0226] 根据实例1制备的其它化合物:

[0227]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
2	三氟乙酸1-叔丁基2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯	5.3	481	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsO) δ 12.45 (s, 1H), 7.50-7.74 (m, 1H), 6.41-6.55 (m, 1H), 6.12-6.40 (m, 2H), 4.47-4.60 (m, 2H), 4.10-4.33 (m, 1H), 3.78 (q, J=5.66 Hz, 2H), 3.53-3.70 (m, 1H), 3.18-3.51 (m, 2H), 2.08-2.36 (m, 1H), 1.73-1.98 (m, 3H), 1.19-1.50 (m, 9H), 1.07 (d, J=6.44 Hz, 6H)				1小时内剩余73%
3	1-叔丁基2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯	5.3	481	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsO) δ 7.45-7.70 (m, 1H), 6.40 (d, J=2.93 Hz, 1H), 5.95-6.34 (m, 2H), 4.36-4.59 (m, 2H), 4.04-4.25 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 2H), 3.43-3.62 (m, 1H), 3.23-3.39 (m, 4H), 2.03-2.31 (m, 1H), 1.67-1.93 (m, 3H), 1.14-1.42 (m, 9H), 0.83-1.09 (m, 6H)	419	1小时内剩余84%	1小时内剩余89%	1小时内剩余99%
4	1-苄基2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯	5.1	529	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsO) δ 12.39 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.93 Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 6.33-6.45 (m, 1H), 6.14-6.32 (m, 2H), 4.98-5.27 (m, 2H), 4.72 (dd, J=3.22, 9.08 Hz, 1H), 4.46 (t, J=6.15 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.45-3.62 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 1H), 1.81-2.02 (m, 1H), 0.84-1.09 (m, 6H)	134	1小时内剩余97%	1小时内剩余94%	1小时内剩余40%
5	1-(9H-芴-9-基甲基)2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯	6	603	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsO) δ 12.04-12.39 (m, 1H), 7.76-8.02 (m, 2H), 7.13-7.70 (m, 6H), 5.96-6.40 (m, 3H), 5.81-5.83 (m, 1H), 3.76-4.56 (m, 6H), 3.32-3.81 (m, 5H), 3.20-3.20 (m, 1H), 2.96-3.20 (m, 1H), 1.72-1.98 (m, 3H), 0.72-1.04 (m, 5H)	140	1小时内剩余90%	1小时内剩余76%	1小时内剩余97%

[0228] 实例6:

[0229]



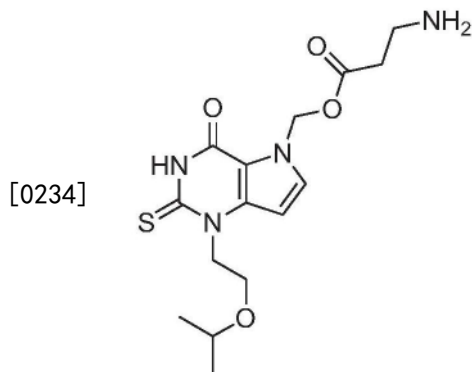
[0230] {4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙酸酯。将2,3-二氢-1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(100mg,400μmol)在THF(2.0mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M在THF中,840μL,840μmol)处理并搅拌20分钟。添加2-((氯甲氧基)羰基)乙基氨基甲酸叔丁酯(190mg,800μmol)并将混合物搅拌过夜。通过添加水淬灭反应并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,真空去除溶剂。通过正相色谱法(12g色谱柱,0至60%的EtOAc/DCM)纯化粗产物,其中将产物级分合并并在真空中浓缩以提供呈固体的纯产物(120mg,66%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ9.34-9.57(m,1H),7.20-7.32(m,1H),6.13-6.30(m,3H),4.44-4.59(m,2H),3.84(s,2H),3.49-3.63(m,1H),3.16-3.45(m,2H),2.55(t,J=6.15Hz,2H),1.42(s,9H),0.86-1.14(m,6H)。LC/MS方法A:R_t=5.0分钟(M+H)⁺=455,纯度>95%。Caco-2 P_{app}=179nm/s,SGF=1小时内剩余82%,SIF=1小时内剩余67%,h血浆

稳定性=1小时内剩余59%。

[0231] 根据实例6制备的其它化合物：

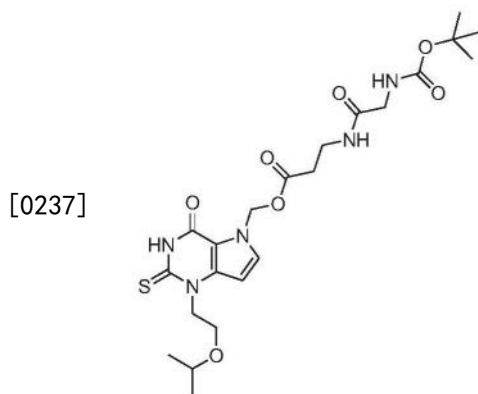
实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
[0232] 7	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊酸酯	5.2	483	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 7.14-7.32 (m, 2H), 6.16-6.30 (m, 3H), 4.42-4.67 (m, 3H), 3.77-3.94 (m, 2H), 3.45-3.68 (m, 1H), 3.09 (q, J=6.44 Hz, 2H), 2.26-2.46 (m, 2H), 1.46-1.71 (m, 5H), 0.97-1.18 (m, 6H)	147	1小时内 剩余66%	1小时内 剩余40%	1小时内 剩余4%

[0233] 实例8：



[0235] 三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-氨基丙酸酯。向{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙酸酯(50mg,110μmol)于2.0mL DCM中的溶液中添加1.0mL的TFA。将反应搅拌1小时。真空去除溶剂并通过RP-HPLC(方法D)纯化粗产物,其中将产物级分合并并冻干以提供呈白色固体的纯产物(45mg,87%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.15-8.40(m,2H),7.19-7.30(m,2H),6.10-6.38(m,3H),4.45-4.61(m,2H),3.84(t,J=5.57Hz,2H),3.48-3.65(m,1H),3.31(br.s.,2H),2.73-2.95(m,2H),0.98-1.18(m,6H)。LC/MS方法A:R_t=3.3分钟(M+H)⁺=355,纯度>95%。Caco-2 P_{app}=4.6nm/s,SGF=1小时内剩余97%,SIF=1小时内剩余68%,h血浆稳定性=1小时内剩余45%。

[0236] 实例9：



[0238] {4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙酰胺基}丙酸酯。向三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-氨基

基丙酸酯 (36mg, 80 μ mol) 在300 μ L的DMF中的溶液中添加HATU (60mg, 160 μ mol)、N-叔丁氧羰基-甘氨酸 (26mg, 160 μ mol) 和DIPEA (56 μ L, 320 μ mol)。将反应在室温下搅拌过夜。添加200 μ L的H₂O并通过RP-HPLC (方法D) 纯化粗产物, 其中将产物级分合并并冻干以提供呈白色固体的纯产物 (32mg, 78%)。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.54-7.71 (m, 1H), 6.51-6.62 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.69-4.86 (m, 2H), 3.97-4.11 (m, 2H), 3.59-3.90 (m, 5H), 3.45-3.53 (m, 1H), 2.65-2.83 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 9H), 1.18-1.31 (m, 6H)。LC/MS方法A: R_t=4.5分钟 (M+H)⁺=512, 纯度>95%。Caco-2 P_{app}=15.3nm/s, SGF=1小时内剩余100%, SIF=1小时内剩余61%, h血浆稳定性=1小时内剩余52%。

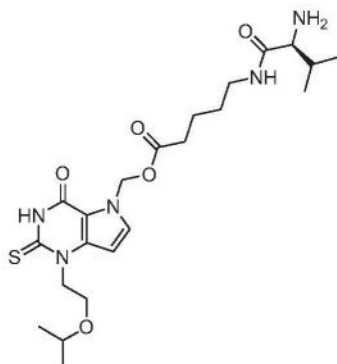
[0239] 根据实例9制备的其它化合物:

[0240]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
10	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H, 3H, 4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-甲基丁酰胺基}戊酸酯	5.2	582	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 7.25 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.13-6.33 (m, 4H), 4.41-4.63 (m, 2H), 3.95 (dd, J=6.74, 9.67 Hz, 1H), 3.74-3.90 (m, 2H), 3.51-3.65 (m, 1H), 3.08-3.35 (m, 2H), 2.28-2.46 (m, 2H), 1.49-1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.00-1.14 (m, 6H), 0.86-1.00 (m, 6H)	48.7	1小时内 剩余81%	1小时内 剩余76%	1小时内 剩余72%
11	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H, 3H, 4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-甲基丁酰胺基}丙酸酯	5.1	554	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsol-d ₆) δ 7.78 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.67 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.75 (t, J=6.15 Hz, 2H), 3.74-4.09 (m, 4H), 3.38-3.69 (m, 4H), 2.65-2.86 (m, 9H), 2.00-2.24 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 9H), 1.19-1.39 (m, 6H), 0.96-1.15 (m, 6H)	14.4	1小时内 剩余74%	1小时内 剩余69%	1小时内 剩余99%

[0241] 实例12:

[0242]



[0243] 三氟乙酸 {4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H, 3H, 4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基]戊酸酯。向 {4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H, 3H, 4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-甲基丁酰胺基}戊酸酯 (17mg, 29 μ mol) 于1.0mL的DCM中的溶液中添加300 μ L的TFA。将反应搅拌1小时。真空去除溶剂并通过RP-HPLC (方法D) 纯化粗产物, 其中将产物级分合并并冻干以提供呈白色固体的纯产物 (15mg, 86%)。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 7.53-7.73 (m, 1H), 6.51-6.60 (m, 1H), 6.36-6.47 (m, 2H), 4.64-4.85 (m, 2H), 3.98-4.12 (m, 2H), 3.66-3.85 (m, 2H), 3.25-3.47 (m, 2H), 2.45-2.65 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 1H), 1.63-1.93 (m, 4H), 1.11-1.29 (m, 12H)。LC/MS方法A: R_t=3.7分钟 (M+H)⁺=482, 纯度>95%。Caco-2 P_{app}=4.0nm/s, SGF=1小时内剩余100%, SIF=1小时内剩余94%, h血浆稳定性=1小时内剩余76%。

[0244] 根据实例12制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
13	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙酰胺基)戊酸酯	4.7	540	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.19-7.30 (m, 1H), 6.17 (d, J=2.34 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.55-3.75 (m, 2H), 3.34-3.53 (m, 3H), 2.98 (t, J=6.74 Hz, 2H), 2.17 (t, J=7.03 Hz, 2H), 1.28-1.53 (m, 4H), 1.22-1.28 (m, 9H), 0.78-0.94 (m, 6H)	18.8	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余1%
14	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基]丙酸酯	3.5	454	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.48-7.62 (m, 1H), 6.44-6.55 (m, 1H), 6.37 (s, 2H), 4.69 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.87-4.07 (m, 2H), 3.47-3.77 (m, 4H), 2.63-2.82 (m, 2H), 2.11-2.35 (m, 1H), 0.98-1.23 (m, 12H)	<2.03	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余55%
15	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-(2-氨基乙酰胺基)戊酸酯	3.3	440	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.45-7.59 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.60-4.70 (m, 2H), 3.88-4.01 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.30 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.34-2.52 (m, 2H), 1.56-1.79 (m, 4H), 1.04-1.21 (m, 6H)	>5.67	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余4%	1小时内 剩余9%
16	三氟乙酸(5S)-2-氧代-5-[[5-氧代-5-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸苄酯	4.8	628	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.48 (br. s., 1H), 7.30-7.43 (m, 5H), 6.36-6.47 (m, 1H), 6.23-6.34 (m, 2H), 5.13-5.38 (m, 2H), 4.51-4.72 (m, 3H), 3.89 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.48-3.76 (m, 4H), 3.15 (t, J=6.44 Hz, 2H), 2.20-2.81 (m, 5H), 1.84-2.07 (m, 1H), 1.37-1.69 (m, 4H), 1.04-1.18 (m, 6H)	9.03	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余21%
17	三氟乙酸(5S)-2-氧代-5-[[3-氧代-3-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)丙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸苄酯	4.6	600	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.48-7.59 (m, 1H), 7.30-7.44 (m, 5H), 6.44 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.31 (d, J=1.17 Hz, 2H), 5.26-5.41 (m, 1H), 5.11-5.25 (m, 1H), 4.58-4.78 (m, 3H), 3.93 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.86 Hz, 1H), 3.45 (dd, J=1.76, 6.44 Hz, 2H), 2.29-2.80 (m, 6H), 1.91-2.09 (m, 1H), 1.14 (d, J=5.86 Hz, 6H)	3.68	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余3%	1小时内 剩余38%
18	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-苯基丁酰胺基)戊酸酯	5.7	644	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.42 (d, J=2.93 Hz, 1H), 7.08-7.33 (m, 6H), 6.29-6.41 (m, 1H), 6.20-6.29 (m, 2H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.57 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.91-4.08 (m, 1H), 3.79-3.91 (m, 2H), 3.52-3.67 (m, 1H), 3.08-3.29 (m, 3H), 2.49-2.82 (m, 2H), 2.29-2.43 (m, 2H), 1.74-2.15 (m, 2H), 1.49-1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.00-1.12 (m, 6H)	75.9	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余65%	1小时内 剩余66%

[0245]

[0246]

19	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-苯基丁酰胺基]丙酸酯	5.6	616	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.42-7.48 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.31-6.38 (m, 1H), 6.26-6.31 (m, 2H), 4.58 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.80-4.11 (m, 3H), 3.41-3.71 (m, 3H), 2.55-2.77 (m, 4H), 1.77-2.19 (m, 2H), 1.41-1.58 (m, 9H), 1.10 (d, J=5.86 Hz, 6H)	117	1小时内 剩余82%	1小时内 剩余57%	1小时内 剩余42%
20	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基]-4-甲基硫基]丁酰胺基]戊酸酯	5.9	736	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.87-7.98 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.21-7.46 (m, 6H), 6.28-6.40 (m, 1H), 6.15-6.26 (m, 2H), 4.31-4.62 (m, 4H), 4.11-4.30 (m, 2H), 3.77-3.95 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 1H), 3.08-3.25 (m, 2H), 2.29-2.62 (m, 4H), 1.74-2.15 (m, 6H), 1.36-1.70 (m, 4H), 0.94-1.17 (m, 6H)	9.85	1小时内 剩余80%	1小时内 剩余76%	1小时内 剩余64%
21	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基]-4-(甲基硫基)丁酰胺基]丙酸酯	5.9	708	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.94-8.13 (m, 1H), 7.81 (d, J=7.03 Hz, 2H), 7.61-7.73 (m, 2H), 7.21-7.48 (m, 5H), 6.33 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.49-4.63 (m, 2H), 4.39-4.49 (m, 2H), 4.14-4.30 (m, 2H), 3.79-3.91 (m, 2H), 3.38-3.66 (m, 3H), 2.36-2.67 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.78-2.03 (m, 2H), 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6H)	57.9	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余91%
22	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙酰胺基]戊酸酯	6.1	752	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsd) δ 7.94 (d, J=7.62 Hz, 3H), 7.07-7.80 (m, 14H), 6.38-6.50 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.47-4.63 (m, 2H), 4.14-4.36 (m, 4H), 3.69-3.89 (m, 2H), 3.60 (t, J=5.86 Hz, 1H), 2.80-3.21 (m, 4H), 2.28-2.44 (m, 2H), 1.36-1.62 (m, 4H), 1.06 (d, J=6.44 Hz, 6H)	6.47	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余74%
23	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙酰胺基]丙酸酯	6	724	A	¹ H NMR (300 MHz, dmsd) δ 12.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.03 Hz, 2H), 7.52-7.75 (m, 4H), 7.19-7.52 (m, 10H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.23-6.29 (m, 2H), 4.36-4.59 (m, 2H), 4.12-4.33 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 3H), 3.49-3.69 (m, 1H), 3.23-3.47 (m, 2H), 2.73-3.02 (m, 2H), 2.49 (t, J=6.74 Hz, 2H), 0.98-1.13 (m, 6H)	19.4	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余92%
24	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基]戊酸酯	4	544	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.19 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.91-7.14 (m, 5H), 6.10-6.16 (m, 1H), 5.97-6.06 (m, 2H), 4.34 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.57-3.71 (m, 3H), 3.37 (td, J=6.30, 12.01 Hz, 1H), 2.92-3.06 (m, 2H), 2.41-2.54 (m, 2H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.82-2.03 (m, 2H), 1.30-1.56 (m, 4H), 0.85 (d, J=5.86 Hz, 6H)	3.02	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余76%	1小时内 剩余1%
25	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-氨基-4-苯基丁酰胺基]丙酸酯	4	516	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.48 (d, J=2.93 Hz, 1H), 7.21-7.43 (m, 5H), 6.34-6.39 (m, 1H), 6.30-6.34 (m, 2H), 4.60 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.84-4.03 (m, 3H), 3.43-3.77 (m, 3H), 2.63-2.84 (m, 4H), 2.05-2.29 (m, 2H), 1.03-1.22 (m, 6H)	2.87	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余43%	1小时内 剩余96%

[0247]

26	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-甲基戊酰胺基]戊酸酯	5.5	596	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.45-7.59 (m, 1H), 6.46 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.02-4.22 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.56-3.80 (m, 2H), 3.12-3.37 (m, 2H), 2.39-2.56 (m, 2H), 1.48-1.85 (m, 16H), 1.10-1.22 (m, 6H), 1.03 (t, $J=6.44$ Hz, 6H)	127	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余66%	1小时内 剩余32%
27	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-甲基戊酰胺基]丙酸酯	5.3	568	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.41-7.52 (m, 1H), 6.39 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=2.93$ Hz, 2H), 4.50-4.66 (m, 2H), 3.94-4.13 (m, 1H), 3.79-3.94 (m, 2H), 3.37-3.74 (m, 4H), 2.57 (t, $J=6.74$ Hz, 2H), 1.61-1.80 (m, 1H), 1.46 (s, 11H), 1.09 (d, $J=5.86$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J=5.86$ Hz, 6H)	86.1	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余61%	1小时内 剩余91%
28	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-(甲基硫基)丁酰胺基]戊酸酯	5.3	614	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.42-7.57 (m, 1H), 6.41 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.05-4.25 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.55-3.80 (m, 1H), 3.14-3.30 (m, 2H), 2.42 (s, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.79-2.08 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.12 (d, $J=6.44$ Hz, 6H)	67	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余62%
29	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-(甲基硫基)丁酰胺基]丙酸酯	5.1	586	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.43-7.57 (m, 1H), 6.40 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.05-4.21 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.39-3.70 (m, 3H), 2.59 (s, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.75-2.04 (m, 2H), 1.75-2.04 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (d, $J=5.86$ Hz, 6H)	54.1	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余62%	1小时内 剩余98%
30	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 3-[(2S)-2-氨基-4-甲基戊酰胺基]丙酸酯	3.8	468	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.38-7.52 (m, 1H), 6.39 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.59 (t, $J=5.86$ Hz, 2H), 3.77-3.92 (m, 3H), 3.39-3.72 (m, 4H), 2.61 (t, $J=6.44$ Hz, 2H), 1.59-1.76 (m, 3H), 1.08 (d, $J=6.44$ Hz, 6H), 0.99 (d, $J=4.69$ Hz, 6H)	<2.69	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余67%	1小时内 剩余40%
31	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 5-[(2S)-2-氨基-4-(甲基硫基)丁酰胺基]戊酸酯	3.8	514	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.42-7.56 (m, 1H), 6.42 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.63 (t, $J=5.86$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J=5.57$ Hz, 3H), 3.53-3.77 (m, 1H), 3.21-3.35 (m, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.17 (s, 5H), 1.50-1.80 (m, 5H), 1.12 (d, $J=5.86$ Hz, 6H)	3.25	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余85%	1小时内 剩余1%
32	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 3-[(2S)-2-氨基-4-(甲基硫基)丁酰胺基]丙酸酯	3.5	486	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.35-7.55 (m, 1H), 6.35-6.47 (m, 1H), 6.21-6.34 (m, 2H), 4.61 (t, $J=5.86$ Hz, 2H), 3.80-4.04 (m, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.46-2.71 (m, 4H), 1.98-2.22 (m, 5H), 1.69 (d, $J=19.92$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J=6.44$ Hz, 6H)	1.47	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余33%	1小时内 剩余17%
33	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 5-[(2S,3S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-甲基戊酰胺基]戊酸酯	5.4	596	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.97-8.11 (m, 1H), 7.42-7.63 (m, 1H), 6.41-6.51 (m, 1H), 6.23-6.39 (m, 2H), 4.59-4.76 (m, 2H), 3.82-4.03 (m, 3H), 3.55-3.76 (m, 1H), 3.13-3.35 (m, 2H), 2.36-2.54 (m, 2H), 1.45-1.90 (m, 16H), 1.07-1.24 (m, 7H), 0.92-1.06 (m, 6H)	94.7	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余78%	1小时内 剩余53%

[0248]

34	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基3-[(2S,3S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-甲基戊酰胺基]丙酸酯	5.4	568	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.38-7.59 (m, 1H), 6.38-6.50 (m, 1H), 6.24-6.35 (m, 2H), 4.55-4.66 (m, 2H), 3.73-3.99 (m, 3H), 3.41-3.74 (m, 3H), 2.49-2.77 (m, 2H), 1.65-1.89 (m, 2H), 1.43-1.59 (m, 10H), 1.06-1.26 (m, 7H), 0.84-1.00 (m, 6H)	107	1小时内 剩余85%	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余93%
35	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基5-[(2S,3R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-羟基丁酰胺基]戊酸酯	4.7	584	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.38-7.61 (m, 1H), 6.42 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.63 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 4.05-4.29 (m, 1H), 3.88-4.03 (m, 3H), 3.65 (t, $J=5.86$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=6.74$, 13.18 Hz, 2H), 2.42 (t, $J=7.03$ Hz, 2H), 1.43-1.81 (m, 13H), 1.20-1.30 (m, 3H), 1.04-1.16 (m, 6H)	19.1	1小时内 剩余91%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余30%
36	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基3-[(2S,3R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-羟基丁酰胺基]丙酸酯	4.6	556	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.45-7.57 (m, 1H), 6.43 (dd, $J=1.17$, 2.93 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.64 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 4.07-4.28 (m, 1H), 3.84-4.05 (m, 3H), 3.42-3.77 (m, 3H), 2.64 (t, $J=6.15$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.21 (d, $J=5.86$ Hz, 3H), 1.07-1.17 (m, 6H)	8.35	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余79%
37	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基5-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰胺基]戊酸酯	3.9	496	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.44-7.56 (m, 1H), 6.44 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.65 (t, $J=5.86$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 3.56-3.77 (m, 2H), 3.18-3.34 (m, 2H), 2.30-2.55 (m, 2H), 1.87-2.10 (m, 1H), 1.45-1.84 (m, 6H), 1.24-1.45 (m, 1H), 0.97-1.19 (m, 13H)	10.9	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余1%
38	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基3-[(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰胺基]丙酸酯	3.7	468	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.53 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 4.65 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 3.94 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 3.43-3.79 (m, 4H), 2.68 (t, $J=6.44$ Hz, 2H), 1.81-2.07 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.48-1.71 (m, 1H), 0.94-1.43 (m, 14H)	3.1	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余65%
39	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基5-[(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰胺基]戊酸酯	3.4	484	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.36-7.59 (m, 1H), 6.43 (d, $J=2.93$ Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.64 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 4.00-4.15 (m, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.56-3.74 (m, 2H), 3.13-3.34 (m, 2H), 2.32-2.53 (m, 2H), 1.50-1.81 (m, 5H), 1.24-1.42 (m, 3H), 0.96-1.19 (m, 6H)	<1.96	1小时内 剩余91%	1小时内 剩余91%	1小时内 剩余5%
40	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基3-[(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酰胺基]丙酸酯	3.2	456	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.29 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.42 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 3.60-3.94 (m, 3H), 3.23-3.53 (m, 4H), 2.32-2.57 (m, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.01-1.24 (m, 4H), 0.80-0.96 (m, 6H)	<2.35	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余86%	1小时内 剩余88%
41	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-羟基丙酰胺基]戊酸酯	4.5	570	A	1H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.52-7.68 (m, 1H), 6.52 (d, $J=3.51$ Hz, 1H), 6.40 (s, 2H), 4.73 (t, $J=5.57$ Hz, 2H), 4.14-4.30 (m, 1H), 3.66-4.08 (m, 6H), 3.22-3.44 (m, 2H), 2.39-2.60 (m, 2H), 1.50-1.92 (m, 13H), 1.11-1.30 (m, 6H)	11.5	1小时内 剩余78%	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余21%

[0249]

42	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-羟基丙酰胺基}丙酸酯	4.4	542	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.47-7.57 (m, 1H), 6.44 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 4.65 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.06-4.20 (m, 1H), 3.86-4.03 (m, 3H), 3.45-3.84 (m, 5H), 2.59-2.74 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.14 (d, J=6.44 Hz, 6H)	5.07	1小时内 剩余86%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余51%
43	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基]戊酸酯	3.4	470	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.39-7.58 (m, 1H), 6.43 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.64 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.75-4.02 (m, 5H), 3.65 (td, J=5.93, 12.16 Hz, 1H), 3.21-3.32 (m, 2H), 2.32-2.52 (m, 2H), 1.45-1.87 (m, 5H), 1.05-1.21 (m, 6H)	1.47	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余16%
44	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-氨基-3-羟基丙酰胺基]丙酸酯	3.2	442	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.41-7.58 (m, 1H), 6.36-6.47 (m, 1H), 6.25-6.36 (m, 2H), 4.52-4.69 (m, 2H), 3.44-4.02 (m, 8H), 2.57-2.76 (m, 2H), 0.97-1.17 (m, 6H)	<2.22	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余5%
45	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酰胺基}戊酸酯	4.9	646	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.39-7.51 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.79 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.20 Hz, 2H), 6.37 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 4.58 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.03-4.27 (m, 1H), 3.79-3.96 (m, 2H), 3.51-3.72 (m, 1H), 2.66-3.28 (m, 5H), 2.25-2.45 (m, 2H), 1.31-1.62 (m, 14H), 0.98-1.19 (m, 6H)	22.8	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余66%
46	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-(4-羟基苯基)丙酰胺基}丙酸酯	4.8	618	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.41-7.59 (m, 1H), 6.98-7.17 (m, 2H), 6.75 (d, J=7.03 Hz, 2H), 6.36-6.44 (m, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.51-4.65 (m, 2H), 4.11-4.29 (m, 1H), 3.78-3.95 (m, 2H), 3.45-3.73 (m, 2H), 2.66-3.00 (m, 2H), 2.53 (br. s., 2H), 1.29-1.53 (m, 9H), 1.12 (dd, J=2.34, 5.86 Hz, 6H)	11.2	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余63%
47	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-(1H-咪唑-3-基)丙酰胺基}戊酸酯	5.4	669	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.65 (d, J=7.62 Hz, 1H), 7.50 (d, J=3.51 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.20 Hz, 1H), 6.99-7.22 (m, 3H), 6.42 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 4.63 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.92 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.86 Hz, 1H), 2.83-3.33 (m, 4H), 2.20-2.46 (m, 2H), 1.20-1.56 (m, 13H), 1.01-1.19 (m, 6H)	91.5	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余46%	1小时内 剩余78%
48	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-(1H-咪唑-3-基)丙酰胺基}丙酸酯	5.3	641	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.56-7.69 (m, 1H), 7.44-7.56 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.00-7.21 (m, 3H), 6.20-6.42 (m, 3H), 4.42-4.61 (m, 2H), 4.26-4.42 (m, 1H), 3.80-3.95 (m, 2H), 3.41-3.71 (m, 2H), 3.41-3.71 (m, 1H), 2.94-3.31 (m, 3H), 2.36-2.58 (m, 2H), 1.20-1.58 (m, 9H), 1.13 (dd, J=3.22, 6.15 Hz, 6H)	59.3	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余74%

[0250]

49	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-氨基-3-(4-羟苯基)丙酰胺基]戊酸酯	3.7	546	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.47 (d, J=2.34 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.20 Hz, 2H), 6.79 (d, J=7.62 Hz, 2H), 6.32-6.43 (m, 1H), 6.28 (s, 2H), 4.60 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.78-4.04 (m, 3H), 3.49-3.71 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 1H), 2.91-3.15 (m, 3H), 2.27-2.41 (m, 2H), 1.34-1.55 (m, 4H), 1.01-1.16 (m, 6H)	1.54	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余1%
50	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-氨基-3-(4-羟苯基)丙酰胺基]丙酸酯	3.5	518	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.41-7.57 (m, 1H), 6.98-7.14 (m, 2H), 6.71-6.90 (m, 2H), 6.32-6.43 (m, 1H), 6.24-6.32 (m, 2H), 4.44-4.65 (m, 2H), 3.80-4.08 (m, 3H), 3.42-3.68 (m, 2H), 2.85-3.10 (m, 2H), 2.47-2.65 (m, 2H), 1.01-1.19 (m, 6H)	2.15	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余25%
51	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰胺基]戊酸酯	4	569	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.62 (d, J=8.20 Hz, 1H), 7.29-7.54 (m, 2H), 6.93-7.29 (m, 3H), 6.33-6.48 (m, 1H), 6.18-6.32 (m, 2H), 4.44-4.66 (m, 2H), 3.96-4.18 (m, 1H), 3.75-3.95 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.90-3.30 (m, 4H), 2.10-2.37 (m, 2H), 1.14-1.48 (m, 5H), 0.97-1.14 (m, 6H)	5.19	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余83%	1小时内 剩余2%
52	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-2-氨基-3-(1H-吡啶-3-基)丙酰胺基]丙酸酯	3.8	541	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.55-7.68 (m, 1H), 7.34-7.51 (m, 2H), 7.00-7.26 (m, 3H), 6.10-6.39 (m, 3H), 4.18-4.54 (m, 2H), 3.95-4.12 (m, 1H), 3.70-3.88 (m, 2H), 3.44-3.65 (m, 2H), 3.02-3.30 (m, 2H), 2.36-2.61 (m, 2H), 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6H)	2.3	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余81%	1小时内 剩余61%
53	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-(2-[(叔丁氧基)羰基](甲基)氨基)乙酰胺基)戊酸酯	4.9	554	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.37-7.60 (m, 1H), 6.36-6.48 (m, 1H), 6.30 (d, J=1.76 Hz, 2H), 4.56-4.70 (m, 2H), 3.82-4.03 (m, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.16-3.31 (m, 2H), 2.97 (d, J=1.76 Hz, 3H), 2.43 (dt, J=1.76, 7.03 Hz, 2H), 1.37-1.81 (m, 14H), 1.12 (dd, J=2.05, 6.15 Hz, 6H)	34.3	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余0%
54	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-(2-[(叔丁氧基)羰基](甲基)氨基)乙酰胺基)丙酸酯	4.7	526	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.51 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.43 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.23-6.35 (m, 1H), 4.55-4.72 (m, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.44-3.72 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.63 (t, J=6.44 Hz, 2H), 1.38-1.62 (m, 9H), 1.13 (d, J=6.44 Hz, 6H)	31.4	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余74%
55	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[2-(甲基氨基)乙酰胺基]戊酸酯	3.3	454	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.49-7.68 (m, 1H), 6.52 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.73 (t, J=5.57 Hz, 2H), 4.02 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (td, J=5.93, 12.16 Hz, 1H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.43-2.63 (m, 2H), 1.53-1.90 (m, 5H), 1.09-1.29 (m, 6H)	2.44	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余1%

