



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I862645 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：109125342

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl.: A61K31/7076 (2006.01)

C07H19/16 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

A61P31/14 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/27 美國

62/879,414

(71)申請人：美商布里生物科學股份有限公司 (美國) BRII BIOSCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：徐連紅 XU, LIANHONG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200526237A

US 8039614B2

WO 2017053216A2

審查人員：藍羿軒

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：5 共 161 頁

(54)名稱

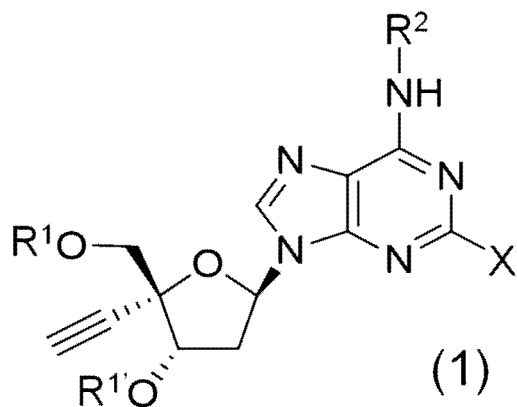
腺苷衍生物及包含其之醫藥組合物

(57)摘要

本文揭示在活體內可具有反轉錄酶抑制劑活性之腺苷衍生物前藥。本揭示亦關於包含該腺苷衍生物之醫藥組合物，其可用於治療 HIV 感染或 RNA 病毒感染。

Disclosed here is an adenosine derivative prodrug that can have reverse transcriptase inhibitor activity in vivo. This disclosure is also directed to a pharmaceutical composition comprising the adenosine derivative that can be used for the treatment of HIV infection or RNA virus infection.

指定代表圖：

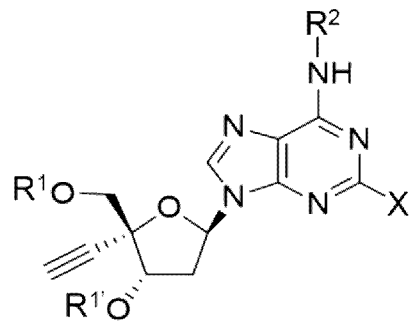


【圖1A】

特徵化學式：

I862645

TW I862645 B





I862645

【發明摘要】

【中文發明名稱】

腺苷衍生物及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

ADENOSINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING THE SAME

【中文】

本文揭示在活體內可具有反轉錄酶抑制劑活性之腺苷衍生物前藥。
本揭示亦關於包含該腺苷衍生物之醫藥組合物，其可用於治療HIV感染或
RNA病毒感染。

【英文】

Disclosed here is an adenosine derivative prodrug that can have
reverse transcriptase inhibitor activity in vivo. This disclosure is also
directed to a pharmaceutical composition comprising the adenosine
derivative that can be used for the treatment of HIV infection or RNA
virus infection.

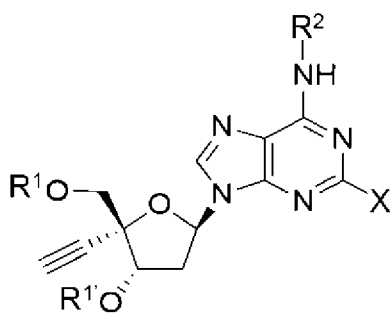
【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

腺苷衍生物及包含其之醫藥組合物

【英文發明名稱】

ADENOSINE DERIVATIVE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION
COMPRISING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本揭示內容係關於可抑制反轉錄酶之腺苷衍生物前藥。本揭示內容亦係關於包含腺苷衍生物前藥之醫藥組合物，其可用於治療後天性免疫缺失症候群(AIDS)、HIV-1、HIV-2、多重抗藥性HIV或其組合。

【先前技術】

【0002】 諸如人類免疫缺失病毒(HIV)等反轉錄病毒與稱為後天性免疫缺失症候群(AIDS)之免疫抑制性疾病相關。已知諸如1型HIV (HIV-1)及2型HIV (HIV-2)等多種反轉錄病毒株與該等疾病有關。感染HIV反轉錄病毒之個體最初可無症狀，但隨後發展成AIDS相關症候群(ARC)，之後為AIDS。宿主細胞對HIV之複製需要將病毒基因體整合至宿主細胞之DNA中。該過程中之關鍵步驟涉及經由稱為反轉錄酶(RT)之酶將病毒RNA基因體轉錄成DNA。

【0003】 反轉錄酶通常可具有多種酶功能，其可用作(1)轉錄病毒RNA之單鏈DNA拷貝(第一DNA)之RNA依賴性DNA聚合酶，(2)破壞原始病毒RNA且釋放剛剛自原始RNA產生之DNA之核糖核酸酶，及(3)使用第一DNA鏈作為模板產生第二互補性DNA鏈之DNA依賴性DNA聚合酶。該兩條DNA鏈然後形成雙鏈DNA，其藉由整合酶而整合至宿主細胞之基因

體中。

【0004】多種化合物可抑制反轉錄酶(RT)活性。該等化合物可藉由抑制受感染細胞或個體中之HIV複製而用於治療人類之HIV感染。經批准用於治療HIV感染及AIDS之化合物之實例包括核苷RT抑制劑(NRTI)，例如3'-疊氮基-3'-去氧胸苷(AZT，亦稱為齊多夫定(Zidovudine, ZDV)、疊氮基胸苷(AZT))、2',3'-二去氧肌苷(ddI)、2',3'-二去氧胞苷(ddC)、d4T、3TC、阿巴卡韋(abacavir)、恩曲他濱(emtricitabine)及富馬酸泰諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)；以及非核苷RT抑制劑(NNRTI)，例如奈韋拉平(nevirapine)、地拉韋定(delavirdine)、依法韋侖(efavirenz)、利匹韋林(rilpivirine)及多拉韋林(doravirine) (DHHS指南：<https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids>, Iyidogan & Anderson, Viruses, 6, 4095-4139, 2014, doi:10.3390/v6104095；Hayakawa等人，Antiviral Chem & Chemotherapy, 15:169-187, 2004；Ohrul等人，J. Med. Chem. 43, 4516-4525, 2000；Pauwels, Antiviral Research, 71, 77-89, 2006.)。

【0005】腺苷衍生物EFdA (4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷，亦稱為MK-8591、伊拉曲韋(islatravir))係已展示具有抗HIV活性之長效(LA) NRTI，其藉由防止易位經由抑制反轉錄酶起作用(美國專利第7,339,053號、第7,625,877號、第8,039,614號。Singh等人，Pharmaceuticals, 12, 62, 2019, DOI: 10.3390/ph12020062，該等文獻各自係以全文引用的方式併入本文中)。此化合物對於不同亞型及突變具有廣泛之抑制活性及功效，該等亞型及突變包括HIV-1、HIV-2及多重抗藥性(MDR)及野生型(WT)毒株以及反轉錄酶抑制劑(RTI)抗性病毒。美國專利公開案第

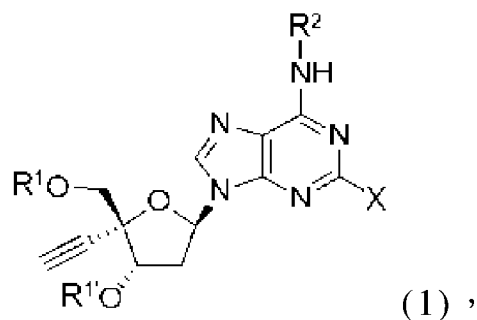
2018/0002366號中已闡述一些經修飾之EFdA及前藥，該專利公開案係以全文引用的方式併入本文中。

【0006】 利用抗反轉錄病毒抑制性化合物治療HIV感染引起之常見問題係病毒對抑制劑之抗性。此抗性通常係由於 pol 基因之反轉錄酶區段中發生之突變所致。持續使用諸如該等抑制性化合物等抗病毒化合物來預防HIV感染將不可避免地導致新的HIV抗性毒株之出現。因此，業內仍需要新的有效對抗HIV毒株(包括突變HIV及多重抗藥性HIV毒株)之RT抑制劑。

【發明內容】

【0007】 本揭示內容係關於可用於治療諸如HIV及AIDS等反轉錄病毒疾病之腺苷衍生物及組合物。

【0008】 在一些實施例中，本揭示內容提供腺苷衍生物或其立體異構物、醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物，其具有式(1)：

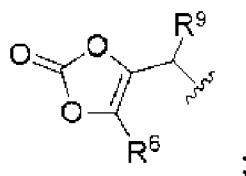


其中，

R^1 、 $R^{1'}$ 及 R^2 各自獨立地係-H、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ ，其中 R^1 及 R^2 中之至少一者不為-H；

R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^5 係：



R^6 係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

$-L^1-R^5$ 係 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-O-R^5$ 、 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-S-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-O-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-S-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-S-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ 或 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$ ；

$-Z$ -係二價-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)N(R⁷)-；

$-L^4-R^5$ 係 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-O-R^5$ 、 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-S-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-O-R^5$ 或 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-S-R^5$ ；

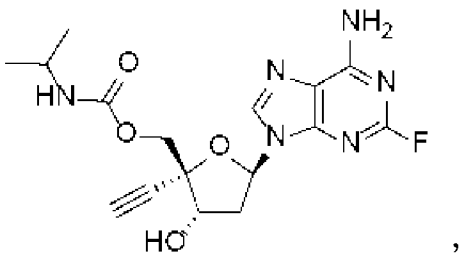
R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C2-C10烯基；

L^2 及 L^3 各自係-(C1-C10伸烷基)-或-(C2-C10伸烯基)-；且

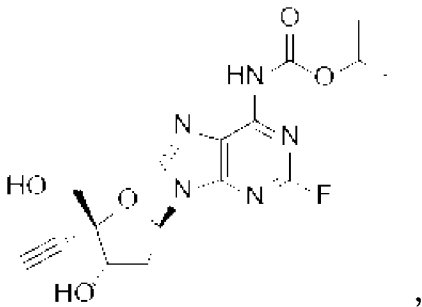
X係鹵素原子。

【0009】 在一些實施例中，腺苷衍生物係選自由以下組成之群：

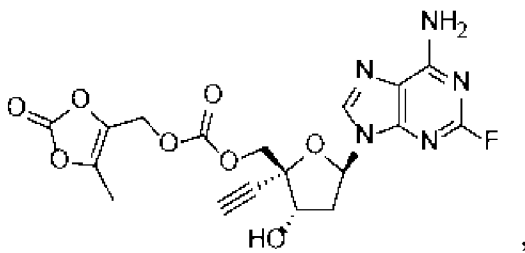
式(2-A)：



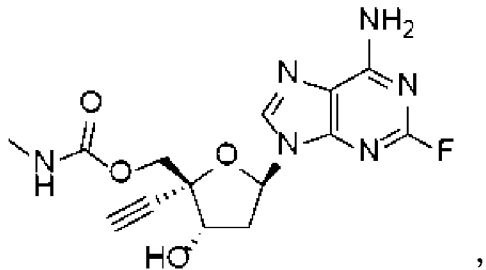
式(3-A)：



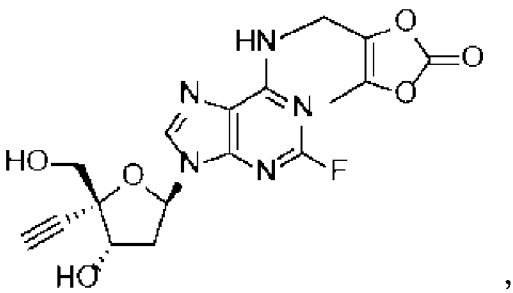
式(4-A)：



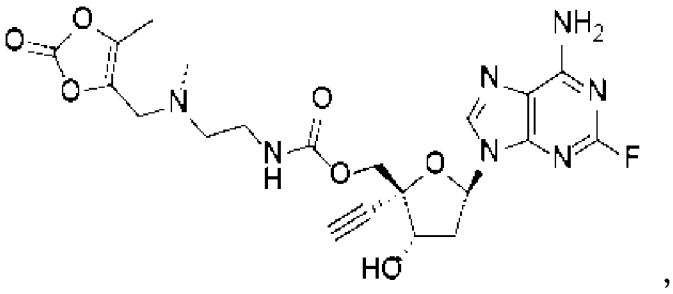
式(5-A)：



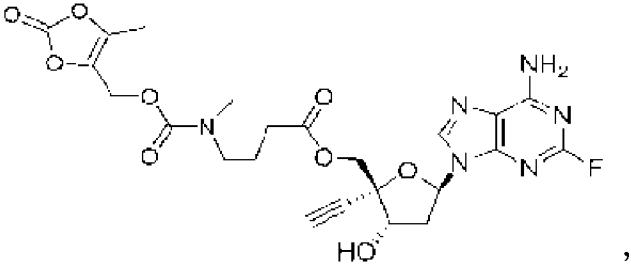
式(6-A)：



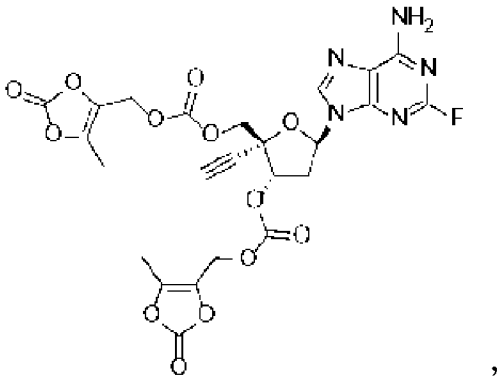
式(7-A)：



式(8-A)：

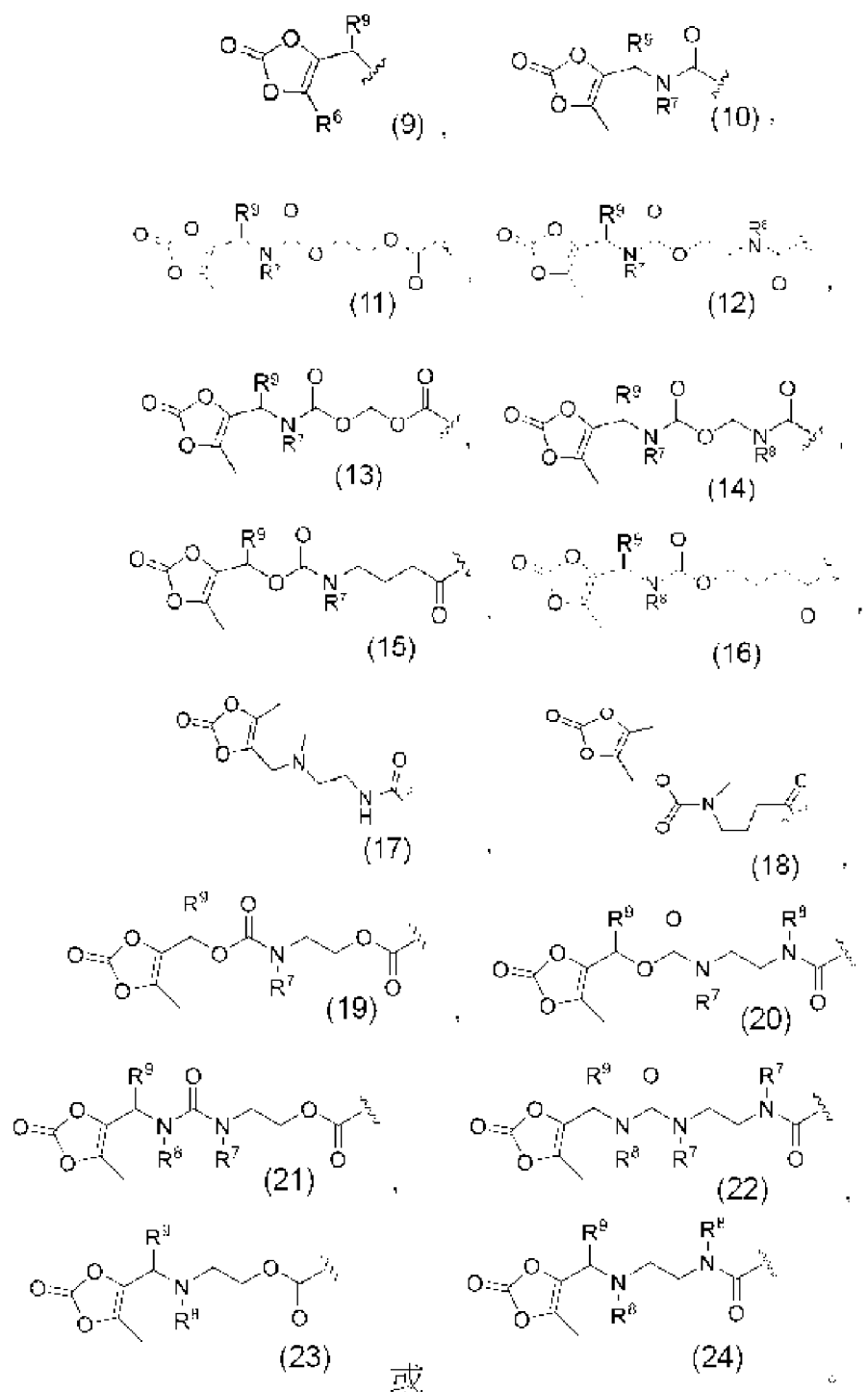


式(4-B)：



或其立體異構物、醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物。

【0010】 在式(I)之一些實施例中，腺苷衍生物包含R¹、R^{1'}、R²或選自式9至24之結構：



【0011】 本揭示內容進一步係關於醫藥組合物，其包含本文所揭示之一或多種腺苷衍生物、其醫藥上可接受之鹽、立體異構物或組合及一或多種醫藥上可接受之載劑。

【0012】 本揭示內容亦係關於用於治療疾病(例如後天性免疫缺失症候群(AIDS)或人類免疫缺失病毒(HIV))之方法，該方法包含向有需要之

個體投與有效劑量之包含本文所揭示腺苷衍生物中之一或多者之醫藥組合物。

【0013】 本揭示內容亦係關於用於預防感染之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效劑量之包含本文所揭示腺苷衍生物中之一或多者之醫藥組合物。

以引用方式併入

【0014】 本說明書中所提及之所有出版物、專利及專利申請案均係以引用的方式併入本文中，其併入程度如同明確地且個別地指示將每一個別出版物、專利或專利申請案以引用的方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0015】 圖1A-圖1I顯示具有鹵素原子之式(1)至(8)及4-B之腺苷衍生物之例示性化學結構。

【0016】 圖2A-圖2I顯示具有氟原子之式(1-A)至(8-A)及4-C之腺苷衍生物之例示性化學結構。

【0017】 圖3A-圖3J顯示具有式(9)至(18)之腺苷衍生物之 $-R^5$ 、 $-L^1$ - R^5 或 $-Z-L^4-R^5$ 基團之例示性化學結構。

【0018】 圖4A-圖4F顯示具有式(19)至(24)之腺苷衍生物之 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ 基團之例示性化學結構。

【0019】 圖5A-圖5B顯示4'-乙炔基-2-鹵素-2'-去氧腺苷(圖5A，式(T-1))及4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷(EFdA) (圖5B，式(T-1A))之例示性化學結構。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0020】 本申請案根據35 U.S.C. § 119(e)主張於2019年7月27日提出申請之美國臨時申請案第62/879,414號之優先權，該臨時申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【0021】 以下係對與本揭示內容之方法及設備相關之各種概念及其實施例之更詳細說明。應瞭解，上文所介紹及下文更詳細論述之標的物之各個態樣可以多種方式中之任一者執行，此乃因標的物並不限於任何特定執行方式。具體執行及應用之實例主要出於說明性目的提供。

【0022】 如本文所使用，術語「烷基(alkyl或alkyl group)」係指具有1至12個碳原子之完全飽和之直鏈或具支鏈烴，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。包括包含1至12之任一數目之碳原子的烷基。包含最多12個碳原子之烷基係C₁-C₁₂烷基，包含最多10個碳原子之烷基係C₁-C₁₀烷基，包含最多6個碳原子之烷基係C₁-C₆烷基，且包含最多5個碳原子之烷基係C₁-C₅烷基。C₁-C₅烷基包括C₅烷基、C₄烷基、C₃烷基、C₂烷基及C₁烷基(即，甲基)。C₁-C₆烷基包括上文針對C₁-C₅烷基所闡述之所有部分，但亦包括C₆烷基。C₁-C₁₀烷基包括上文針對C₁-C₅烷基及C₁-C₆烷基所闡述之所有部分，但亦包括C₇、C₈、C₉及C₁₀烷基。類似地，C₁-C₁₂烷基包括所有前述部分，但亦包括C₁₁及C₁₂烷基。C₁-C₁₂烷基之非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、第二丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、第三戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基及正十二烷基。除非本說明書中另有明確說明，否則烷基可視情況經取代。

【0023】 如本文所使用，術語「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指完全飽和之直鏈或具支鏈二價烴鏈基團，且具有1至12個碳原子。C₁-C₁₂伸烷

基之非限制性實例包括亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基及諸如此類。伸烷基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團(例如本文所闡述之彼等基團)。伸烷基鏈與分子之其餘部分及與基團的連接點可為經由鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另有明確說明，否則伸烷基鏈可視情況經取代。

【0024】 如本文所使用，術語「烯基(alkenyl或alkenyl group)」係指含有至少一個碳-碳雙鍵且具有指定範圍內之碳原子數之直鏈或具支鏈脂肪族烴基團。舉例而言，「C₂-C₁₀烯基」(或「C₂-C₁₀烯基」)係指具有2至10個碳原子之直鏈或具支鏈烯基中之任一者或異構物。在另一實例中，C₂-C₆烯基可具有1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、異丁烯基、1-丙烯基、2-丙烯基及乙烯基(或乙烯基)。伸烷基鏈與分子之其餘部分及與基團的連接點可為經由鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另有明確說明，否則伸烷基鏈可視情況經取代。

【0025】 如本文所使用，術語「伸烯基」或「伸烯基鏈」係指具有一或多個烯烴及2至12個碳原子之不飽和之直鏈或具支鏈二價烴鏈基團。C₂-C₁₂伸烯基之非限制性實例包括伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基及諸如此類。伸烯基鏈經由單鍵連接至分子之其餘部分且經由單鍵連接至基團(例如本文所闡述之彼等基團)。伸烯基鏈與分子之其餘部分及與基團的連接點可為經由鏈內之一個碳或任兩個碳。除非本說明書中另有明確說明，否則伸烯基鏈可視情況經取代。

【0026】 如本文所使用，術語「環烷基」係指僅僅由碳及氫原子組成之穩定的非芳香族單環或多環完全飽和烴，其可包括稠合或橋接環系統，具有3至20個碳原子(例如具有3至10個碳原子)，且其藉由單鍵連接至

分子之其餘部分。單環環烷基包括(例如)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。多環環烷基包括(例如)金剛烷基、降莖基、十氫萘基、7,7-二甲基-二環[2.2.1]庚基及諸如此類。在一些實施例中，「環烷基」係指具有指定範圍內之碳原子數之烷烴之任一單環。舉例而言，「C₃-C₁₀環烷基」(或「C₃-C₁₀環烷基」)係指具有3至10個碳原子之烷烴之單環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。除非本說明書中另有明確說明，否則環烷基可視情況經取代。

【0027】如本文所使用，術語「雜環烷基」、「雜環(heterocyclic ring或heterocycle)」係指由2至19個碳原子及1至6個選自由氮、氧及硫組成之群的雜原子組成之飽和或部分飽和之3員至20員環，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。除非本說明書中另有明確說明，否則雜環烷基可為單環、二環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統；且雜環烷基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化，例如以形成N-氧化物、亞磺或磺及/或氮原子可視情況經四級銨化，例如以形成四級銨陽離子。此等雜環烷基之實例包括(但不限於)二氧雜環戊烷基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氫異喹啉基、咪唑啉基、咪唑啉基、異噻唑啉基、異噁唑啉基、嗎啉基、八氫吲哚基、八氫異吲哚基、2-側氧基六氫吡嗪基、2-側氧基六氫吡啶基、2-側氧基吡咯啉基、噁唑啉基、六氫吡啶基、六氫吡嗪基、4-六氫吡啶酮基、吡咯啉基、吡啶基、奎寧環基、噻唑啉基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫吡喃基、硫嗎啉基、1-側氧基-硫嗎啉基及1,1-二側氧基-硫嗎啉基。在一些實施例中，「3員至10員雜環烷基」係指包含一或多個選自由N、O及S組成之群的雜原子之環烷基。在一些實施例中，「雜環烷基」、「雜環(heterocyclic ring或heterocycle)」係指具有碳原子及一或多個選

自N、O、S或其組合作為環結構之成員之雜原子之3員至10員環結構。除非本說明書中另有明確說明，否則雜環烷基可視情況經取代且包括飽和及/或不飽和環。

【0028】如本文所使用，術語「鹵素」(或「鹵基」)係指氟、氯、溴及碘(或者稱為氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)及碘(-I))。

【0029】如本文所使用，術語「芳基」係指包含氫、6至18個碳原子及至少一個芳香族環之烴環系統，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。出於本揭示內容之目的，芳基可為單環、二環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統。芳基包括(但不限於)衍生自乙烯合蔥(aceanthrylene)、乙烯合萘(acenaphthylene)、乙烯合菲(acephenanthrylene)、蔥、甘菊藍、苯、蒽、螢蔥、菲、*as*-二環戊二烯并苯、*s*-二環戊二烯并苯、二氫茛、茛、萘、蒽、菲、七曜烯(pleiadene)、芘及聯伸三苯之芳基。在一些實施例中，「芳基」係指苯基或其中至少一個環為芳香族之一或多個稠合環狀烴環系統。除非本說明書中另有明確說明，否則「芳基」可視情況經取代。

【0030】如本文所使用，術語「雜芳基」係指包含氫原子、1至19個碳原子、1至6個選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子、至少一個芳香族環之5員至20員環系統，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。出於本揭示內容之目的，雜芳基可為單環、二環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋接環系統；且雜芳基中之氮、碳或硫原子可視情況經氧化，例如以形成*N*-氧化物、亞磺或磺及/或氮原子可視情況經四級銨化，例如以形成四級銨陽離子。雜芳基之非限制性實例可包括吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基

(即，1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(即，1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-(呋咕基)或1,3,4-異構物)、噁三唑基、噻唑基、異噻唑基及噻二唑基。適宜9員及10員雜二環稠合環系統包括(例如)苯并呋喃基、吲哚基、吲唑基、蔡啶基、異苯并呋喃基、苯并六氫吡啶基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、吡啶基、喹啉基、異喹啉基、吡啶基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、異吲哚基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并六氫吡啶基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、吡啶基、異吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并三唑基、二氫吲哚基、二氫異吲哚基、吲唑基、吲哚基、異吲哚基、喹啉基、喹啉基、2,3-二氫苯并呋喃基及2,3-二氫苯并-1,4-二氧雜環己烯基。除非本說明書中另有明確說明，否則雜芳基可視情況經取代。

【0031】 應理解，除非在特定上下文中明確說明相反之情形，否則本文所闡述之各個環狀環及環系統中之任一者均可在任一環原子(即，任一碳原子或任一雜原子)處連接至化合物之其餘部分，條件係該連接在化學上容許。

【0032】 如本文所使用，術語「經取代」意指本文所闡述基團中之任一者(例如烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、芳烷基、碳環基、環烷基、環烯基、環炔基、鹵代烷基、雜環基及/或雜芳基)，其中至少一個氫原子藉由鍵替代為非氫原子，例如(但不限於)：鹵素原子，例如F、Cl、Br及I；諸如羥基、烷氧基及酯基等基團中之氧原子；諸如硫醇基、硫代烷基、砒基、磺醯基及亞砒基等基團中之硫原子；諸如胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、醯亞胺及烯胺等基團中之氮原子；諸如三烷基矽基、二烷基芳基矽基、烷基二芳基矽

基及三芳基矽基等基團中之矽原子；及各種其他基團中之其他雜原子。

「經取代」亦意指上述基團中之任一者，其中一或多個氫原子藉由更高級鍵(例如雙鍵或三鍵)替代為雜原子，例如側氧基、羰基、羧基及酯基中之氧；及諸如亞胺、肟、脞及脞等基團中之氮。舉例而言，「經取代」包括上述基團中之任一者，其中一或多個氫原子經以下替代： $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 及 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 。「經取代」亦意指上述基團中之任一者，其中一或多個氫原子經以下替代： $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 。在上文中， R_g 及 R_h 係相同的或不同的，且獨立地係氫、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烯基、環炔基、環烷基烷基、鹵代烷基、鹵代烯基、鹵代炔基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」進一步意指上述基團中之任一者，其中一或多個氫原子藉由鍵替代為胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫酮基、鹵基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烯基、環炔基、環烷基烷基、鹵代烷基、鹵代烯基、鹵代炔基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。另外，前述取代基中之每一者亦可視情況經上述取代基中之一或多者取代。

【0033】 如本文所使用，術語「異構物」係指結構異構物，例如定位在分子之不同位置處之基團或原子；立體異構物，例如手性異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物及順式/反式異構物；互變異構物，例如胺基異

構物、亞胺基異構物或其組合。在非限制性實例中，本揭示內容之腺苷衍生物可具有胺基異構物、亞胺基異構物或其組合。在另一非限制性實例中，在雜芳香族環上允許-OH取代基且酮-烯醇互變異構可能之情形中，應理解，該取代基實際上可能全部或部分地以側氧基(=O)形式存在。異構物之混合物亦可為適宜的。異構物之混合物可包含所有比率之各別異構物。異構物之鹽亦可為適宜的。本揭示內容之腺苷衍生物可包含其異構物、其一或多種鹽、其一或多種溶劑合物(包括水合物)、其溶劑化鹽或其混合物。可藉由X射線結晶學、藉由振動圓二色性(VCD)光譜法分析或其組合來測定絕對立體化學或異構物構形。

【0034】 腺苷衍生物可藉由基於國際純化學及應用化學聯合會(International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC)推薦之命名法或基於核苷(基於核苷之命名法)之名稱鑑別。亦可藉由化學結構圖來鑑別腺苷衍生物。除非在特定上下文中明確說明相反之情形，否則名稱及結構可互換使用。

【0035】 本文所揭示化合物中之任一原子可展現其天然同位素豐度，或可以人工方式使該等原子中之一或多者富含具有相同原子序數但原子質量或質量數不同於在自然界中所主要發現之原子質量或質量數之特定同位素。本揭示內容意欲包括本文所揭示化合物之所有適宜的同位素變化形式。

【0036】 該等化合物可以醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之形式投與。術語「醫藥上可接受之鹽」係指不會在生物學上或其他方面不合意(例如既不具有毒性亦不對其接受者或個體有害)之鹽。本文亦考慮本文所揭示化合物與其一或多種鹽或溶劑合物之混合物。醫藥上可接受之鹽之說

明性實例包括(但不限於)硫酸鹽、焦硫酸鹽、硫酸氫鹽、亞硫酸鹽、亞硫酸氫鹽、磷酸鹽、磷酸一氫鹽、磷酸二氫鹽、偏磷酸鹽、焦磷酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸鹽、丙酸鹽、癸酸鹽、辛酸鹽、丙烯酸鹽、甲酸鹽、異丁酸鹽、己酸鹽、庚酸鹽、丙炔酸鹽、草酸鹽、丙二酸鹽、琥珀酸鹽、辛二酸鹽、癸二酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、丁炔-1,4-二酸鹽、己炔-1,6-二酸鹽、苯甲酸鹽、氯苯甲酸鹽、甲基苯甲酸鹽、二硝基苯甲酸鹽、羥基苯甲酸鹽、甲氧基苯甲酸鹽、鄰苯二甲酸鹽、磺酸鹽、二甲苯磺酸鹽、苯基乙酸鹽、苯基丙酸鹽、苯基丁酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、 γ -羥基丁酸鹽、乙醇酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙烷磺酸鹽、萘-1-磺酸鹽、萘-2-磺酸鹽及苦杏仁酸鹽。

【0037】 此外，本文所揭示之化合物可以非晶形式及/或一或多種結晶形式或其組合存在。

【0038】 術語「RNA病毒感染」係指由RNA病毒引起之疾病，例如普通感冒、流行性感、SARS、COVID-19、C型肝炎、E型肝炎、西尼羅河熱、伊波拉病毒(Ebola virus)疾病、狂犬病、小兒麻痺症及麻疹。

【0039】 術語「HIV感染」係指由人類免疫缺失病毒(HIV，例如HIV-1及HIV-2)引起之疾病。在一些情形中，HIV感染可由野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV引起。術語「AIDS」係指後天性免疫缺失症候群，其係由HIV感染引起且為該疾病之晚期形式。

【0040】 術語「前藥」係指可在生理條件下或藉由溶劑分解轉化成本文所闡述之生物活性化合物之化合物。因此，術語「前藥」係指醫藥上可接受之生理活性化合物之前體。前藥可為生物非活性或實質上非活性之

化合物，其可在體內(即，活體內)代謝以產生具有期望活性之藥物。術語「實質上非活性」意指前藥可具有在活體內代謝前約1%至約10%之對應藥物之活性，百分比係基於前藥重量。在一些實施例中，術語「實質上非活性」意指前藥具有在活體內代謝前少於約5%之對應藥物之活性，百分比係基於前藥重量。當前藥及其生物活性化合物之莫耳量相同時，其劑量視為等效劑量。

【0041】 術語「抗HIV劑」、「抗病毒劑」或文法變體係指可直接或間接地有效抑制HIV、治療或預防HIV感染及/或治療、預防或延遲AIDS及/或源自其或與其相關之疾病或病狀、RNA病毒感染或其組合之發作或進展之化合物、一或多種化合物之混合物、調配物、化學劑或生物劑(例如抗體、蛋白質、肽、核苷酸、其他生物化合物或其組合)。抗HIV劑可包含可用於治療HIV感染或AIDS之HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑、疫苗或其組合。用於治療HIV感染或AIDS之抗病毒劑之實例根據各別所有者之各別商標或註冊商標包括(但不限於)阿巴卡韋(ABC、Ziagen®)、阿巴卡韋+拉米夫定(lamivudine) (Epzicom®)、阿巴卡韋+拉米夫定+齊多夫定(Trizivir®)、安普那韋(amprenavir) (Agenerase®)、阿紮那韋(atazanavir) (Reyataz®)、AZT (齊多夫定、疊氮基胸苷或Retrovir®)、卡普韋林(capravirine)、達如那韋(darunavir) (Prezista®)、ddC (紮昔他濱(zalcitabine)、二去氧胞苷或Hivid®)、ddI (去羥肌苷、二去氧肌苷或Videx®)、ddI (腸溶包衣，Videx EC®)、地拉韋定(DLV或Rescriptor®)、德羅格韋(dolutegravir) (Tivicay®)、多拉韋林(MK-1439)、依法韋侖(EFV、Sustiva®、Stocrin®)、依法韋侖+恩曲他濱+泰諾福韋DF (Atripla®)、EFdA (4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷)、埃替格韋

(elvitegravir)、卡博特韋(cabotegravir)、德羅格韋、比特拉韋(bictegravir)、恩曲他濱(FTC、Emtriva®)、恩曲他濱+泰諾福韋DF(Truvada®)、乙米韋林(emvirine) (Coactinon®)、恩夫韋肽(enfuvirtide) (Fuzeon®)、腸溶包衣之去羥肌苷(Videx EC®)、依曲韋林(etravirine) (TMC-125)、呋山那韋鈣(fosamprenavir calcium) (Lexiva®)、茛地那韋(indinavir) (Crixivan®、拉米夫定(3TC、Epivir®)、拉米夫定+齊多夫定(Combivir®)、洛匹那韋(lopinavir)、洛匹那韋+利托那韋(ritonavir) (Kaletra®)、馬拉維洛(maraviroc) (Selzentry®)、奈芬那韋(nelfinavi) (Viracept®)、奈韋拉平(NVP、Viramune®)、PPL-100 (亦稱為PL-462) (Ambrilia)、雷特格韋(raltegravir) (MK-0518或Isentress™)、利匹韋林(Edurant®)、利托那韋(Norvir®)、沙奎那韋(saquinavir) (Invirase®或Fortovase®)、司他夫定(stavudine) (d4T、二去氫去氧胸苷或Zerit®)、泰諾福韋DF (DF=富馬酸二吡呋酯、TDF、Viread®)、泰諾福韋(十六烷基氧基丙基(CMX-157)、富馬酸泰諾福韋艾拉酚胺(Tenofovir alafenamide fumarate) (GS-7340)、替拉那韋(tipranavir) (Aptivus®)及維克韋羅(vicriviroc)。以上所示抗HIV劑中之一些可以鹽形式使用；舉例而言，硫酸阿巴卡韋、甲磺酸地拉韋定、硫酸茛地那韋、硫酸阿紮那韋、甲磺酸奈芬那韋、甲磺酸沙奎那韋或其他鹽。抗HIV劑可具有一或多種活性，例如進入抑制劑(EI)；融合抑制劑(FI)；整合酶抑制劑(InI)；蛋白酶抑制劑(PI)；核苷反轉錄酶抑制劑(nRTI或NRTI)或非核苷反轉錄酶抑制劑(nnRTI或NNRTI)。抗HIV劑可包含兩種或更多種本文所揭示之藥劑。本揭示內容之腺苷衍生物可為與一或多種其他抗HIV劑一起或組合之抗HIV劑。

【0042】 除非明確說明相反之情形，否則本文所引用之所有範圍均係包括性的。舉例而言，描述為包含「1至4範圍內之雜原子」之雜芳基環意指該環可包含1、2、3或4個雜原子。亦應理解，本文所引用之任何範圍在其範疇內包括在該範圍內之所有子範圍。因此，舉例而言，描述為含有「1至4個雜原子」之雜環意欲包括含有2至4個雜原子、3或4個雜原子、1至3個雜原子、2或3個雜原子、1或2個雜原子、1個雜原子、2個雜原子、3個雜原子或4個雜原子之雜環作為其態樣。在其他實例中，C1-C10烷基意指包含1、2、3、4、5、6、7、8、9及10個碳原子(包括所有子範圍)之烷基。因此，C1-C10烷基可為直鏈或具支鏈之甲基、乙基、C4烷基、C5烷基、C6烷基、C7烷基、C8烷基、C9烷基及C10烷基。二價C1-C10烷基可為直鏈或具支鏈之-CH₂-、-C₂H₄-、-C₃H₆-、-C₄H₈-、-C₅H₁₀-、-C₆H₁₂-、-C₇H₁₄-、-C₈H₁₆-、-C₉H₁₈-或-C₁₀H₂₀-。類似地，C2-C10烯基意指包含2、3、4、5、6、7、8、9及10個碳原子(包括所有子範圍)之直鏈或具支鏈烯基。直鏈或具支鏈烯基可為適宜的。C3-C10環烷基意指包含3、4、5、6、7、8、9及10個碳原子之直鏈或具支鏈環烷基。

【0043】 除非另外指示，否則諸如「含有(contain、containing)」、「包括(include、including)」及諸如此類之開放式術語意指包含。

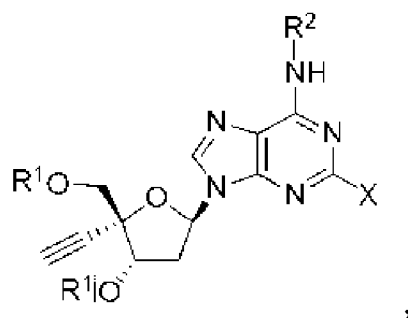
【0044】 除非上下文另外明確指明，否則單數形式「一(a、an)」及「該(the)」在本文中用於包括複數個指示物。因此，除非指示相反之情形，否則本申請案中所陳述之數值參數係可端視本揭示內容尋求獲得之期望性質而變化之近似值。

【0045】 如本文所使用之關於參考數值及其文法等效形式之術語「約」及其文法等效形式可包括自該值加上或減去10%之值範圍，例如自

該值加上或減去10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、或1%之值範圍。舉例而言，「約10」之量包括自9至11之量。

【0046】醫藥組合物可適於靜脈內、肌內、皮下、非經腸、脊髓或表皮投與(例如，藉由注射或輸注)。端視於投與途徑而定，可將活性成分包覆於一定材料中以保護其免受酸作用及可能使其不活化之其他天然條件影響。如本文所使用之片語「非經腸投與」意指除經腸及經局部投與以外之投與模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、框內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。或者，醫藥組合物可經由非腸道外途徑投與，例如經局部、經表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或經局部。醫藥組合物可呈無菌水溶液或分散液之形式。醫藥組合物亦可調配於微乳液、脂質體或適用於達成高藥物濃度之其他有序結構中。

【0047】在一些實施例中，本揭示內容提供腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物，其具有式(1)：



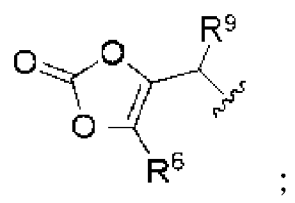
其中，

R^1 、 $R^{1'}$ 及 R^2 各自獨立地係-H、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ ，其中 R^1 及 R^2 中之至少一者不為-H；

