

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380109820.4

[51] Int. Cl.

C07H 19/00 (2006.01)

C07H 19/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 9 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 100335492C

[22] 申请日 2003.12.23

[21] 申请号 200380109820.4

[30] 优先权

[32] 2002.12.23 [33] US [31] 60/436,150

[86] 国际申请 PCT/US2003/041603 2003.12.23

[87] 国际公布 WO2004/058792 英 2004.7.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.8.18

[73] 专利权人 埃迪尼克斯(开曼)有限公司

地址 开曼群岛大开曼岛

[72] 发明人 理查德·斯托勒 阿德尔·穆萨
史蒂文·马蒂厄

[56] 参考文献

WO0190121A 2001.11.29

WO0192282A 2001.12.6

2'-C - Branched. Tang et al, J. ORG.
CHEM, Vol. 64 No. 3 1999

structure and total synthesis. Jinping
McComick et al, J. AM. CHEM. SOC, Vol. 121
1999

审查员 潘 剑

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 林晓红

权利要求书 17 页 说明书 35 页 附图 2 页

[54] 发明名称

生产 3'-核苷前体药物的方法

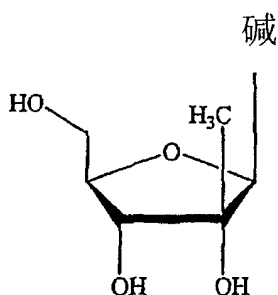
[57] 摘要

本发明提供一种进行选择性的 3'-酰化呋喃核糖基 2'或 3'-分支核苷的一步方法。这些化合物可用作抗病毒剂,尤其可用于治疗需要施治的宿主中的黄病毒(Flaviviridae)感染。

1. 一种选择性酯化 2'-分支呋喃核糖核苷的 3'羟基位置的方法，
任选在一容器系统中，包括反应：

- a) 2'分支呋喃核糖核苷，
- b) 任选保护的有机酸 ；
- c) 偶联剂 ；和
- d) 碱，任选在碱催化剂存在的情况下。

2. 权利要求 1 的方法，其中 2'分支呋喃核糖核苷是下式的 2'-C-甲基分支核苷：



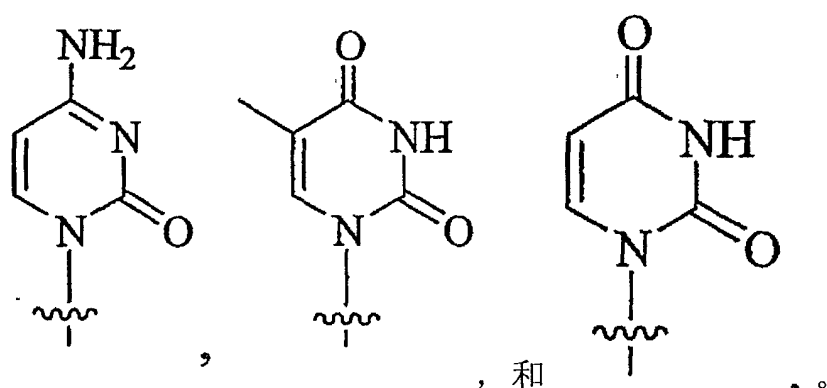
其中：

碱是嘌呤、嘧啶、吡咯并嘧啶、三唑吡啶、咪唑并吡啶、或吡唑并嘧啶。

3. 权利要求 2 的方法，其中碱是嘧啶碱。

4. 权利要求 2 的方法，其中嘧啶碱选自以下组：胸腺嘧啶，胞嘧啶，5-氟胞嘧啶，5-甲基胞嘧啶，包括 6-氮胞嘧啶的 6-氮-嘧啶，2-和/或 4-巯基嘧啶，尿嘧啶，5-卤代尿嘧啶，C⁵-烷基嘧啶，C⁵-苄基嘧啶，C⁵-卤代嘧啶，C⁵-乙烯基嘧啶，C⁵-炔基嘧啶，C⁵-酰基嘧啶，C⁵-羟基烷基嘌呤，C⁵-氨基嘧啶，C⁵-氰基嘧啶，C⁵-硝基嘧啶，和 C⁵-氨基嘧啶。

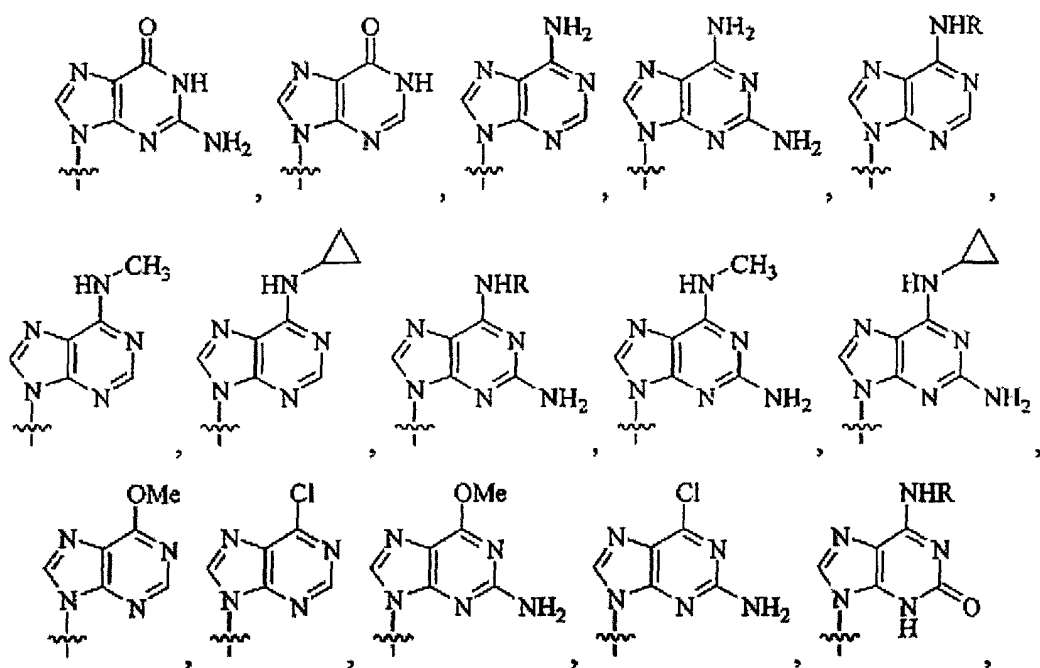
5. 权利要求 3 的方法，其中嘧啶碱选自以下组：

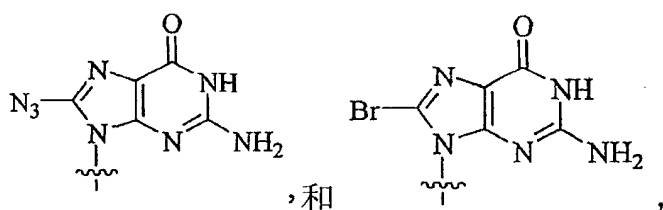


6. 权利要求 2 的方法, 其中碱是嘌呤碱。

7. 权利要求 6 的方法, 其中嘌呤碱选自以下组: N^6 -烷基嘌呤, N^6 -酰基嘌呤, N^6 -苄基嘌呤, N^6 -卤代嘌呤, N^6 -乙烯基嘌呤, N^6 -炔基的嘌呤, N^6 -酰嘌呤, N^6 -羟基烷基嘌呤, N^6 -硫烷基嘌呤, N^2 -烷基嘌呤, N^2 -烷基嘌呤, N^2 -烷基-6-硫代嘌呤, 5-氮杂胞嘧啶, 鸟嘌呤, 腺嘌呤, 次黄嘌呤, 2,6-二氨基嘌呤, 和 6-氯嘌呤。

8. 权利要求 6 的方法, 其中嘌呤碱选自以下组:



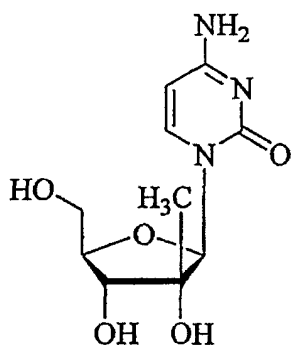


其中 R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基或新戊基。

9. 权利要求 6 的方法, 其中碱是吡咯并嘧啶。

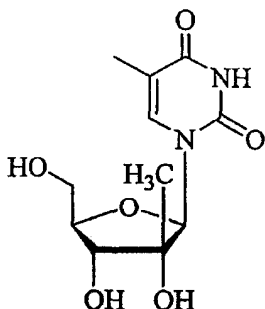
10. 权利要求 6 的方法, 其中碱是三唑吡啶、咪唑并吡啶、或吡唑并嘧啶。

11. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



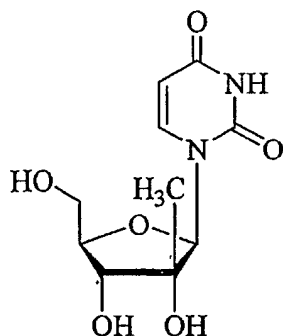
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

12. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



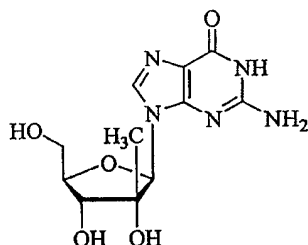
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

13. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



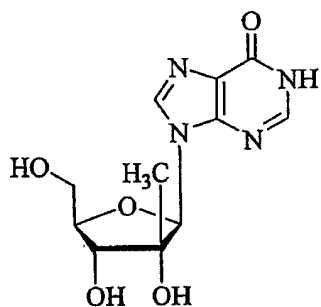
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

14. 权利要求 1 的方法, 其中要 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



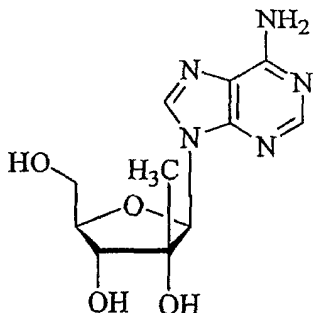
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

15. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



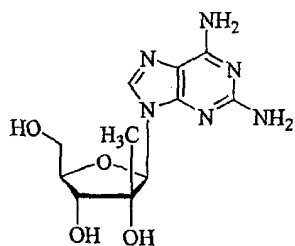
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

16. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



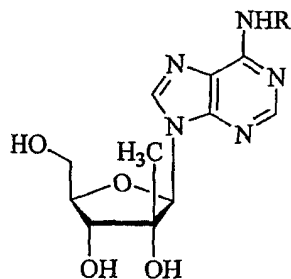
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

17. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

18. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是

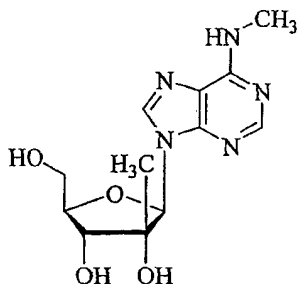


其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下；

其中 R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、

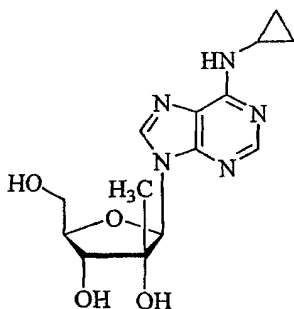
叔丁基、戊基、环戊基、异戊基或新戊基。

19. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



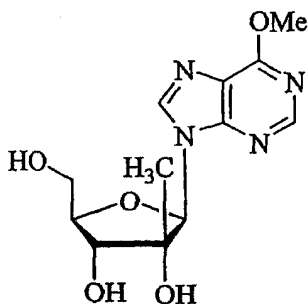
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

20. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



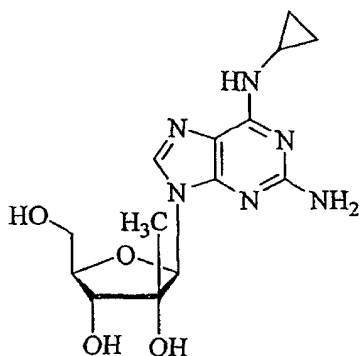
并且其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

21. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



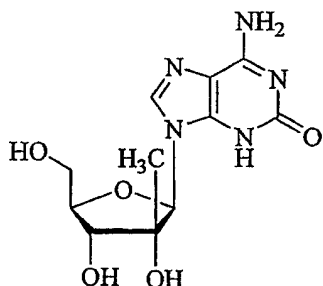
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

22. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



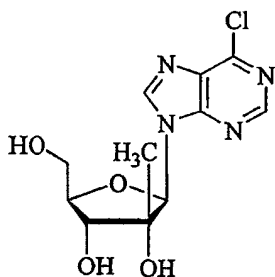
并且其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

23. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



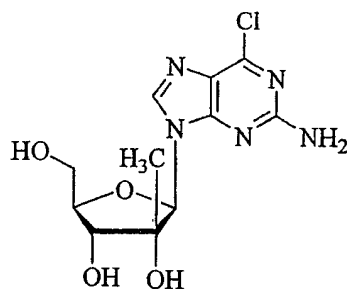
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

24. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



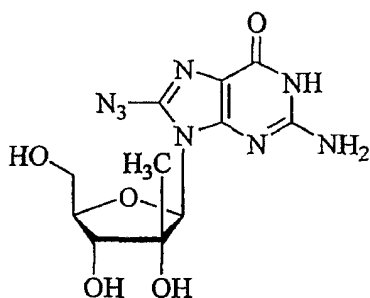
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

25. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



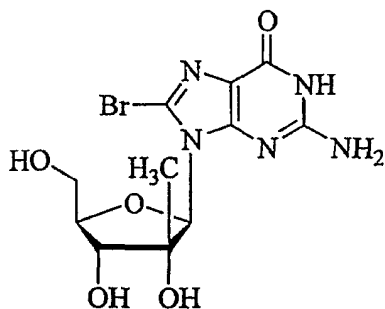
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

26. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



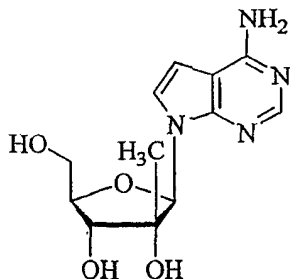
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

27. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



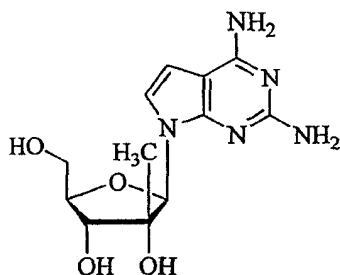
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

28. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



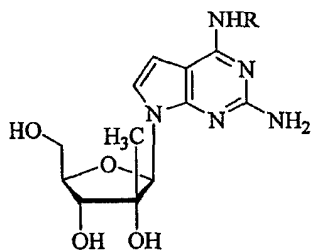
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

29. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

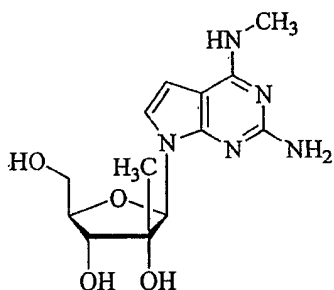
30. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下;

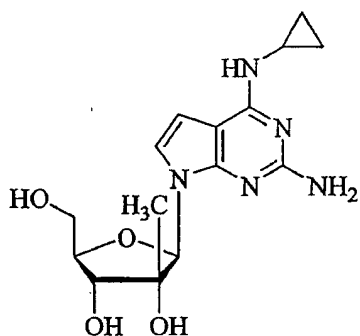
其中 R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基或新戊基。

31. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



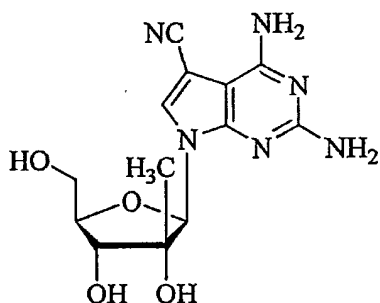
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

32. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

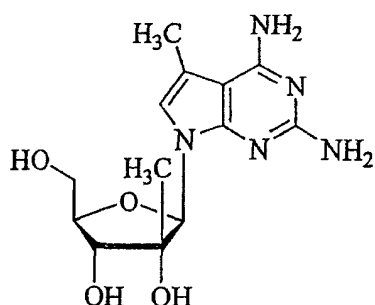
33. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

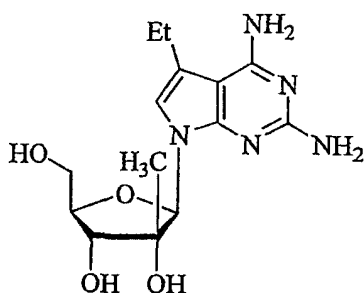
34. 权利要求 1 的方法, 其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基

分支核苷是



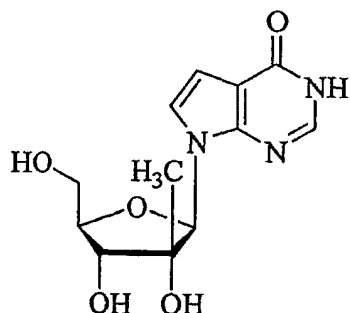
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

35. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



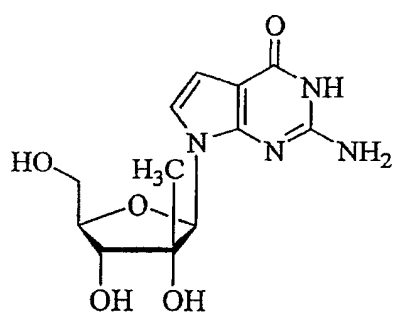
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

36. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



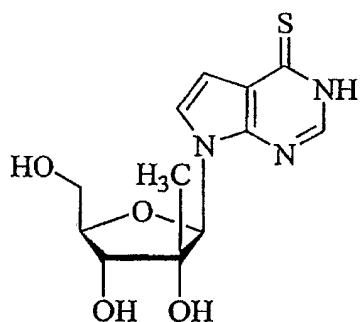
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

37. 权利要求 1 的方法，其中要 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



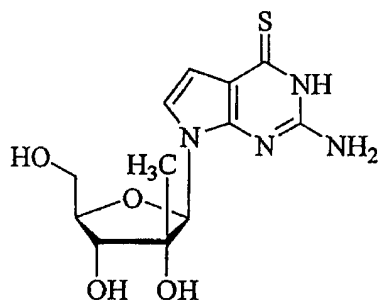
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

38. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



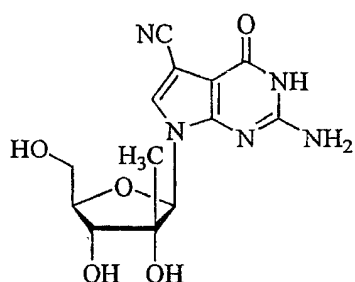
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

39. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



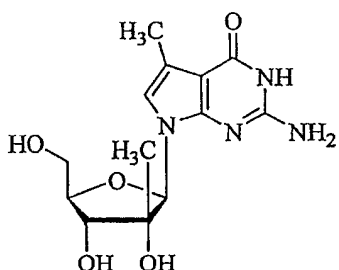
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

40. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



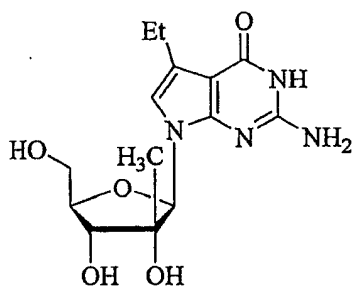
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

41. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



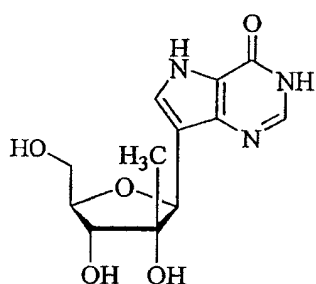
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

42. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



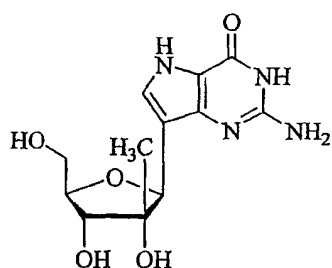
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

43. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



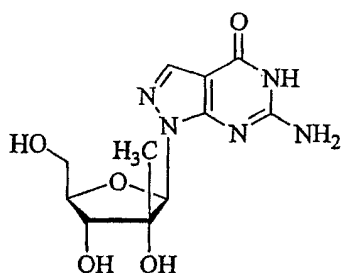
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

44. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



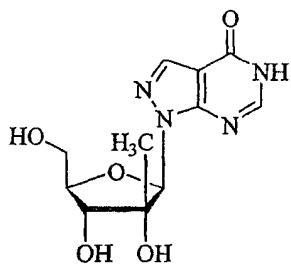
其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

45. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

46. 权利要求 1 的方法，其中要在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其中反应任选发生在没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH 的情况下。

47. 权利要求 1 的方法，其中任选保护的有机酸是任选保护的氨基酸。

48. 权利要求 47 的方法，其中任选保护的氨基酸是任选保护的 L-缬氨酰。

49. 权利要求 48 的方法，其中任选保护的 L-缬氨酰是 Boc-L-缬氨酰。

50. 权利要求 1 的方法，其中偶联剂选自以下的组：1-[3- (二甲基氨基)- 丙基]-3-乙基-碳化二亚胺盐酸盐；羰基二咪唑、 苯并三唑-1-基氧- 三(二甲基氨基) -磷六氟磷酸、 以及 Mitsunobu 试剂和三苯基磷。

51. 权利要求 1 的方法，其中偶联剂是碳化二亚胺。

52. 权利要求 50 的方法，其中偶联剂是 CDI。

53. 权利要求 1 的方法，其中碱选自以下的组：三乙胺、二异丙基乙胺和 N-乙基吗啉。

54. 权利要求 1 的方法，其中碱是叔胺。

55. 权利要求 54 的方法，其中叔胺是三乙胺。

56. 权利要求 1 的方法，其中碱催化剂是 DMAP。

57. 权利要求 1 的方法，其中任选保护的有机酸和核苷的摩尔比率是 1.0 至 1.5。

58. 权利要求 57 的方法，其中摩尔比率是 1.0 至约 1.2。

59. 权利要求 1 的方法，其中偶联剂和核苷的摩尔比率是 1.0 至

1.5。

60. 权利要求 59 的方法，其中摩尔比率是 1.0 至 1.2。

61. 权利要求 1 的方法，其中反应在至少 80°C 的温度进行至少 20 分钟。

62. 权利要求 61 的方法，其中反应在氩气中进行。

63. 权利要求 1 的方法，其中 2'-分支呋喃核糖核苷溶于溶剂中。

64. 一种选择性酯化 2'-分支呋喃核糖核苷的 3'羟基位置的方法，包括：

a) 在有机溶剂中以足以溶解核苷的温度和时间来加热第一种 2'-分支呋喃核糖核苷溶液；

b) 向第一种溶液中加入叔胺和碱催化剂；并

c) 向第一种溶液中加入第二种溶液，第二种溶液包含有机溶剂中的保护的氨基酸和碳化二亚胺偶联剂。

65. 权利要求 64 的方法，其中在步骤 a) 中，第一种溶液在至少 80°C 加热至少 20 分钟。

66. 权利要求 64 的方法，其中在步骤 c) 中，第一种溶液维持在至少 80°C 的温度，并且以至少 1 小时的时间跨度来加入第二种溶液。

67. 权利要求 66 的方法，进一步包括在至少 80°C 的温度加热合并的第一种和第二种溶液至少约一个半小时。

68. 权利要求 64 的方法，其中在第一种溶液中的有机溶剂是 DMF。

69. 权利要求 64 的方法，其中在第二种溶液中的有机溶剂是 THF 或 DMF。

70. 权利要求 64 的方法，进一步包括用酸中和产物溶液。

71. 权利要求 64 的方法，其中叔胺是三乙胺并且碱催化剂是 DMAP。

72. 权利要求 64 的方法，其中保护的氨基酸是保护的 L-缬氨酰

氨基酸。

73. 权利要求 1 的方法，其中反应发生在溶剂或溶剂混合物中，其中溶剂或多种溶剂是极性非质子化溶剂。

74. 权利要求 73 的方法，其中溶剂选自以下的组：丙酮、乙酸乙酯、二噻烷、THF、二氧己环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、二乙醚、吡啶、二甲基甲酰胺、DME、二甲亚砜、二甲基乙酰胺、及其组合。

