

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 3 月 15 日 (15.03.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/045997 A1

(51) 国际专利分类号:
C07H 19/06 (2006.01) **C07D 307/33** (2006.01)
C07H 1/00 (2006.01) **C07D 317/30** (2006.01)
C07H 13/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/101078

(22) 国际申请日: 2017 年 9 月 8 日 (08.09.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610814730.4 2016 年 9 月 9 日 (09.09.2016) CN

(71) 申请人: 上海度德医药科技有限公司 (SHANGHAI DUDE MEDICAL SCIENCE AND TECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市嘉定区南翔镇蕰北公路 1755 弄 5 号 4 层 4410 室, Shanghai 201802 (CN)。正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 孔锐 (KONG, Rui); 中国上海市嘉定区南翔镇蕰北公路 1755 弄 5 号 4 层 4410 室, Shanghai

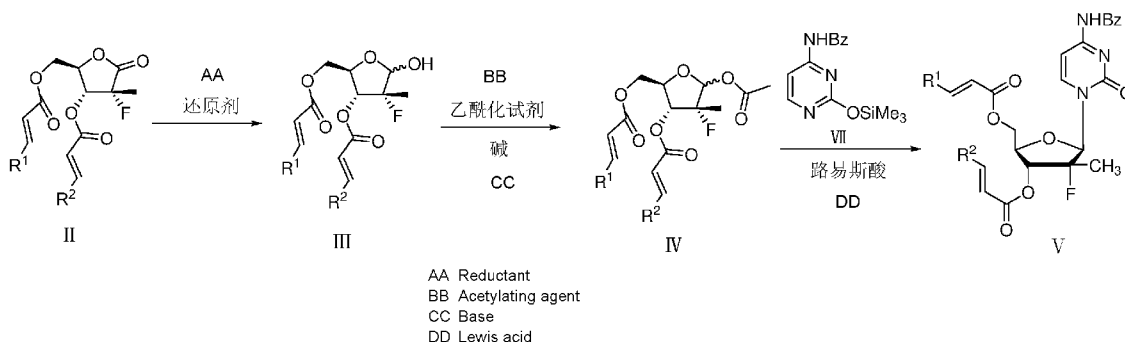
201802 (CN)。袁哲东 (YUAN, Zhedong); 中国上海市嘉定区南翔镇蕰北公路 1755 弄 5 号 4 层 4410 室, Shanghai 201802 (CN)。郭猛 (GUO, Meng); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。胡明通 (HU, Mingtong); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。王笃政 (WANG, Duzheng); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。强斌 (QIANG, Bin); 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京林达刘知识产权代理事务所 (普通合伙) (LINDA LIU & PARTNERS); 中国北京市东城区北三环东路 36 号北京环球贸易中心 C 座 16 层, Beijing 100013 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 2-FLUORO-2-METHYLDEOXYNUCLEOSIDE AS AN INTERMEDIATE OF SOFOSBUVIR

(54) 发明名称: 作为索非布韦中间体的 2-氟-2-甲基脱氧核苷的制备方法



(57) Abstract: The present application falls within the field of drug synthesis, and relates to a method for preparing 2-fluoro-2-methyldeoxynucleoside as an intermediate of Sofosbuvir. In particular, the present application provides a method for preparing a compound of formula V from a compound of formula II, and the intermediates used. The preparation method of the present application stereoselectively obtains the compound of formula V as β isomer in a condensation reaction, can be used for increasing the yield of a synthetic route of the intermediate of Sofosbuvir, i.e. the compound of formula 1, has a low process route cost and is more suitable for industrial scale-up.

(57) 摘要: 本申请属于药物合成领域, 涉及作为索非布韦中间体的 2-氟-2-甲基脱氧核糖的制备方法。具体而言, 本申请提供一种的由式 II 化合物制备式 V 化合物的方法, 以及所用中间体。本申请的制备方法在缩合反应中立体选择性地得到作为 β 异构体的式 V 化合物, 可用于索非布韦中间体式 1 化合物合成路线的收率, 低工艺路线成本, 更适合于工业化放大。

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

作为索非布韦中间体的 2-氟-2-甲基脱氧核苷的制备方法

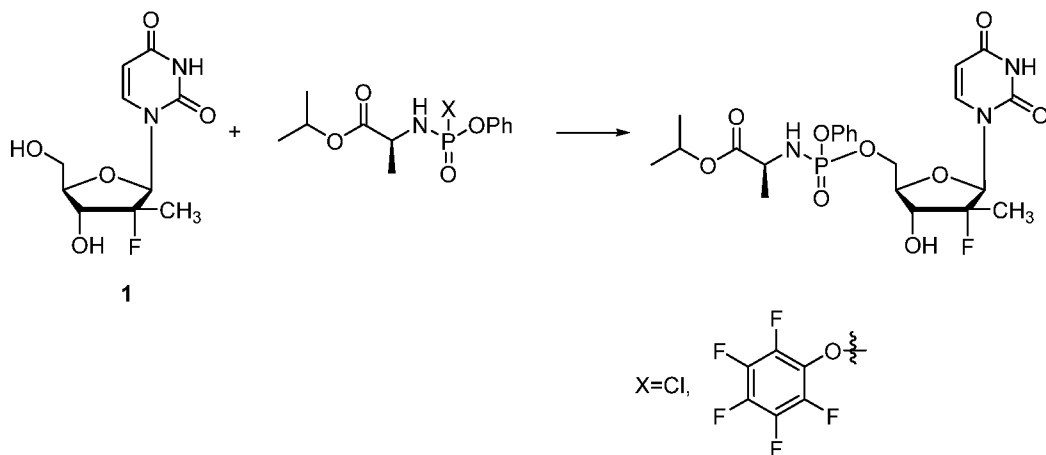
技术领域

本申请属于药物合成领域，具体而言，涉及作为索非布韦中间体的 2-氟-2-甲基脱氧核苷的制备方法。

背景技术

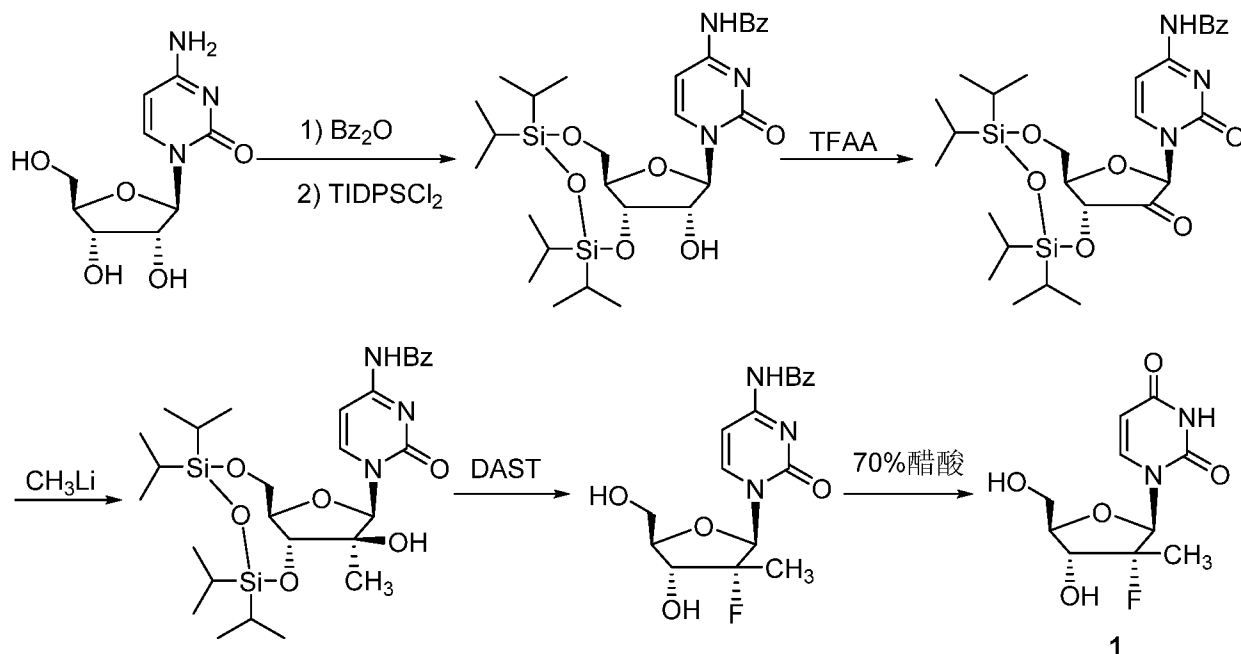
索非布韦(Sofosbuvir), 化学名为(S)-2-{{(S)-{{(2R,3R,4R,5R)-5-[2,4-二氧代-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基]-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基}甲氧基}(苯氧基)磷酰基氨基}丙酸异丙酯, CAS 登记号: 1190307-88-0, 商品名为 Sovaldi, 是由吉利德公司开发用于治疗慢性丙肝的新药, 于 2013 年 12 月 6 日经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准在美国上市。2014 年 1 月 16 日经欧洲药品管理局 (EMA) 批准在欧盟各国上市。临床试验证明, 索非布韦针对 1~4 型丙肝, 该药联合聚乙二醇干扰素或利巴韦林的总体持续病毒学应答率分别高达 90%、89-95%、61-63%和 90%。另外对一些丙肝并肝硬化的患者, 疗效也非常显著。

WO2012012465、US20140219958、J. Org. Chem, 2011, 76(20): 8311-8319 等文献报道索非布韦的合成一般是将(2'R)-2'-脱氧-2'-氟-2'-甲基脲苷(式 1)与苯氧基磷酰胺基丙酸异丙酯的磷酰氯或磷酸酯发生磷酰化反应得到, 如下所示:



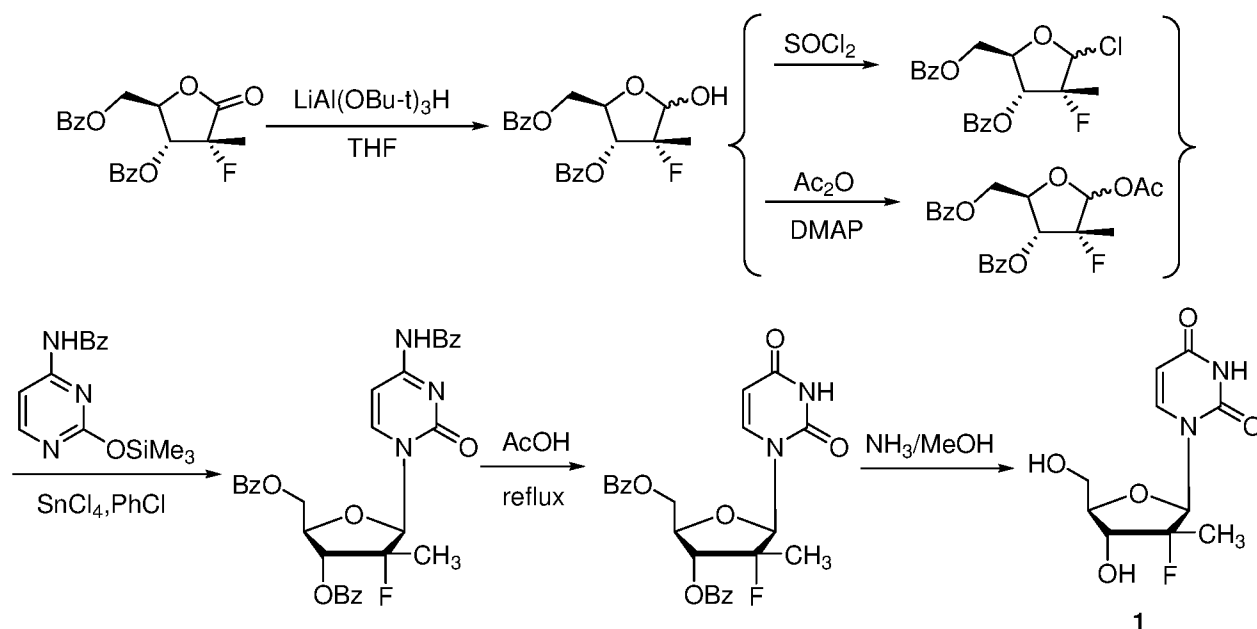
针对式 **1** 化合物的合成方法, 现有文献的报道可归类为两条合成路线:

文献 J. Med. Chem., 2005, 48(17): 5504 - 5508 报道以胞嘧啶核苷为原料, 经过官能团保护、氧化、加成、二乙胺基三氟化硫 (DAST) 氟化、脱保护等步骤制备:



该路线中加成反应需要使用甲基锂在 -78°C 反应，条件苛刻，副反应多，同时 DAST 氟化反应这一步收率低，只有 15%。

WO2006031725、WO2008045419、WO2013178571、J. Org. Chem., 2009, 74 (17): 6819-6824 等文献报道：以(2R)-2-脱氧-2-氟-2-甲基-D-赤式戊糖酸- γ -内酯-3,5-二苯甲酸酯为原料，将羰基还原成醇，再转变成卤素或羧酸酯衍生物，用 Vorbrüggen 合成法与胞嘧啶衍生物反应生成核苷，最后脱掉保护基得到式 **1** 化合物：



