



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115884977 A

(43) 申请公布日 2023. 03. 31

(21) 申请号 202180051015.9

(72) 发明人 A·莫萨 N·乔杜里

(22) 申请日 2021.08.19

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 吴亦华

(30) 优先权数据

63/067,726 2020.08.19 US

63/074,302 2020.09.03 US

63/094,759 2020.10.21 US

63/129,306 2020.12.22 US

(51) Int.Cl.

C07H 19/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.02.17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/046778 2021.08.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/040473 EN 2022.02.24

(71) 申请人 阿堤亚制药公司

地址 美国马萨诸塞州

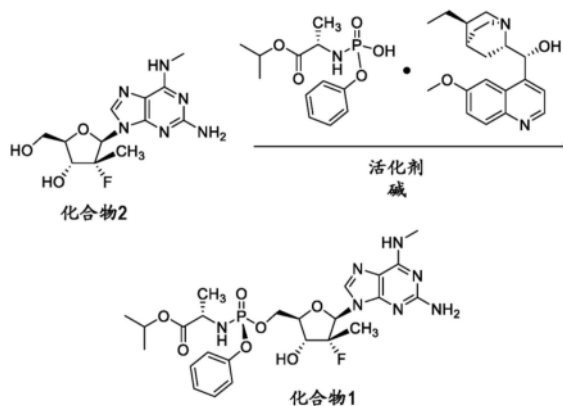
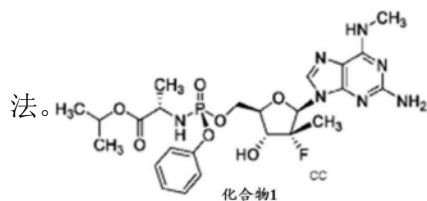
权利要求书15页 说明书123页 附图7页

(54) 发明名称

立体选择性制备选择的嘌呤氨基磷酸酯

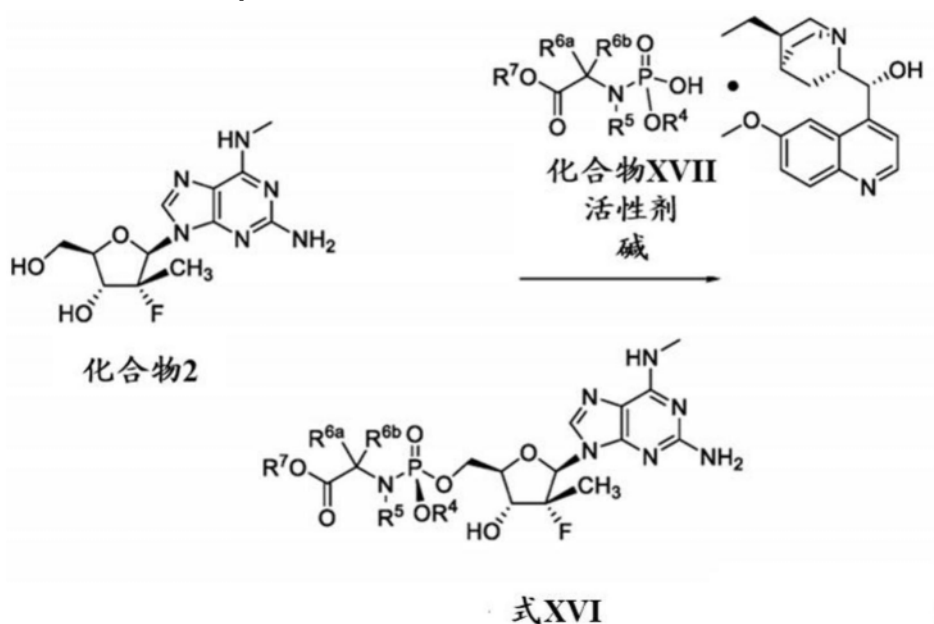
(57) 摘要

本发明提供了用于制备氨基磷酸酯核苷酸化合物1或其药学上可接受的盐的立体选择性方



1. 一种用于制备式XVI的非对映异构体 S_p -氨基磷酸酯核苷酸的方法,其中所述式XVI的核苷酸的纯度大于约90%,所述方法包括以下步骤:

(a) 使核苷化合物2与式XVII化合物的二氢奎宁盐、以及活化剂和碱接触,得到所述式XVI的非对映异构体 S_p -氨基磷酸酯核苷酸



(b) 任选地进一步纯化所述式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸以增加纯度;

其中:

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基;

R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-7} 环烷基;和

R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-7} 环烷基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中 R^4 为芳基。

3. 根据权利要求1或2所述的方法,其中 R^5 为氢。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为氢。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 为氢和甲基。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法,其中 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法,其中所述活化剂选自HOBt ((1-羟基苯并三唑)、PyBOP (苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐)、HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HBTU (3-[双(二甲氨基)亚甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐)、HCTU (2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐)、COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)、和TBTU (O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)。

9. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述活化剂为COMU ((1-氰基-2-乙氧基

基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述碱为 NR_3 并且R在每种情况下可独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、苯甲基和烯丙基,其中至少一个R不为氢。

11. 根据权利要求1-10中任一项所述的方法,其中所述碱为DIPEA (N,N-二异丙基乙胺)或 NEt_3 (三乙胺)。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述碱为DIPEA (N,N-二异丙基乙胺)。

13. 根据权利要求1-9中任一项所述的方法,其中所述碱为奎宁。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中步骤(a)是在极性非质子溶剂中进行。

15. 根据权利要求13所述的方法,其中所述溶剂选自二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亚砜(DMSO)、丙酮和N-甲基吡咯烷酮。

16. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法,其中步骤(a)是在选自二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亚砜(DMSO)、丙酮和N-甲基吡咯烷酮的溶剂的混合物中进行。

17. 根据步骤16所述的方法,其中所述溶剂的混合物包含二氯甲烷(DCM)和2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约60:40。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约70:30。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约80:20。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约90:10。

22. 根据权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述式XVI的核苷酸的纯度大于约98%。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述式XVI的核苷酸的纯度大于约99%。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的方法,其中步骤(b)的纯化为选择性结晶。

25. 根据权利要求24所述的方法,其中所述结晶在极性有机溶剂中进行。

26. 根据权利要求24或25所述的方法,其中所述结晶在烷基酯中进行。

27. 根据权利要求24-26中任一项所述的方法,其中所述结晶在乙酸乙酯或乙酸异丙酯中进行。

28. 根据权利要求24所述的方法,其中所述结晶在溶剂的混合物中进行。

29. 根据权利要求24或28所述的方法,其中所述结晶在极性有机溶剂和芳族溶剂的混合物中进行。

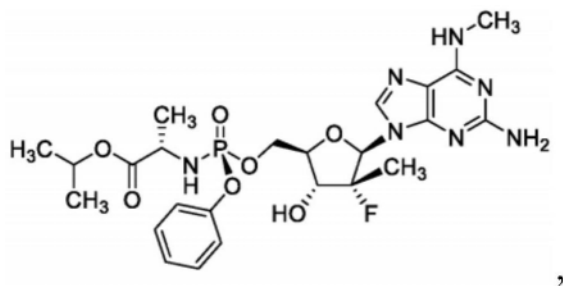
30. 根据权利要求24、28或29中任一项所述的方法,其中所述结晶在乙酸乙酯和甲苯的

混合物中进行。

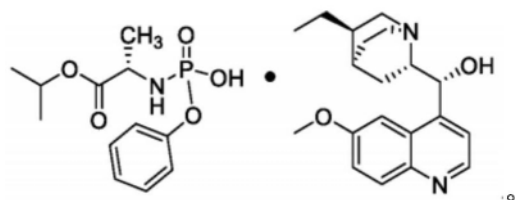
31. 根据权利要求1-30中任一项所述的方法, 其进一步包括步骤(c), 其中所述式XVI的化合物被转化为药学上可接受的盐。

32. 根据权利要求31所述的方法, 其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

33. 根据权利要求1-32中任一项所述的方法, 其中所述式XVI的化合物具有以下结构:



并且所述式XVII化合物具有以下结构:



34. 一种用于制备化合物2的方法, 其包括以下步骤:

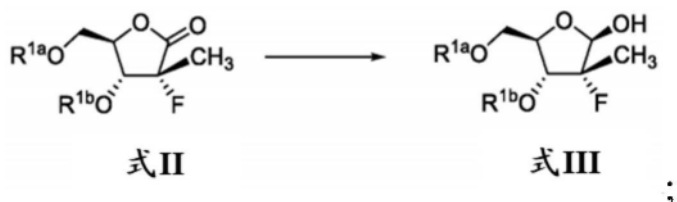
(a) 在5' 和3' 羟基处保护 (3S, 4R, 5R) -3, 4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮, 得到式I化合物:



(b) 将所述式I化合物转化为式II化合物:



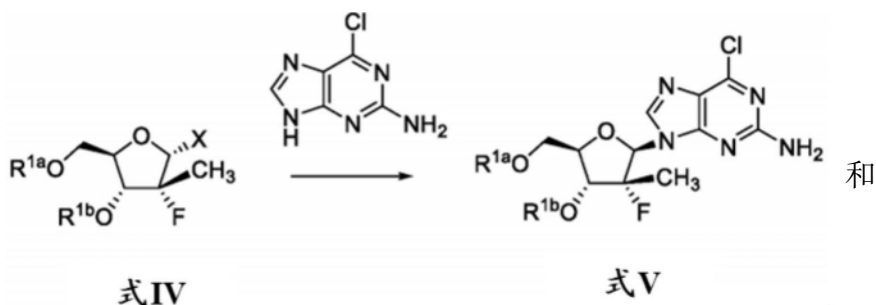
(c) 还原所述式II化合物, 得到式III化合物:



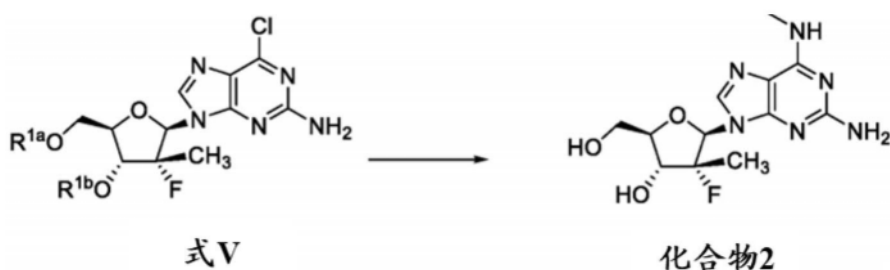
(d) 将所述式III化合物转化为式IV化合物:



(e) 通过2-氨基-6-氯嘌呤的亲核取代,将所述式IV化合物转化为式V化合物:



(f) 将所述式V化合物转化为化合物2:



其中:

R^{1a} 和 R^{1b} 为氧保护基;

R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O$ -苯甲基或 $-CH_2$ -苯基,其中所述苯基经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;

R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基、或 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$;

R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中所述 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基可任选地经1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;和

X为Cl、Br或OAc。

35. 根据权利要求34所述的方法,其中X为Br。

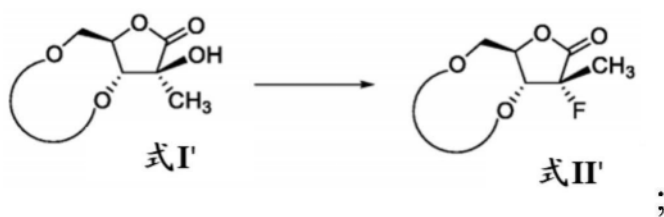
36. 根据权利要求34或35所述的方法,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为 $-C(O)OtBu$ 。

37. 一种用于制备化合物2的方法,其包括以下步骤:

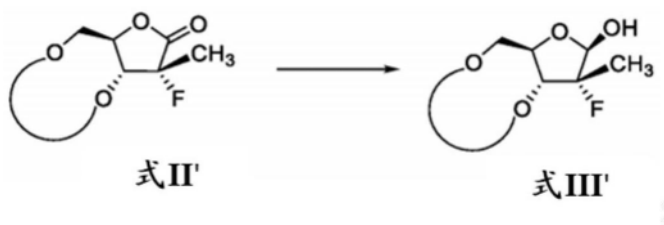
(a) 在5'和3'羟基处保护(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮,形成桥接结构,得到式I'化合物:



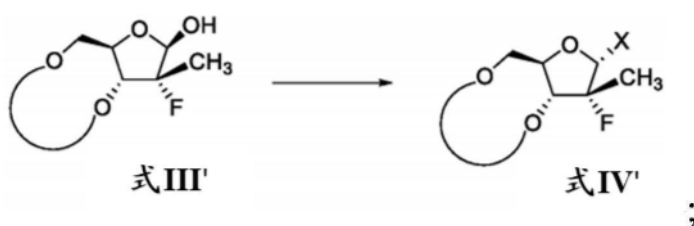
(b) 将所述式I'化合物转化为式II'化合物:



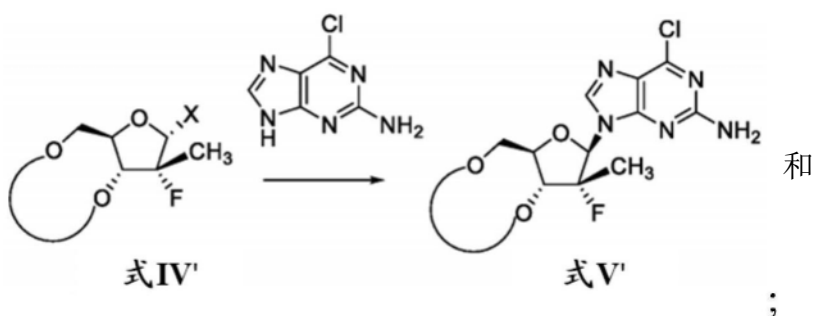
(c) 还原所述式II' 化合物,得到式III' 化合物:



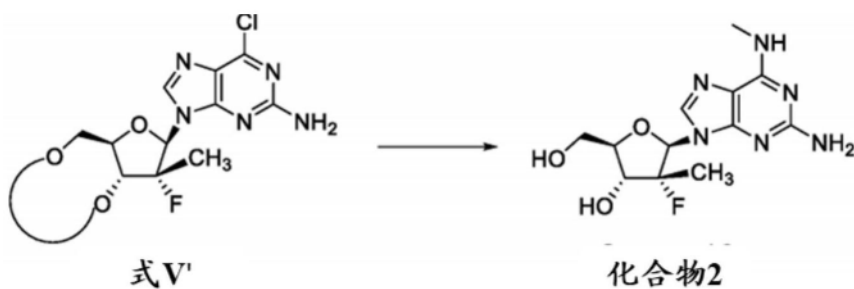
(d) 将所述式III' 化合物转化为式IV' 化合物:



(e) 通过2-氨基-6-氯嘌呤的亲核取代,将所述式IV' 化合物转化为式V' 化合物:

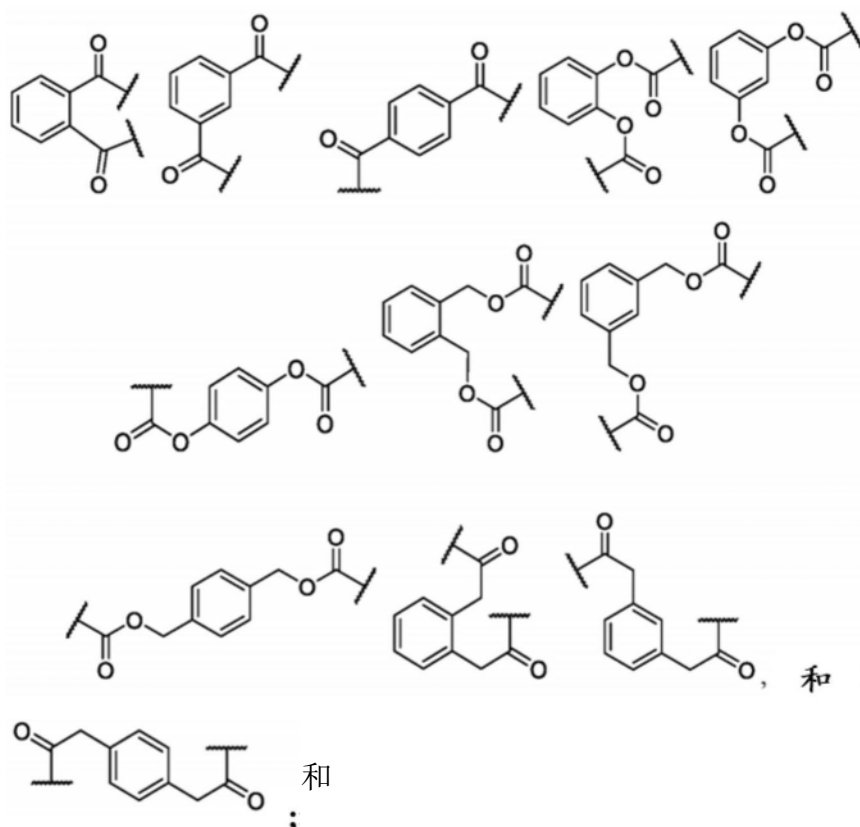


(f) 将所述式V' 化合物转化为化合物2:



其中:

所述桥接结构选自:



X为Cl、Br或OAc。

38. 根据权利要求34-37中任一项所述的方法, 其中步骤(b)使用选自以下的氟化剂进行: 磺酰氟/TREAT·HF混合物(SO_2F_2 , $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$)、DAST (Et_2NSF_3) 和三氟化硫吗啉 (Morph-DAST)。

39. 根据权利要求34-38中任一项所述的方法, 其中步骤(c)使用选自以下的还原剂进行: DIBAL-H (二异丁基氢化铝)、 NaBH_4 、Red-Al® (双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠) 和 LiAlH_4 (氢化锂铝)。

40. 根据权利要求34-39中任一项所述的方法, 其中步骤(d)使用三苯基膦和二溴乙内酰脲进行。

41. 根据权利要求34-40中任一项所述的方法, 其中步骤(e)使用选自以下的非亲核碱进行: 叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔戊醇钠、叔戊醇钾、二异丙基氨基锂和双(三甲基硅基)氨基锂。

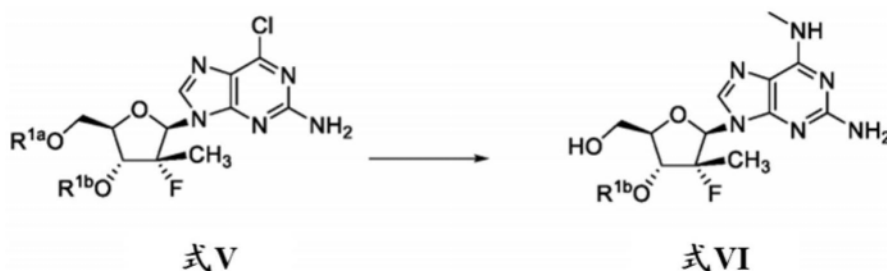
42. 根据权利要求34-41中任一项所述的方法, 其中步骤(f)进一步包括以下步骤:

- (f.1) 使式V或V' 化合物与甲胺(NH_2Me)反应, 得到粗混合物; 和
- (f.2) 使步骤(f.1)的粗混合物在脱保护条件下反应, 得到化合物2。

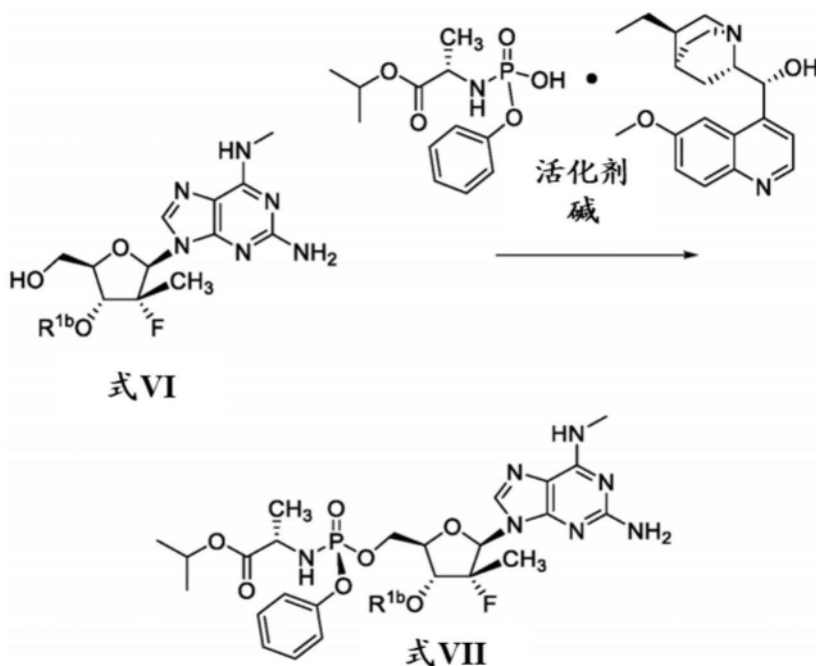
43. 根据权利要求42所述的方法, 其中所述脱保护条件为DBU和甲醇。

44. 一种制备式VII化合物的方法, 其包括以下步骤:

- (c) 将式V化合物转化为式VI化合物:



(d) 在活化剂和碱存在下使所述式VI化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐反应,得到式VII的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:



其中:

R^{1a} 和 R^{1b} 为氧保护基;

R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基,其中所述苯基经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;

R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基,或-C(O)NR^{10a}R^{10b};和

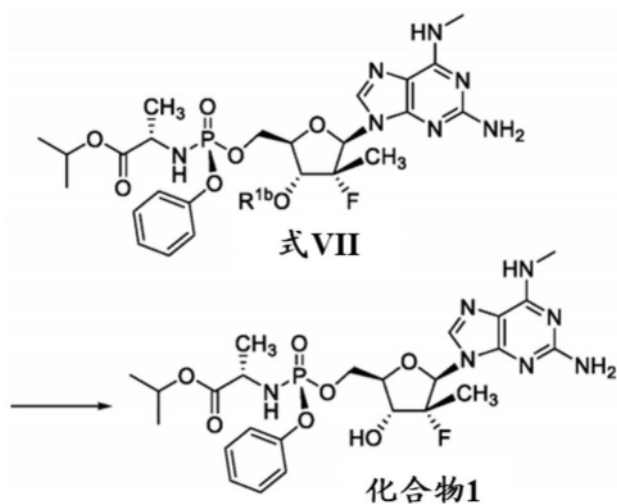
R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中所述C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基可任选地经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

45. 根据权利要求44所述的方法,其中步骤(a)使用甲胺进行单转化。

46. 根据权利要求44或45所述的方法,其中步骤(b)中的所述活化剂为HATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)或COMU((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

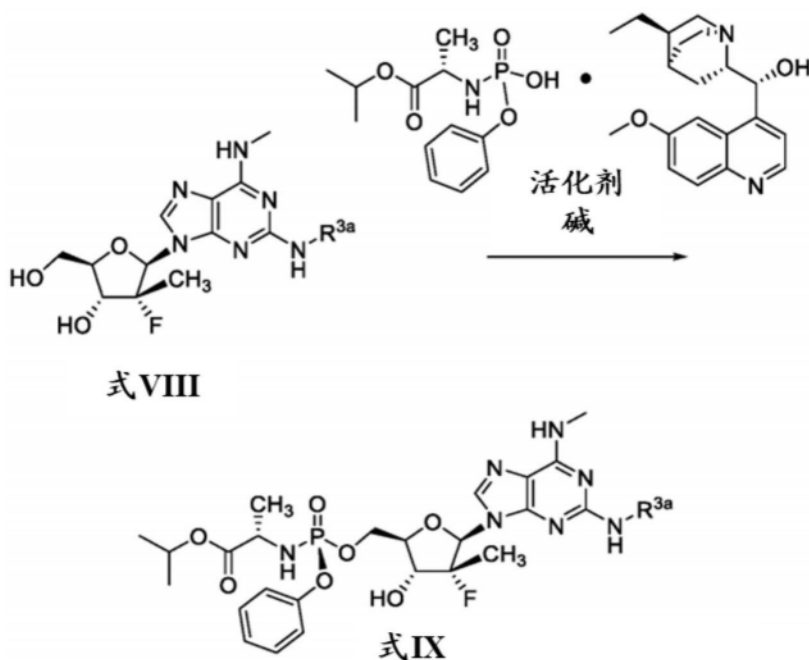
47. 根据权利要求44-46中任一项所述的方法,其中步骤(b)中的所述碱为DIPEA(二异丙基乙胺)。

48. 根据权利要求44-47中任一项所述的方法,其进一步包括步骤(c),其中所述式VII化合物转化为化合物1



49. 根据权利要求48所述的方法, 其中步骤(c)在甲醇中使用DBU进行。

50. 一种制备式IX化合物的方法, 其通过使式VIII化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下反应来进行, 得到式IX的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸, 其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:

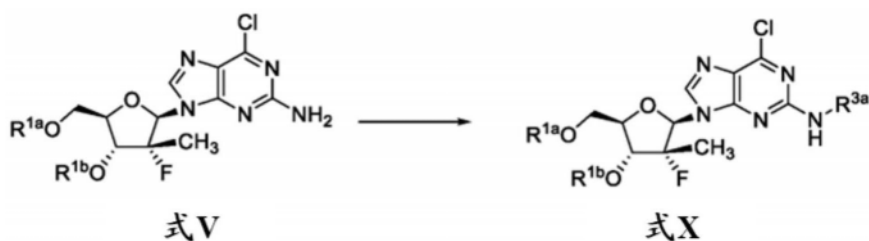


其中:

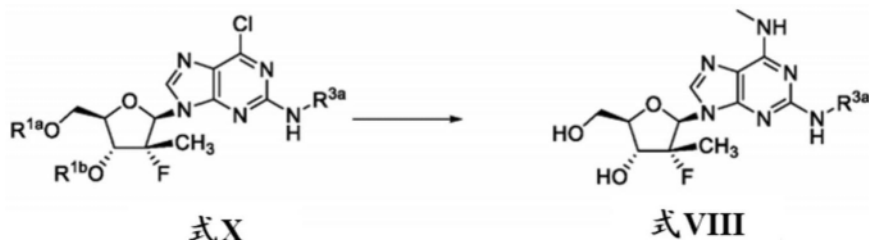
R^{3a} 选自叔丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)、苯甲基和对甲氧基苯甲基。

51. 根据权利要求50所述的方法, 其进一步包括通过由以下步骤组成的方法制备所述式VIII化合物:

(a) 在 N^2 -位置处保护式V化合物以得到式X化合物:

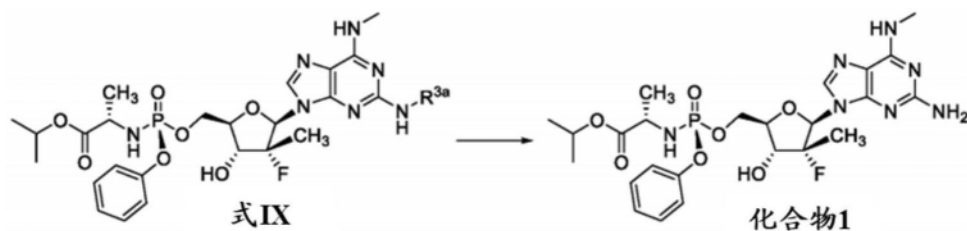


(b) 将所述式X化合物转化为所述式VIII化合物：



52. 根据权利要求51所述的方法，其中所述步骤(b)使用甲胺(NH_2Me)进行单转化。

53. 根据权利要求50-52中任一项所述的方法，其进一步包括将所述式IX化合物转化为化合物1：



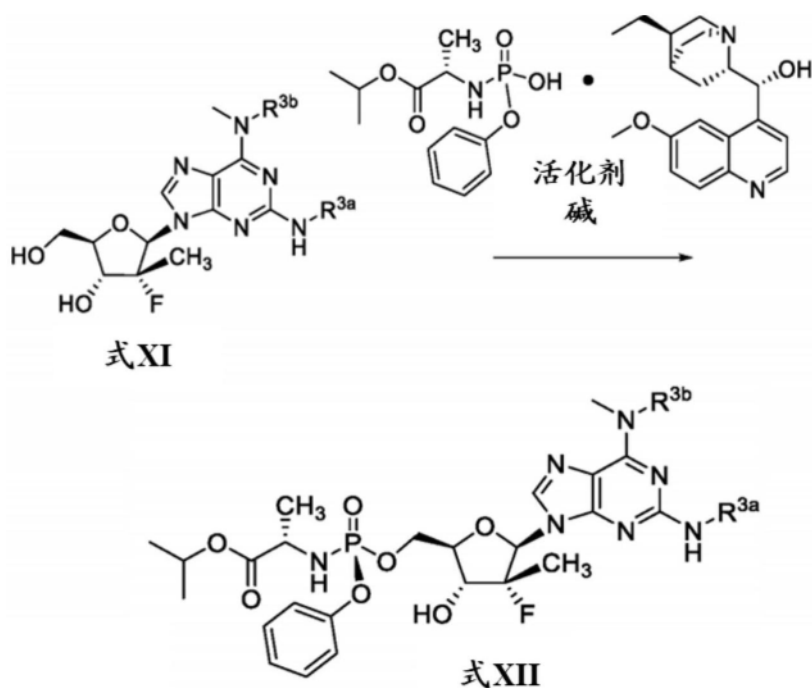
54. 根据权利要求53所述的方法，其中所述式IX化合物通过与Pd/C和氢反应而转化为化合物1。

55. 根据权利要求53所述的方法，其中所述式IX化合物通过与DCM中的HCl反应而转化为化合物1。

56. 根据权利要求50-55中任一项所述的方法，其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐) 或COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

57. 根据权利要求50-56中任一项所述的方法，其中所述碱为DIPEA (二异丙基乙胺)。

58. 一种制备式XII化合物的方法，其通过使式XI化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下反应来进行，得到式XII的受保护的S_p-非对映异构体富集S_p-氨基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非对映异构体多于R_p-非对映异构体：

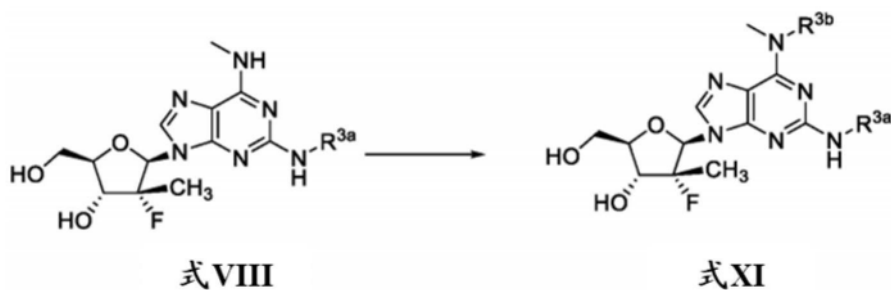


;

其中:

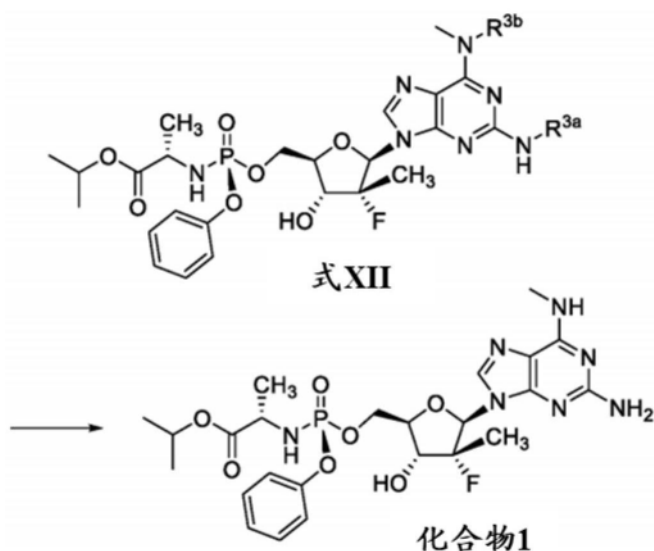
R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自叔丁氧基羰基 - (Boc)、苯甲氧基羰基 - (Cbz)、苯甲基和对甲氧基苯甲基。

59. 根据权利要求58所述的方法, 其进一步包括将式VIII化合物转化为所述式XI化合物:



。

60. 根据权利要求58或59所述的方法, 其进一步包括将所述式XII化合物转化为化合物1:



61. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述式XII化合物使用DCM中的HCl转化为化合物1。

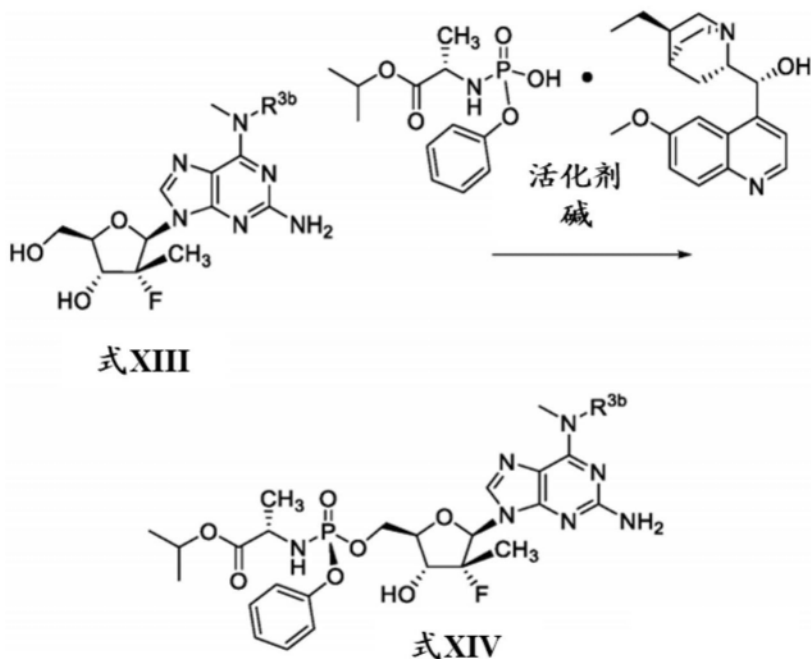
62. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述式XII化合物使用Pd/C和氢转化为化合物1。

63. 根据权利要求60所述的方法, 其中所述式XII化合物使用DBU和MeOH转化为化合物1。

64. 根据权利要求58-63中任一项所述的方法, 其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐) 或COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

65. 根据权利要求58-64中任一项所述的方法, 其中所述碱为DIPEA (二异丙基乙胺)。

66. 一种制备式XIV化合物的方法, 其通过使式XIII化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下反应来进行, 得到式XIV的受保护的、非对映异构体富集S_p-氨基磷酸酯核苷酸, 其中S_p-非对映异构体多于R_p-非对映异构体:

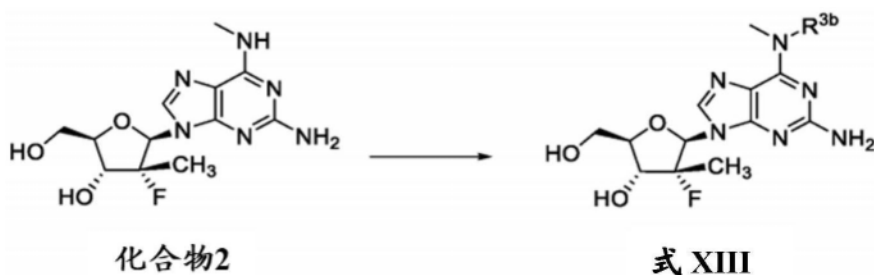


;

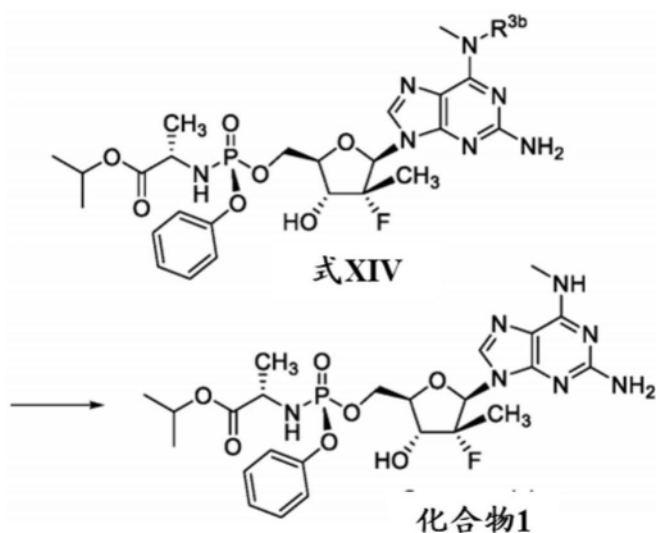
其中：

R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自叔丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)、苯甲基和对甲氧基苯甲基。

67. 根据权利要求66所述的方法,其进一步包括将化合物2转化为式XIII化合物:



68. 根据权利要求66或67所述的方法,其进一步包括将所述式XIV化合物转化为化合物1:



69. 根据权利要求68所述的方法,其中所述式XIV化合物使用DCM中的HCl转化为化合物1。

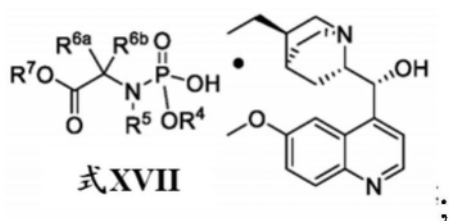
70. 根据权利要求68所述的方法,其中所述式XIV化合物使用Pd/C和氢转化为化合物1。

71. 根据权利要求68所述的方法,其中所述式XIV化合物使用DBU和MeOH转化为化合物1。

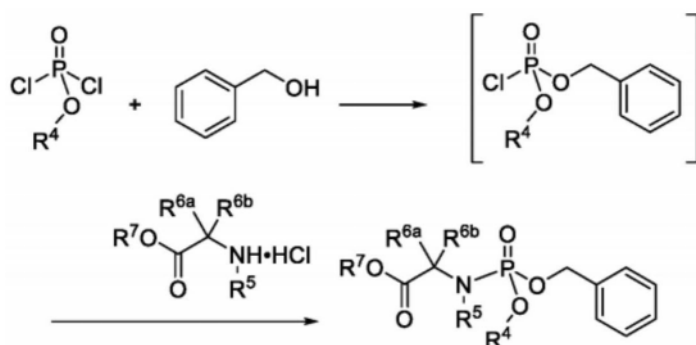
72. 根据权利要求66-71中任一项所述的方法,其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)或COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

73. 根据权利要求66-72中任一项所述的方法,其中所述碱为DIPEA (二异丙基乙胺)。

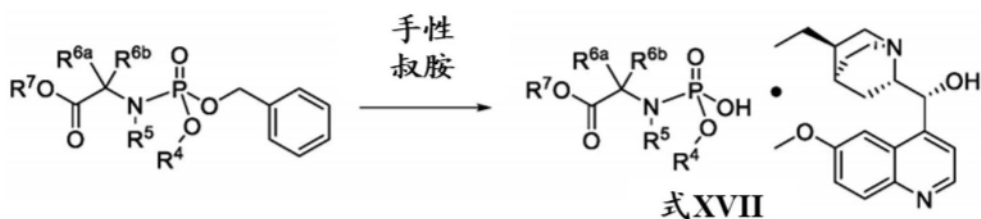
74. 一种制备式XVII化合物的方法,其包括以下步骤:



(a) 将经适当取代的二氯磷酸酯与苯甲醇偶合以生成适当取代的氯磷酸苯甲酯而不进行分离,并且接着使所述经取代的氯磷酸苯甲酯与经适当取代的氨基酸反应,得到氨基磷酸苯甲酯:



(b) 在选自奎宁和二氢奎宁的手性叔胺存在下使所述氨基磷酸苯甲酯脱苯甲基化,得到所述式XVII化合物:



其中:

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基;

R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;和

R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-7} 环烷基。

75. 根据权利要求74所述的方法,其中 R^4 为芳基。

76. 根据权利要求74或75所述的方法,其中 R^4 为苯基。

77. 根据权利要求74-76中任一项所述的方法,其中 R^5 为氢。

78. 根据权利要求74-77中任一项所述的方法,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为氢。

79. 根据权利要求74-78中任一项所述的方法,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 为氢和甲基。

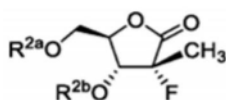
80. 根据权利要求74-79中任一项所述的方法,其中 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

81. 根据权利要求74-80中任一项所述的方法,其中 R^7 为异丙基。

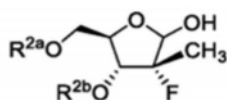
82. 根据权利要求74-81中任一项所述的方法,其中步骤(b)使用Pd/C和氢进行。

83. 根据权利要求74-82中任一项所述的方法,其中步骤(b)中使用二氢奎宁。

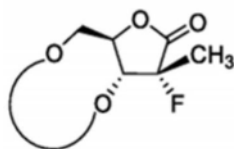
84. 一种式IIA、IIIA、II' 或III' 的化合物:



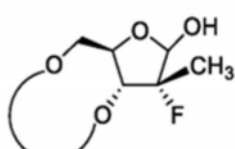
式IIA



式IIIA



式II'



式III'

或其药学上可接受的盐，

其中：

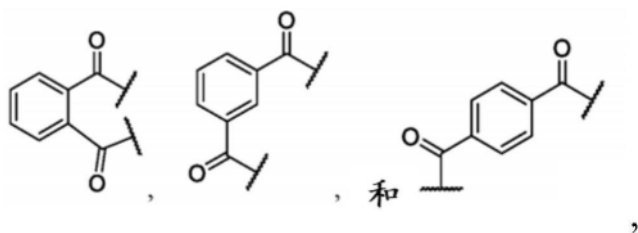
R^{2a} 和 R^{2b} 为氧保护基；

R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基、或 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ ；

R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；

R^{2a} 和 R^{2b} 可独立地任选地经选自以下的取代基取代：烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基；和

所述桥接结构选自：

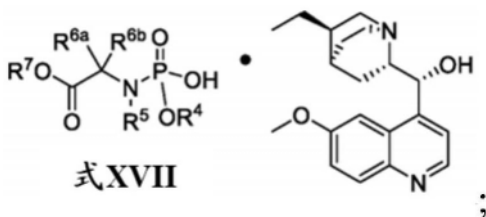


任选地经选自以下的取代基取代：烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

85. 根据权利要求84所述的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 为 $-C(O)OtBu$ 。

86. 根据权利要求84所述的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 为 $-C(O)OMe$ 。

87. 一种式XVII化合物：



式XVII

其中：

R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基；

R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基；

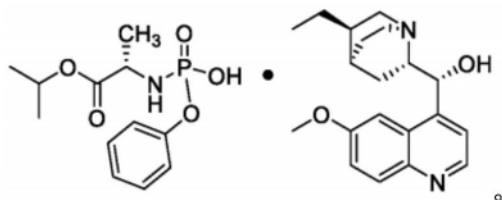
R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；和

R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-7} 环烷基。

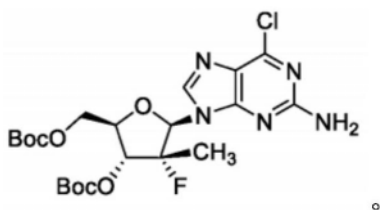
88. 根据权利要求87所述的化合物，其中 R^4 为芳基。

89. 根据权利要求87或88所述的化合物，其中 R^4 为苯基。

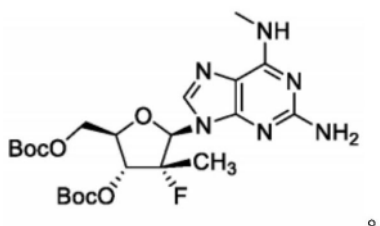
90. 根据权利要求87-89中任一项所述的化合物, 其中 R^5 为氢。
91. 根据权利要求87-90中任一项所述的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为氢。
92. 根据权利要求87-91中任一项所述的化合物, 其中 R^{6a} 和 R^{6b} 为氢和甲基。
93. 根据权利要求87-92中任一项所述的化合物, 其中 R^7 为 C_{1-6} 烷基。
94. 根据权利要求87-93中任一项所述的化合物, 其中 R^7 为异丙基。
95. 根据权利要求87-94中任一项所述的化合物, 其具有以下结构:



96. 一种化合物, 其具有以下结构:



97. 一种化合物, 其具有以下结构:



立体选择性制备选择的嘌呤氨基磷酸酯

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年8月19日提交的美国临时申请号63/067,726;2020年9月3日提交的美国临时申请号63/074,302;2020年10月21日提交的美国临时申请号63/094,759;和2020年12月22日提交的美国临时申请号63/129,306的权益。出于所有目的,这些申请以引用的方式整体并入。

技术领域

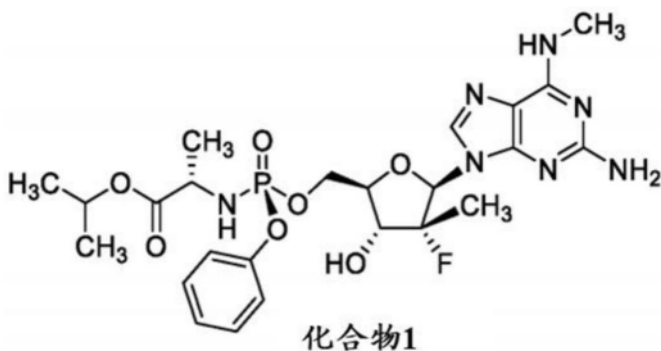
[0003] 本发明提供了用于制备嘌呤氨基磷酸酯核苷酸的立体选择性方法和用于其生成的中间体。

背景技术

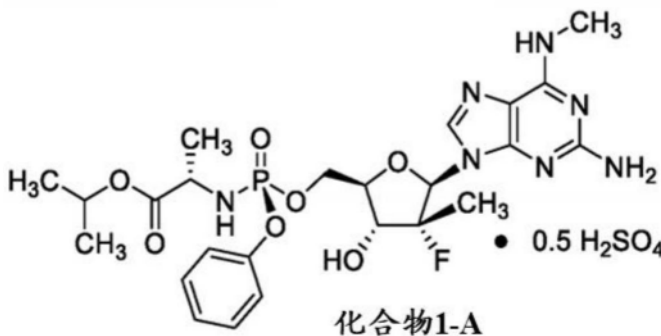
[0004] 核苷类似物已被开发为用于多种疾病的有效治疗剂,包括癌症、丙型肝炎(HCV)、乙型肝炎(HBV)、HIV和人巨细胞病毒(HCMV)。还针对RNA病毒感染进行了核苷类似物研究,所述病毒包括黄病毒科(Flaviviridae)病毒(登革热、黄热病、寨卡病毒)、丝状病毒科(Filoviridae)病毒(埃博拉病毒、马尔堡病毒)和冠状病毒科(Coronaviridae)病毒(SARS-CoV-1(严重急性呼吸综合征)、SARS-CoV-2(COVID19)和MERS(中东呼吸综合征冠状病毒))。

[0005] 美国专利号9,828,410;10,000,523;10,005,811;10,239,911;10,519,186;10,815,266;10,870,672;10,870,673;10,875,885和PCT申请PCT/US16/21276(WO2016/144918);PCT/US2017/50323(WO 2018/048937);PCT/US18/16301(WO2018/144640);和PCT/US2019/26837(WO 2019/200005)公开了用于治疗丙型肝炎的化合物1或化合物1的药学上可接受的盐,包括化合物1的半硫酸盐——化合物1-A。

[0006] 美国专利号10,946,033和PCT申请PCT/US2017/050323(WO2018/048937)公开了用于治疗某些黄病毒(包括登革热、西尼罗河热、黄热病和寨卡病毒)的化合物1或化合物1的药学上可接受的盐。



[0007]

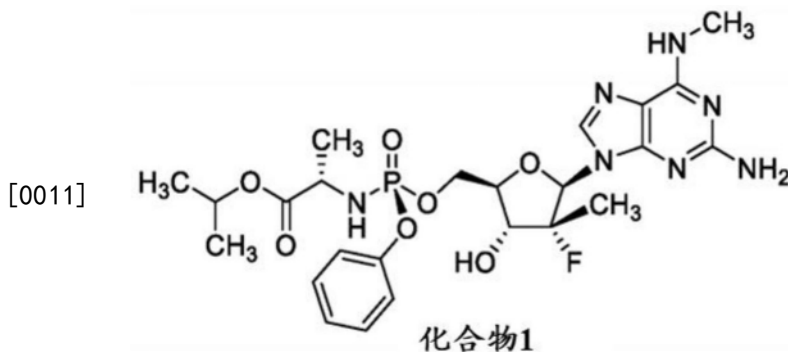


[0008] PCT/US21/19468和美国专利10,874,687描述了化合物1和化合物1-A用于治疗SARS-CoV-2 (COVID-19) 的用途。

[0009] 鉴于化合物1和化合物1-A对于治疗处理感染病毒(例如黄病毒、丙型肝炎或SARS-CoV-2)的人类的重要性,因此提供一种有利的规模化制备方法将是有用的。

发明内容

[0010] 本发明提供了一种用于规模化制备嘌呤氨基磷酸酯核苷酸化合物1的有利和便利的立体选择性方法,其中 S_p -非对映异构体(即,在手性磷原子处为 S -立体构型)为基本上纯形式,例如实质上多于 R_p -非对映异构体:

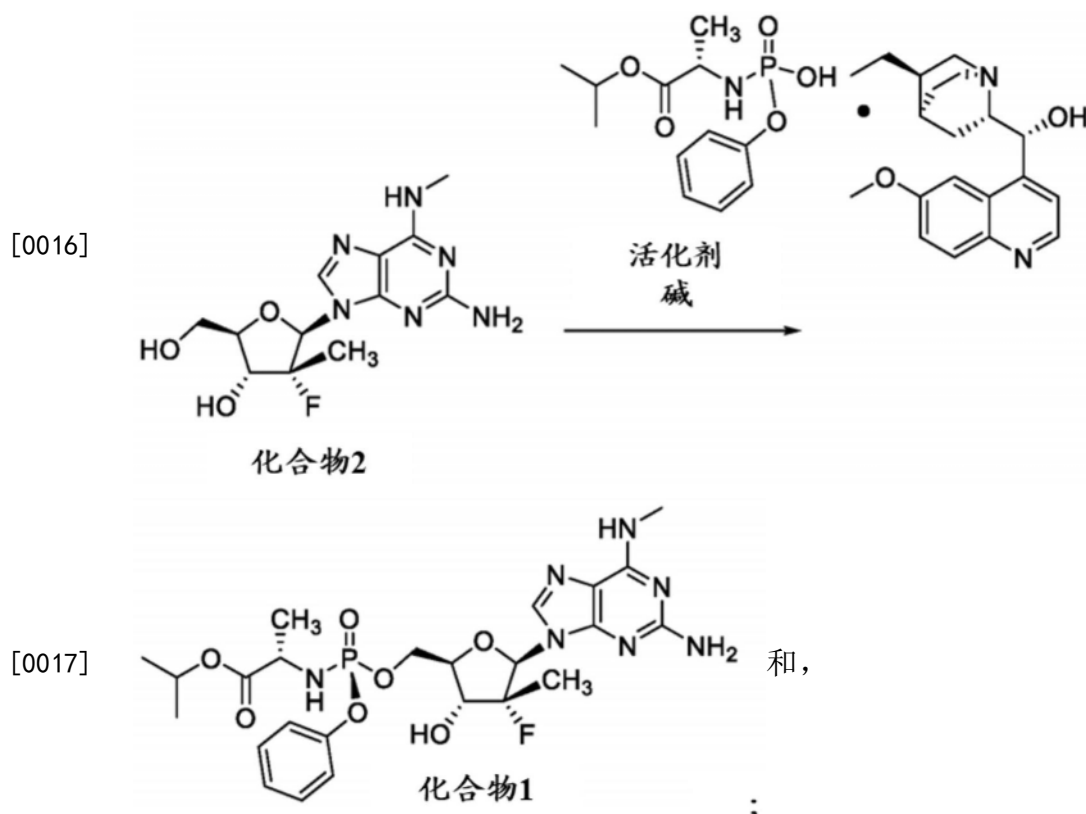


[0012] 基本上纯形式的非对映异构体通常是指 S_p -非对映异构体相比于 R_p -非对映异构体为约90%或更高。在一个实施方案中,基本上纯形式为约93%纯度或更高、约95%纯度或更高、约98%纯度或更高,或约99%纯度或更高,或甚至100%纯度。在一个替代的实施方案中,基本上纯形式为约80%或更高、约85%或更高,或约88%或更高。

[0013] 磷 S -立体化学在核苷与根据本发明的氨基磷酸酯的反应期间设定。根据本发明的嘌呤化合物1的制备包括在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下使氨基磷酸的二氢奎宁盐与必需的嘌呤核苷发生偶合反应。

[0014] 在本发明的非限制性实例中,用于合成化合物1的非对映异构体纯 S_p -氨基磷酸酯核苷酸的方法包括以下步骤:

[0015] (a) 使核苷化合物2与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在基于苯并三唑或脲的活化剂或如本文所描述的其他活化剂(例如HATU或COMU)和碱的存在下接触,得到非对映异构体富集的 S_p -氨基磷酸酯核苷酸化合物1,其中 S_p -非对映异构体实质上多于 R_p -非对映异构体:



[0018] (b) 进一步任选地纯化非对映异构体富集的 S_p -氨基磷酸酯核苷酸化合物1,例如通过选择性结晶来纯化,得到非对映异构体纯 S_p -化合物1,其中所述非对映异构体纯度大于约90%,或甚至大于约95%或甚至约99%或更高。

[0019] 在某些实施方案中,作为盐或游离碱的奎宁可用于制备二氢奎宁。在一个实施方案中,奎宁半硫酸一水合物用于制备二氢奎宁。

[0020] 在一个实施方案中,活化剂为COMU((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨氧基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。对于本发明的方法,COMU是一种有利的活化剂,因为它具有低的冲击敏感性。在本发明中已发现,使用COMU作为活化剂与氨基磷酸酯的二氢奎宁盐和碱的组合以高分离产率提供化合物1。另外地,使用COMU活化剂可导致制备具有高非对映立体选择性的化合物1。使用COMU作为活化剂还可使得反应有效进行和/或在相对低的反应温度下进行。

[0021] 可替代地,该方法可使用活化剂进行,例如基于苯并三唑的活化剂,包括但不限于HOBt((1-羟基苯并三唑)、PyBOP(苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐)、HATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HBTU(3-[双(二甲氨基)亚甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐)、HCTU(2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四

甲基铵六氟磷酸盐)、或TBTU(0-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)。在一个实施方案中,活化剂为HATU。

[0022] 下文的实施例9、10和12提供了包括活化剂HATU的、制备化合物1的方法的非限制性示例,所述方法可以高产率提供目标化合物1。可通过化合物1的洗涤和选择性结晶来去除与HATU的使用相关的任何杂质和副产物。在本发明中使用HATU作为活化剂可以高产率提供化合物1。

[0023] 实施例13示例了包括活化剂COMU的、制备化合物1的方法,其也可以高产率提供目标化合物1。同样,可通过化合物1的洗涤和选择性结晶来去除与COMU的使用相关的任何杂质和副产物。与HATU一样,在本发明中使用COMU作为活化剂可以高产率提供化合物1。

[0024] 在一个实施方案中,偶合反应中使用的碱选自 NR_3 ,其中R在每种情况下可独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、苯甲基和烯丙基,并且其中 NR_3 通常具有至少一个,并且通常两个或三个非氢R基团。在一个实施方案中,碱为DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)或 NEt_3 (三乙胺)。碱的其他非限制性实例通常为经烷基取代的胺或DABCO(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)、DBU(1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)、N-甲基吗啉、二乙胺或单乙胺。在一个替代的实施方案中,碱为奎宁(quinine)或奎尼丁(quinidine)。在一个实施方案中,碱为奎宁。

[0025] 已令人惊讶地发现,二氢奎宁盐有助于在偶合反应期间将化合物1的立体化学导向 S_p -非对映异构体。偶合反应中的叔胺碱通常被认为是成键现象的旁观者。相反,本发明证明了二氢奎宁碱不仅参与、而且引导成键步骤的意想不到的结果。该发现已用于开发本发明的方法,其得到呈实质上非对映异构体富集形式的化合物1。

[0026] 可获得 S_p -非对映异构体的另外的纯化,例如:(i)通过在溶剂或溶剂/反溶剂系统中选择性结晶,如下文更详细地描述;(ii)将反溶剂研磨至化合物1的基于溶剂的溶液中;或(iii)熟练化学技术人员已知的任何导致此类纯化的方法,包括柱色谱法等。结晶过程的示例性细节提供于下文中。结晶溶剂的非限制性实例为极性有机溶剂,例如烷基酯,如乙酸乙酯或乙酸异丙酯、乙腈、DMSO、二氯甲烷、丙酮等。合适的反溶剂的非限制性实例为非极性有机液体,例如可从最终产物中去除的烃,包括但不限于戊烷、己烷、庚烷等。

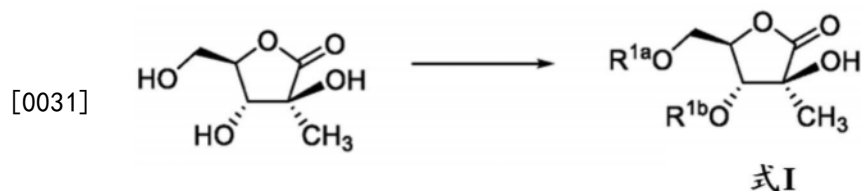
[0027] 重要地是,在某些实施方案中,该制备方法可在不需要在反应期间保护 N^6 -甲基、 N^2 -氨基-2,6-二氨基嘌呤碱的另外的步骤的情况下完成,其有利于整个方法的效率。在一个主要的实施方案中,在该方法中,二氨基嘌呤中的 N^6 -甲基或 N^2 -氨基的胺均不受保护或未实质上衍生化。该实施方案将对切向保护(tangential protection)和/或脱保护步骤的需求降至最低。

[0028] 在一个实施方案中,步骤(a)在极性非质子溶剂中进行,例如二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亚砷(DMSO)、丙酮或N-甲基吡咯烷酮。在一个实施方案中,步骤(a)在二氯甲烷(DCM)中进行。在一个实施方案中,步骤(a)在2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)中进行。在一些实施方案中,步骤(a)在溶剂的混合物中进行。在一个实施方案中,步骤(a)在二氯甲烷(DCM)与2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)的混合物中进行。

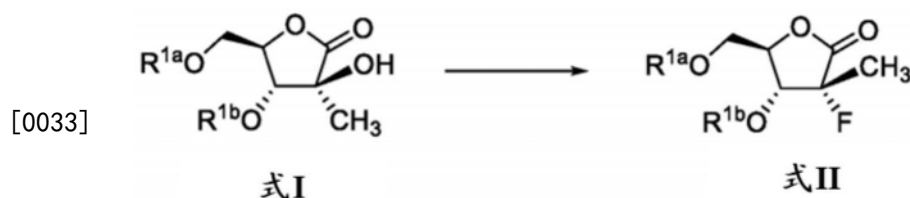
[0029] 在本发明的一个方面中,化合物2的制备包括以下步骤:

[0030] (1.2.a) 保护核苷(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-

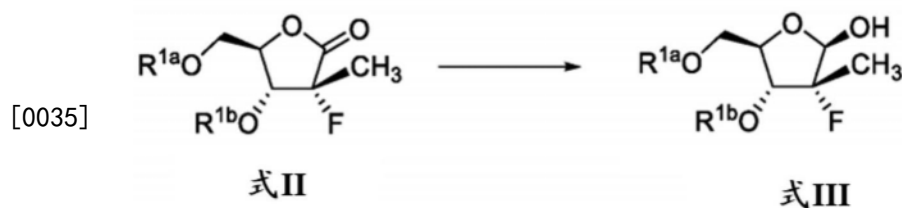
酮上的5'羟基和3'羟基,得到式I化合物,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氧保护基,并且 R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为碳酸酯,例如 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基(例如 $-C(O)OCH_3$ 或 $-C(O)OtBu$)、 $-C(O)O$ -苯甲基或 $-CH_2$ -苯基,其中苯基经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基,或在一个替代的实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基或 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$,其中 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基可任选地经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基:



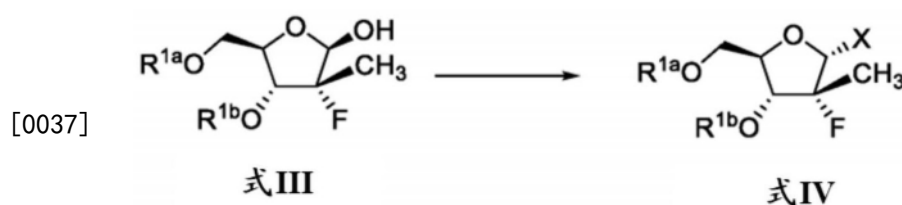
[0032] (1.2.b) 通过立体化学转化,将式I的醇转化为单氟化物,得到式II化合物:



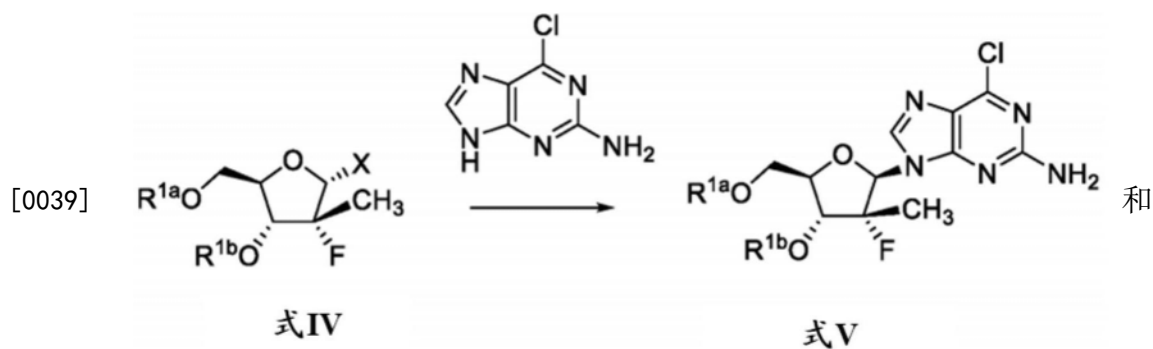
[0034] (1.2.c) 还原式II的核苷化合物的内酯,得到式III的核苷化合物:



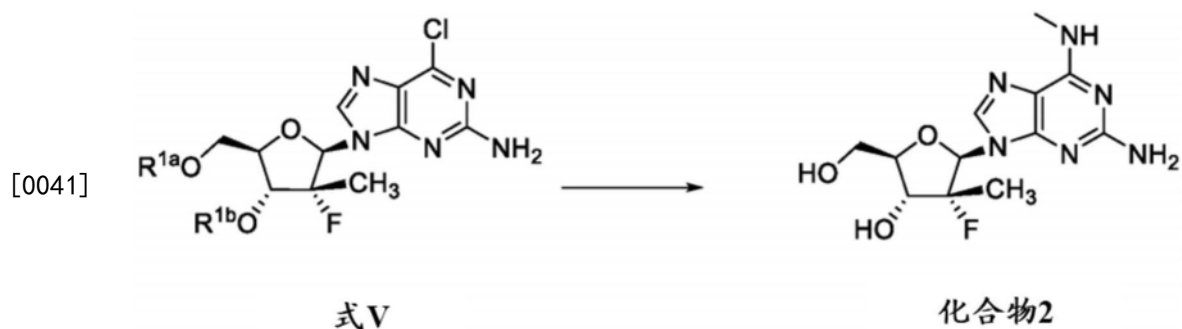
[0036] (1.2.d) 将式III化合物转化为式IV化合物,其中X为Cl、Br或OAc:



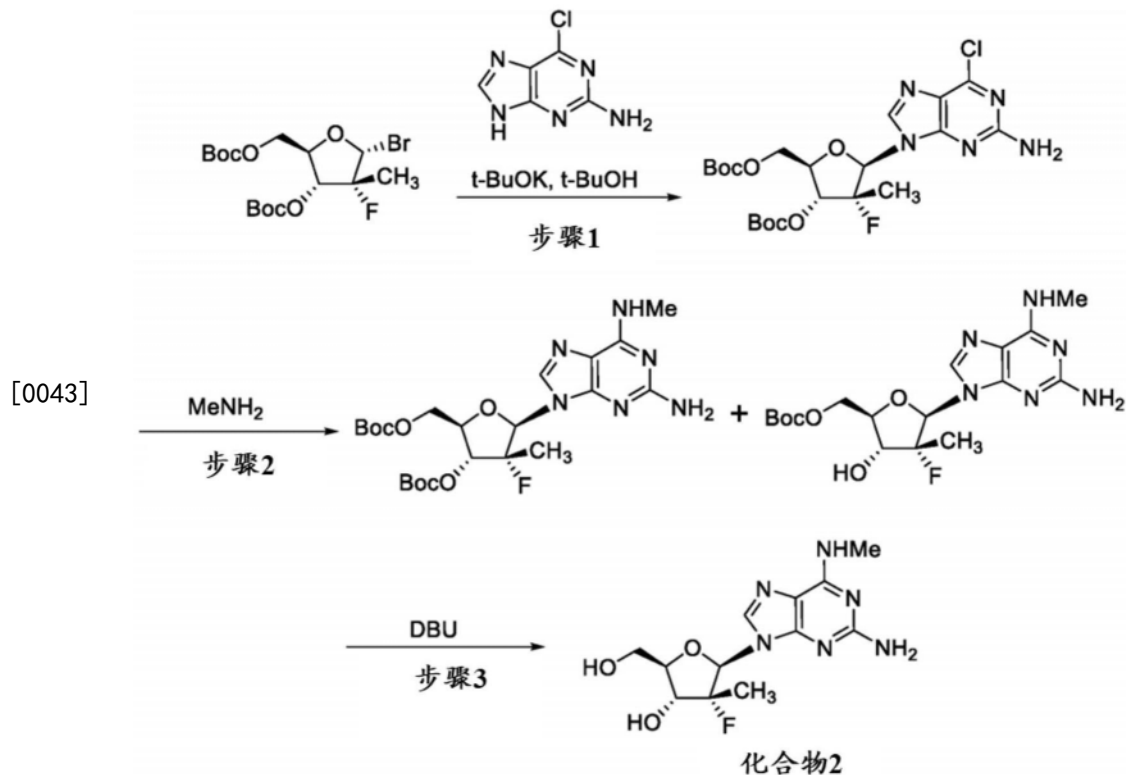
[0038] (1.2.e) 用2-氨基-6-氯嘌呤对式IV化合物进行亲核取代,得到式V化合物:



[0040] (1.2.f) 将2-氨基-6-氯嘌呤碱转化为2-氨基-N⁶-甲基碱,并在3'和5'-位置处脱保护,得到化合物2:



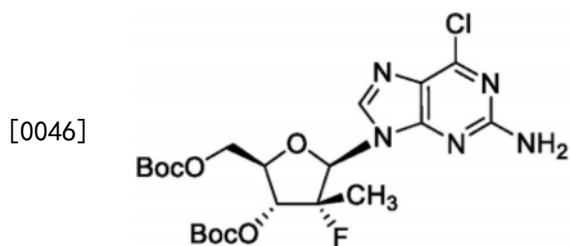
[0042] 在一个实施方案中,化合物2通过下述方法制备,其中R^{1a}和R^{1b}为-C(O)O-tBu或“Boc”基团:



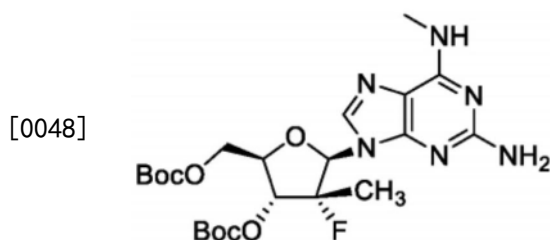
[0044] 上述步骤1的二碳酸酯产物可未经纯化即继续使用。可替代地,在实施例13中所证明的本发明的一个方面中,步骤1的产物可通过选择性结晶来纯化。为了减少杂质数量,使

产物在DCM和正庚烷的混合物中结晶提供了可用于下一个步骤中的纯化合物。

[0045] 本发明的另一个方面为步骤1中的新型二碳酸酯中间体,其可任选地以结晶形式使用,如下所示例。分离呈结晶形式的纯化合物为控制杂质和监测本方法提供了另外的机会。



[0047] 此外,以下二碳酸酯中间体也是一种新型的中间体化合物:



[0049] 步骤2的产物混合物也可通过二碳酸酯产物的选择性结晶来纯化,为控制和监测提供了又一个机会。可替代地,在本发明的一些方面中,将来自步骤2的产物混合物不经分离送至步骤3。已发现该操作不影响最终化合物2的产率或纯度。