[0251]

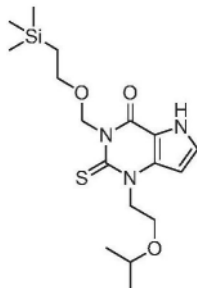
56	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[2-(2-甲基氨基)乙酰氨基]丙酸酯	3.2	426	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.18-7.40 (m, 1H), 6.25 (d, J=1.17 Hz, 1H), 6.11 (br. s, 2H), 4.35-4.53 (m, 2H), 3.74 (d, J=1.17 Hz, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.46-3.69 (m, 3H), 3.32-3.54 (m, 3H), 3.23-3.23 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 3H), 2.39-2.54 (m, 2H), 0.89-1.01 (m, 6H)	1.44	1小时内 剩余64%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余0%
57	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)-N-甲基乙酰氨基]戊酸酯	4.7	611	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.43 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.56-6.68 (m, 1H), 6.50-6.50 (m, 1H), 6.30-6.44 (m, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.56 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.91-4.11 (m, 2H), 3.78-3.91 (m, 2H), 3.58 (quin, J=6.15 Hz, 1H), 3.13-3.27 (m, 1H), 2.88-3.11 (m, 2H), 2.27-2.47 (m, 2H), 2.08-2.08 (m, 1H), 1.32-1.71 (m, 12H), 1.00-1.16 (m, 6H)	2.8	1小时内 剩余81%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余0%
58	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)-N-甲基乙酰氨基]丙酸酯	4.5	583	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.82-7.95 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 4H), 6.54 (d, J=3.51 Hz, 2H), 6.09-6.25 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 4H), 2.87-3.03 (m, 4H), 2.38 (d, J=1.17 Hz, 6H), 2.18 (s, 6H)	2.87	1小时内 剩余77%	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余49%
59	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[2-(2-氨基-N-甲基乙酰氨基)乙酰氨基]戊酸酯	3.4	511	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.33-7.48 (m, 1H), 6.36 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.51-4.61 (m, 2H), 3.79-4.13 (m, 7H), 3.50-3.68 (m, 1H), 3.12-3.26 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.28-2.43 (m, 2H), 1.41-1.70 (m, 4H), 1.00-1.09 (m, 6H)	<2.54	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余11%
60	三氟乙酸2-[(3-氧代-3-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)丙基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸甲酯	4.1	510	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 8.07 (br. s, 1H), 7.45 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.49-4.62 (m, 2H), 4.16 (dd, J=2.93, 8.20 Hz, 1H), 3.85 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.35-3.72 (m, 9H), 2.43-2.65 (m, 2H), 1.74-2.25 (m, 4H), 0.95-1.17 (m, 6H)	6.11	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余37%
61	三氟乙酸2-[(5-氧代-5-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)戊基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸甲酯	4.3	538	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.36-7.55 (m, 1H), 6.35 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.56 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 3.85 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.34-3.72 (m, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.26-2.43 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 3H), 1.40-1.71 (m, 5H), 0.99-1.11 (m, 6H)	9.71	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余0%
62	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[(2S)-1-氨基苯基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]丙酸酯	3.6	495	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.45 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.24 (d, J=2.93 Hz, 2H), 4.57 (t, J=5.57 Hz, 2H), 4.21-4.34 (m, 1H), 3.85 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.33-3.71 (m, 5H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.03-2.22 (m, 1H), 1.86-2.01 (m, 3H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6H)	1.62	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余91%

[0252]

63	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[[[(2S)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]甲酰胺基]戊酸酯	4	508	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.43 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.57 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.00-4.18 (m, 1H), 3.85 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.58 (quin, J=6.00 Hz, 1H), 3.11-3.25 (m, 3H), 2.67-2.81 (m, 3H), 2.17-2.54 (m, 6H), 1.84-2.07 (m, 1H), 1.33-1.70 (m, 5H), 0.96-1.13 (m, 6H)	2	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余0%
64	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-[[[(2S)-1-甲基-5-氧代吡咯烷-2-基]甲酰胺基]丙酸酯	3.7	480	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl3) δ 8.67 (d, J=4.69 Hz, 4H), 7.89 (d, J=8.20 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.47-7.61 (m, 6H), 6.52 (d, J=2.93 Hz, 2H), 6.14 (d, J=2.34 Hz, 2H), 3.15-3.47 (m, 4H), 2.98 (t, J=7.62 Hz, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.11-2.27 (m, 6H)	<1.90	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余76%
65	三氟乙酸2-[[5-氧代-5-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸乙酯	4.5	552	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.38-7.51 (m, 1H), 6.32-6.39 (m, 1H), 6.19-6.29 (m, 2H), 4.49-4.59 (m, 2H), 3.96-4.25 (m, 3H), 3.75-3.92 (m, 2H), 3.35-3.74 (m, 3H), 3.04-3.21 (m, 2H), 2.03-2.41 (m, 4H), 1.81-2.01 (m, 3H), 1.42-1.72 (m, 5H), 1.10-1.31 (m, 3H), 0.99-1.09 (m, 6H)	18.6	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余20%
66	三氟乙酸2-[[3-氧代-3-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸乙酯	4.3	524	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.45 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.36 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.44-4.63 (m, 2H), 3.92-4.23 (m, 3H), 3.76-3.92 (m, 2H), 3.35-3.69 (m, 6H), 2.42-2.61 (m, 2H), 2.03-2.28 (m, 1H), 1.71-1.97 (m, 3H), 1.09-1.36 (m, 3H), 0.99-1.09 (m, 6H)	7.36	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余80%	1小时内 剩余75%
67	三氟乙酸丙-2-基 2-[[5-氧代-5-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸酯	4.7	566	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.38-7.51 (m, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H), 6.17-6.30 (m, 2H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.48-4.64 (m, 2H), 4.08-4.26 (m, 1H), 3.73-3.94 (m, 3H), 3.35-3.70 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 3H), 2.05-2.43 (m, 4H), 1.77-2.00 (m, 4H), 1.36-1.71 (m, 6H), 1.10-1.33 (m, 8H), 0.90-1.10 (m, 8H)	28.4	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余57%
68	三氟乙酸丙-2-基 2-[[3-氧代-3-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)丙基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸酯	4.6	538	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.35-7.58 (m, 1H), 6.36 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.20-6.30 (m, 2H), 4.78-4.84 (m, 1H), 4.40-4.65 (m, 2H), 4.07-4.25 (m, 1H), 3.75-3.93 (m, 2H), 3.35-3.69 (m, 6H), 2.43-2.63 (m, 2H), 2.00-2.31 (m, 1H), 1.71-1.96 (m, 4H), 1.10-1.31 (m, 7H), 1.01-1.08 (m, 6H)	22.6	1小时内 剩余76%	1小时内 剩余69%	1小时内 剩余100%
69	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[[[(2S)-1-氨基苯基吡咯烷-2-基]甲酰胺基]戊酸酯	3.8	523	A	¹ H NMR (300 MHz, cd3od) δ 7.43 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.35 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 6.22-6.32 (m, 2H), 4.49-4.67 (m, 2H), 4.15-4.38 (m, 1H), 3.79-3.92 (m, 2H), 3.33-3.72 (m, 3H), 3.08-3.22 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 2H), 1.85-2.27 (m, 4H), 1.35-1.70 (m, 4H), 0.91-1.15 (m, 6H)	2.17	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余7%

[0253] 实例70:

[0254]



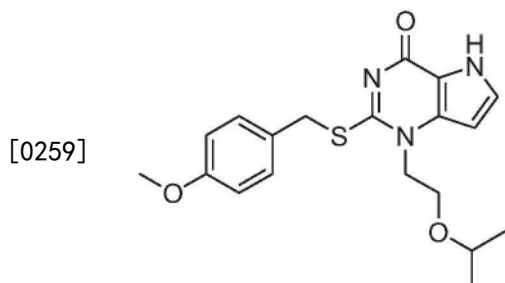
[0255] 1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-3-[[2-(三甲硅基)乙氧基]甲基]-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。向2,3-二氢-1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1H-吡咯

并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(250mg,1.0mmol)在5.0mL的DMF中的溶液中添加DIPEA(365μL,2.1mmol)和(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基硅烷(195μL,1.1mmol)。将反应在室温下搅拌过夜。通过添加水淬灭反应并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,真空去除溶剂。通过正相色谱法(12g色谱柱,0至70%的MeOH/DCM)纯化粗产物,其中将产物级分合并并在真空中浓缩以提供呈固体的纯产物(58mg,15%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ11.00-11.30(m,1H),7.10-7.33(m,1H),6.25(t,J=2.34Hz,1H),6.12(s,2H),4.68(t,J=5.86Hz,2H),3.71-3.97(m,4H),3.48-3.67(m,1H),0.94-1.19(m,7H),-0.16-0.10(m,7H)。LC/MS方法A:R_t=6.2分钟(M+H)⁺=384,纯度>95%。Caco-2 P_{app}=232,SGF=1小时内剩余96%,SIF=1小时内剩余99%,1小时内剩余h血浆99%。

[0256] 根据实例70制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
71	1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-3,5-双([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	7.8	514	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 7.09-7.23 (m, 1H), 6.25 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.74 (s, 2H), 4.58-4.74 (m, 2H), 3.70-3.93 (m, 5H), 3.45-3.68 (m, 4H), 0.80-1.12 (m, 11H), -0.12-0.12 (m, 18H)	1.78	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余58%
[0257] 72	1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-5-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	5.8	384	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 9.19-9.38 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.27 (d, J=3.52 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.55 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.86 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.44-3.68 (m, 3H), 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6H), 0.82-0.99 (m, 2H), -0.11-0.04 (m, 9H)	264	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余78%
73	1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-2-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)硫基)-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	5.8	514	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 7.12-7.21 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.21-4.34 (m, 2H), 3.76 (s, 8H), 1.02-1.17 (m, 6H), 0.92 (td, J=8.20, 17.57 Hz, 4H), -0.13-0.08 (m, 18H)	<7.17	1小时内 剩余35%	1小时内 剩余55%	1小时内 剩余99%

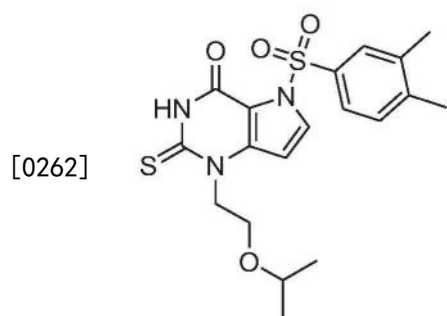
[0258] 实例74:



[0260] 2-{[(4-甲氧基苯基)甲基]硫基}-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。将2,3-二氢-1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(100mg,400μmol)在THF(2.0mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M在THF中,840μL,840μmol)处理并搅拌20分钟。添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(114μL,840μmol)并将混合物搅拌过夜。通过添加水淬灭反应并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,真空去除溶剂。通过正相色谱法(12g色谱柱,20至100%的EtOAc/己烷)纯化粗产物,但材料未洗脱。用10%的MeOH/DCM冲洗色谱柱,其中将产物级分合并并在真空中浓缩以提供呈固体的纯产物(34mg,23%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ7.30-7.48(m,3H),6.76-6.96(m,2H),6.09-6.27(m,1H),4.59(s,2H),4.27(t,J=6.15Hz,2H),3.67-3.83(m,5H),3.51(td,J=5.93,12.16Hz,1H),1.06(d,J=6.44Hz,6H)。LC/MS方法A:R_t=4.4分钟(M+H)⁺=374,纯度>95%。在SGF=1小时

内剩余37%，在SIF=1小时内剩余97%，h血浆稳定性=1小时内剩余97%。

[0261] 实例75:



[0263] 5-(3,4-二甲基苯磺酰基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-硫基-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮。将2,3-二氢-1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(100mg,400 μ mol)在THF(2.0mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M在THF中,840 μ L,840 μ mol)处理并搅拌20分钟。添加3,4-二甲基苯-1-磺酰氯(171mg,840 μ mol)并将混合物搅拌过夜。通过添加水淬灭反应并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,真空去除溶剂。通过正相色谱法(12g色谱柱,15至65%的EtOAc/己烷)纯化粗产物,其中将产物级分合并并在真空中浓缩以提供呈固体的纯产物(28mg,17%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 9.12-9.29(m,1H),7.67-7.95(m,3H),7.30(s,1H),6.44(dd,J=1.17,3.51Hz,1H),4.35-4.58(m,2H),3.70-3.88(m,2H),3.40-3.62(m,1H),2.18-2.41(m,7H),1.47-1.64(m,2H),0.96-1.07(m,6H)。LC/MS方法A: R_t =5.4分钟(M+H)⁺=422,纯度>95%。在SGF=1小时内剩余99%,在SIF=1小时内剩余91%,h血浆稳定性=1小时内剩余100%。

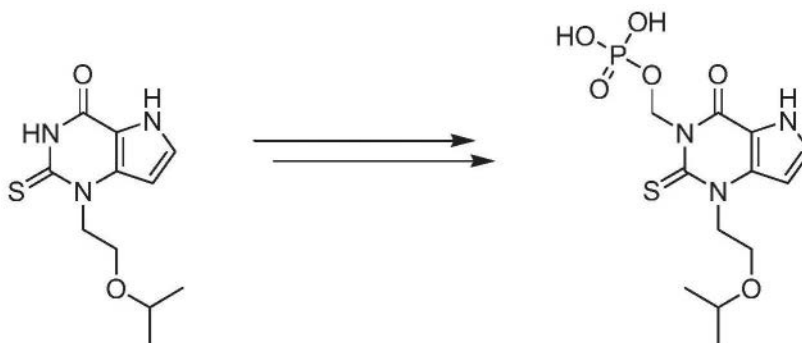
[0264] 根据实例75制备的其它化合物:

[0265]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
76	5-甲磺酰基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	4.1	332	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 9.59-9.87 (m, 1H), 7.65 (d, J=3.51 Hz, 1H), 6.46 (d, J=3.51 Hz, 1H), 4.55 (t, J=5.27 Hz, 2H), 3.66-3.96 (m, 5H), 3.55 (td, J=5.93, 12.16 Hz, 1H), 1.25 (s, 2H), 0.97-1.16 (m, 6H)		1小时内 剩余96%	1小时内 剩余91%	1小时内 剩余98%
77	5-(乙磺酰基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	4.4	346	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 7.55-7.71 (m, 1H), 6.46 (d, J=3.52 Hz, 1H), 4.55 (t, J=4.98 Hz, 2H), 4.01 (q, J=7.62 Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.27 Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 1H), 1.25-1.51 (m, 5H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6H)		1小时内 剩余99%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余98%
78	5-(苯磺酰基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	4.9	394	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 9.50-9.78 (m, 1H), 8.16 (d, J=7.62 Hz, 2H), 7.82 (d, J=3.52 Hz, 1H), 7.43-7.71 (m, 3H), 6.47 (d, J=3.52 Hz, 1H), 4.41-4.60 (m, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.37-3.62 (m, 1H), 1.04 (d, J=5.86 Hz, 6H)		1小时内 剩余100%	1小时内 剩余80%	1小时内 剩余96%
79	5-(2-氟苯磺酰基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	5	412	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 9.42 (br s, 1H), 8.34-8.56 (m, 1H), 7.81-7.98 (m, 1H), 7.58-7.76 (m, 1H), 7.32-7.49 (m, 1H), 7.02-7.21 (m, 1H), 6.36-6.56 (m, 1H), 4.41-4.60 (m, 2H), 3.82 (t, J=5.27 Hz, 2H), 3.34-3.66 (m, 1H), 0.95-1.12 (m, 6H)		1小时内 剩余92%	1小时内 剩余82%	1小时内 剩余98%
80	5-(2-甲基苯磺酰基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	5.2	408	A	¹ H NMR (300 MHz, cdcl ₃) δ 9.15-9.35 (m, 1H), 8.34-8.49 (m, 1H), 7.90 (dd, J=2.05, 3.81 Hz, 1H), 7.28-7.65 (m, 3H), 6.39-6.57 (m, 1H), 4.41-4.60 (m, 2H), 3.82 (dt, J=2.34, 5.27 Hz, 2H), 3.45-3.64 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.05 (dd, J=2.05, 6.15 Hz, 6H)		1小时内 剩余90%	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余99%

[0266] 实例81:

[0267]

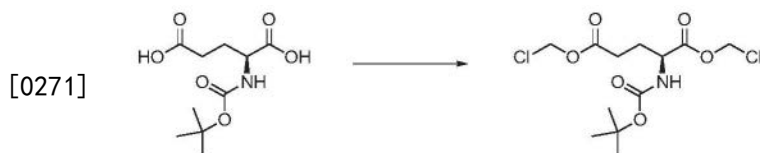


[0268] ({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基}甲氧基)膦酸:在氮气下,将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(506mg,2.0mmol)于DMF(8mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M于THF中,1.8mL,1.8mmol)处理并搅拌15分钟。通过注射器添加二叔丁基氯甲基膦酸酯(520mg,2.0mmol),继续搅拌反应混合物过夜,然后用RP-HPLC纯化(方法D)。将含有所需产物的具有类似保留时间的较后级分合并并冻干以提供二叔丁基保护的中间体(130mg,13.7%)。叔丁基保护基的脱保护用冰醋酸和水(4:1 v/v)在75℃下进行30分钟。然后在室温下搅拌过夜。通过RP-HPLC(方法D)纯化反应混合物,并将类似的级分冻干以提供呈白色固体的标题化合物(54mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ=12.50(br s,1H),7.43(t,J=2.9Hz,1H),6.34(t,J=2.6Hz,1H),6.23(d,J=4.7Hz,2H),4.58(t,J=6.4Hz,2H),3.74(t,J=6.2Hz,2H),3.62-3.49(m,1H),1.01(d,J=6.1Hz,6H)。LC/MS方法A:R_t=3.02分钟,

$(M+H)^+ = 364$, 纯度 = 99%。

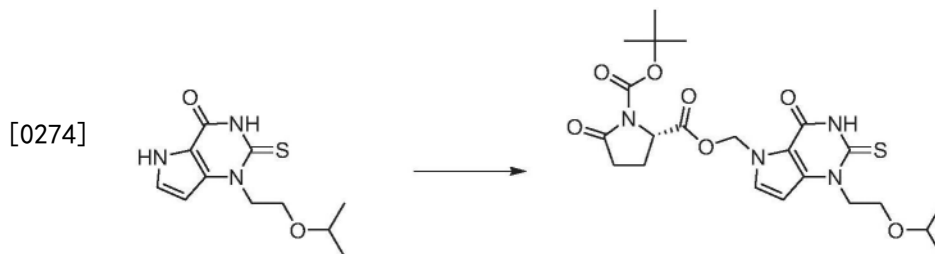
[0269] 根据实例81制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
[0270] 83	{[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基}磷酸	2.82 分钟	364		¹ H NMR (300 MHz, dmsO) δ 12.26 (s, 1H), 7.50 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 4.48 (dd, J = 23.0, 16.8 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 2H), 3.54 (dt, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 6.1, 1.3 Hz, 6H).	<10.7	91% @ 1小时	100% @ 1小时	95% @ 1小时



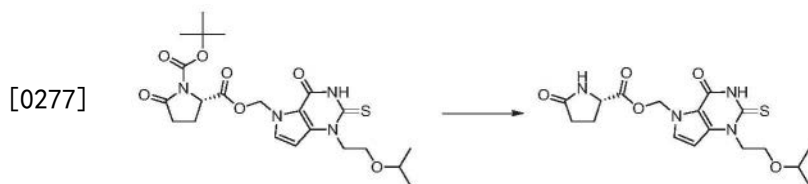
[0272] 1,5-二氯甲基 (2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊二酸酯: 将 (2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊二酸 (2.5g, 10.11mmol)、四丁基硫酸氢铵 (679mg, 2.0mmol) 和碳酸钠 (4.54g, 54mmol) 的溶液溶解于二氯甲烷和水 (50:50 v/v, 52mL) 中并在 0°C 下在冰浴上冷却。逐滴添加氯磺酸氯甲酯 (2.42mL, 24.3mmol), 并在搅拌下将反应物升温至室温过夜。将反应物倒入分液漏斗中并分离。水层用二氯甲烷再萃取一次, 合并的有机部分用水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩。通过快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (400mg, 11.5%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 5.84-5.59 (m, 4H), 5.07 (br d, J = 7.6Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 1H), 1.44 (s, 9H)。

[0273] 实例85:



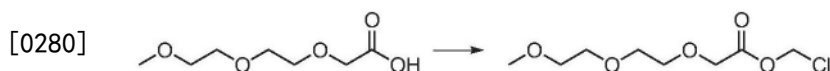
[0275] 1-叔丁基2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 (2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯: 将 1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (25mg, 98.7 μ mol) 于 DMF (1.5mL) 中的溶液在氮气下用六甲基二硅基氨基锂 (1.0M 于 THF 中, 197 μ L, 197 μ mol) 处理并搅拌 15 分钟。通过注射器添加在 DMF (1.0mL) 中的 1,5-二氯甲基 (2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}戊二酸酯 (34mg, 197 μ mol), 继续搅拌反应混合物过夜, 随后用 RP-HPLC (方法 D) 纯化。将含有重排产物的级分冷冻干燥, 分析确定结构为标题化合物, 呈橙色固体 (36.8mg, 75.4%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 12.40 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.41 (d, J = 3.1Hz, 1H), 6.26 (d, J = 5.5Hz, 2H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.46 (br t, J = 5.9Hz, 2H), 3.69 (br t, J = 6.0Hz, 2H), 3.63-3.32 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.25 (br s, 1H), 1.89 (br s, 1H), 1.40 (br d, J = 5.6Hz, 1H), 1.28 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.1Hz, 6H)。LC/MS: R_t = 4.34 分钟, (M+H)⁺ = 395, 减去 t-Boc, 纯度 = 100%。Caco-2 P_{app} = 65.4nm/s, SGF = 1 小时内剩余 78%, SIF = 1 小时内剩余 90%, h 血浆稳定性 = 1 小时内剩余 30%。

[0276] 实例86:

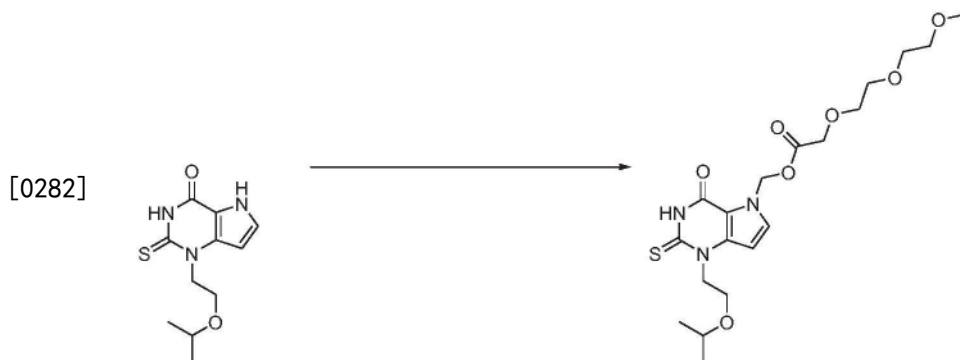


[0278] {4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-5-氧代吡咯烷-2-羧酸酯:将三氟乙酸的二氯甲烷溶液(30% v/v, 1mL)添加到1-叔丁基2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-5-氧代吡咯烷-1,2-二羧酸酯(15.5mg, 31.4 μ mol)中,并在室温下搅拌20分钟。将反应物浓缩并通过RP-HPLC(方法B)纯化,将含有产物的级分冷冻干燥,得到标题化合物,为白色固体(5.3mg, 42.9%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.39(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.55(d, J=3.1Hz, 1H), 6.40(d, J=3.2Hz, 1H), 6.27-6.12(m, 2H), 4.46(t, J=6.0Hz, 2H), 4.28-4.05(m, 1H), 3.70(t, J=6.0Hz, 2H), 3.51(tt, J=12.5, 6.3Hz, 1H), 2.43-2.22(m, 1H), 2.07(dd, J=10.0, 6.2Hz, 2H), 1.91(ddd, J=11.7, 9.4, 5.8Hz, 1H), 0.98(d, J=6.0Hz, 6H)。LC/MS方法A:R_t=3.45分钟, (M+H)⁺=395, 纯度>95%。Caco-2 P_{app}=2.4nm/s, SGF=1小时内剩余98%, SIF=1小时内剩余17%, h血浆稳定性=1小时内剩余0%。

[0279] 实例87:



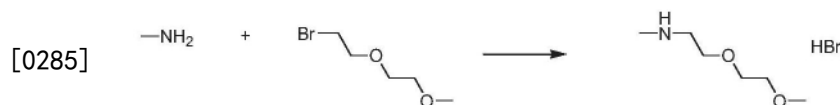
[0281] 2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸氯甲酯:将2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸(2.08mL, 13.5mmol)、四丁基硫酸氢铵(458mg, 1.35mmol)和碳酸钠(4.54g, 54mmol)的溶液溶解于二氯甲烷和水(50:50 v/v, 57mL)中并在0℃下在冰浴上冷却。逐滴添加氯磺酸氯甲酯(1.62mL, 16.2mmol)并将反应物升温至室温,搅拌过夜。将反应物倒入分液漏斗中并分离。水层用二氯甲烷再萃取一次,并将合并的有机级分用水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩,得到粗产物(1.67g),将其通过快速色谱法纯化,用己烷至50%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。分离出产物2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸氯甲酯,外观呈澄清油状物(990mg, 32.4%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ 5.77(s, 2H), 4.25(s, 2H), 3.77(m, 2H), 3.73-3.68(m, 2H), 3.68-3.61(m, 2H), 3.60-3.50(m, 2H), 3.39(s, 3H)。LC/MS方法A:R_t=3.11分钟, (M+H)⁺=249, 含有钠+23, 纯度=100%。



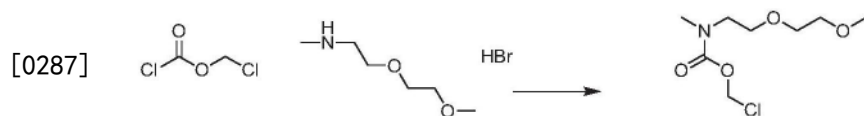
[0283] ({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-

d]嘧啶-3-基}甲氧基)膦酸:在氮气下,将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(150mg,592 μ mol)于DMF(1mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M于THF中,1.18mL,1.18mmol)处理并搅拌10分钟。通过注射器添加溶解于DMF(1mL)中的2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙酸氯甲酯(267mg,1.18mmol),继续搅拌反应混合物过夜,随后用RP-HPLC(方法D)纯化。为了进一步纯化,RP-HPLC(方法B)提供130mg,其中纯级分产生用于测试的所需产物(10mg)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.31-7.28(m,1H),6.30(s,2H),6.26(d,J=3.2Hz,1H),4.53(t,J=5.6Hz,2H),4.18(s,2H),3.84(t,J=5.6Hz,2H),3.77-3.50(m,9H),3.37(s,3H),1.07(d,J=6.1Hz,6H)。LC/MS方法A: R_t =3.92分钟,(M+H)⁺=444,纯度=98%。Caco-2 P_{app} =70.5nm/s,SGF=1小时内剩余97%,SIF=1小时内剩余28%,h血浆稳定性=1小时内剩余0%。

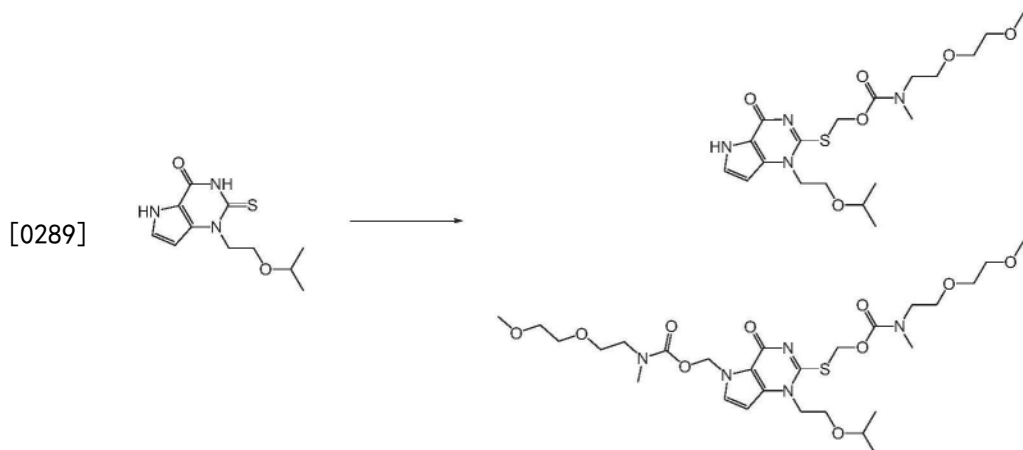
[0284] 实例88和89:



[0286] [2-(2-甲氧基乙氧基)乙基](甲基)胺氢溴酸盐:将1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(942 μ L,7mmol)溶解于含甲基氨的乙醇(10mL,33重量%)中且在密封管中在80℃下加热过夜。将反应冷却至室温并浓缩,以定量收率得到所需产物。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 6.02(s,1H),3.90-3.83(m,2H),3.73-3.65(m,2H),3.63-3.54(m,2H),3.40(s,3H),3.17-3.10(m,2H),2.71(s,3H)。