该合成路线操作简便，其中五碳糖环母核与胞嘧啶侧链的偶联产物中 β 异构体与 α 异构体比例显著影响该路线收率。

文献 Organic Process Research & Development 2008, 12, 888-891 报道一种吉西他滨的合成

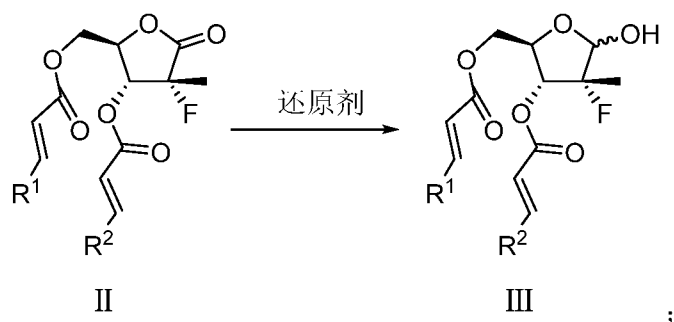
方法,该方法中,式 **10a/b** 核糖衍生化合物与胞嘧啶衍生物发生缩合反应得到 β 异构体与 α 异构体比例为 1:1 的式 **13a/b** 化合物, β 异构体没有呈现富集现象,显著降低整条路线的收率。

因此需要开发一条使得偶联产物的 β 异构体得到富集成路线,以提高路线总收率,降低工艺路线成本,更适合于工业化放大。

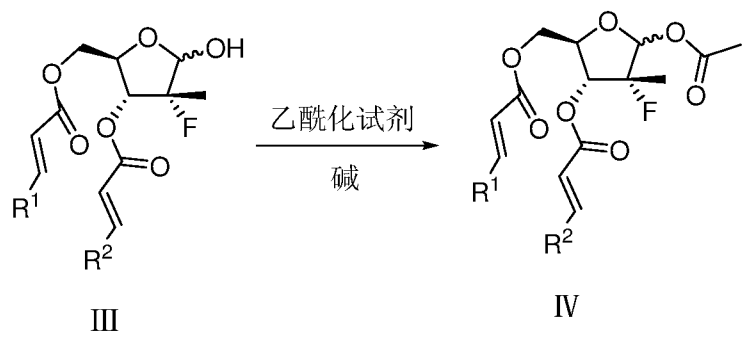
发明内容

本申请提供一种如下所示的由式 **II** 化合物制备式 **V** 化合物的方法,包括如下步骤:

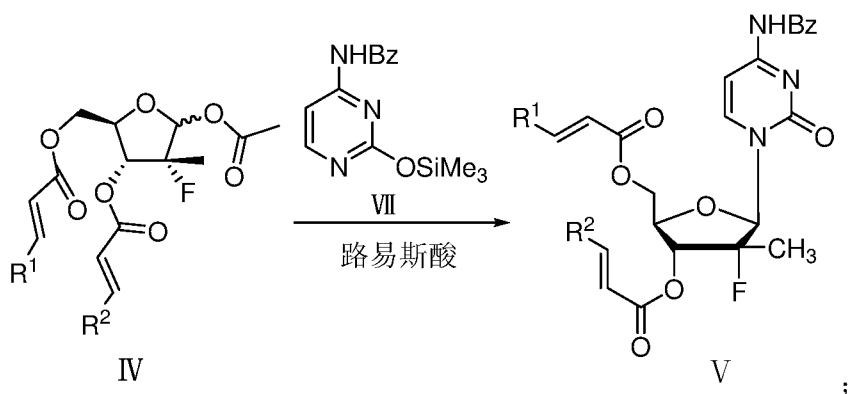
a) 将式 **II** 化合物在还原剂的作用下转变为式 **III** 化合物,



b) 式 **III** 化合物在乙酰化试剂和碱的作用下转变为式 **IV** 化合物,



c) 式 **IV** 化合物在路易斯酸作用下与式 **VII** 化合物偶联转变为式 **V** 所示化合物,



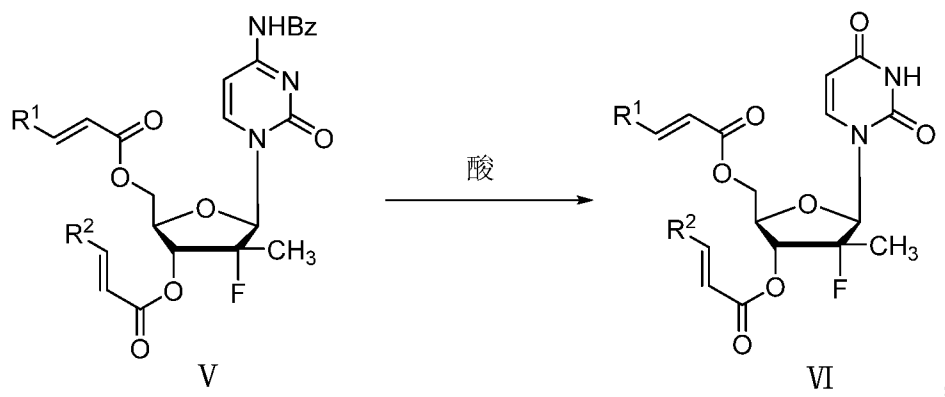
其中,所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基,所述 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基或 C_{1-6} 酰氨基的取代基取代。

本申请另一方面提供一种式 **1** 所示化合物的制备方法,包括前述所述的由式 **II** 化合物制

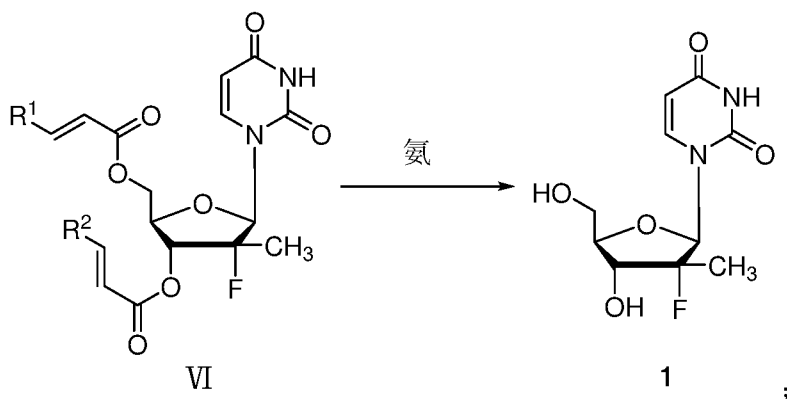
备式 V 化合物的方法。

在本申请的部分实施方式中,所述一种式 1 所示化合物的制备方法可选地包括如下步骤:

d) 式 V 化合物通过酸的作用转变为式 VI 化合物,



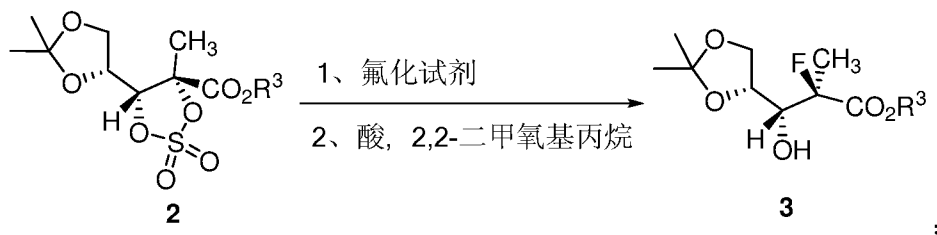
e) 式 VI 化合物在氨的作用下转变为式 1 化合物,



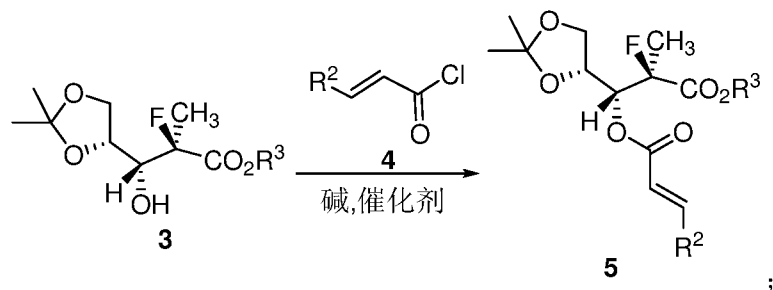
所述 R¹ 或 R² 如前述所定义。

本申请另一方面提供一种式 II 化合物的制备方法,包括如下步骤:

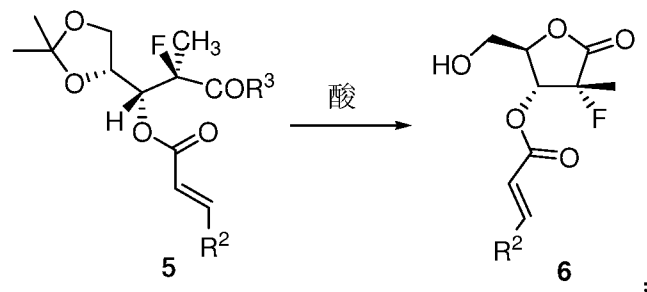
f) 式 2 化合物先发生氟化反应,再在酸和 2,2-二甲氧基丙烷存在下脱去磺酸基转变为式 3 化合物,



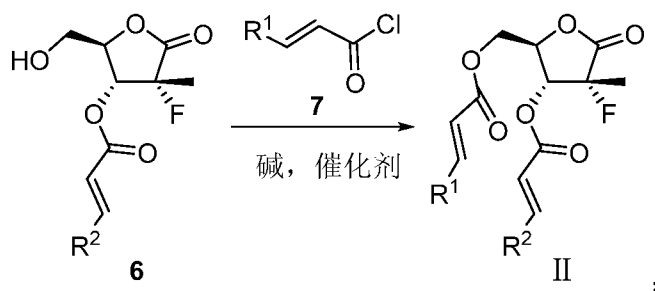
g) 式 3 化合物与式 4 化合物在碱和催化剂的作用下转变为式 5 化合物,



h) 式 5 化合物与酸作用转变为式 6 化合物,

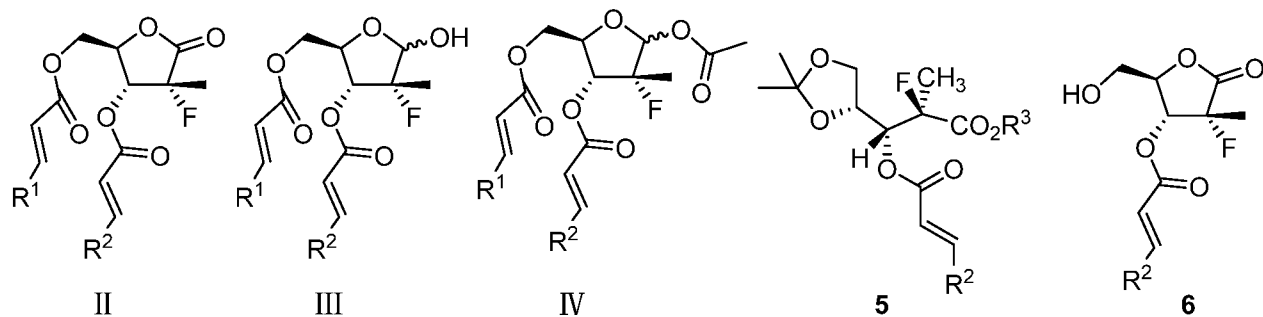


i) 式 6 化合物与式 7 化合物在碱和催化剂作用下转变为式 II 化合物,



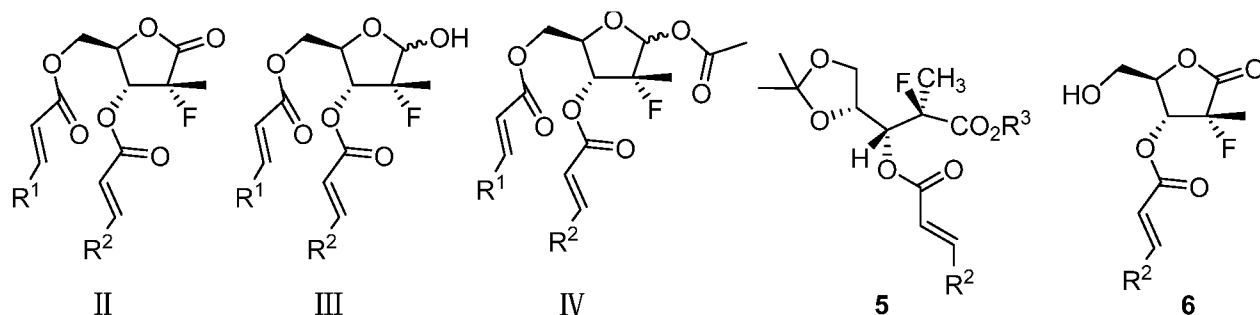
所述 R^1 和 R^2 如前述所定义, R^3 选自甲基、乙基或丙基。

本申请另一方面提供如下所示化合物:



所述 R^1 、 R^2 和 R^3 如前述所定义。优选, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基, R^3 选自甲基、乙基或丙基。更优选, 在式 II 和式 III 中, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基且二者不同时为苯基; 在式 IV 和式 5 中, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基, R^3 选自甲基、乙基或丙基; 在式 6 中 R^2 选自 H 或甲基。

本申请另一方面提供如下所示化合物在制备式 1 化合物中的用途:



所述 R^1 、 R^2 和 R^3 如前述所定义。

在本申请的部分实施方式中，优选地，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、苯基、4-羟基苯基、4-氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲基氨基苯基、4-乙基氨基苯基、4-甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-甲酰氧基苯基、4-乙酰氧基苯基、4-甲酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-羟基苯基、2-氨基苯基、2-二甲基氨基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-甲基氨基苯基、2-乙基氨基苯基、2-甲酰基苯基、2-乙酰基苯基、2-甲酰氧基苯基、2-乙酰氧基苯基、2-甲酰氨基苯基、2-乙酰氨基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，优选的，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基。

