



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119278043 A

(43) 申请公布日 2025.01.07

(21) 申请号 202380041072.8

M·多什 J·J·帕特尔

(22) 申请日 2023.03.30

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(30) 优先权数据

63/325,442 2022.03.30 US

专利代理师 邹智弘

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.18

(51) Int.Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/016921 2023.03.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/192491 EN 2023.10.05

(71) 申请人 转位治疗股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 E·韦伯 M·G·科丁利

A·J·伯尔尼 W·布朗

C·M·达拉帕嫩尼 M·帕拉迪诺

权利要求书5页 说明书118页

(54) 发明名称

核苷LINE-1抑制剂

(57) 摘要

本公开内容提供了LINE-1抑制剂和在对其有需要的受试者中治疗或预防疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的LINE-1抑制剂。

1. 在对其有需要的受试者中治疗或预防疾病、障碍或病症,和/或治疗或预防疾病、障碍或病症的症状的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的:

(9-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇;

5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-羟基嘧啶-2(1H)-酮;

(2R,3S,5S)-5-(4-氨基-6-氟-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇;

(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇;

(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇;

1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈;

4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮;

(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇;

1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺;

4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇;

((2R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲醇;

4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈;

5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-((2S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

- 9-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇;
- 9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇;
- (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇;
- ((((3R,5R)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸;
- ((((3R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸;
- 4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;
- (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇;
- 5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
- 1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
- (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇;
- 4-氨基-5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;
- 4-氨基-5-氟-1-((2R,3aS,6aR)-6a-(羟甲基)-2,3,3a,6a-四氢呋喃并[3,2-b]呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;
- 5-(氨甲基)-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;
- (2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇;
- 4-氨基-5-氟-1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;
- (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-醇;
- (2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;或
- 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体,其中所述疾病、障碍或病症是神经系统变性疾病、自身免疫病、年龄相关性疾病、自闭症谱系障碍、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症、视力损失、进行性核上性麻痹、肌萎缩侧索硬化、Aicardi-Goutières综合征、共济失调-毛细血管扩张症、年龄相关性黄斑变性、系统性红斑狼疮、IFN相关性自身免疫病、范科尼贫血、特发性肺纤维化或心血管疾病。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是神经系统变性疾病。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述神经系统变性疾病是阿尔茨海默病、肌萎缩侧

索硬化、帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、亨廷顿病、额颞叶痴呆 (FTD)、额颞叶变性、轻度认知障碍、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、雷特综合征、外周退行性疾病或 Aicardi-Goutières 综合征。

4. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是自身免疫病。

5. 根据权利要求4所述的方法,其中所述自身免疫病是狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征或多发性硬化。

6. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是年龄相关性疾病。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述年龄相关性疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、黄斑变性、外周退行性疾病或皮肤衰老。

8. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是自闭症谱系障碍、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症或视力损失。

9. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是进行性核上性麻痹。

10. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是肌萎缩侧索硬化。

11. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是 Aicardi-Goutières 综合征。

12. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是共济失调-毛细血管扩张症、年龄相关性黄斑变性、系统性红斑狼疮、IFN相关性自身免疫病、范科尼贫血、特发性肺纤维化或心血管疾病。

13. 根据权利要求1-12中任意一项所述的方法,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症。

14. 根据权利要求1-12中任意一项所述的方法,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症。

15. 根据权利要求1-12中任意一项所述的方法,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状。

16. 根据权利要求1-12中任意一项所述的方法,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的症状。

17. 根据权利要求1-16中任意一项所述的方法,其中所述化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $1\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度抑制人LINE-1反转录转座活性。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $0.1\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度抑制人LINE-1反转录转座活性。

19. 根据权利要求1-18中任意一项所述的方法,所述方法另外包括向受试者施用一种或多种任选的治疗剂。

20. 试剂盒,所述试剂盒用于执行权利要求1-19中任意一项所述的方法,所述试剂盒包含所述化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其立体异构体,或其互变异构体,以及用于向受试者施用所述化合物的说明书。

21. 化合物,所述化合物选自:

(9-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇);

5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-4-羟基嘧啶-2

- (1H)-酮；
 (2R,3S,5S)-5-(4-氨基-6-氟-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇；
 (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇；
 (2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇；
 1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；
 1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈；
 4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；
 2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮；
 (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇；
 1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺；
 4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；
 (2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇；
 ((2R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲醇；
 4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮；
 (2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈；
 5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；
 1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；
 1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；
 1-((2S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮；
 9-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；
 9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇；
 (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇；

((((3R,5R)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸;

((((3R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸;

4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙基四氢呋喃-3-醇;

5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇;

4-氨基-5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

4-氨基-5-氟-1-((2R,3aS,6aR)-6a-(羟甲基)-2,3,3a,6a-四氢呋喃并[3,2-b]呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

5-(氨甲基)-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮;

(2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇;

4-氨基-5-氟-1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮;

(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-醇;

(2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-甲基四氢呋喃-3,4-二醇;和

1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

22. 药物组合物,所述药物组合物包含权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

23. 试剂盒,所述试剂盒包含权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其立体异构体,或其互变异构体,以及用于向受试者施用所述化合物的说明书,和任选包含一种或多种任选的治疗剂。

核苷LINE-1抑制剂

技术领域

[0001] 本公开内容提供了LINE-1抑制剂和通过向受试者施用LINE-1抑制剂或其药物组合物或其互变异构体来在受试者中治疗或预防由LINE-1反转录转座子引起的疾病、障碍或病症的方法。

背景技术

[0002] 长散在元件-1 (LINE-1或L1) 反转录转座子形成人类中仅有的自主活性的转座子家族。它们在种系中、在胚胎干细胞中和在早期胚胎中表达和移动,但在大多数体细胞组织中沉默。LINE-1通过插入突变和序列转导在个体基因组变异中发挥重要作用,这偶尔引起遗传疾病和障碍。例如,在许多神经无序中,反转录转座子活性增加。例如,参见Terry和Devine, *Front. Genet.*, 2020年1月08日, <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01244>和WO 2020/154656。

[0003] LINE-1元件编码两种蛋白质,ORF1p和ORF2p,这对其迁移率至关重要。ORF1p是一种具有核酸伴侣活性的RNA结合蛋白。ORF2p具有核酸内切酶和逆转录酶活性。这些蛋白质和LINE-1RNA组装成核糖核蛋白颗粒 (LINE-1RNP) -反转录转座机制的核心。LINE-1RNP介导靶DNA切割后新LINE-1拷贝的合成和LINE-1RNA在靶位点的逆转录。LINE-1元件利用细胞宿主因子来完成其生命周期,然而,若干细胞通路也限制了LINE-1RNP的细胞积累和它们的有害活性。例如,参见Pizarro and Cristofari (2016) *Front. Cell Dev. Biol.* 4:14. doi: 10.3389/fcell.2016.00014。本领域存在对LINE-1抑制剂的需要,以在受试者中治疗或预防由LINE-1反转录转座引起的疾病、障碍或病症。

发明内容

[0004] 在一个方面,本公开内容提供了表1 (参见下文) 的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,和/或其互变异构体;表2 (参见下文) 的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,和/或其互变异构体;和表3 (参见下文) 的化合物,及其药学上可接受的盐或溶剂化物,和/或其互变异构体。表1-3中的化合物,及药学上可接受的盐或溶剂化物,和/或其互变异构体,统称为“本公开内容的化合物”或单独称为“本公开内容的化合物”。

[0005] 在另一个方面,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗或预防的疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物。示例性疾病、障碍或病症包括但不限于神经系统变性疾病、自身免疫病和年龄相关性疾病。

[0006] 在另一个方面,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物。

[0007] 在另一个方面,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症的症状的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物。

[0008] 在另一个方面,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中抑制引起疾病、障碍或病症的LINE-1反转录转座事件,例如体细胞LINE-1插入的方法,该方法包括向该受试者施用对该受试者治疗有效量的本公开内容的化合物,或其药物组合物。

[0009] 在另一个方面,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗的疾病、障碍或病症的方法,该方法包括(a)确定取自该受试者的生物样品中是否存在或不存在生物标志物,例如反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA,例如LINE-1RNA, ORF1p或ORF2p的过表达;和(b)如果生物样品中存在生物标志物的过表达,则向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物。

[0010] 在另一个方面,本公开内容提供了鉴别患有疾病、病症或障碍的受试者是否是用本公开内容的化合物或其药物组合物治疗的候选者的方法,该方法包括(a)确定取自该受试者的生物样品中是否存在或不存在生物标志物,例如反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA,例如LINE-1RNA、ORF1p或ORF2p的过表达;(b)如果存在生物标志物的过表达,则将该受试者鉴别为是治疗的候选者;或(c)如果不存在生物标志物的过表达,则将该受试者鉴别为不是治疗候选者。

[0011] 在另一个方面,本公开内容提供了在患有疾病、病症或障碍的受试者中预测治疗结果的方法,该方法包括确定取自该受试者的生物样品中是否存在或不存在生物标志物,例如反转录转座子RNA反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA,例如LINE-1RNA ORF1p或ORF2p的过表达,其中(a)在生物样品中存在生物标志物的过表达表明,向该受试者施用本公开内容的化合物或其药物组合物将可能引起有利的治疗反应;和(b)在生物样品中不存在生物标志物的过表达表明,向该受试者施用本公开内容的化合物或其药物组合物将可能引起不利的治疗反应。

[0012] 在另一个方面,本公开内容提供的方法包括向对其有需要的受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物,其中:(a)该受试者患有疾病、障碍或病症;和(b)该疾病、障碍或病症的特征在于具有生物标志物,例如反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA,例如LINE-1RNA、ORF1p或ORF2p)的过表达。

[0013] 在另一个方面,本公开内容提供了试剂盒,该试剂盒包含本公开内容的化合物或其药物组合物,以及向患有由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、病症或障碍的受试者施用该化合物或组合物的说明书。

[0014] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于治疗或预防疾病、障碍或病症。

[0015] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症。

[0016] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症的症状。

[0017] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物用于制备用于治疗或预防疾病、障碍或病症的药物的用途。

[0018] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物用于制备用于治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症的药物的用途。

[0019] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物用于制备用于治疗或预防疾病、障碍或病症的症状的药物的用途。

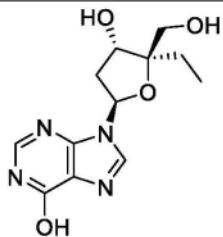
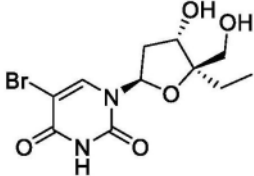
[0020] 在另一个方面,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物用于制备用于治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症的症状的药物的用途。

具体实施方式

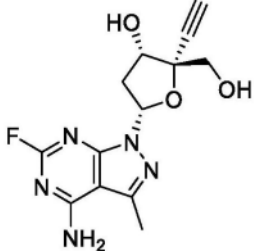
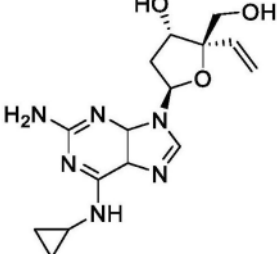
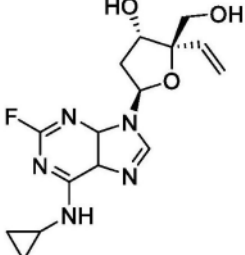
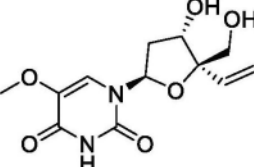
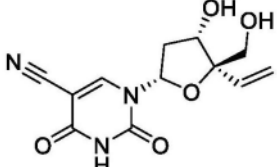
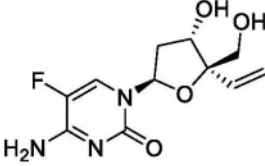
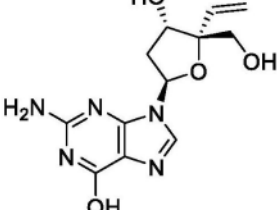
[0021] I. 本公开内容的化合物

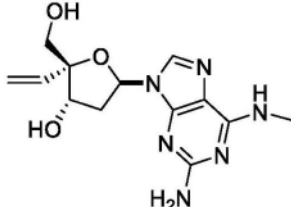
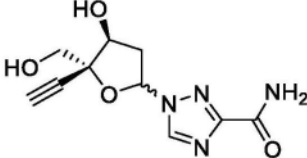
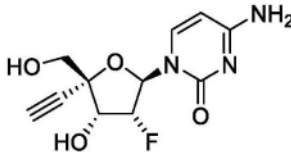
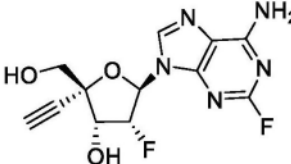
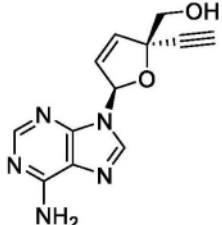
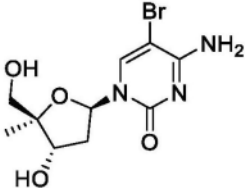
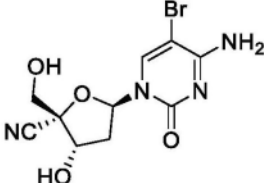
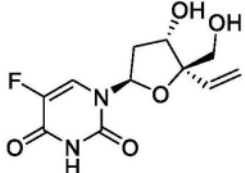
[0022] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物是表1的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0023] 表1

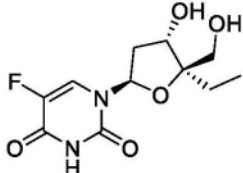
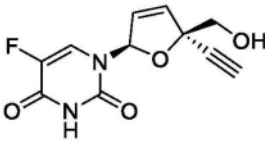
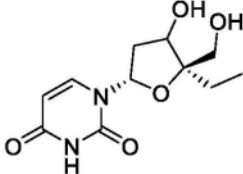
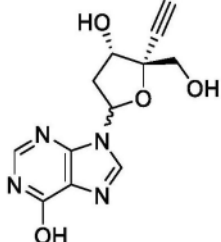
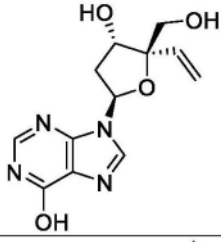
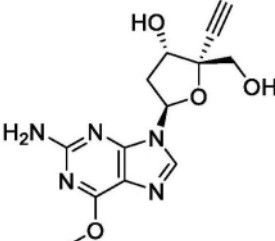
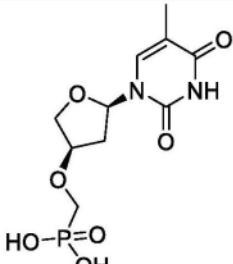
化合物编号	结构	化学名称
[0024] 1		(9-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇
2		5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-羟基嘧啶-2(1H)-酮

[0025]

3		(2R,3S,5S)-5-(4-氨基-6-氟-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
4		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇
5		(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇
6		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
7		1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈
8		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
9		2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮

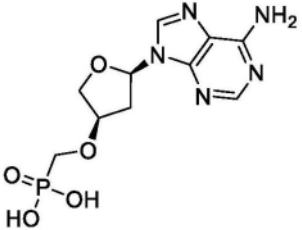
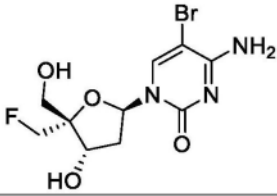
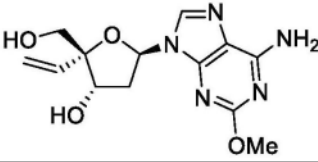
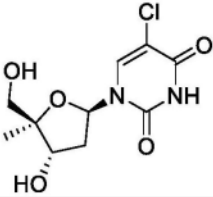
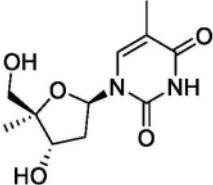
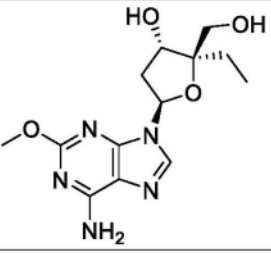
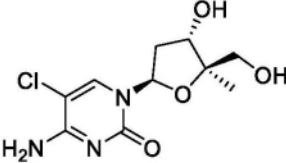
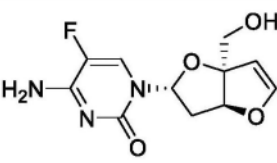
10		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇
11		1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺
12		4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-5-乙炔基-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
13		(2R,3R,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
14		((2R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲醇
15		4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
16		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈
17		5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)咪唑-2,4(1H,3H)-二酮

[0026]

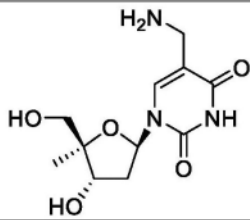
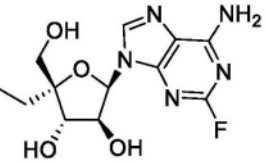
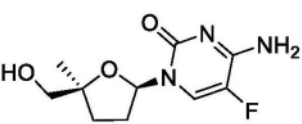
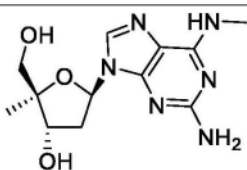
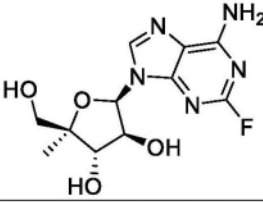
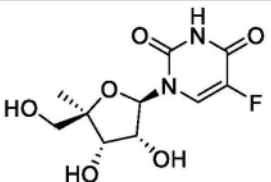
18		1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
19		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
20		1-((2S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
81		9-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇
100		9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇
101		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
112		(((3R,5R)-5-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸

[0027]

[0028]

113		(((3R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸
116		4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
117		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙基四氢呋喃-3-醇
120		5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
122		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
129		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
131		4-氨基-5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
139		4-氨基-5-氟-1-((2R,3aS,6aR)-6a-(羟甲基)-2,3,3a,6a-四氢呋喃并[3,2-b]呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

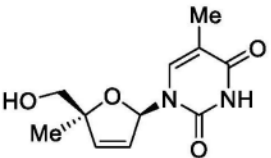
[0029]

140		5-(氨基甲基)-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
161		(2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢咪喃-3,4-二醇
219		4-氨基-5-氟-1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
167		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-甲基四氢咪喃-3-醇
188		(2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-甲基四氢咪喃-3,4-二醇
189		1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0030] 在另一个实施方案中,本公开内容的化合物是表2的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0031] 表2

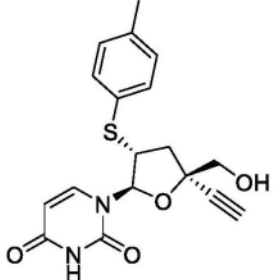
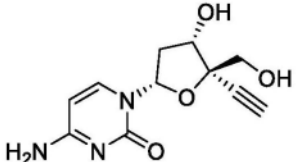
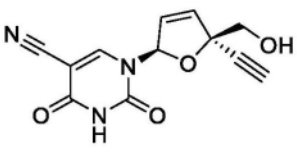
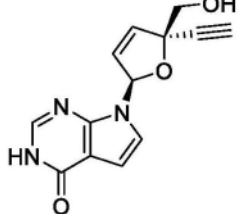
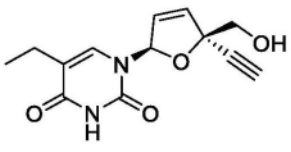
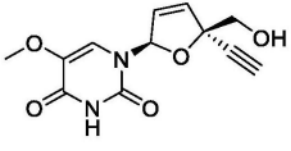
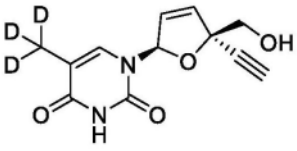
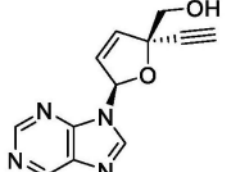
[0032]

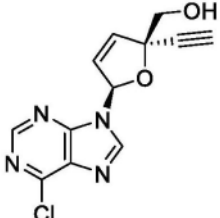
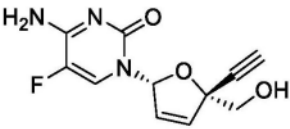
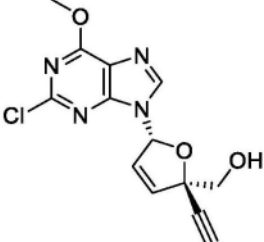
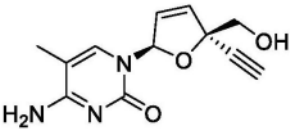
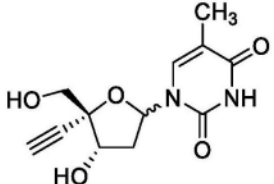
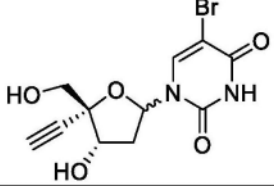
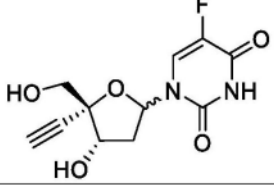
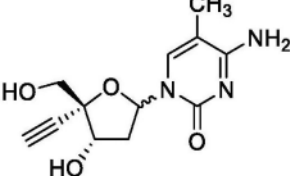
化合物编号	结构	化学名称
21		1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-甲基-2,5-二氢咪喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0033]

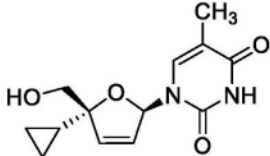
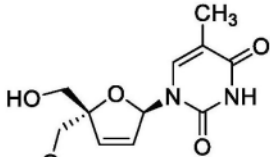
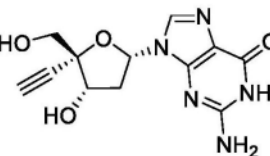
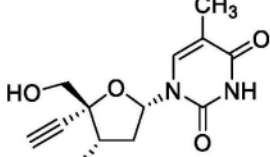
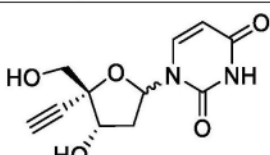
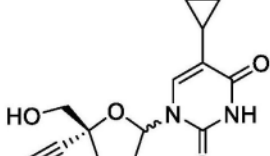
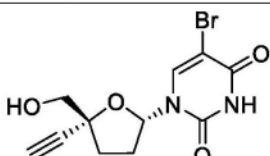
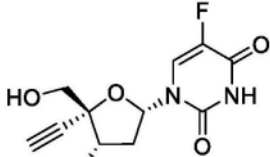
22		1-((5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
23		1-((2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
24		1-((2R,4R,5S)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
25		1-((2R,4R,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
26		1-((2R,3R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-3-(对甲苯硫基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
27		5-环丙基-1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
28		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
29		1-((2R,4R,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
30		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0034]

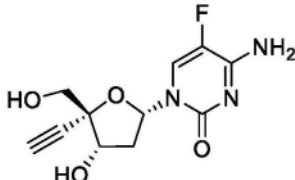
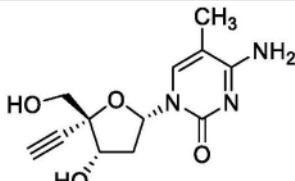
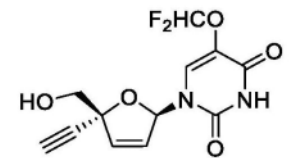
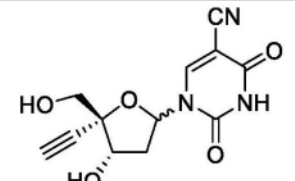
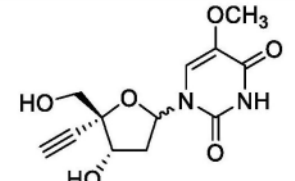
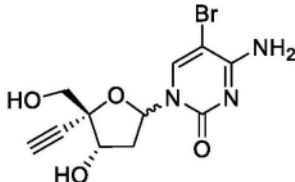
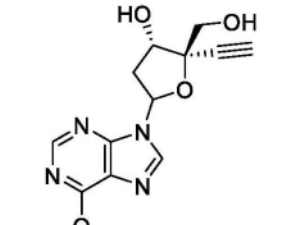
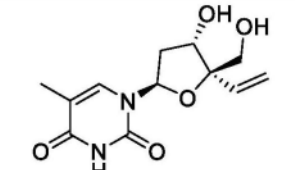
31		1-((2R,3R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-3-(对甲苯硫基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
32		4-氨基-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
33		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈
34		7-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-3,7-二氢-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
35		5-乙基-1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
36		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
37		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-(甲基-d3)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
38		((2R,5R)-2-乙炔基-5-(9H-嘌呤-9-基)-2,5-二氢呋喃-2-基)甲醇

39		((2R,5R)-5-(6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲醇
40		4-氨基-1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
41		((2R,5R)-5-(2-氯-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲醇
42		4-氨基-1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2(1H)-酮
43		1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
44		5-溴-1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
45		1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
46		4-氨基-1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2(1H)-酮

[0035]

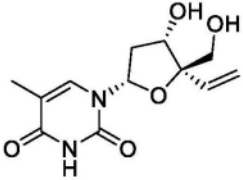
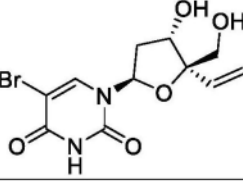
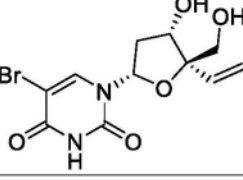
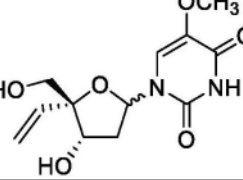
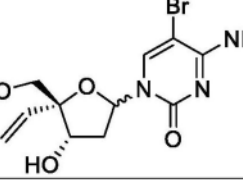
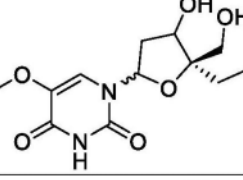
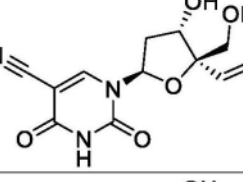
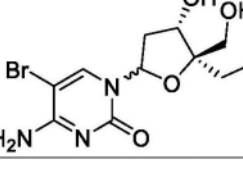
47		1-((2R,5S)-5-环丙基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
48		1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-(甲氧基甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
49		2-氨基-9-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
50		1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
51		1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
52		5-环丙基-1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
53		5-溴-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
55		1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

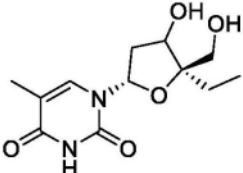
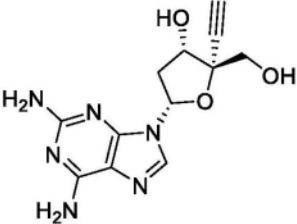
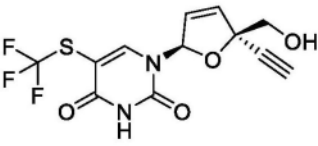
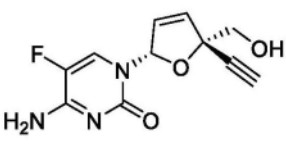
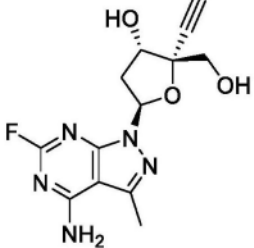
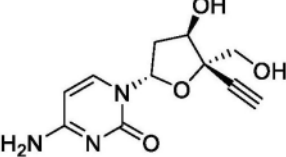
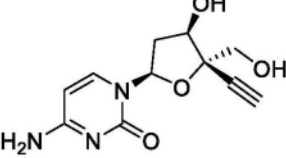
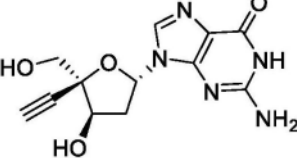
[0036]

55		4-氨基-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
56		4-氨基-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2(1H)-酮
57		5-(二氟甲氧基)-1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢嘧啶-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
58		1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈
59		1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
60		4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
61		(2R,3S)-2-乙炔基-2-(羟甲基)-5-(6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-醇
62		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0037]

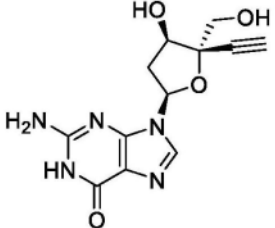
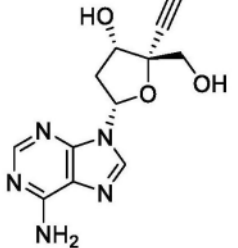
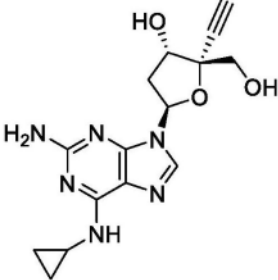
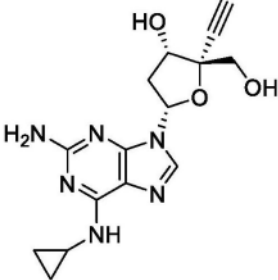
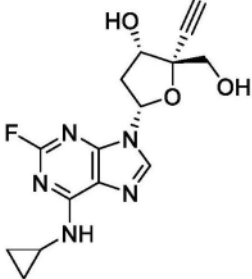
[0038]

63		1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
64		5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
65		5-溴-1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
66		1-((4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
67		4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
68		1-((5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
69		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲脒
70		4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

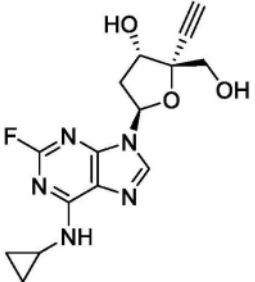
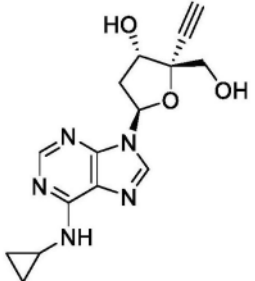
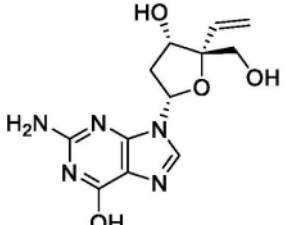
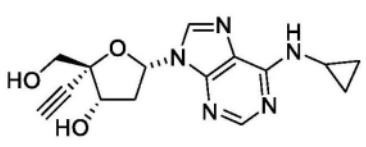
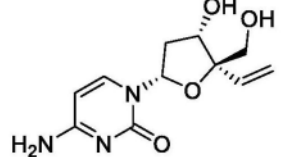
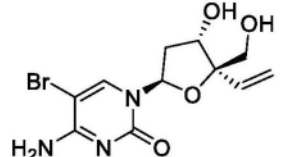
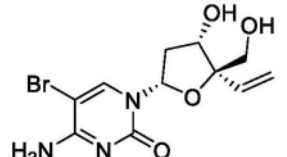
71		1-((2S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
72		(2R,3S,5S)-5-(2,6-二氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
73		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-((三氟甲基)硫基)嘧啶-2,4(1H,3H)二酮
74		4-氨基-1-((2S,5S)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
75		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-6-氟-3-甲基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
76		4-氨基-1-((2S,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
77		4-氨基-1-((2R,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
78		2-氨基-9-((2S,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮

[0039]

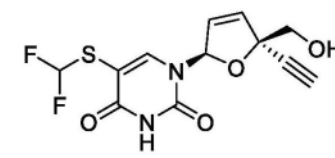
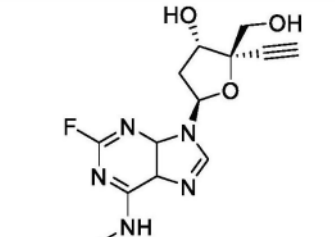
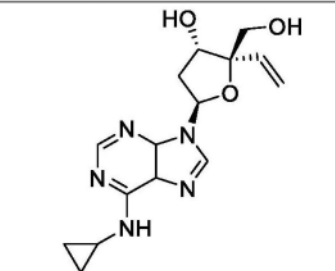
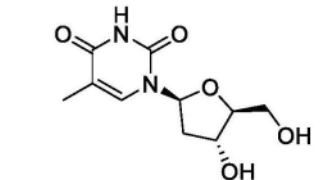
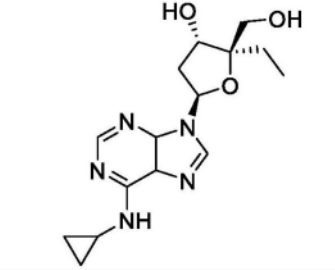
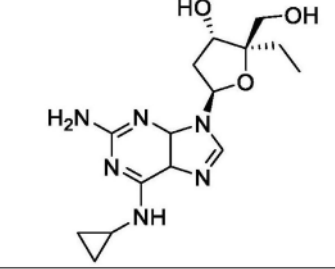
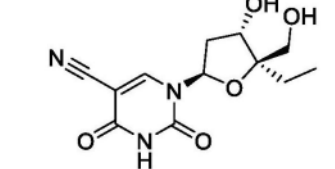
[0040]

79		2-氨基-9-((2R,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1,9-二氢-6H-嘌呤-6-酮
80		(2R,3S,5S)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
82		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
83		(2R,3S,5S)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
84		(2R,3S,5S)-5-(6-(环丙基氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇

[0041]

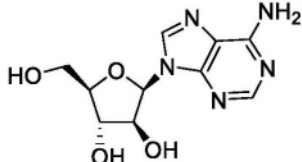
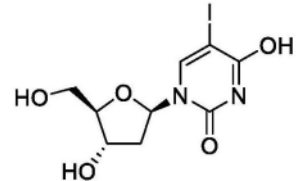
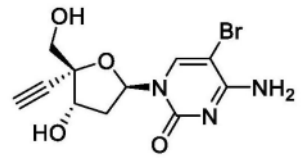
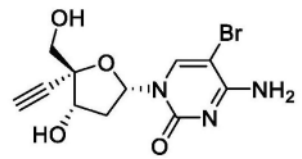
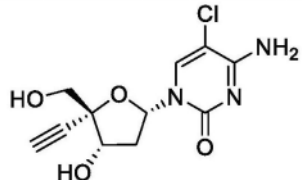
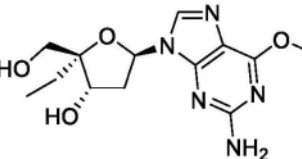
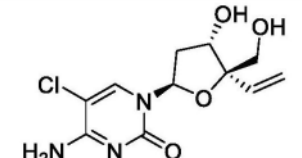
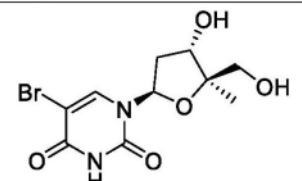
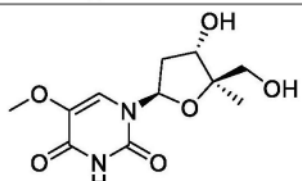
85		(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
86		(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
87		2-氨基-9-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇
88		(2R,3S,5S)-5-(6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
89		4-氨基-1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)咪啶-2(1H)-酮
90		4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)咪啶-2(1H)-酮
91		4-氨基-5-溴-1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)咪啶-2(1H)-酮

[0042]

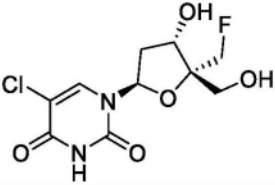
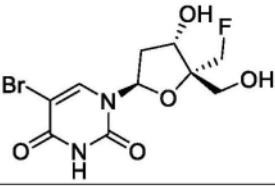
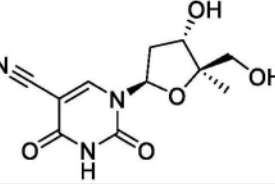
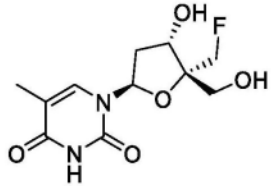
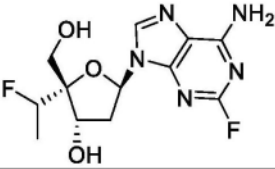
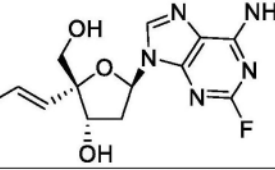
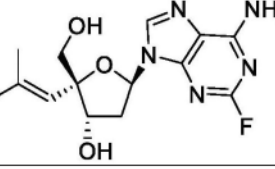
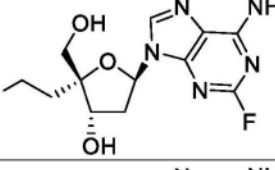
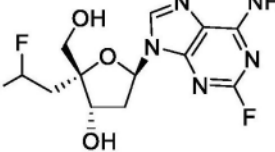
92		5-((二氟甲基)硫基)-1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
93		(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(2-氟-6-(甲氨基)-4,5-二氢-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
94		(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-4,5-二氢-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇
95		1-((2S,4R,5S)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
96		(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-4,5-二氢-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
97		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-4,5-二氢-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
98		1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈

[0043]

99		(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
102		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙烯基四氢呋喃-3-醇
103		1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
104		5-溴-6-(((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)氨基)嘧啶-2(1H)-酮
105		4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
106		1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(甲氧基甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
107		1-((2R,5S)-5-(甲氧基甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
108		1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-羟基嘧啶-2(1H)-酮

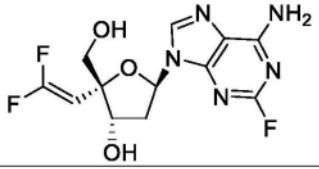
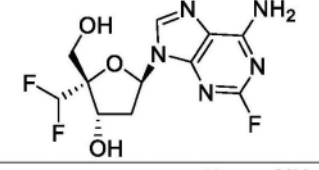
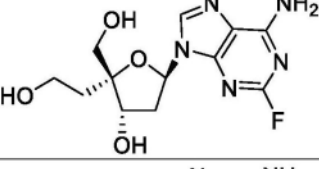
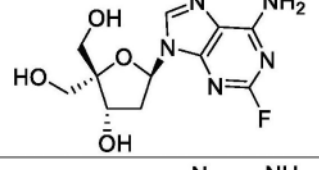
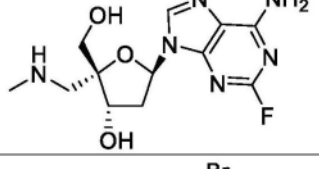
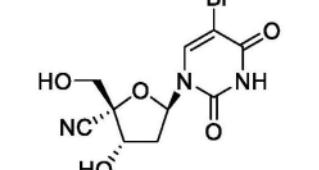
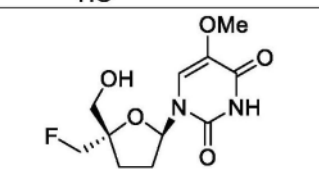
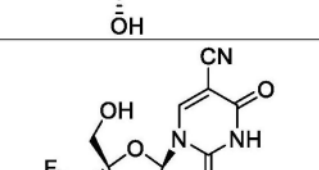
110		(2R,3S,4S,5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇
111		4-羟基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-碘嘧啶-2(1H)-酮
114		4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
115		4-氨基-5-溴-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
124		4-氨基-5-氯-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
125		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
128		4-氨基-5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙烯基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
132		5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
133		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

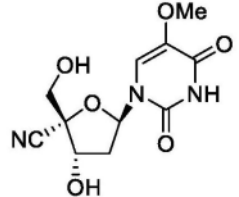
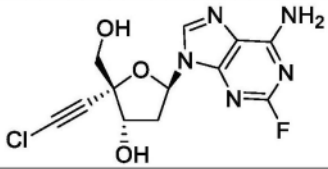
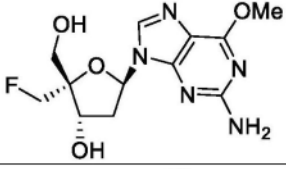
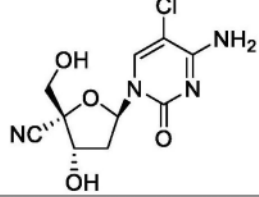
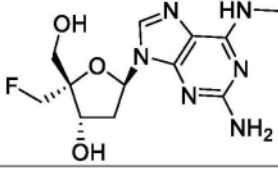
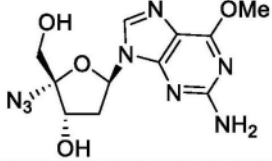
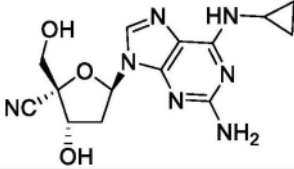
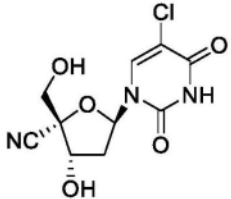
[0044]