[0288] 氯甲基N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯:将二异丙基乙胺(1.43mL,8.4mmol)添加到在二氯甲烷(10mL)中的[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基](甲基)胺氢溴酸盐(642mg,3mmol)中,并在冰浴上冷却。逐滴添加氯甲酸氯甲酯,将反应物温热至室温过夜。将反应物分配、分离,并用二氯甲烷(1x)萃取水相。将合并的有机级分经硫酸镁干燥并浓缩,得到550mg的粗产物,将其用快速色谱法纯化,用10%乙酸乙酯的己烷溶液至50%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。分离标题化合物,为澄清油状物(330mg,48.9%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ =5.79(d,J=1.6Hz,2H),3.82-3.42(m,8H),3.38(s,3H),3.02(d,J=6.9Hz,3H)。



[0290] ({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯和(2-{{([2-(2-甲氧基乙氧基)乙基](甲基)氨基甲酰基}氧基)甲基}硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯：在氮气下，将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(76mg,300 μ mol)于DMF(0.5mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M于THF中,300 μ L,300 μ mol)处理并搅拌10分钟。缓慢添加N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸氯甲酯(67.5mg,300 μ mol)的DMF(0.5mL)溶液，将反应物搅拌过夜，然后用RP-HPLC(方法D)纯化。

[0291] 实例88的光谱：({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 12.44(s,1H),7.39(t,J=2.9Hz,1H),6.23-6.21(m,1H),6.06(d,J=2.1Hz,2H),4.31(t,J=6.0Hz,2H),3.75(t,J=6.0Hz,2H),3.61(m,2H),3.56-3.47(m,5H),3.43(m,2H),3.33(d,J=18.5Hz,3H),2.97(d,J=17.8Hz,3H),1.08-1.05(m,6H)。LC/MS方法A: R_t =3.49分钟,(M+H)⁺=443,纯度=93%。Caco-2 P_{app} =7.51nm/s,SGF=1小时内剩余99%,SIF=1小时内剩余64%,h血浆稳定性=1小时内剩余100%。

[0292] 实例89的光谱：(2-{{([2-(2-甲氧基乙氧基)乙基](甲基)氨基甲酰基}氧基)甲基}硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基N-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ 7.37(t,J=3.2Hz,1H),6.42(d,J=5.0Hz,2H),6.17(d,J=3.2Hz,1H),6.01(s,2H),4.22(t,J=6.0Hz,2H),3.75-3.67(m,2H),3.66-3.41(m,17H),3.40-3.33(m,6H),2.96(dd,J=13.8,9.1Hz,6H),1.07(d,J=6.1Hz,6H)。LC/MS方法A: R_t =3.87分钟,(M+H)⁺=632,纯度=100%。Caco-2 P_{app} =4.88nm/s,SGF=1小时内剩余99%,SIF=1小时内剩余65%,h血浆稳定性=1小时内剩余100%。

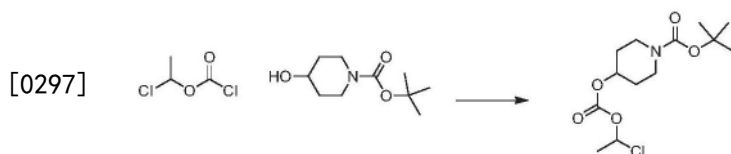
[0293] 根据实例87至89制备的其它化合物：

[0294]

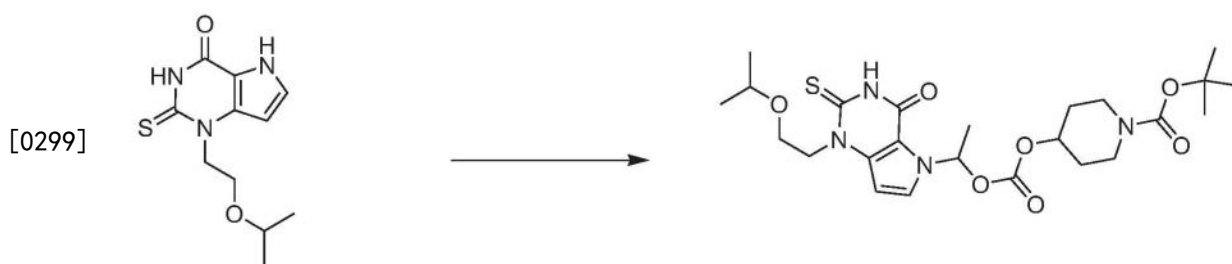
实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
90	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基丙-2-基碳酸酯	4.57 分钟	370		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.14 (s, 1H), 7.38 – 7.19 (m, 1H), 6.26 (m, 3H), 4.89 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (dd, J = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	180	1小时内 剩余77%	1小时内 剩余56%	1小时内 剩余0%
91	{4-氧代-2-[(丙-2-基氧基)羰基]氧基}甲基硫基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基丙-2-基碳酸酯	4.82 分钟	486		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.11 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.29 – 6.14 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.09 – 4.73 (m, 2H), 4.33 – 4.07 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.51 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 1.42 – 1.18 (m, 12H), 1.18 – 0.95 (m, 6H).	142	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余1%
92	1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}乙基丙-2-基碳酸酯	4.77 分钟	384		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.14 (s, 1H), 7.40 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.95 – 4.79 (m, 1H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.55 (ddd, J = 17.4, 11.8, 5.7 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 – 1.23 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	不稳定	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余74%	1小时内 剩余0%
93	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸酯	3.98 分钟	414		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.16 (s, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 4H), 3.51 – 3.46 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.64 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	168	99	38	1小时内 剩余0%
94	{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	4.05 分钟	423		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.01 (s, 1H), 7.42 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.06 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.37 (dd, J = 5.6, 3.7 Hz, 2H), 3.98 – 3.82 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 3.04 (d, J = 14.2 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	151	99	95	1小时内 剩余99%
95	{2-[(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)氧基]甲基硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-甲基-N-(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	4.87 分钟	592		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 (dd, J = 13.0, 3.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 6.31 – 6.27 (m, 1H), 5.98 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.32 – 4.24 (m, 2H), 3.96 – 3.81 (m, 4H), 3.74 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.03 (d, J = 9.5 Hz, 6H), 1.04 (dt, J = 7.7, 2.3 Hz, 6H).	188	100	95	1小时内 剩余99%
96	{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基N,N-双(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	4.38 分钟	491		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 6.37 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (dq, J = 16.9, 8.5 Hz, 4H), 3.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 1.24 – 0.82 (m, 6H).	203	98	97	1小时内 剩余98%
97	{2-[(双(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)氧基]甲基硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N,N-双(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	5.22 分钟	728		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 2H), 6.26 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 – 3.93 (m, 8H), 3.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 1H), 1.03 – 1.00 (m, 6H).	308	98	96	1小时内 剩余99%
98	{3-[(双(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基)氧基]甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N,N-双(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	5.76 分钟	728		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.32 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.33 (s, 2H), 6.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.15 – 3.91 (m, 8H), 3.86 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	65.3	95	80	1小时内 剩余99%

[0295]

[0296] 实例99:



[0298] 4-{[(1-氯乙氧基)羰基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯:将吡啶 (647 μ L, 8mmol) 添加到在二氯甲烷 (10mL) 中的4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (1.61g, 8mmol) 中并在冰浴上冷却。逐滴添加氯甲酸氯乙酯 (826 μ L, 8mmol) 并将反应物温热至室温过夜。添加另外的二氯甲烷 (20mL) 并用水 (4x5mL) 和盐水洗涤。用硫酸镁干燥并真空浓缩后, 使用己烷至40%乙酸乙酯的己烷溶液梯度通过快速色谱法纯化, 得到标题化合物, 分离为澄清油状物 (2.44g, 99.1%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 6.42 (q, J=5.8Hz, 1H), 4.85 (tt, J=7.9, 3.8Hz, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.0-1.85 (m, 2H), 1.83 (d, J=5.8Hz, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

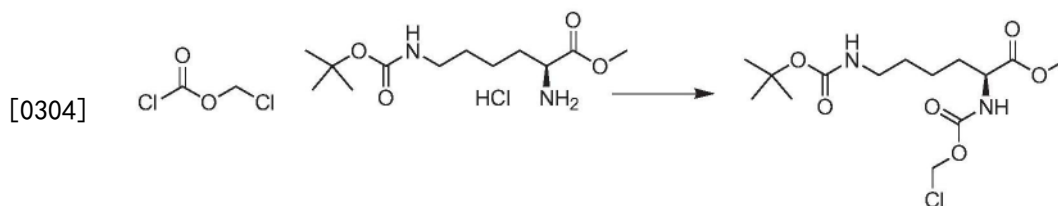


[0300] 4-{[(1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}乙氧基)羰基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯:将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (101mg, 400 μ mol) 在DMF (4.0mL) 中的溶液在氮气下用六甲基二硅基氨基锂 (1.0M在THF中, 800 μ L, 800 μ mol) 处理并搅拌10分钟。添加4-{[(1-氯乙氧基)羰基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯 (246mg, 800 μ mol) 的DMF (1.0mL) 溶液, 将反应物搅拌过夜, 然后用RP-HPLC (方法B) 纯化。冷冻干燥, 得到标题化合物, 为白色固体 (15mg, 7.1%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.13 (s, 1H), 7.40 (q, J=6.1Hz, 1H), 7.30 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.29 (d, J=3.2Hz, 1H), 4.75 (dt, J=12.2, 4.2Hz, 1H), 4.52 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.56 (dt, J=12.2, 6.1Hz, 1H), 3.26-3.06 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.82 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.70-1.53 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.08-1.06 (m, 6H)。LC/MS方法A: R_t=5.10分钟, (M+H)⁺=525, 纯度>95%。Caco-2 P_{app}=1.11nm/s, SGF=1小时内剩余0%, SIF=1小时内剩余0%, h血浆稳定性=1小时内剩余5%。

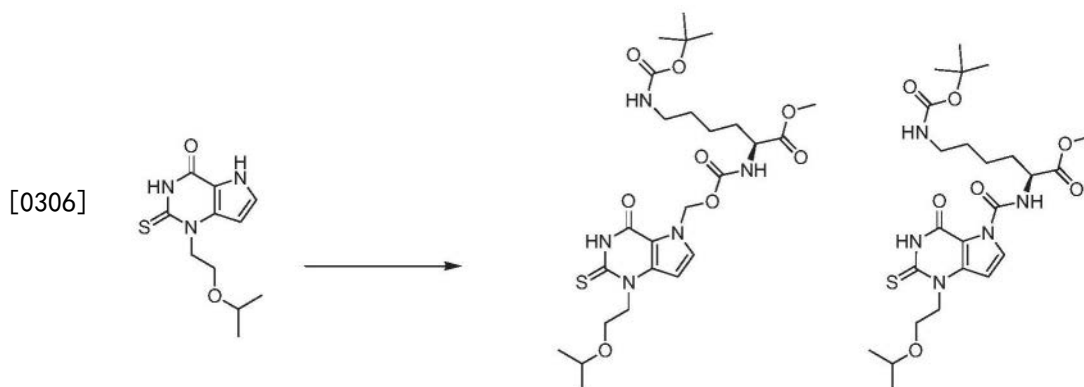
[0301] 根据实例99制备的其它化合物:

[0302]	100	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 N-(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	4.23 分钟	409	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.33 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.26 – 6.22 (m, 3H), 5.21 – 5.17 (m, 1H), 4.53 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 2H), 3.81 – 3.45 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	277	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余97%
	101	(2S)-6-[[叔丁氧基)羰基]氨基]-2-[[{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氨基}己酸甲酯	4.68 分钟	570	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.77 – 6.71 (m, 1H), 6.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56 – 3.47 (m, 1H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 1.85 – 1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.31 – 1.15 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	14.6	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余97%

[0303] 实例102和103:



[0305] (2S)-6-[[叔丁氧基羰基]氨基]-2-[[氯甲氧基羰基]氨基]己酸甲酯:将吡啶(1.29mL,16mmol)添加到二氯甲烷(10mL)中的(2S)-2-氨基-6-[[叔丁氧基羰基]氨基]己酸甲酯盐酸盐(2.37g,8mmol)中并在冰浴上冷却。逐滴添加氯甲酸氯甲酯(711μL,8mmol)并将反应升温至室温过夜。添加另外的二氯甲烷(20mL)并用水(4x5mL)和盐水洗涤。用硫酸镁干燥并真空浓缩后,分离标题化合物(2.33g,82.6%),无需进一步纯化。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ8.16(d,J=7.7Hz,1H),6.75(t,J=5.7Hz,1H),5.82(q,J=6.1Hz,2H),4.04-3.94(m,1H),3.61(s,3H),2.84(q,J=6.2Hz,2H),1.71-1.45(m,2H),1.33(s,10H),1.28-1.20(m,3H)。



[0307] (2S)-6-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-[[({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基} 甲氧基)羰基]氨基]己酸甲酯和(2S)-6-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羰基} 氨基)己酸甲酯:将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(101mg,400 μ mol)在DMF(2.0mL)中的溶液在氮气下用六甲基二硅基氨基锂(1.0M在THF中,800 μ L,800 μ mol)处理并搅拌10分钟。添加(2S)-6-[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-[[(氯甲氧基)羰基]氨基]己酸甲酯(141mg,400 μ

mol) 的 DMF (1.0mL) 溶液, 将反应物搅拌过夜, 然后用 RP-HPLC (方法 D) 纯化。

[0308] 实例102的光谱: (2S)-6-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)羰基]氨基}己酸甲酯。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.46 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 1H), 6.36 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.10 (d, J=1.8Hz, 2H), 4.45 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.93 (dd, J=12.7, 8.8Hz, 1H), 3.68 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.65-1.42 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.31-1.15 (m, 4H), 0.97 (d, J=6.1Hz, 6H)。LC/MS方法A: R_t=4.68分钟, (M+H)⁺=570, 纯度>95%。Caco-2 P_{app}=14.6nm/s, SGF=1小时内剩余75%, SIF=1小时内剩余96%, h血浆稳定性=1小时内剩余97%。

[0309] 实例103的光谱: (2S)-6-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]氨基}己酸甲酯。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.22 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.23 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.21-6.20 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.53 (dd, J=6.6, 5.1Hz, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.83 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.10-3.00 (m, 2H), 1.95-1.55 (m, 3H), 1.43 (s, 10H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.1Hz, 6H)。LC/MS方法A: R_t=5.03分钟, (M+H)⁺=540, 纯度>95%。Caco-2 P_{app}=135nm/s, SGF=1小时内剩余96%, SIF=1小时内剩余96%, h血浆稳定性=1小时内剩余92%。

[0310] 根据实例102至103制备的其它化合物:

104	2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]氨基}羰基]氨基}己酸甲酯	4.00 分钟	606	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.29 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.35-4.23 (m, 6H), 3.77-3.67 (m, 6H), 3.66-3.58 (m, 4H), 3.56-3.46 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.08-1.03 (m, 6H)。	276	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余70%	1小时内 剩余18%
105	2-(2-甲氧基乙氧基)乙基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲 基碳酸酯	3.97 分钟	430	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.18 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.28-6.25 (m, 3H), 4.52 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.33-4.26 (m, 2H), 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.57 (dd, J=9.8, 3.7 Hz, 1H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.09-1.04 (m, 6H)。	243	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余14%
106	{3-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基} 甲基2-(2-甲氧基乙氧基)乙基碳酸酯	4.71 分钟	606	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.27 (s, 2H), 6.25 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.60 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.36-4.27 (m, 4H), 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.56-3.48 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.09-1.06 (m, 6H)。	139	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余2%
107	(2S)-3-甲基-2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]氨基}羰基]氨基}丁酸叔丁酯	5.03 分钟	483	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.35 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.45 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.72 (dd, J=8.2, 6.1 Hz, 1H), 3.68 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 1.34 (s, 9H), 0.97 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.81 (dd, J=6.8, 3.5 Hz, 6H)。	115	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余86%

[0312] 实例109:

[0313]



[0314] (2S)-3-甲基-2-[[({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氨基]丁酸:将(2S)-3-甲基-2-[[({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氨基]丁酸叔丁酯(33.2mg,69 μ mol)溶解于含三氟乙酸的二氯甲烷(30%v/v,1.5mL)中并搅拌1小时。将反应物浓缩并通过RP-HPLC(方法B)纯化。合并含有所需产物的级分并冷冻干燥,得到标题化合物(14.5mg,49.4%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 12.58(s,1H),12.36(s,1H),7.71(d,J=8.3Hz,1H),7.47(d,J=3.1Hz,1H),6.36(d,J=3.2Hz,1H),6.16-6.07(m,2H),4.45(t,J=6.0Hz,2H),3.80(dd,J=8.4,5.9Hz,1H),3.68(t,J=6.0Hz,2H),3.56-3.47(m,1H),1.98(dd,J=13.0,6.7Hz,1H),0.97(dd,J=6.1,1.6Hz,6H),0.81(t,J=7.0Hz,6H)。LC/MS方法A: R_t =3.89分钟,(M+H)⁺=427,纯度>95%。Caco-2 P_{app} =0.94nm/s,SGF=1小时内剩余94%,SIF=1小时内剩余96%,h血浆稳定性=1小时内剩余100%。

[0315] 根据实例109制备的其它化合物:

[0316]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P_{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
110	三氟乙酸(2S)-6-氨基-2-[[({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氨基]己酸甲酯	3.20 分钟	470		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.52 (dt, J = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 2H), 1.67-1.38 (m, 4H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.98-0.96 (m, 6H).	1.42	1小时内 剩余81%	1小时内 剩余45%	1小时内 剩余62%
111	(2S)-6-[(2S)-2-[[叔丁氧基)羰基]氨基]-3-甲基丁酰胺基]-2-[[({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氨基]己酸甲酯	4.69 分钟	669		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.32-7.30 (m, 1H), 6.28-6.10 (m, 3H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.4, 5.8 Hz, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.57-1.43 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 0.93 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	5.75	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余74%	1小时内 剩余85%
112	1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}乙基N,N-双(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯	4.53 分钟	505		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.07-11.90 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 1H), 4.47-3.82 (m, 6H), 3.75 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.49 (dt, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (t, J = 5.7 Hz, 6H).	211	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余99%
113	2-{甲基[(1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}乙氧基)羰基]氨基}乙酸叔丁酯	4.35 分钟	469		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.48 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 1H), 6.21-6.19 (m, 1H), 4.42-3.79 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 2.93 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.87 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 6H).	78.6	1小时内 剩余44%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余99%

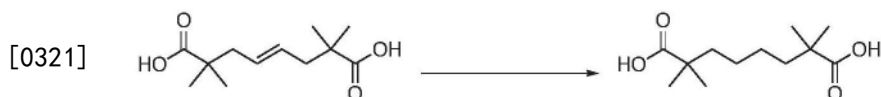
[0317]

114	三氟乙酸(2S)-6-[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基]-2-[[[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)羰基]氨基]己酸甲酯	3.33 分钟	569	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.36 (s, 1H), 8.35–8.28 (m, 1H), 8.01 (br s, 3H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.10 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98–3.88 (m, 1H), 3.74–3.64 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.56–3.48 (m, 1H), 3.22–3.10 (m, 1H), 3.02–2.90 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 1H), 1.61–1.25 (m, 6H), 0.99–0.96 (m, 6H), 0.90–0.82 (m, 6H).	1.02	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余93%
115	1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}乙基苯甲酸酯	4.88 分钟	402	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.04–7.99 (m, 2H), 7.68–7.53 (m, 2H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.36 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 5.8, 2.8 Hz, 2H), 3.83 (dt, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H), 3.56 (dq, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.08–1.05 (m, 6H).	60.5	1小时内 剩余63%	1小时内 剩余67%	1小时内 剩余59%
116	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基苯甲酸酯	4.78 分钟	388	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.04 (dt, J = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 7.63–7.50 (m, 1H), 7.47–7.36 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 6.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (tt, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.06 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	64.1	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余46%	1小时内 剩余1%
117	苯甲酸{3-[(苯甲酰氧基)甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	5.21 分钟	522	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (ddd, J = 6.9, 3.2, 1.7 Hz, 4H), 7.61–7.52 (m, 2H), 7.47–7.37 (m, 5H), 6.68 (s, 2H), 6.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 4.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.54–3.39 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	57.6	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余79%	1小时内 剩余20%

[0318] 实例118和119:



[0320] (4E)-2,2,7,7-四甲基辛-4-烯二酸:用氮气吹扫具有Grubbs第二代催化剂(600mg,2.12mmol)的二氯甲烷(90mL)中的2,2-二甲基-4-戊烯酸(7.7g,60mmol)10分钟。将反应在41℃加热3天,然后冷却至室温。用饱和碳酸氢钠处理二氯甲烷。将二氯甲烷层放在一边,添加1N HCl将水层酸化至pH 1。将其用乙酸乙酯萃取两次。将合并的级分用盐水洗涤并经硫酸镁干燥,得到标题化合物(4.28g,62.5%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ5.53-5.47 (m, 2H), 2.21 (dd, J=4.2, 1.8Hz, 4H), 1.18 (s, 12H)。

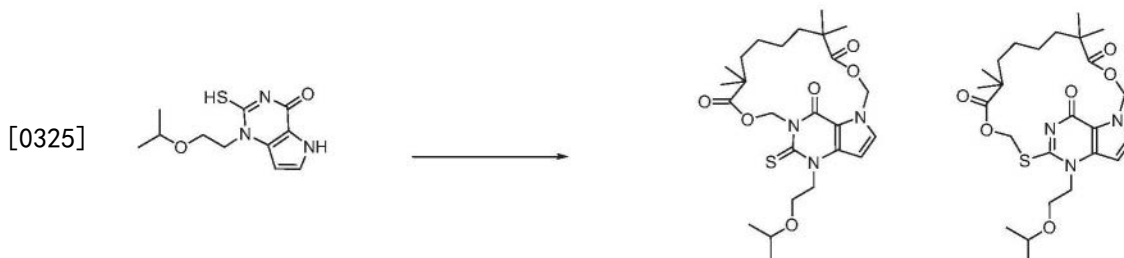


[0322] 2,2,7,7-四甲基辛二酸:含有(4E)-2,2,7,7-四甲基辛-4-烯二酸(4.26g, 18.66mmol)于甲醇(130mL)中的溶液和钯/碳(5%,湿润,50mg)的圆底烧瓶配备有填充有氢气的气球。将烧瓶在真空下快速吹扫并用氢气(3x)填充,并搅拌过夜。过滤除去钯并除去溶剂,得到标题化合物(4.24g,98.7%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.00 (s, 2H), 1.49-1.24 (m, 4H), 1.15-1.07 (m, 4H), 1.02 (s, 12H)。



[0324] 1,8-二氯甲基2,2,7,7-四甲基辛二酸:将2,2,7,7-四甲基辛二酸(4.62g, 20.06mmol)、四丁基硫酸氢铵(681mg,2.0mmol)和碳酸钠(11.8g,140.4mmol)的溶液溶解于

二氯甲烷和水 (50:50 v/v, 90mL) 中并在 0℃ 下在冰浴上冷却。逐滴添加氯磺酸氯甲酯 (4.81mL, 48.1mmol) 并将反应温热至室温, 搅拌过夜。将反应物倒入分液漏斗中并分离。水层用二氯甲烷再萃取一次, 并将合并的有机级分用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥并浓缩, 得到粗产物 (4.5g), 将其通过快速色谱法纯化, 用己烷至 10% 乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。分离标题化合物, 为浅色油状物 (3.1g, 47.2%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 5.70 (s, 4H), 1.54-1.49 (m, 4H), 1.24-1.18 (m, 4H), 1.18 (s, 12H)。



[0326] 5,5,10,10-四甲基-16-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-15-亚硫基-3,12-二氧杂-1,14,16-三氮杂三环[12.5.2.0[^]{17,20}]二十一碳-17(20),18-二烯-4,11,21-三酮和8,8,13,13-四甲基-22-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-6,15-二氧杂-17-硫代-4,19,22-三氮杂三环[16.3.1.0[^]{4,21}]二十二碳-1(21),2,18-三烯-7,14,20-三酮:将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (50.6mg, 200 μ mol) 于 DMF (9.0mL) 中的溶液在氮气下用六甲基二硅基氨基锂 (1.0M 于 THF 中, 200 μ L, 200 μ mol) 处理并在 0℃ 下搅拌 10 分钟。添加在 DMF (1.0mL) 中的 1,8-二氯甲基 2,2,7,7-四甲基辛二酸 (65.5mg, 200 μ mol), 并将反应经 2 小时温热至室温。接着, 将反应冷却至 0℃ 并添加六甲基二硅基氨基锂 (1.0M 于 THF 中, 200 μ L, 200 μ mol) 并升温至室温过夜。通过添加水淬灭反应, 并在乙酸乙酯和水 (各 25mL) 之间分配。分离后, 水层用乙酸乙酯再萃取一次。将合并的有机级分用盐水洗涤并经硫酸镁干燥。浓缩后, 通过 RP-HPLC (方法 B) 纯化粗产物。

[0327] 实例 118 的光谱: 5,5,10,10-四甲基-16-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-15-亚硫基-3,12-二氧杂-1,14,16-三氮杂三环[12.5.2.0[^]{17,20}]二十一碳-17(20),18-二烯-4,11,21-三酮。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.30-7.29 (m, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.21 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.68-4.64 (m, 2H), 3.89 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.53 (td, J=11.8, 5.7Hz, 1H), 1.40-1.20 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.13 (d, J=12.1Hz, 12H), 1.06-1.02 (m, 6H)。LC/MS 方法 A: R_t =6.13 分钟, (M+H)⁺=508, 纯度>95%。Caco-2 P_{app} =66nm/s, SGF=1 小时内剩余 94%, SIF=1 小时内剩余 76%, h 血浆稳定性=1 小时内剩余 73%。

[0328] 实例 119 的光谱: 8,8,13,13-四甲基-22-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-6,15-二氧杂-17-硫代-4,19,22-三氮杂三环[16.3.1.0[^]{4,21}]二十二碳-1(21),2,18-三烯-7,14,20-三酮。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.32 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.38 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.25 (d, J=11.0Hz, 1H), 6.16 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.02 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.18 (d, J=10.9Hz, 1H), 4.60-4.44 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.33-0.94 (m, 25H)。LC/MS 方法 A: R_t =5.04 分钟, (M+H)⁺=508, 纯度>95%。Caco-2 P_{app} =317nm/s, SGF=1 小时内剩余 94%, SIF=1 小时内剩余 98%, h 血浆稳定性=1 小时内剩余 90%。

[0329] 根据实例 118 至 119 制备的其它化合物:

[0330]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
120	5-[(2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)乙氧基]羰基]甲基-2-[(2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)乙氧基]羰基]甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	4.58 分钟	515		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 1H), 6.39 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.45 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.20 – 4.12 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 3H), 3.35 – 3.25 (m, 2H), 3.00 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	149	1小时内 剩余83%	1小时内 剩余64%	1小时内 剩余30%
121	5-[(2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)乙氧基]羰基]甲基-2-[(2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)乙氧基]羰基]甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]硫基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	4.82 分钟	776		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.49 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 6.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.84 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.21 – 4.14 (m, 4H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 4H), 3.5 – 3.35 (m, 5H), 3.01 – 2.99 (m, 4H), 1.31 (s, 18H), 0.95 – 0.92 (m, 6H).	11.9	1小时内 剩余69%	1小时内 剩余56%	1小时内 剩余34%
122	3,5-双[(2-(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙氧基)乙氧基]羰基]甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	5.34 分钟	776		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.31 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.28 (s, 2H), 6.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.88 (br s, 1H), 4.60 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.34 – 4.25 (m, 4H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (ddd, J = 6.3, 4.7, 3.1 Hz, 4H), 3.60 – 3.46 (m, 5H), 3.33 – 3.23 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	193	1小时内 剩余85%	1小时内 剩余22%	1小时内 剩余50%
123	三氟乙酸2-(2-氨基乙氧基)乙基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	3.12 分钟	415		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.46 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.26 – 4.19 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 3H), 2.93 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	24.4	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余65%
124	双(三氟乙酸)(2-[(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)羰基]氧基)甲基硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-(2-氨基乙氧基)乙基碳酸酯	2.70 分钟	576		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.73 (br s, 4H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 6H), 3.68 – 3.59 (m, 6H), 3.55 (td, J = 5.2, 2.3 Hz, 4H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.98 – 2.89 (m, 4H), 0.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H).	11.8	1小时内 剩余67%	1小时内 剩余57%	1小时内 剩余28%
125	3-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]羰基]氧基]氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	4.71 分钟	483		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.41 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.05 (dt, J = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.98 – 0.95 (m, 6H).	249	1小时内 剩余85%	1小时内 剩余17%	1小时内 剩余3%
126	1-叔丁基4-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基丁二酸酯	4.82 分钟	440		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 2H), 6.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.09 – 1.05 (m, 6H).	135	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余67%	1小时内 剩余2%

[0331]

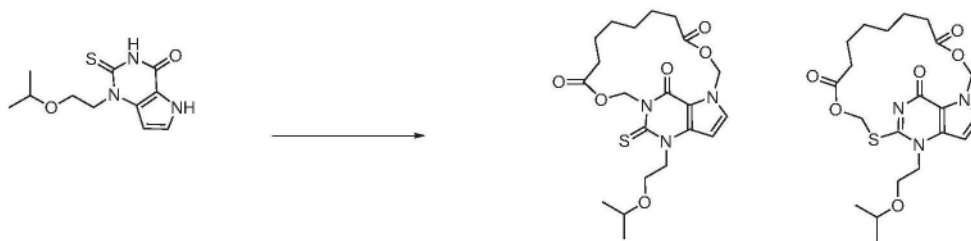
127	1-叔丁基3-[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基氮杂环丁烷-1,3-二羧酸酯	4.65 分钟	467	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.36 (s, 1H), 7.53 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 1H), 1.32 (s, 9H), 0.98 – 0.95 (m, 6H).	77.9	1小时内 剩余80%	1小时内 剩余6%	1小时内 剩余1%
128	1-叔丁基4-[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基哌啶-1,4-二羧酸酯	4.89 分钟	495	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.27 – 6.23 (m, 1H), 6.24 (s, 2H), 4.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 – 3.93 (m, 2H), 3.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 2H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.65 – 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.07 – 1.05 (m, 6H).	119	1小时内 剩余78%	1小时内 剩余83%	1小时内 剩余31%
129	1-叔丁基3-[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(3R)-吡咯烷-1,3-二羧酸酯	4.73 分钟	481	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.22 – 6.12 (m, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 3.33 – 3.25 (m, 2H), 3.24 – 3.05 (m, 3H), 2.05 – 1.82 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	121	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余21%	1小时内 剩余1%
130	1-叔丁基3-[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(3S)-吡咯烷-1,3-二羧酸酯	4.77 分钟	481	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.37 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.21 – 6.12 (m, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 1H), 3.32 – 3.27 (m, 2H), 3.23 – 3.05 (m, 3H), 2.05 – 1.82 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 0.97 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	176	1小时内 剩余61%	1小时内 剩余64%	1小时内 剩余4%
131	4-[[5-([4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酰基]氧基)甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]硫基]甲基-叔丁基哌啶-1,4-二羧酸酯	5.44 分钟	681	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.27 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.25 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.56 – 3.44 (m, 0H), 2.81 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.60 – 2.45 (m, 5H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (s, 9H), 1.07 – 1.04 (m, 6H).	65.8	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余1%
132	4-[[5-([4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酰基]氧基)甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基]甲基-叔丁基哌啶-1,4-二羧酸酯	6.47 分钟	681	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 2H), 4.73 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.61 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 3.60 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 3.40 – 3.20 (m, 5H), 2.54 – 2.36 (m, 4H), 2.20 (s, 9H), 2.17 (s, 9H), 1.85 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	42.9	1小时内 剩余9%	1小时内 剩余71%	1小时内 剩余11%
133	4-氧代-4-[(4-氧代-2-[(哌啶-4-甲酰氧基)甲基]硫基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基]丁酸; 三氟乙酸	2.97 分钟	525	1H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.24 – 7.22 (m, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.60 – 3.48 (m, 3H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.63 – 2.57 (m, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 2H), 2.23 – 2.14 (m, 4H), 1.10 – 1.06 (m, 6H).	<1.98	1小时内 剩余82%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余7%