在本申请的部分实施方式中，由式 II 化合物在还原剂的作用下转变为式 III 化合物中，所述还原剂选自三叔丁氧基氢化铝锂、二氢双(2-甲氧乙氧基)铝酸钠（红铝），优选为三叔丁氧基氢化铝锂。

在本申请的部分实施方式中，由式 III 化合物在乙酰化试剂和碱的作用下转变为式 IV 化合物中，所述乙酰化试剂选自乙酸酐、乙酰氯或冰乙酸，优选乙酸酐。

在本申请的部分实施方式中，由式 III 化合物在乙酰化试剂和碱的作用下转变为式 IV 化合物中，所述碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺或 4-二甲氨基吡啶，优选 4-二甲氨基吡啶。

在本申请的部分实施方式中，由式 IV 化合物在路易斯酸作用下与式 VII 化合物偶联转变为式 V 所示化合物中，所述路易斯酸选自四氯化锡、三氯化铝、三氯化铁、四氯化钛或三氟化硼乙醚，优选四氯化锡。

在本申请的部分实施方式中，由式 V 化合物通过酸的作用转变为式 VI 化合物中，所述酸选自冰乙酸、甲酸、三氟乙酸、盐酸、硫酸或甲磺酸，优选冰乙酸。

在本申请的部分实施方式中，由式 VI 化合物在氨的作用下转变为式 1 化合物中，所述氨

的存在形式选自氨甲醇溶液、氨乙醇溶液、氨水或氨气，优选氨甲醇溶液。

在本申请的部分实施方式中，由式 **2** 化合物转变为式 **3** 化合物中，所述氟化试剂选自四乙基氟化铵水合物或三乙胺三氢氟酸盐，优选四乙基氟化铵水合物。

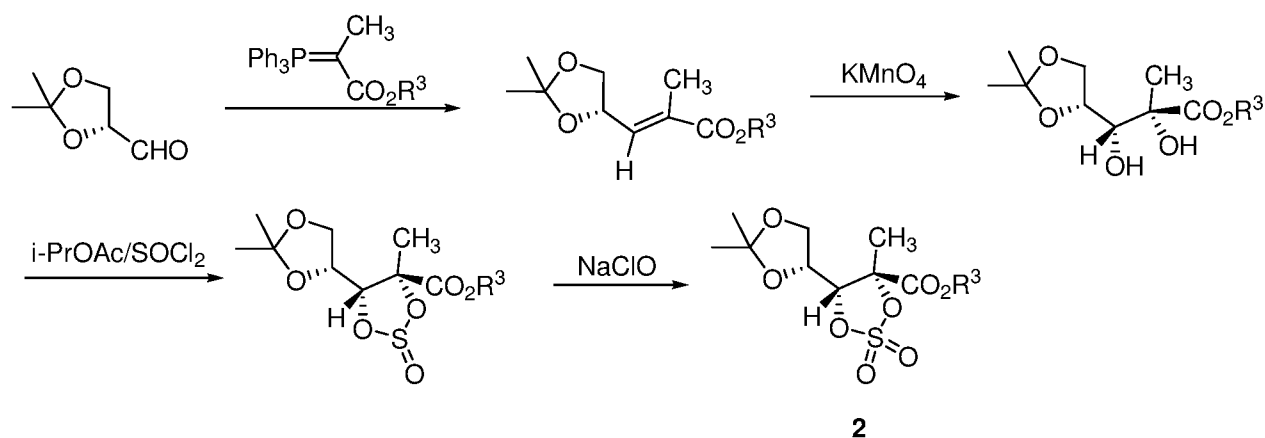
在本申请的部分实施方式中，由式 **2** 化合物转变为式 **3** 化合物中，所述酸选自盐酸、硫酸或甲磺酸，优选盐酸。

在本申请的部分实施方式中，由式 **3** 化合物与式 **4** 化合物在碱的作用下转变为式 **5** 化合物中，所述碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺或 4-二甲氨基吡啶，优选三乙胺；所述催化剂选自 4-二甲氨基吡啶。

在本申请的部分实施方式中，由式 **5** 化合物与酸作用转变为式 **6** 化合物中，所述酸选自盐酸、硫酸、三氟乙酸或乙酸，优选三氟乙酸。

在本申请的部分实施方式中，由式 **6** 化合物与式 **7** 化合物在碱和催化剂作用下转变为式 **II** 化合物中，所述碱选自三乙胺、吡啶、N,N-二异丙基乙胺或 4-二甲氨基吡啶，优选三乙胺；所述催化剂选自 4-二甲氨基吡啶。

本申请所用原料式 **2** 化合物可由本领域公知的方法合成得到，例如，由 (R)-甘油醛缩丙酮与 2-(三苯基磷烯)丙酸甲酯通过 Wittig 缩合反应，再经双羟基化、亚磺酰化、氧化等步骤可获得，具体合成路线如下所示：



说明和定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本文所用的术语“化合物”包括化合物的所有立体异构体形式、几何异构体形式、互变异构体形式和同位素形式。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括

发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 $m \sim n$ 个整数碳原子。例如，“ C_{1-6} 烷基”指该烷基具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的即可。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指 $-\text{NH}_2$ 基团、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 基团或 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 基团。氨基的具体例子包括但不限于 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ 等。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和的脂肪烃基团，其通过单键与分子的其余部分连接。该术语的非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。

术语“丙、丁、戊”表示碳原子数量的文字与官能团形成的基团包括其所有同分异构体形式，例如：1) 丙基包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$ ；2) 丁酰基包括 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}-$ 。

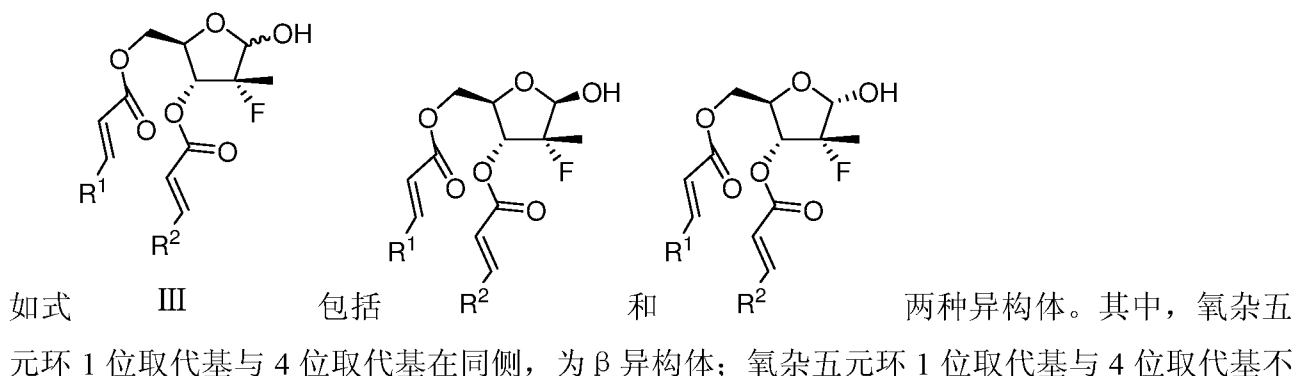
术语“烷氧基”指 $-\text{O}-$ 烷基。

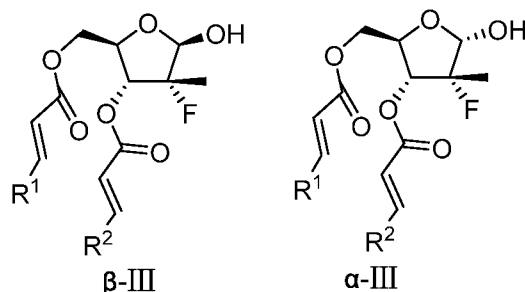
术语“酰基”指 $-\text{CO}-$ 烷基(或 H)，例如，“ C_3 酰基”指 $-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ 。

术语“酰氧基”指 $-\text{O}-\text{CO}-$ 烷基(或 H)，例如，“ C_3 酰氧基”指 $-\text{O}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ 。

术语“酰氨基”指 $-\text{NH}-\text{CO}-$ 烷基(或 H)，例如，“ C_3 酰氨基”指 $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$ 。

在本申请中，在本申请中，当化学键用“ $\sim$ ”表示时，指不限定该化学键的立体方向，例





在同侧，为 α 异构体：

在本申请中，在一些实施例中，所述手性化合物是对映体过量的，所述对映体过量是指其中的手性异构体的含量（物质的量）等于或大于约 10%、约 20%、约 30%、约 40%、约 50%、约 60%、约 70%、约 80%、约 90%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%、约 99.1%、约 99.2%、约 99.3%、约 99.4%、约 99.5%、约 99.6%、约 99.7%、约 99.8%、约 99.9% 或约 99.99%。

在本申请中，消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

在本申请中，化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体过量的混合物，所有这些混合物都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

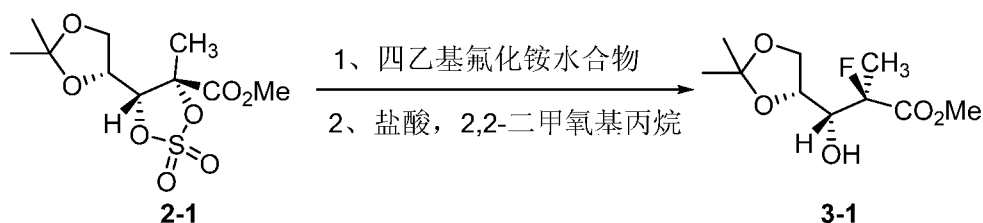
在本申请中，所述反应可选地在溶剂中进行，本申请中所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用，反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。

在本申请所述合成路线中，每步反应收率高，操作简单，且式IV所示化合物与 O-三甲基硅基-N4-苯甲酰基胞嘧啶缩合产物中， β 异构体的与 α 异构体的比例高达 5/1，相比于文献报道的方法，收率有了较大提高，为索非布韦及其中间体的合成作出了显著改进。

具体实施方式

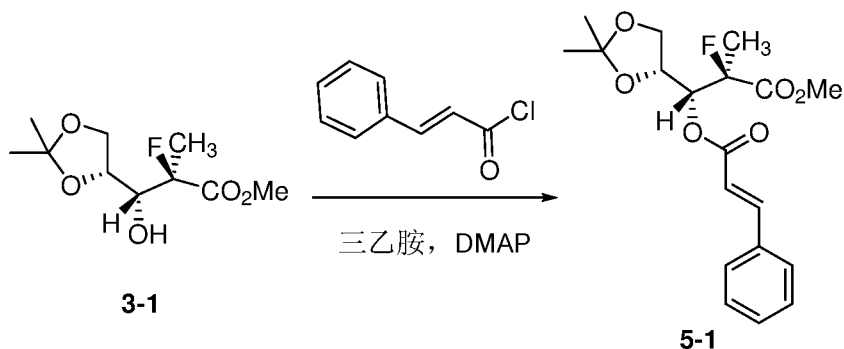
以下实施例对本发明技术方案作进一步非限制性的详细说明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制，而只是本发明的示例性说明和典型代表。本发明中使用的溶剂、试剂和原料等均为市售化学纯或分析纯产品。

实施例 1



将式 **2-1** 化合物 (6.0g, 19.34mmol) 溶于无水二噁烷 (60mL), 加入四乙基氟化铵水合物 (4.85g, 29mmol), 升至 100℃ 搅拌反应 1h, 冷却至室温, 加入 2,2-二甲氧基丙烷 (60mL), 室温下滴加入浓盐酸 (4.84mL, 58.03mmol), 滴毕保持室温搅拌反应 3h, 向反应液中加入乙酸乙酯 (60mL) 稀释, 以饱和碳酸氢钠溶液 (60mL) 洗涤, 旋蒸除去大部分有机溶剂, 再加入乙酸乙酯萃取分液, 有机相以饱和食盐水洗涤两次, 水相合并以乙酸乙酯提取一次, 有机相合并, 并以无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液蒸干得无色油状物 4.3g, 粗品收率 88.8%。

实施例 2

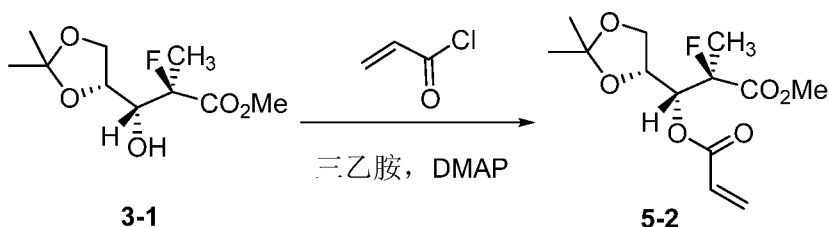


将式 **3-1** 化合物 (0.5g, 2mmol)、DMAP (24mg, 0.2mmol) 溶于无水 THF (5mL), 降至 0℃, 加入三乙胺 (0.66mL, 4.79mmol), 滴加入肉桂酰氯 (0.67g, 4mmol) 的 THF 溶液, 滴毕搅拌反应 3h, 反应混合物过滤, 滤液蒸干得黄色油状物, 通过硅胶柱进行纯化, 收集含目标产物洗脱液并蒸干得淡黄色油状物 0.65g, 收率 85.5%。

MS: $[M+H]^+ = 367$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.98 (s, 6H), 1.42-1.45 (d, 3H), 2.20 (s, 3H), 3.66-3.92 (m, 4H), 4.96-5.03 (d, 1H), 5.22-5.31 (d, 1H), 7.20-7.43 (m, 5H)。