75. 权利要求 7 的方法，其中嘌呤碱选自以下组：N⁶-酰基嘌呤，其中酰基选自由 C(O)(烷基), C(O)(芳基), C(O)(烷基芳基), 和 C(O)(芳基烷基)组成的组。

生产 3'-核苷前体药物的方法

交叉引用

本申请要求享有美国临时申请第 60/436,150 号的优先权,所述临时申请于 2002 年 12 月 23 日提交。

发明领域

本发明是一种制备 3'-酰化的 2'或 3'-分支呋喃核糖核苷的前体药物的方法。

发明背景

历史上通常通过对核苷 5'-羟基酰化或其他修饰方法来设计核苷前体药物。Novirio 制药有限公司(现在的 Idenix Pharmaceuticals)发现,通过给药核苷的酰化形式可增加某些 2'或 3'-分支核苷(即,在 2'或 3'-位上具有四个非氢取代基的核苷)的稳定性和生物利用度(如参见, WO01/90121 (USSN 09/864,078); WO01/92282 (USSN 09/863,816); PCT/IB03/03901 (USSN 10/609,298); PCT/IB03/03246 (USSN 10/608,907); 和 PCT/US03/20431 (USSN 10/607,909))。用于制备这些核苷和核苷类似物的氨基酸酯的方法是首先使用合适的分支 β -D 或 β -L 核苷,该核苷任选可用合适的保护基团来保护,例如甲硅烷基,接着进行脱保护,这都可通过所属领域技术人员已知的方法来进行 (Zhang 等, Tetrahedron Letters, 1992, 33: 1177-80; Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第 2 版 (1991); Kerr 等, J Pharmaceutical Sciences, 1994, 83 : 582- 6; Tang 等, J. Org. Chem., 1999 64 (3) : 747-754; 和 Cavelier 等, Tetrahedron Letters, 1996, 37 :

5131-4)。然后在合适的质子化或非质子化溶剂中并在合适的反应温度下，在任选存在合适的偶联剂的情况下，将任选保护的分支核苷与合适的酰基供体偶联在一起，供体如酰基氯和/或酰基酸酐或活化的酸，用以提供分支核苷的 2' 或 3' 前体药物(参见 Synthetic Communications, 1978, 8 (5) : 327- 33; J. Am. Chem. Soc., 1999, 121 (24) : 5661-5 ; Bryant 等, Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45, 229-235; Standring 等, Antiviral Chem. & Chemother, 2001, 12 (Suppl. 1), 119-129; Benzaria 等, Antiviral Res., 2001, 50, A79; Pierra 等, Antiviral Res., 2001, 50, A79; 和 Cretton-Scott 等, Antiviral Res., 2001, 50, A44)。偶联剂的实例有任何能使化合物或部分与另一个相连的试剂，包括但不限于，各种碳化二亚胺、 CDI、 BOP 和羰二咪唑。例如，在合成 2'-分支核苷的 3'前体药物时，核苷优选不进行保护，而通过碳化二亚胺偶联剂直接与烷醇或氨基酸残基连接。

Matulic-Adamic 等 (U. S. 6,248, 878)报道了核苷类似物的合成，该类似物包含通过氧原子和取代的嘧啶碱在 3'位上连上含磷基团的呋喃核糖环。含磷基团包括二硫酯或氨基磷酸酯，或可以是寡核苷酸的部分。这些化合物是前体药物，因为它们进一步反应，以提供最终期望的核苷和核苷类似物。化合物用多步偶联法合成，呋喃核糖用作起始原料，其在 C-1 上具有羟基或乙酰基并在 C-2-、C-3 和 C-5 上具有苯甲酰保护基以及 4-OSiMe₃ 嘧啶，用以产生 1- (2, 3, 5-三-O-苯甲酰-核糖-呋喃基) -嘧啶-4-酮;接着向第一步反应的产物加入含氮的甲醇以去除苯甲酰保护基;然后将 DMT-Cl/Pyr 与未保护的化合物产物反应，从而导致在呋喃核糖的 5'-O 位加成 DMT。5'-O-DMT 取代的呋喃核糖产物与 TBDMS-Cl、AgNO₃ 和 Pyr/THF 反应。然后进行标准的磷酸化以产生 3'-含磷的化合物。所提出的每种合成方法包括至少 4 至 7 步。

1999 年, McCormick 等描述了鸟苷 3'-碳酸盐的制备方法, 其中利用了未保护的核糖作为起始原料(McCormick 等, J Am. Chem. Soc. 1999, 121 (24) : 5661-5)。McCormick 通过连续逐步导入 O-和 N-配糖键、应用某些保护基、磺化并最后脱保护来合成化合物。McCormick 等在室温下将未保护的鸟苷与 BOC-酸酐、DMAP、Et₃N 和 DMSO 反应以直接获得鸟苷 3'-碳酸盐。

Tang 等披露制备了 2'-C- β -甲基-胞嘧啶核糖核苷的氨基磷酸酯前体药物的方法(Tang 等, J Org. Chem., 1999, 64 : 747-754)。Tang 等在 Lewis 酸 (SnCl₄) 存在的情况下, 将 1, 2,3,5-四-O-苯甲酰基-2-C-甲基- β -D 呋喃核糖与预先硅烷化的 4-N- 苯甲酰基胞嘧啶进行反应, 以此作为合成的第一步 (同上, 在 748 页, 方案 1^a)。

由于 2'-和 3'-分支核苷的 3'-酰化前体药物具有用作病毒疾病治疗剂的重要作用, 其中疾病包括黄热病病毒、鼠疫病毒和显著的丙型肝炎, 提供将酰基选择性地添加到核苷 3'-OH 的有效方法将会是有益处的。

所以,本发明的一个目的是提供一种制备 2'-和 3'-分支核苷的 3'-酰化衍生物的方法, 该方法能用作商业规模的生产方法。

本发明的另一个目的是提供一种这些化合物的合成方法, 该方法最小化了反应中的步骤数。

本发明的另一个目的是提供一种方法, 该方法仅利用无毒、不昂贵的试剂, 需要最少的特殊设备或反应条件, 并在短时间内进行完成。

本发明的另一个目的是提供一种制备这些化合物的有效方法, 该方法获得了高产的产物。

发明概述

本发明涉及一种选择性 3'-酰化呋喃核糖基 2'或 3'-分支核苷的一步方法。呋喃核糖核苷在 2'和 3'位带有羟基。该方法实现了酰化 3'-

羟基而非 2'-羟基的效果。

在一个具体实施方式中,本发明的方法利用了不昂贵的试剂,不需要特殊的反应条件和特殊的设备。例如,本发明的方法能以约 98% 的纯度和约 54% 的产量提供 2'或 3'-分支核苷的 3'-核苷前体药物。

本发明的一个有益的方面是其仅需要一步。在一个具体实施方式中,反应仅进行约 1 小时。在本发明一个特定具体实施方式中,能用该方法选择性地酯化 3'-OH 而不需要保护其他游离的羟基,如 5'-羟基。相当令人惊讶的是,能用该方法很方便地实现选择性酰化带有多羟基的化合物。

例如,在存在偶联剂(如 CDI)和碱(如 TEA)的情况下,并可任选存在碱性催化剂(如 DMAP),例如在质子化溶剂(如 DMF 和/或 THF)中,发现将核苷与保护的有机酸反应会导致向核苷 3'-OH 上选择性地添加保护的有机酸,从而形成核苷的 3'-前体药物。该方法仅以一步完成,并且形成前体药物产物所需的时间比现有方法显著地减少。在本发明一个具体实施方式中,产量超过 50%。

在一个具体实施方式中,本发明的方法包括将 2'或 3'-分支的呋喃核糖核苷类似物与酰基、低级烷醇或有机羧酸衍生物反应,从而提供出 3'-核苷衍生物的前体药物。在另一个具体实施方式中,本发明的方法包括将核苷类似物与羧酸衍生物反应,除了在感兴趣的基团上,所述羧酸衍生物在所有功能基团上具有保护基,该反应能提供出具有酯部分的核苷前体药物。在另一个具体实施方式中,羧酸衍生物是天然产生的或非天然产生的氨基酸。

作为本发明的一个示例,本发明的方法包括将核苷与游离 3'-OH 反应的单个步骤,游离 3'-OH 如 4-氨基-1-(3,4-二羟基-5-羟甲基-3-甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2-酮,反应用 BOC-缬氨酸/CDI 和 DMAP/TEA/DMF 进行以形成核苷的 3'-O-缬氨酰酯,如 2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 5-(4-氨基-2-氧-2H-嘧啶-1-基)-4-羟基-2-羟甲基

-4-甲基-四氢-呋喃-3-基酯。

在一个具体实施方式中, BOC (t-丁氧基羰基) 用作氨基酸的保护基。可是, 本方法不限于使用 BOC, 任何氮保护基, 如, 酰基或甲硅烷基, 都可以使用(参见 Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 第3版 (1999))。而且, CDI (羰基二咪唑) 可以用任何偶联剂替代, 如碳化二亚胺, 从而用于合成偶极的聚酰胺和多肽。

反应能在任何质子化溶剂中进行。在一个具体实施方式中, 使用了 DMF 或 DMSO (二甲亚砜)。在另一个具体实施方式中, 可将 THF (四氢呋喃) 用作助溶剂。

相似的, 任何叔胺都可以替代 TEA, 例如, 二异丙基乙胺和 N-乙基吗啉。

核苷和核苷类似物不仅限于示例的化合物, 而是包括了取代和未取代的核苷碱, 包括嘌呤碱、嘧啶碱、吡咯并嘧啶、三唑吡啶、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、和如下非天然产生的碱。任选取代的 5-元环可在呋喃 O 原子的位置上包含 O、S 或 CH₂ 基团。这些核苷和核苷类似物的所有立体异构体和互变形式也都包括于此。

附图简要说明

图 1 是一个非限制性的例子, 图示了直接酯化本发明嘧啶核苷 3'-OH 的方法。

图 2 是一个非限制性的例子, 图示了直接酯化本发明嘌呤核苷 3'-OH 的方法。

图 3 是现有技术中在鸟苷 3'-OH 处进行衍生化的方案。

发明详述

本发明提供一种通过选择性酰化来制备有药物活性的 2'或 3'-分支呋喃核糖核苷的 3'-前体药物的改进方法。

令人预想不到的发现是，在存在偶联剂（如 CDI）、碱（如 TEA）的情况下，并可任选存在碱性催化剂（如 DMAP）和质子化溶剂（如 DMF 和/或 THF）的情况下，将 2'或 3'-分支核苷与保护的有机酸反应会导致向核苷 3'-OH 上选择性地添加保护的有机酸，从而形成核苷的 3'-前体药物。由于该方法仅以一步完成，所以形成前体药物产物所需的时间比现有方法显著地减少了。在本发明一个具体实施方式中，产量超过 50%。

该方法的另一个预想不到的好处包括使用低成本的试剂。该方法的另一个预想不到的好处包括不用极端的反应条件。另外，因为该方法不需要特殊的设备或仪器，所以为用户节省了额外的成本。进一步，该方法使其容易地进行规模化的生产。