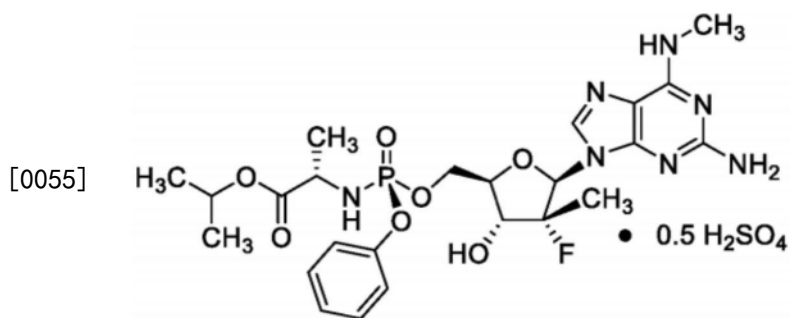
[0050] 本发明的另外的方面描述了在碱性条件下脱保护Boc基团,得到化合物2。在碱性条件下进行脱保护使得产物在选择性结晶纯化之后准备好与氨基磷酸酯前药偶合。使用更典型地用于脱保护Boc基团的酸性条件,为了制备化合物2则可能需要另外的步骤来中和盐和纯化,以适配氨基磷酸酯前药。

[0051] 通过本发明方法制备的非对映异构体富集氨基磷酸酯化合物1可为 S_p : R_p 非对映异构体的混合物,其中 S_p 非对映异构体多于 R_p 非对映异构体。在一个实施方案中,非对映异构体富集氨基磷酸酯化合物1中的 S_p : R_p 非对映异构体的比率为大于约51:49、大于约55:45、大于约60:40、大于约65:35、大于约70:30、大于约75:25、大于约80:20、大于约85:15、大于约90:10、大于约95:5、大于约98:2或大于约99:1。

[0052] 在某些实施方案中,该方法可包括化合物1的富集混合物的纯化步骤。一个非限制性实例是在合适的溶剂中选择性结晶富集混合物。非限制性实例为乙酸烷基酯溶剂(例如乙酸乙酯或乙酸异丙酯)、氯化溶剂(例如二氯甲烷)、酮溶剂(例如丙酮)、芳族溶剂(例如甲苯)或其混合物。在一些实施方案中,通过在乙酸烷基酯溶剂(例如乙酸异丙酯)中进行选择性结晶来进行纯化。在一个实施方案中,纯化通过使用反溶剂(例如乙腈或脂族烃)从溶剂(例如乙酸烷基酯、氯化溶剂、酮溶剂或其混合物)选择性结晶进行。在一个实施方案中,纯化通过从乙酸乙酯和甲苯的混合物选择性结晶进行。

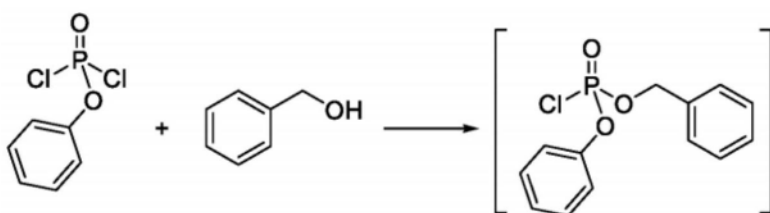
[0053] 在本发明的某些方面中,化合物1被制备为药学上可接受的盐,例如,通过与药学上可接受的酸反应,如本文中更充分描述的。

[0054] 在一个实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐形式为半硫酸盐形式——化合物1-A:



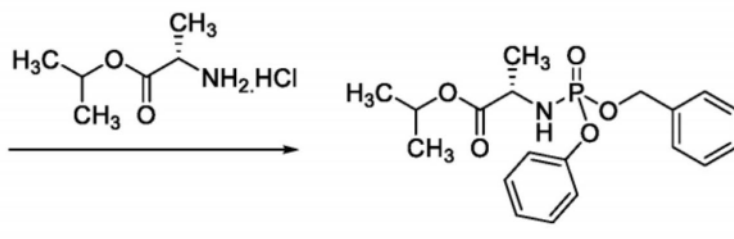
[0056] 在本发明的一个方面, (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的制备包括以下步骤:

[0057] (1.1.a) 使二氯磷酸苯酯与苯甲醇偶合以原位生成氯磷酸苯甲酯苯酯, 其然后与 L-丙氨酸异丙酯盐酸盐反应, 得到((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯:

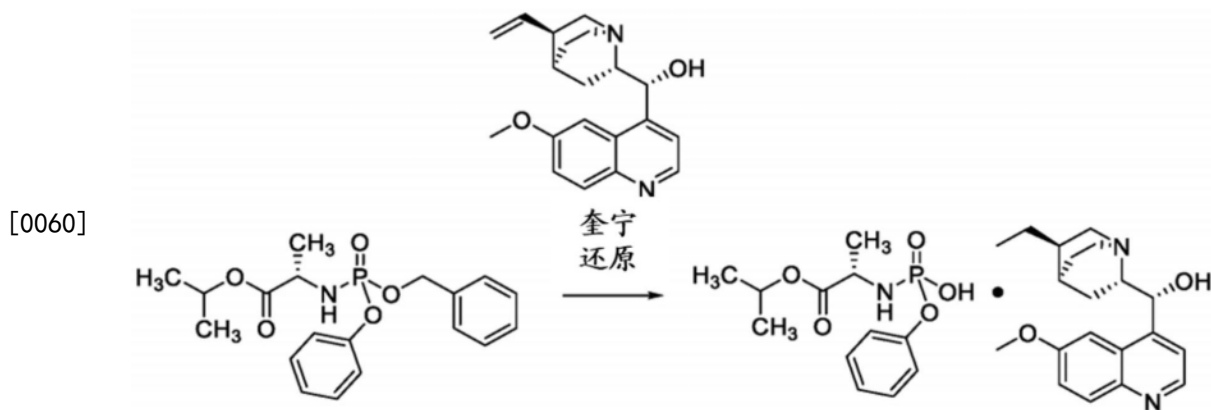


[0058]

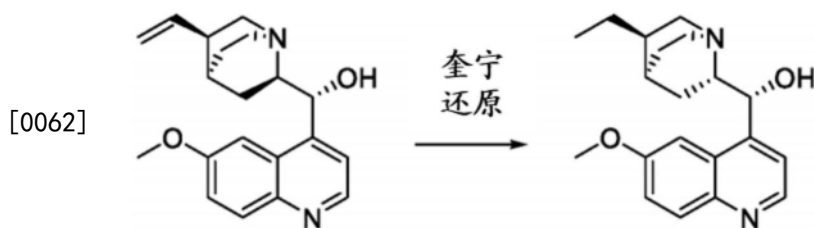
和



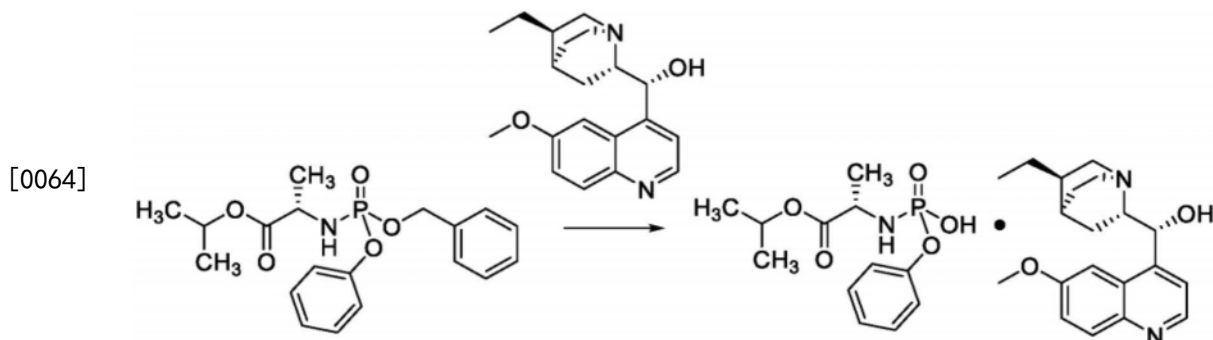
[0059] (1.1.b) 进行((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的脱苯甲基化和奎宁的原位还原, 得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:



[0061] 在(1.1.b)的一个替代的实施方案中, 奎宁在独立的反应中被还原为二氢奎宁。

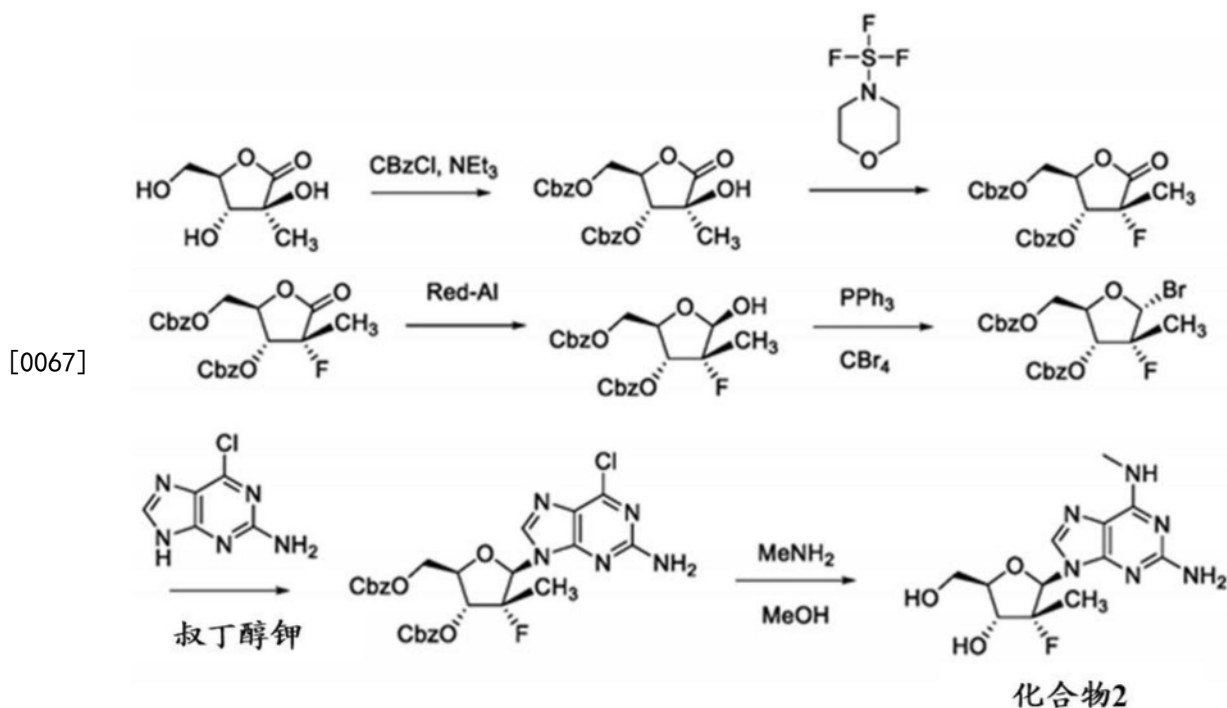


[0063] 在某些实施方案中,奎宁游离碱可用于制备二氢奎宁。在一个实施方案中,半硫酸奎宁一水合物用于制备二氢奎宁。

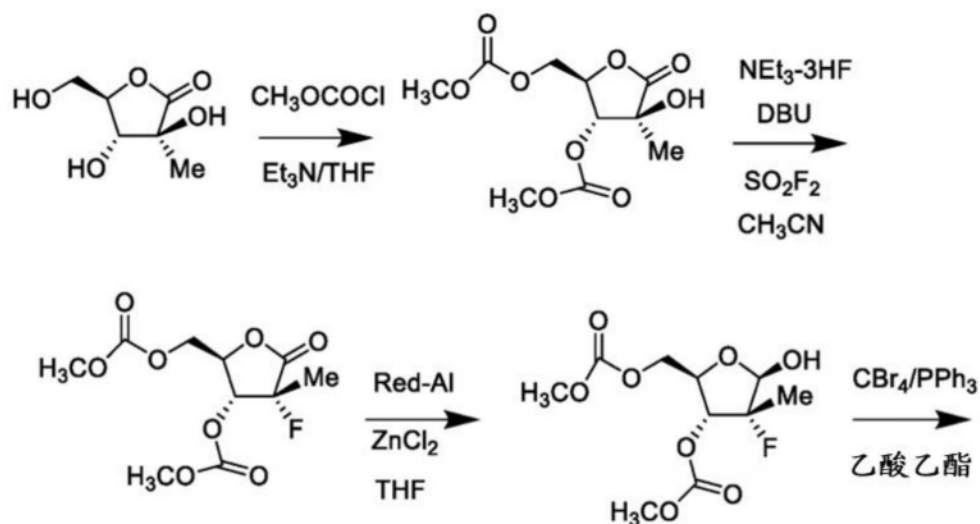


[0065] 独立地还原的二氢奎宁随后可加入到脱苯甲基化反应中,任选地然后进行纯化。虽然增加了一个另外的步骤,发现该方法以高收率和高纯度生成(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐。

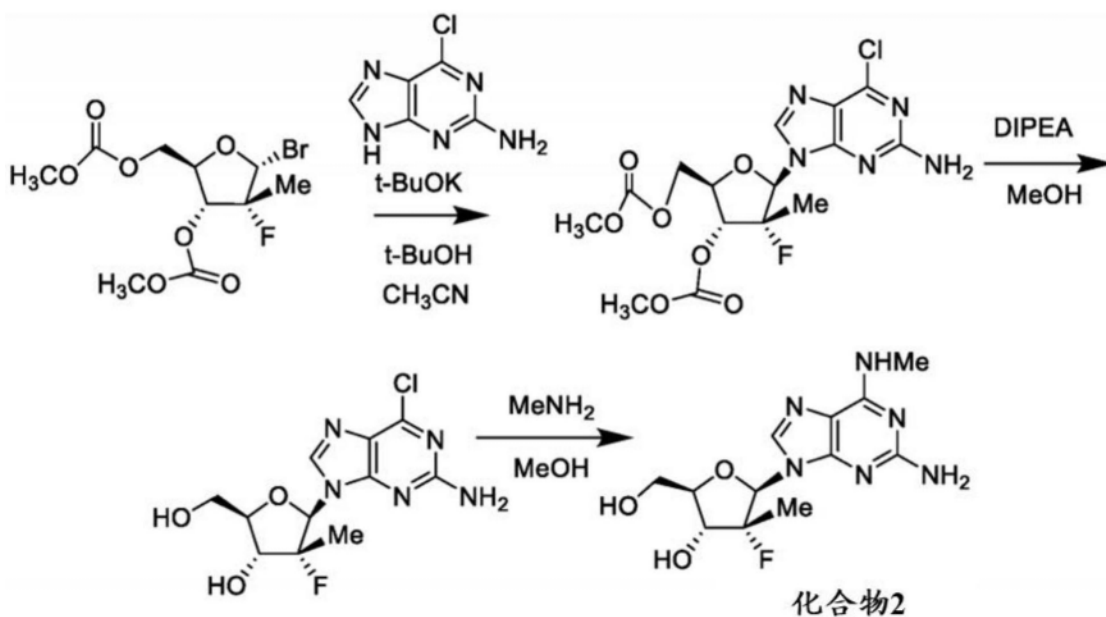
[0066] 在一个实施方案中,化合物2是通过以下方法制备,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为-C(O)O-苯甲基或“羧基苯甲基”(Cbz)基团:



[0068] 在一个替代的实施方案中,化合物2通过以下方法制备,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为-C(O)OCH₃:

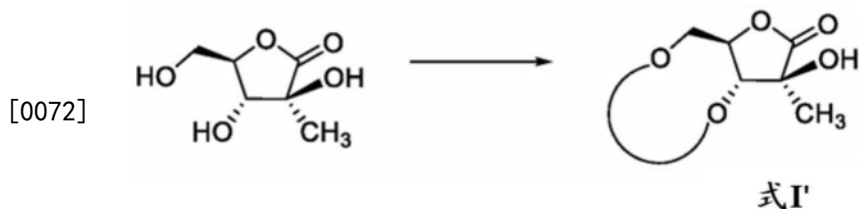


[0069]

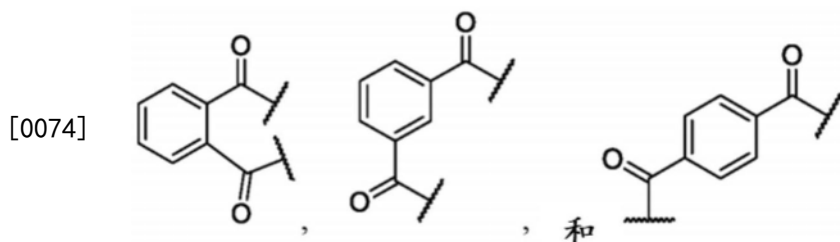


[0070] 在另外的替代的实施方案中,化合物2的制备包括以下步骤:

[0071] (1.2.a) 核苷(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮在3'-羟基和5'-羟基处进行保护,其中保护基将3'-羟基和5'-羟基连接在一起形成桥接结构:

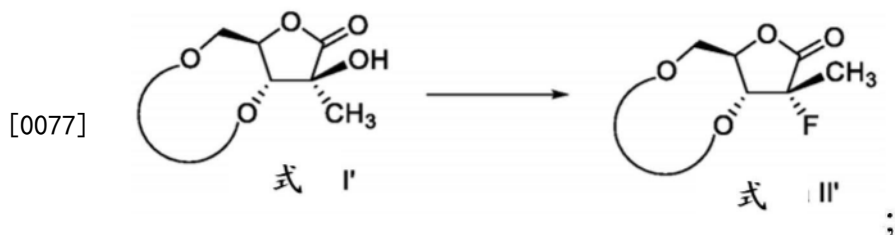


[0073] 并且该桥接结构选自:

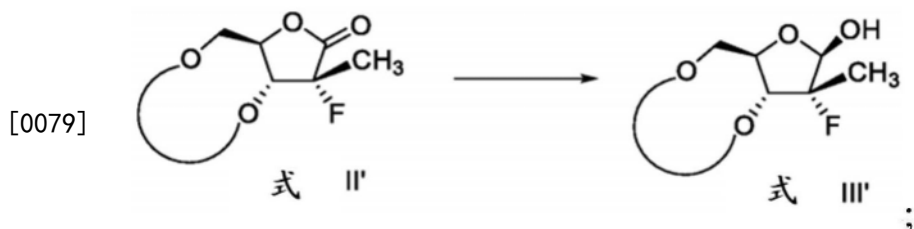


[0075] 其中桥接结构的苯基可经选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;

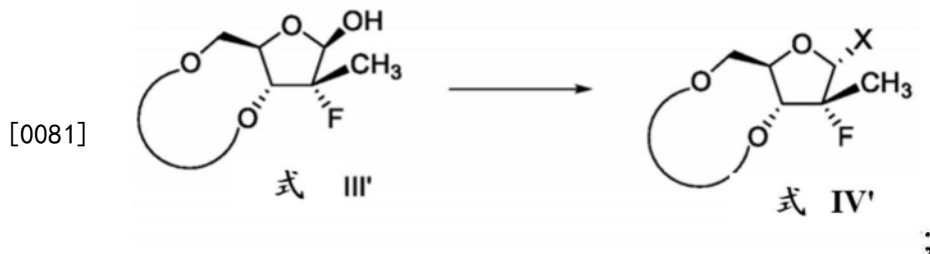
[0076] (1.2.b) 通过立体化学反转,将式I'的醇转化为单氟化物,得到式II'化合物:



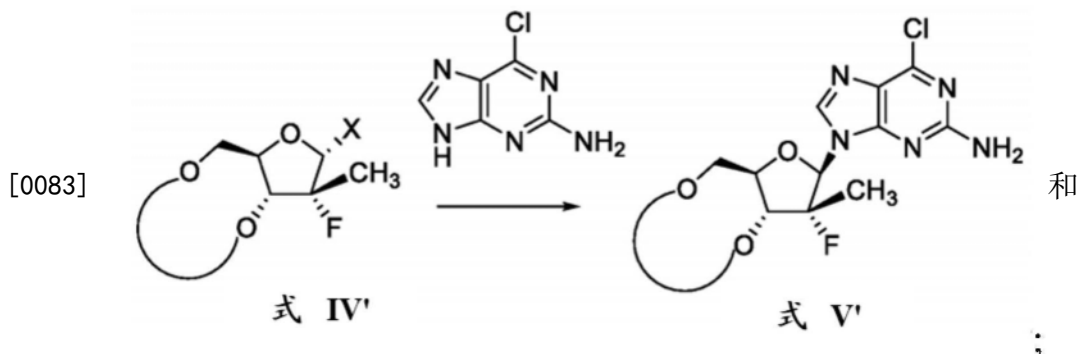
[0078] (1.2.c) 还原式II'的核苷化合物的内酯,得到式III'的核苷化合物:



[0080] (1.2.d) 将式III'化合物转化为式IV'化合物,其中X为Cl、Br或OAc:

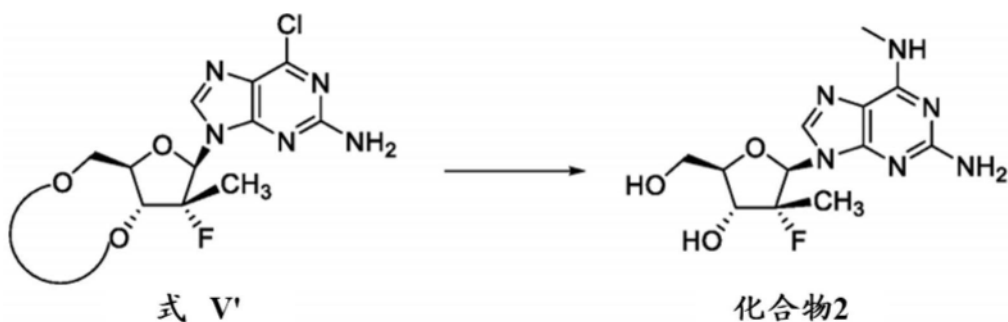


[0082] (1.2.e) 用2-氨基-6-氯嘌呤对式IV'化合物进行亲核取代,得到式V'化合物:



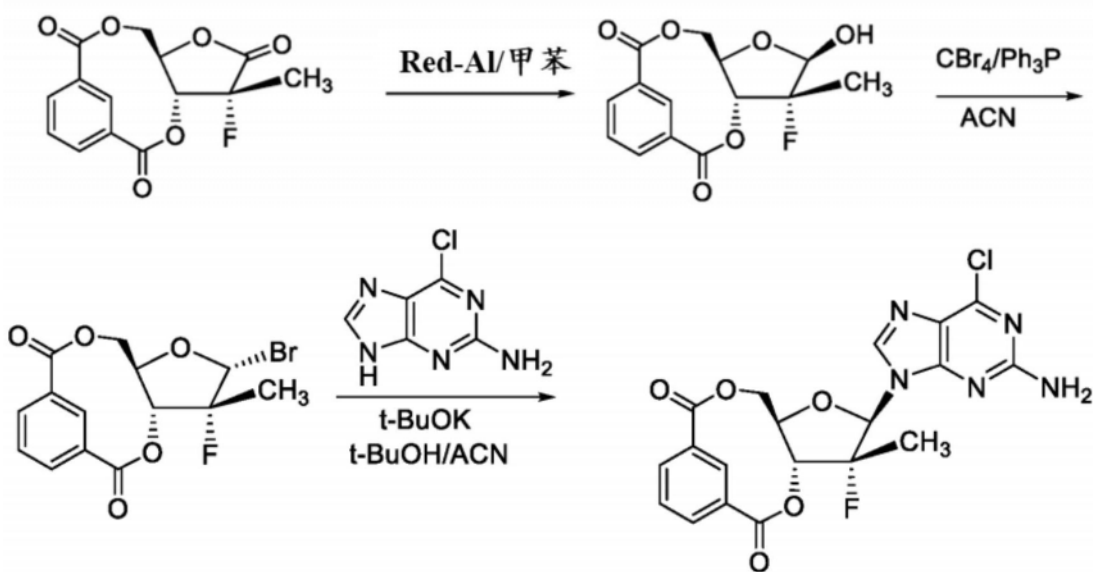
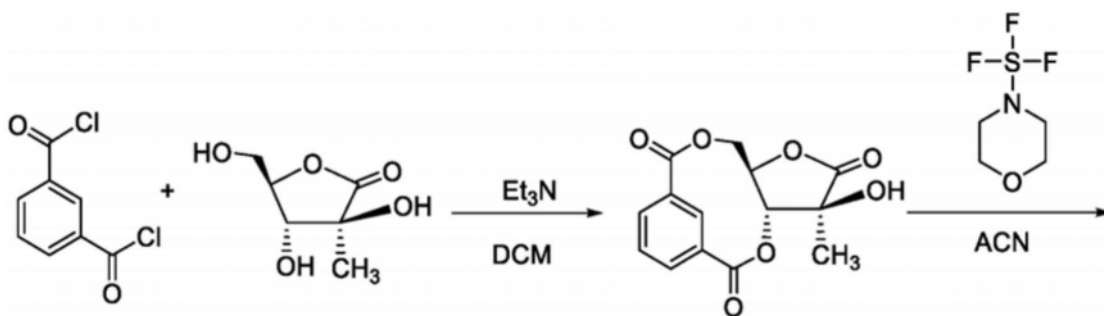
[0084] (1.2.f) 将2-氨基-6-氯嘌呤碱转化为2-氨基-N⁶-甲基碱,并在3'和5'-位置处脱保护,得到化合物2:

[0085]



[0086] 在一个替代的实施方案中,化合物2可通过以下方法制备:

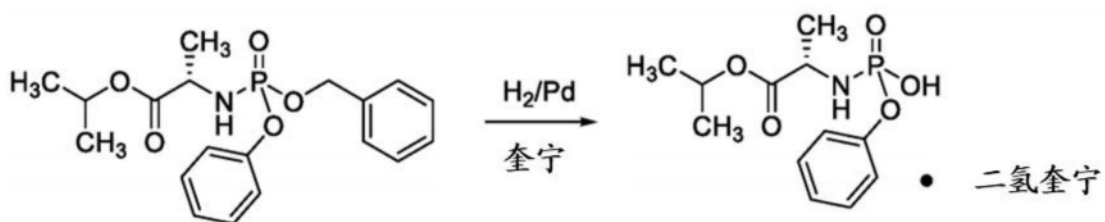
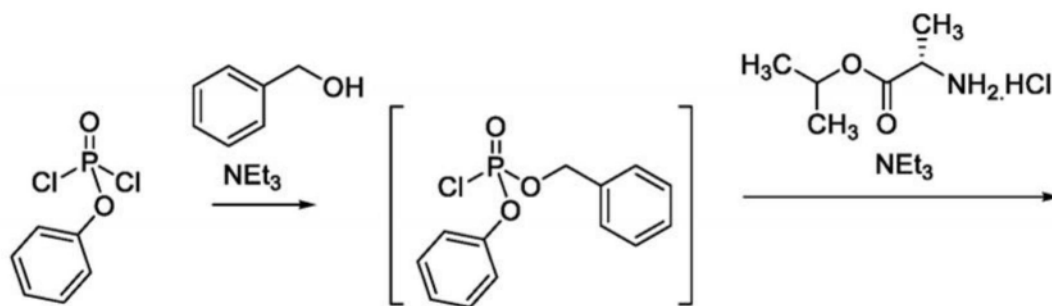
[0087]



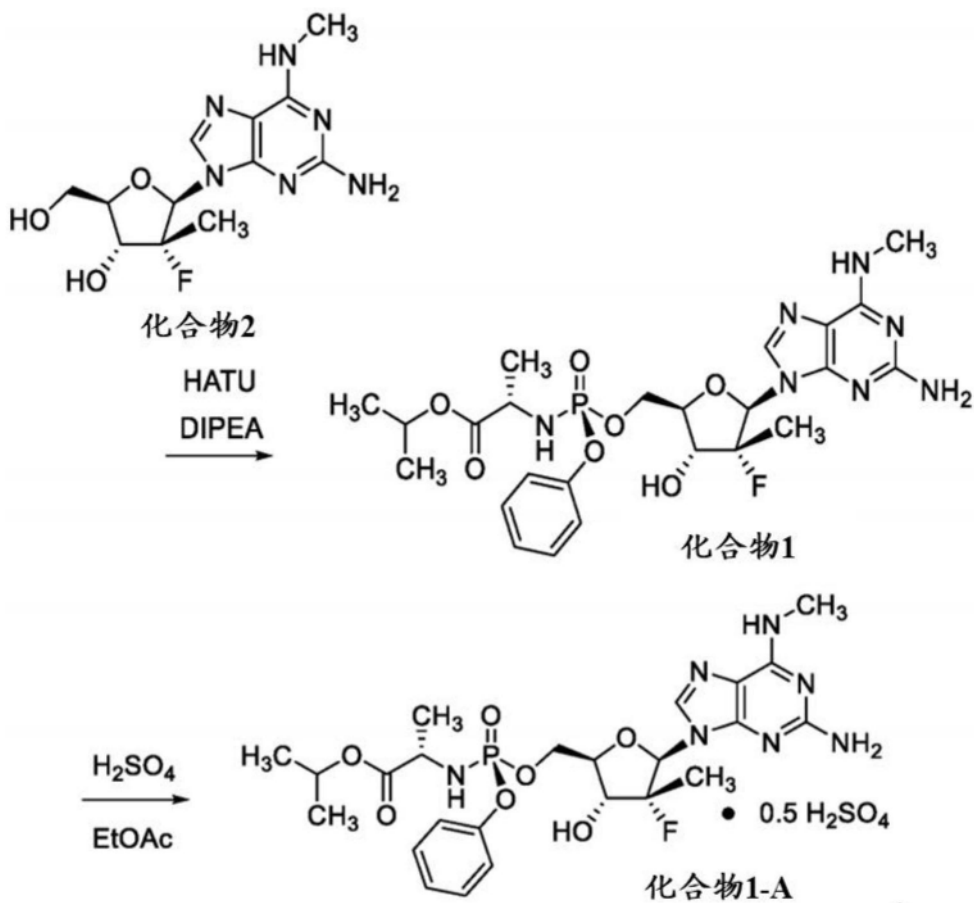
[0088]

[0089] 在一个实施方案中,化合物1和化合物1-A通过以下方法使用化合物2来制备:

[0090]

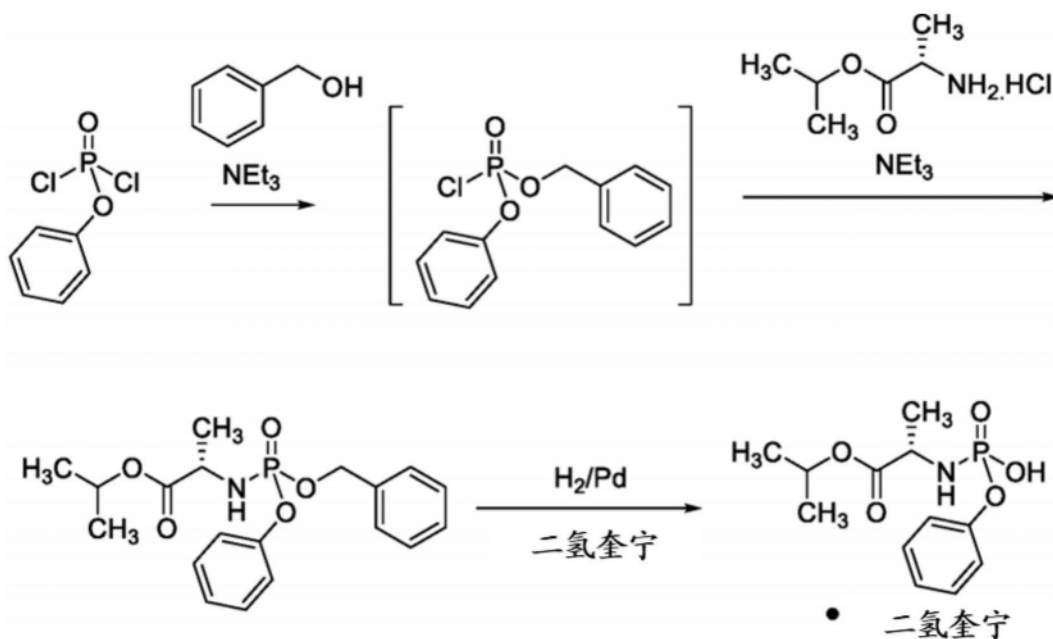


[0091]

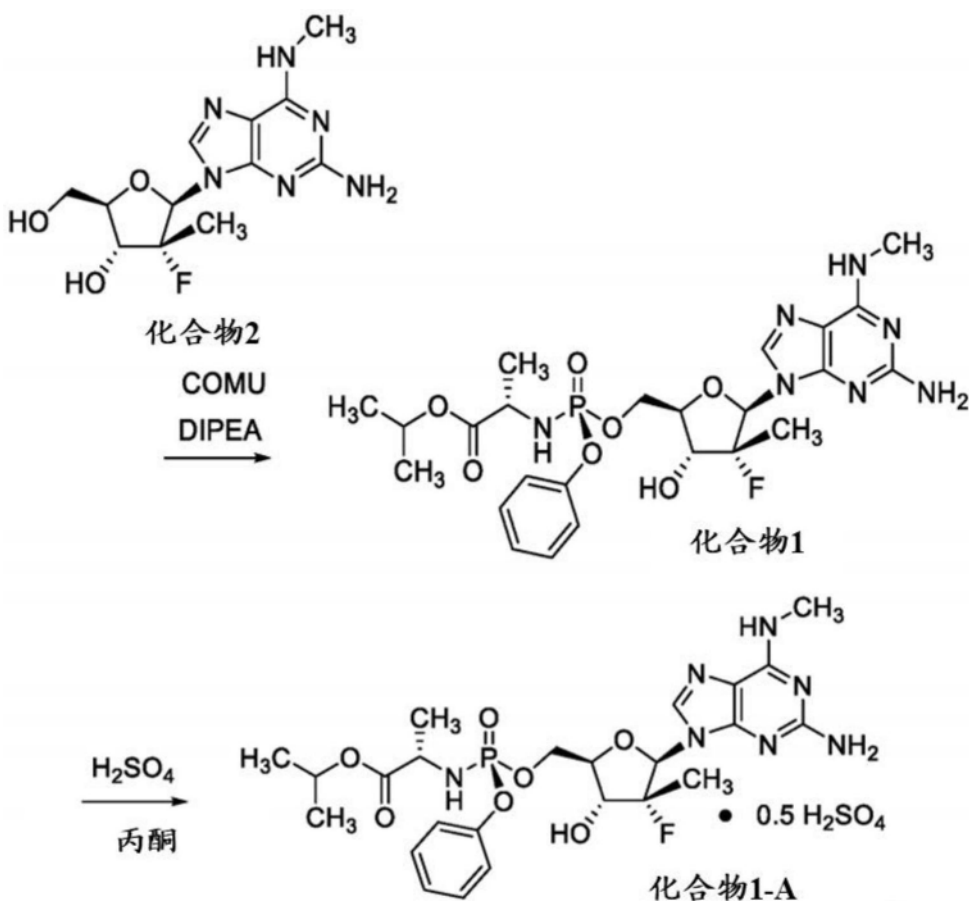


[0092] 在一个替代的实施方案中,化合物1和化合物1-A通过以下方法使用化合物2来制备:

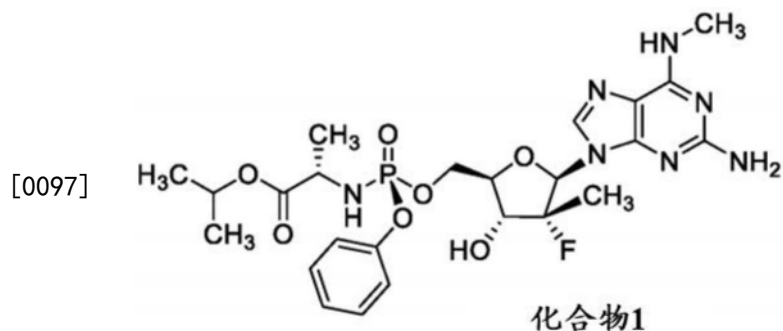
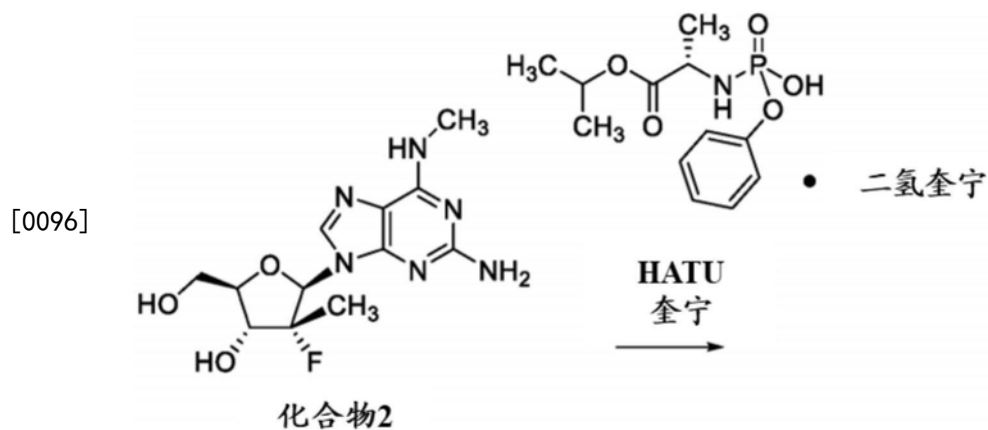
[0093]



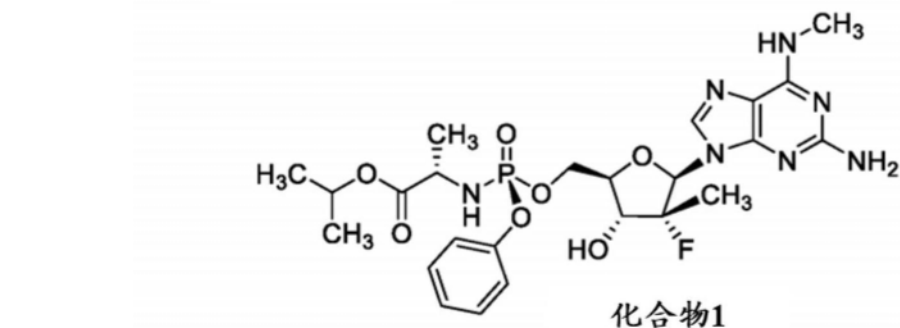
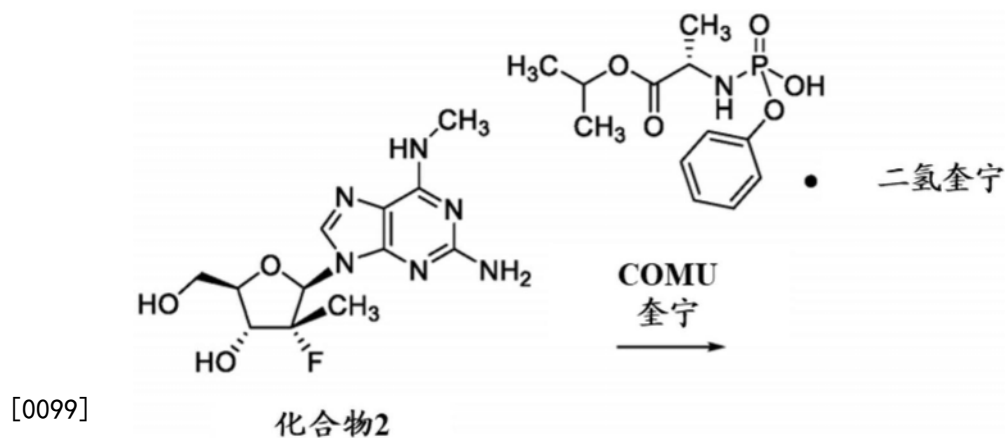
[0094]



[0095] 在一个替代的实施方案中,化合物2与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的偶合是在基于苯并三唑的活化剂HATU和碱奎宁存在下进行:

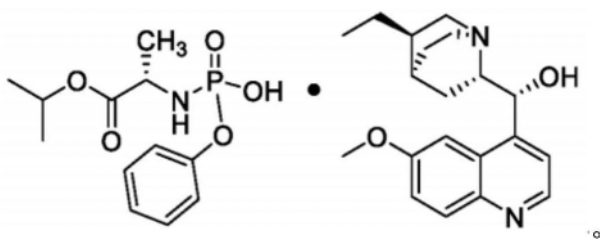


[0098] 在一个替代的实施方案中,化合物2与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在COMU作为活化剂和奎宁作为碱的存在下进行偶合:



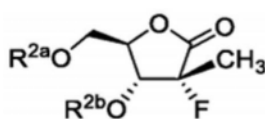
[0100] 在另一个方面,本发明提供(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:

[0101]

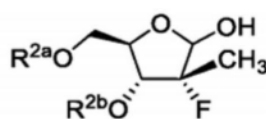


[0102] (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐使与活化剂和碱的偶合反应提供了非对映立体选择性。尽管始于前药前体中的外消旋磷原子,但使用手性叔胺产生大量 S_p 富集产物。该令人惊讶的作用使得(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐有利于化合物1的生产。

[0103] 在另一个方面,本发明还提供式IIA和式IIIA的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物和式II'和式III'的桥接化合物:

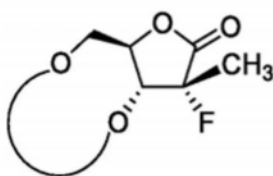


式IIA

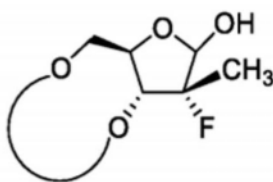


式IIIA

[0104]



式II'



式III'

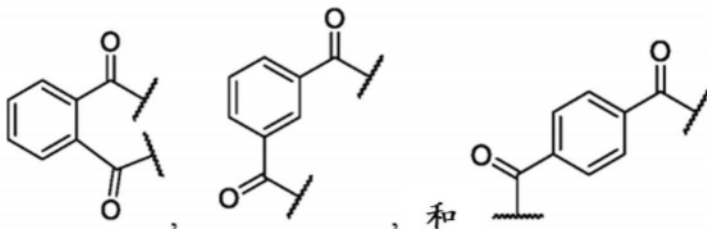
[0105] 或其药学上可接受的盐

[0106] 其中

[0107] R^{2a} 和 R^{2b} 为氧保护基,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基(例如-C(O)OtBu或-C(O)OCH₃)或-C(O)O-苯甲基,或在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基,或-C(O)NR^{10a}R^{10b},其中R^{10a}和R^{10b}独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 可独立地任选地经选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;和

[0108] 其中式II'和式III'的桥接结构选自:

[0109]



[0110] 其中桥接结构的苯基可经选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

[0111] 在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)OC₁₋₆烷基,例如-C(O)OtBu。在一个实施方

案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)O-苯甲基。在一个实施方案中, R^{2a} 为-C(O)OC₁₋₆烷基或-C(O)O-苯甲基;和 R^{2b} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为-C(O)OC₁₋₆烷基或-C(O)O-苯甲基;和 R^{2a} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0112] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)OCH₃。在一个实施方案中, R^{2a} 为-C(O)OCH₃;和 R^{2b} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为-C(O)OCH₃;和 R^{2a} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0113] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)OC₁₋₂₀烷基,例如-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)OC₇₋₁₀烷基、-C(O)OC₁₁₋₁₄烷基、-C(O)OC₁₅₋₁₇烷基或-C(O)OC₁₈₋₂₀烷基。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)OC₁₆H₃₃。在一个实施方案中, R^{2a} 为-C(O)OC₁₆H₃₃;和 R^{2b} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为-C(O)OC₁₆H₃₃;和 R^{2a} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0114] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)OC₂₋₂₀烯基,例如-C(O)OC₂₋₆烯基、-C(O)OC₆₋₁₀烯基、-C(O)OC₁₀₋₁₄烯基、-C(O)OC₁₄₋₁₈烯基或-C(O)OC₁₈₋₂₀烯基。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)OC₂₋₂₀烯基。在一个实施方案中, R^{2a} 为-C(O)OC₂₋₂₀烯基;和 R^{2b} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为-C(O)OC₂₋₂₀烯基;和 R^{2a} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0115] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)NR^{10a}R^{10b},例如-C(O)NHPh、-C(O)NHBn、-C(O)N(Ph)₂、-C(O)N(Bn)₂、-C(O)NHC₁₋₂₀烷基(包括但不限于-C(O)NHCH₃、-C(O)NHtBu和-C(O)NHC₁₆H₃₃)、和-C(O)N(C₁₋₂₀烷基)₂,包括但不限于-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(tBu)₂和-C(O)N(C₁₆H₃₃)₂。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为-C(O)NR^{10a}R^{10b}。在一个实施方案中, R^{2a} 为-C(O)NR^{10a}R^{10b};和 R^{2b} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为-C(O)NR^{10a}R^{10b};和 R^{2a} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

附图说明

[0116] 图1为自实施例13中的实验1获得的化合物1-A的样品所采集的衍射图。X轴以度数度量,而Y轴以计数值显示强度。细节提供于实施例14的表3中。

[0117] 图2为自实施例13中的实验2获得的化合物1-A的样品所采集的衍射图。X轴以度数度量,而Y轴以计数值显示强度。细节提供于实施例14的表4中。

[0118] 图3为自实施例13中的实验3获得的化合物1-A的样品所采集的衍射图。X轴以度数度量,而Y轴以计数值显示强度。细节提供于实施例14的表5中。

[0119] 图4为自实施例13中的实验1获得的化合物1-A的样品所采集的温谱图。X轴以摄氏温度度量,而Y轴以毫瓦展示热流。细节提供于实施例15中。

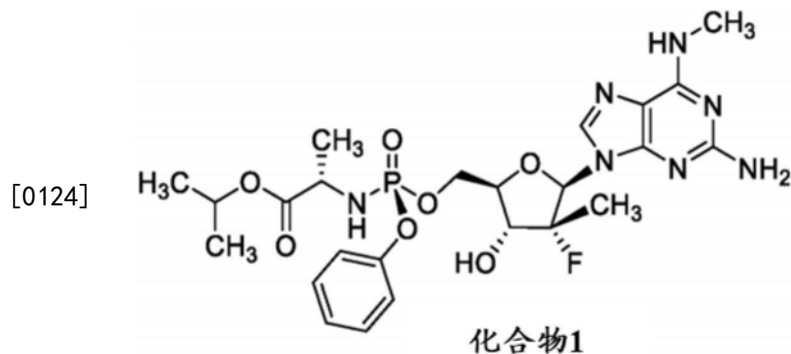
[0120] 图5为自实施例13中的实验2获得的化合物1-A的样品所采集的温谱图。X轴以摄氏温度度量,而Y轴以毫瓦展示热流。细节提供于实施例15中。

[0121] 图6为自实施例13中的实验3获得的化合物1-A的样品所采集的温谱图。X轴以摄氏温度度量,而Y轴以毫瓦展示热流。细节提供于实施例15中。

[0122] 图7为化合物2和(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下形成化合物1的反应方案。

具体实施方式

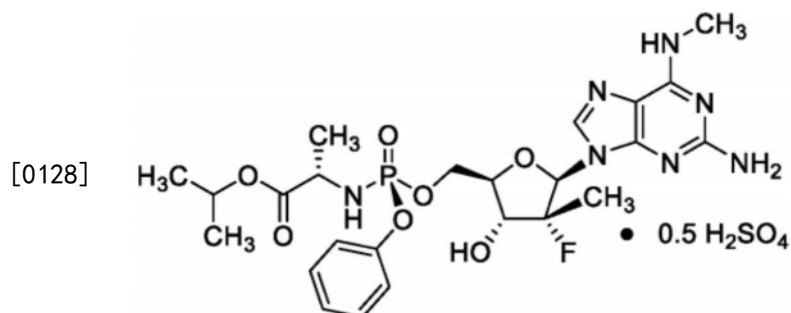
[0123] 本发明提供了用于制备嘌呤氨基磷酸酯核苷酸化合物1的立体选择性方法,其中 S_p -非对映异构体是基本上纯形式,例如多于 R_p -非对映异构体:



[0125] 基本上纯形式的非对映异构体是指 S_p -非对映异构体相比于 R_p -非对映异构体为约90%或更高。在一个实施方案中,基本上纯形式为约93%纯度或更高、约95%纯度或更高、约98%纯度或更高、约99%纯度或更高,或甚至100%纯度。在一个替代的实施方案中,基本上纯形式为约80%或更高、约83%或更高、约85%或更高,或约88%或更高。

[0126] 在一个实施方案中,化合物1被制备为药学上可接受的盐,例如通过与药学上可接受的酸反应,如本文中更充分描述的。

[0127] 在一个实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐形式为半硫酸盐形式——化合物1-A:

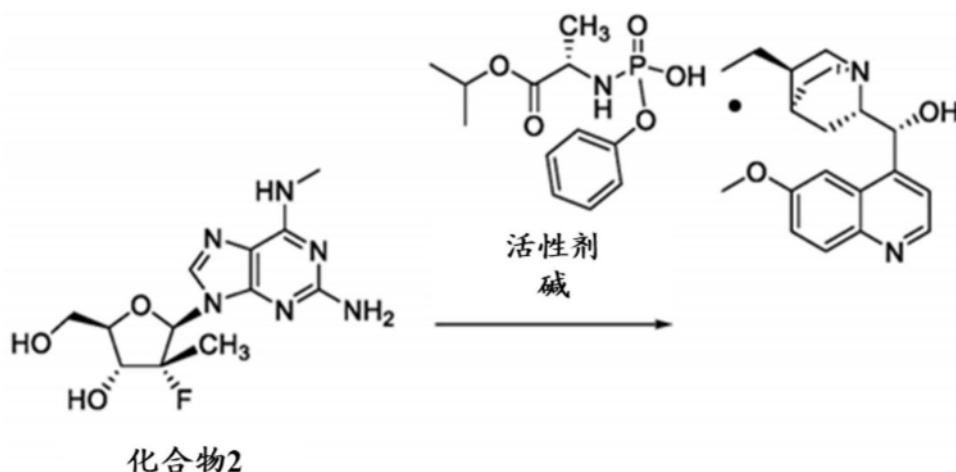


[0129] 在一个实施方案中,化合物1-A是通过在EtOAc或MeOH中逐滴添加浓H₂SO₄并过滤所得沉淀物,由化合物1制备。在一个替代的实施方案中,化合物1-A是通过在丙酮中逐滴添加浓H₂SO₄,由化合物1制备。

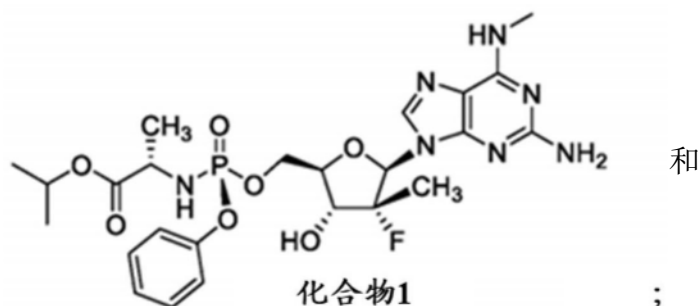
[0130] 在本发明的一个方面,用于合成化合物1的非对映异构体纯 S_p -氨基磷酸酯核苷酸的方法包括以下步骤:

[0131] (a) 使化合物2的核苷化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在如本文所描述的指定的活化剂和本文所描述的碱的存在下接触,得到非对映异构体富集的 S_p -氨基磷酸酯核苷酸化合物1,其中 S_p -非对映异构体实质上多于 R_p -非对映异构体:

[0132]



[0133]



[0134] (b) 任选地进一步纯化所述非对映异构体富集的 S_p -氨基磷酸酯核苷酸化合物1, 例如通过选择性结晶来纯化, 得到非对映异构体纯 S_p -化合物1, 其中该非对映异构体纯度大于约90%, 或甚至大于约95%或甚至约99%或更高。

[0135] 另外的任选的步骤包括:

[0136] (c) 制备非对映异构体纯 S_p -嘌呤氨基磷酸酯核苷酸化合物1的药学上可接受的盐形式。

[0137] 在一个实施方案中, 活化剂为COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基) 二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

[0138] 在一个实施方案中, 活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)。

[0139] 在一些实施方案中, 使用替代性活化剂, 通常为基于苯并三唑的活化剂, 包括但不限于HOBt ((1-羟基苯并三唑)、PyBOP (苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐)、HBTU (3-[双(二甲氨基)亚甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐)、HCTU (2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐) 和TBTU (O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)。

[0140] 在一个实施方案中, 碱选自 NR_3 , 其中R在每种情况下可独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、苯甲基和烯丙基, 并且其通常具有至少一个, 和通常两个或更多个非氢R基团。在一个实施方案中, 碱为DIPEA (N,N-二异丙基乙胺)。在一个实施方案中, 碱为 NEt_3 (三乙胺)。在一个替代的实施方案中, 碱选自DMAP、(S)- C_5Ph_5 -DMAP、(R)- C_5Me_5 -DMAP、奎尼丁、奎宁、TEA、DBU、TMEDA、咪唑和 K_2CO_3 。在一个实施方案中, 碱为奎宁。在一个实施方案中, 碱为二氢奎宁。

[0141] 在一些实施方案中, 指定的活化剂是选自HBTU、HATU、COMU和TFFH的脲类活化剂,

碱为DIPEA。在一个实施方案中,活化剂为COMU和碱为 NEt_3 。在另一个实施方案中,活化剂为COMU和碱为DIPEA。

[0142] 在一些实施方案中,指定的活化剂是选自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU和TBTU的基于苯并三唑的活化剂,碱为DIPEA。在一个实施方案中,活化剂是选自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU和TBTU的基于苯并三唑的活化剂,碱为 NEt_3 。在一个实施方案中,活化剂为HATU和碱为DIPEA。在一个实施方案中,活化剂为HATU和碱为 NEt_3 。

[0143] 在一些实施方案中,指定的活化剂是选自HBTU、HATU、COMU和TFFH的脒类活化剂,碱为奎宁。在一个实施方案中,活化剂为COMU和碱为奎宁。在另一个实施方案中,活化剂为COMU和碱为二氢奎宁或奎宁。

[0144] 在一些实施方案中,指定的活化剂是选自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU和TBTU的基于苯并三唑的活化剂,碱为奎宁或其盐或盐水合物。在一些实施方案中,活化剂是选自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU和TBTU的基于苯并三唑的活化剂,碱为奎宁。在一个实施方案中,活化剂为HATU和碱为二氢奎宁。在一个实施方案中,活化剂为HATU和碱为奎宁。

[0145] 在一个实施方案中,步骤(a)在极性非质子溶剂中进行,该溶剂包括二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亚砜(DMSO)、丙酮和N-甲基吡咯烷酮。在一个实施方案中,步骤(a)的溶剂为DCM。在一个实施方案中,步骤(a)的溶剂为2-MeTHF。在一些实施方案中,步骤(a)的溶剂为溶剂的混合物。在一个实施方案中,步骤(a)的溶剂为DCM和2-MeTHF的混合物。

[0146] 每个步骤的反应或纯化温度是独立地选择的。在一些实施方案中,步骤(a)在约 -20°C 或低于约 -20°C 下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约 0°C 或低于约 0°C 下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约 10°C 或低于约 10°C 下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约 10°C 和约 30°C 之间进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约 30°C 或高于约 30°C 下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约 50°C 或高于约 50°C 下进行。在一些实施方案中,步骤(a)在约 70°C 或高于约 70°C 下进行。步骤(a)可在达到所需结果的任何温度下进行。

[0147] 步骤(a)得到非对映异构体富集氨基磷酸酯化合物1,其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体。在一个实施方案中,非对映异构体富集化合物1中的 S_p : R_p 非对映异构体的比率大于约51:49、大于约55:45、大于约60:40、大于约65:35、大于约70:30、大于约75:25、大于约80:20、大于约85:15、大于约90:10、大于约95:5、大于约98:2或大于约99:1。

[0148] 在一个实施方案中,步骤(b)中的纯化为富集混合物的选择性结晶,例如在乙酸烷基酯溶剂(例如乙酸乙酯或乙酸异丙酯)、氯化溶剂(例如二氯甲烷)、酮溶剂(例如丙酮)、芳族溶剂(例如甲苯)或其混合物中进行的选择性结晶,得到纯 S_p -化合物1。在一个实施方案中,纯化通过从乙酸烷基酯(例如乙酸异丙酯)选择性结晶进行。在某些实施方案中,纯化通过从乙酸乙酯和甲苯的混合物选择性结晶进行。

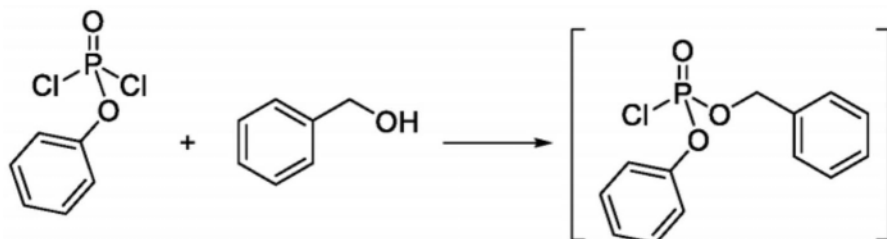
[0149] 在一个实施方案中,步骤(b)中的纯化为富集混合物的选择性结晶,其中富集混合物溶解于有机溶剂中,然后接着将反溶剂逐滴添加至上述溶液系统中,其中该有机溶剂包含选自以下的溶剂: C_{1-8} 醇、 C_{2-8} 醚、 C_{3-7} 酮、 C_{3-7} 酯、 C_{1-2} 氯碳化合物和 C_{2-7} 腈,并且其中反溶剂包含选自以下的溶剂: C_{5-12} 饱和烃、 C_{6-12} 芳族烃和石油醚。在一个实施方案中,有机溶剂选自乙酸乙酯、叔丁基甲基醚、异丙醇或四氢呋喃。在一个实施方案中,反溶剂选自石油醚或己烷。

[0150] 在一个实施方案中,非对映异构体纯化合物1纯度大于约95%、大于约96%、大于

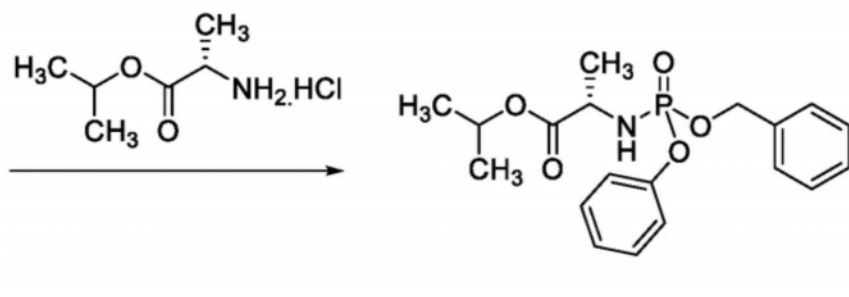
约98%、大于约99%或100%纯。

[0151] 在本发明的一个方面, (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的合成方法包括以下步骤:

[0152] (1.a) 使二氯磷酸苯酯与苯甲醇偶合以原位生成氯磷酸苯甲酯苯酯, 其然后与L-丙氨酸异丙酯盐酸盐反应, 得到((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯:



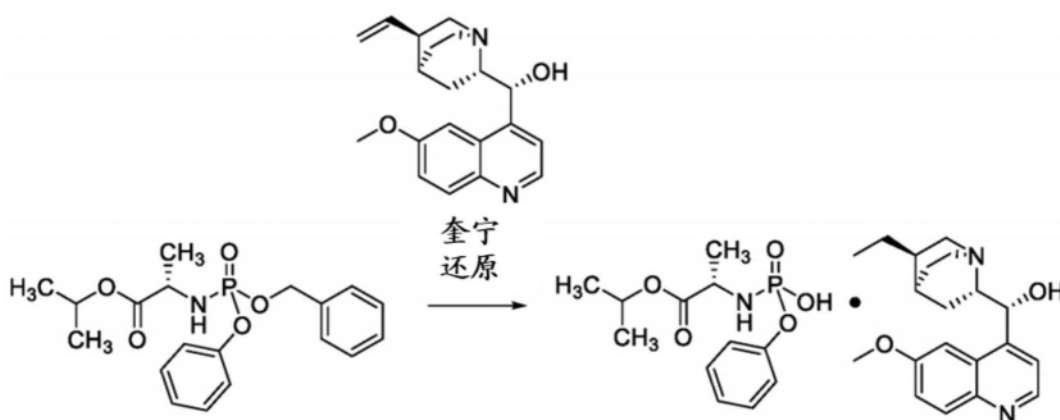
[0153]



和

[0154] (1.b) 进行((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的脱苯甲基化和奎宁的原位还原, 得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:

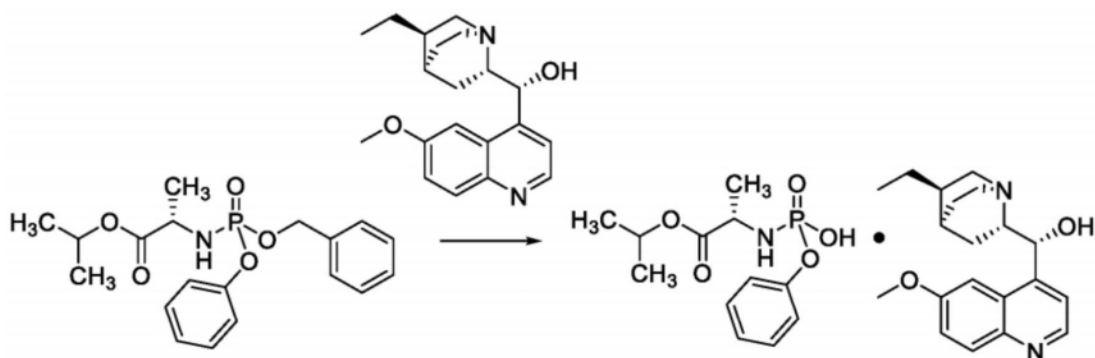
[0155]



[0156] 在一个实施方案中, ((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的脱苯甲基化和奎宁的原位还原在Pd/C和H₂的存在下进行。在一个替代的实施方案中, 脱苯甲基化和还原在金属催化剂和H₂的存在下进行。在一个另外的替代的实施方案中, 脱苯甲基化和还原在金属催化剂和还原剂的存在下进行。适用于转化的还原剂包括但不限于甲酸盐、Hantzsch酯及其衍生物, 和环己二烯及其衍生物。

[0157] 在一个替代的实施方案中, ((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的脱苯甲基化在二氢奎宁的存在下进行, 得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:

[0158]



[0159] 在某些实施方案中,添加至脱苯甲基化反应的二氢奎宁独立地通过还原奎宁来制备。

[0160]



[0161] 在某些实施方案中,还原成二氢奎宁的奎宁为盐。在某些实施方案中,盐为半硫酸盐。在某些实施方案中,奎宁为半硫酸盐一水合物。

[0162] 在某些实施方案中,用于步骤(1.b)的二氢奎宁的独立制备导致改善的杂质控制。

[0163] 在一些实施方案中,步骤(1.a)在乙酸异丙酯溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.a)在乙酸烷基酯溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.a)在极性非质子有机溶剂中进行。适用于步骤(1.a)的替代的溶剂包括但不限于二氯甲烷、乙腈、四氯乙烷、苯、氯苯、甲苯、三氟甲苯、乙酸异丙酯、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚、甲基叔丁基醚、二甲氧基乙烷、二甲基乙酰胺和N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0164] 步骤(1.a)可以在低于室温下进行。在某些实施方案中,步骤(1.a)在约-70℃或低于约-70℃下进行。在某些实施方案中,步骤(1.a)在约-50℃或低于约-50℃下进行。在某些实施方案中,步骤(1.a)在约-30℃或低于约-30℃下进行。在某些实施方案中,步骤(1.a)在约-10℃或低于约-10℃下进行。在某些实施方案中,步骤(1.a)在约0℃或低于约0℃下进行。在某些实施方案中,步骤(1.a)在约20℃或低于约20℃下进行。可替代地,步骤(1.a)可在实现所需的结果的任何温度下进行。

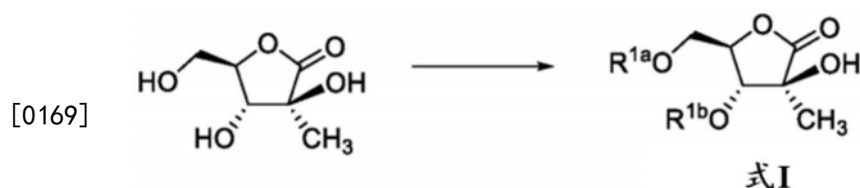
[0165] 在一些实施方案中,(1.b)的脱苯甲基化步骤在异丙醇溶剂中进行。在一些实施方案中,脱苯甲基化在烷基醇溶剂中进行。在一些实施方案中,苯甲基化在极性质子溶剂中进行。在一些实施方案中,苯甲基化在极性溶剂中进行。适用于步骤(1.b)中的替代的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、正丙醇、丁醇、戊醇、己醇、二甲亚砜、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲氧基乙烷、碳酸二甲酯、乙腈和N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0166] 步骤(1.b)可在实现所需的结果的任何温度下进行。在一些实施方案中,步骤(1.b)在约-20℃或低于约-20℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.b)在约0℃或低于约0℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.b)在约10℃或低于约10℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.b)在约10℃和约30℃之间进行。在一些实施方案中,步骤(1.b)在约30℃或高于约30℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.b)在约50℃或高于约50℃下进行。在一些实施

方案中,步骤(1.b)在约70℃或高于约70℃下进行。

[0167] 在本发明的另外的方面,化合物2的合成方法包括以下步骤:

[0168] 步骤1(1.2.a):保护核苷(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮的5'-羟基和3'-羟基,得到式I的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物,其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为氧保护基,并且 R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基,其中苯基经取代,或在一个替代的实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基或-C(O)NR^{10a}R^{10b},其中 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,并且其中所述芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基可任选地经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基:



[0170] 在一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-CH₂-苯基,其中苯基经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

[0171] 经取代的苯甲基醚部分的非限制性实例包括对甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、2,4-二甲氧基苯甲基、2-羟基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、2,3,4-三甲氧基苯甲基、3,4,5-三甲氧基苯甲基、2,5-二甲氧基苯甲基、邻硝基苯甲基、对硝基苯甲基、对溴苯甲基、对氯苯甲基、2,6-二氯苯甲基、对苯基苯甲基、2,6-二氟苯甲基、对叠氮基苯甲基、2-三氟苯甲基和4-叠氮基-3-氯苯甲基。

[0172] 在一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基,例如-C(O)OtBu,或-C(O)O-苯甲基。在一个替代的实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OCH₃。在一个替代的实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 两者均为-C(O)OCH₃。

[0173] 在一个实施方案中, R^{1a} 为-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基,其中苯基经取代;和 R^{1b} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{1b} 为-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基,其中苯基经取代;和 R^{1a} 为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0174] 在一个替代的实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基,包括-C(O)OC₁₋₁₈烷基、-C(O)OC₁₋₁₆烷基、-C(O)OC₁₋₁₄烷基、-C(O)OC₁₋₁₂烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-C(O)OC₁₋₈烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)OC₁₋₂烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烷基、-C(O)OC₄₋₂₀烷基、-C(O)OC₆₋₂₀烷基、-C(O)OC₈₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₀₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₂₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₄₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₆₋₂₀烷基和-C(O)OC₁₈₋₂₀烷基。在一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 两者均为-C(O)OC₁₋₂₀烷基。在一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 两者均为-C(O)OC_{16H₃₃}。

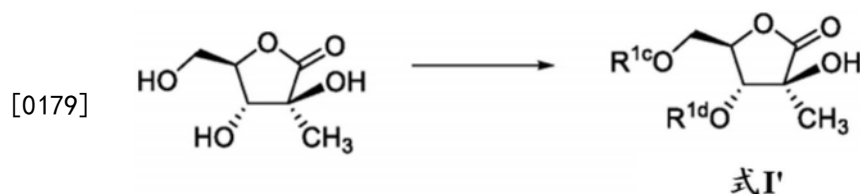
[0175] 在一个替代的实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 均为-C(O)NR^{10a}R^{10b},例如-C(O)NHPh、-C(O)NHBn、-C(O)N(Ph)₂、-C(O)N(Bn)₂、-C(O)NHC₁₋₂₀烷基(包括但不限于-C(O)NHCH₃、-C(O)NHtBu和-C(O)NHC_{16H₃₃}),和-C(O)N(C₁₋₂₀烷基)₂(包括但不限于-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(tBu)₂和-C(O)N(C_{16H₃₃)₂)。在一个实施方案中, R^{1a} 和 R^{1b} 均为-C(O)NR^{10a}R^{10b}。在一个实施方案中, R^{1a} 为-C}

