



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109651429 A

(43)申请公布日 2019.04.19

(21)申请号 201811178504.7

C07F 9/6506(2006.01)

(22)申请日 2018.10.10

C07F 9/6518(2006.01)

(66)本国优先权数据

C07F 9/6524(2006.01)

201710943685.7 2017.10.11 CN

C07F 9/655(2006.01)

(71)申请人 清华大学

A61P 35/00(2006.01)

地址 100084 北京市海淀区清华园1号

A61K 31/675(2006.01)

A61K 31/665(2006.01)

(72)发明人 张永辉 李丽平 周晓英 杨芸芸

A61K 31/662(2006.01)

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

A61K 31/661(2006.01)

11105

代理人 邹宗亮 牟科

(51)Int.Cl.

C07F 9/09(2006.01)

C07F 9/38(2006.01)

C07F 9/40(2006.01)

C07F 9/58(2006.01)

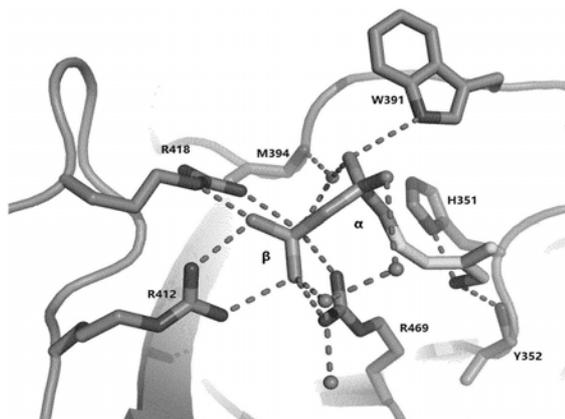
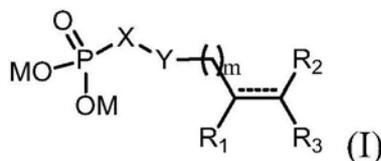
权利要求书5页 说明书92页 附图3页

(54)发明名称

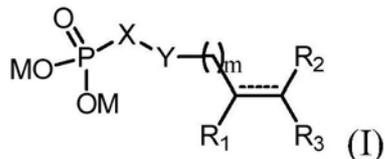
高效稳定的Vγ9Vδ2 T细胞的小分子激动剂

(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物作为高效稳定的Vγ9Vδ2 T细胞的小分子激动剂,其中各基团定义如说明书和权利要求书所详述。本发明还涉及含有式(I)化合物的药物组合物以及它们在治疗增殖性疾病中的用途。



1. 式 (I) 化合物:



其中,

X选自 CR_aR_b 、 NR_a 、O或S;

其中 R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_pR'$, 或者 R_a 和 R_b 一起形成 $=O$ 、 $=S$ 或 $=N_2$; 其中 R' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, p 为0、1或2;

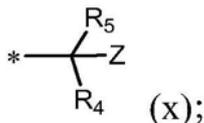
Y选自 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 或 $-P(O)(OM)O-$;

====为单键或双键;

R_1 为H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_{10} 酰基;

R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$, 其中 R'' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, q 为0、1或2;

R_3 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



其中

R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

Z选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基, R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或磺酰基, 或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

当 R_3 为式(x)时, R_1 和 R_4 可以与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

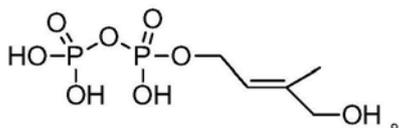
M为H或阳离子;

m为0、1、2、3或4;

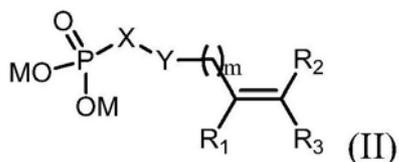
其中上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 任选被 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 取代, 它们任选地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 OR_f 、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, 其中 R_f 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

或其药学上可接受的盐或几何异构体;

前提是式(I)化合物不为以下化合物:



2. 式 (II) 化合物:



其中,

X选自 CR_aR_b 、 NR_a 、O或S;

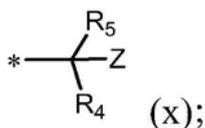
其中 R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_pR'$, 或者 R_a 和 R_b 一起形成=O、=S或=N₂; 其中 R' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, p 为0、1或2; 其中 R_a 和 R_b 不同时为H;

Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-;

R_1 为H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_{10} 酰基;

R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$, 其中 R'' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, q 为0、1或2;

R_3 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



其中

R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

Z选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基, R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或磺酰基, 或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

当 R_3 为式(x)时, R_1 和 R_4 可以与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

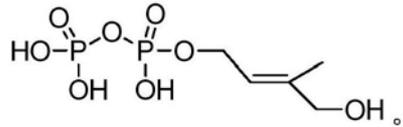
M为H或阳离子;

m为0、1、2、3或4;

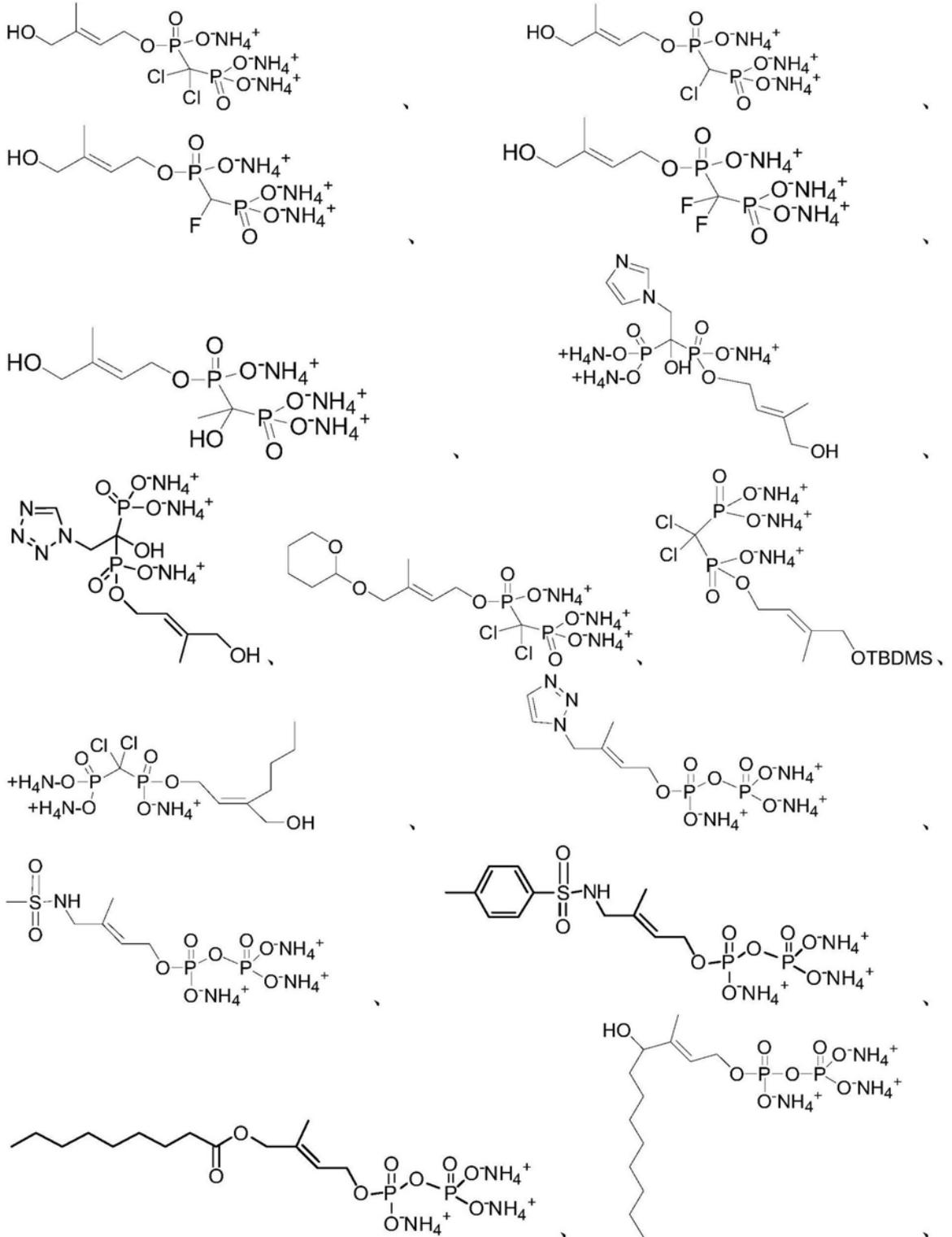
其中上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 任选被 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 取代, 它们任选地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 OR_f 、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, 其中 R_f 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

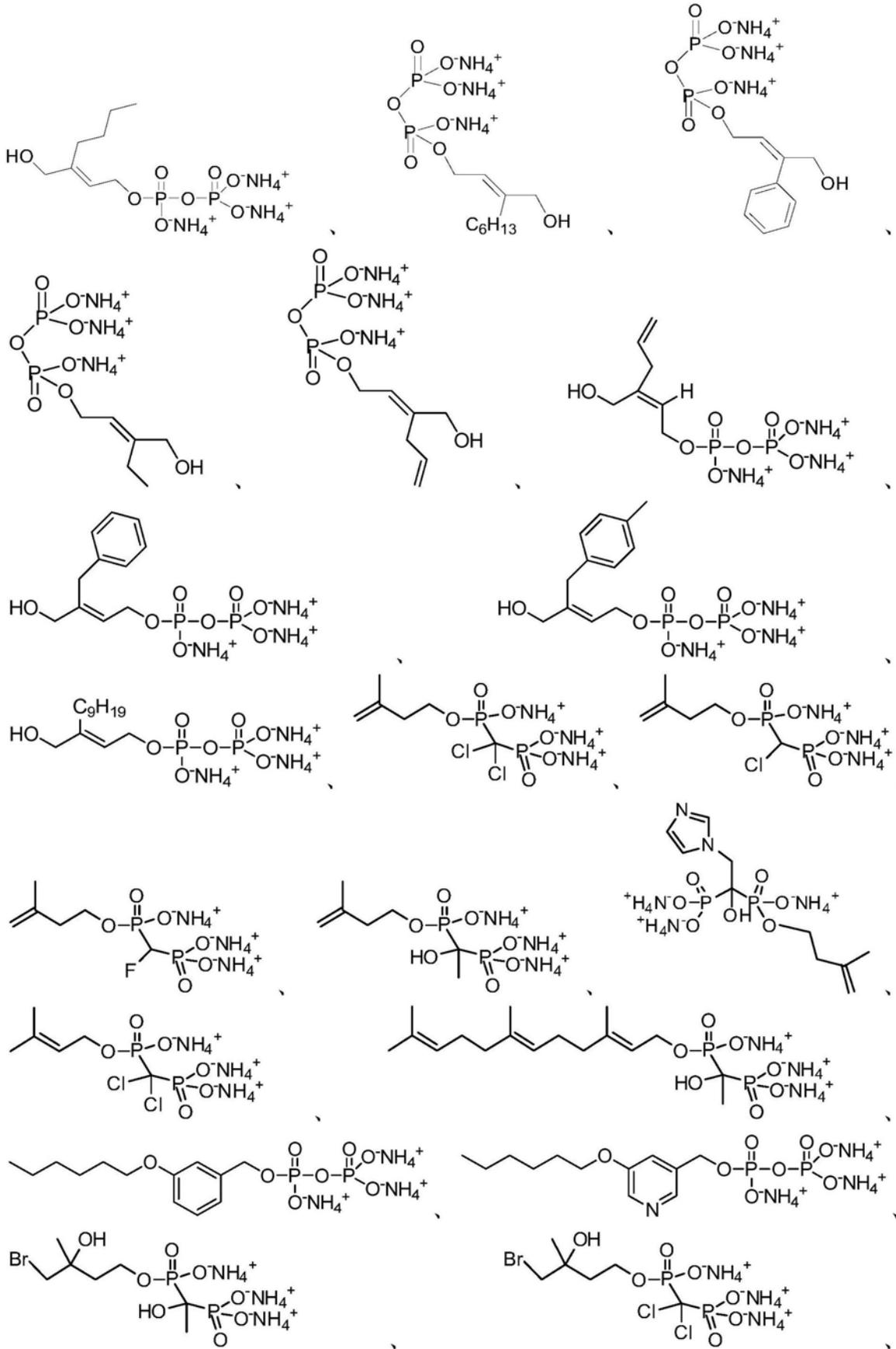
或其药学上可接受的盐或几何异构体;

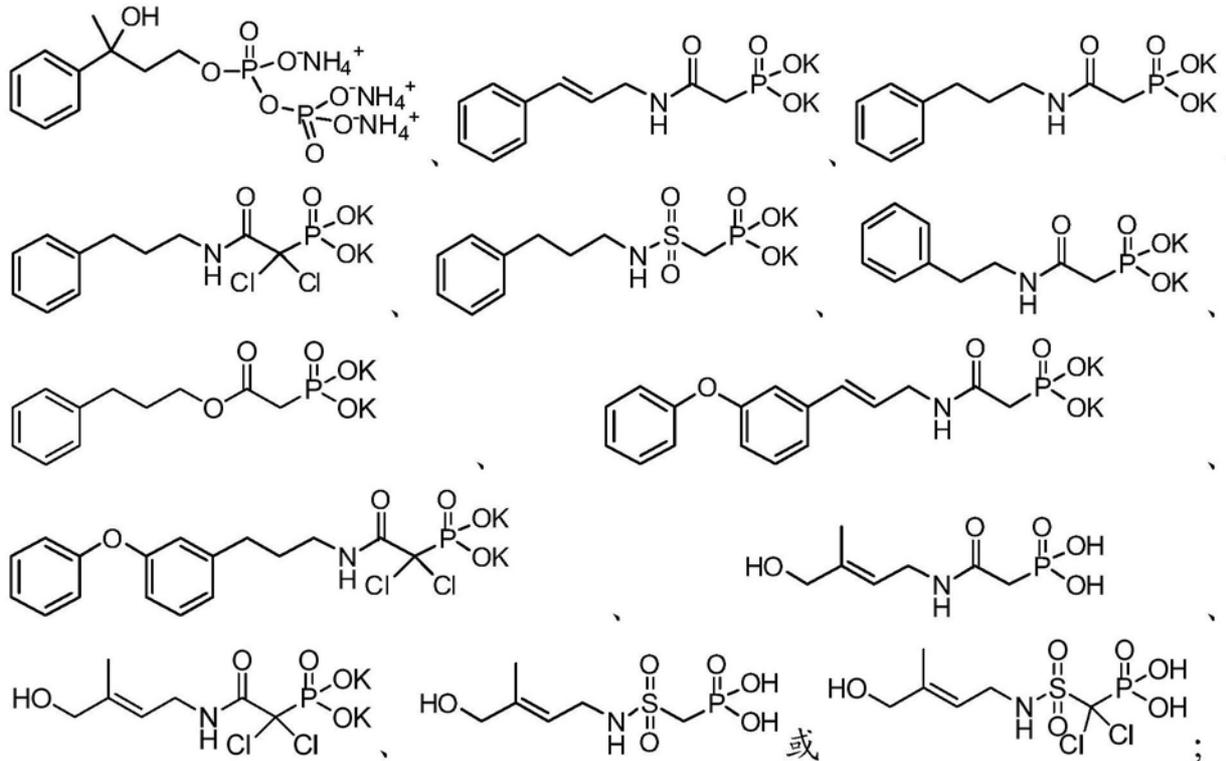
前提是式 (II) 化合物不为以下化合物：



3. 化合物, 其选自:







或其药学上可接受的盐或几何异构体。

4. 药物组合物,其含有权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体,和药学上可接受的赋形剂。

5. 权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或权利要求4的药物组合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途;优选地,其中所述增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肾癌和前列腺癌。

6. 权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或权利要求4的药物组合物,其用于治疗增殖性疾病;优选地,其中所述增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肾癌和前列腺癌。

7. 一种在受试者中治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者给药权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或权利要求4的药物组合物;优选地,其中所述增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肾癌和前列腺癌。

8. 化合物在制备用于活化V γ 9V δ 2T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放的药物中的用途,其中所述化合物选自权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。

9. 化合物,其用于活化V γ 9V δ 2T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放,其中所述化合物选自权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。

10. 一种在受试者中活化V γ 9V δ 2T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放的方法,所述方法包括向所述受试者给药权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。

高效稳定的V γ 9V δ 2 T细胞的小分子激动剂

技术领域

[0001] 本发明涉及作为V γ 9V δ 2 T细胞增殖的磷抗原激动剂。

背景技术

[0002] V γ 9V δ 2 T细胞是 γ δ T细胞中常见的亚型,相对于T细胞的另一亚型且只能感应多肽类抗原的 $\alpha\beta$ T细胞而言,V γ 9V δ 2 T细胞不依赖抗原加工和抗原递呈细胞呈现的组织相容性抗原(MHC)的限制,由此其能检测和响应非多肽类的抗原如一些小分子磷抗原。目前,临床试验已评价了以 γ δ T细胞为基础的免疫疗法对多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、前列腺癌、肾癌和肺癌在内的实体瘤的有效性和安全性,所以使用磷抗原刺激V γ 9V δ 2 T细胞进而进行肿瘤治疗成为了研究热点。

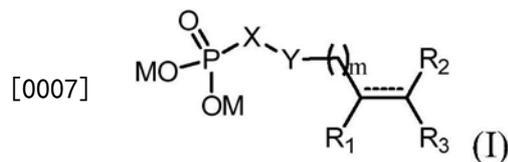
[0003] 目前已经发展了两类激动剂:(1)直接磷抗原,主要为类异戊二烯生物合成的中间体如HMBPP,IPP(异戊烯焦磷酸)及其衍生物,其中BrHPP是第一个合成且最终作为临床候选的直接磷抗原,这些化合物通过BTN3A1(嗜乳脂蛋白亚家族3成员A1)直接激活V γ 9V δ 2 T细胞。(2)间接激动剂,为一些含氮类的双磷酸药物,其通过抑制FPPS(法尼基焦磷酸合酶)使IPP累积进而激活V γ 9V δ 2 T细胞来发挥免疫疗效。

[0004] 尽管V γ 9V δ 2 T细胞在治疗癌症(包括感染性疾病)角色明确,但是由于该细胞在人体血液中仅占T淋巴细胞总数的2-10%,而且小分子激活 γ δ T细胞的机制尚不明确,人源化小鼠模型难以建立,IPP在肿瘤细胞中的广泛存在使 γ δ T细胞对磷抗原反应性较弱以及现在发展的磷抗原具有不利的药代动力学性质等,使得利用 γ δ T细胞来免疫治疗癌症遇到了很多问题。所以从晶体结构及机制研究出发来发展具备良好成药性的V γ 9V δ 2 T细胞激动剂对于肿瘤免疫治疗有重要意义。

发明内容

[0005] 本发明涉及通过抗原递呈分子BTN3A1激活V γ 9V δ 2 T细胞进行免疫治疗的磷抗原激动剂。

[0006] 在一个方面,本发明提供了式(I)化合物:



[0008] 其中,

[0009] X选自CR_aR_b、NR_a、O或S;

[0010] 其中R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR',或者R_a和R_b一起形成=O、=S或=N₂;其中R'选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基,p为0、1或2;

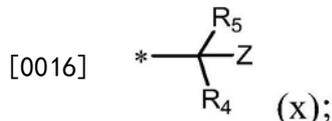
[0011] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-;

[0012] \equiv 为单键或双键;

[0013] R_1 为H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_{10} 酰基；

[0014] R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$ ，其中 R'' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基， q 为0、1或2；

[0015] R_3 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x)：



[0017] 其中

[0018] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基；

[0019] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0020] Z 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ；

[0021] 其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基， R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或磺酰基，或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；

[0022] 当 R_3 为式(x)时， R_1 和 R_4 可以与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基；

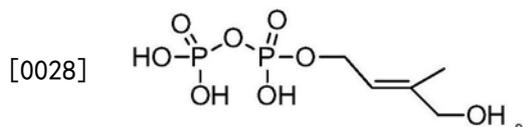
[0023] M 为H或阳离子；

[0024] m 为0、1、2、3或4；

[0025] 其中上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 任选被 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 取代，它们任选地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 OR_f 、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基，其中 R_f 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基；

[0026] 或其药学上可接受的盐或几何异构体；

[0027] 前提是式(I)化合物不为以下化合物：



[0029] 在另一个方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物含有本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体，和药学上可接受的赋形剂。

[0030] 在另一个方面，本发明提供了含有本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体和药学上可接受的赋形剂的药物组合物，其还含有其它治疗剂。

[0031] 在另一个方面，本发明提供了包含本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体，和其它治疗剂以及药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂的试剂盒。

[0032] 在另一个方面，本发明提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体在制备用于治疗和/或预防增殖性疾病的药物中的用途。

[0033] 在另一个方面，本发明提供了在受试者中治疗和/或预防增殖性疾病的方法，包括向所述受试者给药本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或本发明组合物。

[0034] 在另一个方面,本发明提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或本发明组合物,其用于治疗 and/或预防增殖性疾病。

[0035] 在具体实施方案中,本文所述的增殖性疾病包括但不限于癌症、心血管障碍、感染性疾病、慢性炎症性疾病、自身免疫障碍和其它细胞增殖障碍。更具体地,所述癌症包括但不限于实体瘤和血液恶性肿瘤,例如乳腺癌,神经母细胞瘤、恶性横纹肌瘤、高分化和去分化的脂肪肉瘤、胶质瘤、肺癌、结肠直肠癌、胃癌、胃肠道基质瘤(GIST)、肝细胞癌、前列腺癌、肉瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、黑色素瘤、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、淋巴瘤、白血病、非霍奇金淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤。

[0036] 在另一个方面,本发明提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或本发明组合物在制备用于活化 $V\gamma 9V\delta 2$ T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放的药物中的用途。

[0037] 在另一个方面,本发明提供了在受试者中活化 $V\gamma 9V\delta 2$ T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放的方法,包括向所述受试者给药本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或本发明组合物。

[0038] 在另一个方面,本发明提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或本发明组合物,其用于活化 $V\gamma 9V\delta 2$ T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放。

[0039] 由随后的具体实施方案、实施例和权利要求,本发明的其它目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

附图说明

[0040] 图1:BTN3A1胞内段(B30.2)与HMBPP的晶体结构。

[0041] 图2:BTN3A3胞内段的结构。

[0042] 图3:BTN3A1与BTN3A3结构比对。

[0043] 图4:HMBPP和HMBpCC1_{2p}(本发明化合物TH-Z 132)在小鼠血液中的稳定性。

[0044] 图5:本发明化合物对 $\gamma\delta$ T细胞的活化作用。

具体实施方式

[0045] 定义

[0046] 化学定义

[0047] 下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

[0048] 当列出数值范围时,既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C₁-C₆烷基”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。

[0049] 应该理解,当本文描述时,任何下面所定义的基团可以被许多取代基取代,而且相应的定义在下面列出的它们的范围内,包括取代的基团。除非另作说明,否则,术语“取代”如下面所定义。

[0050] “C₁-C₁₀烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基团。在一些实施方案中,优选C₁-C₈烷基。在一些实施方案中,优选C₁-C₆烷基,其也称为“低级烷基”。在一些实施

方案中,特别优选 C_1 - C_4 烷基。所述烷基的实例包括但不限于:甲基(C_1)、乙基(C_2)、丙基(C_3)、丁基(C_4)、戊基(C_5)、己基(C_6)、庚基(C_7)、辛基(C_8)、壬基(C_9)和癸基(C_{10})。所述烷基还包括上述基团的任意异构体,例如,丙基(C_3)包括正丙基(C_3)和异丙基(C_3),丁基(C_4)包括正丁基(C_4)、叔丁基(C_4)、仲丁基(C_4)和异丁基(C_4),戊基(C_5)包括正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)和叔戊基(C_5),等等。除非另作说明,否则,烷基的每个独立地任选被取代,即,未取代(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烷基是未取代的 C_1 - C_6 烷基(例如, $-CH_3$)。在一些实施方案中,烷基是取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0051] “ C_2 - C_{10} 烯基”是指具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2或3个碳-碳双键)的直链或支链烃基团。在一些实施方案中,优选 C_2 - C_6 烯基。在一些实施方案中,优选 C_2 - C_4 烯基。一个或多个碳-碳双键可以在内部(例如,在2-丁烯基中)或端部(例如,在1-丁烯基中)。所述烯基的实例包括但不限于:乙烯基(C_2)、丙烯基(C_3)、丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)、戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6),等等。所述烯基还包括上述基团的任意异构体,例如,丙烯基(C_3)包括1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)和1-丙烯-2-基(C_3),丁烯基(C_4)包括1-丁烯基(C_4)和2-丁烯基(C_4), C_{10} 烯基包括例如1-癸烯基(C_{10})、2-癸烯基(C_{10})、3-癸烯基(C_{10})、4-癸烯基(C_{10})、1,3-癸烯二基(C_{10})、1,4-癸烯二基(C_{10})、1,5-癸烯二基(C_{10})、3,7-二甲基辛-2,6-二烯-1-基(C_{10}),等等。除非另作说明,否则,烯基的每个独立地任选被取代,即,未取代(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,烯基是未取代的 C_2 - C_6 烯基。在一些实施方案中,烯基是取代的 C_2 - C_6 烯基。

[0052] “ C_2 - C_{10} 炔基”是指具有2至10个碳原子、一个或多个碳-碳叁键(例如,1、2或3个碳-碳叁键)以及任选地一个或多个碳-碳双键(例如,1、2或3个碳-碳双键)的直链或支链烃基团。在一些实施方案中,优选 C_2 - C_6 炔基。在一些实施方案中,优选 C_2 - C_4 炔基。在一些实施方案中,炔基不含有任何双键。一个或多个碳叁键可以在内部(例如,在2-丁炔基中)或端部(例如,在1-丁炔基中)。所述炔基的实例包括但不限于:乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)、戊炔基(C_5)、3-甲基丁-1-炔基(C_5)、己炔基(C_6),等等。除非另作说明,否则,炔基的每个独立地任选被取代,即,未取代(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”);例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在一些实施方案中,炔基是未取代的 C_2 - C_6 炔基。在一些实施方案中,炔基是取代的 C_2 - C_6 炔基。

[0053] “卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中,卤素基团是-F、-Cl或-Br。在一些实施方案中,卤素基团是-F或-Cl。

[0054] 因此,“ C_1 - C_6 卤代烷基”是指上述“ C_1 - C_6 烷基”,其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中,优选 C_1 - C_4 卤代烷基,更优选 C_1 - C_2 卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于: $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基,等等。

[0055] “ C_1 - C_6 烷氧基”是指基团-OR,其中,R为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, C_1 - C_4 烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0056] “ C_1 - C_{10} 酰基”是指基团RC(O)-,其中,R为H(C_1 酰基,甲酰基)或 C_1 - C_9 烷基(C_2 - C_{10} 酰

基)。其中C₉酰基是指C₈烷基-C(O)-。

[0057] “C₃-C₇环烷基”是指具有3至7个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烃基团。在一些实施方案中,优选C₃-C₆环烷基,更优选C₅-C₆环烷基。示例性的所述环烷基包括但不限于:环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇),等等。

[0058] “3至7元杂环基”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至7元非芳香环系。在一些实施方案中,优选3-6元杂环基,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至6元非芳香环系。在一些实施方案中,优选4-6元杂环基,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的4至6元非芳香环系。在一些实施方案中,优选5-6元杂环基,其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的5至6元非芳香环系。示例性的包含一个杂原子的3元杂环基包括但不限于:氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于:四氢咪唑基、二氢咪唑基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基包括但不限于:二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基包括但不限于:三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基包括但不限于:哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基包括但不限于:哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的6元杂环基包括但不限于:六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于:氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。

[0059] “C₆-C₁₀芳基”是指具有提供在芳族环系中的6-10个环碳原子和零个杂原子的单环或双环的4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如,1-萘基和2-萘基)。除非另作说明,否则,芳基的每个独立地任选被取代的,即,未取代(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。

[0060] “5至6元杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环或双环的4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,优选5元杂芳基,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5元单环4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,优选6元杂芳基,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的6元单环4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。除非另作说明,否则,杂芳基的每个独立地任选被取代的,即,未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:吡咯基、咪唑基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示

例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。

[0061] “羟基保护基”是指存在于氧原子上的氧保护基。羟基保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley & Sons, 1999中的那些, 其在此引入作为参考。示例性羟基保护基包括但不限于：甲基、叔丁氧羰基 (BOC或Boc)、甲氧基甲基 (MOM)、甲基硫基甲基 (MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基) 甲氧基甲基 (SMOM)、苄氧基甲基 (BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基 (PMBM)、(4-甲氧基苯氧基) 甲基 (p-AOM)、愈创木酚甲基 (GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基 (POM)、甲硅烷基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基) 甲基、2-(三甲基甲硅烷基) 乙氧基甲基 (SEMOR)、四氢吡喃基 (THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基 (MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基) 苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基 (CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃 (methanobenzofuran) -2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基) 乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基) 乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基 (Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚三烯基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基) 苯基甲基、三(对甲氧基苯基) 甲基、4-(4'-溴代苯甲酰甲氧基苯基) 二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚氨基苯基) 甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基) 甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基) 甲基、3-(咪唑-1-基) 双(4',4''-二甲氧基苯基) 甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基) 咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代) 蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊烷 (benzodisulfuran) -2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基 (TMS)、三乙基甲硅烷基 (TES)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基 (IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基 (DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基 (TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基 (DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基 (TBMPMS)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯 (乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代) 戊酸酯 (乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯 (米酮酸酯 (mesitoate))、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯 (Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯 (Troc)、2-(三甲基甲硅烷基) 乙基碳酸酯 (TMSEC)、2-(苯基磺酰基) 乙基碳酸酯 (Psec)、2-(三苯基磷鎓基) 乙基碳酸酯 (Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸

酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲硫基甲氧基)乙基、4-(甲硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸酯(phosphorodiamidate)、烷基N-苄基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基硫磷基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0062] “磺酰基”是指-SO₂R基团,其中R表示上述定义的C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基。

[0063] 本文定义的烷基、烯基、炔基、芳基和杂芳基等为任选取代的基团,无论前面是否有“任选取代的”。通常,术语“取代的”,不论前面是否有术语“任选”,是指存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢被可允许的取代基取代,例如,在取代时产生稳定的化合物的取代基,例如,不自发地进行转变(例如通过重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另外说明,否则,“取代的”基团在所述基团的一个或多个可取代的位置处具有取代基,且当在任何给定结构中的一个以上的位置被取代时,在每个位置处的取代基是相同或不同的。术语“取代的”包括用有机化合物的所有可允许的取代基(导致形成稳定化合物的本文描述的任何取代基)进行的取代。对于本发明,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或本文描述的任何合适的取代基,其满足杂原子的化合价且导致形成稳定的部分。

[0064] 示例性的碳原子上的取代基包括但不限于:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0065] 或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代;

[0066] R^{aa}的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个R^{aa}基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0067] R^{bb}的每个独立地选自:氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-

$\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个 R^{bb} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0068] R^{cc} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个 R^{cc} 基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0069] R^{dd} 的每个独立地选自:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{\text{ee}})\text{R}^{\text{ff}}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SSR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代,或者两个偕 R^{dd} 取代基可结合以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;

[0070] R^{ee} 的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0071] R^{ff} 的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个 R^{ff} 基团结合形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0072] R^{gg} 的每个独立地是:卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}$ 烷基)(C_{1-6} 烷基)、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{NHC}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SOC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{P}(=\text{O})_2(\text{C}_{1-6}$ 烷基)、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或者两个偕 R^{gg} 取代基可结合形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;其中, X^- 为反离子。

[0073] 示例性的氮原子上取代基包括但不限于:氢、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$

R^{aa} 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

[0074] 其它定义

[0075] 术语“药学上可接受的盐”是指,在可靠的医学判断范围内,适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等,并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适无机和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸形成的盐,例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或与有机酸形成的盐,例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸,或使用本领域使用的方法形成的盐,例如,离子交换方法。其它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、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、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、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、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,等等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}烷基)_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐,等等。如果合适的话,进一步的药学上可接受的盐包括使用反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子,反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0076] 给药的“受试者”包括但不限于:人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物,例如,哺乳动物,例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人动物。

[0077] 除非另作说明,否则,本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用,它降低疾病、障碍或病症的严重程度,或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展(“治疗性治疗”),还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用(“预防性治疗”)。

[0078] 通常,化合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样,本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变:例如,生物学目标、化合物的药物动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗和预防性治疗有效量。

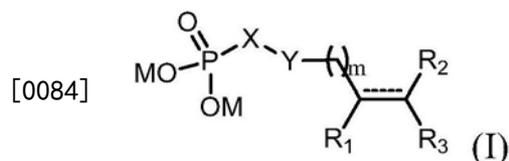
[0079] 除非另作说明,否则,本文使用的化合物的“治疗有效量”是在治疗疾病、障碍或病症的过程中足以提供治疗益处的数量,或使与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状延迟或最小化。化合物的治疗有效量是指单独使用或与其它疗法联用的治疗剂的数量,它在治疗疾病、障碍或病症的过程中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、降低或避免疾病或病症的症状或病因、或增强其它治疗剂的治疗效能的数量。

[0080] 除非另作说明,否则,本文使用的化合物的“预防有效量”是足以预防疾病、障碍或病症的数量,或足以预防与疾病、障碍或病症有关的一或多种症状的数量,或防止疾病、障碍或病症复发的数量。化合物的预防有效量是指单独使用或与其它药剂联用的治疗剂的数量,它在预防疾病、障碍或病症的过程中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防的数量,或增强其它预防药剂的预防效能的数量。

[0081] 化合物

[0082] 本文中,“本发明化合物”指的是以下的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)或(IX)的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。所述式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)或(IX)的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体还包括其任何可能的立体异构体、溶剂合物、水合物、多晶型、前药或同位素衍生物。

[0083] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I)化合物:



[0085] 其中,

[0086] X选自 CR_aR_b 、 NR_a 、O或S;

[0087] 其中 R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_pR'$,或者 R_a 和 R_b 一起形成=O、=S或=N₂;其中 R' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基,p为0、1或2;

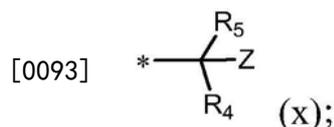
[0088] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-;

[0089] \equiv 为单键或双键;

[0090] R_1 为H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_{10} 酰基;

[0091] R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$,其中 R'' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基,q为0、1或2;

[0092] R_3 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



[0094] 其中

[0095] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0096] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0097] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dRe;

[0098] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基,R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基,或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

[0099] 当R₃为式(x)时,R₁和R₄可以与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;

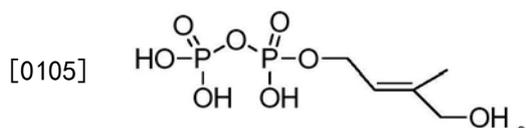
[0100] M为H或阳离子;

[0101] m为0、1、2、3或4;

[0102] 其中上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅任选被R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}取代,它们任选地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、OR_f、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基,其中R_f选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;

[0103] 或其药学上可接受的盐或几何异构体;

[0104] 前提是式(I)化合物不为以下化合物:



[0106] X

[0107] 在一个具体实施方案中,X选自CR_aR_b或O;在另一个具体实施方案中,X为CR_aR_b;在另一个具体实施方案中,X为O。

[0108] R_a和R_b

[0109] 在一个具体实施方案中,R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR';在另一个具体实施方案中,R_a和R_b独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-OH、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₆卤代烷基或(CH₂)_pR',其中R'为5至6元杂芳基,p为1;在另一个具体实施方案中,R_a和R_b独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-OH、甲基或(CH₂)_pR',其中R'选自咪唑基或四唑基,p为1;在另一个具体实施方案中,R_a选自:H、-F、-Cl或-OH,R_b选自:H、-F、-Cl、甲基或(CH₂)_pR',其中R'选自咪唑基或四唑基,p为1;在另一个具体实施方案中,R_a选自:H或-Cl,R_b选自:H或-Cl。在另一个具体实施方案中,R_a和R_b均为-Cl;在另一个具体实施方案中,R_a和R_b不同时为H。

[0110] Y

[0111] 在一个具体实施方案中,Y为-P(O)(OM)O-;在另一个具体实施方案中,Y为-C(O)O-;在另一个具体实施方案中,Y为-C(O)NH-;在另一个具体实施方案中,Y为-S(O)₂NH-。

[0112]