图 1 和 2 是本发明非限制性的具体实施方案。如图 1 所述的方法中，4-氨基-1-(3,4-二羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-呋喃基)-1H-嘧啶-2-酮与 BOC-保护的缬氨酸反应，该缬氨酸在 THF 或 DMF 中由 CDI 活化。该方法所用的溶剂中，THF 和 DMF 能用作助溶剂。TEA 可以用任何叔胺替代，例如，二异丙基乙胺或 N-乙基吗啉，而且 DMF 可以用其他质子化溶剂替代，例如 DMSO (二甲亚砜)或 NMP (N-甲基吡咯烷酮)。该示例的方法的反应时间约为 1 小时。

能用该方法衍生的核苷和核苷类似物不仅限于示例的化合物，而能包括取代和未取代的核苷碱，包括嘌呤碱、嘧啶碱、吡咯并嘧啶、三唑吡啶、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、和如下非天然产生的碱。任选取代的 5-元环可在呋喃 O 原子的位置上包含 O、S 或 CH₂ 基团。这些核苷和核苷类似物的所有立体异构体和互变形式也都包括于此。

方法步骤的详细说明

带有游离或反应性 3'-OH (或-SH)的核苷可以购买到，或通过公

开或未公开的方法制备，包括标准的还原、氧化、取代和/或偶联技术。在主要的具体实施方式中，核苷为 2'或 3'-分支核苷，在另一可选实施方式中，带有游离 3'-OH (或-SH)的核苷为 2'-脱氧核苷，如 2'-脱氧胞苷或 2'-脱氧胸苷，它们能购买到，或通过公开或未公开的方法制备，包括标准的还原和偶联技术。在本发明另一个具体实施方式中，带有游离 3'-OH 的核苷为 2'-分支核苷，如 4-氨基-1- (3, 4-二羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-呋喃基)-1H-嘧啶-2-酮 (β -D-2'-C-甲基-胞苷) 或 9- (2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基) -6-N-甲基-腺嘌呤，它们可以购买到，或通过公开或未公开的方法制备，包括标准的氧化、取代和/或偶联技术。在本发明另一个具体实施方式中，带有游离 3'-OH 的核苷为 3'-分支核苷，它们可以购买到，或通过公开或未公开的方法制备，包括标准的氧化、取代和/或偶联技术。起始原料的另一个例子为 β -D-2'-C-甲基-N-甲基-嘌呤。

任选保护的有机酸可以购买到，或通过公开或未公开的方法制备。在本发明一个具体实施方式中，任选保护的有机酸是任选保护的氨基酸，如 Boc-保护的氨基酸，优选 Boc-保护的 L-缬氨酸。氨基酸的游离氨基可用合适的保护基选择性地保护，优选用酰基，如- (C=O)-芳烷基、- (C=O)-烷基或- (C=O)-芳基，优选 BOC (丁氧基羰基)，保护是通过所属领域技术人员公知的方法来进行的，如 Greene 等，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第 2 版，1991 所教导的。本发明的方法不仅限于将 BOC 用作保护基。其他可用的保护基有，例如，取代和未取代的甲硅烷基；取代和未取代的醚基，如 C-O-芳烷基、C-O-烷基，或 C-O-芳基；脂肪族基团，如酰基或乙酰基，其具有直链或分支的烷基部分；以及不会不利影响本发明原料、试剂和条件的任何基团，这些是所属领域技术人员已知的并如 Greene 等，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第 2 版 (1991) 所教导的。

在偶联剂和碱存在的情况下, 3'-选择性酰化的核苷可通过任选保护的有机酸与带有游离 3'-OH (或-SH)的核苷反应而制备出来。合适的偶联剂包括 EDC(1-[3- (二甲基氨基)- 丙基]-3-乙基-碳化二亚胺盐酸盐; 也被称作 DEC)、CDI (羰基二咪唑)、 BOP 试剂(苯并三唑-1-基氧- 三(二甲基氨基)-磷六氟磷酸)、Mitsunobu 试剂(即,偶氮二甲酸二异丙酯和偶氮二甲酸二乙酯) 和三苯基膦、其他碳化二亚胺或所属领域技术人员已知的相似偶联剂, 然而优选的是 CDI。合适的碱包括 TEA (三乙胺)、二异丙基乙胺、N-乙基吗啉、任何脂肪族叔胺或其它合适的胺、或其组合, 优选 TEA,它们可任选与碱催化剂联合使用, 如与 DMAP。

任选保护的有机酸和/或偶联剂可与核苷以任何摩尔比率反应, 该比率能使反应以可接受的速率进行而不产生过多的副产物, 如轻微的摩尔量过量, 例如相对于核苷, 以约 1.0 至约 1.5 摩尔过量的偶联剂, 优选约 1.1 至约 1.25 摩尔过量, 和/或约 1.0 至约 1.5 摩尔过量的任选保护的有机酸, 优选约 1.1 至约 1.25 摩尔过量。在一个具体实施方式中, 可使用过量的碱来反应。如果碱与碱催化剂联合使用, 如与 DMAP, 则然后在一个具体实施方式中,碱催化剂, 如 DMAP 以催化量使用, 例如相对于核苷, 以约 0.1 : 1 摩尔量比率。

在一个具体实施方式中, 同时或在合适的时间段和温度中连续加入试剂, 从而使反应以可接受的速率进行而不产生过多的副产物。

在一个具体实施方式中, 在加入核苷和/或碱之前, 任选保护的有机酸与偶联剂搅拌在一起。例如, 任选保护的有机酸, 如任选保护的氨基酸, 例如 Boc-L-缬氨酸, 能与偶联剂搅拌在一起, 如 CDI。该反应可在任何温度下完成, 所述温度要使反应以可接受的速率进行而不促进分解或产生过多的副产物。优选的条件是从约室温至约 25℃, 反应进行约 1 小时至一个半小时, 然后加热至约 40-50℃, 持续约 20-30 分钟, 优选在惰性条件下, 例如在氩气中。该活化的任选保护的有机

酸可以在任何溶剂中制备,所述溶剂与温度和试剂的溶解性相适宜。溶剂可由任何极性非质子化溶剂组成,包括但不限于丙酮、乙酸乙酯、二噻烷、THF、二氧己环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、二乙醚、吡啶、二甲基甲酰胺 (DMF)、DME、二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺、或其任何组合,然而优选的是 THF。

在一个具体实施方式中,在加入任选保护的有机酸和/或偶联剂之前,带有游离 3'-OH (或-SH)的核苷,如 2'-脱氧胞苷、2'-脱氧胸苷、4-氨基-1- (3, 4-二羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-呋喃基)-1H-嘧啶-2-酮或 9- (2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6-N-甲基-腺嘌呤或 9- (2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6-N-甲基-嘌呤,其与碱搅拌在一起,任选存在有碱催化剂,如 DMAP。例如,带有游离 3'-OH (或-SH)的核苷可与碱搅拌在一起,任选存在有碱催化剂,如 DMAP。该反应可在任何温度下完成,所述温度要使反应以可接受的速率进行而不促进分解或产生过多的副产物。优选的条件是能使核苷完全溶解在溶剂中的温度,例如在约 95-100°C 进行约 20-30 分钟,优选在惰性条件下,例如在氩气中。该活化的核苷可以在任何溶剂中制备,所述溶剂与温度和试剂的溶解性相适宜。溶剂可由任何极性非质子化溶剂组成,包括但不限于丙酮、乙酸乙酯、二噻烷、THF、二氧己环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、二乙醚、吡啶、二甲基甲酰胺 (DMF)、DME、二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺、或其任何组合,然而优选的是 DMF。

在本发明的一个具体实施方式中,之后,活化的有机酸(和偶联剂)与活化的核苷 (和碱,任选存在有碱催化剂,如 DMAP) 搅拌在一起。可以一次全部加入两种溶液或在合适的时间段和温度内逐渐加入,从而使反应以可接受的速率进行而不产生过多的副产物。在本发明的一个具体实施方式中,活化的任选保护的有机酸在约 2 小时期间逐渐加入。在本发明的一个可选的具体实施方式中,快速加入活化的任选保护的有机酸,例如,在约 2 分钟期间。该反应可在任何温度下完成,所

述温度要使反应以可接受的速率进行而不促进分解或产生过多的副产物。在一个实例中，在加入活化的任选保护的有机酸期间，反应溶液约为 80-100°C，然后在约 80-90°C 保持约 1 小时，然后冷却至室温，优选在惰性条件下，例如在氩气中。在一个具体实施方式中，在加入活化的任选保护的有机酸期间，温度不低于 80°C。

可使反应进行至消耗完绝大多数的核苷，在此期间，可以监视反应的进程，例如通过定期取样进行 TLC 或 HPLC 分析。

一旦反应进行到所需要的位点时，在用酸终止反应前，任选通过现有已知的方法去除一些更具挥发性的溶剂(如，THF)和碱(如 TEA)，所述已知的方法如在约 30°C 的温度下抽真空。

在优选的具体实施方式中，本发明的方法在一个封闭系统中完成，不进行任何中间纯化步骤，即"一容器"合成。

然后，如果需要，可用酸如用乙酸将反应溶液中和至 pH 约 7.5 至约 7.75。

然后，前面任何没有去除的溶剂(如 DMF)可以通过任何现有已知的方法来去除，例如在约 35°C 的温度下抽真空。

产物可以通过现有已知的方法从粗溶液中提取出来，方法包括标准的萃取和结晶技术。例如，粗溶液可与有机溶剂混合在一起，如乙酸乙酯、二氯甲烷、或叔丁基甲基醚(MTBE)、和水。两层能被分层，可再用有机溶剂萃取水层，如乙酸乙酯、二氯甲烷、或叔丁基甲基醚(MTBE)。加入有机溶剂并分离所形成的水层的方法可以按需要重复许多次。合并有机层并任选用饱和盐水溶液洗涤。然后用酸性水溶液萃取形成的有机层，例如丙二酸的水溶液。然后检查有机层，例如通过 TLC (薄层层析)进行，从而达到所有期望的产物都从有机层中去除了。在一个具体实施方式中，之后合并酸性水溶液萃取物，冷却，例如以冰浴进行，冷却至约 0-10°C，并中和到 pH 约 7.4，例如用诸如三乙胺的碱来中和，从而使预期的产物能从溶液中沉淀出来。在一个可

选的具体实施方式中,之后合并酸性水溶液萃取物,冷却,例如以冰浴进行,冷却至约 0-10°C,并中和到 pH 约 7.4,例如用诸如三乙胺的碱来中和,并用有机溶剂来萃取水层,如用 MTBE。加入有机溶剂并分离所形成的水层的方法可以按需要重复许多次。可用干燥剂干燥合并的有机层,如用硫酸镁或硫酸钠,并接着进行浓缩,例如在真空条件下进行。

如果需要,3'-选择性酯化的核苷可通过现有已知的任何方法来制成药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机或有机酸和碱的那些盐。合适盐的非限制性例子包括衍生自无机酸的那些,如,盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸、二碳酸、碳酸等,以及用有机酸形成的盐,如氨基酸残基、乙酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、丙二酸、抗坏血酸、柠檬酸、苯甲酸、丹宁酸、棕榈酸、褐藻酸、多聚谷氨酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、萘二磺酸、 α -酮戊二酸、 α -甘油磷酸和聚半乳糖醛酸。药学文献中所公知的大量其他酸中,合适的盐包括那些衍生自碱金属的,如锂、钾和钠,碱土金属的,如钙和镁。合适的盐包括那些衍生自其它金属阳离子的,如锌、铋、钡、铝、铜等,或由胺形成的阳离子,如氨、N,N-二苄基乙烯基-二胺、D-葡萄糖胺、四乙铵、或乙烯基-二胺。进一步,合适的盐包括衍生自酸和碱组合的那些,例如,丹宁酸锌盐等。所以,在本发明一个具体实施方式中,在溶剂中,如诸如 EtOH 的极性质子化溶剂中,在 3'-位 3'-选择性酯化的核苷可与药学上可接受的无机或有机酸进行反应,如 HCl,从而提供药学上可接受的盐,如盐酸盐,以此作为最终产物。