134		5-氯-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
135		5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
136		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈
137		1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
143		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-((R)-1-氟乙基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
146		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-((E)-丙-1-烯-1-基)四氢呋喃-3-醇
147		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-(2-甲基丙-1-烯-1-基)四氢呋喃-3-醇
149		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(2-氟乙基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
150		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(2,2-二氟乙基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇

[0045]

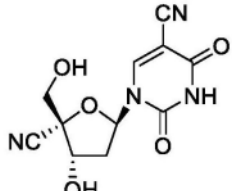
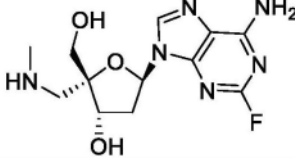
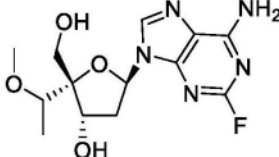
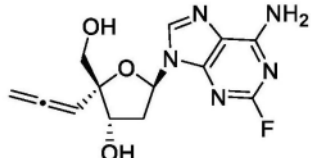
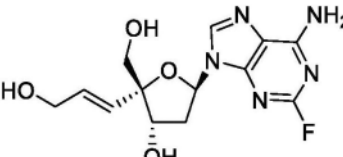
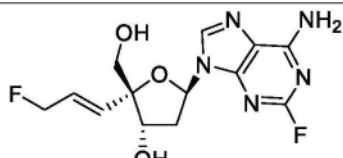
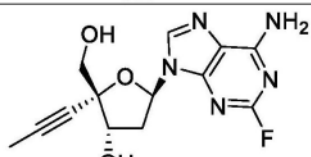
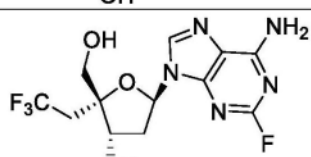
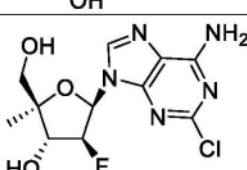
[0046]

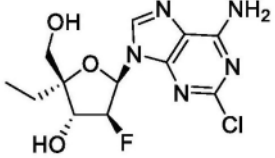
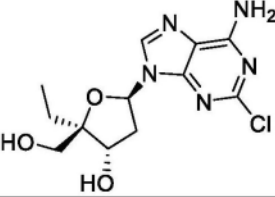
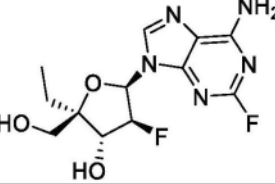
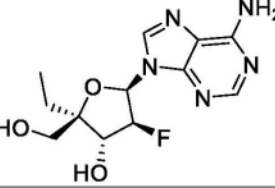
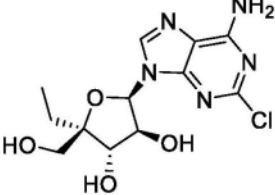
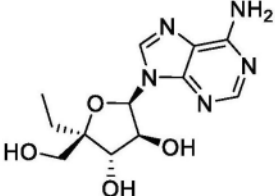
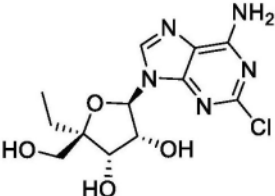
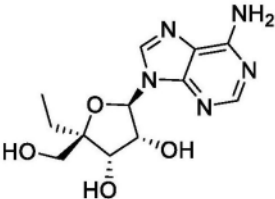
151		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(2,2-二氟乙烯基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
152		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(二氟甲基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
153		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(2-羟基乙基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
154		((3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基四氢呋喃-2,2-二基)二甲醇
156		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-((甲氨基)甲基)四氢呋喃-3-醇
157		(2R,3S,5R)-5-(5-溴-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈
158		1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
159		1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈

160		(2R,3S,5R)-3-羟基-2-(羟甲基)-5-(5-甲氧基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-甲脞
162		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(氯乙炔基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
163		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(氟甲基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
164		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氯-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲脞
166		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(甲氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(氟甲基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
168		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-叠氮基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
169		(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲脞
172		(2R,3S,5R)-5-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲脞

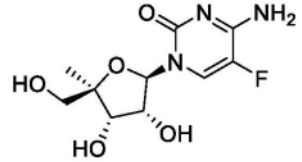
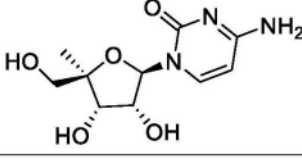
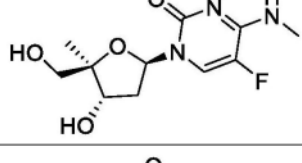
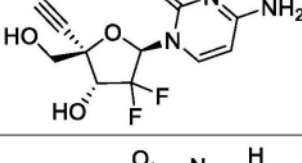
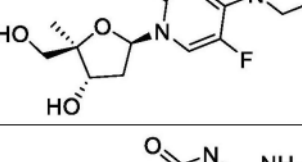
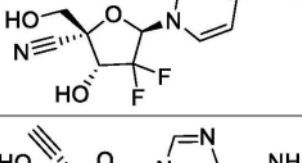
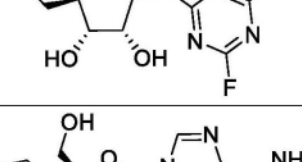
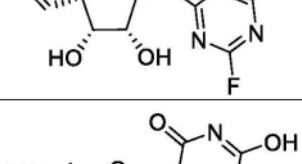
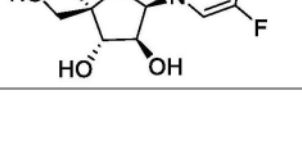
[0047]

[0048]

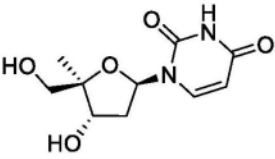
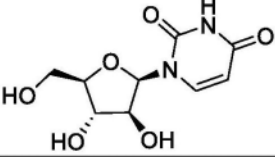
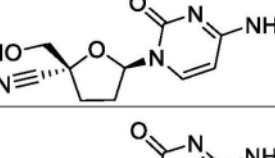
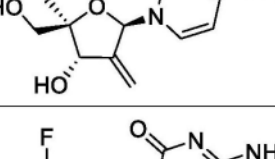
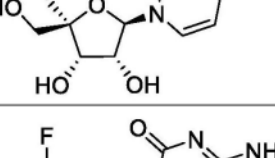
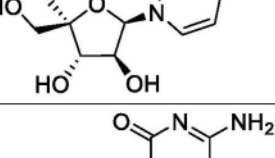
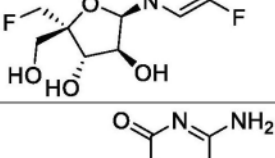
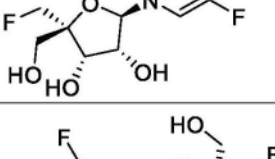
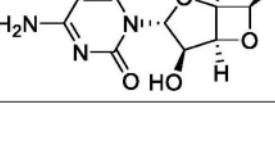
173		1-((2R,4S,5R)-5-氰基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲脒
174		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-((甲氨基)甲基)四氢呋喃-3-醇
175		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-((R)-1-甲氧基乙基)四氢呋喃-3-醇
176		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-(丙-1,2-二烯-1-基)四氢呋喃-3-醇
177		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-((E)-3-羟基丙-1-烯-1-基)四氢呋喃-3-醇
178		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-((E)-3-氟丙-1-烯-1-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇
179		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-3-醇
180		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-(2,2,2-三氟乙基)四氢呋喃-3-醇
181		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-醇

182		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇	
190		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇	
191		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇	
192		(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-4-氟-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇	
[0049]	193		(2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇
194		(2R,3S,4S,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇	
195		(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇	
196		(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3,4-二醇	

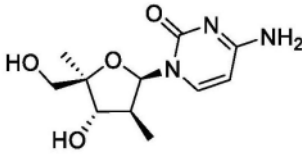
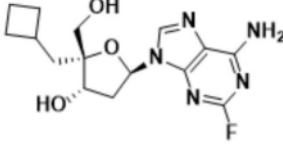
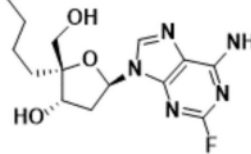
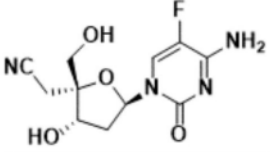
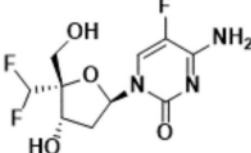
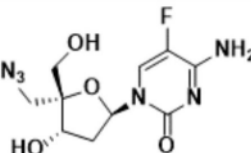
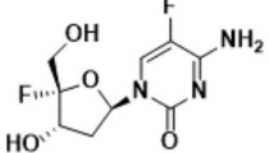
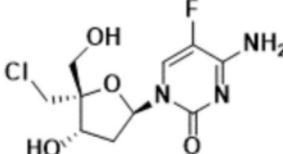
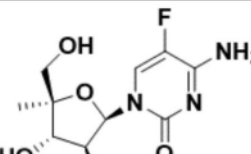
[0050]

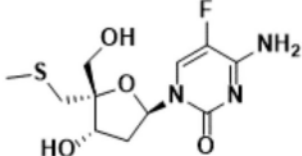
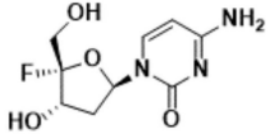
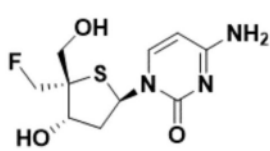
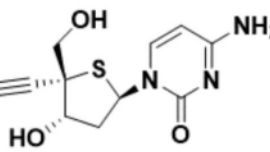
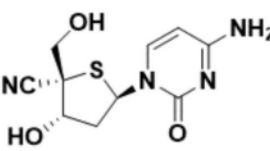
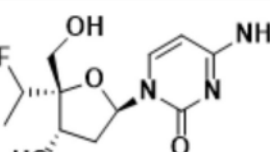
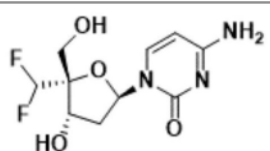
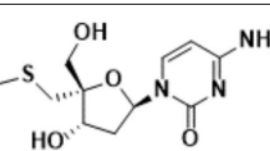
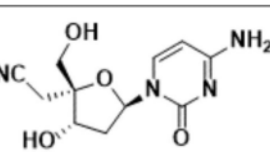
197		4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
198		4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
199		5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)-4-(甲氨基)嘧啶-2(1H)-酮
200		4-氨基-1-((2R,4R,5R)-5-乙炔基-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
201		4-(乙基氨基)-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
202		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-3-羟基-2-(羟甲基)四氢咪喃-2-甲脞
203		(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢咪喃-3,4-二醇
204		(2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-((E)-丙-1-烯-1-基)四氢咪喃-3,4-二醇
205		1-((2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-2-基)-5-氟-4-羟基嘧啶-2(1H)-酮

[0052]

		嘧啶-2(1H)-酮
216		1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
217		尿嘧啶 1-β-d-呋喃阿拉伯糖苷
218		(2R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲脞
220		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基-3-甲亚基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
222		4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-5-(氟甲基)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
223		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氟甲基)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
224		4-氨基-5-氟-1-((2R,3S,4S,5R)-5-(氟甲基)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
225		4-氨基-5-氟-1-((2R,3R,4S,5R)-5-(氟甲基)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
226		4-氨基-5-氟-1-((1R,3R,4R,5S,7R)-7-氟-4-羟基-1-(羟甲基)-2,6-二氧杂双环[3.2.0]庚烷-3-基)嘧啶-2(1H)-酮

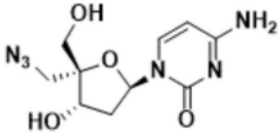
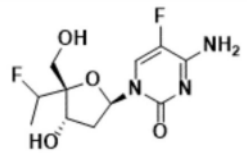
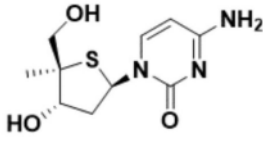
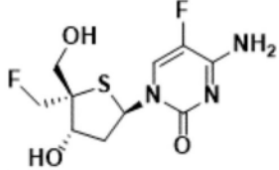
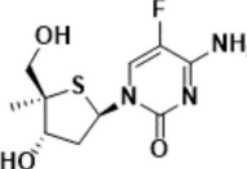
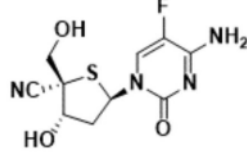
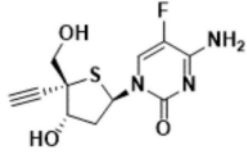
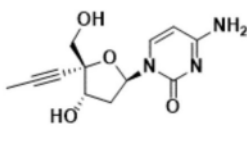
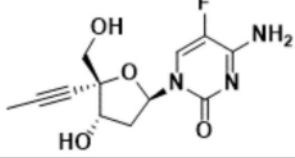
[0053]

227		4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-3,5-二甲基四氢咪喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
229		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-咪唑-9-基)-2-(环丁基甲基)-2-(羟甲基)四氢咪喃-3-醇
230		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-咪唑-9-基)-2-丁基-2-(羟甲基)四氢咪喃-3-醇
231		2-((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)乙腈
232		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(二氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
233		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(叠氮基甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
234		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5S)-5-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
234		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
236		(2R,3S,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢咪喃-3-甲腈

237		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-((甲硫基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
238		4-氨基-1-((2R,4S,5S)-5-氟-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
239		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢噻吩-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
240		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢噻吩-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
241		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢噻吩-2-甲腈
242		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(1-氟乙基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
243		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(二氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
244		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-((甲硫基)甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
245		2-((2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)乙腈

[0054]

[0055]

246		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(叠氮基甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
247		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-5-(1-氟乙基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
248		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢噻吩-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
249		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢噻吩-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
250		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢噻吩-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
251		(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢噻吩-2-甲脞
252		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢噻吩-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
253		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮
254		4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-(丙-1-炔-1-基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0056] 255		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯乙炔基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2(1H)-酮
256		4-氨基-1-((2R,4S,5R)-5-(氯乙炔基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮

[0057] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物是表3的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0058] 表3

化合物编号	结构	化学名称
[0059] 142		(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈

[0060] 表1-3提供了化学结构和由 Chemdraw® 专业版20.1.1.125生成的相关化学名称。如果它们的化学结构和化学名称之间存在任何歧义,则本公开内容的化合物由它们的结构定义。

[0061] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了药物组合物,该药物组合物包含本公开内容的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体,以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0062] II. 治疗方法和使用

[0063] 本公开内容的化合物抑制LINE-1反转录转座。因此,可以将这些化合物用于治疗疾病、障碍或病症,其中,例如,LINE-1反转录转座起致病作用。

[0064] 本公开内容的化合物或其药物组合物可以施用至对其有需要的受试者,例如,已经患有疾病、病症或障碍的受试者;疑似患有疾病、病症或障碍的受试者;或有罹患疾病、病症或障碍风险的受试者。当对有罹患疾病、病症或障碍风险的受试者施用本公开内容的化合物时,目的在于试图在受试者中避免疾病、病症或障碍,例如通过预防或降低导致疾病、病症或障碍的LINE-1反转录转座活性。

[0065] 在一个实施方案中,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗或预防疾病、障碍或病症的方法,和/或治疗或预防疾病、障碍或病症的症状的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物。

[0066] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物。

[0067] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中预防疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物

组合物。

[0068] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物。

[0069] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中预防疾病、障碍或病症的症状的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物或其药物组合物。

[0070] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于在受试者中治疗或预防疾病、障碍或病症和/或治疗或预防疾病、障碍或病症的症状。

[0071] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症。

[0072] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于在受试者中预防疾病、障碍或病症。

[0073] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状。

[0074] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物,它们用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的症状。

[0075] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物在制备用于在受试者中治疗或预防的疾病、障碍或病症和/或治疗或预防疾病、障碍或病症的症状的药物的用途。

[0076] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物在制备用于在受试者中治疗的疾病、障碍或病症的药物的用途。

[0077] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物在制备用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的药物的用途。

[0078] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物在制备用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状的药物的用途。

[0079] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了本公开内容的化合物或其药物组合物在制备用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的症状的药物的用途。

[0080] 在另一个实施方案中,受试者(a)未感染HIV病毒,(b)未疑似感染HIV病毒,(c)未接受HIV病毒治疗,和/或(d)未接受预防HIV病毒的治疗。

[0081] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了在对其有需要的受试者中抑制引起疾病、障碍或病症的LINE-1反转录转座事件的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物。

[0082] III. 疾病、障碍和病症

[0083] 在不希望受任何特定理论的约束的情况下,本公开内容的化合物可用于治疗或预防受试者的疾病、障碍或病症,因为它们抑制了LINE-1反转录转座。

[0084] 在一个实施方案中,如实施例35中所描述,本公开内容的化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $1\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度(IC_{50})抑制人LINE-1反转录转座

活性,参见下文。还参见Jones等人,(2008)PLoS ONE 3(2):e1547.doi:10.1371/journal.pone.0001547;Xie等人,(2011)Nucleic Acids Res.39(3):e16.doi:10.1093/nar/gkq1076;Kopera等人,Methods Mol Biol 1400:139-156(2016)。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.5μM以下。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.25μM以下。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.15μM以下。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.1μM以下。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.05μM以下。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.01μM以下。在另一个实施方案中,IC₅₀为0.005μM以下。

[0085] 在一个实施方案中,疾病、障碍或病症和/或其(一个或多个)症状是由病理生理学反转录转座子相关过程引起的,其中疾病、障碍或病症不是癌症和/或不是传染病。

[0086] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是神经系统变性疾病。例如,参见Dugger和Dickson,Cold Spring Harb Perspect Biol 2016;9:a028035。示例性的神经系统变性疾病包括但不限于,阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化(ALS)、帕金森病、路易体痴呆(DLB)、多系统萎缩(MSA)、亨廷顿病、额颞叶变性(FTLD)、轻度认知障碍(MCI)、皮质基底节变性(CDB)、进行性核上性麻痹(PSP)、雷特综合征、外周退行性疾病或Aicardi Goutières综合征(AGS)。在另一个实施方案中,额颞叶变性是额颞叶痴呆。例如,参见Mohandas和Rajmohan,Indian J Psychiatry 51(Suppl1):S65-S69(2009)。

[0087] 在另一个实施方案中,神经系统变性疾病的症状包括但不限于,记忆力减退、健忘、情感淡漠、焦虑、激越、抑制功能损失或情绪变化,

[0088] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是自身免疫病。例如,参见Wang等人,J Intern Med 278:369-395(2016)。示例性自身免疫病包括但不限于,狼疮、类风湿性关节炎(RA)、干燥综合征或多发性硬化(MS)。

[0089] 在另一个实施方案中,自身免疫病的症状包括但不限于,疲劳、肌肉酸痛、红肿、低热、注意力不集中、手脚麻木和刺痛、脱发或皮疹。

[0090] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是年龄相关性疾病。例如,Franceschi等人,Front.Med.5:61.doi:10.3389/fmed.2018.00061;De Cecco等人,Nature 5666:73-78(2019);US2021/0106586。示例性年龄相关性疾病包括但不限于,阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎(RA)、黄斑变性、外周退行性疾病或皮肤衰老。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者至少40岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者至少45岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者至少50岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者至少为55岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者至少60岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者至少65岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者年龄至少70岁。在一个实施方案中,患有年龄相关性疾病的受试者年龄至少75岁。

[0091] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是自闭症谱系障碍(ASD)、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症或视力损失。

[0092] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是在对其有需要的受试者中的伤口愈合。

[0093] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是在对其有需要的受试者中的组织再生。

[0094] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是阿尔茨海默病。

[0095] 在另一个实施方案中,阿尔茨海默病的症状是记忆损失、物品错放、忘记地名或物

体名称、重复问题、灵活性较差、意识错乱、定向障碍、强迫观念、强迫行为、妄想、失语症、睡眠障碍、情绪波动、抑郁、焦虑、沮丧、激越、难以执行空间任务、失认症、离床活动困难、体重减轻、言语损失、短期记忆损失,或长期记忆损失中的任何一种或多种,及其组合。

[0096] 在另一个实施方案中,使用阿尔茨海默病评定量表(ADAS-cog)、临床医生印象变化量表(CIBIC-plus)或日常生活活动量表(ADL)来确定阿尔茨海默病的(一个或多个)症状。

[0097] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是阿尔茨海默病,并且对受试者施用一种或多种任选的治疗剂。在另一个实施方案中,任选的治疗剂是多奈哌齐、加兰他敏、利凡斯的明、美金刚、巴匹珠单抗、ABBV-8E12、CTS-21166、维罗司他(verubecestat, MK-8931)、拉那司他(lanabecestat, AZD3293)、LY2886721、烟酰胺、MPT0G211或阿杜那单抗(adacatumab-avwa)。

[0098] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是肌萎缩侧索硬化。

[0099] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是肌萎缩侧索硬化并且将一种或多种任选的治疗剂施用至受试者。在另一个实施方案中,任选的治疗剂是依达拉奉、利鲁唑、拉替拉韦(raltegravir)、姜黄素、姜黄素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)、酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、S-1360、zintevir (AR-177)、L-870812和L-25 870810, MK-0518、BMS-538158或GSK364735C。

[0100] 在另一个实施方案中,所述疾病、障碍或病症为共济失调-毛细血管扩张症。

[0101] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症是年龄相关性黄斑变性、系统性红斑狼疮、IFN相关性自身免疫病,例如类风湿性关节炎、银屑病、白癜风、甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、特发性血小板减少性紫癜、自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力、艾迪生病、乳糜泻、多发性肌炎或叠加自身免疫性肝炎、范科尼贫血、特发性肺纤维化或心血管疾病。在另一个实施方案中,全身性疾病是年龄相关性黄斑变性。在另一个实施方案中,全身性疾病是系统性红斑狼疮。在另一个实施方案中,全身性疾病是IFN相关性自身免疫病,例如银屑病。在另一个实施方案中,全身性疾病是范科尼贫血。在另一个实施方案中,全身性疾病是特发性肺纤维化。在另一个实施方案中,全身性疾病是心血管疾病。

[0102] 在另一个实施方案中,疾病、障碍或病症为雷特综合征、AGS、共济失调-毛细血管扩张症、ASD、精神分裂症、可卡因或甲基苯丙胺滥用、FTLD或ALS。例如,参见Terry和Devine, *Front. Genet.*, 2020年1月08日, <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01244>。

[0103] 在一种实施方案中,本公开内容的化合物作为单一药剂施用至患有疾病、障碍或病症的受试者。

[0104] 在另一个实施方案中,将本公开内容的化合物与一种或多种任选的治疗剂联合施用至患有疾病、障碍或病症的受试者。例如,参见Durães等人, *Pharmaceuticals* 2018, 11, 44; doi:10.3390/ph11020044, 用于治疗神经系统变性疾病的任选的治疗剂。

[0105] 在另一个实施方案中,本公开内容的化合物与一种任选的治疗剂联合施用至患有疾病、障碍或病症的受试者。在另一个实施方案中,将本公开内容的化合物与两种任选的治疗剂联合施用至患有疾病、障碍或病症的受试者。在另一个实施方案中,将本公开内容的化

合物与三种任选的治疗剂联合施用至患有疾病、障碍或病症的受试者。

[0106] 本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂可以在以下一种或多种条件下联合施用:以不同的周期、不同的持续时间、不同的浓度、不同的施用途径等。

[0107] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂作为单一药物组合物的一部分联合施用至受试者。

[0108] 在另一个实施方案中,本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂单独地联合施用至受试者,例如,作为两种或更多种单独的药物组合物。在这种情况下,将两种单独的药物组合物-一种药物组合物包含本公开内容的化合物并且一种药物组合物包含任选的治疗剂-施用至受试者。单独的药物组合物可以例如以不同的周期、不同的持续时间或通过相同或不同的使用途径施用至受试者,例如,本公开内容的化合物可以口服施用,和任选地可以静脉内施用治疗剂。

[0109] 在另一个实施方案中,在一种或多种任选的治疗剂之前将本公开内容的化合物施用至受试者,例如,在施用一种或多种任选的治疗剂之前0.5、1、2、3、4、5、10、12或18小时,1、2、3、4、5或6天,或1、2、3或4周。

[0110] 在另一个实施方案中,在一种或多种任选的治疗剂之后将本公开内容的化合物施用至受试者,例如,在施用一种或多种任选的治疗剂之后0.5、1、2、3、4、5、10、12或18小时,1、2、3、4、5或6天,或1、2、3或4周。

[0111] 在另一个实施方案中,本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂同时施用。

[0112] 在一个实施方案中,根据连续给药方案将本公开内容的化合物施用至受试者。

[0113] 在一个实施方案中,根据间歇给药方案将本公开内容的化合物施用至受试者。

[0114] 在一个实施方案中,将本公开内容的化合物口服施用至受试者。

[0115] 本文中提供的治疗方法包括向患有疾病、障碍或病症的受试者施用本公开内容的化合物,其量为有效实现其预期目的。虽然个体需求各不相同,但确定每种组分的有效量的最佳范围属于本领域的技术范畴。典型地,本公开内容的化合物的施用量为约0.01mg/kg至约500mg/kg、约0.05mg/kg至约100mg/kg、约0.05mg/kg至约50mg/kg、或约0.05mg/kg至约10mg/kg。在一个实施方案中,本公开内容的化合物每天施用一次。在另一个实施方案中,本公开内容的化合物每天施用两次。在一种实施方案中,本公开内容的化合物每天施用三次。在一个实施方案中,本公开内容的化合物每天施用四次。这些剂量是示例性的,但存在其中应得更高或更低剂量的个体情形,这在本公开内容的范围内。在实践中,医师确定最适合单个受试者的实际给药方案,该方案可以随特定受试者的年龄、体重和反应而变化。

[0116] 单位剂量可以包括从约0.01mg至约1000mg,例如约1mg至约500mg,例如约1mg至约250mg,例如约1mg至约100mg的本公开内容的化合物。例如,本公开内容的化合物的单位口服剂量可以包括例如1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、21mg、22mg、23mg、24mg、25mg、26mg、27mg、28mg、29mg、30mg、31mg、32mg、33mg、34mg、35mg、36mg、37mg、38mg、39mg、40mg、41mg、42mg、43mg、44mg、45mg、46mg、47mg、48mg、49mg、50mg、51mg、52mg、53mg、54mg、55mg、56mg、57mg、58mg、59mg、60mg、61mg、62mg、63mg、64mg、65mg、66mg、67mg、68mg、69mg、70mg、71mg、72mg、73mg、74mg、75mg、76mg、77mg、78mg、79mg、80mg、81mg、82mg、83mg、84mg、85mg、86mg、87mg、88mg、

89mg、90mg、91mg、92mg、93mg、94mg、95mg、96mg、97mg、98mg、99mg或100mg。单位剂量可以每天一次或多次,例如,作为一个或多个片剂或胶囊施用。单位剂量也可以通过任何合适的途径,例如,经口、通过IV、吸入或皮下施用至受试者。在实践中,医师确定最适合单个受试者的实际给药方案,该方案可以随特定受试者的年龄、体重和反应而变化。

[0117] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物以约0.1mg至约100mg的量,每天一次、每天两次、每天三次、或每天四次施用至受试者。在另一个实施方案中,本公开内容的化合物以每天从约1mg至约50mg的量施用至受试者。

[0118] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物以单剂量施用至受试者。在另一个实施方案中,本公开内容的化合物以两个分开的剂量施用至受试者。在另一个实施方案中,本公开内容的化合物以三个分开的剂量施用至受试者。在另一个实施方案中,本公开内容的化合物以四个分开的剂量施用至受试者。

[0119] 本公开内容的化合物可以以原料化学品的形式或作为含有与合适的药学上可接受的载体组合的本公开内容的化合物的药物组合物的部分施用至受试者。这样的载体可以选自药学上可接受的赋形剂、媒介物和助剂。术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的媒介物”或“药学上可接受的媒介物”包括任何标准的药学载体、溶剂、表面活性剂或媒介物。合适的药学上可接受的媒介物包括水性媒介物和非水性媒介物。标准的药物载体和它们的配制剂描述于Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 第19版, 1995中。

[0120] 包含本公开内容的化合物的药物组合物可以含有从约0.01至99重量%,例如,从约0.25至75重量%的本公开内容的化合物,例如,约1重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重量%或约75重量%的本公开内容的化合物。

[0121] 本公开内容的化合物或包含本公开内容的化合物的药物组合物可以通过任何合适的途径施用至受试者,例如通过经口、经颊、吸入、舌下、直肠、阴道、脑池内或鞘内通过腰椎穿刺术、经尿道、经鼻、经皮即透皮或胃肠外(包括静脉内、肌内、皮下、冠状动脉内、皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位的手术植入)给药。剂型取决于施用途径。剂型包括但不限于片剂、糖锭剂、慢速释放锭剂、胶囊、液体溶液、液体混悬剂、口服/鼻腔喷雾剂、透皮贴剂、可溶解薄膜、软膏、缓释或控释植入物、漱口液和漱口剂、凝胶剂、洗发剂、发用凝胶和洗发水和栓剂,以及适合通过静脉输注施用的溶液,以及用于皮下注射施用的合适混悬剂,以及用于重构的合适粉末。胃肠外施用可以使用针头和注射器或使用本领域已知的其他技术来完成。在一个实施方案中,本公开内容的化合物经口施用至受试者。在一个实施方案中,本公开内容的化合物皮下施用至受试者。在一个实施方案中,本公开内容的化合物静脉内施用至受试者。

[0122] 本公开内容的化合物和包含本公开内容的化合物的药物组合物可以施用至可以感受抑制LINE-1反转录转座活性的有益效果的任何受试者。本文中所使用的术语“受试者”是指需要或可以从施用本公开内容的化合物中受益的任何人或动物。这样的受试者中最重要的是哺乳动物,例如人类,尽管本文中提供的方法和组合物无意如此局限。其他受试者包括兽医学动物,例如牛、羊、猪、马、狗、猫等。在一个实施方案中,受试者是人。在一个实施方

案中,受试者是动物。在另一个实施方案中,受试者是患有对LINE-1抑制有反应的疾病、病症或障碍的人类。

[0123] 本文中提供的药物制剂借助于常规的混合、造粒、糖锭剂制备、溶解或冻干过程来制造。因此,用于经口使用的药物制剂可以通过混合活性化合物与固体赋形剂,任选地如果需要或必要的话在添加合适的助剂之后,研磨所得混合物并加工颗粒的E混合物获得,以获得片剂或糖锭剂核心。

[0124] 合适的赋形剂尤其是填充剂,如糖类,例如乳糖或蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制剂和/或钙磷酸盐,例如磷酸三钙或磷酸氢钙,以及粘合剂如淀粉糊,使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮。如果需要,可以添加崩解剂,如上述淀粉以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯基吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。助剂可以是合适的流动调节剂和润滑剂。合适的助剂包括,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙,和/或聚乙二醇。糖锭剂核心配有合适的包衣,如果需要,所述包衣抵抗胃液。为此,可以使用浓缩糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯基吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了生产耐胃液的包衣,使用合适的纤维素配制剂的溶液,如邻苯二甲酸乙酰纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素。染料或颜料可以添加至片剂或糖锭剂包衣,例如,用于鉴别或为了表征活性化合物剂量的组合。

[0125] 可以经口使用的其他药物制剂包括由明胶制成的推入式胶囊,以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制成的软的、密封的胶囊。推入式胶囊可以含有颗粒形式的活性化合物,所述化合物可以与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中,活性化合物在一个实施方案中溶解或悬浮在合适的液体,如脂肪油或液体石蜡中。此外可以添加稳定剂。

[0126] 可以经直肠使用的可能的药物制剂包括例如栓剂,其由一种或多种活性化合物与栓剂基质的组合组成。合适的栓剂基质是例如天然或合成甘油三酯或链烷烃。此外,也可以使用明胶直肠胶囊,它由活性化合物与基质的组合组成。可能的基质材料包括例如液体甘油三酯、聚乙二醇或链烷烃。

[0127] 用于胃肠外施用的合适配制剂包括水溶性形式的活性化合物,例如水溶性盐的水溶液和碱性溶液。此外,可以向受试者施用本公开内容的化合物的混悬剂。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油,例如芝麻油,或合成脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400。水性注射混悬剂可以含有提高混悬剂粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖。任选地,混悬剂还可以含有稳定剂和其他添加剂。

[0128] 将按照标准药理学实践配制的治疗有效量的本公开内容的化合物施用至对此有需要的受试者。是否指示这样的治疗取决于个体情况,以及接受医学评估(诊断),该评估(诊断)考虑了存在的体征、症状和/或机能失常、出现特定体征、症状和/或机能失常的风险以及其他因素。

[0129] 药物组合物包括其中以有效量施用本公开内容的化合物以达到其预期目的的那些。确切的配制剂、施用途径和剂量由单个的医师根据诊断的病症或疾病确定。剂量量和间隔可以单独调整,以提供足以维持治疗效果的本公开内容的化合物的水平。

[0130] 本公开内容的化合物的毒性和治疗效力可以通过在细胞培养物或实验动物中的

标准化药物流程来确定,例如,用于确定化合物的最大耐受剂量(MTD),其定义为在受试者中不引起毒性的最高剂量。最大耐受剂量与治疗效果之间的剂量比为治疗指数。取决于所采用的剂型和所使用的施用途径,剂量在此范围内变化。治疗有效量的测定完全在本领域技术人员的能力范围内,特别是考虑到本文中提供的详细公开内容。

[0131] 用于疗法中所需要的本公开内容的化合物的治疗有效量随被治疗疾病的特性、所需要的活性的时间长度以及受试者的年龄和状况而变化,并最终由主治医师决定。例如,剂量和间隔可以单独调整,以提供足以维持期望的治疗效果的本公开内容的化合物的血浆水平。期望的剂量可以方便地以单剂量施用,或以适当的间隔作为多剂量施用,例如每天一、二、三、四或更多个亚剂量。

[0132] IV. 试剂盒

[0133] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了包含本公开内容的化合物或其药物组合物的试剂盒,以及向患有疾病、障碍或病症的受试者施用该化合物或组合物的说明书。

[0134] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了包含本公开内容的化合物或其药物组合物的试剂盒,其以便于将它们用于实施本公开的方法的方式包装。

[0135] 在一个实施方案中,试剂盒包括本公开内容的化合物或其药物组合物,包装在容器如密封的瓶或管中,粘贴至容器或包含在试剂盒中的标签,该标签描述使用该化合物或组合物来实施本公开的方法。在一个实施方案中,化合物或组合物以单位剂型包装。试剂盒可以包括单剂量或多剂量的本公开内容的化合物,或其药物组合物。

[0136] 在另一个实施方案中,试剂盒包括本公开内容的化合物,或其组合物,以及一种或多种任选的治疗剂。

[0137] V. 生物标志物

[0138] 在另一个实施方案中,本公开内容提供了治疗患有疾病、病症或障碍的受试者的方法,该方法包括(a)确定取自受试者的生物样品中是否存在或不存在生物标志物;和(b)如果生物样品中存在生物标志物,则向受试者施用治疗有效量的本公开内容的化合物。

[0139] 本文所用的术语“生物标志物”是指可以在受试者体内或从受试者获得的生物样品中检测和/或定量的任何生物化合物,如基因、蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等,或染色体异常,如染色体易位。生物标志物可以是整个完整分子,或它可以是其部分或片段。在一个实施方案中,测量了生物标志物的表达水平。可以测量生物标志物的表达水平,例如,通过检测生物标志物的蛋白质或RNA(例如mRNA)水平。在一些实施方案中,可以检测或测量生物标志物的部分或片段,例如,通过抗体或其他特异性结合剂。在一些实施方案中,生物标志物的可测量方面与受试者的给定状态,如受试者的年龄相关。对于在蛋白质或RNA水平检测的生物标志物,这样的可测量方面可以包括,例如,受试者中的生物标志物的存在、不存在或浓度,即表达水平,或从受试者获得的生物样品。对于在核酸水平检测的生物标志物,这样的可测量方面可以包括,例如,生物标志物的等位基因版本或生物标志物的突变类型、突变率和/或突变程度,在本文中也称为突变状态。

[0140] 对于基于蛋白质或RNA的表达水平检测的生物标志物,可以认为在不同表型状态之间测量的表达水平是不同的,例如,如果计算出不同组中生物标志物的平均或中值表达水平具有统计学显著性。常见的统计学显著性检验尤其包括t检验、ANOVA、Kruskal-Wallis、Wilcoxon、Mann-Whitney、微阵列显著性分析、比值比等。生物标志物单独或组合提

供受试者属于一种或另一种表型状态的相对可能性的量度。因此,它们尤其可用作疾病的标志物和特定治疗性治疗方案可能会带来有益的患者结果的指标。术语“过表达”表明在患有疾病、病症或障碍的受试者中生物标志物的表达水平高于在例如正常未患病的受试者的生物标志物的平均或中值表达水平。

[0141] 生物标志物包括但不限于反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶例如ORF1p、ORF2p和/或反转录转座子DNA。在一个实施方案中,生物标志物的可测量方面是其表达状态。在另一个实施方案中,生物标志物的可测量方面是升高的生物标志物水平。在一个实施方案中,生物标志物的可测量方面是其突变状态。

[0142] 在一个实施方案中,生物标志物是LINE-1的表达水平。确定LINE-1表达水平的方法描述于US2020/0253888中,并且可以包括,例如,确定ORF1p的水平、确定LINE-1mRNA的水平、确定受试者细胞样品中LINE-1的量,或确定ORF2p的水平,或其组合。

[0143] 在一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子RNA的表达,与另一种表型状态,例如正常的未患病受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达的反转录转座子RNA的受试者相比,其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子RNA的过表达。

[0144] 在一个实施方案中,生物标志物是LINE-1RNA表达,与另一种表型状态,例如正常的未患病受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达LINE-1RNA的受试者相比,其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是LINE-1RNA的过表达。

[0145] 在另一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子逆转录酶,与另一种表型状态,例如正常的未患病受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达反转录转座子逆转录酶的受试者相比其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子逆转录酶的过表达。

[0146] 在另一个实施方案中,生物标志物是ORF1p表达,与另一种表型状态,例如正常的未患病受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达ORF1p的受试者相比,其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是ORF1p的过表达。

[0147] 在另一个实施方案中,与另一种表型状态,例如正常的未患病受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达ORF2p的受试者相比,生物标志物是ORF2p表达,其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是ORF2p的过表达。

[0148] 生物标志物标准(品)可以与从受试者获得生物样品相比预先确定、同时确定或从受试者获得生物样品之后确定。例如,与本文中所描述的方法一起使用的生物标志物标准品可以包括来自没有神经系统变性疾病的受试者的样品的数据;来自患有神经系统变性疾病受试者的样品的数据。可以进行比较,为不同类别的受试者,例如患病受试者与未患病受试者建立预定的阈值生物标志物标准。标准(品)可以在同一试验中运行,或可以是先前试验的已知标准。

[0149] 在一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子DNA的表达,与另一种表型状态,

例如正常未患病的受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达反转录转座子DNA的受试者相比,其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子DNA的过表达。在另一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子核DNA的过表达。在另一个实施方案中,生物标志物是反转录转座子细胞质DNA的过表达。

[0150] 在一个实施方案中,生物标志物是LINE-1DNA表达,与另一种表型状态,例如正常的未患病受试者或患有疾病、障碍或病症而没有过表达LINE-1DNA的受试者相比,其差异化地存在于一种表型状态的受试者,例如患有年龄相关性疾病或神经系统变性疾病的受试者中。在一个实施方案中,生物标志物是LINE-1DNA的过表达。在另一个实施方案中,生物标志物是LINE-1核DNA的过表达。在另一个实施方案中,生物标志物是LINE-1细胞质DNA的过表达。

[0151] 如果生物标志物的平均或中值表达水平或突变水平被计算为组间不同,即更高或更低,则生物标志物差异化地存在于不同表型状态组之间。因此,生物标志物提供了受试者,例如患有ALS的受试者属于一种表型状态或另一种的指示。

[0152] 除了单个生物化合物,例如LINE-1RNA,本文中所使用的术语“生物标志物”意指包括多种生物化合物的组、集合或阵列。例如,LINE-1RNA过表达和ORF1p过表达的组可以包含生物标志物,或者LINE-1RNA和LINE-1DNA的过表达可以包含生物标志物。术语“生物标志物”可以包括一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十五、二十、二十五、三十或更多种生物化合物。在实施方案中,生物标志物包括一种、两种或三种生物化合物。