R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10

環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R⁵係：



R⁶係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

-L¹-R⁵ 係 -(C1-C10 伸烷基)-N(R⁷)-R⁵、-(C1-C10 伸烷基)-O-R⁵、
-(C1-C10伸烷基)-S-R⁵、-(C2-C10伸烯基)-N(R⁷)-R⁵、-(C2-C10伸烯基)-
O-R⁵、-(C2-C10 伸 烯 基)-S-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵、
-C(O)O-L²-O-R⁵、-C(O)O-L²-S-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-
C(O)N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-
C(O)N(R⁷)-L³-O-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-S-R⁵、-C(O)N(R⁷)-R⁵、
-C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-O-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-S-R⁵、
-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)O-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵、
-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵、
-C(O)N(R⁸)-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵、
-C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-O-
R⁵或-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-S-R⁵；

-Z-係二價-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)N(R⁷)-；

-L⁴-R⁵ 係 -(C1-C10 伸烷基)-N(R⁷)-R⁵、-(C1-C10 伸烷基)-O-R⁵、
-(C1-C10伸烷基)-S-R⁵、-(C2-C10伸烯基)-N(R⁷)-R⁵、-(C2-C10伸烯基)-
O-R⁵或-(C2-C10伸烯基)-S-R⁵；

R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C2-C10烯基；

L^2 及 L^3 各自意欲為二價-(C1-C10伸烷基)-或-(C2-C10伸烯基)-；且

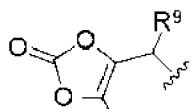
X係鹵素原子。

【0048】 本揭示內容之腺苷衍生物可不含單磷酸酯基、二磷酸酯基、三磷酸酯基或其組合。在一些實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物之 R^1 、 $R^{1'}$ 或 R^2 基不含單磷酸酯基、二磷酸酯基、三磷酸酯基或其組合。具有鹵素原子之腺苷衍生物之非限制性實例示於式(1)至(8)及(4-B)中(圖1A-圖1I)。

【0049】 在一些實施例中，式(1)之C1-C10烷基及C2-C10烯基為直鏈或具支鏈。在一些實施例中，式(1)化合物包含C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基及雜芳基之組合。

【0050】 在式(1)之一些實施例中， R^1 係H且 R^2 係-C(O)N(R^3)($R^{3'}$)。在一些實施例中， R^1 係-C(O)N(R^3)($R^{3'}$)且 R^2 係H。在一些實施例中， R^3 係C1-C5烷基或C3-C6環烷基且 $R^{3'}$ 係H。在一些實施例中， R^3 係甲基、乙基或異丙基且 $R^{3'}$ 係H。

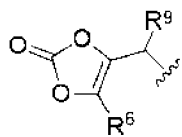
【0051】 在式(1)之一些實施例中， R^1 係H且 R^2 係- R^5 或- L^1-R^5 。在一些實施例中， R^1 係- L^1-R^5 且 R^2 係H。在一些實施例中，- L^1-R^5 係-C(O)N(R^7)- L^2 -N(R^7)- R^5 、-C(O)O- L^2 -OR⁵、-C(O)N(R^7)- L^2 -N(R^7)-C(O)O- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)-C(O)O- R^5 、-C(O)N(R^7)- L^2 -N(R^8)-C(O)N(R^8)- R^5 或-C(O)O- L^2 -N(R^8)-C(O)N(R^8)- R^5 。在一些實施例中， R^5



係。在一些實施例中， R^6 係C1-C5烷基。在一些實施例中， R^6 係甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^6 係甲基。在一些實施例中，

R^7 各自獨立地係H或Me。在一些實施例中， R^9 係H、F或Me。在一些實施例中， R^9 係H。在一些實施例中， L^2 係C2-C5伸烷基。在一些實施例中， L^2 係伸乙基或伸丙基。在一些實施例中， L^2 係伸乙基。

【0052】 在式(1)之一些實施例中， R^1 係-C(O)O- R^5 或- R^5 且 R^2 係H。在一些實施例中， R^1 係H且 R^2 係-C(O)O- R^5 或- R^5 。在一些實施例中， R^5 係



。在一些實施例中， R^6 係C1-C5烷基。在一些實施例中， R^6 係甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^6 係甲基。在一些實施例中， R^9 係H、F或Me。在一些實施例中， R^9 係H。

【0053】 在式(1)之一些實施例中， R^1 係- L^1 - R^5 。在一些實施例中， $R^{1'}$ 係-H或- L^1 - R^5 。在一些實施例中， $R^{1'}$ 係-H。在一些實施例中， $R^{1'}$ 係- L^1 - R^5 。在一些實施例中， R^1 係- L^1 - R^5 且 $R^{1'}$ 係H。在一些實施例中， R^1 係- L^1 - R^5 且 $R^{1'}$ 係- L^1 - R^5 。在一些實施例中， R^1 係- L^1 - R^5 ， $R^{1'}$ 係H，且 R^2 係H。在一些實施例中， R^1 係- L^1 - R^5 ， $R^{1'}$ 係- L^1 - R^5 ，且 R^2 係H。在一些實施例中，- L^1 - R^5 係選自由以下組成之群：-(C1-C10伸烷基)-N(R^7)- R^5 、-(C1-C10伸烷基)-O- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)- R^5 、-C(O)O- L^2 -O- R^5 、-C(O)O- L^2 -C(O)O- R^5 、-C(O)O- L^2 -C(O)N(R^7)- R^5 、-C(O)N(R^7)- R^5 、-C(O)N(R^7)- L^2 -N(R^7)- R^5 、-C(O)N(R^7)- L^2 -O- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)C(O)O- R^5 、-C(O)N(R^8)- L^2 -N(R^7)C(O)O- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)C(O)N(R^8)- R^5 、-C(O)N(R^7)- L^2 -N(R^7)C(O)N(R^8)- R^5 、-C(O)N(R^7)- L^2 -C(O)O- R^5 及-C(O)N(R^7)- L^2 -C(O)N(R^8)- R^5 。在一些實施例中，- L^1 - R^5 係選自由以下組成之群：-C(O)O- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)C(O)O- R^5 、-C(O)N(R^8)- L^2 -N(R^7)C(O)O- R^5 、-C(O)O- L^2 -N(R^7)C(O)N(R^8)- R^5 、

$-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ 及
 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$ 。在一些實施例中， $-L^1-R^5$ 係 $-C(O)O-R^5$ 。
 在一些實施例中， R^2 係H。

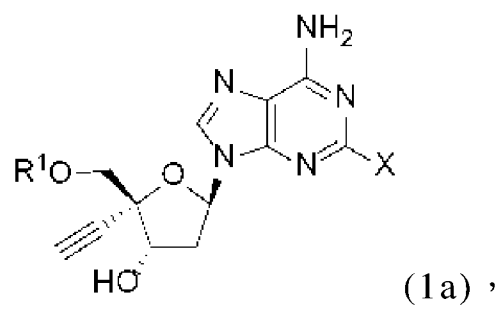
【0054】 二價連接體 L^1 亦可包含相同基團之一或多個重複或不同基團之組合。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)O-$ 及C1-C10烷基。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)O-$ 之兩個或更多個重複。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)O(CH_2)_n-$ 之兩個或更多個重複。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)N(R^7)-$ 之兩個或更多個重複。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)N(R^7)(CH_2)_n-$ 之兩個或更多個重複。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)O-$ 、C1-C10烷基及 $-C(O)N(R^7)-$ 之組合。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)O-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 及 $-C(O)N(R^7)-$ 之組合。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)N(R^7)-$ 及C1-C10烷基之組合。在一些實施例中， L^1 包含 $-C(O)O(CH_2)_n-C(O)N(R^7)-$ 之兩個或更多個重複。在一些實施例中， n 係0至10之整數。在一些實施例中， n 係1至3之整數。如業內所理解，以上組合為非限制性實例，且本揭示內容亦考慮 L^1 之其他化學可能之組合。

【0055】 本揭示內容之腺苷衍生物可包含其一或多種異構物。異構物可包含含有一或多個手性中心之手性異構物(亦稱為立體異構物)、可經由質子或其他原子之再定位而相互轉化之互變異構物(例如胺基異構物、亞胺基異構物或其組合)。在實例中，腺苷衍生物可具有胺基異構物、亞胺基異構物或其組合。在其他實例中，腺苷衍生物可包含鏡像異構物、非鏡像異構物及順式/反式異構物、互變異構物或其組合。在活體內可具有反轉錄酶抑制劑(RTI)活性之異構物可為尤佳的。

【0056】 在式(1)之一些實施例中， X 係選自由以下組成之群之鹵素

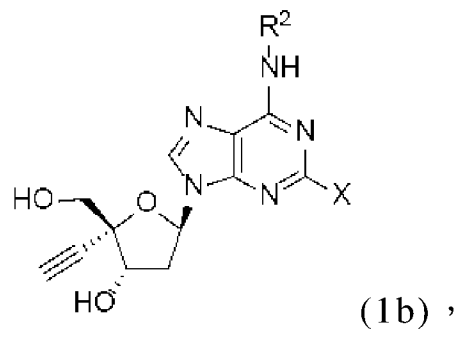
原子：氟、氯、溴及碘(或者稱為氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I))。在一些實施例中，X係F。在一些實施例中，X係Cl。在一些實施例中，X係Br。

【0057】 在一些實施例中，本揭示內容係關於具有式(1a)之腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物：



其中R¹及X係如上文針對式(1)所定義。

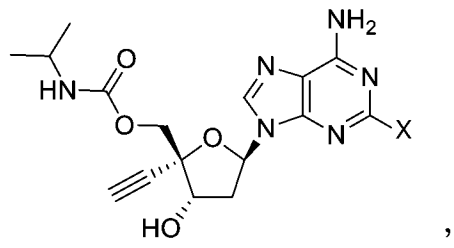
【0058】 在一些實施例中，本揭示內容係關於具有式(1b)之腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物：



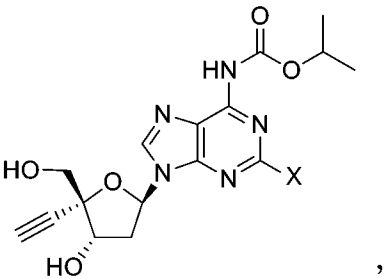
其中R²及X係如上文針對式(1)所定義。

【0059】 在一些實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物係選自由以下組成之群：

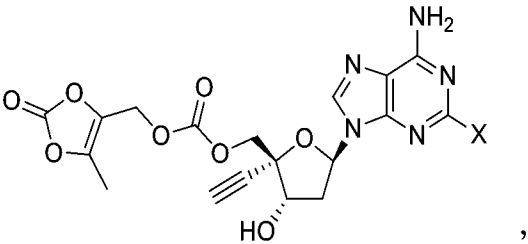
式(2)：



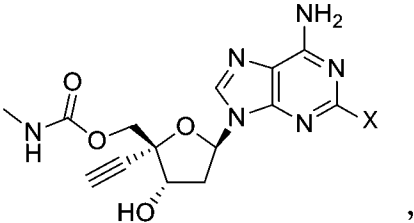
式(3)：



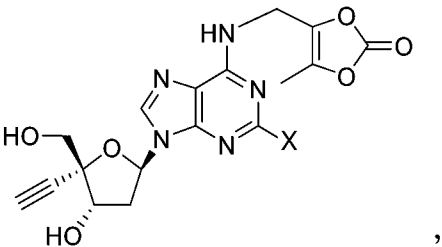
式(4)：



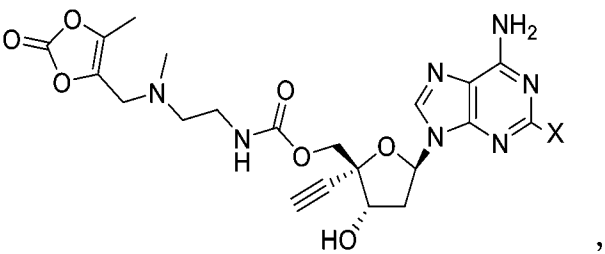
式(5)：



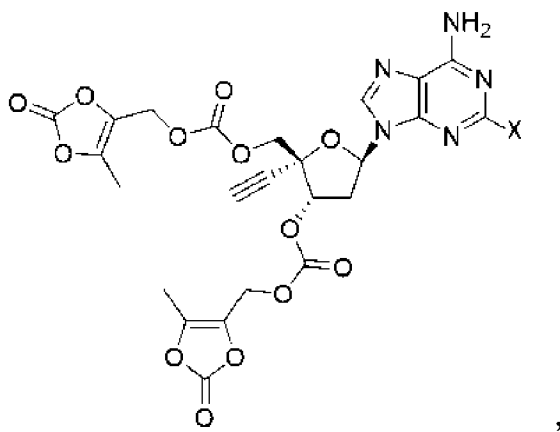
式(6)：



式(7)：



式(8)：

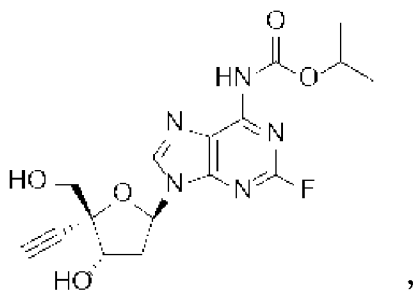


或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物。

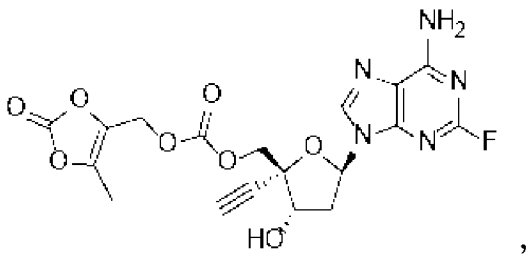
【0061】 在其他實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物係選自由以下組成之群：

CC(C)NC(=O)O[C@H]1[C@@H](C#C)[C@H](O)[C@@H](c2nc3nc(F)cnc3n2)O1

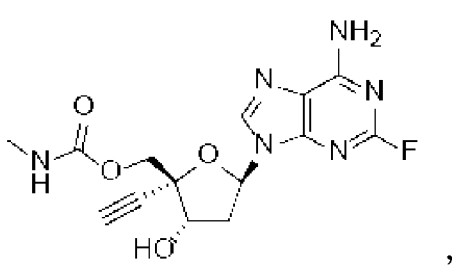
式(3-A)：



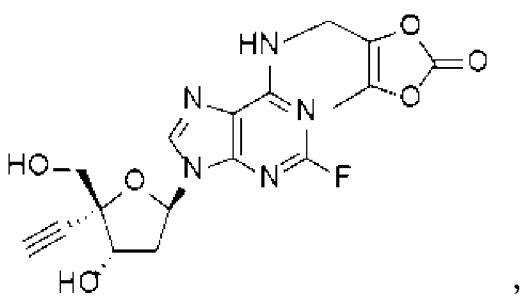
式(4-A)：



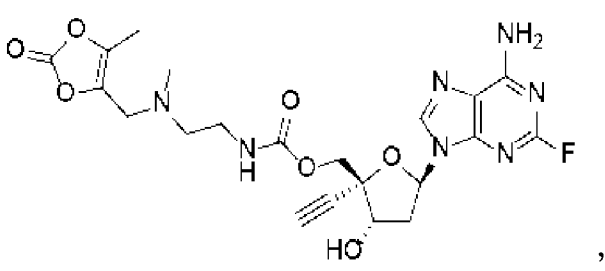
式(5-A)：



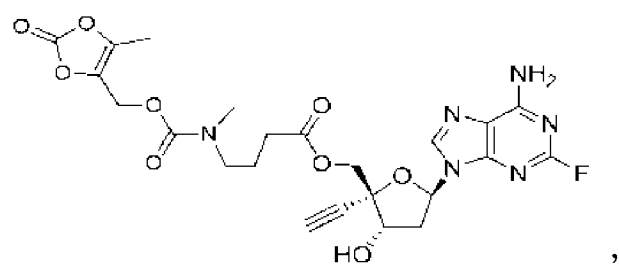
式(6-A)：



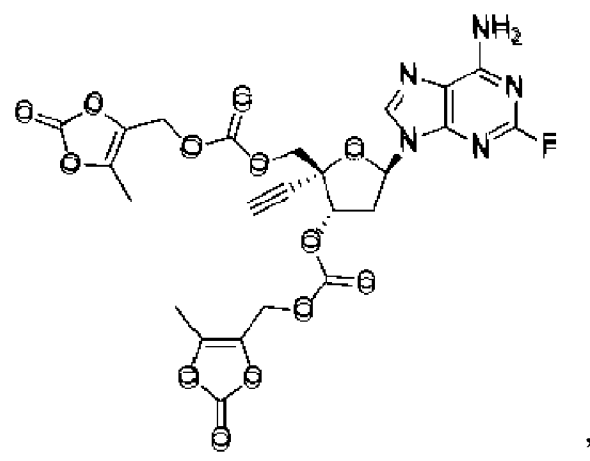
式(7-A)：



式(8-A)：



式(4-C)：



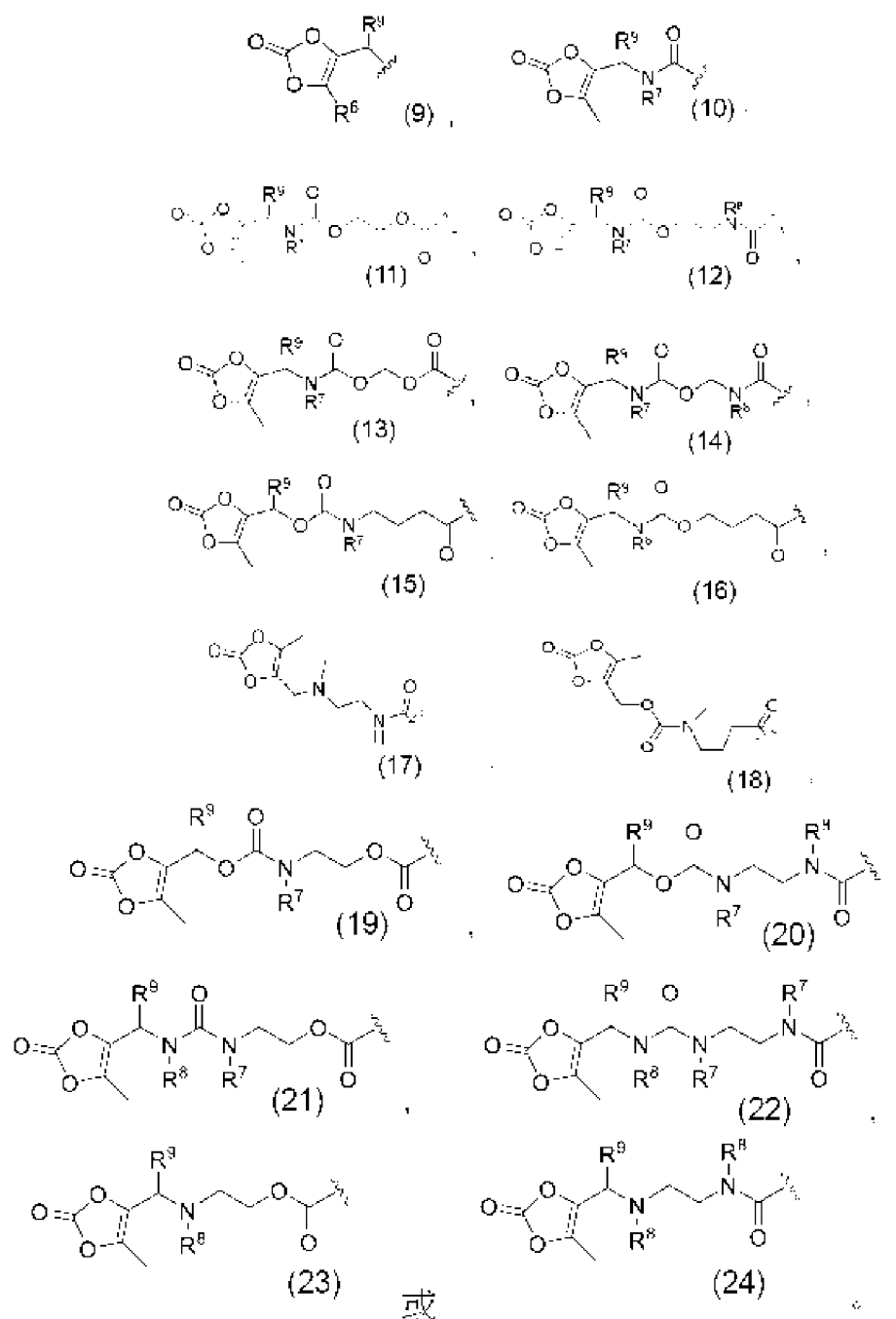
或其立體異構物、醫藥上可接受之鹽、互變異構物或溶劑合物(圖 2A-圖2I)。

【0062】 在一些實施例中，本揭示內容之腺苷化合物係式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)或式(1-A)至(8-A)之異構物。在一些實施例中，該異構物係立體異構物，例如鏡像異構物或非鏡像異構物。在一些實施例中，該異構物係具有活體內活性之反轉錄酶抑制劑。

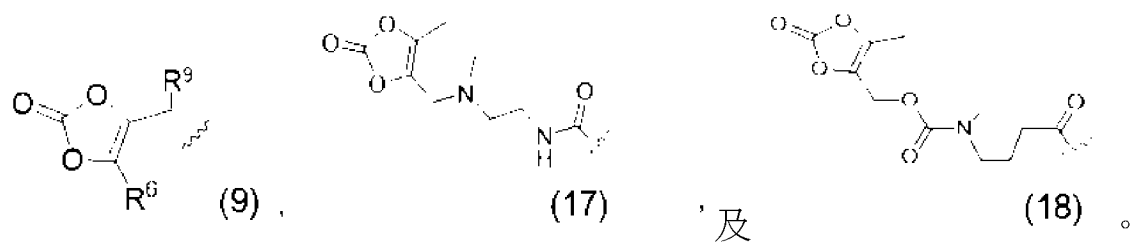
【0063】 如本文所揭示，本揭示內容之腺苷衍生物包含異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯、碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯、甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-

(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮、(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

【0064】 在一些實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含 R^1 、 $R^{1'}$ 或 R^2 ，其各自獨立地包含一或多個5員至10員雜環。 R^1 、 $R^{1'}$ 或 R^2 可在一個實施例中各自獨立地包含5員雜環，在另一實施例中各自獨立地包含6員雜環，或在又另一實施例中各自獨立地包含6員至10員雜環。本揭示內容之雜環可具有一或多個取代基。在一些實施例中，5員雜環包含碳原子及1至4範圍內之選自由N、O、S組成之群之雜原子。在一些實施例中，5員雜環包含1至3個O原子。在其他實施例中， R^1 、 $R^{1'}$ 或 R^2 各自獨立地包含式9至24之5員雜環。在甚至其他實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含各自獨立地包含上文所提及之 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 基團之 R^1 、 $R^{1'}$ 或 R^2 。在一些實施例中， $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 係選自式9至24 (圖3A-圖3J及圖4A-圖4F)：



【0065】 在一些實施例中， $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 係選自由以下組成之群：



【0066】 在一些實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含各自為-

H、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 之 R^1 及 $\text{R}^{1'}$ 以及為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0067】 在另一實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含各自為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 之 R^1 及 $\text{R}^{1'}$ 以及為-H、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0068】 在另一實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含為-H、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 之 R^2 及為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或式9至24中之一者之 R^1 。

【0069】 在另一實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 之 R^2 及為-H、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 或式9至24中之一者之 R^1 。

【0070】 在另一實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含各自為-H、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{L}^1-\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}-\text{L}^4-\text{R}^5$ 或式9至24中之一者之 R^1 及 $\text{R}^{1'}$ 以及為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{L}^1-\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}-\text{L}^4-\text{R}^5$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0071】 在另一實施例中，本揭示內容之腺苷衍生物包含為 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{L}^1-\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}-\text{L}^4-\text{R}^5$ 或式9至24中之一者之 R^1 及為-H、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^{3'})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{L}^1-\text{R}^5$ 、 $-\text{Z}-\text{L}^4-\text{R}^5$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0072】 在其他實施例中， R^1 、 $\text{R}^{1'}$ 及 R^2 中之每一者獨立地選自式9至24中之一者。

【0073】 本揭示內容之腺苷衍生物可經歷至目標藥物之轉化且可包含活體內反轉錄酶抑制劑活性、活體內反轉錄酶鏈終止子活性、活體內

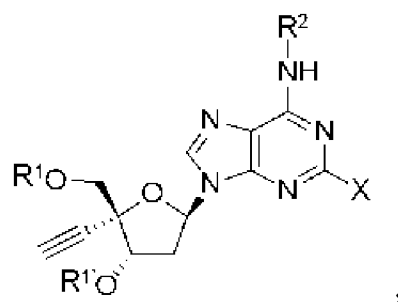
DNA易位抑制劑活性或其組合。

【0074】 本揭示內容之腺苷衍生物可係以本文所示之其原始形式不具有或具有有限活性之前藥，且可在活體內代謝以展現期望之目標藥物活性，包括反轉錄酶抑制劑活性、反轉錄酶鏈終止子活性、DNA易位抑制劑活性或其組合。

【0075】 不希望受特定機制或理論束縛，申請人發現本揭示內容之腺苷衍生物可在活體內代謝以產生與目標藥物4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷(EFdA)相似或相同且具有反轉錄酶抑制劑及其他抗病毒活性之化合物或化合物之混合物。

【0076】 如本文所揭示，本揭示內容之腺苷衍生物可包含其異構物(例如鏡像異構物、非鏡像異構物及/或互變異構物)、其一或多種醫藥上可接受之鹽、其一或多種溶劑合物(包括水合物)、其溶劑化鹽或其混合物。

【0077】 本揭示內容進一步係關於包含本文所揭示之腺苷衍生物及醫藥上可接受之載劑之醫藥組合物。在一些實施例中，該醫藥組合物包含具有式(1)之腺苷衍生物：



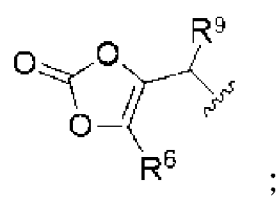
其中，

R^1 、 $R^{1'}$ 及 R^2 各自獨立地係-H、-C(O)N(R^3)($R^{3'}$)、-C(O)OR⁴、-R⁵、-L¹-R⁵或-Z-L⁴-R⁵，其中 R^1 及 R^2 中之至少一者不為-H；

R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10

環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R⁵係：



R⁶係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

-L¹-R⁵ 係 -(C1-C10 伸 烷 基)-N(R⁷)-R⁵ 、 -(C1-C10 伸 烷 基)-O-R⁵ 、 -(C1-C10 伸 烷 基)-S-R⁵ 、 -(C2-C10 伸 烯 基)-N(R⁷)-R⁵ 、 -(C2-C10 伸 烯 基)-O-R⁵ 、 -(C2-C10 伸 烯 基)-S-R⁵ 、 -C(O)O-R⁵ 、 -C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵ 、 -C(O)O-L²-O-R⁵ 、 -C(O)O-L²-S-R⁵ 、 -C(O)O-L²-C(O)O-R⁵ 、 -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-R⁵ 、 -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-N(R⁷)-R⁵ 、 -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-O-R⁵ 、 -C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-S-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-O-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-S-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)O-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-N(R⁷)-R⁵ 、 -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵ 、 -C(O)N(R⁸)-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵ 、 -C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵ 、 -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-O-R⁵或-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-S-R⁵ ；

-Z-係二價-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)N(R⁷)-；

-L⁴-R⁵ 係 -(C1-C10 伸 烷 基)-N(R⁷)-R⁵ 、 -(C1-C10 伸 烷 基)-O-R⁵ 、 -(C1-C10 伸 烷 基)-S-R⁵ 、 -(C2-C10 伸 烯 基)-N(R⁷)-R⁵ 、 -(C2-C10 伸 烯 基)-O-R⁵或-(C2-C10 伸 烯 基)-S-R⁵ ；

R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C2-C10烯基；

L^2 及 L^3 各自意欲為二價-(C1-C10伸烷基)-或-(C2-C10伸烯基)-；且

X係鹵素原子。

【0078】 如上文所揭示，本揭示內容之包含腺苷衍生物之醫藥組合物可不含單磷酸酯基、二磷酸酯基、三磷酸酯基或其組合。在一些實施例中，本文所揭示之腺苷衍生物之 R^1 及/或 R^2 基團不含單磷酸酯基、二磷酸酯基、三磷酸酯基或其組合。

【0079】 在一些實施例中，C1-C10烷基及C2-C10烯基為直鏈或具支鏈。在一些實施例中，醫藥組合物之腺苷衍生物包含C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基及雜芳基之組合。

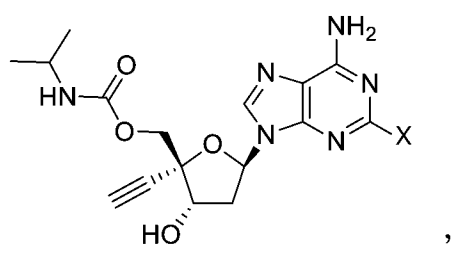
【0080】 在醫藥組合物之一些實施例中，腺苷衍生物包括二價連接體 L^1 ，其包含如本文所揭示之相同基團之一或多個重複或不同基團之組合。連接體 L^1 及其他化學上可能之組合之非限制性實例包括上文(例如在式(1)中)所闡述之彼等。

【0081】 在一些實施例中，醫藥組合物之腺苷衍生物係式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)、式(1-A)至(8-A)、式(4-B)、或式(4-C)之異構物。諸如互變異構物、鏡像異構物、非鏡像異構物、順式/反式異構物或其組合等上文所闡述之異構物可為適宜的。在一些實施例中，異構物係具有體內活性之反轉錄酶抑制劑。

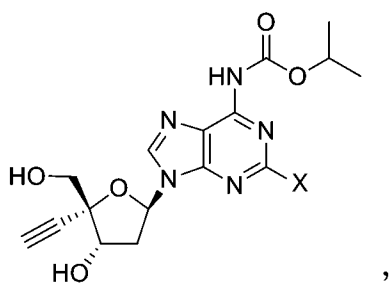
【0082】 在一些實施例中，X係選自由以下組成之群之鹵素原子：氟、氯、溴及碘(或者稱為氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I))。在一個實施例中，X係F。在另一實施例中，X係Cl。在另一實施例中，X係Br。本揭示內容之腺苷衍生物之非限制性實例示於圖1A-圖1I中。

【0083】 在一些實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含具有選自由以下組成之群之式的腺苷衍生物：

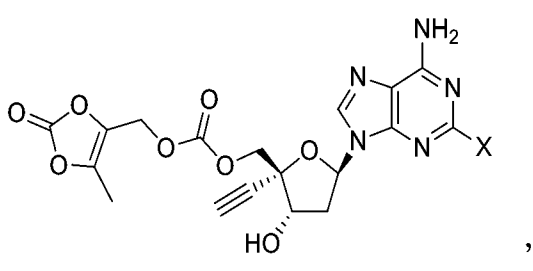
式(2)：



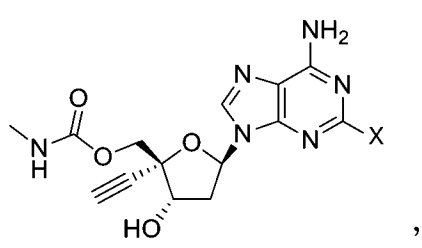
式(3)：



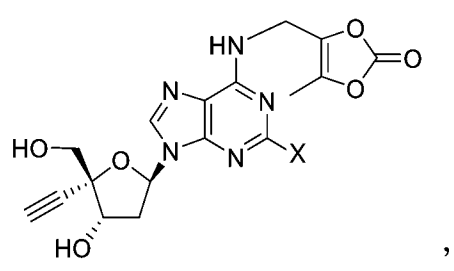
式(4)：



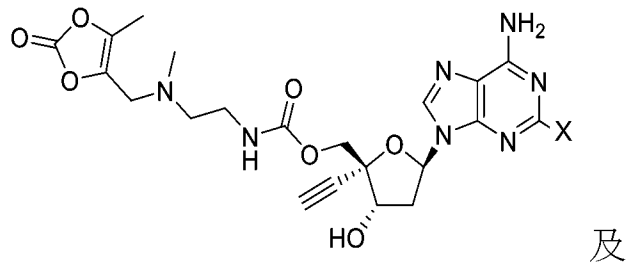
式(5)：



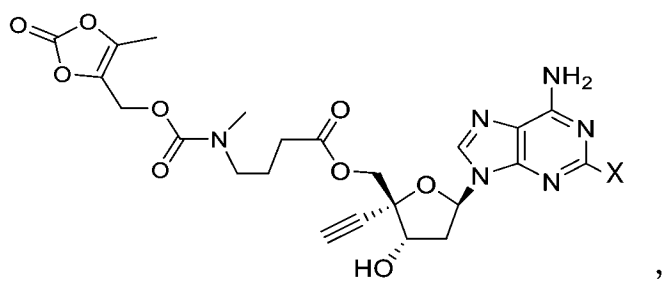
式(6)：



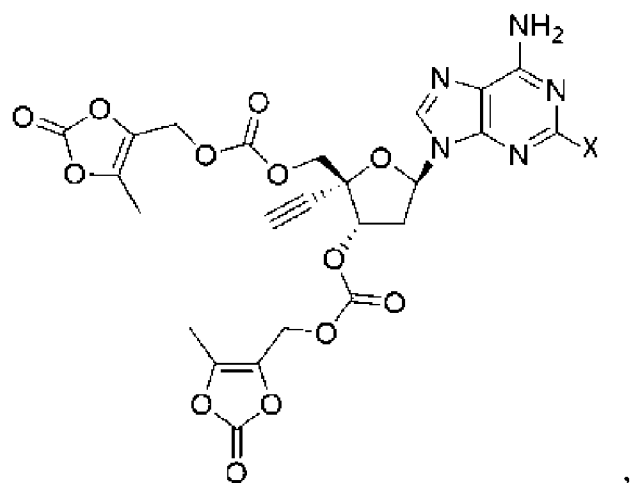
式(7)：



式(8)：



式(4-B)：

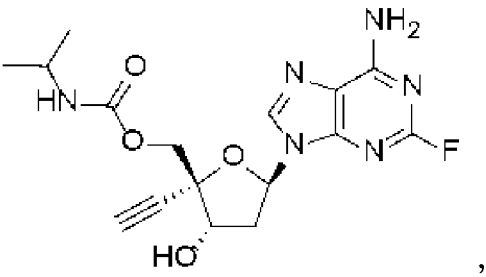


或其醫藥上可接受之鹽、互變異構物、溶劑合物或組合。

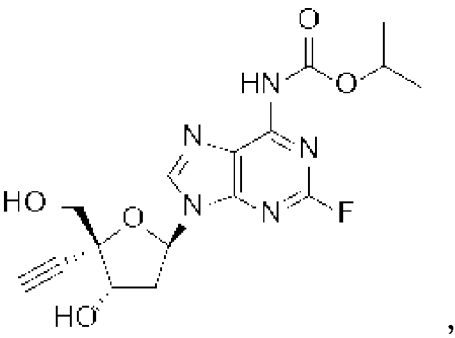
【0084】 在一些實施例中，X係Cl、F或Br。在一些實施例中，X係F。

【0085】 在一些實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含具有選自由以下組成之群之式的腺苷衍生物：

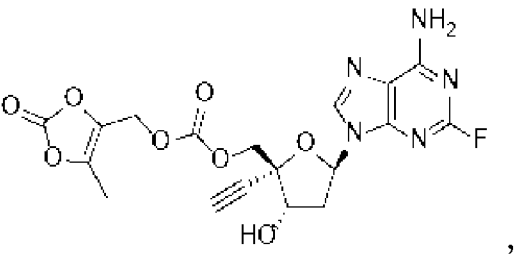
式(2-A)：



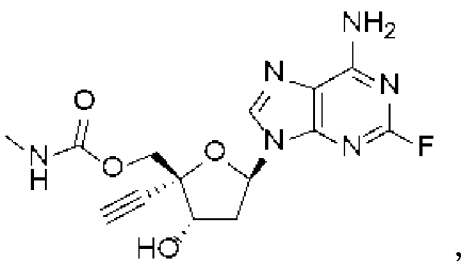
式(3-A)：



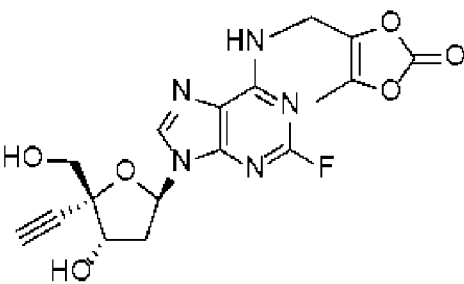
式(4-A)：



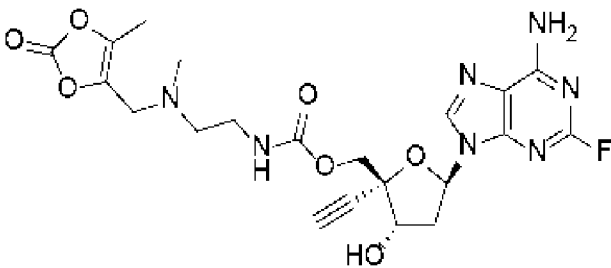
式(5-A)：



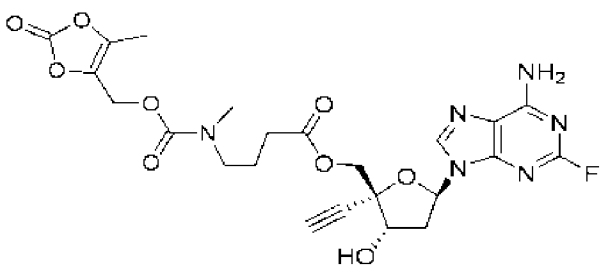
式(6-A)：



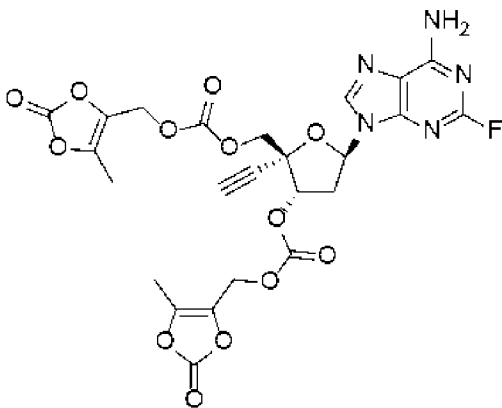
式(7-A)：



式(8-A)：



式(4-C)：



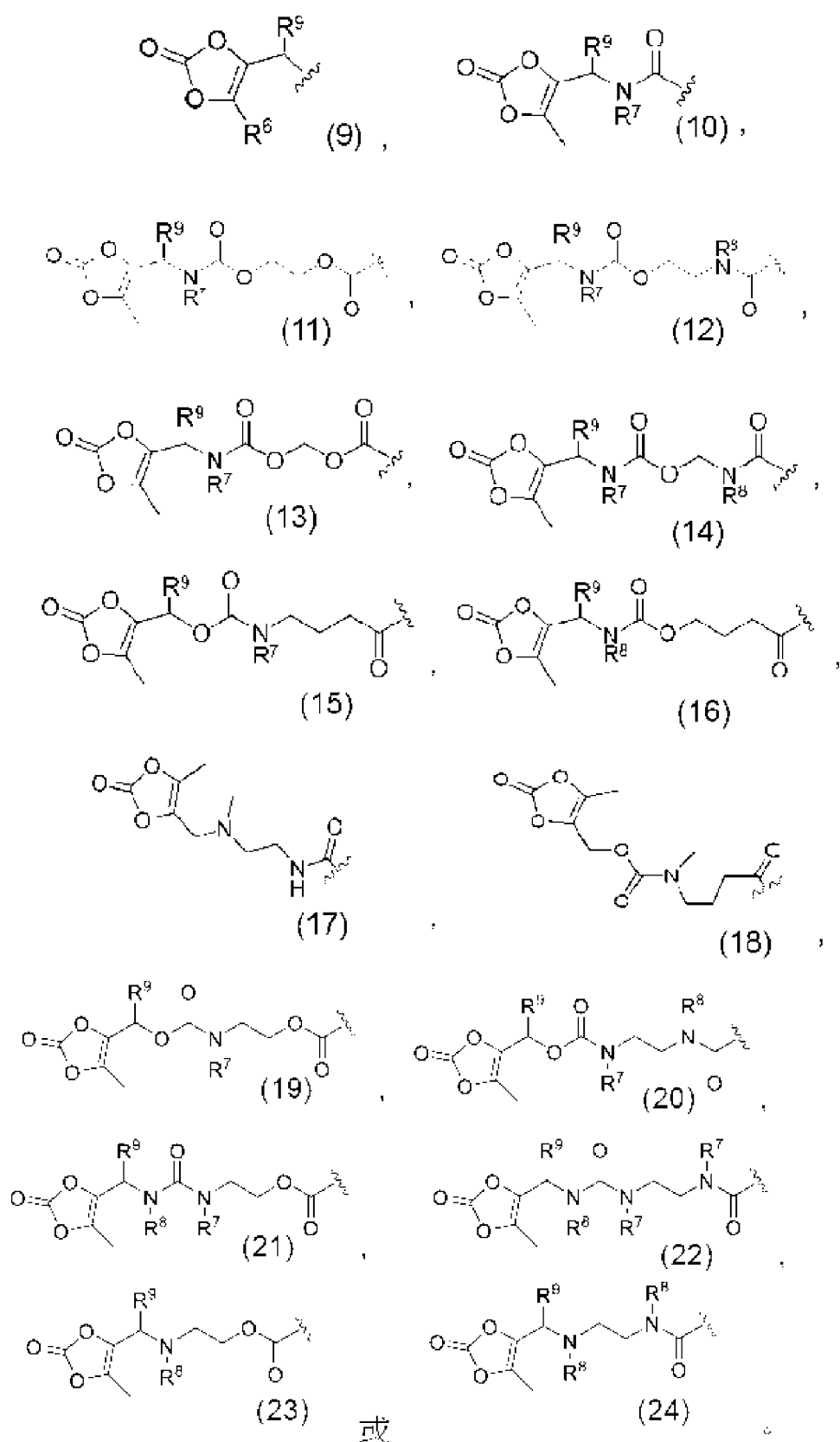
其立體異構物、其醫藥上可接受之鹽或其組合(圖2A-圖2I)。

【0086】 在一些實施例中，本揭示內容之腺苷化合物係式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)、式(1-A)至(8-A)、式(4-B)或式(4-C)之異構物。在

