



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106905346 B

(45)授权公告日 2019.05.28

(21)申请号 201710148365.2

(22)申请日 2012.11.09

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106905346 A

(43)申请公布日 2017.06.30

(30)优先权数据  
61/559,023 2011.11.11 US  
61/615,092 2012.03.23 US  
61/651,878 2012.05.25 US  
61/675,513 2012.07.25 US

(62)分案原申请数据  
201280066192.5 2012.11.09

(73)专利权人 吉利德阿波罗公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 杰拉拉丁.C.哈里曼  
克雷格.E.马斯 詹姆斯.哈伍德  
萨瑟斯.巴特  
杰里米.罗伯特.格林伍德

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

代理人 曹立莉 牟科

(51)Int.Cl.  
C07D 495/04(2006.01)  
A61K 31/519(2006.01)  
A61K 31/5377(2006.01)  
A61P 3/04(2006.01)  
A61P 3/10(2006.01)  
A61P 3/00(2006.01)  
A61P 5/50(2006.01)

(56)对比文件  
US 2008287465 A1,2008.11.20,说明书第1  
页第7段内容,第4页0107页,第9页实施例3.

US 20070208040 A1,2007.09.06,说明书第  
10-16段,第2页0012、0016段内容.

审查员 杨森

权利要求书3页 说明书262页 附图15页

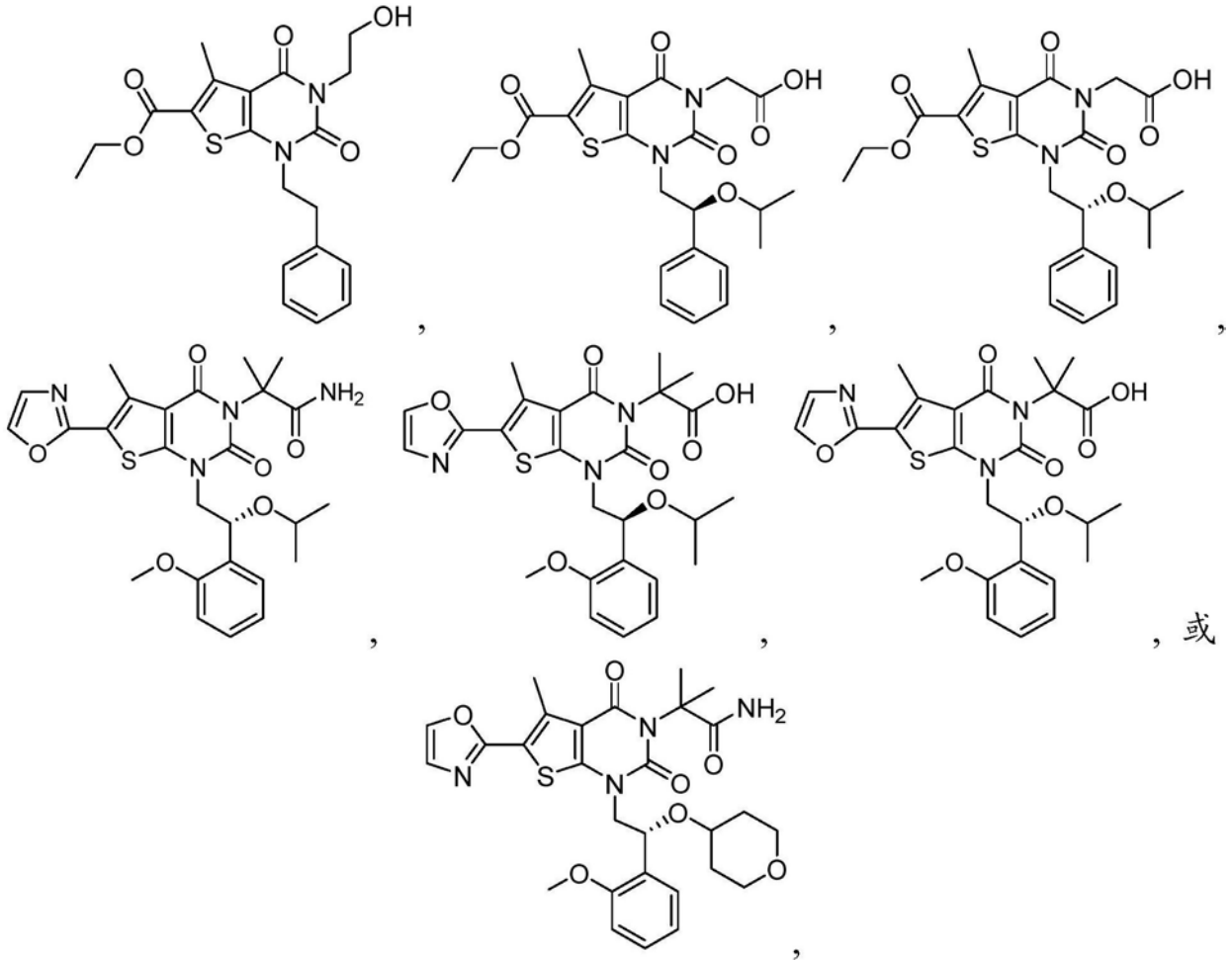
(54)发明名称

ACC抑制剂和其用途

(57)摘要

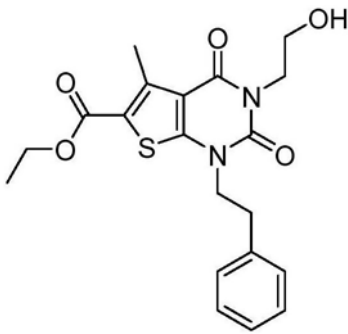
本发明提供适用作乙酰基CoA羧化酶ACC抑制剂的化合物,具体而言是噻吩并嘧啶衍生物,其医药组合物以及使用其治疗个体的例如肥胖症、血脂异常、高脂质血症、真菌、寄生虫或细菌感染的ACC介导的病症的方法。本发明进一步提供一种抑制植物中的ACC的方法,其包含使所述植物与抑制剂化合物接触。

1. 一种化合物, 其为下式:

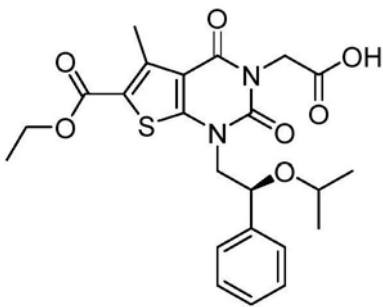


或其医药学上可接受的盐。

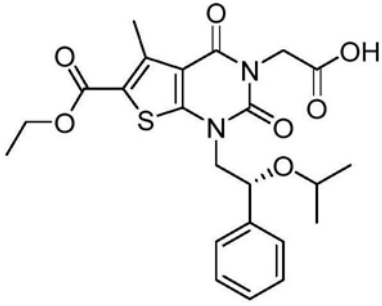
2. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物为:



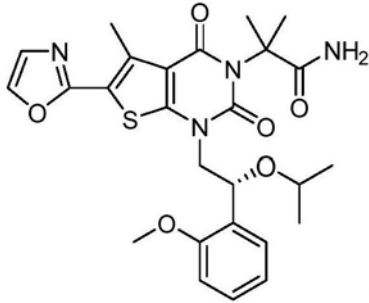
3. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物为:



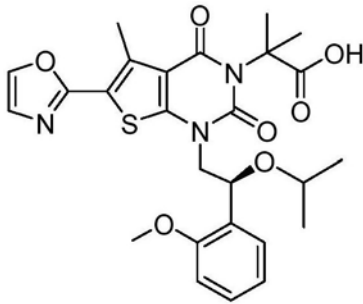
4. 权利要求1的化合物,其中所述化合物为:



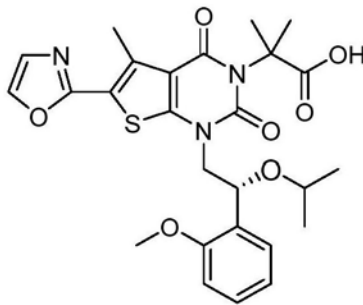
5. 权利要求1的化合物,其中所述化合物为:



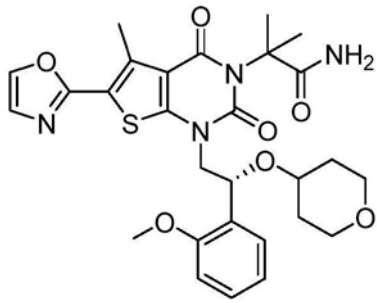
6. 权利要求1的化合物,其中所述化合物为:



7. 权利要求1的化合物,其中所述化合物为:



8. 权利要求1的化合物,其中所述化合物为:



9. 一种组合物,其包含根据权利要求1-8任一项所述的化合物,和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

10. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物在制备用于抑制患者中的ACC的药物中的用途。

11. 一种抑制生物样本中的ACC的体外方法,其包括使所述生物样本与根据权利要求1-8中任一项所述的化合物接触。

12. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物在制备用于治疗代谢病症的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述代谢病症为肥胖症。

14. 根据权利要求12所述的用途,其中所述代谢病症为血脂异常或高脂质血症。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述肥胖症为普拉德-威利综合症、巴德-毕德氏综合症、科恩综合症或MOMO综合症的症候。

16. 根据权利要求13所述的用途,其中所述肥胖症为给予另一药物的副作用,所述另一药物选自胰岛素、磺酰脲、噻唑烷二酮、抗精神病剂、抗抑郁剂、类固醇、抗惊厥剂、苯噻啶或激素避孕剂。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述抗惊厥剂为苯妥英或丙戊酸盐。

18. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物在制备用于治疗癌症或其它增生性病征的药物中的用途。

19. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物在制备用于治疗真菌、寄生虫或细菌感染的药物中的用途。

20. 一种抑制植物中的ACC的方法,其包括使所述植物与根据权利要求1-8中任一项所述的化合物接触。

## ACC抑制剂和其用途

[0001] 本申请是中国申请号为201280066192.5、发明名称为“ACC抑制剂和其用途”且申请日为2012年11月09日的专利申请(PCT申请号为PCT/US2012/064528)的分案申请。

[0002] 相关申请案的交叉引用

[0003] 本发明主张2011年11月11日申请的美国临时专利申请案第61/559,023号、2012年3月23日申请的美国临时申请案第61/615,092号、2012年5月25日申请的美国临时专利申请案第61/651,878号和2012年7月25日申请的美国临时专利申请案第61/675,513号的优先权,所述申请案各自的全文因此以引用的方式并入本文中。

### 背景技术

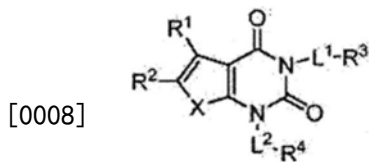
[0004] 肥胖症为庞大群体的健康危机。由每个成人所损失的品质调整生命年数测量的肥胖症的健康负担已超过吸烟,从而成为最严重的、可预防的死因。在美国,约34%的成人患有肥胖症,从1999年的31%和1960年到1980年的约15%上升。肥胖症增加所有年龄和所有种族的男性和女性因所有原因所致的死亡率。肥胖症还导致社会贬低和歧视,此显著降低生活品质。因肥胖症引起的慢性疾病使美国经济每年在体重相关的医疗帐单方面花费超过1500亿美元。此外,约一半肥胖群体和25%一般群体患有代谢综合症,也就是说,与腹部肥胖症、高血压、血浆三酸甘油酯增加、HDL胆固醇降低和胰岛素抗性相关的病状,其增加2型糖尿病(T2DM)、中风和冠状动脉性心脏病的风险。[哈伍德(Harwood),治疗靶标专家评论(Expert Opin.Ther.Targets)9:267,2005]。

[0005] 饮食和运动即使当结合当前药物治疗法使用时,也不会提供长期健康效益所需的可持续性减重。当前,在美国仅批准使用少数抗肥胖症药物,脂肪吸收抑制剂罗氏鲜(orlistat, Xenical<sup>®</sup>)、5-HT<sub>2c</sub>拮抗剂罗卡西林(lorcaserin, Belviq<sup>®</sup>)和组合疗法苯丁胺/托吡酯(phentermine/topiramate, Qsymia<sup>®</sup>)。令人遗憾的是,较差功效和不良胃肠副作用限制罗氏鲜的使用。手术可能有效,但限于具有极高身体质量指数(BMI)的患者,并且较低手术处理量使此模态的影响限于每年约20万患者。大多数在临床开发中的肥胖症药物经设计以在CNS中经中枢作用减少热量摄取(例如减食欲药和饱感剂)。然而,因CNS活性剂的中等功效和所观测/潜在的副作用型态,FDA对其采取不利定位。

[0006] 持续并且渐增的肥胖症问题和当前缺乏治疗其的安全并且有效的药物突出强调了对用以治疗此病状和其根本原因的新药物的迫切需要。

### 发明内容

[0007] 现已发现,本发明化合物和其医药学上可接受的组合物可有效作为乙酰基-CoA羧化酶(ACC)的抑制剂。所述化合物具有通式I:



## I

[0009] 或其医药学上可接受的盐,其中各变数如本文所定义和描述。

[0010] 本发明化合物和其医药学上可接受的组合物适用于治疗多种与调控脂肪酸的产生或氧化相关的疾病、病症或病状。所述疾病、病症或病状包括本文所述者。

[0011] 本发明所提供的化合物还适用于研究生物和病理现象中的ACC酶;研究存在于脂质生成组织中的细胞内信号转导路径;和在活体外或活体内比较性评估脂肪酸含量的新ACC抑制剂或其它调控剂。

## 附图说明

[0012] 图1描绘化合物I-158对ACC1和ACC2的酶抑制曲线。

[0013] 图2描绘化合物I-97的热转移分析的结果。

[0014] 图3描绘化合物I-1、I-158、I-174和索拉苯A的热转移分析的结果。

[0015] 图4描绘化合物I-158、I-174和CP640186的 $[^{14}\text{C}]$ 乙酸盐并入HepG2细胞分析的结果。

[0016] 图5描绘I-158和索拉苯A的LnCAP癌细胞存活力分析的结果。

[0017] 图6描绘在活体外化合物I-181对ACC1和ACC2的酶抑制曲线。

[0018] 图7描绘由 $[^{14}\text{C}]$ -乙酸盐并入所测量的化合物I-181对Hep-G2细胞中的脂肪酸合成的抑制。

[0019] 图8描绘化合物I-181对大鼠中的脂肪酸合成的抑制,其展示ED<sub>50</sub>小于0.3mg/kg。

[0020] 图9描绘使用剂量为每公斤体重30毫克和100毫克的化合物I-181测量大鼠中CO<sub>2</sub>产生量与O<sub>2</sub>消耗量的比率的呼吸商(RQ)研究的结果。

[0021] 图10描绘使用剂量为每公斤体重3毫克、10毫克和30毫克的化合物I-181测量大鼠中CO<sub>2</sub>产生量与O<sub>2</sub>消耗量的比率的呼吸商(RQ)研究的结果。

[0022] 图11描绘高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)增重实验的结果,在所述实验中用3、10或30mg/Kg的I-181处理大鼠。

[0023] 图12描绘胰岛素含量降低实验的结果,在所述实验中用3、10或30mg/Kg的I-181处理在高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)饮食状态下的大鼠。

[0024] 图13描绘肝脏胆固醇和三酸甘油酯测量实验的结果,在所述实验中用3、10或30mg/Kg的I-181处理在高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)饮食状态下的大鼠。

[0025] 图14描绘测量在给予化合物I-246之后在野生型和p53突变型肝细胞肿瘤株(HepG2和HepB3)中诱导细胞死亡的实验的结果。

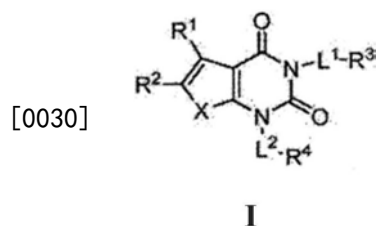
[0026] 图15描绘测量在给予化合物I-159或索拉苯A之后在雄激素敏感性人类前列腺癌(LNCaP)肿瘤株中的细胞死亡的实验的结果。

[0027] 图16描绘测量在给予化合物I-278之后大鼠中的脂肪酸(FA)合成的实验的结果。这些结果显示FA合成随剂量变化而降低。

## 具体实施方式

[0028] 1. 本发明化合物的一般描述:

[0029] 在某些实施例中, 本发明提供ACC抑制剂。在一些实施例中, 所述化合物包括式I化合物:



[0031] 或其医药学上可接受的盐, 其中:

[0032] X为-O-、-S-或-NR-;

[0033] R<sup>1</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>脂肪族, 任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[0034] R<sup>2</sup>为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy, 其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环, 具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环, 或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环; 或

[0035] R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[0036] 各R独立地为氢、氘, 或任选经取代的选自以下的基团: C<sub>1-6</sub>脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环; 具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环, 具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环, 或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[0037] L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地为共价键或任选经取代的1-6元直链或分支链二价烃链;

[0038] R<sup>3</sup>为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)RN(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R, 或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;

[0039] R<sup>4</sup>为氢或任选经取代的选自以下的环: 3-8元单环饱和或部分不饱和碳环, 具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环, 苯基, 8-10元双环芳基环, 具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环, 或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0040] 2. 化合物和定义:

[0041] 本发明化合物包括上文一般描述的化合物并且由本文所揭示的类别、子类和种类进一步说明。除非另有指示, 否则如本文所用的以下定义应适用。就本发明而言, 根据元素周期表(Periodic Table of the Elements), CAS版本, 化学与物理手册(Handbook of Chemistry and Physics), 第75版来鉴别化学元素。另外, 有机化学的一般原理描述于“有

机化学 (Organic Chemistry)”, 托马其·索瑞尔 (Thomas Sorrell), 大学学报 (University Science Books), 索萨利托 (Sausalito): 1999, 和 “March’s Advanced Organic Chemistry”, 第5版, 史密斯 (Smith), M.B. 和马奇 (March), J. 编, 纽约约翰威立父子出版公司 (John Wiley & Sons, New York): 2001 中, 所述文献的全部内容因此以引用的方式并入。

[0042] 如本文所用的术语“脂肪族”或“脂肪族基团”意谓完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的直链 (也就是说未分支) 或分支链、经取代或未经取代的烃链, 或完全饱和或含有一个或多个不饱和单元、但不为芳香族的单环烃或双环烃 (本文中称作“碳环”、“环脂肪族”或“环烷基”), 其与分子的其余部分具有单一连接点。除非另有说明, 否则脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子。在一些实施例中, 脂肪族基团含有1-5个脂肪族碳原子。在其它实施例中, 脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在其它实施例中, 脂肪族基团含有1-3个脂肪族碳原子, 并且在其它实施例中, 脂肪族基团含有1-2个脂肪族碳原子。在一些实施例中, “环脂肪族” (或“碳环”或“环烷基”) 是指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元、但不为芳香族的单环 $C_3$ - $C_6$ 烃, 其与分子的其余部分具有单一连接点。适合的脂肪族基团包括 (但不限于) 直链或分支链、经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其混合物, 例如 (环烷基) 烷基、(环烯基) 烷基或 (环烷基) 烯基。

[0043] 术语“低碳数烷基”是指 $C_{1-4}$ 直链或分支链烷基。例示性低碳数烷基为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基和叔丁基。

[0044] 术语“低碳卤烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 直链或分支链烷基。

[0045] 术语“杂原子”意谓氧、硫、氮、磷或硅中的一或多个者 (包括氮、硫、磷或硅的任何氧化形式; 任何碱性氮的季铵化形式; 或杂环的可取代氮, 例如N (如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH (如在吡咯烷基中) 或 $NR^+$  (如在N-取代的吡咯烷基中))。

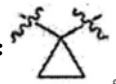
[0046] 如本文所用的术语“不饱和”意谓某一部分具有一个或多个不饱和单元。

[0047] 如本文所用的术语“二价 $C_{1-8}$  (或 $C_{1-6}$ ) 饱和或不饱和、直链或分支链烃链”是指如本文所定义的直链或分支链二价亚烷基、亚烯基和伸炔基链。

[0048] 术语“亚烷基”是指二价烷基。“亚烷基链”为聚亚甲基, 也就是说 $-(CH_2)_n-$ , 其中n为正整数, 优选为1到6、1到4、1到3、1到2或2到3。经取代的亚烷基链为一个或多个亚甲基氢原子经取代基置换的聚亚甲基。适合的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基团所述的取代基。

[0049] 术语“亚烯基”是指二价烯基。经取代的亚烯基链为含有至少一个双键并且一个或多个氢原子经取代基置换的聚亚甲基。适合的取代基包括下文关于经取代的脂肪族基团所述的取代基。

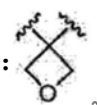
[0050] 如本文所用的术语“亚环丙基”是指具有以下结构的二价环丙基:



[0051] 如本文所用的术语“亚环丁基”是指具有以下结构的二价环丁基:



[0052] 如本文所用的术语“氧杂环丁烷基”是指具有以下结构的二价氧杂环丁烷基:



[0053] 术语“卤素”意谓F、Cl、Br或I。





烷基”是指经杂环基取代的烷基,其中烷基和杂环基部分独立地任选经取代。

[0059] 如本文所用的术语“部分不饱和”是指包括至少一个双键或三键的环部分。术语“部分不饱和”欲涵盖具有多个不饱和位点的环,但不欲包括如本文所定义的芳基或杂芳基部分。

[0060] 如本文所述,本发明化合物可含有“任选经取代”的部分。一般而言,术语“经取代”无论前置术语“任选”与否,均意谓指定部分的一个或多个氢经适合取代基置换。除非另有指示,否则“任选经取代”的基团可在所述基团的各可取代位置处具有适合取代基,并且当任何既定结构中的一个以上位置可经一个以上选自指定群组的取代基取代时,每个位置处的取代基可相同或不同。本发明所预见的取代基组合优选为形成稳定或化学上可行的化合物的组合。如本文所用的术语“稳定”是指化合物在经受其制备、检测的条件并且在某些具体实例中经受其回收、纯化和用于本文所揭示的一个或多个目的的条件时,实质上不变化。

[0061] “任选经取代”的基团的适合单价取代基独立地为卤素;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ , 其可经 $\text{R}^\circ$ 取代;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , 其可经 $\text{R}^\circ$ 取代;  $-\text{CH}=\text{CHPh}$ , 其可经 $\text{R}^\circ$ 取代;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可经 $\text{R}^\circ$ 取代;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{N}_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $\text{SiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或分支链亚烷基) $0-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ; 或 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或分支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})0-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ , 其中各 $\text{R}^\circ$ 可如下文所定义经取代并且独立地为氢、 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 、 $-\text{CH}_2-$ (5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或尽管有上述定义,但两个独立出现的 $\text{R}^\circ$ 与其穿插原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,其可如下文所定义经取代。

[0062]  $\text{R}^\bullet$ (或由两个独立出现的 $\text{R}^\bullet$ 与其穿插原子一起形成的环)上的适合单价取代基独立地为卤素、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{卤基})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{CH}(\text{OR}^\bullet)_2$ 、 $-\text{O}(\text{卤基})\text{R}^\bullet$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{R}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{SH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NHR}^\bullet$ 、 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NR}^\bullet_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{OSiR}^\bullet_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^\bullet$ 、 $-(\text{C}_{1-4}$ 直链或分支链亚烷基) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 或 $-\text{SSR}^\bullet$ , 其中各 $\text{R}^\bullet$ 未经取代或当前置“卤基”时仅经一个或多个卤素取代,并且独立地选自 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。 $\text{R}^\circ$ 的饱和碳原子上的适合二价取代基包括 $=\text{O}$ 和 $=\text{S}$ 。

[0063] “任选经取代”的基团的饱和碳原子上的适合二价取代基包括以下: $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^*_2$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{R}^*$ 、 $=\text{NNHC}(\text{O})\text{OR}^*$ 、 $=\text{NNHS}(\text{O})_2\text{R}^*$ 、 $=\text{NR}^*$ 、 $=\text{NOR}^*$ 、 $-\text{O}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{O}$ 或 $-\text{S}(\text{C}(\text{R}^*_2))_{2-3}\text{S}$ -, 其中各独立出现的 $\text{R}^*$ 选自氢、可如下文所定义经取代的 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族或具有0-4个

独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。结合于“任选经取代”的基团的邻位可取代碳的适合二价取代基包括： $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$ ，其中各独立出现的 $R^*$ 选自氢、可如下文所定义经取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0064]  $R^*$ 的脂肪族基团上的适合取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 $R^\bullet$ 未经取代或当前置“卤基”时仅经一个或多个卤素取代，并且独立地为 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0065] “任选经取代”的基团的可取代氮上的适合取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ；其中各 $R^\dagger$ 独立地为氢、可如下文所定义经取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族、未经取代的 $-OPh$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环，或尽管有上述定义，但两个独立出现的 $R^\dagger$ 与其穿插原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的未经取代的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

[0066]  $R^\dagger$ 的脂肪族基团上的适合取代基独立地为卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$ ，其中各 $R^\bullet$ 未经取代或当前置“卤基”时仅经一个或多个卤素取代，并且独立地为 $C_{1-4}$ 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

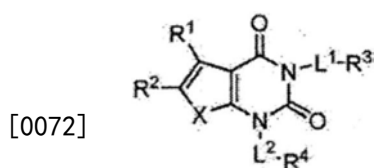
[0067] 如本文所用的术语“医药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范畴内适用于与人类和低等动物的组织接触而无不当毒性、刺激性、过敏反应和其类似反应，并且与合理效益/风险比相匹配的那些盐。医药学上可接受的盐在此项技术中为熟知的。举例而言，S.M. 伯奇(Berge)等人于药物制剂科学杂志(J. Pharmaceutical Sciences), 1977, 66, 1-19中详细描述医药学上可接受的盐，所述文献以引用的方式并入本文中。本发明化合物的医药学上可接受的盐包括来源于适合无机和有机酸和碱的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为由例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸的无机酸或由例如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸的有机酸形成或通过使用此项技术中所用的其它方法(例如离子交换)而形成的氨基的盐。其它医药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡糖庚酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐和其类似盐。

[0068] 来源于适当碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐和其类似盐。适当时，其它医药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵，和使用例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低碳数烷基磺酸根和芳基磺酸根的相对离子形成的胺阳离子。

[0069] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还欲包括所述结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体和几何(或构形)异构体)形式;例如各不对称中心的R和S组态,Z和E双键异构体,和Z和E构形异构体。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映异构体、非对映异构体和几何(或构形)异构体混合物在本发明的范畴内。除非另有说明,否则本发明化合物的所有互变异构形式均在本发明的范畴内。另外,除非另有说明,否则本文所描绘的结构还欲包括不同的处仅为存在一个或多个同位素增浓原子的化合物。举例而言,具有包括以氘或氚置换氢或以<sup>13</sup>C或<sup>14</sup>C增浓的碳置换碳的本发明结构的化合物在本发明的范畴内。所述化合物适用作例如分析工具、生物分析中的探针或本发明的治疗剂。在某些实施例中,所提供化合物的弹头部分R<sup>1</sup>包含一个或多个氘原子。

[0070] 3. 例示性实施例的描述:

[0071] 在某些实施例中,本发明提供ACC抑制剂。在一些实施例中,所述化合物包括式I化合物:



I

[0073] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0074] X为-O-、-S-或-NR-;

[0075] R<sup>1</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>脂肪族,任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[0076] R<sup>2</sup>为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy,其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[0077] 或R<sup>1</sup>与R<sup>2</sup>一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[0078] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[0079] L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>各自独立地为共价键或任选经取代的1-6元直链或分支链二价烃链;或亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基;

[0080] R<sup>3</sup>为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;并且

[0081]  $R^4$ 为氢或任选经取代的选自以下的环:3-8元单环饱和或部分不饱和碳环,具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环,苯基,8-10元双环芳基环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0082] 在某些实施例中,如果 $L^2$ 为共价键,那么 $R^4$ 不为氢。在某些实施例中,当 $R^2$ 为未经取代的烷基时,基团 $-L^2-R^4$ 不为烷基。在某些实施例中,基团 $-L^1-R^3$ 合在一起不为未经取代的烷基。在某些实施例中,当 $-L^1-R^3$ 合在一起为未经取代的烷基时, $R^1$ 不为基团 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{V}$ ,其中V为芳基或杂芳基环。

[0083] 如上文一般定义,X为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-\text{NR}-$ 。在某些实施例中,X为 $-O-$ 。在某些实施例中,X为 $-S-$ 。在一些实施例中,X为 $-\text{NR}-$ 。在某些实施例中,X为 $-\text{NH}-$ 。

[0084] 如上文一般定义, $R^1$ 为氢或 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族,任选经一个或多个卤素、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ 取代。在某些实施例中, $R^1$ 为氢。在一些实施例中, $R^1$ 为 $\text{C}_{1-4}$ 脂肪族。在一些实施例中, $R^1$ 为甲基。在一些实施例中, $R^1$ 为三氟甲基。

[0085] 如上文一般定义, $R^2$ 为卤素、 $-\text{R}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}$ 或Hy,其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环。在某些实施例中, $R^2$ 为卤素。在某些实施例中, $R^2$ 为甲基。在某些实施例中, $R^2$ 为三氟甲基。在某些实施例中, $R^2$ 为氟。在某些实施例中, $R^2$ 为氯。在某些实施例中, $R^2$ 为溴。在某些实施例中, $R^2$ 为碘。在某些实施例中, $R^2$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 。在一些实施例中, $R^2$ 为Hy。

[0086] 如上文一般定义,Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环。在一些实施例中,Hy为具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中,Hy为具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环。在一些实施例中,Hy为具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环。在一些实施例中,Hy为噁唑基。

[0087] 在一些实施例中, $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环。在一些实施例中, $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环。

[0088] 如上文一般定义, $R^3$ 为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ ,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环。在某些实施例中, $R^3$ 为 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}$ ,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环。在一些实施例中, $R^3$ 为 $-\text{OR}$ 。在一些实施例中, $R^3$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 。在一些实施例中, $R^3$ 为苯基或四唑基。

[0089] 如上文一般定义,各R独立地为氢或任选经取代的选自以下的基团: $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环。

[0090] 在某些实施例中,各R独立地为氢或任选经取代的选自 $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元不饱和或部分不饱和单环碳环的基团。在一些实施例中,各R独立地为氢或任选经取代的 $C_{1-6}$ 脂肪族。

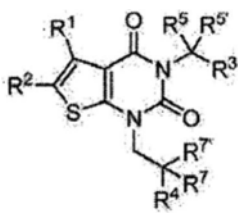
[0091] 如上文一般定义, $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地为共价键或任选经取代的1-6元直链或分支链二价烃链,或亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基。在某些实施例中, $L^1$ 为 $C_{1-3}$ 直链或分支链二价烃链。在一些实施例中, $L^1$ 为直链或分支链二价 $C_2$ 烃链。在一些实施例中, $L^1$ 为直链或分支链二价 $C_3$ 烃链。在一些实施例中, $L^1$ 为亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基。

[0092] 在一些实施例中, $L^2$ 为任选经取代的 $C_{1-3}$ 直链或分支链烃链。在一些实施例中, $L^2$ 为任选经取代的 $C_2$ 直链烃链。在一些实施例中, $L^2$ 为任选经取代的 $C_3$ 直链或分支链烃链。

[0093] 如上文一般定义, $R^4$ 为氢或任选经取代的选自以下的环:3-8元单环饱和或部分不饱和碳环,具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环,苯基,8-10元双环芳基环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环,或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0094] 在某些实施例中, $R^4$ 为氢。在一些实施例中, $R^4$ 为任选经取代的5-6元单环饱和或部分不饱和环。在一些实施例中, $R^4$ 为任选经取代的具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环饱和或部分不饱和杂环。在一些实施例中, $R^4$ 为任选经取代的苯基。在一些实施例中, $R^4$ 为任选经取代的10元双环芳基环。在一些实施例中, $R^4$ 为任选经取代的具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环。在一些实施例中, $R^4$ 为任选经取代的具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环。

[0095] 在某些实施例中,本发明提供式II化合物:



[0096]

## II

[0097] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0098]  $R^1$ 为氢或 $C_{1-4}$ 脂肪族,任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[0099]  $R^2$ 为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy,其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7

元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环；

[0100] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下的基团： $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环，或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环；

[0101]  $R^3$ 为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>，或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环；

[0102]  $R^4$ 为任选经取代的苯基或萘基环；

[0103]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R；或 $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基；并且

[0104]  $R^7$ 和 $R^{7'}$ 各自独立地为氢、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R；或 $R^7$ 与 $R^{7'}$ 一起形成3-8元饱和或部分不饱和单环碳环，或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。

[0105] 如上文一般定义， $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R；或 $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基。

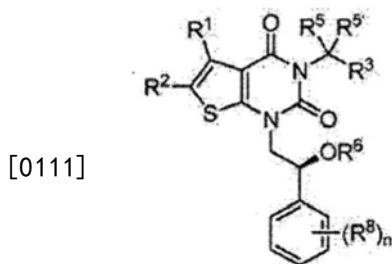
[0106] 在一些实施例中， $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自为-R，其中-R不为氢。在一些实施例中， $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自为甲基。在一些实施例中， $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基。在一些实施例中， $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丁基。

[0107] 如上文一般定义， $R^7$ 和 $R^{7'}$ 各自独立地为氢、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R；或 $R^7$ 与 $R^{7'}$ 一起形成3-8元饱和或部分不饱和单环碳环，或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。

[0108] 在某些实施例中， $R^7$ 和 $R^{7'}$ 中的一者为氢，并且另一者为-OR。在一些实施例中， $R^7$ 和 $R^{7'}$ 中的一者为氢，并且另一者为异丙氧基。在一些实施例中， $R^7$ 与 $R^{7'}$ 一起形成3-6元饱和或部分不饱和单环碳环。在一些实施例中， $R^7$ 与 $R^{7'}$ 一起形成具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-6元饱和或部分不饱和单环杂环。在一些实施例中， $R^7$ 和 $R^{7'}$ 中的一者为氢，并且另一者为-OR，其中R在此情况下为含有1-2个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的4-7元饱和和杂环。在一些实施例中， $R^7$ 和 $R^{7'}$ 中的一者为氢，并且另一者为-OR，其中R在此情况下为氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃。

[0109] 在某些实施例中，本发明提供式II化合物，其中各变数单独和以组合形式如上文关于式I的实施例所述，或描述于本文中的实施例中。

[0110] 在某些实施例中，本发明提供式III化合物：



### III

[0112] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0113]  $R^1$ 为氢或 $C_{1-4}$ 脂肪族,任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[0114]  $R^2$ 为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R;或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[0115] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下的基团: $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[0116]  $R^3$ 为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;

[0117]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R;或 $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基;

[0118]  $R^6$ 为-R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或-C(O)R;

[0119] 各 $R^8$ 独立地选自卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>或氘;并且

[0120] n为0-5。

[0121] 在某些实施例中,本发明提供式III化合物,其中各变数如上文关于式I或式II的实施例所述。

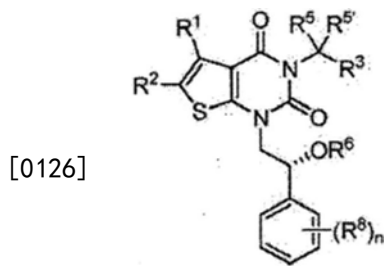
[0122] 在某些实施例中, $R^6$ 为氢。在某些实施例中, $R^6$ 为异丙基。

[0123] 如上文一般定义,在某些实施例中,各 $R^8$ 独立地选自卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>或氘。在某些实施例中,各 $R^8$ 为卤素。

[0124] 如上文一般定义,n为0-5。在某些实施例中,n为0。在一些实施例中,n为1-2。

[0125] 在某些实施例中,本发明提供式IV化合物:





## IV

[0127] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[0128]  $R^1$ 为氢或 $C_{1-4}$ 脂肪族,任选经一个或多个卤素、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2RN(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ 取代;

[0129]  $R^2$ 为卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ ;或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[0130] 各 $R$ 独立地为氢或任选经取代的选自以下的基团: $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[0131]  $R^3$ 为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-SO_2R$ 、 $-B(OH)_2$ ,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;

[0132]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)C(O)OR$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-S(O)R$ 或 $-SO_2R$ ,或 $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基;并且

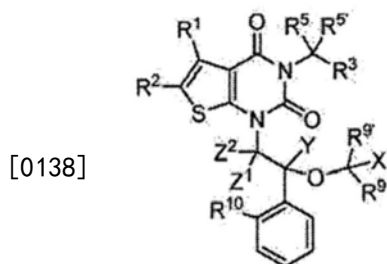
[0133]  $R^6$ 为 $-R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 或 $-C(O)R$ ;

[0134] 各 $R^8$ 独立地选自卤素、 $-R$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 或氘;并且

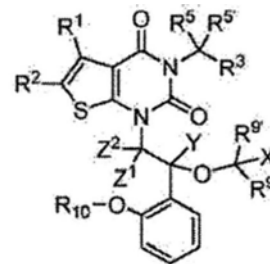
[0135]  $n$ 为0-5。

[0136] 在某些实施例中,本发明提供式IV化合物,其中各变数如上文关于式I或式II的实施例所述。

[0137] 在某些实施例中,本发明提供式V-i或式V-ii化合物:



V-i



V-ii,

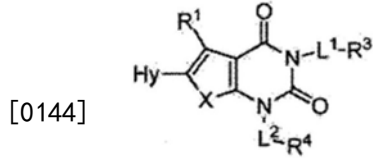
[0139] 或其医药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 如上文关于式I的实施例所述;并且

[0140]  $R^1$ 、 $R^9$ 和 $R^{9'}$ 各自独立地为 $\text{CH}_3$ 或 $\text{CD}_3$ ;

[0141]  $X$ 、 $Y$ 、 $Z^1$ 和 $Z^2$ 各自独立地为H或D;并且

[0142]  $R^{10}$ 为 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CD}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CF}_2\text{H}$ 、 $\text{CH}_2\text{CD}_3$ 、 $\text{CD}_2\text{CH}_3$ 或 $\text{CD}_2\text{CD}_3$ 。

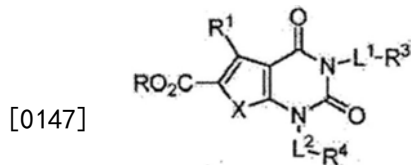
[0143] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中 $R^2$ 为Hy,因此形成式VI化合物:



### VI

[0145] 或其医药学上可接受的盐,其中 $X$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和Hy各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

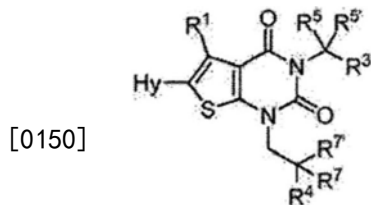
[0146] 在某些实施例中,本发明提供式I化合物,其中 $R^2$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ,因此形成式VII化合物:



### VII

[0148] 或其医药学上可接受的盐,其中 $X$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

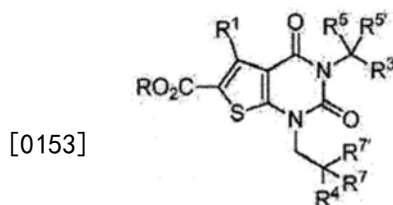
[0149] 在某些实施例中,本发明提供式II化合物,其中 $R^2$ 为Hy,因此形成式VIII化合物:



### VIII

[0151] 或其医药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ 和Hy各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0152] 在某些实施例中,本发明提供式II化合物,其中 $R^2$ 为 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ,因此形成式IX化合物:

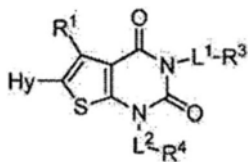


### IX

[0154] 或其医药学上可接受的盐,其中 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^7$ 和 $R^{7'}$ 各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0155] 在某些实施例中,本发明提供式VI化合物,其中 $X$ 为S,因此形成式X化合物:

[0156]

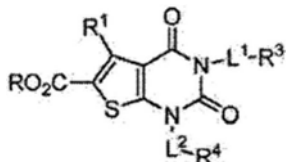


X

[0157] 或其医药学上可接受的盐,其中 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和Hy各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0158] 在某些实施例中,本发明提供式VII化合物,其中X为S,因此形成式XI化合物:

[0159]

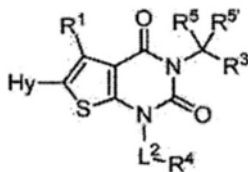


XI

[0160] 或其医药学上可接受的盐,其中 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0161] 在某些实施例中,本发明提供式X化合物,其中 $L^1$ 为 $-C(R^5)(R^{5'})-$ ,因此形成式XII化合物:

[0162]

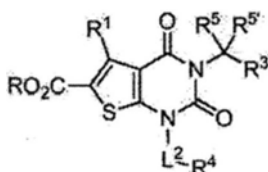


XII

[0163] 或其医药学上可接受的盐,其中 $L^2$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{5'}$ 和Hy各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0164] 在某些实施例中,本发明提供式XI化合物,其中 $L^1$ 为 $-C(R^5)(R^{5'})-$ ,因此形成式XIII化合物:

[0165]

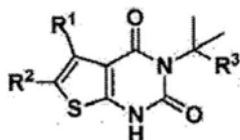


XIII

[0166] 或其医药学上可接受的盐,其中 $L^2$ 、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0167] 在某些实施例中,本发明提供式XIV化合物:

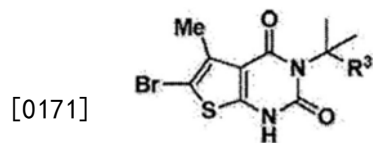
[0168]



XIV

[0169] 或其医药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

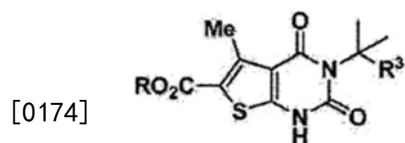
[0170] 在某些实施例中,本发明提供式XIV化合物,其中 $R^1$ 为甲基并且 $R^2$ 为溴,因此形成式XV化合物:



XV

[0172] 或其医药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

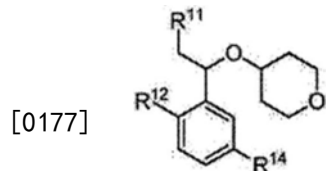
[0173] 在某些实施例中,本发明提供式XIV化合物,其中 $R^1$ 为甲基并且 $R^2$ 为 $-C(O)OR$ ,因此形成式XVI化合物:



XVI

[0175] 或其医药学上可接受的盐,其中 $R^3$ 单独和以组合形式定义于上文并且描述于本文中的实施例中。

[0176] 在某些实施例中,本发明提供式XVII化合物:



XVII

[0178] 其中:

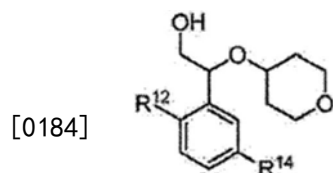
[0179]  $R^{11}$ 选自由 $-OH$ 、卤素和 $-OS(O)_2R$ 组成的群组;

[0180]  $R^{12}$ 为 $-R^{13}$ 或 $-OR^{13}$ ;

[0181]  $R^{13}$ 为直链或分支链 $C_{1-4}$ 脂肪族;并且

[0182]  $R^{14}$ 为氢或卤素。

[0183] 在某些实施例中,本发明提供式XVII化合物,其中 $R^{11}$ 为 $-OH$ ,因此形成式XVIII化合物:



XVIII

[0185] 其中 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自单独和以组合形式如上文关于式XVII所定义并且描述于本文中的实施例中。

[0186] 在某些实施例中,本发明提供式XVIII化合物,其中R<sup>12</sup>选自由甲基、乙基、甲氧基和乙氧基组成的群组。

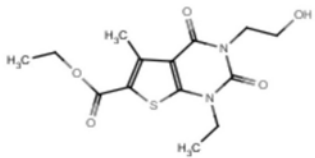
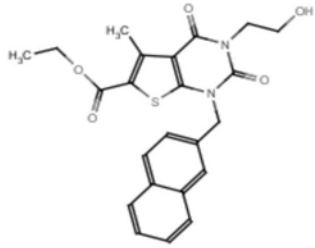
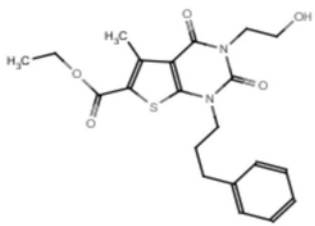
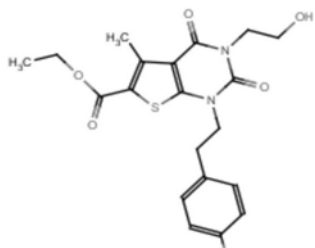
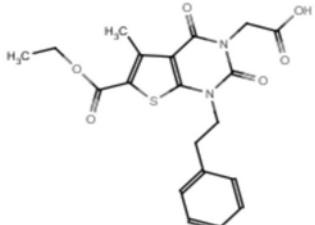
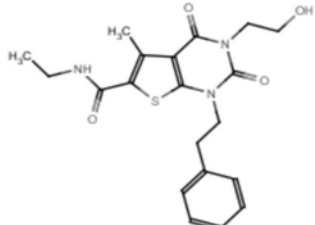
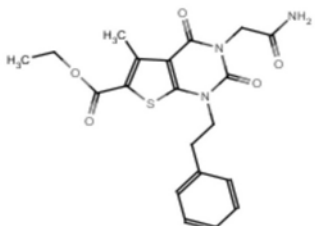
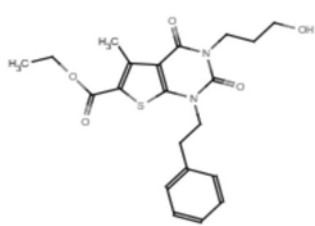
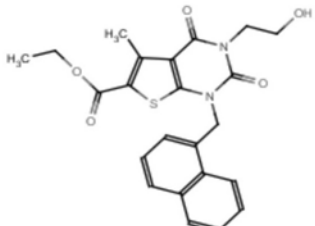
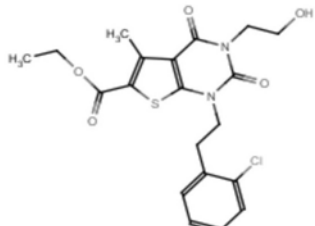
[0187] 式I的例示性化合物阐述于下表1中:

[0188] 表1.式I的例示性化合物

[0189]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z           |
|--------|-------|--------------|--------|-------|---------------|
| I-1    |       | 403<br>(M+1) | I-6    |       | 417<br>(M+1)  |
| I-2    |       | 399<br>(M+1) | I-7    |       | 387<br>(M+1)  |
| I-3    |       | 385<br>(M+1) | I-8    |       | 495<br>(M+Na) |
| I-4    |       | 371<br>(M+1) | I-9    |       | 401<br>(M+1)  |
| I-5    |       | 375<br>(M+1) | I-10   |       | 493<br>(M+1)  |

[0190]

| 化合物 ID | 化合物结构   | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构  | m/z          |
|--------|---|--------------|--------|--|--------------|
| I-11   |    | 327<br>(M+1) | I-16   |    | 439<br>(M+1) |
| I-12   |    | 417<br>(M+1) | I-17   |    | 437<br>(M+1) |
| I-13   |   | 417<br>(M+1) | I-18   |   | 402<br>(M+1) |
| I-14   |  | 416<br>(M+1) | I-19   |  | 417<br>(M+1) |
| I-15   |  | 439<br>(M+1) | I-20   |  | 437<br>(M+1) |

[0191]

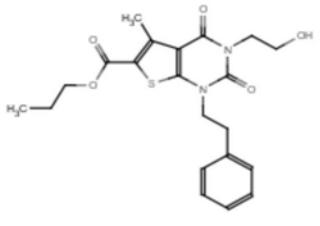
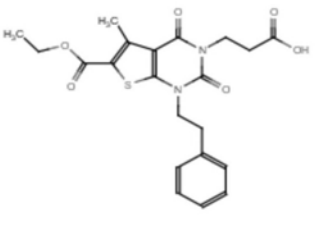
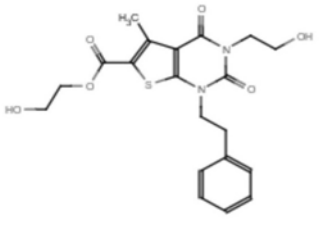
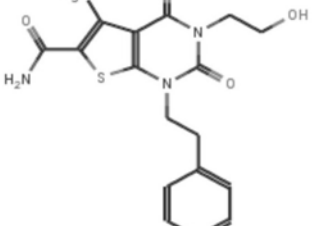
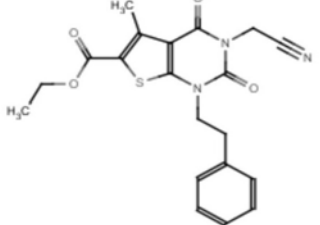
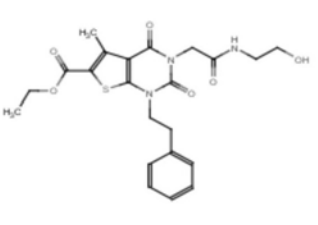
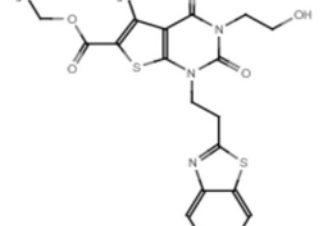
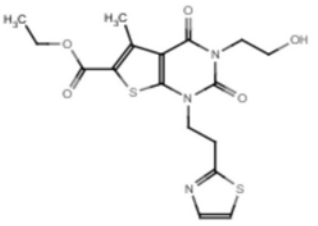
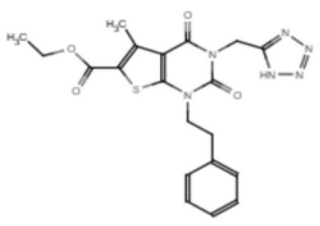
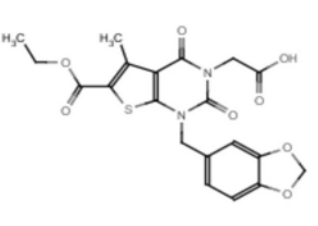
| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-21   |       | 437<br>(M+1) | I-26   |       | 421<br>(M+1) |
| I-22   |       | 453<br>(M+1) | I-27   |       | 388<br>(M+1) |
| I-23   |       | 421<br>(M+1) | I-28   |       | 409<br>(M+1) |
| I-24   |       | 439<br>(M+1) | I-29   |       | 439<br>(M+1) |
| I-25   |       | 425<br>(M+1) | I-30   |       | 453<br>(M+1) |

[0192]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-31   |       | 451<br>(M+1) | I-36   |       | 417<br>(M+1) |
| I-32   |       | 435<br>(M+1) | I-37   |       | 389<br>(M+1) |
| I-33   |       | 453<br>(M+1) | I-38   |       | 389<br>(M+1) |
| I-34   |       | 431<br>(M+1) | I-39   |       | 375<br>(M+1) |
| I-35   |       | 410<br>(M+1) | I-40   |       | 433<br>(M+1) |



[0193]

| 化合物 ID | 化合物结构   | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构  | m/z          |
|--------|---|--------------|--------|--|--------------|
| I-41   |    | 417<br>(M+1) | I-46   |    | 431<br>(M+1) |
| I-42   |    | 419<br>(M+1) | I-47   |    | 374<br>(M+1) |
| I-43   |   | 398<br>(M+1) | I-48   |   | 460<br>(M+1) |
| I-44   |  | 460<br>(M+1) | I-49   |  | 410<br>(M+1) |
| I-45   |  | 441<br>(M+1) | I-50   |  | 447<br>(M+1) |

[0194]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-51   |       | 428<br>(M+1) | I-56   |       | 431<br>(M+1) |
| I-52   |       | 465<br>(M+1) | I-57   |       | 418<br>(M+1) |
| I-53   |       | 543<br>(M+1) | I-58   |       | 331<br>(M+1) |
| I-54   |       | 495<br>(M+1) | I-59   |       | 317<br>(M+1) |
| I-55   |       | 430<br>(M+1) | I-60   |       | 433<br>(M+1) |

[0195]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-61   |       | 455<br>(M+1) | I-66   |       | 418<br>(M+1) |
| I-62   |       | 417<br>(M+1) | I-67   |       | 447<br>(M+1) |
| I-63   |       | 345<br>(M+1) | I-68   |       | 431<br>(M+1) |
| I-64   |       | 442<br>(M+1) | I-69   |       | 430<br>(M+1) |
| I-65   |       | 331<br>(M+1) | I-70   |       | 445<br>(M+1) |

[0196]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z           | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z           |
|--------|-------|---------------|--------|-------|---------------|
| I-71   |       | 388<br>(M+1)  | I-76   |       | 431<br>(M+1)  |
| I-72   |       | 473<br>(M+Na) | I-77   |       | 433<br>(M+1)  |
| I-73   |       | 431<br>(M+1)  | I-78   |       | 433<br>(M+1)  |
| I-74   |       | 456<br>(M+1)  | I-79   |       | 453<br>(M+Na) |
| I-75   |       | 389<br>(M+1)  | I-80   |       | 431<br>(M+1)  |
|        |       |               | I-81   |       | 417<br>(M+1)  |

[0197]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-82   |       | 417<br>(M+1) | I-87   |       | 414<br>(M+1) |
| I-83   |       | 433<br>(M+1) | I-88   |       | 442<br>(M+1) |
| I-84   |       | 474<br>(M+1) | I-89   |       | 475<br>(M+1) |
| I-85   |       | 475<br>(M+1) | I-90   |       | 442<br>(M+1) |
| I-86   |       | 443<br>(M+1) | I-91   |       | 403<br>(M+1) |

[0198]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z           |
|--------|-------|--------------|--------|-------|---------------|
| I-92   |       | 412<br>(M+1) | I-97   |       | 475<br>(M+1)  |
| I-93   |       | 475<br>(M+1) | I-98   |       | 400<br>(M+1)  |
| I-94   |       | 471<br>(M+1) | I-99   |       | 461<br>(M+1)  |
| I-95   |       | 571<br>(M+1) | I-100  |       | 473<br>(M+1)  |
| I-96   |       | 475<br>(M+1) | I-101  |       | 527<br>(M+Na) |

[0199]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z           |
|--------|-------|--------------|--------|-------|---------------|
| I-102  |       | 461<br>(M+1) | I-107  |       | 466<br>(M+Na) |
| I-103  |       | 461<br>(M+1) | I-108  |       | 503<br>(M+1)  |
| I-104  |       | 447<br>(M+1) | I-109  |       | 503<br>(M+1)  |
| I-105  |       | 447<br>(M+1) | I-110  |       | 475<br>(M+1)  |
| I-106  |       | 529<br>(M+1) | I-111  |       | 475<br>(M+1)  |

[0200]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z           | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z            |
|--------|-------|---------------|--------|-------|----------------|
| I-112  |       | 474<br>(M+1)  | I-117  |       | 440<br>(M+1)   |
| I-113  |       | 474<br>(M+1)  | I-118  |       | 439<br>(M+1)   |
| I-114  |       | 524<br>(M+Na) | I-119  |       | 498<br>(M+1)   |
| I-115  |       | 524<br>(M+Na) | I-120  |       | 498<br>(M+1)   |
| I-116  |       | 439<br>(M+1)  | I-121  |       | 480<br>(M-NH2) |



[0201]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z  |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--|
| I-122  |       | 440<br>(M+1) | I-126  |       | 629<br>(M+1)                               |
| I-123  |       | 517<br>(M+1) | I-127  |       | 443<br>(M-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O) |
| I-124  |       | 517<br>(M+1) | I-128  |       | 445<br>(M-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O) |
| I-125  |       | 427<br>(M+1) | I-129  |       | 629<br>(M+1)                               |

[0202]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z            |
|--------|-------|--------------|--------|-------|----------------|
| I-130  |       | 517<br>(M+1) | I-134  |       | 450<br>(M-NH2) |
| I-131  |       | 517<br>(M+1) | I-135  |       | 484<br>(M+1)   |
| I-132  |       | 413<br>(M+1) | I-136  |       | 546<br>(M+1)   |
| I-133  |       | 468<br>(M+1) | I-137  |       | 538<br>(M+1)   |

[0203]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z               | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|-------------------|--------|-------|--------------|
| I-138  |       | 538<br>(M+1)      | I-142  |       | 451<br>(M+1) |
| I-139  |       | 505<br>(M+N<br>a) | I-143  |       | 532<br>(M+1) |
| I-140  |       | 538<br>(M+1)      | I-144  |       | 532<br>(M+1) |
| I-141  |       | 514<br>(M+1)      | I-145  |       | 552<br>(M+1) |

[0204]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z               | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                |
|--------|-------|-------------------|--------|-------|--------------------|
| I-146  |       | 562<br>(M+N<br>a) | I-150  |       | 550<br>(M+1)       |
| I-147  |       | 482<br>(M+1)      | I-151  |       | 464<br>(M-<br>NH2) |
| I-148  |       | 566<br>(M+1)      | I-152  |       | 552<br>(M+1)       |
| I-149  |       | 550<br>(M+1)      | I-153  |       | 494<br>(M+1)       |

[0205]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-154  |       | 479<br>(M+1) | I-158  |       | 528<br>(M+1) |
| I-155  |       | 574<br>(M+1) | I-159  |       | 528<br>(M+1) |
| I-156  |       | 532<br>(M+1) | I-160  |       | 598<br>(M+1) |
| I-157  |       | 498<br>(M+1) | I-161  |       | 598<br>(M+1) |

[0206]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          |
|--------|-------|--------------|--------|-------|--------------|
| I-162  |       | 540<br>(M+1) | I-166  |       | 553<br>(M+1) |
| I-163  |       | 568<br>(M+1) | I-167  |       | 553<br>(M+1) |
| I-164  |       | 554<br>(M+1) | I-168  |       | 568<br>(M+1) |
| I-165  |       | 554<br>(M+1) | I-169  |       | 500<br>(M+1) |

[0207]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                         |
|--------|-------|--------------|--------|-------|-----------------------------|
| I-170  |       | 528<br>(M+1) | I-174  |       | 510<br>(M-NH <sub>2</sub> ) |
| I-171  |       | 528<br>(M+1) | I-175  |       | 528<br>(M+1)                |
| I-172  |       | 554<br>(M+1) | I-176  |       | 446<br>(M+1)                |
| I-173  |       | 554<br>(M+1) | I-177  |       | 542<br>(M+1)                |

[0208]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z          | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z               |
|--------|-------|--------------|--------|-------|-------------------|
| I-178  |       | 514<br>(M+1) | I-182  |       | 512<br>(M+1)      |
| I-179  |       | 514<br>(M+1) | I-183  |       | 606<br>(M+N<br>a) |
| I-180  |       | 526<br>(M+1) | I-184  |       | 514<br>(M+1)      |
| I-181  |       | 570<br>(M+1) | I-185  |       | 514<br>(M+1)      |





[0210]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z |
|--------|-------|-----|--------|-------|-----|
| I-196  |       |     | I-201  |       |     |
| I-197  |       |     | I-202  |       |     |
| I-198  |       |     | I-203  |       |     |
| I-199  |       |     | I-204  |       |     |
| I-200  |       |     | I-205  |       |     |

[0211]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z |
|--------|-------|-----|--------|-------|-----|
| I-206  |       |     | I-211  |       |     |
| I-207  |       |     | I-212  |       |     |
| I-208  |       |     | I-213  |       |     |
| I-209  |       |     | I-214  |       |     |
| I-210  |       |     | I-215  |       |     |

[0212]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z |
|--------|-------|-----|--------|-------|-----|
| I-216  |       |     | I-221  |       |     |
| I-217  |       |     | I-222  |       |     |
| I-218  |       |     | I-223  |       |     |
| I-219  |       |     | I-224  |       |     |
| I-220  |       |     | I-225  |       |     |
|        |       |     | I-226  |       |     |

[0213]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                       | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                            |
|--------|-------|---------------------------|--------|-------|--------------------------------|
| I-227  |       | 526<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-233  |       | 464<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-228  |       | 583<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-234  |       | 423<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-229  |       | 512<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-235  |       | 619<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |
| I-230  |       | 555<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-236  |       | 577<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |
| I-231  |       | 569<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-237  |       | 568<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-232  |       | 470<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-238  |       | 603<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |

[0214]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                                     | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                                     |
|--------|-------|---|--------|-------|---|
| I-239  |       | 617<br>(M+N <sub>a</sub> ) <sup>+</sup> | I-244  |       | 582<br>(M+H) <sup>+</sup>               |
| I-240  |       | 605<br>(M+H) <sup>+</sup>               | I-245  |       | 582<br>(M+H) <sup>+</sup>               |
| I-241  |       | 605<br>(M+N <sub>a</sub> ) <sup>+</sup> | I-246  |       | 591<br>(M+N <sub>a</sub> ) <sup>+</sup> |
| I-242  |       | 591<br>(M+N <sub>a</sub> ) <sup>+</sup> | I-247  |       | 609<br>(M+H) <sup>+</sup>               |
| I-243  |       | 514<br>(M+H) <sup>+</sup>               | I-248  |       | 586<br>(M+H) <sup>+</sup>               |



[0216]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                       | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                       |
|--------|-------|---------------------------|--------|-------|---------------------------|
| I-261  |       | 542<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-266  |       | 608<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| I-262  |       | 542<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-267  |       | 564<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| I-263  |       | 528<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-268  |       | 563<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| I-264  |       | 607<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-269  |       | 556<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| I-265  |       | 582<br>(M+H) <sup>+</sup> | I-270  |       | 650<br>(M+H) <sup>+</sup> |



[0217]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                         |
|--------|-------|-----------------------------|
| I-271  |       | 573<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-272  |       | 594<br>(M+N a) <sup>+</sup> |
| I-273  |       | 556<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-274  |       | 627<br>(M+N a) <sup>+</sup> |
| I-275  |       | 623<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-276  |       | 582<br>(M+H) <sup>+</sup>   |

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                         |
|--------|-------|-----------------------------|
| I-277  |       | 584<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-278  |       | 584<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-279  |       | 605<br>(M+N a) <sup>+</sup> |
| I-280  |       | 565<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-281  |       | 583<br>(M+H) <sup>+</sup>   |
| I-282  |       | 554<br>(M+H) <sup>+</sup>   |

[0218]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                               |
|--------|-------|-----------------------------------|
| I-283  |       | 577<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup>    |
| I-284  |       | 595<br>(M+H) <sup>+</sup>         |
| I-285  |       | 554,<br>552<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| I-286  |       | 542<br>(M+H) <sup>+</sup>         |
| I-287  |       | 556<br>(M+H) <sup>+</sup>         |

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                            |
|--------|-------|--------------------------------|
| I-288  |       | 541<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-289  |       | 565<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-290  |       | 556<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-291  |       | 598<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-292  |       | 619<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |

[0219]

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                            | 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                            |
|--------|-------|--------------------------------|--------|-------|--------------------------------|
| I-293  |       | 606<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> | I-299  |       |                                |
| I-294  |       | 612<br>(M+H) <sup>+</sup>      | I-300  |       | 574<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-295  |       | 612<br>(M+H) <sup>+</sup>      | I-301  |       | 576<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-296  |       | 592<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> | I-302  |       | 605<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |
| I-297  |       | 634<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> | I-303  |       | 579<br>(M+H) <sup>+</sup>      |
| I-298  |       | 579<br>(M+H) <sup>+</sup>      | I-304  |       | 633<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |

| 化合物 ID | 化合物结构 | m/z                            |
|--------|-------|--------------------------------|
| I-305  |       | 633<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |
| I-306  |       | 575<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |
| I-307  |       | 593<br>(M+N<br>a) <sup>+</sup> |
| I-308  |       | 481<br>(M+H) <sup>+</sup>      |

[0221] 在某些实施例中,本发明提供选自上表1中所述者的任何化合物或其医药学上可接受的盐。

[0222] 4. 使用、调配和投药以及医药学上可接受的组合物

[0223] 根据另一实施例,本发明提供一种组合物,其包含本发明化合物或其医药学上可接受的盐、酯或酯盐,和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。本发明组合物中化合物的量为有效地以可测量程度抑制生物样本中或患者中的ACC的量。在某些实施例中,本发明组合物中化合物的量为有效地以可测量程度抑制生物样本中或患者中的ACC的量。在某些实施例中,本发明组合物经调配以供给予需要所述组合物的患者。在一些实施例中,本发明组合物经调配以供经口给予患者。

[0224] 如本文所用的术语“患者”意谓动物,优选为哺乳动物,并且最优选为人类。

[0225] 术语“医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂”是指不破坏与其一起调配的化合物的药理活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可用于本发明组合物中的医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;血清蛋白,例如人血清白蛋白;缓冲物质,例如磷酸盐;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水;盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白(protamine sulfate)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐;胶状二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤

维生素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物;聚乙二醇和羊毛脂。

[0226] “医药学上可接受的衍生物”意谓本发明化合物的任何无毒盐、酯、酯盐或其它衍生物,其在给予接受者时,能够直接或间接提供本发明化合物或其抑制活性代谢物或残余物。

[0227] 如本文所用的术语“其抑制活性代谢物或残余物”意谓其代谢物或残余物也为ACC抑制剂。

[0228] 本发明组合物可经口、不经肠、由吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入式储集器给予。如本文所用的术语“不经肠”包括皮下、静脉内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、病灶内和颅内注射或输注技术。组合物优选经口、腹膜内或静脉内给予。本发明组合物的无菌可注射形式可为水性或油性悬浮液。这些悬浮液可根据此项技术中已知的技术使用适合分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配。无菌可注射制剂也可于不经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂和溶剂有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。

[0229] 就此而言,可采用任何温和和不挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。例如油酸的脂肪酸和其甘油酯衍生物如同尤其呈聚氧乙烯化型式的医药学上可接受的天然油(例如橄榄油或蓖麻油)般适用于制备可注射剂。这些油溶液或悬浮液还可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如羧甲基纤维素或类似分散剂,其通常用于调配医药学上可接受的剂型,包括乳液和悬浮液。其它通常使用的表面活性剂(例如吐温(Tweens)、斯潘(Spans))和其它通常用于制造医药学上可接受的固体、液体或其它剂型的乳化剂或生物可用性增强剂也可用于达成调配目的。

[0230] 本发明的医药学上可接受的组合物可以任何口服可接受的剂型经口给予,所述剂型包括(但不限于)胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在供口服使用的片剂的情况下,通常使用的载剂包括乳糖和玉米淀粉。还通常添加润滑剂,例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式经口投药,适用的稀释剂包括乳糖和干燥玉米淀粉。当需要水性悬浮液以供口服使用时,将活性成分与乳化剂和悬浮剂组合。如果需要,那么还可添加某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0231] 或者,本发明的医药学上可接受的组合物可以供直肠投药的栓剂形式给予。这些栓剂可通过将药剂与适合的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在室温下为固体而在直肠温度下为液体并且因此将在直肠中熔融以释放药物。所述物质包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0232] 本发明的医药学上可接受的组合物也可局部给予,尤其当治疗目标包括通过局部施用而容易到达的区域或器官(包括眼、皮肤或下肠道的疾病)时。对于这些区域或器官中的每一者,易制备适合的局部调配物。

[0233] 对下肠道的局部施用可以直肠栓剂调配物(见上文)或以适合灌肠剂调配物实现。还可使用局部经皮贴片。

[0234] 对于局部施用,所提供的医药学上可接受的组合物可调配于含有悬浮或溶解于一种或多种载剂中的活性组分的适合软膏中。用于局部给予本发明化合物的载剂包括(但不限于)矿物油、液体矿脂、白矿脂、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。或者,所提供的医药学上可接受的组合物可调配于含有悬浮或溶解于一种或多种医药学上可接受

的载剂中的活性组分的适合洗剂或乳膏中。适合载剂包括(但不限于)矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨酸酯60、鲸蜡酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苧醇和水。

[0235] 对于眼部使用,所提供的医药学上可接受的组合物可在存在或不存在例如氯苧烷铵(benzylalkonium chloride)的防腐剂的情况下调配成于pH值经调整的等张无菌盐水中的微米尺寸化悬浮液,或优选调配成于pH值经调整的等张无菌盐水中的溶液。或者,对于眼部使用,医药学上可接受的组合物可调配于例如矿脂的软膏中。

[0236] 本发明的医药学上可接受的组合物也可通过鼻用气雾剂或吸入给予。所述组合物根据医药调配技术中熟知的技术来制备,并且可采用苧醇或其它适合防腐剂、用以增强生物可用性的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂而制备成于盐水中的溶液。

[0237] 本发明的医药学上可接受的组合物最优选经调配以供经口给予。所述调配物可与食物或不与食物一起给予。在一些实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物不与食物一起给予。在其它实施例中,本发明的医药学上可接受的组合物与食物一起给予。

[0238] 可与载剂物质组合产生呈单一剂型的组合物的本发明化合物的量将视所治疗的宿主、特定投药模式而变化。所提供的组合物优选应经调配以使得可向接受这些组合物的患者给予0.01-100毫克/公斤体重/日的剂量的抑制剂。

[0239] 还应了解,针对任何特定患者的特定剂量和治疗方案将视多种因素而定,包括所用特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、投药时间、排泄速率、药物组合和治疗医师的判断以及所治疗的特定疾病的严重性。组合物中本发明化合物的量还将视组合物中的特定化合物而定。

[0240] 化合物和医药学上可接受的组合物的用途

[0241] 乙酰基-CoA羧化酶(ACC)催化乙酰基-CoA的ATP依赖性羧化以形成丙二酰基-CoA。以两个半反应,也就是说生物素羧化酶(BC)反应和羧基转移酶(CT)反应进行的此反应为脂肪酸(FA)生物合成中的第一关键步骤并且为路径的速率限制反应。ACC催化反应的产物丙二酰基-CoA除了作为FA生物合成中的底物的作用以外,还在通过催化粒线体FA氧化中的第一关键步骤的酶-肉碱棕榈酰基转移酶I(CPT-I)的别位抑制而控制粒线体FA吸收方面起重要调控作用。因此,丙二酰基-CoA为对例如在运动期间动物的饮食变化和营养需求改变作出反应而控制FA产生和利用的关键代谢信号,并且因此在控制肝脏和骨骼肌中的碳水化合物与脂肪利用之间的转换方面起关键作用[哈伍德(Harwood),2005]。

[0242] 在哺乳动物中,ACC以两种组织特异性同功酶形式存在,也就是说存在于脂质生成组织(肝脏、脂肪)中的ACC1和存在于氧化组织(肝脏、心脏、骨骼肌)中的ACC2。ACC1和ACC2是由独立基因编码,展现不同细胞分布,并且除了将ACC2指向粒线体膜的ACC2的N端延长序列(extension)以外共有75%的总体氨基酸序列一致性。缺乏此靶向序列的ACC1定位到细胞质。在合成脂肪酸的能力有限的心脏和骨骼肌中,由ACC2形成的丙二酰基-CoA发挥调控FA氧化的功能。在肝脏中,在细胞质中通过ACC1的作用而形成的丙二酰基-CoA用于FA合成和伸长,促使三酸甘油酯形成和VLDL产生,而在粒线体表面上由ACC2形成的丙二酰基-CoA用以调控FA氧化[童(Tong)和哈伍德(Harwood),细胞生物化学杂志(J.Cellular Biochem.)99:1476,2006]。丙二酰基-CoA的此区域化产生合成接近性(synthesis proximity)[阿布-艾海格(Abu-Elheiga)等人,PNAS(USA)102:12011,2005]与丙二酰基-

CoA去羧酶的快速作用[陈 (Cheng) 等人, 药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 49:1517, 2006]的组合。

[0243] 对ACC1和ACC2的酶活性的同时抑制提供抑制脂质生成组织(例如肝脏和脂肪)中重新产生FA的能力,同时刺激氧化组织(例如肝脏和骨骼肌)中的FA氧化,并且因此提供以协同方式有利影响与肥胖症、糖尿病、胰岛素抗性和代谢综合症相关的许多心血管危险因素的可吸引力模式。

[0244] 多方证据强有力地支持以下概念:直接抑制作为重要治疗目标的ACC活性来治疗肥胖症、糖尿病、胰岛素抗性和代谢综合症。

[0245] 阿布-艾海格 (Abu-Elheiga) 等人[美国科学院院刊 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA) 100:10207-10212, 2003]说明ACC2基因剔除小鼠展现骨骼肌和心肌丙二酰基-CoA减少、肌肉FA氧化增加、肝脏脂肪减少、总体脂肪减少、骨骼肌解偶合蛋白3 (UCP3) 升高(其指示能量消耗增加)、体重下降、血浆游离FA减少、血糖减少和组织肝糖减少,并且免于患上饮食诱发的糖尿病和肥胖症。

[0246] 萨维奇 (Savage) 等人[临床研究杂志 (J. Clin. Invest.) 116:817, 2006]使用ACC1和ACC2反义寡核苷酸来说明分离的大鼠肝细胞中和喂食高脂肪膳食的大鼠中的FA氧化受到刺激、和肝脏三酸甘油酯降低、胰岛素敏感性改良、肝脏葡萄糖产生减少和高脂肪喂养大鼠中的UCP1mRNA增加。ACC1与ACC2表达均受抑制的情况与ACC1或ACC2表达单独受抑制的情况相比,这些效应较高。

[0247] 哈伍德 (Harwood) 等人[生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) 278:37099, 2003]说明同等抑制从大鼠、小鼠、猴和人类分离的ACC1和ACC2 ( $IC_{50}$  = 约60nM) 而不抑制丙酮酸羧化酶或丙酰基-CoA羧化酶的同功酶非选择性ACC抑制剂CP-640186减少Hep-G2细胞中的FA合成、三酸甘油酯合成和分泌而不影响胆固醇合成,并且减少apoB分泌而不影响apoA1分泌。CP-640186还刺激C2C12细胞中和大鼠肌肉薄片中的FA氧化,并且增加Hep-G2细胞中的CPT-I活性。在实验动物中,CP-640186急剧降低喂食状态与禁食状态下脂质生成组织与氧化组织中的丙二酰基-CoA浓度,减少肝脏和脂肪组织FA合成,并且增加全身FA氧化。在经CP-640186处理三周的蔗糖喂养大鼠中,CP-640186以时间和剂量依赖性方式减少肝脏、肌肉和脂肪三酸甘油酯,因选择性脂肪减少使体重下降而不减少瘦体质,降低瘦素 (leptin) 含量,减轻由高蔗糖膳食产生的高胰岛素血症而不改变血糖含量,并且改良胰岛素敏感性。

[0248] 萨哈 (Saha) 等人[糖尿病杂志 (Diabetes) 55:A288, 2006]说明由CP-640186在化合物投药30分钟内刺激胰岛素抗性大鼠肌肉组织中的胰岛素敏感性,并且富勒 (Furler) 等人[糖尿病杂志 (Diabetes) 55:A333, 2006]的研究使用双示踪剂分析显示用CP-640186急性(46分钟)处理大鼠刺激FA清除而不减少葡萄糖清除。

[0249] ACC为脂肪酸合成中的速率限制酶,并且其产物丙二酰基CoA充当脂肪酸氧化的重要调控剂。因此,ACC抑制剂减少重新脂质合成并且促进现有脂肪氧化。此对脂质代谢的双重作用提高ACC抑制剂相比其它机制将实质上更有效地减少过量脂肪的可能性。此外,ACC抑制剂因全身和组织特异性脂肪质量减少的结果将影响胰岛素敏感性、血浆和组织三酸甘油酯以及空腹血糖,而无需多药疗法 (poly-pharmacy)。

[0250] ACC抑制剂仅需到达周边区室中的肝脏和肌肉。避开CNS将解决与靶向CNS受体的晚期肥胖症计划相关的许多副作用。还预期ACC抑制剂具有优于现有代谢疾病药剂的安全

型态。举例而言,ACC抑制剂不太可能引起威胁生命的低血糖症,其在使用胰岛素模拟物、胰岛素促泌素和胰岛素降解抑制剂时常常可见。又,因为ACC抑制剂将减少全身脂肪质量,因此其将优于作为作用机制的一部分而增加全身脂肪质量的格列酮(glitazone)。

[0251] 引起显著减重并且改良其它代谢终点的周边作用剂充分符合US FDA对批准新肥胖症药剂的要求。然而,如果批准用于肥胖症在5-7年内继续面临挑战,那么ACC抑制剂可获准用于家族性联合型高脂质血症和非酒精性脂肪肝(NASH)。当前尚无上市ACC抑制剂,因此同功酶非选择性ACC抑制剂将代表用于治疗肥胖症和代谢综合症的第一类疗法。

[0252] 可在活体外或活体内分析在本发明中用作ACC抑制剂或治疗肥胖症或代谢综合症的化合物的活性。可使用肥胖症或代谢综合症的动物模型,例如啮齿动物或灵长类动物模型来进行本发明化合物的功效的活体内评估。可使用例如从表达ACC的组织分离的细胞系来进行基于细胞的分析。另外,可进行生物化学分析或基于机制的分析,例如使用经纯化蛋白质的转录分析、北方墨点法(Northern blot)、RT-PCR等。活体外分析包括测定细胞形态、蛋白质表达和/或细胞毒性、酶抑制活性和/或用本发明化合物处理细胞之后续功能性结果的分析。替代性活体外分析定量抑制剂结合于细胞内的蛋白质或核酸分子的能力。可通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记,分离抑制剂/靶分子复合物并且测定所结合的放射性标记的量来测量抑制剂结合。或者,可通过进行竞争实验来测定抑制剂结合,在所述实验中将新抑制剂与结合于已知放射性配体的经纯化蛋白质或核酸一起培育。分析在本发明中用作ACC抑制剂的化合物的详细条件阐述于下文的实例中。前述分析为例示性的并且不欲限制本发明的范畴。熟练从业者可了解到可对常规分析进行修改以开发获得相同结果的等效分析。

[0253] 如本文所用的术语“治疗”是指逆转、减轻、延迟如本文中所述的疾病或病症或其一种或多种症状的发作,或抑制其进程。在一些实施例中,可在已显现一种或多种症状之后施以治疗。在其它实施例中,可在无症状的情况下施以治疗。举例而言,可在症状发作之前(例如根据症状史和/或根据遗传或其它易感性因素)对易感个体施以治疗。也可在症状已消退之后继续治疗,例如以预防或延迟其复发。

[0254] 根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗以下疾病或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予:代谢病症或病状、癌症、细菌感染、真菌感染、寄生虫感染(例如疟疾)、自体免疫病症、神经退化病症或神经病症、精神分裂症、骨骼相关病症、肝病或心脏病症。

[0255] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗与ACC相关的疾病或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予(童(Tong)等人“乙酰基-辅酶A羧化酶:药物发现的关键代谢酶和有吸引力的标靶(Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery)”细胞和分子生命科学(Cell and Molecular Life Sciences)(2005)62,1784-1803)。

[0256] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗代谢病症、疾病或病状或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予。在一些实施例中,代谢病症为肥胖症;代谢综合症;糖尿病或糖尿病相关病症,包括1型糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病, IDDM)和2型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病, NIDDM);葡萄糖耐受性异常;胰岛素抗性;高血糖症;糖尿病并发症,包括(但不限于)动脉粥样硬化、冠状动脉性心脏病、中风、周边血管疾



病、肾病变、高血压、神经病变和肾病变；肥胖症合并症，包括（但不限于）代谢综合症、血脂异常、高血压、胰岛素抗性、糖尿病（包括1型和2型糖尿病）、冠状动脉疾病和心脏衰竭。在一些实施例中，代谢病症、疾病或病状为非酒精性脂肪肝疾病或肝脏胰岛素抗性。

[0257] 在一些实施例中，本发明提供一种治疗本文所述的代谢病症、疾病或病状的方法，其包含给予本发明化合物连同一种或多种医药剂。可与本发明化合物组合使用的适合医药剂包括抗肥胖剂（包括食欲抑制剂）、抗糖尿病剂、抗高血糖剂、脂质降低剂和抗高血压剂。

[0258] 可与本发明化合物联合使用的适合脂质降低剂包括（但不限于）胆汁酸螯合剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、HMG-CoA合成酶抑制剂、胆固醇吸收抑制剂、酰基辅酶A-胆固醇酰基转移酶（ACAT）抑制剂、CETP抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、PPAR- $\alpha$ 激动剂、FXR受体调节剂、LXR受体调节剂、脂蛋白合成抑制剂、肾素-血管收缩素系统抑制剂、PPAR- $\delta$ 部分激动剂、胆汁酸再吸收抑制剂、PPAR- $\gamma$ 激动剂、三酸甘油酯合成抑制剂、微粒体三酸甘油酯传递抑制剂、转录调节剂、角鲨烯环氧酶抑制剂、低密度脂蛋白受体诱导剂、血小板凝集抑制剂、5-L0或FLAP抑制剂、烟酸和烟酸结合型铬。

[0259] 可与本发明化合物联合使用的适合抗高血压剂包括（但不限于）利尿剂、 $\beta$ -肾上腺素激导性阻断剂、钙通道阻断剂、血管收缩素转化酶（ACE）抑制剂、中性肽链内切酶抑制剂、内皮素拮抗剂（endothelin antagonist）、血管舒张剂、血管收缩素II受体拮抗剂、 $\alpha/\beta$ 肾上腺素激导性阻断剂、 $\alpha_1$ 阻断剂、 $\alpha_2$ 激动剂、醛固酮抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、肾素抑制剂和血管生成素2结合剂（angiopoietin 2binding agent）。

[0260] 可与本发明化合物联合使用的适合抗糖尿病剂包括（但不限于）其它乙酰基-CoA羧化酶（ACC）抑制剂、DGAT-1抑制剂、AZD7687、LCQ908、DGAT-2抑制剂、单酰基甘油O-酰基转移酶抑制剂、PDE-10抑制剂、AMPK活化剂、磺酰脲（例如乙酰苯磺酰环己脲（acetohexamide）、氯磺丙脲（chlorpropamide）、特泌胰（diabinese）、格列本脲（glibenclamide）、吡磺环己脲（glipizide）、优降糖（glyburide）、格列美脲（blimipiride）、甲磺吡脲（gliclazide）、格列戊脲（glipentide）、格列喹酮（gliquidone）、格列索脲（glisolamide）、妥拉磺脲（tolazamide）和甲苯磺丁脲（tolbutamide））、美格替耐（meglitinide）、 $\alpha$ -淀粉酶抑制剂（例如淀粉酶抑肽（tendamistat）、萃他丁（treastatin）、AL-3688）、 $\alpha$ -葡糖苷水解酶抑制剂（例如阿卡波糖（acarbose））、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂（例如脂解素（adiposine）、卡格列波糖（camiglibose）、乙格列酯（emigliatate）、米格列醇（miglitol）、伏格列波糖（voglibose）、帕地霉素-Q（pradimicin-Q）、萨保菌素（sarbostatin））、PPAR- $\gamma$ 激动剂（例如巴格列酮（balaglitazone）、环格列酮（cigliatzone）、达格列酮（darglitazone）、恩格列酮（englitazone）、伊沙列酮（isaglitazone）、吡格列酮（pioglitazone）、罗格列酮（rosiglitazone）、曲格列酮（troglitazone））、PPAR- $\alpha/\gamma$ 激动剂（例如CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767、SB-219994）、双胍（例如二甲双胍（metformin）、丁双胍（buformin））、GLP-1调节剂（肠促胰岛素类似物-3（exendin-3）、肠促胰岛素类似物-4）、利拉鲁肽（liraglutide）、阿必鲁肽（albiglutide）、艾塞那肽（exenatide, Byetta）、他司鲁肽（tasoglutide）、利西拉来（lixisenatide）、度拉鲁肽（dulaglutide）、司美鲁肽（semaglutide）、N,N-9924、TTP-054、PTP-1B抑制剂（曲度奎明（trodusquemine）、西替欧醛提取物（hyrtiosal extract））、SIRT-1抑制剂（例如白藜芦醇（resveratrol）、GSK2245840、

GSK184072)、DPP-IV抑制剂(例如西他列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、阿格列汀(alogliptin)、度格列汀(dutogliptin)、利拉利汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin))、胰岛素促泌素、脂肪酸氧化抑制剂、A2拮抗剂、JNK抑制剂、葡糖激酶活化剂(例如TTP-399、TTP-355、TTP-547、AZD1656、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658、GKM-001)、胰岛素、胰岛素模拟物、肝糖磷酸化酶抑制剂(例如GSK1362885)、VPAC2受体激动剂、SGLT2抑制剂(达格列净(dapagliflozin)、坎格列净(canagliflozin)、BI-10733、托格列净(tofogliflozin)、ASP-1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211)、升糖素受体调节剂、GPR119调节剂(例如MBX-2982、GSK1292263、APD597、PSN821)、FGF21衍生物、TGR5(GPBAR1)受体激动剂(例如INT777)、GPR40激动剂(例如TAK-875)、GPR120激动剂、烟酸受体(HM74A)活化剂、SGLT1抑制剂(例如GSK1614235)、肉碱棕榈酰基转移酶抑制剂、果糖1,6-二磷酸酶抑制剂、醛糖还原酶抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、TORC2抑制剂、CCR2抑制剂、CCR5抑制剂、PKC(例如PKC- $\alpha$ 、PKC- $\beta$ 、PKC- $\gamma$ )抑制剂、脂肪酸合成酶抑制剂、丝氨酸棕榈酰基转移酶抑制剂、GPR81调节剂、GPR39调节剂、GPR43调节剂、GPR41调节剂、GPR105调节剂、Kv1.3抑制剂、视黄醇结合蛋白4抑制剂、糖皮质激素受体调节剂、生长抑素受体(somatostatin receptor)(例如SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR5)抑制剂、PDHK2抑制剂、PDHK4抑制剂、MAP4K4抑制剂、IL1- $\beta$ 调节剂和RXR- $\alpha$ 调节剂。

[0261] 适合抗肥胖剂包括(但不限于)11- $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1抑制剂、硬脂酰基-CoA去饱和酶(SCD-1)抑制剂、MCR-4激动剂、CCK-A激动剂、单胺再吸收抑制剂(例如西布曲明(sibutramine))、拟交感神经剂、 $\beta$ -3-肾上腺素激导性受体激动剂、多巴胺受体激动剂(例如溴麦角环肽(bromocriptine))、黑素细胞刺激激素和其类似物、5-HT<sub>2c</sub>激动剂(例如罗卡西林/Belviq)、黑色素浓集激素拮抗剂、瘦素、瘦素类似物、瘦素激动剂、甘丙胺素拮抗剂(galanin antagonist)、脂肪酶抑制剂(例如四氢利普司他汀(tetrahydrolipstatin)/罗氏鲜)、减食欲剂(例如铃蟾素激动剂(bombesin agonist))、NPY拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit))、PYY<sub>3-36</sub>(和其类似物)、BRS3调节剂、类鸦片受体混合拮抗剂、拟甲状腺素剂(thyromimetic agent)、脱氢表雄甾酮(dehydroepiandrosterone)、糖皮质激素激动剂或拮抗剂、食欲激素受体拮抗剂(orexin antagonist)、GLP-1激动剂、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor)(例如阿索开(Axokine))、人类刺鼠相关蛋白(AGRP)抑制剂、H3拮抗剂或反向激动剂、神经介素U激动剂(neuromedin U agonist)、MTP/ApoB抑制剂(例如肠道选择性MTP抑制剂,例如地洛他派(dirlotapide)、JTT130、乌司他派(Usistapide)、SLX4090)、MetAp2抑制剂(例如ZGN-433)、对升糖素、GIP和GLP1受体中的两者或两者以上具有混合调节活性的药剂(例如MAR-701、ZP2929)、去甲肾上腺素再吸收抑制剂、类鸦片拮抗剂(例如纳曲酮(naltrexone))、CB1受体拮抗剂或反向激动剂、胃内激素(ghrelin)激动剂或拮抗剂、调酸素(oxyntomodulin)和其类似物、单胺吸收抑制剂(例如特索芬辛(tesofensine))、和组合药剂(例如安非他酮(bupropion)+唑尼沙胺(zonisamide)(Empatic)、普兰林肽(pramlintide)+美曲普汀(metreleptin)、丁胺苯丙酮(bupropion)+纳曲酮(Contrave)、苯丁胺+托吡酯(Qsymia))。

[0262] 在一些实施例中,与本发明化合物组合使用的抗肥胖剂选自肠道选择性MTP抑制剂(例如地洛他派、米瑞他匹(mitratapide)、英普他派(implitapide)、R56918)、CCK-A激动剂、5-HT<sub>2c</sub>激动剂(例如罗卡西林/Belviq)、MCR4激动剂、脂肪酶抑制剂(例如新利司他

(Cetilistat))、PYY<sub>3-36</sub> (包括其类似物和聚乙二醇化类似物)、类鸦片拮抗剂 (例如纳曲酮)、油酰雌酮 (oleoyl estrone)、奥尼匹肽 (obinipitide)、普兰林肽、特索芬辛、瘦素、溴麦角环肽、罗氏鲜、AOD-9604 和西布曲明。

[0263] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗LKB1或Kras相关疾病或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予。在一些实施例中,LKB1或Kras相关疾病选自肝细胞癌、LKB1突变体癌、LKB1杂合性缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 所致的癌症、Kras突变体癌、珀茨-杰格斯综合症 (Peutz-Jeghers syndrome, PJS)、考登氏病 (Cowden's disease, CD) 和结节性硬化 (TS) (马科夫斯基 (Makowski) 等人“LKB1在肺癌发展中的作用 (Role of LKB1 in Lung Cancer Development)”英国癌症杂志 (British Journal of Cancer) (2008) 99, 683-688)。在一些实施例中,LKB1或Kras相关疾病为Kras阳性/LKB1缺乏性肺肿瘤。

[0264] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗癌症或减轻其严重性或抑制癌细胞生长或诱导癌细胞凋亡的任何量和任何投药途径来给予 (王 (Wang) 等人“乙酰基-CoA羧化酶- $\alpha$ 抑制剂TOFA诱导人类癌症细胞凋亡 (Acetyl-CoA Carboxylase- $\alpha$  Inhibitor TOFA Induces Human Cancer Cell Apoptosis)”生物化学生物物理研究通讯 (Biochem Biophys Res Commun.) (2009) 385 (3), 302-306; 查吉士 (Chajes) 等人“乙酰基-CoA羧化酶 $\alpha$ 为乳腺癌细胞存活所必需的 (Acetyl-CoA Carboxylase  $\alpha$  Is Essential to Breast Cancer Cell Survival)”癌症研究 (Cancer Res.) (2006) 66, 5287-5294; 贝克斯 (Beckers) 等人“化学抑制乙酰基-CoA羧化酶诱导癌细胞的生长阻滞和细胞毒性选择性 (Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells)”癌症研究 (Cancer Res.) (2007) 8180-8187; 布鲁塞曼斯 (Brusselmans) 等人“RNA干扰介导的乙酰基-CoA羧化酶- $\alpha$ 基因沉默诱导前列腺癌细胞的生长抑制和细胞凋亡 (RNA Interference-Mediated Silencing of the Acetyl-CoA-Carboxylase- $\alpha$  Gene Induces Growth Inhibition and Apoptosis of Prostate Cancer Cells)”癌症研究 (Cancer Res.) (2005) 65, 6719-6725; 布鲁涅 (Brunet) 等人“BRCA1和乙酰基-CoA羧化酶: 乳腺癌的代谢综合症 (BRCA1 and Acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrom of breast cancer)”分子致癌 (Molecular Carcinogenesis) (2008) 47, 157-163; 凯恩斯 (Cairns) 等人“癌细胞代谢的调节 (Regulation of Cancer Cell Metabolism)” (2011) 11, 85-95; 基亚拉东纳 (Chiaradonna) 等人“从癌症代谢到新生物标记和药物靶 (From Cancer Metabolism to New Biomarkers and Drug Targets)”生物技术进展 (Biotechnology Advances) (2012) 30, 30-51)。

[0265] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗黑素瘤或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予。在一些实施例中,黑素瘤为具有活化的MAPK路径的黑素瘤 (Petti等人“AMPK activators inhibit the proliferation of human melanomas bearing the activated MAPK pathway”Melanoma Research (2012) 22, 341-350)。

[0266] 本发明化合物可特别用于三重阴性乳腺癌,这是因为肿瘤抑制蛋白BRCA1结合并稳定非活性形式的ACC,由此上调重新脂质合成,从而导致癌细胞增殖。布鲁涅 (Brunet) 等人

“BRCA1和乙酰基-CoA羧化酶:乳癌的代谢综合症(BRCA1 and Acetyl-CoA carboxylase: the metabolic syndrom of breast cancer)”分子致癌(Mol.Carcinog.) (2008) 47 (2), 157-163。

[0267] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗脂肉瘤或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予。已显示脂肉瘤依赖于重新长链脂肪酸合成供生长,并且由索拉苯A (soraphen A) 抑制ACC会抑制脂质生成以及肿瘤细胞生长(奥尔森(Olsen)等人“脂肪酸合成为人类脂肪肉瘤中的治疗标靶(Fatty acid synthesis is a therapeutic target in human liposarcoma)”国际肿瘤学杂志(International J.of Oncology) (2010) 36,1309-1314)。

[0268] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗肝病或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予。在一些实施例中,肝病选自C型肝炎、肝细胞癌、家族性联合型高脂质血症和非酒精性脂肪肝(NASH)、肝癌、胆管癌、血管肉瘤(angiosarcoma/hemangiosarcoma)和进行性家族性肝内胆汁郁积。

[0269] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗细菌感染或减轻其严重性或抑制细菌生长的任何量和任何投药途径来给予。

[0270] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗真菌感染或减轻其严重性或抑制真菌细胞生长的任何量和任何投药途径来给予(沈(Shen)等人“由索拉苯A,一种大分子聚酮天然产物对真核乙酰基-辅酶A羧化酶的有力抑制机制(A Mechanism for the Potent Inhibition of Eukaryotic Acetyl-Coenzyme A Carboxylase by Soraphen A,a Macrocyclic Polyketide Natural Product)”分子细胞学(Molecular Cell) (2004) 16,881-891)。

[0271] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗细菌感染或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予(童(Tong),L.等人细胞生物化学杂志(J.Cell.Biochem.) (2006) 99,1476-1488)。

[0272] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗病毒感染或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予(芒格(Munger)等人自然生物技术(Nat.Biotechnol.) (2008) 26,1179-1186)。在一些实施例中,病毒感染为C型肝炎。

[0273] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗神经疾病或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予(汉德尔森(Henderson)等人神经治疗学(Neurotherapeutics) (2008) 5,470-480;科斯坦蒂尼(Costantini)等人神经科学杂志(Neurosci.) (2008) 9增刊2:S16;巴哈那诺(Baranano)等人神经病学的现代治疗观点(Curr.Treat.Opin.Neurol.) (2008) 10,410-419)。

[0274] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗寄生虫感染或减轻其严重性或抑制寄生虫生长的任何量和任何投药途径来给予(例如疟疾和弓形虫病:刚尼奇(Gornicki)等人“顶复体脂肪酸生物合成作为顶覆虫寄生虫的医学干预的标靶(Apicoplast fatty acid biosynthesis as a target for medical intervention in apicomplexan parasites)”国际寄生虫学杂志(International Journal of Parasitology) (2003) 33,885-896;茱莎(Zuther)等人“由标靶乙酰基-CoA羧化酶的芳氧基苯氧基丙酸盐除草剂抑制鼠弓形体的生长(Growth of Toxoplasma gondii is inhibited

by aryloxyphenoxypropionate herbicides targeting acetyl-CoA carboxylase)”PNAS (1999) 96 (23) 13387-13392)。

[0275] 在一些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可使用有效治疗心脏病症或减轻其严重性的任何量和任何投药途径来给予。在一些实施例中,心脏病症为心脏肥大。在一些实施例中,通过经由抑制ACC使脂肪酸氧化增加而产生的心脏保护机制来治疗心脏病症或减轻其严重性(考尔威茨(Kolwicz)等人“乙酰基CoA羧化酶2(ACC2)的心脏特异性缺失在压力超负荷性心肌肥厚期间阻止代谢重构(Cardiac-specific deletion of acetyl CoA carboxylase 2(ACC2) prevents metabolic remodeling during pressure-overload hypertrophy)”循环研究(Circ.Res.) (2012);DOI:10.1161/CIRCRESAHA.112.268128)。

[0276] 在某些实施例中,根据本发明的方法,化合物和组合物可用作除草剂。在一些实施例中,本发明提供一种用以抑制植物生长或存活的方法,其包含用本发明化合物处理植物。在本发明的一些实施例中,本发明化合物可用于通过抑制ACC而抑制植物生长或存活。在一些实施例中,本发明的方法包含使用本发明化合物来抑制植物中的脂肪酸产生或增加植物中的脂肪酸氧化。

[0277] 所需的确切量将随个体的不同而变化,此视个体的物种、年龄和一般状况、感染的严重性、特定药剂、其投药模式和其类似因素而定。本发明化合物优选以剂量单位形式调配以使投药简易和剂量均匀。如本文所用的表述“剂量单位形式”是指适于待治疗患者的药剂的物理个别单位。然而,应了解,本发明的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理医学判断的范畴内决定。用于任何特定患者或有机体的特定有效剂量将视多种因素而定,包括所治疗的病症和病症的严重性;所用特定化合物的活性;所用特定组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的投药时间、投药途径和排泄速率;治疗持续时间;与所用特定化合物组合或同时使用的药物;和医学技术中熟知的类似因素。如本文所用的术语“患者”意谓动物,优选为哺乳动物,并且最优选为人类。

[0278] 视所治疗感染的严重性而定,本发明的医药学上可接受的组合物可经口、经直肠、不经肠、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如由散剂、软膏或滴剂)、经颊、作为口服或鼻用喷雾或其类似方式给予人类和其它动物。在某些实施例中,本发明化合物可以每日每公斤个体体重约0.01毫克到约50毫克并且优选每公斤个体体重约1毫克到约25毫克的剂量,每日一或多次经口或不经肠给予,以获得所要治疗效果。

[0279] 供经口给予的液体剂型包括(但不限于)医药学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除活性化合物以外,液体剂型也可含有此项技术中通常使用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(详言的,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,和其混合物。除惰性稀释剂以外,口服组合物也可包括佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0280] 可根据已知技术使用适合分散剂或湿润剂和悬浮剂来调配可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性悬浮液。无菌可注射制剂也可用于不经肠可接受的无毒稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如于1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受媒剂和溶剂有水、林格氏溶液、U.S.P.和等张氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油常规用作溶剂或悬

浮介质。就此而言,可采用任何温和不挥发性油,包括合成单酸甘油酯或二酸甘油酯。另外,例如油酸的脂肪酸用于制备可注射剂。

[0281] 可对可注射调配物进行灭菌,例如,通过经细菌截留过滤器过滤,或通过并入呈无菌固体组合物形式的灭菌剂,其可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0282] 为延长本发明化合物的作用,常常需要减缓从皮下或肌肉内注射液中吸收化合物。此可通过使用具有不良水溶性的结晶或非晶形物质的液体悬浮液来达成。化合物的吸收速率则视其溶解速率而定,溶解速率继而可视晶体大小和结晶形式而定。或者,通过将化合物溶解或悬浮于油媒剂中来延迟不经肠给予的化合物形式的吸收。通过形成化合物于可生物降解的聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯)中的微囊基质来制得可注射积存形式。视化合物与聚合物的比率和所用特定聚合物的性质而定,可控制化合物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将化合物覆埋于与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备积存可注射调配物。

[0283] 供经直肠或经阴道给予的组合物优选为栓剂,其可通过将本发明化合物与在周围温度下为固体而在体温下为液体并且因此在直肠或阴道腔中熔融并释放活性化合物的适合非刺激性赋形剂或载剂(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡)混合来制备。

[0284] 供经口给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒。在所述固体剂型中,活性化合物与至少一种医药学上可接受的惰性赋形剂或载剂混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或a) 填充剂或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b) 粘合剂,例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,例如甘油;d) 崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 阻溶剂,例如石蜡;f) 吸收促进剂,例如季铵化合物;g) 湿润剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸收剂,例如高岭土和膨润土;和i) 润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固态聚乙二醇、月桂基硫酸钠,和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的状况下,剂型也可包含缓冲剂。

[0285] 类似类型的固体组合物也可用作使用例如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中的填充剂。可使用包衣和外壳,例如肠溶包衣和医药调配技术中熟知的其它包衣来制备片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型。所述固体剂型可任选含有乳白剂,并且也可具有在肠道的特定部分任选以延迟方式仅释放或优先释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。类似类型的固体组合物也可用作使用例如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软质和硬质填充明胶胶囊中的填充剂。

[0286] 活性化合物也可与一种或多种如上所述的赋形剂一起呈微囊封形式。可使用包衣和外壳,例如肠溶包衣、控制释放包衣和医药调配技术中熟知的其它包衣来制备片剂、糖衣药丸、胶囊、丸剂和颗粒的固体剂型。在所述固体剂型中,活性化合物可与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。在通常实践中,所述剂型也可包含除惰性稀释剂以外的其它物质,例如制锭润滑剂和其它制锭助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的状况下,剂型也可包含缓冲剂。所述剂型可任选含有乳白剂,并且还可具有在肠道的特定部分任选以延迟方式仅释放或优先释放活性成分的组成。可使用的包埋组合物的实例包括聚物质和蜡。

[0287] 供局部或经皮给予本发明化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、散剂、溶液、喷雾、吸入剂或贴片。在无菌条件下,将活性组分与医药学上可接受的载剂和任何所需防腐剂或缓冲剂按要求混合。眼用调配物、滴耳剂和滴眼剂也涵盖于本发明的范畴内。另外,本发明涵盖经皮贴片的使用,所述经皮贴片具有向身体以控制方式传递化合物的额外优点。所述剂型可通过将化合物溶解或分散于适当介质来制备。还可使用吸收增强剂来增加化合物的透皮量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0288] 根据一个实施例,本发明涉及一种抑制生物样本中的ACC的方法,其包含使所述生物样本与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0289] 在某些实施例中,本发明涉及一种调节生物样本中的脂肪酸含量的方法,其包含使所述生物样本与本发明化合物或包含所述化合物的组合物接触的步骤。

[0290] 如本文所用的术语“生物样本”包括(但不限于)细胞培养物或其提取物;从哺乳动物获得的活检材料或其提取物;和血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。

[0291] 抑制生物样本中的酶适用于达成所属领域的技术人员已知的多种目的。所述目的的实例包括(但不限于)生物分析、基因表达研究和生物标靶鉴别。

[0292] 本发明的另一实施例涉及一种抑制患者的ACC的方法,其包含给予所述患者本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。

[0293] 根据另一实施例,本发明涉及一种在患者中抑制脂肪酸产生、刺激脂肪酸氧化或达成所述两者的方法,其包含给予所述患者本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。根据某些实施例,本发明涉及一种在患者中抑制脂肪酸产生、刺激脂肪酸氧化或达成所述两者,从而减少肥胖或减轻代谢综合症症状的方法,其包含给予所述患者本发明化合物或包含所述化合物的组合物的步骤。在其它实施例中,本发明提供一种治疗有需要的患者的由ACC介导的病症的方法,其包含给予所述患者本发明化合物或其医药学上可接受的组合物的步骤。所述病症在本文中详细描述。

[0294] 在一些实施例中,本发明的化合物和组合物可用于治疗肥胖症或另一代谢病症的方法中。在某些实施例中,本发明的化合物和组合物可用于治疗哺乳动物的肥胖症或另一代谢病症。在某些实施例中,哺乳动物为人类患者。在某些实施例中,本发明的化合物和组合物可用于治疗人类患者的肥胖症或另一代谢病症。

[0295] 在一些实施例中,本发明提供一种治疗肥胖症或另一代谢病症的方法,其包含将本发明的化合物或组合物给予患有肥胖症或另一代谢病症的患者。在某些实施例中,治疗肥胖症或另一代谢病症的方法包含将本发明的化合物和组合物给予哺乳动物。在某些实施例中,哺乳动物为人类。在一些实施例中,代谢病症为血脂异常或高脂质血症。在一些实施例中,肥胖症为普拉德-威利综合症(Prader-Willi syndrome)、巴德-毕德氏综合症(Bardet-Biedl syndrome)、科恩综合症(Cohen syndrome)或MOMO综合症的症状。在一些实施例中,肥胖症为给予另一药物的副作用,所述药物包括(但不限于)胰岛素、磺酰脲、噻唑烷二酮、抗精神病剂、抗抑郁剂、类固醇、抗惊厥剂(包括苯妥英(phenytoin)和丙戊酸盐(valproate))、苯噻啶(pizotifen)或激素避孕剂。

[0296] 在某些实施例中,本发明提供一种治疗癌症或另一增生性病症的方法,其包含将

本发明的化合物或组合物给予患有癌症或另一增生性病症的患者。在某些实施例中，治疗癌症或另一增生性病症的方法包含将本发明的化合物和组合物给予哺乳动物。在某些实施例中，哺乳动物为人类。

[0297] 如本文所用的术语“抑制癌症”和“抑制癌细胞增殖”是指通过细胞毒性、养分耗尽或诱导细胞凋亡而个别地或与其它癌细胞一起抑制癌细胞生长、分裂、成熟或存活，和/或促使癌细胞死亡。

[0298] 所含癌性细胞的增殖受本文所述的化合物和组合物抑制并且本文所述的方法所适用的组织的实例包括(但不限于)乳房、前列腺、脑、血液、骨髓、肝、胰脏、皮肤、肾、结肠、卵巢、肺、睾丸、阴茎、甲状腺、副甲状腺、垂体、胸腺、视网膜、葡萄膜、结膜、脾、头、颈、气管、胆囊、直肠、唾液腺、肾上腺、喉、食道、淋巴结、汗腺、皮脂腺、肌肉、心脏和胃。

[0299] 在一些实施例中，由本发明的化合物或组合物治疗的癌症为黑素瘤、脂肪瘤、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、白血病、肾癌、食道癌、脑癌、淋巴瘤或结肠癌。在某些实施例中，癌症为原发性积液淋巴瘤(PEL)。在某些优选实施例中，由本发明的化合物或组合物治疗的癌症为具有活化的MAPK路径的癌症。在一些实施例中，具有活化的MAPK路径的癌症为黑素瘤。在某些优选实施例中，由本发明的化合物或组合物治疗的癌症为与BRCA1突变相关的癌症。在一尤其优选实施例中，由本发明的化合物或组合物治疗的癌症为三重阴性乳腺癌。

[0300] 在某些实施例中，可由本发明化合物治疗的疾病为神经病症。在一些实施例中，神经病症为阿兹海默氏病(Alzheimer's Disease)、帕金森氏病(Parkinson's Disease)、癫痫症、局部缺血、年龄相关的记忆障碍、轻度认知障碍、弗里德赖希氏共济失调(Friedreich's Ataxia)、GLUT1缺乏癫痫症、矮妖症(Leprechaunism)、拉布森-门登豪尔综合症(Rabson-Mendenhall Syndrome)、冠状动脉绕道移植痴呆症(Coronary Arterial Bypass Graft dementia)、麻醉诱发的记忆损失、肌萎缩性侧索硬化、神经胶质瘤或亨廷顿氏病(Huntington's Disease)。

[0301] 在某些实施例中，可由本发明化合物治疗的疾病为感染性疾病。在一些实施例中，感染性疾病为病毒感染。在一些实施例中，病毒感染为细胞巨大病毒感染或流感病毒感染。在一些实施例中，感染性疾病为真菌感染。在一些实施例中，感染性疾病为细菌感染。

[0302] 在一些实施例中，本发明化合物可用于治疗。

[0303] 视所治疗的特定病状或疾病而定，治疗彼病状通常所给予的其它治疗剂可与本发明的化合物和组合物组合给予。如本文所用的治疗特定疾病或病状通常所给予的其它治疗剂称作“适于所治疗的疾病或病状”。

[0304] 在某些实施例中，所提供的化合物或其组合物与另一ACC抑制剂或抗肥胖剂组合给予。在一些实施例中，所提供的化合物或其组合物与一种或多种其它治疗剂组合给予。所述治疗剂包括(但不限于)例如罗氏鲜(Xenical)、CNS刺激剂、Qsymia或Belviq的药剂。

[0305] 在某些实施例中，将所提供的化合物或其组合物与另一抗癌剂、细胞毒素或化学治疗剂组合给予有需要的患者。

[0306] 在某些实施例中，与本发明的化合物或组合物组合使用的抗癌剂或化学治疗剂包括(但不限于)二甲双胍、苯乙双胍(phenformin)、丁双胍、伊马替尼(imatinib)、尼罗替尼(nilotinib)、吉非替尼(gefitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、卡非佐米(carfilzomib)、沙林泊胺A(salinosporamide A)、视黄酸(retinoic acid)、顺铂(cisplatin)、卡铂



(carboplatin)、奥赛力铂(oxaliplatin)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、异环磷酰胺(ifosfamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氟尿嘧啶(flourouracil)、吉西他滨(gemcitabine)、甲胺喋呤(methotrexate)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、他氟泊苷(tafluposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)、伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、放线菌素(actinomycin)、小红莓(doxorubicin)、道诺霉素(daunorubicin)、戊柔比星(valrubicin)、艾达霉素(idarubicin)、表柔比星(epirubicin)、普卡霉素(plicamycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、美法仑(melphalan)、白消安(busulfan)、卡培他滨(capecitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、埃博霉素(epothilone)、13-顺式视黄酸、2-CdA、2-氯脱氧腺苷、5-阿扎胞苷(5-Azacitidine)、5-氟尿嘧啶、5-FU、6-巯基嘌呤、6-MP、6-TG、6-硫鸟嘌呤、凯素(Abraxane)、Accutane®、放线菌素-D、Adriamycin®、Adrucil®、Afinitor®、Agrylin®、Ala-Cort®、阿地白介素(Aldesleukin)、阿仑单抗(Alemtuzumab)、ALIMTA、阿利维甲酸(Alitretinoin)、Alkaban-AQ®、Alkeran®、全反式视黄酸(All-transretinoic Acid)、 $\alpha$ 干扰素、六甲蜜胺(Altretamine)、胺甲喋呤(Amethopterin)、胺磷汀(Amifostine)、胺鲁米特(Aminoglutethimide)、阿那格雷(Anagrelide)、Anandron®、阿那曲唑(Anastrozole)、阿拉伯糖胞嘧啶(Arabinosylcytosine)、Ara-C、Aranesp®、Aredia®、Arimidex®、Aromasin®、Arranon®、三氧化二砷、Arzerra™、天冬酰胺酶(Asparaginase)、ATRA、Avastin®、阿扎胞苷、BCG、BCNU、苯达莫司汀(Bendamustine)、贝伐单抗(Bevacizumab)、贝沙罗汀(Bexarotene)、BEXXAR®、比卡鲁胺(Bicalutamide)、BiCNU、Blenoxane®、博莱霉素(Bleomycin)、硼替佐米(Bortezomib)、白消安、Busulfex®、C225、甲酰四氢叶酸钙(Calcium Leucovorin)、Campath®、Camptosar®、喜树碱-11(Camptothecin-11)、卡培他滨、Carac™、卡铂、卡莫司汀(Carmustine)、卡莫司汀粉片(Carmustine Wafer)、Casodex®、CC-5013、CCI-779、CCNU、CDDP、CeeNU、Cerubidine®、西妥昔单抗(Cetuximab)、苯丁酸氮芥、嗜橙菌因子(Citrovorum Factor)、克拉屈滨(Cladribine)、皮质酮(Cortisone)、Cosmegen®、CPT-11、Cytadren®、Cytosar-U®、Cytosan®、达卡巴嗪(Dacarbazine)、达珂(Dacogen)、放线菌素D(Dactinomycin)、达贝泊汀 $\alpha$ (Darbepoetin Alfa)、达沙替尼(Dasatinib)、柔红霉素(Daunomycin)、盐酸道诺霉素(Daunorubicin Hydrochloride)、道诺霉素脂质体(Daunorubicin Liposomal)、DaunoXome®、德善灭沙松(Decadron)、地西他滨(Decitabine)、Delta-Cortef®、Deltasone®、地尼白介素(Denileukin Diftitox)、DepoCyt™、地塞米松(Dexamethasone)、醋酸地塞米松(Dexamethasone Acetate)、地塞米松磷酸钠(Dexamethasone Sodium Phosphate)、得舒喘(Dexasone)、右雷佐生(Dexrazoxane)、DHAD、DIC、迪德克(Diodex)、多烯紫杉醇、Doxil®、小红莓、小红莓脂质体(Doxorubicin Liposomal)、Droxia™、DTIC、DTIC-Dome®、Duralone®、Efudex®、

Eligard™、Ellence™、Eloxatin™、Elspar®、Emcyt®、表柔比星、依泊汀α (Epoetin Alfa)、爱比妥昔 (Erbix)、埃罗替尼 (Erlotinib)、欧文氏菌L-天冬酰胺酶 (Erwinia Lasparaginase)、雌莫司汀 (Estramustine)、胺磷汀 (Ethyol)、Etopophos®、依托泊苷、磷酸依托泊苷 (Etoposide Phosphate)、Eulexin®、依维莫司 (Everolimus)、Evista®、依西美坦 (Exemestane)、Fareston®、Faslodex®、Femara®、非格司亭 (Filgrastim)、氟尿苷 (Floxuridine)、Fludara®、氟达拉滨 (Fludarabine)、Fluoroplex®、氟尿嘧啶、氟尿嘧啶 (乳膏)、氟羟甲睾酮 (Fluoxymesterone)、氟他胺 (Flutamide)、亚叶酸 (Folinic Acid)、FUDR®、氟维司群 (Fulvestrant)、G-CSF、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗 (Gemtuzumab)、奥唑米星 (ozogamicin)、Gemzar Gleevec™、Gliadel®粉片、GM-CSF、戈舍瑞林 (Goserelin)、颗粒球集落刺激因子、颗粒球巨噬细胞集落刺激因子、Halotestin®、Herceptin®、甲氟烯索 (Hexadrol)、Hexalen®、六甲基三聚氰胺 (Hexamethylmelamine)、HMM、Hycamtin®、Hydrea®、Hydrocort Acetate®、氢皮质酮 (Hydrocortisone)、氢皮质酮磷酸钠 (Hydrocortisone Sodium Phosphate)、氢皮质酮丁二酸钠 (Hydrocortisone Sodium Succinate)、磷酸氢化可通 (Hydrocortone Phosphate)、羟基脲 (Hydroxyurea)、伊莫单抗 (Ibritumomab)、替伊莫单抗 (Ibritumomab Tiuxetan)、Idamycin®、Idarubicin Ifex®、IFN-α、异环磷酰胺、IL-11、IL-2、甲磺酸伊马替尼 (Imatinib mesylate)、咪唑甲酰胺 (Imidazole Carboxamide)、干扰素α、干扰素α-2b (PEG结合物)、白细胞间介素-2、白细胞间介素-11、IntronA® (干扰素α-2b)、Iressa®、伊立替康、异维甲酸 (Isotretinoin)、伊沙匹隆 (Ixabepilone)、Ixempra™、Kidrolase®、Lanacort®、拉帕替尼 (Lapatinib)、L-天冬酰胺酶、LCR、来那度胺 (Lenalidomide)、来曲唑 (Letrozole)、甲酰四氢叶酸 (Leucovorin)、瘤克宁 (Leukeran)、Leukine™、亮丙瑞林 (Leuprolide)、醛基长春碱 (Leurocristine)、Leustatin™、脂质体Ara-C、LiquidPred®、洛莫司汀 (Lomustine)、L-PAM、L-沙可来新 (L-Sarcolysin)、Lupron®、Lupron Depot®、Matulane®、目滴舒 (Maxidex)、二氯甲基二乙胺、盐酸二氯甲基二乙胺 (Mechlorethamine Hydrochloride)、Medralone®、Medrol®、Megace®、甲地孕酮 (Megestrol)、醋酸甲地孕酮 (Megestrol Acetate)、美法仑、巯基嘌呤、美司那 (Mesna)、Mesnex™、甲胺喋呤、甲胺喋呤钠 (Methotrexate Sodium)、甲泼尼龙 (Methylprednisolone)、Meticorten®、丝裂霉素、丝裂霉素-C、米托蒽醌、M-Prednisol®、MTC、MTX、Mustargen®、莫司汀 (Mustine)、Mutamycin®、Myleran®、Mylocel™、Mylotarg®、Navelbine®、奈拉滨 (Nelarabine)、Neosar®、Neulasta™、Neumega®、Neupogen®、Nexavar®、Nilandron®、尼罗替尼、尼鲁米特 (Nilutamide)、Nipent®、氮芥 (Nitrogen Mustard)、Novaldex®、Novantrone®、恩帕特 (Nplate)、奥曲肽 (Octreotide)、醋酸奥曲肽 (Octreotide acetate)、奥伐单抗 (Ofatumumab)、Oncospar®、Oncovin®、Ontak®、Onxal™、奥普瑞白介素 (Oprelvekin)、Orapred®、Orasone®、奥赛力铂、太平洋紫杉醇、蛋白质结合型太平洋紫杉醇 (Paclitaxel Protein-bound)、帕米磷酸盐 (Pamidronate)、帕尼单抗 (Panitumumab)、

Panretin<sup>®</sup>、Paraplatin<sup>®</sup>、帕唑帕尼 (Pazopanib)、Pediapred<sup>®</sup>、PEG干扰素、培门冬酶 (Pegaspargase)、聚乙二醇非格司亭 (Pegfilgrastim)、PEG-INTRON<sup>™</sup>、PEG-L-天冬酰胺酶、培美曲塞、喷司他汀 (Pentostatin)、苯丙氨酸氮芥 (Phenylalanine Mustard)、Platinol<sup>®</sup>、Platinol-AQ<sup>®</sup>、泼尼龙 (Prednisolone)、泼尼松 (Prednisone)、Prellone<sup>®</sup>、丙卡巴肼 (Procarbazine)、PROCRI<sup>®</sup>、Proleukin<sup>®</sup>、具有卡莫司汀植入物的普利司盘20 (Prolifeprospan 20 with Carmustine Implant)、Purinethol<sup>®</sup>、雷洛昔芬 (Raloxifene)、Revlimid<sup>®</sup>、Rheumatrex<sup>®</sup>、Rituxan<sup>®</sup>、利妥昔单抗 (Rituximab)、Roferon-A<sup>®</sup> (干扰素  $\alpha$ -2a)、罗米司亭 (Romiplostim)、Rubex<sup>®</sup>、盐酸红比霉素 (Rubidomycin hydrochloride)、Sandostatin<sup>®</sup>、SandostatinLAR<sup>®</sup>、沙格司亭 (Sargramostim)、Solu-Cortef<sup>®</sup>、Solu-Medrol<sup>®</sup>、索拉非尼 (Sorafenib)、SPRYCEL<sup>™</sup>、STI-571、链脲霉素 (Streptozocin)、SU11248、舒尼替尼、Sutent<sup>®</sup>、他莫西芬 (Tamoxifen)、Tarceva<sup>®</sup>、Targretin<sup>®</sup>、Tasigna<sup>®</sup>、Taxol<sup>®</sup>、Taxotere<sup>®</sup>、Temodar<sup>®</sup>、替莫唑胺 (Temozolomide)、西罗莫司脂化物 (Temsirolimus)、替尼泊苷、TESPA、沙利窦迈 (Thalidomide)、Thalomid<sup>®</sup>、TheraCys<sup>®</sup>、硫鸟嘌呤、Thioguanine Tabloid<sup>®</sup>、硫代磷酰胺 (Thiophosphoamide)、Thioplex<sup>®</sup>、噻替派 (Thiotepa)、TICE<sup>®</sup>、Toposar<sup>®</sup>、拓朴替康、托瑞米芬 (Toremifene)、Torisel<sup>®</sup>、托西莫单抗 (Tositumomab)、曲妥珠单抗 (Trastuzumab)、Treanda<sup>®</sup>、维甲酸 (Tretinoin)、Trexall<sup>™</sup>、Trisenox<sup>®</sup>、TSPA、TYKERB<sup>®</sup>、VCR、Vectibix<sup>™</sup>、Velban<sup>®</sup>、Velcade<sup>®</sup>、VePesid<sup>®</sup>、Vesanoid<sup>®</sup>、Viadur<sup>™</sup>、Vidaza<sup>®</sup>、长春碱、硫酸长春碱 (Vinblastine Sulfate)、Vincasar Pfs<sup>®</sup>、长春新碱、长春瑞滨、酒石酸长春瑞滨 (Vinorelbine tartrate)、VLB、VM-26、伏林司他 (Vorinostat)、福退癌 (Votrient)、VP-16、Vumon<sup>®</sup>、Xeloda<sup>®</sup>、Zanosar<sup>®</sup>、Zevalin<sup>™</sup>、Zinecard<sup>®</sup>、Zoladex<sup>®</sup>、唑来膦酸 (Zoledronic acid)、佐林 (Zolinza)、Zometa<sup>®</sup>、或任何上述物质的组合。

[0307] 在某些实施例中,可将本发明化合物与选自二甲双胍、苯乙双胍或丁双胍的双胍一起给予有需要的患者。在某些实施例中,本发明化合物与双胍的组合所给予的患者罹患癌症、肥胖症、肝病、糖尿病或上述两者或两者以上。

[0308] 在某些实施例中,两种或两种以上治疗剂的组合可与本发明化合物一起给予。在某些实施例中,三种或三种以上治疗剂的组合可与本发明化合物一起给予。

[0309] 本发明抑制剂还可组合的药剂的其它实例包括(但不限于):维生素和营养补充物;癌症疫苗;用于嗜中性球减少症的治疗(例如G-CSF、非格司亭、来格司亭 (lenograstim));用于血小板减少症的治疗(例如输血、红细胞生成素 (erythropoietin));PI3激酶 (PI3K) 抑制剂;MEK抑制剂;AMPK活化剂;PCSK9抑制剂;SREBP位点1蛋白酶抑制剂;HMG CoA-还原酶抑制剂;止呕剂(例如5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂、多巴胺拮抗剂、NK1受体拮抗剂、组织胺受体拮抗剂、类大麻酚 (cannabinoid)、苯并二氮呋或抗胆碱激动剂);用于阿兹海默氏病的治疗,例如Aricept<sup>®</sup>和Excelon<sup>®</sup>;用于帕金森氏病的治疗,例如L-DOPA/卡比多巴 (carbidopa)、恩他卡朋 (entacapone)、罗匹尼罗 (ropinrole)、普拉克索 (pramipexole)、溴麦角环肽、培高利特 (pergolide)、苯海索 (trihexphenidyl) 和金刚胺 (amantadine);用于治疗多发性硬化 (MS) 的药剂,例如 $\beta$ 干扰素(例如Avonex<sup>®</sup>和Rebif<sup>®</sup>)、Copaxone<sup>®</sup>和米托蒽

醌;用于哮喘的治疗,例如沙丁胺醇(albuterol)和Singulair<sup>®</sup>;用于治疗精神分裂症的药剂,例如再普乐(zyprexa)、理斯必妥(risperdal)、思乐康(seroquel)和氟哌啶醇(haloperidol);消炎剂,例如皮质类固醇、TNF阻断剂、IL-1RA、硫唑嘌呤、环磷酰胺和柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine);免疫调节剂和免疫抑制剂,例如环孢素(cyclosporin)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、霉酚酸吗啉乙酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、皮质类固醇、环磷酰胺、硫唑嘌呤和柳氮磺胺吡啶;神经营养因子,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂、MAO抑制剂、干扰素、抗惊厥剂、离子通道阻断剂、利鲁唑(riluzole)和抗震颤麻痹剂(anti-Parkinsonian agent);用于治疗心血管疾病的药剂,例如 $\beta$ -阻断剂、ACE抑制剂、利尿剂、硝酸盐、钙通道阻断剂和抑制素(statin)、纤维酸酯(fibrate)、胆固醇吸收抑制剂、胆汁酸螯合剂和烟酸;用于治疗肝病的药剂,例如皮质类固醇、消胆胺(cholestyramine)、干扰素和抗病毒剂;用于治疗血液病症的药剂,例如皮质类固醇、抗白血病剂和生长因子;用于治疗免疫缺乏病症的药剂,例如 $\gamma$ 球蛋白;和抗糖尿病剂,例如双胍(二甲双胍、苯乙双胍、丁双胍)、噻唑烷二酮(罗格列酮、吡格列酮、曲格列酮)、磺酰脲(甲苯磺丁脲、乙酰苯磺酰环己脲、妥拉磺脲、氯磺丙脲、吡磺环己脲、优降糖、格列美脲(glimepiride)、甲磺吡脲)、美格替耐(瑞格列奈(repaglinide)、那格列奈(nateglinide))、 $\alpha$ -葡糖苷酶抑制剂(米格列醇、阿卡波糖)、肠促胰岛素(incretin)模拟物(艾塞那肽、利拉鲁肽、他司鲁肽)、抑胃肽类似物、DPP-4抑制剂(维格列汀、西他列汀、沙格列汀、利拉利汀、阿格列汀)、淀粉素(amylin)类似物(普兰林肽),以及胰岛素和胰岛素类似物。

[0310] 在某些实施例中,本发明化合物或其医药学上可接受的组合物与反义药剂、单株或多株抗体或siRNA治疗剂组合给予。

[0311] 那些其它药剂可作为多次给药方案的一部分与含本发明化合物的组合物分开给予。或者,那些药剂可为单一剂型的一部分,与本发明化合物以单一组合物形式混合在一起。如果作为多次给药方案的一部分给予,那么两种活性剂可同时、依序或彼此间隔一定时段内、通常彼此间隔五小时内给药。