(O)NR^{10a}R^{10b};和R^{1b}为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中,R^{1b}为-C(O)NR^{10a}R^{10b};和R^{2a}为氧保护基,其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0176] 在一个实施方案中,R^{1a}和R^{1b}中的至少一个为-C(O)NHC₁₋₂₀烷基,包括-C(O)NHC₁₋₁₈烷基、-C(O)NHC₁₋₁₆烷基、-C(O)NHC₁₋₁₄烷基、-C(O)NHC₁₋₁₂烷基、-C(O)NHC₁₋₁₀烷基、-C(O)NHC₁₋₈烷基、-C(O)NHC₁₋₆烷基、-C(O)NHC₁₋₄烷基、-C(O)NHC₁₋₂烷基、-C(O)NHC₂₋₂₀烷基、-C(O)NHC₄₋₂₀烷基、-C(O)NHC₆₋₂₀烷基、-C(O)NHC₈₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₀₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₂₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₄₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₆₋₂₀烷基和-C(O)NHC₁₈₋₂₀烷基。在一个实施方案中,R^{1a}和R^{1b}两者均为-C(O)NHC₁₋₂₀烷基。在一个实施方案中,R^{1a}和R^{1b}两者均为-C(O)NHC₁₆H₃₃。

[0177] 该步骤可根据Theodora W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons(1999)中描述的用于保护羟基的程序之一进行,该文献以引用的方式并入。例如,当R^{1a}和/或R^{1b}为-CH₂-苯基,其中苯基经取代时,式I化合物可根据文中第76页至第99页中所描述的条件制备。当R^{1a}和/或R^{1b}为-C(O)OCH₃时,式I化合物可使用C1C(O)OCH₃在碱(例如三乙胺)和适当溶剂(例如THF)中制备。

[0178] 在一个替代的实施方案中,使用保护基团R^{1c}和R^{1d}保护核苷(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮上的5'和3'羟基,其中R^{1c}和R^{1d}独立地选自氧保护基(其在连接至氧气时为酯、醚或硅基醚部分),得到式I'化合物:

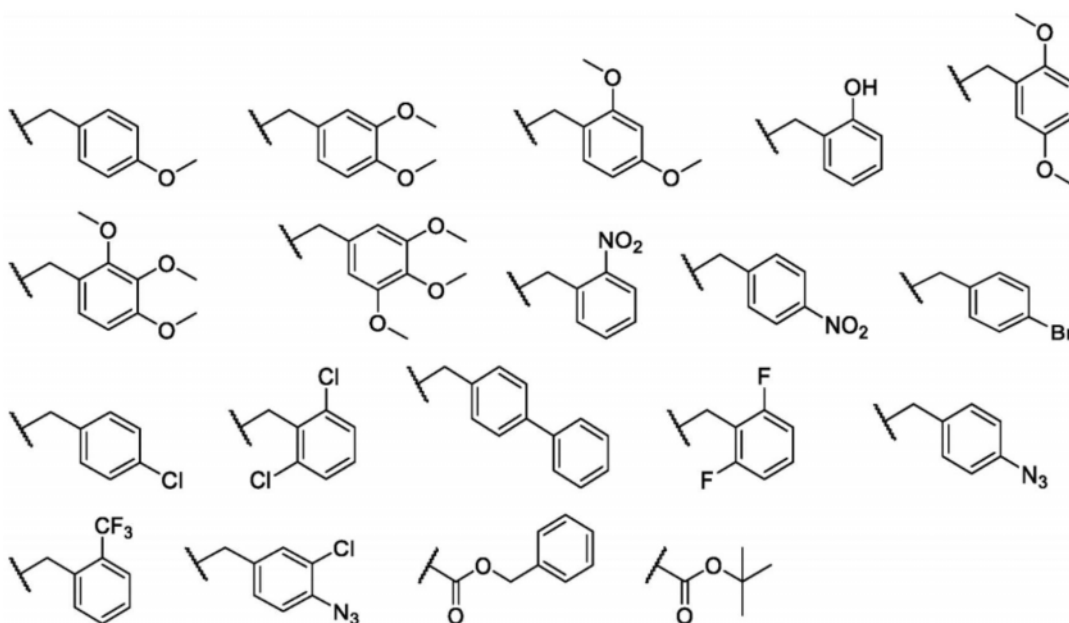
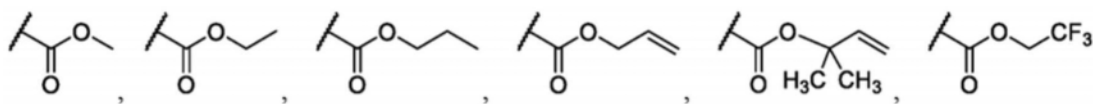


[0180] 例如,当连接至氧时,保护基可为酯部分,例如乙酸苯甲酸酯。在一个实施方案中,当连接至氧时,氧保护基为硅基醚部分(例如三甲基硅基(TMS)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅基(TBDMS或TBS)或叔丁基二苯基硅基(TBDPS)。在一个实施方案中,当连接至氧时,氧保护基为醚部分,例如甲基醚、甲氧基甲基醚或苯甲基醚。这些保护基可根据Theodora W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons(1999)中描述的用于保护羟基的程序之一安设,该文献以引用的方式并入。例如,当连接至氧上的氧保护基为酯部分时,式I化合物可根据文中第149页至第178页所描述的条件制备和当连接至氧上的氧保护基为硅基醚部分时,式I化合物可根据文中第113页至第147页所描述的条件制备。在一个实施方案中,保护基为叔丁基二甲基硅基(TBS)基团。使用文中第128页和Ogilvie等人Can.J.Chem.1979,57,2230中所描述的条件选择性地将在伯醇上而非仲醇上。这些条件包括在25℃下在DMF中使用TBSCl、DMAP和NEt₃。

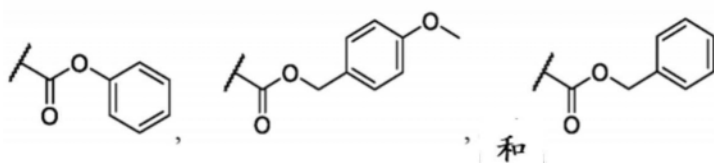
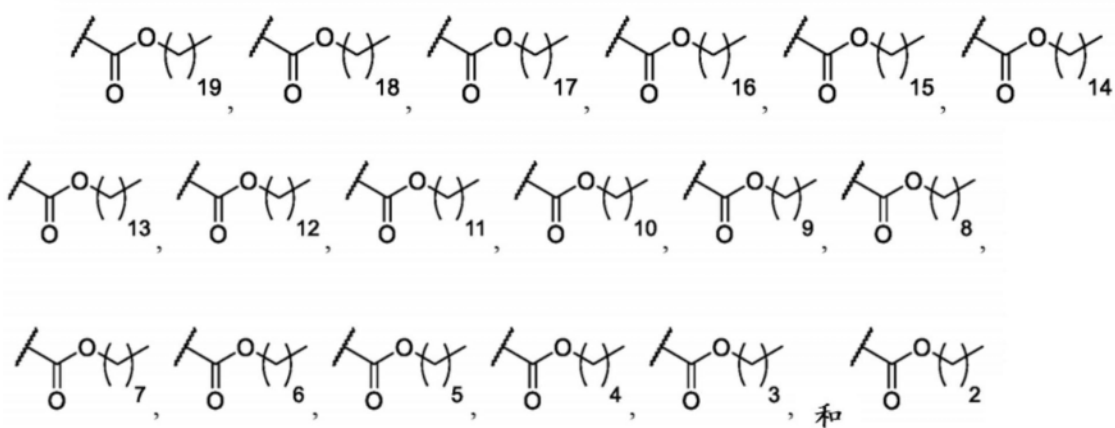
[0181] 当连接至氧时,另外的保护基的非限制性实例还包括溴苯甲酸酯、对甲氧基苯甲氧基甲基醚(MPBM)、邻硝基苯甲氧基甲基醚(NBOM)、对硝基苯甲氧基甲基醚、叔丁氧基甲基醚、2,2,2-三氯乙氧基甲基醚、3-溴四氢吡喃基醚、四氢吡喃基醚、四氢硫代吡喃基醚、1-甲氧基环己基醚、1,4-二噁烷-2-基醚、四氢呋喃基醚、四氢硫代呋喃基醚、经取代的苯基醚、2-吡啶甲基醚、4-吡啶甲基醚、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基醚、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、对苯基苯甲酸酯、烷基对硝基苯基羰基、烷基苯甲基羰基、烷基对甲氧基苯甲基羰基、烷基邻硝基苯甲基羰基和烷基对硝基苯甲基羰基。

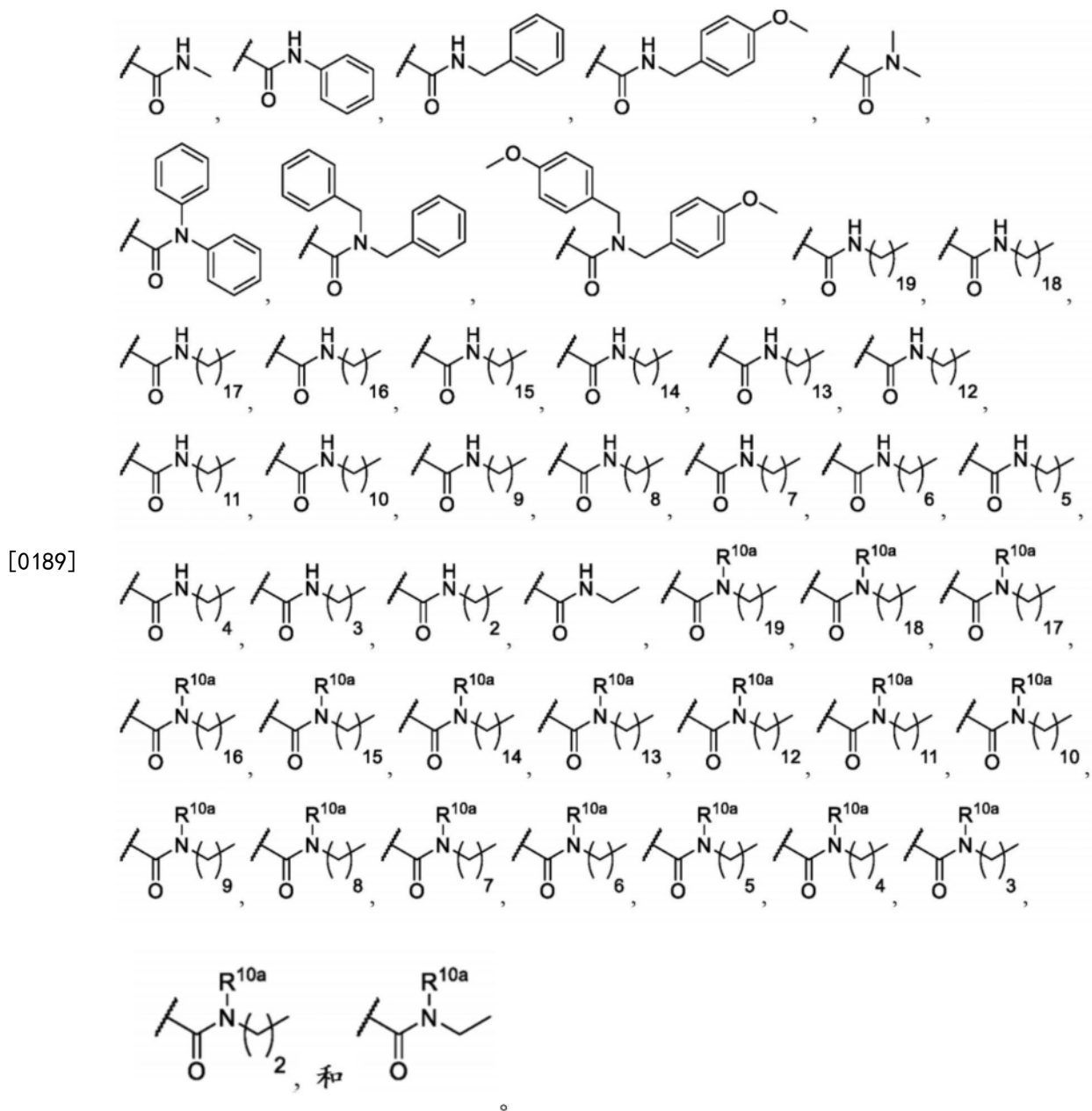
[0182] R^{1a}和R^{1b}的非限制性实例包括:

[0183]

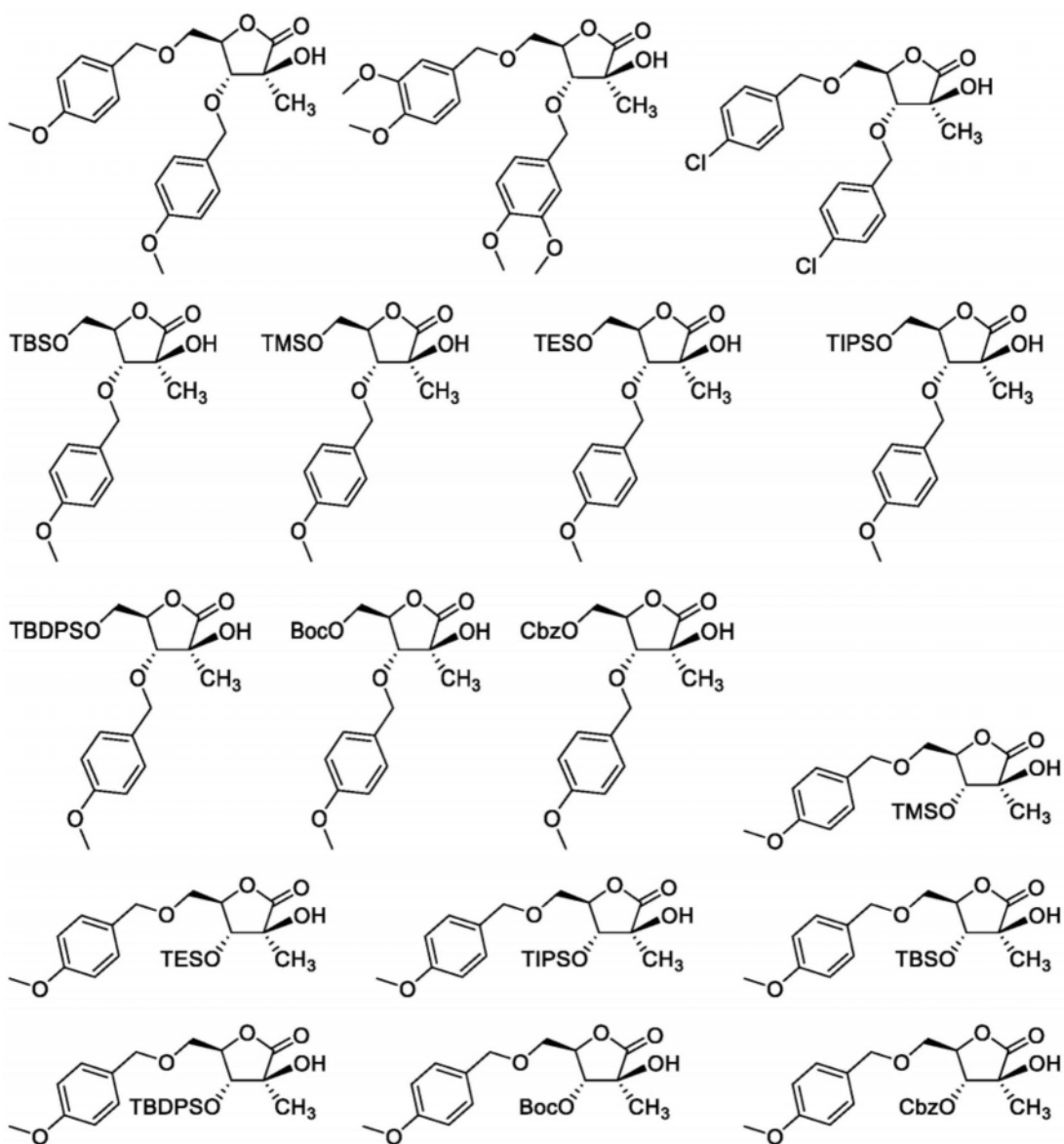
[0184] R^{1a} 和 R^{1b} 的另外的非限制性实例包括:

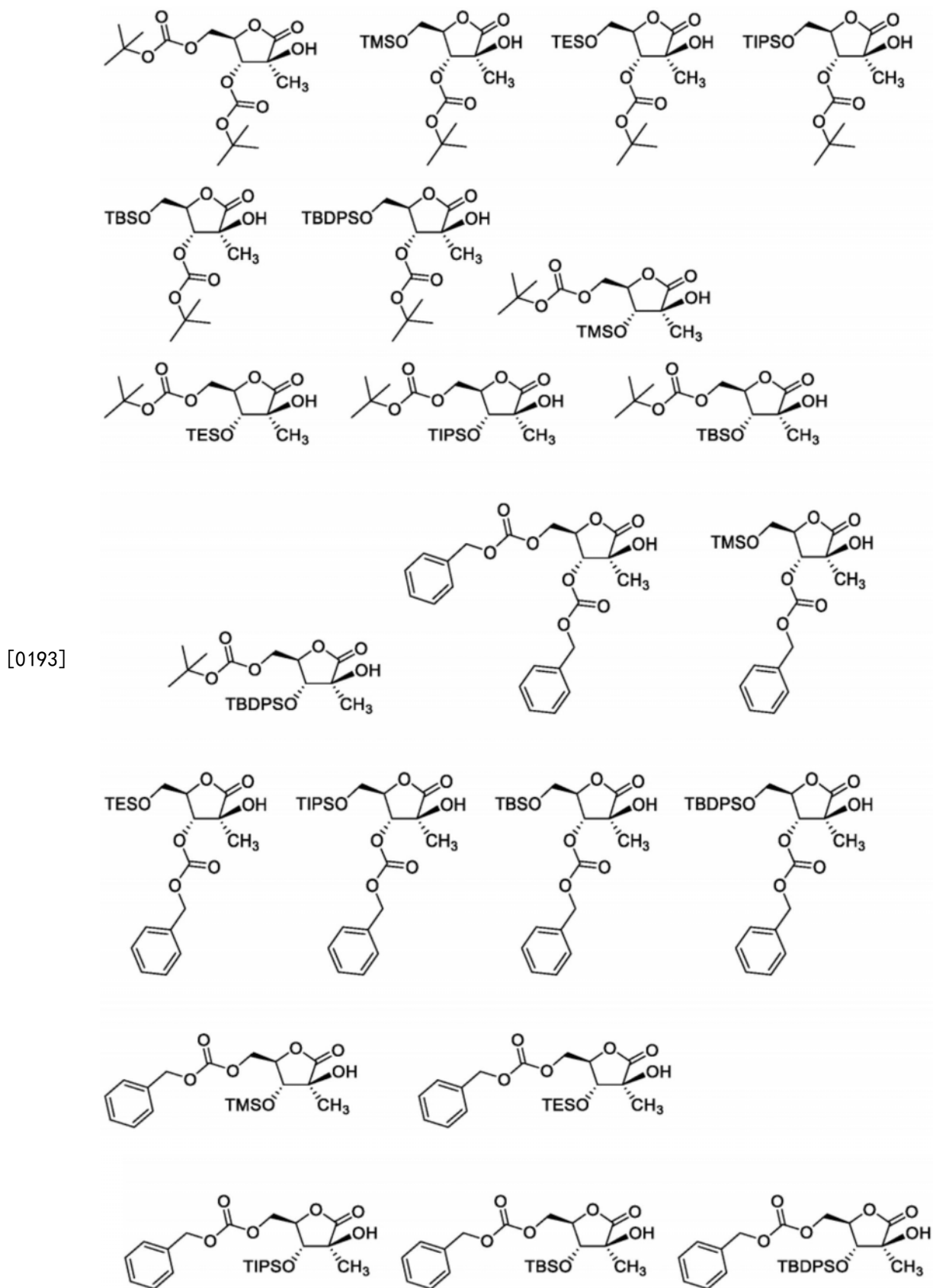
[0185]

[0186] R^{1a} 和 R^{1b} 的另外的非限制性实例包括:[0188] R^{1a} 和 R^{1b} 的另外的非限制性实例包括:

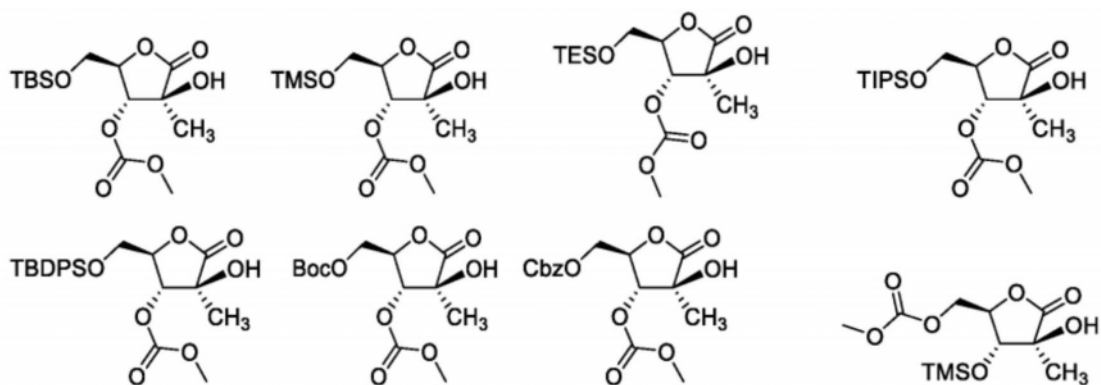


[0192]

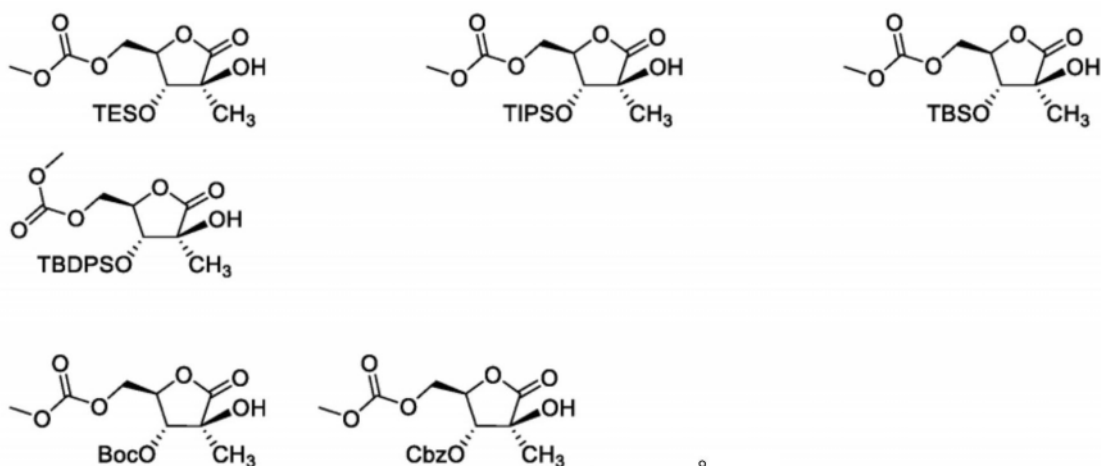




[0194] 式I的碳酸酯化合物的另外的非限制性实例包括：

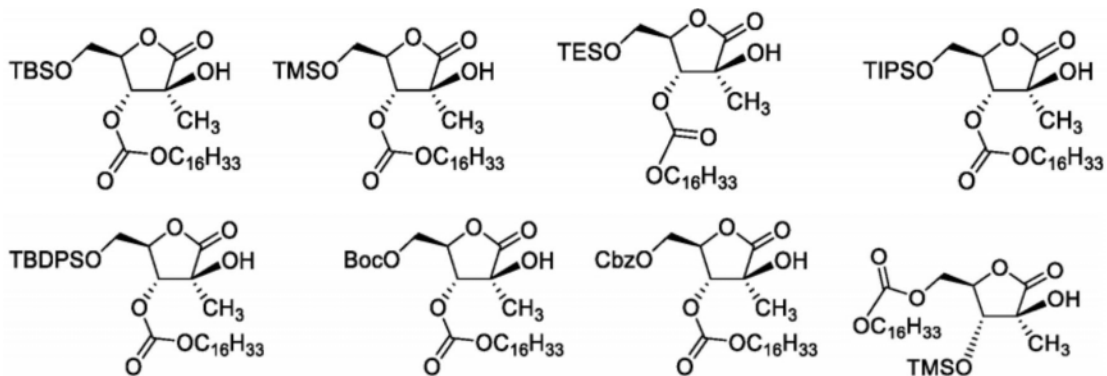


[0195]

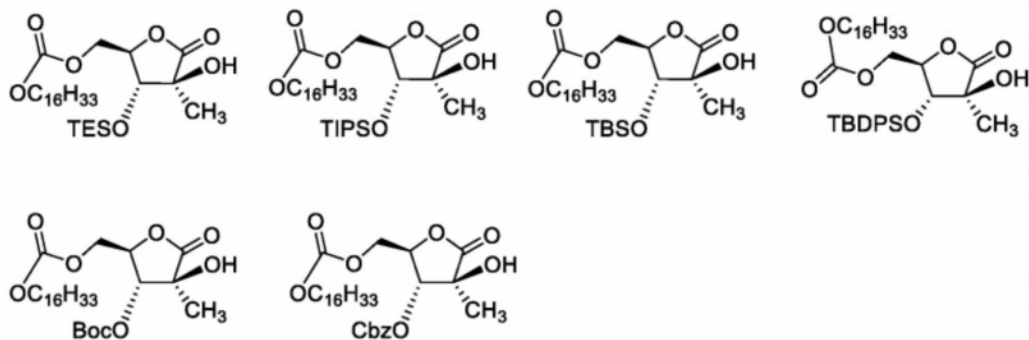


[0196] 式I的碳酸酯化合物的另外的非限制性实例包括：

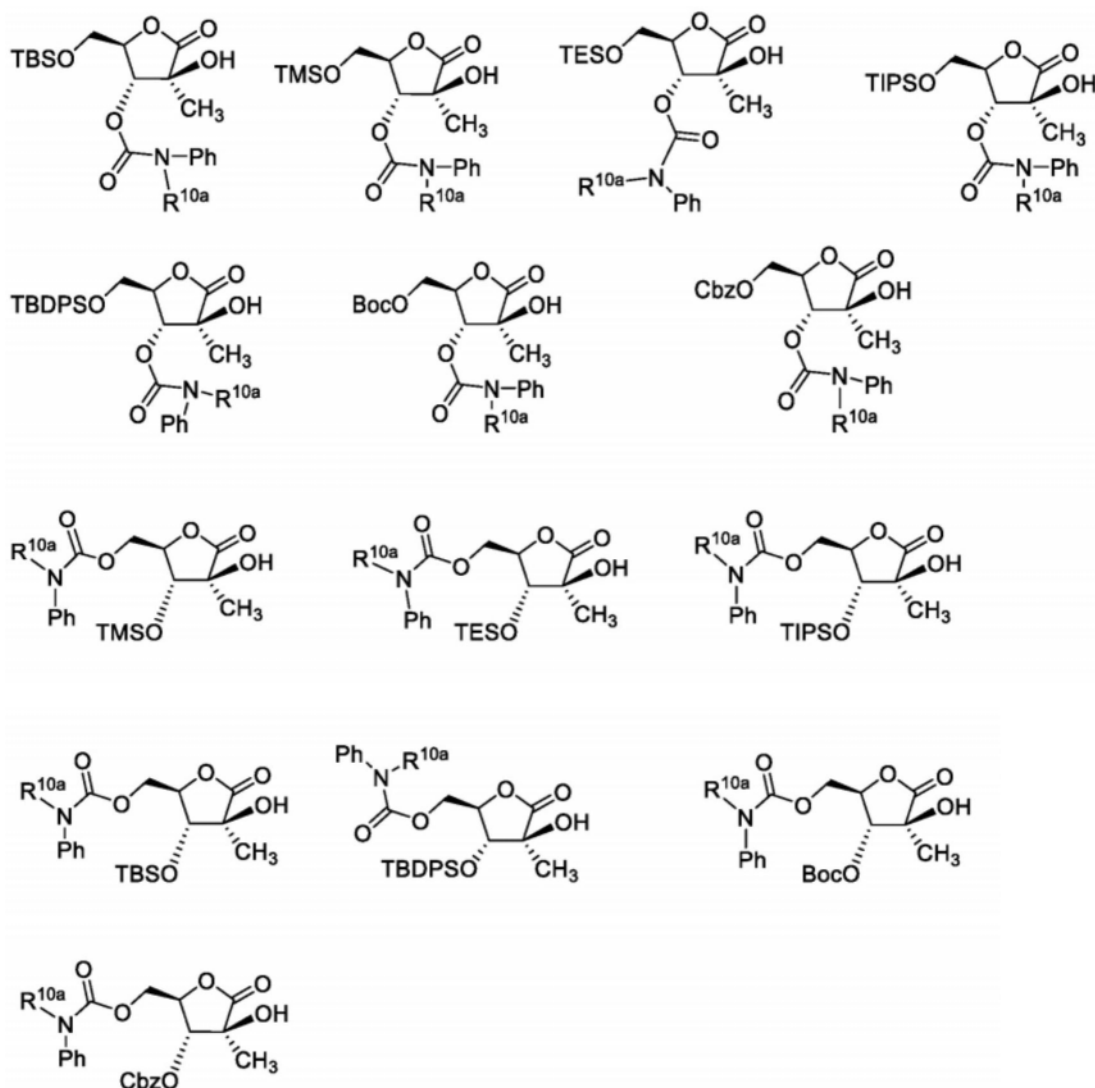
[0197]



[0198]



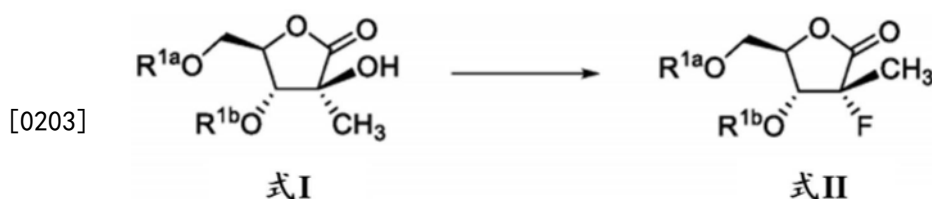
[0199] 式I化合物的另外的非限制性实例包括：



[0200]

[0201] 在一个实施方案中, R^{10a} 为氢。在一个实施方案中, R^{10a} 为苯基。

[0202] 步骤(1.2.b): 使用适当的氟化剂例如 Morpho-DAST、DAST 或 SO_2F_2 , 通过立体化学反转, 将式 I 的醇转化为对应的氟衍生物, 得到式 II 的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物:



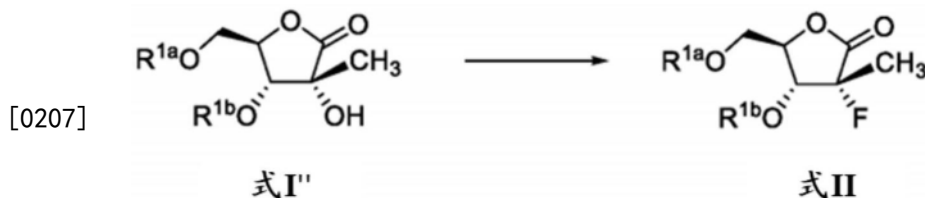
[0203]

[0204] 在一个实施方案中, 如本文所描述的步骤(1.2.b) 使用磺酰氟/TREAT • HF 混合物 (SO_2F_2 , $NEt_3 \cdot 3HF$) 进行。在一个实施方案中, 如本文所描述的步骤(1.2.b) 使用 DAST (Et_2NSF_3) 进行。在一个实施方案中, 如本文中所描述的步骤(1.2.b) 使用 **Deoxo-Fluor®** 进行。在一个实施方案中, 如本文所描述的步骤(1.2.b) 使用三氟化硫吗啉 (Morph-DAST) 进行。可替代地, 步骤(1.2.b) 可使用实现所需结果的任何氟化试剂进行。

[0205] 在一些实施方案中, 步骤(1.2.b) 在约 $-70^\circ C$ 或低于约 $-70^\circ C$ 下进行。在一些实施方案中, 步骤(1.2.b) 在约 $-50^\circ C$ 或低于约 $-50^\circ C$ 下进行。在一些实施方案中, 步骤(1.2.b) 在约 $-10^\circ C$ 或低于约 $-10^\circ C$ 下进行。在一些实施方案中, 步骤(1.2.b) 在约 $0^\circ C$ 或低于约 $0^\circ C$ 下进

行。在一些实施方案中,步骤(1.2.b)在约10℃或低于约10℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.b)在约10℃和约30℃之间进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.b)在约30℃或高于约30℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.b)在约50℃或高于约50℃下进行。步骤(1.2.b)可在实现所需结果的任何温度下进行。

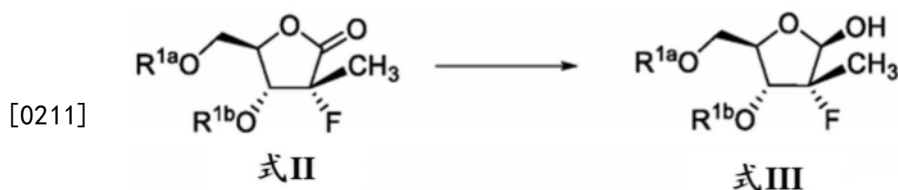
[0206] 在一个替代的实施方案中,氟化反应主要以在2'-位置处保持立体化学进行。在该实施方案中,使式I"化合物与氟化试剂反应,得到式II化合物:



[0208] 如果氟化反应产物为“ α -氟”和“ β -氟”内酯衍生物的混合物,则化合物可通过本领域技术人员已知的常规方法(例如柱色谱法或结晶)来分离,以分离所需的立体化学(“ α -氟”构型)。

[0209] 亲核氟化试剂的另外的非限制性实例包括吡啶鎓聚(氟化氢)(Olah试剂)、亚硝鎓四氟硼酸盐/吡啶鎓聚(氟化氢)、三乙胺三(氟化氢)(TREAT·HF)、全氟-1-丁烷磺酰氟(PBSF)、Yarovenko试剂、Ishikawa试剂、TFEDMA、N,N'-二甲基-2,2,2-三氟咪唑啉、4-三氟化硫吗啉、三氟化溴,和4-叔丁基-2,6-二甲基苯基三氟化硫(Fluolead™)。氟化反应可根据以下文献中所述的条件进行:Pankiewicz,K.,Journal of Fluorine Chemistry,1993,64,15-36;Hudlicky,M.“Fluorination with Diethylaminosulfur Trifluoride and related Aminofluorosulfuranes”,Organic Reactions,Vol 35,1998,513-637;Singh等人,Synthesis,2002,17,2561-2578;和Liang,Theresa等人,Angewandte Chemie International Edition,2013,52,8214-8264。

[0210] 步骤(1.2.c):式II核苷化合物的内酯使用适当的还原剂(例如Red-Al、DIBAL、 LiAlH_4 或 NaBH_4)还原得到式III核苷化合物;



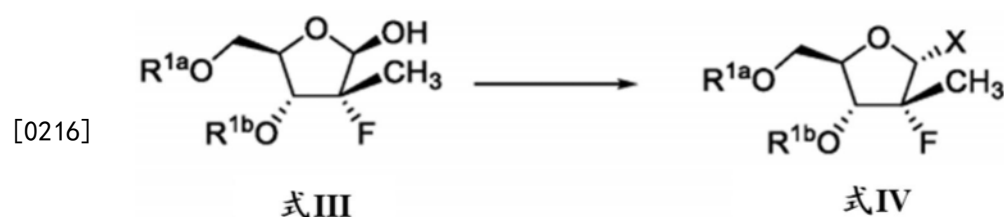
[0212] 用于如本文中所描述的还原内酯的非限制性试剂包括DIBAL-H(二异丁基氢化铝)、NaBH₄、**Red-Al®**双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和LiAlH₄(氢化锂铝)。可替代地,还原内酯可通过金属还原剂实现,包括但不限于锌、镁、铜、铁、钠、钾和锂。可以使用实现所需结果的任何还原剂。

[0213] 在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约-70℃或低于约-70℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约-50℃或低于约-50℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约-10℃或低于约-10℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约0℃或低于约0℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约10℃或低于约10℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约10℃和约30℃之间进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约30℃或高于

约30℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.c)在约50℃或高于约50℃下进行。步骤(1.2.c)可在实现所需结果的任何温度下进行。

[0214] 如果还原产物是在羟基处具有R-和S-立体化学的核苷的混合物,则化合物可通过本领域技术人员已知的常规方法(例如柱色谱法或结晶)来分离,以分离所需的立体化学。可替代地,非对映异构体的混合物可在如本文所描述的步骤(1.2.d)中继续使用,得到作为非对映异构体的混合物形式的式IV化合物。在该实施方案中,使式IV化合物(在1'-位置处为非对映异构体的混合物)与2-氨基-6-氯嘌呤反应,得到作为非对映异构体的混合物形式的式V化合物。式V非对映异构体可通过本领域技术人员已知的常规方法(例如柱色谱法或结晶)来分离,以分离所需的立体化学。

[0215] 步骤(1.2.d):将式III化合物转化为式IV化合物,其中X为Cl、Br或OAc:

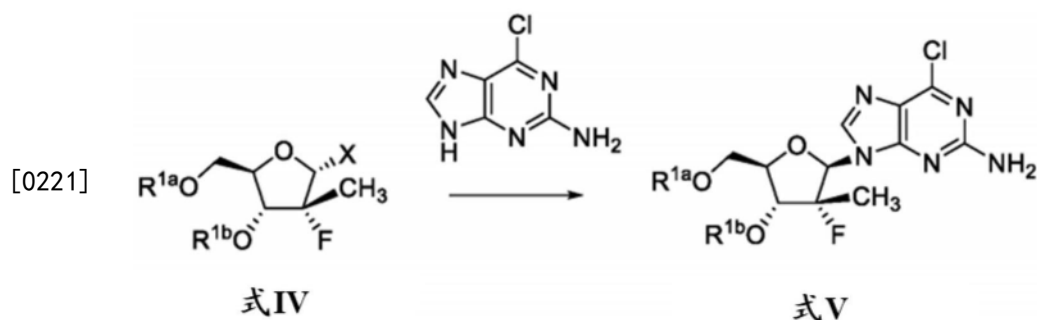


[0217] 在一个实施方案中,使用 PPh_3 和 CBr_4 将羟基转化为Br。在一个实施方案中,使用 PPh_3 和二溴乙内酰脲将羟基转化为Br。在一个实施方案中,使用 PPh_3 和 CCl_4 将羟基转化为Cl。在一个实施方案中,使用 $\text{ClC}(\text{O})\text{CH}_3$ 和任选地使用 NEt_3 将羟基转化为OAc。步骤(1.2.d)可通过实现所需的结果的任何氯化、溴化或乙酰化试剂来完成。

[0218] 在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在四氢呋喃溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在醚溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在非极性溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在极性质子溶剂中进行。适用于步骤(1.2.d)中的溶剂包括但不限于乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、三氟乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、庚烷、己烷、庚烷、苯、甲苯、三氟甲苯和二甲苯。

[0219] 在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约-70℃或低于约-70℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约-50℃或低于约-50℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约-10℃或低于约-10℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约0℃或低于约0℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约10℃或低于约10℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约10℃和约30℃之间进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约30℃或高于约30℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.d)在约50℃或高于约50℃下进行。步骤(1.2.d)可在实现所需结果的任何温度下进行。

[0220] 步骤(1.2.e):用2-氨基-6-氯嘌呤对式IV化合物进行亲核取代,得到式V化合物:



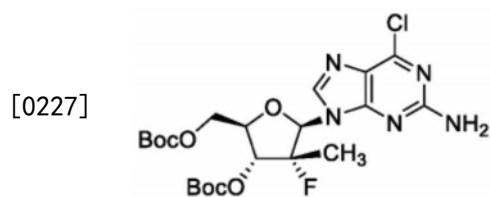
[0222] 在一个实施方案中,如本文所描述的步骤(1.2.e)中的亲核取代使用非亲核碱进行。用于步骤(1.2.e)的非亲核性碱的非限制性实施方案包括叔戊醇钠、叔戊醇钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾、二异丙氨基锂和双(三甲基硅基)氨基锂。在一个实施方案中,如本文所描述的步骤(1.2.e)中的碱为叔丁醇钠或叔丁醇钾。在一个实施方案中,如本文所描述的步骤(1.2.e)中的碱为叔戊醇钠或叔戊醇钾。任何实现所需结果的碱可用在步骤(1.2.e)中。

[0223] 在一些实施方案中,步骤(1.2.e)的反应在乙腈溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.e)的溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜和二甲氧基乙烷。在一些实施方案中,步骤(1.2.e)的反应在极性非质子溶剂中进行。

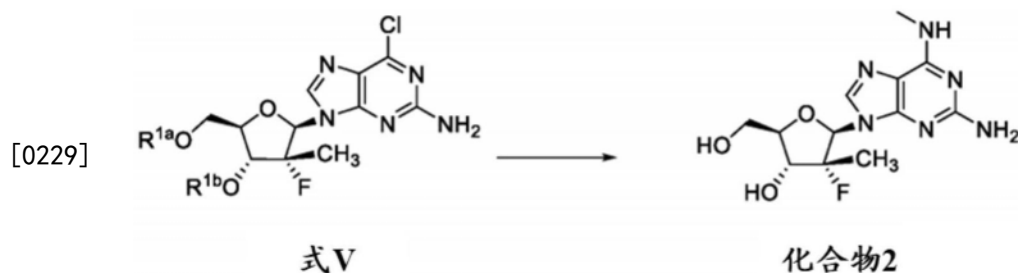
[0224] 在一些实施方案中,式V化合物可通过选择性结晶自粗反应混合物纯化。在一些实施方案中,用溶剂的混合物进行选择结晶。在一些实施方案中,所用溶剂的混合物为DCM和正庚烷的混合物。

[0225] 在一些实施方案中,步骤(1.2.e)在约10℃和约30℃之间进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.e)在约30℃或高于约30℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.e)在约50℃或高于约50℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.e)在约70℃或高于约70℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.e)在约90℃或高于约90℃下进行。步骤(1.2.e)可在实现所需结果的任何温度下进行。

[0226] 在某些实施方案中,本发明包括以下结构的式V的结晶化合物:



[0228] 步骤(1.2.f):将2-氨基-6-氯嘌呤碱转化为2-氨基-N⁶-甲基碱并在3'和5'-位置处脱保护,得到化合物2:



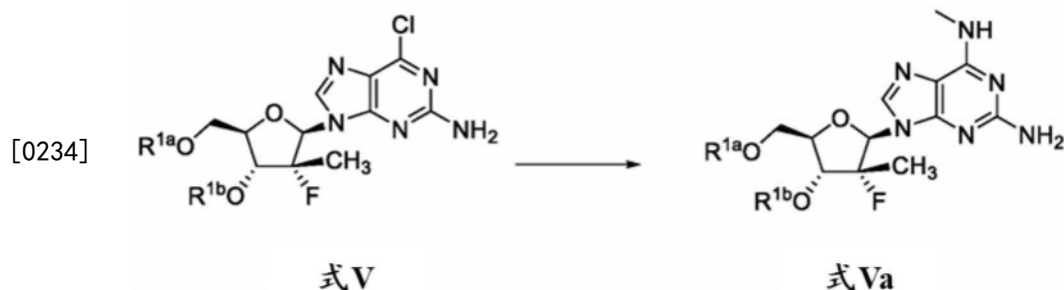
[0230] 在一些实施方案中,步骤(1.2.f)使用甲胺进行。在一些实施方案中,所用的甲胺

是甲醇溶液。在一些实施方案中,所用的甲胺是水溶液。

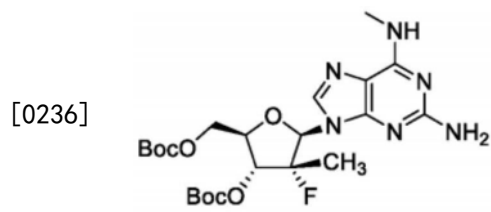
[0231] 在一些实施方案中,步骤(1.2.f)的反应在乙腈溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)的溶剂选自乙腈、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基亚砜、二甲氧基乙烷、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇和己醇。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)的反应在极性非质子溶剂中进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)的反应在极性质子溶剂中进行。

[0232] 在一些实施方案中,步骤(1.2.f)在约10℃和约30℃之间进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)在约30℃或高于30℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)在约50℃或高于50℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)在约70℃或高于70℃下进行。在一些实施方案中,步骤(1.2.f)在约90℃或高于90℃下进行。步骤(1.2.f)可在实现所需的结果的任何温度下进行。

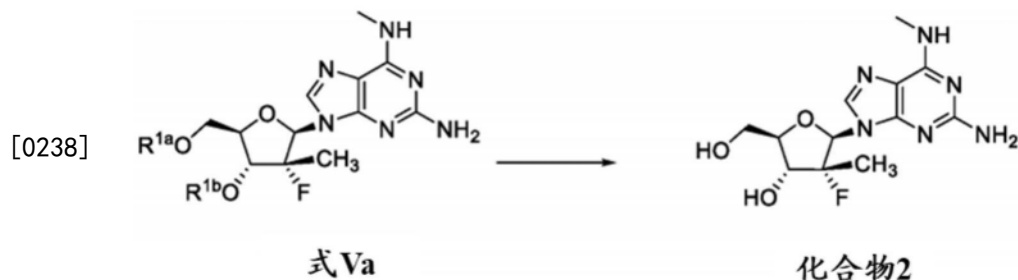
[0233] 在一些实施方案中,步骤(1.2.f)包含至少两个较小步骤,任选地纯化步骤之间的产物。在某些实施方案中,步骤(1.2.f)可分成两个步骤。在步骤(1.2.f)的一些实施方案中,首先将式V化合物转化为式Va化合物,使醇保护基保持完整。



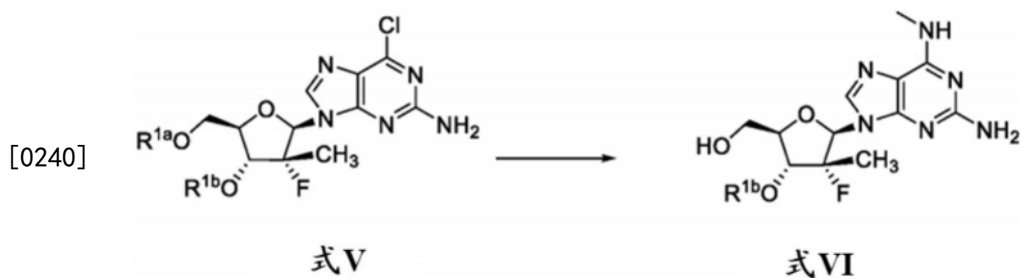
[0235] 式Va化合物任选地通过结晶纯化。在一些实施方案中,式Va的粗化合物不经另外的纯化即继续使用。在某些实施方案中,纯化式Va的中间体化合物是有利的。在某些实施方案中,本发明包括以下结构的式Va的结晶化合物:



[0237] 在步骤(1.2.f)的一些实施方案中,使式Va化合物脱保护,得到化合物2。在某些实施方案中,脱保护是在酸性条件下进行。在某些实施方案中,脱保护是在碱性条件下进行。当碱性条件用于脱保护时,在下一反应之前不需要中和盐的步骤。

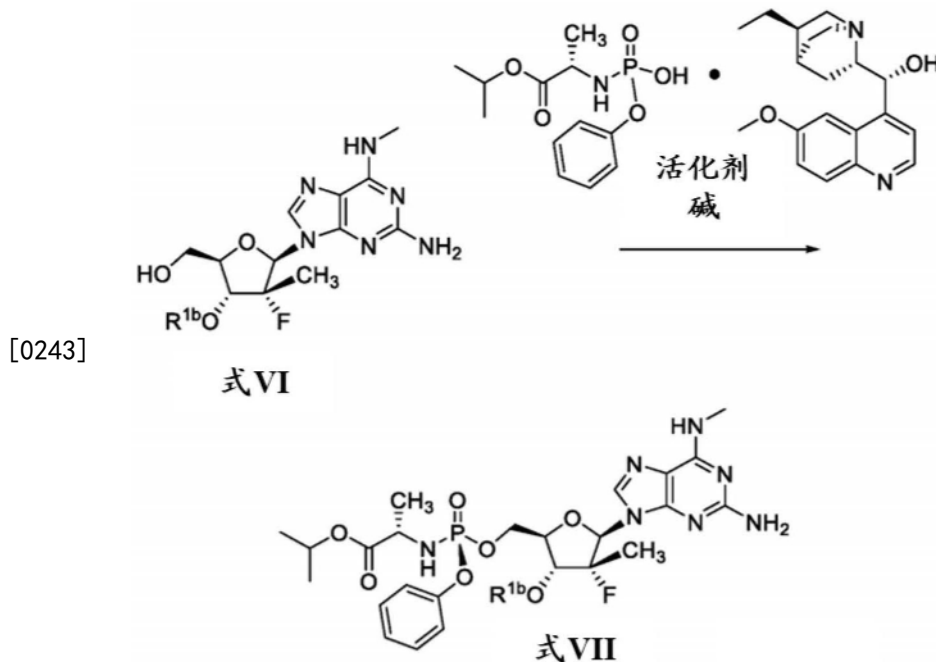


[0239] 在一个替代的实施方案中,2-氨基-6-氯嘌呤碱转化为2-氨基-N⁶-甲基碱,并且选择性去除5'-羟基的保护基,如步骤(1.2.f.1)中所示:

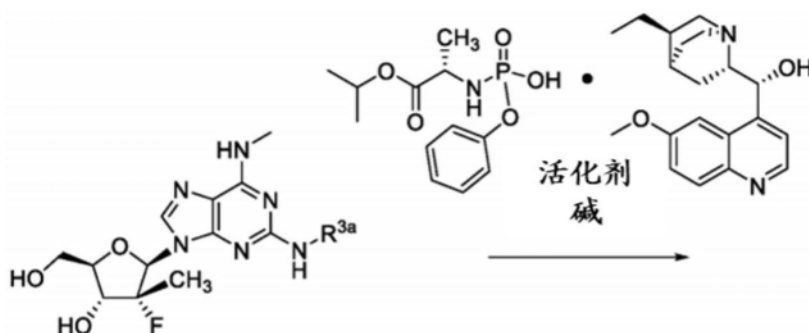


[0241] 在某些实施方案中, 获自步骤(1.2.f)的产物的混合物可不经进一步纯化即用于下一步骤。在某些实施方案中, 当纯化步骤(1.2.e)的产物时, 产物的混合物不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0242] 在该实施方案中, 使式VI化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下反应, 得到式VII的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸, 其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:

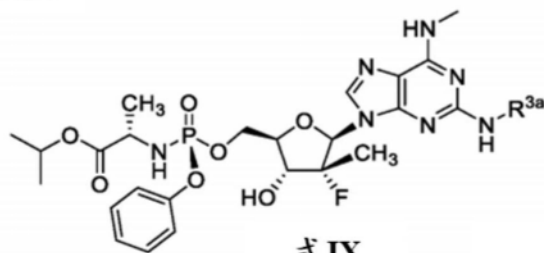


[0244] 在一个替代的实施方案中, 核苷的 N^2 -位置在磷酸化之前受保护。在该实施方案中, 其中 N^2 -胺受保护的式VIII化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下反应, 得到式IX的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸, 其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:



[0245]

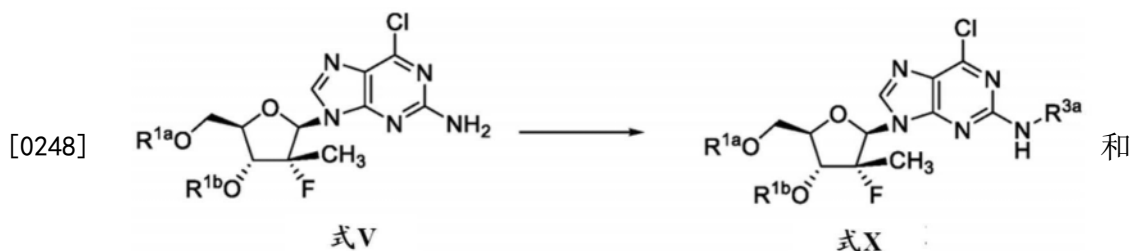
式VIII



式IX

[0246] 在一个实施方案中,制备式VIII化合物包括以下步骤:

[0247] (1.2.f.1) 使用保护基 R^{3a} 保护式V化合物中的 N^2 -位置,得到式X化合物,其中 R^{3a} 为氮保护基,其在连接至氮时为胺、酰胺或氨基甲酸酯部分:

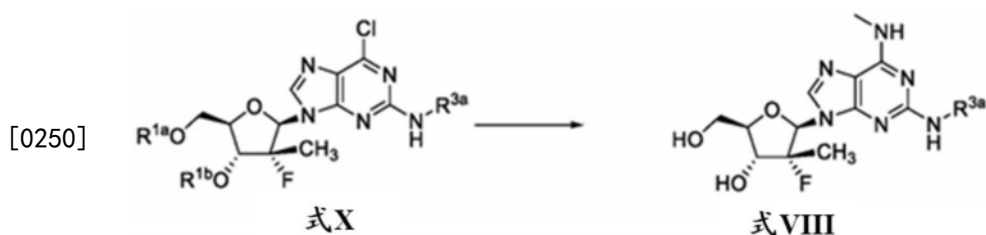


[0248]

式V

式X

[0249] (1.2.g) 将式X化合物中的6-氯位置转化为 N^6 -甲氨基,并去除 R^{1a} 和 R^{1b} 位置的保护基,得到式VIII化合物:

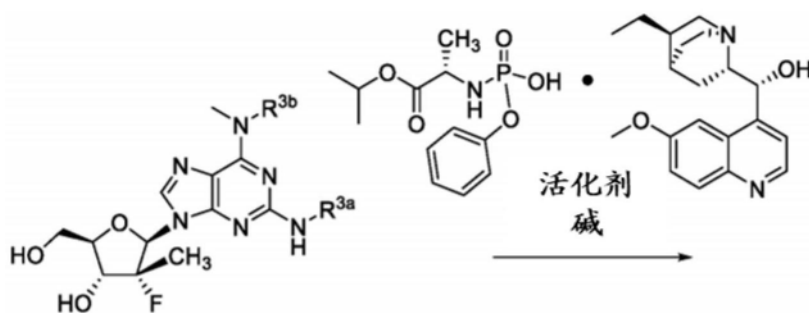


[0250]

式X

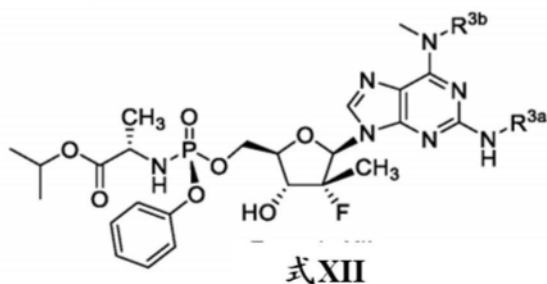
式VIII

[0251] 在一个另外的替代的实施方案中,在磷酸化之前保护核苷的 N^2 -胺和 N^6 -甲胺。在该实施方案中,其中 N^2 -胺和 N^6 -甲胺受保护的式XI化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下反应,得到式XII的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:



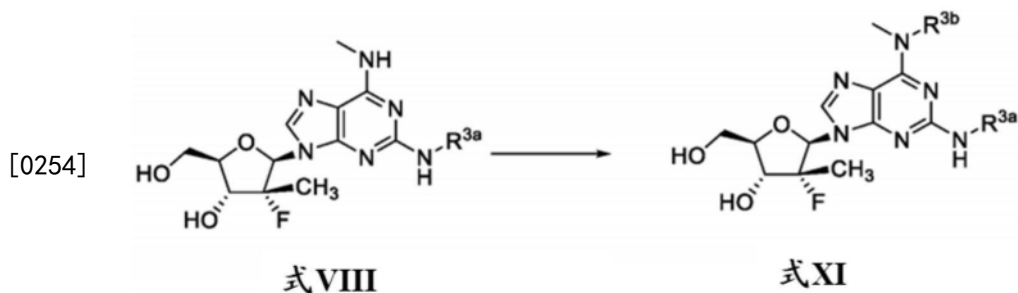
[0252]

式XI



式XII

[0253] 在一个实施方案中,制备式XI化合物包括使用保护基 R^{3b} 保护式VIII化合物中的 N^6 -甲胺,得到式XI化合物,其中 R^{3b} 为氮保护基,其在连接至氮时为胺、酰胺或氨基甲酸酯部分:

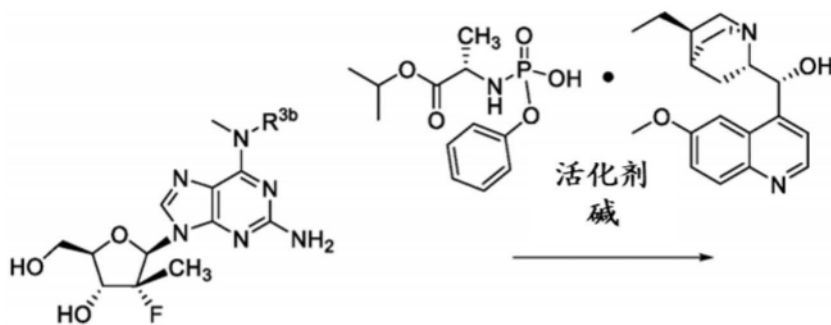


[0254]

式VIII

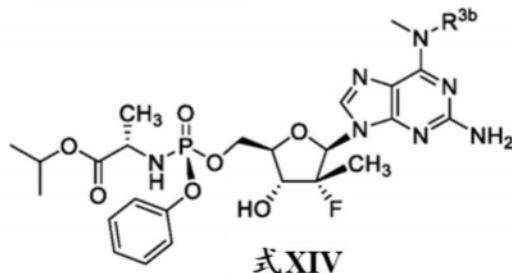
式XI

[0255] 在一个替代的实施方案中,在磷酸化之前保护核苷的 N^6 -甲胺。在该实施方案中,使其中 N^6 -甲胺受保护的式XIII化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下反应,得到式XIV的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:



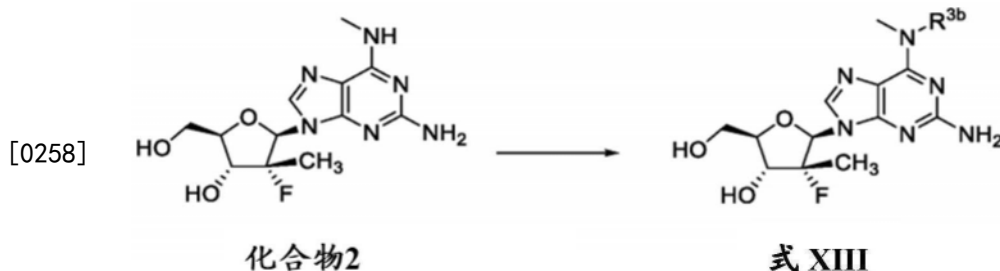
[0256]

式 XIII



式 XIV

[0257] 在一个实施方案中,使用保护基 R^{3b} 保护化合物2中的 N^6 -甲胺来合成制备式XIII化合物,得到式XIII化合物,其中 N^6 -甲胺位置:



化合物2

式 XIII

[0259] 在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氮保护基,其在连接至氮时为氨基甲酸酯部分,例如叔丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)。在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为氮保护基,其在连接于氮时为胺部分,例如苯甲胺或对甲氧基苯甲基胺。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 为与 R^1 类似的保护基,并可通过如本文所讨论的类似方法脱保护。在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 在连接于氮时为苯甲胺。苯甲基可如Theodora W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons(1999)第579页至第580页中所描述的形成和切除。例如,可使用BnBr和NEt₃于CH₃CN中安设苯甲基,并可使用Pd/C和HCOOH在CH₃OH中移除苯甲基。在一个实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为叔丁氧基羰基-(Boc)基团,其可如Theodora W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons(1999),第518页至第525页中所描述的形成和切除。例如,可在MeCN中使用二碳酸二-叔丁酯和DMAP安设叔丁氧基羰基,并可在MeOH中通过催化性DBU加以移除。

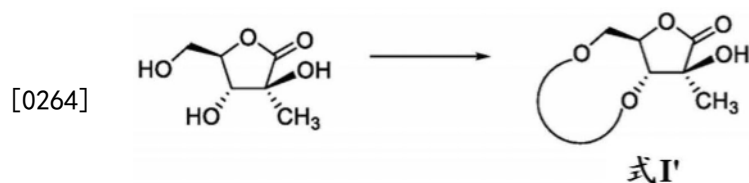
[0260] 然后任选地进一步纯化式VII、式IX、式XII或式XIV的受保护的而非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,例如通过选择性结晶来纯化,以分别获得式VII、式IX、式XII或式XIV的而非对映异构体纯 S_p -嘌呤氨基磷酸酯核苷酸,其中非对映异构体纯度大于约90%、约95%或甚至约99%或更大;并且接着脱保护,得到非对映异构体纯 S_p -氨基磷酸酯核苷酸化

合物1。

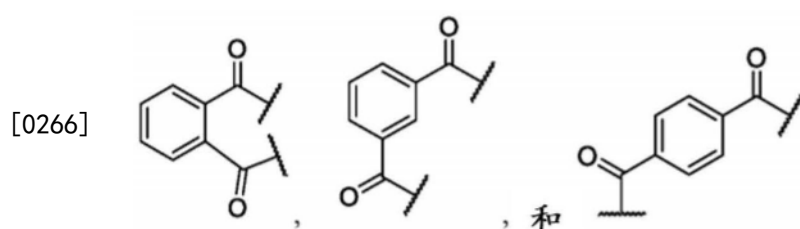
[0261] 在一个实施方案中,化合物1然后进一步经纯化和/或转化为药学上可接受的盐,例如化合物1-A。

[0262] 在一个替代的实施方案中,化合物2的制备包括步骤(1.2.a)-(1.2.d):

[0263] (1.2.a) 核苷(3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮在3'-羟基和5'-羟基处进行保护,其中保护基将3'-羟基和5'-羟基连接在一起形成桥接结构:

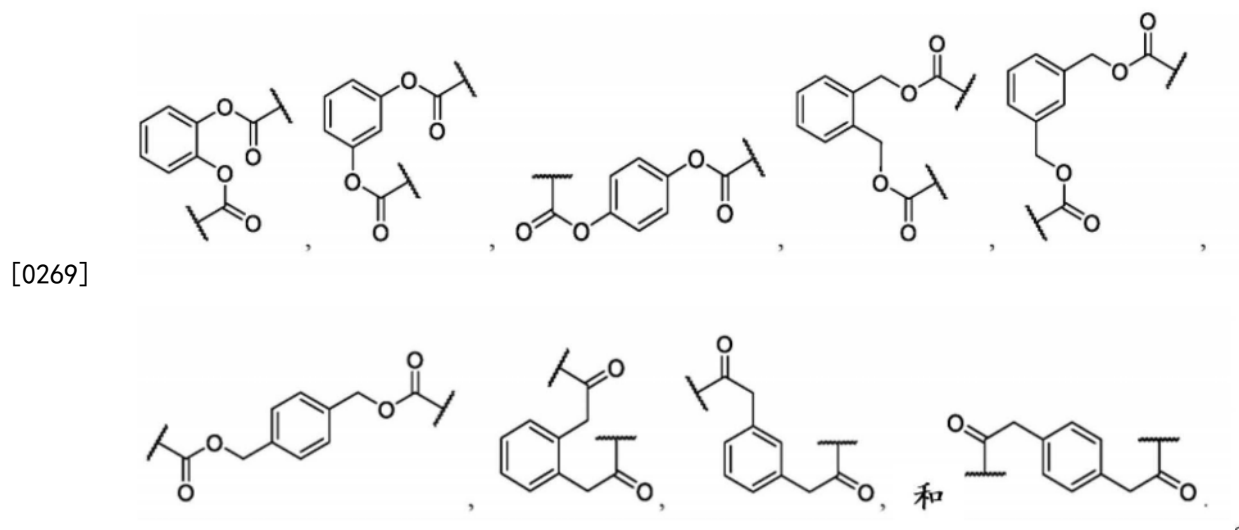


[0265] 并且该桥接结构选自:



[0267] 其中苯基可经选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

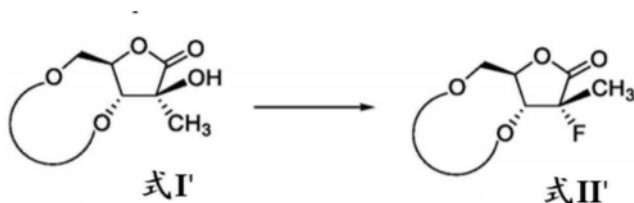
[0268] 在一个替代的实施方案中,桥接结构选自:



[0270] 其中苯基可经选自以下的取代基取代:烷氧基(包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

[0271] (1.2.b) 通过立体化学反转,将式I'的醇转化为单氟化物,得到式II'化合物:

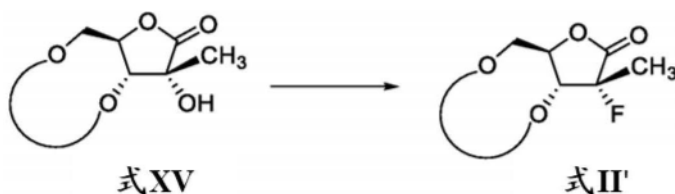
[0272]



[0273] 在一个实施方案中,如本文所描述的步骤(1.2.b)可使用磺酰氟/TREAT·HF混合物($\text{SO}_2\text{F}_2, \text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$)进行。在一个实施方案中,如本文所描述的步骤(1.2.b)可使用DAST(Et_2NSF_3)进行。在一个实施方案中,如本文中所描述的步骤(1.2.b)可使用Deoxo-Fluor®进行。在一个实施方案中,如本文所描述的步骤(1.2.b)可使用三氟化硫吗啉(Morph-DAST)进行。

[0274] 在一个替代的实施方案中,氟化反应可主要以在2'-位置处保持立体化学进行。在该实施方案中,使式XV化合物与氟化试剂反应,得到式II'化合物:

[0275]



[0276] 如果氟化反应产物为“α-氟”和“β-氟”内酯衍生物的混合物,则化合物可通过本领域技术人员已知的常规方法分离(例如通过柱色谱法或结晶)来分离,以分离所需的立体化学(“α-氟”构型)。

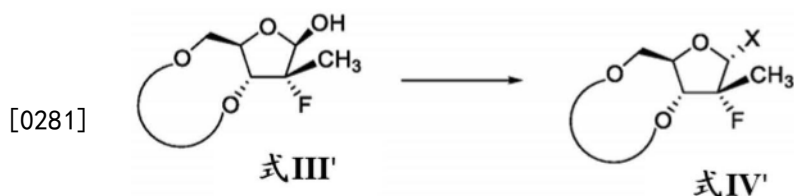
[0277] 步骤(1.2.c):式II'核苷化合物的内酯经适当的还原剂(例如Red-Al、DIBAL、 LiAlH_4 或 NaBH_4)还原得到式III'核苷化合物;

[0278]



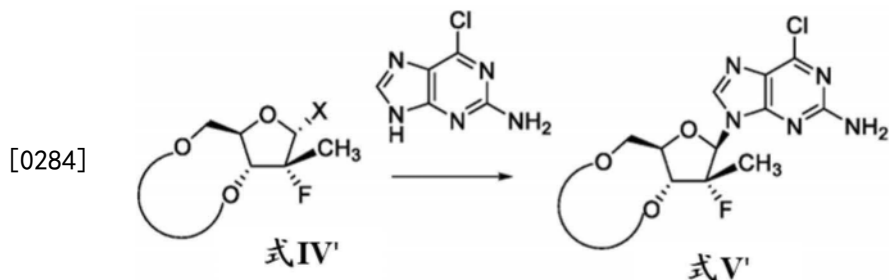
[0279] 用于还原内酯的非限制性试剂包括DIBAL-H(二异丁基氢化铝)、 NaBH_4 、Red-Al®双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠和 LiAlH_4 (氢化锂铝)。如果还原产物是在羟基处具有R-和S-立体化学的核苷混合物,则化合物可通过本领域技术人员已知的常规方法(例如柱色谱法或结晶)来分离,以分离所需的立体化学。可替代地,非对映异构体的混合物可在步骤(1.2.d)中继续使用,得到作为非对映异构体的混合物形式的式IV'化合物。在该实施方案中,可使式IV'化合物(在1'-位置处为非对映异构体的混合物)与2-氨基-6-氯嘌呤反应,得到作为非对映异构体的混合物形式的式V化合物。式V'非对映异构体可通过本领域技术人员已知的常规方法(例如柱色谱法或结晶)来分离,以分离所需的立体化学。

[0280] (1.2.d)将式III'化合物转化为式IV'化合物,其中X为Cl、Br或OAc:

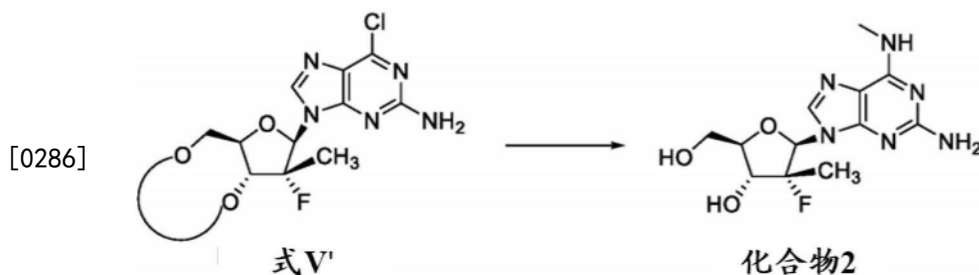


[0282] 在一个实施方案中,可使用 PPh_3 和 CBr_4 将羟基转化为Br。在一个实施方案中,可使用 PPh_3 和 CCl_4 将羟基转化为Cl。在一个实施方案中,可使用 ClC(O)CH_3 和任选地 NEt_3 将羟基转化为OAc。

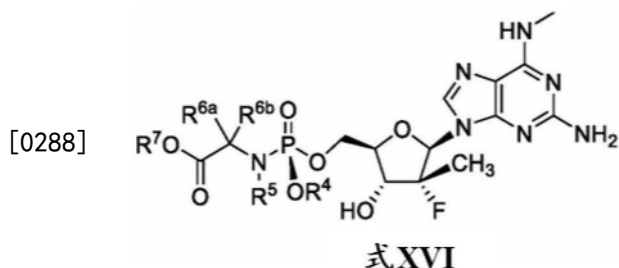
[0283] (1.2.e) 用2-氨基-6-氯嘌呤对式IV'化合物进行亲核取代,得到式V'化合物:



[0285] (1.2.f) 将2-氨基-6-氯嘌呤碱转化为2-氨基-N⁶-甲基碱,并在3'和5'-位置处脱保护,得到化合物2:



[0287] 在本发明的另一个方面中,提供了一种用于制备除化合物说明中所描述的特定氨基磷酸酯以外的 S_p -氨基磷酸酯核苷的方法。在一个实施方案中,提供了一种用于制备式XVI的氨基磷酸酯的方法,其中 S_p -异构体多于 R_p -异构体:



[0289] 或其药学上可接受的盐

[0290] 其中:

[0291] R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)、 C_{3-7} 环烷基或芳基(包括苯基和萘基);

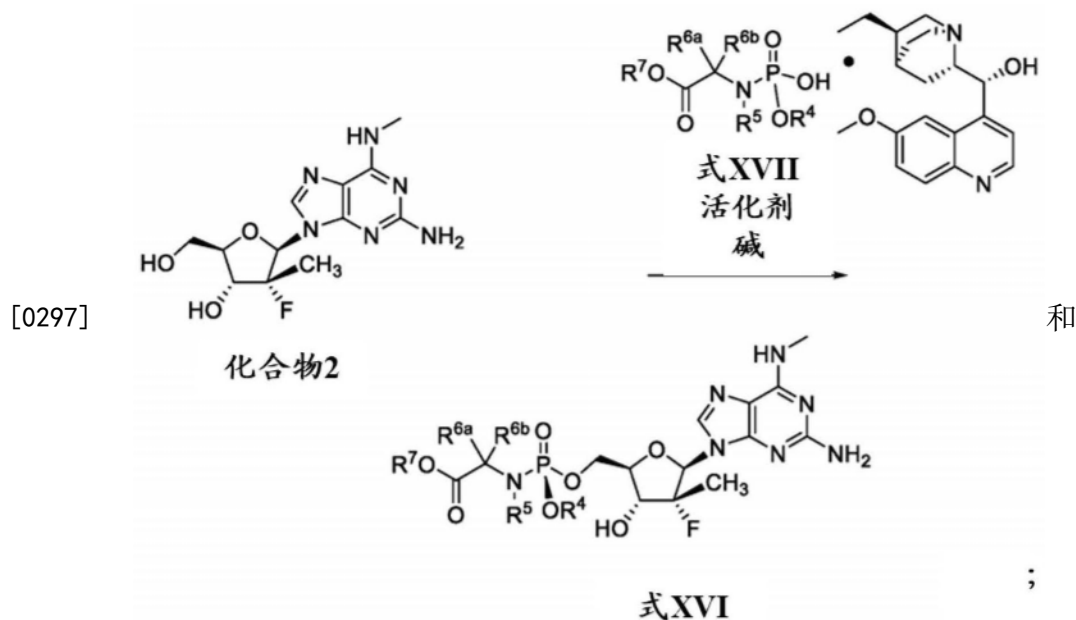
[0292] R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基);

[0293] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)或 C_{3-7} 环烷基;和

[0294] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基和异丙基)、 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-7} 环烷基。

[0295] 在一个实施方案中,用于制备式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸的方法包括:

[0296] (a) 在如本文所描述的指定的活化剂和碱的存在下使化合物2与式XVII的二氢奎宁盐接触,得到式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸:

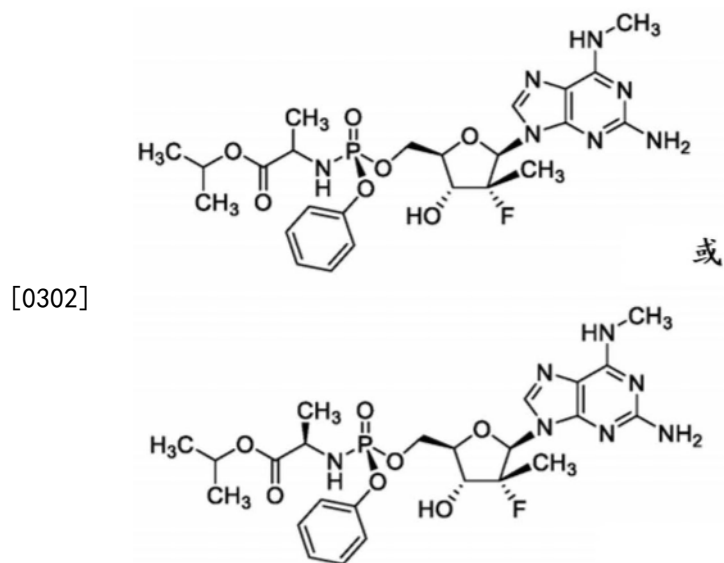


[0298] (b) 进一步纯化式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,得到式XVI的非对映异构体纯 S_p -嘌呤氨基磷酸酯核苷酸,其中非对映异构体纯度大于约90%、约95%或甚至约99%或更大;和

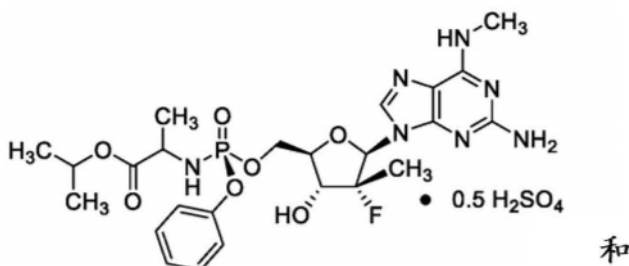
[0299] (c) 任选地将式XVI化合物转化为式XVI化合物的药学上可接受的盐;

[0300] 其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^7 如本文所定义。

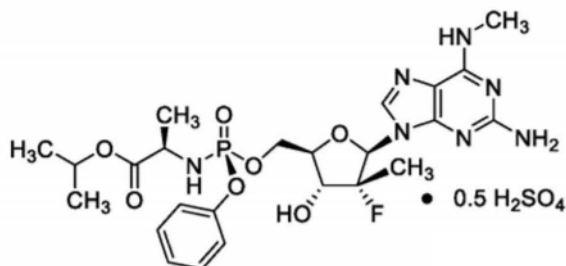
[0301] 在一个实施方案中,具有替代的氨基酸构型的化合物通过上文所讨论的方法合成:



[0303] 类似地,本发明还提供了用于具有替代的氨基酸构型的化合物的药学上可接受的盐的方法,其包括半硫酸盐化合物:



[0304]



[0305] 定义

[0306] 使用标准命名法描述化合物。除非另有定义,否则本文所使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属本领域技术人员通常所理解的相同的含义。

[0307] 术语“一个”和“一种”不表示数量限制,而是表示存在至少一个所引用的项目。术语“或”意指“和/或”。除非本文另有指明,否则数值范围的叙述仅仅旨在用作单独提及落入该范围内的每个单独数值的简单方法,并且每个单独的值被并入说明书中,如同在本文中单独引用。所有范围的端点均包括在所述范围内并且可独立地组合。

[0308] 除非本文另有说明或与上下文明显矛盾,否则本文所描述的所有方法均可以合适的顺序进行。除非另外要求,否则实例或示例性语言(例如,“例如”)的使用仅旨在更好地说明本发明,并且不对本发明的范围构成限制。

[0309] 在本申请中,遵循对映异构体的命名法的R/S系统。根据Cahn-Ingold-Prelog优先级规则(CIP),关于磷原子P的手性中心根据系统标记为R_p或S_p,原子P上的取代基各自根据原子序数指定优先级。关于CIP规则,参考J.March的“Advanced Organic Chemistry”,由John Wiley&Sons出版(2007)和IUPAC Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry, Section E, Stereochemistry (1974)。CIP规则向具有最低原子序数的手性中心P上的直接取代基分配最低优先级。在氨基磷酸酯的情况下,该取代基为N。然后,对P中心进行定向以使得N取代基的指向远离检视者。然后根据CIP规则考虑直接连接至P的三个O原子的原子或次最近的原子(如果存在)。如果检视时这些原子的原子序数在顺时针方向上减少,则将对映异构体标记为RP。如果这些原子的原子序数在逆时针方向上减少,则将对映异构体标记为SP。

[0310] 本说明书和权利要求的一些化学式中存在的符号  / (虚线键) 表明取代基位于页面下方。本说明书和权利要求的一些化学式存在的符号  / (楔形键) 表明取代基位于页面上方。

[0311] 通过本发明的方法制备的化合物具有一或多个立体中心,并且可以非对映异构体纯形式或非对映异构体富集混合物形式存在、使用或分离。应理解,本发明的方法可生成非

对映异构体纯形式或非对映异构体富集混合物。也应理解,本发明的产物可分离为非对映异构体纯形式或非对映异构体富集混合物。

[0312] 除非另有说明,否则非对映异构体混合物可含有相互间为任何比率的两种非对映异构体。

[0313] 如本申请中所使用的“非对映异构体富集”意指非对映异构体中的一者的存在多于另一非对映异构体。

[0314] “非对映异构体纯形式”是指非对映异构体纯度为至少约90%、约95%或甚至约99%或更高,并且可为100%纯度的化合物。

[0315] “烷基”为支链或直链饱和脂族烃基。在一个非限制性实施方案中,烷基含有约1至约6个碳原子,更通常地1至约4个碳原子或1至约3个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷和2,3-二甲基丁烷。

[0316] “环烷基”为含有全碳环和单环或多环(例如,双环或三环)非芳族环系统中含有3至6个碳原子(“C₃-C₆环烷基”)和零个杂原子的饱和基团。“环烷基”的非限制性实例包括:环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0317] 如果在使用条件下适当,则本文所描述的方法中使用或形成的任何化合物可如下修饰:制备成其无机或有机酸或碱加成盐来形成“药学上可接受的盐”。本发明化合物的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适当碱(例如Na、Ca、Mg或K的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或其类似物)反应,或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适当酸反应来制备。此类反应通常在水中或有机溶剂中,或在两者的混合物中进行。通常,在可行的情况下,非水性介质(例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈)为典型的。本发明化合物的盐可任选地以溶剂合物形式提供。

[0318] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于:碱性残基(例如胺)的无机或有机酸盐;酸性残基(例如羧酸)的碱盐或有机盐;和其类似盐。药学上可接受的盐包括无不当毒性的、由例如无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规盐和季铵盐。例如,常规酸式盐包括衍生自无机酸(例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)的盐;和由有机酸(例如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、顺丁烯二酸、羟基顺丁烯二酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、H₂OC-(CH₂)_n-COOH,其中n为0-4等)制备的盐,或使用生成相同抗衡离子的不同酸制备的盐。其他合适盐的列表可见于例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., p.1418 (1985)。

[0319] C₁至C₈醇是指具有该范围内的任何碳数的直链/支链和/或环状/非环状醇,并且该范围具体旨在独立地公开该范围内的各化合物。C₁至C₈醇包括但不限于:甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、己醇和环己醇。

[0320] C₂至C₈醚是指具有该范围内的任何碳数的直链/支链和/或环状/非环状醚,并且该范围具体旨在独立地公开该范围内的各化合物。C₂至C₈醚包括但不限于:二甲醚、乙醚、二异丙醚、二-正丁基醚、甲基-叔丁基醚(MTBE)、四氢呋喃和二噁烷。

[0321] C_3 至 C_7 酮是指具有该范围内的任何碳数的直链/支链和/或环状/非环状酮,并且该范围具体旨在独立地公开该范围内的各化合物。 C_3 至 C_7 酮包括但不限于:丙酮(acetone)、甲基乙基酮、二甲酮(propanone)、丁酮、甲基异丁基酮、甲基丁基酮和环己酮。

[0322] C_3 至 C_7 酯是指具有该范围内的任何碳数的直链/支链和/或环状/非环状酯,并且该范围具体旨在独立地公开该范围内的各化合物。 C_3 至 C_7 酯包括但不限于:乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸正丁酯等。

[0323] C_1 至 C_2 氯碳化物是指具有1或2个碳的氯碳化物,具有满足所需目的的任何数目的氯原子。 C_1 至 C_2 氯碳化物包括但不限于:三氯甲烷、二氯甲烷(DCM)、四氯化碳、1,2-二氯乙烷和四氯乙烷。

[0324] C_2 至 C_7 腈是指具有该范围内的任何碳数的腈,并且该范围具体旨在独立地公开该范围内的各化合物。 C_2 至 C_7 腈包括但不限于:乙腈、丙腈等。

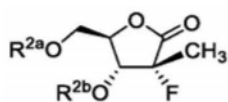
[0325] 混杂溶剂(miscellaneous solvent)是指本领域技术人员已知的及有机化学中采用的溶剂,其包括但不限于:二乙二醇、二乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)、1,2-二甲氧基-乙烷、二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、乙二醇、丙三醇、六甲基磷酰胺、六甲基磷三酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、硝基甲烷、吡啶、三乙胺和乙酸。

[0326] 术语 C_5 至 C_{12} 饱和烃是指具有该范围内的任何碳数的直链/支链和/或环状/非环状烃,并且该范围具体旨在独立地公开该范围内的各化合物。 C_5 至 C_{12} 饱和烃包括但不限于:戊烷(包括正戊烷)、石油醚(粗汽油)、己烷(包括正己烷)、庚烷(包括正庚烷)、环己烷和环庚烷。

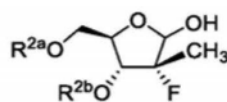
[0327] 术语 C_6 至 C_{12} 芳族是指主链中具有苯基的经取代和未经取代的烃。烃的实例包括苯、二甲苯、甲苯、氯苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、二甲苯,其中甲苯尤其适用。

[0328] 式IIA、式IIIA、式II'和式III'的化合物

[0329] 本发明还提供了式IIA、式IIIA、式II'和式III'的化合物:

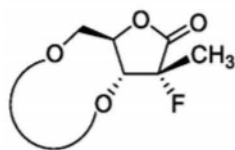


式IIA

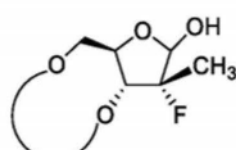


式IIIA

[0330]



式II'



式III'

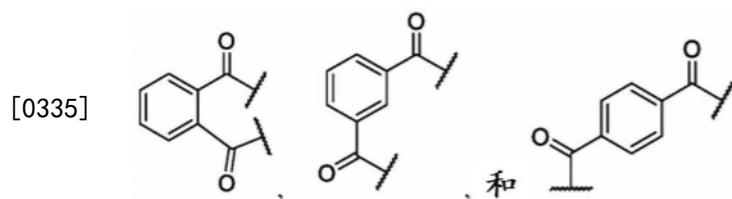
[0331] 或其药学上可接受的盐

[0332] 其中

[0333] R^{2a} 和 R^{2b} 为氧保护基,并且 R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基(例如,-C(O)OtBu或-C(O)OCH₃)或-C(O)O-苯甲基,或在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基或-C(O)R^{10a}和R^{10b},其中R^{10a}和R^{10b}独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 可独立地任选地经选自以下的

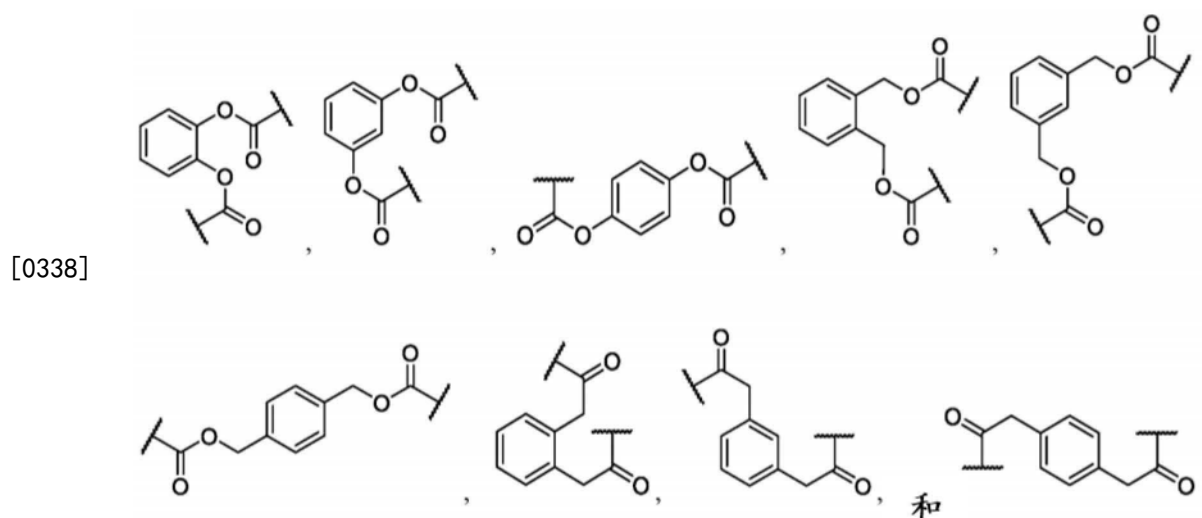
取代基取代: 烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基; 和

[0334] 其中式II' 和式III' 的桥接结构选自:

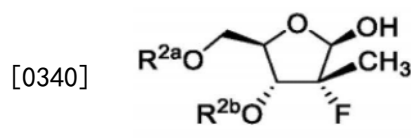


[0336] 其中桥接结构的苯基可经选自以下的取代基取代: 烷氧基 (包括但不限于甲氧基和乙氧基)、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

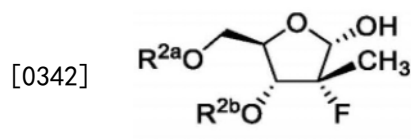
[0337] 在一个替代的实施方案中, 桥接结构选自:



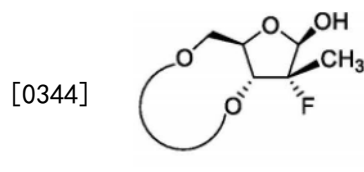
[0339] 在一个实施方案中, 式IIIA化合物具有下式:



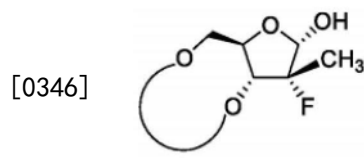
[0341] 在一个实施方案中, 式IIIA化合物具有下式:



[0343] 在一个实施方案中, 式III' 化合物具有下式:



[0345] 在一个实施方案中, 式III' 化合物具有下式:



[0347] 在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基, 例如 $-C(O)OtBu$ 。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为 $-C(O)O$ -苯甲基。在一个实施方案中, R^{2a} 为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O$ -苯甲基; 和 R^{2b} 为氧保护基, 其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O$ -苯甲基; 和 R^{2a} 为氧保护基, 其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0348] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为 $-C(O)OCH_3$ 。在一个替代的实施方案中, R^{2a} 为 $-C(O)OCH_3$; 和 R^{2b} 为氧保护基, 其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为 $-C(O)OCH_3$; 和 R^{2a} 为氧保护基, 其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

[0349] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个选自 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基, 包括 $-C(O)OC_{1-18}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-16}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-14}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-12}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-8}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)OC_{2-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{4-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{6-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{8-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{10-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{12-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{14-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{16-20}$ 烷基和 $-C(O)OC_{18-20}$ 烷基。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 两者均为 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 两者均为 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 。

[0350] 在一个替代的实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$, 例如 $-C(O)NHPh$ 、 $-C(O)NHBn$ 、 $-C(O)N(Ph)_2$ 、 $-C(O)N(Bn)_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-20}$ 烷基(包括但不限于 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHtBu$ 和 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$), 和 $-C(O)N(C_{1-20}烷基)_2$ (包括但不限于 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(tBu)_2$ 和 $-C(O)N(C_{16}H_{33})_2$)。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 均为 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 。在一个实施方案中, R^{2a} 为 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$; 和 R^{2b} 为氧保护基, 其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。在一个替代的实施方案中, R^{2b} 为 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$; 和 R^{2a} 为氧保护基, 其在连接至氧时为酯、醚或硅基醚部分。

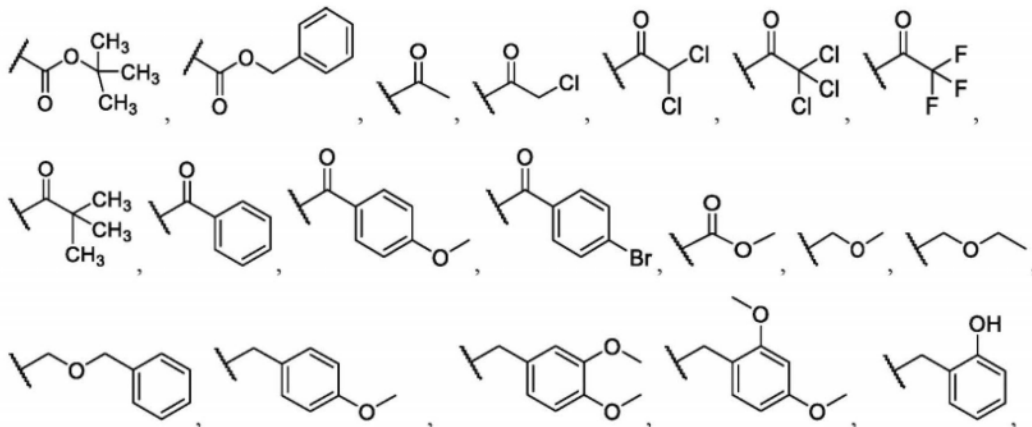
[0351] 在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为 $-C(O)NHC_{1-20}$ 烷基, 包括 $-C(O)NHC_{1-18}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-16}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-14}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-12}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-8}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{2-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{4-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{6-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{8-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{10-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{12-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{14-20}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{16-20}$ 烷基和 $-C(O)NHC_{18-20}$ 烷基。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 两者均为 $-C(O)NHC_{1-20}$ 烷基。在一个实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 两者均为 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$ 。

[0352] 在一个实施方案中, 当连接至氧时, 保护基可为酯部分, 例如乙酸苯甲酸酯。在一个实施方案中, 当连接至氧时, 氧保护基为硅基醚部分(例如三甲基硅基(TMS)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅基(TBDMS或TBS)或叔丁基二苯基硅基(TBDPS)。在一个实施方案中, 当连接至氧时, 氧保护基为醚部分, 例如甲基醚、甲氧基甲基醚或苯甲基醚。这些保护基可根据Theodora W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, 第三版, John Wiley&Sons (1999) 中描述的用于保护羟基的程序之一安设, 该文献以引用的方式并入。例如, 当连接至氧上的氧保护基为酯部分时, 式II、式IIA、式III、式IIIA、式II' 或式III' 化合物可根据文中第149页至第178页所描述的条件制备, 以及当连接至氧上的氧保护基为硅基醚部分时, 式II、式IIA、式III、式IIIA、式II' 或式III' 化合物可根据文中第113页至第147页所描述的条件制备。在一个实施方案中, 保护基为叔丁基二甲基硅基(TBS)基团。使用文中第128页和Ogilvie等人Can. J. Chem. 1979, 57, 2230中所描述的条件选择性地将TBS基团安设在伯醇上而非仲醇上。这些条件包括在25℃下在DMF中使用TBSCl、DMAP和 NEt_3 。

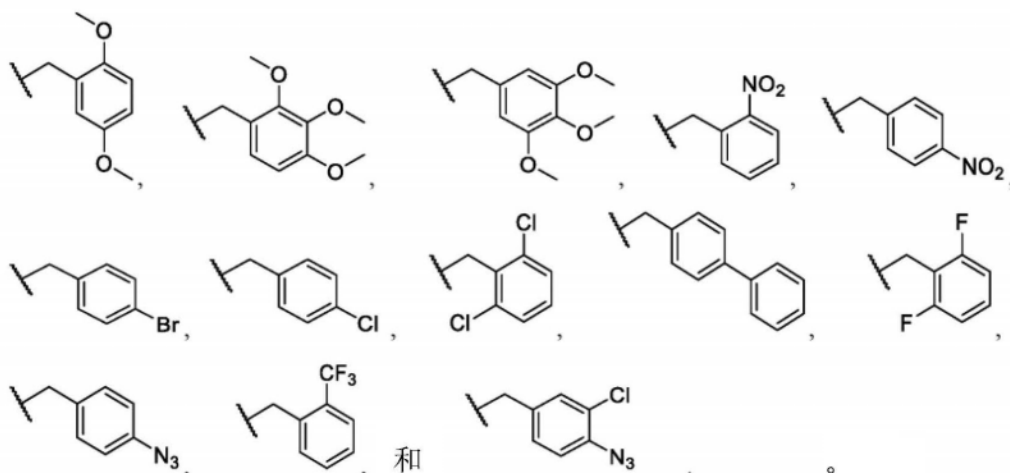
[0353] 当连接至氧时, 另外的保护基的非限制性实例还包括溴苯甲酸酯、对甲氧基苯甲

氧基甲基醚 (MPBM)、邻硝基苯甲氧基甲基醚 (NBOM)、对硝基苯甲氧基甲基醚、叔丁氧基甲基醚、2,2,2-三氯乙氧基甲基醚、3-溴四氢吡喃基醚、四氢吡喃基醚、四氢硫代吡喃基醚、1-甲氧基环己基醚、1,4-二噁烷-2-基醚、四氢呋喃基醚、四氢硫代呋喃基醚、经取代的苯基醚、2-吡啶甲基醚、4-吡啶甲基醚、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基醚、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、对苯基苯甲酸酯、烷基对硝基苯基羰基、烷基苯甲基羰基、烷基对甲氧基苯甲基羰基、烷基邻硝基苯甲基羰基和烷基对硝基苯甲基羰基。

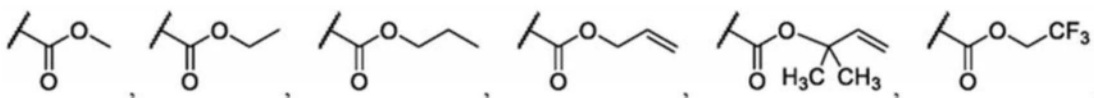
[0354] R^{2a} 和 R^{2b} 的非限制性实例包括:



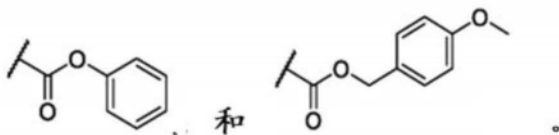
[0355]



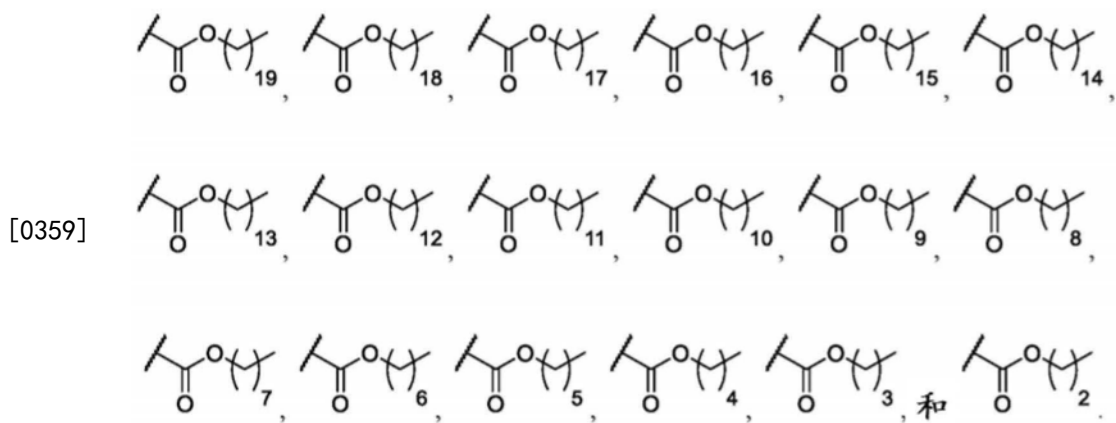
[0356] R^{2a} 和 R^{2b} 的其他非限制性实例包括:



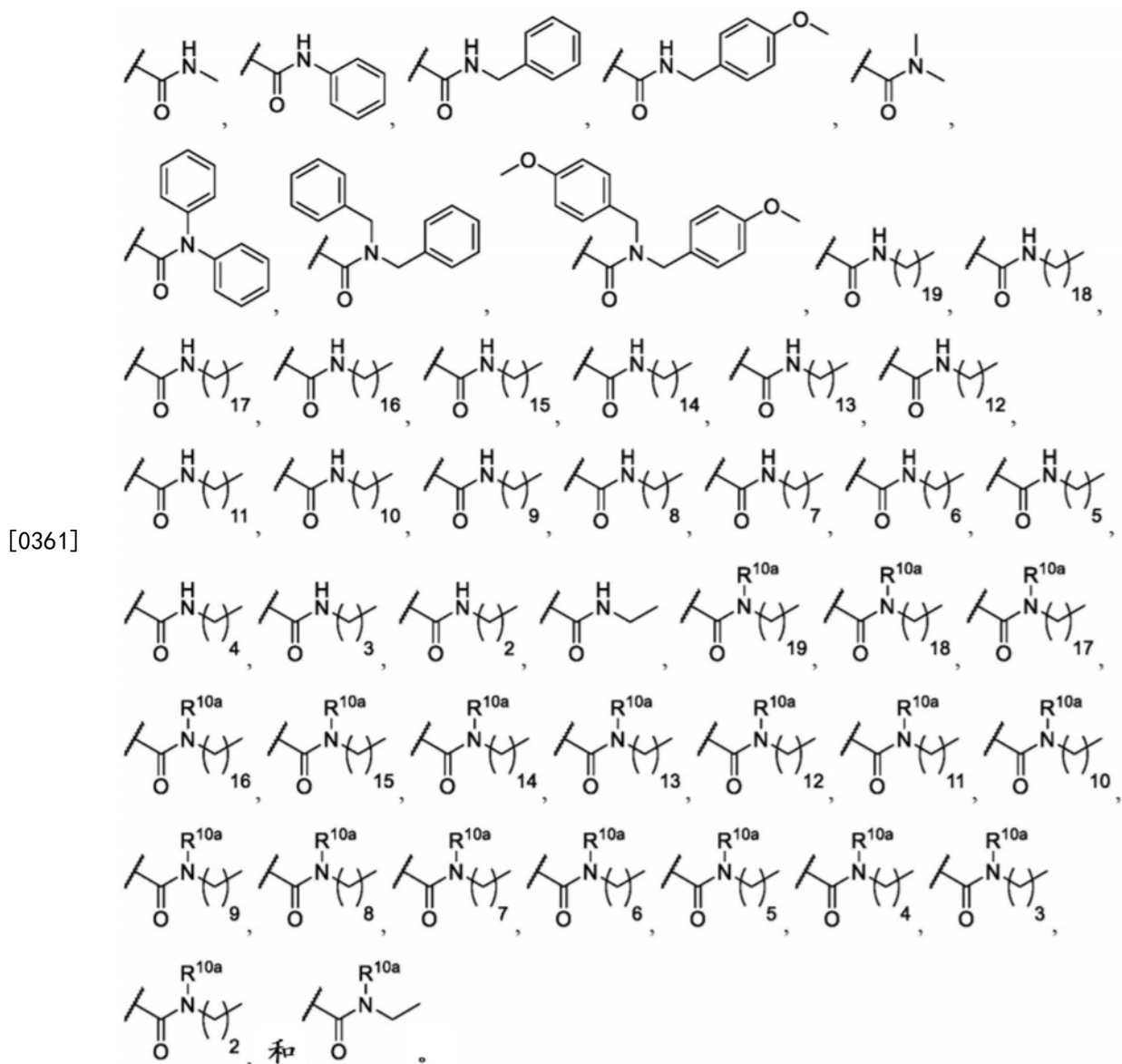
[0357]



[0358] R^{2a}和R^{2b}的其他非限制性实例包括:

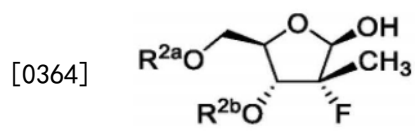


[0360] R^{2a} 和 R^{2b} 的其他非限制性实例包括：

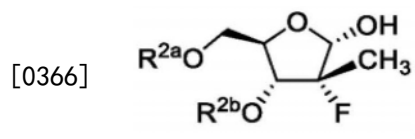


[0362] 在一个实施方案中, R^{10a} 为氢。在一个实施方案中, R^{10a} 为苯基。

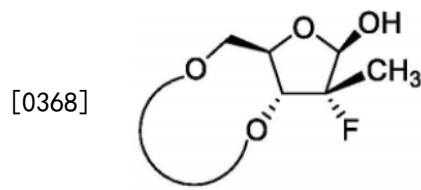
[0363] 在一个实施方案中,式IIIA的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物具有下式：



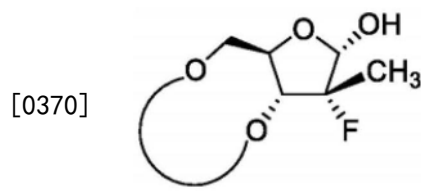
[0365] 在一个实施方案中,式IIIA的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物具有下式:



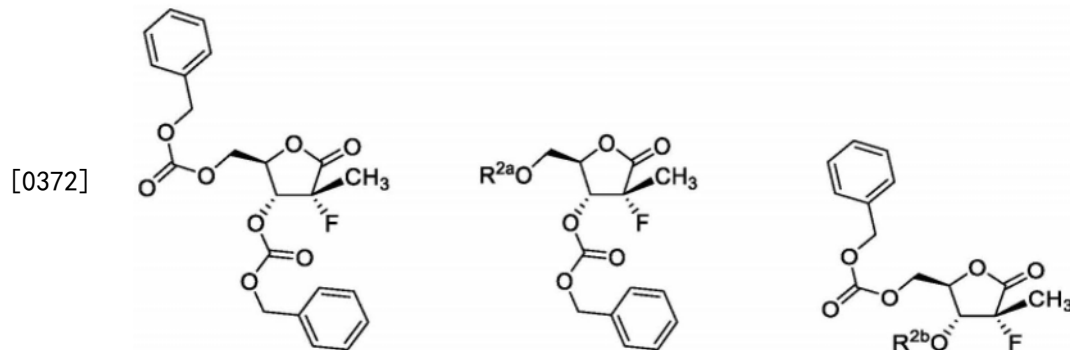
[0367] 在一个实施方案中,式III' 的桥接化合物具有下式:

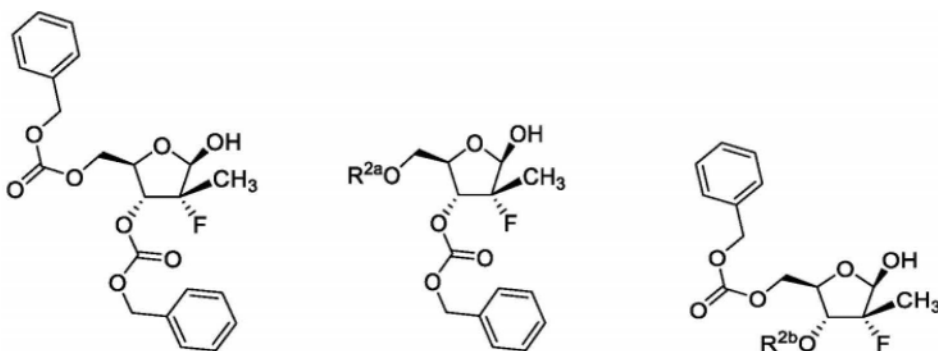


[0369] 在一个实施方案中,式III' 的桥接化合物具有下式:

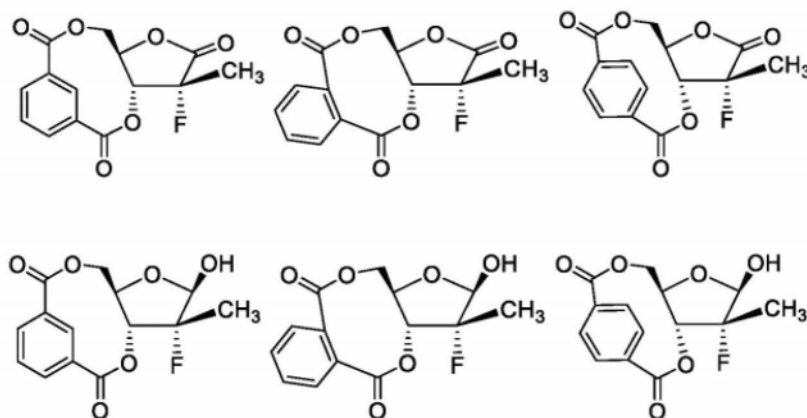


[0371] 式IIA和式IIIA的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物或式II' 和式III' 的桥接化合物的非限制性实例包括:

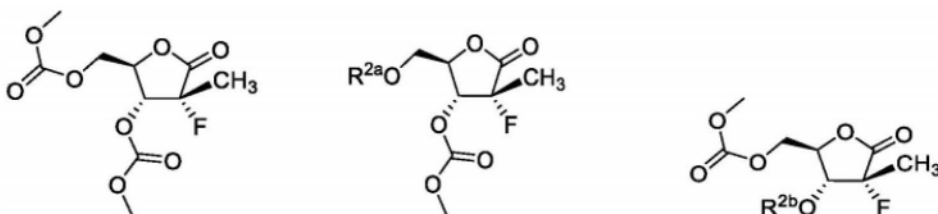




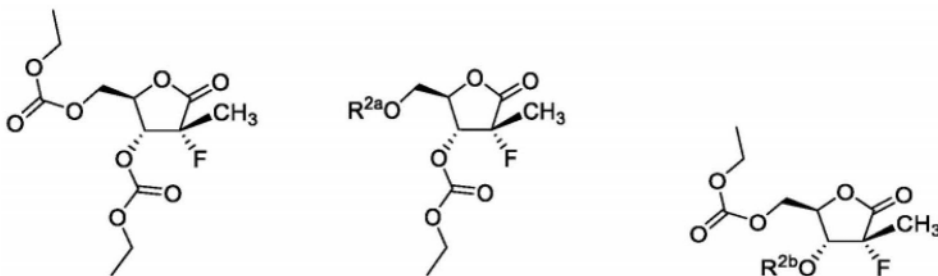
[0373]



[0374] 式IIA的碳酸酯化合物的其他非限制性实例包括：

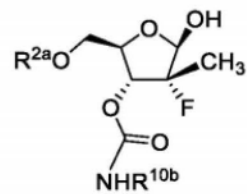
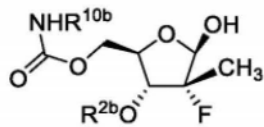
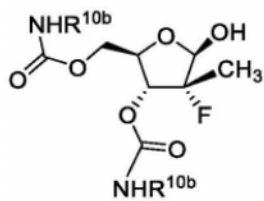
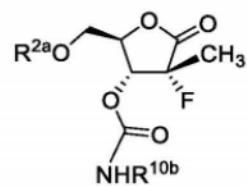
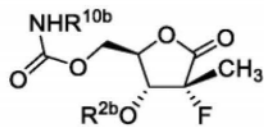
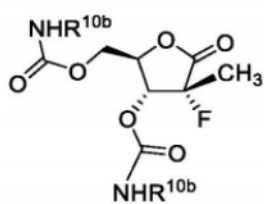
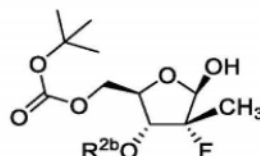
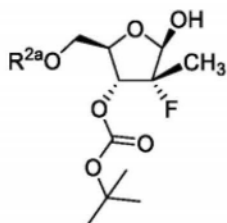
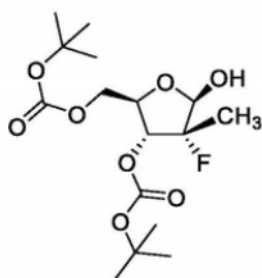
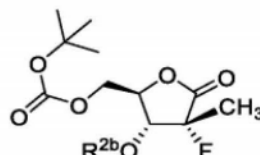
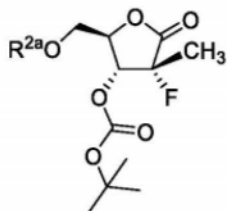
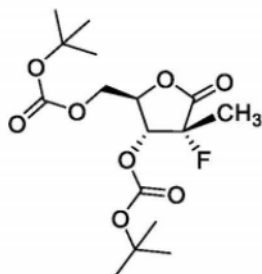
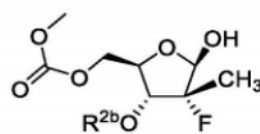
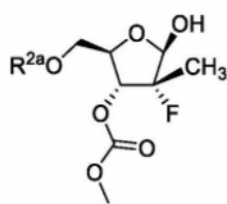
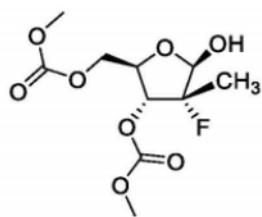


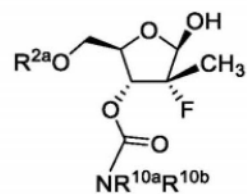
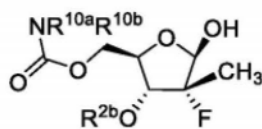
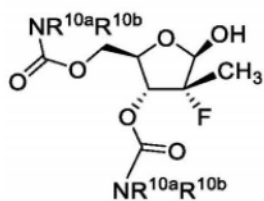
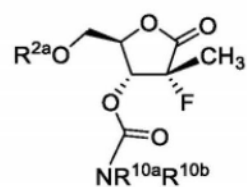
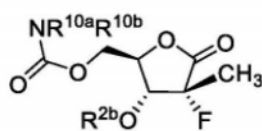
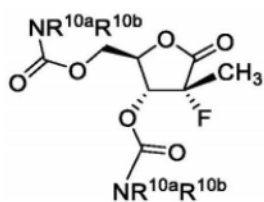
[0375]



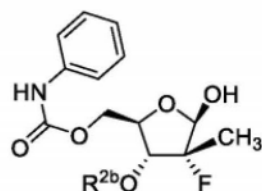
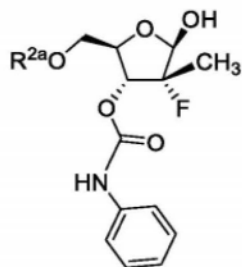
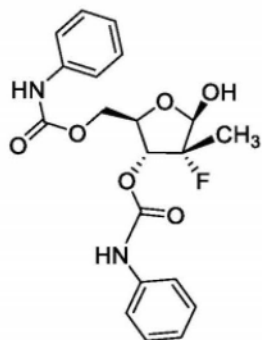
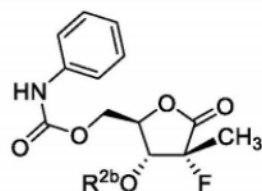
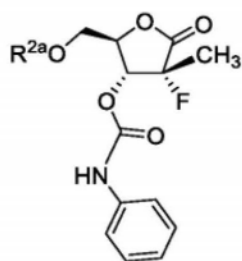
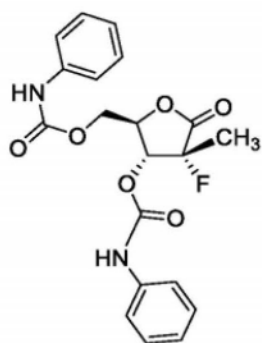
[0376] 式IIA和式IIIA的碳酸酯或氨基甲酸酯化合物的另外的非限制性实例包括：

[0377]

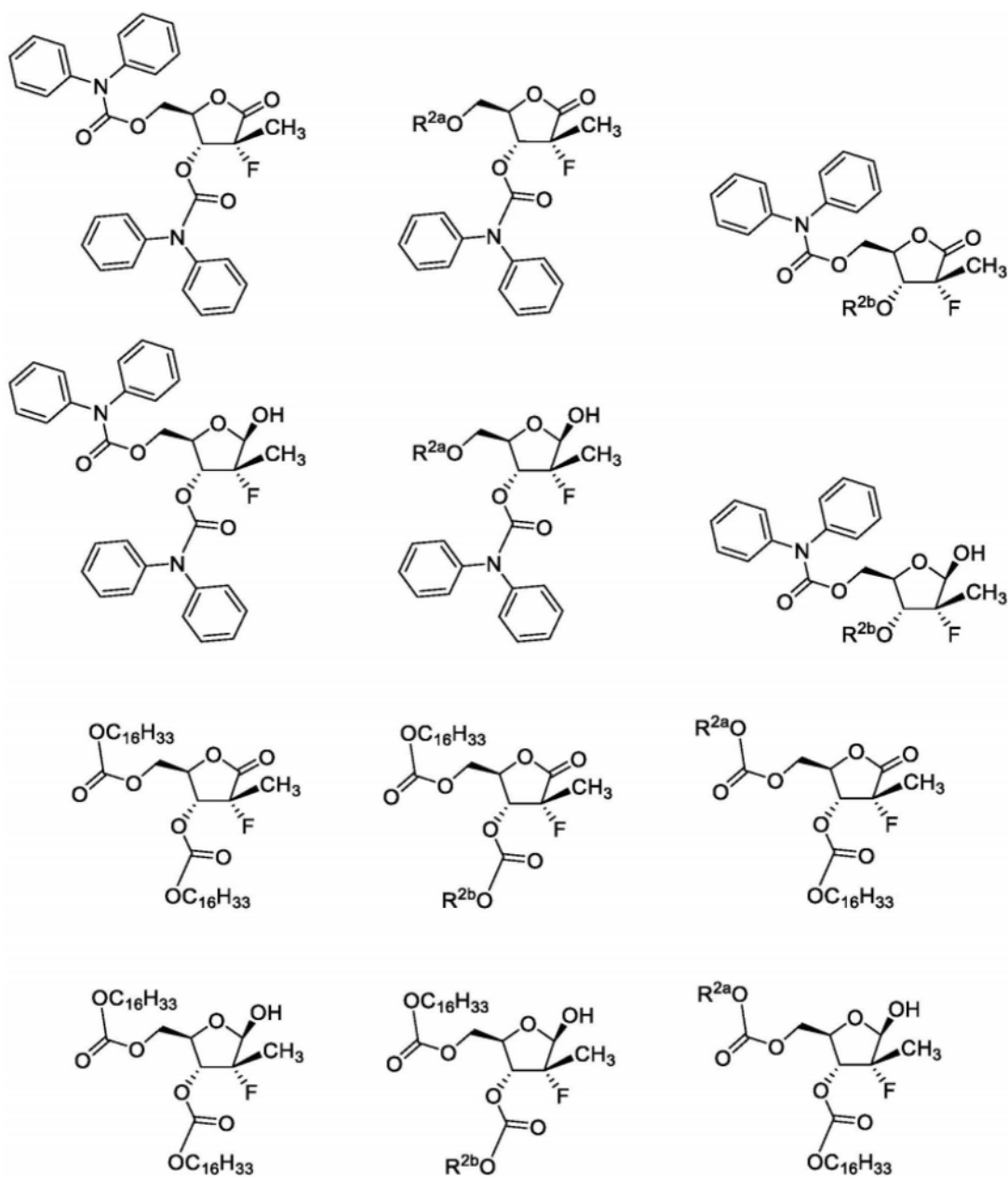




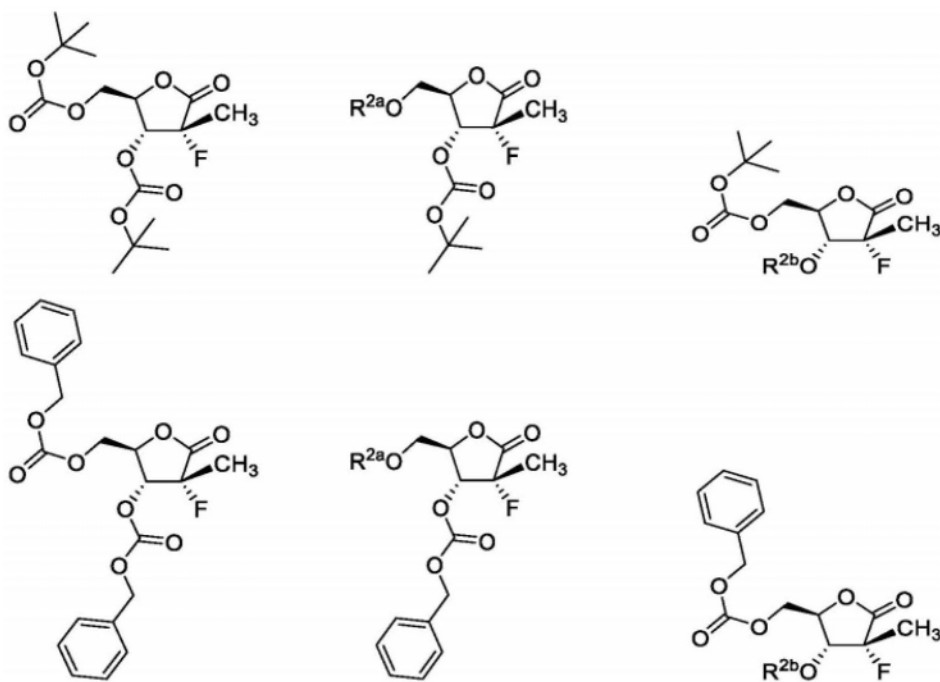
[0378]



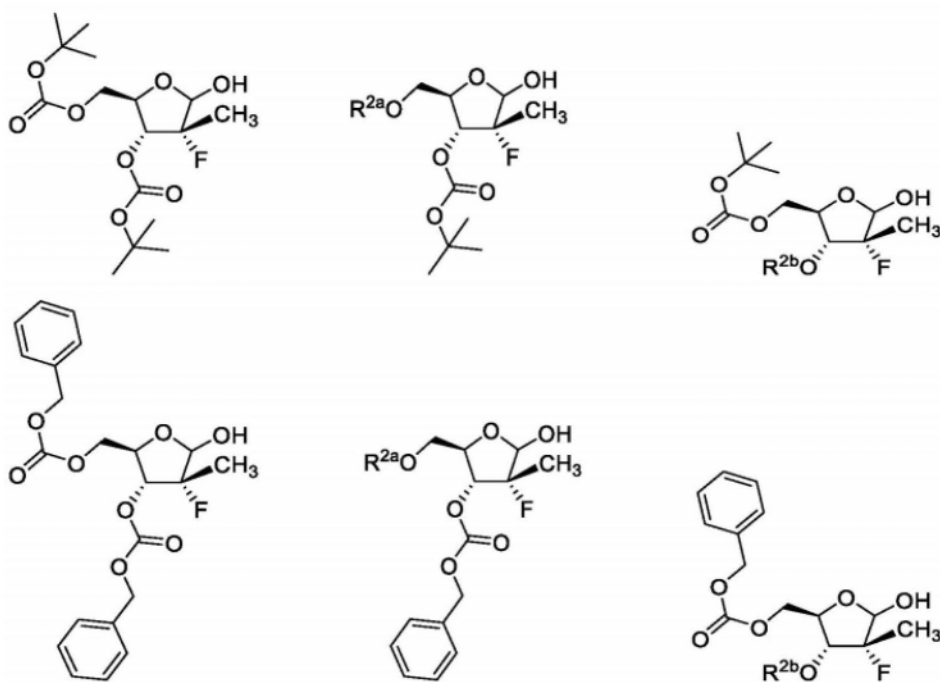
[0379]

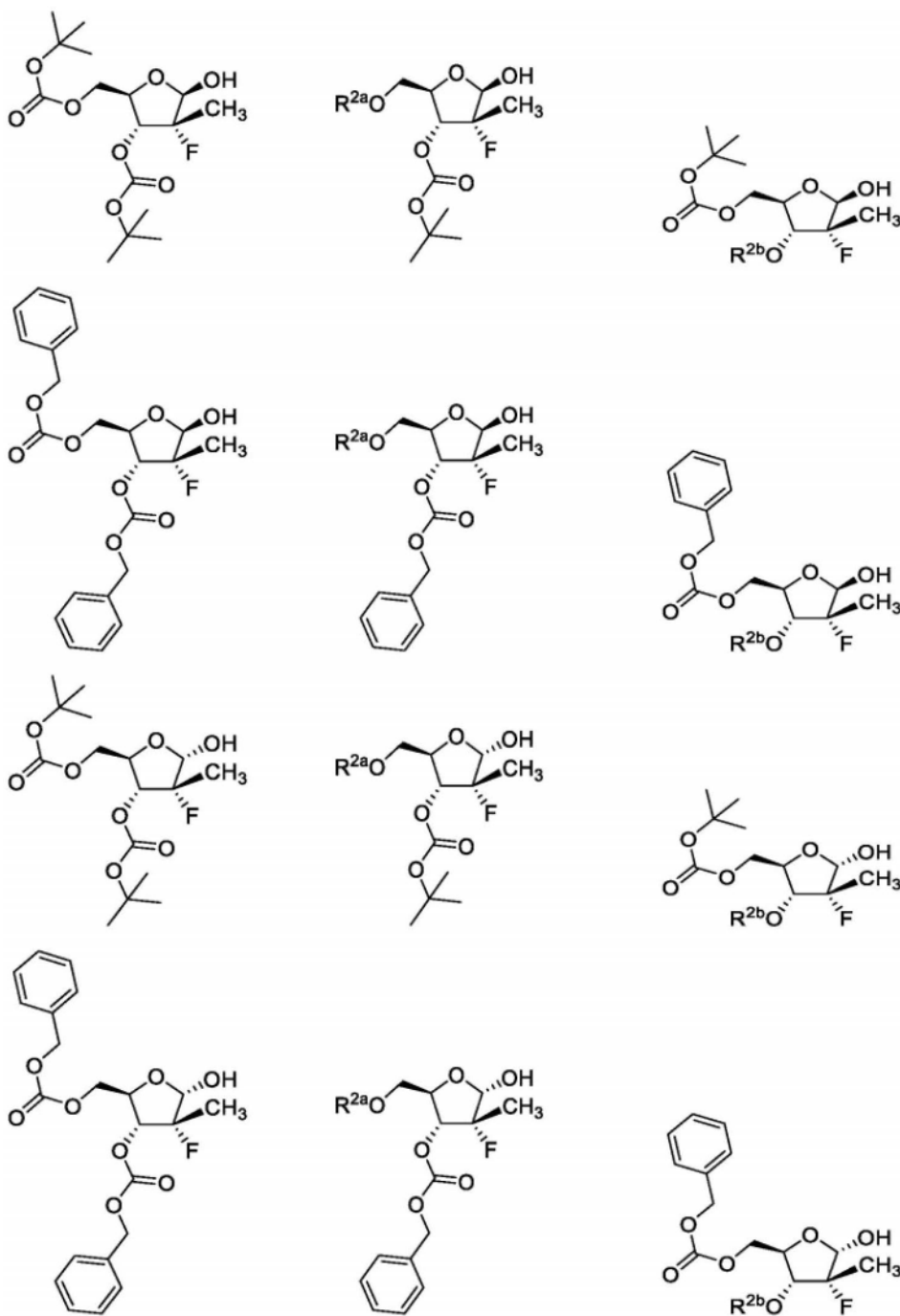


[0380] 式IIA和式IIIA的碳酸酯化合物的非限制性实例包括：



[0381]

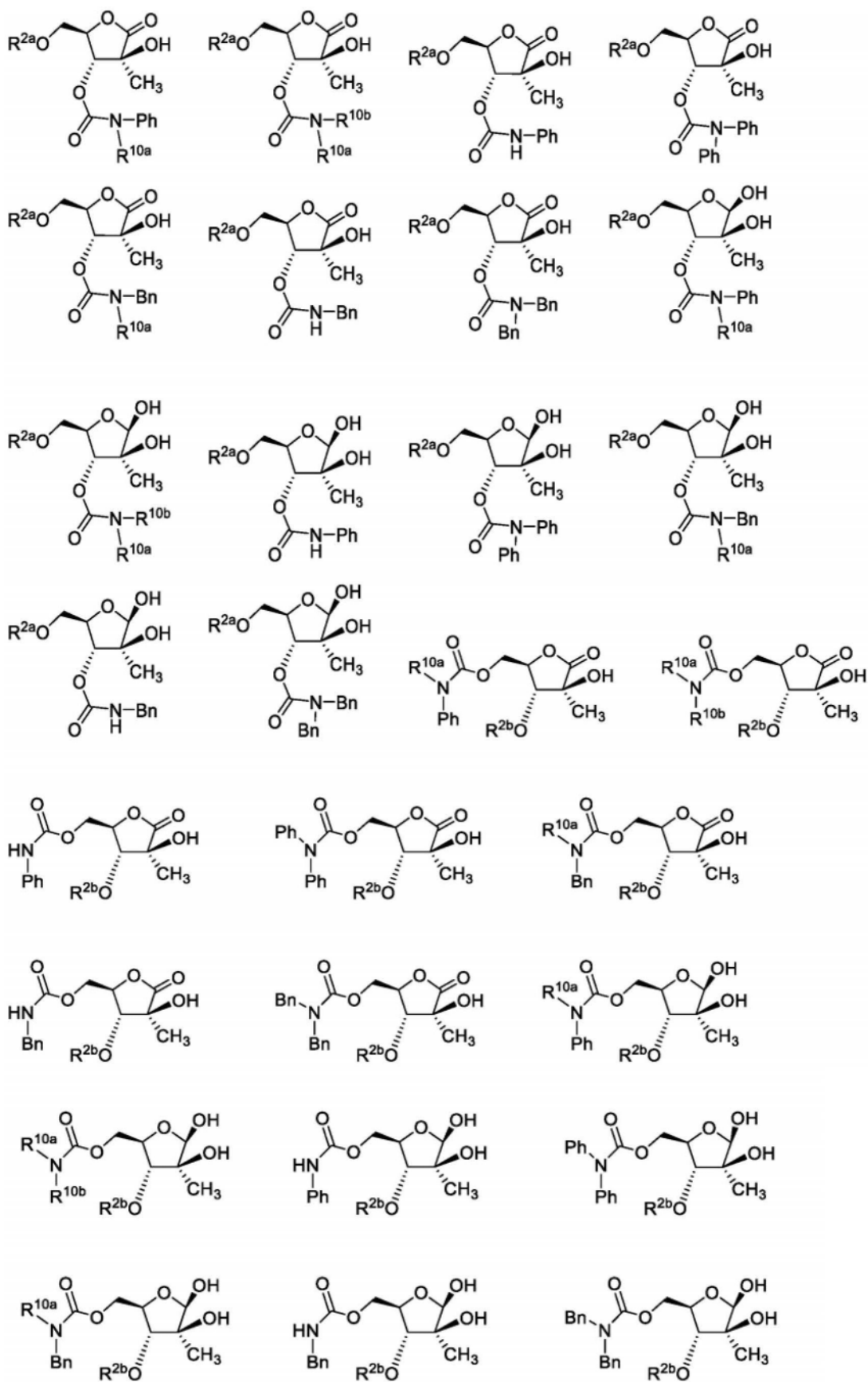




[0382]

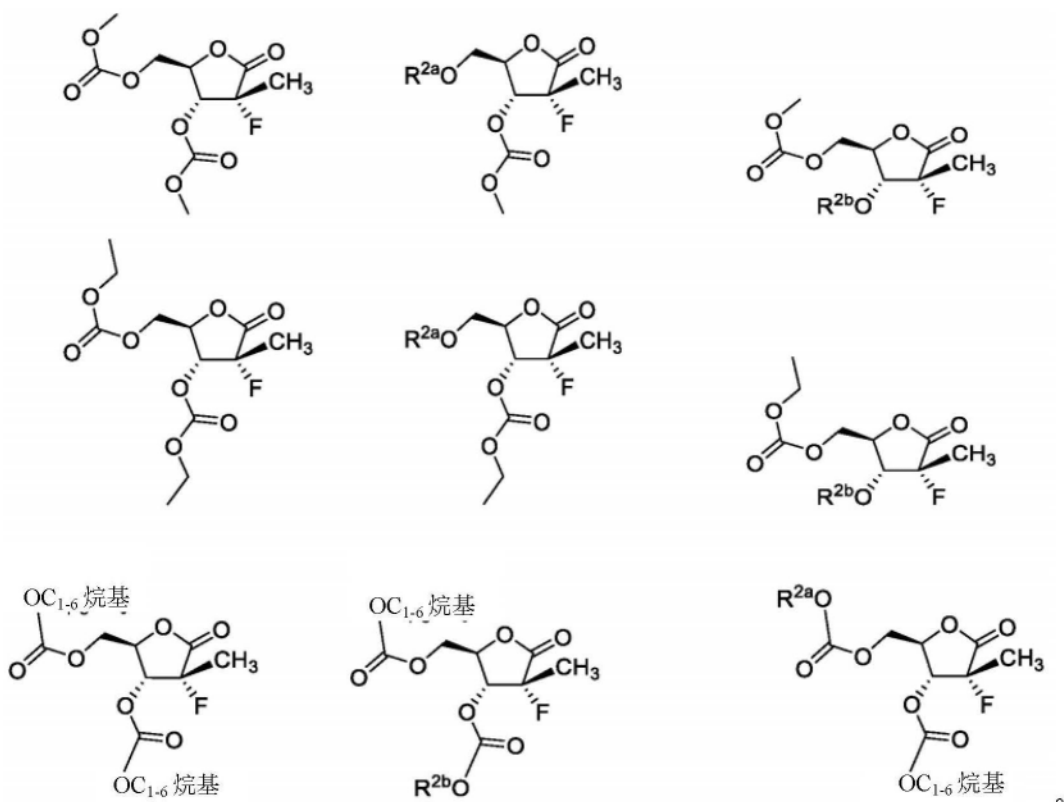
[0383] 式IIA和IIIA的氨基甲酸酯化化合物的其他非限制性实例包括：

[0384]

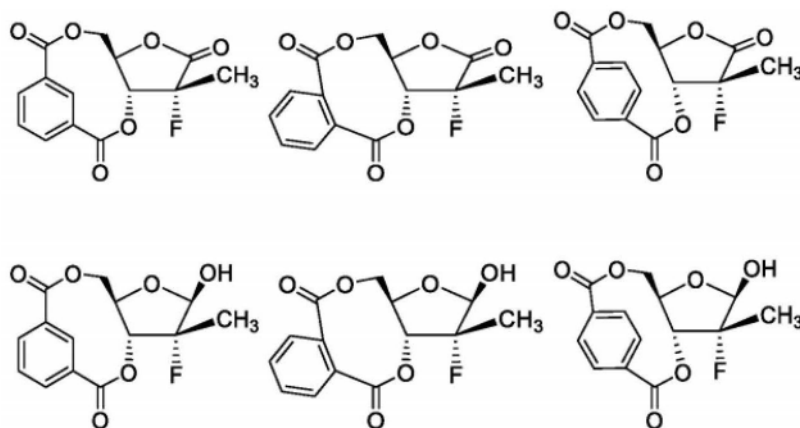


[0385] 式II' 和式III' 的碳酸酯化合物的其他非限制性实例包括:

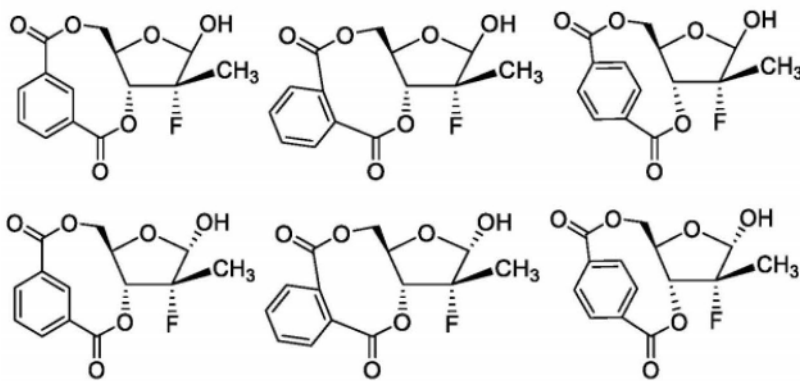
[0386]



[0387] 式II' 和式III' 的桥接化合物的其他非限制性实例包括：



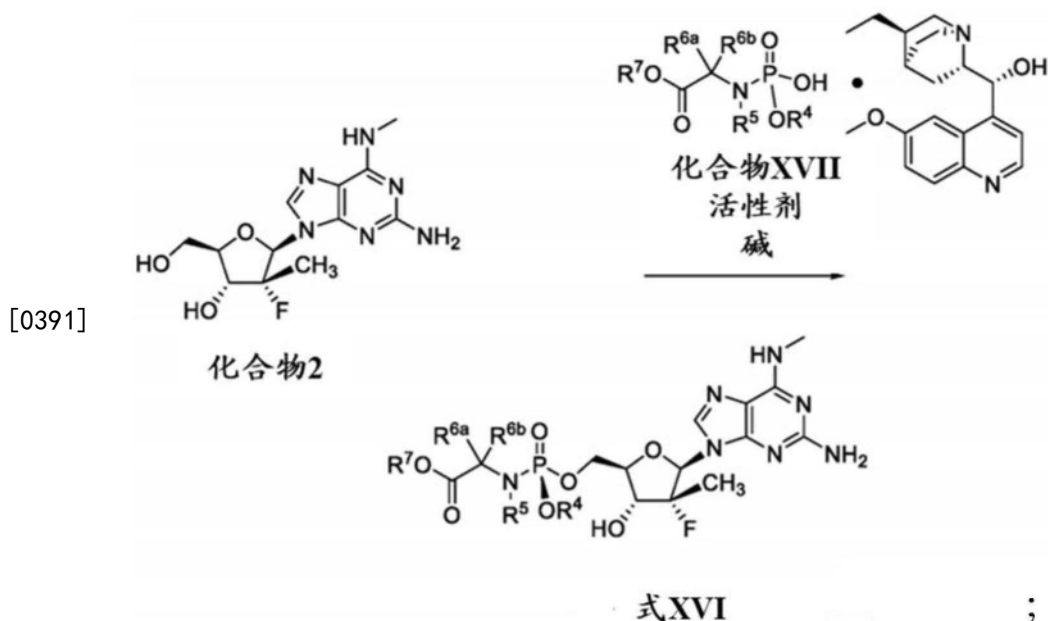
[0388]



[0389] 另外的实施方案

[0390] 1. 在某些实施方案中,提供了一种用于制备式XVI的非对映异构体S_p-氨基磷酸酯

核苷酸的方法,其中所述式XVI的核苷酸的纯度大于约90%,所述方法包括以下步骤:使核苷化合物2与式XVII化合物的二氢奎宁盐,以及活化剂和碱接触,得到式XVI的非对映异构体S_p-氨基磷酸酯核苷酸:



[0392] (b) 任选地进一步纯化所述式XVI的非对映异构体富集S_p-氨基磷酸酯核苷酸以增加纯度;

[0393] 其中:

[0394] R⁴为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或芳基;

[0395] R⁵为氢或C₁₋₆烷基;

[0396] R^{6a}和R^{6b}独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₇环烷基;和

[0397] R⁷为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基或C₃₋₇环烷基。

[0398] 2. 根据实施方案1所述的方法,其中R⁴为芳基。

[0399] 3. 根据实施方案1或2所述的方法,其中R⁵为氢。

[0400] 4. 根据实施方案1-3中任一项所述的方法,其中R^{6a}和R^{6b}中的至少一个为氢。

[0401] 5. 根据实施方案1-4中任一项所述的方法,其中R^{6a}和R^{6b}为氢和甲基。

[0402] 6. 根据实施方案1-5中任一项所述的方法,其中R⁷为C₁₋₆烷基。

[0403] 7. 根据实施方案1-6中任一项所述的方法,其中所述活化剂选自HOBt ((1-羟基苯并三唑)、PyBOP (苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐)、HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HBTU (3-[双(二甲氨基)亚甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐)、HCTU (2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐)、COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐),和TBTU (O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)。