实施例 3



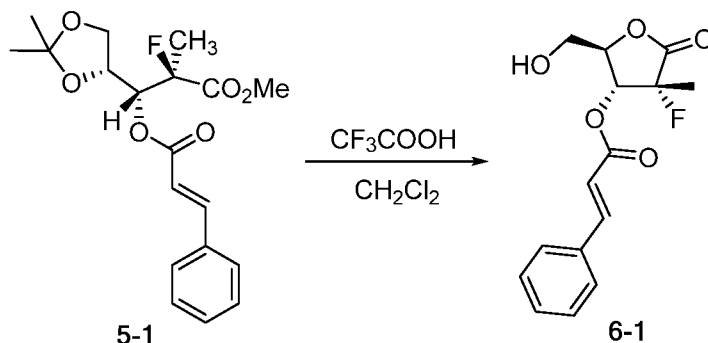
将式 **3-1** 化合物 (0.5g, 2mmol)、DMAP (24mg, 0.2mmol) 溶于无水 THF (5mL), 降至 0℃, 加入三乙胺 (1.11mL, 8mmol), 滴加入丙烯酰氯 (0.36g, 4mmol) 的 THF 溶液, 滴毕

搅拌反应 24h, 反应混合物过滤, 滤液蒸干得黄色油状物, 通过硅胶柱进行纯化, 收集含目标产物洗脱液并蒸干得淡黄色油状物 0.46g, 收率 75.6%。

MS: $[M+H]^+=291$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 0.99 (s, 6H), 1.43-1.46 (d, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.61-3.88 (m, 4H), 4.68-4.74 (m, 2H), 5.11-5.16 (m, 1H)。

实施例 4

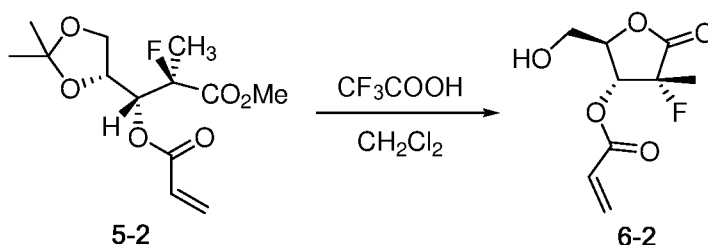


将式 **5-1** 化合物 (100mg, 0.26mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5mL), 加入三氟乙酸 (60mg, 0.53mmol), 室温搅拌反应 48h, 反应液以 DCM 稀释, 加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 分液, 有机相蒸干得半固体状物 50mg, 收率 65%。

MS: $[M+H]^+=295$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.46-1.51 (d, 3H), 3.61-3.93 (m, 4H), 4.12 (brs, 1H), 4.88-4.93 (d, 1H), 5.19-5.27 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H)。

实施例 5

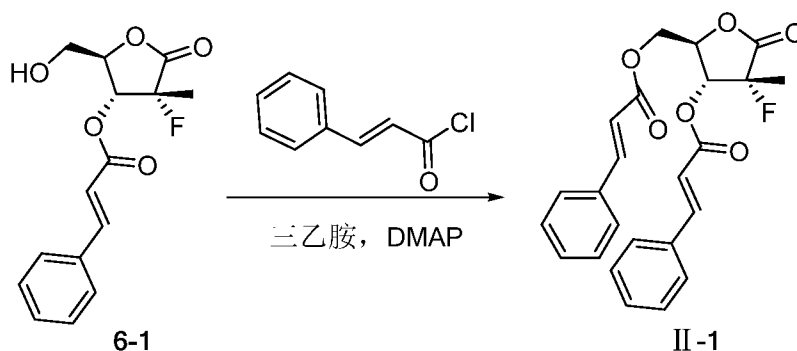


将式 **5-2** 化合物 (100mg, 0.33mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5mL), 加入三氟乙酸 (75mg, 0.66mmol), 室温搅拌反应 48h, 反应液以 DCM 稀释, 加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 分液, 有机相蒸干得半固体状物 46mg, 收率 64%。

MS: $[M+H]^+=219$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.43-1.49 (d, 3H), 3.56-3.90 (m, 4H), 4.08 (brs, 1H), 4.71-4.78 (m, 2H), 5.13-5.18 (m, 1H)。

实施例 6

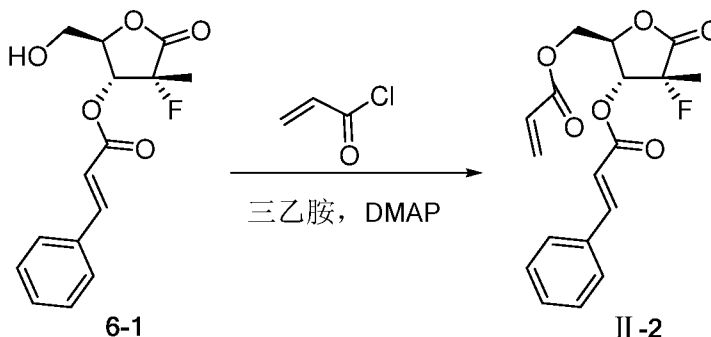


将式 **6-1** 化合物 (50mg, 0.17mmol)、DMAP (2mg, 0.017mmol) 溶于无水 THF (5mL), 降至 0℃, 加入三乙胺 (0.094mL, 0.68mmol), 滴加入肉桂酰氯 (56.6mg, 0.34mmol) 的 THF 溶液, 滴毕搅拌反应 12h, 反应液过滤除去固体, 滤液蒸干得淡黄色油状物, 以乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色粉末 52mg, 收率 72.1%。

MS: $[M+H]^+=425$ 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.71-1.77 (d, 3H), 4.44-4.48 (d, 2H), 4.84-4.88 (m, 1H), 5.3-5.4 (m, 1H), 6.42-6.53 (m, 2H), 7.34-7.45 (m, 6H), 7.49-7.55 (m, 4H), 7.71-7.83 (m, 2H)。

实施例 7

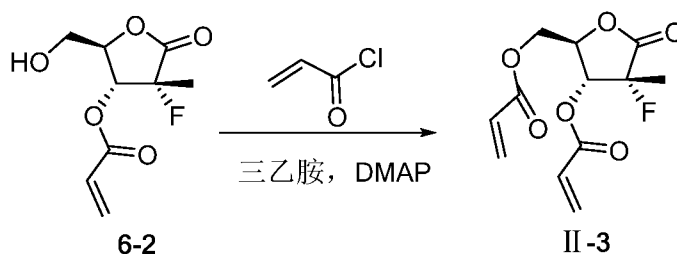


将式 **6-1** 化合物 (50mg, 0.17mmol)、DMAP (2mg, 0.017mmol) 溶于无水 THF (5mL), 降至 0℃, 加入三乙胺 (0.094mL, 0.68mmol), 滴加入丙烯酰氯 (30.76mg, 0.34mmol) 的 THF 溶液, 滴毕搅拌反应 12h, 反应液过滤除去固体, 滤液蒸干得淡黄色油状物, 以乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色粉末 43mg, 收率 72.7%。

MS: $[M+H]^+=349$ 。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 1.66-1.73 (d, 3H), 4.38-4.42 (d, 2H), 4.82-4.86 (m, 1H), 5.26-5.42 (m, 1H), 5.96-6.11 (m, 2H), 6.39-6.50 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 6H)。

实施例 8

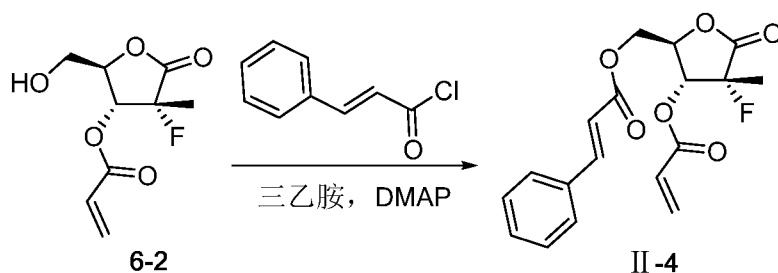


将式 **6-2** 化合物 (50mg, 0.23mmol)、DMAP (2.8mg, 0.023mmol) 溶于无水 THF (5mL), 降至 0℃, 加入三乙胺 (0.13mL, 0.92mmol), 滴加入丙烯酰氯 (41.5mg, 0.46mmol) 的 THF 溶液, 滴毕搅拌反应 12h, 反应液过滤除去固体, 滤液蒸干得淡黄色油状物 48mg, 收率 76.9%。

MS: $[M+H]^+=273$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.65-1.71 (d, 3H), 4.33-4.45 (d, 2H), 4.79-4.81 (m, 1H), 5.23-5.34 (m, 1H), 5.56-5.78 (m, 4H), 6.22-6.51 (m, 2H)。

实施例 9

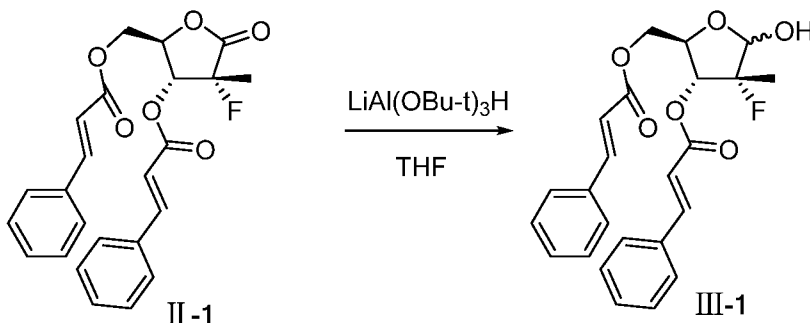


将式 **6-2** 化合物 (50mg, 0.23mmol)、DMAP (2.8mg, 0.023mmol) 溶于无水 THF (5mL), 降至 0℃, 加入三乙胺 (0.13mL, 0.92mmol), 滴加入肉桂酰氯 (76mg, 0.46mmol) 的 THF (1mL) 组成的溶液, 滴毕搅拌反应 12h, 反应液过滤除去固体, 滤液蒸干得淡黄色油状物, 以乙酸乙酯/石油醚重结晶得白色粉末 56mg, 收率 70.2%。

MS: $[M+H]^+=349$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.70-1.75 (d, 3H), 4.43-4.51 (d, 2H), 4.86-4.93 (m, 1H), 5.23-5.44 (m, 1H), 6.05-6.17 (m, 2H), 6.43-6.55 (m, 2H), 7.43-7.66 (m, 6H)。

实施例 10



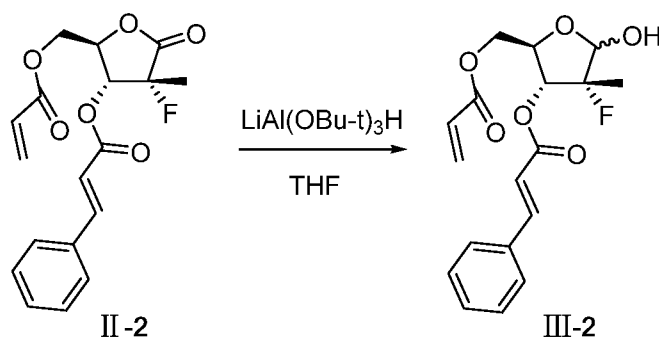
将式 **II-1** 化合物 (5g, 11.78mmol) 溶于 THF (50mL), 降温至 -30℃, 滴加三叔丁氧基氢

化铝锂的 THF 溶液(16.5mL, 16.5mmol), 滴毕逐渐升温至-15℃, 搅拌反应 2h。加入 EA(50mL), 滴加饱和氯化铵溶液 (50mL), 继续搅拌 1h, 通过十水合硫酸钠过滤, 滤饼以 EA 洗涤三次, 滤液分液, 有机相依次以稀盐酸、纯水洗涤, 合并有机层, 以饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜, 蒸干得淡黄色油状物 4.5g, 收率 89.6%。

MS: $[M+Na]^+=449$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.51-1.60(d, 3H), 3.63 (brs, 1H), 4.15-4.34 (d, 2H), 4.75-4.83(m, 1H), 5.18-5.39 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.33-6.50 (m, 2H), 7.25-7.41 (m, 6H), 7.53-7.67 (m, 4H), 7.78-7.89 (m, 2H)。

实施例 11

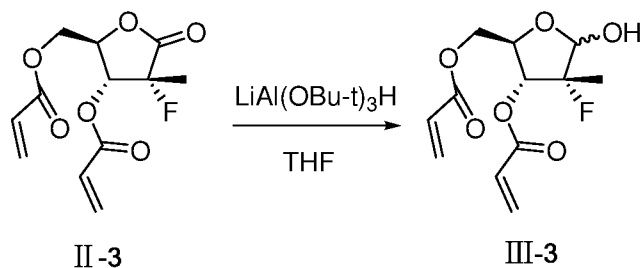


将式 II-2 化合物 (5g, 14.35mmol) 溶于 THF (50mL), 降温至-30℃, 滴加三叔丁氧基氢化铝锂的 THF 溶液(20.1mL, 20.1mmol), 滴毕逐渐升温至-15℃, 搅拌反应 2h。加入 EA(50mL), 滴加饱和氯化铵溶液 (50mL), 继续搅拌 1h, 通过十水合硫酸钠过滤, 滤饼以 EA 洗涤三次, 滤液分液, 有机相依次以稀盐酸、纯水洗涤, 合并有机层, 以饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜, 蒸干得淡黄色油状物 4.7g, 收率 93.5%。

MS: $[M+Na]^+=373$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.44-1.61(d, 3H), 3.59 (brs, 1H), 4.19-4.32 (d, 2H), 4.68-4.77(m, 1H), 5.18-5.39 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.36-5.47 (m, 1H), 5.89-5.97 (m, 2H), 6.25-6.41 (m, 2H), 7.41-7.66 (m, 6H)。