[0312] 如本文所用的术语“组合”和相关术语是指同时或依序给予本发明的治疗剂。举例而言,本发明化合物可与另一治疗剂以各别单位剂型同时或依序给予或以单一单位剂型一起给予。因此,本发明提供一种单一单位剂型,其包含式I化合物、另一治疗剂和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[0313] 可与载剂物质组合产生单一剂型的本发明化合物与另一治疗剂(在包含如上文所述的另一治疗剂的那些组合物中)的量将视所治疗的宿主和特定投药模式而变化。本发明组合物应优选经调配以便可给予每日每公斤体重0.01毫克到100毫克的剂量的本发明化合物。

[0314] 在包含另一治疗剂的那些组合物中,彼另一治疗剂与本发明化合物可起协同作用。因此,所述组合物中另一治疗剂的量将小于仅利用彼治疗剂的单一疗法中所需的量。在所述组合物中,可给予每日每公斤体重0.01微克到100微克的剂量的另一治疗剂。

[0315] 存在于本发明组合物中的另一治疗剂的量将不超过通常将在包含彼治疗剂作为唯一活性剂的组合物中所给予的量。目前所揭示的组合物中另一治疗剂的量优选将在通常存在于包含彼药剂作为唯一治疗活性剂的组合物中的量的约50%到100%的范围内。

[0316] 本发明另外涉和一种农用组合物,其包含至少一种如上文所定义的式I化合物或

其农业上可接受的盐和液体或固体载剂。也可包含于本发明组合物中的适合载剂以及助剂和其它活性化合物定义于下文。

[0317] 适合“农业上可接受的盐”包括(但不限于)那些阳离子的盐或那些酸的酸加成盐,其阳离子和阴离子分别对式I化合物的杀真菌作用无不利影响。因此,适合阳离子尤其为碱金属离子,优选为钠和钾离子;碱土金属离子,优选为钙、镁和钡离子;和过渡金属离子,优选为锰、铜、锌和铁离子;以及铵离子,其必要时可带有一到四个C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代基和/或一个苯基或苄基取代基,优选为二异丙基铵、四甲基铵、四丁基铵、三甲基苄基铵。其它农业上可接受的盐包括磷离子;硫离子,优选为三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)硫;和氧化硫离子,优选为三(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氧化硫。适用酸加成盐的阴离子主要为氯离子、溴离子、氟离子、硫酸氢根、硫酸根、磷酸二氢根、磷酸氢根、磷酸根、硝酸根、碳酸氢根、碳酸根、六氟硅酸根、六氟磷酸根、苯甲酸根以及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷酸的阴离子,优选为甲酸根、乙酸根、丙酸根和丁酸根。所述农业上可接受的酸加成盐可通过使带有碱性可离子化基团的式I化合物与相应阴离子的酸反应而形成,所述酸优选为盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸或硝酸。

[0318] 本发明的式I化合物和组合物分别适合作杀真菌剂。其特点为对广泛范围的植物病原性真菌具有显著有效性,所述真菌包括土传真菌,其尤其来源于以下纲:根肿菌纲(Plasmodiophoromycetes)、卵菌纲(Peronosporomycetes)(同义词:卵菌纲(Oomycetes))、壶菌纲(Chytridiomycetes)、接合菌纲(Zygomycetes)、子囊菌纲(Ascomycetes)、担子菌纲(Basidiomycetes)和半知菌纲(Deuteromycetes)(同义词:不完全菌纲(Fungi imperfecti))。一些杀真菌剂具有系统有效性并且其可作为叶面杀真菌剂、拌种杀真菌剂和土壤杀真菌剂用于保护作物。此外,其适用于控制尤其出现在植物的木质部或根部中的有害真菌。

[0319] 在一些实施例中,本发明的式I化合物和组合物在控制多种栽培植物上的植物病原性真菌方面尤其重要,所述栽培植物例如禾谷,例如小麦、黑麦、大麦、黑小麦、燕麦或稻谷;甜菜,例如糖用甜菜或饲用甜菜;水果,例如梨果、核果或无核小果,例如苹果、梨、李、桃、杏、樱桃、草莓、树莓、黑莓或醋栗;豆科植物,例如小扁豆、豌豆、紫苜蓿或大豆;油料植物,例如油菜、芥菜、橄榄、向日葵、椰子、可可豆、蓖麻油植物、油棕榈、花生或大豆;葫芦科植物,例如南瓜、黄瓜或甜瓜;纤维植物,例如棉花、亚麻、大麻或黄麻;柑桔类水果,例如橙、柠檬、葡萄柚或桔;蔬菜,例如菠菜、莴苣、芦笋、卷心菜、胡萝卜、洋葱、番茄、马铃薯、葫芦或红辣椒;月桂科植物,例如鳄梨、肉桂或樟脑;能源和原料植物,例如玉米、大豆、油菜、甘蔗或油棕榈;玉米;烟草;坚果;咖啡;茶叶;香蕉;藤本植物(鲜食葡萄(table grape)和葡萄汁用葡萄藤);蛇麻子;草皮;天然橡胶植物或观赏植物和林业植物,例如花卉、灌木、阔叶树或常青树(例如针叶树);和植物繁殖材料(例如种子)和这些植物的作物材料。

[0320] 在一些实施例中,式I化合物和其组合物分别用于控制田间作物上的大量真菌,所述田间作物例如马铃薯、糖用甜菜、烟草、小麦、黑麦、大麦、燕麦、稻谷、玉米、棉花、大豆、油菜、豆荚、向日葵、咖啡或甘蔗;水果;藤本植物;观赏植物;或蔬菜,例如黄瓜、番茄、蚕豆或南瓜。

[0321] 术语“植物繁殖材料”应理解为表示可用于植物繁殖的所有植物生殖部分,例如种子和营养性植物材料,例如插条和块茎(例如马铃薯)。此包括植物的种子、根、果实、块茎、球茎、根茎、嫩芽、幼枝和其它部分,包括秧苗和幼苗,其欲在萌芽后或从土壤出芽后被移

植。这些幼苗也可在移植之前通过浸渍或浇灌进行整体或局部处理来加以保护。

[0322] 在一些实施例中,用式I化合物和其组合物分别处理植物繁殖材料用于控制禾谷(例如小麦、黑麦、大麦和燕麦)、稻谷、玉米、棉花和大豆上的大量真菌。

[0323] 术语“栽培植物”应理解为包括已通过育种、突变诱发或遗传工程改造而修饰的植物,包括(但不限于)市场上或开发中的农业生物技术产品。经遗传修饰的植物为遗传物质已通过使用重组DNA技术以在天然环境下无法容易地通过杂交育种、突变或天然重组获得的方式进行修饰的植物。通常,已将一个或多个基因整合到经遗传修饰的植物的遗传物质中,以改良所述植物的某些特性。所述遗传修饰还包括(但不限于)通过例如糖基化或聚合物加成(例如异戊烯化、乙酰化或法呢基化部分或PEG部分)对蛋白质、寡肽或多肽进行靶向转译后修饰。

[0324] 作为常规育种或遗传工程改造方法的结果,已促使通过例如育种、突变诱发或遗传工程改造而修饰的植物耐受特定种类的除草剂的施用,所述除草剂为例如羟苯基丙酮酸双加氧酶(HPPD)抑制剂;乙酰乳酸合成酶(ALS)抑制剂,例如磺酰脲(参见例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/26390、WO 97/41218、WO 98/02526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/14357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073)或咪唑啉酮(参见例如US 6,222,100、WO 01/82685、WO 00/26390、WO 97/41218、WO 98/002526、WO 98/02527、WO 04/106529、WO 05/20673、WO 03/014357、WO 03/13225、WO 03/14356、WO 04/16073);烯醇丙酮莽草酸-3-磷酸合成酶(enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase,EPSPS)抑制剂,例如草甘膦(glyphosate)(参见例如WO 92/00377);谷氨酰胺合成酶(GS)抑制剂,例如草丁膦(glufosinate)(参见例如EP-A 242 236、EP-A 242 246)或苯腈类(oxynil)除草剂(参见例如US 5,559,024)。通过常规育种(突变诱发)方法已促使数种栽培植物耐受除草剂,例如Clearfield®夏季油菜(芥花(Canola),德国巴斯夫股份公司(BASF SE,Germany))耐受咪唑啉酮,例如甲氧咪草烟(imazamox)。已使用遗传工程改造方法促使例如大豆、棉花、玉米、甜菜和油菜的栽培植物耐受例如草甘膦和草丁膦的除草剂,其中一些植物以商标名RoundupReady®(耐草甘膦,美国孟山都(Monsanto,U.S.A.))和LibertyLink®(耐草丁膦,德国拜耳作物科学(Bayer CropScience,Germany))可购得。

[0325] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成以下的植物:一种或多种杀昆虫蛋白质,尤其已知来自芽孢杆菌属细菌,具体来说来自苏云金芽孢杆菌(*Bacillus thuringiensis*)的蛋白质,例如 $\delta$ -内毒素,例如CryIA(b)、CryIA(c)、CryIF、CryIF(a2)、CryIIA(b)、CryIIIa、CryIIIb(bi)或Cry $\theta$ c;营养期杀昆虫蛋白质(VIP),例如VIP1、VIP2、VIP3或VIP3A;细菌定殖线虫(例如发光杆菌属(*Photobacterium* spp.)或致病杆菌属(*Xenorhabdus* spp.))的杀昆虫蛋白质;由动物产生的毒素,例如蝎毒素、蜘蛛毒素、黄蜂毒素或其它昆虫特异性神经毒素;由真菌产生的毒素,例如链霉菌毒素;植物凝集素,例如豌豆或大麦凝集素;凝血素(agglutinin);蛋白酶抑制剂,例如胰蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂、马铃薯块茎储藏蛋白(patatin)、血清胱抑素(cystatin)或木瓜蛋白酶抑制剂;核糖体不活化蛋白质(RIP),例如蓖麻毒素(ricin)、玉米RIP、相思子碱(abrin)、丝瓜籽蛋白(luffin)、沙泊宁(saporin)或异株腹泻毒蛋白(bryodin);类固醇代谢酶,例如3-羟基类固醇氧化酶、蜕皮素-IDP-糖基-转移酶(ecdysteroid-IDP-glycosyl-transferase)、胆固醇氧化酶、蜕皮激素抑制剂或HMG-CoA还原酶;离子通道阻断剂,例如钠或钙通道阻断剂;保幼

激素酯酶;利尿激素受体(异株泻根毒蛋白受体(helicokinin receptor));芪合成酶、联苳合成酶、壳糖酶或葡聚糖酶。在本发明的背景下,这些杀昆虫蛋白质或毒素也应明确地理解为前毒素、杂交蛋白质、经截短或以其它方式修饰的蛋白质。杂交蛋白质的特征为蛋白质结构域的新组合(参见例如WO 02/015701)。所述毒素或能够合成所述毒素的经遗传修饰的植物的其它实例揭示于例如EP-A 374 753、WO 93/007278、WO 95/34656、EP-A 427 529、EP-A 451 878、WO 03/18810和WO 03/52073中。产生所述经遗传修饰的植物的方法一般为所属领域的技术人员所知并且描述于例如上述公开案中。经遗传修饰的植物中所含的这些杀昆虫蛋白质赋予产生这些蛋白质的植物对来自节肢动物的所有分类群组的有害物,尤其对甲虫(鞘翅目)、双翅昆虫(双翅目)和蛾(鳞翅目)的耐受性和对线虫(线虫纲)的耐受性。能够合成一种或多种杀昆虫蛋白质的经遗传修饰的植物描述于例如上述公开案中,并且其中一些植物可购得,例如YieldGard®(产生CryiAb毒素的玉米栽培品种)、YieldGard®Plus(产生Cry1Ab和Cry3Bb1毒素的玉米栽培品种)、Starlink®(产生Cry9c毒素的玉米栽培品种)、Her-culex®RW(产生Cry34Ab1、Cry35Ab1和草胺磷-N-乙酰转移酶(Phosphi-nothricin-N-Acetyltransferase)[PAT]的玉米栽培品种);NuCOTN®33B(产生Cry1Ac毒素的棉花栽培品种)、Bollgard®I(产生CryiAc毒素的棉花栽培品种)、Bollgard®I1(产生CryiAc和Cry2Ab2毒素的棉花栽培品种);VIPCOT®(产生VIP毒素的棉花栽培品种);NewLeaf®(产生Cry3A毒素的马铃薯栽培品种);Bt-Xtra®、NatureGard®、KnockOut®、BiteGard®、Protecta®、Bt 1 1(例如Agrisure®CB)和来自Syngenta Seeds SAS(France)的Bt176(产生CryiAb毒素和PAT酶的玉米栽培品种)、来自Syngenta Seeds SAS(France)的MIR604(产生经修饰型式的Cry3A毒素的玉米栽培种,参考WO 03/018810)、来自Monsanto Europe S.A.(Belgium)的MON 863(产生Cry3Bb1毒素的玉米栽培品种)、来自Monsanto Europe S.A.(Belgium)的IPC 531(产生经修饰型式的CryiAc毒素的棉花栽培品种)和来自Pioneer Overseas Corporation(Belgium)的1507(产生Cry1 F毒素和PAT酶的玉米栽培品种)。

[0326] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成一种或多种蛋白质的植物,所述一种或多种蛋白质用以增强那些植物对细菌、病毒或真菌病原体的抗性或耐受性。所述蛋白质的实例为所谓的“病原相关蛋白质”(PR蛋白质,参见例如EP-A 392225)、植物抗病基因(例如表达对来源于墨西哥野生马铃薯(*Solanum bulbocastanum*)的马铃薯晚疫病菌起作用的抗性基因的马铃薯栽培品种)或T4-溶菌酶(例如能够合成对例如梨火疫病病菌(*Erwinia amylovora*)的细菌具有增强抗性的这些蛋白质的马铃薯栽培品种)。产生所述经遗传修饰的植物的方法一般为所属领域的技术人员所知并且描述于例如上述公开案中。

[0327] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而能够合成一种或多种蛋白质的植物,所述一种或多种蛋白质用以增加生产力(例如生物质量生产、谷粒产量、淀粉含量、油含量或蛋白质含量),增强对干旱、盐度或其它生长限制性环境因素的耐受性或对那些植物的有害物和真菌、细菌或病毒病原体的耐受性。

[0328] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而含有改进量的内含物质或新内含物质,具体来说改良人类或动物营养的物质的植物,例如产生促进健康的长链 $\omega$ -3脂肪酸或不饱和 $\omega$ -9脂肪酸的油料作物(例如Nexera®油菜,DOW Agro Sciences,Canada)。

[0329] 此外,还涵盖通过使用重组DNA技术而含有改进量的内含物质或新内含物质,具体

来说改良原料生产的物质的植物,例如产生增加量的支链淀粉(amylopectin)的马铃薯(例如Amflora®马铃薯,BASF SE,Germany)。

[0330] 式I化合物和其组合物分别尤其适用于控制以下植物疾病:

[0331] 观赏植物、蔬菜(例如油菜白锈病菌(*A.Candida*))和向日葵(例如婆罗门参白锈病菌(*A.tragopogonis*))上的白锈病菌属(*Albugo* spp.) (白锈);蔬菜、油菜(芸苔生链格孢(*A.brassicola*)或萝菥黑斑病菌(*A.brassicae*))、糖用甜菜(细链格孢(*A.tenuis*))、水果、稻谷、大豆、马铃薯(例如茄链格孢(*A.solani*)或交链链格孢(*A.alternata*))、番茄(例如茄链格孢或交链链格孢)和小麦上的链格孢属(*Alternaria* spp.) (链格孢叶斑病);糖用甜菜和蔬菜上的丝囊霉属(*Aphanomyces* spp.);禾谷和蔬菜上的壳二孢属(*Ascochyta* spp.),例如小麦上的小麦壳二孢(*A.tritici*) (炭疽病)和大麦上的大麦壳二孢(*A.hordei*);离蠕孢属(*Bipolaris* spp.)和德氏霉属(*Drechslera* spp.) (有性型:旋孢腔菌属(*Cochliobolus* spp.)),例如玉米上的南方叶枯病(玉米德氏霉(*D.maydis*))或北方叶枯病(玉米生离蠕孢(*B.zeicola*)),例如禾谷上的斑枯病(小麦根腐离蠕孢(*B.sorokiniana*)),和例如稻谷和草皮上的稻胡麻斑离蠕孢(*B.oryzae*);禾谷上(例如小麦或大麦上)的白粉病菌(*Blumeria graminis*) (先前称为白粉菌(*Erysiphe graminis*)) (白粉病);水果和浆果(例如草莓)、蔬菜(例如莴苣、胡萝卜、芹菜和卷心菜)、油菜、花卉、藤本植物、林业植物和小麦上的灰葡萄孢(*Botrytis cinerea*) (有性型:灰霉病菌(*Botryotinia fuckeliana*)):灰霉病);莴苣上的莴苣盘梗霉(*Bremia lactucae*) (霜霉病);阔叶树和常青树上的青变真菌属(*Ceratocystis* spp.) (同义词:长喙壳菌属(*Ophiostoma* spp.)) (腐烂或枯萎),例如榆树上的榆枯萎病菌(*C.ulmi*) (荷兰榆树病);玉米(例如灰色叶斑病:玉米尾孢(*C.zeaemaydis*))、稻谷、糖用甜菜(例如甜菜生尾孢(*C.beticola*))、甘蔗、蔬菜、咖啡、大豆(例如大豆尾孢(*C.sojina*)或菊池尾孢(*C.kikuchii*))和稻谷上的尾孢属(*Cercospora* spp.) (尾孢属叶斑病);番茄(例如黄枝孢霉(*C.fulvum*):叶霉病)和禾谷上的芽枝霉属(*Cladosporium* spp.),例如小麦上的禾黑芽枝霉(*C.herbarum*) (黑耳病);禾谷上的黑麦角菌(*Claviceps purpurea*) (麦角病);玉米(炭色旋孢腔菌(*C.carbonum*))、禾谷(例如禾旋孢腔菌(*C.sativus*),无性型:小麦根腐离蠕孢(*B.sorokiniana*))和稻谷(例如宫部旋孢腔菌(*C.miyabeanus*),无性型:稻长蠕孢(*H.oryzae*))上的旋孢腔菌属(无性型:长蠕孢属(*Helminthosporium* spp.)或离蠕孢属) (叶斑病);棉花(例如棉刺盘孢(*C.gossypii*))、玉米(例如禾生刺盘孢(*C.graminicola*):炭疽茎腐病)、无核小果、马铃薯(例如果腐刺盘孢(*C.coccodes*):黑斑病)、蚕豆(例如豆刺盘孢(*C.lindemuthianum*))和大豆(例如平头刺盘孢(*C.truncatum*)或盘长孢状刺盘孢(*C.gloeosporioides*))上的刺盘孢属(*Colletotrichum* spp.) (有性型:小丛壳属(*Glomerella* spp.)) (炭疽病);伏革菌属(*Corticium* spp.),例如稻谷上的笹木伏革菌(*C.sasakii*) (纹枯病);大豆和观赏植物上的茎枯菌(*Corynespora cassiicola*) (叶斑病);环梗孢属(*Cycloconium* spp.),例如橄榄树上的油橄榄环梗孢菌(*C.oleaginum*);果树、藤本植物(例如黑星菌(*C.liriodendri*),有性型:新丛赤壳属黑星菌(*Neonectrialiriodendri*):黑脚病)和观赏植物上的三七根腐病原菌属(*Cylindrocarpon* spp.) (例如果树溃疡或幼藤本植物下倾,有性型:丛赤壳属(*Nectria* spp.)或新丛赤壳属(*Neonectria* spp.));大豆上的白纹羽束丝菌(*Dematophora necatrix*) (有性型:白纹羽菌(*Rosellinia necatrix*)) (根部和茎干腐烂);腐皮壳属



(*Diaporthe* spp.), 例如大豆上的大豆北方茎溃疡病菌 (*D. phaseolorum*) (立枯病); 玉米、禾谷 (例如大麦 (例如大麦网斑德氏霉 (*D. teres*), 网斑病) 和小麦 (例如小麦德氏霉 (*D. tritici-repentis*): 褐斑病)、稻谷和草皮上的德氏霉属 (同义词: 长蠕孢属, 有性型: 核腔菌属 (*Pyrenophora* spp.)); 藤本植物上的埃斯卡病 (*Esca*) (枯梢病、干枯病), 由斑点嗜兰孢孔菌 (*Formitiporia punctata*) (同义词: 针层孔菌 (*Phellinus punctata*))、地中海嗜兰孢孔菌 (*F. mediterranea*)、生防菌 (*Phaeoconiella chlamydospora*) (早先称为厚垣镰孢 (*Phaeoacremonium chlamydosporum*))、黑斑病病原菌 (*Phaeoacremonium aleophilum*) 和/或葡萄座腔菌 (*Botryosphaeria obtusa*) 引起; 仁果 (疮痂病菌 (*E. pyri*))、无核小果 (树莓炭疽病菌 (*E. veneta*): 炭疽病) 和藤本植物 (葡萄痂囊腔菌 (*E. ampelina*): 炭疽病) 上的痂囊腔菌属 (*Elsinoe* spp.); 稻谷上的稻黑肿病菌 (*Entyloma oryzae*) (叶黑穗病); 小麦上的附球孢菌属 (*Epicoccum* spp.) (黑霉病); 糖用甜菜 (甜菜白粉菌 (*E. betae*))、蔬菜 (例如豇豆白粉病菌 (*E. pisi*)) 上的白粉菌属 (*Erysiphe* spp.) (白粉病), 例如葫芦 (例如葫芦白粉病菌 (*E. cichoracearum*))、卷心菜、油菜 (例如油菜白粉病菌 (*E. cruciferarum*)); 果树、藤本植物和观赏树木上的顶枯病 (*Eutypa lata*) (溃疡或枯梢病, 无性型: 壳囊孢菌 (*Cytosporina lata*), 同义词: 百筋花盆针孢菌 (*Libertella blepharis*)); 玉米 (例如大斑病突脐蠕孢 (*E. turcicum*)) 上的突脐蠕孢属 (*Exserohilum* spp.) (同义词: 长蠕孢属); 多种植物上的镰刀菌属 (*Fusarium* spp.) (有性型: 赤霉菌属 (*Gibberella* spp.)) (枯萎、根部或茎干腐烂), 例如禾谷 (例如小麦或大麦) 上的禾谷镰刀菌 (*F. graminearum*) 或黄色镰刀菌 (*F. culmorum*) (根腐病、痂或头枯病)、番茄上的尖孢镰刀菌 (*F. oxysporum*)、大豆上的茄病镰刀菌 (*F. solani*) 和玉米上的轮枝镰刀菌 (*F. verticillioides*); 禾谷 (例如小麦或大麦) 和玉米上的禾顶囊壳 (*Gaeumannomyces graminis*) (全蚀病); 禾谷 (例如玉蜀黍赤霉霉 (*G. zeae*)) 和稻谷 (例如藤仓赤毒菌 (*G. fujikuroi*): 恶苗病) 上的赤霉菌属 (*Gibberella* spp.); 藤本植物、仁果和其它植物上的炭疽病菌 (*Glomerella cingulata*) 和棉花上的棉黑斑病菌 (*G. gossypii*); 稻谷上的葛兰氏染色复合症 (Grain-staining complex); 藤本植物上的葡萄球座菌 (*Guignardia bidwellii*) (黑腐病); 蔷薇科植物和桧柏上的胶锈菌属 (*Gymnosporangium* spp.), 例如梨上的圆柏胶锈菌 (锈病); 玉米、禾谷和稻谷上的长蠕孢属 (同义词: 德氏霉属, 有性型: 旋孢腔菌属); 锈菌属 (*Hemileia* spp.), 例如咖啡上的咖啡驼孢锈菌 (*H. vastatrix*) (咖啡叶锈病); 藤本植物上的葡萄褐斑病菌 (*Isariopsis clavispora*) (同义词: 葡萄叶斑菌 (*Cladosporium vitis*)); 大豆和棉花上的菜豆壳球孢菌 (*Macrophomina phaseolina*) (同义词: 菜豆疫病菌 (*phaseoli*)) (根部和茎干腐烂); 禾谷 (例如小麦或大麦) 上的雪霉叶枯病菌 (*Microdochium nivale*) (同义词: 雪霉镰刀菌 (*Fusarium nivale*)) (雪霉叶枯病); 大豆上的白粉病菌 (*Microsphaera diffusa*) (白粉病); 链核盘菌属 (*Monilinia* spp.), 例如核果和其它蔷薇科植物上的核果链核盘菌 (*M. laxa*)、果生链核盘菌 (*M. fructicola*) 和果产链核盘菌 (*M. fructigena*) (花朵和桑芽枯病、褐腐病); 禾谷、香蕉、无核小果和落花生上的球腔菌属 (*Mycosphaerella* spp.), 例如小麦上的禾生球腔菌 (*M. graminicola*) (无性型: 小麦壳针孢 (*Septoria tritici*), 壳针孢属斑病) 或香蕉上的斐济球腔菌 (*M. fijiensis*) (黑色香蕉叶斑病); 卷心菜 (例如芸苔霜霉 (*P. brassicae*))、油菜 (例如寄生霜霉 (*P. parasitica*))、洋葱 (例如毁坏霜霉 (*P. destructor*))、烟草 (烟草霜霉 (*P. tabacina*)) 和大豆 (例如东北霜霉 (*P. manshurica*)) 上

的霜霉属(*Peronospora* spp.) (霜霉病);大豆上的豆薯层锈菌(*Phakopsora pachyrhizi*)和层锈层假尾孢菌(*P.meibomiae*) (大豆锈病);瓶霉菌属(*Phialophora* spp.),例如藤本植物(例如半知点霉菌(*P.tracheiphila*)和四孢藻菌(*P.tetraspora*))和大豆(例如大豆茎褐腐病菌(*P.gregata*):茎腐病)上;油菜和卷心菜上的茎点霉菌(*Phoma lingam*) (根部和茎干腐烂)和糖用甜菜上的甜菜茎点霉(*P.betae*) (根腐病、叶斑病和立枯病);向日葵、藤本植物(例如葡萄拟茎点霉(*P.viticola*):外皮和叶斑病)和大豆(例如茎腐病:菜豆拟茎点霉(*P.phaseoli*),有性型:大豆北方茎溃疡病菌(*Diaporthe phaseolorum*))上的拟茎点霉属(*Phomopsis* spp.);玉米上的玉米褐斑病菌(*Physoderma maydis*) (褐斑病);多种植物上的疫霉属(*Phytophthora* spp.) (枯萎、根部、叶子、果实和茎干),例如红辣椒和葫芦(例如辣椒疫霉(*P.capsici*)、大豆(例如大雄疫霉(*P.megasperma*),同义词:大豆疫霉(*P.sojae*))、马铃薯和番茄(例如致病疫霉(*P.infestans*):晚疫病)和阔叶树(例如栎树疫霉(*P.ramorum*):栎树猝死);卷心菜、油菜、萝卜和其它植物上的芸薹根肿菌(*Plasmodiophora brassicae*) (根肿病);单轴霉属(*Plasmopara* spp.),例如藤本植物上的葡萄生单轴霉(*P.viticola*) (葡萄霜霉病)和向日葵上的霍尔单轴霉(*P.halstedii*);蔷薇科植物、蛇麻子、仁果和无核小果上的叉丝单囊壳属(*Podospaera* spp.) (白粉病),例如苹果上的白叉丝单囊壳(*P.leucotricha*);例如禾谷(例如大麦和小麦(禾谷多粘菌(*P.graminis*)) and 糖用甜菜(甜菜多黏菌(*P.betae*))上的多粘菌属(*Polymyxa* spp.)和因此传播的病毒性疾病;禾谷(例如小麦或大麦)上的基腐病菌(*Pseudocercospora herpotrichoides*) (轮纹病,有性型:基腐病菌有性态(*Tapesia yallundae*));多种植物上的假霜霉(*Pseudoperonospora*) (霜霉病),例如葫芦上的古巴假霜霉(*P.cubensis*)或蛇麻子上的葎草假霜霉(*P.humili*);藤本植物上的葡萄角斑叶焦病菌(*Pseudopezicula tracheiphila*) (红火病或博莱纳腐病('rotbrenner'),无性型:瓶霉属);多种植物上的柄锈菌属(*Puccinia* spp.) (锈病),例如禾谷(例如小麦、大麦或黑麦)上的小麦柄锈菌(*P.triticina*) (褐锈病或叶锈病)、条形柄锈菌(*P.striiformis*) (条锈病或黄锈病)、大麦柄锈菌(*P.hordei*) (矮锈病)、秆柄锈菌(*P.graminis*) (茎锈病或黑锈病)或隐匿柄锈菌(*P.recondita*) (褐锈病或叶锈病),和芦笋(例如天冬柄锈菌(*P.asparagi*));小麦上的小麦黄斑枯叶菌(*Pyrenophora tritici-repentis*) (无性型:小麦德氏霉(*Drechslera tritici-repentis*)) (褐斑病)或大麦上的大麦网斑病菌(*P.feres*) (网斑病);梨孢霉属(*Pyricularia* spp.),例如稻谷上的稻梨孢霉(*P.oryzae*) (有性型:稻瘟菌(*Magnaporthe grisea*),稻瘟病)和草皮和禾谷上的灰梨孢霉(*P.grisea*);草皮、稻谷、玉米、小麦、棉花、油菜、向日葵、大豆、糖用甜菜、蔬菜和多种其它植物上的腐霉菌属(*Pythium* spp.) (立枯病)(例如终极腐霉(*P.ultimum*)或瓜果腐霉(*P.aphanidermatum*));柱隔孢属(*Ramularia* spp.),例如大麦上的大麦柱隔孢(*R.collocygni*) (柱隔孢属叶斑病、生理叶斑病)和糖用甜菜上的甜菜生柱隔孢(*R.beticola*);棉花、稻谷、马铃薯、草皮、玉米、油菜、马铃薯、糖用甜菜、蔬菜和多种其它植物上的丝核菌属(*Rhizoctonia* spp.),例如大豆上的立枯丝核菌(*R.solani*) (根部和茎干腐烂)、稻谷上的立枯丝核菌(纹枯病)或小麦或大麦上的禾谷丝核菌(*R.cerealis*) (丝核菌属春枯病);草莓、胡萝卜、卷心菜、藤本植物和番茄上的葡枝根霉(*Rhizopus stolonifer*) (黑霉病、软腐病);大麦、黑麦和黑小麦上的云纹病菌(*Rhynchosporium secalis*) (云纹病);稻谷上的稻叶鞘腐败病菌(*Sarocladium oryzae*)和稻帚枝霉病菌(*S.attenuatum*) (鞘腐病);蔬菜和田

间作物上的核盘菌属 (*Sclerotinia* spp.) (茎腐病或白霉病), 例如油菜、向日葵 (例如向日葵核盘菌 (*S. sclerotiorum*)) 和大豆 (例如齐整核盘菌 (*S. rolfsii*) 或向日葵核盘菌); 多种植物上的壳针孢属 (*Septoria* spp.), 例如大豆上的大豆褐纹壳针孢 (*S. glycines*) (褐斑病)、小麦上的小麦壳针孢 (*S. tritici*) (壳针孢属斑病) 和禾谷上的颖枯壳针孢 (*S. nodorum*) (同义词: 颖枯壳多孢 (*Stagonospora nodorum*)) (壳多孢属斑病); 藤本植物上的葡萄白粉菌 (*Uncinula necator*) (同义词: 白粉菌 (*Erysiphe necator*)) (白粉病, 无性型: 葡萄粉孢 (*Oidium tuckeri*)); 玉米 (例如大斑病毛球腔菌 (*S. turcicum*), 同义词: 大斑病长蠕孢 (*Helminthosporium turcicum*)) 和草皮上的毛球腔菌属 (*Setosphaeria* spp.) (叶枯病); 玉米 (例如丝轴黑粉菌 (*S. miliana*): 丝黑穗病)、高粱和甘蔗上的轴黑粉菌属 (*Sphacelotheca* spp.) (黑穗病); 葫芦上的黄瓜白粉病菌 (*Sphaerotheca fuliginea*) (白粉病); 马铃薯上的马铃薯粉痂病菌 (*Spongospora subterranea*) (粉痂病) 和因此传播的病毒性疾病; 禾谷上的壳多孢属 (*Stagonospora* spp.), 例如小麦上的颖枯壳针孢 (壳多孢属斑病, 有性型: 颖枯球腔菌 (*Leptosphaeria nodorum*) [同义词: 小麦叶枯病菌 (*Phaeosphaeria nodorum*)]); 马铃薯上的马铃薯癌肿病菌 (*Synchytrium endobioticum*) (马铃薯癌肿病); 外囊菌属 (*Taphrina* spp.), 例如桃上的畸形外囊菌 (*T. deformans*) (缩叶病) 和李上的李外囊菌 (*T. pruni*) (李缩叶病); 烟草、仁果、蔬菜、大豆和棉花上的根串珠霉属 (*Thielaviopsis* spp.) (黑根腐病), 例如烟草根串珠霉 (*T. basicola*) (同义词: 根腐病原菌 (*Chalara elegans*)); 禾谷上的腥黑粉菌属 (*Tilletia* spp.) (常见黑穗病或腥黑粉病), 例如小麦上的小麦网腥黑粉菌 (*T. tritici*) (同义词: 网腥黑穗病菌 (*T. caries*), 小麦腥黑穗病) 和小麦矮化腥黑粉菌 (*T. controversa*) (矮化腥黑穗病); 大麦或小麦上的小麦雪腐病菌 (*Typhula incarnata*) (灰雪腐病); 条黑粉菌属 (*Urocystis* spp.), 例如黑麦上的隐条黑粉菌 (*U. occulta*) (茎黑粉病); 蔬菜上的单孢锈菌属 (*Uromyces* spp.) (锈病), 例如蚕豆 (例如疣顶单孢锈菌 (*U. appendiculatus*), 同义词: 蚕豆单孢锈菌 (*U. phaseoli*)) 和糖用甜菜 (例如甜菜单孢锈菌 (*U. betae*)); 禾谷 (例如裸黑粉菌 (*U. nuda*) 和燕麦散黑粉菌 (*U. avenae*))、玉米 (例如玉米黑粉菌 (*U. maydis*): 玉米黑粉病) 和甘蔗上的黑粉菌属 (*Ustilago* spp.) (散黑粉病); 苹果 (例如苹果黑星菌 (*V. inaequalis*)) 和梨上的黑星菌属 (*Venturia* spp.) (痂); 和例如水果和观赏植物、藤本植物、无核小果、蔬菜和田间作物的多种植物上的轮枝孢菌属 (*Verticillium* spp.) (枯萎), 例如草莓、油菜、马铃薯和番茄上的大丽轮枝孢菌 (*V. dahliae*)。

[0332] 式I化合物和其组合物分别还适用于在保护储藏产品或收获物时或在保护材料时控制有害真菌。术语“保护材料”应理解为表示保护工业材料和非生活材料 (non-living material), 例如粘着剂、胶料、木材、纸张和纸板、纺织品、皮革、油漆分散液、塑胶、冷却润滑剂、纤维或织物, 以防有害微生物 (例如真菌和细菌) 侵袭和破坏。关于保护木材和其它材料, 以下有害真菌尤其值得关注: 子囊菌纲, 例如蛇口壳属 (*Ophiostoma* spp.)、长喙壳属 (*Ceratocystis* spp.)、出芽短梗霉 (*Aureobasidium pullulans*)、核茎点属 (*Sclerophoma* spp.)、毛壳菌属 (*Chaetomium* spp.)、腐质霉属 (*Humicola* spp.)、彼得壳属 (*Petriella* spp.)、针叶菟属 (*Trichurus* spp.); 担子菌纲, 例如粉孢革菌属 (*Coniophora* spp.)、革盖菌属 (*Coriolus* spp.)、粘褶菌属 (*Gloeophyllum* spp.)、香菇属 (*Lentinus* spp.)、侧耳属 (*Pleurotus* spp.)、茯苓属 (*Poria* spp.)、龙介虫属 (*Serpula* spp.) 和干酪菌属

(*Tyromyces* spp.);半知菌纲,例如曲菌属(*Aspergillus* spp.)、芽枝霉属、青霉菌属(*Penicillium* spp.)、木霉属(*Trichorma* spp.)、交链孢属(*Alternaria* spp.)、拟青霉属(*Paecilomyces* spp.);和接合菌纲,例如毛霉菌属(*Mucor* spp.),并且另外,在保护储藏产品和收获物时,以下酵母真菌值得注意:念珠菌属(*Candida* spp.)和酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)。

[0333] 式I化合物和其组合物分别可用于改良植物健康状况。本发明还涉及一种改良植物健康状况的方法,这是通过用有效量的式I化合物或其组合物分别处理植物、其繁殖材料和/或植物正在生长或欲生长的地点而达成。

[0334] 术语“植物健康状况”应理解为表示由如果干单独或彼此组合的指标决定的植物和/或其产品的状况,所述指标为例如产量(例如生物质量增加和/或价值成分的含量增加)、植物活力(例如植物生长改良和/或叶片较绿(“绿化效应”))、品质(例如某些成分的含量和组成改良)和对非生物胁迫和/或生物胁迫的耐受性。上文关于植物健康状况所鉴别的指标可相互依存或可互为因果。

[0335] 式I化合物可以不同晶体变体存在,其生物活性可不同。所述晶体变体同样为本发明的主题。

[0336] 式I化合物按原样或以组合物形式使用,以通过用杀真菌有效量的活性物质处理真菌或植物、植物繁殖材料(例如种子)、土壤、表面、材料或空间而免受真菌攻击。可在真菌感染植物、植物繁殖材料(例如种子)、土壤、表面、材料或空间之前与之后进行施用。

[0337] 可在种植或移植的时或之前用按原样的式I化合物或包含至少一种式I化合物的组合物预防性处理植物繁殖材料。

[0338] 本发明还涉及包含溶剂或固体载剂和至少一种式I化合物的农用化学组合物,和用于控制有害真菌的用途。

[0339] 农用化学组合物包含杀真菌有效量的化合物I和/或II。术语“有效量”表示组合物或式I化合物足以控制栽培植物上或保护材料时的有害真菌并且不会对所处理的植物造成实质性损害时的用量。此种用量可在宽范围内变化,并且视多种因素而定,例如所控制的真菌种类、所处理的栽培植物或材料、气候条件和所用的特定式I化合物。

[0340] 式I化合物和其盐可转变为惯用类型的农用化学组合物,例如溶液、乳液、悬浮液、撒粉、粉剂、糊剂和颗粒。组合物类型视特定预定目的而定;在各种状况下,应确保本发明化合物的精细并且均匀分布。

[0341] 组合物类型的实例为悬浮液(SC、OD、FS)、可乳化浓缩物(EC)、乳液(EW、EO、ES)、糊剂、片剂、可湿性粉剂或撒粉(WP、SP、SS、WS、DP、DS)或颗粒(GR、FG、GG、MG)(其可具水溶性或可湿性),以及用于处理例如种子的植物繁殖材料的凝胶调配物(GF)。

[0342] 组合物类型(例如SC、OD、FS、EC、WG、SG、WP、SP、SS、WS、GF)通常在稀释后使用。例如DP、DS、GR、FG、GG和MG的组合物类型通常未经稀释即使用。

[0343] 组合物根据已知方式制备(参考US 3,060,084,EP-A 707 445(关于液体浓缩物),伯朗宁:“团聚作用”(Browning:“Agglomeration”),化学工程(Chemical Engineering),1967年12月4日,147-48,佩里化学工程师手册(Perry's Chemical Engineer's Handbook),第4版,纽约市麦格劳·希尔公司(McGraw-Hill,New York),1963,第8-57页和以下各页,WO 91/13546,US 4,172,714,US 4,144,050,US 3,920,442,US 5,180,587,US

5,232,701,US 5,208,030,GB 2,095,558,US 3,299,566,克林曼:作为科学的杂草控制(Klingman:Weed Control as a Science)(纽约威利父子出版公司(J.Wiley&Sons,New York),1961),汉斯(Hance)等人:杂草控制手册(Weed Control Handbook)(第8版,牛津布莱克威尔科学出版(Blackwell Scientific,Oxford),1989),以及摩勒(Mollet),H.和格鲁比曼(Grubemann),A.:调配技术(Formulation technology)(魏因海姆威利出版集团(Wiley VCH Verlag,Weinheim),2001)。

[0344] 农用化学组合物还可包含农用化学组合物中惯用的助剂。所用助剂分别视特定施用形式和活性物质而定。

[0345] 合适助剂的实例为溶剂、固体载剂、分散剂或乳化剂(例如其它增溶剂、保护性胶体、表面活性剂和粘着剂)、有机和无机增稠剂、杀细菌剂、防冻剂、消泡剂、(适当时)着色剂和增粘剂或粘合剂(例如用于种子处理调配物)。合适的溶剂为水;有机溶剂,例如中等沸点至高沸点的矿物油馏份,例如煤油或柴油,此外为煤焦油和源于植物或动物的油,脂肪族烃、环烃和芳香族烃(例如甲苯、二甲苯、石蜡、四氢萘、烷基化萘或其衍生物),醇类(例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇和环己醇)、二醇类,酮类(例如环己酮和 $\gamma$ -丁内酯),脂肪酸二甲酰胺、脂肪酸和脂肪酸酯,和强极性溶剂,例如胺(例如N-甲基吡咯烷酮)。

[0346] 固体载剂为矿物土,例如硅酸盐、硅胶、滑石、高岭土、石灰石、石灰、白垩、红玄武土(bole)、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁;粉状合成材料;肥料,例如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、尿素;和源于植物的产品,例如谷粉、树皮粉、木粉和坚果壳粉、纤维素粉;和其它固体载剂。

[0347] 适合的表面活性剂(佐剂、湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂)为碱金属,碱土金属,和芳香族磺酸(例如木质素磺酸(Borresperse®型,挪威宝利葛公司(Borregard,Norway))、酚磺酸、萘磺酸(Morwet®型,美国阿克苏诺贝尔公司(Akzo Nobel,U.S.A.))、二丁基萘磺酸(Nekal®型,德国巴斯夫公司(BASF,Germany))的铵盐,和脂肪酸、烷基磺酸盐、烷基芳基磺酸盐、烷基硫酸盐、月桂基醚硫酸盐、脂肪醇硫酸盐和硫酸化己酸盐、硫酸化庚酸盐和硫酸化十八烷酸盐、硫酸化脂肪醇二醇醚,此外为萘或萘磺酸与苯酚和甲醛的缩合物、聚氧乙烯辛基苯基醚、乙氧基化异辛基苯酚、辛基苯酚、壬基苯酚、烷基苯基聚乙二醇醚、三丁基苯基聚乙二醇醚、三硬脂酰基苯基聚乙二醇醚、烷基芳基聚醚醇、醇与脂肪醇/环氧乙烷的缩合物、乙氧基化蓖麻油、聚氧乙烯烷基醚、乙氧基化聚氧丙烯、月桂醇聚乙二醇醚缩醛、山梨糖醇酯、木质素亚硫酸盐废液和蛋白质、变性蛋白质、多糖(例如甲基纤维素)、经疏水性改质的淀粉、聚乙烯醇(Mowiol®型,瑞士科莱恩公司(Clariant,Switzerland))、聚羧酸盐(Sokolan®型,德国巴斯夫公司(BASF,Germany))、聚烷氧基化物、聚乙烯胺(Lupasol®型,德国巴斯夫公司(BASF,Germany))、聚乙烯吡咯烷酮和其共聚物。

[0348] 增稠剂(也就是说赋予组合物改变的流动性,也就是说在静态条件下具高粘度并且在搅动期间具低粘度的化合物)的实例为多糖和有机与无机粘土,例如三仙胶(Xanthan gum)(Kelzan®,美国斯比凯克公司(CP Kelco,U.S.A.))、Rhodopol®23(法国罗地亚公司(Rhodia,France))、Vecgum®(R.T.范德比尔特(Vanderbilt),美国(U.S.A.))或 Attaclay®(美国新泽西州英格尔哈德公司(Engelhard Corp.,NJ,USA))。

[0349] 可添加杀细菌剂以保存组合物并且使其稳定。适合杀细菌剂的实例为基于双氯酚

(dichlorophene) 和苄醇半缩甲醛的杀细菌剂 (来自 ICI 的 Proxel® 或来自索尔化工公司 (Thor Chemie) 的 Acticide®RS 和来自罗门哈斯公司 (Rohm&Haas) 的 Kathon®MK); 和异噻唑啉酮衍生物, 例如烷基异噻唑啉酮和苯并异噻唑啉酮 (来自索尔化工公司 (Thor Chemie) 的 Acticide®MBS)。

[0350] 适合防冻剂的实例为乙二醇、丙二醇、脲和甘油。

[0351] 消泡剂的实例为硅酮乳液 (例如 Silikon®SRE, 德国瓦克公司 (Wacker, Germany) 或 Rhodorsil®, 法国罗地亚公司 (Rhodia, France))、长链醇、脂肪酸、脂肪酸盐、含氟有机化合物和其混合物。

[0352] 适合的着色剂为低水溶性颜料和水溶性染料。所提和的实例和名称为若丹明 B (rhodamin B)、C.I. 颜料红 112、C.I. 溶剂红 1、颜料蓝 15:4、颜料蓝 15:3、颜料蓝 15:2、颜料蓝 15:1、颜料蓝 80、颜料黄 1、颜料黄 13、颜料红 112、颜料红 48:2、颜料红 48:1、颜料红 57:1、颜料红 53:1、颜料橙 43、颜料橙 34、颜料橙 5、颜料绿 36、颜料绿 7、颜料白 6、颜料棕 25、碱性紫 10、碱性紫 49、酸性红 51、酸性红 52、酸性红 14、酸性蓝 9、酸性黄 23、碱性红 10、碱性红 108。

[0353] 增粘剂或粘合剂的实例为聚乙烯吡咯烷酮、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯醇和纤维素醚 (Tylose®, 日本信越公司 (Shin-Etsu, Japan))。

[0354] 粉剂、撒布用材料和撒粉可通过混合或共同研磨式 I 化合物和 (适当时) 其它活性物质与至少一种固体载剂来制备。

[0355] 颗粒, 例如经涂布颗粒、经浸渍颗粒和均质颗粒可通过使活性物质粘合于固体载剂来制备。固体载剂的实例为矿物土, 例如硅胶、硅酸盐、滑石、高岭土、美国活性白土 (attaclay)、石灰石、石灰、白垩、红玄武土、黄土、粘土、白云石、硅藻土、硫酸钙、硫酸镁、氧化镁、粉状合成材料; 肥料, 例如硫酸铵、磷酸铵、硝酸铵、尿素; 和源于植物的产品, 例如谷粉、树皮粉、木粉和坚果壳粉、纤维素粉; 和其它固体载剂。

[0356] 组合物类型的实例包括 (但不限于): 1. 供以水稀释的组合物类型, i) 水溶性浓缩物 (SL、LS): 将 10 重量份的本发明式 I 化合物溶解于 90 重量份的水或水溶性溶剂中。作为一个替代方案, 添加湿润剂或其它助剂。以水稀释时活性物质溶解。以此方式, 获得活性物质含量为 10 重量% 的组合物。ii) 可分散浓缩物 (DC): 伴随添加 10 重量份分散剂 (例如聚乙烯吡咯烷酮), 将 20 重量份的本发明式 I 化合物溶解于 70 重量份环己酮中。以水稀释得到分散液。活性物质含量为 20 重量%。iii) 可乳化浓缩物 (EC): 伴随添加十二烷基苯磺酸钙和乙氧基化蓖麻油 (各者为 5 重量份), 将 15 重量份的本发明式 I 化合物溶解于 75 重量份二甲苯中。以水稀释得到乳液。组合物的活性物质含量为 15 重量%。iv) 乳液 (EW、EO、ES): 伴随添加十二烷基苯磺酸钙和乙氧基化蓖麻油 (各者为 5 重量份), 将 25 重量份的本发明式 I 化合物溶解于 35 重量份二甲苯中。藉助于乳化机 (Ultraturrax) 将此混合物引入 30 重量份水中并且制成均质乳液。以水稀释得到乳液。组合物的活性物质含量为 25 重量%。v) 悬浮液 (SC、OD、FS): 在搅动式球磨机中, 伴随添加 10 重量份分散剂和湿润剂和 70 重量份水或有机溶剂, 粉碎 20 重量份的本发明式 I 化合物, 得到精细活性物质悬浮液。以水稀释得到活性物质的稳定悬浮液。组合物中的活性物质含量为 20 重量%。vi) 水可分散颗粒和水溶性颗粒 (WG、SG): 伴随添加 50 重量份分散剂和湿润剂, 精细研磨 50 重量份的本发明式 I 化合物, 并且藉助于工业级设备 (例如挤压机、喷雾塔、流化床) 制成水可分散颗粒或水溶性颗粒。以水稀释得到活性

物质的稳定分散液或溶液。组合物的活性物质含量为50重量%。vii) 水可分散粉剂和水溶性粉剂(WP、SP、SS、WS)：伴随添加25重量份分散剂、湿润剂和硅胶，在转子定子研磨机中研磨75重量份的本发明式I化合物。以水稀释得到活性物质的稳定分散液或溶液。组合物的活性物质含量为75重量%。viii) 凝胶(GF)：在搅动式球磨机中，伴随添加10重量份分散剂、1重量份胶凝剂湿润剂和70重量份水或有机溶剂，粉碎20重量份的本发明式I化合物，得到活性物质的精细悬浮液。以水稀释得到活性物质的稳定悬浮液，从而获得具有20% (w/w) 活性物质的组合物。

[0357] 2. 未经稀释即施用的组合物类型：ix) 可粉化粉剂(DP、DS)：精细研磨5重量份的本发明式I化合物并且与95重量份的细粉状高岭土均匀混合。此举得到活性物质含量为5重量%的可粉化组合物。x) 颗粒(GR、FG、GG、MG)：精细研磨0.5重量份的本发明式I化合物并且与99.5重量份载体缔合。当前方法为挤压、喷雾干燥或流化床。此举得到活性物质含量为0.5重量%的未经稀释即施用的颗粒。xi) ULV溶液(UL)：将10重量份的本发明式I化合物溶解于90重量份有机溶剂(例如二甲苯)中。此举得到活性物质含量为10重量%的未经稀释即施用的组合物。

[0358] 农用化学组合物一般包含0.01重量%到95重量%、优选0.1重量%到90重量%、最优选0.5重量%到90重量%的活性物质。所用活性物质的纯度为90%到100%、优选95%到100%(根据NMR光谱)。

[0359] 水溶性浓缩物(LS)、可流动浓缩物(FS)、干式处理用粉剂(DS)、浆液处理用水可分散粉剂(WS)、水溶性粉剂(SS)、乳液(ES)、可乳化浓缩物(EC)和凝胶(GF)通常用于达成处理植物繁殖材料(尤其种子)的目的。这些组合物可在稀释后或未经稀释即施用于植物繁殖材料，尤其种子。所述组合物在2到10倍稀释后得到的即用型制剂中的活性物质浓度为0.01重量%到60重量%、优选0.1重量%到40重量%。可在播种之前或播种期间进行施用。分别施用或处理农用化学化合物和其组合物于植物繁殖材料(尤其种子)上的方法在此项技术中为已知的，并且包括繁殖材料的敷裹、包覆包衣、丸化、撒粉、浸泡和沟内(in-furrow)施用方法。在一优选实施例中，通过不会诱导萌芽的方法，例如通过拌种、丸化、包覆包衣和撒粉将化合物或其组合物分别施用于植物繁殖材料上。

[0360] 在一优选实施例中，使用悬浮液型(FS)组合物进行种子处理。FS组合物通常可包含1到800g/1活性物质、1到200g/1表面活性剂、0到200g/1防冻剂、0到400g/1粘合剂、0到200g/1颜料和至多1公升的溶剂(优选为水)。

[0361] 活性物质可按原样使用或以其组合物形式使用，例如以可直接喷施溶液、粉剂、悬浮液、分散液、乳液、分散液、糊剂、可粉化产品、撒布用材料或颗粒的形式藉助于喷施、雾化、撒粉、撒布、刷拭、浸渍或浇灌来使用。施用形式完全视预定目的而定；意欲确保在各种状况下本发明的活性物质尽可能最精细地分布。水性施用形式可从乳液浓缩物、糊剂或可湿性粉剂(可喷施粉剂、油分散液)通过添加水来制备。为制备乳液、糊剂或油分散液，按原样或溶解于油或溶剂中的物质可藉助于湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂于水中均质化。或者，可制备由活性物质、湿润剂、增粘剂、分散剂或乳化剂和(适当时)溶剂或油构成的浓缩物，并且所述浓缩物适于以水稀释。

[0362] 即用型制剂中的活性物质浓度可在相对较宽范围内变化。浓度一般为0.0001重量%到10重量%、优选0.001重量%到1重量%的活性物质。

[0363] 活性物质还可在超低容量制程 (ultra-low-volume process, ULV) 中成功地使用, 可施用包含超过95重量%的活性物质的组合物, 或甚至施用无添加剂的活性物质。

[0364] 当用于植物保护时, 视所要效果的种类而定, 活性物质的施用量为每公顷0.001到2公斤, 优选为每公顷0.005到2公斤, 更优选为每公顷0.05到0.9公斤, 尤其每公顷0.1到0.75公斤。

[0365] 在例如通过对种子进行撒粉、包覆包衣或浸润来处理例如种子的植物繁殖材料时, 一般所需活性物质的量为每100公斤植物繁殖材料 (优选为种子) 0.1到1000克, 优选为1到1000克, 更优选为1到100克并且最优选为5到100克。

[0366] 当用于保护材料或储藏产品时, 活性物质的施用量视施用区域的种类和所要效果而定。在保护材料时常规施用的量为例如每立方公尺所处理材料0.001克到2公斤、优选0.005克到1公斤的活性物质。

[0367] 可向活性物质或包含活性物质的组合物中添加各种类型的油、湿润剂、佐剂、除草剂、杀细菌剂、其它杀真菌剂和/或杀有害生物剂, 适当时直到在即将使用前才添加 (槽混)。这些试剂可与本发明组合物以1:100到100:1、优选1:10到10:1的重量比混合。

[0368] 可使用的佐剂尤其为有机改质型硅酮烷, 例如Break Thru S240®; 烷氧基化醇, 例如Atplus 245®, Atplus MBA1303®, PIurafac LF 300® 和Lutensol ON30®; EO/PO嵌段聚合物, 例如Pluronic RPE2035® 和Genapol B®; 乙氧基化醇, 例如Lutensol XP80®; 和磺基丁二酸二辛酯钠盐 (dioctyl sulfosuccinate sodium), 例如Leophen RA®。

[0369] 本发明组合物以作为杀真菌剂的使用形式还可与其它活性物质一起, 例如与除草剂、杀昆虫剂、生长调控剂、杀真菌剂一起或者与肥料一起以预混物形式存在, 或适当时直到在即将使用前才混合 (槽混)。

[0370] 将呈作为杀真菌剂的使用形式的式I化合物或包含式I化合物的组合物与其它杀真菌剂混合在许多状况下会扩大所获得活性的杀真菌范围或防止杀真菌剂抗性发展。此外, 在许多状况下, 获得协同效应。

[0371] 可与本发明化合物联合使用的活性物质的以下清单欲说明可能的组合, 但不限于此:

[0372] A) 嗜球果伞素类 (strobilurin): 亚托敏 (azoxystrobin)、醚菌胺 (dimoxystrobin)、烯肟菌酯 (enestroburin)、氟嘧菌酯 (fluoxastrobin)、克收欣 (kresoxim-methyl)、苯氧菌胺 (metominostrobin)、肟醚菌胺 (orysastrobin)、啉氧菌酯 (picoxystrobin)、百克敏 (pyraclostrobin)、吡菌苯威 (pyribencarb)、三氟敏 (trifloxystrobin)、2-(2-(6-(3-氯-2-甲基-苯氧基)-5-氟-嘧啶-4-基氧基)-苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基-乙酰胺、3-甲氧基-2-(2-(N-(4-甲氧基-苯基)-环丙烷-伸亚胺酰基硫基甲基)-苯基)-丙烯酸甲酯、(2-氯-5-[1-(3-甲基苄氧基亚氨基)乙基]苄基)氨基甲酸甲酯和2-(2-(3-(2,6-二氯苯基)-1-甲基-亚烯丙基胺氧基甲基)-苯基)-2-甲氧基亚氨基-N-甲基-乙酰胺;

[0373] B) 羧酰胺和羧酰苯胺类: 本达乐 (benalaxyl)、右本达乐 (benalaxyl-M)、麦锈灵 (benodanil)、比阿酚 (bixafen)、白克列 (boscalid)、萎锈灵 (carboxin)、甲呋酰胺 (fenfuram)、环酰菌胺 (fenhexamid)、福多宁 (flutolanil)、福拉比 (furametpyr)、吡唑萘菌胺 (isopyrazam)、异噻菌胺 (isotianil)、苯霜灵 (kiralaxyl)、灭普宁 (mepconil)、灭达



乐 (metalaxyl)、右灭达乐 (metalaxyl-M/mefenoxam)、呋酰胺 (ofurace)、欧杀斯 (oxadixyl)、萎锈散 (oxycarboxin)、吡噻菌胺 (penthopyrad)、环苯吡菌胺 (sedaxane)、克枯烂 (tecloftalam)、赛氟灭 (thiifluzamide)、汰敌宁 (tiadinil)、2-氨基-4-甲基-噻唑-5-甲酰苯胺、2-氯-N-(1,1,3-三甲基-茛满-4-基)-烟酰胺、N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(4'-三氟甲基硫代联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺、N-(2-(1,3-二甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲酰胺和N-(2-(1,3,3-三甲基-丁基)-苯基)-1,3-二甲基-5-氟-1H-吡唑-4-甲酰胺;羧吗啉类 (carboxylic morpholide):达灭芬 (dimethomorph)、氟吗啉 (flumorph)、吡吗啉 (pyrimorph);苯甲酸酰胺类:氟酰菌胺 (flumetover)、氟吡菌胺 (fluopicolide)、氟吡菌酰胺 (fluopyram)、苯酰菌胺 (zoxamide)、N-(3-乙基-3,5,5-三甲基-环己基)-3-甲酰胺基-2-羟基-苄酰胺;其它羧酰胺类:加普胺 (carpropamid)、双环胺 (dicyclomet)、双炔酰菌胺 (mandiproamid)、土霉素 (oxytetracyclin)、硅噻菌胺 (silthiofarm) 和N-(6-甲氧基-吡啶-3-基)环丙烷甲酸酰胺;

[0374] C) 唑和三唑类:阿扎康唑 (azaconazole)、比多农 (bitertanol)、溴克座 (bromuconazole)、环克座 (cyproconazole)、待克利 (difenconazole)、达克利 (diniconazole)、右达克利 (diniconazole-M)、依普座 (epoxiconazole)、芬克座 (fenbuconazole)、氟喹唑 (fluquinconazole)、护硅得 (flusilazole)、护汰芬 (flutriafol)、菲克利 (hexaconazole)、易胺座 (imibenconazole)、依普克唑 (ipconazole)、灭特座 (metconazole)、迈克尼 (myclobutanil)、恶咪唑 (oxpoconazole)、巴克素 (paclobutrazole)、平克座 (penconazole)、普克利 (propiconazole)、丙硫菌唑 (prothioconazole)、硅氟唑 (simeconazole)、得克利 (tebuconazole)、四克利 (tetraconazole)、三泰芬 (triadimefon)、三泰隆 (triadimenol)、灭菌唑 (triticonazole)、烯效唑 (uniconazole)、1-(4-氯-苯基)-2-([1,2,4]三唑-1-基)-环庚醇;咪唑类:赛座灭 (cyazofamid)、依灭列 (imazalil)、稻瘟酯 (pefurazoate)、扑克拉 (prochloraz)、赛福座 (triflumizole);苯并咪唑类:免赖得 (benomyl)、贝芬替 (carbendazim)、麦穗宁 (fuberidazole)、噻苯咪唑 (thiabendazole);其它:噻唑菌胺 (ethaboxam)、依得利 (etridiazole)、恶霉灵 (hymexazole) 和2-(4-氯-苯基)-N-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-异噁唑-5-基]-2-丙-2-炔氧基-乙酰胺;

[0375] D) 杂环化合物吡啶类:氟啶胺 (fluazinam)、啶斑肟 (pyrifenoxy)、3-[5-(4-氯-苯基)-2,3-二甲基-异噁唑啉-3-基]-吡啶、3-[5-(4-甲基-苯基)-2,3-二甲基-异噁唑啉-3-基]-吡啶、2,3,5,6-四氯-4-甲烷磺酰基-吡啶、3,4,5-三氯吡啶-2,6-二甲腈、N-(1-(5-溴-3-氯-吡啶-2-基)-乙基)-2,4-二氯烟酰胺、N-[5-溴-3-氯-吡啶-2-基]-甲基]-2,4-二氯烟酰胺;嘧啶类:布瑞莫 (bupirimate)、赛普洛 (cyprodinil)、二氟林 (diflumerimol)、芬瑞莫 (fenarimol)、富米综 (ferimzone)、灭派林 (mepanipyrim)、氯啶 (nitrapyrin)、尼瑞莫 (nuarimol)、派美尼 (pyrimethanil);嘧啶类:赛福宁 (triforin);吡咯类:拌种咯 (fenpiclonil)、护汰宁 (fludioxonil);吗啉类:阿迪吗啉 (aldimorph)、吗菌灵 (dodemorph)、醋酸吗菌灵 (dodemorph-acetate)、芬普福 (fenpropimorph)、三得芬 (tridemorph);哌啶类:苯锈啶 (fenpropidin);二甲酰亚胺类:唑呋草 (fluoroimid)、依普同 (iprodione)、扑灭宁 (procymidone)、免克宁 (vinclozolin);非芳香族5元杂环:凡杀同

(famoxadone)、咪唑菌酮(fenamidon)、氟噻菌净(flutianil)、辛噻酮(octhilinone)、扑杀热(probenazole)、5-氨基-2-异丙基-3-氧代-4-邻甲苯基-2,3-二氢-吡唑-1-硫代甲酸S-烯丙酯;其它:阿拉酸式苯-S-甲基(acibenzolar-S-methyl)、吡唑磺菌胺(amisulbrom)、敌菌灵(anilazin)、保米霉素(blasticidin-S)、四氯丹(captafol)、盖普丹(captan)、灭螨猛(chinomethionat)、迈隆(dazomet)、咪菌威(debacarb)、达灭净(diclomezine)、野燕枯(difenzoquat)、野燕枯硫酸二甲酯(difenzoquat-methylsulfate)、氰菌胺(fenoxanil)、福尔培(Folpet)、欧索林酸(oxolinic acid)、粉病灵(piperalin)、丙氧喹啉(proquinazid)、百快隆(pyroquilon)、快诺芬(quinoxyfen)、咪唑嗪(triazoxide)、三赛唑(tricyclazole)、2-丁氧基-6-碘-3-丙基烯-4-酮、5-氯-1-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)-2-甲基-1H-苯并咪唑、5-氯-7-(4-甲基哌啶-1-基)-6-(2,4,6-三氟苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶和5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺;

[0376] E) 氨基甲酸酯类硫代氨基甲酸酯和二硫代氨基甲酸酯:福美铁(ferbam)、代森锰锌(mancozeb)、代森锰(maneb)、威百亩(metam)、磺菌威(methasulphocarb)、代森联(metiram)、甲基代森锌(propineb)、福美双(thiram)、代森锌(zineb)、福美锌(ziram):氨基甲酸酯:苯噻菌胺(benthiavalicarb)、乙霉威(diethofencarb)、缬霉威(iprovalicarb)、霜霉威(propamocarb)、盐酸霜霉威(propamocarb hydrochlorid)、霜霉灭(valiphenal)和N-(1-(1-(4-氰基-苯基)乙烷磺酰基)-丁-2-基)氨基甲酸-(4-氟苯基)酯;

[0377] F) 其它活性物质-胍类:胍、多宁(dodine)、无多宁碱(dodine free base)、双胍盐(guazatine)、双胍醋酸盐(guazatine-acetate)、双胍辛胺(iminoctadine)、双胍辛胺三乙酸酯(iminoctadine-triacetate)、双胍三辛烷基苯磺酸盐(iminoctadine-tris(albesilate));抗生素类:嘉赐霉素(kasugamycin)、水合盐酸嘉赐霉素(kasugamycin hydrochloride-hydrate)、链霉素(streptomycin)、保粒霉素(polyoxine)、有效霉素A(validamycin A);硝基苯基衍生物:百螨克(binapacryl)、消螨通(dinobuton)、白粉克(dinocap)、酞菌酯(nitrthal-isopropyl)、四氯硝基苯(tecnazen);有机金属化合物:薯瘟锡盐(fentin salt),例如三苯醋锡(fentin-acetate)、三苯氯锡(fentin chloride)或三苯羟锡(fentin hydroxide);含硫杂环基化合物:腈硫醌(dithianon)、稻瘟灵(isoprothiolane);有机磷化合物:护粒松(edifenphos)、福赛得(fosetyl)、乙磷铝(fosetyl-aluminum)、丙基喜乐松(iprobenfos)、亚磷酸和其盐、白粉松(pyrazophos)、脱克松(tolclofos-methyl);有机氯化物:四氯异苯腈(chlorothalonil)、益发灵(dichlofluanid)、二氯酚(dichlorophen)、磺菌胺(flusulfamide)、六氯苯、宾克隆(pencycuron)、五氯酚(pentachlorophenole)和其盐、热必斯(phthalide)、五氯硝基苯(quintozene)、甲基多保净(thiophanate-methyl)、甲基益发灵(tolyfluanid)、N-(4-氯-2-硝基-苯基)-N-乙基-4-甲基-苯磺酰胺;无机活性物质:波尔多混合物(Bordeaux mixture)、乙酸铜、氢氧化铜、氧氯化铜、碱性硫酸铜、硫;联苯、溴硝丙二醇(bronopol)、环氟菌胺(cyflufenamid)、克绝(cymoxanil)、二苯胺(diphenylamin)、灭芬农(metrafenone)、灭粉霉素(mildiomycin)、快得宁(oxincopper)、调环酸钙(prohexadione-calcium)、螺恶茂胺(spiroxamine)、甲基益发灵、N-(环丙基甲氧基亚氨基-(6-二氟-甲氧基-2,3-二氟-苯基)-甲基)-2-苯基乙酰胺、N'-(4-(4-氯-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲

基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(4-(4-氟-3-三氟甲基-苯氧基)-2,5-二甲基-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(2-甲基-5-三氟甲基-4-(3-三甲基硅烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、N'-(5-二氟甲基-2-甲基-4-(3-三甲基硅烷基-丙氧基)-苯基)-N-乙基-N-甲基甲脒、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(1,2,3,4-四氢-萘-1-基)-酰胺、2-{1-[2-(5-甲基-3-三氟甲基-吡唑-1-基)-乙酰基]-哌啶-4-基}-噻唑-4-甲酸甲基-(R)-1,2,3,4-四氢-萘-1-基-酰胺、乙酸6-第三丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯和甲氧基-乙酸6-第三丁基-8-氟-2,3-二甲基-喹啉-4-基酯；

[0378] G) 生长调控剂脱落酸(abscisic acid)、先甲草胺(amidochlor)、环丙咪唑醇(ancymidol)、6-苄基氨基嘌呤、芸苔素内酯(brassinolide)、比达宁(butralin)、克美素(chlormequat)(矮壮素(chlormequat chloride))、氯化胆碱(choline chloride)、环丙酰胺(cyclanilide)、亚拉生长素(daminozide)、调味酸(dikegulac)、获菱得(dimethipin)、2,6-二甲基嘌呤(2,6-dimethylpuridine)、益收生长素(ethephon)、氟节胺(flumetralin)、咪唑醇(flurprimidol)、氟噻乙草酯(fluthiacet)、福芬素(forchlorfenuron)、赤霉酸(gibberellic acid)、依纳素(inabenfid)、吡啶-3-乙酸、顺丁烯二酰肼、氟磺酰草胺(mefluidide)、壮棉素(mepiquat)(缩节胺(mepiquat chloride))、萘乙酸、N-6-苄基腺嘌呤、巴克素(paclobutrazol)、调环酸(prohexadione)(调环酸钙)、茉莉酸丙酯(prohydrojasmon)、噻苯隆(thidiazuron)、抑芽唑(triapenthenol)、三硫磷酸三丁酯、2,3,5-三碘苯甲酸、抗倒酯(trinexapac-ethyl)和烯效唑；

[0379] H) 除草剂乙酰胺类:乙草胺(acetochlor)、甲草胺(alachlor)、去草胺(butachlor)、二甲草胺(dimethachlor)、噻吩草胺(dimethenamid)、氟噻草胺(flufenacet)、苯噻酰草胺(mefenacet)、异丙甲草胺(metolachlor)、吡草胺(metazachlor)、萘丙酰草胺(napropamide)、萘丙胺(naproanilide)、烯草胺(pethoxamid)、丙草胺(pretilachlor)、毒草胺(propachlor)、甲氧噻草胺(thenylchlor)；氨基酸衍生物:双丙胺酰磷(bilanafos)、草甘膦、草丁膦、杀草硫膦(sulfosate)；芳氧基苯氧基丙酸酯类:炔草酯(clodinafop)、丁基赛伏草(cyhalofop-butyl)、噁唑禾草灵(fenoxaprop)、吡氟禾草灵(fluzifop)、合氯氟(haloxyfop)、噁唑酰草胺(metamifop)、普拔草(propaquizafop)、快伏草(quizalofop)、喹禾糠酯(quizalofop-P-tefuryl)；联吡啶类:敌草快(diquat)、百草枯(paraquat)；(硫代)氨基甲酸酯类:黄草灵(asulam)、苏达灭(butylate)、草长灭(carbetamide)、甜菜安(desmedipham)、哌草丹(dimepiperate)、扑草灭(eptam,EPTC)、戊草丹(esprocarb)、得草灭(molinate)、坪草丹(orbencarb)、甜菜宁(phenmedipham)、苄草丹(prosulfocarb)、稗草畏(pyributicarb)、杀丹(thiobencarb)、野麦畏(triallate)；环己烷二酮类:丁苯草酮(butroxydim)、烯草酮(clethodim)、噻草酮(cycloxydim)、环苯草酮(profoxydim)、稀禾定(sethoxydim)、得杀草(tepraloxym)、苯草酮(tralkoxydim)；二硝基苯胺类:乙丁氟灵(benfluralin)、乙丁烯氟灵(ethalfluralin)、安磺灵(oryzalin)、二甲戊乐灵(pendimethalin)、苯胺灵(prodiamine)、氟乐灵(trifluralin)；二苯基醚类:氟锁草醚(acifluorfen)、苯草醚(aclonifen)、治草醚(bifenox)、禾草灵(diclofop)、氟乳醚(ethoxyfen)、氟磺胺草醚(fomesafen)、乳氟禾草灵(lactofen)、乙氧氟草醚(oxyfluorfen)；羟基苄腈类:溴苯腈(bomoxynil)、敌草腈(dichlobenil)、碘苯腈(ioxynil)；咪唑啉酮类:咪草酸

(imazamethabenz)、甲氧咪草烟、甲咪唑烟酸(imazapic)、灭草烟(imazapyr)、灭草啉(imazaquin)、咪草烟(imazethapyr);苯氧基乙酸类:稗草胺(clomeprop)、2,4-二氯苯氧基乙酸(2,4-D)、2,4-DB、滴丙酸(dichlorprop)、MCPA、酚硫杀(MCPA-thioethyl)、MCPB、甲氯丙酸(Mecoprop);吡嗪类:氯草敏(chloridazon)、氟吡嗪草酯(flufenpyr-ethyl)、氟噻草酯(fluthiacet)、氟草敏(norflurazon)、吡草特(pyridate);吡啶类:氯胺吡啶酸(aminopyralid)、克草立特(clopyralid)、吡氟草胺(diflufenican)、氟硫草定(dithiopyr)、氟啶草酮(fluridone)、氟草烟(fluroxypyr)、胺氯吡啶酸(picloram)、氟吡啶草胺(picolinafen)、噻草啶(thiazopyr);磺酰胺类:酰胺磺隆(amidosulfuron)、四唑啉磺隆(azimsulfuron)、苄嘧磺隆(bensulfuron)、氯嘧黄隆(chlorimuron-ethyl)、氯磺隆(chlorsulfuron)、醚磺隆(cinosulfuron)、环丙嘧磺隆(cyclosulfamuron)、乙氧嘧磺隆(ethoxysulfuron)、嘧啶磺隆(flazasulfuron)、氟吡磺隆(flucetosulfuron)、氟啶嘧磺隆(flupyr-sulfuron)、甲酰胺磺隆(foramsulfuron)、氯吡嘧磺隆(halosulfuron)、唑吡嘧磺隆(imazosulfuron)、碘甲磺隆(iodosulfuron)、甲磺胺磺隆(mesosulfuron)、甲磺隆(metsulfuron-methyl)、烟嘧磺隆(nicosulfuron)、环氧嘧磺隆(oxasulfuron)、氟嘧磺隆(primisulfuron)、氟磺隆(prosulfuron)、吡嘧磺隆(pyrazosulfuron)、砒嘧磺隆(rimsulfuron)、嘧磺隆(sulfometuron)、磺嘧磺隆(sulfosulfuron)、噻吩磺隆(thifensulfuron)、醚苯磺隆(triasulfuron)、苯磺隆(tribenuron)、三氟啶磺隆(trifloxysulfuron)、氟胺磺隆(triflusulfuron)、三氟甲磺隆(tritosulfuron)、1-((2-氯-6-丙基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基)磺酰基)-3-(4,6-二甲氧基-嘧啶-2-基)脲;三嗪类:莠灭净(ametryn)、莠去津(atrazine)、氰草津(cyanazine)、排草净(dimethametryn)、乙噻草酮(ethiozin)、环噻酮(hexazinone)、苯噻草酮(metamitron)、噻草酮(metribuzin)、扑草净(prometryn)、西玛津(simazine)、特丁津(terbuthylazine)、去草净(terbutryn)、三唑仑(triaziflam);脲类:绿麦隆(chlorotoluron)、杀草隆(daimuron)、敌草隆(diuron)、伏草隆(fluometuron)、异丙隆(isoproturon)、利谷隆(linuron)、甲基苯噻隆(methabenzthiazuron)、丁噻隆(tebuthiuron);其它乙酰乳酸合成酶抑制剂:双草醚钠(bispyribac-sodium)、氯酯磺草胺(cloransulam-methyl)、双氯磺草胺(diclosulam)、双氟磺草胺(florasulam)、氟酮磺隆(flucarbazone)、唑嘧磺草胺(flumetsulam)、磺草唑胺(metosulam)、嘧苯胺磺隆(ortho-sulfamuron)、五氟磺草胺(penoxsulam)、丙苯磺隆(propoxycarbazone)、丙酯草醚(pyribambenz-propyl)、嘧啶脲草醚(pyribenzoxim)、环酯草醚(pyriftalid)、嘧草醚(pyriminobac-methyl)、嘧啶硫蕃(pyrimisulfan)、嘧硫草醚(pyrithiobac)、派罗克杀草砒(pyroxasulfone)、甲氧磺草胺(pyroxsulam);其它:胺唑草酮(amicarbazone)、氨基三唑(aminotriazole)、莎稗磷(anilofos)、氟丁酰草胺(beflubutamid)、草除灵乙酯(benazolin)、酰苯草酮(bencarbazone)、呋草黄(benfluresate)、吡草酮(benzofenap)、苯达松(bentazone)、苯双噻隆(benzobicyclon)、除草定(bromacil)、溴丁酰草胺(bromobutide)、氟丙嘧草酯(butafenacil)、抑草磷(butamifos)、苯酮唑(cafenstrole)、三唑酮草酯(carfentrazone)、吲哚酮草酯(cinidon-ethyl)、敌草索(chlorthal)、环庚草醚(cinmethylin)、异恶草酮(clomazone)、苄草隆(cumyluron)、环磺酰胺(cyprosulfamide)、麦草畏(dicamba)、野燕枯、二氟吡隆(diflufenzopyr)、稗内脐蠕孢菌(Drechslera monoceras)、草多索(endothal)、乙呋草磺

(ethofumesate)、乙氧苯草胺(etobenzanid)、四唑酰草胺(fentrazamide)、氟胺草酯(flumiclorac-pentyl)、丙炔氟草胺(flumioxazin)、氟胺草唑(flupoxam)、氟咯草酮(flurochloridone)、呋草酮(flurtamone)、茚草酮(indanofan)、异恶草胺(isoxaben)、异噁唑草酮(isoxaflutole)、环草定(lenacil)、敌稗(propanil)、拿草特(propyzamide)、二氯喹啉酸(quinclorac)、喹草酸(quinmerac)、甲基磺草酮(mesotrione)、甲基膦酸(methyl arsonic acid)、萘草胺(naptalam)、丙炔恶草酮(oxadiargyl)、恶草灵(oxadiazon)、恶嗪草酮(oxaziclomefone)、环戊恶草酮(pentoxazone)、唑啉草酯(pinoxaden)、双唑草腈(pyraclonil)、吡草醚(pyraflufen-ethyl)、吡磺夫特(pyrasulfotole)、苜草唑(pyrazoxyfen)、比拉唑诺(pyrazolynate)、灭藻醌(quinoclamine)、沙夫芬西(saflufenacil)、磺草酮(sulcotrione)、甲磺草胺(sulfentrazone)、特草定(terbacil)、替呋曲酮(tefuryltrione)、替莫曲酮(tembotrione)、噁吩卡巴腈(thiencarbazone)、拓普美腈(topramezone)、4-羟基-3-[2-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-6-三氟甲基-吡啶-3-羰基]-双环[3.2.1]辛-3-烯-2-酮、(3-[2-氯-4-氟-5-(3-甲基-2,6-二氧代-4-三氟甲基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯氧基]-吡啶-2-基氧基)-乙酸乙酯、6-氨基-5-氯-2-环丙基-嘧啶-4-甲酸甲酯、6-氯-3-(2-环丙基-6-甲基-苯氧基)-吡嗪-4-酚、4-氨基-3-氯-6-(4-氯-苯基)-5-氟-吡啶-2-甲酸、4-氨基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯和4-氨基-3-氯-6-(4-氯-3-二甲基氨基-2-氟-苯基)-吡啶-2-甲酸甲酯；

[0380] I) 杀昆虫剂-有机(硫代)磷酸酯类: 欧杀松(acephate)、亚灭松(azamethiphos)、谷速松(azinphos-methyl)、陶斯松(chlorpyrifos)、甲基陶斯松(chlorpyrifos-methyl)、克芬松(chlorfenvinphos)、大利松(diazinon)、二氯松(dichlorvos)、双特松(dicrotophos)、大灭松(dimethoate)、二硫松(disulfoton)、爱杀松(ethion)、扑灭松(fenitrothion)、芬杀松(fenthion)、加福松(isoxathion)、马拉松(malathion)、达马松(methamidophos)、灭大松(methidathion)、甲基巴拉松(methyl-parathion)、美文松(mevinphos)、亚素灵(monocrotophos)、灭多松(oxydemeton-methyl)、巴拉奥克松(paraoxon)、巴拉松(parathion)、赛达松(phenthoate)、裕必松(phosalone)、益灭松(phosmet)、福赐米松(phosphamidon)、福瑞松(phorate)、巴赛松(phoxim)、亚特松(pirimiphos-methyl)、布飞松(profenofos)、普硫松(prothiofos)、杀普松(sulprophos)、乐本松(tetrachlorvinphos)、托福松(terbufos)、三落松(triazophos)、三氯松(trichlorfon)；氨基甲酸酯类: 棉铃威(alanycarb)、得灭克(aldicarb)、免敌克(bendiocarb)、免夫克(benfuracarb)、加保利(carbaryl)、加保扶(carbofuran)、丁基加保扶(carbosulfan)、芬诺克(fenoxycarb)、呋线威(furathiocarb)、灭赐克(methiocarb)、纳乃得(methomyl)、欧杀灭(oxamyl)、比加普(pirimicarb)、安丹(propoxur)、硫敌克(thiodicarb)、唑蚜威(triazamate)；拟除虫菊酯类(pyrethroid): 雅列宁(allethrin)、毕芬宁(bifenthrin)、赛扶宁(cyfluthrin)、赛洛宁(cyhalothrin)、赛酚宁(cyphenothrin)、赛灭宁(cypermethrin)、亚灭宁(alpha-cypermethrin)、 $\beta$ -赛灭宁(beta-cypermethrin)、 $\zeta$ -赛灭宁(zeta-cypermethrin)、第灭宁(deltamethrin)、益化利(esfenvalerate)、依芬宁(etofenprox)、芬普宁(fenpropathrin)、芬化利(fenvalerate)、依普宁(imiprothrin)、 $\lambda$ -赛洛宁(lambda-cyhalothrin)、百灭宁(permethrin)、普亚列宁(prallethrin)、除虫菊素I和II(pyrethrin I and II)、异列灭宁(resmethrin)、硅护芬(silafluofen)、福化利(tau-

fluvalinate)、七氟菊酯(tefluthrin)、治灭宁(tetramethrin)、泰灭宁(tralomethrin)、拜富宁(transfluthrin)、丙氟菊酯(profluthrin)、四氟甲醚菊酯(dimefluthrin);昆虫生长调控剂:a)甲壳素合成抑制剂:苜酰脲类:克福隆(chlorfluazuron)、赛灭净(cyramazin)、二福隆(diflubenzuron)、氟环脲(flucycloxuron)、氟芬隆(flufenoxuron)、六伏隆(hexaflumuron)、禄芬隆(lufenuron)、诺伐隆(novaluron)、得福隆(teflubenzuron)、三福隆(triflumuron);布芬净(buprofezin)、苯虫醚(diofenolan)、合赛多(hexythiazox)、依杀螨(etoxazole)、克芬螨(clofentazine);b)蜕皮激素拮抗剂:合芬隆(halofenozide)、灭芬诺(methoxyfenozide)、得芬诺(tebufenozide)、印楝素(azadirachtin);c)保幼激素类似物(juvenoid):百利普芬(pyriproxyfen)、美赐平(methoprene)、芬诺克(fenoxycarb);d)脂质生物合成抑制剂:赐派芬(spirodiclofen)、螺甲螨酯(spiromesifen)、螺虫乙酯(spirotetramat);烟碱样受体激动剂/拮抗剂化合物:可尼丁(clothianidin)、呋虫胺(dinotefuran)、益达胺(imidacloprid)、噻虫啉(thiamethoxam)、烯啶虫胺(nitenpyram)、啉虫脒(acetamiprid)、噻虫啉(thiacloprid)、1-(2-氯-噻唑-5-基甲基)-2-硝基亚氨基-3,5-二甲基-[1,3,5]三嗪烷(triazinane);GABA拮抗剂化合物:安杀番(endosulfan)、乙虫清(ethiprole)、氟虫腈(fipronil)、凡尼普罗(vaniliprole)、吡氟普罗(pyrafluprole)、吡普罗(pyriprole)、5-氨基-1-(2,6-二氯-4-甲基-苯基)-4-胺亚磺酰基-1H-吡唑-3-硫代甲酸酰胺;巨环内酯杀昆虫剂:阿巴汀(abamectin)、因灭汀(emamectin)、密灭汀(milbemectin)、雷皮菌素(lepimectin)、赐诺杀(spinosad)、斯平托兰(spinetoram);粒线体电子传递抑制剂(METI)I杀螨剂:芬杀螨(fenazaquin)、毕达本(pyridaben)、得芬瑞(tebufenpyrad)、脱芬瑞(tolfenpyrad)、氟芬内林(flufenerim);METI II和III化合物:亚醌螨(acequinocyl)、福瑞姆(flucyprim)、爱美松(hydramethylnon);解偶合剂:克凡派(chlorfenapyr);氧化磷酸化抑制剂:锡螨丹(cyhexatin)、汰芬诺克(diafenthiuron)、芬布锡(fenbutatin oxide)、殴螨多(propargite);蜕皮干扰化合物(moulting disruptor compound):赛灭净(cryomazine);混合功能氧化酶抑制剂:协力精(piperonyl butoxide);钠通道阻断剂:因得克(indoxacarb)、氰氟虫腙(metaflumizone);其它:苯氯噻嗪(benclothiaz)、毕芬载(bifenazate)、培丹(cartap)、氟尼胺(flonicamid)、啉虫丙醚(pyridalyl)、派灭净(pymetrozine)、硫、硫赐安(thiocyclam)、氟虫酰胺(flubendiamide)、氯虫酰胺(chlorantraniliprole)、氰虫酰胺(cyazypyr)(HGWS6)、噻啉哌芬(cyenopyrafen)、吡氟硫磷(flupyrzofos)、丁氟螨酯(cyflumetofen)、安米氟美(amidoflumet)、烟碱硫磷(imicyafos)、双三氟虫脲(bistrifluron)和柏亚罗(pyrifluquinazon)。

[0381] 此外,本发明涉及农用化学组合物,其包含以下的混合物:至少一种式I化合物(组分1);和如上文所述的至少一种适用于植物保护的其它活性物质,例如选自群组A)到I)的活性物质(组分2),尤其一种其它杀真菌剂,例如一种或多种来自群组A)到F)的杀真菌剂;和(必要时)一种适合溶剂或固体载剂。因为那些混合物中有许多在相同施用量下对有害真菌显示较高效率,所以其尤其受关注。此外,以式I化合物与如上文所述的至少一种来自群组A)到F)的杀真菌剂的混合物对抗有害真菌相较于以个别式I化合物或来自群组A)到F)的个别杀真菌剂对抗那些真菌更有效。通过将式I化合物与至少一种来自群组A)到I)的活性物质一起施用,可获得协同效应,也就是说高于个别效应的简单相加(协同混合物)。

[0382] 根据本发明,将式I化合物与至少一种其它活性物质一起施用应理解为表示杀真菌有效量的至少一种式I化合物与至少一种其它活性物质同时出现在作用场所(也就是说待控制的有害真菌或其生境,例如受感染的植物、植物繁殖材料(尤其种子)、表面、材料或土壤;以及欲免受真菌攻击的植物、植物繁殖材料(尤其种子)、土壤、表面、材料或空间)。此可通过同时联合(例如以槽混物形式)或独立施用或依序施用式I化合物和至少一种其它活性物质而达成,在依序施用时选择个别施用之间的时间间隔以确保在施用其它活性物质时首先施用的活性物质仍足量出现在作用场所。施用顺序对于本发明的操作并不重要。

[0383] 在二元混合物中,也就是说包含一种化合物I(组分1)和一种其它活性物质(组分2)(例如一种来自群组A)到I)的活性物质)的本发明组合中,组分1与组分2的重量比一般视所用活性物质的特性而定,其通常在1:100到100:1的范围内,时常在1:50到50:1的范围内,优选在1:20到20:1的范围内,更优选在1:10到10:1的范围内,并且尤其在1:3到3:1的范围内。

[0384] 在三元混合物中,也就是说包含一种化合物I(组分1)和第一其它活性物质(组分2)和第二其它活性物质(组分3)(例如两种来自群组A)到I)的活性物质)的本发明组合中,组分1与组分2的重量比视所用活性物质的特性而定,其优选在1:50到50:1的范围内并且尤其在1:10到10:1的范围内,并且组分1与组分3的重量比优选在1:50到50:1的范围内并且尤其在1:10到10:1的范围内。

[0385] 组分可个别地使用或以彼此已部分或完全混合的形式使用以制备本发明组合。也可将所述组分包装并且进一步作为例如分装部分的试剂盒的组合型组合使用。

[0386] 在本发明的一个实施例中,试剂盒可包括一种或多种(包括所有)可用于制备本发明农用化学组合物的组分。举例而言,试剂盒可包括一种或多种杀真菌剂组分和/或佐剂组分和/或杀昆虫剂组分和/或生长调控剂组分和/或除草剂。一种或多种组分可已组合在一起或经预调配。在试剂盒中提供两种以上组分的那些实施例中,组分可已组合在一起并且按原样包装于例如小瓶、瓶、罐、囊、袋或小罐的单一容器中。在其它实施例中,试剂盒的两种或两种以上组份可经单独地包装,也就是说未经预调配。因此,试剂盒可包括一个或多个单独的容器,例如小瓶、罐、瓶、囊、袋或小罐,各容器含有农用化学组合物的单独组分。在两种形式中,试剂盒的一种组分可与其它组分分开施用或一起施用,或作为本发明的组合型组合物的组分来制备本发明组合。

[0387] 使用者通常用预配药装置(predosage device)、背负式喷雾器、喷雾槽或喷洒机施用本发明组合。此处,农用化学组合是用水和/或缓冲液配制成所要施用浓度,适当时可添加其它助剂,并且由此获得本发明的即用型喷液或农用化学组合。在一些实施例中,每公顷农业上可用的区域施用50到500公升即用型喷液。在一些实施例中,每公顷施用100到400公升即用型喷液。在一些实施例中,本发明提供一种用于温室施用的本发明的即用型组合物的试剂盒。

[0388] 根据一个实施例,本发明组合物的个别组分,例如试剂盒的部分或二元或三元混合物的部分,可由使用者本人在喷雾槽中混合并且适当时可添加其它助剂(槽混)。在另一实施例中,本发明组合物的个别组分或部分预混合的组分,例如包含式I化合物和/或来自群组A)到I)的活性物质的组分,可由使用者在喷雾槽中混合并且适当时可添加其它助剂和添加剂(槽混)。

[0389] 在另一实施例中,本发明组合物的个别组分或部分预混合的组分,例如包含式I化合物和/或来自群组A)到I)的活性物质的组分,可联合(例如在槽混后)或相继施用。

[0390] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组A)的嗜球果伞素类并且尤其选自亚托敏、醚菌胺、氟嘧菌酯、克收欣、肟醚菌胺、啉氧菌酯、百克敏和三氟敏的活性物质(组分2)。

[0391] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组B)的羧酰胺类的活性物质(组分2)。在一些实施例中,羧酰胺类选自由以下组成的群组:比阿酚、白克列、环苯吡菌胺、环酰菌胺、灭达乐、吡唑萘菌胺、右灭达乐、呋酰胺、达灭芬、氟吗啉、氟吡菌胺(吡考苯胺(picobenzamid))、苯酰菌胺、加普胺、双炔酰菌胺(mandipropamid)和N-(3',4',5'-三氟联苯-2-基)-3-二氟甲基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺。

[0392] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组C)的唑类的活性物质(组分2)。在一些实施例中,唑类选自由以下组成的群组:环克座、待克利、依普座、氟唑唑、护硅得、护汰芬、灭特座、迈克尼、平克座、普克利、丙硫菌唑、三泰芬、三泰隆、得克利、四克利、灭菌唑、扑克拉、赛座灭、免赖得、贝芬替和噻唑菌胺。

[0393] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组D)的杂环化合物的活性物质(组分2)。在一些实施例中,群组D)的杂环化合物选自由以下组成的群组:氟啶胺、赛普洛、芬瑞莫、灭派林、派美尼、赛福宁、护汰宁、吗菌灵、芬普福、三得芬、苯锈啶、依普同、免克宁、凡杀同、咪唑菌酮、扑杀热、丙氧唑啉、阿拉酸式苯-S-甲基、四氯丹、福尔培、氰菌胺、快诺芬和5-乙基-6-辛基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺。

[0394] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组E)的氨基甲酸酯类的活性物质(组分2)。在一些实施例中,氨基甲酸酯类选自由代森锰锌、代森联、甲基代森锌、福美双、缬霉威、苯噻菌胺和霜霉威组成的群组。

[0395] 在一些实施例中,本发明提供一种混合物,其包含式I化合物(组分1)和至少一种选自群组F)中所提供的杀真菌剂的活性物质(组分2)。在一些实施例中,群组F)的杀真菌剂选自由以下组成的群组:腈硫醌、薯瘟锡盐(例如三苯醋锡)、福赛得、乙磷铝、H3P03和其盐、四氯异苯腈、益发灵、甲基多保净、乙酸铜、氢氧化铜、氧氯化铜、硫酸铜、硫、克绝、灭芬农和螺恶茂胺。

[0396] 称作组分2的活性物质、其制备和其对抗有害真菌的活性在此项技术中为已知的。在一些实施例中,这些物质可购得。由IUPAC命名法描述的化合物、其制备和其杀真菌活性在此项技术中也为已知的(参考加拿大植物科学杂志(Can. J. Plant Sci.) 48(6), 587-94, 1968; EP-A 141 317; EP-A 152 031; EP-A 226 917; EP-A 243 970; EP-A 256 503; EP-A 428 941; EP-A 532 022; EP-A 1 028 125; EP-A 1 035 122; EP-A 1 201 648; EP-A 1 122 244; JP 2002316902; DE 19650197; DE 10021412; DE 102005009458; US 3,296,272; US 3,325,503; WO 98/46608; WO 99/14187; WO 99/24413; WO 99/27783; WO 00/29404; WO 00/46148; WO 00/65913; WO 01/54501; WO 01/56358; WO 02/22583; WO 02/40431; WO 03/10149; WO 03/11853; WO 03/14103; WO 03/16286; WO 03/53145; WO 03/61388; WO 03/66609; WO 03/74491; WO 04/49804; WO 04/83193; WO 05/120234; WO 05/123689; WO 05/



123690;WO 05/63721;WO 05/87772;WO 05/87773;WO 06/15866;WO 06/87325;WO 06/87343;WO 07/82098;WO 07/90624)。

[0397] 通过常用方式,例如通过针对式I化合物的组合物所提供的方式,可将活性物质的混合物制备成除活性成分以外还包含至少一种惰性成分的组合物。

[0398] 关于所述组合物的常用成分,提和针对含有式I化合物的组合物所提供的说明。

[0399] 本发明的活性物质的混合物如同式I化合物般适合作杀真菌剂。在一些实施例中,本发明的混合物和组合物适用于保护植物免受广泛范围的植物病原性真菌侵害。在一些实施例中,植物病原性真菌来自以下纲:子囊菌纲、担子菌纲、半知菌纲和卵菌纲(同义词:卵菌纲)。

[0400] 式I化合物和其医药学上可接受的盐也适用于治疗人类和动物的疾病,尤其作为抗霉菌剂用于治疗癌症和用于治疗病毒感染。术语“抗霉菌剂”不同于术语“杀真菌剂”,是指用于对抗动物病原性真菌(zoopathogenic fungi)或人类病原性真菌,也就是说用于对抗动物、尤其哺乳动物(包括人类)和鸟禽体内的真菌的药物。

[0401] 在一些实施例中,本发明提供提供一种药物,其包含至少一种式I化合物或其医药学上可接受的盐和医药学上可接受的载剂。

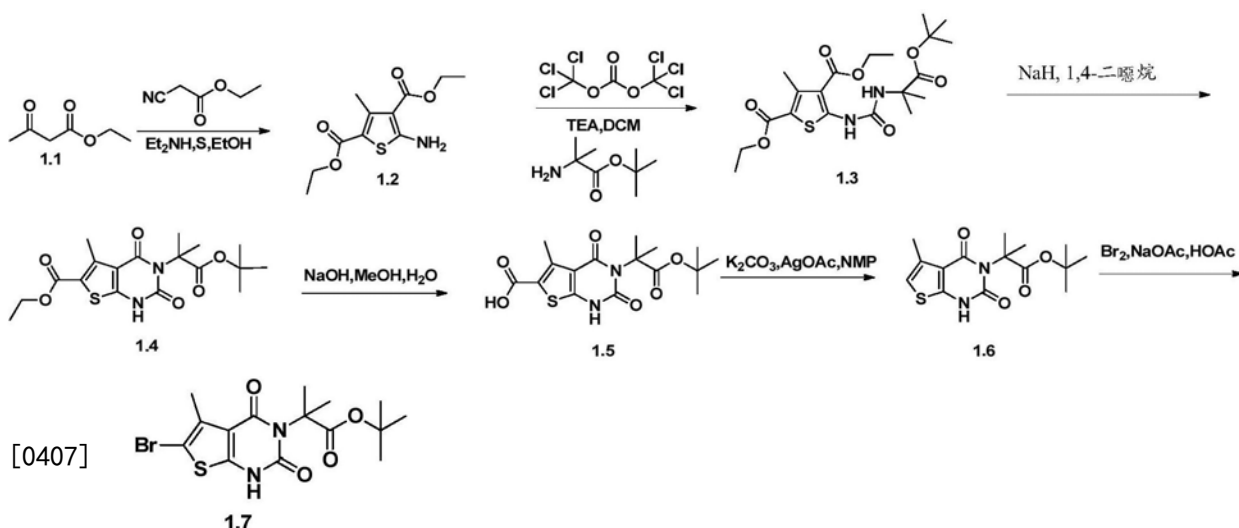
[0402] 在一些实施例中,本发明涉及式I化合物或其医药学上可接受的盐的用途,其用于制备抗霉菌药物;也就是说用于制备用以治疗和/或预防人类病原性真菌和/或动物病原性真菌感染的药物。

[0403] 范例

[0404] 如下文实例中所述,在某些例示性实施例中,化合物根据以下一般程序制备。应了解,尽管一般方法描述某些本发明化合物的合成,但以下一般方法和一般技术者已知的其它方法可应用于如本文所述的所有化合物和这些化合物中的每一者的子类 and 种类。

[0405] 实例1:中间物1.7.

[0406]



[0408] 合成化合物1.2.向2000mL圆底烧瓶中放置3-氧代丁酸乙酯(320g,2.46mol,1.00当量)、硫(80g,1.00当量)和2-氰基乙酸乙酯(280g,2.48mol,1.00当量)于乙醇(600mL)中的溶液。此后在搅拌下于45℃下经30分钟逐滴添加吗啉(235g,1.00当量)。在60℃下搅拌所得溶液5小时。滤除固体。用3000mL H<sub>2</sub>O稀释溶液。通过过滤收集固体,并且用1L EtOH

(30%) 洗涤滤饼。纯化得到380g (60%) 呈黄色固体状的5-氨基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯。

[0409] 合成化合物1.3. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的2000mL三颈圆底烧瓶中放置5-氨基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯(200g, 777.28mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(1000mL)。此后在0℃下添加碳酸双三氯甲酯(76.9g, 259.14mmol, 0.33当量)。此后在搅拌下于0℃下经2小时逐滴添加TEA(314g, 3.10mol, 3.99当量)。在0℃下搅拌所得溶液3小时。在0℃下向其中添加2-氨基-2-甲基丙酸第三丁酯(152g, 776.70mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加1L水淬灭反应物。在真空下浓缩所得混合物。使粗产物从比率为1:10的EA/PE中再结晶, 得到105g (31%) 呈黄色固体状的1.3。

[0410] 合成化合物1.4. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的1L三颈圆底烧瓶中放置1.3(42g, 94.91mmol, 1.00当量)和1,4-二恶烷(400mL)。此后在10℃下添加氢氧化钠(5.7g, 142.50mmol, 1.50当量)。在110℃下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加500mL NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)淬灭反应物。用3×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并在真空下浓缩。使粗产物从比率为1:10的EA/PE中再结晶。纯化得到24.4g (65%) 呈白色固体状的1.4。

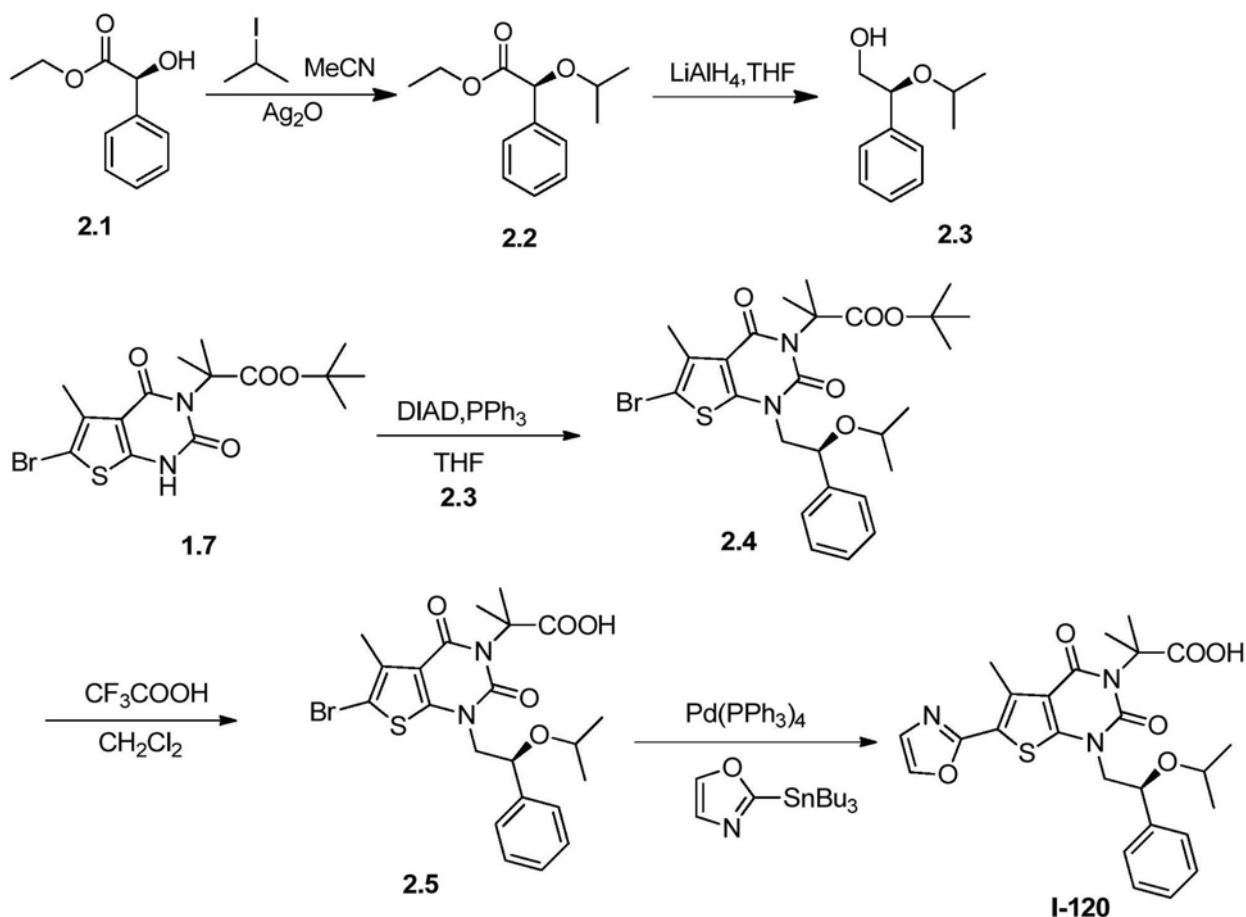
[0411] 合成化合物1.5. 向500mL三颈圆底烧瓶中放置1.5(24.4g, 61.54mmol, 1.00当量)、氢氧化钠(12.2g, 305.00mmol, 4.96当量)、水(20mL)和甲醇(250mL)。在50℃下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。用氯化氢(10%)将溶液的pH值调整到2。用3×300mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩, 得到19.4g (86%) 呈白色固体状的1.5。

[0412] 合成化合物1.6. 向1L三颈圆底烧瓶中加入1.5(19.4g, 52.66mmol, 1.00当量)、碳酸钾(8.7g, 62.95mmol, 1.20当量)、CH<sub>3</sub>COOAg(10.5g)和NMP(400mL)。在110℃下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加1L水淬灭反应物。用5×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到15.3g (90%) 呈白色固体状的1.6。

[0413] 合成化合物1.7. 向1000mL三颈圆底烧瓶中放置1.6(15.3g, 47.16mmol, 1.00当量)、CH<sub>3</sub>COONa(8.5g, 103.66mmol, 2.20当量)和乙酸(300mL)。此后在搅拌下逐滴添加Br<sub>2</sub>(8.3g, 51.94mmol, 1.10当量)。在室温下搅拌所得溶液1小时, 在真空下浓缩并且用500mL H<sub>2</sub>O洗涤, 得到17g (89%) 呈白色固体状的1.7。

[0414] 实例2: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-120)。

[0415]



[0416] 合成化合物2.2.向500mL圆底烧瓶中馈入2.1 (15g, 83.24mmol, 1.00当量)、丙-1-炔 (200mL)、Ag<sub>2</sub>O (52g, 225.11mmol, 2.70当量) 和2-碘丙烷 (60g, 352.96mmol, 4.24当量)。在40℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用EA/PE (1:50) 的硅胶管柱上。纯化得到3.2g呈黄色油状的(粗) 2.2。

[0417] 合成化合物2.3.向100mL三颈圆底烧瓶中馈入四氢呋喃 (10mL) 和2.2 (300mg, 1.35mmol, 1.00当量)。此后在0℃下分数份添加LiAlH<sub>4</sub> (51mg, 1.34mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液1小时。接着通过添加20mL NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) 淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上。纯化得到210mg (86%) 呈黄色油状的2.3。

[0418] 合成化合物2.4.在氮气氛围下,向100mL三颈圆底烧瓶中馈入四氢呋喃 (10mL)、2.3 (500mg, 1.24mmol, 1.00当量)、PPh<sub>3</sub> (650mg, 2.48mmol, 2.00当量)、DIAD (362mg, 1.79mmol, 1.44当量) 和2.3 (268mg, 1.49mmol, 1.20当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:15) 的硅胶管柱上。纯化得到0.430g (61%) 呈无色油状的2.4。

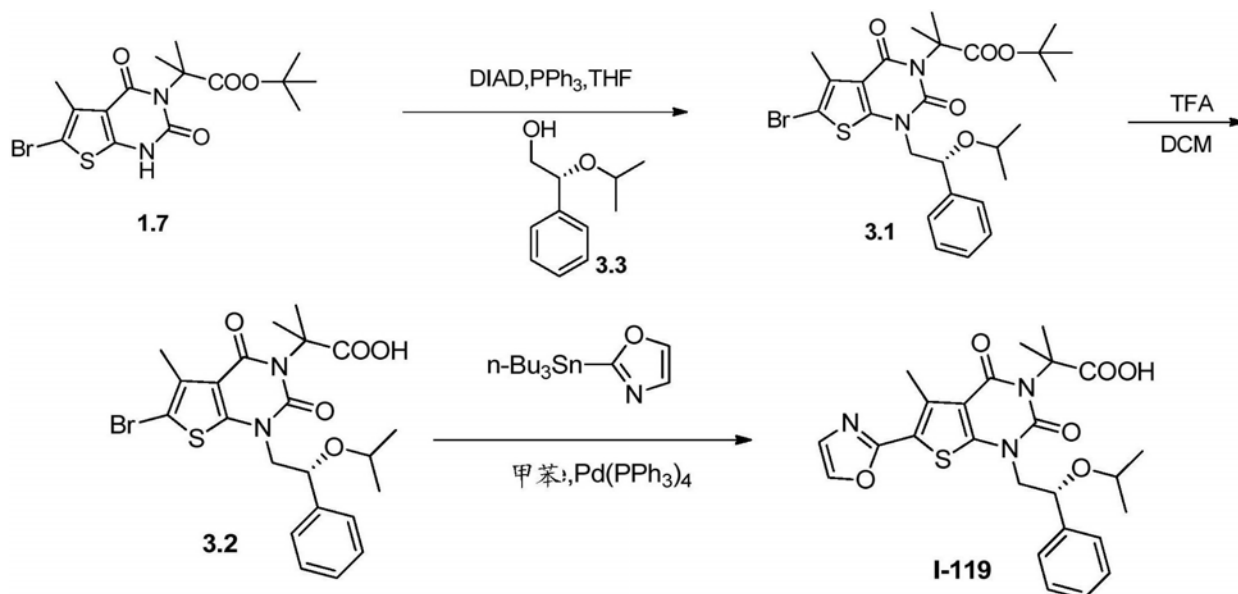
[0419] 合成化合物2.5.向25mL圆底烧瓶中馈入二氯甲烷 (5mL)、2.4 (428mg, 0.76mmol, 1.00当量) 和CF<sub>3</sub>COOH (2mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到0.282g (73%) 呈无色油状的2.4。

[0420] 合成化合物I-120.在氮气氛围下,向100mL三颈圆底烧瓶中馈入甲苯 (10mL)、2.5

(282mg, 0.55mmol, 1.00当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200mg, 0.17mmol, 0.31当量) 和2-(三丙基锡烷基)-1,3-噁唑 (238mg, 0.75mmol, 1.36当量)。在油浴中加热所得溶液到回流过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC (SHIMADZU) 纯化粗产物 (300mg): 管柱: SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm; 移动相: 水 (含0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 和CH<sub>3</sub>CN (在10分钟内7.0% CH<sub>3</sub>CN升到46.0%); 检测器: 254/220nm。获得0.193g (70%) 呈白色固体状的化合物I-120。MS (ES): m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): δ 0.97 (m, 6H), 1.77 (d, J=6.0Hz, 6H), 3.04 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 6H), 7.94 (d, J=0.9Hz, 1H)。

[0421] 实例3: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸 (I-119)。

[0422]



[0423] 以类似于实例2的方式合成化合物I-119, 但其中使用(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇而非(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇。获得呈黄色固体状的化合物I-119, 总产率11%。MS (ES): m/z 498 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): δ 0.97 (d, J=6.3Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.77 (d, J=6.3Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 7.24-7.45 (m, 6H), 7.94 (d, J=0.9Hz, 1H)。

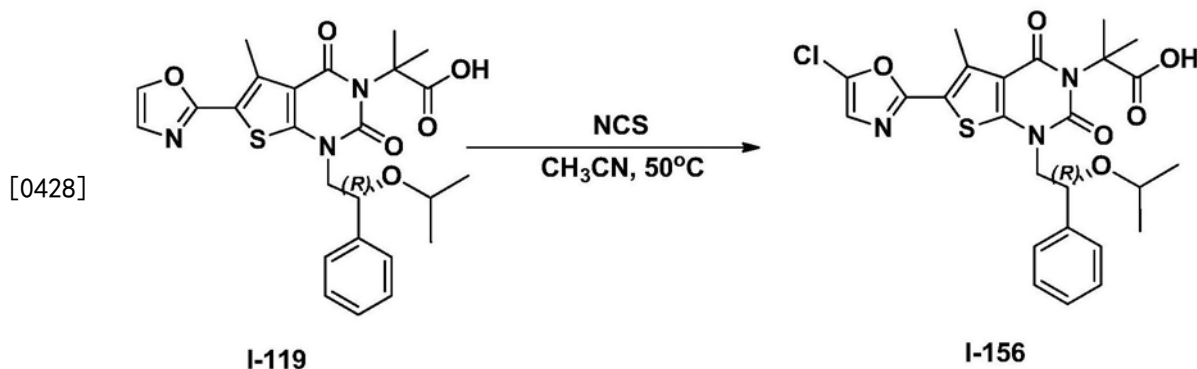
[0424] 实例4. 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酰胺 (I-121)。

[0425]



[0426] 向25mL圆底烧瓶中馈入二氯甲烷(10mL)、化合物I-119(70mg,0.14mmol,1.00当量)、DCC(39mg,0.19mmol,1.34当量)、4-二甲基氨基吡啶(19mg,0.16mmol,1.11当量)和NH<sub>4</sub>Cl(20mg,0.37mmol,2.66当量)。在40℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用5×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。通过制备型TLC(DCM:MeOH=15:1)纯化残余物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)再纯化由此获得的产物(50mg):管柱:SunFire Prep C18,19×150mm 5μm;移动相:水(含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在13分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到48.0%);检测器:254/220nm。获得0.030g(43%)呈白色固体状的化合物I-121。MS(ES):m/z 497(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):δ0.90(m,6H),1.79(d,J=5.1Hz,6H),2.77(s,3H),3.54(m,1H),3.81(m,1H),4.11(m,1H),4.90(m,1H),7.24-7.44(m,6H),7.94(d,J=0.9Hz,1H)。

[0427] 实例5:合成2-[6-(5-氯-1,3-噁唑-2-基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-156)。

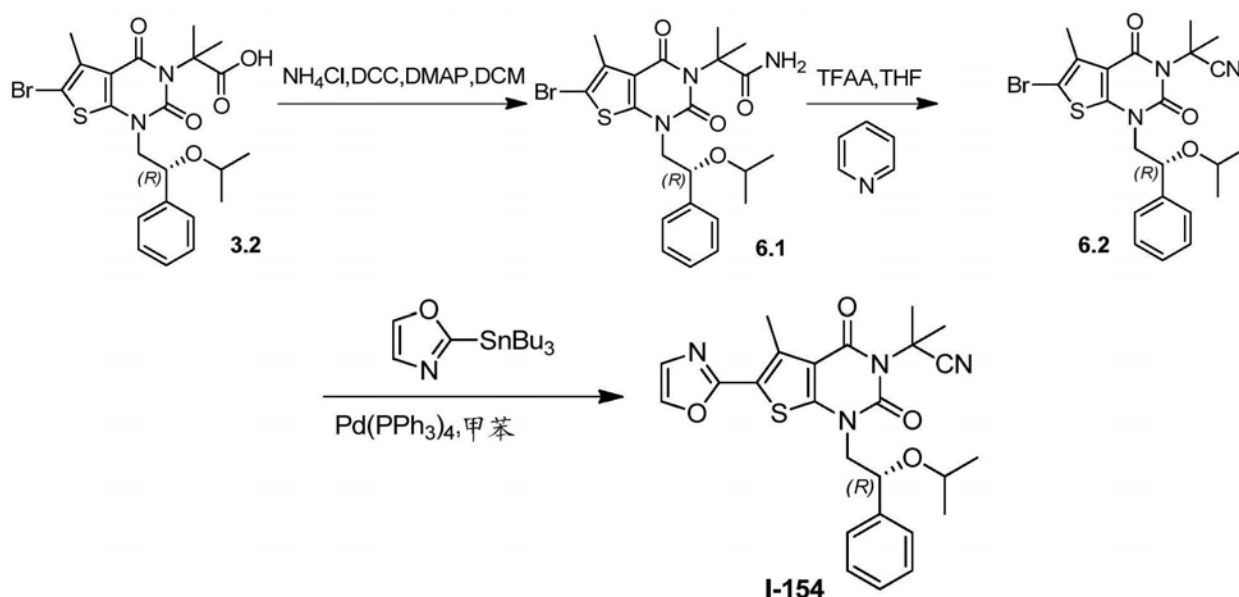


[0429] 向经氮气保护的50mL圆底烧瓶中放置CH<sub>3</sub>CN(10mL)、化合物I-119(60mg,0.12mmol,1.00当量)和NCS(32mg,0.24mmol,1.99当量)。在50℃下于油浴中搅拌所得溶液3天并且由LCMS监测。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(60mg):管柱:Xbridge Prep C18,5μm,19×50mm;移动相:水(含50mmol NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在10分钟内10%CH<sub>3</sub>CN升到35%,在1.5分钟内升到95%,在1.5分钟内降到10%);检测器:UV 254/220nm。获得0.010g(16%)呈白色固体状的I-156。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz):δ1.00(dd,6H),1.82(d,J=8.0Hz,6H),2.79(s,3H),3.54(m,1H),3.85(dd,J=1H),4.18(dd,1H),4.93(dd,1H),7.16(s,1H),7.34(t,J=7.2Hz,1H),7.41(t,J=7.6Hz,2H),7.47(d,J=7.2Hz)。

[0430] 实例6:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-苯

基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙腈(I-154)。

[0431]



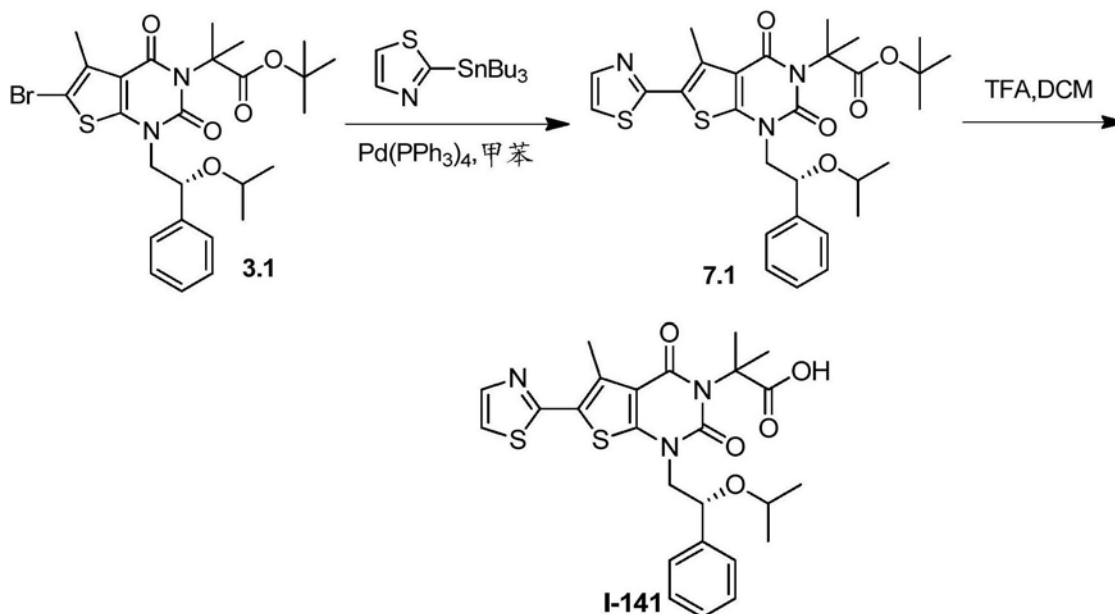
[0432] 合成化合物6.1.以类似于化合物I-121(实例4)的方式制备化合物6.1.分离得到100mg(42%)呈白色固体状的6.1。

[0433] 合成化合物6.2.向25mL圆底烧瓶中馈入6.1(100mg,0.20mmol,1.00当量)、四氢咪喃(5mL)和吡啶(78mg,0.99mmol,5.01当量)。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加TFAA(103mg,0.49mmol,2.49当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时,接着在真空下浓缩。通过用乙酸乙酯/石油醚(1:3)进行制备型TLC纯化残余物。纯化得到90mg(93%)呈白色固体状的6.2。

[0434] 合成化合物I-154.向25mL圆底烧瓶中放置6.2(100mg,0.20mmol,1.00当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(60mg,0.05mmol,0.26当量)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(153mg,0.43mmol,2.17当量)和甲苯(5mL)。在110℃下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。通过用乙酸乙酯/石油醚(1:2)进行制备型TLC纯化残余物。纯化得到5.2mg(6%)化合物I-154。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.00-1.06(m,6H),2.09-2.10(d,6H),2.84-2.89(s,3H),3.49-3.57(m,1H),3.89-3.96(m,1H),4.18-4.25(m,1H),4.94-4.98(m,1H),7.30-7.32(s,1H),7.34-7.49(m,5H),8.01(s,1H)。MS(ES):m/z 479(M+H)<sup>+</sup>。

[0435] 实例7:合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二氧化-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-6-(1,3-噻唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-141)。

[0436]

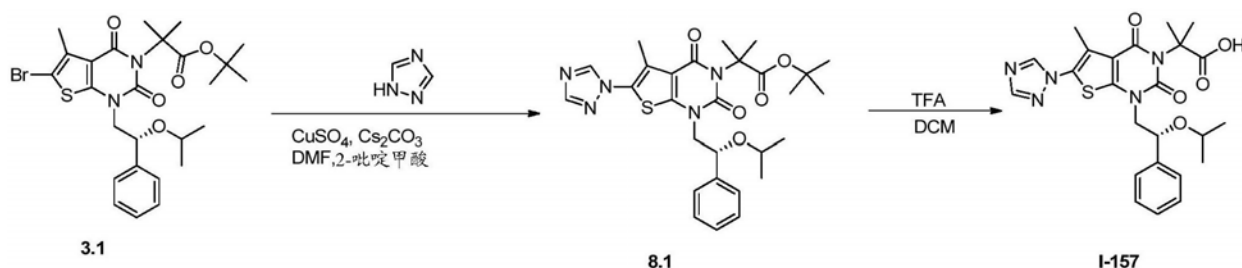


[0437] 合成化合物7.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的25mL圆底烧瓶中添加3.1 (210mg, 0.37mmol, 1.00当量)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噻唑 (208mg, 0.56mmol, 1.50当量)、甲苯 (5mL) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200mg, 0.17mmol, 0.47当量)。在110℃下搅拌所得溶液过夜。冷却反应混合物到室温。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 的硅胶管柱上。纯化得到137mg (65%) 呈白色固体状的7.1。

[0438] 合成化合物I-141.向10mL圆底烧瓶中加入化合物7.1 (137mg, 0.24mmol, 1.00当量)、三氟乙酸 (2mL) 和二氯甲烷 (3mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。通过在以下条件下进行制备型HPLC (SHIMADZU) 纯化粗产物 (130mg):管柱:Xbridge Prep 苯基 5μm, 19×150mm; 移动相:水 (0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 和CH<sub>3</sub>CN (在11.5分钟内6.0% CH<sub>3</sub>CN升到50.0%); 检测器:220/254nm。获得43.9mg (36%) 呈白色固体状的化合物I-141。MS (ES): m/z 514 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ 0.99-1.05 (m, 6H), 1.82-1.84 (d, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.49-3.55 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 7.31-7.35 (t, 1H), 7.39-7.43 (t, 2H), 7.47-7.49 (d, 2H), 7.66-7.66 (d, 1H), 7.83-7.84 (d, 1H)。

[0439] 实例8:合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸 (I-157)。

[0440]



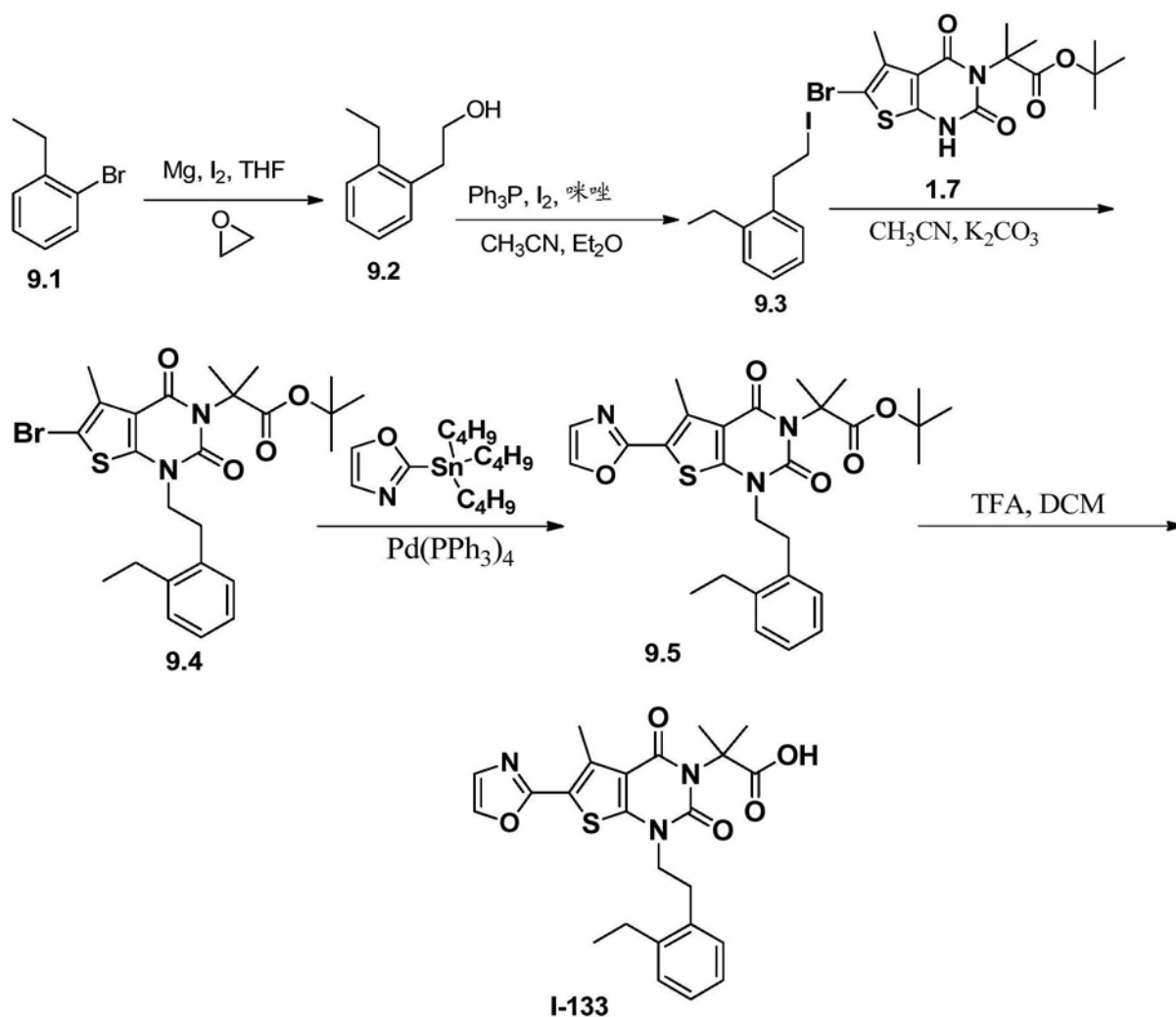
[0441] 合成化合物8.1.向8mL密封管中加入1H-1,2,4-三唑 (100mg, 1.45mmol, 8.19当量)、3.1 (100mg, 0.18mmol, 1.00当量)、吡啶-2-甲酸 (70mg, 0.57mmol, 3.22当量)、CuSO<sub>4</sub> (5mL)、N,N-二甲基甲酰胺 (100mg, 1.37mmol, 7.74当量) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70mg, 3.22当量)。在170℃

下用微波辐射照射反应混合物30分钟。接着通过添加20mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和) 淬灭反应物。用2×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到30mg (31%) 呈白色固体状的8.1。