[0404] 8. 根据实施方案1-7中任一项所述的方法,其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)。

[0405] 9. 根据实施方案1-7中任一项所述的方法,其中所述活化剂为COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

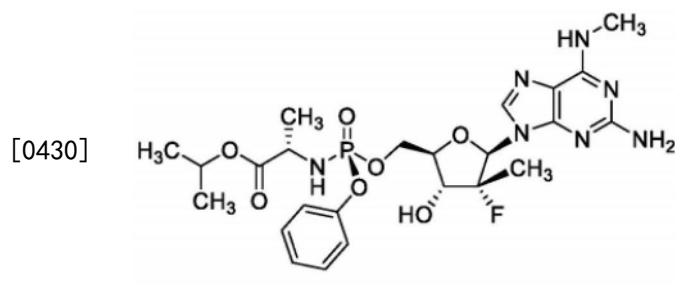
- [0406] 10. 根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述碱为 NR_3 并且R在每种情况下可独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、苯甲基和烯丙基,其中至少一个R不为氢。
- [0407] 11. 根据实施方案1-10中任一项所述的方法,其中所述碱为DIPEA (N,N-二异丙基乙胺) 或 NEt_3 (三乙胺)。
- [0408] 12. 根据实施方案1-11中任一项所述的方法,其中所述碱为DIPEA (N,N-二异丙基乙胺)。
- [0409] 13. 根据实施方案1-9中任一项所述的方法,其中所述碱为奎宁。
- [0410] 14. 根据实施方案1-13中任一项所述的方法,其中步骤(a)是在极性非质子溶剂中进行。
- [0411] 15. 根据实施方案13所述的方法,其中所述溶剂选自二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亚砜(DMSO)、丙酮和N-甲基吡咯烷酮。
- [0412] 16. 根据实施方案1-13中任一项所述的方法,其中步骤(a)是在选自二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亚砜(DMSO)、丙酮和N-甲基吡咯烷酮的溶剂的混合物中进行。
- [0413] 17. 根据步骤16所述的方法,其中所述溶剂的混合物包含二氯甲烷(DCM)和2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)。
- [0414] 18. 根据实施方案1-17中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约60:40。
- [0415] 19. 根据实施方案1-18中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约70:30。
- [0416] 20. 根据实施方案1-19中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约80:20。
- [0417] 21. 根据实施方案1-20中任一项所述的方法,其中在步骤(b)之前 $S_p:R_p$ 非对映异构体比率大于约90:10。
- [0418] 22. 根据实施方案1-21中任一项所述的方法,其中所述式XVI的核苷酸的纯度大于约98%。
- [0419] 23. 根据实施方案1-22中任一项所述的方法,其中所述式XVI的核苷酸的纯度大于约99%。
- [0420] 24. 根据实施方案1-23中任一项所述的方法,其中所述步骤(b)的纯化为选择性结晶。
- [0421] 25. 根据实施方案24所述的方法,其中所述结晶在极性有机溶剂中进行。
- [0422] 26. 根据实施方案24或25所述的方法,其中所述结晶在烷基酯中进行。
- [0423] 27. 根据实施方案24-26中任一项所述的方法,其中所述结晶在乙酸乙酯或乙酸异丙酯中进行。
- [0424] 28. 根据实施方案24所述的方法,其中所述结晶在溶剂的混合物中进行。
- [0425] 29. 根据实施方案24或28所述的方法,其中所述结晶在极性有机溶剂和芳族溶剂的混合物中进行。
- [0426] 30. 根据实施方案24、28或29中任一项所述的方法,其中所述结晶在乙酸乙酯和甲

苯的混合物中进行。

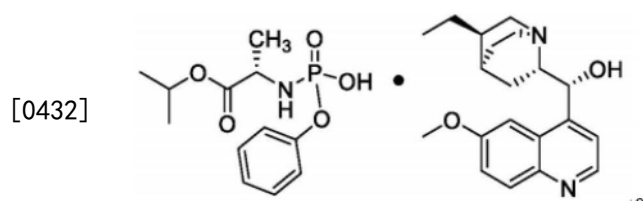
[0427] 31. 根据实施方案1-30中任一项所述的方法, 其进一步包括步骤(c), 其中所述式XVI的化合物被转化为药学上可接受的盐。

[0428] 32. 根据实施方案31所述的方法, 其中所述药学上可接受的盐为半硫酸盐。

[0429] 33. 根据实施方案1-32中任一项所述的方法, 其中所述式XVI的化合物具有以下结构:

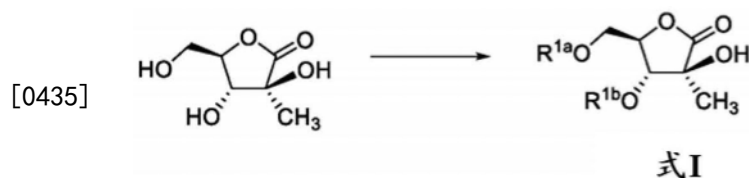


[0431] 并且所述式XVII的化合物具有以下结构:

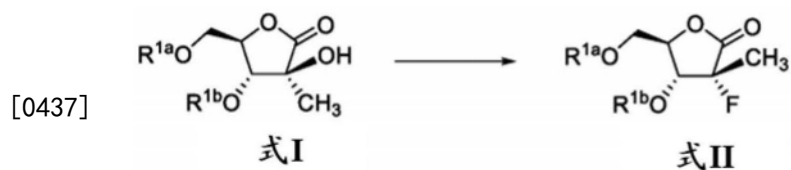


[0433] 34. 在某些实施方案中, 提供了一种用于制备化合物2的方法, 其包括以下步骤:

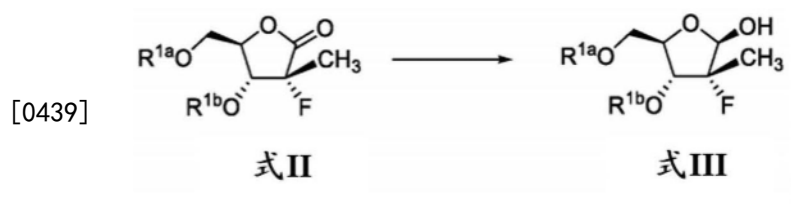
[0434] (a) 在5' 和3' 羟基处保护 (3S, 4R, 5R) -3, 4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2 (3H) -酮, 得到式I化合物:



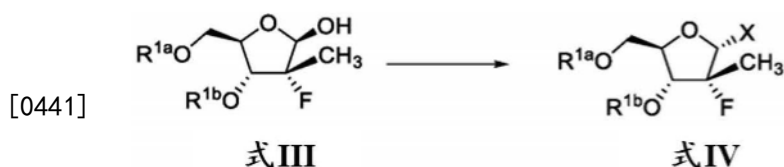
[0436] (b) 将所述式I化合物转化为式II化合物:



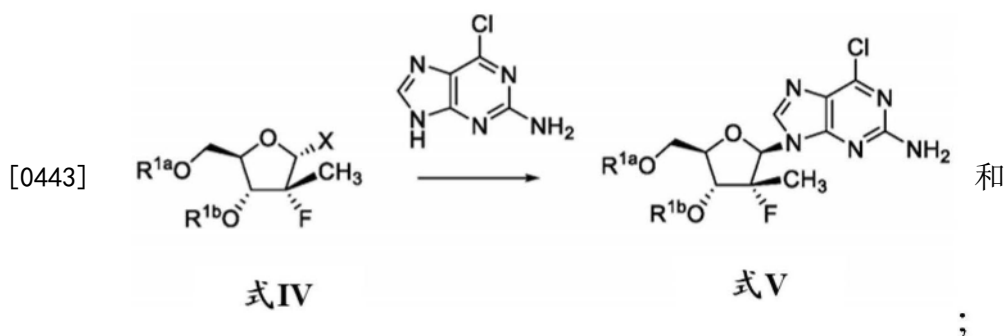
[0438] (c) 还原所述式II化合物, 得到式III化合物:



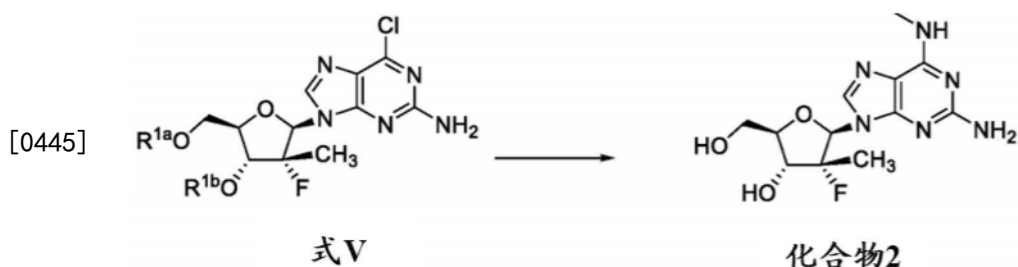
[0440] (d) 将所述式III化合物转化为式IV化合物:



[0442] (e) 通过2-氨基-6-氯嘌呤的亲核取代,将所述式IV化合物转化为式V化合物:



[0444] (f) 将所述式V化合物转化为化合物2:



[0446] 其中：

[0447] R^{1a} 和 R^{1b} 为氧保护基:

[0448] R^{1a}和R^{1b}中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基,其中所述苯基经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;

[0449] R^{1a}和R^{1b}中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基、或-C(O)NR^{10a}R^{10b};

[0450] R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中所述 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基可任选地经1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代:烷基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;和

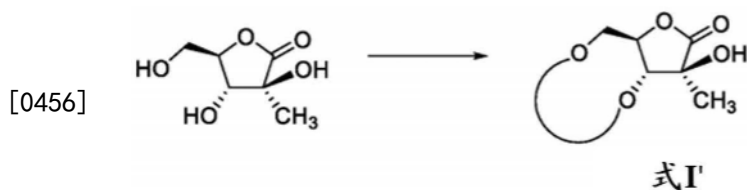
[0451] X为Cl、Br或OAc。

[0452] 35. 根据实施方案34所述的方法, 其中X为Br。

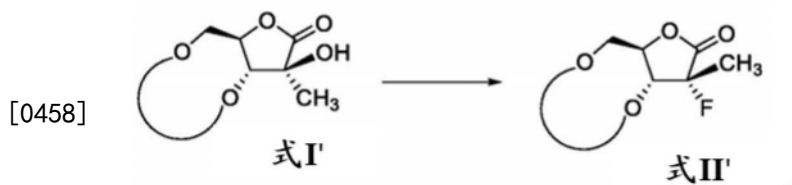
[0453] 36. 根据实施方案34或35所述的方法, 其中 R^{1a} 和 R^{1b} 为 $-C(O)OtBu$ 。

[0454] 37. 在某些实施方案中, 提供了一种用于制备化合物2的方法, 其包括以下步骤:

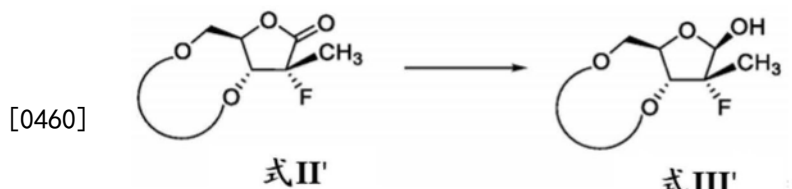
[0455] (a) 在5' 和3' 羟基处保护(3S,4R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮,形成桥接结构,得到式I' 化合物:



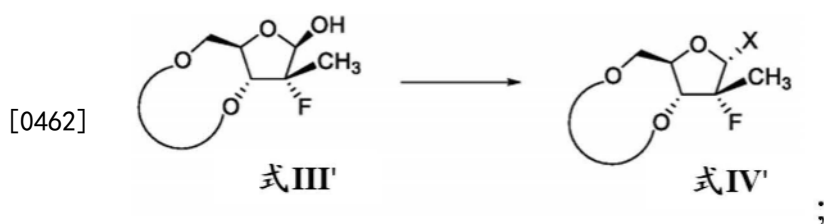
[0457] (b) 将所述式I' 化合物转化为式II' 化合物:



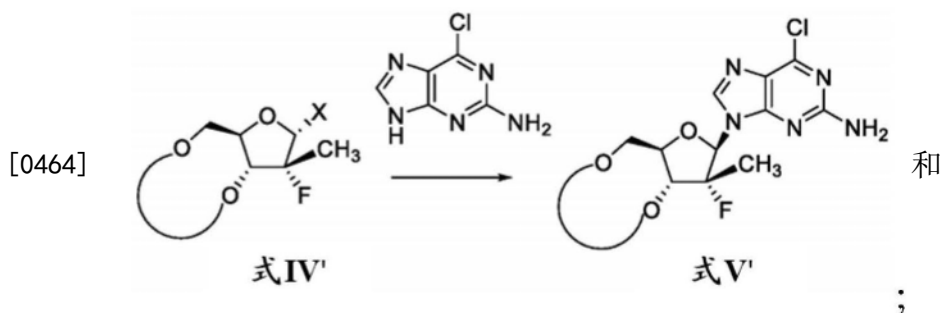
[0459] (c) 还原所述式II' 化合物,得到式III' 化合物:



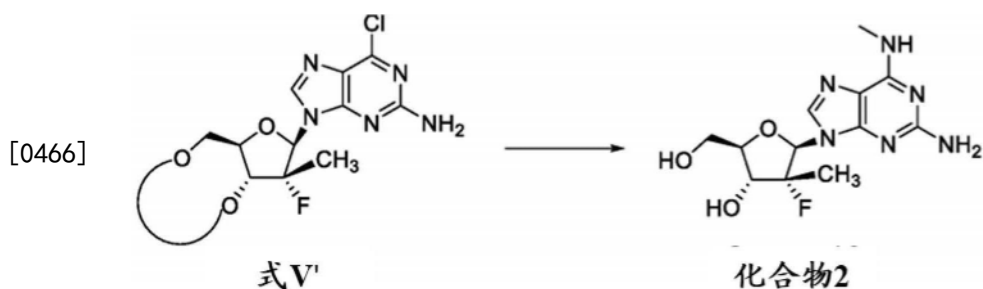
[0461] (d) 将所述式III' 化合物转化为式IV' 化合物:



[0463] (e) 通过2-氨基-6-氯嘌呤的亲核取代,将所述式IV' 化合物转化为式V' 化合物:

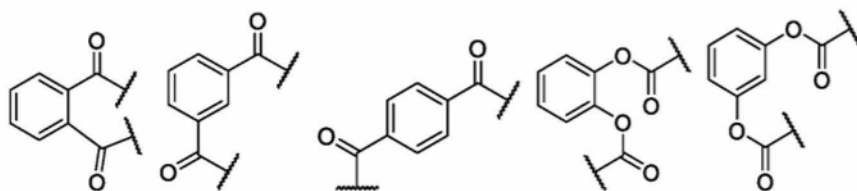


[0465] (f) 将所述式V' 化合物转化为化合物2:

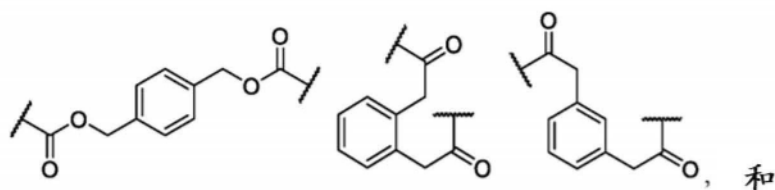
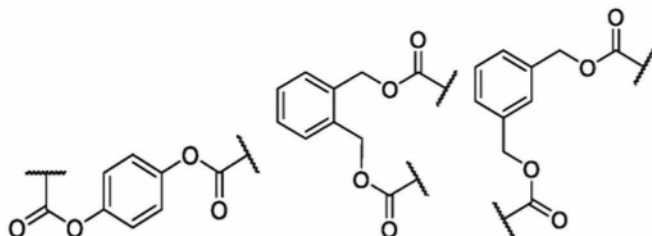


[0467] 其中:

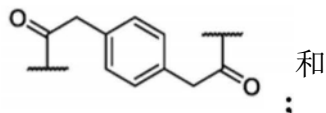
[0468] 所述桥接结构选自:



[0469]



[0470]



[0471] X为Cl、Br或OAc。

[0472] 38. 根据实施方案34-37中任一项所述的方法, 其中步骤(b)使用选自以下的氟化剂进行: 磺酰氟/TREAT·HF混合物(SO_2F_2 , $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$)、DAST (Et_2NSF_3) 和三氟化硫吗啉(Morph-DAST)。

[0473] 39. 根据实施方案34-38中任一项所述的方法, 其中步骤(c)使用选自以下的还原剂进行: DIBAL-H(二异丁基氢化铝)、 NaBH_4 、Red-Al®(双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠)和 LiAlH_4 (氢化锂铝)。

[0474] 40. 根据实施方案34-39中任一项所述的方法, 其中步骤(d)使用三苯基膦和二溴乙内酰脲进行。

[0475] 41. 根据实施方案34-40中任一项所述的方法, 其中步骤(e)使用选自以下的非亲核碱进行: 叔丁醇钠、叔丁醇钾、叔戊醇钠、叔戊醇钾、二异丙基氨基锂和双(三甲基硅基)氨基锂。

[0476] 42. 根据实施方案34-41中任一项所述的方法, 其中步骤(f)进一步包括以下步骤:

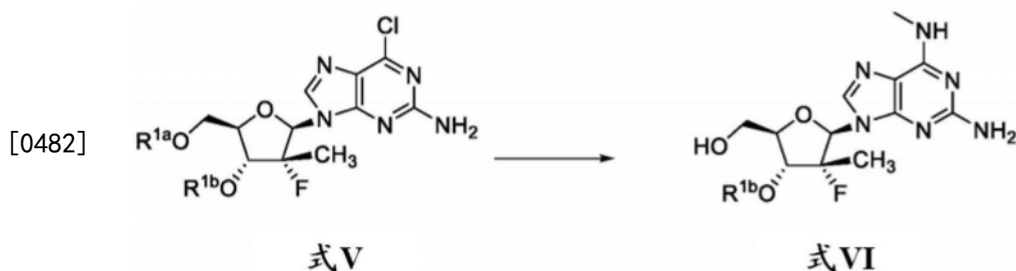
[0477] (f.1) 使式V或V'化合物与甲胺(NH_2Me)反应, 得到粗混合物; 和

[0478] (f.2) 使步骤(f.1)的粗混合物在脱保护条件下反应, 得到化合物2。

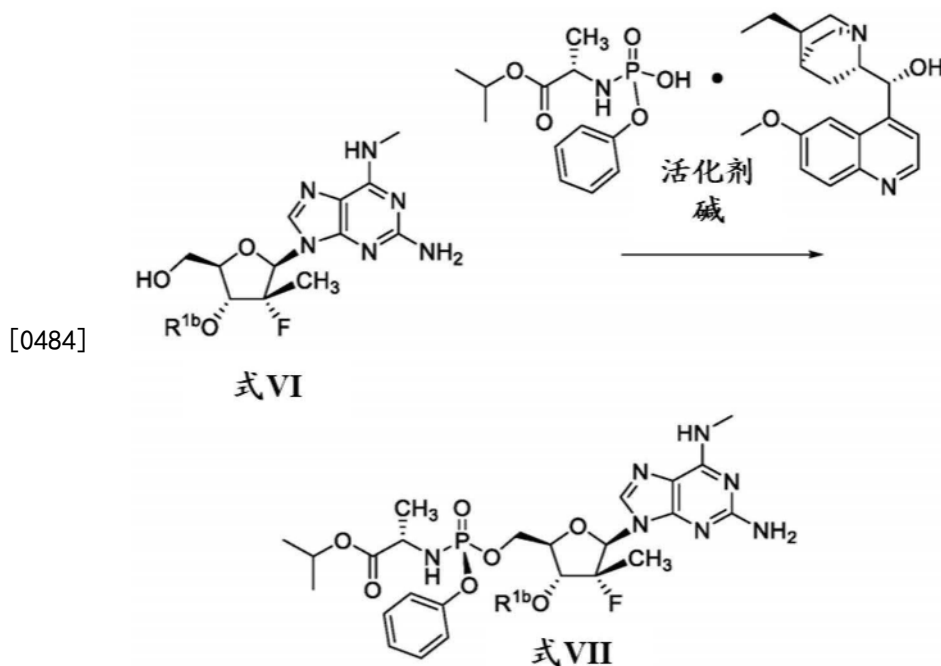
[0479] 43. 根据实施方案42所述的方法, 其中所述脱保护条件为DBU和甲醇。

[0480] 44. 在某些实施方案中, 提供了一种制备式VII化合物的方法, 其包括以下步骤:

[0481] (a) 将式V化合物转化为式VI化合物:



[0483] (b) 在活化剂和碱存在下使所述式VI化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐反应,得到式VII的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:



[0485] 其中:

[0486] R^{1a} 和 R^{1b} 为氧保护基;

[0487] R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基,其中所述苯基经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基;

[0488] R^{1a} 和 R^{1b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基,或-C(O)NR^{10a}R^{10b};和

[0489] R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基,其中所述C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基可任选地经至少一个选自以下的取代基取代:烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。

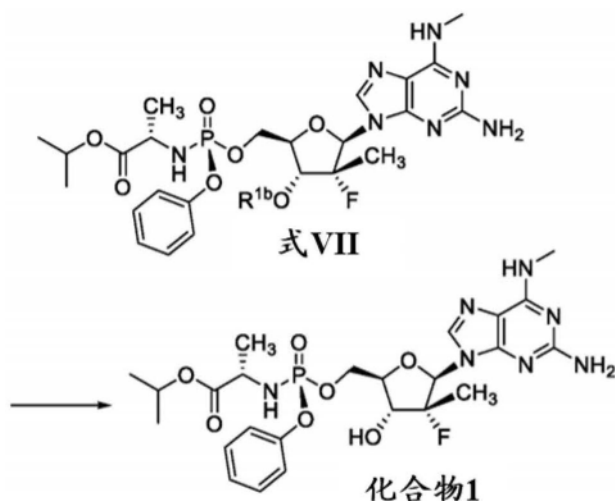
[0490] 45. 根据实施方案44所述的方法,其中步骤(a)使用甲胺进行单转化。

[0491] 46. 根据实施方案44或45所述的方法,其中步骤(b)中的所述活化剂为HATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)或COMU((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

[0492] 47. 根据实施方案44-46中任一项所述的方法,其中步骤(b)中的所述碱为DIPEA(二异丙基乙胺)。

[0493] 48. 根据实施方案44-47中任一项所述的方法,其进一步包括步骤(c),其中所述式VII化合物转化为化合物1

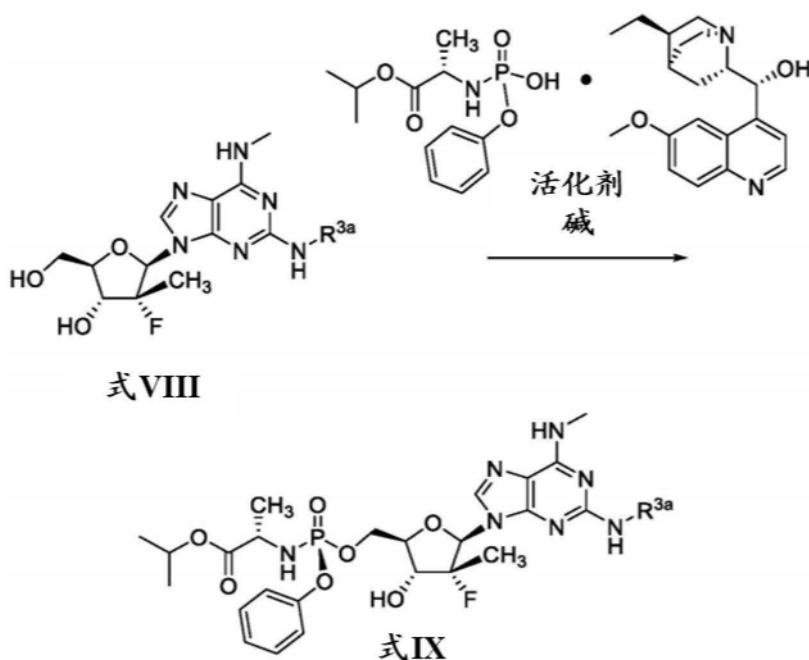
[0494]



[0495] 49. 根据实施方案48所述的方法, 其中步骤(c)在甲醇中使用DBU进行。

[0496] 50. 在某些实施方案中, 提供了一种制备式IX化合物的方法, 其通过使式VIII化合物与(羟基(苯氧基)磷酸基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下反应来进行, 得到式IX的受保护的、非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸, 其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:

[0497]

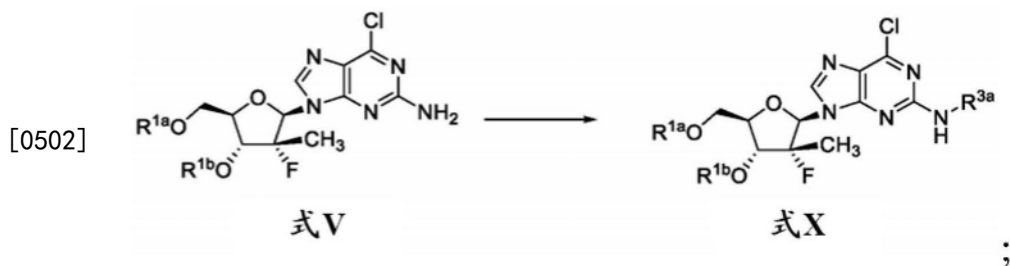


[0498] 其中:

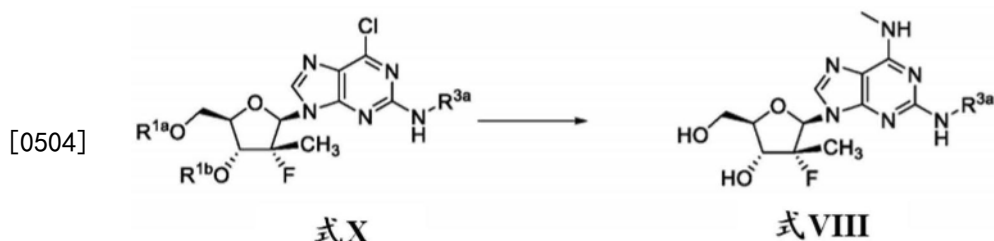
[0499] R^{3a} 选自叔丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)、苯甲基和对甲氧基苯甲基。

[0500] 51. 根据实施方案50所述的方法, 其进一步包括通过由以下步骤组成的方法制备所述式VIII化合物:

[0501] (a) 在 N^2 -位置处保护式V化合物以得到式X化合物:

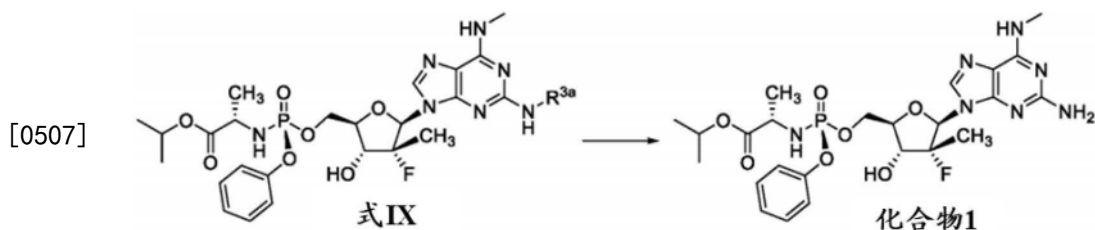


[0503] (b) 将所述式X化合物转化为所述式VIII化合物：



[0505] 52. 根据实施方案51所述的方法，其中所述步骤(b)使用甲胺(NH₂Me)进行单转化。

[0506] 53. 根据实施方案50-52中任一项所述的方法，其进一步包括将所述式IX化合物转化为化合物1：



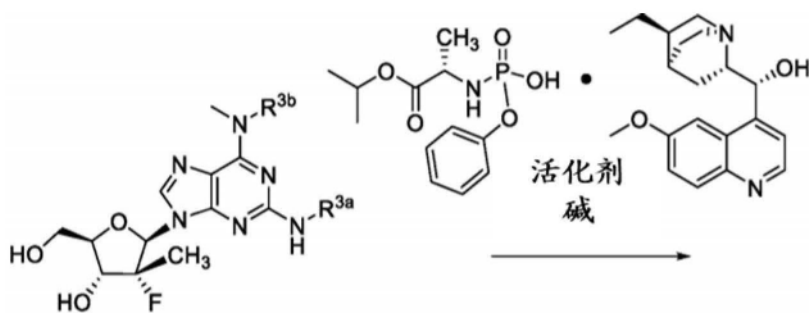
[0508] 54. 根据实施方案53所述的方法，其中所述式IX化合物通过与Pd/C和氢反应而转化为化合物1。

[0509] 55. 根据实施方案53所述的方法，其中所述式IX化合物通过与DCM中的HCl反应而转化为化合物1。

[0510] 56. 根据实施方案50-55中任一项所述的方法，其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐) 或COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

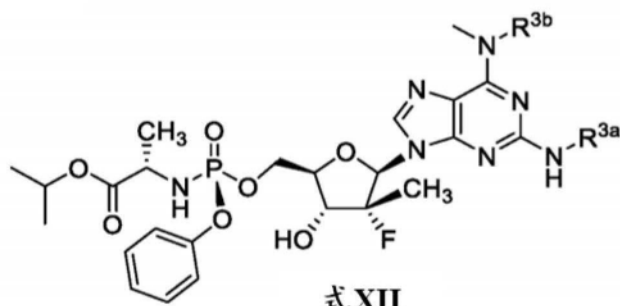
[0511] 57. 根据实施方案50-56中任一项所述的方法，其中所述碱为DIPEA (二异丙基乙胺)。

[0512] 58. 在某些实施方案中，提供了一种制备式XII化合物的方法，其通过使式XI化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下反应来进行，得到式XII的受保护的S_p-非对映异构体富集S_p-氨基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非对映异构体多于R_p-非对映异构体：



[0513]

式XI

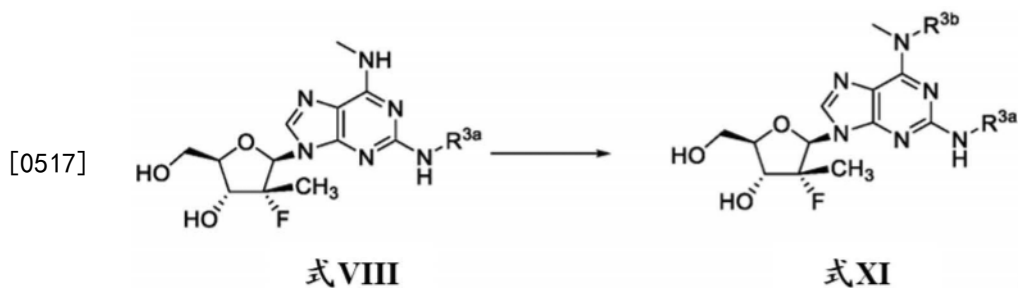


式XII

[0514] 其中：

[0515] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自叔丁氧基羰基 - (Boc)、苯甲氧基羰基 - (Cbz)、苯甲基和对甲氧基苯甲基。

[0516] 59. 根据实施方案58所述的方法, 其进一步包括将式VIII化合物转化为式XI化合物:

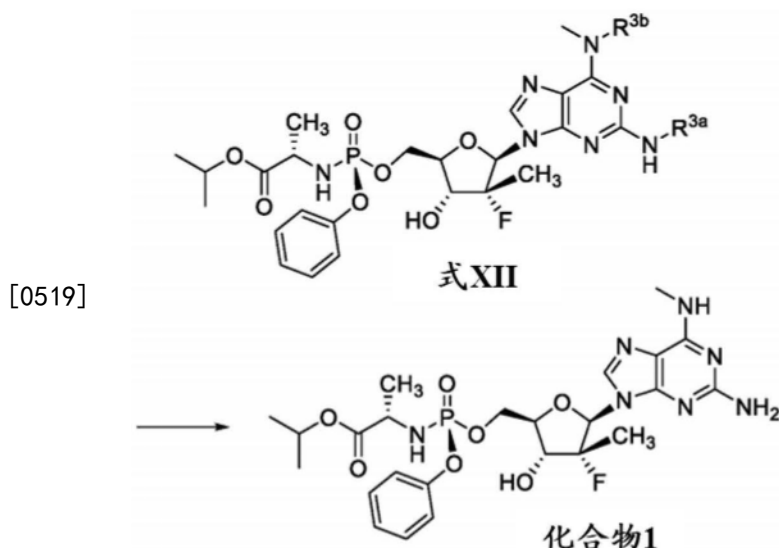


[0517]

式VIII

式XI

[0518] 60. 根据实施方案58或59所述的方法, 其进一步包括将所述式XII化合物转化为化合物1:



[0520] 61. 根据实施方案60所述的方法, 其中所述式XII化合物使用DCM中的HCl转化为化合物1。

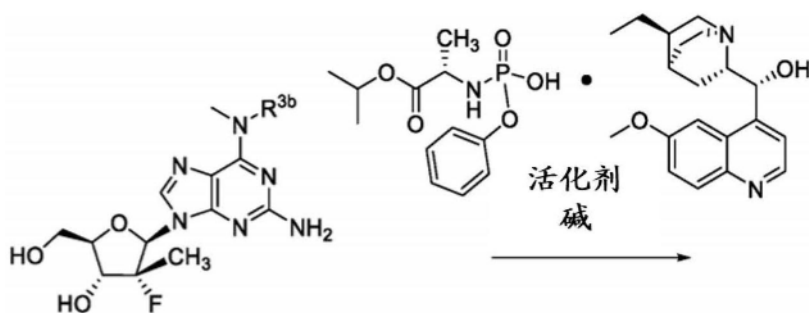
[0521] 62. 根据实施方案60所述的方法, 其中所述式XII化合物使用Pd/C和氢转化为化合物1。

[0522] 63. 根据实施方案60所述的方法, 其中所述式XII化合物使用DBU和MeOH转化为化合物1。

[0523] 64. 根据实施方案58-63中任一项所述的方法, 其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐) 或COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

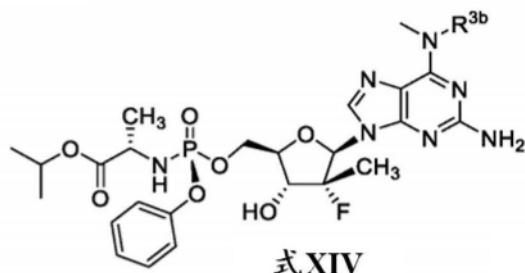
[0524] 65. 根据实施方案58-64中任一项所述的方法, 其中所述碱为DIPEA (二异丙基乙胺)。

[0525] 66. 在某些实施方案中, 提供了一种制备式XIV化合物的方法, 其通过使式XIII化合物与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在活化剂和碱存在下反应来进行, 得到式XIV的受保护的 非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸, 其中 S_p -非对映异构体多于 R_p -非对映异构体:



[0526]

式XIII



式XIV

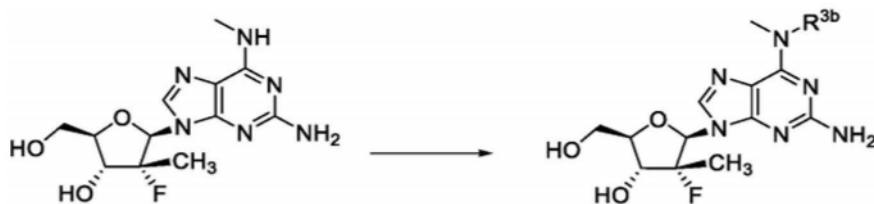
;

[0527] 其中:

[0528] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自叔丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)、苯甲基和对甲氧基苯甲基。

[0529] 67. 根据实施方案66所述的方法,其进一步包括将化合物2转化为式XIII化合物:

[0530]



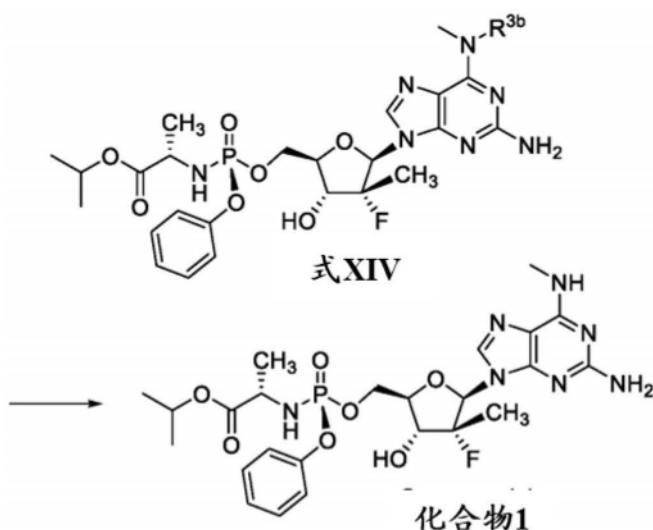
化合物2

式 XIII

。

[0531] 68. 根据实施方案66或67所述的方法,其进一步包括将所述式XIV化合物转化为化合物1:

[0532]



[0533] 69. 根据实施方案68所述的方法, 其中所述式XIV化合物使用DCM中的HCl转化为化合物1。

[0534] 70. 根据实施方案68所述的方法, 其中所述式XIV化合物使用Pd/C和氢转化为化合物1。

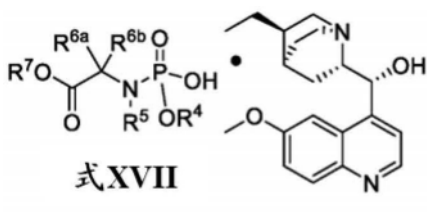
[0535] 71. 根据实施方案68所述的方法, 其中所述式XIV化合物使用DBU和MeOH转化为化合物1。

[0536] 72. 根据实施方案66-71中任一项所述的方法, 其中所述活化剂为HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐) 或COMU ((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲氨基-吗啉基-碳鎓六氟磷酸盐)。

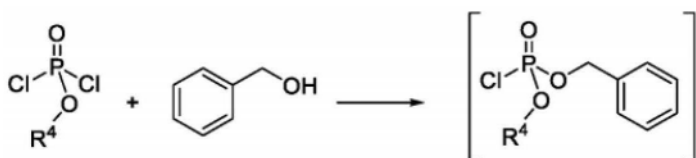
[0537] 73. 根据实施方案66-72中任一项所述的方法, 其中所述碱为DIPEA (二异丙基乙胺)。

[0538] 74. 在某些实施方案中, 提供了一种制备式XVII化合物的方法, 其包括以下步骤:

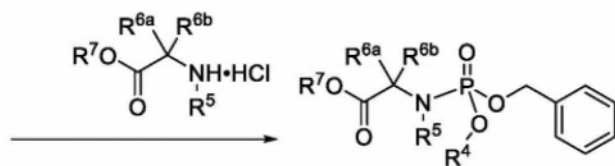
[0539]



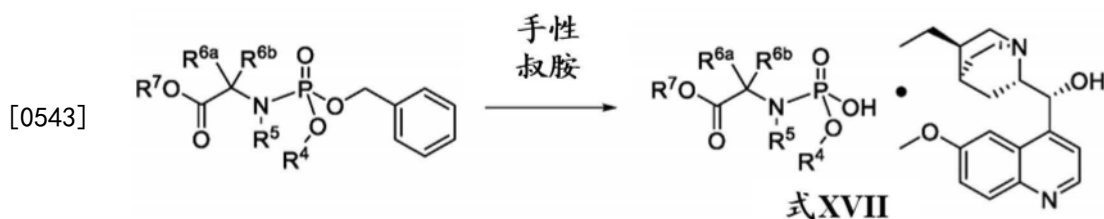
[0540] (a) 将经适当取代的二氯磷酸酯与苯甲醇偶合以生成适当取代的氯磷酸苯甲酯而不进行分离, 并且接着使所述经取代的氯磷酸苯甲酯与经适当取代的氨基酸反应, 得到氨基磷酸苯甲酯:



[0541]



[0542] (b) 在选自奎宁和二氢奎宁的手性叔胺存在下使所述氨基磷酸苯甲酯脱苯甲基化,得到所述式XVII化合物:



[0544] 其中:

[0545] R^4 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基;

[0546] R^5 为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0547] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基;和

[0548] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤烷基或 C_{3-7} 环烷基。

[0549] 75. 根据实施方案74所述的方法,其中 R^4 为芳基。

[0550] 76. 根据实施方案74或75所述的方法,其中 R^4 为苯基。

[0551] 77. 根据实施方案74-76中任一项所述的方法,其中 R^5 为氢。

[0552] 78. 根据实施方案74-77中任一项所述的方法,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为氢。

[0553] 79. 根据实施方案74-78中任一项所述的方法,其中 R^{6a} 和 R^{6b} 为氢和甲基。

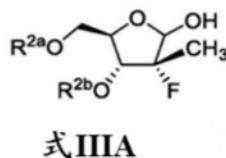
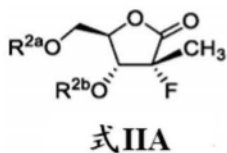
[0554] 80. 根据实施方案74-79中任一项所述的方法,其中 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0555] 81. 根据实施方案74-80中任一项所述的方法,其中 R^7 为异丙基。

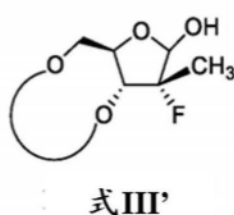
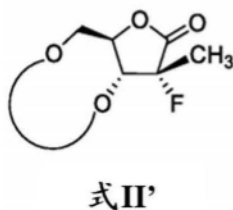
[0556] 82. 根据实施方案74-81中任一项所述的方法,其中步骤(b)使用Pd/C和氢进行。

[0557] 83. 根据实施方案74-82中任一项所述的方法,其中步骤(b)中使用二氢奎宁。

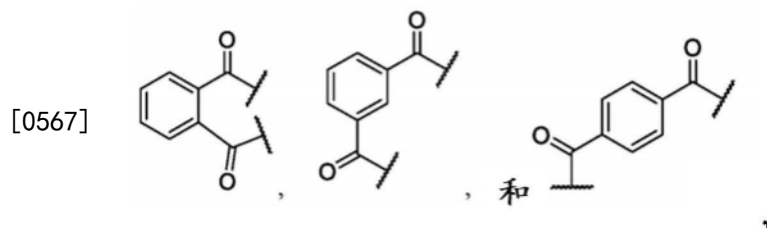
[0558] 84. 在某些实施方案中,提供了一种式IIA、IIIA、II' 或III' 的化合物:



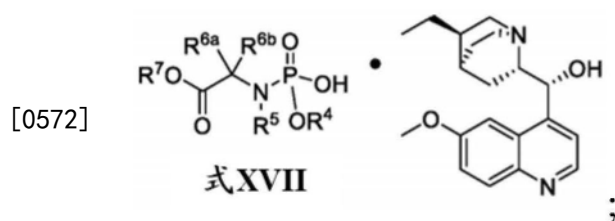
[0559]



- [0560] 或其药学上可接受的盐，
 [0561] 其中：
 [0562] R^{2a} 和 R^{2b} 为氧保护基；
 [0563] R^{2a} 和 R^{2b} 中的至少一个为-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基，或-C(O)NR^{10a}R^{10b}；
 [0564] R^{10a} 和 R^{10b} 独立地选自氢、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、杂芳基和杂芳烷基；
 [0565] R^{2a} 和 R^{2b} 可独立地任选地经选自以下的取代基取代：烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基；和
 [0566] 所述桥接结构选自：

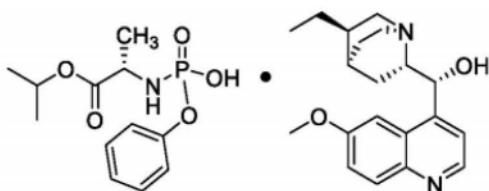


- [0568] 任选地经选自以下的取代基取代：烷氧基、羟基、硝基、溴、氯、氟、叠氮基和卤烷基。
 [0569] 85. 根据实施方案84所述的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 为-C(O)OtBu。
 [0570] 86. 根据实施方案84所述的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 为-C(O)OMe。
 [0571] 87. 在某些实施方案中，提供了一种式XVII化合物：



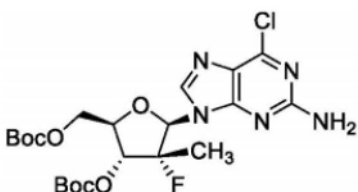
- [0573] 其中：
 [0574] R^4 为氢、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基或芳基；
 [0575] R^5 为氢或C₁₋₆烷基；
 [0576] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基；和
 [0577] R^7 为氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤烷基或C₃₋₇环烷基。
 [0578] 88. 根据实施方案87所述的化合物，其中 R^4 为芳基。
 [0579] 89. 根据实施方案87或88所述的化合物，其中 R^4 为苯基。
 [0580] 90. 根据实施方案87-89中任一项所述的化合物，其中 R^5 为氢。
 [0581] 91. 根据实施方案87-90中任一项所述的化合物，其中 R^{6a} 和 R^{6b} 中的至少一个为氢。
 [0582] 92. 根据实施方案87-91中任一项所述的化合物，其中 R^{6a} 和 R^{6b} 为氢和甲基。
 [0583] 93. 根据实施方案87-92中任一项所述的化合物，其中 R^7 为C₁₋₆烷基。
 [0584] 94. 根据实施方案87-93中任一项所述的化合物，其中 R^7 为异丙基。
 [0585] 95. 根据实施方案87-94中任一项所述的化合物，其具有以下结构：

[0586]



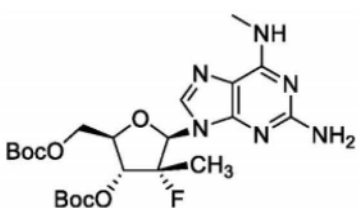
[0587] 96. 在某些实施方案中,提供了一种化合物,其具有以下结构:

[0588]



[0589] 97. 在某些实施方案中,提供了一种化合物,其具有以下结构:

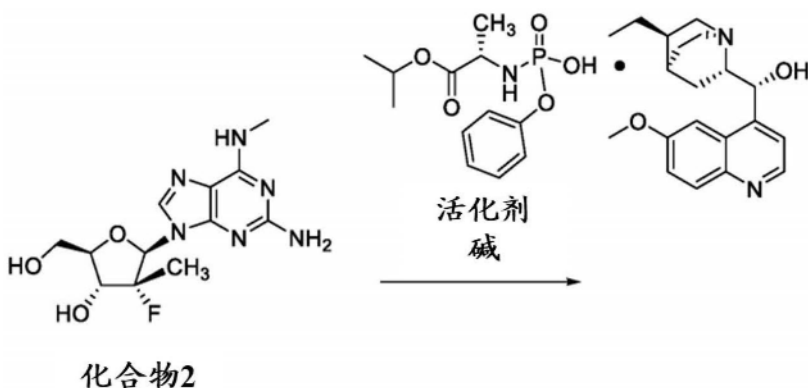
[0590]



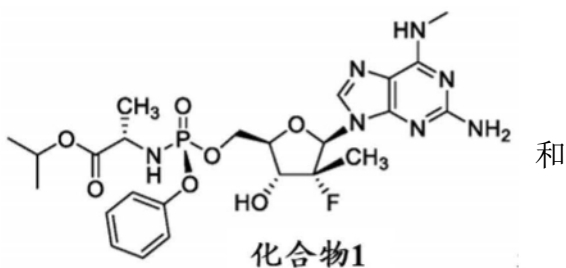
[0591] (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐与核苷化合物2的偶合:

[0592] 在本发明的一个方面中,用于合成化合物1的非对映异构体纯 S_p -氨基磷酸酯核苷酸的方法包括以下步骤:[0593] (a) 使核苷化合物2与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下接触,得到非对映异构体富集的 S_p -氨基磷酸酯核苷酸化合物1,其中 S_p -非对映异构体实质上多于 R_p -非对映异构体:

[0594]



[0595]

[0596] (b) 任选地进一步纯化(例如通过选择性结晶来纯化)非对映异构体富集的 S_p -氨

基磷酸酯核苷酸化合物1,得到非对映异构体纯 S_p -化合物1,其中非对映异构体纯度大于约90%,或甚至大于约95%或甚至约99%或更大。

[0597] 在一个实施方案中,活化剂为COMU((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)二甲氨基-吗啉基-碳鎗六氟磷酸盐)。

[0598] 在一个实施方案中,活化剂为HATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)。

[0599] 在一些实施方案中,使用替代性活化剂,通常为基于苯并三唑的活化剂,包括但不限于HOBt((1-羟基苯并三唑)、PyBOP(苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)鎗六氟磷酸盐)、HBTU(3-[双(二甲氨基)亚甲基]-3H-苯并三唑-1-氧化物六氟磷酸盐)、HCTU(2-(6-氯-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵六氟磷酸盐),和TBTU(0-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)。

[0600] 替代性活化剂的另外的非限制性实例包括AOMP(5-(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)-3,4-二氢-1-甲基2H-吡咯鎗六氯铋酸盐)、AOP((7-氮杂苯并三唑-1-基)氧基三(二甲氨基)鎗六氟磷酸盐)、BDDC(双(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊基)-甲基-碳二亚胺)、BDMP(5-(1H-苯并三唑-1-基氧基)-3,4-二氢-1-甲基2H-吡咯鎗六氯铋酸盐)、BDP(苯并三唑-1-基磷酸二乙酯)、BEC(N-叔丁基-N'-乙基碳二亚胺)、BEMT(2-溴-3-乙基-4-甲基噻唑鎗四氟硼酸盐)、BEP(2-溴-1-乙基吡啶鎗四氟硼酸盐)、BEPH(2-溴-1-乙基吡啶鎗六氯铋酸盐)、BMP-C1(N,N'-双吗啉基次膦酰氯)、Boc(叔丁氧基羰基)、BOMP(2-(苯并三唑-1-基氧基)-1,3-二甲基-2-吡咯烷-1-基-1,3,2-二氮杂磷杂环戊烷鎗六氟磷酸盐)、BOP(苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)鎗六氟磷酸盐)、BOP-C1(N,N'-双(2-氧代-3-噁唑啉基)次膦酰氯)、BroP(溴三(二甲氨基)鎗六氟磷酸盐)、Bsmoc(1,1-二氧代苯并噻吩-2-基甲氧基羰基)、Bspoc(2-(叔丁磺酰基)-2-丙氧基羰基)、Bts-Fmoc(2,7-双(三甲基硅基)-9-芴基甲氧基羰基)、BTFFH(双(四亚甲基)氟甲脒鎗六氟磷酸盐)、BPMP(1-(1H-苯并三唑-1-基氧基)苯基亚甲基吡咯烷鎗六氯铋酸盐)、BTC(三光气)、BTCFH(双(四亚甲基)氯甲脒鎗六氟磷酸盐)、(PyClU))、Bts-C1(苯并噻唑-2-磺酰氯)、Cbz、Z(苯甲氧基羰基)、CDMT(2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪)、CC(三聚氯化氰)、CDPOP(五氯苯基二苯基磷酸盐)、CDPP(五氯苯基二苯基次膦酸盐)、CF(三聚氟化氰)、CF₃-BOP([6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基]-N-氧基三(二甲氨基)鎗六氟磷酸盐)、CF₃-HBTU(2-6-(三氟甲基)-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、CF₃-NO₂PyBOP(4-硝基-6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基)-氧基三(吡咯烷基))、6-C1-HOBI(6-氯-N-羟基-2-苯基苯并咪唑鎗六氟磷酸盐)、CF₃-PyBOP(6-(三氟甲基)-苯并三唑-1-基)-N-氧基三(吡咯烷基)鎗六氟磷酸盐)、6-C1-HOBt(6-氯-1-羟基苯并三唑)、CIC(N-环己基,N'-异丙基碳二亚胺)、CIP(2-氯-1,3-二甲基咪唑鎗六氟磷酸盐)、C1oP(氯-三(二甲氨基)鎗六氟磷酸盐)、CMBI(2-氯-1,3-二甲基1H-苯并咪唑鎗六氟磷酸盐)、CMPI(2-氯-1-甲基吡啶鎗碘盐)、COMU(1-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基)-二甲氨基吗啉基亚甲基)甲铵六氟磷酸盐)、Cpt-C1(1-氧代-氯代磷烷)、CPC(N,N'-二环戊基碳二亚胺)、CPP(2-氯-1,3-二甲基噻唑鎗六氟磷酸盐)、DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺)、DCMT(2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三嗪)、DECP(氰基膦酸二乙酯)、DEPAT(3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-吡啶基-三嗪-4-(3H)-酮)、DKP(2,5-二酮哌嗪)、DEBP(2-(3-氧代-2,3-二氢-1,2-苯并异磺酰基)膦酸二乙酯)、DEPB(溴磷酸二乙酯)、DEPBO(N-二乙氧基磷酰基苯并唑酮)、

DEPBT (3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮)、DEPC(氯磷酸二苯酯)、DEFFH(1,2-二乙基-3,3-四亚甲基氟甲脒鎗六氟磷酸盐)、DFIH(1,3-二甲基-2-氟-4,5-二氢-1H-咪唑鎗六氟磷酸盐)、DIC(N,N'-二异丙基碳二亚胺)、DMCH(N-(氯(吗啉基)亚甲基)-N-甲基甲铵六氟磷酸盐)、DMCT(2-氯-4,6-二甲基-1,3,5-三嗪)、DMFFH(1,2-二甲基-3,3-四亚甲基氟甲脒鎗六氟磷酸盐)、DMFH(N-(氟(吗啉基)亚甲基)-N-甲基甲铵六氟磷酸盐)、DMTMM(4-(4,6-二甲氧基[1,3,5]三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎗氯盐)、DNAs(2,4-二硝基苯磺酸3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯)、DNBs(2,4-二硝基苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯)、DOMP(5-(30,40-二氢-40-氧代-10,20,30-苯并三嗪-30-基氧基)-3,4-二氢-1-甲基-2H-吡咯鎗六氯锑酸盐)、DOPBO(N-(2-氧代-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷基)-苯并噁唑酮)、DOPBT(3-[O-(2-氧代-1,3,2-二氧杂磷杂环己烷基)-氧基]-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮)、DOEPBI(磷酸二乙基酯2-苯基苯并咪唑-1-基酯)、DOPPBI(磷酸二苯基-2-苯基苯并咪唑-1-基酯)、DPPBI(二苯基次膦酸2-苯基苯并咪唑-1-基酯)、DPPAT(3-(二苯氧基磷酰氧基)-1,2,3-吡啶基-三嗪-4-(3H)-酮)、DPP-Cl(二苯基亚膦酰氯)、DPPA(叠氮磷酸二苯酯)、Dtb-Fmoc(2,7-二-叔丁基-9-芴基甲氧基羰基)、EDC(1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐)、FDMP(3,5-双(三氟甲基苯基)苯基二苯基亚膦酸盐)、FDPP(五氟苯基二苯基亚膦酸盐)、FEP(2-氟-1-乙基吡啶鎗四氟硼酸盐)、FEPH(2-氟-1-乙基吡啶鎗六氯锑酸盐)、FIP(2-氟-1,3-二甲基咪唑鎗六氟磷酸盐)、Fmoc(9-芴基甲氧基羰基)、FOMP(2H-吡咯鎗(5-(五氟苯氧基)-3,4-二氢-1-甲基-六氯锑酸盐)、HAE2PipU(O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二乙基-3,3-五亚甲基脒)、HAE2PyU(O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二乙基-3,3-四甲基脒六氟磷酸盐)、HAM2PipU(O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二甲基-3,3-五亚甲基脒六氟磷酸盐)、HAM2PyU(O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二甲基-3,3-四亚甲基脒六氟磷酸盐)、HAMTU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-三亚甲基脒六氟磷酸盐)、HAMDU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-二亚甲基脒六氟磷酸盐)、HAPipU(O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-双(五亚甲基)脒六氟磷酸盐)、HAPyU(1-(1-吡咯烷基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亚甲基)吡咯烷鎗六氟磷酸盐N-氧化物)、HAPyTU(1-(1-吡咯烷基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亚甲基)吡咯烷鎗六氟磷酸盐N-硫化物)、HAPTU(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-三甲基-1-苯基脒六氟磷酸盐)、HATTU(S-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐)、HATU(O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1,3,3-四乙基脒六氟磷酸盐)、HBE2PipU(O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二乙基-3,3-五亚甲基脒六氟磷酸盐)、HBE2PyU(O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二乙基-3,3-四亚甲基脒六氟磷酸盐)、HBM2PipU(O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二甲基-3,3-五亚甲基脒六氟磷酸盐)、HBM2PyU(O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二甲基-3,3-四亚甲基脒六氟磷酸盐)、HBMTU(O-(苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-三亚甲基脒六氟磷酸盐)、HBPTU((7-苯并三唑-基)-1,1,3,3-三甲基-1-苯基脒六氟磷酸盐)、HBTU(O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四乙基脒六氟磷酸盐)、HBMDU(O-(苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-二亚甲基脒六氟磷酸盐)、HBPipU(O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-双(五亚甲基)脒六氟磷酸盐)、HBPpyU(O-(苯并三唑-1-基)氧基双(吡咯烷基)-脒六氟磷酸盐)、HDATU(O-(3,4-二氢-4-氧代-5-氮杂苯并-1,2,3-三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐)、HDAPyU(O-(3,4-二氢-4-氧代-5-氮杂苯并-1,2,3-三嗪-3-基)-1,1,3,3-双(四亚

甲基) 脲六氟磷酸盐)、HDTU(0-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HDATU(0-(3,4-二氢-4-氧代-5-氮杂苯并-1,2,3-三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HDMA(1-((二甲氨基)-(吗啉基)亚甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎓六氟磷酸盐-3-氧化物)、4-HDMA(3-((二甲氨基)-(吗啉基)亚甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎓六氟磷酸盐-1-氧化物)、HDMB(1-((二甲氨基)(吗啉基)亚甲基)-1H-苯并三唑六氟磷酸盐-3-氧化物)、HDMC(6-氯-1-((二甲氨基)(吗啉基)-亚甲基)-1H-苯并三唑六氟磷酸盐-3-氧化物)、6-6-HDMFB(6-三氟甲基-1-((二甲氨基)(吗啉基)亚甲基)-1H-苯并三唑六氟磷酸盐-3-氧化物)、HDMODC(1-[(1-(二氰基亚甲基氨基氧基)二甲氨基吗啉基亚甲基)]甲铵六氟磷酸盐)、HDMODEC(1-[(1,3-二乙氧基-1,3-二氧代丙烷-2-亚乙基氨基氧基)二甲氨基-吗啉基亚甲基)]甲铵六氟磷酸盐)、HDMOPC(N-[氰基(吡啶-2-基)亚甲基氨基氧基)-(二甲氨基)亚甲基]-N-吗啉基甲铵六氟磷酸盐)、HDMP(1-((二甲氨基)(吗啉基))氧基吡咯烷-2,5-二酮甲铵六氟磷酸盐)、HDMPfp(1-((二甲氨基)-(吗啉基))氧基五氟苯基甲胺六氟磷酸盐)、HDmPyODC(1-[(1-(氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲氨基吡咯烷基亚甲基)]甲铵六氟磷酸盐)、HDPyU(0-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-双(四亚甲基)脲六氟磷酸盐)、HDTMA(1-((二甲氨基)(硫代吗啉基)亚甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎓六氟磷酸盐-3-氧化物)、HDTMB(1-((二甲氨基)(硫代吗啉基)亚甲基)-1H-苯并三唑六氟磷酸盐-3-氧化物)、HDmPyODEC(1-[(1,3-二乙氧基-1,3-二氧代丙烷-2-亚乙基氨基氧基)-二甲氨基吡咯烷基亚甲基)]甲铵六氟磷酸盐)、HDmPyOC(1-[(1-(氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)-二甲氨基吡咯烷基亚甲基)]甲铵六氟磷酸盐)、HMPyODC(1-((二氰基亚甲基氨基氧基)吗啉基亚甲基)吡咯烷鎓六氟磷酸盐)、HMPA(六甲基磷酰胺)、HMPyOC(1-((1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)(吗啉基)亚甲基)吡咯烷鎓六氟磷酸盐)、HOAt(1-羟基-7-氮杂苯并三唑)、4-HOAt(4-氮杂-1-羟基苯并三唑)、5-HOAt(5-氮杂-1-羟基苯并三唑)、6-HOAt(6-氮杂-1-羟基苯并三唑)、HOBi(N-羟基-2-苯基苯并咪唑)、HOCt(1-羟基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯)、HODhbt(3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪)、HODhad(3-羟基-4-氧代-3,4-二氢-5-氮杂苯并-1,3-二氮烯)、HODhat(3-羟基-4-氧代-3,4-二氢-5-氮杂苯并-1,2,3-三氮烯)、HODT(S-(1-氧离子基-2-吡啶基)-1,3-二甲基-1,3-三亚甲基硫脲六氟磷酸盐)、HOSu(N-羟基丁二酰亚胺)、HOI(N-羟基吡啶-2-酮)、6-NO₂-HOBt(1-羟基-6-硝基苯并三唑)、HONP(对硝苯基活性酯)、HOPy(1-羟基-2-吡啶酮)、6-CF₃-HOBt(6-三氟甲基-1-羟基苯并三唑)、PS-SO₂-HOBt(聚合物负载1-羟基-6-二亚砷苯并三唑)、PS-HOSu(聚合物负载N-羟基丁二酰亚胺)、PS-DCT(聚合物负载2,4-二氯-1,3,5-三嗪)、HONB(N-羟基-5-降冰片烯-内-2,3-二羧基酰亚胺)、HOTT(S-(1-氧离子基-2-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基硫脲六氟磷酸盐)、HOTU(0-[氰基(乙氧羰基)亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐)、HPyOPfp(N,N,N',N'-双(四亚甲基)-0-五氟苯基脲六氟磷酸盐)、HPFTU(N,N,N',N'-双(四亚甲基)-0-五氟苯基脲六氟磷酸盐)、HPTU(2-(2-氧代-1(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HPyONP(N,N,N',N'-双(四亚甲基)-0-2-硝基苯基脲六氟磷酸盐)、HPyOTCp(N,N,N',N'-双(四亚甲基)-0-五氟苯基脲六氟磷酸盐)、HPySPfp(N,N,N',N'-双(四亚甲基)-S-五氟硫苯基脲六氟磷酸盐)、HSTU(2-丁二酰亚胺酰基-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HTODC(0-[(二氰亚甲基)-氨基]-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HTODEC(0-[(二乙氧羰基亚甲基)氨基]-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)、HTOPC

(N-[(氰基(吡啶-2-基)亚甲基氨基氧基)-(二甲氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐)、MPTA(甲基四氟甲铵)、MPTO(3-二甲基膦基亚硫酰基-2(3H)-噁唑酮)、Mspoc(2-甲磺酰基-3-苯基-1-丙-2-烯氧羰基)、Mukaiyama试剂(2-氯-1-甲基吡啶鎓碘盐)、NAs(3-((萘-2-基磺酰基)甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶)、2-NAs(2-硝基苯磺酸3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯)、4-NAs(4-硝基苯磺酸3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯)、NBs((1-((萘-2-基磺酰基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑)、2-NBs(2-硝基苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯)、4-NBs(4-硝基苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯)、NDPP(降冰片-5-烯-2,3-二甲酰亚氨基二苯磷酸酯)、N-HATU(N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亚甲基]N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物)、N-CF₃-HBTU(N-[6-三氟甲基(1H-苯并三唑-1-基)-(二甲氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物)、N-CF₃-TBTU(N-[6-三氟甲基(1H-苯并三唑-1-基)-(二甲氨基)亚甲基]-N-甲基甲铵四氟硼酸盐N-氧化物)、N-HAPyU(1-(1-吡咯烷基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基)吡咯烷鎓六氟磷酸盐N-氧化物)、N-HATTU(N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亚甲基]N-甲基甲铵六氟磷酸N-硫化物)、N-HBPyU((1H-苯并三唑-1-基)(1-吡咯烷基亚甲基)吡咯烷鎓六氟磷酸盐N-氧化物)、N-HBTU(N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲氨基)-亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物)、N-TATU(N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亚甲基]N-甲基甲铵四氟硼酸盐N-氧化物)、N-TBTU(N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲氨基)-亚甲基]-N-甲基甲铵四氟硼酸盐N-氧化物)、NDPP(降冰片-5-烯-2,3-二甲酰亚氨基二苯磷酸酯)、NMM(N-甲基吗啉)、NO₂-PyBOP(6-硝基苯并三唑-1-基氧基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、Oxyma(2-氰基-2-(羟亚氨基)乙酸乙酯)、PIC(N-苯基,N-异丙基碳二亚胺)、PS(聚合物负载)、PS-DCC(聚合物环己基碳化亚胺)、PS-EDC(聚合物1-乙基-3-(30-二甲氨基丙基)-碳二亚胺)、PEC(N-乙基,N-苯基碳二亚胺)、PS-TBTU(N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲氨基)-亚甲基]-N-甲基甲铵四氟硼酸盐N-氧化物)、PTF(苯甲基三苯基膦二氢三氟化物)、PyAOP((7-氮杂苯并三唑-1-基)氧基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐、PyBroP(溴三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyClO₃P(氯三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyDOP([(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑-3-基)氧基]-三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyClO₄K((6-氯-苯并三唑-1-基氧基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyPOP((五氟苯氧基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyDAOP([(3,4-二氢-4-氧代-5-氮杂苯并-1,2,3-三唑-3-基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyFOP([[6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基]氧基]三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyFNBOP([4-硝基-6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基]-氧基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyNOP([(6-硝基苯并三唑-1-基)氧基]三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyOxm(0-[(氰基(乙氧羰基)亚甲基)-氨基]基氧基三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、PyTOP((吡啶基-2-硫基)三(吡咯烷基)鎓六氟磷酸盐)、SOMP(5-(丁二酰亚氨基氧基)-3,4-二氢-1-甲基2H-吡咯鎓六氯锑酸盐)、TATU(0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TAs(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基-4-甲基苯磺酸盐)、TBs(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基-4-甲基苯磺酸盐)、TBCR1(4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三唑-2-基)-4-甲基吗啉鎓四氟硼酸盐)、TBCR2(1-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三唑-2-基)-1-甲基哌啶鎓四氟硼酸盐)、TBCR3(1-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三唑-2-基)奎宁环啶鎓四氟硼酸盐)、TDBTU(2-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TCFH(四甲基氯甲脒鎓六氟磷酸盐)、TCP(2,4,5-三氯

苯基活性酯)、TDATU (0-3,4-二氢-4-氧代-5氮杂苯并-1,2,3-三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TDTU (2-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TEFFH (四乙基氟甲脒鎗六氟磷酸盐)、TFMS-DEP (二苯基(三氟甲磺酰基)氨基磷酸酯)、TFFH (四甲基氟甲脒鎗六氟磷酸盐)、TNTU (2-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚氨基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TODT (S-(1-氧离子基-2-吡啶基)-1,3-二甲基-1,3-亚甲基硫脲四氟硼酸盐)、TOTT (S-(1-氧离子基-2-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基硫脲四氟硼酸盐)、TOTU (0-[氰基(乙氧羰基)亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐)、TPTU (2-(2-氧代-1(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TSTU (2-丁二酰亚胺酰基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)、TOPPiP (2[2-氧代-1(2H)-吡啶基]-1,1,3,3-双(五亚甲基)脲四氟硼酸盐)、T3P (2-丙烷膦酸酐,PPAA)、TPFTU (N,N,N',N'-双(四亚甲基)-O-五氟苯基脲四氟硼酸盐)、TPhTU (2-邻苯二甲酰亚氨基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸盐)和TPP (三苯膦四氯化碳)。

[0601] 在一个实施方案中,碱选自 NR_3 ,其中R在每种情况下可独立地选自H、烷基、芳基、杂芳基、烯基、炔基、苯甲基和烯丙基,并且其通常具有至少一个,和通常两个或更多个非氢R基团。在一个实施方案中,碱为DIPEA(N,N-二异丙基乙胺)。在一个实施方案中,碱为 NEt_3 (三乙胺)。在一个替代的实施方案中,碱选自DMAP、(S)- C_5Ph_5 -DMAP、(R)- C_5Me_5 -DMAP、奎尼丁、奎宁、TEA、DBU、TMEDA、咪唑和 K_2CO_3 。在一个实施方案中,碱为奎宁。在一个实施方案中,碱为二氢奎宁。