示例的具体实施方式

在一个具体实施方式中,所提供的选择性酯化 2'-分支呋喃核糖核苷的 3'羟基位置的方法包括: a) 在有机溶剂中以足以溶解核苷的温

度和时间来加热第一种 2'分支呋喃核糖核苷溶液;

b)向第一种溶液中加入叔胺和碱催化剂;

并 c)向第一种溶液中加入第二种溶液,第二种溶液包含有机溶剂中的保护的氨基酸和碳化二亚胺偶联剂。

第一种溶液可任选加热到至少 80℃,保持至少 20 分钟。可选地,在步骤 c)中,第一种溶液维持在至少 80℃的温度,并且以至少 1 小时的时间跨度来加入第二种溶液。可选地,该方法进一步包括以至少 80℃的温度加热合并的第一和第二种溶液约至少 1 个半小时。第一种溶液中的有机溶剂如极性非质子化溶剂,例如 DMF。第二种溶液中的有机溶剂如极性非质子化溶剂,例如 THF 或 DMF。权利要求 64 的方法进一步包括用酸中和产物溶液。叔胺如三乙胺,碱催化剂如 DMAP。保护的氨基酸可以是保护的 L-缬氨酰氨基酸。

在一个具体实施方式中,含 N-(叔-丁氧基羰基)-L-缬氨酸的无水 THF 或 DMF 溶液加入到 CDI 中,并在氩气中于 25℃搅拌约 1.5 小时,然后于 40-50℃进行约 20 分钟。4-氨基-1-(3,4-二羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-呋喃基)-1H-嘧啶-2-酮加入到装有氩气管的另一个长颈瓶中,其量相对于溶于 DMF 中的 N-(叔-丁氧基羰基)-L-缬氨酸,刚好略少于 1:1 的摩尔比率,向其中加入 TEA 和 DMAP。然后 4-氨基-1-(3,4-二羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-呋喃基)-1H-嘧啶-2-酮被加热到 100℃的外部温度,持续 20 分钟或直至嘧啶-2-酮衍生化合物完全溶解,之后,加入 TEA 和 DMAP。该混合物在约 97℃(外部温度)加热约 20 分钟。然后在约 2 小时的时间跨度下以不低于 82℃(内部温度)的温度,缓慢加入含 N-(叔-丁氧基羰基)-L-缬氨酸的 THF 溶液。接着,反应混合物于约 82℃加热约 1 小时,之后将其冷却至室温。一旦冷却后,在真空条件下于 30℃的温度去除 TEA 和 THF。

接着用乙酸将溶液中和至 pH 约 7.69,并在真空条件下于 35℃的温度去除 DMF。溶液用乙酸乙酯处理,粗产物与乙酸乙酯和水搅拌

在一起。两层被分开,再用乙酸乙酯萃取水层。接着合并两个有机层并用饱和盐水溶液洗涤;用丙二酸水溶液萃取形成的有机层。然后通过 TLC (薄层层析)检查有机层,从而达到所有期望的产物都从有机层中去除了。

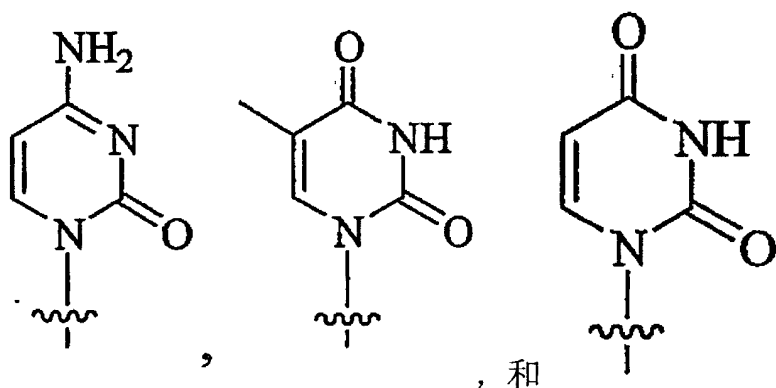
然后合并酸性水溶液萃取物,以冰浴冷却,并用 TEA 中和到 pH 约 7.4。在该 pH 处,固体从溶液中沉淀出来了。向水层加入乙酸乙酯,收集白色固体并真空过滤干燥,从而得到前体药物产物。

用于酯化方法的合适的核苷

任何带有游离 3'-OH (或-SH)的核苷或核苷类似物可用于本发明的方法中。所以,本发明包括制备核苷或核苷类似物的 3'-前体药物的方法,其包括在单个封闭系统中反应(即"一容器"合成)(a)带有游离 3'-OH (或-SH)的核苷或核苷类似物;(b) 任选保护的有机酸,如任选保护的氨基酸,例如 Boc-L-缬氨酸;(c) 偶联剂;和(d) 碱,任选存在有碱催化剂。在另一个具体实施方案中,期望获得核苷或核苷类似物 3'-前体药物的药学上可接受的盐。核苷或核苷类似物 3'-前体药物的药学上可接受的盐可利用现有已知的任何方法来制备,包括诸如进一步向核苷或核苷类似物的 3'-前体药物中加入酸性盐。

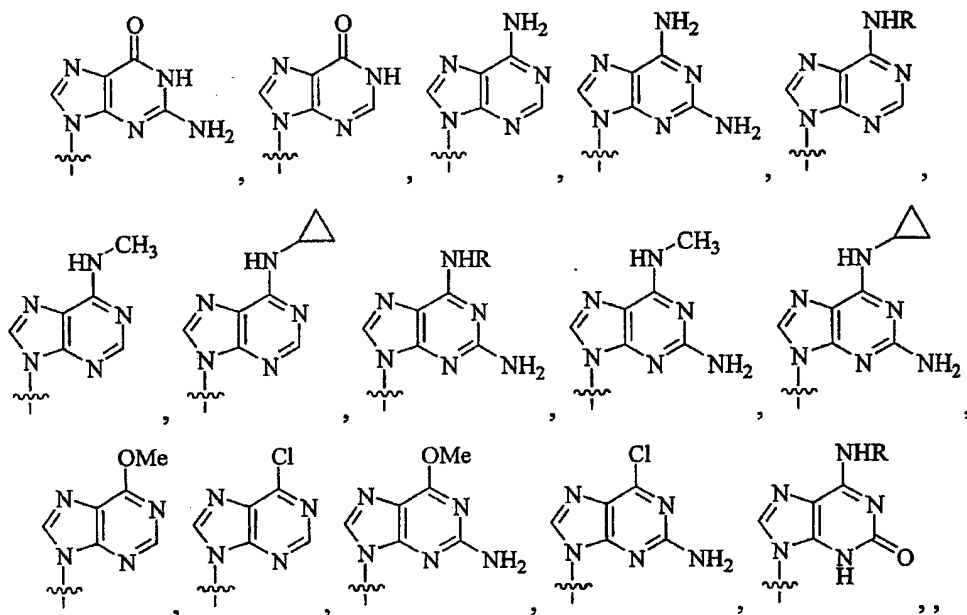
在一个具体实施方式中,碱是嘌呤碱。在另一个具体实施方式中,碱是嘧啶碱。在另一个具体实施方式中,碱是吡咯并嘧啶。在另一个具体实施方式中,碱是三唑吡啶、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶。在特定的具体实施方式中,碱是选自以下组的嘧啶碱:胸腺嘧啶,胞嘧啶,5-氟胞嘧啶,5-甲基胞嘧啶,包括 6-氮胞嘧啶的 6-氮-嘧啶,2-和/或 4-巯基嘧啶,尿嘧啶,5-卤代尿嘧啶, C⁵-烷基嘧啶, C⁵-苄基嘧啶, C⁵-卤代嘧啶, C⁵-乙烯基嘧啶, C⁵-炔基嘧啶, C⁵-酰基嘧啶, C⁵-羟基烷基嘌呤, C⁵-氨基嘧啶, C⁵-氰基嘧啶, C⁵-硝基嘧啶, 和 C⁵-氨基嘧啶。

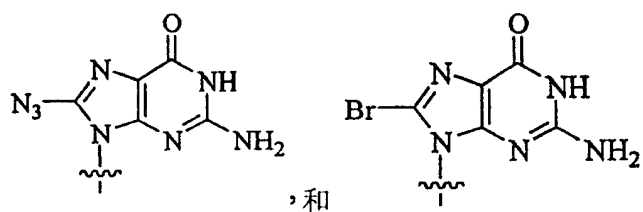
在特定的下一级的具体实施方式中,碱选自以下组:



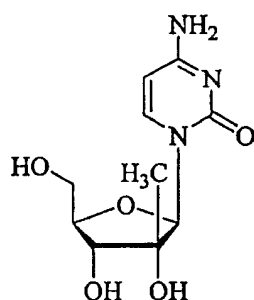
在另一个特定的具体实施方式中, 碱是选自以下组的嘌呤碱: N^6 -烷基嘌呤(包括 N -甲基嘌呤), N^6 -酰基嘌呤 (其中酰基是 $C(O)$ (烷基, 芳基, 烷基芳基, 或芳基烷基), N^6 -苄基嘌呤, N^6 - 卤代嘌呤, N^6 -乙烯基嘌呤, N^6 -炔基的嘌呤, N^6 -酰嘌呤, N^6 -羟基烷基嘌呤, N^6 -硫烷基嘌呤, N^2 -烷基嘌呤, N^2 -烷基-6-硫代嘌呤, 5-氮杂胞嘧啶、鸟嘌呤、腺嘌呤、次黄嘌呤, 2,6- 二氨基嘌呤, 和 6-氯嘌呤。

在另一个特定的下一级的具体实施方式中, 碱选自以下组:



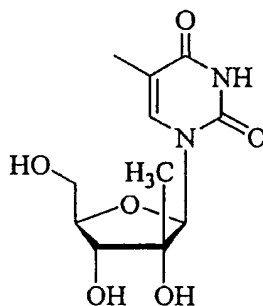


在本发明特定的下一级的优选具体实施方式中, 在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



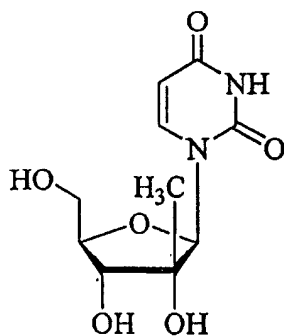
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中, 在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



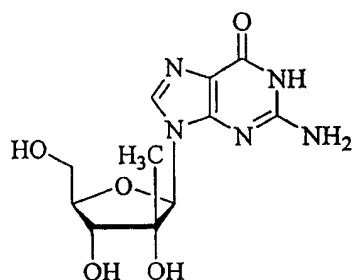
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中, 在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



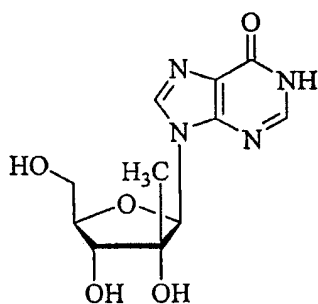
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



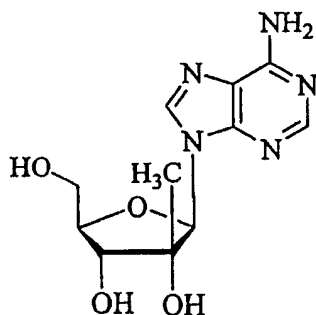
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



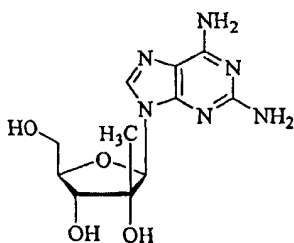
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



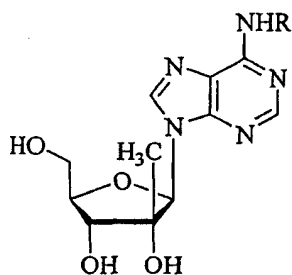
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是