[0442] 合成化合物I-157.向50mL圆底烧瓶中馈入8.1 (57mg, 0.10mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(2mL)。在30℃下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(50:1)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(60mg):管柱:SunFire Prep C18, 19×150mm 5 $\mu\text{m}$ ;移动相:水(50mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )和 $\text{CH}_3\text{CN}$ (在10分钟内5.0% $\text{CH}_3\text{CN}$ 升到50.0%,在2分钟内升到95.0%,在2分钟内降到5.0%);检测器:UV 254/220nm。纯化得到9.9mg (19%) 呈白色固体状的化合物I-157。 $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz): 1.06 (m, 6H), 1.82 (d, 6H), 2.35 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 7.42 (m, 5H), 8.25 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)。MS (ES): 498m/z (M+H) $^+$ 。

[0443] 实例9:合成2-[1-[2-(2-乙基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-133)。

[0444]



[0445] 合成化合物9.2.向经 $\text{N}_2$ 保护的250mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃(100mL)、Mg(1.0g, 41.67mmol, 2.14当量)和 $\text{I}_2$ (0.010g)。接着逐滴添加1-溴-2-乙基苯(3.6g, 19.45mmol, 1.00



当量)于THF (15mL)中的溶液。加热所得混合物到回流,维持1小时。接着将其冷却到0℃,并且添加环氧乙烷 (50mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加20mL NH<sub>4</sub>Cl (水溶液)淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5)的硅胶管柱上。纯化得到1.83g (63%)呈无色油状的2-(2-乙基苯基)乙-1-醇。

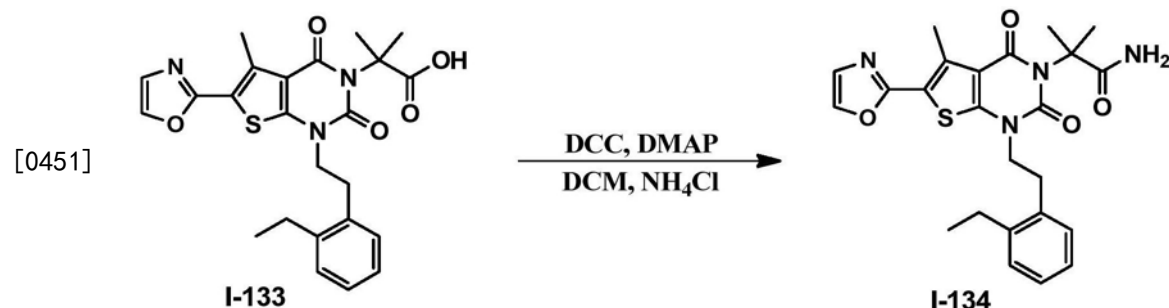
[0446] 合成化合物9.3.向50mL圆底烧瓶中放置乙醚 (10mL)、CH<sub>3</sub>CN (5mL)和2-(2-乙基苯基)乙-1-醇 (900mg, 5.99mmol, 1.00当量)。接着在0℃下添加咪唑 (570mg, 8.38mmol, 1.40当量)、PPh<sub>3</sub> (2.20g, 8.39mmol, 1.40当量)和I<sub>2</sub> (1.98g, 7.80mmol, 1.30当量)。在室温下搅拌所得溶液6小时。接着通过添加10mL饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>溶液淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20)的硅胶管柱上。纯化得到1.16g (74%)呈无色油状的1-乙基-2-(2-碘乙基)苯。

[0447] 合成化合物9.4.向50mL圆底烧瓶中加入9.3 (200mg, 0.50mmol, 1.00当量)、碳酸钾 (205mg, 1.48mmol, 2.99当量)、乙腈 (20mL)和1-乙基-2-(2-碘乙基)苯 (258mg, 0.99mmol, 2.00当量)。在油浴中加热所得溶液到回流过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:50)的硅胶管柱上。纯化得到220mg (83%)呈白色固体状的化合物9.4。

[0448] 合成化合物9.5.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的50mL圆底烧瓶中加入9.4 (220mg, 0.41mmol, 1.00当量)、甲苯 (20mL)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑 (280mg, 0.78mmol, 1.90当量)和肆 (三苯基膦) 钯 (67mg, 0.06mmol, 0.14当量)。在110℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:25)的硅胶管柱上。纯化得到180mg (84%)呈白色固体状的9.5。

[0449] 合成化合物I-133.向50mL圆底烧瓶中放置化合物9.5 (180mg, 0.34mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (10mL)和三氟乙酸 (3mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:2)的硅胶管柱上。纯化得到130mg (81%)呈白色固体状的化合物I-133。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.19 (t, J=7.5, 3H), 1.68 (s, 6H), 2.50 (q, J=1.8, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.03 (t, J=7.8, 2H), 4.04 (t, J=7.8, 2H), 7.10-7.21 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。MS (ES): m/z 468 (M+H)<sup>+</sup>, 509 (M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。

[0450] 实例10:合成2-[1-[2-(2-乙基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺 (I-134)。

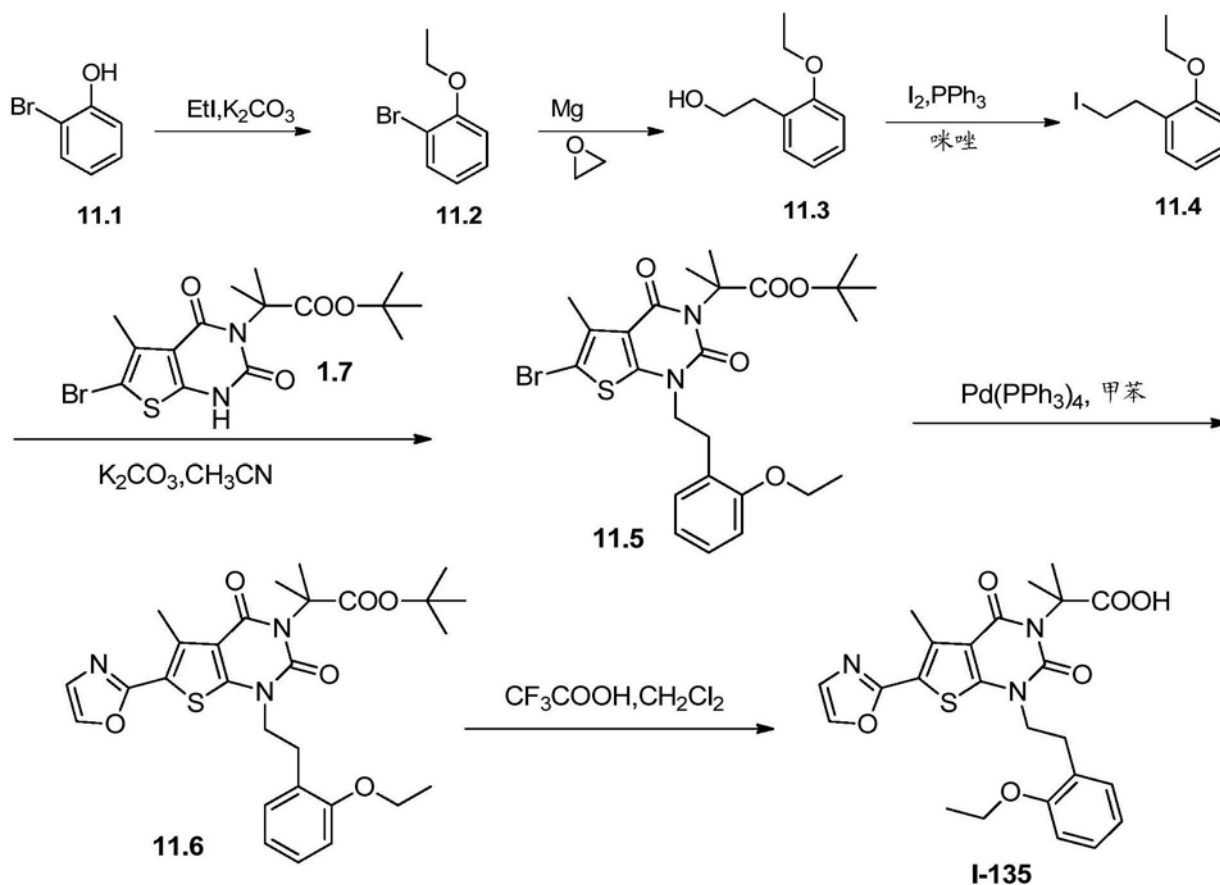


[0452] 以类似于化合物I-121 (实例4)的方式从I-133制备化合物I-134。分离得到37.4mg (42%)呈白色固体状的化合物I-134。MS (ES): m/z 467 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 1.20 (t, J=7.8Hz, 3H), 1.66 (s, 6H), 2.67-2.74 (m, 5H), 3.01 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.00 (t, J=

7.2Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.22 (s, 1H)。

[0453] 实例11:合成2-[1-[2-(2-乙氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-135)。

[0454]



[0455] 合成化合物11.2.向500mL圆底烧瓶中放置 $\text{CH}_3\text{COCH}_3$  (200mL)、2-溴苯酚(10.38g, 60.00mmol, 1.00当量)、碘乙烷(28.08g, 180.04mmol, 3.00当量)和碳酸钾(33.12g, 239.64mmol, 3.99当量)。在油浴中加热所得溶液到回流过夜。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)的硅胶管柱上。纯化得到11.48g(95%)呈无色油状的1-溴-2-乙氧基苯。

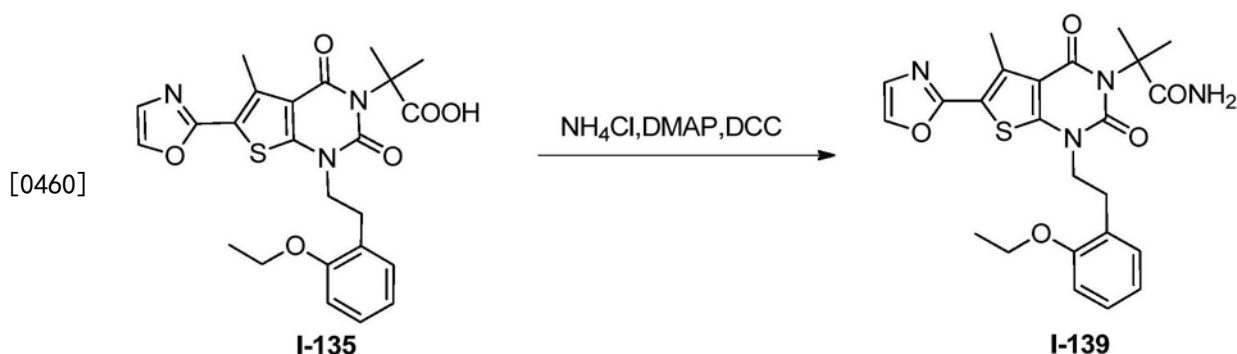
[0456] 合成化合物11.3.向维持于氮气惰性氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置Mg(1.0g, 41.67mmol, 2.09当量)和 $\text{I}_2$ (10mg)。接着逐滴添加1-溴-2-乙氧基苯(4.0g, 19.89mmol, 1.00当量)于25mL THF中的溶液,并且加热所得混合物到回流,维持0.5小时。反应完成后,冷却所得混合物到 $0^\circ\text{C}$ ,接着一次性添加环氧乙烷(50mL)。在室温下搅拌反应混合物过夜。接着通过添加50mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (水溶液)淬灭反应物并且用 $3 \times 50\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。合并有机层,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到2.14g(65%)呈黄色油状的2-(2-乙氧基苯基)乙-1-醇。

[0457] 合成化合物11.4.向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(20mL)和2-(2-乙氧基苯基)乙-1-醇(1.33g, 8.00mmol, 1.00当量)。在水/冰浴中冷却溶液到 $0^\circ\text{C}$ 。接着添加 $\text{PPh}_3$ (2.72g, 10.37mmol, 1.30当量)、咪唑(707mg, 10.40mmol, 1.30当量)和 $\text{I}_2$ (2.44g, 9.61mmol, 1.20当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加50mL  $\text{NaHSO}_3$ (水溶液)淬灭反应物。分离有

机层并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(0:100)的硅胶管柱上。纯化得到1.34g(61%)呈无色油状的1-乙氧基-2-(2-碘乙基)苯。

[0458] 合成化合物I-135.以类似于实例9的方式从11.4和1.7制备化合物I-135.分离得到白色固体,两个步骤的总产率为50%。MS(ES): $m/z$  484(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz): $\delta$ 1.37(t,J=7.2Hz,3H),1.64(s,6H),2.73(s,3H),3.00(t,J=7.2Hz,2H),4.05(m,4H),6.84(m,1H),6.92(m,1H),7.16(m,2H),7.38(d,J=0.6Hz,1H),8.22(d,J=0.6Hz,1H)。

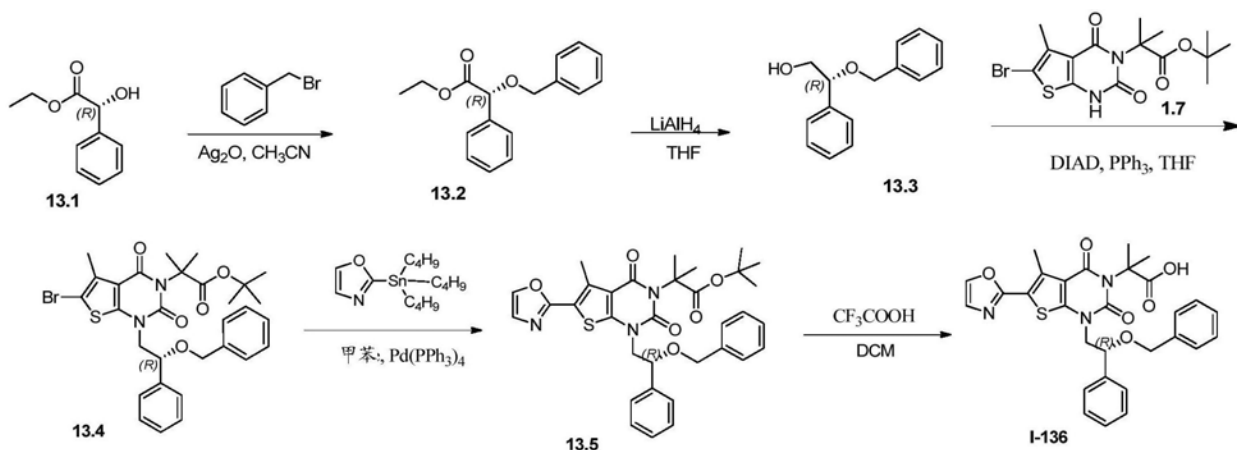
[0459] 实例12:合成2-[1-[2-(2-乙氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-139)。



[0461] 以类似于实例10的方式从化合物I-135制备化合物I-139.分离得到白色固体,产率67%。MS(ES): $m/z$  505(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz): $\delta$ 1.41(t,J=7.2Hz,3H),1.64(s,6H),2.74(s,3H),2.98(t,J=7.2Hz,2H),4.05(m,4H),6.65(s,1H),6.86(t,J=7.2Hz,1H),6.95(d,J=7.8Hz,1H),7.11(m,2H),7.38(s,1H),8.22(s,1H)。

[0462] 实例13:合成2-[1-[2-(2-乙氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-136)。

[0463]



[0464] 合成化合物13.2.向500mL圆底烧瓶中放置13.1(5.2g,28.86mmol,1.00当量)于CH<sub>3</sub>CN(250mL)中的溶液、(溴甲基)苯(14.7g,85.95mmol,2.98当量)、Ag<sub>2</sub>O(10g,43.29mmol,1.50当量)。在40℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到6.38g呈黄色油状的(粗)13.2。

[0465] 合成化合物13.3.向500mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃(200mL)和13.2(6.38g,23.60mmol,1.00当量)。接着在0℃下缓慢添加LiAlH<sub>4</sub>(898mg,23.66mmol,1.00当量)。在0℃

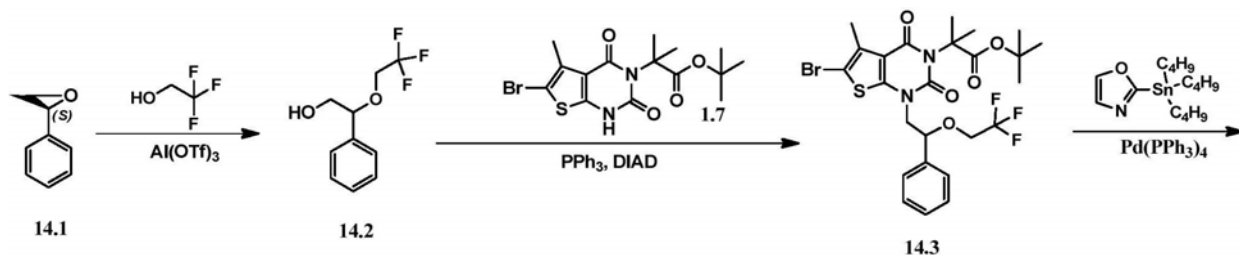
下于冰/盐浴中搅拌所得溶液2小时。接着通过添加2mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) 淬灭反应物。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到1.80g (33%) 呈黄色油状的13.3。

[0466] 合成化合物13.4. 向维持于氮气惰性氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中放置四氢呋喃 (10mL)、中间物1.7 (175mg, 0.43mmol, 1.00当量)、DIAD (133mg, 0.66mmol, 1.52当量)、 $\text{PPh}_3$  (173mg, 0.66mmol, 1.52当量) 和13.3 (150mg, 0.66mmol, 1.51当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上。纯化得到0.422g呈黄色油状的(粗)化合物13.4。

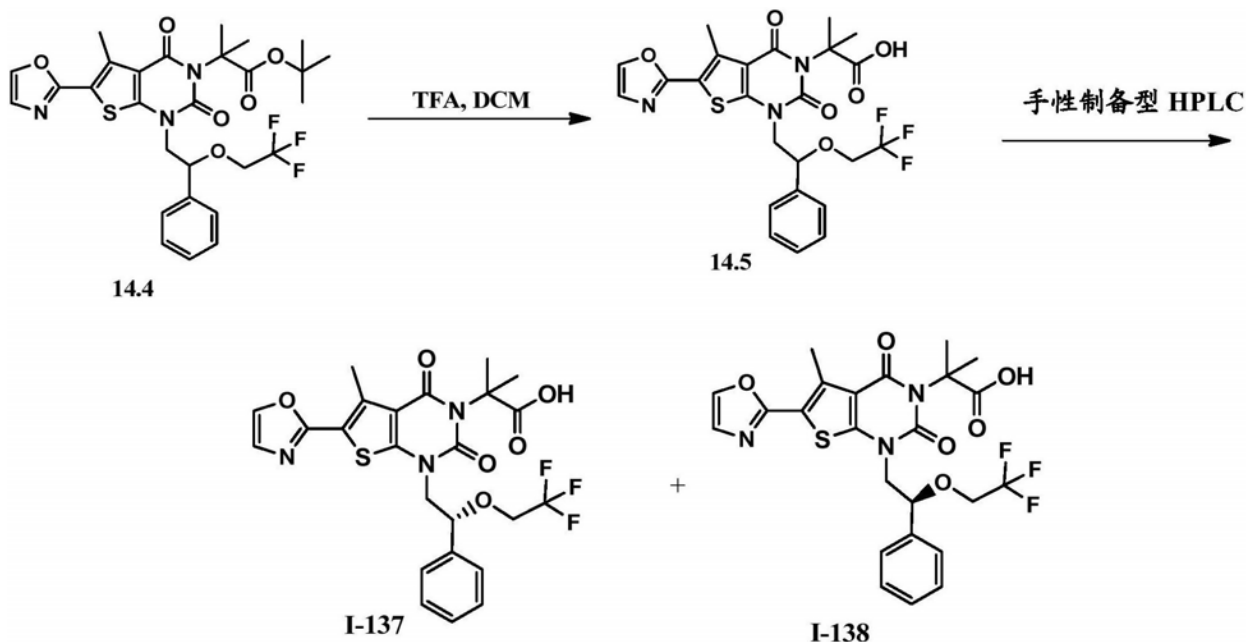
[0467] 合成化合物I-136. 以类似于实例9的方式从13.4和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑制备化合物I-136. 分离得到白色固体, 两个步骤的产率为24%。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300MHz):  $\delta$  1.64 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.18 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (d,  $J=12.9\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 2H), 7.18 (t,  $J=3.0\text{Hz}$ , 3H), 7.42 (m, 6H), 8.24 (d,  $J=0.6\text{Hz}$ , 1H)。

[0468] 实例14: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸 (I-137) 和实例15: (S)-2-甲基-2-(5-甲基-6-(噻唑-2-基)-2,4-二氧代-1-(2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙基)-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)丙酸 (I-138)。

[0469]



[0470]



[0471] 合成化合物14.2. 向25mL圆底烧瓶中放置 (2S)-2-苯基环氧乙烷 (1g, 8.32mmol,

1.00当量)、2,2,2-三氟乙-1-醇(5mL)和三氟甲烷磺酸双[(三氟甲烷)磺酰氧基]铝烷(alumanyl)酯(197mg,0.42mmol,0.05当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到410mg(22%)呈无色油状的2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙-1-醇。

[0472] 合成化合物14.3.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的25mL圆底烧瓶中放置1.7(300mg,0.74mmol,1.00当量)、PPh<sub>3</sub>(390mg,1.49mmol,2.00当量)、2-苯基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)乙-1-醇(310mg,1.41mmol,1.89当量)、DIAD(300mg,1.48mmol,1.99当量)于四氢呋喃(10mL)中的溶液。在室温下搅拌溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到260mg(58%)呈白色固体状的14.3。

[0473] 合成化合物14.4.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的50mL圆底烧瓶中放置14.3(260mg,0.43mmol,1.00当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(74mg,0.06mmol,0.14当量)和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(231mg,0.65mmol,1.43当量)于甲苯(10mL)中的溶液。在110℃下于油浴中搅拌溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到150mg(59%)呈白色固体状的14.4。

[0474] 合成化合物14.5.向50mL圆底烧瓶中放置14.4(150mg,0.25mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)和三氟乙酸(2mL)。在室温下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶管柱上。纯化得到70mg(52%)呈白色固体状的14.5。

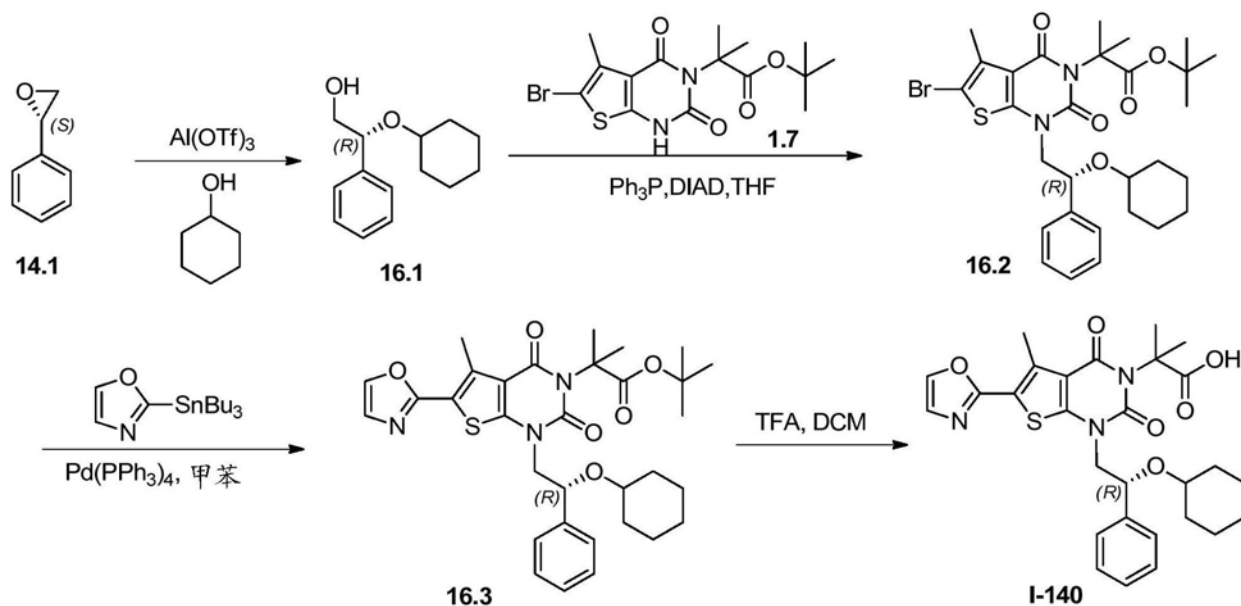
[0475] 合成化合物I-137和I-138.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx281)纯化前一步骤的产物的对映异构体(64mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5μm;移动相:己烷和乙醇(在25分钟内保持于15.0%乙醇下);检测器:220/254nm。获得6.8mg(灰白色固体状)化合物I-137和20mg(灰白色固体状)化合物I-138。

[0476] 化合物I-137的分析数据:MS(ES):m/z 538(M+H)<sup>+</sup>,579(M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.82(s,6H),2.82(s,3H),3.84(m,2H),4.09(dd,J=10.8,6.9,1H),4.23(dd,J=11.1,2.7,1H),5.05(m,1H),7.29(s,1H),7.38-7.50(m,5H),7.99(s,1H)。

[0477] 化合物I-138的分析数据:MS(ES):m/z 538(M+H)<sup>+</sup>,560(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.82(s,6H),2.82(s,3H),3.84(m,2H),4.09(dd,J=10.8,6.9,1H),4.23(dd,J=11.1,2.7,1H),5.05(m,1H),7.29(s,1H),7.38-7.50(m,5H),7.99(s,1H)。

[0478] 实例16:合成2-[1-[ (2R)-2-(环己氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-140)。

[0479]

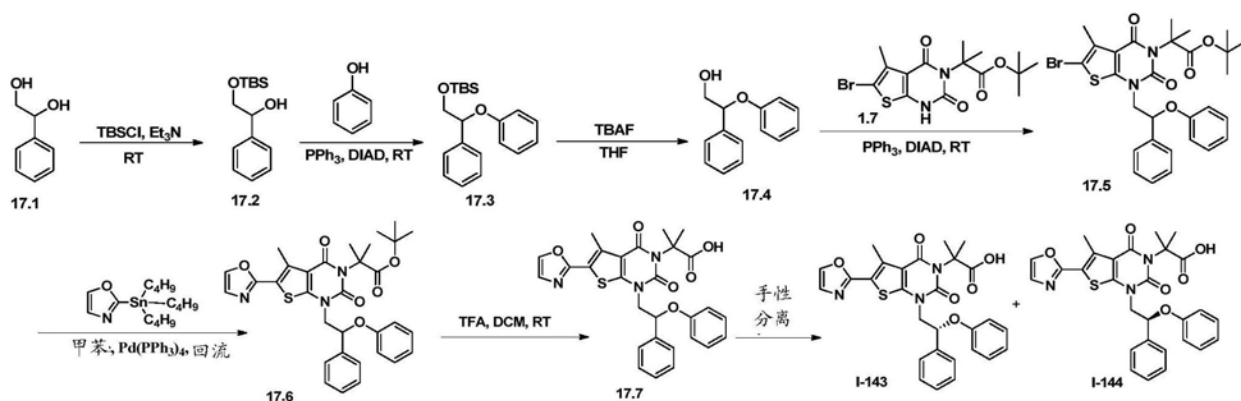


[0480] 合成化合物16.1.向50mL圆底烧瓶中放置Al(OTf)<sub>3</sub> (237mg, 0.50mmol, 0.05当量)、环己醇(7mL)。此后在搅拌下逐滴添加(2S)-2-苯基环氧乙烷(1.2g, 9.99mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用水洗涤所得混合物。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。此得到1g(45%)呈黄色固体状的(2R)-2-(环己氧基)-2-苯基乙-1-醇。

[0481] 合成化合物I-140.以类似于14.5的方式从16.1和1.7制备化合物I-140.分离得到白色半固体,从1.7所得的产率为16%。MS:(ES):m/z 538(M+H)<sup>+</sup>, 579(M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):δ 1.17-1.61(m, 10H), 1.84(d, J=6.8, 6H), 2.86(s, 3H), 3.21-3.29(m, 1H), 3.80-3.88(m, 1H), 4.22-4.27(m, 1H), 4.97-5.00(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.33-7.50(m, 5H), 8.00(s, 1H)。

[0482] 实例17:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1-[(2S)-2-苯氧基-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-143)和实例18:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1-[(2S)-2-苯氧基-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-144)。

[0483]



[0484] 合成化合物17.2.向250mL三颈圆底烧瓶中放置1-苯基乙烷-1,2-二醇(10g,

72.38mmol, 1.00当量)、TBSCl (22g, 145.97mmol, 2.00当量) 和三乙胺 (14.7g, 145.27mmol, 2.00当量) 于四氢呋喃 (100mL) 中的溶液。在室温下搅拌溶液过夜。次日, 将其用150mL H<sub>2</sub>O 稀释, 并且用3×80mL乙酸乙酯萃取混合物。合并有机层, 经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1/10) 的硅胶管柱上。纯化得到17g (93%) 呈白色油状的2-[(第三丁基二甲基硅烷基) 氧基]-1-苯基乙-1-醇。

[0485] 合成化合物17.3. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的100mL圆底烧瓶中放置17.2 (20mg, 0.08mmol, 1.00当量)、苯酚 (15mg, 0.16mmol, 2.00当量)、四氢呋喃 (3mL)、DIAD (32mg, 0.16mmol, 2.00当量) 和PPh<sub>3</sub> (41mg, 0.16mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上。此得到15mg (58%) 呈白色固体状的叔丁基二甲基 (2-苯氧基-2-苯基乙氧基) 硅烷。

[0486] 合成化合物17.4. 向50mL圆底烧瓶中放置17.3 (1.16g, 3.53mmol, 1.00当量) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液。接着在0℃下添加TBAF (1.8g, 6.88mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加30mL水淬灭反应物。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用PE/EA (10/1) 的硅胶管柱上。纯化得到480mg (63%) 呈白色固体状的17.4。

[0487] 合成化合物17.7. 以类似于14.5的方式从17.4和1.7制备化合物17.7. 分离得到粗产物, 三个步骤的产率为32%。

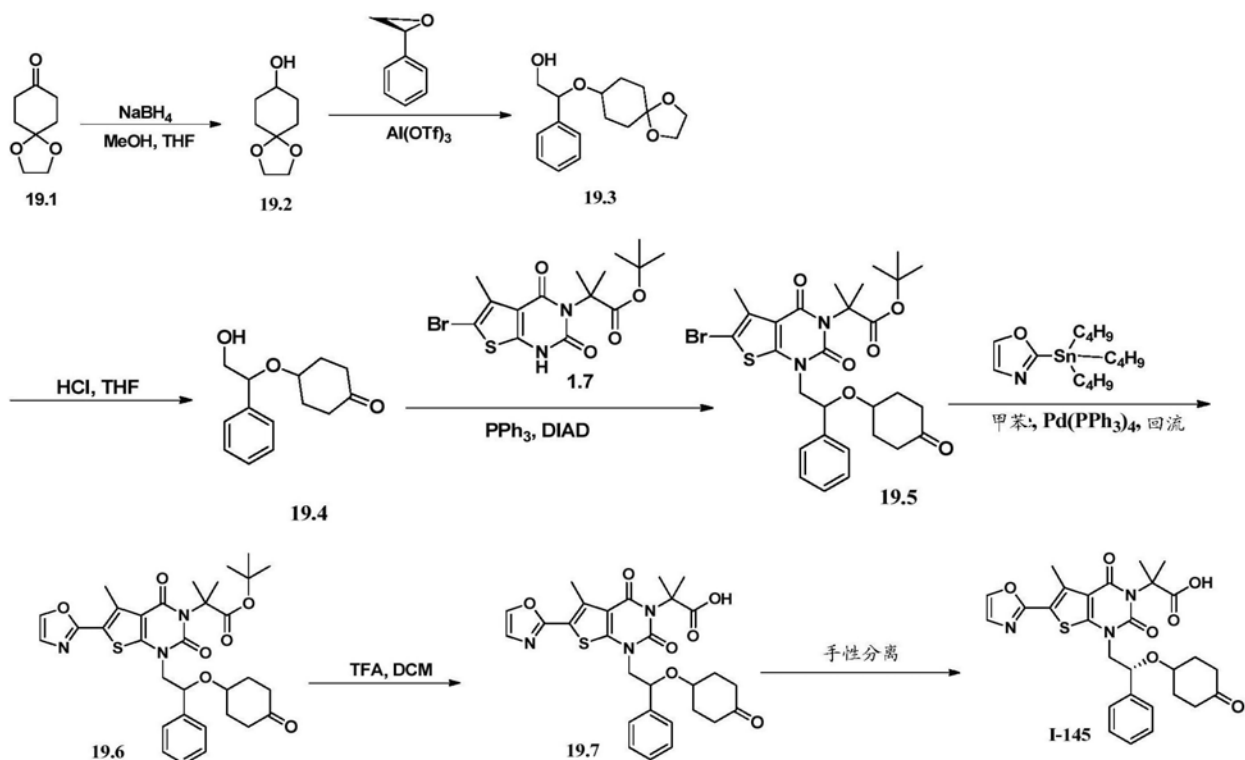
[0488] 合成化合物I-143和I-144. 通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx281) 纯化粗产物 (110mg): 管柱: 手性柱 (Chiralpak) IC, 2×25cm, 5μm; 移动相: 己烷 (0.1% TFA) 和乙醇 (经5分钟保持于15.0%乙醇下); 检测器: UV 220/254nm。此纯化得到6.6mg (9%) 呈白色固体状的化合物I-143和15.9mg (21%) 呈白色固体状的化合物I-144。

[0489] 化合物I-143的分析数据: MS (ES) : m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H)。

[0490] 化合物I-144的分析数据: MS (ES) : m/z 532 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : 1.79 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 4.22 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 5.71 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.12 (t, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 8.01 (s, 1H)。

[0491] 实例19: 合成 (R)-2-甲基-2-(5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-(2-((4-氧代环己基) 氧基)-2-苯基乙基)-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基) 丙酸 (I-145)。

[0492]



[0493] 合成化合物19.2.向500mL三颈圆底烧瓶中放置1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(20g, 128.06mmol, 1.00当量)、甲醇(250mL)和NaBH<sub>4</sub>(7.3g, 198.23mmol, 1.55当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加150mL NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)淬灭反应物。用2×300mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经过无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到19.6g(97%)呈无色油状的1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇。

[0494] 合成化合物19.3.向50mL圆底烧瓶中放置1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(10g, 63.21mmol, 3.80当量)、(2S)-2-苯基环氧乙烷(2g, 16.65mmol, 1.00当量)和Al(OTf)<sub>3</sub>(197mg, 0.42mmol, 0.02当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到2.7g呈无色油状的(粗)19.3。

[0495] 合成化合物19.4.向50mL圆底烧瓶中放置19.3(2.7g, 9.70mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(15mL)和氯化氢(18%)(15mL)。在70℃下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加30mL碳酸钠(水溶液)淬灭反应物。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经过无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到1.6g(70%)呈无色油状的19.4。

[0496] 合成化合物19.7.以类似于14.5的方式从19.4和1.7制备化合物19.7。分离得到淡黄色固体,三个步骤的产率为21%。

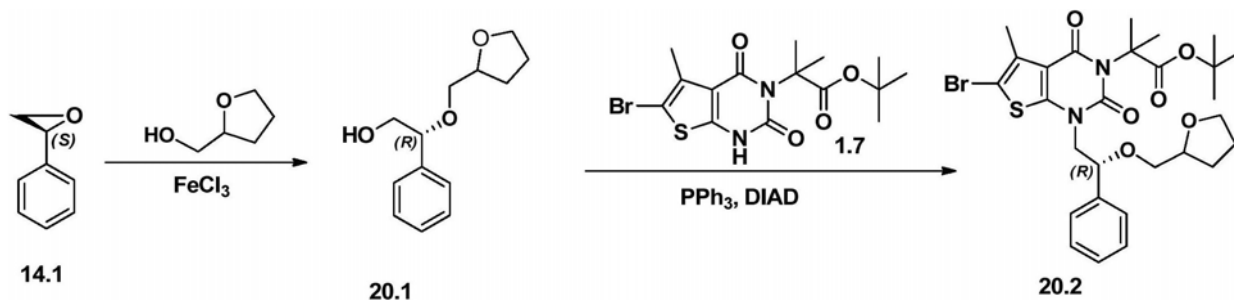
[0497] 合成化合物I-145.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化粗产物(58mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC, 2×25cm, 5μm;移动相:己烷和乙醇(在25.0%乙醇下保持25分钟);检测器:UV 220/254nm。获得20.1mg白色固体产物。MS(ES): m/z 552(M+H)<sup>+</sup>。



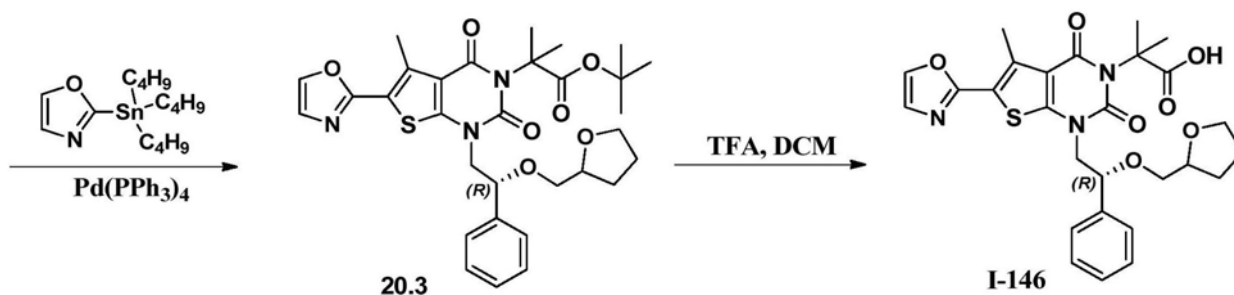
[0498]  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.25 (m, 1H), 1.55 (m, 7H), 1.82 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

[0499] 实例20: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-(氧杂环戊烷-2-基甲氧基)-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸 (I-146)。

[0500]



[0501]

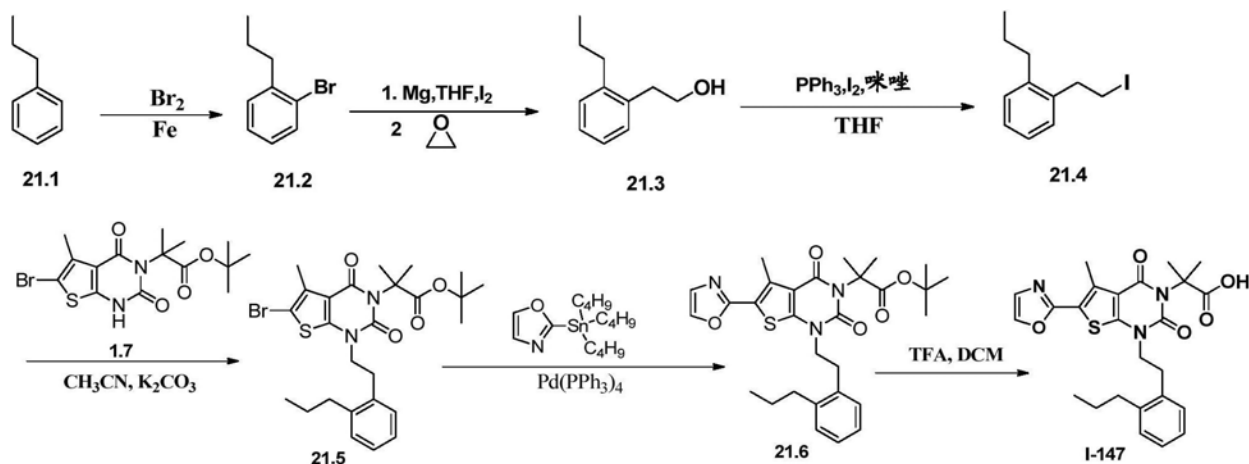


[0502] 合成化合物20.1. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的50mL圆底烧瓶中放置(2R)-2-苯基环氧乙烷(1g, 8.32mmol, 1.00当量)、氧杂环戊烷-2-基甲醇(5mL)和 $\text{FeCl}_3$ (68mg, 0.42mmol, 0.05当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用 $3 \times 10\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)的硅胶管柱上。纯化得到360mg (19%) 呈白色油状的20.1。

[0503] 合成化合物I-146. 以类似于14.5的方式从20.1和1.7制备化合物I-146. MS (ES):  $m/z$  562 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300MHz):  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 6H), 4.93-4.92 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 2H), 3.59-3.41 (m, 1H), 3.32-3.13 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.82-1.70 (m, 3H), 1.68-1.47 (m, 1H)。

[0504] 实例21: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[2-(2-丙基苯基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸 (I-147)。

[0505]



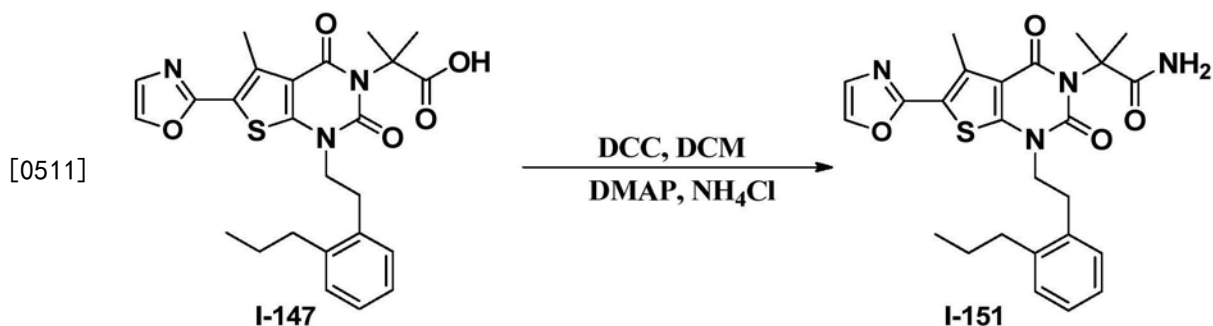
[0506] 合成化合物21.2.向250mL圆底烧瓶中放置丙苯(20g,166.40mmol,1.00当量)和Fe(10g,178.57mmol,1.07当量)。此后在搅拌下逐滴添加Br<sub>2</sub>(26.6g,166.45mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加100mL NaHSO<sub>3</sub>(水溶液)淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取混合物,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。纯化得到29.4g呈黄色油状的(粗)1-溴-2-丙基苯。

[0507] 合成化合物21.3.向维持于氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置I<sub>2</sub>(10mg,0.04mmol)和Mg(500mg,20.83mmol,2.07当量)。接着将溶解于四氢呋喃(50mL)中的1-溴-2-丙基苯(2.0g,10.05mmol,1.00当量)逐滴添加到烧瓶中,并且加热混合物到回流。反应完成后,冷却所得混合物到0℃,接着一次性添加环氧乙烷(50mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加5mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到0.24g(15%)呈无色油状的2-(2-丙基苯基)乙-1-醇。

[0508] 合成化合物21.4.向50mL圆底烧瓶中放置2-(2-丙基苯基)乙-1-醇(240mg,1.46mmol,1.00当量)、PPh<sub>3</sub>(498mg,1.90mmol,1.30当量)、I<sub>2</sub>(446mg)、咪唑(129mg)和二氯甲烷(20mL)。在30℃下搅拌所得溶液16小时。接着通过添加100mL NaHSO<sub>3</sub>(水溶液)淬灭反应物。用2×50mL二氯甲烷萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)的硅胶管柱上。纯化得到200mg(50%)呈无色油状的1-(2-碘乙基)-2-丙基苯。

[0509] 合成化合物I-147.以类似于实例9的方式从21.4和1.7制备化合物I-147。分离得到白色固体,三个步骤的产率为45%。MS(ES):m/z 538(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):1.30(t,3H),1.70-1.80(m,2H),1.95(s,6H),2.74(t,2H),2.8(s,3H),3.13(t,2H),4.13(t,2H),7.10-7.15(m,4H),7.28(s,1H),7.97(s,1H)。

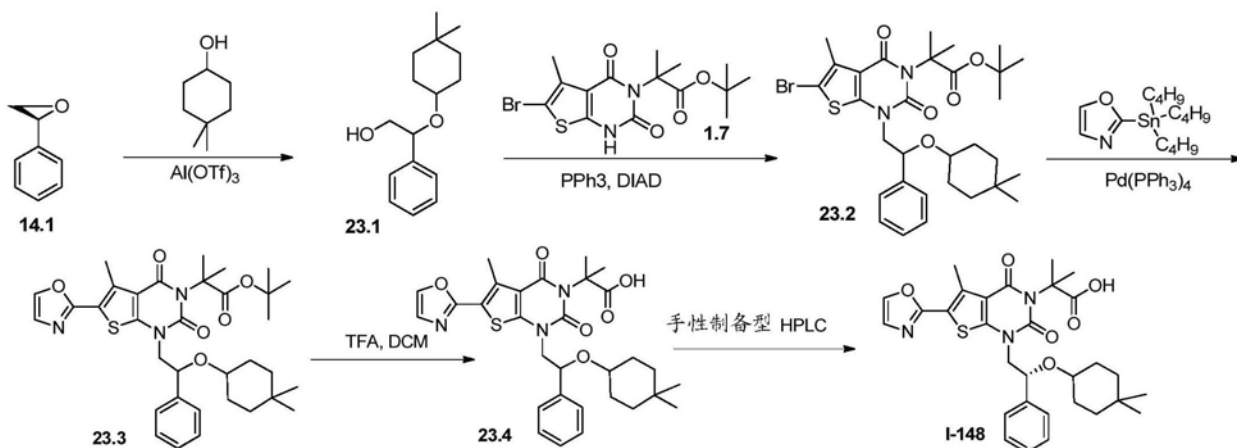
[0510] 实例22.合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1-[2-(2-丙基苯基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酰胺(I-151)。



[0512] 以类似于化合物I-121 (实例4) 的方式制备化合物I-151。分离得到白色固体,产率11%。MS (ES) :m/z 464 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :1.05 (t, 3H) , 1.65 (m, 2H) , 1.83 (s, 6H) , 2.74 (t, 2H) , 2.81 (s, 3H) , 3.11 (t, 3H) , 4.11 (t, 2H) , 7.19 (ArH, 4H) , 7.28 (s, 1H) , 7.98 (s, 1H) 。

[0513] 实例23.合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4,4-二甲基环己基) 氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-148) 。

[0514]

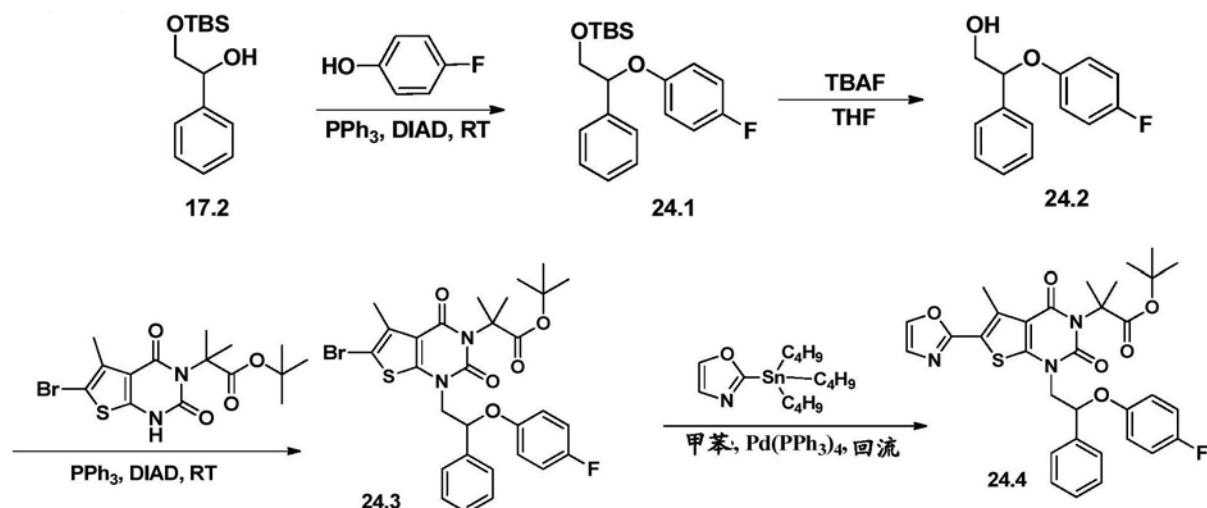


[0515] 合成化合物23.4.以类似于化合物14.5的方式,用4,4-二甲基环己醇替代2,2,2-三氟乙-1-醇来制备化合物23.4.分离得到白色固体,从1.7所得的产率为34%。

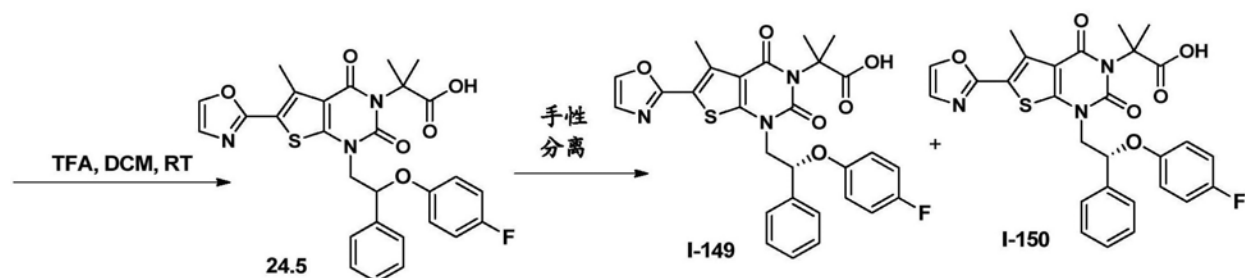
[0516] 纯化化合物I-148.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 纯化粗物质23.4:管柱:手性柱 (Chiralpak) IC, 2×25cm, 5μm; 移动相:己烷 (0.1% TFA) 和乙醇 (0.1% TFA) (在5.0%乙醇 (0.1% TFA) 下保持8分钟); 检测器:UV 220/254nm.纯化得到73mg (36.5%) 呈白色固体状的化合物I-148。MS (ES) :m/z 566 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :0.62 (s, 3H) , 0.83 (s, 3H) , 1.02 (m, 3H) , 1.24 (m, 1H) , 1.51 (m, 4H) , 1.81 (d, 6H) , 2.82 (s, 3H) , 3.31 (s, 1H) , 3.75 (m, 1H) , 4.31 (d, 1H) , 4.96 (d, 1H) , 7.31 (s, 1H) , 7.41 (m, 3H) , 7.55 (d, 2H) , 8.01 (s, 1H) 。

[0517] 实例24:合成 (R)-2-(1-(2-(4-氟苯氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸 (I-149) 和实例25:合成 (S)-2-(1-(2-(4-氟苯氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸 (I-150) 。

[0518]



[0519]



[0520] 合成化合物24.2.以类似于化合物17.4的方式,用4-氟苯酚替代苯酚来制备2-(4-氟苯氧基)-2-苯基乙-1-醇(24.2)。分离得到无色油状物,产率(粗)为约31%。

[0521] 合成化合物24.5.以类似于化合物14.5的方式制备24.5。分离得到白色固体,从1.7所得的产率为28%。

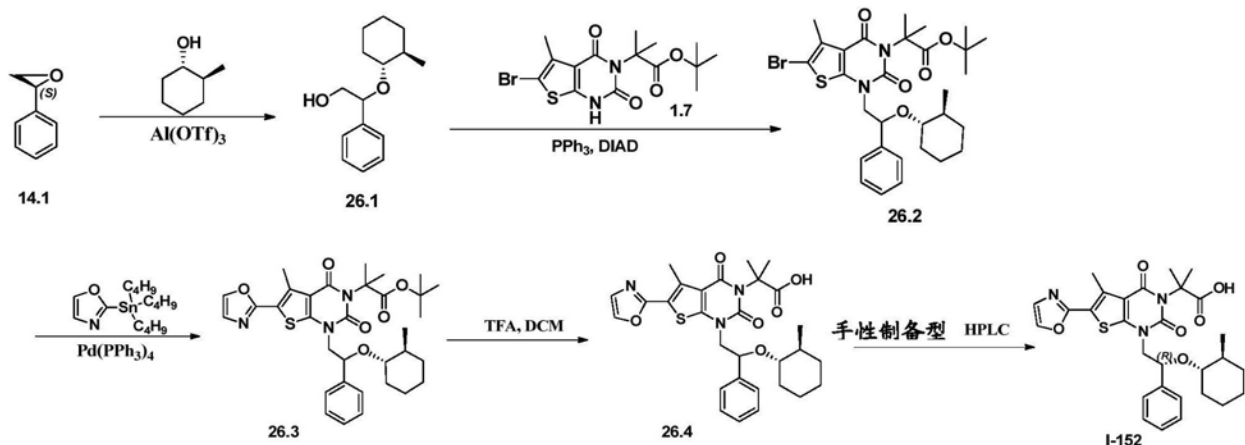
[0522] 纯化化合物I-149和化合物I-150.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson) Gx 281)分离24.5的对映异构体(140mg):管柱:手性柱(Chiralpak) IC, 2×25cm, 5μm;移动相:己烷(0.1%TFA)和乙醇(在15.0%乙醇下保持30分钟);检测器:UV 220/254nm.获得48.1mg白色固体产物。

[0523] 化合物I-149的分析数据:MS(ES):m/z 550(M+H)<sup>+</sup>, 591(M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): 1.79(s, 6H), 2.78(s, 3H), 4.20(dd, J=14.7, 8.7, 1H), 4.36(dd, J=14.7, 3.9, 1H), 5.65(m, 1H), 6.77-6.89(m, 4H), 7.29-7.53(m, 6H), 7.99(s, 1H)。

[0524] 化合物I-150的分析数据:MS(ES):m/z 550(M+H)<sup>+</sup>, 591(M+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.79(s, 6H), 2.8(s, 3H), 4.20(dd, J=14.7, 8.7, 1H), 4.36(dd, J=14.7, 3.9, 1H), 5.65(m, 1H), 6.77-6.89(m, 4H), 7.29-7.53(m, 6H), 7.99(s, 1H)。

[0525] 实例26:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-[[ (1S, 2S)-2-甲基环己基]氧基]-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-152)。

[0526]



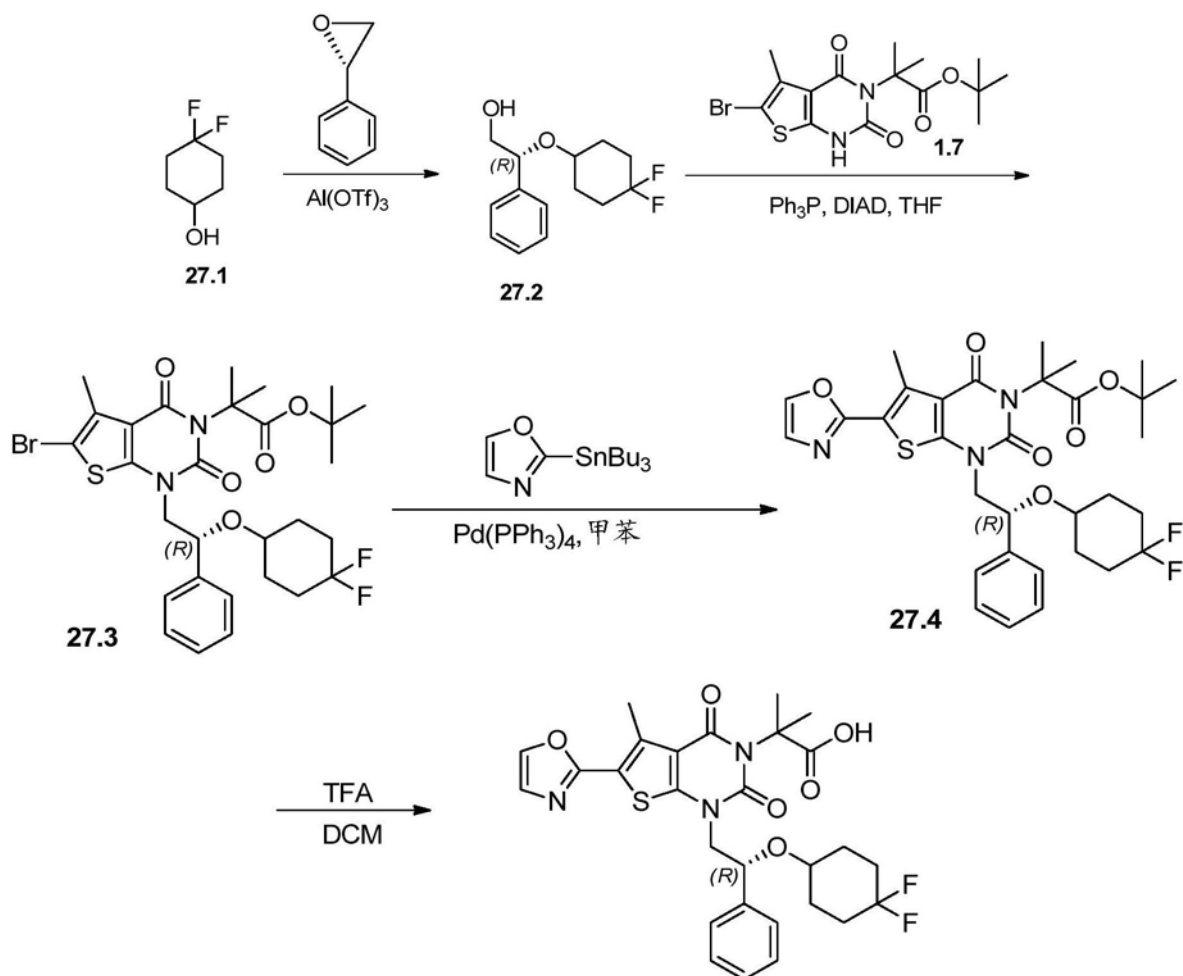
[0527] 合成化合物26.1.以类似于14.2的方式,用甲基环己-1-醇替代2,2,2-三氟乙-1-醇来制备26.1.分离得到无色油状物,产率18%。

[0528] 合成化合物26.4.以类似于14.5的方式制备26.4.分离得到白色固体,从1.7所得的产率为约34%。

[0529] 纯化化合物I-152.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离26.4的对映异构体(110mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5μm;移动相:己烷(0.2%TEA)和乙醇(0.2%TEA)(在2.0%乙醇(0.2%TEA)下保持20分钟);检测器:UV 220/254nm.纯化得到58.7mg(53%)呈白色固体状的化合物I-152. MS(ES):m/z 552(M+H)<sup>+</sup>, 615(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ 0.76(d,J=6.3,2H),0.86(d,J=6.6,2H),1.07(m,2H),1.50(m,5H),1.81(s,6H),2.00(d,J=14.1,1H),2.80(m,4H),3.91(m,1H),4.17(m,1H),5.09(m,1H),7.29-7.49(m,6H),8.00(s,1H)。

[0530] 实例27:合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4,4-二氟环己基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-155)。

[0531]

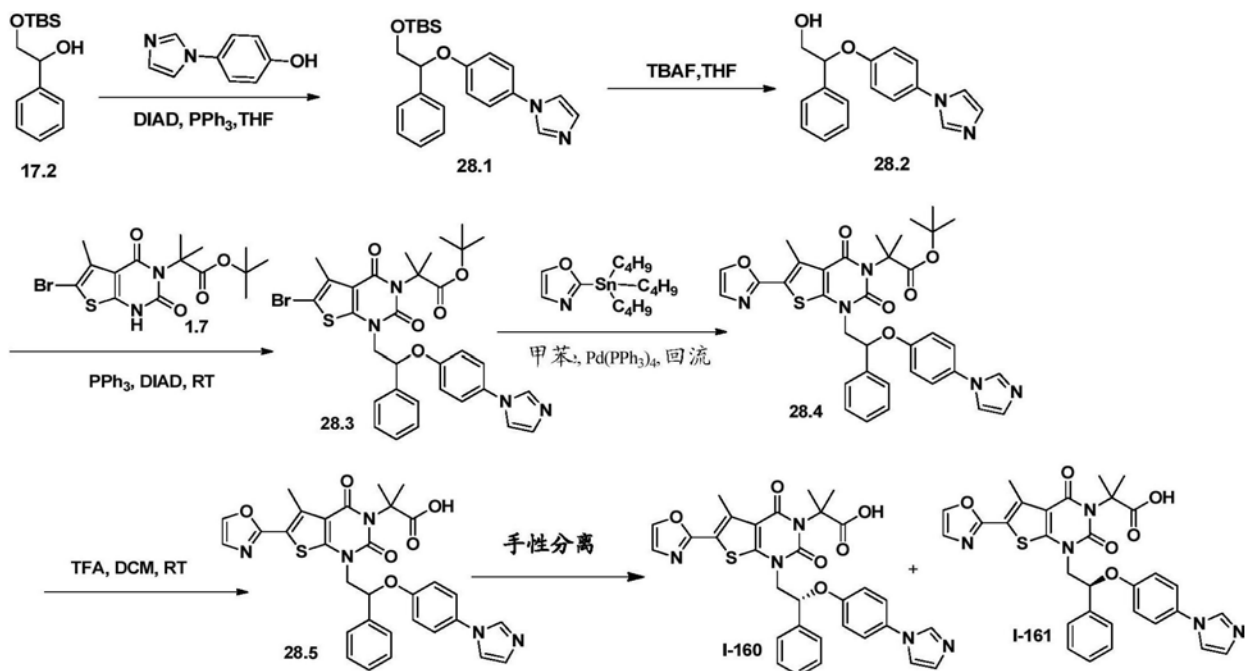
**I-155**

[0532] 合成化合物27.2.以类似于14.2的方式,用4,4-二氟环己-1-醇替代2,2,2-三氟乙-1-醇来制备化合物27.2.分离得到黄色油状物,产率18%。

[0533] 合成化合物I-155.以类似于化合物14.5的方式制备化合物I-155.分离得到无色油状物,从1.7所得的总产率为2%。MS (ES) :  $m/z$  574 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 596 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 637 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  1.54-1.74 (m, 8H), 1.77 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 3.78-3.84 (m, 1H), 4.21-4.25 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.37-7.52 (m, 5H), 7.90 (s, 1H)。

[0534] 实例28:合成2-[1-[ (2R) -2-[4-(1H-咪唑-1-基) 苯氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-160) 和实例29:合成2-[1-[ (2S) -2-[4-(1H-咪唑-1-基) 苯氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-161)。

[0535]



[0536] 合成化合物28.2.以类似于17.4的方式,用4-(1H-咪唑-1-基)苯酚替代苯酚来制备2-[4-(1H-咪唑-1-基)苯氧基]-2-苯基乙-1-醇(28.2)。分离得到白色固体,从17.2所得的产率为25%。

[0537] 合成化合物28.5.以类似于14.5的方式,用28.2替代14.2来制备化合物28.5.分离得到白色固体,从1.7所得的产率约为32%。

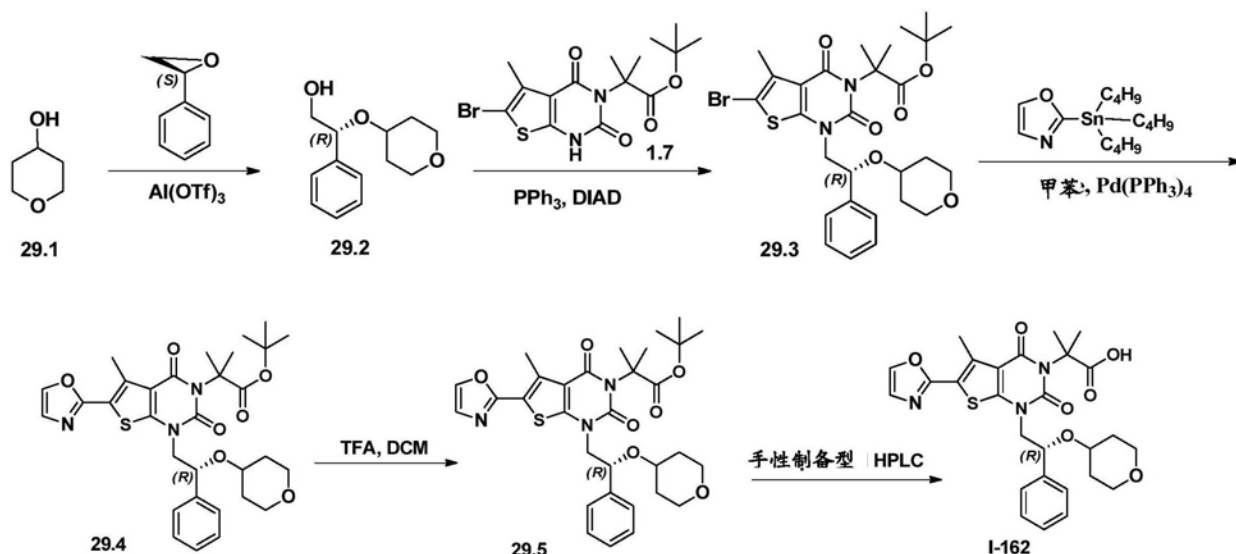
[0538] 纯化化合物I-160和I-161.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx281)分离28.5的对映异构体(148mg,0.25mmol):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5μm;移动相:己烷(0.1%TFA)和乙醇(0.1%TFA)(在30%乙醇下保持70分钟);检测器:220/254nm.收集滞留时间为49.5分钟的洗脱份,并且在真空中浓缩,得到0.019g(26%)呈白色固体状的I-160.收集滞留时间为42.0分钟的洗脱份,并且在真空中浓缩,得到0.023g呈白色固体状的I-161。

[0539] 化合物I-160的分析数据:MS(ES):m/z 598(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):δ1.76(s,6H),2.75(s,3H),4.22(m,1H),4.45(m,1H),5.80(d,J=11.1Hz,1H),7.05(d,J=8.7Hz,2H),7.44(m,8H),7.64(s,1H),7.84(s,1H),7.98(s,1H),9.17(s,1H)。

[0540] 化合物I-161的分析数据:MS(ES):m/z 598(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):δ1.76(d,J=1.8Hz,6H),2.74(s,3H),4.26(dd,J=9.0Hz,15.0Hz,1H),4.44(dd,J=3.9Hz,14.7Hz,1H),5.81(dd,J=3.6Hz,8.4Hz,1H),7.06(m,2H),7.27-7.52(m,8H),7.68(s,1H),7.80(s,1H),7.97(d,J=0.6Hz,1H),9.18(s,1H)。

[0541] 实例29:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-162)。

[0542]



[0543] 合成化合物29.2.以类似于14.2的方式,用氧杂环己烷-4-纯替代2,2,2-三氟乙-1-醇来制备(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-苯基乙-1-醇(29.2).分离得到无色油状物,产率21%。

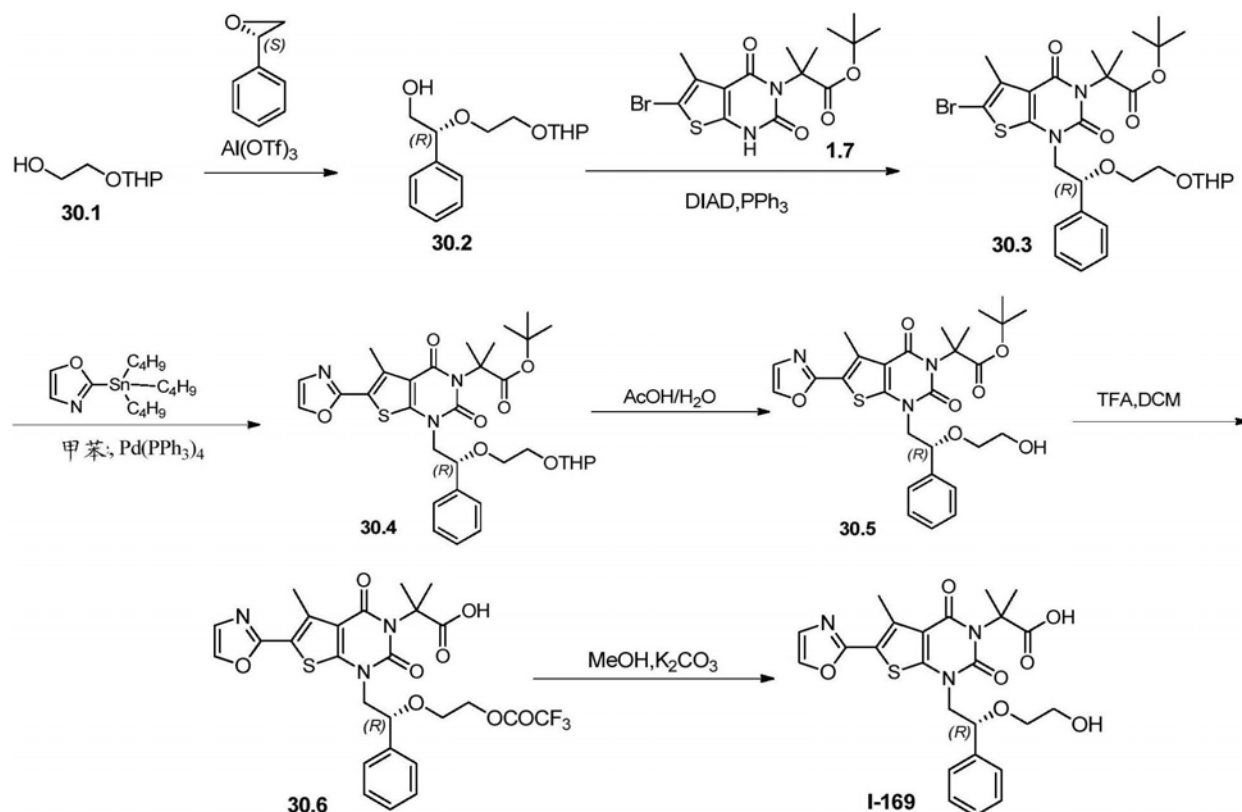
[0544] 合成化合物29.5.以类似于14.5的方式,用29.2替代14.2来制备29.5.分离得到白色固体,从1.7所得的产率为80%。

[0545] 纯化化合物I-162.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)再纯化29.5(150mg,0.28mmol,1.00当量):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5μm;移动相:己烷(0.1%TFA)和乙醇(含0.1%TFA;在13分钟内保持于30%乙醇下);检测器:220/254nm.收集滞留时间为8.5分钟的洗脱份.此洗脱份得到0.050g呈白色固体状的I-162.MS(ES):m/z 540(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,400MHz):δ1.20(m,2H),1.70(m,8H),2.80(s,3H),3.21-3.50(m,5H),3.82(s,1H),4.17(d,J=13.6Hz,1H),4.91(d,J=6.8Hz,1H),7.40(m,6H),8.24(s,1H),12.44(s,1H)。

[0546] 实例30:2-[1-[(2R)-2-(2-羟基乙氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-169)。



[0547]



[0548] 合成化合物30.2.以类似于合成化合物14.2的方式从2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙醇制备化合物30.2.分离得到无色油状物,产率5%。

[0549] 合成化合物30.4.以类似于化合物14.4的方式制备化合物30.4.分离得到黄色固体,从化合物30.2和1.7所得的总产率为40%。

[0550] 合成化合物30.5.向25mL圆底烧瓶中放置30.4 (150mg, 0.27mmol, 1.00当量)、AcOH (4mL) 和水 (1mL)。在35℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用PE/EA (2:1) 的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 纯化粗产物 (100mg): 管柱: 手性柱 (CHIRALPAK) AD-H SFC, 5×25cm, 5μm; 移动相: 己烷 (0.2% TEA) 和乙醇 (0.2% TEA) (在10%乙醇 (0.2% TEA) 下保持17分钟); 检测器: UV 220/254nm。收集滞留时间为12.9分钟的洗脱份。浓缩得到25mg (17%) 呈白色固体状的30.5。

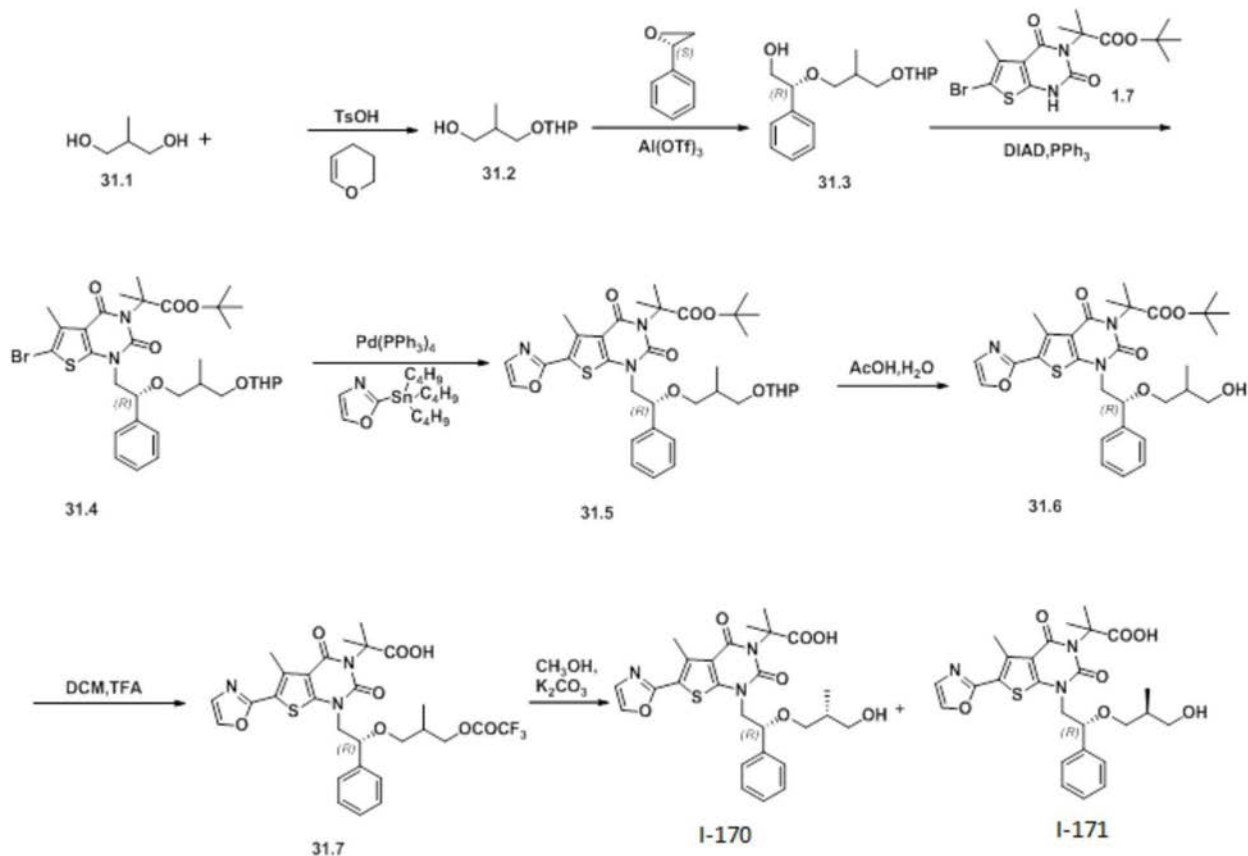
[0551] 合成化合物30.6.向25mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷 (5mL)、30.5 (20mg, 0.04mmol, 1.00当量) 和 $\text{CF}_3\text{COOH}$  (1.5mL)。在室温下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。纯化得到0.020g呈无色油状的(粗)30.6。

[0552] 合成化合物I-169.向25mL圆底烧瓶中放置甲醇 (5mL)、30.6 (20mg, 0.03mmol, 1.00当量) 和碳酸钾 (30mg, 0.22mmol, 6.46当量)。在室温下搅拌溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC (沃特世公司 (Waters)) 纯化粗产物 (30mg): 管柱: SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm; 移动相: 水 (50mM  $\text{NH}_4\text{CO}_3$ ) 和 $\text{CH}_3\text{CN}$  (在10分钟内5.0%  $\text{CH}_3\text{CN}$ 升到45.0%, 在2分钟内升到95.0%, 在2分钟内降到5.0%); 检测器: UV 254/220nm。此程序得到0.013g (77%) 呈白色固体状的化合物I-169。MS (ES):  $m/z$  500 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  1.80 (s, 6H), 2.80 (s, 3H), 3.39–3.49 (m, 3H), 3.59 (q, J=6.0Hz, 2H),

4.03 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.41 (t, J=6.8Hz, 2H), 7.48 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.97 (s, 1H)。

[0553] 实例31:合成2-(1-((R)-2-((R)-3-羟基-2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-170)和实例32:合成2-(1-((R)-2-((S)-3-羟基-2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-171)。

[0554]



[0555] 合成化合物31.2.向50mL三颈圆底烧瓶中放置2-甲基丙烷-1,3-二醇(20g, 221.92mmol, 1.00当量)和4-甲基苯-1-磺酸(11mg, 0.06mmol)。接着在0℃下添加3,4-二氢-2H-吡喃(5g, 59.44mmol, 0.27当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到6.9g(18%)呈淡黄色液体状的2-甲基-3-(氧杂环己烷-2-基氧基)丙-1-醇。

[0556] 合成化合物31.3.以类似于合成化合物14.2的方式从31.2制备化合物31.3。分离得到无色油状物,产率5%。

[0557] 合成化合物31.7.以类似于化合物30.6的方式制备化合物31.7。分离得到无色油状物,从31.3和1.7所得的总产率为30%。

[0558] 合成化合物I-170和I-171.向50mL圆底烧瓶中放置甲醇(5mL)、化合物31.7(100mg, 0.16mmol, 1.00当量)和甲烷过氧酸钾(potassium methaneperoxoate potassium)(50mg, 0.36mmol, 2.24当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(100mg):管柱:XBridge Prep C18 OBD管柱, 5μm, 19×150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在2分钟内10%

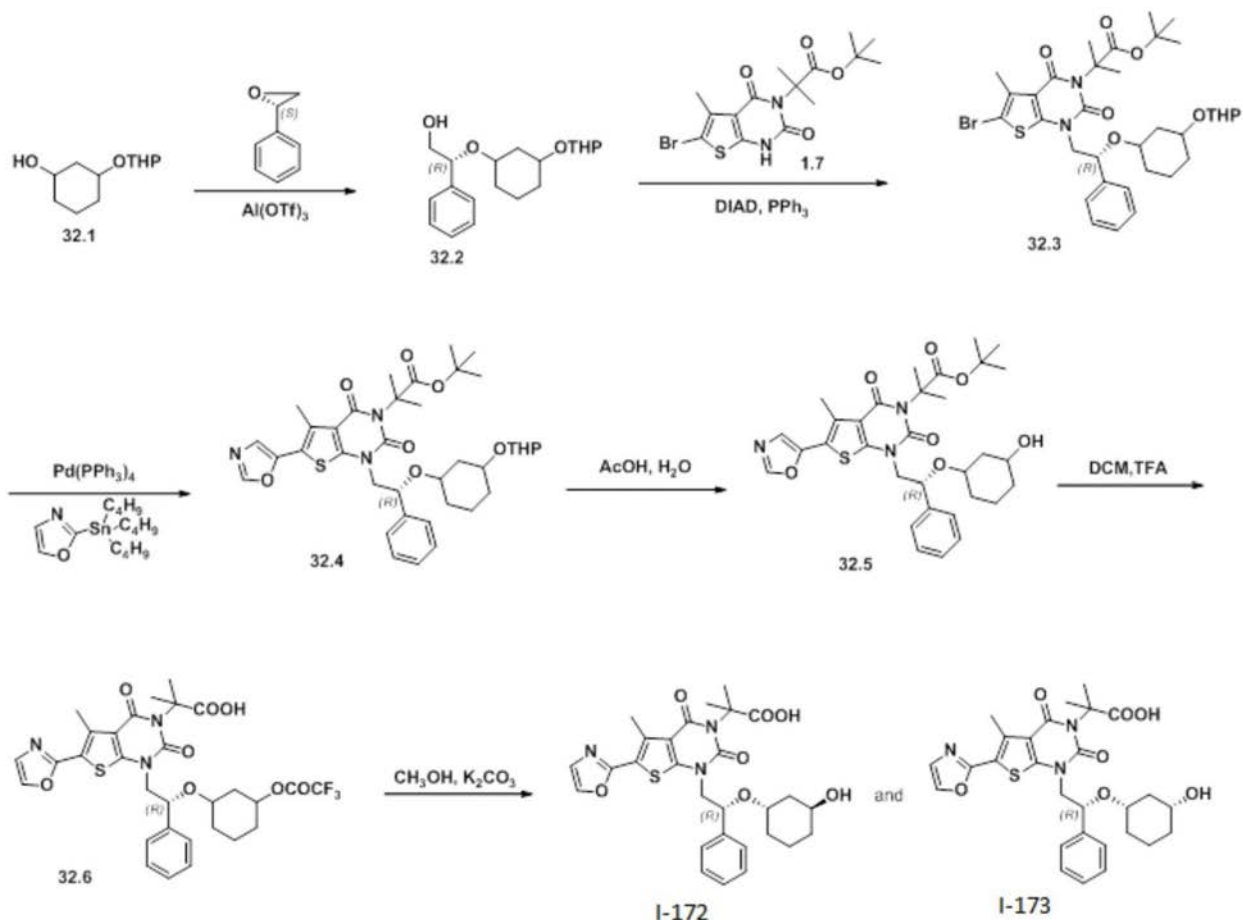
CH<sub>3</sub>CN升到27%，在15分钟内保持于27%下，在2分钟内升到95%，在2分钟内降到10%）；检测器：UV 254/220nm。纯化得到0.024g (57%) 呈白色固体状的化合物I-170 (t<sub>R</sub>=10.28分钟) 和0.023g (57%) 也呈白色固体状的化合物I-171 (t<sub>R</sub>=11.62分钟)。

[0559] 化合物I-170的分析数据：MS (ES) :m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :δ0.74-0.81 (m, 3H) , 1.81 (m, 7H) , 2.83 (s, 3H) , 3.24 (m, 4H) , 3.88 (m, 1H) , 4.20 (m, 1H) , 7.28 (s, 1H) , 7.35 (m, 1H) , 7.44 (m, 4H) , 7.98 (s, 1H)。

[0560] 化合物I-171的分析数据：MS (ES) :m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :δ0.74-0.81 (m, 3H) , 1.81 (m, 7H) , 2.83 (s, 3H) , 3.24 (m, 4H) , 3.88 (m, 1H) , 4.20 (m, 1H) , 7.28 (s, 1H) , 7.35 (m, 1H) , 7.44 (m, 4H) , 7.98 (s, 1H)。

[0561] 实例32:合成2-(1-((R)-2-(((1S,3S)-3-羟基环己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-172)和实例33:2-(1-((R)-2-(((1S,3R)-3-羟基环己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-173)。

[0562]



[0563] 合成化合物32.6.以类似于合成化合物30.6的方式从32.1和1.7制备化合物32.6。分离得到无色油状物,从1.7所得的总产率为14% (从32.1所得的总产率为1%)。

[0564] 合成化合物I-172和I-173.向50mL圆底烧瓶中放置甲醇(5mL)、化合物32.6(100mg,0.15mmol,1.00当量)和碳酸钾(80mg,0.58mmol,3.76当量)。在室温下搅拌溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))

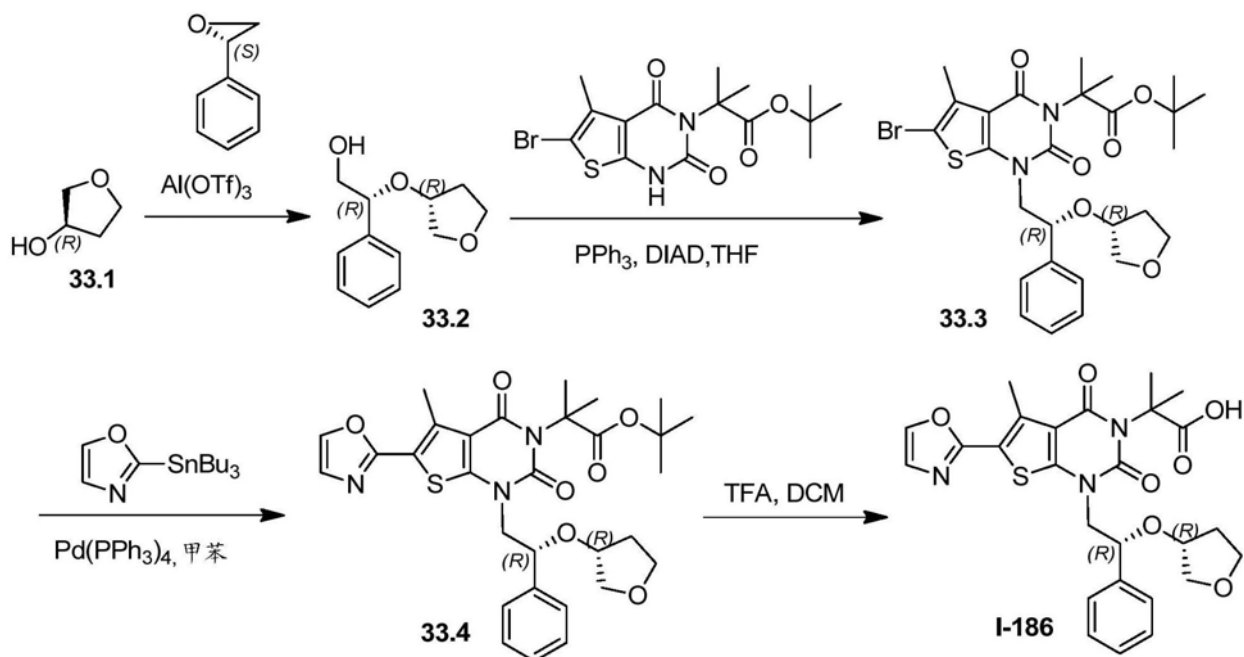
纯化粗产物(100mg):管柱:XBridge Prep C18 OBD,5 $\mu$ m,19 $\times$ 150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在10分钟内17.0%CH<sub>3</sub>CN升到40.0%,在2分钟内升到95.0%,在2分钟内降到17.0%);检测器:UV 254nm、220nm。纯化得到17.2mg(42%)呈白色固体状的化合物I-172和16.1mg(40%)也呈白色固体状的化合物I-173。

[0565] 化合物I-172的分析数据:MS(ES):m/z 554(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz): $\delta$ 0.88(m,1H),1.20(m,3H),1.35(m,1H),1.60(m,2H),1.80(m,6H),2.10(m,1H),2.83(s,3H),3.20(m,1H),3.60(m,1H),3.80(m,1H),4.20(m,1H),5.00(m,1H),7.29(d,J=2.4Hz,1H),7.35(dd,J=6.8,14.4Hz,1H),7.43(dd,J=7.6,15.2Hz,2H),7.50(t,J=7.6Hz,2H),7.99(d,J=2.0Hz,1H)。

[0566] 化合物I-173的分析数据:MS(ES):m/z 554(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz): $\delta$ 1.20(m,3H),1.35(m,2H),1.55(m,2H),1.82(m,6H),2.04(m,1H),2.84(s,3H),3.47(d,J=12.0Hz,1H),3.61(s,1H),3.70(m,1H),4.33(d,J=12.8Hz,1H),5.05(m,1H),7.28(s,1H),7.35(t,J=6.8Hz,1H),7.43(t,J=7.6Hz,2H),7.50(d,J=7.2Hz,2H),7.99(s,1H)。

[0567] 实例33:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-186)。

[0568]



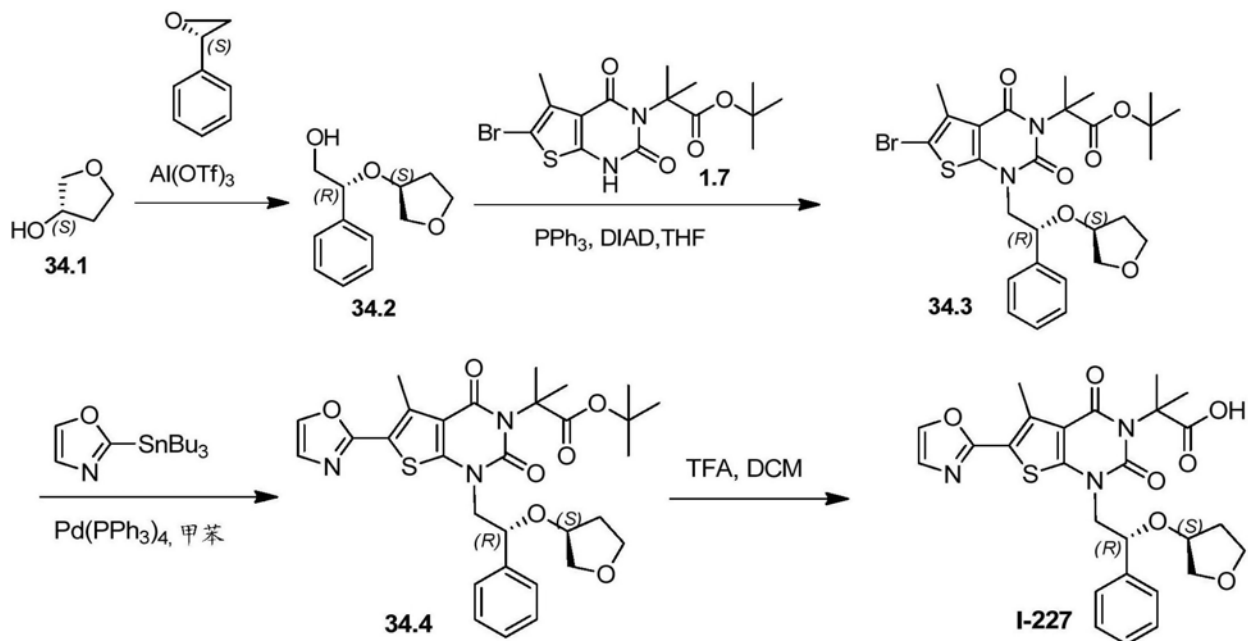
[0569] 合成化合物33.4.以类似于合成化合物14.4的方式从33.1制备化合物33.4.分离得到白色固体,从33.1所得的总产率为6%。

[0570] 合成化合物I-186.向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(5mL)、化合物33.4(120mg,0.21mmol,1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。在室温下搅拌溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行急骤制备型HPLC(IntelFlash-1)再纯化由此获得的产物(100mg):管柱:C18硅胶;移动相:在25分钟内乙腈:水=0:100增到乙腈:水=100:0;检测器:UV 254nm。纯化得到72.7mg(67%)呈白色固体状的化合物I-186。MS(ES):m/z 526(M+H)<sup>+</sup>,548(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-

d<sub>6</sub>):  $\delta$ 1.59-1.60 (m, 6H),  $\delta$ 1.64-1.67 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.27-3.32 (m, 1H), 3.40-3.43 (m, 1H), 3.49-3.55 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.05-4.11 (m, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 6H), 8.19 (s, 1H)。

[0571] 实例34: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基氧基]-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-227)。

[0572]

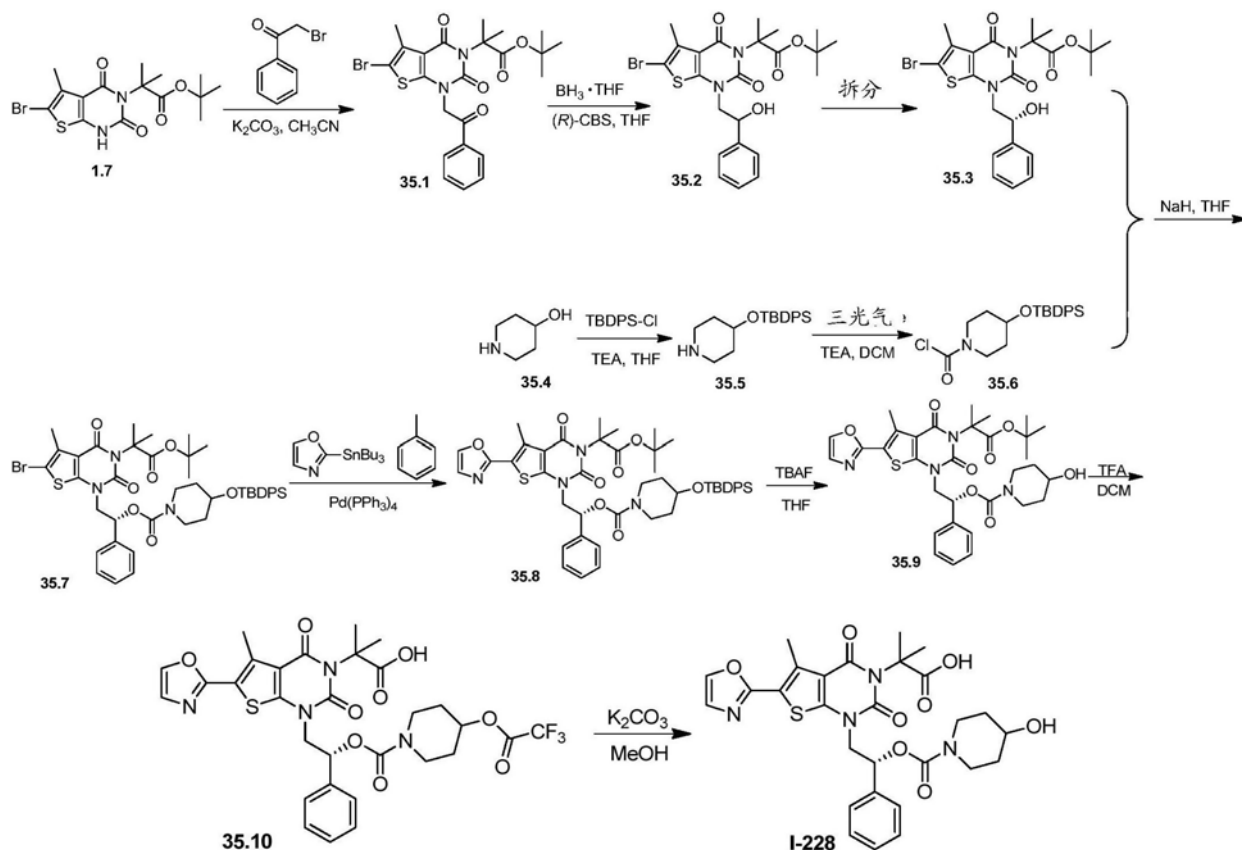


[0573] 合成化合物34.4.以类似于合成化合物33.4的方式合成化合物34.4.分离得到白色固体,从34.1所得的总产率为12%。

[0574] 合成化合物I-227.向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(5mL)、34.4(170mg, 0.29mmol, 1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。在室温下搅拌溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行急骤制备型HPLC(IntelFlash-1)再纯化由此获得的产物(120mg):管柱:C18硅胶;移动相:在29分钟内乙腈:水=0:100增到乙腈:水=100:0;检测器,UV 254nm.纯化得到53.3mg(35%)呈白色固体状的化合物I-227。MS(ES):  $m/z$  526 (M+H)<sup>+</sup>, 548 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ 1.59-1.60 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.81-3.88 (m, 1H), 4.11-4.25 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.43 (t, J=7.6, 2H), 7.51 (d, J=7.2, 2H), 7.98 (s, 1H)。

[0575] 实例35: 合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羟基哌啶-1-基)羰氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-228)。

[0576]



[0577] 合成化合物35.5。向250mL圆底烧瓶中放置哌啶-4-醇(4g, 39.55mmol, 1.00当量)于四氢呋喃(100mL)中的溶液、TEA(12g, 118.59mmol, 3.00当量)和叔丁基(氯)二苯基硅烷(16g, 58.21mmol, 1.47当量)。在室温下搅拌所得溶液16小时。滤除固体。经无水硫酸钠干燥滤液并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到1.1g(8%)呈无色油状的4-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧基]哌啶。

[0578] 合成化合物35.6。向50mL圆底烧瓶中放置4-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧基]哌啶(1.00g, 2.95mmol, 1.00当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液、三乙胺(780mg, 7.71mmol, 2.62当量)、碳酸双三氯甲酯(2.07g, 6.98mmol, 2.37当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 随的将其用40mL  $DCM$ 稀释并且用 $3 \times 15mL$ 水和 $2 \times 20mL$ 氯化钠(饱和)洗涤。经无水硫酸钠干燥经合并的有机溶液并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)的硅胶管柱上。纯化得到1.15g(97%)呈淡黄色油状的35.6。

[0579] 合成化合物35.1。向中间物1.7(1.5g, 3.72mmol, 1.00当量)于 $CH_3CN$ (20mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.54g, 11.14mmol, 3.00当量)和2-溴-1-苯基乙-1-酮(770mg, 3.87mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用 $3 \times 30mL$ 乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层。用 $2 \times 40mL$ 氯化钠(饱和)洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到1.8g(93%)呈白色固体状的35.1。

[0580] 合成化合物35.2。向50mL圆底烧瓶中放置35.1(1.5g, 2.88mmol, 1.00当量)于四氢呋喃(15mL)中的溶液和 $(R)-CBS$ (239mg, 0.86mmol, 0.30当量)。此后在搅拌下经8小时逐滴添加 $BH_3-THF$ (4mL, 1.50当量)于四氢呋喃(5mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液过夜。接

着通过添加15mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (饱和) 淬灭反应物。用 $3 \times 20\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用 $2 \times 30\text{mL}$ 氯化钠(饱和)洗涤所得混合物。干燥并浓缩混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)的硅胶管柱上。纯化得到1.4g (93%) 呈白色固体状的35.2。

[0581] 合成化合物35.3. 通过在以下条件下进行制备型SFC分离化合物35.2的对映异构体(1.4g, 2.67mmol, 1.00当量): 管柱: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3,  $5 \times 25\text{cm}$ ,  $5\mu\text{m}$ ; 移动相:  $\text{CO}_2$  (80%)、甲醇(20%); 检测器: UV 254nm. 纯化得到0.98g呈白色固体状的35.3。

[0582] 合成化合物35.7. 在 $0^\circ\text{C}$ 下于 $\text{N}_2$ 下, 向35.3 (300mg, 0.57mmol, 1.00当量) 于四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加氢化钠(69mg, 1.73mmol, 3.00当量, 60%)。搅拌混合物30分钟, 接着添加35.6 (238mg, 0.59mmol, 1.50当量) 于四氢呋喃(3mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用 $3 \times 20\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用 $2 \times 20\text{mL}$ 氯化钠(饱和)洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:6)的硅胶管柱上。纯化得到360mg (71%) 呈白色固体状的35.7。

[0583] 合成化合物35.8. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的25mL圆底烧瓶中放置35.7 (140mg, 0.16mmol, 1.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (28mg, 0.02mmol, 0.15当量)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(85mg, 0.24mmol, 1.51当量)和甲苯(5mL)。在 $110^\circ\text{C}$ 下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:40)的硅胶管柱上。纯化得到100mg (72%) 呈无色油状的35.8。

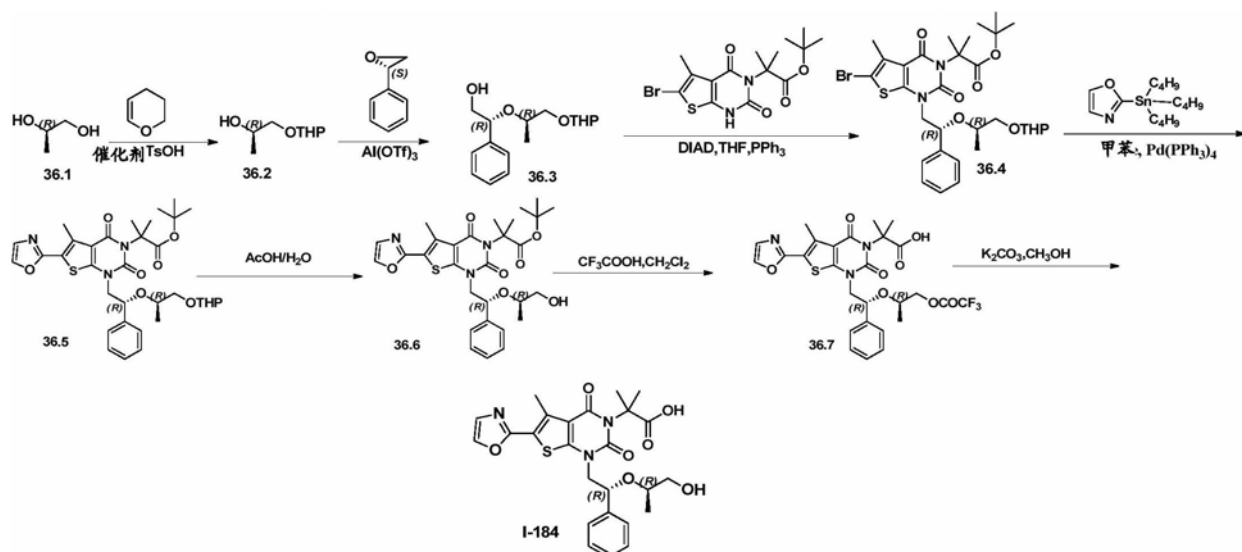
[0584] 合成化合物35.9. 向50mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃(5mL)和35.8 (100mg, 0.11mmol, 1.00当量)。此后分数份添加TBAF (33mg, 0.13mmol, 1.11当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加0.5mL水淬灭反应物。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到50mg (69%) 呈黄色油状的35.9。

[0585] 合成化合物35.10. 向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(5mL)、35.9 (50mg, 0.08mmol, 1.00当量)和三氟乙酸(1mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶管柱上。纯化得到40mg呈无色油状的(粗)35.10。

[0586] 合成化合物I-228. 向50mL圆底烧瓶中放置35.10 (40mg, 0.06mmol, 1.00当量)、碳酸钾(21mg, 0.15mmol, 2.58当量)和甲醇(5mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。滤除固体。用TFA将滤液的pH值调整到6。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶管柱上。纯化得到22.7mg (66%) 呈白色固体状的化合物I-228. MS (ES):  $m/z$  583 (M+H)<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1.05-1.40 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 2.84 (s, 3H), 3.03-3.23 (m, 2H), 3.50-4.16 (m, 4H), 4.33-4.43 (m, 1H), 6.19-6.22 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.36-7.51 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

[0587] 实例36: 合成2-[1-[ (2R)-2-[[ (2R)-1-羟基丙-2-基]氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-184)。

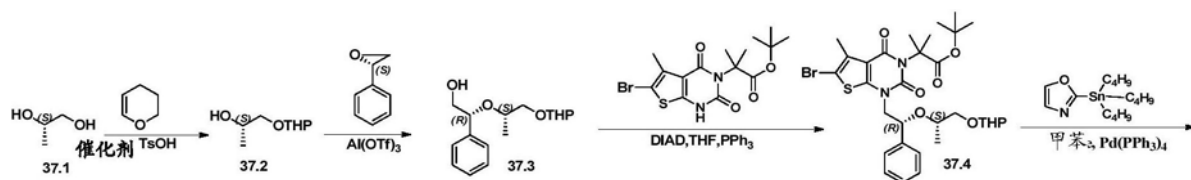
[0588]



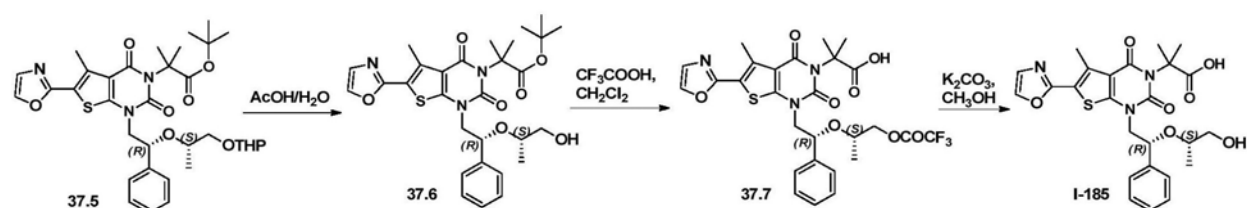
[0589] 以类似于实例31的方式制备化合物I-184。纯化：用二氯甲烷/甲醇(40:1)展开(develop)薄层色谱。分离得到白色固体，从36.1所得的总产率为0.17%。MS(ES): $m/z$  514 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ 0.94(s, 3H), 1.75-1.78(d, 6H), 2.77(s, 3H), 3.42-3.47(m, 2H), 3.87-3.95(m, 1H), 4.11-4.17(m, 1H), 4.94-4.98(m, 1H), 7.24-7.50(m, 6H), 7.94(s, 1H)。

[0590] 实例37:合成2-[1-[(2R)-2-[[ (2S)-1-羟基丙-2-基]氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-185)。

[0591]



[0592]

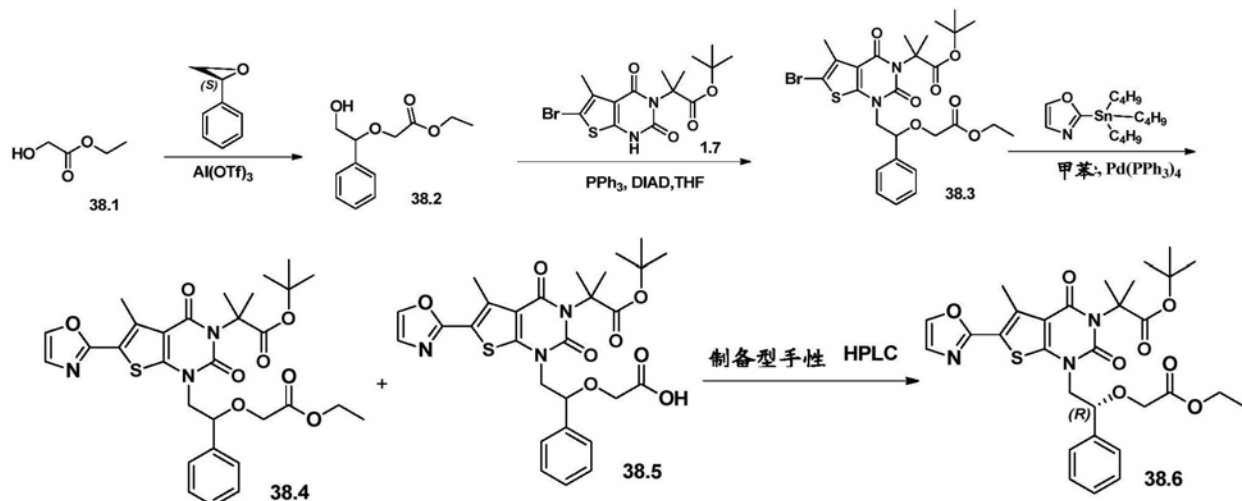


[0593] 以类似于实例31的方式合成化合物I-185。分离得到白色固体，从37.1所得的总产率为0.061%。MS(ES): $m/z$  514 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$ 0.94(s, 3H), 1.76(s, 6H), 2.76(s, 3H), 3.42-3.48(m, 2H), 3.89-3.97(m, 1H), 4.08-4.14(m, 1H), 5.03-5.08(m, 1H), 7.24-7.45(m, 6H), 7.94(s, 1H)。

[0594] 实例38:合成中间物38.6。



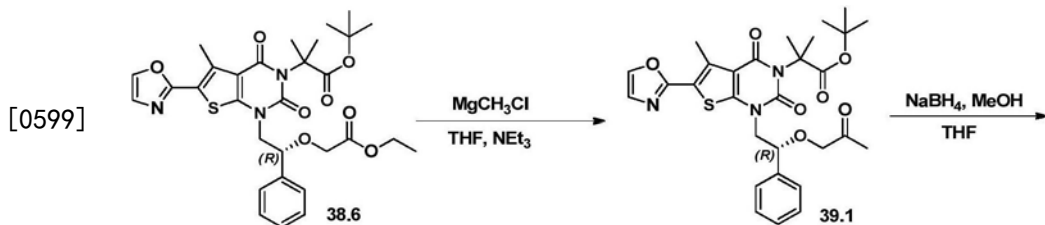
[0595]



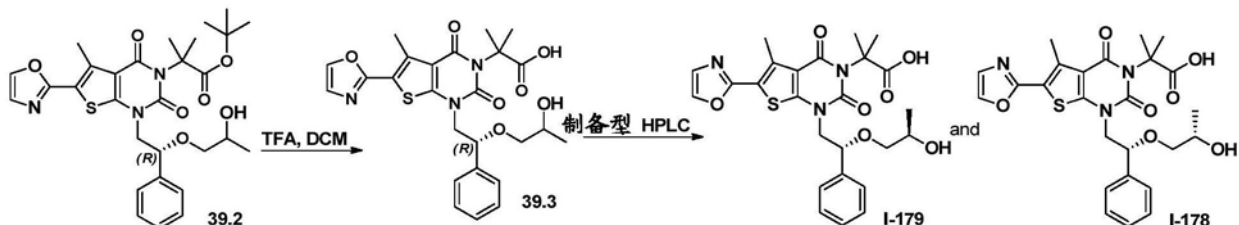
[0596] 合成化合物38.4.以类似于合成化合物14.4的方式从38.1制备化合物38.4.分离得到白色固体,从1.7所得的总产率为16%(从38.1所得的总产率为1.1%).也分离得到副产物38.5.

[0597] 合成化合物38.6.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离38.4的对映异构体(240mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC(SFC), $2 \times 25\text{cm}$ , $5\mu\text{m}$ ;移动相:己烷和乙醇(在25.0%乙醇下保持25分钟);检测器:UV 220/254.获得160mg白色固体产物.

[0598] 实例39:合成2-[1-[ (2R)-2-[ (2R)-2-羟基丙氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-179)和实例40:2-[1-[ (2R)-2-[ (2S)-2-羟基丙氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-178).



[0600]



[0601] 合成化合物39.1.向100mL三颈圆底烧瓶中放置38.6(160mg,0.27mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)和 $\text{Et}_3\text{N}$ (54.1mg,0.54mmol,2.00当量).此后分数份添加氯(甲基)镁(0.26mL,3M).在 $-50^\circ\text{C}$ 下搅拌所得溶液3小时.接着通过添加20mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (饱和水溶液)淬灭反应物.用 $2 \times 30\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩.将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)的硅胶管柱上.纯化得到40mg

(26%) 呈白色固体状的39.1。

[0602] 合成化合物39.2.向25mL圆底烧瓶中放置39.1 (40mg, 0.07mmol, 1.00当量)、甲醇 (10mL) 和NaBH<sub>4</sub> (2.6mg, 0.07mmol, 0.98当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用2×15mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在烘箱中于减压下干燥。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到30mg (75%) 呈白色固体状的39.2。

[0603] 合成化合物39.3.向25mL圆底烧瓶中放置39.2 (30mg, 0.05mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (5mL) 和三氟乙酸 (1mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/甲醇(20:1)展开薄层色谱来纯化残余物,得到20mg (74%) 呈白色固体状的39.3。

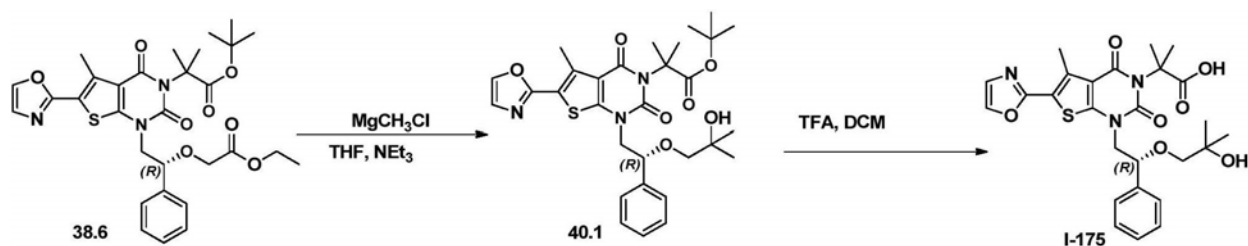
[0604] 解析化合物I-179和I-178.通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化39.3的对映异构体(20mg):管柱:XBridge Prep苯基OBD 5μm, 19×150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在10分钟内5.0%CH<sub>3</sub>CN升到95.0%,在2分钟内保持于95.0%下,接着在2分钟内降到5.0%);检测器:UV 254/220nm。纯化得到6.7mg (34%, tR=8.55分钟)呈白色固体状的化合物I-179和2.3mg (12%, tR=9.47分钟)呈白色固体状的化合物I-178。

[0605] 化合物I-179的分析数据:MS (ES): m/z 514 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.94 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.46 (m, 6H), 7.92 (s, 1H)。

[0606] 化合物I-178的分析数据:MS (ES): m/z 514 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.94 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.75 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 6H), 7.93 (s, 1H)。

[0607] 实例40:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-175)。

[0608]



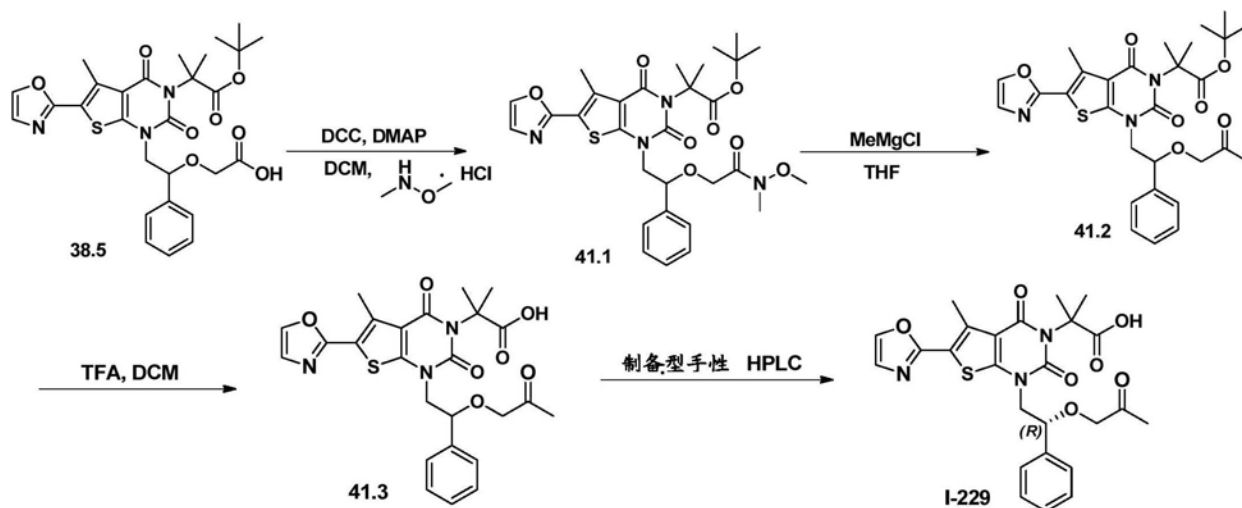
[0609] 合成化合物40.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的25mL圆底烧瓶中放置中间物38.6 (160mg, 0.27mmol, 1.00当量)、四氢呋喃 (10mL)、Et<sub>3</sub>N (54.1mg, 0.54mmol, 2.00当量)。此后在搅拌下于-78℃下逐滴添加氯(甲基)镁(0.26mL, 3M)。在-50℃下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加10mL NH<sub>4</sub>Cl (饱和水溶液) 淬灭反应物。用3×15mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到40mg (26%) 呈白色固体状的40.1。

[0610] 合成化合物I-175.向25mL圆底烧瓶中放置化合物40.1 (40mg, 0.07mmol, 1.00当

量)、二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(1mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(20:1)的硅胶管柱上。纯化得到23.4mg(65%)呈白色固体状的化合物I-175。MS(ES): $m/z$  528(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 0.97(s, 3H), 1.03(s, 3H), 1.77(s, 6H), 2.76(s, 6H), 3.00(d, J=9.0Hz, 1H), 3.13(d, J=9.0Hz, 1H), 3.91(dd, J=14.4, 9.0Hz, 1H), 4.19(dd, J=14.4, 3.9Hz, 1H), 7.24-7.44(m, 6H), 7.92(s, 1H)。

[0611] 实例41:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-(2-氧代丙氧基)-2-苯基乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-229)。

[0612]



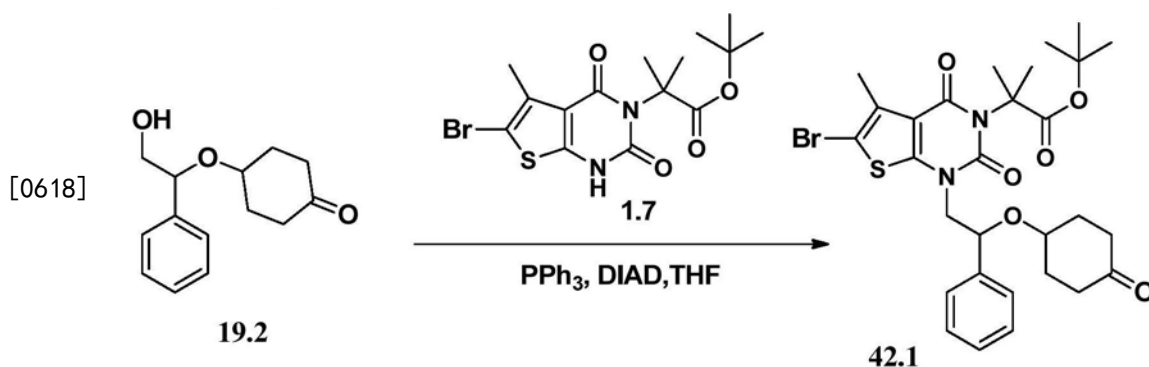
[0613] 合成化合物41.1.以类似于化合物I-121(实例4)的方式制备化合物I-229.分离得到100mg(46%)呈白色固体状的41.1。

[0614] 合成化合物41.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的50mL三颈圆底烧瓶中放置41.1(100mg,0.16mmol,1.00当量)和四氢呋喃(10mL)。此后在搅拌下于-50℃下逐滴添加氯(甲基)镁(3M)(0.05mL,2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到55mg(59%)呈白色固体状的41.2。

[0615] 合成化合物41.3.向10mL圆底烧瓶中放置三氟乙酸(1mL)、41.2(55mg,0.10mmol,1.00当量)和二氯甲烷(5mL)。在室温下搅拌溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到10mg(20%)呈白色固体状的41.3。

[0616] 合成化合物I-229.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化粗产物(1g):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷(0.1%TFA)和乙醇(0.1%TFA)(在30分钟内保持于15%乙醇(0.1%TFA)下);检测器:UV 220/254nm.纯化得到3.0mg(30%)呈白色固体状的化合物I-229。MS(ES): $m/z$  512(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.82(s, 6H), 1.98(s, 3H), 2.81(s, 3H), 3.88-4.07(m, 3H), 4.26(d, 1H), 4.94(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.38-7.49(m, 5H), 7.98(s, 1H)。

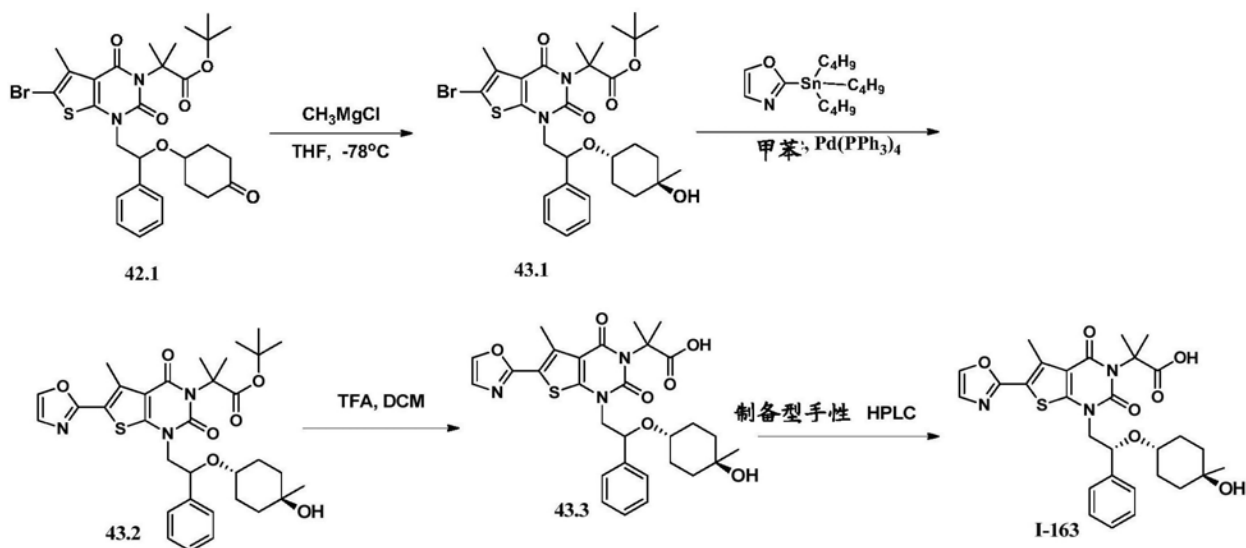
[0617] 实例42:合成中间物42.1。



[0619] 合成中间物42.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置19.2 (1.6g, 6.83mmol, 1.84当量)、四氢呋喃(60mL)、DIAD(1.5g, 7.42mmol, 1.99当量)、PPh<sub>3</sub>(1.9g, 7.24mmol, 1.95当量)和1.7(1.5g, 3.72mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液4小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。纯化得到1g(43%)呈白色固体状的中间物42.1。

[0620] 实例43:合成2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-羟基-4-甲基环己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-163)。

[0621]



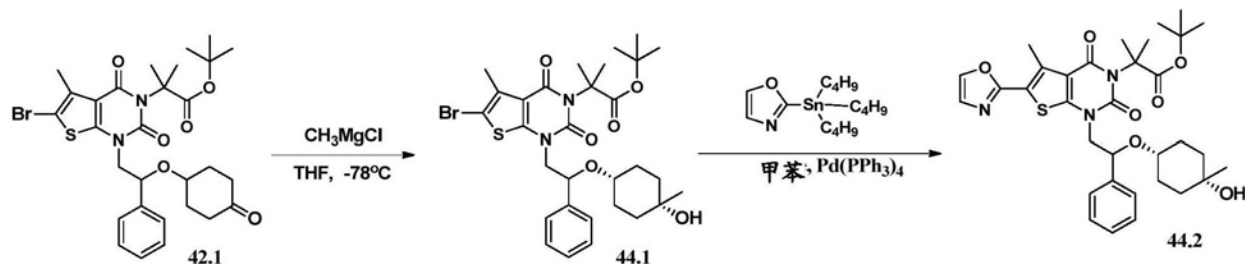
[0622] 合成化合物43.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的50mL三颈圆底烧瓶中放置中间物42.1(500mg, 0.81mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(25mL)。此后在搅拌下于-78°C下逐滴添加氯(甲基)镁(0.52mL, 3M)。在-50°C下于液氮浴中搅拌所得溶液4小时。接着通过添加10mL NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)淬灭反应物。用2×30mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到125mg(24%)呈白色固体状的43.1。

[0623] 合成化合物I-163.以类似于实例14的方式从43.1制备化合物I-163.纯化条件:通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化43.3的对映异构体(40mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC, 2×25cm, 5μm;移动相:己烷和乙醇(在20.0%乙醇下保持12分钟);检测器:UV 220/254nm.获得6.8mg(白色固体状)产物,从42.1.所得的总产率

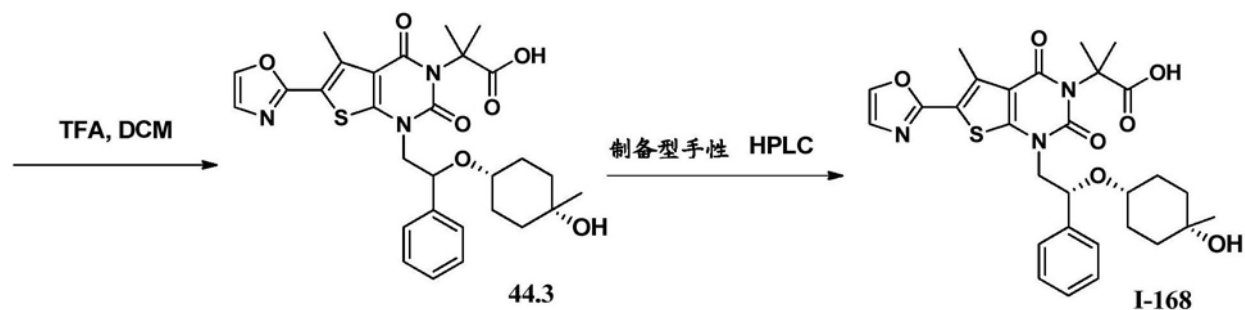
为0.13%。MS (ES) :  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, 590 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.91 (s, 3H), 1.03 (m, 2H), 1.21-1.42 (m, 6H), 1.61 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.61-4.07 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 7.28-7.37 (m, 6H), 8.17 (s, 1H)。

[0624] 实例44: 合成2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-羟基-4-甲基环己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-168)。

[0625]



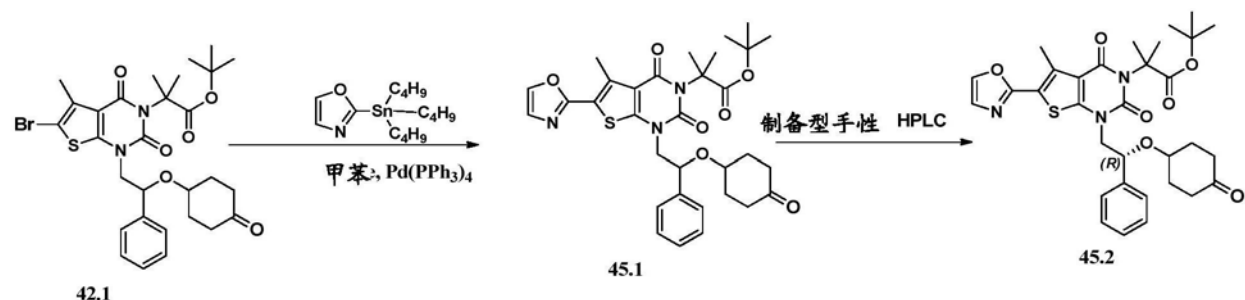
[0626]



[0627] 以类似于实例43的方式制备化合物I-168。分离得到白色固体,从42.1所得的总产率为5.1%。MS (ES) :  $m/z$  568 (M+H)<sup>+</sup>, 590 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.81 (s, 3H), 0.99 (m, 1H), 1.14 (m, 2H), 1.25-1.61 (m, 5H), 1.78 (m, 6H), 2.77 (s, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 7.25-7.47 (m, 6H), 7.95 (s, 1H)。

[0628] 实例45: 合成中间物45.2。

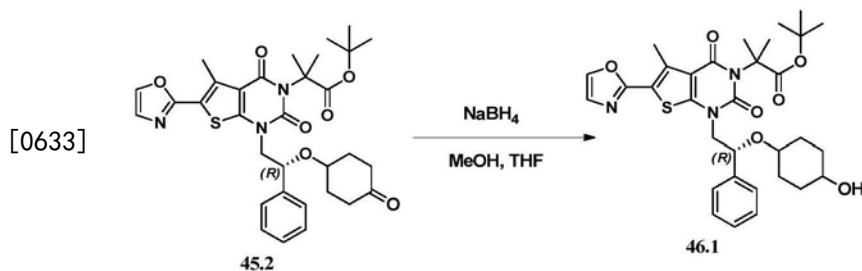
[0629]



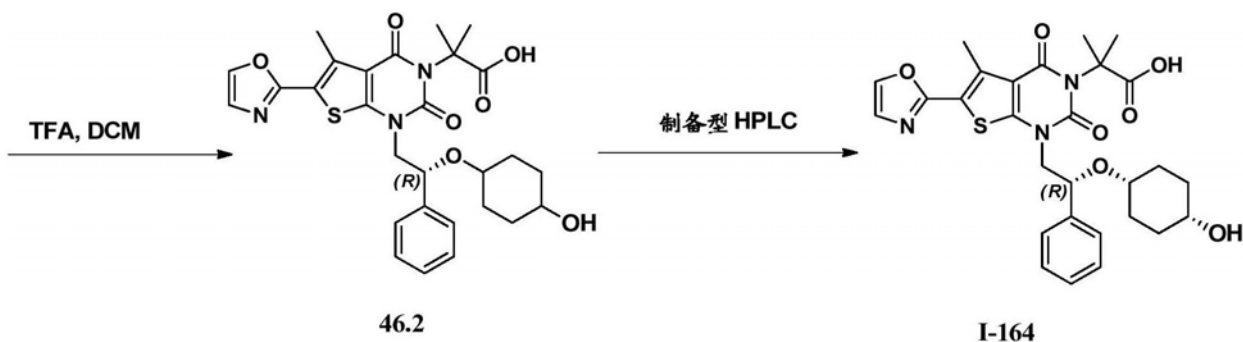
[0630] 合成化合物45.1。以类似于合成I-120(实例2)的方式从2-(三丁基锡烷基)噁唑和42.1制备化合物45.1。分离得到白色固体,产率45%。

[0631] 合成中间物45.2。通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson) Gx 281)分离外消旋45.1的对映异构体(220mg):管柱:手性柱(Chiralpak) IC, 2×25cm, 5 $\mu\text{m}$ ;移动相:己烷(0.1% TEA)和IPA(在25.0% IPA下保持40分钟);检测器:UV 220/254nm。获得80mg(白色固体状)产物。

[0632] 实例46:合成2-[1-[(2R)-2-[(4-羟基环己基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-164)。



[0634]

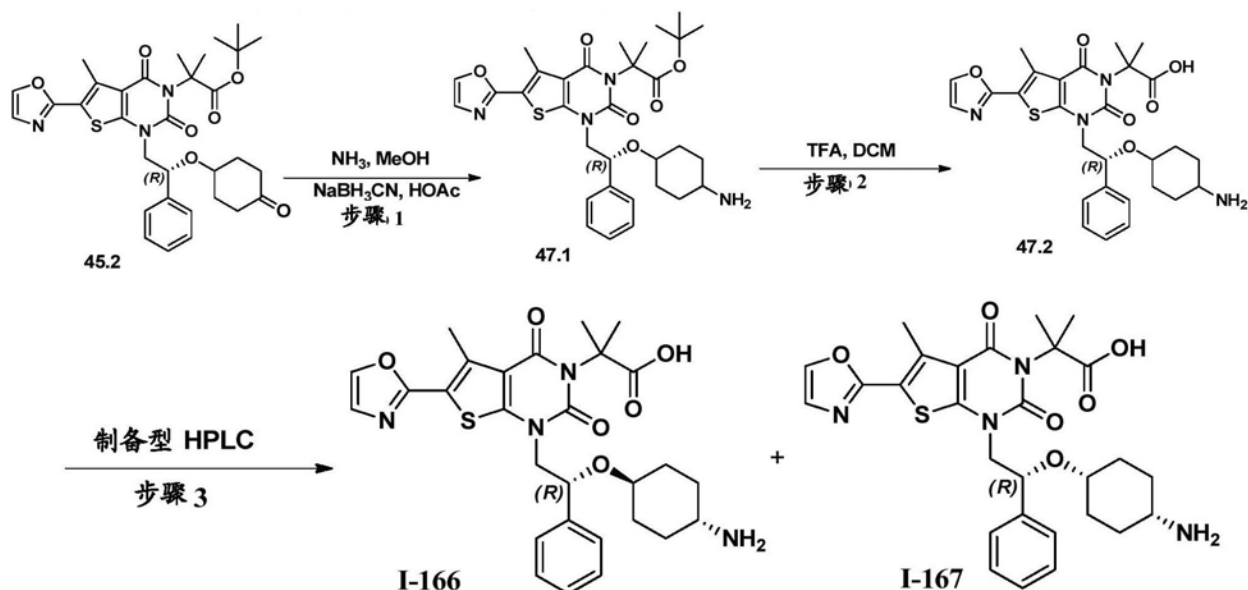


[0635] 合成46.1.向50mL圆底烧瓶中放置中间物45.2(40mg,0.07mmol,1.00当量)、甲醇(10mL)和NaBH<sub>4</sub>(3.7mg,0.10mmol,1.53当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时,随的将其在真空下浓缩。通过用乙酸乙酯/石油醚(1:5)进行制备型TLC纯化残余物,得到35mg(87%)呈白色固体状的46.1。

[0636] 合成化合物I-164.以类似于化合物2.5的方式从46.1制备化合物I-164.分离得到白色固体,从46.1所得的产率为28%。纯化条件:通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(30mg):管柱:XBridge Shield RP18 OBD管柱,5 $\mu$ m,19 $\times$ 150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在14分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到50.0%);检测器:UV 254/220nm。纯化得到9mg呈白色固体状的化合物I-164(tR=7.86分钟)。MS(ES):m/z 554(M+H)<sup>+</sup>,576(M+Na)<sup>+</sup>,617(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。

[0637] 实例47:合成2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-氨基环己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-166)和实例48:合成2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-氨基环己基)氧基)-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-167)。

[0638]



[0639] 合成化合物47.1.向50mL圆底烧瓶中放置中间物45.2 (40mg, 0.07mmol, 1.00当量)、甲醇/ $\text{NH}_3$  (10mL)、乙酸 (4mg, 0.07mmol, 1.01当量) 和 $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (8mg, 0.13mmol, 1.93当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 随的将其在真空下浓缩。通过用DCM/甲醇 (1:20) 进行制备型TLC纯化残余物, 得到26mg (65%) 呈白色固体状的47.1。

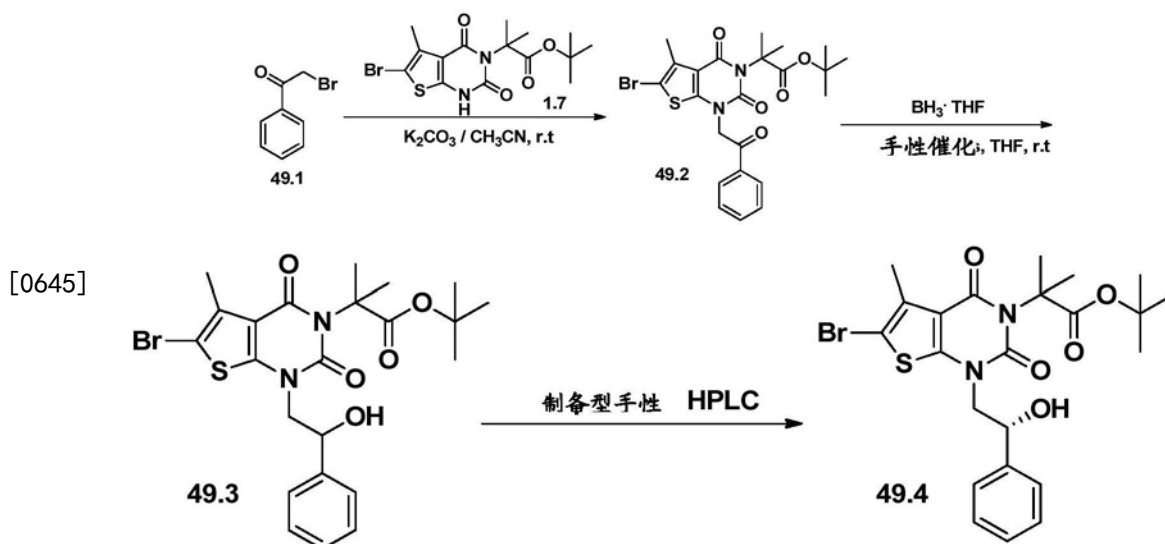
[0640] 合成化合物47.2.以类似于化合物2.5的方式从47.1制备化合物47.2.分离得到白色固体, 产率64%。

[0641] 合成化合物I-166和I-167.通过在以下条件下进行制备型HPLC (沃特世公司 (Waters)) 分离47.2的对映异构体 (15mg): 管柱:XBridge Shield RP18 OBD管柱,  $5\mu\text{m}$ ,  $19 \times 150\text{mm}$ ; 移动相: 水 (含50mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) 和 $\text{CH}_3\text{CN}$  (在25分钟内20.0% $\text{CH}_3\text{CN}$ 升到80.0%); 检测器:UV 254/220nm. 获得0.6mg化合物I-166 ( $t_R=18.73$ 分钟; 白色固体, 从47.2所得的产率为5.1%) 和0.5mg化合物I-167 ( $t_R=22.06$ 分钟; 白色固体, 从47.2所得的产率为1.9%)。

[0642] 化合物I-166的分析数据: MS (ES) :  $m/z$  553 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  0.82–0.86 (m, 2H), 1.09–1.26 (m, 12H), 1.76–1.95 (m, 10H), 2.77 (s, 3H), 3.41–3.70 (m, 2H), 4.96–5.01 (m, 2H), 7.23–7.47 (m, 6H), 7.93 (s, 1H)。

[0643] 化合物I-167的分析数据: MS (ES) :  $m/z$  553 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.18–1.78 (m, 14H), 1.90–1.95 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.86–2.91 (m, 1H), 3.45–3.51 (m, 1H), 3.92–3.96 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.85–5.04 (m, 1H), 7.25–7.57 (m, 6H), 7.95 (s, 1H)。

[0644] 实例49: 合成中间物49.4.