实施例 12



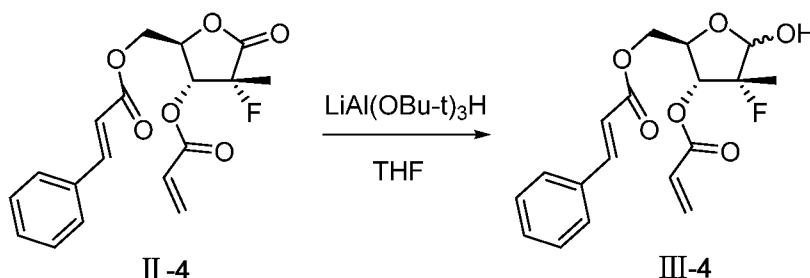
将式 II-3 化合物 (5g, 18.37mmol) 溶于 THF (50mL), 降温至-30℃, 滴加三叔丁氧基氢

化铝锂的 THF 溶液(25.7mL, 25.7mmol), 滴毕逐渐升温至-15℃, 搅拌反应 2h。加入 EA(50mL), 滴加饱和氯化铵溶液 (50mL), 继续搅拌 1h, 通过十水合硫酸钠过滤, 滤饼以 EA 洗涤三次, 滤液分液, 有机相依次以稀盐酸、纯水洗涤, 合并有机层, 以饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜, 蒸干得淡黄色油状物 4.5g, 收率 89.3%。

MS: $[M+Na]^+=397$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.53-1.66(d, 3H), 3.63 (brs, 1H), 4.21-4.29 (d, 2H), 4.55-4.71(m, 1H), 5.20-5.36 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.83-6.01 (m, 4H), 6.15-6.40 (m, 2H)。

实施例 13

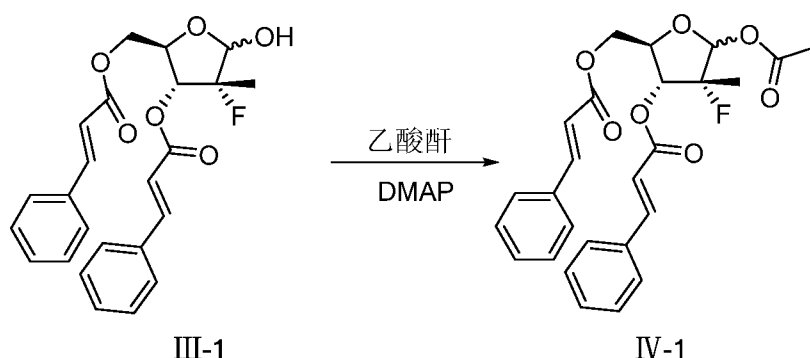


将式 II-4 化合物 (5g, 14.35mmol) 溶于 THF (50mL), 降温至-30℃, 滴加三叔丁氧基氢化铝锂的 THF 溶液(20.1mL, 20.1mmol), 滴毕逐渐升温至-15℃, 搅拌反应 2h。加入 EA(50mL), 滴加饱和氯化铵溶液 (50mL), 继续搅拌 1h, 通过十水合硫酸钠过滤, 滤饼以 EA 洗涤三次, 滤液分液, 有机相依次以稀盐酸、纯水洗涤, 合并有机层, 以饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥过夜, 蒸干得淡黄色油状物 4.3g, 收率 85.5%。

MS: $[M+Na]^+=373$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.47-1.63(d, 3H), 3.63 (brs, 1H), 4.22-4.38 (d, 2H), 4.65-4.79(m, 1H), 5.28-5.44 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.62-5.87 (m, 1H), 5.93-6.10 (m, 2H), 6.29-6.45 (m, 2H), 7.40-7.68 (m, 6H)。

实施例 14



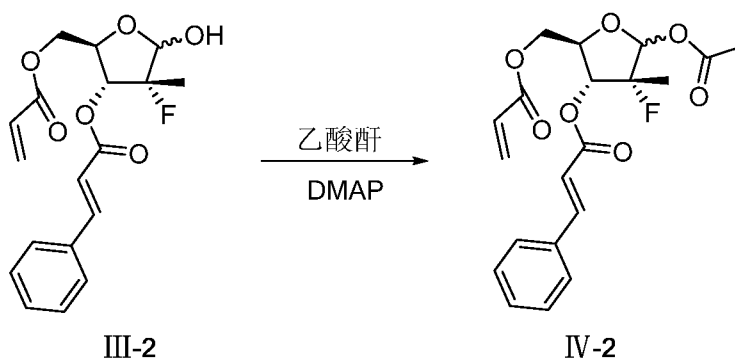
将式 III-1 化合物(3.75g, 8.79mmol)溶于无水 THF(20mL), 加入 DMAP(1.07g, 8.79mmol),

降温至-20℃，滴加乙酸酐（1.66mL，17.59mmol），滴毕搅拌反应 2h，反应液中加入 EA 和水，分液，有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，蒸干得白色固体 3.86g，收率 93.7%。

MS: $[M+Na]^+=491$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.48-1.53(d, 3H), 2.11 (s, 3H), 4.11-4.31 (d, 2H), 4.70-4.82(m, 1H), 5.20-5.36 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 6.27-6.52 (m, 2H), 7.23-7.46 (m, 6H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.81-7.97 (m, 2H)。

实施例 15

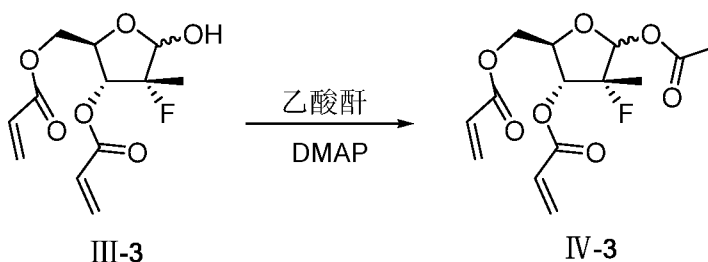


将式III-2 化合物（3g，8.56mmol）溶于无水 THF（20mL），加入 DMAP（1.04g，8.56mmol），降温至-20℃，滴加乙酸酐（1.62mL，17.13mmol），滴毕搅拌反应 2h，反应液中加入 EA 和水，分液，有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，蒸干得白色固体 3.21g，收率 95.5%。

MS: $[M+Na]^+=415$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.43-1.50(d, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.16-4.37 (d, 2H), 4.68-4.80(m, 1H), 5.23-5.39 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.66-5.72 (m, 1H), 5.92-6.10 (m, 2H), 6.29-6.43 (m, 2H), 7.30-7.49 (m, 6H)。

实施例 16



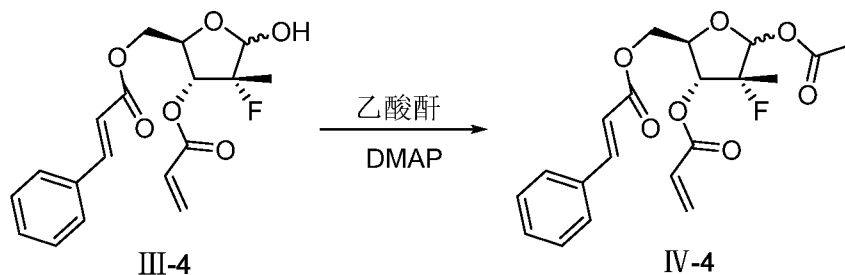
将式III-3 化合物（3.5g，12.76mmol）溶于无水 THF（20mL），加入 DMAP（1.55g，12.76mmol），降温至-20℃，滴加乙酸酐（2.41mL，25.52mmol），滴毕搅拌反应 2h，反应液中加入 EA（50mL）和水（50mL），搅拌萃取后分液，有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，蒸

干得白色固体 3.81g, 收率 94.4%。

MS: $[M+Na]^+=339$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.53-1.59(d, 3H), 2.14 (s, 3H), 4.20-4.33 (d, 2H), 4.50-4.67(m, 1H), 5.20-5.34 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.89-6.03 (m, 4H), 6.25-6.40 (m, 2H)。

实施例 17

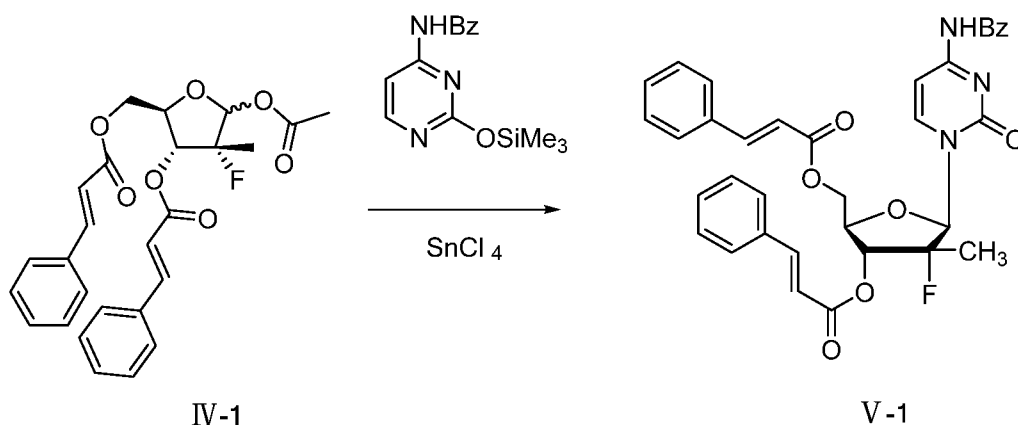


将式III-4 化合物 (3g, 8.56mmol) 溶于无水 THF (20mL), 加入 DMAP (1.04g, 8.56mmol), 降温至 $-20^\circ C$, 保持 $t \leq -20^\circ C$ 下滴加入乙酸酐 (1.62mL, 17.13mmol), 滴毕搅拌反应 2h, 反应液中加入 EA 和水分液, 有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸干得白色固体 3.13g, 收率 93.2%。

MS: $[M+Na]^+=415$ 。

1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 1.52-1.57(d, 3H), 2.01 (s, 3H), 4.18-4.35 (d, 2H), 4.59-4.75(m, 1H), 5.18-5.36 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.61-5.68 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 2H), 6.27-6.40 (m, 2H), 7.28-7.46 (m, 6H)。

实施例 18



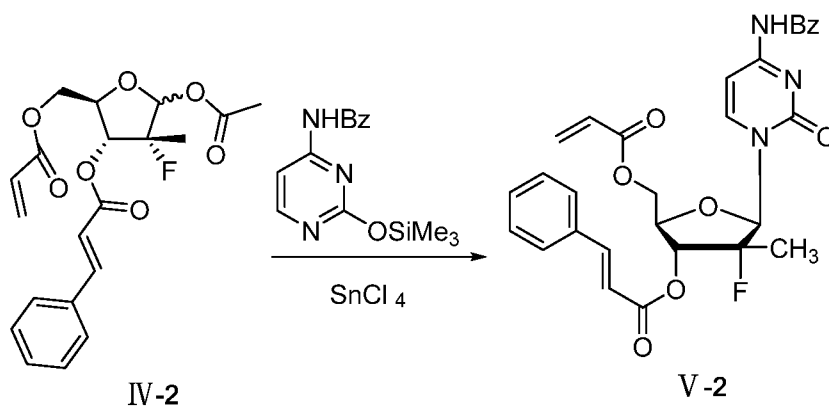
氮气保护及干燥环境中, N-苯甲酰基胞嘧啶 (0.92g, 4.27mmol), 硫酸铵 (11.3mg, 0.085mmol) 悬浮于 HMDS (10mL) 中, 升温至 $130^\circ C$ 回流搅拌反应 2h, 降至室温, 旋蒸除去 HMDS, 得淡黄色糖浆状物, 向该糖浆状物中加入由式IV-1 化合物 (1g, 2.13mmol) 的氯苯 (10mL) 溶液, 降至 $0^\circ C$, 缓慢滴加入 $SnCl_4$ (1.1mL, 9.39mmol), 升至 $70^\circ C$ 搅拌反应 20h,

HPLC 测得反应液中产物的 β 构型和 α 构型含量依次为 60.25% 和 11.90%，异构体比例 $\beta/\alpha=5.06$ 。降至室温，加入二氯甲烷、碳酸氢钠和硅藻土，搅拌均匀，降至 0℃，滴加纯水，滴毕升至室温搅拌反应 2h，大量气泡冒出，将所得混合物过滤，滤液以饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥过夜，蒸干得黄色固体粗品，以甲醇/氯苯重结晶得白色粉末 0.91g，收率 68.36%，纯度 96.81% (HPLC)。

MS: $[M+H]^+=624$ 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.56-1.66(d, 3H), 4.40-4.45(d, 2H), 4.81-4.89(m, 1H), 5.25-5.36(m, 1H), 5.40(s, 1H), 6.41-6.52(m, 2H), 7.29-7.49(m, 8H), 7.56-7.69(m, 8H), 7.73-7.88(m, 2H), 8.16(d, 1H), 8.37(d, 1H)。

