I877398

(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 I877398 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：110129079 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 08 月 06 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/675 (2006.01)* *C07F9/6561 (2006.01)*
A61P31/18 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/07 美國 63/062,899

(71)申請人：美商基利科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
美國

(72)發明人：卞 丹尼爾 H BYUN, DANIEL H. (US)；全秉寬 CHUN, BYOUNG-KWON (KR)；克拉克 麥克 O CLARKE, MICHAEL O. (US)；揚沙 彼得 JANSA, PETR (CZ)；那杜珊比 戴文 NADUTHAMBI, DEVAN (IN)；斯奎爾斯 尼爾 H SQUIRES, NEIL H. (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2017/100108A1 WO 2018/039157A1
WO 2018/119013A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：79 項 圖式數：0 共 352 頁

(54)名稱

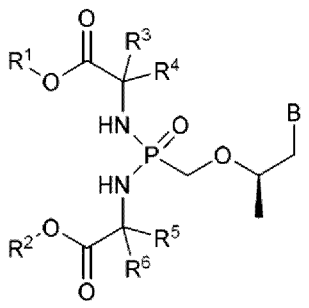
膦醯胺核苷酸類似物之前藥及其醫藥用途

(57)摘要

本發明揭示適用於治療諸如人類免疫缺乏病毒(HIV)及/或 B 型肝炎病毒(HBV)感染之病毒感染的化合物、組合物及方法。特定言之，揭示膦醯胺核苷酸類似物之前藥及其製備方法及作為治療劑或預防劑之用途。

Compounds, compositions, and method useful for treating a viral infection, such as human immunodeficiency virus (HIV) and/or hepatitis B virus (HBV) infection, are disclosed. In particular, prodrugs of phosphonamide nucleotide analogues and methods for their preparation and use as therapeutic or prophylactic agents are disclosed.

特徵化學式：



I

專利案號：110129079

公告本

I877398

【發明摘要】

【中文發明名稱】

膦醯胺核苷酸類似物之前藥及其醫藥用途

【英文發明名稱】

PRODRUGS OF PHOSPHONAMIDE NUCLEOTIDE ANALOGUES AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

【中文】

本發明揭示適用於治療諸如人類免疫缺乏病毒(HIV)及/或B型肝炎病毒(HBV)感染之病毒感染的化合物、組合物及方法。特定言之，揭示膦醯胺核苷酸類似物之前藥及其製備方法及作為治療劑或預防劑之用途。

【英文】

Compounds, compositions, and method useful for treating a viral infection, such as human immunodeficiency virus (HIV) and/or hepatitis B virus (HBV) infection, are disclosed. In particular, prodrugs of phosphonamide nucleotide analogues and methods for their preparation and use as therapeutic or prophylactic agents are disclosed.

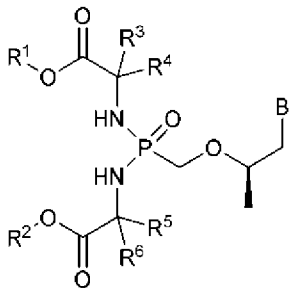
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



I

【發明說明書】

【中文發明名稱】

膦醯胺核苷酸類似物之前藥及其醫藥用途

【英文發明名稱】

PRODRUGS OF PHOSPHONAMIDE NUCLEOTIDE ANALOGUES AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

【技術領域】

【0001】 揭示適用於治療諸如人類免疫缺乏病毒(HIV)感染之病毒感染的化合物、組合物及方法。

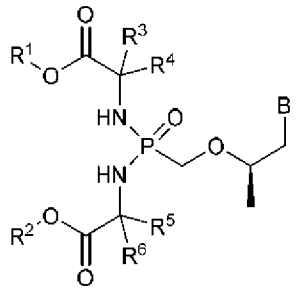
【先前技術】

【0002】 人類免疫缺乏病毒感染及相關疾病為全球一大公共健康問題。人類免疫缺乏病毒編碼病毒複製所需之三種酶：逆轉錄酶、蛋白酶及整合酶。靶向逆轉錄酶之藥物廣泛使用且已展示有效性，尤其當與例如蛋白酶抑制劑及整合酶抑制劑組合使用時。並未已知HIV治癒，且因此受HIV感染之彼等者可能需要終身治療。HIV及其他病毒感染之改良治療為合乎需要的。

【發明內容】

【0003】 本發明係關於核苷酸類似物逆轉錄酶抑制劑替諾福韋(tenofovir)及其醫藥學上可接受之鹽的新穎前藥。在一些實施例中，化合物可用於治療HIV感染、用於抑制HIV逆轉錄酶之活性及/或用於減少HIV複製。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物可有效地抵抗一系列已知耐藥性HIV突變體。在一些實施例中，本文中所揭示之化合物具有使其有可能以小於每日頻率(例如以每週、每月或更長間隔)投與的性質。

【0004】 在一個實施例中，提供具有下式(**I**)之化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

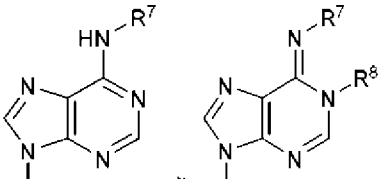
R^1及R^2獨立地選自C_{1-12}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-12}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代；

R^3、R^4、R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；或視情況：

R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；或

R^3及R^4獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；或

R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；

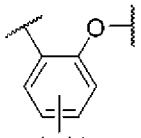
B為或；

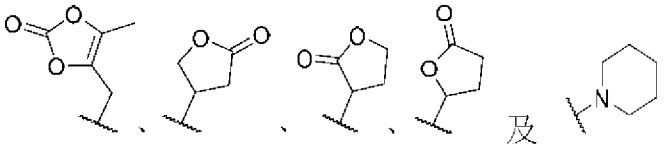
R^7為氫或R^8；

R^8為-L^1-$(L^2)_m$-$(L^3)_n$-R^{8a}；

L^1選自鍵、-C(O)-及-C(O)O-；

L^2為C_{1-6}伸烷基；

L^3為-C(O)O-或；

R^{8a}選自C_{1-12}烷基、芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-S-C(O)-C_{1-4}烷基、及，其中芳基及-C(O)-芳基視情況經一或兩個R^c取代；

各R^a獨立地選自C_{1-4}烷基、鹵基、C_{1-4}鹵烷基及-O-C_{1-4}烷基；

各R^b獨立地為C_{1-4}烷基；

各R^c獨立地為C_{1-4}烷基或-OC(O)-C_{1-4}烷基；

m及n獨立地為0或1；且

p為0、1或2。

【0005】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含治療有效量之式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物。

【0006】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含用於使PBMC中之TFV-DP之治療有效濃度維持延長時段之手段及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該用於使PBMC中之TFV-DP之治療有效濃度維持延長時段之手段為式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0007】 在另一實施例中，提供一種醫藥組合物，其包含用於使PHH中之TFV-DP之治療有效濃度維持延長時段之手段及醫藥學上可接受之賦形劑，其中該用於使PHH中之TFV-DP之治療有效濃度維持延長時段之手段為式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 在另一實施例中，提供一種套組或製品，其包含式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及使用說明書。

【0009】 在另一實施例中，提供一種套組或製品，其包含醫藥組合物及使用說明書，該醫藥組合物包含治療有效量之式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0010】 在另一實施例中，提供一種藉由向有需要之個體投與治療有效量之式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療HIV感染之方法。

【0011】 在另一實施例中，提供一種藉由向有需要之個體投與包含治療有效量之式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療HIV感染之方法。

【0012】 在另一實施例中，提供一種藉由向有風險之個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽來預防HIV感染之方法。

【0013】 在另一實施例中，提供一種藉由向有風險之個體投與包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來預防HIV感染之方法。

【0014】 在另一實施例中，提供一種藉由向有需要之個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽來治療HBV感染之方法。

【0015】 在另一實施例中，提供一種藉由向有需要之個體投與包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來治療HBV感染之方法。

【0016】 在另一實施例中，提供一種藉由向有風險之個體投與治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽來預防HBV感染之方法。

【0017】 在另一實施例中，提供一種藉由向有風險之個體投與包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物來預防HBV感染之方法。

【0018】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療HIV感染的用途。

【0019】 在另一實施例中，提供包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物用於治療HIV感染的用途。

【0020】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用於治療HIV感染之藥劑的用途。

【0021】 在另一實施例中，提供一種式I化合物或其醫藥學上可接

受之鹽，其用於治療HIV感染。

【0022】 在另一實施例中，提供一種包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療HIV感染。

【0023】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於治療HBV感染的用途。

【0024】 在另一實施例中，提供包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物用於治療HBV感染的用途。

【0025】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽用於製造用於治療HBV感染之藥劑的用途。

【0026】 在另一實施例中，提供一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於治療HBV感染。

【0027】 在另一實施例中，提供一種包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於治療HBV感染。

【0028】 在另一實施例中，提供一種式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於醫學療法。

【0029】 在另一實施例中，提供一種包含治療有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組合物，其用於醫學療法。

【0030】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽作為研究工具的用途。

【0031】 在另一實施例中，提供一種在療法中使用式I化合物之方法。特定言之，提供一種在哺乳動物(例如人類)中治療HIV病毒增殖、治療AIDS或延遲AIDS或ARC症狀發作之方法，其包含向哺乳動物投與式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0032】 在另一實施例中，提供一種包含式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之賦形劑的組合物，其用於在哺乳動物(例如人類)中治療HIV病毒增殖、治療AIDS或延遲AIDS或ARC症狀發作之方法中。

【0033】 在另一實施例中，提供一種套組或製品，其包含可有效治療或預防HIV感染之組合物；及包裝材料，其包含指示該組合物可用於治療或預防HIV感染之標籤。例示性組合物包含如本文中所揭示之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0034】 在另一實施例中，提供一種抑制HIV複製之方法。該方法包含在HIV複製受到抑制之條件下使病毒暴露於有效量之式I化合物或其鹽。

【0035】 在另一實施例中，提供式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽用以抑制HIV逆轉錄酶之活性的用途。

【0036】 在另一實施例中，提供式I化合物或其鹽用以抑制HIV複製的用途。其他實施例可闡述於以下實施例之詳細描述中，且部分地可自所主張實施例之描述顯而易知或可藉由所主張實施例之實踐習得。此等可藉由在其描述及申請專利範圍中特別地指出之方法及組合物實現且獲得。前述發明內容已在以下理解之情況下進行：其視為本文中所揭示之實施例中之一些之簡要且一般概要，且不旨在以任何方式限制隨附申請專利範圍合

法授權之等效物的範疇或範圍。

【實施方式】

【0037】 在以下描述中，闡述某些特定細節以便提供對本文中所揭示之各種實施例之徹底理解。然而，熟習此項技術者應理解，本文中所揭示之實施例可在無此等細節之情況下進行實踐。以下對若干實施例之描述係在理解本發明應視為所主張之主題之範例的情況下做出，且不意欲將隨附申請專利範圍限制為所說明之特定實施例。本發明通篇所使用之標題係僅出於方便起見而提供且不解釋為以任何方式限制申請專利範圍。在任何標題下說明之實施例可與在任何其他標題下說明之實施例組合。

定義

【0038】 除非上下文另外要求，否則在本發明及申請專利範圍通篇，字語「包含(comprise)」及諸如「包含(comprises/comprising)」之其變化形式係在開放性包括性意義上解釋，亦即解釋為「包括但不限於」。

【0039】 本說明書通篇對「一個實施例(one embodiment)」或「一實施例(an embodiment)」之提及意謂結合實施例描述之特定特徵、結構或特徵包括於本文中所揭示之至少一個實施例中。因此，片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」貫穿本說明書在各處之出現未必皆參考同一實施例。此外，可在一或多個實施例中以任何適合的方式組合特定特徵、結構或特徵。

【0040】 與數量結合使用之術語「約(about)」或「大約(approximately)」包括陳述值且具有藉由上下文所規定之含義(例如包括與特定數量之量測相關的誤差程度)。

【0041】 如本文中所使用，術語「投與(administering/administration)」

通常係指向個體投與組合物以實現將作為組合物或包括於組合物中之製劑傳遞至目標位點或待治療之位點。一般熟習此項技術者將意識到可在合適環境中用於向個體(例如人類)投與之各種途徑。舉例而言，在一些實施例中，投與可為非經腸的。在一些實施例中，投與可係藉由注射(例如肌內、靜脈內或皮下注射)。在一些實施例中，投與可涉及僅單次劑量。在一些實施例中，投與可涉及施用固定數目之劑量。在一些實施例中，投與可涉及間歇性(例如在時間上分開之複數次劑量)及/或週期性(例如由恆定時段分開之個別劑量)給藥。在一些實施例中，投與可涉及持續給藥(例如灌注)持續至少所選時段。

【0042】「烷基」係指飽和的直鏈或分支鏈烴基，其具有一至十二個碳原子(C_{1-12}烷基)，在某些實施例中具有一至八個碳原子(C_{1-8}烷基)或一至六個碳原子(C_{1-6}烷基)或一至四個碳原子(C_{1-4}烷基)或五至八個碳原子(C_{5-8}烷基)，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、1-甲基丙基(二級丁基)、2-甲基丙基(異丁基)、1,1-二甲基乙基(三級丁基)、正戊基、己基、3-甲基己基、2-甲基己基，及其類似基團。

【0043】「伸烷基」係指飽和的直鏈或分支鏈烴基，其具有一至十二個碳原子(C_{1-12}伸烷基)，在某些實施例中具有一至八個碳原子(C_{1-8}伸烷基)或一至六個碳原子(C_{1-6}伸烷基)或一至四個碳原子(C_{1-4}伸烷基)，且其為二價。實例包括伸甲基(-CH_2-)、伸乙基(-CH_2CH_2-)、伸丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1-甲基伸乙基(-$CH(CH_3)CH_2$-)、伸丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)、1-甲基伸丙基(-$CH(CH_3)CH_2CH_2$-)、1,1-二甲基伸乙基(-$C(CH_3)_2CH_2$-)及1,2-二甲基伸乙基(-$CH(CH_3)CH(CH_3)$-)。除非另外

說明，否則定義伸丙基及伸丁基包括具有相同碳數之所論述基團的所有可能的異構形式。因此，例如，伸丙基亦包括1-甲基伸乙基，且伸丁基包括1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基及1,2-二甲基伸乙基。

【0044】「胺基」係指-NH_2基團。

【0045】如本文中所使用之術語「抗病毒劑」欲意謂可有效抑制個體(例如人類)中病毒形成及/或複製之製劑(化合物或生物製劑)，包括但不限於干擾個體(例如人類)中病毒形成及/或複製所必需之宿主或病毒機制的製劑。

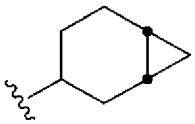
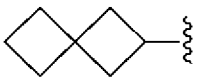
【0046】「芳基」係指單一芳族環或雙環或多環。舉例而言，芳基可具有6至20個碳原子、6至14個碳原子或6至12個碳原子。芳基包括具有約9至14個原子之苯基基團或鄰位、螺環或橋聯雙環或多環基團，其中至少一個環為芳族的(例如稠合至一或多個芳基或碳環之芳基)。此類雙環或多環可在雙環或多環之任何碳環部分上視情況經一或多個(例如，1、2或3個)側氧基取代。應理解，如上文所定義之雙環或多環基團之連接點可在包括芳基之環或該環之碳環部分的任何位置處。典型芳基包括但不限於苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基及其類似基團。

【0047】「芳基伸烷基」係指鍵結至如本文中所定義之芳基基團的如本文中所定義之伸烷基基團。因此，芳基伸烷基基團之連接點為伸烷基。「芳基伸烷基」之伸烷基典型地為1至6個碳原子(亦即，芳基C_{1-6}伸烷基)。芳基伸烷基包括但不限於苯甲基、2-苯基乙-1-基、2-苯基伸乙-1-基、萘基甲基、2-萘基乙-1-基、2-萘基伸乙-1-基、萘并苯甲基、2-萘并苯基乙-1-基，及其類似基團。芳基伸烷基典型地包含6至20個碳原子，例如芳基伸烷基之伸烷基部分為一至六個碳原子且芳基部分為五至十四個碳

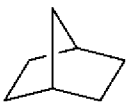
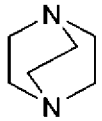
原子。

【0048】「芳基伸環烷基」係指鍵結至如本文中所定義之芳基基團的如本文中所定義之伸環烷基基團。因此，芳基伸環烷基基團之連接點為伸環烷基。「芳基伸環烷基」之伸環烷基典型地為3至7個碳原子(亦即，芳基C_{3-7}伸環烷基)。

【0049】如本文中所使用，「雙環烷基」係指具有指定數目碳原子及兩個環之烴基，該等環可相對於彼此橋聯、稠合或螺環。在某些實施例中，雙環烷基具有七至十二個碳原子、六至十二個碳原子、六至十個碳原子或五至十個碳原子，且係飽和的且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。橋聯雙環烷基將具有經由兩個非相鄰之共用原子連接之兩個環。稠合雙環烷基將具有經由共用鍵連接之兩個環。螺環雙環烷基(標示為「螺環烷基」)將具有經由單一共用原子連接之兩個環。舉例而言，雙環庚基可分別為橋聯雙環庚基、稠合雙環庚基或螺環庚基，如下文所例示：

【0050】「橋聯」係指本文中所描述之在環中含有經由單一原子或二價基團連接之兩個非相鄰原子之碳環或雜環結構。例示性橋聯雙環化合物為雙環[2.2.1]庚烷及1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷，在下文描繪：

橋聯環結構可為多環(亦即，雙環、三環等)。

【0051】如本文中所使用，術語「組合療法」係指個體同時暴露於兩種或更多種治療性或預防性方案(例如，兩種或更多種治療劑或預防劑)之彼等情況。在一些實施例中，兩種或更多種方案可同時投與；在一些實

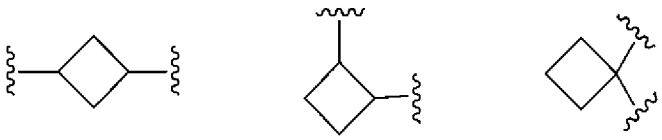
施例中，此類方案可依序投與(例如在投與第二方案之任何劑量之前投與第一方案之所有「劑量」)；在一些實施例中，此類製劑以重疊給藥方案投與。在一些實施例中，組合療法之「投與」可涉及向接受呈組合形式之其他製劑或儀器治療之個體投與一或多種製劑或儀器治療。為了清楚起見，組合療法不要求個別製劑以單一組合物形式一起投與(或甚至不必要同時)，但在一些實施例中，兩種或更多種製劑或其活性部分可一起以組合組合物形式或甚至以組合化合物形式(例如作為單一化學複合物或共價實體之部分)投與。

【0052】 諸如「C_{u-v}」或「(C_u-C_v)」之字首指示以下基團具有u至v個碳原子。舉例而言，「C_{1-6}烷基」指示烷基具有一至六個碳原子。

【0053】 「碳環」係指非芳族烴環，其具有三至十五個碳原子，在某些實施例中具有三至十個碳原子或三至七個碳原子，或三至六個碳原子，且其為飽和或部分不飽和的且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。碳環包括例如環丙烷、環丁烷、環戊烷、環戊烯、環己烷、環己烯、1,3-環己二烯、1,4-環己二烯、環庚烷、環庚烯及環辛烷。

【0054】 「環烷基」係指飽和的非芳族環烴基，其具有三至十五個碳原子(C_{3-15}環烷基)，在某些實施例中具有三至十個碳原子(C_{3-10}環烷基)、三至七個碳原子(C_{3-7}環烷基)、三至六個碳原子(C_{3-6}環烷基)或五至七個碳原子(C_{5-7}環烷基)，且其藉由單鍵連接至分子之其餘部分。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。

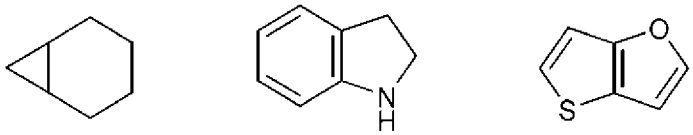
【0055】 如本文中所使用之「伸環烷基」係指藉由具有藉由自母環烷之相同或兩個不同碳原子移除兩個氫原子而衍生之兩個單價基團中心的非芳族環烴基(亦即，其為二價的)。因此，伸環丁基基團包括：



伸環烷基可具有三至十五個碳原子、三至十個碳原子、三至七個碳原子或三至六個碳原子。如本文中所使用，伸環烷基可為飽和或部分不飽和的。伸環烷基包括例如伸環丙基、伸環丁基、伸環戊基、伸環戊烯基、伸環己基、伸環己烯基、1,3-伸環己二烯基、1,4-伸環己二烯基、伸環庚基、伸環庚烯基及伸環辛基。

【0056】 如本文中所使用，術語「劑型」係指用於向個體投與之活性劑(例如治療劑、預防劑或診斷劑)的物理離散單位。通常，各此類單位含有預定量之活性劑。在一些實施例中，此類量為適合於根據已確定當(亦即以預防性或治療性給藥方案)向相關群體投與時與所要或有益結果相關之給藥方案投與之單位劑量(或其整個部分)。一般熟習此項技術者瞭解，向特定個體投與之組合物或製劑之總量由一或多名主治醫師確定且可涉及投與多個劑型。

【0057】 「稠合」係指本文中所描述之含有經由兩個相鄰原子連接之碳環、雜環、芳族環及/或雜芳族環的環結構。舉例而言，下文所描繪之雙環化合物分別併入有稠合至環己烷之環丙烷、稠合至苯之吡咯啶及稠合至呋喃之噻吩：



稠環結構可為多環(亦即，雙環、三環等)。

【0058】 「鹵基」或「鹵素」係指溴基、氯基、氟基及碘基。

【0059】 「鹵烷基」係指如本文中所定義之烷基，其中一或多個氫原子各自經鹵基取代基置換。舉例而言，C_{1-6}鹵烷基為C_{1-6}烷基，其中氫

原子中之一或多者已經鹵基取代基置換。此範圍包括烷基上之一個鹵基取代基以完成烷基之鹵化。例示性鹵烷基包括但不限於三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基，及其類似基團。

【0060】「雜環基」或「雜環」係指具有三至十五個原子(其中一至六個原子為選自氮、氧及硫之雜原子)且藉由單鍵連接至分子之其餘部分的非芳族基團或環。在某些實施例中，「雜環基」具有三至十個原子(其中一至四個原子為選自氮、氧及硫之雜原子)，或三至七個原子(其中一至兩個原子為選自氮、氧及硫之雜原子)。雜環基中之氮原子、碳原子或硫原子可視情況經氧化；氮原子可視情況經四級銨化。如本文中所使用，除非另外指示，否則「雜環基」或「雜環」係指飽和的環，例如在一些實施例中，「雜環基」或「雜環」係指在規定情況下飽和或部分飽和的環。此雜環基之實例包括但不限於二氧戊環基、咪唑啶基、異噻唑啶基、異噁唑啶基、嗎味基、2-側氧基哌吩基、2-側氧基哌啶基、2-側氧基吡咯啶基、噁唑啶基、哌啶基、哌吩基、4-哌啶酮基、吡咯啶基、吡唑啶基、噻唑啶基、四氫呋喃基、三噻烷基、四氫哌喃基、硫代味啉基、噻嗎味基、1-側氧基-硫代嗎味基及1,1-二側氧基-硫代嗎味基。

【0061】「羥基(Hydroxy/hydroxyl)」係指-OH基團。

【0062】如本文中所使用之術語「HIV複製之抑制劑」欲意謂能夠無論在試管內、活體外或活體內均降低或消除HIV在宿主細胞中複製之能力的製劑。

【0063】如本文中所使用之術語「HBV複製之抑制劑」欲意謂能夠無論在試管內、活體外或活體內均降低或消除HBV在宿主細胞中複製之

能力的製劑。

【0064】「哺乳動物」包括人類，及家畜(諸如實驗室動物及家養寵物(例如貓、犬、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔))及非家畜(諸如野生動物)兩者，及其類似者。

【0065】「視情況(optional/optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或可能不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及其不發生之情況。舉例而言，「視情況經取代之雜環基」意謂雜環基基團可經取代或可不經取代，且該描述包括經取代之雜環基基團及不具有取代之雜環基基團兩者。

【0066】「側氧基」係指=O取代基。

【0067】「醫藥組合物」係指本文中所揭示之實施例之化合物的調配物及此項技術中通常接受用於將生物學活性化合物傳遞至哺乳動物(例如人類)之介質。此介質包括所有醫藥學上可接受之賦形劑。

【0068】「醫藥學上可接受之賦形劑」包括但不限於任何佐劑、載劑、賦形劑、助滑劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、味道增強劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等張劑、溶劑、乳化劑或與醫藥組合物之藥理學上活性成分組合調配且與調配物之其他成分相容且適用於人類或家畜而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者的其他藥理學上非活性物質。

【0069】如本文中所使用之術語「醫藥學上可接受之鹽」係指此類化合物之適合在醫藥學背景下使用之鹽，亦即，在合理醫學判斷之範疇內，適用於與人類及/或動物之組織接觸而無異常毒性、刺激、過敏反應及其類似者，且與合理的益處/風險比相匹配的鹽。醫藥學上可接受之鹽

為此項技術中所熟知。舉例而言，S. M. Berge等人在醫藥科學雜誌(Journal of Pharmaceutical Sciences)中詳細描述若干醫藥學上可接受之鹽(S. M. Berge等人, *J. Pharma. Sci.*, 66:119 (1977))。

【0070】 本文中所揭示之化合物之「醫藥學上可接受之鹽」之實例包括衍生自諸如鹼金屬(例如鈉)、鹼土金屬(例如鎂)、銨及NX_4^+ (其中X為C_{1-4}烷基)之適當鹼的鹽。氮原子或胺基之醫藥學上可接受之鹽包括例如以下之鹽：有機羧酸，諸如乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗壞血酸、天冬胺酸、丁酸、樟腦酸、肉桂酸、檸檬酸、二葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、甘油磷酸、甲酸、己酸、苯甲酸、乳酸、反丁烯二酸、酒石酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、丙二酸、蘋果酸、苦杏仁酸、羥乙磺酸、乳糖酸、菸鹼酸、草酸、撲酸、果膠酯酸、苯乙酸、3-苯基丙酸、特戊酸、丙酸、丙酮酸、柳酸、硬脂酸、對胺基苯磺酸、酒石酸、十一烷酸及丁二酸；有機磺酸，諸如甲磺酸、乙磺酸、樟腦磺酸、均三甲苯磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、萘磺酸及2-萘磺酸；及無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、硝酸及胺基磺酸。羥基之化合物之醫藥學上可接受之鹽包括該化合物之陰離子與諸如Na^+及NX_4^+ (其中X獨立地選自H或C_{1-4}烷基)之合適陽離子的組合。

【0071】 對於醫療用途，本文中所揭示之化合物之活性成分之鹽將通常為醫藥學上可接受的，亦即其將為衍生自生理學上可接受之酸或鹼之鹽。然而，醫藥學上不可接受之酸或鹼之鹽亦可用於例如製備或純化式**I**化合物或本文中所揭示之實施例之另一化合物。所有鹽無論是否衍生自生理學上可接受之酸或鹼，均處於本文中所揭示之實施例之範疇內。

【0072】 金屬鹽典型地藉由使金屬氫氧化物與本文中所揭示之實施

例之化合物反應來製備。以此方式製備之金屬鹽之實例為含有Li^+、Na^+及K^+之鹽。可溶性較低之金屬鹽可藉由添加合適金屬化合物自可溶性較高之鹽的溶液沈澱。

【0073】另外，鹽可由向典型地為胺之鹼性中心添加例如HCl、HBr、H_2SO_4、H_3PO_4或有機磺酸之某些有機酸及無機酸而形成。最後，應理解，本文中之組合物包含呈其未電離形式以及兩性離子形式之本文中所揭示之化合物。

【0074】「預防(Prevention/preventing)」意謂使疾病或病況之臨床症狀不發展的對該疾病或病況之任何治療。在一些實施例中，組合物可向有患有該疾病或病況之風險之個體(包括人類)投與。如本文中所使用，術語「預防(preventing/prevention)」根據本文中所揭示之實施例涵蓋在個體暴露於HIV或HBV前或後，但在出現HIV感染或HBV感染之症狀之前，及/或在偵測到血液中之病毒之前投與化合物、組合物或醫藥學上可接受之鹽。該等術語亦指預防疾病症狀出現及/或預防病毒在血液中達到可偵測含量。該等術語包括暴露前預防(PrEP)以及暴露後預防(PEP)兩者及事件驅動或「隨選」預防。該等術語亦指藉由在生產之前向母親投與且在生命第一天內向幼兒投與來預防自母親向嬰兒之圍產期HIV傳染。該等術語亦指預防經由輸血進行之HIV傳染。

【0075】「螺」或「螺環」係指本文中所描述之具有經由單一共用原子(該原子標示為螺原子)連接之兩個環結構的環結構，該等兩個環結構中之各者可為碳環或雜環。因此，「螺環」係指螺環烷基基團或螺雜環烷基基團。「二螺」或「二螺環」係指本文中所描述之具有經由兩個螺原子連接之三個環結構的環結構，該等三個環結構中之各者可為碳環或雜環。

【0076】「立體異構體」係指由藉由相同鍵鍵結但具有不可互換之不同三維結構之相同原子構成的化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物，且包括「鏡像異構物」，該等「鏡像異構物」係指分子為彼此之不可重疊鏡像之兩種立體異構體。在本文中所揭示之實施例中之任一者中，本文中所揭示之化合物可呈其立體異構體形式。

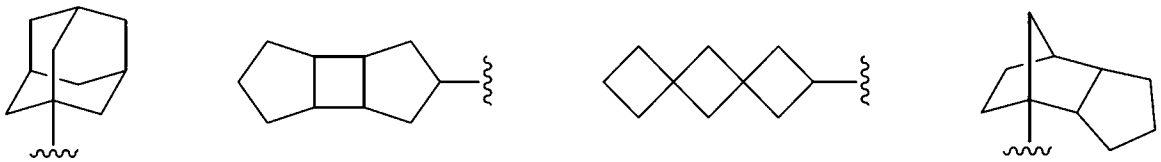
【0077】如本文中所使用，術語「個體」係指生物體，典型地指哺乳動物(例如人類)。在一些實施例中，人類個體為成人、青少年或兒童個體。在一些實施例中，個體患有相關疾病或病況。在一些實施例中，個體對疾病或病況敏感。在一些實施例中，個體呈現疾病或病況之一或多種症狀或特徵。在一些實施例中，個體不呈現疾病或病況之任何症狀或特徵。在一些實施例中，個體為具有一或多個特徵之某人，該一或多個特徵之特徵在於對疾病或病況之易感性或疾病或病況之風險。在一些實施例中，個體為患者。在一些實施例中，個體為投與及/或已投與診斷及/或療法及/或預防之個體。

【0078】如本文中所使用，「治療有效量」為產生投與其所要之作用之量。在一些實施例中，術語「治療有效量」或「治療學上有效劑量」意謂當根據治療性給藥方案向患有或易患疾病或病況之群體投與時足以治療該疾病或病況的量。在一些實施例中，治療有效量為降低疾病或病況之發病率及/或嚴重度、使疾病或病況之一或多個特徵穩定，及/或延遲疾病或病況之一或多個症狀之發作的量。一般熟習此項技術者應瞭解，術語「治療有效量」不實際上需要在特定個體中實現成功治療。實情為，治療有效量可為當向需要此類治療之患者投與時在大量個體中提供特定所要藥理學反應的該量。在一些實施例中，提及治療有效量可為提及如在一或多

種特定組織(例如受疾病或病況影響之組織)或流體(例如血液、唾液、血清、汗液、淚液、尿液等)中量測之量。一般熟習此項技術者應瞭解，在一些實施例中，治療有效量可以單次劑量調配及/或投與。在一些實施例中，治療有效量可以複數次劑量，例如作為給藥方案之部分調配及/或投與。

【0079】「治療(Treatment/treating)」為用於獲得有益或所要結果(包括臨床結果)之途徑。有益或所要臨床結果可包括以下中之一或多者：a)抑制疾病或病況(例如減少由疾病或病況產生之一或多種症狀及/或減輕疾病或病況之程度)；b)減緩或停止與疾病或病況相關之一或多種臨床症狀的發展(例如使疾病或病況穩定、預防或延遲疾病或病況之惡化或進展及/或預防或延遲疾病或病況之擴散(例如轉移))；及/或c)減輕疾病，亦即使臨床症狀消退(例如改善疾病病況、提供疾病或病況之部分或總體緩解、增強另一藥物療法之作用、延遲疾病之進展、提高生命品質及/或延長存活期)。如本文中所使用，術語「治療」涵蓋根據本文中所揭示之實施例的化合物、組合物或醫藥學上可接受之鹽之投與，以緩解或消除HIV感染或HBV感染之症狀，及/或降低有需要之個體中的病毒負荷。在一些實施例中，個體為患者。

【0080】如本文中所使用，「三環烷基」係指具有指定數目碳原子及三個環之烴基，該等環可相對於彼此橋聯、稠合、螺環或其組合。在某些實施例中，三環烷基具有十至十六個碳原子或九至十二個碳原子，且為飽和的且藉由單鍵連接至分子之其餘部分。舉例而言，三環癸基可分別為橋聯三環癸基、稠合三環癸基、二螺環癸基或混合(例如橋聯-稠合)三環癸基，如下文所描繪：



【0081】 本文中所揭示之實施例亦意圖涵蓋藉由使一或多個原子經具有不同原子質量或質量數之原子置換而經同位素標記之所有醫藥學上可接受之式**I**化合物。可併入所揭示之化合物中之同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯及碘之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{13}N、^{15}N、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl、^{123}I及^{125}I。在某些實施例中，此等放射性標記化合物可用於幫助藉由表徵例如作用位點或作用模式或對藥理學上重要之作用位點之結合親和力來測定或量測化合物之有效性。某些經同位素標記之式**I**化合物(例如併入放射性同位素者)可用於藥物及/或受質組織分佈研究。放射性同位素氚(亦即^{3}H)及碳-14(亦即^{14}C)鑒於其易於併入及現成偵測手段而尤其適用於此目的。

【0082】 在某些實施例中，用諸如氘(亦即^{2}H)之較重同位素進行之取代可提供由更大代謝穩定性產生之某些治療優勢。舉例而言，活體內半衰期可增大或劑量需要可減小。因此，在一些情況下，較重同位素可為較佳的。

【0083】 用諸如^{11}C、^{18}F、^{15}O及^{13}N之正電子發射同位素進行之取代可用於正子發射斷層攝影術(PET)研究以檢查受質受體佔有率。經同位素標記之式**I**化合物可藉由熟習此項技術者已知之技術或藉由類似於如下文所闡述之實例中所描述之方法的方法，使用適當之經同位素標記之試劑替代先前採用之未經標記之試劑來製備。

【0084】 本文中所提供之方法、組合物、套組及製品使用或包括化合物(例如式**I**化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，其中連接至碳原子之1至

n個氫原子可經氘原子或D置換，其中n為分子中之氫原子數。如此項技術中已知，氘原子為氫原子之非放射性同位素。此類化合物提高抗代謝性，且因此當向哺乳動物投與時可用於增加化合物或其醫藥學上可接受之鹽之半衰期。參見例如Allen B. Foster, Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism, 5 *Trends Pharmacol. Sci.* 524, 524-27 (1984)。此類化合物可藉由此項技術中已知之手段，例如藉由採用其中一或多個氫原子已經氘置換之起始物質來合成。

【0085】 本文中所揭示之實施例亦意圖涵蓋所揭示之化合物之活體內代謝產物。此類產物可例如由所投與化合物之氧化、還原、水解、醯胺化、酯化及其類似者產生，主要因酶促方法產生。因此，本文中所揭示之實施例包括藉由包含以下之方法產生之化合物：向哺乳動物投與根據本文中所揭示之實施例之化合物持續足以產生其代謝產物之時段。此類產物通常藉由以下來識別：向諸如大鼠、小鼠、天竺鼠、猴之動物或向人類以可偵測劑量投與根據本文中所揭示之實施例之放射性標記化合物，允許足以發生代謝之時間，且自尿液、血液或其他生物樣品分離其轉化產物。

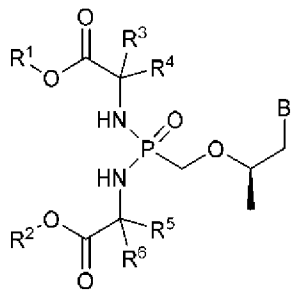
【0086】 本文中所揭示之實施例之化合物或其醫藥學上可接受之鹽可含有一或多個不對稱中心，且可因此產生鏡像異構物、非鏡像異構物及其他立體異構形式，該等立體異構形式可在絕對立體化學方面針對胺基酸定義為(R)-或(S)-，或定義為(D)-或(L)-。本發明意圖包括所有此類可能之異構體以及其外消旋、非外消旋及光學純形式。光學活性(+)及(-)、(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑來製備，或使用諸如層析法及分步結晶法之方法來分解。用於製備/分離個別鏡像異構物之技術包括由合適光學純前驅體進行之對掌性合成或使用例如

對掌性高壓液相層析法(HPLC)進行之外消旋體(或鹽或衍生物之外消旋體)之分解。當本文中所描述之化合物含有烯系雙鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另外規定，否則意欲化合物包括E型及Z型幾何異構體兩者。同樣，亦意欲包括所有互變異構形式。

化合物

【0087】 本文中提供充當抗HIV劑或抗HBV劑之化合物、包含視情況與一或多種(例如二、三或四種)額外治療劑組合之此類化合物之醫藥組合物及使用此類化合物及組合物之方法。本文中所描述之所有化合物實施例包括其任何醫藥學上可接受之鹽、立體異構體或立體異構體混合物。

【0088】 在一個實施例中，提供式(**I**)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



I

其中

R^1及R^2獨立地選自C_{1-12}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-12}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸

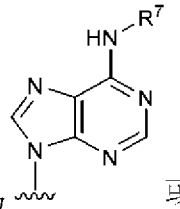
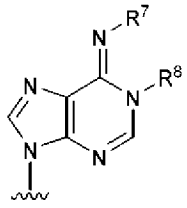
環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代；

R^3、R^4、R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；或視情況：

R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；或

R^3及R^4獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；或

R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；

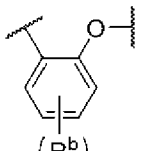
B為或；

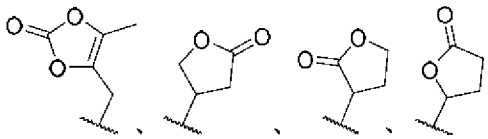
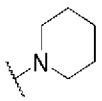
R^7為氫或R^8；

R^8為-L^1-$(L^2)_m$-$(L^3)_n$-R^{8a}；

L^1選自鍵、-C(O)-及-C(O)O-；

L^2為C_{1-6}伸烷基；

L^3為-C(O)O-或  ；

R^{8a}選自C_{1-12}烷基、芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-S-C(O)-C_{1-4}烷基、及，其中芳基及-C(O)-芳基視情況經一或兩個R^c取代；

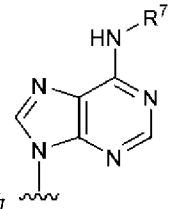
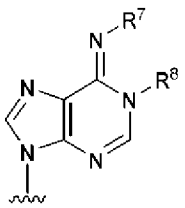
各R^a獨立地選自C_{1-4}烷基、鹵基、C_{1-4}鹵烷基及-O-C_{1-4}烷基；

各R^b獨立地為C_{1-4}烷基；

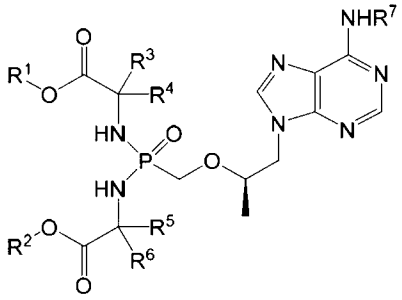
各R^c獨立地為C_{1-4}烷基或-OC(O)-C_{1-4}烷基；

m及n獨立地為0或1；且

p為0、1或2。

【0089】 在式**I**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，B為。在一些實施例中，B為。

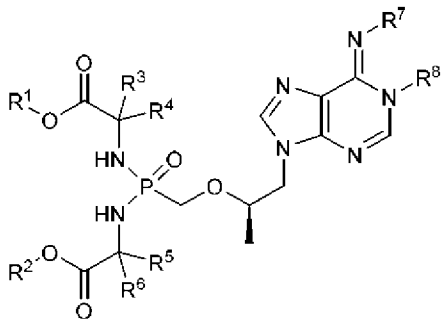
【0090】 在一些實施例中，式**I**化合物為式(**II**)化合物：



II

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如在式**I**中所定義。

【0091】 在一些實施例中，式**I**化合物為式(**III**)化合物：



III

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8如在式I中所定義。

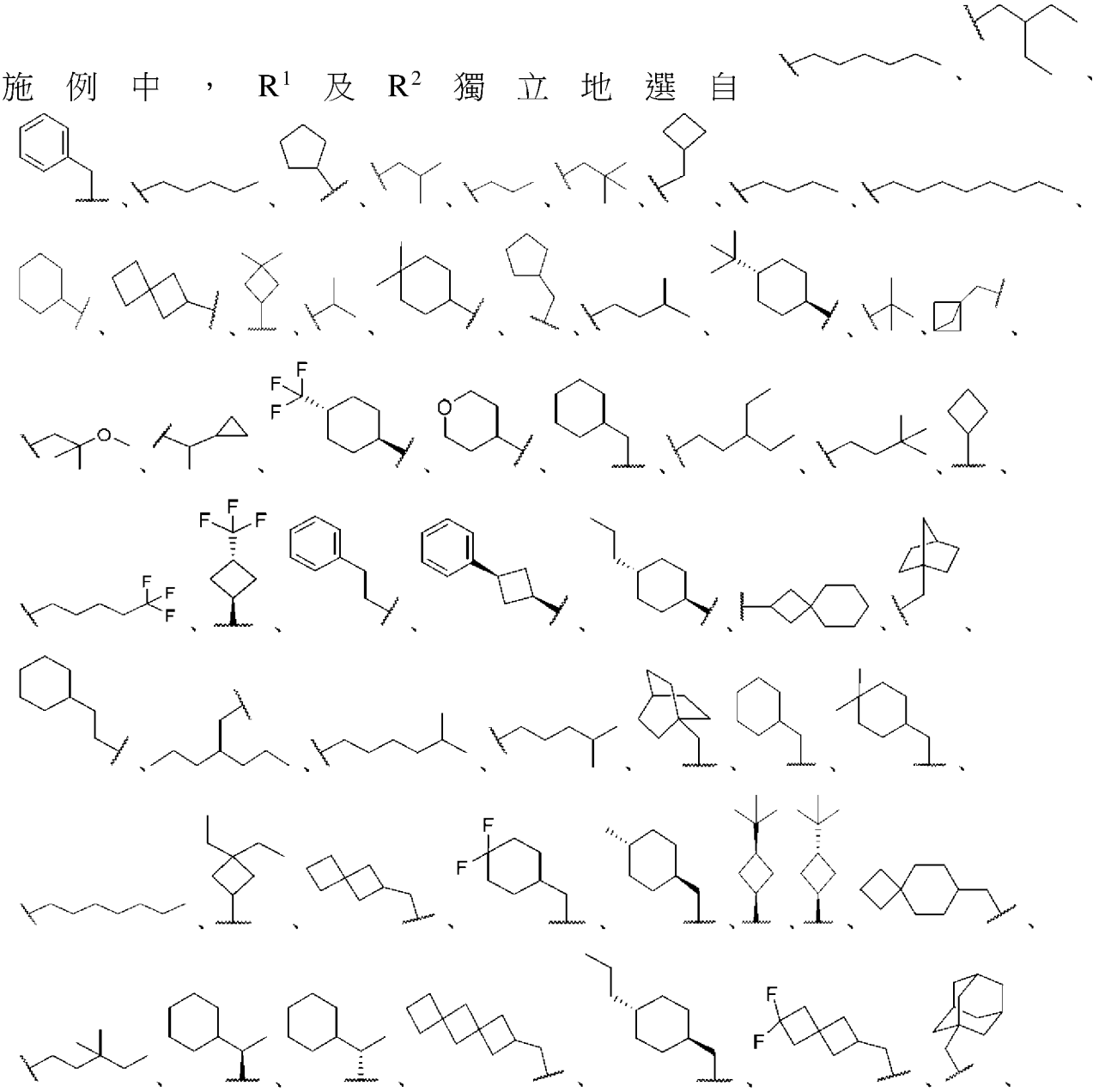
【0092】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1及R^2獨立地選自C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。在一些實施例中，R^1及R^2獨立地選自C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上

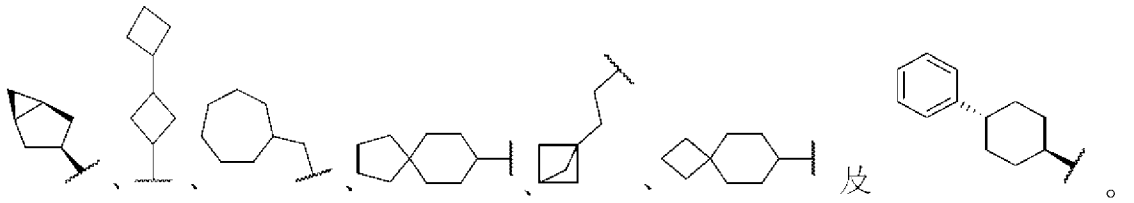
文所定義。在一些實施例中，R^1及R^2獨立地選自C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。在一些實施例中，R^1及R^2獨立地選自C_{5-8}烷基、C_{5-7}環烷基、C_{5-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-9}螺環烷基、C_{7-9}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-7}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{5-8}烷基、C_{5-7}環烷基、C_{5-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-9}螺環烷基、C_{7-9}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-7}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。

【0093】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1及R^2不同。在一些實施例中，R^1及R^2相同。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷

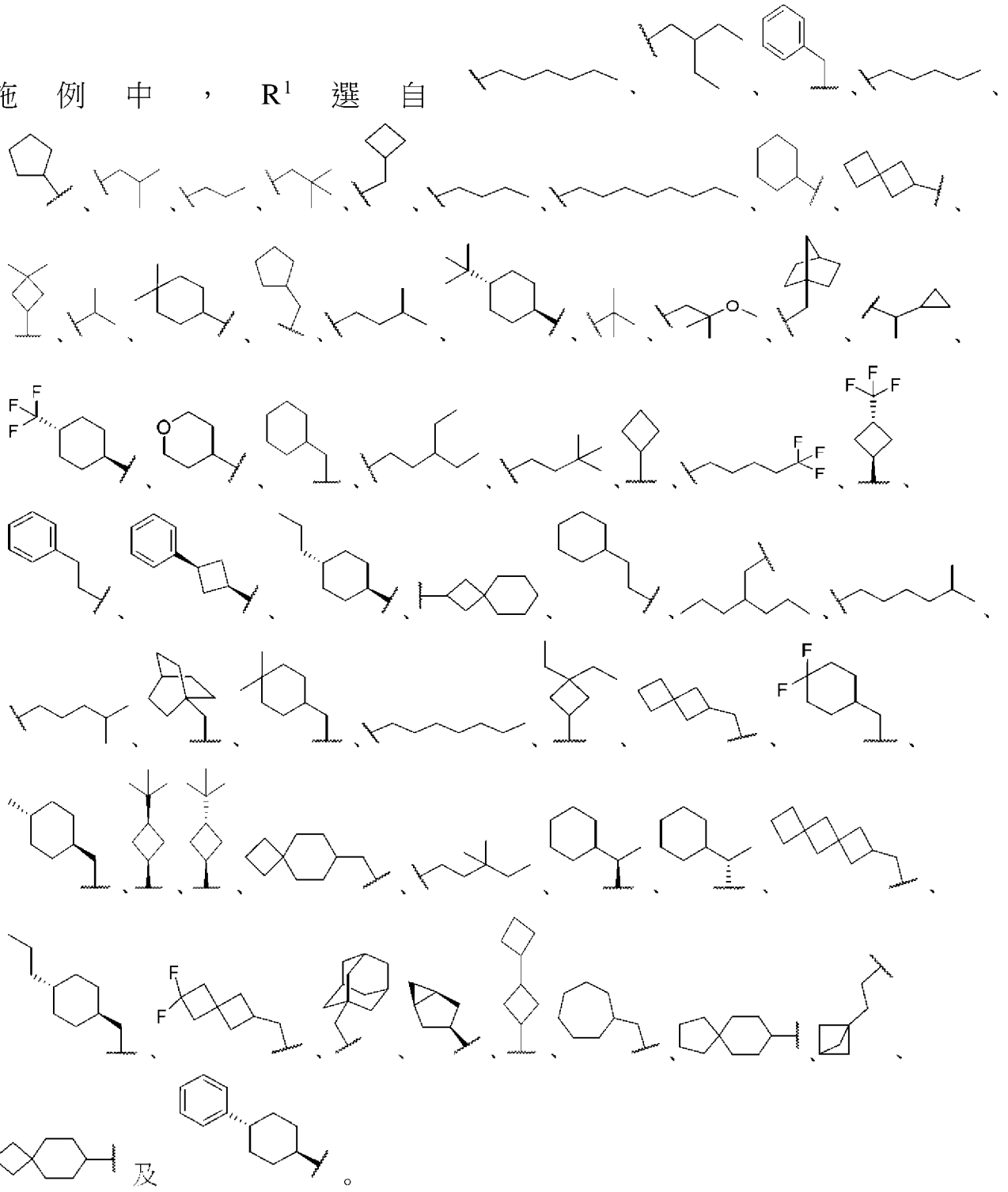
基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基及C_{3-7}環烷基，其中各C_{1-8}烷基及C_{3-7}環烷基視情況經一至三個R^a取代，其中R^a如上文所定義。

【0094】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1及R^2獨立地選自

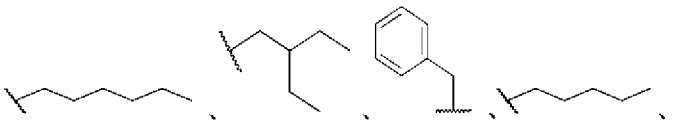
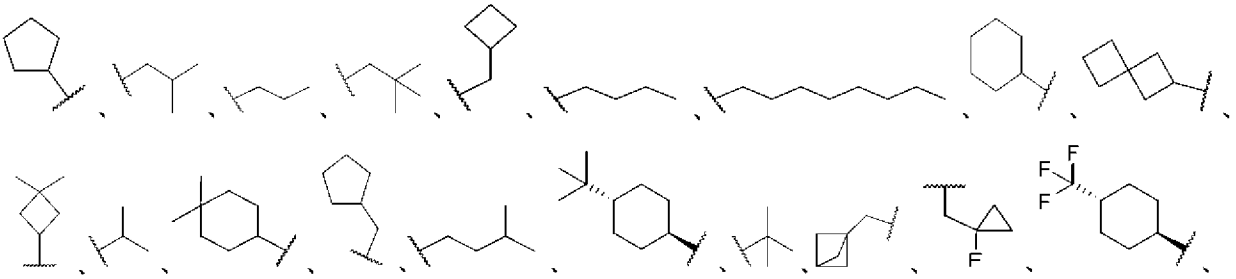
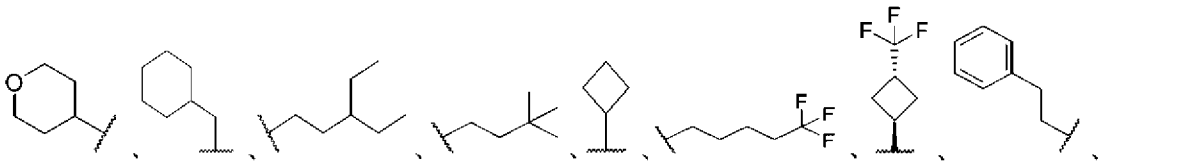
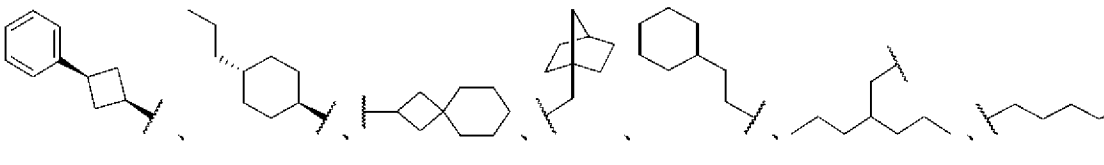
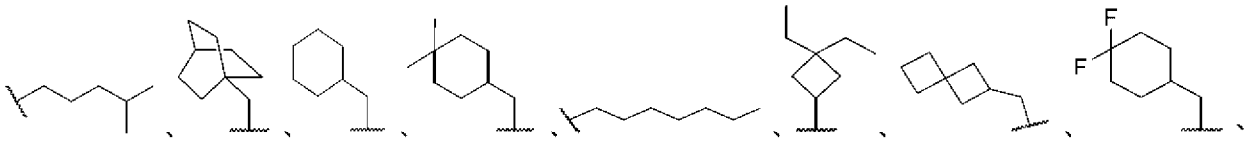
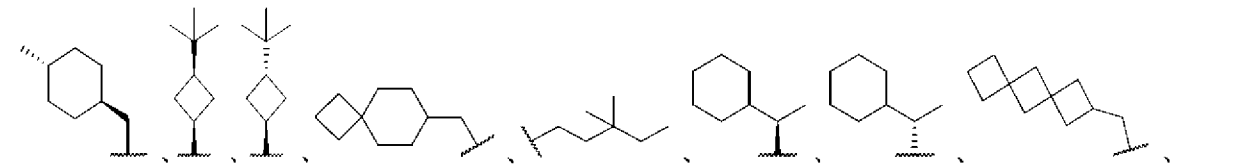
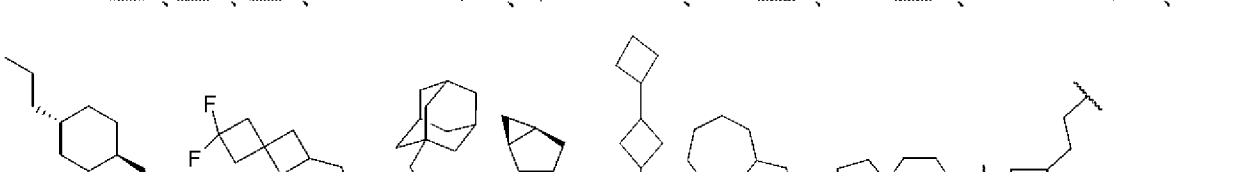
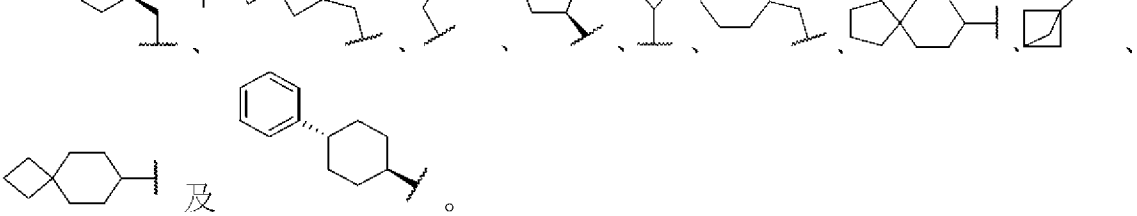


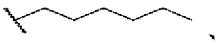


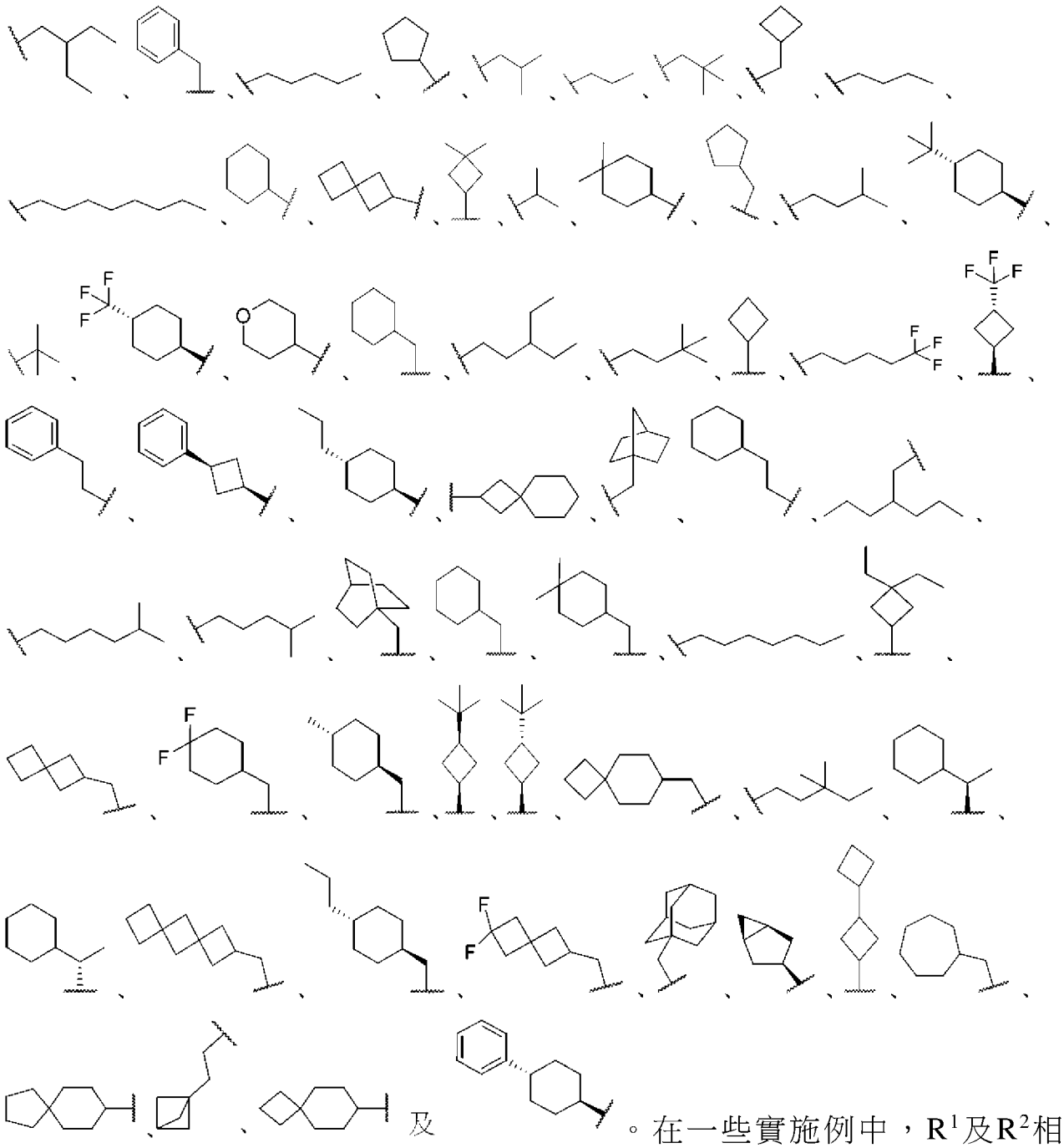
【0095】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1選自



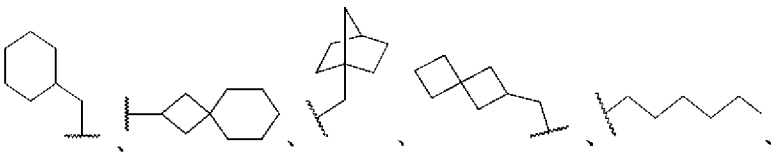
【0096】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實

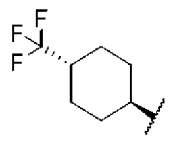
施例中，R^2選自、、、、、、、、、、、、及。

【0097】在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自、

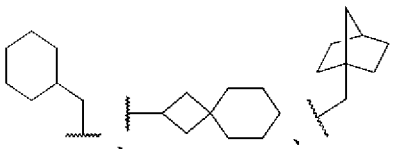


及 。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自

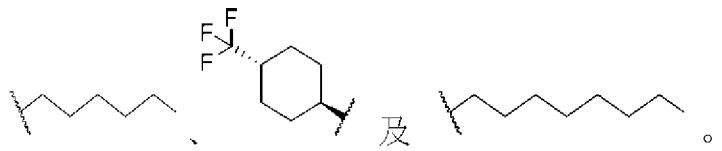




及 。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選自



及 。在一些實施例中，R^1及R^2相同且選

自、及。

在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。

【0098】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3及R^5相同。在一些實施例中，R^3及R^5均為甲基。在一些實施例中，R^3及R^5均為乙基。在一些實施例中，R^3及R^5均為環丙基。在一些實施例中，R^3及R^5均為苯甲基。

【0099】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^4及R^6相同。在一些實施例中，R^4及R^6均為乙基或均為苯甲基。在一些實施例中，R^4及R^6均為甲基。在一些實施例中，R^4及R^6均為乙基。在一些實施例中，R^4及R^6均為環丙基。在一些實施例中，R^4及R^6均為苯甲基。

【0100】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3及R^4相同。在一些實施例中，R^3及R^4均為甲基。在一些實施例中，R^3及R^4均為乙基。在一些實施例中，R^3及R^4均為環丙基。在一些實施例中，R^3及R^4均為苯甲基。

【0101】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^5及R^6相同。在一些實施例中，R^5及R^6均為甲基。在一些實施

例中，R^5及R^6均為乙基。在一些實施例中，R^5及R^6均為環丙基。在一些實施例中，R^5及R^6均為苯甲基。

【0102】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至5員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代，其中各R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環未經取代。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環經一個R^b取代。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環經兩個R^b取代。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環經三個R^b取代。在一些實施例中，R^5及R^6獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代。在一些實施例中，R^5及R^6獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代，且R^5及R^6獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代。

【0103】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實

施例中，R^3及R^4獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至5員飽和或部分不飽和碳環，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環。在一些實施例中，R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環未經取代。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環經一個R^b取代。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環經兩個R^b取代。在一些實施例中，環丙烷環或環丁烷環經三個R^b取代。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地選自C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代。在一些實施例中，R^3及R^4獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代。

【0104】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至5員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至5員飽和或部分不飽和碳環。在一些

實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代；且其中R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環。在一些實施例中，R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環。在一些實施例中，R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丁烷環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環，且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環，且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環，且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丙烷環。在一些實施例中，R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環，且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之環丁烷環。

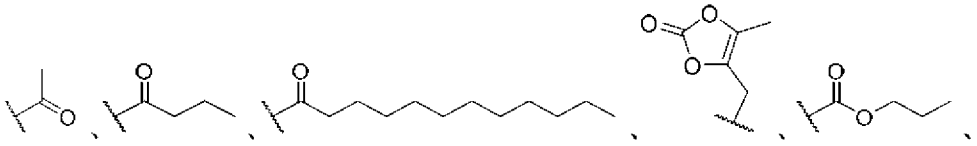
【0105】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^b獨立地為甲基、乙基、丙基或丁基。在一些實施例中，各R^b獨立地為甲基、乙基或丙基。在一些實施例中，各R^b獨立地為甲基或乙基。在一些實施例中，各R^b為甲基。在一些實施例中，各R^b為乙基。

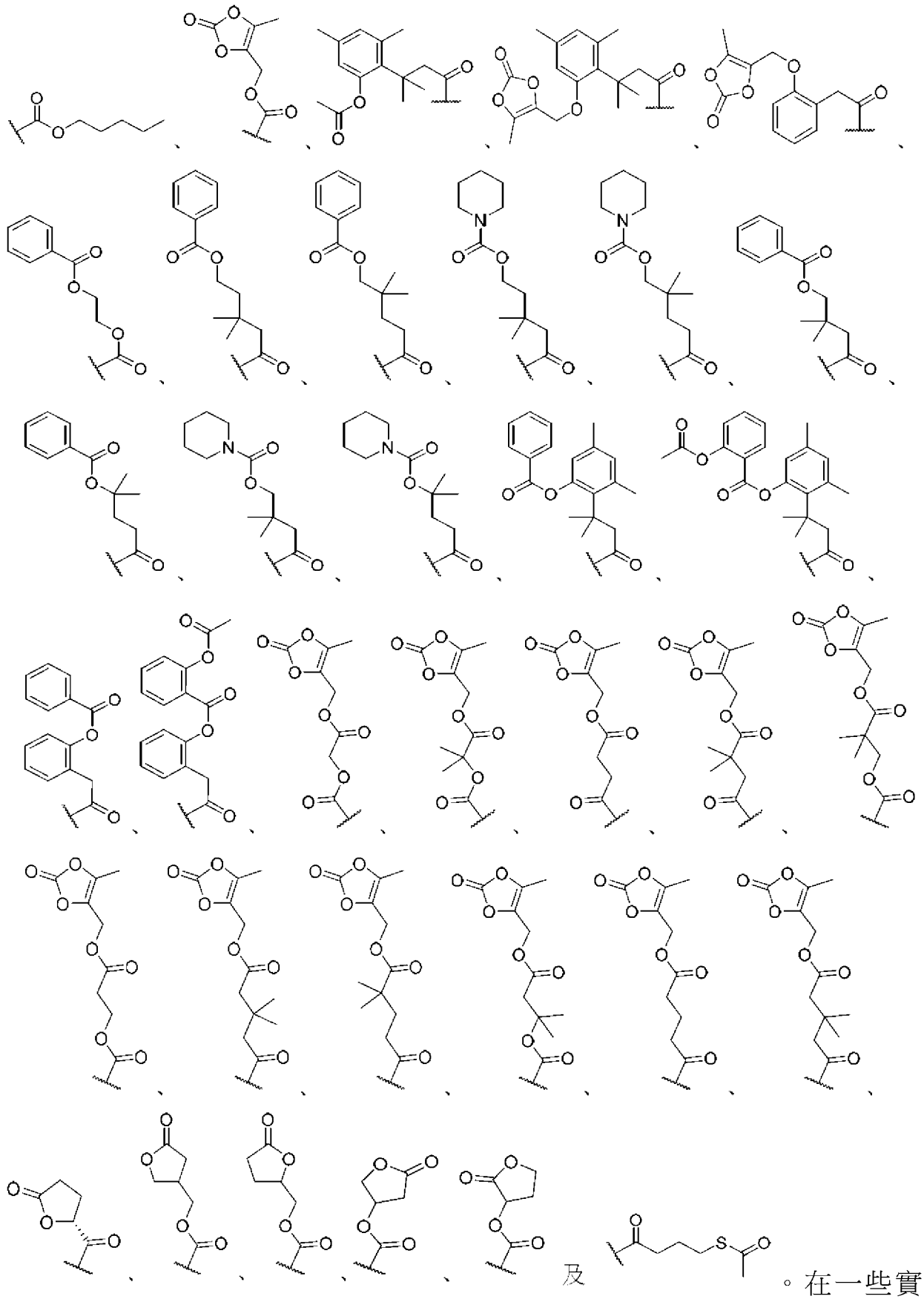
【0106】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實

施例中，R^3、R^4、R^5及R^6相同。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基或芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-3}烷基、C_{3-5}環烷基或芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基、乙基、環丙基或苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基或苯甲基視情況經一至三個R^b取代，其中R^b如上文所定義。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基或環丙基。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為乙基。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為環丙基。在一些實施例中，R^3、R^4、R^5及R^6各自為苯甲基。

【0107】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^7為氫。在一些實施例中，R^7為R^8。

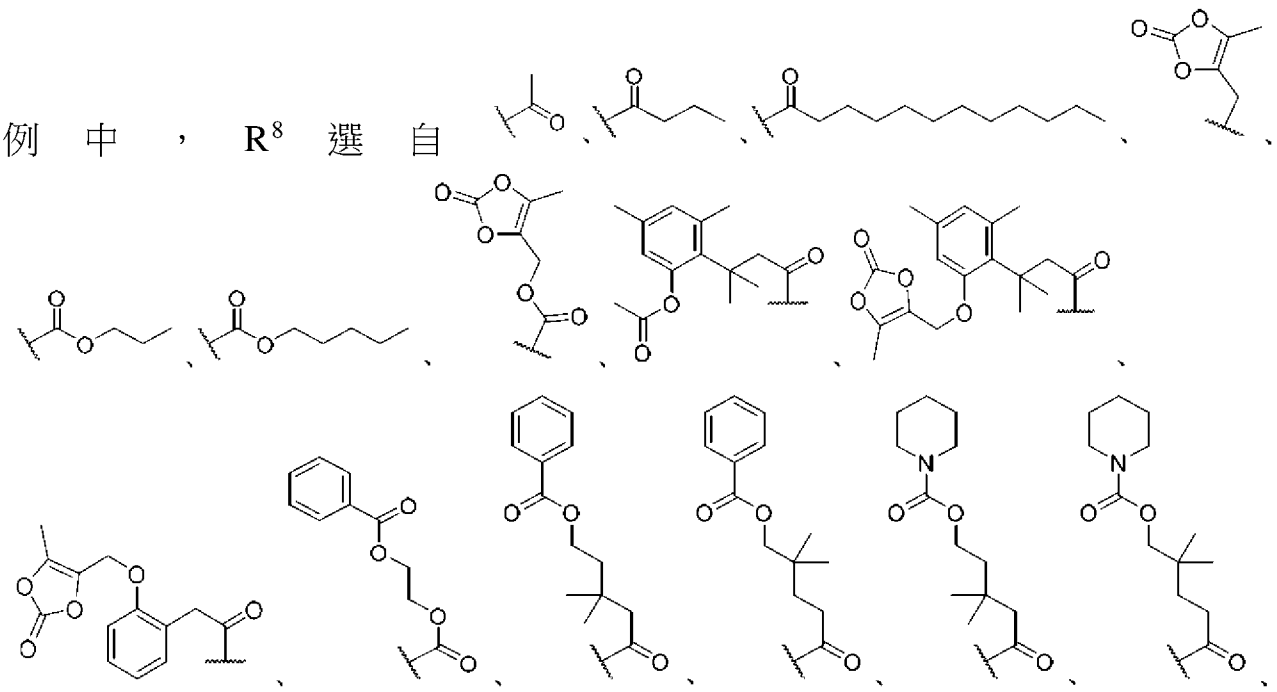
【0108】 在式**I**、**II**或**III**化合物之一些實施例中，R^8為-L^1-L^2-L^3-R^{8a}。在一些實施例中，R^8為-L^1-$(L^3)_n$-R^{8a}。在一些實施例中，R^8為-L^1-$(L^2)_m$-R^{8a}。在一些實施例中，R^8為-L^1-L^3-R^{8a}。在一些實施例中，R^8為-L^1-L^2-R^{8a}。在一些實施例中，R^8為-L^1-R^{8a}。在一些實施例中，R^8為R^{8a}。在一些實施例中，R^8選自

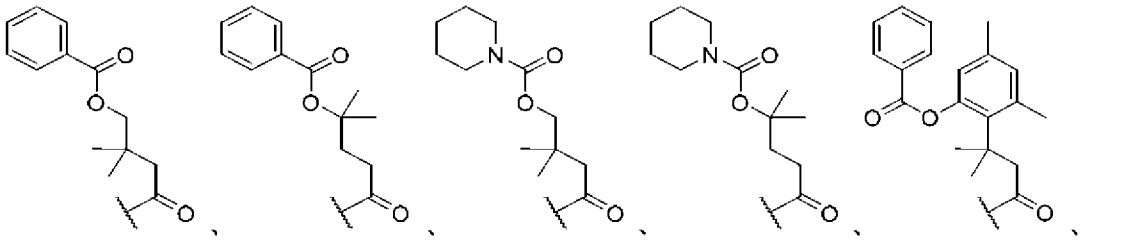
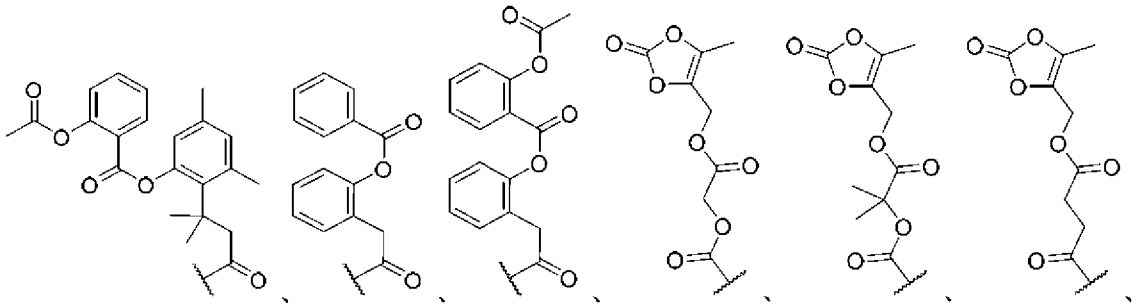
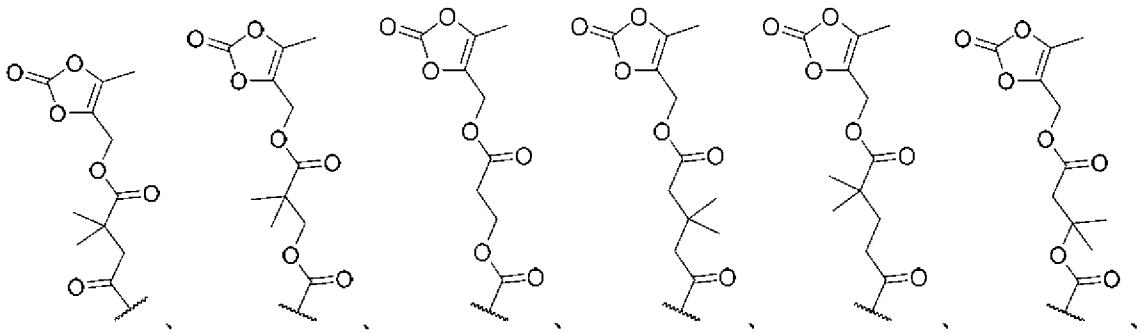
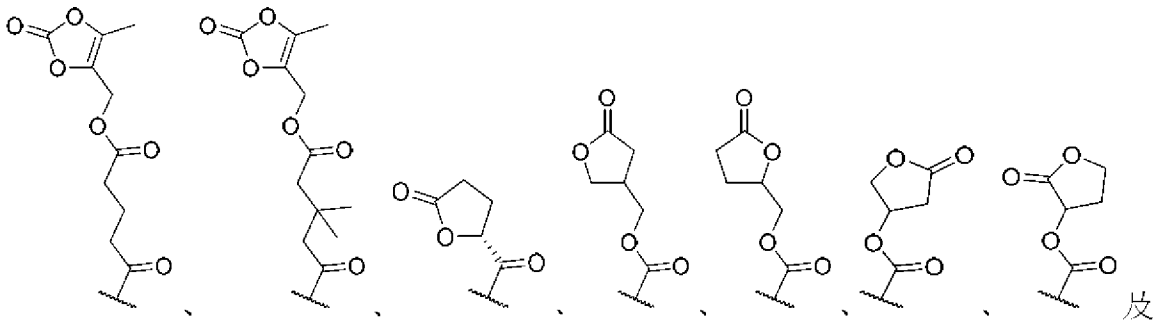
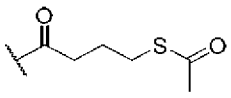
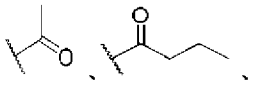
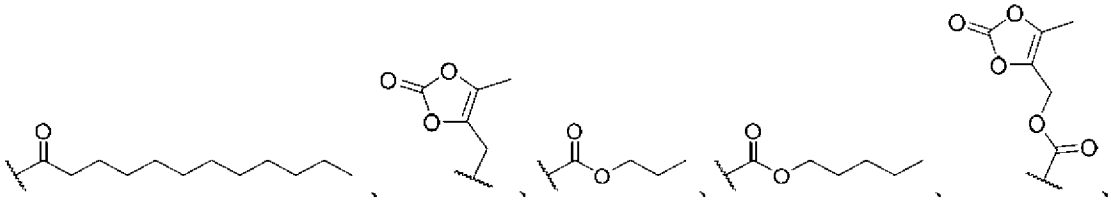


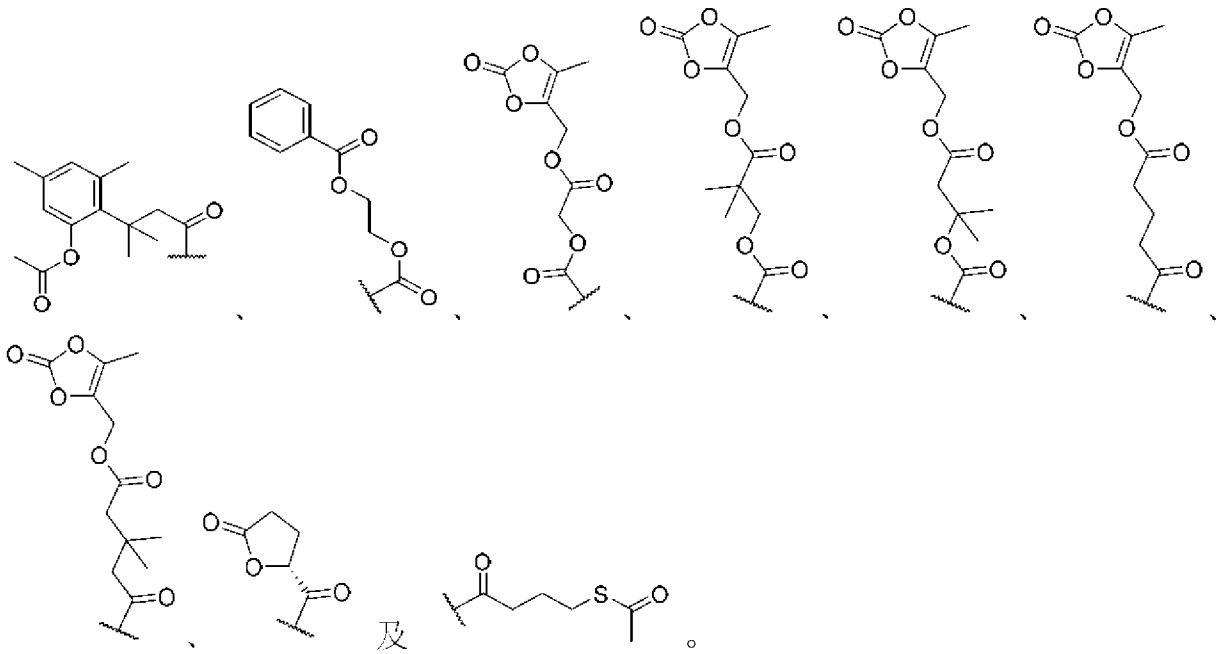


及

。在一些實施

例中，R^8選自

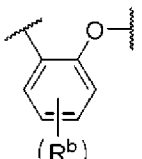





。在一些實施例中，R^8選自



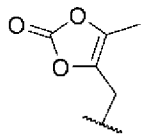
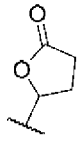
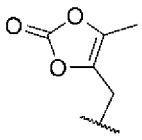
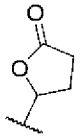


【0109】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，L^1為鍵。在一些實施例中，L^1為-C(O)-。在一些實施例中，L^1為-C(O)O-。

【0110】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，L^2選自-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-、-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-、-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-及-CH_2-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-。在一些實施例中，L^2選自-CH_2-、-CH_2-CH_2-、-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-、-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-、-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-及-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-CH_2-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-CH_2-CH_2-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-$C(CH_3)_2$-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-。在一些實施例中，L^2為-CH_2-$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-。

【0111】在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實

施例中，L^3為-C(O)O-。在一些實施例中，L^3為  。

【0112】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^{8a}選自C_{1-12}烷基、芳基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-S-C(O)-C_{1-4}烷基、 及  ，其中芳基視情況經一或兩個R^c取代。在一些實施例中，R^{8a}選自C_{1-8}烷基、芳基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-S-C(O)-C_{1-4}烷基、 及  ，其中芳基視情況經一或兩個R^c取代。

【0113】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^a獨立地選自C_{1-4}烷基、鹵基及C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，各R^a獨立地為C_{1-4}烷基。在一些實施例中，各R^a獨立地為鹵基。在一些實施例中，各R^a獨立地為C_{1-4}鹵烷基。在一些實施例中，各R^a獨立地為-O-C_{1-4}烷基。在一些實施例中，各R^a獨立地選自甲基、乙基、正丙基、異丙基、氟基、甲氧基及三氟甲基。

【0114】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^b獨立地為甲基或乙基。

【0115】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，各R^c獨立地為C_{1-4}烷基。在一些實施例中，各R^c獨立地為-C(O)-C_{1-4}烷基。在一些實施例中，各R^c獨立地為甲基或-OC(O)-甲基。

【0116】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，m及n均為0。在一些實施例中，m為0且n為1。在一些實施例中，m為1且n為0。在一些實施例中，m及n均為1。

【0117】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，p為0或2。在一些實施例中，p為0。在一些實施例中，p為1。在一些實施例中，p為2。

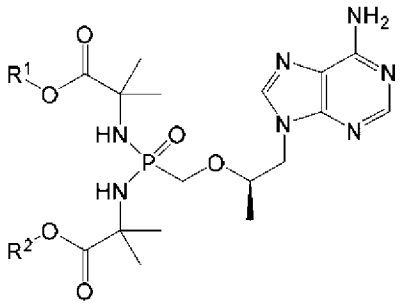
【0118】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^1及R^2相同且R^3、R^4、R^5及R^6相同。在一些實施例中，R^1及R^2相同且R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基或環丙基。在一些實施例中，R^1及R^2相同且R^3、R^4、R^5及R^6各自為環丙基。在一些實施例中，R^1及R^2相同且R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基。

【0119】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^7為氫且R^1及R^2相同。

【0120】 在一些實施例中，R^7為氫且R^3、R^4、R^5及R^6相同。在一些實施例中，R^7為氫且R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基或環丙基。在一些實施例中，R^7為氫且R^3、R^4、R^5及R^6各自為環丙基。在一些實施例中，R^7為氫且R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基。

【0121】 在式**I**、**II**或**III**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之一些實施例中，R^7為氫，R^1及R^2相同，且R^3、R^4、R^5及R^6相同。在一些實施例中，R^7為氫，R^1及R^2相同，且R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基或環丙基。在一些實施例中，R^7為氫，R^1及R^2相同，且R^3、R^4、R^5及R^6各自為環丙基。在一些實施例中，R^7為氫，R^1及R^2相同，且R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基。

【0122】 在一些實施例中，式**I**或**II**化合物為式(**IV**)化合物：

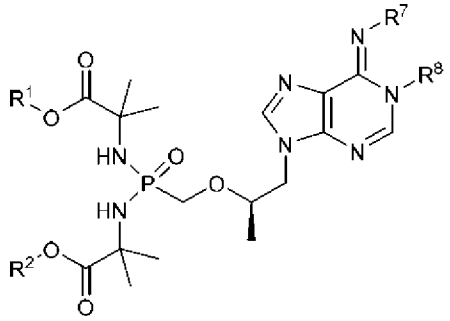


IV

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2如式**I**中所定義。

【0123】 在式**IV**化合物之一些實施例中，R^1及R^2不同。在一些實施例中，R^1及R^2相同。

【0124】 在一些實施例中，式**I**或**III**化合物為式(**V**)化合物：

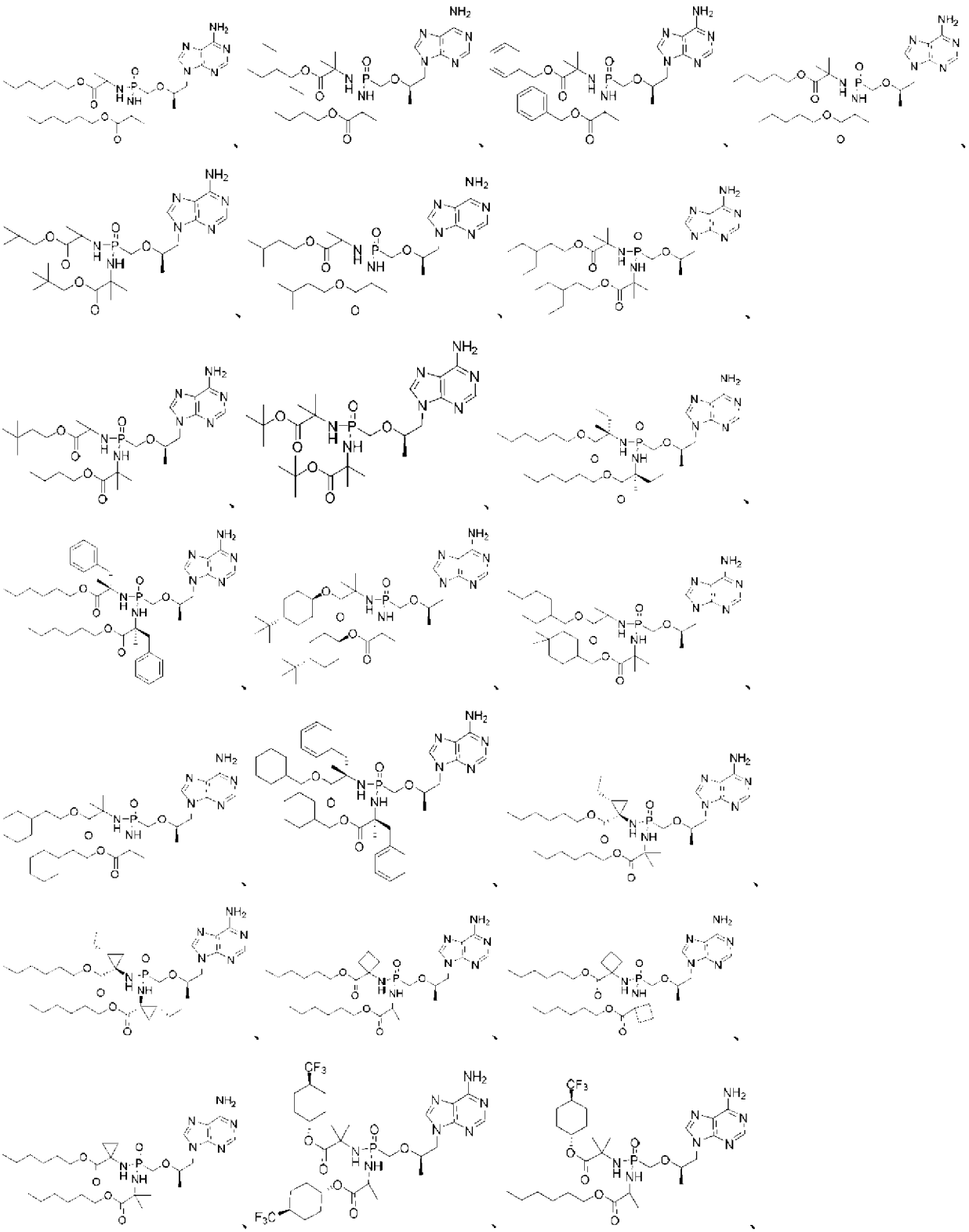


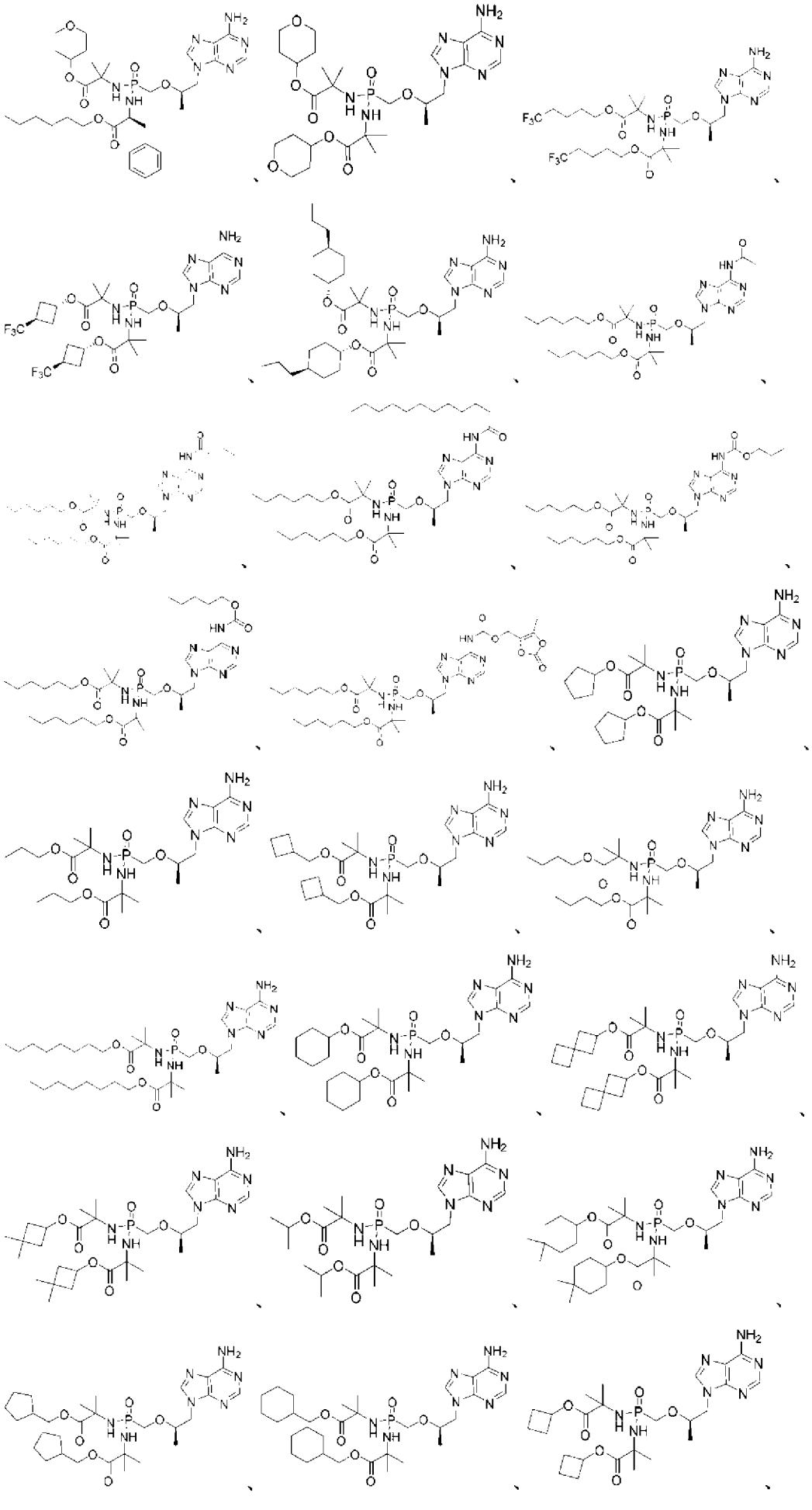
V

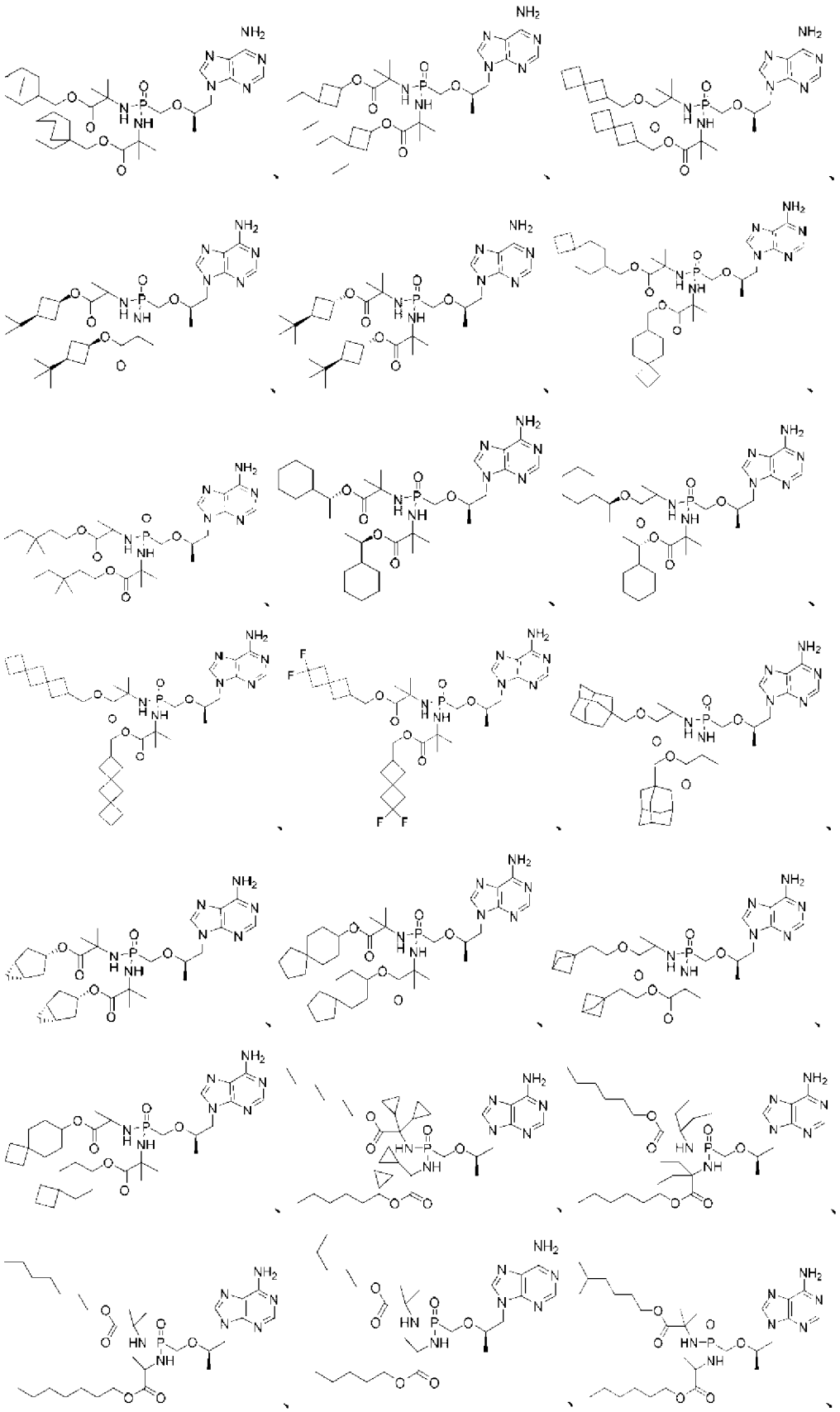
或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^2、R^7及R^8如上文所定義。