[0646] 合成化合物49.2。向1.7 (1.5g, 3.72mmol, 1.00当量) 于CH<sub>3</sub>CN (20mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.54g, 11.14mmol, 3.00当量) 和2-溴-1-苯基乙-1-酮 (770mg, 3.87mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合物, 并且合并有机层, 用2×40mL氯化钠 (饱和) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到1.8g (93%) 呈白色固体状的49.2。

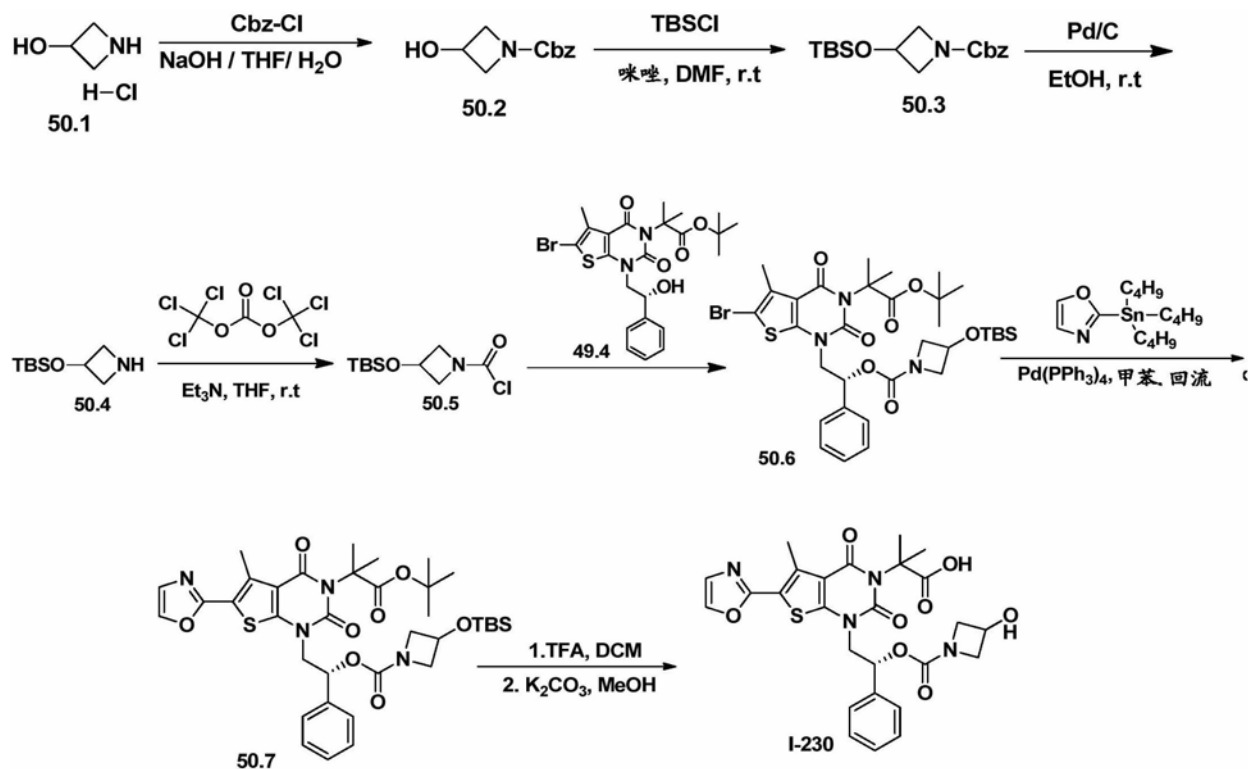
[0647] 合成化合物49.3。向50mL圆底烧瓶中放置49.2 (1.5g, 2.88mmol, 1.00当量) 和(R)-CBS (239mg, 0.86mmol, 0.30当量) 于四氢呋喃 (15mL) 中的溶液。此后在搅拌下于8小时内逐滴添加BH<sub>3</sub>-THF (4mL, 1.50当量) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加15mL NH<sub>4</sub>Cl (饱和水溶液) 淬灭反应物。用3×20mL乙酸乙酯萃取混合物, 并且合并有机层并用2×30mL氯化钠 (饱和) 洗涤。在烘箱中于减压下干燥固体。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:15) 的硅胶管柱上。纯化得到1.4g (93%) 呈白色固体状的49.3。

[0648] 合成化合物49.4。通过在以下条件下进行制备型SFC分离49.3的对映异构体 (1.4g, 2.67mmol, 1.00当量): 管柱: Phenomenex Lux 5u Cellulose-3, 5×25cm, 5μm; 移动相: CO<sub>2</sub> (80%)、甲醇 (20%); 检测器: UV 254nm。纯化得到0.98g呈白色固体状的49.4以及0.3g也呈白色固体状的2-[6-溴-1-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸叔丁酯。

[0649] 实例50: 合成2-[1-[(2R)-2-[(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)羰氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-230)。



[0650]



[0651] 合成化合物50.2. 在搅拌下于0℃下经30分钟,向氮杂环丁烷-3-醇盐酸盐(2g, 18.26mmol, 1.00当量)和氢氧化钠(1.53g, 38.25mmol, 2.10当量)于水(10mL)和四氢呋喃(25mL)中的溶液中逐滴添加Cbz-Cl(3.27g, 19.17mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合物,并且合并有机层。用2×40mL氯化钠(饱和)洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶管柱上。纯化得到2.0g(53%)呈淡黄色液体状的3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(50.2)。

[0652] 合成化合物50.3. 向50mL圆底烧瓶中放置3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(2.15g, 10.38mmol, 1.00当量)、TBSCl(2.34g, 15.60mmol, 1.50当量)、咪唑(1.27g, 18.68mmol, 1.80当量)和N,N-二甲基甲酰胺(15mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加30mL水淬灭反应物。用3×40mL乙酸乙酯萃取混合物,并且合并有机层。用2×50mL氯化钠(饱和)洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到3.0g(90%)呈淡黄色液体状的3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(50.3)。

[0653] 合成化合物50.4. 在0℃下于水/冰浴中,向3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷-1-甲酸苄酯(4.2g, 13.06mmol, 1.00当量)的乙醇(15mL)溶液中添加钯碳(1.3g, 0.30当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。滤除固体。在真空下浓缩所得混合物,得到2.2g(90%)呈淡黄色液体状的3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷(50.4)。

[0654] 合成化合物50.5. 在搅拌下于0℃下经30分钟,向碳酸双三氯甲酯(2.38g, 8.02mmol, 1.50当量)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷(1g, 5.34mmol, 1.00当量)的二氯甲烷(5mL)溶液。继续搅拌30分钟,随的在搅拌下于0℃下在30分钟内逐滴添加三乙胺(810mg, 8.00mmol, 1.50当量)于二氯甲烷(5mL)中的溶

液。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加20mL碳酸氢钠(饱和)淬灭反应物。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,用2×40mL氯化钠(饱和)洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)的硅胶管柱上。纯化得到1.3g(97%)呈淡黄色液体状的3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷-1-羰基氯。

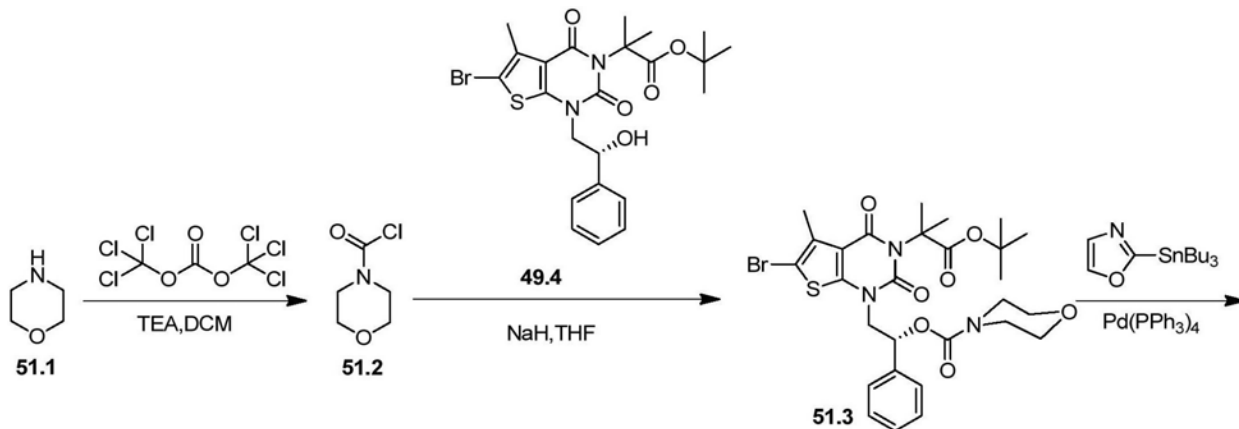
[0655] 合成化合物50.6.向50mL三颈圆底烧瓶中放置49.4(200mg,0.38mmol,1.00当量)于四氢呋喃(10mL)中的溶液。此后在0℃下添加氢化钠(46mg,1.15mmol,3.00当量,60%)。在0℃下搅拌所得溶液0.5小时。在搅拌下于0℃下向其中逐滴添加3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷-1-羰基氯(142mg,0.57mmol,1.50当量)于四氢呋喃(3mL)中的溶液。在室温下使所得溶液在搅拌下反应过夜。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用2×20mL盐水洗涤所得混合物。经硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用PE/EA(6/1)的硅胶管柱上。纯化得到220mg(78%)呈白色固体状的50.6。

[0656] 合成化合物50.7.向经氮气吹洗的50mL圆底烧瓶中放置甲苯(10mL)、50.6(310mg,0.42mmol,1.00当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(97mg,0.08mmol,0.20当量)和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(181mg,0.51mmol,1.20当量)。在油浴中加热所得溶液到回流过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到0.190g(62%)呈白色固体状的50.7。

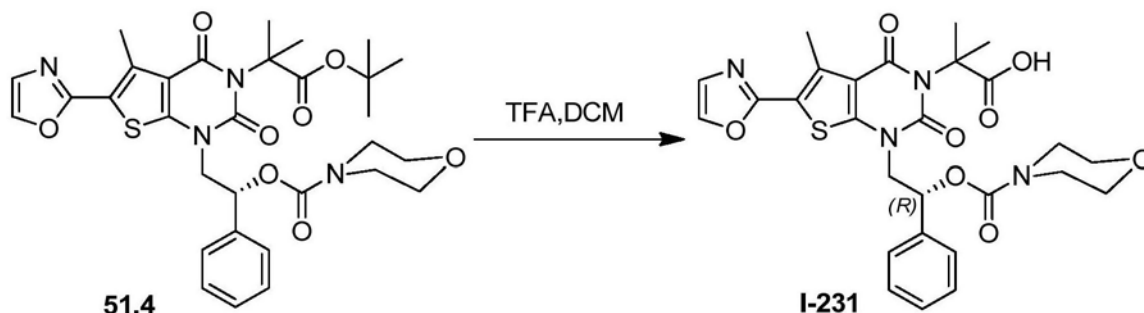
[0657] 合成化合物I-230.向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(20mL)、50.7(190mg,0.26mmol,1.00当量)和三氟乙酸(4mL)。在室温下搅拌所得溶液4小时,随的将其在真空下浓缩。将残余物溶解于5mL甲醇中。用碳酸钾将溶液的pH值调整到10。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(150mg):管柱:XBridge Prep C18 OBD,5μm,19×150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在3分钟内5%CH<sub>3</sub>CN升到23%,在23%下保持11.5分钟,接着在2分钟内升到95%,接着在2分钟内降到5%);检测器:UV 254/220nm。获得56.5mg(39.5%)呈白色固体状的I-230。MS(ES):m/z 555(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.72-1.75(d,6H),2.79(s,3H),3.37-3.80(m,2H),3.97-4.41(m,4H),6.05-6.09(m,1H),7.24(s,1H),7.29-7.46(m,5H),7.95(s,1H)。

[0658] 实例51:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-[(吗啉-4-基)羰氧基]-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-231)。

[0659]



[0660]

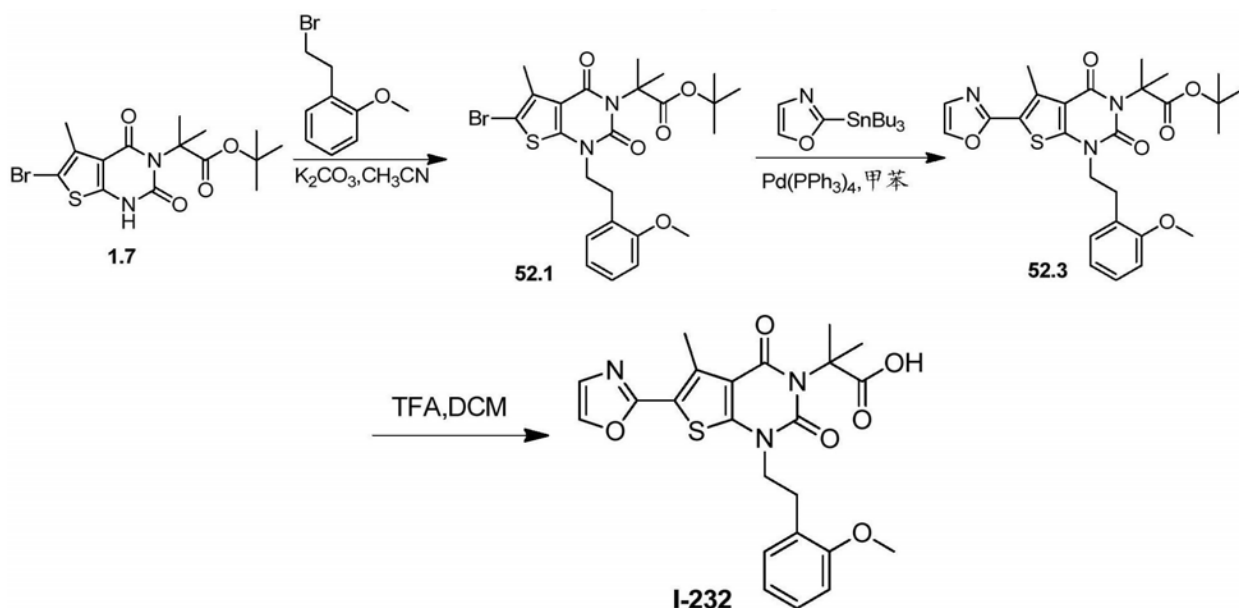


[0661] 合成化合物51.2.向500mL圆底烧瓶中放置碳酸双三氯甲酯(10.2g,34.37mmol,1.50当量)和二氯甲烷(100mL)。此后在搅拌下于0℃下在2分钟内逐滴添加吗啉(2g,22.96mmol,1.00当量)。在搅拌下于0℃下在3分钟内向其中逐滴添加TEA(4.2g,41.51mmol,1.81当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加100mL水洗涤反应物。经无水硫酸钠干燥混合物。滤除固体。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到2.238g(65%)呈淡黄色油状的吗啉-4-羰基氯。

[0662] 合成化合物I-231.以类似于I-133(实例9)的方式从51.3和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑制备化合物I-231.分离得到白色固体,总产率9%。MS(ES):m/z 569(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.84(d,J=6Hz),2.87(s,3H),3.15-3.64(m,8H),4.11-4.17(m,1H),4.41-4.45(m,1H),6.27-6.30(m,1H),7.32(s,1H),7.38-7.52(m,5H),8.03(s,1H)。

[0663] 实例52:合成2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-232)。

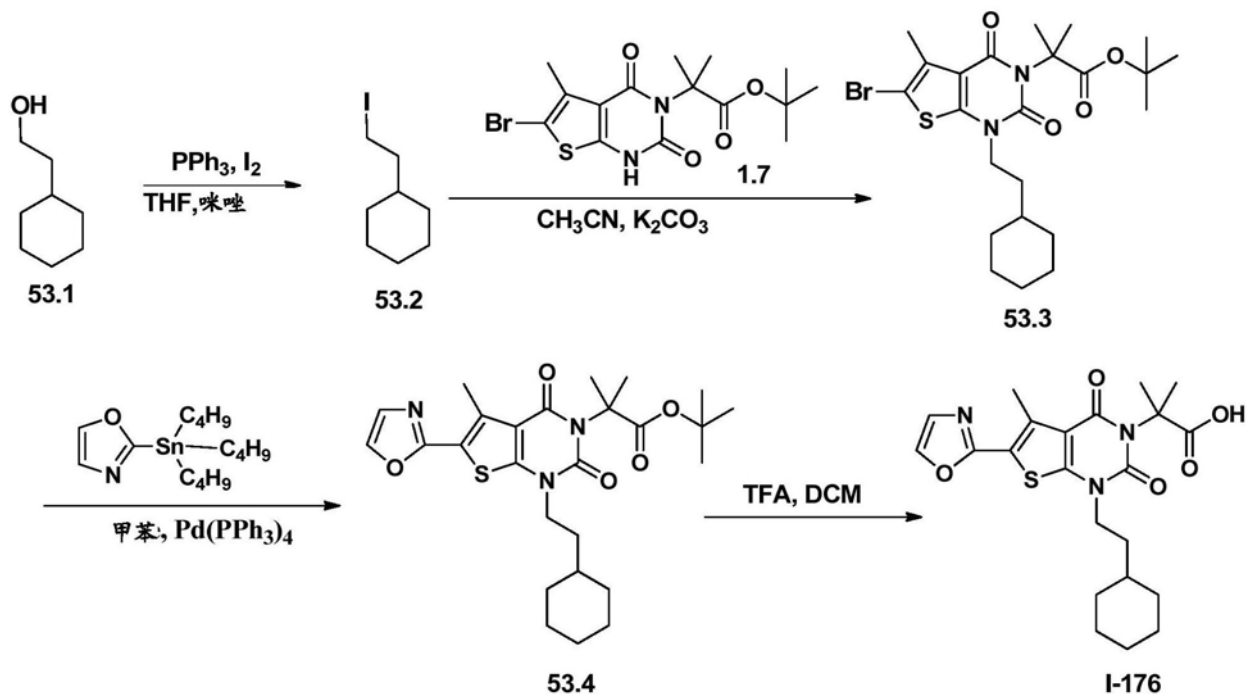
[0664]



[0665] 以类似于I-133 (实例9) 的方式制备化合物I-232。分离得到白色固体,从1.7所得的总产率为33%。MS (ES) : $m/z$  470 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$ 1.79 (s, 6H) , 2.78 (s, 3H) , 3.11-3.16 (t, 2H) , 3.84 (s, 1H) , 4.16-4.19 (t, J=6.8Hz, 2H) , 6.83-6.89 (m, 2H) , 6.71-6.27 (m, 2H) , 7.27 (s, 1H) , 7.97 (s, 1H) 。

[0666] 实例53:合成2-[1-(2-环己基乙基)-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-176)。

[0667]



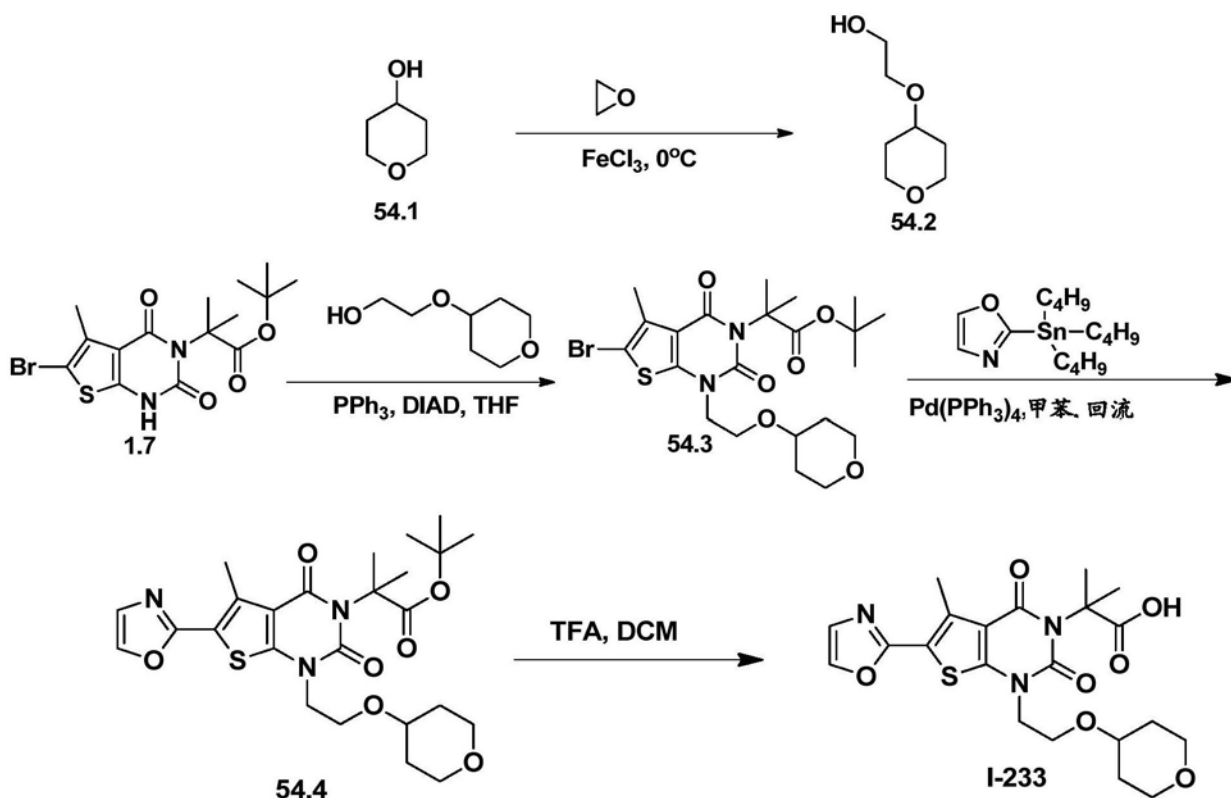
[0668] 合成化合物53.2。向250mL三颈圆底烧瓶中放置2-环己基乙-1-醇(3g, 23.40mmol, 1.00当量)、咪唑(2g, 29.41mmol, 1.26当量)、PPh<sub>3</sub>(8g, 30.50mmol, 1.30当量)、四氢呋喃(60mL)和I<sub>2</sub>(7.7g, 30.31mmol, 1.30当量)。在室温下搅拌所得溶液4小时。接着通过添加

100mL碳酸氢钠(饱和)淬灭反应物。用2×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用石油醚的硅胶管柱上。纯化得到4.4g(79%)呈无色油状的(2-碘乙基)环己烷。

[0669] 合成化合物I-176.以类似于I-133实例9的方式合成化合物I-176.分离得到白色固体,从1.7所得的总产率为34%。MS(ES): $m/z$  446(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz): $\delta$ 0.94(m,2H),1.27(m,5H),1.63(m,12H),2.73(s,3H),3.85(t,2H),7.36(s,1H),8.19(s,1H),12.34(brs,1H)。

[0670] 实例54:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-233)。

[0671]



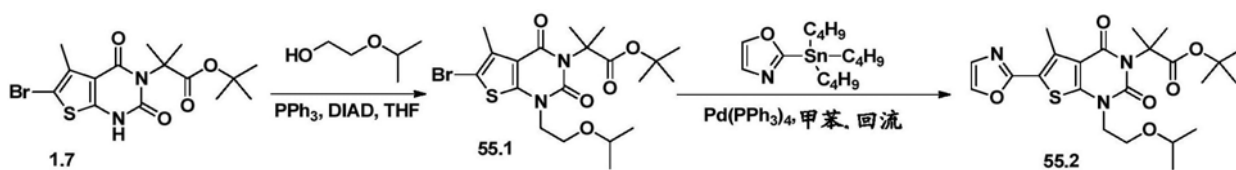
[0672] 合成化合物54.2.向50mL三颈圆底烧瓶中放置FeCl<sub>3</sub>(800mg,4.94mmol,0.10当量)。此后在0°C下添加氧杂环己烷-4-醇(5g,48.96mmol,1.00当量)。在搅拌下于0°C下向其中逐滴添加环氧乙烷(20mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:30-1:1)的硅胶管柱上。纯化得到2.25g呈无色油状的(粗)2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙-1-醇(54.2)。

[0673] 合成化合物I-233.以类似于化合物14.5的方式制备化合物I-233.分离得到白色固体,从1.7所得的总产率为11%。纯化:用二氯甲烷/甲醇(30:1:0.15)展开薄层色谱。MS(ES): $m/z$ 464(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 7.99(1H,s),7.29(1H,s),4.17-4.15(2H,t,J=4.4Hz),3.87-3.85(2H,t,J=4.4Hz),3.79-3.75(2H,m),3.61-3.58(1H,m),3.50-3.33(2H,m),2.82(3H,s),1.81(8H,s),1.53-1.31(2H,m)。

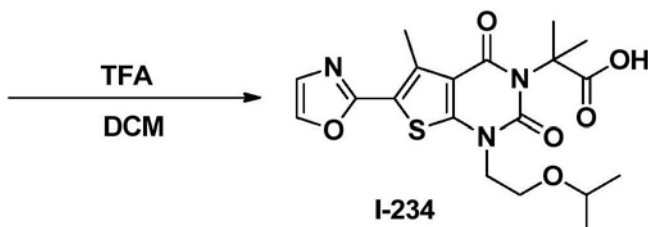
[0674] 实例55:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1-[2-(丙-2-

基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-234)。

[0675]



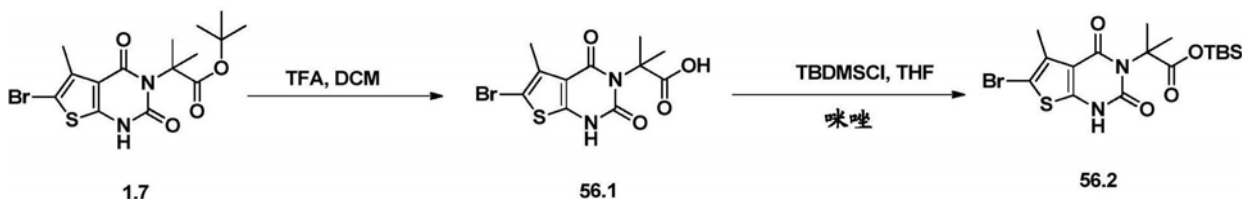
[0676]



[0677] 以类似于化合物14.5的方式从1.7和2-(丙-2-基氧基)乙-1-醇制备化合物I-234。分离得到白色固体,从1.7所得的总产率为12%。纯化:用二氯甲烷/甲醇(40:1)进行制备型TLC。MS(ES): $m/z$  423(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 1.09-1.11(d,6H),1.87(s,6H),2.84(s,3H),3.57-3.63(m,1H),3.72-3.76(t,2H),4.03-4.10(t,2H),7.26(s,1H),7.68(s,1H)。

[0678] 实例56:合成中间物56.2。

[0679]

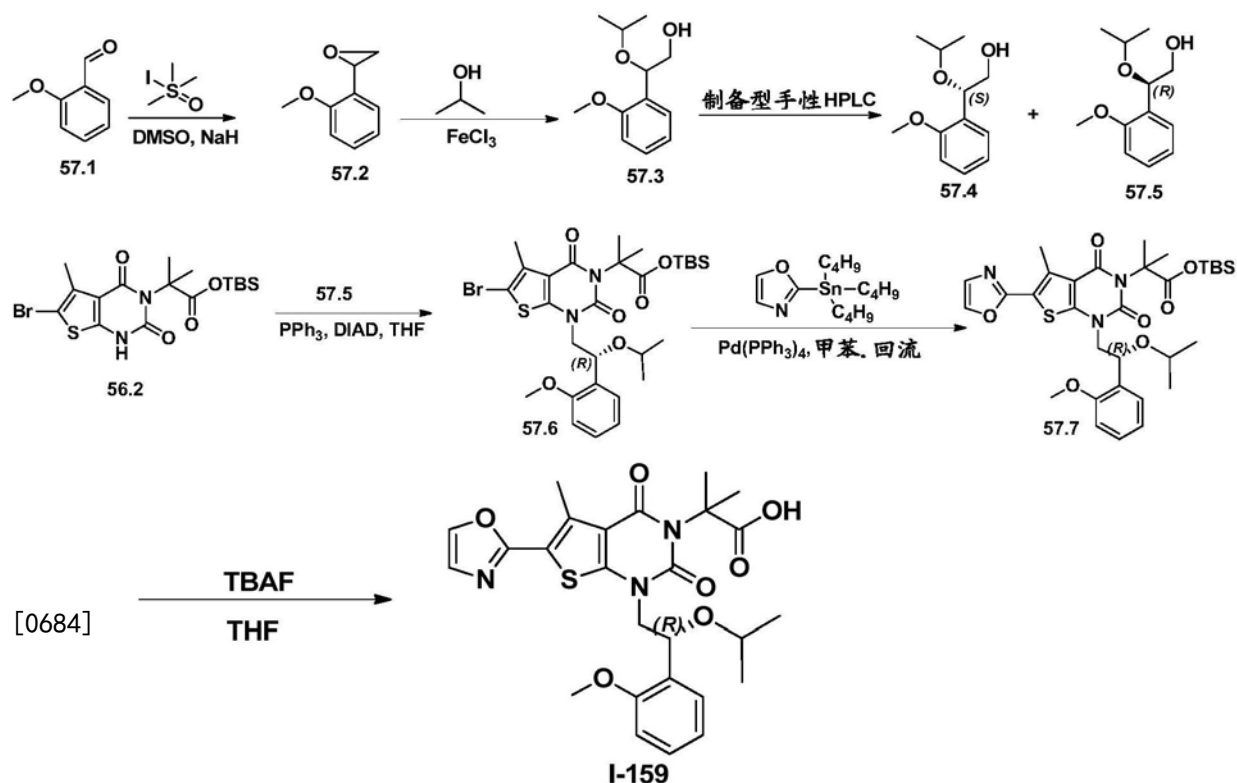


[0680] 合成化合物56.1。向250mL圆底烧瓶中放置1.7(4g,9.92mmol,1.00当量)、二氯甲烷(100mL)和三氟乙酸(20mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩混合物。纯化得到3.3g呈白色固体状的(粗)56.1。

[0681] 合成中间物56.2。向250mL圆底烧瓶中放置56.1(3.3g,9.51mmol,1.00当量)、四氢呋喃(60mL)、咪唑(775mg,10.37mmol,1.2当量)和TBDMSCl(1.7g,11.26mmol,1.18当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于硅胶管柱上并且用PE/EA(10/1)洗脱,得到3.9g(89%)呈白色固体状的56.2。

[0682] 实例57:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-159)。

[0683]



[0684]

[0685] 合成化合物57.2.向1000mL三颈圆底烧瓶中放置DMSO (400mL) 和氢化钠 (7g, 175.00mmol, 1.19当量, 60%)。此后添加S,S-二甲基甲烷亚磺酰碘 (38g, 172.67mmol, 1.18当量)。在40℃搅拌混合物1小时。在搅拌下于15℃下向其中逐滴添加2-甲氧基苯甲醛 (20g, 146.90mmol, 1.00当量) 于DMSO (100mL) 中的溶液。在室温下搅拌所得溶液1小时。接着通过添加400mL NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) 淬灭反应物。用1000mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层。用1000mL H<sub>2</sub>O洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。纯化得到14g (63%) 呈黄色油状的2-(2-甲氧基苯基) 环氧乙烷。

[0686] 合成化合物57.3.使用与制备54.2相同的方法制备57.3.分离得到白色固体, 产率33%。

[0687] 合成化合物57.5.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 分离57.3的对映异构体 (8.5g): 管柱: Venusil Chiral OD-H, 21.1×25cm, 5μm; 移动相: 己烷和HPLC级乙醇 (在5%乙醇下保持12分钟); 检测器: UV 220/254nm。获得3.3g 57.5 (t<sub>R</sub>=8分钟)。

[0688] 合成化合物57.6.向500mL三颈圆底烧瓶中放置56.2 (3g, 6.50mmol, 1.00当量)、57.5 (2.73g, 12.98mmol, 2.00当量)、四氢呋喃 (150mL) 和DIAD (1.97g, 9.74mmol, 1.50当量)。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加PPh<sub>3</sub> (2.55g, 9.72mmol, 1.50当量) 于四氢呋喃 (50mL) 中的溶液。在室温下搅拌所得溶液过夜, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:50) 的硅胶管柱上。纯化得到4.2g呈黄色固体状的(粗) 57.6。

[0689] 合成化合物57.7.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的500mL三颈圆底烧瓶中放置57.6 (4.2g, 6.42mmol, 1.00当量)、甲苯 (100mL)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑 (3.44g, 9.61mmol, 1.50当量) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (740mg, 0.64mmol, 0.10当量)。在110℃下于油

浴中搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:25)的硅胶管柱上。纯化得到1.15g呈黄色固体状的(不纯)57.7。

[0690] 合成化合物I-159.向100mL圆底烧瓶中放置57.7(1.15g,1.79mmol,1.00当量)、四氢呋喃(20mL)和TBAF·3H<sub>2</sub>O(306mg,0.97mmol,0.54当量)。在室温下搅拌所得溶液15分钟,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到583mg(62%)呈白色固体状的化合物I-159。MS(ES):m/z 528(M+H)<sup>+</sup>,550(M+Na)<sup>+</sup>,591(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ0.98(d,3H),1.01(d,3H),1.72(s,3H),1.76(s,3H),1.77(s,3H),3.47(m,1H),3.78(s,3H),4.04(m,2H),4.84(m,1H),6.95-7.93(m,6H)。

[0691] 实例58:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-174)。

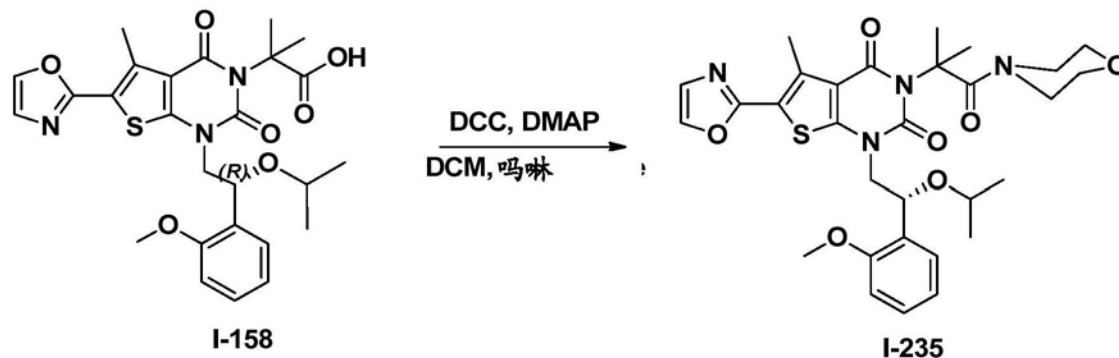
[0692]



[0693] 使用实例4的方法从化合物I-158制备化合物I-174。纯化:用二氯甲烷/甲醇(20:1)展开薄层色谱。分离得到白色固体,产率52%。MS(ES):m/z 527(M+H)<sup>+</sup>,549(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.07(m,6H),1.76-1.77(d,6H),2.75(s,3H),3.41-3.51(m,1H),3.77(s,3H),3.97-4.12(m,2H),5.28-5.33(m,1H),6.85-6.88(d,1H),6.94-6.99(t,1H),7.19-7.24(m,2H),7.47-7.50(d,1H),7.93(s,1H)。

[0694] 实例59:合成1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-3-[2-甲基-1-(吗啉-4-基)-1-氧代丙-2-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-235)。

[0695]



[0696] 使用实例4的方法从化合物I-158和吗啉制备化合物I-235。纯化:在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters)):管柱:XBridge Prep苯基OBD,5μm,19×150mm;移动



相,水(50mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )和 $\text{CH}_3\text{CN}$ (在10分钟内5.0% $\text{CH}_3\text{CN}$ 升到95.0%,在2分钟内保持于95.0%下,在2分钟内降到5.0%);检测器:UV 254nm、220nm。获得34.2mg(60%)化合物I-235。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 1.03-1.08(m, 6H), 1.77(s, 6H), 2.82(s, 3H), 3.44-3.66(m, 9H), 3.85(s, 3H), 4.08-4.24(m, 2H), 5.38(m, 1H), 6.89-7.03(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.99(s, 1H)。MS(ES):m/z 619(M+Na) $^+$ 。

[0697] 实例60:合成N-乙基-2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-236)。

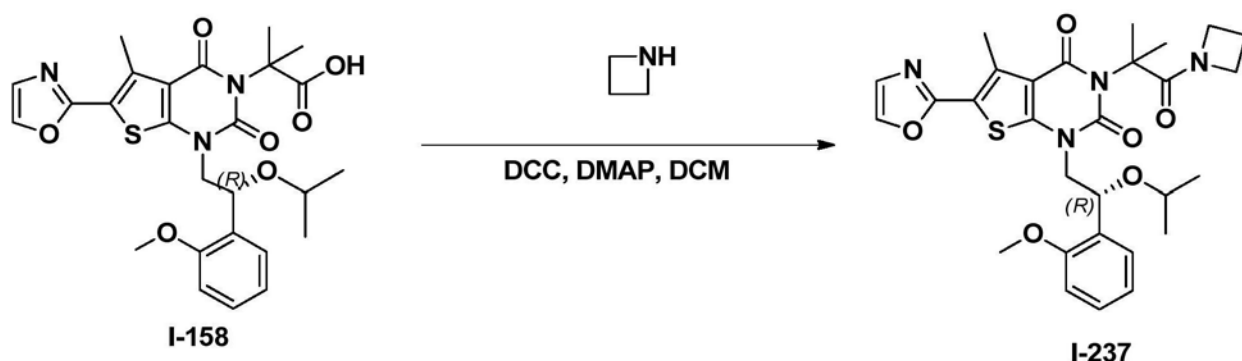
[0698]



[0699] 使用实例4的方法从化合物I-158和乙胺盐酸盐制备化合物I-236。纯化:在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters)):管柱:XBridge Prep苯基OBD, 5 $\mu\text{m}$ , 19 $\times$ 150mm;移动相,水(50mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )和 $\text{CH}_3\text{CN}$ (在10分钟内5.0% $\text{CH}_3\text{CN}$ 升到95.0%,在2分钟内保持于95.0%下,在2分钟内降到5.0%);检测器:UV 254nm、220nm。MS(ES):m/z 577(M+Na) $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 1.13-1.15(m, 9H), 1.77(d, 6H), 2.79(s, 3H), 3.26(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.81(s, 3H), 4.10(m, 2H), 5.34(m, 1H), 6.89-7.01(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.51(m, 1H), 7.97(s, 1H)。

[0700] 实例61:合成3-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-237)。

[0701]

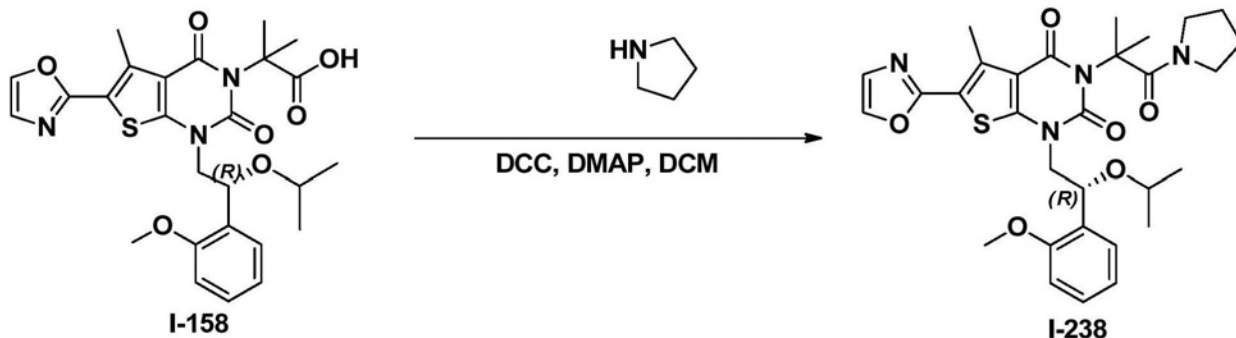


[0702] 使用实例4的方法从化合物I-158和氮杂环丁烷制备化合物I-237。纯化:在真空下浓缩反应混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到38.3mg(48%)呈白色固体状的化合物I-237。MS(ES):m/z 568(M+H) $^+$ , 589(M+Na) $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 1.05(t, 6H), 1.76(s, 6H), 2.19-2.27(m, 2H), 2.83(s, 3H), 3.41-3.55(m,

1H), 3.85 (s, 3H), 4.06-4.17 (m, 6H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.51 (d, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0703] 实例62:合成1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-3-[2-甲基-1-氧代-1-(吡咯烷-1-基)丙-2-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-238)。

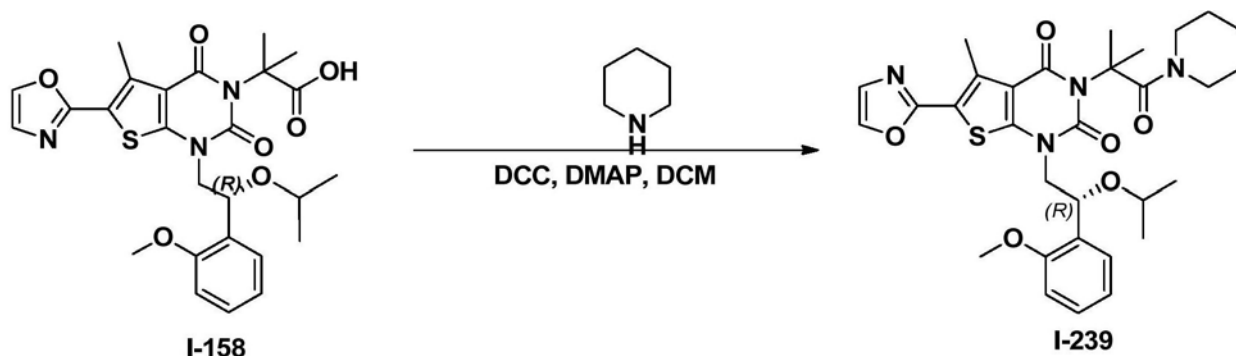
[0704]



[0705] 使用实例4的方法从化合物I-158和吡咯烷制备化合物I-238。纯化:在真空下浓缩反应混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到41.6mg(50%)呈白色固体状的化合物I-238。MS(ES):m/z 603(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$  1.03-1.07(m,6H),1.77-1.82(m,10H),2.80(s,3H),3.09-3.15(m,2H),3.46-3.56(m,3H),3.86(s,3H),4.15(br s,2H),5.35-5.39(t,1H),6.95-7.04(m,2H),7.26-7.32(m,2H),7.50-7.52(d,1H),7.99(s,1H)。

[0706] 实例63:合成1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-3-[2-甲基-1-氧代-1-(哌啶-1-基)丙-2-基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-239)。

[0707]

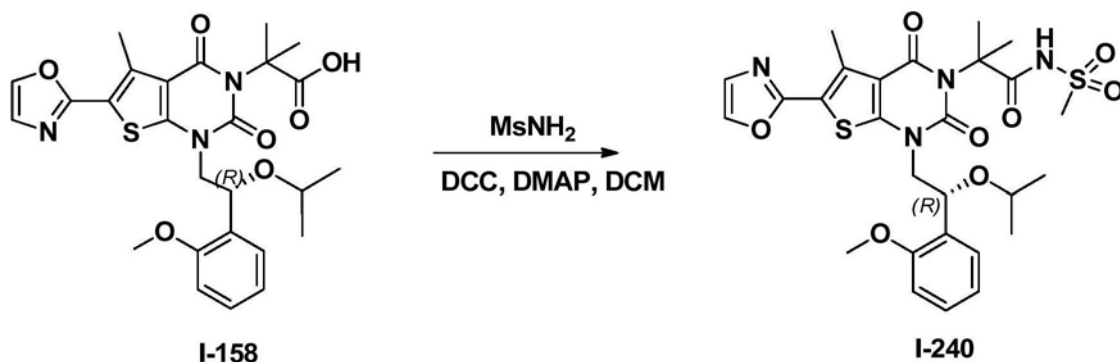


[0708] 使用实例4的方法从化合物I-158和哌啶制备化合物I-239。纯化:在真空下浓缩反应混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到41.6mg(49%)呈白色固体状的化合物I-239。MS(ES):m/z 617(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$  1.02(m,6H),1.29-1.41(m,2H),1.41-1.95(m,10H),2.81(s,3H),3.45-3.61(m,3H),3.87(s,3H),4.10-4.24(m,1H),5.38-5.39(m,1H),6.95-7.04(m,2H),7.27-7.32(m,2H),7.43-7.65(m,1H),8.03(s,1H)。

[0709] 实例64:合成N-甲烷磺酰基-2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-

2-甲基丙酰胺 (I-240)。

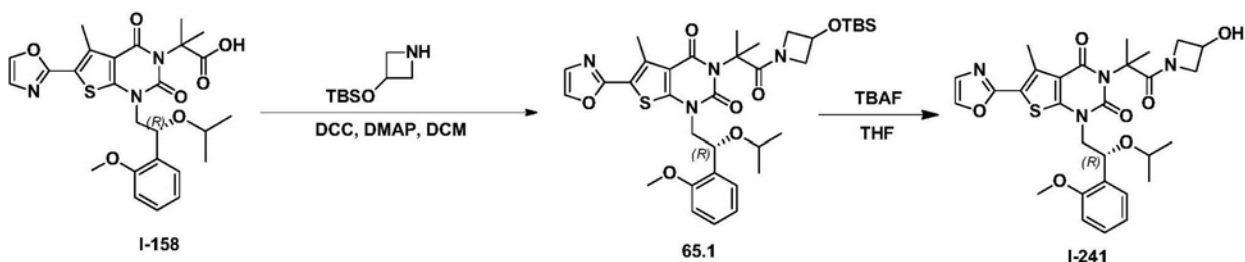
[0710]



[0711] 使用实例4的方法从化合物I-158和甲烷磺酰胺制备化合物I-240。纯化：在真空下浓缩反应混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到13.6mg (16%) 呈白色固体状的化合物I-240。MS (ES) : $m/z$  605 (M+H)<sup>+</sup>, 627 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$  0.80-0.94 (m, 6H), 1.67-1.68 (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.35-3.43 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.97-3.99 (m, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 6.79-6.82 (d, 1H), 6.88-6.93 (t, 1H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H), 7.87 (s, 1H)。

[0712] 实例65: 3-[1-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮 (I-241)。

[0713]



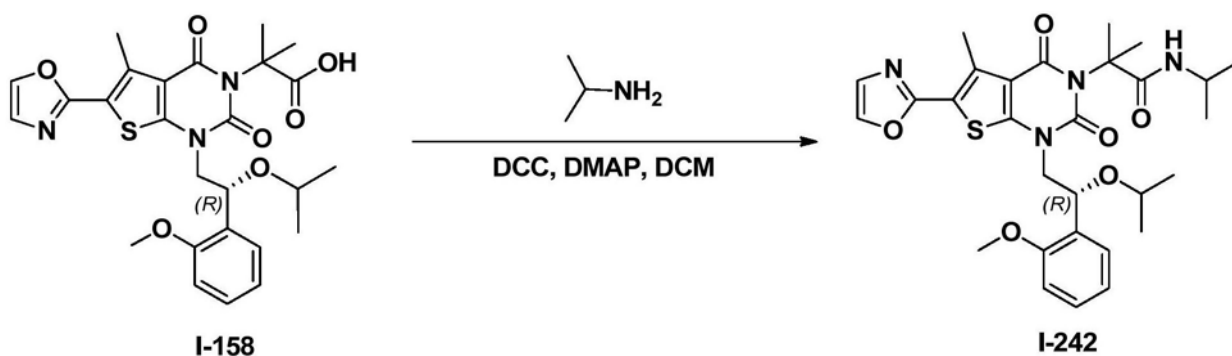
[0714] 合成化合物65.1。使用实例4的方法从化合物I-158和3-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]氮杂环丁烷制备化合物65.1,但其中在50℃下的微波照射作为热源。纯化：在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到100mg (50%) 呈白色固体状的化合物65.1。

[0715] 合成化合物I-241。向50mL圆底烧瓶中放置65.1 (100mg, 0.14mmol, 1.00当量)、氧杂环戊烷(10mL)和TBAF (37.4mg, 0.14mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(30:1)的硅胶管柱上。纯化得到53.6mg (64%) 呈白色固体状的化合物I-241。MS (ES) : $m/z$  605 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$  1.03-1.07 (m, 6H), 1.74-1.75 (d, 6H), 2.83 (s, 3H), 3.47-3.55 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.16-4.24 (m, 4H), 4.47-4.55 (m, 1H), 5.35-5.39 (t, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.50-7.53 (d, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0716] 实例66: 合成2-[1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基-N-(丙-

2-基)丙酰胺(I-242)。

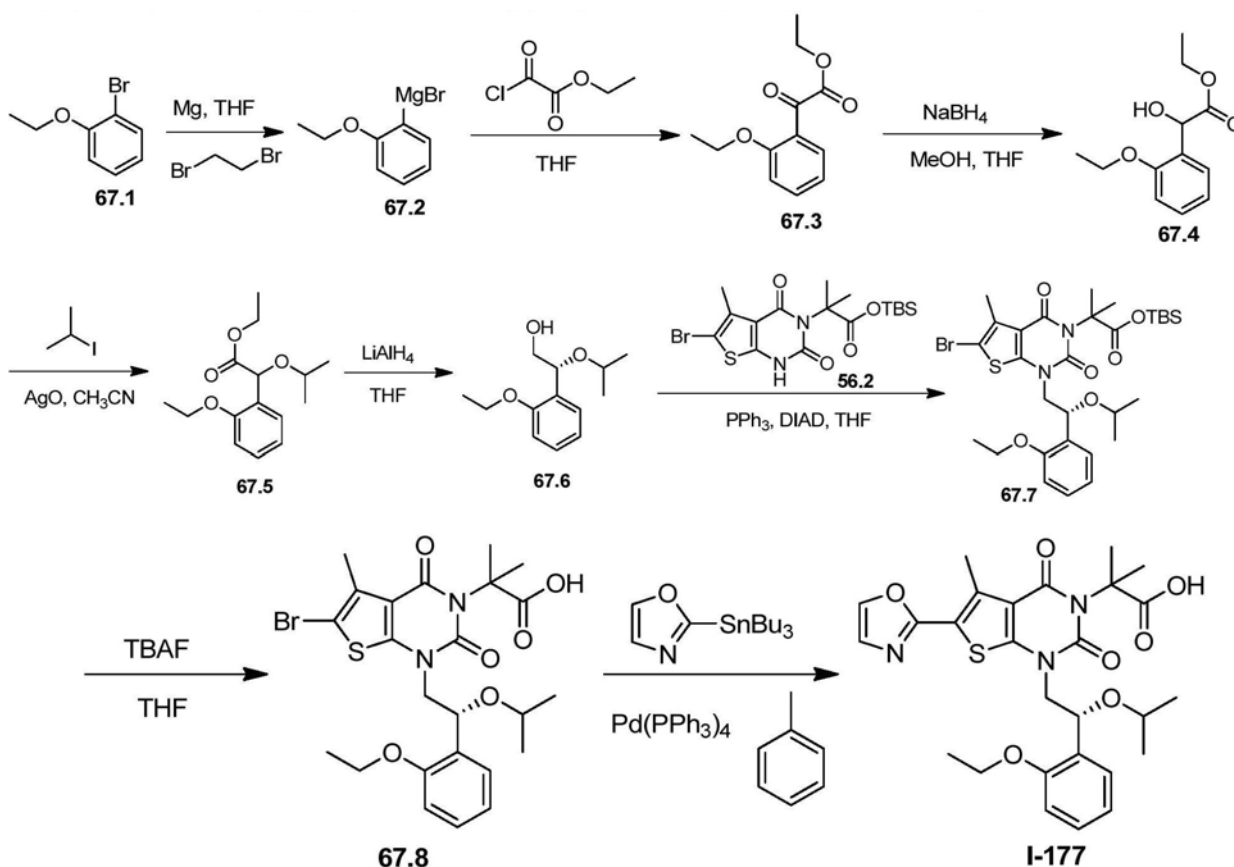
[0717]



[0718] 使用实例4的方法从化合物I-158和丙-2-胺制备化合物I-242。纯化:在真空下浓缩反应混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到31.5mg (39%)呈白色固体状的化合物I-242。MS (ES) :m/z 591 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$  1.03-1.07 (m, 6H), 1.10-1.20 (m, 6H), 1.77-1.83 (d, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.46-3.56 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.97-4.10 (m, 3H), 5.33-5.38 (t, 1H), 6.89-6.92 (d, 1H), 6.99-7.04 (t, 1H), 7.23-7.32 (m, 2H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。

[0719] 实例67:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-乙氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-177)。

[0720]



[0721] 合成化合物67.2。向100mL三颈圆底烧瓶中放置Mg (1.55g)和10mL四氢呋喃。接着

添加1-溴-2-乙氧基苯(1g)和1,2-二溴乙烷(100mg,0.53mmol,0.01当量)以起始反应。接着逐滴添加第二批溶解于40mL THF中的1-溴-2-乙氧基苯(9g)。在室温下搅拌所得溶液2小时。混合物直接用于下一步骤中。

[0722] 合成化合物67.3.向100mL三颈圆底烧瓶中放置四氢呋喃(20mL)和2-氯-2-氧代乙酸乙酯(17g,124.51mmol,2.51当量)。此后在搅拌下于-80℃下逐滴添加溴(2-乙氧基苯基)镁(20mL,1.00当量)。在-80℃下搅拌所得溶液30分钟。接着通过添加50mL水淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到8.5g(77%)呈无色油状的67.3。

[0723] 合成化合物67.4.向100mL三颈圆底烧瓶中放置甲醇(10mL)、2-(2-乙氧基苯基)-2-氧代乙酸乙酯(8.5g,38.25mmol,1.00当量)和四氢呋喃(50mL)。此后在0℃下分数份添加NaBH<sub>4</sub>(730mg,19.30mmol,0.50当量)。在室温下搅拌所得溶液30分钟。接着通过添加50mL水淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到7.1g(83%)呈无色油状的67.4。

[0724] 合成化合物67.5.向250mL圆底烧瓶中放置2-(2-乙氧基苯基)-2-羟基乙酸乙酯(7.1g,31.66mmol,1.00当量)、CH<sub>3</sub>CN(50mL)、Ag<sub>2</sub>O(22.1g)和2-碘丙烷(27g,158.83mmol,5.02当量)。在40℃下搅拌所得溶液过夜。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)的硅胶管柱上。纯化得到1.3g(15%)呈无色油状的67.5。

[0725] 合成化合物67.6.向50mL三颈圆底烧瓶中放置四氢呋喃(20mL)和67.5(1.3g,4.88mmol,1.00当量)。接着在0℃下添加LiAlH<sub>4</sub>(186mg,4.90mmol,1.00当量)。在0℃下搅拌所得溶液30分钟。接着通过添加20mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化粗产物:管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5μm;移动相:己烷和乙醇(在2.0%乙醇下保持11分钟);检测器:UV 220/254nm。纯化得到0.35g(32%)呈黄色固体状的67.6。

[0726] 合成化合物67.7.向50mL圆底烧瓶中放置Ph<sub>3</sub>P(545mg,2.08mmol,2.00当量)、67.6(350mg,1.56mmol,1.50当量)、四氢呋喃(10mL)、56.2(480mg,1.04mmol,1.00当量)和DIAD(420mg,2.08mmol,2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。纯化得到400mg呈黄色油状的(粗)67.7。

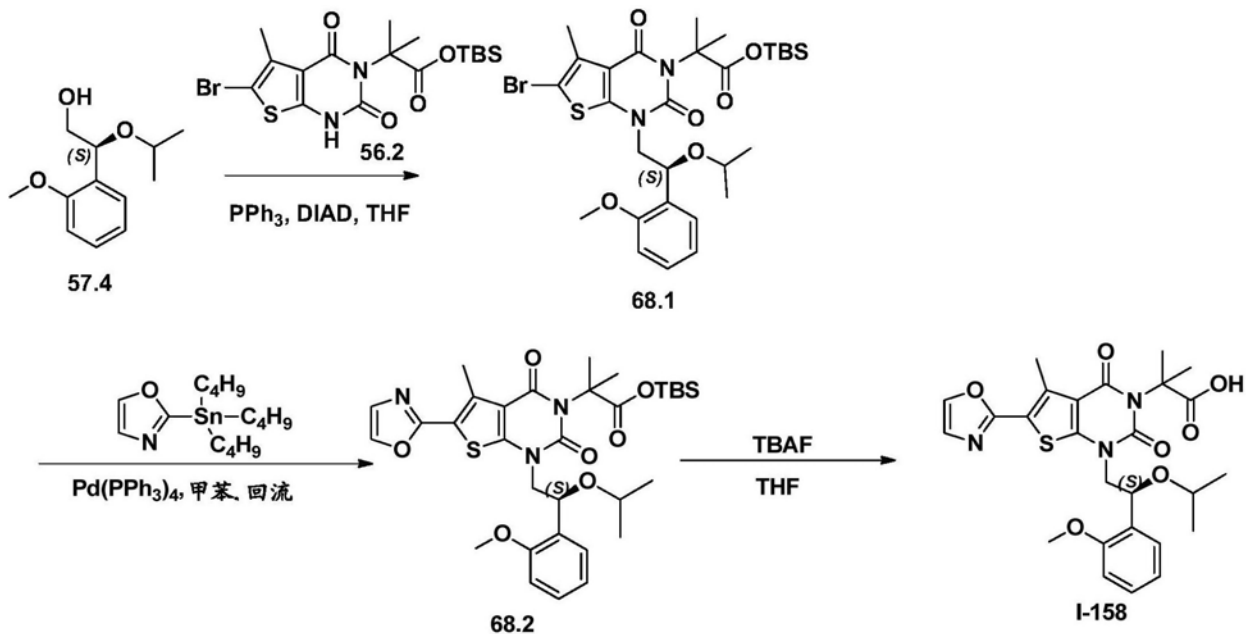
[0727] 合成化合物67.8.向50mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃(5mL)、67.7(400mg,0.60mmol,1.00当量)和TBAF(172mg,0.66mmol,1.10当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加0.5mL水淬灭反应物。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到350mg呈黄色油状的(粗)67.8。

[0728] 合成化合物I-177.根据实例2的方法从67.8和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑制备化合物I-177.纯化:将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到106.1mg(31%)呈白色固体状的化合物I-177。MS(ES):m/z 542(M+H)<sup>+</sup>,564(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ 0.99-1.04(m,6H),1.44(t,J=7.2,3H),1.75-1.76(m,6H),2.83(s,3H),3.43-3.51(m,1H),4.05-4.13(m,4H),5.37-5.41(m,1H),6.93(d,J=8.4,1H),7.00(t,J=

7.2, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.53 (d, J=7.6, 1H), 7.97 (s, 1H)。

[0729] 实例68:合成2-[1-[(2S)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-158)。

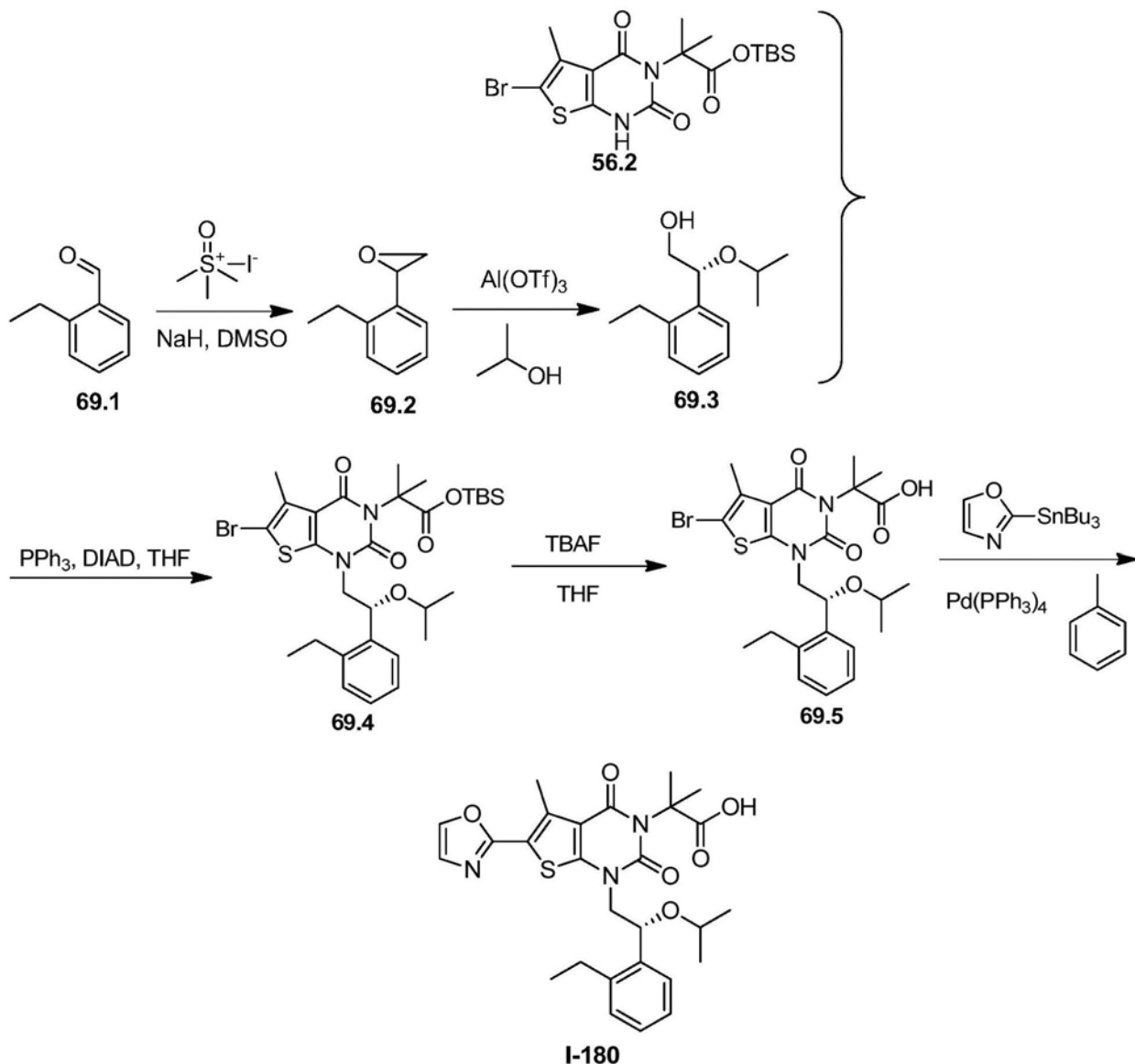
[0730]



[0731] 使用与实例57相同的程序从57.4和中间物56.2制备化合物I-158。纯化:使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱。分离得到541mg(20%)呈白色固体状的化合物I-158。MS(ES):m/z 528(M+H)<sup>+</sup>, 550(M+Na)<sup>+</sup>, 591(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.02(d, 3H), 1.05(d, 3H), 1.76(s, 3H), 1.81(s, 3H), 2.80(s, 3H), 3.46(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.09(m, 2H), 5.32(m, 1H), 6.91-7.04(m, 2H), 7.25(m, 2H), 7.53(d, 1H), 7.97(s, 1H)。

[0732] 实例69:合成2-[1-[(2R)-2-(2-乙基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-180)。

[0733]



[0734] 合成化合物69.2. 使用与合成57.2相同的方法从69.1制备化合物69.2. 分离得到无色油状物, 定量产率。

[0735] 合成化合物69.3. 向50mL圆底烧瓶中放置Al(OTf)<sub>3</sub> (641mg, 1.35mmol, 0.05当量)、丙-2-醇(20mL)和69.2(4g, 26.99mmol, 1.00当量). 在室温下搅拌所得溶液1小时. 接着通过添加1mL水淬灭反应物. 在真空下浓缩所得混合物. 将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)的硅胶管柱上. 通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)从经纯化的外消旋体分离所要的映异构体: 管柱: Venusil Chiral OD-H, 21.1×25cm, 5μm; 移动相: 己烷(0.2%TEA)和IPA(在11分钟内保持于2.0%IPA下); 检测器: UV 220/254nm. 收集第二洗脱峰. 浓缩得到1.2g(21%)呈黄色油状的69.3.

[0736] 合成化合物I-180. 以类似于实例67的方式制备化合物I-180. 纯化: 使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱. 分离得到47.8mg(从56.2所得的总产率为11%)呈白色固体状的化合物I-180. MS(ES): m/z 526 (M+Na)<sup>+</sup>, 589 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.95(t, J=6.3Hz, 6H), 1.25(t, J=7.5Hz, 3H), 1.78-1.80(m, 6H), 2.68-2.75(m, 1H), 2.79

(s, 3H), 2.89–2.94 (m, 1H), 3.37–3.45 (m, 1H), 3.65–3.70 (m, 1H), 4.18–4.24 (m, 1H), 5.14–5.18 (m, 1H), 7.19–7.27 (m, 4H), 7.57–7.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)。

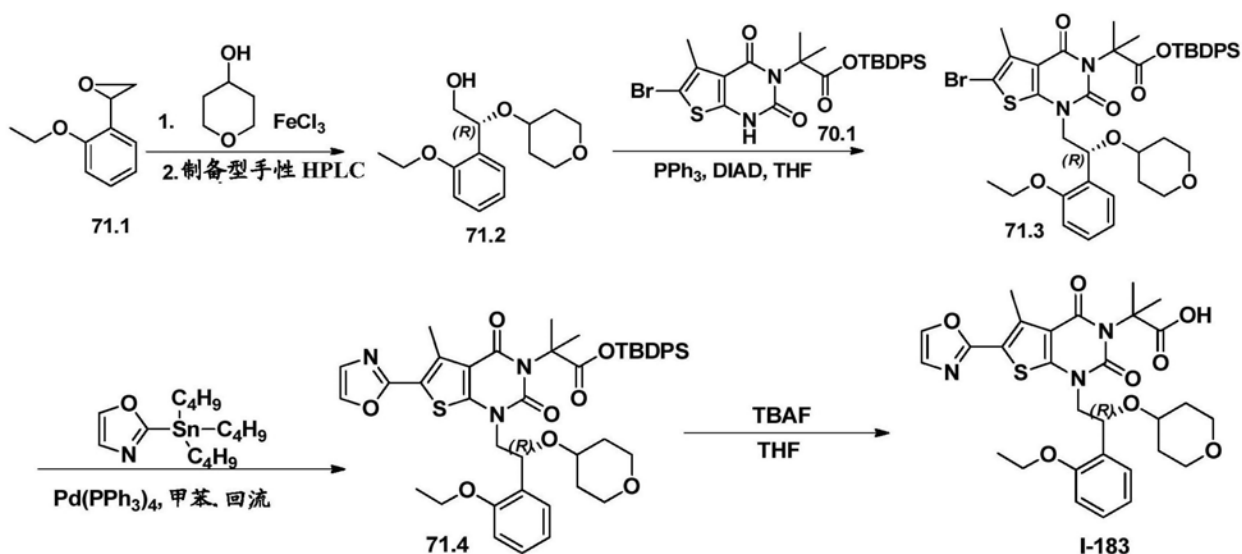
[0737] 实例70:合成中间物70.1。



[0739] 以类似于中间物56.2的方式制备中间物70.1。分离得到白色固体 (84%)。

[0740] 实例71:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-乙氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-183)。

[0741]



[0742] 合成化合物71.2.使用合成20.1的方法合成化合物71.2.纯化:将处理后所获得的残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上,获得纯外消旋产物。接着通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 分离对映异构体:管柱:Lichrom OD-H 2×25cm, 5μm; 移动相:己烷和IPA (在5% IPA下保持15分钟); 检测器:UV 220/254nm。获得0.870g (8%) 呈无色油状的71.2。

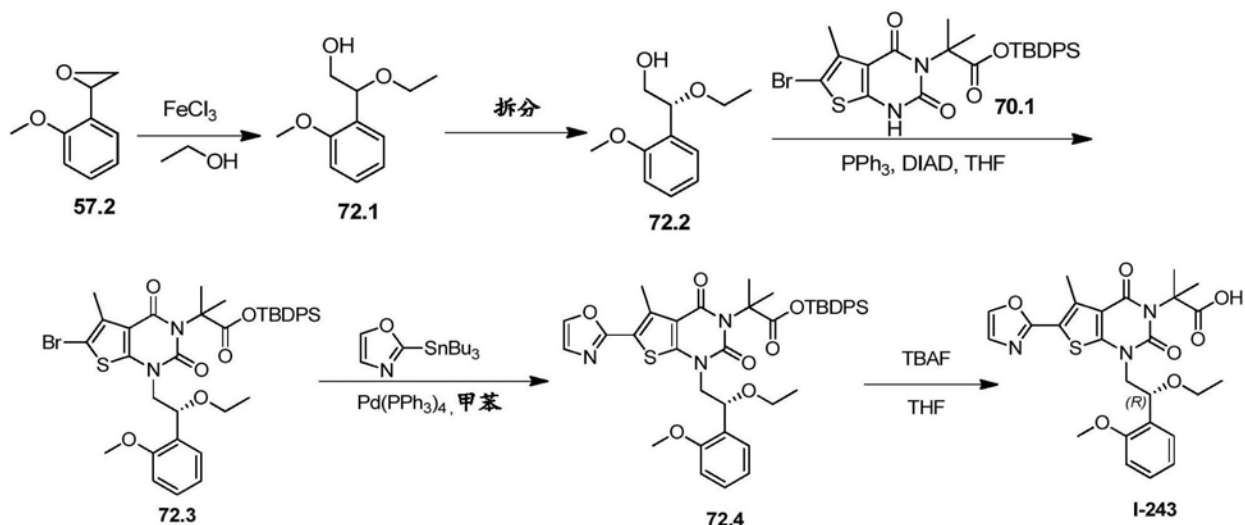
[0743] 合成化合物I-183.遵循与实例57相同的程序制备化合物I-183.纯化:将粗物质施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:2, 0.5%, AcOH) 的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行制备型HPLC (沃特世公司 (Waters)) 进一步纯化由此获得的产物 (100mg):管柱:XBridge Prep C18 OBD管柱, 5μm, 19×150mm; 移动相:水 (含50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 和CH<sub>3</sub>CN (在10分钟内20.0% CH<sub>3</sub>CN升到50.0%, 在2分钟内升到95.0%, 在2分钟内降到20.0%); 检测器:UV 254nm、220nm。纯化得到0.046g (12%, 从70.1所得) 呈白色固体状的化合物I-183。MS (ES): m/z 606 (M+Na)<sup>+</sup>606。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): δ 1.41 (m, 5H), 1.73 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 5.40 (dd, J=4.2Hz, 9.0Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.49 (dd, J=1.5Hz, 7.5Hz, 1H), 7.93 (s, 1H)。

[0744] 实例72:合成2-[1-[ (2R)-2-乙氧基-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁



唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-243)。

[0745]

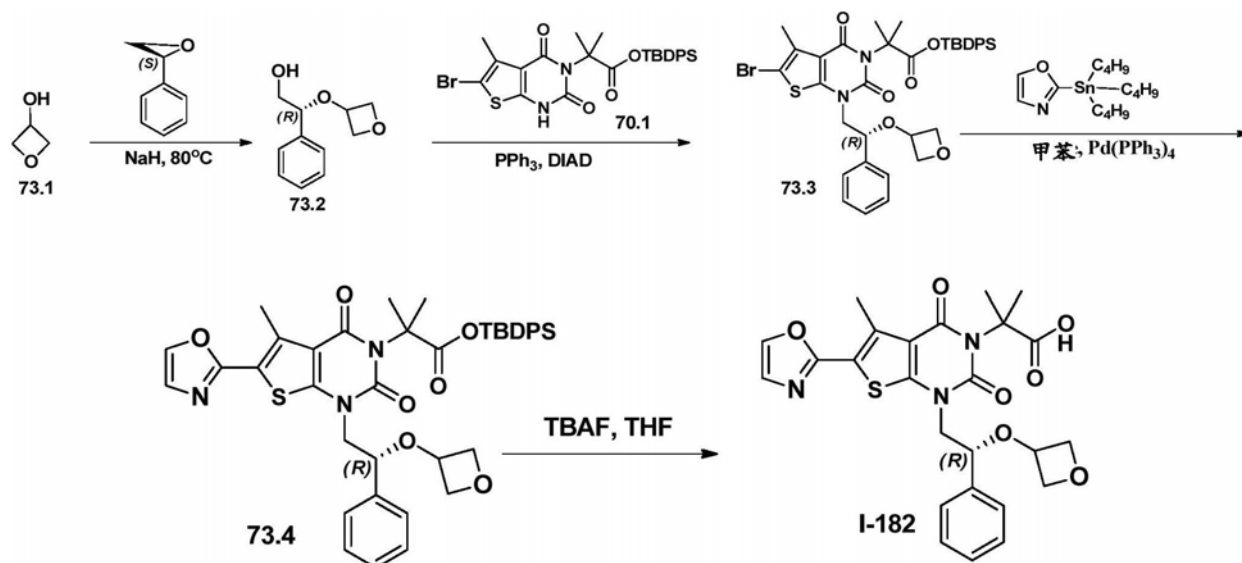


[0746] 合成化合物72.2.以类似于化合物57.5的方式,在环氧化物开环步骤中用乙醇替代异丙醇来制备化合物72.2.纯化:通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化粗产物(1.5g):管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5 $\mu\text{m}$ ;移动相:己烷和乙醇(在5.0%乙醇下保持12分钟);检测器:UV 220/254nm.收集第二峰.获得0.59g(36%,从57.2所得)呈白色固体状的72.2。

[0747] 合成化合物I-243.以类似于合成化合物I-158(实例57)的方式制备化合物I-243.纯化:具有二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶管柱.分离得到白色固体,从70.1所得的总产率为37%。MS(ES): $m/z$  514(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.13(t,J=6.9Hz,3H),1.75(s,3H),1.79(s,3H),2.79(s,3H),3.32-3.53(m,2H),3.80(s,3H),4.06-4.10(m,1H),4.21-4.28(m,1H),5.21-5.26(m,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),7.02(t,J=7.8,1H),7.24-7.29(m,2H),7.46-7.49(m,1H),7.97(s,1H)。

[0748] 实例73:合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1-[(2R)-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-苯基乙基]-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-182)。

[0749]

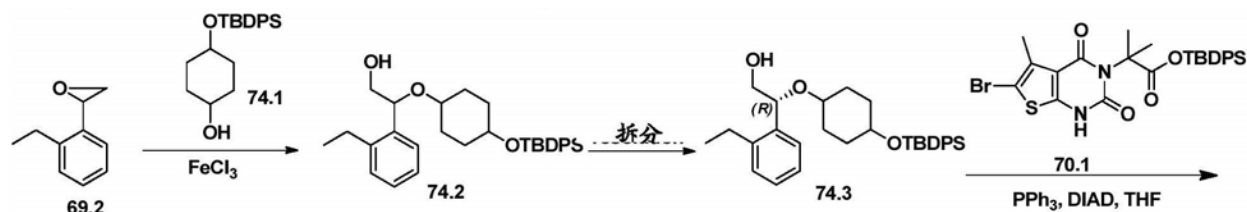


[0750] 合成化合物73.2.向50mL圆底烧瓶中放置(2S)-2-苯基环氧乙烷(4g,33.29mmol,1.00当量)和氧杂环丁烷-3-醇(16mL)。此后分数批添加氢化钠(1.3g,32.50mmol,1.00当量,60%)。在80℃下于油浴中搅拌所得溶液1小时。接着通过添加50mL NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)淬灭反应物。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用PE/EA(8:1)的硅胶管柱上。纯化得到1.6g(25%)呈黄色油状的(2R)-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)-2-苯基乙-1-醇(73.2)。

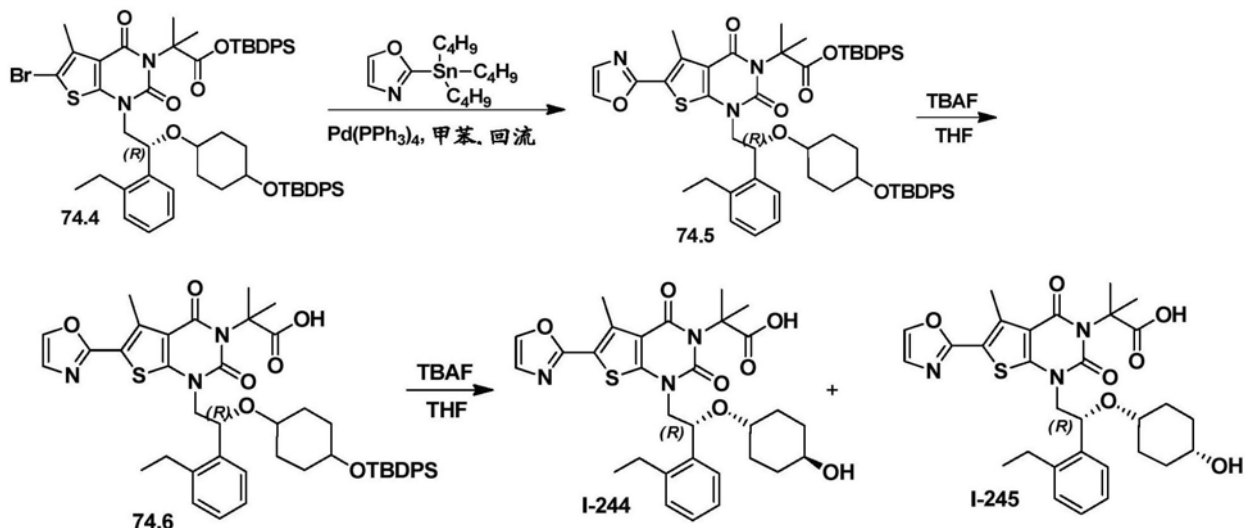
[0751] 合成化合物I-182.以类似于实例57的方式制备化合物I-182.纯化:将粗产物施加于使用二氯甲烷/甲醇(20:1)的硅胶管柱上。获得23.6mg(27%)呈白色固体状的化合物I-182。MS(ES):m/z 512(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.83(s,6H),2.85(s,3H),3.41-3.45(t,1H),3.47-3.56(t,1H),3.89-3.99(m,2H),4.07-4.23(m,3H),4.57-4.61(m,1H),7.27-7.38(m,6H),7.99(s,1H)。

[0752] 实例74:合成2-(1-((R)-2-(2-乙基苯基)-2-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-244)和实例75:合成2-(1-((R)-2-(2-乙基苯基)-2-(((1s,4S)-4-羟基环己基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-245)。

[0753]



[0754]



[0755] 合成化合物74.1.向1000mL三颈圆底烧瓶中放置环己烷-1,4-二醇(20g, 172.18mmol, 1.00当量)、1,4-二恶烷(500mL)和1H-咪唑(17.58g, 258.24mmol, 1.50当量)。此后在搅拌下于15℃下逐滴添加叔丁基(氯)二苯基硅烷(49.69g, 180.78mmol, 1.05当量)于二恶烷(100mL)中的溶液。在15-20℃下搅拌所得溶液15小时。滤除固体。用200mL水稀释滤液。用3×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(0:1-1:60-1:50-1:30-1:20)的硅胶管柱上。纯化得到32.98g (54%)呈白色半固体的4-[叔丁基二苯基硅烷基]氧基]环己-1-醇(74.1)。

[0756] 合成化合物74.2.以类似于化合物57.4和57.5的方式,在环氧化物开环步骤中用74.1替代异丙醇来制备化合物74.2.纯化:将粗产物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行急骤制备型HPLC(IntelFlash-1)再纯化所获得的物质(1.8g):管柱:C18硅胶;移动相:在30分钟内乙腈/水=3/1增到乙腈/水=19/1;检测器:UV 220nm.获得1.64g呈无色油状的74.2。

[0757] 解析化合物74.3.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离74.2的对映异构体(2.09g):管柱:Venusil Chiral OD-H, 21.1×25cm, 5μm;移动相:己烷和IPA。

[0758] 合成化合物74.4.以类似于化合物57.7的方式制备化合物74.4.分离得到淡黄色油状物,从70.1所得的产率为54%。

[0759] 合成化合物74.6.向100mL圆底烧瓶中放置74.5(486mg, 0.46mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(10mL)和TBAF(120mg, 0.46mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。通过用DCM/MeOH/HOAc(30/1/0.15)展开薄层色谱来纯化残余物。获得78mg (21%)呈白色固体状的74.7。

[0760] 合成化合物I-244和I-245.向25mL圆底烧瓶中放置化合物74.7(78mg, 0.10mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(2mL)和TBAF(100mg, 0.38mmol, 4.02当量)。在室温下搅拌所得溶液4天,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用DCM/MeOH/HOAc(1:16:0.1)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))进一步纯化由此获得的产物(70mg):管柱:SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm;移动相:水(含50mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在10分钟内5.0%CH<sub>3</sub>CN升到42.0%,在2分钟内升到95.0%,在2分钟内降到5.0%);检测器:

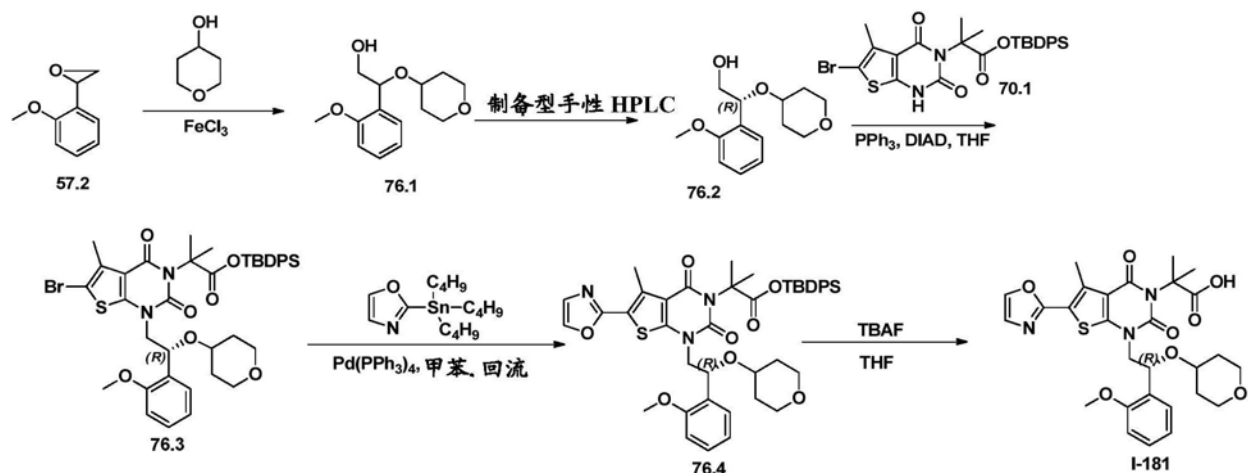
UV 254/220nm。获得10.5mg (38%) 化合物I-244和4.6mg (16%) 化合物I-245,均呈白色固体状。MS (ES) :m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>。

[0761] 化合物I-244的分析数据:<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) : $\delta$ 7.99 (1H, s), 7.63-7.60 (1H, m), 7.23-7.22 (4H, m), 5.26-5.22 (1H, dd, J<sub>1</sub>=9.0Hz, J<sub>2</sub>=3.0Hz), 4.30-4.25 (1H, d, J=12.0Hz), 3.70-3.62 (1H, t, J=12.0Hz), 3.50-3.47 (1H, m), 3.20-3.19 (1H, m), 3.08-2.90 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.80-2.69 (1H, m), 1.83 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.73-1.62 (4H, m), 1.36-1.31 (4H, m), 1.25-1.10 (3H, m)。

[0762] 化合物I-245的分析数据:MS (ES) :m/z 582 (M+H)<sup>+</sup>; 604 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) : $\delta$ 7.97 (1H, s), 7.65-7.62 (1H, m), 7.32-7.25 (4H, m), 5.29-5.26 (1H, m), 4.30-4.26 (1H, m), 3.70-3.63 (1H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.19-2.96 (1H, m), 2.82 (3H, s), 2.76-2.63 (1H, m), 1.94 (3H, s), 1.91 (3H, s), 1.81-1.67 (2H, m), 1.53-1.38 (9H, m)。

[0763] 实例76:合成2-[1-[2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-181)。

[0764]



[0765] 合成化合物76.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置氧杂环己烷-4-醇(86g,842.05mmol,2.01当量)和FeCl<sub>3</sub>(10g)。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加57.2(63g,419.51mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。用500mL H<sub>2</sub>O稀释所得溶液。用3×1000mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用3×300mL氯化钠(饱和)萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。此得到22g(21%)呈白色固体状的76.1。

[0766] 合成化合物76.2.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)解析76.1的对映异构体(22g):管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷(0.2%TEA)和乙醇(0.2%TEA)(在10%乙醇(0.2%TEA)下保持13分钟);检测器:UV 220/254nm。获得11.4g(52%)呈白色固体状的76.2。

[0767] 合成化合物76.3.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的500mL三颈圆底烧瓶中放置70.1(12g,20.49mmol,1.00当量)、四氢呋喃(200mL)、76.2(6.2g,24.57mmol,1.20当量)和DIAD(6.5g,32.18mmol,1.57当量)。此后在搅拌下于0℃下在60分钟内逐滴添加三苯基膦(8.4g,32.03mmol,1.56当量)于四氢呋喃(100mL)中的溶液。在室温下搅拌所得

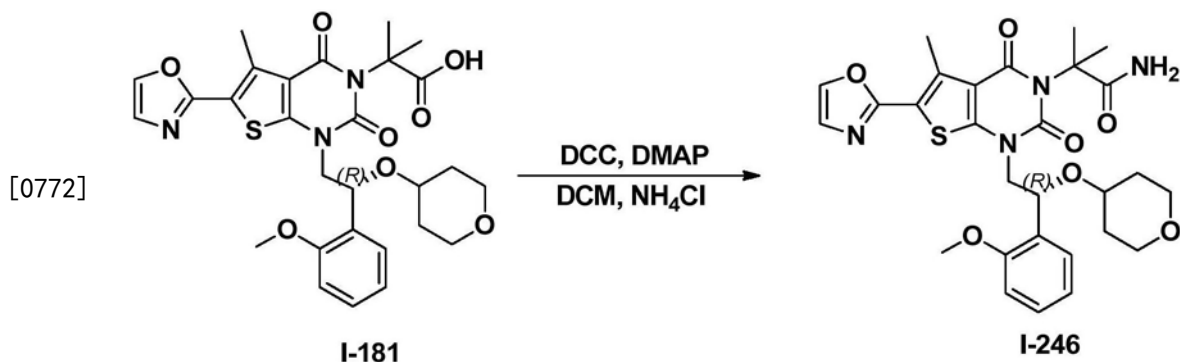
溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。此得到17g呈白色固体状的(粗)76.3。

[0768] 合成化合物76.4。向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的500mL三颈圆底烧瓶中放置76.3(17g,粗)、甲苯(300mL)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.7g,1.47mmol,0.07当量)和2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(8.6g,24.02mmol,1.16当量)。在110℃下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到6g呈白色固体状的76.4。

[0769] 合成化合物I-181。向250mL三颈圆底烧瓶中放置76.4(6g,7.43mmol,1.00当量)、四氢呋喃(100mL)、TBAF(2.3g,8.80mmol,1.18当量)。在室温下搅拌所得溶液1小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(50:1)的硅胶管柱上。此得到3.4g(80%)呈白色固体状的化合物I-181。

[0770] 纯化:MS(ES):m/z 570(M+H)<sup>+</sup>,592(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.22-1.36(m,2H),1.62(m,8H),2.75(s,3H),3.20-3.39(m,3H),3.48-3.58(m,2H),3.80(s,3H),3.85-4.20(m,2H),5.30(m,1H),7.03(m,2H),7.33-7.50(m,3H),8.2(s,1H)。

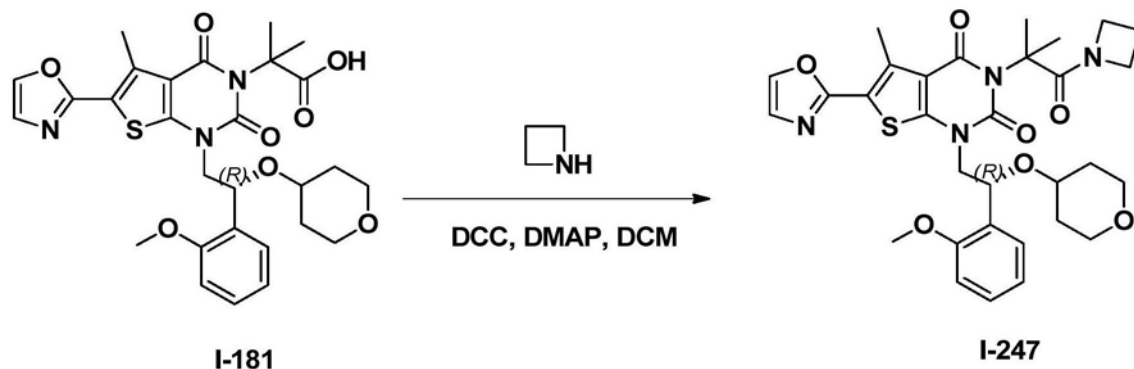
[0771] 实例77:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-246)。



[0773] 根据实例4的方法从化合物I-181制备化合物I-246。纯化:具有二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱。分离得到白色固体,产率37%。MS(ES):m/z 591(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.29-1.36(m,2H),1.65-1.67(m,8H),2.75(s,3H),3.20-3.26(m,2H),3.50-3.59(m,2H),3.79(s,3H),3.95-4.09(m,2H),5.26-5.31(t,1H),6.78(brs,1H),6.97-7.10(m,3H),7.27-7.33(m,1H),7.39(s,1H),7.47-7.49(m,1H),8.22(s,1H)。

[0774] 实例78:合成3-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]-1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-247)。

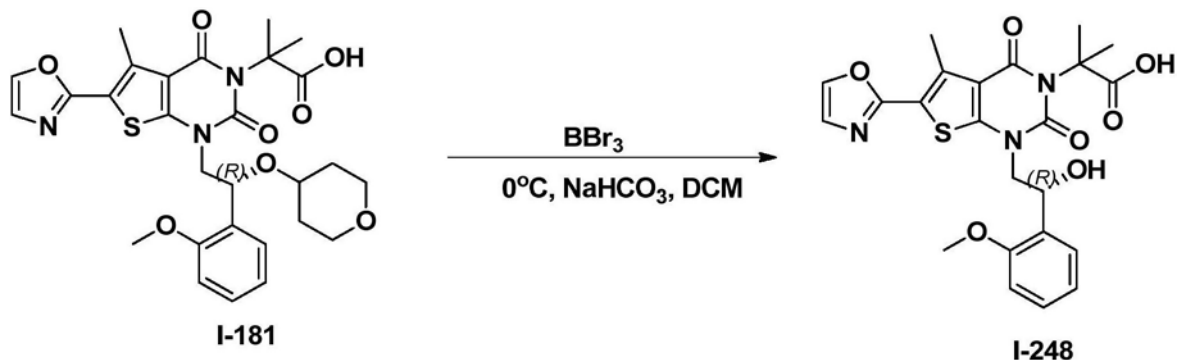
[0775]



[0776] 根据实例4的方法从化合物I-181和氮杂环丁烷制备化合物I-247。纯化:MS (ES) :  $m/z$  609 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  8.24 (1H, s), 7.48-7.46 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.31-7.29 (1H, t), 7.06-7.00 (2H, m), 5.31-5.29 (1H, m), 3.91-3.89 (2H, m), 3.86-3.81 (4H, m), 3.81 (3H, s), 3.70-3.58 (2H, m), 3.38-3.24 (1H, m), 3.23-3.21 (2H, m), 2.78 (3H, s), 2.14-2.09 (2H, t), 1.64-1.63 (8H, m), 1.40-1.15 (2H, m)。

[0777] 实例79:合成2-[1-[ (2R)-2-羟基-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-248)。

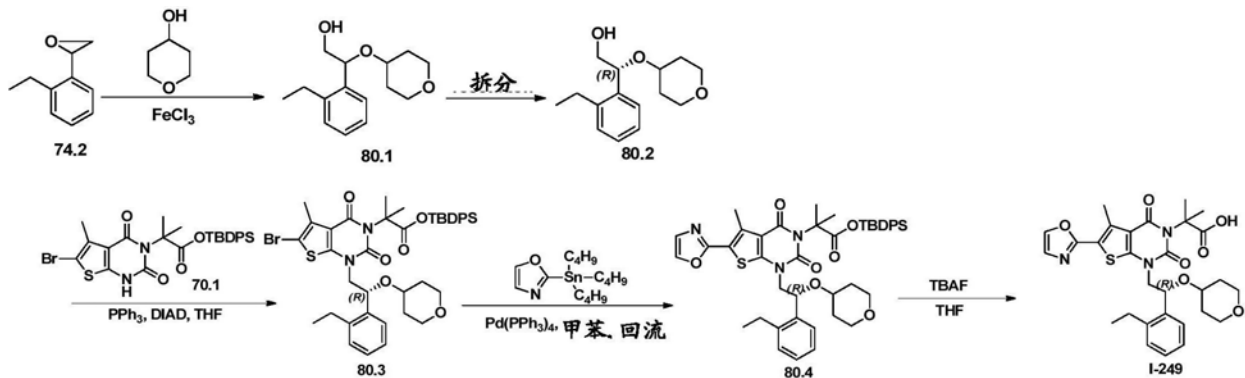
[0778]



[0779] 向50mL圆底烧瓶中放置I-181 (100mg, 0.18mmol, 1.00当量)、碳酸氢钠 (798mg, 9.50mmol, 50.11当量) 和二氯甲烷 (10mL)。此后在搅拌下于0°C下逐滴添加BBr<sub>3</sub> (476mg, 10.03当量)。在室温下搅拌所得溶液0.5小时,接着在真空下浓缩。通过用甲醇/DCM (1:20) 展开薄层色谱来纯化残余物。获得9.6mg (11%) 呈白色固体状的化合物I-248。MS (ES) :  $m/z$  586 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.79-1.82 (d, 6H), 2.78 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 4.00-4.05 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 5.14-5.17 (t, 1H), 6.71-6.73 (d, 1H), 6.87-6.90 (t, 1H), 7.07-7.11 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.35-7.36 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)。

[0780] 实例80:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-乙基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-249)。

[0781]

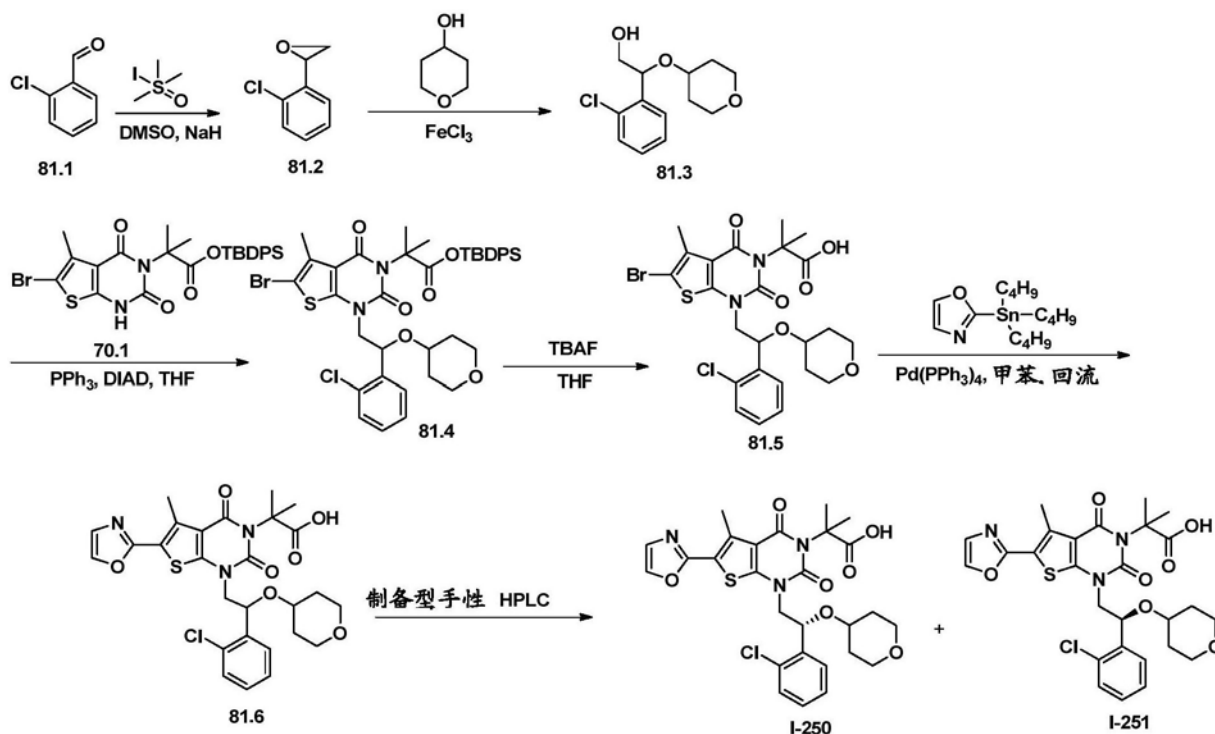


[0782] 合成化合物80.2.根据制备化合物57.5的方法制备化合物80.2.纯化:通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离外消旋产物的对映异构体(550mg):管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5μm;移动相:己烷和乙醇(在5%乙醇下保持7分钟);检测器:UV 220/254nm.获得300mg产物(从74.2所得的产率为0.05%)。

[0783] 合成化合物I-249.根据实例57的方法制备化合物I-249.纯化:具有二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱.获得56.6mg(80%)呈白色固体状的化合物I-249.MS(ES):m/z 568(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ1.23-1.28(t,3H),1.40-1.42(m,2H),1.64-1.68(m,2H),1.77-1.81(d,6H),2.72-2.76(m,1H),2.80(s,3H),2.89-2.94(m,1H),3.32-3.62(m,6H),4.26-4.27(d,1H),5.22-5.26(d,1H),7.22-7.27(m,4H),7.59-7.62(m,1H),7.96(s,1H)。

[0784] 实例81:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-250)和实例82:合成2-[1-[ (2S)-2-(2-氯苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-251)。

[0785]



[0786] 合成化合物81.3.根据制备57.3所用的方法,在环氧化物开环步骤中用4-羟基吡喃替代异丙醇来制备化合物81.3.分离得到淡黄色液体,总产率5%。

[0787] 合成化合物81.6.遵循实例67的程序从81.3和70.1制备化合物81.6.纯化:将处理后所获得的残余物施加于硅胶管柱上并且用DCM/MeOH=100:1洗脱。通过在以下条件下进行急骤制备型HPLC(IntelFlash-1)再纯化由此获得的产物:管柱:C18硅胶;移动相:在16分钟内乙腈:水=0:100增到乙腈:水=100:0;检测器:UV 220nm.获得40mg(23%)呈无色油状的81.6。

[0788] 合成化合物I-250和I-251.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离81.6的对映异构体:管柱:手性柱(Chiralpak)IA,2×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷和IPA(在20%IPA下保持22分钟);检测器:UV 220/254nm.获得2.8mg(7%)化合物I-250和3.5mg(9%)I-251,呈白色固体状。

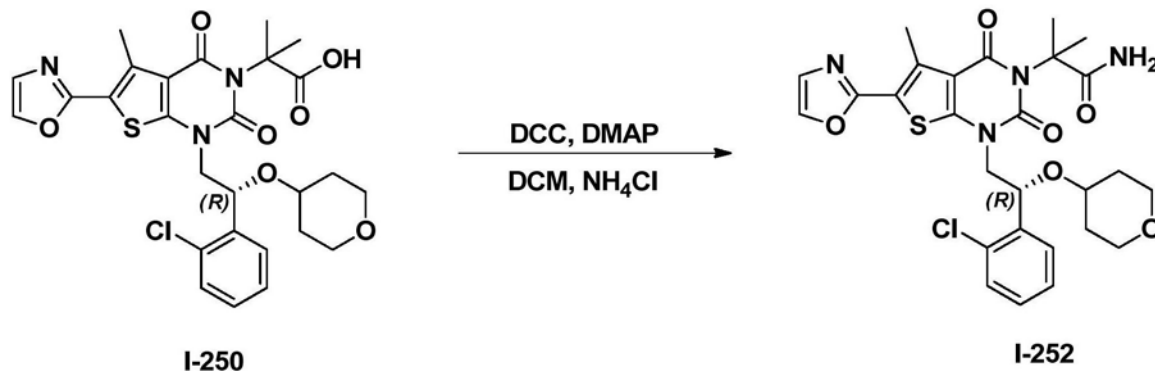
[0789] 化合物I-250的分析数据:MS(ES):m/z 574(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 8.00(s,1H),7.75(d,1H,J=6.0Hz),7.45(m,2H),7.35(d,1H,J=5.1Hz),7.29(s,1H),5.49(q,1H,J=5.1Hz),4.32(m,1H),3.99(m,1H),3.70(m,2H),3.50(m,1H),3.40(m,2H),2.83(s,3H),1.82(s,3H),1.80(s,3H),1.75(m,2H),1.52(m,2H)。

[0790] 化合物I-251的分析数据:MS(ES):m/z 574(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 7.99(s,1H),7.75(d,1H,J=6.0Hz),7.45(m,3H),7.29(s,1H),5.49(q,1H,J=3.3Hz),4.32(m,1H),3.99(m,1H),3.71-3.49(m,3H),3.38(m,2H),2.83(s,3H),1.82(s,3H),1.80(s,3H),1.74(m,2H),1.50(m,2H)。

[0791] 实例83:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-252)。

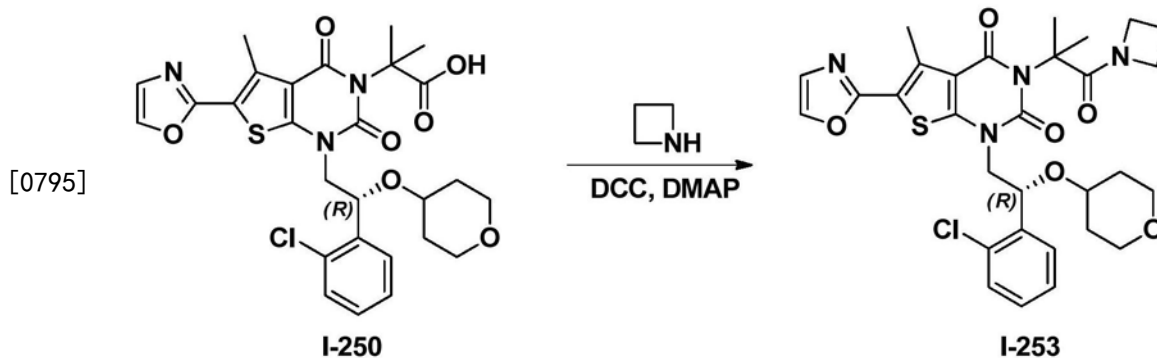


[0792]



[0793] 根据实例4的方法从化合物I-250(实例81)和氯化铵制备化合物I-252。分离得到白色固体,产率60%。MS(ES): $m/z$  595 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.22(1H, s), 7.70-7.67(1H, d), 7.49-7.37(4H, m), 7.30-6.70(2H, m), 5.35-5.30(1H, m), 4.30-4.15(1H, m), 3.90-3.80(1H, m), 3.54-3.52(2H, m), 3.40-3.36(1H, m), 3.32-3.21(2H, m), 2.75(3H, s), 1.66-1.60(8H, m), 1.32-1.24(2H, m)。

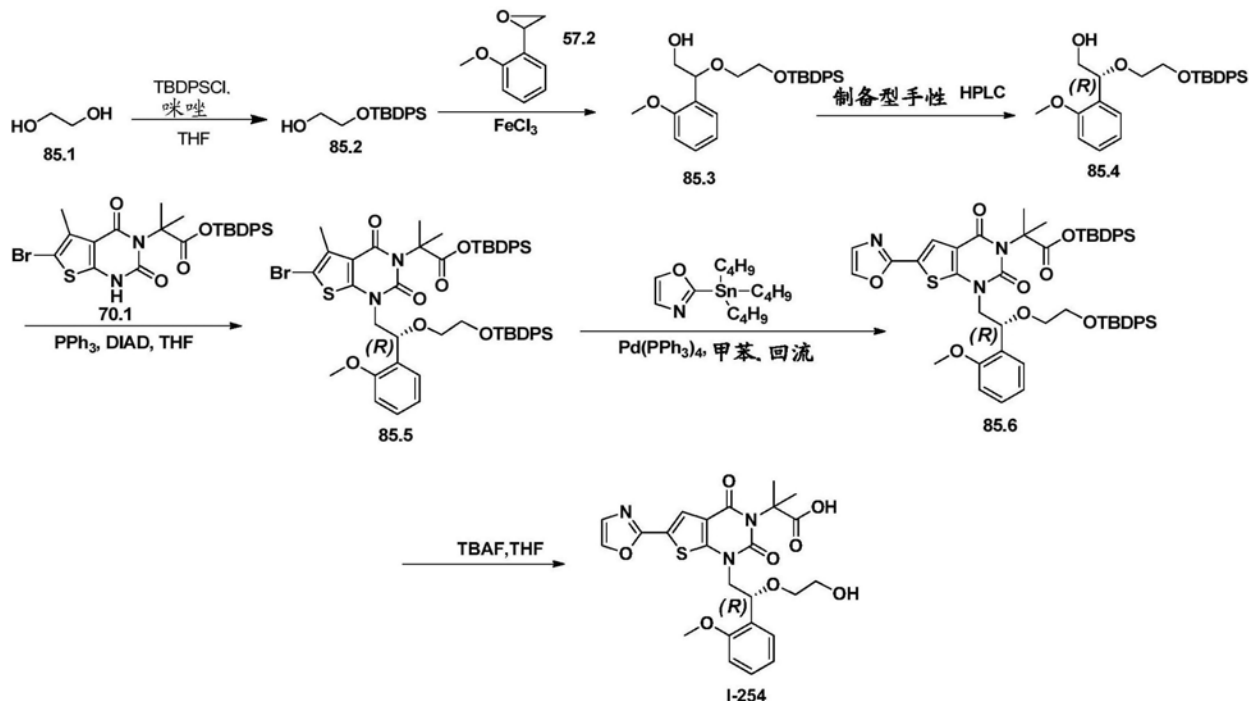
[0794] 实例84:合成3-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-253)。



[0796] 根据实例4的方法从化合物I-250(实例81)和氮杂环丁烷制备化合物I-253。分离得到白色固体,产率49%。MS(ES): $m/z$  613 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 8.24(1H, s), 7.69-7.66(1H, d), 7.48-7.38(4H, m), 5.35-5.30(1H, m), 4.30-4.21(1H, m), 3.90-3.88(4H, m), 3.57-3.48(2H, m), 3.33-3.30(1H, m), 3.27-3.24(3H, m), 2.77(3H, s), 2.12(2H, m), 1.70-1.61(8H, m), 1.38-1.25(2H, m)。

[0797] 实例85:合成2-[1-[(2R)-2-(2-羟基乙氧基)-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-254)。

[0798]



[0799] 合成化合物85.2。向2L三颈圆底烧瓶中放置四氢呋喃(800mL)、乙烷-1,2-二醇(40g,644.46mmol,1.00当量)和咪唑(61.4g,901.92mmol,1.40当量)。此后在搅拌下于0℃下在30分钟内逐滴添加TBDPSCl(186.3g)。在室温下搅拌所得溶液过夜。滤出固体,并且用200mL EA洗涤滤饼。用200mL盐水洗涤所得混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:25)的硅胶管柱上。纯化得到83g(43%)呈无色油状的2-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧基]乙-1-醇(85.2)。

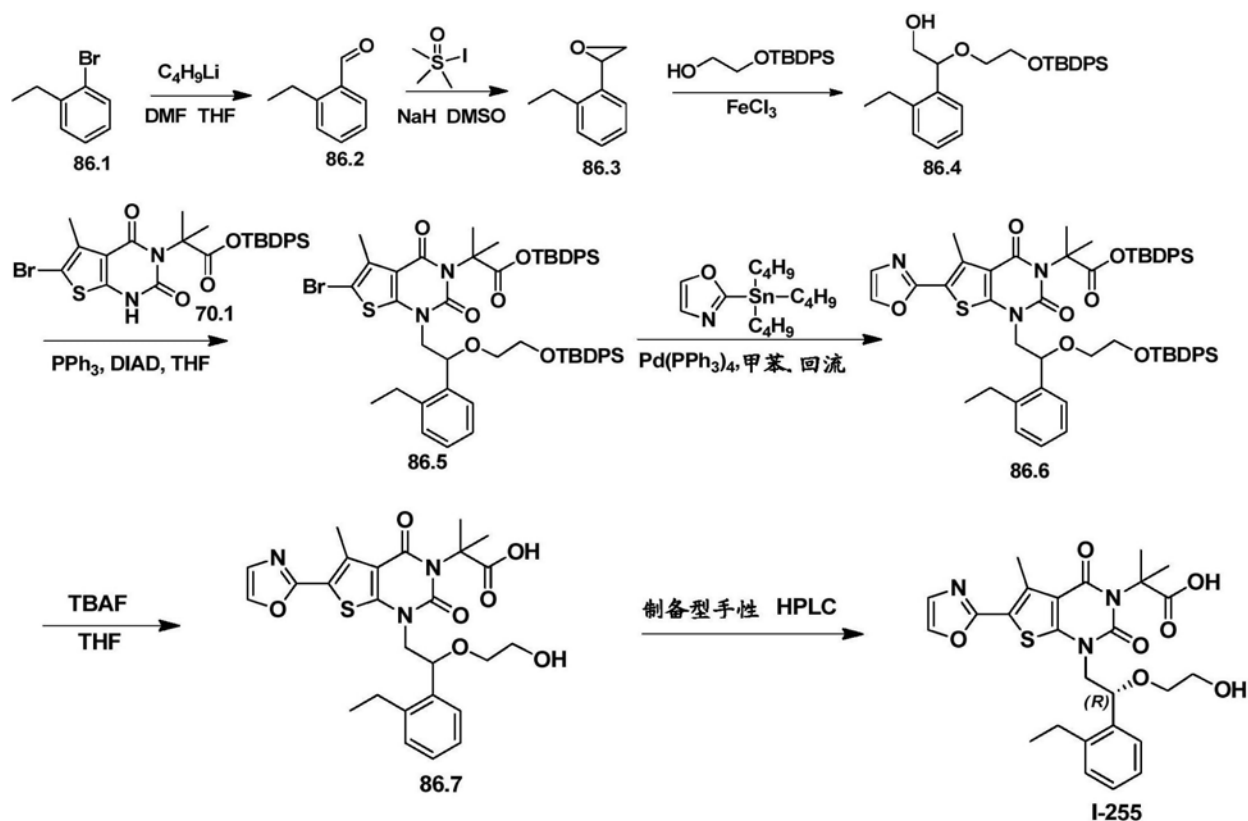
[0800] 合成化合物85.3。根据合成57.3所用的方法,用85.2替代异丙醇来制备化合物85.3。分离得到黄色油状物,产率5%。

[0801] 合成化合物85.4。通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx281)分离85.3的对映异构体:管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5μm;移动相:己烷和IPA(在2.0%IPA下保持16分钟);检测器:UV 220/254nm。获得270mg(39%)呈黄色油状的85.4。

[0802] 合成化合物I-254。根据实例57的方法制备化合物I-254。纯化:将处理后所获得的残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(40:1)的硅胶管柱上。纯化得到14mg(4%,从70.1所得)呈白色固体状的化合物I-254。MS(ES): $m/z$  468(M-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>,530(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.65-1.67(d,6H),2.69(s,3H),3.20-3.39(m,1H),3.41-3.49(m,1H),3.51-3.57(m,2H),3.68(s,3H),3.88-3.95(m,1H),4.20-4.27(m,1H),5.16-5.21(t,1H),6.78-6.81(d,1H),6.88-6.93(t,1H),7.13-7.18(m,2H),7.41-7.44(d,1H),7.95(s,1H)。

[0803] 实例86:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-乙基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-255)。

[0804]



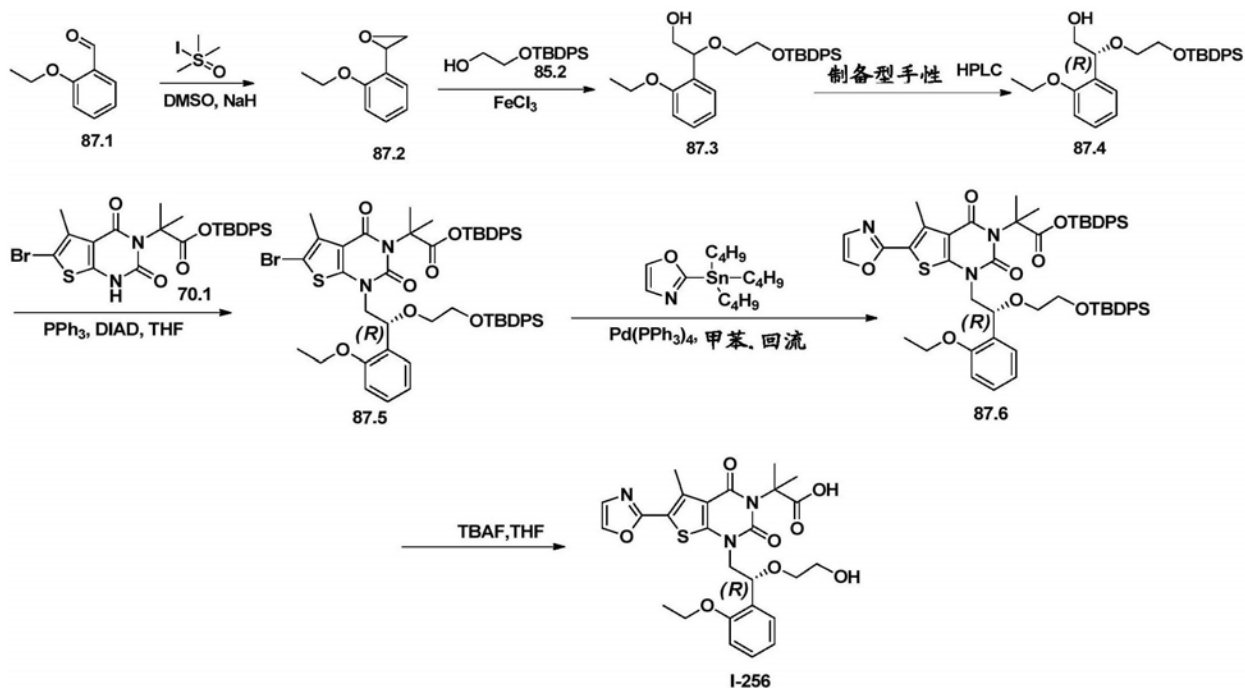
[0805] 合成化合物86.5.以类似于化合物85.3的方式制备化合物86.5.分离得到无色油状物,产率2%。