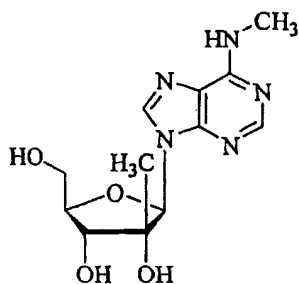


其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH；

其中 R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基或新戊基。

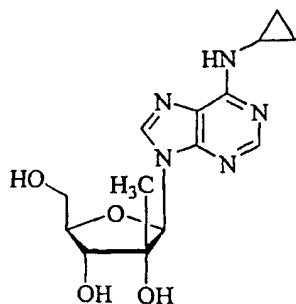
在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位

选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



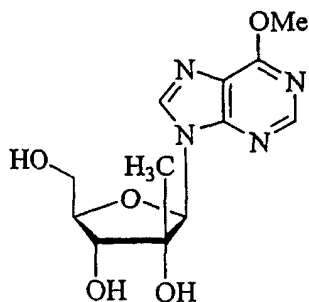
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



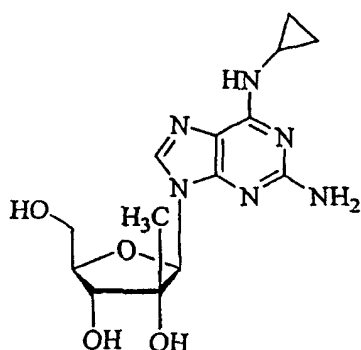
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



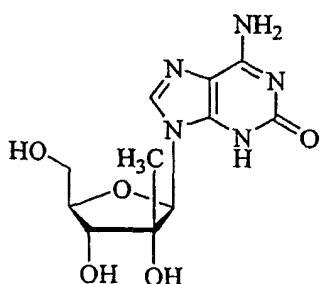
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



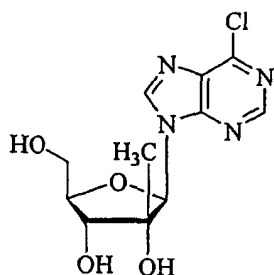
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



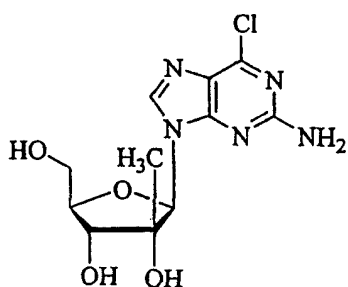
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



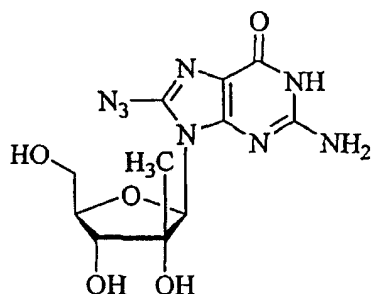
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



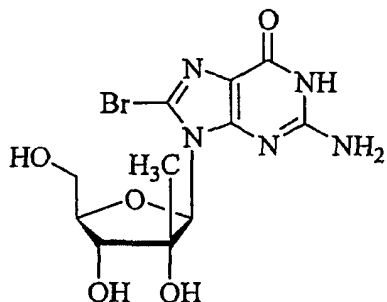
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



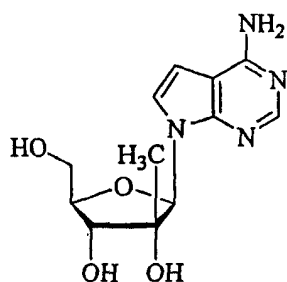
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



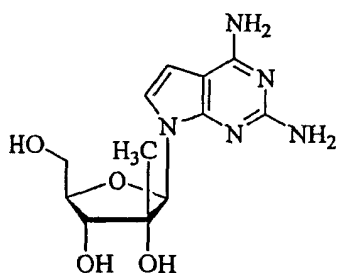
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



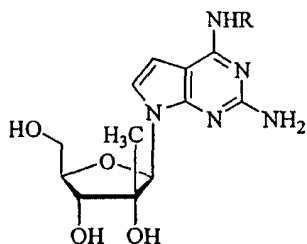
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

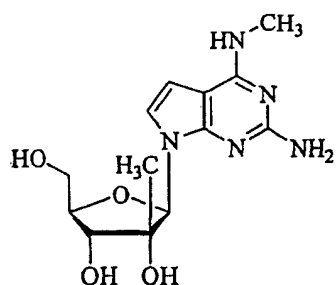
在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH；

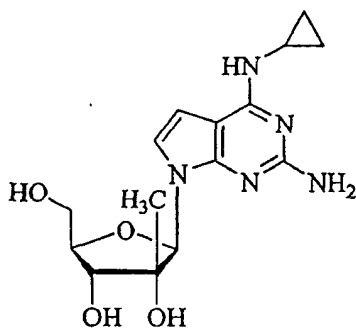
其中 R 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基或新戊基。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



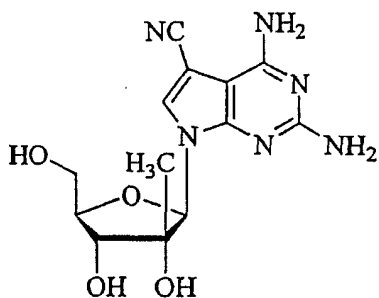
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



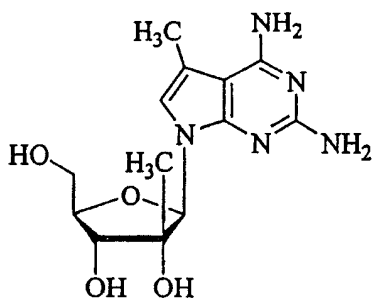
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



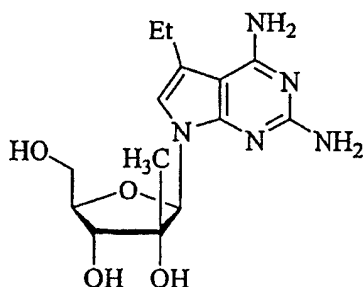
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



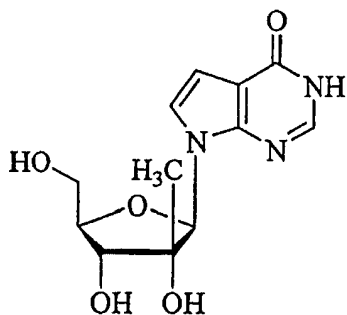
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



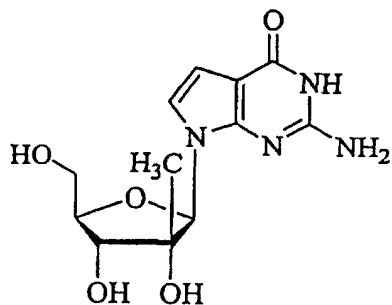
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



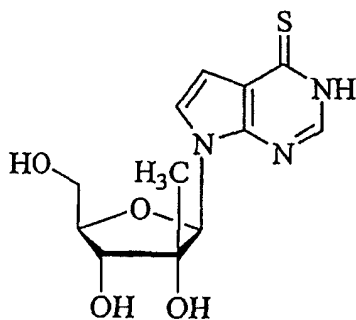
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



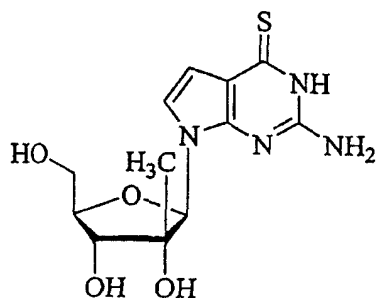
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



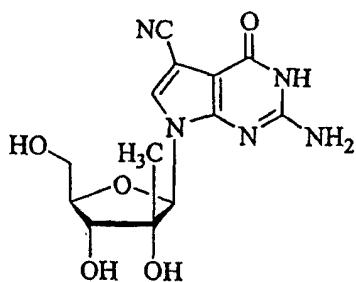
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



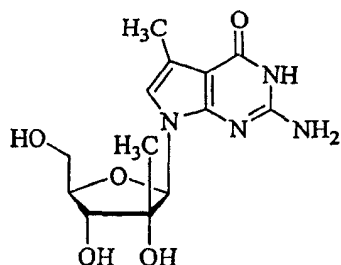
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



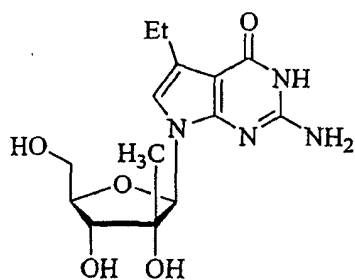
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



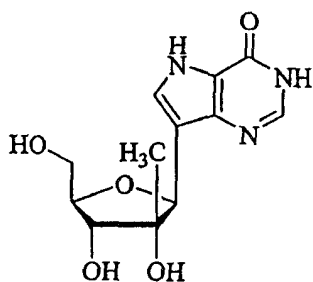
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



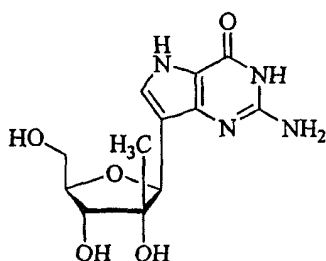
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



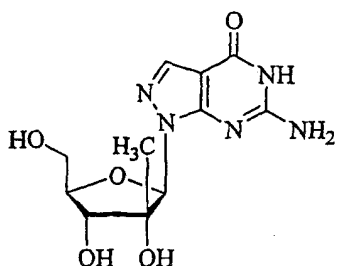
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



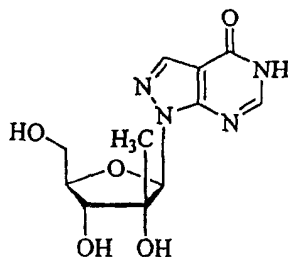
其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

在本发明另一个特定的下一级的优选具体实施方式中，在 3'-位选择性酯化的 2'-C-甲基分支核苷是



其没有保护游离的 2'-和/或 5'-OH。

定义和可选的试剂

此处所用的术语“保护的”,除非另外说明,其指向氧、氮或磷原子添加的基团用以防止其进一步反应或用于其他目的。大量氧、氮和磷的保护基对有机合成领域技术人员来说是已知的。

合适保护基的例子包括不仅限于,苯甲酰基;取代或未取代的烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的甲硅烷基;取代或未取代的芳香族或脂肪族的酯,例如,芳香族基团,像苯甲酰基、甲苯甲酰(如, p-甲苯甲酰)、硝基苯甲酰基、氯代苯甲酰基;醚基,如-C-O-芳烷基、-C-O-烷基、或-C-O-芳基;以及脂肪族基团,像酰基或乙酰基,包括任何取代或未取代的芳香族或脂肪族的酰基、-(C=O)-芳烷基、-(C=O)-烷基或-(C=O)-芳基;其中酰基的芳香族或脂肪族部分可以是直链或分支的;它们都可以进一步任选由不受反应影响的基团取代,所述反应包括改进的合成(参见 Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons,第2版(1991))。为了将醚用作保护基,可直接参考 Saischek 等的 U. S. 6,229,00,在此其纳入参考,其中它报道了将醚用作保护基可对试剂和方法条件的稳定性带来显著的益处,尤其是在呋喃戊糖苷的 5'-位上。这对分开、分离、和纯化预期产物带来了根本性的好处,并因此在产物的百分产量上带来了根本性的好处。

氨基酸保护基优选是 BOC(丁氧基羰基)、-(C=O)-芳烷基、-(C=O)-烷基或-(C=O)-芳基。在本发明一个具体实施方式中,氨基酸

保护基是 BOC (丁氧基羰基)。

在本申请的全文中，术语“取代”指由一个或多个指定的取代基进行的单或多取代。当披露或要求单取代时，化合物可以由那个取代基取代一次或超过一次。当披露或要求多取代时，取代的化合物可以由一个或多个所披露或要求的取代基部分独立地取代一次或多次。