[0153] 可以使用本领域已知的许多方法中的任意一种进行生物标志物在受试者中的表达水平或突变状态的确定。可以将本领域已知的用于患者或生物样品中定量特定蛋白质和/或检测生物标志物表达,例如LINE-1RNA表达、ORF1p表达和/或ORF2p表达或任何其他(一种或多种)生物标志物的表达或突变水平的任意方法用于本公开的方法。实例包括但不限于PCR(聚合酶链反应)或RT-PCR、流式细胞术、Northern印迹、Western印迹、ELISA(酶联免疫吸附测定)、RIA(放射免疫测定)、RNA表达的基因芯片分析、免疫组织化学或免疫荧光。例如,参见Slagle,Cancer 83:1401(1998)。本公开内容的某些实施方案包括其中确定生物标志物RNA表达(转录)的方法。本公开内容的其他实施方案包括其中测定生物样品中的蛋白质表达的方法。例如,参见Harlow等人,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY,(1988);Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York,第3版(1995);Kamel和Al-Amodi,Genomics Proteomics Bioinformatics 15:220-235(2017)。对于Northern印迹或RT-PCR分析,使用无RNA酶技术从组织样品中分离RNA。这样的技术在本领域中是众所周知的。

[0154] 在本公开内容的一个实施方案中,从受试者获得生物样品,并且对生物样品进行测定以确定生物标志物的表达或突变状态。

[0155] 在本公开内容的另一个实施方案中,进行肿瘤细胞样品中的生物标志物转录的Northern印迹分析。Northern分析是检测和/或定量样品中mRNA水平的标准方法。一开始,使用Northern印迹分析从待测定的样品中分离RNA。在分析中,首先在变性条件下通过在琼脂糖凝胶中的电泳按尺寸分离RNA样品。然后将RNA转移至膜,交联并与标记探针杂交。通常,Northern杂涉及体外聚合放射性标记或非同位素标记的DNA,或生成寡核苷酸作为杂

交探针。典型地,在探针杂交之前,固定RNA样品的膜被预杂交或封闭,以防止探针包被膜,因此减少非特异性背景信号。在杂交之后,典型地通过多次更换缓冲液洗涤来去除未杂交的探针。洗涤和杂交条件的严格性可以由任何本领域普通从业人员设计、选择和实施。使用可检测标记的探针和合适的检测方法完成检测。放射性标记和非放射性标记的探针和它们的使用是本领域熟知的。待测定的生物标志物的存在和/或相对表达水平可以使用例如密度测定法进行定量。

[0156] 在另一个实施方案中,使用RT-PCR确定生物标志物表达和/或突变状态。RT-PCR允许实时检测靶基因的PCR扩增的进展。检测本公开内容的生物标志物的表达和/或突变状态所需的引物和探针的设计在本领域普通从业人员的技能范围内。例如,可以将RT-PCR用于确定组织样品中编码本公开内容的生物标志物的RNA的水平。在本公开内容的实施方案中,在无RNA酶的条件下从生物样品中分离RNA,然后通过用逆转录酶处理转化为DNA。逆转录酶将RNA转化为DNA的方法在本领域是熟知的。以下参考文献中提供了PCR的描述: Mullis等, Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1986); EP 50,424; EP 84,796; EP 258,017; EP 237,362; EP 201,184; 美国专利第4,683,202; 4,582,788; 4,683,194号。

[0157] RT-PCR探针依赖于用于PCR的DNA聚合酶的5'-3'核酸酶活性来水解与靶扩增子(生物标志物基因)杂交的寡核苷酸。RT-PCR探针是5'端连接着荧光报告染料、3'端耦联着淬灭结构部分(反之亦然)的寡核苷酸。这些探针旨在与PCR产物的内部区域杂交。在未杂交状态下,荧光和淬灭分子的接近会阻止来自探针的荧光信号的检测。在PCR扩增期间,当聚合酶复制了RT-PCR探针结合的模板时,聚合酶的5'-3'核酸酶活性裂解探针。这将荧光染料和淬灭染料解耦,并且不再发生FRET。因此,荧光在每个循环中以与探针裂解量成正比的方式增加。可以使用采用常规和传统技术的商业上可得的设备来测量或随时间跟踪反应发出的荧光信号。

[0158] 在本公开内容的另一个实施方案中,通过western印迹分析检测由生物标志物编码的蛋白质的表达。western印迹(也称为免疫印迹)是在组织匀浆或提取物的给定样品中的蛋白质检测的方法。它使用凝胶电泳按质量分离变性蛋白质。然后将蛋白质从凝胶中转印到膜(例如硝酸纤维素或聚偏二氟乙烯(PVDF))上,在此使用与蛋白质特异性结合的一抗检测它们。然后,结合的抗体可以通过与可检测标记物(例如生物素、辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)偶联的二抗进行检测。检测到二级标记信号表明蛋白质的存在。

[0159] 在本公开的另一个实施方案中,通过酶联免疫吸附测定(ELISA)检测由生物标志物编码的蛋白质的表达。在本公开内容的一个实施方案中,“夹心ELISA”包括用捕获抗体涂布板;添加样品,其中存在的任何抗原都与捕获抗体结合;添加也结合抗原的检测抗体;添加与检测抗体结合的酶联二抗;和添加底物,该底物通过二抗上的酶转化为可检测的形式。检测到来自二抗的信号表明存在生物标志物抗原蛋白。

[0160] 在本公开内容的另一个实施方案中,通过s单分子阵列测定(Simoa™)检测由生物标志物编码的蛋白质,例如ORF1p、ORF2p的表达。

[0161] 在本公开内容的另一个实施方案中,通过微滴式数字ELISA(ddELISA)检测由生物标志物编码的蛋白质,例如ORF1p、ORF2p的表达。使用ddELISA可以测量血清中的LINE-1/ORF1p蛋白。参见Cohen等人, ACS Nano 14:9491-9501 (2020)。

[0162] VI. 定义

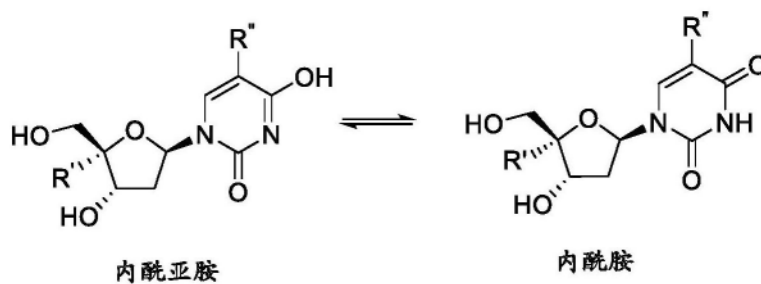
[0163] 本文中所使用的术语“病理生理学反转录转座子相关过程”是指与至少一个反转录转座子的异常反转录转座活性有关的紊乱生理学过程。示例性的反转录转座子包括但不限于LINE-1和人类内源性逆转录病毒 (HERV), 例如HERV-K和HERV-E。例如, 参见Saleh等人, (2019)Front.Neurol.10:894.doi:10.3389/fneur.2019.00894。由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症包括但不限于神经系统变性疾病、自身免疫病、年龄相关性疾病、自闭症谱系障碍 (ASD)、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症或视力损失。

[0164] 本文中所使用的术语“病理生理学LINE-1相关过程”是指与异常的LINE-1 (L1) 反转录转座活性有关的紊乱生理过程。例如, 参见Saleh等人, (2019)Front.Neurol.10:894.doi:10.3389/fneur.2019.00894;Zha o等人, PLoS Genet 15(4):e1008043.https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008043;Bundo等人, Neuron 81:306-313(2014)。

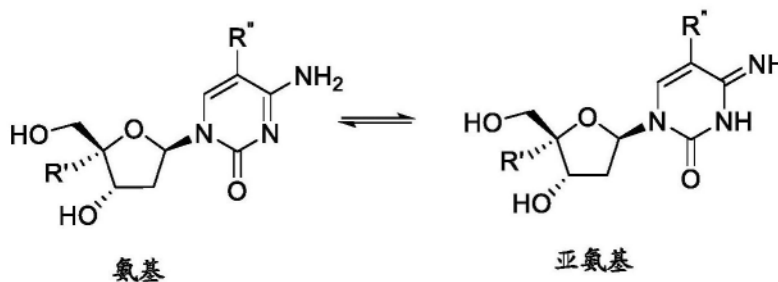
[0165] 本文中所使用的术语“引起疾病、障碍或病症的LINE-1反转录转座事件”是指与受试者中导致或促进病理状况, 例如疾病或障碍的LINE-1反转录转座有关的任何致病因素, 例如异常转录、选择性剪接、插入突变、DNA损伤、染色体易位、LINE-1RNA表达增加、ORF1p (40kDa RNA结合蛋白)、ORF2p (~150kDa蛋白, 具有核酸内切酶 (EN) 和逆转录酶 (RT) 活性)。参见, 例如Beck等人, Annu Rev Genomics Hum Genet12:187-215(2011);Pizarro和Cristofari (2016)Front.Cell Dev.Biol.4:14,https://doi.org/10.3389/fcell.2016.00014。在一个实施方案中, LINE-1反转录转座事件是体细胞LINE-1插入。在另一个实施方案中, LINE-1反转录转座事件是受试者中的LINE-1RNA的表达增加。

[0166] 本文中所使用的术语“互变异构体”是指化合物的两种或多种异构体中的每一种, 它们以平衡态共同存在, 并且通过分子内原子, 例如氢或基团的迁移而互变。本公开内容的某些化合物可以以互变异构体形式存在。在可能存在互变异构体的情况下, 本公开内容包括所有互变异构形式。例如, 如图表1中所示, 包括内酰亚胺和内酰胺互变异构体, 并且包括氨基和亚氨基互变异构体二者。

[0167] 图表1



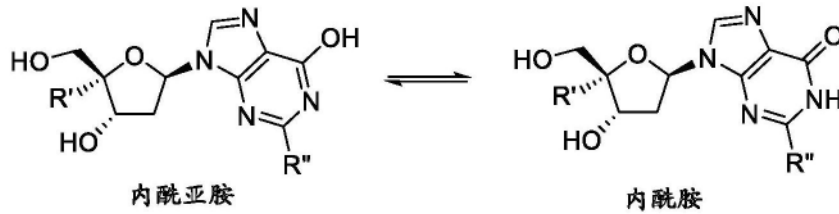
[0168]



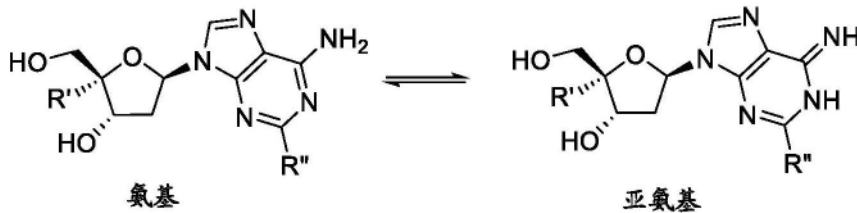
[0169] 同样, 如图表2中所示, 包括内酰亚胺和内酰胺互变异构体二者, 并且包括氨基和

亚氨基互变异构体二者。

[0170] 图表2



[0171]



[0172] 图表1和2中的平衡箭头无意显示平衡的位置,仅用于显示两种互变异构形式之间存在平衡。

[0173] 本文使用的术语“生物样品”是指适合于检测生物标志物的来自受试者的任何组织或液体。有用的生物样品的实例包括但不限于活检组织和/或细胞,例如淋巴腺、炎症组织、涉及病症或疾病的组织和/或细胞、血液、血浆、浆液、脑脊液、唾液、尿液、淋巴液、脑脊髓液等。其他合适的生物样本将是相关领域普通技术人员所熟悉的。可以使用任何本领域已知的技术分析生物样品的生物化合物,例如LINE-1RNA、ORF1p蛋白、ORF2p蛋白)的表达水平。这样的技术包括但不限于聚合酶链反应(PCR)方法学、反转录聚合酶链反应(RT-PCR)方法学或胞质轻链免疫荧光联合荧光原位杂交(cIg-FISH)。可以使用完全在临床从业者常识范围内的技术获得生物样品。在本公开内容的一个实施方案中,生物样品包括组织或血液样品。

[0174] 除非另有说明,否则术语“一个/一种(a/an)”、“该(the)”和类似的指称在描述本公开内容的上下文中(特别是在权利要求的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数二者。除非本文中另有说明,否则本文中对值的范围的记载仅旨在充当单独引用落在范围内每个单独值的简写方法,并且每个单独的值都被纳入本说明书中,如同它在本文单独记载那样。除非另有声明,否则使用本文中提供的任何和所有实例或示例性语言,例如“如”,旨在更好地说明本公开内容,而不是对本公开内容的范围进行限制。说明书中没有任何语言应被解释为表明任何未要求保护的要素对本公开内容的实践至关重要。

[0175] 本文中所使用的术语“约”包括所引用的数字 $\pm 10\%$ 。因此,“约10”意指9至11。

[0176] 本文中所使用的术语“治疗”(treat/treating/treatment)等是指消除、减少或改善疾病、障碍或病症,和/或与之相关的症状。虽然不排除,但治疗疾病、障碍或病症并不要求完全消除疾病、障碍或病症和/或与之相关的(一个或多个)症状。然而,在一个实施方案中,施用本公开内容的化合物导致疾病和相关症状的完全消除。

[0177] 本文中所使用的术语“预防”(prevent/preventing/prevention)等是指预防疾病、障碍或病症和/或与之相关的(一个或多个)症状的发作,或阻止受试者罹患疾病、障碍或病症的方法。术语“预防”还包括延迟疾病、障碍或病症和/或其(一个或多个)伴随症状的

发作,以及降低受试者罹患疾病、障碍或病症的风险。术语“预防”还包括“预防性治疗”,这是指降低未患但有风险或易于再次患上疾病、障碍或病症或疾病、障碍或病症复发的受试者中再次患上疾病、障碍或病症的可能性,或之前得到控制的疾病、障碍或病症复发的可能性。术语“预防”还包括延迟或逆转疾病、障碍或病症的潜在病理进展,例如,由体细胞LINE-1插入引起的突变。

[0178] 本文中所使用的术语“治疗有效量”是指本公开内容的化合物以及任选的一种或多种任选的治疗剂的量,该量足以导致疾病、障碍或病症的一个或多个症状的改善,或预防疾病、障碍或病症的进展,或引起疾病、障碍或病症的消退。例如,治疗有效量将会是指引起治疗反应的本公开内容的化合物的量,例如使受试者的疾病、障碍或病症的进展延迟至少约2%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约55%、至少约60%、至少约65%、至少约70%、至少约75%、至少约80%、至少约85%、至少约90%、至少约95%、或至少约100%、或更多。

[0179] 术语“容器”是指因此适合用于储存、运输、分配和/或处理本公开内容的化合物的任何盛器和封闭物。非限制性的示例性容器包括小瓶、安瓿瓶、瓶和注射器。

[0180] 术语“插页”是指药品所附的信息,该信息提供了如何施用产品的描述,连同允许医师、药剂师和受试者就产品的使用做出知情决定所需的安全性和有效性数据。包装插页通常被视为药品的“标签”。

[0181] 在一些实施方案中,当联合施用,两种或更多种治疗剂可以具有协同效应。本文中所使用的术语“协同”、“协同的”、“协同地”及其衍生形式,如在“协同效应”或“协同组合”或“协同组合物”中,是指药剂和至少一种另外的治疗剂的组合的生物活性大于单独施用相应药剂的生物活性之和的情况。例如,本文中所使用的术语“协同有效(的)”是指本公开内容的化合物与另一种治疗剂之间的相互作用,其导致药物的总效果大于每种药物的单个效果之和。Berenbaum, *Pharmacological Reviews* 41:93-141 (1989)。

[0182] 协同作用可以用“协同指数(SI)”来表示,其通常可以通过F.C.Kull等人, *Applied Microbiology* 9,538 (1961) 中描述的方法由以下确定比率来确定:

[0183] $Q_a/Q_A + Q_b/Q_B = \text{协同指数 (SI)}$

[0184] 其中:

[0185] Q_A 是单独作用的A组分产生就A组分而论的终点的浓度;

[0186] Q_a 是混合物中A组分产生终点的浓度;

[0187] Q_B 是单独作用的B组分产生就B组分而论的终点的浓度;和

[0188] Q_b 是混合物中B组分产生终点的浓度。

[0189] 通常,当 Q_a/Q_A 和 Q_b/Q_B 之和大于1时,表明拮抗作用。当和等于1时,表明相加作用。当总和小于1时,证明协同作用。SI越低,则该特定混合物所显示出的协同作用就越大。因此,“协同组合”的活性高于基于单独使用时观察到的单个组分的所预期的活性。另外,组分的“协同有效量”是指,例如在组合物中存在的另一种治疗剂中引起协同效应所需的组分的量。

[0190] 本文中使用的术语“间歇剂量施用”、“间歇给药方案”以及类似的术语是指,即不连续地向受试者施用本公开内容的化合物。

[0191] 本公开内容的化合物的间歇剂量施用可以维持或达到连续给药的效力,但副作用较小,例如,体重减轻较少。本公开内容中有用的间歇剂量施用方案包括为对其有需要的受试者提供治疗有效量的本公开内容的化合物的任何不连续的施用方案。间歇给药方案可以使用与在连续给药方案中使用的相等、更低或更高剂量的本公开内容的化合物。本公开内容的化合物的间歇剂量给药的有利之处包括但不限于提高安全性、降低毒性,例如,减少体重减轻、增加暴露量、提高效力和/或增加受试者依从性。当本公开内容的化合物作为单一药剂施用或与一种或多种任选的治疗剂联合施用时,可以实现这些有利之处。在按计划对受试者施用本公开内容的化合物的当天,可以以单剂量或以分开的剂量,例如,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或更多进行施用。也可以通过任何合适的途径进行给药,例如经口、静脉内或皮下。在一个实施方案中,本公开内容的化合物在按计划施用化合物的当天向受试者施用一次(QD)或两次(BID)。

[0192] 在一个实施方案中,本公开内容的化合物根据连续给药计划施用。在另一个实施方案中,本公开内容的化合物根据间歇给药计划施用。

[0193] 与向受试者施用本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂结合使用的短语“与……组合”意指本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂可以一起施用至受试者,例如作为单一药物组合物或配制剂的一部分,或分开施用,例如作为两种或多种单独药物组合物或配制剂的一部分。因此,与向受试者施用本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂结合使用的短语“与……组合”旨在包括以有顺序方式使用本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂,其中本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂在不同时间施用至受试者,以及同时或基本上同时的方式施用,例如隔开少于30分钟。例如通过向受试者施用具有固定比例的每种本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂的单个胶囊或者每个本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂的多个单个的胶囊,可以完成同时施用。本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂的顺序或基本同时施用可以通过任何适当的途径完成,包括但不限于经口途径、静脉内途径、皮下途径、肌内途径等。本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂可以通过相同途径或通过不同途径施用。例如可以经口施用组合的一种或多种可选的治疗剂和本公开内容的化合物。或者,例如本公开内容的化合物可以经口施用,并且一种或多种任选的治疗剂可以通过静脉内注射施用。本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂也可以交替施用。在一个实施方案中,本公开内容的化合物和一种或多种任选的治疗剂分开施用至受试者,例如作为两种或更多种单独的药物组合物或配制剂的一部分。

[0194] VII. 具体实施方案

[0195] 本公开内容提供了以下具体实施方案。

[0196] 实施方案1. 在对其有需要的受试者中治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症,和/或治疗或预防疾病、障碍或病症的症状的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的以下的化合物:

[0197] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;

[0198] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或

[0199] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0200] 实施方案2. 在对其有需要的受试者中抑制引起疾病、障碍或病症的LINE-1反转录

转座事件的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的以下的化合物:

[0201] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;

[0202] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或

[0203] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0204] 实施方案3. 在受试者中治疗疾病、病症或障碍的方法,该方法包括:

[0205] (a) 确定取自受试者的生物样品中是否存在或不存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达;和

[0206] (b) 如果生物样品中存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达,则向受试者施用治疗有效量的以下的化合物:

[0207] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;

[0208] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或

[0209] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0210] 实施方案4. 鉴别患有疾病、病症或障碍的受试者是否是用以下的化合物治疗的候选者的方法:

[0211] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体,

[0212] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或

[0213] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0214] 该方法包括:

[0215] (a) 确定取自受试者的生物样品中是否存在或不存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达;和

[0216] (b) 如果存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达,则将该受试者鉴别为是治疗的候选者;或

[0217] (c) 如果不存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达,则将该受试者鉴别为不是治疗的候选者。

[0218] 实施方案5. 在患有疾病、病症或障碍的受试者中预测治疗结果的方法,该方法包括确定取自受试者的生物样品中是否存在或不存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达,其中:

[0219] (a) 在生物样品中存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达,表明向受试者施用以下的化合物可能会引起有利的治疗反应:

[0220] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;

[0221] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或

[0222] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;和

[0223] (b) 在生物样品中不存在反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达,表明向受试者施用以下的化合物可能会引起不利的治疗反应:

[0224] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;

[0225] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或

[0226] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0227] 实施方案6. 一种方法,包括向受试者施用治疗有效量的以下的化合物:

[0228] (i) 表1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体:

- [0229] (ii) 表2,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体;或
- [0230] (iii) 表3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体,
- [0231] 其中:
- [0232] (a) 受试者患有疾病、病症或障碍;和
- [0233] (b) 疾病、病症或障碍的特征在于具有反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达。
- [0234] 实施方案7.实施方案1-6中任意一项所述的方法,包含表1的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0235] 实施方案8.实施方案1-6中任意一项所述的方法,包含表2的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0236] 实施方案9.实施方案7所述的方法,其中表1的化合物是化合物编号1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0237] 实施方案10.实施方案7所述的方法,其中表1的化合物是化合物编号3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0238] 实施方案11.实施方案7所述的方法,其中表1的化合物是化合物8,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0239] 实施方案12.实施方案7所述的方法,其中表1的化合物是化合物编号9,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0240] 实施方案13.实施方案12所述的方法,其中表1的化合物是化合物编号4,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0241] 实施方案14.实施方案1-6中任意一项所述的方法,包含表3的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0242] 实施方案15.实施方案1-14中任意一项所述的方法,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症。
- [0243] 实施方案16.实施方案1-14中任意一项所述的方法,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症。
- [0244] 实施方案17.实施方案1-14中任意一项所述的方法,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状。
- [0245] 实施方案18.实施方案1-14中任意一项所述的方法,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的症状。
- [0246] 实施方案19.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症是神经系统变性疾病。
- [0247] 实施方案20.实施方案19所述的方法,其中神经系统变性疾病为阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、亨廷顿病、额颞叶变性、轻度认知障碍、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、雷特综合征、外周退行性疾病或Aicardi Goutières综合征。
- [0248] 实施方案21.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症是自身免疫病。
- [0249] 实施方案22.实施方案11所述的方法,其中自身免疫病为狼疮、类风湿性关节炎、

干燥综合征或多发性硬化。

[0250] 实施方案23. 实施方案1-18中任意一项所述的方法, 其中疾病、障碍或病症是年龄相关性疾病。

[0251] 实施方案24. 实施方案23所述的方法, 其中年龄相关性疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、黄斑变性、外周退行性疾病或皮肤衰老。

[0252] 实施方案25. 实施方案1-18中任意一项所述的方法, 其中疾病、障碍或病症为自闭症谱系障碍(ASD)、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症或视力损失。

[0253] 实施方案26. 实施方案1-18中任意一项所述的方法, 其中疾病、障碍或病症是进行性核上性麻痹。

[0254] 实施方案27. 实施方案1-18中任意一项所述的方法, 其中疾病、障碍或病症是肌萎缩侧索硬化。

[0255] 实施方案28. 实施方案1-18中任意一项所述的方法, 其中疾病、障碍或病症是Aicardi-Goutières综合征。

[0256] 实施方案29. 实施方案1-3或5-28中任意一项所述的方法, 另外包括向受试者的一种或多种任选的治疗剂。

[0257] 实施方案30. 实施方案1-29中任意一项所述的方法, 其中受试者(a) 未感染HIV病毒; (b) 未疑似感染HIV病毒; (c) 未接受HIV病毒治疗; 和/或 (d) 未接受预防HIV病毒的治疗。

[0258] 实施方案31. 实施方案1-30中任意一项所述的方法, 其中化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $1\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度抑制人LINE-1反转录转座活性。

[0259] 实施方案32. 实施权利要求1-31中任意一项所述的方法的试剂盒, 所述试剂盒包含以下的化合物:

[0260] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体;

[0261] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体; 或

[0262] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 以及将化合物施用至患有疾病、病症或障碍的受试者的说明书。

[0263] 实施方案33. 实施方案32所述的试剂盒, 包含表1的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0264] 实施方案34. 实施方案32所述的试剂盒, 包含表2的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0265] 实施方案35. 实施方案33所述的试剂盒, 其中表1的化合物是化合物编号1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0266] 实施方案36. 实施方案33所述的试剂盒, 其中表1的化合物是化合物编号3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。。

[0267] 实施方案37. 实施方案33所述的试剂盒, 其中表1的化合物是化合物编号8, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0268] 实施方案38. 实施方案33所述的试剂盒, 其中表1的化合物是化合物编号9, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0269] 实施方案39. 实施方案33所述的试剂盒, 其中表1的化合物是化合物编号4, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0270] 实施方案40. 实施方案32所述的试剂盒, 包含表3的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0271] 实施方案41. 以下的化合物:

[0272] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;

[0273] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;
或

[0274] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物,

[0275] 它们用于在对其有需要的受试者中治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症, 和/或治疗或预防所述疾病、障碍或病症的症状。

[0276] 实施方案42. 以下的化合物:

[0277] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;

[0278] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;
或

[0279] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物,

[0280] 它们用于在对其有需要的受试者中抑制引起疾病、障碍或病症的LINE-1反转录转座事件。

[0281] 实施方案43. 以下的化合物:

[0282] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;

[0283] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;
或

[0284] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物,

[0285] 它们用于治疗特征在于具有反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达的疾病、病症或障碍。

[0286] 实施方案44. 实施方案41-43中任意一项所述的化合物, 包含表1的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0287] 实施方案45. 实施方案41-43中任意一项所述的化合物, 包含表2的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0288] 实施方案46. 实施方案44所述的化合物, 其中表1的化合物是化合物编号1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0289] 实施方案47. 实施方案44所述的化合物, 其中表1的化合物是化合物编号3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0290] 实施方案48. 实施方案44所述的化合物, 其中表1的化合物是化合物编号8, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0291] 实施方案49. 实施方案44所述的化合物, 其中表1的化合物是化合物编号9, 或其药

学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0292] 实施方案50. 实施方案44所述的化合物,其中表1的化合物是化合物编号4,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0293] 实施方案51. 实施方案41-43中任意一项所述的化合物,包含表3的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。

[0294] 实施方案52. 实施方案41或44-51中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症。

[0295] 实施方案53. 实施方案41或44-51中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症。

[0296] 实施方案54. 实施方案41或44-51中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状。

[0297] 实施方案55. 实施方案41或44-51中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的症状。

[0298] 实施方案56. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中所述疾病、障碍或病症是神经系统变性疾病。

[0299] 实施方案57. 实施方案56所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中,神经系统变性疾病是阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、亨廷顿病、额颞叶变性、轻度认知障碍、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、雷特综合征、外周退行性疾病或Aicardi-Goutières综合征。

[0300] 实施方案58. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中疾病、障碍或病症是自身免疫病。

[0301] 实施方案59. 实施方案58所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中自身免疫病是狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征或多发性硬化。

[0302] 实施方案60. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中所述疾病、障碍或病症是年龄相关性疾病。

[0303] 实施方案61. 实施方案60所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中年龄相关性疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、黄斑变性、外周退行性疾病或皮肤衰老。

[0304] 实施方案62. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中疾病、障碍或病症为自闭症谱系障碍(ASD)、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症或视力损失。

[0305] 实施方案63. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中疾病、障碍或病症是进行性核上性麻痹。

[0306] 实施方案64. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中疾病、障碍或病症是肌萎缩侧索硬化。

[0307] 实施方案65. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中疾病、障碍或病症是Aicardi-Goutières综合征。

[0308] 实施方案66. 实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物,其中一种或多种任选的治疗剂将被施用至受试者。

[0309] 实施方案67. 实施方案41-66中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物, 其中所述受试者 (a) 未感染HIV病毒; (b) 未疑似感染HIV病毒; (c) 未接受HIV病毒治疗; 和/或 (d) 未接受预防HIV病毒的治疗。

[0310] 实施方案68. 实施方案41-67中任意一项所述的用于所述用途的化合物或药物组合物, 其中化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $1\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度抑制人LINE-1反转录转座活性。

[0311] 实施方案69. 实施方案68所述的用于所述用途的化合物或药物组合物, 其中化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $0.25\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度抑制人LINE-1反转录转座活性。

[0312] 实施方案70. 实施方案41-69中任意一项所述的用于所述用途的化合物。

[0313] 实施方案71. 实施方案41-69中任意一项所述的用于所述用途的药物组合物。

[0314] 实施方案82. 以下化合物的用途:

[0315] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体;

[0316] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;
或

[0317] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物,

[0318] 用于制备在对其有需要的受试者中治疗或预防由病理生理学反转录转座子相关过程引起的疾病、障碍或病症和/或治疗或预防疾病、障碍或病症的症状的药物。

[0319] 实施方案83. 以下化合物的用途:

[0320] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体;

[0321] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;
或

[0322] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物,

[0323] 用于制备在对其有需要的受试者中抑制引起疾病、障碍或病症的LINE-1反转录转座事件的药物。

[0324] 实施方案84. 以下化合物的用途:

[0325] (i) 表1, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体;

[0326] (ii) 表2, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物;
或

[0327] (iii) 表3, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体, 或其药物组合物,

[0328] 用于制备用于治疗特征在于具有反转录转座子RNA、反转录转座子逆转录酶或反转录转座子DNA的过表达的疾病、病症或障碍的药物。

[0329] 实施方案85. 实施方案82-84中的任意一项所述的用途, 包含表1的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

[0330] 实施方案86. 实施方案85所述的用途, 包含表2的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 或其互变异构体。

- [0331] 实施方案87.实施方案86所述的用途,其中所述表1的化合物是化合物编号1,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0332] 实施方案88.实施方案87所述的用途,其中所述表1的化合物是化合物编号3,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0333] 实施方案89.实施方案88所述的用途,其中所述表1的化合物是化合物编号8,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0334] 实施方案90.实施方案89所述的用途,其中所述表1的化合物是化合物编号9,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0335] 实施方案91.实施方案90所述的用途,其中所述表1的化合物是化合物编号4,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0336] 实施方案92.实施方案82-84中的任意一项所述的用途,包含表3的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其互变异构体。
- [0337] 实施方案93.实施方案82或85-92中的任意一项所述的用途,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症。
- [0338] 实施方案94.实施方案82或85-92中的任意一项所述的用途,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症。
- [0339] 实施方案95.实施方案82或85-92中的任意一项所述的用途,用于在受试者中治疗疾病、障碍或病症的症状。
- [0340] 实施方案96.实施方案82或85-92中的任意一项所述的用途,用于在受试者中预防疾病、障碍或病症的症状。
- [0341] 实施方案97.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是神经系统变性疾病。
- [0342] 实施方案98.实施方案97所述的用途,其中神经系统变性疾病是阿尔茨海默病、肌萎缩侧索硬化、帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、亨廷顿病、额颞叶变性、轻度认知障碍、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、雷特综合征、外周退行性疾病或Aicardi-Goutières综合征。
- [0343] 实施方案99.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是自身免疫病。
- [0344] 实施方案100.实施方案99所述的用途,其中自身免疫病是狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征或多发性硬化。
- [0345] 实施方案101.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是年龄相关性疾病。
- [0346] 实施方案102.实施方案101所述的用途,其中年龄相关性疾病是阿尔茨海默病、帕金森病、动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松症、类风湿性关节炎、黄斑变性、外周退行性疾病或皮肤衰老。
- [0347] 实施方案103.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是自闭症谱系障碍(ASD)、心血管功能障碍、听力损失、造血干细胞功能、肺纤维化、精神分裂症或视力损失。
- [0348] 实施方案104.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是

进行性核上麻痹。

[0349] 实施方案105.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是肌萎缩侧索硬化症。

[0350] 实施方案106.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症是Aicardi-Goutières综合征。

[0351] 实施方案107.实施方案82-96中的任意一项所述的用途,其中一种或多种任选的治疗剂将被施用至受试者。

[0352] 实施方案108.实施方案82-107中的任意一项所述的用途,其中所述受试者(a)未感染HIV病毒;(b)未疑似感染HIV病毒;(c)未接受HIV病毒治疗;和/或(d)未接受预防HIV病毒的治疗。

[0353] 实施方案109.实施方案82-108中的任意一项所述的用途,其中所述化合物在体外基于HeLa细胞的双荧光素酶测定中以 $1\mu\text{M}$ 以下的半数最大抑制浓度抑制人LINE-1反转录转座活性。

[0354] 实施方案110.实施方案3-6中任意一项所述的方法,其中反转录转座子RNA为LINE-1RNA。

[0355] 实施方案111.实施方案3-6中任意一项所述的方法,其中反转录转座子逆转录酶为ORF2p。

[0356] 实施方案112.实施方案3-6中任意一项所述的方法,其中反转录转座子DNA为LINE-1DNA。

[0357] 实施方案113.实施方案43用于所述用途的化合物,其中反转录转座子RNA为LINE-1RNA。

[0358] 实施方案114.实施方案43用于所述用途的化合物,其中反转录转座子逆转录酶为ORF2p。

[0359] 实施方案115.实施方案43用于所述用途的化合物,其中反转录转座子DNA为LINE-1DNA。

[0360] 实施方案116.实施方案84的用途,其中反转录转座子RNA为LINE-1RNA。

[0361] 实施方案117.实施方案84的用途,其中反转录转座子逆转录酶为ORF2p。

[0362] 实施方案118.实施方案84的用途,其中反转录转座子DNA为LINE-1DNA。

[0363] 实施方案119.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为共济失调-毛细血管扩张症。

[0364] 实施方案120.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为年龄相关性黄斑变性。

[0365] 实施方案121.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为系统性红斑狼疮。

[0366] 实施方案122.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为IFN相关性自身免疫病。

[0367] 实施方案123.实施方案122所述的方法,其中IFN相关性自身免疫病为银屑病。

[0368] 实施方案124.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为范科尼贫血。

- [0369] 实施方案125.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为特发性肺纤维化。
- [0370] 实施方案126.实施方案1-18中任意一项所述的方法,其中疾病、障碍或病症为心血管疾病。
- [0371] 实施方案127.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为共济失调-毛细血管扩张症。
- [0372] 实施方案128.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为年龄相关性黄斑变性。
- [0373] 实施方案129.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为系统性红斑狼疮。
- [0374] 实施方案130.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为IFN相关性自身免疫病。
- [0375] 实施方案131.实施方案130所述的用于所述用途的化合物,其中IFN相关性自身免疫病为银屑病。
- [0376] 实施方案132.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为范科尼贫血。
- [0377] 实施方案133.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为特发性肺纤维化。
- [0378] 实施方案134.实施方案41-55中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为心血管疾病。
- [0379] 实施方案135.实施方案82-96中任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症为共济失调-毛细血管扩张症。
- [0380] 实施方案136.实施方案82-96中任意一项所述的用途,其中疾病、障碍或病症为年龄相关性黄斑变性。
- [0381] 实施方案137.实施方案82-96中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为系统性红斑狼疮。
- [0382] 实施方案138.实施方案82-96中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为IFN相关性自身免疫病。
- [0383] 实施方案139.实施方案138所述的用于所述用途的化合物,其中IFN相关性自身免疫病为银屑病。
- [0384] 实施方案140.实施方案82-96中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为范科尼贫血。
- [0385] 实施方案141.实施方案82-96中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为特发性肺纤维化。
- [0386] 实施方案142.实施方案82-96中任意一项所述的用于所述用途的化合物,其中疾病、障碍或病症为心血管疾病。
- [0387] 实施方案143.实施方案1、32、41或82中任意一项所述的方法、试剂盒、用于所述用途的化合物,或用途,其中疾病、障碍或病症不是(i)癌症;或(ii)传染病。
- [0388] 实施例

[0389] 表1和2的化合物可以如以下实施例和例如Nomura等人, J. Med. Chem. 42: 2901-2908 (1999); Ohruai等人, J. Med. Chem. 43: 4516-4525 (2000), 日本专利第6767011号和/或美国专利第10,933,067号中所描述那样制备。

[0390] 表4中的缩写可以用于实施例中。

[0391] 表4

[0392]

aq.	含水/水性
ACN, MeCN, CH₃CN	乙腈
AIBN	偶氮二异丁腈
AmF	甲酸铵
AmBic	碳酸氢铵
BSA, BTMSA	<i>N,O</i> -双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺
CDCl₃	氯仿-d
calc.	计算的
conc.	浓(缩)的
DCM	二氯甲烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMSO	二甲亚砜
DMSO-d₆	氘代二甲亚砜
Et	乙基

[0393]

Et₂O	乙醚
ESI-MS	电喷雾电离质谱
EtOAc	乙酸乙酯
FA	甲酸
H₂	氢气
H₂O	水
HCl	盐酸
hex.	己烷
hep.	庚烷
HPLC	高压液相色谱法
IPA	异丙醇
K₂CO₃	碳酸钾
LCMS	液相色谱质谱
M	摩尔
Me	甲基
MHz	兆赫
mg	毫克
min.	分钟
mL	毫升
mM	毫摩尔
MeOH	甲醇
MeOD	甲醇-d ₄
MgSO₄	硫酸镁
MS	质谱
μg	微克
μL	微升
μM	微摩尔
μmol	微摩尔

[0394]

N₂	氮气
NaHCO₃	碳酸氢钠
NaI	碘化钠
Na₂CO₃	碳酸钠
Na₂SO₄	硫酸钠
NaOH	氢氧化钠
NaOMe	甲醇钠
NH₄Cl	氯化铵
¹H NMR	质子核磁共振
ON	过夜
Pd/C	钯碳
Ph	苯基
psi	磅/平方英寸
quant.	定量
RT	保留时间
rt	室温
r.b.f. (rbf)	圆底烧瓶
sat.	饱和(的)
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TTMSS	三(三甲基甲硅烷基)硅烷
UPLC	超高效液相色谱法
UV	紫外
Prep-HPLC	制备型 HPLC

[0395] 以下LC-MS方法可以用于实施例1中。

[0396] 方法A:UPLC-MS方法:Waters Acquity UPLC CSH C18,1.8 μ m,2.1x30mm,于40 $^{\circ}$ C;在5.2分钟内5%至100%的B;将100%B保持1.8分钟,运行时间=7.0min,流速0.9mL/min;洗脱液:A=Milli-Q H₂O+10mM甲酸铵pH=3.8;B=MeCN.Waters Acquity UPLC系统.UV检测器=Waters Acquity PDA,198-360nm.MS检测器=Waters SQD ESI。

[0397] 方法B:Waters Acquity CSH C18,3.5 μ m,4.6x30mm,于40 $^{\circ}$ C;Iso 5% B持续0.5min,在5分钟内5%至100%B;将100%B保持1.5分钟,运行时间=7.0min,流速0.9mL/min;洗脱液:A=Milli-Q H₂O+10mM甲酸铵pH=3.8;B=MeCN。Waters Alliance 2695系统。UV检测:Waters 2996PDA,198-360nm。MS检测器:Waters ZQ 2000,ESI

[0398] 方法C:SHIMADZU LC20-MS2010;MERCK,RP-18e 25-2mm,于50 $^{\circ}$ C;1.5ML/4LTFA于水中(溶剂A),和0.75ML/4L TFA于乙腈中(溶剂B),使用洗脱梯度,在0.7分钟内5%-95%(溶剂B),并在95%保持0.4分钟,流速1.5ml/min,运行时间=1.5min;UV检测器=220nm、254nm;MS检测器=ESI。

[0399] 方法D:LCMS-BT;SHIMADZU LC20-MS2020;X bridge Shield RP-18,5 μ m,2.1*50mm,于50 $^{\circ}$ C;0.8mL/4L NH₃·H₂O于水中(溶剂A)和乙腈(溶剂B),使用洗脱梯度,在2分钟内0%-30%(溶剂B)并在30%保持0.48分钟,流速1ml/min,运行时间=3min;UV检测器=220nm、254nm;MS检测器=ESI

[0400] 方法E:LCMS-AN;Agilent LC1200-MS6110;X timate C18 2.1*30mm,3 μ m,50 $^{\circ}$ C;1.5ML/4L TFA于水中(溶剂A)和0.75ML/4L TFA于乙腈中(溶剂B),使用洗脱梯度,在0.9min内0%-60%(溶剂B),并在60%保持0.6分钟,流速1.2ml/min,运行时间=2min;UV检测器=220nm;MS检测器=ESI。