一些實施例中，該異構物係立體異構物，例如鏡像異構物或非鏡像異構物。在一些實施例中，該異構物係具有活體內活性之反轉錄酶抑制劑。

【0087】 如本文所揭示，本揭示內容之醫藥組合物包含選自由以下組成之群之腺苷衍生物：異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯、碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯、甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮、(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯及其任何醫藥上可接受之鹽。

【0088】 在一些實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包括腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含選自式9至24之 R^5 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ ：



【0089】 在一些實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含各自為-H、-C(O)N(R³)(R^{3'})或-C(O)OR⁴之R¹及R^{1'}

以及為 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0090】 在另一實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含為 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 或 $-C(O)OR^4$ 之 R^1 及為 $-H$ 、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0091】 在另一實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含為 $-H$ 、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 或 $-C(O)OR^4$ 之 R^2 及為 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 或 $-C(O)OR^4$ 或式9至24中之一者之 R^1 。

【0092】 在另一實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含為 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 或 $-C(O)OR^4$ 之 R^2 及各自為 $-H$ 、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 或式9至24中之一者之 R^1 及 $R^{1'}$ 。

【0093】 在另一實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含各自為 $-H$ 、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 或式9至24中之一者之 R^1 及 $R^{1'}$ 以及選自 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0094】 在另一實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含為 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 或式9至24中之一者之 R^1 及選自 $-H$ 、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 、 $-Z-L^4-R^5$ 或式9至24中之一者之 R^2 。

【0095】 在其他實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含腺苷衍生物，該腺苷衍生物包含各自獨立地選自式9至24中之一者之 R^1 、 $R^{1'}$ 及 R^2 。

【0096】 在一些實施例中， R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係 $-H$ 、 $C1-C10$ 烷基、 $C2-C10$ 烯基或 $C3-C10$ 環烷基。在一些實施例中， R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各

自獨立地係-H、C1-C5烷基、C2-C5烯基或C3-C6環烷基。在一些實施例中， R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H或C1-C5烷基。在一些實施例中，C1-C5烷基係甲基、乙基或異丙基。在一些實施例中， R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H、甲基或異丙基。

【0097】 在一些實施例中， R^6 係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基或C3-C10環烷基。在一些實施例中， R^6 係-H、C1-C5烷基、C2-C5烯基或C3-C6環烷基。在一些實施例中， R^6 係-H、C1-C3烷基或C2-C4烯基。在一些實施例中， R^6 係選自由以下組成之群：-H、甲基、乙基、異丙基或環丙基。在一些實施例中， R^6 係甲基。

【0098】 在一些實施例中， R^7 及 R^8 各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C3-C6環烷基。在一些實施例中， R^7 及 R^8 各自獨立地係-H、C1-C5烷基或C3-C6環烷基。在一些實施例中， R^7 及 R^8 各自獨立地係-H、甲基、乙基、異丙基或環丙基。

【0099】 在一些實施例中， R^9 係-H、F、C1-C10烷基或C2-C10烯基。在一些實施例中， R^9 係-H、F、C1-C3烷基或C2-C4烯基。在一些實施例中， R^9 係-H、F或C1-C3烷基。在一些實施例中， R^9 係-H。

【0100】 如所闡述，本揭示內容之醫藥組合物包含醫藥上可接受之載劑。

【0101】 醫藥上可接受之載劑之非限制性實例包括醫藥賦形劑、表面活性劑、乳化劑、填充劑、載劑、等滲劑、分散劑、黏度改質劑、重懸劑、緩衝劑或其組合。醫藥賦形劑通常不具有藥用或藥物活性成分(亦稱為活性醫藥成分(API))之性質且通常用於簡化活性成分之製造製程或包裝，或用於將API遞送給患者或其他個體。來自可自US FDA獲得之非活

性 成 分 資 料 庫(<https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/inactive-ingredients-database-download>)之醫藥可接受之載劑、賦形劑或非活性成分可為適宜的。可自US FDA之公認安全(GRAS)物質(SCOGS)資料庫(<https://www.fda.gov/food/generally-recognized-safe-gras/gras-substances-scogs-database>)獲得之一些GRAS食物物質亦可為適宜的。

【0102】 在本揭示內容之一些實施例中，醫藥可接受之載劑包含阿拉伯樹膠、動物油、苧醇、苯甲酸苧酯、硬脂酸鈣、卡波姆(carbomer)、鯨蠟硬脂醇、鯨蠟醇、膽固醇、環糊精、右旋糖、二乙醇胺、乳化蠟、乙二醇棕櫚酸硬脂酸酯、甘油、甘油單硬脂酸酯、甘油硬脂酸酯、單油酸甘油基酯、含水單硬脂酸甘油基酯、組胺酸、鹽酸、羥丙基纖維素、羥丙基- β -環糊精(HPBCD)、羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素(HPMC))、羊毛脂、羊毛脂醇、卵磷脂、中鏈三酸甘油酯、金屬皂、甲基纖維素、礦物油、磷酸二氫鈉、單乙醇胺、油酸、聚乙二醇(PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆(poloxamer))、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚山梨醇酯、聚氧乙烯(20)去水山梨醇單月桂酸酯(Tween 20、聚山梨醇酯20)、聚氧乙烯(20)去水山梨醇單油酸酯(Tween 80、聚山梨醇酯80)、聚維酮(povidone)、丙二醇海藻酸酯、鹽水、氯化鈉、檸檬酸鈉、檸檬酸鈉二水合物、氫氧化鈉、月桂基硫酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉、去水山梨醇酯、硬脂酸、硬脂醇、葵花油、黃蓍膠、三乙醇胺、植物油、水、黃原膠或其組合。

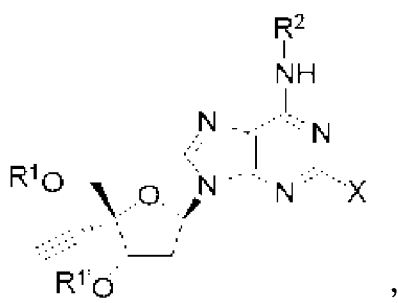
【0103】 在其他實施例中，醫藥可接受之載劑包含右旋糖、甘油、

組胺酸、鹽酸、羥丙基纖維素、羥丙基- β -環糊精(HPBCD)、羥丙甲纖維素(羥丙基甲基纖維素(HPMC))、聚氧乙烯(20)去水山梨醇單月桂酸酯(Tween 20、聚山梨醇酯20)、聚乙二醇(PEG 400、PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000)、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物(泊洛沙姆188、泊洛沙姆407)、聚氧乙烯(20)去水山梨醇單油酸酯(Tween 80、聚山梨醇酯80)、鹽水、氯化鈉、檸檬酸鈉、檸檬酸鈉二水合物、月桂基硫酸鈉、磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉或其組合。

【0104】 本揭示內容之醫藥組合物可進一步包含有效劑量之一或多種選自以下之抗HIV劑(亦稱為抗HIV劑)：阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、拉米夫定、安普那韋、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、AZT、比特拉韋、卡博特韋、達如那韋、二去氧胞苷、二去氧肌苷、德羅格韋、多拉韋林、依法韋侖、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、埃替格韋、依曲韋林、呋山那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛匹那韋與利托那韋之組合、達如那韋、達如那韋與可比司他(cobicistat)之組合、馬拉維洛、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、奈韋拉平、PPL-100、雷特格韋、利匹韋林、司他夫定、替拉那韋、維克韋羅或其組合。

【0105】 在一些實施例中，本揭示內容之醫藥組合物包含於單一調配物中之腺苷衍生物(例如式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)或式(1-A)至(8-A))及一或多種抗HIV劑，其可一起投與給個體。本揭示內容之醫藥組合物可包含於單獨調配物中之腺苷衍生物及一或多種抗HIV劑，其可同時或依序投與給個體。本揭示內容之醫藥組合物亦可與一或多種抗HIV劑一起混合於單獨調配物中，其可同時投與給個體。

【0106】 本揭示內容進一步係關於用於治療疾病之方法。該方法可包含向有需要之個體投與有效劑量之包含腺苷衍生物之醫藥組合物，該腺苷衍生物具有式(1)：

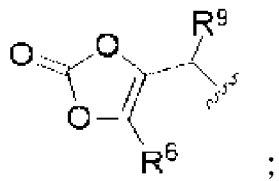


其中，

R^1 、 $R^{1'}$ 及 R^2 各自獨立地係-H、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ ，其中 R^1 及 R^2 中之至少一者不為-H；

R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^5 係：



R^6 係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

$-L^1-R^5$ 係 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-O-R^5$ 、 $-(C1-C10 \text{ 伸烷基})-S-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-O-R^5$ 、 $-(C2-C10 \text{ 伸烯基})-S-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-S-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-R^5$ 、

-C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-O-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-S-R⁵、
 -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)O-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵、
 -C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵、
 -C(O)N(R⁸)-L²-N(R⁷)C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵、
 -C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)C(O)N(R⁸)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-O-
 R⁵或-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-L³-S-R⁵；

-Z-係二價-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)N(R⁷)-；

-L⁴-R⁵係-(C1-C10伸烷基)-N(R⁷)-R⁵、-(C1-C10伸烷基)-O-R⁵、
 -(C1-C10伸烷基)-S-R⁵、-(C2-C10伸烯基)-N(R⁷)-R⁵、-(C2-C10伸烯基)-
 O-R⁵或-(C2-C10伸烯基)-S-R⁵；

R⁷、R⁸及R⁹各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C2-C10烯基；

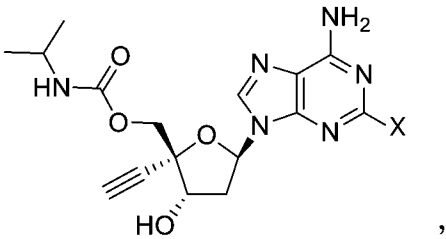
L²及L³各自意欲為二價-(C1-C10烷基)-或-(C2-C10烯基)-；且

X係鹵素原子。

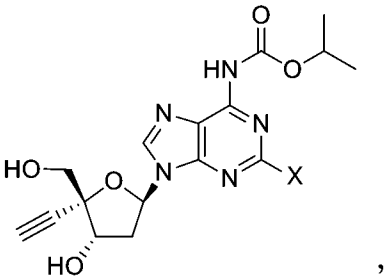
【0107】 上文所提及之腺苷衍生物中之任一者(例如式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)或式(1-A)至(8-A))或包含該等腺苷衍生物之醫藥組合物可為適宜的。X係鹵素原子且可選自氟、氯、溴及碘(或者稱為氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I))。在一些實施例中，X係F。在另一實施例中，X係Cl。在另一實施例中，X係Br。

【0108】 在本發明方法之一些實施例中，腺苷衍生物具有選自由以下組成之群之式：

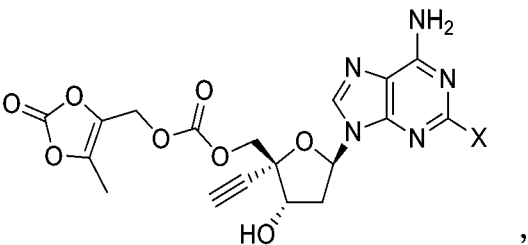
式(2)：



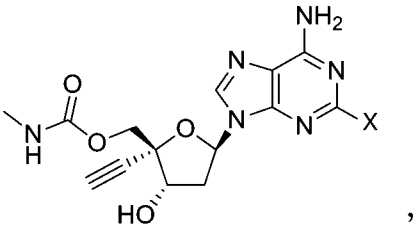
式(3)：



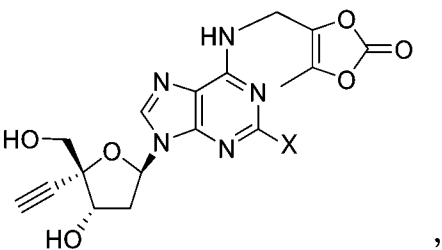
式(4)：



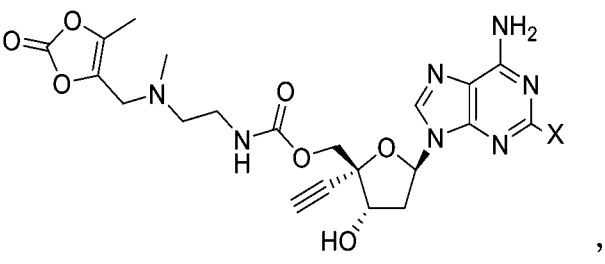
式(5)：



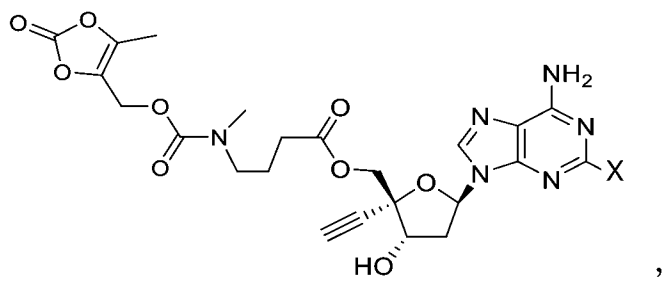
式(6)：



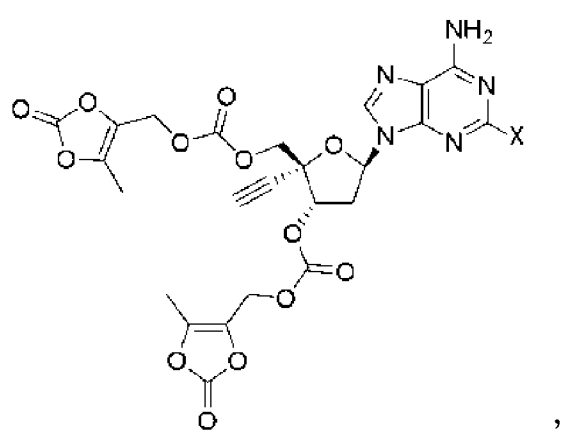
式(7)：



式(8)：



式(4-B)：

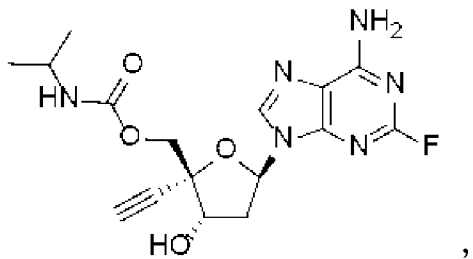


其異構物或其醫藥上可接受之鹽。

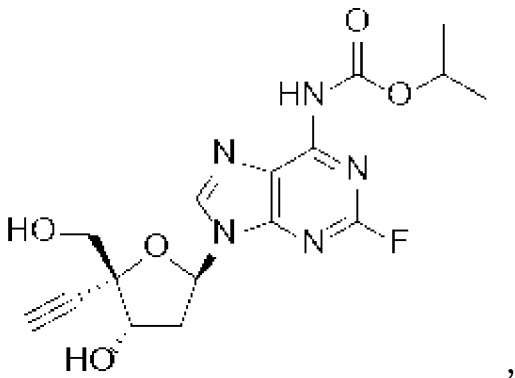
【0109】 在一些實施例中，X係Cl、F或Br。在一些實施例中，X係F。

【0110】 在本發明方法之一些實施例中，腺苷衍生物具有選自由以下組成之群之式：

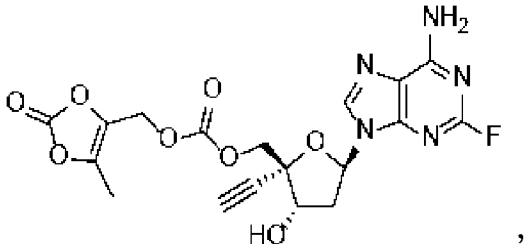
式(2-A)：



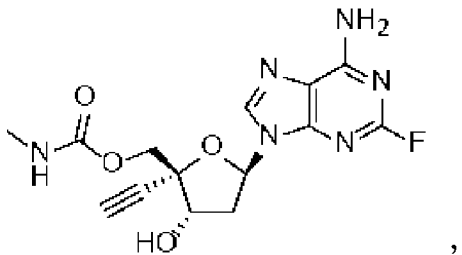
式(3-A)：



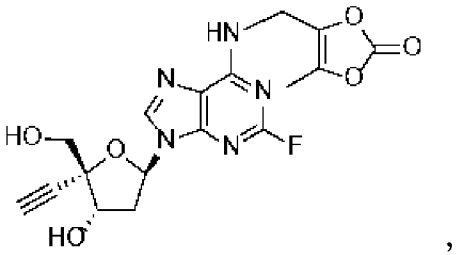
式(4-A)：



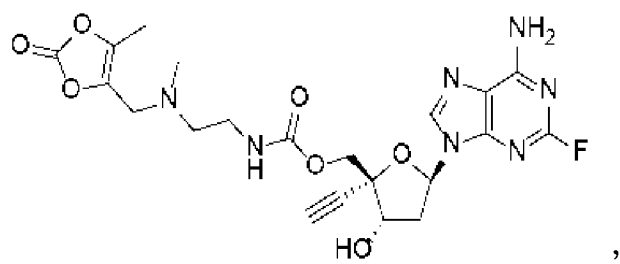
式(5-A)：



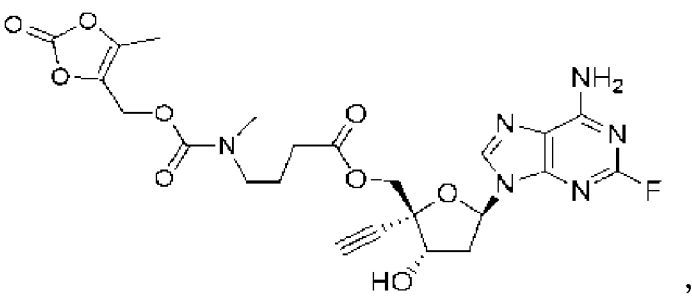
式(6-A)：



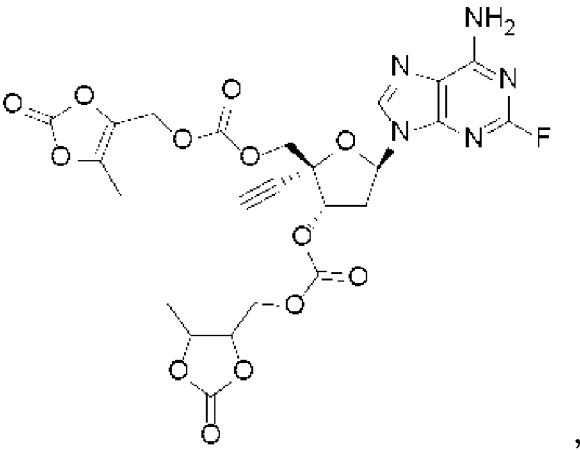
式(7-A)：



式(8-A)：



式(4-C)：



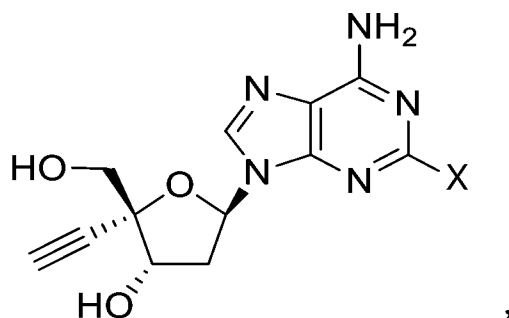
其異構物或其醫藥上可接受之鹽。

【0111】 如本文所揭示，本發明方法包括投與包含腺苷衍生物之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物係異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯、碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-

基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯、甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯、4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮或其任何醫藥上可接受之鹽。

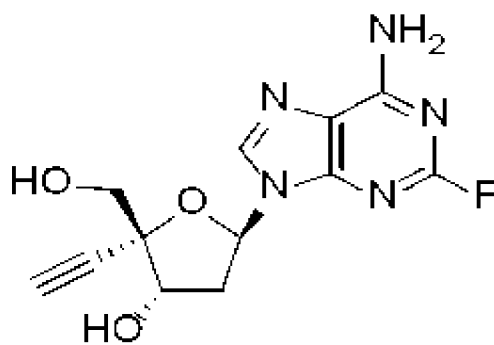
【0112】 在本揭示內容之方法中，醫藥組合物係經由肌內(IM)注射、皮下(SC)注射、靜脈內(IV)注射、經口投與、局部施加、植入應用或其組合投與給個體。植入應用可包括含有本文所揭示之醫藥組合物之可植入裝置或薄膜。植入應用可包含陰道環、薄膜、膜、貼劑、其他裝置或其組合。

【0113】 本揭示內容之方法可進一步包含量測個體之樣本以測定該樣本中目標藥物之經量測含量，其中該目標藥物可具有式(T-1)：



其異構物或其醫藥上可接受之鹽。在一些實施例中，X係選自由以下組成之群之鹵素：F、Cl、Br及I。在一些實施例中，X係I。

【0114】 在一些實施例中，目標藥物可具有式(T-1A)：



其異構物或其醫藥上可接受之鹽(圖5A-圖5B)。

【0115】 在一些實施例中，目標藥物可為(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(亦稱為4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、EFdA)或其醫藥上可接受之鹽。

【0116】 在一些實施例中，目標藥物可為化合物(T-1)、(T-1A)或EFdA之降解或代謝產物。

【0117】 樣本可為來自個體(例如患者)之血液樣品、尿液樣品、體液樣品、組織樣品或其組合。

【0118】 可利用熟習此項技術者已知之分析方法測定目標藥物之經量測含量，例如(但不限於) HPLC、GC、MS、GC-MS或其組合。

【0119】 若目標藥物之經量測含量不同於目標藥物之預定目標含量，則本揭示之方法可進一步包含調整有效劑量以產生經修正之有效劑量及向個體投與該經修正之有效劑量。

【0120】 在本發明方法之一些實施例中，疾病係後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV、多重抗藥性HIV或RNA病毒感染。

【0121】 在一些實施例中，本揭示內容之方法進一步包含向個體投與有效劑量之一或多種選自由以下組成之群之抗HIV劑：阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、拉米夫定、安普那韋、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、AZT、比特

拉韋、卡博特韋、達如那韋、二去氧胞苷、二去氧肌苷、德羅格韋、多拉韋林、依法韋侖、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、埃替格韋、依曲韋林、呋山那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛匹那韋與利托那韋之組合、達如那韋、達如那韋與可比司他之組合、馬拉維洛、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、奈韋拉平、PPL-100、雷特格韋、利匹韋林、司他夫定、替拉那韋及維克韋羅或其組合。所鑑別或開發之其他抗HIV劑或其組合亦可為適宜的。

【0122】 本揭示內容之腺苷衍生物(例如式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)或式(1-A)至(8-A))與本文所闡述之一或多種抗HIV劑之組合可用於治療或預防AIDS或HIV相關之其他症狀。該等抗HIV劑可以如此項技術中所報導之其習用劑量範圍及方案用於該等組合中，包括(例如) Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR，第57版(2003)、第58版(2004)或第59版(2005)及當前之Physicians' Desk Reference (第68版). (2014), Montvale, N.J.: PDR Network中所闡述之劑量。

【0123】 本揭示內容之腺苷衍生物及本文所闡述之一或多種抗HIV劑可經由經口投與、非經腸投與或其組合一起或分開地投與給個體。該腺苷衍生物及該一或多種抗HIV劑可以每天、每週、每兩週或每月投與時間表投與給個體。

【0124】 本揭示內容進一步係關於該醫藥組合物之用途，其用於治療有需要之個體之疾病，其中該疾病係後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV、多重抗藥性HIV或RNA病毒感染。以上所提及之醫藥組合

物中之任一者可為適宜的。醫藥組合物可與一或多種抗HIV劑一起使用以供治療本文所提及之疾病。腺苷衍生物及一或多種抗HIV劑可經由經口投與、非經腸投與或其組合一起或分開地投與給個體。腺苷衍生物及一或多種抗HIV劑可以每天、每週、每兩週或每月投與時間表投與給個體。

【0125】 本揭示內容進一步係關於腺苷衍生物、視情況本文所揭示之一或多種醫藥上可接受之載劑之用途，其用於製造用於治療疾病之藥劑，其中該疾病係後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV、多重抗藥性HIV或RNA病毒感染。上文所提及之腺苷衍生物可為適宜的。上文所提及之醫藥上可接受之載劑可為適宜的。

【0126】 本揭示內容進一步係關於用於預防有需要之個體的感染之方法，該方法包含向該個體投與有效劑量之本文所揭示之本發明方法之醫藥組合物，其中該個體不具有可檢測到之該感染之症狀。在一些實施例中，該感染包含選自以下之疾病：後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV、多重抗藥性HIV之感染、RNA病毒感染或其組合。

【0127】 可檢測到之症狀包括(但不限於)後天性免疫缺失症候群(AIDS)之症狀、感染HIV病毒之症狀，該等HIV病毒包含野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV、多重抗藥性HIV或其組合。HIV病毒之檢測可藉由PCR、反向PCR、與AIDS或HIV相關之抗原或抗體之免疫檢測來進行。

【0128】 在一些實施例中，本發明方法之醫藥組合物係以每天、每週、每兩週或每月投與時間表投與給該個體。

【0129】 在一些實施例中，本揭示內容之方法進一步包含向個體投與有效劑量之一或多種選自以下之抗HIV劑：阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、拉米夫定、安普那韋、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、AZT、比特拉韋、卡博特韋、達如那韋、二去氧胞苷、二去氧肌苷、德羅格韋、多拉韋林、依法韋侖、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、埃替格韋、依曲韋林、呋山那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛匹那韋與利托那韋之組合、達如那韋、達如那韋與可比司他之組合、馬拉維洛、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、奈韋拉平、PPL-100、雷特格韋、利匹韋林、司他夫定、替拉那韋、維克韋羅或其組合。該一或多種抗HIV劑可與本揭示內容之醫藥組合物一起或分開地投與給個體。

【0130】 不受任何特定理論束縛，本文所揭示之腺苷衍生物(例如式(1)至(8)、式(1a)、式(1b)、式(1-A)至(8-A)、式(4-B)或式(4-C))之優點在於快速轉化成目標藥物。如下文所闡述，大於約60%之本揭示內容之腺苷衍生物令人驚訝地且出乎意料地可在與人類血漿接觸約30 min內轉化成目標藥物。

【0131】 現將在以下非限制性實例中來例示本揭示內容。

實例

【0132】 在以下實例中進一步定義本發明。應理解，儘管該等實例指示本發明之較佳實施例，但其僅係以說明性方式給出。根據上述論述及該等實例，熟習此項技術者可確定本發明之基本特徵，且可在不背離其精神及範圍之情形下對本發明作出各種改變及修改以使其適用於各種用途及條件。

腺苷衍生物之性質

【0133】 腺苷衍生物之性質列示於表1中。

表1. 命名法及性質。

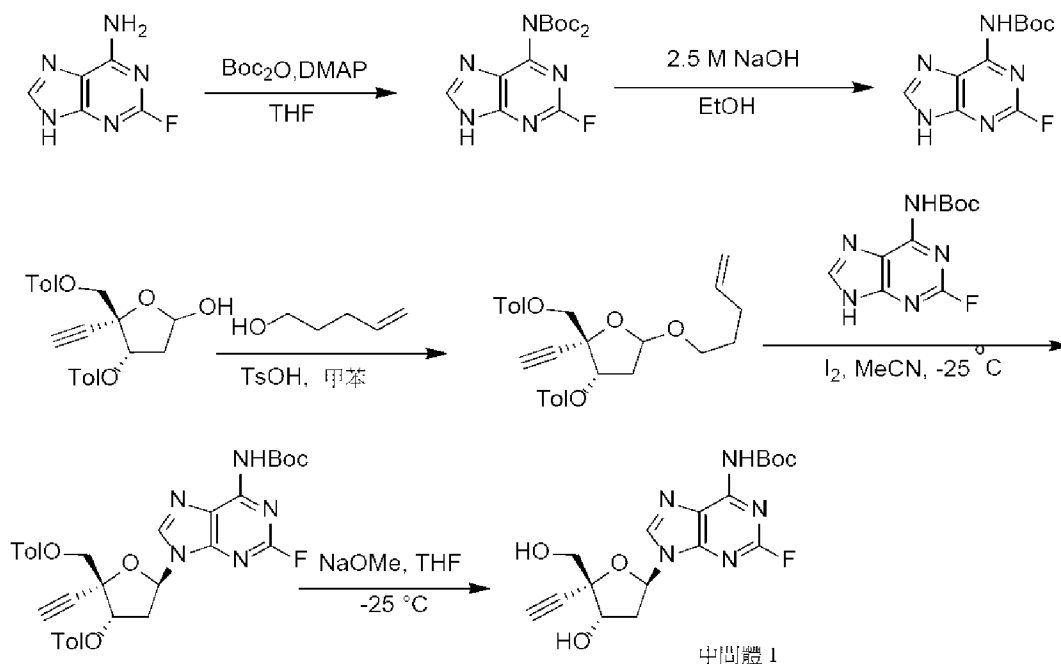
式ID	IUPAC命名法	分子量
T-1A (EFdA)	(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇	293.25
2-A	異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯	378.36
3-A	(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯	379.34
4-A	碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯	449.35
5-A	甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯	350.31
6-A	4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮	405.34
7-A	(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯	505.46
8-A	4-(甲基(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)胺基)丁酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯	662.51
4-C	碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氧基)四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯	605.44

腺苷衍生物前藥之合成：

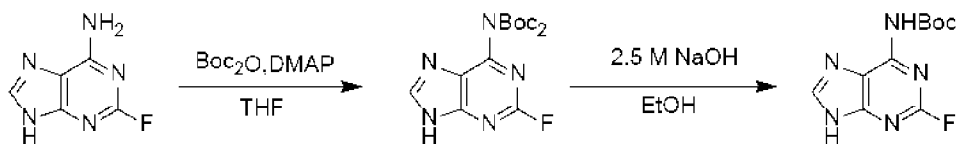
【0134】 下文概述製備方法、中間體及合成時間表。

中間體1：

N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯



【0135】 **N-(2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備**

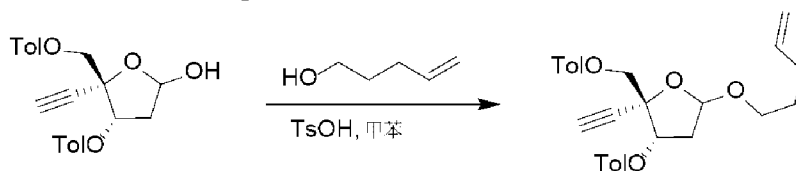


【0136】 在0℃ 下向2-氟-9H-嘌呤-6-胺(5 g, 32.65 mmol, 1 *eq*)及DMAP (399 mg, 3.27 mmol, 0.1 *eq*)於THF (50 mL)中之攪拌懸浮液添加於THF (25 mL)中之(Boc)₂O (24.94 g, 114.29 mmol, 26.3 mL, 3.5 *eq*)。將所得懸浮液在10℃ 下攪拌16 h，用MTBE (100 mL)稀釋且用水(100 mL)淬滅。將有機層分離，用檸檬酸水溶液(10 wt%, 100 mL)、水(2×100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌。將有機層在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之N-第三丁氧基羰基-N-(2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁

基酯(11.5 g, 粗製物), 其不經進一步純化即用於下一反應。

【0137】 在20°C下經30 min向*N*-第三丁氧基羰基-*N*-(2-氟-9*H*-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(11.5 g, 32.55 mmol, 1 *eq*)於EtOH (100 mL)中之混合物添加NaOH (2.5 M, 78.1 mL, 6 *eq*), 且將所得混合物在20°C下攪拌48 h。LCMS顯示檢測到一個具有期望 m/z 之主峰。對混合物進行後處理且使溶劑在減壓下蒸餾, 使水溶液冷卻至0°C並用鹽酸(1 M, 150 mL)中和以得到漿液。藉由過濾收集固體且將其溶解於EtOAc (200 mL)中, 用水(2×150 mL)及飽和氯化鈉水溶液(150 mL)洗滌。將所得溶液在減壓下濃縮, 得到呈白色固體之*N*-(2-氟-9*H*-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(4 g, 15.80 mmol, 48.5%產率)。粗產物不經進一步純化即用於下一反應。LCMS (ESI) m/z , C₁₀H₁₂FN₅O₂: 計算值253.1, 實測值(M+H)⁺: 253.9; (M+Na)⁺: 275.9。

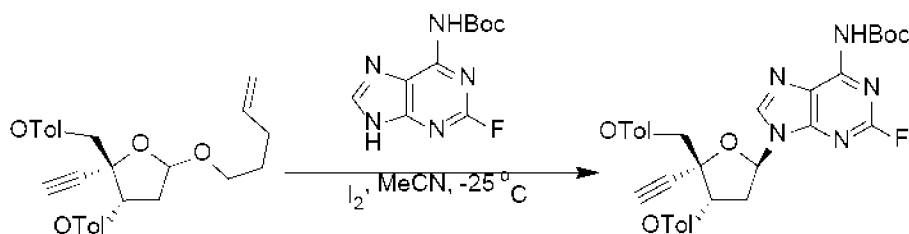
【0138】 4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-5-戊-4-烯氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0139】 在0°C下向4-甲苯磺酸水合物(964 mg, 5.07 mmol, 1 *eq*)及戊-4-烯-1-醇(480 mg, 5.58 mmol, 1.1 *eq*)於甲苯(28 mL)中之攪拌溶液添加4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*)-2-乙炔基-5-羥基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2 g, 5.07 mmol, 1 *eq*)於甲苯(32 mL)中之溶液。將反應混合物在0°C下攪拌1 h。利用水(100 mL)使反應淬滅。將有機層分離, 用飽和碳酸氫鈉水溶液(100 mL)、水(100 mL)及飽和氯化鈉水溶液(100 mL)洗滌。將有機層在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 40 g

SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~8%乙酸乙酯/石油醚梯度溶析液，40 mL/min)純化粗產物，得到呈無色油狀物之4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-5-戊-4-烯氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(1.38 g，58.2%產率)。LCMS (ESI) m/z ， $C_{28}H_{30}O_6$ ：計算值462.2，實測值 $(M+Na)^+$ ：485.1

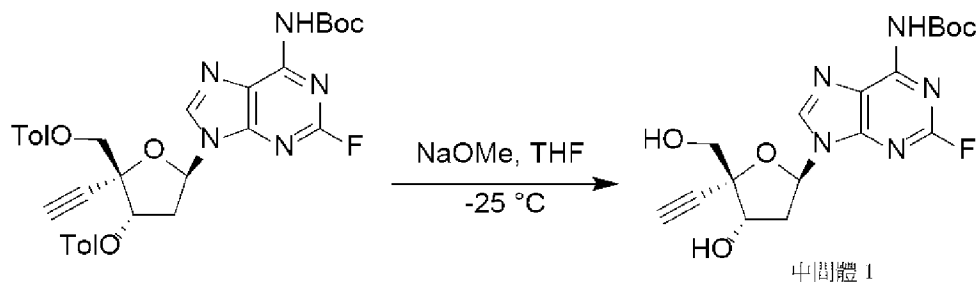
【0140】 4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0141】 使4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-5-戊-4-烯氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(200 mg, 0.43 mmol, 1 *eq*)、*N*-(2-氟-9*H*-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁基酯(131 mg, 0.52 mmol, 1.2 *eq*)及4Å MS (1 g, 0.32 mmol)於MeCN (4 mL)中之混合物冷卻至-25°C。添加I₂ (351 mg, 1.38 mmol, 3.2 *eq*)，且將所得混合物在氮氣氛下在-25°C下攪拌16 h。然後使反應混合物升溫至0°C且在0°C下攪拌2 h。利用亞硫酸鈉水溶液(10 mL)使反應淬滅，用水(10 mL)稀釋，且然後用MTBE (30 mL)萃取。將所得有機層用碳酸氫鈉水溶液(10 mL)洗滌且然後用氯化鈉水溶液(10 mL)洗滌。然後將有機層在減壓下濃縮且藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~50%乙酸乙酯/石油醚梯度溶析液，20 mL/min)進行純化，得到呈白色固體之4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基四氫呋喃-2-基]甲基酯

基)氧基四氫呋喃-2-基]甲基酯(155 mg, 50.0%產率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{35}H_{32}FN_5O_7$: 計算值629.2, 實測值 $(M+H)^+$: 630.1

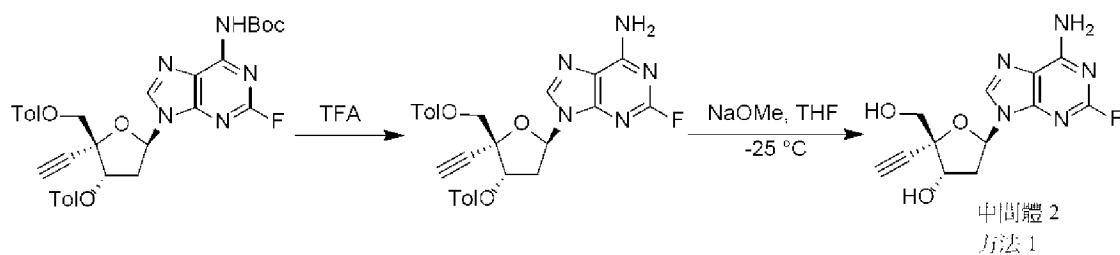
【0142】 N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備



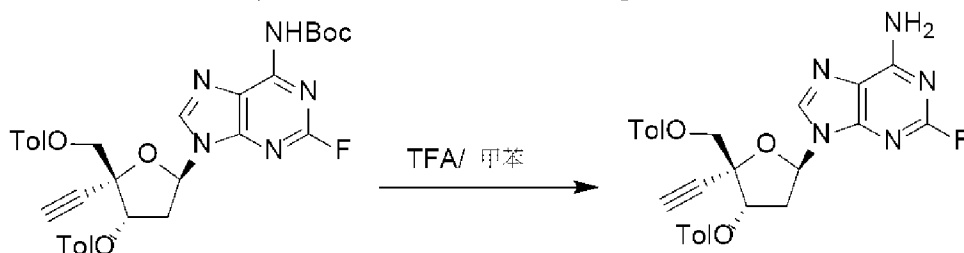
【0143】 在 -25°C 下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基四氫呋喃-2-基]甲基酯(155 mg, 0.246 mmol, 1 eq)於THF (1 mL)中之混合物添加於MeOH (0.5 mL)中之NaOMe (133 mg, 0.739 mmol, 30%, 3 eq), 且將所得混合物在 -25°C 下攪拌6 h。然後利用AcOH (0.2 mL)使混合物中和且在減壓下濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 0~5% MeOH/DCM梯度溶析液, 30 mL/min)純化殘餘物, 得到呈白色固體之N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(82 mg, 85.4%產率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{17}H_{20}FN_5O_5$: 計算值393.1, 實測值 $(M+Na)^+$: 416.2。

中間體2 (方法1):

(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇

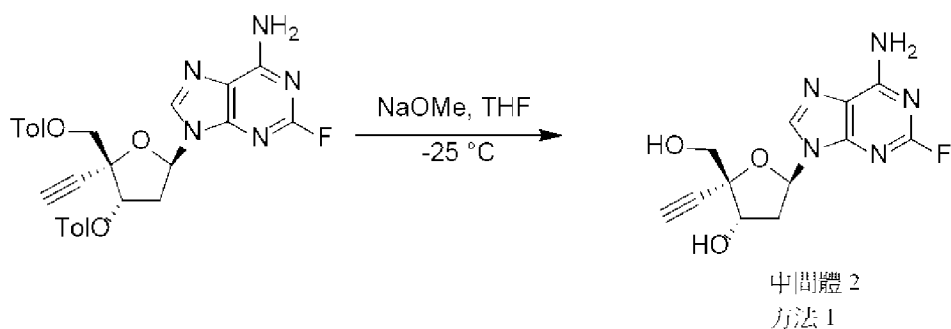


【0144】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0145】 在10℃下向(2R,3S,5R)-4-甲基苯甲酸5-(6-((第三丁氧基羰基)氨基)-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯(220 mg, 0.35 mmol, 1 *eq*)於甲苯(2.5 mL)中之溶液添加TFA (0.25 mL)。將混合物在10℃下攪拌48 h。藉由添加飽和碳酸氫鈉(10 mL)使該混合物淬滅且用EtOAc (2 × 10 mL)萃取。將有機層濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度溶析液, 20 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-4-甲基苯甲酸5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯(130 mg, 70%產率)。
C₂₈H₂₄FN₅O₅之LCMS (ESI) *m/z*: 計算值529.5, 實測值(M+Na)⁺: 552.1。

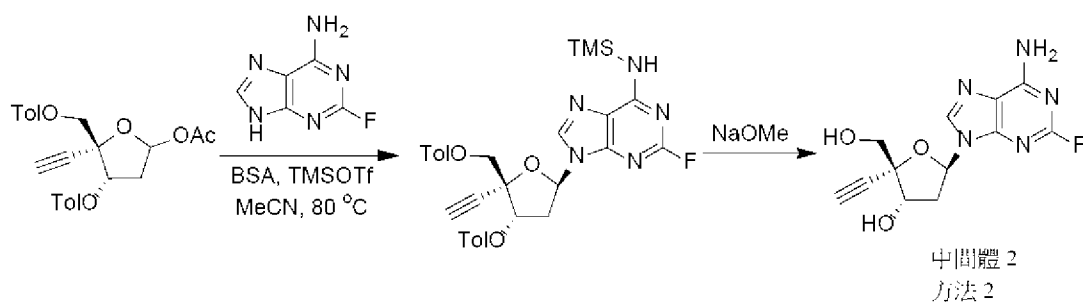
【0146】 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇之製備



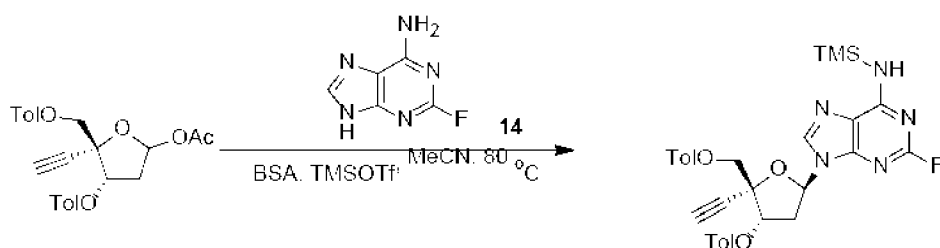
【0147】 使(2R,3S,5R)-4-甲基苯甲酸5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯(130 mg, 0.246 mmol, 1 *eq*)於THF (1 mL)中之混合物冷卻至-25℃。然後添加於MeOH (0.5 mL)中之NaOMe (133 mg, 0.737 mmol, 30%純度, 3 *eq*)，且將混合物在-25℃下攪拌3 h。利用AcOH (0.2 mL)使混合物中和，且將混合物濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 0~8% MeOH/DCM梯度溶析液, 20 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(46 mg, 64%產率)。C₁₂H₁₂FN₅O₃之LCMS (ESI) *m/z*: 計算值293.2, 實測值(M+H)⁺: 294.1。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.24 (dd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.52-4.61 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.64-2.75 (m, 1H), 2.37-2.47 (m, 1H)。 ¹⁹F NMR (DMSO-d₆, 376 MHz) δ (ppm) -51.98 (br s, 1F)。

中間體2 (方法2):

(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇



【0148】 (2R,3S,5R)-4-甲基苯甲酸2-乙炔基-5-(2-氟-6-((三甲基矽基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)-2-(((4-甲基苯甲醯基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯之製備

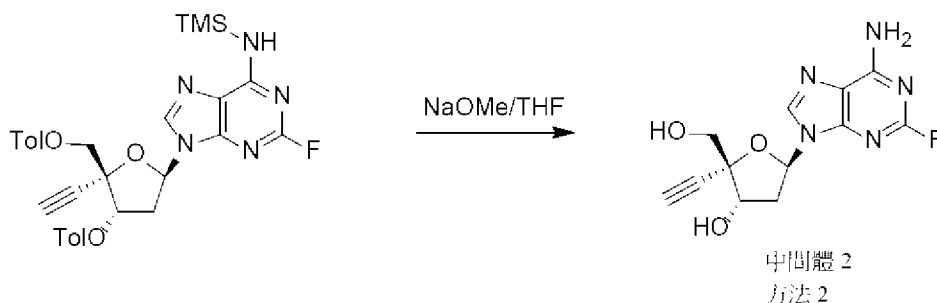


【0149】 將CaH₂添加至乙腈並回流2 h，然後在氮保護下蒸出以得到無水CH₃CN。

【0150】 在N₂下向2-氟-9H-嘌呤-6-胺(4.39 g, 28.64 mmol, 1.25 eq)於無水CH₃CN (60 mL)中之溶液添加BSA (13.98 g, 68.74 mmol, 16.99 mL, 3 eq)。將混合物在80°C下攪拌1 h。在使反應混合物冷卻至25°C後，添加TMSOTf (6.11 g, 27.49 mmol, 4.97 mL, 1.2 eq)，且將反應混合物在25°C下攪拌1 h，然後在80°C下經1 h添加於無水CH₃CN (60 mL)中之4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-乙醯氧基-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(10 g, 22.91 mmol, 1 eq)，且將混合物在N₂下在80°C下攪拌16 h。使反應混合物冷卻至室溫(15°C)且靜置24 h。過濾漿液且用冷的無水MeCN (10 mL)洗滌，將混合物在真空下乾燥，得到呈白色固體之4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-[2-氟-6-(三甲基矽基胺基)嘌呤-9-基]-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(6.58 g, 47.7%產率)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.51 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.43 (d, $J = 16$ Hz, 6H), 0.49 - 0.29 (m, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm) -49.34 (s, 1F).