实施例 19

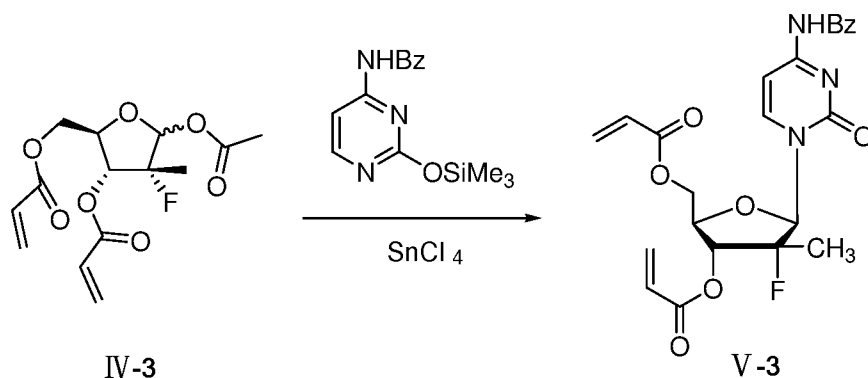


氮气保护及干燥环境中，N-苯甲酰基胞嘧啶(1.1g, 5.1mmol)，硫酸铵(13.5mg, 0.10mmol)悬浮于 HMDS (10mL) 中，升温至 130℃回流搅拌反应 2h，降至室温，旋蒸除去 HMDS，得淡黄色糖浆状物，向该糖浆状物中加入由式 IV-2 化合物 (1g, 2.55mmol) 的氯苯 (10mL) 组成的溶液，降至 0℃，缓慢滴加入 SnCl_4 (1.31mL, 11.21mmol)，升至 70℃搅拌反应 20h，HPLC 测得反应液中产物的 β 构型和 α 构型含量依次为 62.31% 和 12.56%，异构体比例 $\beta/\alpha=4.96$ 。降至室温，加入二氯甲烷、碳酸氢钠和硅藻土，搅拌均匀，降至 0℃，滴加纯水，滴毕升至室温搅拌反应 2h，大量气泡冒出，将所得混合物过滤，滤液以饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥过夜，蒸干得黄色固体粗品，以甲醇/氯苯重结晶得白色粉末 1.08g，收率 77.42%，纯度 96.77% (HPLC)。

MS: $[M+H]^+=547$ 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.61-1.70(d, 3H), 4.39-4.42(d, 2H), 4.80-4.88(m, 1H), 5.19-5.33(m, 1H), 5.35(s, 1H), 5.55-5.67(m, 2H), 5.91-6.08(m, 3H), 7.22-7.71m, 10H), 8.10(d, 1H), 8.33(d, 1H)。

实施例 20

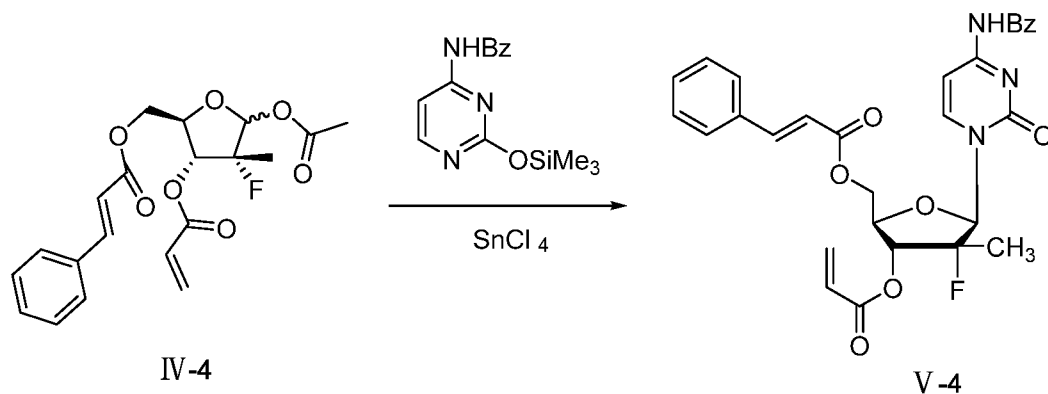


氮气保护及干燥环境中，N-苯甲酰基胞嘧啶（1.36g，6.32mmol），硫酸铵（16.71mg，0.126mmol）悬浮于 HMDS（10mL）中，升温至 130℃回流搅拌反应 2h，降至室温，旋蒸除去 HMDS，得淡黄色糖浆状物，向该糖浆状物中加入由式IV-3 化合物（1g，3.16mmol）的氯苯（10mL）组成的溶液，降至 0℃，缓慢滴加入 SnCl₄（1.63mL，13.91mmol），升至 70℃搅拌反应 20h，HPLC 测得反应液中产物的 β 构型和 α 构型含量依次为 58.26%和 12.33%，异构体比例 β / α =4.73。降至室温，加入二氯甲烷、碳酸氢钠和硅藻土，搅拌均匀，降至 0℃，滴加纯水，滴毕升至室温搅拌反应 2h，大量气泡冒出，将所得混合物过滤，滤液以饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥过夜，蒸干得黄色固体粗品，以甲醇/氯苯重结晶得白色粉末 1.23g，收率 82.64%，纯度 96.67%（HPLC）。

MS: [M+H]⁺=471。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.55-1.69(d, 3H), 4.36-4.40(d, 2H), 4.76-4.83(m, 1H), 5.10-5.29(m, 1H), 5.33(s, 1H), 5.66-5.78(m, 4H), 5.99-6.18(m, 2H), 7.12-7.35(m, 5H), 8.11(d, 1H), 8.30(d, 1H)。

实施例 21



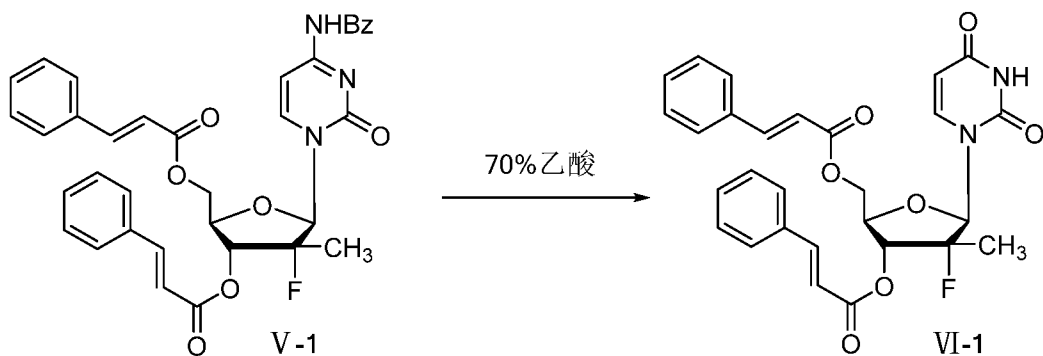
氮气保护及干燥环境中，N-苯甲酰基胞嘧啶（1.1g，5.1mmol），硫酸铵（13.5mg，0.10mmol）悬浮于 HMDS（10mL）中，升温至 130℃回流搅拌反应 2h，降至室温，旋蒸除去 HMDS，得淡黄色糖浆状物，向该糖浆状物中加入由式IV-4 化合物（1g，2.55mmol）的氯苯（10mL）组

成的溶液，降至 0℃，缓慢滴加入 SnCl₄ (1.31mL, 11.21mmol)，升至 70℃搅拌反应 20h，HPLC 测得反应液中产物的 β 构型和 α 构型含量依次为 61.98%和 12.84%，异构体比例 β / α =4.82。降至室温，加入二氯甲烷、碳酸氢钠和硅藻土，搅拌均匀，降至 0℃，滴加纯水，滴毕升至室温搅拌反应 2h，大量气泡冒出，将所得混合物过滤，滤液以饱和食盐水洗涤两次，无水硫酸钠干燥过夜，蒸干得黄色固体粗品，以甲醇/氯苯重结晶得白色粉末 1.01g，收率 72.41%，纯度 96.08% (HPLC)。

MS: $[M+H]^+=547$.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.61-1.70(d, 3H), 4.39-4.42 (d, 2H), 4.80-4.88(m, 1H), 5.19-5.33 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.55-5.67 (m, 2H), 5.91-6.08 (m, 3H), 7.22-7.71m, 10H), 8.10 (d, 1H), 8.33 (d, 1H)。

实施例 22

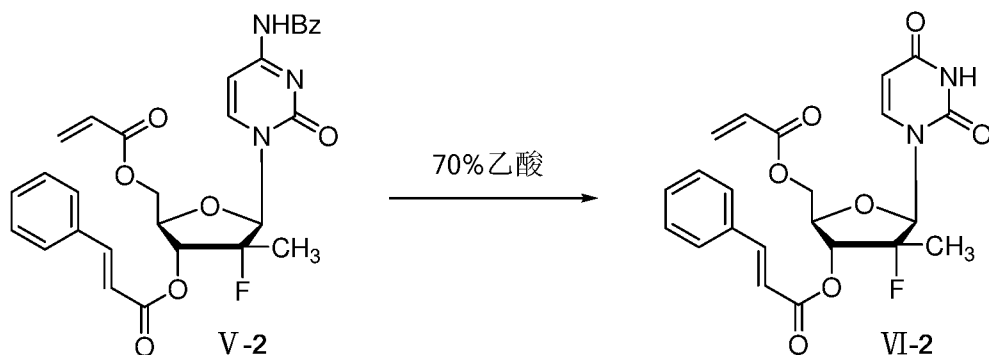


将式 V-1 化合物 (0.4g, 0.64mmol) 悬浮于 70%醋酸水溶液 (10mL) 中, 升至回流搅拌反应 6h, 反应液降至室温, 析出白色固体, 加入冰水, 冰浴下搅拌 1h, 过滤干燥后得到白色粉末 0.29g, 收率 86.86%。

MS: $[M+H]^+=521$.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.44-1.49(d, 3H), 4.51-4.56 (d, 2H), 4.88-4.92(m, 1H), 5.26-5.37 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 6.23-6.46 (m, 2H), 7.20-7.41 (m, 6H), 7.52-7.70 (m, 4H), 7.77-7.92 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.17 (s, 1H)。

实施例 23

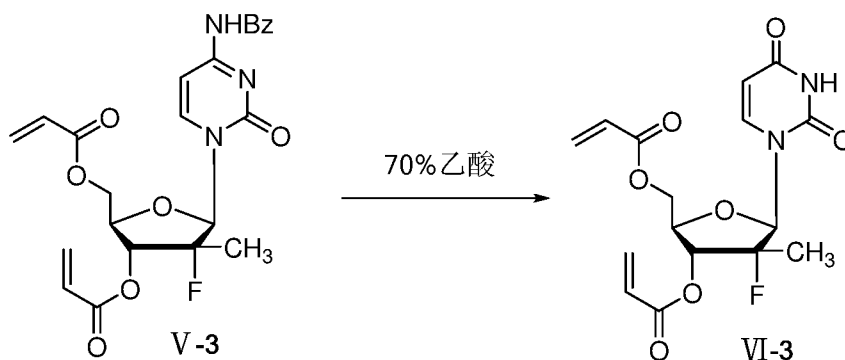


将式 V-2 化合物 (0.4g, 0.73mmol) 悬浮于 70% 醋酸水溶液 (10mL) 中, 升至回流搅拌反应 6h, 反应液降至室温, 析出白色固体, 加入冰水, 冰浴下搅拌 1h, 过滤干燥后得到白色粉末 0.26g, 收率 80.08%。

MS: $[M+H]^+=444$ 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.46-1.52(d, 3H), 4.49-4.53(d, 2H), 4.86-4.90(m, 1H), 5.22-5.39(m, 1H), 5.49(s, 1H), 5.65-5.72(m, 1H), 5.88-6.05(m, 2H), 6.26-6.44(m, 2H), 7.25-7.47(m, 6H) 8.05(d, 1H), 8.23(d, 1H), 9.20(s, 1H)。

实施例 24

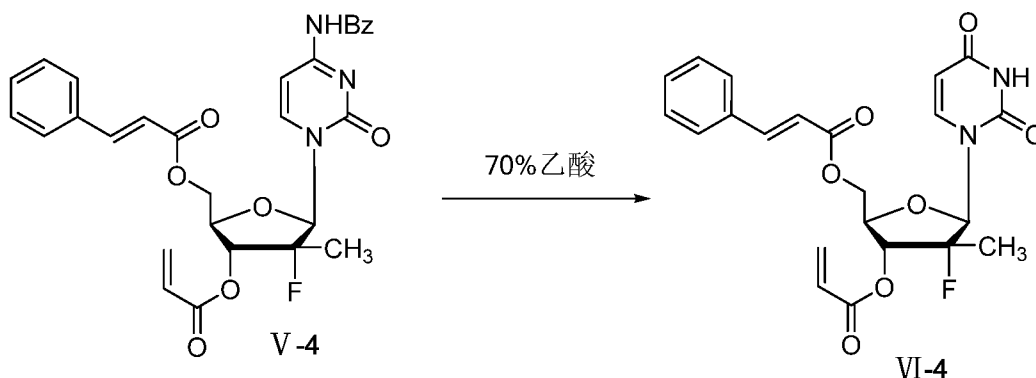


将式 V-3 化合物 (0.4g, 0.85mmol) 悬浮于 70% 醋酸水溶液 (10mL) 中, 升至回流搅拌反应 6h, 反应液降至室温, 析出白色固体, 加入冰水, 冰浴下搅拌 1h, 过滤干燥后得到白色粉末 0.27g, 收率 86.23%。

MS: $[M+H]^+=368$ 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.49-1.55(d, 3H), 4.47-4.56(d, 2H), 4.80-4.87(m, 1H), 5.19-5.35(m, 1H), 5.45(s, 1H), 5.69-5.80(m, 4H), 5.96-6.25(m, 2H), 8.00(d, 1H), 8.22(d, 1H), 9.15(s, 1H)。