[0113] 在一个具体实施方案中,为单键;在另一个具体实施方案中,为双键。

[0114] R₁

[0115] 在一个具体实施方案中,R₁为H或C₁-C₁₀烷基;在另一个具体实施方案中,R₁为H或C₁-C₆烷基;在另一个具体实施方案中,R₁为H或甲基。

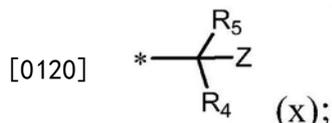
[0116] R₂

[0117] 在一个具体实施方案中,R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆

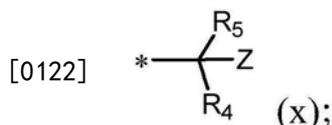
卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qC₆-C₁₀芳基,其中q为0或1;在另一个具体实施方案中,R₂选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₁-C₆卤代烷基或(CH₂)_qC₆-C₁₀芳基,其中q为0或1;在另一个具体实施方案中,R₂选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₆烯基、C₆-C₁₀芳基或CH₂-C₆-C₁₀芳基;在另一个具体实施方案中,R₂选自甲基、乙基、C₄烷基、C₆烷基、C₉烷基、丙烯基、苯基、苄基或对甲基苄基。

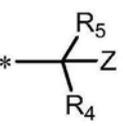
[0118] R₃

[0119] 在一个具体实施方案中,R₃选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



[0121] 在另一个具体实施方案中,R₃选自H、C₆-C₁₀芳基或为下式(x):



[0123] 在另一个具体实施方案中,R₃选自H或* (x);

[0124] R₄、R₅和Z

[0125] 在一个具体实施方案中,R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;R₅选自H、C₁-C₁₀烷基或C₁-C₆卤代烷基;Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e;

[0126] 在另一个具体实施方案中,R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₆-C₁₀芳基;R₅选自H、C₁-C₁₀烷基或C₁-C₆卤代烷基;Z选自H、C₂-C₁₀烯基、OR_c或NR_dR_e;

[0127] 在另一个具体实施方案中,R₄和R₅为H;Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或OR_c;

[0128] 在另一个具体实施方案中,R₄和R₅为H;Z选自H或OR_c;

[0129] 在另一个具体实施方案中,R₄和R₅为H,Z为OH。

[0130] R₁和R₄

[0131] 在一个具体实施方案中,R₃为式(x),R₁和R₄与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;

[0132] 在另一个具体实施方案中,R₃为式(x),R₁和R₄与它们所连接的原子一起形成苯基或吡啶基。

[0133] M

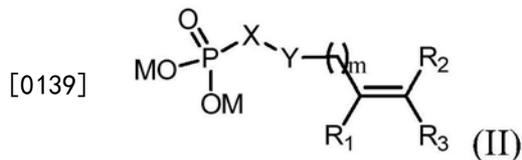
[0134] 在一个具体实施方案中,M为H、一价阳离子或1/2个二价阳离子;在另一个具体实施方案中,M选自H、Li⁺、Na⁺、K⁺、1/2Ca²⁺、1/2Mg²⁺、NH₄⁺或N(R''')₄⁺,其中R'''为C₁-C₆烷基;在另一个具体实施方案中,M为H、K⁺或NH₄⁺。

[0135] m

[0136] 在一个具体实施方案中,m为0或1;在另一个具体实施方案中,m为0;在另一个具体实施方案中,m为1。

[0137] 以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合,可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如,X的任一技术方案或其任意组合,可以与R_a、R_b、Y、R₁至R₅、Z、M和m的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合,限于篇幅,不再一一列出。

[0138] 在优选的实施方案中,本发明涉及式(II)化合物:



[0140] 其中,

[0141] X选自CR_aR_b、NR_a、O或S;

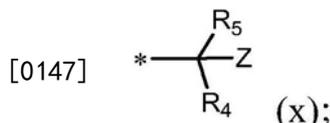
[0142] 其中R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR',或者R_a和R_b一起形成=O、=S或=N₂;其中R'选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基,p为0、1或2;其中R_a和R_b不同时为H;

[0143] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-;

[0144] R₁为H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₁₀酰基;

[0145] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qR'',其中R''选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基,q为0、1或2;

[0146] R₃选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



[0148] 其中

[0149] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;

[0150] R₅选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或C₁-C₆卤代烷基;

[0151] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e;

[0152] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基,R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基,或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

[0153] 当R₃为式(x)时,R₁和R₄可以与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;

[0154] M为H或阳离子;

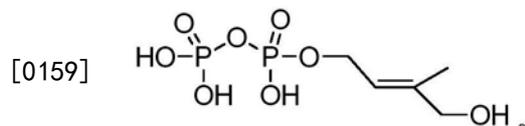
[0155] m为0、1、2、3或4;

[0156] 其中上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅任选被R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}取代,它们任选地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、OR_f、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基,其中R_f选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7

元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

[0157] 或其药学上可接受的盐或几何异构体；

[0158] 前提是式(II)化合物不为以下化合物：



[0160] 在优选的实施方案中，本发明涉及上述化合物，其中，X选自CR_aR_b或O。

[0161] 在优选的实施方案中，本发明涉及上述化合物，其中，

[0162] R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR'；

[0163] 优选地，

[0164] R_a和R_b独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-OH、C₁-C₁₀烷基、C₁-C₆卤代烷基或(CH₂)_pR'；其中R'为5至6元杂芳基，p为1；

[0165] 优选地，

[0166] R_a和R_b独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-OH、甲基或(CH₂)_pR'；其中R'选自咪唑基或四唑基，p为1；

[0167] 优选地，

[0168] R_a选自：H、-F、-Cl或-OH；

[0169] R_b选自：H、-F、-Cl、甲基或(CH₂)_pR'；其中R'选自咪唑基或四唑基，p为1；

[0170] 优选地，

[0171] R_a选自：H或-Cl；

[0172] R_b选自：H或-Cl；

[0173] 优选地，R_a和R_b均为-Cl。

[0174] 在优选的实施方案中，本发明涉及上述化合物，其中Y为-P(O)(OM)O-。

[0175] 在优选的实施方案中，本发明涉及上述化合物，其中，

[0176] R₁为H或C₁-C₁₀烷基；

[0177] 优选地，

[0178] R₁为H或C₁-C₆烷基；

[0179] 优选地，

[0180] R₁为H或甲基。

[0181] 在优选的实施方案中，本发明涉及上述化合物，其中，

[0182] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qC₆-C₁₀芳基，其中q为0或1；

[0183] 优选地，

[0184] R₂选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₁-C₆卤代烷基或(CH₂)_qC₆-C₁₀芳基，其中q为0或1；

[0185] 优选地，

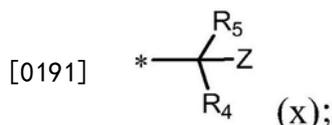
[0186] R₂选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₆烯基、C₆-C₁₀芳基或CH₂-C₆-C₁₀芳基；

[0187] 优选地，

[0188] R₂选自甲基、乙基、C₄烷基、C₆烷基、C₉烷基、丙烯基、苯基、苄基或对甲基苄基。

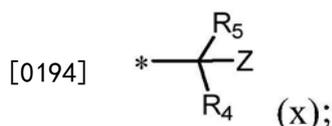
[0189] 在优选的实施方案中,本发明涉及上述化合物,其中,

[0190] R_3 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):

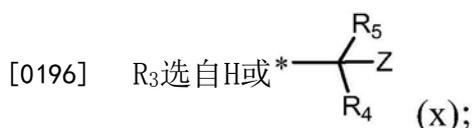


[0192] 优选地,

[0193] R_3 选自H、 C_6 - C_{10} 芳基或为下式(x):



[0195] 优选地,



[0197] 优选地,

[0198] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0199] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0200] Z选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0201] 优选地,

[0202] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

[0203] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0204] Z选自H、 C_2 - C_{10} 烯基、 OR_c 或 NR_dR_e 。

[0205] 在优选的实施方案中,本发明涉及上述化合物,其中,

[0206] R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基;

[0207] R_d 和 R_e 独立地选自H或磺酰基,或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成5至6元杂芳基;

[0208] 优选地,

[0209] R_c 选自H、四氢-2H-吡喃-2-基或二甲基叔丁基甲硅烷基;

[0210] R_d 和 R_e 独立地选自H、甲磺酰基或对甲苯磺酰基,或者 R_c 、 R_d 和它们所连接的N原子一起形成三唑基。

[0211] 在优选的实施方案中,本发明涉及上述化合物,其中,

[0212] R_3 为式(x), R_1 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0213] 优选地,

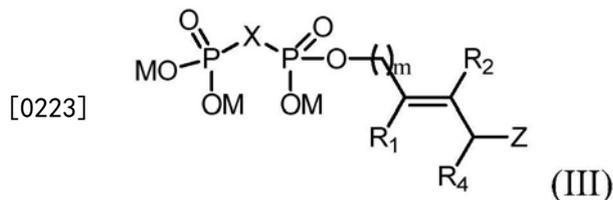
[0214] R_3 为式(x), R_1 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成苯基或吡啶基。

[0215] 在优选的实施方案中,本发明涉及上述化合物,其中,

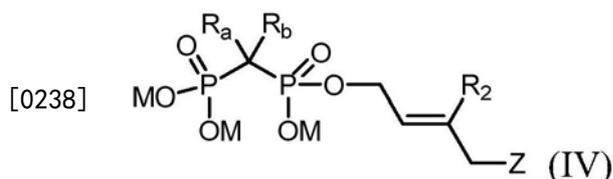
[0216] M为H、一价阳离子或1/2个二价阳离子;

[0217] 优选地,

- [0218] M选自H、Li⁺、Na⁺、K⁺、1/2Ca²⁺、1/2Mg²⁺、NH₄⁺或N(R'')₄⁺，其中R''为C₁-C₆烷基；
 [0219] 优选地，
 [0220] M为H、K⁺或NH₄⁺。
 [0221] 在优选的实施方案中，本发明涉及上述化合物，其中，m为0或1。
 [0222] 在优选的实施方案中，本发明涉及式(III)化合物



- [0224] 其中，
 [0225] X选自CR_aR_b、NR_a、O或S；
 [0226] 其中R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR'，或者R_a和R_b一起形成=O、=S或=N₂；其中R'选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，p为0、1或2；其中R_a和R_b不同时为H；
 [0227] R₁为H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₁₀酰基；
 [0228] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qR''，其中R''选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，q为0、1或2；
 [0229] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；
 [0230] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e；
 [0231] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；
 [0232] 或者R₁和R₄可以与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；
 [0233] M为H或阳离子；
 [0234] m为0、1、2、3或4；
 [0235] 其中上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅任选被R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}取代，它们任选地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、OR_f、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，其中R_f选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；
 [0236] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。
 [0237] 在优选的实施方案中，本发明涉及式(IV)化合物



- [0239] 其中，

[0240] R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 $(CH_2)_pR'$ ，其中 R' 选自 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基， p 为0、1或2；其中 R_a 和 R_b 不同时为H；

[0241] R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基或 C_2 - C_{10} 炔基，

[0242] Z 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 OR_c ；

[0243] 其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或羟基保护基；

[0244] M 为H或阳离子；

[0245] 优选地，

[0246] R_a 和 R_b 独立地选自H、-F、-Cl、-OH、Me或 CH_2R' ，其中 R' 选自咪唑基或四唑基；其中 R_a 和 R_b 不同时为H；

[0247] R_2 选自H、甲基或 C_4 烷基；

[0248] Z 选自H、 C_{10} 烯基或 OR_c ；

[0249] 其中 R_c 选自H、四氢-2H-吡喃-2-基或二甲基叔丁基甲硅烷基；

[0250] M 为H或阳离子；

[0251] 优选地，

[0252] R_a 和 R_b 均为-Cl；

[0253] R_2 选自H、甲基或 C_4 烷基；

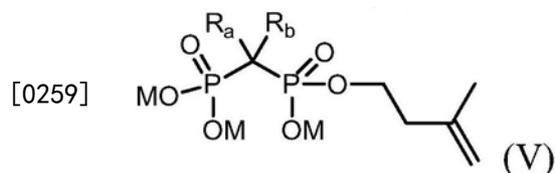
[0254] Z 选自H或 OR_c ；

[0255] 其中 R_c 选自H、四氢-2H-吡喃-2-基或二甲基叔丁基甲硅烷基；

[0256] M 为 NH_4^+ ；

[0257] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[0258] 在优选的实施方案中，本发明涉及式(V)化合物



[0260] 其中，

[0261] R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 $(CH_2)_pR'$ ，其中 R' 选自 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基， p 为0、1或2；

[0262] M 为H或阳离子；

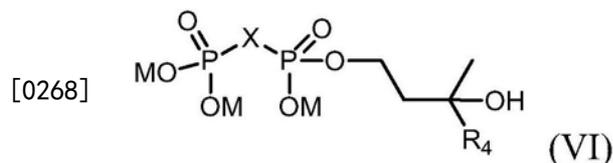
[0263] 优选地，

[0264] R_a 和 R_b 独立地选自H、-F、-Cl、-OH、Me或 CH_2R' ，其中 R' 选自咪唑基或四唑基；

[0265] M 为 NH_4^+ ；

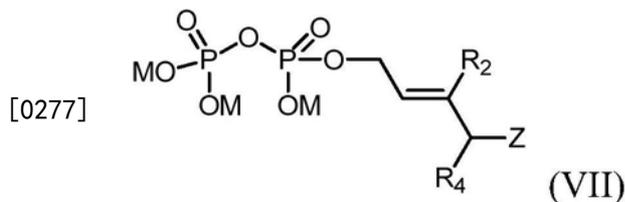
[0266] 或其药学上可接受的盐。

[0267] 在优选的实施方案中，本发明涉及式(VI)化合物



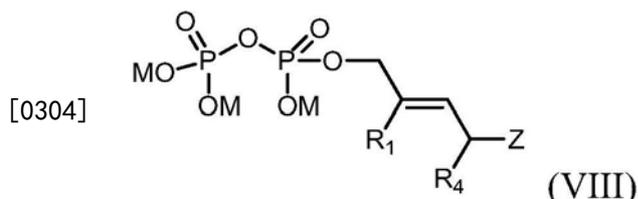
[0269] 其中，

- [0270] X选自CR_aR_b或O；
 [0271] R_a选自H、-Cl、-OH或Me；
 [0272] R_b选自-F、-Cl、-OH或Me；
 [0273] R₄选自CH₂Br或苯基；
 [0274] M为H或阳离子；
 [0275] 或其药学上可接受的盐。
 [0276] 在优选的实施方案中，本发明涉及式 (VII) 化合物

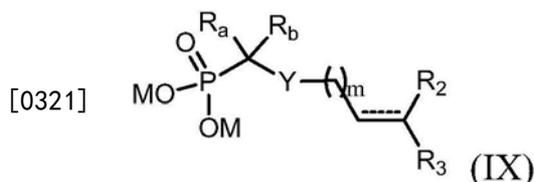


- [0278] 其中，
 [0279] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qR^{''}，其中R^{''}选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，q为0、1或2；
 [0280] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；
 [0281] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e；
 [0282] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；
 [0283] M为H或阳离子；
 [0284] 优选地，
 [0285] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或(CH₂)_qR^{''}，其中R^{''}选自C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，q为0、1或2；
 [0286] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基；
 [0287] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e；
 [0288] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；
 [0289] M为H或阳离子；
 [0290] 优选地，
 [0291] R₂选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或CH₂R^{''}，其中R^{''}为C₆-C₁₀芳基；
 [0292] R₄选自H或C₁-C₁₀烷基；
 [0293] Z选自H、OR_c或NR_dR_e；
 [0294] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或C₁-C₁₀酰基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成5至6元杂芳基；
 [0295] M为H或阳离子；
 [0296] 优选地，

- [0297] R₂选自甲基、乙基、C₄烷基、C₆烷基、C₉烷基、丙烯基、苯基、苄基或对甲基苄基；
 [0298] R₄选自H或C₈烷基；
 [0299] Z选自OR_c或NR_dR_e；
 [0300] 其中R_c选自H或C₉酰基，R_d和R_e独立地选自H、甲磺酰基或对甲苯磺酰基，或者R_c、R_d和它们所连接的N原子一起形成三唑基；
 [0301] M为NH₄⁺；
 [0302] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。
 [0303] 在优选的实施方案中，本发明涉及式 (VIII) 化合物



- [0305] 其中，
 [0306] R₁和R₄与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；
 [0307] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e；
 [0308] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；
 [0309] M为H或阳离子；
 [0310] 优选地，
 [0311] R₁和R₄与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；
 [0312] Z选自H或OR_c；
 [0313] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基；
 [0314] M为H或阳离子；
 [0315] 优选地，
 [0316] R₁和R₄以及他们所连接的原子一起形成苯基和吡啶基；
 [0317] Z为OC₆烷基；
 [0318] M为NH₄⁺；
 [0319] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。
 [0320] 在优选的实施方案中，本发明涉及式 (IX) 化合物



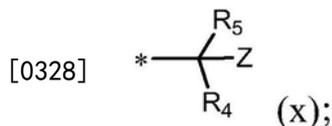
- [0322] 其中，
 [0323] R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR'，或者R_a和R_b一起形成=O、=S或=N₂；其中R'选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，p为0、1或2；

[0324] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-;

[0325] \equiv 为单键或双键;

[0326] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qR^{''},其中R^{''}选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基,q为0、1或2;

[0327] R₃选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



[0329] 其中

[0330] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基;

[0331] R₅选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或C₁-C₆卤代烷基;

[0332] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e;

[0333] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基,R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基,或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

[0334] M为H或阳离子;

[0335] m为0、1、2、3或4;

[0336] 优选地,

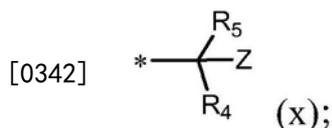
[0337] R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基;

[0338] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂NH-;

[0339] \equiv 为单键或双键;

[0340] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基;

[0341] R₃选自C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5至6元杂芳基或为下式(x):



[0343] 其中

[0344] R₄和R₅为H;

[0345] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或OR_c;

[0346] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基;

[0347] M为H或阳离子;

[0348] m为0、1、2、3或4;

[0349] 优选地,

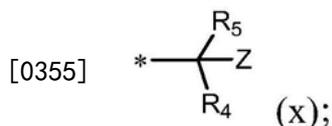
[0350] R_a和R_b独立地选自H或卤素;

[0351] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂NH-;

[0352] \equiv 为单键或双键；

[0353] R_2 选自H或 C_1 - C_{10} 烷基；

[0354] R_3 为 C_6 - C_{10} 芳基或下式(x)：



[0356] 其中

[0357] R_4 和 R_5 为H；

[0358] Z 选自H或 OR_c ；

[0359] 其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基；

[0360] M 为H或阳离子；

[0361] m 为0、1、2、3或4；

[0362] 优选地，

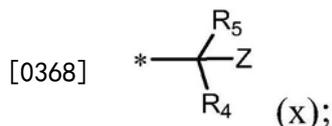
[0363] R_a 和 R_b 独立地选自H或卤素；

[0364] Y 选自 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-S(O)_2NH-$ ；

[0365] \equiv 为双键；

[0366] R_2 选自H或 C_1 - C_{10} 烷基；

[0367] R_3 为 C_6 - C_{10} 芳基或下式(x)：



[0369] 其中

[0370] R_4 和 R_5 为H；

[0371] Z 选自H或 OR_c ；

[0372] 其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基；

[0373] M 为H或 K^+ ；

[0374] m 为0、1或2；

[0375] 优选地，

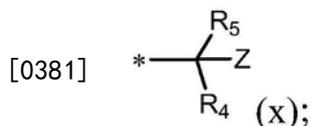
[0376] R_a 和 R_b 均为Cl；

[0377] Y 选自 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-S(O)_2NH-$ ；

[0378] \equiv 为单键或双键；

[0379] R_2 选自H或甲基；

[0380] R_3 选自苯基、对苯氧基取代的苯基或为下式(x)：



[0382] 其中 R_4 和 R_5 为H, Z 为OH；

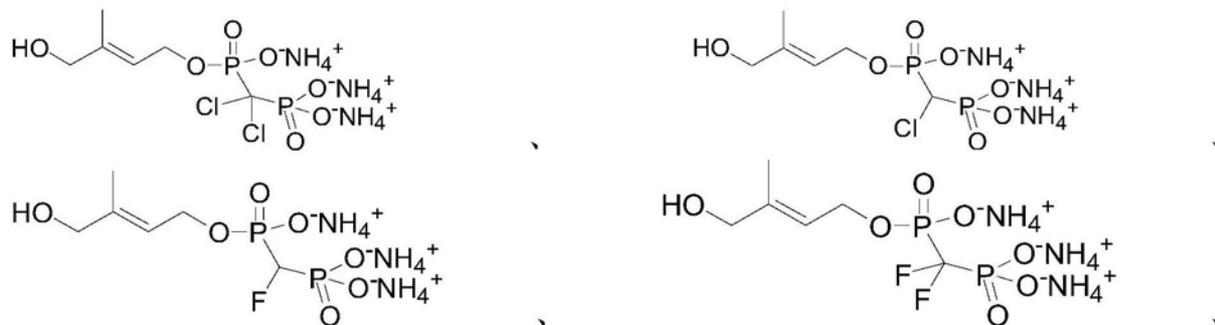
[0383] m为0或1;

[0384] M为H或K⁺;

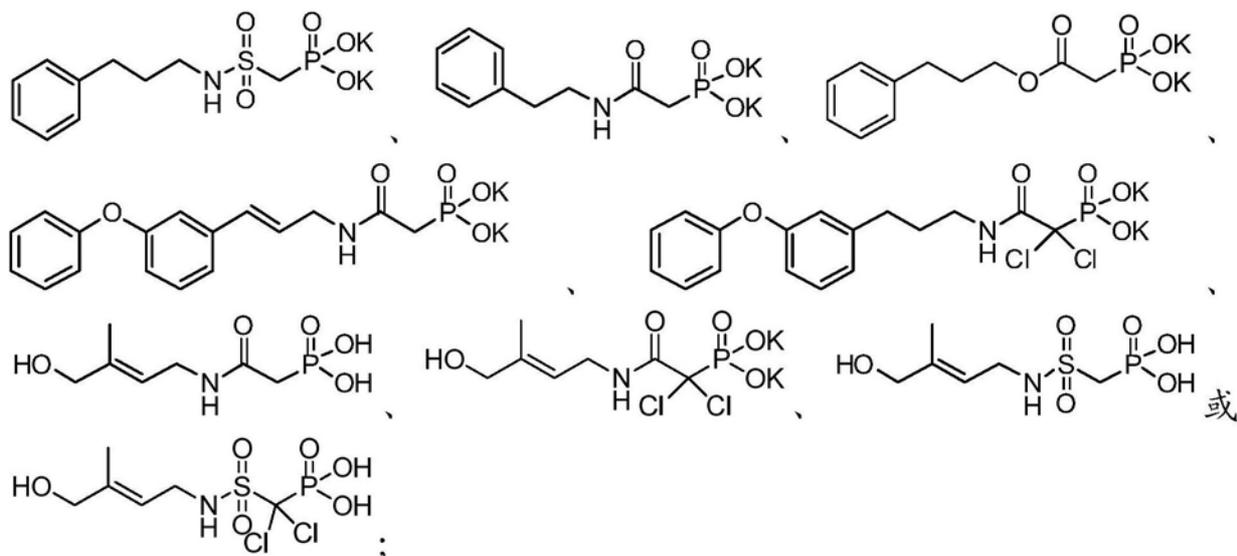
[0385] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[0386] 更具体地,本发明涉及以下具体化合物:

[0387]



[0390]



[0391] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[0392] 本发明化合物可包括一个或多个不对称中心,且因此可以存在多种立体异构体形式,例如,对映异构体和/或非对映异构体形式。例如,本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体),或者可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包括:手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

[0393] 本发明也包括本发明化合物的所有合适的同位素衍生物。本发明化合物的同位素衍生物的定义为其中至少一个原子被具有相同原子数但原子质量与自然界中通常发现的原子质量不同的原子代替。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 和 ^{36}Cl 。本发明化合物的一些同位素衍生物,例如其中掺入放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。 ^3H 和碳-14(即 ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而为特别优选的。此外,用同位素(例如氘,即 ^2H)取代可以提供由于更大的代谢稳定性而得到的一些治疗优点,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需要,并且因此在一些情况下可以是优选的。本发明化合物的同位素衍生物通常可以通过如下制备:常规程序例如通过说明性方法或通过下文实施例中描述的制备,其使用合适试剂的适当同位素衍生物。

[0394] 本发明化合物或其药学上可接受的盐可以是无定形或结晶形式。此外,本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此,本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0395] 本领域技术人员将理解,许多有机化合物可以与溶剂形成复合物,其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时,复合

物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

[0396] 此外,前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于T.Higuchi和V.Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S.Symposium Series的Vol.14, Edward B.Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及D.Fleisher、S.Ramon和H.Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19 (2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

[0397] 前药为任何共价键合的载体, 当将这种前药给予患者时, 其在体内释放式(I)化合物。通常通过修饰官能团来制备前药, 修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括, 例如, 其中羟基、胺或巯基与任意基团键合的本发明化合物, 当将其给予患者时, 可以裂解形成羟基、胺或巯基。因此, 前药的代表性实例包括(但不限于)式(I)化合物的醇、巯基和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。另外, 在羧酸(-COOH)的情况下, 可以使用酯, 例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

[0398] 药物组合物、制剂和试剂盒

[0399] 在另一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中, 所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

[0400] 用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的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(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(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(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

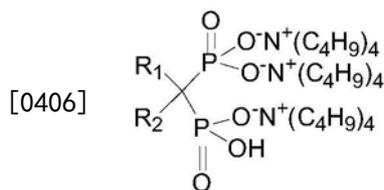
[0401] 本发明还包括试剂盒(例如, 药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂, 以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如, 小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中, 提供的试剂盒还可以任选包括第三容器, 其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中, 提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

[0402] 实施例

[0403] 提供以下实施例以便为本领域技术人员提供如何进行、制备和评估本文请求保护的方法和化合物的完整公开和说明, 旨在仅仅示例本发明而非限制本发明的范围。

[0404] 中间体的制备

[0405] 制备不同的PCP磷酸氢盐,通式如下:



[0407] 1. 制备 $R_1=R_2=Cl$ 的磷酸氢盐:

[0408] (1) 将碳酸氢钠 (6g) 悬浮于10%的次氯酸钠溶液 (30ml) 中并置于0度,随后将溶有甲撑二磷酸四乙酯 (2.9g, 10mmol) 的四氯化碳溶液 (6ml) 慢慢滴加到上述溶液中并在0度下反应15min,然后用冷的 CH_2Cl_2 将混合物萃取三次,再用冷的饱和食盐水洗一次,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过硅胶柱得到纯的二氯亚甲基二磷酸四乙酯。

[0409] (2) 用 $TMSBr$ 将二氯亚甲基二磷酸四乙酯在常温下水解三天,旋干,加入2ml甲醇,常温反应1小时,旋干,得到氯屈磷酸。

[0410] (3) 将氯屈磷酸溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)二氯亚甲基二磷酸氢盐。

[0411] 2. 制备 $R_1=R_2=F$ 的磷酸氢盐:

[0412] (1) 将 NaH (502mg, 13.1mmol) 称量于充有氮气的三口烧瓶中并置于0度,随后将无水的THF (7.5ml) 和无水的DMF (7.5ml) 用干燥的20ml的玻璃注射器注入到上述烧瓶中,将亚甲基二磷酸四异丙酯 (0.927ml, 2.91mmol) 慢慢滴加到上述溶液中并在0度下反应20min,随后将选择性氟试剂 (2.27g, 6.4mmol) 加入反应中,大约10分钟后,再将等量的选择性氟试剂 (2.27g, 6.4mmol) 加入到反应中,30分钟后,将反应至于常温下反应并通过 ^{31}P NMR随时监测直到原料反应完毕,然后用饱和 NH_4Cl 溶液将反应淬灭并用冷的 CH_2Cl_2 萃取多次,然后将有机溶液混合旋干得到油状液体,随后将该液体溶于0.1M $NaHCO_3$ 和正己烷中,再将有机溶剂用饱和的 $NaHCO_3$ 清洗,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过硅胶柱得到纯的二氟亚甲基二磷酸四异丙酯。

[0413] (2) 将二氟亚甲基二磷酸四异丙酯溶于 CH_2Cl_2 中,慢慢滴加 $TMSBr$ 回流两天,然后将混合物旋干,再用 CH_2Cl_2 溶解旋干,反复多次并将其油状液体置于0度,慢慢滴加2ml甲醇,常温反应1小时,旋干,再用甲醇溶解旋干反复两次,最后加入水并加入乙酸乙酯 (3x 50ml) 除去一些有机物杂质,最后将水相在冷冻干燥机中冻干得到二氟亚甲基二磷酸。

[0414] (3) 将二氟亚甲基二磷酸溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)二氟亚甲基二磷酸氢盐。

[0415] 3. 制备 $R_1=H, R_2=Cl$ 的磷酸氢盐:

[0416] (1) 将 $NaHCO_3$ (6g) 悬浮于10%的次氯酸钠溶液 (30ml) 中并置于0度,随后将溶有甲撑二磷酸四乙酯 (2.9g, 10mmol) 的四氯化碳溶液 (6ml) 慢慢滴加到上述溶液中并在0度下反应15min,然后用冷的 CH_2Cl_2 将混合物萃取三次,再用冷的饱和食盐水洗一次,用无水 $MgSO_4$ 干燥,过硅胶柱得到纯的二氯亚甲基二磷酸四乙酯。

[0417] (2) 将二氯亚甲基二磷酸四乙酯 (0.356mg, 1mmol) 溶于4mL EtOH并置于0度,随后将溶于4mL H_2O 的 Na_2SO_3 (0.126mg, 1.1mmol) 溶液慢慢滴加到上述溶液中反应,随时监测反应,后处理,过硅胶柱得到纯的单氯亚甲基二磷酸四乙酯。

[0418] (3) 用TMSBr将单氯亚甲基二磷酸四乙酯在常温下水解三天,旋干,加入2ml甲醇,常温反应1小时,旋干,得到单氯亚甲基二磷酸。

[0419] (4) 将单氯亚甲基二磷酸溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)单氯亚甲基二磷酸氢盐。

[0420] 4. 制备 $R_1=H, R_2=F$ 的磷酸氢盐:

[0421] (1) 将NaH(700mg, 60%, 17.5mmol)溶于无水的THF中并置于0度,随后将亚甲基二磷酸四乙酯(5g, 17.3mmol)溶于无水THF中并慢慢滴加到上述烧瓶中,常温下反应1h,随后将选择性氟试剂(6.146g, 17.3mmol)加入到上述混合溶液中并在常温下反应过夜,过滤,将滤液旋干过硅胶柱得到纯的单氟亚甲基二磷酸四乙酯。

[0422] (2) 用TMSBr将单氟亚甲基二磷酸四乙酯在常温下水解三天,旋干,加入2ml甲醇,常温反应1小时,旋干,得到单氟亚甲基二磷酸。

[0423] (3) 将单氟亚甲基二磷酸溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)单氟亚甲基二磷酸氢盐。

[0424] 5. 制备 $R_1=OH, R_2=CH_3$ 的磷酸氢盐:

[0425] (1) 在反应瓶中加入一定量的冰醋酸和亚磷酸(摩尔比以 $n(\text{亚磷酸}):n(\text{冰醋酸})=1:4$)室温下开动搅拌,缓慢滴加计量的三氯化磷(确保反应物料摩尔比以 $n(\text{三氯化磷}):n(\text{冰醋酸})=1:3.5$ 为宜)控制滴加时间。三氯化磷滴加完后,于室温下继续搅拌,此时反应液变为浅白乳状,静置分层,上层为浅白乳状,下层为清亮油状液体。此后缓慢升温到50℃并保温反应一定时间,继续升温到75℃回流反应至无回流液产生为止,随后加入一定量的水并升温到100℃反应1小时,加入水后处理即可得到羟基亚乙基二磷酸。

[0426] (2) 将羟基亚乙基二磷酸溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)羟基亚乙基二磷酸氢盐。

[0427] 6. 制备三(四正丁基铵)咪唑亚乙基二磷酸氢盐:

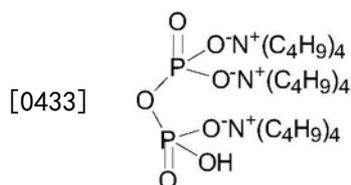
[0428] (1) 将购买的唑来膦酸1g溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)咪唑亚乙基二磷酸氢盐。

[0429] 7. 制备三(四正丁基铵)羟基四氮唑亚乙基的磷酸氢盐:

[0430] (1) 在反应瓶中加入四氮唑乙酸(0.224g, 2mmol), 环丁砜(0.96g, 8mmol)和亚磷酸(0.492mg, 6mmol)室温下开动搅拌,缓慢升温到75℃直到反应瓶中的反应物全部溶解。随后将温度降低到70℃,缓慢滴加计量的三氯化磷(确保反应物料摩尔比以 $n(\text{三氯化磷}):n(\text{冰醋酸})=1:3.5$ 为宜)控制滴加时间,在该温度下反应3.5h。随后加入一定量的水并升温到100℃反应1小时,加入水后处理即可得到羟基四氮唑亚乙基二磷酸。

[0431] (2) 将羟基四氮唑亚乙基二磷酸溶于50ml的二次去离子水中,然后用40%的四正丁基氢氧化铵水溶液快速滴加至PH为7.2,在-20度结冰,然后在冷冻干燥机中冻干得到三(四正丁基铵)羟基四氮唑亚乙基的磷酸氢盐。

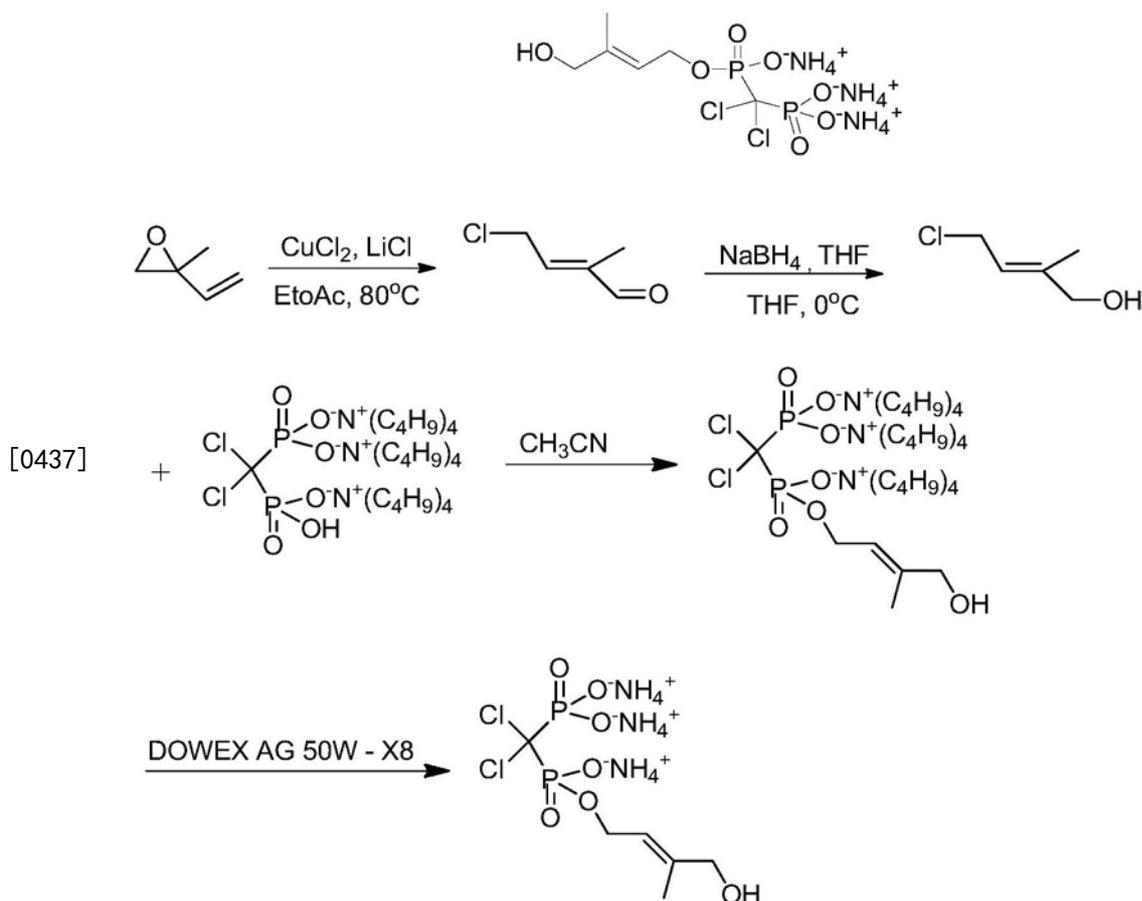
[0432] 制备焦磷酸化合物,通式如下:



[0434] 步骤:将3.33g磷酸二氢钠(15.0mmol)溶于15mL 10% (v/v) 的氨水中,将该溶液过2.5x7.0cm (58当量) 的Dowex AG 50W-X8离子交换树脂柱(100-200目,氢型),用110mL的二次蒸馏水淋洗,将收集的液体的PH值用40%的四正丁基氢氧化铵快速调到7.3,随后将该溶液冻干,得到13.1g的白色固体(97%)。

[0435] 终产物的制备

[0436] 实施例1:TH-Z 132的制备



[0438] 步骤1:将3.9mmol (0.328g) 单氧化异戊二烯溶于3mL乙酸乙酯中,依次加入CuCl₂ (3.9mmol, 0.672g) 和LiCl (3.9mmol, 0.672g) 并加热到80°C反应1h,冷却,加入0.15g的冰,随后将其中的不溶物过滤,分离有机相,水相用正己烷萃取几次,合并有机相,用MgSO₄干燥,旋干过硅胶柱纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醛(1.95mmol, 0.230g),产率:50%。

[0439] 步骤2:将2-甲基-4-氯-2-丁烯醛(0.84mmol, 0.1g) 溶于3mL四氢呋喃中并置于0度,随后分批量加入NaBH₄且随时监测反应直到原料完全消失,加入少量水淬灭反应。然后用乙酸乙酯多次萃取,合并有机相旋干,上样,分离纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醇(0.55mmol, 0.0657g),产率65%。

[0440] 步骤3,4:将1.1mmol三(四正丁基铵)二氯亚甲基二磷酸氢盐溶于2mL无水乙腈中,

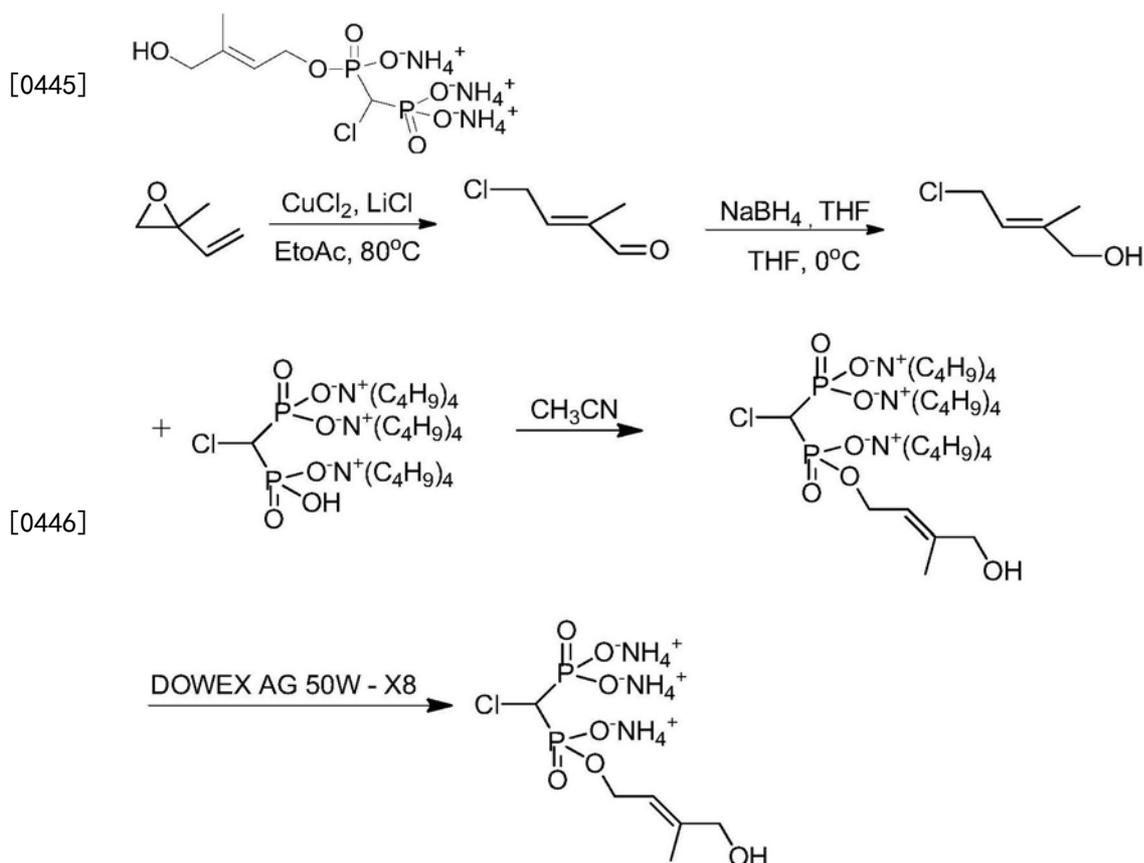
随后将2-甲基-4-氯-2-丁烯醇(0.55mmol, 0.0657g)同样溶于2mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200目)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物,产率为50%。

[0441] TH-Z 132表征数据:

[0442] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.55 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.60 (dd, $J_1=J_2=7.4\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 2H), 1.59 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 10.92 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1P), 8.07 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2P).