【0151】 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇之製備

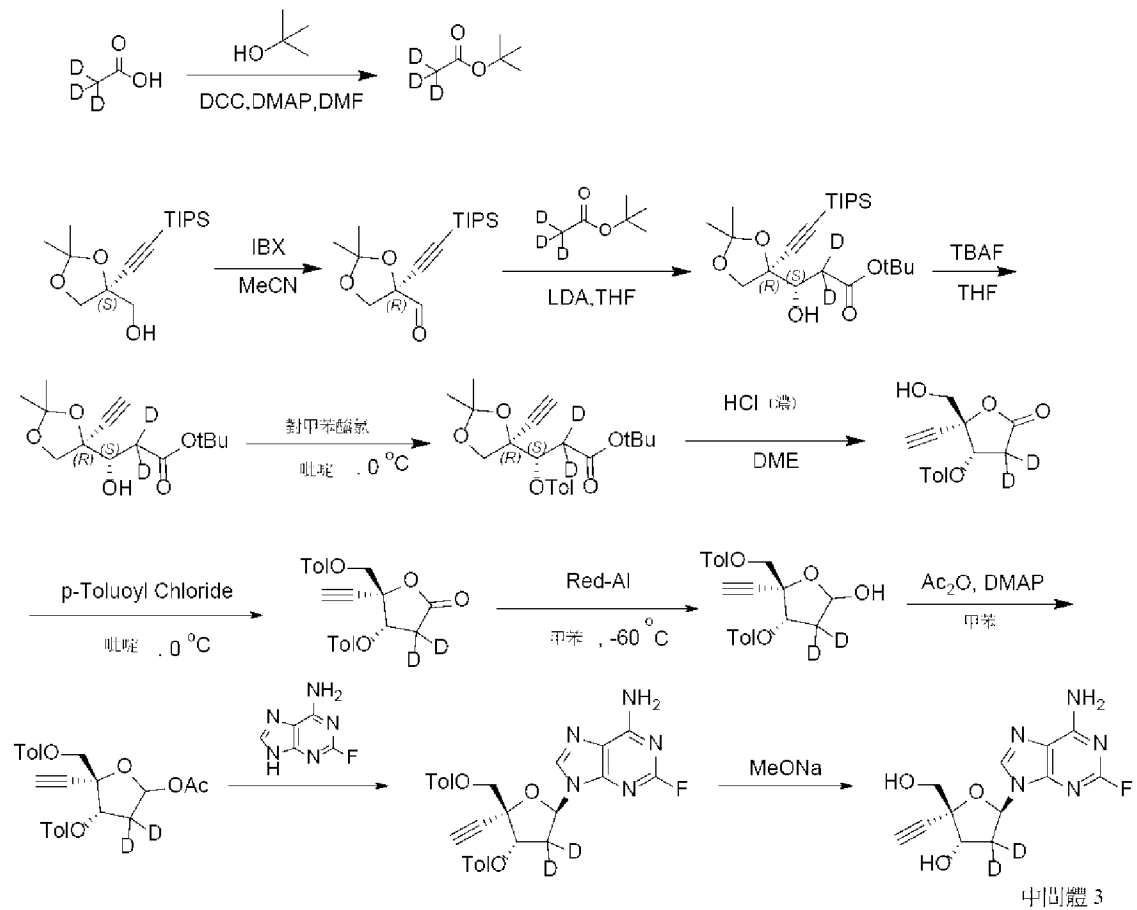


【0152】 在 -25°C 下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-2-乙炔基-5-[2-氟-6-(三甲基矽基胺基)嘌呤-9-基]-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(15.5 g, 25.76 mmol, 1 eq)於THF (150 mL)中之溶液緩慢添加NaOMe (6.96 g, 38.64 mmol, 30%純度, 1.5 eq), 將反應混合物在 -25°C 下攪拌16 h。利用AcOH (0.5 mL)使混合物中和至pH約7且將混合物濃縮。使粗產物與 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O} = 7:3$ (100 mL)一起在 5°C 下研磨16 h, 得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(6.76 g, 89%)。 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_5\text{O}_3$ 之LCMS (ESI) m/z : 計算值293.2, 實測值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 294.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.99 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 6.29 (t, $J = 12$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 1H), 3.55 (br s,

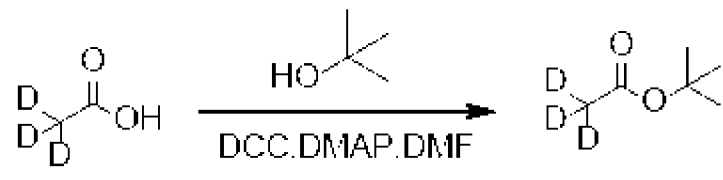
1H), 2.93 (s, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H) 。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ (ppm) -53.4 (s,1F) 。

中間體3：

(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(¹H-甲基)四氫呋喃-3-醇



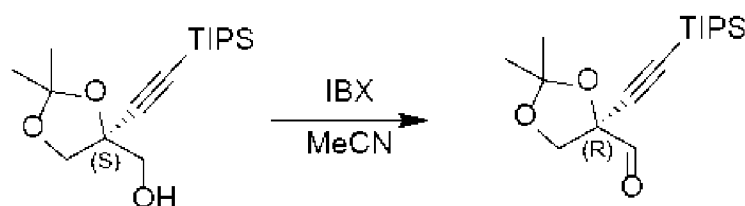
【0153】 2,2,2-三氘代乙酸第三丁基酯之製備



【0154】 向2-甲基丙-2-醇(40 g, 539.66 mmol, 51.61 mL, 1 eq)及氘代2,2,2-三氘代乙酸酯(51.87 g, 809.49 mmol, 1.5 eq)於DMF (700 mL)中之混合物添加DCC (167.02 g, 809.49 mmol, 1.5 eq)及DMAP (13.19 g,

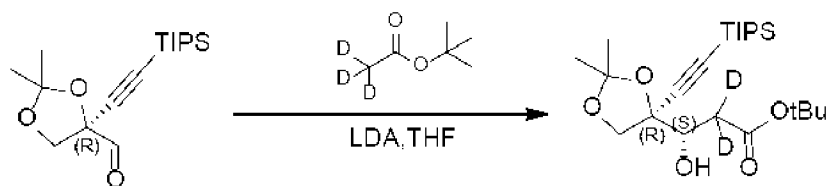
107.93 mmol, 0.2 eq), 將混合物在25°C下攪拌64 h。於真空(105°C, 0.1 MPa)中蒸餾反應混合物, 得到呈無色液體之2,2,2-三氘代乙酸第三丁基酯(25.3 g, 39.3%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.45 (s, 9H)。

【0155】 (4R)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醛之製備



【0156】 向[(4S)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]甲醇(40.2 g, 128.63 mmol, 1 eq)於MeCN (220 mL)中之溶液添加IBX (108.06 g, 385.90 mmol, 3 eq)。將混合物在85°C下攪拌2 h。過濾該混合物且濃縮, 得到呈黃色油狀物之(4R)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醛(40 g, 粗製物)。

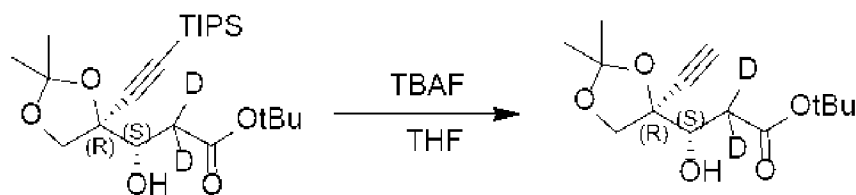
【0157】 (3S)-2,2-二氘-3-[(4R)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-羥基-丙酸第三丁基酯之製備



【0158】 在-78°C下將LDA (2 M於THF中, 24.15 mL, 1.5 eq)添加至THF溶液(45 mL), 在-78°C下添加2,2,2-三氘代乙酸第三丁基酯(6.14 g, 51.53 mmol, 1.6 eq), 且將混合物在-78°C下攪拌1 h, 在-78°C下添加於THF (30 mL)中之(4R)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-甲醛(10 g, 32.21 mmol, 1 eq), 然後將混合物在-78°C下攪拌2

h。添加D₂O (20 mL)，然後用乙酸乙酯(200 mL × 2)萃取混合物。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；330 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~70% DCM/石油醚梯度進行溶析，75 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之(3S)-2,2-二氘-3-[(4R)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-羥基-丙酸第三丁基酯(5.17 g，37.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm) 4.22 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 4.8Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.08 (s, 21H)。

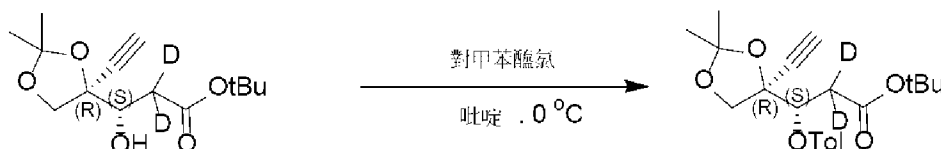
【0159】 (3S)-2,2-二氘-3-[(4R)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-羥基-丙酸第三丁基酯之製備



【0160】 在0℃下向(3S)-2,2-二氘-3-[(4R)-2,2-二甲基-4-(2-三異丙基矽基乙炔基)-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-羥基-丙酸第三丁基酯(13 g, 30.33 mmol, 1 eq)於THF (130 mL)中之溶液添加TBAF (1 M於THF中，30.33 mL，1 eq)。將混合物在25℃下攪拌1 h。添加乙酸乙酯(100 mL)及H₂O (100 mL)，然後用乙酸乙酯(100 mL × 2)萃取混合物。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~15%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析，60 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之(3S)-2,2-二氘-3-[(4R)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-羥基-丙酸第三丁基酯(6.7 g，81.1%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

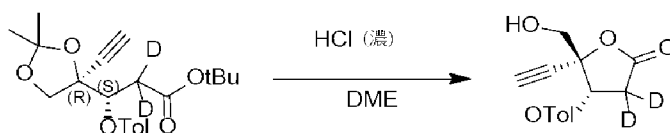
$\delta(\text{ppm})$ 4.26 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.42 (s, 3H)。

【0161】 4-甲基苯甲酸[(1S)-3-第三丁氧基-2,2-二氘-1-[(4R)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-側氧基-丙基]酯之製備



【0162】 向4-甲基苯甲醯氯(5.71 g, 36.90 mmol, 4.88 mL, 1.5 eq)於吡啶(60 mL)中之溶液添加(3S)-2,2-二氘-3-[(4R)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-羥基-丙酸第三丁基酯(6.7 g, 24.60 mmol, 1 eq)。將混合物在0°C下攪拌16 h。添加冰水(15 mL)，然後將混合物在0°C下攪拌15 min。過濾該混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 80 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析，60 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之4-甲基苯甲酸[(1S)-3-第三丁氧基-2,2-二氘-1-[(4R)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-側氧基-丙基]酯(9.2 g，95.8%產率)。

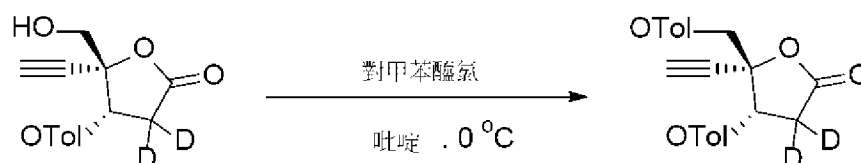
【0163】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)-5-側氧基-四氫呋喃-3-基]酯之製備



【0164】 向4-甲基苯甲酸[(1S)-3-第三丁氧基-2,2-二氘-1-[(4R)-4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烷-4-基]-3-側氧基-丙基]酯(9.2 g, 23.56 mmol, 1 eq)於DME (90 mL)中之溶液添加HCl (濃) (7.16 g，70.68

mmol, 7.02 mL, 36%純度, 3 eq)。將混合物在50℃下攪拌16 h。濃縮該混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 25 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~30%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析, 30 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈無色油狀物之4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)-5-側氧基-四氫呋喃-3-基]酯(6.4 g, 98.3%產率)。

【0165】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-5-側氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



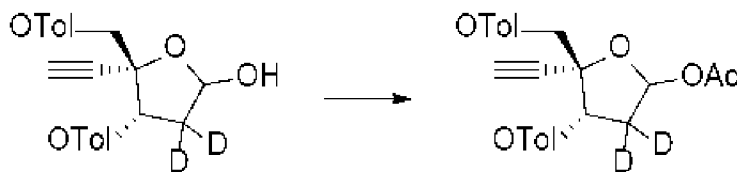
【0166】 向4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)-5-側氧基-四氫呋喃-3-基]酯(2 g, 7.24 mmol, 1 eq)於吡啶(15 mL)中之混合物添加4-甲基苯甲醯氯(1.68 g, 10.86 mmol, 1.5 eq)。將所得混合物在0℃下攪拌16 h。在0℃下添加水(50 mL), 用DCM (2 × 100 mL)萃取。使合併之有機層經Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 80 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~15%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析, 60 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-5-側氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.5 g, 87.6%產率)。

【0167】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-5-羥基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0168】 在-78℃下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-5-側氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.5 g, 6.34 mmol, 1 eq)於DCM (16 mL)及甲苯(36 mL)中之溶液逐滴添加雙(2-甲氧基乙氧基)氫化鋁鈉(2.75 g, 9.51 mmol, 2.64 mL, 70%純度, 1.5 eq)。將混合物在-78℃下攪拌2 h。藉由經10 min添加乙酸(5 mL)於DCM (20 mL)中之溶液使反應淬滅。用H₂O (50 mL)稀釋反應混合物且用DCM (50×3 mL)萃取，藉由鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮，得到呈淺黃色液體之4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-5-羥基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.5 g, 99.5%產率)。

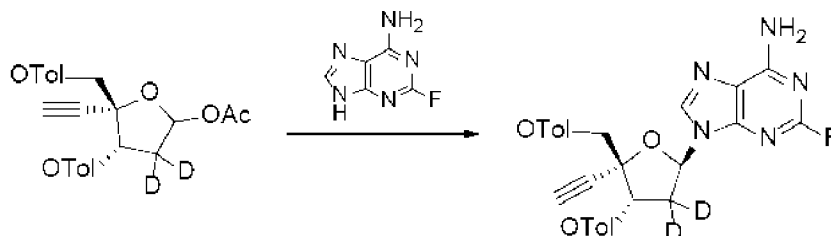
【0169】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-乙醯氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0170】 在0℃下向4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-4,4-二氘-2-乙炔基-5-羥基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.5 g, 6.31 mmol, 1 eq)於甲苯(25 mL)中之混合物添加4-(二甲基胺基)吡啶(131 mg, 1.07 mmol, 0.17 eq)及TEA (747 mg, 7.38 mmol, 1.03 mL, 1.17 eq)，然後添加乙酸酐(644 mg, 6.31 mmol, 0.60 mL, 1 eq)。將所得混合物在0℃下攪拌2 h。利用H₂O (10 mL)使反應混合物淬滅。使所得混合物升溫至環境溫度且依序用檸檬酸水溶液(10 wt%, 30 mL)、碳酸氫鈉水溶液(5 wt%, 30 mL)及水(30 mL)洗滌，將有機層濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 40 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析，30 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈無色油狀物之4-甲基苯甲酸

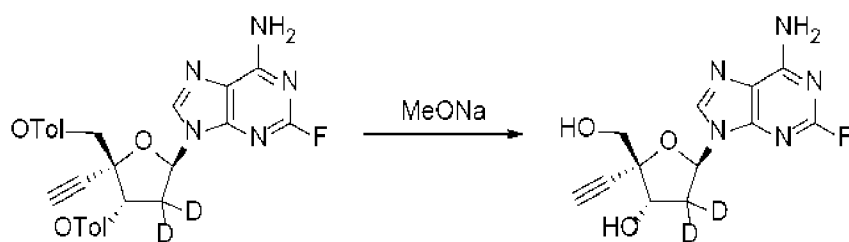
[(2R,3S)-5-乙醯氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.2 g, 79.6%產率)。

【0171】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



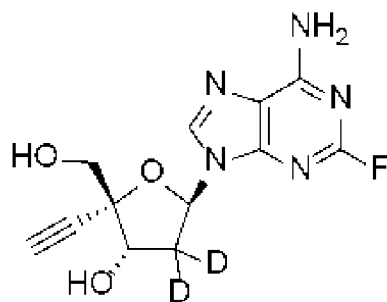
【0172】 向2-氟-9H-嘌呤-6-胺(960 mg, 6.27 mmol, 1.25 eq)於MeCN (20 mL)中之溶液添加雙(三甲基矽基)乙醯胺(3.06 g, 15.05 mmol, 3 eq)。將混合物在80℃下攪拌1 h。當反應混合物冷卻至25℃時，添加TMSOTf (1.34 g, 6.02 mmol, 1.09 mL, 1.2 eq)，且將反應在25℃下攪拌1 h，然後在80℃下經1 h添加於MeCN (15 mL)中之4-甲基苯甲酸[(2R,3S)-5-乙醯氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.2 g, 5.02 mmol, 1 eq)，且將混合物在80℃下攪拌16 h。添加DCM (50 mL)及H₂O (50 mL)，然後用DCM (50×2 mL)萃取混合物。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；40 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~40%乙酸乙酯/DCM進行溶析，30 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色固體之4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(1.43 g, 53.6%產率)。

【0173】 (2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇之製備



【0174】向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(1.4 g, 2.63 mmol, 1 eq)於THF (16 mL)中之混合物添加於MeOH (8 mL)中之NaOMe (1.42 g, 7.90 mmol, 30%純度, 3 eq)。將混合物在-25℃下攪拌3 h。利用AcOH (0.5 mL)使該混合物中和, 且在減壓下濃縮該混合物以得到殘餘物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~10%甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析, 30 mL/min)純化殘餘物, 得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(710 mg, 91.3%產率)。

【0175】(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇之純化

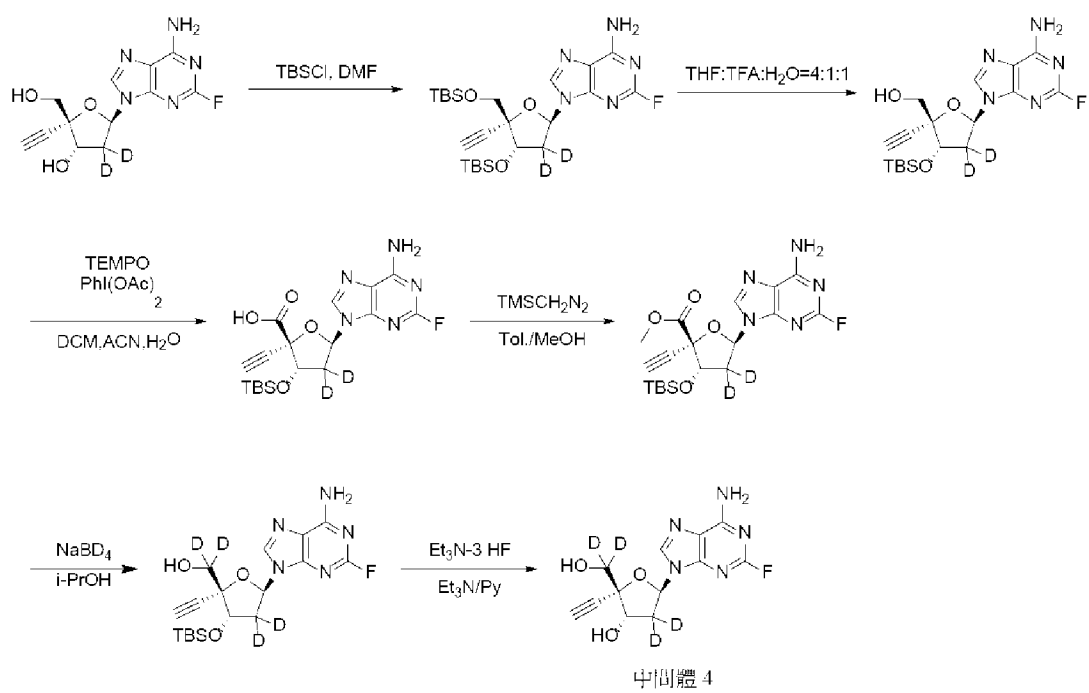


【0176】藉由製備型TLC (SiO₂, DCM:MeOH = 10:1)純化(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(20 mg, 0.068 mmol, 1 eq), 得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(6.2 mg, 31.0%產率)。LCMS (ESI) m/z,

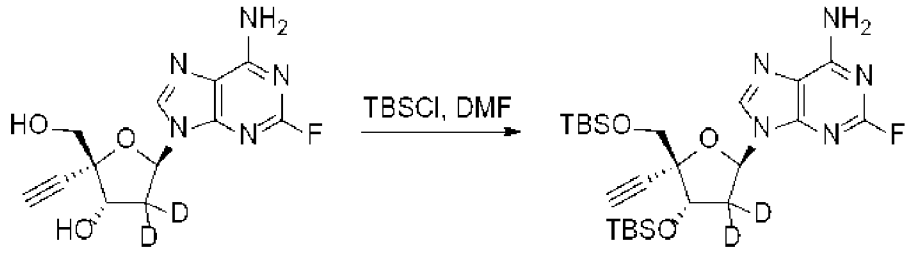
C₁₂H₁₀D₂FN₅O₃ : 計算值295.10 , 實測值(M+H)⁺ : 296.1 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8.01 (s, 1H), 6.40-6.31 (m, 3H), 4.67 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.56 (d, J = 5.2Hz, 1H), 2.96 (s, 1H) 。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ ppm -53.40 (s, 1F) 。

中間體4：

(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(¹H-四氫呋喃-4,4-d₂-3-醇



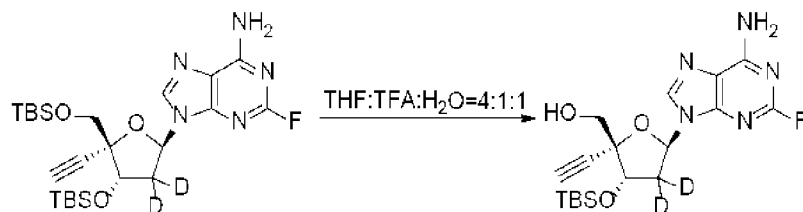
【0177】 9-[(2R,4S,5R)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,3-二氘-5-乙炔基-四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-胺之製備



【0178】 向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔

基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(690 mg, 2.34 mmol, 1 *eq*)於DMF (3 mL)中之混合物添加TBSCl (1.41 g, 9.36 mmol, 1.15 mL, 4 *eq*)及1H-咪唑(956 mg, 14.04 mmol, 6 *eq*)。將混合物在25°C下攪拌16 h。濃縮該混合物且用H₂O (30 mL)稀釋並用EtOAc (30×3 mL)萃取。藉由鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~10%甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析，20 mL/min)純化殘餘物，得到呈白色固體之9-[(2R,4S,5R)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,3-二氘-5-乙炔基-四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-胺(1.1 g，89.8%產率)。C₂₄H₃₈D₂FN₅O₃Si₂之LCMS (ESI) *m/z*：計算值523.3，實測值(M+H)⁺：524.6。

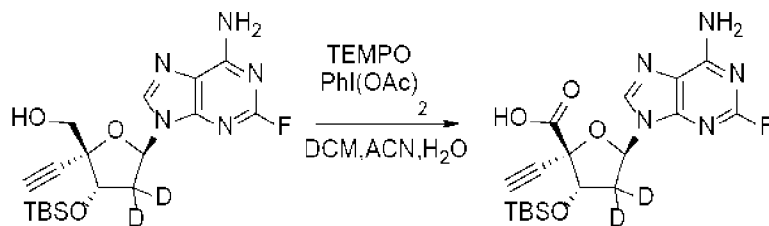
【0179】 [(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-基]甲醇之製備



【0180】 9-[(2R,4S,5R)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-3,3-二氘-5-乙炔基-四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-胺(1.1 g, 2.10 mmol, 1 *eq*)於THF (12 mL)、H₂O (3 mL)、TFA (3 mL)中之混合物。將反應混合物在0°C下攪拌16 h。將所得混合物濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~10%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析，30 mL/min)純化殘餘物，得到呈白色固體之[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧

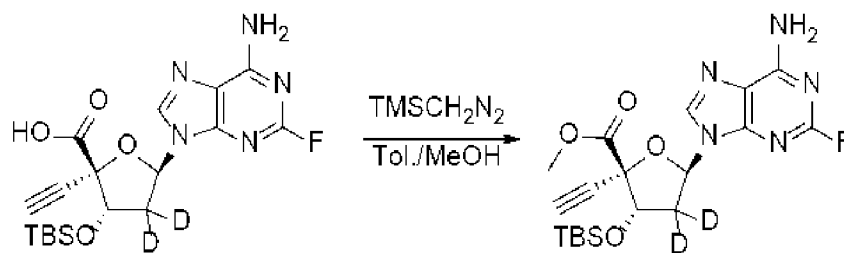
基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-基]甲醇(590 mg, 68.6%產率)。
 $C_{18}H_{24}D_2FN_5O_3Si$ 之LCMS (ESI) m/z : 計算值409.19, 實測值 $(M+H)^+$: 410.1。

【0181】 (2S,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-甲酸之製備



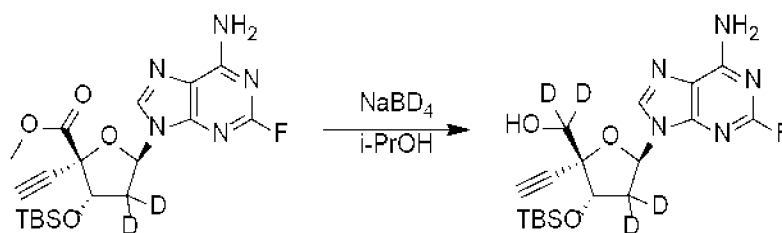
【0182】 向[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-基]甲醇(590 mg, 1.44 mmol, 1 eq)於 H_2O (0.05 mL)中之混合物添加TEMPO (45 mg, 0.29 mmol, 0.2 eq)及 $PhI(OAc)_2$ (557 mg, 1.73 mmol, 1.2 eq)。將反應混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌2 h, 然後添加DCM (10 mL)及 CH_3CN (0.05 mL)。將所得混合物在 $25^\circ C$ 下攪拌14 h。過濾反應混合物且藉由石油醚(5 mL)洗滌濾餅且然後濃縮, 得到呈白色固體之(2S,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-甲酸(330 mg, 54.1%產率)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.13-0.12 (d, $J = 4$ Hz, 6H)。

【0183】 (2S,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-甲酸甲基酯之製備



【0184】向(2S,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-甲酸(60 mg, 0.14 mmol, 1 *eq*)於甲苯(4 mL)及MeOH (3.2 mL)中之混合物添加TMSCHN₂ (2.0 M, 0.22 mL, 3 *eq*)。將反應混合物在25℃下攪拌2 h。濃縮該反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~10%甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析, 20 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之(2S,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(41 mg, 67%產率)。C₁₉H₂₄D₂FN₅O₄Si之LCMS (ESI) *m/z*: 計算值437.54, 實測值(M+H)⁺: 438.5。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70 (s, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.18-0.17 (d, *J* = 4 Hz, 6H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -50.588 (s, 1F)。

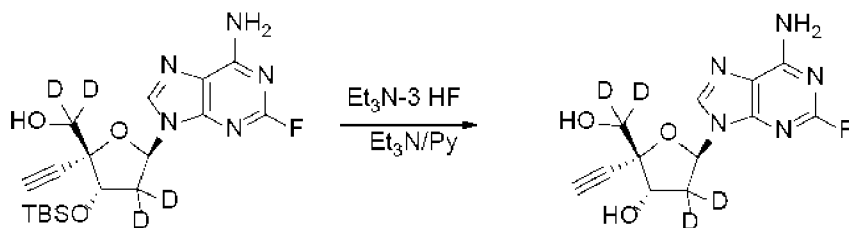
【0185】[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-基]-二氘-甲醇之製備



【0186】在0℃下向(2S,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-甲酸甲基酯(150
第 77 頁(發明說明書)

mg, 0.34 mmol, 1 eq)於i-PrOH (8 mL)中之混合物添加氘化硼氫化鈉(29 mg, 0.68 mmol, 2 eq)。將反應混合物在25°C下攪拌3 h。濃縮該反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~10%甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析, 20 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-基]-二氘-甲醇(107 mg, 76.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.15-0.14 (d, *J* = 4 Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ (ppm) -53.40 (s, 1F)。

【0187】 (2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-[二氘(經基)甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-醇之製備

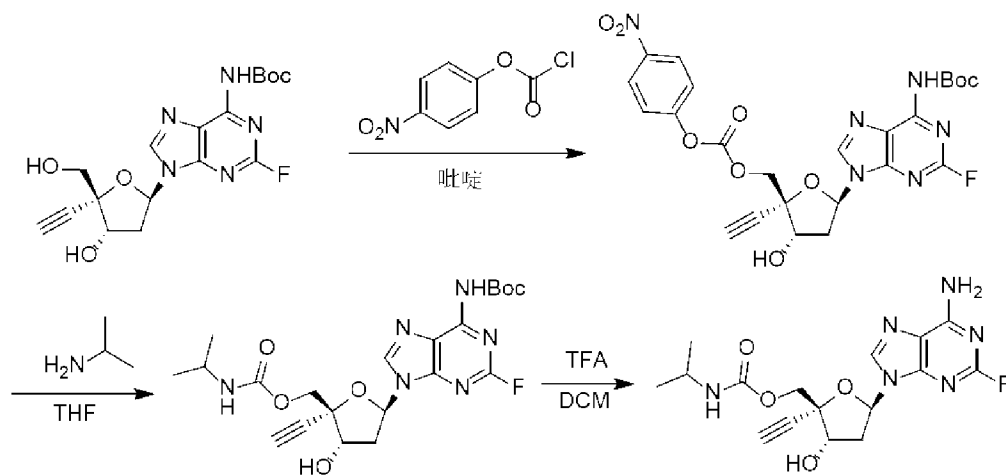


【0188】 在0°C下向[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-3-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4,4-二氘-2-乙炔基-四氫呋喃-2-基]-二氘-甲醇(180 mg, 0.437 mmol, 1 eq)於吡啶(2.34 g, 29.28 mmol, 2.38 mL, 67 eq)及Et₃N (1.72 g, 17.04 mmol, 2.37 mL, 39 eq)中之混合物添加N,N-二乙基乙胺;三氫氟酸鹽(4.68 g, 29.06 mmol, 4.74 mL, 66.5 eq)。將所得混合物在25°C下攪拌2 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~10%甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析, 20 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-5-(6-胺

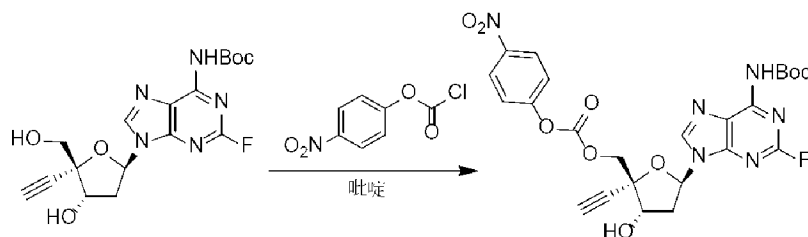
基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-[二氘(羥基)甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-醇(80 mg, 61.5%產率)。C₁₂H₈D₄FN₅O₃之LCMS (ESI) m/z : 計算值 297.12, 實測值(M+H)⁺: 298.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.57-5.55 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.56-4.55 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) -51.98 (s, 1F)。

實例1:

異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯



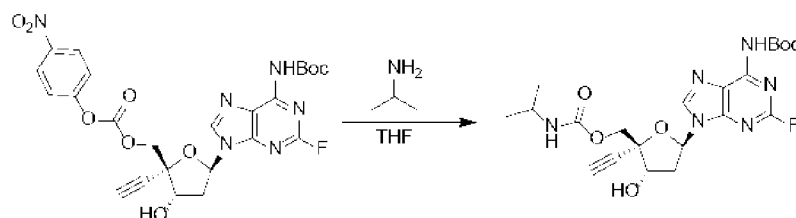
【0189】 碳酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯之製備



【0190】 在10°C 下向10°C 之N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(80 mg, 0.203 mmol, 1 eq)於吡啶(0.8 mL)中之溶液添加氯甲酸(4-硝基苯基)酯(41

mg, 0.203 mmol, 1 eq)。將混合物在10℃下攪拌16小時，添加水(10 mL)且用EtOAc (10 mL)萃取。使有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，產生呈黃色油狀物之粗產物碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(114 mg，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一反應。LCMS (ESI) *m/z*，C₂₄H₂₃FN₆O₉：計算值558.2，量測值(M+H)⁺：559.1。

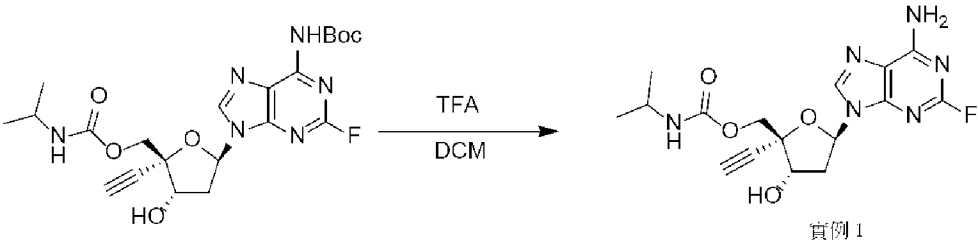
【0191】 N-[9-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-乙炔基-4-羥基-5-(異丙基胺甲醯基氧基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯之製備



【0192】 向碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(10 mg, 0.018 mmol, 1 eq)及三乙胺(3.6 mg, 0.035 mmol, 2 eq)於THF (0.5 mL)中之混合物添加丙-2-胺(1.3 mg, 0.021 mmol, 1.2 eq)。將混合物在15℃下攪拌2.5小時，添加水(5 mL)且用EtOAc (2 ×10 mL)萃取。將有機層在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150*30 10u；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：15%-45%，11 min)純化粗產物，得到呈白色固體之*N*-[9-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-乙炔基-4-羥基-5-(異丙基胺甲醯基氧基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.6 mg，45.0%產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₂₁H₂₇FN₆O₆：計算值478.2，量測值(M+H)⁺：479.3；(M+Na)⁺：501.2。