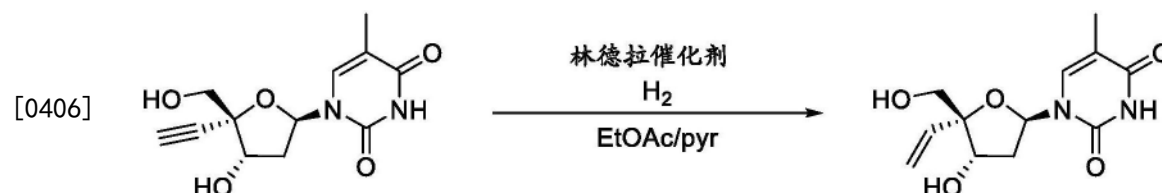
[0401] 方法F:LCMS-CI;Agilent LC1200-MS6110;Xbridge Shield RP-18,5 μ m,2.1*50mm;于30 $^{\circ}$ C;水(4L)+NH₃·H₂O(0.8mL)(溶剂A)和乙腈(溶剂B),使用洗脱梯度,在2min内0%-60%(溶剂B),并在60%保持0.48分钟,流速1mL/min,运行时间=3.0min;UV检测器=220nm、254nm;MS检测器=ESI。

[0402] 方法G:UPLC-MS方法:Waters Acquity UPLC CSH C18,1.8 μ m,2.1x30mm,于40 $^{\circ}$ C;在2.0分钟内5%-100%B;100%B保持0.7分钟,运行时间=2.7min,流速0.9mL/min;洗脱液:A=Milli-Q H₂O+10mM甲酸铵pH=3.8;B=MeCN。Waters Acquity UPLC系统。UV检测器=Waters Acquity PDA,198-360nm。MS检测器=Waters SQD ESI。

[0403] 方法H:UPLC-MS方法:Waters Acquity UPLC Agilent Poroshell1120EC C18,1.8 μ m,2.1x250mm,于40 $^{\circ}$ C;在5.0分钟内5%至100%B;将100%B保持2.0分钟,运行时间=7.0min,流速0.5mL/min;洗脱液:A=Milli-Q H₂O+10mM甲酸铵pH=3.8;B=MeCN。Waters Acquity UPLC系统。UV检测器=Waters Acquity PDA,198-360nm。MS检测器=Waters SQD ESI。

[0404] 实施例1

[0405] 1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号62)的合成



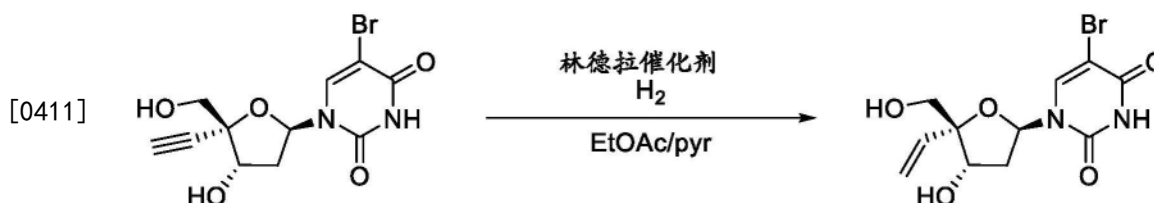
[0407] 根据W0 2007/038507 A2制备1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0408] 将1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-

2,4(1H,3H)-二酮(18.0mg,67.6 μ mol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于9:1EtOAc/吡啶(653 μ l/22.5 μ l)。然后添加固体林德拉(Lindlar)催化剂(18.0mg,67.6 μ mol),并将反应混合物用气球用鼓泡的H₂气体吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后,将反应混合物经**Celite**®过滤并用EtOAc冲洗。通过快速色谱法在硅胶上(EtOAc)纯化期望的产物,生成1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(11mg,58%)。C₁₂H₁₆N₂O₅的LC-MS(ESI)m/z计算值:268.11,实测值:267.3[M-H]⁻。¹H NMR:(400MHz,CD₃OD)9.01(s,1H),7.23(t,J=5.7Hz,1H),6.99(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),6.51(dd,J=17.3,2.0Hz,1H),6.30(dd,J=10.9,1.2Hz,1H),5.63(t,J=7.4Hz,1H),4.65(qAB,J=11.9,5.0Hz,2H),3.30(dd,J=7.4,5.8Hz,2H),2.93(s,3H)。

[0409] 实施例2

[0410] 5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号64)的合成

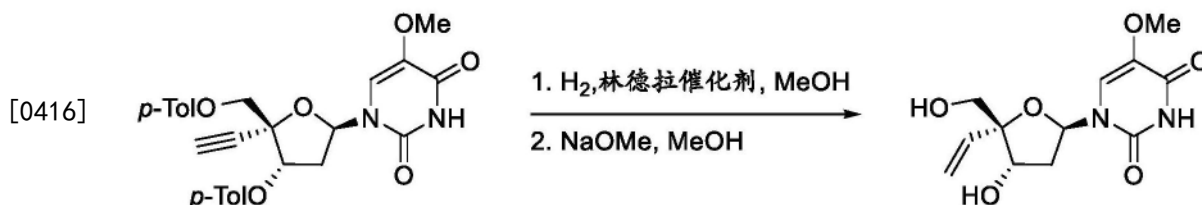


[0412] 根据W0 2007/038507 A2制备5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0413] 将5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.3mg,9.97 μ mol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于9:1EtOAc/吡啶(96.3 μ l/3.32 μ l)。然后添加固体林德拉催化剂(3.30mg,9.97 μ mol),并将反应混合物用气球用鼓泡的H₂气体吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后,将反应混合物经**Celite**®过滤并用EtOAc冲洗。通过快速色谱法在硅胶上(EtOAc)纯化期望的产物,生成5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.70mg,81%)。C₁₁H₁₃BrN₂O₅的LC-MS(ESI)m/z计算值:332.00,实测值:331.2[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)8.67(s,1H),6.12(t,J=5.3Hz,1H),5.92(dd,J=17.3,10.9Hz,1H),5.46(dd,J=17.3,1.9Hz,1H),5.28(dd,J=10.9,1.9Hz,1H),4.55(t,J=7.6Hz,1H),3.69(d,J=12.0Hz,1H),3.53(d,J=12.0Hz,1H),2.27(dd,J=7.7,5.5Hz,2H)。

[0414] 实施例3

[0415] 1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号6)的合成



[0417] 步骤1.根据W0 2007/038507 A2制备1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲

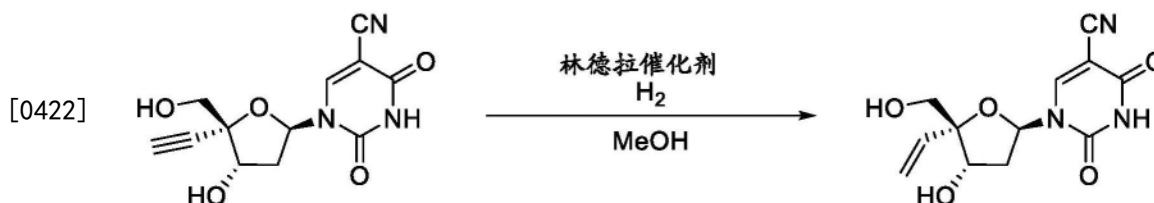
基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0418] 在25°C在H₂气氛(15psi)下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-甲氧基-2,4-二氧化-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(15mg,28.93 μmol)在MeOH(2mL)中的混合物一次性添加林德拉催化剂(7mg)。将所得混合物在25°C搅拌1小时。然后过滤混合物并浓缩滤液,以提供白色固体状化合物(15mg,99%)。

[0419] 步骤2.在25°C向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(5-甲氧基-2,4-二氧化-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基]甲酯(15mg,28.82 μmol)在MeOH(5mL)中的混合物一次性添加NaOMe(156 μg,2.88 μmol)。在25°C搅拌1小时之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(5mg,62%)。LCMS(ESI):m/z 307.0(M+Na)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.28(s,1H),7.77(s,1H),6.17-6.07(m,1H),5.97-5.85(m,1H),5.44(t,J=4.8Hz,1H),5.39-5.31(m,1H),5.28(d,J=5.2Hz,1H),5.23-5.15(m,1H),4.54-4.46(m,1H),3.65-3.55(m,1H),3.59(s,3H),3.43-3.36(m,1H),2.24-2.15(m,1H),2.13-2.04(m,1H)。

[0420] 实施例4

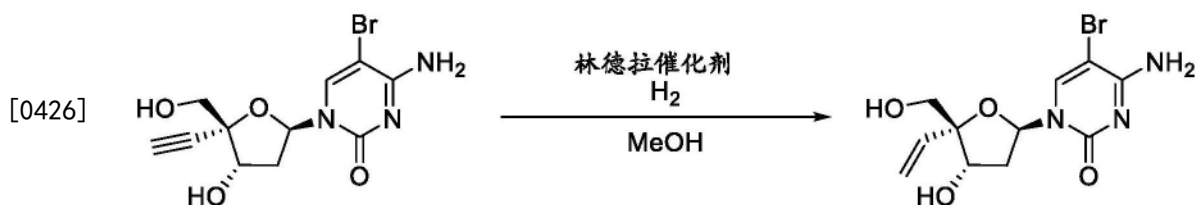
[0421] 1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈(化合物编号69)的合成



[0423] 根据W0 2007/038507 A2使用5-嘧啶甲腈制备1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈。将1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈(8.9mg,32.1 μmol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于MeOH(321 μL)中。然后添加固体林德拉催化剂(8.9mg,32.1 μmol),并将反应混合物用气球通过鼓泡的H₂气体吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后,将反应混合物经**Celite®**过滤并用EtOAc冲洗。通过快速色谱法在硅胶上(EtOAc)纯化期望的产物,生成1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈(1.36mg,13%)。C₁₂H₁₃N₃O₅的LC-MS(ESI)m/z计算值:279.1,实测值278.1[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ9.13(d,J=4.5Hz,1H),6.21-5.98(m,1H),5.92(dd,J=17.3,11.0Hz,1H),5.46(dd,J=17.3,1.9Hz,1H),5.29(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),4.60-4.45(m,1H),3.72(dd,J=11.9,6.9Hz,1H),3.65-3.54(m,1H),2.48-2.22(m,2H)。

[0424] 实施例5

[0425] 4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号90)的合成

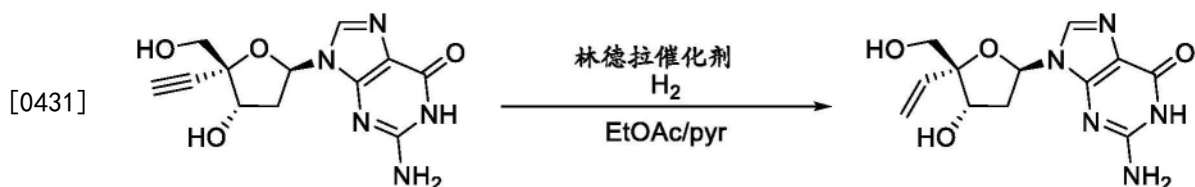


[0427] 根据W0 2007/038507 A2制备4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮。

[0428] 将4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(64.0mg, 194 μ mol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于MeOH(1.94mL)。然后添加固体林德拉催化剂(64mg, 194 μ mol),并将反应混合物用气球通过鼓泡的H₂气体吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后,将反应混合物经**Celite®**过滤并用MeOH洗涤。通过快速色谱法在硅胶上使用在EtOAc中的0-100%2-丙醇纯化期望的产物,生成4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(31.6mg, 45%)。C₁₁H₁₄BrN₃O₄的LC-MS(ESI)m/z计算值:331.02,实测值334.0[M+3H]⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.70(s, 1H), 6.06(dd, J=6.9, 3.0Hz, 1H), 6.02-5.82(m, 1H), 5.46(dd, J=17.3, 1.8Hz, 1H), 5.36-5.19(m, 1H), 4.59-4.43(m, 1H), 4.44-4.36(m, 1H), 3.70(dd, J=12.0, 5.7Hz, 1H), 3.55(d, J=12.0Hz, 1H), 2.38-2.24(m, 1H), 2.18(ddd, J=13.4, 7.1, 3.0Hz, 1H)。

[0429] 实施例6

[0430] 2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(化合物编号9)的合成

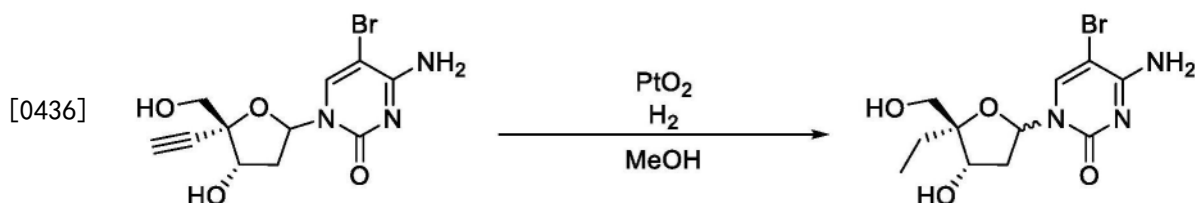


[0432] 根据W0 2007/038507 A2制备2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮。

[0433] 将2-氨基-9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(125mg, 429 μ mol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于EtOAc/吡啶(4.15mL/143 μ mol)。然后添加固体林德拉催化剂(125mg, 429 μ mol),并将反应混合物用气球通过鼓泡的H₂气体吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后,将反应混合物经**Celite®**过滤并用MeOH冲洗。通过使用SFC使用IC、10x250mm5 μ m色谱柱和25% MeOH、0.1% NH₄OH、75% CO₂的等度梯度,以10mL/min流速和20min运行时间纯化期望的产物,生成2-氨基-9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(2.62mg, 2%)。C₁₂H₁₅N₅O₄的LC-MS(ESI)m/z计算值:293.1,实测值292.2[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.17(d, J=99.1Hz, 1H), 6.28(dd, J=7.9, 3.6Hz, 1H), 6.04(ddd, J=17.3, 13.6, 11.1Hz, 1H), 5.37-5.08(m, 2H), 4.47(dd, J=6.5, 2.9Hz, 1H), 3.58-3.37(m, 2H), 3.04-2.84(m, 1H), 2.37-2.23(m, 1H)。

[0434] 实施例7

[0435] 4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号70)的合成

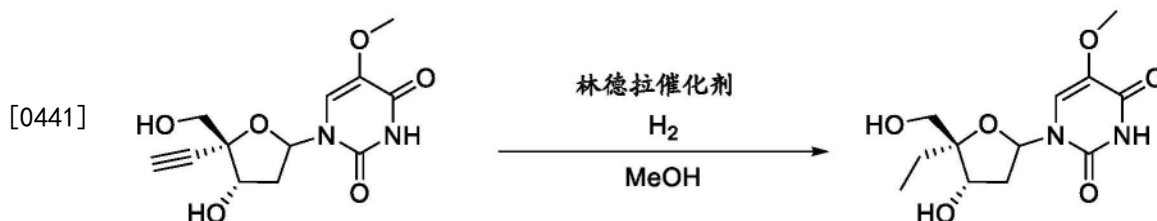


[0437] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序合成4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮。

[0438] 将4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(5.45mg, 16.4 μ mol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于MeOH。然后添加固体PtO₂(0.500mg, 2.20 μ mol),将反应混合物用H₂气球吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后,将反应混合物经**Celite®**过滤并用MeOH洗涤,在降低的压力下除去溶剂。通过柱色谱法在硅胶上(EtOAc/hep 1:1至100%EtOAc)纯化粗混合物,生成灰白色粉末状异头物混合物形式的4-氨基-5-溴-1-((4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(0.750mg, 13%)。C₁₁H₁₅BrN₃O₄的LC-MS(ESI)m/z计算值:332.03,实测值332.2[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.55(s, 1H), 6.11-6.03(m, 1H), 4.47-4.34(m, 1H), 4.12-4.00(m, 1H), 3.70(d, J=11.7Hz, 1H), 3.61-3.44(m, 1H), 2.43(ddd, J=26.1, 18.8, 13.1Hz, 1H), 2.23(ddd, J=13.8, 6.9, 5.5Hz, 1H), 1.86(dd, J=15.3, 7.5Hz, 1H), 1.68(t, J=7.6Hz, 1H), 0.96(tt, J=22.6, 11.3Hz, 3H)。

[0439] 实施例8

[0440] 1-((4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号68)的合成



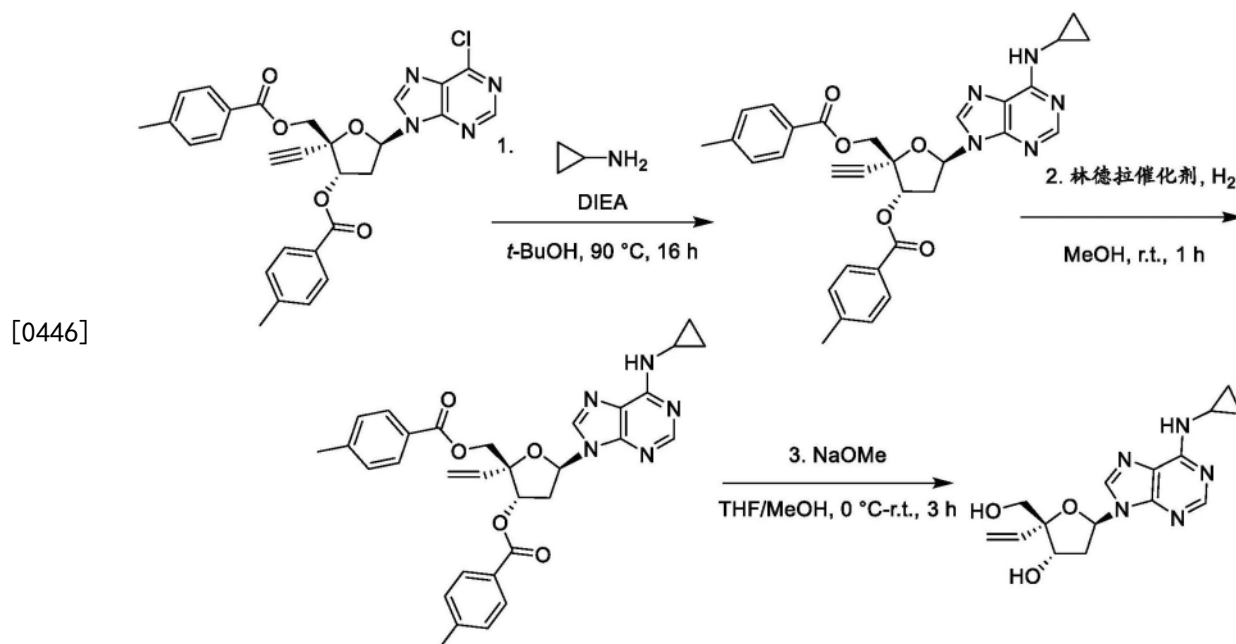
[0442] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序制备1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0443] 将1-((4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(7.20mg, 28.7 μ mol)在具有橡胶隔膜的5mL小瓶中溶于MeOH。然后添加固体林德拉催化剂(7.20mg, 28.7 μ mol),并将反应混合物用H₂气球吹扫30min。搅拌该反应直至通过LC-MS观察到完全转化为标题化合物。然后将反应混合物通过**Celite®**过滤并用MeOH洗涤并在降低的压力下除去溶剂,提供白色粉末状异头物混合物形式的4-氨基-1-((4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2(1H)-酮(5.75mg, 66%)。C₁₂H₁₈N₃O₅的LC-MS(ESI)m/z计算值:284.13,实测值284.4[M-H]⁻。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.82(d, J=22.7Hz, 1H), 6.38-6.07(m, 1H), 4.55-4.10(m, 1H), 3.64-3.37(m, 2H), 3.33(s, 3H), 2.33(td, J=7.0, 6.0Hz, 1H), 1.95-1.75(m, 1H), 1.62(dd, J=41.8, 7.6Hz,

1H), 1.54(m, 1H), 0.96(dt, J=11.9, 7.6Hz, 3H)。

[0444] 实施例9

[0445] (2R, 3S, 5R) -5- (6- (环丙基氨基) -9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) -2- 乙炔基四氢呋喃-3-醇 (化合物编号94) 的合成



[0447] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序使用N-环丙基-9H-嘌呤-6-胺合成4-甲基苯甲酸((2R, 3S, 5R) -5- (6-氯-9H-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-2-((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯。

[0448] 步骤1. 在25°C在 N_2 下向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- (6-氯嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.05g, 94.17 μmol)和环丙胺(8mg, 141.25 μmol)在t-BuOH(2mL)中的混合物一次性添加DIEA(24mg, 188.34 μmol)。将所得混合物在90°C搅拌16小时。在冷却至室温之后,在降低的压力下浓缩混合物。将残余物通过制备型TLC(50%EtOAc于石油醚中)纯化,以提供无色油状化合物(45mg, 87%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.06-8.00(m, 2H), 7.87-7.80(m, 2H), 7.30(d, J=8.0Hz, 2H), 7.19(d, J=8.0Hz, 2H), 6.65-6.55(m, 1H), 6.21-6.13(m, 1H), 4.91(d, J=12.0Hz, 1H), 4.63(d, J=12.0Hz, 1H), 3.47-3.30(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.74(s, 1H), 2.44(d, J=16.0Hz, 6H)。

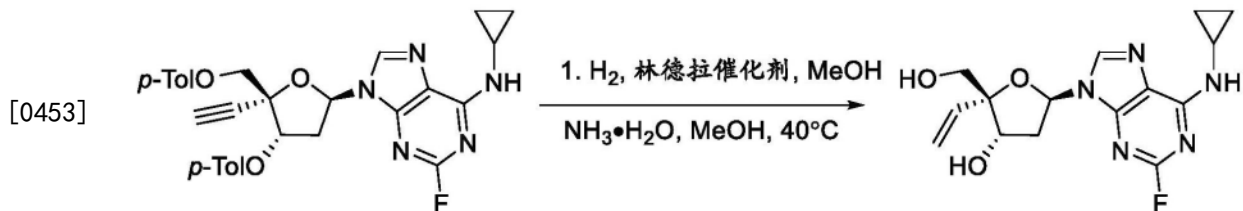
[0449] 步骤2. 在25°C在 H_2 (15psi)下向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) 嘌呤-9-基] -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(45mg, 81.58 μmol)在MeOH(2mL)中的溶液一次性添加林德拉催化剂(17mg)。将所得混合物在25°C搅拌1小时。将混合物直接过滤和浓缩,以提供白色固体状化合物(45mg, 99%)。

[0450] 步骤3. 在25°C向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) 嘌呤-9-基] -3- (4-甲基苯甲酰基)氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基]甲酯(45mg, 81.29 μmol)在MeOH(5mL)中的混合物一次性添加NaOMe(439 μg , 8.13 μmol)。在25°C搅拌1小时之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型HPLC(乙腈0-30%/0.225%甲酸,于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(13.6mg, 53%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.37(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.96

(s, 1H), 6.40-6.30 (m, 1H), 6.03-5.91 (m, 1H), 5.44-5.32 (m, 2H), 5.28 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H)。

[0451] 实施例10

[0452] (2R, 3S, 5R) -5- (6- (环丙基氨基) -2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) -2-乙烯基四氢呋喃-3-醇 (化合物编号5) 的合成



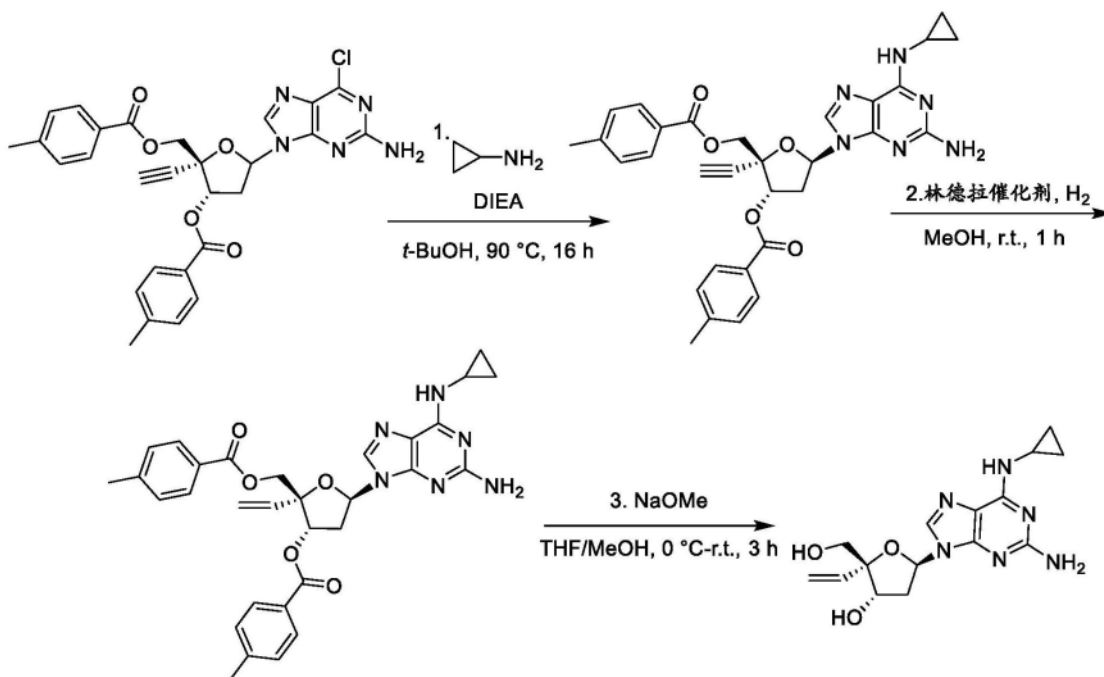
[0454] 根据WO 2007/038507 A2中描述的工序使用N-环丙基-2-氟-9H-嘌呤-6-胺合成4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) -2-氟-嘌呤-9-基] -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0455] 步骤1. 在25℃向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) -2-氟-嘌呤-9-基] -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(50mg, 87.78μmol) 在EtOAc (3mL) 中的溶液一次性添加林德拉催化剂(18mg, 8.78μmol, 10%纯度)。将混合物用H₂脱气3次, 并在25℃在H₂ (15psi) 下搅拌1h。在这之后, 过滤反应混合物, 浓缩滤液, 以提供白色固体状化合物(46mg, 92%)。LCMS (ESI) : m/z 594.1 (M+Na)⁺。

[0456] 步骤2. 在25℃向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) -2-氟-嘌呤-9-基] -3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-2-乙烯基-四氢呋喃-2-基]甲酯(45mg, 78.73μmol) 在MeOH (3mL) 中的溶液添加NH₃ · H₂O (1mL, 6.49mmol, 25%纯度)。将混合物在40℃搅拌16h。在这之后, 浓缩反应混合物。通过反相HPLC (乙腈1-27% / 0.225% 甲酸, 于水中) 纯化残余物为白色固体状标题化合物(14.1mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.28-6.20 (m, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 5.30 (br d, J=4.8Hz, 1H), 5.26-5.18 (m, 1H), 5.10 (br t, J=5.6Hz, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 0.79-0.60 (m, 4H)。

[0457] 实施例11

[0458] (2R, 3S, 5R) -5- (2-氨基-6- (环丙基氨基) -9H-嘌呤-9-基) -2- (羟甲基) -2-乙烯基四氢呋喃-3-醇 (化合物编号4) 的合成



[0459]

[0460] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序使用N⁶-环丙基-9H-嘌呤-2,6-二胺合成(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇。

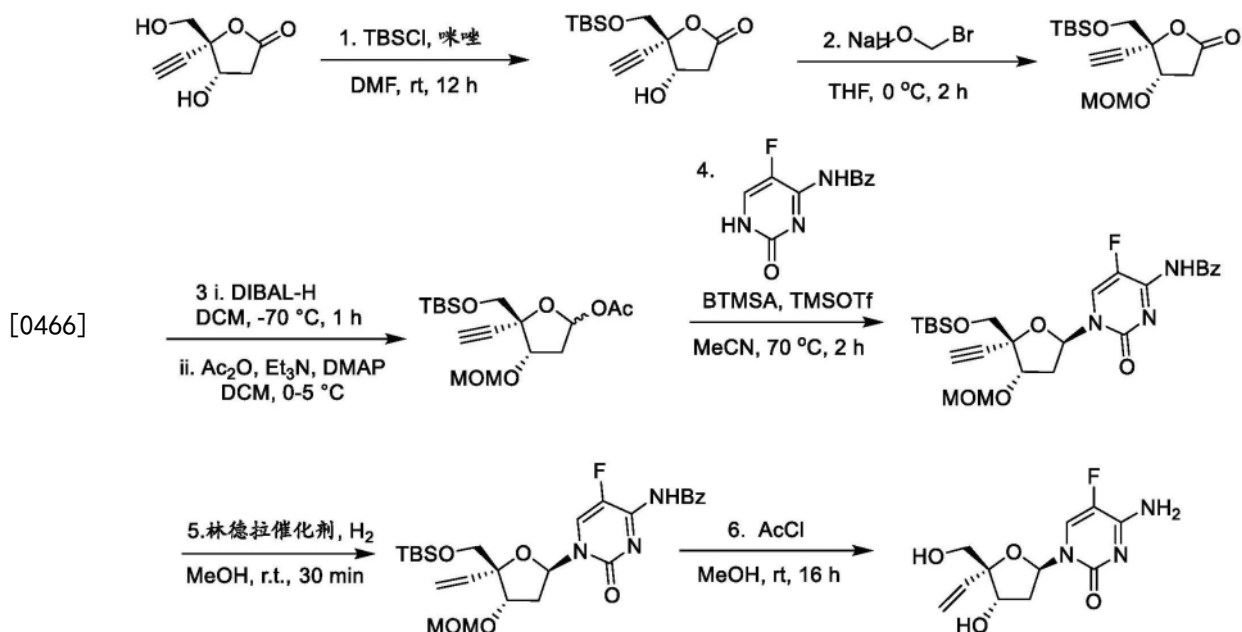
[0461] 步骤1.在25°C在N₂下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-(2-氨基-6-氯-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.20g,366.32μmol)和环丙胺(31mg,549.48μmol)在*t*-BuOH(15mL)中的混合物一次性添加DIEA(95mg,732.64μmol)。将所得混合物在90°C搅拌16小时。在冷却至室温之后,在降低的压力下浓缩反应混合物。通过制备型TLC(50% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供无色油状化合物(0.04g,19%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.05-7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.59(s,1H),7.30(s,2H),7.21(d,J=7.6Hz,2H),6.43-6.37(m,1H),6.20-6.13(m,1H),5.04(d,J=11.6Hz,1H),4.59(d,J=11.6Hz,1H),3.42-3.33(m,1H),3.13-2.97(m,1H),2.81-2.72(m,1H),2.68(s,1H),2.43(d,J=16.4Hz,6H),0.96-0.85(m,2H),0.67-0.60(m,2H)。

[0462] 步骤2.在25°C在H₂(15psi)下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[2-氨基-6-(环丙基氨基)嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.02g,35.30μmol)在MeOH(2mL)中的溶液一次性添加林德拉催化剂(7mg)。将所得混合物在25°C搅拌1小时。然后过滤和浓缩混合物,以提供白色固体状化合物(0.02g,99%)。

[0463] 步骤3.在25°C向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[2-氨基-6-(环丙基氨基)嘌呤-9-基]-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.02g,35.17μmol)在MeOH(5mL)中的溶液一次性添加NaOMe(190μg,3.52μmol)并搅拌18小时。然后浓缩混合物。通过制备型HPLC(4-34%乙腈/0.05%NH₃·H₂O,于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(14mg,53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.95(s,1H),7.37(s,1H),6.17(t,J=6.4Hz,1H),6.03-5.90(m,1H),5.81(s,2H),5.43(s,1H),5.37-5.31(m,1H),5.22(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.58(t,J=6.4Hz,1H),3.55-3.47(m,1H),3.45-3.38(m,1H),2.57-2.52(m,1H),2.22-2.14(m,1H),0.69-0.62(m,2H),0.62-0.55(m,2H)。

[0464] 实施例12

[0465] 4-氨基-5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号8)的合成



[0467] 根据WO 2007/038507 A2中描述的工序合成(4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-酮。

[0468] 步骤1. 在20℃向(4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-酮(1g, 6.4mmol)和咪唑(1.31g, 19.2mmol)在DMF(30mL)中的溶液添加TBSCl(1.06g, 7.1mmol)。将所得混合物在20℃搅拌16小时。这之后,将反应用EtOAc(80mL)稀释,并用盐水(50mLx2)洗涤。分层,浓缩有机层。通过柱色谱法在硅胶上(20%至30% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(0.7g, 40%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.53-4.50(m, 1H), 3.95-3.87(m, 2H), 2.99-2.93(m, 1H), 2.83(s, 1H), 2.61-2.55(m, 1H), 2.39-2.37(m, 1H), 0.89(s, 9H), 0.10(s, 6H)。

[0469] 步骤2. 在0℃向(4S,5R)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙炔基-4-羟基二氢呋喃-2(3H)-酮(3g, 11mmol)在THF(50mL)中的溶液添加NaH(665mg, 16mmol, 60%分散于矿物油中)。在0℃搅拌10min之后,添加MOMBr(2.77g, 22mmol)。将所得混合物在25℃搅拌另外3小时。这之后,将反应混合物倒入水(50mL)中,并用DCM(50mLx2)萃取。将有机层用盐水(50mLx2)洗涤,浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(10%至20% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供无色油状化合物(2.1g, 60%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.81-4.69(m, 2H), 4.56-4.53(m, 1H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.42(s, 3H), 2.97-2.91(m, 1H), 2.72(s, 1H), 2.68-2.62(m, 1H), 0.89(s, 9H), 0.10(s, 6H)。

[0470] 步骤3. 在-70℃向(4S,5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙炔基-4-(甲氧基甲氧基)四氢呋喃-2-酮(1.1g, 3.5mmol)在DCM(30mL)中的溶液滴加DIBAL-H(4.2mL, 4.2mmol)。将混合物搅拌30min。这之后,将反应用甲醇(5mL)淬灭,用柠檬酸水溶液(10重量%, 30mL)和盐水(30mLx2)洗涤,浓缩以产生1.1g黄色油状粗制(4S,5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙炔基-4-(甲氧基甲氧基)四氢呋喃-2-醇。将其在DCM

(20mL) 中溶解。在0℃依次添加Et₃N (457mg, 4.52mmol)、DMAP (42mg) 和Ac₂O (426mg, 4.17mmol)。在25℃搅拌1小时之后,将反应混合物用MTBE (100mL) 稀释,用柠檬酸水溶液 (10重量%, 50mL) 和盐水 (50x2 mL) 洗涤,在降低的压力下浓缩。通过柱色谱法在硅胶上 (10%至30%EtOAc于石油醚中) 纯化残余物,以提供白色固体状化合物 (0.9g, 72%)。

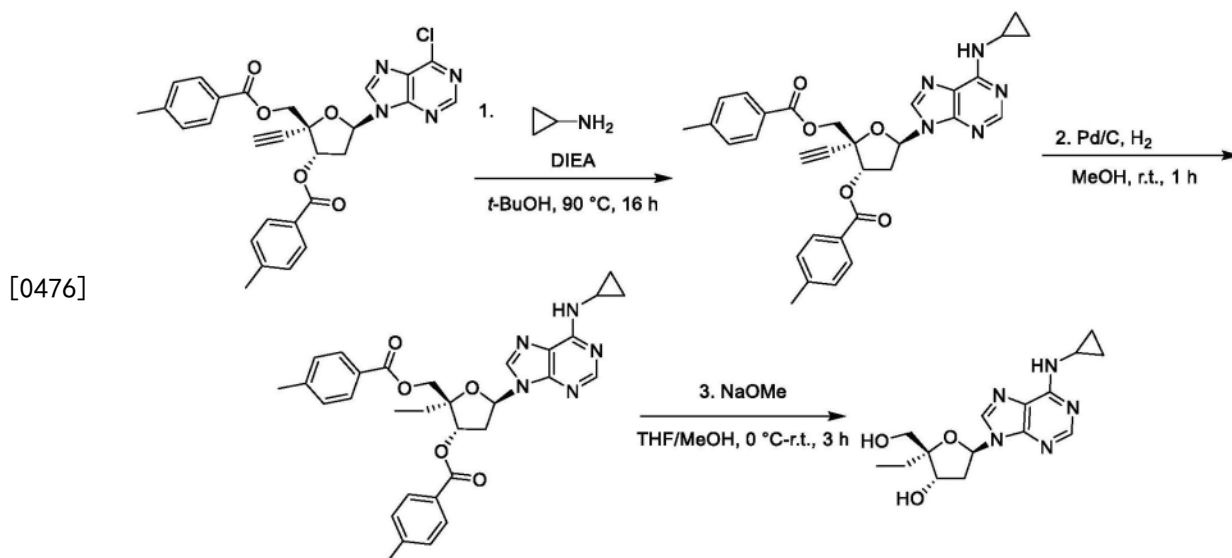
[0471] 步骤4. 将N-(5-氟-2-羟基-嘧啶-4-基) 苯甲酰胺 (100mg, 0.43mmol) 和BTMSA (219mg, 1.29mmol) 在MeCN (10mL) 中的混合物在70℃搅拌1小时,然后冷却至20℃,依次添加TMSOTf (148mg, 0.66mmol) 和乙酸[(4S, 5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙炔基-4-(甲氧基甲氧基)四氢呋喃-2-基]酯 (0.12g, 0.33mmol) 在MeCN (5mL) 中的溶液。在20℃搅拌3小时之后,将反应混合物倒入水 (50mL) 中,用EtOAc (50mLx2) 萃取,浓缩。通过制备型TLC (30%EtOAc于石油醚中) 纯化残余物,以提供白色固体状化合物 (40mg, 22%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 13.10 (s, 1H), 8.30-8.19 (m, 3H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 6.28-6.26 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.43 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.40-2.35 (m, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。LCMS (ESI): m/z 532.5 (M+H)⁺。

[0472] 步骤5. 将N-[1-[(2R, 4S, 5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-5-乙炔基-4-(甲氧基甲氧基)四氢呋喃-2-基]-5-氟-2-氧代-嘧啶-4-基]苯甲酰胺 (10mg, 18μmol) 和林德拉催化剂 (10mg) 在MeOH (5mL) 中的混合物在20℃在H₂ (15psi) 下搅拌2小时。将反应混合物过滤和浓缩,以提供白色固体状化合物 (10mg, 99%)。LCMS (ESI): m/z 534.1 (M+H)⁺。

[0473] 步骤6. 在20℃向N-[1-[(2R, 4S, 5R)-5-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-4-(甲氧基甲氧基)-5-乙炔基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-2-氧代-嘧啶-4-基]苯甲酰胺 (80mg, 0.15mmol) 在MeOH (5mL) 中的溶液添加乙酰氯 (118mg, 1.5mmol)。将所得混合物在20℃搅拌16小时。这之后,过滤和浓缩反应混合物。通过制备型HPLC (FA) 纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物 (6.7mg, 16%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.00-5.97 (m, 1H), 5.93-5.85 (m, 1H), 5.38-5.31 (m, 2H), 5.23-5.18 (m, 2H), 4.40 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z 294.0 (M+Na)⁺。

[0474] 实施例13

[0475] (2R, 3S, 5R)-5-(6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(化合物编号96)的合成



[0477] 根据WO 2007/038507 A2中描述的工序使用N-环丙基-9H-嘌呤-6-胺合成4-甲基苯甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯。

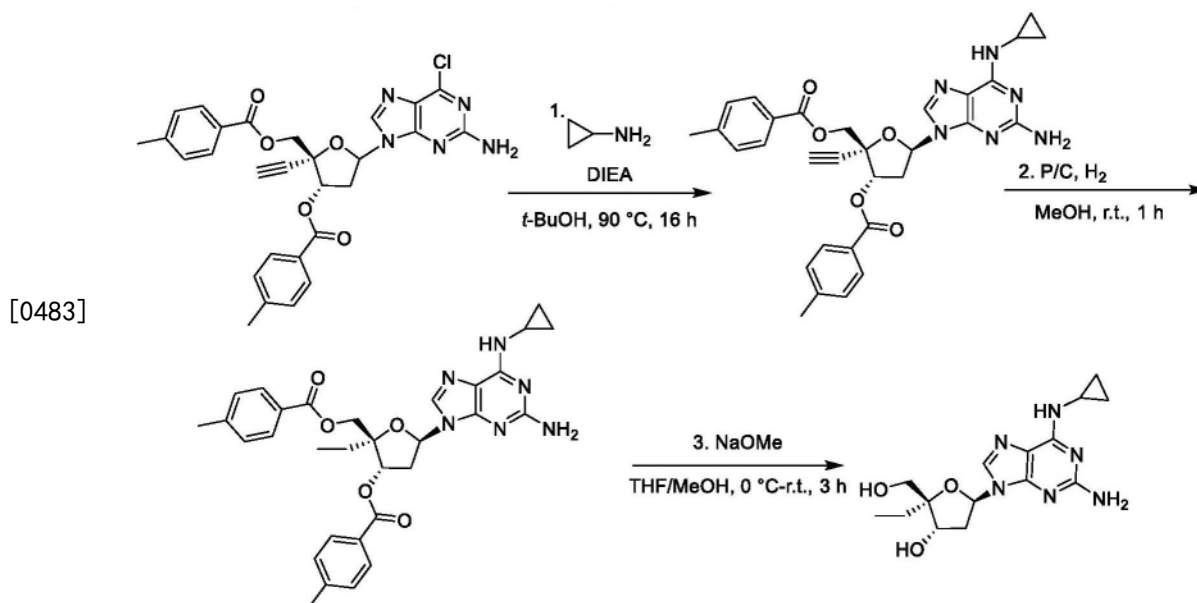
[0478] 步骤1. 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 在 N_2 下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氯嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.05g, $94.17\mu\text{mol}$)和环丙胺(8mg, $141.25\mu\text{mol}$)在 $t\text{-BuOH}$ (2mL)中的混合物一次性添加DIEA(24mg, $188.34\mu\text{mol}$)。将所得混合物在 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。在冷却至室温之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型TLC(50% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供无色油状化合物(45mg, 87%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.66(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.06-8.00(m, 2H), 7.87-7.80(m, 2H), 7.30(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.19(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.65-6.55(m, 1H), 6.21-6.13(m, 1H), 4.91(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 4.63(d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.30(m, 1H), 3.00-2.90(m, 1H), 2.74(s, 1H), 2.44(d, $J=16.0\text{Hz}$, 6H)。