[0332] 实例134至137:

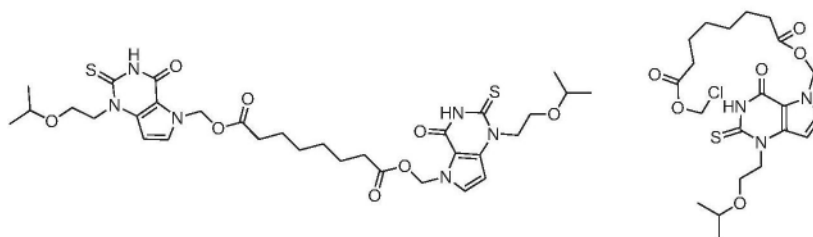


[0334] 1,8-二氯甲基辛二酸:将辛二酸(3.49g,20.06mmol)、四丁基硫酸氢铵(681mg,2.0mmol)和碳酸钠(11.8g,140.4mmol)的溶液溶解于二氯甲烷和水(50:50v/v,90mL)中并在0℃下在冰浴上冷却。逐滴添加氯磺酸氯甲酯(4.81mL,48.1mmol)并将反应温热至室温,搅拌过夜。将反应物倒入分液漏斗中并分离。水层用二氯甲烷再萃取一次,并将合并的有机

级分用盐水洗涤,用硫酸镁干燥并浓缩,得到粗产物(4.5g),将其通过快速色谱法纯化,用己烷至10%乙酸乙酯的己烷溶液梯度洗脱。分离标题化合物,为浅色油状物(170mg)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ5.81 (s, 4H), 2.37 (t, J=7.3Hz, 4H), 1.56-1.43 (m, 4H), 1.29-1.21 (m, 4H)。



[0335]



[0336] 16-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-15-亚硫基-3,12-二氧杂-1,14,16-三氮杂三环[12.5.2.0^{17,20}]二十一碳-17(20),18-二烯-4,11,21-三酮和22-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-6,15-二氧杂-17-硫代-4,19,22-三氮杂三环[16.3.1.0^{4,21}]二十二碳-1(21),2,18-三烯-7,14,20-三酮和1,8-双({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)辛二酸酯和1-氯甲基8-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基辛二酸酯:将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(149mg, 590μmol)于DMF(28.0mL)中的溶液在氮气下用六甲基二硅基氨基锂(1.0M于THF中, 590μL, 590μmol)处理并在0℃下搅拌10分钟。添加在DMF(2.0mL)中的1,8-二氯甲基辛二酸(160mg, 590μmol)并将反应升温至室温过夜。通过添加水淬灭反应,并在乙酸乙酯和水(各100mL)之间分配。分离后,水层用乙酸乙酯再萃取一次。合并的有机级分用水和盐水洗涤并经硫酸镁干燥。用RP-HPLC(方法B)进行5次分离纯化,得到环状化合物JTL-2-121-1,26mg;JTL-2-121-2,12mg;JTL-2-121-3,29mg,JTL-2-121-5,8mg。再纯化提供以下批次进行试验:FC-12108(6.7mg),FC-12109(5mg),FC-12110(23mg)和FC-12111(4mg)。

[0337] 实例134的光谱:16-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-15-亚硫基-3,12-二氧杂-1,14,16-三氮杂三环[12.5.2.0^{17,20}]二十一碳-17(20),18-二烯-4,11,21-三酮。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ7.22 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 6.24 (d, J=3.1Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.64 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.88 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 2.32 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 4H), 1.39-1.10 (m, 8H), 1.06 (d, J=6.1Hz, 6H)。LC/MS方法A:R_t=5.08分钟,(M+H)⁺=452,纯度>95%。在SGF=1小时内剩余99%,在SIF=1小时内剩余1%,h血浆稳定性=1小时内剩余1%。

[0338] 实例135的光谱:22-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-6,15-二氧杂-17-硫代-4,19,22-三氮杂三环[16.3.1.0^{4,21}]二十二碳-1(21),2,18-三烯-7,14,20-三酮。¹H NMR (300MHz,

氯仿-d) δ 7.30-7.27 (m, 1H), 6.35-6.20 (m, 2H), 6.18 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 5.96-5.53 (m, 2H), 4.35-4.20 (m, 2H), 3.71 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.47 (hept, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 3H), 1.19-1.07 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 6H)。LC/MS方法A: $R_t=4.06$ 分钟, $(M+H)^+=452$, 纯度 $>95\%$ 。在SGF=1小时内剩余86%, 在SIF=1小时内剩余67%, h血浆稳定性=1小时内剩余67%。

[0339] 实例136的光谱: 1,8-双({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基)辛二酸酯。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.35 (s, 2H), 7.49 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 2H), 6.36 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 6.13 (s, 4H), 4.44 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 4H), 3.68 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.22 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.24 (s, 2H), 1.10 (s, 2H), 0.98-0.95 (m, 12H)。LC/MS方法A: $R_t=5.11$ 分钟, $(M+H)^+=705$, 纯度 $>95\%$ 。在SGF=1小时内剩余77%, 在SIF=1小时内剩余2%, h血浆稳定性=1小时内剩余2%。

[0340] 实例137的光谱: 1-氯甲基8-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基辛二酸酯。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 9.23 (s, 1H), 6.24 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.52 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.83 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.54 (tt, $J=9.3, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.33 (dt, $J=9.8, 7.4\text{Hz}$, 4H), 1.67-1.52 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 4H), 1.09-1.04 (m, 6H)。LC/MS方法A: $R_t=4.96$ 分钟, $(M+H)^+=488$ 和490, 纯度 $>95\%$, SGF=1小时内剩余74%, SIF=1小时内剩余56%, h血浆稳定性=1小时内剩余1%。

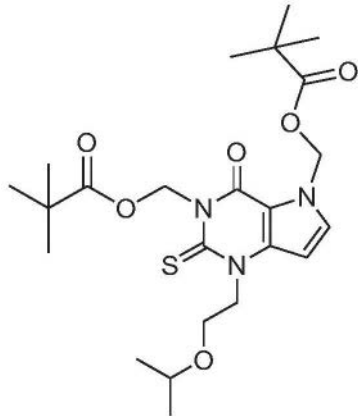
[0341] 根据实例134至137制备的其它化合物:

[0342]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
138	25-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-3,15-二氧杂-5-硫代-7,13,20,25-四氮杂四环[18.2.2.1 ^{6,10} .0 ^{9,13}]二十二碳-6,9,11-三烯-2,8,16,19-四酮	3.42 分钟	507		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 1H), 4.14 (dt, J = 15.1, 5.0 Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 2H), 3.60 – 3.43 (m, 2H), 3.31 – 2.92 (m, 3H), 2.80 – 2.58 (m, 3H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 2.33 – 2.27 (m, 1H), 1.80 – 1.49 (m, 3H), 1.05 (dd, J = 6.1, 4.1 Hz, 6H).		1小时内 剩余100%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余66%
139	4-氧代-4-[(4-氧代-3-[(哌啶-4-羧基氧基)甲基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)丁酸; 三氟乙酸	3.23 分钟	525		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.52 – 2.37 (m, 4H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 6H).		1小时内 剩余99%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余8%
140	19-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-20-亚硫基-3,13-二氧杂-1,8,15,19-四氮杂四环[13.5.2.2 ^{6,8} .0 ^{18,22}]二十四碳-16,18(22)-二烯-4,9,12,21-四酮	4.38 分钟	507		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7.31 – 7.26 (m, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.28 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.87 (td, J = 5.7, 2.3 Hz, 2H), 3.56 (dt, J = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.50 – 3.05 (m, 4H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.48 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.57 (m, 3H), 1.07 (dd, J = 6.1, 2.7 Hz, 6H).		1小时内 剩余99%	1小时内 剩余79%	1小时内 剩余10%
141	1-叔丁基-4-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2S)-2-[12-(叔丁氧基)-12-氧代十二酰胺基]丁二酸酯	6.31 分钟	723		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.11 – 8.08 (m, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.18 – 6.14 (m, 2H), 4.48 – 4.39 (m, 3H), 3.70 – 3.64 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 2.76 – 2.55 (m, 2H), 2.15 – 2.09 (m, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 2H), 1.46 – 1.37 (m, 4H), 1.35 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 1.19 (s, 12H), 1.00 – 0.97 (m, 6H).				
142	11-[[[(1S)-1-羧基-3-氧代-3-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)丙基]氨基甲酸酯基]十一烷酸	4.28 分钟	611	A	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.46 (m, 1H), 2.66 (ddd, J = 23.7, 16.4, 6.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 4H), 1.18 (s, 12H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	<1.9	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余97%

[0343] 实例143:

[0344]



[0345] 2,2-二甲基-丙酸5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧

代-2-硫酮基-1,2,4,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基甲酯:在室温在N₂下,将碳酸钾(0.120g,0.868mmole)添加到1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.1g,0.394mmol)和新戊酸氯甲酯(0.125mL,0.868mmol)的溶液中,并在5mL丙酮中磁力搅拌。2天后,滤出固体,真空浓缩滤液。使用20g的Agela硅胶柱纯化,用0至45%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到2,2-二甲基-丙酸5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-2-硫酮基-1,2,4,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基甲酯:(13mg,6.8%),¹H NMR(氯仿-d) δ :7.28(d,J=3.1Hz,1H),6.56(s,2H),6.26(s,2H),6.24(d,J=3.2Hz,1H),4.62(t,J=5.7Hz,2H),3.83-3.91(m,2H),3.55(quin,J=6.1Hz,1H),1.20(s,9H),1.15(s,9H),1.05(d,J=6.0Hz,6H)。LC/MS方法A:R_t=6.47分钟,(M+H)⁺=482,纯度=95。Caco-2 P_{app}=30nm/s,SGF=1小时内剩余62%,SIF=1小时内剩余82%,h血浆稳定性=1小时内剩余21%。

[0346] 类似于实例143制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳 定性
144	2,2-二甲基丙酸{5-[(2,2-二甲基丙酰基)氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲酯	5.38	482		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 7.21(d,J=3.3Hz,1H),6.42(s,2H),6.17(d,J=3.3Hz,1H),5.97(s,2H),4.19(t,J=5.9Hz,2H),3.65-3.74(m,2H),3.47(quin,J=6.1Hz,1H),1.14-1.20(m,9H),1.12(s,9H),1.01(d,J=6.1Hz,6H)	51.1			
145	2,2-二甲基丙酸{5-(羟甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲酯	4.37	398		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 7.26(s,2H),7.09(d,J=3.0Hz,1H),6.70-6.85(m,1H),6.14(d,J=3.0Hz,1H),5.99(s,2H),5.56(s,2H),4.26(t,J=5.9Hz,2H),3.73(t,J=5.8Hz,2H),3.51(quin,J=5.9Hz,1H),1.17-1.21(m,9H),1.02-1.09(m,6H)				
146	2,2-二甲基丙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	5.1分钟	368		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 9.39(s,1H),7.25(s,1H),6.24(s,3H),4.53(t,J=5.6Hz,2H),3.85(t,J=5.6Hz,2H),3.54(spt,J=6.1Hz,1H),1.15(s,9H),1.05(d,J=6.0Hz,6H)				
147	2,2-二甲基丙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲酯	4.37	368		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 12.69(s,1H),7.42(t,J=3.0Hz,1H),6.22(dd,J=3.0,1.9Hz,1H),6.03(s,2H),4.30(t,J=6.0Hz,2H),3.70-3.79(m,2H),3.51(quin,J=6.1Hz,1H),1.18(s,9H),1.06(d,J=5.9Hz,6H)				
148	十六烷酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	8.35方法: 40-95% ACN, 在95% ACN下 保持10 分钟	522		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 9.69(s,1H),7.30(d,J=3.2Hz,1H),6.20-6.29(m,3H),4.53(t,J=5.7Hz,2H),3.84(t,J=5.7Hz,2H),3.46-3.66(m,1H),2.31(t,J=7.5Hz,2H),1.57-1.73(br t,J=7.2Hz,2H),1.19-1.31(m,24H),1.04-1.10(d,J=6.1Hz,6H),0.83-0.93(m,3H)				
149	十八烷酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	9.9方法: 40-95% ACN, 在95% ACN下 保持10 分钟	550		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 9.31(s,1H),7.28(d,J=3.2Hz,1H),6.23-6.26(m,2H),4.53(t,J=5.7Hz,2H),3.84(t,J=5.7Hz,2H),3.56(quin,J=6.1Hz,1H),2.32(t,J=7.5Hz,2H),1.58(s,2H),1.21-1.30(m,28H),1.07(d,J=6.0Hz,6H),0.84-0.92(m,3H)				
150	十九烷酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	10.88方法: 40-95% CAN, 在95% ACN下 保持10 分钟	565		¹ H NMR(氯仿-d) δ : 9.31(s,1H),7.28(d,J=3.2Hz,2H),6.21-6.29(m,3H),4.53(t,J=5.7Hz,2H),3.84(t,J=5.7Hz,2H),3.56(quin,J=6.1Hz,1H),2.32(t,J=7.5Hz,2H),1.58(m,4H),1.19-1.31(m,28H),1.07(d,J=5.9Hz,6H),0.88(s,3H)				

[0347]

[0348]

151	二十烷酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	12.4方法: 40-95% CAN, 在 95% ACN 下 保持10 分钟	578	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.40 (s, 1H), 7.28 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.18-6.42 (m, 3H), 4.53 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 2.32 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.51-1.70 (m, 4H), 1.25 (m, 30H), 1.07 (d, J=6.2 Hz, 6H), 0.84-0.92 (m, 3H)				
152	二十一烷酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	化合物 未在 LCMS 上洗脱	化合物 未在 LCMS 上洗脱	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.32 (s, 1H), 7.27-7.30 (m, 1H), 6.24 (s, 3H), 4.49-4.58 (m, 2H), 3.84 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 2.32 (t, J=7.9 Hz, 2H), 1.47-1.74 (m, 4H), 1.19-1.35 (m, 32H), 1.07 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.82-0.93 (m, 3H)				
153	二十二烷酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	化合物 未在 LCMS 上洗脱	化合物 未在 LCMS 上洗脱	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.27 (s, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 6.24 (s, 3H), 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.49-3.63 (m, 1H), 2.32 (t, J=7.5 Hz, 2H), 1.57 (s, 4H), 1.24 (br d, J=4.9 Hz, 36H), 1.03-1.11 (m, 6H), 0.83-0.92 (m, 3H)				
154	丁酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	4.58	354	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.33 (s, 1H), 7.28 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.22-6.27 (m, 3H), 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.56 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.31 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.55-1.71 (m, 2H), 1.06 (d, J=6.2 Hz, 6H), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H).	40.3	82% @ 1小时	0% @ 1小时	9% @ 1小时
155	丁酸{5-[(丁酰氧基)甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲酯	4.88	454	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 7.25 (s, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.19 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.21 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.51 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 2.31 (q, J=7.6 Hz, 4H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.84-0.96 (m, 6H).	27.9	73% @ 1小时	0% @ 1小时	1% @ 1小时
156	丙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	4.25	340	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.40 (s, 1H), 7.28 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.20-6.32 (m, 3H), 4.53 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 2.36 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.2 Hz, 6H)	65.5	99% @ 1小时	1% @ 1小时	0% @ 1小时
157	三氟乙酸苯甲酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	5.67	388	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.25 (s, 1H), 8.00-8.07 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.39-7.48 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 6.26 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.53 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 1.06 (d, J=5.9 Hz, 6H)	73	96% @ 1小时	20% @ 1小时	0% @ 1小时
158	三氟乙酸苯甲酸(2-[(苯甲酰氧基)甲基]硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲酯	6.08	522	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 8.01-8.15 (m, 4H), 7.52-7.64 (m, 2H), 7.34-7.50 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 6.25 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.24 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.71 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.48 (dt, J=12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.02 (d, J=6.2 Hz, 6H)	53.7			

[0349]

159	乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲酯	4.77	326	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 9.23 (br s, 1H), 7.28 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.22-6.24 (m, 2H), 4.53 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.57 (dt, J=12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 6H)	84.2	79% @ 1小时	83% @ 1小时	0% @ 1小时
160	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-2-基}硫基)甲基N-丁基-N-甲基氨基甲酸酯	5.02	397	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 12.52 (br s, 1H), 7.48 (t, J=3.0 Hz, 1H), 6.32-6.37 (m, 1H), 6.02 (d, J=1.2 Hz, 2H), 4.39 (t, J=5.7 Hz, 2H), 4.04-4.26 (m, 4H), 3.78 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.50 (quin, J=6.1 Hz, 1H), 3.24 (dt, J=19.2, 7.3 Hz, 2H), 2.88 (d, J=17.3 Hz, 3H), 1.36-1.57 (m, 2H), 1.12-1.35 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.74-0.96 (m, 3H)	158	92% @ 1小时	95% @ 1小时	99% @ 1小时
161	{2-[(1-甲基(2-甲基丙基)氨基甲酰基)氧基]甲基)硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基甲酸酯	6.07	540	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 7.37 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.16 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.99-6.08 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 4H), 2.80-2.94 (m, 6H), 1.72-2.01 (m, 2H), 1.00-1.09 (m, 6H), 0.83-0.92 (m, 6H), 0.77 (dd, J=19.2, 6.7 Hz, 6H)	313	80% @ 1小时	80% @ 1小时	99% @ 1小时
162	{2-[(1-丁基(甲基)氨基甲酰基)氧基]甲基)硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基}甲基N-丁基-N-甲基氨基甲酸酯	6.93	540	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 7.36 (m, 1H), 6.42 (d, 2H), 6.15 (m, 1H), 5.94-6.06 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.42-3.58 (m, 1H), 3.11-3.34 (m, 4H), 2.86 (m, 6H), 1.09-1.58 (m, 8H), 1.02-1.08 (m, 6H), 0.85-0.96 (m, 3H), 0.74-0.84 (m, 3H)	287	98% @ 1小时	96% @ 1小时	96% @ 1小时
163	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-2-基}硫基)甲基N-乙基-N-甲基氨基甲酸酯	5.2	369	¹ H NMR (氯仿-d) δ: 12.46 (br s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.20-4.38 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.43-3.63 (m, 1H), 3.14-3.40 (m, 2H), 2.88 (d, 3H), 1.06 (d, 6H)	42	99% @ 1小时	96% @ 1小时	90% @ 1小时
164	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-2-基}硫基)甲基N,N-二甲基氨基甲酸酯	5.22	355	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.64 (s, 1H), 7.52 (t, J=3.0 Hz, 1H), 6.48 - 6.25 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.39 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.78 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.60 - 3.39 (m, 1H), 2.90 (d, J=13.6 Hz, 6H), 1.03 (d, J=6.2 Hz, 6H)	42	100% @ 1小时	99% @ 1小时	98% @ 1小时
165	三氟乙酸 [2-[(1-二甲基氨基甲酰基)氧基]甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-5-基]甲基N,N-二甲基氨基甲酸酯	5.28	455	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.51 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.29 - 6.22 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.28 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.74 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 2.90 (t, J=6.4 Hz, 11H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 6H)	25.6	84% @ 1小时	99% @ 1小时	97% @ 1小时
166	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻啉-2-基}硫基)甲基N-甲基-N-(丙-2-基)氨基甲酸酯	5.45	383	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.48 (s, 1H), 7.48 - 7.44 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.48 (t, J=3.0 Hz, 1H), 6.38 (t, J=2.5 Hz, 1H), 6.15 - 5.89 (m, 2H), 4.41 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 3.80 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 1.09 (dd, J=6.2, 11.7 Hz, 6H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 12H)	70.8	99% @ 1小时	99% @ 1小时	100% @ 1小时

[0350]

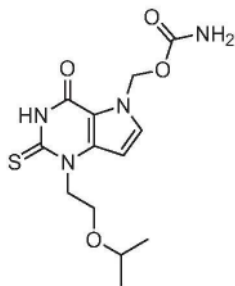
167	三氟乙酸({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-叔丁基-N-甲基氨基甲酸酯	5.92	397	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.76 - 12.39 (m, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 1H), 6.35 (dd, J=1.9, 3.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.39 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.89 - 3.67 (m, 2H), 3.50 (t, J=6.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.04 (d, J=6.0 Hz, 6H)	178	99% @ 1小时	99% @ 1小时	98% @ 1小时
168	三氟乙酸{2-[(叔丁基(甲基)氨基甲酰基)氧基(甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-叔丁基-N-甲基氨基甲酸酯	7	540	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.48 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.24 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.27 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.74 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.35 - 1.32 (m, 9H), 1.04 (d, J=6.0 Hz, 6H)	281	100% @ 1小时	94% @ 1小时	88% @ 1小时
169	三氟乙酸{2-[(乙基(甲基)氨基甲酰基)氧基(甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-乙基-N-甲基氨基甲酸酯	4.25	484	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.53 - 7.43 (m, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.24 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.96 (d, J=2.3 Hz, 2H), 4.26 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.42 (m, 1H), 3.39 - 3.17 (m, 4H), 2.86 (dd, J=7.4, 11.5 Hz, 3H), 2.63 (t, J=5.6 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 6H)	109	99% @ 1小时	81% @ 1小时	89% @ 1小时
170	三氟乙酸{2-[(甲基(丙-2-基)氨基甲酰基)氧基(甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-乙基-N-甲基氨基甲酸酯	4.45	498	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.51 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.46 - 6.34 (m, 2H), 6.26 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.06 - 5.94 (m, 2H), 4.28 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 3.38 - 3.20 (m, 3H), 2.97 - 2.66 (m, 6H), 1.18 - 0.98 (m, 15H)	141	99% @ 1小时	92% @ 1小时	99% @ 1小时
171	三氟乙酸{2-[(甲基(丙-2-基)氨基甲酰基)氧基(甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-甲基-N-(丙-2-基)氨基甲酸酯	4.65	512	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.49 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.24 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.03 - 5.93 (m, 2H), 4.40 (ddd, J=6.9, 7.0, 13.6 Hz, 2H), 4.27 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.73 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 2.82 - 2.66 (m, 6H), 1.17 - 0.98 (m, 18H)	217	100% @ 1小时	89% @ 1小时	97% @ 1小时
172	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-甲基-N-(2-甲基丙基)氨基甲酸酯	4.17	397	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.92 (s, 1H), 7.42 (t, J=3.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, J=1.9, 3.0 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 2H), 3.56 - 3.41 (m, 1H), 3.05 (dd, J=7.5, 17.5 Hz, 2H), 2.87 (d, J=19.9 Hz, 3H), 1.96 - 1.72 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.87 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.77 (d, J=6.7 Hz, 3H)	237	100% @ 1小时	95% @ 1小时	98% @ 1小时
173	三氟乙酸({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-苄基-N-甲基氨基甲酸酯	4.23	431	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.68 (br d, J=14.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.50 (q, J=3.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 6.99 (m, 2H), 6.33 - 6.32 (m, 1H), 6.32 (q, J=2.6 Hz, 1H), 6.10 - 6.00 (m, 2H), 4.53 - 4.27 (m, 4H), 3.89 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 1H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 1.04 (dd, J=1.8, 5.9 Hz, 6H)	205	95% @ 1小时	99% @ 1小时	99% @ 1小时

[0351]

174	三氟乙酸{2-[(1-苄基(甲基)氨基甲酰基)氧基;甲基]硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基;甲基-N-苄基-N-甲基氨基甲酸酯	5.12	608	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.58 - 7.41 (m, 1H), 7.37 - 7.00 (m, 10H), 6.48 - 6.38 (m, 2H), 6.33 - 6.18 (m, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 2H), 4.56 - 4.34 (m, 4H), 4.33 - 4.15 (m, 2H), 3.82 - 3.62 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 2.90 (dd, J=1.9, 12.3 Hz, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 3H), 1.30 - 0.87 (m, 6H)	304	99% @ 1小时	99% @ 1小时	99% @ 1小时
175	三氟乙酸(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基;硫基)甲基-N-甲基-N-(2-苯基乙基)氨基甲酸酯	4.45	445	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.78 (br d, J=12.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J=3.0 Hz, 1H), 7.37 - 6.94 (m, 5H), 6.29 (dd, J=1.8, 3.0 Hz, 1H), 6.06 - 5.95 (m, 2H), 4.35 (q, J=6.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 3.57 - 3.37 (m, 3H), 2.88 - 2.64 (m, J=16.2 Hz, 5H), 1.08 - 1.00 (m, 6H)	309	99% @ 1小时	92% @ 1小时	95% @ 1小时
176	三氟乙酸{2-[(1-甲基(2-苯基乙基)氨基甲酰基)氧基;甲基]硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基;甲基-N-甲基-N-(2-苯基乙基)氨基甲酸酯	5.37	637	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.44 (dd, J=3.2, 7.1 Hz, 1H), 7.34 - 6.98 (m, 10H), 6.38 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.32 - 6.21 (m, 2H), 6.00 - 5.87 (m, 2H), 4.34 - 4.16 (m, 2H), 3.73 (q, J=5.9 Hz, 2H), 3.60 - 3.32 (m, 5H), 2.92 - 2.59 (m, 10H), 1.08 - 1.01 (m, 6H)	404	86% @ 1小时	100% @ 1小时	99% @ 1小时
177	三氟乙酸(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基;硫基)甲基-N-甲基-N-(丙-2-烯-基)氨基甲酸酯	3.85	381	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.68 (s, 1H), 7.47 (t, J=3.0 Hz, 1H), 6.28 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.03 (d, J=2.7 Hz, 2H), 5.84 - 5.57 (m, 1H), 5.20 - 4.95 (m, 2H), 4.43 - 4.27 (m, 2H), 3.94 - 3.69 (m, 4H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 2.86 (d, J=19.6 Hz, 3H), 1.09 - 1.00 (m, 6H)	152	99% @ 1小时	89% @ 1小时	99% @ 1小时
178	三氟乙酸{2-[(1-甲基(丙-2-烯-1-基)氨基甲酰基)氧基;甲基]硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基;甲基-N-甲基-N-(丙-2-烯-1-基)氨基甲酸酯	4.5	508	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.47 (t, J=3.5 Hz, 1H), 6.39 (d, J=3.6 Hz, 2H), 6.25 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.85 - 5.54 (m, 2H), 5.25 - 4.96 (m, 4H), 4.26 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.94 - 3.77 (m, 4H), 3.73 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 2.85 (dd, J=6.9, 12.0 Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 6H).	194	99% @ 1小时	75% @ 1小时	86% @ 1小时
179	三氟乙酸(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基;硫基)甲基-N-(丁-3-烯-基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.03	395	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.61 (br s, 1H), 7.49 (t, J=2.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, J=1.5, 2.9 Hz, 1H), 6.02 (s, 2H), 5.86 - 5.57 (m, 1H), 5.20 - 4.88 (m, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 3.78 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.20 (m, 2H), 2.89 (d, J=17.3 Hz, 3H), 2.38 - 2.10 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.1 Hz, 6H)	145	95% @ 1小时	91% @ 1小时	99% @ 1小时
180	三氟乙酸{2-[(1-丁-3-烯-1-基)(甲基)氨基甲酰基)氧基;甲基]硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基;甲基-N-(丁-3-烯-1-基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.77	536	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.49 (br t, J=4.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.26 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.84 - 5.46 (m, 2H), 5.17 - 4.72 (m, 4H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.73 (br t, J=5.6 Hz, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 3.30 (br t, J=8.2 Hz, 4H), 2.93 - 2.79 (m, 6H), 2.37 - 2.07 (m, 4H), 1.12 - 0.98 (m, 6H)	259	99% @ 1小时	82% @ 1小时	99% @ 1小时

[0352] 实例181

[0353]



[0354] 5-羟甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮:将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(2.0g,7.9mmol)溶解于DMF(10mL)中并升温至130℃。加热10分钟后,添加甲醛37%溶液(1.9mL,24mmol)。继续加热2小时,然后冷却至室温并真空浓缩。在120g的Silacel硅胶柱上纯化,用0至4%的MeOH在CH₂Cl₂中洗脱,得到5-羟甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮:(2.1g,91%)¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ =9.75(br s,1H),7.13(d,J=3.0Hz,1H),6.18(d,J=2.9Hz,1H),5.61-5.48(m,2H),5.43-5.30(m,1H),4.55(t,J=5.7Hz,2H),3.85(t,J=5.6Hz,2H),3.62-3.45(m,1H),1.07(d,J=6.0Hz,6H)。LC/MS方法A: R_t =3.47分钟,(M+H)⁺=284,纯度>99%。