【0193】 異丙基胺基甲酸((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-

(基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯之製備



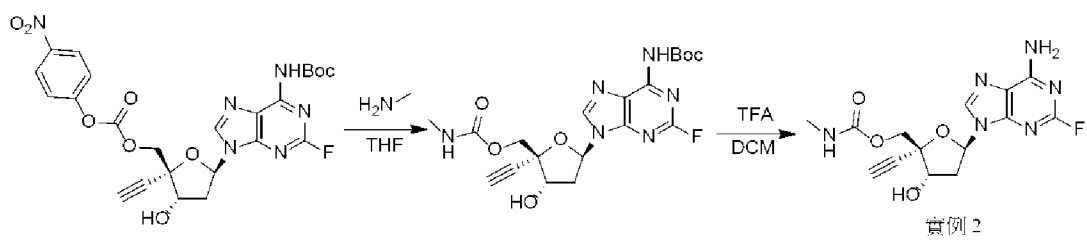
【0194】 在10℃下向*N*-[9-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-乙炔基-4-羥基-5-(異丙基胺甲醯基氧基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(3.6 mg, 0.0075 mmol, 1 *eq*)於DCM (0.5 mL)中之溶液添加TFA (77 mg, 0.68 mmol, 0.05 mL, 89.8 *eq*)。將混合物在10℃下攪拌40小時。在減壓下濃縮該混合物且藉由製備型HPLC (管柱：Agela DuraShell 150 mm×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：10%-40%，8 min)進行純化，得到呈白色固體之異丙基胺基甲酸((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯(1.2 mg，40.0%產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₁₆H₁₉FN₆O₄：計算值378.2，量測值(M+H)⁺：379.3；(M+Na)⁺：401.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 1H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) 8.27 (s, 1H), 7.85 (br s, 2H), 7.13 (br d, J= 4.8 Hz, 1H), 6.24 (dd, J= 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.55 (br t, J= 6.8 Hz, 1H), 4.35 (br d, J= 11.6 Hz, 1H), 4.00 (br d, J= 11.6 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.40-2.43 (m, 1H), 0.98-1.07 (m, 7H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) -51.79 (s)。

實例2：

甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氫呋喃-2-基)甲基酯

甲基氨基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-

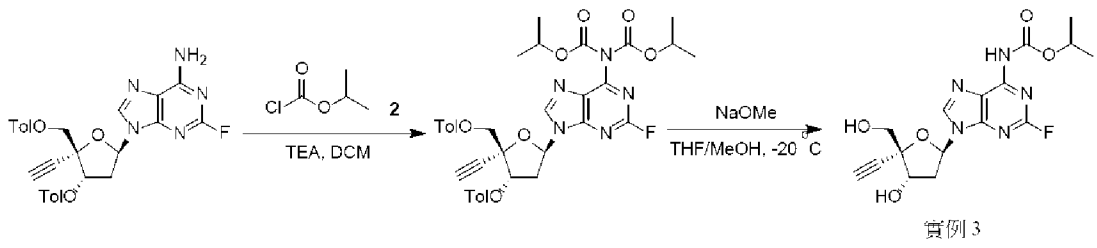
3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯之製備



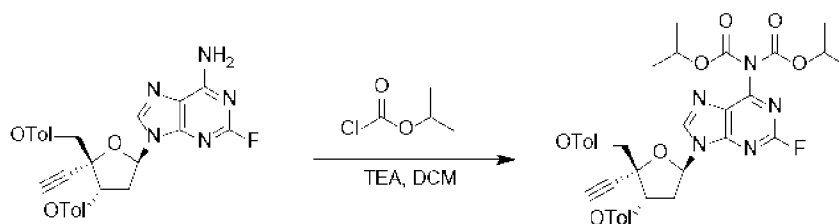
【0195】 甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯係使用與異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯相同之程序，惟用甲胺替代丙-2胺來製備。LCMS (ESI) m/z， $C_{14}H_{15}FN_6O_4$ 之計算值350.1，量測值(M+H)⁺：351.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 7.87 (br s, 2H), 7.13 (br d, *J* =4.4 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* =7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.76 (br d, *J* =4.4 Hz, 1H), 4.55 (br d, *J* =5.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* =11.6 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* =11.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.40-2.45 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) -51.75 (s)。

實例3：

(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯

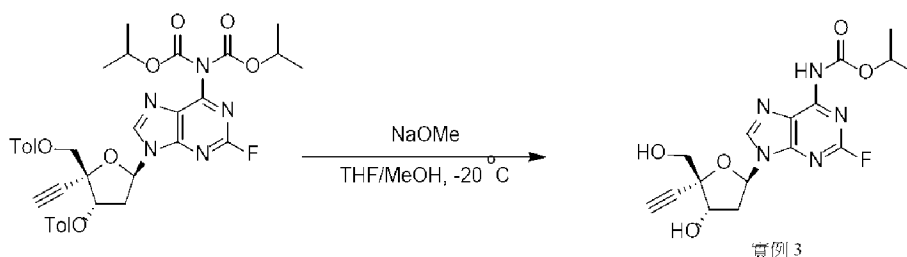


(2R,3S,5R)-4-甲基苯甲酸5-[6-[雙(異丙氧基羰基)胺基]-2-氟-9H-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)-四氫呋喃-3-基酯之製備



【0196】 在0℃下向4-甲基苯甲酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲酰基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(50 mg, 0.094 mmol, 1 *eq*)及Et₃N (10 mg, 0.094 mmol, 1 *eq*)於DCM (1 mL)中之混合物添加氯甲酸異丙基酯(23 mg, 0.19 mmol, 2 *eq*)，將混合物在15℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮該混合物且添加2 mL水，用EtOAc (10 mL × 2)萃取。將合併之有機層用鹽水(20 mL)洗滌且在減壓下濃縮，得到呈粗產物之(2*R*,3*S*,5*R*)-4-甲基苯甲酸5-(6-(雙(異丙氧基羰基)胺基)-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基酯，其不經進一步純化即用於下一反應中。LCMS (ESI) *m/z*，C₃₆H₃₆FN₅O₉：計算值701.3，量測值(M+H)⁺：702.1。

(9-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9*H*-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯之製備

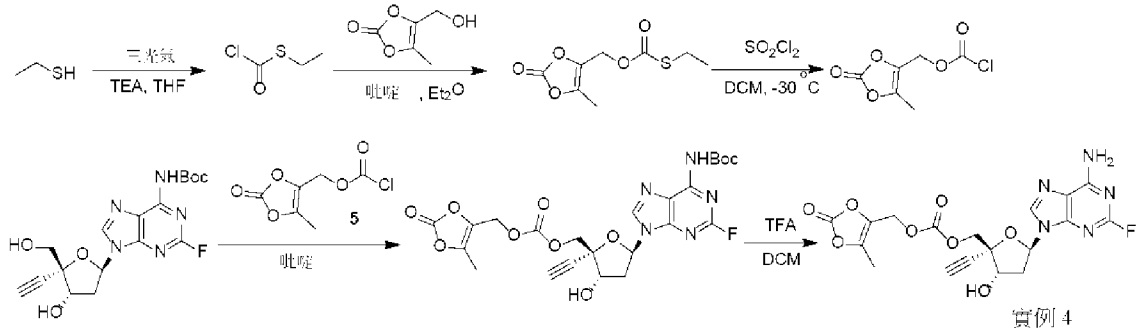


【0197】 在-20℃下向(2*R*,3*S*,5*R*)-4-甲基苯甲酸5-[6-[雙(異丙氧基羰基)胺基]-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-2-(((4-甲基苯甲酰基)氧基)甲基)四氫呋喃-3-基]酯(66 mg, 0.094 mmol)於THF (1 mL)中之溶液添加NaOMe (34 mg, 0.19 mmol, 30%, 2 *eq*)，且將所得混合物在-20℃下攪拌16小時。添加額外之NaOMe (17 mg, 0.095 mmol, 30%, 1 *eq*)，且將混合

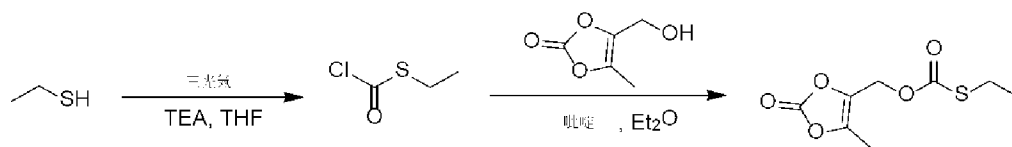
物在-20℃下再攪拌40小時。利用AcOH (0.1 mL)使混合物中和，在減壓下濃縮，且藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~8% MeOH/DCM梯度溶析液，20 mL/min)進行純化並藉由製備型HPLC (管柱：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 5u；移動相：[水(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]；B%：5%-30%，7min)再次純化，得到呈白色固體之(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯(3.5 mg，11%產率)。LCMS (ESI) m/z，C₁₆H₁₈FN₅O₉：計算值379.1 (量測值(M+Na)⁺：402.1)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 6.41 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 5.13 (dt, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 3.84-3.93 (m, 1H), 3.06-3.15 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.48-2.56 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm) -46.89 (s)。

實例4 (方法1)：

碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯



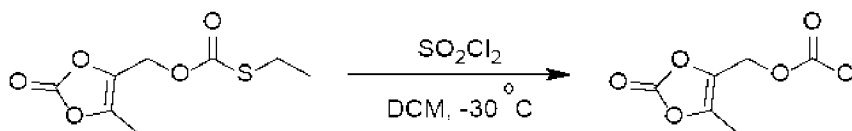
硫代碳酸S-乙基酯O-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯之製備



【0198】 在-15℃下向乙硫醇(16 g, 257.5 mmol, 19.1 mL, 1 *eq*)、三乙胺(26.1 g, 257.5 mmol, 35.8 mL, 1 *eq*)於THF (1 L)中之混合物添加於THF (50 mL)中之碳酸雙(三氯甲基)酯(76.4 g, 257.5 mmol, 1 *eq*)。使混合物升溫至18℃且在18℃下攪拌2 h。過濾該混合物，且將濾液在真空中濃縮，得到呈黃色油狀物之S-硫代氯甲酸乙基酯(13 g，粗製物)，其不經進一步純化即直接用於下一反應。

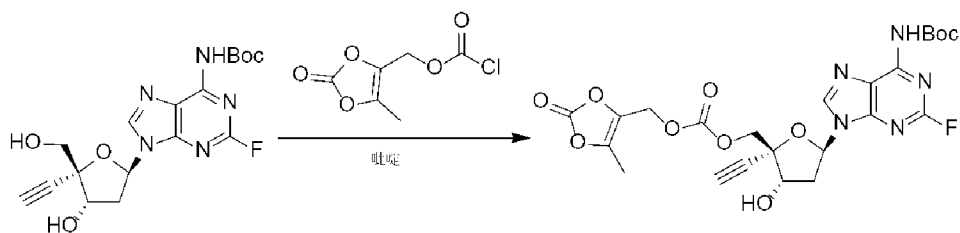
【0199】 在0℃下向4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(13 g, 99.9 mmol, 1 *eq*)於Et₂O (800 mL)中之混合物添加於Et₂O (200 mL)中之吡啶(7.90 g, 99.9 mmol, 8.1 mL, 1 *eq*)及S-硫代氯甲酸乙基酯(12.45 g, 99.9 mmol, 1.0 *eq*)，將混合物在0℃下攪拌1 h且升溫至18℃並在18℃下攪拌16 h。過濾該混合物且在真空中濃縮，且然後使其吸收於DCM (150 mL)中且用飽和NaHCO₃水溶液(150 mL×2)、水(150 mL×2)洗滌。將混合物在減壓下濃縮且藉由急速矽膠層析(ISCO®；120 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~15%乙酸乙酯/石油醚梯度溶析液，70 mL/min)進行純化，得到呈淺黃色油狀物之乙基硫基甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(9.2 g，42.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (s, 2H), 2.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯之製備



【0200】 向乙基硫基甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(500 mg, 2.29 mmol, 1 *eq*)於DCM (50 mL)中之混合物添加硫醯氯(618.5 mg, 4.58 mmol, 0.46 mL, 2 *eq*)。將所得混合物在20℃下攪拌1 h。用水(50 mL × 2)、5% Na₂CO₃水溶液(50 mL × 2)、鹽水(50 mL)洗滌反應混合物，經Na₂SO₄乾燥，過濾並在減壓下濃縮，得到呈黃色油狀物之氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(350 mg，粗製物)。將產物溶解於10 mL DCM中且儲存於冰箱中。

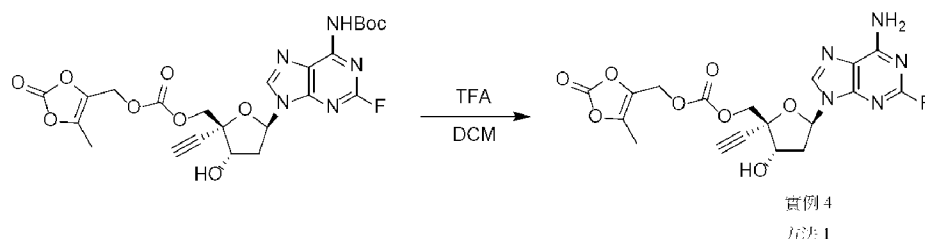
(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-((((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備



【0201】 在20℃下向*N*-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.25 nmol, 1 *eq*)於吡啶(2 mL)中之混合物添加氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(140 mg, 0.73 mmol, 4 mL, 2.86 *eq*, 35 mg/mL 於DCM中)，將混合物在20℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮該混合物，且藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~5% MeOH/DCM梯度溶析液，25 mL/min)進行純化，得到呈黃色固體之碳酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(45 mg，32.2%產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₂₃H₂₄FN₅O₁₀：計算值

549.2，量測值(M+H)⁺：550.1。

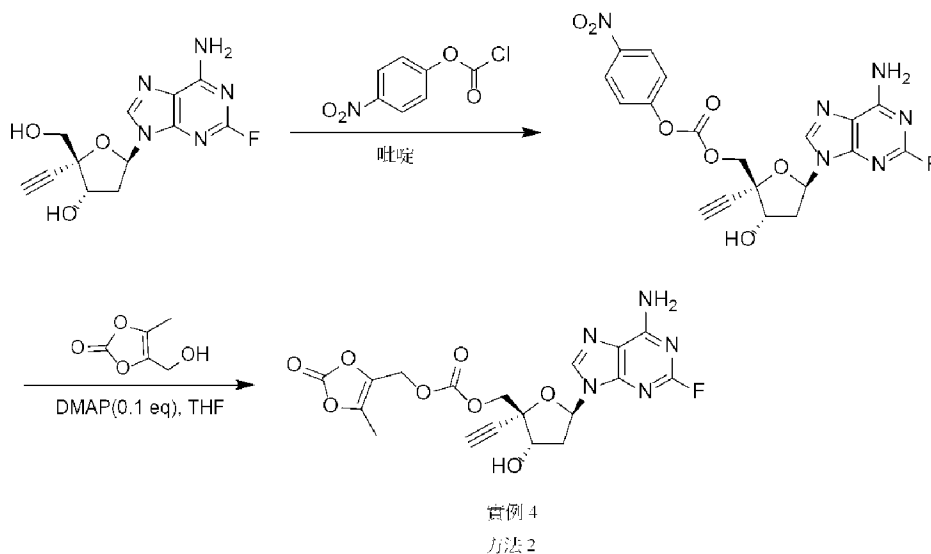
碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯之製備



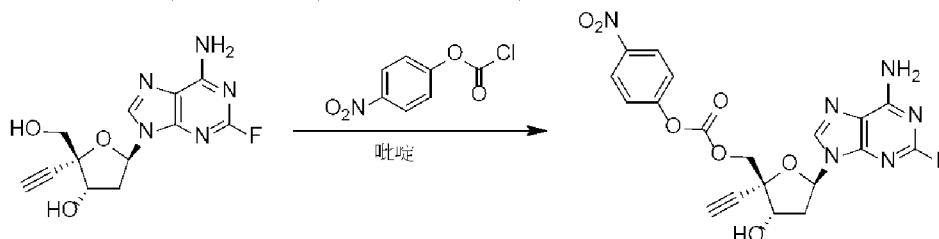
【0202】 在20℃下向碳酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(45 mg, 0.082 mmol, 1 *eq*)於甲苯(1 mL)中之混合物添加TFA (154 mg, 1.35 mmol, 0.1 mL, 16.5 *eq*)。將混合物在20℃下攪拌16小時，且然後在減壓下濃縮。藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150×30 mm×5 μm；移動相：[水(0.2% FA)-ACN]；B%：13%-43%，8 min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯(11 mg，25.4%產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₁₈H₁₆FN₅O₆：計算值449.1，量測值(M+H)⁺：450.1。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm) -53.00 (s)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) 7.92 (s, 1H), 6.41 - 6.21 (m, 3H), 4.87 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.51 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.75 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。

實例4 (方法2)：

碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯



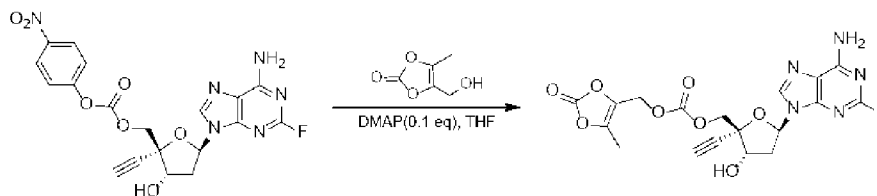
【0203】 碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯(4-硝基苯基)酯之製備



【0204】 向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(100 mg, 0.34 mmol, 1 *eq*)於吡啶(5 mL)中之混合物添加氯甲酸(4-硝基苯基)酯(82 mg, 0.41 mmol, 1.2 *eq*)，將混合物在26℃下攪拌16 h。添加氯甲酸(4-硝基苯基)酯(82 mg, 0.41 mmol, 1.2 *eq*)，且將混合物在26℃下攪拌24 h。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~5% DCM/MeOH梯度溶析液，25 mL/min)對反應溶液進行純化，得到呈白色固體之碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(80 mg，51.2%產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₁₉H₁₅FN₆O₇：計算值

458.4，實測值(M+H)⁺：459.1。

【0205】 碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯之製備

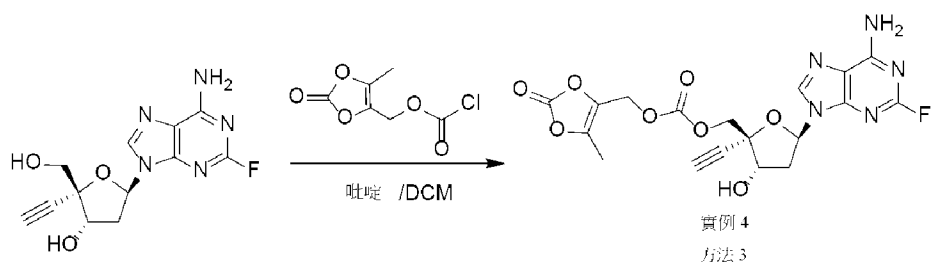


【0206】 向碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(150 mg, 0.298 mmol, 1 eq)及4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(96 mg, 0.745 mmol, 2.5 eq)於THF (3 mL)中之混合物添加DMAP (3.6 mg, 0.023 mmol, 0.1 eq)，將混合物在25℃下攪拌2 h。藉由急速矽膠層析(ISCO®；24 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~2.5% DCM/MeOH梯度溶析液，25 mL/min)對反應溶液進行純化，得到呈白色固體之碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(85 mg，63.5%產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₁₈H₁₆FN₅O₈計算值449.4，實測值450.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.91 (s, 1H), 6.42 - 6.16 (m, 3H), 4.93 - 4.79 (m, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃ CN) δ (ppm) -52.87 (s, 1F)。

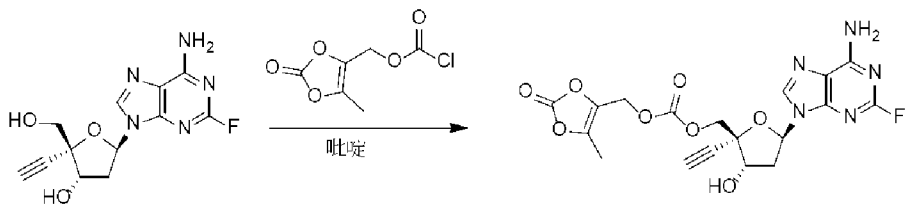
實例4 (方法3)：

碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四

氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯



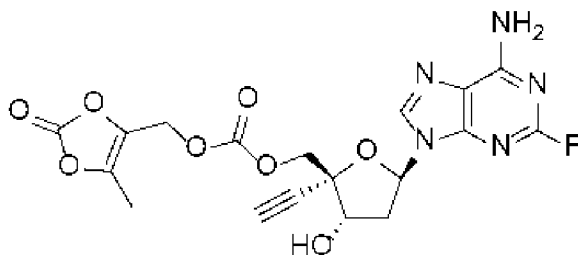
【0207】 碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯(4-硝基苯基)酯之製備



【0208】 在0℃下經2 h之時期向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(5 g, 17.05 mmol, 1 eq)於吡啶(50 mL)中之混合物逐滴添加於DCM (16 mL)中之氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(16.42 g, 85.25 mmol, 5 eq)，之後將混合物在16℃下攪拌10 min。用DCM (200 mL)稀釋該混合物且用水(150 mL)、鹽水(150 mL × 2)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；80 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~5% MeOH/DCM梯度溶析液，65 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色固體之碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(5.10 g, 11.35 mmol, 66.6%產率)。LCMS (ESI) *m/z*, C₁₈H₁₆FN₅O₈：計算值449.4，實測值(M+H)⁺：450.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 6.34 (br s, 2H), 6.29-6.23 (m, 1H), 4.93-4.81 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H),

3.74 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.84 (s, 1F)。

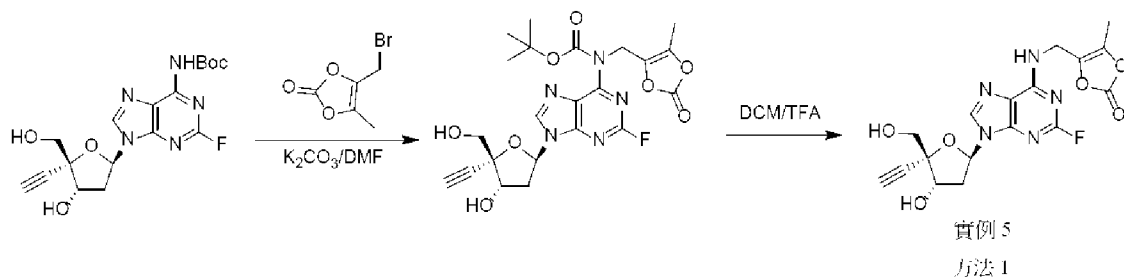
【0209】 碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯(4-硝基苯基)酯之再結晶



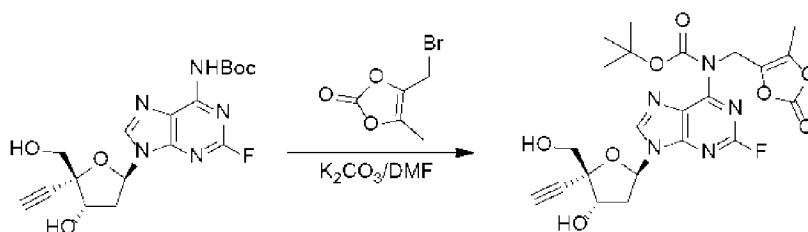
【0210】 將碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(9.5 g, 21.14 mmol, 1 eq)於MeCN (50 mL)及EtOAc (50 mL)中之混合物在80℃下加熱30 min，且觀察到固體溶解。在冷卻至室溫(20℃)後，將混合物在20℃下攪拌16 h。過濾該混合物且將濾餅在真空中乾燥，得到呈白色固體之碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(8.0 g, 17.80 mmol, 84.2%產率)。LCMS (ESI) m/z ， $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_8$ ：計算值449.4，實測值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ：450.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 6.31 (br s, 2H), 6.27-6.24 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.51 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.10 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.84 (s, 1F)。

實例5 (方法1)：

4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮



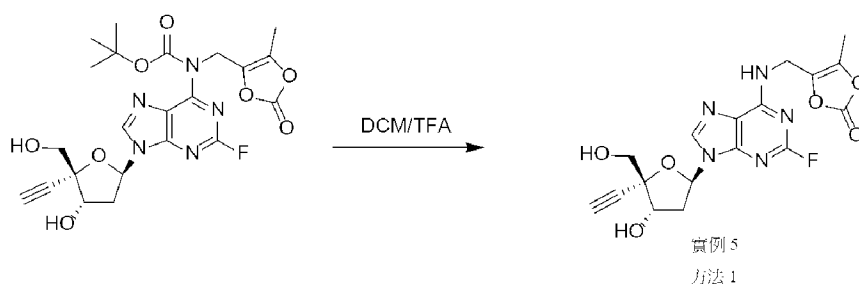
(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)((5-甲基-2-侧氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基甲酸第三丁基酯之製備



【0211】 向N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(100 mg, 0.25 nmol, 1 eq)於DMF (5 mL)中之混合物添加K₂CO₃ (70 mg, 0.51 mmol, 2 eq)及4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(147 mg, 0.76 mmol, 3 eq)。然後將反應混合物在60℃下加熱12小時，濃縮且然後用H₂O (30 mL)稀釋。用EtOAc (30 ×3 mL)萃取所得混合物。用鹽水(50 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~10%甲醇/二氯甲烷梯度溶析液，30 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]-N-[(5-甲基-2-侧氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯(45 mg, 35.0%)

產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.02 (s, 1H), 6.40-6.43 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.70-4.73 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.90-3.92 (m, 1H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.50-2.55 (m, 1H), 2.45 (bs, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮之製備

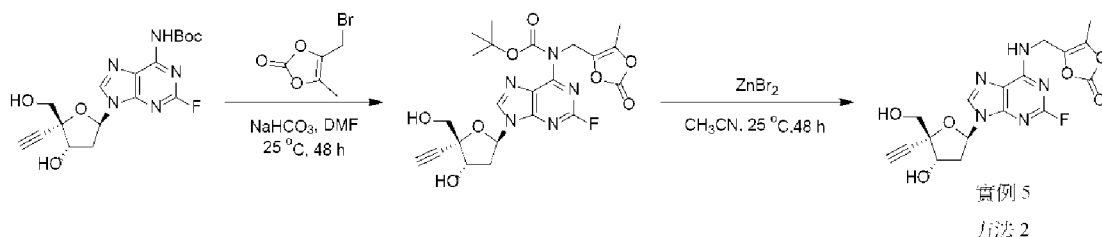


【0212】 在25℃下向N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]-N-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯(40 mg, 0.079 mmol, 1 *eq*)於二氯甲烷(DCM) (3 mL)中之溶液添加TFA (0.5 mL)。將混合物在25℃下攪拌12小時。將反應混合物濃縮且藉由製備型HPLC (管柱：Boston Green ODS 150*30 mm*5 μm；移動相：[水(0.2% FA)-ACN]；B%：15%-45%，8min)進行純化，得到呈白色固體之4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(1.7 mg，5% 產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₁₇H₁₆FN₅O₆：計算值 405.1，量測值(M+H)⁺：406.1。(M+Na)⁺：428.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.87-3.84 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.78-3.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.57 (m,

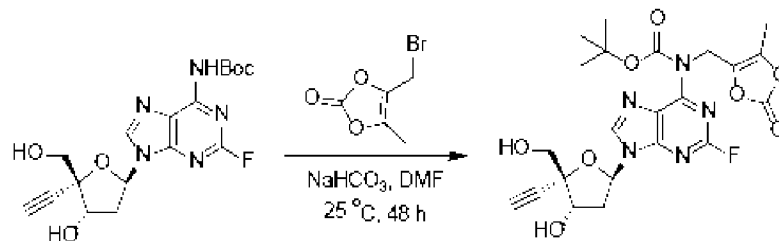
1H), 2.24 (s, 3H) 。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm) -53.00 。

實例5 (方法2)：

4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮



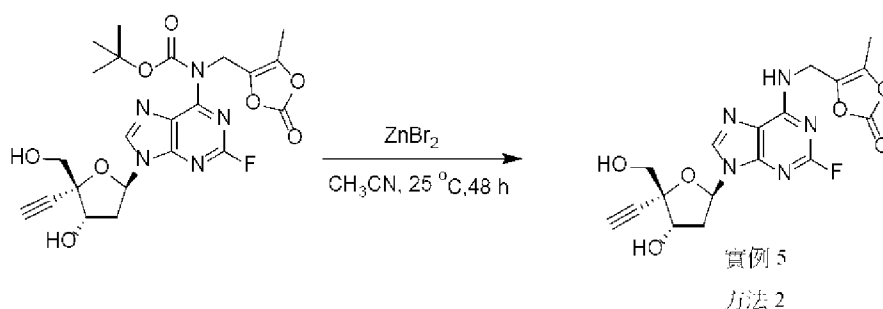
【0213】 N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]-N-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯之製備



【0214】 向N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(300 mg, 0.76 mmol, 1 eq)於DMF (5 mL)中之溶液添加 NaHCO_3 (128 mg, 1.52 mmol, 2 eq)，然後添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(294 mg, 1.52 mmol, 2 eq)。將混合物在25℃下攪拌48 h。濃縮該混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~100%乙酸乙酯/石油醚梯度進行溶析，20 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之N-[9-[(2R,4S, 5R)-5乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]-N-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg，52%產率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.98 (s,

1H), 6.45-6.33 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.78 (br d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.16-4.02 (m, 2H), 3.11 (br s, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.49 (br d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.42 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

【0215】 4-[[[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基]甲基]-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮之製備

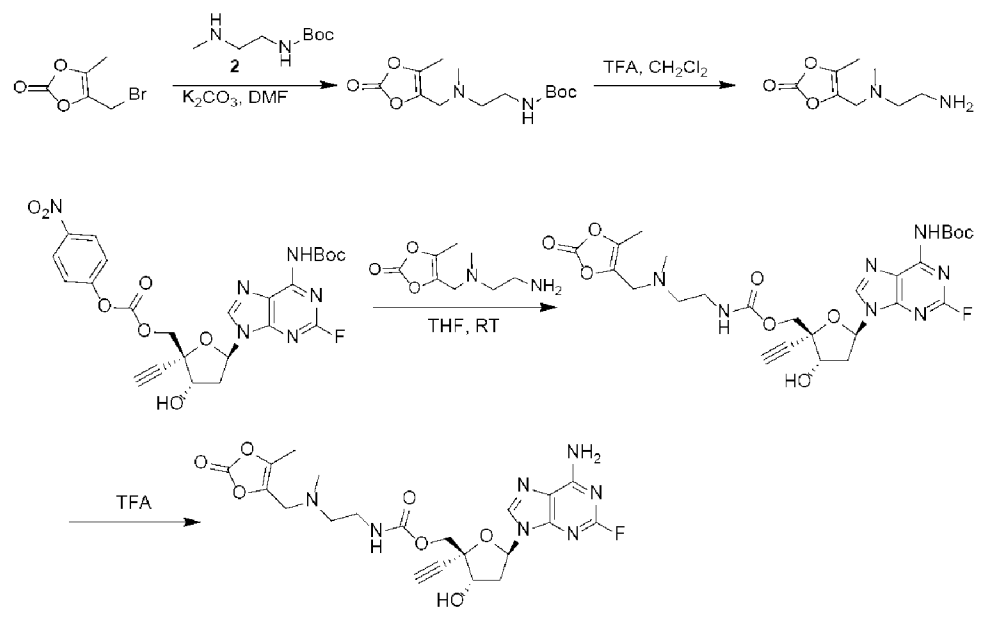


【0216】 向 N -[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]- N -[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基甲酸第三丁基酯(50 mg, 0.10 mmol, 1 *eq*)於 CH_3CN (5 mL)中之溶液添加 ZnBr_2 (45 mg, 0.20 mmol, 2 *eq*)。將混合物在 25°C 下攪拌48 h。過濾反應，且將濾液濃縮。藉由製備型HPLC (FA條件；管柱：3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm ；移動相：[水(0.2% FA)-ACN]；B%：22%-52%，6 min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之4-[[[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基]甲基]-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(19.8 mg，48.8%產率)。LCMS (ESI) m/z ， $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_6$ ：計算值405.34，實測值 $(\text{M}+\text{H})^+$ ：406.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.26 (s, 1H), 6.38-6.35 (m, 1H), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.51 (br s, 2H), 3.87-3.84 (d, $J = 12$ Hz, 1H),

3.78-3.75 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.24 (s, 3H) 。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm) -52.33 。

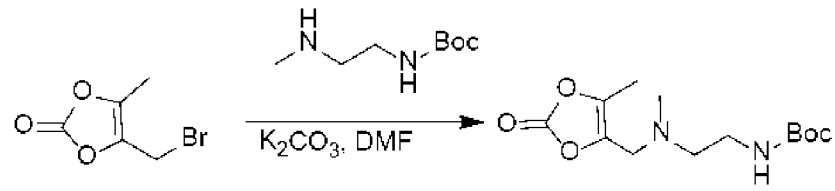
實例6：

(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯



實例 6

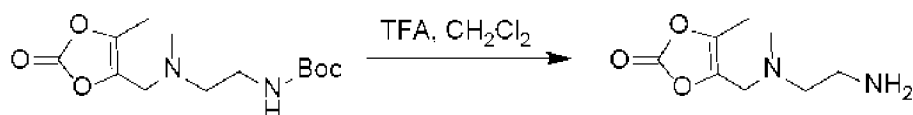
(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸第三丁基酯之製備



【0217】 向N-[2-(甲基胺基)乙基]胺基甲酸第三丁基酯(451 mg, 2.59 mmol, 1 eq)及K₂CO₃ (393.9 mg, 2.85 mmol, 1.1 eq)於DMF (15 mL)中之混合物添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(500 mg, 2.59 mmol, 1 eq)，將混合物在20℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮該混合物，

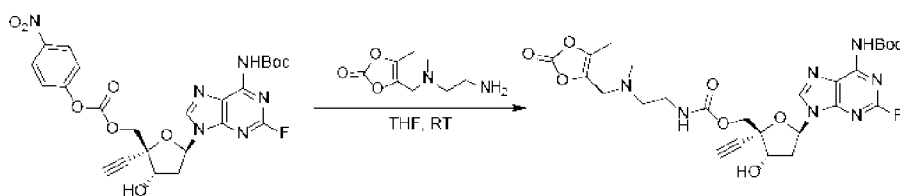
藉由急速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 0-20% 乙酸乙酯/石油醚梯度溶析液, 30 mL/min)進行純化, 得到呈黃色油狀物之N-[2-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(500 mg, 1.75 mmol, 67.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 6.65 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

4-(((2-胺基乙基)(甲基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮之製備



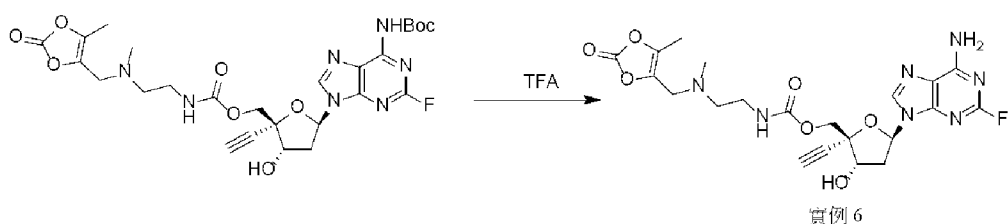
【0218】在20℃下向N-[2-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基]乙基]胺基甲酸第三丁基酯(200 mg, 0.699 mmol, 1 eq)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物添加TFA (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 19.34 eq), 將混合物在20℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮該混合物, 得到呈黃色油狀物之4-[[2-胺基乙基(甲基)胺基]甲基]-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(120 mg, 粗製物, 3TFA)。LCMS (ESI) m/z , C₈H₁₄N₂O₃: 計算值 186.1, 量測值(M+H)⁺: 187.2。

(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(((2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺甲醯基)氧基)甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸第三丁基酯之製備



【0219】 在20℃下向碳酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(4-硝基苯基)酯(34 mg, 0.060 mmol, 1 eq)及三乙胺(30 mg, 0.30 mmol, 5 eq)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物添加4-[[2-胺基乙基(甲基)胺基]甲基]-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(38 mg, 0.072 mmol, 1.2 eq, 3TFA)，將混合物在20℃下攪拌16小時。然後在減壓下濃縮該混合物且藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~5%二氯甲烷/MeOH梯度溶析液，25 mL/min)進行純化，得到呈黃色固體之N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-[2-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基]乙基胺甲醯基氧基甲基]四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(34 mg，92.1%產率)。LCMS (ESI) m/z，C₂₆H₃₂FN₇O₉：計算值605.2，量測值(M+Na)⁺：628.2。

(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯之製備

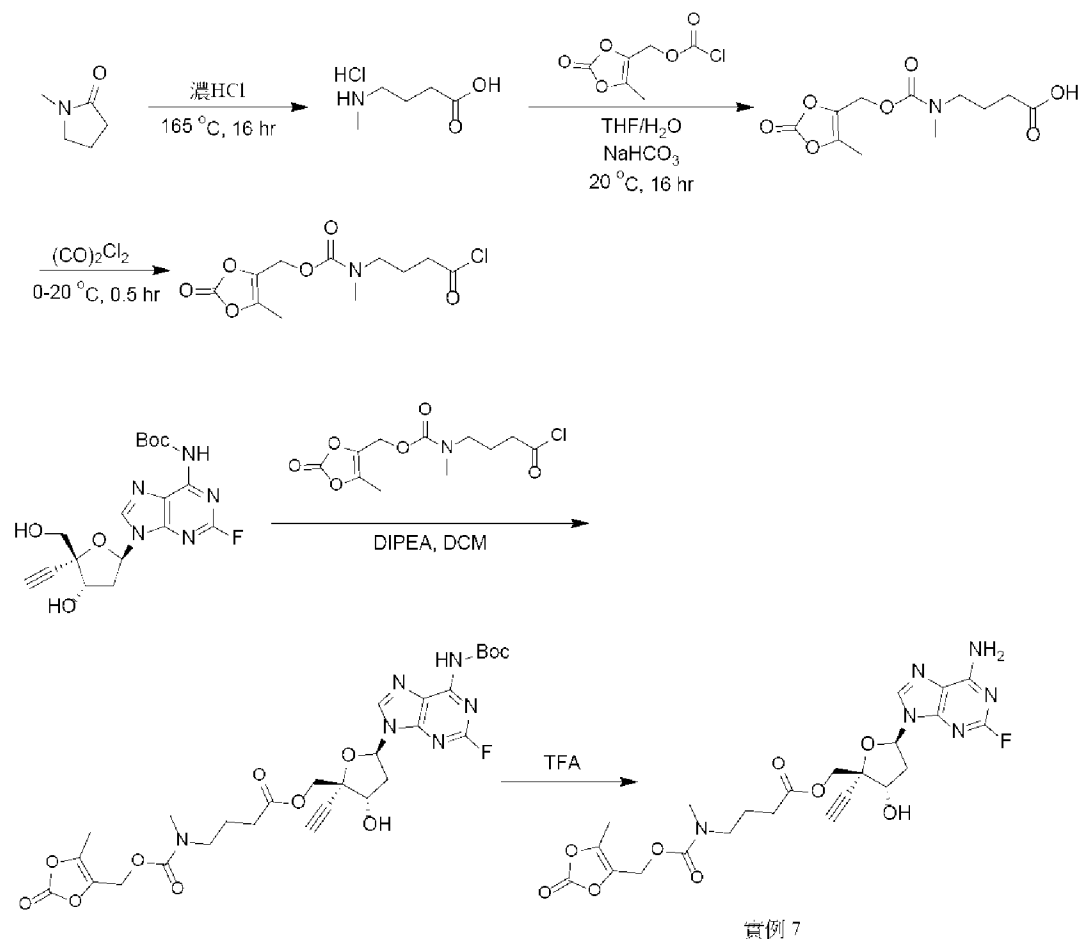


【0220】 向N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-[2-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基]胺基]乙基胺甲醯基氧基甲基]四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(34 mg, 0.055 mmol, 1 eq)於甲苯(1 mL)中之混合物添加TFA (129 mg, 1.13 mmol, 0.084 mL, 20.45 eq)，將混合物在20℃下攪拌16小時。在減壓下濃縮該混合物，且

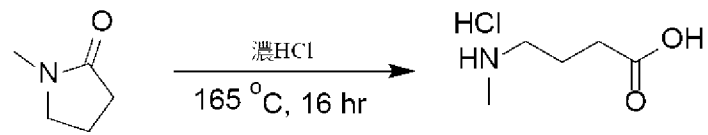
藉由製備型HPLC (管柱：Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 μm；移動相：[水(0.05% HCl)-ACN]；B%：0%-30%，7min)進行純化，且然後藉由製備型HPLC (管柱：Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 μm；移動相：[水(0.2% FA)-ACN]；B%：1%-20%，8min)進行再純化，得到呈白色固體之4-(((9-(((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(2.0 mg，20.0%產率)。LCMS (ESI) m/z，C₂₁H₂₄FN₇O₇：計算值505.2，量測值(M+H)⁺：506.3，(M+Na)⁺：528.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.15 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.19 (t, J = 6.8, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.51 (t, J = 6.8, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ (ppm) -52.93 (s)。

實例7：

4-(甲基(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)胺基)丁酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯

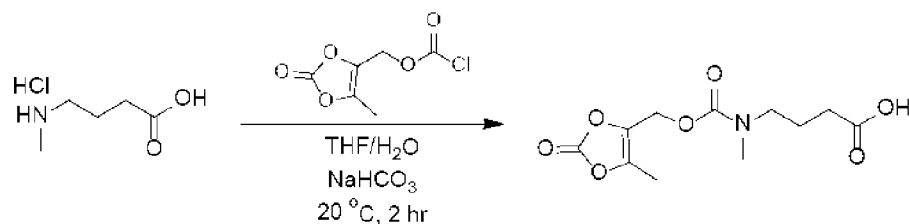


4-(甲基氨基)丁酸之製備



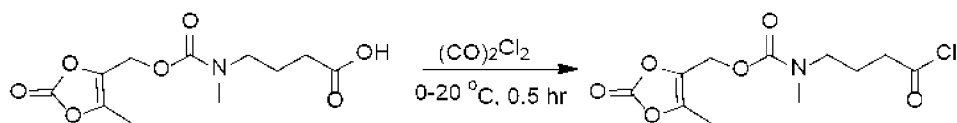
【0221】 將1-甲基吡咯啉-2-酮(5.0 g, 50.44 mmol, 4.90 mL, 1 eq)、HCl (51.0 g, 531.53 mmol, 50 mL, 38%純度, 10.54 eq)之混合物在165℃下攪拌16小時。將反應混合物濃縮。自丙酮中研磨所得殘餘物，得到呈白色固體之4-(甲基氨基)丁酸(4 g, 51.6%產率, HCl鹽)。

4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸之製備



【0222】向4-(甲基氨基)丁酸HCl鹽(1.36 g, 8.83 mmol, 1 *eq*)於H₂O (25 mL)中之溶液添加NaHCO₃ (2.23 g, 26.49 mmol, 1.03 mL, 3 *eq*)，之後添加於THF (25 mL)中之氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(1.7 g, 8.83 mmol, 1 *eq*)。將混合物在20℃攪拌16小時。將反應混合物濃縮且藉由急速矽膠層析(ISCO®; 12 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~5%甲醇/二氯甲烷溶析液，20 mL/min)進行純化，得到呈無色油狀物之4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸(1.5 g, 62.2%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.07 (br s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.22 (br t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.28 - 2.03 (m, 5H), 1.69 (m, 2H)。

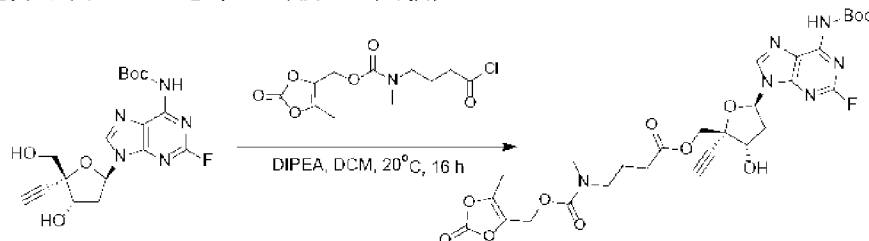
N-(4-氯-4-側氧基-丁基)-N-甲基-胺基甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯之製備



【0223】在0℃向4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸(70 mg, 0.256 mmol, 1 *eq*)於DCM (5 mL)中之溶液添加DMF (0.2 mg, 0.0026 mmol, 0.01 *eq*)及草醢氯(65 mg, 0.512 mmol, 0.045 mL, 2 *eq*)。將混合物在20℃攪拌0.5小時。將反應物濃縮至乾，得到呈黃色油狀物之N-(4-氯-4-側氧基-丁基)-N-甲基-胺基甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(50 mg, 粗製物)，其不經進

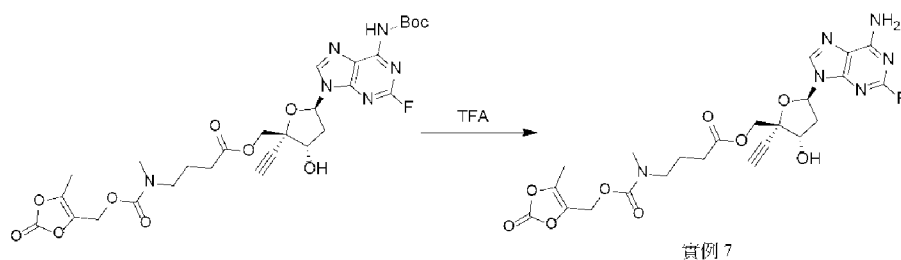
一步純化即用於下一反應。

4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羟基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0224】 向*N*-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羟基-5-(羟基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]胺基甲酸第三丁基酯(20 mg, 0.0508 mmol, 1 *eq*)於吡啶(2 mL)中之溶液添加*N*-(4-氯-4-側氧基-丁基)-*N*-甲基-胺基甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(66 mg, 0.226 mmol, 4.45 *eq*)。將混合物在20°C下攪拌16小時。將反應物濃縮，得到呈黃色油狀物之4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羟基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(35 mg，粗製物)，其不經進一步純化即用於下一反應。

4-(甲基(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)胺基)丁酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羟基四氫呋喃-2-基)甲基酯之製備

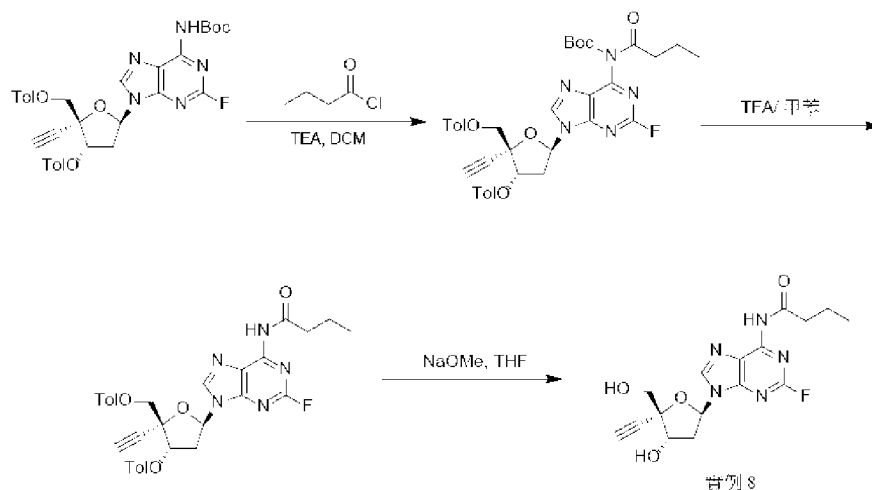


實例 7

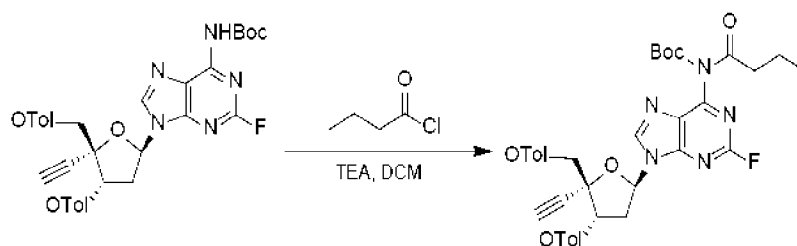
【0225】 向4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(25 mg, 0.0386 mmol, 1 *eq*) 於甲苯(2 mL)中之溶液添加TFA (770 mg, 0.675 mmol, 0.50 mL, 10%, 17.52 *eq*)。將混合物在20℃下攪拌16小時且然後濃縮至乾燥。藉由製備型HPLC (TFA條件；管柱：Boston Green ODS 150*30 mm*5 μ m；移動相：[水(0.075% TFA)-ACN]；B%：20%-50%，12 min)純化殘餘物，得到呈淺黃色固體之4-(甲基(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)胺基)丁酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯(1.8 mg, 8.51%產率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{23}H_{26}FN_6O_9$, 計算值548.2, 實測值 $(M+H)^+$: 549.2。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.14 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.44 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=11.2$ Hz, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.31 (s, 1H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ (ppm) -52.82 (s)。

實例8：

N-(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)丁醯胺



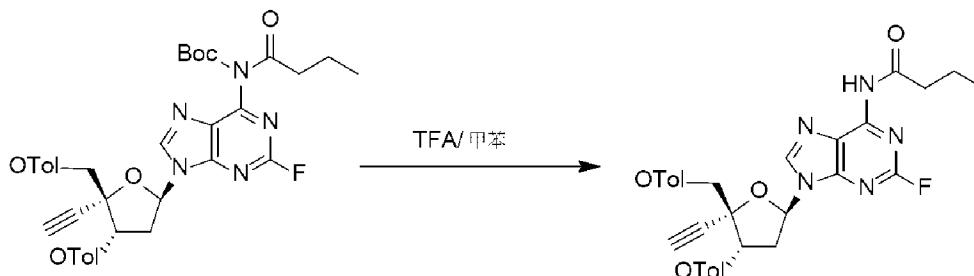
【0226】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-[丁醯基(第三丁氧基羰基)胺基]-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0227】 向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(第三丁氧基羰基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(74 mg, 0.118 mmol, 1 *eq*)於DCM (5 mL)中之溶液添加DMAP (1.5 mg, 0.012 mmol, 0.1 *eq*)、TEA (36 mg, 0.354 mmol, 3.0 *eq*)及丁醯氯(25 mg, 0.235 mmol, 2 *eq*)。將混合物在25°C下攪拌16 h。濃縮該混合物且用H₂O (30 mL)稀釋，然後用EtOAc (15×3 mL)萃取。用鹽水(30 mL)洗滌合併之有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~20%乙酸乙酯/石油醚梯度溶析液，18 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-[丁醯基(第三丁氧基羰基)胺基]-2-氟-嘌呤-9-基]-2-

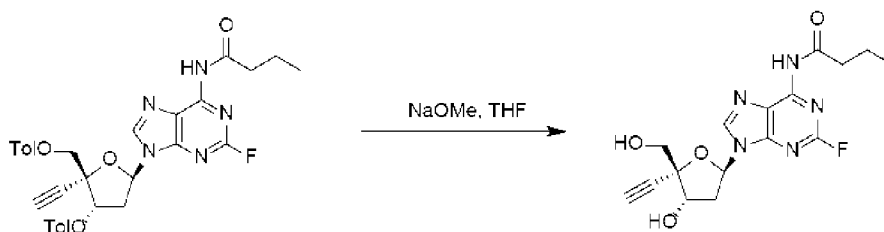
乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(30 mg, 30%產率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{37}H_{38}FN_5O_8$: 計算值700.3, 實測值($M+H$)⁺: 701.3。

【0228】 4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(丁醯基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯之製備



【0229】 向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(丁醯基(第三丁氧基羰基)胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(30 mg, 0.0428 mmol, 1 *eq*)於甲苯(1 mL)中之溶液添加TFA (0.1 mL)。將混合物在25°C下攪拌16 h。用H₂O (2 mL)稀釋該混合物且用EtOAc (3×3 mL)萃取，將合併之有機層用鹽水(15×3 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。藉由製備型TLC (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯=1:1)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色油狀物之4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(丁醯基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(18 mg, 64%產率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{32}H_{30}FN_5O_6$: 計算值600.2, 實測值($M+H$)⁺: 601.3。

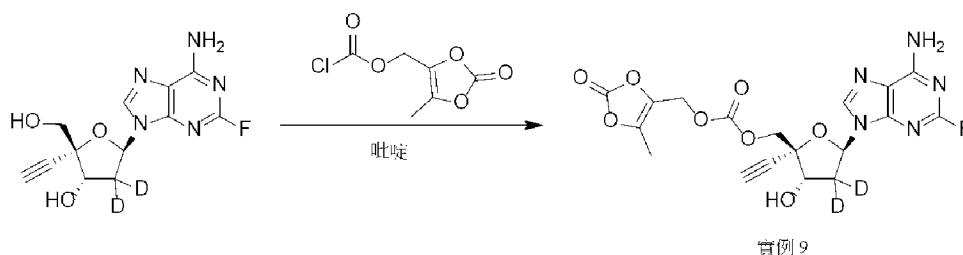
【0230】 N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]丁醯胺之製備



【0231】 向4-甲基苯甲酸[(2R,3S,5R)-5-[6-(丁醯基胺基)-2-氟-嘌呤-9-基]-2-乙炔基-3-(4-甲基苯甲醯基)氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(18 mg, 0.030 mmol, 1 *eq*)於THF (2 mL)中之溶液添加CH₃ONa (54 mg, 0.30 mmol, 30%純度於MeOH中, 10 *eq*)。將混合物在-25℃下攪拌4 h。利用HOAc使混合物酸化至pH = 7, 然後將混合物濃縮。藉由製備型HPLC (FA條件; 管柱: 3_Phenomenex Luna C18 75×30 mm×3 μm; 移動相: [水(0.2% FA)-ACN]; B%: 15%~45%, 6 min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之N-[9-[(2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-2-氟-嘌呤-6-基]丁醯胺(4.4 mg, 40%產率)。LCMS (ESI) *m/z*, C₁₆H₁₈FN₅O₄: 計算值364.1, 實測值(M+H)⁺: 365.2。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 9.15 (bs, 1H), 8.26 (s, 1H), 6.37-6.34 (m, 1H), 4.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.74-3.69 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ (ppm) -51.9 (s, 1F)。

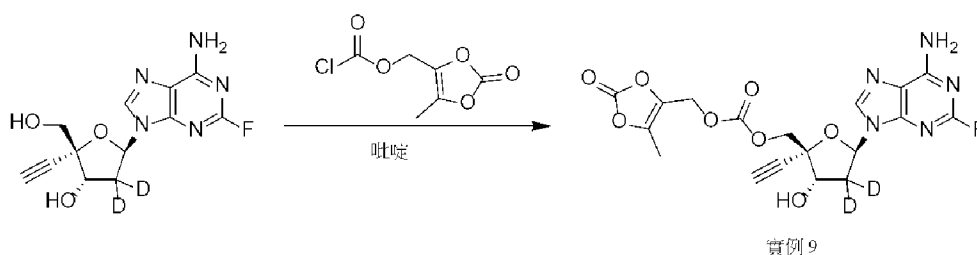
實例9：

碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯



【0232】 碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-

乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯之製備

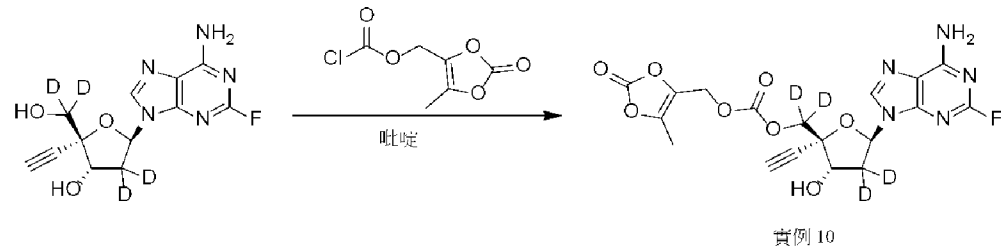


【0233】 向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(60 mg, 0.203 mmol, 1 *eq*)於吡啶(0.5 mL)中之混合物逐滴添加於DCM (0.5 mL)中之氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(195 mg, 1.02 mmol, 5 *eq*)。將所得混合物在25℃下攪拌3 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 利用0~5%甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析, 18 mL/min)純化所得殘餘物, 得到呈白色固體之碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(21 mg, 22.9%產率)。LCMS (ESI) m/z , $C_{18}H_{14}D_2FN_5O_8$: 計算值451.11, 實測值($M+H$)⁺: 452.1。 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.9-4.82 (m, 2H), 4.73-4.71(d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.52-4.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.32-4.29 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.74-3.72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.10 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm) -52.84 (s, 1F)。

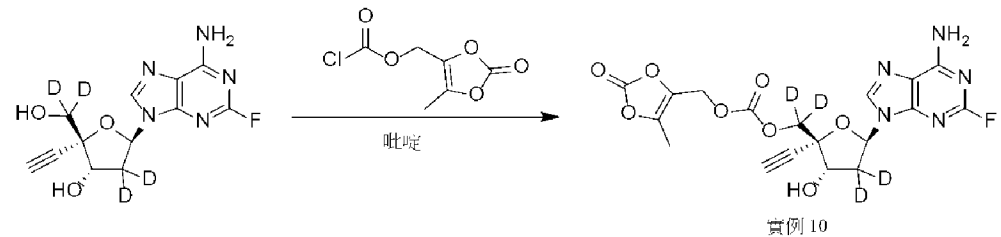
實例10：

碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-二氘-甲基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-

4-基)甲基酯



【0234】 碳酸[[**(2R,3S,5R)**-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-二氘-甲基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯之製備

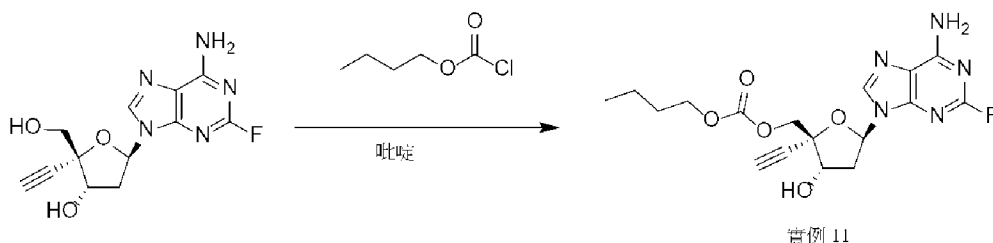


【0235】 向**(2R,3S,5R)**-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-[二氘(羥基)甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-醇(50 mg, 0.168 mmol, 1 *eq*)於吡啶(0.5 mL)中之混合物逐滴添加於DCM (0.5 mL)中之氯甲酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(162 mg, 0.84 mmol, 5 *eq*)。將所得混合物在25℃下攪拌3 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash® 二氧化矽急速管柱，利用0~5% 甲醇/二氯甲烷梯度進行溶析，18 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之碳酸[[**(2R,3S,5R)**-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-4,4-二氘-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-二氘-甲基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(40.6 mg，53% 產率)。LCMS (ESI) *m/z*，C₁₈H₁₂D₄FN₅O₈：計算值453.3，實測值(M+H)⁺：454.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 6.31 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.91-4.82 (m, 2H), 4.72-4.71(d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.74-3.72(d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.10 (s, 3H)。¹⁹F NMR

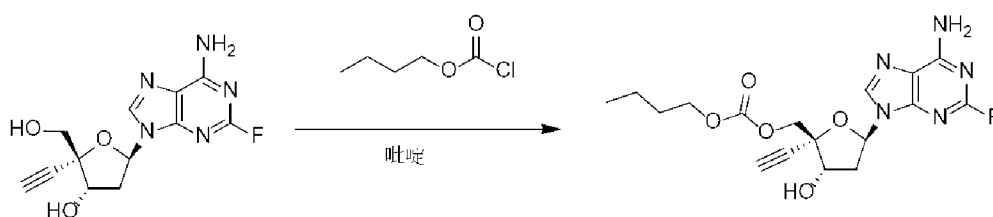
(376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -52.85 (s, 1F)。

實例11：

碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯丁基酯



【0236】 碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯丁基酯之製備

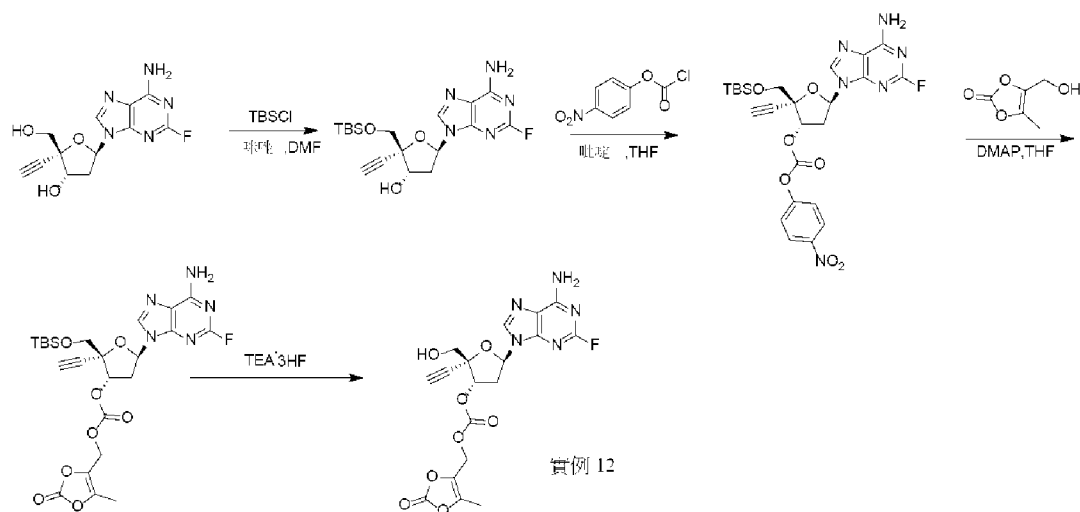


【0237】 在0℃下向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(50 mg, 0.17 mmol, 1 eq)於吡啶(0.5 mL)中之溶液緩慢添加氯甲酸丁基酯(26 mg, 0.187 mmol, 0.024 mL, 1.1 eq)，且將混合物攪拌2 h。將反應混合物濃縮，藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~5% MeOH/DCM進行溶析，30 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之化合物碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯丁基酯(7.6 mg，11.3%產率)。LCMS (ESI) m/z ， $C_{17}H_{20}FN_5O_5$ ：計算值393.14，實測值($M+H$)⁺：394.1。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm)：7.96 (s, 1H), 6.27 (m, 3H), 4.73 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.31-4.23 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H),

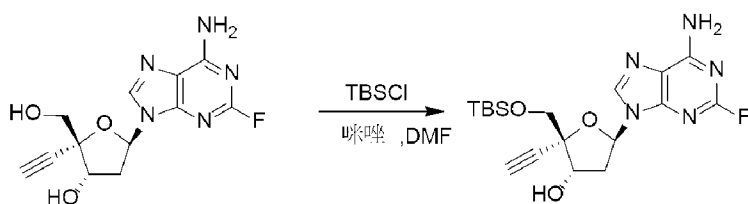
3.75-3.66 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.94-0.87 (m, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : -52.86 (s, 1F) 。

實例12：

(2R,3S,5R)-碳酸5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯



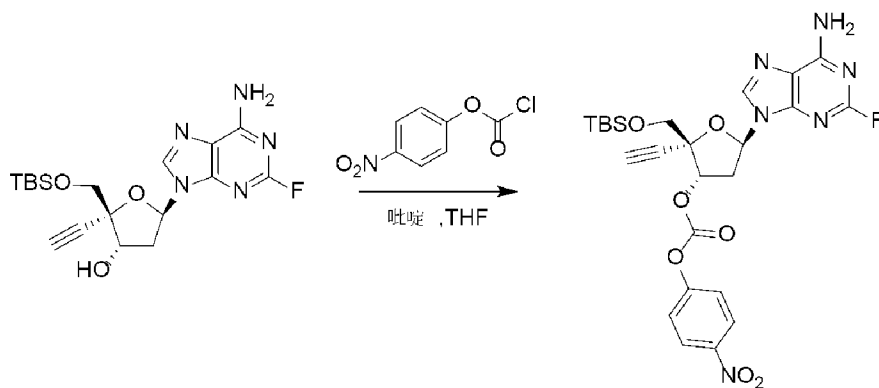
【0238】 (2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇之製備



【0239】 向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇(0.5 g, 1.71 mmol, 1 eq)於DMF (5 mL)中之溶液添加咪唑(349 mg, 5.13 mmol, 3 eq)及TBSCl (386 mg, 2.56 mmol, 1.5 eq)。將混合物在25℃下攪拌16 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO® ; 4 g SepaFlash® 二氧化矽急速管柱，利用0~5% MeOH/DCM進

行溶析，18 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色固體之(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(331 mg，47.5%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm) 8.03 (s, 1H), 6.39-6.17 (m, 3H), 4.71 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.49 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.50 (s, 2H), 0.88-0.82 (m, 9H), 0.02 (d, J = 16 Hz, 6H)；¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃CN) δ (ppm) -53.04 (s, 1F)。

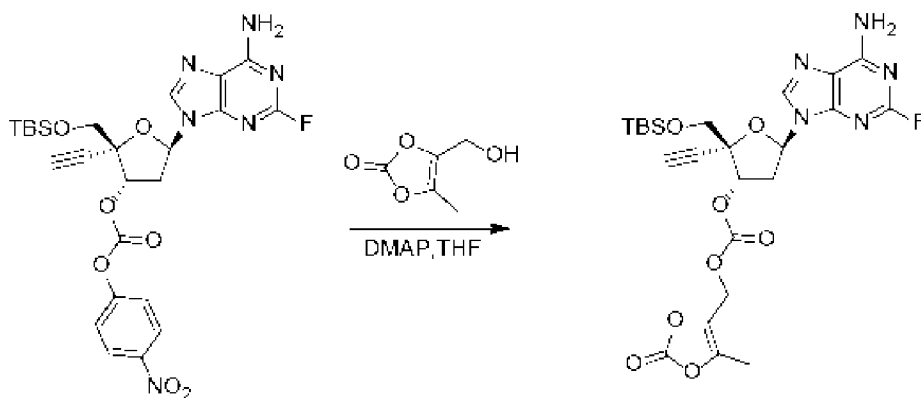
【0240】 碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯之製備



【0241】 向(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-2-乙炔基四氫呋喃-3-醇(100 mg, 0.245 mmol, 1 eq)於THF (2 mL)中之溶液添加吡啶(0.40 mL, 20 eq)及氯甲酸(4-硝基苯基)酯(494 mg, 2.45 mmol, 10 eq)。將混合物在25°C下攪拌50 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~5% MeOH/DCM進行溶析，18 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈淺黃色固體之化合物碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-

2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯(178 mg，粗製物)。

【0242】 碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯之製備

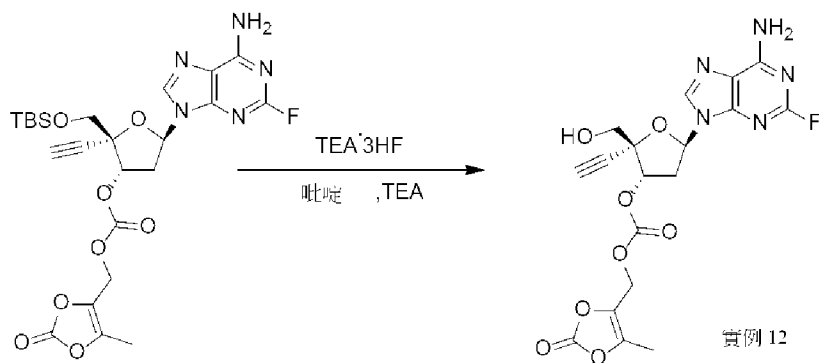


【0243】 向碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯(249 mg, 0.435 mmol, 1 eq)於THF (4 mL)中之溶液添加DMAP (5 mg, 0.043 mmol, 0.1 eq)及4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(170 mg, 1.30 mmol, 3 eq)。將混合物在30℃下攪拌2 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~5% MeOH/DCM進行溶析，18 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈棕色固體之化合物碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(239 mg，97.6%產率)。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ (ppm)：8.06-7.95 (m, 1H), 6.42-6.26 (m, 3H), 5.61 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (d, *J* = 10.3 Hz,

第 112 頁(發明說明書)

6H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : -52.66 (s, 1F) 。

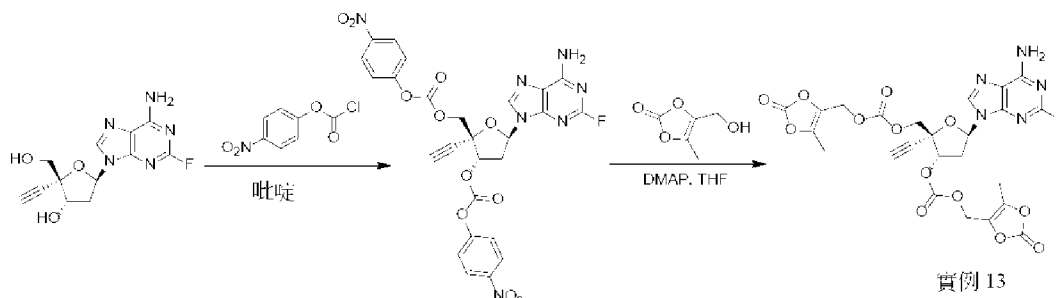
【0244】 (2R,3S,5R)-碳酸5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯之製備



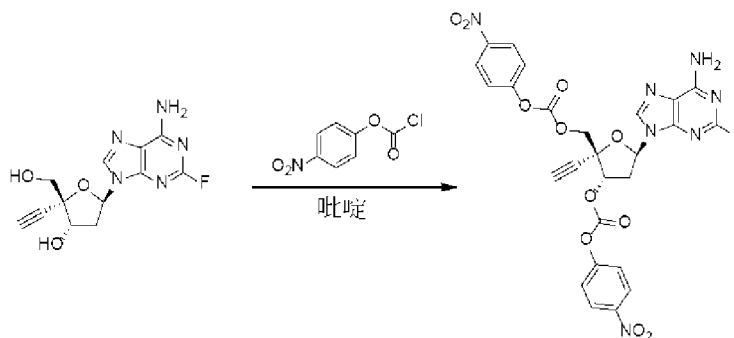
【0245】 在 0°C 下向碳酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2-乙炔基-四氫呋喃-3-基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(359 mg, 0.637 mmol, 1 eq)於吡啶(3.5 mL)及TEA (3.5 mL)中之溶液添加N,N-二乙基乙胺;三氫氟酸鹽(3.55 g, 22.02 mmol, 34.58 eq)，然後將混合物在 25°C 下攪拌1 h。濃縮反應混合物。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，利用0~5% MeOH/DCM進行溶析，18 mL/min)純化所得殘餘物，得到呈白色固體之(2R,3S,5R)-碳酸5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯(230 mg，80%產率)。LCMS (ESI) m/z ， $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}_8$: 449.1，實測值 $(\text{M}+\text{H})^+$: 450.1。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : 7.95 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 6.34 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 5.02-4.93 (m, 3H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.15 (s, 3H) ; ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ (ppm) : -53.27 (s, 1F) 。

實例13：

碳酸((2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-9*H*-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)氧基)四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯



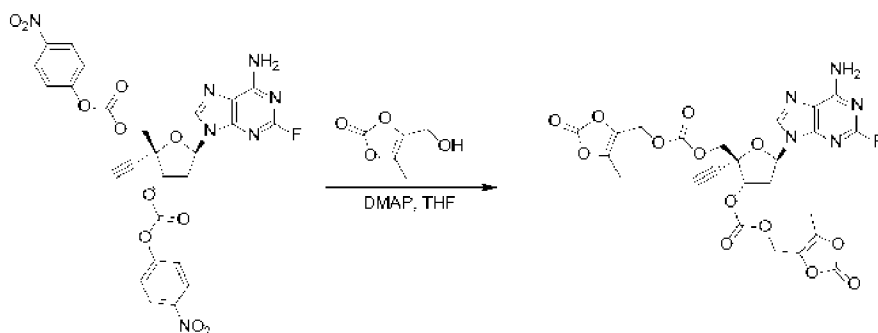
【0246】 碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(4-硝基苯氧基)羰基氧基甲基]四氫呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯之製備



【0247】 在26℃下向(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羟基甲基)四氫呋喃-3-醇(100 mg, 0.341 mmol, 1 *eq*)於DCM (5 mL)中之溶液添加吡啶(674 mg, 8.53 mmol, 25 *eq*)及氯甲酸(4-硝基苯基)酯(1.03 g, 5.12 mmol, 15 *eq*)。將混合物在26℃下攪拌4小時。利用H₂O (30 mL)使混合物淬滅。向混合物中添加DCM (30 mL)，且用H₂O (30 mL)、鹽水(30 mL)洗滌。使有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®；4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱，0~6%甲醇/二氯甲烷梯度溶析液，18 mL/min)純化殘餘物，得到呈白色固體之碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(4-硝基苯氧基)羰基

氧基甲基]四氫呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯(137 mg, 51%產率, 80%純度)。LCMS (ESI) m/z , $C_{26}H_{18}FN_7O_{11}$: 計算值623.10, 實測值624.1 ($M+H$)⁺。

【0248】 碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基氧基甲基]四氫呋喃-3-基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯之製備



【0249】 向碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(4-硝基苯氧基)羰基氧基甲基]四氫呋喃-3-基]酯(4-硝基苯基)酯(99 mg, 0.159 mmol, 1 *eq*)於THF (5 mL)中之溶液添加DMAP (1.9 mg, 0.016 mmol, 0.1 *eq*)及4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(248 mg, 1.91 mmol, 12 *eq*)。將混合物在25℃下攪拌16 h。利用H₂O (30 mL)使混合物淬滅。向混合物中添加DCM (30 mL)。用H₂O (30 mL)及鹽水(30 mL)洗滌混合物。使有機層經Na₂SO₄乾燥並濃縮。藉由急速矽膠層析(ISCO®; 4 g SepaFlash®二氧化矽急速管柱, 0~10%甲醇/二氯甲烷梯度溶析液, 18 mL/min)純化所得殘餘物, 得到碳酸[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基氧基甲基]四氫呋喃-3-基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯(89 mg, 56%產率, 60%純度)。利用急速矽膠層析對材料進行進一步純化並再結晶(CH₃CN/Hep), 以提供呈白色固體之碳酸

[(2*R*,3*S*,5*R*)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基氧基甲基]四氫呋喃-3-基]酯(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基酯。LCMS (ESI) m/z , $C_{24}H_{20}FN_5O_{13}$: 計算值605.10, 實測值($M+H$)⁺: 606.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.30 (s, 1H), 7.89 (br s, 2H), 6.38-6.34 (m, 1H), 5.62-5.59 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 4.53 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.73-2.70 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) -51.47 (s, 1F)。

實例14：

腺苷衍生物前藥之轉化及穩定性

【0250】在血漿及肝臟S9分析二者中量測前藥之穩定性及前藥至母體EFdA (式T-1A)之轉化且將數據示於表2中。

血漿穩定性

【0251】在實驗之前，於37°C水浴中將合併之冷凍血漿解凍。使血漿在4000 rpm下離心5 min且去除血塊(若存在)。若需要，則將pH調整至 7.4 ± 0.1 。

測試化合物及陽性對照(溴化丙胺太林(*propantheline bromide*))之製備：藉由用90 μ L MeOH稀釋10 μ L原液來製備1 mM中間體溶液；藉由用90 μ L超純水稀釋10 μ L原液來製備1 mM陽性對照丙胺太林。藉由用180 μ L MeOH稀釋20 μ L中間體溶液(1 mM)來製備100 μ M投藥溶液。以一式兩份向98 μ L空白血漿中摻入2 μ L投藥溶液(100 μ M)以達成2 μ M之最終濃度，且於水浴中使樣品在37°C下培育。在每一時間點(0、10、30、60

及120 min)，添加400 µL終止溶液(於MeOH中之含有200 ng/mL甲苯磺丁脲及200 ng/mL拉貝洛爾(Labetalol)之0.1% FA)以使蛋白質沈澱出且充分混合。使樣品板在4,000 rpm下離心10 min。將上清液之等分試樣(100 µL)自每一孔轉移至另一板。

數據分析：使用以下方程式計算在血漿中培育後測試化合物之剩餘%：

$$\text{剩餘}\% = 100 \times (\text{指定培育時間之PAR} / \text{T0時間之PAR})$$

其中PAR係分析物對內標準品(IS)之峰面積比率(LC/MS/MS移動相條件：於水中之0.1%甲酸/於乙腈中之0.1%甲酸)。指定培育時間點為T0 (0 min)、Tn (n=0、10、30、60、120 min)。

肝臟S9穩定性

【0252】 中間體溶液：利用495 µL MeOH (濃度：100 µM，1% DMSO，99% MeOH)自原液(10 mM)稀釋5 µL化合物或對照(7-乙氧基香豆素)。終止溶液：冷ACN (包括100 ng/mL甲苯磺丁脲及拉貝洛爾作為內標準品)。除基質空白外，向所有板(T0、T5、T10、T20、T30、T60、NCF60)中添加2 µL測試化合物或對照工作溶液/孔。添加600 µL/孔之終止溶液(在4°C下冷卻，包括100 ng/mL甲苯磺丁脲/ 100 ng/mL拉貝洛爾)以終止T0板，然後將其置於冰上。根據板圖將840 µL/孔之S9溶液分配至作為貯器之96孔板。然後藉由Apricot將100 µL/孔添加至每個板。除NCF60及T0外，使S9溶液及化合物在37°C下培育約10 min。在向NCF60中添加S9溶液及98 µL PB緩衝液後，不經預熱在37°C下培育，啟動定時器1。60 min後，添加600 µL/孔終止溶液以終止反應。預熱後，根據板圖將760 µL/孔之輔因子溶液分配至作為貯器之96孔板。然後藉由Apricot將

98 µL/孔添加至每個板以起始反應。在37°C 下培育，啟動定時器2，添加600 µL/孔之終止溶液(在4°C 下冷卻，包括100 ng/mL 甲苯磺丁脲及拉貝洛爾)以終止反應。將樣品在4000 rpm 下離心20 min。在離心的同時，向8個新的96孔板中加載300 µL HPLC水，然後轉移100 µL上清液，與LC/MS/MS用水混合，轉移至Bioanalytical Services以進行LC-MS/MS分析。使用一級動力學方程式以計算 $t_{1/2}$ 及CL：一級動力學方程式：

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$
$$C_t = \frac{1}{2} C_0. \quad T_{1/2} = \frac{\ln 2}{-k_e} = \frac{0.693}{-k_e}$$
$$CL_{int(S9)} = Vd \cdot k_e$$
$$Vd = 1 \text{ mL/mg}$$

例示性化合物在人類血漿及人類肝臟S9中之穩定性結果列示於下**表2**中。

表2. 轉化及半衰期數據。

式	人類血漿中之穩定性		人類肝臟S9中之穩定性	
	半衰期	形成EFdA	半衰期	形成EFdA
2-A	A	否	B	否
3-A	A	否	B	否
4-A	C	是	C	是
5-A	A	否	B	否
6-A	C	否	C	是
7-A	B	否	C	否
4-C	C	是	C	是

半衰期範圍：A：>200分鐘；B：50-200分鐘；C：< 50分鐘。

【0253】數據顯示，腺苷衍生物4-A及4-C可有效地在人類血漿及肝臟S9分析中轉化成目標藥物，且6-A可有效地在肝臟S9分析中轉化成目標藥物。

實例15：**在向小獵犬經口投與前藥後之血漿暴露**

【0254】 在犬中經口投與5 mg當量/kg EFdA劑量後，研究EFdA及前藥式4-A之藥物動力學。

【0255】 **調配物**：在投藥前0.5小時內將前藥調配為於20% PEG400水溶液中之1.65 mg/mL溶液。

【0256】 **劑量投與及樣品收集**：本研究之生命階段係根據CRL機構動物照護及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)標準動物程序以及遵照動物福利法(Animal Welfare Act)、實驗室動物之照護及使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)之IACUC指南在Worcester, MA之Charles River實驗室(CRL)進行，且經IACUA委員會批准。使用禁食之雄性小獵犬(10 +/- 2 kg)進行研究。每一藥物係作為單一劑量藉由經口胃管灌食(5 ml/kg)來投與。前藥式4-A劑量(8.25 mg/kg)與5 mg/kg之EFdA劑量等效。在0 (投藥前)、投藥後30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、12 h及24 h收集血漿樣品。血液(大約0.1至0.2 mL)在收集後立即藉由在5°C下以3,500 rpm離心10 min進行立即處理以獲得血漿。將血漿樣品冷凍且維持在-70°C直至進行分析。為在樣品收集及後續分析中使前藥穩定，在樣品收集前將以下穩定試劑添加至於濕冰上之血液收集K2EDTA管中：對於每100 mL血液，15 mL由1 mM DFP、100 mM二氯松(dichlorvos)、100 mM 2-羥基喹啉、100 mM PCMB、1 mM對氧磷、100 mM PMSF、100 mM NaF、30.0 mM EDTA及15 mM檸檬酸組成之預製抑制劑混合劑、10 mL 0.2 M絲胺酸及10 mL 0.2 M BNPP溶液。

【0257】 測定血漿中之EFdA及前藥：簡言之，將血漿(20 μ L)與100 μ l乙腈混合以使蛋白質沈澱出。與樣品收集程序一致，亦添加相同的混合劑方案以穩定標準及QC樣品中之前藥。