[0443] HRMS (ESI): 计算值:326.9357;实测值:326.9359.

[0444] 实施例2:TH-Z 456制备

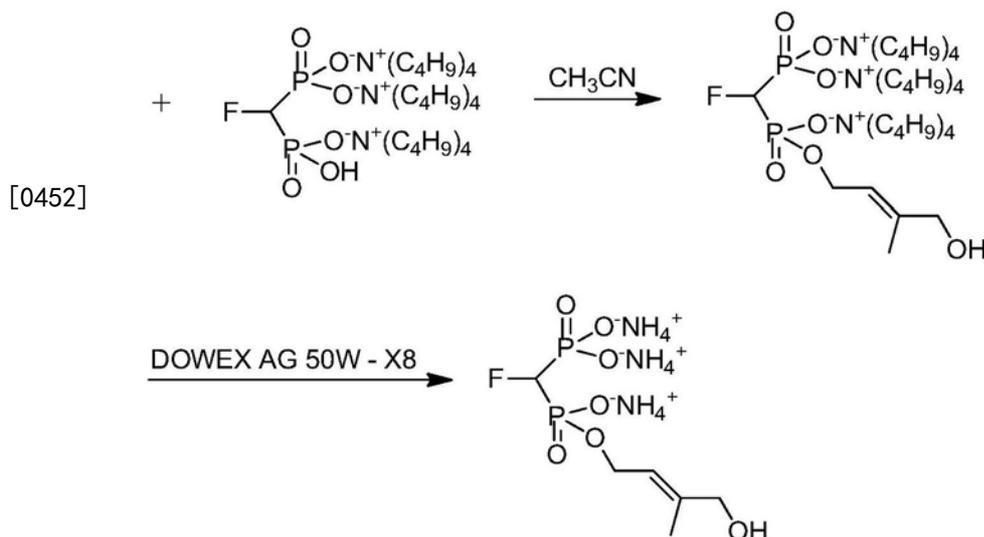
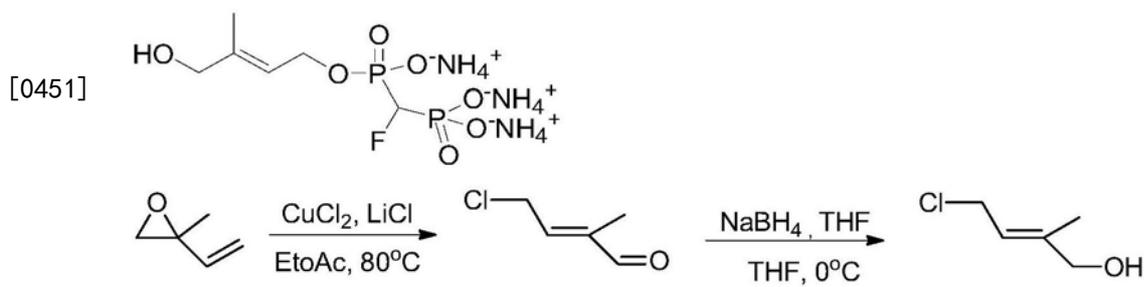


[0447] 实施例2以类似于实施例1的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)单氯甲基二磷酸氢盐作为原料。

[0448] TH-Z 456表征数据:

[0449] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.63 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J_1=J_2=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.8 (dd, $J_1=J_2=15.4\text{Hz}$, 1H), 1.70 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 13.99 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1P), 9.31 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2P).

[0450] 实施例3:TH-Z 455的制备

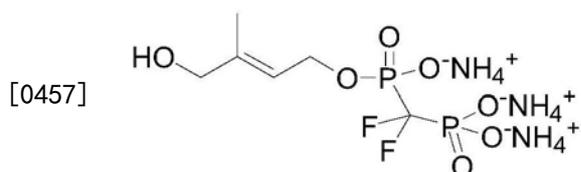


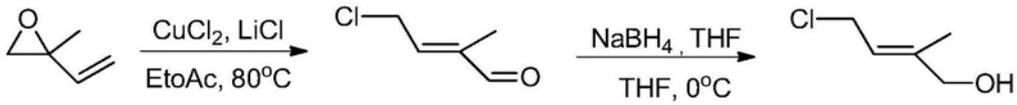
[0453] 实施例3以类似于实施例1的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)单氟亚甲基二磷酸氢盐作为原料。

[0454] TH-Z 455表征数据:

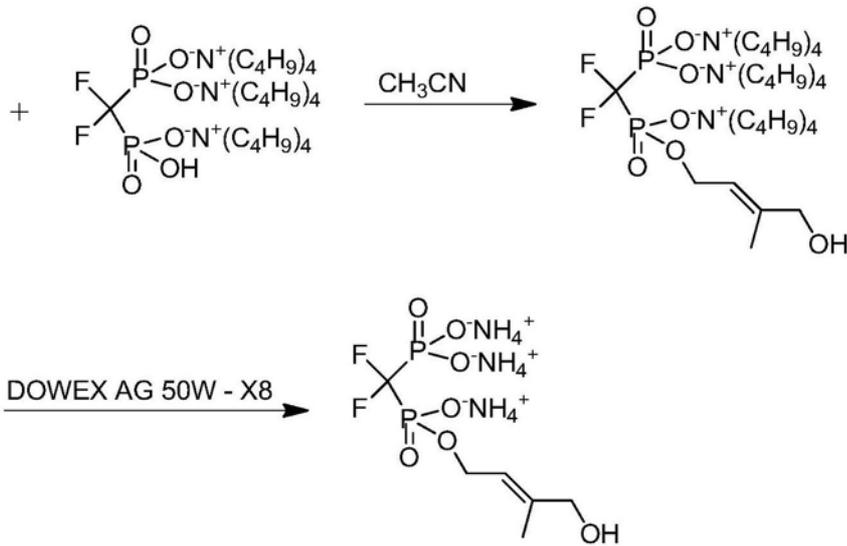
[0455] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.61 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J_1=J_2=12.2\text{Hz}$, 1H), 4.54 (dd, $J_1=J_2=7.28\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.68 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 12.86 (dd, $J_1=11.2\text{Hz}$, $J_2=62.5\text{Hz}$, 1P), 7.52 (dd, $J_1=11.$, $J_2=58.0\text{Hz}$, 2P).

[0456] 实施例4: TH-Z 454的制备





[0458]



[0459] 实施例4以类似于实施例1的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)二氟亚甲基二磷酸氢盐作为原料。

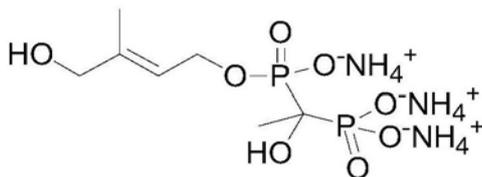
[0460] TH-Z 454表征数据:

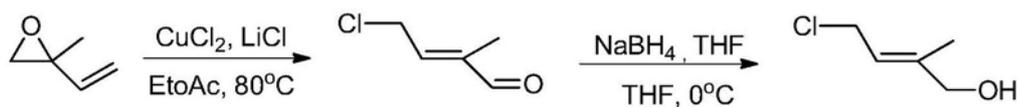
[0461] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.61 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J_1=J_2=7.28\text{Hz}$, 2H), 3.99 (s, 2H), 1.68 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 12.86 (m, 1P), 7.52 (m, 2P).

[0462] HRMS (ESI): 计算值: 294.9948; 实测值: 294.9952.

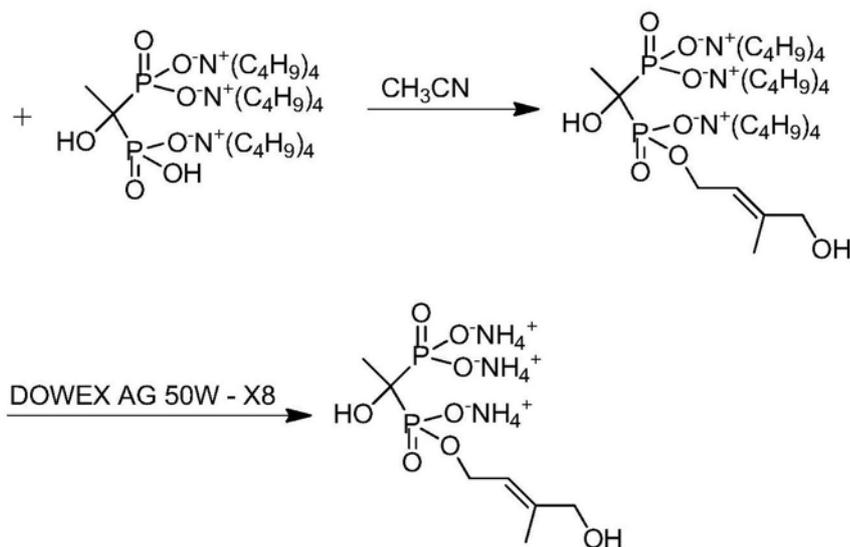
[0463] 实施例5: TH-Z 136的制备

[0464]





[0465]



[0466] 实施例5以类似于实施例1的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)羟基亚乙基二磷酸氢盐作为原料。

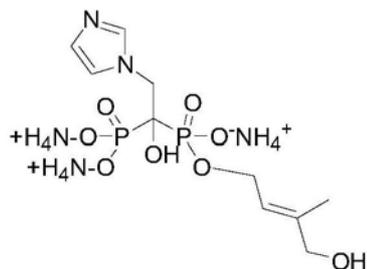
[0467] TH-Z 136表征数据:

[0468] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.63 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.58 (dd, $J_1=J_2=7.28\text{Hz}$, 2H), 4.00 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.50 (dd, $J_1=J_2=14.9\text{Hz}$, 3H) ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 20.71 (d, $J=34.0\text{Hz}$, 1P), 17.52 (d, $J=34.0\text{Hz}$, 2P).

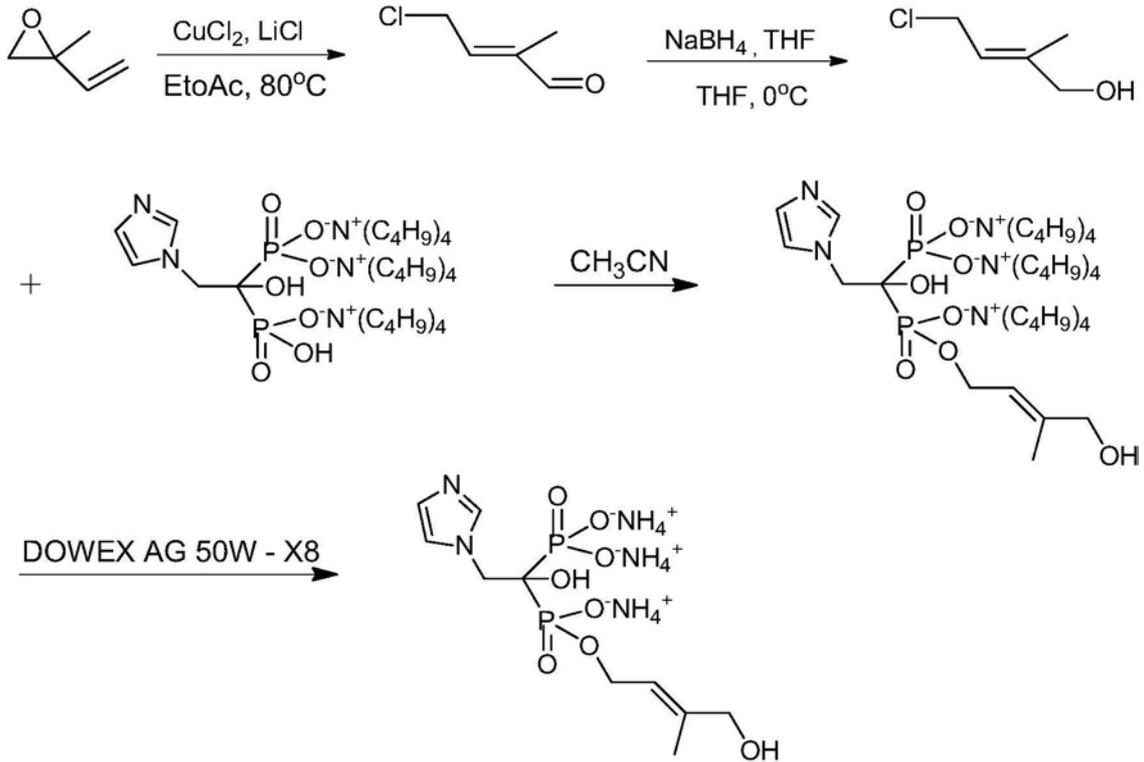
[0469] HRMS (ESI): 计算值:340.9190;实测值:340.9191.

[0470] 实施例6:TH-Z 457的制备

[0471]



[0472]

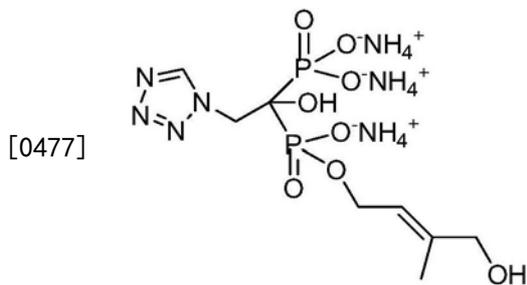


[0473] 实施例6以类似于实施例1的方法制备,不同的是第一步采用了三(四正丁基铵)咪唑亚乙基二磷酸氢盐作为原料。

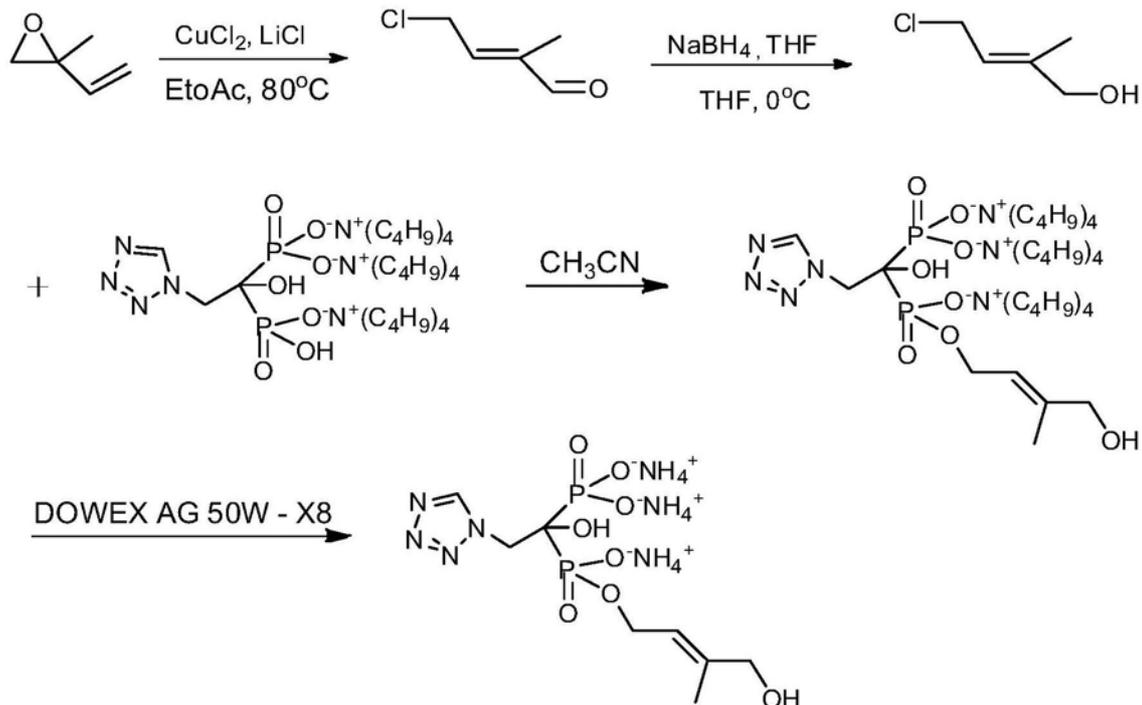
[0474] TH-Z 457表征数据:

[0475] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 8.37 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.35 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.35 (dd, $J_1=J_2=7.36\text{Hz}$ 2H), 3.95 (s, 2H), 1.61 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 15.88 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1P), 12.73 (d, $J=17.8\text{Hz}$, 2P).

[0476] 实施例7:TH-Z 466的制备



[0478]

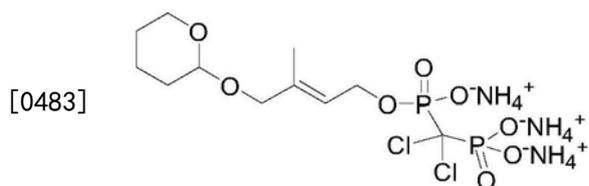


[0479] 实施例7以类似于实施例1的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)四氮唑亚乙基二磷酸氢盐作为原料。

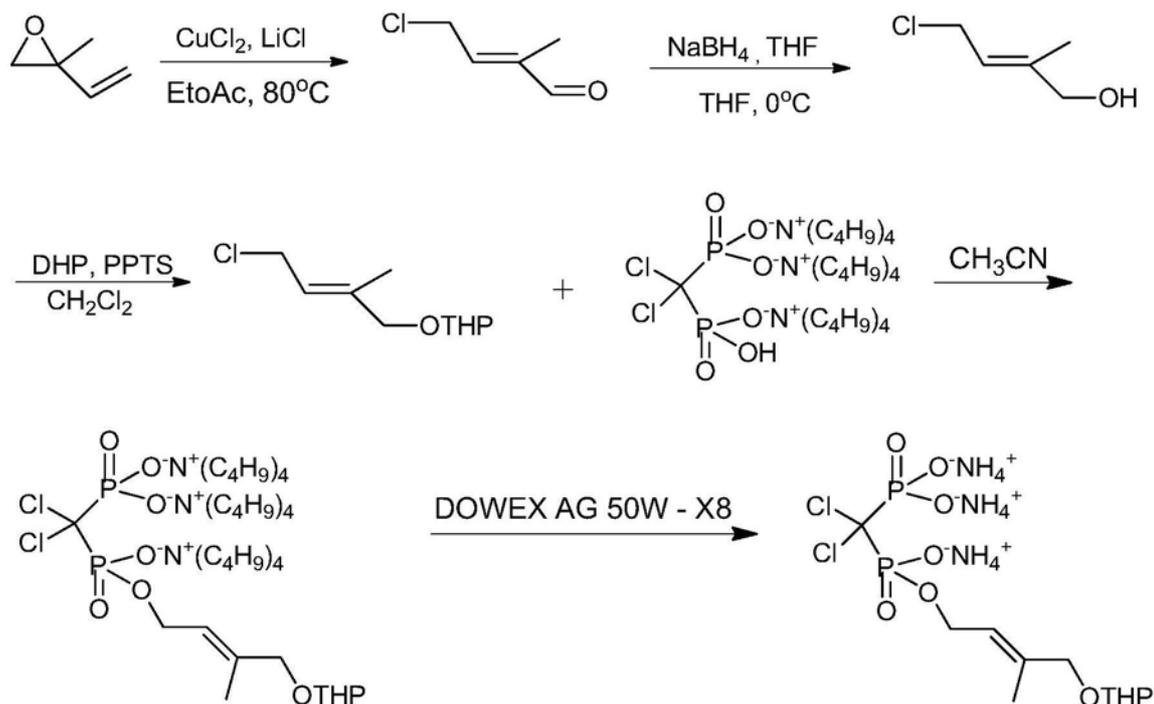
[0480] TH-Z 466表征数据:

[0481] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 9.18 (s, 1H), 5.26 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.07 (dd, $J_1=J_2=7.36\text{Hz}$, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.59 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 16.09 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1P), 11.7 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 2P).

[0482] 实施例8:TH-Z 383的制备



[0484]



[0485] 步骤1: 将3.9mmol (0.328g) 单氧化异戊二烯溶于3mL乙酸乙酯中, 依次加入CuCl₂ (3.9mmol, 0.672g) 和LiCl (3.9mmol, 0.672g) 并加热到80°C反应1h, 冷却, 加入0.15g的冰, 随后将其中的不溶物过滤, 分离有机相, 水相用正己烷萃取几次, 合并有机相, 用MgSO₄干燥, 旋干过硅胶柱纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醛 (1.95mmol, 0.230g), 产率: 50%。

[0486] 步骤2: 将2-甲基-4-氯-2-丁烯醛 (0.84mmol, 0.1g) 溶于3mL四氢呋喃中并置于0度, 随后分批量加入NaBH₄且随时监测反应直到原料完全消失, 加入少量水淬灭反应。然后用乙酸乙酯多次萃取, 合并有机相旋干, 上样, 分离纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醇 (0.55mmol, 0.0657g), 产率65%。

[0487] 步骤3: 将2-甲基-4-氯-2-丁烯醇 (5.5mmol, 0.657g) 和3,4-二氢吡喃 (1.1mL, 9.1mmol) 溶于8mL二氯甲烷中并将反应置于0°C, 随后加入4-甲基苯磺酸吡啶 (63mg, 0.25mmol) 并在该温度下反应3h, 点板监测直到反应完全, 旋干, 过硅胶柱纯化得到2-(2-甲基-4-氯-2-丁烯氧基) 四氢吡喃 (2.73mmol, 0.556g), 产率: 85%。

[0488] 步骤4,5: 将2mmol三(四正丁基铵)二氯甲基二磷酸氢盐溶于3mL无水乙腈中, 随后将2-(2-甲基-4-氯-2-丁烯氧基) 四氢吡喃 (1mmol, 0.204g) 同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中, 常温反应2h, 在不超过40°C下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液中, 将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8 (100-200目) (30当量) 离子交换树脂 (用异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液平衡), 然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液淋洗, 且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰, 冻干, 得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中, 用7mL的乙腈/异丙醇 (v/v=1:1) 混合液提取两次, 离心, 分别将上清液中的有机溶液在低于40°C下旋掉, 然后将残留液体冻干, 得到白色固体即为目标产物, 产率为60%。

[0489] TH-Z 383表征数据:

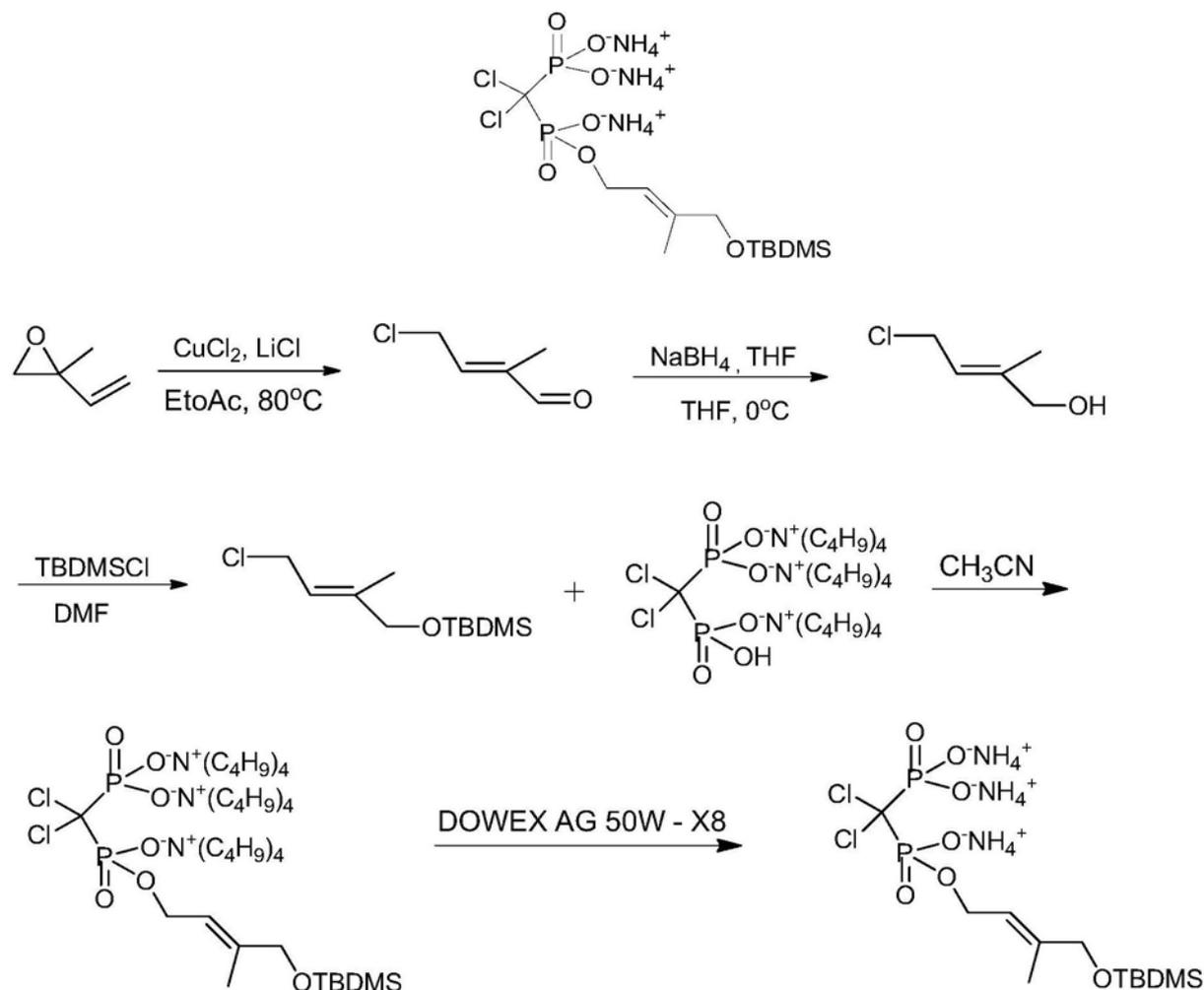
[0490] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 5.71 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.69 (dd, J₁=J₂=7.2Hz, 2H),

4.75 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.16 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.02 (d, J=12.0Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.54 (m, 4H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 10.92 (d, J=9.0Hz, 1P), 8.07 (d, J=9.0Hz, 2P).

[0491] HRMS (ESI): 计算值: 410.9927; 实测值: 410.9932.

[0492] 实施例9: TH-Z 381的制备

[0493]



[0494] 步骤1: 将3.9mmol (0.328g) 单氧化异戊二烯溶于3mL乙酸乙酯中, 依次加入 CuCl_2 (3.9mmol, 0.672g) 和 LiCl (3.9mmol, 0.672g) 并加热到 80°C 反应1h, 冷却, 加入0.15g的冰, 随后将其中的不溶物过滤, 分离有机相, 水相用正己烷萃取几次, 合并有机相, 用 MgSO_4 干燥, 旋干过硅胶柱纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醛 (1.95mmol, 0.230g), 产率: 50%。

[0495] 步骤2: 将2-甲基-4-氯-2-丁烯醛 (0.84mmol, 0.1g) 溶于3mL四氢呋喃中并置于0度, 随后分批量加入 NaBH_4 且随时监测反应直到原料完全消失, 加入少量水淬灭反应。然后用乙酸乙酯多次萃取, 合并有机相旋干, 上样, 分离纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醇 (0.55mmol, 0.0657g), 产率65%。

[0496] 步骤3: 将2-甲基-4-氯-2-丁烯醇 (1mmol, 0.120g) 和咪唑 (1.5mmol, 0.102mg) 溶于7mL DMF中, 随后将叔丁基二甲基氯硅烷 (1.2mmol, 0.181g) 溶于7mL DMF且将该溶液慢慢加到上述溶液中, 常温下反应过夜, 将反应液转入装有50mL水的分液漏斗中, 加入乙醚萃取, 收集有机层, 干燥, 旋干, 过硅胶柱纯化得到(2-甲基-4-氯-2-丁烯氧基)-叔丁基-二甲

基硅烷(0.86mmol, 0.204g), 产率:86%。

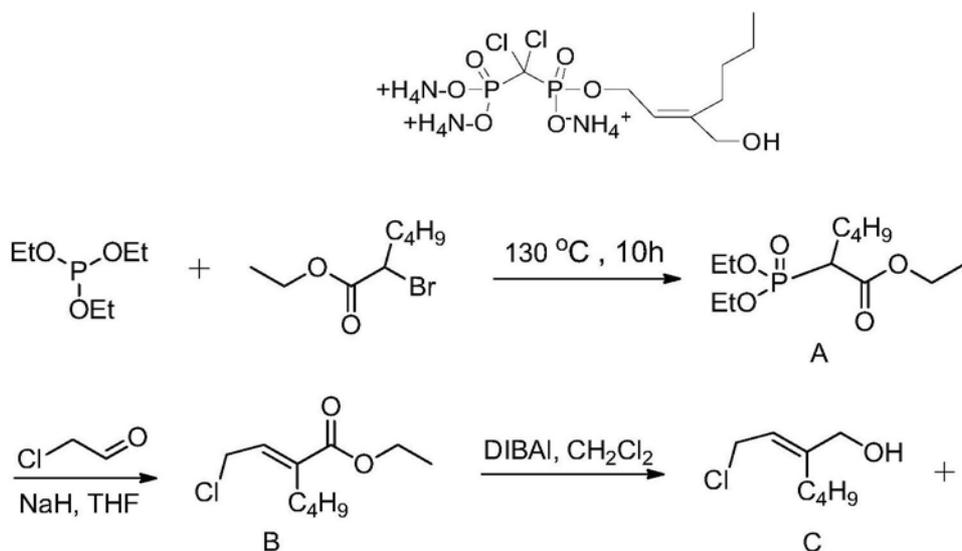
[0497] 步骤4,5:将2mmol三(四正丁基铵)二氯亚甲基二磷酸氢盐溶于3mL无水乙腈中,随后将(2-甲基-4-氯-2-丁烯氧基)-叔丁基-二甲基硅烷(1mmol, 0.204g)同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40°C下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40°C下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物,产率为60%。

[0498] TH-Z 381的表征数据:

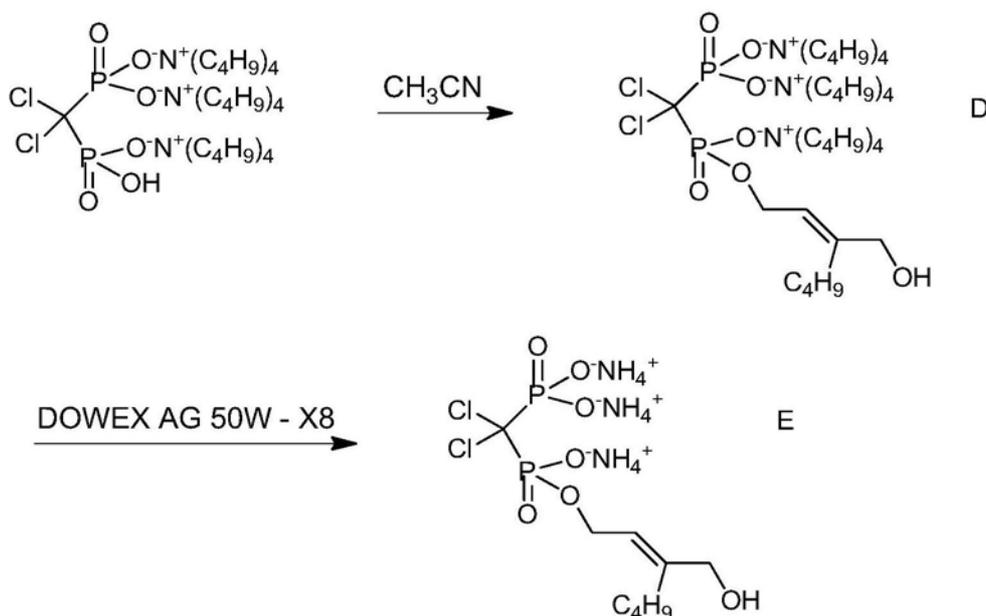
[0499] ^1H NMR (400MHz, D₂O): δ (t, J=6.2Hz, 1H), 4.20 (dd, J₁=J₂=7.4Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.07 (s, 6H). ^{31}P NMR (162MHz, D₂O) δ_{ppm} 10.92 (d, J=9.0Hz, 1P), 8.07 (d, J=9.0Hz, 2P).