[0355] 氨基甲酸1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-2-硫酮基-1,2,3,4-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基甲酯:在23℃下,将三氯乙酰异氰酸酯(0.073mL,0.12g,0.62mmol)逐滴添加至5-羟甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.07g,0.25mmol)在CHCl₃(3mL)的溶液。搅拌2小时,然后在真空中浓缩该反应,并通过在CH₂Cl₂中再溶解并浓缩该反应混合物进行重复。将固体悬浮在3mL的10%H₂O/90%MeOH中。添加Na₂CO₃,并在23℃下搅拌18小时,然后过滤,首先用H₂O洗涤,然后用乙醚洗涤,得到氨基甲酸1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-2-硫酮基-1,2,3,4-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基甲酯:(56mg 69%)¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ =12.33(br s,1H),7.47(d,J=3.1Hz,1H),7.08-6.55(m,2H),6.35(d,J=3.1Hz,1H),6.06(s,2H),4.46(br t,J=5.9Hz,2H),3.69(t,J=6.0Hz,2H),3.59-3.48(m,1H),0.99(d,J=7.0Hz,6H)。LC/MS方法A: R_t =3.57分钟,(M+H)⁺=327,纯度>98%。Caco-2 P_{app} =218nm/s,在SGF=1小时内剩余82%,在SIF=1小时内剩余97%,h血浆稳定性=1小时内剩余99%。

[0356] 类似于实例181制备的其它化合物:

[0357]

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
182	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-丙基氨基甲酸酯	4.28	369		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.34 (s, 1 H), 7.48 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 7.44 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 6.36 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.09 (s, 2 H), 4.46 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.70 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.49 - 3.58 (m, 1 H), 2.84 - 2.97 (m, 2 H), 1.28 - 1.42 (m, 2 H), 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6 H), 0.68 - 0.84 (m, 3 H)		81% @ 1小时	69% @ 1小时	94% @ 1小时
183	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-({(丙基氨基甲酰基)氧基}甲基)硫基}-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-丙基氨基甲酸酯	4.32	484		¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.34 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.16 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.92 (q, J=5.9 Hz, 2H), 4.21 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.78 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.43 (m, 1H), 3.23 - 3.04 (m, 4H), 1.60 - 1.38 (m, 4H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.96 - 0.78 (m, 6H)	45.9	94% @ 1小时	99% @ 1小时	92% @ 1小时
184	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-(丙基氨基甲酰基)-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-丙基氨基甲酸酯	4.77	454		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.18 (t, J=4.98 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=5.86 Hz, 1 H), 6.72 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 5.78 (s, 2 H), 4.34 (t, J=4.98 Hz, 2 H), 3.67 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.46 (t, J=5.86 Hz, 1 H), 3.21 - 3.30 (m, 2 H), 2.87 - 2.99 (m, 2 H), 1.50 - 1.65 (m, 2 H), 1.30 - 1.45 (m, 2 H), 0.89 - 1.00 (m, 9 H), 0.80 (t, J=7.33 Hz, 3 H)		99% @ 1小时	86% @ 1小时	95% @ 1小时
185	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-丁基氨基甲酸酯	5.28	482		¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.23 - 12.03 (m, 1H), 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 4.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 2.98 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.93 (td, J=7.6, 12.9 Hz, 6H)		78% @ 1小时	67% @ 1小时	96% @ 1小时
186	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(2-甲基丙基)氨基甲酸酯	4.52	383		%). ¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.54 - 12.19 (m, 1H), 7.68 - 7.42 (m, 2H), 6.36 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.62 - 4.34 (m, 2H), 3.84 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 2.76 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.60 (ddd, J=6.7, 6.8, 13.5 Hz, 1H), 0.98 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.77 (d, J=6.7 Hz, 6H)	72.3	86% @ 1小时	100% @ 1小时	98% @ 1小时
187	({5-[(2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(2-甲基丙基)氨基甲酸酯	5.27	482		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.20 (t, J=5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J=5.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.33 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 1H), 3.15 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 1.83 (ddd, J=6.6, 6.7, 13.3 Hz, 1H), 1.63 (td, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 1.00 - 0.89 (m, 12H), 0.79 (d, J=6.7 Hz, 6H)	331	97% @ 1小时	97% @ 1小时	96% @ 1小时

[0358]

188	{2-[(2-甲基丙基)氨基甲酰基]氧基}甲基硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(2-甲基丙基)氨基甲酸酯	4.68	512	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.33 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.15 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.10 - 4.89 (m, 2H), 4.20 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 4H), 1.87 - 1.59 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.2 Hz, 6H), 0.88 (dd, J=6.7, 9.4 Hz, 12H)	117	98% @ 1小时	97% @ 1小时	99% @ 1小时
189	{2-[(2-甲基丙基)氨基甲酰基]氧基}甲基硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-乙基-N-(丙-2-基)氨基甲酸酯	4.98	540	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.52 (br s, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.27 (d, J=3.2 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.29 (t, J=5.6 Hz, 3H), 3.83 - 3.64 (m, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 4H), 1.18 - 1.05 (m, 18H), 1.03 (d, J=6.1 Hz, 6H)	306	99% @ 1小时	97% @ 1小时	98% @ 1小时
190	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基N-乙基-N-(丙-2-基)氨基甲酸酯	4.1	397	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.69 (br s, 1H), 7.52 (t, J=3.1 Hz, 1H), 6.42 - 6.20 (m, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.38 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.33 - 4.00 (m, 1H), 3.77 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 3.28 - 2.98 (m, 2H), 1.16 - 1.04 (m, 9H), 1.00 (d, J=6.2 Hz, 6H)	138	99% @ 1小时	98% @ 1小时	99% @ 1小时
191	4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羧酸叔丁酯	4.83	354	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.56 (s, 1H), 7.62 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.38 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.53 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.63 - 3.46 (m, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 6H)	10.8	15% @ 1小时	82% @ 1小时	16% @ 1小时
192	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基N-苄基氨基甲酸酯	4.58	417	1H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.36 (s, 1H), 8.02 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.27 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.15 (m, 3H), 6.37 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.56 - 4.39 (m, 2H), 4.15 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.1 Hz, 6H)	38.4	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余50%	1小时内 剩余97%
193	{[5-(苄基氨基甲酰基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基}甲基N-苄基氨基甲酸酯	5.28	550	1H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.69 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.25 - 7.93 (m, 2H), 7.40 - 7.16 (m, 10H), 6.76 (d, J=3.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 4.53 (d, J=5.3 Hz, 2H), 4.35 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.18 (d, J=6.1 Hz, 2H), 3.67 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.0 Hz, 6H). LC/MS: Rt = 5.28 mins., (M+H) ⁺ = 550, purity > 95%.	316	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余57%	1小时内 剩余95%
194	{[5-(丁基氨基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基}甲基N-丁基氨基甲酸酯	5.28	482	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.23 - 12.03 (m, 1H), 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.93 - 4.70 (m, 1H), 4.27 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.74 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.57 - 3.34 (m, 3H), 3.27 - 2.98 (m, 2H), 1.74 - 1.56 (m, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 3H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.93 (td, J=7.6, 12.9 Hz, 6H)	429	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余59%	1小时内 剩余97%

[0359]

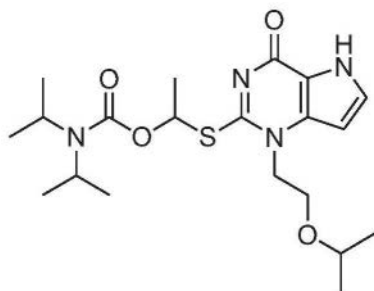
195	({4-氧代-5-[(丙-2-基)氨基甲酰基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(丙-2-基)氨基甲酸酯	4.7	454	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 12.13 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.72 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 4.28 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.13 - 3.94 (m, 1H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.74 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.42 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.6 Hz, 6H), 1.15 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 6H)	300	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余97%
196	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(丙-2-基)氨基甲酸酯	4.28	369	1H NMR (300MHz, DMSO-d6) δ = 12.34 (s, 1H), 7.48 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.36 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.46 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.70 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 0.99 (dd, J=4.2, 6.3 Hz, 12H)	195	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余99%
197	5-(羟甲基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	3.47	284	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 10.63-9.52 (bs, 1H), 7.13 (d, J=3.0 Hz, 1H), 6.18 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.55 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 6H)	不稳定的	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余55%	1小时内 剩余86%
198	[2-([[(甲氧羰基)氧基]甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基] 甲基甲基碳酸酯	4.08	430	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.39 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H), 6.30 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 3.80 (d, J=6.1 Hz, 6H), 3.74 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.39 (m, 1H), 1.17 - 0.94 (m, 6H)	114	1小时内 剩余79%	1小时内 剩余74%	1小时内 剩余0%
199	甲基({4-氧代-5-[({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基碳酸酯	4.58	607	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.18 (s, 1H), 7.91 - 7.75 (m, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.28 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 6.13 - 6.08 (m, 1H), 4.50 (t, J=5.9 Hz, 2H), 4.20 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 5H), 3.69 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 6H), 1.05 - 0.99 (m, 6H)	55.4	1小时内 剩余47%	1小时内 剩余79%	1小时内 剩余46%
200	甲基({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基碳酸酯	4.25	342	1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.32 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 3H), 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.1 Hz, 6H)	97.6	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余2%
201	乙基({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基碳酸酯	4.55	356	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.19 (br d, J=1.17 Hz, 1 H) 7.30 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.20 - 6.34 (m, 3 H) 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 4.22 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 3.84 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.45 - 3.62 (m, 1 H) 1.19 - 1.38 (t, J=5.9 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6 H)		1小时内 剩余100%	1小时内 剩余43%	1小时内 剩余0%

[0360]

202	乙基({4-氧代-5-[(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基碳酸酯	4.82	621	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.16 (s, 1 H) 7.82 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.44 (s, 2 H) 6.27 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.22 (s, 2 H) 6.10 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.50 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 4.12 - 4.31 (m, 4 H) 3.81 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.40 - 3.61 (m, 2 H) 1.29 (t, J=7.03 Hz, 3 H) 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6 H) 1.02 (d, J=5.86 Hz, 6 H)		1小时内 剩余45%	1小时内 剩余52%	1小时内 剩余3%
203	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基丙-2-基碳酸酯	4.82	370	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.15 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.27 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.25 (s, 2H), 4.95 - 4.82 (m, 1H), 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.1 Hz, 6H)	134	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余63%	1小时内 剩余1%
204	丁基({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基碳酸酯	5.15	384	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.44 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 3H), 4.53 (t, J=5.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.43 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.07 (d, J=5.9 Hz, 6H), 0.95 - 0.86 (m, 3H)	63.5	85	2	1小时内 剩余1%
205	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基苯基碳酸酯	5.07	404	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.23 (s, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.35 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 6.37 (s, 2H), 6.30 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.2 Hz, 6H)		61	10	1小时内 剩余2%
206	辛基({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基碳酸酯	6.37	440	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 9.39 (s, 1H), 7.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.14 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.67 - 3.45 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.40 - 1.18 (m, 10H), 1.07 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.86 (t, J=7.0 Hz, 3H)	1.38	91	1	1小时内 剩余99%
207	辛基{2-[(辛氧基)羰基]氧基]甲基}硫基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	7.47	626	¹ H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ = 7.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 6.23 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.25 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 4H), 1.42 - 1.19 (m, 20H), 1.06 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.86 (t, J=6.8 Hz, 6H)	2.67	90	29	1小时内 剩余92%

[0361] 实例208:

[0362]



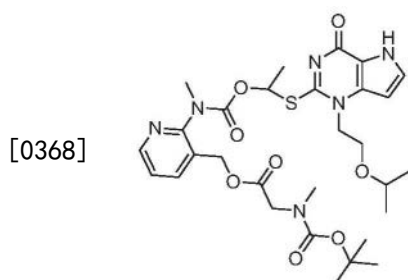
[0363] 1-氯乙基N,N-双(丙-2-基)氨基甲酸酯:将二异丙基胺(0.12g,0.18mL,2.1mmole)溶解在2mL的CH₂Cl₂中,然后添加二异丙基乙基胺(0.73mL,2.5mmole)。在冰浴中冷却,然后在1分钟内逐滴添加氯甲酸1-氯乙酯(0.23mL,2.1mmole)。2小时后,在CH₂Cl₂和H₂O之间分配。分离各层并用盐水洗涤有机层。用H₂O干燥、过滤并真空浓缩,得到1-氯乙基N,N-双(丙-2-基)氨基甲酸酯:¹H NMR (300MHz,氯仿-d) δ =6.78-6.49 (m,1H),4.10 (s,1H),3.74 (s,1H),1.82 (d,J=5.7Hz,3H),1.22 (d,J=6.9Hz,12H)。照原样使用。(0.35g,100%)。

[0364] 1-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)乙基N,N-双(丙-2-基)氨基甲酸酯:向1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.10g,0.39mmole)于THF(3mL)中的溶液中添加氢化钠(60%于矿物油中的分散液(20mg,0.829mmole)。在气体逸出停止后,添加2mL的THF中的1-氯乙基N,N-双(丙-2-基)氨基甲酸酯(0.35g,2.1mmole)。18小时后,真空浓缩反应物,然后在40g的Agela硅胶柱上纯化,用0至5%MeOH在CH₂Cl₂中洗脱。真空浓缩所需的级分。使用相同条件重复纯化。得到1-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)乙基N,N-双(丙-2-基)氨基甲酸酯:(55.4mg,33%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ =12.46(s,1H),7.49-7.43(m,1H),6.89(d,J=6.5Hz,1H),6.29-6.23(m,1H),4.50-4.20(m,2H),4.06(s,1H),3.77(t,J=5.9Hz,2H),3.72-3.59(m,1H),3.58-3.41(m,1H),1.90(d,J=6.5Hz,3H),1.18(dd,J=3.6,6.8Hz,12H),1.05(dd,J=2.0,6.1Hz,6H)。LC/MS方法A: R_t =4.52分钟,(M+H)⁺=425,纯度95%。Caco-2 P_{app} =183nm/s,SGF=1小时内剩余1%,SIF=1小时内剩余93%,h血浆稳定性=1小时内剩余98%。

[0365] 类似于实例208制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS 保留时间	M+H ⁺	LCMS 方法	NMR	Caco-2 P_{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
209	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-甲基-N-苯基氨基甲酸酯	4.18	417		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (s, 1H), 7.40 - 7.00 (m, 6H), 6.35 (s, 1H), 5.81 (d, J=2.2 Hz, 2H), 4.23 (q, J=5.7 Hz, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 2H), 3.51 - 3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 0.93 (dd, J=2.1, 6.0 Hz, 6H)	161	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余97%
210	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(3-氟苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.3	435		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.03 (br s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.93 (m, 1H), 6.35 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 4.24 (t, J=5.5 Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 0.98 - 0.88 (m, 6H)	183	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余97%
211	({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(4-氟苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.22	435		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.08 (s, 1H), 7.30 (t, J=3.0 Hz, 2H), 7.26 (br d, J=6.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.39 - 6.34 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.25 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.65 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 6H)	200	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余99%

[0367] 实例212:



[0369] 步骤1-4(2-{[(1-氯乙氧基)羰基](甲基)氨基}吡啶-3-基)甲基2-{[(叔丁氧基)羰基]-(甲基)氨基}乙酸酯按照J.Ohwada等人中的程序合成《生物有机化学与医药化学通讯(Bioorg.Med.Chem.Lett)》13(2003)191-196。

[0370] (叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酸2-({1-[1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基]-乙氧基羰基}-甲基-氨基)-吡啶-3-基甲酯:向1-

[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.10g, 0.39mmole)于THF(3mL)中的溶液中添加氢化钠(60%于矿物油中的分散液)(20mg, 0.83mmole)。在气体逸出停止后,添加(2-[(1-氯乙氧基)羰基](甲基)氨基)吡啶-3-基)甲基 2-[(叔丁氧基)羰基](甲基)氨基)乙酸酯(0.18g,0.434mmole)于2mL的THF中。通过LCMS和 TLC监测。在升温至40℃的同时放置18小时。添加氢化钠(60%于矿物油中的分散体(5mg, 0.21mmole))并温热至50℃保持4小时。冷却至室温并真空浓缩。在CH₂Cl₂中提取并在ISCO上使用20g柱纯化,用0至10%MeOH在CH₂Cl₂中洗脱。真空浓缩所需级分,得到(叔丁氧基羰基-甲基-氨基)-乙酸2-({1-[1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基]-乙氧基羰基}-甲基-氨基)-吡啶-3-基甲酯:(43mg,17%)。¹H NMR(300MHz, 氯仿-d) δ =12.80(br d, J=13.3Hz, 1H), 8.37(br s, 1H), 7.73(br d, J=7.7Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.24-7.13(m, 1H), 7.10-6.77(m, 1H), 6.60-6.60(m, 1H), 6.16(t, J=2.4Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.46-4.10(m, 2H), 3.97-3.79(m, 2H), 3.72(br t, J=5.7Hz, 2H), 3.56-3.45(m, 1H), 3.36-3.23(m, 3H), 2.83(s, 3H), 1.97-1.66(m, 3H), 1.44-1.27(m, 9H), 1.04(dd, J=3.5, 6.1Hz, 6H)。LC/MS方法A:R_t=4.47分钟, (M+H)⁺=633.78。Caco-2 P_{app}=8.7nm/s, SGF=1小时内剩余89%, SIF=1小时内剩余97%, h血浆稳定性=1小时内剩余97%。

[0371] 类似于实例212制备的其它化合物:

[0372]

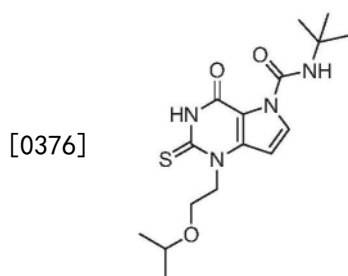
实例	名称	LCMS保留时间	M+H ⁺	LCMS方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
213	己基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-硫基-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	5.82	412		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.26 - 12.61 (m, 1 H), 7.52 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.39 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.16 (s, 2 H), 4.45 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 4.06 (t, J=6.74 Hz, 2 H), 3.69 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.51 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H), 1.45 - 1.62 (m, 2 H), 1.15 - 1.33 (m, 6 H), 0.97 (d, J=6.45 Hz, 6 H), 0.76 - 0.86 (m, 3 H)	30.3	1小时内 剩余76%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余44%
214	己基{2-[(己氧基)羰基]氧基}甲基硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	6.55	570		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.49 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.25 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.13 - 4.01 (m, 4H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 4H), 1.30 - 1.15 (m, 12H), 0.93 (d, J=6.2 Hz, 6H), 0.81 (s, 6H)	16.3	1小时内 剩余80%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余77%
215	己基{3-[(己氧基)羰基]氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	7.22	570		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.65 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.47 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.56 (t, J=5.8 Hz, 2H), 4.07 (q, J=6.4 Hz, 4H), 3.73 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 1.64 - 1.44 (m, 4H), 1.34 - 1.14 (m, 12H), 0.97 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.87 - 0.76 (m, 6H)	2.14	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余88%
216	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-硫基-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基戊基碳酸酯	5.48	398		¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.39 (s, 1H), 7.52 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.45 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.68 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.29 - 1.14 (m, 4H), 0.96 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.85 - 0.76 (m, 3H)	45.9	1小时内 剩余91%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余1%

[0373]

217	{4-氧代-2-[(戊氧基)羰基]氧基}甲基)硫基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基戊基碳酸酯	6.13	542	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.65 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 4.56 (br t, J=5.2 Hz, 2H), 4.07 (q, J=6.0 Hz, 3H), 3.72 (br t, J=5.5 Hz, 2H), 3.62 - 3.38 (m, 3H), 1.68 - 1.43 (m, 4H), 1.33 - 1.12 (m, 8H), 1.02 - 0.90 (m, 6H), 0.82 (q, J=5.9 Hz, 6H)	53.2	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余5%
218	[4-氧代-3-[(戊氧基)羰基]氧基}甲基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基戊基碳酸酯	6.8	542	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.49 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J=3.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.25 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.13 - 3.98 (m, 4H), 3.64 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.35 (m, 1H), 1.62 - 1.42 (m, 4H), 1.32 - 1.10 (m, 8H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 6H), 0.86 - 0.73 (m, 6H)	6.5	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余74%
219	庚基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-硫基-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	6.07	426	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 12.40 (s, 1H), 7.52 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.39 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.58 - 4.29 (m, 2H), 4.06 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.9 Hz, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 1H), 1.53 (br s, 2H), 1.20 (br d, J=4.7 Hz, 8H), 0.97 (d, J=6.2 Hz, 6H), 0.83 (br dd, J=9.4, 12.2 Hz, 3H)	8.47	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余23%	1小时内 剩余21%
220	庚基{2-[(庚基氧基)羰基]氧基}甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	6.92	598	¹ H NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.49 (d, J=3.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J=3.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 4.25 (t, J=5.3 Hz, 2H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.64 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 1.54 (q, J=6.3 Hz, 4H), 1.30 - 1.13 (m, 16H), 0.93 (d, J=6.0 Hz, 6H), 0.80 (q, J=5.7 Hz, 6H)		1小时内 剩余77%	1小时内 剩余5%	1小时内 剩余55%
221	乙酸(2-{甲基[1-(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-硫基-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}乙氧基)羰基]氨基}苯基)甲酯	4.33	503	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (br s, 1 H) 7.19 - 7.49 (m, 4 H) 6.96 - 7.17 (m, 1 H) 6.49 - 6.67 (m, 1 H) 6.33 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 4.84 - 5.06 (m, 2 H) 3.99 - 4.35 (m, 2 H) 3.36 - 3.75 (m, 3 H) 3.08 (d, J=8.21 Hz, 3 H) 2.01 (s, 2 H) 1.92 - 1.96 (m, 1 H) 1.68 - 1.82 (m, 1 H) 1.49 - 1.63 (m, 2 H) 0.86 - 1.02 (m, 6 H)	25.4	1小时内 剩余67%	1小时内 剩余68%	1小时内 剩余94%
222	乙酸(2-{甲基[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-硫基-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氨基}苯基)甲酯	4.07	489	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.77 - 12.39 (m, 1 H) 6.80 - 7.79 (m, 5 H) 6.34 (br d, J=2.93 Hz, 1 H) 5.71 (d, J=5.86 Hz, 2 H) 4.56 - 5.13 (m, 2 H) 4.03 - 4.42 (m, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 2 H) 3.46 (dt, J=11.87, 6.08 Hz, 1 H) 3.24 - 3.40 (m, 32 H) 3.01 - 3.17 (m, 3 H) 1.83 - 2.00 (m, 3 H) 0.86 - 1.02 (m, 6 H)	20.5	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余22%
223	4-氧代-N-(丙-2-基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺	5	339	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.93 (s, 1 H) 10.67 - 11.03 (m, 1 H) 8.05 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.51 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.78 - 3.98 (m, 1 H) 3.70 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.51 (quin, J=6.01 Hz, 1 H) 1.19 (d, J=6.45 Hz, 6 H) 0.96 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	370	1小时内 剩余87%	1小时内 剩余70%	1小时内 剩余99%

[0374]	224	N-丁基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺	5.37	353	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.94 (s, 1 H) 10.87 (t, J=5.28 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.51 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.70 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.51 (quin, J=6.01 Hz, 1 H) 3.24 - 3.31 (m, 2 H) 1.43 - 1.57 (m, 2 H) 1.27 - 1.42 (m, 2 H) 0.96 (d, J=5.86 Hz, 6 H) 0.82 - 0.92 (m, 3 H)	126	1小时内 剩余83%	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余89%
	225	4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-N-丙基-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺	5	339	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.94 (s, 1 H) 10.88 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=4.10 Hz, 1 H) 4.51 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.65 - 3.76 (m, 2 H) 3.51 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 3.24 (td, J=6.74, 5.27 Hz, 2 H) 1.54 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 0.96 (d, J=5.86 Hz, 6 H) 0.88 - 0.94 (m, 3 H)	243	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余78%	1小时内 剩余99%
	226	N-(丁-2-基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺	5.25	353	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.93 (s, 1 H) 10.86 (br d, J=7.03 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.59 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.51 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.70 (t, J=5.86 Hz, 3 H) 3.51 (quin, J=6.01 Hz, 1 H) 1.52 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.15 (d, J=6.45 Hz, 3 H) 0.94 - 1.02 (m, 6 H) 0.88 (t, J=7.33 Hz, 3 H)	351	1小时内 剩余91%	1小时内 剩余83%	1小时内 剩余97%
	227	4-氧代-N-苯基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺	5.62	373	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.08 - 13.32 (m, 1 H) 8.18 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.53 - 7.62 (m, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 2 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 1 H) 6.69 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.55 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.73 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.53 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6 H)	16.7	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余99%
	228	N-苄基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺	5.38	387	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.95 (s, 1 H) 11.36 (br s, 1 H) 8.09 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.07 - 7.47 (m, 5 H) 6.62 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 4.51 (d, J=5.86 Hz, 4 H) 3.65 - 3.75 (m, 2 H) 3.44 - 3.57 (m, 1 H) 0.96 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	103	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余99%

[0375] 实例229:



[0377] N-叔丁基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺:向1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.050g,0.39mmole)于DMF(3mL)中的溶液中添加氢化钠于矿物油中的60%分散液(12mg,0.49mmole)。在气体逸出停止后,添加异氰酸叔丁酯(0.024mL,0.22mmole)。2小时后,在乙酸乙酯和H₂O之间分配反应。用H₂O洗涤有机层,然后用盐水洗涤合并的有机层。用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。在ISCO上纯化,用0至70%乙酸乙酯在己烷中洗脱。在RP HPLC Gilson上用方法B再纯化,用30至95%而不是5至95%洗脱。冻干的所需级分为N-叔丁基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺:(13.5mg,19.4%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d)δppmd)δppm 9.01-

9.49 (m, 1H) 7.68 (br s, 1H) 6.44 (br s, 1H) 4.25-4.65 (m, 3H) 3.86 (br d, $J=4.69\text{Hz}$, 2H) 3.53 (quin, $J=6.15\text{Hz}$, 1H) 1.36-1.51 (m, 6H) 1.05 (d, $J=5.86\text{Hz}$, 9H)。LC/MS方法A: $R_t=5.43$ 分钟, $(M+H)^+=353$ 。Caco-2 $P_{app}=264\text{nm/s}$, SGF=1小时内剩余98%, SIF=1小时内剩余76%, h血浆稳定性=1小时内剩余96%。

[0378] 类似于实例229制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS保留时间	$M+H^+$	LCMS方法	NMR	Caco-2 P_{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
230	4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羧酸乙酯	4.32	326		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.01 - 9.49 (m, 1 H) 7.68 (br s, 1 H) 6.44 (br s, 1 H) 4.25 - 4.65 (m, 4 H) 3.86 (br d, $J=4.69\text{Hz}$, 2 H) 3.53 (quin, $J=6.15\text{Hz}$, 1 H) 1.36 - 1.51 (m, 3 H) 1.05 (d, $J=5.86\text{Hz}$, 6 H)	4.56	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余33%	1小时内 剩余2%
231	丙-2-基4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羧酸酯	4.65	340		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.25 (br d, $J=2.93\text{Hz}$, 1 H) 7.66 (br s, 1 H) 6.42 (br s, 1 H) 5.24 (quin, $J=6.30\text{Hz}$, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 3.85 (br s, 2 H) 3.54 (quin, $J=6.15\text{Hz}$, 1 H) 1.44 (d, $J=6.45\text{Hz}$, 6 H) 0.88 - 1.20 (m, 6 H).	36.3	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余40%	1小时内 剩余0%
232	2-甲基丙基4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羧酸酯	5.05	354		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.27 (br s, 1 H) 7.68 (br d, $J=2.93\text{Hz}$, 1 H) 6.44 (br d, $J=1.76\text{Hz}$, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 4.22 (d, $J=6.45\text{Hz}$, 2 H) 3.85 (t, $J=5.27\text{Hz}$, 2 H) 3.54 (quin, $J=6.01\text{Hz}$, 1 H) 2.14 (dt, $J=13.33, 6.52\text{Hz}$, 1 H) 1.03 - 1.07 (m, 6 H) 1.02 (d, $J=6.45\text{Hz}$, 6 H)	2.56	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余3%	1小时内 剩余2%
233	4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羧酸甲酯	3.95	312		¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.02 - 9.54 (m, 1 H) 7.68 (br s, 1 H) 6.45 (br s, 1 H) 4.55 (br s, 2 H) 4.06 (s, 3 H) 3.85 (br s, 2 H) 3.53 (dt, $J=12.16, 5.93\text{Hz}$, 1 H) 1.04 (d, $J=6.45\text{Hz}$, 6 H)	3.14	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余70%	1小时内 剩余2%

[0379]

[0380]

234	3-氟苯基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	5.12	422	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.27 (br s, 1 H) 7.28 - 7.41 (m, 3 H) 6.87 - 7.03 (m, 2 H) 6.36 (s, 2 H) 6.31 (br s, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 3.85 (br t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.56 (dt, J=12.02, 6.30 Hz, 1 H) 0.94 - 1.19 (m, 6 H)	<3.30	1小时内 剩余34%	1小时内 剩余8%	1小时内 剩余2%
235	4-氟苯基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	5.1	422	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.25 (br s, 1 H) 7.30 (br s, 1 H) 6.99 - 7.18 (m, 4 H) 6.35 (s, 2 H) 6.30 (br s, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 3.86 (br t, J=4.69 Hz, 2 H) 3.56 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H) 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	<3.69	1小时内 剩余60%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余2%
236	4-甲基苯基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	5.3	418	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.23 (br s, 1 H) 7.31 (br d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.16 (d, J=8.21 Hz, 2 H) 7.01 (d, J=8.79 Hz, 2 H) 6.35 (s, 2 H) 6.29 (br s, 1 H) 4.45 - 4.61 (m, 2 H) 3.85 (br t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.56 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 1.02 - 1.16 (m, 6 H)	5.9	1小时内 剩余53%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余1%
237	3-甲基苯基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	5.27	418	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.25 (br s, 1 H) 7.32 (br d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.27 (m, J=1.17 Hz, 1 H) 7.06 (d, J=7.62 Hz, 1 H) 6.87 - 6.98 (m, 2 H) 6.35 (s, 2 H) 6.29 (br d, J=2.34 Hz, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 3.85 (br t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.56 (quin, J=6.01 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	7.23	1小时内 剩余74%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余1%
238	2-氟苯基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	5.05	422	¹ H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.24 (br s, 1 H) 7.32 (br s, 1 H) 7.07 - 7.24 (m, 4 H) 6.39 (s, 2 H) 6.31 (br s, 1 H) 4.54 (br s, 2 H) 3.86 (br t, J=4.98 Hz, 2 H) 3.36 - 3.69 (m, 1 H) 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	<3.39	1小时内 剩余13%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余1%
239	(({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(2-氟苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.22	435	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.86 - 12.29 (m, 1 H) 7.19 - 7.45 (m, 3 H) 7.09 (br s, 2 H) 6.35 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 5.58 - 6.04 (m, 2 H) 4.24 (br t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.65 (br t, J=4.98 Hz, 2 H) 3.45 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 0.94 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	117	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余85%
240	(({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(2-氯苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.33	451	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.06 (br s, 1 H) 7.15 - 7.61 (m, 5 H) 6.30 - 6.42 (m, 1 H) 5.65 - 6.04 (m, 2 H) 4.18 - 4.34 (m, 2 H) 3.57 - 3.77 (m, 2 H) 3.36 - 3.53 (m, 1 H) 3.01 - 3.14 (m, 3 H) 0.84 - 1.07 (m, 6 H)	154	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余83%
241	(({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.15	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.05 (br s, 1 H) 7.28 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 7.10 (br s, 2 H) 6.78 (br s, 2 H) 6.35 (d, J=2.34 Hz, 1 H) 5.68 - 5.87 (m, 2 H) 4.24 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.60 - 3.70 (m, 5 H) 3.45 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 0.94 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	105	1小时内 剩余57%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余100%