[0806] 合成化合物86.7.根据实例57的方法制备化合物86.7.纯化:将处理后所获得的残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇/HOAc (40:1:0.1)的TLC板上.纯化得到406mg (57%,从70.1所得)呈白色粉末状的86.7。

[0807] 合成化合物I-255.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC从406mg 86.7分离(R)对映异构体:管柱:手性柱(CHIRALPAK) IA;移动相:己烷(0.1%乙酸):IPA=75:25;检测器:UV 254nm.获得44.5mg呈白色固体状的化合物I-255。MS (ES):  $m/z$  528 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz):  $\delta$ 7.98 (1H, d,  $J=0.6$ Hz), 7.62-7.59 (1H, m), 7.31-7.21 (4H, m), 5.19-5.15 (1H, dd,  $J_1=9$ Hz,  $J_2=3.3$ Hz), 4.26-4.20 (1H, dd,  $J_1=14.7$ Hz,  $J_2=3.3$ Hz), 3.93-3.85 (1H, dd,  $J_1=14.7$ Hz,  $J_2=9$ Hz), 3.57-3.53 (2H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.96-2.87 (1H, m), 2.80-2.70 (4H, m), 1.81 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.30-1.25 (3H, t,  $J=7.5$ Hz)。

[0808] 实例87:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-乙氧基苯基)-2-(2-羟基乙氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-256)。

[0809]

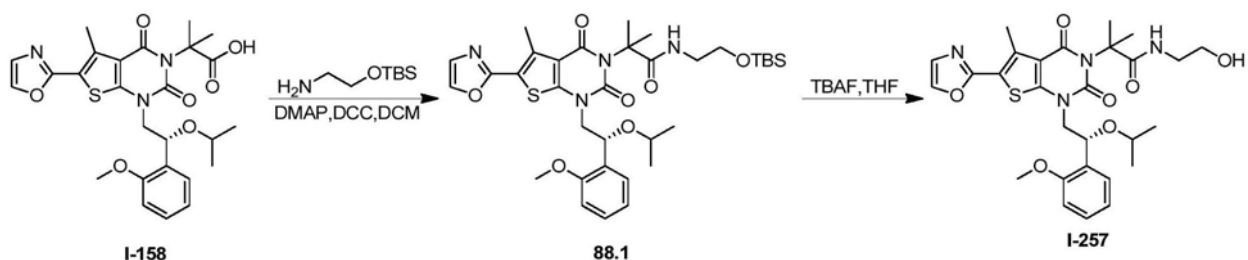


[0810] 合成化合物87.4.以类似于化合物57.5的方式从87.1制备化合物87.4.分离得到黄色油状物,总产率2%。

[0811] 合成化合物I-256.以类似于合成化合物I-158(实例57)的方式从87.4和70.1制备化合物I-256。MS(ES): $m/z$  482( $M-C_2H_5O_2$ )<sup>+</sup>, 544( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.31-1.41(t, 3H), 1.72-1.74(d, 2H), 2.77-2.81(s, 3H), 3.32-3.68(m, 4H), 4.02-4.11(m, 2H), 4.21-4.23(m, 2H), 5.30-5.35(t, 1H), 6.93-7.31(m, 2H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.52-7.54(d, 1H), 7.98(s, 1H)。

[0812] 实例88:合成N-(2-羟基乙基)-2-[1-[2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-257)。

[0813]



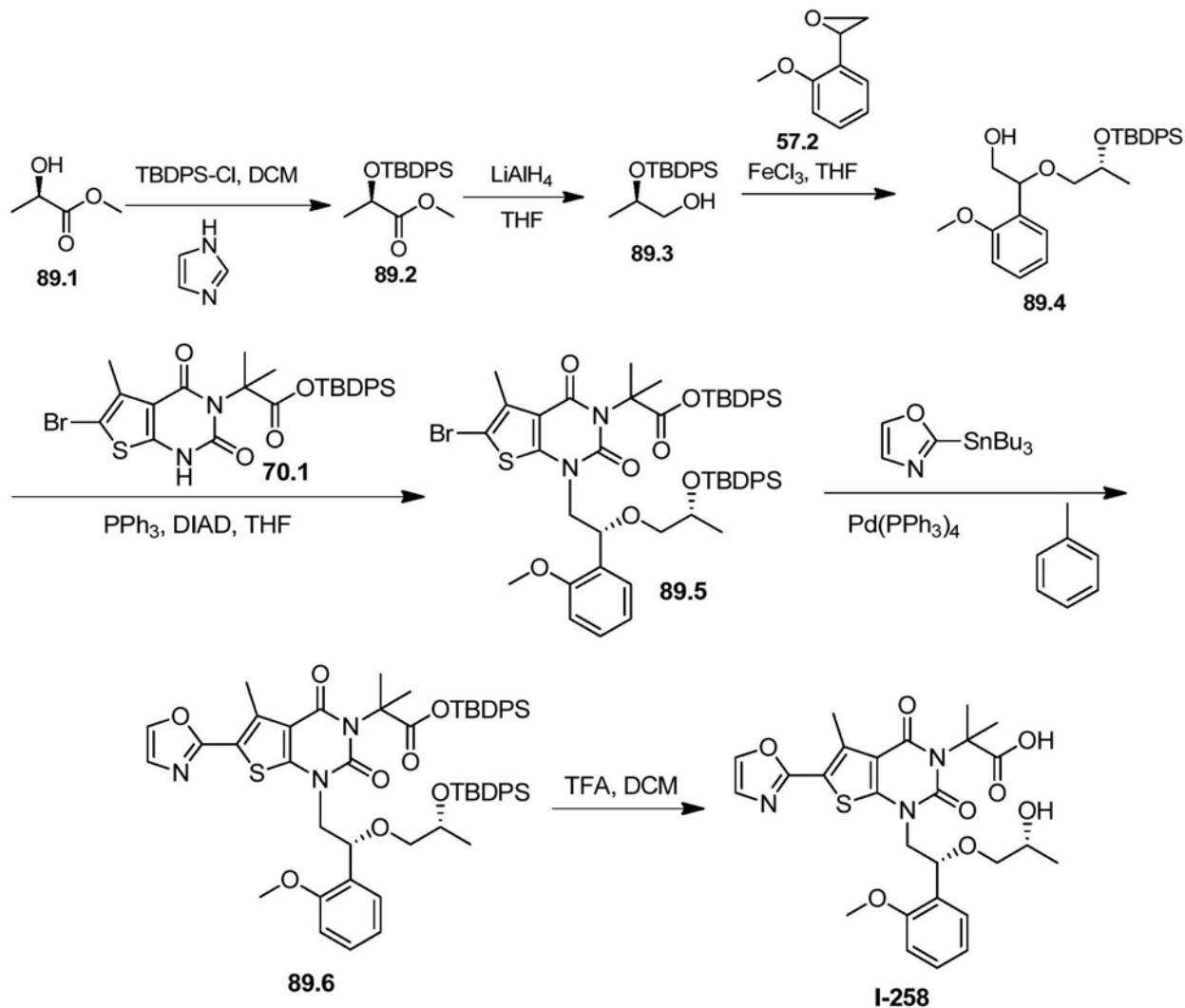
[0814] 合成88.1.以类似于实例4的方式从化合物I-158(实例57)制备化合物88.1.分离得到白色固体,产率48%。

[0815] 合成化合物I-257.向50mL圆底烧瓶中放置88.1(50mg, 0.07mmol, 1.00当量)、TBAF(20mg, 0.08mmol, 1.05当量)和四氢呋喃(5mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时,接着在真空下浓缩.通过用乙酸乙酯/石油醚(1:1)进行TLC纯化残余物,得到8mg(19%)呈淡黄色固体状的化合物I-257。MS(ES): $m/z$  571( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.14-1.15(m, 6H), 1.71-1.96(m, 6H), 2.41(s, 3H), 3.33(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.74(m, 4H), 3.93

(s, 3H), 5.13 (s, 1H), 7.00 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.28-7.33 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.46-7.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.87 (s, 1H)。

[0816] 实例89:合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-2-羟基丙氧基]-2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-258)。

[0817]



[0818] 合成化合物89.2。向250mL三颈圆底烧瓶中放置二氯甲烷(100mL)、(2R)-2-羟基丙酸甲酯(10g, 96.06mmol, 1.00当量)和1H-咪唑(9.8g, 143.95mmol, 1.50当量)。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加TBDPSCl(29.1g, 112.45mmol, 1.17当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。纯化得到32g(97%)呈无色油状的89.2。

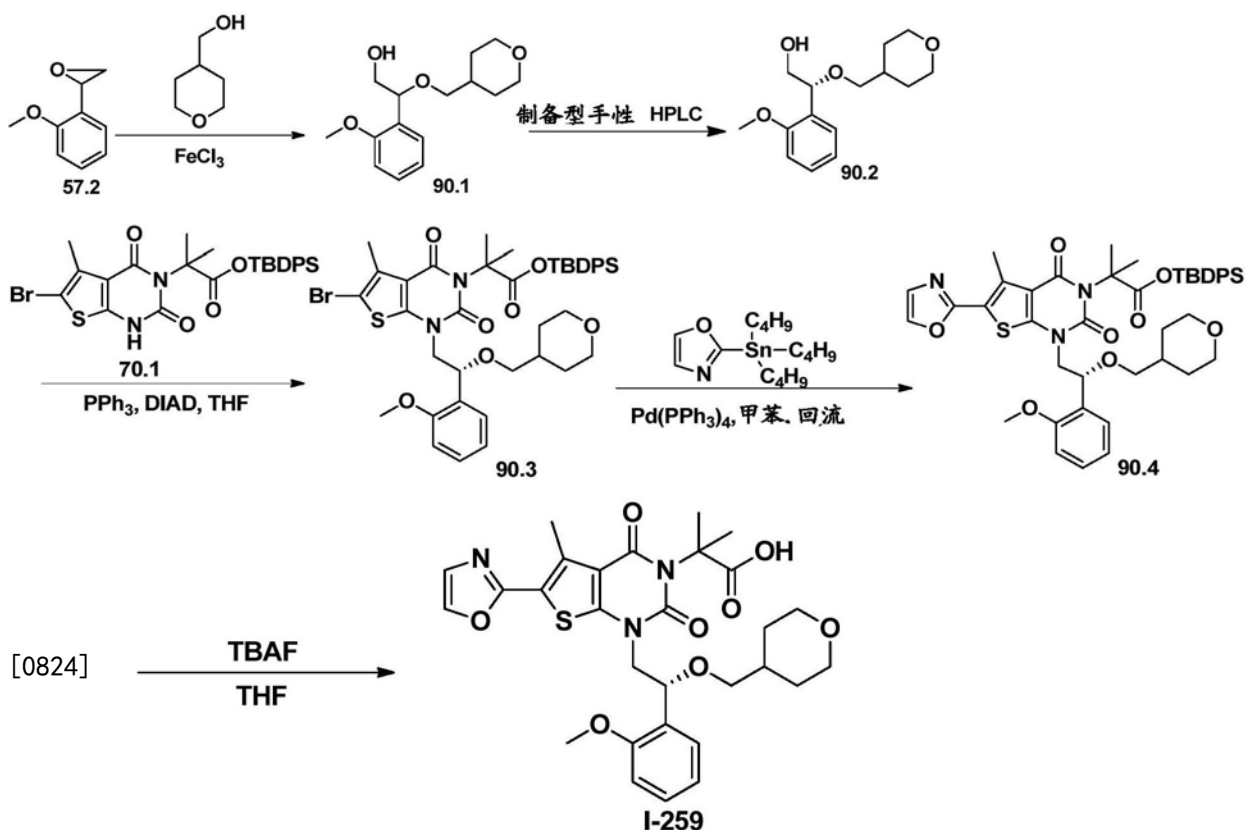
[0819] 合成化合物89.3。向500mL三颈圆底烧瓶中放置四氢呋喃(200mL)和89.2(28g, 81.75mmol, 1.00当量)。此后在-30℃下分数份添加LiAlH<sub>4</sub>(1.56g, 41.11mmol, 0.50当量)。在-30℃下搅拌所得溶液30分钟。接着通过添加100mL NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)淬灭反应物。用3×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)的硅胶管柱上。此得到11.8g(46%)呈无色油状的(2R)-2-[(叔丁基二苯基硅烷基)氧基]丙-1-醇(89.3)。

[0820] 合成化合物89.4.以类似于化合物57.3的方式从57.2和化合物89.3制备化合物89.4.分离得到无色油状物,产率1%。

[0821] 合成化合物I-258.以类似于制备化合物14.5的方式从89.4和70.1制备化合物I-258.分离得到白色固体,从70.1所得的产率为22%。MS (ES) :  $m/z$  544 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.05 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.79-1.80 (m, 6H), 2.81 (s, 3H), 3.13-3.18 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 4H), 4.01-4.06 (m, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.4, 1H), 7.03 (t, J=7.6, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.54 (d, J=7.6, 1H), 7.98 (s, 1H)。

[0822] 实例90:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基甲氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-259)。

[0823]



[0825] 合成化合物90.2.以类似于合成57.5的方式从57.2和(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇制备化合物90.2.手性分离:吉尔森(Gilson)Gx 281;管柱:Venusil Chiral OD-H,0.46×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷和EtOH(在5.0%EtOH下保持18分钟);检测器:UV 254nm.分离得到970mg (12%) 无色油状物。

[0826] 合成化合物I-259.以类似于制备化合物I-158(实例57)的方式从90.2和70.1制备化合物I-259。MS (ES) :  $m/z$  584 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.13-1.46 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 7H), 2.76-2.81 (s, 3H), 3.07-3.12 (t, 1H), 3.25-3.56 (m, 3H), 3.82-3.92 (m, 5H), 4.09-4.21 (m, 2H), 5.21-5.26 (t, 1H), 6.95-7.05 (m, 2H), 7.32-7.32 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 1H), 8.00 (s, 1H)。

[0827] 实例91:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基甲氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-259)。

基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺 (I-260)。

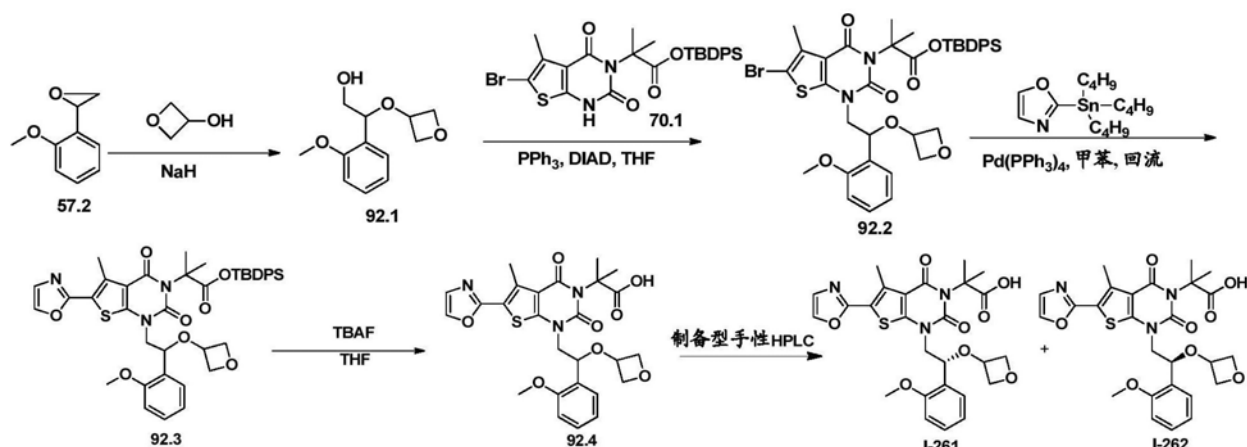
[0828]



[0829] 根据实例4的方法从化合物I-259 (实例90) 制备化合物I-260。分离得到白色固体, 产率43%。MS (ES) :  $m/z$  583 (M+H)<sup>+</sup>, 605 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  8.22 (1H, s), 7.39-7.26 (3H, m), 7.05-6.97 (3H, m), 6.70 (1H, br s), 5.12-5.08 (1H, m), 4.07-3.94 (2H, m), 3.78-3.70 (5H, m), 3.19-3.00 (4H, m), 2.73 (3H, s), 1.65-1.64 (7H, m), 1.44-1.36 (2H, m), 1.20-0.99 (2H, m)。

[0830] 实例92: 合成 (R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸 (I-261) 和实例93: 合成 (S)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸 (I-262)。

[0831]



[0832] 合成化合物92.1。以类似于制备73.2的方式从57.2制备化合物92.1。分离得到黄色油状物, 产率8%。

[0833] 合成化合物92.4。以类似于合成化合物I-158 (实例57) 的方式从92.1和70.1制备化合物92.4。分离得到白色固体, 从70.1所得的产率为15%。

[0834] 合成化合物I-261和I-262。通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 分离92.4的对映异构体 (100mg): 管柱: 手性柱 (Chiralpak) IC, 2×25cm, 5  $\mu$ m; 移动相: 己烷 (0.1%DEA) 和乙醇 (0.2%DEA) (在25.0%乙醇 (0.2%DEA) 下保持8分钟);

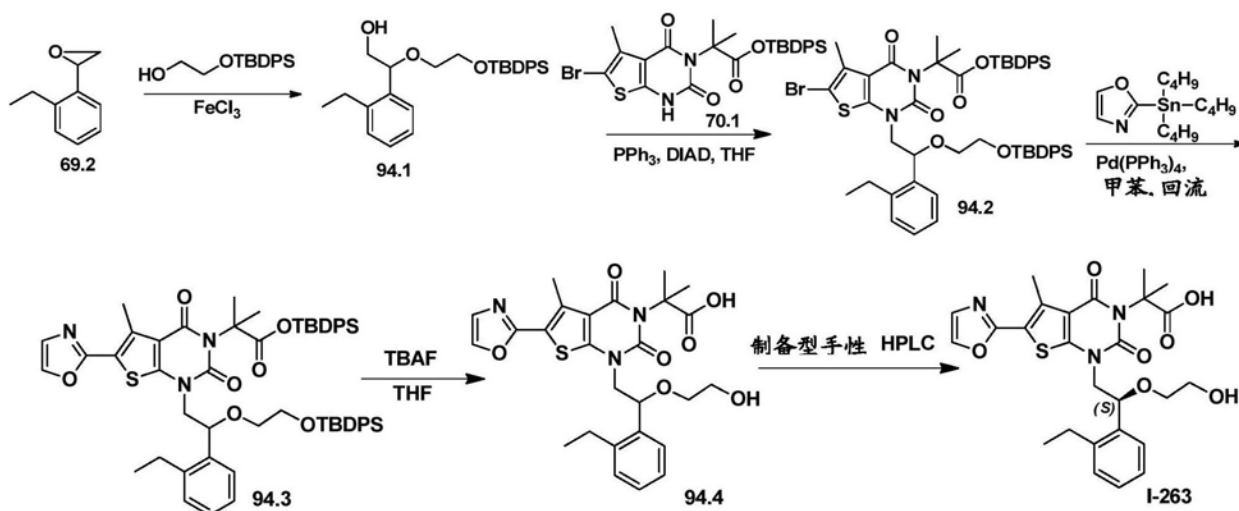
检测器:UV 220/250nm。获得11.1mg化合物I-261和10.2mg化合物I-262。

[0835] 化合物I-261的分析数据:MS (ES) :m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$ 1.68-1.69 (d, 6H) , 2.73 (s, 3H) , 3.70 (s, 3H) , 4.10-4.16 (m, 1H) , 4.26-4.38 (m, 3H) , 4.61-4.71 (m, 3H) , 6.02 (br s, 1H) , 7.00-7.08 (m, 2H) , 7.32 (s, 1H) , 7.37-7.40 (m, 1H) , 7.42-7.56 (m, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 12.4 (br s, 1H) 。

[0836] 化合物I-262的分析数据:MS (ES) :m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$ 1.68-1.69 (d, 6H) , 2.73 (s, 3H) , 3.70 (s, 3H) , 4.10-4.16 (m, 1H) , 4.26-4.38 (m, 3H) , 4.61-4.71 (m, 3H) , 6.01 (br s, 1H) , 7.00-7.08 (m, 2H) , 7.32 (s, 1H) , 7.37-7.40 (m, 1H) , 7.42-7.56 (m, 1H) , 8.17 (s, 1H) , 12.40 (br s, 1H) 。

[0837] 实例94:合成2-[1-[ (2S)-2-(2-乙基苯基)-2-(2-羟基乙氧基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-263) 。

[0838]



[0839] 合成化合物94.1.使用与57.3相同的方法从69.2制备化合物94.1.分离得到无色油状物,产率2%。

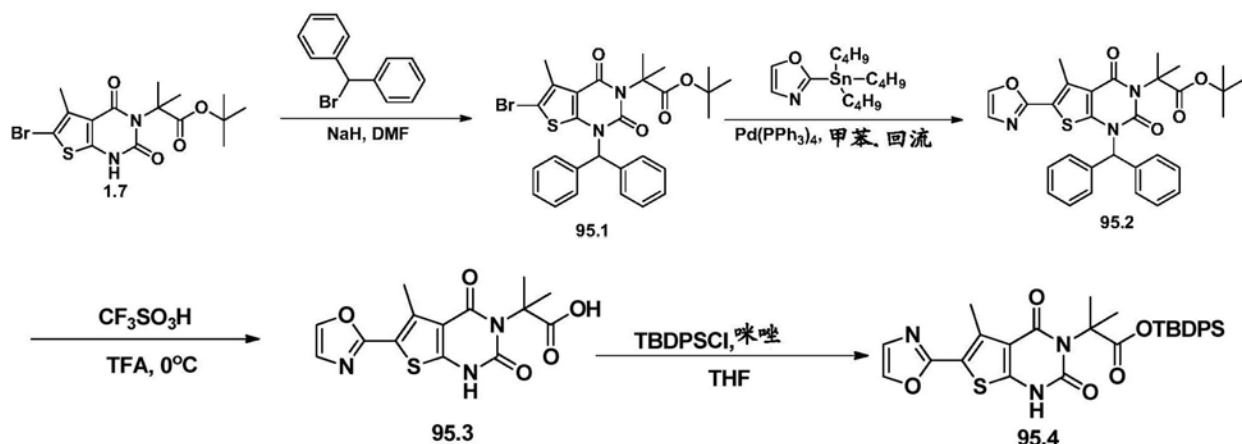
[0840] 合成化合物94.4.使用与化合物I-158 (实例57) 相同的程序从94.1和70.1制备化合物94.4.分离得到白色粉末,产率57%。

[0841] 分离化合物I-263.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC分离94.4的对映异构体 (406mg) :管柱:手性柱(CHIRALPAK) IA;移动相:己烷(0.1%乙酸):IPA=75:25;检测器:UV 254nm.获得34.2mg呈白色固体状的化合物I-263。MS (ES) :m/z 528 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :7.98 (1H, d, J=0.6Hz) , 7.62-7.59 (1H, m) , 7.31-7.21 (4H, m) , 5.19-5.15 (1H, dd, J<sub>1</sub>=9Hz, J<sub>2</sub>=3.3Hz) , 4.26-4.20 (1H, dd, J<sub>1</sub>=14.7Hz, J<sub>2</sub>=3.3Hz) , 3.93-3.85 (1H, dd, J<sub>1</sub>=14.7Hz, J<sub>2</sub>=9Hz) , 3.57-3.53 (2H, m) , 3.49-3.40 (1H, m) , 2.96-2.87 (1H, m) , 2.80-2.70 (4H, m) , 1.81 (3H, s) , 1.80 (3H, s) , 1.30-1.25 (3H, t, J=7.5Hz) 。

[0842] 实例95:合成中间物95.4.



[0843]



[0844] 合成化合物95.1.向250mL三颈圆底烧瓶中放置1.7 (5g, 12.40mmol, 1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(60mL)、[溴(苯基)甲基]苯(3.966g, 16.05mmol, 1.29当量)和氢化钠(644.8mg, 16.12mmol, 1.30当量, 60%)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加300mL水淬灭反应物。用4×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,用200mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)的硅胶管柱上。纯化得到1.93g (27%)呈黄色固体状的95.1。

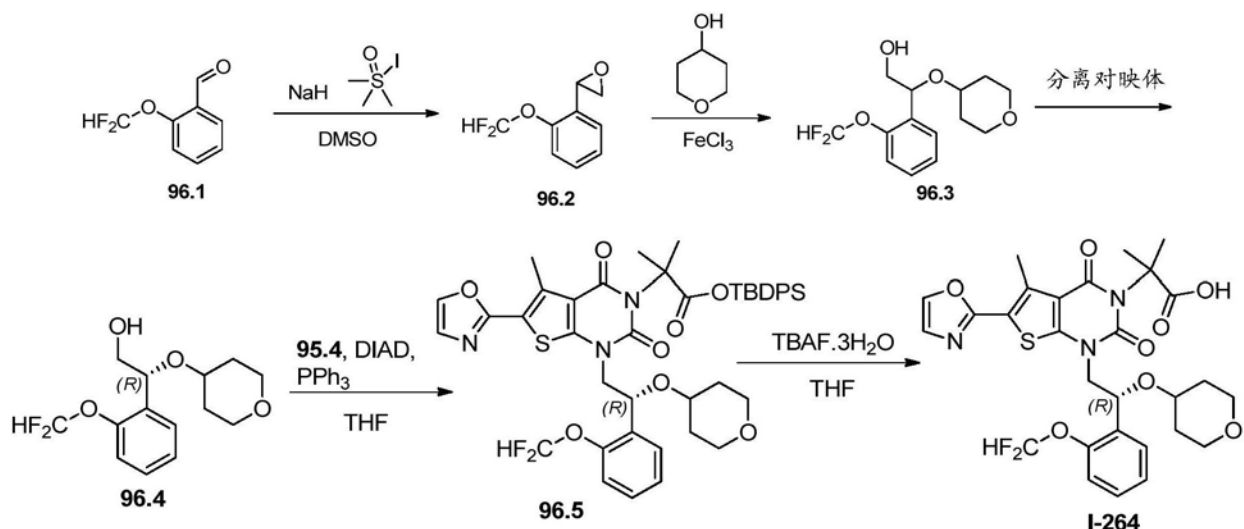
[0845] 合成化合物95.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置95.1 (8.15g, 14.31mmol, 1.00当量)、甲苯(40mL)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑(10.024g, 27.99mmol, 1.96当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(2.426g, 2.10mmol, 0.15当量)。在N<sub>2</sub>氛围下于110℃下在油浴中搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到5.5g (69%)呈棕色固体状的95.2。

[0846] 合成化合物95.3.向250mL三颈圆底烧瓶中放置95.2 (5.5g, 9.86mmol, 1.00当量)、三氟乙酸(30mL)和CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H(2.97g)。在0℃下于水/冰浴中搅拌所得溶液3小时,接着用300mL水稀释。通过过滤收集固体,接着溶解于100mL乙醇中。在真空下浓缩所得混合物。通过过滤收集固体,得到2.5g (76%)呈白色固体状的95.3。

[0847] 合成化合物95.4.向100mL三颈圆底烧瓶中放置95.3 (2.556g, 7.58mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(20mL)、叔丁基(氯)二苯基硅烷(4.181g, 15.21mmol, 2.00当量)和咪唑(1.038g, 15.26mmol, 2.01当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:30)的硅胶管柱上。纯化得到4g (92%)呈白色固体状的95.4。

[0848] 实例96:合成2-[1-[ (2R)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-264)。

[0849]

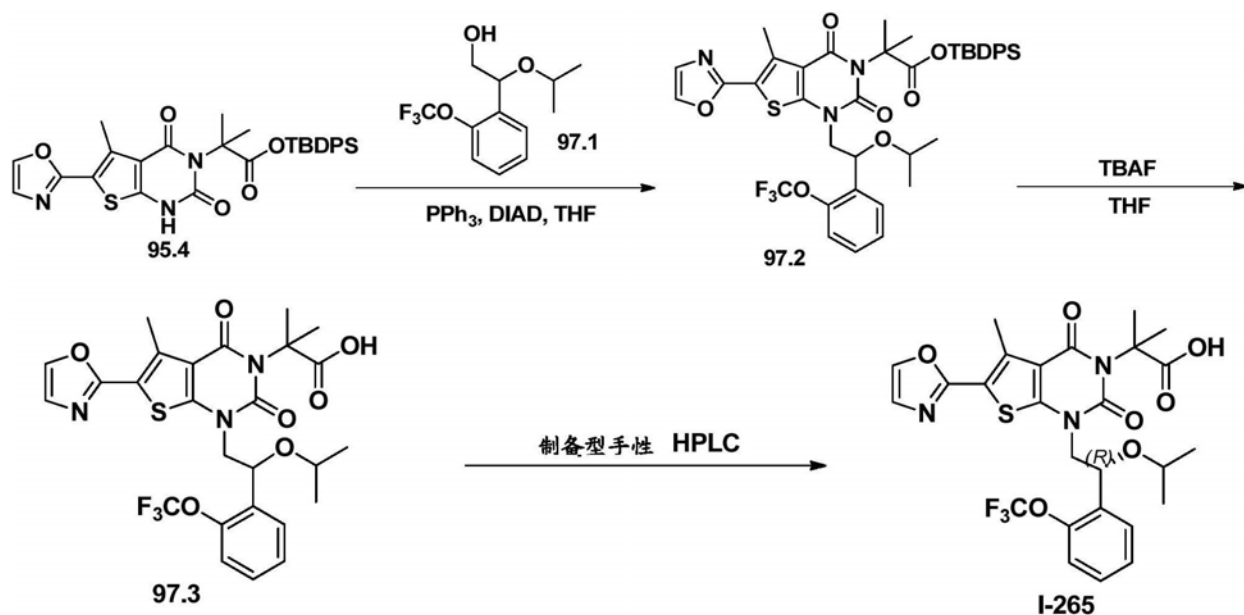


[0850] 合成化合物96.4.根据合成57.5的程序从2-(二氟甲氧基)苯甲醛制备化合物96.4.手性分离:吉尔森(Gilson)Gx 281;管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5μm;移动相:己烷和乙醇(在2%乙醇下保持13分钟);检测器:UV 254/220nm.分离得到248mg(从96.1所得的总产率为2%)无色油状物。

[0851] 合成化合物I-264.以类似于化合物67.8的方式从中间物95.4和96.4制备化合物I-264.分离得到白色固体,从95.4所得的产率为20%.MS(ES):*m/z* 607(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.23-1.30(m,2H),1.65(m,8H),2.75(s,3H),3.24-3.27(m,2H),3.50-3.53(m,2H),3.96-4.18(m,2H),5.26-5.27(m,1H),7.00-7.65(m,5H),8.24(s,1H),12.42(s,1H)。

[0852] 实例97:合成(R)-2-(1-(2-异丙氧基-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-265)。

[0853]



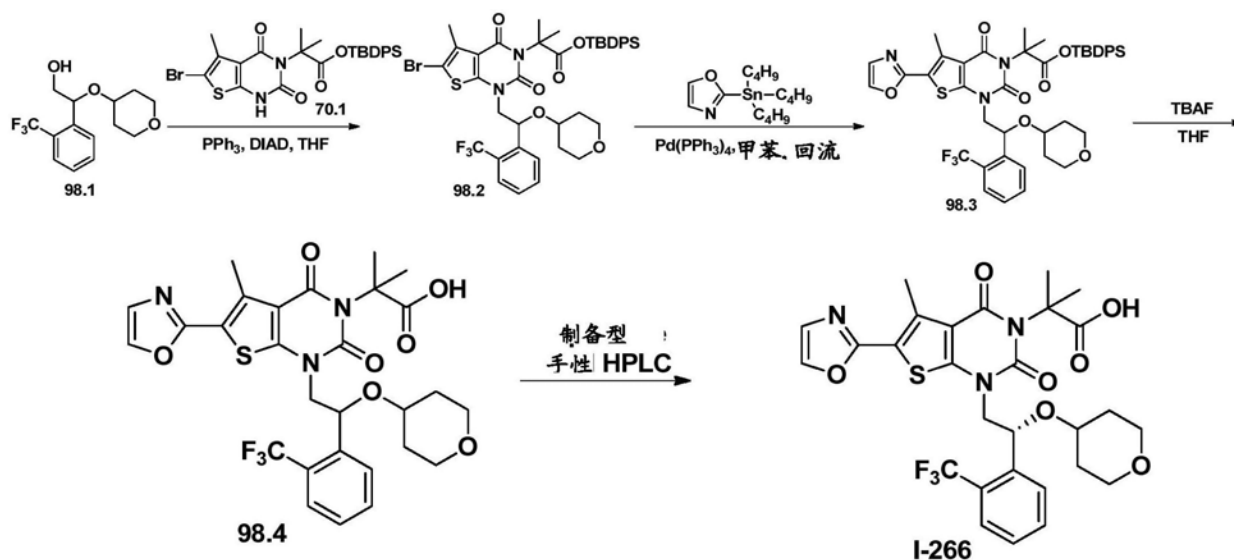
[0854] 合成化合物97.1.使用与化合物57.3相同的方法从2-(三氟甲氧基)苯甲醛和异丙醇制备化合物97.1.分离得到无色油状物,总产率17%。

[0855] 合成化合物97.3.以类似于实例96的方式从95.4和97.1制备化合物97.3.分离得到白色固体,从95.4所得的产率为23%。

[0856] 合成化合物I-265.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC从390mg 97.3分离R对映异构体:吉尔森(Gilson)Gx 281;管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5μm;移动相:己烷(0.1%TFA)和IPA(0.1%TFA)(在10分钟内保持于4%IPA(0.1%TFA)下);检测器:UV 254/220nm.获得56.2mg白色固体.MS(ES):m/z 582(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ8.23(s,1H),7.72-7.68(m,1H),7.52-7.45(m,2H),7.38-7.34(m,2H),5.16(t,1H,J=6.6Hz),4.06-3.97(m,2H),3.46-3.32(m,1H),2.74(s,3H),1.65(d,6H,J=1.2Hz),0.95(t,6H,J=6.0Hz)。

[0857] 实例98:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-266)。

[0858]

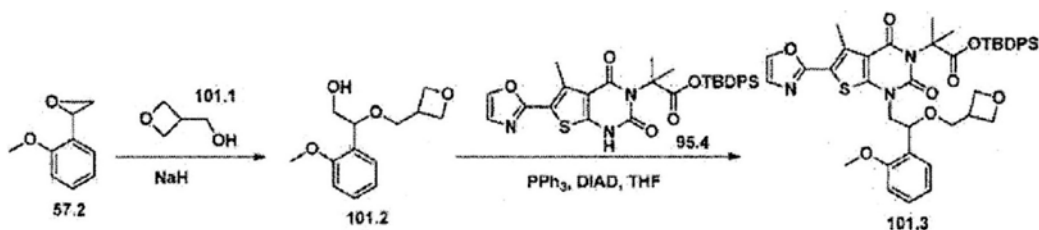


[0859] 合成化合物98.1.使用与化合物57.3相同的方法从2-(三氟甲氧基)苯甲醛和氧杂环己烷-4-醇制备化合物98.1.分离得到无色油状物,从2-(三氟甲氧基)苯甲醛所得的产率为5%。

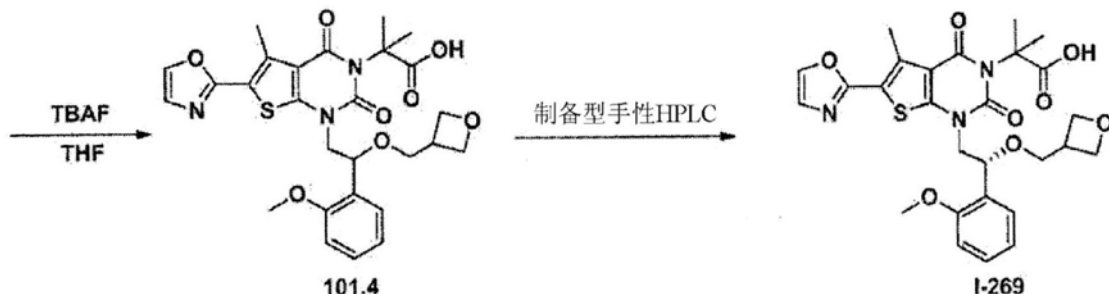
[0860] 合成化合物I-266.以类似于实例97的方式从98.1和70.1制备化合物I-266.MS(ES):m/z 608(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):7.90(2H,m),7.71-7.63(2H,m),7.48-7.43(1H,m),7.20(1H,s),5.35-5.34(1H,m),4.30-4.24(1H,m),3.89-3.70(1H,m),3.55-3.34(2H,m),3.33-3.20(2H,m),2.73(3H,s),1.71-1.50(8H,m),1.37-1.20(2H,m)。

[0861] 实例99:合成2-[1-[(2R)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(丙-2-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-267)。





[0869]

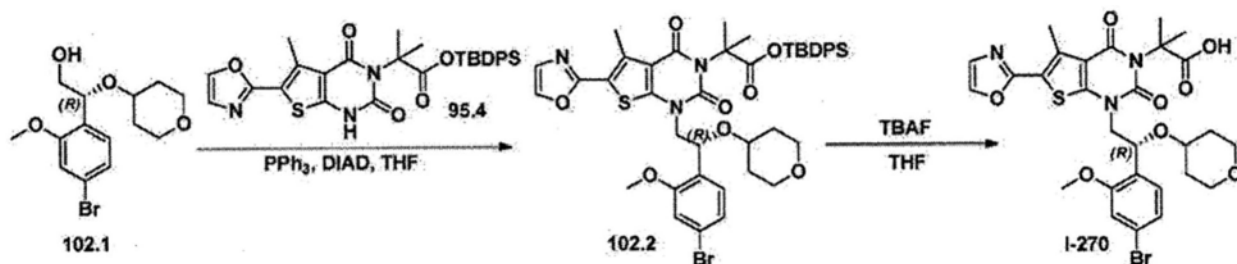


[0870] 合成化合物101.2.以类似于73.2的方式从57.2和市售101.1制备化合物101.1.分离得到无色油状物,产率38%。

[0871] 合成化合物I-269.以类似于I-265(实例97)的方式从95.4和101.2制备化合物I-269.分离得到白色固体,从95.4所得的总产率为2%。MS (ES) :  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.70 (d, 6H), 2.69 (s, 3H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.62-3.81 (m, 5H), 4.16-4.23 (m, 3H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.48-4.54 (m, 2H), 6.09 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 7.43-7.57 (m, 1H), 8.17 (s, 1H)。

[0872] 实例102: 2-[1-[ (2R)-2-(4-溴-2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-270)。

[0873]



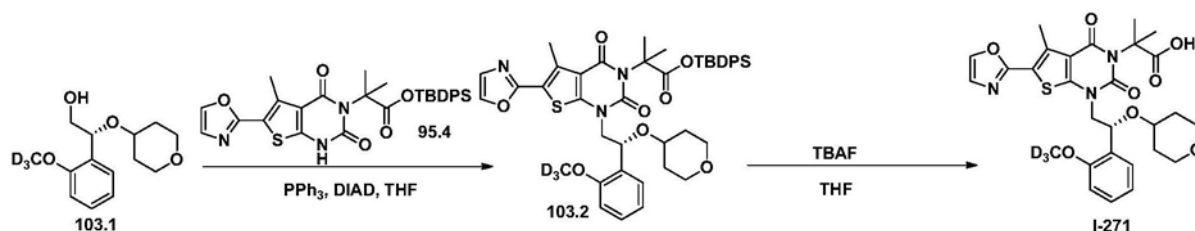
[0874] 合成化合物102.1.以类似于57.5的方式从4-溴-2-甲氧基苯甲醛和氧杂环己烷-4-醇制备化合物102.1.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC分离R对映异构体:管柱: Chiralcel OJ-H: 0.46×25cm, 5 $\mu$ m; 移动相, 己烷:EtOH=75:25; 检测器: 254nm. 分离得到白色固体, 总产率2%。

[0875] 合成化合物I-270.以类似于I-264(实例96)的方式从95.4和102.1制备化合物I-270.分离得到白色固体,从95.4所得的总产率为27%。MS (ES) :  $m/z$  650 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  8.24 (1H, s), 7.43-7.39 (2H, m), 7.25-7.21 (2H, m), 5.23-5.19 (1H, m), 4.07-3.95 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.59-3.49 (2H, m), 3.32-3.20 (2H, m), 2.75 (3H, s), 1.67-1.64 (8H, m), 1.35-1.31 (2H, m)。

[0876] 实例103: 合成2-[1-[ (2R)-2-[2-(d<sub>3</sub>)甲氧基苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-

基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-271)。

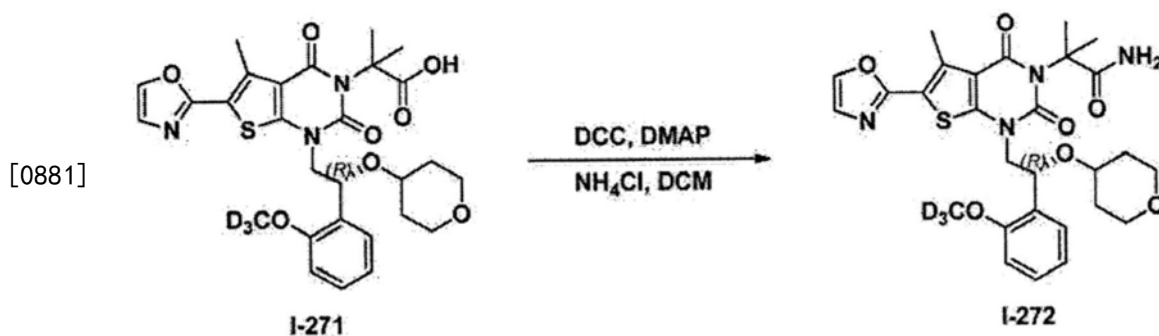
[0877]



[0878] 合成化合物103.1.以类似于57.5的方式从2-(d<sub>3</sub>)甲氧基苯甲醛和氧杂环己烷-4-醇制备化合物103.1.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离R对映异构体:管柱:Venusil Chiral OD-H:21.1×25cm,5μm;移动相,己烷和EtOH(5% EtOH保持12分钟);检测器:220/254nm.分离得到白色固体,总产率9%。

[0879] 合成化合物I-271.以类似于实例96的方式从95.4和103.1制备化合物I-271.分离得到白色固体,从95.4所得的总产率为42%。MS(ES):m/z 573(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz):δ12.4(1H,br s),8.25(1H,s),7.50-7.49(1H,d),7.39(1H,m),7.34-7.28(1H,m),7.06-6.99(2H,m),5.30-5.26(1H,m),4.07-3.80(2H,m),3.59-3.48(2H,m),3.39-3.32(1H,m),3.27-3.20(2H,m),2.75(3H,s),1.69-1.67(8H,m),1.38-1.21(2H,m)。

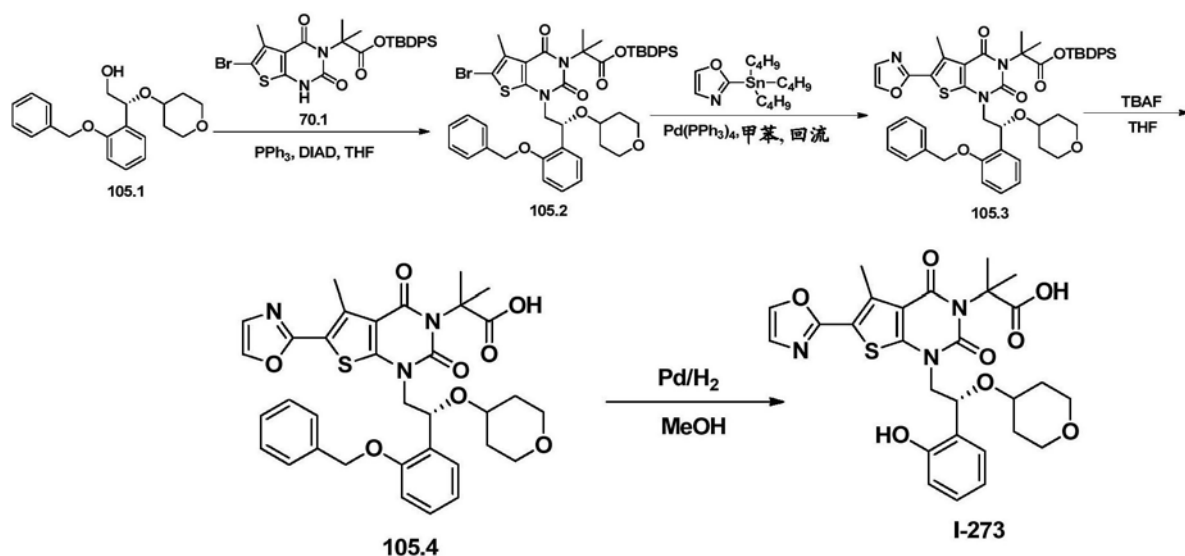
[0880] 实例104:合成2-[1-[ (2R)-2-[2-(d<sub>3</sub>)甲氧基苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-272)。



[0882] 使用与实例4相同的方法从I-271(实例103)和氯化铵制备化合物I-272.分离得到白色固体,产率57%。MS(ES):m/z 594(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz):δ1.20-1.33(m, 2H),1.65-1.67(m, 8H),2.75(s, 3H),3.20-3.26(m, 2H),3.33-3.37(m, 1H),3.50-3.58(m, 2H),3.94-4.04(m, 2H),5.26-5.31(s, 1H),6.99-7.06(m, 4H),7.27-7.29(m, 1H),7.32(s, 1H),7.47-7.50(d, 1H),8.22(s, 1H)。

[0883] 实例105:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-羟基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-273)。

[0884]

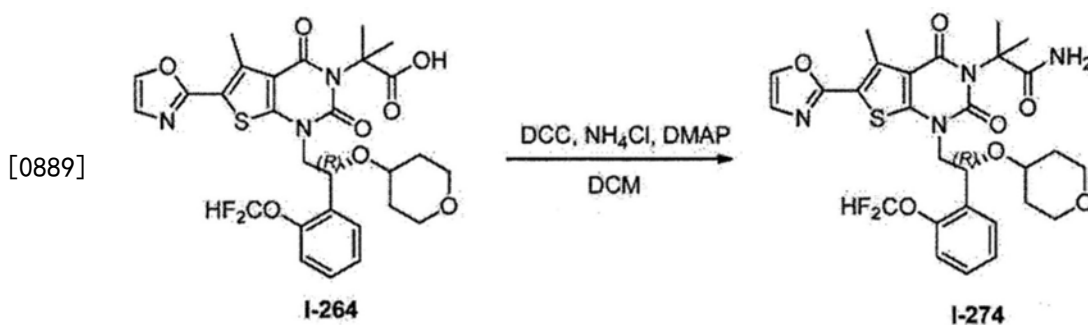


[0885] 合成化合物105.1.以类似于57.5的方式从2-(苄氧基)苯甲醛和氧杂环己烷-4-醇制备化合物105.1.通过在以下条件下进行制备型SFC分离R对映异构体:管柱:手性柱(Chiralpak) AD-H,  $2 \times 25\text{cm}$ ;移动相: $\text{CO}_2$  (75%)、乙醇(25%);检测器:UV 254nm.分离得到产物,从2-(苄氧基)苯甲醛所得的总产率为10%。

[0886] 合成化合物105.4.以类似于实例57的方式从70.1和105.1制备化合物105.4.分离得到白色固体,从70.1所得的总产率为25%。

[0887] 合成化合物I-273.向100mL圆底烧瓶中放置105.4 (100mg, 0.15mmol, 1.00当量) 和甲醇(20mL).此后添加钯/碳(20mg).将烧瓶抽真空并且用氮气吹洗三次,继而用氢气吹洗.在室温下于氢气氛围下搅拌混合物过夜.通过过滤收集固体.在真空下浓缩滤液.通过用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15) 展开薄层色谱来纯化残余物.获得35.7mg (41%) 呈白色固体状的I-273. MS (ES) :  $m/z$  556 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.18-1.34 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.12-3.35 (m, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H).

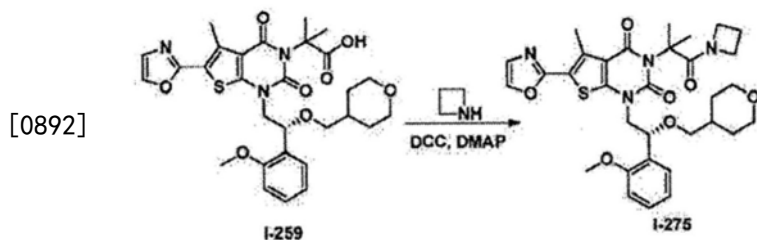
[0888] 实例106:合成2-[1-[ (2R)-2-[2-(二氟甲氧基)苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-274)。



[0890] 以类似于实例4的方式从I-264(实例96)和氯化铵制备化合物I-274.分离得到63.4mg白色固体,产率57%. MS (ES) :  $m/z$  627 (M+Na)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  1.24-

1.34 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 4.01-4.10 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.21-7.32 (m, 1H), 7.34-7.47 (m, 3H), 7.62-7.64 (m, 1H), 8.22 (s, 1H)。

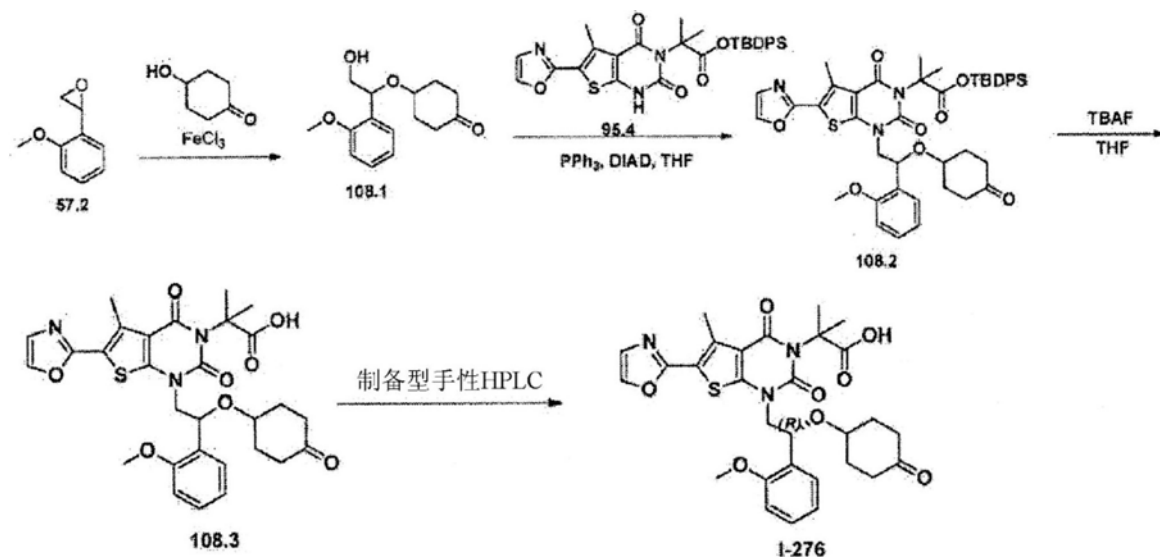
[0891] 实例107:合成3-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基甲氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-275)。



[0893] 以类似于实例4的方式从I-259(实例90)和氮杂环丁烷制备化合物I-275。使用密封管而非圆底烧瓶。分离得到46.8mg白色固体,产率44%。MS(ES):m/z 623(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz): $\delta$ 8.23(1H,s),7.40-7.28(3H,m),7.06-7.00(2H,m),5.14-5.09(1H,t),4.09(1H,m),3.87-3.84(4H,m),3.80(3H,s),3.78-3.69(2H,m),3.19-3.11(3H,m),3.06-3.00(1H,m),2.76(3H,s),2.14-2.09(2H,m),1.63-1.61(6H,d),1.44-1.35(2H,m),1.10-1.03(2H,m)。

[0894] 实例108:合成(R)-2-(1-(2-(2-甲氧基苯基)-2-((4-氧代环己基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-276)。

[0895]



[0896] 合成化合物108.1.使用合成化合物57.3的方法从57.2和4-羟基环己-1-酮合成化合物108.1.分离得到400mg无色油状物,产率5%。

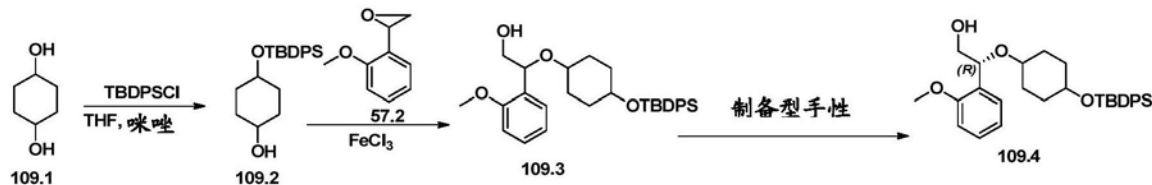
[0897] 合成化合物I-276.以类似于实例97的方式从108.1和95.4制备化合物I-276.分离得到7.7mg(1%,从95.4所得)白色固体。MS(ES):m/z 582(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 1.64-1.78(m,10H),2.06-2.20(m,3H),2.22-2.27(m,1H),2.73(s,3H),3.56(m,1H),3.83(s,3H),4.09(m,2H),5.31-5.35(m,1H),7.02-7.09(m,2H),7.30-7.39(m,2H),7.52-7.42



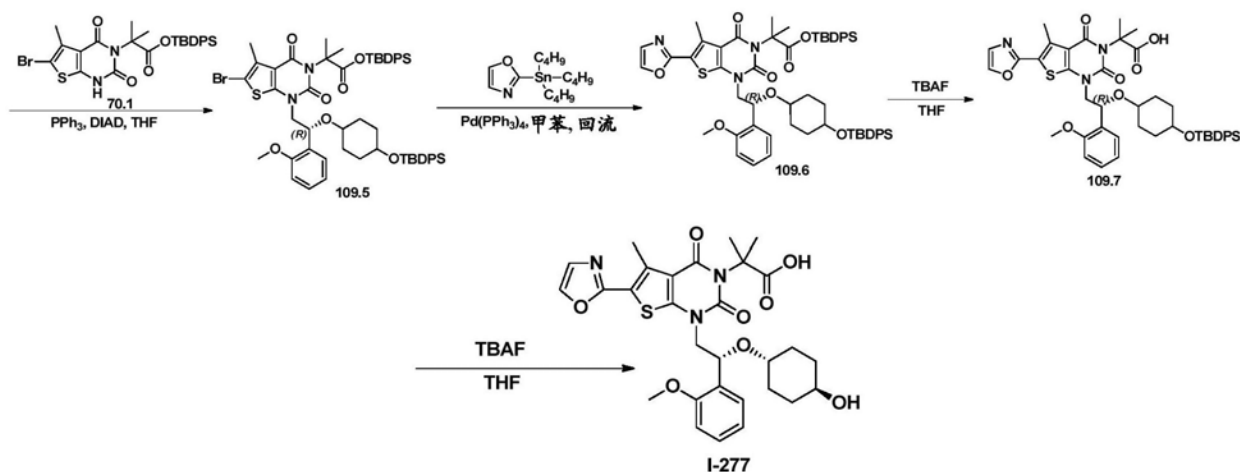
(d, 1H), 8.23 (s, 6H), 12.42 (s, 1H)。

[0898] 实例109:2-[1-[ (2R)-2-[ (4-羟基环己基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-277)。

[0899]



[0900]



[0901] 合成化合物109.2. 向1000mL三颈圆底烧瓶中放置环己烷-1,4-二醇 (20g, 172.18mmol, 1.00当量)、1,4-二恶烷 (500mL) 和1H-咪唑 (17.58g, 258.24mmol, 1.50当量)。此后在搅拌下于15℃下逐滴添加叔丁基(氯)二苯基硅烷 (49.69g, 180.78mmol, 1.05当量) 于二恶烷 (100mL) 中的溶液。在15-20℃下搅拌所得溶液15小时。滤除固体。用200mL水稀释滤液。用3×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施用于使用乙酸乙酯/石油醚 (0:1-1:60-1:50-1:30-1:20) 的硅胶管柱上。纯化得到32.98g (54%) 呈白色半固体状的109.2。

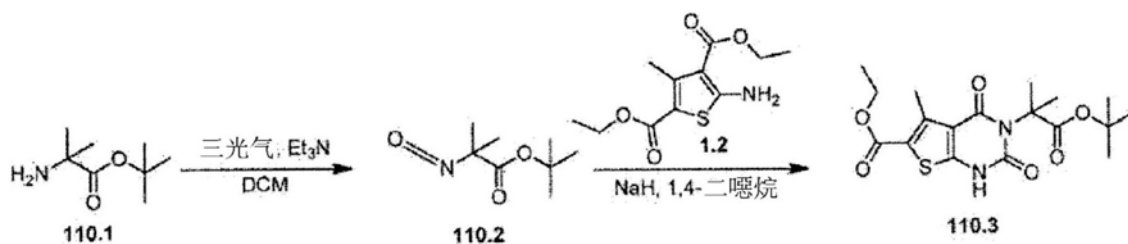
[0902] 合成化合物109.4. 使用合成57.5的程序从109.2和57.2制备化合物109.4. 纯化: 在以下条件下进行手性制备型HPLC (Gilson): 管柱: Venusil Chiral OD-H, 21.1×25cm, 5μm; 移动相: 己烷和乙醇 (在5%乙醇下保持15分钟); 检测器: UV 220/254nm。

[0903] 合成化合物109.7. 以类似于实例57的方式从70.1和109.4制备化合物109.7. 分离得到白色固体, 从70.1所得的产率为14%。

[0904] 合成化合物I-277. 向10mL圆底烧瓶中放置109.7 (100mg, 0.12mmol, 1.00当量) 于四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。添加TBAF (127mg), 并且在室温下搅拌所得溶液3天。在真空下浓缩所得混合物。通过用甲醇/DCM/HOAc (10:200:1) 洗脱进行制备型TLC纯化残余物。获得7.8mg (11%) 呈白色固体状的化合物I-277. MS (ES): m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 0.88-0.94 (m, 1H), 1.01-1.29 (m, 3H), 1.48-1.84 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 2.97-3.22 (m, 1H), 3.38-3.44 (m, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.24-5.29 (t, 1H), 6.83-6.94 (m, 2H), 7.15-7.20 (t, 2H), 7.41-7.44 (d, 1H), 7.86 (s, 1H)。

[0905] 实例110:合成中间物110.3.

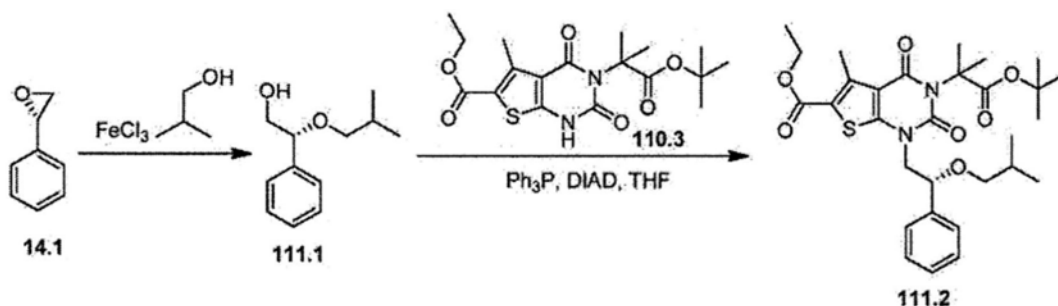
[0906]



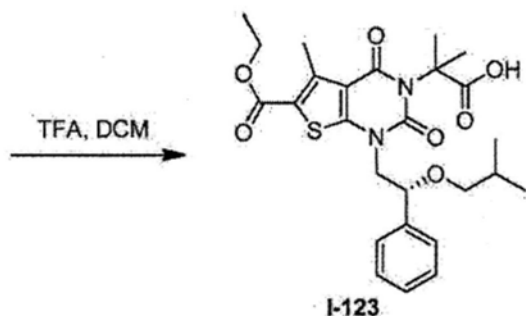
[0907] 合成化合物110.2.向100mL三颈圆底烧瓶中放置2-氨基-2-甲基丙酸叔丁酯(1.2g,7.54mmol,1.00当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液。此后在0℃下分数份添加碳酸双三氯甲酯(750mg,2.53mmol,0.34当量)。30分钟后,在搅拌下逐滴添加三乙胺(2.3g,22.73mmol,3.02当量)。在室温下搅拌所得溶液5小时,接着在真空下浓缩。用20mL乙醚稀释残余物。滤除固体。在真空下浓缩滤液。纯化得到1.4g呈黄色油状的(粗)2-异氰酸酯基-2-甲基丙酸叔丁酯(110.2)。

[0908] 合成中间物110.3.向100mL三颈圆底烧瓶中放置1.2(1.62g,6.30mmol,1.00当量)于1,4-二恶烷(20mL)中的溶液。此后在10℃下添加氢化钠(280mg,7.00mmol,1.11当量,60%),并且在室温下搅拌混合物15分钟。在搅拌下于10℃下向其中逐滴添加110.2(1.4g,7.56mmol,1.20当量)于1,4-二恶烷(10mL)中的溶液。在室温下搅拌所得溶液30分钟,接着在搅拌下加热到100℃过夜。接着通过添加30mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到0.2g呈黄色油状的(粗)中间物110.3。

[0909] 实例111:2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-1-[(2R)-2-(2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基]-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-123)。



[0910]

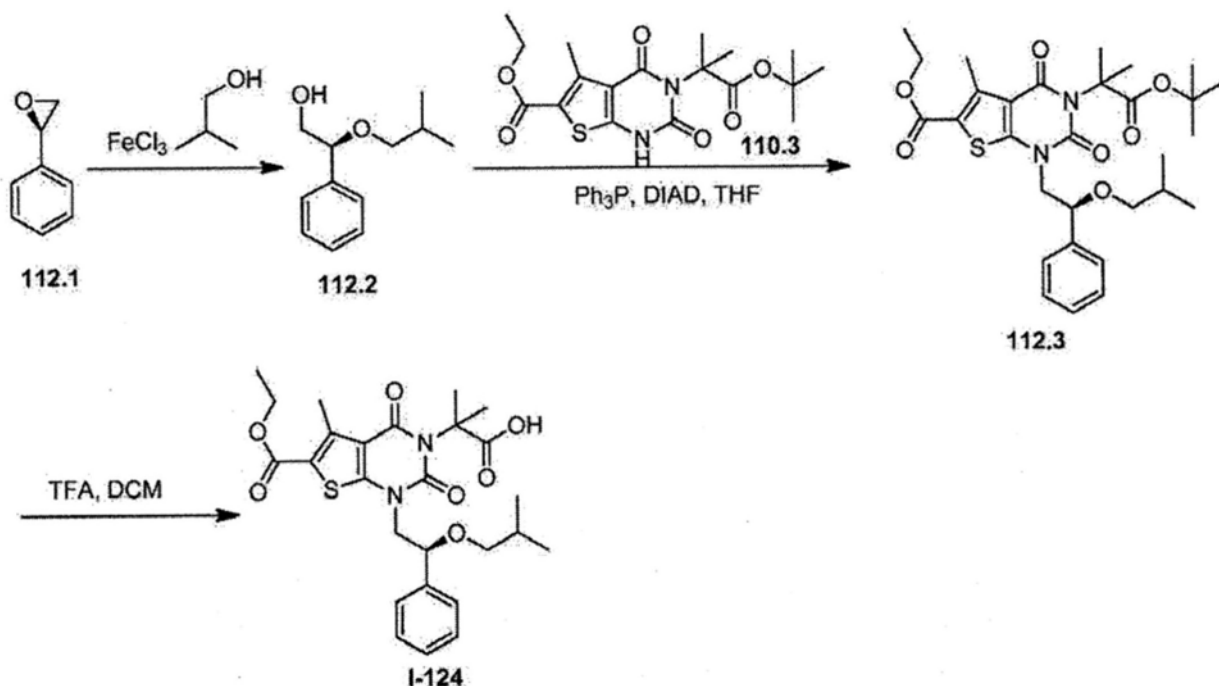


[0911] 合成化合物111.1.以类似于合成化合物57.3的方式从甲基丙-1-醇和14.1制备化合物111.1.分离得到呈无色油状的111.1,产率68%。

[0912] 合成化合物I-123.以类似于化合物2.5的方式从111.1和110.3制备化合物I-123.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化粗产物(150mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5μm;移动相:己烷和乙醇(0.1%TFA)(在5.0%乙醇(0.1%TFA)下保持15分钟);检测器:UV 220/254nm.分离得到33.7mg淡棕色固体,从110.3所得的产率为12%。MS(ES):m/z 517(M+H)<sup>+</sup>,539(M+Na)<sup>+</sup>,580(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>CN):δ0.67-0.73(m,6H),1.31(t,J=6.9,3H),1.60-1.67(m,1H),1.70(s,6H),2.71(s,3H),2.93-3.09(m,2H),3.79-3.87(m,1H),4.08-4.13(m,1H),4.28(q,J=7.2,2H),4.69-4.73(m,1H),7.32-7.39(m,5H)。

[0913] 实例112:2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-1-[(2S)-2-(2-甲基丙氧基)-2-苯基乙基]-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-124)。

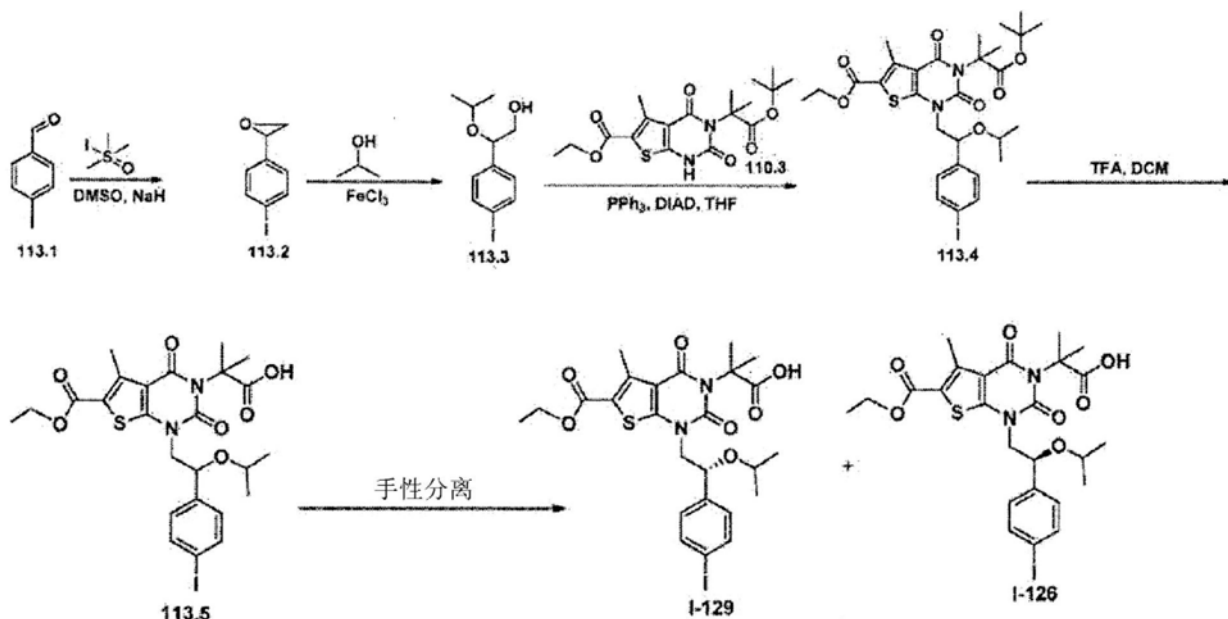
[0914]



[0915] 以类似于实例111的方式从112.1和110.3制备化合物I-124.分离得到22.2mg(10%,从110.3所得)淡棕色固体。MS(ES):m/z 517(M+H)<sup>+</sup>,539(M+Na)<sup>+</sup>,580(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ0.64-0.72(m,6H),1.31(t,J=6.9,3H),1.65(s,6H),2.68(s,3H),2.89-3.03(m,2H),3.80-3.88(m,1H),4.05-4.11(m,1H),4.25(q,J=7.2,2H),4.64-4.68(m,1H),7.31-7.41(m,5H)。

[0916] 实例113:合成(R)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-(4-碘苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-129)和实例114:合成(S)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-(4-碘苯基)-2-异丙氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-126)。

[0917]



[0918] 合成化合物113.3.以类似于化合物57.3的方式制备化合物113.3.分离得到1.036g (59%,从113.1所得) 无色油状物。

[0919] 合成化合物113.5.以类似于化合物2.5的方式制备化合物113.5.分离得到1.2g 白色固体,从110.3所得的产率为79%。

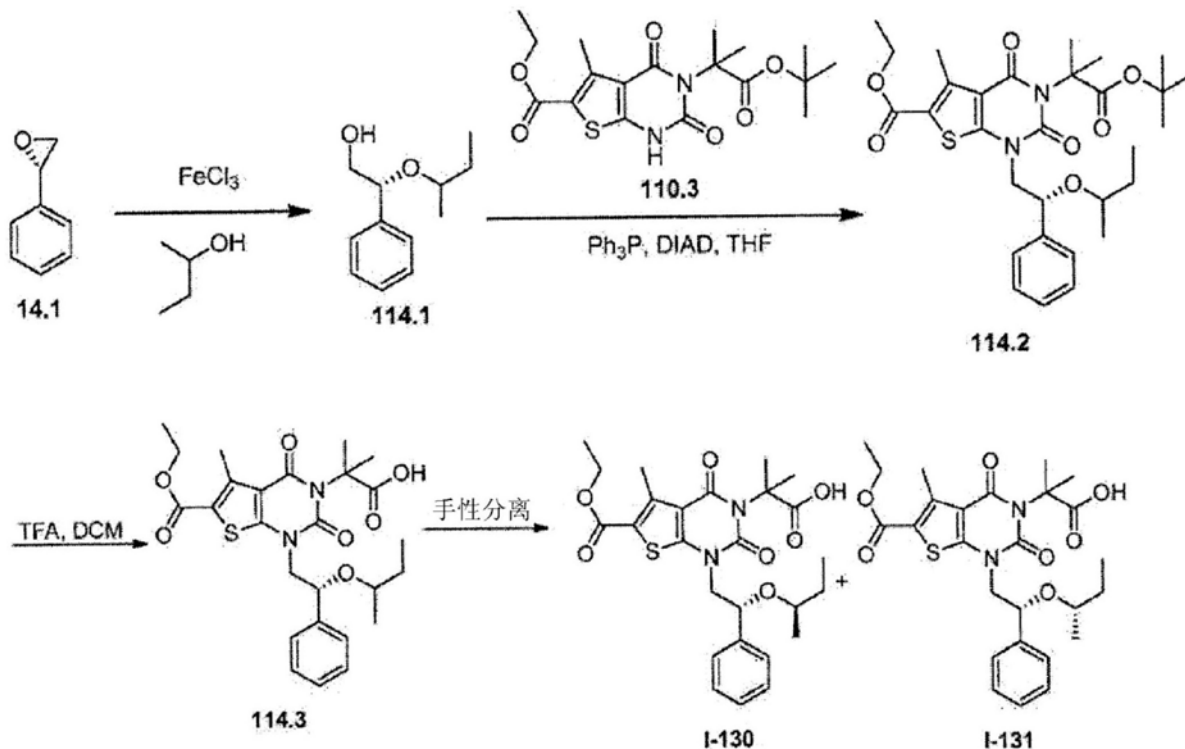
[0920] 合成化合物I-129和I-126.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 分离113.5的对映异构体 (1.2g): 管柱: 手性柱 (Chiralpak) IC, 2×25cm, 5 μm; 移动相: 己烷和乙醇 (在15.0% 乙醇下保持23分钟); 检测器: UV 220/254nm. 获得325.8mg I-129 (tR=18.56分钟) 和325.7mg I-126 (tR=13.09分钟), 呈白色固体状。

[0921] 化合物I-129的分析数据: MS (ES): m/z 629 (M+H)<sup>+</sup>, 692 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.89 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (br s, 1H)。

[0922] 化合物I-126的分析数据: MS (ES): m/z 629 (M+H)<sup>+</sup>, 692 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.89 (d, 3H), 0.91 (d, 3H), 1.28 (t, 3H), 1.62 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.26 (q, 2H), 4.73 (m, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 12.3 (br s, 1H)。

[0923] 实例114: 合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-丁-2-基氧基]-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-130) 和实例115: 合成2-[1-[(2R)-2-[(2R)-丁-2-基氧基]-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-131)。

[0924]



[0925] 合成化合物114.1.以类似于化合物57.3的方式从14.1制备化合物114.1.分离得到1.3g (40%) 无色油状物。

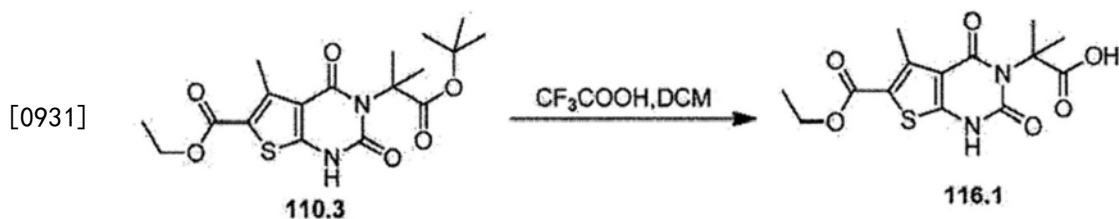
[0926] 合成化合物114.3.以类似于化合物2.5的方式制备化合物114.3.分离得到320mg 白色固体,从110.3所得的产率为77%。

[0927] 合成化合物I-130和I-131.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (Gilson) 分离114.3的对映异构体:管柱:Phenomenex Lux 5u Cellulose-4,  $2.12 \times 25, 5\mu\text{m}$ ;移动相:己烷 (0.1% TFA) 和乙醇 (在22分钟内保持于5.0%乙醇下);检测器:UV 220/254nm.化合物I-130为第一洗脱化合物并且以白色固体分离,产率65% (117.4mg)。化合物I-131为第二洗脱化合物并且以白色固体分离,产率54% (97.2mg)。

[0928] 化合物I-130的分析数据:MS (ES):  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 539 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 580 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.66 (t,  $J=6.9$ , 3H), 0.91 (d,  $J=6.3$ , 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t,  $J=7.5$ , 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (q,  $J=7.2$ , 2H), 7.29-7.43 (m, 5H)。

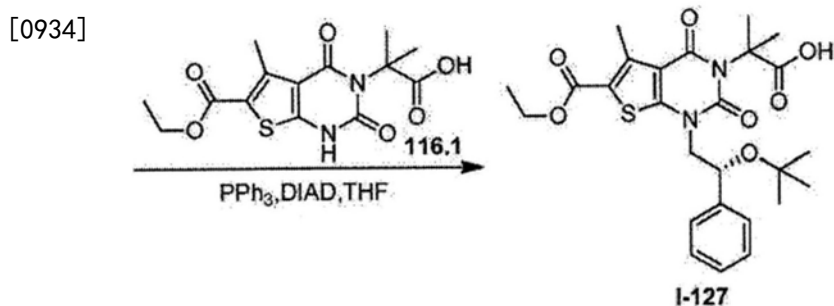
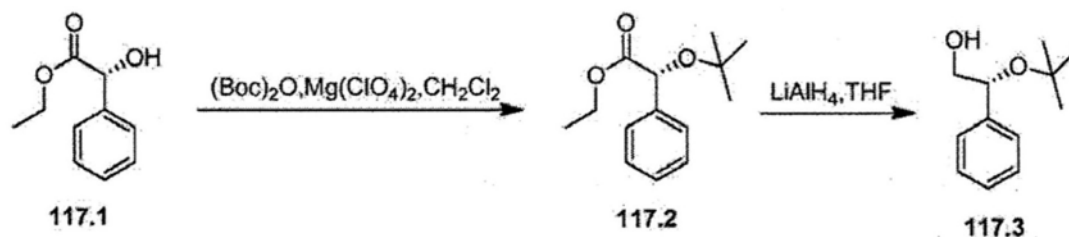
[0929] 化合物I-131的分析数据:MS (ES):  $m/z$  517 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 539 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 580 ( $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  0.66 (t,  $J=6.9$ , 3H), 0.91 (d,  $J=6.3$ , 3H), 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t,  $J=7.5$ , 3H), 1.75-1.77 (m, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.09-4.15 (m, 1H), 4.31 (q,  $J=7.2$ , 2H), 7.29-7.43 (m, 5H)。

[0930] 实例116:合成中间物116.1.



[0932] 向25mL圆底烧瓶中放置110.3 (500mg, 1.26mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (10mL) 和  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (3mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 的硅胶管柱上。纯化得到0.409g (95%) 呈白色固体状的中间物 116.1。

[0933] 实例117:合成2-[1-[(2R)-2-(叔丁氧基)-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-127)。



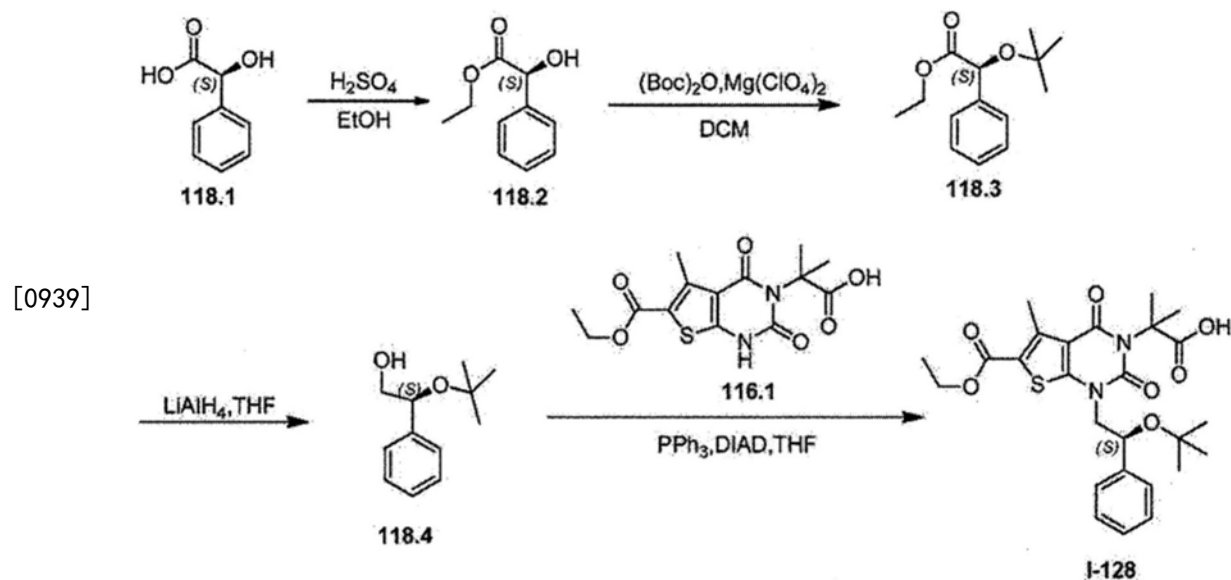
[0935] 合成化合物117.2.向100mL三颈圆底烧瓶中放置 (2R)-2-羟基-2-苯基乙酸乙酯 (117.1, 5g, 27.75mmol, 1.00当量)、二氯甲烷 (50mL)、 $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$  (0.619g, 0.10当量) 和  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (13.912g, 63.74mmol, 2.30当量)。在40°C下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加水淬灭反应物。用乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用EA/PE (1:25) 的硅胶管柱上。纯化得到2.5g (38%) 呈淡黄色液体状的 (2R)-2-(叔丁氧基)-2-苯基乙酸乙酯 (117.2)。

[0936] 合成化合物117.3.向50mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃 (10mL)、117.2 (500mg, 2.12mmol, 1.00当量) 和  $\text{LiAlH}_4$  (81mg, 2.13mmol, 1.01当量)。在0°C下于水/冰浴中搅拌所得溶液2小时。接着通过添加20mL乙酸乙酯淬灭反应物。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到0.38g (92%) 呈白色固体状的 (2R)-2-(叔丁氧基)-2-苯基乙-1-醇 (117.3)。

[0937] 合成化合物I-127.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的100mL三颈圆底烧瓶中放置116.1 (200mg, 0.59mmol, 1.00当量)、四氢呋喃 (30mL)、DIAD (238mg, 1.18mmol, 2.00当量)、 $\text{PPh}_3$  (309mg, 1.18mmol, 2.00当量) 和117.3 (114mg, 0.59mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/己烷 (1:25) 的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行制备型HPLC (沃特世公司 (Waters)) 纯化由此

获得的产物(100mg):管柱:Xbridge Prep苯基5 $\mu$ m,19 $\times$ 150mm;移动相:水(0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在10分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到50.0%);检测器:220/254nm.获得24.9mg(8%)呈白色固体状的化合物I-127.MS(ES):m/z 517(M+H)<sup>+</sup>;443(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  0.94(s,9H),1.22-1.27(t,3H),1.58-1.61(d,6H),2.61(s,3H),3.80-3.86(q,2H),4.19-4.24(m,2H),4.66-4.70(m,1H),7.09-7.46(m,5H),12.38-12.51(s,1H)。

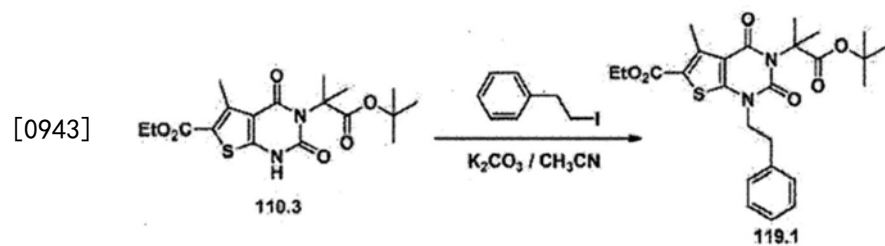
[0938] 实例118:合成2-[1-[ (2S)-2-(叔丁氧基)-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-128)。



[0940] 合成化合物118.4.以类似于化合物117.3的方式从118.1制备化合物118.4.分离得到220mg白色固体,总产率16%。

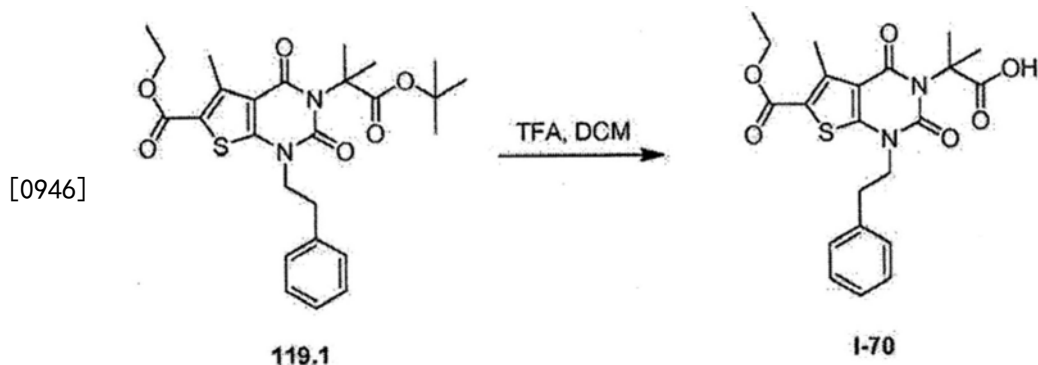
[0941] 合成化合物I-128.以类似于实例117的方式从118.4和116.1制备化合物I-128.MS(ES):m/z 517(M+H)<sup>+</sup>,443(M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 0.94(s,9H),1.22-1.27(t,3H),1.59-1.61(d,6H),2.61(s,3H),3.79-3.82(q,2H),4.19-4.26(q,2H),4.66-4.70(m,1H),7.09-7.43(m,5H),12.382(s,1H)。

[0942] 实例119:合成中间物119.1。



[0944] 合成化合物119.1.向100mL三颈圆底烧瓶中放置110.3(1g,2.52mmol,1.00当量)、CH<sub>3</sub>CN(50mL)、碳酸钾(1.045g,7.56mmol,3.00当量)和(2-碘乙基)苯(1.172g,5.05mmol,2.00当量)。在80℃下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用EA/PE(1:100-1:15)的硅胶管柱上.纯化得到1.24g(98%)呈白色固体状的119.1。

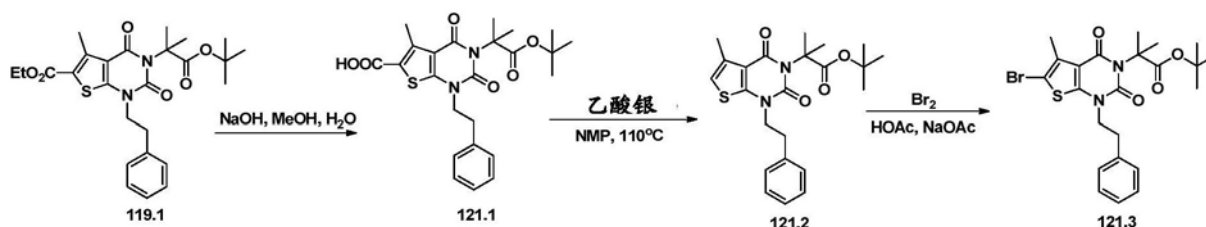
[0945] 实例120:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-70)。



[0947] 遵循中间物116.1的程序合成化合物I-70。分离得到50mg白色固体，产率38%。MS (ES) :  $m/z$  445 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  1.29 (t, J=9.6Hz, 3H), 1.63 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.98 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.07 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.27 (q, J=9.6Hz, 2H), 7.19–7.31 (m, 5H), 12.40 (s, 1H)。

[0948] 实例121:合成中间物121.3。

[0949]



[0950] 合成化合物121.1。向100mL三颈圆底烧瓶中放置119.1 (1.017g, 2.03mmol, 1.00当量) 和甲醇 (40mL)。接着逐滴添加氢氧化钠 (162mg, 4.05mmol, 2.00当量) 于水 (5mL) 中的溶液。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加HCl (水溶液) 淬灭反应物。用乙酸乙酯萃取所得溶液，并且合并有机层并在真空下浓缩。通过从比率为1:4的EA/PE中再结晶纯化粗产物。获得0.578g (60%) 呈白色固体状的121.1。

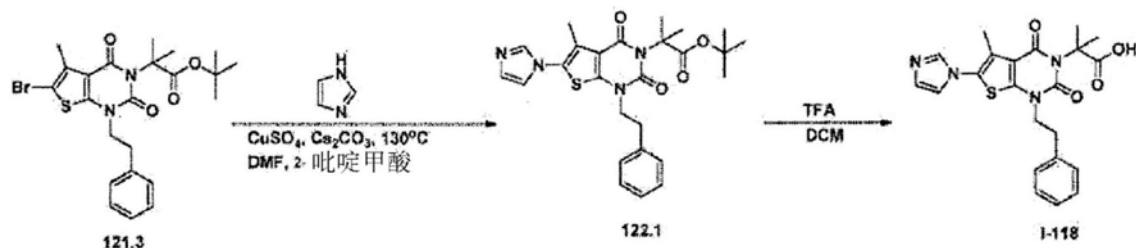
[0951] 合成化合物121.2。向100mL三颈圆底烧瓶中放置121.1 (578mg, 1.22mmol, 1.00当量)、NMP (40mL)、碳酸钾 (169mg, 1.22mmol, 1.00当量) 和AgOAc (0.204g)。在110°C下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加水淬灭反应物。用乙酸乙酯萃取所得溶液，并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用EA/PE (1:25) 的硅胶管柱上。纯化得到0.445g (85%) 呈白色固体状的121.2。

[0952] 合成化合物121.3。向50mL圆底烧瓶中放置121.2 (445mg, 1.04mmol, 1.00当量)、乙酸 (5mL) 和CH<sub>3</sub>COONa (0.170g)。接着逐滴添加Br<sub>2</sub> (167mg, 1.04mmol, 1.01当量)。在室温下搅拌所得溶液15分钟，接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用EA/PE (1:25) 的硅胶管柱上。纯化得到0.502g (95%) 呈白色固体状的中间物121.3。

[0953] 实例122:合成2-[6-(1H-咪唑-1-基)-5-甲基-2,4-二氧化-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-118)。



[0954]

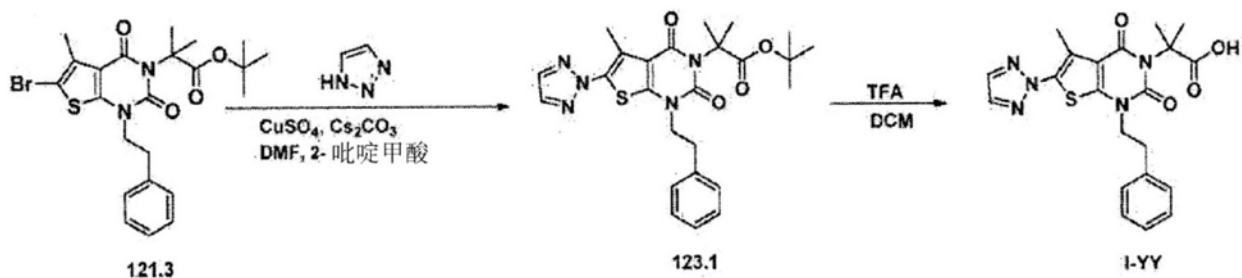


[0955] 合成化合物122.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的10mL密封管中放置121.3 (200mg, 0.39mmol, 1.00当量) 于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液、1H-咪唑(200mg, 2.94mmol, 7.45当量)、吡啶-2-甲酸(50mg, 0.41mmol, 1.03当量)、CuSO<sub>4</sub> (100mg, 0.63mmol, 1.60当量) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400mg, 1.23mmol, 3.11当量)。在140℃下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加5mL NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) 淬灭反应物。用3×5mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到166mg (85%) 呈棕色油状的122.1。

[0956] 合成化合物I-118.向100mL圆底烧瓶中放置122.1 (166mg, 0.34mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(10mL) 和三氟乙酸(2mL)。在室温下搅拌所得溶液4小时, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(50:1)的硅胶管柱上。纯化得到121.7mg (83%) 呈黄色固体状的I-118。MS (ES) : m/z 439 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) : δ 1.61 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.47-7.16 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 12.38 (br s, 1H)。

[0957] 实例123: 合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-122)。

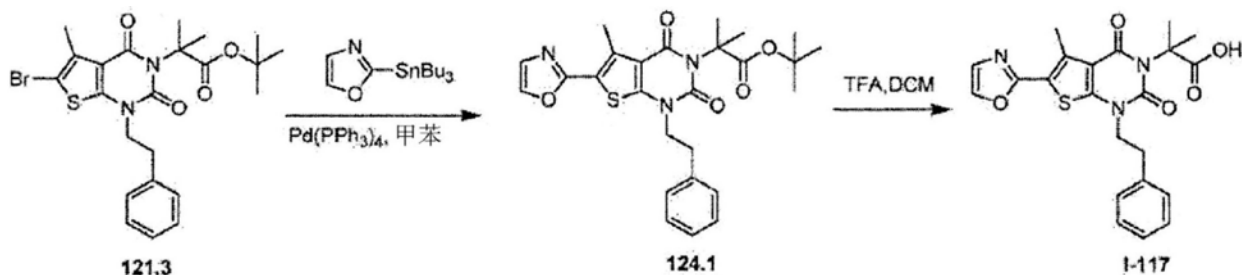
[0958]



[0959] 遵循实例122的程序从1H-1,2,3-三唑和中间物121.3制备化合物I-122.分离得到20.6mg白色固体, 从123.1所得的产率为5%。MS (ES) : m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) : δ 1.75 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 3.05 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.08 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.26-7.12 (m, 5H), 7.91 (s, 1H)。

[0960] 实例124: 合成2-甲基-2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-117)。

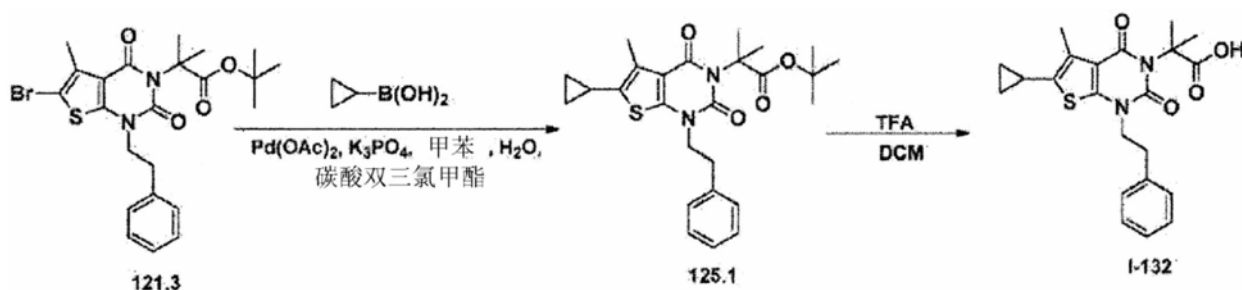
[0961]



[0962] 以类似于实例7的程序的方式从121.3制备化合物I-117。MS (ES) :  $m/z$  440 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$ 1.79 (s, 6H) , 2.78 (s, 3H) , 3.11 (t, J=7.2Hz, 2H) , 4.15 (t, J=7.2Hz, 2H) , 7.19-7.23 (m, 1H) , 7.25-7.31 (m, 5H) , 7.96 (s, 1H) 。

[0963] 实例125: 合成2-[6-环丙基-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-132)。

[0964]

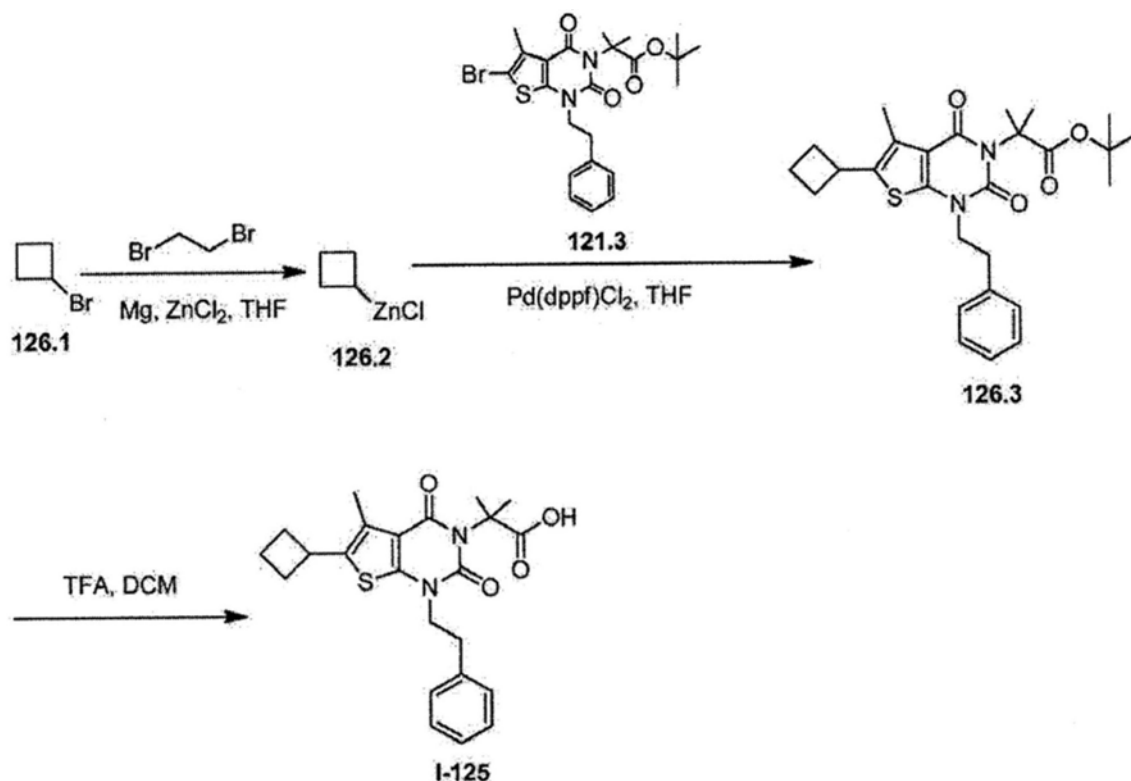


[0965] 合成化合物125.1. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中放置121.3 (200mg, 0.39mmol, 1.00当量)、环丙基酸 (200mg, 2.33mmol, 5.91当量)、碳酸双三氯甲酯 (20mg, 0.07mmol, 0.17当量)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (300mg, 1.41mmol, 3.59当量)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (10mg, 0.04mmol, 0.11当量)、水 (0.5mL) 和甲苯 (20mL)。加热所得溶液到回流, 维持2小时, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上。纯化得到170mg白色固体。

[0966] 合成化合物I-132. 向50mL圆底烧瓶中放置125.1 (170mg, 0.36mmol, 1.00当量)、三氟乙酸 (1mL) 和二氯甲烷 (5mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 的硅胶管柱上。纯化得到22mg (15%) 呈白色固体状的I-132。MS (ES) :  $m/z$  413 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :  $\delta$ 0.67 (t, J=5.2Hz, 2H) , 0.97 (t, J=8Hz, 2H) , 1.80 (s, 6H) , 1.90-2.00 (m, 1H) , 2.41 (s, 3H) , 3.03 (t, J=6.8Hz, 2H) , 4.08 (t, J=6.8Hz, 2H) , 7.29-7.18 (m, 5H) 。

[0967] 实例126: 合成2-[6-环丁基-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-125)。

[0968]



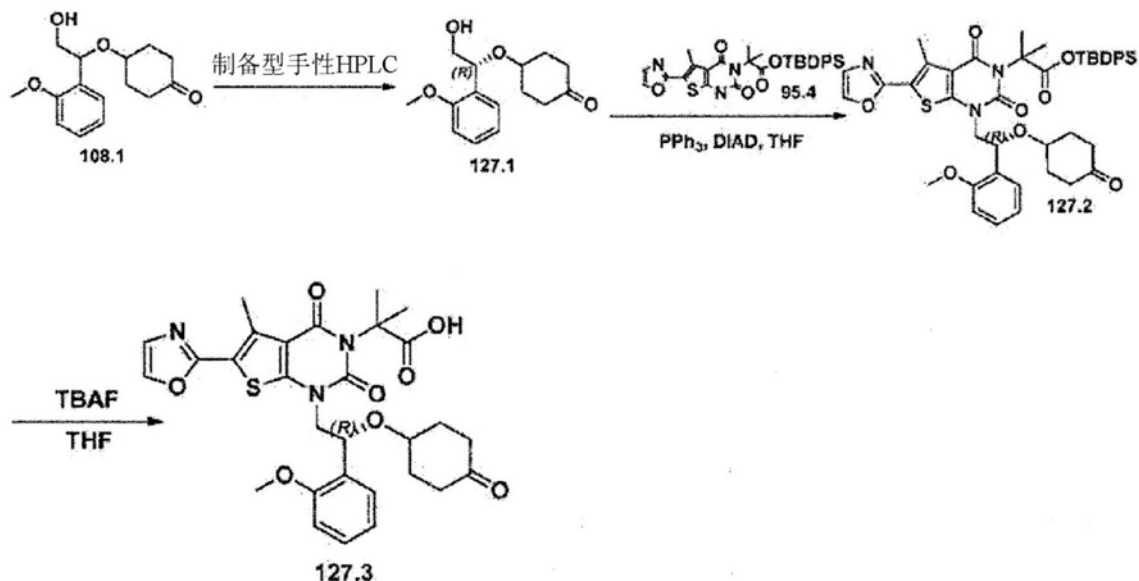
[0969] 合成化合物126.2.向100mL三颈圆底烧瓶中放置Mg (0.46g)于四氢呋喃(10mL)中的悬浮液,继而放置约10%份数的2g批量的溴环丁烷(14.81mmol,1.00当量)。接着添加数滴1,2-二溴乙烷以起始反应。此后逐滴添加剩余溴环丁烷(2g,14.81mmol,1.00当量)于THF中的溶液。在室温下搅拌所得溶液2小时。冷却到0℃后,分数份添加ZnCl<sub>2</sub>(2.22g,16.29mmol,1.10当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时并且直接用于下一步骤。

[0970] 合成化合物126.3.将Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(72mg,0.10mmol,0.10当量)和121.3(500mg,0.99mmol,1.00当量)于四氢呋喃(5mL)中的溶液添加到含氯(环丁基)锌(126.2,粗溶液)的烧瓶中。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加50mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:40)的硅胶管柱上。纯化得到240mg(50%)呈无色油状的126.3。

[0971] 合成化合物I-125.向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(5mL)、126.3(240mg,0.50mmol,1.00当量)和三氟乙酸(2mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(50:1)的硅胶管柱上。纯化得到43.5mg(21%)呈白色固体状的化合物I-125。MS(ES):m/z 426(M+H)<sup>+</sup>,449(M+Na)<sup>+</sup>,490(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.59(s,6H),1.77-1.81(m,1H),1.90-2.00(m,3H),2.18(s,3H),2.31-2.34(m,2H),2.93(t,J=7.5,2H),3.71-3.77(m,1H),3.99(t,J=7.5,2H),7.15-7.28(m,5H)。

[0972] 实例127:合成中间物127.3.

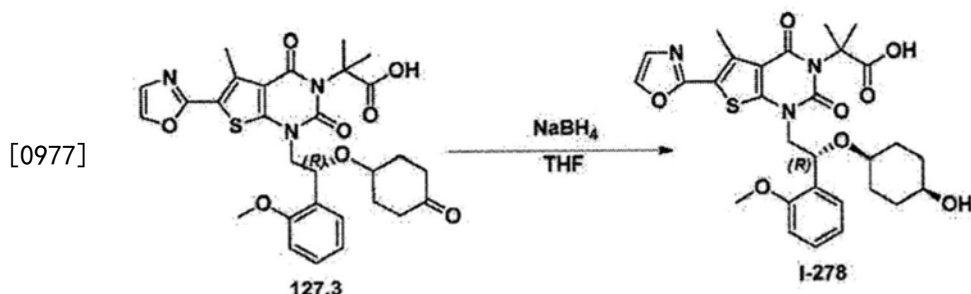
[0973]



[0974] 合成化合物127.1.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson) Gx 281)分离外消旋108.1的对映异构体(400mg):管柱:Venusil Chiral OD-H,21.1×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷和IPA(在5%IPA下保持36分钟);检测器:UV 254/220nm。获得180mg 127.1。

[0975] 合成化合物127.3.以类似于实例96的程序的方式从95.4和127.1制备化合物127.3.分离得到白色固体,从95.4所得的产率为53%。

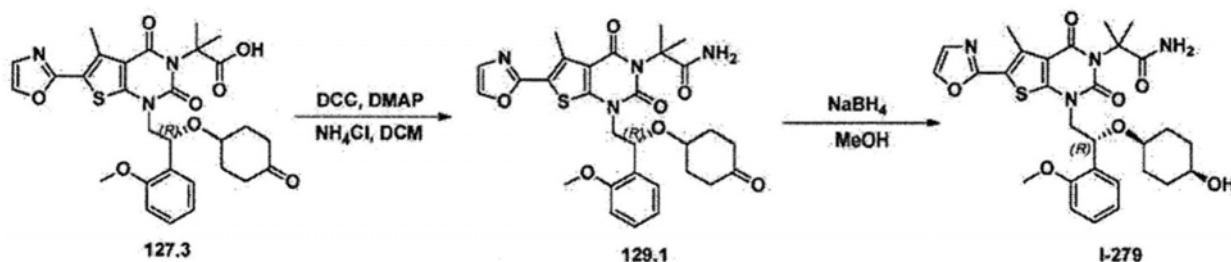
[0976] 实例128:合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4-羟基环己基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-278)。



[0977] 向25mL圆底烧瓶中放置127.3(600mg,1.03mmol,1.00当量)和甲醇(5mL)。接着在0 $^{\circ}$ C下添加硼氢化钠(40mg,1.09mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(400mg):管柱:Xbridge Prep 苯基5 $\mu$ m,19×150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在20分钟内40.0%CH<sub>3</sub>CN升到60.0%);检测器:UV 254/220nm。获得93.5mg(16%)呈白色固体状的化合物I-278。MS(ES):m/z 584(M+H)<sup>+</sup>,606(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 1.21-1.40(m,6H),1.56(m,2H),1.68(d,6H),2.74(s,3H),3.17(m,2H),3.78(s,3H),3.89-4.03(m,2H),5.24(t,1H),6.99(m,2H),7.26(m,1H),7.38(s,1H),7.47(m,1H),8.21(s,1H)。

[0979] 实例129:合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4-羟基环己基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-279)。

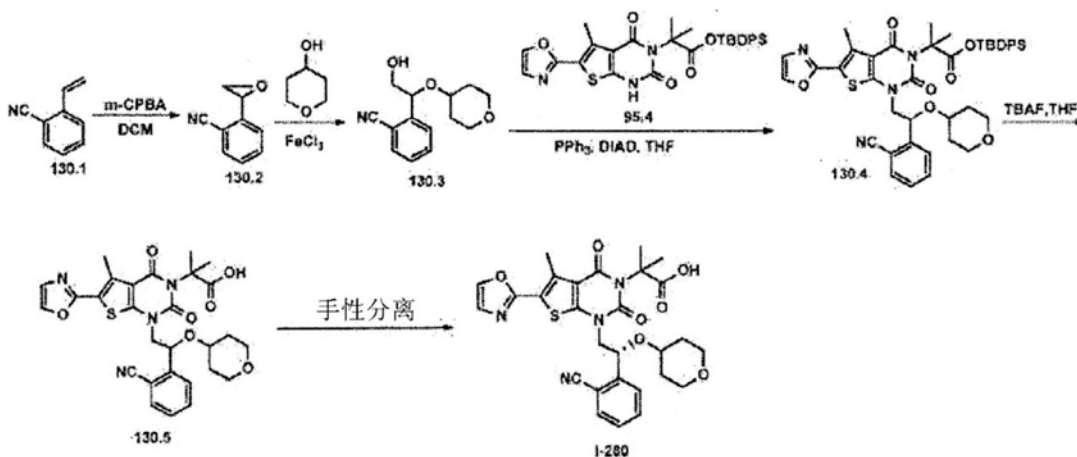
[0980]



[0981] 合成化合物129.1. 遵循实例4的程序从127.3和氯化铵制备化合物129.1. 分离得到530mg白色固体, 定量产率。

[0982] 合成化合物I-279. 向50mL圆底烧瓶中放置129.1 (530mg, 0.91mmol, 1.00当量)、甲醇(10mL)和硼氢化钠(35mg, 0.95mmol, 1.04当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜并且在真空下浓缩。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))纯化粗产物(150mg): 管柱: HPrepC-012 (T) Xbridge Prep 苯基5 $\mu$ m, 19 $\times$ 150mm; 移动相: 水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在15分钟内30.0%CH<sub>3</sub>CN升到70.0%); 检测器: 254/220nm。纯化得到39.1mg (7%) 呈白色固体状的化合物I-279 (t<sub>R</sub>=8.21分钟)。MS (ES): m/z 605 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 1.17-1.30 (m, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.66 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 6.79-7.28 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 8.21 (s, 1H)。

[0983] 实例130: 合成2-[1-[ (2R)-2-(2-氰基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-280)。



[0984]

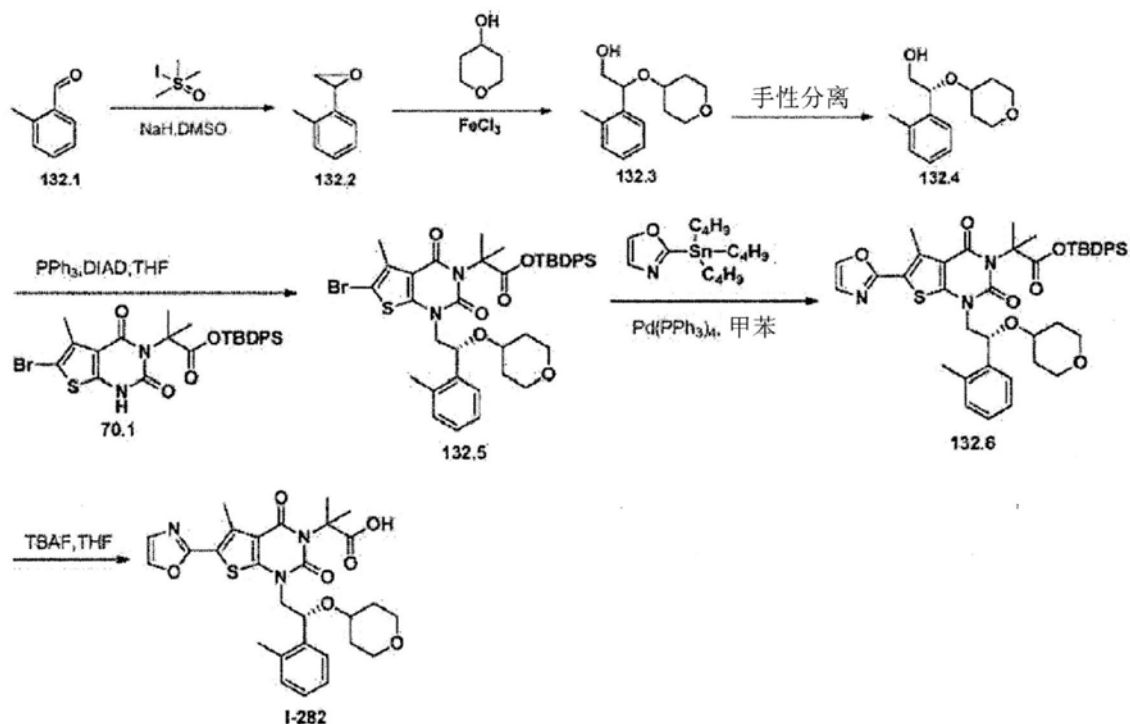
[0985] 合成化合物130.2. 向100mL圆底烧瓶中放置2-乙基苄腈(2.73g, 21.14mmol, 1.00当量)、碳酸氢钠(1.77g, 21.07mmol, 4.61当量)、二氯甲烷(20mL)和水(20mL)。接着在0 $^{\circ}$ C下分数批添加m-CPBA(10.9g, 63.16mmol, 2.25当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用PE/EA(50:1)的硅胶管柱上。纯化得到400mg (13%) 呈黄色油状的2-(环氧乙烷-2-基)苄腈。

[0986] 合成化合物130.3. 以类似于合成57.3的方式从130.2制备化合物130.3. 分离得到黄色油状物, 产率59%。

[0987] 合成化合物I-280. 根据实例97的程序从95.4和130.3制备化合物I-280. 纯化: 通



[0992]

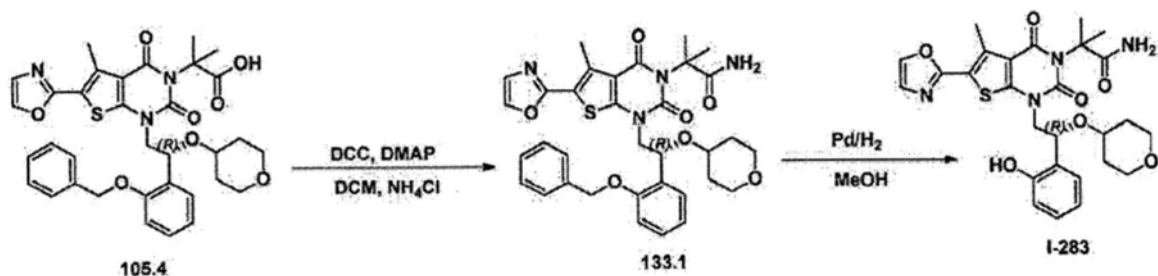


[0993] 合成化合物132.4.以类似于合成化合物57.5的方式从2-甲基苯甲醛合成化合物132.4.分离得到680mg黄色油状物,从132.1所得的产率为5%。

[0994] 合成化合物I-282.以类似于实例57的程序的方式从70.1和132.4制备化合物I-282.分离得到173mg白色固体,从70.1所得的产率为14%。MS (ES) :  $m/z$  554 (M+H)<sup>+</sup>, 576 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.30-1.33 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 8H), 2.44-2.51 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.41-3.64 (m, 2H), 4.21-4.24 (m, 1H), 5.10-5.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)。

[0995] 实例133:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-羟基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺 (I-283)。

[0996]



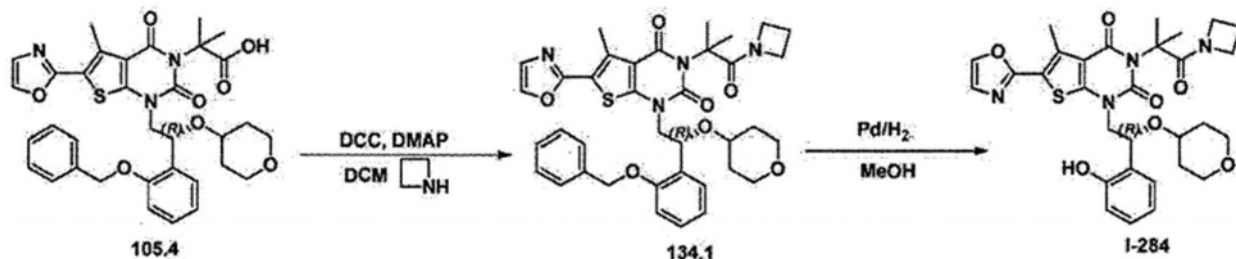
[0997] 合成化合物133.1.根据实例4的程序从105.4制备化合物133.1.分离得到白色固体,产率70%。

[0998] 合成化合物I-283.向100mL圆底烧瓶中放置133.1 (290mg, 0.45mmol, 1.00当量) 和甲醇 (30mL)。此后添加钯/碳 (50mg)。将烧瓶抽真空并且用氮气吹洗三次,继用氢气吹洗。

在室温下于氢气氛围下搅拌混合物过夜。滤除固体。在真空下浓缩滤液。通过用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15) 展开薄层色谱来纯化残余物。获得91.6mg (37%) 呈白色固体状的化合物I-283。MS (ES) :  $m/z$  577 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.23 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.72 (s, 1H)。

[0999] 实例134: 合成3-[1-(氮杂环丁烷-1-基)-2-甲基-1-氧代丙-2-基]-1-[(2R)-2-(2-羟基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-284)。

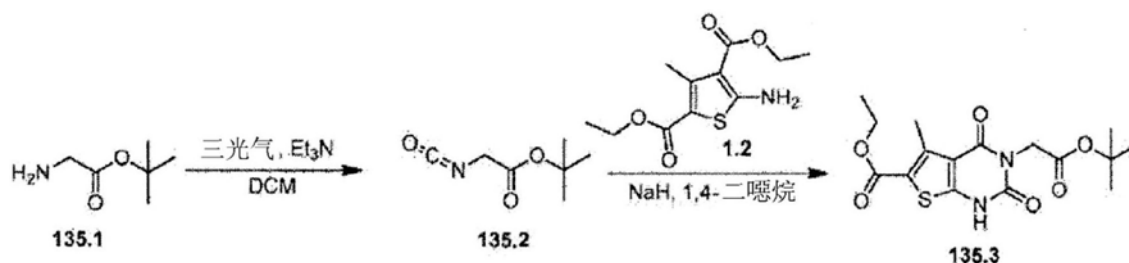
[1000]



[1001] 根据实例133的程序,在第一步中用氮杂环丁烷替代氯化铵来制备化合物I-284。MS (ES) :  $m/z$  595 (M+H)<sup>+</sup>, 617 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.18-1.32 (m, 2H), 1.63-1.70 (m, 8H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.76-4.13 (br m, 6H), 5.29 (t, 1H), 6.79-6.89 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 9.74 (s, 1H)。

[1002] 实例135: 合成中间物135.3。

[1003]



[1004] 合成化合物135.2。向500mL三颈圆底烧瓶中放置2-氨基乙酸叔丁酯(135.1, 5.9g, 44.98mmol, 1.00当量)。接着在0℃下添加二氯甲烷(180mL)和碳酸双三氯甲酯(4.43g, 14.93mmol, 0.33当量)。30分钟后,将三乙胺(13.65g, 134.89mmol, 3.00当量)添加到上述混合物中。在5-10℃下于水/冰浴中搅拌所得溶液4小时。滤除固体。在真空下浓缩滤液。用50mL乙醚稀释所得溶液。滤除固体。在真空下浓缩所得混合物。纯化得到7.1g呈黄色油状的(粗)2-异氰酸酯基乙酸叔丁酯(135.2)。

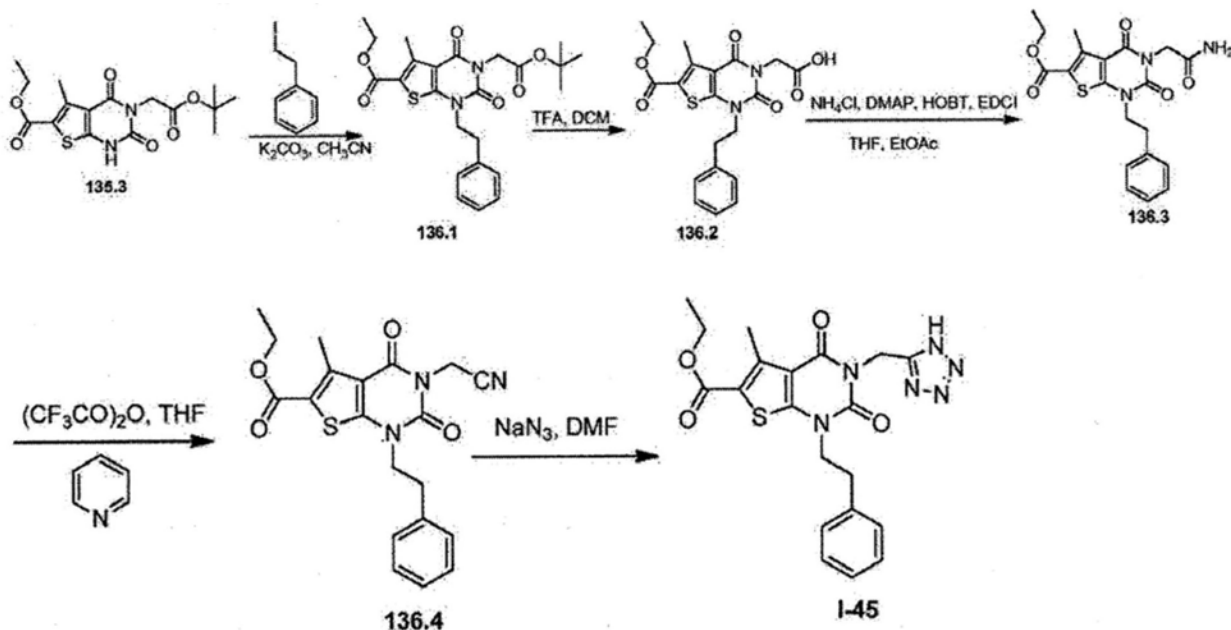
[1005] 合成中间物135.3。向250mL三颈圆底烧瓶中放置1.2(7.9g, 30.70mmol, 1.00当量)和1,4-二恶烷(80mL)。接着在0℃下添加氢化钠(1.32g, 33.00mmol, 1.07当量, 60%)。在室温下搅拌混合物15分钟。接着在搅拌下于0℃下在15分钟内逐滴添加2-异氰酸酯基乙酸叔丁酯(7.1g, 45.17mmol, 1.47当量)于1,4-二恶烷(20mL)中的溶液。在10-15℃下于水/冰浴中搅拌所得溶液30分钟。使所得溶液在搅拌下反应过夜,同时在油浴中将温度维持于100



℃。用水浴冷却反应混合物到20℃。接着通过添加80mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,合并有机层并且经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:7)的硅胶管柱上。纯化得到5.1g(45%)呈白色固体状的中间物135.3。

[1006] 实例136:合成5-甲基-2,4-二氧化-1-(2-苯基乙基)-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-45)。

[1007]



[1008] 合成化合物136.1.以类似于合成化合物9.1的方式从135.3和(2-碘乙基)苯制备化合物136.1.分离得到1.7g(66%)呈白色固体状的136.1。

[1009] 合成化合物136.2(I-13)。向50mL圆底烧瓶中放置136.1(2.4g,5.08mmol,1.00当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液。接着逐滴添加 $CF_3COOH$ (3mL)。在室温下搅拌所得溶液30分钟。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(10:1)的硅胶管柱上。纯化得到1.7g(80%)呈白色固体状的136.2(I-13)。MS(ES): $m/z$ :( $M+H$ )<sup>+</sup> $C_{20}H_{21}N_2O_6S$ 计算值417,实验值417;<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ 13.08(1H,br s),7.22-7.34(5H,m),4.57(2H,s),4.27-4.34(2H,q),4.13-4.18(2H,t),3.00-3.05(2H,t),2.77(3H,s),1.27-1.34(3H,t)。

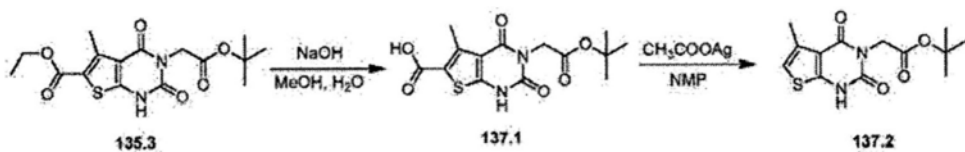
[1010] 合成化合物136.3.向250mL三颈圆底烧瓶中放置HOBt(220mg,1.63mmol,1.13当量)、136.2(600mg,1.44mmol,1.00当量)、 $NH_4Cl$ (1.5g,28.04mmol,19.46当量)、EDCI(310mg,1.62mmol,1.12当量)、 $CH_3CN$ (20mL)、乙酸乙酯(20mL)和4-二甲基氨基吡啶(200mg,1.64mmol,1.14当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加20mL水淬灭反应。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并且经无水硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(50:1)的硅胶管柱上。纯化得到0.3g(50%)呈灰白色固体状的136.3。

[1011] 合成化合物136.4.向100mL三颈圆底烧瓶中放置136.3(300mg,0.72mmol,1.00当量)、吡啶(280mg,3.54mmol,4.90当量)和四氢呋喃(10mL)。此后在搅拌下于0-10℃下逐滴

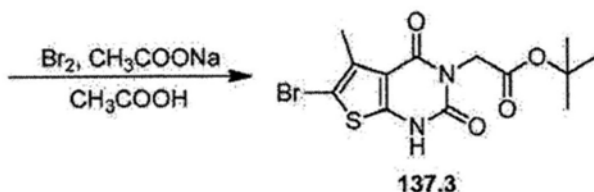
添加  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  (0.38g, 1.75mmol, 2.50当量)。在室温下搅拌所得溶液3小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到250mg (87%) 呈白色固体状的136.4。

[1012] 合成化合物I-45。向8mL密封管中放置136.4 (50mg, 0.13mmol, 1.00当量)、 $\text{NaN}_3$  (13mg, 0.20mmol, 1.57当量) 和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)。在120°C下于油浴中搅拌所得溶液过夜。接着通过添加5mL水淬灭反应。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到2.5mg (5%) 呈白色固体状的化合物I-45。MS (ES) :  $m/z$  441 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  1.43 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.12 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.19 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.35 (q, J=4.8Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H)。

[1013] 实例137: 合成中间物137.3。



[1014]

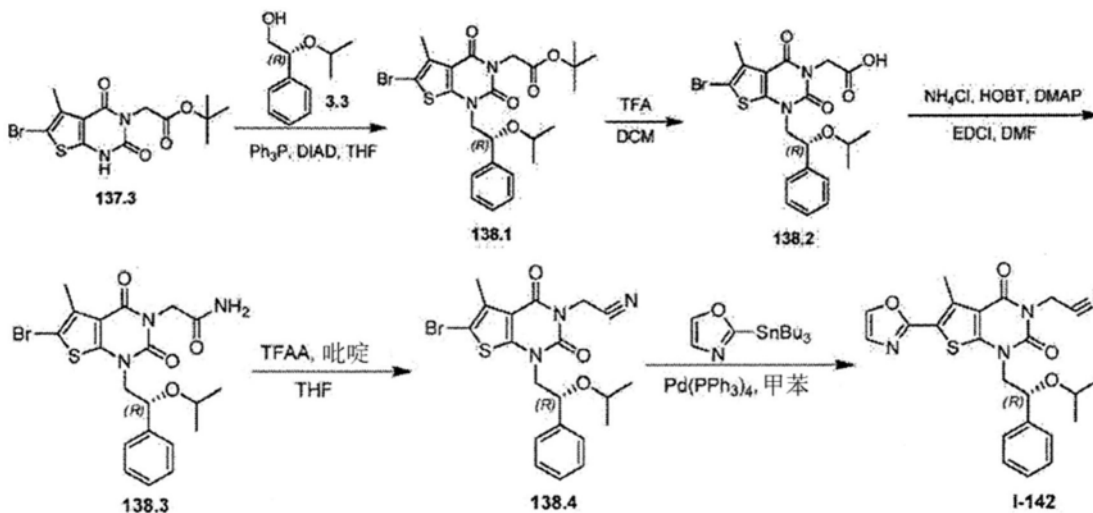


[1015] 合成化合物137.1。向250mL三颈圆底烧瓶中放置135.3 (5g, 13.57mmol, 1.00当量)、水(50mL)、氢氧化钠(1.63g, 40.75mmol, 3.00当量) 和甲醇(50mL)。在50°C下搅拌所得溶液5小时。用氯化氢(10%)将溶液的pH值调整到4。在真空下浓缩所得混合物。用3×50mL乙酸乙酯萃取残余物, 并且合并有机层, 用100mL盐水洗涤并经无水硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。获得4.6g呈白色固体状的(粗)137.1。