[0500] HRMS (ESI): 计算值:441.0221; 实测值:441.0222.

[0501] 实施例10:TH-Z 465的制备



[0502]



[0503] 步骤1:将亚磷酸三乙酯 (13.2mmol, 2.19g) 和2-溴己酸乙酯 (13.2mmol, 2.95g) 混合加入到干燥的封管中,加热到130℃并在该温度下反应10h,随后冷却到室温得到2-(二乙氧基-磷酰基)-己酸乙酯 (产率:100%)。

[0504] 步骤2:将NaH (60%, 1g, 24.9mmol) 称量于充有氮气的三口烧瓶中并置于0度,将无水的THF (10mL) 用干燥的20mL的玻璃注射器注入到上述烧瓶中,随后将2-(二乙氧基-磷酰基)-己酸乙酯 (2.3g, 8.33mmol) 溶于20mLTHF中并慢慢滴加到上述溶液中且在0度下反应15min,常温下反应45min,然后将改反应再置于0度,滴加8.5mL氯乙醛的溶液,混合液在20℃反应大约1h,加入乙醚稀释混合液,随后分别用水和饱和食盐水清洗,然后将有机溶液用无水Na₂SO₄干燥,过滤,旋干即为产物B。

[0505] 步骤3:在-78℃下,将DIBAL (4mmol, 4mL, 1M的正己烷溶液) 慢慢滴加到B的二氯甲烷 (200mL) 溶液中 (1mmol, 0.204g), 反应1.5h后, TLC监测反应直到原料全部反应完,随后用酒石酸钠钾淬灭反应,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取三次,合并有机相并用无水MgSO₄干燥,旋干,旋干,过硅胶柱纯化得到产物C (产率:61%)。

[0506] 步骤4,5:将2mmol三(四正丁基铵)二氯亚甲基二磷酸氢盐溶于3mL无水乙腈中,随后将产物C(1mmol,0.162g)同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200目)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物E,产率为55%。

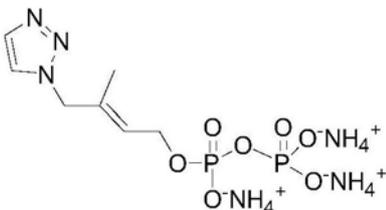
[0507] TH-Z 465的表征数据:

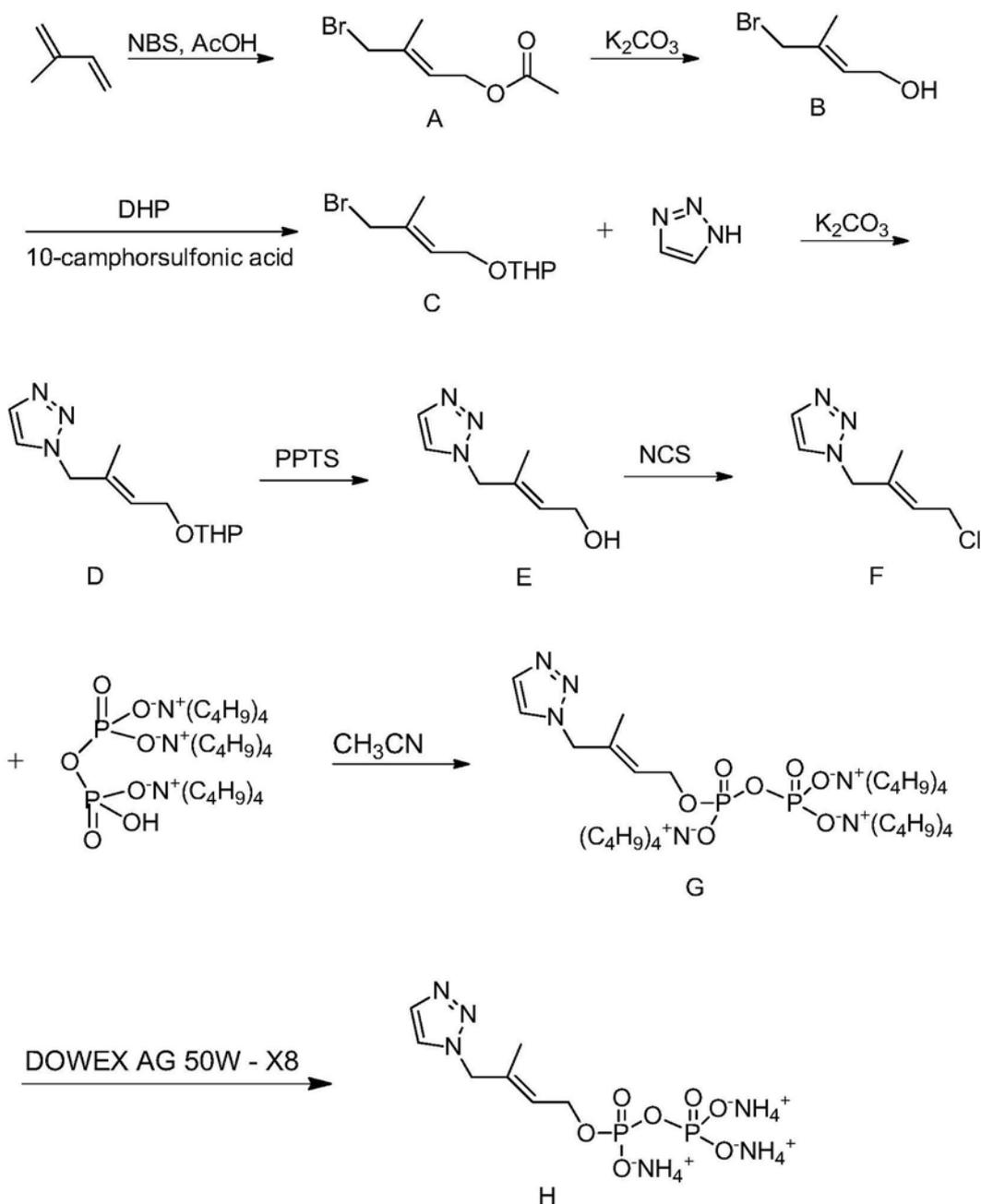
[0508] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.62 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.70 (dd, $J_1=J_2=7.24\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.09 (t, $J=7.16\text{Hz}$, 2H), 1.38-1.24 (m, 4H), 0.86 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 10.6 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1P), 8.1 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 2P).

[0509] HRMS (ESI): 计算值:368.9827;实测值:368.9825.

[0510] 实施例11:TH-Z 461的制备

[0511]





[0512]

[0513] 步骤1:将异戊二烯(4.2mL,40mmol)溶于15mL醋酸中并将反应置于0度,加入NBS(5.34g,30mmol)反应2h,随后将对甲苯磺酸(0.102g,0.6mmol)加入并加热到80℃且在该温度下反应1h,冷却到室温,用正己烷萃取,随后分别用水,1M的氢氧化钠清洗,干燥,过滤,旋干即为产物A(8.24g,40mmol)(100%)。

[0514] 步骤2:将A(8.24g,40mmol)溶于10mL甲醇中,然后将碳酸钾的水溶液(1.84g溶于3mL水)滴加到上述反应液中,常温反应30min,旋掉大部分溶液,然后加入CHCl₃稀释,用水和1M的盐酸清洗,NaSO₄干燥,过滤,过硅胶柱纯化得到产物B(产率:40%)。

[0515] 步骤3:将B(3.18g,19.27mmol)溶于27mL二氯甲烷中,随后分别加入3,4-二氢吡喃(5.4mL,57.8mmol)和10-樟脑磺酸,常温下反应10h后用二氯甲烷稀释,加入饱和碳酸氢钠清洗,Na₂SO₄干燥,过滤,旋干过硅胶柱纯化得到产物C(3.88g,15.6mmol)(产率:81%)。

[0516] 步骤4:常温下将0.5g溴苯溶于25mL无水丙酮中且充入氮气保护,随后向该溶液中

加入1H-1,2,3-三氮唑(0.264g,19.27mmol),碳酸钾(溶于27mL二氯甲烷中,随后分别加入3,4-二氢吡喃(5.4mL,57.8mmol)和10-樟脑磺酸,常温下反应10h后用二氯甲烷稀释,加入饱和碳酸氢钠清洗,Na₂SO₄干燥,过滤,旋干过硅胶柱纯化得到产物D(3.88g,15.6mmol)(产率:81%)。

[0517] 步骤5:将化合物D(0.498g,2mmol)溶于10mL乙醇中,加入4-甲基苯磺酸吡啶(25mg,0.1mmol)在55℃下反应1h,旋干,过硅胶柱纯化得到产物E(0.245g,1.6mmol)(产率:79%)。

[0518] 步骤6:将NCS溶于8mL无水二氯甲烷中,氮气保护,置于-30℃下,然后将二甲硫醚(80μL,1.2mmol)滴加到反应中,大约5min后,再将化合物E溶于8mL无水二氯甲烷中且慢慢滴加到上述反应液中,自然升温到0度并在该温度下反应1h,随后在常温下反应15min,然后将反应液转入分液漏斗中,用冷的饱和氯化钠清洗,并用正己烷萃取两次,将有机物合并再用冷的饱和氯化钠清洗两次,分离有机相,干燥,过滤,旋干即为所要化合物F。(产率:98%)。

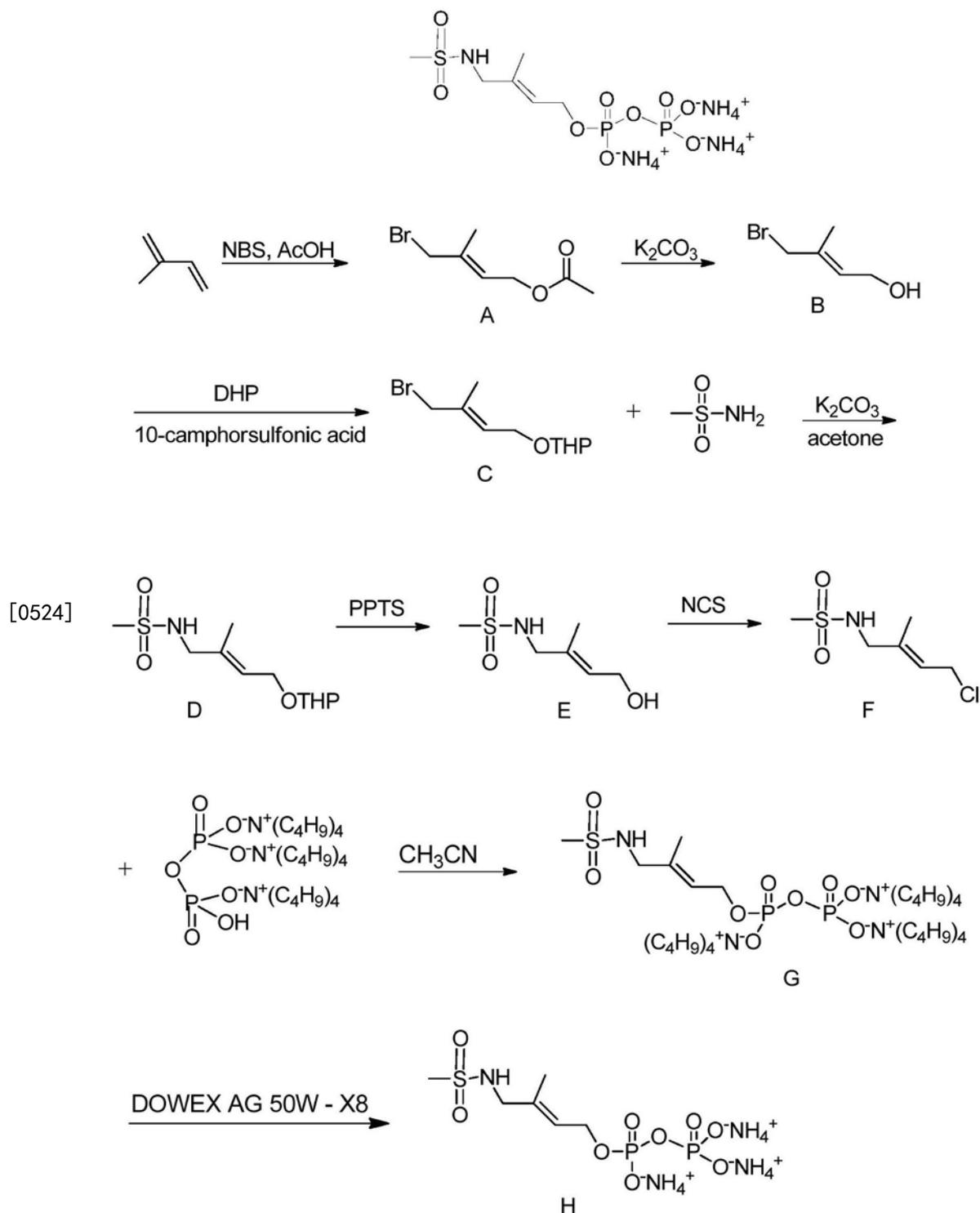
[0519] 步骤7:将2mmol焦磷酸溶于3mL无水乙腈中,随后将产物F(1mmol,0.171g)同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200目)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物H,产率为55%。

[0520] TH-Z 461的表征数据:

[0521] ¹H NMR(400MHz,D₂O) δppm 7.76(s,1H),5.60(t,J=6.6Hz,1H),5.02(s,2H),4.49(dd,J₁=J₂=6.88Hz,2H),1.54(s,3H).³¹P NMR(162MHz,D₂O) δppm-6.61(d,J=22.7Hz,1P),-10.42(d,J=21.1Hz,2P).

[0522] HRMS(ESI):计算值:312.015;实测值:312.0154.

[0523] 实施例12:TH-Z 459的制备



[0525] 实施例12以类似于实施例11的方法制备,不同的是第四步采用了甲磺酰胺作为原料。

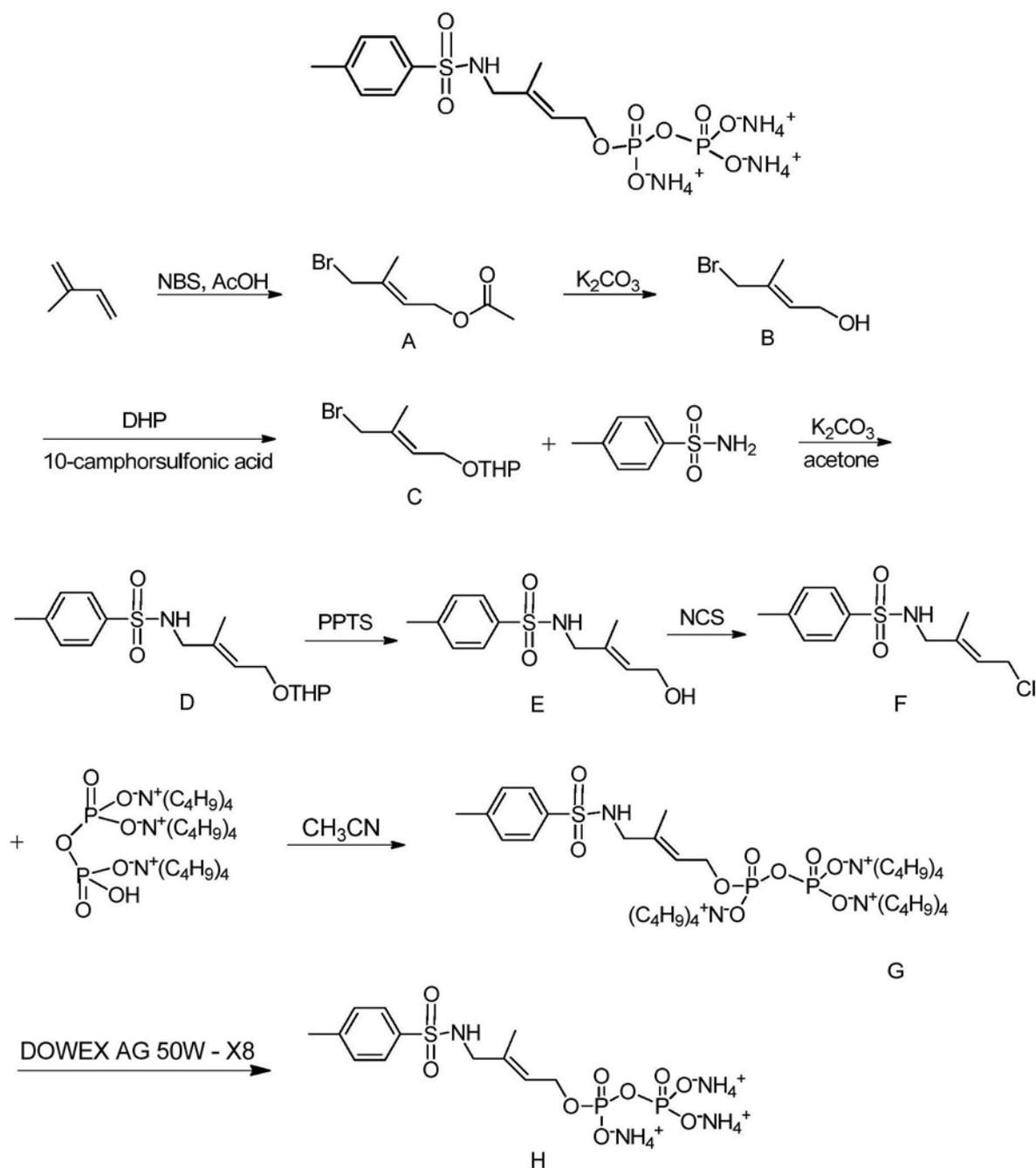
[0526] TH-Z 459的表征数据:

[0527] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.66 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.49 (dd, $J_1=J_2=5.96\text{Hz}$, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -7.08 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 1P), -10.40 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 2P).

[0528] HRMS (ESI): 计算值:337.9864;实测值:337.9867.

[0529] 实施例13:TH-Z 460的制备

[0530]



[0531] 实施例13以类似于实施例11的方法制备,不同的是第四步采用了苯磺酰胺作为原料。

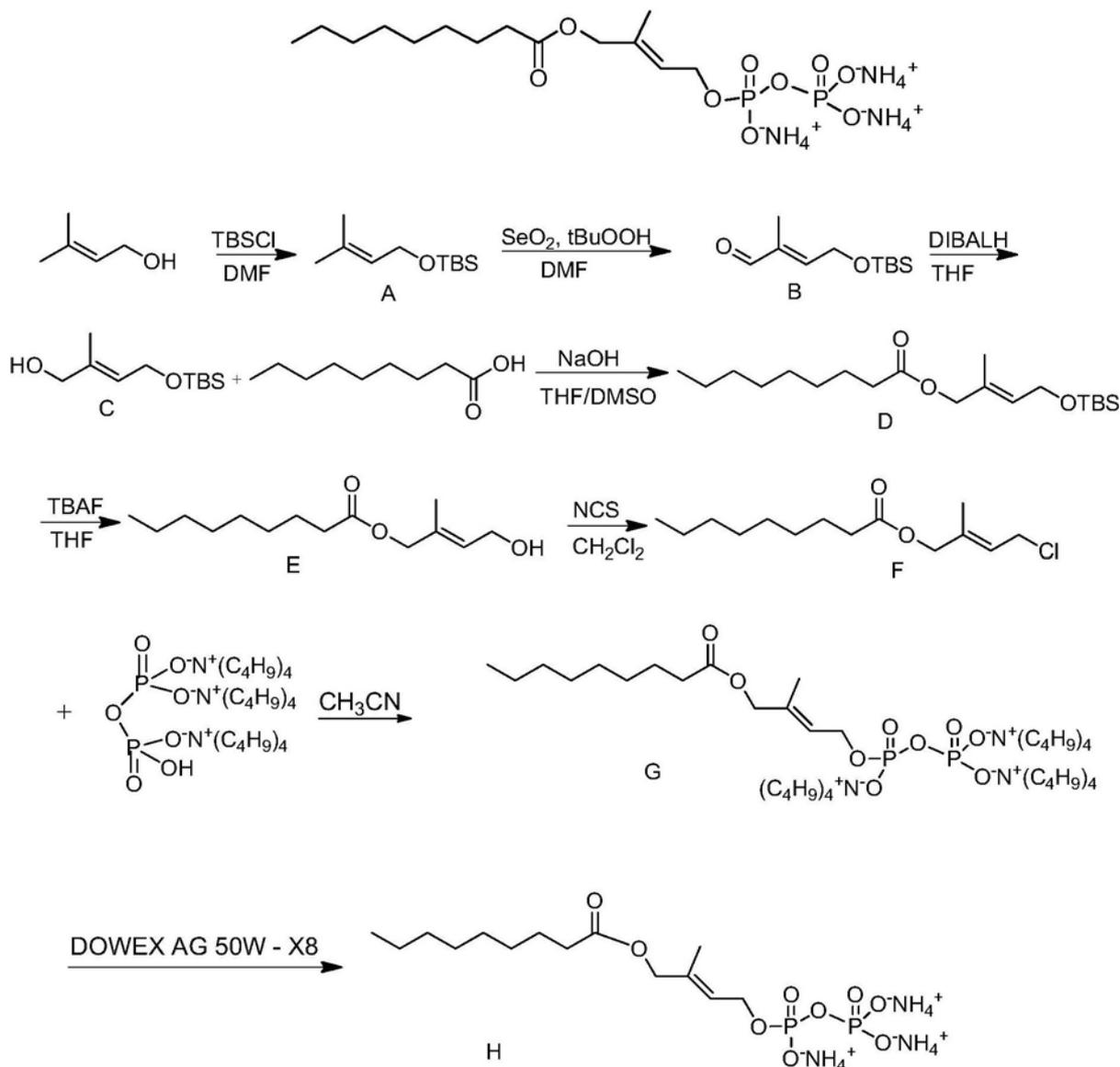
[0532] TH-Z 460的表征数据:

[0533] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.75 (d, $J=8.08\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.04\text{Hz}$, 2H), 5.55 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.41 (dd, $J_1=J_2=6.88\text{Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.58 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -7.36 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 1P), -10.52 (d, $J=22.7\text{Hz}$, 2P).

[0534] HRMS (ESI): 计算值:414.0177;实测值:414.0176.

[0535] 实施例14:TH-Z 532的制备

[0536]



[0537] 步骤1:将异戊烯醇(1g, 11.6mmol)溶于45mL无水DMF中,加入TBSCl(1.85g, 11.6mmol)和咪唑(1.98g, 29.1mmol),反应过夜,随后用90mL的水淬灭反应,水层用乙酸乙酯萃取三次,将有机相合并并用盐水洗,干燥,过滤,过硅胶柱得到产物A(2.09g, 10.4mmol)(90%)。

[0538] 步骤2:将二氧化硒(0.59g, 5.25mmol),过氧化叔丁醇(6mL, 3.8M的甲苯溶液中)溶于58mL的 CH_2Cl_2 中并将反应置于 -15°C 下反应30min。随后将溶于5mL二氯甲烷中的A(2.09g, 10.4mmol)慢慢滴加到反应中,常温下反应48h,用水淬灭,有机层用饱和的亚硫酸氢钠和盐水洗, NaSO_4 干燥,过滤,过硅胶柱纯化得到产物B(产率:69%)。

[0539] 步骤3:将B(1.55g, 7.18mmol)溶于70mL四氢呋喃中并置于 0°C 下,随后分批加入二异丁基氢化铝(3.1mL, 2.5M的甲苯溶液),TLC跟踪反应直到原料全部反应,将温度慢慢升高到常温,减压下旋溶液直到将甲醇旋完,将剩余的溶液用水洗,然后将水层用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相再用盐水洗, Na_2SO_4 干燥,过滤,旋干过硅胶柱纯化得到产物C(1.26g, 5.82mmol)(产率:81%)。

[0540] 步骤4: 常温下将C (0.22g, 1mmol) 溶于10mL甲苯中, 随后分别加入壬酸 (0.24g, 1mmol), 三苯基磷 (0.60g, 1.5mmol), 偶氮二甲酸二异丙酯 (0.46g, 1.5mmol), 反应过夜, 旋干过硅胶柱纯化得到产物D (0.23g, 0.64mmol) (产率: 64%)。

[0541] 步骤5: 将化合物D (0.23g, 0.64mmol) 溶于7mL无水四氢呋喃中, 加入四丁基氟化铵 (1.3mL, 1M的THF溶液中) 在常温下反应直到原料全部反应完, 随后用氯化铵淬灭, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 过硅胶柱纯化得到产物E (0.15g, 0.62mmol) (产率: 97%)。

[0542] 步骤6: 将NCS溶于8mL无水二氯甲烷中, 氮气保护, 置于 -30°C 下, 然后将二甲硫醚 (80 μL , 1.2mmol) 滴加到反应中, 大约5min后, 再将化合物E溶于8mL无水二氯甲烷中且慢慢滴加到上述反应液中, 自然升温到0度并在该温度下反应1h, 随后在常温下反应15min, 然后将反应液转入分液漏斗中, 用冷的饱和氯化钠清洗, 并用正己烷萃取两次, 将有机物合并再用冷的饱和氯化钠清洗两次, 分离有机相, 干燥, 过滤, 旋干即为所要化合物F。 (产率: 98%)。

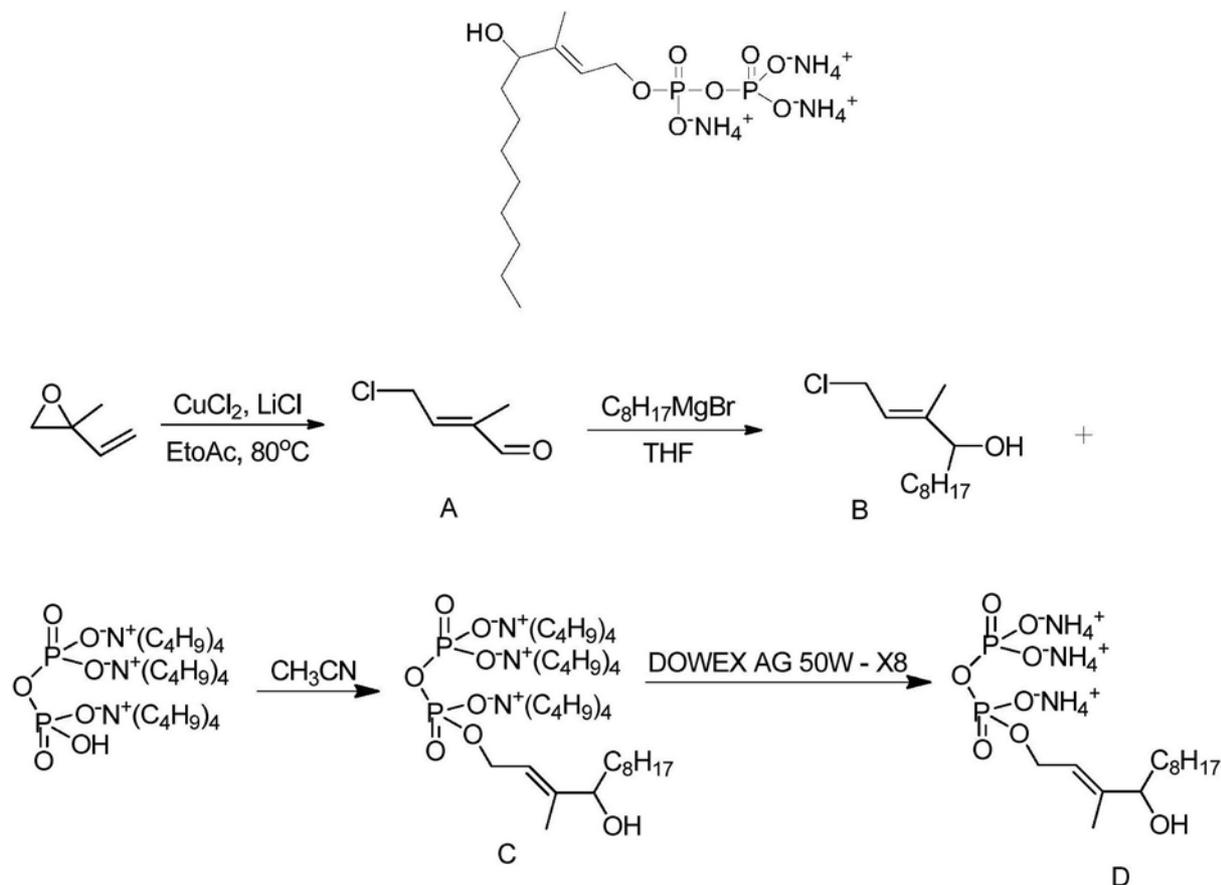
[0543] 步骤7、8: 将2mmol焦磷酸溶于3mL无水乙腈中, 随后将产物F (1mmol, 0.26g) 同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中, 常温反应2h, 在不超过 40°C 下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液中, 将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8 (100-200目) (30当量) 离子交换树脂 (用异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液平衡), 然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液淋洗, 且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰, 冻干, 得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中, 用7mL的乙腈/异丙醇 ($v/v=1:1$) 混合液提取两次, 离心, 分别将上清液中的有机溶液在低于 40°C 下旋掉, 然后将残留液体冻干, 得到白色固体即为目标产物H, 产率为55%。

[0544] TH-Z 532的表征数据:

[0545] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.69 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 4.66 (dd, $J_1=J_2=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.52 (s, 2H), 2.38 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.56 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.25-1.23 (m, 10H), 0.81 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 10.76 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1P), 7.98 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 2P)。

[0546] 实施例15: TH-Z 388的制备

[0547]



[0548] 步骤1:将3.9mmol (0.328g) 单氧化异戊二烯溶于3mL乙酸乙酯中,依次加入 $CuCl_2$ (3.9mmol, 0.672g) 和 $LiCl$ (3.9mmol, 0.672g) 并加热到 $80^\circ C$ 反应1h,冷却,加入0.15g的冰,随后将其中的不溶物过滤,分离有机相,水相用正己烷萃取几次,合并有机相,用 $MgSO_4$ 干燥,旋干过硅胶柱纯化得到2-甲基-4-氯-2-丁烯醛 (1.95mmol, 0.230g), 产率:50%。

[0549] 步骤2:将1mmol 2-甲基-4-氯-2-丁烯醛 (0.118g) 溶于10mL THF中,反应置于0度并氮气保护,随后将正辛基溴化镁 (1.5mmol, 2.0M的THF溶液) 慢慢滴加到反应中并在该温度下反应4h,反应完毕后,将反应液倒入装有冰水的分液漏斗中,加入一定量6N的盐酸直到白色固体全部溶解,然后加入10mL二氯甲烷萃取,有机相分别再用饱和食盐水,水清洗,分离有机相,干燥,过滤,旋干过硅胶柱纯化得到产物B (0.57mmol, 0.132g), 产率:57%。

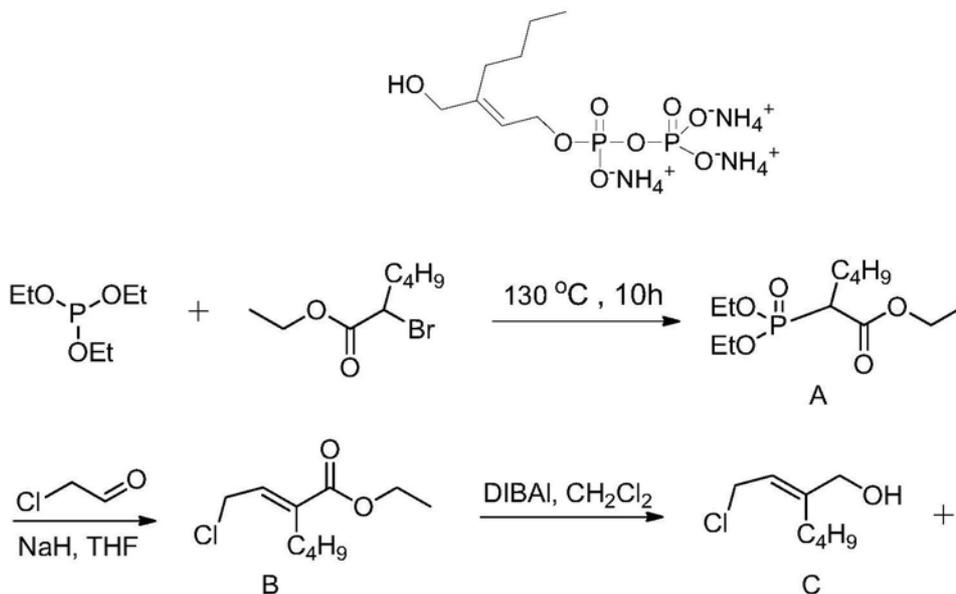
[0550] 步骤3:将2mmol 焦磷酸溶于3mL无水乙腈中,随后将产物B (1mmol, 0.171g) 同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过 $40^\circ C$ 下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8 (100-200目) (30当量) 离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇 ($v/v=1:1$) 混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于 $40^\circ C$ 下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物D,产率为60%。

[0551] 1H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 5.62 (t, $J=6.52Hz$, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 4.06

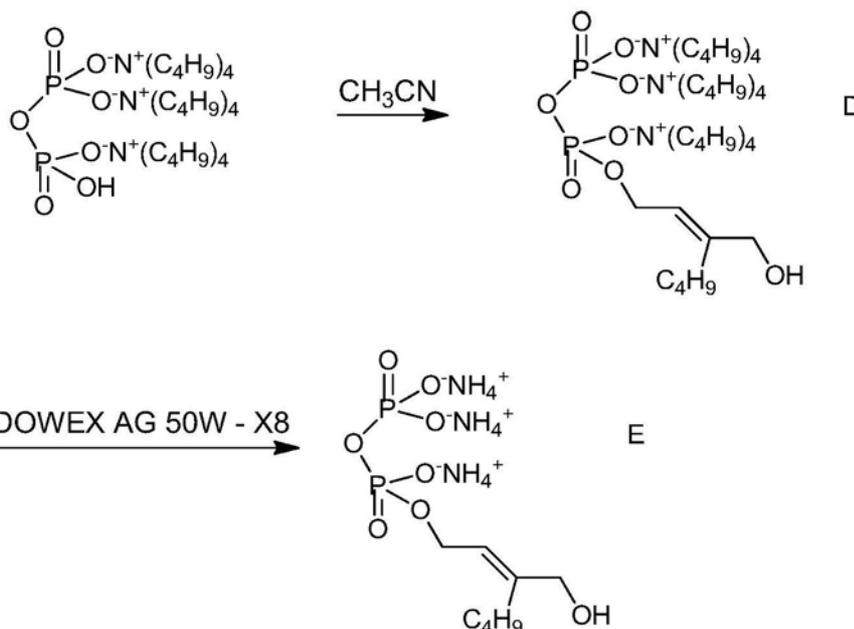
(dd, $J_1 = J_2 = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (t, $J = 5.52\text{Hz}$, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.84 (t, $J = 6.88\text{Hz}$, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 10.92 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1P), 8.07 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2P).

[0552] HRMS (ESI): 计算值: 373.1181; 实测值: 373.118.