[0381]

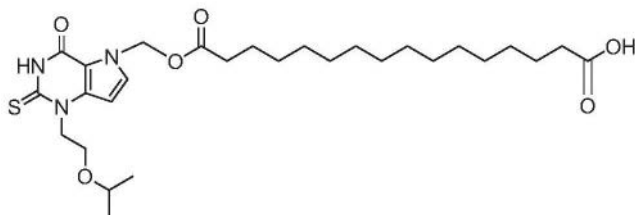
242	{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基-N-甲基-N-(2-甲基苯基)氨基甲酸酯	4.28	431		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.89 - 12.14 (m, 1 H) 7.26 (br d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.18 - 7.23 (m, 1 H) 7.08 - 7.17 (m, 3 H) 6.21 - 6.51 (m, 1 H) 5.73 (d, J=1.17 Hz, 2 H) 4.13 - 4.35 (m, 2 H) 3.55 - 3.79 (m, 2 H) 3.39 - 3.52 (m, 1 H) 3.04 - 3.13 (m, 3 H) 2.01 (s, 3 H) 0.83 - 1.04 (m, 6 H)	156	1小时内 剩余52%	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余81%
243	{2-[(甲基(2-甲基苯基)氨基甲酰基)氧基]甲基}硫基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-N-甲基-N-(2-甲基苯基)氨基甲酸酯	6.15	608		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.34 - 7.52 (m, 2 H) 7.01 - 7.32 (m, 8 H) 6.03 - 6.61 (m, 2 H) 5.71 (br d, J=11.14 Hz, 2 H) 4.13 - 4.31 (m, 2H) 3.55 - 3.73 (m, 2H) 3.36 - 3.53 (m, 1 H) 2.96 - 3.14 (m, 6 H) 1.78 - 2.19 (m, 6H) 0.84 - 0.99 (m, 6 H)	314	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余99%
244	[3-[(甲基(2-甲基苯基)氨基甲酰基)氧基]甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-N-甲基-N-(2-甲基苯基)氨基甲酸酯	6.15	608		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.43 - 7.68 (m, 2 H) 6.99 - 7.35 (m, 8H) 5.91 - 6.55 (m, 6 H) 5.73 (s, 1 H) 4.34 - 4.71 (m, 2 H) 3.60 - 3.84 (m, 2 H) 3.36 - 3.57 (m, 1 H) 2.95 - 3.14 (m, 6 H) 2.13 (br s, 6 H) - 1.03 (m, 6 H)	74.7	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余52%
245	{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基-N-甲基-N-(3-甲基苯基)氨基甲酸酯	4.37	431		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.04 (br s, 1 H) 7.28 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.06 - 7.18 (m, 1 H) 6.90 - 7.04 (m, 3 H) 6.35 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 5.80 (s, 2 H) 4.25 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.66 (t, J=5.57 Hz, 2 H) 3.45 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H) 3.16 (s, 3 H) 2.12 (s, 3 H) 0.94 (d, J=6.45 Hz, 6 H)	216	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余63%
246	{2-[(甲基(3-甲基苯基)氨基甲酰基)氧基]甲基}硫基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-N-甲基-N-(3-甲基苯基)氨基甲酸酯	6.15	609		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.46 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.07 - 7.22 (m, 3 H) 6.88 - 7.03 (m, 5 H) 6.45 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.25 (s, 2 H) 5.79 (s, 2 H) 4.25 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.64 (t, J=5.27 Hz, 2 H) 3.44 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H) 3.15 (d, J=9.38 Hz, 6 H) 2.01 - 2.22 (m, 6 H) 0.92 (d, J=6.45 Hz, 6 H)	217	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余99%
247	[3-[(甲基(3-甲基苯基)氨基甲酰基)氧基]甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-N-甲基-N-(3-甲基苯基)氨基甲酸酯	6.15	609		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.59 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.02 - 7.22 (m, 4 H) 6.92 (br d, J=4.10 Hz, 4 H) 6.42 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.34 (s, 2 H) 6.13 (s, 2 H) 4.56 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.73 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.49 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H) 3.14 (d, J=11.72 Hz, 6 H) 2.10 - 2.25 (m, 6 H) 0.93 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	39.9	1小时内 剩余64%	1小时内 剩余81%	1小时内 剩余31%
248	{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基-N-甲基-N-(4-甲基苯基)氨基甲酸酯	4.22	431		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.03 (br s, 1 H), 7.28 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.97 - 7.17 (m, 4 H), 6.29 - 6.42 (m, 1 H), 5.80 (s, 2 H), 4.24 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.65 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.38 - 3.51 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H), 0.94 (d, J=5.86 Hz, 6 H)	235	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余96%

[0382]

249	{2-[(4-氯苯基)(甲基)氨基甲酰基]氧基}甲基硫基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(2-氯苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	5.38	648	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.05 - 7.74 (m, 9 H) 6.09 - 6.55 (m, 3 H) 5.61 - 5.96 (m, 2 H) 4.07 - 4.37 (m, 2 H) 3.52 - 3.78 (m, 2 H) 3.37 - 3.52 (m, 1 H) 3.00 - 3.11 (m, 6 H) 0.83 - 0.98 (m, 6 H)	284	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余98%
250	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(2-氯苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	5.07	M+Na ⁺ = 473	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.27 (br s, 1 H) 7.39 - 7.58 (m, 3H) 7.26 - 7.38 (m, 2 H) 6.29 - 6.42 (m, 1 H) 5.98 - 6.25 (m, 2 H) 4.35 - 4.55 (m, 2 H) 3.64 - 3.77 (m, 2 H) 3.49 (dt, J=12.16, 5.93 Hz, 1 H) 2.99 - 3.09 (m, 3 H) 0.86 - 1.02 (m, 6 H)		1小时内 剩余99%	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余100%
251	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-甲基-N-(2-甲基苯基)氨基甲酸酯	5.05	431	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.29 (br s, 1 H) 7.43 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.04 - 7.28 (m, 4 H) 6.29 - 6.44 (m, 1 H) 6.19 (s, 1 H) 5.83 - 6.26 (m, 2 H) 4.35 - 4.54 (m, 2 H) 3.62 - 3.77 (m, 2 H) 3.49 (dq, J=12.02, 5.96 Hz, 1 H) 2.97 - 3.09 (m, 3 H) 1.85 - 2.15 (m, 3 H) 0.94 (d, J=5.86 Hz, 6 H)		1小时内 剩余99%	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余96%
252	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-甲基-N-(3-甲基苯基)氨基甲酸酯	5.12	431	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.38 (s, 1 H) 7.49 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.15 (t, J=7.62 Hz, 1 H) 6.97 (br d, J=8.21 Hz, 3 H) 6.29 - 6.42 (m, 1 H) 6.12 (s, 2 H) 4.45 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.63 - 3.75 (m, 2 H) 3.50 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 2.19 (s, 3 H) 0.95 (d, J=5.86 Hz, 6 H)		1小时内 剩余100%	1小时内 剩余80%	1小时内 剩余100%
253	{2-[(4-甲氧苯基)(甲基)氨基甲酰基]氧基}甲基硫基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(4-甲氧苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	5.03	640	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.45 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.10 (br s, 4 H) 6.80 (br s, 4 H) 6.45 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.24 (br s, 2 H) 5.79 (br d, J=7.03 Hz, 2 H) 4.23 (br t, J=5.28 Hz, 2 H) 3.58 - 3.75 (m, 8 H) 3.39 - 3.52 (m, 1 H) 3.14 (s, 3 H) 3.10 (s, 3 H) 0.93 (d, J=5.86 Hz, 6 H)				
254	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基N-(4-甲氧苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.13	447	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.05 (br s, 1 H) 7.28 (t, J=2.93 Hz, 1 H) 7.10 (br s, 2 H) 6.77 (br d, J=1.76 Hz, 2 H) 6.29 - 6.41 (m, 1 H) 5.80 (br d, J=8.21 Hz, 2 H) 4.12 - 4.37 (m, 2 H) 3.57 - 3.74 (m, 5 H) 3.45 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 0.94 (d, J=6.45 Hz, 6 H)	85.3	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余88%

[0383] 实例255:

[0384]



[0385] 向250mL的圆底烧瓶中加入己二酸(5g, 17.4mmole)、叔丁醇(43mL, 272mmole)、EDC(2.71g, 17.46mmole)和DMAP(2.13g, 17.46mmole)。在环境温度下溶解在30mL的CH₂Cl₂中。18小时后,在乙酸乙酯50mL和20mL的0.01N HCl之间分配。分离各层并用盐水洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。在40g硅胶柱上纯化,用0至100%乙酸乙酯在己烷中洗脱。真空合并所需级分,得到045b:(2.18g, 40%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.08-2.20 (m, 4H) 1.37-1.51 (m, 4H) 1.35 (s, 5H) 1.20 (s, 21H) 1.11-1.16 (m, 2H) 1.07 (s, 9H)。

[0386] 在室温下向MAM-6-386-045(0.50g, 1.6mmole)在DCM:H₂O(12:8mL)中的溶液添加NaHCO₃(0.53g, 6.3mmole),然后添加四丁基硫酸氢铵(0.054g, 0.16mmole)。冷却至0℃并搅拌15分钟。然后添加氯甲基氯硫酸盐(5.07mmole, 0.513mL)。在3天内缓慢升温至室温。在

CH_2Cl_2 和 H_2O 之间分配反应。分离各层并用2x20mL的 CH_2Cl_2 洗涤水层。产物存在一些溶解度问题。添加MeOH以帮助溶解,以及添加EtOAc和己烷。用盐水洗涤合并的有机层。用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。在ISCO上使用40g SiliaSep柱纯化,用0至100%EtOAc/己烷洗脱。将第一个斑点真空浓缩,得到047 (212mg, 36%), ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 5.69 (s, 2H) 2.11-2.43 (m, 4H) 1.51-1.75 (m, 4H) 1.43 (s, 9H) 1.13-1.35 (m, 20H)。

[0387] 向1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H, 3H, 4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮 (0.14g, 0.55mmole) 于DMF (3mL) 中的溶液中添加氢化钠于矿物油中的60%分散液 (33mg, 1.4mmole)。在气体逸出停止后, 添加在1mL的DMF中的mam-6-386-047 (0.135g, 0.592mmole)。24小时后, 将在乙酸乙酯 (40mL) 和 H_2O (20mL) 之间分配。分离各层并用20mL的乙酸乙酯洗涤水层。用2x20mL的 H_2O 洗涤合并的有机层, 然后用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。在40g硅胶柱上纯化, 用0至100%EtOAc在己烷中洗脱, 得到067 (0.10g, 30%)。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 9.52 (br s, 1H) 7.27 (d, $J=3.52\text{Hz}$, 1H) 6.22 (s, 3H) 4.52 (t, $J=5.57\text{Hz}$, 2H) 3.83 (t, $J=5.57\text{Hz}$, 2H) 3.54 (dq, $J=12.09, 6.13\text{Hz}$, 3H) 2.10-2.43 (m, 6H) 1.49-1.74 (m, 6H) 1.43 (s, 9H) 1.14-1.29 (m, 35H) 1.06 (d, $J=5.86\text{Hz}$, 7H)。LC/MS方法A-2: $R_t=7.95$ 分钟, $(\text{M}+\text{H})^+=609$, 纯度=90%。

[0388] 将TFA (0.94mmole, 0.63mL) 添加到MAM-6-386-067 (0.100g, 0.395mmole) 在 CH_2Cl_2 , 4mL中的溶液中。2小时后, 在 CH_2Cl_2 (40mL) 和20mL的 H_2O 之间分配。分离各层并用20mL的 CH_2Cl_2 洗涤水层。用1x20mL的 H_2O 洗涤合并的有机层, 然后用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。在40g硅胶柱上纯化, 用0至100%EtOAc在己烷中洗脱, 得到16-氧代-16-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H, 2H, 3H, 4H, 5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)十六烷酸: (29mg, 32%), ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 11.63-12.77 (m, 2H), 7.49 (d, $J=3.52\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=2.93\text{Hz}$, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.45 (t, $J=6.15\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J=6.15\text{Hz}$, 2H), 3.52 (dt, $J=12.16, 5.93\text{Hz}$, 1H), 2.25 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 2H), 2.14 (t, $J=7.33\text{Hz}$, 2H), 1.43 (br d, $J=3.52\text{Hz}$, 4H), 1.08-1.27 (m, 20H), 0.97 (d, $J=5.86\text{Hz}$, 6H)。LC/MS方法A: $R_t=6.33$ 分钟, $(\text{M}+\text{H})^+=552$, 纯度>95%。Caco-2 $P_{\text{app}}=27.2\text{nm/s}$, SGF=1小时内剩余95%, SIF=1小时内剩余2%, h血浆稳定性=1小时内剩余76%。

[0389] 类似于实例255制备的其它化合物:

[0390]

实例	名称	LCMS保留时间	M+H ⁺	LCMS方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
256	1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]16-丙-2-基十六烷二酸甲酯	7.52	595		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.34 (br s, 1 H) 7.49 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.14 (s, 2 H) 4.68 - 4.99 (m, 1 H) 4.45 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.52 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 2.15 - 2.29 (m, 4H) 1.44 (br dd, J=7.33, 2.05 Hz, 4 H) 1.06 - 1.26 (m, 26 H) 0.90 - 1.02 (m, 6 H)	2.5	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余9%	1小时内 剩余88%
257	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(4-甲氧基苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.85	447		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.34 (s, 1 H) 7.48 (br d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.09 (br s, 2 H) 6.61 - 6.93 (m, 2 H) 6.35 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.10 (br s, 2 H) 4.45 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.65 - 3.74 (m, 5 H) 3.45 - 3.57 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 0.96 (d, J=6.45 Hz, 6 H)				
258	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(2-氟苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.87	435		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.29 (br s, 1 H) 7.44 (br s, 1 H) 7.06 - 7.37 (m, 4 H) 6.35 (br s, 1 H) 6.03 - 6.22 (m, 2 H) 4.44 (br t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.43 - 3.58 (m, 1 H) 3.10 (s, 3 H) 0.96 (d, J=6.45 Hz, 6 H)				
259	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(3-氟苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.95	435		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.36 (s, 1 H) 7.51 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 7.26 - 7.39 (m, 1 H) 6.94 - 7.18 (m, 3 H) 6.36 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.45 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 1 H) 3.17 (s, 3 H) 0.92 - 1.00 (m, 6 H)				
260	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-(4-氟苯基)-N-甲基氨基甲酸酯	4.95	435		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.34 (s, 1 H) 7.48 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 7.23 (br s, 2 H) 7.06 - 7.17 (m, 2 H) 6.35 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.07 - 6.16 (m, 2 H) 4.44 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.45 - 3.56 (m, 1 H) 3.13 (s, 3 H) 0.90 - 1.04 (m, 6 H)				

[0391]

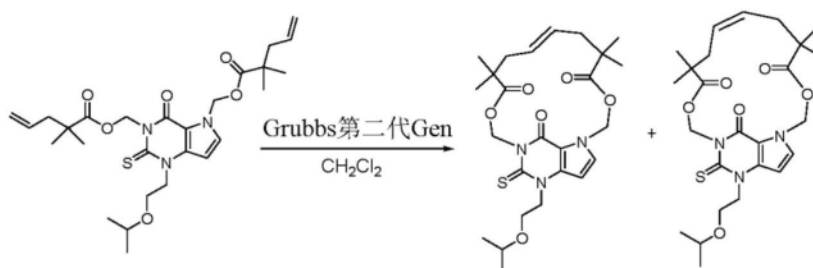
261	12-氧代-12-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)十二烷酸	5.3	496	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.75 - 12.65 (m, 2 H) 7.49 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.37 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.14 (s, 2 H) 4.45 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.52 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 2.25 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 2.14 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.36 - 1.51 (m, 4 H) 1.06 - 1.22 (m, 12 H) 0.97 (d, J=6.45 Hz, 6 H)	117	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余94%
262	1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基12-丙-2-基十二烷二酸酯	6.53	538	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.34 (br s, 1 H) 7.49 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.36 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.14 (s, 2 H) 4.68 - 4.99 (m, 1 H) 4.45 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.68 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.52 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 2.15 - 2.29 (m, 4 H) 1.44 (br dd, J=7.33, 2.05 Hz, 4 H) 1.06 - 1.26 (m, 18 H) 0.90 - 1.02 (m, 6 H)	<2.14	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余41%
263	13-氧代-13-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)十三烷酸	5.5	510	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.36 (br d, J=1.17 Hz, 2 H) 7.50 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.45 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.61 - 3.80 (m, 2 H) 3.52 (quin, J=6.15 Hz, 1 H) 2.26 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 2.15 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.37 - 1.57 (m, 4 H) 1.09 - 1.27 (m, 14 H) 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6 H)				
264	15-氧代-15-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)十五烷酸	5.98	539	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.36 (br s, 2 H) 7.50 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.45 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.52 (dt, J=12.02, 6.30 Hz, 1 H) 2.26 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.15 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.44 (br d, J=4.10 Hz, 4 H) 1.17 (br d, J=18.76 Hz, 18 H) 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6 H)				
265	1-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基15-丙-2-基十五烷二酸酯	7.1	581	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.37 (s, 1 H) 7.50 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.38 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.77 - 4.90 (m, 1 H) 4.45 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.59 - 3.74 (m, 2 H) 3.52 (quin, J=6.01 Hz, 1 H) 2.26 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 2.20 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.45 (br dd, J=7.03, 2.34 Hz, 4 H) 1.10 - 1.24 (m, 24 H) 0.94 - 1.00 (m, 6 H)				
266	18-氧代-18-({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)十八烷酸	5.79 方法: 40-95% ACN	581	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.01 - 12.68 (m, 1 H) 7.50 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.37 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 6.15 (s, 2 H) 4.45 (t, J=5.86 Hz, 2 H) 3.69 (t, J=6.15 Hz, 2 H) 3.46 - 3.58 (m, 1 H) 2.22 - 2.30 (m, 2 H) 2.15 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 1.44 (br d, J=4.10 Hz, 4 H) 1.07 - 1.28 (m, 24 H) 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6 H)				

[0392]

267	18-[[2-((17-羧基十七酰基)氧基)甲基]硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基]-18-氧代十八烷酸	7.97 方法: 40-95% CAN	907		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.45 (d, J=2.93 Hz, 1 H) 6.47 (d, J=3.52 Hz, 1 H) 6.27 (s, 2 H) 5.79 (s, 2 H) 4.22 (br t, J=4.98 Hz, 2 H) 3.64 (br t, J=5.27 Hz, 2 H) 2.03 - 2.35 (m, 8 H) 1.36 - 1.57 (m, 9 H) 1.03 - 1.31 (m, 48 H) 0.94 (d, J=6.45 Hz, 6 H) 0.77 - 0.87 (m, 2 H).				
268	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基 2,2-二甲基戊-4-烯酸酯								
269	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 2,2-二甲基戊-4-烯酸酯								
270	{3-[[2,2-二甲基-4-烯酰基]氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基 2,2-二甲基戊-4-烯酸酯								
271	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基}甲基 2,2-二甲基戊-4-烯酸酯								
272	{5-[[2,2-二甲基-4-烯酰基]氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基 2,2-二甲基戊-4-烯酸酯								

[0393] 实例273和274:

[0394]



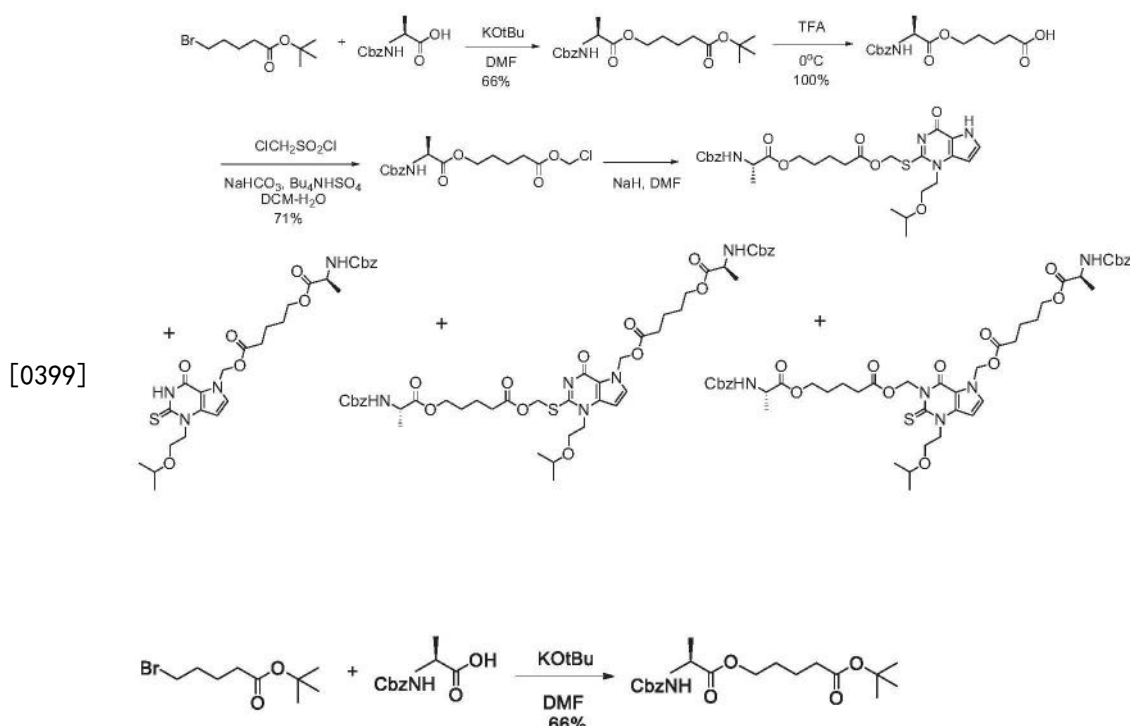
[0395] 将二烯 (60mg, 0.112mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液用N₂脱气10分钟,随后快速添加Grubbs第二代Gen (48mg, 0.056mmol) 并脱气15分钟。将混合物在40℃加热24小时。将反应物浓缩并将粗产物混合物通过PLC纯化两次,用20%EtOAc/己烷洗脱,得到两种纯异构体产物,为白色固体。实例273 (28mg, 50%), 实例274 (16mg, 28%)。¹H NMR (300MHz, 氯仿-d) δ 7.23 (d, J=2.93Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 6.20 (d, J=2.93Hz, 1H), 6.07 (br s, 2H), 5.16-5.33 (m, 1H), 4.74-4.92 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 2H), 3.88 (t, J=5.57Hz, 2H), 3.48-3.59 (m, 1H), 2.07-2.35 (m, 4H), 1.19-1.29 (m, 6H), 1.08-1.19 (m, 6H), 1.04 (d, J=6.45Hz, 6H)。LC/MS方法A: R_t=6.48分钟, (M+H)⁺=507, 纯度>95%。

[0396] 通过实例273和274的方法制备的其它化合物:

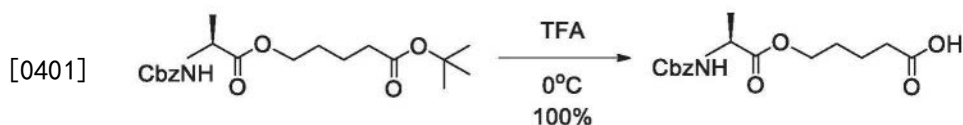
[0397]

实例	名称	LCMS保留时间	M+H ⁺	LCMS方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
275	(10Z)-8,8,13,13-四甲基-22-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-6,15-二氧杂-17-硫代-4,19,22-三氮杂三环[16.3.1.0 ^{4,21}]二十六碳-1(21),2,10,18-四烯-7,14,20-三酮								
276	(10E)-8,8,13,13-四甲基-22-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-6,15-二氧杂-17-硫代-4,19,22-三氮杂三环[16.3.1.0 ^{4,21}]二十六碳-1(21),2,10,18-四烯-7,14,20-三酮								

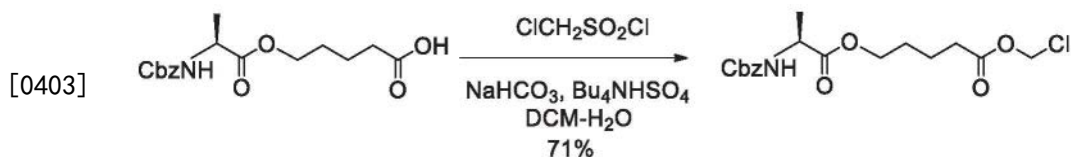
[0398] 实例277至280:



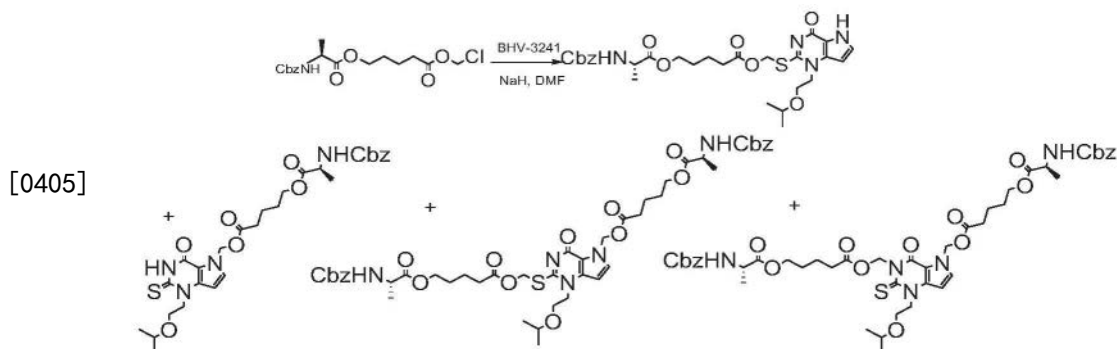
[0400] (S)-6-((2-((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)氧基)戊酸叔丁酯。向(S)-2-((苄氧基)羰基)氨基)丙酸(1g, 4.48mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(0.55g, 4.93mmol)并将混合物在室温搅拌10分钟。添加6-溴戊酸叔丁酯(1.17g, 4.93mmol), 将反应混合物在65℃加热6小时。冷却至室温后, 将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的萃取物干燥(Na₂SO₄), 过滤并通过用20%EtOAc/己烷洗脱的硅胶色谱法纯化, 得到产物, 为白色固体(1.24g, 66%)。



[0402] (S)-6-((2-((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)氧基)戊酸。在0℃下向(S)-6-((2-((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)氧基)戊酸叔丁酯(1.24g, 3.26mmol)中添加三氟乙酸(5mL)。将溶液在0℃下保持搅拌2小时并浓缩, 得到0.95g的粗产物, 为稠油状物。



[0404] (S)-氯甲基6-((2-((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)氧基)戊酸酯。向(S)-6-((2-((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)氧基)戊酸(0.85g, 2.64mmol)在二氯甲烷(8mL)和水(8mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(0.89g, 10.6mmol)和Bu₄H₂SO₄(90mg, 0.264mmol), 然后逐滴添加氯甲基氯磺酸盐(650mg, 3.93mmol)。将混合物搅拌20小时, 用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(50mL)萃取。分离有机层并用水(25mL)洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。将产物混合物通过用20%EtOAc/己烷洗脱的硅胶色谱法纯化, 得到产物, 为白色固体(500mg, 51%)。



[0406] 将BHV-3241, 1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(100mg, 0.395mmol)在DMF(2mL)中的悬浮液在N₂下用氢化钠(60%在矿物油中, 25.3mg, 0.632mmol)处理并搅拌30分钟。通过注射器添加(S)-6-((2-((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)氧基)戊酸氯甲酯(234mg, 0.632mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液, 将混合物搅拌18小时。将反应用几滴饱和NH₄Cl淬灭, 用注射器式过滤器(45μm)过滤并将粗产物混合物通过RP-HPLC(方法B)纯化以得到作为白色固体的与其它异构体分离的纯产物(25mg, 11%)。

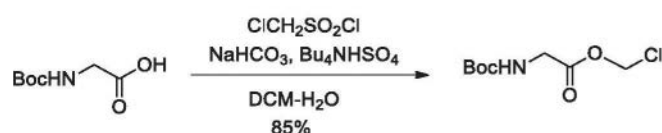
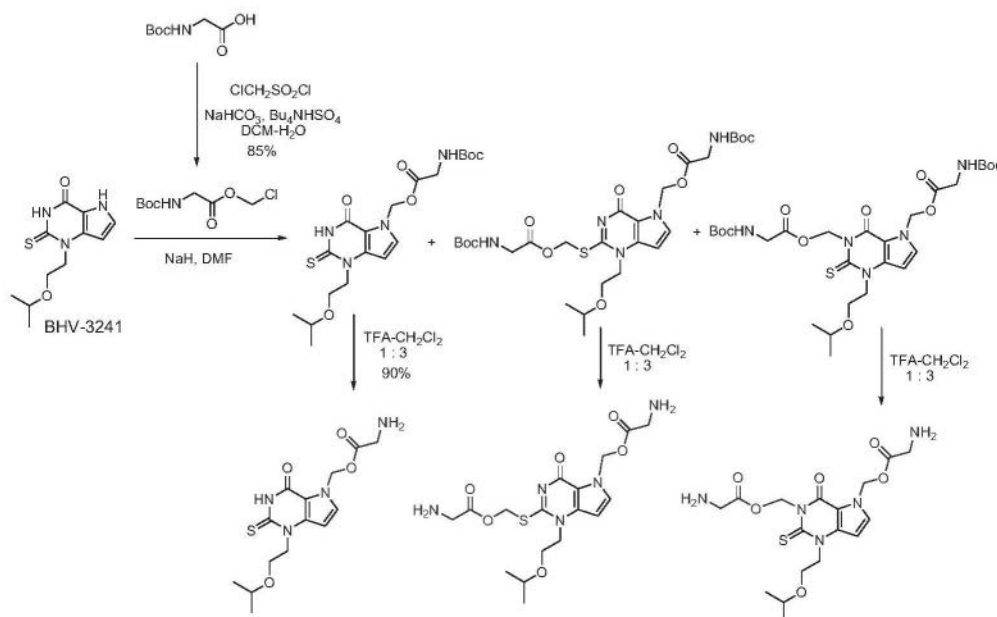
[0407] 类似于实例S277至280制备的其它化合物:

[0408]

实例	名称	LCMS保留时间	M+H ⁺	LCMS方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
281	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-[[叔丁氧基]羰基]氨基}乙酸酯					117	90% @ 1小时	28% @ 1小时	0% @ 1小时
282	[(5-[(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙酰基]氧基)甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基]甲基2-[[叔丁氧基]羰基]氨基}乙酸酯								
283	(3-[(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)乙酰基]氧基)甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基2-[[叔丁氧基]羰基]氨基}乙酸酯					57.8	82% @ 1小时	1% @ 1小时	26% @ 1小时
284	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-氨基乙酸酯					15.5	100% @ 1小时	6% @ 1小时	0% @ 1小时

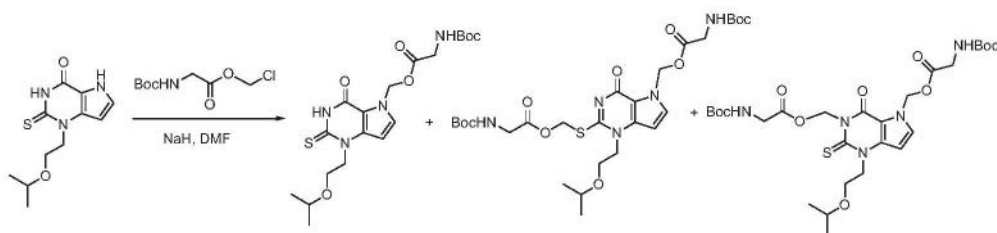
[0409] 实例285至288:

[0410]



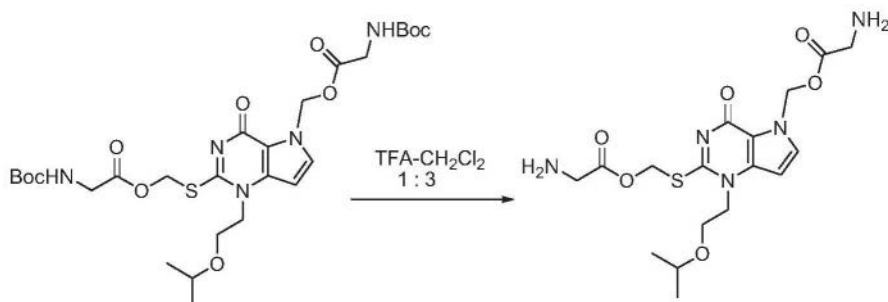
[0411] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸氯甲酯。向2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸(1.75g, 10mmol)在二氯甲烷(20mL)和水(20mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(3.36g, 40mmol)和Bu₄HSO₄(340mg, 1mmol),然后逐滴添加氯甲基氯磺酸盐(1.2mL, 12mmol)。将混合物搅拌20小时,用水(30mL)稀释并用二氯甲烷(50mL)萃取。分离有机层并用水(25mL)洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发。将产物混合物通过用30%EtOAc/己烷洗脱的硅胶色谱法纯化,得到产物,为白色固体(1.9g, 85%)。

[0412]



[0413] 1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮,通过与实例2相同的程序,以250mg规模通过方法B纯化,为白色固体。

[0414]



[0415] 向 (20mg, 0.032mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (0.55mL)。搅拌30分钟后,通过LC-MS监测反应混合物完成。将溶液浓缩并将残余物通过RP-HPLC (方法B) 纯化以得到呈白色固体的纯产物 (10mg, 59%)。

[0416] 类似于实例285至288制备的其它化合物:

实例	名称	LCMS保留时间	M+H ⁺	LCMS方法	NMR	Caco-2 P _{app} (nm/s)	SGF	SIF	人血浆稳定性
289	双(三氟乙酸){3-({[(2S)-2-氨基丙酰基]氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2S)-2-氨基丙酸酯					<3.66	100% @ 1小时	97% @ 1小时	39% @ 1小时
290	三氟乙酸 {5-(羟甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基]甲基(2S)-2-氨基丙酸酯					不稳定的	98% @ 1小时	10% @ 1小时	
291	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}丙酸酯					219	66% @ 1小时	30% @ 1小时	0% @ 1小时

[0417]

[0418]

292	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-氨基丙酸酯					<10.6	99% @ 1小时	7% @ 1小时	20% @ 1小时
293	双(三氟乙酸){3-([[(2R)-2-氨基丙酰基]氧基]甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-氨基丙酸酯					<10.6	100% @ 1小时	29% @ 1小时	25% @ 1小时
294	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基-3-甲基丁酸酯					268	98% @ 1小时	3% @ 1小时	98% @ 1小时
295	{[5-([[(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基]-3-甲基丁酰]氧基]甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基}甲基(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基-3-甲基丁酸酯					170	58% @ 1小时	0% @ 1小时	81% @ 1小时
296	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯					11.8	97% @ 1小时	43% @ 1小时	12% @ 1小时
297	双(三氟乙酸){3-([[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰]氧基]甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-氨基-3-甲基丁酸酯					4.62	100% @ 1小时	6% @ 1小时	6% @ 1小时
298	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基-3-甲基丁酸酯					335	99% @ 1小时	59% @ 1小时	99% @ 1小时
299	{[5-([[(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基]-3-甲基丁酰]氧基]甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基}甲基(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基-3-甲基丁酸酯					158	54% @ 1小时	27% @ 1小时	94% @ 1小时
300	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯					129	100% @ 1小时	70% @ 1小时	2% @ 1小时
301	双(三氟乙酸){3-([[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰]氧基]甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯					17.2	97% @ 1小时	10% @ 1小时	5% @ 1小时
302	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基-3-苯丙酸酯					44.8	97% @ 1小时	5% @ 1小时	67% @ 1小时

[0419]

303	{[5-({[(2S)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯基丙酰基)氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基)甲基(2S)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯丙酸酯					55.6	46% @ 1小时	1% @ 1小时	28% @ 1小时
304	[3-({[(2S)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯基丙酰基)氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2S)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯丙酸酯					3.4	44% @ 1小时	67% @ 1小时	99% @ 1小时
305	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2R)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯丙酸酯					38.4	73% @ 1小时	1% @ 1小时	39% @ 1小时
306	{[5-({[(2R)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯基丙酰基)氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基)甲基(2R)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯丙酸酯					38	41% @ 1小时	1% @ 1小时	72% @ 1小时
307	[3-({[(2R)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯基丙酰基)氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2R)-2-({[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯丙酸酯					3.34	26% @ 1小时	43% @ 1小时	99% @ 1小时
308	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2S)-2-氨基-3-苯丙酸酯					<3.64	97% @ 1小时	44% @ 1小时	2.5% @ 1小时
309	双(三氟乙酸){[5-({[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰基]氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基)甲基(2S)-2-氨基-3-苯丙酸酯					<1.23	98% @ 1小时	86% @ 1小时	5% @ 1小时
310	三氟乙酸{[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基)甲基(2S)-2-氨基-3-苯丙酸酯						99% @ 1小时	32% @ 1小时	4% @ 1小时
311	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基(2R)-2-氨基-3-苯丙酸酯					54.4	98% @ 1小时	7% @ 1小时	4% @ 1小时
312	双(三氟乙酸){[5-({[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]氧基]甲基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫基)甲基(2R)-2-氨基-3-苯丙酸酯					>0.994	99% @ 1小时	29% @ 1小时	24% @ 1小时

[0420]

313	双(三氟乙酸){3-([{(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-氨基-3-苯丙酸酯					4.9	88% @ 1小时	51% @ 1小时	99% @ 1小时
314	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酸酯								
315	{5-([{(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酸酯					141	78% @ 1小时	5% @ 1小时	7% @ 1小时
316	[3-([{(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酸酯					76	99% @ 1小时	6% @ 1小时	37% @ 1小时
317	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酸酯					0.93	56% @ 1小时	30% @ 1小时	99% @ 1小时
318	{5-([{(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酸酯					254	81% @ 1小时	2% @ 1小时	85% @ 1小时
319	[3-([{(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-2-([叔丁氧基]羰基)氨基}-4-甲基戊酸酯					105	34% @ 1小时	0% @ 1小时	42% @ 1小时
320	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<2.59	48% @ 1小时	42% @ 1小时	98% @ 1小时
321	双(三氟乙酸){5-([{(2S)-2-氨基-4-甲基戊酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基}甲基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<3.65	92% @ 1小时	2% @ 1小时	1% @ 1小时
322	双(三氟乙酸){3-([{(2S)-2-氨基-4-甲基戊酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<1.06	56% @ 1小时	61% @ 1小时	64% @ 1小时

[0421]

323	三氟乙酸[3-(羟甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基]甲基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<3.55	95% @ 1 小时	52% @ 1 小时	12% @ 1 小时
324	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基}甲基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯						98% @ 1 小时	24% @ 1 小时	1% @ 1 小时
325	双(三氟乙酸){5-[(2R)-2-氨基-4-甲基戊酰基]氧基}甲基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-2-基}硫基}甲基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					9.08	99% @ 1 小时	3% @ 1 小时	1% @ 1 小时
326	双(三氟乙酸){3-[(2R)-2-氨基-4-甲基戊酰基]氧基}甲基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基}甲基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<3.38	97% @ 1 小时	9% @ 1 小时	17% @ 1 小时
327	三氟乙酸[3-(羟甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基]甲基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<10.3	100% @ 1 小时	49% @ 1 小时	21% @ 1 小时
328	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基}甲基-5-[(2-{[(叔丁氧基)羰基]氧基}乙酰基)氧基]戊酸酯						97% @ 1 小时	6% @ 1 小时	11% @ 1 小时
329	{5-[(5-{(2-{[(叔丁氧基)羰基]氧基}乙酰基)氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-2-基}硫基)甲基-5-[(2-{[(叔丁氧基)羰基]氧基}乙酰基)氧基]戊酸酯					59.6	95% @ 1 小时	35% @ 1 小时	1% @ 1 小时
330	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基}甲基-5-[(2-氨基乙酰基)氧基]戊酸酯					6.41	84% @ 1 小时	7% @ 1 小时	2% @ 1 小时
331	双(三氟乙酸){5-[(5-{(2-氨基乙酰基)氧基}戊酰基)氧基]甲基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-2-基}硫基}甲基-5-[(2-氨基乙酰基)氧基]戊酸酯					36.8	93% @ 1 小时	1% @ 1 小时	1% @ 1 小时
332	双(三氟乙酸){3-[(5-{(2-氨基乙酰基)氧基}戊酰基)氧基]甲基-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基}甲基-5-[(2-氨基乙酰基)氧基]戊酸酯					<0.73	91% @ 1 小时	4% @ 1 小时	4% @ 1 小时
333	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]噻吩-5-基}甲基-5-[(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氧基}-3-甲基丁酰基]氧基}戊酸酯					<0.72	98% @ 1 小时	4% @ 1 小时	5% @ 1 小时

[0422]

334	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-5-[[[(2S)-2-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-3-苯基丙酰基]氧基]戊酸酯]					62.6	90	2	1小时内 剩余58%
335	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-5-[[[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基]戊酸酯]					33.2	99	9	1小时内 剩余3%
336	2-[(羟甲基)硫基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮					18.2	93	6	1小时内 剩余73%
337	双(三氟乙酸){3-[[[(5-[[[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基]戊酰基]氧基]甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基-5-[[[(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基]戊酸酯]					-	98	30	1小时内 剩余60%
338	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-5-[[[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基]戊酸酯]						99	3	1小时内 剩余4%
339	双(三氟乙酸){3-[[[(5-[[[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基]戊酰基]氧基]甲基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基-5-[[[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基]戊酸酯]					38.6	99	72	1小时内 剩余44%
340	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-5-[[[(2S)-2-氨基-3-苯基丙酰基]氧基]戊酸酯]					6.44	100	99	1小时内 剩余4%
341	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-5-[[[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]氧基]戊酸酯]					2.59	99	33	1小时内 剩余1%
342	5-氧代-5-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]戊基(2S)-2-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-甲基戊酸酯]								
343	5-[[2-[[[(5-[[[(2S)-2-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-甲基戊酰基]氧基]戊酰基]氧基]甲基]硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基]-5-氧代戊基(2S)-2-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]-4-甲基戊酸酯]					46.7	1小时内 剩余82%	1小时内 剩余29%	1小时内 剩余1%

[0423]

344	5-[(3-{[(5-{[(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酰基]氧基}戊酰基]氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)-5-氧代戊基(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酸酯					24.6	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余26%	1小时内 剩余28%
345	三氟乙酸5-氧代-5-(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)戊基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<0.662	1小时内 剩余71%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余77%
346	双(三氟乙酸)5-[2-{[(5-{[(2S)-2-氨基-4-甲基戊酰基]氧基}戊酰基]氧基}甲基)硫基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)-5-氧代戊基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<0.623	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余7%	1小时内 剩余98%
347	5-氧代-5-(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)戊基(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酸酯					10.6	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余4%	1小时内 剩余16%
348	5-[2-{[(5-{[(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酰基]氧基}戊酰基]氧基}甲基)硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)-5-氧代戊基(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酸酯					<0.965	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余20%	1小时内 剩余33%
349	5-[(3-{[(5-{[(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酰基]氧基}戊酰基]氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)-5-氧代戊基(2R)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基戊酸酯					49.9	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余8%	1小时内 剩余6%
350	三氟乙酸5-氧代-5-(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)戊基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					0.782	1小时内 剩余29%	1小时内 剩余52%	1小时内 剩余44%
351	双(三氟乙酸)5-[2-{[(5-{[(2R)-2-氨基-4-甲基戊酰基]氧基}戊酰基]氧基}甲基)硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基)-5-氧代戊基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯						1小时内 剩余69%	1小时内 剩余14%	1小时内 剩余99%
352	[4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲基5-{[(2S)-2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-(甲基硫基)丁酰基]氧基}戊酸酯					20.3	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余9%	1小时内 剩余9%

[0424]

353	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基5-[(2S)-2-氨基-4-(甲基硫基)丁酰]氧基}戊酸酯					5.49	1小时内 剩余33%	1小时内 剩余66%	1小时内 剩余3%
354	三氟乙酸2-(2-氨基乙氧基)乙基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯						1小时内 剩余99%	1小时内 剩余3%	1小时内 剩余1%
355	4-氧代-4-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]丁基(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-甲基丁酸酯					21.6	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余43%
356	三氟乙酸4-氧代-4-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]丁基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯					113	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余25%	1小时内 剩余5%
357	4-[(2-[(4-[(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-甲基丁酰基]氧基}丁酰基)氧基]甲基]硫基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基]甲氧基}-4-氧代丁基(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-甲基丁酸酯					15	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余14%	1小时内 剩余5%
358	双(三氟乙酸)4-[(5-[(4-(D-缬氨酰基)氧基)丁酰基]氧基]甲基)-1-(2-异丙氧基乙基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基]硫代]甲氧基}-4-氧代丁基D-缬氨酸					17.8	1小时内 剩余80%	48	1小时内 剩余12%
359	(((1-(2-异丙氧基乙基)-4-氧代-2-硫酮基-1,4-二氢-3H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3,5(2H)-二基)双(亚甲基)双(4-氧代丁基-4,1-二基)(2R,2R)-双(2-[(叔丁氧基)羰基]氨基)-3-甲基丁酸酯)					<2.97	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余41%	1小时内 剩余8%
360	双(三氟乙酸)4-[(3-[(4-[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰基]氧基}丁酰基)氧基]甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]-4-氧代丁基(2R)-2-氨基-3-甲基丁酸酯					<6.28	1小时内 剩余46%	1小时内 剩余56%	1小时内 剩余3%
361	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基4-[(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-3-苯基丙酰基]氧基}丁酸酯					<3.10	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余9%	1小时内 剩余8%
362	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基4-[(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基]氧基}丁酸					51.2	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余3%

[0425]

363	[(5-{{(4-{{(2R)-2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}-3-苯基丙酰基}氧基)丁酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-酰氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基-4-{{(2R)-2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}-3-苯基丙酰基}氧基}丁酸酯					16.3	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余18%	1小时内 剩余42%
364	双(三氟乙酸)[(5-{{(4-{{(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基}氧基)丁酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基}甲基-4-{{(2R)-2-氨基-3-苯基丙酰基}氧基}丁酸酯					2.77	1小时内 剩余47%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余31%
365	(3-{{(4-{{(2R)-2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}-3-苯基丙酰基}氧基)丁酰基}氧基}甲基)-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基-4-{{(2R)-2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}-3-苯基丙酰基}氧基}丁酸酯					<2.63	1小时内 剩余85%	1小时内 剩余5%	1小时内 剩余11%
366	三氟乙酸3-氧代-3-{{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)丙(2R)-2-氨基-4-(甲基硫基)丁酸酯					<7.6	1小时内 剩余76%	1小时内 剩余2%	1小时内 剩余74%
367	三氟乙酸3-氧代-3-{{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)丙基(2S)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					<1.08	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余0%	1小时内 剩余1%
368	三氟乙酸3-氧代-3-{{(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)丙基(2R)-2-氨基-4-甲基戊酸酯					1.2	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余1%
369	2-{{(2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}乙氧基)乙氧基)羰基}氧基}甲基)硫基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮					<1.07	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余1%
370	5-{{(2-[2-(2-{{(叔丁氧基)羰基}氨基}乙氧基)乙氧基)羰基}氧基}甲基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	516			H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 10.68 (br s, 1 H), 7.55 (t, J=3.13 Hz, 1 H), 6.28 - 6.42 (m, 1 H), 6.04 (s, 2 H), 4.38 - 4.49 (m, 2 H), 4.23 - 4.41 (m, 2 H), 3.70 - 3.83 (m, 2 H), 3.65 - 3.70 (m, 2 H), 3.45 - 3.65 (m, 3 H), 3.28 (br s, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 0.91 - 1.16 (m, 6 H).	15.4	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余35%	1小时内 剩余1%
371	三氟乙酸2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基碳酸酯	416			1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 10.68 (br s, 1 H), 8.11 (br s, 2 H), 7.15 - 7.34 (m, 2 H), 6.26 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 4.51 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.23 - 4.41 (m, 2 H), 3.65 - 3.93 (m, 6 H), 3.45 - 3.65 (m, 1 H), 3.22 (br s, 2 H), 1.07 (d, J=6.45 Hz, 6 H).				

[0426]

372	N-[2-(2-((4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲氧基)羰基)氨基}乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	560		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.55 (br s, 1 H), 7.28 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.15 - 6.34 (m, 3 H), 4.52 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.21 - 4.35 (m, 2 H), 3.83 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.64 - 3.76 (m, 2 H), 3.41 - 3.64 (m, 8 H), 3.28 (br s, 2 H), 1.42 (s, 9 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	117	1小时内 剩余85%	1小时内 剩余60%	1小时内 剩余0%
373	三氟乙酸(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲基 N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]氨基甲酸酯	459		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.78 (s, 1 H), 7.97 (br s, 2 H), 7.31 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.24 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.19 (s, 2 H), 4.50 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.28 (dt, J=3.81, 2.20 Hz, 2 H), 3.44 - 3.83 (m, 11 H), 3.22 (br s, 2 H), 1.05 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	1.23	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余72%	1小时内 剩余68%
374	三氟乙酸(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基)硫基)甲基 N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]氨基甲酸酯	515		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.64 (br s, 1 H), 7.36 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.13 - 6.28 (m, 3 H), 5.56 (br s, 1 H), 4.52 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.82 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.39 - 3.64 (m, 5 H), 3.11 - 3.39 (m, 4 H), 1.42 (s, 9 H), 0.96 - 1.18 (m, 6 H).	90.6	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余82%
375	N-[2-(2-((1-(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙氧基)羰基)氨基}乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	415		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 7.33 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.20 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.09 (s, 2 H), 4.49 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.79 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.40 - 3.69 (m, 5 H), 3.29 (t, J=4.69 Hz, 2 H), 3.09 (t, J=4.69 Hz, 2 H), 1.04 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	<1.75	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余99%
376	N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-甲酰胺; 三氟乙酸	415		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 11.85 (br s, 1 H), 8.20 (brs, 2 H), 7.10 - 7.20 (m, 1 H), 6.08 - 6.20 (m, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 4.22 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.59 - 3.88 (m, 5 H), 3.44 - 3.59 (m, 2 H), 3.25 - 3.44 (m, 2 H), 2.96 - 3.24 (m, 2 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).		1小时内 剩余98%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余95%
377	(2R)-2-((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-甲基-N-[2-[2-(2-((4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)甲氧基)羰基)氨基}乙氧基)乙基]丁酰胺	528		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.99 (br s, 1 H), 8.15 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.18 (brs, 1 H), 4.57 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.85 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.46 - 3.72 (m, 7 H), 3.38 - 3.40 (m, 2 H), 1.50 (s, 9 H), 1.05 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	83	11	1小时内 剩余8%	
378	N-[(1R)-2-甲基-1-((2-[2-(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-羰基)氨基}乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯	385		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 12.00 (br s, 1 H), 11.03 (t, J=4.40 Hz, 1 H), 8.24 (br s, 3 H), 8.09 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.29 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 4.33 (t, J=5.28 Hz, 2 H), 3.58 - 3.91 (m, 8 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 3.22 - 3.31 (m, 2 H), 1.01 (d, J=5.86 Hz, 7 H).	0.903	96	96	1小时内 剩余93%

[0427]

379	N-(2-[2-(甲基({(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲氧基)羰基)氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯		659		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 9.68 (br s, 1 H), 7.29 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.15 - 6.33 (m, 3 H), 4.53 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 4.22 - 4.37 (m, 2 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 3.83 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.64 - 3.76 (m, 2 H), 3.26 - 3.64 (m, 9 H), 1.93 - 2.21 (m, 1 H), 1.43 (s, 9 H), 0.99 - 1.14 (m, 6 H), 0.72 - 0.99 (m, 6 H).	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余69%	1小时内 剩余0%
380	三氟乙酸(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯		584		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 12.02 (s, 1 H), 11.00 (br s, 1 H), 8.16 (s, J=3.52 Hz, 1 H), 7.57 (br s, 1 H), 6.42 (d, J=4.10 Hz, 1 H), 5.38 (d, J=9.96 Hz, 1 H), 4.44 - 4.71 (m, 2 H), 4.04 - 4.31 (m, 2 H), 3.86 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.41 - 3.80 (m, 5 H), 3.22 - 3.41 (m, 1 H), 2.93 (br s, 2 H), 1.91 (dt, J=8.65, 6.52 Hz, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 1.05 (d, J=5.86 Hz, 6 H), 0.76 - 1.00 (m, 6 H).	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余85%
381	N-{2-[2-({(2-(叔丁氧基)羰基)氨基)乙氧基)乙基](甲基)氨基甲酸酯}氧基)甲基}硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基)氨基)乙氧基)乙基}氨基甲酸叔丁酯		529		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 12.58 - 12.78 (m, 1 H), 9.90 (br s, 1 H), 7.43 (t, J=2.64 Hz, 1 H), 6.12 - 6.33 (m, 1 H), 5.96 (d, J=7.62 Hz, 2 H), 4.31 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.72 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.27 - 3.60 (m, 7 H), 3.05 - 3.25 (m, 2 H), 2.90 (d, J=17.58 Hz, 3 H), 1.35 (d, J=2.34 Hz, 9 H), 0.98 (d, J=6.45 Hz, 6 H).	1小时内 剩余82%	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余97%
382	双(三氟乙酸)(2-({(2-(2-氨基乙氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸酯}氧基)甲基)硫基}-4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-N-甲基氨基甲酸酯		429		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 12.29 (br s, 1 H), 8.23 (br s, 2 H), 7.39 - 7.41 (m, 1 H), 6.28 - 6.30 (m, 1 H), 5.82 - 5.90 (m, 3 H), 4.34 (t, J=4.98 Hz, 2 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 3.26 - 3.60 (m, 7 H), 3.10 - 3.23 (m, 2 H), 2.73 - 2.98 (m, 3 H), 1.03 (d, J=6.45 Hz, 6 H).	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余98%
383	(2R)-2-({(叔丁氧基)羰基)氨基}-3-甲基-N-[2-(2-({(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基)氨基)乙氧基)乙基]丁酰胺		803		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 7.82 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 1 H), 6.36 (d, J=9.38 Hz, 2 H), 6.27 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 5.85 - 6.02 (m, 2 H), 4.66 (br s, 2 H), 4.28 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.67 - 3.81 (m, 2 H), 3.34 - 3.67 (m, 13 H), 3.09 - 3.34 (m, 4 H), 2.81 - 3.09 (m, 6 H), 1.28 - 1.50 (m, 18 H), 0.98 - 1.12 (m, 6 H).			
384	(2R)-2-氨基-3-甲基-N-[2-(2-({(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基)乙氧基)乙基]丁酰胺; 三氟乙酸		603		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d ₆) δ 7.30 - 7.42 (m, 1 H), 6.20 - 6.30 (m, 3 H), 5.82 (br s, 2 H), 4.28 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.67 - 3.81 (m, 4 H), 3.45 - 3.67 (m, 15 H), 2.79 - 3.09 (m, 6 H), 1.08 (d, J=5.86 Hz, 6 H).			

[0428]

385	(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-甲基-N-[2-(2-[(4-oxo-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氧基}乙氧基)乙基]戊酰胺		637		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.84 (br s, 1 H), 7.20 - 7.33 (m, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.08 - 6.40 (m, 3 H), 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.28 - 4.35 (m, 2 H), 3.95 (t, J=5.56 Hz, 1 H), 3.83 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.61 - 3.77 (m, 2 H), 3.47 - 3.61 (m, 3 H), 2.87 - 2.98 (m, 2 H), 2.01 - 2.10 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.07 (d, J=6.45 Hz, 6 H), 0.75 - 0.99 (m, 6 H).	38.7	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余84%	1小时内 剩余1%
386	(2R)-2-氨基-4-甲基-N-[2-(2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H),3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氧基}乙氧基)乙基]戊酰胺; 三氟乙酸		515		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.75 (br s, 1 H), 7.99 (br s, 1 H), 7.31 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.12 - 6.36 (m, 3 H), 4.51 (br t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.19 - 4.38 (m, 2 H), 3.95 - 4.00 (m, 1 H), 3.81 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.48 - 3.62 (m, 3 H), 3.40 - 3.50 (m, 2 H), 2.05 - 2.34 (m, 1 H), 0.86 - 1.14 (m, 12 H).	0.77	1小时内 剩余93%	1小时内 剩余86%	1小时内 剩余23%
387	(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-N-[2-(2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氧基}乙氧基)乙基]-3-苯基丙酰胺	(M+Na)+ = 651			1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.80 (br s, 1 H), 7.26 - 7.33 (m, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.08 - 6.40 (m, 3 H), 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.22 - 4.32 (m, 2 H), 3.83 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.61 - 3.77 (m, 2 H), 3.47 - 3.61 (m, 3 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.01 - 3.23 (m, 2 H), 1.55 - 1.78 (m, 1 H), 1.31 - 1.55 (m, 11 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H), 0.81 - 0.98 (m, 6 H).	45	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余75%	1小时内 剩余1%
388	(2R)-2-氨基-N-[2-(2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H),5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氧基}乙氧基)乙基]-3-苯基丙酰胺; 三氟乙酸		529		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.84 (br s, 1 H), 8.11 (br s, 2 H), 7.30 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.05 - 6.32 (m, 3 H), 4.37 - 4.61 (m, 2 H), 4.23 - 4.50 (m, 2 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 3.81 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 3.44 - 3.62 (m, 4 H), 3.31 - 3.44 (m, 1 H), 1.44 - 1.81 (m, 3 H), 1.06 (d, J=6.45 Hz, 6 H), 0.89 (br t, J=4.69 Hz, 6 H).	<19.9	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余73%	1小时内 剩余1%
389	(2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-4-(甲硫基)-N-[2-(2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氧基}乙氧基)丁酰胺		663		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.73 (br s, 1 H), 7.11 - 7.34 (m, 6 H), 6.15 - 6.35 (m, 3 H), 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.23 (t, J=4.40 Hz, 2 H), 3.78 - 3.89 (m, 2 H), 3.49 - 3.63 (m, 2 H), 3.23 - 3.48 (m, 2 H), 2.98 - 3.05 (m, 2 H), 2.51 - 2.65 (m, 4 H), 1.39 (s, 9 H), 1.07 (d, J=6.45 Hz, 6 H).	59.4	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余60%	1小时内 剩余1%
390	(2R)-2-氨基-4-(甲基硫基)-N-[2-(2-[(4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基)羰基]氧基}乙氧基)乙基]丁酰胺; 三氟乙酸		563		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.69 (br s, 1 H), 7.62 (br s, 1 H), 7.04 - 7.33 (m, 6 H), 6.24 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.03 - 6.21 (m, 2 H), 4.50 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.27 - 4.44 (m, 1 H), 4.18 - 4.21 (m, 2 H), 3.81 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.41 - 3.69 (m, 4 H), 3.09 - 3.41 (m, 5 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	4.9	1小时内 剩余100%	1小时内 剩余64%	1小时内 剩余0%

[0429]

391	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基}硫基)甲基 N-(2-[2-[(2R)-2-氨基-3-甲基丁酰胺基]乙氧基]乙基)-N-甲基氨基甲酸酯		647		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.76 (br s, 1 H), 7.17 - 7.36 (m, 1 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.15 - 6.35 (m, 3 H), 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.27 - 4.32 (m, 3 H), 3.84 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.66 (t, J=4.40 Hz, 2 H), 3.31 - 3.61 (m, 5 H), 2.50 - 2.60 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.80 - 1.98 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 0.97 - 1.19 (m, 6 H).	36.5	1小时内 剩余96%	1小时内 剩余70%	1小时内 剩余1%
392	3-(2-[[{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]羰基]氧基)乙氧基)丙酸叔丁酯		547		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.86 (br s, 1 H), 7.95 (br s, 1 H), 7.31 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.08 - 6.33 (m, 3 H), 4.49 - 4.54 (m, 2 H), 4.24 - 4.32 (m, 3 H), 3.81 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.61 - 3.74 (m, 2 H), 3.21 - 3.60 (m, 5 H), 2.45 - 2.70 (m, 2 H), 2.04 - 2.25 (m, 2 H), 2.02 (s, 3H), 0.92 - 1.12 (m, 7 H).	1.2	1小时内 剩余95%	1小时内 剩余71%	1小时内 剩余1%
393	1-叔丁基2-{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-吡咯烷-1,2-二羧酸酯		528		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 12.00 (br s, 1 H), 8.52 (br s, 2 H), 8.17 (br s, 1 H), 7.40 (t, J=2.64 Hz, 1 H), 6.25 - 6.30 (m, 1 H), 6.13 (d, J=11.14 Hz, 1 H), 5.57 (d, J=11.14 Hz, 1 H), 4.30 - 4.40 (m, 2 H), 4.00 - 4.16 (m, 2 H), 3.77 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.41 - 3.57 (m, 2 H), 3.02 - 3.42 (m, 6 H), 2.95 (s, 2 H), 2.84 (s, 1 H), 2.20 - 2.30 (m, 1 H), 0.92 - 1.15 (m, 12 H).	1.1	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余92%
394	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-吡咯烷-2-羧酸酯				参考 Joe 的第一批次				
395	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-[(叔丁氧基)羰基](甲基)氨基)乙酸酯		501		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 7.28 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 6.25 - 6.26 (m, 3 H), 4.51 (s, 2 H), 4.24 - 4.27 (m, 2 H), 3.82 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.62 - 3.67 (m, 4 H), 3.55 (s, 1 H), 2.43 (t, J=6.01 Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 1.05 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	144	1小时内 剩余97%	1小时内 剩余23%	1小时内 剩余1%
396	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-(甲基氨基)乙酸酯		(M+Na) ⁺ = 504		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.13 - 9.34 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 6.08 - 6.43 (m, 3 H), 4.42 - 4.64 (m, 2 H), 4.15 - 4.36 (m, 1 H), 3.83 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.30 - 3.59 (m, 3 H), 2.05 - 2.15 (m, 1 H), 1.69 - 1.99 (m, 3 H), 1.25 (s, 9 H), 1.05 (d, J=5.86 Hz, 6 H).				
397	3-(2-[[{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲氧基]羰基]氧基)乙氧基)丙酸		381		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.82 (br s, 1 H), 7.13 - 7.43 (m, 1 H), 6.18 - 6.42 (m, 3 H), 4.45 - 4.60 (m, 3 H), 3.84 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.33 - 3.60 (m, 2 H), 2.30 - 2.43 (m, 2 H), 1.94 - 2.26 (m, 3 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).				