实施例 25



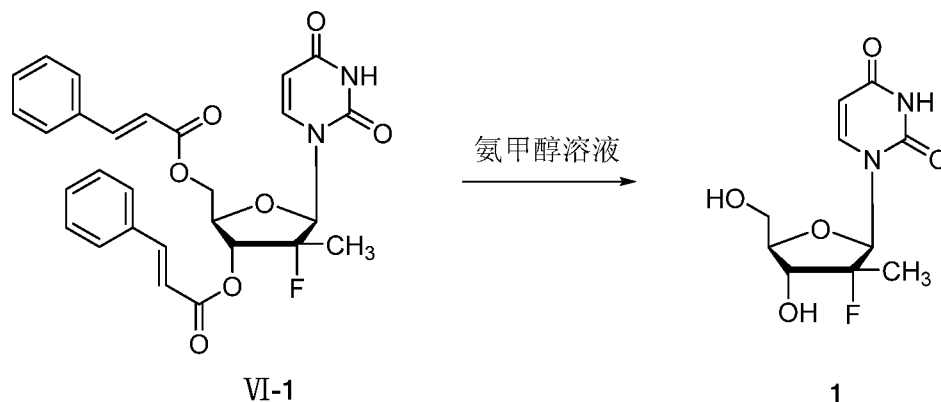
将式 V-4 化合物 (0.4g, 0.73mmol) 悬浮于 70% 醋酸水溶液 (10mL) 中, 升至回流搅拌反应 6h, 反应液降至室温, 析出白色固体, 加入冰水, 冰浴下搅拌 1h, 过滤干燥后得到白色

粉末 0.28g, 收率 86.24%。

MS: $[M+H]^+=444$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.41-1.50(d, 3H), 4.45-4.52(d, 2H), 4.83-4.92(m, 1H), 5.26-5.41(m, 1H), 5.44(s, 1H), 5.67-5.75(m, 1H), 5.86-6.09(m, 2H), 6.27-6.48(m, 2H), 7.20-7.45(m, 6H) 8.01(d, 1H), 8.24(d, 1H), 9.18(s, 1H)。

实施例 26

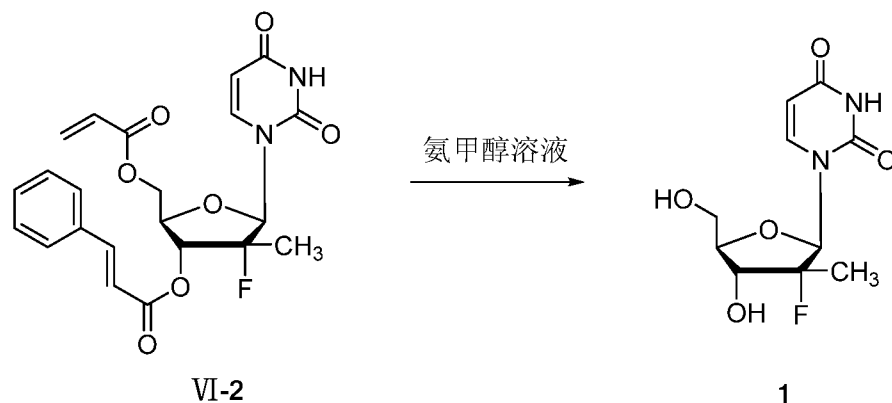


于 0°C 下, 将 VI-1 化合物 (0.2g, 0.384mmol) 加入至氨甲醇溶液 (5.5mL, 38.42mmol) 中, 搅拌反应 3h, 后逐渐升至室温持续搅拌反应 20h, 将反应液旋干除去溶剂得到黄色油状物, 加入异丙醚, 室温搅拌 3h, 析出白色固体, 过滤, 烘干, 得白色粉末 81mg, 收率 81%, 纯度 98.5%。

MS: $[M+H]^+=261$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.29(d, 3H), 3.63-3.66(m, 1H), 3.81-3.90(m, 3H), 5.29(s, 1H), 5.66-5.68(m, 2H), 5.98-6.03(d, 1H), 7.97-7.99(d, 1H), 11.47(s, 1H)。

实施例 27



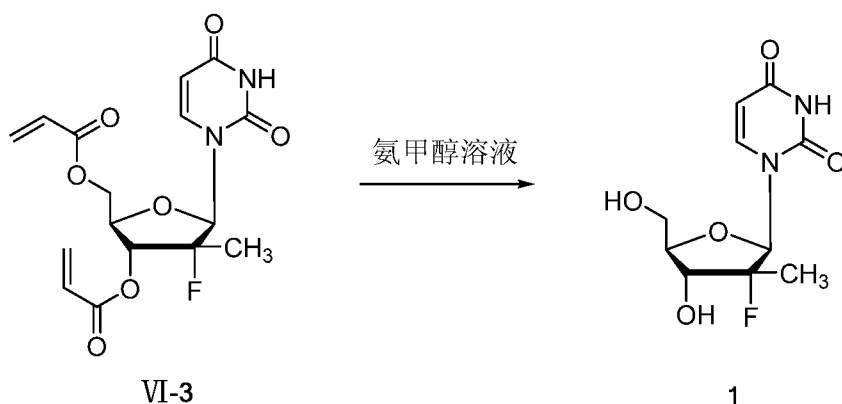
于 0°C 下, 将 VI-2 化合物 (0.2g, 0.45mmol) 加入至氨甲醇溶液 (6.43mL, 45mmol) 中, 搅拌反应 3h, 后逐渐升至室温持续搅拌反应 20h, 将反应液旋干除去溶剂得到黄色油状物,

加入异丙醚，室温搅拌 3h，析出白色固体，过滤，烘干，得白色粉末 92mg，收率 78.6%，纯度 97.9%。

MS: $[M+H]^+=261$ 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.29(d, 3H), 3.63-3.66(m, 1H), 3.81-3.90(m, 3H), 5.29(s, 1H), 5.66-5.68(m, 2H), 5.98-6.03(d, 1H), 7.97-7.99(d, 1H), 11.47(s, 1H)。

实施例 28

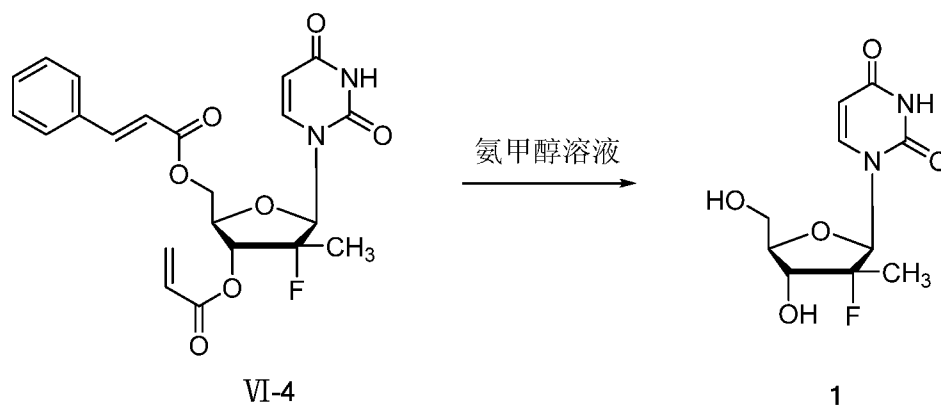


于 0℃下，将 VI-3 化合物 (0.2g, 0.543mmol) 加入至氨甲醇溶液 (7.8mL, 38.42mmol) 中，搅拌反应 3h，后逐渐升至室温持续搅拌反应 20h，将反应液旋干除去溶剂得到黄色油状物，加入异丙醚，室温搅拌 3h，析出白色固体，过滤，烘干，得白色粉末 110mg，收率 77.85%，纯度 98.2%。

MS: $[M+H]^+=261$ 。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.29(d, 3H), 3.63-3.66(m, 1H), 3.81-3.90(m, 3H), 5.29(s, 1H), 5.66-5.68(m, 2H), 5.98-6.03(d, 1H), 7.97-7.99(d, 1H), 11.47(s, 1H)。

实施例 29



于 0℃下，将 VI-4 化合物 (0.2g, 0.45mmol) 加入至氨甲醇溶液 (6.43mL, 45mmol) 中，

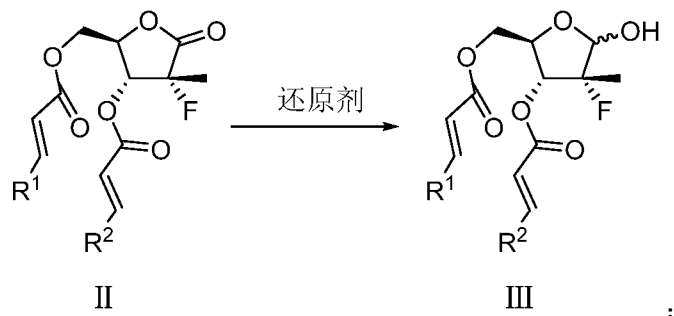
搅拌反应 3h，后逐渐升至室温持续搅拌反应 20h，将反应液旋干除去溶剂得到黄色油状物，加入异丙醚，室温搅拌 3h，析出白色固体，过滤，烘干，得白色粉末 90mg，收率 76.85%，纯度 98.6%。

MS: $[M+H]^+=261$ 。

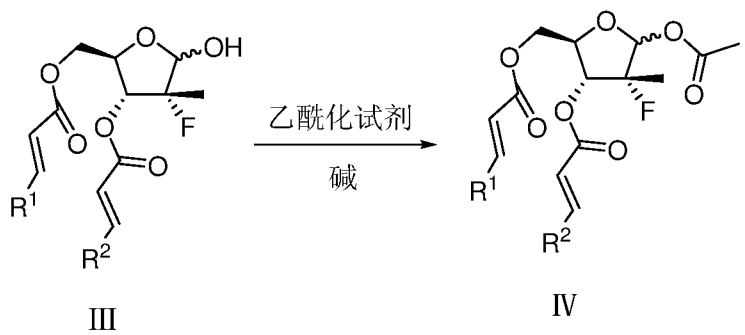
^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 1.24-1.29(d, 3H), 3.63-3.66(m, 1H), 3.81-3.90(m, 3H), 5.29(s, 1H), 5.66-5.68(m, 2H), 5.98-6.03(d, 1H), 7.97-7.99(d, 1H), 11.47(s, 1H)。

1. 一种由式 II 化合物制备式 V 化合物的方法，包括如下步骤：

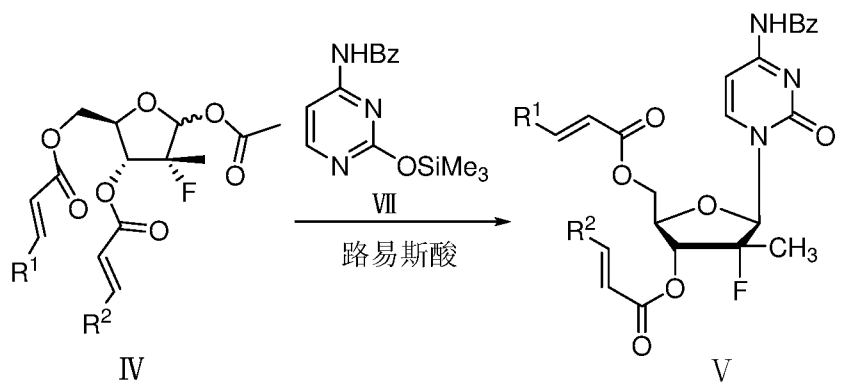
a) 将式 II 化合物在还原剂的作用下转变为式 III 化合物，



b) 式 III 化合物在乙酰化试剂和碱的作用下转变为式 IV 化合物，



c) 式 IV 化合物在路易斯酸作用下与式 VII 化合物偶联转变为式 V 所示化合物，

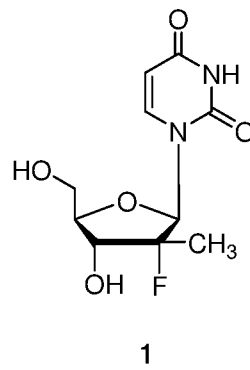


其中，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基或 C_{1-6} 酰氨基的取代基取代。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、苯基、4-羟基苯基、4-氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲基氨基苯基、4-乙基氨基苯基、4-甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-甲酰氧基苯基、4-乙

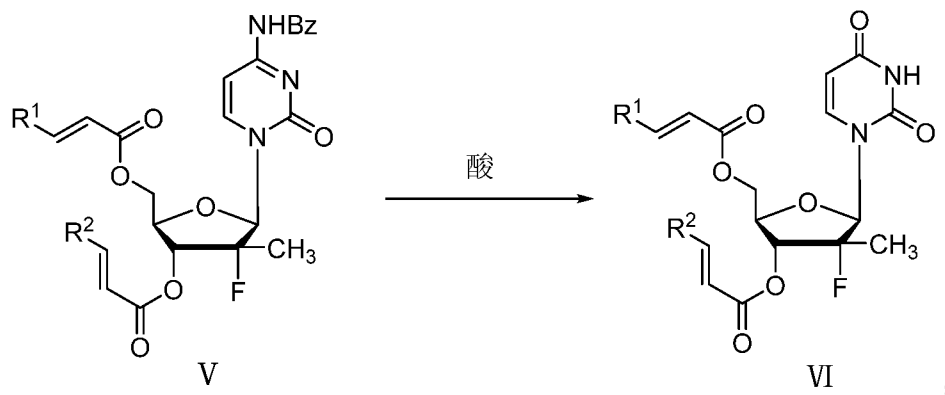
酰氧基苯基、4-甲酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-羟基苯基、2-氨基苯基、2-二甲基氨基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-甲基氨基苯基、2-乙基氨基苯基、2-甲酰基苯基、2-乙酰基苯基、2-甲酰氧基苯基、2-乙酰氧基苯基、2-甲酰氨基苯基、2-乙酰氨基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，优选的，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基。