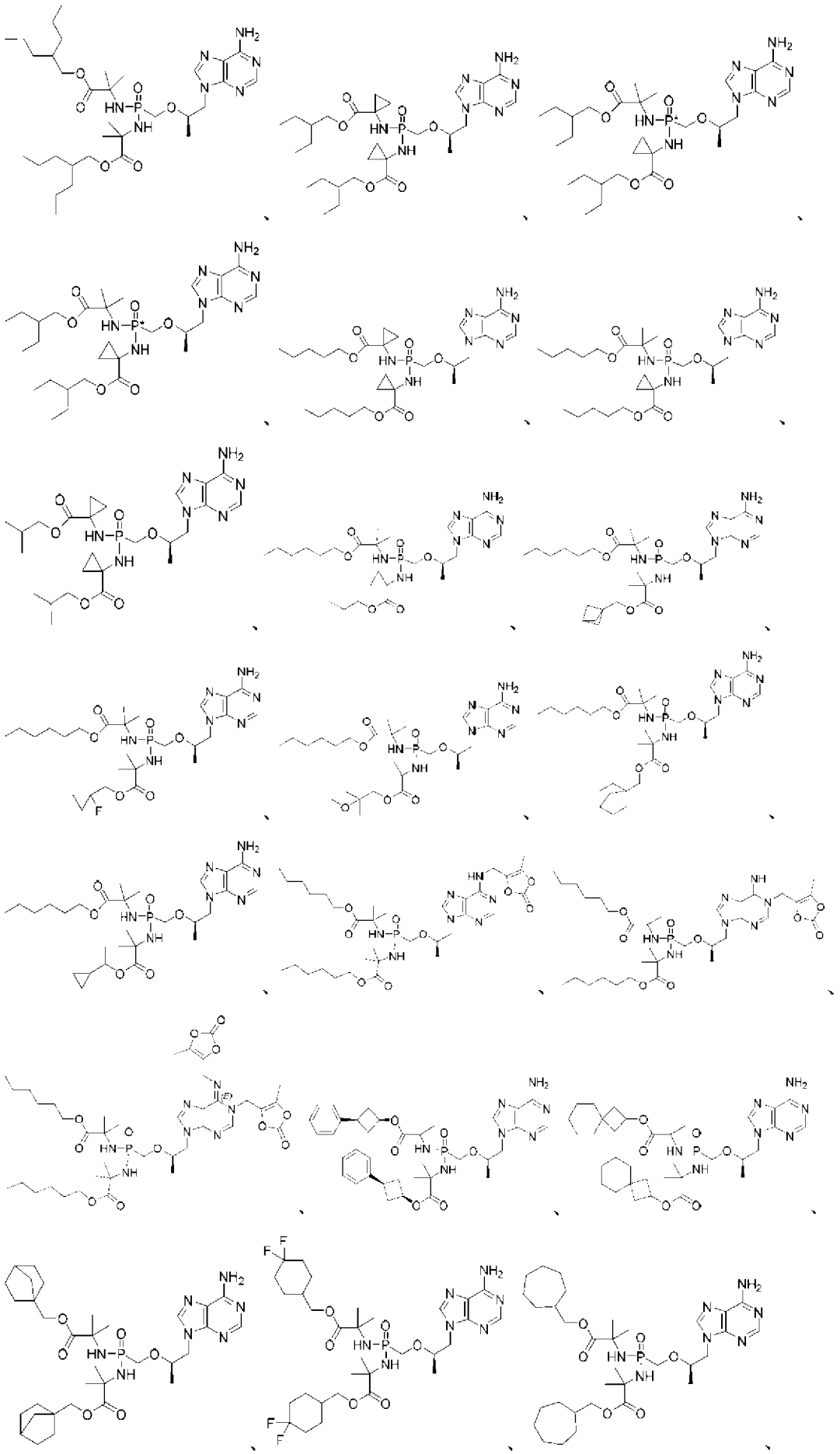
【0125】 在式**V**化合物之一些實施例中，R^1及R^2不同。在一些實施例中，R^1及R^2相同。在一些實施例中，R^7為H。在一些實施例中，R^7為R^8。

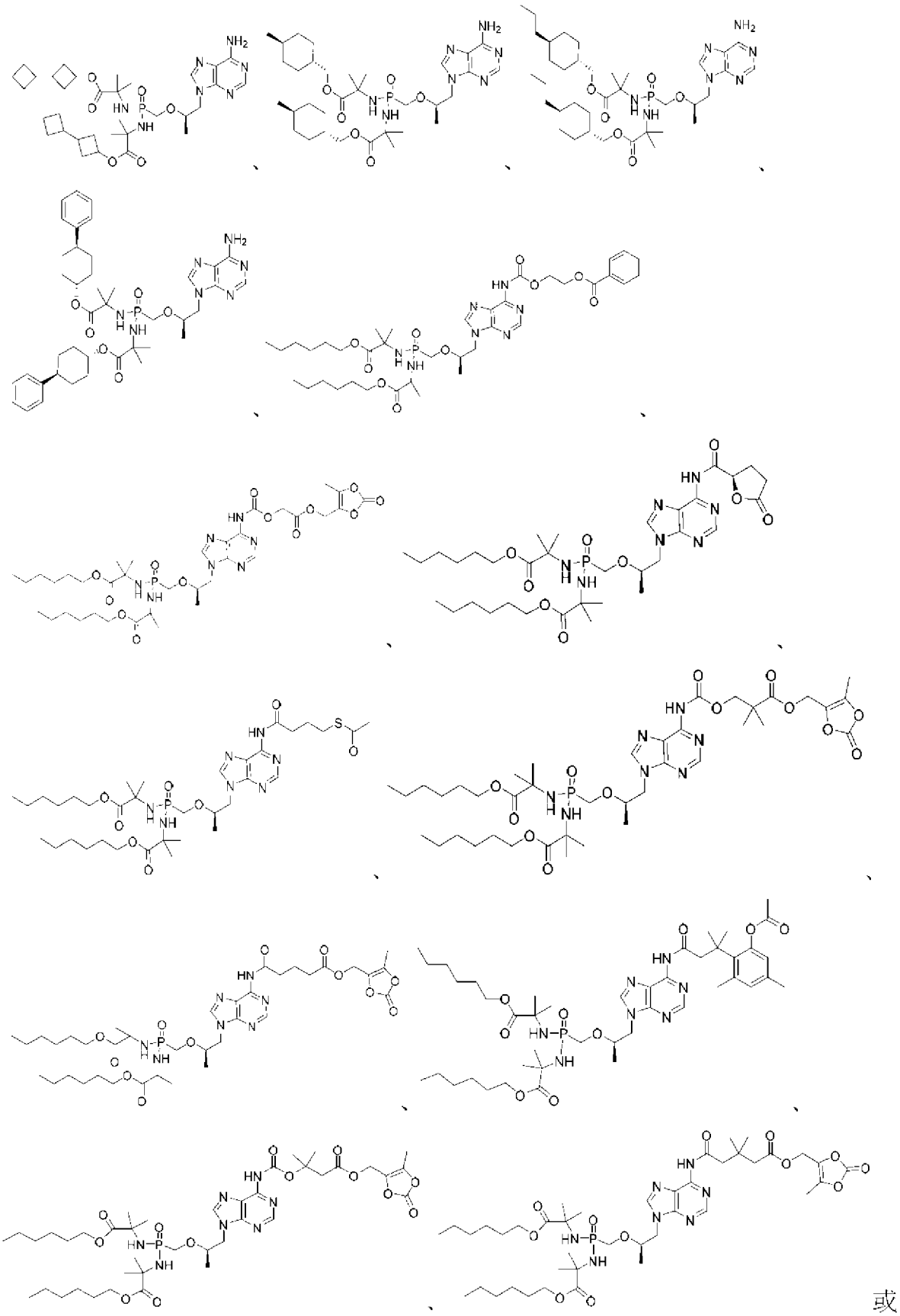
【0126】 在一些實施例中，化合物具有式：



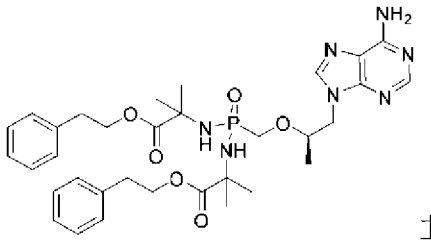






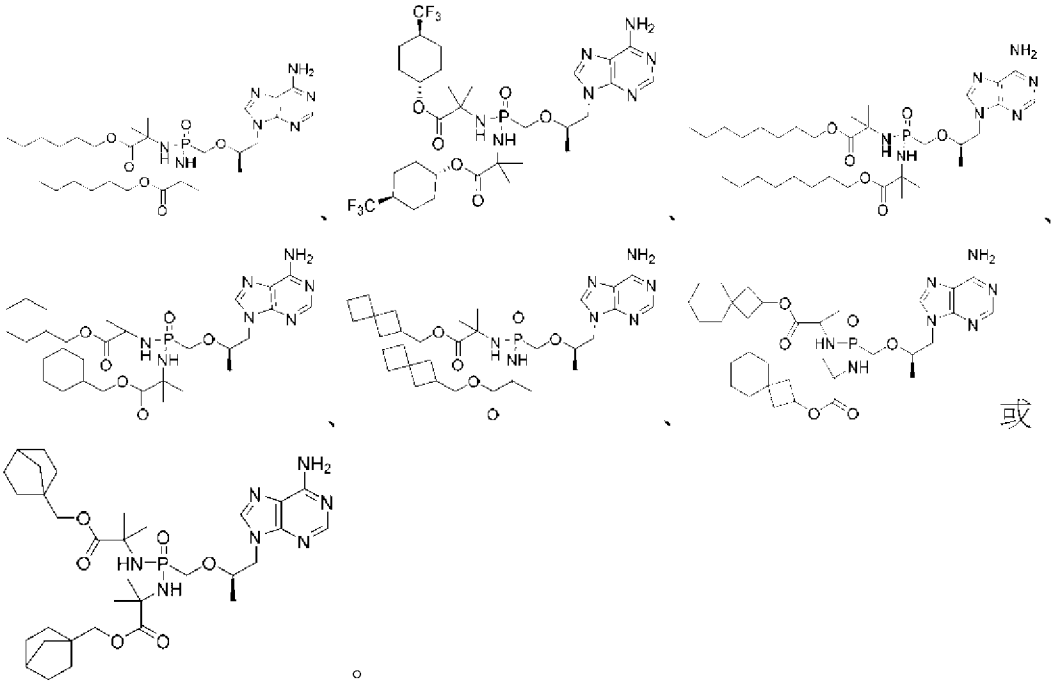


或



其醫藥學上可接受之鹽。

【0127】在一些實施例中，化合物具有式：



或

。

【0128】當任何變數為非對稱二價基團時，除非另外規定，否則意欲涵蓋基團之兩個定向。舉例而言，當L^3為-C(O)O-時，包括-C(O)O-之兩個定向(亦即，當R^8為-L^1-L^3-R^{8a}時，包括-L^1-C(O)O-R^{8a}及-L^1-OC(O)-R^{8a}兩者)，或當L^2為-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-時，包括-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-之兩個定向(亦即，當R^8為-L^1-L^2-R^{8a}時，包括R^8為-L^1-CH_2-CH_2-$C(CH_3)_2$-R^{8a}及-L^1-$C(CH_3)_2$-CH_2-CH_2-R^{8a}兩者)。

【0129】應理解，如上文所闡述之式**I**、**II**、**III**、**IV**及**V**中之任一者之化合物之任何實施例及如上文所闡述之式**I**、**II**、**III**、**IV**及**V**化合物中之本文中所闡述之任何特定基團或取代基(例如R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及其取代基)可獨立地與式**I**、**II**、**III**、**IV**及**V**中之任一者之化

合物之其他實施例及/或取代基組合，以形成上文未具體闡述之實施例。另外，在特定實施例及/或技術方案中不針對任何特定R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7及R^8基團列舉取代基清單之情況下，應理解，各個別取代基可自特定實施例及/或技術方案刪除，且剩餘取代基清單將視為處於本文中所揭示之實施例之範疇內。

【0130】 式**I**、**II**、**III**、**IV**及**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽為前藥，其中前部分在細胞內環境中快速裂解以得到替諾福韋(TFV)。在一些實施例中，式**I**、**II**、**III**、**IV**及**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽適用於長效調配物。對於某些患者，例如難以獲取或有限地獲取健康護理之患者，對每日經口治療或用以治療或預防病毒感染(例如HIV感染)之預防性方案的依附性可具有挑戰性。提供用於緩釋之有利醫藥學或物理化學性質(例如改良之效力、長效藥物動力學、降低之溶解度、增強之血漿穩定性及/或其他性質)的藥物可能夠更不頻繁地投與且可提供更佳患者順應性。此類改良又可使藥物暴露最佳化且限制抗藥性出現。

【0131】 不意欲受理論束縛，咸信式**I**、**II**、**III**、**IV**及**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽的低溶解度可使得化合物在肌內或皮下投與之後緩釋且使藥理學活性劑(替諾福韋二磷酸酯(TFV-DP))之細胞內含量持續，使其能夠使TFV-DP在相關細胞類型中之治療有效濃度維持延長的時段且適用作用以治療或預防病毒感染之耐久或長效製劑。安全且有效之長效可注射調配物之可溶性差的前藥之研發論述於Remenar, *Mol. Pharmaceutics* 2014, 11, 1739-1749中。

醫藥組合物

【0132】 在一些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含本

發明化合物及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0133】 在一些實施例中，醫藥組合物包含一種、兩種、三種或四種額外治療劑，如下文更充分闡述。

【0134】 在一些實施例中，包含本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的組合物在一種變化形式中不含有影響活性成分代謝之速率的製劑。因此，應理解，包含本發明之化合物之組合物在一個態樣中不包含將影響(例如減緩、阻礙或扼止)本發明之化合物或與本發明之化合物分開、依序或同時投與的任何其他活性成分之代謝的製劑。亦應理解，本文中詳細描述之任何方法、套組、製品及其類似者在一個態樣中不包含將影響(例如減緩、阻礙或扼止)本發明之化合物或與本發明之化合物分開、依序或同時投與的任何其他活性成分之代謝的製劑。

【0135】 在一些實施例中，上文所描述之醫藥組合物係用於人類或動物。

【0136】 本發明進一步包括以醫藥學上可接受之組合物之單一活性成分投與之本發明化合物，其可藉由此項技術中已知之習知方法製備，例如藉由使活性成分與醫藥學上可接受之治療惰性有機及/或無機載劑或賦形劑結合來製備，或藉由與其混合來製備。

【0137】 在一個態樣中，本文中提供本發明化合物作為與已知藥物中之其他活性成分具有協同效應之第二或其他活性成分或與此類藥物一起投與本發明化合物之用途。

治療方法

HIV感染

【0138】 本發明提供治療及/或預防個體中之人類免疫缺乏病毒

(HIV)感染的方法。在一些實施例中，治療及/或預防個體中之HIV感染的方法包含向該個體投與本文中所提供之組合物。在一些實施例中，該方法用於治療及/或預防HIV-1感染。在一些實施例中，該方法用於治療及/或預防HIV-2感染。

【0139】 在一些實施例中，治療有需要之個體中之HIV感染的方法包含向該個體投與本文中所提供之組合物。在一些此類實施例中，個體為HIV陽性。在一些此類實施例中，個體具有未知的HIV狀態。在一些此類實施例中，個體不為HIV陰性。

【0140】 在一些實施例中，預防有風險之個體中之HIV感染的方法包含向該個體投與本文中所提供之組合物。在一些此類實施例中，個體為HIV陰性。在一些實施例中，個體有患HIV感染之風險。

【0141】 在一些實施例中，所提供組合物與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV衣殼抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，及其組合。

【0142】 在一些實施例中，所提供組合物與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV衣殼抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、

CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，及其組合。

【0143】 在一些實施例中，所提供組合物與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：多替拉韋(dolutegravir)、卡替拉韋(cabotegravir)、伊司他韋(islatravir)、達盧那韋(darunavir)、比替拉韋(bictegravir)、艾法韋林(elsulfavirine)、利匹韋林(rilpivirine)及樂卡帕韋(lenacapavir)，及其組合。

HBV感染

【0144】 本發明提供治療及/或預防個體中之B型肝炎病毒(HBV)感染的方法。在一些實施例中，治療及/或預防個體中之HBV感染的方法包含向該個體投與本文中所提供之組合物。

【0145】 在一些實施例中，治療有需要之個體中之HBV感染的方法包含向該個體投與本文中所提供之組合物。

【0146】 在一些實施例中，預防有風險之個體中之HBV感染的方法包含向該個體投與本文中所提供之組合物。在一些此類實施例中，個體有患HBV感染之風險。

【0147】 在一些實施例中，所提供組合物與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV聚合酶抑制劑、HBV衣殼調節劑、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、干擾素α受體配位體、干擾素α、干擾素λ、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、HBV X

蛋白(HBx)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及DNA導向RNA干擾(ddRNAi)、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原(HBeAg)抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼醇X受體促效劑、HBV抗體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HBV抗原或肽之嵌合T細胞受體、CAR-T細胞療法、胸腺素促效劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO1)路徑抑制劑、抗OX40、抗CD40、抗CD160、HBV基因編輯劑、PAPD5/PAPD7抑制劑、ZCCHC14抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、表觀遺傳調節劑、三級淋巴凝集物之誘導劑、IAP/XIAP之拮抗劑、核酸聚合物(例如NAP及STOPS)、脂質代謝或遷移之調節劑、精胺酸酶抑制劑及用於治療HBV之其他藥物，及其組合。

【0148】 在一些實施例中，所提供組合物與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：阿德福韋(adefovir)、恩替卡韋(entecavir)、替比夫定(telbivudine)、拉米夫定(lamivudine)及樂卡帕韋，及其組合。

【0149】 在一些實施例中，所提供組合物與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：阿德福韋、恩替卡韋、替比夫定、拉米夫定及樂卡帕韋。

HIV組合療法

【0150】 在某些實施例中，提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向人類投與與治療有效量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合之治療有效量之本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個

實施例中，提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向人類投與與治療有效量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合之治療有效量之本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0151】 在一個實施例中，提供包含與一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合之本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑的醫藥組合物。

【0152】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HIV感染之方法，其包含向有需要之個體投與與一種、兩種、三種或四種適合於治療HIV感染的額外治療劑組合之治療有效量之本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0153】 在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文中所揭示化合物或其醫藥學上可接受之鹽與一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合。在某些實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與兩種額外治療劑組合。在其他實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與三種額外治療劑組合。在另外實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與四種額外治療劑組合。一種、兩種、三種、四種或更多種額外治療劑可為選自相同類別之治療劑的不同治療劑，及/或其可選自不同類別之治療劑。

HIV組合療法之投與

【0154】 在某些實施例中，本文中所揭示之化合物與一種、兩種、三種或四種額外治療劑一起投與。本文中所揭示之化合物與一種、兩種、三種或四種額外治療劑之共投與一般係指本文中所揭示之化合物與一種、

兩種、三種或四種額外治療劑之同時或依序投與，以使得治療有效量之本文中所揭示之化合物與一種、兩種、三種或四種額外治療劑皆存在於患者體內。當依序投與時，該組合可在兩次或更多次投與中投與。

【0155】 共投與包括在投與單位劑量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑之前或之後投與單位劑量之本文中所揭示之化合物。舉例而言，本文中所揭示之化合物可在投與一種、兩種、三種或四種額外治療劑數秒、數分鐘或數小時內投與。在一些實施例中，首先投與單位劑量之本文中所揭示之化合物，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑。替代地，首先投與單位劑量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑，接著在數秒或數分鐘內投與單位劑量之本文中所揭示之化合物。在其他實施例中，首先投與單位劑量之本文中所揭示之化合物，接著在數小時時段(例如1-12小時)之後投與單位劑量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑。在又其他實施例中，首先投與單位劑量之一種、兩種、三種或四種額外治療劑，接著在數小時時段(例如1-12小時)之後投與單位劑量之本文中所揭示之化合物。

【0156】 在某些實施例中，提供一種套組，其包含與一或多種(例如一種、兩種、三種或四種)額外治療劑組合之本文中所揭示之化合物(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物)或其醫藥學上可接受之鹽。

【0157】 在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV衣殼抑制劑或HIV衣殼聚合抑制劑。

HIV組合療法

【0158】 在上述實施例中，一或多種額外治療劑可為抗HIV劑。在

一些情況下，額外治療劑可為HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、HIV衣殼抑制劑、HIV Tat或Rev抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物結合物、基因修飾劑、基因編輯劑(諸如CRISPR/Cas9，鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及經工程改造之T細胞受體、TCR-T、自體T細胞療法、經工程改造之B細胞)、潛伏逆轉劑、基於免疫之療法、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶A調節劑、蛋白二硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、脂肪酸合成酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV-1病毒性感染因子抑制劑、HIV-1 Nef調節劑、TNF α配位體抑制劑、HIV Nef抑制劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3 (MLK-3)抑制劑、HIV-1剪接抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域之蛋白質1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、IFN拮抗劑、逆細胞週期素調節劑、CD3拮抗劑、CDK-4抑制劑、CDK-6抑制劑、CDK-9抑制劑、CXCR4調節劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD-氧化酶及NADH-氧化酶抑制劑、mTOR複合物1抑制劑、mTOR複合物2抑制劑、P-醣蛋白調節劑、TAT蛋白抑制

劑、脯胺醯基內肽酶抑制劑、磷脂酶A2抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗，及其組合。

【0159】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白，及其組合。

【0160】 在一些實施例中，額外治療劑選自由以下組成之群：用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白，及其組合。

【0161】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV衣殼抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，及其組合。

【0162】 在一些實施例中，一或多種額外治療劑選自多替拉韋、卡

替拉韋、伊司他韋、達盧那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林及樂卡帕韋，及其組合。

【0163】在一些實施例中，一或多種額外治療劑選自多替拉韋、卡替拉韋、伊司他韋、達盧那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林及樂卡帕韋。

HIV組合藥物

【0164】組合藥物之實例包括但不限於ATRIPLA®（依法韋侖(efavirenz)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(tenofovir disoproxil fumarate)及恩曲他濱(emtricitabine)）；COMPLERA®（EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱）；STRIBILD®（埃替格韋(elvitegravir)、考比西他(cobicistat)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱）；TRUVADA®(反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)及恩曲他濱）；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林）；GENVOYA®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他及埃替格韋）；達盧那韋、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及考比西他；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋及拉米夫定；替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他及埃替格韋；替諾福韋類似物；COMBIVIR®（齊多夫定(zidovudine)及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM®(LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋(abacavir sulfate)及拉米夫定；ABC+3TC)；KALETRA®

(ALUVIA®；咯匹那韋(lopinavir)及利托那韋(ritonavir))；TRIUMEQ®(多替拉韋、阿巴卡韋(abacavir)及拉米夫定)；BIKTARVY (比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺)、DOVATO、TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；阿紮那韋(atazanavir)及考比西他；硫酸阿紮那韋及考比西他；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋及考比西他；多替拉韋及利匹韋林；多替拉韋及鹽酸利匹韋林；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉米夫定、奈韋拉平(nevirapine)及齊多夫定；拉替拉韋(raltegravir)及拉米夫定；多拉韋林(doravirine)、拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；多拉韋林、拉米夫定及替諾福韋二吡呋酯；多替拉韋+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韋+齊多夫定、拉米夫定+阿巴卡韋、拉米夫定+反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、拉米夫定+齊多夫定+奈韋拉平、咯匹那韋+利托那韋；咯匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定、咯匹那韋+利托那韋+齊多夫定+拉米夫定、替諾福韋+拉米夫定；及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯+恩曲他濱+鹽酸利匹韋林；咯匹那韋、利托那韋、齊多夫定、咯匹那韋+利托那韋+阿巴卡韋+拉米夫定，及拉米夫定；卡替拉韋+利匹韋林；3-BNC117 +艾博韋他、爾必達(elpida) (艾法韋林；VM-1500；VM-1500A)。

其他HIV藥物

【0165】用於治療HIV的其他藥物之實例包括但不限於aspernigrin C、醋孟南(acemannan)、阿拉泊韋(alisporivir)、BanLec、去鐵酮(deferiprone)、格瑪木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、納曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒性、SB-728-T、1,5-二咖啡醯奎寧酸、rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ、AAV-

eCD4-Ig基因療法、MazF基因療法、BlockAide、貝韋瑞特(bevirimat)衍生物、ABX-464、AG-1105、APH-0812、苔蘚蟲素(bryostatin)類似物、BIT-225、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修飾之反義寡核苷酸、FX-101、格里菲斯辛(griffithsin)、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羥氯喹(hydroxychloroquine)、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、MK-8591 (伊司他韋)、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、PA-1050040 (PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、血小板反應蛋白(thrombospondin)類似物、TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、AVI-CO-004、rfhSP-D、[^{18}F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529、維迪奈索(Verdinexor)、IMC-M113V、IML-106、抗病毒fc結合物(AVC)及VIR-576。

HIV蛋白酶抑制劑

【0166】HIV蛋白酶抑制劑之實例包括但不限於安普那韋(amprenavir)、阿紮那韋、貝卡那韋(brecanavir)、達盧那韋、夫沙那韋(fosamprenavir)、夫沙那韋鈣、茚地那韋(indinavir)、硫酸茚地那韋、咯匹那韋、奈非那韋(nelfinavir)、甲磺酸奈非那韋、利托那韋、沙喹那韋(saquinavir)、甲磺酸沙喹那韋、替拉那韋(tipranavir)、ASC-09 +利托那韋、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031及TMC-310911。

HIV核糖核酸酶H抑制劑

【0167】 HIV核糖核酸酶H抑制劑之實例包括NSC-727447。

HIV Nef抑制劑

【0168】 HIV Nef抑制劑之實例包括FP-1。

HIV逆轉錄酶抑制劑

【0169】 HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於達匹韋林(dapivirine)、地拉韋啶(delavirdine)、甲磺酸地拉韋啶、多拉韋林、依法韋侖、依曲韋林(etravirine)、香菇多醣(lentinan)、奈韋拉平(nevirapine)、利匹韋林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、M1-TFV、M2-TFV、VM-1500A-LAI、PF-3450074、艾法韋林(持續釋放經口，HIV感染)、多拉韋林+伊司他韋(固定劑量組合/經口錠劑調配物，HIV-1感染)、艾法韋林(長效可注射奈米懸浮液，HIV感染)及艾法韋林(VM-1500)。

【0170】 HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋、阿德福韋迪皮夕(dipivoxil)、阿茲夫定(azvudine)、恩曲他濱、替諾福韋、替諾福韋艾拉酚胺、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、替諾福韋十八烷氧基乙基酯(AGX-1009)、半反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯、VIDEX®及VIDEX EC® (地達諾新(didanosine)，ddl)、阿巴卡韋、硫酸阿巴卡韋、阿洛夫定(alovudine)、阿普瑞西他濱(apricitabine)、森沙戊定(censavudine)、地達諾新、艾夫他濱(elvucitabine)、非替那韋(festinavir)、氟沙定替酯(fosalvudine tidoxil)、CMX-157、達匹韋林、多拉韋林、依曲韋林、OCR-5753、乳清酸替諾福韋二吡呋酯、福齊夫定

替酯(fozivudine tidoxil)、拉米夫定、福斯非茲(phosphazid)、司他夫定(stavudine)、紮西他濱(zalcitabine)、齊多夫定、羅福韋艾他拉酚胺(rovafovir etalafenamide) (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、伊司他韋、MK-8583、VM-2500及KP-1461。

HIV整合酶抑制劑

【0171】 HIV整合酶抑制劑之實例包括但不限於埃替格韋、埃替格韋(延長釋放微膠囊)、薑黃素(curcumin)、薑黃素之衍生物、菊苣酸(chicoric acid)、菊苣酸之衍生物、3,5-二咖啡醯奎寧酸、3,5-二咖啡醯奎寧酸之衍生物、金黃三羧酸(aurintricarboxylic acid)、金黃三羧酸之衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯之衍生物、酪胺酸磷酸化抑制劑、酪胺酸磷酸化抑制劑之衍生物、槲皮素(quercetin)、槲皮素之衍生物、拉替拉韋、聚乙二醇化拉替拉韋、多替拉韋、JTK-351、比替拉韋、AVX-15567、卡替拉韋(長效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制劑、萊德金(ledgin)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、芪二磺酸(stilbenedisulfonic acid)、T-169、STP-0404、VM-3500及卡替拉韋。

【0172】 HIV非催化位點或異位整合酶抑制劑(NCINI)之實例包括但不限於CX-05045、CX-05168及CX-14442。

HIV病毒感染因子抑制劑

【0173】 HIV病毒感染因子抑制劑之實例包括2-胺基-N-(2-甲氧基苯基)-6-((4-硝苯)硫基)苯甲醯胺衍生物。

HIV進入抑制劑

【0174】 HIV進入(融合)抑制劑之實例包括但不限於AAR-501、LBT-5001、森尼韋若(cenicriviroc)、CCR5抑制劑、gp41抑制劑、CD4連接抑制劑、gp120抑制劑、gp160抑制劑及CXCR4抑制劑。

【0175】 CCR5抑制劑之實例包括但不限於阿拉維若(aplaviroc)、維克維若(vicriviroc)、馬拉維若(maraviroc)、馬拉維若(長效可注射奈米乳液)、森尼韋若、勒隆利單抗(leronlimab) (PRO-140)、艾達他韋(adaptavir) (RAP-101)、尼非韋羅(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5雙特異性抗體、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、塞拉維若(thioraviroc)及vMIP (海米普(Haimipu))。

【0176】 gp41抑制劑之實例包括但不限於艾博韋他(albuvirtide)、恩夫韋地(enfuvirtide)、格里菲斯辛(gp41/gp120/gp160抑制劑)、BMS-986197、恩夫韋地生物較佳物、恩夫韋地生物類似物、HIV-1融合抑制劑(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、C13hmAb、利普韋他(lipuvirtide)、PIE-12三聚體及西夫韋他(sifuvirtide)。

【0177】 CD4連接抑制劑之實例包括但不限於伊巴珠單抗(ibalizumab)及CADA類似物。

【0178】 gp120抑制劑之實例包括但不限於抗HIV殺微生物劑、Radha-108 (瑞西普托(receptol)) 3B3-PE38、BMS818251、BanLec、基於膨潤土之奈米醫學、福斯薩維緩血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831、VVX-004及BMS-663068。

【0179】 gp160抑制劑之實例包括防己醇靈(fangchinoline)。

【0180】 CXCR4抑制劑之實例包括但不限於普樂沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP (海米普)。

HIV成熟抑制劑

【0181】 HIV成熟抑制劑之實例包括但不限於BMS-955176、GSK-3640254及GSK-2838232。

潛伏逆轉劑

【0182】 潛伏逆轉劑之實例包括但不限於鐸樣受體(TLR)促效劑(包括TLR7促效劑，例如GS-9620、TLR8促效劑及TLR9促效劑)、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、蛋白酶體抑制劑(諸如萬珂(velcade))、蛋白激酶C (PKC)活化劑、Smyd2抑制劑、BET-布羅莫域4 (BRD4)抑制劑(諸如ZL-0580、阿帕他隆(apabetalone))、離子黴素、IAP拮抗劑(細胞凋亡蛋白質之抑制劑，諸如APG-1387、LBW-242)、SMAC模擬物(包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406、Debio-1143)、PMA、SAHA (辛二醯苯胺異羥肟酸，或辛二醯基、醯苯胺及異羥肟酸)、NIZ-985、IL-15調節抗體(包括IL-15、IL-15融合蛋白及IL-15受體促效劑)、JQ1、二硫龍(disulfiram)、兩性黴素B(amphotericin B)及泛素抑制劑，諸如拉格唑拉(largazole)類似物、APH-0812及GSK-343。PKC活化劑之實例包括吲哚拉坦(indolactam)、普羅斯坦(prostratin)、巨大戟醇B及DAG-內酯。

組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑

【0183】 在一些實施例中，如本文中所描述之製劑與組蛋白脫乙醯基酶之抑制劑組合，例如組蛋白脫乙醯基酶1、組蛋白脫乙醯基酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR；基因ID：9734)。HDAC抑制劑之實例包括(不限於)阿貝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-

908、貝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055 (HBI-8000)、CT-101、CUDC-907 (非美諾司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉維司他(givinostat)、莫西司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普雷司他(pracinostat)、奎西司他(quisinostat) (JNJ-26481585)、瑞諾司他(resminostat)、瑞考司他(ricolinostat)、羅米地辛(romidepsin)、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏林司他、替諾斯汀(tinostamustine)、瑞美司他(remetinostat)及恩替司他。

衣殼抑制劑

【0184】 衣殼抑制劑之實例包括但不限於衣殼聚合抑制劑或衣殼破壞化合物、HIV核蛋白殼p7 (NCp7)抑制劑(諸如偶氮二甲醯胺)、HIV p24衣殼蛋白抑制劑、樂卡帕韋(GS-6207)、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列、PF-3450074、HIV-1衣殼抑制劑(HIV-1感染，Shandong University)及(GSK WO2019/087016)中所描述之化合物。

免疫檢查點調節劑

【0185】 在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合，及/或與一或多種刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種刺激劑、活化劑或促效劑組合。抑制性免疫檢查點之阻斷或抑制可積極地調節T細胞或NK細胞活化且防止受感染細胞之免疫逃逸。刺激性免疫檢查點之活化或刺激可加強免疫檢查點抑制劑在感染性治療劑中之效果。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節T細胞反應(例如，在Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110中綜述)。在各種實施例中，免疫檢查點蛋白或受體調節NK細胞反應(例

如，在Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688中綜述)。

【0186】免疫檢查點蛋白或受體之實例包括(不限於) CD27、CD70；CD40、CD40LG；CD47、CD48 (SLAMF2)、含跨膜及免疫球蛋白域2 (TMIGD2、CD28H)、CD84 (LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1 (CD20)、CD244 (SLAMF4)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；自然殺手細胞細胞毒性受體3配位體1 (NCR3LG1、B7H6)；HERV-H LTR相關2 (HHLA2、B7H7)；誘導性T細胞共刺激因子(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激因子配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF8 (CD30)、TNFSF8 (CD30L)；TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1)、TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2)、TNFRSF10 (TRAIL)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴球相關(BTLA))；TNFRSF17 (BCMA、CD269)、TNFSF13B (BAFF)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；MHC I類多肽相關序列A (MICA)；MHC I類多肽相關序列B (MICB)；CD274 (CD274、PDL1、PD-L1)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、CD155)；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有

Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；含T細胞免疫球蛋白及黏蛋白域4(TIMD4；TIM4)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；淋巴球活化3 (LAG3、CD223)；信號傳導淋巴球活化分子家族成員1 (SLAMF1、SLAM、CD150)；淋巴球抗原9 (LY9、CD229、SLAMF3)；SLAM家族成員6 (SLAMF6、CD352)；SLAM家族成員7 (SLAMF7、CD319)；UL16結合蛋白1 (ULBP1)；UL16結合蛋白2 (ULBP2)；UL16結合蛋白3 (ULBP3)；視黃酸早期轉錄物1E (RAET1E；ULBP4)；視黃酸早期轉錄物1G (RAET1G；ULBP5)；視黃酸早期轉錄物1L (RAET1L；ULBP6)；淋巴球活化3 (CD223)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；殺手細胞凝集素樣受體C2 (KLRC2、CD159c、NKG2C)；殺手細胞凝集素樣受體C3 (KLRC3、NKG2E)；殺手細胞凝集素樣受體C4 (KLRC4、NKG2F)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1)；及SLAM家族成員7 (SLAMF7)。

【0187】在各種實施例中，本文中所描述之製劑與一或多種T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性T細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括(不限於)CD274 (CD274、PDL1、

PD-L1)；計劃性細胞死亡1配位體2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273)；計劃性細胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1)；細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4、CD152)；CD276 (B7H3)；含V-set域T細胞活化抑制劑1 (VTCN1、B7H4)；V-set免疫調節受體(VSIR、B7H5、VISTA)；免疫球蛋白超家族成員11 (IGSF11、VSIG3)；TNFRSF14 (HVEM、CD270)、TNFSF14 (HVEML)；CD272 (B及T淋巴球相關(BTLA))；含PVR相關免疫球蛋白域(PVRIG、CD112R)；具有Ig及ITIM域之T細胞免疫受體(TIGIT)；淋巴球活化3 (LAG3、CD223)；A型肝炎病毒細胞受體2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3)；半乳糖凝集素9 (LGALS9)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；及殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)。在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與一或多種T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性T細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括(不限於)CD27、CD70；CD40、CD40LG；誘導性T細胞共刺激因子(ICOS、CD278)；誘導性T細胞共刺激因子配位體(ICOSLG、B7H2)；TNF受體超家族成員4 (TNFRSF4、OX40)；TNF超家族成員4 (TNFSF4、OX40L)；TNFRSF9 (CD137)、TNFSF9 (CD137L)；TNFRSF18 (GITR)、TNFSF18 (GITRL)；CD80 (B7-1)、CD28；結合蛋白細胞黏著分子2 (NECTIN2、CD112)；CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)、脊髓灰白質炎病毒受體(PVR)細胞黏著分子(PVR、

CD155)。*參見*例如Xu等人, *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110。

【0188】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與一或多種NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種阻斷劑或抑制劑組合。說明性NK細胞抑制性免疫檢查點蛋白或受體包括(不限於)殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR、CD158E1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR2DL1)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區2 (KIR2DL2)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、兩個Ig域及長細胞質尾區3 (KIR2DL3)；殺手細胞免疫球蛋白樣受體、三個Ig域及長細胞質尾區1 (KIR3DL1)；殺手細胞凝集素樣受體C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A)；及殺手細胞凝集素樣受體D1 (KLRD1、CD94)。在各種實施例中，本文中所描述之製劑與一或多種NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體之一或多種促效劑或活化劑組合。說明性NK細胞刺激性免疫檢查點蛋白或受體包括(不限於) CD16、CD226 (DNAM-1)；CD244 (2B4、SLAMF4)；殺手細胞凝集素樣受體K1 (KLRK1、NKG2D、CD314)；SLAM家族成員7 (SLAMF7)。*參見*例如Davis等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54；及Chiossone等人, *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688。

【0189】在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之蛋白質(例如，抗體或其片段，或抗體模擬物)抑制劑。在一些實施例中，一或多種免疫檢查點抑制劑包含PD-L1 (CD274)、PD-1 (PDCD1)或CTLA4之小有機分子抑制劑。在一些實施例中，CD274或PDCD1之小分子抑制劑選自由以下組成之群：GS-

4224、GS-4416、INCB086550及MAX10181。在一些實施例中，CTLA4之小分子抑制劑包含BPI-002。

【0190】 可共投與之CTLA4之抑制劑之實例包括(不限於)伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)及AK-104 (CTLA4/PD-1)。

【0191】 可共投與之PD-L1 (CD274)或PD-1 (PDCD1)之抑制劑之實例包括(不限於)派立珠單抗(pembrolizumab)、納武單抗(nivolumab)、賽咪單抗(cemiplimab)、皮立珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、德瓦魯單抗(durvalumab)、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (替雷利珠單抗(tislelizumab))、GLS-010 (WBP-3055)、AK-103 (HX-008)、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利單抗(toripalimab))、JNJ-63723283、傑諾珠單抗(genolimzumab) (CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (卡瑞利珠單抗(camrelizumab))、Sym-021、ABBV-181 (布地格單抗(budigalimab))、PD1-PIK、BAT-1306、(MSB0010718C)、CX-072、

CBT-502、TSR-042（多斯利單抗(dostarlimab)）、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (信迪利單抗(sintilimab))、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001)、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181以及多特異性抑制劑FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGFβ-EC域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1)及INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

【0192】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與抗TIGIT抗體，諸如BMS-986207、RG-6058、AGEN-1307組合。

TNF受體超家族(TNFRSF)成員促效劑或活化劑

【0193】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與一或多種TNF受體超家族(TNFRSF)成員之促效劑組合，例如以下中之一或多者的促效劑：TNFRSF1A (NCBI基因ID：7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID：7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134；NCBI基因ID：7293)、TNFRSF5 (CD40；NCBI基因ID：958)、TNFRSF6 (FAS，NCBI基因ID：355)、TNFRSF7 (CD27，NCBI基因ID：939)、TNFRSF8 (CD30，NCBI基因ID：943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137，NCBI基因ID：3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1，NCBI基因ID：8797)、

TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2，NCBI基因ID：8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3，NCBI基因ID：8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4，NCBI基因ID：8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK，NCBI基因ID：8792)、TNFRSF11B (NCBI基因ID：4982)、TNFRSF12A (CD266，NCBI基因ID：51330)、TNFRSF13B (CD267，NCBI基因ID：23495)、TNFRSF13C (CD268，NCBI基因ID：115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271，NCBI基因ID：4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269，NCBI基因ID：608)、TNFRSF18 (GITR、CD357，NCBI基因ID：8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID：55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6，NCBI基因ID：27242)及TNFRSF25 (DR3，NCBI基因ID：8718)。

【0194】可共投與之實例抗TNFRSF4 (OX40)抗體包括(不限於)MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (塔沃西單抗(tavolixizumab))、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368及描述於WO2016179517、WO2017096179、WO2017096182、WO2017096281及WO2018089628中之抗TNFRSF4 (OX40)抗體。

【0195】可共投與之實例抗TNFRSF5 (CD40)抗體包括(不限於)RG7876、SEA-CD40、APX-005M及ABBV-428。

【0196】在一些實施例中，共投與抗TNFRSF7 (CD27)抗體瓦里木單抗(varlilumab) (CDX-1127)。

【0197】可共投與之實例抗TNFRSF9 (4-1BB、CD137)抗體包括(不限於)烏瑞魯單抗(urelumab)、烏圖木單抗(utomilumab) (PF-

05082566)、AGEN2373及ADG-106。

【0198】可共投與之實例抗TNFRSF18 (GITR)抗體包括(不限於)MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323及描述於WO2017096179、WO2017096276、WO2017096189及WO2018089628中之抗TNFRSF18 (GITR)抗體。在一些實施例中，共投與抗體或其片段：共靶向TNFRSF4 (OX40)及TNFRSF18 (GITR)。此類抗體描述於例如WO2017096179及WO2018089628中。

雙特異性及三特異性自然殺手(NK)細胞接合子

【0199】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與雙特異性NK細胞接合子(BiKE)或三特異性NK細胞接合子(TriKE) (例如，不具有Fc)或針對NK細胞活化受體之雙特異性抗體(例如，具有Fc)組合，例如CD16A、C型凝集素受體(CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H及NKG2F)、自然細胞毒性受體(NKp30、NKp44及NKp46)、殺手細胞C型凝集素樣受體(NKp65、NKp80)、Fc受體FcγR (其調節抗體依賴性細胞毒性)、SLAM家族受體(例如2B4、SLAM6及SLAM7)、殺手細胞免疫球蛋白樣受體(KIR) (KIR-2DS及KIR-3DS)、DNAM-1及CD137 (41BB)。適當時，抗CD16結合雙特異性分子可具有或可不具有Fc。可共投與之說明性雙特異性NK細胞接合子靶向CD16及如本文中所描述之一或多種HIV相關抗原。BiKE及TriKE描述於例如Felices等人, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346；Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54中。三特異性NK細胞接合子(TRiKE)之實例包括OXS-3550、HIV-TriKE及CD16-IL-15-B7H3 TriKe。

吲哚胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制劑

【0200】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括(不限於)BLV-0801、艾卡哚司他(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得(indoximod)、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、瑞諾司他、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

鐸樣受體(TLR)促效劑

【0201】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與鐸樣受體(TLR)之促效劑組合，例如以下之促效劑：TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)。可共投與之實例TLR7促效劑包括(不限於) AL-034、DSP-0509、GS-9620 (維托莫德(vesatolimod))、維托莫德類似物、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫德(imiquimod))、GSK-2245035、瑞喹莫德(resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普(Limtop)、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795，及以下中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、

WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR7/TLR8促效劑包括NKTR-262、替拉莫德(telratolimod)及BDB-001。TLR8促效劑包括(不限於) E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052，及以下中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。TLR9促效劑包括(不限於) AST-008、庫比莫德(cobitolimod)、CMP-001、IMO-

2055、IMO-2125、S-540956、利尼莫德(litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫德(agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、來菲托莫德(lefitolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德(tilsotolimod)及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括林他莫德(rintatolimod)、聚ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。TLR4促效劑包括G-100及GSK-1795091。

CDK抑制劑或拮抗劑

【0202】在一些實施例中，本文中所描述之製劑與CDK之抑制劑或拮抗劑組合。在一些實施例中，CDK抑制劑或拮抗劑選自由VS2-370組成之群。

STING促效劑、RIG-I及NOD2調節劑

【0203】在一些實施例中，本文中所描述之製劑與干擾素基因之刺激劑(STING)組合。在一些實施例中，STING受體促效劑或活化劑選自由以下組成之群：ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、STING促效劑(潛伏HIV)、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、環狀GAMP (cGAMP)及環狀二-AMP。在一些實施例中，本文中所描述之製劑與諸如RGT-100之RIG-I調節劑或諸如SB-9200及IR-103之NOD2調節劑組合。

LAG-3及TIM-3抑制劑

【0204】在某些實施例中，如本文中所描述之製劑與抗TIM-3抗體

(諸如TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390)組合。

【0205】 在某些實施例中，本文中所描述之抗體或抗原結合片段與抗LAG-3 (淋巴球活化)抗體，諸如瑞拉單抗(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385組合。

介白素促效劑

【0206】 在某些實施例中，本文中所描述之製劑與以下組合：介白素促效劑，諸如IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12促效劑；IL-2促效劑之實例，諸如普留淨(阿地介白素，IL-2)；BC-IL (Cel-Sci)、聚乙二醇化IL-2 (例如NKTR-214)；IL-2之經修飾變異體(例如THOR-707)、貝培阿地白介素(bempegaldesleukin)、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15促效劑之實例，諸如ALT-803、NKTR-255及hetIL-15、介白素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、SO-C101、IL-15 Synthorin (聚乙二醇化IL-15)、P-22339及IL-15-PD-1融合蛋白N-809；IL-7之實例包括CYT-107。

【0207】 可與本發明之製劑組合的額外基於免疫之療法之實例包括干擾素α；干擾素α-2b；干擾素α-n3；聚乙二醇化干擾素α；干擾素γ；Flt3促效劑，諸如CDX-301及GS-3583；吉朋(gepon)；諾姆福隆(normferon)、聚乙二醇干擾素α-2a、聚乙二醇干擾素α-2b、RPI-MN。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0208】 PI3K抑制劑之實例包括但不限於伊德利塞(idelalisib)、阿吡利塞(alpelisib)、布帕利塞(buparlisib)、CAI乳清酸鹽、可泮利塞(copanlisib)、度維利塞(duvelisib)、吉達利塞(gedatolisib)、來那替尼(neratinib)、帕奴利塞(panulisib)、哌立福新(perifosine)、匹替利塞

(pictilisib)、皮拉利塞(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、利戈色替(rigosertib)、利戈色替鈉(rigosertib sodium)、索諾利塞(sonolisib)、他司利塞(taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765及ZSTK-474。

α-4/β-7拮抗劑

【0209】整合素α-4/β-7拮抗劑之實例包括但不限於PTG-100、TRK-170、阿布里單抗(abrilumab)、艾托珠單抗(etrolizumab)、卡洛斯特甲基(carotegrast methyl)及維多珠單抗(vedolizumab)。

靶向HIV之抗體

【0210】HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白之實例包括但不限於DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物、bNAb (廣泛中和HIV-1抗體)、TMB-360及靶向HIV gp120或gp41之抗體、靶向HIV之抗體募集分子、抗CD63單株抗體、抗GB病毒C抗體、抗GP120/CD4、gp120雙特異性單株抗體、CCR5雙特異性抗體、抗Nef單域抗體、抗Rev抗體、駱駝(camelid)衍生抗CD18抗體、駱駝衍生抗ICAM-1抗體、DCVax-001、靶向gp140之抗體、基於gp41之HIV治療性抗體、人類重組mAb (PGT-121)、PGT121.414.LS、伊巴珠單抗、伊巴珠單抗(第二代)、Immuglo、MB-66、靶向KLIC之殖株3人類單株抗體(HIV感染)、GS-9721、BG-HIV、VRC-HIVMAB091-00-