[0553] 实施例16: TH-Z 387的制备



[0554]



[0555] 步骤1: 将亚磷酸三乙酯 (13.2mmol, 2.19g) 和2-溴己酸乙酯 (13.2mmol, 2.95g) 混合加入到干燥的封管中, 加热到 $130\text{ }^\circ\text{C}$ 并在该温度下反应10h, 随后冷却到室温得到2-(二乙氧基-磷酰基)-己酸乙酯 (产率: 100%)。

[0556] 步骤2: 将NaH (60%, 1g, 24.9mmol) 称量于充有氮气的三口烧瓶中并置于 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 将无水的THF (10mL) 用干燥的20mL的玻璃注射器注入到上述烧瓶中, 随后将2-(二乙氧基-磷酰基)-己酸乙酯 (2.3g, 8.33mmol) 溶于20mL THF中并慢慢滴加到上述溶液中且在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应15min, 常温下反应45min, 然后将反应再置于 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 滴加8.5mL氯乙醛的溶液, 混合液在 $20\text{ }^\circ\text{C}$

℃反应大约1h,加入乙醚稀释混合液,随后分别用水和饱和食盐水清洗,然后将有机溶液用无水Na₂SO₄干燥,过滤,旋干即为产物B。

[0557] 步骤3:在-78℃下,将DIBAL(4mmol,4mL,1M的正己烷溶液)慢慢滴加到B的二氯甲烷(200mL)溶液中(1mmol,0.204g),反应1.5h后,TLC监测反应直到原料全部反应完,随后用酒石酸钠钾淬灭反应,分离有机相,水相用二氯甲烷萃取三次,合并有机相并用无水MgSO₄干燥,旋干,旋干,过硅胶柱纯化得到产物C(产率:61%)。

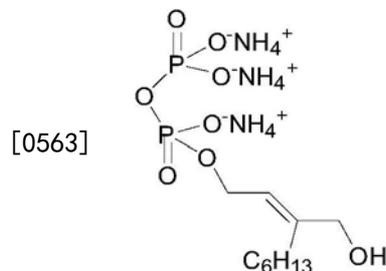
[0558] 步骤4,5:将2mmol焦磷酸溶于3mL无水乙腈中,随后将产物C(1mmol,0.162g)同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200目)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物E,产率为55%。

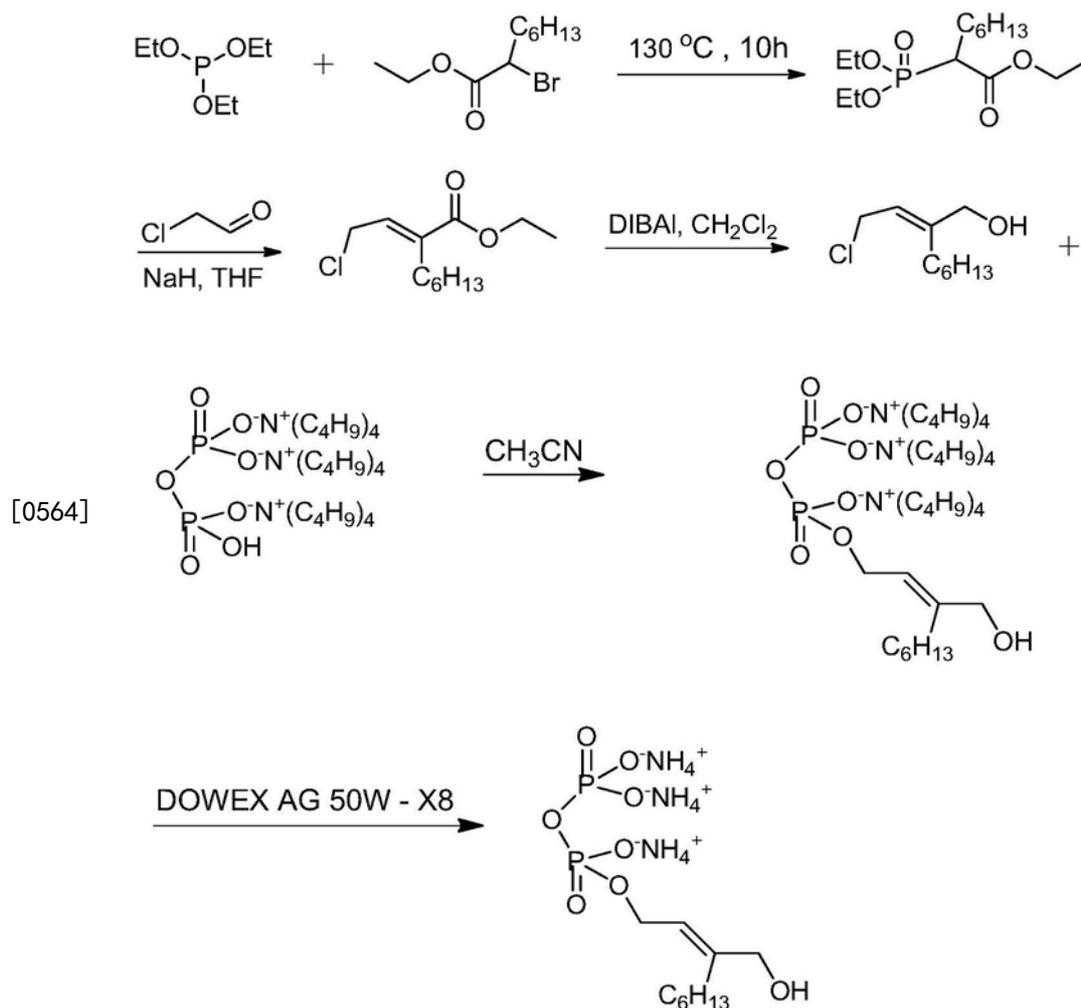
[0559] TH-Z 387的表征数据:

[0560] ¹H NMR(400MHz,D₂O) δ_{ppm} 5.61(t,J=6.72Hz,1H),4.52(dd,J₁=J₂=7.12Hz,2H),4.03(s,2H),2.10(t,J=7.16Hz,2H),1.38-1.24(m,4H),0.85(t,J=7.2Hz,3H).³¹P NMR(162MHz,D₂O) δ_{ppm}-8.42(d,J=21.1Hz,1P),-10.53(d,J=21.10Hz,2P).

[0561] HRMS(ESI):计算值:303.0399;实测值:303.0395.

[0562] 实施例17:TH-Z 386的制备





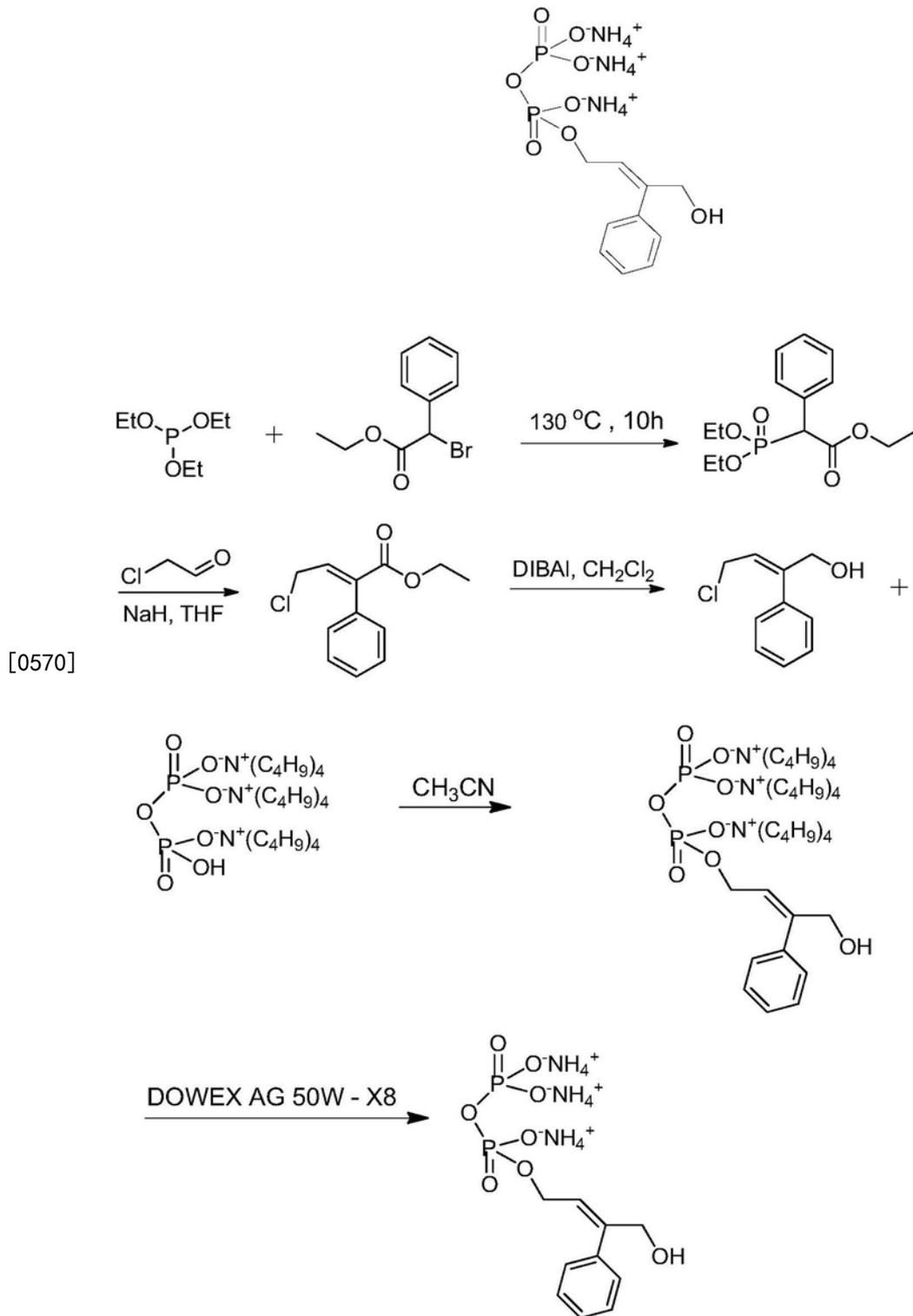
[0565] 实施例17以类似于实施例16的方法制备,不同的是第一步采用了2-溴辛酸乙酯作为原料。

[0566] TH-Z 386的表征数据:

[0567] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.65 (t, $J=6.48\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J_1=J_2=7.16\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.14 (t, $J=7.24\text{Hz}$, 2H), 1.39-1.27 (m, 8H), 0.857 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). $^{31}\text{P NMR}$ (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -9.92 (d, $J=19.44\text{Hz}$, 1P), -10.65 (d, $J=19.44\text{Hz}$, 2P).

[0568] HRMS (ESI): 计算值:303.0399;实测值:303.0395.

[0569] 实施例18:TH-Z 384的制备



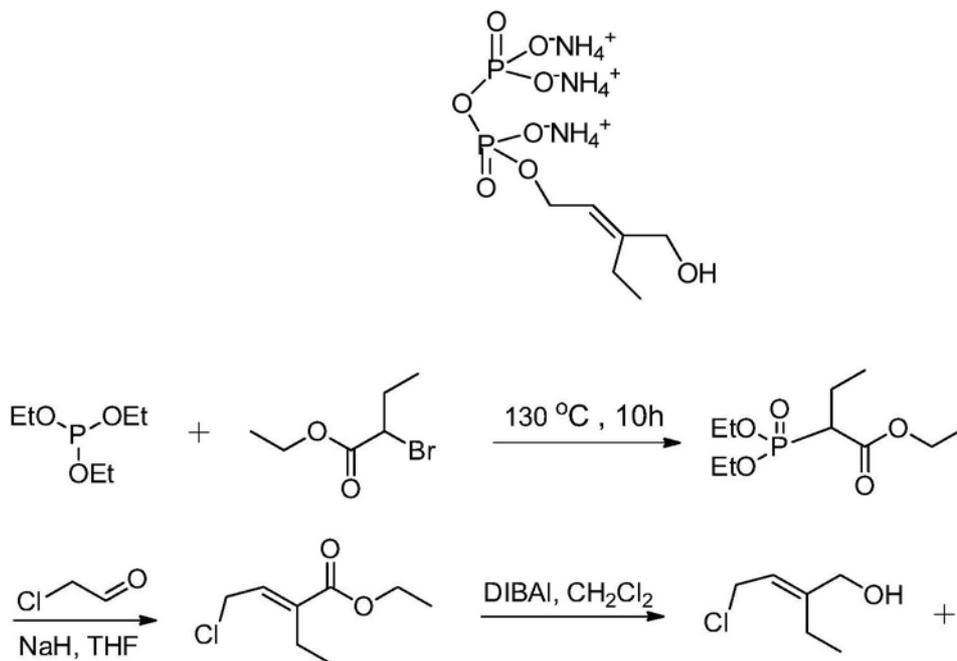
[0571] 实施例18以类似于实施例16的方法制备,不同的是第一步采用了 α -溴苯乙酸乙酯作为原料。

[0572] TH-Z 384的表征数据:

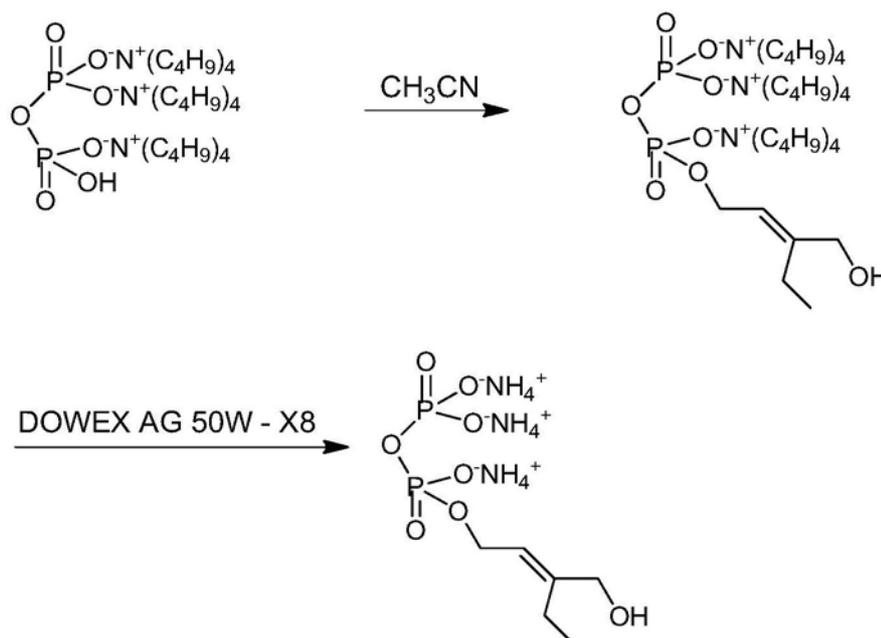
[0573] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.43–7.35 (m, 3H), 7.27 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 5.94 (t, $J=6.40\text{Hz}$, 1H), 4.39 (dd, $J_1=J_2=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.97–3.94 (m, 1H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -9.04 (d, $J=21.10\text{Hz}$, 1P), -10.82 (d, $J=21.10\text{Hz}$, 2P).

[0574] HRMS (ESI): 计算值:323.0086;实测值:323.0079.

[0575] 实施例19:TH-Z 523的制备



[0576]

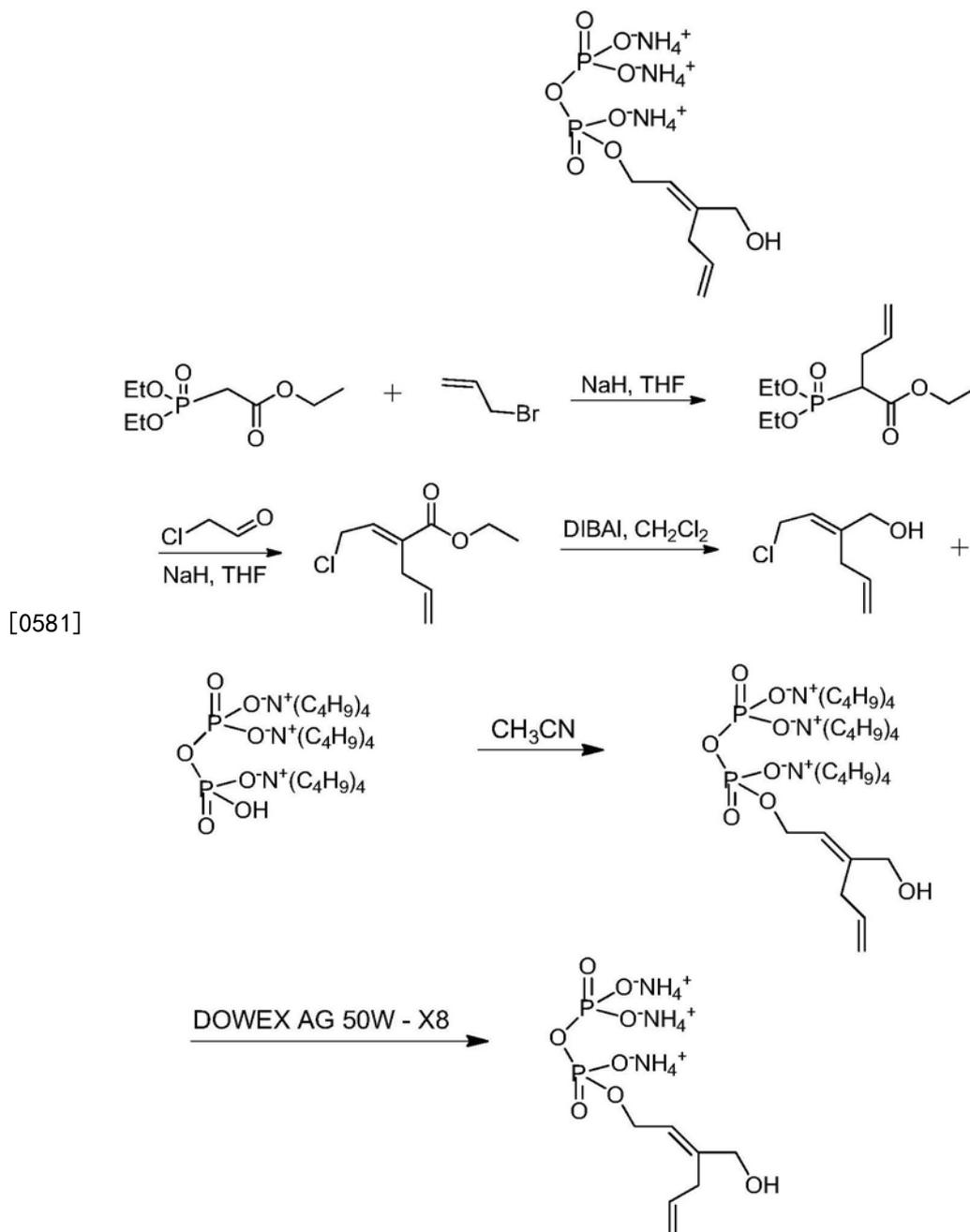


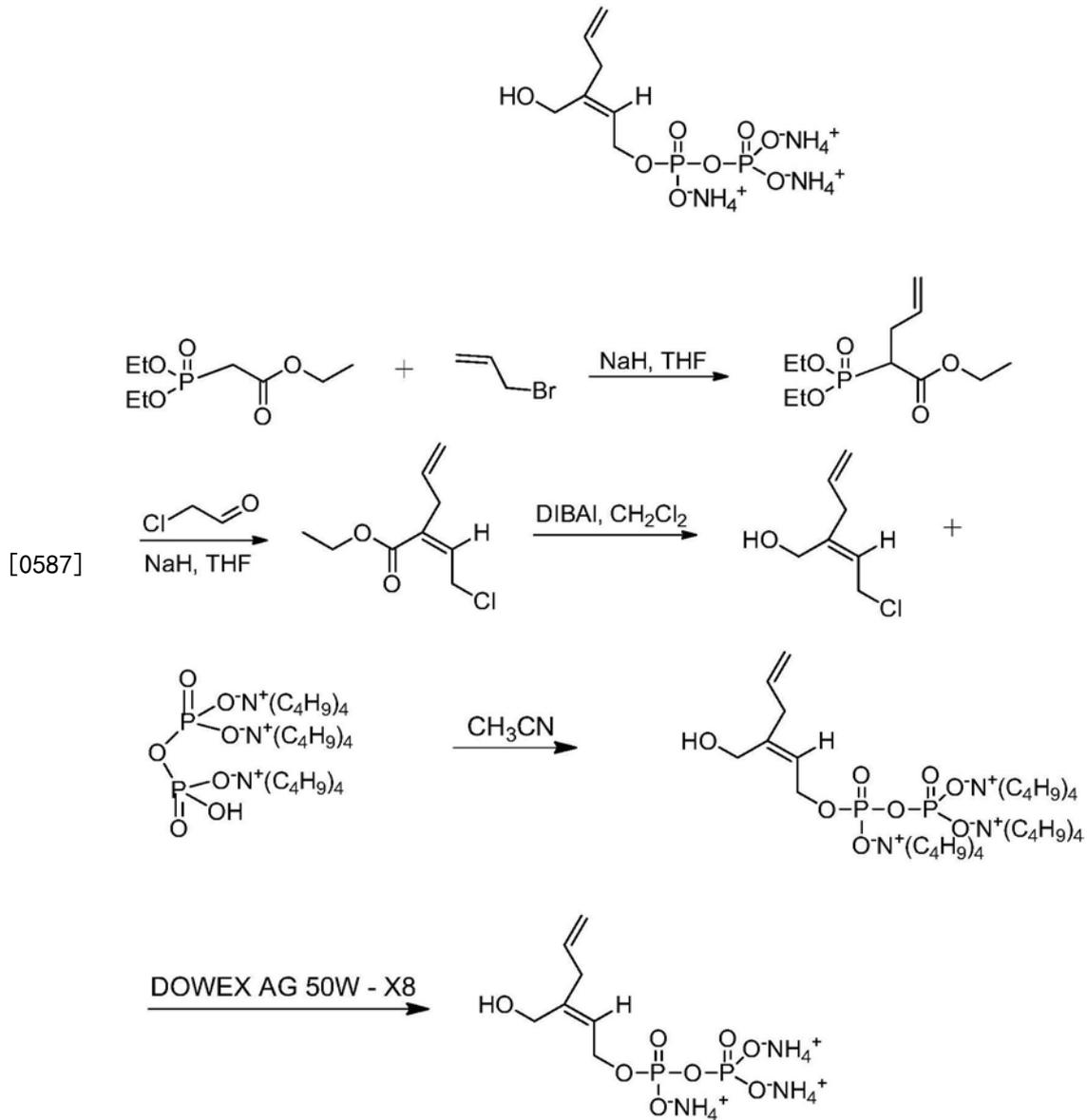
[0577] 实施例19以类似于实施例16的方法制备,不同的是第一步采用了2-溴乙酸乙酯作为原料。

[0578] TH-Z 523的表征数据:

[0579] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.55 (t, $J=6.80\text{Hz}$, 1H), 4.56 (dd, $J_1=J_2=7.20\text{Hz}$, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.07 (q, $J=7.60\text{Hz}$, 2H), 0.92 (t, $J=7.60\text{Hz}$, 3H). $^{31}\text{P NMR}$ (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -8.66 (d, $J=19.44\text{Hz}$, 1P), -10.57 (d, $J=19.44\text{Hz}$, 2P).

[0580] 实施例20:TH-Z 524的制备



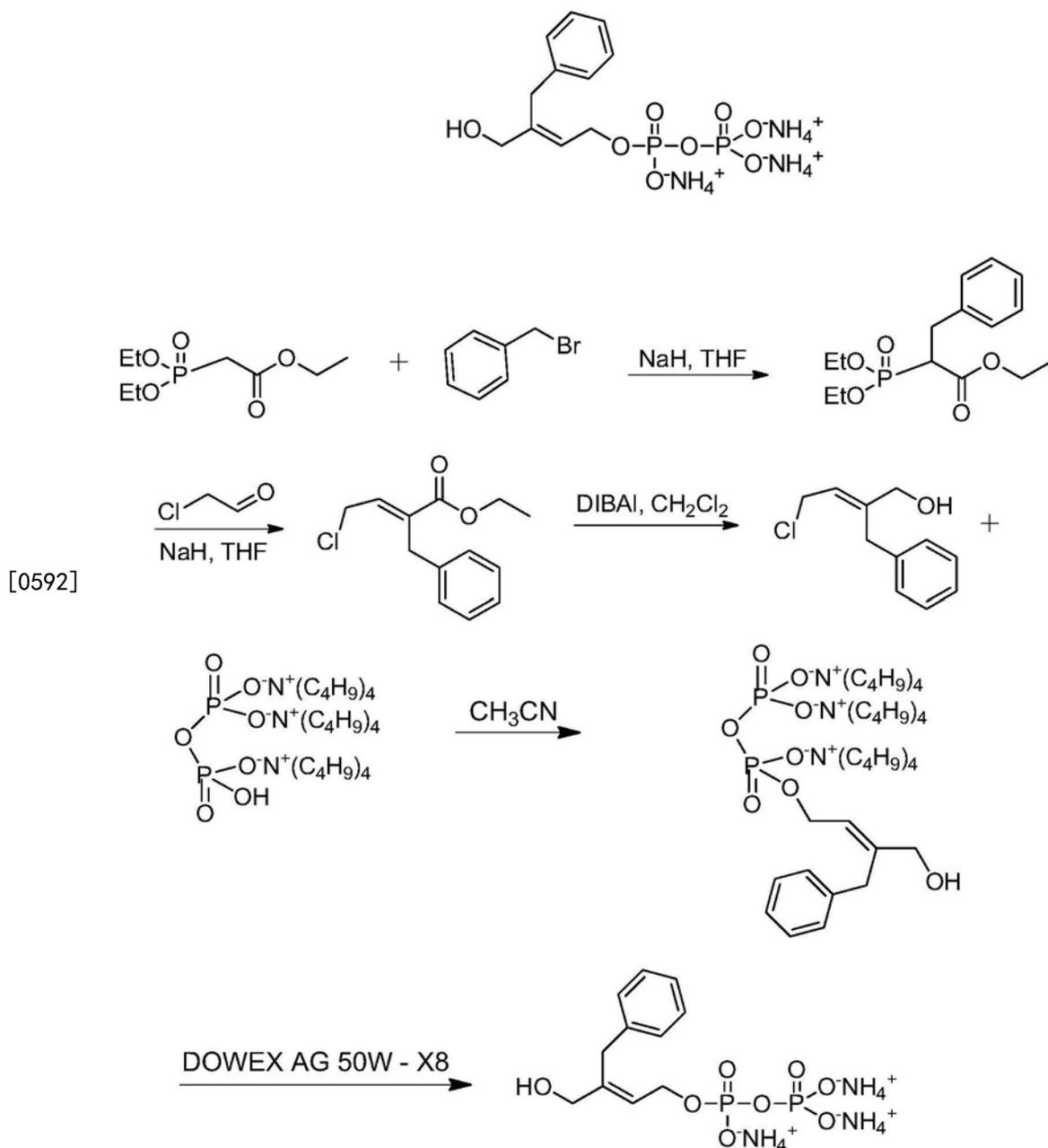


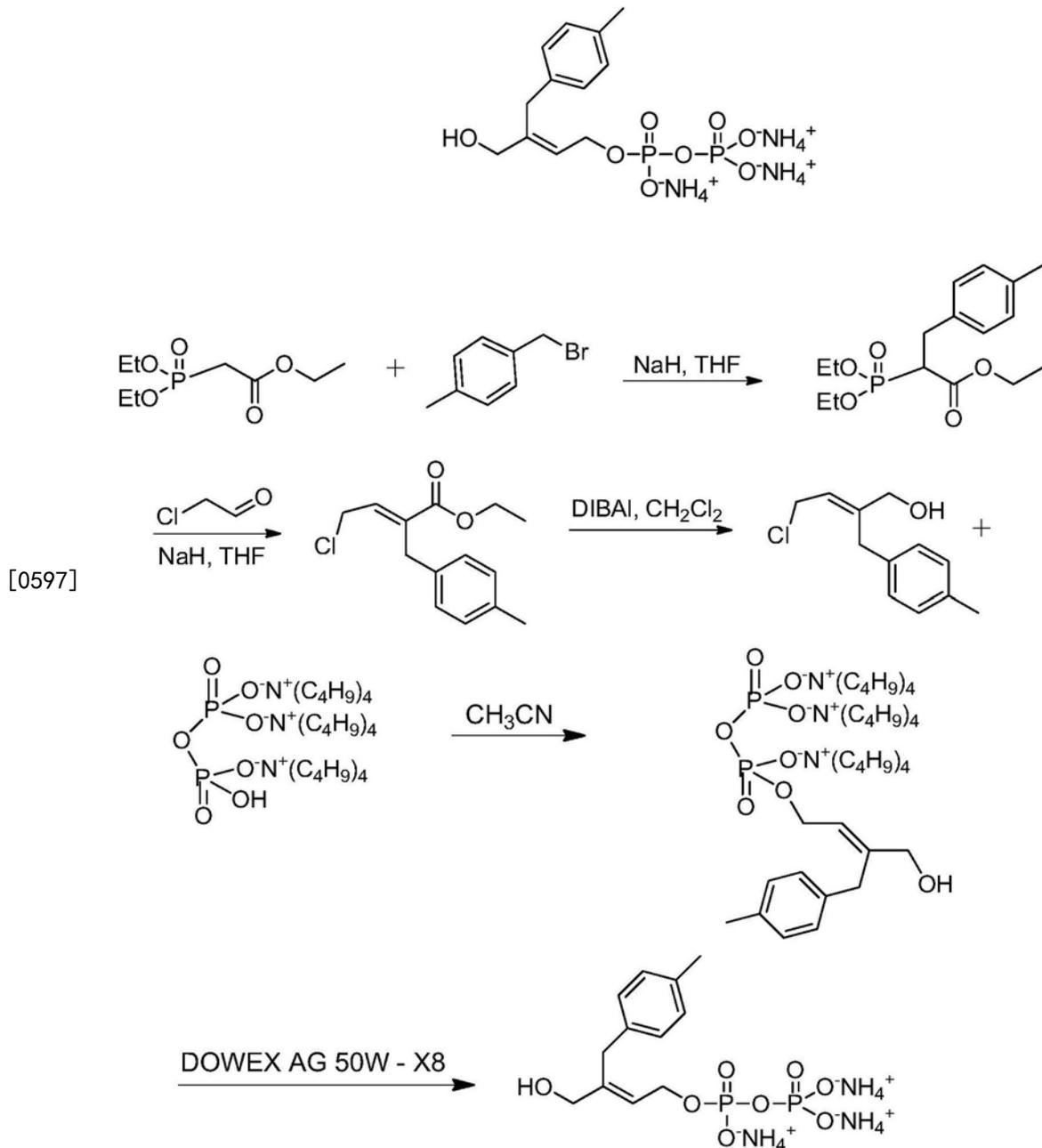
[0588] 实施例21以类似于实施例20的方法制备。

[0589] TH-Z 533的表征数据:

[0590] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.91-5.87 (m, 1H), 5.64 (t, $J=6.80\text{Hz}$, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 4.54 (dd, $J_1=J_2=6.80\text{Hz}$, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.91 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 2H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -9.17 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 1P), -10.66 (d, $J=21.1\text{Hz}$, 2P).

[0591] 实施例22: TH-Z 525的制备





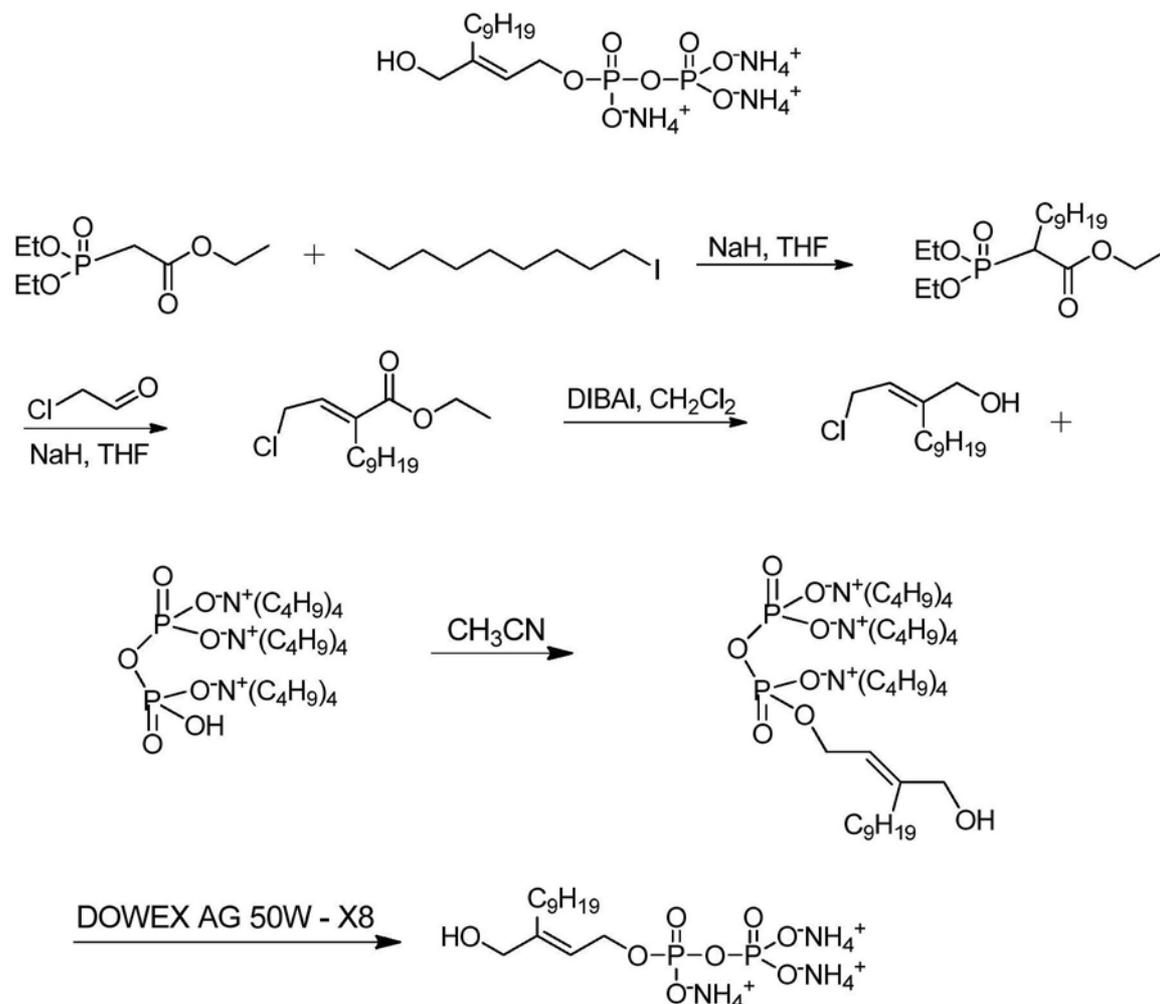
[0598] 实施例23以类似于实施例16的方法制备,不同的是第一步采用了溴化苄作为原料。

[0599] TH-Z 526的表征数据:

[0600] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.09–7.07 (m, 4H), 5.75 (t, $J=6.80\text{Hz}$, 1H), 4.59 (dd, $J_1=J_2=6.40\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -7.61 (d, $J=21.10\text{Hz}$, 1P), -10.44 (d, $J=21.10\text{Hz}$, 2P).

[0601] 实施例24: TH-Z 527的制备

[0602]



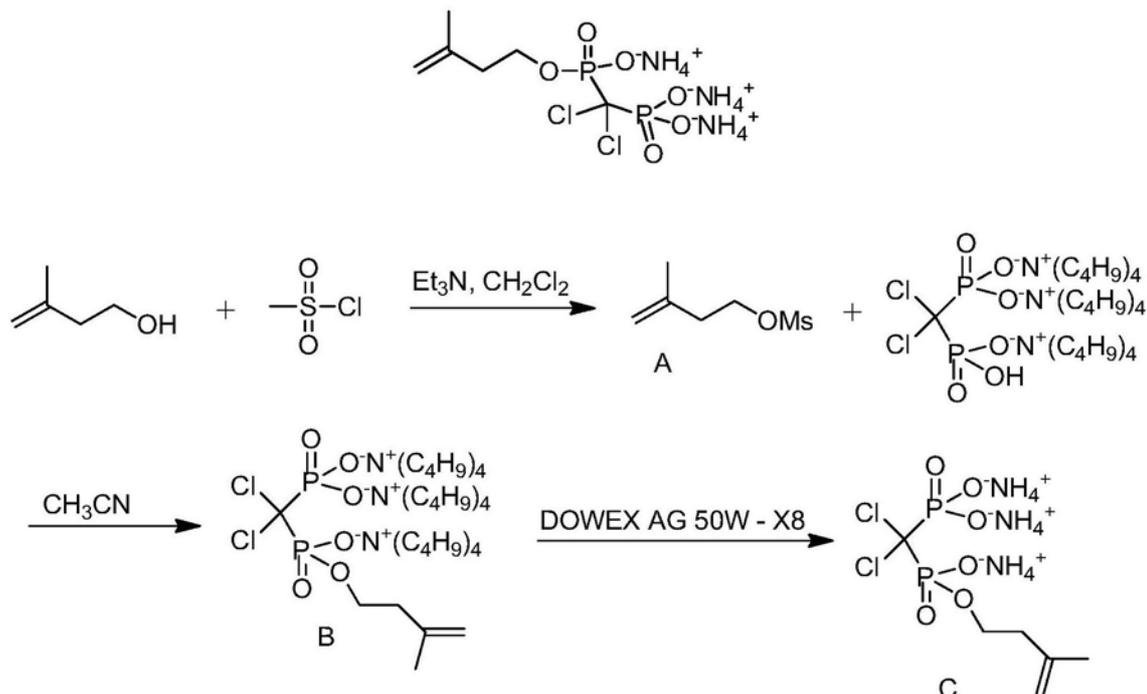
[0603] 实施例24以类似于实施例16的方法制备,不同的是第一步采用了溴化卞作为原料。

[0604] TH-Z 527的表征数据:

[0605] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.64 (t, $J=6.12\text{Hz}$, 1H), 4.55 (dd, $J_1=J_2=6.72\text{Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.13 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 2H), 1.39-1.28 (m, 14H), 0.85 (t, $J=6.12\text{Hz}$, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -10.8 (d, $J=19.44\text{Hz}$, 1P), -10.5 (d, $J=19.44\text{Hz}$, 2P).