此处所用的术语“烷基”，除非另外说明，其指饱和的、直链的、分支的、或环状的、伯、仲、叔烃，其一般为 C_1 至 C_{10} ，而且其明确包括甲基、三氟甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、环戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、环己基、环己基甲基、甲基戊基和二甲基丁基。术语包括取代或未取代的烷基。可以在一个或多个位置上取代烷基的部分选自：卤素（包括氟、氯、溴或碘），羟基（如 CH_2OH ），氨基（如， CH_2NH_2 、 CH_2NHCH_3 或 $CH_2N(CH_3)_2$ ），烷基氨基，芳基氨基，烷氧基，芳氧基，硝基，叠氮（如， CH_2N_3 ），氰基（ CH_2CN ），磺酸，硫酸，膦酸，磷酸盐或膦酸盐，它们中的任何或全部都可以是未保护的或按需进一步保护的，如所属领域技术人员已知的和如 Greene 等，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第 2 版 (1991) 所教导的。

术语“烷基氨基”和“芳基氨基”各自指具有一个或多个烷基或芳基取代基的氨基。

术语“烷芳基”和“烷基芳基”指带有芳基取代基的烷基。术语“芳烷基”和“芳基烷基”指带有烷基取代基的芳基。

术语“卤素”包括氯、溴、碘、和氟。

此处所用的术语“芳基”，除非另外说明，其指苯基、二苯基或萘基。术语包括取代或未取代的部分。芳基可以用一种或多种选自以下组的部分取代：羟基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫酸、膦酸、磷酸盐、或膦酸盐，它们中的任何或

全部都可以是未保护的或按需进一步保护的,如所属领域技术人员已知的和如 Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons,第 2 版 (1991)所教导的。

术语“酰基”包括在其他具体实施方式中的羧酸酯,其中在一个具体实施方式中,酯基的非羰基部分选自直链、分支、或环烷基或低级烷基、包括甲氧基甲基的烷氧基烷基、包括苯甲基的芳烷基、诸如苯氧基甲基的芳氧基烷基、包括苯基的芳基,其任选用卤素、C₁至 C₄烷基或 C₁至 C₄烷氧基取代,诸如烷基或芳烷基磺酰基的磺酸酯,其包括甲基磺酰基,单-、二-或三-磷酸酯、三苯甲基或单甲氧基三苯甲基、取代的苄基、三烷基甲硅烷基,例如二甲基-叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲基甲硅烷基。术语“羧酸”和“羧酸酯”各自包括 RC(=O)OH 和 RC(=O)O-R'的结构。在此处,无论 R 或 R'为何,非羰基部分都如,直链、分支、或环烷基或低级烷基、包括甲氧基甲基的烷氧基烷基、包括苯甲基的芳烷基、诸如苯氧基甲基的芳氧基烷基、包括苯基的芳基,其任选用卤素、C₁至 C₄烷基或 C₁至 C₄烷氧基取代。包括在本文范围内的还有磺酸酯,如烷基或芳烷基磺酰基,其包括甲基磺酰基,单-、二-或三-磷酸酯、三苯甲基或单甲氧基三苯甲基、取代的苄基、三烷基甲硅烷基,例如二甲基-叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲基甲硅烷基。

术语氨基酸包括天然产生的和合成的 α 、 β 、 γ 或 δ 氨基酸,其包括但不限于,蛋白质中出现的氨基酸,即甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在优选的具体实施方式中,氨基酸是 L-型的。在另一个优选的具体实施方式中,氨基酸是 L-缬氨酰。可选的,氨基酸可以是如下的衍生物:丙氨酰、缬氨酰、亮氨酰、异亮氨酰、脯氨酰、苯丙氨酰、色氨酰、甲硫氨酰、甘氨酰、丝氨酰、

苏氨酰、半胱氨酰、酪氨酰、天冬酰胺酰、谷氨酰胺酰、天冬氨酰、谷氨酰、赖氨酰、精氨酰、组氨酰、 β -丙氨酰、 β -缬氨酰、 β -亮氨酰、 β -异亮氨酰、 β -脯氨酰、 β -苯丙氨酰、 β -色氨酰、 β -甲硫氨酰、 β -甘氨酰、 β -丝氨酰、 β -苏氨酰、 β -半胱氨酰、 β -酪氨酰、 β -天冬酰胺酰、 β -谷氨酰胺酰、 β -天冬氨酰、 β -谷氨酰、 β -赖氨酰、 β -精氨酰或 β -组氨酰。

术语“非天然氨基酸”指具有氨基末端但在自然界中没发现的羧酸。该术语要包括 D-氨基酸和 L-氨基酸以及其互变或立体异构形式。

术语核苷碱包括但不限于嘌呤或嘧啶碱。嘌呤或嘧啶碱的例子包括但不限于：腺嘌呤， N^6 -烷基嘌呤， N^6 -酰基嘌呤（其中酰基是 C(O) (烷基，芳基，烷基芳基，或芳基烷基)， N^6 -苄基嘌呤， N^6 - 卤代嘌呤， N^6 -乙烯基嘌呤， N^6 -炔基的嘌呤， N^6 -酰基嘌呤， N^6 -羟基烷基嘌呤， N^6 -硫烷基嘌呤， N^2 -烷基嘌呤，胸腺嘧啶，胞嘧啶，5-氟胞嘧啶，5-甲基胞嘧啶，包括 6-氮胞嘧啶的 6-氮嘧啶，2-和/或 4-巯基嘧啶，尿嘧啶，包括 5-氟尿嘧啶的 5-卤代尿嘧啶， C^5 - 烷基嘧啶， C^5 -苄基嘧啶， C^5 -卤代嘧啶， C^5 -乙烯基嘧啶， C^5 -乙炔基嘧啶， C^5 -酰基嘧啶， C^5 -羟基烷基嘌呤， C^5 -氮嘧啶， C^5 -氰基嘧啶， C^5 -硝基嘧啶，和 C^5 -氨基嘧啶， N^2 -烷基嘌呤， N^2 -烷基-6-硫代嘌呤，5-氮杂胞嘧啶基，5-氮杂尿嘧啶基，三唑吡啶基，咪唑并吡啶基，吡咯并嘧啶基，和吡唑并嘧啶基。嘌呤碱包括但不限于鸟嘌呤、腺嘌呤、次黄嘌呤、2,6- 二氨基嘌呤、和 6-氯嘌呤。碱上的功能性氧和氮基团可以按需要或期望来保护。合适的保护基对所属领域技术人员来说是公知的，其包括三甲基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基、烷基、和诸如乙酰基和丙酰基的酰基、甲基磺酰基、和 p-甲苯基磺酰基。可选的，嘌呤或嘧啶碱可任选被取代，从而形成可行的能在体内裂解的前体药物。合适取代基的例子包括酰基部分、胺或环丙基（如，2-氨基、2，6-二氨基或环丙基鸟苷）。

本发明的方法不限于核苷、保护的氨基酸酯、和示例的试剂的应用。本发明合适的可选的试剂都可用在以上的那些地方中。例如，可以用二异丙基乙胺、N-乙基吗啉、或任何脂肪族叔胺来代替 TEA (三乙胺)；DMF (二甲基甲酰胺)可以用任何极性质子化溶剂代替，例如 DMSO (二甲亚砜)，然而从反应混合物中处理和去除的方便性上考虑，优选 DMF；而 CDI 可由任何能偶联的试剂代替，包括但不限于，Mitsunobu 试剂(即,偶氮二甲酸二异丙酯和偶氮二甲酸二乙酯) 和三苯基磷或除了羰基二咪唑之外的碳化二亚胺。

本发明的方法不限于将 BOC 用作保护基。其他保护基如取代或未取代的甲硅烷基；取代或未取代的醚基，如-C-O-芳烷基、-C-O-烷基、或-C-O-芳基；脂肪族基团，如酰基或乙酰基，其具有直链或分支的烷基部分；以及不会不利影响本发明可用的原料、试剂和条件的那些基团,其为所属领域技术人员已知并如 Greene 等, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons,第 2 版 (1991)所教导的。

本发明的方法不限于核苷、保护的氨基酸酯、和示例的试剂的应用。本发明合适的可选的试剂都可用在以上的那些地方中。例如，可以用任何合适的胺来代替 TEA (三乙胺)，包括但不限于，二异丙基乙胺、N-乙基吗啉、或任何脂肪族叔胺；DME (1, 2-二甲氧基乙烷)可以用任何合适的极性非质子化溶剂代替，例如 THF (四氢呋喃)或任何醚。在刚加入 $MgSO_4$ 之前和之后用 THF 洗涤产物液可以用丙酮洗涤来代替。当然，对于大规模的流程，优选丙酮为溶剂。

另外，DMF (二甲基甲酰胺)可以用任何极性溶剂代替，例如，DMSO (二甲亚砜)，然而从反应混合物中处理和去除的方便性上考虑，优选 DMF。

EDC (1- [3- (二甲基氨基) 丙基] -3-乙基-碳化二亚胺盐酸盐 (也被称为 DEC)) 可由任何能偶联的试剂代替，包括但不限于，CDI (羰基二咪唑)、BOP 试剂(苯并三唑-1-基氧- 三(二甲基氨基) -磷六氟磷

酸)、或所属领域技术人员已知的相似偶联剂。

任何有机溶剂,如甲苯,可替代乙腈。氨是用于替代甲醇中的甲醇钠的可选试剂,而诸如 DMSO 的极性溶剂可替代 DMF。任何其他硅烷化试剂都可替代 TBDPSCI,任何氟化盐都可替代 NH_4F ,而诸如 TFA 的其他酸可用于替代 HCl。

本发明基本的优点是其能以一步进行。其他优点包括使用不昂贵的试剂、并且仅需要所属领域技术人员公知的普通方法和设备,而不需要复杂的步骤和昂贵的仪器。

本发明在以下非限制性的实施例中将进一步举例说明。本文中运用的实施例用以阐明、帮助理解本发明。它们是本发明方法和产品的示例,但不要而且并不应该理解成以任何方式限制本发明及以下提出的权利要求。在不偏离本发明精神和范围的情况下,等同的、相似的或合适的溶剂、试剂、或反应条件可以替代在此处所述的那些溶剂、试剂、和/或反应条件。

实施例

实施例 1

2-叔-丁氧羰基氨基-3-甲基-丁酸 5-(4-氨基--2-氧-2H-嘧啶-1-基)-4-羟基-2-羟甲基-4-甲基-四氢-呋喃-3-基酯

N-(叔-丁氧羰基)-L-缬氨酸 (46.50 g, 214 mmol.)、羰基二咪唑 (34.70 g, 214 mmol.) 和无水四氢呋喃 (1000 mL) 的溶液装在 2 L 圆底细颈瓶中,在氩气下于 25°C 搅拌 1.5 小时,然后于 40-50°C 搅拌 20 分钟。在另一个的 5 L 的 5-颈圆底细颈瓶中,装上高过头的搅拌器、冷却塔、温度计、加样漏斗和氩气导管,向其中加入 4-氨基-1-(3,4-二羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-呋喃-2-基)-1H-嘧啶-2-酮(50.0 g, 195mmol.) 和无水 N,N-二甲基甲酰胺 (1000 mL)。该混合物于 100 °C 加热 20 分钟直至所有的嘧啶-2-酮衍生化合物溶解,然后向溶液中加入

入三乙胺 (500 mL)和 4- 二甲基氨基吡啶 (2.38 g, 19 mmol)。接着该混合物于 97 °C 加热 20 分钟并通过加样漏斗以 2 小时的时间段缓慢加入四氢呋喃溶液, 维持温度不低于 82°C。反应混合物于 82 °C 加热 1 小时并通过 HPLC (产物 = 68%, SM = 11%, 并且约在 12 分钟处的杂质 = 17%, 去除二甲基氨基吡啶)监视过程。反应混合物冷却至室温, 然后在真空条件下于 30°C 去除三乙胺和四氢呋喃。然后用乙酸将溶液中和至 pH 7.69。在真空条件下于 35°C 去除 N, N-二甲基甲脒并用乙酸乙酯 (2 x 200mL)处理。粗产物与乙酸乙酯 (500 mL) 和水(300 mL)搅拌在一起。分开双层, 并用乙酸乙酯 (500 mL)萃取水层。合并的有机层用饱和盐水溶液(500 mL)洗涤。接着用丙二酸的水溶液 (4 x 400 mL, 10wt. %)萃取有机层。用 TLC (硅土, 二氯甲烷中含 20% 甲醇)检测有机层以确定所有预期的产物都从有机层中去除了。合并酸性水提取物, 在冰浴上冷却, 并用三乙胺中和至 pH 7.40, 从而使固体从溶液中析出。然后向水层加入乙酸乙酯。通过真空过滤来收集白色固体。真空干燥获得固体, 获得 81.08 g 99.01 纯度 (HPLC)的产物。