【0258】 生物分析：使用與Shimadzu HPLC系統(Framingham, MA 01701)耦連之Sciex API-6500三重四極桿質譜儀進行血漿樣品之定量分析。管柱係Waters HSS T3管柱(2.1 $\times$ 50 mm, 1.8 mm)。所使用之移動相為：A，於2 mM甲酸銨緩衝液中之5%乙腈；B，於2 mM甲酸銨緩衝液中之95%乙腈，pH 6.0。流速為0.6 mL/min且總運行時間為3.0 min。HPLC梯度以98% A/2% B起始，持續0.20 min，之後在接下來的1.40 min內線性梯度增加至25%；隨後在接下來的1.0 min內使梯度增加至100%之移動相B且然後再保持0.2 min，之後在接下來的0.2 min內斜坡下降至2%移動相B。使用正離子電噴霧質譜模式使用單位解析度模式達成前藥及EFdA之檢測。使用多反應監測(MRM)模式對前藥及EFdA二者進行量化，例如EFdA之MRM躍遷為294.0-153.90 Da，且前藥4-A之躍遷為450.0-153.9 Da。藉由在Windows 7電腦上操作之Sciex程式Analyst®第1.6.3版對峰面積進行積分，其中藉由峰面積比率(EFdA之峰面積/對應IS之峰面積)對血漿校正標準品之標稱濃度之加權(1/ $\times$ 2)線性回歸來確定濃度。對未捨入的數字進行計算。總之，Analyst®確定校正標準品及QC樣品之精密度及準確度。

【0259】 藥物動力學計算：使用Phoenix PK/PD平臺(第8.3.0.5005版，Certara Inc., Princeton, NJ 08540)中之WinNonlin模組進行EFdA及前藥個別血漿濃度-時間數據之非分室(NCA)分析。在捨入之前進行計算，且在藥物動力學分析中使用標稱取樣時間。暴露表述為血漿中自0至

24小時之濃度曲線下之面積(AUC_{0-24h})。使用線性梯形法則計算AUC值。

【0260】 **血漿濃度：**PK研究之結果示於表3及4中。該等數據在活體內確立前藥式4-A可容易地經口遞送，且可在活體內有效地釋放EFdA且在體循環中檢測到極少之前藥。舉例而言，相較於等效劑量之EFdA，前藥式4-A可在活體內顯著地釋放更多之EFdA，即在0.25、0.5、1、2及4小時時間點多91%、102%、55%、79%及200% (參見表3)。此外，相較於等效劑量之EFdA，前藥式4-A可產生更高之AUC及C_{max} (參見表4)。

表3：EFdA及前藥式4-A在向雄性小獵犬單次經口投藥後之血漿濃度

犬血漿中之EFdA濃度(ng/mL)						
前藥式4-A PO (8.25 mg/kg)	動物ID					
時間點(小時)	2001	2002	2003	平均值	SD	CV%
0.250	463	533	1040	679	315	46.4%
0.500	593	621	749	654	83.2	12.7%
1.00	585	555	538	559	23.8	4.3%
2.00	369	410	239	339	89.3	26.3%
4.00	33.4	45.4	31.9	36.9	7.40	20.1%
6.00	4.93	5.39	2.45	4.26	1.58	37.1%
8.00	1.30	1.84	1.76	1.63	0.291	17.9%
12.0	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
24.0	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
犬血漿之前藥式4-A濃度(ng/mL)						
前藥式4-A PO (8.25 mg/kg)	動物ID					
時間點(小時)	2001	2002	2003	平均值	SD	CV%
0.250	1.13	1.63	1.09	1.28	0.301	23.5%

0.500	BQL	1.68	BQL	1.68	NA	NA
1.00	BQL	BQL	1.43	1.43	NA	NA
2.00	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
4.00	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
6.00	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
8.00	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
12.0	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
24.0	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
犬血漿中之EFdA濃度(ng/mL)						
EFdA PO (5 mg/kg)	動物ID					
時間點(小時)	4001	4002	4003	平均值	SD	CV%
0.250	456	333	276	355	92.0	25.9%
0.500	391	299	280	323	59.4	18.4%
1.00	369	353	361	361	8.00	2.2%
2.00	211	212	143	189	39.6	21.0%
4.00	12.6	17.9	6.30	12.3	5.81	47.2%
6.00	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
8.00	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
12.0	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA
24.0	BQL	BQL	BQL	NA	NA	NA

BQL=低於定量值；NA=不適用

表4：來自犬中經口投與EFdA及前藥式4-A之血漿中之EFdA暴露

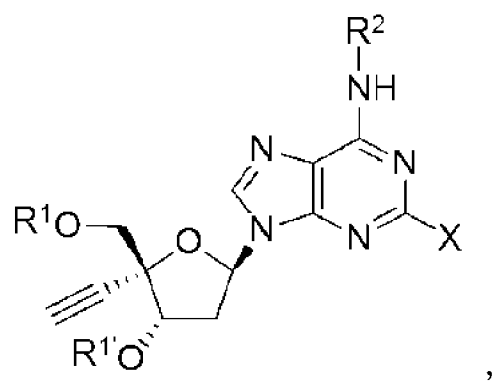
化合物	劑量(mg/kg)	AUC (ng*小時/mL)	C _{max} (ng/mL)
EFdA	5	792	392
前藥式4-A	8.25 (約5 mg eq EFdA)	1432	753

本揭示內容之編號實施例

【0261】 以下編號實施例中陳述本揭示內容所考慮之其他標的物：

- 1.一種具有式(1)之腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構

物、互變異構物或溶劑合物，

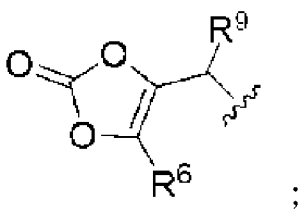


其中，

R¹、R^{1'}及R²各自獨立地係-H、-C(O)N(R³)(R^{3'})、-C(O)OR⁴、-R⁵、-L¹-R⁵或-Z-L⁴-R⁵，其中R¹及R²中之至少一者不為-H；

R³、R^{3'}及R⁴各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R⁵係：



R⁶係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

-L¹-R⁵係-(C1-C10烷基)-N(R⁷)-R⁵、-(C1-C10烷基)-O-R⁵、-(C1-C10烷基)-S-R⁵、-(C2-C10烯基)-N(R⁷)-R⁵、-(C2-C10烯基)-O-R⁵、-(C2-C10烯基)-S-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-O-R⁵、-C(O)O-L²-S-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-O-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-S-R⁵、-C(O)N(R⁷)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-

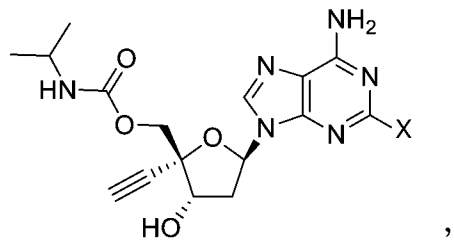
R^5 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ 或 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$ ；

$-Z$ -係二價 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)N(R^7)-$ ；

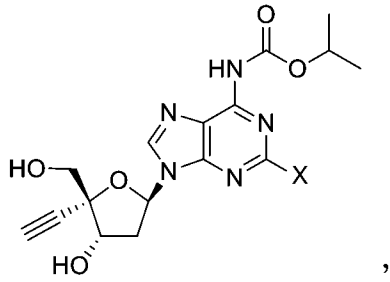
$-L^4-R^5$ 係 $-(C1-C10\text{烷基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C1-C10\text{烷基})-O-R^5$ 、 $-(C1-C10\text{烷基})-S-R^5$ 、 $-(C2-C10\text{烯基})-N(R^7)-R^5$ 、 $-(C2-C10\text{烯基})-O-R^5$ 或 $-(C2-C10\text{烯基})-S-R^5$ ；

R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地係 $-H$ 、 $C1-C10\text{烷基}$ 或 $C2-C10\text{烯基}$ ；
 L^2 及 L^3 各自意欲為二價 $-(C1-C10\text{烷基})-$ 或 $-(C2-C10\text{烯基})-$ ；且
 X 係鹵素原子。

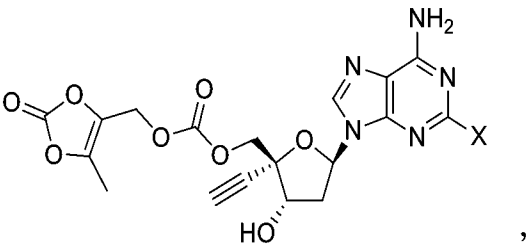
2. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物具有式(2)：



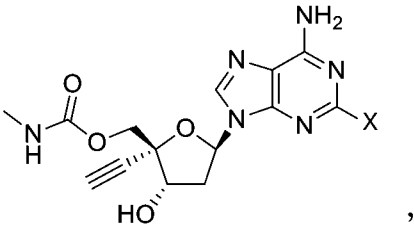
式(3)：



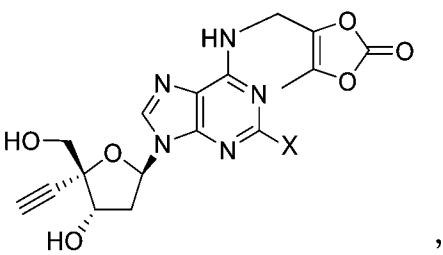
式(4)：



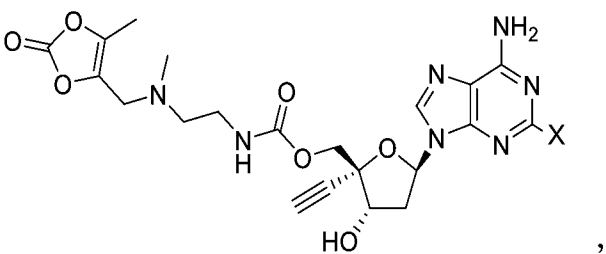
式(5)：



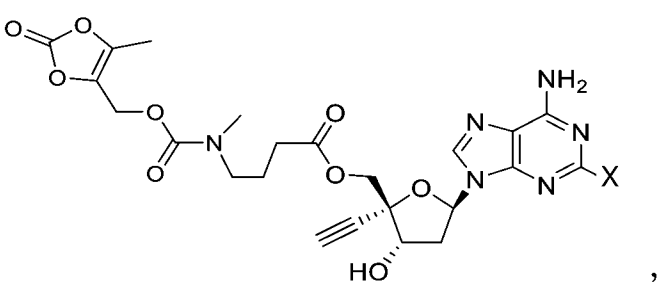
式(6)：



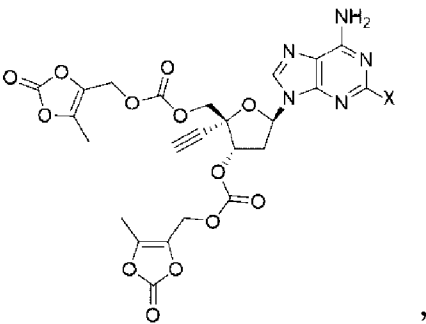
式(7)：



式(8)：

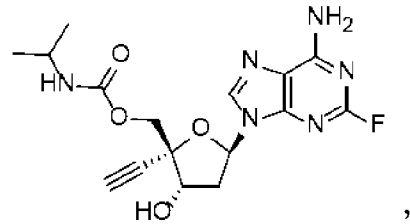


式(4-B)：

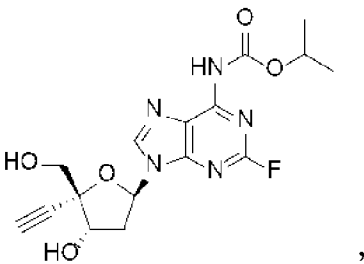


或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或溶劑合物。

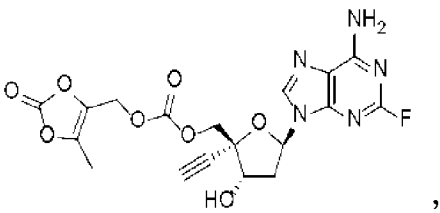
3.如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物具有式(2-A)：



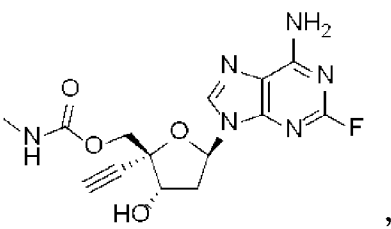
式(3-A)：



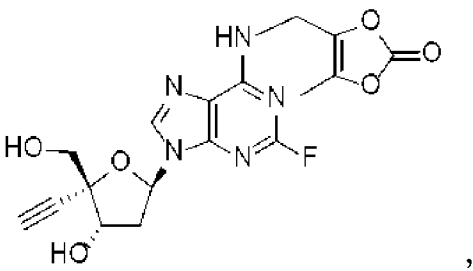
式(4-A)：



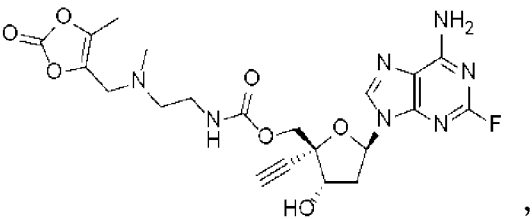
式(5-A)：



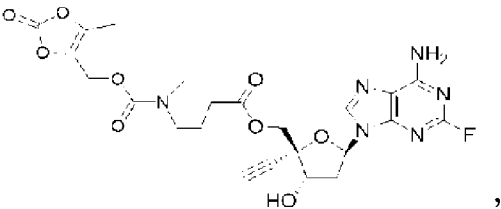
式(6-A)：



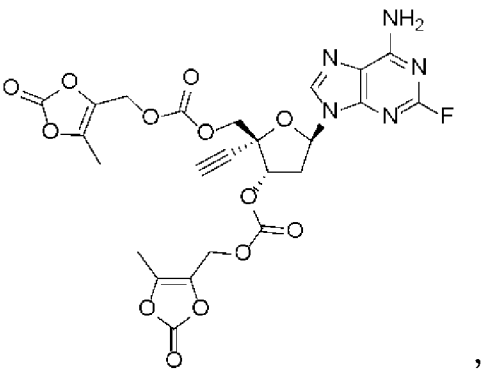
式(7-A)：



式(8-A)：



式(4-C)：



或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或溶劑合物。

4.如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯。

5.如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係(9-((2R,4S,5R)-5-

乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯。

6. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯。

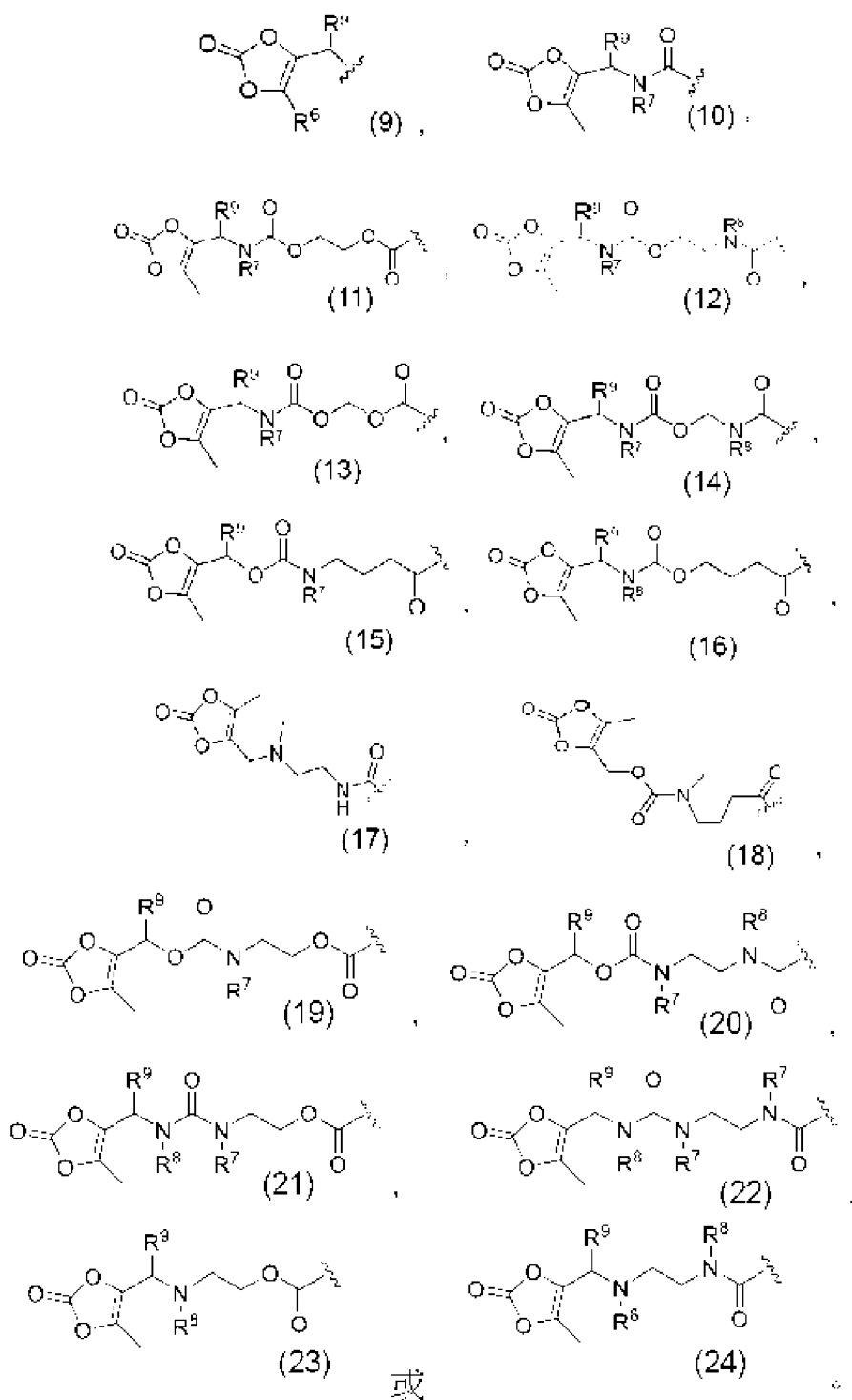
7. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯。

8. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮。

9. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯。

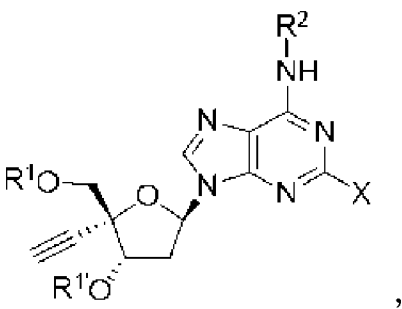
10. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物係4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯。

11. 如實施例1之腺苷衍生物，其中該 R^5 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ 係選自式9至24：



12. 如實施例1至11中任一實施例之腺苷衍生物，其中該腺苷衍生物包含活體內反轉錄酶抑制劑活性、活體內反轉錄酶鏈終止子活性、活體內DNA易位抑制劑活性或其組合。

13. 一種醫藥組合物，其包含具有式(1)之腺苷衍生物：

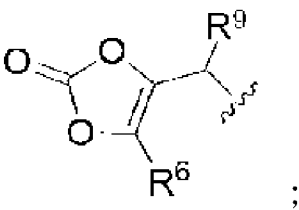


其中，

R¹、R^{1'}及R²各自獨立地係-H、-C(O)N(R³)(R^{3'})、-C(O)OR⁴、-R⁵、-L¹-R⁵或-Z-L⁴-R⁵，其中R¹及R²中之至少一者不為-H；

R³、R^{3'}及R⁴各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R⁵係：



R⁶係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

-L¹-R⁵係-(C1-C10烷基)-N(R⁷)-R⁵、-(C1-C10烷基)-O-R⁵、-(C1-C10烷基)-S-R⁵、-(C2-C10烯基)-N(R⁷)-R⁵、-(C2-C10烯基)-O-R⁵、-(C2-C10烯基)-S-R⁵、-C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-O-R⁵、-C(O)O-L²-S-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)O-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-N(R⁷)-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-O-R⁵、-C(O)O-L²-C(O)N(R⁷)-L³-S-R⁵、-C(O)N(R⁷)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-N(R⁷)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-O-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-S-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)O-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-R⁵、-C(O)N(R⁷)-L²-C(O)N(R⁸)-

$L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ 或 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$ ；

$-Z$ -係二價- $C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 或 $-C(O)N(R^7)-$ ；

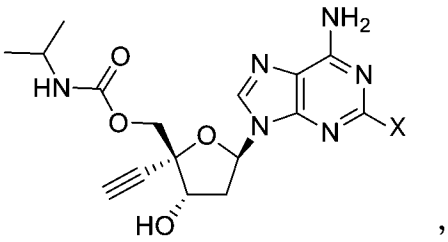
$-L^4-R^5$ 係-(C1-C10烷基)- $N(R^7)-R^5$ 、-(C1-C10烷基)- $O-R^5$ 、-(C1-C10烷基)- $S-R^5$ 、-(C2-C10烯基)- $N(R^7)-R^5$ 、-(C2-C10烯基)- $O-R^5$ 或-(C2-C10烯基)- $S-R^5$ ；

R^7 、 R^8 及 R^9 各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C2-C10烯基；

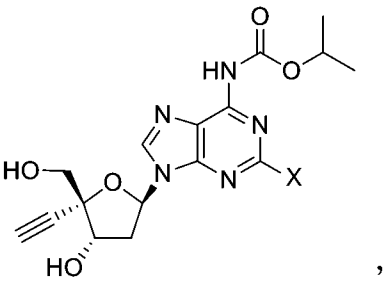
L^2 及 L^3 各自意欲為二價-(C1-C10烷基)-或-(C2-C10烯基)-；且

X 係鹵素原子。

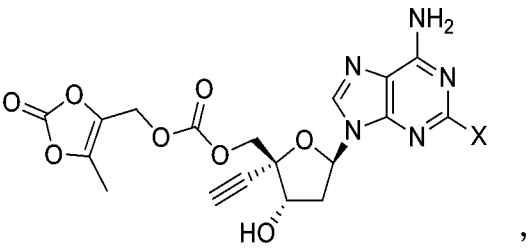
14. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物具有式(2)：



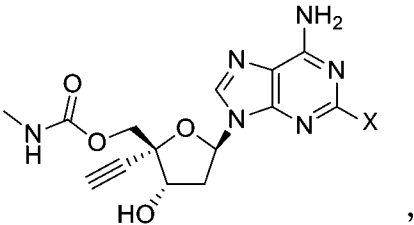
式(3)：



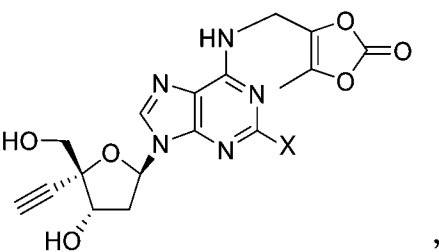
式(4)：



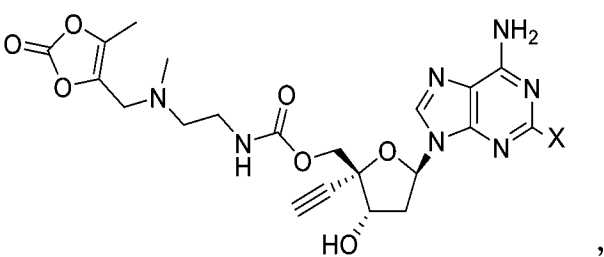
式(5)：



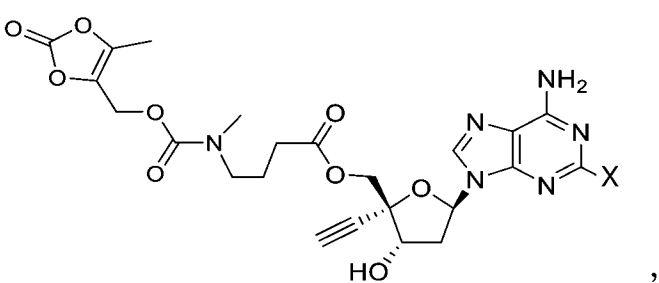
式(6)：



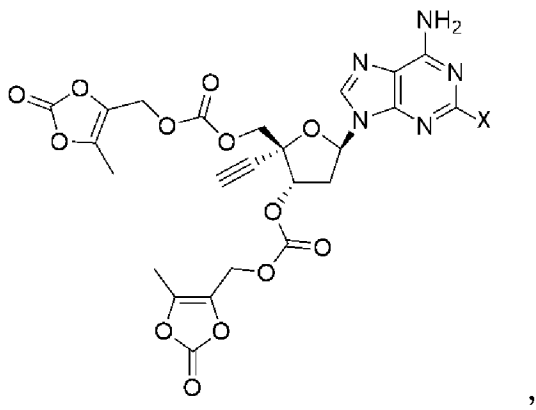
式(7)：



式(8)：

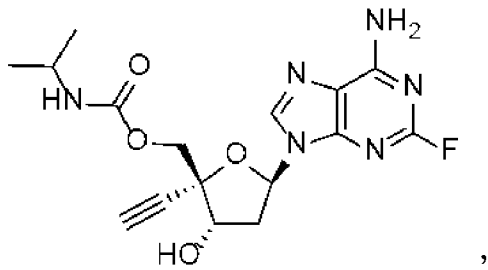


式(4-B)：

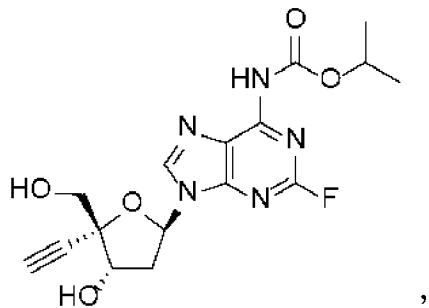


或其醫藥上可接受之鹽、其立體異構物、互變異構物或溶劑合物。

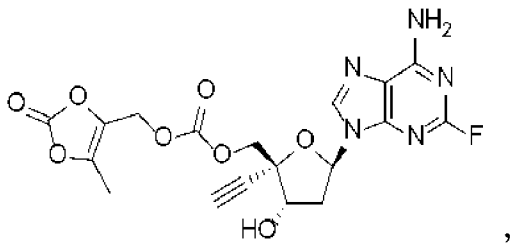
15. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物具有式(2-A)：



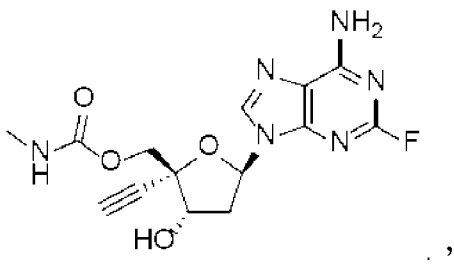
式(3-A)：



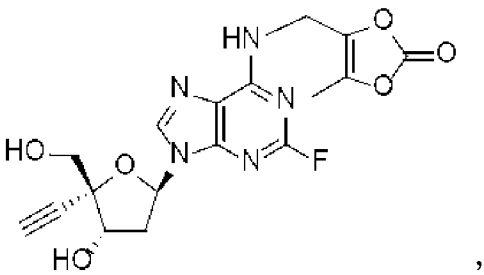
式(4-A)：



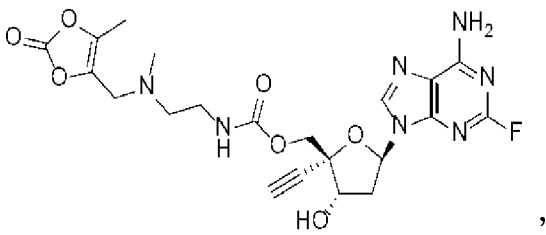
式(5-A)：



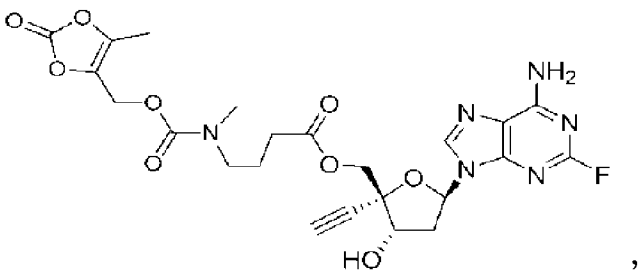
式(6-A)：



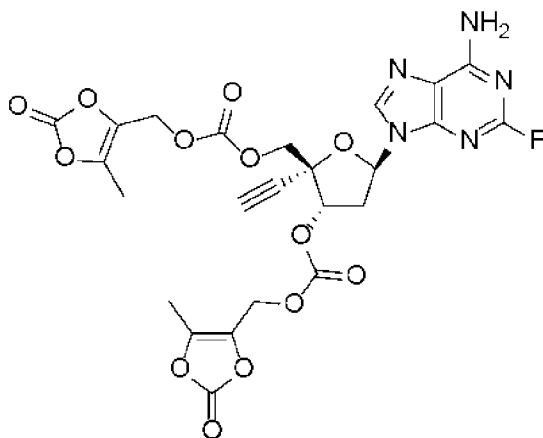
式(7-A)：



式(8-A)：



式(4-C)：



或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或溶劑合物。

16. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物包含異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

17. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物包含(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯或其醫藥上可接受之鹽。

18. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物包含碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯或其醫藥上可接受之鹽。

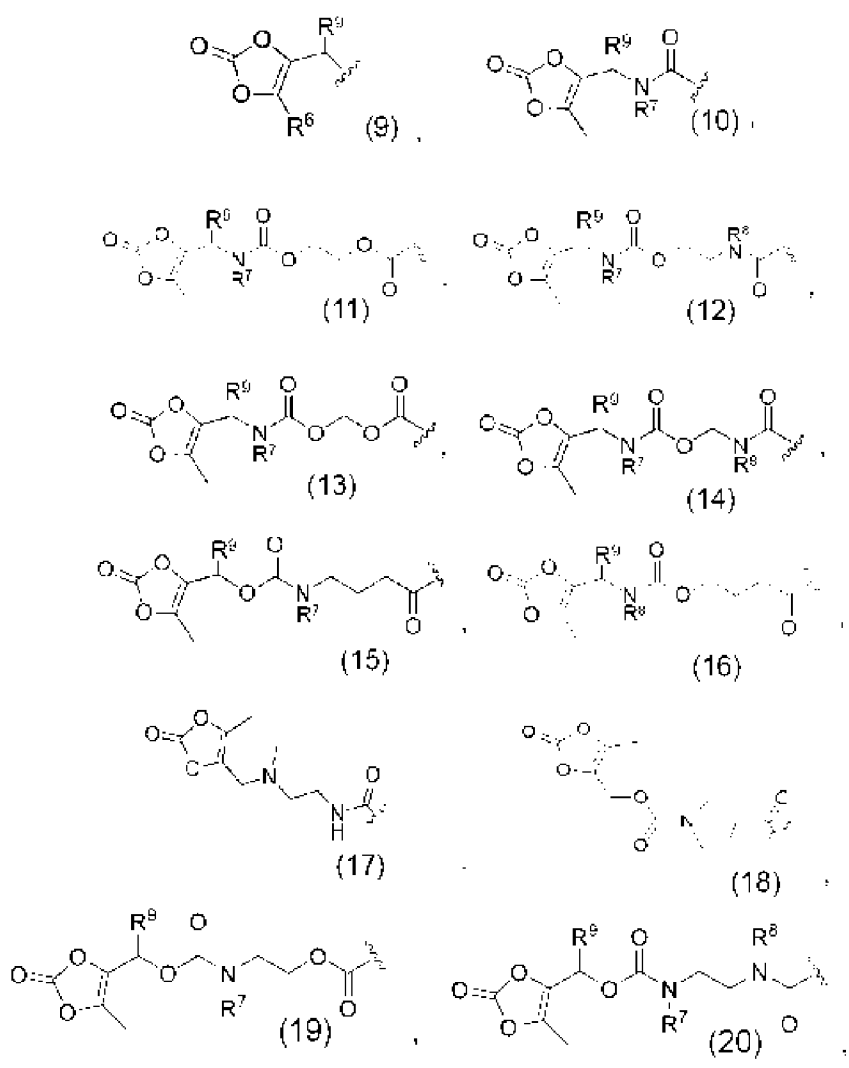
19. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物包含甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

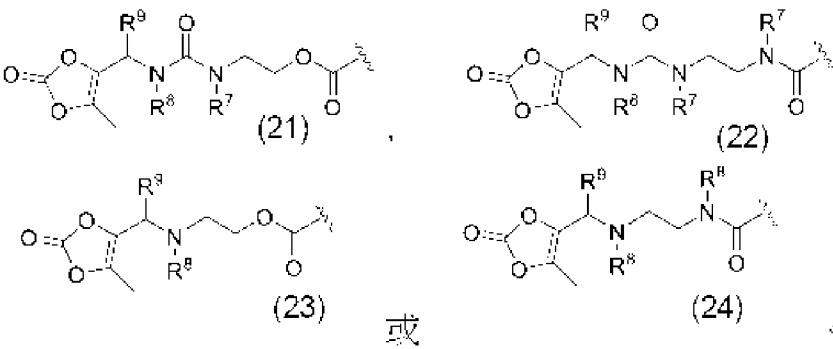
20. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物包含4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮或其醫藥上可接受之鹽。

21. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物係(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

22. 如實施例13之醫藥組合物，其中該腺苷衍生物係4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

23. 如實施例13之醫藥組合物，其中該R⁵、-L¹-R⁵或-Z-L⁴-R⁵係選自式9至24：

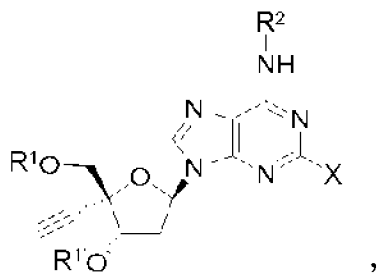




24. 如實施例13至23中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含醫藥上可接受之載劑。

25. 如實施例13至24中任一實施例之醫藥組合物，其進一步包含有效劑量之一或多種選自以下之HIV抗病毒劑：阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、拉米夫定、安普那韋、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、AZT、比特拉韋、卡博特韋、達如那韋、二去氧胞苷、二去氧肌苷、德羅格韋、多拉韋林、依法韋侖、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、埃替格韋、依曲韋林、呋山那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛匹那韋與利托那韋之組合、達如那韋、達如那韋與可比司他之組合、馬拉維洛、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、奈韋拉平、PPL-100、雷特格韋、利匹韋林、司他夫定、替拉那韋、維克韋羅或其組合。

26. 一種用於治療疾病之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效劑量之包含具有式(1)之腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或溶劑合物之醫藥組合物：

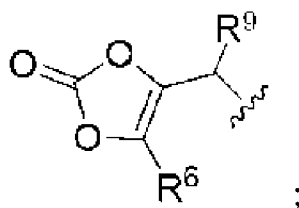


其中，

R^1 、 $R^{1'}$ 及 R^2 各自獨立地係-H、 $-C(O)N(R^3)(R^{3'})$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-R^5$ 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ ，其中 R^1 及 R^2 中之至少一者不為-H；

R^3 、 $R^{3'}$ 及 R^4 各自獨立地係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

R^5 係：



R^6 係-H、C1-C10烷基、C2-C10烯基、C3-C10環烷基、3員至10員雜環烷基、芳基或雜芳基；

$-L^1-R^5$ 係-(C1-C10烷基)- $N(R^7)-R^5$ 、-(C1-C10烷基)- $O-R^5$ 、-(C1-C10烷基)- $S-R^5$ 、-(C2-C10烯基)- $N(R^7)-R^5$ 、-(C2-C10烯基)- $O-R^5$ 、-(C2-C10烯基)- $S-R^5$ 、 $-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-S-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-C(O)N(R^7)-L^3-S-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-S-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-N(R^7)-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)N(R^8)-L^2-N(R^7)C(O)O-R^5$ 、 $-C(O)O-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-N(R^7)C(O)N(R^8)-R^5$ 、 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-O-R^5$ 或 $-C(O)N(R^7)-L^2-C(O)N(R^8)-L^3-S-R^5$ ；

-Z-係二價-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)N(R⁷)-；

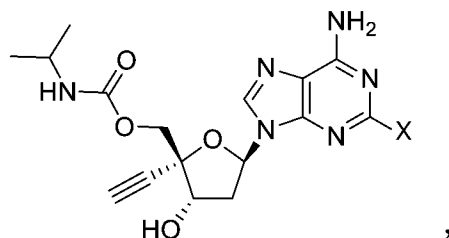
-L⁴-R⁵係-(C1-C10烷基)-N(R⁷)-R⁵、-(C1-C10烷基)-O-R⁵、-(C1-C10
烷基)-S-R⁵、-(C2-C10烯基)-N(R⁷)-R⁵、-(C2-C10烯基)-O-R⁵或-(C2-C10
烯基)-S-R⁵；

R⁷、R⁸及R⁹各自獨立地係-H、C1-C10烷基或C2-C10烯基；

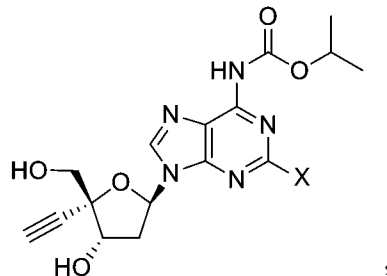
L²及L³各自意欲為二價-(C1-C10烷基)-或-(C2-C10烯基)-；且

X係鹵素原子。

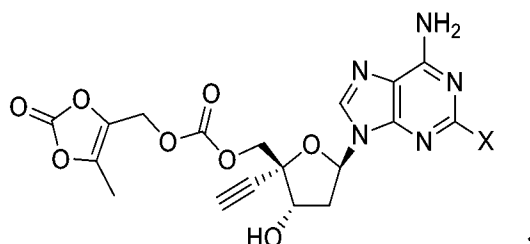
27. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物具有式(2)：



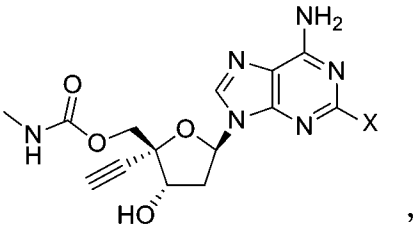
式(3)：



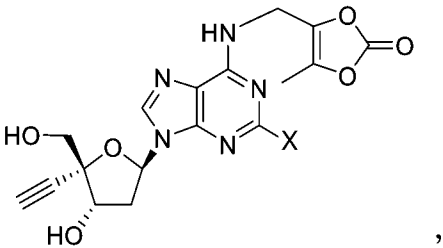
式(4)：



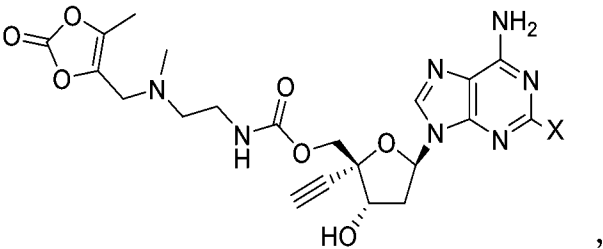
式(5)：



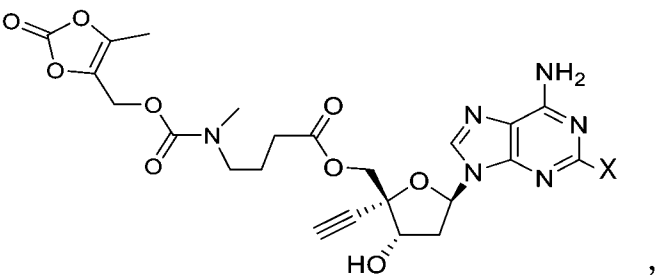
式(6)：



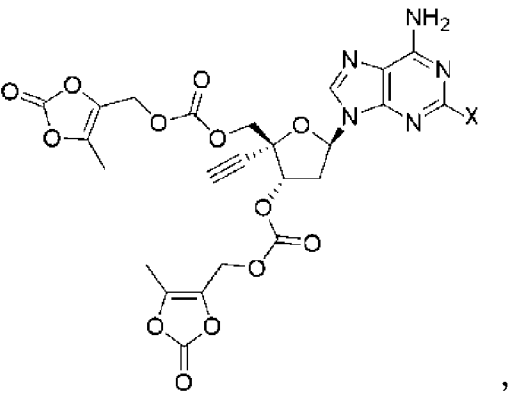
式(7)：



式(8)：

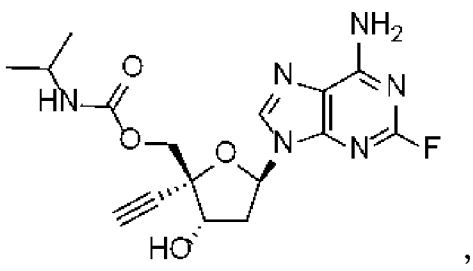


式(4-B)：

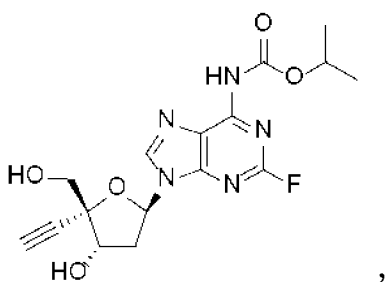


或其醫藥上可接受之鹽、其立體異構物、互變異構物或溶劑合物。

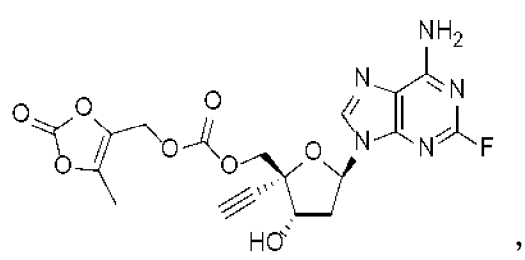
28. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物具有式(2-A)：