[1016] 合成化合物137.2。向30mL圆底烧瓶中放置137.2 (4.6g, 13.52mmol, 1.00当量)、 $\text{CH}_3\text{COOAg}$  (2.48g, 14.85mmol, 1.10当量) 和NMP (30mL)。在110°C下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加50mL水淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 用150mL水洗涤并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到1.3g (32%) 呈白色固体状的137.2。

[1017] 合成中间物137.3。向50mL圆底烧瓶中放置 $\text{CH}_3\text{COONa}$  (720mg, 8.78mmol, 2.00当量)、137.2 (1.3g, 4.39mmol, 1.00当量) 和乙酸(20mL)。此后在搅拌下逐滴添加 $\text{Br}_2$  (780mg, 4.88mmol, 1.11当量)。在室温下搅拌所得溶液30分钟, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到1.6g (97%) 呈白色固体状的137.3。

[1018] 实例138: 合成2-(1-(R)-2-异丙氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢嘧吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙腈(I-142)。



[1019]

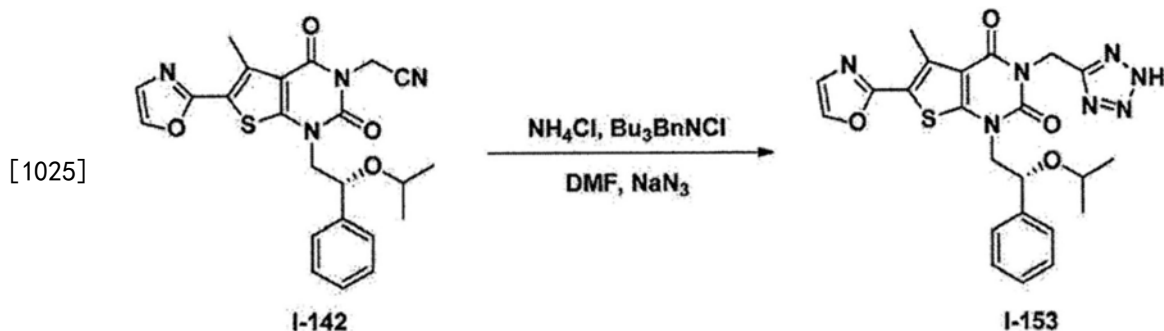
[1020] 合成化合物138.2.以类似于合成化合物2.5的方式从137.3和3.3制备化合物138.2.分离得到400mg黄色油状物,从137.3所得的产率为78%。

[1021] 合成化合物138.3.向50mL圆底烧瓶中放置138.2 (400mg, 0.83mmol, 1.00当量)、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (90mg, 1.68mmol, 2.02当量)、HOBT (169mg, 1.25mmol, 1.51当量)、4-二甲氨基吡啶 (152mg, 1.24mmol, 1.50当量)、EDCI (240mg, 1.25mmol, 1.51当量) 和N,N-二甲基甲酰胺 (10mL)。在室温下搅拌所得溶液3小时。接着通过添加30mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇 (100:1) 的硅胶管柱上。纯化得到390mg (98%) 呈白色固体状的138.3。

[1022] 合成化合物138.4.向50mL圆底烧瓶中放置138.3 (390mg, 0.81mmol, 1.00当量) 于四氢呋喃 (10mL) 中的溶液和吡啶 (321mg, 4.06mmol, 5.00当量)。此后在搅拌下于0℃下逐渐添加TFAA (426mg, 2.03mmol, 2.50当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到360mg (96%) 呈黄色固体状的138.4。

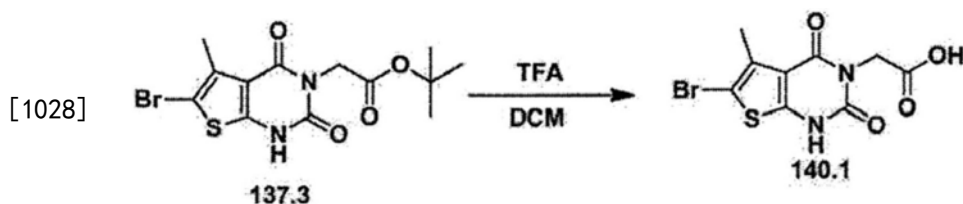
[1023] 合成化合物I-142.向维持于氮气惰性氛围下的50mL圆底烧瓶中放置138.4 (360mg, 0.78mmol, 1.00当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (90mg, 0.08mmol, 0.10当量)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑 (560mg, 1.56mmol, 2.00当量) 和甲苯 (10mL)。在110℃下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到60mg (17%) 呈黄色固体状的化合物I-142。MS (ES) :  $m/z$  451 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 473 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, 492 ( $\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) :  $\delta$  0.93-1.00 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 3.47-3.53 (m, 1H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.16-4.20 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.92-4.94 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 7.92 (s, 1H)。

[1024] 实例139:合成5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-3-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮 (I-153)。



[1026] 向50mL圆底烧瓶中放置I-142(实例138)(60mg, 0.13mmol, 1.00当量)、NH<sub>4</sub>Cl(29mg, 0.54mmol, 4.07当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5mL)、Bu<sub>3</sub>BnNCl(42mg)和NaN<sub>3</sub>(35mg, 0.54mmol, 4.04当量)。在135℃下搅拌所得溶液过夜。滤除固体。通过在以下条件下进行急骤制备型HPLC(IntelFlash-1)纯化粗产物(50mg):管柱:C18硅胶;移动相:在29分钟内乙腈:水=0:100增到乙腈:水=100:0;检测器:UV 220nm。获得16mg(24%)呈灰白色固体状的化合物I-153。MS(ES):m/z 494(M+H)<sup>+</sup>, 535(M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>CN):δ 0.90-0.91(d, J=6.0, 3H), 0.97-0.99(d, J=6.4, 3H), 2.85(s, 3H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.92-3.98(m, 1H), 4.14-4.19(m, 1H), 4.89-4.92(d, 1H), 5.47(s, 2H), 7.28(s, 1H), 7.33-7.49(m, 5H), 7.91(s, 1H)。

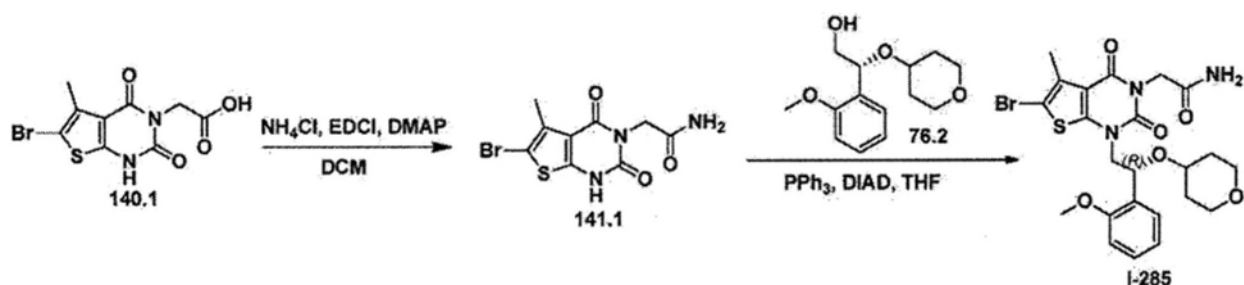
[1027] 实例140:合成中间物140.1。



[1029] 合成化合物140.1。向250mL圆底烧瓶中放置137.3(2.3g, 6.13mmol, 1.00当量)、二氯甲烷(100mL)、三氟乙酸(20mL)。在室温下搅拌所得溶液6小时,接着在真空下浓缩。使粗产物从比率为1:10的乙酸乙酯/己烷中再结晶,得到1.9g(97%)呈白色固体状的140.1。

[1030] 实例141:合成2-[6-溴-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酰胺(I-285)。

[1031]



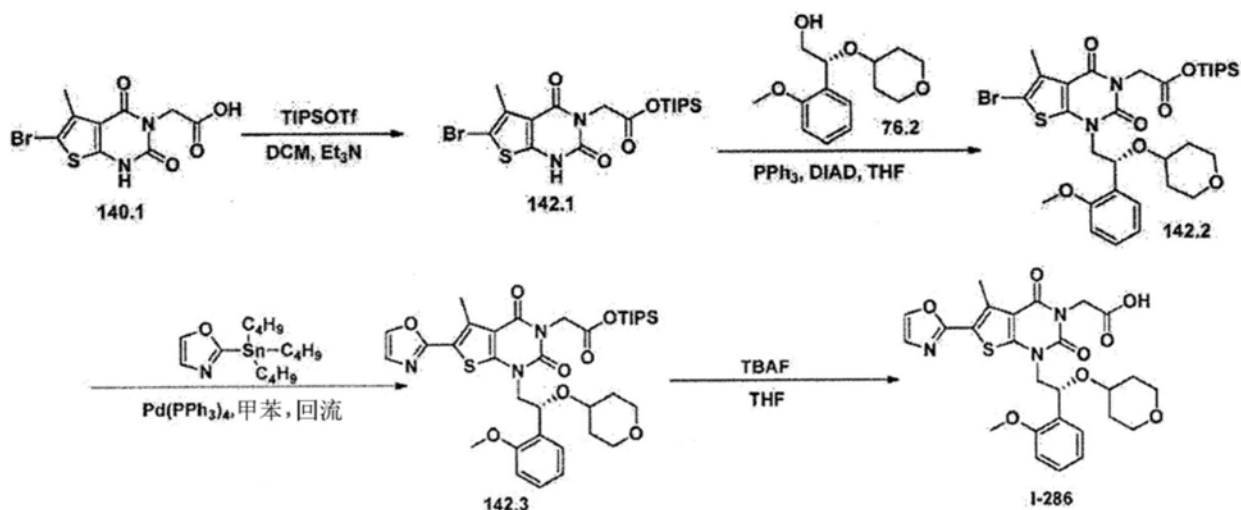
[1032] 合成化合物141.1。向100mL圆底烧瓶中放置140.1(1g, 3.13mmol, 1.00当量)、NH<sub>4</sub>Cl(500mg, 9.35mmol, 2.98当量)、4-二甲基氨基吡啶(575mg, 4.71mmol, 1.50当量)、EDCI(900mg, 4.69mmol, 1.50当量)和二氯甲烷(25mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用2×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(20/1/0.1)的硅胶管柱上。纯化

得到320mg (32%) 呈白色固体状的141.1。

[1033] 合成化合物I-285.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的50mL圆底烧瓶中放置141.1 (300mg,0.94mmol,1.00当量)、76.2 (303mg,1.20mmol,1.27当量)、四氢呋喃 (15mL)、DIAD (379mg,1.87mmol,1.99当量)和PPh<sub>3</sub> (490mg,1.87mmol,1.98当量)。在室温下搅拌所得溶液8小时,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶管柱上。纯化得到106mg (20%) 呈白色固体状的化合物I-285。MS (ES):m/z 554,552 (M+H<sup>+</sup>)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,300MHz): $\delta$ 7.69 (1H,s),7.46-7.44 (1H,d,J=6.9Hz),7.32-7.23 (2H,m),7.04-7.00 (2H,m),5.18-5.13 (1H,m),4.61-4.46 (2H,m),4.42-4.38 (1H,m),4.27-4.25 (1H,m),3.81 (3H,s),3.80-3.78 (1H,m),3.48-3.41 (1H,m),3.27-3.22 (1H,m),2.38 (3H,s),1.89-1.85 (1H,m),1.70-1.64 (1H,m),1.49-1.35 (2H,m)。

[1034] 实例142:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸 (I-286)。

[1035]

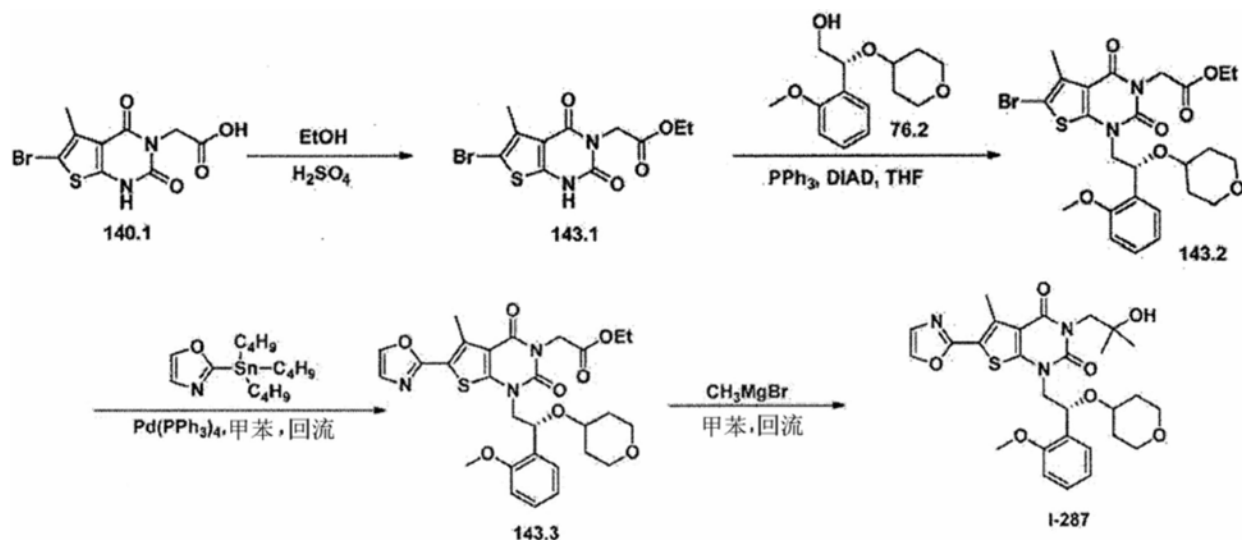


[1036] 合成142.1.向100mL三颈圆底烧瓶中放置140.1 (450mg,1.41mmol,1.00当量)和二氯甲烷(10mL)。此后在搅拌下经2分钟逐滴添加TIPSOTf (475mg,1.55mmol,1.10当量)。在搅拌下经2分钟向其中逐滴添加TEA (171mg,1.69mmol,1.20当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到235mg (35%) 呈白色固体状的142.1。

[1037] 合成化合物I-286.以类似于实例57的方式从142.1和76.2制备化合物I-286.分离得到3.6mg (1.4%,从142.1所得) 呈白色固体状的I-286。MS (ES):m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.18-1.42 (m,2H),1.59-1.62 (m,2H),2.741 (s,3H),3.16-3.63 (m,4H),3.75 (s,3H),3.92-4.13 (m,2H),4.45-4.76 (m,1H),5.32-5.35 (m,1H),6.85-6.95 (m,2H),7.17-7.23 (m,2H),7.44-7.47 (m,1H),7.85 (s,1H)。

[1038] 实例143:合成3-(2-羟基-2-甲基丙基)-1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮 (I-287)。

[1039]

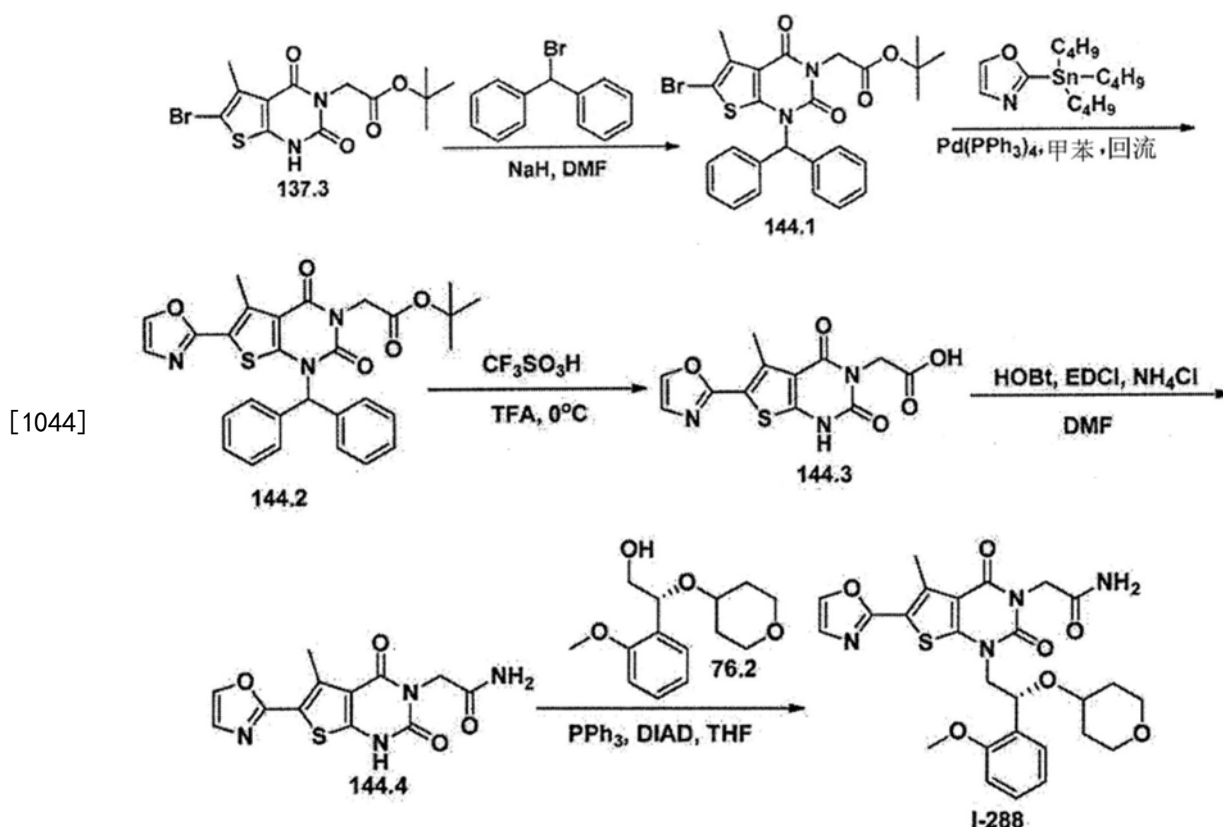


[1040] 合成化合物143.1.向100mL圆底烧瓶中放置140.1 (420mg, 1.32mmol, 1.00当量)、乙醇 (30mL) 和硫酸 (浓) (100mg)。在80℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。接着通过添加5mL 碳酸氢钠 (饱和) 淬灭反应物。用2×150mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到230mg (50%) 呈白色固体状的143.1。

[1041] 合成化合物143.3.以类似于化合物13.5的方式从143.1制备化合物143.3.分离得到白色固体,产率8%。

[1042] 合成化合物I-287.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的10mL密封管中放置143.3 (57mg, 0.10mmol, 1.00当量) 于甲苯 (1mL) 中的溶液。此后在搅拌下于室温下逐滴添加溴 (甲基) 镁 (1M, 于THF中, 3mL)。加热所得溶液到回流过夜。接着通过添加1mL NH<sub>4</sub>Cl (饱和水溶液) 淬灭反应物。用3×2mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用甲醇/DCM/HOAc (7:200:1) 的硅胶管柱上。纯化得到2.2mg (4%) 呈白色固体状的I-287。MS (ES) : m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) : δ 7.92 (1H, s), 7.54-7.50 (1H, d), 7.30-7.24 (2H, m), 7.02-6.92 (2H, m), 5.45-5.40 (1H, m), 4.20-4.10 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.70-3.51 (2H, m), 3.43-3.33 (1H, m), 2.83 (3H, s), 1.73-1.67 (2H, m), 1.48-1.33 (2H, m), 1.21-1.20 (6H, d)。

[1043] 实例144:合成2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-苯基乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酰胺 (I-288)。



[1045] 合成化合物144.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中放置137.3 (2.651g, 7.06mmol, 1.00当量) 和N,N-二甲基甲酰胺 (50mL)。此后在0°C下经10分钟分数份添加氢氧化钠 (368mg, 9.20mmol, 1.30当量, 60%)。在室温下搅拌所得溶液30分钟。在0°C下于10分钟内向其中分数份添加[溴(苯基)甲基]苯 (2.3g, 9.31mmol, 1.32当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加50mL  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (水溶液) 淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到2.26g (59%) 呈白色固体状的144.1。

[1046] 合成化合物144.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中添加144.1 (2.26g, 4.17mmol, 1.00当量)、甲苯 (50mL)、2-(三丁基锡烷基)-1,3-噁唑 (3g, 8.38mmol, 2.01当量) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (728mg, 0.63mmol, 0.15当量)。在110°C下搅拌所得溶液过夜, 接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 的硅胶管柱上。纯化得到1.9g呈黄色固体状的(粗)144.2。

[1047] 合成化合物144.3.向50mL圆底烧瓶中放置144.2 (950mg, 1.79mmol, 1.00当量) 和 $\text{CF}_3\text{COOH}$  (10mL)。此后在搅拌下于0°C下经2分钟逐滴添加 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  (540mg)。在室温下搅拌所得溶液20分钟。接着通过添加50mL水淬灭反应物。用EA (100mL) 洗涤固体, 接着通过过滤收集, 得到490mg (89%) 呈白色固体状的144.3。

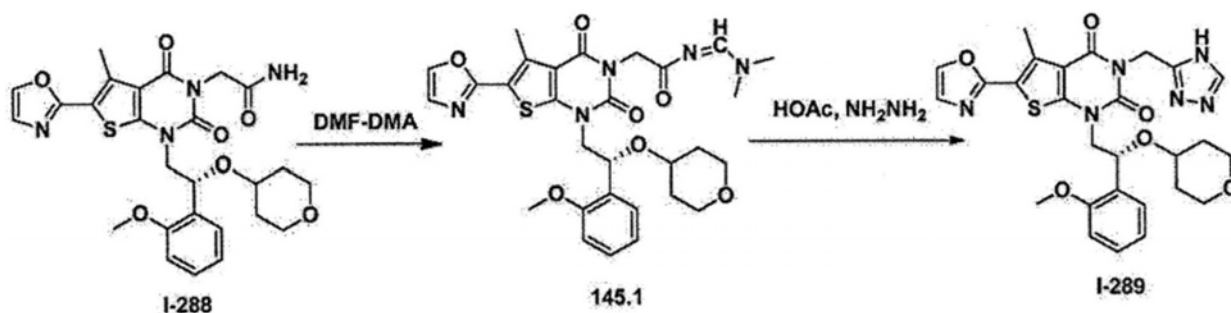
[1048] 合成化合物144.4.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的50mL三颈圆底烧瓶中放置144.3 (490mg, 1.59mmol, 1.00当量)、HOBT (432mg, 3.20mmol, 2.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (10mL)、4-二甲基氨基吡啶 (390mg, 3.19mmol, 2.00当量) 和EDCI (614mg, 3.20mmol, 2.01当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着添加 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (346mg, 6.47mmol, 4.06当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加50mL水淬灭反应物。通过过滤收集

固体并且用EA洗涤。纯化得到90mg (18%) 呈白色固体状的144.4。

[1049] 合成化合物I-288. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的50mL三颈圆底烧瓶中放置144.4 (90mg, 0.29mmol, 1.00当量)、76.2 (89mg, 0.35mmol, 1.20当量)、DIAD (119mg, 0.59mmol, 2.00当量)、四氢呋喃 (5mL) 和PPh<sub>3</sub> (154mg, 0.59mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 的硅胶管柱上。纯化得到11.1mg (7%) 呈粉红色固体状的化合物I-288。MS (ES) : m/z 541 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ7.70 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.58 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.81-5.47 (m, 2H), 5.41 (d, J=8.7Hz, 1H), 4.80-4.69 (m, 2H), 4.27 (d, J=14.7Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.42-3.28 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.68-1.37 (m, 4H)。

[1050] 实例145:1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮 (I-289)。

[1051]



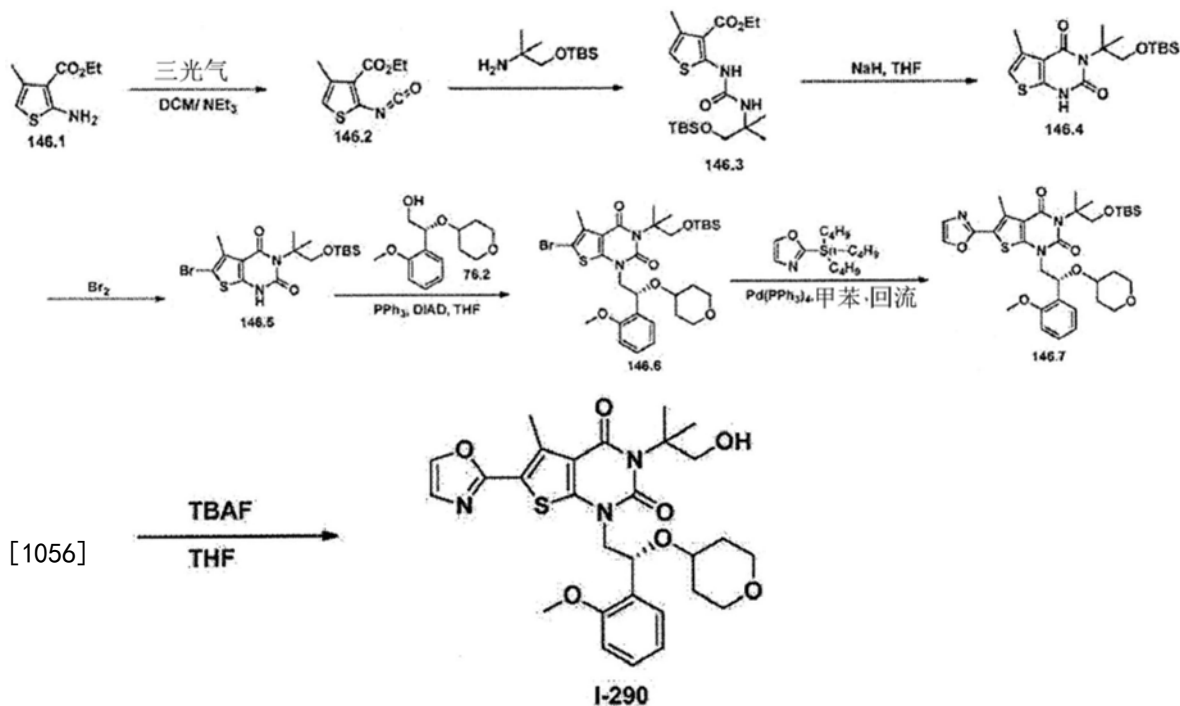
[1052] 合成化合物145.1. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的25mL圆底烧瓶中放置化合物I-288 (实例144) (20mg, 0.03mmol, 1.00当量, 90%) 和(二甲氧基甲基) 二甲胺 (0.5mL)。在120℃下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物, 得到20mg呈黄色液体状的(粗) 145.1。

[1053] 合成化合物I-289. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的25mL圆底烧瓶中放置145.1 (20mg, 0.03mmol, 1.00当量)、AcOH (1mL) 和NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (4mg, 0.06mmol, 1.91当量, 98%)。在90℃下搅拌所得溶液2小时。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC (沃特世公司 (Waters)) 纯化粗产物 (500mg) : 管柱: SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm; 移动相: 水 (0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 和CH<sub>3</sub>CN (经11分钟10.0% CH<sub>3</sub>CN升到42.0%, 经2分钟升到100.0%, 经1分钟降到10.0%); 检测器: UV 220nm、254nm。纯化得到4.5mg (24%) 呈白色固体状的化合物I-289。MS (ES) : m/z 565 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.03 (t, J=6.0Hz, 1H), 6.87 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.43 (s, 3H), 4.29-4.09 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.40-3.21 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 1.77-1.25 (m, 4H)。

[1054] 实例146: 合成3-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1-[ (2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-1H,2H,3H,4H-噁吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮 (I-290)。



[1055]



[1057] 合成化合物146.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置2-氨基-4-甲基噻吩-3-甲酸乙酯(146.1,7.4g,39.95mmol,1.00当量)和二氯甲烷(150mL)。此后在0℃下分数份添加碳酸双三氯甲酯(4g,13.48mmol,0.34当量)。在0℃搅拌混合物0.5小时。在搅拌下于0℃下向其中逐滴添加Et<sub>3</sub>N(16.2g)。在室温下搅拌所得溶液5小时。混合物直接用于下一步骤中。

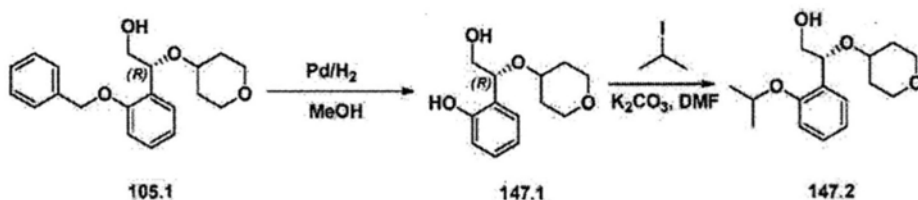
[1058] 合成化合物146.3.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置146.2的粗溶液(150mL,来自前一步骤)。此后在10℃下经20分钟分数份添加(2-氨基-2-甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(9.2g,45.23mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加200mL水淬灭反应物。用2×300mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到11g(61%)呈黄色固体状的146.3。

[1059] 合成化合物146.4.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的250mL三颈圆底烧瓶中放置146.3(2.07g,4.99mmol,1.00当量)于四氢呋喃(100mL)中的溶液。此后在0-10℃下分数份添加氢化钠(600mg,15.00mmol,3.00当量)。在0-10℃下搅拌所得溶液1小时并且升温到60℃过夜。接着通过添加100mL NH<sub>4</sub>Cl(饱和水溶液)淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。纯化得到510mg(28%)呈白色固体状的146.4。

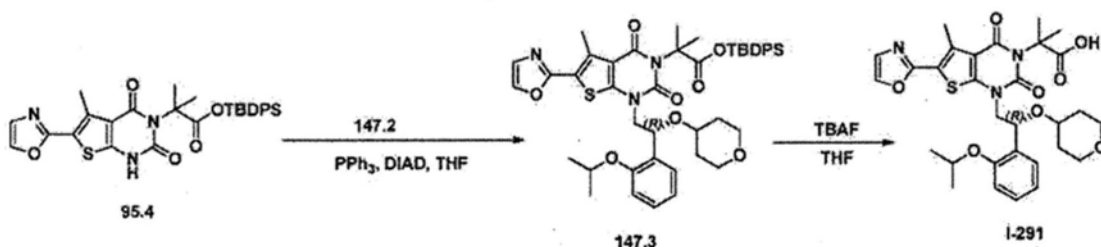
[1060] 合成化合物146.5.向50mL圆底烧瓶中放置146.4(510mg,1.38mmol,1.00当量)、乙酸(10mL)和NaOAc(227mg)。在室温下搅拌所得溶液30分钟。此后在搅拌下于室温下逐滴添加Br<sub>2</sub>(222mg,1.39mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液30分钟。接着通过添加10mL Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(水溶液)淬灭反应物。用50mL H<sub>2</sub>O稀释所得溶液。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,合并有机层并且在真空下浓缩。通过制备型TLC(乙酸乙酯/石油醚=1:5)纯化残余物。纯化得到334mg(54%)呈白色固体状的146.5。

[1061] 合成化合物I-290.以类似于实例57的方式从146.5和76.2制备化合物I-290.分离得到57.8mg白色固体,从146.5所得的产率为14%。MS (ES) :m/z 556 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.23-1.35 (m, 2H) , 1.57-1.65 (m, 8H) , 2.74 (s, 3H) , 3.20-3.27 (m, 2H) , 3.39-3.59 (m, 2H) , 3.79-3.96 (m, 7H) , 4.72-4.76 (m, 1H) , 5.25-5.29 (m, 1H) , 7.00-7.05 (m, 2H) , 7.27-7.37 (m, 2H) , 7.46-7.49 (d, 1H) , 8.20 (s, 1H)。

[1062] 实例147:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-[2-(丙-2-基氧基)苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-291)。



[1063]

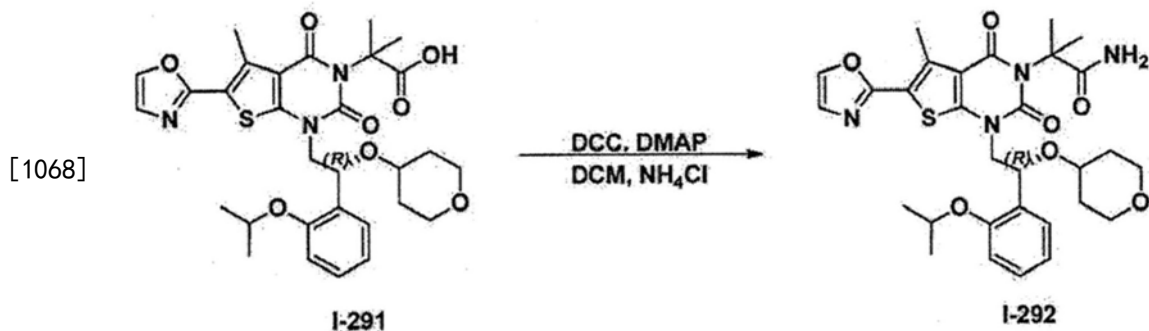


[1064] 合成化合物147.1.向100mL圆底烧瓶中放置105.1 (500mg, 1.52mmol, 1.00当量) 和甲醇(10mL)。此后添加钯/碳(50mg)。将氢气添加到系统中。在室温下搅拌所得溶液过夜。滤除固体。在真空下浓缩所得混合物,得到320mg (88%) 呈油状的147.1。

[1065] 合成化合物147.2.向25mL圆底烧瓶中放置147.1 (280mg, 1.18mmol, 1.00当量)、碳酸钾(487mg, 3.52mmol, 3.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5mL) 和2-碘丙烷(400mg, 2.35mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用10mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。此得到260mg (79%) 呈无色油状的147.2。

[1066] 合成化合物I-291.以类似于实例96的方式从147.2和中间物95.4合成化合物I-291.分离得到白色固体,从95.1所得的产率为15%。MS (ES) :m/z 598 (M+H)<sup>+</sup>, 620 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.19-1.32 (m, 8H) , 1.60-1.67 (m, 8H) , 2.76 (s, 3H) , 3.18-3.35 (m, 2H) , 3.45-3.58 (m, 2H) , 3.85-4.20 (m, 2H) , 4.67 (m, 1H) , 5.27 (t, 1H) , 7.03 (m, 2H) , 7.33-7.50 (m, 3H) , 8.23 (s, 1H)。

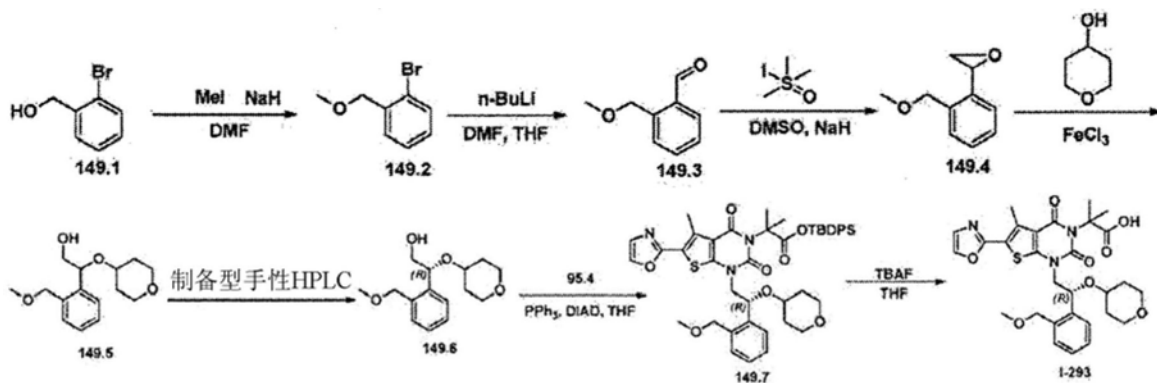
[1067] 实例148:合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-[2-(丙-2-基氧基)苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酰胺(I-292)。



[1069] 合成化合物I-292.以类似于实例4的方式从I-291合成化合物I-292.分离得到284.1mg白色固体,产率81%。MS (ES) :m/z 619 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.18-1.32 (m, 8H) , 1.60-1.66 (m, 8H) , 2.75 (s, 3H) , 3.18-3.33 (m, 2H) , 3.47-3.58 (m, 2H) , 3.85-4.20 (m, 2H) , 4.66 (m, 1H) , 5.27 (t, 1H) , 6.80 (br s, 1H) , 7.01 (m, 3H) , 7.30 (m, 1H) , 7.39 (s, 1H) , 7.45 (d, 1H) , 8.22 (s, 1H) 。

[1070] 实例149:合成2-[1-[ (2R)-2-[2-(甲氧基甲基)苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-293)。

[1071]



[1072] 合成化合物149.2.向250mL三颈圆底烧瓶中放置(2-溴苯基)甲醇(20g, 106.93mmol, 1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(50mL)和氢化钠(5.136g, 128.40mmol, 1.20当量)。在室温下搅拌所得溶液0.5小时。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加MeI(45.582g, 323.28mmol, 3.02当量)。在室温下使所得溶液在搅拌下反应过夜。接着通过添加100mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用2×200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:200)的硅胶管柱上。纯化得到6g(28%)呈棕色油状的149.2。

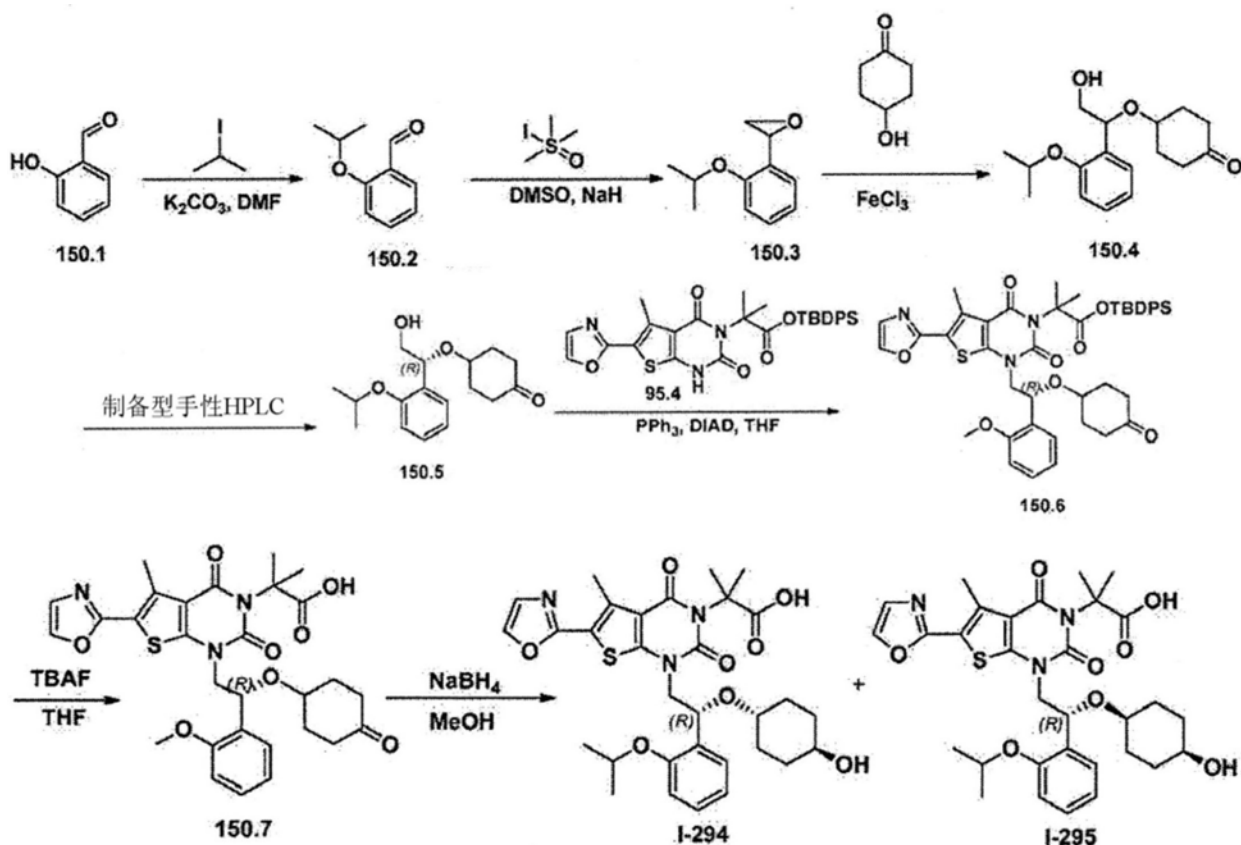
[1073] 合成化合物149.3.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的500mL三颈圆底烧瓶中放置149.2(12g, 59.68mmol, 1.00当量)于四氢呋喃(200mL)中的溶液。此后在搅拌下于-78℃下逐滴添加正丁基锂(26.3mL, 2.5M)。在-78℃下搅拌所得溶液1小时。在搅拌下于-78℃下向其中逐滴添加N,N-二甲基甲酰胺(8.7g, 119.03mmol, 1.99当量)。从-78℃到室温,使所得溶液在搅拌下再反应1小时。接着通过添加100mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。此得到7.7g(86%)呈无色油状的149.3。

[1074] 合成化合物149.6.以与合成化合物57.5一致的方式从149.3制备化合物149.6.分离得到390mg无色油状物,总产率3%。

[1075] 合成化合物I-293.以类似于实例96的方式从149.6和95.4制备化合物I-293.分离得到68.3mg (23%) 呈白色固体状的I-293。MS (ES) :m/z 606 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.23 (m, 2H), 1.56-1.70 (m, 8H), 2.77 (s, 3H), 3.18-3.39 (m, 6H), 3.54 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 4.70 (d, 1H), 5.22 (dd, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.64 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。

[1076] 实例150:合成2-(1-((R)-2-(((1r,4R)-4-羟基环己基)氧基)-2-(2-异丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-294)和实例151:合成2-(1-((R)-2-(((1s,4S)-4-羟基环己基)氧基)-2-(2-异丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-295)。

[1077]



[1078] 合成化合物150.2.向1000mL三颈圆底烧瓶中放置2-羟基苯甲醛(36g, 294.79mmol, 1.00当量)、2-碘丙烷(100g, 588.26mmol, 2.00当量)、碳酸钾(122g, 882.71mmol, 2.99当量)和N,N-二甲基甲酰胺(500g, 6.84mol, 23.21当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加1000mL水淬灭反应物。用3×500mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到50g呈黄色油状的(粗)2-(丙-2-基氧基)苯甲醛。

[1079] 合成化合物150.5.以类似于化合物57.5的方式从150.2制备化合物150.5.分离得到4.7g无色油状物,总产率3%。

[1080] 合成化合物150.7.以类似于实例96的方式从150.5和95.4制备化合物150.7.分离得到1.2g白色固体,总产率25%。

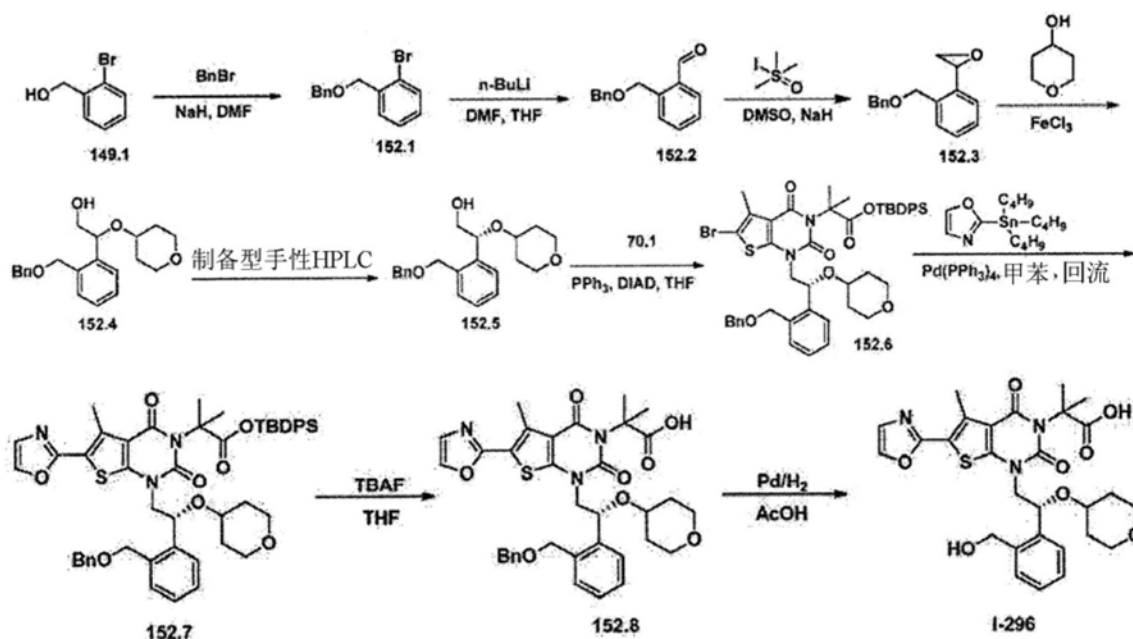
[1081] 合成化合物I-294和I-295.向50mL三颈圆底烧瓶中放置150.7 (1.1g, 1.89mmol, 1.00当量)、甲醇(20mL)和NaBH<sub>4</sub>(143mg, 3.78mmol, 2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩.通过用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15)展开薄层色谱来纯化残余物,得到122.4mg (9%) 化合物I-294和256.3mg (22%) 化合物I-295。

[1082] 化合物I-294的分析数据:MS (ES) :m/z 612 (M+H)<sup>+</sup>, 634 (M+Na)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 0.96-1.32 (m, 10H), 1.50-1.65 (m, 10H), 2.74 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.89-4.03 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.22 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.21 (s, 1H)。

[1083] 化合物I-295的分析数据:MS (ES) :m/z 612 (M+H)<sup>+</sup>, 634 (M+Na)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.29-1.30 (m, 12H), 1.50-1.68 (m, 8H), 2.75 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 5.25 (t, 1H), 6.97 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 12.30 (br s, 1H)。

[1084] 实例152:合成2-[1-[ (2R)-2-[2-(羟基甲基)苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-296)。

[1085]



[1086] 合成化合物152.5.以类似于制备化合物149.6的方式,在第一步中用苄基溴替代碘代甲烷,从149.1制备化合物152.5.分离得到0.814g无色油状物,总产率2%。

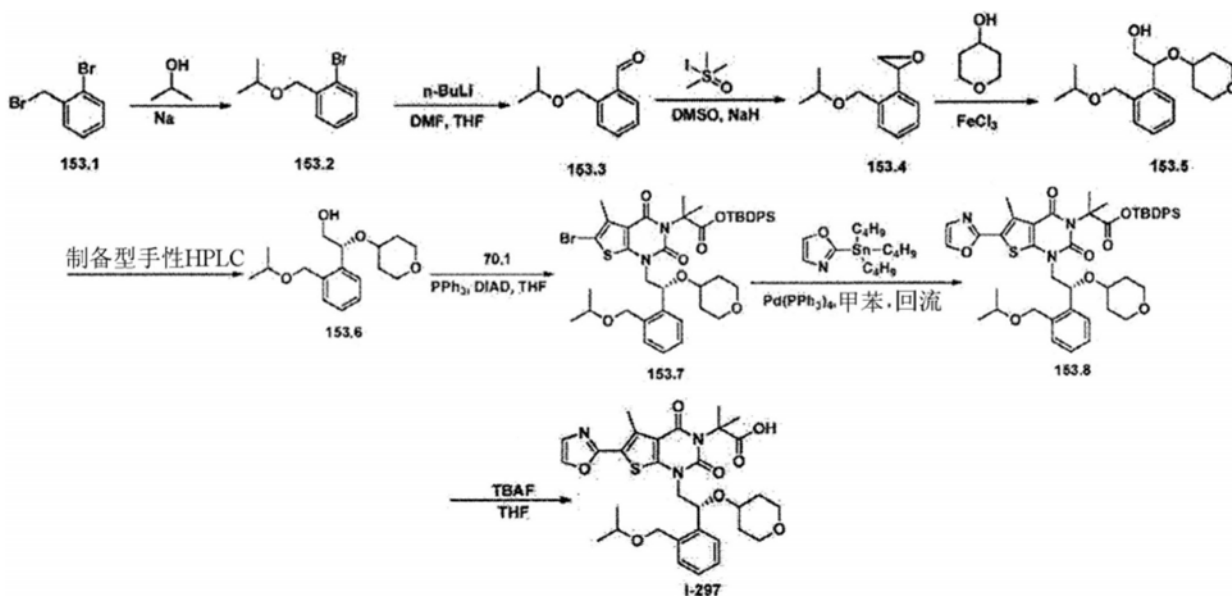
[1087] 合成化合物152.8 (I-299).以类似于实例57的方式从70.1和152.5制备化合物152.8.分离得到50mg白色固体,从70.1所得的总产率为32%。

[1088] 合成化合物I-296.向50mL圆底烧瓶中放置152.8 (100mg, 0.15mmol, 1.00当量)、AcOH (5mL) 和10%钯/碳 (50mg)。在室温下于氢气氛围下搅拌所得溶液过夜.滤除固体.在真空下浓缩所得混合物.将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇 (20:1) 的硅胶管柱上.纯化得到

9.9mg (11%) 呈白色固体状的化合物I-296。MS (ES) : 570 (M+H)<sup>+</sup>, 592 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 5.26-5.21 (m, 2H), 4.77 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.21 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H)。

[1089] 实例153: 合成2-甲基-2-[5-甲基-1-[(2R)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)-2-[2-[(丙-2-基氧基)甲基]苯基]乙基]-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-297)。

[1090]

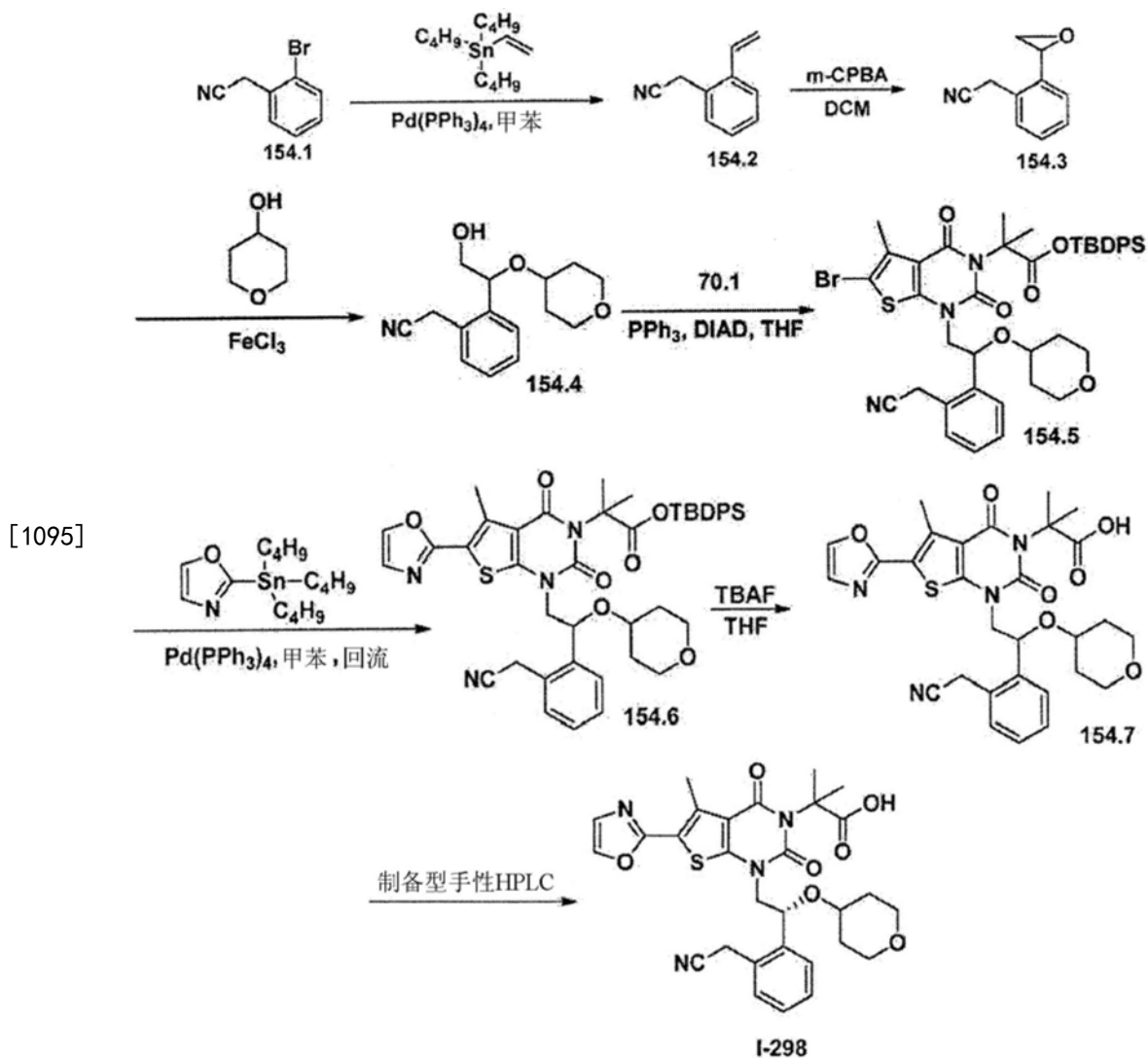


[1091] 合成化合物153.2. 向250mL三颈圆底烧瓶中放置丙-2-醇(48g, 798.74mmol, 9.98当量)。此后在80℃下添加Na(3.68g)。当固体消失时,在搅拌下逐滴添加1-溴-2-(溴甲基)苯(20g, 80.02mmol, 1.00当量)。在80℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。接着通过添加200mL水淬灭反应物。用200mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)的硅胶管柱上。此得到16g(87%)呈淡黄色油状的153.2。

[1092] 合成化合物153.6. 以类似于从149.2合成化合物149.6的方式从153.2制备化合物153.6. 分离得到0.8g无色油状物,从153.2所得的产率为13%。

[1093] 合成化合物I-297. 以类似于实例57的方式从70.1和153.6制备化合物I-297. 分离得到7.4mg白色固体,总产率2%。MS (ES) : m/z 634 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.15-1.31 (m, 8H), 1.59-1.71 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.64-3.81 (m, 2H), 4.24-4.29 (d, 1H), 4.42-4.46 (d, 1H), 4.72-4.76 (d, 1H), 5.27-5.29 (d, 1H), 7.30-7.45 (m, 4H), 7.61-7.64 (d, 1H), 8.24 (s, 1H)。

[1094] 实例154: 合成2-[1-[(2R)-2-[2-(氰基甲基)苯基]-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-298)。



[1096] 合成化合物154.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的500mL三颈圆底烧瓶中放置2-(2-溴苯基)乙腈(10g,51.01mmol,1.00当量)、甲苯(200mL)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(5.9g,5.11mmol,0.10当量)和三丁基(乙烯基)锡烷(25.6g,80.73mmol,1.58当量)。在110℃下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:100)的硅胶管柱上。此得到5.5g(75%)呈无色油状的154.2。

[1097] 合成化合物154.3.向250mL圆底烧瓶中放置154.2(5.5g,38.41mmol,1.00当量)、二氯甲烷(100mL)和m-CPBA(20.4g,82.75mmol,2.15当量,70%)。在室温下搅拌所得溶液5小时。滤除固体。用2×100mL Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(水溶液)萃取所得溶液,并且合并有机层。用100mL碳酸氢钠(水溶液)萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到5.4g(88%)呈无色油状的154.3。

[1098] 合成化合物154.4.以类似于合成57.3的方式从154.3制备化合物154.4.分离得到3.0g(34%)呈无色油状的154.4。

[1099] 合成化合物154.7.以类似于实例57的方式从154.4和70.1合成化合物154.7.分离得到120mg呈白色固体状的154.7,从70.1所得的总产率为6%。

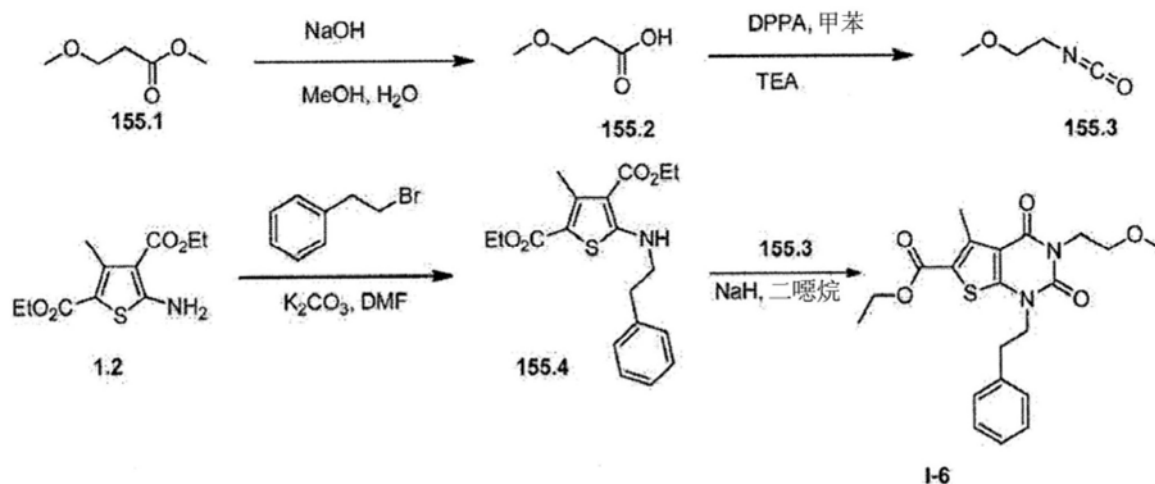
[1100] 纯化化合物I-298.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离154.7的对映异构体(120mg,0.21mmol,1.00当量):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2

×25cm, 5 $\mu$ m; 移动相: 己烷 (AcOH 0.1%) 和 IPA (在30.0% IPA下保持30分钟); 检测器: UV 220/254nm。此得到11.4mg呈白色固体状的I-298 (tR=23.375分钟; 10%)。

[1101] I-298的分析数据: MS (ES): m/z 579 (M+H)<sup>+</sup>, 601 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 12.41 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 5.12 (d, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.53 (d, 1H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.72-1.62 (m, 8H), 1.33-1.21 (m, 2H)。

[1102] 实例155: 合成3-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-6)。

[1103]



[1104] 合成化合物155.2. 在50℃下于油浴中, 将3-甲氧基丙酸甲酯 (3g, 25.40mmol, 1.00当量)、甲醇 (60mL)、水 (12mL) 和氢氧化钠 (sodiumol) (3.2g, 80mmol, 3.15当量) 的混合物搅拌2小时。用盐酸 (2mol/L) 将溶液的pH值调整到2-3。用3×50mL二氯甲烷萃取所得溶液, 并且合并有机层。用50mL盐水洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥所得溶液并且在真空下浓缩, 得到2.0g (76%) 呈无色油状的155.2。

[1105] 合成化合物155.3. 在氮气氛围下, 将3-甲氧基丙酸 (3.0g, 28.82mmol, 1.00当量)、DPPA (8.0g, 29.07mmol, 1.01当量) 和三乙胺 (2.92g, 28.86mmol, 1.00当量) 于无水甲苯 (80mL) 中的混合物加热到回流, 维持2小时。冷却反应混合物到室温, 接着通过添加50mL水/冰淬灭。用100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且经无水硫酸钠干燥有机层并在真空下浓缩, 得到1.5g (51%) 呈无色油状的155.3。

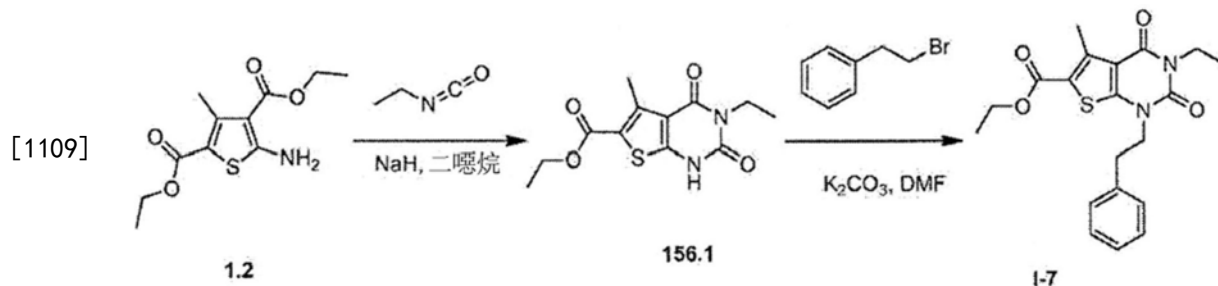
[1106] 合成化合物155.4. 在25℃下, 将5-氨基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯 (5.0g, 19.43mmol, 1.00当量) 和碳酸钾 (5.4g, 39.07mmol, 2.01当量) 于N,N-二甲基甲酰胺 (70mL) 中的混合物搅拌15分钟。向其中添加 (2-溴乙基) 苯 (7.2g, 38.91mmol, 2.00当量)。在50℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。接着通过添加100mL水与冰的混合物淬灭反应物。用2×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层。经无水硫酸钠干燥所得溶液并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯: 石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上, 得到4.0g (57%) 呈棕色固体状的155.4。用EtOH使500mg粗物质再结晶, 获得208.9mg纯化合物。

[1107] 合成化合物I-6. 在氮气氛围下, 将氢化钠 (60%) (100mg, 2.5mmol, 1.81当量) 分批添加到155.4 (500mg, 1.38mmol, 1.00当量) 于二恶烷 (15mL) 中的溶液中。30分钟后, 添加155.3 (300mg, 2.97mmol, 2.15当量)。在油浴中加热所得溶液到回流, 维持8小时。冷却反应



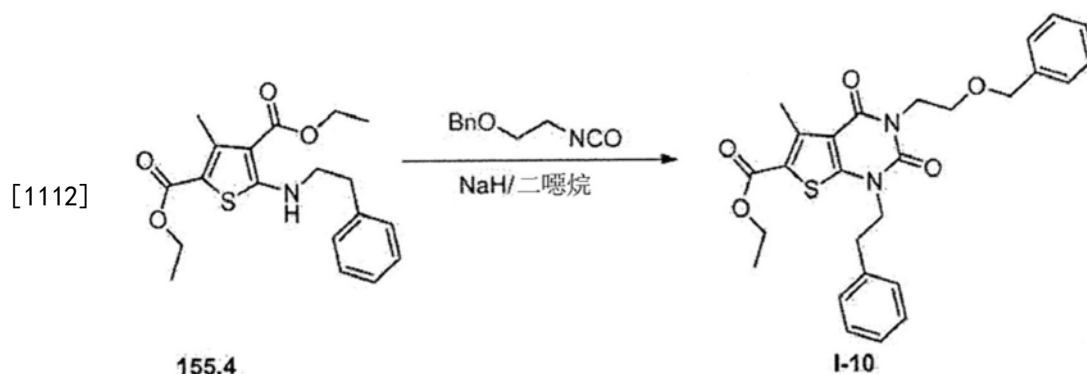
混合物到室温并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1/10)的硅胶管柱上,得到0.25g (43%) 呈白色固体状的I-6。MS (ES) :m/z: (M+H)<sup>+</sup>C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S计算值417,实验值417。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.28-7.35 (5H, m), 4.36-4.41 (2H, q), 4.26-4.28 (2H, t), 4.14-4.18 (2H, t), 3.64-3.67 (2H, t), 3.39 (3H, s), 3.07-3.11 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.40-1.44 (3H, t)。

[1108] 实例156:合成3-乙基-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-7)。



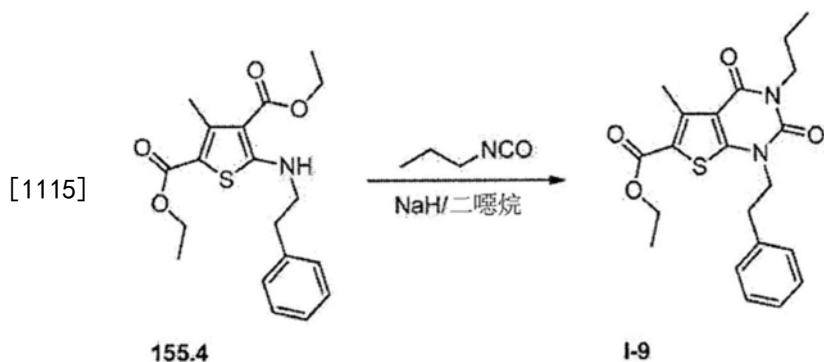
[1110] 合成化合物I-7.以类似于合成化合物136.1的方式从异氰酸酯基乙烷和1.2制备化合物I-7.分离得到白色固体,产率45%。MS (ES) :m/z: (M+H)<sup>+</sup>C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S计算值387,实验值387。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.29-7.39 (5H, m), 4.36-4.43 (2H, q), 4.115-4.20 (2H, t), 4.05-4.10 (2H, q), 3.08-3.13 (2H, t), 2.92 (3H, s), 1.41-1.45 (3H, t), 1.25-1.29 (3H, t)。

[1111] 实例157:合成3-[2-(苄氧基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-10)。



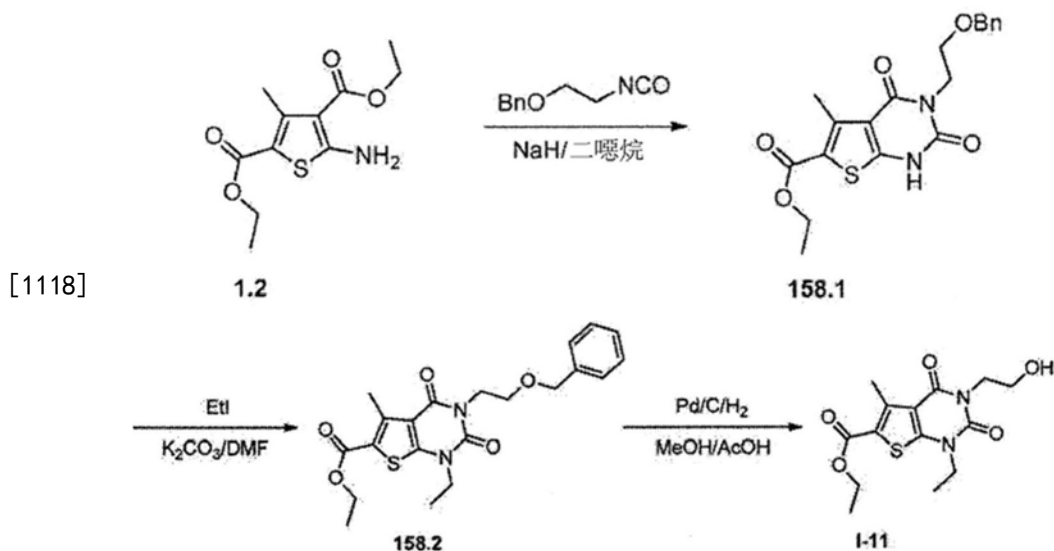
[1113] 以类似于化合物I-6(实例155)的方式从155.4和[(2-异氰酸酯基乙氧基)甲基]苯制备化合物I-10.分离得到白色固体,产率51%。MS (ES) :m/z: 493 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ7.21-7.35 (10H, m), 4.55 (2H, s), 4.33-4.40 (2H, q), 4.27-4.31 (2H, t), 4.07-4.13 (2H, t), 3.73-3.77 (2H, t), 3.01-3.06 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t)。

[1114] 实例157:合成5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-3-丙基-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-9)。



[1116] 以类似于化合物I-6 (实例155) 的方式从155.4和1-异氰酸酯基丙烷制备化合物I-9。分离得到白色固体,产率3%。MS (ES) :m/z:401 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$ 7.28-7.35 (5H, m), 4.35-4.42 (2H, q), 4.14-4.16 (2H, t), 3.95-4.00 (2H, t), 3.07-3.12 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.67-1.72 (2H, q), 1.40-1.45 (3H, t), 0.96-1.01 (3H, t)。

[1117] 实例158:合成1-乙基-3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-11)。



[1119] 合成化合物158.1.以类似于合成化合物135.3的方式从1.2和[(2-异氰酸酯基乙氧基)甲基]苯制备化合物158.1。分离得到38.9mg白色固体,产率10%。MS (ES) :m/z:389 (M+H)<sup>+</sup>。

[1120] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$ 9.68 (1H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 4.60 (2H, s), 4.28-4.40 (4H, m), 3.81-3.85 (2H, t), 2.86 (3H, s), 1.38-1.42 (3H, t)。

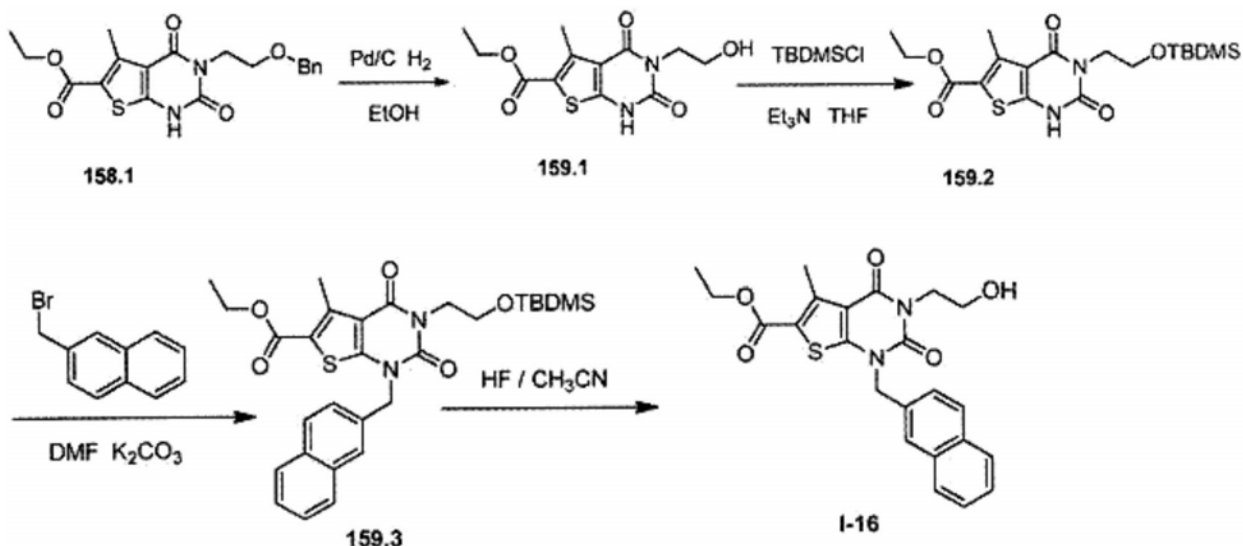
[1121] 合成化合物158.2.在35℃下,将158.1 (200mg, 0.51mmol, 1.00当量)、碳酸钾 (140mg, 1.01mmol, 1.95当量) 和碘乙烷 (321mg, 2.06mmol, 4.00当量) 于N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的混合物搅拌4小时。接着通过添加15mL水与冰的混合物淬灭反应物。用2×15mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用2×20mL盐水洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩,得到120mg (56%) 呈黄色固体状的158.2。

[1122] 合成化合物I-11.将过量氢气引入158.2 (120mg, 0.29mmol, 1.00当量)、乙酸 (5mL)、10%钯/碳 (100mg) 于乙醇 (20mL) 中的混合物中,并且将压力维持于4atm。在室温下搅拌所得溶液12小时。滤除固体。在真空下浓缩滤液。通过从乙醇中再结晶纯化残余物,得

到12.4mg (13%) 呈白色固体状的I-11。MS (ES) :m/z:327 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$  4.32-4.39 (2H, q), 4.27-4.30 (2H, t), 4.00-4.07 (2H, q), 3.89-3.92 (2H, t), 2.87 (3H, s), 1.36-1.42 (6H, dt)。

[1123] 实例159:合成3-(2-羟基乙基)-5-甲基-1-(萘-2-基甲基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-16)。

[1124]



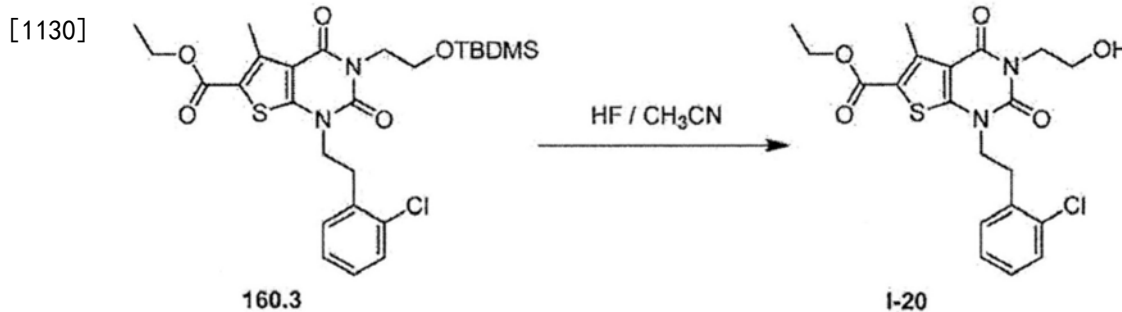
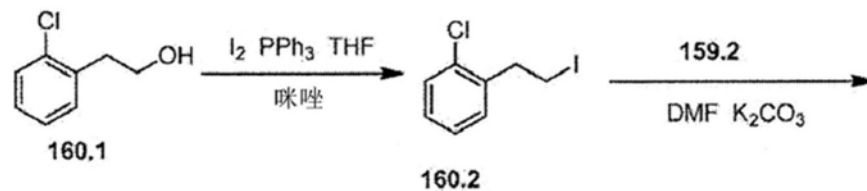
[1125] 合成化合物159.1.向100mL圆底烧瓶中放置158.1 (650mg, 1.67mmol, 1.00当量)、乙醇(35mL)、乙酸(7mL)和10%钯/碳(300mg)。引入氢气(4atm)。在室温下搅拌所得溶液24小时。滤除固体。在真空下浓缩滤液,得到400mg (80%) 呈棕色固体状的159.1。

[1126] 合成化合物159.2.在室温下,将159.1 (400mg, 1.34mmol, 1.00当量)、叔丁基(氯)二甲基硅烷(240mg, 1.59mmol, 1.19当量)和三乙胺(203mg, 2.01mmol, 1.50当量)于氧杂环戊烷(20mL)中的混合物搅拌12小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用2×40mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩,得到360mg (65%) 呈白色油状的159.2。

[1127] 合成化合物159.3.在35℃下,将159.2 (120mg, 0.29mmol, 1.00当量)、碳酸钾(60mg, 0.43mmol, 1.48当量)和2-(溴甲基)萘(77mg, 0.35mmol, 1.20当量)于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物搅拌12小时。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用2×15mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层。用1×35mL盐水洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1/15-1/10)的硅胶管柱上,得到60mg (37%) 呈黄色固体状的159.3。

[1128] 合成化合物I-16.向50mL圆底烧瓶中放置159.3 (20mg, 0.04mmol, 1.00当量, 99%)于CH<sub>3</sub>CN(5mL)中的溶液。此后在搅拌下逐滴添加HF(0.25mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。用30mL水稀释所得溶液。通过过滤收集固体并且在减压下干燥,得到15mg (93%) 呈白色固体状的I-16。MS (ES, m/z) :439 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : $\delta$ 7.84 (d, 4H), 7.52-7.45 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.96 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 1.35 (t, 3H)。

[1129] 实例160:合成1-[2-(2-氯苯基)乙基]-3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-20)。

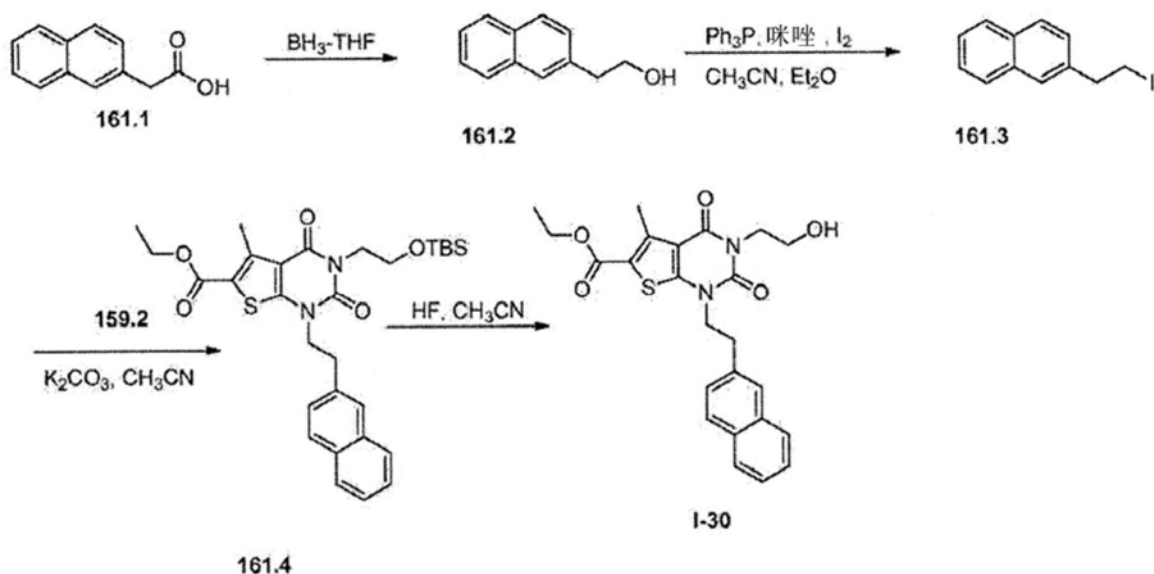


[1131] 合成化合物160.2.向50mL三颈圆底烧瓶中放置2-(2-氯苯基)乙-1-醇(1.5g, 9.58mmol, 1.00当量)、PPh<sub>3</sub>(2.5g, 9.53mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(30mL)和咪唑(0.9g, 13.2mmol, 1.4当量)。此后分批添加I<sub>2</sub>(3.4g)。在0-5℃下搅拌所得溶液30分钟,接着通过添加20mL水/冰淬灭。用2×50mL乙醚萃取所得溶液,并且合并有机层。用1×50mL饱和Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>水溶液洗涤所得混合物。经无水硫酸钠干燥混合物并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1/3)的硅胶管柱上。此得到2.5g(98%)呈无色油状的160.2。

[1132] 合成化合物I-20.以类似于合成化合物I-16(实例159)的方式从159.2和160.2制备化合物I-20.分离得到白色固体,产率54%。MS(ES):m/z:437(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ7.39-7.35(m, 1H), 7.22-7.19(m, 3H), 4.39-4.32(m, 2H), 4.28-4.18(m, 4H), 3.87(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.86(s, 3H), 2.26(s, 1H), 1.39(t, 3H)。

[1133] 实例161:合成3-(2-羟基乙基)-5-甲基-1-[2-(萘-2-基)乙基]-2,4-二氧代-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-30)。

[1134]

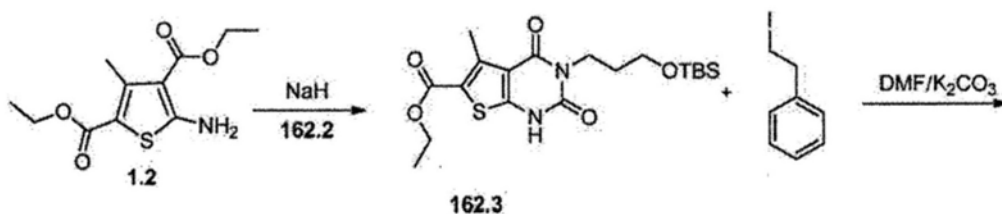
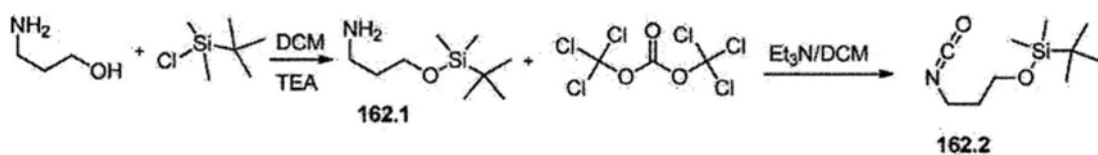


[1135] 合成化合物161.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛下的250mL圆底烧

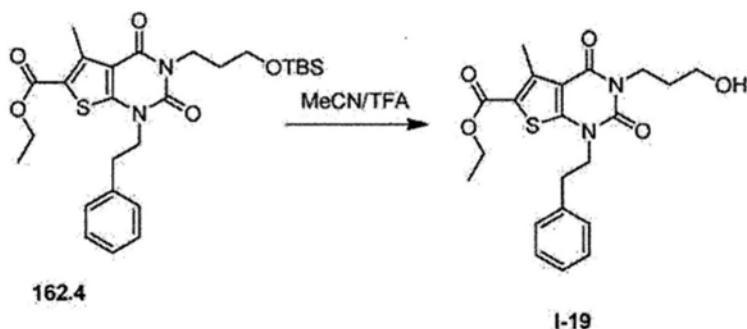
瓶中放置161.1 (7.44g, 39.96mmol, 1.00当量) 和四氢呋喃 (80mL)。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加BH<sub>3</sub>/THF (1M) (80mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用2×150mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。此得到7.05g呈无色油状的(粗)161.2。

[1136] 合成化合物I-30。以类似于合成化合物I-20 (实例160) 的方式从161.2和159.2制备化合物I-30。分离得到白色固体, 从159.2所得的产率为31%。MS (ES) : m/z (M+H)<sup>+</sup>453, (M+Na)<sup>+</sup>475。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ1.28 (t, J=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.18 (t, J=7.6, 2H), 3.49 (t, J=6.4, 2H), 3.95 (t, J=6.4, 2H), 4.20-4.30 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.78 (s, 3H), 7.85-7.90 (m, 3H)。

[1137] 实例162: 合成3-(3-羟基丙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-19)。



[1138]



[1139] 合成化合物162.1。向500mL三颈圆底烧瓶中放置3-氨基丙-1-醇 (15g, 195.71mmol, 1.00当量, 98%) 于二氯甲烷 (200mL) 中的溶液、叔丁基(氯)二甲基硅烷 (36g, 234.07mmol, 1.20当量)、三乙胺 (60.6g, 588.00mmol, 3.00当量, 98%)。在20℃下搅拌所得溶液18小时。接着通过添加200mL水淬灭反应物。用1×200mL二氯甲烷萃取所得溶液, 并且合并有机层。用1×200mL盐水洗涤所得混合物。经无水硫酸镁干燥混合物并且在真空下浓缩。此得到20g (51%) 呈无色油状的162.1。

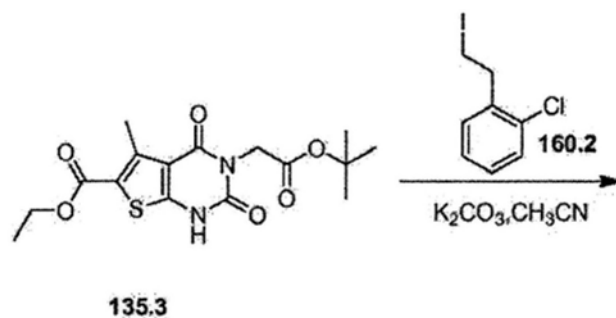
[1140] 合成化合物162.2。以类似于135.2的方式从162.1制备化合物162.2。分离得到2g黄色油状物, 产率74%。

[1141] 合成化合物162.4。以类似于合成化合物136.1 (实例135和136) 的方式从162.2和1.2制备化合物162.4。分离得到110mg白色固体, 从1.2所得的产率为15%。

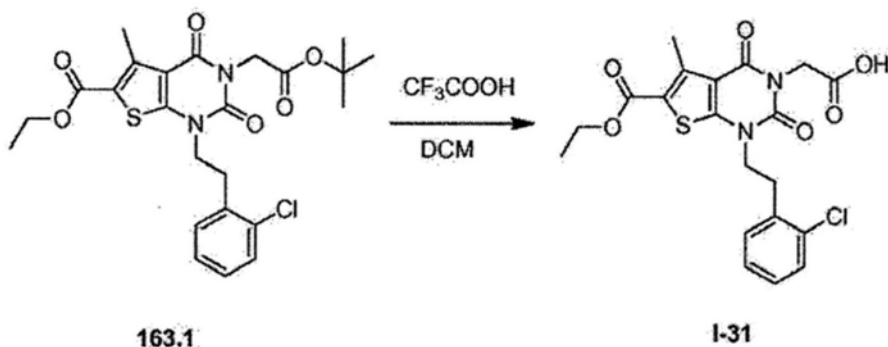
[1142] 合成化合物I-19。向50mL圆底烧瓶中放置162.4 (110mg, 0.20mmol, 1.00当量, 98%) 于CH<sub>3</sub>CN (20mL) 和氟化氢 (1mL) 中的溶液。在20℃下搅拌所得溶液3小时。接着通过添

加10mL水淬灭反应物。通过过滤收集固体并且在减压下干燥,得到60mg (70%) 呈白色固体状的I-19。MS (ES) :m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) :δ7.327 (m, 4H), 7.261 (m, 1H), 4.385 (m, 2H), 4.137 (m, 4H), 3.513 (t, 2H), 3.084 (t, 2H), 2.873 (s, 3H), 1.429 (t, 2H), 0.962 (t, 3H)。

[1143] 实例163:合成2-[1-[2-(2-氯苯基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-31)。



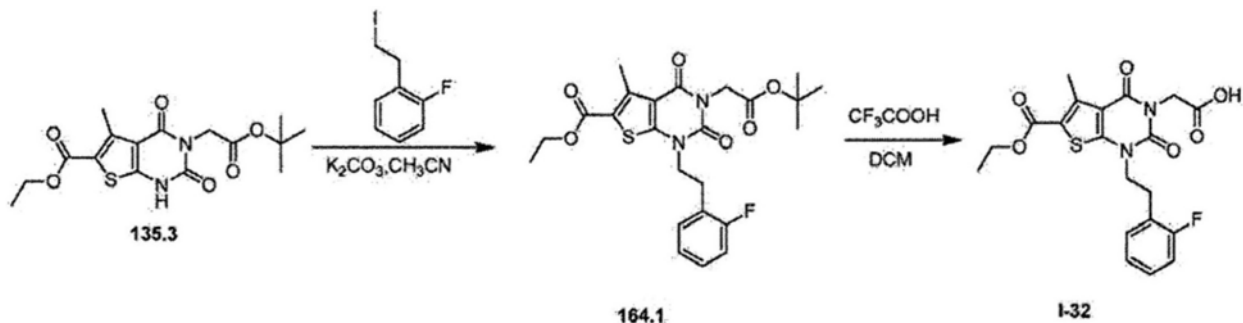
[1144]



[1145] 以类似于合成136.2的方式从135.3和160.2制备化合物I-31。分离得到73.1mg白色固体,总产率11%。MS (ES) :m/z (M+H)<sup>+</sup>451。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ1.35-1.86 (t, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 2H), 4.23-4.27 (t, 2H), 4.30-4.35 (q, 2H), 4.71 (s, 2H), 7.21-7.23 (t, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 1H)。

[1146] 实例164:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-氟苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-32)。

[1147]

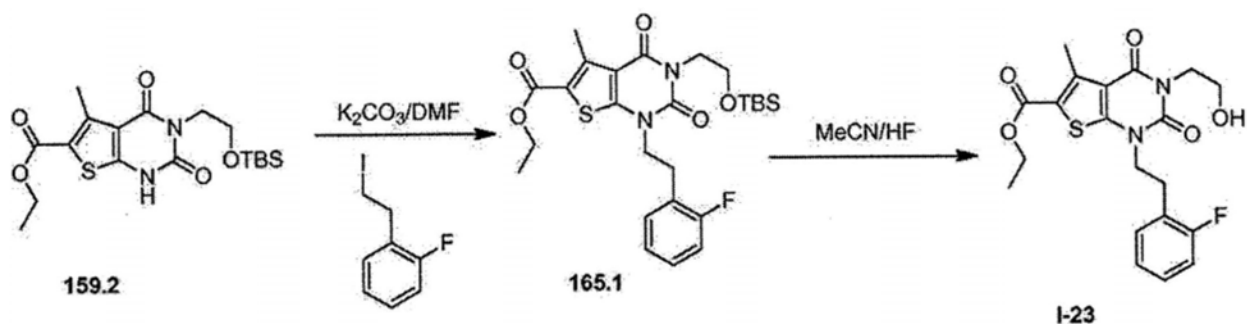


[1148] 以类似于合成136.2的方式从135.3和1-氟-2-(2-碘乙基)苯制备化合物I-32。分离得到42.9mg白色固体,总产率23%。MS (ES) :m/z (M+H)<sup>+</sup>435。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ1.36-1.94 (t, 3H), 2.81 (s, 1H), 3.16-3.20 (t, 2H), 4.21-4.24 (t, 2H), 4.31-4.37 (q, 2H),

4.70 (s, 2H), 7.01-7.11 (m, 2H), 7.26-7.28 (q, 2H)。<sup>19</sup>F-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ-120.64 (1)。

[1149] 实例165:合成1-[2-(2-氟苯基)乙基]-3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-23)。

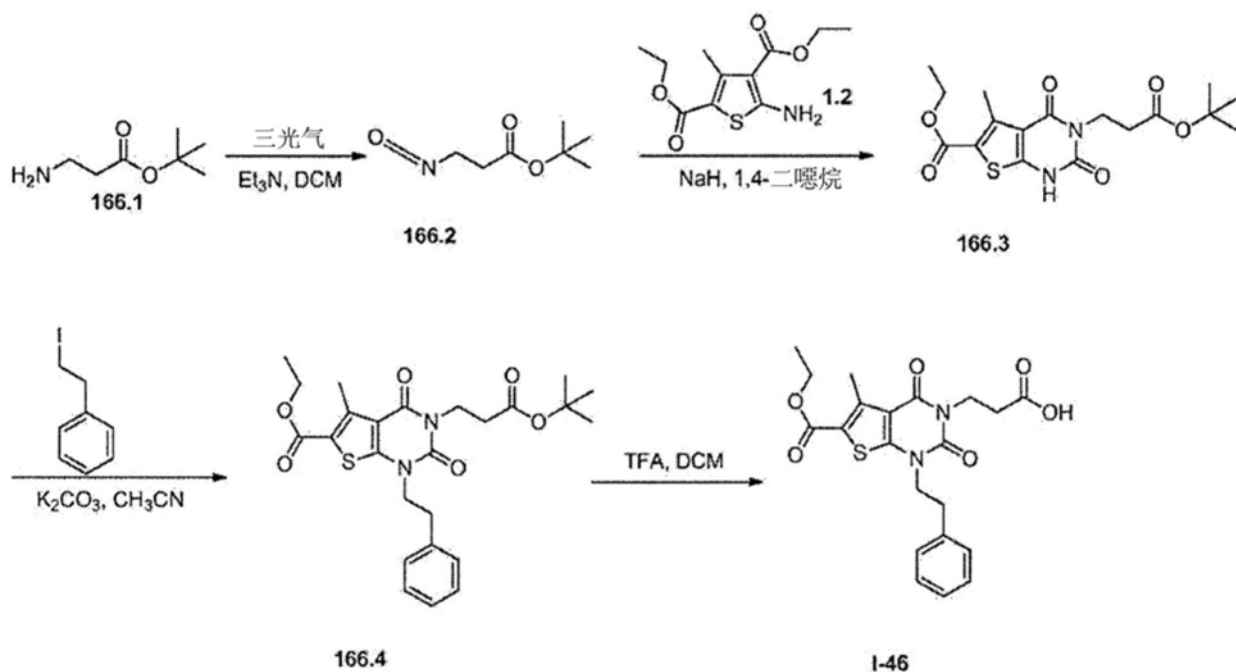
[1150]



[1151] 以类似于合成化合物I-16(实例159)的方式从159.2和1-氟-2-(2-碘乙基)苯制备化合物I-23。分离得到500mg白色固体,总产率59%。MS (ES):  $m/z$  421 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.279 (m, 2H), 7.053 (m, 2H), 4.370 (m, 2H), 4.162 (m, 4H), 3.870 (t, 2H), 3.144 (m, 2H), 2.861 (s, 3H), 1.396 (t, 3H)。

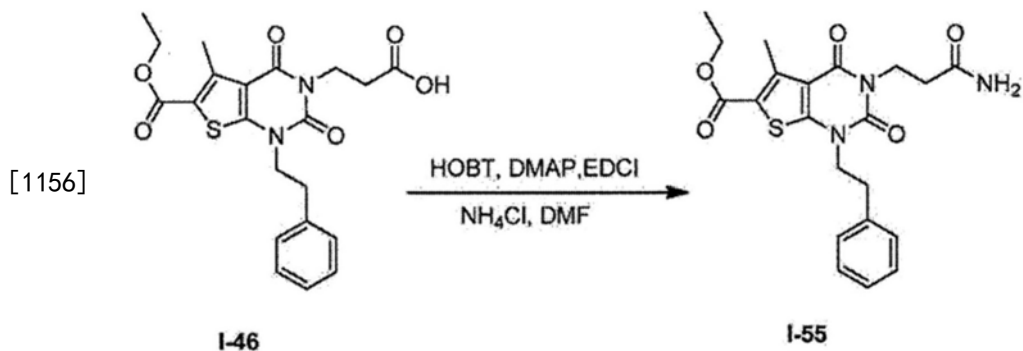
[1152] 实例166:合成3-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-46)。

[1153]



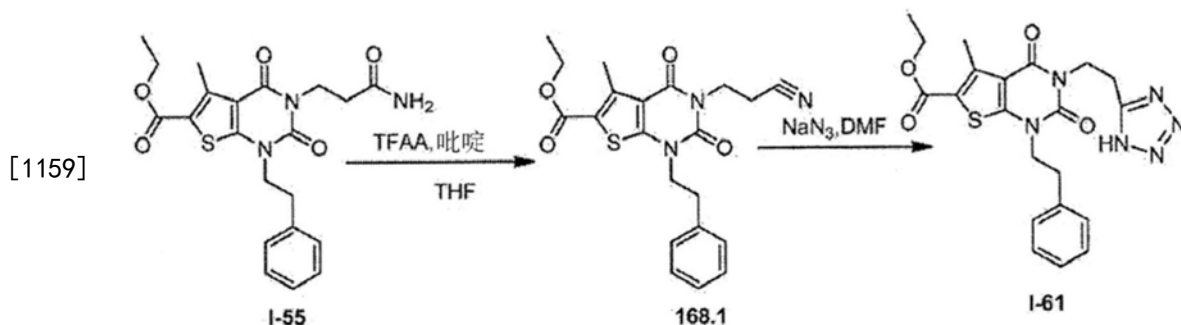
[1154] 以类似于合成化合物136.2(实例135和136)的方式从166.1和1.2制备化合物I-46。分离得到1.8g白色固体,总产率25%。MS (ES):  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>431, (M+Na)<sup>+</sup>453。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ1.29 (t, J=7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.09 (t, J=6.3, 2H), 4.04-4.13 (m, 4H), 4.28 (q, J=6.9, 2H), 7.20-7.32 (m, 5H), 12.37 (s, 1H)。

[1155] 实例167:合成3-(2-胺甲酰基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-55)。



[1157] 以类似于合成136.3的方式从I-46制备化合物I-55。分离得到0.2g白色固体，产率56%。MS (ES) :  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>430。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$ 1.29 (t, J=7.2, 3H), 2.34 (t, J=7.5, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, J=7.5, 2H), 4.02-4.13 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.2, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.24-7.38 (m, 6H)。

[1158] 实例168:合成5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-3-[2-(1H-1,2,3,4-四唑-5-基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-61)。



[1160] 以类似于从136.3合成化合物I-45(实例136)的方式从I-55制备化合物I-61。分离得到16.7mg白色固体，总产率10%。MS (ES) :  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup>455, (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>496。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$ 1.38 (t, J=7.2, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.05 (t, J=7.2, 2H), 3.27 (t, J=7.2, 2H), 4.13 (t, J=7.2, 3H), 4.31-4.39 (m, 4H), 7.23-7.32 (m, 5H)。

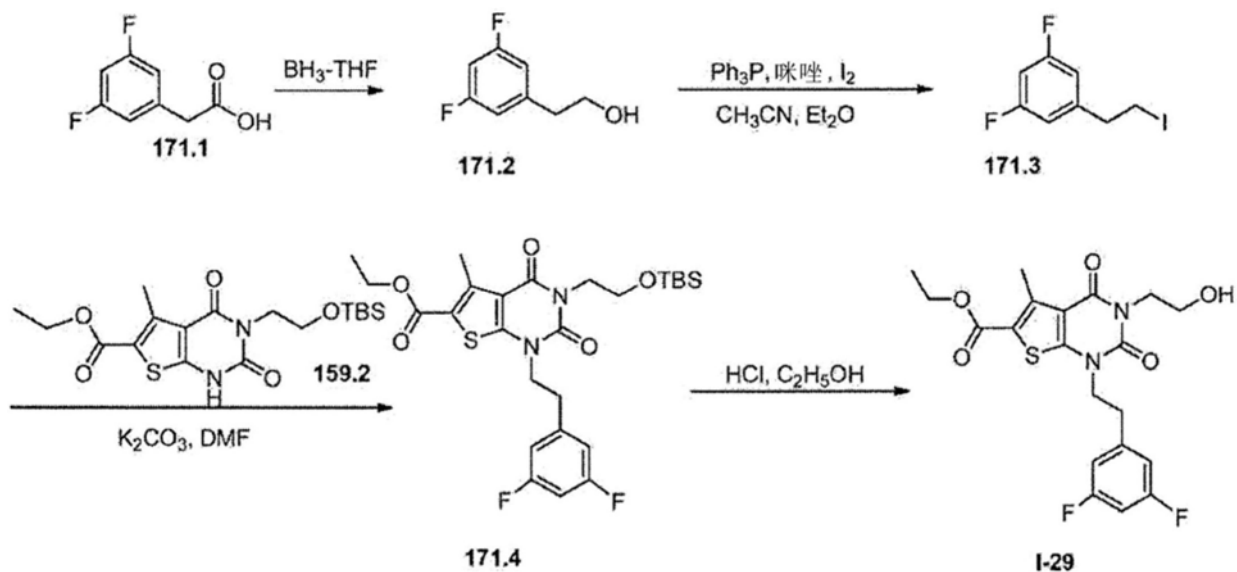
[1161] 实例169:合成3-(4-羟基丁基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-34)。





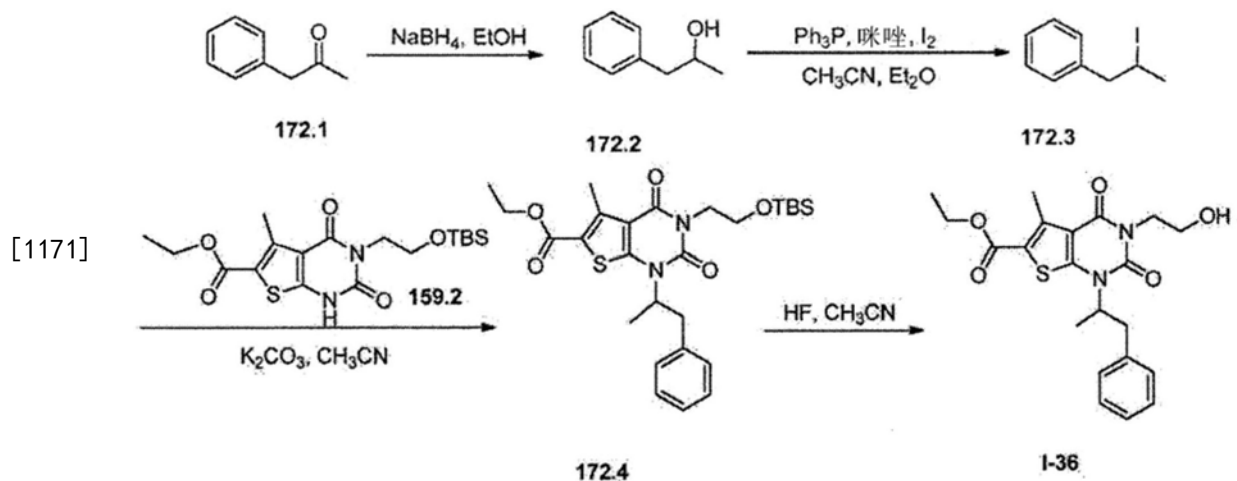
[1167] 实例171:合成1-[2-(3,5-二氟苯基)乙基]-3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-29)。

[1168]



[1169] 以类似于化合物I-30(实例161)的方式从171.1和159.2制备化合物I-29,但其中在最后一步中使用HCl/乙醇而非HF/乙腈。分离得到60mg灰白色固体,总产率39%。MS(ES,  $m/z$ ):  $(M+H)^+$  439。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.41(t,  $J=7.2$ , 3H), 2.87(s, 3H), 3.06(t,  $J=7.8$ , 2H), 3.90(t,  $J=5.4$ , 2H), 4.14(t,  $J=8.1$ , 2H), 4.28(t,  $J=8.1$ , 2H), 4.38(q,  $J=7.2$ , 2H), 6.69-6.84(m, 3H)。

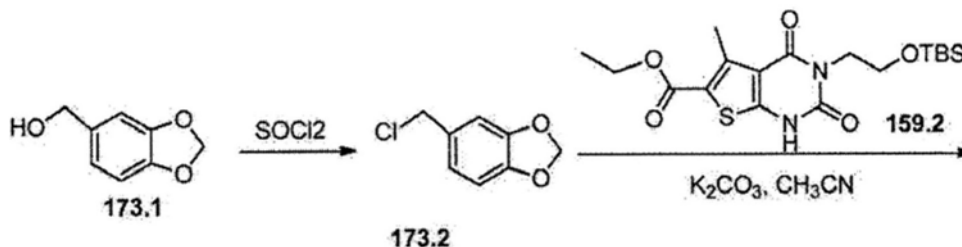
[1170] 实例172:合成3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(1-苯基丙-2-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-36)。



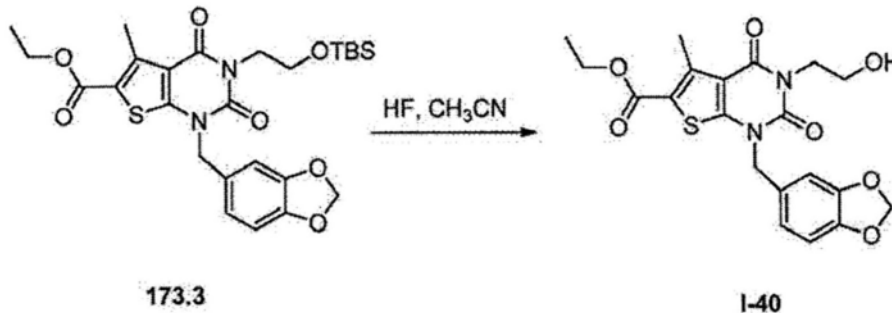
[1172] 合成化合物172.2。向维持于氮气惰性氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中放置1-苯基丙-2-酮(3g, 22.36mmol, 1.00当量)和乙醇(50mL)。此后在5℃下添加NaBH<sub>4</sub>(1.7g, 44.94mmol, 2.01当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加10mL氯化铵(饱和)淬灭反应物。用2×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。此得到2.8g(92%)呈无色油状的1-苯基丙-2-醇。

[1173] 合成化合物I-36.以类似于合成I-30(实例161)的方式从172.2和159.2制备化合物I-36.分离得到23.4mg白色固体,总产率45%。MS (ES) :m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>,439 (M+Na)<sup>+</sup>,480 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$ 1.36 (t,J=7.2,3H),1.70 (t,J=6.6,3H),2.75 (s,3H),3.10-3.17 (m,1H),3.56-3.63 (m,4H),4.13 (s,2H),4.32 (q,J=6.6,2H),7.12-7.21 (m,5H)。

[1174] 实例173:合成1-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基甲基)-3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-40)。



[1175]

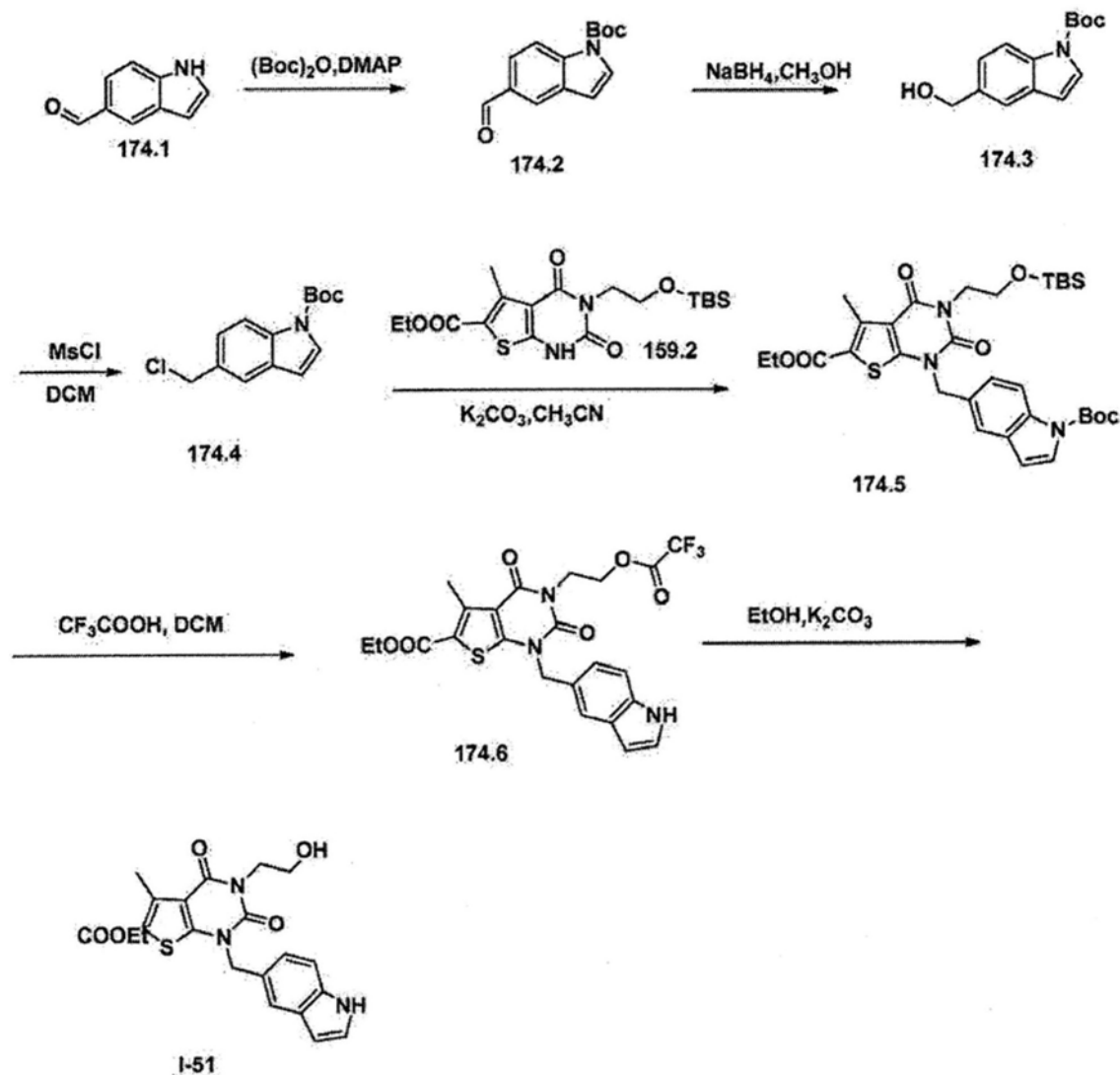


[1176] 合成化合物173.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的50mL圆底烧瓶中放置173.1(400mg,2.63mmol,1.00当量)、亚硫酸氯(626mg,5.26mmol,2.00当量)和二氯甲烷(20mL)。在室温下搅拌所得溶液1小时。在真空下浓缩所得混合物。此得到460mg(97%)呈黄色油状的173.2。

[1177] 合成化合物I-40.以与合成化合物I-30(实例161)一致的方式从173.2和159.2合成I-40.分离得到27.5mg白色固体,总产率39%。MS (ES) :m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>,455 (M+Na)<sup>+</sup>,496 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.26 (t,J=7.2,3H),2.77 (s,3H),3.59 (t,J=6.0,2H),4.01 (t,J=6.6,2H),4.25 (q,J=7.2,3H),4.79 (t,J=6.0,1H),5.10 (s,2H),6.01 (s,2H),6.85-6.95 (m,3H)。

[1178] 实例174:合成3-(2-羟基乙基)-1-(1H-吡啶-5-基甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-51)。

[1179]



[1180] 合成化合物174.2。向50mL圆底烧瓶中放置四氢吡喃(20mL)、4-二甲基氨基吡啶(1.32g, 10.80mmol, 1.08当量)、1H-吲哚-5-甲醛(1.45g, 9.99mmol, 1.00当量)和(Boc)<sub>2</sub>O(2.18g, 9.99mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液12小时。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。此得到2.1g(86%)呈黄色固体状的174.2。

[1181] 合成化合物174.3。向50mL圆底烧瓶中放置174.2(2.1g, 8.56mmol, 1.00当量)于甲醇(20mL)中的溶液。接着在0℃下添加NaBH<sub>4</sub>(740mg, 19.56mmol, 2.28当量)。在0℃下于水/冰浴中搅拌所得溶液4小时。接着通过添加10mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。此得到1.85g(87%)呈黄色固体状的174.3。

[1182] 合成化合物174.4。向50mL圆底烧瓶中放置174.3(320mg, 1.29mmol, 1.00当量)于二氯甲烷(20mL)中的溶液。接着在0℃下将Et<sub>3</sub>N(0.223g, 2.21mmol, 1.70当量)和甲烷磺酰氯(222mg, 1.94mmol, 1.50当量)添加到上述混合物中。在0℃下于水/冰浴中搅拌所得溶液5小时。接着通过添加15mL水淬灭反应物。用3×40mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:4)的硅胶管柱上。纯化得到

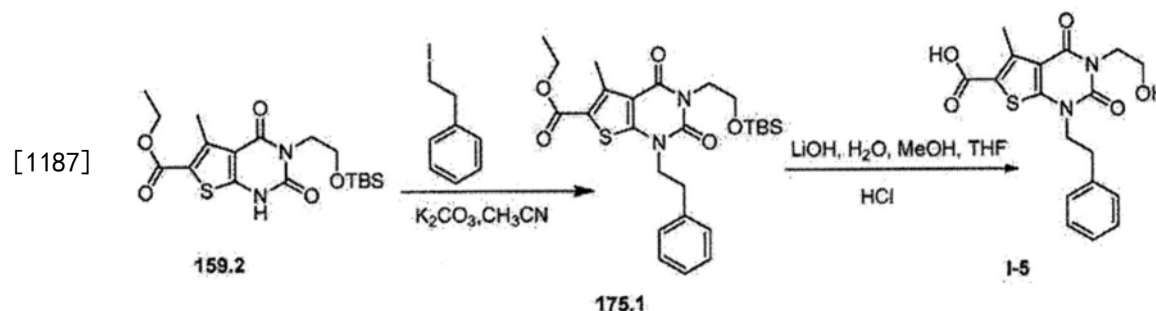
0.112g (33%) 呈黄色油状的174.4。

[1183] 合成化合物174.5。向25mL圆底烧瓶中放置CH<sub>3</sub>CN (5mL)、NaI (0.005g)、碳酸钾 (105mg, 0.76mmol, 2.02当量)、159.2 (155mg, 0.38mmol, 1.00当量) 和174.4 (100mg, 0.38mmol, 1.00当量)。在50℃下于油浴中搅拌所得溶液过夜。接着通过添加40mL水淬灭反应物。用3×60mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到0.143g (59%) 呈白色固体状的174.5。

[1184] 合成化合物174.6。向25mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷 (10mL)、174.5 (143mg, 0.22mmol, 1.00当量) 和CF<sub>3</sub>COOH (2mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 接着在真空下浓缩。此得到0.126g呈黄色固体状的(粗制)粗物质174.6。

[1185] 合成化合物I-51。向25mL圆底烧瓶中放置乙醇 (5mL)、碳酸钾 (276mg, 2.00mmol, 8.30当量) 和I-51 (126mg, 0.24mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜, 在真空下浓缩并且用50mL H<sub>2</sub>O稀释。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层, 经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过从乙酸乙酯:己烷 (1/10) 中再结晶纯化粗产物。此得到0.043g (42%) 呈白色固体状的I-51。MS (ES): m/z 428 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 1.27 (t, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.96 (m, 2H), 4.34 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.23 (s, 1H)。

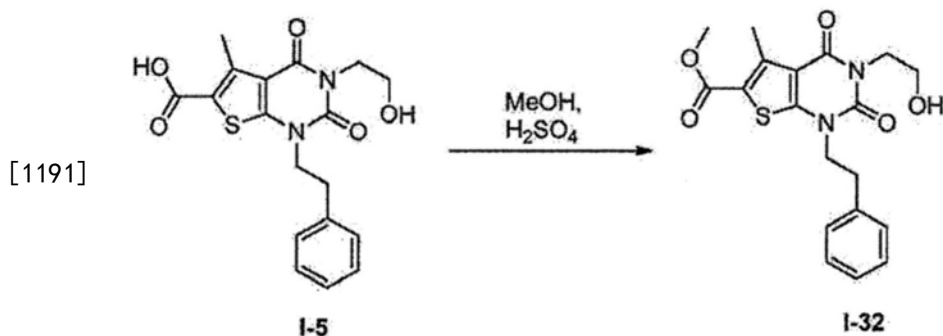
[1186] 实例175: 合成3-[2-[(叔丁基二甲基硅烷基)氧基]乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸 (I-5)。



[1188] 合成化合物175.1。向100mL圆底烧瓶中放置159.2 (1.2g, 2.91mmol, 1.00当量) 于CH<sub>3</sub>CN (50mL) 中的溶液、(2-碘乙基) 苯 (1.35g, 5.82mmol, 2.00当量) 和碳酸钾 (1.2g)。加热所得溶液到回流过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:20) 的硅胶管柱上。纯化得到1.5g (95%) 呈白色固体状的175.1。

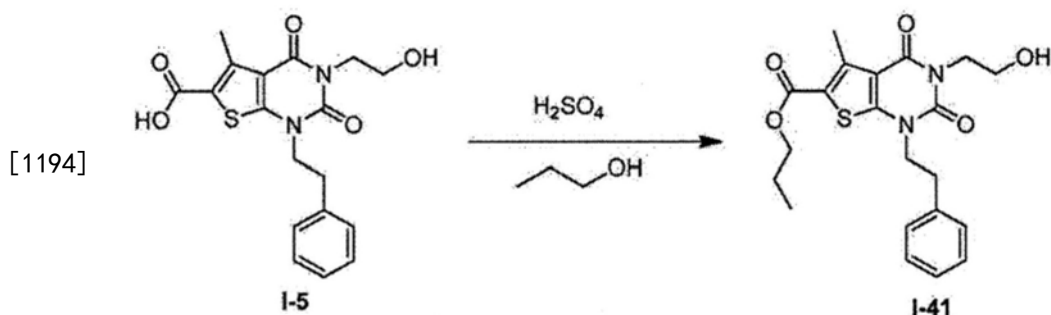
[1189] 合成化合物I-5。向100mL圆底烧瓶中放置175.1 (500mg, 0.9676mmol, 1.00当量)、四氢呋喃 (5mL)、甲醇 (5mL)、水 (5mL) 和LiOH (0.07g)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。用氯化氢将溶液的pH值调整到1。在室温下搅拌混合物1小时。通过过滤收集固体。用乙醇洗涤滤饼。获得300mg (63%) 呈白色固体状的I-5。MS (ES): m/z 375 (M+1)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, J=7.2, 2H), 3.51 (t, J=6.3, 2H), 3.96 (t, J=6.6, 2H), 4.09 (t, J=7.2, 2H), 4.78 (s, 1H), 7.20-7.33 (m, 5H)。

[1190] 实例176: 合成3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸甲酯 (I-37)。



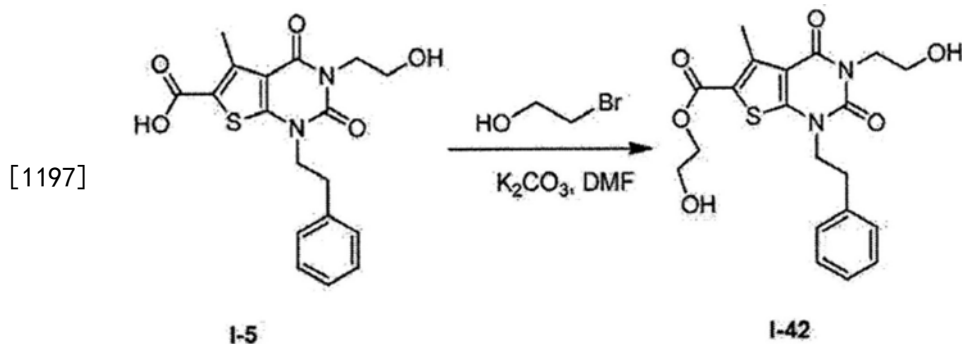
[1192] 向100mL圆底烧瓶中放置I-5 (200mg, 0.53mmol, 1.00当量)、甲醇 (20mL) 和硫酸 (0.1mL)。在50℃下搅拌所得溶液4天。接着通过添加5mL水淬灭反应物。用碳酸钠(水溶液)将溶液的pH值调整到>7。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。通过在以下条件下进行制备型HPLC (SHIMADZU) 纯化粗产物 (200mg): 管柱: SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm; 移动相: 水(含0.05% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 和CH<sub>3</sub>CN (在20分钟内8.0% CH<sub>3</sub>CN 升到55.0%); 检测器: 254/220nm。获得20.2mg (10%) 呈白色固体状的I-32。MS (ES): m/z 389 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 2.83 (s, 3H), 3.10 (t, J=7.5, 2H), 3.74 (t, J=6.3, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.14-4.20 (m, 4H), 7.22-7.30 (m, 5H)。

[1193] 实例177: 合成3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸丙酯 (I-41)。



[1195] 以类似于合成化合物I-32 (实例176) 的方式从I-5和1-丙醇制备化合物I-41。此得到4.7mg (2%) 呈白色固体状的I-41。MS (ES): m/z 417 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1.05 (t, J=7.6, 3H), 1.78 (m, J=7.2, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.11 (t, J=7.6, 2H), 3.75 (t, J=6.8, 2H), 4.15-4.21 (m, 4H), 4.25 (t, J=6.4, 2H), 7.23-7.32 (m, 5H)。

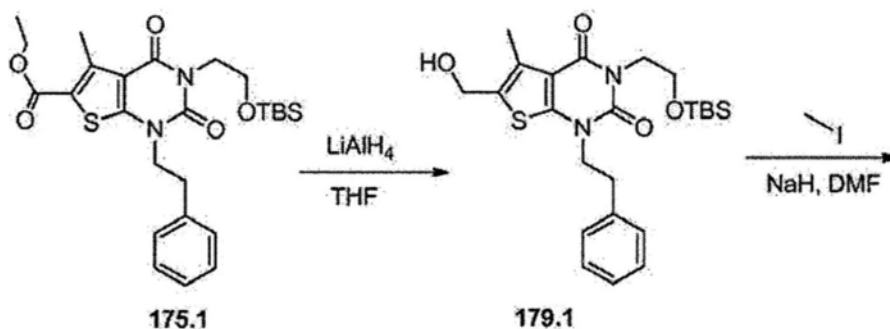
[1196] 实例178: 合成3-(2-羟基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸2-羟基乙酯 (I-42)。



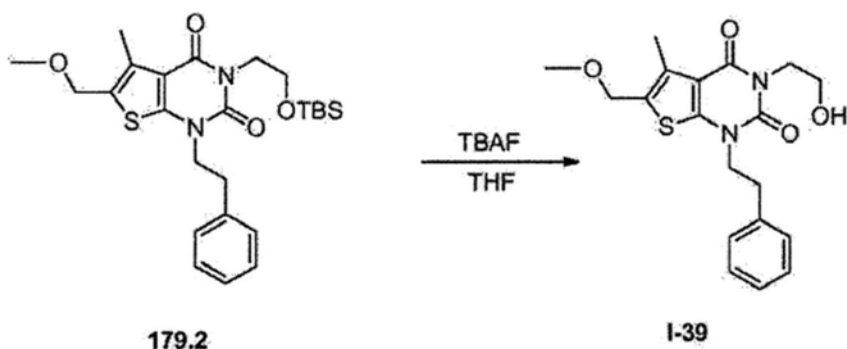
[1198] 向100mL三颈圆底烧瓶中放置I-5 (200mg, 0.53mmol, 1.00当量)、碳酸钾 (221mg,

1.60mmol, 2.99当量)、2-溴乙-1-醇(100mg, 0.80mmol, 1.50当量)和N,N-二甲基甲酰胺(10mL)。在80℃下搅拌所得溶液过夜。冷却反应混合物。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)纯化粗产物(200mg):管柱:SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm;移动相:水(含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在14分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到60.0%);检测器:254/220nm。此得到30.7mg(14%)呈白色固体状的I-42。MS(ES):m/z 419(M+H)<sup>+</sup>, 441(M+Na)<sup>+</sup>, 482(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ2.77(s, 3H), 3.01(t, J=7.6, 2H), 3.52(t, J=6.0, 2H), 3.68(t, J=4.8, 2H), 4.11(t, J=7.6, 2H), 3.02(t, J=7.6, 2H), 4.26(t, J=4.8, 2H), 3.02(t, J=7.6, 2H), 4.78(t, 1H), 4.92(t, 1H), 7.24-7.33(m, 5H)。

[1199] 实例179:合成3-(2-羟基乙基)-6-(甲氧基甲基)-5-甲基-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-39)。



[1200]



[1201] 合成化合物179.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中放置175.1(1g, 1.94mmol, 1.00当量)于四氢呋喃(20mL)中的溶液。此后在-78℃下添加LiAlH<sub>4</sub>(100mg, 2.63mmol, 1.36当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加50mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。此得到0.5g(54%)呈淡黄色固体状的179.1。

[1202] 合成化合物179.2.向10mL密封管中放置179.1(150mg, 0.31mmol, 1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(5mL)和氢化钠(19mg, 0.55mmol, 1.76当量, 70%)的溶液。在室温下搅拌所得溶液10分钟。此后在搅拌下逐滴添加碘甲烷(67mg, 0.47mmol, 1.50当量)。在室温下,使所得溶液在搅拌下再反应2小时。接着通过添加5mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×10mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到90mg(59%)呈白色固体状的179.2。

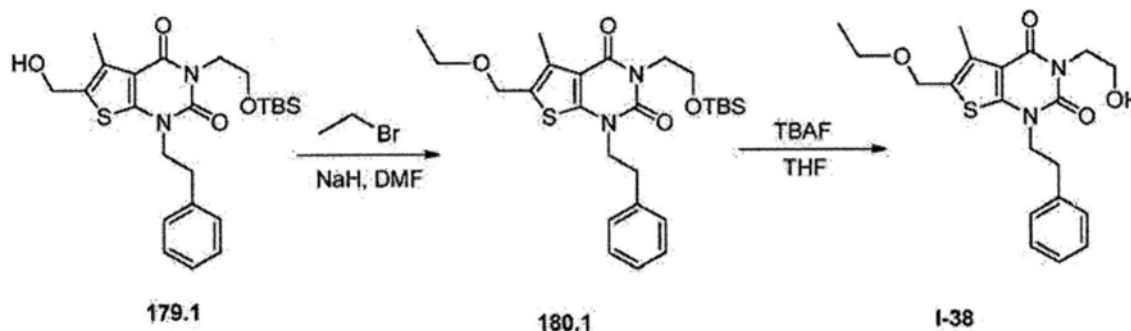
[1203] 合成化合物I-39.向10mL密封管中放置179.2(90mg, 0.18mmol, 1.00当量)于四氢

咪喃(2.5mL)中的溶液和TBAF(200mg)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到34.7mg(50%)呈白色固体状的I-39。MS(ES): $m/z$  375(M+H)<sup>+</sup>, 397(M+Na)<sup>+</sup>。

[1204] <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 2.37(s, 3H), 2.98(t, J=7.5, 2H), 3.26(s, 3H), 3.50(q, J=6.6, 2H), 3.96(t, J=6.6, 2H), 4.06(t, J=7.5, 2H), 4.51(s, 2H), 4.76(t, J=6.0, 1H), 7.20-7.33(m, 5H)。