实施例 2

9- (2'-C- 甲基-3'-O-纈氨酰- β -D-呋喃核糖基)-6-N-甲基-腺嘌呤二盐酸

N- (叔-丁氧羰基)-L-纈氨酸 ((8.84 g, 41 mmol)、 羰基二咪唑 (6.60 g, 41 mmol)的无水四氢呋喃溶液 (200 mL)在氩气下于室温搅拌 1 小时, 然后于 50°C 搅拌 30 分钟。 在另一个细颈瓶中, 装上高过头的搅拌器、冷却塔、温度计、加样漏斗和氩气导管, 使 9- (2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基)-6-N-甲基-腺嘌呤(1, 图 2, 10 g, 34 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (200 mL)中。该溶液于 100 °C 加热, 加入三乙胺 (100 mL), 温度稳定在 96°C。快速加入活化的 Boc-纈氨酸 (在 2

分钟的时间段内) 并将温度降至 81°C, 然后稳定在 85°C。反应混合物在该温度下搅拌, 然后冷却到 25°C。在 43°C 减压去除三乙胺和四氢呋喃。然后将溶液降温至 10°C 并用乙酸中和至 pH 7.7。接下来, 用二氯甲烷 (100 mL) 和盐水(100 mL)稀释混合物。激烈振荡该混合物 10 分钟, 分层, 用 2 x 100 mL 二氯甲烷萃取水层。用 10% 丙二酸水溶液 (4 x 100 mL)萃取有机层。向合并的丙二酸提取物中加入叔丁基甲基醚(MTBE, 200 mL), 将混合物冷却至 10°C, 并加入三乙胺以达到 pH7.1。分层并用 MTBE (2 x 200 mL) 萃取水层。用无水硫酸钠干燥合并的 MTBE 层并真空浓缩成微黄色的白色固体。真空干燥获得固体, 得到 14.64 g (88% 产率) 97.87%纯度(HPLC AUC) 的 Boc-val 核苷(2, 图 2)。

化合物 2 (13.0 g, 26.3 mmol)的乙醇溶液(130 mL)在圆底细颈瓶中搅拌, 所述细颈瓶装有氩气导管和冷却塔。向该溶液加入浓缩的盐酸 (37%, 6.5 mL)。反应温度升高, 回流。在导入盐酸一小时后开始形成固体。3 小时后, HPLC 显示仅有 0.6%的起始原料了。然后真空过滤收集固体并用乙醇(80 mL) 和 MTBE (40 mL)洗滤块。然后在 40 °C 用 MTBE (100 mL)粉碎粗产物。真空干燥产物 3 小时后, 获得 8.50 g (70 %)产物(3, 图 2), 纯度为 98.55% (HPLC, AUC)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.7 (宽 s, 1H), 8.9-8.8 (m, 4H), 8.45 (s, 1H), 6.04 (s, 1H, $H-1'$), 5.43 (d, 1H, $H-3'$, $J=5.1\text{ Hz}$), 4.30-4.28 (m, 1H, $H-4'$), 3.96-3.95 (m, 1H, CH), 3.85-3.64 (m, 2H, $H-5'$, $H-5''$), 3.10 (d, 3H, CH_3NH , $J=2.1\text{ Hz}$), 2.3-2.2 (m, 1H, CH), 1.02-0.97 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.92 (s, 3H, CH_3)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 167.99, 150.26, 146.58, 140.67, 118.99, 91.32, 80.61, 78.89, 74.56, 29.29, 29.0, 25.50, 20.48, 18.55, 17.72。

本发明可以其优选的具体实施方式所述的那样为参考。根据本发明前面详细的描述，本发明的变体和修改对于所属领域技术人员来说是显而易见的。

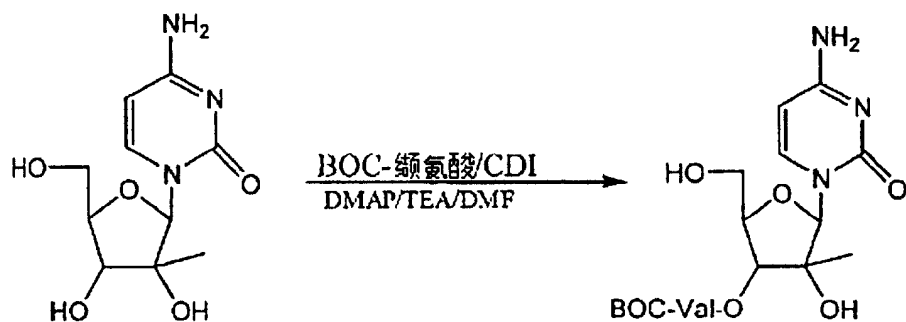


图 1

直接酯化嘧啶核苷

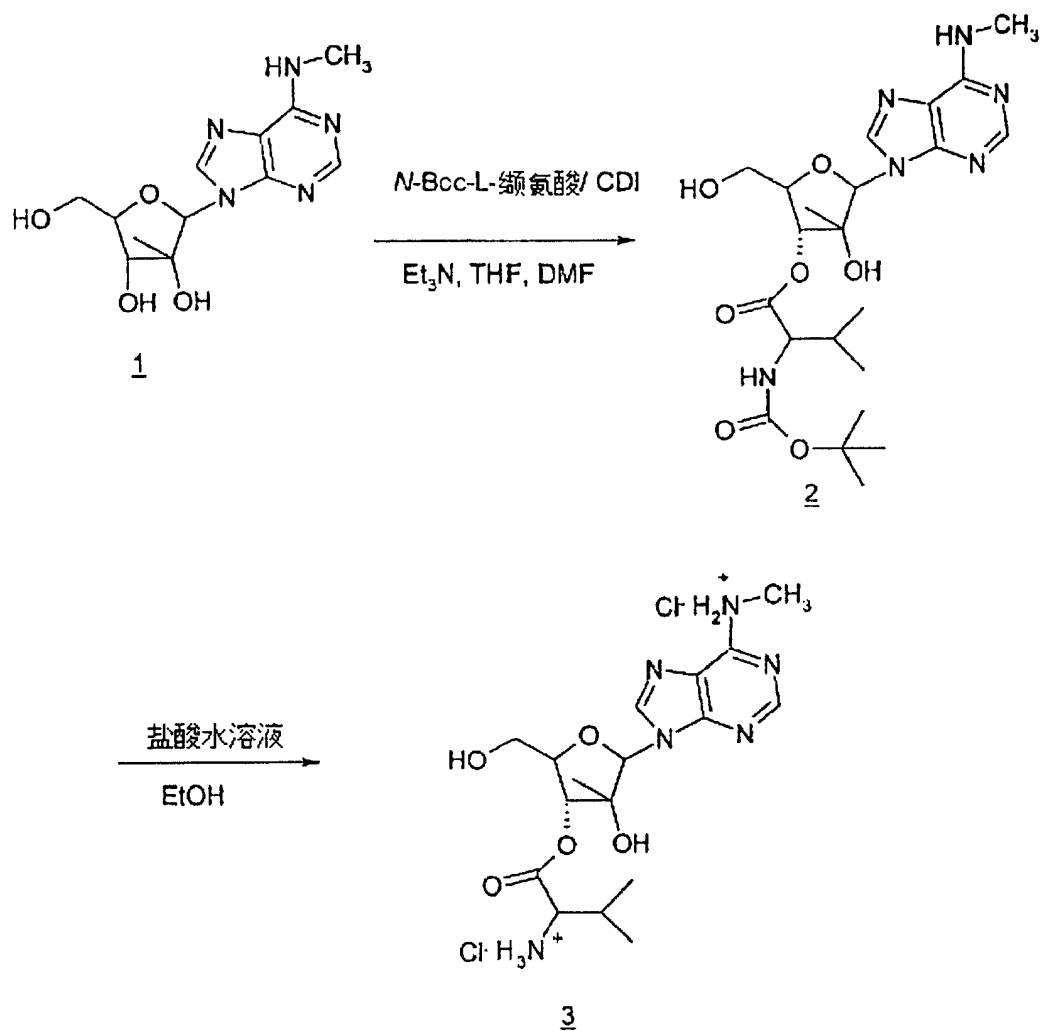


图 2

直接酯化嘌呤核苷

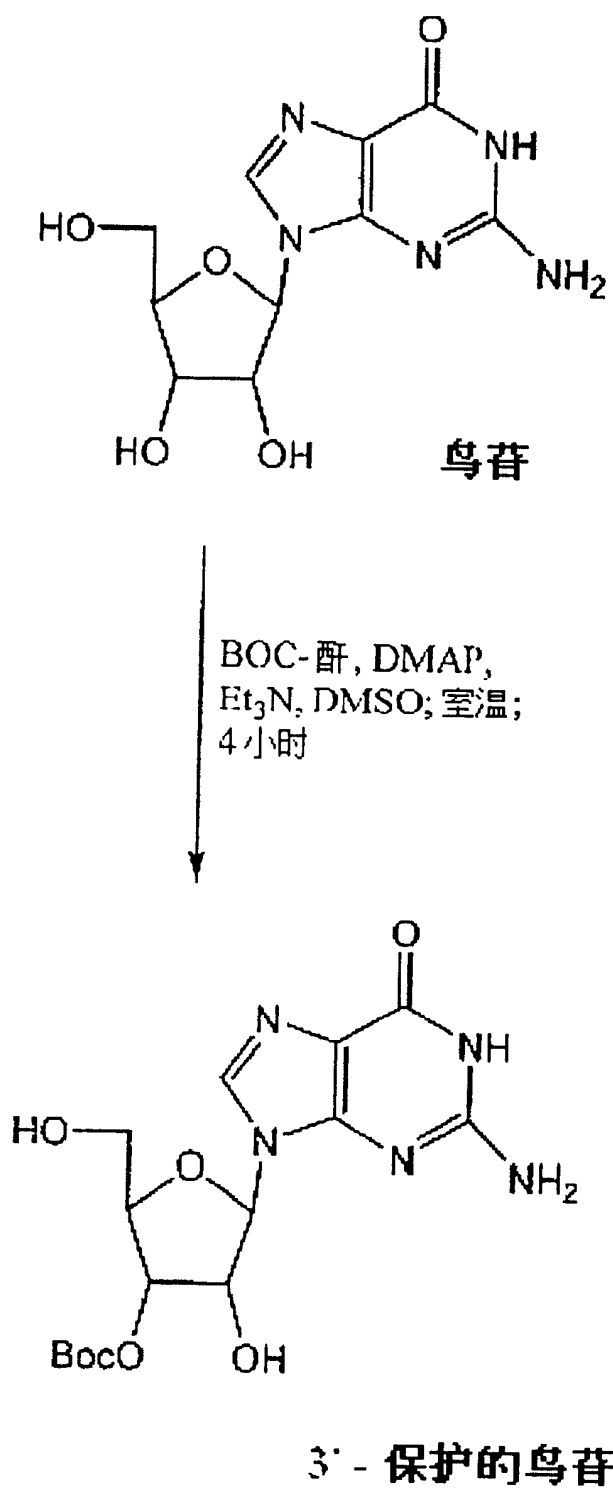


图 3

从 McCormick 等, J. Am. Chem. Soc., 1999, 121 (24): 5661-5,
第 5664 页, 方案 7 中所得的现有方法