[0606] 实施例25:TH-Z 534的制备

[0607]



[0608] 步骤1:将3.15mmol (0.27g) 的3-甲基-3-丁烯-1-醇和无水的三乙胺 (0.88mL) 溶于5mL无水的二氯甲烷中,将反应置于0℃并氮气保护,随后将0.29mL的甲磺酰氯慢慢滴加到反应中并在常温下搅拌30min,随后将反应过滤,有机相分别用3N盐酸,饱和碳酸氢钠和水洗,用MgSO₄干燥,旋干,得到产物A (2.43mmol, 0.398g)。

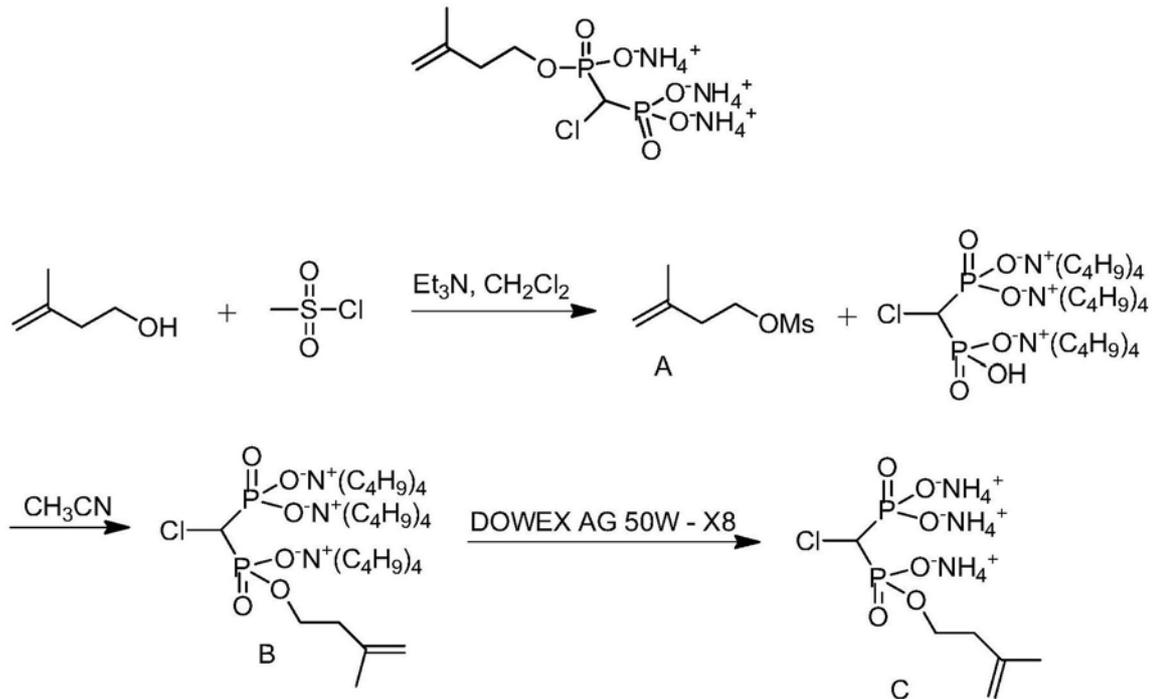
[0609] 步骤2,3:将1.1mmol三(四正丁基铵)二氯亚甲基二磷酸氢盐溶于2mL无水乙腈中,随后将A (1mmol, 0.164g) 同样溶于2mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8 (100-200目) (30当量) 离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇 (v/v=1:1) 混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物,产率为50%。

[0610] TH-Z 534表征数据:

[0611] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 4.88 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.24 (dt, J₁=7.2Hz, J₂=7.24Hz, 2H), 2.42 (t, J₁=J₂=6.8Hz, 2H), 1.80 (s, 3H). ³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ_{ppm} 8.65 (d, J=17.82Hz, 1P), 7.94 (d, J=17.82Hz, 2P).

[0612] 实施例26:TH-Z 535的制备

[0613]



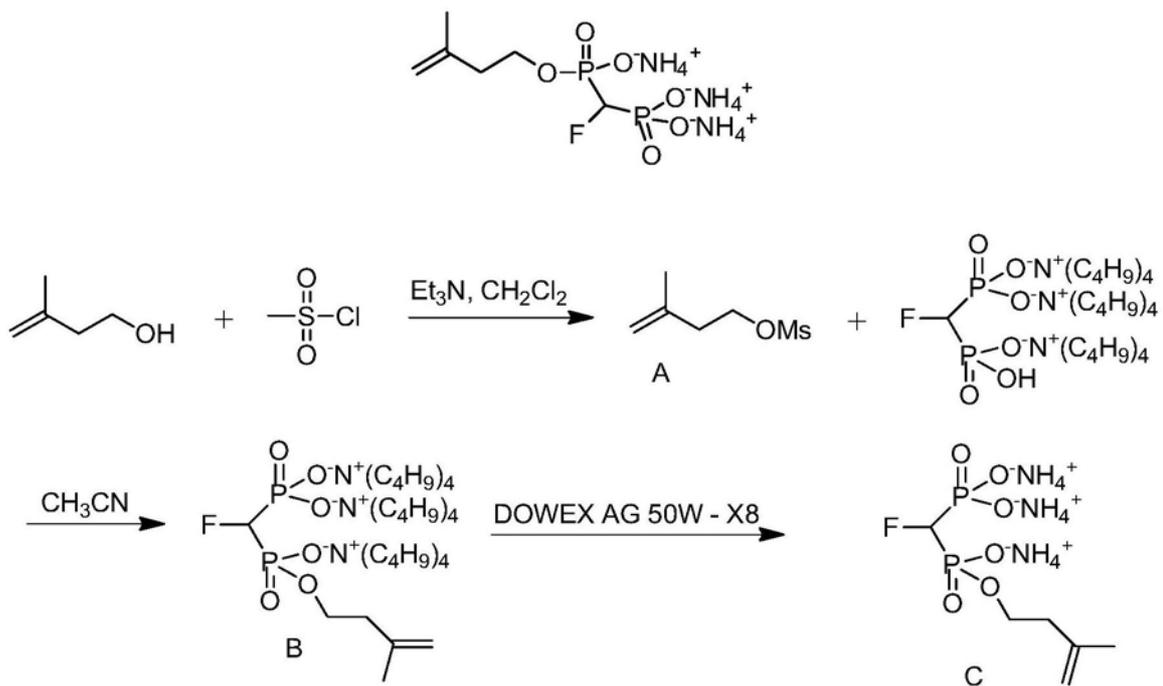
[0614] 实施例26以类似于实施例25的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)单氯甲基二磷酸氢盐作为原料。

[0615] TH-Z 535表征数据:

[0616] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ ppm 4.84 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.07 (dt, $J_1=6.48\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.77 (dd, $J_1=J_2=15.4\text{Hz}$, 1H), 2.37 (t, $J_1=J_2=6.48\text{Hz}$, 2H), 1.76 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ ppm 13.42 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 1P), 9.50 (d, $J=6.48\text{Hz}$, 2P).

[0617] 实施例27:TH-Z 536的制备

[0618]

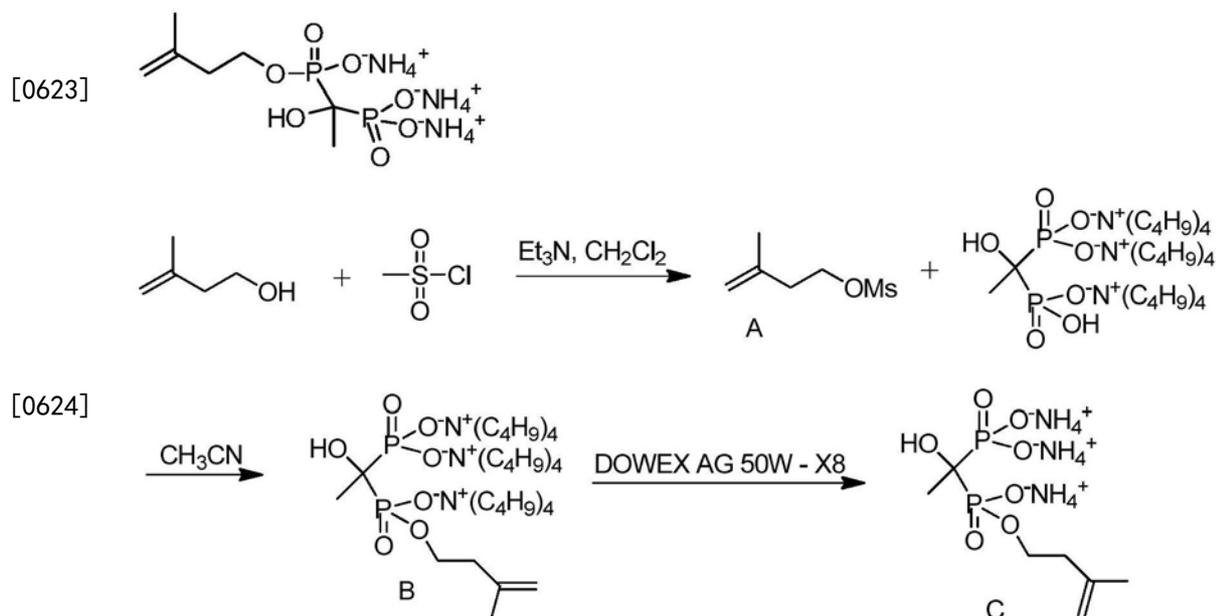


[0619] 实施例27以类似于实施例25的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)单氟亚甲基二磷酸氢盐作为原料。

[0620] TH-Z 536表征数据:

[0621] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 4.85 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (dd, $J_1=J_2=12.1\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dt, $J_1=6.92\text{Hz}$, $J_2=6.84\text{Hz}$, 2H), 2.37 (t, $J_1=J_2=6.60\text{Hz}$, 2H), 1.76 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 12.00 (dd, $J_1=11.2\text{Hz}$, $J_2=51.2\text{Hz}$, 1P), 7.84 (dd, $J_1=11.2\text{Hz}$, $J_2=51.2\text{Hz}$, $J_3=11.2\text{Hz}$, $J_4=51.2\text{Hz}$, 2P).

[0622] 实施例28:TH-Z 537的制备



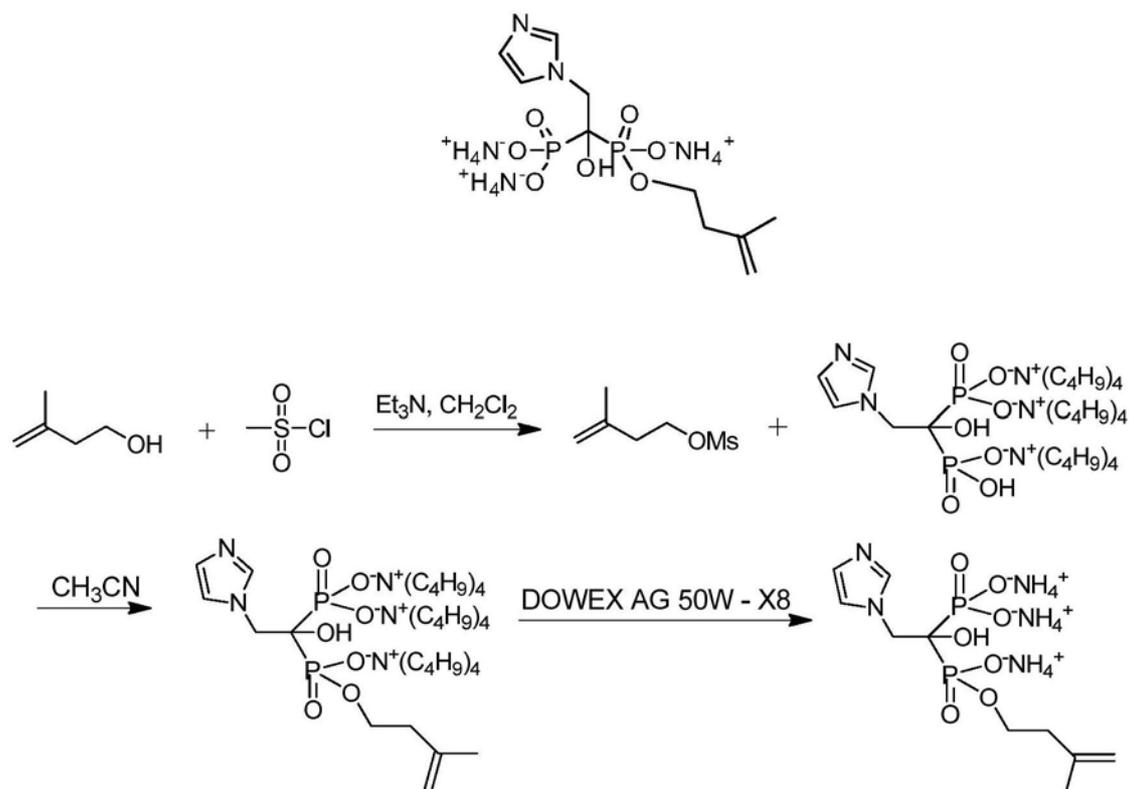
[0625] 实施例28以类似于实施例25的方法制备,不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)羟基亚乙基二磷酸氢盐作为原料。

[0626] TH-Z 537表征数据:

[0627] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 4.84 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.08 (dt, $J_1=6.48\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.38 (t, $J_1=J_2=6.72\text{Hz}$, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.18 (dd, $J_1=J_2=6.3\text{Hz}$, 3H), ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 19.62 (d, $J=34.5\text{Hz}$, 1P), 18.27 (d, $J=34.2\text{Hz}$, 2P).

[0628] 实施例29:TH-Z 538的制备

[0629]

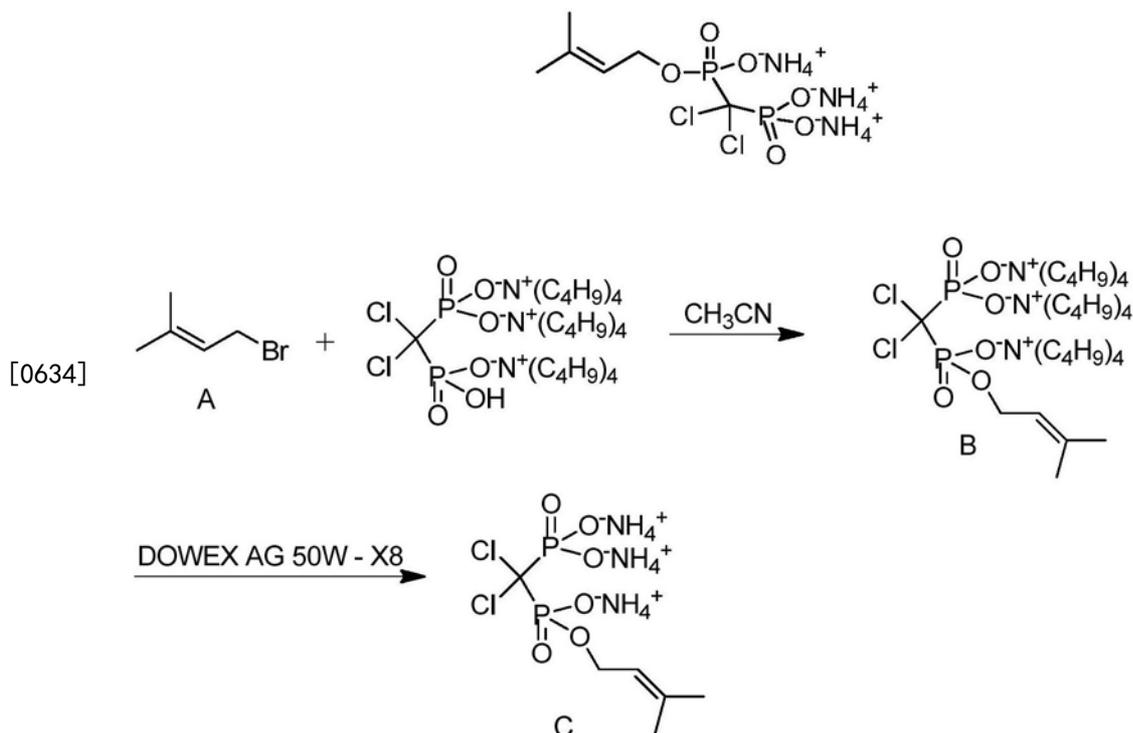


[0630] 实施例29以类似于实施例25的方法制备,不同的是第一步采用了三(四正丁基铵)咪唑亚乙基二磷酸氢盐作为原料。

[0631] TH-Z 538表征数据:

[0632] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 8.54 (s, 1H) , 7.47 (s, 1H) , 7.31 (s, 1H) , 4.80 (s, 1H) , 4.78 (s, 1H) , 4.56-4.67 (m, 2H) , 4.92-4.03 (m, 2H) , 2.26 (t, J₁=J₂=6.4Hz, 2H) , 1.75 (s, 3H) . ³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ_{ppm} 14.80 (d, J=17.82Hz, 1P) , 13.00 (d, J=17.7Hz, 2P) .

[0633] 实施例30:TH-Z 539的制备



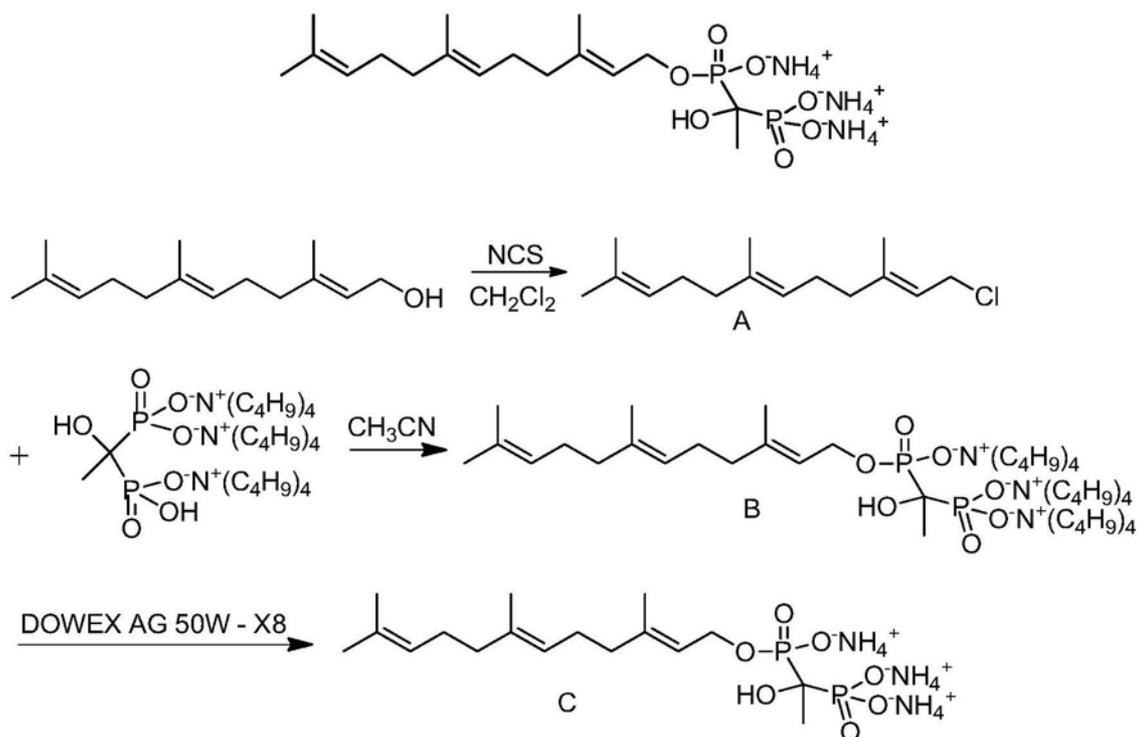
[0635] 步骤1,2:将1.1mmol三(四正丁基铵)二氯亚甲基二磷酸氢盐溶于2mL无水乙腈中,随后将A(1mmol,0.148g)同样溶于2mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200目)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物,产率为60%。

[0636] TH-Z 539表征数据:

[0637] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 5.47 (m, 1H), 4.65 (dt, $J_1=J_2=7.24\text{Hz}$, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 9.10 (d, $J=16.20\text{Hz}$, 1P), 7.94 (d, $J=17.82\text{Hz}$, 2P).

[0638] 实施例31:TH-Z540的制备

[0639]



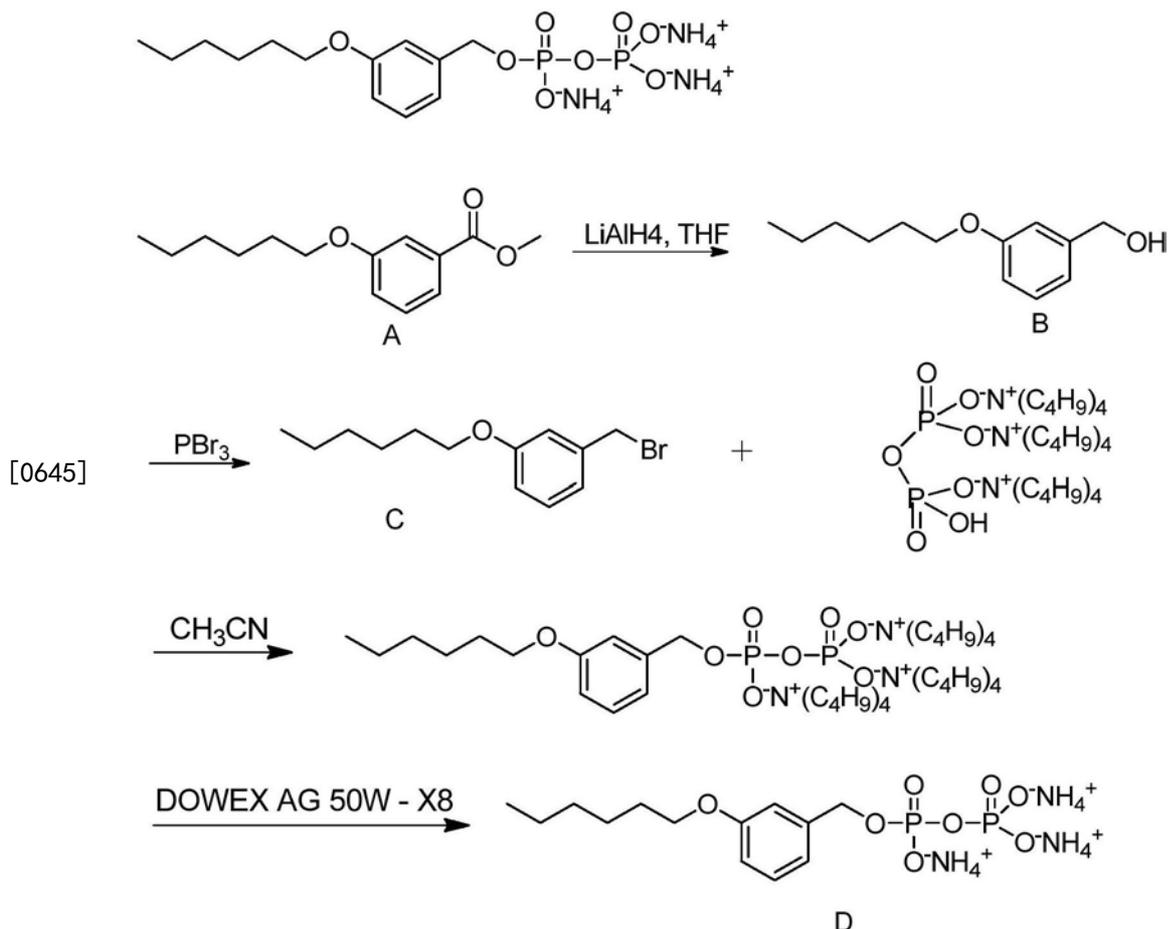
[0640] 步骤1:将NCS溶于8mL无水二氯甲烷中,氮气保护,置于-30℃下,然后将二甲硫醚(80uL,1.2mmol)滴加到反应中,大约5min后,再将化合物合金欢醇溶于8mL无水二氯甲烷中且慢慢滴加到上述反应液中,自然升温到0度并在该温度下反应1h,随后在常温下反应15min,然后将反应液转入分液漏斗中,用冷的饱和氯化钠清洗,并用正己烷萃取两次,将有机物合并再用冷的饱和氯化钠清洗两次,分离有机相,干燥,过滤,旋干即为所要化合物F。(产率:98%)。

[0641] 步骤2、3:将2mmol三(四正丁基铵)羟基亚乙基二磷酸氢盐溶于3mL无水乙腈中,随后将产物A(1mmol,0.26g)同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中,常温反应2h,在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液中,将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8(100-200目)(30当量)离子交换树脂(用异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液平衡),然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵(v/v=1:49)的混合溶液淋洗,且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰,冻干,得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中,用7mL的乙腈/异丙醇(v/v=1:1)混合液提取两次,离心,分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉,然后将残留液体冻干,得到白色固体即为目标产物C,产率为58%。

[0642] TH-Z 540表征数据:

[0643] ¹H NMR(400MHz, D₂O) δppm 5.46(t, J=6.60Hz), 5.19(m, 2H), 4.47(dd, J₁=J₂=6.64Hz, 2H), 2.16-2.01(m, 8H), 1.69(s, 3H), 1.50(dd, J₁=J₂=6.3Hz, 3H), ³¹P NMR(162MHz, D₂O) δppm 19.85(d, J=38.88Hz, 1P), 18.46(d, J=38.88Hz, 2P)。

[0644] 实施例32:TH-Z 541的制备



[0646] 步骤1:将氢化铝锂 (6mmol, 0.23g) 溶于20mL四氢呋喃中并置于0℃, 随后将溶有化合物A (3mmol, 0.71g) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液慢慢滴加到反应中并将反应在常温下反应直到原料全部被还原, 用1N的盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 旋干, 即得到为产物B。

[0647] 步骤2:将化合物B (0.65g, 3.1mmol) 和10uL吡啶溶于7mL乙醚, 反应置于5℃且避光, 随后将PBr₃ (0.13mL) 慢慢滴加到反应中且在该温度下反应2h, 旋干, 过柱子即为产物C。

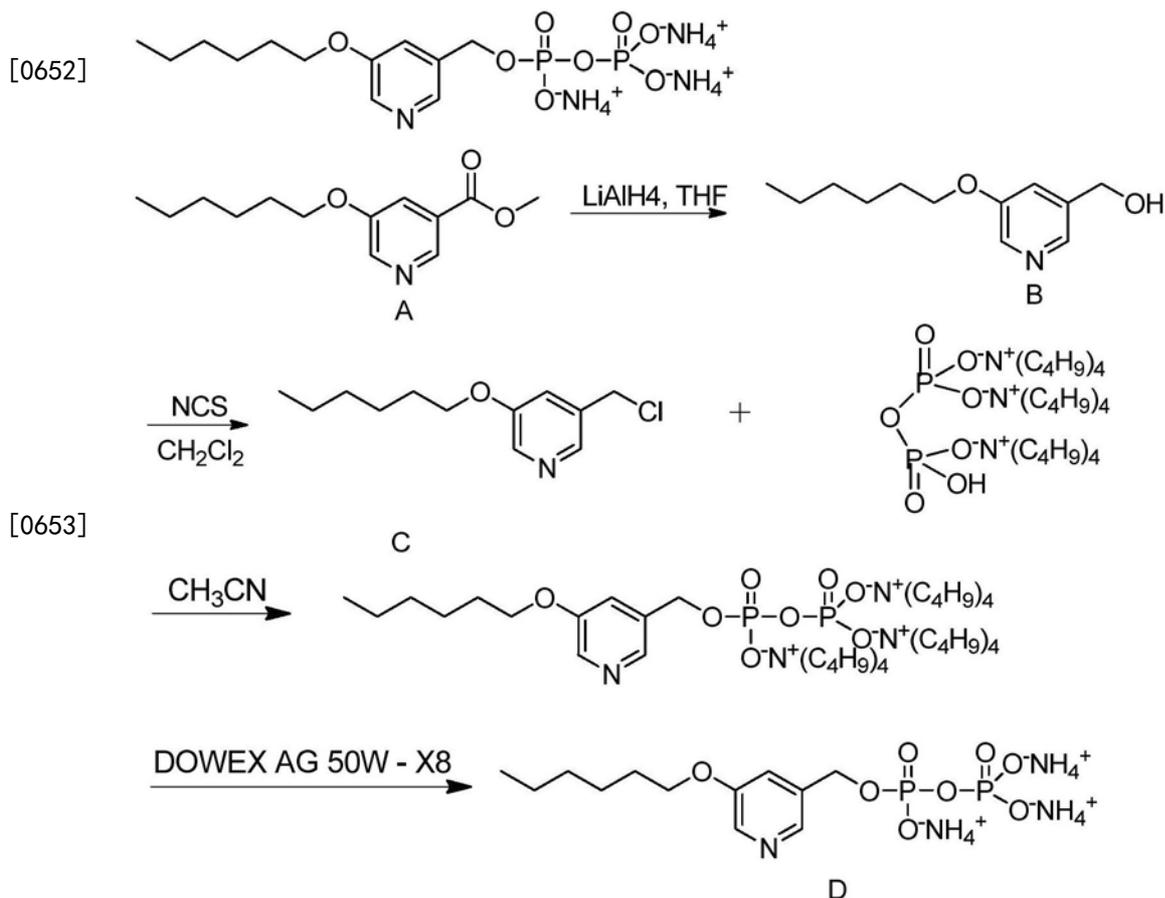
[0648] 步骤3, 4:将2mmol焦磷酸溶于3mL无水乙腈中, 随后将产物C (1mmol, 0.225g) 同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中, 常温反应2h, 在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液中, 将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8 (100-200目) (30当量) 离子交换树脂 (用异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液平衡), 然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵 (v/v=1:49) 的混合溶液淋洗, 且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰, 冻干, 得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中, 用7mL的乙腈/异丙醇 (v/v=1:1) 混合液提取两次, 离心, 分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉, 然后将残留液体冻干, 得到白色固体即为目标产物D, 产率为65%。

[0649] TH-Z 541的表征数据:

[0650] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δppm 7.38 (t, J=7.88Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.88Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.44Hz, 1H), 4.98 (d, J=6.52Hz, 2H), 4.10 (t, J=6.52Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.32 (m, 4H), 0.88 (t, J=6.36Hz, 3H). ³¹P NMR (162MHz, D₂O) δppm-8.77 (d,

$J=20.90\text{Hz}, 1\text{P}$), -10.84 (d, $J=20.90\text{Hz}, 2\text{P}$).

[0651] 实施例33:TH-Z 542的制备



[0654] 步骤1:将氢化铝锂 (6mmol, 0.23g) 溶于20mL四氢呋喃中并置于0℃, 随后将溶有化合物A (2.8mmol, 0.66g) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液慢慢滴加到反应中并将反应在常温下反应直到原料全部被还原, 用1N的盐酸淬灭反应, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 即得到为产物B。

[0655] 步骤2:将NCS溶于8mL无水二氯甲烷中, 氮气保护, 置于-30℃下, 然后将二甲硫醚 (80uL, 1.2mmol) 滴加到反应中, 大约5min后, 再将化合物B (1mmol, 0.21g) 溶于8mL无水二氯甲烷中且慢慢滴加到上述反应液中, 自然升温到0度并在该温度下反应1h, 随后在常温下反应15min, 然后将反应液转入分液漏斗中, 用冷的饱和氯化钠清洗, 并用正己烷萃取两次, 将有机物合并再用冷的饱和氯化钠清洗两次, 分离有机相, 干燥, 过滤, 旋干即为所要化合物C。(产率:98%)。

[0656] 步骤3,4:将2mmol焦磷酸溶于3mL无水乙腈中, 随后将产物C (1mmol, 0.227g) 同样溶于3mL乙腈中并慢慢滴加到上述溶液中, 常温反应2h, 在不超过40℃下旋干有机溶剂。然后将残留物溶于1mL异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液中, 将该液慢慢通过DOWEX AG 50W-X8 (100-200目) (30当量) 离子交换树脂 (用异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液平衡), 然后用两倍柱体积的异丙醇/碳酸氢铵 ($v/v=1:49$) 的混合溶液淋洗, 且淋洗时间超过30min。将收集的液体结冰, 冻干, 得到白色固体。将白色固体溶于2mL 0.1M的碳酸氢铵溶液中并转移到15mL的离心管中, 用7mL的乙腈/异丙醇 ($v/v=1:1$) 混合液提取两次, 离心, 分别将上清液中的有机溶液在低于40℃下旋掉, 然后将残留液体冻干, 得到白色固体即为

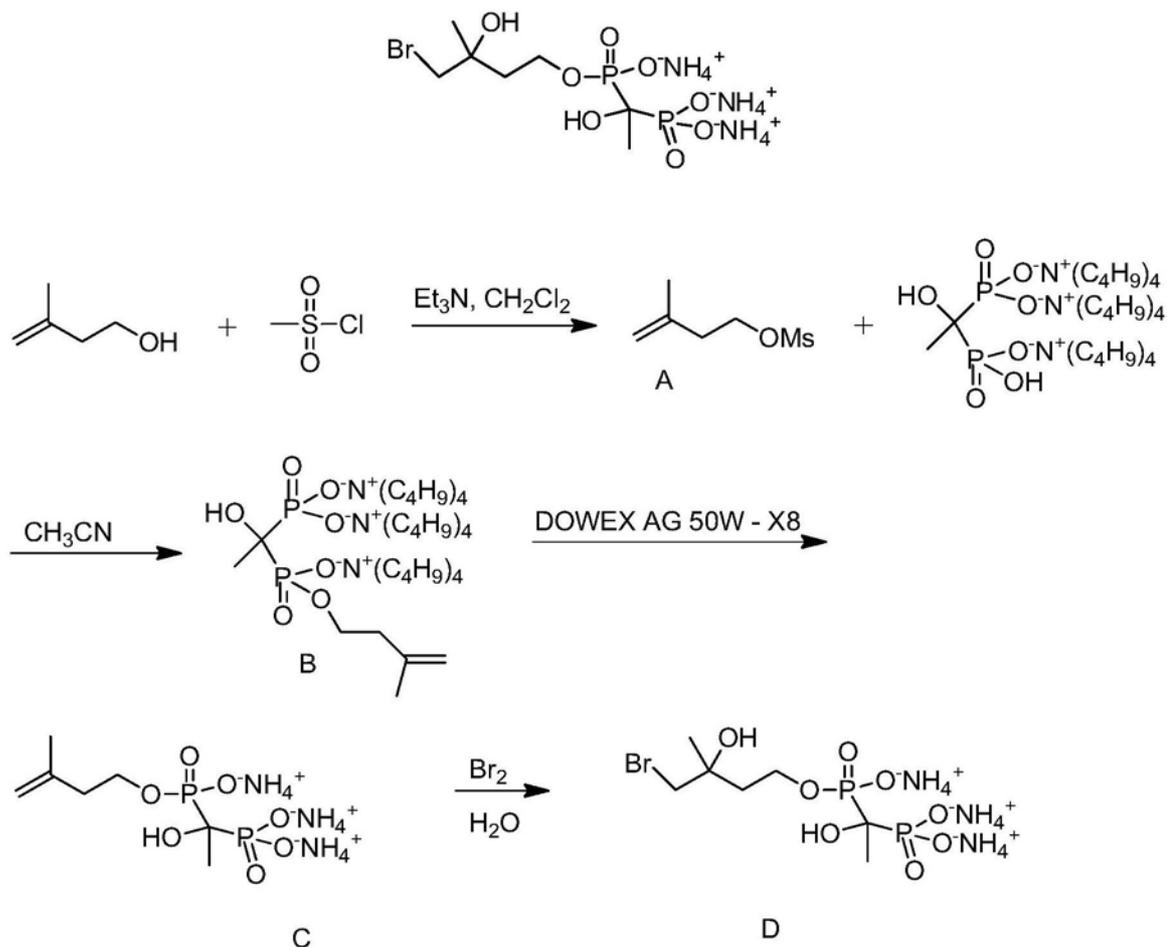
目标产物D,产率为62%。

[0657] TH-Z 542的表征数据:

[0658] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.44\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 2H), 4.05 (t, $J=6.52\text{Hz}$, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.83 (t, $J=6.36\text{Hz}$, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -8.18 (d, $J=21.06\text{Hz}$, 2P), -10.90 (d, $J=21.06\text{Hz}$, 1P).