[1205] 实例180:合成6-(乙氧基甲基)-3-(2-羟基乙基)-5-甲基-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-38)。

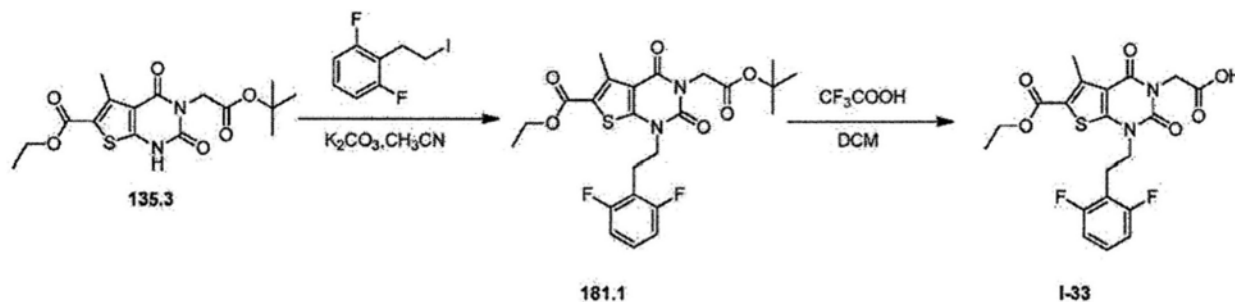
[1206]



[1207] 以类似于合成化合物I-39(实例179)的方式从179.1和乙基溴制备化合物I-38。分离得到50.5mg白色固体,总产率42%。MS(ES): $m/z$  389(M+H)<sup>+</sup>, 411(M+Na)<sup>+</sup>, 452(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 1.13(t, J=7.2, 3H), 2.35(s, 3H), 2.98(t, J=7.5, 2H), 3.42-3.51(m, 4H), 4.14-4.20(m, 4H), 4.54(s, 2H), 4.74(s, 1H), 7.20-7.32(m, 5H)。

[1208] 实例181:合成2-[1-[2-(2,6-二氟苯基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-33)。

[1209]

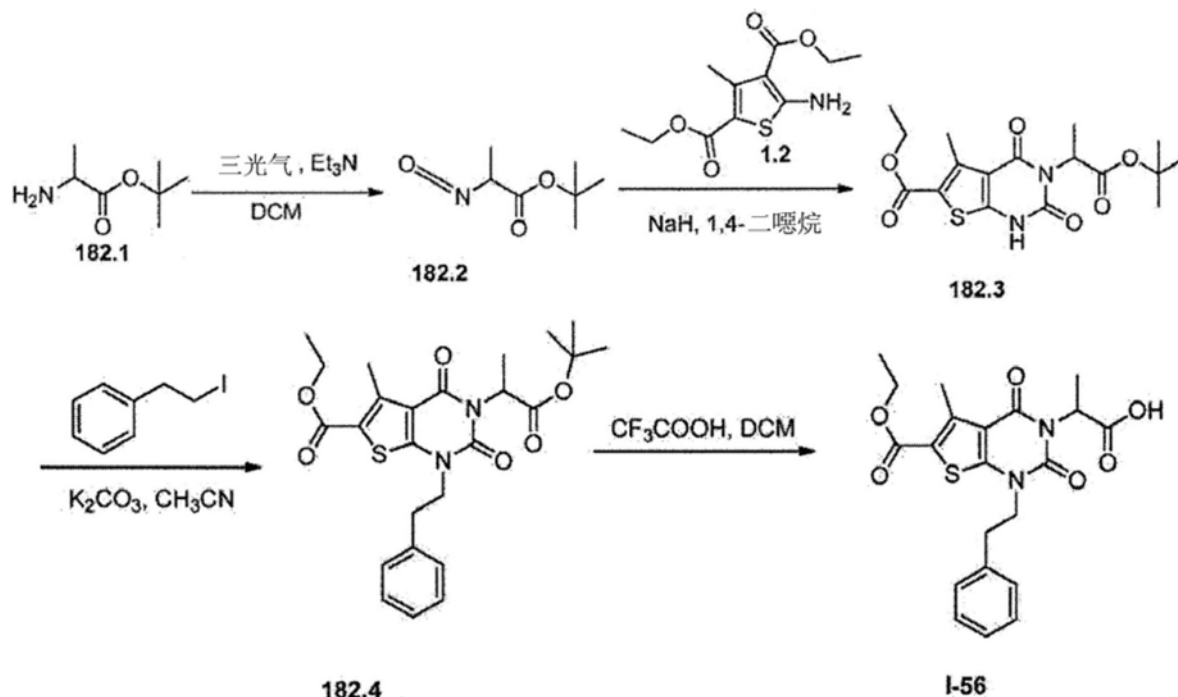


[1210] 以类似于合成136.2的方式从135.3和1,3-二氟-2-(2-碘乙基)苯制备化合物I-33。分离得到36mg白色固体,总产率30%。MS(ES): $m/z$  453(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$  1.32-1.40(t, 3H), 2.82(s, 3H), 3.21-3.26(t, 2H), 4.22-4.27(t, 2H), 4.31-4.38(q, 2H), 4.67(s, 2H), 6.91-6.96(t, 2H), 7.26-7.31(m, 1H)。<sup>19</sup>F-NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 117.76。

[1211] 实例182:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-56)。

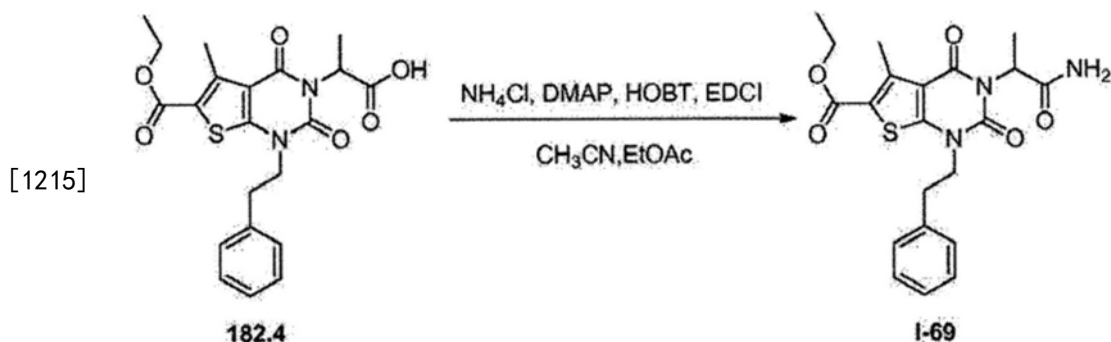


[1212]



[1213] 以类似于化合物136.2(实例135和136)的方式从182.1和1.2制备化合物I-56。分离得到1.4g白色固体,总产率42%。MS(ES): $m/z$  431(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  1.30(t, J=7.2, 3H), 1.41(d, J=6.8, 3H), 2.75(s, 3H), 3.01(t, J=7.2, 2H), 4.13(t, J=7.2, 2H), 4.29(q, J=7.2, 2H), 5.39(q, J=6.8, 1H), 7.20-7.30(m, 5H), 12.70(s, 1H)。

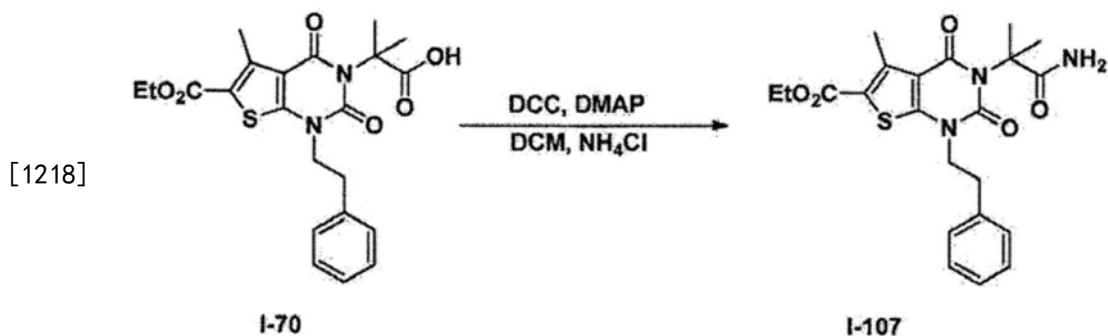
[1214] 实例183:合成3-(1-胺甲酰基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-69)。



[1216] 向100mL圆底烧瓶中放置4-二甲基氨基吡啶(82mg, 0.67mmol, 1.44当量)、182.4(200mg, 0.46mmol, 1.00当量)、NH<sub>4</sub>Cl(1g, 18.70mmol, 40.24当量)、EDCI(130mg, 0.68mmol, 1.46当量)、CH<sub>3</sub>CN(10mL)、乙酸乙酯(10mL)和HOBT(100mg, 0.74mmol, 1.59当量)。在室温下搅拌所得溶液5小时。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸镁干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(20:1)的硅胶管柱上。此得到0.12g(60%)呈白色固体状的I-69。MS(ES): $m/z$  430(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$  1.25(t, J=7.2Hz, 3H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 2.68(s, 3H), 2.97(t, J=7.2Hz, 2H), 4.07(t, J=7.2Hz, 2H), 4.23(q, J=7.2Hz, 2H), 5.30(q, J=7.2Hz, 1H), 7.15-7.24(m, 5H)。

[1217] 实例184:合成3-(1-胺甲酰基-1-甲基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙

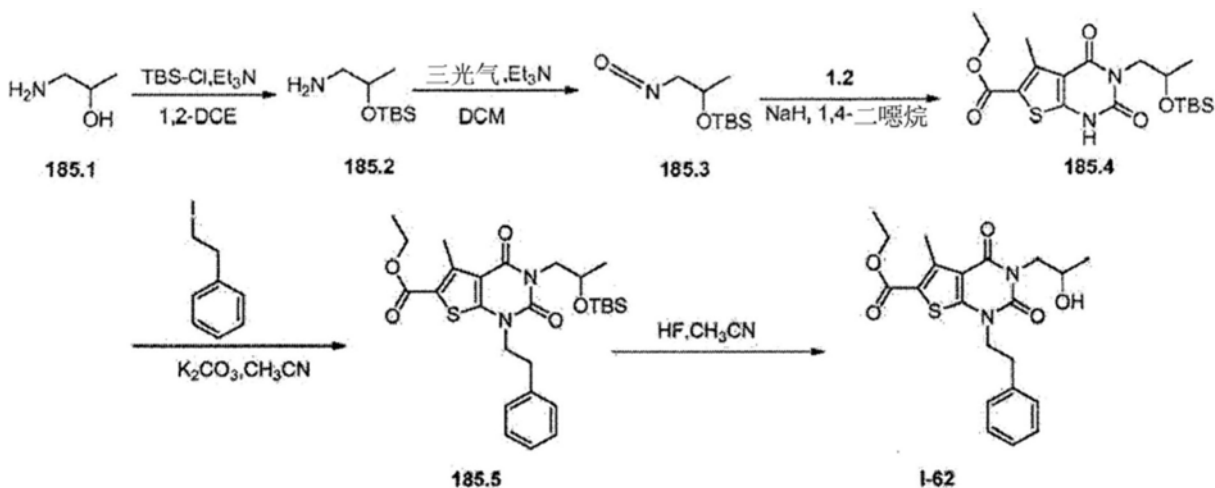
基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-107)。



[1219] 以类似于合成化合物I-121(实例4)的方式从I-70(实例120)和氯化铵制备化合物I-107。分离得到70mg白色固体,产率70%。MS(ES): $m/z$  466(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.37(t, J=7.2, 3H), 1.80(s, 6H), 2.76(s, 3H), 3.07(t, J=7.2, 2H), 4.12(t, J=7.2, 2H), 4.33(q, J=7.2, 2H), 7.22-7.34(m, 5H)。

[1220] 实例185:合成3-(2-羟基丙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-62)。

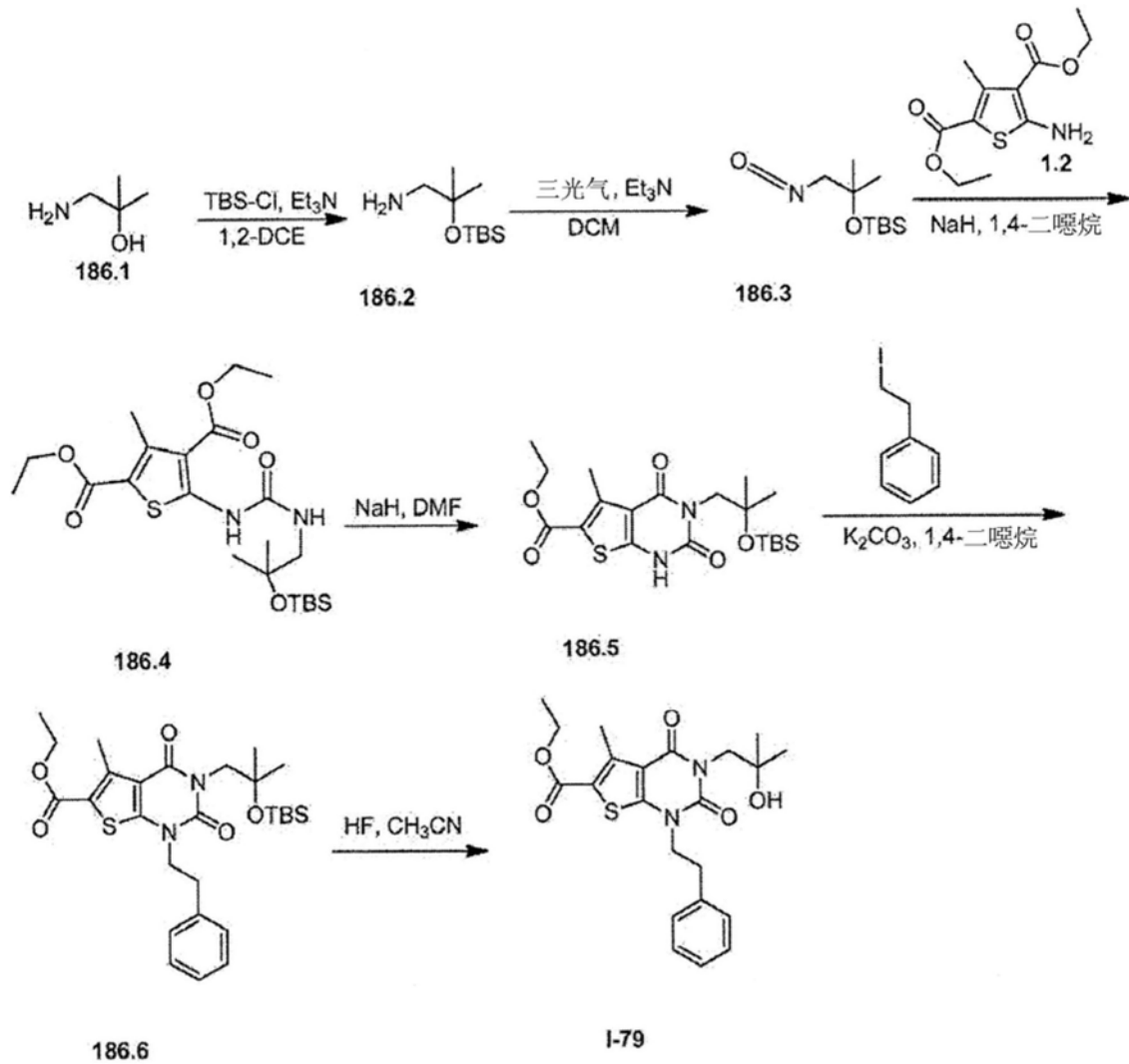
[1221]



[1222] 以类似于合成化合物I-34(实例169)的方式从185.1和1.2制备化合物I-62。分离得到0.34g白色固体,总产率8%。MS(ES): $m/z$  417(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 1.02(d, J=7.6Hz, 3H), 1.29(t, J=9.6Hz, 3H), 2.75(s, 3H), 2.99(t, J=9.6Hz, 2H), 3.69(q, J=10.8Hz, 1H), 3.94(m, J=7.2Hz, 2H), 4.27(q, J=9.2Hz, 2H), 4.15(t, J=10.0Hz, 2H), 4.77(s, 1H), 7.19-7.32(m, 5H)。

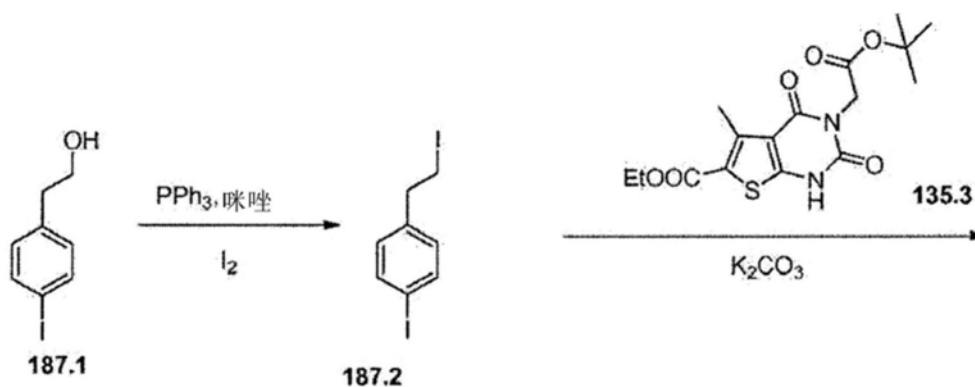
[1223] 实例186:合成3-(2-羟基-2-甲基丙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-79)。

[1224]

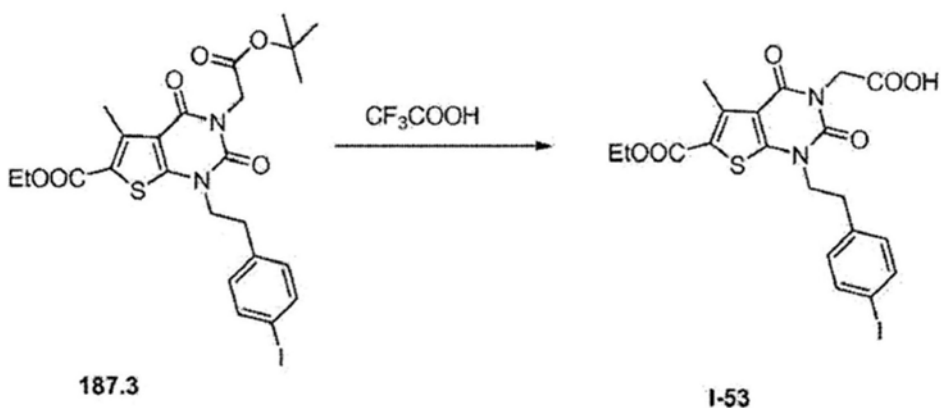


[1225] 以类似于合成化合物I-34 (实例169) 的方式从186.1和1.2制备化合物I-79。分离得到80mg白色固体,总产率10%。MS (ES) :m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.07 (s, 6H), 1.30 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.01 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.13 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.41 (s, 1H), 7.20-7.32 (m, 5H)。

[1226] 实例187:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(4-碘苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸 (I-53)。



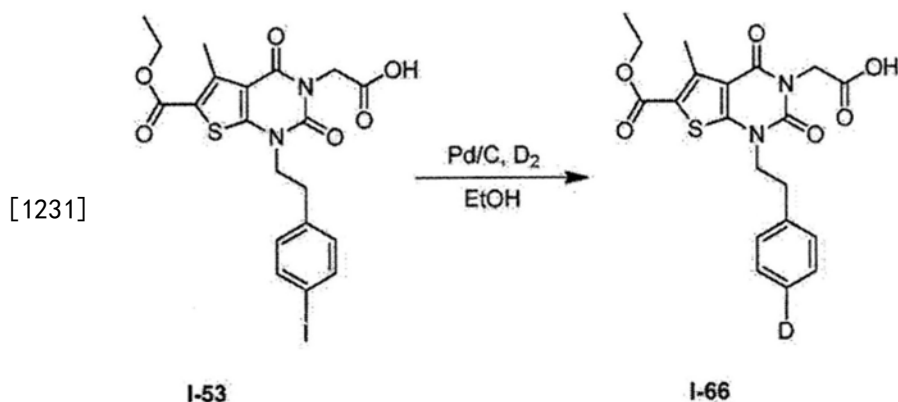
[1227]



[1228] 合成化合物187.2.以类似于合成160.2的方式从187.1制备187.2.分离得到2.23g白色固体,产率78%。

[1229] 合成化合物I-53.以类似于合成136.2的方式从187.2和135.3制备I-53.分离得到0.134g灰白色固体,从135.3所得的总产率为57%。MS (ES) :  $m/z$  543 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) :  $\delta$  1.43 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 7.03 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4Hz, 2H)。

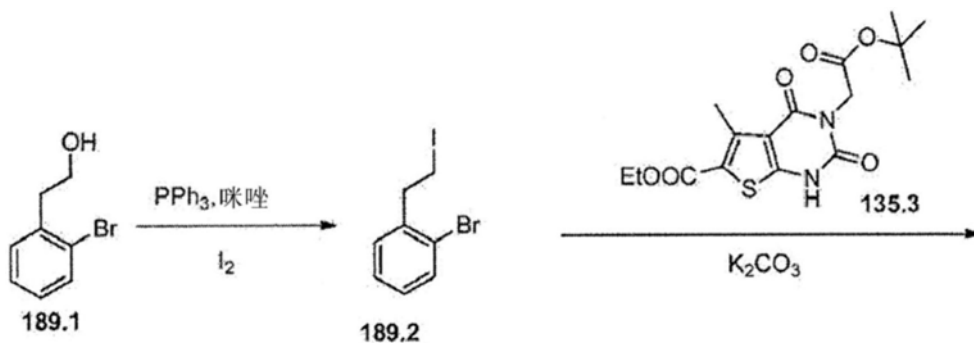
[1230] 实例188:合成2-(1-(4-氘化苄基)-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸(I-66)。



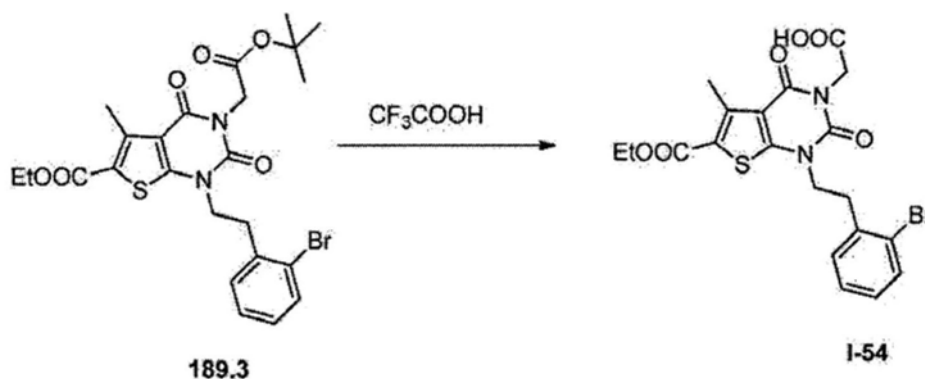
[1232] 向50mL圆底烧瓶中放置乙醇(20mL)、I-53(实例187;73mg,0.13mmol,1.00当量)。此后在氮气下添加10%钯/碳(100mg)。将烧瓶抽真空并且用氮气吹洗三次,继而用氩气吹洗。在室温下于氩气氛围下搅拌混合物过夜。滤除固体。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)纯化粗产物(80mg):管柱:SunFire Prep C18,19×

150mm 5 $\mu$ m;移动相:水(含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在16分钟内5.0%CH<sub>3</sub>CN升到53.0%);检测器:254/220nm。此得到0.04g(71%)呈白色固体状的I-66。MS(ES):m/z(M+H)<sup>+</sup>418。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDC1<sub>3</sub>): $\delta$ 1.41(t,J=7.2,3H),2.87(s,3H),3.09(t,J=8.1,2H),4.16(t,2H),4.38(q,J=7.2,2H),4.82(s,2H),7.26-7.35(m,4H)。

[1233] 实例189:合成2-[1-[2-(2-溴苯基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-54)。



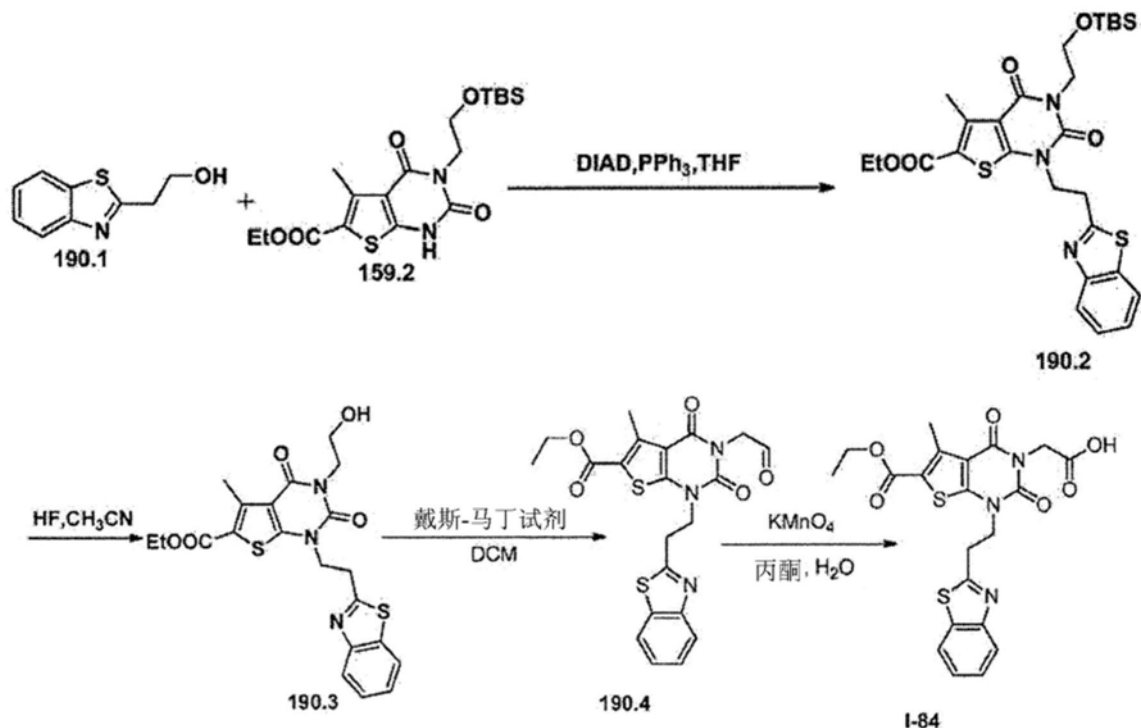
[1234]



[1235] 以类似于合成I-53(实例187)的方式从189.1和135.3制备化合物I-54。分离得到0.2g白色固体,从135.3所得的总产率为38%。MS(ES):m/z 495(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ 1.38(t,3H),2.85(s,3H),3.24(t,2H),4.24(t,2H),4.37(t,2H),4.81(s,2H),7.11(m,1H),7.20(m,2H),7.54(m,1H)。

[1236] 实例190:合成2-[1-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-84)。

[1237]



[1238] 合成化合物190.2.向经N<sub>2</sub>吹洗的25mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃(5mL)、2-(1,3-苯并噻唑-2-基)乙-1-醇(358mg,2.00mmol,2.00当量)、PPh<sub>3</sub>(524mg,2.00mmol,2.00当量)、DIAD(292mg,1.44mmol,1.45当量)和159.2(412mg,1.00mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加50mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。此得到0.350g(61%)呈白色固体状的190.2。

[1239] 合成化合物190.3.向50mL圆底烧瓶中放置CH<sub>3</sub>CN(15mL)、190.2(352mg,0.61mmol,1.00当量)和HF(5mL)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加20mL碳酸氢钠(饱和)淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)纯化粗产物(50mg):管柱:SunFire Prep C18,19×150mm 5μm;移动相:水(含0.05%TFA)和CH<sub>3</sub>CN(在10分钟内12.0%CH<sub>3</sub>CN升到58.0%);检测器:254/220nm。获得142mg产物。此得到14.7mg(5%)呈白色固体状的190.3。MS(ES):m/z 460(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz):δ1.39(m,3H),2.89(s,3H),3.62(m,2H),3.90(m,2H),4.28(m,2H),4.36(m,2H),4.53(m,2H),7.42(m,1H),7.49(m,1H),7.88(d,J=8.0Hz,1H),8.01(d,J=8.0Hz,1H)。

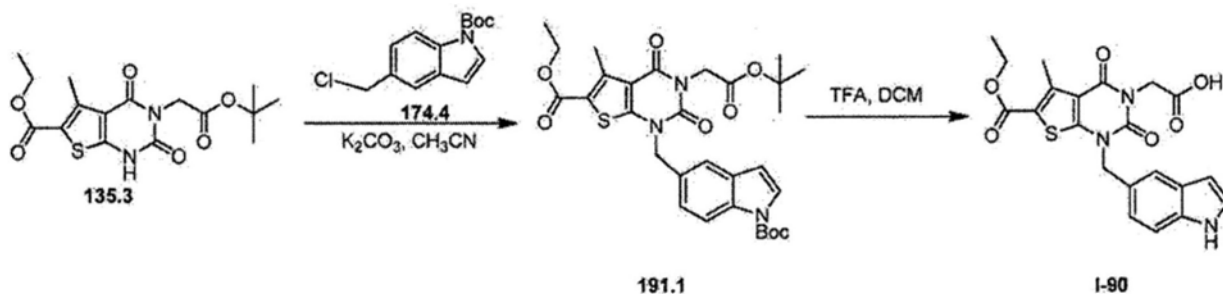
[1240] 合成化合物190.4.向50mL圆底烧瓶中放置190.3(74mg,0.16mmol,1.00当量)、二氯甲烷(10mL)和戴斯-马丁试剂(Dess-Martin reagent)(740mg,1.75mmol,10.84当量)。在40°C下于油浴中搅拌所得溶液过夜。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。此得到87mg呈白色固体状的(粗)190.4。

[1241] 合成化合物I-84.向10mL圆底烧瓶中放置190.4(87mg,0.19mmol,1.00当量)、丙酮(3mL)、H<sub>2</sub>O(2mL)和四氧(钾代)锰(25.4mg,0.16mmol,0.85当量)。在室温下搅拌所得溶液4小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱

上。此得到16mg (18%) 呈白色固体状的I-84。MS (ES) :m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$  1.27 (t, J=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.57 (t, J=7.2, 2H), 4.27 (q, J=7.2, 2H), 4.44 (t, J=7.2, 2H), 4.53 (s, 3H), 7.43 (t, J=7.6, 1H), 7.51 (t, J=7.2, 1H), 7.95 (d, J=8.0, 1H), 8.08 (d, J=7.6, 1H)。

[1242] 实例191:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(1H-吲哚-5-基甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-90)。

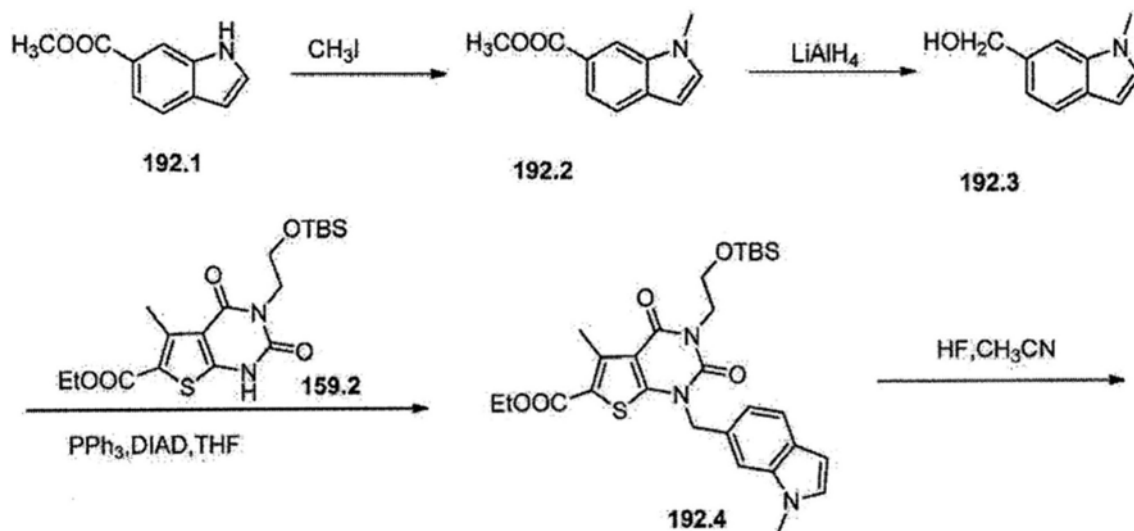
[1243]



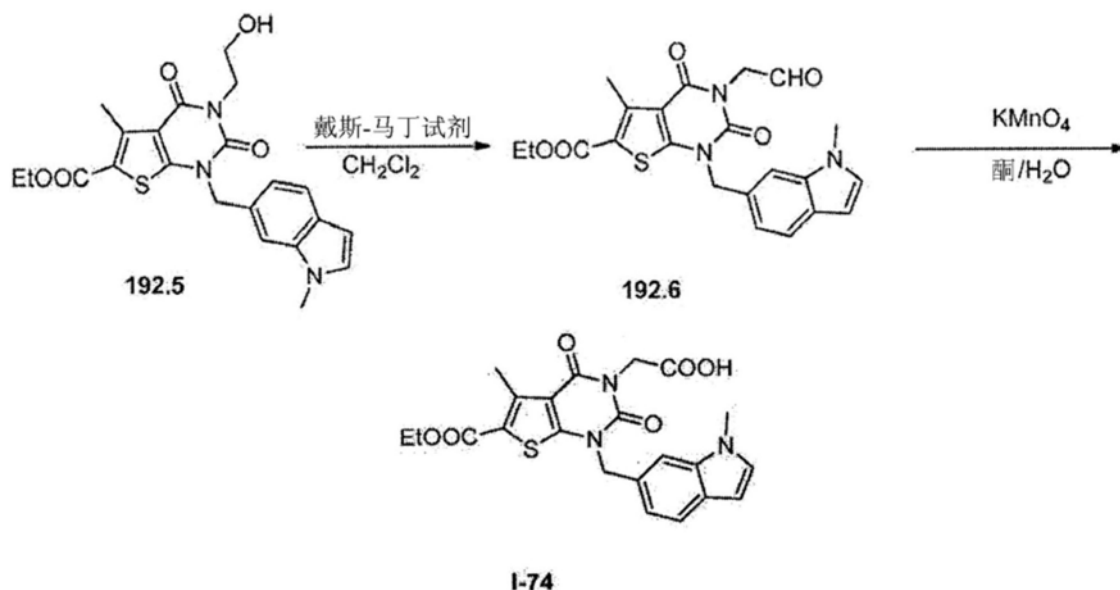
[1244] 以类似于合成136.2的方式从135.3和174.4制备化合物I-90。分离得到11mg灰白色固体,从135.3所得的产率为12%。MS (ES) :m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$  1.25 (t, J=7.2, 3H), 2.75 (s, 3H), 4.23 (q, J=7.2, 2H), 4.46 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 7.08 (d, J=6.6, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 11.14 (s, 3H)。

[1245] 实例192:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-1-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲基]-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-74)。

[1246]



[1247]



[1248] 合成化合物192.2.向500mL圆底烧瓶中放置N,N-二甲基甲酰胺(200mL)和1H-吡啶-6-甲酸甲酯(7g,39.96mmol,1.00当量)。在0℃下添加氢化钠(1.9g,47.50mmol,1.19当量,60%),并且在此温度下继续搅拌30分钟,随的添加CH<sub>3</sub>I(6.8g,47.91mmol,1.20当量)。在0℃下于水/冰浴中搅拌所得溶液2小时。接着通过添加120mL水淬灭反应物。用3×150mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到7.2g(95%)呈黄色固体状的192.2。

[1249] 合成化合物192.3.向500mL圆底烧瓶中放置四氢呋喃(300mL)和192.2(5.67g,29.97mmol,1.00当量)。在-5℃下向此溶液中添加LiAlH<sub>4</sub>(2.28g,60.08mmol,2.00当量)。在-5℃下于冰/盐浴中搅拌所得溶液2小时。接着通过添加10mL乙酸乙酯和150mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×150mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。纯化得到5.0g(98%)呈淡黄色油状的192.3。

[1250] 合成化合物192.4.向25mL圆底烧瓶中放置192.3(322mg,2.00mmol,2.00当量)于四氢呋喃(5mL)中的溶液、PPh<sub>3</sub>(524mg,2.00mmol,2.00当量)、DIAD(292mg,1.44mmol,1.45当量)和159.2(412mg,1.00mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加50mL水淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。此得到0.12g(22%)呈白色固体状的192.4。

[1251] 合成化合物192.5.向50mL圆底烧瓶中放置CH<sub>3</sub>CN(15mL)、192.4(120mg,0.22mmol,1.00当量)和HF(3mL)。在室温下搅拌所得溶液4小时。接着通过添加10mL NaHCO<sub>3</sub>(饱和)淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,用碳酸钠(水溶液)和盐水洗涤,干燥并在真空下浓缩。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)纯化粗产物(80mg):管柱:SunFire Prep C18,19×150mm 5μm;移动相:水(含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在18分钟内7.0%CH<sub>3</sub>CN升到63.0%);检测器:254/220nm。此得到0.075g(79%)呈白色固



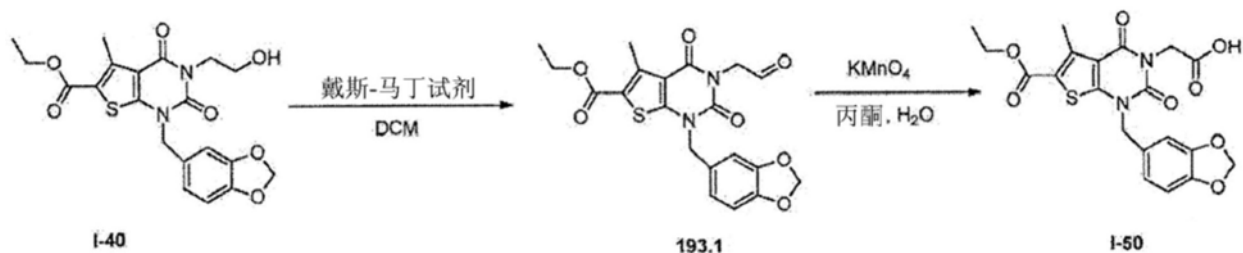
体状的192.5。MS (ES) :m/z 442 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ1.38 (t, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.97 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 5.34 (s, 2H), 6.48 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.09 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[1252] 合成化合物192.6。向50mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(20mL)、192.5(61mg, 0.14mmol, 1.00当量)和戴斯-马丁试剂(157mg, 0.37mmol, 2.68当量)。在油浴中加热所得溶液到回流过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶管柱上。此得到0.035g(58%)呈白色固体状的192.6。

[1253] 合成化合物I-74。向50mL圆底烧瓶中放置水(4mL)、丙酮(20mL)和192.6(35mg, 0.08mmol, 1.00当量)。此后添加KMnO<sub>4</sub>(13mg, 0.08mmol, 1.03当量)。在室温下搅拌所得溶液1小时。接着通过添加2mL乙酸乙酯淬灭反应物。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)纯化粗产物(50mg):管柱:SunFire Prep C18, 19×150mm 5μm;移动相:水(含0.05%TFA)和CH<sub>3</sub>CN(在16分钟内8.0%CH<sub>3</sub>CN升到57.0%);检测器:254/220nm。此得到0.011g(30%)呈白色固体状的I-74。MS (ES) :m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :δ1.25 (t, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.41 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.34 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.0Hz, 1H)。

[1254] 实例193:合成2-[1-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-50)。

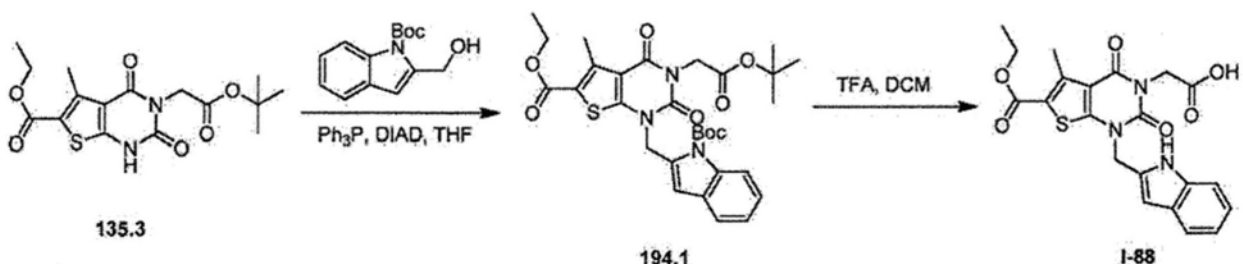
[1255]



[1256] 以类似于合成化合物I-74(实例192)的方式从化合物I-40(实例173)制备化合物I-50。分离得到7.6mg白色固体,从I-40所得的产率为6%。MS (ES) :m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :δ1.35 (t, J=7.2, 3H), 2.81 (s, 3H), 4.32 (q, J=7.2, 3H), 4.76 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.94 (s, 3H), 6.79-6.91 (m, 3H)。

[1257] 实例194:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(1H-吲哚-2-基甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-88)。

[1258]



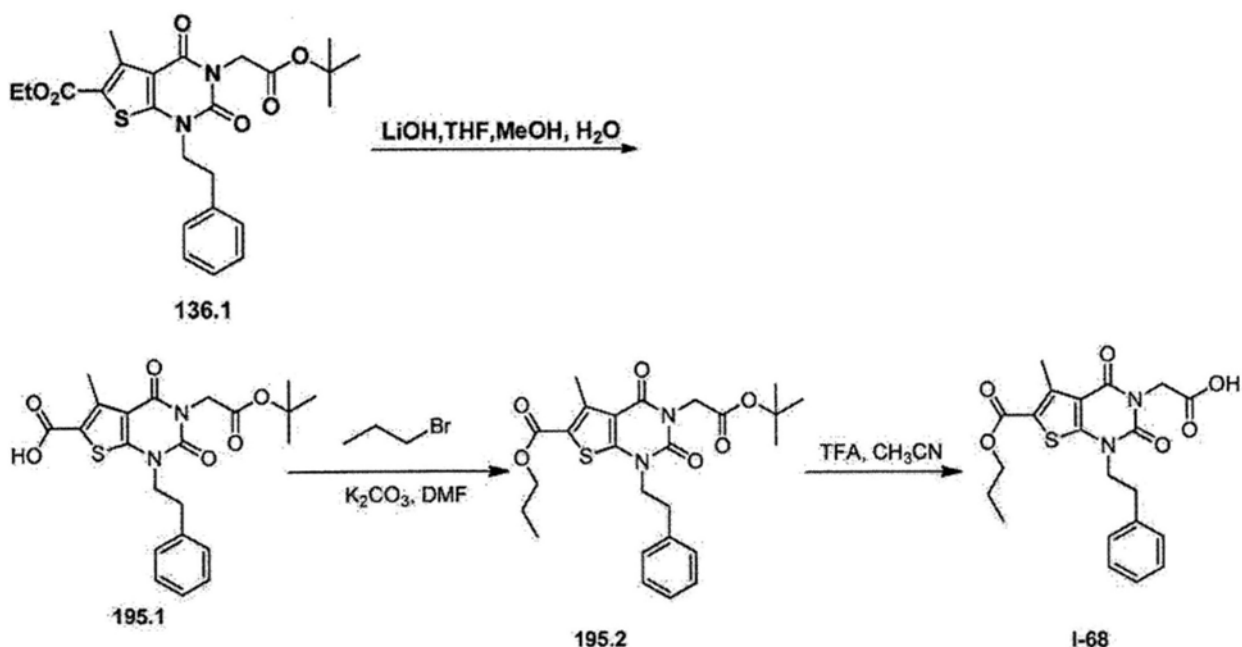
[1259] 合成化合物194.1。向25mL圆底烧瓶中放置174.4(322mg, 1.30mmol, 1.30当量)于四氢呋喃(5mL)中的溶液、PPh<sub>3</sub>(524mg, 2.00mmol, 2.00当量)、DIAD(292mg, 1.44mmol, 1.45

当量)和135.3(368mg,1.00mmol,1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液48小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:15)的硅胶管柱上。纯化得到0.244g(41%)呈白色固体状的194.1。

[1260] 合成化合物I-88.向25mL圆底烧瓶中放置二氯甲烷(10mL)、194.1(20mg,0.03mmol,1.00当量)和CF<sub>3</sub>COOH(4mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过在以下条件下进行制备型HPLC(SHIMADZU)纯化粗产物(30mg):管柱:SunFire Prep C18,19×150mm 5μm;移动相:水(含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在13分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到55.0%);检测器:254/220nm。此得到0.0065g(44%)呈白色固体状的I-88。MS(ES):m/z 442(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ1.44(t,J=7.2,3H),2.85(s,3H),4.40(q,J=7.2,2H),4.89(s,2H),5.25(s,2H),6.71(s,1H),7.11(t,J=7.2,1H),7.20(t,J=7.6,1H),7.36(d,J=8.4,1H),7.60(d,J=8.0,1H),8.79(s,1H)。

[1261] 实例195:合成2-[5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-6-(丙氧基羰基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-68)。

[1262]



[1263] 合成化合物195.1.向100mL圆底烧瓶中放置136.1(5.1g,10.79mmol,1.00当量)、四氢呋喃(5mL)、甲醇(10mL)、水(10mL)和LiOH(770mg,32.15mmol,2.98当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。用100mL H<sub>2</sub>O稀释所得混合物。用氯化氢(10%)将溶液的pH值调整到3。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用二氯甲烷/甲醇(100:1)的硅胶管柱上。此得到2.3g(48%)呈白色固体状的195.1。

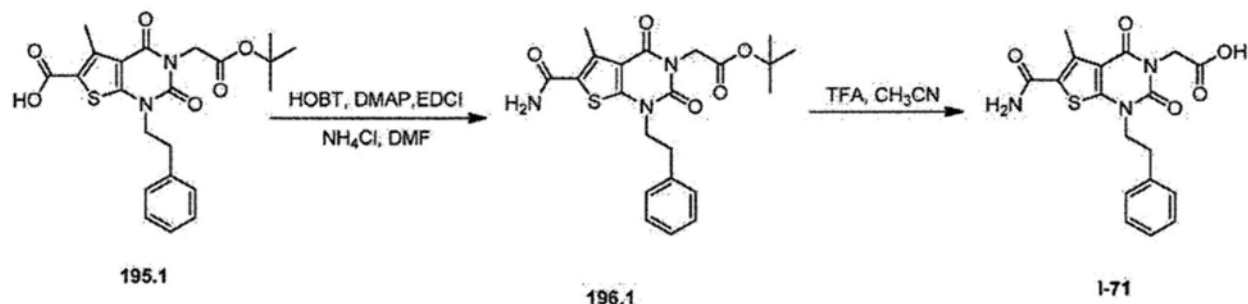
[1264] 合成化合物195.2.向50mL圆底烧瓶中放置195.1(150mg,0.34mmol,1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺(10mL)、碳酸钾(140mg,1.01mmol,3.00当量)和1-溴丙烷(83mg,0.67mmol,2.00当量)。在50℃下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:50)的硅胶管柱上。此得到130mg(79%)呈白色固体状的195.2。

[1265] 合成化合物I-68.向25mL圆底烧瓶中放置195.2(130mg,0.27mmol,1.00当量)、CF<sub>3</sub>COOH(2mL)和CH<sub>3</sub>CN(5mL)。在室温下搅拌所得溶液5小时,接着在真空下浓缩。使粗产物从

比率为1:5的EA:正己烷中再结晶。此得到40.9mg (36%) 呈白色固体状的I-68。MS (ES) :m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 0.87 (t, J=6.4, 3H), 1.65-1.74 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 3.01 (t, J=7.2, 2H), 4.14 (t, J=7.2, 2H), 4.21 (t, J=6.8, 3H), 2.75 (s, 2H), 7.20-7.31 (m, 5H)。

[1266] 实例196:合成2-[6-胺乙酰基-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-71)。

[1267]

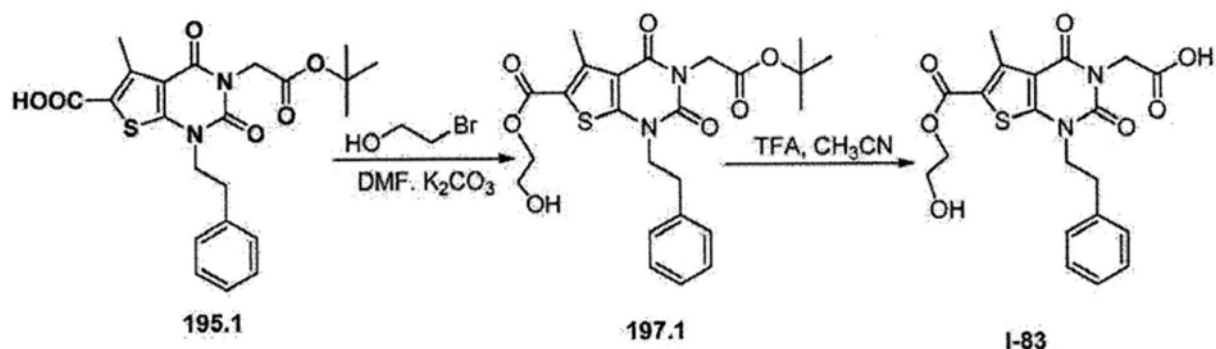


[1268] 合成化合物196.1.向50mL圆底烧瓶中放置HOBt (50mg, 0.37mmol, 1.10当量)、195.1 (150mg, 0.34mmol, 1.00当量)、4-二甲氨基吡啶 (45mg, 0.37mmol, 1.09当量)、NH<sub>4</sub>Cl (72mg, 1.35mmol, 3.99当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 和EDC (71mg, 0.46mmol, 1.36当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加20mL水淬灭反应物。用3×20mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。此得到500mg呈白色固体状的(粗)196.1。

[1269] 合成化合物I-71.以类似于合成化合物I-68(实例195)的方式从196.1制备化合物I-71.分离得到27mg白色固体,产率6%。MS (ES) :m/z 388 (M+H)<sup>+</sup>, 410 (M+Na)<sup>+</sup>, 429 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 2.66 (s, 3H), 2.99 (t, J=8.0, 2H), 4.07 (t, J=7.6, 2H), 4.37 (s, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 7.55 (s, 2H)。

[1270] 实例197:合成2-[6-[(2-羟基乙氧基)羰基]-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-83)。

[1271]



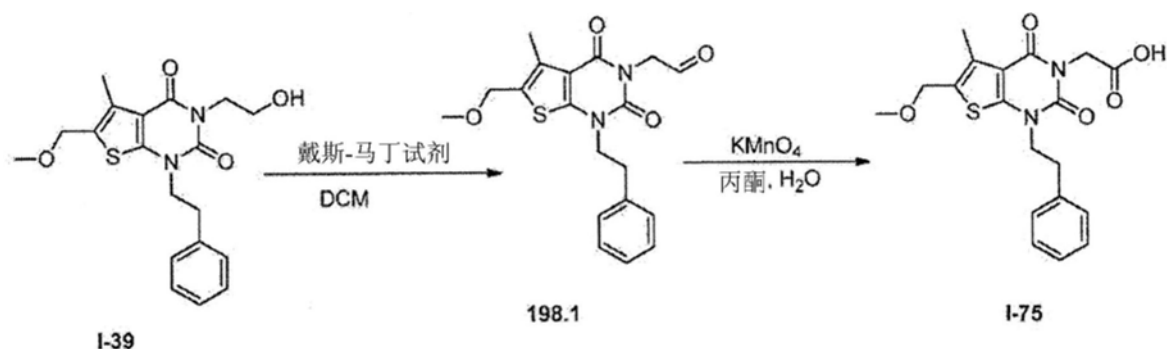
[1272] 合成化合物197.1.以类似于合成I-42(实例178)的方式从195.1制备197.1.分离得到140mg (85%) 白色固体。

[1273] 合成化合物I-83.以类似于化合物I-68(实例195)的方式从197.1制备化合物I-83.分离得到35.2mg白色固体,产率28%。MS (ES) :m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>, 455 (M+Na)<sup>+</sup>, 496 (M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 2.76 (s, 3H), 3.02 (t, J=7.6, 2H), 3.68 (t, J=4.8,

2H), 4.14 (t, J=7.6, 2H), 4.27 (t, J=4.8, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.21-7.32 (m, 5H)。

[1274] 实例198:合成2-[6-(甲氧基甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-75)。

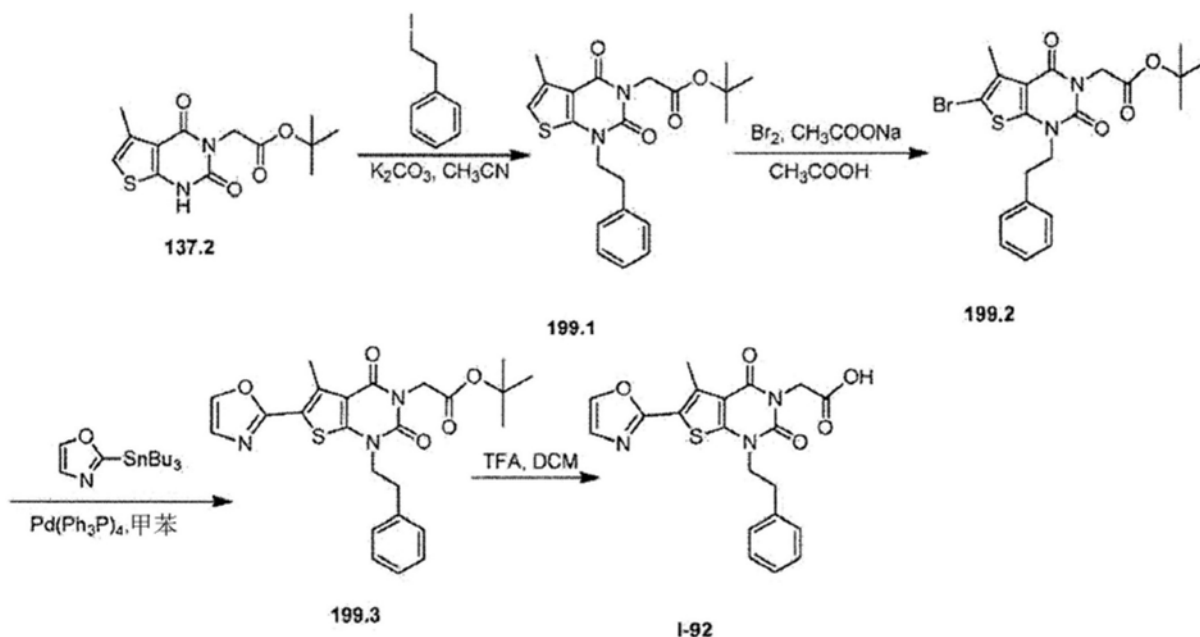
[1275]



[1276] 以类似于合成化合物I-84(实例190)的方式从I-39(实例179)制备化合物I-75。分离得到49.5mg白色固体,从I-39所得的产率为40%。MS(ES):m/z 389(M+H)<sup>+</sup>,411(M+Na)<sup>+</sup>,452(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ2.35(s,3H),2.99(t,J=7.5,2H),3.32(s,3H),4.08(t,J=7.2,2H),4.51(s,2H),7.19-7.32(m,5H),12.94(s,1H)。

[1277] 实例199:合成2-[5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-92)。

[1278]



[1279] 合成化合物199.1.以类似于合成136.1的方式从137.2制备化合物199.1。分离得到0.87g黄色固体,产率64%。

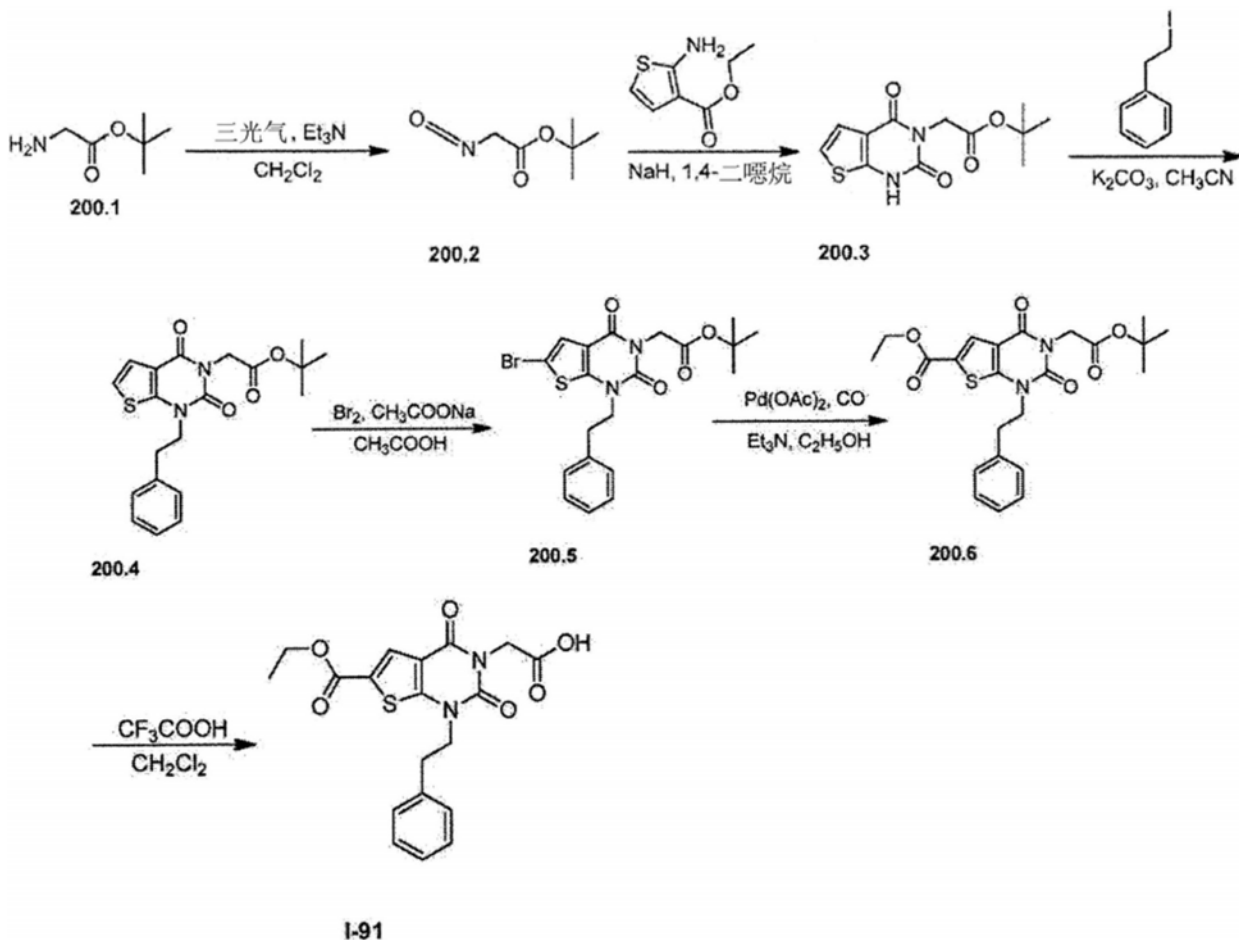
[1280] 合成化合物199.2.以类似于合成化合物137.3的方式从199.1制备化合物199.2。分离得到0.56g白色固体,产率94%。

[1281] 合成化合物I-92.以类似于化合物I-141(实例7)的方式从199.2制备化合物I-92。分离得到24mg(52%)白色固体。

[1282] 实例200:合成2-[6-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-

噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-91)。

[1283]



[1284] 合成化合物200.4.以类似于合成136.1(实例135和136)的方式从200.1和2-氨基噻吩-3-甲酸乙酯制备化合物200.4.分离得到1.1g黄色固体,总产率12%。

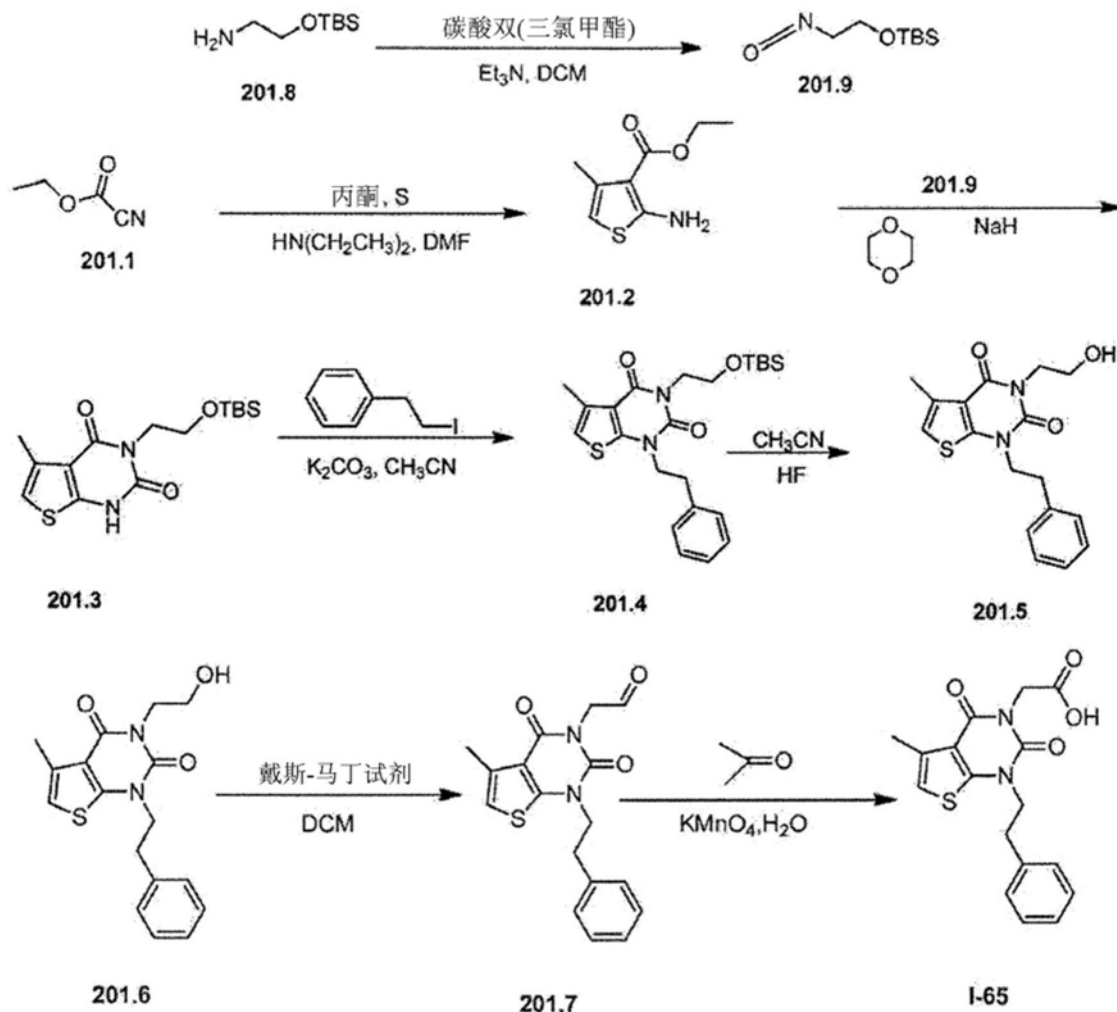
[1285] 合成化合物200.5.以与合成137.3一致的方式从200.4制备化合物200.5.分离得到1.1g白色固体,产率83%。

[1286] 合成化合物200.6.向100mL压力槽反应器(7atm)中放置Pd(OAc)<sub>2</sub>(100mg, 0.45mmol, 0.41当量)、200.5(500mg, 1.07mmol, 1.00当量)、乙醇(50mL)和三乙胺(220mg, 2.17mmol, 2.02当量)。接着引入CO(气体)以将压力保持于7atm.在100℃下搅拌所得溶液过夜.冷却后,在真空下浓缩所得混合物.将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上.纯化得到130mg(26%)呈白色固体状的200.6。

[1287] 合成化合物I-91.以类似于合成化合物2.5的方式从200.6制备化合物I-91. MS(ES):m/z 403(M+H)<sup>+</sup>, 425(M+Na)<sup>+</sup>, 444(M+H+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.29(t, J=6.9, 3H), 3.02(t, J=7.2, 2H), 4.15(t, J=7.2, 2H), 4.30(q, J=6.9, 2H), 4.56(s, 2H), 7.18-7.30(m, 5H), 7.81(s, 1H), 13.09(s, 1H)。

[1288] 实例201:合成2-[2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-65)。

[1289]



[1290] 合成化合物201.9.以类似于化合物169.3的方式从(2-氨基乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷制备化合物201.9.分离得到13g(粗)黄色液体。

[1291] 合成化合物201.2.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的500mL三颈圆底烧瓶中放置2-氰基乙酸乙酯(22.6g,199.80mmol,1.00当量)、乙醇(200mL)、丙-2-酮(11.6g,199.73mmol,1.00当量)、二乙胺(14.6g)和S(6.4g)。在50℃下搅拌所得溶液过夜。滤除固体。在真空下浓缩滤液。将残余物施加于使用乙酸乙酯/PE(1:100-1:20)的硅胶管柱上。此得到6.47g(17%)呈白色固体状的201.2。

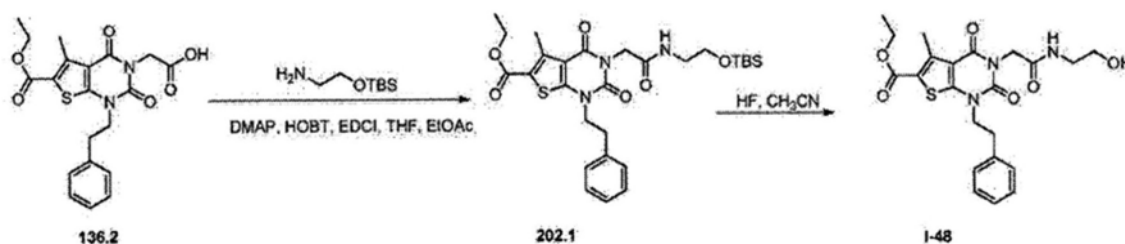
[1292] 合成化合物201.5.以类似于化合物I-34(实例169)的方式从201.2制备化合物201.5.分离得到12.6mg白色固体,总产率0.003%。MS(ES):m/z 331.1(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ 2.37(s,3H),2.96-3.01(t,2H),3.58-3.62(t,2H),3.92-3.96(t,2H),4.04-4.09(t,2H),6.81(s,1H),7.21-7.32(m,5H)。

[1293] 合成化合物I-65.以类似于化合物I-84(实例190)的方式从201.5制备化合物I-65.分离得到30.8mg白色固体,从201.5所得的产率为29%。MS(ES):m/z 367.1(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz): $\delta$ 2.36(s,3H),2.97-3.02(t,2H),4.06-4.11(t,2H),4.55(s,2H),6.90(s,1H),7.19-7.32(m,5H)。

[1294] 实例202:合成3-[[[2-(羟基乙基)胺甲酰基]甲基]-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯

基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯(I-48)。

[1295]



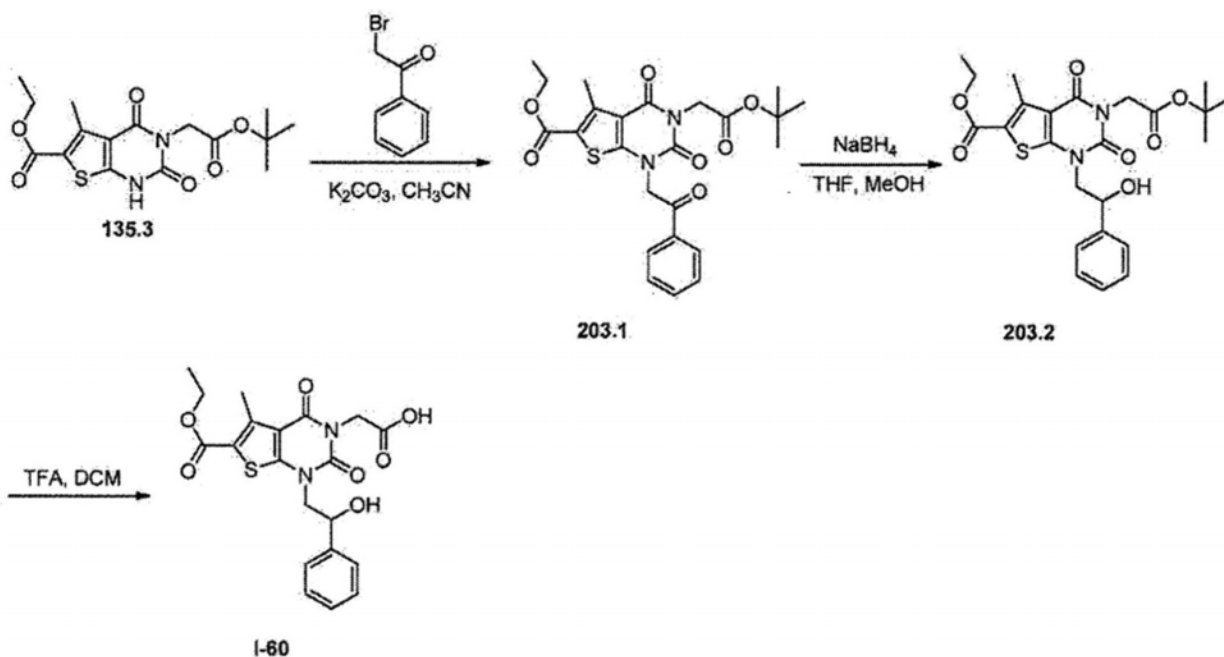
[1296] 合成化合物202.1.以类似于136.3的方式从136.2和(2-氨基乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷制备化合物202.1.分离得到0.7g白色固体,产率98%。

[1297] 合成化合物I-48.以类似于化合物I-20(实例160)的方式从202.1制备化合物I-48.分离得到0.46g白色固体,产率80%。MS(ES): $m/z$  460(M+H)<sup>+</sup>。

[1298] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,400MHz): $\delta$ 1.38(t,J=7.2Hz,3H),2.82(s,3H),3.10(t,J=7.2Hz,2H),3.37(t,J=5.6Hz,2H),3.64(t,J=5.6Hz,2H),4.18(t,J=7.2Hz,2H),4.34(q,2H),4.69(s,2H),7.23-7.33(m,5H)。

[1299] 实例203:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(2-羟基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-60)。

[1300]



[1301] 合成203.1.以类似于136.1的方式从135.3和2-溴-1-苯基乙-1-酮制备化合物203.1.分离得到0.34g淡黄色固体,产率51%。

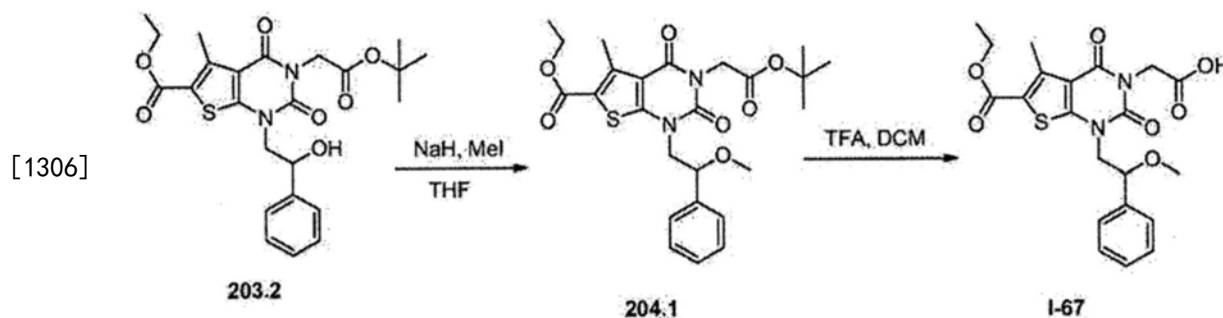
[1302] 合成203.2.向50mL圆底烧瓶中放置203.1(300mg,0.62mmol,1.00当量)、甲醇(5mL)、四氢呋喃(5mL)和NaBH<sub>4</sub>(25mg,0.66mmol,1.07当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加5mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用2×5mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。此得到160mg(53%)呈白色固体状的203.2。

[1303] 合成化合物I-60.以与合成化合物2.5一致的方式从203.2制备化合物I-60.分离

得到20.4mg白色固体,产率38%。MS (ES) :m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>, 455 (M+Na)<sup>+</sup>, 496 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。

[1304] <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.31 (t, J=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.77-3.85 (m, 1H), 4.12-4.15 (m, 1H), 4.29 (q, J=6.9, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.99 (d, J=7.2, 1H), 5.89 (s, 1H), 7.30-7.43 (m, 5H)。

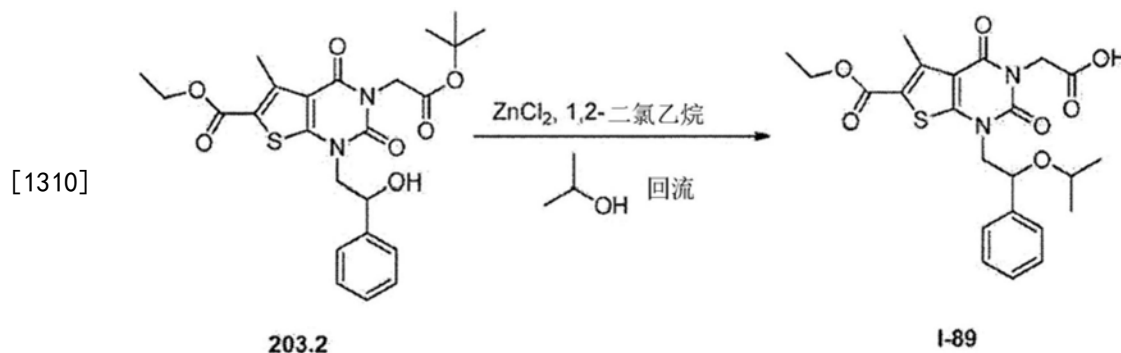
[1305] 实例204:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-(2-甲氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-67)。



[1307] 合成化合物204.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的50mL圆底烧瓶中放置203.2 (100mg, 0.20mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(10mL)。此后添加氢化钠(8.2mg, 0.20mmol, 1.00当量)。在0℃下搅拌混合物15分钟。向其中添加CH<sub>3</sub>I (43.6mg, 0.31mmol, 1.50当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加5mL NH<sub>4</sub>Cl (水溶液) 淬灭反应物。用2×5mL乙酸乙酯萃取所得溶液。合并有机层,经硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/PE (1:10) 的硅胶管柱上。此得到70mg (68%) 呈白色固体状的204.1。

[1308] 合成化合物I-67.以与合成化合物2.5一致的方式从204.1制备化合物I-67。分离得到30.5mg白色固体,产率49%。MS (ES) :m/z 447 (M+H)<sup>+</sup>, 469 (M+Na)<sup>+</sup>, 469 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.31 (t, J=7.2, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.94-4.15 (m, 2H), 4.30 (q, J=6.6, 2H), 4.56-4.65 (m, 3H), 7.34-7.46 (m, 5H), 12.98 (s, 1H)。

[1309] 实例205:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-89)。



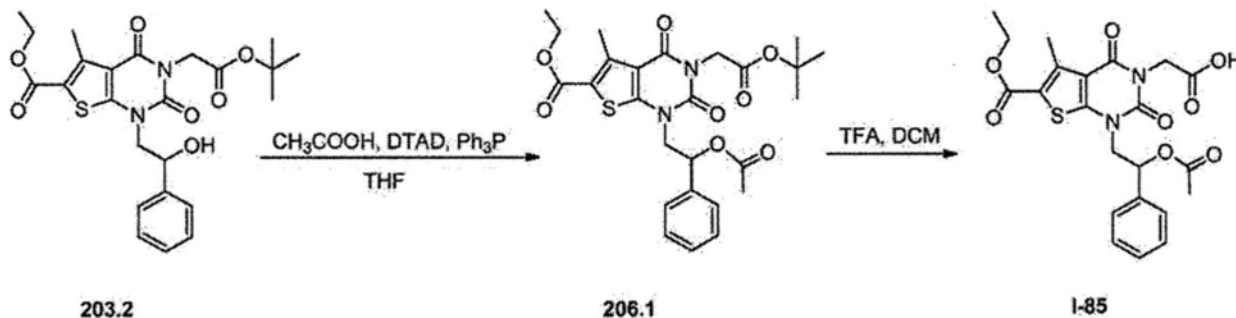
[1311] 向50mL圆底烧瓶中放置203.2 (100mg, 0.20mmol, 1.00当量)、1,2-二氯乙烷(20mL)、ZnCl<sub>2</sub> (33mg, 0.24mmol, 1.18当量)和丙-2-醇(25mg, 0.42mmol, 2.03当量)。在50℃下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。通过在以下条件下进行制备型HPLC (SHIMADZU) 纯化粗产物(110mg):管柱:SunFire Prep C18, 19×150mm 5 $\mu$ m;移动相:水(含0.05%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在19分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到49.0%);检测器:254/220nm。纯化得到23.8mg (25%) 呈白色固体状的I-



89。MS (ES) :  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>, 497 (M+Na)<sup>+</sup>, 538 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.85 (d, 3H), 0.95 (d, 3H), 1.33 (t, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 5H)。

[1312] 实例206:合成2-[1-[2-(乙酰氧基)-2-苯基乙基]-6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-85)。

[1313]

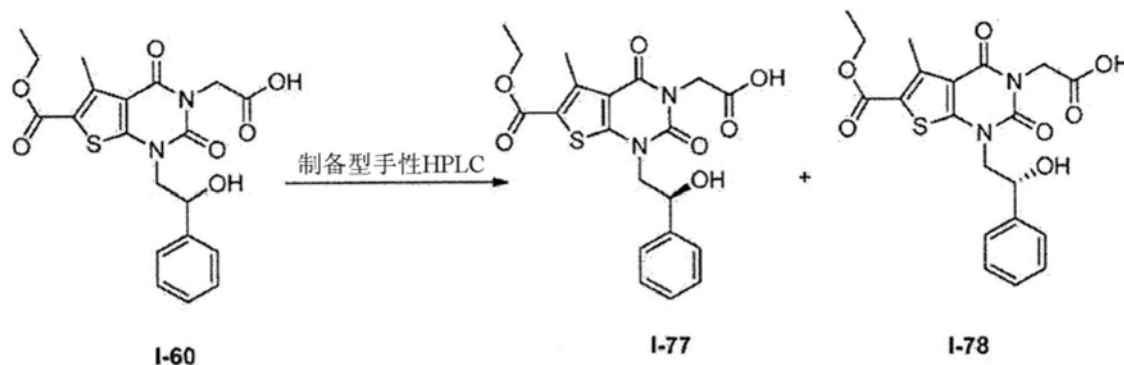


[1314] 合成化合物206.1.向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的10mL密封管中放置203.2(200mg,0.41mmol,1.00当量)、DTAD(188mg,0.82mmol,2.00当量)、四氢呋喃(5mL)、PPh<sub>3</sub>(214mg,0.82mmol,2.00当量)和乙酸(49mg,0.82mmol,2.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜,接着在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/PE(1:15)的硅胶管柱上。此得到76mg(35%)呈白色固体状的206.1。

[1315] 合成化合物I-85.以类似于2.5的方式从206.1制备化合物I-85.分离得到23.1mg(34%)白色固体。MS (ES) :  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>, 415 (M+H-CH<sub>3</sub>COOH)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  1.40 (t, J=7.2, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 4.33-4.40 (m, 4H), 4.72 (t, J=5.1, 2H), 6.25 (t, J=7.2, 1H), 7.37-7.50 (m, 5H)。

[1316] 实例207:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-77)和实例208:2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2R)-2-羟基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-78)。

[1317]



[1318] 通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化I-60(120mg,0.28mmol,1.00当量):管柱:手性柱(Chiralpak)IC(SFC),2×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷和乙醇(0.1%TFA)(在20.0%乙醇(0.1%TFA)下保持18分钟);检测器:UV 220/254nm。此得到24.6mg( $t_R$ =10.1分钟,21%)呈白色固体状的I-77和15.2mg(12.5分钟,13%)呈白色

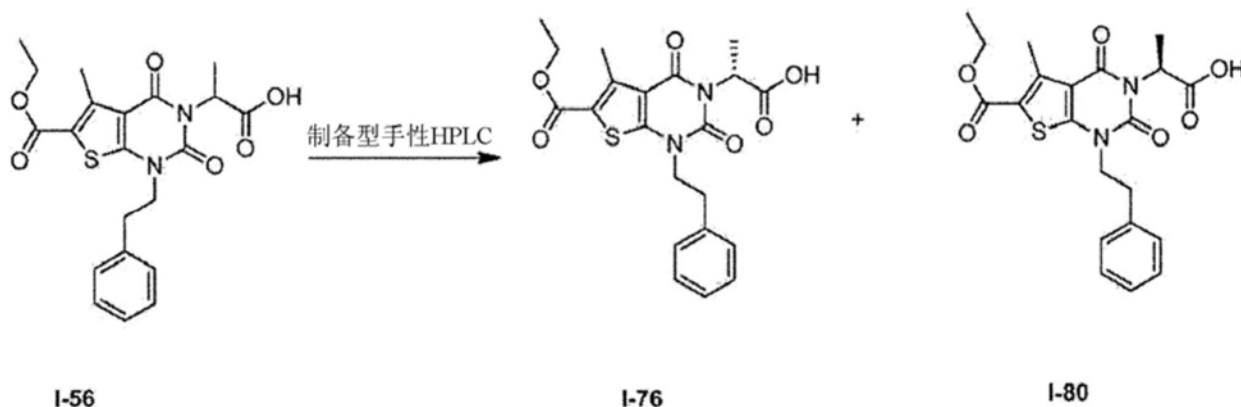
固体状的I-78。

[1319] I-77的分析数据:MS (ES) :m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>, 496 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.32 (t, J=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (q, J=6.9, 2H), 4.57 (d, J=6.0, 2H), 4.99 (t, J=4.8, 1H), 5.90 (d, J=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H)。

[1320] I-78的分析数据:MS (ES) :m/z 433 (M+H)<sup>+</sup>, 496 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.32 (t, J=7.2, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.80-3.86 (m, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 4.29 (q, J=6.9, 2H), 4.57 (d, J=6.0, 2H), 4.99 (t, J=4.8, 1H), 5.90 (d, J=4.4, 1H), 7.29-7.44 (m, 5H)。

[1321] 实例209:合成(2R)-2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-76)和实例210:合成(2S)-2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-80)。

[1322]



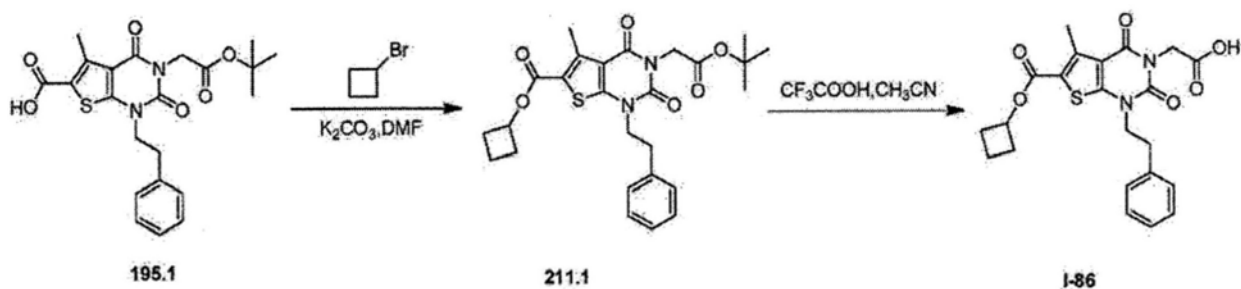
[1323] 通过在以下条件下进行手性HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离I-56的对映异构体:管柱:手性柱(Chiralpak) IA, 2×25cm, 5 $\mu$ m;移动相:己烷和乙醇(0.1%DEA)(在20分钟内保持于40.0%乙醇(0.1%DEA)下);检测器:UV 220/254nm。此得到20mg (t<sub>R</sub>=5.27分钟, 31%)呈白色固体状的I-76和20mg (t<sub>R</sub>=10.4分钟, 27%)呈白色固体状的I-80。

[1324] I-76的分析数据:MS (ES) :m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : $\delta$ 1.29 (t, J=9.6Hz, 3H), 1.48 (d, J=10.0Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.00 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.12 (t, J=10.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=9.6Hz, 2H), 5.37 (q, 1H), 7.18-7.30 (m, 5H), 12.72 (s, 1H)。

[1325] I-80的分析数据:MS (ES) :m/z 431 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : $\delta$ 1.29 (t, J=9.6Hz, 3H), 1.42 (d, J=9.6Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.98 (t, J=9.6Hz, 2H), 4.12 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.96 (q, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

[1326] 实例211:合成2-[6-(环丁氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-86)。

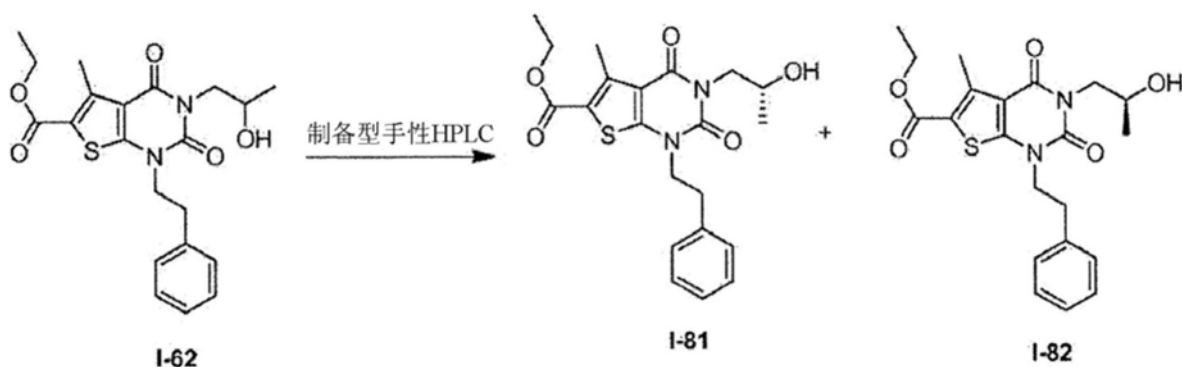
[1327]



[1328] 以类似于合成化合物I-68 (实例195) 的方式从195.1和溴环丁烷制备化合物I-86。分离得到93mg (55%) 深黄色固体。MS (ES) :  $m/z$  443 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) :  $\delta$ 1.69-1.95 (m, 2H), 2.14-2.28 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.08-3.13 (t, 2H), 4.17-4.22 (t, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.12-5.22 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 5H)。

[1329] 实例212: 合成3-[(2R)-2-羟基丙基]-5-甲基-2,4-二氧化-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-81) 和实例213: 合成3-[(2S)-2-羟基丙基]-5-甲基-2,4-二氧化-1-(2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-82)。

[1330]

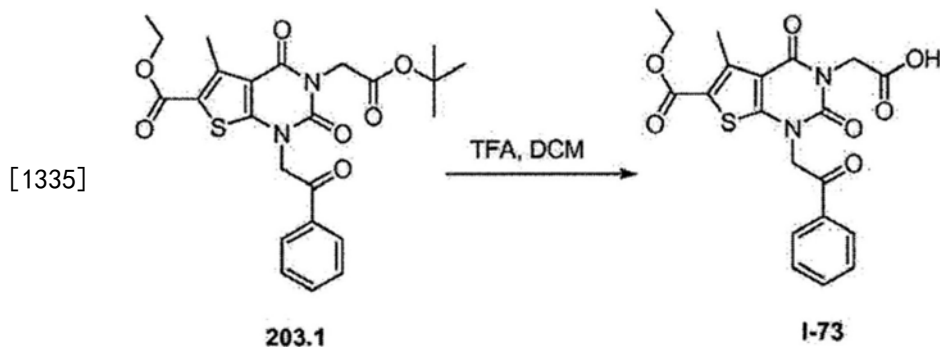


[1331] 通过在以下条件下进行手性制备型HPLC (吉尔森 (Gilson) Gx 281) 分离I-62的对映异构体 (250mg): 管柱: 手性柱 (Chiralpak) IB, 2×25cm, 5 $\mu$ m; 移动相: 己烷和乙醇 (在12分钟内保持5.0%乙醇); 检测器: UV 220/254nm。此得到100mg ( $t_R$ =15.2分钟, 80%) 呈白色固体状的I-81和100mg ( $t_R$ =17.6分钟, 80%) 呈白色固体状的I-82。

[1332] I-81的分析数据: MS (ES) :  $m/z$  417 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$ 1.03 (d, J=5.2Hz, 3H), 1.30 (t, J=6.8Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (m, J=7.2Hz, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.12 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.28 (m, J=7.2Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

[1333] I-82的分析数据: MS (ES) :  $m/z$  417 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :  $\delta$ 1.03 (d, J=5.2Hz, 3H), 1.30 (t, J=6.8Hz, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.12 (t, J=8.0Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.77 (s, 1H), 7.19-7.32 (m, 5H)。

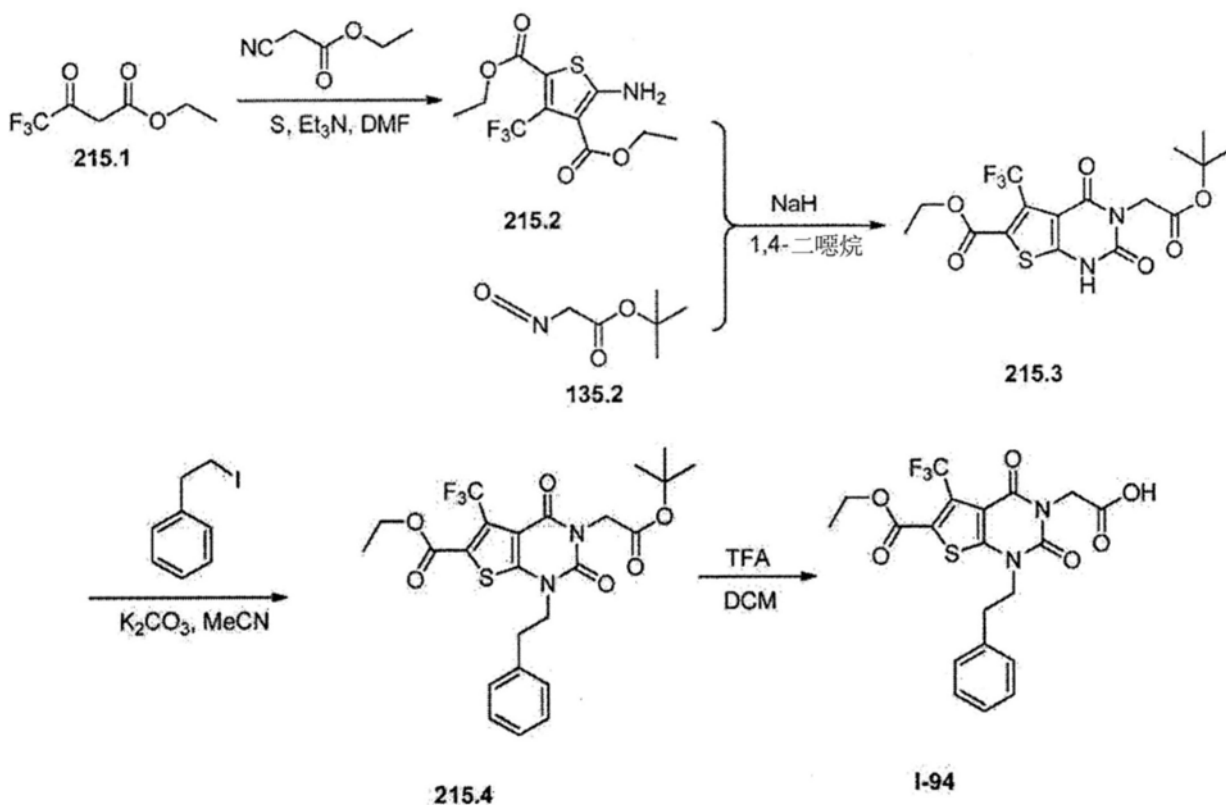
[1334] 实例214: 合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧化-1-(2-氧代-2-苯基乙基)-1H, 2H, 3H, 4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸 (I-73)。



[1336] 以类似于合成2.5的方式从203.1制备化合物I-73。分离得到69.2mg (78%) 白色固体。MS (ES) :  $m/z$  431 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.26 (t, J=7.2, 3H), 2.80 (s, 3H), 4.26 (q, J=7.2, 2H), 4.57 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 7.63 (t, J=7.6, 2H), 7.78 (t, J=7.6, 1H), 8.12 (d, J=7.6, 2H)。

[1337] 实例215: 合成2-[6-(乙氧基羰基)-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-5-(三氟甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸 (I-94)。

[1338]

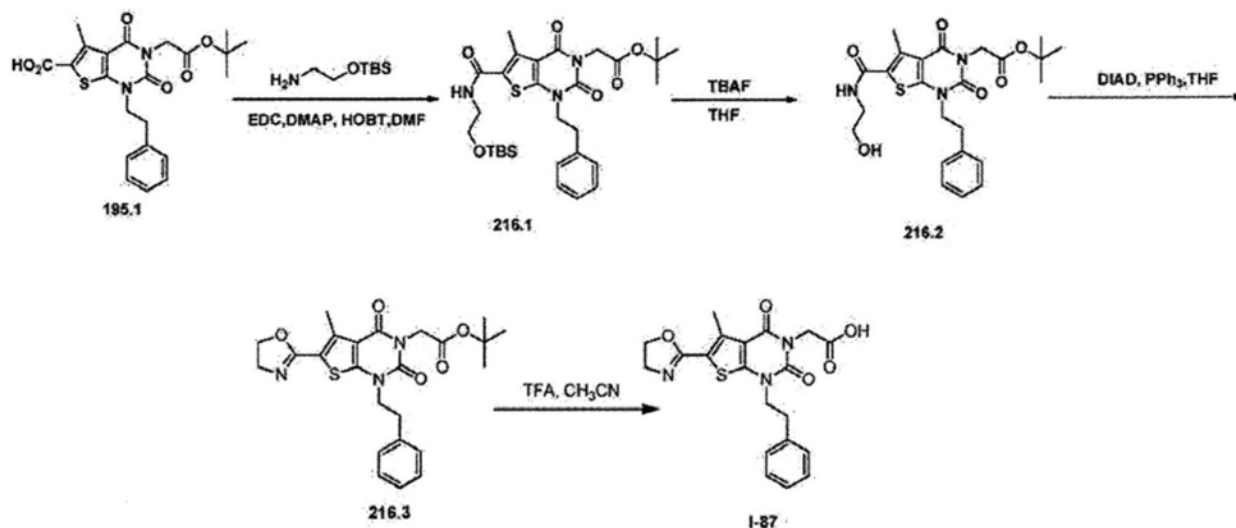


[1339] 合成化合物215.2。向1L三颈圆底烧瓶中放置S (8.84g, 276.25mmol, 1.00当量)、4,4,4-三氟-3-氧代丁酸乙酯 (50.8g, 275.92mmol, 1.00当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (300mL) 和 2-氰基乙酸乙酯 (31.2g, 275.83mmol, 1.00当量)。此后在搅拌下于0℃下逐滴添加三乙胺 (28g, 276.71mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。使所得溶液在搅拌下再反应1天,同时在油浴中将温度维持于40℃。接着通过添加500mL水淬灭反应物。用3×500mL乙醚萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:12) 的硅胶管柱上。此得到5.8g (7%) 呈黄色固体状的215.2。

[1340] 合成化合物I-94.以类似于合成化合物136.2的方式从215.2和135.2制备化合物I-94.分离得到0.4g白色固体,产率53%。MS (ES) :m/z 471 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$ 1.30 (t, J=6.8, 3H) , 3.02 (t, J=7.2, 2H) , 4.17 (t, J=7.2, 2H) , 4.34 (t, J=7.2, 2H) , 4.58 (s, 2H) , 7.21-7.32 (m, 5H) , 13.11 (s, 1H) 。

[1341] 实例216:合成2-[6-(4,5-二氢-1,3-噁唑-2-基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-87)。

[1342]



[1343] 合成化合物216.1.以类似于化合物136.3的方式从195.1制备化合物216.1.分离得到600mg (89%) 白色固体。

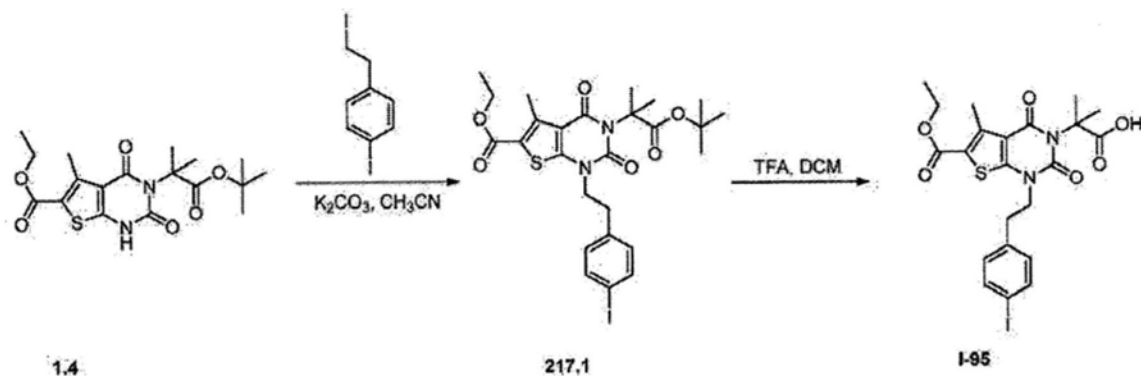
[1344] 合成化合物216.2.向50mL圆底烧瓶中放置216.1 (600mg, 1.00mmol, 1.00当量)、氧杂环戊烷(10mL)和TBAF (300mg, 1.15mmol, 1.15当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/PE (1:5) 的硅胶管柱上。纯化得到205mg (42%) 呈白色固体状的216.2。

[1345] 合成化合物216.3.向10mL圆底烧瓶中放置216.2 (100mg, 0.21mmol, 1.00当量)、DIAD (94mg, 0.46mmol, 1.99当量)、PPh<sub>3</sub> (107mg, 0.41mmol, 2.00当量) 和四氢呋喃(5mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20) 的硅胶管柱上。纯化得到70mg (73%) 呈白色固体状的216.3。

[1346] 合成化合物I-87.以类似于合成2.5的方式从216.3制备化合物I-87.分离得到2.8mg (9%) 呈白色固体状的I-87。MS (ES) :m/z 414 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : $\delta$ 2.76 (s, 1H) , 3.11 (t, J=8.0, 2H) , 3.99 (t, J=9.6, 2H) , 4.17 (t, J=7.6, 2H) , 4.49 (t, J=9.6, 2H) , 4.62 (s, 2H) , 7.22-7.30 (m, 5H) 。

[1347] 实例217:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(4-碘苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-95)。

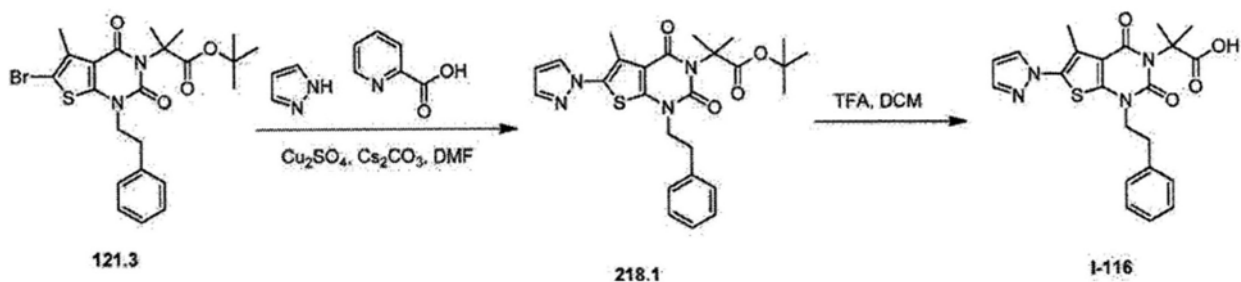
[1348]



[1349] 合成化合物I-95.以类似于合成136.2的方式从1.4和1-碘-4-(2-碘乙基)苯制备化合物I-95。MS (ES) :  $m/z$  571 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 612 ( $M+H+CH_3CN$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $CD_3CN$ ) :  $\delta$  1.32 (t,  $J=7.2$ , 3H), 1.67 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.98 (t,  $J=7.2$ , 2H), 4.05 (t,  $J=7.2$ , 2H), 4.28 (q,  $J=7.2$ , 2H), 7.01 (d,  $J=8.4$ , 2H), 7.62 (d,  $J=8.0$ , 2H)。

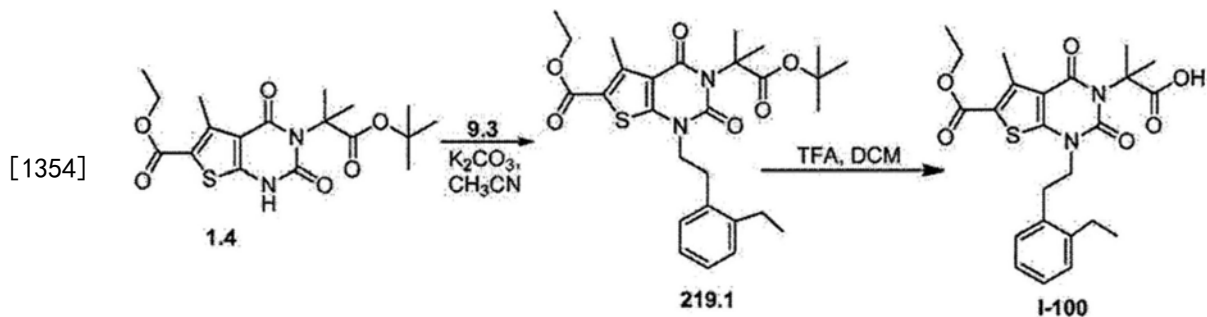
[1350] 实例218:合成2-甲基-2-[5-甲基-2,4-二氧代-1-(2-苯基乙基)-6-(1H-吡唑-1-基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]丙酸(I-116)。

[1351]



[1352] 以类似于化合物I-157的方式从121.3和吡唑制备化合物I-116.分离得到150mg白色固体,总产率30%。MS (ES) :  $m/z$  439 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 480 ( $M+H+CH_3CN$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $DMSO-d_6$ ) :  $\delta$  1.62 (s, 6H), 2.27 (s, 3H), 2.95 (t,  $J=7.2$ , 2H), 4.00 (t,  $J=7.2$ , 2H), 6.52 (t,  $J=2.1$ , 1H), 7.15-7.28 (m, 5H), 7.73 (d,  $J=2.1$ , 1H), 8.10 (d,  $J=2.4$ , 1H), 12.40 (s, 1H)。

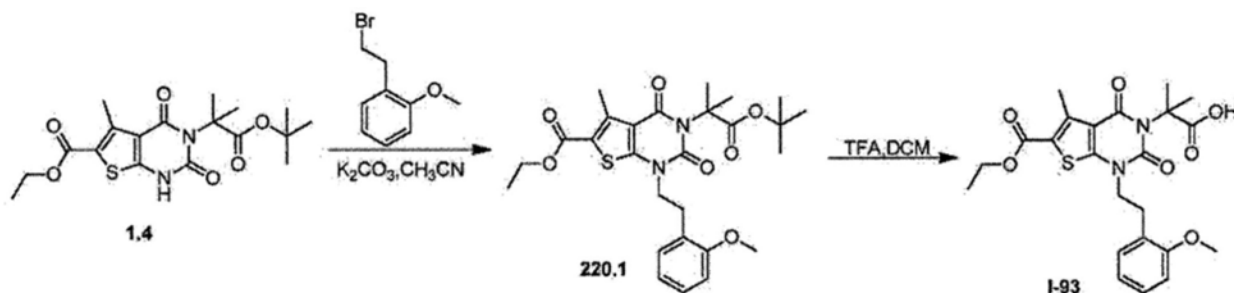
[1353] 实例219:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-乙基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-100)。



[1355] 以类似于合成136.2的方式从1.4和9.3制备化合物I-100.分离得到0.041g白色固体,从1.4所得的总产率为59%。MS (ES) :  $m/z$  473 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,  $CD_3OD$ ) :  $\delta$  1.25 (t,  $J=7.5$ , 3H), 1.36 (t,  $J=7.5$ , 3H), 1.25 (s, 6H), 2.76 (q,  $J=7.5$ , 5H), 3.12 (t,  $J=7.5$ , 2H), 4.10 (t,  $J=7.5$ , 2H), 4.32 (q,  $J=7.2$ , 3H), 7.08-7.20 (m, 4H)。

[1356] 实例220:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-甲氧基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-93)。

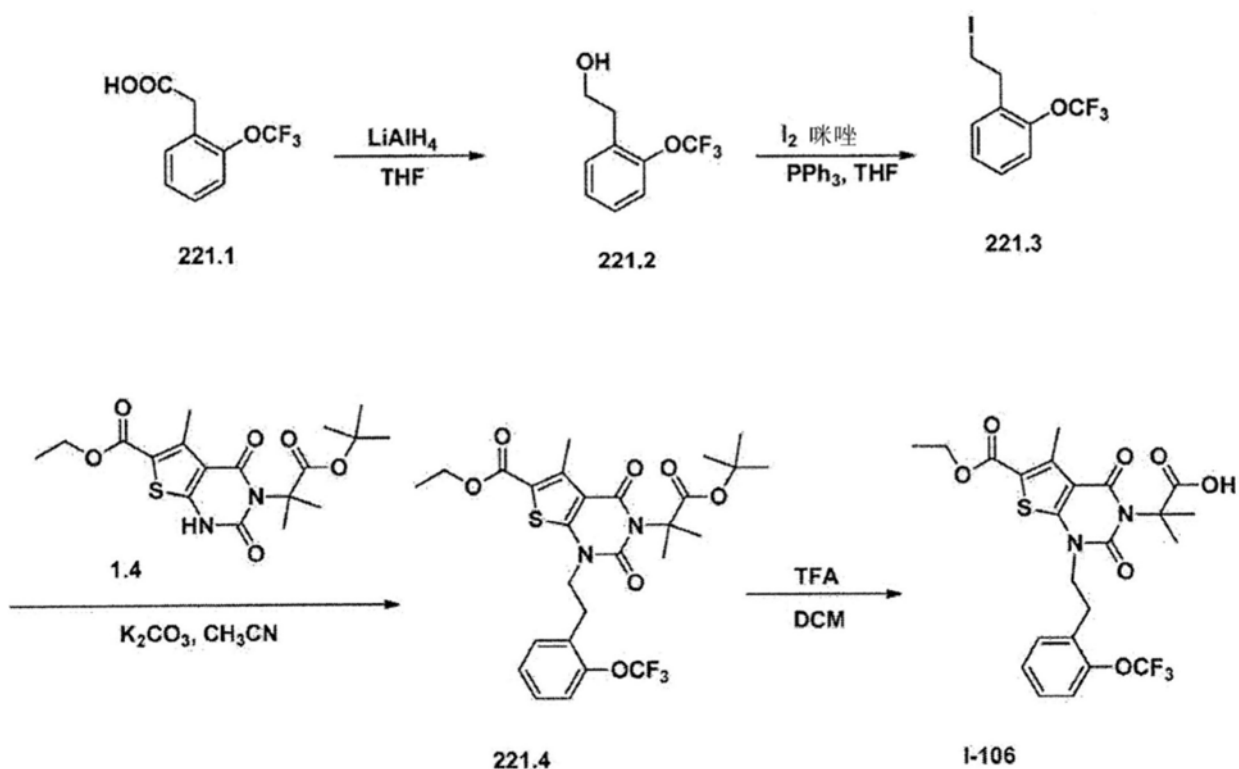
[1357]



[1358] 以类似于合成136.2的方式从1.4和市售1-(2-溴乙基)-2-甲氧基苯制备化合物I-93。MS (ES) :  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) :  $\delta$  1.29-1.32 (t, 3H), 1.64 (s, 6H), 2.70 (s, 3H), 2.96-2.95 (t, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.03-4.07 (t, 2H), 4.25-4.30 (q, 2H), 6.84-6.87 (t, 1H), 6.91-6.93 (d, 1H), 7.12-7.14 (d, 1H), 7.19-7.23 (t, 1H)。

[1359] 实例221:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-106)。

[1360]

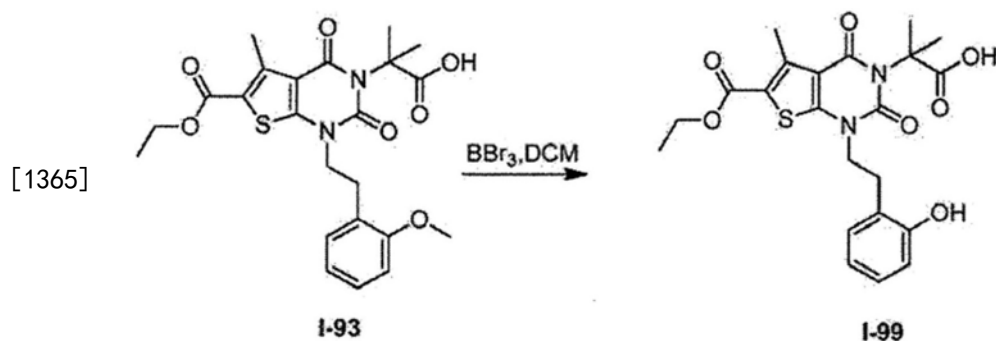


[1361] 合成化合物221.2.向100mL圆底烧瓶中放置2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙酸(1g, 4.54mmol, 1.00当量)、THF(30mL)和铝烷锂(alumane lithium)(173mg, 4.55mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液2小时。接着通过添加40mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×50mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并经无水硫酸钠干燥并且在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:20)的硅胶管柱上。此得到300mg(32%)呈无色油状的221.2。

[1362] 合成化合物221.3.以类似于合成化合物9.3的方式从221.2制备221.3.分离得到300mg无色油状物,产率65%。

[1363] 合成化合物I-106.以类似于合成136.2的方式从221.3和1.4制备化合物I-106.分离得到80mg(总产率60%)白色固体。MS (ES):  $m/z$  528.8 (M+H)<sup>+</sup>, 591.8 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 1.26 (t, 3H), 1.56 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.05 (t, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.26 (q, 2H), 7.24-7.40 (m, 4H)。

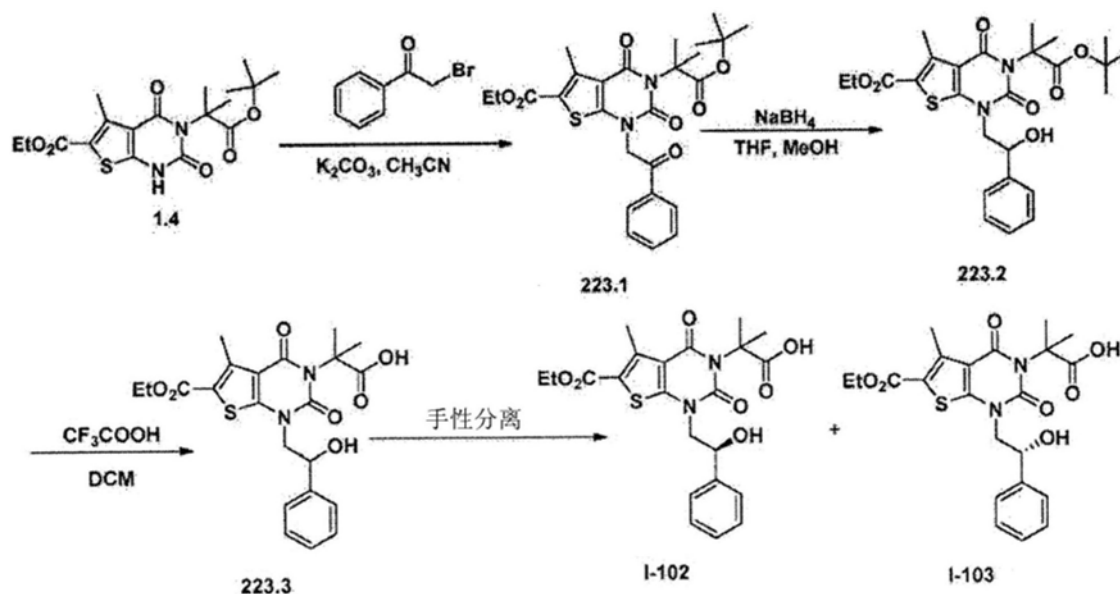
[1364] 实例222:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-(2-羟基苯基)乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-99)。



[1366] 向10mL圆底烧瓶中放置I-93(50mg, 0.11mmol, 1.00当量)、BBr<sub>3</sub>(105mg)和二氯甲烷(5mL)。在室温下搅拌所得溶液过夜。接着通过添加2mL水淬灭反应物。用3×5mL乙酸乙酯萃取所得溶液,并且合并有机层并在真空下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/己烷(1:2)的硅胶管柱上。此得到4.6mg(9%)呈无色油状的I-99。MS (ES):  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300Mz):  $\delta$ 1.29-1.37 (t, 3H), 1.77 (s, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.04-3.09 (t, 2H), 4.13-4.17 (t, 2H), 4.26-4.33 (q, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H)。

[1367] 实例223:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-102)和实例224:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-羟基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-103)。

[1368]





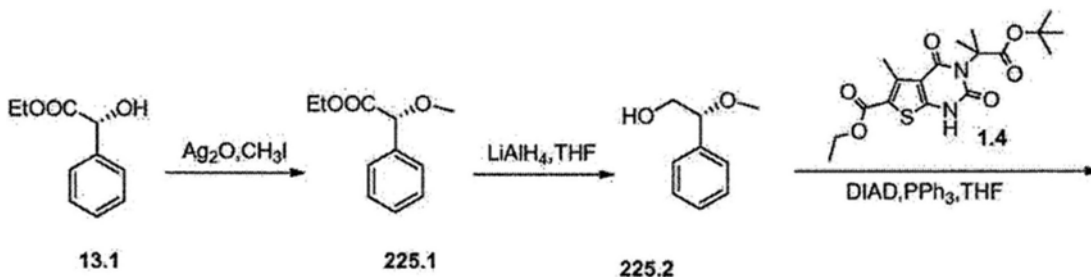
[1369] 合成化合物223.3.以类似于合成I-60(实例203)的方式从1.4和2-溴-1-苯基乙-1-酮制备化合物223.3.分离得到140mg白色固体,从1.4所得的总产率为60%。

[1370] 合成化合物I-102和I-103.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离223.3的对映异构体(140mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC(SFC),2×25cm,5μm;移动相:己烷(0.1%TFA)和乙醇(在16分钟内保持于10.0%乙醇下);检测器:UV 220/254nm.此得到15.9mg(11%)呈白色固体状的I-102和15.2mg(11%)呈白色固体状的I-103。

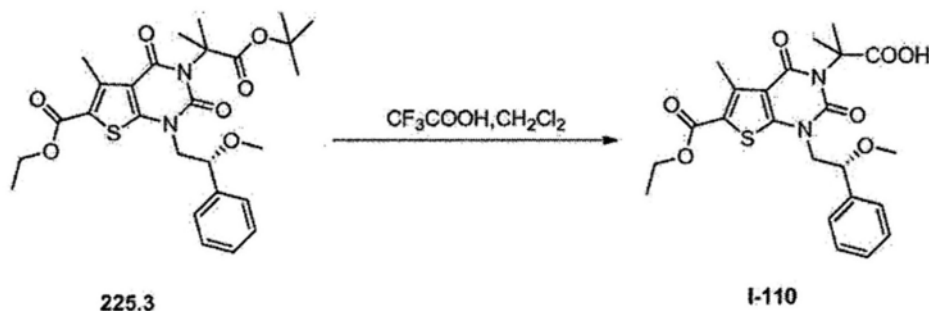
[1371] I-102的分析数据:MS(ES):m/z 461(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.30(t,3H),1.66(s,6H),2.71(s,3H),3.73(m,1H),4.14(m,1H),4.27(m,2H),4.98(q,1H),5.88(d,1H),7.28-7.41(m,5H),12.3(s,1H)。

[1372] I-103的分析数据:MS(ES):m/z 461(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ1.30(t,3H),1.66(s,6H),2.71(s,3H),3.73(m,1H),4.14(m,1H),4.27(q,2H),4.98(d,1H),5.88(m,1H),7.28-7.41(m,5H),12.3(br s,1H)。

[1373] 实例225:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2R)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-110)。



[1374]



[1375] 合成化合物225.1.以类似于合成13.2的方式从13.1制备225.1.分离得到1.26g(22%)无色油状物。

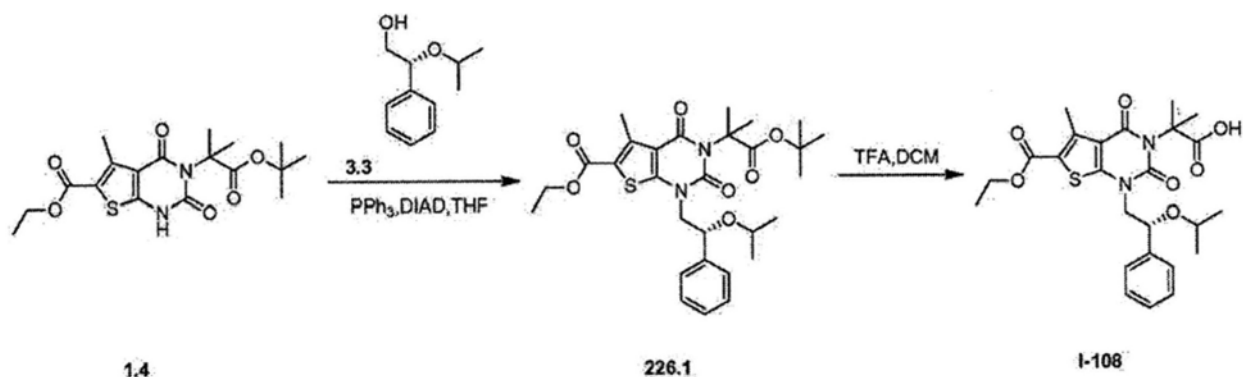
[1376] 合成化合物225.2.向100mL三颈圆底烧瓶中放置四氢呋喃(50mL)和225.1(1.26g,6.49mmol,1.00当量).此后在0℃下分数份添加LiAlH<sub>4</sub>(247mg,6.51mmol,1.00当量).在0℃下搅拌所得溶液2小时.接着通过添加20mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物.在真空下浓缩所得混合物.将残余物施加于使用乙酸乙酯/己烷(1:5)的硅胶管柱上.此得到610mg(62%)呈无色油状的225.2。

[1377] 合成化合物I-110.以类似于合成2.5的方式从225.2制备化合物I-110.分离得到70mg(78%)白色固体.MS(ES):m/z 475(M+H)<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD,300MHz):δ1.34(m,3H),1.75(s,6H),2.74(s,3H),3.27(s,3H),3.92(m,1H),4.10(m,1H),4.28(m,2H),4.66(m,1H),7.37

(m, 5H)。

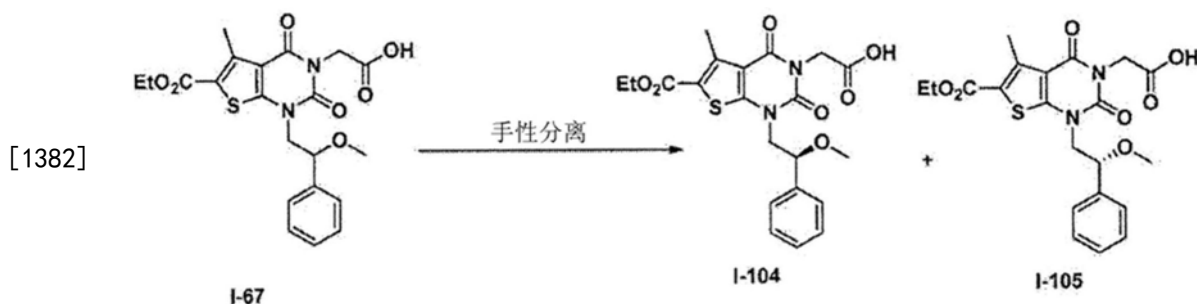
[1378] 实例226:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-108)。

[1379]



[1380] 以类似于合成2.5的方式从1.4和3.3制备化合物I-108。分离得到51.6mg(总共22%)白色固体。MS(ES): $m/z$  503(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>,400MHz): $\delta$ 0.85(d,3H),0.89(d,3H),1.25-1.33(t,3H),1.67-1.71(d,6H),2.73(s,3H),3.41-3.47(m,1H),3.81-3.85(m,1H),4.02-4.11(m,1H),4.27-4.34(m,2H),4.80-4.82(m,1H),7.32-7.37(m,1H),7.41-7.42(d,4H),12.45(s,1H)。

[1381] 实例227:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-104)和实例228:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸(I-105)。

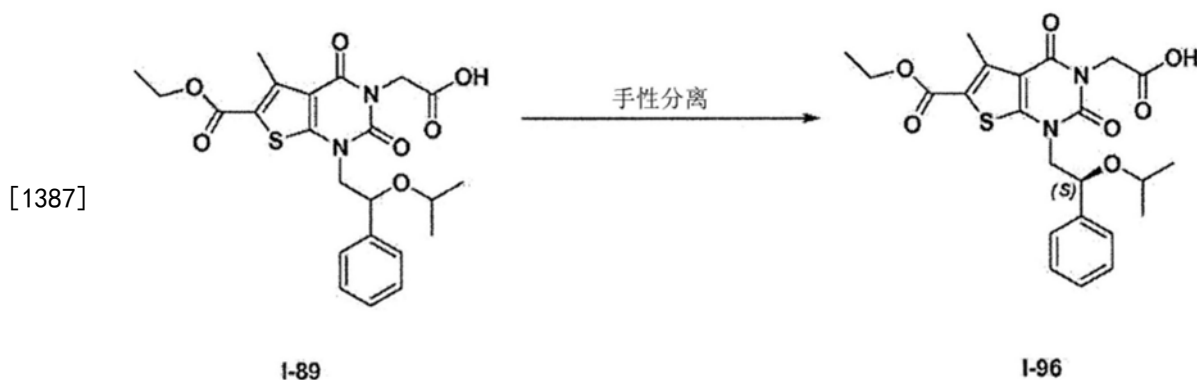


[1383] 合成化合物I-104和I-105。通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx281)分离I-67的对映异构体:管柱:手性柱(Chiralpak)IC(SFC),2×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷(0.1%TFA)和乙醇(经15分钟保持于30.0%乙醇下);检测器:UV 220/254nm。此得到4.4mg呈白色固体状的I-104( $t_R$ =11.52分钟)和3.7mg呈白色固体状的I-105( $t_R$ =14.07分钟)。

[1384] I-104的分析数据:MS(ES): $m/z$  446.9(M+H)<sup>+</sup>,509.8(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.39(t,3H),2.83(s,3H),3.20(s,3H),4.02(m,2H),4.16(q,2H),4.70(m,3H),7.33-7.46(m,5H)。

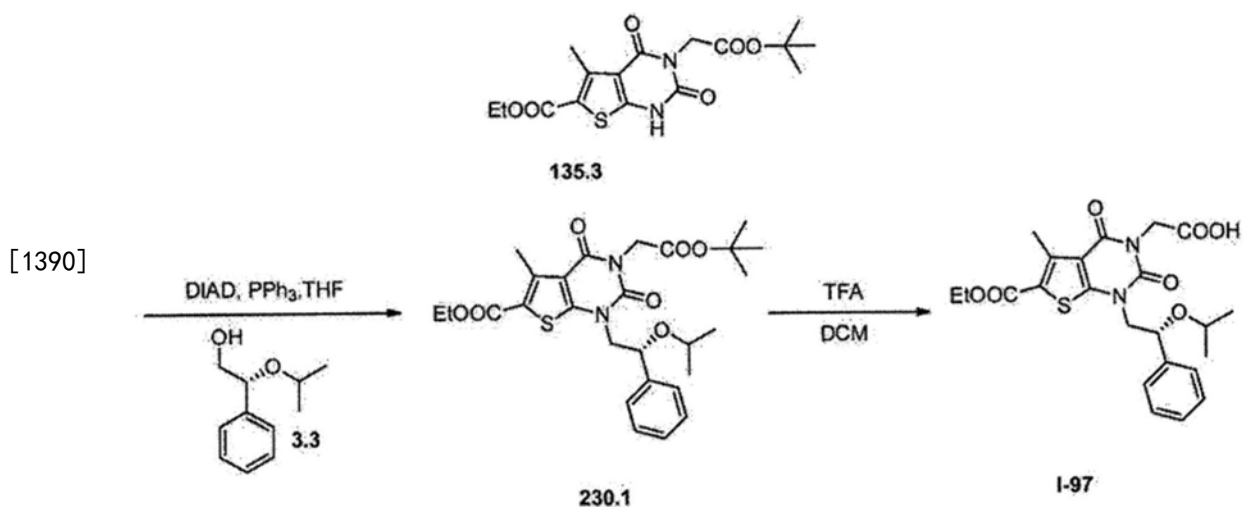
[1385] I-105的分析数据:MS(ES): $m/z$  446.9(M+H)<sup>+</sup>,509.8(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.39(t,3H),2.83(s,3H),3.21(s,3H),4.02(m,2H),4.16(q,2H),4.70(m,3H),7.33-7.46(m,5H)。