[0602] 在一个实施方案中,碱为杂环碱,包括但不限于:DABCO、1,5二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、DMAP、2,6二甲基吡啶、哌啶、吡咯、3-吡咯啉、2H-吡咯2-吡咯啉、吡咯烷、咪唑、氮杂吡啶、异吡啶、吡啶、3-H吡啶、吡啶啉、吡啶、哌啶、奎宁环4-H喹啉、异喹啉、喹啉、1,8萘啶、四氢喹啉、吡啶、噁唑、异噁唑、苯并噁唑、苯并噻唑、异噻唑、噻唑、苯并咪唑、咪唑2、咪唑、咪唑啉、四唑、1,3,4-噻二唑、1,2,3-四唑、1,2,4-三唑、苯并三唑、咪唑吡啶、吡啶、噁二唑、酚二氮烯、硫代吗啉、二噻烷、吩噻嗪、吗啉、吡唑、2-吡唑啉、吡唑啉、喹唑啉、噌啉、嘧啶、喋啶、呋嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、哌嗪、喹啉、吩嗪、1H-吡啶、呋嗪、乙内酰脲、噌啉、环吡啶、三唑吡啶、2,2,6,6-四甲基哌啶、2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷、2,8,9-三异丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷、2,8,9-三甲基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷和其经取代的衍生物。

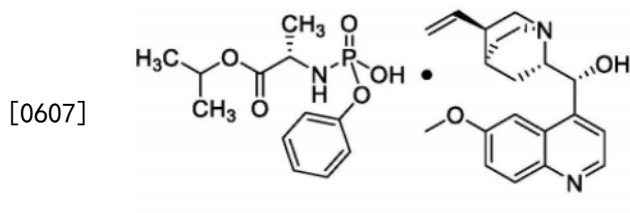
[0603] 在一个替代的实施方案中,碱选自DMAP、(S)-C₅Ph₅-DMAP、(R)-C₅Me₅-DMAP、奎尼丁、奎宁、TEA、DBU、TMEDA、咪唑和K₂CO₃。在一个实施方案中,碱为奎宁。

[0604] 在一些实施方案中,指定的活化剂是选自HBTU、HATU、COMU和TFFH的脲型的活化剂;和碱为DIPEA。在一个实施方案中,活化剂为COMU和碱为 NEt_3 。在另一个实施方案中,活化剂为COMU和碱为DIPEA。

[0605] 在一些实施方案中,指定的活化剂是选自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU和TBTU的基于苯并三唑的活化剂;和碱为DIPEA。在一个实施方案中,活化剂是选自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU和TBTU的基于苯并三唑的活化剂;和碱为NEt₃。在一个实施方案中,活化剂为HATU和碱为DIPEA。在一个实施方案中,活化剂为HATU和碱为NEt₃。

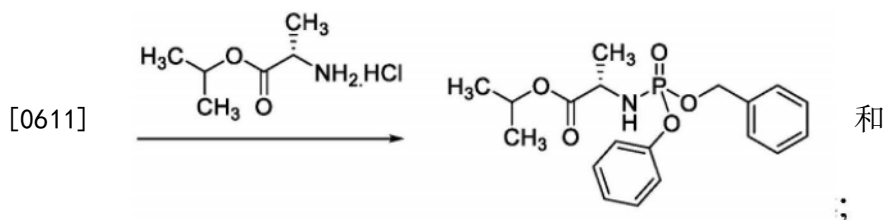
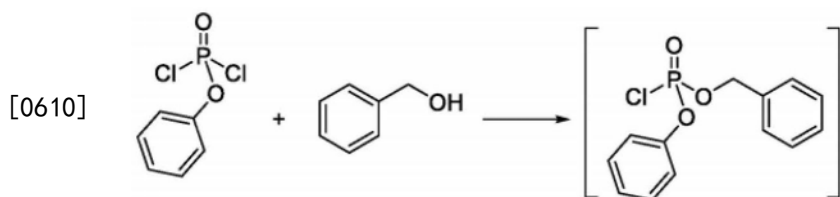
[0606] 在一个替代的实施方案中,在步骤(a)中,(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙

酯的奎宁盐与化合物2偶合：

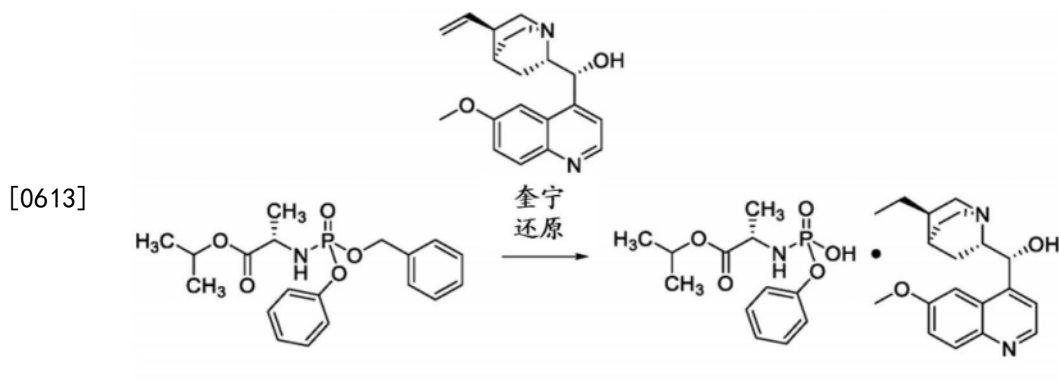


[0608] 在本发明的一个方面中, (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的制备包括以下步骤:

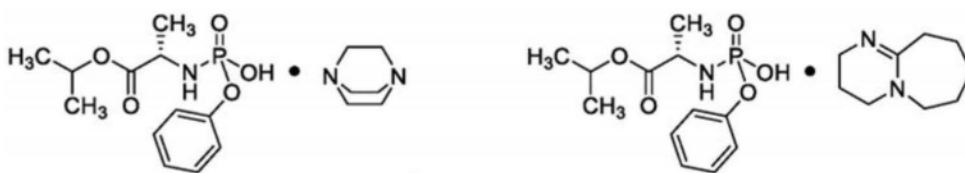
[0609] (1.1.a) 使二氯磷酸苯酯与苯甲醇偶合以原位生成氯磷酸苯甲酯苯酯, 其然后与 L-丙氨酸异丙酯盐酸盐反应, 得到 ((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯:



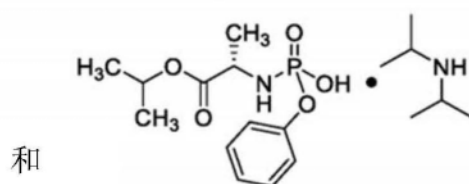
[0612] (1.1.b) 使 ((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯脱苯甲基化和原位还原奎宁, 得到 (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:



[0614] 在一个替代的实施方案中, ((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯在步骤(1.b)中在除了奎宁之外的叔胺存在下进行脱苯甲基, 得到 (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的叔胺盐。(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的叔胺盐的非限制性实例包括DBU、DABCO和二异丙基乙胺:

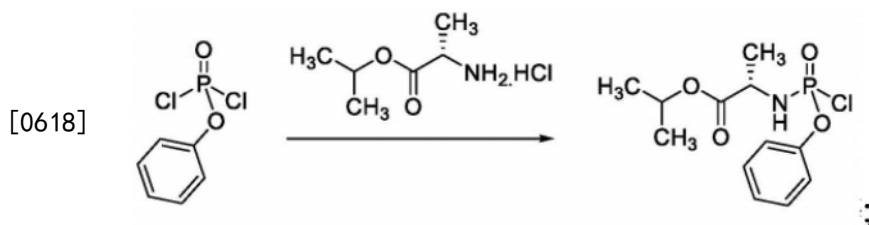


[0615]

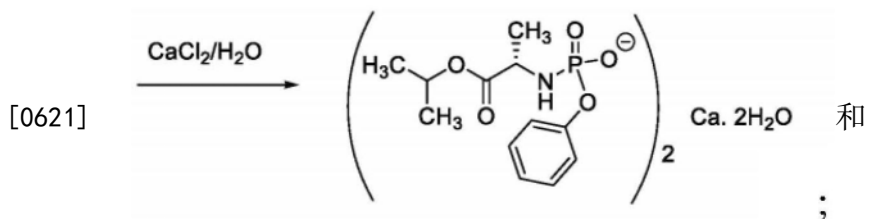
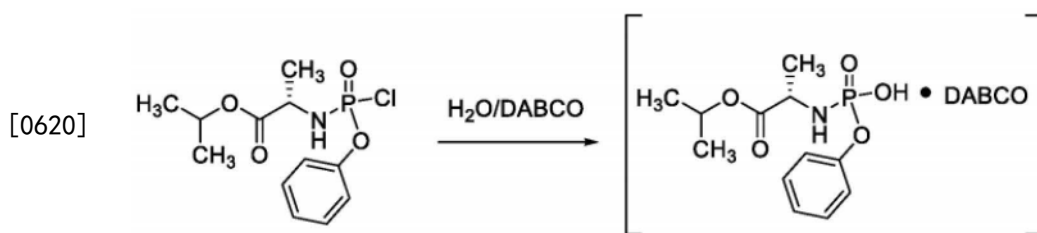


[0616] 在本发明的一个替代的方面中, (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的制备包括以下步骤:

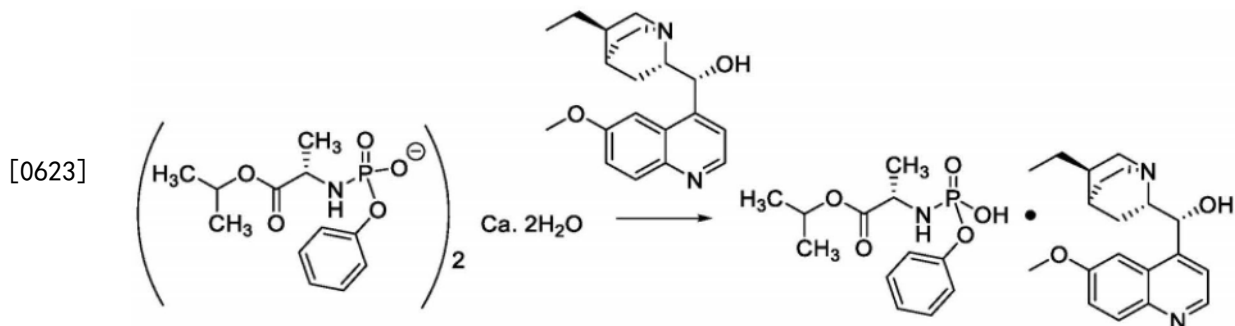
[0617] (1.1.a) 使二氯磷酸苯酯与L-丙氨酸异丙酯盐酸盐偶合,得到(氯(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯:



[0619] (1.1.b.1) 形成DABCO磷酸酯盐并然后用氯化钙水溶液处理,得到二磷氨基酸钙盐二水合物:



[0622] (1.1.c) 在酸性条件下用二氢奎宁处理,得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:



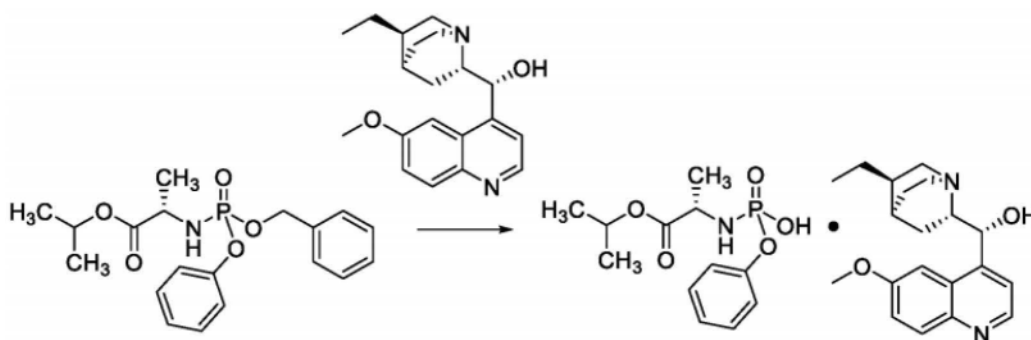
[0624] 在一个实施方案中,二磷氨基酸钙盐二水合物为结晶体。在一个实施方案中,步骤(1.1.b.1)中的磷酸酯盐是替代的叔碱,包括但不限于:DBU、DMAP和二异丙基乙胺。在一个实施方案中,步骤(1.1.c)在HCl存在下进行。

[0625] 可用于步骤(1.1.b)或步骤(1.1.b.1)中的叔胺的其他实例包括:1,5二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯、DMAP(4-二甲基氨基吡啶)、2,6二甲基吡啶、哌啶、吡咯、3-吡咯啉、2H-吡咯2-吡咯啉、吡咯烷、吡啶、氮杂吡啶、异吡啶、吡啶、3-H吡啶、吡啶啉、吡啶啉、吡啶啉、哌啶、奎宁环4-H喹啉、异喹啉、喹啉、1,8萘啶、四氢喹啉、吡啶啉、噁唑啉、异噁唑啉、苯并噁唑啉、苯并噁唑啉、异噁唑啉、噁唑啉、苯并咪唑啉、咪唑啉、咪唑啉、四唑啉、1,3,4-噁二唑啉、1,2,3-四唑啉、1,2,4-三唑啉、苯并三唑啉、咪唑啉、咪唑啉、噁二唑啉、硫代吗啉、二噁烷、吩噁啉、吗啉、吡啶、2-吡啶啉、吡啶啉、喹啉啉、噁啉、噁啉、噁啉、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、哌嗪、喹啉啉、吩嗪、1H-吡啶、吡啶、乙内酰脲、噁啉、环吡啶、三唑啉、2,2,6,6-四甲基哌啶、2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷、2,8,9-三异丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷、2,8,9-三甲基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷和其经取代的衍生物。

[0626] 在一个实施方案中,叔胺为手性的。可用于步骤(1.1.b)或步骤(1.1.b.1)中的手性叔胺的非限制性实例包括四咪唑、奎宁、乙酸奎宁、葡糖酸奎尼丁、9-表-奎宁、3-羟基奎宁、奎宁N-氧化物、氢化奎宁4-氯苯甲酸酯、氢化奎宁-9-菲基醚、奎尼丁、奎尼丁N-氧化物、氢化奎尼丁、氢化奎尼丁9-菲基醚、氢化奎尼丁4-甲基-2-喹啉基醚、氢化奎宁4-甲基-2-喹啉基醚、0-去甲基奎尼丁、氢化奎尼丁4-氯苯甲酸酯、L-(-)- α -氨基- ϵ -己内酰胺盐酸盐、D-(+)- α -氨基- ϵ -己内酰胺盐酸盐、(R)-(-)-1-氨基-2-丙醇、(S)-(+)-1-氨基-2-丙醇、手性氨基酸、马钱子碱、辛可宁(cinchonine)、辛可尼丁(cinchonidine)、二氢-辛可尼丁、二氢辛可宁、0-甲基辛可尼丁、辛可南-6',9-二醇(cinchonan-6',9-diol)、辛可南-9-醇、(9S)-(±)-10,11-二氢-6'-甲氧基-辛可南-9-醇、7'-(三氟甲基)-10,11-二氢辛可南-9-醇、铜色树碱、 β -6'-羟基异辛可宁(β -isocupreidine)、尤普罗辛(euprocin)、乙氢去甲奎宁(ethylhydrocupreine)、(+)-去氢枞胺、(+)-去氢枞胺、(S)-(-)-N, α -二甲基苯甲胺、麻黄素、假麻黄素、(S)- α -甲基-2-吡啶甲醇、(R)- α -甲基-2-吡啶甲醇、番木鳖碱、(2R,4S,5R)-2-羟基甲基-5-乙基奎宁环、(2S,4S,5R)-2-氨基甲基-5-乙基奎宁环、(2R,5R)-(+)-5-乙烯基-2-奎宁环甲醇、N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N'-[(8a,9S)-10,11-二氢-6'-甲氧基-9-去氧辛可宁]硫脲、N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N'-[(9R)-6'-甲氧基-9-去氧辛可宁]硫脲、N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-N'-[(8a,9S)-6'-甲氧基-9-去氧辛可宁]硫脲、奎宁碳酸乙酯、9-乙酰氧基鲁巴酮(9-acetoxyrubanone)、(DHQD) 2PHAL、(DHQ) 2PHAL、(DHQD) 2Pyr、(DHQ) 2Pyr、(DHQD) 2AQN及其衍生物。

[0627] 在一个替代的实施方案中,((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯在二氢奎宁存在下进行脱苯甲基化,得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐:

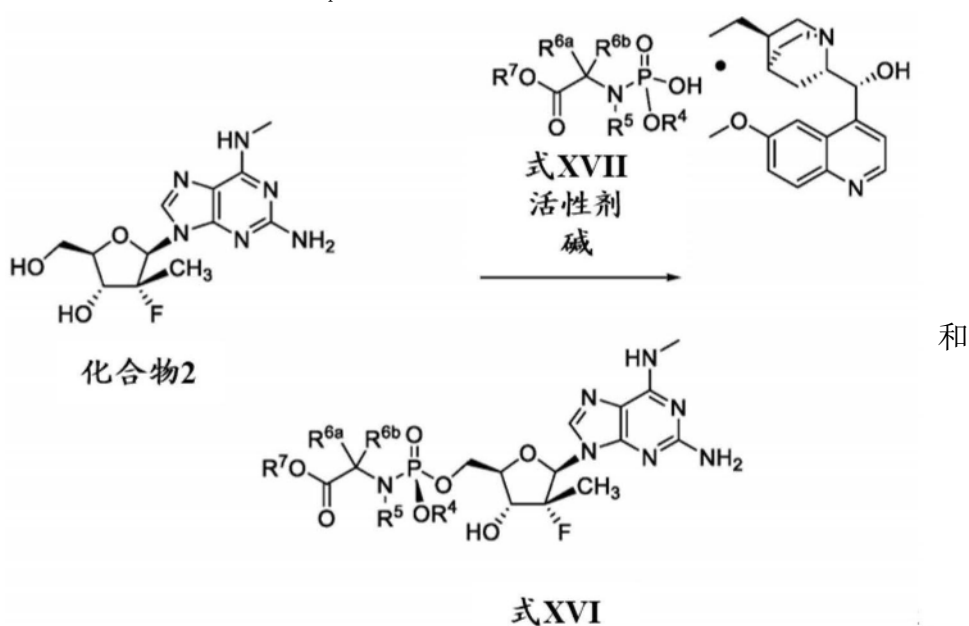
[0628]



[0629] 在一个替代的方面中,提供了用于制备式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸的方法:

[0630] (a) 在如本文所描述的指定的活化剂和碱存在下使化合物2与式XVII化合物接触,得到式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸:

[0631]



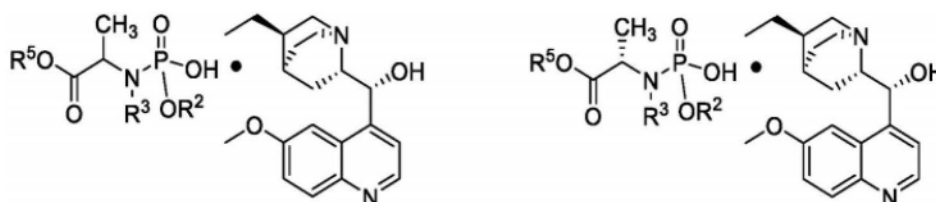
[0632] (b) 进一步纯化式XVI的非对映异构体富集 S_p -氨基磷酸酯核苷酸,得到式XVI的非对映异构体纯 S_p -嘌呤氨基磷酸酯核苷酸,其中非对映异构体纯度大于约90%、约95%或甚至约99%或更大;和

[0633] (c) 任选地将式XVI化合物转化为式XVI化合物的药学上可接受的盐;

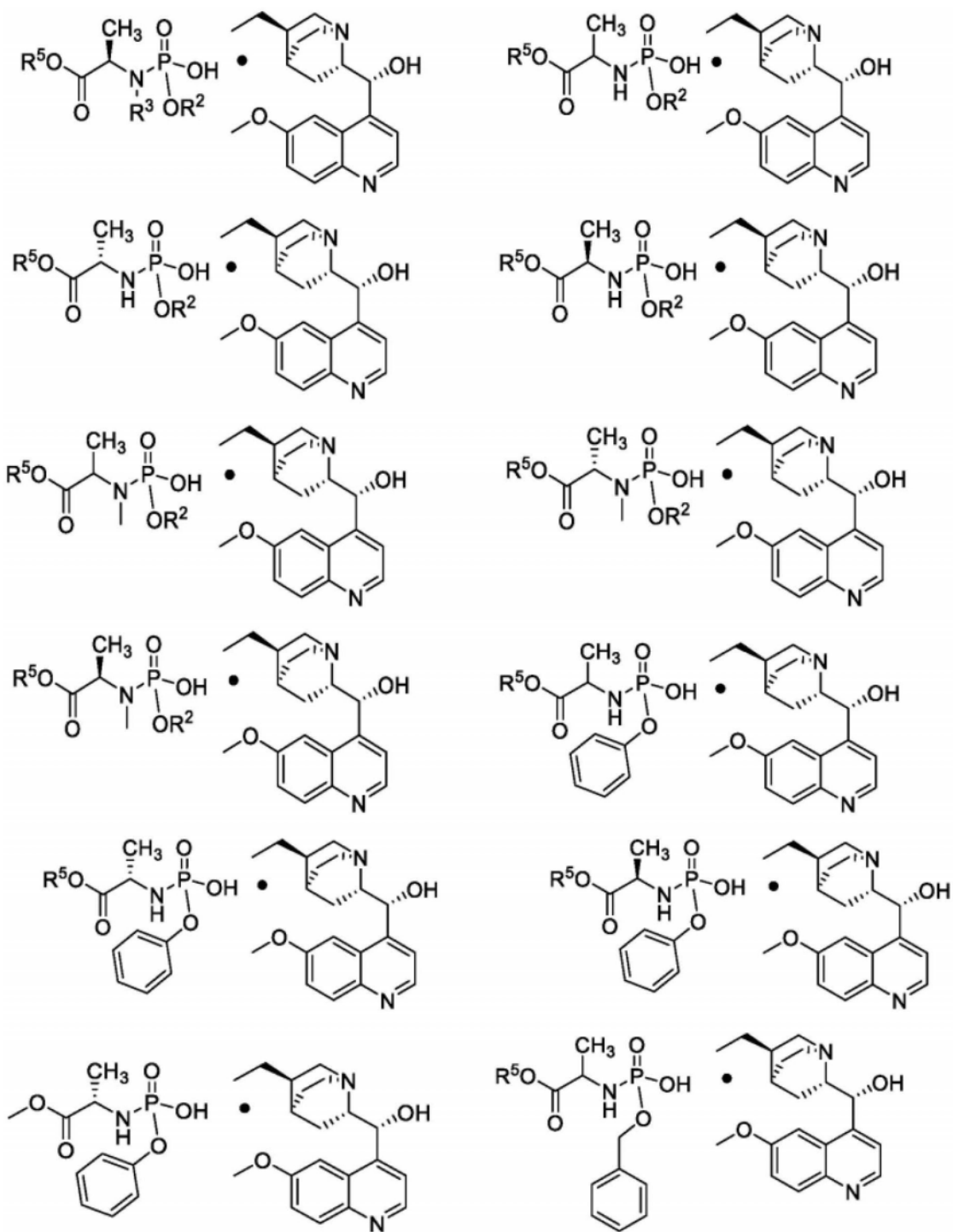
[0634] 其中 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 和 R^7 如本文所定义。

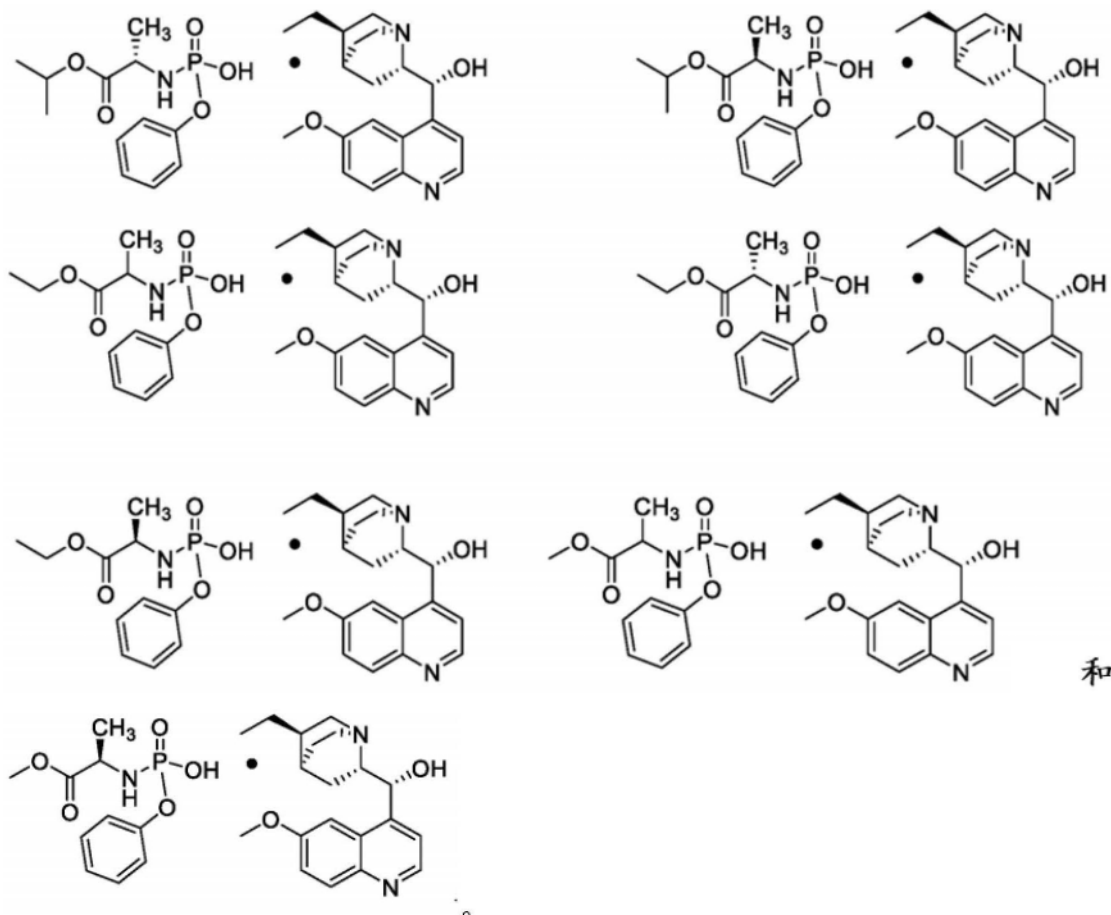
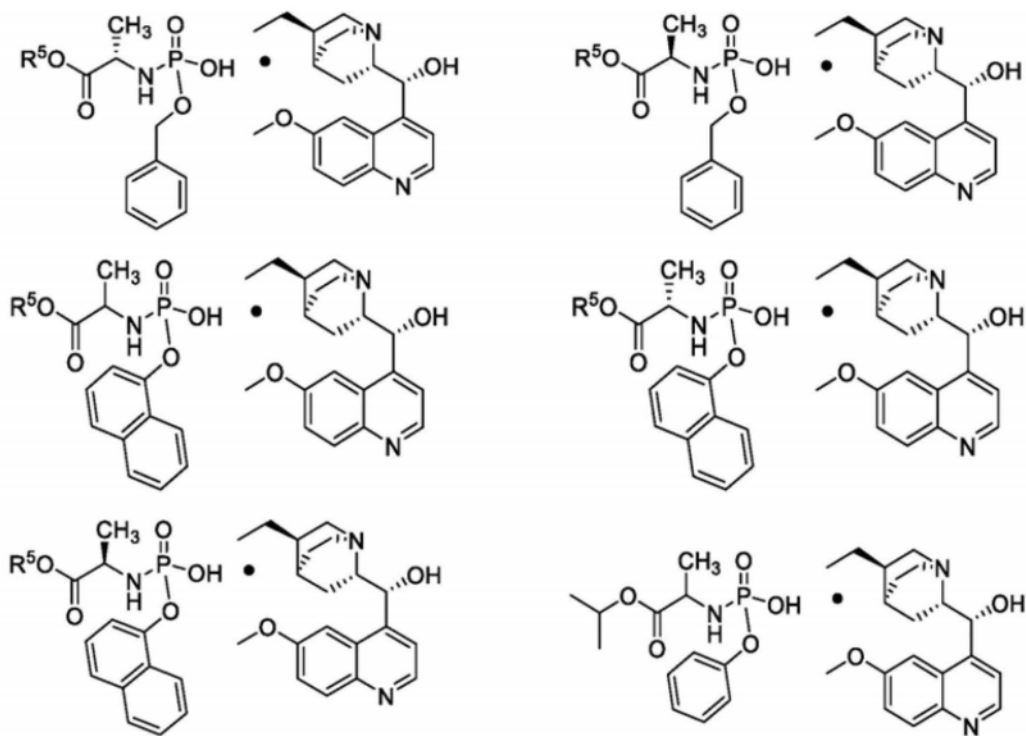
[0635] 式XVII化合物的非限制性实例包括:

[0636]



[0637]





[0640] 在一个实施方案中, 自乙酸烷酯 (例如乙酸乙酯) 或氯化溶剂 (例如二氯甲烷)、酮溶剂 (例如丙酮)、芳族溶剂 (例如甲苯) 或其混合物通过选择性结晶使非对映异构体富集

S_p-氨基磷酸酯化合物1或式VII、式IX、式XII、式XIV或式XVI的核苷酸进行纯化以得到对应的非对映异构体纯S_p-嘌呤氨基磷酸酯核苷酸。在一个实施方案中,纯化通过使用乙腈或脂族烃从乙酸烷酯、氯化溶剂、酮溶剂或其混合物结晶进行。在一个实施方案中,纯化通过从乙酸烷酯(例如乙酸异丙酯)结晶进行。在某些实施方案中,纯化通过从乙酸乙酯和甲苯的混合物选择性结晶进行。

[0641] 在一个实施方案中,步骤中的纯化为富集混合物的结晶,其中富集混合物溶解于有机溶剂中,并且然后将反溶剂逐滴添加至上述溶液系统中,其中有机溶剂包含选自以下的溶剂:C₁₋₈醇、C₂₋₈醚、C₃₋₇酮、C₃₋₇酯、C₁₋₂氯碳化物和C₂₋₇腈,并且其中反溶剂包含选自以下的溶剂:C₅₋₁₂饱和烃、C₆₋₁₂芳族烃和石油醚。在一个实施方案中,有机溶剂选自乙酸乙酯、叔丁基甲基醚、异丙醇或四氢呋喃。在一个实施方案中,反溶剂选自石油醚或己烷。

[0642] 在一个实施方案中,通过从乙酸烷酯(例如乙酸乙酯或乙酸异丙酯)或氯化溶剂(例如二氯甲烷)或其混合物结晶对非对映异构体富集的S_p-氨基磷酸酯核苷酸化合物1进行纯化以得到非对映异构体纯S_p-嘌呤氨基磷酸酯核苷酸化合物1。在一个实施方案中,纯化通过使用乙腈或脂族烃从乙酸烷酯、氯化溶剂或其混合物结晶进行。

[0643] 获得化合物1的式VII、式IX或式XII的脱保护条件为本领域技术人员通常已知的那些,和Theodora W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons (1999)中所描述的那些,其以引用的方式并入。

[0644] 例如,当选自R^{1b}、R^{3a}和R^{3b}的保护基为叔丁氧基羰基(Boc)时,保护基可通过第281页和第520页至第525页上所描述的条件移除,包括使用EtOAc中的HCl;MeOH中的AcCl;PhSH中的CF₃COOH;和THF中的TsOH。在其他实施方案中,可通过使用MeOH中的DBU移除保护基。

[0645] 当选自R^{1b}、R^{3a}和R^{3b}的保护基为苯甲氧羰基(Cbz)时,保护基可通过第520页至第522页上描述的条件移除,包括:氢化(H₂/Pd-C)和强酸性条件(HBr、AcOH;50%CF₃COOH;70% HF、吡啶、CF₃SO₃H;FSO₃H和CH₃SO₃H)。在其他实施方案中,可通过使用MeOH中的DBU移除保护基。

[0646] 当选自R^{1b}、R^{3a}和R^{3b}的保护基为经取代的苯甲基时,保护基可通过第86页至第101页上所描述的条件移除。例如,当R¹为对甲氧基苯甲基时,脱保护条件包括DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)、CH₂Cl₂;和催化性DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)、FeCl₃、CH₂Cl₂、H₂O。

[0647] 当选自R^{1b}、R^{3a}和R^{3b}的保护基为对甲氧基苯甲氧基甲基时,保护基可通过第37页上所描述的条件移除,包括3:1的THF-6M HCl。

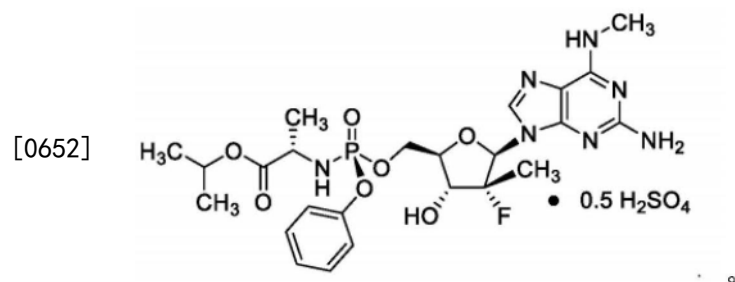
[0648] 式VI、式VIII、式XI或式XIII的化合物(其中R^{1a}、R²、R^{3a}和/或R^{3b}基团需要被移除)的脱保护也为本领域技术人员已知的那些,和Theodora W.Green,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons (1999)中所描述的那些,其以引用的方式并入。例如,R^{1a}基团可如上文所讨论移除,以及R^{3a}和/或R^{3b}基团可如文中第504页至第537页和第573页至第586页所描述移除。例如,当R^{3a}和/或R^{3b}为氨基甲酸甲酯时,R^{3a}和/或R^{3b}可使用AcOH中的HBr移除,和当R^{3a}和/或R^{3b}为苯甲基时,R^{3a}和/或R^{3b}可在HCOOH存在下使用Pd/C移除。

[0649] 任选的另外的步骤包括:

[0650] (b) 制备非对映异构体纯S_p-嘌呤氨基磷酸酯核苷酸化合物1的药学上可接受的盐

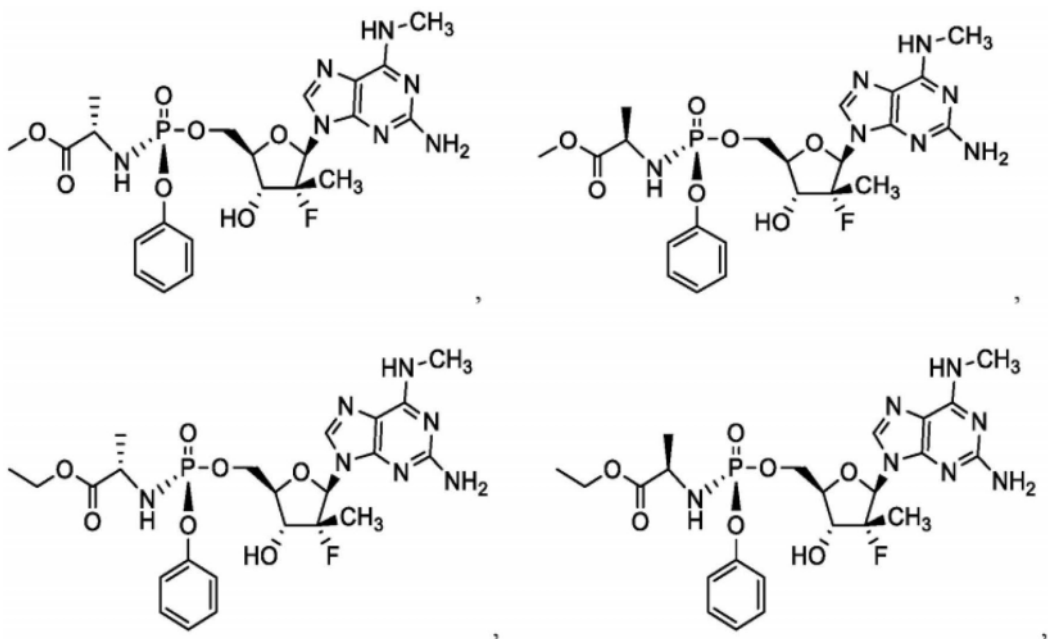
形式。

[0651] 在一个实施方案中,化合物1的药学上可接受的盐形式为半硫酸盐形式——化合物1-A:

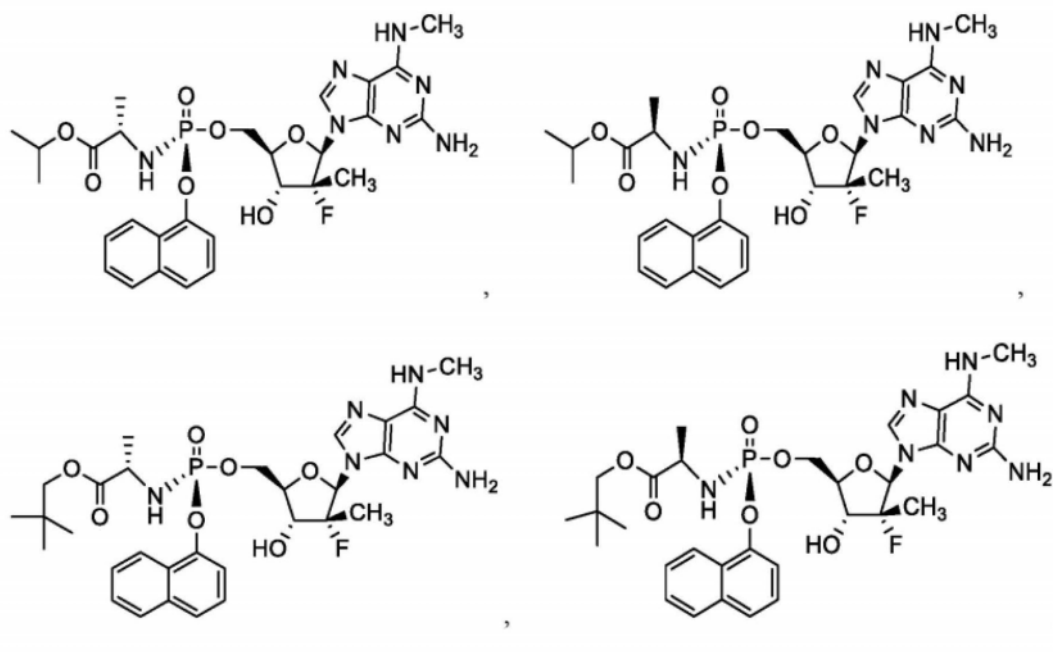


[0653] 在一个实施方案中,化合物1-A由化合物1通过在MeOH中逐滴添加浓H₂SO₄并过滤所得沉淀物来制备。在一个替代的实施方案中,化合物1-A由化合物1通过在丙酮中逐滴添加浓H₂SO₄并过滤所得沉淀物来制备。

[0654] 通过本发明方法合成的式XVI化合物的非限制性实例包括:



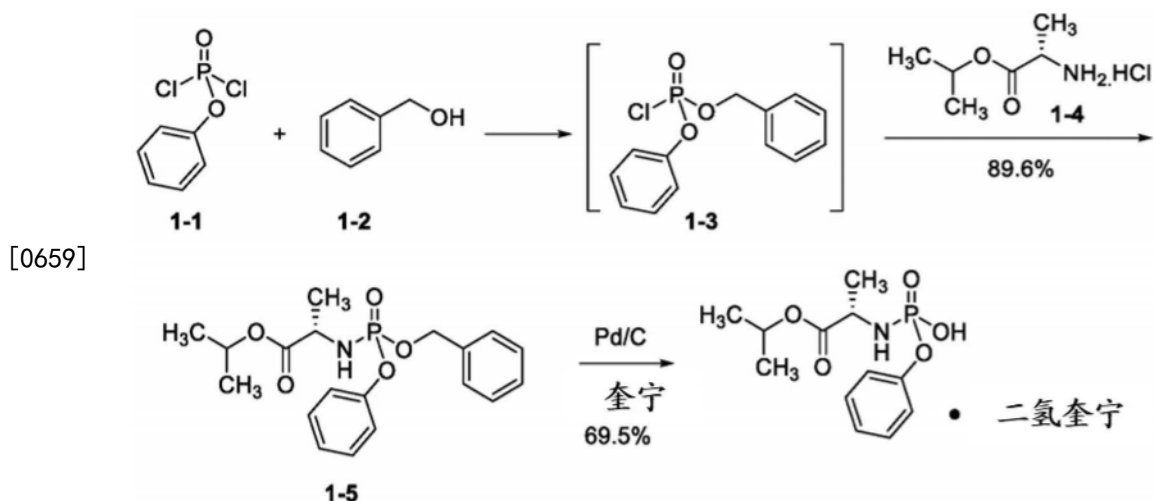
[0655]



[0656] 或其药学上可接受的盐。

[0657] 实施例

[0658] 实施例1. (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的制备



[0660] 将二氯磷酸苯酯 (1-1, 150g, 1.0当量) 添加至1300mL的乙酸异丙酯中。将溶液冷却至 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 并且然后添加苯甲醇溶液 (1-2, 80.6g, 1.05当量) 和 Et_3N (86.3g, 1.2当量)。在 $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物3小时。通过TLC监测反应的终点。

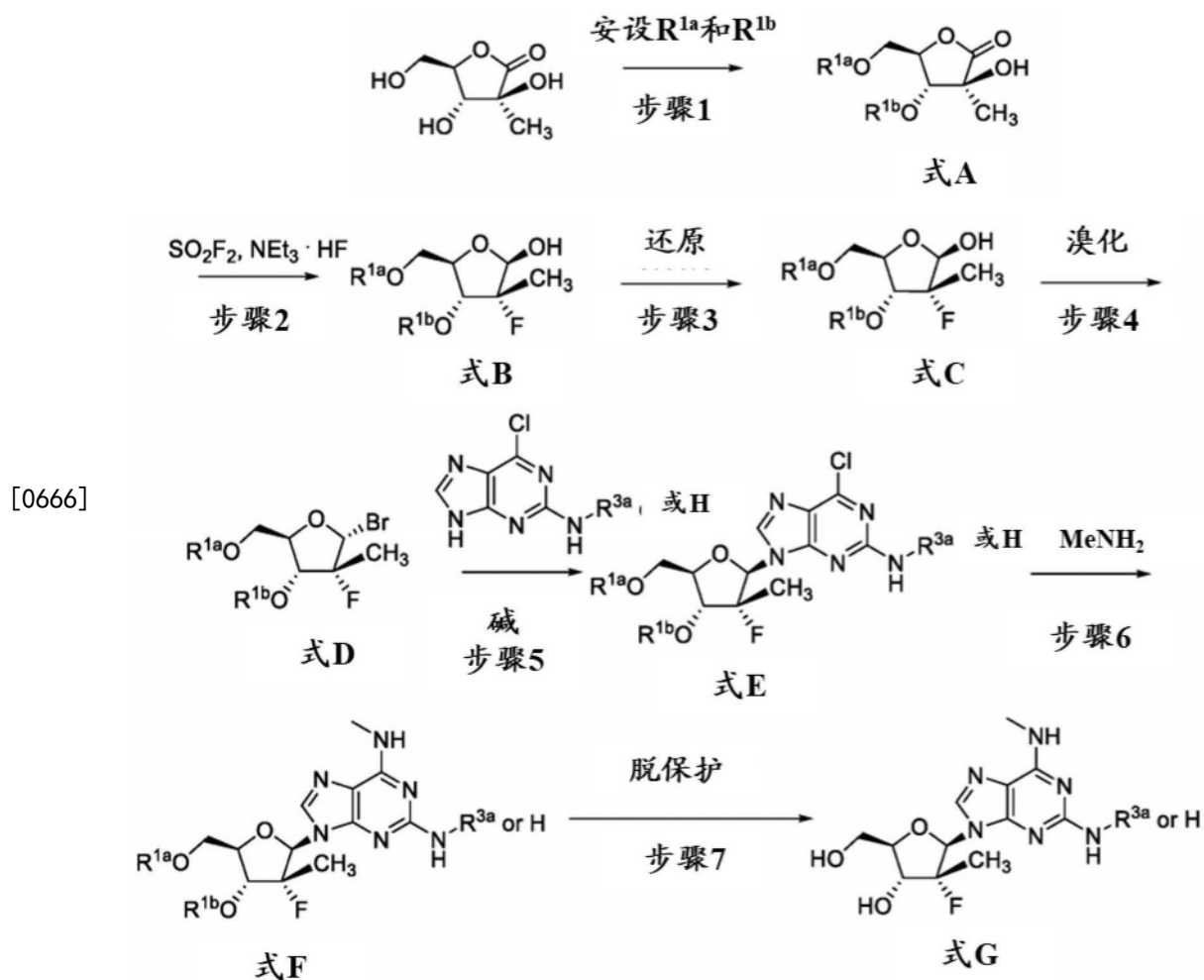
[0661] 在 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下添加L-丙氨酸异丙酯盐酸盐 (1-4, 125g, 1.05当量) 和 Et_3N (152g, 2.1当量)。在 $-10 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌反应混合物2小时。通过TLC监测反应的终点。

[0662] 过滤反应混合物, 并且用20mL的乙酸异丙酯洗涤滤饼。用1N HCl、水和碳酸氢钠水溶液洗涤滤液。分离的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 然后在 40°C 至 50°C 下真空浓缩至干燥, 得到240g呈非对映异构体混合物 (约1:1) 形式的粗产物1-5。(浅黄色油状物; 产率: 89.6% mol/mol; HPLC纯度: 83.4面积%; HPLC测定: 86.2% w/w)。产物含有约6%-7%残留苯甲醇。粗物质1-4直接用于下一步骤。

[0663] 将化合物1-5 (135g, 1.0当量, 测定为86.2%) 和奎宁 (100g, 1.0当量) 添加至650mL的i-PrOH中。在添加5% Pd/C (19.2g, 以KF计含60%水) 之后, 在密闭系统中使用氢气袋在 20°C 至 25°C 下进行氢化8小时。反应完成后, 通过布氏漏斗过滤混合物。真空浓缩滤液以移除溶剂。

[0664] 向上述残留物中添加300mL的TBME。在 40°C 至 45°C 下真空浓缩混合物以移除溶剂, 并且然后用另外的300mL的MTBE重复该步骤。向上述物质中添加600mL的MTBE, 并且将混合物在 40°C 至 45°C 下搅拌1小时, 并且然后在 0°C 至 5°C 下再搅拌1小时。过滤混合物, 并且用100mL的MTBE洗涤滤饼。在 45°C 下非真空干燥滤饼16小时, 得到152g (羟基 (苯氧基) 磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐 (白色固体; 产率: 69.5% mol/mol; HPLC纯度: 97.91%)。

[0665] 实施例2. 化合物2的一般制备



[0667] 步骤1: (3S,4R,5R) -3,4-二羟基-5-(羟甲基)-3-甲基二氢呋喃-2(3H)-酮在3'-位置 and 5'-位置处受保护基 R^{1a} 和 R^{1b} 保护,得到式A化合物。

[0668] 步骤2:通过立体化学反转,将羟基转化为氟,得到式B化合物。

[0669] 步骤3:然后还原式B化合物上的酮以得到羟基,得到式C化合物。在某些实施方案中,还原具有立体选择性。

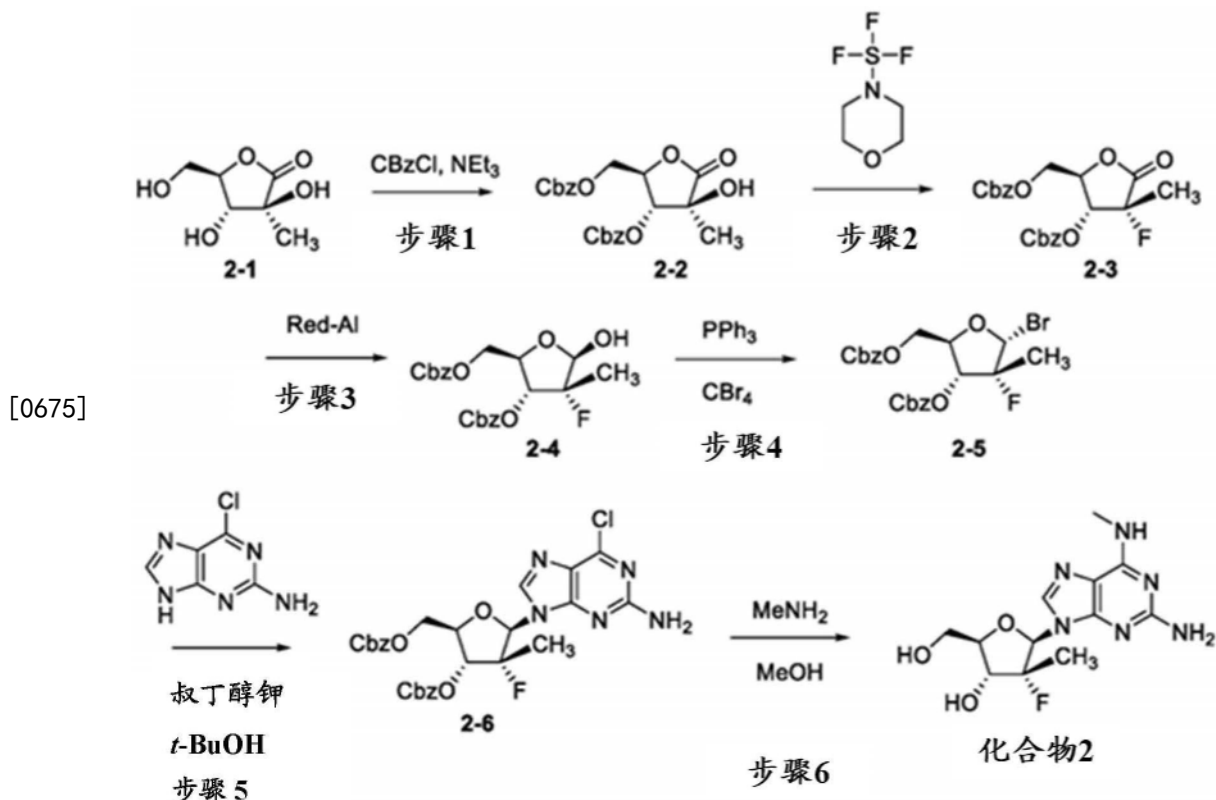
[0670] 步骤4:然后通过将立体中心反转的溴化反应置换式C化合物上的羟基,得到式D化合物。

[0671] 步骤5:然后通过亲核反应用核苷酸置换式D化合物上的溴,得到式E化合物。

[0672] 步骤6:然后使式E化合物上的核苷酸与甲胺反应,得到式F化合物。

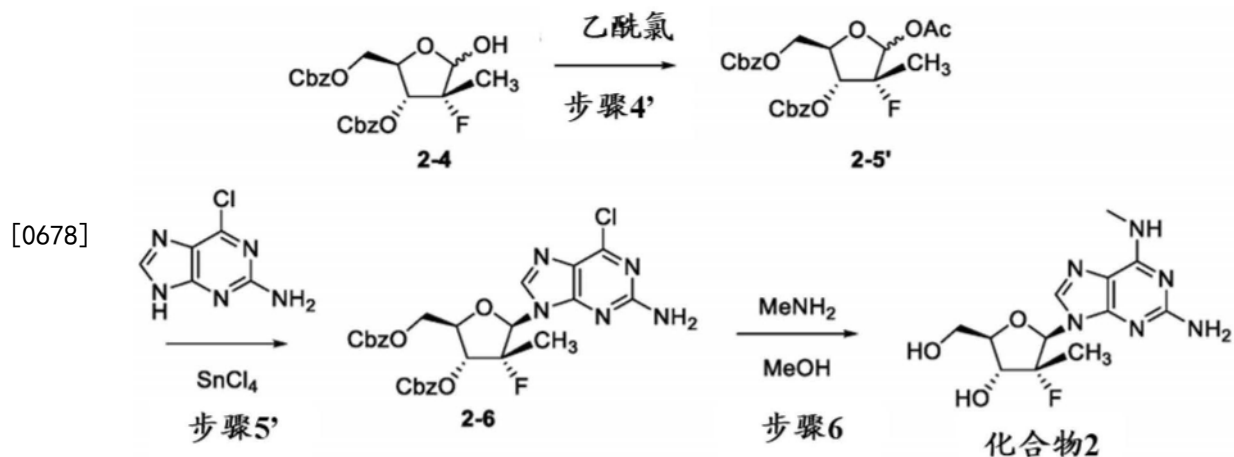
[0673] 步骤7:移除式F化合物上的保护基 R^{1a} 和 R^{1b} ,得到式G化合物。

[0674] 实施例3.使用 R^{1a} 和 R^{1b} 位置上的Cbz基团制备化合物2

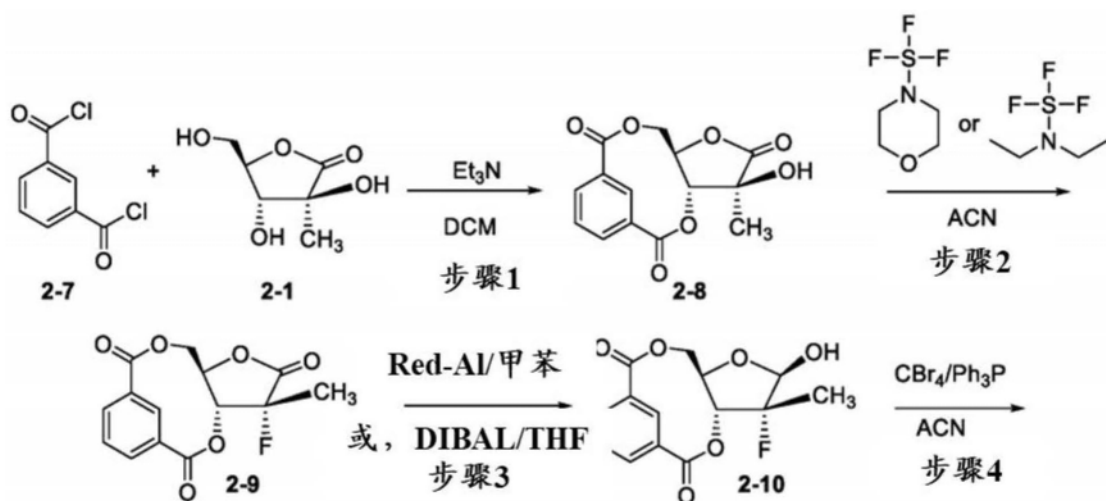


[0676] 在步骤1中,将化合物2-1溶解于DCM中,并且使反应物冷却至10℃,然后添加氯甲酸苄酯,接着添加NEt₃。使反应物冷却至室温,并且搅拌12至14小时。在适当后处理(work-up)和纯化条件之后,分离化合物2-2。在步骤2中,将化合物2-2溶解于乙腈中,并且冷却至-15至5℃,然后添加Morpho DAST。搅拌反应物6小时。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-3。在步骤3中,将化合物2-3溶解于甲苯中,并且使反应物冷却至0至10℃,然后添加Red Al。在适当后处理和纯化条件之后,分离出在羟基位置处具有(R)-立体化学的非对映异构体形式的化合物2-4。在步骤4中,将化合物2-4溶解于乙腈中,并且冷却至-15至5℃,然后添加CBr₄和PPh₃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-5。在步骤5中,将化合物2-5溶解于乙腈中,并且添加t-BuOH、t-BUOK和6-氯-9H-嘌呤-2-胺。将反应物加热至40至50℃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-6。在步骤6中,将化合物2-6溶解于MeOH中,并且添加MeNH₂。将反应物加热至20至30℃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2。

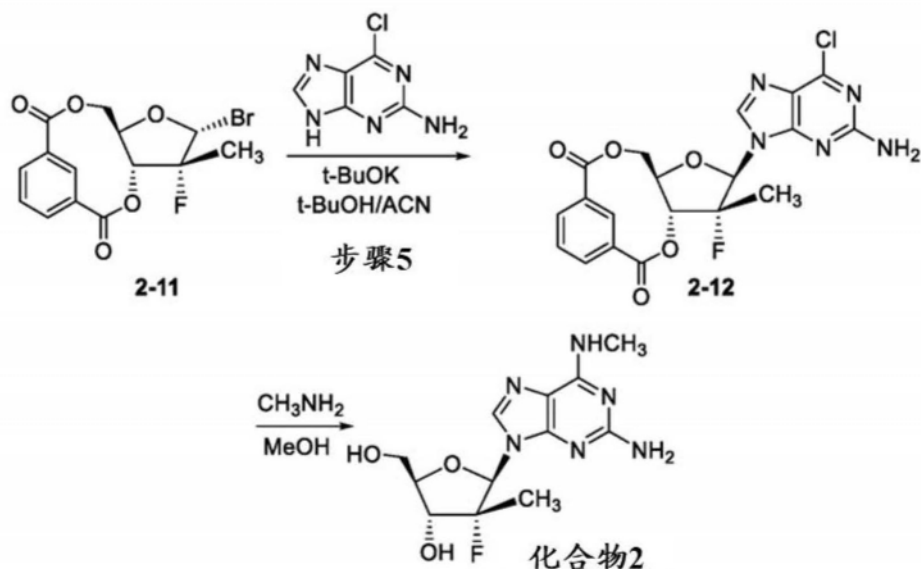
[0677] 在一个替代的实施方案中,分离出对于在羟基处的立体化学呈非对映异构体的混合物形式的化合物2-4。分离非对映异构体后,将化合物2-4溶解于DCM中,并且将反应物冷却至10℃,然后添加乙酰氯。使反应物升温至室温,并且搅拌。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-5'。在步骤5'中,将化合物2-5'溶解于乙腈中,并且添加6-氯-9H-嘌呤-2-胺和SnCl₄。使反应物升温至50至65℃,并且搅拌直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-6。类似于上文,在步骤6中,将化合物2-6溶解于MeOH中,并且添加MeNH₂。将反应物加热至20至30℃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2:



[0679] 实施例4. 使用 R^{1a} 和 R^{1b} 位置上的桥接基团制备化合物2:



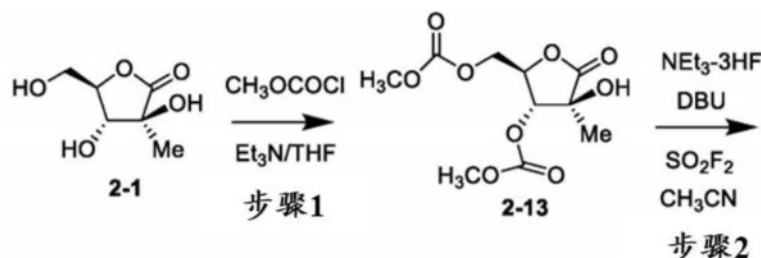
[0680]



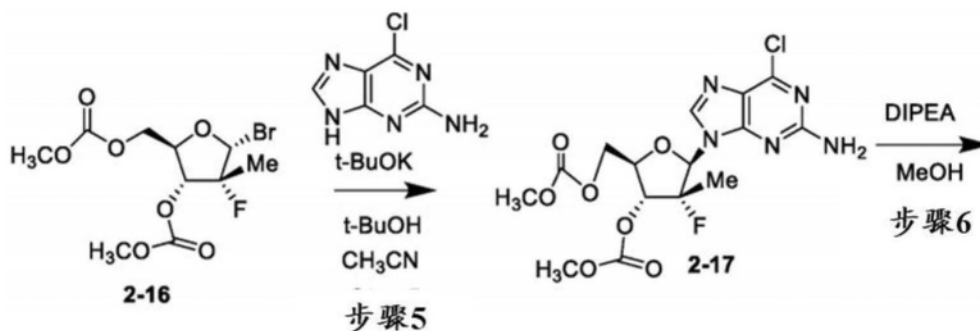
[0681] 在步骤1中, 化合物2-1 (1.0mol) 和2.5-3.0mol的三乙胺在DCM或THF中的溶液在控制温度下可缓慢添加至含有间苯二甲酰二氯 (化合物2-7, 1.0mol) 的DCM或THF中, 并且可搅拌反应混合物直至通过HPLC发现完成。化合物2-8可通过萃取后处理分离, 并且通过从适合溶剂 (例如异丙醇、乙酸乙酯、庚烷或其组合) 再结晶来纯化。在步骤2中, 将化合物2-8可溶

解于乙腈中,并且冷却至-15至5℃,然后可添加Morpho-DAST。在一个替代的实施方案中,添加DAST代替Morpho-DAST。可搅拌反应物6至8小时。在适当后处理和纯化条件之后,可分离化合物2-9。在步骤3中,可将化合物2-9溶解于甲苯中,并且使反应物冷却至0至-10℃,然后添加Red-Al。可搅拌反应物1至2小时。在一个替代的实施方案中,可将化合物2-9溶解于THF中,并且在将反应物冷却至-30℃之后可添加DIBAL。在该实施方案中,可搅拌反应物2至4小时。在适当后处理和纯化条件之后,可分离出在羟基位置处具有(R)-立体化学的非对映异构体形式的化合物2-10。在步骤4中,可将化合物2-10溶解于乙腈中,并且冷却至-15至5℃,然后添加 CBr_4 和 PPh_3 ,并且可搅拌反应物2小时。在适当后处理和纯化条件之后,可分离化合物2-11。在步骤5中,可将化合物2-11溶解于乙腈中,并且可添加 $t\text{-BuOH}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 和6-氯-9H-嘌呤-2-胺。可将反应物加热至40至50℃。在适当后处理和纯化条件之后,可分离化合物2-12。在步骤6中,可将化合物2-12溶解于MeOH中,并且可添加过量的 MeNH_2 。将反应物加热至20至30℃,并且可搅拌8小时。在适当后处理和纯化条件之后,可分离化合物2。

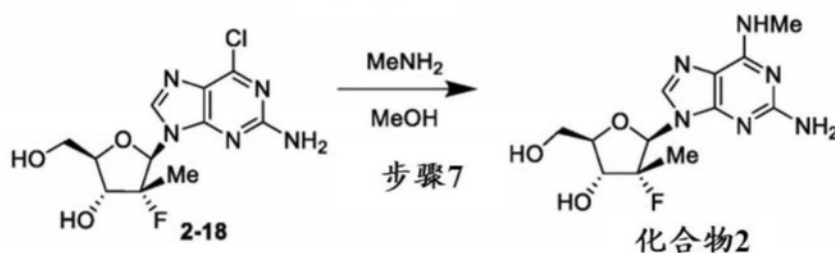
[0682] 实施例5. 使用 R^{1a} 和 R^{1b} 位置上的 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 基团制备化合物2



[0683]



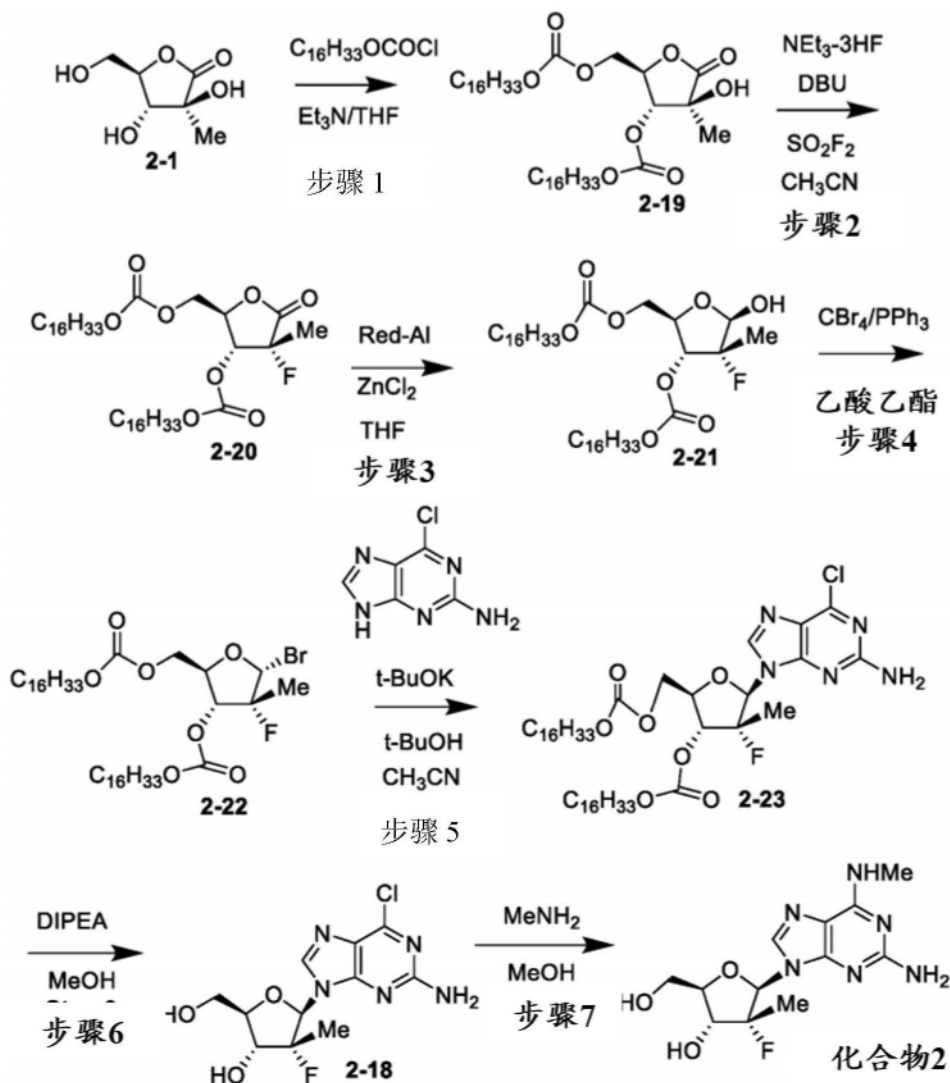
[0684]



[0685] 在步骤1中,将化合物2-1溶解于THF中,并且添加氯甲酸甲酯和 NEt_3 。使反应物冷却至室温,并且搅拌直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-13。在步骤2

中,将化合物2-13溶解于乙腈中,并且冷却,然后添加磺酰氟(SO_2F_2)、三氟化三乙胺($\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$)和DBU。搅拌反应物直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-14。在步骤3中,将化合物2-14溶解于THF中,并且冷却反应物,然后添加Red-Al和 ZnCl_2 。在适当后处理和纯化条件之后,分离出在羟基位置处具有(R)-立体化学的非对映异构体形式的化合物2-15。在步骤4中,将化合物2-15溶解于乙酸乙酯中,并且冷却,然后添加 CBr_4 和 PPh_3 。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-16。在步骤5中,将化合物2-16溶解于乙腈中,并且添加t-BuOH、t-BuOK和6-氯-9H-嘌呤-2-胺。将反应物加热至40至50℃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-17。在步骤6中,将化合物2-17溶解于MeOH中,并且添加DIPEA。搅拌反应物直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-18。在步骤7中,将化合物2-18溶解于MeOH中,并且添加 MeNH_2 。将反应物加热至20至30℃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2。

[0686] 实施例6:使用 R^{1a} 和 R^{1b} 位置上的 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{16}\text{H}_{33}$ 基团制备化合物2:



[0688] 步骤1:化合物2-19的制备:将内酯化合物2-1 (10g, 1.0当量) 和三乙胺 (12.3g, 2.2当量) 溶解于THF (100mL) 中。然后将溶液冷却至约-10至0℃, 并且在约-10至0℃下将用THF (20mL) 稀释的氯化十六烷基碳酸酯 (34g, 2.0当量) 在2小时内缓慢添加至反应混合物中。在搅拌6小时之后, 通过TLC监测反应的完成。然后通过过滤移除形成的三乙胺盐酸盐, 并且用

THF (50mL) 洗涤固体。浓缩经合并的滤液以移除THF。然后在搅拌下添加二氯甲烷 (200mL) 和水 (100mL)。在分离各相之后,通过浓缩移除溶剂。将庚烷 (300mL) 加入至残留物中,并且将混合物加热至55℃,得到澄清溶液。在溶液冷却至20至25℃之后,自混合物沉淀出固体。在20至25℃下搅拌2小时之后,过滤产物,用庚烷 (10mL) 洗涤,并且在50℃下干燥10小时,得到产率64%的化合物2-19 (25g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.18 (d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.46-4.44 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.20-4.15 (m, 4H), 3.22 (brd, 1H), 1.69-1.65 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (m, 52H), 0.88 (m, 6H)。

[0689] 步骤2:化合物2-20的制备:将NEt₃-3HF (3.44g, 1.5当量) 和DBU (6.6g, 3当量) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 中,并且将混合物冷却至10℃以下。在用SO₂F₂气体鼓泡的情况下滴入用二氯甲烷 (20mL) 稀释的化合物2-19 (10g, 1.0当量)。通过TLC监测反应完成后 (6小时),添加水 (100mL) 以淬灭反应。在搅拌下向混合物中加入DCM (100mL)。然后将分离相浓缩,并且在加热 (55至60℃) 下添加乙腈 (100mL),得到澄清溶液。冷却并在20至25℃下搅拌2小时之后,过滤产物,通过乙腈 (10mL) 洗涤,并且在50℃下干燥6小时,得到90%产率的化合物2-20 (9g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.08 (dd, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.36 (dd, 4H), 4.27-4.13 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 7H), 1.26 (m, 52H), 0.89 (m, 6H)。