[0659] 实施例34:TH-Z 544的制备

[0660]



[0661] 实施例34步骤1、2、3以类似于实施例28的方法制备。

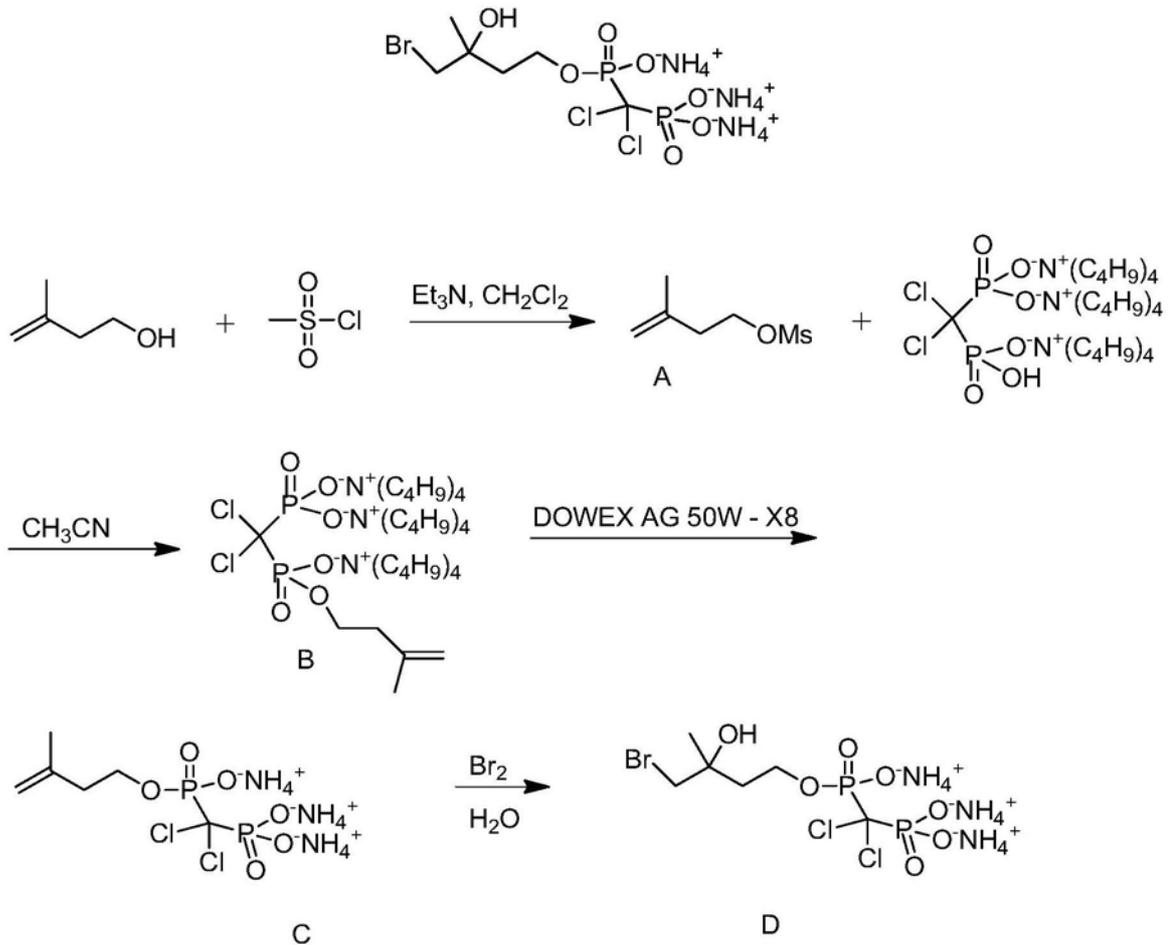
[0662] 步骤4:将化合物C称取20mg溶于二次蒸馏水中常温下搅拌,慢慢滴加稀释到一定浓度的溴水直到反应颜色稍微变黄即可,继续搅拌10min,结冰,冻干即为产物D。

[0663] TH-Z 544表征数据:

[0664] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 4.17 (q, $J_1=6.60\text{Hz}$, 2H), 3.56 (dt, $J_1=10.88\text{Hz}$, $J_2=6.05\text{Hz}$, 2H), 2.04 (t, $J_1=J_2=6.80\text{Hz}$, 2H), 1.18 (dd, $J_1=J_2=15.8\text{Hz}$, 3H), 1.36 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 20.01 (d, $J=34.5\text{Hz}$, 1P), 19.44 (d, $J=34.2\text{Hz}$, 2P).

[0665] 实施例35:TH-Z 545的制备

[0666]



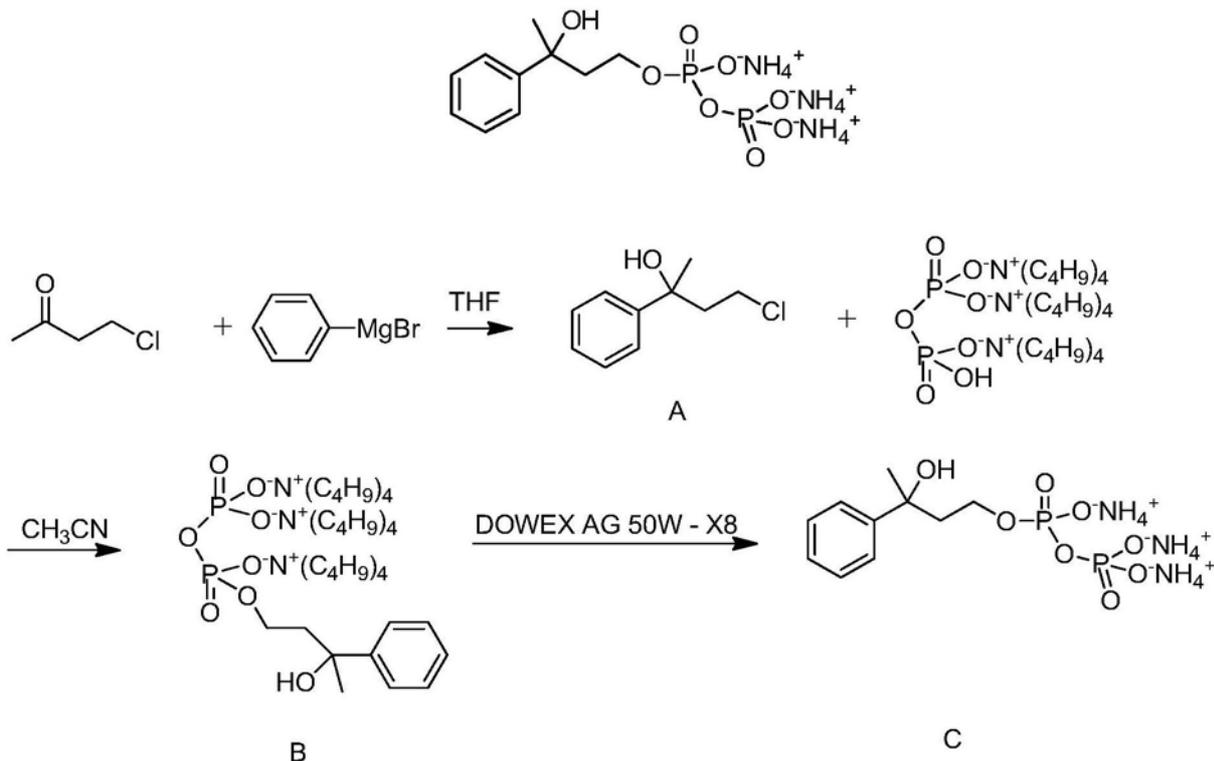
[0667] 实施例35步骤1、2、3以类似于实施例34的方法制备，不同的是第三步采用了三(四正丁基铵)二氯甲基二磷酸氢盐作为原料。

[0668] TH-Z 545表征数据：

[0669] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 4.17 (q, $J=6.88\text{Hz}$, 2H), 3.56 (dt, $J_1=10.88\text{Hz}$, $J_2=6.04\text{Hz}$, 2H), 2.04 (t, $J_1=J_2=6.80\text{Hz}$, 2H), 1.35 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 8.26 (d, $J=34.5\text{Hz}$, 1P), 7.97 (d, $J=34.2\text{Hz}$, 2P).

[0670] 实施例36: TH-Z 546的制备

[0671]



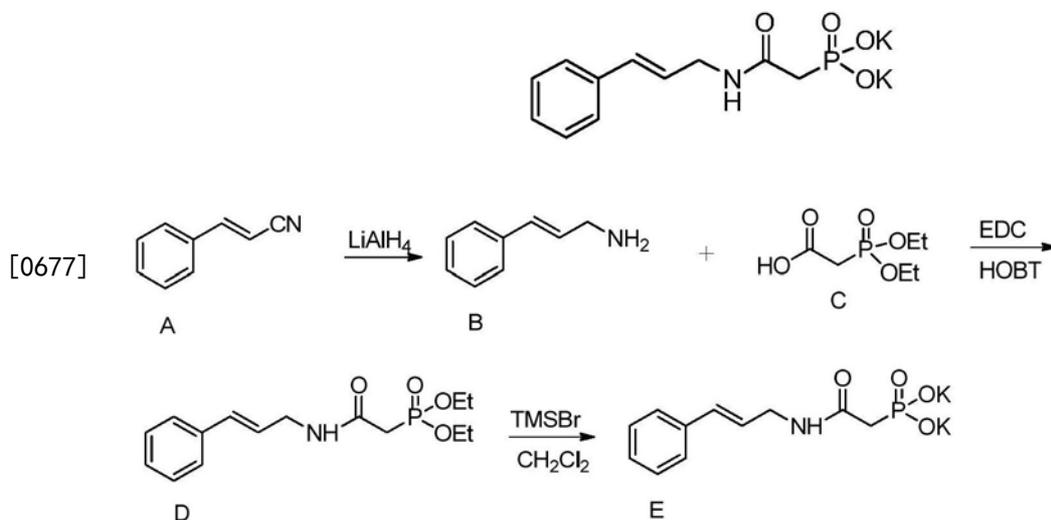
[0672] 步骤1:将 β -氯代丁酮(0.11g, 1mmol)溶于2mL四氢呋喃,氮气保护并将反应置于0 $^{\circ}$ C,随后将苯基溴化镁(3mL, 3mmol)慢慢滴加到反应中,然后将反应逐渐升温到常温且在该温度下反应1h,反应用氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取,分离有机相,干燥,过滤,浓缩,过硅胶柱子,得到产物A。

[0673] 实施例36步骤2、3以类似于实施例25的方法制备。

[0674] TH-Z 546表征数据:

[0675] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.48 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 2H) , 7.40 (m, 2H) , 7.29 (m, 1H) , 3.90 (m, 2H) , 2.22 (t, $J_1=J_2=7.32\text{Hz}$, 2H) , 1.55 (s, 3H) . ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} -6.79 (d, $J=21.10\text{Hz}$, 1P) , 10.52 (d, $J=21.10\text{Hz}$, 2P) .

[0676] 实施例37:TH-Z 471的制备



[0678] 步骤1:将LiAlH₄ (0.051g, 1.3mmol) 溶于2mL无水乙醚并将反应置于0℃且氮气保护,随后将2mL无水乙醚的AlCl₃ (0.13mg, 1mmol) 慢慢滴加到反应中,搅拌10min后,将化合物A (0.139g, 1mmol) 溶于2mL无水乙醚,慢慢滴加到上述反应且在常温下反应2h,等原料反应完,加入2mL冰水淬灭,用氢氧化钠调节PH到10左右,随后用乙酸乙酯萃取三次,合并有机相,干燥,过滤,浓缩,过硅胶柱子,得到产物B (0.050g, 产率:38%)。

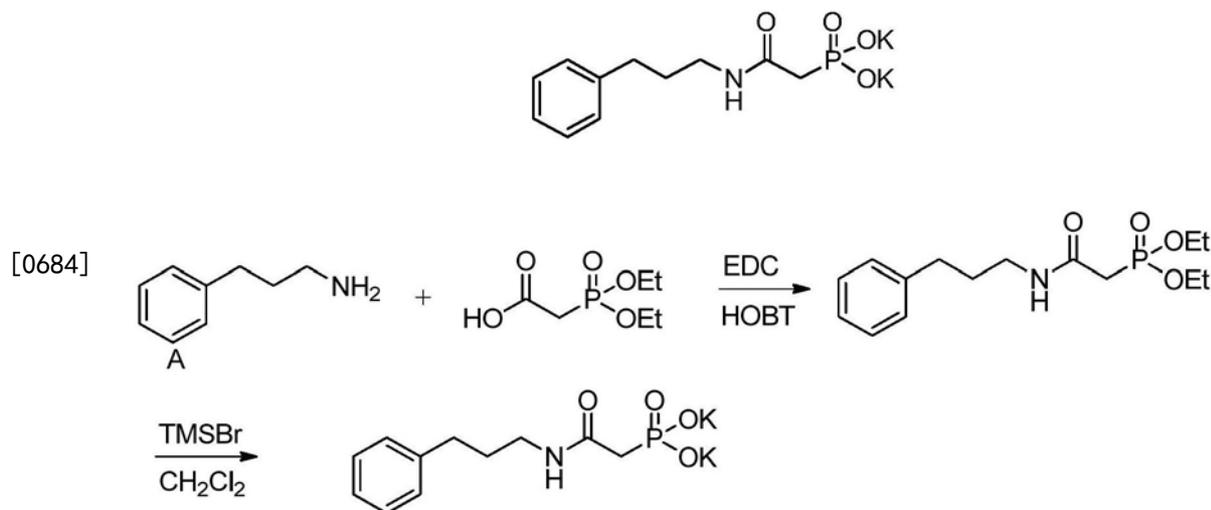
[0679] 步骤2:将化合物B (0.135g, 1mmol) 和化合物C (0.216, 2mmol) 溶于5mL二氯甲烷,随后分别加入EDC (0.288, 1.5mmol), HOBT (0.162g, 1.2mmol), 常温下反应2h,加入50mL的乙酸乙酯,用1N盐酸,水,饱和碳酸氢钠洗,干燥,浓缩,纯化得到产物D (0.218, 0.7mmol)。

[0680] 步骤3:将化合物D (0.074g, 0.24mmol) 溶于3mL二氯甲烷,滴加TMSBr (0.293, 2mmol), 常温下反应2h,旋干,随后加入3mL甲醇常温下搅拌1h,然后用1N的氢氧化钠调节PH到8,彻底将溶剂旋干,随后用丙酮将固体磨碎,得到白色产物E (0.021, 0.06mmol)。

[0681] TH-Z 471表征数据:

[0682] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δppm 7.48 (d, J=7.60Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.62 (d, J=16.60Hz, 1H), 6.33 (m, 1H), 3.98 (d, J=5.20Hz, 2H), 2.59 (d, J=18.40Hz, 2H). ³¹P NMR (162MHz, D₂O) δppm 11.85 (s, P).

[0683] 实施例38:TH-Z 472的制备

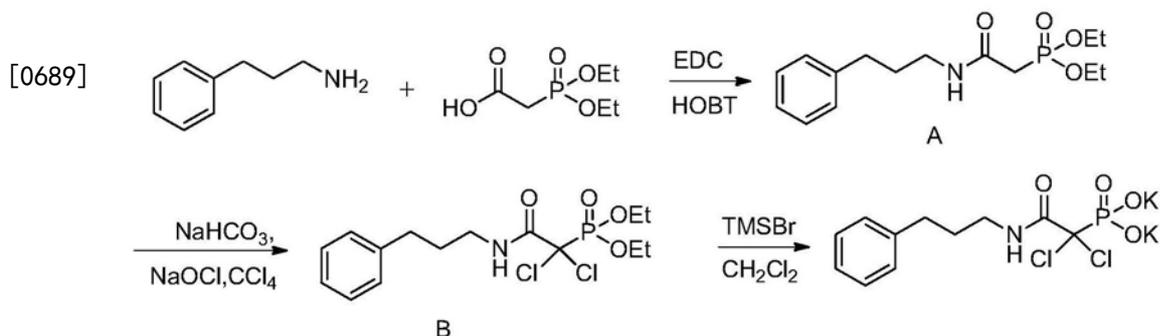
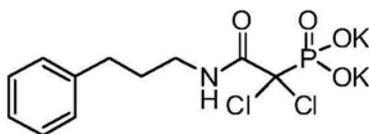


[0685] 实例38的步骤1,2分别类似于实例37的步骤2,3,不同的是将实例37的产物B换成3-苯丙胺。

[0686] TH-Z 472表征数据:

[0687] ¹H NMR (400MHz, D₂O) δppm 7.38-7.26 (m, 5H), 3.19 (t, J₁=J₂=6.8Hz, 2H), 2.68 (t, J₁=J₂=7.6Hz, 2H), 2.55 (d, J=18.80Hz, 2H), 1.85 (m, 2H). ³¹P NMR (162MHz, D₂O) δppm 12.55 (s, P).

[0688] 实施例39:TH-Z 473的制备



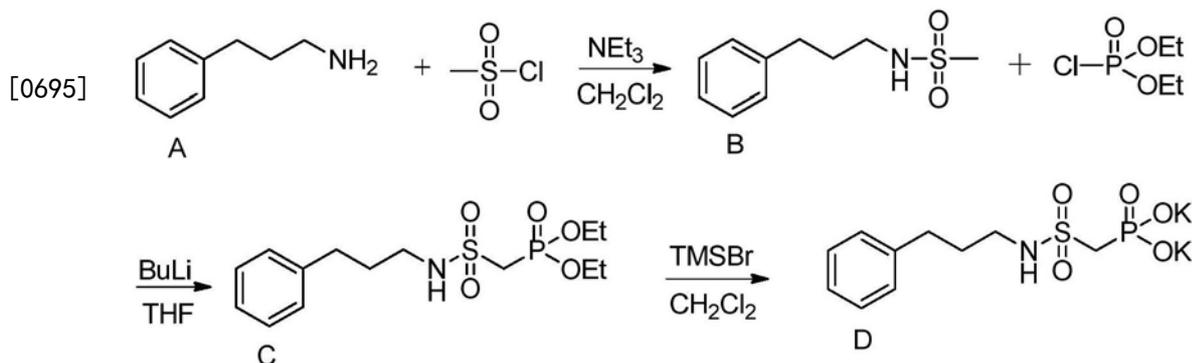
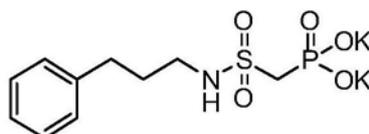
[0690] 实例39的步骤1,3分别类似于实例38的步骤1、2。

[0691] 步骤2:6g NaHCO_3 加入到30mL的10%的 NaOCl 中,将反应置于 0°C ,随后将化合物A (0.516,1.65mmol)溶于6mL CCl_4 中且慢慢滴加到上述反应并在该温度下反应30min,混合溶液用冷的二氯甲烷萃取三次,饱和碳酸氢钠洗,干燥,浓缩,过硅胶柱纯化得到产物B (0.230,0.37mmol)。

[0692] TH-Z 473表征数据:

[0693] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.35-7.22 (m, 5H), 3.20 (t, $J_1=J_2=6.80\text{Hz}$, 2H), 2.66 (t, $J_1=J_2=7.60\text{Hz}$, 2H), 1.84 (m, 2H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.97 (s, P).

[0694] 实施例40:TH-Z 474的制备



[0696] 步骤1,2:将A (0.811,6mmol)和甲基磺酰氯 (0.114,2mmol)溶于10mL二氯甲烷,反应置于 0°C ,随后将三乙胺 (0.101,2.4mmol)慢慢滴加到反应中,大约1h后,向反应中加入50mL的乙酸乙酯,分别用1N盐酸,水,碳酸氢钠洗,硫酸钠干燥,旋干,将得到的残留物用10mL的无水THF溶解并将反应置于 -78°C ,滴加2个当量的 BuLi ,反应1h后,将氯磷酸二乙酯 (0.104,0.6mmol)加入到反应中,将反应温度慢慢升到 0°C 且在该温度下反应1h,随后用饱和 NH_4Cl 淬灭反应,分液,水相用乙酸乙酯萃取2次,合并有机相, MgSO_4 干燥,过滤,浓缩,纯

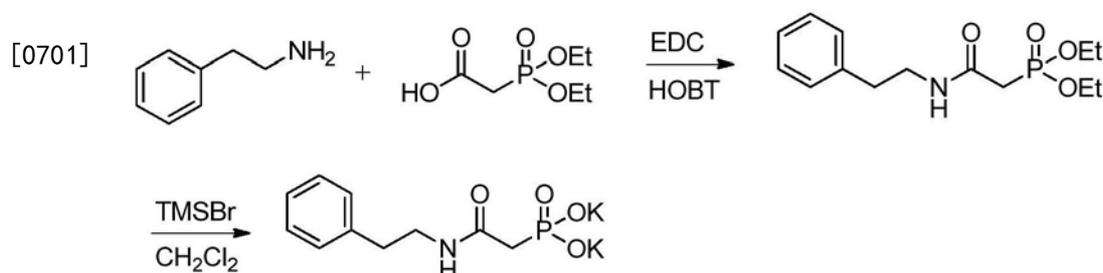
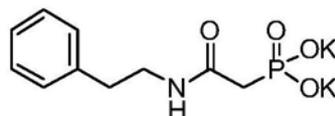
化,得到产物C。

[0697] 步骤3:将化合物C(0.080g,0.23mmol)溶于3mL二氯甲烷,滴加TMSBr(0.293,2mmol),常温下反应2h,旋干,随后加入3mL甲醇常温下搅拌1h,然后用1N的氢氧化钠调节PH到8,彻底将溶剂旋干,随后用丙酮将固体磨碎,得到白色产物D(0.018,0.05mmol)。

[0698] TH-Z 474表征数据:

[0699] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.34-7.22 (m, 5H), 3.34 (d, $J=14.40\text{Hz}$, 2H), 3.03 (t, $J_1=J_2=6.80\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J_1=J_2=7.60\text{Hz}$, 2H), 1.83 (m, 2H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 3.49 (s, P).

[0700] 实施例41:TH-Z 547的制备

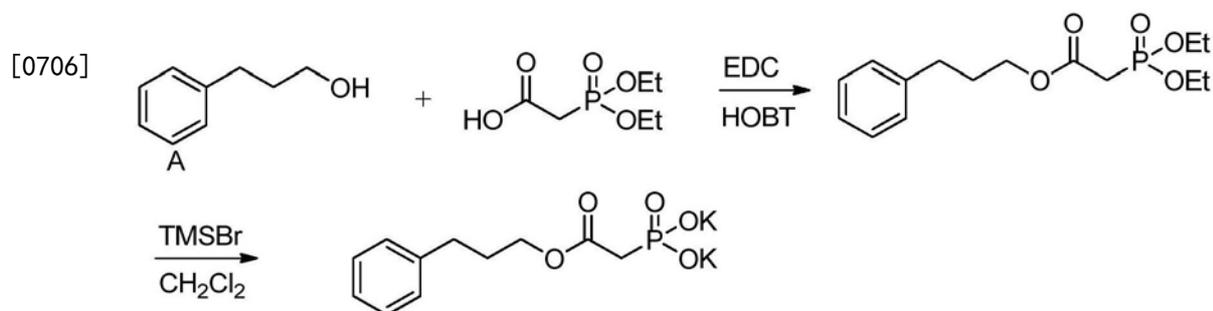
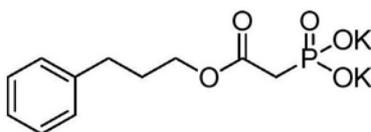


[0702] 实例41的步骤类似于实例38,不同的是将原料为2-苯乙胺。

[0703] TH-Z 547表征数据:

[0704] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.38-7.26 (m, 5H), 3.19 (t, $J_1=J_2=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.68 (t, $J_1=J_2=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.85 (m, 2H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 12.44 (s, P).

[0705] 实施例42:TH-Z 548的制备



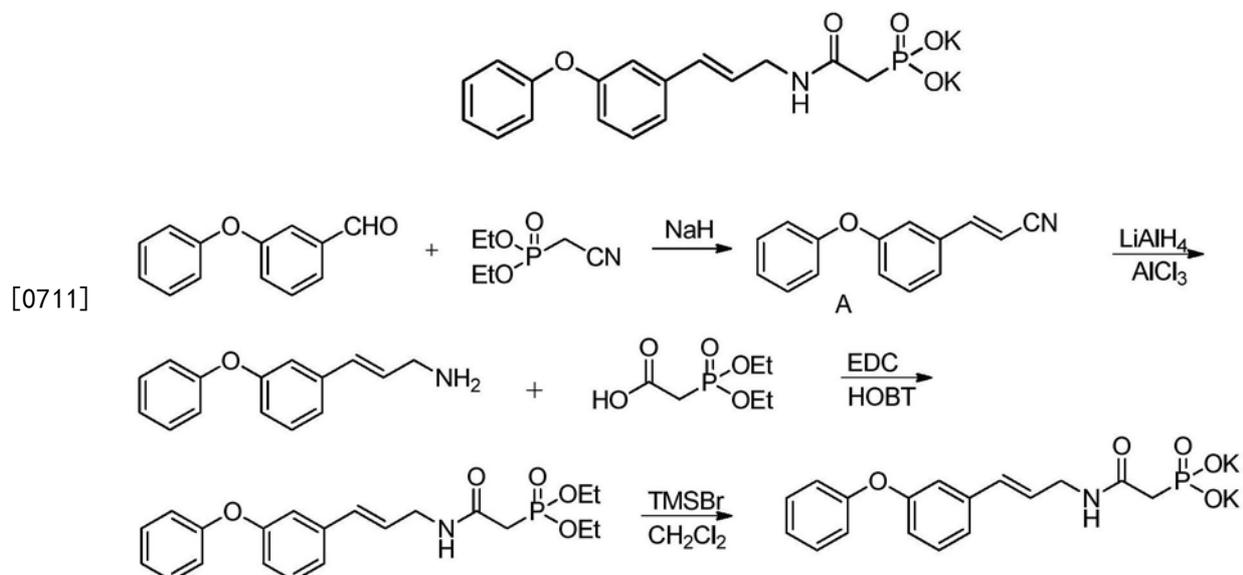
[0707] 实例42的步骤类似于实例38,不同的是将原料为3-苯丙醇。

[0708] TH-Z 548表征数据:

[0709] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.40-7.29 (m, 5H), 4.13 (t, $J_1=J_2=6.80\text{Hz}$, 2H), 3.30 (d, $J=14.40\text{Hz}$, 2H), 2.77 (t, $J_1=J_2=7.60\text{Hz}$, 2H), 1.91 (m, 2H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm}

11.90 (s, P) .

[0710] 实施例43:TH-Z 549的制备



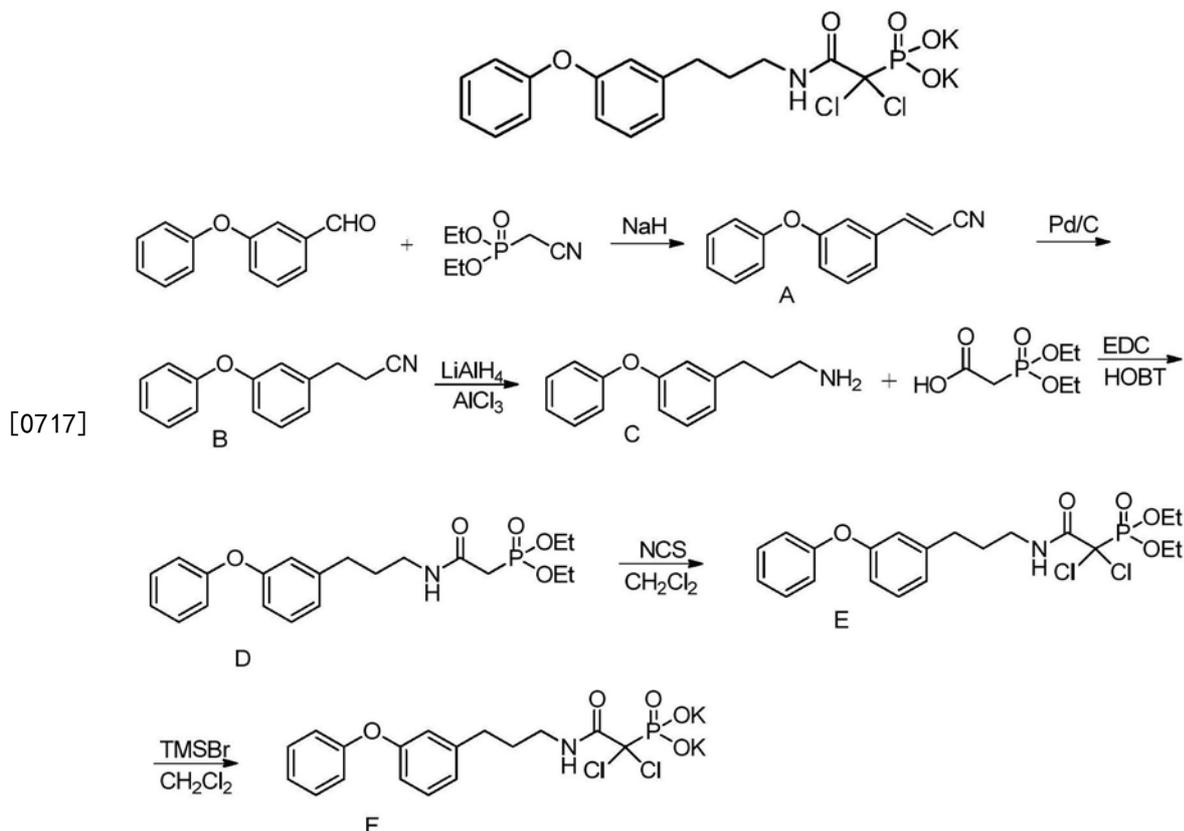
[0712] 步骤1:将NaH (0.145g, 3.6mmol) 溶于7mL四氢呋喃并将反应置于0℃, 氰甲基磷酸二乙酯 (3.3mmol) 慢慢滴加到反应中, 随后将间苯氧基苯甲醛 (3mmol) 也加入到反应并在常温下搅拌30min, 然后加入50mL的乙酸乙酯和50mL的水, 分离有机相, 干燥, 浓缩, 得到产物A。

[0713] 实施例43步骤2、3、4类似与实施例37, 只是反应物由实施例37的B变为实施例43的A。

[0714] TH-Z 549表征数据:

[0715] ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 7.40–7.22 (m, 3H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.08–7.03 (m, 3H), 6.93–6.90 (m, 1H), 6.52 (d, $J=16.00\text{Hz}$, 1H), 6.26–6.20 (m, 1H), 3.91 (d, $J=5.20\text{Hz}$, 2H), 2.64 (d, $J=19.60\text{Hz}$, 2H). ^{31}P NMR (162MHz, D_2O) δ_{ppm} 13.10 (s, P) .

[0716] 实施例44:TH-Z 550的制备



[0718] 步骤1:将NaH(0.145g,3.6mmol)溶于7mL四氢呋喃并将反应置于0℃,氰甲基磷酸二乙酯(3.3mmol)慢慢滴加到反应中,随后将间苯氧基苯甲醛(3mmol)也加入到反应并在常温下搅拌30min,然后加入50mL的乙酸乙酯和50mL的水,分离有机相,干燥,浓缩,得到产物A。随后将A溶于15mL甲醇并加入5%Pd/C(50mg),常温反应过夜,过滤,旋干,得到产物B。

[0719] 实施例44步骤3、4类似与实施例43,只是反应物由实施例43的A变为实施例44的B。

[0720] 步骤5:6g NaHCO₃加入到30mL的10%的NaOCl中,将反应置于0℃,随后将化合物D(0.668,1.65mmol)溶于6mL CCl₄中且慢慢滴加到上述反应并在该温度下反应30min,混合溶液用冷的二氯甲烷萃取三次,饱和碳酸氢钠洗,干燥,浓缩,过硅胶柱纯化得到产物E(0.175,0.37mmol)。

[0721] 步骤6:将化合物E(0.175,0.37mmol)溶于3mL二氯甲烷,滴加TMSBr(0.434,2.96mmol),常温下反应2h,旋干,随后加入3mL甲醇常温下搅拌1h,然后用1N的氢氧化钠调节PH到8,彻底将溶剂旋干,随后用丙酮将固体磨碎,得到白色产物F(0.029,0.06mmol)。

[0722] TH-Z 550表征数据:

[0723] ¹H NMR(400MHz,D₂O) δppm 7.40(t,J₁=J₂=7.60Hz,2H),7.32(t,J₁=J₂=7.60Hz,1H),7.19(J₁=J₂=7.20Hz,1H),7.07-7.03(m,2H),7.05(s,1H),6.92-6.88(m,2H),3.21(t,J₁=J₂=6.80Hz,2H),2.64(t,J₁=J₂=7.60Hz,2H),1.86-1.81(m,2H).³¹P NMR(162MHz,D₂O) δppm 7.58(s,P).

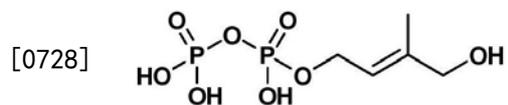
[0724] 实施例45:BTN3A1胞内段(B30.2)与HMBPP的晶体结构

[0725] 申请人通过以下方法获得了HMBPP结合至BTN3A1胞内段(B30.2)的晶体结构:

[0726] 首先使用Hampton Research和Emerald BioSystems公司的试剂盒进行晶体筛选,采用坐滴的方法得到蛋白晶体。再对晶体进行进一步的优化得到衍射足够好的晶体。随后

将晶体浸泡到含有HMBPP的抗冻液中数小时,在台湾同步辐射中心BL-13C1光线处进行数据收集,最终拿到1.96 Å分辨率的数据。通过HKL2000和CCP4i软件解出蛋白结构。

[0727] HMBPP结构如下所示:



[0729] 获得的晶体结构如图1所示,衍射数据如下表1所示。

[0730] 如图1所示,晶体结构显示小分子HMBPP与B30.2结构域相互作用的口袋很开放,小分子终端的磷酸基团通过盐桥与口袋中的氨基酸R412、R418、R469形成强的相互作用。另一个磷酸基团通过水分子与氨基酸M394和W391也形成强的相互作用,同时HMBPP末端羟基与氨基酸Y352的主链和H351的侧链形成两个氢键,对于熵的补偿起到了重要作用。

[0731] 表1:数据处理和精修统计的概况^a

[0732]

	BTN3A1-HMBPP	BTN3A3
PDB code (PDB 号)	5XVY	5Y0K
Space group (空间群)	P21212	P43212
Unit-cell (晶胞)		
<i>a</i> (Å)	45.131	50.308
<i>b</i> (Å)	125.668	50.308
<i>c</i> (Å)	39.046	261.093
$\alpha / \beta / \gamma$ (°)	90	90
Resolution (Å) (分辨率)	25-1.97(2.04-1.97)	50-3.0(3.15-3.0)
Unique reflections (独立衍射点)	16009(1541)	7487(343)
Redundancy (冗余度)	3.3(3.4)	23.6(23.1)
Completeness (%) (完整度)	96.9(96.6)	100.0(100.0)
Average $I/\sigma(I)$ (平均 I/σ)	18.0(3.8)	46.6(5.6)
R_{merge}^b (%)	8.4(40.9)	8.3(65.4)
No. of reflections (衍射点数)	15176(982)	7044(494)
$R_{\text{work}}[a]$ (95% of data)	0.206(0.237)	0.195(0.206)
$R_{\text{free}}[a]$ (5 % of data)	0.265(0.263)	0.275(0.319)
<i>R.m.s.d. bonds</i> [Å] (键长的 RMSD)	0.019	0.015
<i>R.m.s.d. angles</i> [°](键角 RMSD)	1.972	1.909
Dihedral angles(二面角)		
Most favored [%] (最优的)	97.8	92.1
Allowed [%] (允许率)	2.2	7.4
Disallowed [%] (不允许率)	0	0.5
No. Of non-H atoms/ average B [Å ²] (非氢原子数/平均 B 值)		
Protein chains (蛋白链)	1527/21.67	1552/99.62
Water molecules (水分子)	124/26.80	8/84.67
Ligand (配体)	15/29.89 HMBPP	

[0733] ^a插入的值是最高分辨率层的值

[0734]
$$^bR_{\text{merge}} = \frac{\sum_{hk1} \sum_i |I_i(hk1) - \langle I(hk1) \rangle|}{\sum_{hk1} \sum_i I_i(hk1)}$$
.