3. 一种式 **1** 所示化合物的制备方法，包括权利要求 1 所述的由式 **II** 化合物制备式 **V** 化合物的方法，

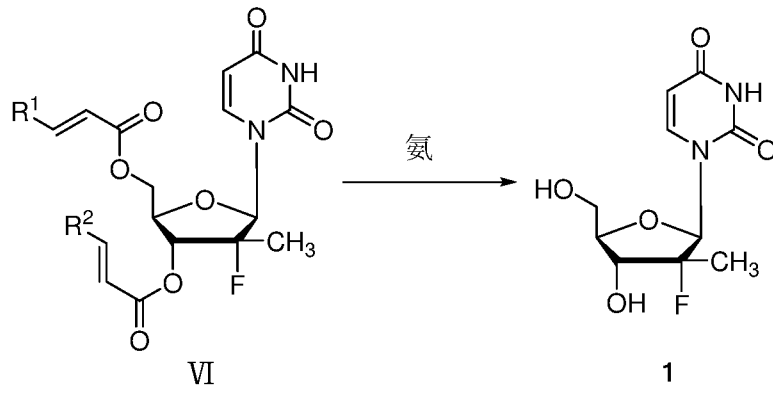


4. 根据权利要求 3 所述的式 **1** 所示化合物的制备方法，其特征在于，还包括如下步骤：

d) 式 **V** 化合物通过酸的作用转变为式 **VI** 化合物，



e) 式 **VI** 化合物在氨的作用下转变为式 **1** 化合物，

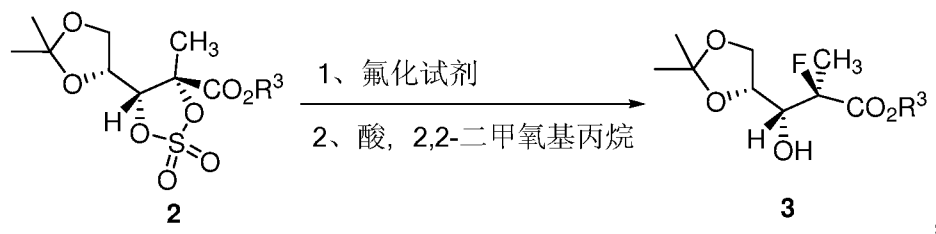


其中, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基或 C_{1-6} 酰氨基的取代基取代。

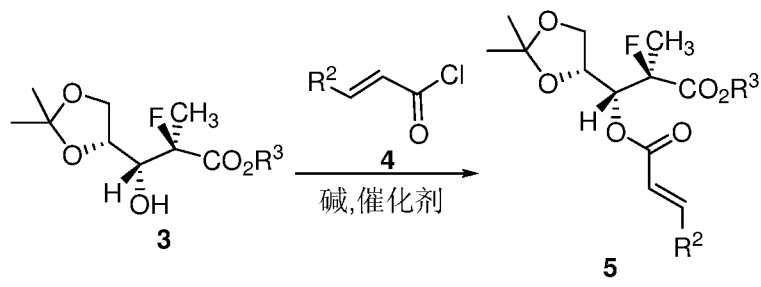
5. 根据权利要求 3 或 4 任一项所述的制备方法, 其特征在于, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、苯基、4-羟基苯基、4-氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲基氨基苯基、4-乙基氨基苯基、4-甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-甲酰氧基苯基、4-乙酰氧基苯基、4-甲酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-羟基苯基、2-氨基苯基、2-二甲基氨基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-甲基氨基苯基、2-乙基氨基苯基、2-甲酰基苯基、2-乙酰基苯基、2-甲酰氧基苯基、2-乙酰氧基苯基、2-甲酰氨基苯基、2-乙酰氨基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基, 优选的, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基。

6. 一种式 II 化合物的制备方法, 包括如下步骤:

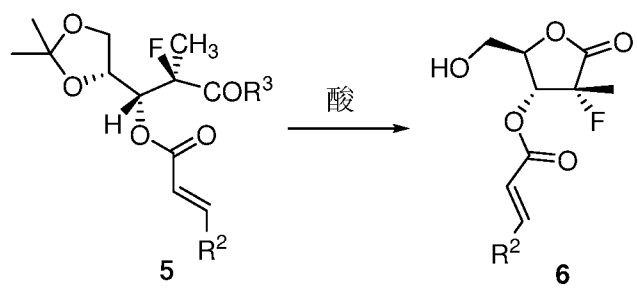
f) 式 2 化合物先发生氟化反应, 再在酸和 2,2-二甲氧基丙烷存在下脱去磺酸基转变为式 3 化合物,



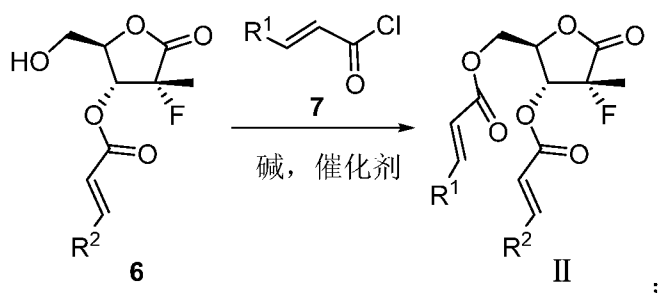
g) 式 3 化合物与式 4 化合物在碱和催化剂的作用下转变为式 5 化合物,



h) 式 5 化合物与酸作用转变为式 6 化合物,



i) 式 6 化合物与式 7 化合物在碱和催化剂作用下转变为式 II 化合物,

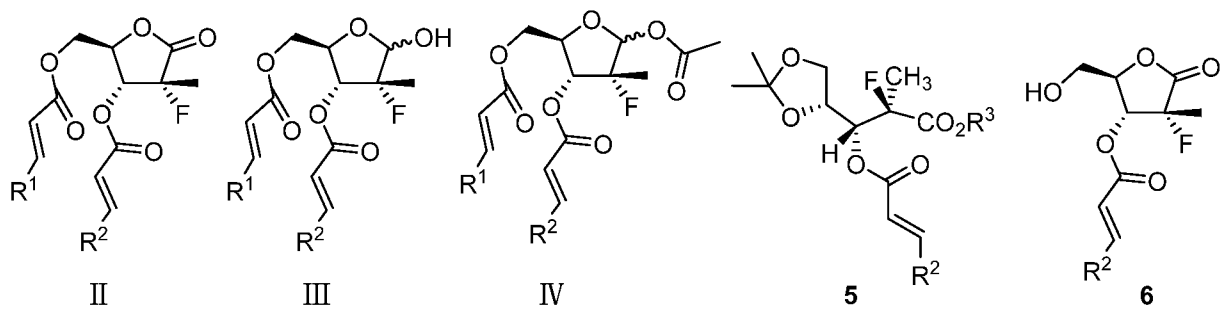


其中, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、五~六元芳基或五~六元杂芳基任选地被 1 个、2 个或 3 个选自羟基、氨基、硝基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基或 C_{1-6} 酰氨基的取代基取代, R^3 选自甲基、乙基或丙基。

7. 根据权利要求 6 所述的制备方法, 其特征在于, 所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、苯基、4-羟基苯基、4-氨基苯基、4-二甲基氨基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、4-甲基氨基苯基、4-乙基氨基苯基、4-甲酰基苯基、4-乙酰基苯基、4-甲酰氧基苯基、4-乙酰氧基苯基、4-甲酰氨基苯基、4-乙酰氨基苯基、2-羟基苯基、2-氨基苯基、2-二甲基氨基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、2-甲基苯基、2-乙基苯基、2-甲氧基苯基、2-乙氧基苯基、2-甲基氨基苯基、2-乙基氨基苯基、2-甲酰基苯基、2-乙酰基苯基、2-甲酰氧基苯基、2-乙酰氧基苯基、2-甲酰氨基苯基、2-乙酰氨基苯基、2,4-二甲基苯基、2,4-二

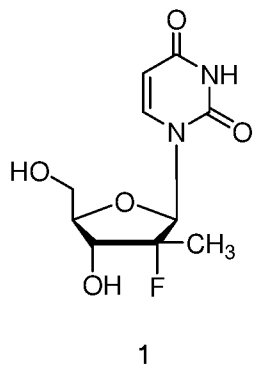
氟苯基、2,4-二氯苯基、2,4-二溴苯基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基或吡啶-4-基，优选的，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基。

8. 如下所示化合物：



其中，所述 R^1 或 R^2 各自独立地选自 H、甲基或苯基， R^3 选自甲基、乙基或丙基。

9. 如权利要求 8 所述的化合物在制备式 1 化合物中的用途



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/101078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 19/06 (2006.01) i; C07H 1/00 (2006.01) i; C07H 13/06 (2006.01) i; C07D 307/33 (2006.01) i; C07D 317/30 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H, C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, CAPLUS, CASREACT, CNABS, DWPI, CNKI: search based on the structure formulas II, III, IV, V, 5 and 6, 索非布韦, 中间体, 胞嘧啶核苷, 甲基腺苷, sovaldi, cytidine, uridine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013178571 A1 (HOFFMANN LA ROCHE) 05 December 2013 (05.12.2013), embodiment 1	1-9
A	WO 2011005860 A3 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC.) 10 May 2013 (10.05.2013), description, page 106, and process 37	1-9
PA	CN 106146585 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 23 November 2016 (23.11.2016), embodiment	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	“&” document member of the same patent family
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 06 December 2017	Date of mailing of the international search report 14 December 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer ZHAO, Zhenzhen Telephone No. (86-10) 62086358

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2017/101078

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MICHAEL, J. Sofia et al. Discovery of a β -D-20-Deoxy-20-r-fluoro-20- β -C-methyluridine Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus. Journal of Medicinal Chemistry. 16 September 2010 (16.09.2010), 53(19), page 7204, process 1	1-9
PX	WO 2017077552 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 11 May 2017 (11.05.2017), description, page 12, formula 9, and page 25, embodiment 10	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/101078

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013178571 A1	05 December 2013	HK 1207384 A1	29 January 2016
		CA 2872171 A1	05 December 2013
		CN 104379591 A	25 February 2015
		MX 2014014087 A	26 January 2015
		SG 11201406945Q A	30 December 2014
		US 2013324709 A1	05 December 2013
		KR 20150018524 A	23 February 2015
		NZ 631182 A	25 September 2015
		AU 2013269799 A1	02 October 2014
		JP 2015518017 A	25 June 2015
		PT 2855497 T	28 July 2016
		ES 2583375 T3	20 September 2016
		EP 2855497 B1	20 April 2016
		RU 2014149148 A	20 July 2016
		EP 2855497 A1	08 April 2015
WO 2011005860 A3	10 May 2013	AR 091166 A1	14 January 2015
		US 8927513 B2	06 January 2015
		WO 2011005860 A2	13 January 2011
		US 2012157511 A1	21 June 2012
		US 2015080457 A1	19 March 2015
CN 106146585 A	23 November 2016	None	
WO 2017077552 A1	11 May 2017	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/101078

A. 主题的分类 C07H 19/06(2006.01)i; C07H 1/00(2006.01)i; C07H 13/06(2006.01)i; C07D 307/33(2006.01)i; C07D 317/30(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07H, C07D 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) REGISTRY, CAPLUS, CASREACT, CNABS, DWPI, CNKI依据式II、III、IV、V、5和6的结构进行了检索, 索非布韦, 中间体, 胞嘧啶核苷, 甲基腺苷, sovaldi, cytidine, uridine		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2013178571 A1 (HOFFMANN LA ROCHE) 2013年 12月 5日 (2013 - 12 - 05) 实施例1	1-9
A	WO 2011005860 A3 (ALNYLAM PHARMACEUTICALS INC) 2013年 5月 10日 (2013 - 05 - 10) 说明书第106页流程37	1-9
PA	CN 106146585 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2016年 11月 23日 (2016 - 11 - 23) 实施例	1-9
A	MICHAEL, J. Sofia等. "Discovery of a β -D-20-Deoxy-20-r-fluoro-20- β -C-me-thyluridine Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus" Journal of Medicinal Chemistry, 第53卷, 第19期, 2010年 9月 16日 (2010 - 09 - 16), 第7204页流程1	1-9
PX	WO 2017077552 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD) 2017年 5月 11日 (2017 - 05 - 11) 说明书第12页式9, 第25页实施例10	1-9
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2017年 12月 6日		国际检索报告邮寄日期 2017年 12月 14日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 赵贞贞 电话号码 (86-10)62086358

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/101078

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2013178571	A1	2013年 12月 5日	HK	1207384	A1	2016年 1月 29日
				CA	2872171	A1	2013年 12月 5日
				CN	104379591	A	2015年 2月 25日
				MX	2014014087	A	2015年 1月 26日
				SG	11201406945Q	A	2014年 12月 30日
				US	2013324709	A1	2013年 12月 5日
				KR	20150018524	A	2015年 2月 23日
				NZ	631182	A	2015年 9月 25日
				AU	2013269799	A1	2014年 10月 2日
				JP	2015518017	A	2015年 6月 25日
				PT	2855497	T	2016年 7月 28日
				ES	2583375	T3	2016年 9月 20日
				EP	2855497	B1	2016年 4月 20日
				RU	2014149148	A	2016年 7月 20日
				EP	2855497	A1	2015年 4月 8日
				AR	091166	A1	2015年 1月 14日
WO	2011005860	A3	2013年 5月 10日	US	8927513	B2	2015年 1月 6日
				WO	2011005860	A2	2011年 1月 13日
				US	2012157511	A1	2012年 6月 21日
				US	2015080457	A1	2015年 3月 19日
CN	106146585	A	2016年 11月 23日	无			
WO	2017077552	A1	2017年 5月 11日	无			