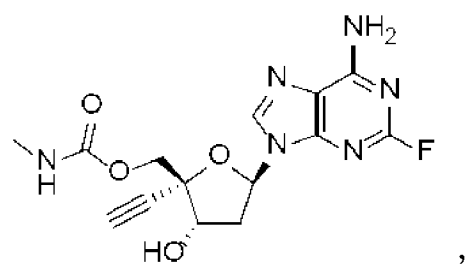
式(3-A)：



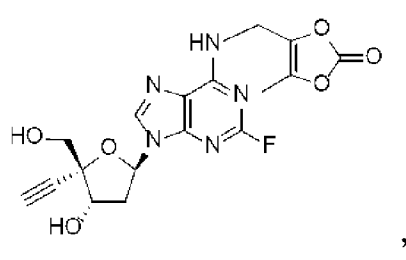
式(4-A)：



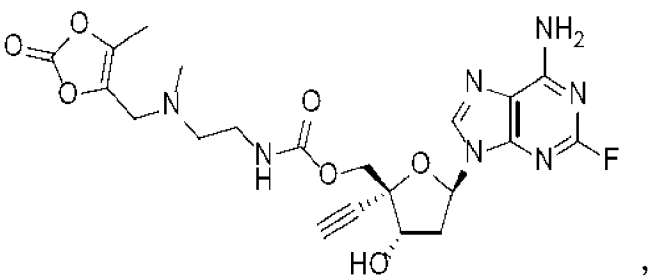
式(5-A)：



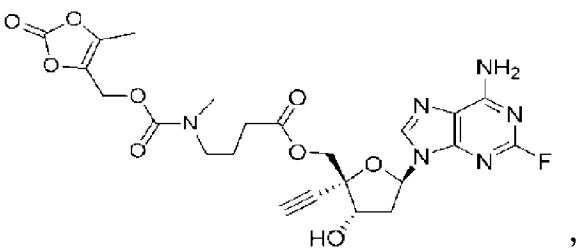
式(6-A)：



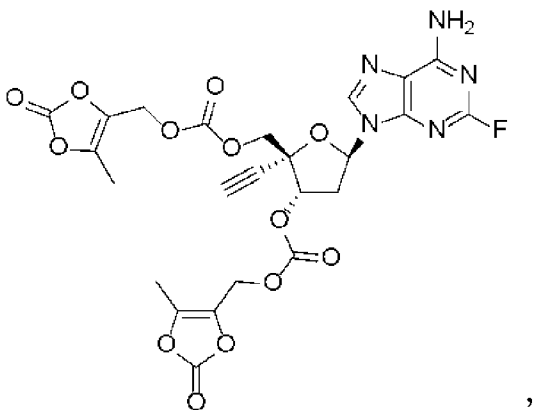
式(7-A)：



式(8-A)：



式(4-C)：



或其醫藥上可接受之鹽、立體異構物、互變異構物或溶劑合物。

29. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物包含異丙基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

30. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物包含(9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基甲酸異丙基酯或其醫藥上可接受之鹽。

31. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物包含碳酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)酯或其醫藥上可接受之鹽。

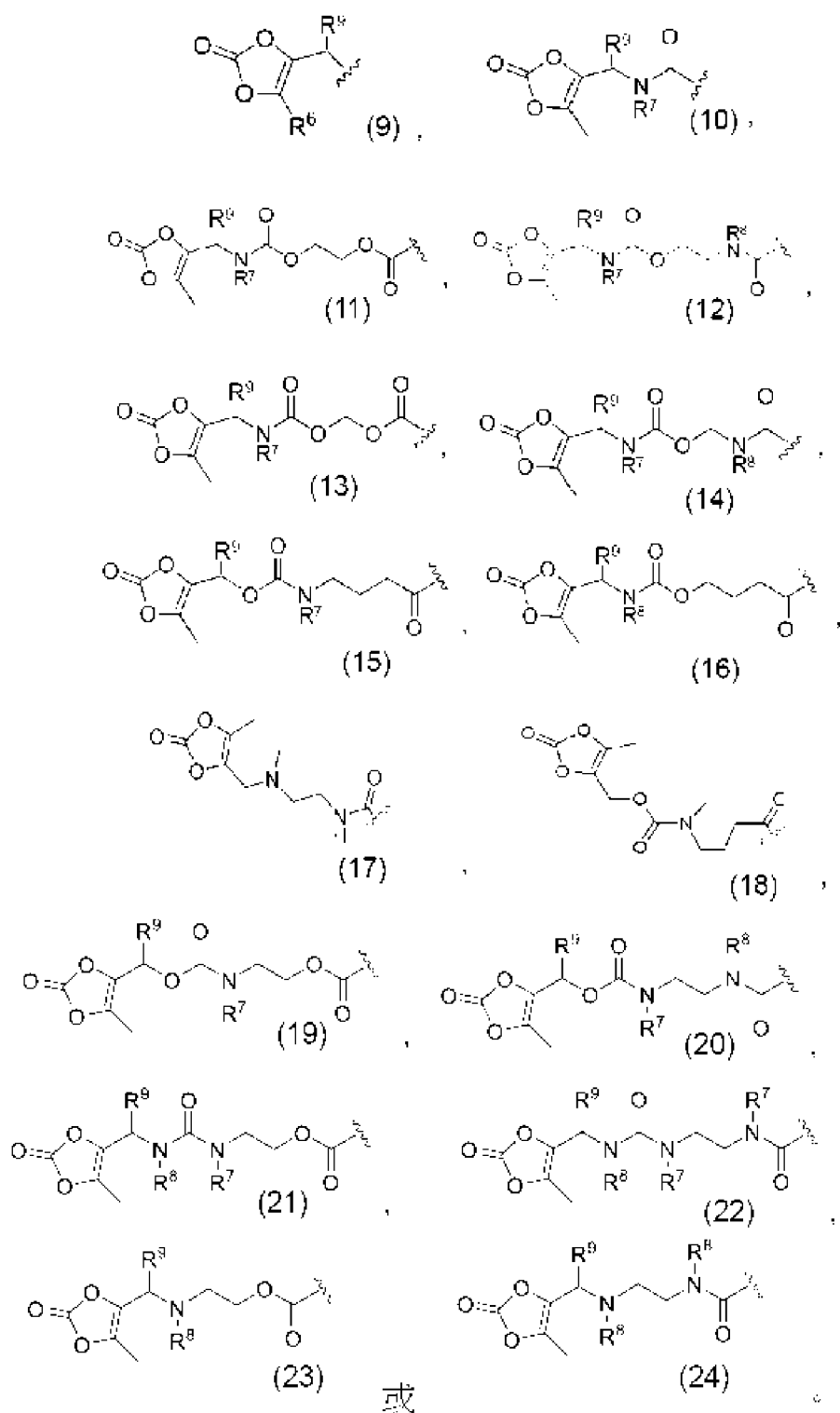
32. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物包含甲基胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

33. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物包含4-(((9-((2R,4S,5R)-5-乙炔基-4-羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-2-氟-9H-嘌呤-6-基)胺基)甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮或其醫藥上可接受之鹽。

34. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物係(2-(甲基((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)乙基)胺基甲酸((2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基四氫呋喃-2-基)甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

35. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物係4-[甲基-[(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基羰基]胺基]丁酸[(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-3-羥基-四氫呋喃-2-基]甲基酯或其醫藥上可接受之鹽。

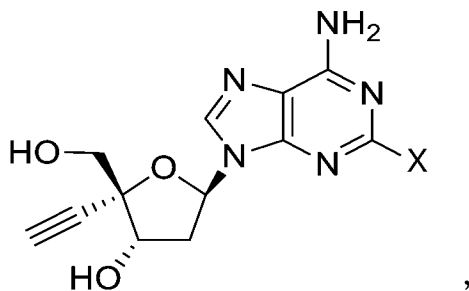
36. 如實施例26之方法，其中該腺苷衍生物包含選自式9至24之該 R^5 、 $-L^1-R^5$ 或 $-Z-L^4-R^5$ ：



37. 如實施例26至36中任一實施例之方法，該醫藥組合物係經由肌肉(IM)注射、皮下(SC)注射、靜脈內(IV)注射、經口投與、局部施加、植入應用或其組合投與給該個體。

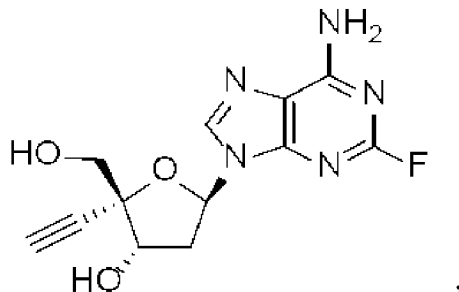
38. 如實施例26至37中任一實施例之方法，其進一步包含量測該個

體之樣本以測定該樣本中目標藥物之經量測含量，其中該目標藥物具有式(T-1)：



其異構物或其醫藥上可接受之鹽。

39. 如實施例38之方法，其中該目標藥物具有式(T-1A)：



其異構物或其醫藥上可接受之鹽。

40. 如實施例38之方法，其中該目標藥物係(2R,3S,5R)-5-(6-胺基-2-氟-9H-嘌呤-9-基)-2-乙炔基-2-(羥基甲基)四氫呋喃-3-醇或其醫藥上可接受之鹽。

41. 如實施例38至40中任一實施例之方法，若該目標藥物之該經量測含量不同於該目標藥物之預定目標含量，則該方法進一步包含調整該有效劑量以產生經修正之有效劑量及向該個體投與該經修正之有效劑量。

42. 如實施例26至41中任一實施例之方法，其中該疾病係後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV。

43. 如實施例26至42中任一實施例之方法，其進一步包含向該個體

投與有效劑量之一或多種選自以下之抗HIV劑：阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、拉米夫定、安普那韋、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、AZT、比特拉韋、卡博特韋、達如那韋、二去氧胞苷、二去氧肌苷、德羅格韋、多拉韋林、依法韋侖、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、埃替格韋、依曲韋林、呋山那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛匹那韋與利托那韋之組合、達如那韋、達如那韋與可比司他之組合、馬拉維洛、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、奈韋拉平、PPL-100、雷特格韋、利匹韋林、司他夫定、替拉那韋、維克韋羅或其組合。

44. 如實施例43之方法，其中該腺苷衍生物及該一或多種抗HIV劑係經由經口投與、非經腸投與或其組合一起或分開地投與給該個體。

45. 如實施例44之方法，其中該腺苷衍生物及該一或多種抗HIV劑係以每天、每週、每兩週或每月投與時間表投與給該個體。

46. 一種如實施例13至25中任一實施例之醫藥組合物之用途，其用於治療有需要之個體之疾病，其中該疾病係後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV。

47. 一種如實施例26至45中任一實施例之方法之用途，其用於治療有需要之個體之疾病，其中該疾病係後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV。

48. 一種如實施例1至12中任一實施例之腺苷衍生物之用途，其用於製造用於治療疾病之藥劑，其中該疾病係後天性免疫缺失症候群

(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV。

49. 一種用於預防有需要之個體之感染之方法，該方法包含向該個體投與有效劑量之如實施例13至25中任一實施例之醫藥組合物，其中該個體不具有可檢測到之該感染之症狀。

50. 如實施例49之方法，其中該感染包含選自以下之疾病：後天性免疫缺失症候群(AIDS)、野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV之感染或其組合。

51. 如實施例50之方法，其中該等可檢測到之症狀包含後天性免疫缺失症候群(AIDS)之症狀、感染HIV病毒之症狀，該等HIV病毒包含野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV、多重抗藥性HIV或其組合。

52. 如實施例51之方法，其中該醫藥組合物係以每天、每週、每兩週或每月投與時間表投與給該個體。

53. 如實施例52之方法，其進一步包含向該個體投與有效劑量之一或多種選自以下之抗HIV劑：阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、拉米夫定、安普那韋、阿紮那韋、硫酸阿紮那韋、AZT、比特拉韋、卡博特韋、達如那韋、二去氧胞苷、二去氧肌苷、德羅格韋、多拉韋林、依法韋侖、恩曲他濱、富馬酸泰諾福韋二吡呋酯、泰諾福韋艾拉酚胺、4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷、埃替格韋、依曲韋林、呋山那韋鈣、茚地那韋、硫酸茚地那韋、拉米夫定、洛匹那韋、洛匹那韋與利托那韋之組合、達如那韋、達如那韋與可比司他之組合、馬拉維洛、奈芬那韋、甲磺酸奈芬那韋、奈韋拉平、

PPL-100、雷特格韋、利匹韋林、司他夫定、替拉那韋、維克韋羅或其組合。

54. 如實施例53之方法，其中該一或多種抗HIV劑係與該醫藥組合物一起或分開地投與給該個體。

55. 一種用於治療HIV感染之方法，其包含：向有需要之個體投與有效劑量之如實施例13至25中任一實施例之醫藥組合物。

56. 一種用於預防HIV感染之方法，其包含：向有需要之個體投與有效劑量之如實施例13至25中任一實施例之醫藥組合物。

57. 如實施例55或56之方法，其中該HIV感染係由野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV引起。

58. 如實施例55至57中任一實施例之方法，其中該投與係藉由經口投與來實施。

59. 如實施例55至57中任一實施例之方法，其中該投與係藉由非經腸投與來實施。

60. 如實施例59之方法，其中該非經腸投與係藉由肌內或皮下注射來實施。

61. 如實施例55至60中任一實施例之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之血漿濃度更高。

62. 如實施例61之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之血漿濃度高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或200%。

63. 如實施例61之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之血漿濃度高50%-80%、50%-100%或50%-200%。

64. 如實施例55至63中任一實施例之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之釋放延長。

65. 如實施例55至64中任一實施例之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之AUC更高。

66. 如實施例65之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之AUC高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

67. 如實施例65之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之AUC高50%-200%、50%-150%或80%-120%。

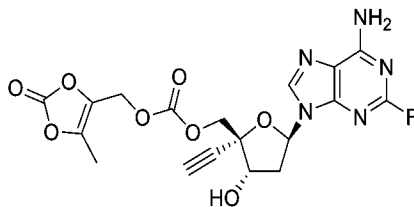
68. 如實施例55至67中任一實施例之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之 $C_{\max}$ 更高。

69. 如實施例68之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之 $C_{\max}$ 高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

70. 如實施例55至69中任一實施例之方法，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該醫藥組合物使得EFdA之 $C_{\max}$ 高50%-200%、50%-150%或80%-100%。

【發明申請專利範圍】**【請求項1】**

一種式(4-A)之腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽，



式(4-A)。

【請求項2】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1之腺苷衍生物或其醫藥上可接受之鹽，及醫藥上可接受之載劑。

【請求項3】

如請求項2之醫藥組合物，其中該醫藥組合物適於經口投與。

【請求項4】

如請求項2或3之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係液體劑型。

【請求項5】

如請求項4之醫藥組合物，其中該液體劑型係溶液、乳液或液體懸浮液。

【請求項6】

如請求項2或3之醫藥組合物，其中該醫藥組合物係固體劑型。

【請求項7】

如請求項6之醫藥組合物，其中該固體劑型係錠劑、膠囊、顆粒、粉末、小藥囊(sachet)、可復原粉末、可吸入乾粉，或咀嚼劑。

【請求項8】

一種如請求項2至7中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治

療HIV感染之藥劑。

【請求項9】

一種如請求項2至7中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備預防HIV感染之藥劑。

【請求項10】

如請求項8或9之用途，其中該HIV感染係由野生型HIV-1、NRTI抗性HIV-1、HIV-2、具有M184V突變之HIV、具有K65R之HIV或多重抗藥性HIV引起。

【請求項11】

如請求項8或9之用途，其中該藥劑係藉由經口投與。

【請求項12】

如請求項8或9之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之血漿濃度較高。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之血漿濃度較高至少10%、20%、30%、40%或50%。

【請求項14】

如請求項8或9之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之釋放延長。

【請求項15】

如請求項8或9之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之AUC較高。

【請求項16】

如請求項15之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之AUC較高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。

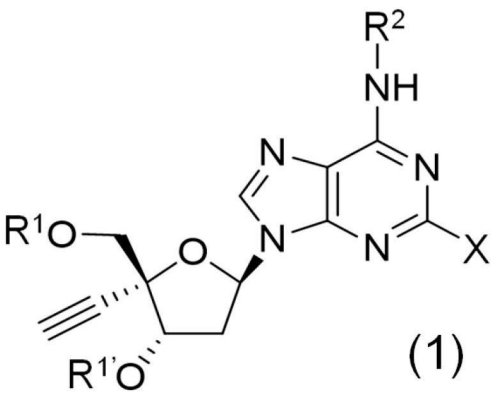
【請求項17】

如請求項8或9之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之 C_{max} 較高。

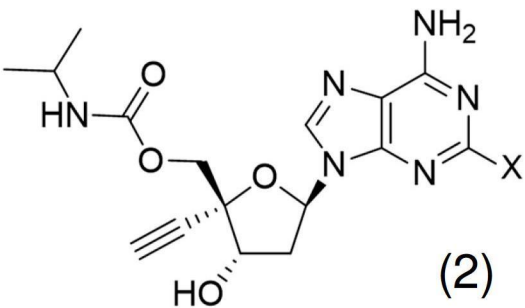
【請求項18】

如請求項17之用途，其中當與在相同條件下投與等效劑量之EFdA相比時，投與該藥劑使得EFdA之 C_{max} 較高至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

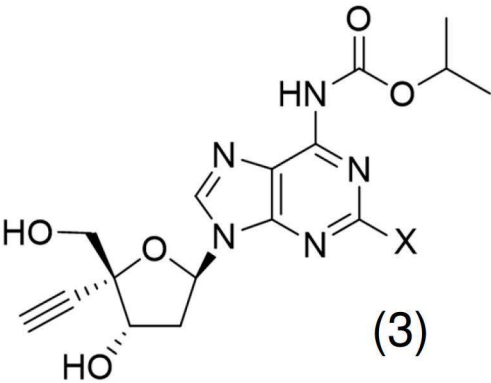
【發明圖式】



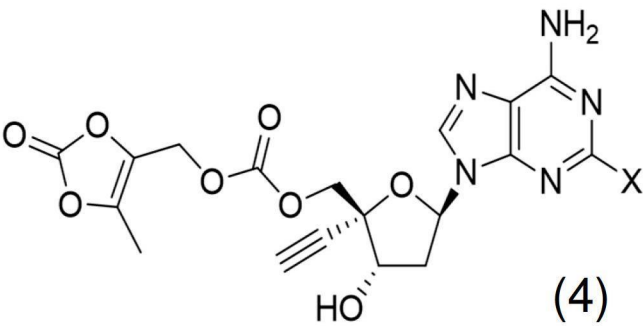
【圖1A】



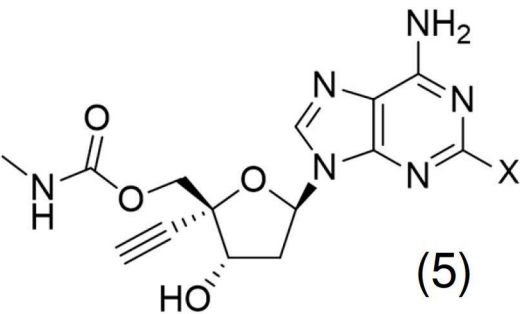
【圖1B】



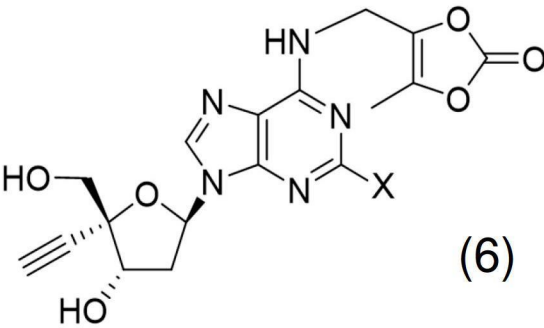
【圖1C】



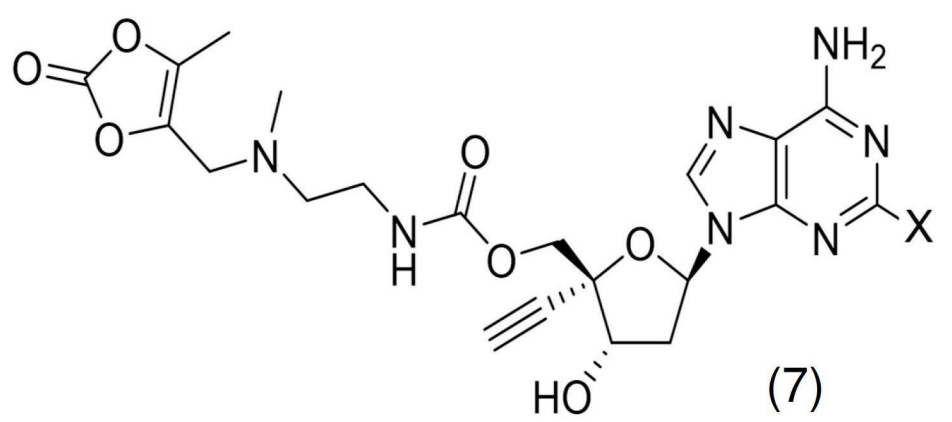
【圖1D】



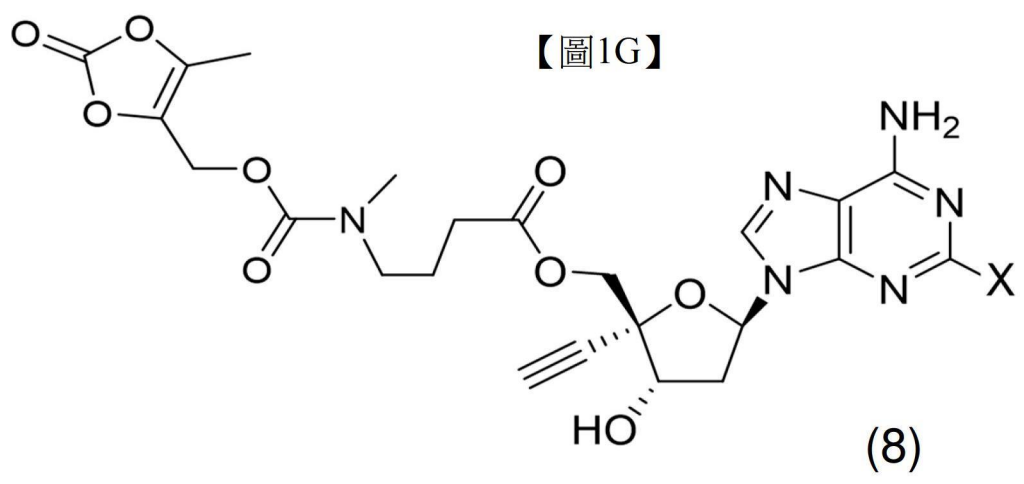
【圖1E】



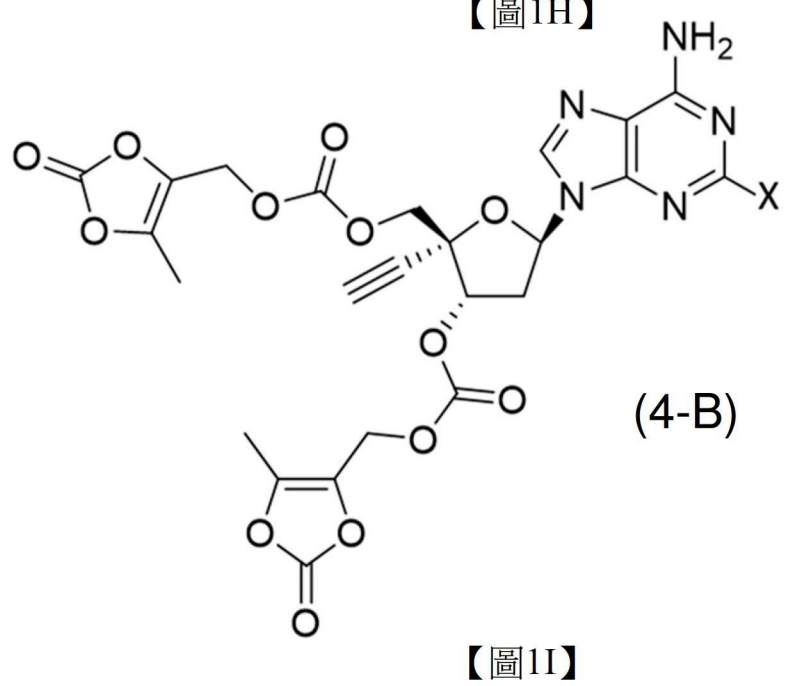
【圖1F】



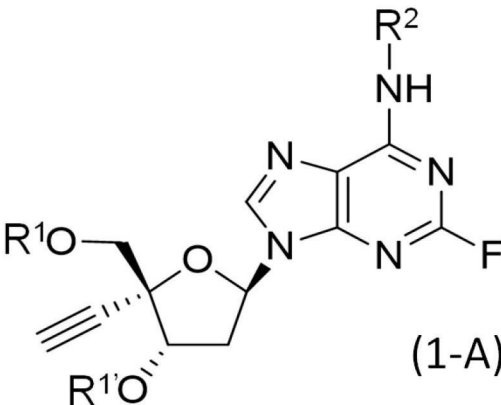
【圖1G】



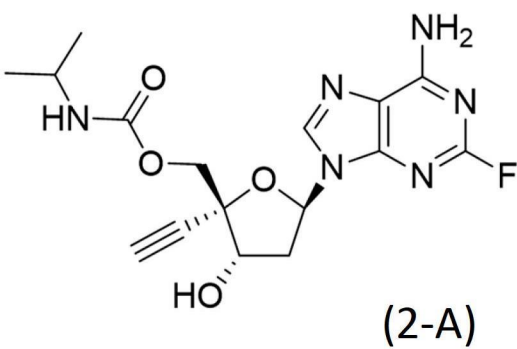
【圖1H】



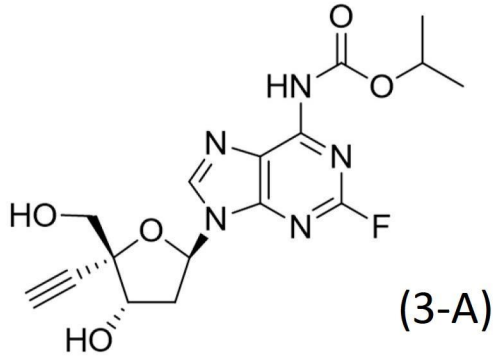
【圖1I】



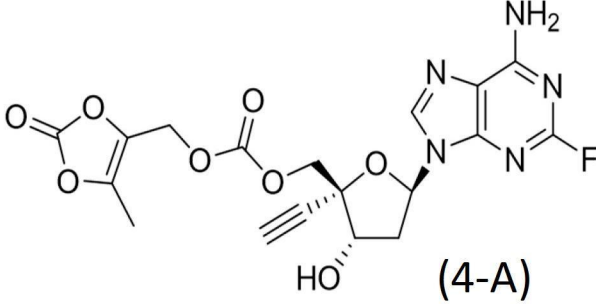
【圖2A】



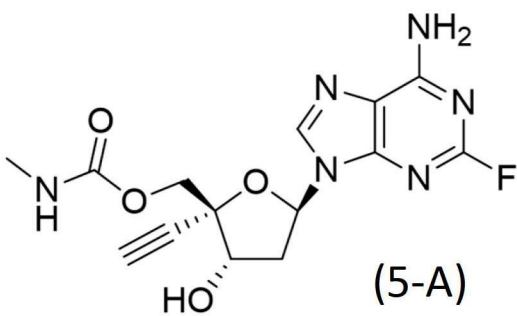
【圖2B】



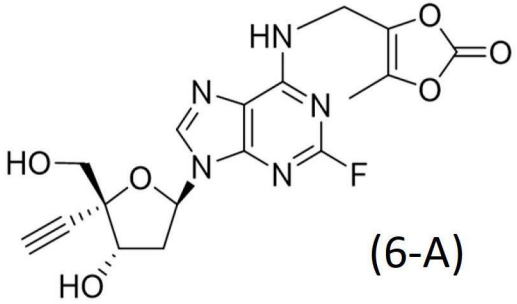
【圖2C】



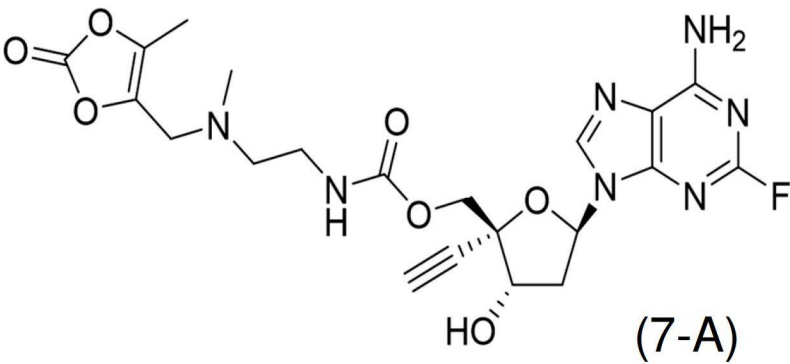
【圖2D】



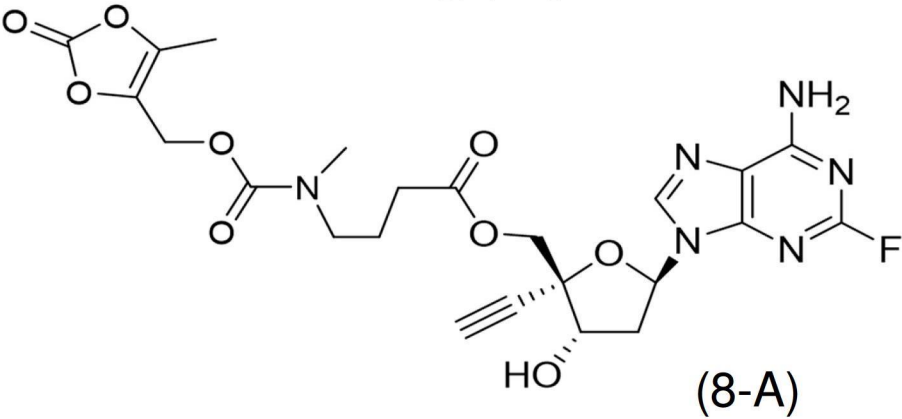
【圖2E】



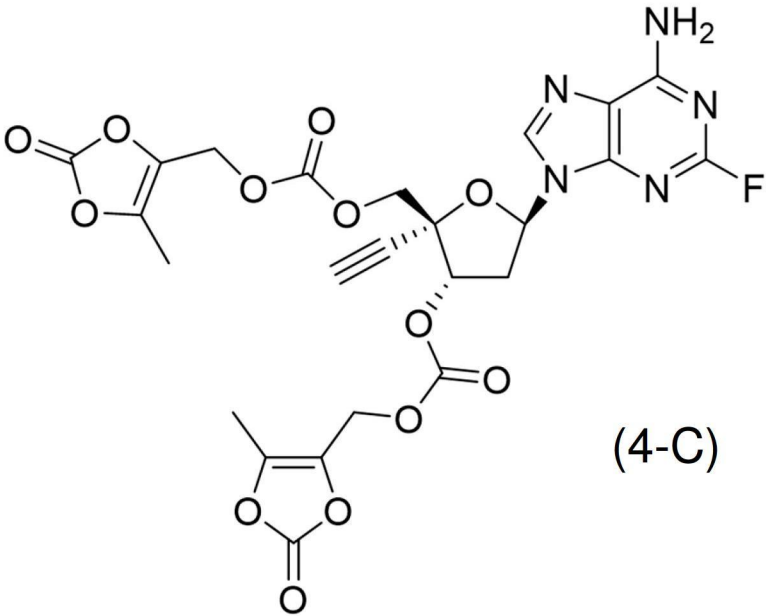
【圖2F】



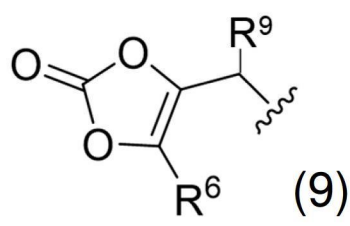
【圖2G】



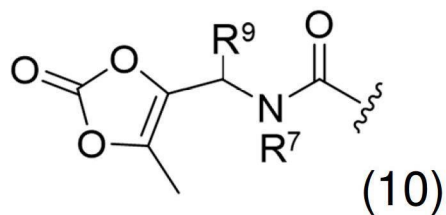
【圖2H】



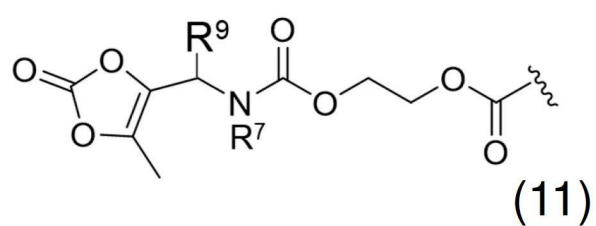
【圖2I】



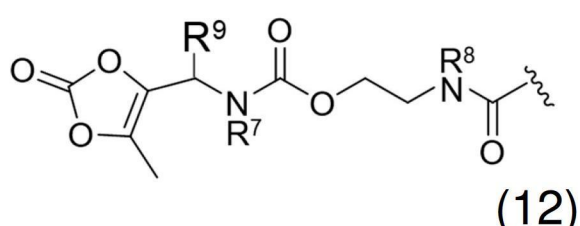
【圖3A】



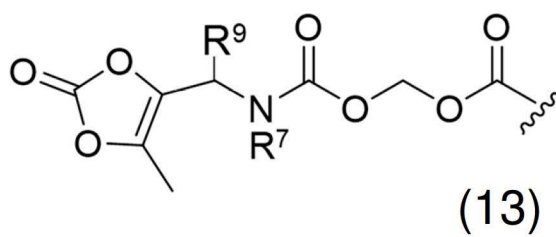
【圖3B】



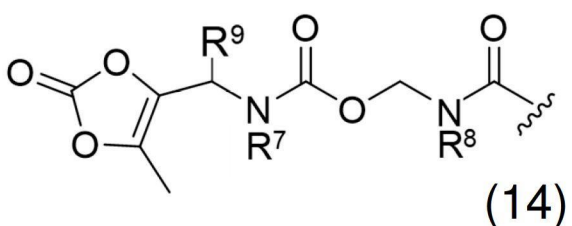
【圖3C】



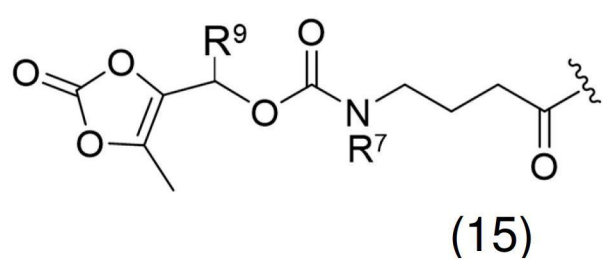
【圖3D】



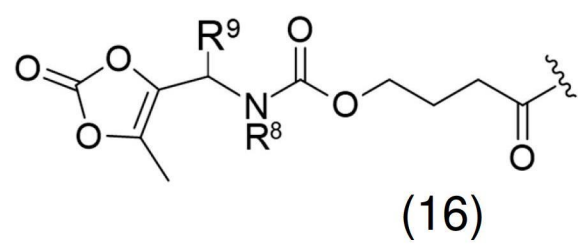
【圖3E】



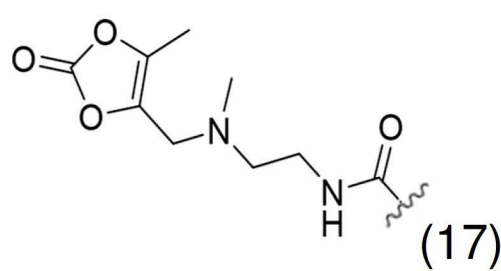
【圖3F】



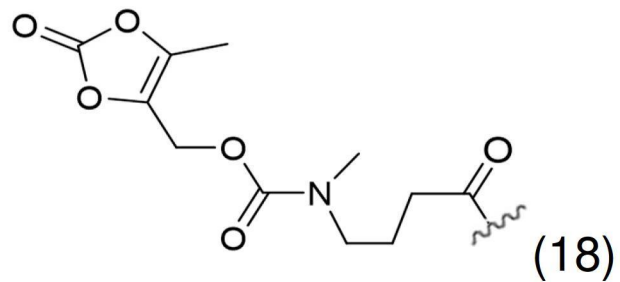
【圖3G】



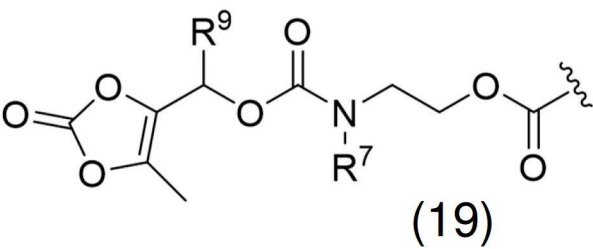
【圖3H】



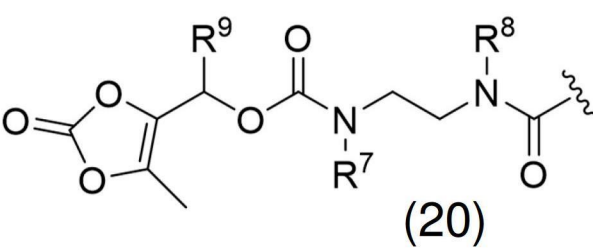
【圖3I】



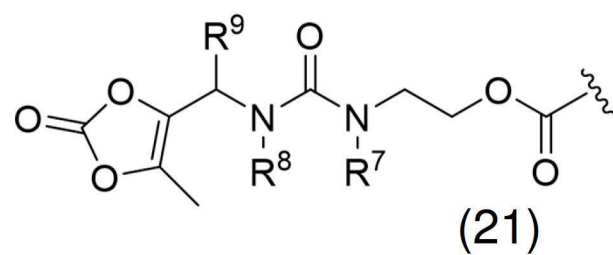
【圖3J】



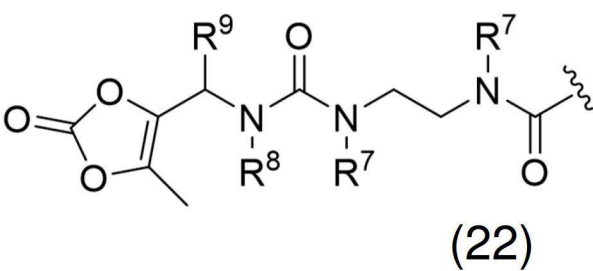
【圖4A】



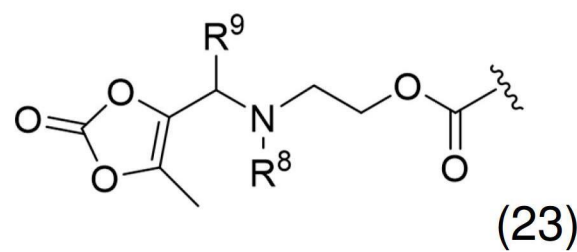
【圖4B】



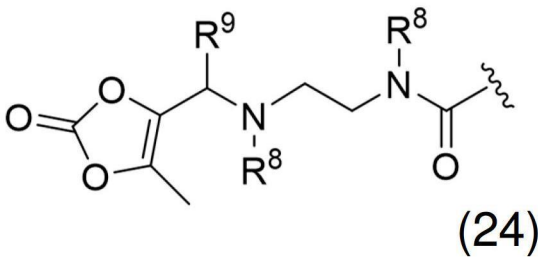
【圖4C】



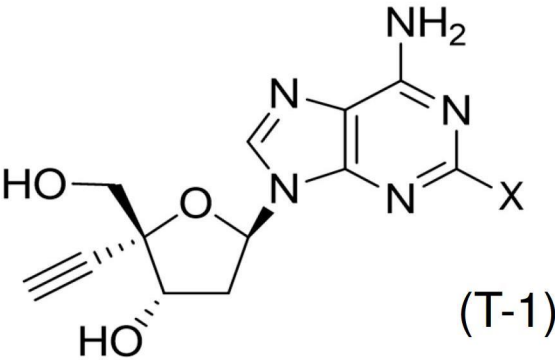
【圖4D】



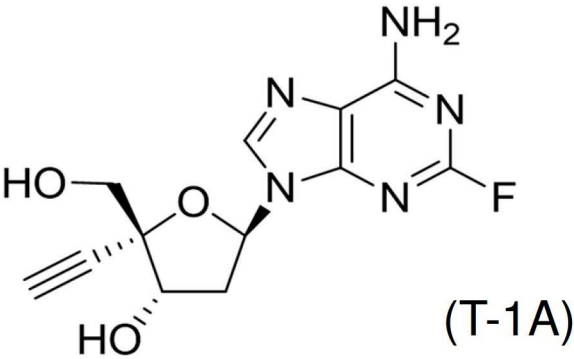
【圖4E】



【圖4F】



【圖5A】



【圖5B】