AB。

【0211】可使用各種bNAb。實例包括但不限於描述於美國專利第8673307號、第9,493,549號、第9,783,594號、WO2014/063059、WO2012/158948、WO2015/117008及PCT/US2015/41272及WO2017/096221中之彼等，包括抗體12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195、8ANC196、10-259、10-303、10-410、10- 847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369及10-1074GM。額外實例包括描述於以下中之彼等：Klein等人, *Nature*, 492(7427): 118-22 (2012)、Horwitz等人, Proc Natl Acad Sci *U S A*, 110(41): 16538-43 (2013)、Scheid等人, *Science*, 333 : 1633-1637 (2011)、Scheid等人, *Nature*, 458:636-640 (2009)、Eroshkin等人, *Nucleic Acids Res.*, 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014)、Mascola等人, *Immunol Rev.*, 254(l):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81 (其皆結合gp41之MPER)；PG9、PG16、CH01-04 (其皆結合V1V2-聚醣)、2G12 (其結合至外域聚醣)；b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176及8ANC131 (其皆結合至CD4結合位點)。

【0212】可作為組合療法中之第二治療劑使用的額外廣泛中和抗體描述於例如美國專利第8,673,307號；第9,493,549號；第9,783,594號；及WO 2012/154312；WO2012/158948；WO 2013/086533；WO 2013/142324；WO2014/063059；WO 2014/089152；WO 2015/048462；WO 2015/103549；WO 2015/117008；

WO2016/014484 ； WO 2016/154003 ； WO 2016/196975 ； WO 2016/149710；WO2017/096221；WO 2017/133639；WO 2017/133640中，其出於所有目的特此以全文引用之方式併入本文中。額外實例包括描述於以下中之彼等：Sajadi等人, Cell. (2018) 173(7):1783-1795；Sajadi等人, J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64；Klein等人, Nature, 492(7427): 118-22 (2012)；Horwitz等人, Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013)；Scheid等人, Science, 333: 1633-1637 (2011)；Scheid等人, Nature, 458:636-640 (2009)；Eroshkin等人, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):Dl 133-9 (2014)；Mascola等人, Immunol Rev., 254(l):225-44 (2013)，諸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2、10-1074及LN01(其皆結合gp41之MPER)。

【0213】額外抗體之實例包括但不限於巴維昔單抗(bavituximab)、UB-421、BF520.1、BiIA-SG、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、CAP256V2LS、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、Cl3hmAb、GS-9722（依帕韋單抗(elipovimab)）、DH411-2、BG18、GS-9721、GS-9723、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010（伊匹單抗）、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PGC14、

PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010 (伊匹單抗)、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E及VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35O22、ACS202、VRC34及VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2及LN01。

【0214】HIV雙特異性及三特異性抗體之實例包括MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-雙特異性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

【0215】活體內遞送之bNAb之實例包括AAV8-VRC07；mRNA編碼之抗HIV抗體VRC01；及經工程改造之B細胞編碼之3BNC117 (Hartweger等人, *J. Exp. Med.* 2019, 1301)。

藥物動力學增強劑

【0216】藥物動力學增強劑之實例包括但不限於考比西他及利托那韋。

額外治療劑

【0217】額外治療劑之實例包括但不限於在以下中揭示之化合物：

WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences) 及 WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim)。

HIV疫苗

【0218】HIV疫苗之實例包括但不限於肽疫苗、重組次單位蛋白質疫苗、活載體疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA痘苗、CD4源性肽疫苗、疫苗組合、腺病毒載體疫苗(腺病毒載體，諸如Ad5、Ad26或Ad35)、猴腺病毒(黑猩猩、大猩猩、恆河猴，亦即rhAd)、腺相關病毒載體疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗(例如ChAdOX1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基於柯沙奇病毒之疫苗、基於腸溶性病毒之疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基於慢病毒載體之疫苗、沙狀病毒疫苗(諸如LCMV、皮欽德)、基於雙段式或三段式沙狀病毒之疫苗、基於三聚體之HIV-1疫苗、基於麻疹病毒之疫苗、基於黃病毒載體之疫苗、基於菸草嵌紋病毒載體之疫苗、基於水痘帶狀疱疹病毒之疫苗、基於人類副流行性感冒病毒3 (PIV3)之疫苗、基於痘病毒之疫

苗(改良型安卡拉痘苗病毒(MVA)、正痘病毒源性NYVAC及禽痘病毒源性ALVAC (金絲雀痘病毒(canarypox virus))病毒株)；基於鳥痘病毒之疫苗、 基於棒狀病毒(rhabdovirus)之疫苗，諸如VSV及馬拉巴病毒(marabavirus)；基於重組人CMV (rhCMV)之疫苗、基於α病毒之疫苗(諸如勝利基森林病毒(semliki forest virus)、委內瑞拉馬腦炎病毒(venezuelan equine encephalitis virus)及辛得比斯病毒(參見Lauer, *Clinical and Vaccine Immunology*, **2017**, **DOI:** 10.1128/CVI.00298-16)；基於LNP調配之mRNA之治療性疫苗；LNP調配之自我複製型RNA/自我擴增型RNA疫苗。

【0219】 疫苗之實例包括：AAVLP-HIV疫苗、抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664 gp140佐劑化疫苗、BG505 SOSIP.GT1.1 gp140佐劑化疫苗、ChAdOx1.tHIVconsv1疫苗、CMV-MVA三螺旋體疫苗、ChAdOx1.HTI、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、單體gp120 HIV-1次型C疫苗、MPER-656脂質體次單位疫苗、萊目因(Remune)、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分枝系DNA重組腺病毒-5 (rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、聚-ICLC佐劑化疫苗、TatImmune、GTU-多HIV (FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[δ]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1 gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、

ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基於N123-VRC-34.01誘導抗原決定基之HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env分枝系C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表現SCaVII之DNA及Sev載體疫苗、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV + MVA嵌合體疫苗+ gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001及病毒樣顆粒疫苗(諸如假病毒顆粒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基於GTU之DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、結合多肽疫苗、樹突狀細胞疫苗(諸如德瑪韋(DermaVir))、基於gag之DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐劑)、i-關鍵/MHC II級抗原決定基雜合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多分枝系Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺乏之HCMV載體HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x +羅米地辛、變異型gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980；基於eOD-GT8 60mer之疫苗、PD-201401、env (A、B、C、A/E)/gag (C) DNA疫苗、gp120

(A,B,C,A/E)蛋白質疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(GLA-SE佐劑化)、HIV p24gag初打-加打質體DNA疫苗、HIV-1 iglb12中和VRC-01抗體刺激抗CD4疫苗、基於沙狀病毒載體之疫苗(Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、UBI HIV gp120、基於mRNA之預防性疫苗、VPI-211及TBL-1203HI。

生育控制(避孕)組合療法

【0220】在某些實施例中，本文中所描述之製劑與生育控制或避孕方案組合。可與本發明之製劑組合的用於生育控制(避孕)之治療劑包括乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、去氧孕烯(desogestrel)、地諾孕素(dienogest)、屈螺酮(drospirenone)、戊酸雌二醇(estradiol valerate)、乙炔基雌二醇(ethinyl Estradiol)、炔諾醇(ethynodiol)、依託孕烯(etonogestrel)、左旋葉酸(levomefolate)、左炔諾孕酮(levonorgestrel)、利奈孕酮(lynestrenol)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate)、雌醇甲醚(mestranol)、米非司酮(mifepristone)、迷索前列醇(misoprostol)、乙酸諾美孕酮(nomegestrol acetate)、諾孕曲明(norelgestromin)、炔諾酮(norethindrone)、異炔諾酮(noretynodrel)、諾孕酯(norgestimate)、奧美昔芬(ormeloxifene)、乙酸塞孕酮(segestersone acetate)、乙酸烏利司他(ulipristal acetate)，及其任何組合。

【0221】在一特定實施例中，本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之一種、兩種、三種或四種額外治療劑組合：ATRIPLA®(依法韋侖、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；COMPLERA®(EVIPLERA®；利匹韋林、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；STRIBILD®(埃替格韋、考比西他、反丁烯二酸替諾福韋

二吡呋酯及恩曲他濱)；TRUVADA®(反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱；TDF+FTC)；DESCOVY®（替諾福韋艾拉酚胺及恩曲他濱)；ODEFSEY®（替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱及利匹韋林)；GENVOYA®(替諾福韋艾拉酚胺、恩曲他濱、考比西他及埃替格韋)；BIKTARVY（比替拉韋+恩曲他濱+替諾福韋艾拉酚胺)、阿德福韋；阿德福韋迪皮夕；考比西他；恩曲他濱；替諾福韋；替諾福韋艾拉酚胺及埃替格韋；替諾福韋艾拉酚胺+埃替格韋(經直腸調配物，HIV感染)；替諾福韋二吡呋酯；反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；替諾福韋艾拉酚胺；半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺；TRIUMEQ®（多替拉韋、阿巴卡韋及拉米夫定)；多替拉韋、硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；拉替拉韋；聚乙二醇化拉替拉韋；拉替拉韋及拉米夫定；馬拉維若；替諾福韋+恩曲他濱+馬拉維若、恩夫韋地；ALUVIA®（KALETRA®；咯匹那韋及利托那韋)；COMBIVIR®（齊多夫定及拉米夫定；AZT+3TC)；EPZICOM®（LIVEXA®；硫酸阿巴卡韋及拉米夫定；ABC+3TC)；TRIZIVIR®（硫酸阿巴卡韋、齊多夫定及拉米夫定；ABC+AZT+3TC)；利匹韋林；鹽酸利匹韋林；硫酸阿紮那韋及考比西他；阿紮那韋及考比西他；達盧那韋及考比西他；阿紮那韋；硫酸阿紮那韋；多替拉韋；埃替格韋；利托那韋；硫酸阿紮那韋及利托那韋；達盧那韋；拉米夫定；普拉斯汀(prolastin)；夫沙那韋；夫沙那韋鈣依法韋侖；依曲韋林；奈非那韋；甲磺酸奈非那韋；干擾素；地達諾新；司他夫定；茚地那韋；硫酸茚地那韋；替諾福韋及拉米夫定；齊多夫定；奈韋拉平；沙喹那韋；甲磺酸沙喹那韋；阿地白介素；紮西他濱；替拉那韋；安普那韋；地拉韋啶；甲磺酸地拉韋啶；Radha-108（瑞西普托)；拉米夫定及反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯；依法韋侖、拉米夫定及反丁烯二酸替諾

福韋二吡呋酯；福斯非茲；拉米夫定、奈韋拉平及齊多夫定；阿巴卡韋；及硫酸阿巴卡韋。

【0222】在一些實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑組合。在另一特定實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物組合。在一額外實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在某些實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑組合。在另一實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑組合。

【0223】在另一實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與選自多替拉韋、卡替拉韋、伊司他韋、達盧那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林及樂卡帕韋之第一額外治療劑及選自恩曲他濱及拉米夫定之第二額外治療劑組合。

【0224】在一些實施例中，本文中所揭示之製劑或其醫藥組合物與選自由以下組成之群的第一額外治療劑(避孕藥)組合：乙酸環丙孕酮、去氧孕烯、地諾孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔基雌二醇、炔諾醇、依託孕烯、左旋葉酸、左炔諾孕酮、利奈孕酮、乙酸甲羥孕酮、雌醇甲醚、米非司酮、迷索前列醇、乙酸諾美孕酮、諾孕曲明、炔諾酮、異炔諾酮、諾孕酯、奧美昔芬、乙酸塞孕酮、乙酸烏利司他，及其任何組合。

基因療法及細胞療法

【0225】 在某些實施例中，本文中所描述之製劑與基因或細胞療法方案組合。基因療法及細胞療法包括(不限於)使基因沈默之基因修飾；直接殺滅受感染細胞之基因途徑；經設計以代替大部分患者自身免疫系統以增強對受感染細胞的免疫反應或活化患者自身免疫系統以殺滅受感染細胞或找到及殺滅受感染細胞的免疫細胞之輸注；改變細胞活性以進一步更改針對感染之內源免疫反應性的基因途徑。細胞療法之實例包括LB-1903、ENOB-HV-01、GOVX-B01、過度表現ALDH1之HSPC (LV-800，HIV感染)、AGT103-T及基於SupT1細胞之療法。樹突狀細胞療法之實例包括AGS-004。CCR5基因編輯劑包括SB-728T。CCR5基因抑制劑包括Cal-1，及慢病毒載體CCR5 shRNA/TRIM5α/TAR引誘物轉導之自體CD34-陽性造血前驅細胞(HIV感染/HIV相關淋巴瘤)。在一些實施例中，表現C34-CCR5/C34-CXCR4之CD4陽性T細胞與一或多種多特異性抗原結合分子共投與。在一些實施例中，本文中所描述之製劑與AGT-103轉導之自體T細胞療法或AAV-eCD4-Ig基因療法共投與。

基因編輯劑

【0226】 在某些實施例中，本文中所描述之製劑與基因編輯劑(例如靶向HIV之基因編輯劑)組合。在各種實施例中，基因體編輯系統可選自由以下組成之群：CRISPR/Cas9複合物、鋅指核酸酶複合物、TALEN複合物、歸巢核酸內切酶複合物及巨核酸酶複合物。說明性之靶向HIV之CRISPR/Cas9系統包括但不限於EBT-101。

CAR-T細胞療法

【0227】 在一些實施例中，本文中所描述之製劑可與經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群共投與，其中CAR包含HIV抗

原結合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上之CD4結合位點、gp120上CD4誘導之結合位點、gp120上之N聚醣、gp120之V2、gp41上之近膜區域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或其組合。細胞可為自體的或同種異體的。HIV CAR-T之實例包括可轉換之CAR-T、VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗CD4 CART細胞療法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFNT細胞、抗CD4 MicAbody抗體+抗MicAbody CAR T細胞療法(iNKG2D CAR，HIV感染)、GP-120 CAR-T療法、經基因工程改造之自體造血幹細胞以表現CD4 CAR及C46肽。

TCR T細胞療法

【0228】 在某些實施例中，本文中所描述之製劑與TCR-T細胞群組合。TCR-T細胞經工程改造以靶向存在於感染病毒之細胞之表面上的HIV源性肽，例如ImmTAV。

B細胞療法

【0229】 在某些實施例中，本文中所描述之抗體或抗原結合片段與經基因修飾以表現廣泛中和抗體之B細胞群組合，諸如3BNC117 (Hartweger等人, J. Exp. Med. 2019, 1301，Moffett等人, *Sci. Immunol.* **4**, eaax0644 (2019) 2019年5月17日)。

【0230】 如本文中所揭示之化合物(例如任何式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物)可與一種、兩種、三種或四種額外治療劑以式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物之任何劑量(例如1 mg至500 mg化合物)組合。

【0231】 在一個實施例中，提供包含與一或多種(例如一種、兩種、三種、一或兩種或一至三種)額外治療劑組合之本文中所揭示之化合物或

其醫藥學上可接受之鹽的套組。

【0232】 在一個實施例中，套組之額外治療劑或製劑為選自以下之抗HIV劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入抑制劑、HIV成熟抑制劑、免疫調節劑、免疫治療劑、抗體-藥物結合物、基因修飾劑、基因編輯劑(諸如CRISPR/Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、細胞療法(諸如嵌合抗原受體T細胞、CAR-T及經工程改造之T細胞受體、TCR-T、自體T細胞療法)、靶向HIV衣殼之化合物、潛伏逆轉劑、HIV bNAb、基於免疫之療法、磷脂酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、HIV抗體、廣泛中和HIV抗體、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白、HIV p17基質蛋白抑制劑、IL-13拮抗劑、肽基-脯胺醯基順-反異構酶A調節劑、蛋白二硫鍵異構酶抑制劑、補體C5a受體拮抗劑、DNA甲基轉移酶抑制劑、HIV vif基因調節劑、Vif二聚化拮抗劑、HIV病毒感染因子抑制劑、TAT蛋白抑制劑、HIV Nef調節劑、Hck酪胺酸激酶調節劑、混合譜系激酶-3(MLK-3)抑制劑、HIV剪接抑制劑、Rev蛋白抑制劑、整合素拮抗劑、核蛋白抑制劑、剪接因子調節劑、含COMM域蛋白1調節劑、HIV核糖核酸酶H抑制劑、逆細胞週期素調節劑、CDK-9抑制劑、樹突狀ICAM-3捕獲非整合素1抑制劑、HIV GAG蛋白抑制劑、HIV POL蛋白抑制劑、補體因子H調節劑、泛蛋白連接酶抑制劑、去氧胞苷激酶抑制劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、前蛋白轉化酶PC9刺激劑、ATP依賴性RNA解螺旋酶DDX3X抑制劑、逆轉錄酶引發複合物抑制劑、G6PD-氧化酶抑制劑及NADH-氧化酶抑制劑、藥物動力學增強劑、HIV基因療法、HIV疫苗，及

其組合。

【0233】 在一些實施例中，套組之額外治療劑或製劑選自用於HIV之組合藥物、用於治療HIV之其他藥物、HIV蛋白酶抑制劑、HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV非催化位點(或異位)整合酶抑制劑、HIV進入(融合)抑制劑、HIV成熟抑制劑、潛伏逆轉劑、衣殼抑制劑、基於免疫之療法、PI3K抑制劑、HIV抗體及雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白，及其組合。

【0234】 在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑。在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑。在另一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV蛋白酶抑制化合物。在一額外實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV非核苷逆轉錄酶抑制劑及藥物動力學增強劑。在某些實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、至少一種HIV核苷逆轉錄酶抑制劑、整合酶抑制劑及藥物動力學增強劑。在另一實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及兩種HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑。在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑及HIV衣殼抑制劑。在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、HIV核苷逆轉錄酶抑制劑及HIV衣殼抑制劑。在一特定實施例中，套組包括本文

中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及HIV衣殼抑制劑。在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及一種、兩種、三種或四種HIV bNAb。在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一種、兩種、三種或四種HIV bNAb，及HIV衣殼抑制劑。在一特定實施例中，套組包括本文中所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、一種、兩種、三種或四種HIV bNAb、HIV衣殼抑制劑及HIV核苷逆轉錄酶抑制劑。

HIV長效療法

【0235】 作為長效方案研發之藥物之實例包括但不限於卡替拉韋、利匹韋林、任何整合酶LA、VM-1500 LAI、馬拉維若(LAI)、替諾福韋植入物、伊司他韋植入物、多拉韋林、拉替拉韋及長效多替拉韋。

HBV組合療法

【0236】 在某些實施例中，提供一種用於治療或預防HBV感染之方法，其包含向人類投與與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑組合之治療有效量之本文中所描述之組合物。在一個實施例中，提供一種用於治療HBV感染之方法，其包含向人類投與與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)額外治療劑組合之治療有效量之本文中所描述之組合物。

【0237】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療HBV感染之方法，其包含向有需要之個體投與與治療有效量之一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種、一至三種或一至四種)適合於治療HBV感染的額外治療劑組合之治療有效量之本文中所描述之組合物。

【0238】本文中所描述之化合物可與以下中之一或多者一起使用或組合：化學治療劑、免疫調節劑、免疫治療劑、治療性抗體、治療性疫苗、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(諸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗體-藥物結合物(ADC)、基因修飾劑或基因編輯劑(諸如CRISPR Cas9、鋅指核酸酶、歸巢核酸內切酶、合成核酸酶、TALEN)、諸如CAR-T (嵌合抗原受體T細胞)之細胞療法，及TCR-T (工程改造之T細胞受體)製劑或其任何組合。

【0239】在一些實施例中，額外治療劑或製劑選自HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV聚合酶抑制劑、HBV衣殼調節劑、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、干擾素α受體配位體、干擾素α、干擾素λ、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、HBV X蛋白(HBx)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及DNA導向RNA干擾(ddRNAi)、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原(HBeAg)抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼醇X受體促效劑、HBV抗體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HBV抗原或胜肽之嵌合T細胞受體、CAR-T細胞療法、胸腺素促效劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO1)路徑抑制劑、抗OX40、抗CD40、抗CD160、HBV基因編輯劑、PAPD5/PAPD7抑制劑、ZCCHC14抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、表觀遺傳調節劑、三級淋巴凝集物之誘導劑、IAP/XIAP之拮抗劑、核酸聚合物(例如NAP及STOPS)、脂質代謝或遷移

之調節劑、精胺酸酶抑制劑及用於治療HBV之其他藥物，及其組合。

【0240】 在一些實施例中，額外治療劑或製劑選自阿德福韋、恩替卡韋、替比夫定、拉米夫定及樂卡帕韋，及其組合。

【0241】 在一些實施例中，額外治療劑或製劑選自阿德福韋、恩替卡韋、替比夫定、拉米夫定及樂卡帕韋。

HBV組合藥物

【0242】 用於治療HBV之組合藥物的實例包括但不限於TRUVADA® (反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯及恩曲他濱)；ABX-203、拉米夫定及PEG-IFN-α； ABX-203阿德福韋及PEG-IFNα； 及INO-1800 (INO-9112及RG7944)。

其他HBV藥物

【0243】 用於治療HBV之其他藥物的實例包括但不限於α-羥基環庚三烯酚酮(hydroxytropolone)、安多索韋(amdoxovir)、β-羥基胞嘧啶核苷、AL-034、CCC-0975、艾夫他濱、依澤麥布(ezetimibe)、環孢黴素A、龍膽苦苷(gentiopicrin/gentiopicroside)、JNJ-56136379、硝唑尼特(nitazoxanide)、比瑞那帕(birinapant)、NJK14047、NOV-205 (莫里克桑(molixan)，BAM-205)、寡苷酸、米沃替酯(mivotilate)、菲隆(feron)、GST-HG-131、左旋咪唑(levamisole)、卡舒寧(Ka Shu Ning)、阿洛菲隆(alloferon)、WS-007、Y-101 (替芬泰(Ti Fen Tai))、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齊墩果酸(oleanolic acid)、HepB-nRNA、cTP-5 (rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、赫普巴納(Hepbarna)、IBPB-006IA、和普印芬(Hepuyinfen)、DasKloster 0014-01、ISA-204、將安泰(Jiangantai) (肝西康(Ganxikang))、MIV-

210、OB-AI-004、PF-06、胡黃連苷(picroside)、DasKloster-0039、和普蘭太(hepulantai)、IMB-2613、TCM-800B、還原型麩胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551及ZH-2N，及描述於US20150210682 (Roche)、US 2016/0122344 (Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A (Roche)、WO16128335A1 (Roche)、WO16120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、WO16107833A1 (Roche)、WO16107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、WO16102438A1 (Roche)、WO16012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche)及US2015031687A (Roche)中之化合物。

HBV疫苗

【0244】HBV疫苗包括預防性及治療性疫苗兩者。HBV預防性疫苗之實例包括但不限於Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101；LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、B型肝炎預防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B®、重組B型肝炎疫苗(肌內，Kangtai Biological Products)、重組B型肝炎疫苗(漢遜多形酵母(Hansenual polymorpha yeast)，肌內，Hualan Biological Engineering)、重組B型肝炎表面抗原疫苗、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、

Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五價疫苗、LBVD、Infanrix HeXa及DTaP-rHB-Hib疫苗。

【0245】HBV治療性疫苗之實例包括但不限於HBsAG-HBIG複合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (靜脈內)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(εPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L佐劑化疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基於重組VLP之治療性疫苗(HBV感染，VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

HBV DNA聚合酶抑制劑

【0246】HBV DNA聚合酶抑制劑之實例包括但不限於阿德福韋(HEPSERA®)、恩曲他濱(EMTRIVA®)、反丁烯二酸替諾福韋二吡呋酯(VIREAD®)、替諾福韋艾拉酚胺(tenofovir alafenamide)、替諾福韋、替諾福韋二吡呋酯、反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、半反丁烯二酸替諾福韋艾拉酚胺、替諾福韋迪皮夕(tenofovir dipivoxil)、反丁烯二酸替諾福韋迪皮夕、替諾福韋十八烷氧基乙酯、CMX-157、拜斯福韋(besifovir)、恩替卡韋(BARACLUDE®)、順丁烯二酸恩替卡韋、替比夫定(TYZEKA®)、非洛西韋(filocilovir)、帕拉德福韋(pradefovir)、克來夫定(clevudine)、利巴韋林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、疊氮膦(phosphazide)、泛昔洛韋

(famciclovir)、弗索林(fusolin)、美他卡韋(metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬胺酸替諾福韋二吡呋酯、乳清酸替諾福韋二吡呋酯及HS-10234。

免疫調節劑

【0247】免疫調節劑之實例包括但不限於林他莫德、鹽酸艾咪朵爾(imidol hydrochloride)、因加容(ingaron)、德瑪韋(dermaVir)、氯奎寧(plaquenil) (羥氯喹(hydroxychloroquine))、普留淨、羥脲、黴酚酸嗎味乙酯(MPA)及其酯衍生物黴酚酸嗎味乙酯(MMF)、JNJ-440、WF-10、AB-452、利巴韋林、IL-12、INO-9112、聚合物聚伸乙亞胺(PEI)、吉朋(Gepon)、VGV-1、MOR-22、CRV-431、JNJ-0535、TG-1050、ABI-H2158、BMS-936559、GS-9688、RO-7011785、RG-7854、AB-506、RO-6871765、AIC-649及IR-103。

鐸樣受體(TLR)調節劑

【0248】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與鐸樣受體(TLR)之促效劑組合，例如以下之促效劑：TLR1 (NCBI基因ID：7096)、TLR2 (NCBI基因ID：7097)、TLR3 (NCBI基因ID：7098)、TLR4 (NCBI基因ID：7099)、TLR5 (NCBI基因ID：7100)、TLR6 (NCBI基因ID：10333)、TLR7 (NCBI基因ID：51284)、TLR8 (NCBI基因ID：51311)、TLR9 (NCBI基因ID：54106)及/或TLR10 (NCBI基因ID：81793)。可共投與之實例TLR7促效劑包括(不限於) AL-034、DSP-0509、GS-9620 (維托莫德)、維托莫德類似物、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫德)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普、TMX-30X、TMX-

202、RG-7863、RG-7854、RG-7795，及以下中所揭示之化合物：US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences)及US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投與之TLR7/TLR8促效劑為NKTR-262、替拉莫德及BDB-001。可共投與之實例TLR8促效劑包括(不限於) E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052，及以下中所揭示之化合物：US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx

Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)及US20130251673 (Novira Therapeutics)。可共投與之實例TLR9促效劑包括(不限於) AST-008、庫比莫德、CMP-001、IMO-2055、IMO-2125、S-540956、利尼莫德、MGN-1601、BB-001、BB-006、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫德、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、來菲托莫德(MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索莫德及PUL-042。TLR3促效劑之實例包括林他莫德、聚ICLC、RIBOXXON®、阿伯辛、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475及ND-1.1。TLR4促效劑之實例包括G-100，及GSK-1795091干擾素α受體配位體。

【0249】干擾素α受體配位體之實例包括但不限於干擾素α-2b (INTRON A®)、聚乙二醇化干擾素α-2a (PEGASYS®)、聚乙二醇化干擾素α-1b、干擾素α 1b (HAPGEN®)、維爾多納(Veldona)、因氟拉度(Infradure)、羅飛龍(Roferon)-A、YPEG-干擾素α-2a (YPEG-rhIFNα-2a)、P-1101、艾爾吉隆(Algeron)、阿爾法隆(Alfarona)、因加容(干擾素γ)、rSIFN-co (重組超級化合物干擾素)、Ypeg干擾素α-2b (YPEG-rhIFNα-2b)、MOR-22、peg干擾素α-2b (PEG-INTRON®)、拜氟隆(Bioferon)、樂複能(Novaferon)、因木塔(Inmutag) (因氟隆(Inferon))、MULTIFERON®、干擾素α-n1 (HUMOFERON®)、干擾素β-1a (AVONEX®)、沙氟隆(Shaferon)、干擾素α-2b (Axxo)、阿法菲酮(Alfaferone)、干擾素α-2b (BioGeneric Pharma)、干擾素-α 2 (CJ)、拉氟隆(Laferonum)、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、因特瑪

斯(Intermax) α、瑞爾迪隆(Realdiron)、蘭斯嗪(Lanstion)、匹伽氟隆(Pegaferon)、PD氟隆(PDferon)-B、干擾素α-2b (IFN，Laboratorios Bioprofarma)、α干擾素2b、卡爾氟隆(Kalferon)、匹格納咯(Pegnano)、氟隆雪(Feronsure)、PegiHep、干擾素α 2b (Zydus-Cadila)、干擾素α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、瑞力氟隆(Reliferon)、干擾素α-2b (Amega)、干擾素α-2b (Virchow)、ropeg干擾素α-2b、rHSA-IFN α-2a (重組人血清白蛋白干擾素α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重組人干擾素α-(1b、2a、2b)、peg干擾素α-2b (Amega)、peg干擾素α-2a、里阿非隆(Reaferon)-EC、普羅喹氟(Proquiferon)、優尼氟隆(Uniferon)、優瑞福(Urifron)、干擾素α-2b (Changchun Institute of Biological Products)、安特氟隆(Anterferon)、山氟隆(Shanferon)、雷氟隆(Layfferon)、上生雷泰(Shang Sheng Lei Tai)、INTEFEN、SINOGEN、福康泰(Fukangtai)、匹格斯塔(Pegstat)、rHSA-IFN α-2b、SFR-9216及Interapo (Interapa)。

玻尿酸酶抑制劑

【0250】玻尿酸酶抑制劑之實例包括但不限於阿斯君默(astodrimer)。

B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑

【0251】HBsAg抑制劑之實例包括但不限於HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031及REP-006，及REP-9AC′。

【0252】HBsAg分泌抑制劑之實例包括但不限於BM601。

細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4)抑制劑

【0253】 細胞毒性T淋巴球相關蛋白4 (CTLA4)抑制劑之實例包括但不限於AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹魯密單抗(ipilumimab)、貝拉西普(belatacept)、PSI-001、PRS-010、Probody mAb、曲美木單抗及JHL-1155。

親環蛋白抑制劑

【0254】 親環蛋白抑制劑之實例包括但不限於CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175，及描述於US8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences)及US20130344029 (Gilead Sciences)中之化合物。

HBV病毒進入抑制劑

【0255】 HBV病毒進入抑制劑之實例包括但不限於米魯德西(Myrcludex) B。

反義寡核苷酸

【0256】 靶向病毒mRNA之反義寡核苷酸之實例包括但不限於ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404及RG-6004。靶向諸如PD-L1之宿主因子的反義寡核苷酸亦為已知的。

短干擾RNA (siRNA)及ddRNAi

【0257】 siRNA之實例包括但不限於TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA及ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

【0258】 DNA導向RNA干擾(ddRNAi)之實例包括但不限於BB-HB-331。

核酸內切酶調節劑

【0259】 核酸內切酶調節劑之實例包括但不限於PGN-514。

核糖核苷酸還原酶抑制劑

【0260】 核糖核苷酸還原酶之抑制劑之實例包括但不限於曲美多斯(Trimidox)。

HBV E抗原抑制劑

【0261】 HBV E抗原(HBeAg)抑制劑之實例包括但不限於漢黃芩素(wogonin)。

共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑

【0262】 cccDNA抑制劑之實例包括但不限於BSBI-25及CHR-101。

法尼醇X受體促效劑

【0263】 法尼醇x受體促效劑之實例包括但不限於EYP-001、希勒氟索(cilofexor)、EDP-305、MET-409、曲匹氟索(Tropifexor)、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297及GS-8670。

HBV抗體

【0264】 靶向B型肝炎病毒之表面抗原的HBV抗體之實例包括但不限於GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SN、完全人類單株抗體療法(B型肝炎病毒感染，Humabs BioMed)，及抗HBsAg(小、中、大)。

【0265】 包括單株抗體及多株抗體之HBV抗體之實例包括但不限於努特徹(Zutectra)、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、Uman Big (B型肝炎

超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、易甘替(igantibe)、硫力瓦(Niuliva)、CT-P24、B型肝炎免疫球蛋白(靜脈內，pH4，HBV感染，Shanghai RAAS Blood Products)及福韋普(Fovepta)(BT-088)。

【0266】 完全人類單株抗體包括但不限於HBC-34。

CCR2趨化介素拮抗劑

【0267】 CCR2趨化介素拮抗劑之實例包括但不限於丙帕鍺(propagermanium)。

胸腺素促效劑

【0268】 胸腺素促效劑之實例包括但不限於胸腺法新(Thymalfasin)，亦即重組胸腺素α 1 (GeneScience)。

細胞介素

【0269】 細胞介素之實例包括但不限於干擾素α、干擾素λ、重組IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2，Immunex)、重組人介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24、西莫介白素及CD4、CD8，或包括但不限於IL-2、IL-7、IL-12、IL-15及IL-21之B細胞靶向細胞介素。

核蛋白調節劑

【0270】 核蛋白調節劑可為HBV核心或衣殼蛋白抑制劑。核蛋白調節劑之實例包括但不限於GS-4882、AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非賽定(morphothiadine mesilate)、ARB-168786、ARB-880、JNJ-379、RG-7907、HEC-72702、AB-506、ABI-H0731、JNJ-440、ABI-H2158及

DVR-23。

【0271】衣殼抑制劑之實例包括但不限於描述於以下中之化合物：US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、WO2017198744 (Roche)、US 20170334882 (Novira)、US 20170334898 (Roche)、WO2017202798 (Roche)、WO2017214395 (Enanta)、WO2018001944 (Roche)、WO2018001952 (Roche)、WO2018005881 (Novira)、WO2018005883 (Novira)、WO2018011100 (Roche)、WO2018011160 (Roche)、WO2018011162 (Roche)、WO2018011163 (Roche)、WO2018036941 (Roche)、WO2018043747 (Kyoto Univ)、US20180065929 (Janssen)、WO2016168619 (Indiana University)、WO2016195982 (The Penn State Foundation)、WO2017001655 (Janssen)、WO2017048950 (Assembly Biosciences)、WO2017048954 (Assembly Biosciences)、WO2017048962 (Assembly Biosciences)、

US20170121328 (Novira)、US20170121329 (Novira)。

【0272】轉錄物抑制劑之實例包括但不限於描述於以下中之化合物：WO2017013046 (Roche)、WO2017016960 (Roche)、WO2017017042 (Roche)、WO2017017043 (Roche)、WO2017061466 (Toyoma chemicals)、WO2016177655 (Roche)、WO2016161268 (Enanta)、WO2017001853 (Redex Pharma)、WO2017211791 (Roche)、WO2017216685 (Novartis)、WO2017216686 (Novartis)、WO2018019297 (Ginkgo Pharma)、WO2018022282 (Newave Pharma)、US20180030053 (Novartis)、WO2018045911 (Zhejiang Pharma)。

視黃酸誘導性基因1刺激劑

【0273】視黃酸誘導性基因1之刺激劑之實例包括但不限於SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198、ORI-7170及RGT-100。

NOD2刺激劑

【0274】NOD2之刺激劑之實例包括但不限於SB-9200。

磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑

【0275】PI3K抑制劑之實例包括但不限於伊德利塞、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕利塞、CDZ-173、CLR-457、匹替利塞、來那替尼、瑞戈替布、瑞戈替布鈉、EN-3342、TGR-1202、阿吡利塞、度維利塞、IPI-549、 UCB-5857、他司利塞、XL-765、吉達利塞、ME-401、VS-5584、可泮利塞、乳清酸CAI、哌立福新、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努利塞、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉利塞、BAY-1082439、甲磺

酸普喹替尼、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索諾利塞、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、泰納利塞(tenalisib)、伏他利塞(voxtalisib)及CLR-1401。

吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO1)路徑抑制劑

【0276】在各種實施例中，如本文中所描述之製劑與吲哚胺2,3-二加氧酶1 (IDO1；NCBI基因ID：3620)之抑制劑組合。IDO1抑制劑之實例包括(不限於)BLV-0801、艾卡哚司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、因多莫得、NKTR-218、基於NLG-919之疫苗、PF-06840003、哌喃并萘醌衍生物(SN-35837)、瑞諾司他、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455、LY-3381916。

重組胸腺素α-1

【0277】重組胸腺素α-1之實例包括但不限於NL-004及聚乙二醇化胸腺素α-1。

布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑

【0278】BTK抑制劑之實例包括但不限於ABBV-105、阿卡替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、達沙替尼(dasatinib)、依魯替尼(ibrutinib)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、司培替尼(spebrutinib)、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025及描述於US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical)及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)中之化合物。

KDM抑制劑

【0279】KDM5抑制劑之實例包括但不限於描述於以下中之化合物：WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)及US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)。

【0280】KDM1抑制劑之實例包括但不限於描述於US9186337B2 (Oryzon Genomics)中之化合物、GSK-2879552及RG-6016。

STING促效劑

【0281】STING促效劑之實例包括但不限於SB-11285、AdVCA0848、STINGVAX及描述於以下中之化合物：WO 2018065360 (「Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Germany)、WO 2018009466 (Aduro Biotech)、WO 2017186711 (InvivoGen)、WO 2017161349 (Immune Sensor)、WO 2017106740 (Aduro Biotech)、US 20170158724 (Glaxo Smithkiline)、WO 2017075477 (Aduro Biotech)、US 20170044206 (Merck)、WO 2014179760 (University of California)、WO2018098203 (Janssen)、WO2018118665 (Merck)、WO2018118664 (Merck)、WO2018100558 (Takeda)、WO2018067423 (Merck)及WO2018060323 (Boehringer)。

非核苷逆轉錄酶抑制劑(NNRTI)

【0282】 NNRTI之實例包括但不限於描述於以下中之化合物：WO2018118826 (Merck)、WO2018080903(Merck)、WO2018119013 (Merck)、WO2017100108 (Idenix)、WO2017027434 (Merck)、WO2017007701 (Merck)及WO2008005555 (Gilead)。

HBV複製抑制劑

【0283】 B型肝炎病毒複製抑制劑之實例包括但不限於異噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及新甘帖(Xingantie)。

精胺酸酶抑制劑

【0284】 精胺酸酶抑制劑之實例包括但不限於CB-1158、C-201及瑞諾司他。

基因療法及細胞療法

【0285】 基因療法及細胞療法包括使基因沈默之基因修飾；直接殺滅受感染細胞之基因途徑；經設計以代替大部分患者自身免疫系統以增強對受感染細胞的免疫反應或活化患者自身免疫系統以殺滅受感染細胞或找到及殺滅受感染細胞的免疫細胞之輸注；及改變細胞活性以進一步更改針對感染之內源免疫反應性的基因途徑。

基因編輯劑

【0286】 基因體編輯系統之實例包括但不限於CRISPR/Cas9系統、鋅指核酸酶系統、TALEN系統、歸巢核酸內切酶系統及巨核酸酶系統；例如經由靶向裂解進行之cccDNA消除及更改B型肝炎病毒(HBV)病毒基因中之一或多者。更改(例如，基因剔除及/或阻斷基因表現) *PreC*、*C*、*X*、*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P或SP*基因係指(1)減少或消除*PreC*、*C*、*X*、*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P或SP*基因表現；(2)干擾前核心蛋白(Precore)、核心

蛋白(Core)、X蛋白質、長表面蛋白質、中表面蛋白質、S蛋白質(亦稱為HBs抗原及HBsAg)、聚合酶蛋白及/或B型肝炎剪接蛋白功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol及/或HBSP)；或(3)減少或消除HBe、HBc、HBx、LHB、MHB、SHB、Pol及/或HBSP蛋白之細胞內、血清及/或腦實質內含量。*PreC*、*C*、*X*、*PreSI*、*PreS2*、*S*、*P*及/或*SP*基因中之一或多者的阻斷基因表現藉由靶向HBV cccDNA及/或整合式HBV DNA內之基因來進行。

CAR-T細胞療法

【0287】CAR T細胞療法包括經工程改造以表現嵌合抗原受體(CAR)之免疫效應細胞群，其中CAR包含HBV抗原結合域。免疫效應細胞為T細胞或NK細胞。在一些實施例中，T細胞為CD4+ T細胞、CD8+ T細胞或其組合。細胞可為自體的或同種異體的。

TCR-T細胞療法

【0288】TCR T細胞療法包括表現HBV特異性T細胞受體之T細胞。TCR-T細胞經工程改造以靶向存在於感染病毒之細胞之表面上的HIV源性肽(例如存在於HLA/pMHC中之肽)。在一些實施例中，T細胞表現HBV表面抗原(HBsAg)特異性TCR。針對治療HBV之TCR-T療法之實例包括但不限於LTCR-H2-1。

【0289】在另一特定實施例中，本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；一或兩種選自以下之額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBsAg分泌或組裝抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體，包括抗HBsAg (小、中、大))，及雙特異性抗體及

「抗體樣」治療性蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1之刺激劑、RIG-I樣受體之刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO抑制劑及NOD2之刺激劑；及一或兩種選自以下之額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白調節劑)。

【0290】 在另一特定實施例中，本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；及選自以下之至少第二額外治療劑：免疫調節劑、TLR調節劑、HBsAg抑制劑、HBV治療性疫苗、HBV抗體(包括靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體，包括抗HBsAg (小、中、大))、雙特異性抗體及「抗體樣」治療性蛋白(諸如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR樣抗體)、親環蛋白抑制劑、視黃酸誘導性基因1之刺激劑、RIG-I樣受體之刺激劑、PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、精胺酸酶抑制劑、PI3K抑制劑、IDO1抑制劑及NOD2之刺激劑。

【0291】 在另一特定實施例中，本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與以下組合：HBV DNA聚合酶抑制劑；及選自以下之至少第二額外治療劑：HBV病毒進入抑制劑、NTCP抑制劑、HBx抑制劑、cccDNA抑制劑、靶向B型肝炎病毒之表面抗原之HBV抗體(包括抗HBsAg (小、中、大))、siRNA、miRNA基因治療劑、sshRNA、KDM5抑制劑及核蛋白調節劑(HBV核心或衣殼蛋白抑制劑)。

【0292】在一特定實施例中，本文中所描述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽與諸如描述於以下中之化合物的化合物組合：美國公開案第2010/0143301號(Gilead Sciences)、美國公開案第2011/0098248號(Gilead Sciences)、美國公開案第2009/0047249號(Gilead Sciences)、美國專利第8722054號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0045849號(Janssen)、美國公開案第2014/0073642號(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、美國公開案第2014/0350031號(Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、美國公開案第2008/0234251號(Array Biopharma)、美國公開案第2008/0306050號(Array Biopharma)、美國公開案第2010/0029585號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2011/0092485號(Ventirx Pharma)、US2011/0118235 (Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0082658號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2012/0219615號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0066432號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0088085號(Ventirx Pharma)、美國公開案第2014/0275167號(Novira Therapeutics)、美國公開案第2013/0251673號(Novira Therapeutics)、美國專利第8513184號(Gilead Sciences)、美國公開案第2014/0030221號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344030號(Gilead Sciences)、美國公開案第2013/0344029號(Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美國公開案第2014/0343032號(Roche)、WO2014037480(Roche)、美國公開案第2013/0267517號(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、

WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences、Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences、Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences、Inc.)、美國公開案第2014/0330015號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0079327號(Ono Pharmaceutical)、美國公開案第2013/0217880號(Ono pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics)、US20140371214 (Epitherapeutics).、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics)，及用於治療HBV之其他藥物，及其組合。

投與

投與途徑

【0293】 式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽(在

本文中亦稱為活性成分)可藉由適合於待治療之病況的任何途徑投與。合適途徑包括但不限於經口、經直腸、經鼻、局部(包括頰內及舌下)、經皮、經陰道及非經腸(包括皮下、肌內、靜脈內、皮內、鞘內及硬膜外),及其類似途徑。應瞭解,合適途徑可隨例如接受者之病況而變化。在某些實施例中,所揭示之化合物可非經腸給藥。在某些實施例中,可靜脈內、皮下或肌內給藥所揭示之化合物。在某些實施例中,所揭示之化合物為經口生物可用的且可經口給藥。

【0294】在一些實施例中,可使用適合於投與化合物之注射器投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中,注射器為拋棄式的。在一些實施例中,注射器為可重複使用的。在一些實施例中,注射器預填充有式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0295】在一些實施例中,可使用包含注射器之自動注射器投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中,注射器為拋棄式的。在一些實施例中,注射器為可重複使用的。在一些實施例中,注射器預填充有式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

給藥方案

【0296】在一些實施例中,根據有效給藥方案向個體投與諸如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之化合物持續所要時段或持續時間,諸如至少約一日一次、至少約一週一次、至少約一月一次、至少約每2個月一次、至少約每3個月一次、至少約每4個月一次、至少約每6個月一次,或至少約每12個月或更長一次。在一些實施例中,化

合物係按每日或間歇性時程投與。在一些實施例中，化合物係按每週時程投與。在一些實施例中，化合物係按每月時程投與。在一些實施例中，化合物係每兩個月投與。在一些實施例中，化合物係每三個月投與。在一些實施例中，化合物係每四個月投與。在一些實施例中，化合物係每五個月投與。在一些實施例中，化合物係每6個月投與。

【0297】 在一些實施例中，至少約一月一次向個體皮下或肌內投與諸如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之化合物。在一些實施例中，至少約每2個月一次或至少約每3個月一次或至少約每4個月一次或至少約每6個月一次向個體皮下或肌內投與化合物(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物，或其醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，至少約一月一次向個體皮下投與化合物(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物，或其醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，至少約每2個月一次向個體皮下投與化合物(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物，或其醫藥學上可接受之鹽)。在一些實施例中，至少約每3個月一次向個體皮下投與化合物(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物，或其醫藥學上可接受之鹽)。

【0298】 在一些實施例中，基於投與醫師之判斷，在治療過程中調整式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽之劑量或給藥頻率。

【0299】 在一些實施例中，如本文中所揭示之化合物(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物)或其醫藥學上可接受之鹽可以有效的劑量投與。舉例而言，劑量可為1 mg至1000 mg化合物。

【0300】 在一些實施例中，本文中所揭示之方法包含向個體之式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽的經事件驅動投與。

【0301】 如本文中所使用，術語「經事件驅動」及「經事件驅動投與」係指(1)在個體將暴露於HIV (或以其他方式增加個體患HIV之風險)之事件之前(例如在事件之前2小時、1天、2天、5天或7天或更多天)；及/或(2)在個體將暴露於HIV (或以其他方式增加個體患HIV之風險)之事件(或超過一個重複事件)期間；及/或(3)在個體將暴露於HIV (或以其他方式增加個體患HIV之風險)之事件之後(或在一系列重複事件中之最後一次事件之後)式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投與。在一些實施例中，事件驅動投與係在個體暴露於HIV前進行。在一些實施例中，事件驅動投與係在個體暴露於HIV後進行。在一些實施例中，事件驅動投與係在個體暴露於HIV前及在個體暴露於HIV後進行。

【0302】 在一些實施例中，在個體暴露於HIV之前投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0303】 事件驅動給藥方案之實例包括在HIV暴露(例如與已知為HIV陽性之性伴侶之首次性活動，包括性交)之前24至2小時內投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，隨後在暴露時段(例如與已知為HIV陽性之性伴侶之性活動)期間每24小時投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，隨後在最後一次暴露(例如與已知為HIV陽性之性伴侶之性活動)之後進一步投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及24小時後最後一次投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0304】 事件驅動給藥方案之另外實例包括在HIV暴露(例如與已知為HIV陽性之性伴侶之性活動)之前24小時內投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽，接著在暴露時段(例如與已知為HIV陽性