[0690] 步骤3:化合物2-21的制备:在-20至-10℃下,将Red-Al (6.3mL, 1.5当量70%于甲苯中的溶液) 逐滴添加至无水ZnCl₂ (2.9g, 1.5当量) 于THF中的溶液中。在该温度下搅拌混合物30分钟。将化合物2-20 (10g, 14mmol) 溶解于THF (100mL) 中。在-20℃下将上文所制备的Red-Al-ZnCl₂溶液逐滴添加至反应物中,并且在-15至-5℃下搅拌反应物3至4小时。然后将反应混合物倒入含有5%HOAc的水 (100mL) 中。在使用100mL的乙酸乙酯萃取之后,通过浓缩移除溶剂,得到呈固体状的粗产物。在加热至55℃下加入庚烷 (40mL) 以溶解固体。在0至10℃下冷却并搅拌2小时之后,过滤产物,通过庚烷 (10mL) 洗涤,并且在40℃下干燥12小时,得到75%产率的化合物2-21 (7.6g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.25 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.52 (brd, 1H), 1.70-1.67 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 3H), 1.38-1.27 (m, 52H), 0.90 (m, 6H)。

[0691] 步骤4:化合物2-22的制备:将化合物2-21 (5.5g, 7.82mmol, 1.0当量) 溶解于DCM (30mL) 中,并且在N₂氛围下将混合物冷却至0至10℃。在0至10℃下在溶液中添加PPh₃ (5.1g, 19.44mmol, 2.5当量) 并逐份添加CBr₄ (5.2g, 15.68mmol, 2.0当量)。在5至10℃下搅拌反应物1小时,此时TLC监测显示内酯完全耗尽。在20至30℃下,在混合物中逐滴缓慢添加MeOH (60mL)。在20至30℃下搅拌混合物1小时以移除OPPh₃和其他杂质 (不包括α/β异构体)。通过过滤获得白色固体,并且在烘箱中于35℃下干燥3小时,得到75%产率的4.5g的化合物2-22 (α/β异构体的比率为约3至4:1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.33 (dd, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 4H), 1.76-1.64 (m, 7H), 1.39-1.25 (m, 52H), 0.90 (m, 6H)。

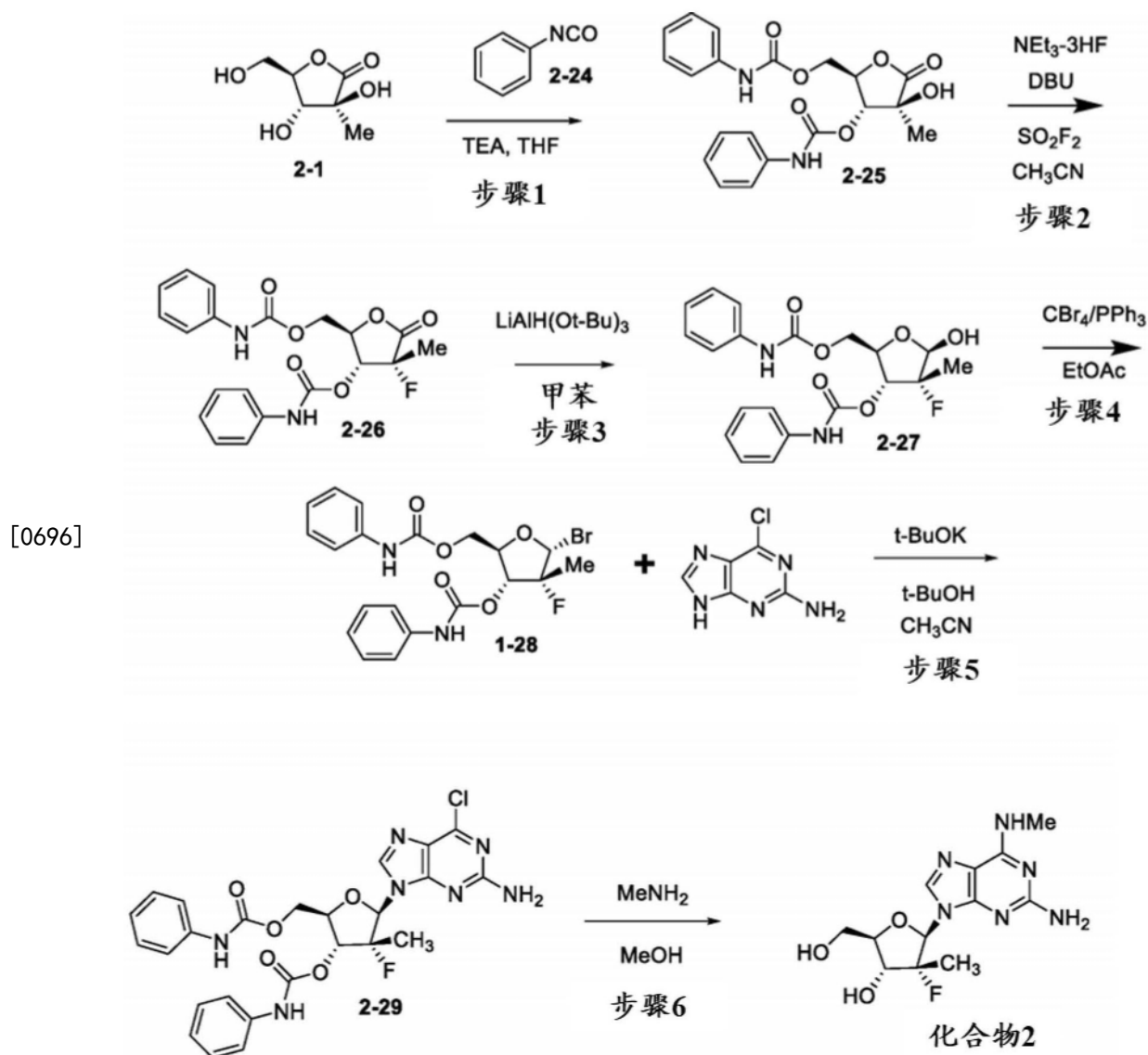
[0692] 步骤5:化合物2-23的制备:添加C1-嘌呤 (2.65g, 3当量) 和t-BuOK (1.8g, 16.04mmol, 3.0当量) 至^tBuOH (40mL) 中。反应物在55至60℃下保持1小时。添加于MeCN (60mL) 中的化合物2-22 (4.0g, 5.22mmol, 1.0当量), 并且反应物在55至60℃下保持过夜。TLC显示溴-糖完全耗尽。浓缩反应混合物以移除大部分溶剂,并且然后添加乙酸乙酯并移除固体。用1N HCl中和溶液。浓缩有机相,得到稠油,并且添加甲醇 (30mL)。搅拌1小时之后,

沉淀出固体,并且过滤并干燥,得到3.8g的粗产物。然后将粗产物溶解于乙酸乙酯(50mL)中,并且加入活性炭(1g)。过滤并浓缩之后,残留物自甲醇(20mL)中结晶,得到纯化合物2-23(2.5g,56%产率)。如TLC所示,移除 α -异构体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.01(s,1H),6.14(d,1H),5.75(dd,1H),5.52(brd,2H),4.69(d,1H),4.49-4.41(m,2H),4.21-4.10(m,4H),1.70-1.66(m,3H),1.36-1.25(m,56H),0.89(m,6H)。

[0693] 步骤6:化合物2-18的制备:将化合物2-23(5g,5.85mmol,1.0当量)溶解于MeOH(30mL)中。在反应物中逐滴添加DIPEA(1.51g,11.7mmol,2.0当量)。然后使反应物升温至50℃,并且在该温度下搅拌18小时。TLC显示完全转化。浓缩反应物,并且再溶解于MTBE(25mL)中,并且再次浓缩。然后添加MTBE(25mL),并且在室温下将混合物以浆液形式搅拌30分钟。过滤固体并通过MTBE(5mL)淋洗。在烘箱中于50℃下干燥所收集的固体,并且获得93%产率的1.74g的化合物2-18的白色固体粉末。

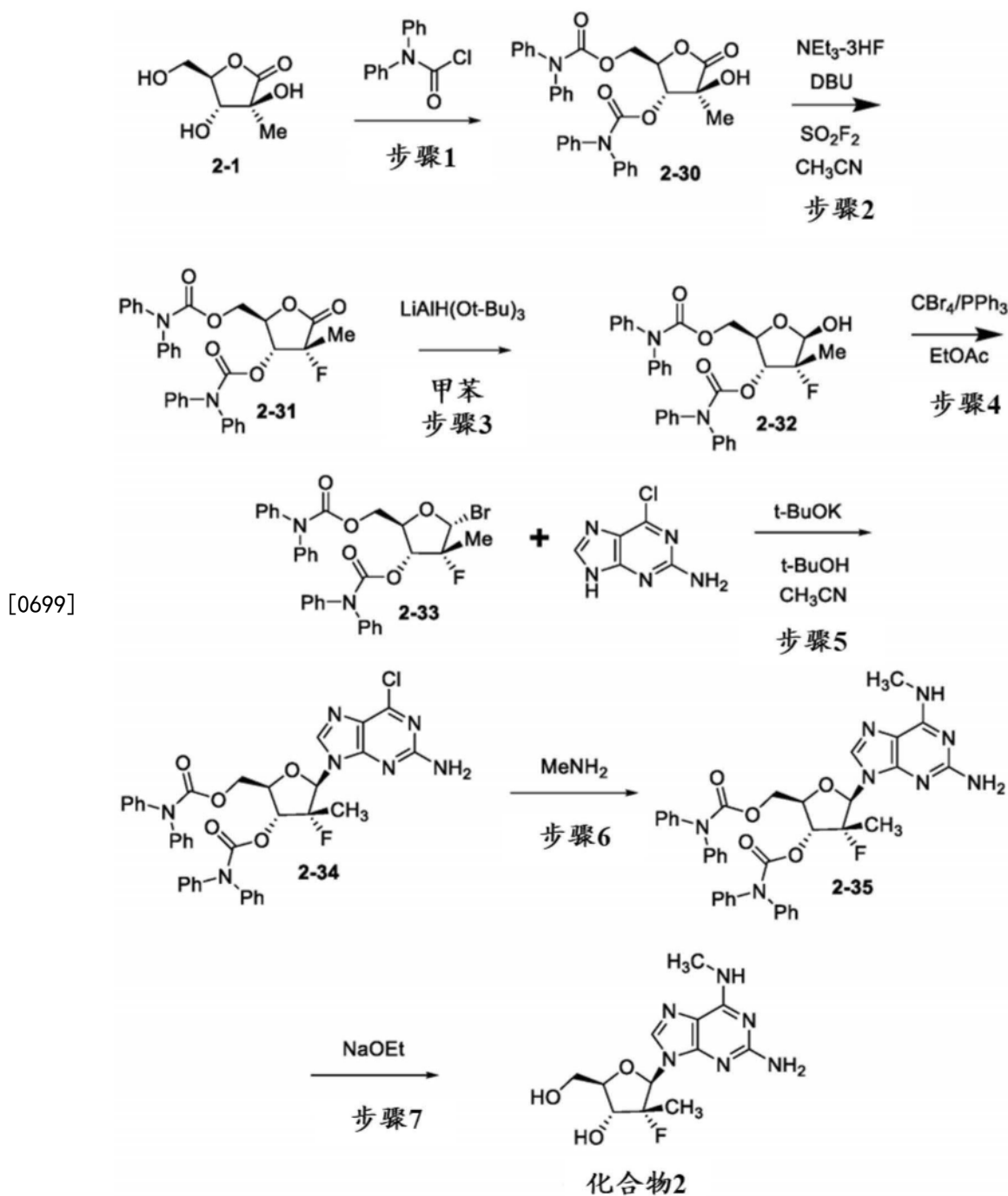
[0694] 步骤7:化合物2的制备:将化合物2-18(1.5g,1.0当量)溶解于THF(15mL)中。MeNH₂水溶液(28%,1.6g,3.0当量)滴入溶液中。在20至30℃下搅拌反应物过夜,并且使起始物质完全耗尽。向反应混合物中添加NaHCO₃(410mg,1.0当量)于H₂O(5mL)中的溶液。在搅拌10分钟之后,减压浓缩混合物。使残留物再溶解于EtOH(20mL)中。重复两次浓缩-溶解,并且将残留物在EtOH(20mL)中搅拌。过滤混合物以移除盐,并且浓缩滤液。将残留物溶解于EtOAc中,并且浓缩溶液。然后添加EtOAc(10mL),并且在50℃下搅拌溶液0.5小时,并且沉淀出固体。混合物在搅拌下缓慢冷却过夜,并将固体过滤且在55℃下干燥7小时,获得75%产率和97.36%纯度(面积,依据HPLC)的1.1g的化合物2。

[0695] 实施例7:使用R^{1a}和R^{1b}位置上的-C(O)NPh基团制备化合物2:



[0697] 在步骤1中,将化合物2-1溶解于THF中,并且在添加化合物2-24和 NEt_3 之前,使用冰浴使其达到 0°C 。使反应物冷却至室温,并且搅拌直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-25。在步骤2中,用乙腈溶解 $\text{NEt}_3\cdot 3\text{HF}$ 和DBU,并且将混合物冷却至 0 至 10°C 。在 SO_2F_2 气体鼓泡的同时滴入用乙腈稀释的化合物2-25。搅拌反应物直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-26。在步骤3中,将化合物2-26溶解于甲苯中,并且冷却反应物,然后添加 $\text{LiAlH}(\text{Ot-Bu})_3$ 。在适当后处理和纯化条件之后,分离出在羟基位置处具有(R)-立体化学的非对映异构体形式的化合物2-27。在步骤4中,将化合物2-27溶解于乙酸乙酯中,并且冷却,然后添加 CBr_4 和 PPh_3 。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-28。在步骤5中,将化合物2-28溶解于乙腈中,并且添加 $t\text{-BuOH}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 和6-氯-9H-嘌呤-2-胺。将反应物加热至 40 至 50°C 。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-29。在步骤6中,将化合物2-29溶解于 MeOH 中,并且添加 MeNH_2 。将反应物加热至 20 至 30°C 。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2。

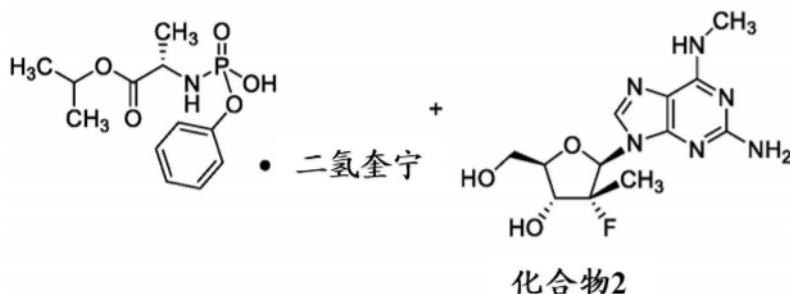
[0698] 实施例8:使用 R^{1a} 和 R^{1b} 位置上的 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Ph})_2$ 基团制备化合物2



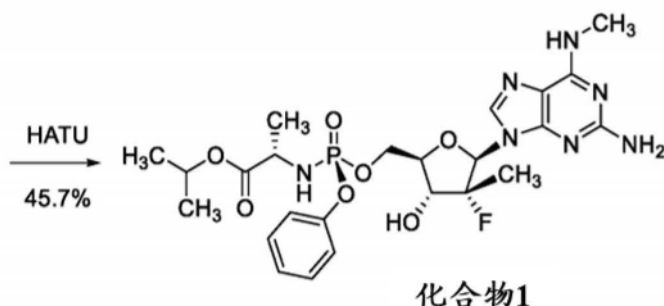
[0700] 在步骤1中,将化合物2-1溶解于THF中,并且在添加二苯氨基甲酰氯之前,利用冰浴使其达到0℃。使反应物冷却至室温,并且搅拌直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-30。在步骤2中,用乙腈溶解NEt₃-3HF和DBU,并且将混合物冷却至0至10℃。在SO₂F₂气体鼓泡的同时滴入用乙腈稀释的化合物2-30。搅拌反应物直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-31。在替代的反应中,用DAST进行氟化。在步骤3中,将化合物2-31溶解于甲苯中,并且冷却反应物,然后添加LiAlH(Ot-Bu)₃。在适当后处理和纯化条件之后,分离出在羟基位置处具有(R)-立体化学的非对映异构体形式的化合物2-32。在步骤4中,将化合物2-32溶解于乙酸乙酯中,并且冷却,然后添加CBr₄和PPh₃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-33。在步骤5中,将化合物2-33溶解于乙腈中,并且添加t-BuOH、t-BuOK和6-氯-9H-嘌呤-2-胺。将反应物加热至40至50℃。在适当后处理和纯化条件

之后,分离化合物2-34。在步骤6中,将化合物2-34溶解于MeOH中,并且添加MeNH₂。将反应物加热至20至30℃。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2-35。在步骤7中,将化合物2-35溶解于适当溶剂中,并且添加NaOEt。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物2。

[0701] 实施例9. 化合物1的制备



[0702]



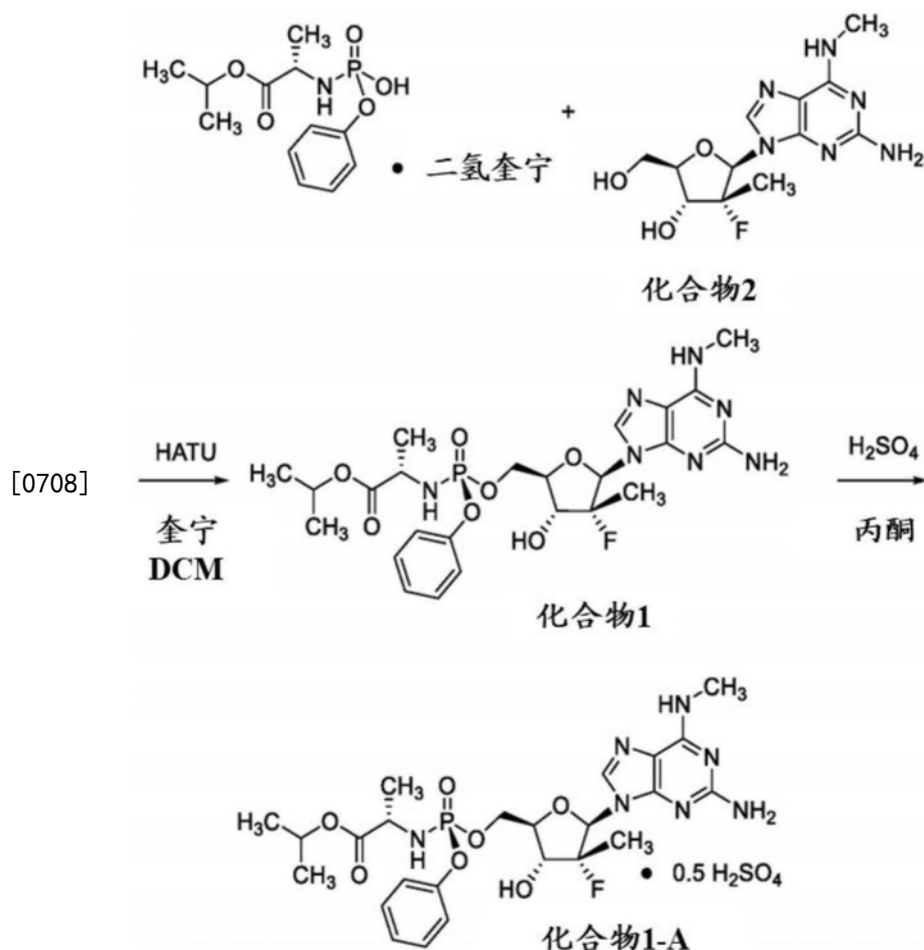
[0703] 将(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐(5.9g, 1.5当量)、化合物2(2.0g, 1.0当量)、DIPEA(0.83g, 1.0当量)和HATU(3.65g, 1.5当量)添加至100mL的二氯甲烷中。将混合物加热至40℃, 并且搅拌18小时。通过TLC和HPLC监测反应。

[0704] 反应完成后, 将反应混合物冷却至室温, 用1N盐酸(100mL×2)、水(100mL×2)和5%碳酸氢钠水溶液(15mL×1)洗涤。分离的有机相经2g的无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且在40℃至45℃下真空浓缩, 得到黄色油状物。

[0705] 添加乙酸异丙酯(10mL)。在搅拌之后, 真空浓缩混合物。然后, 添加25mL的乙酸异丙酯。将混合物加热至45℃, 获得澄清溶液。在室温下搅拌2小时之后, 过滤固体沉淀物, 并且在45℃下非真空干燥15小时, 得到2.0g的粗化合物1(产率: 53.8% mol/mol; HPLC纯度: 93.1面积% (含有3.7%的R_p-化合物1))。

[0706] 将粗化合物1(2.0g)和15mL的乙酸异丙酯的混合物加热至80℃至85℃, 获得溶液。将溶液冷却至20℃至25℃, 并且搅拌1小时。过滤沉淀固体, 用乙酸异丙酯(1mL)洗涤, 并且在50℃下非真空干燥16小时, 得到1.7g的化合物1(产率: 45.7% mol/mol; HPLC纯度: 98.99%)。¹H NMR、¹⁹F NMR和³¹P NMR光谱确认化合物1的结构。

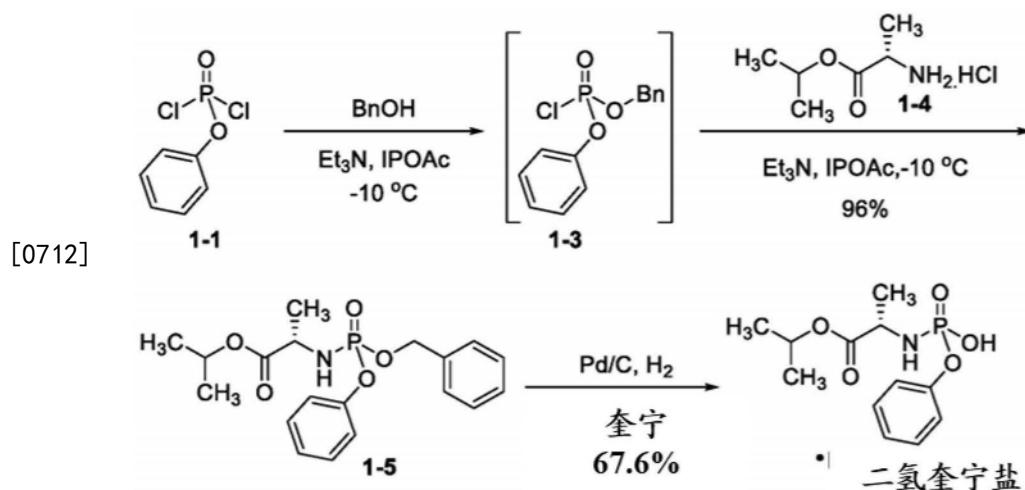
[0707] 实施例10. 化合物1和化合物1-A的替代制备



[0709] 将(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐、化合物2、奎宁和HATU添加至二氯甲烷中。将混合物加热,并且搅拌直至通过TLC和HPLC监测完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物1。然后将化合物1溶解于丙酮中,并且逐滴添加H₂SO₄。搅拌反应物直至完成。在适当后处理和纯化条件之后,分离化合物1-A。

[0710] 实施例11. 化合物2、化合物1和化合物1-A的制备

[0711] 部分A. (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的合成:

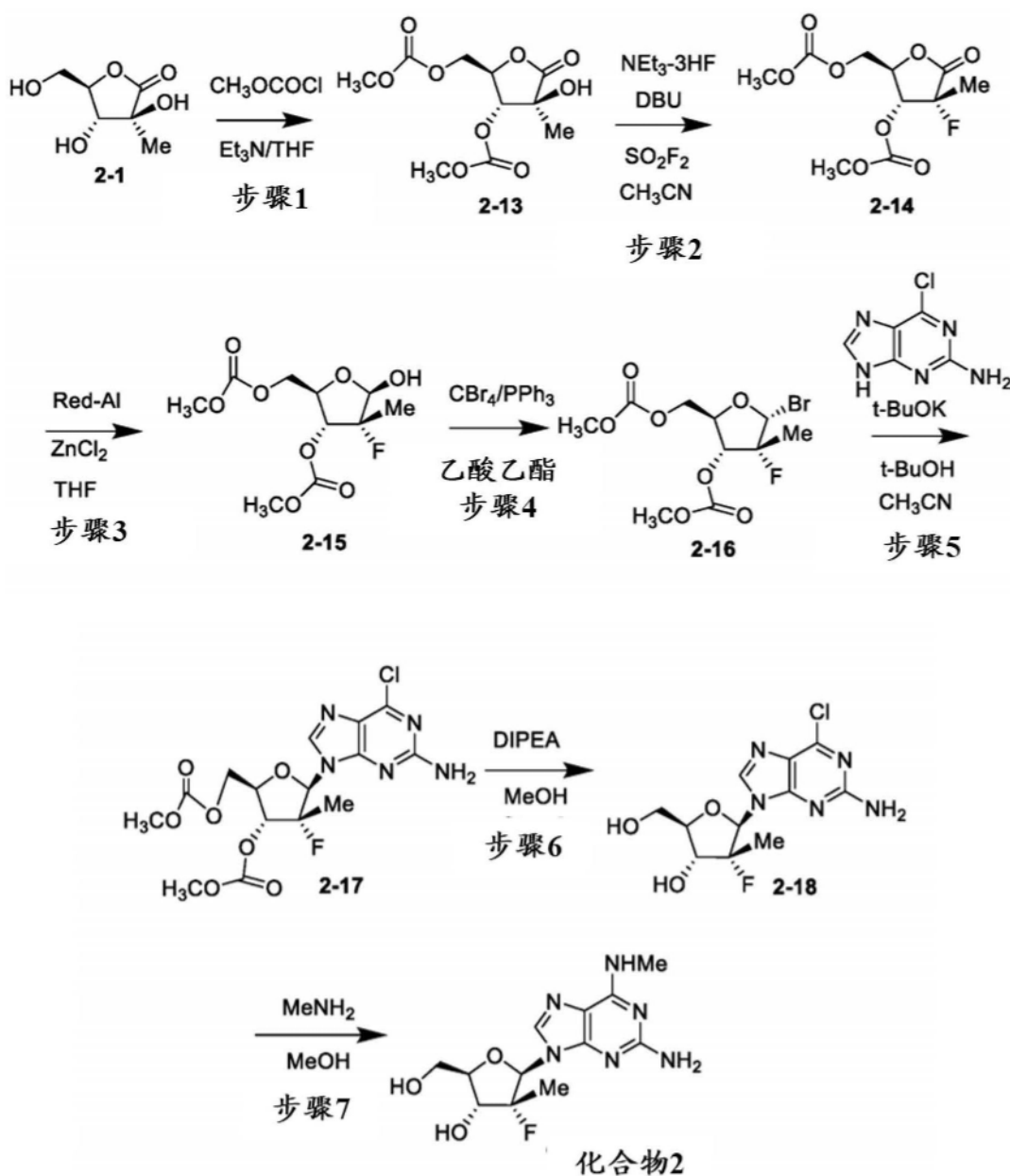


[0713] 将二氯磷酸苯酯1-1 (175g, 1.0当量)添加至1750mL的乙酸异丙酯中。将溶液冷却至-10±5℃,并且然后添加苯甲醇(95g, 1.05当量)和Et₃N(105g, 1.0当量)的溶液。在-10±

5℃下搅拌混合物3小时以形成氯磷酸苯甲酯苯酯中间体1-3。在-10±5℃下添加L-丙氨酸异丙酯盐酸盐1-4 (140g, 1.0当量) 和Et₃N (180g, 2.1当量)。在-10±5℃下搅拌反应混合物2小时。然后过滤反应混合物中的固体, 并且用100mL的乙酸异丙酯洗涤滤饼。用水 (750mL)、1N HCl (750mL) 和碳酸氢钠饱和水溶液 (750mL) 和水 (750mL) 洗涤滤液。将活性炭 (25克) 添加至分离的有机相中。在25至30℃下搅拌2小时之后, 过滤混合物, 并且用100mL的乙酸异丙酯洗涤滤饼。在40至50℃下真空浓缩经合并的滤液, 得到300g的粗产物化合物1-5。(浅黄色油状物; 产率: 96%mol/mol; HPLC纯度: 91.5面积%)。¹H NMR (400MHz, 三氯甲烷-d) δ7.37-7.13 (m, 10H), 5.13 (t, J=8.0Hz, 2H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.60 (q, J=8.0Hz, 1H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.22-1.18 (m, 6H)。

[0714] 将化合物1-5 (300g, 1.0当量) 和奎宁 (250g, 0.9当量) 添加至1750mL的i-PrOH中。在添加5%的湿Pd/C (45g, 以KF计含60%水) 之后, 在20至25℃下进行氢化20小时。通过布氏漏斗过滤混合物。将滤液真空浓缩至干燥。添加MTBE (1000mL)。在40至45℃下真空浓缩混合物至干燥, 并且然后再次重复该步骤。添加MTBE (1500mL), 并且在50℃下搅拌混合物1小时, 并且然后在0至5℃下搅拌1小时。过滤混合物, 得到粗产物。然后, 向滤饼中添加1250ml的乙腈。将混合物加热至回流, 得到澄清溶液。然后将溶液冷却至0至10℃, 并且在该温度下搅拌3小时。过滤所沉淀的固体, 用100ml的冷乙腈洗涤, 并且在45℃下非真空干燥16小时, 得到330g的(羟基(苯氧基)磷酸基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐。(白色固体; 两个步骤的产率: 65%mol/mol; HPLC纯度: 99.4面积%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.56 (s, 1H), 8.75 (d, J=4.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.55 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.26-7.09 (m, 4H), 6.93 (t, J=7.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.80 (h, J=6.2Hz, 1H), 3.98 (s, 5H), 3.77 (q, J=7.7Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.09-1.89 (m, 3H), 1.75 (d, J=34.0Hz, 2H), 1.46-1.33 (m, 1H), 1.33-1.18 (m, 2H), 1.15 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.12-1.09 (m, 6H), 0.76 (t, J=7.3Hz, 3H)。

[0715] 部分B: 化合物2的合成



[0716]

[0717] 步骤1: 化合物2-13的制备: 将化合物2-1 (20g, 1.0当量) 溶解于THF (100mL) 中, 并且将溶液冷却至-55~5℃。然后在-15~5℃下将Et₃N (22.4g, 2.0当量) 和氯甲酸甲酯 (21g, 2.0当量) 同时逐滴添加至反应物中。添加在1小时内完成, 并且在该温度下再搅拌反应物3小时。在过滤所形成的三乙胺盐酸盐之后, 在40至45℃下浓缩滤液。然后, 在0至10℃下添加甲苯 (60mL) 和H₂O (15mL), 同时搅拌5小时。过滤所沉淀的固体, 用水 (20mL) 洗涤, 并且在45至50℃下干燥8小时, 得到产率为78%的呈白色固体状的化合物2-13 (24g)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 5.23 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.49-4.45 (m, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (brd, 1H), 1.46 (s, 3H)。

[0718] 步骤2: 化合物2-14的制备: 用乙腈 (35mL) 溶解NEt₃-3HF (6.1g, 1.5当量) 和DBU (11.5g, 3当量), 并且将混合物冷却至0至10℃。在SO₂F₂气体鼓泡的同时滴入用乙腈 (14mL) 稀释的化合物2-13 (7g, 1.0当量)。通过TLC监测反应完成后 (2小时), 添加水 (70mL) 以淬灭此反应。在搅拌下向混合物中加入DCM (70mL)。然后将分离相浓缩, 并且在加热 (55至60℃)

下添加异丙醇(100mL),得到澄清溶液。在0至10℃下冷却和搅拌2小时之后,过滤产物,用异丙醇(5mL)洗涤,并且在50℃下干燥,得到产率为85%的化合物2-14(6g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ5.09(dd, 1H), 4.71(m, 1H), 4.59(dd, 1H), 4.37(dd, 1H), 3.88(s, 3H), 3.82(s, 3H), 1.76(d, 3H)。

[0719] 步骤3:化合物2-15的制备:在20至25℃下将无水ZnCl₂(14.6g, 0.107mol, 1.5当量)添加至THF(200mL)中。在搅拌30分钟之后,向溶液中添加化合物2-14(20g, 0.07mol, 1.0当量)。将混合物冷却至-20~-10℃,并且在该温度下在2小时内逐滴添加Red-Al(31g, 0.107mol, 1.5当量, 70%于甲苯中的溶液)。在反应物再搅拌1小时之后,通过TLC监测起始物质完全耗尽。将反应混合物在低于10℃下倒入含有10%HOAc的水(200mL)中。然后加入甲苯(200mL),并且分离各相。用甲苯(100mL)萃取水相一次。合并的有机相用碳酸氢钠溶液(100mL, 5%)洗涤。在将有机溶液浓缩至约30mL的一个体积之后,将混合物冷却至0至10℃,并且在0℃至10℃下搅拌2小时。过滤所沉淀的固体,用甲苯(5mL)洗涤,并且在40℃下干燥12小时,得到产率为75%的化合物2-15(15.3g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.23(d, 1H), 4.97(m, 1H), 4.84(dd, 1H), 4.38(m, 1H), 4.12(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.74(s, 3H), 1.37(d, 3H)。

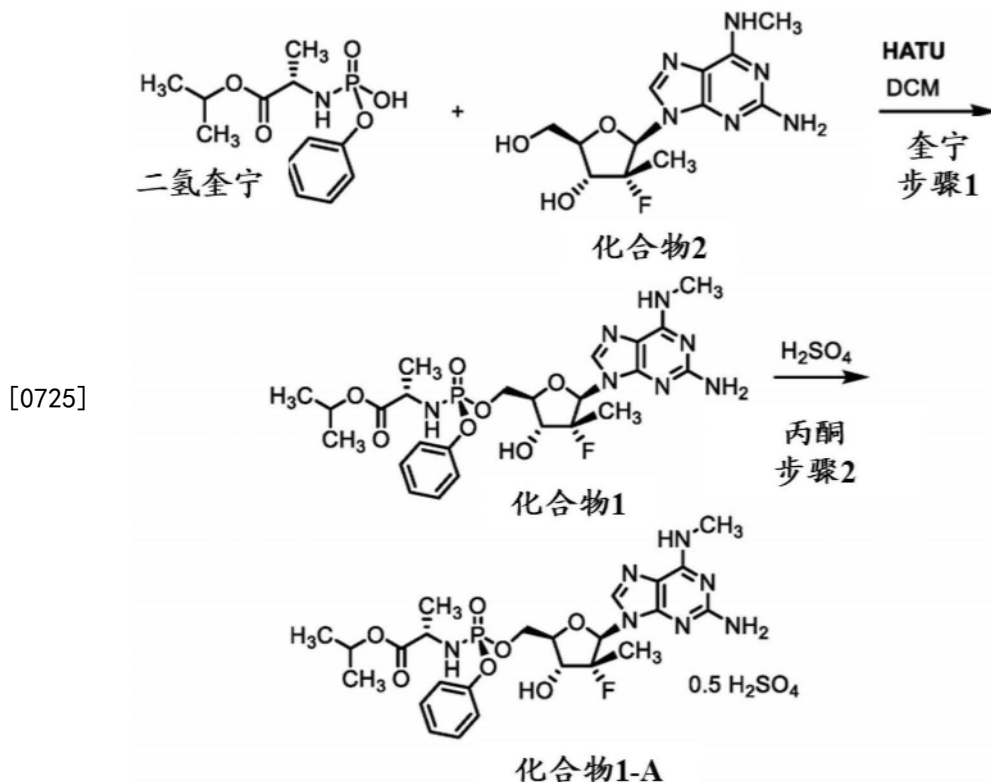
[0720] 步骤4:化合物2-16的制备:将化合物2-15(12g, 1.0eq, α/β比率为大约13/87)溶解于乙酸乙酯(60mL)中,并且在N₂氛围下将混合物冷却至0至10℃。在0至10℃下在溶液中添加PPh₃(17.9g, 1.6当量),并且逐份添加CBr₄(21.1g, 1.5当量)。在5至10℃下搅拌反应物2小时,此时TLC监测显示内酯完全耗尽。通过过滤移除所沉淀的固体,用乙酸乙酯(2*5mL)洗涤固体。然后用碳酸氢钠溶液(20mL, 5%)洗涤滤液,并且用无水硫酸钠干燥。将庚烷(250mL)添加至乙酸乙酯溶液中,并且沉淀固体。过滤固体,用庚烷(10mL)洗涤,并且在40℃下干燥4小时,得到13g的化合物2-16。通过HPLC测定,产率经计算为62%。通过柱色谱法用庚烷/乙酸乙酯=20:1的洗脱液制备分析样品。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.25(s, 1H), 4.84(dd, 1H), 4.63-4.61(m, 1H), 4.55(dd, 1H), 4.42(dd, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 1.69(d, 3H)。

[0721] 步骤5:化合物2-17的制备:将C1-嘌呤(6.4g, 3当量)和t-BuOK(4.2g, 3.0当量)添加至t-BuOH(45mL)中。反应物在55至60℃下保持1小时。然后添加化合物2-16(6.0g, 测定为72%, 1.0当量)于乙腈(65mL)中的溶液,并且使反应物在55至60℃下保持过夜。TLC显示溴-糖完全耗尽。将反应混合物冷却至0至10℃,并且用盐酸(37%, 1.1mL)中和。然后通过过滤移除固体,并且浓缩滤液。添加乙酸乙酯(20mL),并且再次通过过滤移除所得固体。然后,溶液经水洗涤,经无水硫酸钠干燥和浓缩。通过柱色谱法用二氯甲烷/甲醇=30:1的洗脱液纯化残留物,得到化合物2-17(2.82g, 52%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.29(s, 1H), 7.09(s, 2H), 6.27(d, 1H), 5.69(dd, 1H), 4.60(dd, 1H), 4.53(dd, 1H), 4.43-4.39(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.73(s, 3H), 1.27(d, 3H)。

[0722] 步骤6:化合物2-18的制备:将化合物2-17(2g, 1.0当量)和二异丙基乙胺(1.2g, 2.0当量)添加至甲醇(10mL)中。然后使混合物升温至45至50℃过夜。在TLC显示起始物质完全耗尽之后,反应混合物在搅拌下冷却至0至10℃。通过过滤收集所沉淀的固体,用甲醇(2mL)洗涤,并且在50℃下干燥7小时,获得产率为78.1%的1.14g的化合物2-18。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.44(s, 1H), 7.09(s, 1H), 6.10(d, 1H), 5.70(d, 1H), 5.26(t, 1H), 4.22-4.16(m, 1H), 3.95-3.84(m, 2H), 3.72-3.71(m, 1H), 1.15(d, 3H)。

[0723] 步骤7: 化合物2的制备: 将MeNH₂水溶液 (28%, 0.85g, 3.0当量) 滴入化合物2-18 (1.5g, 1.0当量) 于THF (12mL) 中的溶液中。在20至30℃下搅拌反应物7小时, 此时起始物质完全耗尽。向反应混合物中添加NaHCO₃ (220mg, 1.0当量) 于H₂O (3mL) 中的溶液。在搅拌10分钟之后, 减压浓缩混合物。使残留物再溶解于EtOH (15mL) 中。重复两次浓缩-溶解, 并且将残留物在EtOH (20mL) 中搅拌。过滤混合物以移除盐, 并且浓缩滤液。将残留物溶解于EtOAc中, 并且浓缩溶液。然后添加EtOAc (10mL), 并且在50℃下搅拌溶液0.5小时, 并且沉淀固体。将混合物冷却至0至5℃持续3小时, 并且过滤固体, 并且在55℃下干燥8小时, 得到产率为86%的0.68g化合物2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.03-5.97 (m, 3H), 5.64 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.23 (d, 3H)。

[0724] 部分C: 化合物1和化合物1-A的合成



[0726] 步骤1: 化合物1的制备: 将(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐 (295g, 1.5当量)、化合物2 (100g, 1.0当量)、DIPEA (41.5g, 1.0当量) 和HATU (182.5g, 1.5当量) 添加至1500mL的二氯甲烷中。将混合物加热至40℃, 并且搅拌18小时。通过TLC和HPLC监测反应。

[0727] 后处理, 阶段1: 在反应完成之后, 将反应混合物冷却至0至10℃。在0至10℃下缓慢添加6N的盐酸 (400mL), 并且沉淀大部分二氢奎宁盐酸盐。过滤所沉淀的固体, 并且用2N的HCl (500mL)、5%碳酸氢钠水溶液 (500mL) 和水 (500mL) 洗涤滤液。在40至45℃下真空浓缩分离的有机相, 得到黄色油状物。

[0728] 阶段2: 添加乙酸异丙酯 (400mL) 和水 (5000mL) 以溶解上述油状物。然后添加2N的HCl以调节pH=4, 从而形成盐。在静置10分钟之后, 充分分离各相。多种杂质进入上层有机相, 并且化合物1的盐酸盐留在下层水相中。然后将水相调节至pH=8, 并且用二氯甲烷

(1250mL×2)洗涤,以将化合物1萃取至有机相。用水(500mL)洗涤合并的有机相,并且然后添加活性炭(10g)。在25至30℃下搅拌2小时之后,过滤混合物,并且用20mL的二氯甲烷洗涤滤饼。通过浓缩移除二氯甲烷,并且再次将200mL的乙酸异丙酯添加至浓缩物中,得到黄色油状产物。

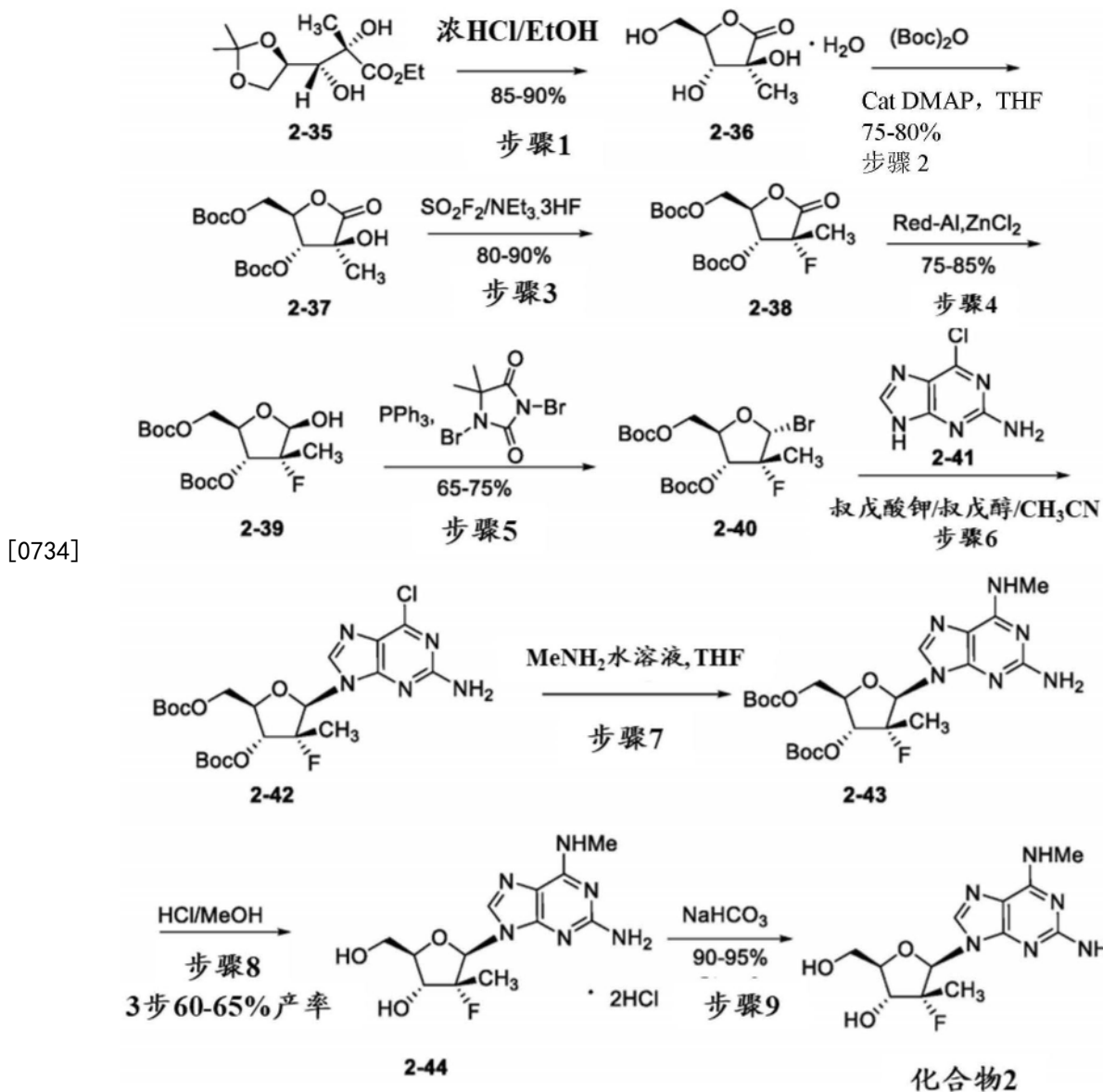
[0729] 阶段3:添加乙酸异丙酯(600mL)。将混合物加热至50℃,获得澄清溶液。在室温下搅拌2小时之后,过滤沉淀物,获得粗化合物1的灰白色固体。

[0730] 阶段4(再结晶):将上述粗化合物1和600mL的乙酸异丙酯加热至约50℃以获得溶液。将溶液冷却至20至25℃,并且搅拌2小时。过滤所沉淀的固体,用乙酸异丙酯(50mL)洗涤,并且在45至50℃下非真空干燥16小时,得到112.5g的化合物1。(产率:60.5%mol/mol; HPLC纯度:99.1面积%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.81(s, 1H), 7.38-7.34(m, 3H), 7.24-7.18(m, 3H), 6.07-6.00(m, 4H), 5.76(d, J=6.8Hz, 1H), 4.87-4.78(m, 1H), 4.44-4.40(m, 1H), 4.34-4.29(m, 1H), 4.10-4.06(m, 1H), 3.81-3.78(m, 1H), 2.88(s, 3H), 1.22-1.12(m, 12H)。

[0731] 步骤2:化合物2的制备:向丙酮(180mL)中添加化合物1(14g),并且在20至30℃下搅拌混合物以获得溶液。然后在15至20℃下(在30分钟内)缓慢添加硫酸(1.12g, 0.475当量),并且逐渐沉淀沉淀出固体。在15至20℃下搅拌混合物30分钟,并且然后在40至45℃下搅拌12小时。然后在2小时内将混合物冷却至25至30℃,并且在该温度下搅拌一小时。过滤固体,并且用丙酮(28mL)冲洗。将湿物质在55℃下风干15小时,得到产率为88%的化合物2(13.3g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.42(brd, 1H), 7.96(s, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.22-7.17(m, 3H), 6.68(brd, 2H), 6.09-5.99(m, 2H), 5.81(brd, 1H), 4.82-4.79(m, 1H), 4.43-4.28(m, 3H), 4.11-4.07(m, 1H), 3.80-3.77(m, 1H), 2.90(s, 3H), 1.22-1.09(m, 12H)。

[0732] 实施例12. 化合物1、化合物1-A和化合物2的大规模制备:

[0733] 部分A:化合物2的合成:



[0735] 步骤1: 化合物2-36的制备: 向装配有机械搅拌器、加料漏斗、冷凝器和温度计的50L的四颈双玻璃烧瓶中加入乙醇(24Kg)。在10℃下一性加入化合物2-35(6Kg, 24.17mol., 1当量), 得到悬浮液。使混合物升温至25℃后保持20分钟, 得到澄清溶液。在2小时内逐滴加入盐酸(36%, 6.1Kg, 60.42mol., 2.5当量), 同时内部温度自25℃升至32℃, 得到浅黄色澄清溶液。将反应混合物加热至79±2℃持续16小时, 同时保持平缓回流, 此时TLC(DCM:MeOH=10:1, 1%的KMnO₄水溶液作为显色试剂)显示化合物2-30完全耗尽。使混合物冷却至40至45℃。将反应混合物转移至旋转蒸发仪(50L), 并且然后真空(小于0.09MPa)浓缩, 同时保持在60±5℃(水浴)下, 直至无馏分通过冷凝装置流出, 得到褐色绳索色液体。加入无水乙醇(12Kg), 并且重复蒸发。加入另外的无水乙醇(12Kg), 并且再次重复蒸发。在50±5℃下将粗产物(油状物)溶解于乙酸乙酯(12Kg)中, 得到澄清溶液(未发现乙酰化杂质), 并且将其转移至50L的反应器中。在1小时期间逐滴添加水(0.625Kg, 34.72mol., 1.5当量), 保持内部温度在25±5℃之间。再搅拌0.5小时后, 沉淀出固体。在15±5℃下搅拌所得悬浮液16小时。过滤固体, 并且用乙酸乙酯(3Kg)洗涤。将湿滤饼在空气烘箱中在45±5℃下非真空干燥16小时。获得产率为87.8%的呈白色固体状的化合物2-36(3.821Kg)。¹H NMR(DMSO-

δ) 5.82-5.75 (m, 2H), 5.11-5.08 (bs, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 3H), 1.19 (s, 3H)。

[0736] 步骤2: 化合物2-37的制备: 向装配有机械搅拌器、加料漏斗、冷凝器和温度计的50L的四颈双玻璃反应器中加入甲苯 (37.5Kg)。将化合物2-36 (7.5Kg, 41.63mol., 1当量) 一次性加入至反应器中。加热混合物以通过共沸蒸馏移除结晶水。当温度升高至86℃时, 水开始分离出来。8小时后, 完成共沸蒸馏, 并且收集700g的水。将反应混合物冷却至40±5℃, 并且分两批转移至旋转蒸发仪 (50L) 中。然后, 在50±5℃下真空 (小于0.09MPa) 浓缩溶液, 得到浅褐色液体。加入四氢呋喃 (7.5Kg), 并且在50±5℃下真空 (小于0.09MPa) 浓缩混合物, 得到浅褐色液体。再次加入至四氢呋喃 (7.5Kg), 并且在50±5℃下真空 (小于0.09MPa) 浓缩混合物直至无馏分通过冷凝装置流出, 得到浅褐色油状物。在50±5℃下将油状物溶解于四氢呋喃 (30Kg) 中, 得到澄清溶液, 然后将其转移至50L的四颈双玻璃反应器中。将DMAP (0.51Kg, 4.16mol., 2.0当量) 加入至反应器中, 并且使混合物冷却至2℃。然后在0~10℃下在8小时的时段期间将 (Boc)₂O (18.17Kg, 83.26mol., 2.0当量) 于四氢呋喃 (9Kg) 中的溶液添加至反应物中。然后在该温度下再搅拌反应物3小时, 此时TLC (PE:EA=5:1至1:1, KMnO₄水溶液 (1%) 作为显色试剂) 显示化合物2-36完全耗尽。将反应混合物分四批转移至旋转蒸发仪 (50L), 并且然后在真空下 (小于0.09MPa) 和在50±5℃下浓缩, 直至无馏分通过冷凝装置流出, 得到浅黄色油状物。将油状物分两批转移至50L的反应器中。在搅拌下将水 (28Kg) 添加至上述油状物中, 并且在2小时期间将内部温度保持在15±5℃之间。在添加水期间沉淀出白色固体。在15±5℃下搅拌所得悬浮液16小时。过滤固体, 得到两批粗产物。将两批湿滤饼合并, 并且在搅拌下溶解于二氯甲烷 (11.25Kg) 中。在静置30分钟之后, 分离各相。舍弃上层水相。分离的水的量为2.8Kg。然后将分离出的有机相转移至旋转蒸发仪 (50L) 中, 并且在45±5℃下真空 (小于0.07MPa) 浓缩至一半体积。将悬浮液转移至50L反应器中。在搅拌下加入庚烷 (22.5Kg)。在15至20℃下使混合物浆化16小时。过滤固体, 并且用庚烷 (5Kg) 洗涤滤饼。将湿滤饼在空气烘箱中以45±5℃干燥16小时。获得产率为74.8%的呈白色固体状的化合物2-37 (11.285Kg)。¹HNMR (CDCl₃): 5.10-5.08 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.44-3.43 (bs, 1H), 1.53-1.46 (m, 21H)。

[0737] 步骤3: 化合物2-38的制备: 在12℃下向装配有机械搅拌器、加料漏斗、冷凝器和温度计的50L的四颈双玻璃烧瓶中加入DCM (12Kg)。一次性将Et₃N·3HF (7.2Kg, 44.7mol., 1.5当量) 加入至反应器中, 得到澄清且无色的溶液。不改变温度。然后将混合物冷却至0℃。在2小时的时段期间将DBU (13.6Kg, 89.4mol., 3.0当量) 加入至溶液中, 同时通过夹套冷却将温度保持在0至10℃。首先在小于0.09MPa的真空下使混合物脱气。然后, 吹扫SO₂F₂ (4Kg, 39.1mol., 1.3当量), 同时在2小时的时段期间, 在0至10℃下将化合物2-37 (10.8Kg, 29.8mol., 1.0当量) 于DCM (10.8Kg) 中的溶液滴加至反应器中。反应混合物的颜色变成深褐色。在添加化合物2-37之后, 再吹扫SO₂F₂ 2小时。将总计4Kg的SO₂F₂ 鼓泡, 并且然后在15±5℃下再搅拌反应物16小时, 此时TLC (PE:EA=3:1, KMnO₄水溶液 (1%) 作为显色试剂) 显示化合物2-37完全耗尽。然后将反应混合物分两批转移至旋转蒸发仪 (50L) 中。两批分别继续使用。首先, 在20±5℃下将批料真空 (小于0.07MPa) 浓缩至一半体积。将水 (15Kg) 添加至50L的四颈双玻璃烧瓶中, 并且在0至5℃下, 在搅拌下, 在15分钟内将反应在水中淬灭。然后再搅拌混合物10分钟。在静置30分钟之后, 分离各相。舍弃上层水相。分离出的有机相在搅拌

下用水 (15Kg) 洗涤约10分钟。在静置30分钟之后,分离各相。舍弃上层水相。在搅拌下将分离的有机相再次用水 (15Kg) 洗涤约10分钟。在静置30分钟之后,分离各相。舍弃上层水相。将分离出的有机相转移至旋转蒸发仪 (50L) 中,并且在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空 (小于0.07MPa) 浓缩至一半体积。加入异丙醇 (21.6Kg)。然后在 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将混合物真空 (小于0.07MPa) 浓缩至一半体积。该物质在浓缩期间开始沉淀。获得第一批和第二批物质。将两批物质合并并且转移至50L的反应器中。在搅拌下在1小时期间加入异丙醇 (21.6Kg)。在 0 至 5°C 下搅拌混合物16小时。过滤固体,并且用异丙醇 (8Kg) 洗涤滤饼。将湿滤饼在空气烘箱中在 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下干燥16小时,得到产率为85%的化合物2-38 (9.2Kg)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 5.04-4.99 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.87-4.45 (m, 1H), 4.33-4.28 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.53-1.50 (m, 18H)。

[0738] 步骤4: 化合物2-39的制备: 一种装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度计的50L的四颈玻璃反应器。将无水THF (26.65Kg) 加入至反应器中。在温度为 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将无水 ZnCl_2 (1.68Kg, 12.351mol., 1.5当量) 加入至反应器中, 得到混浊溶液, 在室温下搅拌0.5小时。在温度为 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将化合物2-38 (3Kg, 8.234mol., 1.0当量) 加入至反应器中, 得到混浊溶液, 并将其在室温下搅拌约0.5小时。在氮气氛围下, 在 $-20\sim -30^{\circ}\text{C}$ 下在3小时内加入Red-Al (3.57Kg, 12.351mol., 1.5当量), 并且搅拌混合物约30分钟, 此时TLC (PE:EA=10:1, 水性 KMnO_4 (1%) 作为显色试剂) 显示起始物质完全耗尽。将乙酸 (3Kg, 49.404mol., 6.0当量) 添加至反应溶液中, 同时保持反应溶液温度低于 -10°C 。然后将反应溶液倒入甲苯 (27Kg) 和冷水 (24Kg) 的混合物中。添加盐酸 (10%, 21Kg, 1.0mol., 7.3当量) 以调节 $\text{pH}=2\sim 3$, 同时保持反应溶液温度低于 -5°C 。在搅拌5分钟之后, 分离各层。用甲苯 (13.5Kg) 再次萃取水相。用水 (13.5Kg) 洗涤经合并的有机相。分离的有机相在小于0.09MPa的真空下浓缩以移除大部分THF, 同时保持温度低于 35°C 。添加甲苯 (27Kg), 得到澄清溶液, 并且用水 (13.5Kg) 洗涤溶液。用 NaHCO_3 水溶液 (5%, 13.5Kg) 洗涤有机相。用水 (13.5Kg) 洗涤有机相。将活性炭 (300mg) 添加至分离的有机相中。在 20 至 30°C 下搅拌1小时后, 过滤混合物, 并且用甲苯 (5Kg) 洗涤滤饼。在小于0.09MPa的真空下在 40 至 60°C 下浓缩经合并的滤液, 得到呈油状的粗产物化合物2-39。在 40°C 下添加甲醇 (4.2Kg), 得到澄清溶液。然后使溶液冷却至 20 至 30°C , 并且在 10 至 20°C 下在2小时内缓慢添加至水 (18Kg) 中。添加化合物2-39 (0.02Kg) 的晶种。在 15 至 20°C 下搅拌18小时之后, 过滤沉淀出的固体, 得到灰白色固体。在 45°C 下非真空干燥固体22至24小时, 得到2706g的呈白色固体状的化合物2-39 (产率: 90%) (通过在 d_6 -DMSO中进行 $^1\text{H NMR}$ 测定, $\alpha/\beta=3:97$)。 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.19 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.43 (m, 18H), 1.34 (m, 3H)。

[0739] 步骤5: 化合物2-40的制备: 在 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下向装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度计的50L的四颈玻璃反应器中加入乙腈 (10.67Kg)。一次性加入三苯膦 (4.75Kg, 18.45mol., 2.5当量), 并且使悬浮液冷却, 并且在 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌30分钟。在该温度下将化合物2-39 (2.7Kg, 7.37mol., 1.0当量) 一次性添加至悬浮液中。在 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之间的内部温度下, 在90分钟内将二溴乙内酰脲 (2.75Kg, 9.59mol., 1.3当量) 分20份添加至所得混合物中 (当添加一半二溴乙内酰脲时, 悬浮液变为澄清溶液。在完全添加之后, 反应溶液变得微红)。在 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下再搅拌反应混合物一小时, 此时TLC (PE:EA=10:1, KMnO_4 水溶液 (1%) 作为显色试剂) 显示反应完成。基于TLC, 反应混合物中的 α/β 的比率为86.6/13.4。在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下通过加料漏斗将亚硫酸钠 (0.56Kg, 4.44mol., 0.6当量)、水 (10Kg) 和碳酸氢钠 (1.24Kg, 14.76mol., 2.0

当量)的溶液逐滴添加至反应混合物中。一些无机盐沉淀。分离上层有机相,并且舍弃水相和所沉淀的无机盐(反应混合物中 α/β 的比率通过HPLC确定为86.6:13.4)。在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将乙醇(10.65Kg)添加至有机相中,得到澄清溶液。接着在30分钟的时段内通过加料漏斗将水(20Kg)逐滴添加至溶液中,并且沉淀出固体。在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下添加水之后,再搅拌混合物0.5小时。过滤固体,并且获得3.1Kg的白色湿固体。将乙醇(8.5Kg)添加至反应锅中以在 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下浆化0.5小时。过滤固体,并且在 45°C 下非真空干燥16小时。在干燥之后,获得纯度为97.3%和产率为76%的2388g的白色固体。(在干燥之后,获得纯度为97.3%和产率为76%的2388g的白色固体(HPLC显示剩余1.8%的 β -异构体)。

[0740] 步骤6:化合物2-42的制备:将化合物2-41(52.1g, 308.25mmol., 3.3当量)加入至具有机械搅拌器、温度计、冷凝器和干燥管的2.0L的四颈烧瓶中。将叔戊醇(323.6g)添加至烧瓶中,并且开启机械搅拌器。向悬浮液中一次性添加叔戊酸钾(35.4g, 280.42mmol., 3.0当量)。在30分钟内将混合物加热至 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。然后在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物1小时。在加热约20分钟之后反应物变成澄清溶液,并且然后沉淀出固体。一次性添加乙腈(474g)。一次性添加化合物2-40(40g, 93.44mmol., 1.0当量),并且在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下保持12至16小时。TLC显示反应完成。将反应物冷却至 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在 $5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将盐酸(36%, 18.864g)逐滴添加至反应物中以调节pH=5至6。再搅拌混合物30分钟。通过硅藻土垫过滤悬浮液。用乙腈(63.2g)洗涤滤饼两次,并且合并滤液。在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将滤液真空(-0.1MPa)浓缩至约20至30ml溶剂。添加庚烷(278g)以进一步浓缩,并且在该条件下将混合物浓缩至约20至30ml溶剂。然后在 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下添加混合溶剂(EA(360.8g):庚烷(55.6g)=1:5)。将硅胶(200至300目, 40g)添加至溶液中,并且在 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时并过滤混合物。滤饼用混合溶剂(EA(180.4g):庚烷(27.8g)=1:5)洗涤3次。合并滤液,并且在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩,得到黄色泡沫固体(40g)。

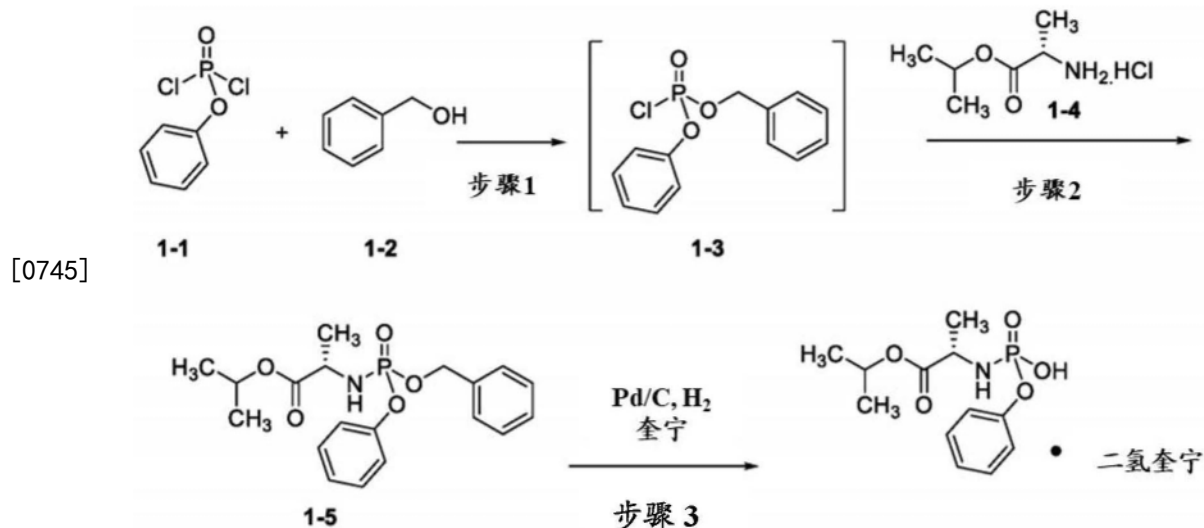
[0741] 步骤7和8:化合物2-44的制备:将来自最后步骤的粗化合物2-42(40g, 77.5mmol., 1.0当量)添加至具有温度计的500ml的三颈玻璃瓶中。在 15°C 下添加THF(178g),并且搅拌溶液直至该物质溶解形成均质溶液。一次性添加甲胺水溶液(按25%含量计算, 28.9g, 232.6mmol., 3.0当量),并且在添加之后,使反应系统的内部温度降低至约 5°C 。将反应系统加热至 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 并在搅拌下同时在 $30\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下保持约16小时,此时TLC指示完成(在UV 254下, DCM:MeOH=20:1)。将反应物真空(-0.1MPa)浓缩至小体积(约50ml)。添加乙酸乙酯(180g),并且通过水泵在 -0.1MPa 下将混合物浓缩至小体积(约50ml)。添加乙酸乙酯(180g)和水(100g),并且搅拌混合物30分钟。在静置30分钟之后,分离各相。将水(100g)添加至上层有机相中,并且搅拌30分钟。在静置30分钟之后,分离各相。将水(100g)添加至上层有机相中,并且搅拌30分钟。在静置30分钟之后,分离各相。真空浓缩上层有机相直至无液体自冷凝器流出,获得呈泡沫固体状的化合物2-43,其直接用于下一步骤。

[0742] 将粗化合物2-43溶解于甲醇中。一次性添加HCl/MeOH溶液(2mol/L, 116.3g, 232.6mmol., 3.0当量)。将混合物加热至回流,并且在回流下搅拌15至20分钟之后沉淀出固体。将混合物在回流下保持约2小时,此时TLC指示完成(在UV 254下, DCM:MeOH=20:1)。将反应物冷却至 15°C ,并且在 15°C 下搅拌2小时。过滤固体,并且用少量甲醇(9.6g)洗涤,得到粗制湿产物。向湿产物中添加乙醇(96g),并且将混合物加热至回流后保持约3小时。然后将反应物冷却至 15°C ,并且搅拌约2至3小时。过滤反应物,并且用少量乙醇(9.6g)洗涤,得到湿产物。将湿滤饼在空气烘箱中在 60°C 下干燥16小时,通过2个步骤得到产率为77%的呈灰

白色固体状的化合物2-44 (22.9g)。

[0743] 步骤9: 化合物2的制备: 向化合物2-44 (3.0g, 7.79mmol, 1.0当量) 中添加2-甲基四氢呋喃 (25.68g)。接着一次性添加 NaHCO_3 固体 (1.64g, 1848mmol, 2.5当量), 然后添加水 (3g)。将混合物加热至 $30 \pm 5^\circ\text{C}$, 并且搅拌30分钟, 然后添加 Na_2SO_4 (3g), 并且搅拌反应物30分钟。过滤混合物且用少量2-甲基四氢呋喃 (2.6g) 洗涤滤饼。分离滤液的各相。将上层有机相在减压下浓缩至干燥, 获得产率为95%的呈白色固体状的化合物2。

[0744] 部分B. (羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的合成:

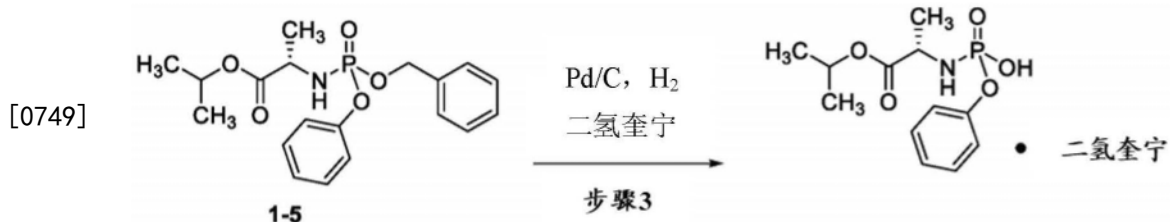


[0746] 步骤1和步骤2: 装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度计的50L的四颈玻璃反应器。向反应器中加入乙酸异丙酯 (25Kg), 并且将反应溶液温度保持在 10°C 以下。将二氯磷酸苯酯 (化合物1-1, 3.5Kg, 16.6mol, 1.0当量) 加入至反应器中, 得到澄清溶液, 并且将溶液冷却至 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 。然后在氮气氛围下, 在2小时内, 在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下添加苯甲醇 (化合物1-2, 1.89Kg, 17.43mol, 1.05当量)、三乙胺 (2.01Kg, 19.9mol, 1.2当量) 和乙酸异丙酯 (3.1Kg) 的溶液。在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物1.5小时, 此时TLC ($\text{EtOAc:PE} = 1:2$, UV254) 显示完成。将L-丙氨酸异丙酯盐酸盐 (化合物1-4, 2.78Kg, 16.6mol, 1.0当量) 加入至反应器中。然后, 在氮气保护下, 在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下添加三乙胺 (3.5Kg, 34.9mol, 2.1当量) 和乙酸异丙酯 (155Kg) 的溶液约2小时。在 $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ 下搅拌混合物约1至2小时, 此时TLC ($\text{EtOAc:PE} = 1:2$, UV254) 显示完成。过滤反应混合物, 并且用乙酸异丙酯 (2.0Kg) 洗涤滤饼。用低于 10°C 的水 (15Kg) 洗涤滤液。用低于 10°C 的盐酸盐 (1N, 15Kg) 洗涤分离的有机相。用低于 10°C 的碳酸氢钠饱和水溶液 (15Kg) 洗涤分离的有机相。用低于 10°C 的水 (15Kg) 洗涤分离的有机相。将活性炭 (350Kg) 添加至分离的有机相中。在 25°C 至 30°C 下搅拌2小时后, 过滤混合物, 并且用乙酸异丙酯 (2.0Kg) 洗涤滤饼。在小于0.09MPa的真空下以40至 50°C 浓缩合并的滤液, 得到粗产物化合物1-5 (6.19kg; 浅黄色油状物; 产率: 99%mol/mol; HPLC纯度: 90面积%)。