[0479] 步骤2. 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 在 H_2 (15psi)下,向4-甲基苯甲酸(2R,3S,5R)-5-(6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(0.07g, $126.91\mu\text{mol}$)在 MeOH (5mL)中的混合物一次性添加10%钯碳(2mg)。将所得混合物在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。然后将混合物直接过滤和浓缩,以提供无色油状化合物(0.07g, 99%)。

[0480] 步骤3. 在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(环丙基氨基)嘌呤-9-基]-2-乙基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.07g, $125.98\mu\text{mol}$)在 MeOH (5mL)中的混合物一次性添加 NaOMe ($681\mu\text{g}$, $12.60\mu\text{mol}$)。在 $25\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌18小时之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型HPLC(乙腈5-35%/0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3 于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(10mg, 49%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.34(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.94(s, 1H), 6.35-6.27(m, 1H), 5.25-5.12(m, 2H), 4.46-4.36(m, 1H), 3.60-3.49(m, 1H), 3.46-3.39(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.31-2.22(m, 1H), 1.72-1.51(m, 2H), 0.88(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 0.75-0.68(m, 2H), 0.64-0.56(m, 2H)。

[0481] 实施例14

[0482] (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(化合物编号97)的合成



[0484] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序使用N6-环丙基-9H-嘌呤-2,6-二胺合成(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-(环丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇。

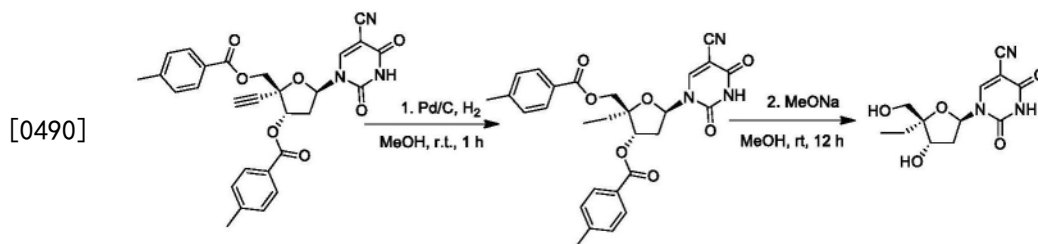
[0485] 步骤1.在 25°C 在 N_2 下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-(2-氨基-6-氯-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.20g,366.32 μmol)和环丙胺(31mg,549.48 μmol)在 $t\text{-BuOH}$ (15mL)中的混合物一次性添加DIEA(95mg,732.64 μmol)。将所得混合物在 90°C 搅拌16小时。在冷却至室温之后,在降低的压力下浓缩反应混合物。通过制备型TLC(50%EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供无色油状化合物(0.04g,19%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.05-7.97(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.90(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.59(s,1H),7.30(s,2H),7.21(d, $J=7.6\text{Hz}$,2H),6.43-6.37(m,1H),6.20-6.13(m,1H),5.04(d, $J=11.6\text{Hz}$,1H),4.59(d, $J=11.6\text{Hz}$,1H),3.42-3.33(m,1H),3.13-2.97(m,1H),2.81-2.72(m,1H),2.68(s,1H),2.43(d, $J=16.4\text{Hz}$,6H),0.96-0.85(m,2H),0.67-0.60(m,2H)。

[0486] 步骤2.在 25°C 在 H_2 (15psi)下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[2-氨基-6-(环丙基氨基)嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.02g,35.30 μmol)在 MeOH (5mL)中的溶液一次性添加10%钯碳(24mg)。将所得混合物在 25°C 搅拌1小时。然后过滤和浓缩混合物,以提供白色固体状化合物(0.02g,99%)。

[0487] 步骤3.在 25°C 向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[2-氨基-6-(环丙基氨基)嘌呤-9-基]-2-乙基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.02g,35.05 μmol)在 MeOH (5mL)中的溶液一次性添加 NaOMe (189 μg ,3.50 μmol)。将所得混合物在 25°C 搅拌18小时,以提供标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 7.91(s,1H),7.34(s,1H),6.21-6.10(m,1H),5.80(s,2H),5.17-5.26(m,1H),5.10(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),4.43-4.30(m,1H),3.52-3.45(m,1H),3.44-3.39(m,1H),2.81-2.69(m,1H),2.23-2.13(m,1H),1.69-1.49(m,2H),0.86(t, $J=7.6\text{Hz}$,3H),0.70-0.63(m,2H),0.61-0.54(m,2H)。

[0488] 实施例15

[0489] 1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-甲腈(化合物编号98)的合成



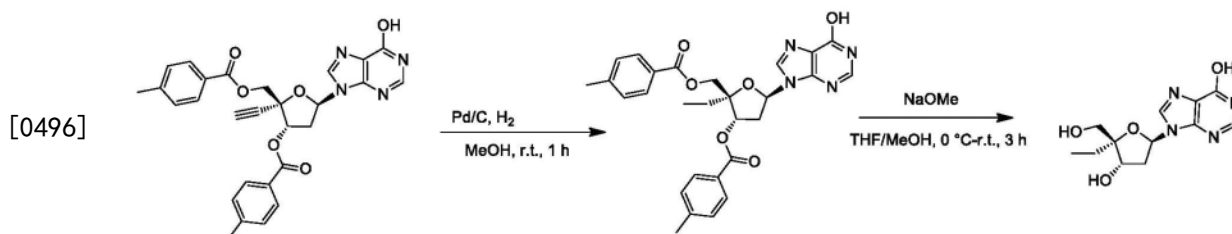
[0491] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序合成4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(5-氰基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0492] 步骤1.在25℃在H₂(15psi)下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(5-氰基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(5mg,97.37μmol)在MeOH(3mL)中的溶液一次性添加10%钯碳(10mg,83.33μmol)。在25℃搅拌1小时之后,将混合物过滤并浓缩,以提供白色油状化合物(25mg,50%)。

[0493] 步骤2.在25℃向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(5-氰基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-2-乙基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(50mg,96.61μmol)在MeOH(5mL)中的溶液一次性添加NaOMe(521.94μg,9.66μmol)。在25℃搅拌1小时之后,将混合物浓缩。通过制备型HPLC(乙腈3-33%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(19mg,71%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.91(s,1H),5.94(t,J=6.0Hz,1H),5.32-5.25(m,1H),5.17-5.12(m,1H),4.31-4.23(m,1H),3.60-3.52(m,1H),3.45-3.39(m,1H),2.37-2.22(m,2H),1.65-1.55(m,1H),1.54-1.39(m,1H),0.86(t,J=7.6Hz,3H)。

[0494] 实施例16

[0495] (9-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇(化合物编号1)的合成



[0497] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序使用9H-嘌呤-6-醇合成4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(6-羟基嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

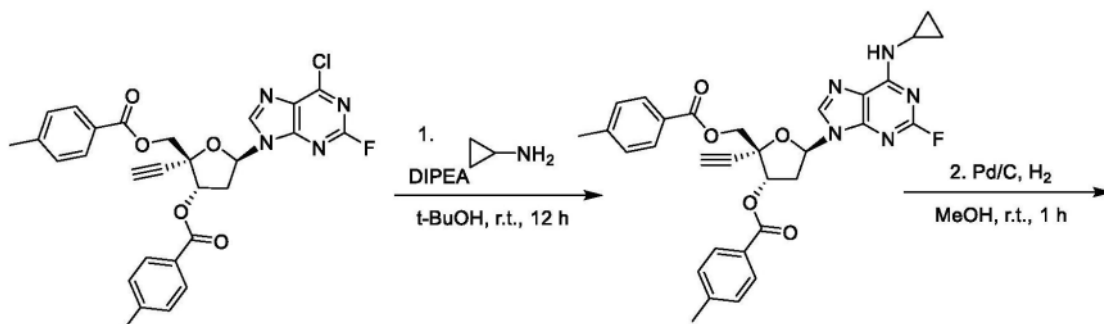
[0498] 步骤1.将4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(6-羟基嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(50mg,97μmol)和林德拉催化剂(20mg)在MeOH(5mL)中的混合物在20℃在H₂(15psi)下搅拌30min。这之后,将反应混合物过滤并浓缩,以提供白色固体状化合物(40mg,79%)。

[0499] 步骤2.在0℃向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙基-5-(6-羟基嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(40mg,77μmol)在THF(3mL)中的溶液添加在MeOH(2mL)中的NaOMe(2mg,38μmol)。将所得混合物在25℃搅拌16小时。然后浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(4.3mg,20%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.22(s,1H),7.99(s,1H),6.26-6.23(m,1H),4.41-4.38(m,1H),3.52-

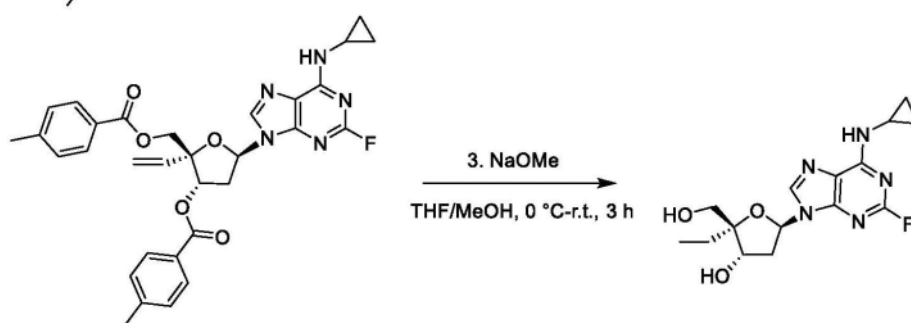
3.33 (m, 2H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.30-2.24 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H). LCMS (ESI): m/z 302.9 (M+Na)+

[0500] 实施例17

[0501] (2R, 3S, 5R) -5- (6- (环丙基氨基) -2-氟-9H-嘌呤-9-基) -2-乙基-2- (羟甲基) 四氢呋喃-3-醇 (化合物编号99) 的合成



[0502]



[0503] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序使用N-环丙基-2-氟-9H-嘌呤-6-胺合成4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- (6-氯-2-氟-嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0504] 步骤1. 向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- (6-氯-2-氟嘌呤-9-基) -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(200mg, 0.364mmol) 在t-BuOH(2mL) 中的溶液添加DIPEA(63 μ l, 0.364mmol) 和环丙胺(22mg, 0.383mmol)。将反应混合物在90 $^{\circ}$ C搅拌16h。在冷却至室温之后, 将混合物用水(10mL) 稀释, 用EtOAc萃取(20mL), 用盐水(20mLx2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(0-33% EtOAc于石油醚中) 纯化残余物, 以提供白色固体状化合物(140mg, 67%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.29 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.51 (t, J=6.4Hz, 1H), 6.08-6.02 (m, 1H), 4.83 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.04 (br s, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.43 (d, J=15.2Hz, 6H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

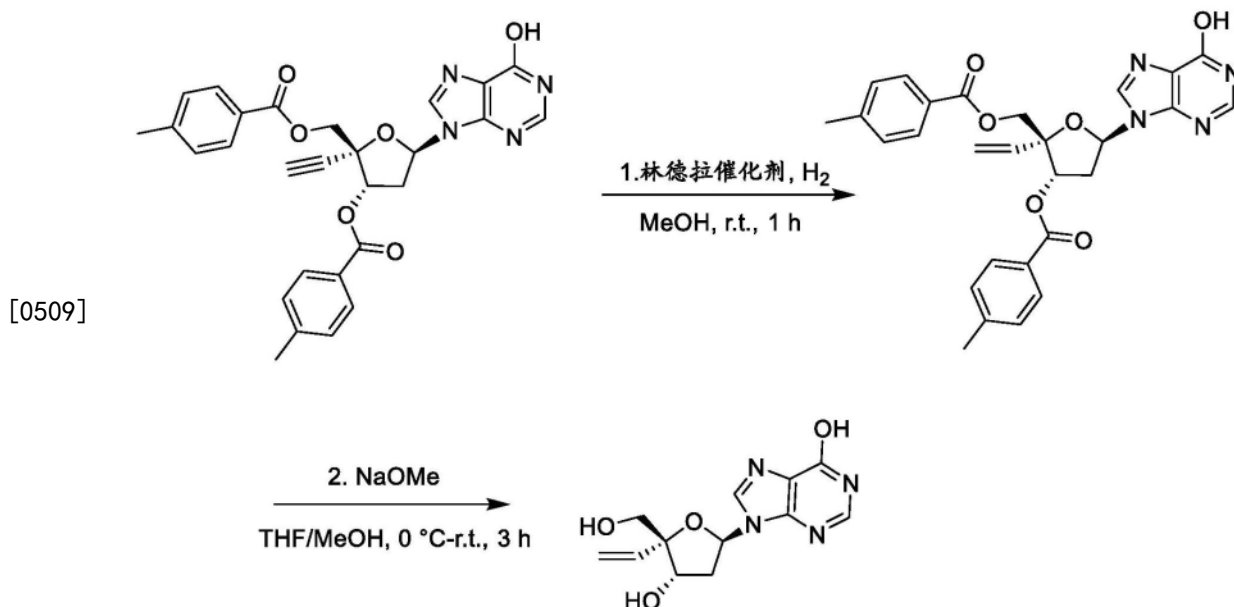
[0505] 步骤2. 在25 $^{\circ}$ C在H₂下, 向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) -2-氟-嘌呤-9-基] -2-乙炔基-3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(90mg, 158.01 μ mol) 在EtOAc(5mL) 中的混合物中一次性添加钯碳上(25mg, 47.40 μ mol, 20%纯度)。将混合物在25 $^{\circ}$ C在H₂(15psi) 下搅拌16h。这之后, 过滤反应混合物, 浓缩滤液, 以提供白色固体状化合物(75mg, 83%)。

[0506] 步骤3. 在25 $^{\circ}$ C向4-甲基苯甲酸[(2R, 3S, 5R) -5- [6- (环丙基氨基) -2-氟-嘌呤-9-基] -2-乙基-3- (4-甲基苯甲酰基) 氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(70mg, 122.03 μ mol) 在MeOH

(3mL)中的溶液添加 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1mL, 6.49mmol, 25%纯度)。将所得混合物在40℃搅拌16h。这之后,在降低的压力下浓缩反应混合物。通过反相HPLC(乙腈1-27%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物成白色固体状标题化合物(6.5mg, 16%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.20 (t, J=6.8Hz, 1H), 5.17 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.92 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.70-1.49 (m, 2H), 0.92-0.83 (m, 3H), 0.75-0.61 (m, 4H)。

[0507] 实施例18

[0508] 9-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-醇(化合物编号100)的合成



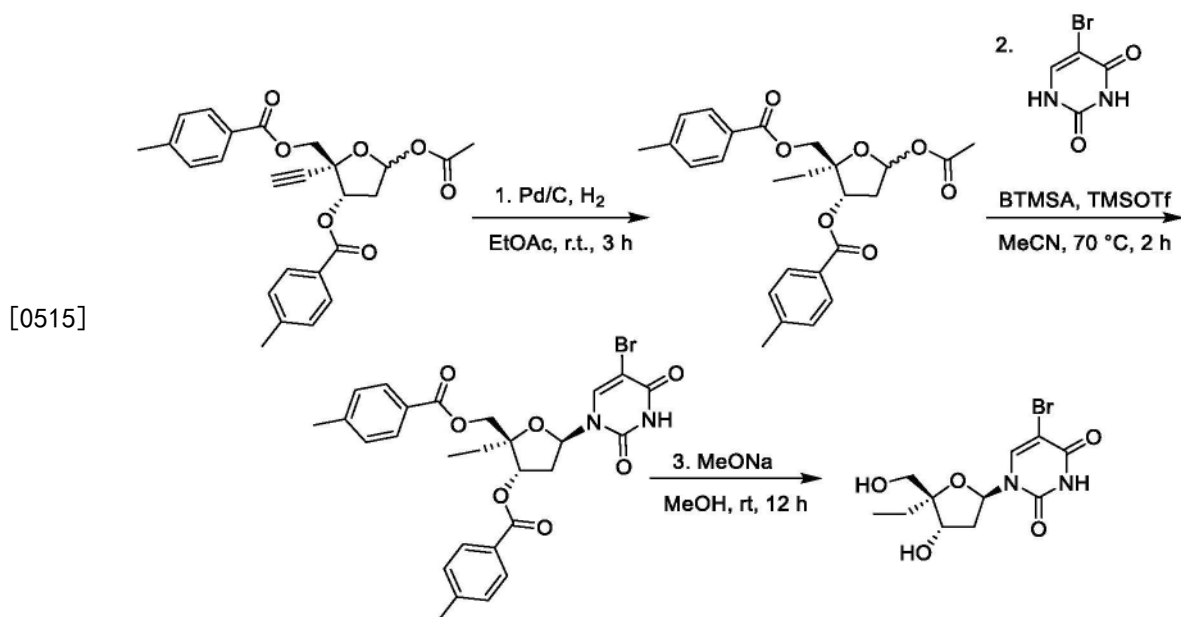
[0510] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序使用9H-嘌呤-6-醇合成4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(6-羟基嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0511] 步骤1.将4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(6-羟基嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(50mg, 98 μmol)和林德拉催化剂(20mg)在MeOH(20mL)中的混合物在20℃在 H_2 (15psi)下搅拌30min。然后过滤反应混合物。浓缩滤液,以提供白色固体状化合物(35mg, 69%)。

[0512] 步骤2.在0℃向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(6-羟基嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基]甲酯(20mg, 39 μmol)在THF(3mL)中的溶液添加在MeOH(2mL)中的NaOMe(1.1mg, 19 μmol)。将所得混合物在25℃搅拌16小时。这之后,浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(4mg, 36%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 5.24-5.18 (m, 1H), 4.62 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.52-3.33 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H)。LCMS (ESI): m/z 279.1 (M+H)⁺。

[0513] 实施例19

[0514] 5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-4-羟基嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号2)的合成



[0516] 根据W0 2007/038507 A2中描述的工序合成4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢咪喃-2-基]甲酯。

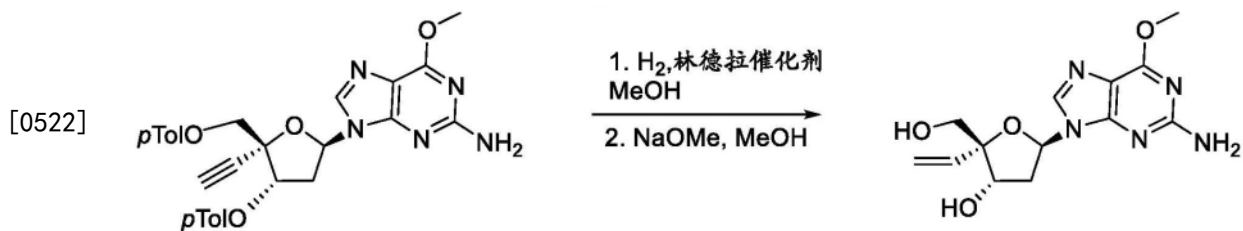
[0517] 步骤1. 在25℃在H₂(15psi)下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢咪喃-2-基]甲酯(200mg, 458.24μmol)在MeOH(10mL)中的溶液一次性添加10%钯碳(9.00mg)。将所得混合物在25℃搅拌3小时。这之后,过滤和浓缩反应混合物,以提供白色固体状化合物(0.2g, 99%)。

[0518] 步骤2. 在25℃在N₂下向5-溴-1H-咪啶-2,4-二酮(173.4mg, 908.09μmol)在MeCN(10mL)中的溶液一次性添加BTMSA(309.5mg, 1.82mmol)。然后将混合物在70℃搅拌1小时。在冷却至25℃之后,在25℃滴加TMSOTf(131.2mg, 590.26μmol)和4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-乙酰氧基-2-乙基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢咪喃-2-基]甲酯(0.2g, 454.05μmol)在MeCN(5mL)中的溶液。将所得混合物在25℃搅拌1小时。这之后,将反应通过添加10mL柠檬酸水溶液(10重量%)淬灭,然后用EtOAc(20mL)萃取。分层,将有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。通过制备型TLC(50% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供无色油状化合物(52mg, 20%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.25(s, 1H), 7.99-7.86(m, 5H), 7.34-7.27(m, 4H), 6.35-6.26(m, 1H), 5.85-5.75(m, 1H), 4.65-4.58(m, 1H), 4.56-4.48(m, 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.55-2.48(m, 1H), 2.44(d, J=8.8Hz, 6H), 2.05-1.91(m, 1H), 1.90-1.76(m, 1H), 1.08(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0519] 步骤3. 在25℃向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(5-溴-2,4-二氧代-咪啶-1-基)-2-乙基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢咪喃-2-基]甲酯(0.02g, 35.00μmol)在MeOH(5mL)中的溶液一次性添加NaOMe(189μg, 3.50μmol)。将所得混合物在25℃搅拌1小时。这之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型HPLC(乙腈0-30%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(5.4mg, 46%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.47(s, 1H), 6.03(t, J=6.4Hz, 1H), 5.27-5.18(m, 1H), 5.14(d, J=4.8Hz, 1H), 4.33-4.21(m, 1H), 3.56-3.49(m, 1H), 3.45-3.40(m, 1H), 2.31-2.24(m, 1H), 2.22-2.13(m, 1H), 1.64-1.53(m, 1H), 1.52-1.41(m, 1H), 0.85(t, J=7.6Hz, 3H)。

[0520] 实施例20

[0521] (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-(羟甲基)-2-乙炔基四氢呋喃-3-醇(化合物编号102)的合成



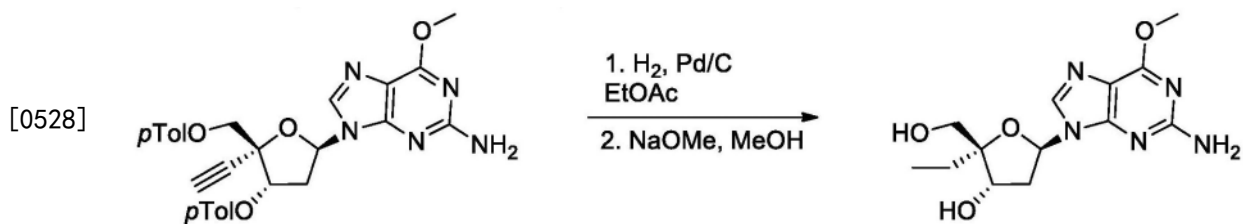
[0523] 根据W0 2007/038507 A2使用6-甲氧基-9H-嘌呤-2-胺制备4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0524] 步骤1.在25℃在H₂(15psi)下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(20mg,36.93μmol)在MeOH(2mL)中的溶液一次性添加林德拉催化剂(8mg)。将所得混合物在25℃搅拌1小时。然后过滤混合物并浓缩滤液,以提供白色固体状化合物(20mg,99%)。

[0525] 步骤2.在25℃向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基]甲酯(17mg,31.27μmol)在MeOH(5mL)中的混合物一次性添加NaOMe(169μg,3.13μmol)。在25℃搅拌1小时之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(2.5mg,26%)。LCMS(ESI):m/z 308.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD3OD)δ8.61(s,1H),6.46-6.39(m,1H),6.06-6.95(m,1H),5.62-5.51(m,1H),5.38-5.31(m,1H),4.65(t,J=7.6Hz,1H),4.08(s,3H),3.76-3.67(m,1H),3.61-3.56(m,1H),2.53-2.39(m,2H)。

[0526] 实施例21

[0527] (2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-2-乙基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(化合物编号125)的合成



[0529] 根据W0 2007/038507 A2使用6-甲氧基-9H-嘌呤-2-胺制备4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0530] 步骤1.在H₂(15psi)下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.1g,184.65μmol)在EtOAc(5mL)中的混合物添加Pd/C(60mg,10%纯度)。将混合物在25℃搅拌3小时。这之后,将混合物过滤和浓缩,以提供白色固体状标题化合物(80mg,产率79%)。

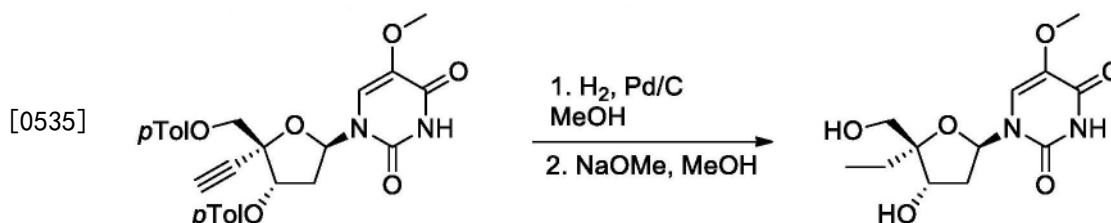
[0531] 步骤2.在0℃向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-2-乙基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(80mg,146.63μmol)在MeOH(5mL)中的混合物添加NaOMe(1mg,14.66μmol)。将所得混合物在25℃搅拌16小时。然后浓缩反应混

合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(7mg,15%)。

[0532] ^1H NMR(400MHz,CD3OD): δ 8.50(s,1H),6.41(t,J=6.4Hz,1H),4.53(t,J=5.6Hz,1H),4.08(s,3H),3.70-3.64(m,1H),3.61-3.56(m,1H),2.63-2.50(m,2H),1.85-1.73(m,1H),1.71-1.60(m,1H),1.01(t,J=7.6Hz,3H)。

[0533] 实施例22

[0534] 1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-甲氧基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号103)的合成



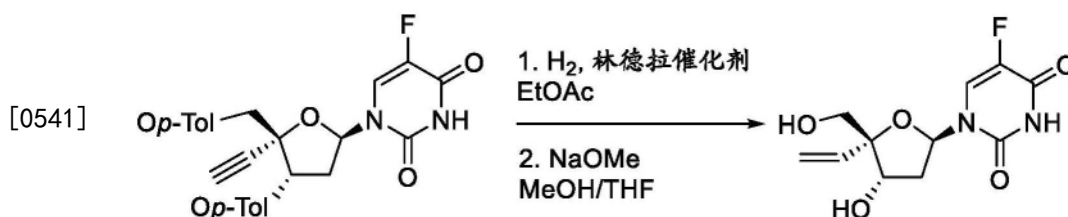
[0536] 根据W0 2007/038507 A2制备4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-甲氧基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0537] 步骤1.在25°C在 H_2 (15psi)下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-甲氧基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(15mg,28.93 μmol)在MeOH(5mL)中的混合物一次性添加10%钯碳(9mg)。将所得混合物在25°C搅拌1小时。然后过滤混合物并浓缩滤液,以提供白色固体状化合物(15mg,99%)。

[0538] 步骤2.在25°C向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙基-5-(5-甲氧基-2,4-二氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(15mg,28.71 μmol)在MeOH(5mL)中的混合物一次性添加NaOMe(155 μg ,2.87 μmol)。在25°C搅拌18小时之后,在降低的压力下浓缩混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(2.3mg,28%)。 ^1H NMR(400MHz,CD3OD) δ 7.87(s,1H),6.25(t,J=6.4Hz,1H),4.55-4.47(m,1H),3.76-3.72(m,1H),3.71(s,3H),3.63-3.58(m,1H),2.45-2.27(m,2H),1.79-1.66(m,1H),1.64-1.52(m,1H),0.97(t,J=7.6Hz,3H)。

[0539] 实施例23

[0540] 5-氟-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号17)的合成



[0542] 根据W0 2007/038507 A2使用4-甲基苯甲酸5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-4-羟基-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0543] 步骤1.将4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-4-羟基-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(30mg,59.23 μmol)和林德拉催化剂(12mg)在EtOAc(2mL)中的混合物在20°C在 H_2 (15psi)下搅拌10min。这之后,过滤反应混合

物并浓缩滤液,以提供白色固体状化合物(30mg,99%)。LCMS (ESI):m/z 531.1 (M+Na)+。

[0544] 步骤2.将4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(5-氟-4-羟基-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-2-乙炔基-四氢呋喃-2-基]甲酯(30mg,59 μ mol)和NaOMe(3.19mg,59 μ mol)在MeOH(2mL)和THF(3mL)中的混合物在20 $^{\circ}$ C搅拌3小时。这之后,将反应混合物浓缩,以产生粗产物。通过制备型HPLC(碱性)纯化,以提供白色固体状标题化合物(4.3mg,27%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.26(d,J=7.2Hz,1H),6.06-6.04(m,1H),5.90-5.80(m,1H),5.48(s,1H),5.35-5.30(m,2H),5.20-5.17(m,1H),4.42-4.31(m,1H),3.68-3.33(m,2H),2.21-2.04(m,2H)。LCMS(ESI):m/z 295.0 (M+Na)+。

[0545] 实施例24

[0546] 1-((2R,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号18)的合成



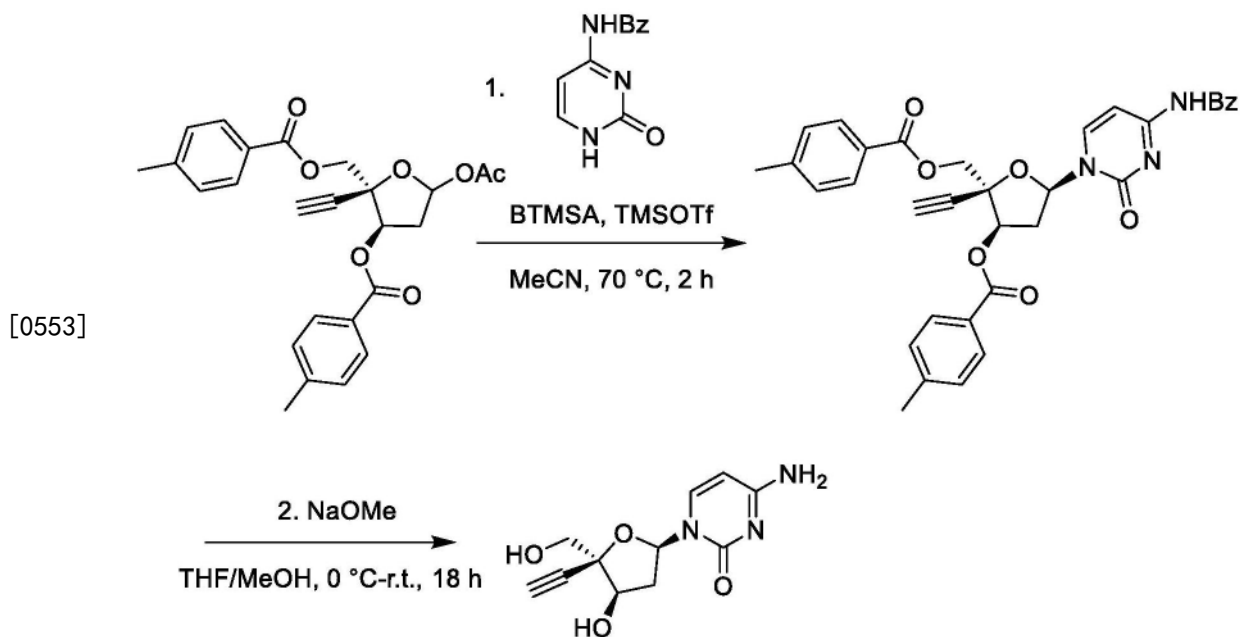
[0548] 根据W0 2007/038507 A2使用5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮制备4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-4-羟基-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0549] 步骤1.将4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-4-羟基-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(50mg,98.72 μ mol)和林德拉催化剂(5mg)在MeOH(5mL)和EtOAc(5mL)中的混合物在20 $^{\circ}$ C在H₂(15psi)下搅拌5小时。这之后,过滤反应混合物并浓缩滤液,以提供白色固体状化合物(40mg,79%)。LCMS(ESI):m/z533.1 (M+Na)+。

[0550] 步骤2.将4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙基-5-(5-氟-4-羟基-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(40mg,78.35 μ mol)和NaOMe(4.23mg,78.35 μ mol)在MeOH(2mL)和THF(3mL)中的混合物在20 $^{\circ}$ C搅拌3小时。然后浓缩反应混合物,以生成粗产物。通过制备型HPLC(碱性)纯化,以提供白色固体状标题化合物(5.8mg,27%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.00(d,J=7.2Hz,1H),6.07(t,J=6.8Hz,1H),5.10-5.08(m,2H),4.26(t,J=6.0Hz,1H),3.50-3.30(m,2H),2.18-2.08(m,2H),1.59-1.45(m,2H),0.85(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS(ESI):m/z297.0 (M+Na)+。

[0551] 实施例25

[0552] 4-氨基-1-((2R,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号77)的合成

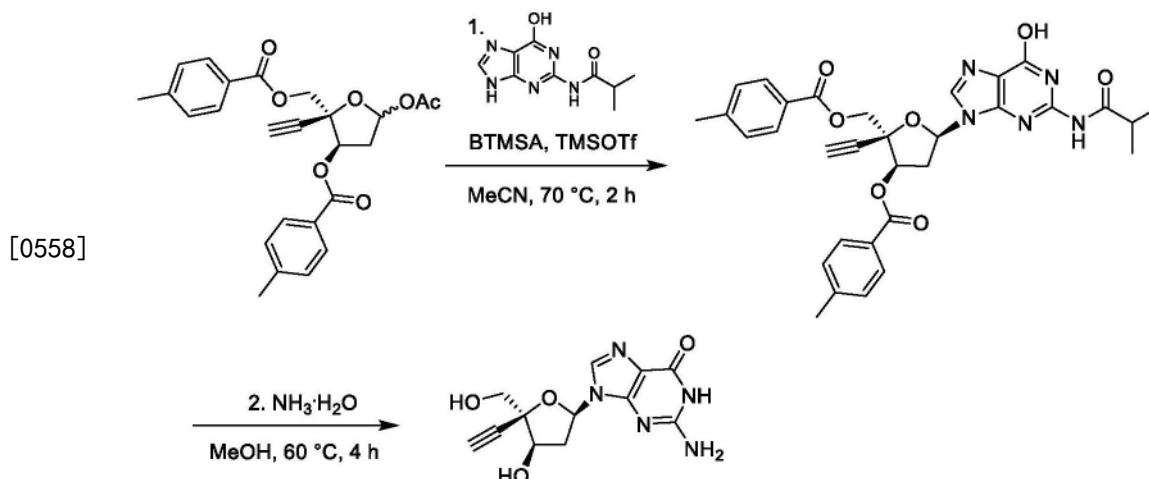


[0554] 步骤1. 向N-(2-氧代-1H-咪啶-4-基)苯甲酰胺(148mg, 687.36 μ mol)在MeCN(15mL)中的混合物添加BTMSA(234mg, 1.37mmol)。将所得混合物在70 $^{\circ}$ C加热1小时。在冷却至环境温度之后,依次添加TMSOTf(99mg, 446.78 μ mol)和4-甲基苯甲酸[(2S,3R)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(150mg, 343.68 μ mol)的溶液。将所得混合物在70 $^{\circ}$ C再加热1小时。在冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入水中(10mL),用EtOAc(20mL \times 2)萃取,并浓缩。通过SFC(DAICEL CHIRALPAK AD, (250mm \times 30mm, 10 μ m);超临界CO₂/EtOH+NH₄OH=45/55;80mL/min)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(50mg, 22%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.71(s, 1H), 8.49(d, J=7.2Hz, 1H), 7.97(d, J=8.4Hz, 2H), 7.92(d, J=7.6Hz, 2H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 7.67-7.62(m, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.30(d, J=8.0Hz, 2H), 7.20(d, J=8.0Hz, 2H), 6.39-6.30(m, 1H), 5.92-5.85(m, 1H), 4.70-4.61(m, 2H), 3.28-3.14(m, 1H), 2.79(s, 1H), 2.73-2.64(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.37(s, 3H)。

[0555] 步骤2. 在0 $^{\circ}$ C向4-甲基苯甲酸[(2S,3R,5R)-5-(4-苯甲酰氨基-2-氧代-咪啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(50mg, 84.52 μ mol)在MeOH(2mL)中的混合物添加NaOMe(9mg, 169.03 μ mol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C搅拌16小时。然后浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(乙腈1-15%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(3.5mg, 16%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.95(s, 1H), 7.37(s, 1H), 6.17(t, J=6.4Hz, 1H), 6.03-5.90(m, 1H), 5.81(s, 2H), 5.43(s, 1H), 5.37-5.31(m, 1H), 5.22(s, 1H), 5.20-5.15(m, 1H), 4.58(t, J=6.4Hz, 1H), 3.55-3.47(m, 1H), 3.45-3.38(m, 1H), 2.57-2.52(m, 1H), 2.22-2.14(m, 1H), 0.69-0.62(m, 2H), 0.62-0.55(m, 2H) [M+H]⁺ 252.1。

[0556] 实施例26

[0557] 2-氨基-9-[(2R,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]-1H-嘌呤-6-酮(化合物编号79)的合成

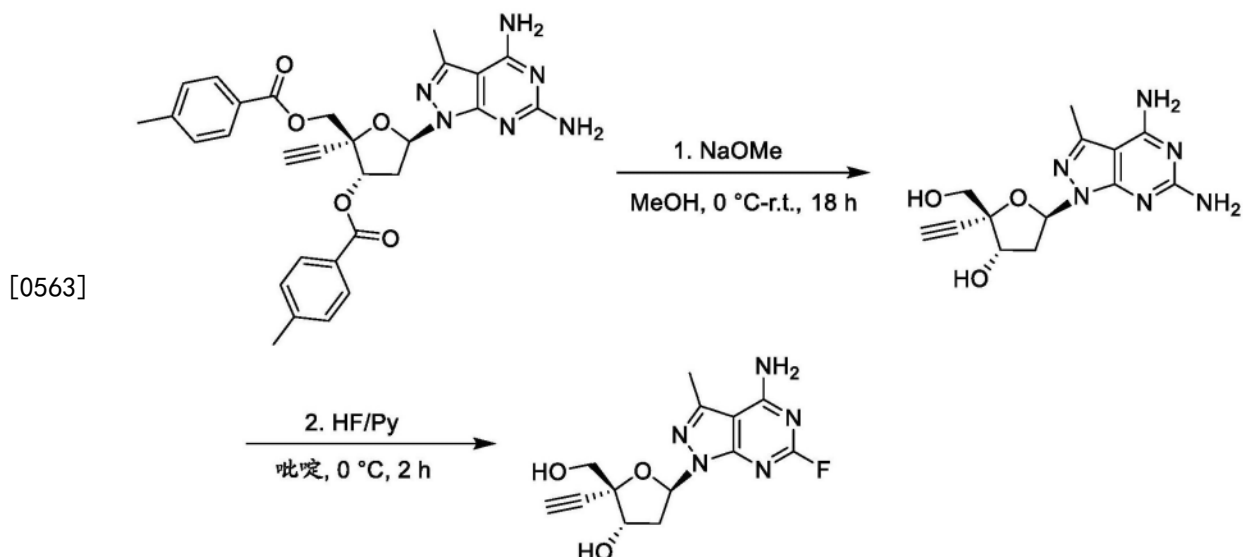


[0559] 步骤1. 将N-(6-羟基-9H-嘌呤-2-基)-2-甲基丙酰胺(84mg, 378.05 μmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液用 N_2 脱气3次。然后添加(1E)-N-三甲基甲硅烷基乙脒酸三甲基甲硅烷基酯(349mg, 1.72mmol)。将所得混合物在70 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h, 然后冷却至室温。添加三甲基硅基三氟甲磺酸酯(88mg, 395.23 μmol), 然后在25 $^\circ\text{C}$ 在 N_2 下一次性添加在乙腈(2mL) 中的4-甲基苯甲酸[(2S, 3R)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(150mg, 343.68 μmol)。将混合物在70 $^\circ\text{C}$ 搅拌16h。在冷却至室温之后, 将混合物用水(10mL) 稀释, 用EtOAc(20mL) 萃取, 用盐水(20mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤和浓缩。通过制备型HPLC(乙腈54-85%/0.225%甲酸于水中) 纯化残余物, 以提供白色固体状化合物(25mg, 15%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 11.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 4H), 6.34-6.27 (m, 1H), 5.89-5.81 (m, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.42 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 6H), 1.28 (dd, $J=2.0, 6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0560] 步骤2. 向4-甲基苯甲酸[(2S, 3R, 5R)-2-乙炔基-5-[6-羟基-2-(2-甲基丙酰氨基)嘌呤-9-基]-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(21mg, 35.14 μmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液添加氢氧化铵(30mg, 105.42 μmol , 28重量%)。将溶液在60 $^\circ\text{C}$ 搅拌16h。在冷却至室温之后, 浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(乙腈1-20%/0.225%甲酸于水中) 纯化残余物, 以提供白色固体状标题化合物(3.0mg, 29%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.84 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.50-6.41 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.52 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 5.36 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.46-2.34 (m, 2H)。[M+Na] $^+$ 313.9。