[0735] 实施例46:BTN3A3胞内段的晶体结构

[0736] 实验步骤同上一个实施例。

[0737] 获得的晶体结构如图2所示。BTN3A1与BTN3A3结构比对如图3所示。

[0738] 生物学实施例

[0739] 实施例47:等温滴定量热法(ITC)测定磷抗原与BTN3A1(B30.2)亲和力的实验方法

[0740] 本实验使用的仪器是Malvern的Microcell ITC 200。首先用BCA的方法准确测定纯化的BTN3A1(B30.2)蛋白浓度。然后将蛋白用HEPES缓冲液稀释到2mg/ml(100 μ M),磷抗原浓度为2mmol。然后在25 $^{\circ}$ C下进行ITC实验,每2s滴定2 μ L配体至蛋白液中(第一滴0.2 μ L),滴定间隔时间为180s,总共滴定17滴。最终的结合热由单次滴定扣除背景得到。数据分析使用ITC内置的ORIGIN软件包,用单点或多点模型进行拟合。

[0741] 本发明化合物的ITC数据如表2所示。

[0742] 表2

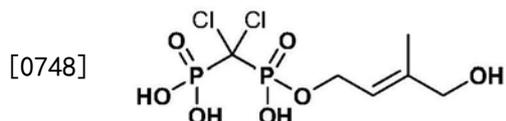
实施例号	化合物编号	ITC 数据
对照	HMBPP	$K_D=3.3 \mu\text{M}$
实施例 1	TH-Z 132	$K_D=21 \mu\text{M}$
实施例 4	TH-Z 454	$K_D=45 \mu\text{M}$
实施例 6	TH-Z 457	$K_D=400 \mu\text{M}$
实施例 10	TH-Z 465	$K_D = 1 \mu\text{M}$
实施例 13	TH-Z 460	$K_D=287 \mu\text{M}$
实施例 16	TH-Z 387	$K_D=885 \text{ nM}$
[0743] 实施例 17	TH-Z 386	$K_D=326 \text{ nM}$
实施例 18	TH-Z 384	$K_D=763 \text{ nM}$
实施例 19	TH-Z 523	$K_D=1.3 \mu\text{M}$
实施例 20	TH-Z 524	$K_D=610 \text{ nM}$
实施例 21	TH-Z 533	$K_D=80 \mu\text{M}$
实施例 22	TH-Z 525	$K_D=515 \text{ nM}$
实施例 23	TH-Z 526	$K_D=256 \text{ nM}$
实施例 24	TH-Z 527	$K_D=1.7 \mu\text{M}$
实施例 36	TH-Z 546	$K_D = 80 \mu\text{M}$

[0744]	实施例 37	TH-Z 471	$K_D=363 \mu\text{M}$
	实施例 38	TH-Z 472	$K_D=390 \mu\text{M}$
	实施例 39	TH-Z 473	$K_D=599 \mu\text{M}$
	实施例 40	TH-Z 474	$K_D=352 \mu\text{M}$
	实施例 41	TH-Z 547	$K_D=470 \mu\text{M}$
	实施例 42	TH-Z 548	$K_D=509 \mu\text{M}$
	实施例 43	TH-Z 549	$K_D=638 \mu\text{M}$
	实施例 44	TH-Z 550	$K_D=264 \mu\text{M}$

[0745] 实施例48:化合物HMBPP和HMBpCCl₂p(本发明化合物TH-Z 132)在小鼠血清中的稳定性实验

[0746] 首先取小鼠血液置于4℃冰箱过夜,离心,将血清分离。其次,分别向两只核磁管中加入400μL的血清,并将分别溶有化合物HMBPP(3mg)和HMBpCCl₂p(3mg)的D₂O(100μL)加入上述对应的核磁管中,最后通过³¹P NMR检测。

[0747] HMBpCCl₂p的结构如下所示:



[0749] 稳定性结果如图4所示。

[0750] 实施例49:Vγ9Vδ2 T细胞的分离和扩增以及TNF-α和IFN-γ测试方法

[0751] 材料:淋巴细胞分离液(GE公司),RPMI 1640培养基(Gibco),人rIL-2(PeproTech公司),L-谷氨酰胺(Life Technologies公司),MEM非必须氨基酸,唑来膦酸(Zometa, AvaChem Scientific公司),胎牛血清(FBS,Gemini公司),双抗(碧云天公司),β-巯基乙醇(Sigma-Aldrich),Anti-TCR Vδ2-PE抗体、anti-CD3-APC抗体(美天旎公司),人TNF-α、IFN-γ Elisa检测试剂盒(eBioscience)。

[0752] 实验方法:

[0753] Vγ9Vδ2 T细胞大量扩增培养方法:用淋巴细胞分离液利用密度梯度离心分离外周血单个核淋巴细胞(PBMC)。PBMC在含5μM唑来膦酸的完全培养基(10%FBS,1%双抗,150U/mL人rIL-2,2mM L-谷氨酰胺,1%MEM非必须氨基酸)中培养三天,三天后在不含5μM唑来膦酸的完全培养基中培养,PBMC培养细胞密度维持在 2×10^6 /mL,rIL-2每3天新鲜添加。培养12-14天后,用Anti-TCR Vδ2-PE抗体、anti-CD3-APC抗体染色,流式细胞仪检测Vγ9Vδ2 T细胞含量。当Vγ9Vδ2 T细胞纯度>90%细胞用于后续实验或冻于液氮中备用。

[0754] Vγ9Vδ2 T细胞激动剂筛选方法:用淋巴细胞分离液利用密度梯度离心分离外周血单个核淋巴细胞(PBMC)。将PBMC以 2×10^5 /孔的密度种于圆底96孔板,在含不同浓度的双膦酸或者焦磷酸的完全培养基(10%FBS,1%双抗,150U/mL人rIL-2,2mM L-谷氨酰胺,1%MEM非必须氨基酸)中培养三天,三天后洗去含化合物的培养基,换完全培养基继续培养6天。rIL-2每3天新鲜添加。培养第9天用Anti-TCR Vδ2-PE抗体、anti-CD3-APC抗体染色,流式细胞仪检测Vγ9Vδ2 T细胞含量。

[0755] 焦磷酸促进Vγ9Vδ2 T细胞释放TNF-α、IFN-γ细胞因子实验:将上述得到的90%

以上纯度的V γ 9V δ 2 T细胞以 2×10^5 /孔的密度种于圆底96孔板,在含不同浓度的焦磷酸的完全培养基(10%FBS,1%双抗,150U/mL人rIL-2,2mM L-谷氨酰胺,1%MEM非必须氨基酸)中培养12h,培养结束后取上清用Elisa方法检测TNF- α 、IFN- γ 细胞因子含量。

[0756] 本发明化合物促进因子释放的结果如表3所示。此外,本发明化合物对 γ δ T细胞的活化作用如图5所示。

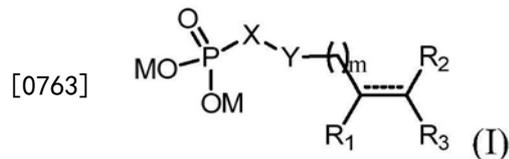
[0757] 表3

实施例号	化合物编号	因子释放
对照	HMBPP	1.54 E-11
实施例 1	TH-Z 132	7.96 E-09
实施例 2	TH-Z 456	1.246 E-06
实施例 3	TH-Z 455	1 E-06
实施例 4	TH-Z 454	3.03 E-07
[0758] 实施例 5	TH-Z 136	8.42 E-07
实施例 6	TH-Z 457	3.88 E-06
实施例 7	TH-Z 466	7.69 E-07
实施例 8	TH-Z 383	5.01 E-08
实施例 9	TH-Z 381	1.04 E-07
实施例 10	TH-Z 465	8.56 E-06
实施例 11	TH-Z 461	1.48 E-05
实施例 12	TH-Z 459	1.35 E-05
实施例 13	TH-Z 460	1.403 E-06
实施例 15	TH-Z 388	6.1 E-07
[0759] 实施例 16	TH-Z 387	5.77 E-08
实施例 17	TH-Z 386	1.17 E-07
实施例 18	TH-Z 384	5.42 E-08

[0760] 以上结果表明这些化合物都可以结合BTN3A1,所以任何涉及这个靶点的疾病都可以通过本发明化合物得以治疗。

[0761] 综上所述,本发明涉及以下技术方案:

[0762] 1. 式(I)化合物:



[0764] 其中,

[0765] X选自CR_aR_b、NR_a、O或S;

[0766] 其中R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR',或者R_a和R_b一起形成=O、=S或=N₂;其中R'

选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，p为0、1或2；

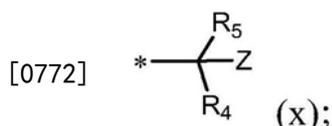
[0767] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-；

[0768] \equiv 为单键或双键；

[0769] R₁为H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₁₀酰基；

[0770] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qR^{''}，其中R^{''}选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，q为0、1或2；

[0771] R₃选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基、5至6元杂芳基或为下式(x)：



[0773] 其中

[0774] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

[0775] R₅选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或C₁-C₆卤代烷基；

[0776] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e；

[0777] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；

[0778] 当R₃为式(x)时，R₁和R₄可以与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

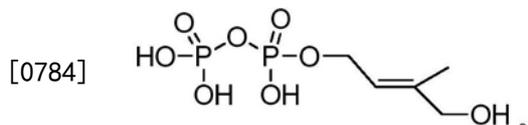
[0779] M为H或阳离子；

[0780] m为0、1、2、3或4；

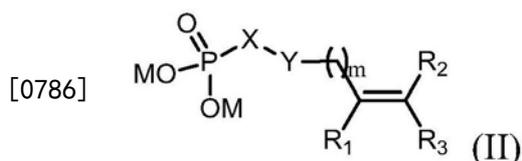
[0781] 其中上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅任选被R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}取代，它们任选地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、OR_f、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，其中R_f选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

[0782] 或其药学上可接受的盐或几何异构体；

[0783] 前提是式(I)化合物不为以下化合物：



[0785] 2. 式(II)化合物：



[0787] 其中，

[0788] X选自CR_aR_b、NR_a、0或S；

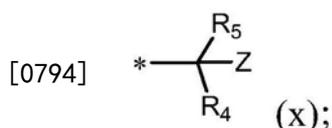
[0789] 其中 R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_pR'$ ，或者 R_a 和 R_b 一起形成=O、=S或=N₂；其中 R' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基， p 为0、1或2；其中 R_a 和 R_b 不同时为H；

[0790] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-、-S(O)₂NH-或-P(O)(OM)O-；

[0791] R_1 为H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_{10} 酰基；

[0792] R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$ ，其中 R'' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基， q 为0、1或2；

[0793] R_3 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x)：



[0795] 其中

[0796] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基；

[0797] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0798] Z选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、OR_c或NR_dR_e；

[0799] 其中R_c选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；

[0800] 当 R_3 为式(x)时， R_1 和 R_4 可以与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基；

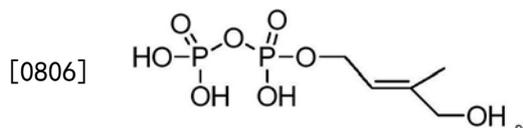
[0801] M为H或阳离子；

[0802] m为0、1、2、3或4；

[0803] 其中上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 任选被 R_{1a} 、 R_{2a} 、 R_{3a} 、 R_{4a} 和 R_{5a} 取代，它们任性地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、OR_f、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基，其中R_f选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基；

[0804] 或其药学上可接受的盐或几何异构体；

[0805] 前提是式(II)化合物不为以下化合物：



[0807] 3. 技术方案1或2的化合物，其中，X选自CR_aR_b或O。

[0808] 4. 技术方案1-3中任一项的化合物，其中，

[0809] R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_pR'$ ；

[0810] 优选地，

[0811] R_a 和 R_b 独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-OH、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $(CH_2)_pR'$ ；其中 R' 为5至6元杂芳基， p 为1；

[0812] 优选地，

[0813] R_a 和 R_b 独立地选自H、-F、-Cl、-Br、-OH、甲基或 $(CH_2)_pR'$ ；其中 R' 选自咪唑基或四唑基， p 为1；

[0814] 优选地，

[0815] R_a 选自：H、-F、-Cl或-OH；

[0816] R_b 选自：H、-F、-Cl、甲基或 $(CH_2)_pR'$ ；其中 R' 选自咪唑基或四唑基， p 为1；

[0817] 优选地，

[0818] R_a 选自：H或-Cl；

[0819] R_b 选自：H或-Cl；

[0820] 优选地， R_a 和 R_b 均为-Cl。

[0821] 5. 技术方案1-4中任一项的化合物，其中Y为-P(O)(OM)O-。

[0822] 6. 技术方案1-5中任一项的化合物，其中，

[0823] R_1 为H或 C_1 - C_{10} 烷基；

[0824] 优选地，

[0825] R_1 为H或 C_1 - C_6 烷基；

[0826] 优选地，

[0827] R_1 为H或甲基。

[0828] 7. 技术方案1-6中任一项的化合物，其中，

[0829] R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qC_6-C_{10}$ 芳基，其中 q 为0或1；

[0830] 优选地，

[0831] R_2 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $(CH_2)_qC_6-C_{10}$ 芳基，其中 q 为0或1；

[0832] 优选地，

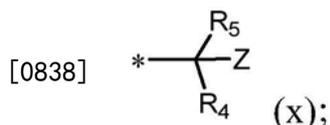
[0833] R_2 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_6 - C_{10} 芳基或 CH_2 - C_6 - C_{10} 芳基；

[0834] 优选地，

[0835] R_2 选自甲基、乙基、 C_4 烷基、 C_6 烷基、 C_9 烷基、丙烯基、苯基、苄基或对甲基苄基。

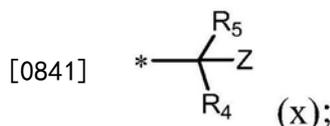
[0836] 8. 技术方案1-7中任一项的化合物，其中，

[0837] R_3 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式(x)：

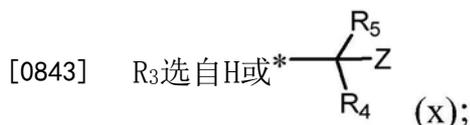


[0839] 优选地，

[0840] R_3 选自H、 C_6 - C_{10} 芳基或为下式(x)：



[0842] 优选地,



[0844] 优选地,

[0845] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0846] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0847] Z选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0848] 优选地,

[0849] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_6 - C_{10} 芳基;

[0850] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0851] Z选自H、 C_2 - C_{10} 烯基、 OR_c 或 NR_dR_e 。

[0852] 9. 技术方案1-8中任一项的化合物,其中,

[0853] R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基;

[0854] R_d 和 R_e 独立地选自H或磺酰基,或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成5至6元杂芳基;

[0855] 优选地,

[0856] R_c 选自H、四氢-2H-吡喃-2-基或二甲基叔丁基甲硅烷基;

[0857] R_d 和 R_e 独立地选自H、甲磺酰基或对甲苯磺酰基,或者 R_c 、 R_d 和它们所连接的N原子一起形成三唑基。

[0858] 10. 技术方案1-9中任一项的化合物,其中,

[0859] R_3 为式(x), R_1 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0860] 优选地,

[0861] R_3 为式(x), R_1 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成苯基或吡啶基。

[0862] 11. 技术方案1-10中任一项的化合物,其中,

[0863] M为H、一价阳离子或1/2个二价阳离子;

[0864] 优选地,

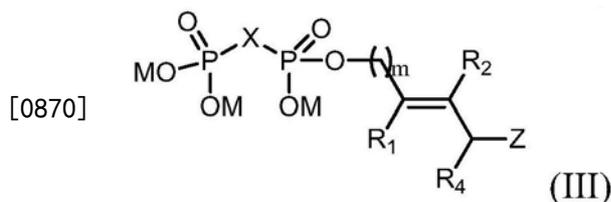
[0865] M选自H、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 $1/2Ca^{2+}$ 、 $1/2Mg^{2+}$ 、 NH_4^+ 或 $N(R''')_4^+$,其中 R''' 为 C_1 - C_6 烷基;

[0866] 优选地,

[0867] M为H、 K^+ 或 NH_4^+ 。

[0868] 12. 技术方案1-11中任一项的化合物,其中,m为0或1。

[0869] 13. 技术方案1-12中任一项的化合物,其为式(III)



[0871] 其中,

[0872] X选自CR_aR_b、NR_a、O或S；

[0873] 其中R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_pR'，或者R_a和R_b一起形成=O、=S或=N₂；其中R'选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，p为0、1或2；其中R_a和R_b不同时为H；

[0874] R₁为H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₁₀酰基；

[0875] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或(CH₂)_qR''，其中R''选自C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，q为0、1或2；

[0876] R₄选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

[0877] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e；

[0878] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；

[0879] 或者R₁和R₄可以与它们所连接的原子一起形成C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

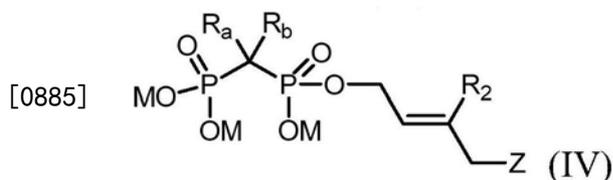
[0880] M为H或阳离子；

[0881] m为0、1、2、3或4；

[0882] 其中上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅任选被R_{1a}、R_{2a}、R_{3a}、R_{4a}和R_{5a}取代，它们任选地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、OR_f、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，其中R_f选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₇环烷基、3至7元杂环基、C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基；

[0883] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[0884] 14. 技术方案13的化合物，其为式(IV)



[0886] 其中，

[0887] R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或(CH₂)_pR'，其中R'选自C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，p为0、1或2；其中R_a和R_b不同时为H；

[0888] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基，

[0889] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或OR_c；

[0890] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或羟基保护基；

[0891] M为H或阳离子；

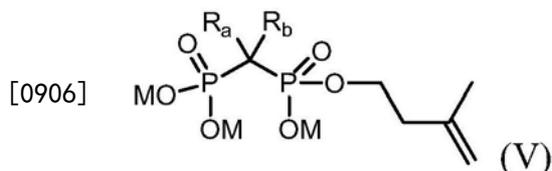
[0892] 优选地，

[0893] R_a和R_b独立地选自H、-F、-Cl、-OH、Me或CH₂R'，其中R'选自咪唑基或四唑基；其中R_a和R_b不同时为H；

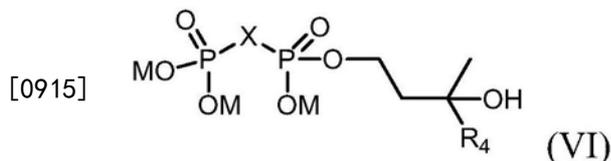
[0894] R₂选自H、甲基或C₄烷基；

[0895] Z选自H、C₁₀烯基或OR_c；

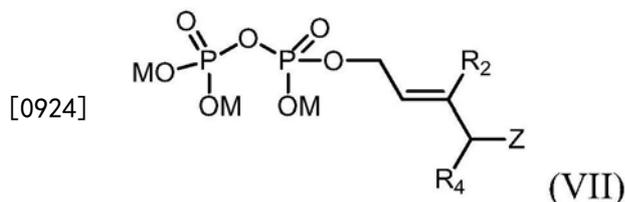
- [0896] 其中R_c选自H、四氢-2H-吡喃-2-基或二甲基叔丁基甲硅烷基；
 [0897] M为H或阳离子；
 [0898] 优选地，
 [0899] R_a和R_b均为-Cl；
 [0900] R₂选自H、甲基或C₄烷基；
 [0901] Z选自H或OR_c；
 [0902] 其中R_c选自H、四氢-2H-吡喃-2-基或二甲基叔丁基甲硅烷基；
 [0903] M为NH₄⁺；
 [0904] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。
 [0905] 15. 技术方案1-13中任一项的化合物，其为式(V)



- [0907] 其中，
 [0908] R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或(CH₂)_pR'，其中R'选自C₆-C₁₀芳基或5至6元杂芳基，p为0、1或2；
 [0909] M为H或阳离子；
 [0910] 优选地，
 [0911] R_a和R_b独立地选自H、-F、-Cl、-OH、Me或CH₂R'，其中R'选自咪唑基或四唑基；
 [0912] M为NH₄⁺；
 [0913] 或其药学上可接受的盐。
 [0914] 16. 技术方案1和3-12中任一项的化合物，其为式(VI)



- [0916] 其中，
 [0917] X选自CR_aR_b或O；
 [0918] R_a选自H、-Cl、-OH或Me；
 [0919] R_b选自-F、-Cl、-OH或Me；
 [0920] R₄选自CH₂Br或苯基；
 [0921] M为H或阳离子；
 [0922] 或其药学上可接受的盐。
 [0923] 17. 技术方案1-13中任一项的化合物，其为式(VII)



[0925] 其中,

[0926] R_2 选自H、卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$,其中 R'' 选自 C_3-C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, q 为0、1或2;

[0927] R_4 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6-C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0928] Z 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0929] 其中 R_c 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_{10} 酰基或羟基保护基, R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基或磺酰基,或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

[0930] M 为H或阳离子;

[0931] 优选地,

[0932] R_2 选自H、卤素、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 $(CH_2)_qR''$,其中 R'' 选自 C_6-C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, q 为0、1或2;

[0933] R_4 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基或 C_2-C_{10} 炔基;

[0934] Z 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0935] 其中 R_c 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_{10} 酰基或羟基保护基, R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基或磺酰基,或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

[0936] M 为H或阳离子;

[0937] 优选地,

[0938] R_2 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 CH_2R'' ,其中 R'' 为 C_6-C_{10} 芳基;

[0939] R_4 选自H或 C_1-C_{10} 烷基;

[0940] Z 选自H、 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0941] 其中 R_c 选自H、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_1-C_{10} 酰基, R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1-C_6 卤代烷基或磺酰基,或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成5至6元杂芳基;

[0942] M 为H或阳离子;

[0943] 优选地,

[0944] R_2 选自甲基、乙基、 C_4 烷基、 C_6 烷基、 C_9 烷基、丙烯基、苯基、苄基或对甲基苄基;

[0945] R_4 选自H或 C_8 烷基;

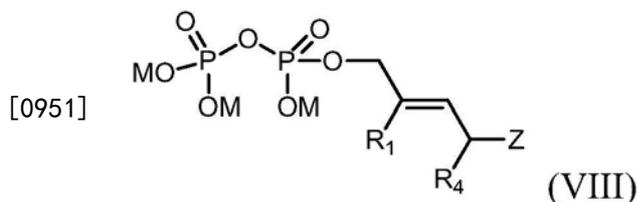
[0946] Z 选自 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0947] 其中 R_c 选自H或 C_9 酰基, R_d 和 R_e 独立地选自H、甲磺酰基或对甲苯磺酰基,或者 R_c 、 R_d 和它们所连接的N原子一起形成三唑基;

[0948] M 为 NH_4^+ ;

[0949] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[0950] 18. 技术方案1-13中任一项的化合物,其为式(VIII)



[0952] 其中,

[0953] R_1 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0954] Z选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 OR_c 或 NR_dR_e ;

[0955] 其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或羟基保护基, R_d 和 R_e 独立地选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基或磺酰基,或者 R_d 、 R_e 和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基;

[0956] M为H或阳离子;

[0957] 优选地,

[0958] R_1 和 R_4 与它们所连接的原子一起形成 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0959] Z选自H或 OR_c ;

[0960] 其中 R_c 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基或 C_2 - C_{10} 炔基;

[0961] M为H或阳离子;

[0962] 优选地,

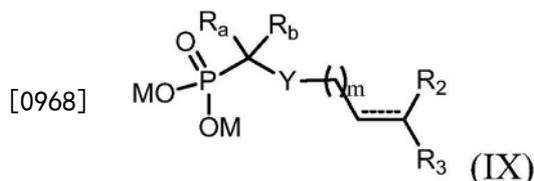
[0963] R_1 和 R_4 以及他们所连接的原子一起形成苯基和吡啶基;

[0964] Z为 OC_6 烷基;

[0965] M为 NH_4^+ ;

[0966] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[0967] 19. 技术方案1-11中任一项的化合物,其为式 (IX)



[0969] 其中,

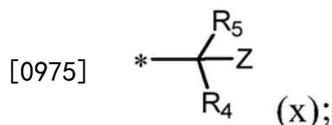
[0970] R_a 和 R_b 独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_pR'$,或者 R_a 和 R_b 一起形成 $=O$ 、 $=S$ 或 $=N_2$;其中 R' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, p 为0、1或2;

[0971] Y选自 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-S(O)_2NH-$ 或 $-P(O)(OM)O-$;

[0972] --- 为单键或双键;

[0973] R_2 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基或 $(CH_2)_qR''$,其中 R'' 选自 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基, q 为0、1或2;

[0974] R_3 选自H、卤素、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{10} 酰基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基、5至6元杂芳基或为下式 (x):



[0976] 其中

[0977] R_4 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_7 环烷基、3至7元杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或5至6元杂芳基;

[0978] R_5 选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0979] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、OR_c或NR_dR_e;

[0980] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基，R_d和R_e独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基或磺酰基，或者R_d、R_e和它们所连接的N原子一起形成3至7元杂环基或5至6元杂芳基；

[0981] M为H或阳离子；

[0982] m为0、1、2、3或4；

[0983] 优选地，

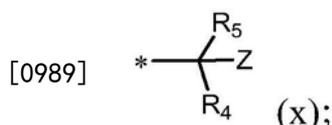
[0984] R_a和R_b独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基；

[0985] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂NH-；

[0986] --- 为单键或双键；

[0987] R₂选自H、卤素、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或C₂-C₁₀炔基；

[0988] R₃选自C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₆-C₁₀芳基、5至6元杂芳基或为下式(x)：



[0990] 其中

[0991] R₄和R₅为H；

[0992] Z选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基或OR_c；

[0993] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基；

[0994] M为H或阳离子；

[0995] m为0、1、2、3或4；

[0996] 优选地，

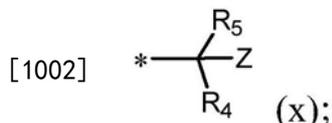
[0997] R_a和R_b独立地选自H或卤素；

[0998] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂NH-；

[0999] --- 为单键或双键；

[1000] R₂选自H或C₁-C₁₀烷基；

[1001] R₃为C₆-C₁₀芳基或下式(x)：



[1003] 其中

[1004] R₄和R₅为H；

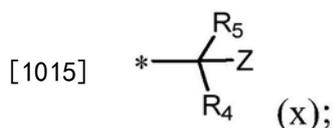
[1005] Z选自H或OR_c；

[1006] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羟基保护基；

[1007] M为H或阳离子；

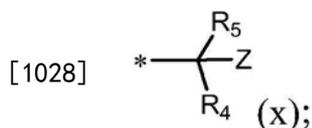
[1008] m为0、1、2、3或4；

- [1009] 优选地，
 [1010] R_a 和 R_b 独立地选自H或卤素；
 [1011] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂NH-；
 [1012] \equiv 为双键；
 [1013] R_2 选自H或C₁-C₁₀烷基；
 [1014] R_3 为C₆-C₁₀芳基或下式(x)：



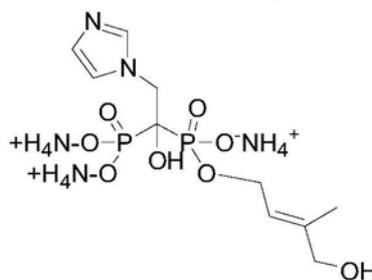
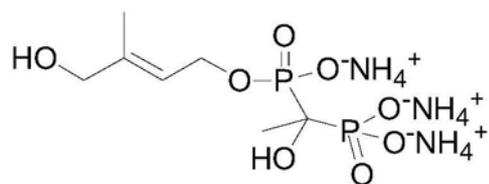
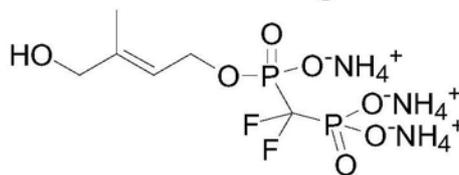
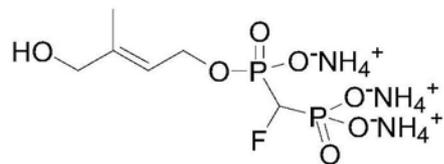
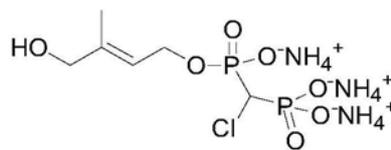
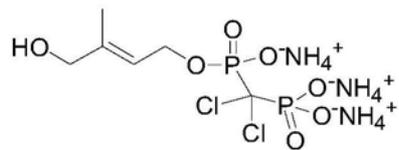
- [1016] 其中
 [1017] R_4 和 R_5 为H；
 [1018] Z选自H或OR_c；
 [1019] 其中R_c选自H、C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₁₀酰基或羧基保护基；

- [1020] M为H或K⁺；
 [1021] m为0、1或2；
 [1022] 优选地，
 [1023] R_a 和 R_b 均为Cl；
 [1024] Y选自-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂NH-；
 [1025] \equiv 为单键或双键；
 [1026] R_2 选自H或甲基；
 [1027] R_3 选自苯基、对苯氧基取代的苯基或为下式(x)：

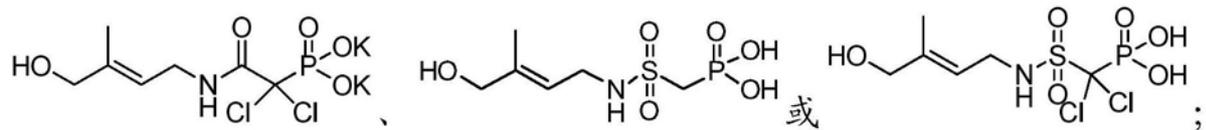


- [1029] 其中 R_4 和 R_5 为H，Z为OH；
 [1030] m为0或1；
 [1031] M为H或K⁺；
 [1032] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。
 [1033] 20. 化合物，其选自：

[1034]



[1037]



[1038] 或其药学上可接受的盐或几何异构体。

[1039] 21. 药物组合物, 其含有技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体, 和药学上可接受的赋形剂。

[1040] 22. 技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或技术方案21的药物组合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途; 优选地, 其中所述增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肾癌和前列腺癌。

[1041] 23. 技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或技术方案21的药物组合物, 其用于治疗增殖性疾病; 优选地, 其中所述增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肾癌和前列腺癌。

[1042] 24. 一种在受试者中治疗增殖性疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给药技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体或技术方案21的药物组合物; 优选地, 其中所述增殖性疾病选自多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、肺癌、肾癌和前列腺癌。

[1043] 25. 化合物在制备用于活化V γ 9V δ 2 T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放的药物中的用途, 其中所述化合物选自技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。[1044] 26. 化合物, 其用于活化V γ 9V δ 2 T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放, 其中所述化合物选自技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。[1045] 27. 一种在受试者中活化V γ 9V δ 2 T细胞或促进细胞因子TNF- α 和IFN- γ 释放的方法, 所述方法包括向所述受试者给药技术方案1-20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或几何异构体。

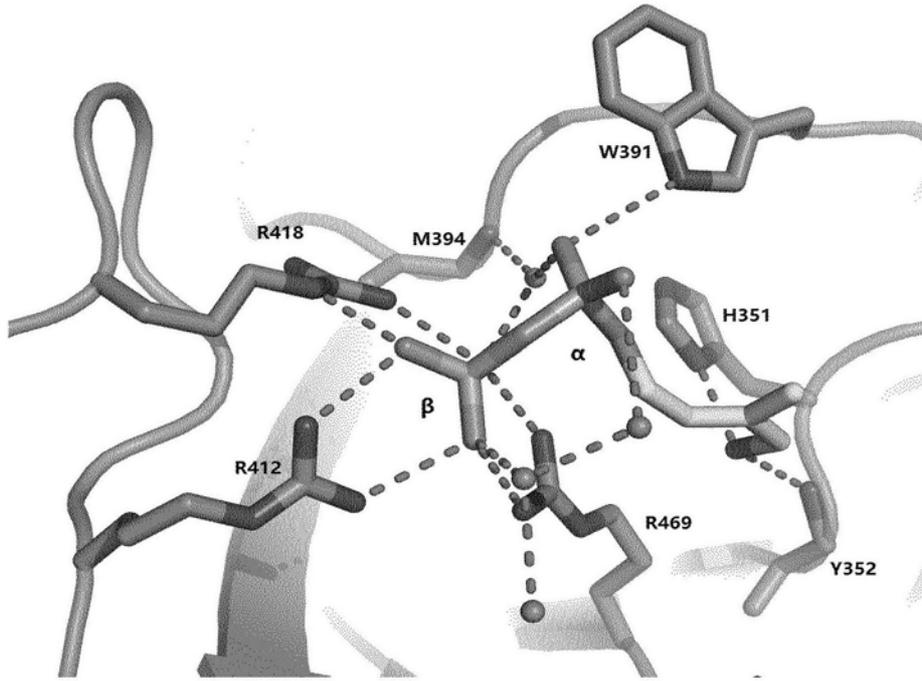


图1

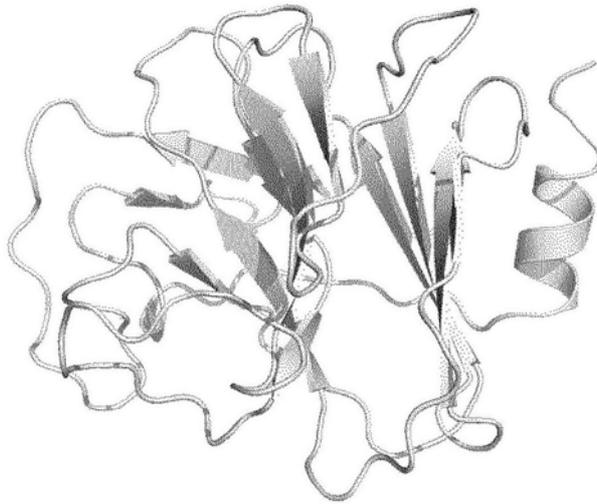


图2



图3

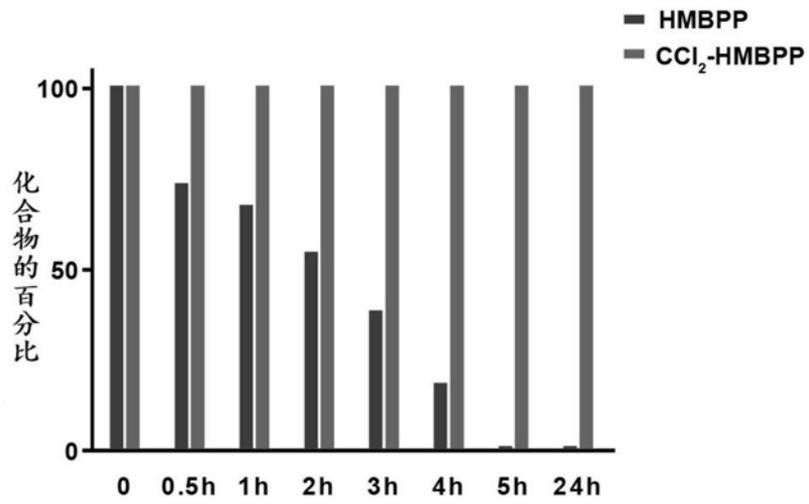
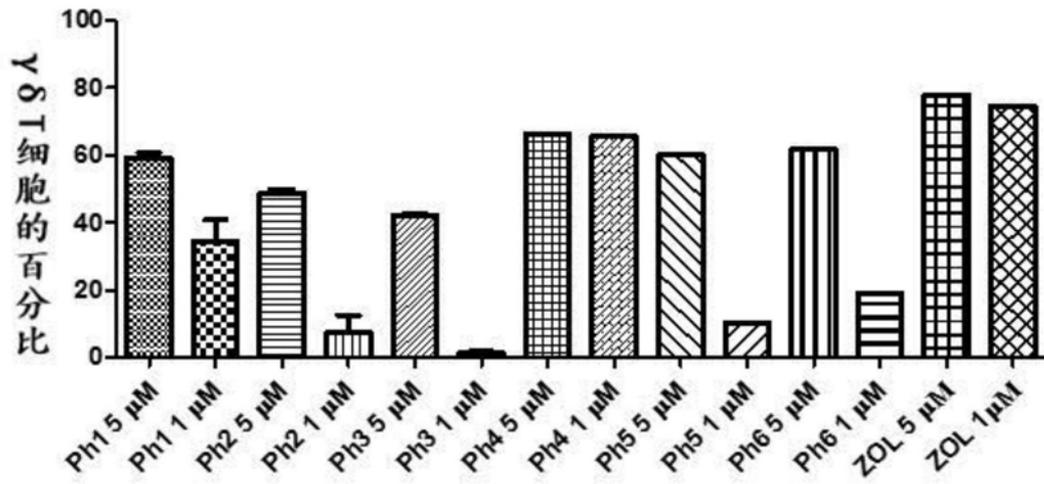


图4



Ph1 为 TH-Z 472; Ph2 为 TH-Z 471; Ph3 为 TH-Z 473; Ph4 为 TH-Z 548;
Ph5 为 TH-Z 547; Ph6 为 TH-Z 474; ZOL 为唑来膦酸

图5