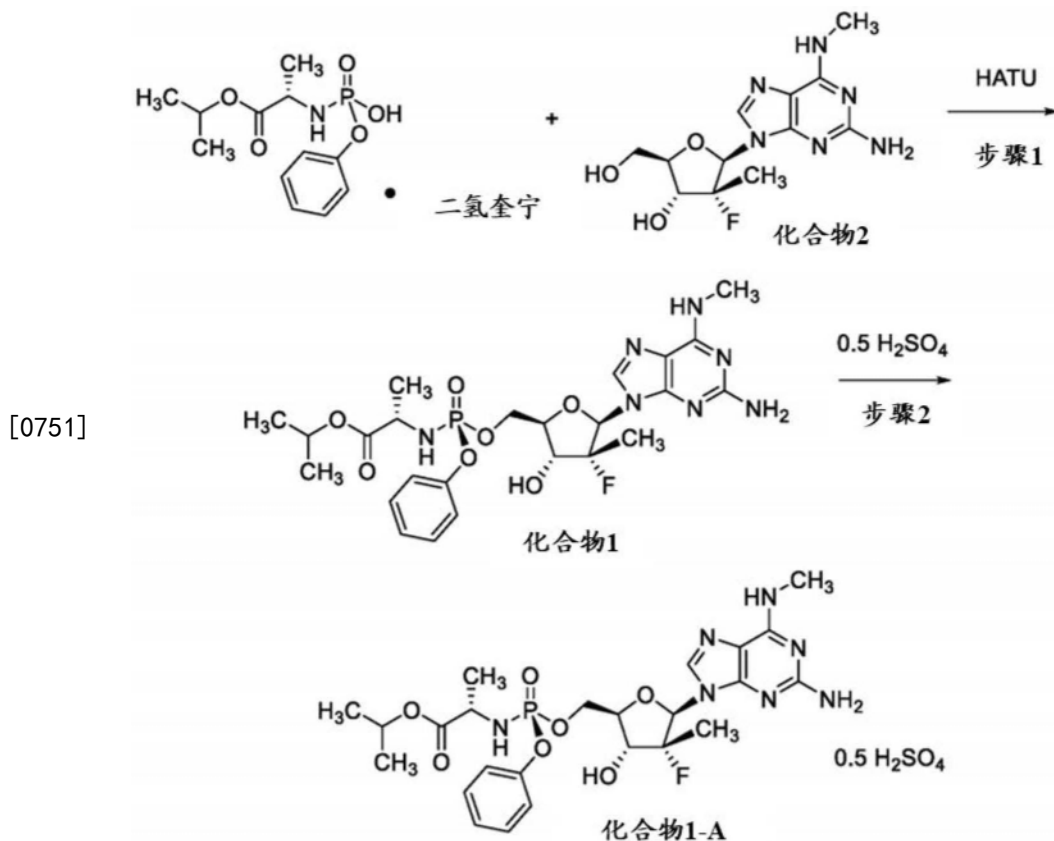
[0747] 步骤3: 向装配有机械搅拌器和温度计的20L的三颈玻璃烧瓶反应器中加入化合物1-5。将异丙醇 (8Kg) 加入至反应器中。将奎宁 (2Kg, 6.17mol, 1.0当量) 添加至反应器中, 得到澄清溶液。将5%湿Pd/C (以KF计含65%水, 300Kg) 加入至反应器中。在20至 25°C 下, 以1atm的氢气进行氢化48至50小时, 此时TLC显示奎宁完全耗尽。通过布氏漏斗过滤混合物。在小于0.09Mpa的真空下在50至 60°C 下将滤液浓缩至干燥, 得到粗产物, 并且添加庚烷

(5Kg)。在小于0.09Mpa的真空下在40至45℃下浓缩混合物,并且然后通过添加新的庚烷(5Kg)再次重复该步骤。添加庚烷(10Kg),并且在15至25℃下搅拌混合物2至3小时。过滤混合物,得到二氢奎宁的粗产物,然后在45℃下真空干燥16小时,得到1.86Kg的二氢奎宁(灰白色固体;产率:93%mol/mol;HPLC纯度:99.4面积%)。

[0748] 在替代的步骤3中,在氢化步骤期间添加二氢奎宁:



[0750] 将异丙醇(175g)加入至500ml的三颈玻璃烧瓶中,并且将化合物1-5(35g)和二氢奎宁(27.2g,0.084mol,1.0当量)添加至其中,并且得到澄清溶液。将5%湿Pd/C(5g,以KF计含60%水)加入至溶液中。在20至25℃下进行氢化20至24小时,此时TLC显示完成。通过布氏漏斗过滤混合物。然后添加活性炭(2g)。在25至30℃下搅拌2小时后,过滤混合物,并且用异丙醇洗涤滤饼。在小于0.09Mpa的真空下以50至60℃将滤液浓缩至干燥,得到粗产物,并且添加甲基叔丁基醚(100g)。在小于0.09Mpa的真空下以40至45℃浓缩混合物,并且然后再次重复该步骤。添加甲基叔丁基醚(120g),并且在50℃下搅拌混合物1小时,并且然后在0至5℃下搅拌1小时。过滤混合物,得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的粗制二氢奎宁盐。然后添加乙腈(100g),并且将混合物加热至回流,得到澄清溶液。接着将溶液冷却至0至10℃,并且在该温度下搅拌3小时。过滤沉淀的固体,用冷乙腈(10g)洗涤,并且然后在45℃下非真空干燥16小时,得到37g的(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐(灰白色固体;两个步骤的产率:65%mol/mol;HPLC纯度:97.5面积%)。部分C:化合物1和化合物1-A的合成:



[0752] 步骤1: 化合物1的制备: 装配有机械搅拌器和温度计的3L三颈玻璃烧瓶。将二氯甲烷(2100g)加入至反应器中。向反应器中加入(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐(295g, 0.480mol., 1.5当量)、化合物2(100g, 0.320mol., 1.0当量)、DIPEA(41.5g, 0.320mol., 1.0当量)和HATU(182.5g, 0.480mol., 1.5当量), 得到混浊溶液。将混合物加热至40℃, 并且搅拌18至20小时, 此时TLC(EtOAc:MeOH=15:1)和HPLC显示化合物2已完全耗尽。使反应混合物冷却至0至10℃。在0至10℃下缓慢添加盐酸(6N, 400g, 2.40mol., 7.5当量), 并且大部分二氢奎宁盐酸盐沉淀。过滤所沉淀的固体, 并且用HCl(2N, 500g)、5%碳酸氢钠水溶液(500g)和水(500g)洗涤。在小于0.09Mpa的真空下在40至45℃下浓缩分离的有机相, 得到黄色油状物。添加乙酸异丙酯(360g)和水(5000g)以溶解上述油状物。添加HCl(2N)以调节pH=4, 以形成盐。在静置10分钟之后, 各相充分分离, 多种杂质进入上层有机相, 并且化合物1的盐酸盐留在下层水相中。然后用碳酸氢钠将水相调节至pH=8, 并且用二氯甲烷洗涤, 以将化合物1萃取至有机相。用水洗涤合并的有机相, 并且添加活性炭(10g)。在25至30℃下搅拌2小时之后, 过滤混合物, 并且用二氯甲烷(15g)洗涤滤饼。通过在小于0.09Mpa的真空下在30至50℃下浓缩以移除二氯甲烷。添加乙酸异丙酯(180g)以再次浓缩, 得到黄色油状产物。添加乙酸异丙酯(540g)。将混合物加热至50℃, 得到澄清溶液。在室温下搅拌2小时之后, 过滤沉淀物, 得到粗化合物1的灰白色固体。将粗化合物1和乙酸异丙酯(540g)加热至约50℃, 得到溶液, 将其冷却至20至25℃, 并且搅拌2小时。过滤所沉淀的固体, 用乙酸异丙酯(45g)洗涤, 并且在45至50℃下非真空干燥16小时, 得到112.5g的化合物1。(产率: 60.5%mol/mol; HPLC纯度: 99.1面积%)。

[0753] 步骤2: 化合物1-A的制备: 在搅拌下, 在20至25℃下向玻璃烧瓶中加入丙酮(1000g), 并且添加化合物1(100g, 0.172mol.), 形成澄清溶液。将浓硫酸(98%, 8g,

0.082mol., 0.475当量) 缓慢添加至溶液中, 同时内部温度保持在20至25℃。添加时间不少于60分钟。使悬浮液在20至25℃的内部温度下老化30分钟。在40至45℃的内部温度下于搅拌下加热悬浮液16小时。在2小时内将悬浮液冷却至20至25℃的内部温度, 并且然后老化不少于2小时。通过真空过滤来过滤固体, 并且在环境温度下用适量丙酮(50g) 洗涤湿滤饼。将产物在40℃±5℃下真空干燥不少于5小时, 然后在55℃±5℃下进一步干燥不少于17小时, 并且获得产率为88%的化合物1-A。

[0754] 实施例13:化合物1、化合物1-A和化合物2的替代大规模制备:

[0755] 以下详述用于制备化合物1、化合物1-A和化合物2的替代的方法。该方法在步骤1中使用DCM和正庚烷使化合物2-42结晶。这允许较好地控制后续步骤的起始物质中的杂质。起始物质化合物2-42的纯度增加也减少步骤2中生成的副产物的数量。通过使所生成的副产物减少,步骤2中所生成的较简单产物混合物可未经进一步纯化即用于步骤3中。在整体脱保护Boc之后,在步骤2后形成的粗反应混合物集中于单一目标化合物2。利用碱性条件,而非更常见的酸性条件脱保护Boc基团意指不需要后续步骤去除盐,与实施例12中的方法相反。化合物2的中性胺的结晶生成的物质准备好用于与氨基磷酸酯偶合。

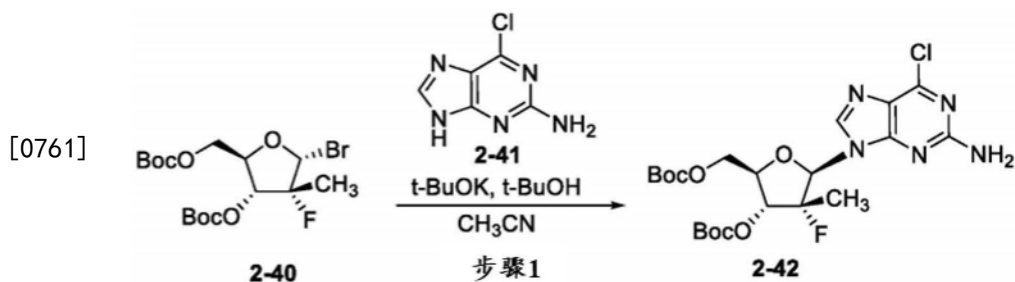
[0756] 替代的方法还以不同方式制备(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐。二氢奎宁碱是在单独反应中由奎宁的半硫酸盐制备,而非通过氨基磷酸酯的脱苯甲基化在原位制备。经分离的反应物使得(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的最终二氢奎宁盐纯度得到较好的控制。

[0757] 还发现,使用COMU作为HATU的替代活化剂,化合物2与(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐之间的偶合反应在较低反应温度下提供了较高的非对映立体选择性。这有助于提供较高产率的化合物1,同时还减少了反应时间。

[0758] 部分A:化合物2的合成

[0759] 使用实施例12中所描述的相同条件进行中间体化合物2-40的合成。

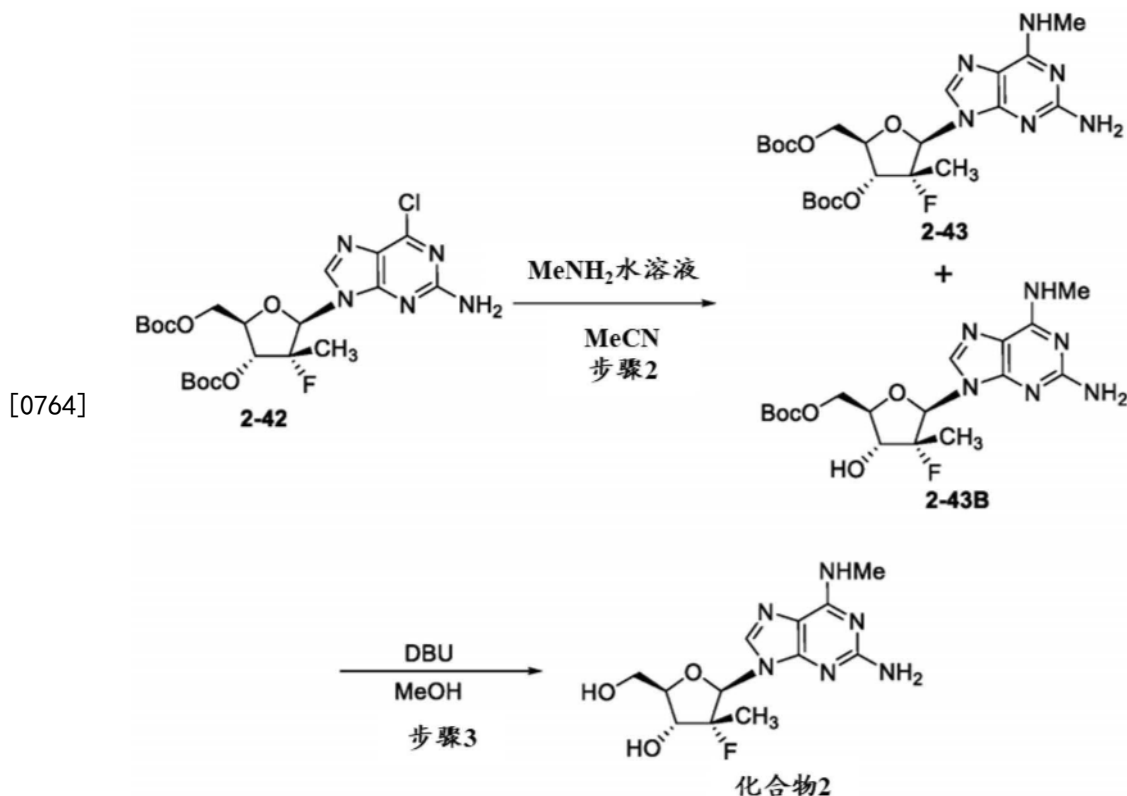
[0760] 步骤1: 化合物2-42的制备



[0762] 在25℃下向装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度计的5L的3颈玻璃反应器中加入叔丁醇(10vol),接着加入叔丁醇钾(3当量)。搅拌混合物15分钟,得到接近澄清的溶液,其中由于放热的溶解过程,温度上升至35℃。一次性添加2-氨基-6-氯嘌呤化合物2-41(3.1当量),得到悬浮液。混合物在30分钟的时段内加热至 $52.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$,并且在该温度下搅拌1小时,获得黏稠悬浮液。一次性加入乙腈(15.0vol),接着一次性加入化合物2-40(1.0当量),并且在 $52.5^{\circ}\text{C} \pm 2.5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16小时。在反应完成后,使混合物冷却至 $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,并且在搅拌下加入水(8vol),获得澄清溶液,然后添加甲苯(8vol),并且搅拌2至3分钟。沉降各层,分离上层有机相,用水(8vol)洗涤,并且在 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空浓缩。将残留物进一步合并,并且在 $55^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下与甲苯($2 \times 2\text{vol}$)一起真空浓缩,然后在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下与 CH_2Cl_2

(5vol) 混合, 得到浅色悬浮液。加入硅胶 (200至300目, 0.3重量), 搅拌30分钟, 并且通过短硅胶垫 (200至300目, 0.7wt, 8cm直径和12cm高) 过滤。用 CH_2Cl_2 (6×1.0vol) 洗涤湿硅胶垫。在55℃下在50分钟的时段内真空浓缩经合并的滤液, 得到油性固体, 其通过从 CH_2Cl_2 (1.5vol) 和正庚烷 (8vol) 再结晶而进一步纯化。通过布氏漏斗过滤来收集固体, 并且在60℃±5℃下在热空气中干燥16小时, 得到产率为59% (mol) 和99.5% a/a HPLC纯度的化合物2-42。

[0763] 步骤2和步骤3: 化合物2-43的制备和将其转化 (telescope) 为化合物2



[0765] 此处, 进一步开发实施例12的过程以获得呈可结晶固体状的化合物2-42和化合物2-43两者, 通过产物分离和纯化, 使得在这些步骤中实现较佳杂质控制。然而, 决定仅分离化合物2-42作为结晶中间体, 而自化合物2-42获得的化合物2-43不经分离即用于下一步骤。以该方式, 避免了因杂质化合物2-43B存在而引起的问题。另外, 通过在30℃至40℃下使用ACN (10vol) 中的甲胺水溶液 (28%w/w, 3当量) 来建立用于步骤2的较佳条件, 以用于反应并用甲苯后处理。因此, 粗化合物2-43的品质得到极大改善, 使得其可直接用于步骤3中。

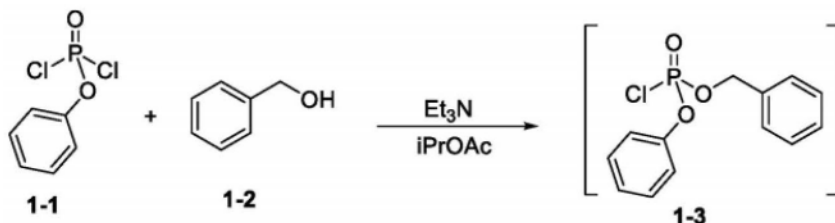
[0766] 在20℃±5℃下向装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度计的2L的3颈玻璃反应器中依序加入化合物2-42 (300g, 1.0当量) 和乙腈 (1500mL, 5vol), 并且在25℃下一性添加甲胺水溶液 (按28%重量计算, 3.0当量)。在添加之后, 反应系统的内部温度降低至约20℃。将反应系统加热至35℃±5℃并保持在该温度下, 并且搅拌约16小时 (过夜)。首先通过TLC监测反应, 其显示反应完成。HPLC显示95.9% a/a的化合物2-43和3.6% a/a的化合物2-43B。在45℃至50℃下, 将反应混合物真空 (0.1MPa) 浓缩至约1.5vol (450mL)。在20℃±5℃下添加甲苯 (1500mL, 5vol) 和水 (600mL, 2vol), 并且搅拌混合物30分钟。在静置30分钟之后, 分离各相。在20℃±5℃下将水 (600mL, 2vol) 添加至有机层中并搅拌30分钟。在静置30分钟之后, 分离各层。将该操作 (亦即, 水 (600mL, 2vol), 接着层分离) 再重复1次。将上层有机相真

空浓缩至约2vol (600mL)。添加甲醇 (600mL, 2vol), 并且真空浓缩至约2vol。所得混合物直接用于下一步骤。

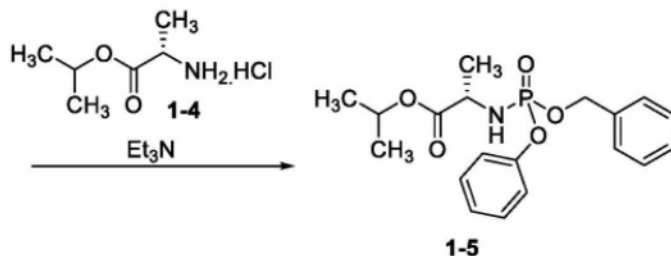
[0767] 在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下将甲醇 (1500mL, 5vol) 添加至上述化合物2-43溶液中。在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下一次性添加DBU (8.85g, 0.1q), 并且将混合物加热至 60°C 至 70°C , 并且在回流下搅拌过夜。TLC显示反应完成, 并且HPLC分析显示99.5% a/a的化合物2。通过加料漏斗在30分钟的时段内添加乙腈 (1800mL, 6vol), 并且在大气压下将混合物浓缩至约2vol (600mL)。此时, 馏出物温度达到 80°C 。通过加料漏斗经10分钟添加第二份乙腈 (900mL, 3vol), 并且在大气压下将混合物浓缩至约3vol (900mL), 此时馏出物温度达到 82°C 。在 $80^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物约1小时, 然后在2小时的时段内以约每30分钟 15°C 的冷却速率缓慢冷却至 20°C 至 25°C 。其在1小时的时段内进一步冷却至 $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 并且在 $5^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1小时。通过过滤收集固体, 并且用乙腈冲洗滤饼, 得到湿产物。湿滤饼在 55°C 至 60°C 下真空干燥16小时, 得到呈灰白色固体状的化合物2 (164.9g), 产率为90.8%, 纯度为99.8% a/a。研磨分离的固体, 并且然后用于步骤7中。

[0768] 部分B: (羟基 (苯氧基) 磷酰基) -L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的合成

[0769] 步骤4: 化合物1-5的制备



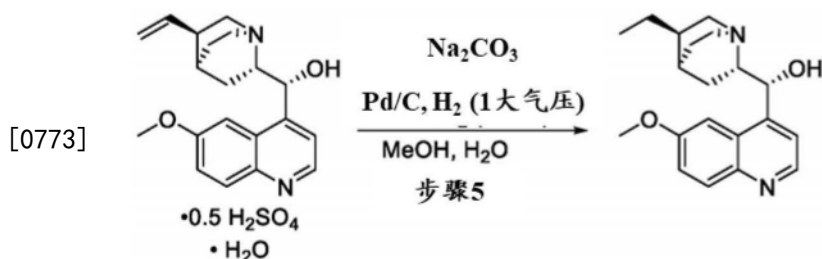
[0770]



[0771] 向装配有机械搅拌器、加料漏斗和温度计的50L的4颈玻璃反应器中加入乙酸异丙酯 (10.3vol)。将溶液温度保持在低于 10°C , 将二氯磷酸苯酯 (3.5kg, 1.0当量) 加入至反应器中, 并且搅拌, 得到澄清溶液。将溶液冷却至 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, 并且在氮气保护下于2小时的时段内添加苯甲醇 (1.05当量) 和三乙胺 (1.2当量) 于乙酸异丙酯 (1.0vol) 中的溶液。在 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下搅拌混合物1.5小时。当IPC显示苯甲醇完全耗尽时, 将L-丙氨酸异丙酯盐酸盐 (1.0当量) 加入至反应器中。接着在氮气保护下, 在 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下, 在约2小时的时段内加入另外三乙胺 (2.1当量) 于乙酸异丙酯 (1.0vol) 中的溶液。在 $-10^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下继续再搅拌1至2小时, 并且通过IPC监测反应进程。当中间体化合物1-3完全耗尽时, 过滤反应混合物, 并且用乙酸异丙酯 (0.66vol) 洗涤滤饼。在低于 10°C 下冷却滤液, 并且在低于 10°C 下依次用水 (4.3vol)、盐酸水溶液 (1N, 4.3vol)、饱和碳酸氢钠水溶液 (4.3vol) 和水 (4.3vol) 洗涤。接着在 25°C 至 30°C 下与活性炭 (10% 重量) 一起搅拌2小时, 并且过滤。滤饼用乙酸异丙酯 (0.66vol) 洗涤, 并且将合并的滤液在小于0.09MPa的真空下在 40°C 至 50°C 浓缩, 得到呈浅黄色油状的粗产物化合物1-5 (6.19kg), 产率为99%, HPLC纯度为90% a/a。产物直接用于步

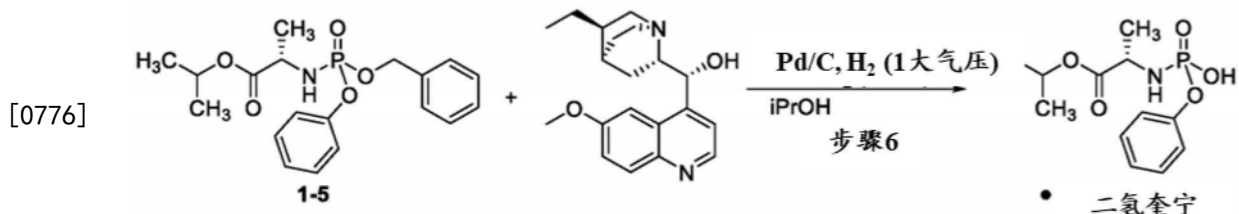
骤6中。

[0772] 步骤5:二氢奎宁的制备



[0774] 向装配有机械搅拌器、加料漏斗、冷凝器和温度计的1L的3颈玻璃烧瓶中加入甲醇(6vol)和水(1vol),并且搅拌。将单水合奎宁半硫酸盐(100g,1当量)和 Na_2CO_3 (15g,0.55当量)加入至反应器中。将混合物加热至 50°C 至 60°C ,并且在 50°C 至 60°C 下搅拌4至5小时。然后,热过滤混合物,并且用甲醇(0.6vol)洗涤。将滤液加入至1L的单颈玻璃烧瓶中,并且加入5%湿Pd/C(以KF计含65%水,12%湿重量)。在1atm的氢气下在 20°C 至 25°C 下进行氢化10至15小时。当IPC显示奎宁完全耗尽时,通过布氏漏斗过滤混合物,并且用甲醇(0.6vol)冲洗滤饼。在小于0.09MPa的真空下在 50°C 至 60°C 下浓缩滤液,得到呈油与水的混合物形式的粗产物。将粗产物加入至5%的氯化钠水溶液(2vol)和DCM(5vol)中,并且在 20°C 至 30°C 下搅拌20分钟。沉降15分钟后,分离各相,并且用另外DCM(1vol)萃取上层水相。合并有机相,并且在 $45^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下真空(小于0.07MPa)浓缩至原始体积的四分之一,然后缓慢加入正庚烷(3vol)。然后在 $45^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下将混合物真空(小于0.07MPa)浓缩至一半体积。物质在浓缩期间开始沉淀,并且缓慢加入正庚烷(3vol),并且在 0°C 至 10°C 下搅拌5小时。通过过滤收集固体,并且用正庚烷(1vol)洗涤,得到湿滤饼,将其在 $45^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 下真空干燥16小时,得到二氢奎宁(79g),产率为95%,HPLC纯度为97.7%a/a。

[0775] 步骤6:(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐的制备



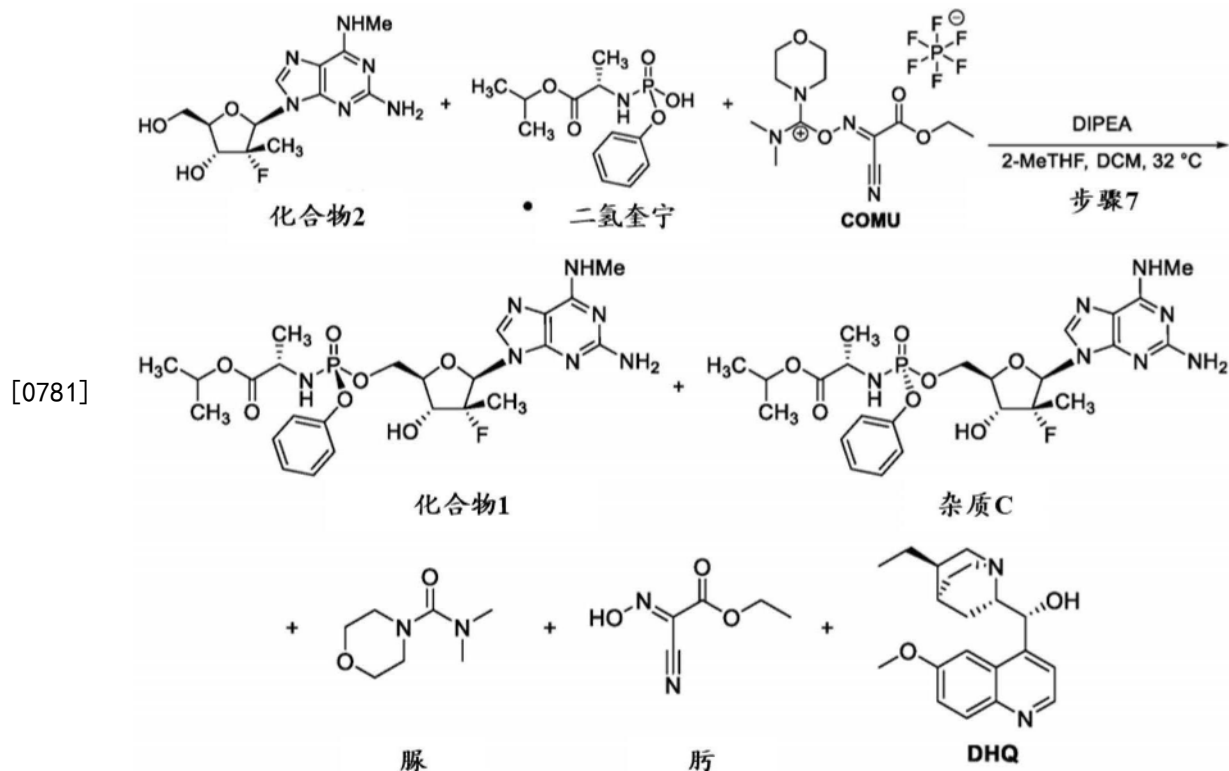
[0777] 向1000mL的3颈玻璃烧瓶中加入异丙醇(356mL,5.5vol)。添加化合物1-5(64g,1.0当量)和二氢奎宁(50g,0.9当量),并且搅拌,得到澄清溶液。向该溶液中加入5%湿Pd/C(以KF计含60%水,5%w/w,干基(dry basis)),并且在 20°C 至 25°C 下使用1atm的氢气进行氢解18至20小时。当IPC-1显示化合物1-5完全耗尽时,通过布氏漏斗过滤混合物,并且滤液在 25°C 至 30°C 下与4.0g的活性炭一起搅拌2小时。过滤混合物,并且用异丙醇(50mL,0.8vol)洗涤滤饼。在小于0.09MPa的真空下在 50°C 至 60°C 下浓缩滤液,得到粗产物。添加乙酸异丙酯(230mL,3.6vol),并且在小于0.09MPa的真空下在 50°C 至 60°C 下再次浓缩混合物。用3.6vol的乙酸异丙酯再重复该步骤1次。向残留物中添加新的乙酸异丙酯(184mL,2.9vol),并且在 80°C 至 90°C 下搅拌混合物2至3小时,得到澄清溶液。然后以 $20^\circ\text{C}/1$ 小时的冷却速率将其冷却至 0°C 至 10°C ,并且在该温度下搅拌2至3小时。通过过滤收集固体,用冷乙酸异丙酯(22mL,0.3vol)冲洗,得到(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的粗二氢奎宁盐的湿滤

饼(80g),将其分为2等份。

[0778] 第一份在50℃下非真空干燥18小时,得到36g的呈灰白色固体状的(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐,(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的产率为76%,纯度为95.85%a/a。将第二份与乙酸异丙酯(80mL)混合,并且在80℃至90℃下搅拌2至3小时以完全溶解。然后以20℃/1小时的冷却速率将其冷却至0℃至10℃,并且在该温度下搅拌2至3小时。过滤所沉淀的固体,用冷乙酸异丙酯(11mL)洗涤,并且在50℃下非真空干燥18至20小时,得到33.5g的呈白色固体状的(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐,(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的产率为71%,纯度为98.65%a/a。

[0779] 部分C:化合物1和1-A的合成

[0780] 步骤7:化合物1的制备

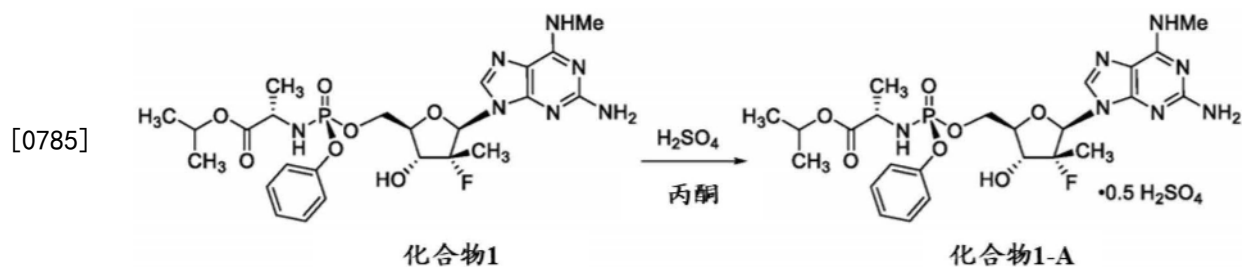


[0782] 3L的3颈玻璃烧瓶装配有温度计、加料漏斗和机械搅拌器。在氮气氛围下于20℃下将二氯甲烷(10vol)、2-MeTHE(20vol)、(羟基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸异丙酯的二氢奎宁盐(1.75当量)、化合物2(60g,1.0当量)和COMU(1.75当量)加入至反应器中。将所得悬浮液加热至约30℃,并且在30℃±2.5℃下在3小时的时段内通过加料漏斗将DIPEA缓慢添加至反应混合物中。在30℃±2.5℃下搅拌反应混合物2小时,并且通过IPC测定确认完成。混合物在1小时的时段内冷却至0℃至10℃,并且用水(10vol)洗涤。在1小时的时段内于-5℃至0℃下在搅拌下缓慢添加盐酸水溶液(20%w/w,300g,8.5当量),此时大部分二氢奎宁盐酸盐(DHQ.HCl)沉淀。通过过滤移除盐,并且在0℃至10℃下,用HCl水溶液(7%w/w,180g,2.0当量)洗涤滤液,以移除任何残留DHQ、化合物2、DIPEA和脲副产物。然后用5%碳酸氢钠水溶液(3x1.9当量)洗涤,移除脒副产物,接着用水(2x10vol)洗涤。将活性炭(10%w/w)添加至有机层中,在20℃至30℃下搅拌2小时,过滤,并且用二氯甲烷(0.5vol)洗涤滤饼。然后在小于0.09MPa的真空下在30℃至55℃下浓缩滤液至约5vol。将甲苯(600mL,10vol)添加至

混合物中,并且再次在小于0.09MPa的真空下以40℃至55℃浓缩至大约5vol。将乙酸乙酯(120mL,2vol)和更多甲苯(180mL,3vol)添加至残留物中,并且在搅拌下将混合物加热至65℃至75℃,得到澄清溶液。其在搅拌下逐渐冷却,首先在1小时的时段内冷却至50℃,然后在1小时的时段内冷却至30℃,并且最后在1小时的另一个时段内冷却至5℃。在5℃下再继续搅拌4小时,接着通过过滤收集固体,得到呈黄色固体状的粗化合物1。

[0783] 将粗化合物1分为2等份。第1份通过从乙酸乙酯/甲苯(1:1v/v,5.0vol)和乙酸乙酯(5.0vol)连续再结晶2次进一步纯化,而第2份通过从乙酸乙酯(5.0vol)各自连续再结晶2次加以纯化。在每种情况下,如通过HPLC所测定,得到纯度大于99.6%a/a和异构体杂质C的纯度小于0.20%a/a的化合物1。步骤7的摩尔产率为约55%。

[0784] 步骤8:化合物1-A的制备



[0786] 表1:用于步骤8的试剂的量

[0787]

原料	数量	摩尔	当量
丙酮 (反应溶剂)	288 g	N/A	12 体积
化合物1	30 g(通过HPLC 和滴定92% w/w)	0.0475 mol	1 当量
98% H ₂ SO ₄	2.25 g	0.0225 mol	0.475 当量
	2.37 g	0.0237 mol	0.500 当量
	2.61 g	0.0261 mol	0.550 当量
丙酮(洗涤)	24 g	N/A	1 体积

[0788] 在15℃至30℃的外部温度下向装配有机械搅拌器、加料漏斗、冷凝器和温度计的500mL的4颈夹套烧瓶中加入丙酮(12vol)。向反应器中加入化合物1(30g,依据HPLC和滴定法测定,92%w/w),并且搅拌。将反应器溶液的温度控制在20℃至25℃。目视检查确认反应物为澄清溶液。在2小时的时段内将浓硫酸(3次独立实验的用量如上述原料表中所指示变化,每次使用30g的化合物1)缓慢添加至反应器中,同时将内部温度保持在20℃至25℃。在20℃至25℃的相同内部温度下搅拌悬浮液30分钟,接着加热至40℃至50℃,并且在该温度下搅拌16小时。其在4小时的时段内冷却至20℃至25℃的内部温度,并且搅拌至少2小时。通过过滤收集固体,并且湿滤饼在15℃至20℃下用丙酮(1vol)洗涤。在空气烘箱中以40℃±5℃干燥产物至少2小时,然后在空气烘箱中在55℃±5℃进一步干燥约18小时。通过该过程用3种不同当量的硫酸获得的三批化合物1-A的纯度依据HPLC为>99.95%a/a。这些批料的产率和分析数据的总结呈现于表2中。

[0789] 表2:步骤8的化合物1-A的产率和分析数据

性质	化合物1-A (0.475当量H ₂ SO ₄) (实验1)	化合物1-A (0.500当量H ₂ SO ₄) (实验 2)	化合物1-A (0.550当量H ₂ SO ₄) (实验 3)
产率(摩尔)	91.9%	96.6%	90.2%
外观	具有结块的 白色粉末	具有结块的 白色粉末	具有结块的 白色粉末
有关物质 通过HPLC			
单杂, a/a	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
总杂, a/a	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
硫酸, w/w (滴定, 基于无水)	7.8%	7.8%	7.8%
水含量(KF, w/w)	0.41%	0.36%	0.44%
通过GC的残留溶剂 丙酮, w/w	14 ppm	13 ppm	16 ppm
堆密度	0.31 g/mL	0.30 g/mL	0.23 g/mL
振实密度	0.44 g/mL	0.42 g/mL	0.34 g/mL
粒度	DV (10) = 1.36 μ m DV (50) = 22.6 μ m DV (90) = 319 μ m	DV (10) = 1.20 μ m DV (50) = 12.0 μ m DV (90) = 304 μ m	DV (10) = 1.05 μ m DV (50) = 4.94 μ m DV (90) = 252 μ m

[0791] 实施例14:所选的化合物1-A样品的XPRD数据

[0792] 表3:化合物1-A的XPRD条件和数据(实验1)

扫描: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=536									
峰值: 47-pts/抛物线滤波器, 阈值=1.0, 截止值=2.5%, BG=3/3.0, 峰值-顶点=最高点									
注释: 强度=计数, 2T(0)=0.0(deg), 计算 d-间距的波长=1.54056? (Cu/K- α 1)									
#	2- θ	d(?)	BG	高度	高度%	面积	面积%	FWHM	XS(?)
1	3.178	27.7806	99	163	51.1	5666	39.8	0.591	136
2	4.243	20.8064	140	122	38.2	6944	48.8	0.968	83
3	4.778	18.4797	134	174	54.5	7291	51.3	0.712	113
4	5.501	16.0518	125	71	22.3	1812	12.7	0.434	188
5	6.533	13.5184	102	42	13.2	191	1.3	0.073	>1000
6	8.243	10.7173	106	92	28.8	4143	29.1	0.766	105
7	9.179	9.6263	105	319	100.0	12252	86.2	0.653	124
8	11.098	7.9662	108	40	12.5	545	3.8	0.232	382
9	11.872	7.4482	132	40	12.5	1387	9.8	0.589	137
10	12.512	7.0688	146	42	13.2	1343	9.4	0.544	150
11	13.371	6.6165	169	25	7.8	1023	7.2	0.696	116
12	14.798	5.9813	177	95	29.8	4529	31.8	0.810	100
13	17.261	5.1330	213	103	32.3	3506	24.7	0.579	141
14	19.600	4.5254	230	102	32.0	11977	84.2	1.996	40
15	20.402	4.3494	226	146	45.8	14179	99.7	1.651	49
16	21.314	4.1653	229	125	39.2	14220	100.0	1.934	42
17	24.159	3.6808	212	46	14.4	4032	28.4	1.402	58
18	25.294	3.5181	184	110	34.5	7833	55.1	1.211	67

[0793]

[0794] 与表3中数据相关的衍射图提供于图1中

[0795] 表4: 化合物1-A的XPRD条件和数据 (实验2)

扫描: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=460									
峰值: 47-pts/抛物线滤波器, 阈值=1.0, 截止值=2.5%, BG=3/3.0, 峰值-顶点=最高点									
注释: 强度=计数, 2T(0)=0.0(deg), 计算 d-间距的波长=1.54056? (Cu/K- α 1)									
#	2- θ	d(?)	BG	高度	高度%	面积	面积%	FWHM	XS(?)
1	4.181	21.1178	116	110	35.5	2846	16.0	0.440	186
2	4.780	18.4703	107	131	42.3	7073	39.7	0.918	87
3	5.477	16.1227	97	87	28.1	2853	16.0	0.557	145
4	8.179	10.8008	95	81	26.1	3808	21.4	0.799	100
5	9.139	9.6689	94	310	100.0	13645	76.6	0.748	107
6	10.989	8.0448	100	54	17.4	513	2.9	0.162	629
7	12.420	7.1207	137	47	15.2	1432	8.0	0.518	157
8	13.382	6.6109	159	39	12.6	2333	13.1	1.017	79
9	13.543	6.5327	163	31	10.0	2370	13.3	1.300	62
10	14.762	5.9957	172	92	29.7	5678	31.9	1.049	77
11	16.980	5.2175	238	56	18.1	1065	6.0	0.304	279
12	19.659	4.5119	255	113	36.5	10826	60.8	1.629	50
13	20.379	4.3542	248	146	47.1	10714	60.2	1.248	65
14	21.245	4.1787	238	196	63.2	17809	100.0	1.545	52
15	22.081	4.0223	250	78	25.2	2844	16.0	0.620	132
16	23.867	3.7252	225	77	24.8	5916	33.2	1.306	62
17	24.282	3.6625	216	86	27.7	6744	37.9	1.333	61
18	25.318	3.5149	193	147	47.4	9878	55.5	1.142	72
19	33.858	2.6453	113	51	16.5	981	5.5	0.327	267

[0796]

[0797] 与表4的数据相关的衍射图提供于图2中

[0798] 表5: 化合物1-A的XPRD条件和数据 (实验3)

[0799]

扫描: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=532									
峰值: 45-pts/抛物线滤波器, 阈值=1.0, 截止值=2.5%, BG=3/3.0, 峰值-顶点=最高点									
注释: 强度=计数, 2T(0)=0.0(deg), 计算 d-间距的波长=1.54056? (Cu/K- α 1)									
#	2- θ	d(?)	BG	高度	高度%	面积	面积%	FWHM	XS(?)
1	4.103	21.5152	132	108	24.9	3954	24.9	0.622	129
2	4.759	18.5543	120	200	46.1	9265	58.4	0.788	102
3	5.497	16.0637	106	118	27.2	3932	24.8	0.566	143
4	8.223	10.7435	102	108	24.9	4502	28.4	0.709	114
5	9.140	9.6675	98	434	100.0	15283	96.4	0.599	135
6	10.983	8.0487	106	52	12.0	512	3.2	0.167	595
7	12.378	7.1447	141	55	12.7	1536	9.7	0.475	172
8	13.169	6.7174	155	41	9.4	2797	17.6	1.160	69
9	13.265	6.6691	158	62	14.3	2757	17.4	0.756	107
10	13.356	6.6237	161	45	10.4	2755	17.4	1.041	77
11	14.763	5.9954	203	71	16.4	1366	8.6	0.327	257
12	17.019	5.2054	225	119	27.4	3476	21.9	0.497	165
13	17.899	4.9514	230	70	16.1	3133	19.8	0.761	107
14	20.441	4.3411	234	190	43.8	15854	100.0	1.419	57
15	21.301	4.1677	235	163	37.6	11758	74.2	1.226	66
16	22.115	4.0162	246	74	17.1	2893	18.2	0.665	123
17	23.601	3.7666	224	72	16.6	5994	37.8	1.415	57
18	24.318	3.6572	208	102	23.5	9206	58.1	1.534	53
19	25.281	3.5200	190	156	35.9	11297	71.3	1.231	66
20	29.596	3.0158	126	40	9.2	1018	6.4	0.433	195
21	29.739	3.0016	125	29	6.7	1042	6.6	0.611	136
22	31.196	2.8647	118	26	6.0	586	3.7	0.383	223
23	33.864	2.6449	106	40	9.2	2260	14.3	0.961	87

[0800] 与表5的数据相关的衍射图提供于图3中

[0801] 实施例15:所选择的化合物1-A样品的差示扫描热量测定数据

[0802] 来自实验1的化合物1-A:

[0803] 处理软件:METTLER TOLEDO STARe 15.00

[0804] 样品:2.7560mg的来自实验1的化合物1-A

[0805] 样品保持器:铝标准物40 μ L;重量:0;材料:铝

[0806] 方法:80-200 10K N2 50;dt 1.00s;[1]80.0...200.0°C,10.00K/min,N2 50.0ml/min;同步实现

[0807] DSC热分析图显示在121.71°C处开始、在133.70°C处达到峰值,并且在141.02°C处

结束的吸热峰,其积分为-26.34mJ。该样品的热分析图展示在图4中。

[0808] 来自实验2的化合物1-A:

[0809] 处理软件:METTLER TOLEDO STARe 15.00

[0810] 样品:2.0660mg的来自实验2的化合物1-A

[0811] 样品保持器:铝标准物40 μ L;重量:0;材料:铝

[0812] 方法:80-200 10K N2 50;dt 1.00s;[1]80.0..200.0°C,10.00K/min,N2 50.0ml/min;同步实现

[0813] DSC热分析图显示两个吸热峰。在122.35°C处开始的第一峰在133.55°C处达到峰值,并且在140.41°C处结束,其积分为-14.97mJ。在174.19°C处开始的第二峰在174.57°C处达到峰值,并且在176.18°C处结束,其积分为-0.43mJ。该样品的热分析图显示在图5中。

[0814] 来自实验3的化合物1-A:

[0815] 处理软件:METTLER TOLEDO STARe 15.00

[0816] 样品:1.9360mg的来自实验3的化合物1-A

[0817] 样品保持器:铝标准物40 μ L;重量:0;材料:铝

[0818] 方法:80-200 10K N2 50;dt 1.00s;[1]80.0..200.0°C,10.00K/min,N2 50.0ml/min;同步实现

[0819] DSC热分析图显示在129.41°C处开始、在134.55°C处达到峰值,并且在141.56°C处结束的吸热峰,其积分为-13.10mJ。该样品的热分析图显示在图6中。

[0820] 已参照本发明的实施方案对本说明书进行了描述。然而,本领域普通技术人员理解,在不脱离所附权利要求书限定的本发明保护范围的情况下可以做出各种修改和变化。因此,本说明书应被视为说明性而非限制性意义,并且所有此类修改旨在包括在本发明的保护范围内。

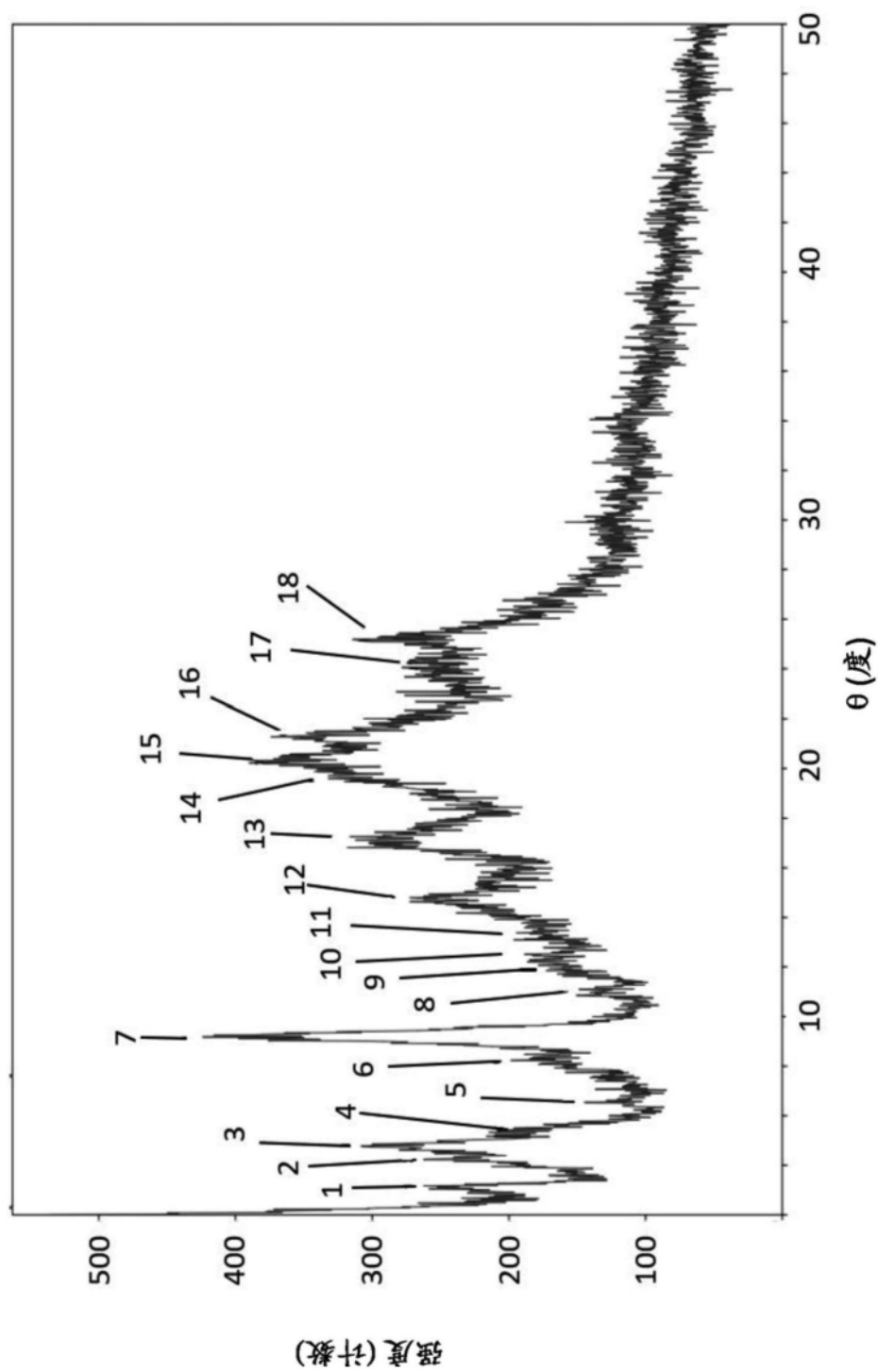


图1

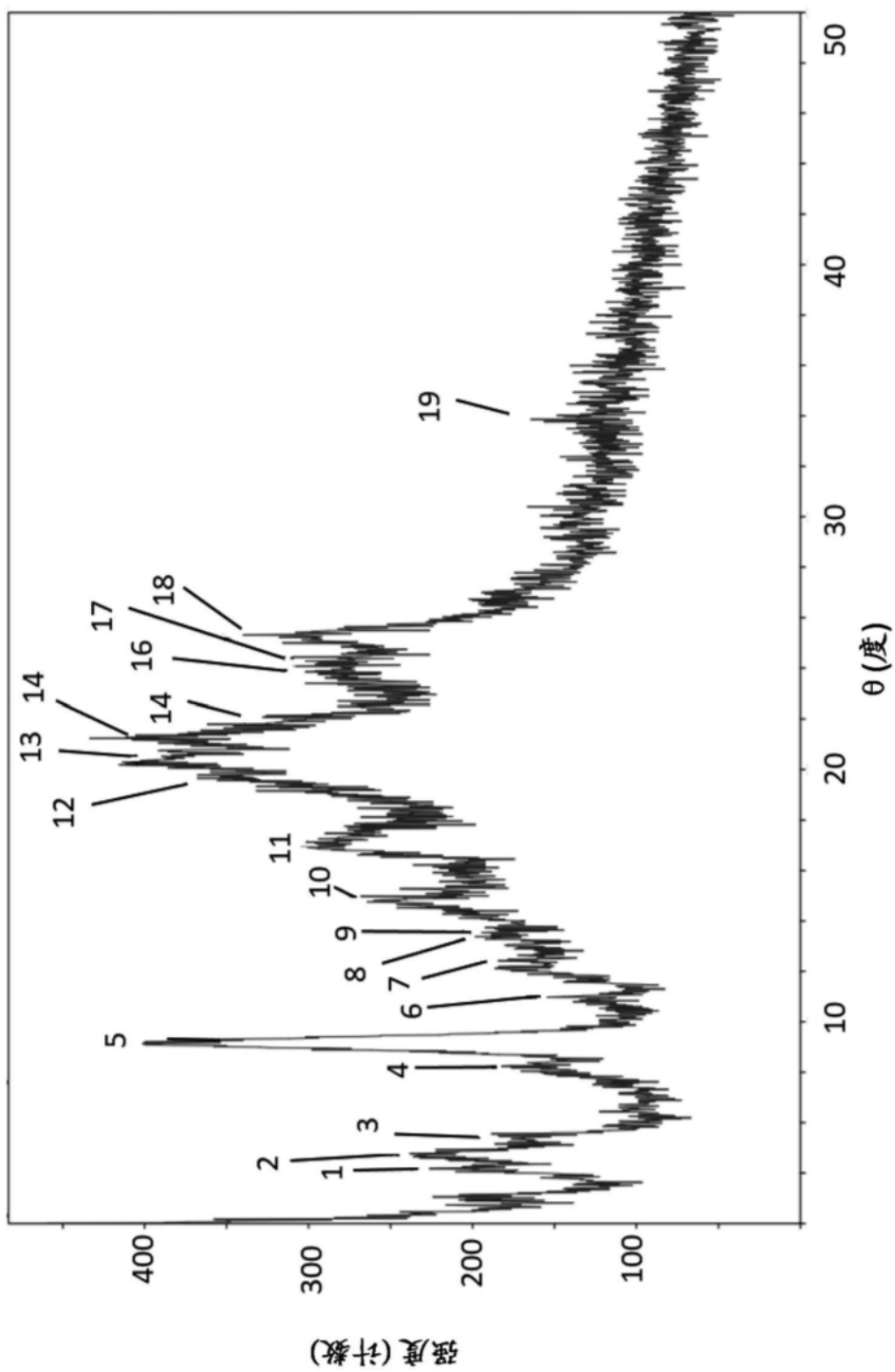


图2

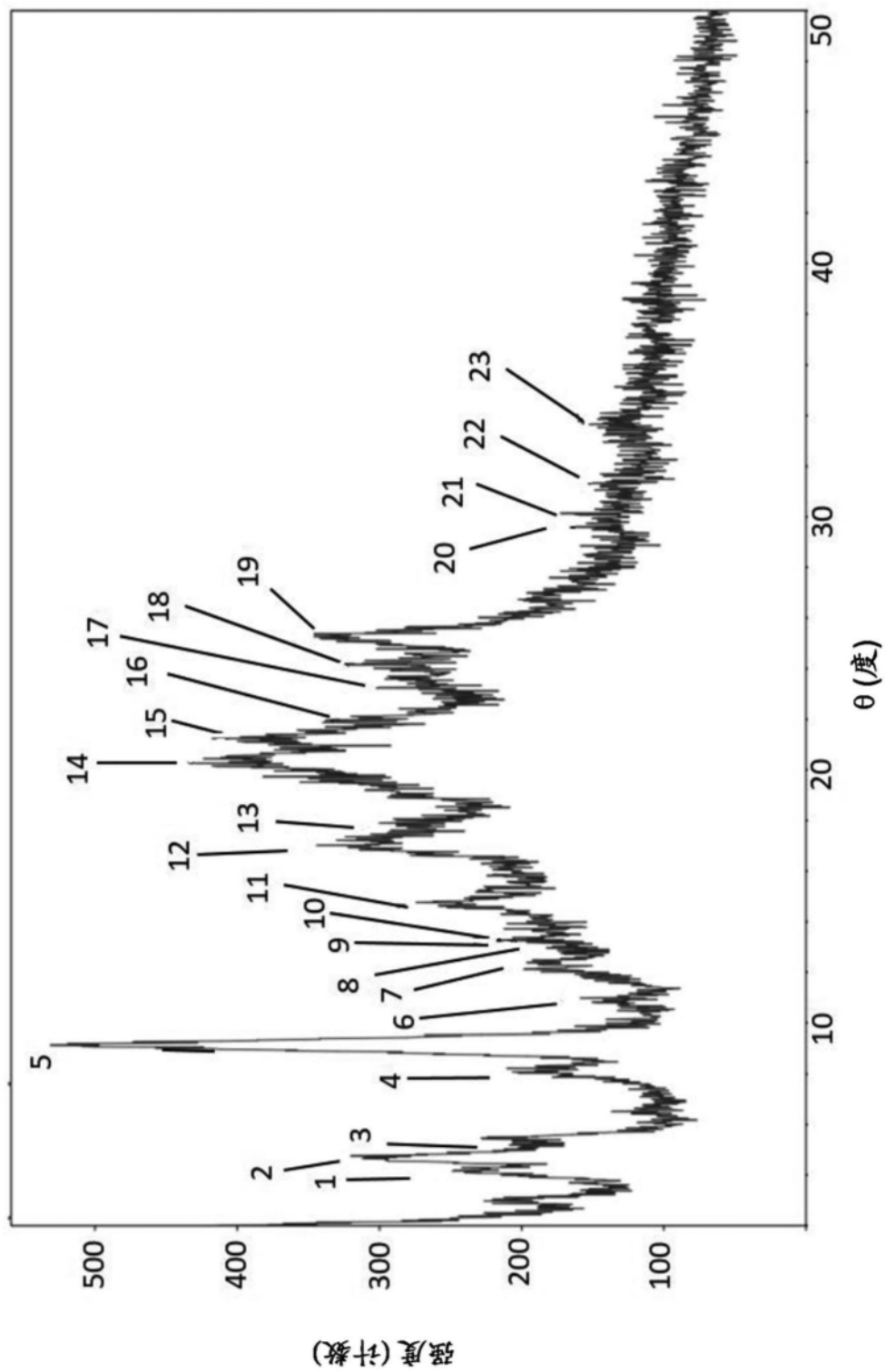


图3

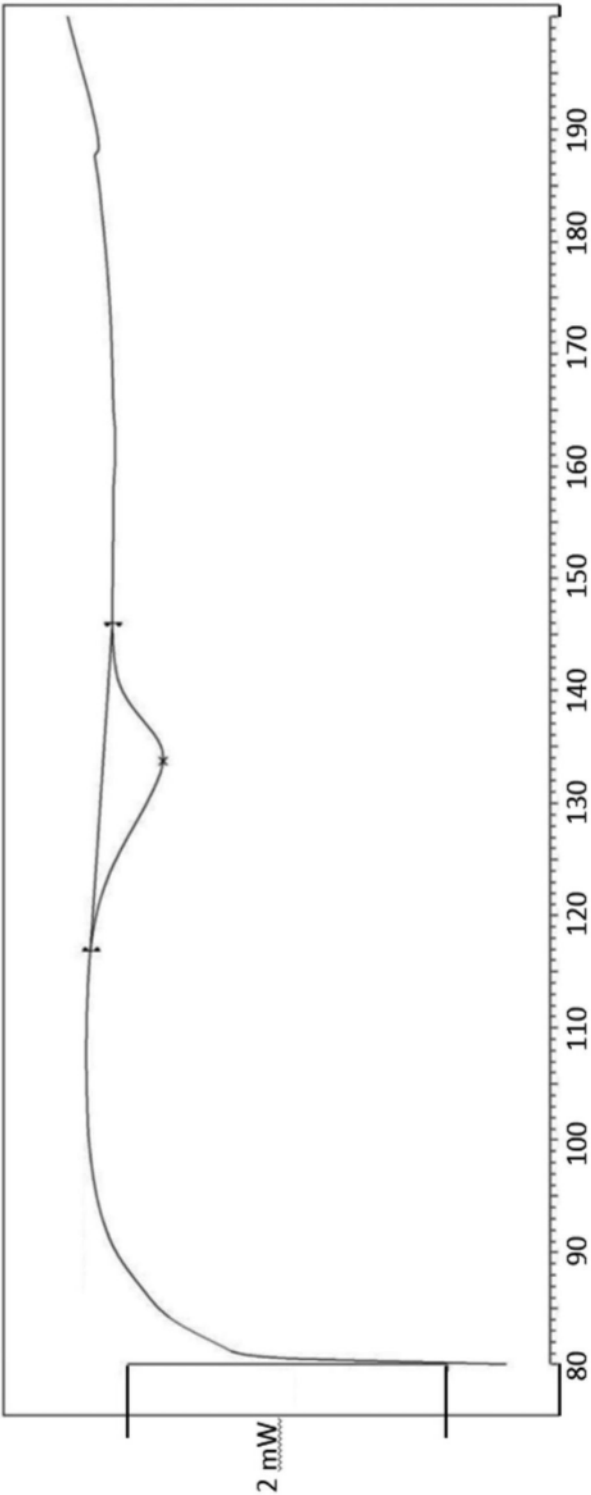


图4

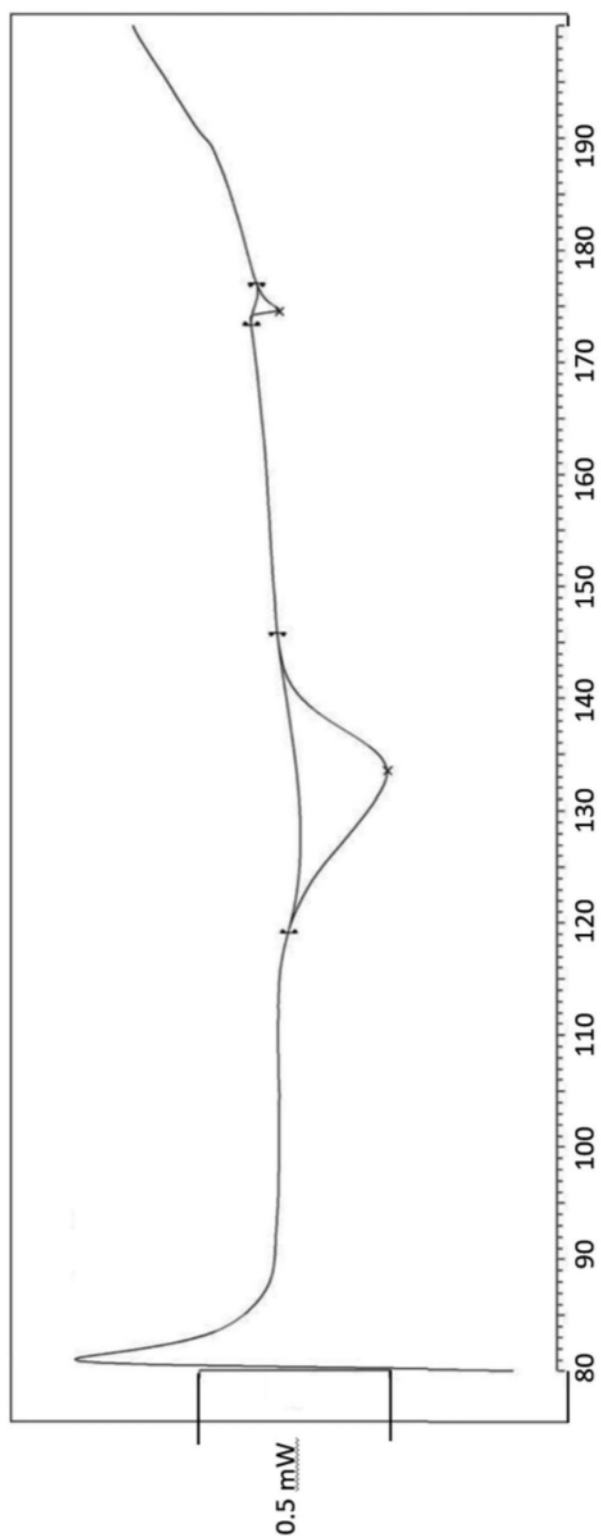


图5

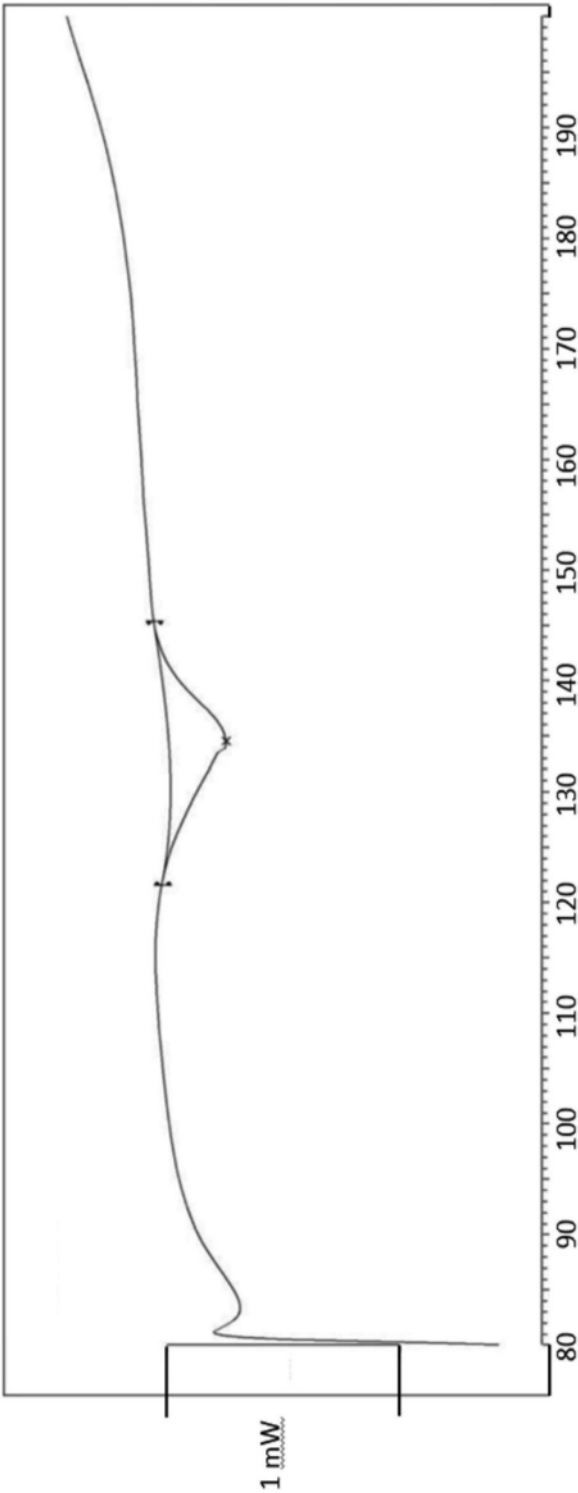


图6

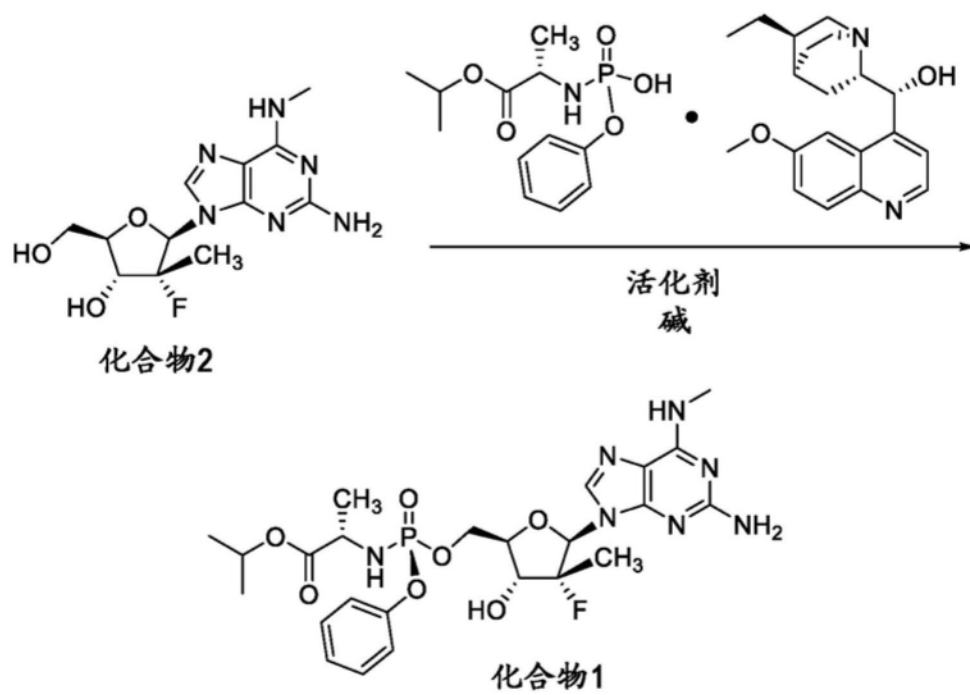


图7