[0561] 实施例27

[0562] (2R, 3S, 5R)-5-(4-氨基-6-氟-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(化合物编号75)的合成



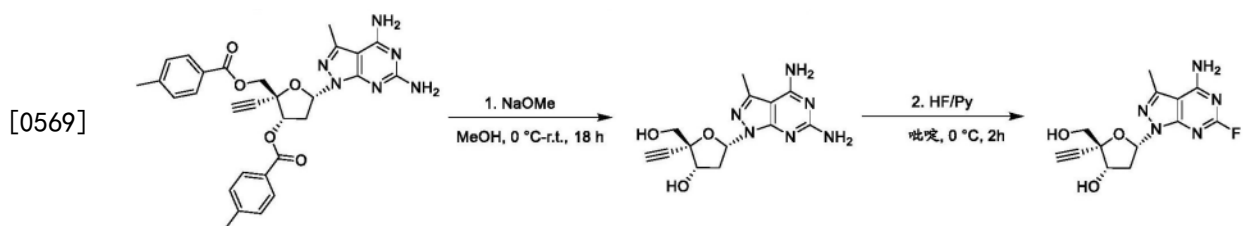
[0564] 根据W0 2007/038507 A2使用3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺制备4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(4,6-二氨基-3-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0565] 步骤1.在0°C在N₂下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(4,6-二氨基-3-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(120mg, 221.99μmol)在MeOH(15mL)中的混合物一次性添加NaOMe(24mg, 443.98μmol)。将所得混合物在25°C搅拌16小时。然后浓缩反应混合物。通过制备型TLC(9% MeOH于二氯甲烷(1% NH₄OH)中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(60mg, 89%)。LCMS(ESI):m/z 327.1(M+Na)+。

[0566] 步骤2.在0°C在N₂下,向(2R,3S,5R)-5-(4,6-二氨基-3-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(60mg, 197.17μmol)在吡啶(2mL)中的混合物滴加吡啶-氢氟化物(237mg, 1.68mmol, 70%纯度)和亚硝酸叔丁酯(61mg, 591.51μmol)。将所得混合物在0°C搅拌1小时。这之后,用DCM(15mL)和H₂O(5mL)稀释混合物。分层,用DCM(10mL×3)萃取水层。合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(乙腈10-40%/0.225%甲酸于水中)进一步纯化残余物,以提供标题化合物(1.58mg, 3%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ8.24(s, 1H), 7.51(s, 1H), 6.37-6.23(m, 1H), 5.46(d, J=6.0Hz, 1H), 4.98(t, J=6.0Hz, 1H), 4.60-4.47(m, 1H), 3.61-3.53(m, 1H), 3.48-3.39(m, 2H), 2.82-2.69(m, 1H), 2.53(s, 3H), 2.40-2.34(m, 1H)。

[0567] 实施例28

[0568] (2R,3S,5S)-5-(4-氨基-6-氟-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(化合物编号3)的合成



[0570] 根据W0 2007/038507 A2使用3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺制备4-甲

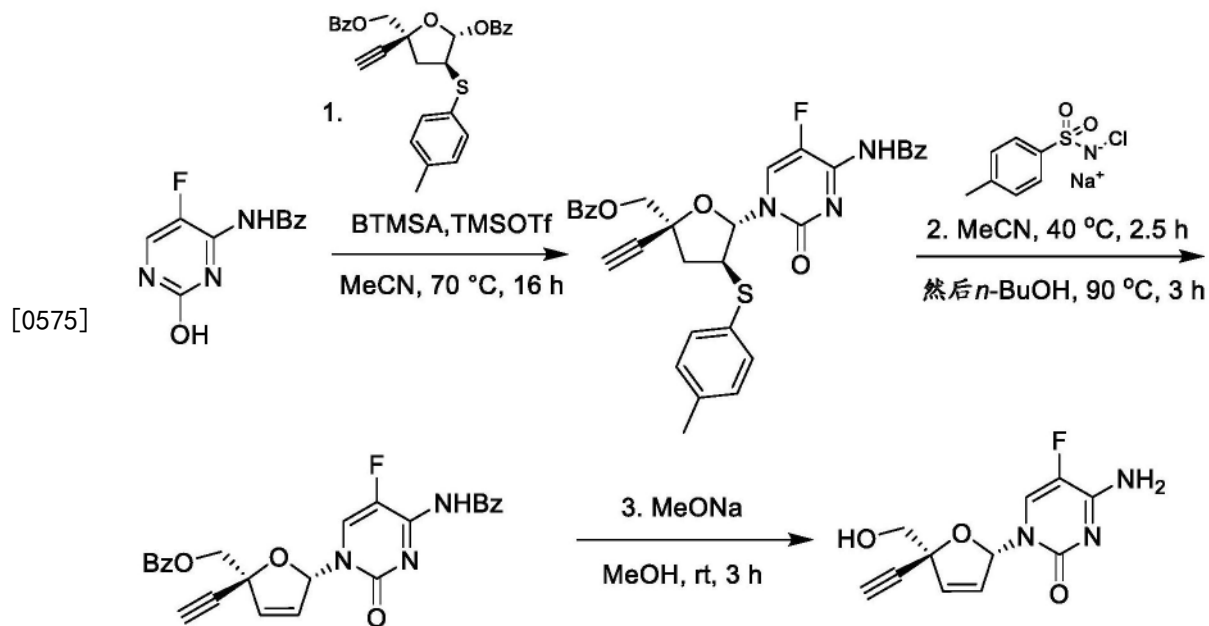
基苯甲酸[(2R,3S,5S)-5-(4,6-二氨基-3-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯。

[0571] 步骤1.在0℃在N₂下,向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5S)-5-(4,6-二氨基-3-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.1g, 184.99μmol)在MeOH(15mL)中的混合物一次性添加NaOMe(20mg, 369.98μmol)。将混合物在25℃搅拌18小时。然后浓缩反应混合物,通过制备型TLC用在DCM中的10% MeOH(1%NH₄OH)(R_f=0.3)洗脱来纯化残余物,以提供白色固体状化合物(50mg, 89%)。

[0572] 步骤2.在0℃在N₂下,向(2R,3S,5S)-5-(4,6-二氨基-3-甲基-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2-乙炔基-2-(羟甲基)四氢呋喃-3-醇(60mg, 197.17μmol)在吡啶(2mL)中的混合物滴加HF-吡啶(237mg, 1.68mmol, 70%纯度)和亚硝酸叔丁酯(61mg, 591.51μmol)。将所得混合物在0℃搅拌1小时。这之后,将混合物用DCM(15mL)和H₂O(5mL)稀释。分层,并用DCM(10mL)萃取水层。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。通过制备型HPLC(乙腈10-40%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(5mg, 8%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.27(s, 1H), 7.53(s, 1H), 6.27(t, J=6.4Hz, 1H), 5.73(d, J=8.8Hz, 1H), 5.21(t, J=6.4Hz, 1H), 4.38-4.30(m, 1H), 3.48-3.40(m, 3H), 2.79-2.71(m, 1H), 2.68-2.62(m, 1H), 2.53(s, 3H). [M+H]⁺308.2。

[0573] 实施例29

[0574] 4-氨基-1-[(2S,5S)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2H-呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2-酮(化合物编号74)的合成



[0576] 步骤1.将N-(5-氟-2-羟基-嘧啶-4-基)苯甲酰胺(59mg, 253.94μmol)在乙腈(3mL)中的溶液用N₂脱气3次。然后添加(1E)-N-三甲基甲硅烷基乙脒酸三甲基甲硅烷基酯(129mg, 634.85μmol)。将反应混合物在70℃搅拌1h,然后冷却至室温。添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(56mg, 253.94μmol),然后在25℃在N₂下添加在乙腈(1mL)中的苯甲酸[(2S,4S,5R)-5-苯甲酰氧基-2-乙炔基-4-(对甲苯磺酰基)四氢呋喃-2-基]甲酯(100mg, 211.62μmol)。在70℃搅拌16h之后,将反应混合物冷却至室温并用水(10mL)稀释,用EtOAc(20mL)萃

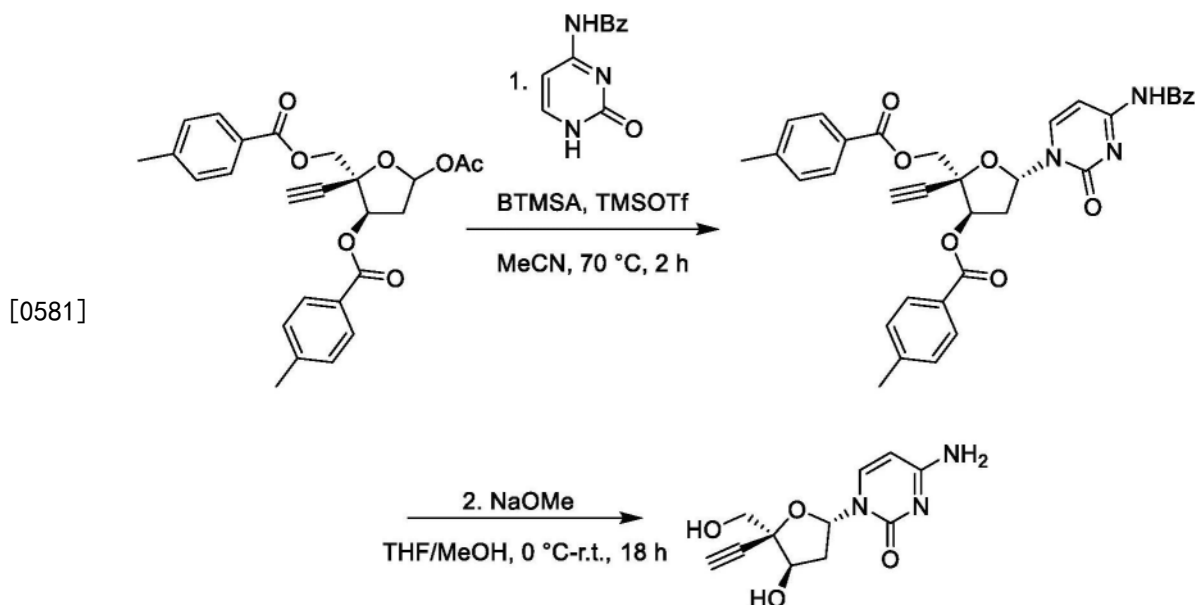
取,用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。通过制备型TLC(25% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(21mg,17%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.33-8.25(m,2H),8.09(d, $J=7.2\text{Hz}$,2H),7.73-7.65(m,1H),7.60-7.42(m,6H),7.27(s,2H),7.22(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H),7.04(d, $J=7.6\text{Hz}$,2H),6.32-6.13(m,1H),4.69(d, $J=11.6\text{Hz}$,1H),4.55(d, $J=12.0\text{Hz}$,1H),3.63-3.46(m,1H),2.95-2.82(m,1H),2.79(s,1H),2.53-2.39(m,1H),2.16(s,3H)。

[0577] 步骤2. 苯甲酸[(2S,4S,5S)-5-(4-苯甲酰氨基-5-氟-2-氧代-咪啉-1-基)-2-乙炔基-4-(对甲苯磺基)四氢呋喃-2-基]甲酯(40mg,68.54 μmol)在MeCN(2mL)中的溶液添加[氯(对甲苯磺酰基)氨基]钠(22mg,95.95 μmol)。将反应混合物在50 $^\circ\text{C}$ 搅拌2.5h。向反应混合物添加水(10mL),用EtOAc(20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。将残余物在n-BuOH(2mL)中溶解。然后将溶液在90 $^\circ\text{C}$ 搅拌另外3h。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物。通过制备型TLC(25% EtOAc于石油醚中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(39mg,51%)。LCMS(ESI):m/z 460.0(M+H) $^+$ 。

[0578] 步骤3. 在0 $^\circ\text{C}$ 向苯甲酸[(2S,5S)-2-(4-苯甲酰氨基-5-氟-2-氧代-咪啉-1-基)-5-乙炔基-2H-呋喃-5-基]甲酯(20mg,43.53 μmol)在MeOH(1mL)中的溶液添加MeONa(3mg,53.53 μmol)。将所得混合物在25 $^\circ\text{C}$ 搅拌3h。然后浓缩反应液。通过制备型HPLC(乙腈1-27%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(5.93mg,19%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.38(br s,1H),7.92(d, $J=7.2\text{Hz}$,1H),7.85(br s,1H),7.61(br s,1H),6.92(s,1H),6.33-6.26(m,1H),6.03(d, $J=5.6\text{Hz}$,1H),3.76-3.56(m,3H)。 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 273.8。

[0579] 实施例30

[0580] 4-氨基-1-((2S,4R,5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)咪啉-2(1H)-酮(化合物编号76)的合成



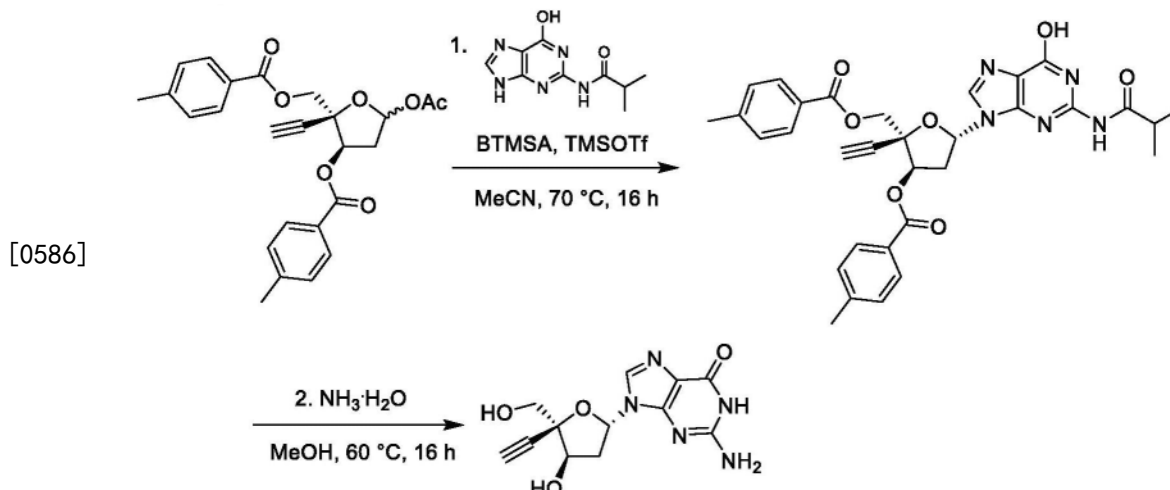
[0582] 步骤1. 向N-(2-氧代-1H-咪啉-4-基)苯甲酰胺(148mg,687.36 μmol)在MeCN(15mL)中的混合物添加BTMSA(234mg,1.37mmol)。将所得混合物在70 $^\circ\text{C}$ 加热1小时。在冷却至环境温度之后,依次添加TMSOTf(99mg,446.78 μmol)和4-甲基苯甲酸[(2S,3R)-5-乙酰氧基-2-

乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(150mg, 343.68 μ mol)。将所得混合物在70 $^{\circ}$ C再加热1小时。在冷却至环境温度之后,将反应混合物倒入水(10mL)中,用EtOAc萃取(20mL \times 2),浓缩。通过SFC(DAICEL CHIRALPAK AD, (250mm \times 30mm, 10 μ m);超临界CO₂/EtOH+NH₄OH=45/55;80mL/min)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(20mg, 22%)。

[0583] 步骤2. 在0 $^{\circ}$ C向4-甲基苯甲酸[(2S, 3R, 5S)-5-(4-苯氨基-2-氧代-嘧啶-1-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(0.02g, 33.81 μ mol)在MeOH(2mL)中的混合物添加NaOMe(4mg, 67.61 μ mol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C搅拌16小时。然后浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(乙腈1-17%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(3.8mg, 16%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.37(s, 2H), 7.80(d, J=7.2Hz, 1H), 7.23-7.07(m, 2H), 6.20-6.10(m, 1H), 5.73(d, J=7.6Hz, 1H), 4.24(d, J=4.8Hz, 1H), 3.74(d, J=11.2Hz, 1H), 3.63(d, J=11.2Hz, 1H), 3.51(s, 1H), 2.78-2.69(m, 1H), 1.85-1.77(m, 1H). [2M+H]⁺+503.1。

[0584] 实施例31

[0585] 2-氨基-9-((2S, 4R, 5S)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-嘌呤-6(9H)-酮(化合物编号78)的合成



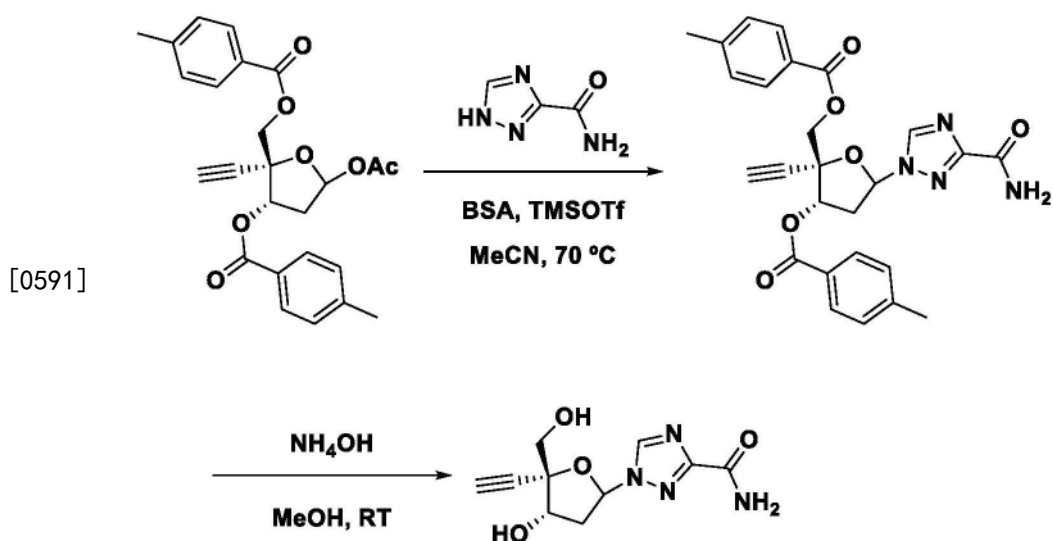
[0587] 步骤1. 将N-(6-羟基-9H-嘌呤-2-基)-2-甲基丙酰胺(84mg, 378.05 μ mol)在乙腈(10mL)中的溶液用N₂脱气3次。然后添加(1E)-N-三甲基甲硅烷基乙脒酸三甲基甲硅烷基酯(349mg, 1.72mmol)。在70 $^{\circ}$ C搅拌1h之后,将反应混合物冷却至室温。添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(88mg, 395.23 μ mol),然后在25 $^{\circ}$ C在N₂下一次性添加在乙腈(2mL)中的4-甲基苯甲酸[(2S, 3R)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(150mg, 343.68 μ mol)。在70 $^{\circ}$ C搅拌16h之后,将反应混合物冷却至室温并用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。通过制备型HPLC(乙腈54-85%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物(21mg, 10%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.49-8.36(m, 2H), 8.00(d, J=8.0Hz, 2H), 7.87(d, J=8.0Hz, 2H), 7.32(d, J=8.0Hz, 2H), 7.34-7.30(m, 1H), 7.22(d, J=8.0Hz, 2H), 6.79-6.69(m, 1H), 6.12-6.01(m, 1H), 4.81(d, J=11.6Hz, 1H), 4.66(d, J=11.6Hz, 1H), 3.27(s, 1H), 3.20-3.09(m, 1H), 2.98-2.88(m, 1H), 2.76-2.69(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.24-1.21(m, 6H)。

[0588] 步骤2. 向4-甲基苯甲酸[(2S, 3R, 5S)-2-乙炔基-5-[6-羟基-2-(2-甲基丙酰氨基)

嘌呤-9-基]-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氢呋喃-2-基]甲酯(21mg, 35.14 μ mol)在甲醇(2mL)中的溶液添加氢氧化铵(300mg, 1054.2 μ mol, 28%纯度)。将溶液在60 $^{\circ}$ C搅拌16h。然后将反应液冷却至室温并浓缩。通过制备型HPLC(乙腈1-20%/0.225%甲酸于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(3.0mg, 29%)。 1 H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.84(br s, 1H), 8.24(s, 1H), 6.50-6.41(m, 1H), 6.15(s, 2H), 5.52(d, J=5.2Hz, 1H), 5.36(t, J=5.6Hz, 1H), 4.53-4.41(m, 1H), 3.72-3.53(m, 2H), 3.51(s, 1H), 2.46-2.34(m, 2H)。 $[M+Na]^+$ 313.9。

[0589] 实施例32

[0590] 1-((4S, 5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(化合物编号11)的合成



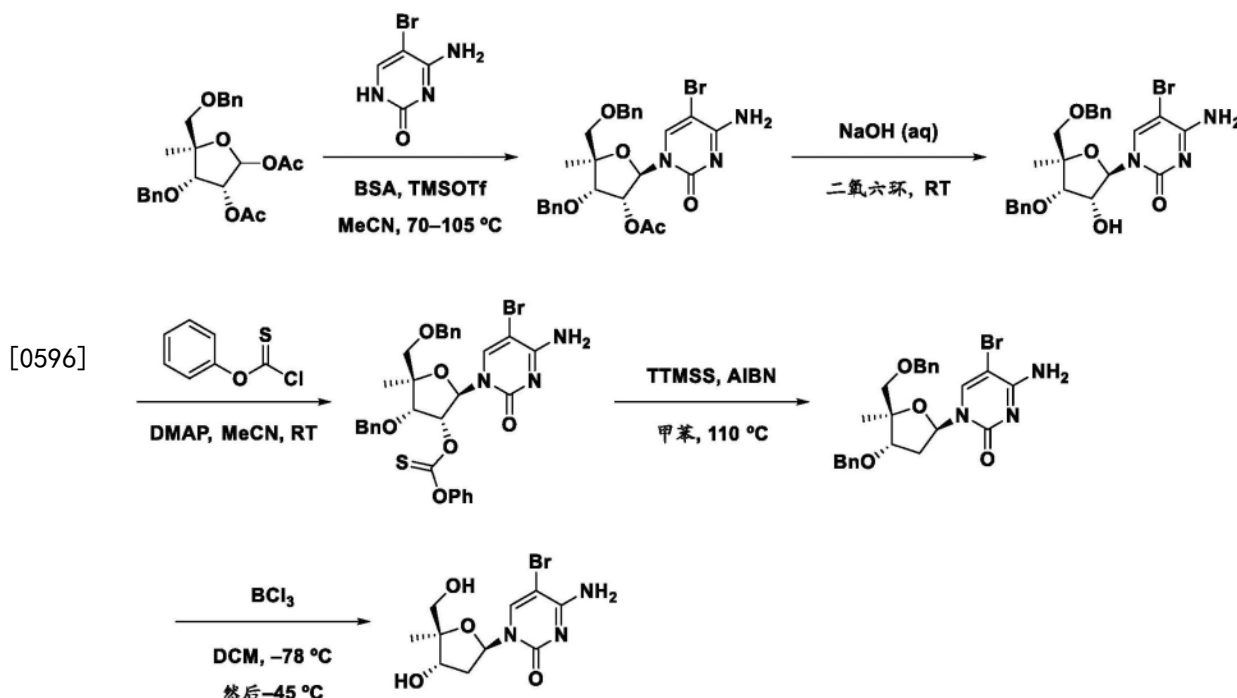
[0592] 步骤1:4-甲基苯甲酸(2R, 3S)-5-(3-氨基甲酰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯。向1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺(57.7mg, 504 μ mol)在MeCN(3.88mL)中的悬浮液添加N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(590 μ L, 2.29mmol),将所得混合物加热至70 $^{\circ}$ C搅拌约1h。然后将混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,搅拌下滴加4-甲基苯甲酸(2R, 3S)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(200mg, 458 μ mol)在MeCN(3.88mL)中的溶液,然后滴加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(127 μ L, 687 μ mol)。然后将反应混合物温热至70 $^{\circ}$ C,搅拌约18h,然后冷却至环境温度。用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)淬灭反应,用饱和NaCl水溶液(12mL)稀释,然后用EtOAc(3x30mL)萃取有机物。将合并的有机物干燥(无水Na₂SO₄),过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱法在SiO₂上(洗脱液:50-100% EtOAc于庚烷中)纯化残余物,以提供黄色油状、异头物混合物形式的标题化合物(132mg, 270 μ mol, 59%)。对于极性更强的异头物,LC-MS(ESI)m/z 489.2[M+H]⁺。LC-MS RT=1.52min;方法G。对于极性更弱的异头物,LC-MS(ESI)m/z 489.2[M+H]⁺。LC-MS RT=1.54min;方法G。

[0593] 步骤2:1-((4S, 5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺。向4-甲基苯甲酸(2R, 3S)-5-(3-氨基甲酰基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(132mg, 270 μ mol)在MeOH(901 μ mol)中的溶液滴加28% NH₄OH水溶液(60 μ L),并将所得混合物在环境温度搅拌约18h。在该

时间之后,滴加另一部分的28% NH_4OH 水溶液(60 μL),将混合物加热至45 $^\circ\text{C}$,搅拌约4h。然后将混合物冷却至环境温度,并直接通过反相色谱法在C18上(洗脱液:0-100% MeCN于10mM甲酸铵溶液中)纯化,以提供黄色油状、约2:1异头物混合物形式的化合物编号11(61.3mg,243 μmol ,90%)。对于主要异头物, ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.72(s,1H),6.30(dd, $J=7.2,3.0\text{Hz}$,1H),4.72(dd, $J=8.6,6.8\text{Hz}$,1H),3.80(d, $J=12.2\text{Hz}$,1H),3.72(d, $J=12.2\text{Hz}$,1H),3.09(s,1H),2.75(ddd, $J=13.3,6.8,3.0\text{Hz}$,1H),2.70-2.64(m,1H)。对于次要异头物, ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.79(s,1H),6.24(dd, $J=7.1,3.6\text{Hz}$,1H),4.47(dd, $J=6.7,4.6\text{Hz}$,1H),3.73(d, $J=12.0\text{Hz}$,1H),3.67(d, $J=12.1\text{Hz}$,1H),3.15(s,1H),2.93(dt, $J=13.9,6.9\text{Hz}$,1H),2.61(ddd, $J=14.0,4.6,3.7\text{Hz}$,1H)。LC-MS(ESI) m/z 253.1[M+H] $^+$ 。LC-MS RT=0.13min;方法A。

[0594] 实施例33

[0595] 4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号15)的合成



[0597] 步骤1:乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯。在25 $^\circ\text{C}$ 在 N_2 下,向4-氨基-5-溴-1H-嘧啶-2-酮(0.38g,2.00mmol)在MeCN(15mL)中的混合物一次性添加N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(1.22g,6.00mmol)。然后将混合物在70 $^\circ\text{C}$ 搅拌1小时。在冷却至25 $^\circ\text{C}$ 之后,在25 $^\circ\text{C}$ 滴加TMSOTf(390mg,1.76mmol)和(3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2,3-二基二乙酸酯(0.5g,1.17mmol)。将所得混合物在25 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。然后通过添加10重量%的柠檬酸水溶液(10mL)淬灭反应并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶,DCM/MeOH=50/1)纯化残余物,以产生黄色油状标题化合物(0.64g,98%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.48(s,1H),7.40-7.20(m,10H),6.08(d, $J=2.4\text{Hz}$,1H),5.49-5.45(m,1H),4.63(d, $J=12\text{Hz}$,1H),4.52-4.47(m,1H),4.45-4.39(m,1H),4.36(d, $J=$

11.6Hz, 1H), 4.27(d, J=6.0Hz, 1H), 3.60(d, J=10.4Hz, 1H), 3.31(d, J=10.4Hz, 1H), 2.14(s, 3H), 1.28(s, 3H)。

[0598] 步骤2: 4-氨基-1-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮。在25℃向乙酸(2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯(0.638g, 1.14mmol)在MeOH(15mL)中的混合物一次性添加NaOH(2M, 2mL)水溶液。将混合物在25℃搅拌30min。这之后, 浓缩反应混合物。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度: 250mm, 直径: 100mm, 100-200目硅胶, 二氯甲烷/MeOH=100/0至50/1)纯化残余物, 以提供白色固体状标题化合物(0.5g, 85%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.25(s, 1H), 7.40-7.23(m, 10H), 6.58(s, 1H), 5.93(d, J=3.6Hz, 1H), 5.66(s, 1H), 4.77(d, J=12.0Hz, 1H), 4.60-4.46(m, 3H), 4.40-4.30(m, 1H), 4.11(d, J=5.6Hz, 1H), 3.61-3.51(m, 2H), 3.37(d, J=10.4Hz, 1H), 1.35(s, 3H)。

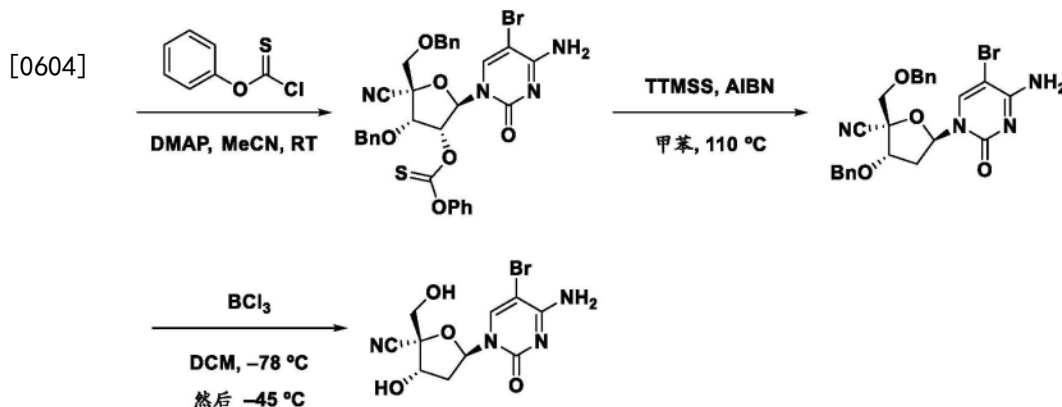
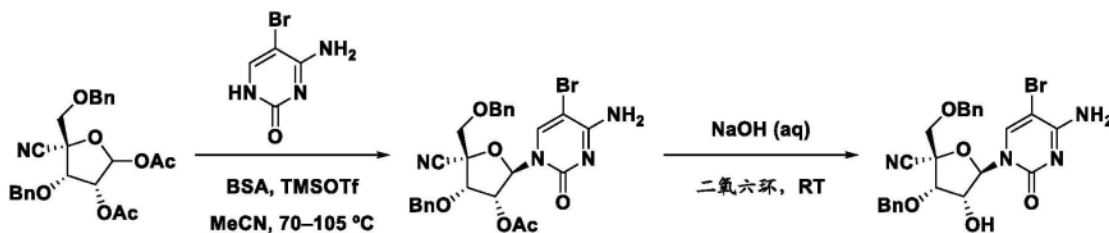
[0599] 步骤3: 0-((2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)O-苄基硫代碳酸酯。向4-氨基-1-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮(0.5g, 968.27μmol)在MeCN(15mL)中的混合物添加DMAP(355mg, 2.90mmol), 然后在25℃在N₂下滴加O-苄基硫代氯甲酸酯(251mg, 1.45mmol)。在25℃搅拌1小时之后, 在降低的压力下浓缩混合物。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度: 250mm, 直径: 100mm, 100-200目硅胶, DCM/MeOH=100/0至99/1)纯化残余物, 以产生浅黄色固体状标题化合物(0.55g, 87%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.32(s, 1H), 7.49-7.28(m, 14H), 7.06-7.01(m, 2H), 6.32(d, J=3.2Hz, 1H), 6.05-5.95(m, 1H), 5.68(s, 1H), 4.75(d, J=11.6Hz, 1H), 4.63-4.53(m, 1H), 4.50-4.42(m, 3H), 3.63(d, J=10.8Hz, 1H), 3.38(d, J=10.4Hz, 1H), 1.30(s, 3H)。

[0600] 步骤4: 4-氨基-1-((2R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮。在25℃在N₂下, 向0-((2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)O-苄基硫代碳酸酯在甲苯(12mL)中的混合物一次性添加AIBN(69mg, 421.42μmol)和TTMSS(1.05g, 4.21mmol)。将混合物加热至110℃并搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至25℃浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化残余物, 以产生无色油状标题化合物(170mg, 40%产率)。

[0601] 步骤5: 4-氨基-5-溴-1-((2R, 4S, 5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号15)。在-78℃在N₂下, 向4-氨基-1-((2R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮(0.15g, 299.77μmol)在DCM(9mL)中的混合物滴加BCl₃(1M, 2.1mL)。将反应混合物在-78℃搅拌15min, 然后温热至-40℃并搅拌另外0.5h。然后通过添加MeOH(1mL)和NH₄OH(1mL)淬灭反应。在-40℃搅拌另外10min之后, 使混合物温热至室温并搅拌10min。这之后, 直接浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物, 以产生白色固体状化合物编号15(2.7mg, 3%产率)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.59(s, 1H), 6.12-6.03(m, 1H), 4.36(t, J=6.8Hz, 1H), 3.67-3.54(m, 2H), 2.53-2.42(m, 1H), 2.31-2.21(m, 1H), 1.17(s, 3H)。LC-MS(ESI) m/z 661.0[2M+Na]⁺。LC-MS RT=1.420min; 方法D。

[0602] 实施例34

[0603] (2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈(化合物编号16)的合成



[0605] 步骤1:乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-氰基四氢呋喃-3-基酯。向4-氨基-5-溴-1H-嘧啶-2-酮(400mg, 2.1mmol)在乙腈(15mL)中的溶液添加N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(1.6mL, 6.3mmol), 将反应混合物在70 °C搅拌1h并冷却至室温。添加三氟甲磺酸三甲硅烷基酯(490 μ L, 2.7mmol), 然后添加在乙腈(8mL)中的(3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-氰基四氢呋喃-2,3-二基二乙酸酯(600mg, 1.4mmol)。在105 °C搅拌16h后, 将反应用水(20mL)淬灭, 用EtOAc(30mL)萃取, 用盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物, 以提供棕色油状标题产物(302mg, 0.53mmol, 39%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 7.99(s, 1H), 7.38-7.30(m, 8H), 7.25-7.18(m, 2H), 5.97(s, 1H), 5.62(d, J=5.2Hz, 1H), 4.69(d, J=11.6Hz, 1H), 4.51-4.42(m, 4H), 3.90(d, J=10.8Hz, 1H), 3.61(d, J=10.8Hz, 1H), 2.18(s, 3H)。

[0606] 步骤2: (2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-(苄氧基)-2-((苄氧基)甲基)-4-羟基四氢呋喃-2-甲腈。在25 °C向乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-氰基四氢呋喃-3-基酯(300mg, 526.9 μ mol)在二氧六环(8mL)中的溶液添加NaOH水溶液(1M, 1.0mL)。将所得反应混合物在25 °C搅拌1h。然后将反应用水(5mL)淬灭, 用EtOAc(10mL)萃取, 用盐水(10mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤和浓缩。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物, 以提供白色固体状标题产物(260mg, 94%产率)。

[0607] 步骤3: 将(2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-苄氧基-2-(苄氧基甲基)-4-羟基-四氢呋喃-2-甲腈(260.0mg, 493.0 μ mol)在乙腈(5mL)中的溶液用N₂脱气3次。然后添加DMAP(78.3mg, 640.9 μ mol)和O-苯基硫代氯甲酸酯(170.2mg, 986.0 μ mol)。将所得反应混合物在25 °C搅拌1h。这之后, 将反应混合物用水(5mL)稀释, 用EtOAc(10mL)萃

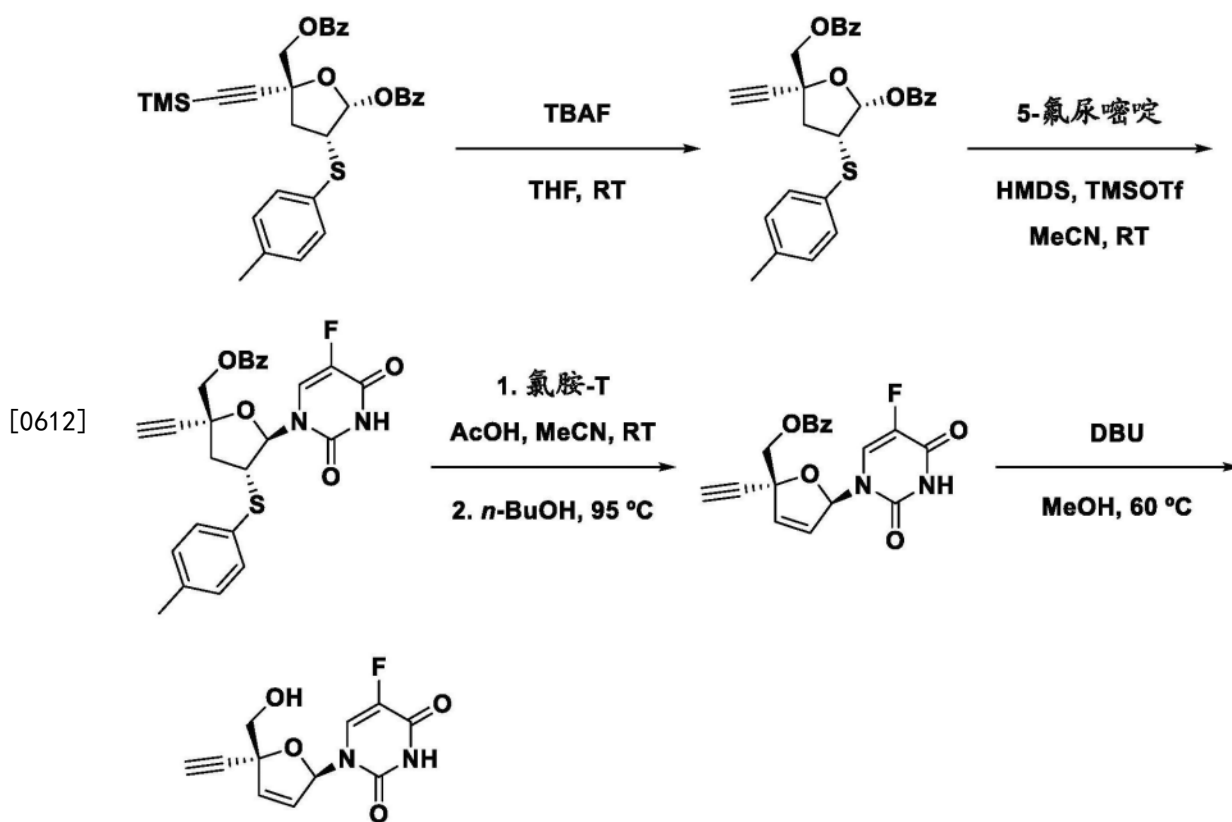
取,用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。通过硅胶色谱法用含0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供棕色油状标题产物(251.0mg,378 μmol ,76%产率)。LC-MS (ESI)m/z 663.0[M+H]⁺。LC-MS RT=1.025min;方法C。

[0608] 步骤4: (2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-(苄氧基)-2-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-甲腈。将(2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代-嘧啶-1-基)-3-苄氧基-2-(苄氧基甲基)-4-羟基-四氢呋喃-2-甲腈(250mg,376.8 μmol)在甲苯(5mL)中的溶液用 N_2 吹扫5min。添加双(三甲基甲硅烷基)甲硅烷基-三甲基硅烷(281.1mg,1.13mmol)和AIBN(29.0mg,176.8 μmol)。将反应混合物在110 $^\circ\text{C}$ 搅拌2h。浓缩反应混合物。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题产物(95.0mg,186 μmol ,49%产率)。