之性伴侶之性活動，包括最後一次性交)期間每日投與，接著在最後一次暴露之後大約24小時後最後一次投與(其可增加劑量，諸如雙倍劑量)。

【0305】在某些實施例中，例如當作為PrEP投與時，每日投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，例如當作為事件驅動PrEP投與時，在將增大個體患HIV之風險的事件之前(例如在對HIV病毒之性暴露或其他暴露之前)1小時至10天、1小時至7天、1小時至5天、1至72小時、1至48小時、1至24小時或12至12小時投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在將增大個體患HIV之風險的事件之前(例如在對HIV病毒之性暴露或其他暴露之前)10天、7天、5天、72小時、60小時、48小時、24小時、12小時、9小時、6小時、4小時、3小時、2小時或1小時內投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，當在將增大個體患HIV之風險的事件之前投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如在事件之前投與)時，其在事件(例如性活動)之前每日投與。在某些實施例中，當在將增大個體患HIV之風險的事件之前投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽時，其在事件之前投與一至三次。

【0306】在一些實施例中，例如當作為事件驅動PrEP方案之部分投與時，在HIV暴露之時間期間投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在暴露之前投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物之某些實施例中，在HIV暴露之時間期間(例如在與已知為HIV陽性之性伴侶之性活動的時段期間)每日(例如以單次劑量)投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在最終暴露於HIV之後(例如

在與已知為HIV陽性之性伴侶之性活動的時段之後)每日(例如持續1至7天)投與式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，在最終暴露於HIV之後持續投與1或2天。

【0307】 PrEP及/或PEP之額外實例可例如在以下處找到：標題為「On Demand Antiretroviral Pre-exposure Prophylaxis for HIV Infection in Men Who Have Sex With Men」之臨床試驗概述(臨床試驗編號NCT01473472)；標題為「Prevention of HIV in Île-de-France」之臨床試驗概述(臨床試驗編號NCT03113123)；及Molina等人*N. Engl. J. Med.* 2015, 353:2237-2246，其中之各者之揭示內容以全文引用之方式併入本文中。

【0308】 在一些實施例中，用於降低患HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含投與與更安全性實踐組合之式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，用於降低患HIV (例如HIV-1及/或HIV-2)之風險之方法包含向有患HIV風險的個體進行投與。有患HIV之高風險之個體的實例包括(不限於)有性傳染HIV之風險的個體。

【0309】 在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、至少約80%、至少約90%或至少約95%。在一些實施例中，患HIV之風險降低至少約75%。在一些實施例中，患HIV之風險降低約80%、約85%或約90%。

調配物

【0310】 適用於非經腸投與之調配物包括但不限於可含有抗氧化劑、緩衝劑、抑菌劑及使調配物與所欲接受者之血液等張之溶質的水性及非水性無菌注射溶液；及可包括懸浮劑及增稠劑之水性及非水性無菌懸浮

液。在某些實施例中，懸浮液為微懸浮液。在某些實施例中，懸浮液為奈米懸浮液。

【0311】 在一些實施例中，適用於非經腸投與(例如肌內(IM)及皮下(SC)投與)之調配物將包括一或多種賦形劑。賦形劑應與調配物之其他成分相容且對其接受者生理學上無害。合適賦形劑之實例為熟習非經腸調配物之技術者所熟知且可在例如*Handbook of Pharmaceutical Excipients* (編者Rowe, Sheskey及Quinn), 第6版2009年中找到。

【0312】 在某些實施例中，活性成分(例如式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物)以游離酸形式存在。

【0313】 在某些實施例中，本文中所揭示之醫藥組合物為非經腸調配物。在某些實施例中，向個體皮下投與調配物。在某些實施例中，向個體肌內投與調配物。

【0314】 可與非活性成分組合以產生劑型之活性成分的量可視所欲治療個體及特定投與模式而變化。舉例而言，在一些實施例中，用於向人類經口投與之劑型可含有與適當且合宜量之載劑物質(例如非活性成分或賦形劑物質)一起調配的大約1 mg至1000 mg活性物質。在某些實施例中，載劑物質在總組合物之約5%至約95% (重量:重量或wt:wt)範圍內變化。

【0315】 應理解，除上文特別地提及之成分之外，此等實施例之組合物亦可包括關於所討論之組合物類型之此項技術中習知之其他製劑，例如適用於經口投與之組合物可包括調味劑。

套組及製品

【0316】 本發明中亦包括包含本發明化合物或其鏡像異構物或醫藥

學上可接受之鹽或含有以上中之任一者之醫藥組合物的套組。在一個實施例中，套組進一步包括使用說明書。在一個態樣中，套組包括本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前藥或氘化類似物，及用於治療適應症(諸如本文中所描述之疾病或病況)之化合物之標籤及/或使用說明書。在一個實施例中，提供套組，其包含與一或多種(例如一種、兩種、三種、四種、一或兩種或一至三種或一至四種)額外治療劑組合之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0317】 本文中亦提供製品，其包括處於適合之容器中的本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽、互變異構體、立體異構體、立體異構體混合物、前藥或氘化類似物。容器可為小瓶、廣口瓶、安瓿、預裝載注射器、植入物或靜脈袋。

【0318】 在一些實施例中，本發明係關於一種套組，其包含式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一個實施例中，套組可包含一種、兩種、三種或四種如上文所描述之額外治療劑。套組可進一步包含例如用於抑制HIV整合酶，諸如用於治療HIV感染或AIDS或作為研究工具之使用說明書。使用說明書一般為書面說明書，但含有說明書之電子儲存媒體(例如磁碟或光碟)亦為可接受的。

【0319】 在一些實施例中，本發明亦關於一種醫藥套組，其包含一或多個容器，該一或多個容器包含式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。與此類容器視情況相關聯的可為呈由管理藥品製造、使用或銷售之政府機構所規定之形式之注意事項，該注意事項反映機構對製造、使用或銷售以用於人類投與的認可。各組分(若存在多於一種組分)可包裝於個別容器中，或在交叉反應性及存放期准許之情況下，一些組分可

合併於一個容器中。套組可呈單位劑型、散裝包裝(例如，多劑量包裝)或次單位劑量。套組亦可包括多個單位劑量之化合物及使用說明書，且以足以供藥房(例如醫院藥房及混配藥房)儲存及使用之量包裝。

【0320】 在一些實施例中，本文中揭示製品，其包含適合地包裝以用於本文中所描述之方法的單位劑量之式**I**、**II**、**III**、**IV**或**V**化合物或其醫藥學上可接受之鹽。適合包裝為此項技術中已知，且包括例如小瓶、容器、安瓿、瓶子、罐、軟包裝及其類似物。製品可進一步經滅菌及/或密封。

縮寫

ACN	乙腈
硫醇鹽-2或硫醇鹽™-2	2,2'-二吡啶二硫
aq	水性
BLQ	低於定量之限值
Bn	苯甲基
Boc	三級丁氧基羰基
CC_{50}	50%細胞毒性濃度
d	雙重峰
DCM	二氯甲烷
dd	雙雙重峰
DMAP	二甲基胺基吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DP	二磷酸酯
dt	三雙重峰
EC_{50}	一半最大有效濃度
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺或N-(3-二甲基胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽

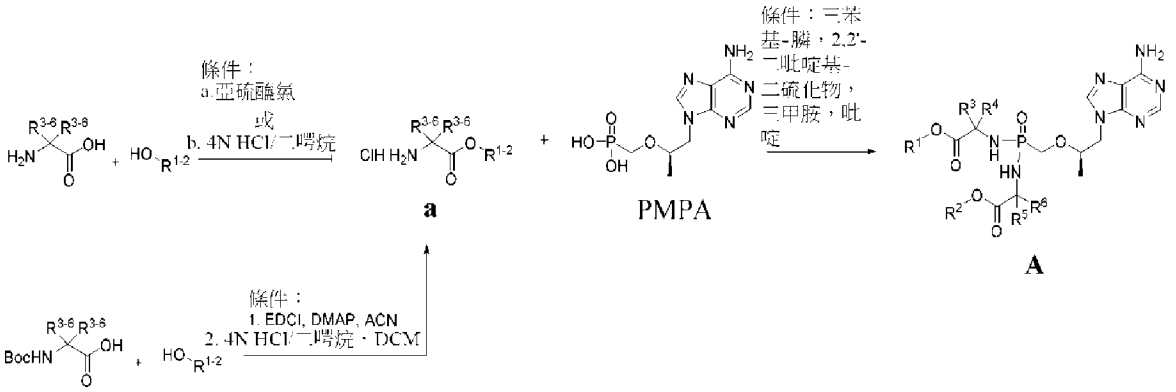
ELSD	蒸發光散射偵測器
EtOAc	乙酸乙酯
FBS	胎牛血清(fetal bovine serum)
GTD	基因型D
h	小時
HBV	B型肝炎病毒
Hex	己烷
HIV	人類免疫缺乏病毒
HPLC	高效液相層析
Hz	赫茲
J	偶合常數
LCMS	液相層析質譜法
M	莫耳濃度
m	多重峰
MeOH	甲醇
mg	毫克
MHz	百萬赫茲
min	分鐘
mL或ml	毫升
mm	毫米
mmol	毫莫耳
MT-4或MT4	金屬硫蛋白4人類T細胞株
N	當量
NAP	核酸聚合物
NMP	N-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振
p	五重峰
PBMC	外周血液單核球
PBS	磷酸鹽緩衝生理鹽水

PEG	聚乙二醇
PHH	原生人類肝細胞
PMPA	(R)-(((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸或(R)-9-(2-膦醯基甲氧基丙基)腺嘌呤或替諾福韋
prep	製備型
pyr	吡啶
q	四重峰
RPMI	洛斯維·帕克紀念研究所(Roswell Park Memorial Institute) (培養基)
RT	室溫
s	單峰
STOPS™	S抗原轉運抑制寡核苷酸聚合物
t	三重峰
td	雙三重峰
TEA	三乙胺
TFV	替諾福韋
TFV-DP	二磷酸替諾福韋
μ	微米
TP	三磷酸酯
μM	微莫耳濃度
ZCCHC	CCHC型鋅指蛋白

【0321】 以下實例係出於說明而非限制之目的提供。

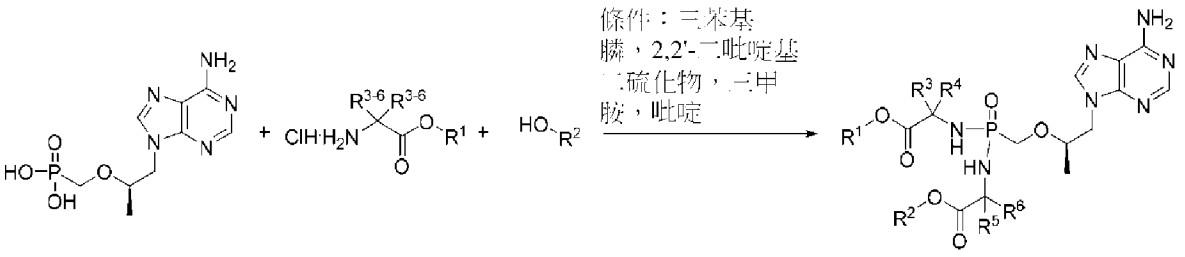
實例

通用流程A



【0322】 式**A**化合物可以兩步驟或三步驟序列根據通用流程A由經偕位二取代之胺基酸製備。胺基酸可經由在亞硫醯氯或4N HCl之二噁烷溶液之存在下與醇反應轉化為式**a**之胺基酯中間物。替代地，受保護之胺基酸可在EDCI、DMAP及ACN存在下用醇酯化。所得受N保護之胺基酯可藉由用4N HCl之二噁烷及DCM溶液處理來脫除保護基，得到式**a**之胺基酯中間物。式**a**中間物可使用三苯基膦、2,2'-二吡啶二硫、三乙胺及吡啶與(R)-(((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(PMPA)偶合，得到式**A**化合物。

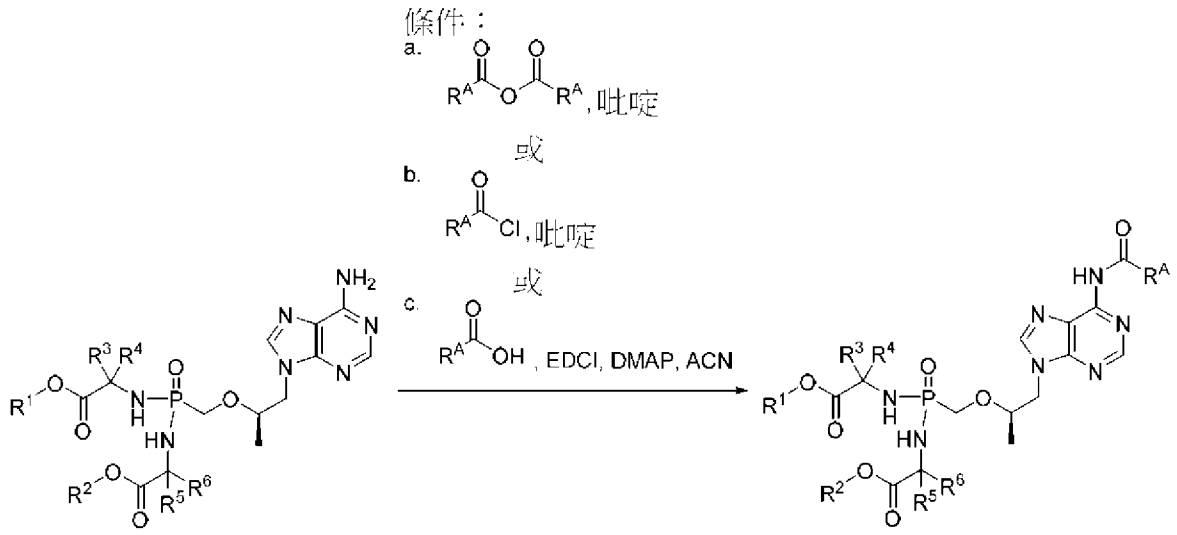
通用流程B



PMPA　　**b**　　**A** 其中$R^1 \neq R^2$

【0323】 其中R^1及R^2不同之式**A**化合物可在一個步驟中根據通用流程B由PMPA、式**b**中間物及不同於用以製備式**b** ($R^1 \neq R^2$)的醇製備。此可藉由組合PMPA、式**b**中間物及醇與三苯基膦、2,2'-二吡啶二硫、三乙胺及吡啶進行，得到式**A**化合物，其中R^1及R^2不同。

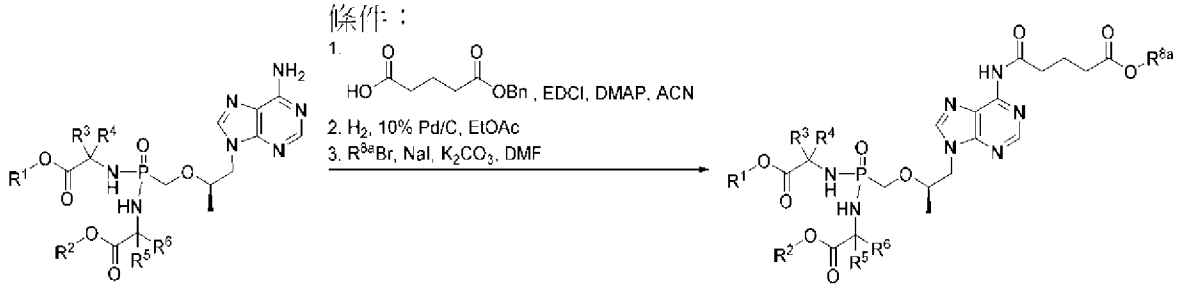
通用流程C



A **C**

【0324】 式**C**化合物可在一個步驟中根據通用流程C由式**A**化合物製備。可將式**A**化合物與酸酐及吡啶混合，得到式**C**化合物。替代地，可將式**A**化合物與醯氯及吡啶混合，得到式**C**化合物。替代地，可將式**A**化合物與羧酸、EDCI、DMAP及ACN混合，得到式**C**化合物。當L^1為-C(O)-時，R^A由R^8定義。

通用流程D

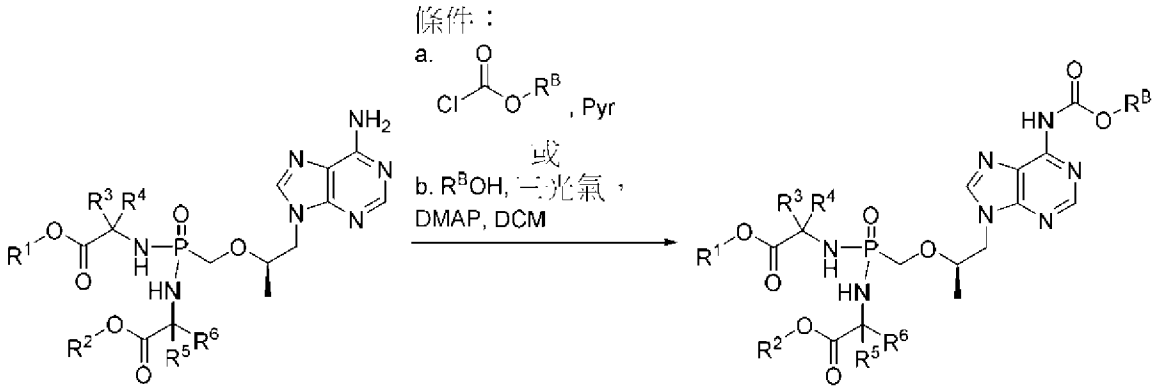


A **D**

【0325】 式**D**化合物可在三個步驟中根據通用流程D由式**A**化合物製備(此係除在一個步驟中根據通用流程C用適當的R^A製備之外)。可將式**A**化合物與二羧酸之單苯甲基酯、EDCI、DMAP及ACN混合。所得產物之苯甲基保護基可藉由在H_2氛圍下與10% Pd/C及EtOAc混合來移除。所得產物之羧酸可藉由與如由R^{8a}、碘化鈉、碳酸鉀及DMF所定義之烷基鹵化

物混合來烷基化，得到式**D**化合物。

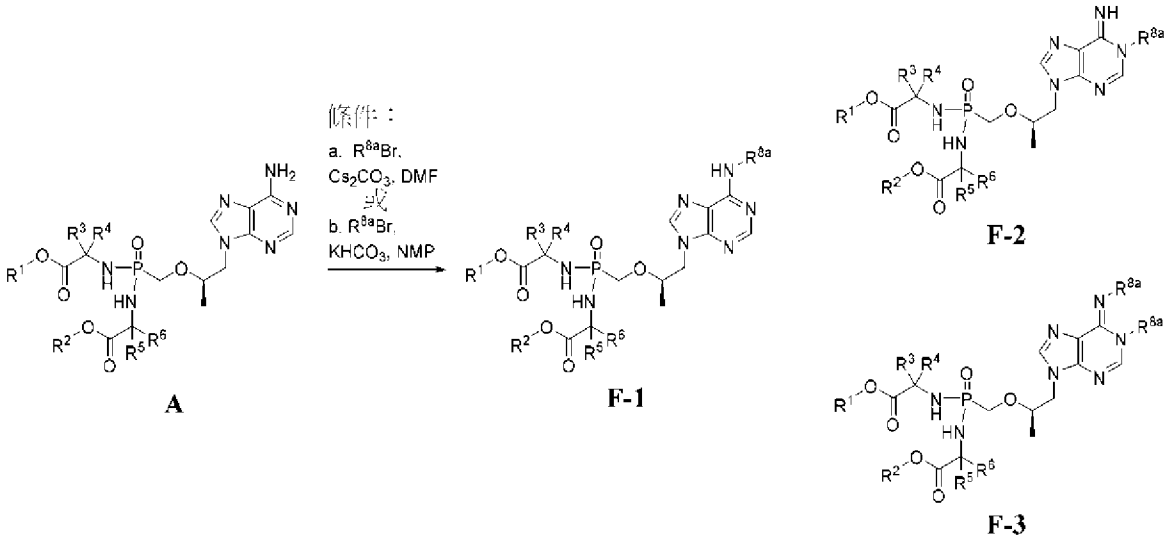
通用流程E



A **E**

【0326】 式**E**化合物可在一個步驟中根據通用流程E由式**A**化合物製備。可將式**A**化合物與氯甲酸酯及吡啶混合，得到式**E**化合物。替代地，可將式**A**化合物與醇、三光氣、DMAP及DCM混合，得到式**E**化合物。當L^1為-C(O)O-時，R^B由R^8定義。

通用流程F



A **F-1** **F-2** **F-3**

【0327】 式**F-1**、**F-2**及**F-3**化合物可在一個步驟中根據通用流程F由式**A**化合物製備。可將式**A**化合物與如由R^{8a}、碳酸銫及DMF所定義之烷基鹵化物混合，得到式**F-1**、**F-2**及**F-3**化合物。替代地，可將式**A**化合物與

如由R^{8a}、碳酸氫鉀及NMP所定義之烷基鹵化物混合，得到式**F-1**、**F-2**及**F-3**化合物。

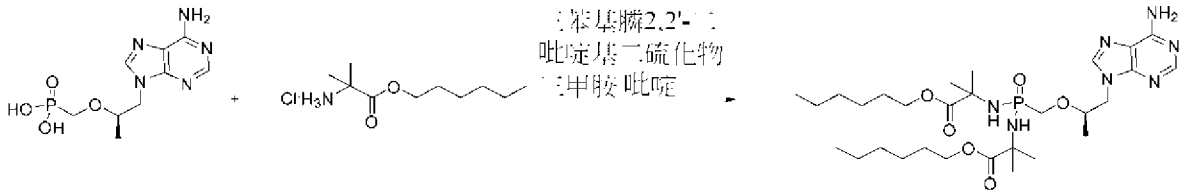
實例1：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (1)



1a

2-胺基-2-甲基丙酸己酯鹽酸鹽(1a)之合成

【0328】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(5 g，48.5 mmol)於1-己醇(49.5 g，485 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(7.07 mL，97 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**1a**。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.46 - 1.33 (m, 6H), 0.99 - 0.89 (m, 3H)。



PMPA　　**1a**　　**1**

【0329】 在氬氣下在吡啶(2 mL)中組合(R)-(((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(PMPA) (100 mg，0.35 mmol)、中間物**1a** (234mg，1.04 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)。將反應物加熱至

70℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在移除乾燥劑之後，濃縮所得溶液且裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮含有產物之溶液。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**1**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.33 - 4.14 (m, 4H), 4.11 - 3.91 (m, 5H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 4H), 1.40 1.46 - 1.35 (m, 12H), 1.33 - 1.19 (m, 12H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.84 (td, J = 6.9, 2.1 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.41 (t, J = 10.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 626.36 [M+1]，t_R = 1.78分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.35分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

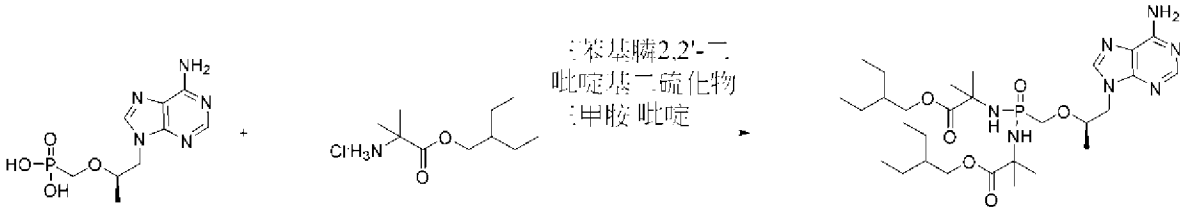
實例2：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(2-乙基丁酯) (2)



2a

2-胺基-2-甲基丙酸2-乙基丁酯鹽酸鹽(2a)之合成

【0330】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(20 g，194 mmol)於2-乙基丁-1-醇(85.3 g，835 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(28.3 mL，388 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**2a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 3H), 4.08 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.49 (s, 7H), 1.33 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 0.86 (t, J = 7.5 Hz, 6H)。



2a **2**

【0331】 在氬氣氛圍下在吡啶(1 mL)中組合PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**2a** (195 mg，0.87 mmol)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**2**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s,

1H), 8.12 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.31 - 4.12 (m, 4H), 4.05 - 3.89 (m, 5H), 3.66 - 3.47 (m, 2H)), 1.54 - 1.22 (m, 22H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.83 (td, J = 7.4, 3.3 Hz, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.43 (t, J = 10.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 626.38 [M+1]，t_R = 1.74分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.31分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例3：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二苯甲酯) (3)

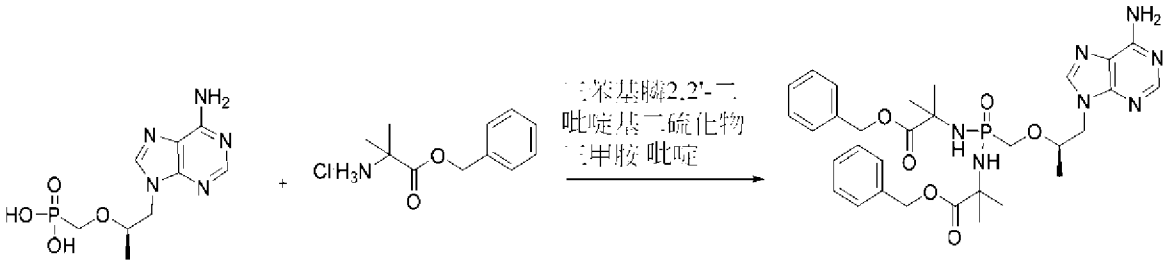


3a

2-胺基-2-甲基丙酸苯甲酯鹽酸鹽(3a)之合成

【0332】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，19.4 mmol)於苯甲醇(10.4 g，97.0 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(2.83 mL，38.8 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯

中且濃縮，得到中間物**3a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 3H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 1.49 (s, 6H)。

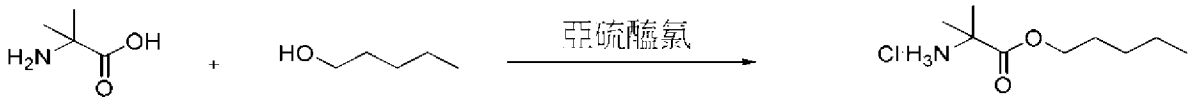


3a **3**

【0333】 在氬氣氛圍下在吡啶(1 mL)中組合PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**3a** (239 mg，1.04 mmol)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**3**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 10H), 7.22 (s, 2H), 5.17 - 5.03 (m, 4H), 4.28 - 4.06 (m, 4H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 1.39 1.44 - 1.34 (m, 12H), 1.00 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.71 (t, J = 9.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 638.13 [M+1]，t_R = 1.46分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙

腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 2.91分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

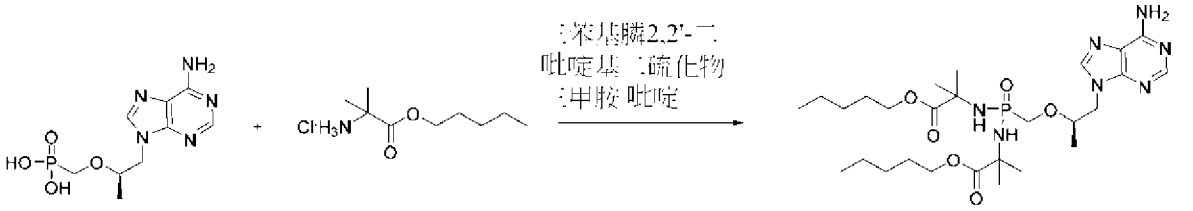
實例4：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二戊酯) (4)



4a

2-胺基-2-甲基丙酸戊酯鹽酸鹽(4a)之合成

【0334】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，19.4 mmol)於1-戊醇(8.55 g，97.0 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(2.83 mL，38.8 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**4a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 3H), 4.17 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.36 - 1.28 (m, 4H), 0.92 - 0.86 (m, 3H)。



4a **4**

【0335】 在氬氣氛圍下在吡啶(1 mL)中組合PMPA (100 mg，0.35

mmol)、中間物**4a** (219 mg，1.04 mmol)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**4**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.32 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.90 (m, 5H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 1.56 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 1.45 - 1.35 (m, 12H), 1.27 (p, J = 3.6 Hz, 8H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.79 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.43 (t, J = 10.1 Hz)。LCMS：MS m/z = 598.25 [M+1]，t_R = 1.61分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.11分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例5：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙

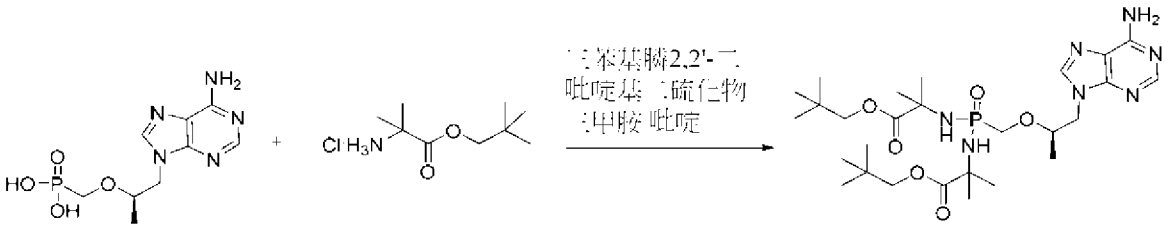
(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二戊酯) (5)



5a

2-胺基-2-甲基丙酸新戊酯鹽酸鹽(5a)之合成

【0336】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，19.4 mmol)於2,2-二甲基丙-1-醇(8.55 g，97.0 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(2.83 mL，38.8 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**5a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 1.51 (s, 6H), 0.94 (s, 9H)。

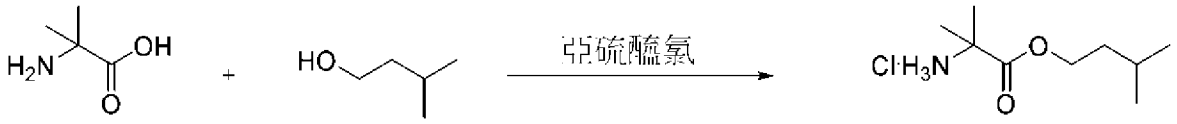


5a **5**

【0337】 在氬氣氛圍下在吡啶(1 mL)中組合PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**5a** (219 mg，1.04 mmol)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50

mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**5**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.30 - 3.67 (m, 9H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 12H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 5.1 Hz, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.52 - 18.37 (m)。LCMS：MS m/z = 589.12 [M+1]，t_R = 1.57分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.06分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例6：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二異戊酯) (6)

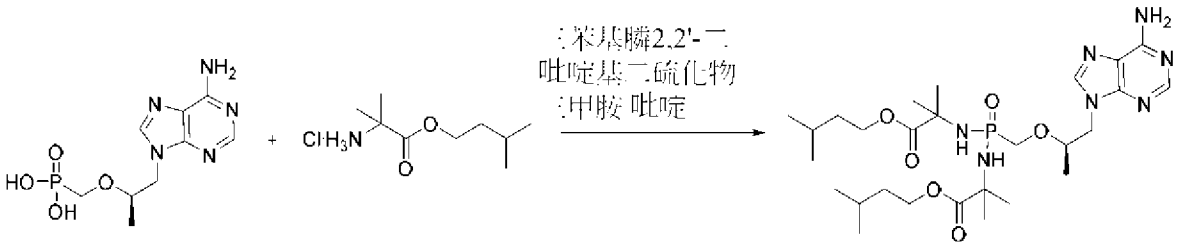


6a

2-胺基-2-甲基丙酸異戊酯鹽酸鹽(6a)之合成

【0338】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，19.4 mmol)於3-甲基丁-1-醇(8.55 g，97.0 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(2.83 mL，38.8 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫

至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**6a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 - 8.54 (m, 3H), 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.52 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

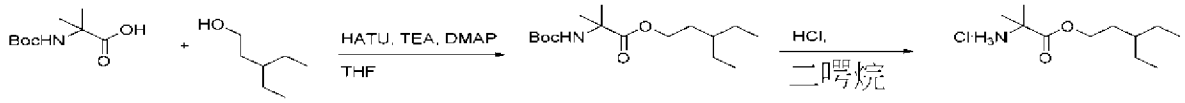


6a **6**

【0339】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**6a** (219 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**6**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.32 - 3.91 (m, 9H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.51 - 1.34 (m, 16H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.89 - 0.84 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.60 - 18.39 (m)。LCMS：MS m/z =

598.10 [M+1]，t_R = 1.60分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.14分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例7：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(3-乙基戊酯) (7)

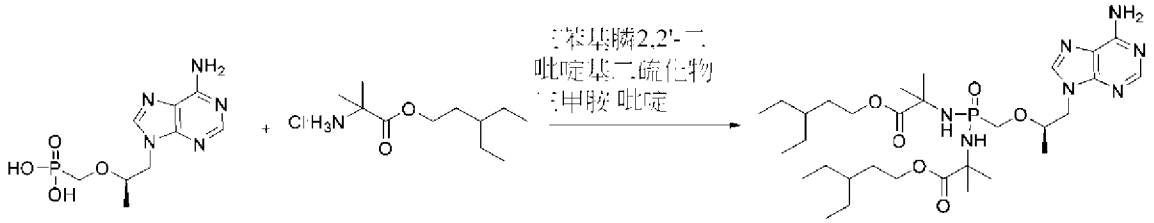


7a **7b**

2-胺基-2-甲基丙酸3-乙基戊酯鹽酸鹽(7b)之合成

【0340】向2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，9.84 mmol)、3-乙基戊烷-1-醇(1.37 g，11.8 mmol)及HATU (2.34 g，9.84 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加TEA (5.37mL，39.4 mmol)，隨後添加DMAP (60 mg，0.49 mmol)。3小時之後，用DCM (50 mL)稀釋反應物且用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-50% EtOAc/Hex)純化中間物**7a**。將中間物**7a**溶解於4N HCl之二噁烷溶液(48.5 mL，194 mmol)中。2小時之後，濃縮反應物。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(此過程重複兩次)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**7b**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ

8.57 (s, 3H), 4.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 5H), 1.35 - 1.26 (m, 6H), 0.87 - 0.81 (m, 6H)。

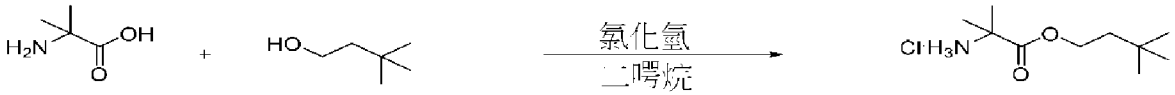


7b **7**

【0341】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**7b** (335 mg，1.41 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**7**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.32 - 3.90 (m, 9H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 12H), 1.29 - 1.22 (m, 10H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.83 - 0.77 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.44 (t, *J* = 9.6 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 654.17 [M+1]，t_R = 1.92分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘

100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.50分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

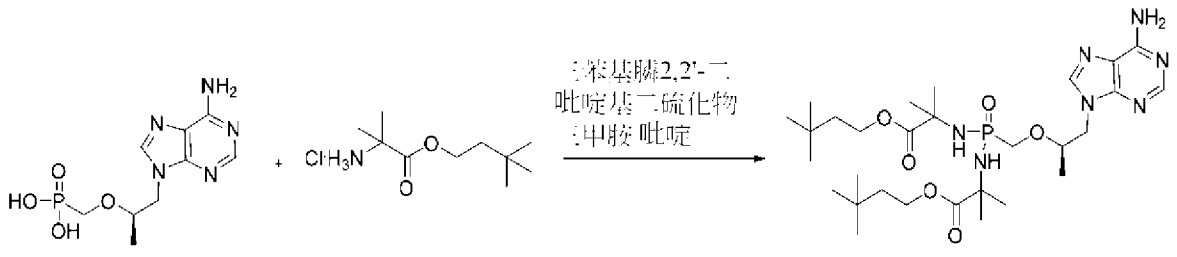
實例8：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(3,3-二甲基丁酯) (8)



8a

2-胺基-2-甲基-丙酸3,3-二甲基丁酯鹽酸鹽(8a)之合成

【0342】 在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，19.4 mmol)及3,3-二甲基丁-1-醇(9.91 g，97.0 mmol)溶解於4N HCl之二噁烷溶液(19.4 mL，77.6 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**8a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 3H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.56 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 0.93 (s, 9H)。

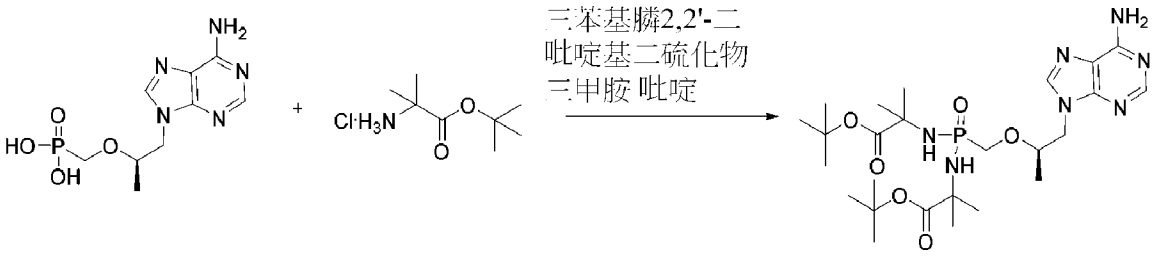


8a **8**

【0343】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**8a** (315 mg，1.41 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分

鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**8**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.32 - 3.90 (m, 9H), 3.65 - 3.48 (m, 2H), 1.49 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.45 - 1.34 (m, 12H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 3.7 Hz, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.47 (t, J = 9.6 Hz)。LCMS：MS m/z = 626.21 [M+1]，t_R = 1.73分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.25分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例9：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二-三級丁酯) (9)

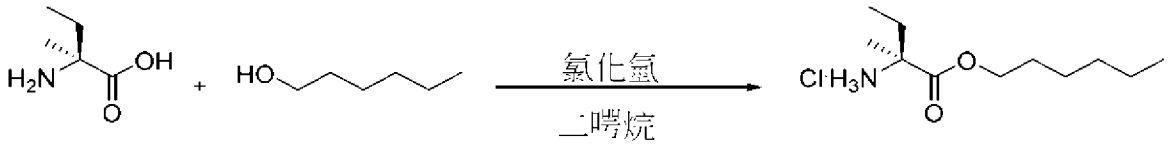


9

【0344】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及2-胺基-2-甲基丙酸三級丁酯鹽酸鹽(204 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**9**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.29 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 4.18 (dd, J = 14.4, 6.0 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 1.45 - 1.30 (m, 30H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.60 - 18.39 (m)。LCMS：MS m/z = 570.27 [M+1]，t_R = 1.46分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2

分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 2.86分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

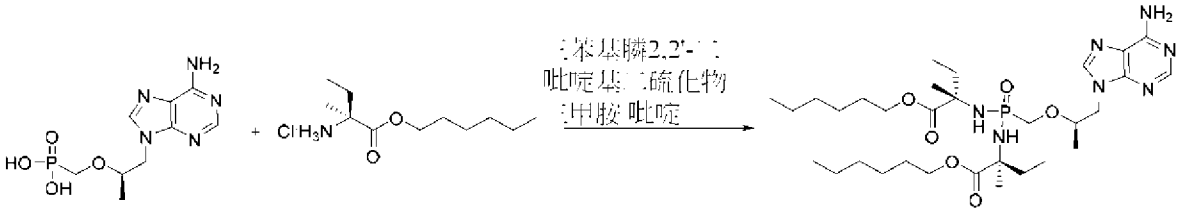
實例10：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(2S,2'S)-雙(2-甲基丁酸二己酯) (10)



10a

(2S)-2-胺基-2-甲基-丁酸己酯鹽酸鹽(10a)之合成

【0345】在氬氣氛圍下在密封管中將(2S)-2-胺基-2-甲基-丁酸(1 g，8.6 mmol)及1-己醇(4.36 g，42.7 mmol)溶解於4N HCl之二噁烷溶液(5.58 mL，22.3 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**10a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 4H), 1.35 - 1.24 (m, 6H), 1.17 (s, 3H), 0.90 - 0.84 (m, 3H), 0.78 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。



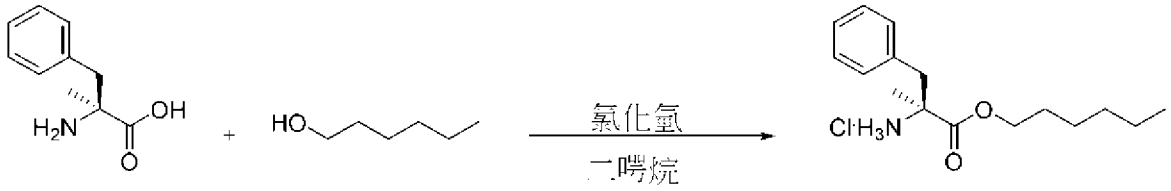
10a **10**

【0346】使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**10a** (248 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加

吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**10**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.33 (dd, J = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 5H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.73 - 3.43 (m, 4H), 1.90 - 1.60 (m, 8H), 1.57 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.39 - 1.28 (m, 12H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.95 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz,30H), 0.78 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.48 (t, J = 9.8 Hz)。LCMS：MS m/z = 654.4 [M+1]，t_R = 1.17分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.55分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例11：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯

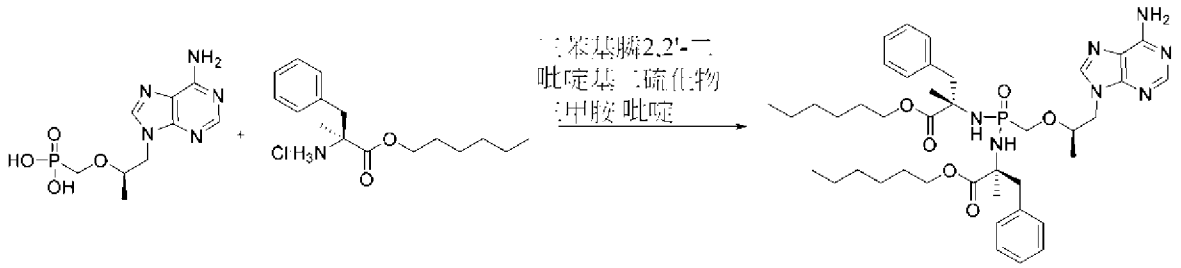
基)雙(氮二基))(2S,2'S)-雙(2-甲基-3-苯基丙酸二己酯) (11)



11a

(2S)-2-胺基-2-甲基-3-苯基-丙酸己酯鹽酸鹽(11a)之合成

【0347】 在氬氣氛圍下在密封管中將(2S)-2-胺基-2-甲基-3-苯基-丙酸(1 g，5.6 mmol)及1-己醇(2.85 g，27.9 mmol)溶解於4N HCl之二噁烷溶液(5.58 mL，22.3 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**11a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.19 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 2.89 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 3H)。

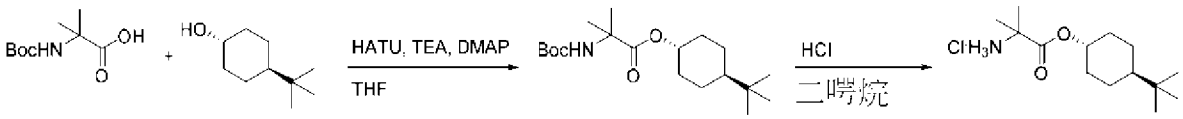


11a **11**

【0348】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**11a** (275 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5

mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**11**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.30 - 7.08 (m, 12H), 4.27 - 3.82 (m, 9H), 3.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.11 - 2.87 (m, 4H), 1.55 - 1.39 (m, 10H), 1.27 - 1.14 (m, 12H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.86 - 0.78 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.45 - 18.23 (m)。LCMS：MS m/z = 778.4 [M+1]，t_R = 1.27分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.86分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例12：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙(反-4-(三級丁基)環己酯) (12)

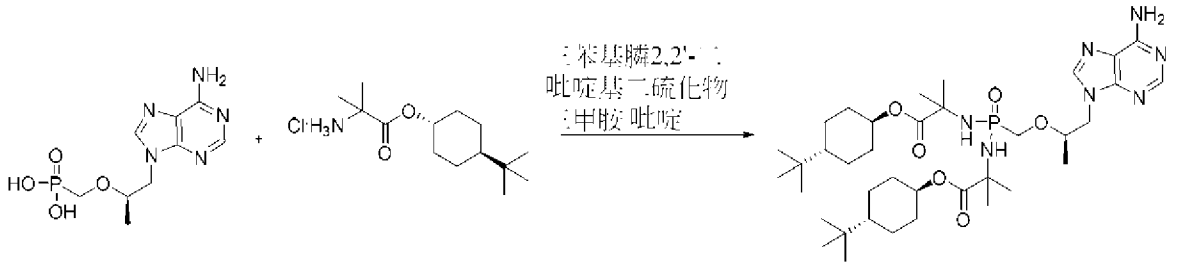


12a **12b**

2-胺基-2-甲基丙酸反-4-(三級丁基)環己酯鹽酸鹽(12b)之合成

【0349】 向2-胺基-2-甲基-丙酸(2 g，9.84 mmol)、反-4-(三級丁基)環己-1-醇(1.69 g，10.8 mmol)及HATU (2.34 g，9.84 mmol)於DCM (50

mL)中之溶液中添加TEA (5.37mL，39.4 mmol)，隨後添加DMAP (60 mg，0.49 mmol)。3小時之後，用DCM (50 mL)稀釋反應物且用飽和碳酸氫鈉溶液(50 mL)、水(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。有機物經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-50% EtOAc/Hex)純化中間物**12a**。將中間物**12a**溶解於4N HCl之二噁烷溶液(48.5 mL，194 mmol)中。2小時之後，濃縮反應物。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**12b**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 3H), 4.71 - 4.59 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.19 - 0.95 (m, 3H), 0.85 (s, 9H)。

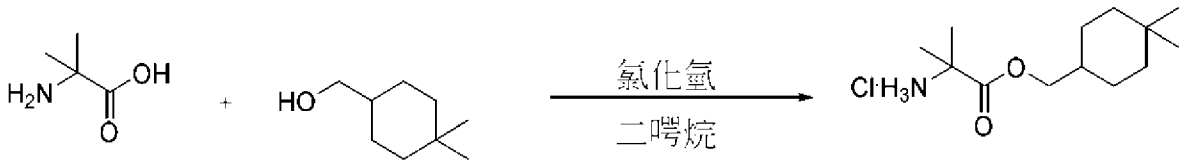


12b **12**

【0350】使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**12b** (290 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題

化合物(**12**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 4.28 (dd, J = 14.3, 3.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 4H), 1.79 - 1.68 (m, 4H), 1.44 - 1.32 (m, 12H), 1.29 - 1.17 (m, 4H), 1.13 - 0.90 (m, 9H), 0.82 (s, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.27 (t, J = 9.5 Hz)。LCMS：MS m/z = 734.14 [M+1]，t_R = 1.99分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 4.13分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例13：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙((4,4-二甲基環己基)甲酯) (13)

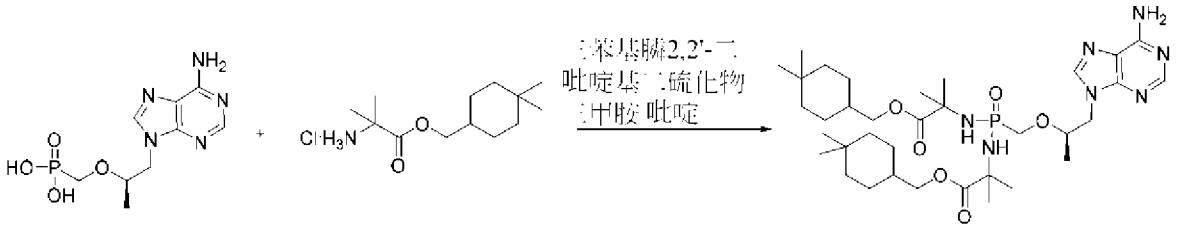


13a

2-胺基-2-甲基丙酸(4,4-二甲基環己基)甲酯鹽酸鹽(13a)之合成

【0351】 在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基-丙酸(1 g，9.7 mmol)及(4,4-二甲基環己基)甲醇(2.76 g，19.4 mmol)溶解於4N HCl之二噁烷溶液(9.7 mL，38.8 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。