[0430]

398	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-1-[2-(乙酰氧基)乙基]吡咯烷-2-羧酸酯		(M+Na) ⁺ = 478		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.48 (br d, J=13.48 Hz, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 1 H), 6.17 - 6.37 (m, 3 H), 4.52 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.76 - 3.94 (m, 4 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 2.88 (d, J=4.69 Hz, 3 H), 1.43 (s, 9 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).				
399	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-1-[(2S)-2-(苯甲酰氧基)-3-甲基丁酰基]吡咯烷-2-羧酸酯		356		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 11.21 (s, 1 H), 7.16 - 7.36 (m, 1 H), 6.18 - 6.42 (m, 3 H), 4.55 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.95 (s, 2 H), 3.84 (t, J=5.27 Hz, 2 H), 3.25 - 3.60 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).				
400	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-[2-(乙酰氧基)-N-甲基乙酰氨基]乙酸酯		467		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 10.28 (s, 1 H), 7.30 (d, J=3.52 Hz, 1 H), 6.11 - 6.37 (m, 3 H), 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.20 - 4.37 (m, 2 H), 3.52 - 3.93 (m, 7 H), 2.59 (t, J=6.15 Hz, 2 H), 0.99 - 1.16 (m, 6 H).	2.42	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余26%	1小时内 剩余89%
401	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-[(2S)-2-(苯甲酰氧基)-N,3-二甲基丁酰胺基]乙酸酯		482		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.32 (s, 1 H), 7.19 - 7.36 (m, 1 H), 6.24 - 6.38 (m, 3 H), 4.46 - 4.85 (m, 4 H), 3.72 - 3.92 (m, 2 H), 3.43 - 3.67 (m, 2 H), 2.03 - 2.24 (m, 5 H), 1.85 - 1.92 (m, 4 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	4.3	1小时内 剩余90%	1小时内 剩余8%	1小时内 剩余0%
402	5-[(2-[(2-(氨基甲酰氧基)乙氧基)羰基]氧基]甲基)-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮		586		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.39 (s, 1 H), 7.97 - 8.14 (m, 2 H), 7.52 - 7.63 (m, 1 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 7.16 - 7.20 (m, 1 H), 6.12 - 6.30 (m, 2 H), 6.09 (d, J=2.93 Hz, 1 H), 5.05 - 5.13 (m, 1 H), 4.40 - 4.54 (m, 3 H), 4.01 - 4.10 (m, 1 H), 3.69 - 3.89 (m, 3 H), 3.40 - 3.62 (m, 2 H), 2.22 - 2.47 (m, 2 H), 1.84 - 2.14 (m, 2 H), 0.94 - 1.17 (m, 12 H).	246	1小时内 剩余99%	1小时内 剩余89%	1小时内 剩余99%
403	3-[(2-[(2-(氨基甲酰氧基)乙氧基)羰基]氧基)甲基]-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮		457		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.24 (brs, 1 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 6.17 - 6.31 (m, 3 H), 4.82 (s, 2 H), 4.52 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.84 (t, J=5.57 Hz, 2 H), 3.44 - 3.63 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.06 (d, J=5.86 Hz, 6 H).	4.77	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余54%	1小时内 剩余0%
404	17-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-16-亚硫基-3,5,8,11,13-五氧杂-1,15,17-三氮杂三环[13.5.2.0 ^{18,21}]二十二碳-18(21),19-二烯-4,12,22-三酮		560		1H NMR (300 MHz, 氯仿-d) δ 9.46 (s, 1 H), 7.98 - 8.15 (m, 2 H), 7.51 - 7.69 (m, 1 H), 7.36 - 7.51 (m, 2 H), 7.18 - 7.34 (m, 1 H), 6.14 - 6.37 (m, 3 H), 5.27 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 4.38 - 4.64 (m, 2 H), 3.70 - 3.92 (m, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 1 H), 3.25 (s, 3 H), 2.22 - 2.44 (m, 1 H), 0.94 - 1.18 (m, 12 H).	50.8	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余86%	1小时内 剩余77%

[0431]

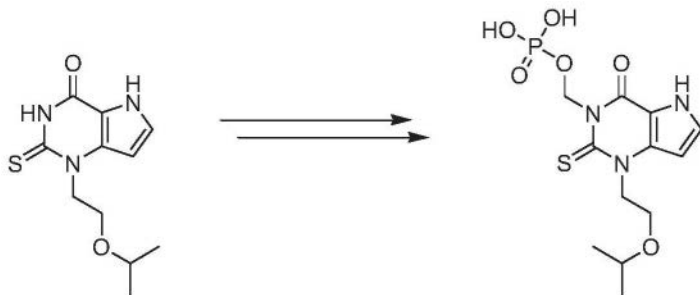
405	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-1-[2-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}乙酰胺基)乙酰胺基]吡咯烷-2-羧酸酯	460	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.43 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 1H), 6.18 - 6.35 (m, 3H), 4.78 (brs, 2H), 4.45 - 4.61 (m, 2H), 4.24 - 4.42 (m, 2H), 4.06 - 4.24 (m, 2H), 3.76 - 3.87 (m, 2H), 3.62 - 3.76 (m, 4H), 3.41 - 3.62 (m, 1H), 1.00 - 1.14 (m, 6H).		1小时内 剩余83%	1小时内 剩余81%	1小时内 剩余1%
406	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基(2R)-1-[2-(2-氨基乙酰胺基)乙酰胺基]吡咯烷-2-羧酸酯	460	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 10.67 (br s, 1H), 7.18 - 7.26 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.25 (t, J=2.34 Hz, 1H), 5.08 (br s, 2H), 4.64 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.27 - 4.43 (m, 2H), 4.10 - 4.27 (m, 2H), 3.87 (t, J=5.86 Hz, 2H), 3.42 - 3.79 (m, 5H), 0.95 - 1.15 (m, 6H).	34.2	1小时内 剩余88%	1小时内 剩余71%	1小时内 剩余0%
407	{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-[2-(2-{[(叔丁氧基)羰基]氨基}乙酰胺基)-N-甲基乙酰胺基]乙酸酯	473	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 7.12 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.25 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.61 (t, J=5.57 Hz, 2H), 4.32 - 4.40 (m, 4H), 3.76 - 3.90 (m, 2H), 3.64 - 3.76 (m, 4H), 3.57 (dt, J=12.02, 6.30 Hz, 1H), 1.08 (d, J=5.86 Hz, 6H).	146	1小时内 剩余98%	1小时内 剩余1%	1小时内 剩余0%
408	三氟乙酸{4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基}甲基2-[2-(2-氨基乙酰胺基)-N-甲基乙酰胺基]乙酸酯	596	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 7.18 - 7.31 (m, 1H), 6.07 - 6.41 (m, 3H), 4.37 - 4.68 (m, 3H), 4.08 (d, J=5.86 Hz, 2H), 3.80 - 3.90 (m, 3H), 3.41 - 3.63 (m, 2H), 2.65 - 2.72 (s, 2H), 1.87 - 2.25 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 0.96 - 1.19 (m, 6H).				
409	15-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-14-亚硫基-3,5,9,11-四氧杂-1,13,15-三氮杂三环[11.5.2.0 [^] {16,19}]二十碳-16 (19),17-二烯-4,10,20-三酮	496	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 11.01 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.11 (brs, 2H), 7.25 - 7.34 (m, 1H), 6.19 - 6.25 (m, 3H), 4.40 - 4.68 (m, 3H), 3.75 - 4.10 (m, 5H), 3.41 - 3.63 (m, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.01 - 2.15 (m, 2H), 1.72 - 2.00 (m, 2H), 1.05 (d, J=6.45 Hz, 6H).	<1.07	1小时内 剩余94%	1小时内 剩余28%	1小时内 剩余4%
410	5-[(3-(氨基甲酰氧基)丙氧基)羰基]氧基甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	570	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.94 (br s, 1H), 7.20 - 7.35 (m, 1H), 6.18 - 6.39 (m, 3H), 5.32 (br s, 1H), 4.53 (t, J=5.57 Hz, 2H), 4.08 - 4.24 (m, 3H), 3.71 - 3.94 (m, 4H), 3.50 - 3.61 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.87 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6H).				
411	5-[(4-(氨基甲酰氧基)丁氧基)羰基]氧基甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	470	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 11.06 (br s, 1H), 8.33 - 8.67 (m, 1H), 7.84 - 8.13 (m, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 6.18 - 6.30 (m, 3H), 4.34 - 4.49 (m, 2H), 4.05 - 4.31 (m, 3H), 3.65 - 3.85 (m, 3H), 3.25 - 3.60 (m, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.87 (br s, 2H), 1.04 (d, J=5.27 Hz, 6H).	<1.07	1小时内 剩余92%	1小时内 剩余22%	1小时内 剩余1%

[0432]

412	3-[(4-(氨基甲酰氧基)丁氧基)羰基]氧基甲基-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮	442	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 7.12 (d, J=2.93 Hz, 1H), 6.90 (br s, 2H), 6.22 - 6.31 (m, 1H), 6.13 (br s, 2H), 4.61 (t, J=5.57 Hz, 2H), 4.22 - 4.46 (m, 4H), 3.84 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.50 - 3.62 (m, 1H), 2.07 - 2.27 (m, 2H), 1.02 - 1.16 (m, 6H).				
413	16-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-15-亚硫基-3,5,10,12-四氧杂-1,14,16-三氮杂三环[12.5.2.0 [^] {17,20}]二十一碳-17(20),18-二烯-4,11,21-三酮	429	1H NMR (300 MHz, 氯仿-d6) δ 9.32 (br s, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H), 6.11 - 6.37 (m, 3H), 4.64 (br s, 2H), 4.53 (t, J=5.86 Hz, 2H), 4.25 (t, J=6.45 Hz, 2H), 4.03 - 4.19 (m, 2H), 3.84 (t, J=5.57 Hz, 2H), 3.50 - 3.60 (m, 1H), 1.85 - 2.10 (m, 2H), 1.07 (d, J=5.86 Hz, 6H).				

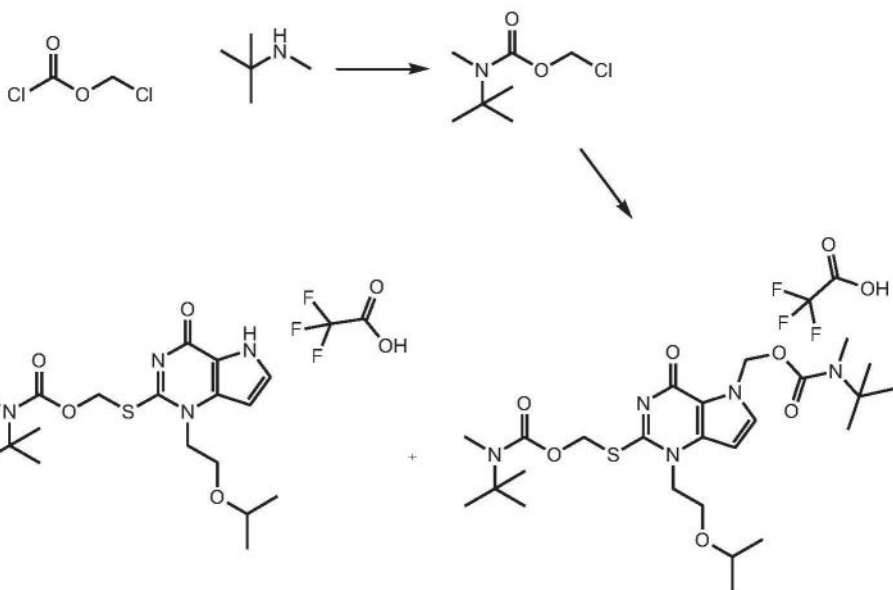
[0433] 实例414:

[0434]



[0435] ({4-氧代-1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3-基}甲氧基)膦酸。在氮气下,将1-[2-(丙-2-基氧基)乙基]-2-亚硫基-1H,2H,3H,4H,5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(506mg,2.0mmol)于DMF(8mL)中的溶液用六甲基二硅基氨基锂(1.0M于THF中,1.8mL,1.8mmol)处理,并将反应混合物搅拌15分钟。通过注射器添加二叔丁基氯甲基磷酸酯(520mg,2.0mmol),继续搅拌反应混合物过夜,然后用RP-HPLC纯化(方法D)。将含有所需产物的具有类似保留时间的较后级分合并并冻干以提供二叔丁基保护的中间体(130mg,13.7%)。叔丁基保护基的脱保护用冰醋酸和水(4:1 v/v)在75℃下进行30分钟,然后在室温下搅拌过夜。通过RP-HPLC(方法D)纯化反应混合物,并将类似的级分冻干以提供呈白色固体的标题化合物(54mg)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ=12.50(br s,1H), 7.43(t,J=2.9Hz,1H),6.34(t,J=2.6Hz,1H),6.23(d,J=4.7Hz,2H),4.58(t,J=6.4Hz,2H),3.74(t,J=6.2Hz,2H),3.62-3.49(m,1H),1.01(d,J=6.1Hz,6H)。LC/MS方法A:R_t=3.02分钟。(M+H)⁺=364,纯度=99%。

[0436] 实例415:



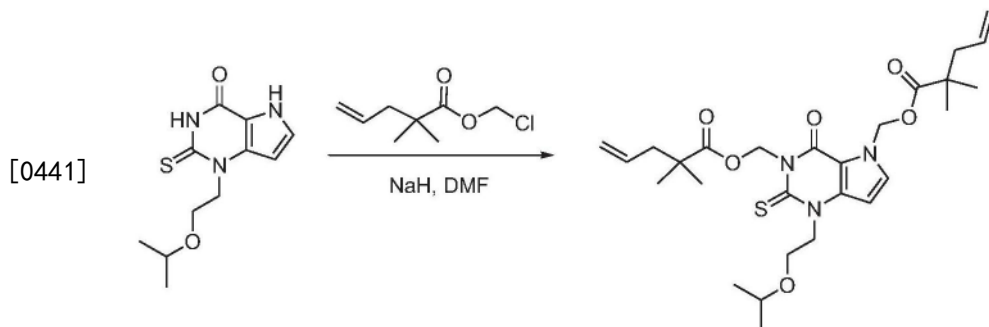
[0437]

[0438] 叔丁基-甲基-氨基甲酸氯甲酯。在1分钟内向叔丁基甲基胺(0.135g,1.55mmol)在2mL的CH₂Cl₂中的冰冷溶液中逐滴添加二异丙基乙胺(0.67mL,2.36mmol)和氯甲酸氯甲酯(0.136mL,1.511mmol)。18小时后,将反应混合物真空浓缩并在40g Agela柱上纯化,用0至60%EtOAc在己烷中洗脱。将所需级分真空浓缩,得到标题产物(0.188g,67%)。¹H NMR(300MHz,氯仿-d) δ=5.78(s,1H),2.94(s,1H),1.41(s,4H)。

[0439] 叔丁基-甲基-氨基甲酸1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,

2-d]嘧啶-2-基硫基甲酯,三氟乙酸盐。将氢化钠(23mg,0.98mmole)添加到1-(2-异丙氧基-乙基)-2-硫代-1,2,3,5-四氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮(0.10g,0.39mmole)的5mL的THF溶液中。在气体逸出停止后,添加在1mL的THF中的叔丁基-甲基-氨基甲酸氯甲酯(0.156g,0.86mmole)。18小时后,用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应。水层用2x20mL的EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并在真空中浓缩。产物通过RP-HPLC纯化,40至95%ACN/ H_2O ,含0.1%的TFA。冻干所需级分,得到叔丁基-甲基-氨基甲酸1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-4,5-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-2-基硫基甲酯,三氟乙酸盐(68.5mg,26%)。 ^1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ =12.76-12.39(m,1H),7.60-7.41(m,1H),6.35(dd,J=1.9,3.0Hz,1H),5.99(s,2H),4.39(t,J=5.7Hz,3H),3.89-3.67(m,2H),3.50(t,J=6.1Hz,1H),2.89(s,3H),1.37(s,9H),1.04(d,J=6.0Hz,6H)。LC/MS: R_t =5.92分钟。 $(\text{M}+\text{H})^+=397$,纯度>95%,和叔丁基-甲基-氨基甲酸2-[(叔丁基-甲基-氨基甲酰氧基)-甲基硫基]-1-(2-异丙氧基-乙基)-4-氧代-1,4-二氢-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基甲酯;三氟乙酸盐(69.0mg,27%)。 ^1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ =7.48(d,J=3.3Hz,1H),6.36(s,2H),6.24(d,J=3.3Hz,1H),5.94(s,2H),4.27(t,J=5.8Hz,2H),3.74(br t,J=5.6Hz,7H),3.56-3.44(m,1H),2.89(s,3H),2.87(s,3H),1.37(s,9H),1.35-1.32(m,9H),1.04(d,J=6.0Hz,6H)。LC/MS: R_t =7.00分钟。 $(\text{M}+\text{H})^+=540$,纯度>95%。

[0440] 实例416:



[0442] (1-(2-异丙氧基乙基)-4-氧代-2-硫酮基-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-3,5(2H,4H)-二基)双(亚甲基)双(2,2-二甲基戊-4-烯酸酯)。将1-(2-异丙氧基乙基)-2-硫代-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4(5H)-酮(50mg,0.197mmol)在DMF(1mL)中的悬浮液在 N_2 下用氢化钠(60%在矿物油中,12.6mg,0.315mmol)处理并搅拌30分钟。通过注射器添加2,2-二甲基戊-4-烯酸氯甲酯(69.5mg,0.394mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液,将混合物搅拌18小时。用几滴饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应,并通过正相色谱(20%EtOAc/己烷)纯化,得到与其它异构体分离的纯产物,为白色固体(12mg,15%)。 ^1H NMR(300MHz,氯仿-d) δ =7.28(d,J=3.3Hz,1H),6.57(s,2H),6.26-6.23(m,3H),5.71-5.85(m,1H),5.50-5.62(m,1H),5.00-5.08(m,2H),4.85-4.91(m,2H),4.62(t,J=5.6Hz,2H),3.86(t,J=5.6Hz,2H),3.50-3.61(m,1H),2.26-2.29(m,2H),2.20-2.23(m,2H),1.18(s,6H),1.12(s,6H),1.06(d,J=6.4Hz,6H)。LC/MS(方法A) $(\text{M}+\text{H})^+=535$,纯度>95%。

[0443] 提供上述方案和过程仅仅是为了说明本发明的实施例。在一些情况下,最终产物可以进一步修饰,例如通过取代基的操作。这些操作可以包括但不限于本领域普通技术人员通常已知的还原、氧化、烷基化、酰化和水解反应。

[0444] 在一些情况下,可以改变在所述方案中进行反应的顺序以促进反应或避免不需要

的反应产物。另外,可以采用各种保护基策略以促进反应或避免不需要的反应产物。提供以下实例以便更充分地理解本发明。这些实例仅是说明性的,不应解释为以任何方式限制本发明。

[0445] 化合物合成和表征

[0446] 可以通过本领域技术人员已知的方法测试本发明化合物作为MPO抑制剂的生物活性。另外,如Caco-2测定的方法可用于测试本发明化合物的生物利用度。Caco-2渗透性测定的描述如下:

[0447] CACO-2渗透性测定

[0448] • Caco-2单层在制药工业中广泛用作人小肠粘膜的体外模型以预测口服药物的吸收。¹⁻⁴

[0449] • Caco-2细胞模型模拟如跨细胞转运、细胞旁转运以及外排和主动转运的某些方面的过程。

[0450] 读出: $P_{app}(A \rightarrow B)$, $P_{app}(B \rightarrow A)$, 流出率, 回收率%

[0451] 对照:有和没有Pgp抑制剂;阿替洛尔 (Atenolol), 普萘洛尔 (Propanolol), Taxel-1

[0452] 测定描述:

[0453] 将Caco-2细胞培养至汇合,胰蛋白酶化并以约32,000个细胞/孔的密度接种在过滤的跨孔插入物上的DMEM细胞培养基中。细胞在37°C下在5%CO₂的潮湿气氛中生长。在过夜附着期(接种后24小时)后,每隔一天在顶端和基底外侧隔室中用新鲜培养基替换细胞培养基。在测量TEER值(>6000hms/cm²)后接种后21天,将细胞单层用于转运研究。在37°C下在5%CO₂气氛下在培养箱中用HBSS 2.5% (v/v)、HEPES (pH 7.4) 或HBSS 2.5% (v/v)、HEPES 10% (v/v) 和胎牛血清 (pH 7.4) 连续洗涤顶侧和基底外侧。

[0454] 通过用转移培养基将供试品或阳性对照品的DMSO储备液稀释至10μM制备供体工作液。

[0455] 对于A→B定向转运,将供体工作液(含供试品或阳性对照,含或不含Pgp抑制剂)添加顶端(A)隔室,将作为受体工作液的转运介质添加基底外侧(B)隔室。对于B→A定向转运,将供体工作液(含阳性对照或供试品,含或不含Pgp抑制剂)添加基底外侧(B)隔室,将作为受体工作液的转运介质添加顶端(A)隔室。

[0456] 将细胞在5%CO₂的潮湿气氛中在37°C下温育90分钟。

[0457] 在温育结束时,从供体和受体隔室中取出样品并转移到在每个孔中含有内标溶液(IS)的96孔测定板中。离心后,将上清液转移到干净的96孔板中并通过LC-MS/MS分析。使用Sciex API 4000仪器进行MS检测。通过反相HPLC分析各化合物。

[0458] 数据分析:

[0459] 参数 P_{app} (表观渗透率)和流出比计算如下:

[0460] $P_{app} = (dQ/dt) \times (1/C_0) \times (1/A)$

[0461] 流出比 = $P_{app}[B \rightarrow A] / P_{app}[A \rightarrow B]$

[0462] 其中dQ/dt是渗透率, C_0 是供体隔室中的初始浓度,并且A是细胞单层的表面积(0.33cm²)。 P_{app} 值是以cm/s测量的速率。

[0463] 计算出的 P_{app} 被排序为低(<1×10⁻⁶cm/s)、中等(1-10×10⁻⁶cm/s)和高(>10×

10^6 cm/s)。

[0464] 比较在存在和不存在PgP抑制剂的情况下产生的流出比,确定测试制品是否是PgP底物。当在不存在抑制剂的情况下流出比 >1.99 并且在存在抑制剂的情况下显著降低(≤ 1)时,化合物被认为是PgP底物。

[0465] 回收率计算如下:

[0466] 回收率% = (温育结束时供体和受体隔室中的总化合物质量/供体隔室中的初始化合物质量) $\times 100$ 。

[0467] 在模拟胃液 (SGF) 和模拟肠液 (SIF) 中的稳定性

[0468] 模拟胃液 (SGF) 和模拟肠液 (SIF) 稳定性是指示化合物通过胃肠道消化、部分消化或完全消化的能力的体外量度。未消化的或几乎未消化的化合物通常将在肠运输中存活足够长的时间以被吸收到体循环中。在1小时内大于50%的剩余的完整的化合物表明相对稳定的分子将可能肠中被吸收。

[0469] 对于每种测试化合物,在含有胃蛋白酶的空白模拟胃液 (pH 1.2) 和含有胰酶的模拟肠液 (pH 6.8) 中制备终浓度为 $2\mu\text{g/mL}$ 的样品。将所有样品在 37°C 下在150-rpm定轨振荡器上温育,并且在预定时间点 (0至60分钟) 取出等分试样。用三倍体积的含有普萘洛尔作为内标物的乙腈沉淀样品,并在上清液的LC-MS/MS分析之前以 $2,000\text{g}$ 离心10分钟。相对于0分钟温育样品确定剩余母体化合物的百分比。如果可获得足够数量的时间点,则基于化合物剩余%的自然对数对时间图计算降解半衰期。

[0470] 血浆稳定性估计化合物在血液中保持完整的能力。对于意欲被血浆酶水解的前药,血浆中某种程度的不稳定性表明该化合物可能被分解成母体药物。血浆中1小时后剩余母体化合物的25至75%的稳定性范围表明该化合物可能分解为母体药物分子,并且患者将暴露于该母体分子。

[0471] 血浆稳定性

[0472] 通过将候选药物在新鲜人血浆中以 $1\mu\text{M}$ 的浓度在 37°C 下单独温育1小时来进行血浆稳定性的评估。之后,通过添加2倍体积含有0.1%甲酸和内标物的乙腈对样品进行脱蛋白,涡旋混合2分钟并以 $4,000\text{rpm}$ 的转速离心10分钟以沉淀沉淀的蛋白质。将得到的含有候选药物的上清液用含有0.1%甲酸的水稀释5倍并进行LCMS/MS分析。所有测定一式三份进行。血浆稳定性表示为剩余对照的百分比。

[0473] 参见Pelletier等人《ACS药物化学快报 (ACS Med.Chem.Lett.)》2018,9,752-756。

[0474] 缩略语:

[0475]	ACN	乙腈
[0476]	DCM	二氯甲烷
[0477]	DMEM	杜尔贝科改良伊格尔培养基
[0478]	DMF	二甲基甲酰胺
[0479]	DMSO	二甲亚砜
[0480]	EtOAc	乙酸乙酯
[0481]	HBSS	汉克缓冲盐溶液
[0482]	HEPES	4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸
[0483]	h血浆	人血浆

[0484]	HPLC	高效液相色谱
[0485]	MeOH	甲醇
[0486]	MPO	髓过氧化物酶
[0487]	LC/MS	液相色谱/质谱
[0488]	Pgp	P-糖蛋白1,亦称多药耐药性蛋白质1 (MDR1)
[0489]	LC	液相色谱
[0490]	LiHMDS	双(三甲硅基)氨基锂
[0491]	MS	质谱
[0492]	NMR	核磁共振
[0493]	RP-HPLC	反相高效液相色谱法
[0494]	SIF	模拟肠液
[0495]	SGF	模拟胃液
[0496]	TEER	跨上皮电阻 (以 $0\text{hm}/\text{cm}^2$ 为单位)
[0497]	TFA	三氟乙酸
[0498]	THF	四氢呋喃
[0499]	TMS	四甲基硅烷

[0500] 文献:

[0501] 1.Artursson,P.;Karlsson,J.《人中的口服药物吸收和人肠上皮 (Caco-2) 细胞中的表观药物渗透系数之间的相关性 (Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells)》;《生物化学与生物物理学研究通讯 (Biochem.Biophys.Res.Comm.)》175,880, (1991)。

[0502] 2.Bohets,H.;Annaert,P.;Van Beijsterveldt,L.;Anciaux,K.;Verboven,P.;Meuldermans,W.,Lavrijsen,K.《药物发现和开发中的吸收筛选策略 (Strategies for absorption screening in drug discovery and development)》1,367, (2001)。

[0503] 3.Artursson,P.;Palm,K.;Luthman,K.《药物转运的实验和理论预测中的Caco-2 单层 (Caco-2 monolayers in experimental and theoretical predictions of drug transport)》《先进药物输送评论 (Adv.Drug Del.Rev.)》64,280, (2012)。

[0504] 4.Shah,P.;Jogani,V.;Bagchi,T.;Misra,A.《Caco-2细胞单层在预测肠药物吸收中的作用 (Role of Caco-2 cell monolayers in prediction of intestinal drug absorption)》《生物技术进展 (Biotechnol.Progr.)》22,186, (2006)。

[0505] 在本申请中,各种出版物以作者名称和日期,或以专利号或专利公开号引用。这些出版物的公开内容在此通过引用整体并入本申请,以便更充分地描述本领域技术人员在本文描述和要求保护的本发明之日起已知的现有技术。然而,本文引用的参考文献不应被解释为承认这种参考文献是本发明的现有技术。

[0506] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验就确定本文所述的具体程序的许多等同物。这些等同物被认为是在本发明的范围内,并且被所附权利要求所覆盖。例如,可以使用不同于本文说明书和实施例中具体公开的那些的药学上可接受的盐。此外,项目列表中的特定项目或更大项目组中的项目子集组可以与其它特定项目、项目子集组或更大

项目组组合,而不管本文是否存在标识这种组合的特定公开。