[0609] 步骤5: (2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-(羟甲基)四氢呋喃-2-甲腈(化合物编号16)。向(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-3-(苄氧基)-2-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-甲腈(95.0mg,186 μmol)在DCM(3mL)中的溶液用 N_2 脱气3次并冷却至-78 $^\circ\text{C}$,然后滴加 BCl_3 (1M,于DCM中,0.5mL)。将所得反应混合物在-45 $^\circ\text{C}$ 搅拌0.5h。然后在-45 $^\circ\text{C}$ 将反应用MeOH(1mL)淬灭并温热至0 $^\circ\text{C}$ 。将反应用1mL $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (纯度28%)调节pH>7并浓缩成残余物。通过制备型HPLC(乙腈0-30%/ $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3 于水中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(3.5mg,10.6 μmol ,6%产率)。¹H NMR(400MHz,MeOD- d_4): δ 8.23(s,1H),6.35-6.26(m,1H),4.59(t,J=6.8Hz,1H),4.01-3.86(m,2H),2.55-2.37(m,2H)。LC-MS (ESI)m/z 331.0[M+H]⁺。LC-MS RT=1.312min;方法F。

[0610] 实施例35

[0611] 1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号19)的合成



[0613] 步骤1: 苯甲酸((2R,4R,5R)-5-(苯甲酰氧基)-2-乙炔基-4-(对甲苯硫基)四氢呋喃-2-基)甲酯。在环境温度,将TBAF的溶液(1M于THF中,15.4mL,15.4mmol)添加至苯甲酸((2R,4R,5R)-5-(苯甲酰氧基)-4-(对甲苯硫基)-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)四氢呋喃-2-基)甲酯(7.01g,12.9mmol)在THF(50.0mL)中的搅拌溶液,将所得混合物在该温度搅拌约1h。然后将反应用20% NH_4OAc 水溶液淬灭,并在真空下浓缩混合物。通过快速色谱法在 SiO_2 上(洗脱液:0-30% EtOAc/己烷)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(2.5g,5.30mmol,41%)。LC-MS(ESI) m/z 490.2[M+ H_2O]⁺。LC-MS RT=2.02min;方法A。

[0614] 步骤2: 苯甲酸((2R,4R,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(对甲苯硫基)四氢呋喃-2-基)甲酯。在氮气下向配备有磁力搅拌子的经火焰干燥的圆底烧瓶添加5-氟尿嘧啶(231mg,1.78mmol)和MeCN(3.00mL)。添加HMDS(201 μL ,1.78mmol)和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(511 μL ,2.79mmol)二者,并将所得混合物在环境温度搅拌约1h。一次性添加固体苯甲酸((2R,4R,5R)-5-(苯甲酰氧基)-2-乙炔基-4-(对甲苯硫基)四氢呋喃-2-基)甲酯(600mg,1.27mmol),并将所得混合物在环境温度搅拌过夜。将反应用 K_3PO_4 (138mg,635 μmol)在水(1.00mL)中的溶液淬灭。然后用EtOAc萃取有机物并干燥(无水 Na_2SO_4),过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱法在 SiO_2 上(洗脱液:0-90%EtOAc于己烷中)纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(510mg,1.06mmol,84%)。LC-MS(ESI) m/z 479.3[M-H]⁻。LC-MS RT=1.65min;方法A。

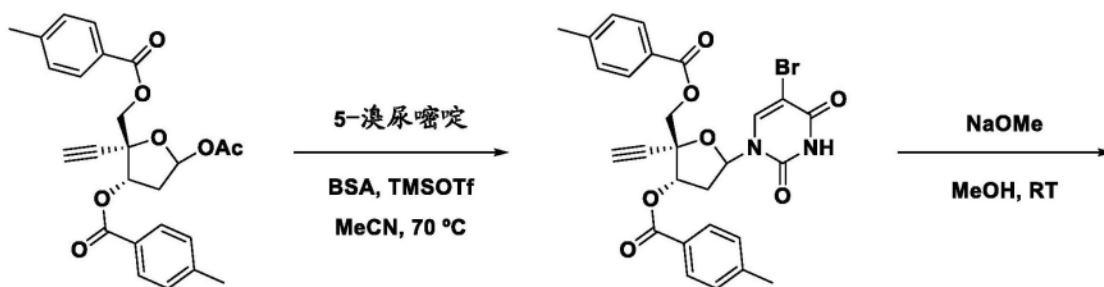
[0615] 步骤3: 苯甲酸((2R,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2,5-二氢呋喃-2-基)甲酯。将苯甲酸((2R,4R,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-4-(对甲苯硫基)四氢呋喃-2-基)甲酯(510mg,1.06mmol)搅拌溶解于MeCN(8.00mL)中,并添加氯胺-T三水合物(366mg,1.27mmol)和AcOH(6.14 μL ,106 μmol)二

者。将反应混合物在环境温度搅拌约2.5h,然后通过添加10重量%的NH₄OAc水溶液(5mL)淬灭反应。分相,将有机物干燥(无水Na₂SO₄),过滤并在真空下浓缩。将残余物溶解于n-BuOH(8.00mL)中,并将所得溶液加热至95℃约3h。然后将反应混合物冷却至环境温度,在真空下去除挥发物,并通过快速色谱法在SiO₂上(洗脱液:0-95% EtOAc于己烷中)纯化残余物,以提供透明油状标题化合物(200mg,0.56mmol,53%)。LC-MS(ESI)m/z 374.4[M+H₂O]⁺。LC-MS RT=0.98min;方法A。

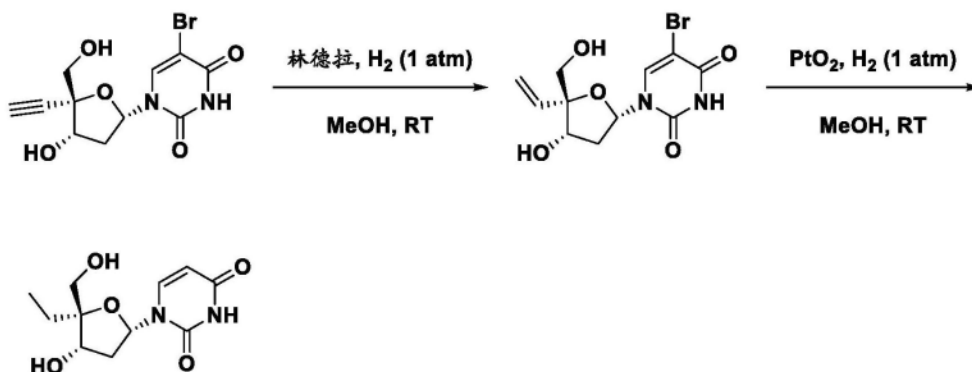
[0616] 步骤4:1-((2R,5R)-5-乙炔基-5-(羟甲基)-2,5-二氢咪喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮(化合物编号19)。苯甲酸((2R,5R)-2-乙炔基-5-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2,5-二氢咪喃-2-基)甲酯(200mg,561μmol)溶解于MeOH(25mL)中,在环境温度搅拌,并添加DBU(4.3μL,28.1μmol)。将所得混合物加热至60℃直至通过LCMS确定反应完成。将混合物冷却至环境温度,吸附到硅胶上,并通过快速色谱法在SiO₂上(洗脱液:0-10%的在DCM中的MeOH)纯化,以提供白色固体状化合物编号19(76mg,300μmol,54%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.92(s,1H),8.01(d,J=7.2Hz,1H),6.87(dt,J=2.0,1.5Hz,1H),6.37(dd,J=5.8,2.0Hz,1H),6.05(dd,J=5.8,1.3Hz,1H),5.60(t,J=5.8Hz,1H),3.71(dd,J=12.1,5.5Hz,1H),3.70(s,1H),3.61(dd,J=12.1,6.1Hz,1H)。LC-MS(ESI)m/z 251.3[M-H]⁻。LC-MS RT=0.96min;方法B。

[0617] 实施例36

[0618] 1-((2S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢咪喃-2-基)嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮(化合物编号20)的合成



[0619]



[0620] 步骤1:4-甲基苯甲酸(2R,3S)-5-(5-溴-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢咪喃-3-基酯。向N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(104μL,687μmol)在MeCN(2.00mL)中的溶液添加5-溴尿嘧啶(44.7mg,229μmol),将所得混合物加热至70℃,搅拌约1h。然后添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(50.3μL,275

μmol)和4-甲基苯甲酸(2R,3S)-5-乙酰氧基-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(100mg,229 μmol),将反应混合物在70°C搅拌过夜,然后冷却至环境温度。将反应在水与EtOAc之间分配。将合并的有机物干燥(无水 Na_2SO_4),过滤并在真空下浓缩。通过快速色谱法在 SiO_2 上(洗脱液:含0-90%EtOAc于庚烷中)纯化残余物,以提供透明油状、异头物混合物形式的标题化合物(121mg,213 μmol ,93%)。对于极性更强的异头物,LC-MS(ESI)m/z 568.3[M+H]⁺.LC-MS RT=1.70min;方法A。对于极性更弱的异头物,LC-MS(ESI)m/z 567.3[M-H]⁻.LC-MS RT=1.73min;方法A。

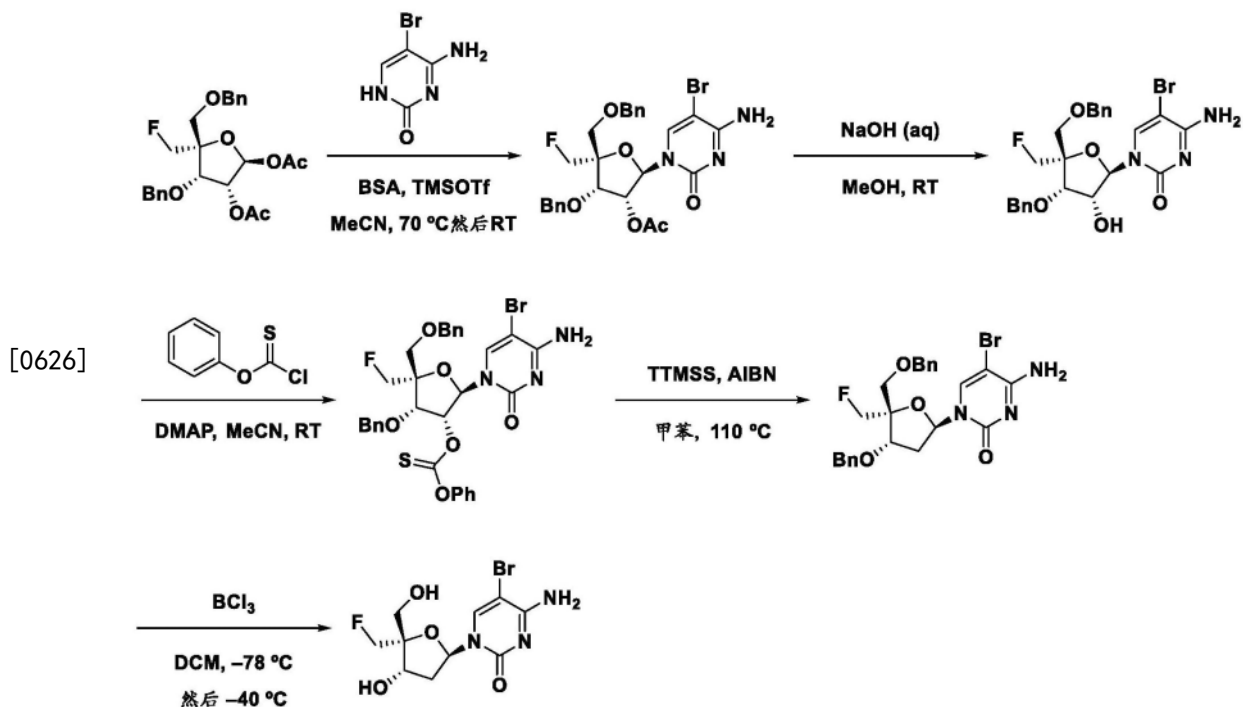
[0621] 步骤2:5-溴-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。将4-甲基苯甲酸(2R,3S)-5-(5-溴-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基酯(454mg,213 μmol)溶解于MeOH(2.00mL)中,并在搅拌下添加NaOMe的溶液(25重量%于MeOH中,2.00mL,427 μmol)。将反应混合物在环境温度搅拌,直至通过LCMS确定反应完成。将反应混合物吸附到硅胶上,并通过快速色谱法在 SiO_2 上(洗脱液:0-20% MeOH于DCM中)进行纯化,以提供白色固体状、异头物混合物形式的标题化合物(44.9mg,13.6 μmol ,64%)。通过制备型HPLC进一步纯化,以提供单一立体异构体形式的标题化合物(6.00mg)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.81(br.s,1H),8.32(s,1H),6.09(dd,J=7.2,3.4Hz,1H),5.73(d,J=4.4Hz,1H),5.32(t,J=6.3Hz,1H),4.27(dt,J=6.1,3.9Hz,1H),3.74(s),3.50(dd,J=11.8,5.9Hz,1H),3.46(dd,J=11.8,6.8Hz,1H),2.74-2.66(m,1H),2.01(dt,J=14.1,3.5Hz,1H)。

[0622] 步骤3:5-溴-1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。在配备有磁力搅拌子并盖有橡胶隔膜的玻璃瓶中,将5-溴-1-((2S,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.00mg,18.1 μmol)在搅拌下溶解于MeOH(181 μL)中。然后添加林德拉催化剂(6.00mg),并用来自气球的氢气吹扫容器。然后将反应混合物在氢气(1atm)下在环境温度搅拌约3h。通过短塞**Celite®**过滤混合物,用MeOH洗涤滤饼,在真空下浓缩滤液,以提供粗标题化合物(4.85mg,14.5 μmol ,80%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.45(s,1H),6.34(dd,J=7.8,2.0Hz,1H),6.12(dd,J=17.4,11.2Hz,1H),5.44(dd,J=17.4,1.7Hz,1H),5.35(dd,J=11.2,1.7Hz,1H),4.40(dd,J=5.9,0.9Hz,1H),3.51(d,J=11.8Hz,1H),3.43(d,J=11.8Hz,1H),2.97-2.89(m,1H),2.06-2.00(m,1H)。

[0623] 步骤4:1-((2S,4S,5R)-5-乙基-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号20)。在配备有磁力搅拌子并盖有橡胶隔膜的玻璃小瓶中,将5-溴-1-((2S,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-乙炔基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(6.04mg,18.1 μmol)在搅拌下溶解于MeOH(181 μL)中。然后添加PtO₂(2.06mg,9.06 μmol),并用来自气球的氢气吹扫容器。然后将反应混合物在氢气(1atm)下在环境温度搅拌约4h。通过**Celite®**的短塞过滤混合物,用MeOH洗涤滤饼,并在真空下浓缩滤液。通过快速色谱法在 SiO_2 上(洗脱液:50-100% EtOAc于庚烷中,然后100% IPA)纯化残余物,以提供无定形白色固体状化合物编号20(2.45mg,9.6 μmol ,53%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.00(d,J=8.1Hz,1H),6.15(dd,J=7.9,2.6Hz,1H),5.67(d,J=8.1Hz,1H),4.22(dd,J=6.0,1.4Hz,1H),3.46(q,J=11.8Hz,2H),2.87(ddd,J=14.7,7.9,6.0Hz,1H),2.01-1.92(m,1H),1.59-1.46(m,1H).LC-MS(ESI)m/z255.2[M-H]⁻.LC-MS RT=1.05min;方法H。

[0624] 实施例37

[0625] 4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号117)的合成



[0627] 步骤1:乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-基酯。在25°C在N₂下,向4-氨基-5-溴-1H-嘧啶-2-酮(0.26g,1.37mmol)在MeCN(15mL)中的混合物一次性添加(1E)-N-三甲基甲硅烷基乙脒酸三甲基甲硅烷基酯(835.14mg,4.11mmol)。然后将混合物在70°C搅拌1小时。在冷却至25°C之后,在25°C滴加TMSOTf(373.37mg,1.68mmol)和(2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-2,3-二基二乙酸酯(0.5g,1.12mmol)。将所得混合物在25°C搅拌16小时。然后将反应通过添加10重量%柠檬酸水溶液(10mL)淬灭,然后通过EtOAc(20mL)萃取。将有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶)用2%的在二氯甲烷中的MeOH洗脱纯化残余物,以产生黄色油状标题化合物(0.326g,51%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.26(s,1H),7.40-7.26(m,12H),6.21(d,J=4.0Hz,1H),5.63(s,1H),5.53-5.45(m,1H),4.72-4.35(m,7H),3.90-3.82(m,1H),3.60-3.53(m,1H),2.11(s,3H)。

[0628] 步骤2:4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮。在25°C向乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-基酯(0.325g,563.83μmol)在MeOH(15mL)中的混合物一次性添加NaOH(2M,2mL)水溶液。将混合物在25°C搅拌30min。直接浓缩反应混合物。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶)用2%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物(0.29g,96%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.09(s,1H),7.40-7.27(m,10H),6.73(s,1H),5.93(d,J=4.8Hz,1H),5.59(s,1H),4.81-4.52(m,6H),4.46-4.40(m,1H),4.28(d,J=5.6Hz,1H),3.89-3.76(m,2H),3.68-3.61(m,1H)。

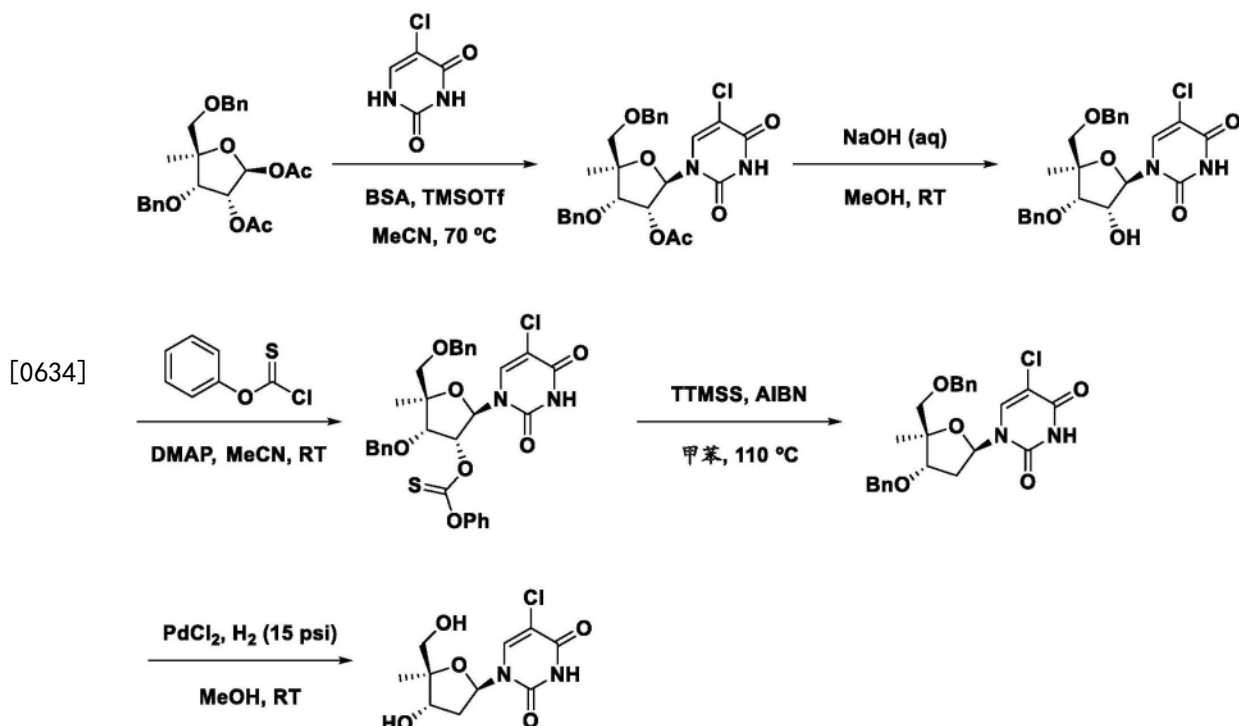
[0629] 步骤3: 0-((2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-基) 0-苯基硫代碳酸酯。向4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮(0.29g, 542.69 μ mol)在MeCN(15mL)中的溶液添加DMAP(198.90mg, 1.63mmol),然后在25 $^{\circ}$ C在N₂下滴加0-苯基硫代氯甲酸酯(141mg, 814.04 μ mol)。在25 $^{\circ}$ C搅拌1小时之后,直接浓缩混合物。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶)用1%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以产生浅黄色固体状标题化合物(0.266g, 73%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.17(s, 1H), 7.42-7.28(m, 13H), 7.05-6.99(m, 2H), 6.41(d, J=5.2Hz, 1H), 6.03(t, J=5.2Hz, 1H), 4.73(d, J=11.2Hz, 1H), 4.70-4.50(m, 6H), 3.91-3.86(m, 1H), 3.71-3.65(m, 1H)。

[0630] 步骤4: 4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮。在25 $^{\circ}$ C在N₂下,向0-((2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-溴-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-3-基) 0-苯基硫代碳酸酯(0.266g, 396.69 μ mol)在甲苯(12mL)中的混合物中一次性添加AIBN(33mg, 198.35 μ mol)和TTMSS(493.21mg, 1.98mmol)。将混合物加热至110 $^{\circ}$ C并搅拌2小时。然后将反应混合物冷却至室温并直接浓缩。通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)纯化残余物,以产生无色油状标题化合物(40mg, 19%产率)。

[0631] 步骤5: 4-氨基-5-溴-1-((2R,4S,5R)-5-(氟甲基)-4-羟基-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号117)。在-78 $^{\circ}$ C在N₂下,向4-氨基-1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-(氟甲基)四氢呋喃-2-基)-5-溴嘧啶-2(1H)-酮(0.04g, 77.16 μ mol)在DCM(9mL)中的混合物滴加BCl₃(1M于DCM中, 0.5mL)。将反应混合物在-78 $^{\circ}$ C搅拌15min,然后使其温热至-40 $^{\circ}$ C并搅拌另外0.5h。然后在-40 $^{\circ}$ C通过添加MeOH(1mL)和NH₄OH(1mL)淬灭反应。在-40 $^{\circ}$ C搅拌另外10min之后,将混合物温热至室温并搅拌另外10min。这之后,直接浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(碱性)纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(1.6mg, 6%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.42(s, 1H), 6.24(t, J=6.4Hz, 1H), 4.68-4.62(m, 1H), 4.55-4.46(m, 2H), 3.75-3.71(m, 2H), 2.55-2.42(m, 1H), 2.35-2.24(m, 1H)。

[0632] 实施例38

[0633] 5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮(化合物编号120)的合成



[0635] 步骤1: 乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯。将5-氯-1H-嘧啶-2,4-二酮(0.22g,1.50mmol)和BTMSA(767.51mg,4.50mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在70℃搅拌1小时,然后将反应混合物冷却至室温。添加在MeCN(10mL)中的(0.5g,1.17mmol)溶液和TMSOTf(520mg,2.34mmol),然后将混合物在30℃搅拌16小时。这之后,将反应液用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(30mLx2)洗涤,浓缩以产生无色油状粗标题化合物(0.5g,产率83%)。LC-MS (ESI)m/z 537.0[M+Na]⁺。LC-MS RT=0.901min;方法C。

[0636] 步骤2: 1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。将乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯(0.5g,970.96μmol)和NaOH(2M,1mL)在MeOH(10mL)中的混合物在20℃搅拌0.2小时。将反应液浓缩并用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(30mLx2)洗涤,然后浓缩,以提供白色固体形式的粗标题化合物(0.4g,产率87%),直接用于下一步。

[0637] 步骤3: 0-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)O-苯基硫代碳酸酯。向1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.2g,422.91μmol)和DMAP(155mg,1.27mmol)在MeCN(20mL)中的溶液添加O-苯基硫代氯甲酸酯(109mg,634.36μmol),然后在20℃搅拌1小时。然后将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用盐水(30mLx2)洗涤,浓缩以产生粗产物。通过柱色谱法(DCM/MeOH=100/1至100/5)纯化残余物,以提供无色固体状标题化合物(0.23g,89%产率)。

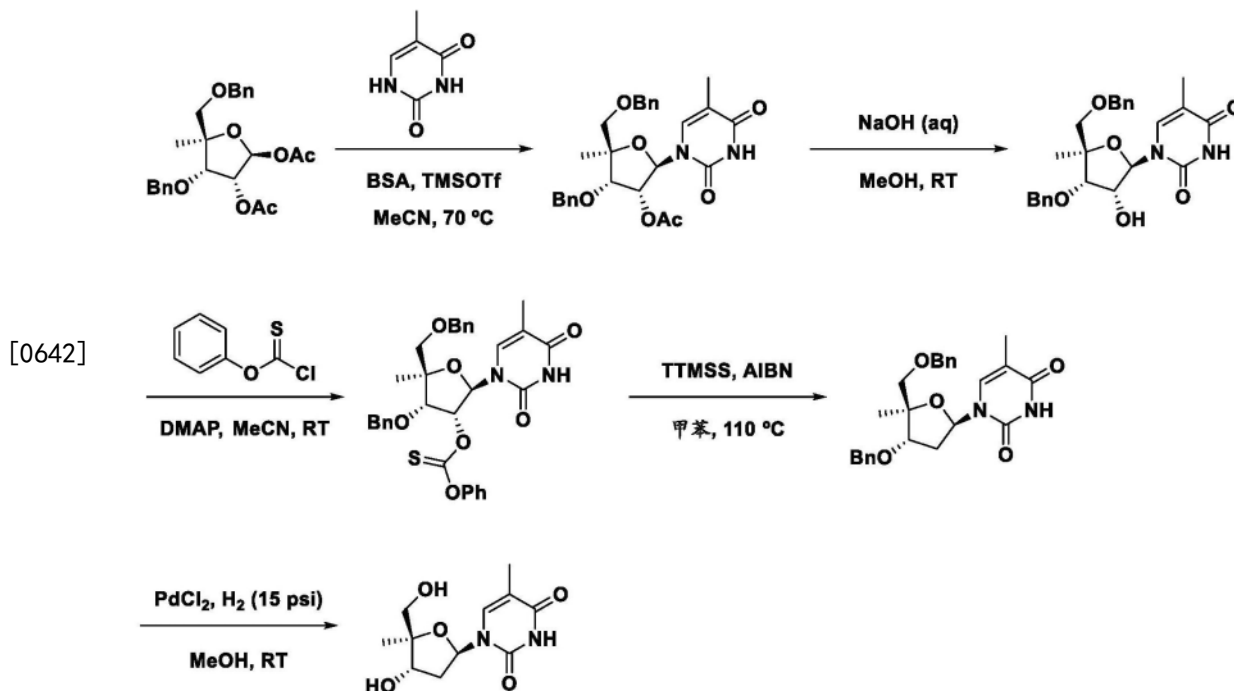
[0638] 步骤4: 1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。将0-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氯-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)-O-苯基硫代碳酸酯

(0.33g, 541 μ mol)、TTMSS (673.6mg, 2.71mmol) 和AIBN (44mg, 270 μ mol) 在甲苯 (15mL) 中的混合物在110 $^{\circ}$ C搅拌2h。在冷却至20 $^{\circ}$ C之后,将反应混合物浓缩,以产生粗产物。通过柱色谱法 (DCM:MeOH=100/1至20/1) 纯化残余物,以提供无色油状标题化合物 (0.11g, 44% 产率)。LC-MS (ESI) m/z 479.0 [M+Na]⁺. LC-MS RT=0.892min; 方法C。

[0639] 步骤5: 5-氯-1-((2R, 4S, 5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基) 嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮 (化合物编号120)。将1-((2R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮 (50mg, 109.43 μ mol) 和PdCl₂ (9.7mg, 54.71 μ mol) 在MeOH (10mL) 中的混合物在26 $^{\circ}$ C在H₂ (15psi) 下搅拌20min。这之后,过滤反应液,浓缩滤液,以产生粗产物。通过制备型HPLC (乙腈0-27%/FA-MeCN于水中) 纯化残余物,以提供白色固体状化合物编号120 (13.9mg, 产率46%)。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 8.45 (s, 1H), 6.17-6.14 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)。

[0640] 实施例39

[0641] 1-((2R, 4S, 5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2, 4(1H, 3H)-二酮 (化合物编号122) 的合成



[0643] 步骤1: 乙酸 (2R, 3R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基-2-(5-甲基-2, 4-二氧化-3, 4-二氢嘧啶-1(2H)-基) 四氢呋喃-3-基酯。在25 $^{\circ}$ C在N₂下,向5-甲基-1H-嘧啶-2, 4-二酮 (0.2g, 1.59mmol) 在MeCN (15mL) 中的混合物一次性添加N, O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (811mg, 4.76mmol)。然后将混合物在70 $^{\circ}$ C搅拌1小时。在冷却至25 $^{\circ}$ C之后,在25 $^{\circ}$ C添加TMSOTf (519mg, 2.33mmol) 和(2S, 3R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2, 3-二基二乙酸酯 (0.5g, 1.17mmol)。将所得混合物在25 $^{\circ}$ C搅拌16小时。然后将反应通过添加10重量%柠檬酸水溶液 (10mL) 淬灭,然后通过EtOAc (20mL) 萃取。将有机层用盐水 (15mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,以产生黄色油状标题化合物 (0.5g, 87% 产率)。LC-MS (ESI) m/z 517.1 [M+Na]⁺. LC-MS RT=0.876min; 方法C。

[0644] 步骤2: 1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。在25℃向乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基-2-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基酯(0.5g,1.01mmol)在MeOH(15mL)中的混合物一次性添加NaOH(2M,2mL)水溶液。将混合物在25℃搅拌30min。直接浓缩反应混合物,以提供白色固体状标题化合物(0.45g,98%产率)。

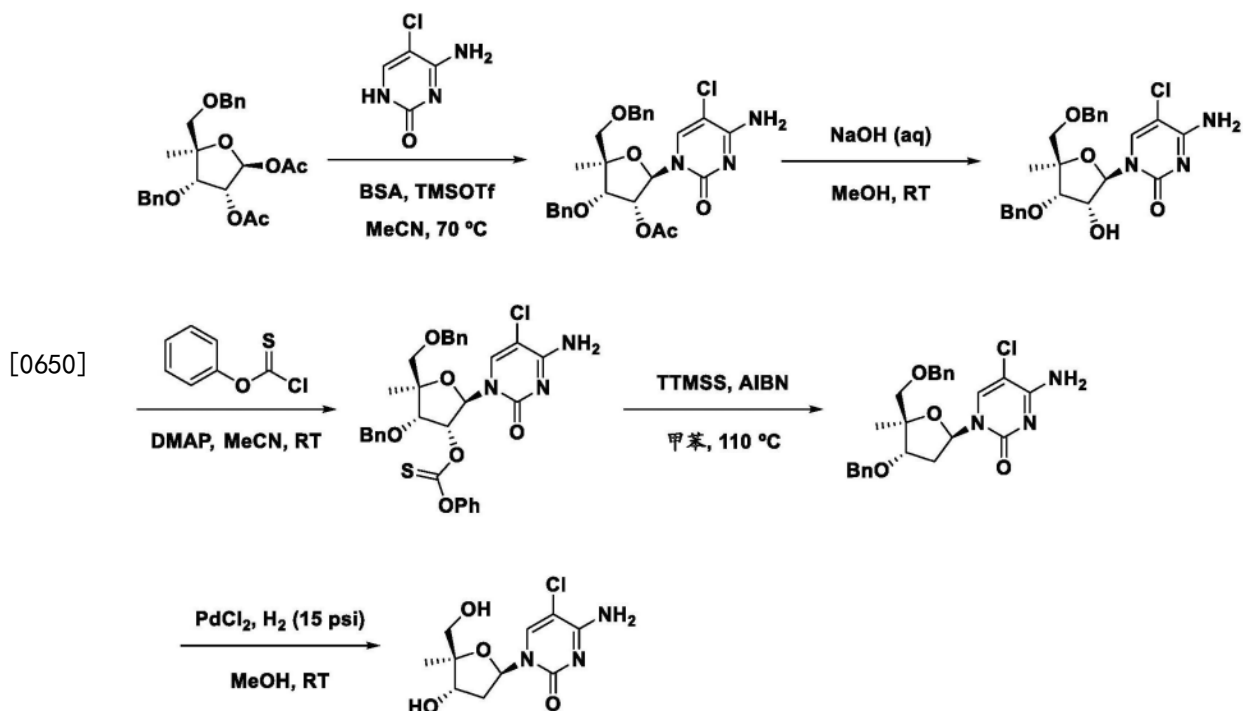
[0645] 步骤3: 0-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基-2-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)O-苄基硫代碳酸酯。向1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.35g,773.48 μ mol)在MeCN(15mL)中的混合物添加DMAP(283.5mg,2.32mmol),然后在25℃在N₂下滴加O-苄基硫代氯甲酸酯(200mg,1.16mmol)。在25℃搅拌1小时之后,直接浓缩混合物。通过硅胶色谱法(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶,DCM/MeOH=99/1)纯化残余物,以产生浅黄色固体状标题化合物(0.4g,产率88%)。LC-MS (ESI)m/z 611.1[M+Na]⁺.LC-MS RT=0.981min;方法C。

[0646] 步骤4: 1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。在25℃在N₂下,向O-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基-2-(5-甲基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-3-基)O-苄基硫代碳酸酯(0.2g,339.75 μ mol)在甲苯(12mL)中的混合物一次性添加AIBN(28mg,169.87 μ mol)和TTMSS(422mg,1.70mmol)。将混合物加热至110℃并搅拌2小时。然后直接浓缩反应混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH=99/1)纯化残余物,以产生无色油状标题化合物(100mg,67%产率)。LC-MS (ESI)m/z 437.0[M+Na]⁺.LC-MS RT=0.886min;方法C。

[0647] 步骤5: 1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号122)。在25℃在H₂(15psi)下向1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.08g,183.28 μ mol)在MeOH(2mL)中的混合物添加PdCl₂(3mg)。将混合物在25℃搅拌20min。这之后,将混合物直接过滤和浓缩。通过制备型HPLC(FA)纯化残余物,以提供白色固体状化合物编号122(10.2mg,22%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.90(s,1H),6.21(t,J=6.4Hz,1H),4.40(t,J=6.0Hz,1H),3.66-3.51(m,2H),2.34(t,J=6.4Hz,2H),1.88(s,3H),1.17(s,3H)。

[0648] 实施例40

[0649] 4-氨基-5-氯-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号131)的合成



[0651] 步骤1:乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氯-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯。在25℃在N₂下,向4-氨基-5-氯-1H-嘧啶-2-酮(0.21g,1.44mmol)在MeCN(15mL)中的混合物一次性添加N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(881mg,4.33mmol)。然后将混合物在70℃搅拌1小时。在冷却至25℃之后,在25℃滴加TMSOTf(389mg,1.75mmol)和(2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2,3-二基二乙酸酯(0.5g,1.17mmol)。将所得混合物在25℃搅拌16小时。然后将反应通过添加10重量%的柠檬酸水溶液(10mL)淬灭,然后通过EtOAc(20mL)萃取。将有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶)用2%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以产生黄色油状标题化合物(0.59g,98%产率)。LC-MS(ESI)m/z 236.1[M+Na]⁺。LC-MS RT=0.846min;方法C。

[0652] 步骤2:4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2(1H)-酮。在25℃向乙酸(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氯-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯(0.55g,1.07mmol)在MeOH(15mL)的混合物一次性添加NaOH(2M,2mL)水溶液。将混合物在25℃搅拌30min。然后浓缩反应混合物。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶)用2%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以产生白色固体状标题化合物(0.5g,99%产率)。

[0653] 步骤3:0-((2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基-5-氯-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)O-苯基硫代碳酸酯。向4-氨基-1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2(1H)-酮(0.5g,1.06mmol)在MeCN(15mL)中的混合物添加DMAP(388mg,3.18mmol),然后在25℃在N₂下滴加O-苯基硫代氯甲酸酯(274mg,1.59mmol)。在25℃搅拌1小时之后,直接浓缩混合物。通过柱色谱法在硅胶上(柱高度:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶)用1%的在DCM中的MeOH纯化残余物,以提供浅黄色固体形式的标题化合物(0.5g,78%产率)。¹H NMR

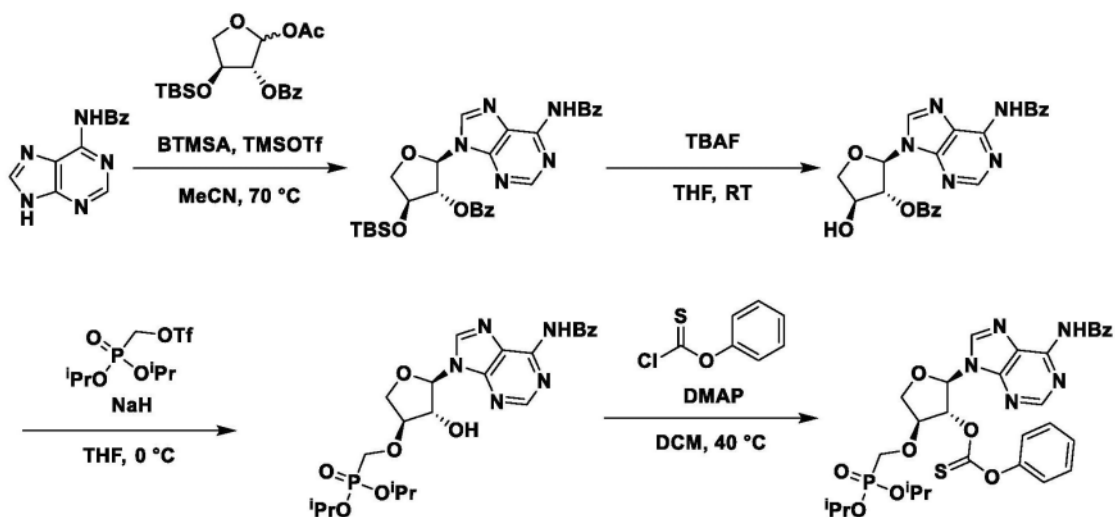
(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 13H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.33 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.02-5.96 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.75 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 3H), 3.64 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.31 (s, 3H)。

[0654] 步骤4: 4-氨基-1-((2R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2(1H)-酮。在25°C在 N_2 下, 向0-((2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基-5-氯-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)0-苄基硫代碳酸酯(0.5g, 822.23 μ mol)在甲苯(12mL)中的混合物一次性添加AIBN(68mg, 411.11 μ mol)和TTMSS(1.02g, 4.11mmol)。将混合物加热至110°C并搅拌2小时。然后直接浓缩反应混合物。通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物, 以产生无色油状标题化合物(80mg, 21%产率)。

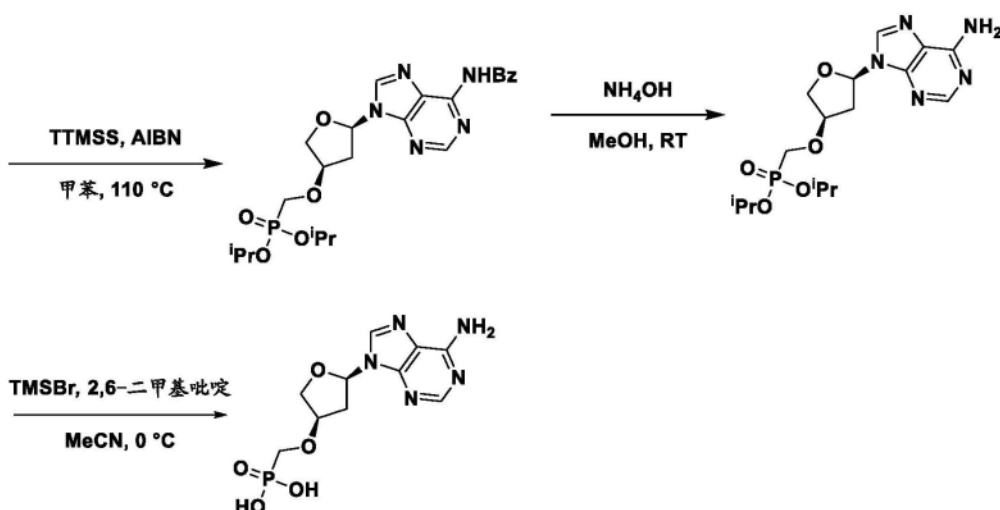
[0655] 步骤5: 4-氨基-5-氯-1-((2R, 4S, 5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮((化合物编号131)。在25°C在 H_2 (15psi)下, 向4-氨基-1-((2R, 4S, 5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氯嘧啶-2(1H)-酮(0.02g, 43.87 μ mol)在MeOH(2mL)中的混合物添加 $PdCl_2$ (778ug)。将混合物在25°C搅拌0.3小时。这之后, 将混合物直接过滤和浓缩。通过制备型HPLC(乙腈0-27/0.225% FA于水中)纯化残余物, 以提供白色固体状化合物编号131(2.6mg, 7%产率)。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 6.15-6.05 (m, 1H), 4.36 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.68-3.51 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.17 (s, 3H)。