將反應物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**13a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.58 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.61 - 1.41 (m, 10H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.25 - 1.08 (m, 3H), 0.88 (d, J = 11.2 Hz, 6H)。

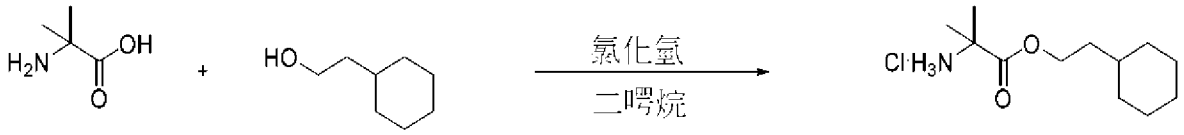


13a **13**

【0352】使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**13a** (276 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**13**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.32 - 4.14 (m, 4H), 3.98 - 3.82 (m, 5H), 3.65 - 3.49 (m, 2H), 1.55 - 1.27 (m, 22H), 1.12 (t, J = 7.1 Hz, 8H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 2.2 Hz, 6H), 0.84 (d, J = 2.4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.35 (t, J = 9.7 Hz)。LCMS：MS m/z = 706.40 [M+1]，t_R = 1.30分鐘；Agilent。HPLC：t_R = 3.78分鐘；HPLC系統：Agilent 1100

系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

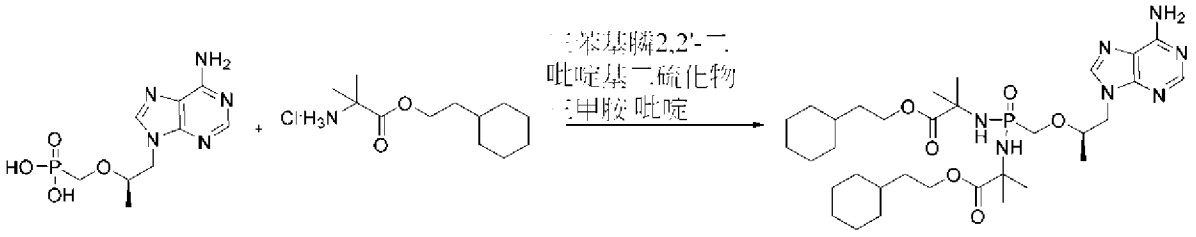
實例14：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(2-環己基乙酯) (14)



14a

2-胺基-2-甲基丙酸2-環己基乙酯鹽酸鹽(14a)之合成

【0353】 在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基-丙酸(1 g，9.7 mmol)及2-環己基乙醇(3.73 g，29.1 mmol)溶解於4N HCl之二噁烷溶液(9.7 mL，38.8 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**14a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 3H), 4.20 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 5H), 1.56 - 1.42 (m, 7H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.09 (m, 3H), 0.99 - 0.81 (m, 2H)。

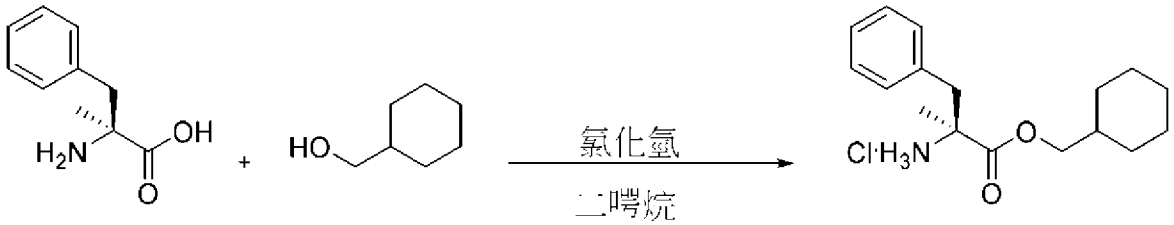


14a **14**

【0354】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**14a** (223 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，

1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**14**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 4.32 - 3.91 (m, 9H), 3.64 - 3.48 (m, 2H), 1.69 - 1.56 (m, 10H), 1.51 - 1.27 (m, 18H), 1.24 - 1.11 (m, 6H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 - 0.82 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.43 (t, J = 9.7 Hz)。LCMS：MS m/z = 678.40 [M+1]，t_R = 1.32分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.34分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

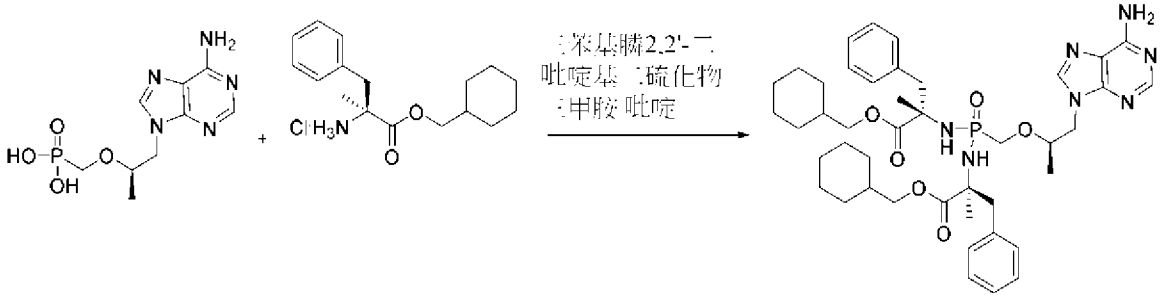
實例15：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(2S,2'S)-雙(2-甲基-3-苯基丙酸)雙(環己基甲酯) (15)



15a

(S)-2-胺基-2-甲基-3-苯基丙酸環己基甲酯鹽酸鹽(15a)之合成

【0355】 在氬氣氛圍下在密封管中將(2S)-2-胺基-2-甲基-3-苯基-丙酸(1 g，5.6 mmol)及環己基甲醇(1.91 g，16.7 16.7 mmol)溶解於4N HCl之二噁烷溶液(5.58 mL ,22.3 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**15a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 3H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 1.72 - 1.46 (m, 9H), 1.27 - 1.09 (m, 3H), 1.03 - 0.85 (m, 2H)。



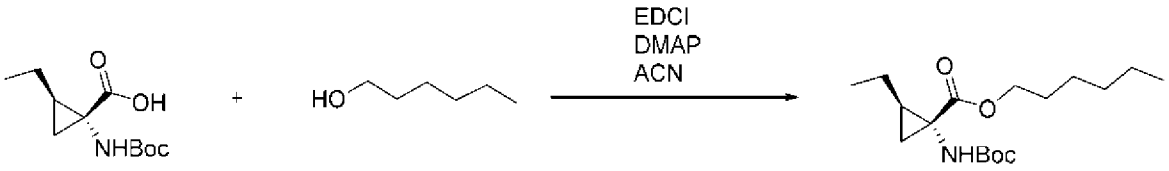
15a **15**

【0356】 使PMPA (100 mg，0.35 mmol)及中間物**15a** (326 mg，1.04 mmol)懸浮於2 mL甲苯中且在減壓下濃縮兩次。在氬氣氛圍下添加吡啶(1 mL)及三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)且將反應物加熱至70℃，持續5分鐘。添加三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液。在70℃下攪拌反應物16小時。將反應物冷卻至室溫且用5 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(5 mL×2)、水(5 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。將產物裝載至矽膠(12 g)上。溶離EtOAc (100 mL)且丟棄。用15% MeOH/DCM (50 mL)回收產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題

化合物(**15**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 10H), 5.90 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 14.5, 3.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.75 (m, 6H), 3.70 - 3.50 (m, 4H), 3.11 - 2.93 (m, 4H), 1.79 - 1.61 (m, 13H), 1.49 (s, 3H), 1.36 - 1.14 (m, 8H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.04 - 0.87 (m, 4H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.81 - 17.56 (m)。LCMS：MS *m/z* = 802.30 [M+1]，t_R = 1.35分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.34分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98% ACN，5.0分鐘-6.0分鐘 98% ACN (2 mL/分鐘)。

實例16：(1R,2R)-1-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-乙基環丙烷-1-羧酸己酯(16)

實例17：1,1'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(1R,1'R,2R,2'R)-雙(2-乙基環丙烷-1-羧酸二己酯) (17)



16a

(1R,2R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-乙基環丙烷-1-羧酸己酯(16a)之合成

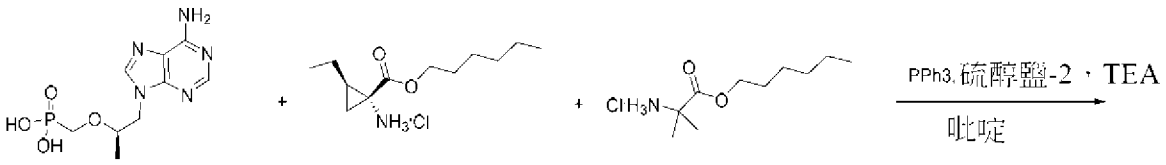
【0357】 向(1R,2R)-1-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-乙基環丙烷-1-羧酸(1.0 g，4.36 mmol)、正己醇(0.82 mL，6.542 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(813 mg，5.234 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加DMAP (1.07 g，8.723 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時，用水淬滅且真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc 0至70%/己烷)純化所得殘餘物，得到中間物**16a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.93 (寬單峰, 1H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.68-1.51 (m, 3H), 1.50 - 1.28 (m, 18H), 1.13 (dd, J = 8.9, 4.8 Hz, 1H), 0.94-0.82 (m, 6H)。



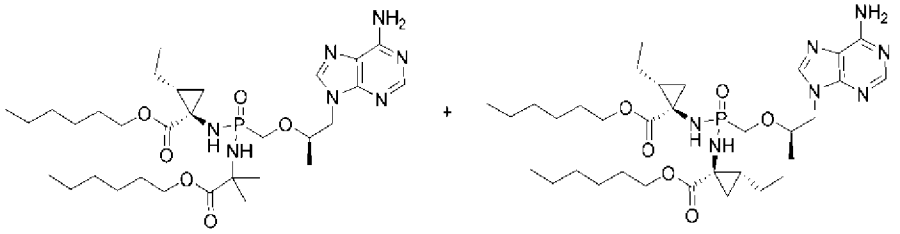
16a **16b**

(1R,2R)-1-胺基-2-乙基環丙烷-1-羧酸己酯鹽酸鹽(16b)之合成

【0358】 在室溫下向中間物**16a** (600 mg，1.914 mmol)於DCM (12 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(1.9 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，且高真空乾燥15小時，得到中間物**16b**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.59 (bs, 3H), 4.21 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (dd, J = 10.1, 5.8 Hz, 1H), 1.75-1.61(m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.25 (m, 6H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 3H)。



16b **1a**



16 **17**

【0359】將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**16b** (174 mg，0.696 mmol)及三乙胺(0.73 mL，2.785 mmol)於吡啶(1 mL)中之混合物加熱至50℃，持續5分鐘，且向反應混合物中添加新近製備之2,2'-二吡啶二硫(460 mg，2.089 mmol)及三苯基膦(548 mg，2.089 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在90℃下攪拌所得反應混合物5小時。添加中間物**1a** (234 mg，1.045 mmol)。將反應混合物在90℃下攪拌18小時，真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(MeOH 0至15%/DCM)純化，得到產物之混合物，其藉由製備型HPLC (含0.1%TFA ACN 35%至90%/含0.1%TFA水)分離。將各化合物溶解於ACN (3 mL)中且添加三乙胺(三滴)以產生游離形式，且藉由中性HPLC (ACN 10至100%/水12分鐘，100% ACN 5分鐘)再純化，得到**16**及**17**。

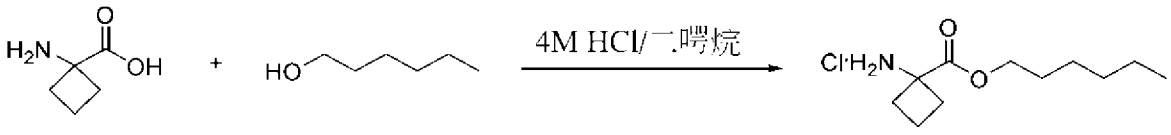
【0360】**16**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24-8.21 (m, 1H), 8.05-8.02 (m, 1H), 6.13 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 5H), 4.02 - 3.84 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 5H), 1.51 - 1.22 (m, 21H), 1.17 (d, J = 6.22 Hz, 3H), 0.98 - 0.83 (m, 9H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 19.44, 18.94。LCMS：MS m/z = 652.27 [M+1]；t_R = 1.66分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250

UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.64分鐘(45%)及6.68分鐘(55%)；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

【0361】 **17**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.07 (m, 4H), 4.08 - 3.84 (m, 4H), 3.73 (dd, *J* = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 12.6, 10.1 Hz, 1H), 1.72 - 1.09 (m, 26H), 0.98 - 0.84 (m, 12H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 20.76。LCMS：MS *m/z* = 678.30 [M+1]；t_R = 1.69分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.81分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例18：1-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)環丁烷-1-羧酸己酯(18)

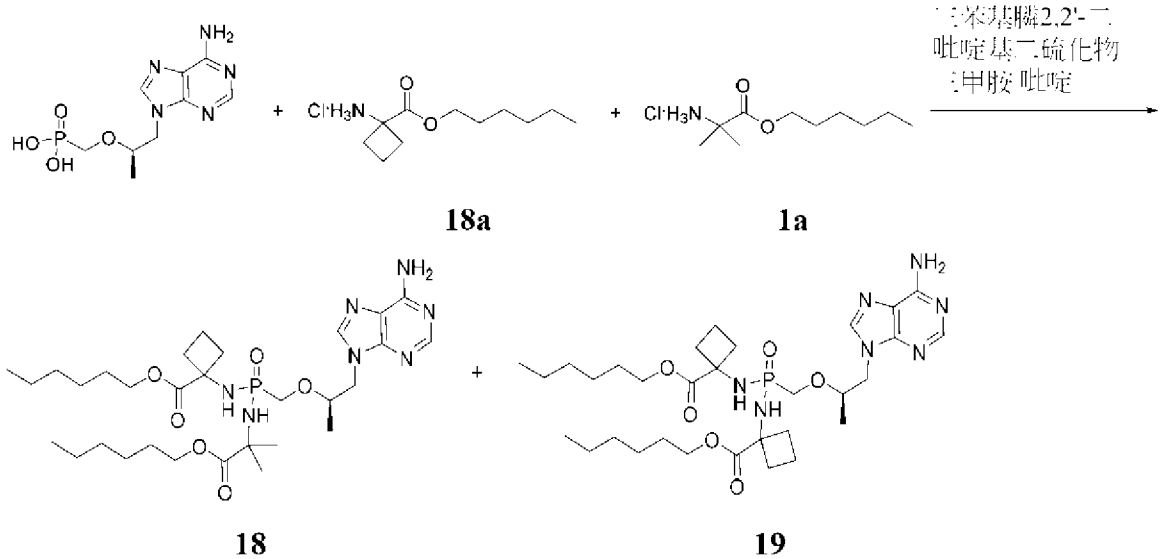
實例19：1,1'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(環丁烷-1-羧酸二己酯) (19)



18a

合成1-胺基環丁烷-1-羧酸己酯鹽酸鹽(18a)

【0362】 在室溫下向1-胺基環丁烷-1-羧酸(1.5 g，13.03 mmol)及正己醇(30 mL)之混合物中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(6.5 mL，26.06 mmol)。所得混合物在80℃下加熱15小時，且在65℃下高真空濃縮。固體殘餘物用乙醚濕磨，且濾餅用乙醚洗滌且高真空乾燥15小時，得到中間物**18a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.74 (bs, 3H), 4.25 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.32 - 2.05 (m, 2H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.53 - 1.23 (m, 6H), 0.93 (m, 3H)。



18a **1a**

18 **19**

【0363】 化合物**18**及**19**係藉由用於**16**及**17**之類似程序由PMPA製備。

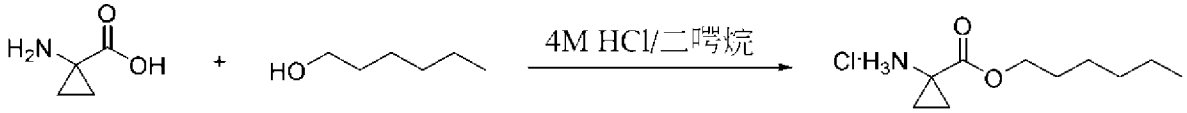
【0364】 **18**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.31 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 4.23 - 4.02 (m, 5H), 4.01 - 3.85 (m, 2H),

3.82 - 3.60 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 2.68 - 2.23 (m, 4H), 2.03 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 4H), 1.53 - 1.25 (m, 18H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d3) δ 18.31, 18.29。LCMS：MS *m/z* = 638.38 [M+1]；t_R = 1.77分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.50分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

【0365】 **19**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.23 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.01 (m, 5H), 4.02 - 3.86 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.49 (dd, *J* = 12.7, 10.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.30 (m, 8H), 2.01 - 1.80 (m, 4H), 1.65 (m, 4H), 1.49 - 1.24 (m, 12H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.98-0.85 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 18.78。LCMS：MS *m/z* = 650.37 [M+1]；t_R = 1.79分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.56分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙

腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

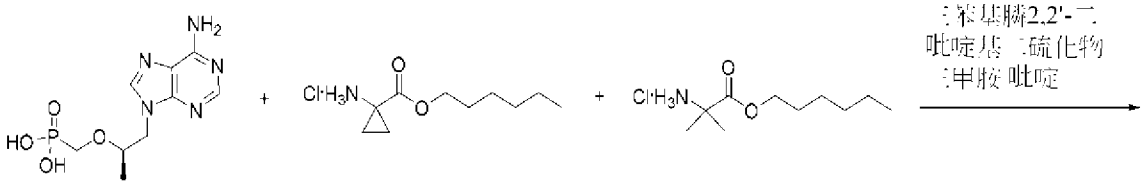
實例20：1-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)環丙烷-1-羧酸己酯(20)



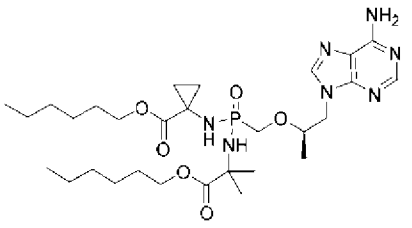
20a

1-胺基環丙烷-1-羧酸己酯鹽酸鹽(20a)之合成

【0366】 以針對中間物**18a**所展示之類似方法由1-胺基環丙烷-1-羧酸獲得中間物**20a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.52 (bs, 3H), 4.17 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.43 - 1.28 (m, 6H), 1.03 - 0.82 (m, 3H)。



20a **1a**



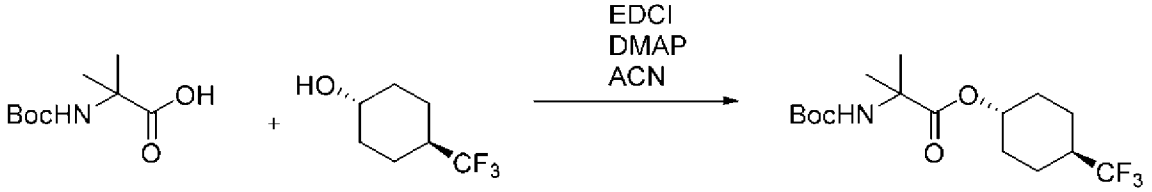
20

【0367】 將PMPA (170 mg，0.59 mmol)、中間物**1a** (199 mg，0.89 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(782 mg，3.55 mmol)、三苯基膦(931 mg，3.55 mmol)及三乙胺(0.66 mL，4.74 mmol)於吡啶(3 mL)中之混合物加熱至70℃，持續1小時。添加含中間物**20a** (197 mg，0.89 mmol)之吡啶(1 mL)且在70℃下攪拌反應混合物18小時。在真空濃縮後，殘餘物藉由矽膠管

柱層析(MeOH 0至15%/DCM)及製備型HPLC (ACN 10至100%/水12分鐘，100% ACN 5分鐘)純化，得到標題化合物(**20**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.25-8.20 (m, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 2H), 4.24 - 3.82 (m, 7H), 3.71 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 1.73 - 1.21 (m, 26H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.95-0.81 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 19.92, 19.85。LCMS：MS m/z = 624.30 [M+1]；t_R = 1.76分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800µl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.21分鐘(43%)，6.28分鐘(54%)；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例21：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙(反-4-(三氟甲基)環己酯) (21)

實例22：2-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-((反-4-(三氟甲基)環己基)氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-甲基丙酸己酯(22)

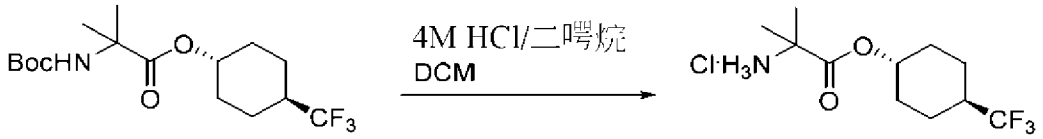


21a

2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸反-4-(三氟甲基)環己酯(21a)之

合成

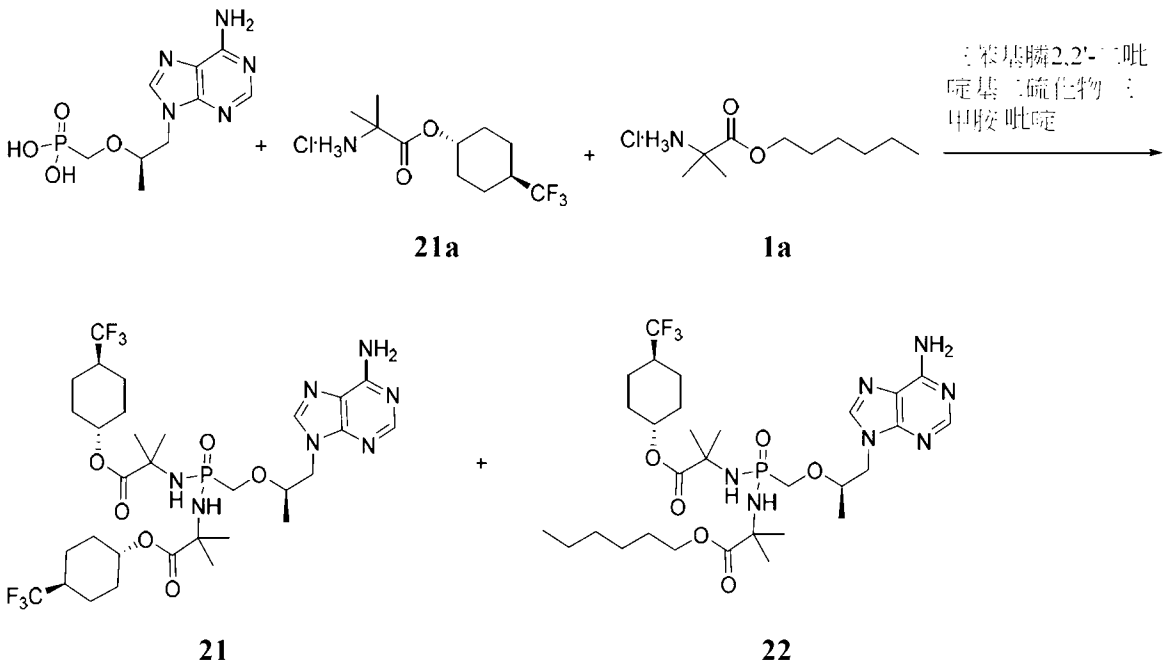
【0368】 向2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(650 mg，3.20 mmol)、反-4-(三氟甲基)環己-1-醇(1076 mg，6.40 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(993 mg，6.40 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加DMAP (781 mg，6.40 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時，用水淬滅且真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc 0至70%/己烷)純化所得殘餘物，得到中間物**21a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.60 (bs, 1H), 4.66 (m, 1H), 2.27-2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.59-1.30 (m, 19H)。



21a **21b**

2-胺基-2-甲基丙酸反-4-(三氟甲基)環己酯鹽酸鹽(21b)之合成

【0369】 在室溫下向中間物**21a** (451 mg，1.28 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(1.6 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，且高真空乾燥15小時，得到中間物**21b**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.62 (bs, 3H), 4.79 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.10 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.54 - 1.44 (m, 4H)。



21a **1a**

21 **22**

【0370】 在80℃下加熱PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**21b** (303 mg，1.04 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(460 mg，2.089 mmol)、三苯基膦(548 mg，2.089 mmol)及三乙胺(0.4 mL，2.785 mmol)於吡啶(2 mL)中之混合物3小時，且添加含中間物**1a**(117 mg，0.522 mmol)之吡啶(0.5 mL)。在80℃下加熱混合物15小時，真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(MeOH 0至15%/DCM)純化，得到兩種產物之混合物，其藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水12分鐘，100% 5分鐘)分離，得到**21**及**22**。

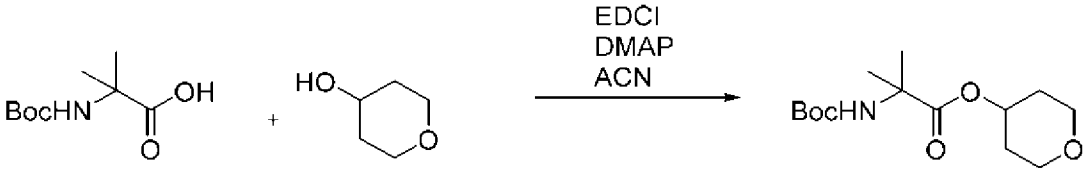
【0371】 **21**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 4.66 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.47 (dd, *J* = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.10 - 1.89 (m, 8H), 1.57-1.27 (m, 20H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.89。LCMS：MS *m/z* = 758.27 [M+1]；t_R = 1.70分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有

0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800µl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.12分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

【0372】 **22**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.75 - 4.55 (m, 1H), 4.37- 4.30 (m, 1H), 4.24 - 4.01 (m, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.23 (m, 22H), 1.18 (m, 3H), 0.96 - 0.80 (m, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d3) δ 17.96, 17.90。LCMS：MS *m/z* = 692.25 [M+1]；t_R = 1.74分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800µl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.25分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例23：(((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-((四氫-2H-哌喃-4-基)氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)-L-苯基丙胺酸己酯(23)

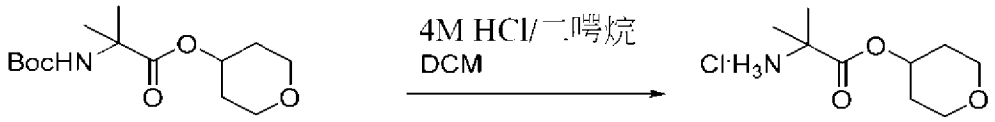
實例24：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(四氫-2H-哌喃-4-酯) (24)



23a

四氫-2H-哌喃-4-基-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸酯(23a)之合成

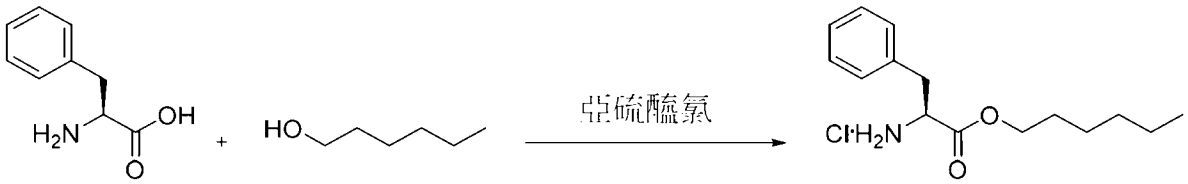
【0373】向2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、四氫-2H-哌喃-4-醇(0.70 mL，7.381 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.15 g，7.381 mmol)於乙腈(20 mL)中之混合物中添加DMAP (1.20 g，9.84 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時，用水淬滅且真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc 0至50%/己烷)純化所得殘餘物，得到中間物**23a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.62 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 15H)。



23a **23b**

四氫-2H-哌喃-4-基-2-胺基-2-甲基丙酸酯鹽酸鹽(23b)之合成

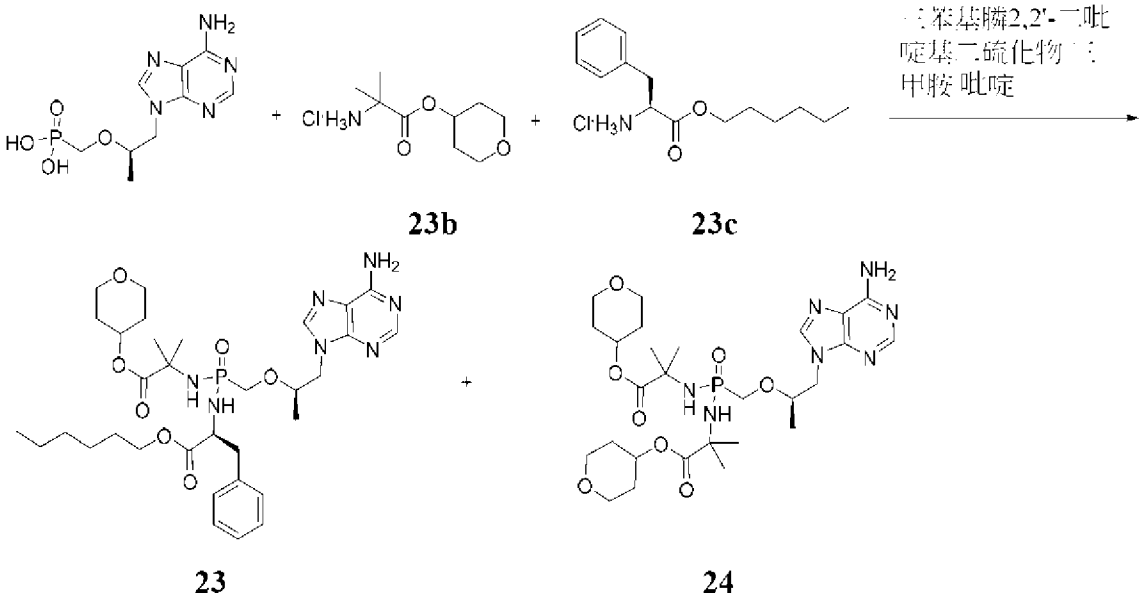
【0374】在室溫下向中間物**23a** (490 mg，1.71 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(2 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌15小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，且高真空乾燥15小時，得到中間物**23b**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.48 (bs, 3H), 5.06 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 8H)。



23c

***L*-苯基丙胺酸己酯鹽酸鹽(23c)之合成**

【0375】 在室溫下向L-苯丙胺酸(2.5 g，15.1 mmol)及正己醇(30 mL)之混合物中緩慢添加$SOCl_2$ (4.4 mL，60.5 mmol)。所得混合物在80℃下加熱15小時，且在65℃下高真空濃縮。冷卻後，使產物沈澱且過濾。使濾餅懸浮於乙醚中，攪拌隔夜，過濾，且高真空乾燥24小時，得到中間物**23c**。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 6H), 0.91(t, J = 6.85 Hz, 3H)。



23b **23c**

23 **24**

【0376】 PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**23b** (156 mg，0.696 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次且溶解於吡啶(2 mL)中。添加三苯基膦(548 mg，2.09 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(460 mg，2.09 mmol)及三乙胺(0.39 mL，2.79 mmol)。將所得混合物加熱至80℃，持續40分鐘。添加含中間物**23c** (299 mg，1.04 mmol)之吡啶(0.5 mL)。在80℃下加熱混

合物3小時，真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(MeOH 0至25%/DCM)純化，得到兩種產物，其藉由HPLC (針對**23**，ACN 10至100%/水12分鐘，ACN 100% 5分鐘，且針對**24**，ACN 10至100%/水17分鐘)進一步純化，得到**23**及**24**。

【0377】 **23**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.27 (s, 0.5H), 8.25 (s, 0.5H), 8.08 (s, 0.5H), 8.03 (s, 0.5H), 7.33 - 7.16 (m, 5H), 6.87-6.55 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.39 - 3.95 (m, 4H), 3.94 - 3.68 (m, 4H), 3.61 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 0.5H), 3.54 - 3.41 (m, 3.5H), 3.24 (dd, J = 12.7, 10.4 Hz, 0.5H), 3.15 (d, J = 11.3 Hz, 0.5H), 3.06-2.90 (m, 1.5H), 2.82 (dd, J = 13.5, 8.1 Hz, 0.5H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.65-1.46 (m, 4H), 1.43 - 1.19 (m, 12H), 1.11 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 0.92-0.83 (m, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 19.52, 19.39。LCMS：MS m/z = 688.31 [M+1]；t_R = 1.57分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 5.57分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

【0378】 **24**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.92 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (dt, J = 10.6, 5.7 Hz, 4H), 3.75

(d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 12.7, 8.8 Hz, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 6H), 1.89 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.90。LCMS：MS m/z = 626.18 [M+1]；t_R = 1.21分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 3.81分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例25：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(5,5,5-三氟戊酯) (25)

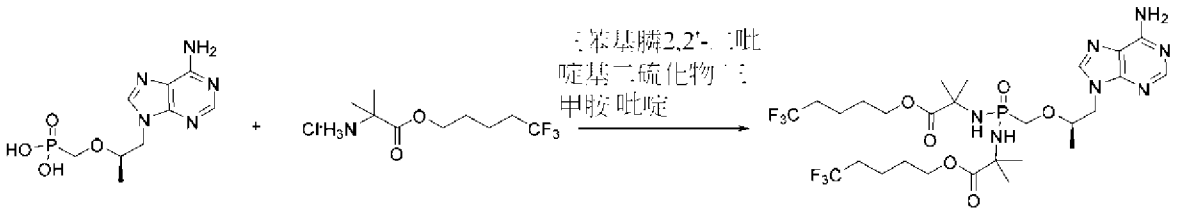


25a

5,5,5-三氟戊基-2-胺基-2-甲基丙酸酯鹽酸鹽(25a)之合成

【0379】在室溫下向2-胺基-2-甲基丙酸(600 mg，5.82 mmol)及5,5,5-三氟戊-1-醇(5.0 g，35.2 mmol)之混合物中緩慢添加$SOCl_2$ (0.72 mL，9.89 mmol)。所得混合物在80℃下加熱15小時，且在70℃下高真空濃縮。向攪拌30分鐘之所獲得殘餘物中添加己烷且過濾所沈澱之固體。濾餅用乙醚洗滌若干次且高真空乾燥15小時，得到中間物25a。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.69 (bs, 3H), 4.23 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H), 1.72-1.59 (m, 8H)。^{19}F NMR (376 MHz, 乙腈-

d_3) δ -67.50。

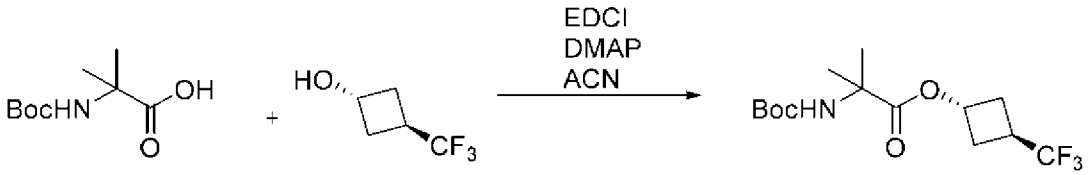


25a **25**

【0380】 PMPA (500 mg，1.74 mmol)、中間物**25a** (1.51 g，5.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(2.30 g，10.4 mmol)、三苯基膦(2.74 g，10.4 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次，溶解於吡啶(10 mL)中，且添加三乙胺(0.4 mL，2.785 mmol)。在90℃下加熱所得混合物20小時，真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(MeOH 0至20%/DCM)且藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水12分鐘，ACN 100% 5分鐘)純化，得到標題化合物(**25**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 5H), 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.22 (m, 4H), 1.82 - 1.56 (m, 8H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, 乙腈-d_3) δ -67.52 (d, *J* = 5.3 Hz)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d3) δ 17.83。LCMS：MS *m/z* = 706.31 [M+1]；t_R = 1.57分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 5.53分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之

水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

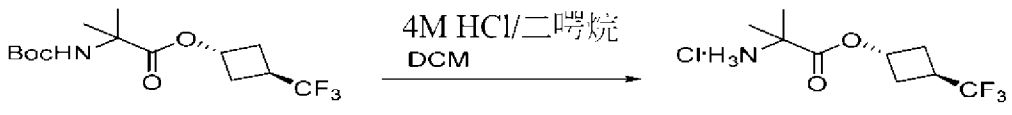
實例26：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙(反-3-(三氟甲基)環丁酯) (26)



26a

反-3-(三氟甲基)環丁基-2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸酯(26a)之合成

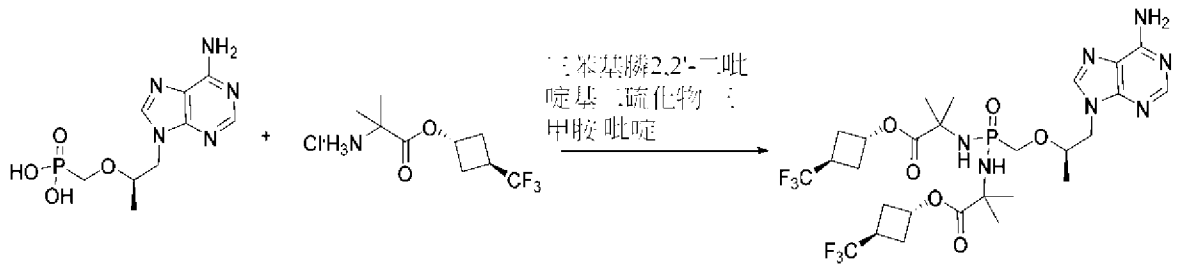
【0381】在室溫下向反-3-(三氟甲基)環丁-1-醇(1.0 g，7.14 mmol)、2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(2.9 g，14.3 mmol)及DMAP (1.9 g，15.7 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.44 g，15.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，用水淬滅且真空濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc 0至70%/己烷)純化所得殘餘物，得到中間物**26a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.68 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.59-0.92 (m, 15H)。^{19}F NMR (376 MHz, 乙腈-d_3) δ -74.34。LCMS：MS *m/z* = 325.59 [M+1]；t_R = 1.84分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。



26a **26b**

2-胺基-2-甲基丙酸反-3-(三氟甲基)環丁酯鹽酸鹽(26b)之合成

【0382】 在室溫下向中間物**26a** (1.96 g，6.02 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(7.53 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，懸浮於乙醚中，攪拌5分鐘且過濾。濾餅用乙醚洗滌若干次且高真空乾燥15小時，得到中間物**26b**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.70 (bs, 3H), 5.18 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.66-2.49 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 6H)。LCMS：MS m/z = 226.02 [M+1-HCl]；t_R = 0.96分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。

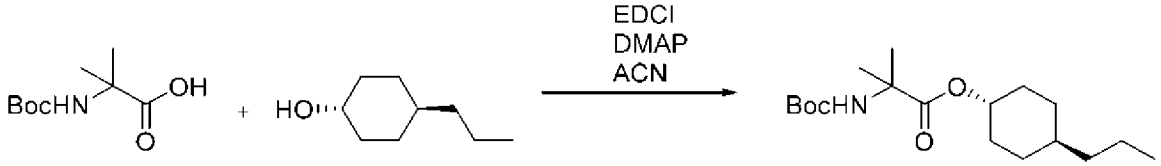


26b **26**

【0383】 PMPA (300 mg，1.04 mmol)、中間物**26b** (600 mg，2.29 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(768 mg，3.48 mmol)及三苯基膦(914 mg，3.48 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次且溶解於吡啶(5 mL)中。添加三乙胺(0.8 mL，5.77 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌20小時，真空濃縮，與甲苯共蒸發若干次，且藉由矽膠層析(MeOH 0至20%/DCM)及藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水12分鐘，ACN 100% 5分鐘)純化，得到標題

化合物(**26**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 2H), 2.51 - 2.36 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。^{19}F NMR (376 MHz, 乙腈-d_3) δ -74.27。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 18.10。LCMS：MS *m/z* = 702.22 [M+1]；t_R = 1.37分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 5.50分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例27：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((反-4-丙基環己酯) (27)



27a

2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸反-4-丙基環己酯(27a)之合成

【0384】 在室溫下向反-4-丙基環己烷-1-醇(1.0 g，7.03 mmol)、2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(2.14 g，10.5 mmol)及DMAP (1.72 g，14.1 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.18 g，14.1 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小

時，用水淬滅且真空濃縮。將所獲得殘餘物溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，且藉由矽膠層析(EtOAc 0至70%/己烷)純化，得到中間物**27a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.58 (bs, 1H), 4.61 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.45-1.14 (m, 22H), 1.05 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。LCMS：MS m/z = 327.77 [M+1]；t_R = 1.98分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。

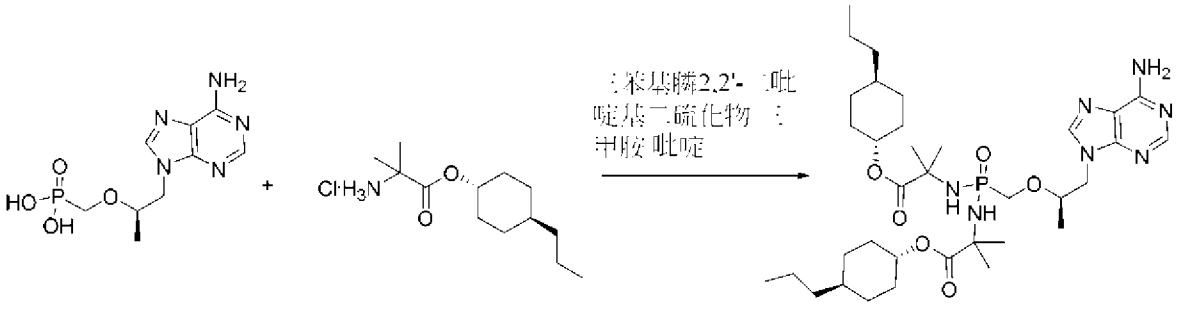


27a **27b**

2-胺基-2-甲基丙酸反-4-丙基環己酯鹽酸鹽(27b)之合成

【0385】在室溫下向中間物**27a** (1.46 g，4.46 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(6 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，懸浮於乙醚中，攪拌5分鐘且過濾。濾餅用乙醚洗滌若干次且高真空乾燥15小時，得到中間物**27b**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.98 (bs, 3H), 4.76 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.38 - 1.12 (m, 5H), 0.99 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS：MS m/z = 227.89 [M+1-HCl]；t_R = 1.19分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18

100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。

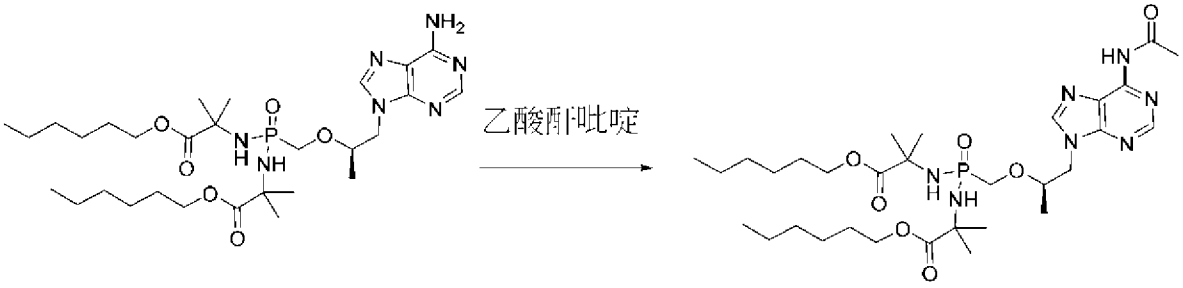


27b **27**

【0386】 PMPA (300 mg，1.04 mmol)、中間物**27b** (600 mg，2.27 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(768 mg，3.49 mmol)及三苯基膦(914 mg，3.49 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次且溶解於吡啶(5 mL)中。添加三乙胺(0.8 mL，5.77 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌20小時，真空濃縮，與甲苯共蒸發若干次，且藉由矽膠(MeOH 0至15%/DCM)純化，得到標題化合物(**27**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.74 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.57 - 0.95 (m, 33H), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.59。LCMS：MS m/z = 706.37 [M+1]；t_R = 1.89分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R =

7.84分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例28：2,2'-(((((1-(6-乙醯胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (28)

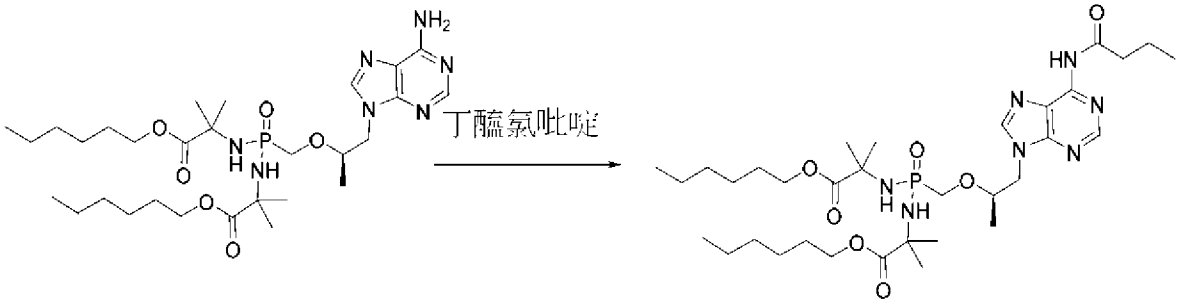


1 **28**

【0387】 向**1** (100 mg，0.210 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加乙酸酐(0.03 mL，0.320 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，且藉由製備型HPLC (ACN 10-100%/水8分鐘，ACN 100% 18分鐘)純化，得到標題化合物(**28**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 12.8, 8.6 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.62 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.42 - 1.23 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.95 - 0.88 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d3) δ 17.75。LCMS：MS *m/z* = 668.42 [M+1]；t_R = 1.90分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘

2% ACN (1800µl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.66分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例29：2,2'-(((((1-(6-丁醯胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (29)

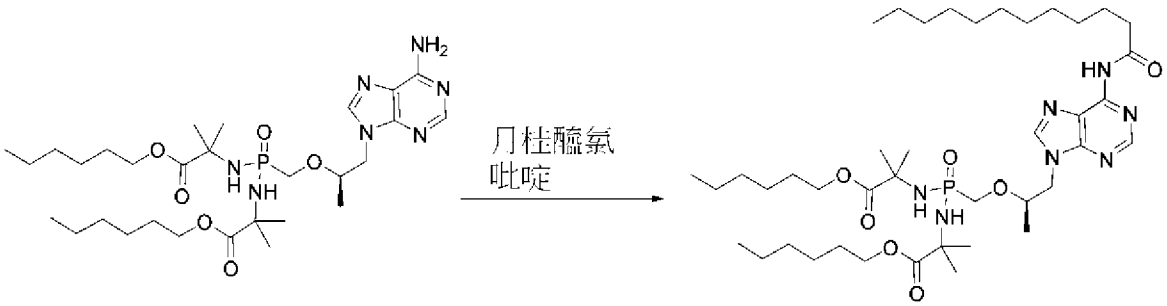


1 **29**

【0388】 向**1** (100 mg，0.210 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加丁醯氯(0.033 mL，0.320 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，且藉由製備型HPLC (ACN 10-100%/水8分鐘，100% 15分鐘)純化，得到標題化合物(**29**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.48-1.42 (m, 6H), 1.43 - 1.23 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d3) δ 17.756。LCMS：MS *m/z* = 696.31 [M+1]；t_R = 2.02分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；

梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800µl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.02分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

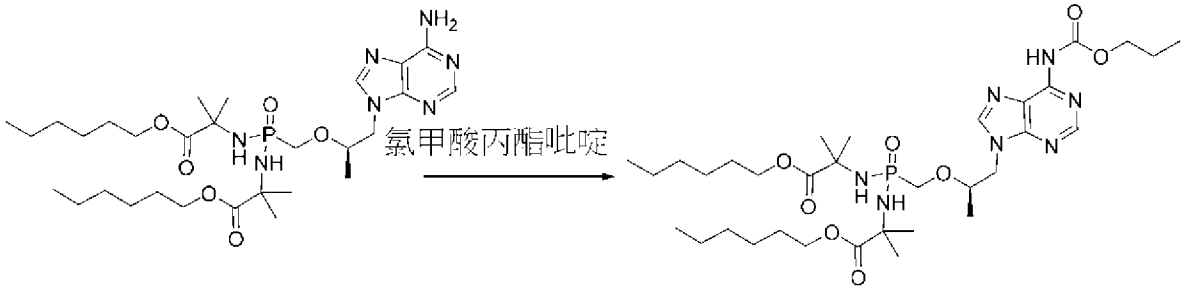
實例30：2,2'-(((((1-(6-十二烷醯胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (30)



【0389】 向**1** (100 mg，0.210 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加月桂醯氯(0.07 mL，0.320 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，藉由添加甲醇淬滅，真空濃縮，且藉由矽膠層析(MeOH 0-15%/DCM)純化，得到標題化合物(**30**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.78 - 1.53 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.40 - 1.25 (m, 31H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.93-0.83 (m, 9H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.71。LCMS：MS *m/z* = 808.83 [M+1]；t_R = 2.58分鐘 LC系統：Dionex Ultimate 3000 UHPLC；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 40%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 40%-100%乙腈，1.55

分鐘-2.80分鐘 100%乙腈，2.80-2.81分鐘 100%-40%乙腈(1100µl/分鐘)。HPLC：t_R = 8.92分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例31：2,2'-(((((1-(6-((丙氧基羰基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (31)

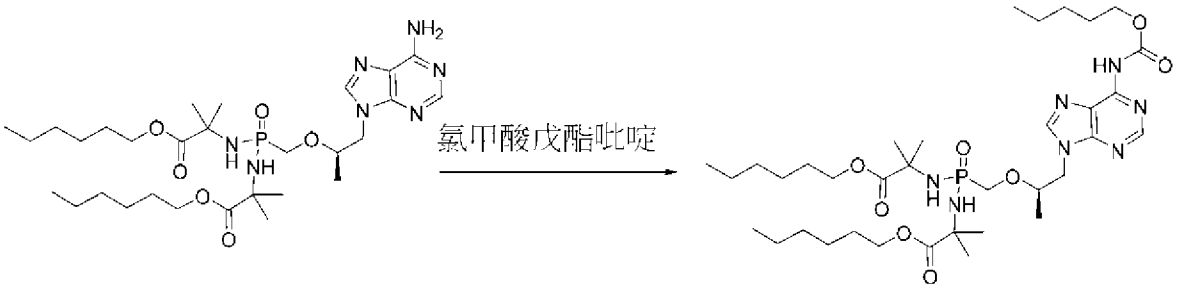


1 **31**

【0390】 向**1** (200 mg，0.32 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加氯甲酸丙酯(118 mg，0.96 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時且藉由添加水來淬滅反應物。混合物濃縮且藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水5分鐘且ACN 100% 18分鐘)純化，得到標題化合物(**31**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 6H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.75 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 12.8, 8.6 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.8, 9.9 Hz, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.41 - 1.26 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.93 - 0.83 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.86。LCMS：MS m/z = 712.31 [M+1]；tR = 1.84分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：

Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.12分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例32：2,2'-(((((1-(6-(((戊氧基)羰基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (32)

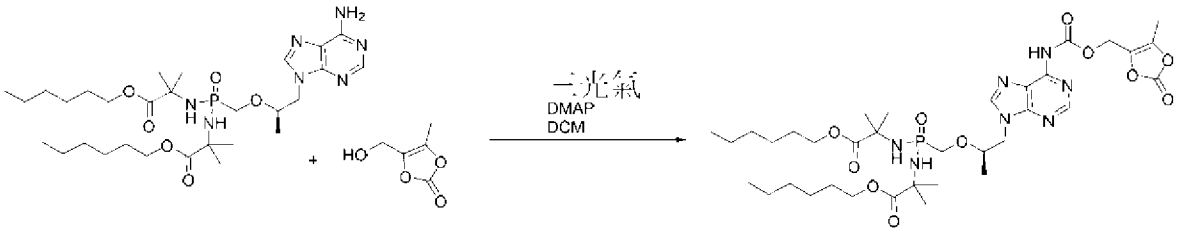


1 **32**

【0391】 向**1** (200 mg，0.32 mmol)於吡啶(1 mL)中之溶液中添加氯甲酸戊酯(144 mg，0.96 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時，且反應物藉由添加水來淬滅且藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水5分鐘且ACN 100% 18分鐘)純化，得到標題化合物(**32**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 4.17 - 4.01 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 12.8, 8.6 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.47 - 1.26 (m, 25H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.85 (m, 9H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.80。LCMS：MS *m/z* = 740.39 [M+1]；t_R

= 1.96分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.61分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例33：2,2'-(((((1-(6-((((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)羰基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (33)

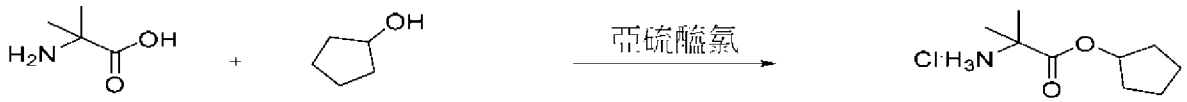


1 **33**

【0392】在室溫下向**1** (200 mg，0.32 mmol)及三光氣(38 mg，0.128 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物中緩慢逐份添加DMAP (234 mg，1.92 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌15分鐘，且在室溫下添加4-(羥基甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(60 mg，0.46 mmol)。將所得混合物攪拌2小時，真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(MeOH 0至15%/DCM)及藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水8分鐘，ACN 100% 15分鐘)純化，得到標題化合物(**33**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.44 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.16-4.02 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.79 - 3.61

(m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.42 - 1.26 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d3) δ 17.63。LCMS：MS *m/z* = 782.17 [M+1]；t_R = 2.00分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.05分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例34：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二環戊酯) (34)

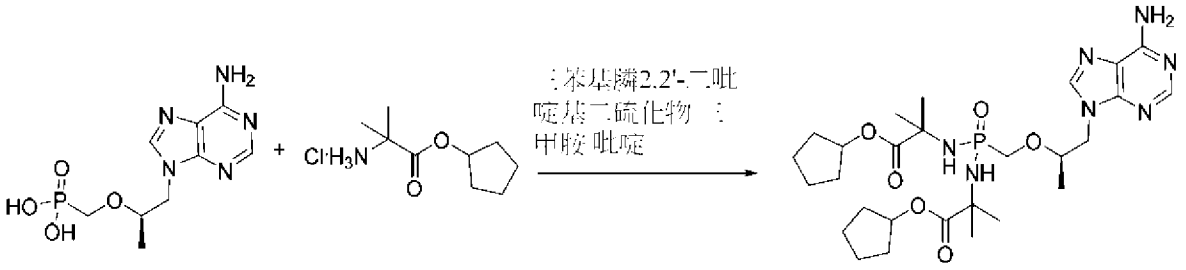


34a

2-胺基-2-甲基-丙酸環戊酯鹽酸鹽(34a)之合成

【0393】 使2-胺基-2-甲基-丙酸(1.0 g，9.70 mmol)懸浮於環戊醇(17.6 mL，194 mmol)中。緩慢添加亞硫醯氯(1.4mL，19.4 mmol)，持續3分鐘。在70℃下加熱混合物3天。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，20 mL)及水(20 mL)稀釋。用水(20 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×20 mL)、二乙醚(3×20 mL)及二氯甲烷(3×20 mL)洗滌。在減壓下移除水相中之任何殘餘溶劑。在減壓下將體積減小至20 ml。用乙腈

(10 mL)稀釋水相，且對其進行凍乾。將固體用己烷洗滌攪拌15分鐘且藉由過濾分離，得到中間物**34a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 3H), 5.18 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 6H)。

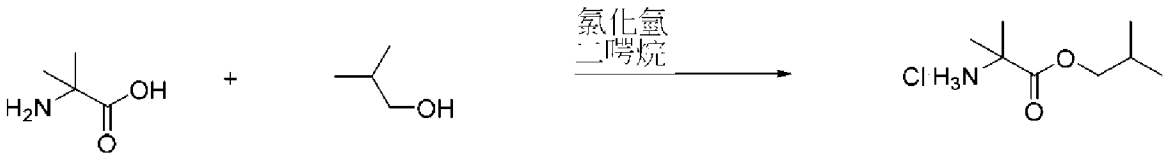


34a **34**

【0394】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**34a** (289 mg，1.39 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.38 mL，2.79 mmol)。在75℃下加熱反應物3天。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(2×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**34**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.9 Hz, 0.39H), 4.27 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 0.24H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.89 (m, 5H), 1.82 - 1.69 (m, 6H), 1.66 (m, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.40 (s,

3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.98 - 20.75 (m)。LCMS：MS m/z = 594.58 [M+1]；t_R = 1.145分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.706分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例35：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)二異丁酯) (35)

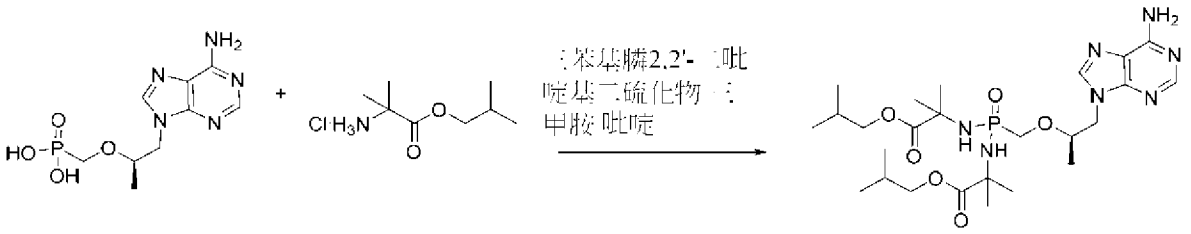


35a

2-胺基-2-甲基-丙酸異丁酯鹽酸鹽(35a)之合成

【0395】 使2-胺基-2-甲基丙酸(2.5 g，24.2 mmol)懸浮於2-甲基丙-1-醇(22 mL，282 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，60 mL，242 mmol)中。在65℃下加熱混合物5天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，50 mL)及水(50 mL)稀釋。用水(50 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×50 mL)、二乙醚(3×50 mL)及二氯甲烷(3×50 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積

減小至50 mL。用乙腈(20 mL)及水(10 mL)稀釋水相且對其進行凍乾。將固體與己烷(20 mL)一起攪拌且藉由過濾用己烷洗滌分離，得到中間物**35a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

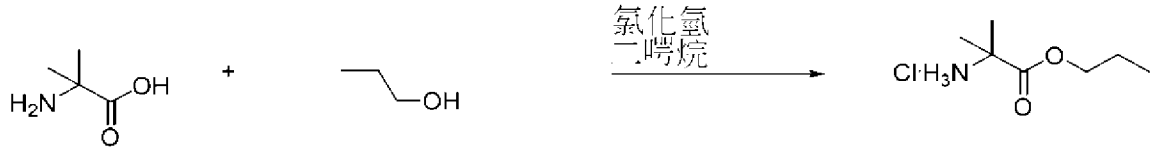


35a **35**

【0396】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(341 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**35a** (289 mg，1.39 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**35**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 5H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 12H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.78 (t, J = 9.3 Hz)。LCMS：MS m/z = 570.14 [M+1]；t_R = 1.350分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；

MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.673分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例36：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)二丙酯) (36)

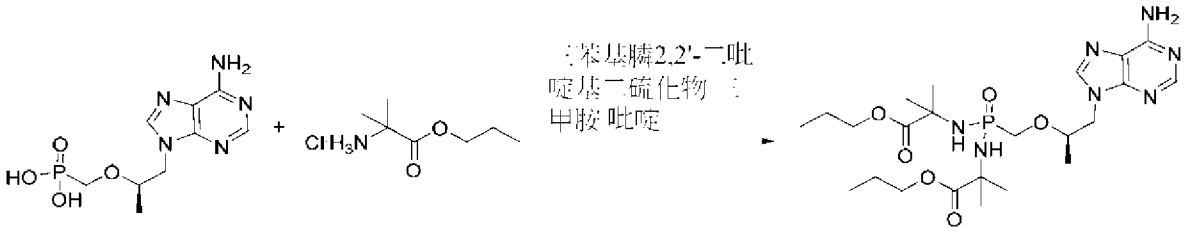


36a

2-胺基-2-甲基-丙酸酯鹽酸鹽(36a)之合成

【0397】 使2-胺基-2-甲基丙酸(1 g，9.7 mmol)懸浮於丙-1-醇(17.6 mL，278 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，12.1 mL，48.5 mmol)中。在40℃下加熱混合物5天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，50 mL)及水(50 mL)稀釋。用水(50 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×50 mL)、二乙醚(3×50 mL)及二氯甲烷(3×50 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(20 mL)及水(10 mL)稀釋水相且對其進行凍乾。將固體與己烷(20 mL)一起攪拌且藉由過濾用己烷洗滌分離，得到中間物**36a**。^{1}H

NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 - 8.33 (m, 3H), 4.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

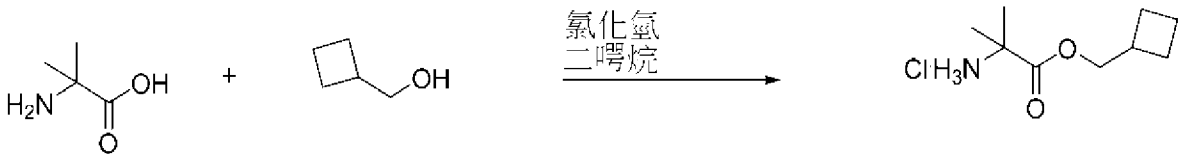


36a **36**

【0398】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**36a** (341 mg，1.88 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/已烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**36**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.45 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 4H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.03 - 0.92 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.76。LCMS：MS m/z = 542.11 [M+1]；t_R = 1.240分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%

三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.402分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

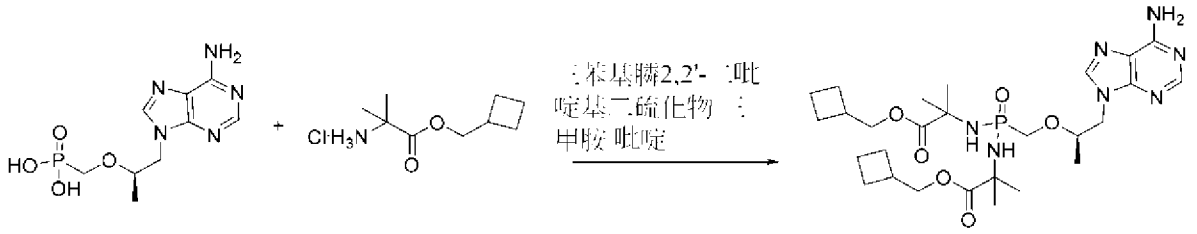
實例37：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(環丁基甲酯) (37)



37a

2-胺基-2-甲基丙酸環丁基甲酯鹽酸鹽(37a)之合成

【0399】 使2-胺基-2-甲基丙酸(1.0 g，9.7 mmol)懸浮於環丁基甲醇(8.8 mL，97 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，24.2 mL，97 mmol)中。在65℃下加熱混合物3天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，100 mL)及水(100 mL)稀釋。用水(100 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×100 mL)、二乙醚(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。水相用乙腈(20 mL)及水(10 mL)稀釋，且對其進行凍乾，得到中間物**37a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 3H), 4.16 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.56 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.48 (s, 6H)。

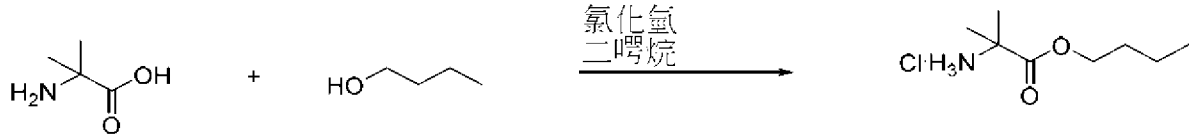


37a **37**

【0400】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物 **37a** (341 mg，1.64 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在105℃下加熱反應物19小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**37**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.11 (m, 5H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 12.8, 10.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.56 (m, 2H), 2.16 - 2.02 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.87 (t, *J* = 9.4 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 594.54 [M+1]；t_R = 1.203分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，

1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.811分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

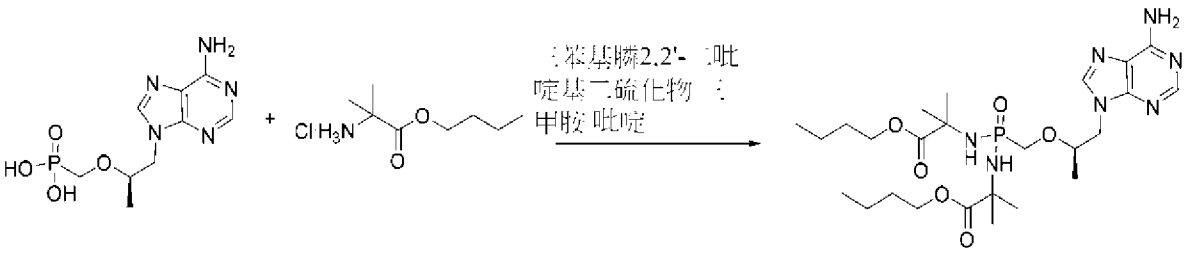
實例38：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二丁酯) (38)



38a

2-胺基-2-甲基丙酸丁酯鹽酸鹽(38a)之合成

【0401】 使2-胺基-2-甲基丙酸(2.5 g，24.2 mmol)懸浮於丁-1-醇(22 mL，240 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，30.3 mL，121 mmol)中。在65℃下加熱混合物2天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，100 mL)及水(100 mL)稀釋。用水(2×100 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×100 mL)、二乙醚(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(20 mL)及水(10 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**38a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 3H), 4.18 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.42 - 1.28 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

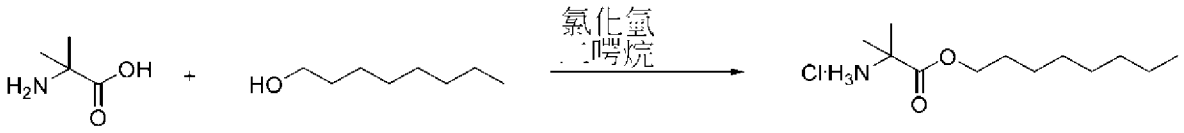


38a **38**

【0402】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物 **38a** (341 mg，1.74 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。將反應物在95℃下加熱16小時，且在105℃下加熱18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**38**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.50 (dd, J = 14.4, 3.1 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 4H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.82 (dd, J = 12.9, 8.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 - 1.36 (m, 7H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.67 (t, J = 9.1 Hz)。LCMS：MS m/z = 570.49 [M+1]；t_R = 1.124分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-

1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.710分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

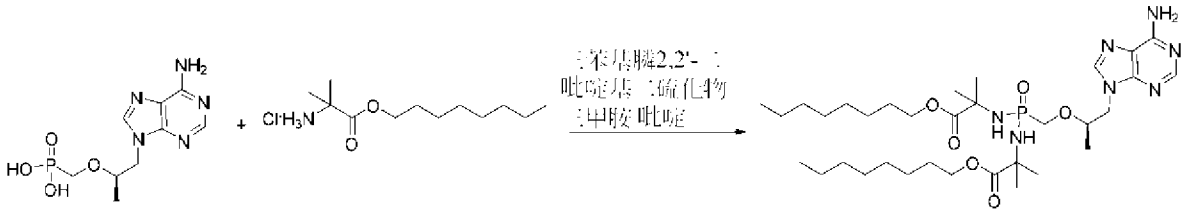
實例39：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二辛酯) (39)



39a

2-胺基-2-甲基丙酸辛酯鹽酸鹽(39a)之合成

【0403】 使2-胺基-2-甲基丙酸(2.5 g，24.2 mmol)懸浮於正辛醇(22.0mL，137 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，30.3 mL，121 mmol)中。在65℃下加熱混合物40小時。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，200 mL)及水(200 mL)稀釋。用水(2×200 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×200 mL)、二乙醚(3×200 mL)及二氯甲烷(3×200 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至100 mL。用乙腈(50 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**39a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 3H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.40 - 1.18 (m, 10H), 0.93 - 0.79 (m, 3H)。

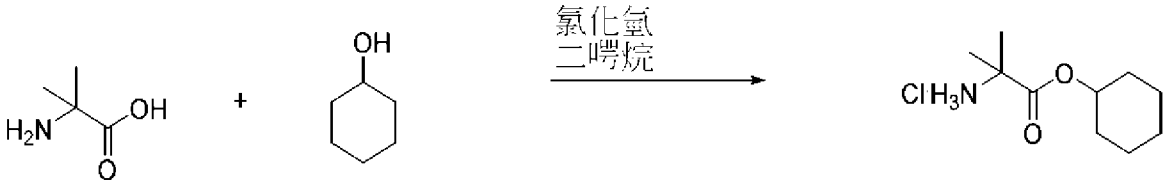


39a **39**

【0404】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**39a** (341 mg，1.35 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。將反應物在90℃下加熱16小時，且在105℃下加熱6小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷之梯度使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**39**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.48 - 4.34 (m, 1.5H), 4.27 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 5H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.49 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.42 - 1.27 (m, 20H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.86 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.84 (t, J = 9.3 Hz)。LCMS：MS m/z = 682.71 [M+1]；t_R = 1.751分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙

腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.945分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

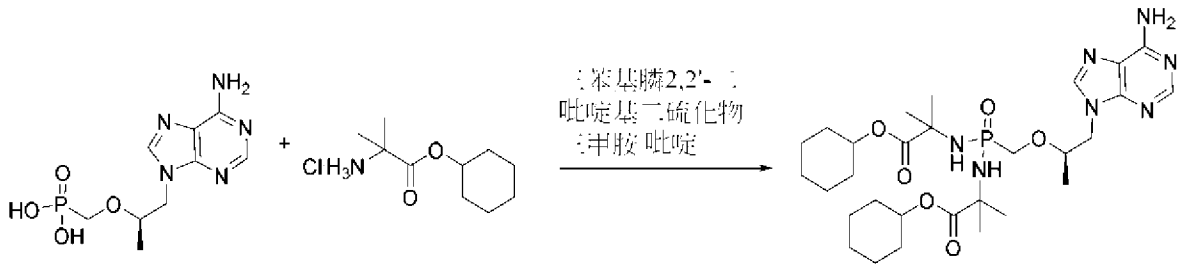
實例40：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二環己酯) (40)



40a

2-胺基-2-甲基丙酸環己酯鹽酸鹽(40a)之合成

【0405】 使2-胺基-2-甲基丙酸(2.5 g，24.2 mmol)懸浮於環己醇(11.2mL，97 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，30.3 mL，121 mmol)中。在65℃下加熱混合物3天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，200 mL)及水(200 mL)稀釋。用水(2×200 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×200 mL)、二乙醚(3×200 mL)及二氯甲烷(3×200 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(50 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**40a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 3H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 9H), 1.43 - 1.18 (m, 3H)。

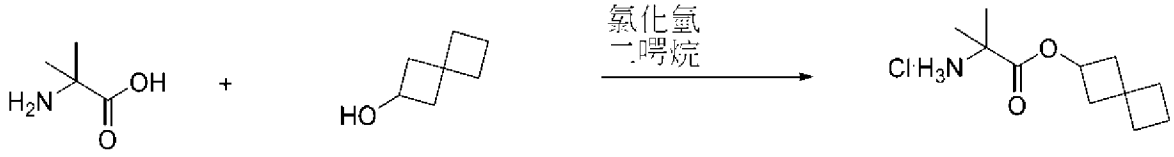


40a **40**

【0406】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物 **40a** (309 mg，1.39 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷之梯度使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**40**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.7, 10.3 Hz, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 4H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.52 (m, 6H), 1.52 - 1.46 (m, 8H), 1.46 - 1.28 (m, 10H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.88 (t, J = 9.4 Hz)。LCMS：MS m/z = 622.60 [M+1]；t_R = 1.278分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含

有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.006分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

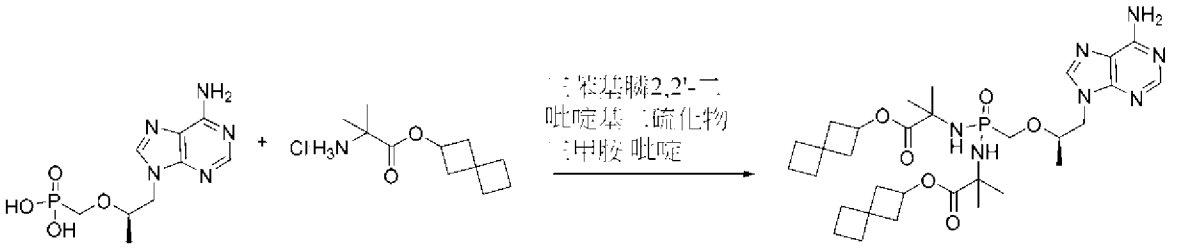
實例41：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)二(螺[3.3]庚-2-酯) (41)



41a

2-胺基-2-甲基丙酸螺[3.3]庚-2-酯鹽酸鹽(41a)之合成

【0407】 使2-胺基-2-甲基丙酸(250 mg，2.42 mmol)懸浮於螺[3.3]庚-2-醇(0.671 mL，4.85 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，3.03 mL，12.1 mmol)中。在65℃下加熱混合物5天。冷卻反應物且藉由過濾移除任何固體。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，25 mL)及水(25 mL)稀釋。用水(2×25 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×25 mL)、二乙醚(3×25 mL)及二氯甲烷(3×25 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至20 mL。用乙腈(20 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**41a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (m, 3H), 4.89 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 6H)。

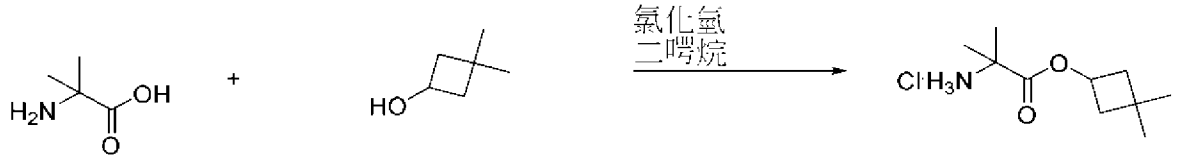


41a **41**

【0408】 在氬氣下使PMPA(100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物 **41a** (326 mg，1.39 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷之梯度使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**41**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.9, 8.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 12.9, 10.1 Hz, 1H), 2.48 (m, 4H), 2.12 - 1.95 (m, 12H), 1.95 - 1.80 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (m, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.65 (t, J = 9.3 Hz)。LCMS：MS m/z = 646.55 [M+1]；t_R = 1.413分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%

乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.205分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

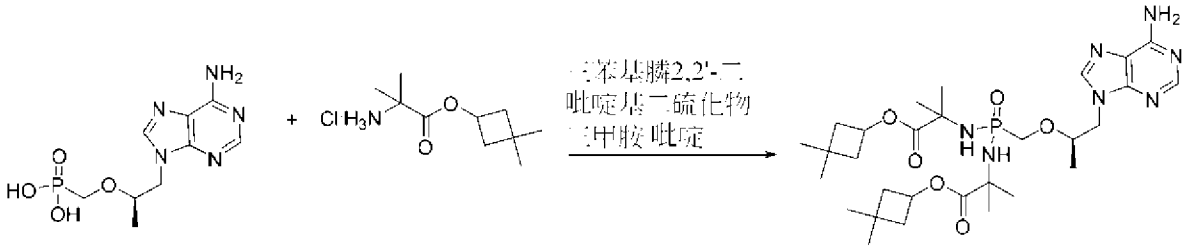
實例42：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(3,3-二甲基環丁酯) (42)



42a

2-胺基-2-甲基丙酸3,3-二甲基環丁酯鹽酸鹽(42a)之合成

【0409】 使2-胺基-2-甲基丙酸(250 mg，2.42 mmol)懸浮於3,3-二甲基環丁醇(0.671 mL，5.43 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，3.03 mL，12.1 mmol)中。在65℃下加熱混合物5天。冷卻反應物且藉由過濾移除任何固體。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，25 mL)及水(25 mL)稀釋。用水(2×25 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×25 mL)、二乙醚(3×25 mL)及二氯甲烷(3×25 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至20 mL。用乙腈(20 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**42a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 3H), 5.04 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.47 (m, 6H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

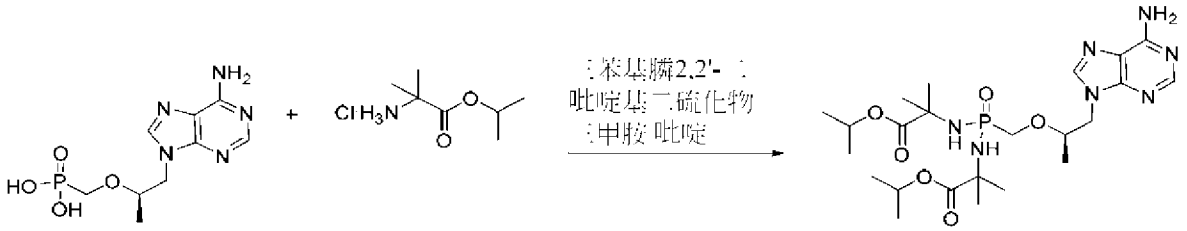


42a **42**

【0410】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**42a** (309 mg，1.39 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷之梯度使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**42**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.42 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 5.00 - 4.93 (m, 1H), 4.49 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.8, 8.3 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 4H), 1.56 (s, 3H), 1.52 - 1.47 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.18 (m, 12H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.66 (t, J = 9.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 622.56 [M+1]；t_R = 1.337分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙

酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.057分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例43：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二異丙酯) (43)

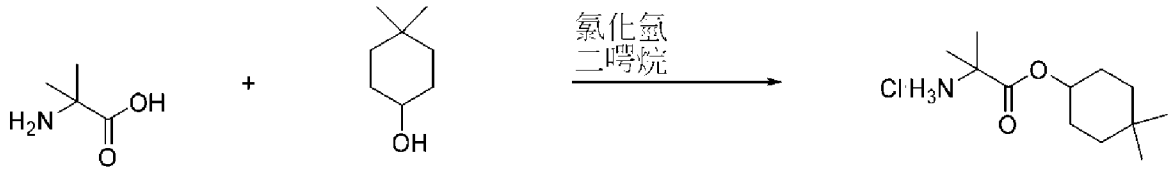


43

【0411】在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及2-胺基-2-甲基丙酸異丙酯鹽酸鹽(341 mg，1.88 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷之梯度使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**43**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H),

5.11 - 5.01 (m, 1H), 5.01 - 4.93 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.2 Hz, 0.18H), 4.27 (dd, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11.6 Hz, 0.28H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.23 (m, 12H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.81 (t, *J* = 9.3 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 542.33 [M+1]；t_R = 1.000分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.411分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例44：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(4,4-二甲基環己酯) (44)

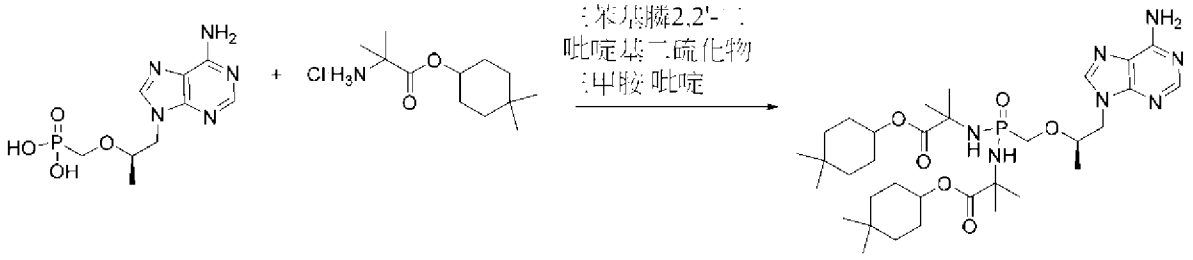


44a

2-胺基-2-甲基丙酸4,4-二甲基環己酯鹽酸鹽(44a)之合成

【0412】使2-胺基-2-甲基丙酸(500 mg，2.42 mmol)懸浮於4,4-二

甲基環己醇(2.15 mL，13.6 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.06 mL，24.2 mmol)中。在65℃下加熱混合物3天。冷卻反應物且藉由過濾移除任何固體。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，50 mL)及水(50 mL)稀釋。用水(2×50 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×50 mL)、二乙醚(3×50 mL)及二氯甲烷(3×50 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(20 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**44a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 3H), 4.86 - 4.72 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.44 - 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

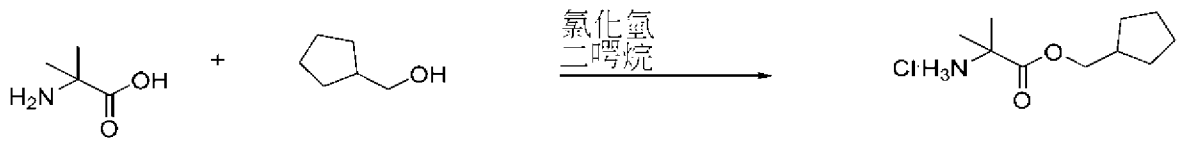


44a **44**

【0413】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(341 mg，1.36 mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**44a** (341 mg，1.36 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷之梯度使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含

有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**44**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.86 - 4.77 (m, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 12.8, 10.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.60 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 10H), 1.43 (s, 3H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.92 (m, 12H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.85 (t, *J* = 9.4 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 678.61 [M+1]；t_R = 1.512分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.507分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

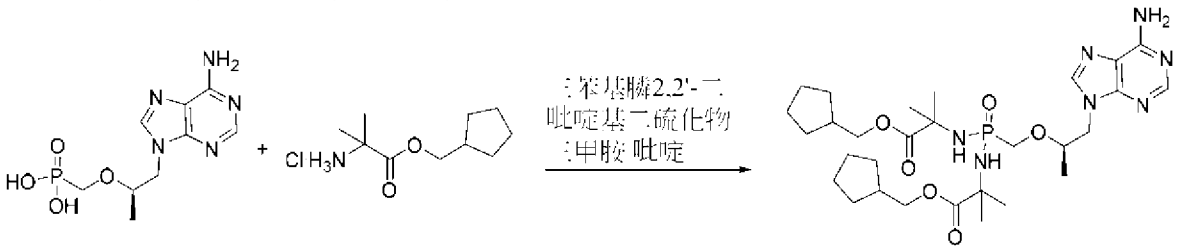
實例45：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(環戊基甲酯) (45)



45a

2-胺基-2-甲基丙酸環戊基甲酯鹽酸鹽(45a)之合成

【0414】 使2-胺基-2-甲基丙酸(1.0 g，9.99 mmol)懸浮於環戊基甲醇(4.9 mL，40 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，12.5 mL，49.9 mmol)中。在65℃下加熱混合物3天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，100 mL)及水(100 mL)稀釋。用水(100 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×100 mL)、二乙醚(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(20 mL)及水(10 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**45a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 4H), 4.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 4H), 1.49 (s, 6H), 1.25 (m, 2H)。

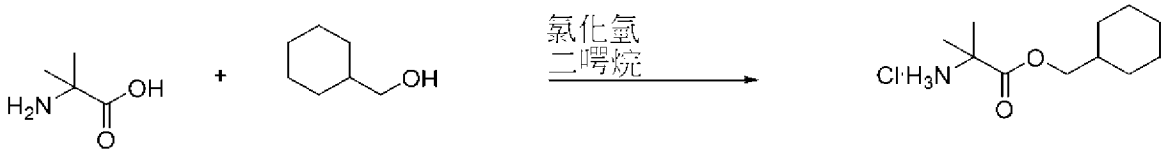


45a **45**

【0415】 在氬氣下使PMPA (100 mg，0.384 mmol)、三苯基膦(344 mg，1.39mmol)、2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)及中間物**45a** (341 mg，1.54 mmol)懸浮於吡啶(4 mL)中。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱反應物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**45**)。^{1}H NMR (400 MHz,

甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.14 - 3.94 (m, 5H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.15 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 4H), 1.71 - 1.59 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 - 1.27 (m, 3H), 1.27 (s, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.86 (t, J = 9.3 Hz)。LCMS：MS m/z = 622.48 [M+1]；t_R = 1.327分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈 (1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.065分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例46：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(環己基甲酯) (46)

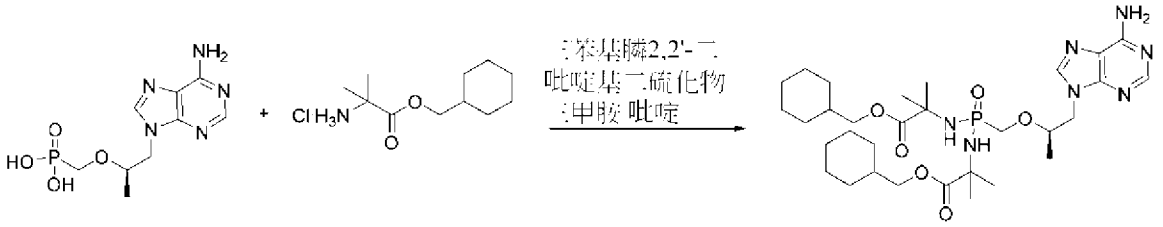


46a

2-胺基-2-甲基丙酸環己基甲酯鹽酸鹽(46a)之合成

【0416】 使2-胺基-2-甲基丙酸(1.0 g，9.70 mmol)懸浮於環己烷甲

醇(4.79 mL，34 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，12.1 mL，48.5 mmol)中。在65℃下加熱混合物5天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，100 mL)及水(100 mL)稀釋。用水(100 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×100 mL)、二乙醚(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(20 mL)及水(10 mL)稀釋水相，且對其進行凍乾，得到中間物**46a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 3H), 3.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.68 (m, 6H), 1.49 (s, 6H), 1.31 - 1.07 (m, 3H), 1.07 - 0.88 (m, 2H)。

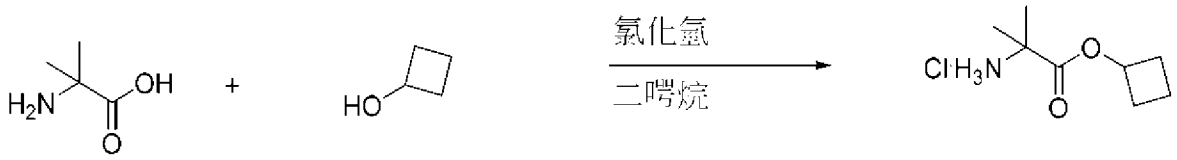


46a **46**

【0417】 使PMPA (100 mg，0.384 mmol)及中間物**46a** (328 mg，1.54 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物17小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**46**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H),

4.46 (dd, *J* = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 5H), 3.81 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 1.88 - 1.61 (m, 12H), 1.58 (s, 3H), 1.53 - 1.46 (m, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 9H), 1.12 - 0.94 (m, 4H)。^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.38 (p, *J* = 9.4 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 650.59 [M+1]；t_R = 1.430分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.85分鐘 10%-100%乙腈，1.85分鐘-2.14分鐘 100%乙腈，2.14分鐘-2.15分鐘 100%-10%乙腈，2.15分鐘-2.25分鐘 10%乙腈(1.8 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.351分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例47：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸雙環丁酯) (47)

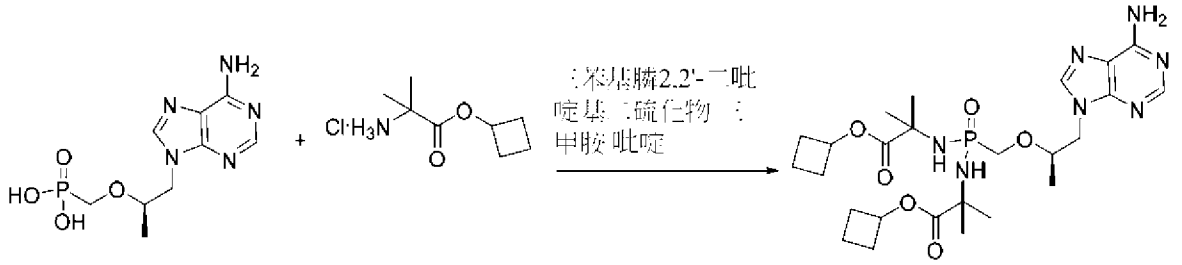


47a

2-胺基-2-甲基丙酸環丁酯鹽酸鹽(47a)之合成

【0418】使2-胺基-2-甲基丙酸(3.0 g，29.1 mmol)懸浮於環丁醇(20.7 mL，233 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，36.3 mL，145

mmol)中。在65℃下加熱混合物24小時。冷卻反應物且藉由過濾移除任何固體。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，100 mL)及水(100 mL)稀釋。用水(2×100 mL)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，3×100 mL)、二乙醚(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至50 mL。用乙腈(20 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**47a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 3H), 5.06 - 4.94 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 6H)。

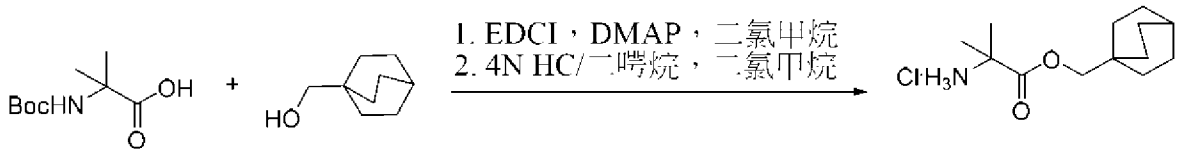


47a **47**

【0419】使PMPA (200 mg，0.696 mmol)及中間物**47a** (547 mg，3.48 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(688 mg，2.79 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(614 mg，2.79 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.950 mL，7.05 mmol)。在90℃下加熱混合物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標

題化合物(**47**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.99 - 4.91 (m, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.87H), 4.26 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.4 Hz, 0.92H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.79 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.19 - 1.99 (m, 4H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.82 (q, *J* = 10.4, 9.5 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 566.21 [M+1]；t_R = 1.253分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.468分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈 0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例48：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(雙環[2.2.2]辛-1-基甲酯) (48)

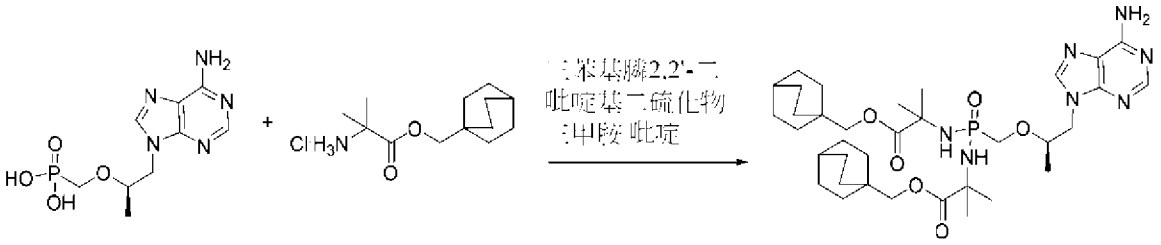


48a

2-胺基-2-甲基丙酸雙環[2.2.2]辛-1-基甲酯鹽酸鹽(48a)之合成

【0420】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、1-雙環[2.2.2]辛基甲醇(875 mg，6.24 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2.8 g，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。16小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0421】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.2 mL，24.6 mmol)。90分鐘之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**48a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 7H), 1.49 (s, 6H), 1.42 - 1.34 (m, 6H)。



48a **48**

【0422】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**48a** (328 mg，1.25 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(344 mg，1.39 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(307 mg，1.39 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含

有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**48**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.1 Hz, 0.29H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11.5 Hz, 0.37H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.64 (m, 6H), 3.56 (dd, J = 12.8, 10.3 Hz, 1H), 1.69 - 1.53 (m, 17H), 1.49 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.48 - 1.37 (m, 15H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.84 (q, J = 10.5, 9.6 Hz)。LCMS：MS m/z = 702.25 [M+1]；t_R = 1.680分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.582分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例49：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(3,3-二乙基環丁酯) (49)

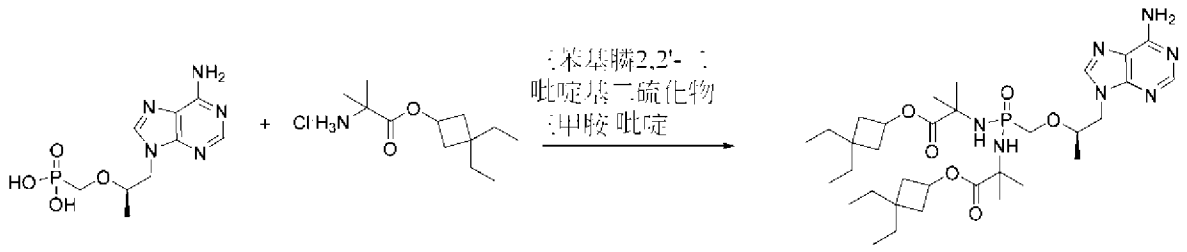


49a

2-胺基-2-甲基丙酸3,3-二乙基環丁酯鹽酸鹽(49a)之合成

【0423】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、3,3-二乙基環丁醇(875 mg，6.83 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2830 mg，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。18小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0424】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.2 mL，24.6 mmol)。90分鐘之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**49a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 3H), 5.07 - 4.88 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.46 - 1.40 (m, 4H), 0.80 - 0.73 (m, 6H)。



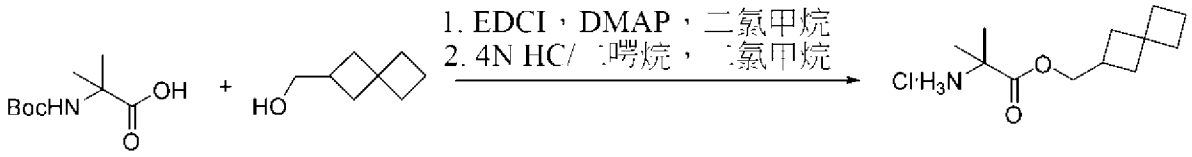
49a **49**

【0425】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**49a** (366 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，174 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體

裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**49**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.42 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.1 Hz, 0.06H) 4.26 (dd, *J* = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11.5 Hz, 0.06H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 4H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 14H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.81 (m, 6H), 0.81 - 0.72 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.75 (t, *J* = 9.2 Hz, 1P)。LCMS：MS *m/z* = 678.18 [M+1]；t_R = 1.600分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.470分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例50：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙

(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(螺[3.3]庚-2-基甲酯) (50)