[1386] 实例229:合成(S)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-异丙氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸(I-96)。



[1388] 通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离I-89的(S)对映异构体:管柱:手性柱(Chiralpak)IC(SFC), $2 \times 25\text{cm}$ , $5\mu\text{m}$ ;移动相:己烷和乙醇(0.1%DEA)(在25分钟内保持于10.0%乙醇(0.1%DEA)下);检测器:UV 220/254nm。获得1.7mg( $t_R = 14.9$ 分钟,9%)呈白色固体状的产物。MS(ES): $m/z$  475( $M+H$ )<sup>+</sup>,497( $M+Na$ )<sup>+</sup>,538( $M+Na+CH_3CN$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 0.98(d,3H),1.03(d,3H),1.42(t,3H),2.84(s,3H),3.51(m,1H),3.98(m,1H),4.22(m,1H),4.40(m,2H),4.75(m,2H),4.92(m,1H),7.33-7.49(m,5H)。

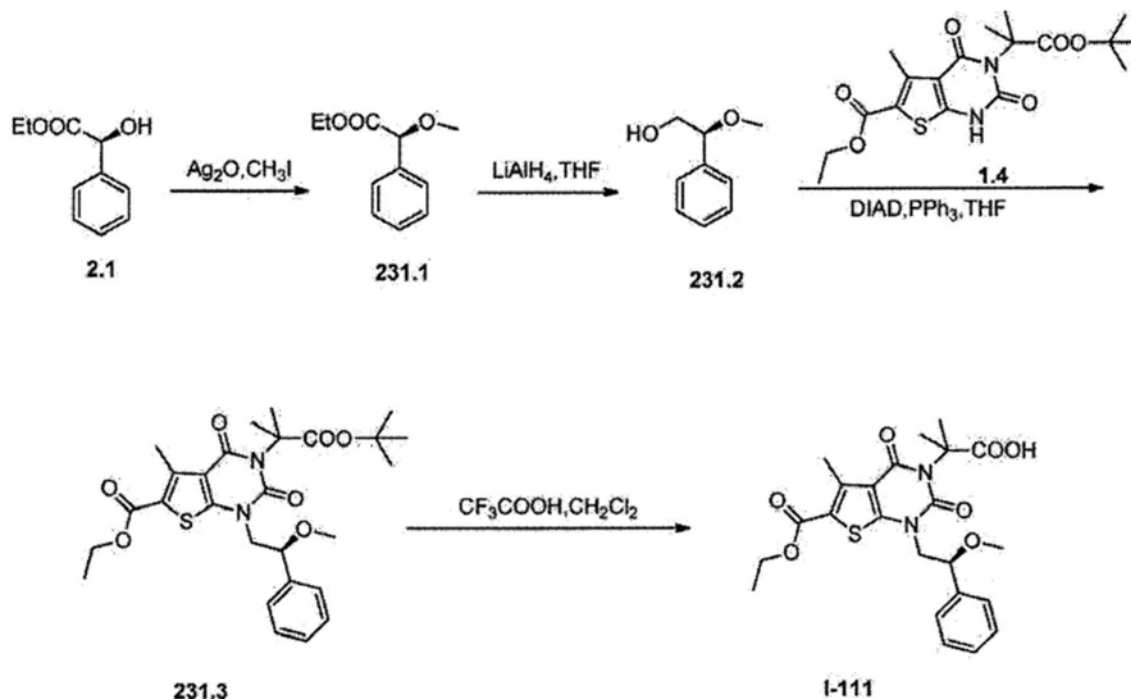
[1389] 实例230:合成(R)-2-(6-(乙氧基羰基)-1-(2-异丙氧基-2-苯基乙基)-5-甲基-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)乙酸(I-97)。



[1391] 以类似于合成化合物2.5的方式从135.3和3.3制备化合物I-97。分离得到180mg白色固体( $t_R = 17.8$ 分钟),总产率21%。MS(ES): $m/z$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>475。<sup>1</sup>H NMR( $CD_3OD$ ,300MHz): $\delta$ 0.90(d, $J = 6.0\text{Hz}$ ,3H),0.97(d, $J = 6.3\text{Hz}$ ,3H),1.35(t,3H),2.80(s,3H),3.48(m,1H),3.88(m,1H),4.16(m,1H),4.32(m,2H),4.68(m,2H),4.89(m,1H),7.25-7.44(m,5H)。

[1392] 实例231:2-[6-(乙氧基羰基)-1-[(2S)-2-甲氧基-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-111)。

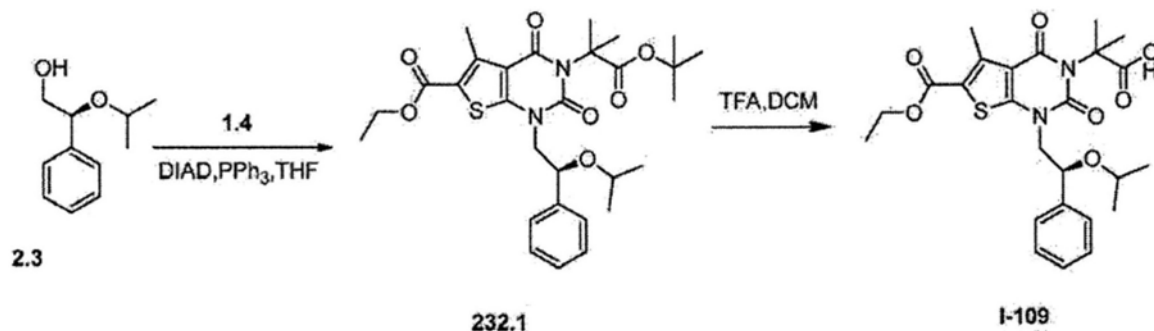
[1393]



[1394] 以类似于合成化合物I-110 (实例225) 的方式从2.1和1.4制备化合物I-111。分离得到65mg白色固体,从2.1所得的产率为11%。MS (ES) :  $m/z$  475 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz) :  $\delta$  1.34 (t, 3H) , 2.00 (s, 6H) , 2.74 (s, 3H) , 3.18 (s, 3H) , 3.93 (m, 1H) , 4.10 (m, 1H) , 4.28 (q, 2H) , 4.65 (m, 1H) , 7.34 (m, 5H) 。

[1395] 实例232:合成2-[6-(乙氧基羰基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸 (I-109) 。

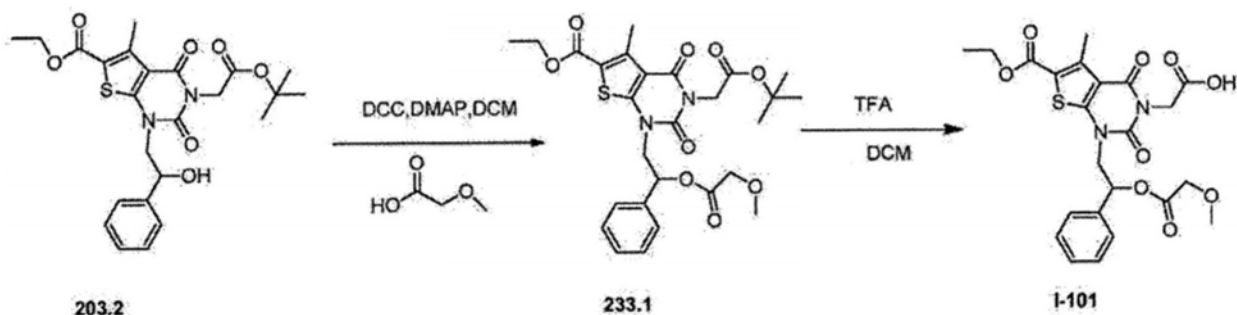
[1396]



[1397] 以类似于合成2.5的方式从2.3和1.4制备化合物I-109。分离得到11.3mg白色固体,从1.4所得的总产率为10%。MS (ES) :  $m/z$  503 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) :  $\delta$  0.97-1.04 (m, 6H) , 1.37-1.41 (t, 3H) , 1.79-1.81 (d, 6H) , 2.79 (s, 3H) , 3.48-3.51 (m, 1H) , 3.82-3.87 (m, 1H) , 4.14-4.17 (m, 1H) , 4.32-4.38 (m, 2H) , 4.87-4.92 (m, 1H) , 7.31-7.34 (m, 1H) , 7.38-7.42 (t, 2H) , 7.45-7.47 (d, 2H) 。

[1398] 实例233:合成2-[6-(乙氧基羰基)-1-[2-[2-(2-甲氧基乙酰基)氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]乙酸 (I-101) 。

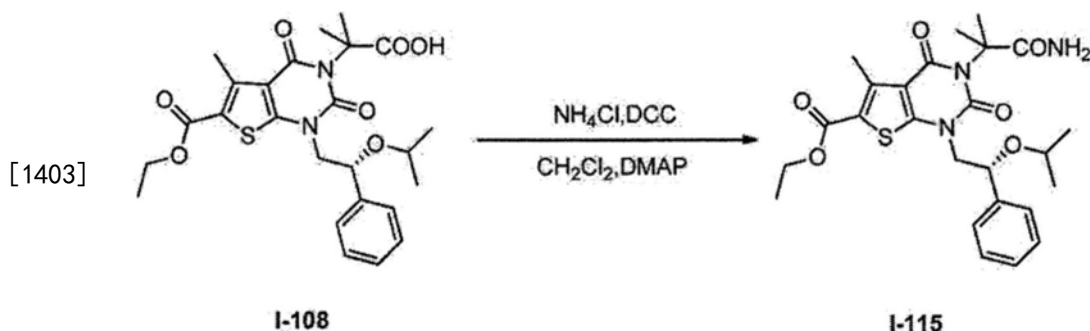
[1399]



[1400] 合成化合物233.1向50mL圆底烧瓶中放置203.2 (200mg, 0.41mmol, 1.00当量)、DCC (101mg, 0.49mmol, 1.20当量)、4-二甲基氨基吡啶 (90mg, 0.74mmol, 1.80当量)、二氯甲烷 (10mL) 和2-甲氧基乙酸 (73mg, 0.81mmol, 1.98当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:10) 的硅胶管柱上。此得到190mg (85%) 233.1。

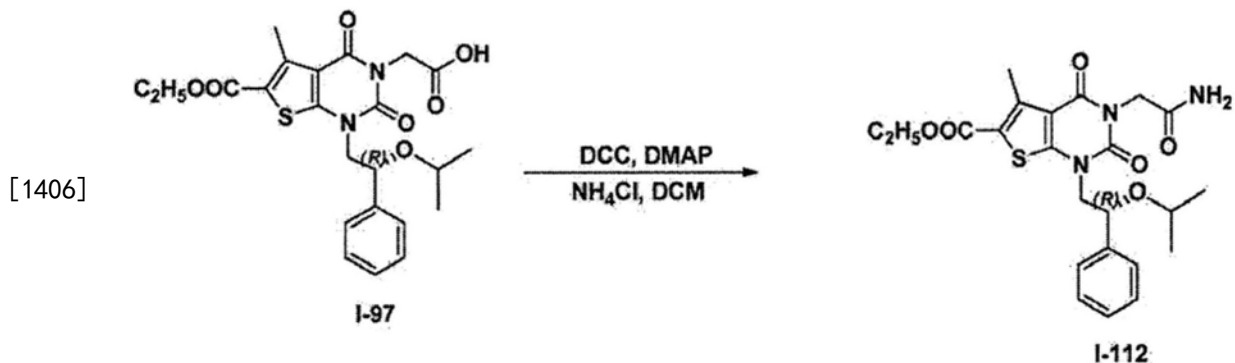
[1401] 合成化合物I-101.以类似于合成化合物2.5的方式从233.1制备化合物I-101.分离得到60.4mg (67%) 白色固体。MS (ES) :  $m/z$  527 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.33 (t, 3H), 2.74 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 4.34 (m, 4H), 4.53 (s, 2H), 6.18 (m, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H) 13.05 (br s, 1H)。

[1402] 实例234:合成3-(1-胺甲酰基-1-甲基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-115)。



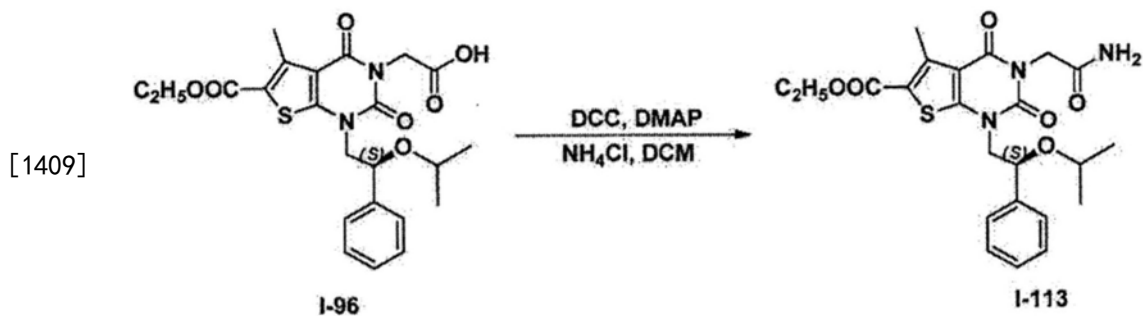
[1404] 以类似于合成I-121 (实例4) 的方式从I-108 (实例226) 和氯化铵制备化合物I-115.分离得到0.059g (42%) 白色固体。MS (ES) :  $m/z$  524 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  0.90 (m, 6H), 1.26 (t, 3H), 1.63 (d, J=8.1Hz, 6H), 3.29 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 7.23 (m, 5H)。

[1405] 实例235:合成3-(胺甲酰基甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2R)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-112)。



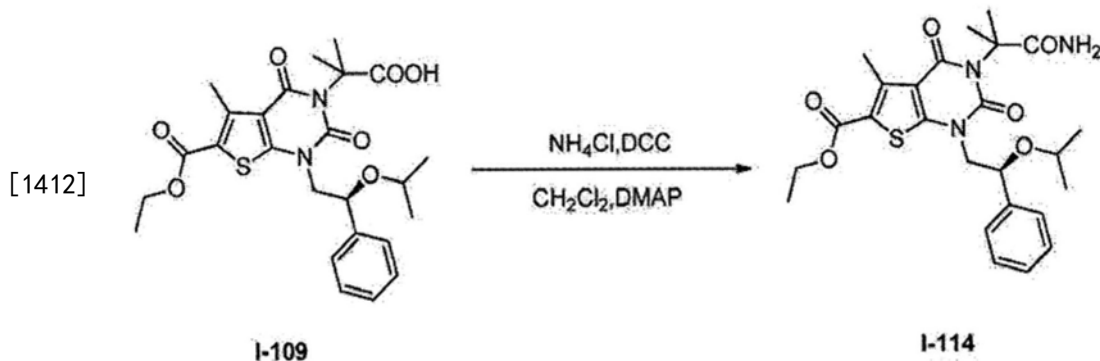
[1407] 以类似于合成I-121 (实例4) 的方式从I-97 (实例230) 和氯化铵制备化合物I-112。分离得到53.7mg (41%) 白色固体。MS (ES) :  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)。

[1408] 实例236: 合成3-(胺甲酰基甲基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-113)。



[1410] 以类似于合成I-121 (实例4) 的方式从I-96 (实例229) 和氯化铵制备化合物I-113。MS (ES) :  $m/z$  474 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  0.97 (d, 3H), 0.99 (d, 3H), 1.37 (t, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.87 (m, 1H), 7.25-7.44 (m, 5H)。

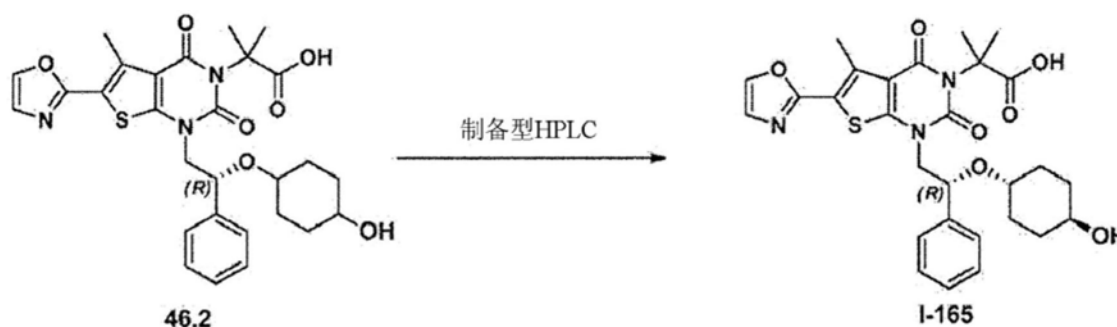
[1411] 实例237: 合成3-(1-胺甲酰基-1-甲基乙基)-5-甲基-2,4-二氧代-1-[(2S)-2-苯基-2-(丙-2-基氧基)乙基]-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯 (I-114)。



[1413] 以类似于合成I-121 (实例4) 的方式从I-109 (实例232) 和氯化铵制备化合物I-114。分离得到0.064g (64%) 白色固体。MS (ES) :  $m/z$  524 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz) :  $\delta$  0.89 (m, 6H), 1.26 (q, 3H), 1.62 (d, J=8.7Hz, 6H), 2.67 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 7.35 (m, 5H)。

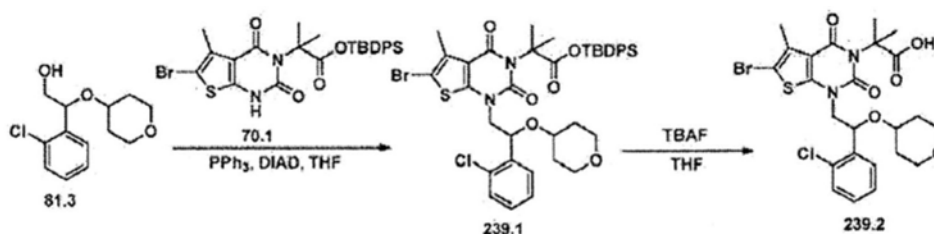
[1414] 实例238:合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4-羟基环己基) 氧基]-2-苯基乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-165)。

[1415]

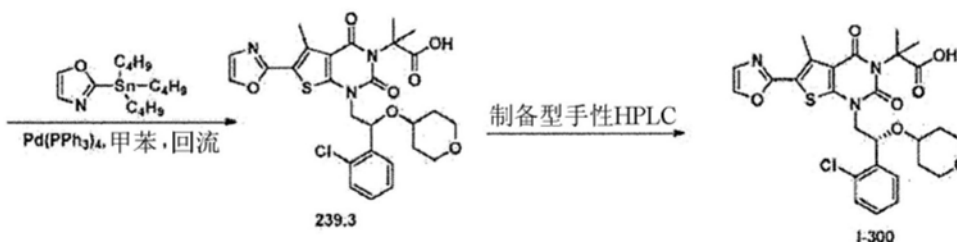


[1416] 通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))分离化合物46.2的(R)-对映异构体(30mg):管柱:XBridge Shield RP18 OBD 5 $\mu$ m,19 $\times$ 150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在14分钟内6.0%CH<sub>3</sub>CN升到50.0%);检测器:UV 254/220nm。获得11.1mg呈白色固体状的I-165(tR=8.82)。MS(ES):m/z 554(M+H)<sup>+</sup>,576(M+Na)<sup>+</sup>,617(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CD<sub>3</sub>OD): $\delta$ 1.29-1.38(m,6H),1.44-1.64(m,2H),1.75(s,6H),2.77(s,3H),3.50(m,1H),3.81(m,1H),4.19(m,1H),4.95(m,1H),7.24-7.45(m,6H),7.94(s,1H)。

[1417] 实例239:合成2-[1-[ (2R)-2-(2-氯苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-噁唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-300)。



[1418]



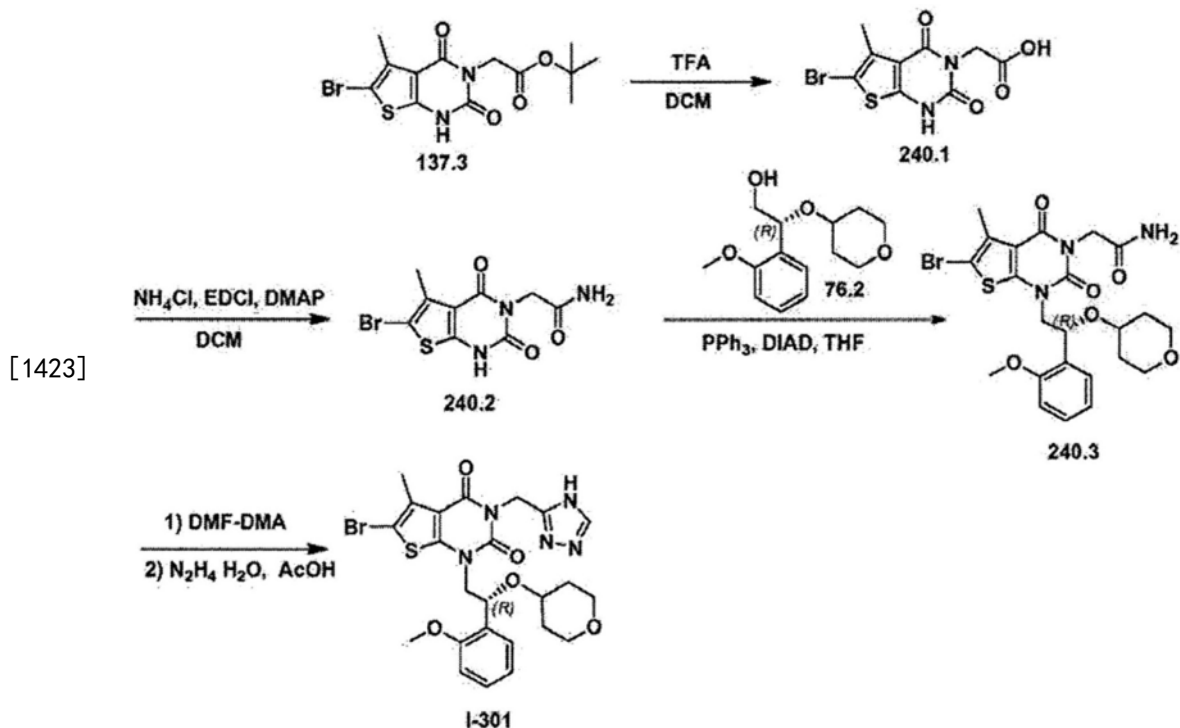
[1419] 合成化合物239.2.以类似于I-264(实例96)的方式从70.1和81.3制备化合物239.2.分离得到180mg无色油状物,从70.1所得的产率为36%。

[1420] 合成化合物239.3.以类似于合成I-120(实例2)的方式从239.2制备化合物239.3.分离得到40mg(23%)无色油状物。

[1421] 合成化合物I-300.通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)纯化粗产物(41mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IA,2 $\times$ 25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷和IPA(经22分钟保持于20%IPA下);检测器:UV 220/254nm.纯化得到2.8mg(7%)呈白色固体状的化

合物I-300。MS (ES) :  $m/z$  574 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$ 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, 1H, J=6.0Hz), 7.45 (m, 2H), 7.35 (d, 1H, J=5.1Hz), 7.29 (s, 1H), 5.49 (q, 1H, J=5.1Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)。

[1422] 实例240: 合成6-溴-1-[(2R)-2-(2-甲氧基苯基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-3-(4H-1,2,4-三唑-3-基甲基)-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-二酮(I-301)。



[1424] 合成化合物240.1.以类似于从136.1合成136.2的方式从137.3制备化合物240.1.分离得到1.9g白色固体,产率97%。

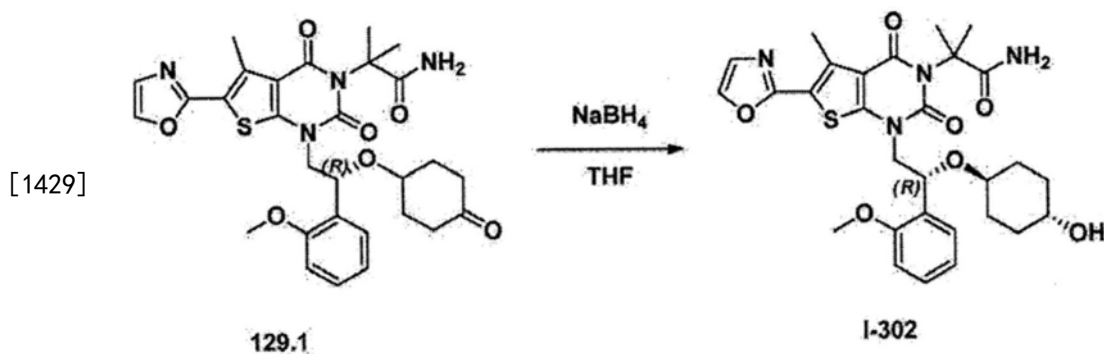
[1425] 合成化合物240.3.以类似于从141.1合成I-285(实例141)的方式从240.1和76.2制备化合物240.3.分离得到106mg白色固体,总产率6%。

[1426] 合成化合物I-301.以类似于从I-285合成I-289(实例145)的方式从240.3制备化合物I-301.分离得到40mg白色固体,产率43%。MS (ES) :  $m/z$  576 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$ 13.81 (1H, br s), 8.42 (1H, s), 7.49-7.46 (1H, dd, J<sub>1</sub>=7.2Hz, J<sub>2</sub>=1.5Hz), 7.31 (1H, m), 7.05-6.98 (2H, m), 5.23-5.16 (3H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 3.53-3.48 (2H, m), 3.29-3.24 (2H, m), 2.36 (3H, s), 1.59 (2H, m), 1.28-1.15 (2H, m)。

[1427] 实例241: 合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4-羟基环己基) 氧基]-2-(2-甲氧基苯基) 乙基]-5-甲基-6-(1,3-

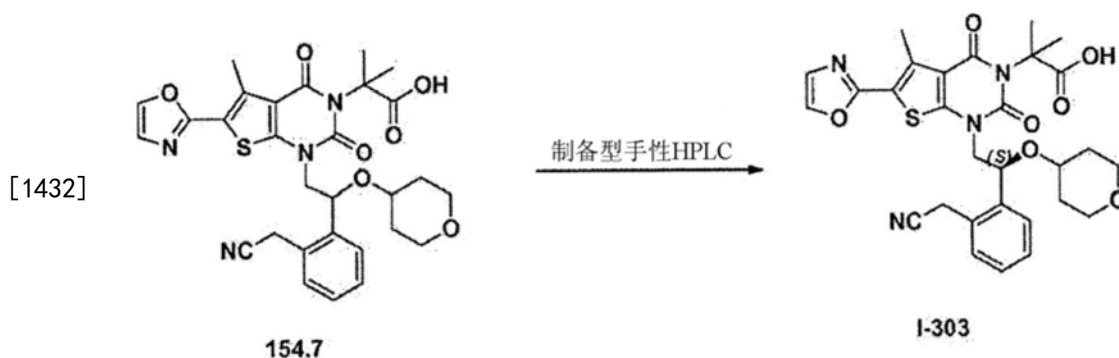
[1428] 唑-2-基)-2,4-二氧化-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺(I-302)。





[1430] 以类似于从129.1合成I-279的方式从129.1制备化合物I-302。通过在以下条件下进行制备型HPLC(沃特世公司(Waters))分离所要的对映异构体:管柱:HPrepC-012(T) Xbridge Prep苯基5 $\mu$ m,19 $\times$ 150mm;移动相:水(50mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)和CH<sub>3</sub>CN(在15分钟内30.0% CH<sub>3</sub>CN升到70.0%);检测器:254/220nm。此得到17.4mg(3%)呈白色固体状的I-302(9.34分钟)。MS(ES):m/z 605(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 1.02-1.08(m,4H),1.21(m,1H),1.59(m,4H),1.66(d,6H),2.74(s,3H),3.17(m,1H),3.78(s,3H),3.99(m,2H),4.29(s,1H),5.28(t,1H),6.79-7.28(m,4H),7.30(m,1H),7.37(s,1H),7.47(m,1H),8.21(s,1H)。

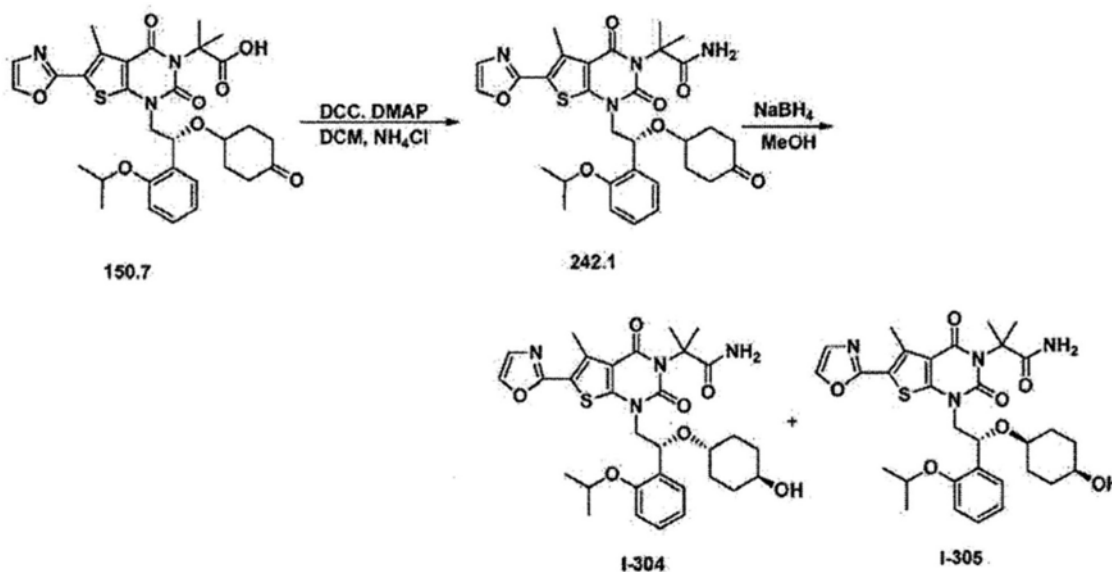
[1431] 实例242:合成(S)-2-(1-(2-(2-(氰基甲基)苯基)-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)乙基)-5-甲基-6-(唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酸(I-303)。



[1433] 通过在以下条件下进行手性制备型HPLC分离154.7的S对映异构体:管柱:CHIRALPK IC-3;移动相:己烷(0.1%AcOH):IPA=70:30;检测器:UV 254nm;滞留时间:23.375分钟。获得11.4mg(白色固体状)所要产物。MS(ES):m/z 579(M+H)<sup>+</sup>,601(M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>): $\delta$ 12.41(br s,1H),8.26(s,1H),7.63(d,1H),7.49-7.42(m,4H),5.12(d,1H),4.31-4.16(m,3H),3.70(s,1H),3.53(d,1H),3.43-3.32(m,2H),3.25-3.20(m,2H),2.78(s,3H),1.72-1.62(m,8H),1.33-1.21(m,2H)。

[1434] 实例243:合成2-(1-((R)-2-(((1*r*,4*R*)-4-羟基环己基)氧基)-2-(2-异丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酰胺(I-304)和实例244:合成2-(1-((R)-2-(((1*s*,4*S*)-4-羟基环己基)氧基)-2-(2-异丙氧基苯基)乙基)-5-甲基-6-(唑-2-基)-2,4-二氧化-1,2-二氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-3(4H)-基)-2-甲基丙酰胺(I-305)。

[1435]



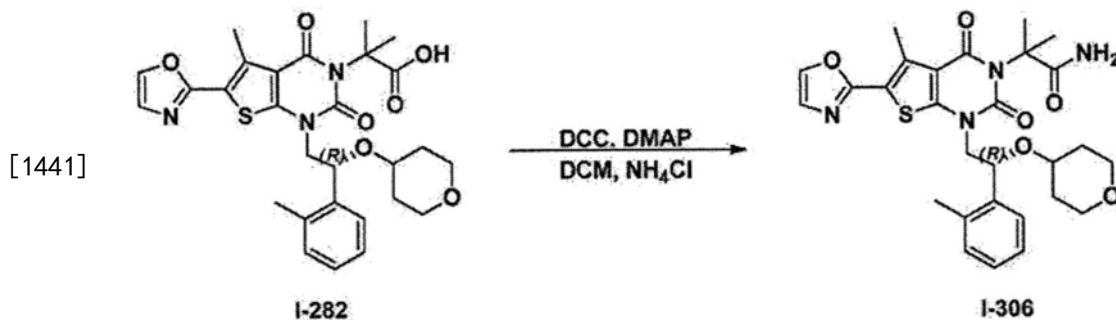
[1436] 合成化合物242.1.以类似于I-121 (实例4)的方式从150.7制备化合物242.1.分离得到1.6g (84%)白色固体。

[1437] 合成化合物I-304和I-305.向50mL圆底烧瓶中放置242.1 (1.6g, 2.63mmol, 1.00当量)和甲醇(20mL)。此后在0下添加NaBH<sub>4</sub> (208mg, 5.50mmol, 2.09当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。通过用二氯甲烷/MeOH/HOAc (30:1:0.15)展开薄层色谱来纯化残余物。此得到86.4mg (5%)呈白色固体状的I-304和270mg (17%)呈白色固体状的I-305。

[1438] I-304的分析数据:MS (ES):m/z 633 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ1.15-1.39 (m, 10H), 1.69-1.80 (m, 10H), 2.82 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.42 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 8.01 (s, 1H)。

[1439] I-305的分析数据:MS (ES):m/z 633 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ1.31-1.49 (m, 12H), 1.70-1.83 (m, 8H), 2.82 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 4.02-4.22 (m, 2H), 4.69 (m, 1H), 5.43 (t, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.98 (s, 1H)。

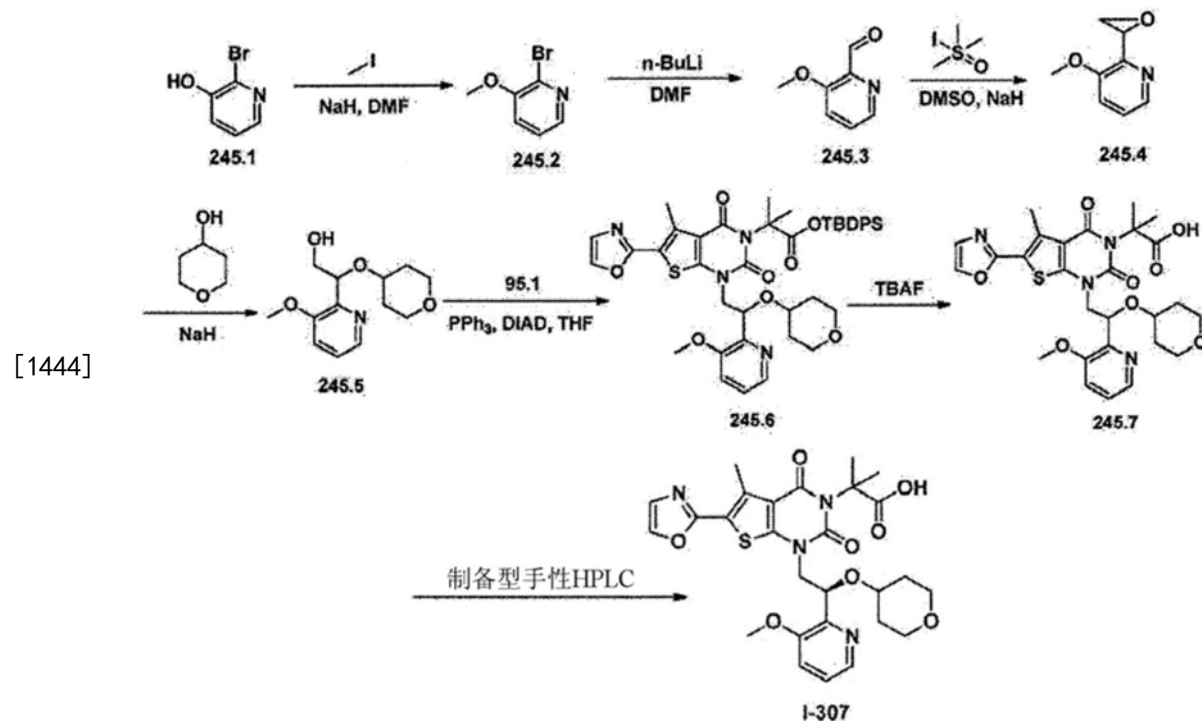
[1440] 实例244:合成2-[1-[ (2R)-2-[ (4-羟基环己基)氧基]-2-[2-(丙-2-基氧基)苯基]乙基]-5-甲基-6-(1,3-唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酰胺 (I-306)。



[1442] 以类似于合成I-121 (实例4)的方式从I-282制备化合物I-306。MS (ES):m/z 575 (M+Na)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ1.12-1.30 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 8H), 2.43-2.51 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.51-3.53 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H),

5.10-5.13 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.21-7.31 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.24 (s, 1H)。

[1443] 实例245:合成2-[1-[ (2R)-2-(3-甲氧基吡啶-2-基)-2-(氧杂环己烷-4-基氧基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-307)。



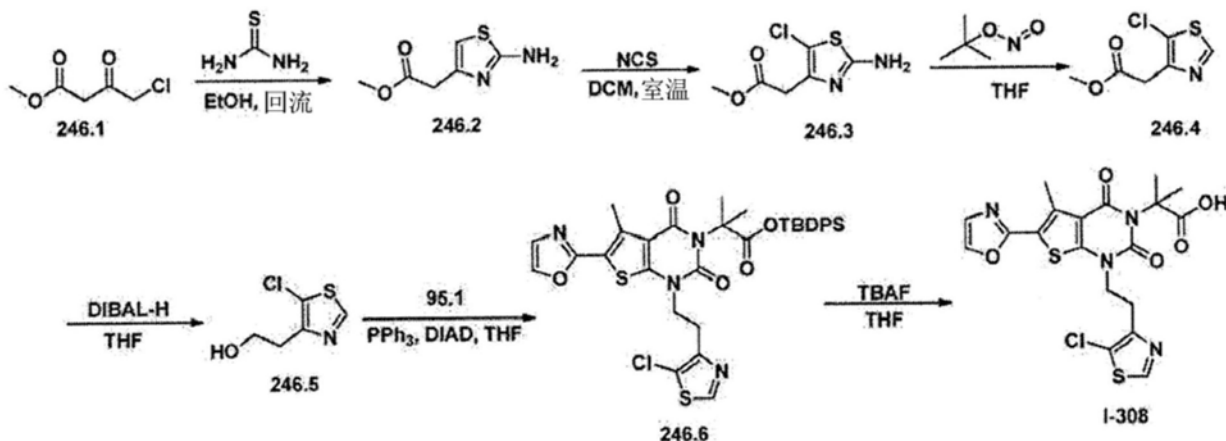
[1445] 合成化合物245.4.以类似于从149.1合成149.4的方式从245.1制备化合物245.4.分离得到500mg黄色油状物,总产率5%。

[1446] 合成化合物245.5.以类似于从73.1合成73.2的方式从245.4制备化合物245.5.分离得到200mg (24%) 无色油状物。

[1447] 合成化合物I-307.以类似于合成化合物I-265(实例97)的方式从245.4制备化合物I-307.纯化:通过在以下条件下进行手性制备型HPLC(吉尔森(Gilson)Gx 281)分离I-307(20mg):管柱:手性柱(Chiralpak)IC,2×25cm,5 $\mu$ m;移动相:己烷和EtOH(0.1% $\text{HAC}$ ) (在30.0% $\text{EtOH}$ (0.1% $\text{HAC}$ )下保持13分钟);检测器:UV 254/220nm.分离得到2.4mg呈白色固体状的I-307(滞留时间10.9分钟)。MS(ES): $m/z$  571 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 593 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): $\delta$ 1.33-1.48 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 8H), 2.67 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.63-3.70 (m, 6H), 4.32 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.09 (m, 1H)。

[1448] 实例246:合成2-[1-[2-(5-氯-1,3-噻唑-4-基)乙基]-5-甲基-6-(1,3-唑-2-基)-2,4-二氧代-1H,2H,3H,4H-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基]-2-甲基丙酸(I-308)。

[1449]



[1450] 合成246.2. 向1000mL三颈圆底烧瓶中放置4-氯-3-氧代丁酸甲酯(28g, 185.97mmol, 1.00当量)、硫脲(15.2g, 199.68mmol, 1.07当量)和乙醇(400mL, 46.69当量)。加热所得溶液到回流, 维持4小时。通过过滤收集固体。获得20g (62%) 呈淡黄色固体状的246.2。

[1451] 合成246.3. 向50mL三颈圆底烧瓶中放置246.2 (10g, 58.07mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(40mL)。此后在搅拌下于0下逐滴添加NCS(7.76g, 58.11mmol, 1.00当量)。在室温下搅拌所得溶液过夜。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到1g呈黄色固体状的(粗)246.3。

[1452] 合成246.4. 向100mL三颈圆底烧瓶中放置246.3 (1g, 4.84mmol, 1.00当量)、四氢呋喃(40mL)和亚硝酸叔丁酯(8.98g, 87.08mmol, 18.00当量)。在室温下搅拌所得溶液0.5小时。在真空下浓缩所得混合物。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶管柱上。纯化得到200mg (22%) 呈黄色油状的246.4。

[1453] 合成246.5. 向经过惰性氮气吹扫并维持于惰性氮气氛围下的100mL三颈圆底烧瓶中放置246.4 (200mg, 1.04mmol, 1.00当量)和四氢呋喃(50mL)。此后在搅拌下于-78下逐滴添加DIBAL-H(5mL, 25%, 于甲苯中)。在-78下搅拌所得溶液0.5小时。接着通过添加50mL NH<sub>4</sub>Cl(水溶液)淬灭反应物。用3×100mL乙酸乙酯萃取所得溶液, 并且合并有机层。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱上。纯化得到40mg (23%) 呈黄色油状的246.5。

[1454] 合成化合物I-308. 以类似于合成化合物I-264(实例96)的方式从246.5和95.1制备化合物I-308. 分离得到11.2mg (14%, 从95.1所得) 呈白色固体状的I-308. MS (ES): m/z 481 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO): δ 1.67 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.09-3.13 (t, 2H), 4.14-4.18 (t, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H)。

[1455] 其它式I化合物以实质上类似于上文所述的方式制备。质谱数据提供于上表1中。

[1456] 在某些实施例中, 使用此项技术中已知的方法分析作为ACC抑制剂的本发明化合物, 所述方法包括哈伍德(Harwood)等人, 同功酶非选择性N-取代联哌啶基羧酰胺乙酰基-CoA羧化酶抑制剂减少组织丙二酰基-CoA浓度、抑制脂肪酸合成并且增加培养细胞和实验动物中的脂肪酸氧化(Isozyme-nonspecific N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations,

Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals), 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.), 2003, 第278卷, 37099-37111中所含的方法。在一些实施例中, 所用分析选自活体外ACC酶抑制分析、活体外细胞培养分析和动物活体内功效分析。在一些实施例中, 将本发明化合物的分析结果与已知ACC抑制剂或相关酶所获得的结果相比较。在一些实施例中, 用于比较的ACC抑制剂为CP-640186或索拉苯A。

[1457] 在如哈伍德 (Harwood) 等人, 2003 (其全文以引用的方式并入本文中) 所述的活体外ACC抑制分析中评估本发明化合物。

[1458] 实例247

[1459] 活体外乙酰基-CoA羧化酶 (ACC) 抑制分析

[1460] 可用于确定本发明化合物对ACC1或ACC2的抑制作用的活体外ACC抑制分析的例示性程序如下。使用来自普洛麦格公司 (Promega) 的ADP-Glo™激酶分析试剂盒。ADP-Glo™激酶分析为发光ADP检测分析, 用以通过定量酶反应期间所产生的ADP量来测量酶活性。所述分析以两个步骤进行; 首先, 在酶反应之后, 添加等体积ADP-Glo™试剂以终止反应并且耗尽剩余ATP。其后, 添加激酶检测试剂以同时将ADP转化成ATP并且可使用萤光素酶/萤光素反应测量新合成的ATP。可通过使用ATP到ADP转化曲线使发光与ADP浓度相关联。详细程序如下。将50μL所测试的化合物 (600μM, 于DMSO中) 添加到384孔稀释板中。对于各列中的11个孔, 用DMSO以1:3连续稀释化合物。将0.5μL ACC2工作溶液添加到384孔白色Optiplate检定板中。将来自步骤2的于各行中的0.5μL经稀释化合物溶液添加到分析板中, 各列含有2个重复试样。对于最后两列, 一列中添加0.5μL阴性对照 (DMSO) 并且另一列添加0.5μL阳性对照 (化合物I-97)。在室温下将所述板培育15分钟。将5μL底物工作溶液添加到各孔中以起始反应。最终ACC2反应浓度由以下组成: 5nM ACC2, 20μM ATP, 20μM乙酰基-CoA, 12mM NaHCO<sub>3</sub>, 0.01% Brij 35, 2mM DTT, 5% DMSO, 测试化合物浓度: 30μM、10μM、3.33μM、1.11μM、0.37μM、0.123μM、0.0411μM、0.0137μM、0.00457μM、0.00152μM和0.00051μM。在室温下将板培育60分钟。添加10μL ADP glo试剂。在室温下将板培育40分钟。添加20μL激酶检测试剂。在室温下将板培育40分钟, 接着在铂金埃尔默 (Perkin Elmer) EnVision 2104板读取器上以相对光单位 (RLU) 读取发光。

[1461] 求取各浓度以及阳性和阴性对照的数据的平均值, 并且计算标准差。由下式计算抑制百分比:  $100 \times (\text{平均阴性对照} - \text{化合物}) / (\text{平均阴性对照} - \text{平均阳性对照})$ 。通过使数据与非线性回归方程式拟合来计算各化合物的IC<sub>50</sub>:  $Y = \text{最低值} + (\text{最高值} - \text{最低值}) / (1 + 10^{-(\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{希尔斜率}})$ , 其中X为化合物浓度的对数并且Y为抑制百分比。

[1462] 活体外ACC1和ACC2抑制分析的结果阐述于表2中。化合物编号对应于表1中的化合物编号。活性指定为“AAA”的化合物所提供的IC<sub>50</sub> ≤ 0.1μM; 活性指定为“AA”的化合物所提供的IC<sub>50</sub> ≤ 1μM; 活性指定为“A”的化合物所提供的IC<sub>50</sub> ≤ 5μM; 活性指定为“B”的化合物所提供的IC<sub>50</sub>为5-20μM; 活性指定为“C”的化合物所提供的IC<sub>50</sub>为20-50μM; 并且活性指定为“D”的化合物所提供的IC<sub>50</sub> ≥ 50μM。“NA”代表“未分析”。化合物I-158对ACC1和ACC2的酶抑制曲线展示于图1中。化合物I-181对ACC1和ACC2的酶抑制曲线展示于图6中。

[1463] 表2. 活体外ACC1和ACC2抑制分析的结果

[1464]

| 化合物 ID | ACC1 | ACC2 |
|--------|------|------|
| I-1    | A    | B    |
| I-2    | NA   | D    |
| I-3    | NA   | C    |
| I-4    | NA   | C    |
| I-5    | NA   | D    |
| I-6    | NA   | C    |
| I-7    | NA   | D    |
| I-8    | NA   | B    |
| I-9    | NA   | D    |
| I-10   | NA   | D    |
| I-11   | NA   | D    |
| I-12   | NA   | D    |
| I-13   | A    | A    |
| I-14   | A    | A    |
| I-15   | NA   | D    |
| I-16   | NA   | D    |
| I-17   | NA   | D    |
| I-18   | NA   | D    |
| I-19   | A    | B    |
| I-20   | B    | A    |
| I-21   | NA   | D    |
| I-22   | NA   | D    |
| I-23   | NA   | C    |
| I-24   | NA   | D    |
| I-25   | NA   | D    |
| I-26   | NA   | B    |
| I-27   | NA   | D    |
| I-28   | NA   | D    |
| I-29   | NA   | D    |
| I-30   | NA   | D    |
| I-31   | A    | A    |
| I-32   | A    | A    |
| I-33   | B    | B    |
| I-34   | NA   | B    |
| I-35   | NA   | D    |
| I-36   | NA   | C    |
| I-37   | NA   | B    |
| I-38   | NA   | D    |
| I-39   | NA   | C    |
| I-40   | NA   | D    |
| I-41   | NA   | D    |
| I-42   | NA   | C    |
| I-43   | NA   | B    |
| I-44   | NA   | D    |
| I-45   | A    | A    |
| I-46   | A    | A    |
| I-47   | NA   | D    |
| I-48   | NA   | B    |

| 化合物 ID | ACC1 | ACC2 |
|--------|------|------|
| I-49   | NA   | D    |
| I-50   | NA   | D    |
| I-51   | NA   | D    |
| I-52   | D    | D    |
| I-53   | NA   | B    |
| I-54   | NA   | B    |
| I-55   | A    | A    |
| I-56   | NA   | A    |
| I-57   | NA   | D    |
| I-58   | NA   | D    |
| I-59   | NA   | D    |
| I-60   | A    | A    |
| I-61   | A    | A    |
| I-62   | NA   | B    |
| I-63   | NA   | C    |
| I-64   | NA   | D    |
| I-65   | NA   | D    |
| I-66   | NA   | A    |
| I-67   | NA   | A    |
| I-68   | NA   | B    |
| I-69   | NA   | A    |
| I-70   | AA   | AA   |
| I-71   | NA   | D    |
| I-72   | NA   | D    |
| I-73   | NA   | C    |
| I-74   | NA   | B    |
| I-75   | NA   | B    |
| I-76   | NA   | A    |
| I-77   | NA   | B    |
| I-78   | NA   | A    |
| I-79   | NA   | B    |
| I-80   | NA   | A    |
| I-81   | NA   | B    |
| I-82   | NA   | B    |
| I-83   | NA   | A    |
| I-84   | NA   | D    |
| I-85   | NA   | A    |
| I-86   | NA   | B    |
| I-87   | NA   | A    |
| I-88   | NA   | D    |
| I-89   | AA   | AA   |
| I-90   | NA   | C    |
| I-91   | NA   | B    |
| I-92   | NA   | A    |
| I-93   | AA   | AA   |
| I-94   | NA   | A    |
| I-95   | NA   | C    |
| I-96   | AAA  | B    |

[1465]

| 化合物 ID | ACC1 | ACC2 |
|--------|------|------|
| I-97   | AAA  | AA   |
| I-98   | NA   | C    |
| I-99   | NA   | A    |
| I-100  | AAA  | AA   |
| I-101  | NA   | B    |
| I-102  | NA   | B    |
| I-103  | NA   | AA   |
| I-104  | NA   | C    |
| I-105  | NA   | AA   |
| I-106  | NA   | A    |
| I-107  | NA   | A    |
| I-108  | AAA  | AA   |
| I-109  | NA   | B    |
| I-110  | AA   | AA   |
| I-111  | NA   | B    |
| I-112  | AAA  | AA   |
| I-113  | NA   | C    |
| I-114  | NA   | C    |
| I-115  | AA   | AA   |
| I-116  | NA   | A    |
| I-117  | NA   | A    |
| I-118  | NA   | C    |
| I-119  | AAA  | AA   |
| I-120  | NA   | B    |
| I-121  | AA   | AA   |
| I-122  | NA   | AA   |
| I-123  | AAA  | AA   |
| I-124  | NA   | B    |
| I-125  | NA   | B    |
| I-126  | NA   | C    |
| I-127  | NA   | C    |
| I-128  | NA   | C    |
| I-129  | NA   | B    |
| I-130  | AAA  | AA   |
| I-131  | AA   | AA   |
| I-132  | NA   | C    |
| I-133  | AAA  | AA   |
| I-134  | AA   | AA   |
| I-135  | AAA  | AA   |
| I-136  | NA   | A    |
| I-137  | NA   | AA   |
| I-138  | NA   | B    |
| I-139  | AA   | AA   |
| I-140  | AAA  | AA   |
| I-141  | NA   | A    |
| I-142  | NA   | AA   |
| I-143  | AA   | AA   |
| I-144  | NA   | B    |

| 化合物 ID | ACC1 | ACC2 |
|--------|------|------|
| I-145  | AAA  | AA   |
| I-146  | NA   | AA   |
| I-147  | AA   | AA   |
| I-148  | NA   | A    |
| I-149  | NA   | AA   |
| I-150  | NA   | B    |
| I-151  | NA   | AA   |
| I-152  | NA   | AA   |
| I-153  | NA   | AA   |
| I-154  | NA   | AA   |
| I-155  | NA   | AA   |
| I-156  | NA   | A    |
| I-157  | NA   | C    |
| I-158  | AAA  | AAA  |
| I-159  | NA   | AA   |
| I-160  | AAA  | AAA  |
| I-161  | NA   | A    |
| I-162  | AAA  | AA   |
| I-163  | AA   | AA   |
| I-164  | AAA  | AAA  |
| I-165  | AAA  | AAA  |
| I-166  | NA   | AA   |
| I-167  | NA   | A    |
| I-168  | NA   | AA   |
| I-169  | NA   | AAA  |
| I-170  | NA   | AA   |
| I-171  | NA   | AA   |
| I-172  | NA   | AA   |
| I-173  | NA   | AA   |
| I-174  | AAA  | AAA  |
| I-175  | NA   | AA   |
| I-176  | NA   | A    |
| I-177  | AAA  | AAA  |
| I-178  | NA   | A    |
| I-179  | AAA  | AAA  |
| I-180  | AAA  | AAA  |
| I-181  | AAA  | AAA  |
| I-182  | NA   | C    |
| I-183  | NA   | AAA  |
| I-184  | NA   | AA   |
| I-185  | NA   | AA   |
| I-186  | NA   | AA   |
| I-227  | NA   |      |
| I-229  | NA   |      |
| I-228  | NA   |      |
| I-249  | AAA  | AAA  |
| I-230  | NA   | A    |
| I-235  | AAA  | AAA  |

| 化合物 ID | ACC1 | ACC2 |
|--------|------|------|
| I-236  | AAA  | AAA  |
| I-231  | NA   | A    |
| I-234  | NA   | A    |
| I-246  | AAA  | AAA  |
| I-243  | AAA  | AAA  |
| I-233  | NA   | A    |
| I-257  | NA   | A    |
| I-277  | AAA  | AAA  |
| I-278  | AAA  | AAA  |
| I-254  | AAA  | AAA  |
| I-258  | AAA  | AAA  |
| I-244  | AAA  | AAA  |
| I-245  | AAA  | AAA  |
| I-256  | AAA  | AAA  |
| I-237  | AAA  | AAA  |
| I-238  | AAA  | AAA  |
| I-239  | AAA  | AAA  |
| I-242  | AAA  | AAA  |
| I-255  | AAA  | AAA  |
| I-263  | NA   | AA   |
| I-240  | NA   | AAA  |
| I-241  | AAA  | AAA  |
| I-286  | AAA  | AAA  |
| I-251  | NA   | A    |
| I-261  | NA   | A    |
| I-262  | NA   | A    |
| I-285  | NA   | A    |
| I-259  | AAA  | AAA  |
| I-290  | AAA  | AAA  |
| I-287  | AAA  | AAA  |
| I-247  | AAA  | AAA  |
| I-270  | A    | NA   |
| I-267  | AAA  | AAA  |
| I-260  | AAA  | AAA  |
| I-275  | AAA  | NA   |
| I-266  | AA   | NA   |
| I-265  | AA   | NA   |
| I-271  | AAA  | AAA  |
| I-253  | AA   | NA   |
| I-272  | AAA  | AAA  |
| I-268  | AAA  | AAA  |
| I-252  | AA   | NA   |
| I-248  | AA   | NA   |
| I-264  | AAA  | AAA  |
| I-276  | AAA  | NA   |
| I-274  | AAA  | AAA  |
| I-269  | A    | NA   |
| I-273  | AAA  | NA   |

[1466]

[1467] 实例248

[1468] 热转移分析

| 化合物 ID | ACC1 | ACC2 |
|--------|------|------|
| I-283  | AAA  | NA   |
| I-284  | AAA  | NA   |
| I-288  | AAA  | AAA  |
| I-289  | AAA  | AAA  |
| I-291  | AAA  | AAA  |
| I-279  | AAA  | AAA  |
| I-282  | AAA  | AAA  |
| I-296  | NA   | AAA  |
| I-293  | NA   | AAA  |
| I-297  | AAA  | AAA  |
| I-303  | AAA  | AAA  |
| I-292  | AAA  | AAA  |
| I-294  | AAA  | AAA  |
| I-295  | AAA  | AAA  |



[1469] 在热转移分析中使用实质上类似于Vedadi等人,“Chemical screening methods to identify ligands that promote protein stability,protein crystallization, and structure determination.”PNAS (2006) 第103卷,43,15835-15840 (其全文以引用的方式并入本文中)所述的方法评估本发明化合物。

[1470] 展示化合物I-97有效结合于蛋白质并且引发蛋白质的构形变化从而产生其别位抑制机制的能力的热转移分析的结果由图2中的数据突出强调。图2展示比较I-97与索拉苯A (IC<sub>50</sub>=4nM) 并且说明化合物I-97改变靶蛋白的三级结构从而引起大于14的热熔点变化的能力的热转移分析(TSA)的结果。

[1471] 展示化合物I-97有效结合于蛋白质并且引发蛋白质的构形变化从而产生其别位抑制机制的能力的热转移分析的结果由图3中的数据突出强调。图3展示比较化合物I-1、I-158、I-174与索拉苯A (IC<sub>50</sub>=4nM) 并且说明化合物I-158和I-174改变靶蛋白的三级结构从而引起与索拉苯A相当的热熔点变化的能力的热转移分析(TSA)的结果。

[1472] 实例249

[1473] [<sup>14</sup>C]乙酸盐并入分析

[1474] 在[<sup>14</sup>C]乙酸盐并入分析中评估本发明化合物。量测经同位素标记的乙酸盐并入脂肪酸中的情况的分析的例示性程序如下。将HepG2细胞维持于含有补充有2mM L-谷氨酰胺、青霉素G (100单位/毫升)、100μg/ml链霉素和10%FBS的DMEM的T-75烧瓶中,并且在含有5%CO<sub>2</sub>的含湿气培育箱中于37下培育。每2-3天对细胞进行补料。第1天,用生长培养基将细胞以1.2×10<sup>5</sup>个细胞/毫升/孔的密度接种于24孔板中。第3天,用含有10%FBS的新鲜培养基置换培养基。第4天,用0.5ml含有测试化合物(于DMSO中;最终[DMSO]为0.5%)的新鲜培养基置换培养基,并且在37下培育细胞1小时。向一个板复本中添加4μl [2-<sup>14</sup>C]乙酸盐(56mCi/mmol;1mCi/ml;PerkinElmer),并且在37、5%CO<sub>2</sub>下培育细胞5小时。向第二板复本中添加4μl冷乙酸盐,并且在37、5%CO<sub>2</sub>下培育细胞5小时。将此板用于蛋白质浓度测量。移出培养基并且置于15ml离心管(BD,Falcon/352096)中。用1ml PBS冲洗细胞,接着抽吸,并且重复冲洗和抽吸步骤。将0.5ml 0.1N NaOH添加到各孔中并且在室温下静置以溶解细胞单层。将剩余细胞悬浮液与培养基汇集。对于蛋白质测定板,移出等分试样用于蛋白质测定(25μl)。将1.0ml EtOH和0.17ml 50%KOH添加到含有培养基和细胞悬浮液的管中。在90下培育细胞1小时,接着冷却到室温。每管添加5ml石油醚,剧烈震荡,以1000rpm离心5分钟,并且将500μl石油醚层转移到管中以进行Microbeta读取,接着将2ml Aquasol-2添加到各管中,震荡所述管并且用Microbeta液体闪烁计数器(Perkin Elmer)进行计数。

[1475] 弃去剩余石油醚层并且保留水相用于脂肪酸萃取。用1ml浓盐酸酸化水相,检查一或两个萃取物的pH值以确保pH值低于1。每管添加5ml石油醚,剧烈震荡,以1000rpm离心5分钟,并且将4ml石油醚层转移到新玻璃管(10×18mm)中。每管添加5ml石油醚,剧烈震荡,以1000rpm离心5分钟,并且将5ml石油醚层转移到玻璃管中,并且再次重复萃取。汇集石油醚萃取物并且蒸发到干燥过夜。第5天,将石油醚部分的残余物再悬浮于120μl含有200μg亚麻油酸作为载剂的氯仿-己烷(1:1)中。将5μl此物质点渍于硅胶薄片上,并且使用庚烷-乙醚-乙酸(90:30:1)作为洗脱剂使板展开。用碘蒸气使脂肪酸色带显现,并且切出相应色带置于闪烁小瓶中。将2ml Aquasol-2添加到各小瓶中,并且震荡小瓶并在闪烁计数器上进行计数。

[1476] [<sup>14</sup>C]乙酸盐并入分析的结果展示于图4和图7中。图4说明化合物I-158和I-174以小于100nM的IC<sub>50</sub>抑制经同位素标记的乙酸盐并入脂肪酸中的能力。展示另一抑制剂CP-640186(单一浓度为3μM)以供比较。图7说明化合物I-181抑制经同位素标记的乙酸盐并入Hep-G2细胞中的脂肪酸中的能力。

[1477] 实例250

[1478] 在抗真菌活性分析中评估本发明化合物。测量多个念珠菌种类对抗真菌化合物的易感性的分析的例示性程序如下。将待测试的化合物(包括氟康唑(fluconazole)和两性霉素B(amphotericin B))溶解于DMSO中以获得浓度为1mg/mL的溶液。使用0.22μm耐纶(nylon)针筒过滤器无菌过滤这些储备溶液,接着用无菌水稀释以获得128μg/mL的最终浓度。

[1479] 通过直接涂于新制备的Sabouraud右旋糖琼脂(BD, Difco)上使来自冷冻储备液的所有种类生长,并且在周围空气中于35下培育过夜24小时。通过使用浸泡于无菌生理食盐水中的无菌棉签从过夜培养物中取出个别集落来制备于RPMI 1640+MOPS(Lonza, Biowhittaker)中的直接悬浮液。使用预定标准曲线测定悬浮液浓度。接着将这些悬浮液稀释到5×10<sup>3</sup>CFU/mL以获得2.5×10<sup>3</sup>CFU/mL的最终浓度,随即按照CLSI指南(M27-A3,第28卷,第14期)添加到微量滴定板中。

[1480] 遵循CLSI指南(M27-A3,第28卷,第14期)制备培养液微量滴定MIC激发板。最初CLSI指南关注于读取培育48小时后的念珠菌MIC。因为仅24小时后进行读取提供明显患者照护优势,因此在24小时时确立所有药物的QC限度。据称在24小时时两性霉素B不存在已知判读折点(interpretive breakpoint)并且当前氟康唑判读折点基于48小时读取。在48小时时记录Pharmaron测试化合物的MIC折点,并且对于索拉苯而言增添24小时时间点。通过目视比较抗生素激发孔中所见的生长与生长对照的生长来达成所有MIC测定。将不显示生长(或完全抑制)的稀释方案中所存在的第一孔记录为MIC。

[1481] 抗真菌活性分析的结果展示于表3中。表3说明化合物I-158、I-159、I-174、I-235、I-236和I-246的抗真菌活性MIC在较低μg/mL范围内。

[1482] 表3. 抗真菌活性分析结果

[1483]

| 念珠菌种类                                       | MIC (μg/mL; 3个重复试样) |     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---|---------------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|   | 两性霉素B               | 氟康唑 | I-158 | I-174 | I-181 | I-235 | I-236 | I-246 | I-159 | I-160 | I-162 | I-165 |
| 白色念珠菌( <i>C. albicans</i> ) ATCC 90028      | 0.5                 | 1   | 2     | 2     | >64   | 8     | 8     | 4     | 8     | >64   | >64   | >64   |
|   | 0.5                 | 1   | 2     | 2     | >64   | 8     | 8     | 4     | 8     | >64   | >64   | >64   |
|   | 1                   | 2   | 2     | 2     | >64   | 8     | 8     | 4     | 8     | >64   | >64   | >64   |
| 近平滑念珠菌( <i>C. parapsilosis</i> ) ATCC 22019 | 1                   | 2   | 8     | 8     | >64   | 8     | 2     | 4     | >64   | >64   | >64   | >64   |
|   | 1                   | 2   | 8     | 8     | >64   | 8     | 2     | 4     | >64   | >64   | >64   | >64   |
|   | 1                   | 4   | 8     | 8     | >64   | 8     | 2     | 4     | >64   | >64   | >64   | >64   |
| 克鲁斯氏念珠菌( <i>C. krusei</i> ) ATCC 6258       | 1                   | 32  | 2     | 2     | >64   | 8     | 8     | 16    | 16    | >64   | >64   | >64   |
|   | 1                   | 32  | 2     | 2     | >64   | 8     | 4     | 16    | 16    | >64   | >64   | >64   |
|   | 1                   | 2   | 2     | 2     | >64   | 8     | 4     | 16    | 32    | >64   | >64   | >64   |

[1484] 实例251

[1485] 还在如Beckers等人,“贝克斯(Beckers)等人“化学抑制乙酰基-CoA羧化酶诱导癌细胞的生长阻滞和细胞毒性选择性(Chemical Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase Induces Growth Arrest and Cytotoxicity Selectivity in Cancer Cells)”癌症研究(Cancer Res.) (2007) 67,8180-8187所述的癌细胞存活力分析中分析本发明化合物。测量在给予抑制剂化合物之后存活的癌细胞百分比的分析的例示性程序如下。

[1486] 在37下培育以 $4 \times 10^5$ 涂于每个6cm培养皿中的LNCaP(前列腺癌细胞系)细胞,并且次日将其用渐增浓度的抑制剂化合物处理并培育。使用锥虫蓝(trypan blue)染色,从第0天起每日计数并计算活细胞和死细胞百分比,持续5天。

[1487] 癌细胞存活力分析的结果展示于图5中,其展示化合物I-158以 $5 \mu\text{M}$ 浓度完全抑制细胞群体生长的能力。

[1488] 实例252

[1489] 还在如哈伍德(Harwood)等人,“同功酶非选择性N-取代联哌啶基羧酰胺乙酰基-CoA羧化酶抑制剂减少组织丙二酰基-CoA浓度、抑制脂肪酸合成并且增加培养细胞和实验动物中的脂肪酸氧化(Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals)”生物化学杂志(Journal of Biological Chemistry) (2008) 278,37099-37111所述的活体内脂肪酸合成研究中分析本发明化合物。测量并入大鼠肝组织中的放射性 $[C^{14}]$ -乙酸盐的量的分析的例示性程序如下。

[1490] 用含有0.5%甲基纤维素的水溶液(媒剂)或含有0.5%甲基纤维素加上测试化合物的水溶液以每200克体重(大鼠)1.0毫升的体积经口处理随意提供食物和水的动物。给予化合物之后1到4小时,动物接受0.5mL $[C^{14}]$ -乙酸盐( $64 \mu\text{Ci/mL}$ ;  $56 \mu\text{Ci/mL}$ )的腹膜内注射。给予经放射性标记的乙酸盐之后1小时,通过 $\text{CO}_2$ 窒息将动物处死,并且移出两个0.75g肝切片并且在1.5mL 2.5M NaOH中于70下皂化120分钟。皂化后,将2.5mL绝对乙醇添加到各样本中,并且使溶液混合并静置过夜。接着将石油醚(4.8mL)添加到各样本中,并且首先剧烈震荡混合物2分钟,接着在工作台上用Sorvall中以 $1000 \times g$ 离心5分钟。去除并弃去含有不可皂化脂质的所得石油醚层。通过添加12M HCl将剩余水层酸化到 $\text{pH} < 2$ ,并且用4.8mL石油醚萃取两次。将所汇集的有机部分转移到液体闪烁小瓶中,在氮气下干燥,溶解于7mL Aquasol液体闪烁流体中,并且使用Beckman 6500液体闪烁计数器评估放射性。以每毫克组织的每分钟衰变(DPM)记录结果。

[1491] 活体内脂肪酸合成研究的结果展示于图8和图16中,其展示化合物I-181和I-278中各者的 $\text{ED}_{50}$ 小于0.3毫克/公斤体重。

[1492] 实例253

[1493] 还在如哈伍德(Harwood)等人,“同功酶非选择性N-取代联哌啶基羧酰胺乙酰基-CoA羧化酶抑制剂减少组织丙二酰基-CoA浓度、抑制脂肪酸合成并且增加培养细胞和实验动物中的脂肪酸氧化(Isozyme-nonselective N-Substituted Bipiperidylcarboxamide Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitors Reduce Tissue Malonyl-CoA Concentrations, Inhibit Fatty Acid Synthesis, and Increase Fatty Acid Oxidation in Cultured Cells and in Experimental Animals)”生物化学杂志(Journal of Biological

Chemistry) (2008) 278, 37099-37111所述的呼吸商测量分析中分析本发明化合物。测量大鼠中二氧化碳产生量与氧气消耗量的比率的分析的例示性程序如下。

[1494] 将在实验之前圈养于标准实验室条件下,喂食普通食物(chow)、禁食或者禁食并且再喂食高蔗糖膳食持续2天的雄性史泊格多利大鼠(Sprague-Dawley rat) (350-400g)从其饲养笼中移出,称重,并且置于具有热量计的密封腔室(43"43"10cm)中(每个腔室一只大鼠)。将腔室置于活动监视器中。在每次使用之前校准热量计,将空气流速调整到1.6公升/分钟,并且将系统稳定和取样时间分别设定为60秒和15秒。在处理之前每10分钟测量基线氧气消耗量、CO<sub>2</sub>产生量和走动活动,持续至多3小时。收集基线数据之后,打开腔室并且向大鼠提供0.5%甲基纤维素水溶液(媒剂对照)或含有测试化合物的0.5%甲基纤维素水溶液的1.0ml口服大丸剂,接着使其返回到Oxymax腔室。给药后每30分钟进行测量,再持续3-6小时。喂食媒剂对照用于评估因给予媒剂和实验过程中RQ测量的漂移(如果存在)所产生的影响。使用禁食过夜并且经媒剂处理的对照来测定最大潜在RQ降低。将结果绘制成其绝对RQ值( $\pm$ SEM)随时间而变的曲线。

[1495] 活体内脂肪酸合成研究的结果展示于图9和图10中,其展示化合物I-181使RQ降到其基线值的约80-90%并且展示在用I-181处理后RQ随剂量变化而降低。

[1496] 实例254

[1497] 还在碘化丙锭(PI)细胞死亡分析中,基于范·安吉兰德(van Engeland)等人,“一种新颖的在培养中的附着细胞凋亡期间测量质膜不对称性损失的分析法(A novel assay to measure loss of plasma membrane asymmetry during apoptosis of adherent cells in culture)”血细胞计数(Cytometry) (1996) 24 (2), 131-139所述的程序来分析本发明化合物。测量施用药物之后完整有丝分裂细胞数目的分析的例示性程序如下。

[1498] 将肝细胞癌细胞(例如HepG2或Hep3B)于0.5ml培养基中以1.106/ml的密度接种于24孔板中,并且培育3小时以使细胞有时间附着。用实验化合物1 $\mu$ M小红莓(1, 2)或媒剂(DMSO)对照处理细胞120小时,处理之后:a. 首先移出培养物上清液加入2ml聚丙烯管中并且置于冰上;b. 用0.5ml PBS洗涤细胞,将洗涤体积转移到含有培养物上清液(漂浮细胞)的2ml管中。将细胞保持于冰上。通过向孔中添加200 $\mu$ L贴壁细胞消化酶(accutase)持续5分钟进行收集。用300 $\mu$ L培养基使的不活化。将经胰蛋白酶处理的细胞从孔中来回吸移并转移到含有漂浮细胞的2ml管中(总体积:1.5ml)。将细胞保持于冰上。在4下使细胞以0.6rcf离心旋转10分钟。抽吸培养基。通过脉冲式涡旋约15秒再悬浮于500 $\mu$ L培养基中。将细胞保持于冰上。

[1499] 对于细胞计数:在脉冲式涡旋15秒之后将20 $\mu$ L细胞添加到板中。将所述板保持于冰上。接着添加20 $\mu$ L锥虫蓝,随即进行计数。用TC10伯乐公司(biorad)细胞计数器对细胞计数。在4下使细胞以0.6rcf离心旋转10分钟。小心抽吸培养基。通过涡旋再悬浮于500 $\mu$ L 1X膜联蛋白结合缓冲液(annexin binding buffer)中。将细胞悬浮液转移到5ml FACS管中,接着添加5 $\mu$ l碘化丙锭。缓缓混合细胞并且在室温下于黑暗中培育15分钟。

[1500] 对于流式细胞分析,在每个时间点使用未经染色/未经处理的样本作为阴性对照,并且在每个时间点使用经小红莓处理的样本作为阳性对照。使用FACScan流式细胞仪,并且用FlowJo软件分析FL2-A直方图。PI细胞死亡分析的结果描绘于图14中。

[1501] 实例255

[1502] 还在高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)研究中分析本发明化合物。分析的代表性方案如下。

[1503] 本发明化合物易适于作为抗肥胖剂、胰岛素增敏剂、高胰岛素血症逆转剂和肝脂肪变性逆转剂供临床使用。所述活性通过在哺乳动物中相对于不含测试化合物的对照媒介剂评估减少体重和体脂肪百分比,降低血浆胰岛素含量,减缓对口服葡萄糖激发作出反应的胰岛素和葡萄糖含量的上升和/或加速其下降,并且降低肝脏脂质含量的化合物的量来确定。在给予测试化合物之前和期间,向史泊格多利大鼠喂食普通食物、高蔗糖膳食(例如AIN76A啮齿动物膳食;研究饲料有限公司(Research diets Inc.)目录号10001)或高脂肪膳食(例如研究饲料有限公司(Research diets Inc.)目录号12451),持续3-8周。

[1504] 通过使用基于所属领域的技术人员已知的标准程序的方法评估对脂质和碳水化合物代谢的多种参数的改变来展示本发明化合物的抗肥胖、胰岛素增敏、高胰岛素血症逆转和肝脂肪变性逆转潜力。举例而言,在随意喂食普通食物、高脂肪膳食或高蔗糖膳食3-8周时段后,通过使用每日一次(Q.D.)、每日两次(B.I.D)或每日三次(T.I.D.)给药方案于水或生理食盐水或者含有0.5%甲基纤维素的水或生理食盐水中经口管饲而给予测试化合物来处理继续接受膳食的动物,持续1-8周。在研究期间的多个时间和在处死(通过CO<sub>2</sub>窒息)时,从未麻醉大鼠的尾静脉或从处死时动物的腔静脉收集血液到含有肝素或EDTA的管中以供离心分离来制备血浆。使用所属领域的技术人员已知的方法测量与抗肥胖、胰岛素增敏、高胰岛素血症逆转和肝脂肪变性逆转作用相一致改变的所属领域的技术人员已知的脂质和碳水化合物代谢参数的血浆水准,所述参数包括(但不限于)胆固醇和三酸甘油酯、葡萄糖、胰岛素、瘦素、脂联素(adiponectin)、酮体、游离脂肪酸和甘油。

[1505] 还可通过评估本发明化合物引起体重下降、体脂肪百分比(通过例如双能量x射线吸收测定(DEXA)分析测量)减少和血浆瘦素含量降低的潜力来展示本发明化合物的抗肥胖潜力。还可通过使用所属领域的技术人员已知的提取和定量程序评估本发明化合物降低肝脏中的三酸甘油酯浓度的潜力来展示本发明化合物的抗肥胖和肝脂肪变性逆转潜力。还可通过使用所属领域的技术人员已知的程序评估本发明化合物减缓对口服葡萄糖激发作出反应的胰岛素和葡萄糖含量的上升和/或加速其下降来展示本发明化合物的胰岛素增敏和高胰岛素血症逆转潜力。

[1506] 经由实例化合物I-181的作用例示本发明化合物的抗肥胖、胰岛素增敏、高胰岛素血症逆转和肝脂肪变性逆转潜力。当每日一次通过含0.5%甲基纤维素的生理食盐水中以0、3、10和30mg/kg的剂量经口管饲将化合物I-181给予在起始给药之前已消耗高脂肪膳食4周并且贯穿给予测试化合物2周中继续消耗相同高脂肪膳食的史泊格多利大鼠时,相对于不伴随有食物消耗减少的媒介剂处理的对照动物,化合物I-181引起总体重随剂量变化而下降。在用化合物I-181处理喂食高脂肪膳食的DIO大鼠之后总体重测量值降低的结果展示于图11中。体重下降的程度与在研究结束时测量的血浆药物含量成平行关系。所评估的所有化合物I-181剂量均减少已知作为全身脂肪质量的指标并且因给予高脂肪膳食而增加的血浆瘦素含量,此指示体重下降为体脂肪减少的结果。还评估接受标准普通食物膳食的动物的血浆瘦素含量(瘦型对照)以确定由化合物I-181引起的参数正常化的程度。所有三种化合物I-181剂量均使因高脂肪膳食而增加的血浆胰岛素含量降到接近瘦型对照含量而不伴随有血浆葡萄糖含量降低,此指示在用化合物I-181处理后胰岛素敏感性改良。在用化合

物I-181处理喂食高脂肪膳食的DIO大鼠之后血浆胰岛素测量值降低的结果展示于图12中。因高脂肪膳食而升高的肝脏三酸甘油酯在化合物I-181处理之后以剂量依赖性方式降低并且在所评估的最高剂量下正常化达到瘦型对照含量。在用化合物I-181处理喂食高脂肪膳食的DIO大鼠之后肝脏三酸甘油酯和胆固醇测量值降低的结果展示于图13中。用化合物I-181处理不会增加肝重量或肝功能标记物ALT和AST。在每日一次通过含0.5%甲基纤维素的生理食盐水中以0、3、10和30mg/kg的剂量经口管饲将化合物I-181给予在起始给药之前已消耗高蔗糖膳食4周并且贯穿给予测试化合物两周中继续消耗相同高蔗糖膳食的史泊格多利大鼠的研究中,化合物I-181引起血浆胆固醇和三酸甘油酯含量随剂量变化而降低。测量化合物I-181对血浆胆固醇和血浆三酸甘油酯的影响的膳食诱发的肥胖症研究的结果展示于下表4中。所示数据为n=每组14只动物的平均值±SEM。

[1507] 表4. 用I-181处理之后在喂食高蔗糖的DIO大鼠中的血浆胆固醇和三酸甘油酯降低

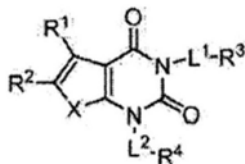
[1508]

| I-181 剂量  | 血浆胆固醇*<br>(mg/dL) |         |         | 血浆三酸甘油酯*<br>(mg/dL) |          |          |
|-----------|-------------------|---------|---------|---------------------|----------|----------|
|           | 预放血               | 第 7 天   | 第 14 天  | 预放血                 | 第 7 天    | 第 14 天   |
| 0 mg/kg   | 100 ± 3           | 106 ± 3 | 110 ± 6 | 170 ± 11            | 226 ± 16 | 195 ± 15 |
| 3 mg/kg   | 96 ± 2            | 94 ± 3  | 96 ± 3  | 144 ± 12            | 154 ± 15 | 171 ± 16 |
| 10 mg/kg  | 96 ± 3            | 82 ± 3  | 87 ± 3  | 183 ± 18            | 139 ± 10 | 165 ± 15 |
| 30 mg/kg  | 99 ± 3            | 78 ± 3  | 78 ± 2  | 166 ± 13            | 116 ± 9  | 118 ± 14 |
| 喂食普通食物的对照 | 109 ± 2           | 107 ± 3 | 107 ± 3 | 61 ± 5              | 69 ± 5   | 67 ± 5   |

[1509] 尽管已描述本发明的许多实施例,但显然可改变基本实例以提供利用本发明的化合物和方法的其它实施例。因此,应了解,本发明的范畴是由随附权利要求书界定,而非由以实例说明的特定实施例界定。

[1510] 综上所述,本发明涉及以下技术方案:

[1511] 1. 一种式I化合物,



[1512]

I

[1513] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[1514] X为-O-、-S-或-NR-;

[1515] R<sup>1</sup>为氢或C<sub>1-4</sub>脂肪族,任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[1516] R<sup>2</sup>为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy,其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立

地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环；

[1517] 或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环；

[1518] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下各项的基团： $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环；具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环，具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环，或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环；

[1519]  $L^1$ 和 $L^2$ 各自独立地为共价键或任选经取代的1-6元直链或分支链二价烃链；或亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基；

[1520]  $R^3$ 为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-C(O)N(R)S(O)<sub>2</sub>R、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>，或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环；及

[1521]  $R^4$ 为氢或任选经取代的选自以下各项的环：3-8元单环饱和或部分不饱和碳环，具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元单环饱和或部分不饱和杂环，苯基，8-10元双环芳基环，具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳基环，或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳基环；并且

[1522] 其中如果 $L^2$ 为共价键，那么 $R^4$ 不为氢；及

[1523] 当 $R^2$ 为未经取代的烷基时，基团- $L^2$ - $R^4$ 不为烷基；以及

[1524] 其中- $L^1$ - $R^3$ 合在一起不为未经取代的烷基。

[1525] 2. 根据技术方案1所述的化合物，其中X为-S-。

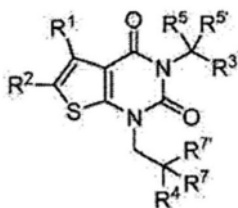
[1526] 3. 根据技术方案2所述的化合物，其中 $R^1$ 为甲基或三氟甲基。

[1527] 4. 根据技术方案3所述的化合物，其中 $R^2$ 为卤素、-C(O)OR、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或唑基。

[1528] 5. 根据技术方案3所述的化合物，其中 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成5-6元部分不饱和碳环。

[1529] 6. 根据技术方案3所述的化合物，其中 $R^3$ 为四唑基、-C(O)OR、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或-OR。

[1530] 7. 一种式II化合物，



[1531]

## II

[1532] 或其医药学上可接受的盐，其中：

[1533]  $R^1$ 为氢或 $C_{1-4}$ 脂肪族，任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代；

[1534]  $R^2$ 为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy，其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂

环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[1535] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下各项的基团: $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

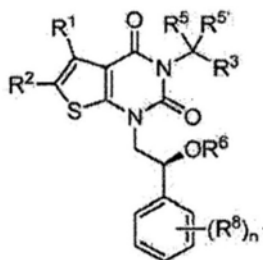
[1536]  $R^3$ 为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;

[1537]  $R^4$ 为任选经取代的苯基或萘基环;

[1538]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R;或 $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基;以及

[1539]  $R^7$ 和 $R^{7'}$ 各自独立地为氢、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R;或 $R^7$ 与 $R^{7'}$ 一起形成3-8元饱和或部分不饱和单环碳环,或具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环。

[1540] 8.一种式III化合物,



[1541]

### III

[1542] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[1543]  $R^1$ 为氢或 $C_{1-4}$ 脂肪族,任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[1544]  $R^2$ 为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy;其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[1545] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下各项的基团: $C_{1-6}$ 脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原



子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[1546]  $R^3$ 为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;

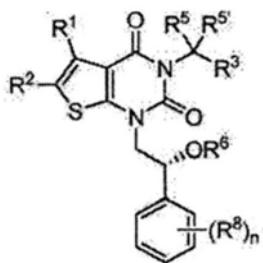
[1547]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R;或 $R^5$ 与 $R^{5'}$ 一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基;

[1548]  $R^6$ 为-R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或-C(O)R;

[1549] 各 $R^8$ 独立地选自卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>或氬;以及

[1550] n为0-5。

[1551] 9. 一种式IV化合物,



[1552]

#### IV

[1553] 或其医药学上可接受的盐,其中:

[1554]  $R^1$ 为氢或C<sub>1-4</sub>脂肪族,任选经一个或多个卤素、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R取代;

[1555]  $R^2$ 为卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R或-SO<sub>2</sub>R或Hy;其中Hy选自具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;或 $R^1$ 与 $R^2$ 一起形成任选经取代的4-7元部分不饱和碳环稠环或杂环稠环、苯并稠环或5-6元杂芳基并稠环;

[1556] 各R独立地为氢或任选经取代的选自以下各项的基团:C<sub>1-6</sub>脂肪族、3-8元饱和或部分不饱和单环碳环、苯基、8-10元双环芳香族碳环;具有1-2个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的4-8元饱和或部分不饱和单环杂环,具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元单环杂芳香族环,或具有1-5个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的8-10元双环杂芳香族环;

[1557]  $R^3$ 为氢、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R、-SO<sub>2</sub>R、-B(OH)<sub>2</sub>,或任选经取代的选自苯基或具有1-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元杂芳基的环;

[1558]  $R^5$ 和 $R^{5'}$ 各自独立地为-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)N

(R)<sub>2</sub>、-N(R)C(O)OR、-OC(O)N(R)<sub>2</sub>、-N(R)SO<sub>2</sub>R、-SO<sub>2</sub>N(R)<sub>2</sub>、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)R、-S(O)R 或-SO<sub>2</sub>R, 或R<sup>5</sup>与R<sup>5'</sup>一起形成亚环丙基、亚环丁基或氧杂环丁烷基; 及

[1559] R<sup>6</sup>为-R、-C(O)N(R)<sub>2</sub>或-C(O)R;

[1560] 各R<sup>8</sup>独立地选自卤素、-R、-OR、-SR、-N(R)<sub>2</sub>或氘; 以及

[1561] n为0-5。

[1562] 10. 一种组合物, 其包含根据技术方案1所述的化合物和医药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂。

[1563] 11. 一种抑制有需要的患者中的ACC的方法, 其包含向所述患者给予根据技术方案10所述的组合物。

[1564] 12. 一种抑制生物样本中的ACC的方法, 其包含使所述生物样本与根据技术方案1所述的化合物接触。

[1565] 13. 一种治疗有需要的患者的代谢病症的方法, 其包含向所述患者给予根据技术方案10所述的组合物。

[1566] 14. 根据技术方案13所述的方法, 其中所述代谢病症为肥胖症。

[1567] 15. 根据技术方案13所述的方法, 其中所述代谢病症为血脂异常或高脂质血症。

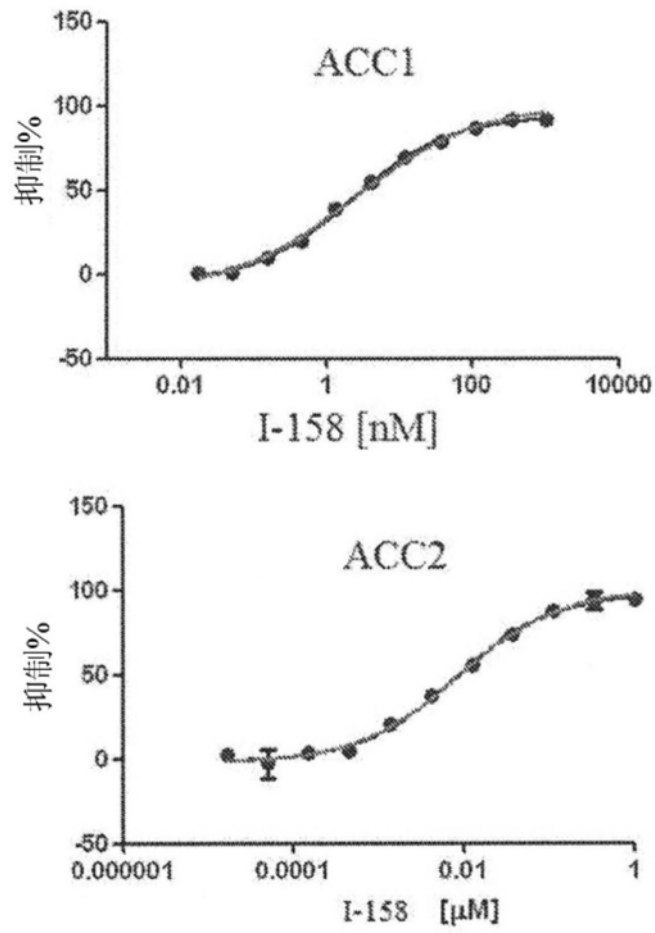
[1568] 16. 根据技术方案14所述的方法, 其中所述肥胖症为普拉德-威利综合症 (Prader-Willi syndrome)、巴德-毕德氏综合症 (Bardet-Biedl syndrome)、科恩综合症 (Cohen syndrome) 或MOMO综合症的症状。

[1569] 17. 根据技术方案14所述的方法, 其中所述肥胖症为给予另一药物的副作用, 所述药物包括但不限于胰岛素、磺酰脲、噻唑烷二酮、抗精神病剂、抗抑郁剂、类固醇、抗惊厥剂 (包括苯妥英 (phenytoin) 和丙戊酸盐 (valproate))、苯噻啶 (pizotifen) 或激素避孕剂。

[1570] 18. 一种治疗有需要的患者的癌症或其它增生性病症的方法, 其包含向所述患者给予根据技术方案10所述的组合物。

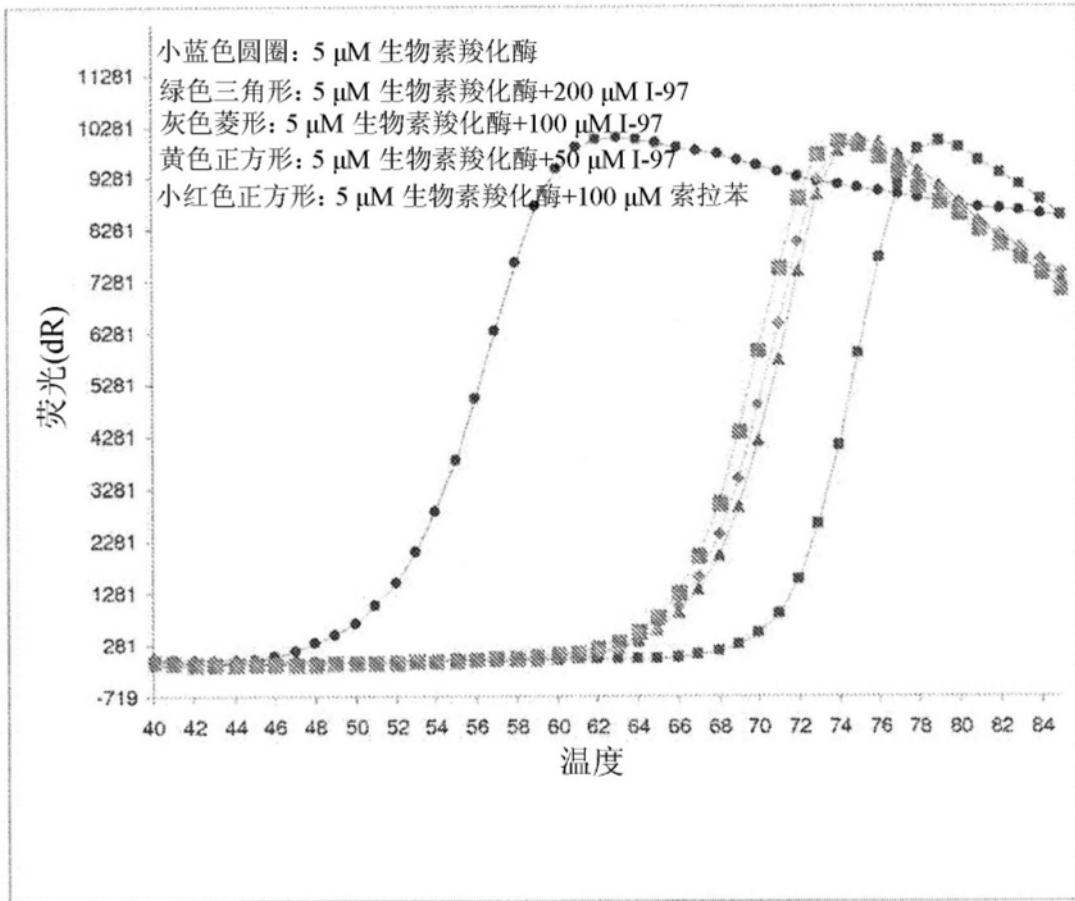
[1571] 19. 一种治疗有需要的患者的真菌、寄生虫或细菌感染的方法, 其包含向所述患者给予根据技术方案10所述的组合物。

[1572] 20. 一种抑制植物中的ACC的方法, 其包含使所述植物与根据技术方案1所述的化合物接触。



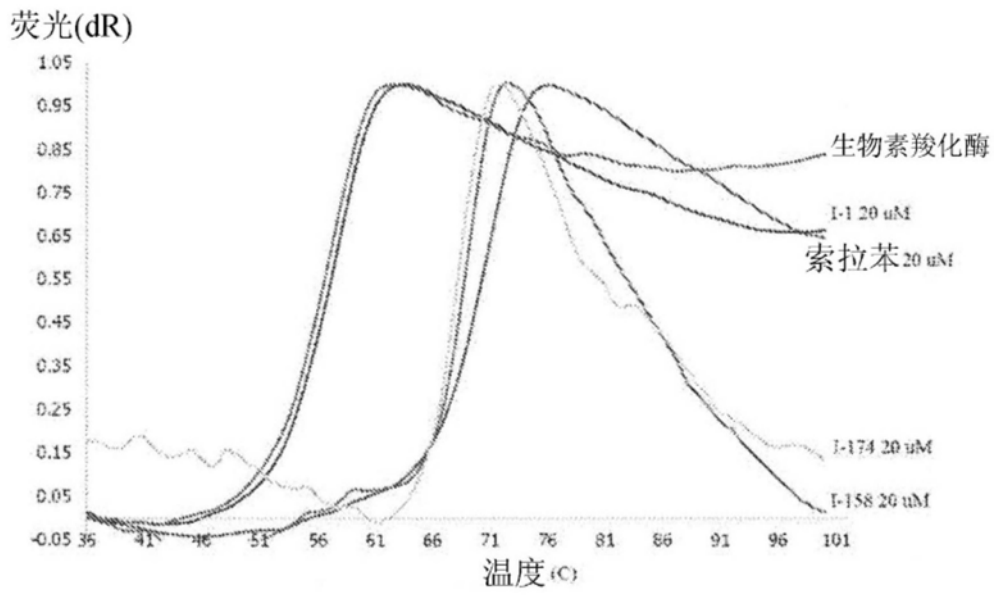
化合物I-158的ACC1和ACC2酶抑制曲线。

图1



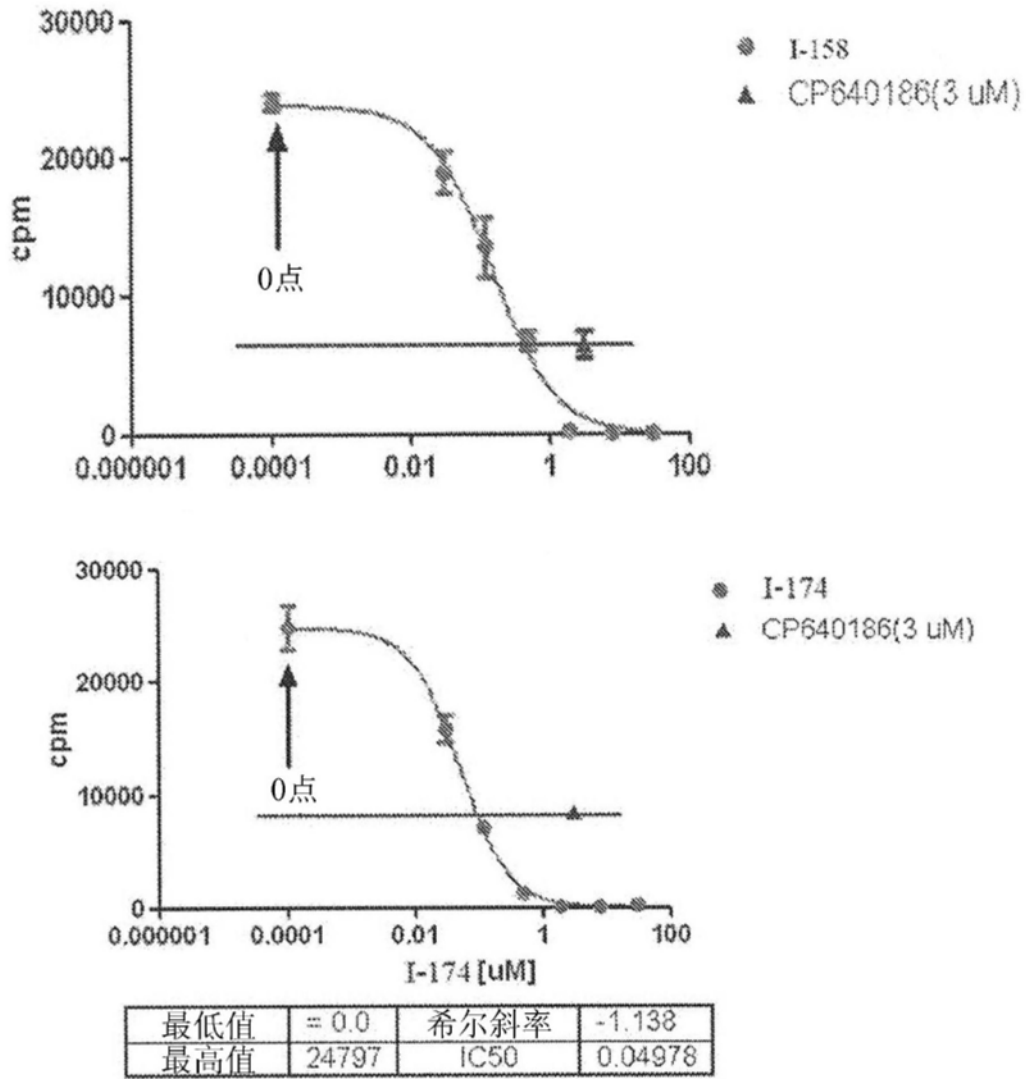
针对ACC2的生物素羧化酶结构域的化合物I-97的热转移分析结果。

图2



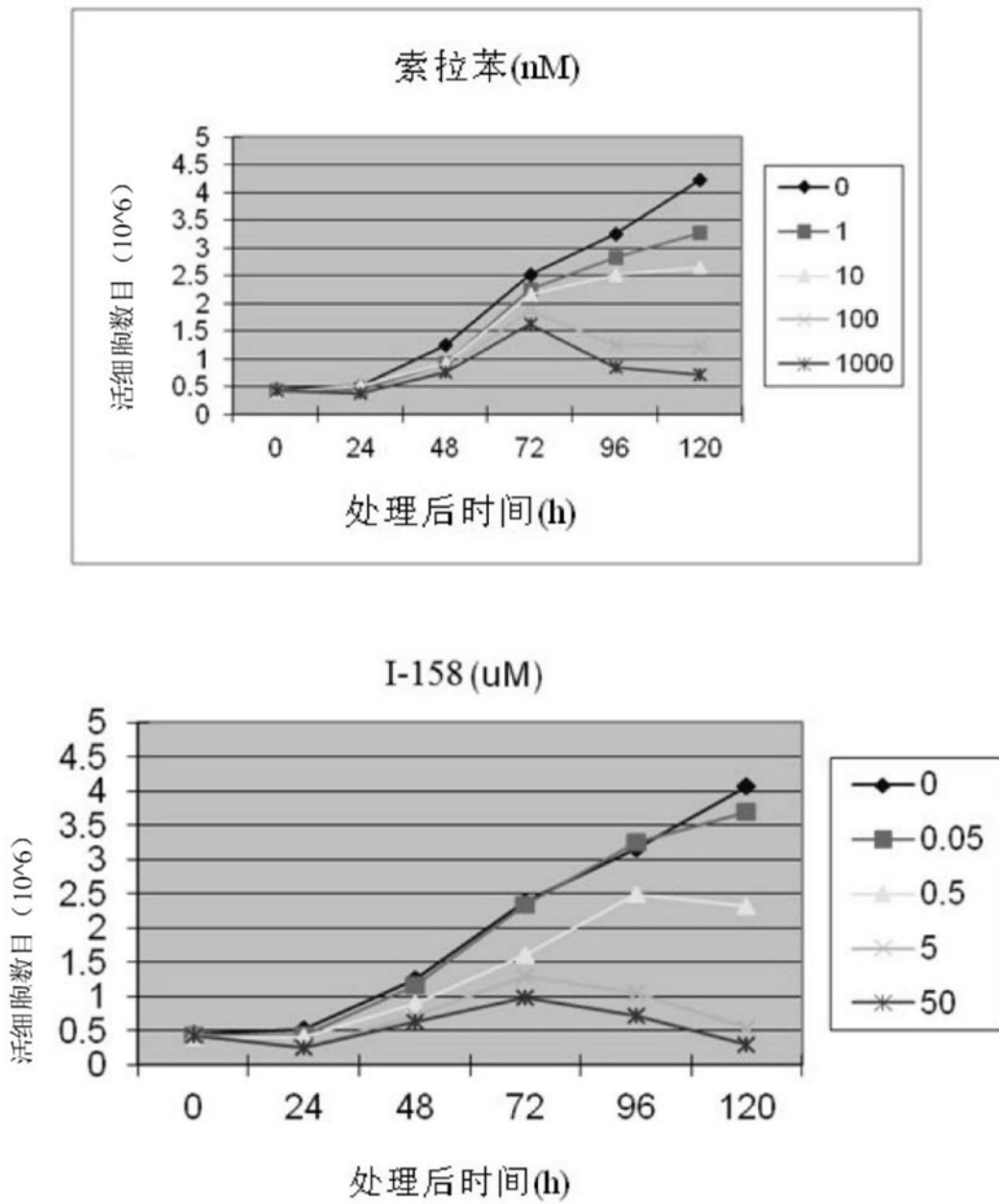
针对ACC2的生物素羧化酶结构域的化合物I-1、I-158、I-174和索拉苯A的热转移分析结果。

图3



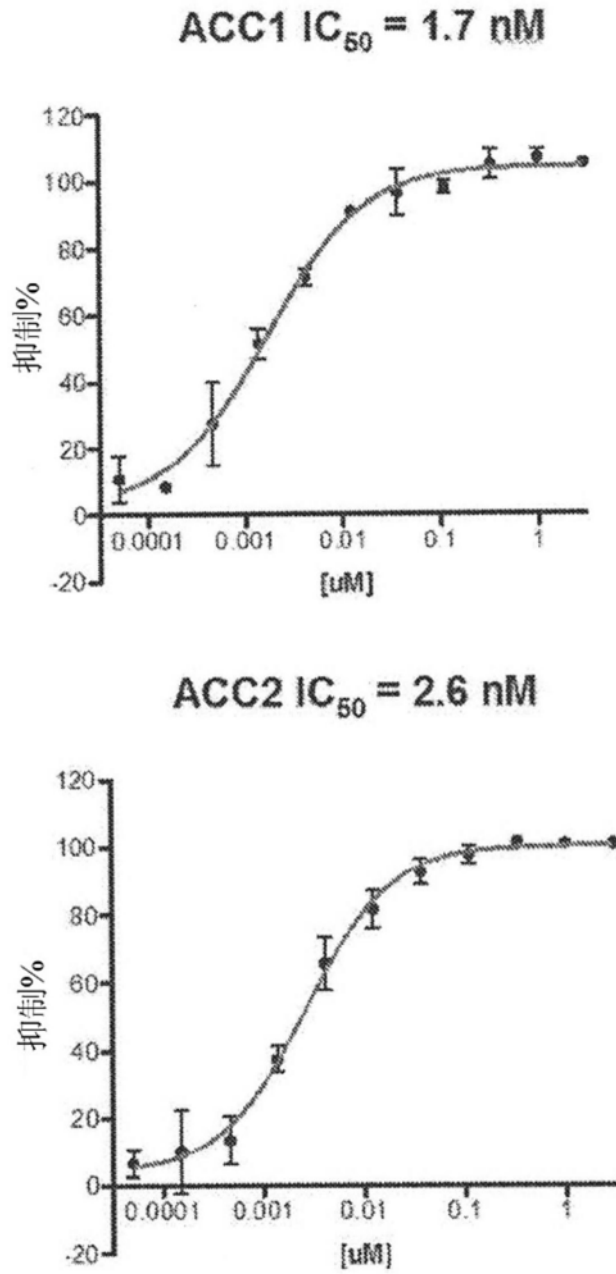
化合物I-158、I-174和CP640186的<sup>14</sup>C]乙酸盐并入HepG2细胞分析结果。

图4



I-158和索拉苯A的LnCAP (前列腺)癌细胞存活力分析结果。

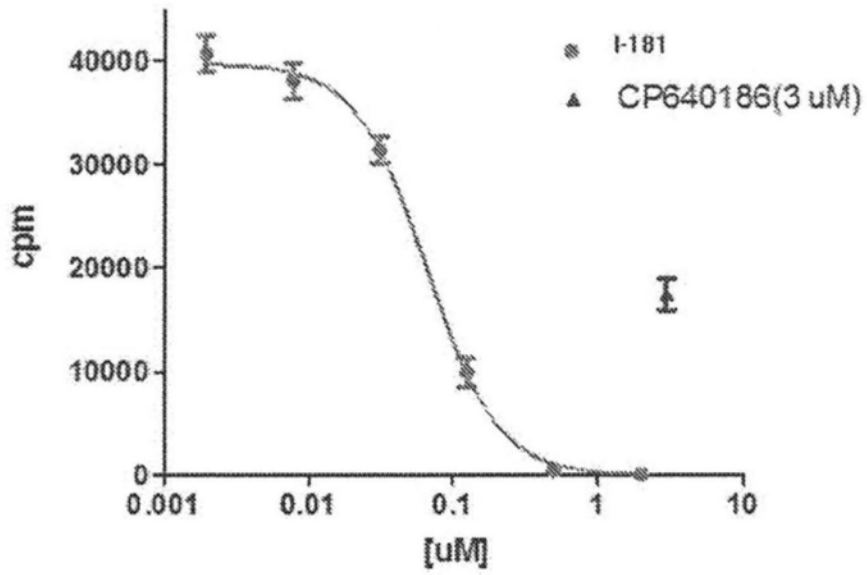
图5



在活体外化合物I-181对ACC1和ACC2的酶抑制曲线。

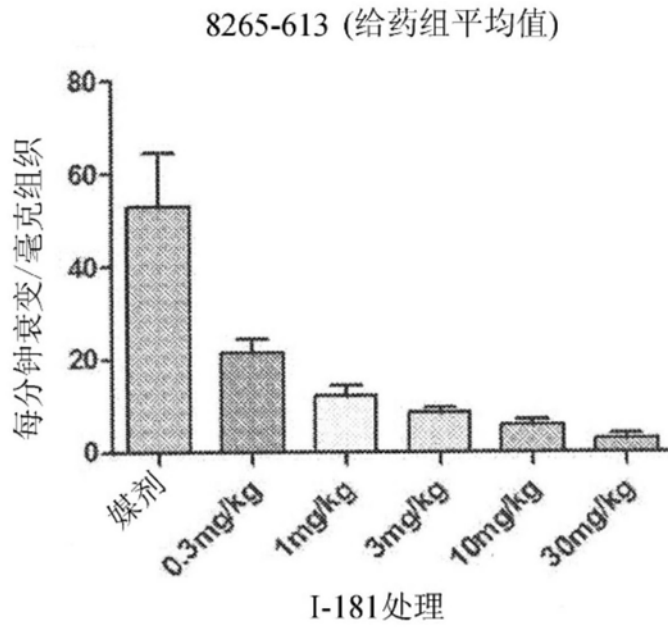
图6



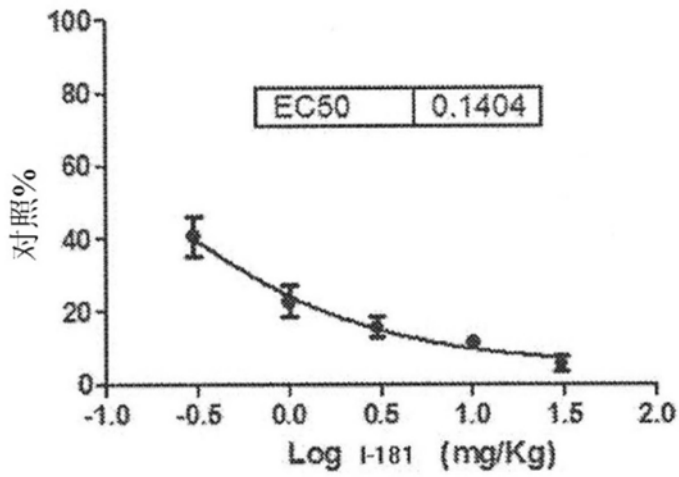


由<sup>14</sup>C-乙酸盐并入所测量的化合物I-181对Hep-G2细胞中的脂肪酸合成的抑制。

图7

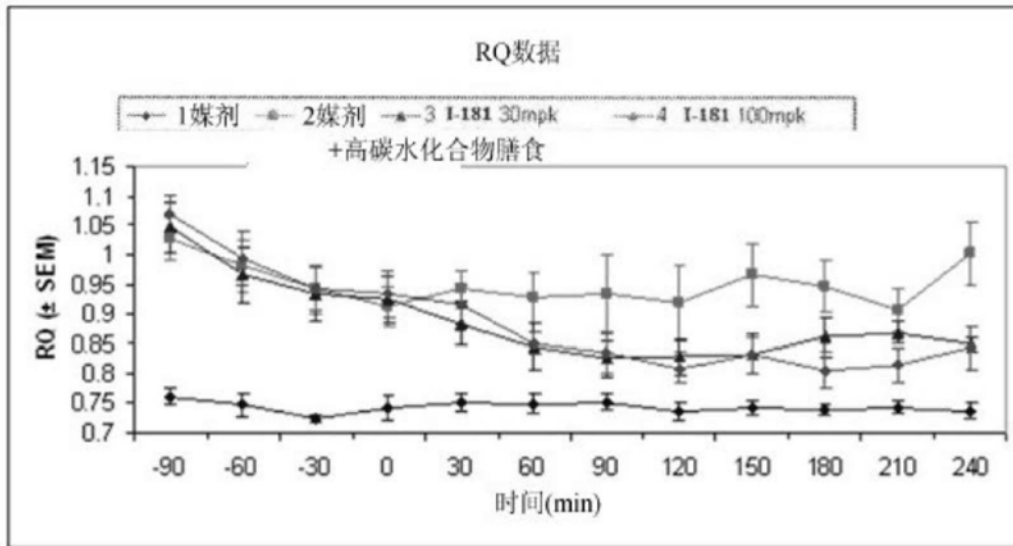


8265-613: 不同剂量的I-181的作用



描绘化合物I-181对大鼠中的脂肪酸合成的抑制，其展示ED<sub>50</sub>小于0.3 mg/kg。

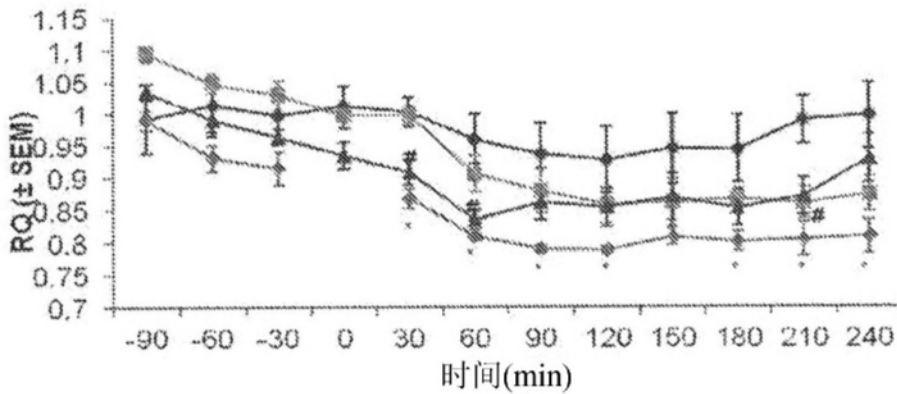
图8



描绘使用剂量为每公斤体重30毫克和100毫克的化合物I-181测量大鼠中CO<sub>2</sub>产生量与O<sub>2</sub>消耗量的比率的呼吸商(RQ)研究的结果。

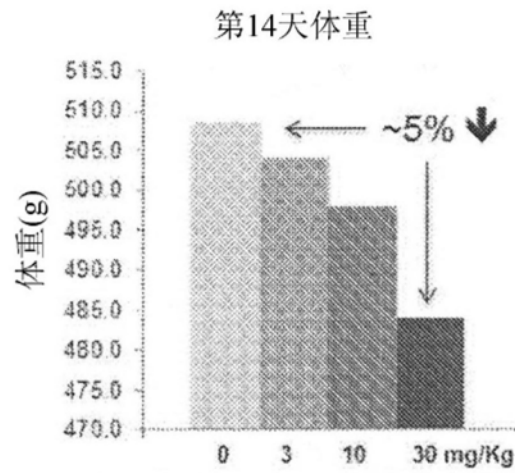
图9

大鼠RQ数据, 3、10、30 mpk, 口服



描绘使用经口投与的单独媒剂(深蓝色菱形)或剂量为每公斤体重3毫克(粉红色正方形)、10毫克(蓝色三角形)和30毫克(红色菱形)的化合物I-181测量大鼠中CO<sub>2</sub>产生量与O<sub>2</sub>消耗量的比率的呼吸商(RQ)研究的结果。

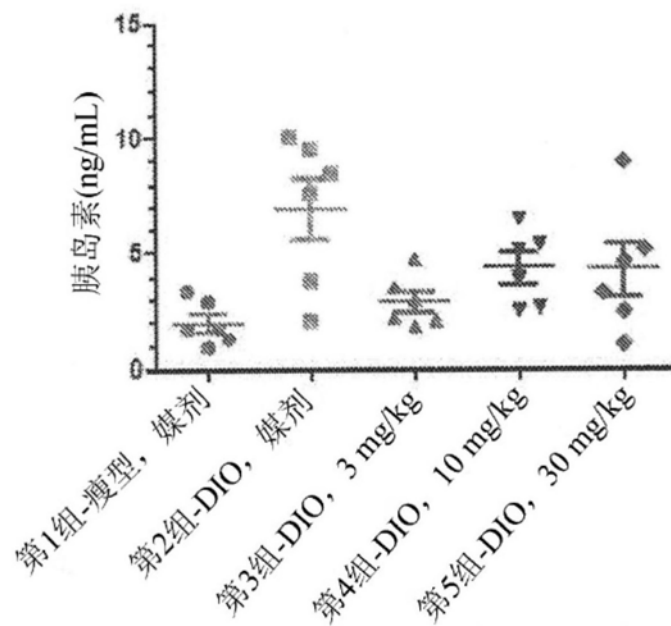
图10



描绘高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)增重实验的结果,在该实验中用3、10或30 mg/Kg的I-181处理大鼠。结果显示经30 mg/Kg剂量(口服,每日四次)处理的大鼠在14天后所增加的体重比对照大鼠约少5%。

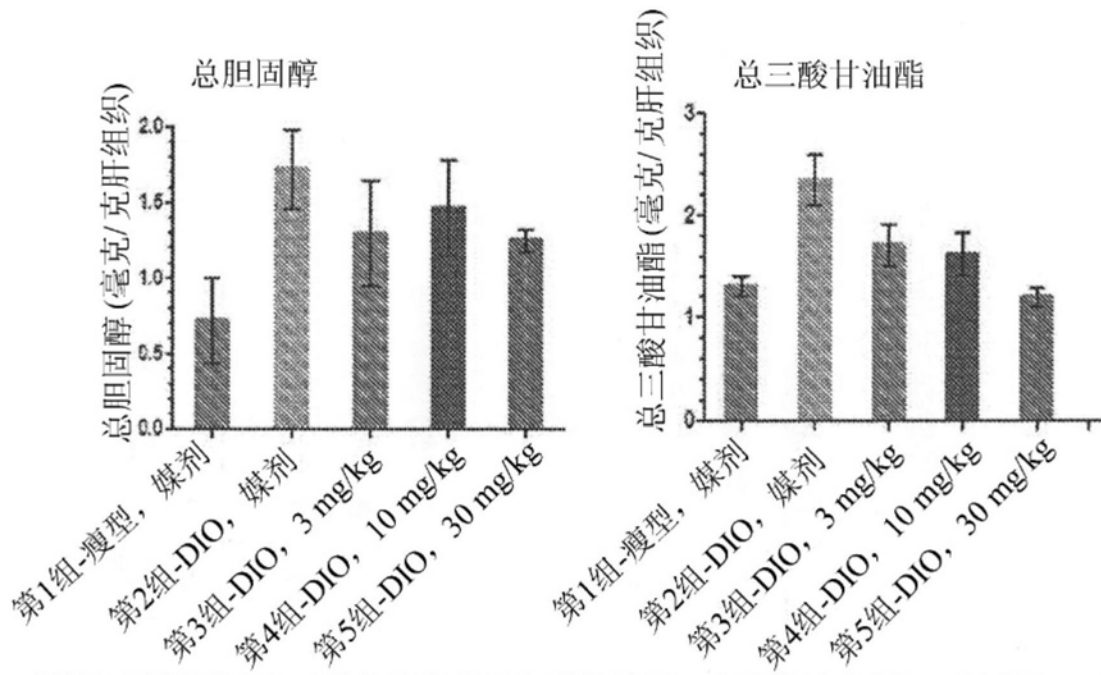
图11

胰岛素  
(第15天终点血液取样)



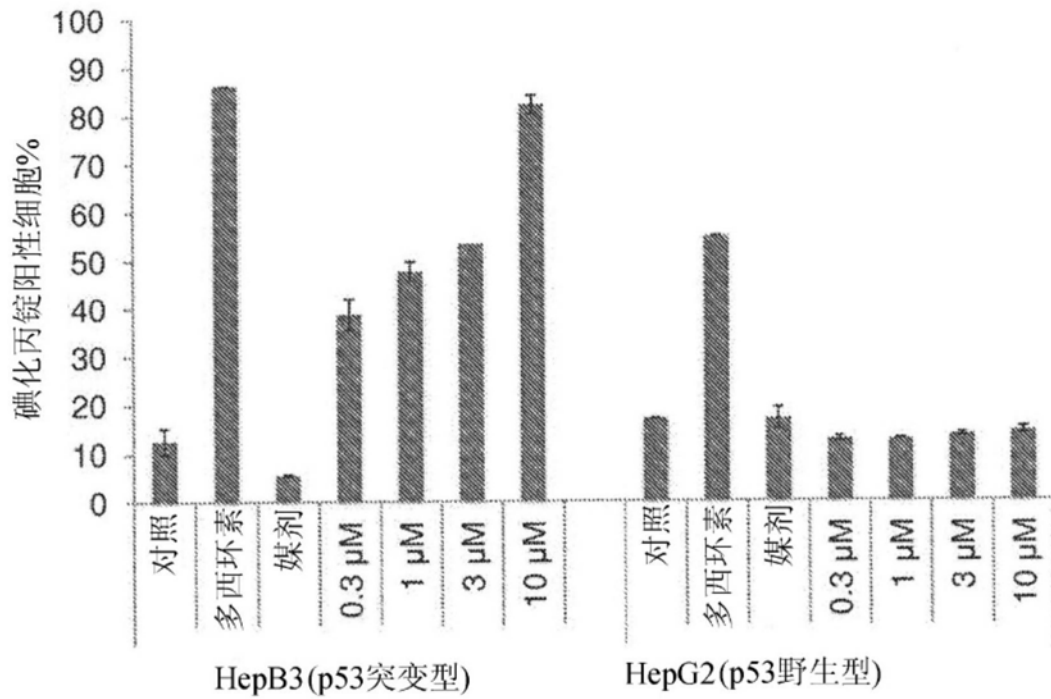
描绘胰岛素含量降低实验的结果, 在该实验中用3、10或30 mg/Kg的I-181处理在高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)饮食状态下的大鼠。结果显示经剂量为30 mg/Kg的I-181 (口服, 每日四次)处理的大鼠相比对照大鼠在15天后展示较低胰岛素含量。

图12



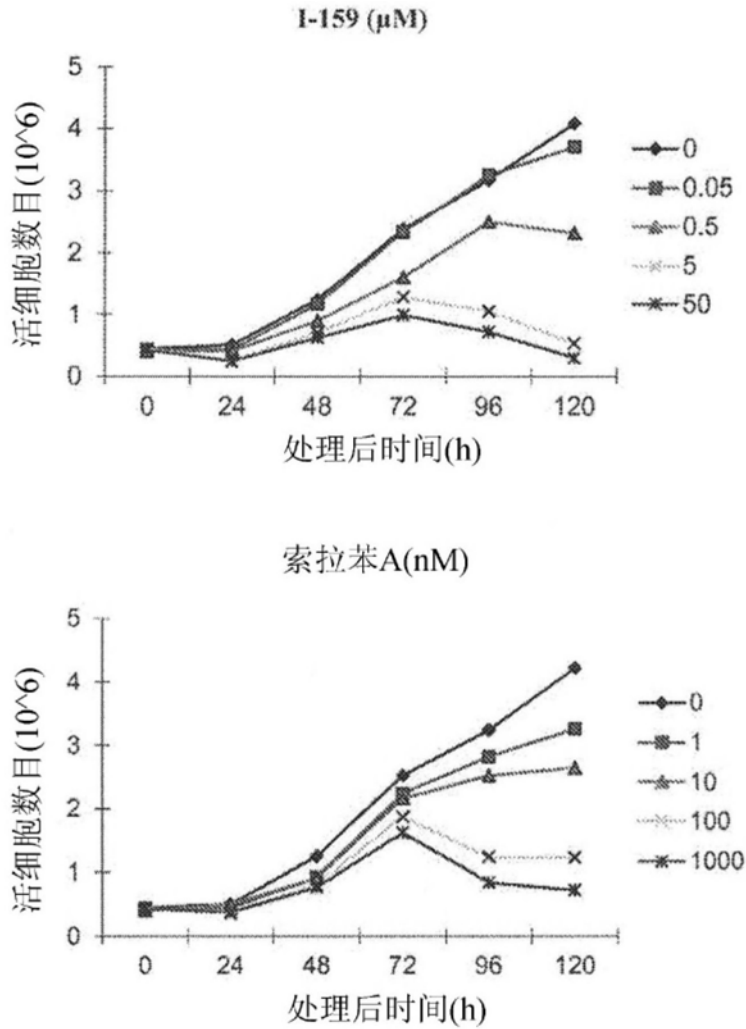
描绘肝脏胆固醇和三酸甘油酯测量实验的结果, 在该实验中用3、10或30 mg/Kg的I-181处理在高脂肪膳食诱发的肥胖症(DIO)饮食状态下的大鼠。结果显示经剂量为30 mg/Kg的I-181 (口服, 每日四次)处理的大鼠相比对照大鼠展示较低肝脏胆固醇和三酸甘油酯含量。

图13



描绘测量在投与化合物I-246和阳性对照多西环素(doxycycline)之后在野生型和p53突变型肝细胞肿瘤株(HepG2和HepB3)中诱导细胞死亡的实验的结果。这些结果显示对ACC1和ACC2抑制的敏感性有差异且化合物I-246在野生型HepG2细胞中所展示的 $EC_{50}$ 为8 nM。

图14

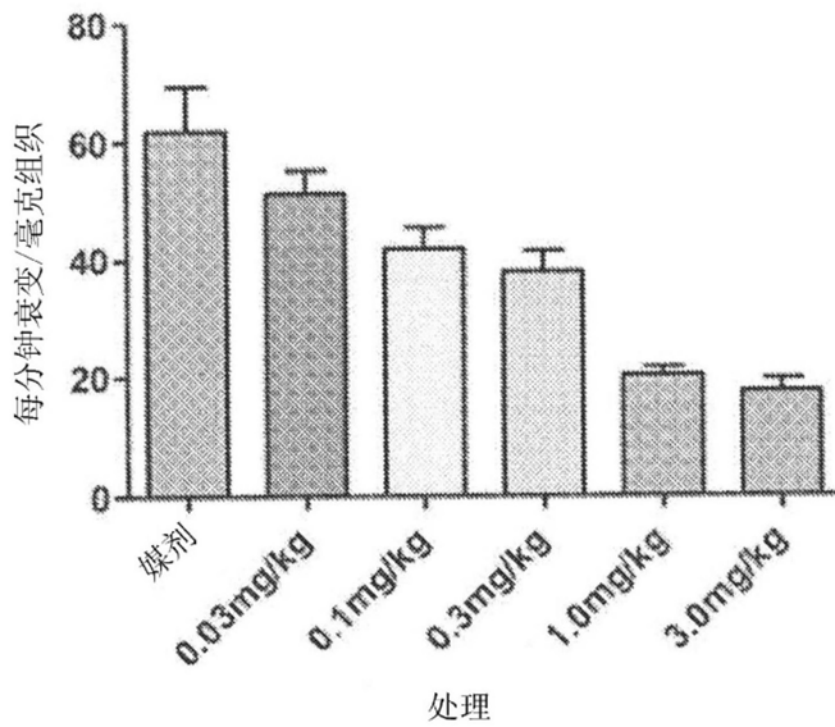


描绘测量在投与化合物I-159或索拉苯A之后在雄激素敏感性人类前列腺腺癌(LNCaP)肿瘤株中的细胞死亡的实验的结果。这些结果显示两种化合物均引起剂量依赖性细胞死亡。

图15



8273465: 给药组的平均脂肪酸计数



描绘测量在投与化合物I-278之后大鼠中的脂肪酸(FA)合成的实验的结果。这些结果显示FA合成的剂量依赖性降低。

图16