[0656] 实施例41

[0657] (((((3R, 5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)四氢呋喃-3-基)氧基)甲基)膦酸(化合物编号113)的合成



[0658]



[0659] 步骤1: 苯甲酸(2R,3R,4S)-2-(6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-3-基酯。将N-(9H-嘌呤-6-基)苯甲酰胺(1.0g,4.2mmol)在乙腈(20mL)中的混合物用 N_2 脱气3次。然后添加N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(2.2g,10.5mmol)。将所得混合物在70℃搅拌1小时,然后冷却至室温。这之后,添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(873.0mg,3.9mmol),然后添加在乙腈(10mL)中的苯甲酸(3R,4S)-2-乙酰氧基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-3-基酯(1.3g,3.4mmol)。将反应混合物在75℃搅拌16h。在冷却至室温之后,将反应混合物用水(30mL)稀释,用EtOAc(40mL)萃取,用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩。通过硅胶色谱法用0-30%的在石油醚中的乙酸乙酯洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题产物(0.8g,42%产率)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.83(s,1H),8.49(s,1H),8.08-7.93(m,5H),7.56-7.50(m,5H),6.53(s,1H),5.64(s,1H),4.59-4.52(m,1H),4.50-4.43(m,2H),0.88(s,9H),0.17(s,3H),0.08(s,3H)。

[0660] 步骤2: 苯甲酸(2R,3R,4S)-2-(6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-羟基四氢呋喃-3-基酯。在0℃向苯甲酸(2R,3R,4S)-2-(6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)四氢呋喃-3-基酯(0.8g,1.4mmol)在THF(10mL)中的溶液添加在THF(10mL)中的TBAF(1M,1.4mL)。将反应混合物在25℃搅拌1h。然后将反应混合物用水(10mL)稀释,用

EtOAc (20mL) 萃取,用盐水 (20mLx2) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题产物 (0.35g, 55% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.06 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (t, J=8.4Hz, 4H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 4H), 6.90 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H)。

[0661] 步骤3: (((((3S, 4R, 5R) -5- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) -4-羟基四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯。将苯甲酸 (2R, 3R, 4S) -2- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) -4-羟基四氢呋喃-3-基酯 (700.0mg, 1.6mmol) 和二异丙氧基磷酰基甲基三氟甲磺酸酯 (516.0mg, 1.6mmol) 在THF (15mL) 中的溶液用N₂脱气3次,并冷却至0℃。以若干批次添加NaH (189.0mg, 4.7mmol, 60% 纯度), 并将反应混合物在0℃搅拌1h。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (10mL) 淬灭,用EtOAc (20mL) 萃取。将有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题产物 (350mg, 43% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 6.03 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.91 (t, J=4.0Hz, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H), 4.40-4.27 (m, 3H), 4.03-3.96 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.0Hz, 12H)。

[0662] 步骤4: 0-((2R, 3R, 4S) -2- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) -4-((二异丙氧基磷酰基) 甲氧基) 四氢呋喃-3-基) 0-苯基硫代碳酸酯。(((3S, 4R, 5R) -5- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) -4-羟基四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯 (350.0mg, 673μmol) 在MeCN (10mL) 中的溶液添加DMAP (82.0mg, 674μmol) 和0-苯基硫代氯甲酸酯 (151.0mg, 876μmol)。将反应混合物在25℃搅拌16h。然后将反应混合物用水 (10mL) 稀释,用EtOAc (20mL) 萃取,用盐水 (20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,以提供黄色固体形式的粗标题化合物 (180.0mg, 41% 产率)。

[0663] 步骤5: (((((3R, 5R) -5- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) 四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯。将0-((2R, 3R, 4S) -2- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) -4-((二异丙氧基磷酰基) 甲氧基) 四氢呋喃-3-基) 0-苯基硫代碳酸酯 (180.0mg, 274μmol) 在甲苯 (6mL) 中的溶液用N₂吹扫5min。添加AIBN (36.0mg, 219.0μmol) 和TTMSS (341.0mg, 1.37mmol)。将反应混合物在110℃搅拌2h。在冷却至室温之后,浓缩反应混合物。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物 (90mg, 65% 产率)。LC-MS (ESI) m/z 504.0 [M+H]⁺. LC-MS RT=0.754min; 方法C。

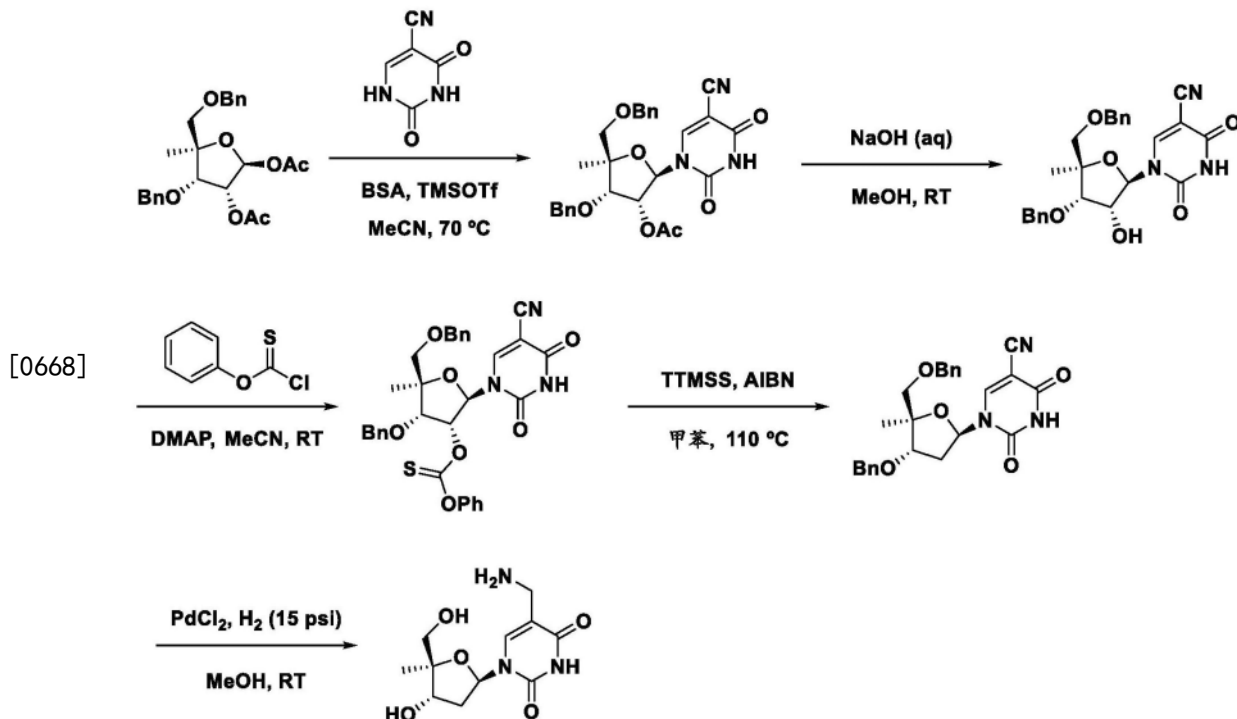
[0664] 步骤6: (((((3R, 5R) -5- (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) 四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯。向 (((((3R, 5R) -5- (6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基) 四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯 (90.0mg, 179μmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液添加NH₄OH (1mL, 纯度28%)。将所得反应混合物在25℃搅拌16h。然后浓缩反应混合物。通过硅胶色谱法用0-3%的在DCM中的MeOH洗脱纯化残余物,以提供白色固体状标题化合物 (50mg, 70% 产率)。LC-MS (ESI) m/z 400.2 [M+H]⁺. LC-MS RT=1.615min; 方法F。

[0665] 步骤7: (((((3R, 5R) -5- (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) 四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯 (化合物编号113)。在25℃向 (((((3R, 5R) -5- (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) 四氢呋喃-3-基) 氧基) 甲基) 膦酸二异丙酯 (50.0mg, 125μmol) 在MeCN (3mL) 中的溶液添加2,6-二甲基吡啶

(107.0mg, 1.00mmol)。将反应混合物冷却至0℃并添加TMSBr (153.0mg, 1.00mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2h。然后将反应用1M TEAB溶液(1mL)淬灭并浓缩。通过制备型HPLC(乙腈0-15%/FA于水中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物编号113 (2.5mg, 7%产率)。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ8.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.40 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.33 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.80-2.56 (m, 2H)。LC-MS (ESI)m/z 315.9[M+H]⁺.LC-MS RT=0.193min;方法C。

[0666] 实施例42

[0667] 5-(氨基甲基)-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号140)的合成



[0669] 步骤1:乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氰基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-酯。将2,4-二氧代-1H-嘧啶-5-甲腈(0.25g, 1.82mmol)和BTMSA(932mg, 5.47mmol)在MeCN(10mL)中的混合物在70℃搅拌1小时,然后将反应液冷却至室温。添加(2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2,3-二基二乙酸酯(0.5g, 1.17mmol)在MeCN(10mL)中的溶液和TMSOTf(520mg, 2.34mmol),然后将混合物在30℃搅拌16小时。这之后,将反应液用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(30mLx2)洗涤,浓缩有机层,以产生无色油状粗标题化合物(0.55g, 93%产率)。LC-MS (ESI)m/z 528.0[M+Na]⁺.LC-MS RT=0.888min;方法C。

[0670] 步骤2:1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈。将乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氰基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯(0.59g, 1.17mmol)和NaOH(2M, 1.20mL)在MeOH(10mL)中的混合物在20℃搅拌0.2小时。将反应液浓缩并用EtOAc(50mL)稀释,用盐水(30mLx2)洗涤,然后浓缩,以提供白色固体状粗标题化合物(0.5g, 92%产率),其直接用于下一步。

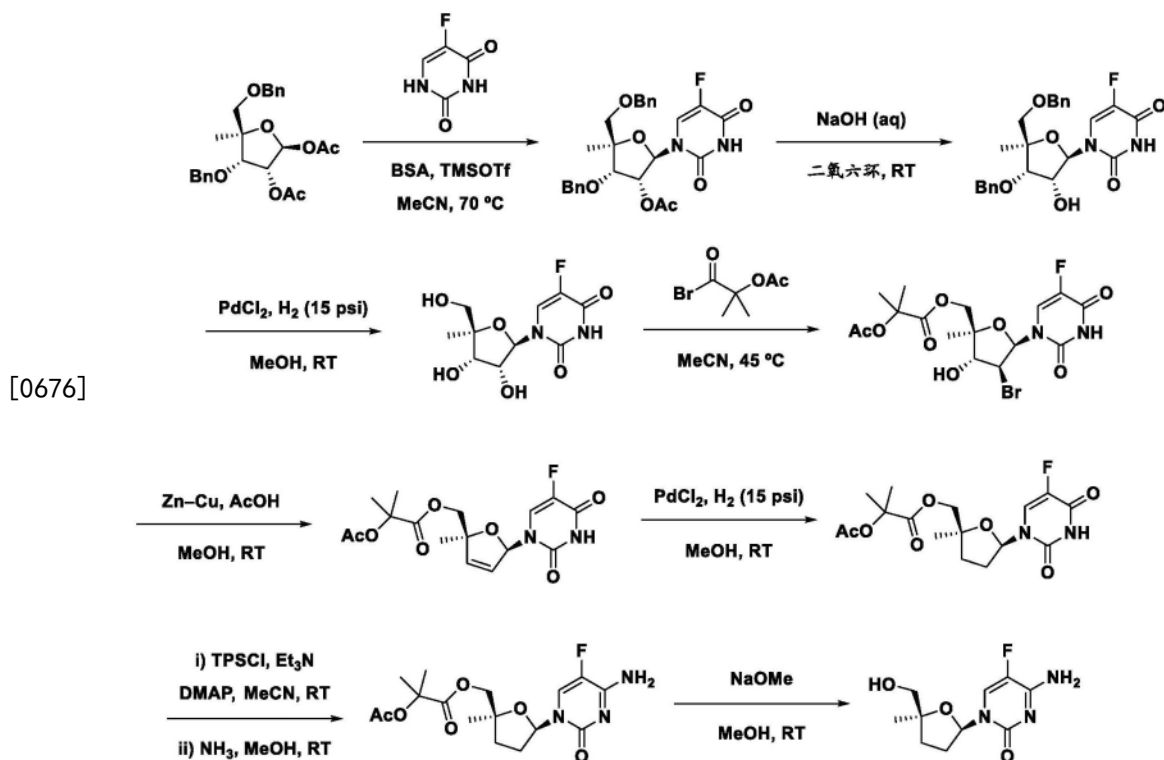
[0671] 步骤3:0-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氰基-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基)O-苄基硫代碳酸酯。向1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈(0.5g,1.08mmol)和DMAP(395.39mg,3.24mmol)在MeCN(20mL)中的溶液添加O-苄基硫代氯甲酸酯(279mg,1.62mmol),然后在20℃搅拌1小时。将反应液用EtOAc(50mL)稀释并用盐水(30mLx2)洗涤,然后浓缩有机层,以产生粗产物。通过柱色谱法(DCM/MeOH=100/1至100/5)纯化残余物,以提供无色固体状标题化合物(0.47g,73%产率)。

[0672] 步骤4:1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈。将1-[(2R,3R,4S,5R)-4-苄氧基-5-(苄氧基甲基)-5-甲基-3-苄氧基硫代羰基氧基-四氢呋喃-2-基]-2,4-二氧代-嘧啶-5-甲腈(0.47g,783.79 μ mol)、TTMSS(974.48mg,3.92mmol)和AIBN(64.35mg,391.89 μ mol)在甲苯(15mL)中的混合物在110℃搅拌2小时。将反应液浓缩,以产生粗产物。通过柱色谱法(DCM:MeOH=100/1至20/1)纯化残余物,以提供无色油状标题化合物(0.09g,26%产率)。LC-MS(ESI)m/z 470.1[M+Na]⁺.LC-MS RT=0.882min;方法C。

[0673] 步骤5:5-(氨甲基)-1-((2R,4S,5R)-4-羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(化合物编号140)。在26℃在氢气(15psi)下,将1-((2R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲腈(0.05g,111.74 μ mol)和PdCl₂(9.91mg,55.87 μ mol)在MeOH(10mL)中的混合物搅拌20min。过滤并浓缩反应液,以产生粗产物。通过制备型HPLC(乙腈0-28%/FA-MeCN于水中)纯化残余物,以提供白色固体状化合物编号140(13.08mg,43%产率)。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄): δ 8.29(s,1H),6.19-6.16(m,1H),4.39-4.36(m,1H),3.81-3.80(m,2H),3.62-3.60(m,2H),2.42-2.32(m,2H),1.19(s,3H).LC-MS(ESI)m/z 293.8[M+Na]⁺.LC-MS RT=0.168min;方法C。

[0674] 实施例43

[0675] 4-氨基-5-氟-1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号219)的合成



[0677] 步骤1: 乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯。向5-氟-1H-嘧啶-2,4-二酮(0.9g, 7.3mmol)在MeCN(8mL)中的溶液添加N,0-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(5.4mL, 21.9mmol)。将混合物在70°C在氮气气氛下搅拌1h。这之后,将反应混合物冷却至室温。添加在MeCN(20mL)中的三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.4mL, 7.9mmol)和(2S,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-2,3-二基二乙酸酯(2g, 4.7mmol)。将所得反应混合物在25°C在氮气气氛下搅拌16h。将反应用水(20mL)淬灭,用EtOAc(50x2mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩,以产生粗产物。通过硅胶色谱法(溶剂梯度:0-3% MeOH于二氯甲烷中)纯化残余物,以提供白色固体状标题产物(2.3g, 99%产率)。LC-MS (ESI)m/z 499.3[M+H]⁺。LC-MS RT=0.955min;方法C。

[0678] 步骤2: 1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。向乙酸(2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-2-(5-氟-2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-5-甲基四氢呋喃-3-基酯(2.3g, 4.6mmol)在THF(25mL)中的溶液添加NaOH水溶液(2M, 6.9mL)。将混合物在25°C搅拌1h。然后将反应用水(15mL)淬灭,用EtOAc(50mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤和浓缩,以产生粗产物。将其通过硅胶色谱法(100-200目硅胶,0-50%乙酸乙酯于石油醚中洗脱)纯化,以提供标题产物(2.0g, 98.8%产率)。LC-MS (ESI)m/z 479.1[M+Na]⁺。LC-MS RT=0.898min;方法C。

[0679] 步骤3: 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。将1-((2R,3R,4S,5R)-4-(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基)-5-氟嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1g, 2.2mmol)和 PdCl_2 (388.5mg, 2.2mmol)在MeOH(10mL)中的混合物脱气并用 H_2 吹扫3次,然后在25°C在 H_2 气氛(15psi)下将混合物搅拌1h。这之后,将反应混合物过滤并浓缩,以产生粗产物。将其通过硅胶色谱法

(100-200目硅胶,0-50%乙酸乙酯于石油醚中洗脱)纯化,以提供无色固体形式的标题化合物(561.7mg,93%产率)。

[0680] 步骤4:2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2R,3R,4S,5R)-4-溴-5-(5-氟-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酯。在室温向1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-5-甲基-四氢呋喃-2-基]-5-氟-嘧啶-2,4-二酮(200mg,724.1 μ mol)在MeCN(4mL)中的溶液添加(2-溴-1,1-二甲基-2-氧代-乙基)乙酸酯(1.6g,7.2mmol)。将反应混合物在50℃搅拌16h。然后将反应用水(10mL)淬灭,用EtOAc(20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,以产生粗产物。通过硅胶色谱法(100-200目硅胶,0-25%乙酸乙酯于石油醚中洗脱)纯化残余物,以提供无色油状标题化合物(262.5mg,95%产率)。LC-MS(ESI)m/z 510[M+H]⁺。LC-MS RT=0.753min;方法C。

[0681] 步骤5:2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2S,5R)-5-(5-氟-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲酯。将2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2R,3R,4S,5R)-4-溴-5-(5-氟-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-3-羟基-2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酯(40mg,78.5 μ mol)、AcOH(44.9 μ L,785.4 μ mol)和Zn-Cu(30mg,232.7 μ mol)在MeOH(4mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次,然后在25℃在N₂气氛下搅拌16h。然后将反应用水(5mL)淬灭,用EtOAc(10mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤和浓缩,以产生粗产物,将其通过硅胶色谱法(溶剂梯度:0-3%MeOH于二氯甲烷中)纯化,以提供标题产物(25mg,85%产率)。LC-MS(ESI)m/z 393.1[M+Na]⁺。LC-MS RT=0.773min;方法C。

[0682] 步骤6:2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2S,5R)-5-(5-氟-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酯。向2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2S,5R)-5-(5-氟-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基-2,5-二氢呋喃-2-基)甲酯(25mg,67.5 μ mol)在MeOH(4mL)中的溶液添加PdCl₂(12mg,67.5 μ mol)。将混合物在25℃在H₂(15psi)下搅拌1h。将反应混合物过滤并浓缩,以产生粗产物。将其通过硅胶色谱法(100-200目硅胶,0-25%乙酸乙酯于石油醚中洗脱)纯化,以提供无色油状标题化合物(24mg,95%产率)。LC-MS(ESI)m/z 395.1[M+Na]⁺。LC-MS RT=0.768min;方法C。

[0683] 步骤7:2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酯。向2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2S,5R)-5-(5-氟-2,4-二氧化-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酯(50.0mg,134.0 μ mol)、Et₃N(60.0 μ L,402.8 μ mol)和DMAP(16.0mg,134.0 μ mol)在MeCN(3mL)中的溶液添加2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(82.0mg,268.6 μ mol)。将反应混合物在25℃搅拌16h。添加NH₃在MeOH中的溶液(7M,1mL)。将反应混合物在25℃搅拌16h。将反应混合物用水(10mL)淬灭,用EtOAc(20mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,以产生粗产物,将其通过硅胶色谱法(溶剂梯度:0-3%MeOH于二氯甲烷中)纯化,以提供黄色固体形式的标题产物(30.0mg,80%产率)。LC-MS(ESI)m/z 394.1[M+Na]⁺。LC-MS RT=0.654min;方法C。

[0684] 步骤8:4-氨基-5-氟-1-((2R,5S)-5-(羟甲基)-5-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(化合物编号219)。向2-乙酰氧基-2-甲基丙酸((2S,5R)-5-(4-氨基-5-氟-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酯(30.0mg,80.8 μ mol)在MeOH(2mL)中的溶液添加NaOMe(5.0mg,80.8 μ mol)。将反应混合物在25℃搅拌16h。将混合物浓缩,以产生残余物,将其通过制备型HPLC(乙腈0-30%/NH₃·H₂O+NH₄HCO₃于水中)纯化,以提供白色固体状化合

物编号219(9.4mg,48%产率)。¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄) δ8.48(d,J=7.2Hz,1H),6.07-6.01(m,1H),3.73-3.65(m,1H),3.60-3.53(m,1H),2.60-2.52(m,1H),2.20-2.11(m,1H),2.08-2.00(m,1H),1.75-1.66(m,1H),1.20(s,3H).LC-MS(ESI)m/z 487.2[2M+H]⁺.LC-MS RT=1.040min;方法D。

[0685] 实施例44

[0686] 表5中提供了本公开内容的代表性化合物的分析表征。

[0687] 表5

[0688]

化合物编号	精确质量	观察到的质量	LC RT (min.), 方法	LC% 纯度, λ	¹ H NMR 数据 400 MHz
1	280.12	(M+Na) 303	0.91, E	99%, 254 nm	(DMSO-d ₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.26 - 6.23 (m, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 1H), 3.52 - 3.33 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
2	334.02	(M-H) 333	0.44, D	100%, 254 nm	(DMSO-d ₆) δ 8.47 (s, 1H), 6.03 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.27 - 5.18 (m, 1H), 5.14 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 1H), 3.56 - 3.49 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
3	307.28	(M-H) 306	0.98, E	67%, 220 nm	(DMSO-d ₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.27 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.68 - 2.62 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).
4	332.16	(M-H) 331	1.90, C	99%, 254nm	(DMSO-d ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.03 - 5.90 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H).
5	335.14	(M-H) 334	0.67, C	99%, 254nm	(DMSO-d ₆) δ 8.54 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.28 - 6.20 (m, 1H), 6.00 - 5.90 (m, 1H), 5.42 - 5.36 (m, 1H), 5.30 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.26 - 5.18 (m, 1H), 5.10 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 0.79 - 0.60 (m, 4H).

[0689]

6	284.10	(M+Na) 307	0.33, D	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.17 - 6.07 (m, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 1H), 5.44 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.15 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H).
7	279.09	(M-H) 278	0.67, A	71%, 254 nm	(CD3OD) δ 8.63 (s, 1H), 6.28 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.24 - 6.03 (m, 1H), 5.54 - 5.41 (m, 1H), 5.37 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 2H), 2.91 (ddd, J = 14.9, 7.5, 5.7 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 41.4 Hz, 2H).
8	271.08	(M+Na) 294	0.78, D	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.00 - 5.97 (m, 1H), 5.93 - 5.85 (m, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 2H), 5.23 - 5.18 (m, 2H), 4.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H)
9	293.11	(M-H) 292	0.43, A	94%, 254 nm	(CD3OD) δ 8.54 - 7.73 (m, 1H), 6.54 - 6.16 (m, 1H), 6.04 - 5.86 (m, 1H), 5.51 (ddd, J = 17.3, 11.3, 2.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.22 (m, 1H), 4.79 - 4.53 (m, 1H), 3.76 - 3.46 (m, 2H), 2.73 - 2.19 (m, 2H)
11	252.09	(M-H) 251	0.13, A	90%, 278 nm	(CD3OD) δ 8.72 (d, J = 27.5 Hz), 8.47 (s), 6.24 (ddd, J = 27.6, 7.1, 3.3 Hz), 4.57 (ddd, J = 11.4, 7.7, 5.7 Hz), 3.90 - 3.46 (m), 3.10 (d, J = 22.2 Hz), 3.00 - 2.96 (m), 2.91 (dt, J = 13.9, 6.9 Hz), 2.83 (d, J = 0.7 Hz), 2.79 - 2.49 (m)
17	272.18	(M+Na) 295	0.16, D	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.06 - 6.04 (m, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.35 - 5.30 (m, 2H), 5.20 - 5.17 (m, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 3.68 - 3.33 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 2H)
18	274.10	(M+Na) 297	0.15, D	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.10 - 5.08 (m, 2H), 4.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.50 - 3.30 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

[0690]

37	257.25	(M+Na) 274.1	0.39, C	98.0%, 254 nm	(DMSO- <i>d</i> ₆): δ 11.35 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.88 – 6.87 (m, 1H), 6.36 – 6.34 (m, 1H), 6.06 – 6.04 (m, 1H), 5.47 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H).
62	268.11	(M-H) 267	1.09, A	100%, 254 nm	(CD ₃ OD) 9.01 (s, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 17.3, 2.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.2 Hz, 1H), 5.63 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.65 (q _{AB} , <i>J</i> = 11.9, 5.0 Hz, 2H), 3.30 (dd, <i>J</i> = 7.4, 5.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H)
64	332.00	(M-H) 331	1.31, A	96.3%, 254 nm	(CD ₃ OD) δ 8.67 (s, 1H), 6.12 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 5.46 (dd, <i>J</i> = 17.3, 1.9 Hz, 1H), 5.28 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.9 Hz, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, <i>J</i> = 7.7, 5.5 Hz, 2H)
66	284.10	(M-H) 283		98.4%, 254 nm	(CD ₃ OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.53 – 7.16 (m, 1H), 7.02 (ddd, <i>J</i> = 59.1, 17.4, 11.0 Hz, 1H), 6.62 – 6.42 (m, 1H), 6.42 – 6.22 (m, 1H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 5.41 (dt, <i>J</i> = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 2H), 4.60 – 4.41 (m, 2H), 3.91 (ddd, <i>J</i> = 9.2, 6.3, 3.3 Hz, 1H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 7.9, 5.6 Hz, 1H)
68	286.12	(M-H) 285	1.11, A	96%, 254 nm	(CD ₃ OD) δ 7.82 (d, <i>J</i> = 22.7 Hz, 1H), 6.38 – 6.07 (m, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 0.5H), 4.33 – 4.10 (m, 0.5H), 3.64 – 3.37 (m, 2H), 2.90 (m, 0.5H), 2.33 (td, <i>J</i> = 7.0, 6.0 Hz, 1H), 1.95 – 1.75 (m, 1H), 1.62 (dd, <i>J</i> = 41.8, 7.6 Hz, 1H), 1.54 (m, 0.5), 0.96 (dt, <i>J</i> = 11.9, 7.6 Hz, 3H)
69	279.09	(M-H) 278	0.67, A	84%, 254 nm	(CD ₃ OD) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.21 – 5.98 (m, 1H), 5.92 (dd, <i>J</i> = 17.3, 11.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, <i>J</i> = 17.3, 1.9 Hz, 1H), 5.29 (dd, <i>J</i> = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 4.60 – 4.45 (m, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 11.9, 6.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.54 (m, 1H), 2.48 – 2.22 (m, 2H)

70	333.03	(M-H) 332	1.21, A	99%, 254nm	(CD ₃ OD) δ 8.55 (s, 1H), 6.11 – 6.03 (m, 1H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.70 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.61 – 3.44 (m, 1H), 2.87 (ddd, J = 14.8, 7.7, 5.8 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 26.1, 18.8, 13.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, J = 13.8, 6.9, 5.5 Hz, 1H), 1.86 (dd, J = 15.3, 7.5 Hz, 1H), 1.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 0.96 (tt, J = 22.6, 11.3 Hz, 3H)
71	270.02	(M-H) 269	1.22, A	99%, 254 nm	(CD ₃ OD) δ 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 11.8 Hz, 2H), 2.89 (tdd, J = 14.4, 8.1, 6.1 Hz, 1H), 2.04 – 1.88 (m, 1H), 1.80 (dt, J = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
72	382.13	(M-H) 381	0.79, A	100%, 254 nm	(DMSO-d ₆) δ 8.26 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 6.36 (s, 2H), 6.10 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.38 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 3H), 2.70 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 1H), 2.53 – 2.47 (m, 1H).
73	334.02	(M-H) 333	0.645, C	99%, 254 nm	(DMSO-d ₆): δ 11.99 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.47 – 6.40 (m, 1H), 6.11 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 1H).
74	251.21	(M-H) 250	0.38, C	100%, 254 nm	(DMSO-d ₆) δ 8.38 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.33 - 6.26 (m, 1H), 6.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.76 - 3.56 (m, 3H).
75	307.11	(M-H) 307	0.964, E	95%, 220 nm	(DMSO-d ₆): δ 8.24 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.37 - 6.23 (m, 1H), 5.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 1H)
76	251.24	(M+H) 252	0.212, C	95.8%, 254 nm	(DMSO-d ₆) δ 8.37 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 2H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 5.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.78 - 2.69 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H).

[0691]

[0692]

77	251.09	(M+H) 252	0.21, D	94%, 220 nm	(DMSO-d6): δ 7.95 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.17 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.03 - 5.90 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.58 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 0.69 - 0.62 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H)
79	291.21	(M+Na) 314	0.20, C	87%, 254 nm	(DMSO-d6): δ 10.84 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 1H), 6.15 (s, 2H), 5.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 3.72 - 3.53 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 2H).
80	321.29	(M-H) 274	0.24, A	96%, 254 nm	(DMSO-d6) δ = 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 6.41 (t, J=5.8, 1H), 6.00 - 5.15 (br d, 2H), 4.49 (t, J=7.3, 1H), 3.60 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.42 (m, 1H)
81	276.21	(M-H) 275	0.26, A	99%, 254 nm	(DMSO-d6) δ = 12.39 (s, 1H), 8.51 (s, 0.6H), 8.45 (s, 0.3H), 8.03 (d, J=4.0, 0.1H), 7.96 (d, J=3.5, 1H), 6.64 - 6.50 (m, 1H), 6.27 (dd, J=7.0, 4.9, 0.8H), 5.80 - 5.09 (m, 1H), 4.52 (s, 0.1H), 4.45 (t, J=7.3, 0.7H), 4.32 (t, J=5.3, 0.4H), 3.68 - 3.43 (m, 3H), 3.42 - 3.24 (m, 1H), 2.82 (dt, J=13.6, 6.9, 0.3H), 2.50 (dd, J=7.8, 5.5, 0.4H), 2.44 - 2.36 (m, 0.4H), 2.28 (dt, J=13.9, 4.2, 0.4H)
91	331.02	(M-H) 330	0.89, A	95%, 254 nm	(CD3OD) δ 8.29 (s, 1H), 6.25 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 17.5, 11.2 Hz, 1H), 5.44 (dd, J = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 11.2, 1.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 28.0, 11.8 Hz, 2H), 2.89 (ddd, J = 14.4, 7.5, 5.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 1H)
82	330.12	(M+H) 331	0.68, A	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.23 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.38 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.56 - 3.43 (m, 3H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.68 (dt, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 0.75 - 0.62 (m, 2H), 0.59 - 0.40 (m, 2H)

[0693]

92	316.03	(M+Na) 315	0.64, C	100%, 254 nm	(DMSO-d6): δ 11.87 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.42 - 6.95 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 1H), 6.20 - 6.00 (m, 1H), 5.51 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 1H)
83	330.12	(M+H) 331	0.25, B	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.16 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.39 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.37 - 2.26 (m, 1H), 0.76 - 0.62 (m, 2H), 0.50 (m, 2H)
84	379.3	(M-H) 332	1.36, A	90%, 254nm	(CD3OD) δ 7.99 (d, J = 26.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.2, 4.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 2H), 3.68 (q, J = 12.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.84 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 2.49 (dt, J = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 0.90 - 0.81 (m, 2H), 0.66 - 0.57 (m, 2H).
85	333.09	(M+H) 334	2.21, A	96%, 254 nm	(CD3OD) δ 8.12 (d, J = 78.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 7.1, 4.9 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 35.3, 12.2 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.87 (d, J = 28.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.45 (m, 2H), 0.90 - 0.76 (m, 2H), 0.73 - 0.45 (m, 2H).
86	315.09	(M+H) 316	1.40, A	100%, 254 nm	(CD3OD) δ 9.11 - 8.96 (m, 1H), 7.21 (dd, J = 6.9, 5.5 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 40.2, 12.2 Hz, 2H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.64 (td, J = 6.9, 5.1 Hz, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 2H)
87	293.11	(M-H) 292	0.30, A	95%, 254 nm	(CD3OD) δ 8.17 (d, J = 99.1 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 6.04 (ddd, J = 17.3, 13.6, 11.1 Hz, 1H), 5.37 - 5.08 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 6.5, 2.9 Hz, 1H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 1H)

[0694]

89	253.11	(M-H) 252	0.18, A	100%, 254 nm	(CD3OD) δ 7.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 7.6, 2.9 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.5, 11.2 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35 (ddd, J = 14.3, 13.0, 1.8 Hz, 3H), 4.37 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 29.0, 11.7 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 13.8, 7.5, 6.1 Hz, 1H), 1.97 (ddd, J = 8.0, 7.1, 5.4 Hz, 1H)
90	332.15	(M-H) 331.1	0.87, A	100%, 254 nm	(CD3OD) δ 8.70 (s, 1H), 6.06 (dd, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H), 6.02 - 5.82 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 17.3, 1.8 Hz, 1H), 5.36 - 5.19 (m, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (ddd, J = 13.4, 7.1, 3.0 Hz, 1H).
93	307.11	(M+H) 306	0.56, C	99%, 254nm	(DMSO-d6) δ 8.34 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.28 - 6.22 (m, 1H), 5.58 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.92 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H).
94	317.15	(M-H) 316	0.93, C	99%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.37 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 6.03 - 5.91 (m, 1H), 5.44 - 5.32 (m, 2H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 3.56 - 3.41 (m, 2H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 0.76 - 0.68 (m, 2H), 0.65 - 0.55 (m, 2H).
96	319.16	(M-H) 318	0.96, C	63%, 220 nm	(DMSO-d6) δ 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.35 - 6.27 (m, 1H), 5.25 - 5.12 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.72 - 1.51 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.75 - 0.68 (m, 2H), 0.64 - 0.56 (m, 2H)

[0695]

97	334.18	(M-H) 333	1.0, C	43%, 220 nm	(DMSO-d6) δ 7.91 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.21 - 6.10 (m, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.17 - 5.26 (m, 1H), 5.10 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.44 - 3.39 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.69 - 1.49 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.70 - 0.63 (m, 2H), 0.61 - 0.54 (m, 2H)
98	281.10	(M-H) 280	0.2, D	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 5.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.54 - 1.39 (m, 1H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
99	337.16	(M-H) 336	1.23, C	100%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.53 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.20 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 2.93 (br s, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 1.70 - 1.49 (m, 2H), 0.92 - 0.83 (m, 3H), 0.75 - 0.61 (m, 4H)
100	278.1	(M+H) 279	0.19, C	97%, 254 nm	(DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.29 - 6.26 (m, 1H), 5.98 - 5.92 (m, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 5.24 - 5.18 (m, 1H), 4.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H) 3.52 - 3.33 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 1H)
101	305.12	(M+H) 306	0.82	82%, 220 nm	(DMSO-d6) δ 8.39 (s, 1H), 6.37 - 6.25 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 5.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.36 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 2H)
102	307.12	(M+H) 308	0.90	96%, 220 nm	(CD3OD) δ 8.61 (s, 1H), 6.46 - 6.39 (m, 1H), 6.06 - 6.95 (m, 1H), 5.62 - 5.51 (m, 1H), 5.38 - 5.31 (m, 1H), 4.65 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 2.53 - 2.39 (m, 2H)

	103	286.12	(M+H) 287	0.26, D	99%, 254 nm	(CD3OD) δ 7.87 (s, 1H), 6.25 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
[0696]	105	334.12	(2M+H) 669	0.89, E	97%, 220 nm	(CD3OD): δ 8.56 (s, 1H), 6.09 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
	108	256.11	(M+Na) 279	0.88, D	99%, 220 nm	(DMSO-d6) δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 - 5.90 (m, 2H), 5.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 3.44 - 3.40 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[0697] 实施例33

[0698] 人LINE-1反转录转座测定

[0699] 根据以下程序,测试本公开内容的代表性化合物对人LINE-1在HeLa细胞中反转录转座活性的抑制。

[0700] 将HeLa宫颈癌细胞在37°C在加湿的5% CO₂恒温箱中,在Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) 中培养-高糖,含有4500mg/L葡萄糖、L-谷氨酰胺、丙酮酸钠和碳酸氢钠(Sigma),补充有10%热灭活的胎牛血清(Thermo Fisher)。

[0701] 如描述那样(Xie等人,2011)使用报告质粒pYX017进行测定,并进行了若干改动。报告测定在96孔白色光学底板中进行。在转染和化合物处理前24h将HeLa细胞接种于孔中,使细胞在转染当天为大约30%汇合。测试了不同的细胞铺板密度,并确定2X10³个细胞的密度为最佳。

[0702] 将化合物重悬于DMSO中。在DMSO中制备梯度稀释液(1:3)。通过向1mL培养基添加2 μ l的化合物稀释液来制备含不同浓度的化合物的培养基。培养基中DMSO的最终浓度为0.2%。

[0703] 使用**FuGENE®**HD转染试剂(Promega,E2311, Lot 382574和Lot397842)将质粒转染入细胞中。转染试剂:根据制造商的说明书在OpimEM(Thermo Fisher)中制备了DNA混合物。测试了转染试剂与DNA的不同比例,并确定3:1的比例为最佳。从细胞中移除培养基并丢弃。转染试剂:将DNA混合物(5 μ l)与含化合物的培养基(100 μ l/孔)混合,并将其添加到每个孔的细胞上。将细胞在37°C/5% CO₂孵育不同的孵育时间。确定72h孵育时间是最佳的。

[0704] 除了将细胞在室温直接多孔板上用30 μ l被动裂解缓冲液(PLB)裂解20min(其中轻轻摇动以确保细胞完全裂解)之外,根据制造商对多孔板的说明书,用Dual-**Luciferase®**报告基因测定系统(Promega)定量荧光素酶报告活性。

[0705] 使用SpectraMax i3x多模式酶标仪测量萤火虫(Firefly)和海肾(Renilla)荧光素酶信号。分别使用100ms和10ms的积分时间来测量萤火虫和海肾信号。相对L1活性计算为

萤火虫/海肾*1000或萤火虫/海肾*10,000。使用非线性回归(使用Graphpad Prism 8)将剂量反应抑制数据拟合到四参数逻辑方程,以测定每种抑制剂的IC₅₀值。结果提供于表6中。

[0706] 表6:人LINE-1活性抑制

化合物编号	LINE-1 IC ₅₀ (μM)
1	0.062
2	6.900
3	0.041
4	0.401
5	0.469
6	>50
7	0.890
8	0.009
9	0.013
11	>50
12	
13	370
14	50.000

[0707]

[0708]

17	2.349
18	3.747
19	>50
20	7.206
21	>50
22	20.060
23	>50
24	>50
25	>50
26	>50
27	>50
28	>12.5
29	>50
30	15.970
31	>50
32	0.840
33	>12.5
34	>50
35	>50
36	>12.5
37	0.067
38	>50
39	>50
40	>50
41	>50
42	>50
43	0.876
44	2.200
45	3.811
46	>50
47	>25
48	>50
49	0.052
50	25.510

[0709]

51	5.075
52	>50
53	>50
55	>50
55	2.014
56	>50
57	>50
58	>50
59	20.940
60	5.650
61	7.429
62	3.669
63	>12.5
64	9.934
65	21.920
66	0.738
67	0.004
68	0.721
69	6.204
70	0.432
71	1.597
72	23.370
73	>50
74	>50
75	>50
76	>6.25
77	>6.25
79	17.000
80	3.700
81	4.400
82	10.040
83	0.429
84	14.000
85	0.124

[0710]

86	3.400
87	0.173
89	1.285
90	0.658
81	7.449
82	>50
93	14.970
94	>50
95	>50
96	6.997
97	0.946
98	>25
99	5.533
100	1.700
101	0.259
102	1.775
103	>12.5
104	4.896
105	0.150
106	24.000
107	7.300
125	0.11
139	3165
154	>40
163	14
164	>50
166	417
182	293
189	9172
190	~ 50
191	56
192	122
193	2815
194	1943

[0711]	195	>50
	196	>50
	198	>50
	200	414

[0712] 鉴于现已完全描述了本文中的化合物、方法、试剂盒和组合物,本领域的技术人员将会理解,它们可以在宽泛和等同的条件、配方和其他参数范围内进行,而不影响本文中提供的方法、化合物和组合物或其任何实施方案的范围。本文中引用的所有专利、专利申请和出版物均通过引用以其整体完全并入本文。