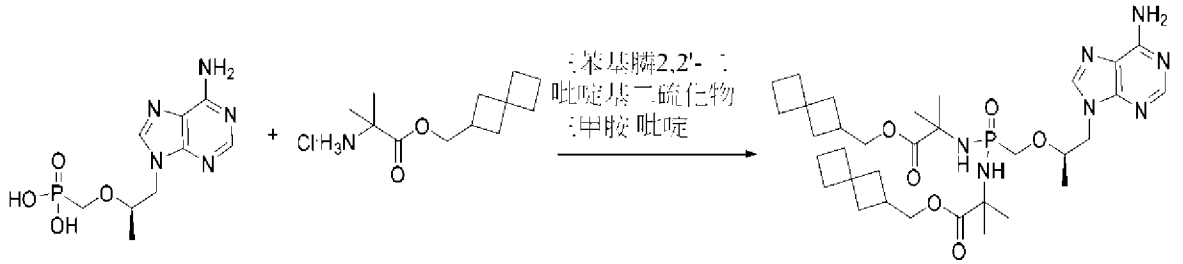


50a

2-胺基-2-甲基丙酸螺[3.3]庚-2-基甲酯鹽酸鹽(50a)之合成

【0426】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.5 g，7.38 mmol)、螺[3.3]庚-2-基甲醇(1313 mg，10.4 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.7 g，22.1 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(4.25 g，22.1 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。90分鐘之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0427】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，9.2 mL，36.9 mmol)。90分鐘之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**50a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 3H), 4.12 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.48 (s, 6H)。



50a **50**

【0428】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**50a** (363 mg，

1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物16小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**50**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.19 - 3.92 (m, 5H), 3.80 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.59 - 2.36 (m, 2H), 2.18 - 1.97 (m, 8H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.87 - 1.70 (m, 8H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.72 (t, J = 9.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 674.19 [M+1]；t_R = 1.600分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.41分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：

0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例51：2,2'-((((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((1*S*,3*S*)-3-(三級丁基)環丁酯) (51)

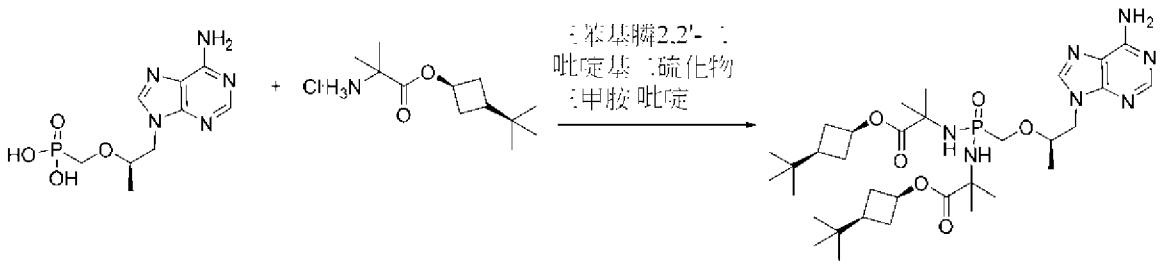


51a

2-胺基-2-甲基丙酸(1*S*,3*S*)-3-(三級丁基)環丁酯鹽酸鹽(51a)之合成

【0429】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、(1*S*,3*S*)-3-(三級丁基)環丁-1-醇(875 mg，6.83 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2.8 g，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。45分鐘之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0430】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.1 mL，24.6 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**51a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 3H), 4.84 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.25 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.46 (s, 6H), 0.82 (s, 9H)。

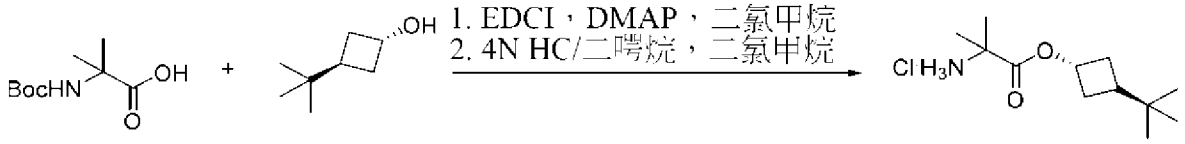


51a **51**

【0431】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**51a** (366 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物21小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**51**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.08 (s, 0.10H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.0 Hz, 0.07H),4.26 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 11.4 Hz, 0.12H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.9, 8.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.18 (m, 4H), 1.89 - 1.68 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.71 (t, J = 9.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 678.18 [M+1]；t_R = 1.647分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系

統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.504分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例52：2,2'-((((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((1*R*,3*R*)-3-(三級丁基)環丁酯) (52)



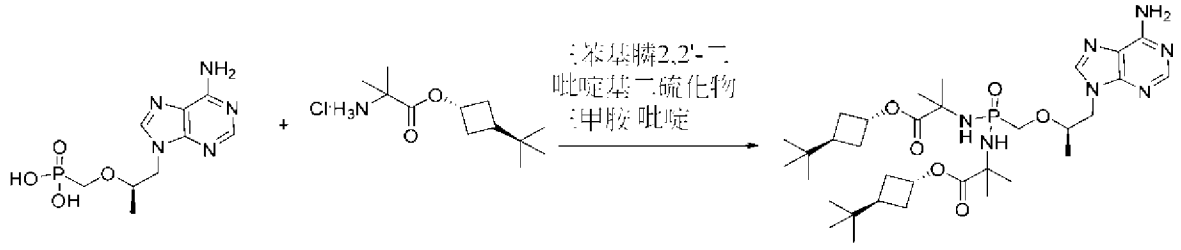
52a

2-胺基-2-甲基丙酸(1*R*,3*R*)-3-(三級丁基)環丁酯鹽酸鹽(52a)之合成

【0432】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.5 g，7.38 mmol)、(1R,3R)-3-(-丁基)環丁-1-醇(1.14 mg，8.86 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.7 g，22.1 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(4.2 g，22.1 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。3天之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0433】向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，9.2 mL，36.9 mmol)。90分鐘之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物

與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**52a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 3H), 5.02 - 4.88 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.83 (s, 9H)。



52a **52**

【0434】使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**52a** (366 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物21小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**52**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.99 - 4.94 (m, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 1.32H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.12 (m, 0.41H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 6H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.86 (s, 9H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.75 (t, J = 9.4 Hz)。LCMS：MS m/z = 678.14 [M+1]；t_R = 1.627分鐘；LC系

統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.468分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A=含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例53：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(螺[3.5]壬-7-基甲酯) (53)



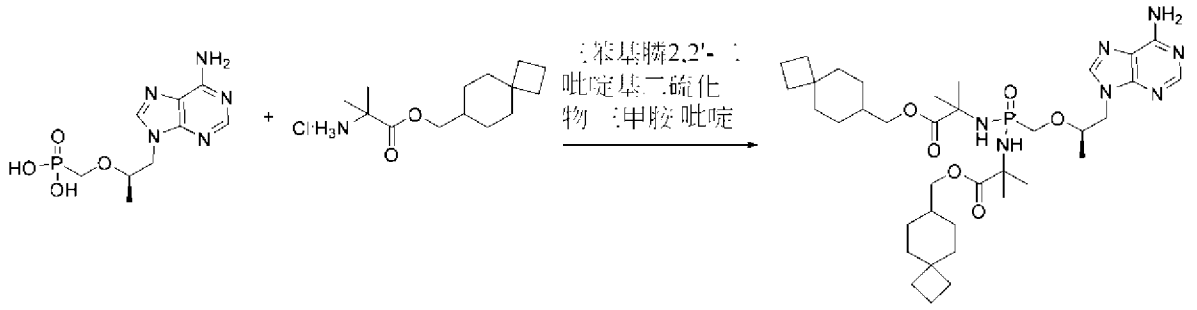
53a

2-胺基-2-甲基丙酸螺[3.5]壬-7-基甲酯鹽酸鹽(53a)之合成

【0435】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(2.0 g，9.84 mmol)、螺[3.5]壬-7-基甲醇(1.75 g，11.3 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(3.6 g，29.5 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(5.65 g，29.5 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。在數天之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0436】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶

液(4N，12.3 mL，49.2 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**53a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 3H), 3.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.22 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)。

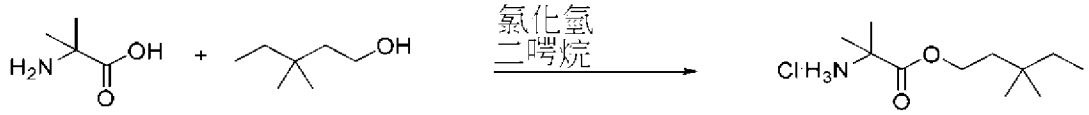


53a **53**

【0437】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**53a** (404 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物21小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**53**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1.54H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 11.6, 1.5 Hz, 0.46H), 4.06 - 3.92 (m, 4H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.82 (m, 4H),

1.82 - 1.65 (m, 11H), 1.65 - 1.52 (m, 10H), 1.50 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.35 - 1.15 (m, 7H), 1.15 - 0.97 (m, 4H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.77 (q, J = 10.3, 9.7 Hz)。LCMS：MS m/z = 730.2 [M+1]；t_R = 1.800分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.955分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈 0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例54：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(3,3-二甲基戊酯) (54)

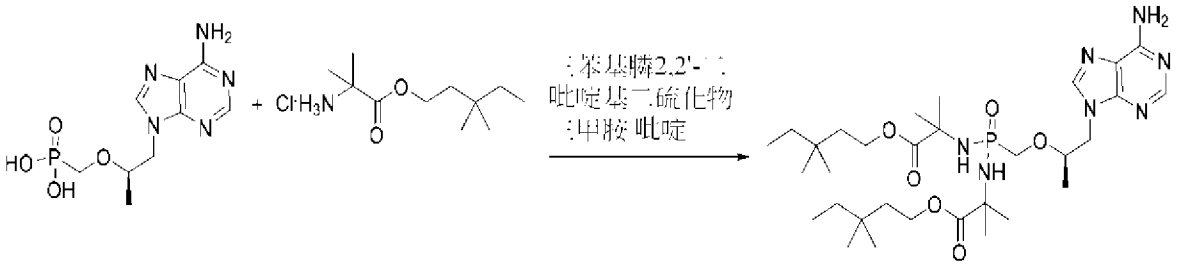


54a

2-胺基-2-甲基丙酸3,3-二甲基戊酯鹽酸鹽(54a)之合成

【0438】 使2-胺基-2-甲基丙酸(0.50 g，4.85 mmol)懸浮於3,3-二甲基戊-1-醇(2.08 mL，14.5 mmol)及氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.06 mL，24.2 mmol)中。在65℃下加熱混合物3天。冷卻反應物且藉由過濾移除任何固體。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，100 mL)及水(100 mL)稀釋。用水(2×100 mL)萃取有機相。合併之水相用

乙酸乙酯/己烷(1:1，3×100 mL)、二乙醚(3×100 mL)及二氯甲烷(3×100 mL)洗滌。移除水相中之任何殘餘溶劑，且在減壓下將體積減小至10 mL。用乙腈(8 mL)稀釋水相且對其進行凍乾，得到中間物**54a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (m, 3H), 4.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.24 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.87 (s, 6H), 0.81 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

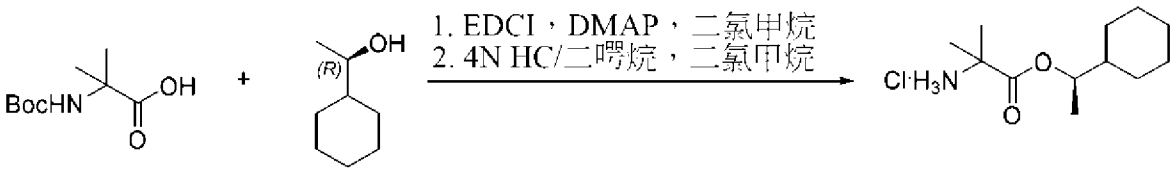


54a **54**

【0439】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**54a** (349 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物20小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**54**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.08 (m, 5H), 4.05 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.1 Hz, 1H), 1.65 -

1.53 (m, 7H), 1.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 3H), 1.35 - 1.27 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (s, 6H), 0.91 (s, 6H), 0.90 - 0.82 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.80 (t, *J* = 9.2 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 654.19 [M+1]；t_R = 1.617分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.416分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例55：2,2'-((((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((*R*)-1-環己基乙酯) (55)



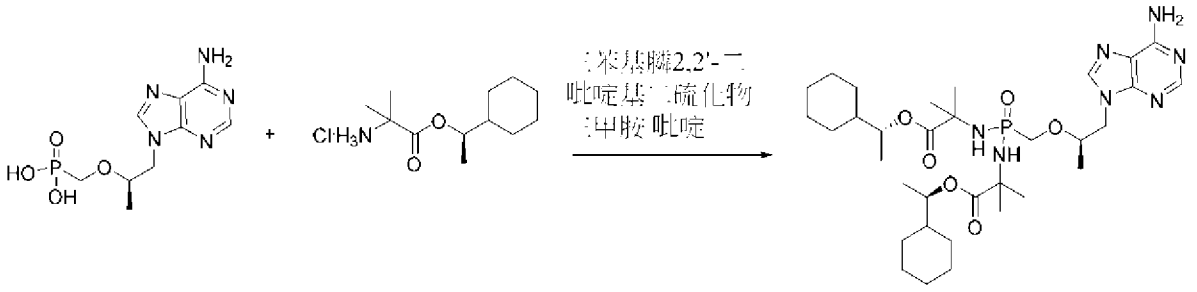
55a

2-胺基-2-甲基丙酸(*R*)-1-環己基乙酯鹽酸鹽(55a)之合成

【0440】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、(*R*)-1-環己基乙-1-醇(757 mg，5.90 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2.8 g，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。19小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗

滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0441】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.1 mL，24.6 mmol)。2小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**55a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 3H), 4.74 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 4H), 1.69 - 1.54 (m, 3H), 1.47 (m, 7H), 1.29 - 1.11 (m, 4H), 1.11 - 0.83 (m, 2H)。



55a **55**

【0442】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**55a** (366 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物24小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標

題化合物(**55**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.78 (p, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (p, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1.56H), 4.27 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 11.4, 1.2 Hz, 0.62H), 4.09 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 11H), 1.60 (s, 3H), 1.58 - 1.40 (m, 11H), 1.36 - 1.13 (m, 14H), 1.13 - 0.93 (m, 4H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.74 (q, *J* = 10.4, 9.8 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 678.21 [M+1]；t_R = 1.650分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.534分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A=含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例56：2,2'-((((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((*S*)-1-環己基乙酯) (56)



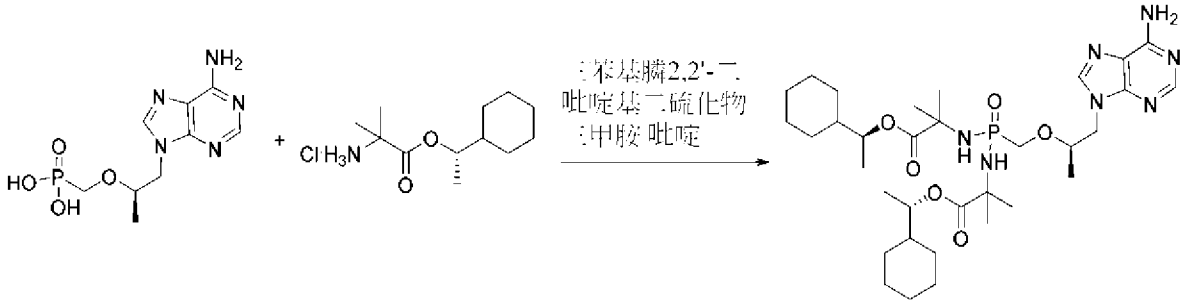
56a

2-胺基-2-甲基丙酸(*S*)-1-環己基乙酯鹽酸鹽(56a)之合成

【0443】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92

mmol)、(*S*)-1-環己基乙-1-醇(757 mg，5.90 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2.8 g，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。19小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0444】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.1 mL，24.6 mmol)。2小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**56a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 3H), 4.74 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 3H), 1.55 - 1.35 (m, 7H), 1.31 - 1.11 (m, 4H), 1.11 - 0.83 (m, 2H)。

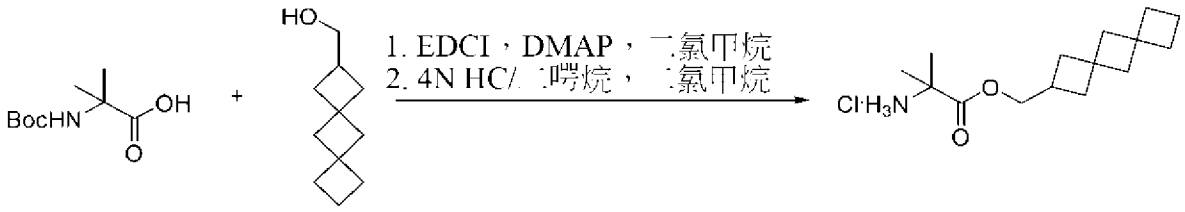


56a **56**

【0445】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**56a** (366 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物24小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘

留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**56**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.82 - 4.62 (m, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 1.71H), 4.27 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 11.8 Hz, 0.83H), 4.07 - 3.93 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 1H), 1.89 - 1.61 (m, 11H), 1.57 (s, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 7H), 1.43 (s, 3H), 1.33 - 1.13 (m, 14H), 1.13 - 0.90 (m, 5H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.71 (p, J = 10.5, 9.7 Hz)。LCMS：MS m/z = 678.20 [M+1]；t_R = 1.657分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.527分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例57：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(二螺[3.1.3^{6}.1^{4}]癸-2-基甲酯) (57)

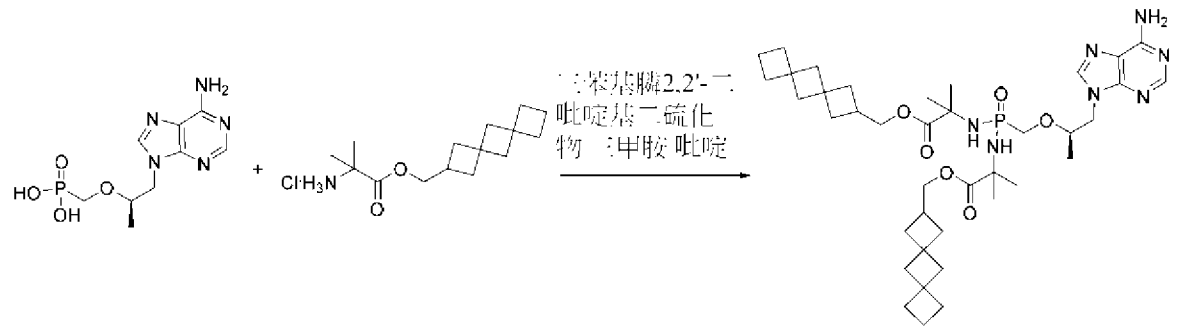


57a

2-胺基-2-甲基丙酸二螺[3.1.36.14]癸-2-基甲酯鹽酸鹽(57a)之合成

【0446】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.5 g，7.38 mmol)、二螺[3.1.36.14]癸-2-基甲醇(1.47 g，8.86 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.7 g，22.1 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(4.2 g，22.1 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。16小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0447】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，9.2 mL，36.9 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**57a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 3H), 4.11 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.83 (m, 6H), 1.81 - 1.70 (m, 4H), 1.47 (s, 6H)。

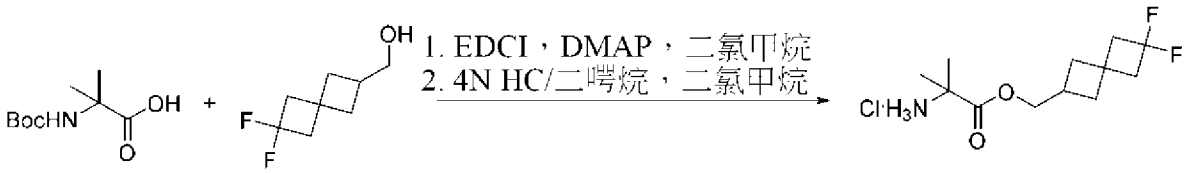


57a **57**

【0448】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**57a** (422 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**57**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.17 - 3.92 (m, 5H), 3.80 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 8H), 1.97 - 1.85 (m, 12H), 1.85 - 1.70 (m, 8H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.73 (t, J = 9.2 Hz)。LCMS：MS m/z = 754.23 [M+1]；t_R = 1.880分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 4.210分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A

=含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例58：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙((6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)甲酯) (58)



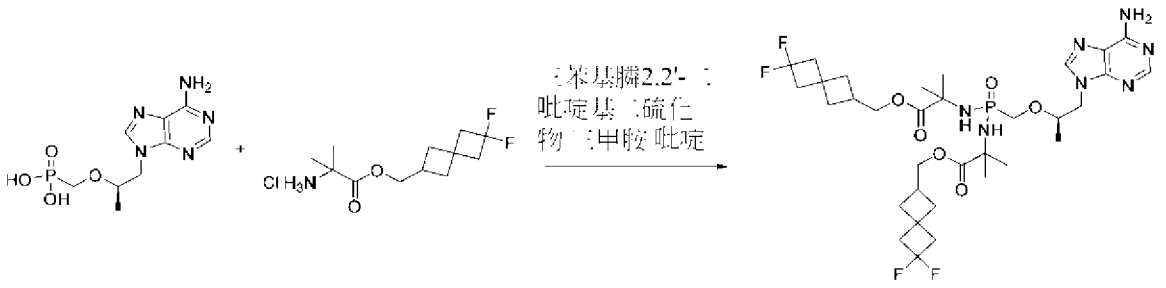
58a

2-胺基-2-甲基丙酸(6,6-二氟螺[3.3]庚-2-基)甲酯鹽酸鹽(58a)之合成

【0449】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.5 g，7.38 mmol)、(2,2-二氟螺[3.3]庚-6-基)甲醇(1.47 g，9.08 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.7 g，22.1 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(4.2 g，22.1 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。16小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0450】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，9.2 mL，36.9 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**58a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (s, 3H), 4.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 3H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.48 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -89.58 (p, J =

12.6 Hz)。



58a **58**

【0451】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**58a** (416 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**58**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 4H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 6H), 2.54 - 2.41 (m, 4H), 2.27 - 2.12 (m, 4H), 2.04 - 1.86 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.77 (t, J = 9.4 Hz)。^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇-d_4) δ -92.77 (pd, J = 12.4, 4.8 Hz)。LCMS：MS m/z = 746.23 [M+1]；t_R = 1.467分鐘；LC系

統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.072分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A=含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例59：2,2'-((((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙(((1S,3S)-金剛烷-1-基)甲酯) (59)



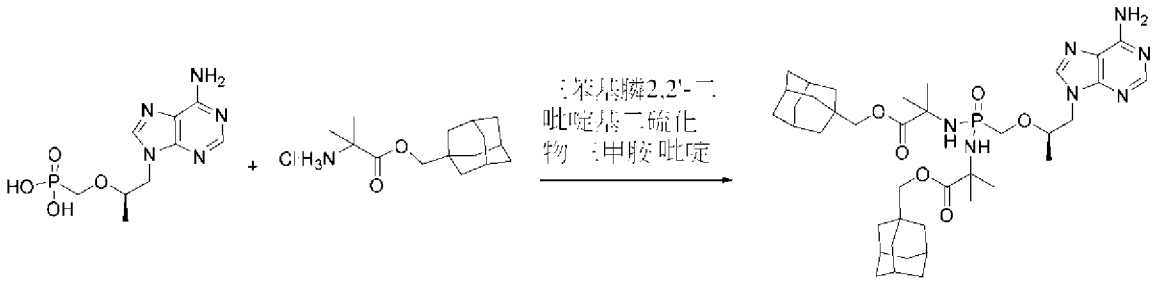
59a

2-胺基-2-甲基-丙酸1-金剛烷基甲酯鹽酸鹽(59a)之合成

【0452】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(2.0 g，9.84 mmol)、1-金剛烷基甲醇(1.96 g，11.8 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(3.6 g，29.5 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-*N*,*N*-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(5.6 g，29.5 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。1小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0453】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，12.3 mL，49.2 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物

與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**59a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.77 - 1.60 (m, 6H), 1.53 (m, 6H), 1.50 (s, 6H)。



59a **59**

【0454】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**59a** (416 mg，1.37 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**59**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 1.34H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.5 Hz, 0.42H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.88 - 3.63 (m, 5H), 3.57 (dd, J = 12.7, 10.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 6H), 1.85 - 1.74 (m, 6H), 1.74 - 1.64 (m, 6H), 1.63 - 1.58 (m, 9H), 1.58 - 1.54 (m, 6H), 1.54 - 1.49 (m, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.78

(t, J = 9.8 Hz)。LCMS：MS m/z = 754.33 [M+1]；t_R = 1.825分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.948分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A=含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例60：2,2'-((((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)二((1*R*,3*R*,5*S*)-雙環[3.1.0]己-3-酯) (60)

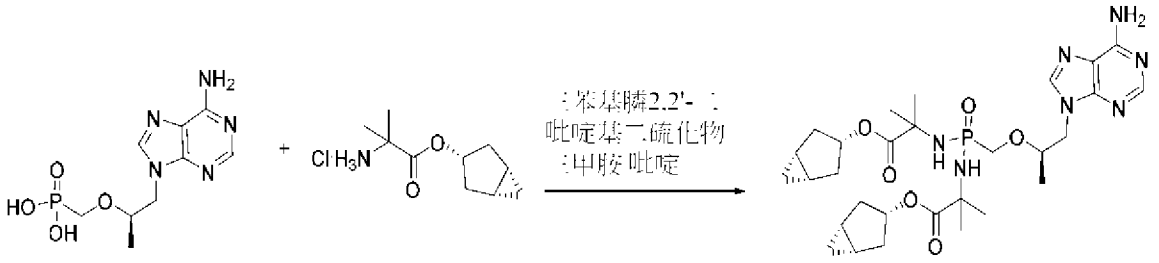


60a

2-胺基-2-甲基丙酸(1*R*,3*R*,5*S*)-雙環[3.1.0]己-3-酯鹽酸鹽(60a)之合成

【0455】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(5.0 g，24.6 mmol)、(1R,5S)-雙環[3.1.0]己-3-醇(2.89 g，29.5 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(6.01 g，29.5 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(9.4 g，49.2 mmol)溶解於二氯甲烷(20 mL)中。2小時之後，用DCM (20 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×20 mL)、飽和氯化銨(20 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0456】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，15.3 mL，61.0 mmol)。90分鐘之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到按原樣用於下一反應之中間物**60a**。

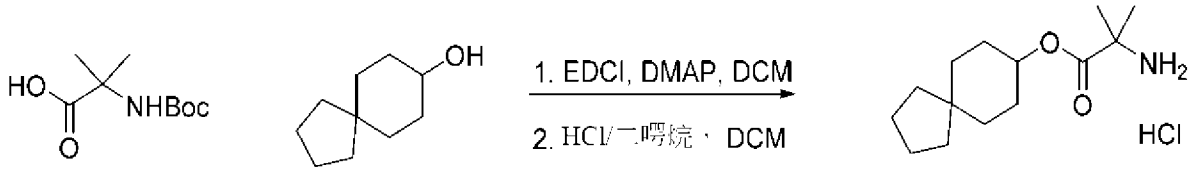


60a **60**

【0457】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**60a** (322mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物24小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**60**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.28 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 5.26 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 12.8, 8.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 5H), 1.90 - 1.77 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (s, 4H), 1.38 (s, 3H),

1.37 - 1.29 (m, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.58 - 0.46 (m, 2H), 0.38 - 0.34 (m, 1H), 0.33 - 0.30 (m, 1H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.90 (t, J = 9.4 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 618.09 [M+1]；t_R = 1.360分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.756分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例61：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)二(螺[4.5]癸-8-酯) (61)



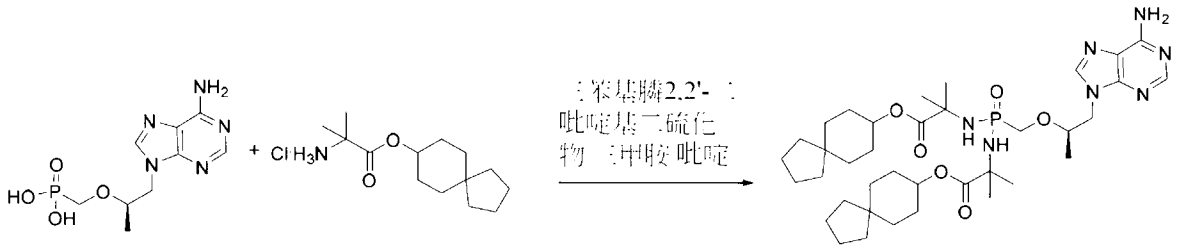
61a

2-胺基-2-甲基丙酸螺[4.5]癸-8-酯鹽酸鹽(61a)之合成

【0458】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、螺[4.5]癸-8-醇(835 mg，5.41 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2.8 g，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。20小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉

乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0459】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.1 mL，24.6 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**61a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 3H), 4.81 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 7H), 1.47 (s, 6H), 1.43 - 1.27 (m, 7H)。

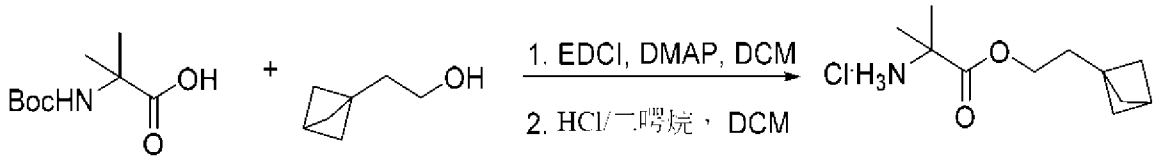


61a **61**

【0460】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**61a** (404 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物24小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**61**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.0 Hz, 0.83H), 4.27 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.13 (d, J =

11.4 Hz, 0.85H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 18H), 1.51 - 1.48 (m, 6H), 1.48 - 1.28 (m, 16H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.80 (q, J = 10.4 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 730.20 [M+1]；t_R = 1.790分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.823分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例62：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酯) (62)



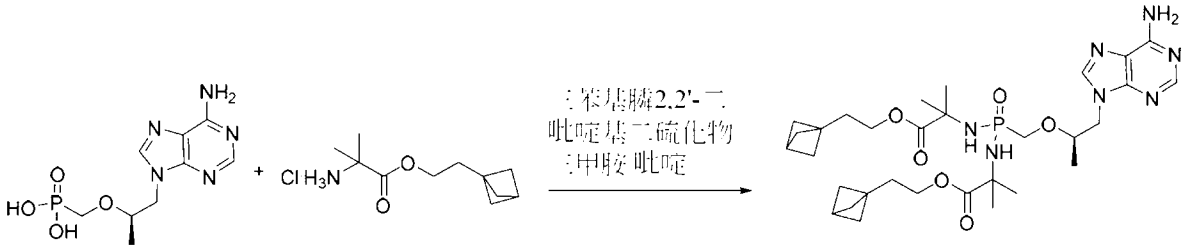
62a

2-胺基-2-甲基丙酸2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙酯鹽酸鹽(62a)之合成

【0461】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.8 g，8.86 mmol)、2-(雙環[1.1.1]戊-1-基)乙-1-醇(993 mg，8.86 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.1 g，17.7 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(3.4 g，17.7 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中。90分鐘之

後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0462】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，11.1 mL，44.3 mmol)。90分鐘之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**62a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 3H), 4.16 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 1H), 1.77 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 6H), 1.48 (s, 6H)。

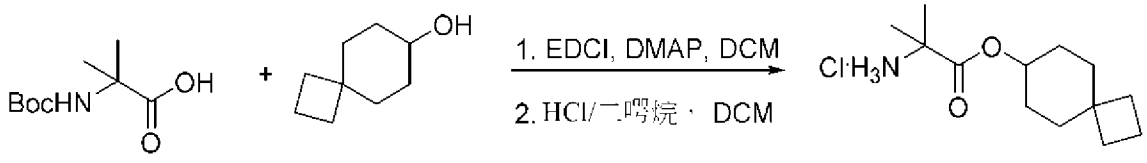


62a **62**

【0463】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**62a** (343 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**62**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H),

4.42 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 4H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.75 (m, 7H), 1.73 (m, 7H), 1.57 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.78 (t, J = 9.2 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 646.11 [M+1]；t_R = 1.537分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.115分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例63：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)二(螺[3.5]壬-7-酯) (63)



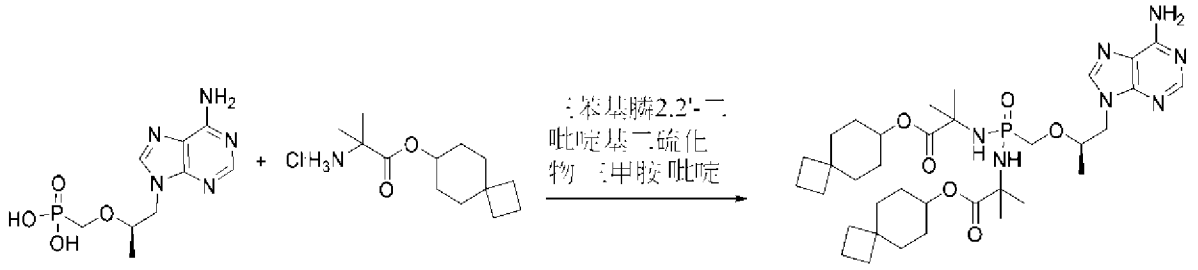
63a

2-胺基-2-甲基丙酸螺[3.5]壬-7-酯鹽酸鹽(63a)之合成

【0464】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(2.9 g，14.3 mmol)、螺[3.5]壬-7-醇(2.0 g，14.3 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.6 g，21.4 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(4.1

g，21.4 mmol)溶解於二氯甲烷(25 mL)中。18小時之後，用DCM (10 mL)稀釋反應物。溶液用水(3×10 mL)、飽和氯化銨(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0465】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，17.8 mL，71.3 mmol)。3小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**63a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (s, 3H), 4.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 8H), 1.57 - 1.34 (m, 10H)。

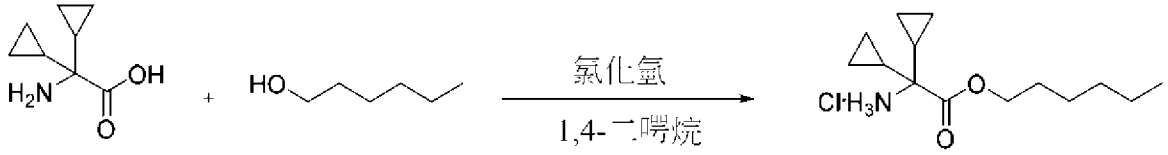


63a **63**

【0466】 使PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**63a** (384 mg，1.39 mmol)與甲苯(2×10 mL)共沸。在氬氣下添加三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)及2,2'-二吡啶基二硫化物(384 mg，1.74 mmol)，接著添加吡啶(4 mL)。添加三乙胺(0.475 mL，3.48 mmol)。在90℃下加熱混合物18小時。在減壓下移除吡啶。殘餘物與甲苯(3×10 mL)共蒸發。使用ISCO固體裝料筒用40%且接著100%乙酸乙酯/己烷使殘餘物經受二氧化矽塞。對殘留在固體裝料筒上之物質進行急驟層析(0 - 20%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標

題化合物(**63**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.20 (s, 0.09H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.0 Hz, 0.05H), 4.27 (dd, J = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 11.5 Hz, 0.05H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 12.8, 10.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 4H), 1.82 - 1.62 (m, 16H), 1.57 (s, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 13H), 1.44 - 1.36 (m, 4H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 20.74 (t, J = 9.4 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 702.22 [M+1]；t_R = 1.703分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.557分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例64：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2,2-二環丙基乙酸二己酯) (64)

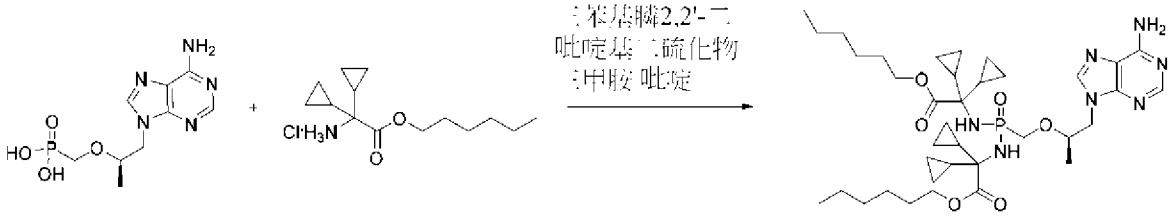


64a

2-胺基-2,2-二環丙基乙酸己酯鹽酸鹽(64a)之合成

【0467】在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2,2-二環丙基乙酸(2

g，10.4 mmol)及1-己醇(5.3 g，52.2 mmol)溶解於4N HCl之1,4-二噁烷溶液(13 mL，52 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫，濾出固體且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮，溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中且凍乾經過週末，得到中間物**64a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (bs, 3H), 4.16 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 2H), 1.43 - 1.23 (m, 5H), 1.21 - 1.05 (m, 3H), 0.92 - 0.81 (m, 3H), 0.77 - 0.42 (m, 8H)。LCMS：MS m/z = 240.2 [M+1]，t_R = 0.70分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetix 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100-10%乙腈(2 μL/分鐘)。

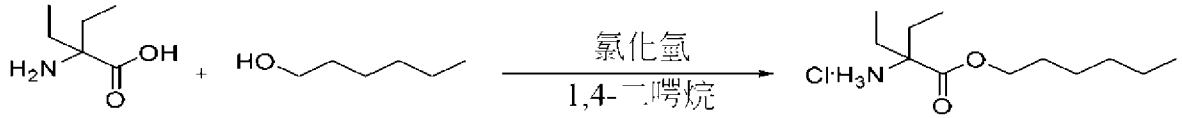


64a **64**

【0468】 在氬氣下將PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**64a** (384 mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.30 mL，2.09 mmol)合併於吡啶(1 mL)中，且在50℃下加熱5分鐘。向以上反應混合物中添加新製備的三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在85℃下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且用20 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。添加己烷(0.5體積當量)，且將混合物施加於

3 cm矽膠層上且用乙酸乙酯洗滌，使用10%甲醇/DCM溶離所需產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**64**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 - 7.97 (m, 2H), 7.15 (bs, 2H), 4.32 - 4.12 (m, 2H), 4.10 - 3.89 (m, 5H), 3.80 - 3.58 (m, 4H), 1.69 - 1.47 (m, 4H), 1.41 - 1.20 (m, 14H), 1.15 - 0.95 (m, 5H), 0.91 - 0.77 (m, 6H), 0.71 - 0.56 (m, 2H), 0.55 - 0.20 (m, 14H)。^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 19.18 (m)。LCMS：MS *m/z* = 730.4 [M+1]，t_R = 1.28分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.73分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98%乙腈，5.0分鐘-6.0分鐘 98%乙腈(2 mL/分鐘)。

實例65：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-乙基丁酸二己酯) (65)

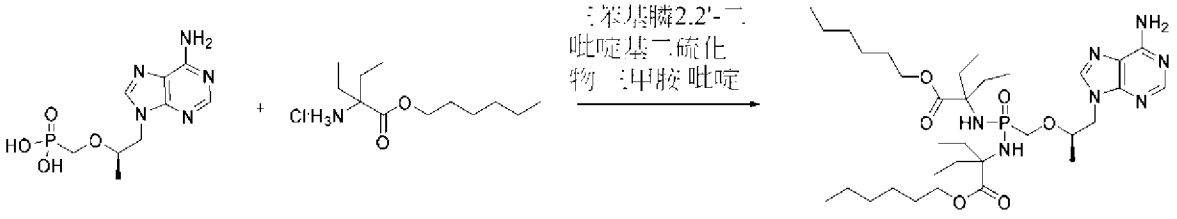


65a

2-胺基-2-乙基丁酸己酯鹽酸鹽(65a)之合成

【0469】在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-乙基丁酸(1.7 g，10.1 mmol)及1-己醇(5.2 g，50.7 mmol)溶解於4N HCl之1,4-二噁烷溶液

(12.7 mL，50.7 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫，濾出固體且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮，溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中且凍乾經過週末，得到中間物**65a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (bs, 3H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 4H), 1.71 - 1.52 (m, 2H), 1.43 - 1.16 (m, 6H), 0.98 - 0.77 (m, 9H)。LCMS：MS m/z = 216.2 [M+1]，t_R = 0.68分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetix 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100-10%乙腈(2 μL/分鐘)。

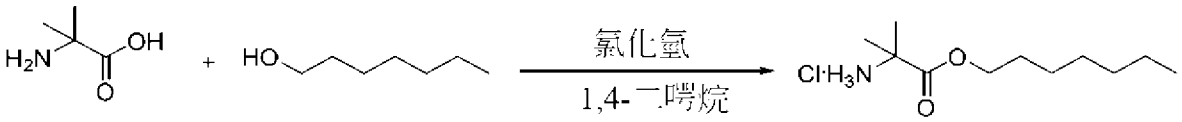


65a **65**

【0470】 在氬氣下將PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**65a** (350 mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.30 mL，2.09 mmol)合併於吡啶(1 mL)中，且在50℃下加熱5分鐘。向以上反應混合物中添加新製備的三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在85℃下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且用20 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。添加0.5體積當量己烷，且將混合物施加於3 cm矽膠層上且用乙酸乙酯洗滌，使用10%甲醇/DCM溶離所需產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管

柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**65**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.16 (bs, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.01 (m, 4H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.47 (m, 2H), 2.18 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.48 (m, 10H), 1.38 - 1.17 (m, 12H), 1.07 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.90 - 0.58 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 16.75 (m)。LCMS：MS m/z = 682.4 [M+1]，t_R = 1.31分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.76分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98%乙腈，5.0分鐘-6.0分鐘 98%乙腈(2 mL/分鐘)。

實例66：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二庚酯) (66)

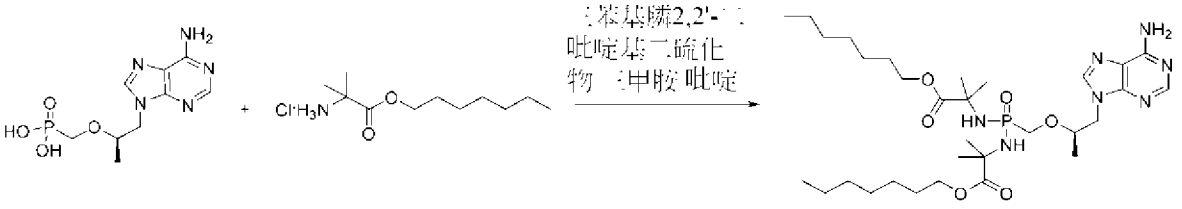


66a

2-胺基-2-甲基丙酸庚酯鹽酸鹽(66a)之合成

【0471】在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基丙酸(1.5 g，10.7 mmol)及1-庚醇(6.2 g，53.7 mmol)溶解於4N HCl之1,4-二噁烷溶液(13.4 mL，53.7 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫，濾出固體且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於水(40 mL)

中且在減壓下濃縮，溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中且凍乾經過週末，得到中間物**66a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 3H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.71 - 1.47 (m, 2H), 1.47 (s, 6H), 1.35 - 1.18 (m, 8H), 0.89 - 0.81 (m, 3H)。LCMS：MS m/z = 202.2 [M+1]，t_R = 0.66分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetix 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100-10%乙腈(2 μL/分鐘)。

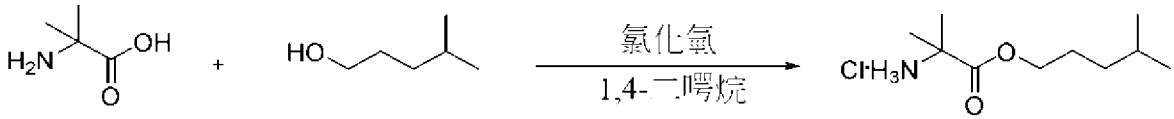


66a **66**

【0472】在氬氣下將PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**66a** (331mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.30 mL，2.09 mmol)合併於吡啶(1 mL)中，且在50℃下加熱5分鐘。向以上反應混合物中添加新製備的三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在85℃下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且用20 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。添加己烷(0.5體積當量)，且將混合物施加於3 cm矽膠層上且用乙酸乙酯洗滌，使用10%甲醇/DCM溶離所需產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**66**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H),

8.12 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.36 - 4.09 (m, 4H), 4.09 - 3.90 (m, 5H), 3.67 - 3.43 (m, 2H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.46 - 1.33 (m, 12H), 1.32 - 1.17 (m, 16H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 - 0.74 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.42 (m)。LCMS：MS m/z = 654.4 [M+1]，t_R = 1.25分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.59分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98%乙腈，5.0分鐘-6.0分鐘 98%乙腈(2 mL/分鐘)。

實例67：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(4-甲基戊酯) (67)

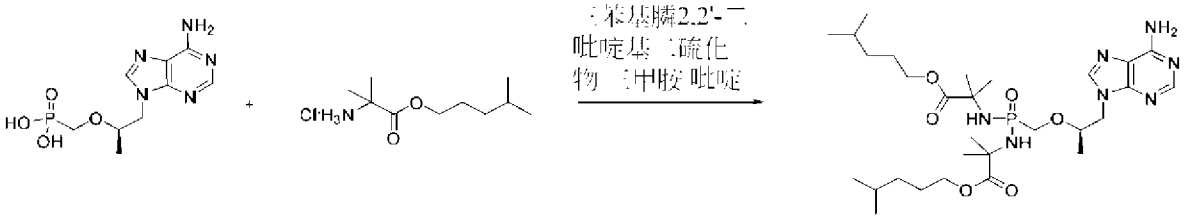


67a

2-胺基-2-甲基丙酸4-甲基戊酯鹽酸鹽(67a)之合成

【0473】在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基丙酸(1.5 g，10.7 mmol)及4-甲基戊-1-醇(5.49 g，53.7 mmol)溶解於4N HCl之1,4-二噁烷溶液(13.4 mL，53.7 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫，濾出固體且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮，溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中且凍乾經過週

末，得到中間物**67a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (bs, 3H), 4.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.67 - 1.48 (m, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.27 - 1.14 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。LCMS：MS m/z = 188.2 [M+1]，t_R = 0.61分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetix 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100-10%乙腈(2 μL/分鐘)。

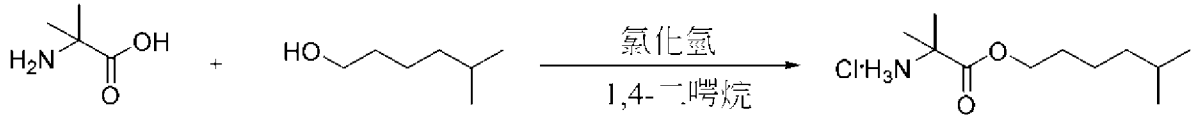


67a **67**

【0474】在氬氣下將PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**67a** (312mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.30 mL，2.09 mmol)合併於吡啶(1 mL)中，且在50℃下加熱5分鐘。向以上反應混合物中添加新製備的三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在85℃下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且用20 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。添加0.5體積當量己烷，且將混合物施加於3 cm矽膠層上且用乙酸乙酯洗滌，使用10%甲醇/DCM溶離所需產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**67**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.16 (bs, 2H), 4.35 - 4.11 (m, 4H), 4.09 - 3.89 (m, 5H), 3.66 - 3.47 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, 6H), 1.45 - 1.32 (m, 12H), 1.26 - 1.12 (m, 4H),

1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.42 (m)。LCMS：MS m/z = 626.3 [M+1]，t_R = 1.11分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.29分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98%乙腈，5.0分鐘-6.0分鐘 98%乙腈(2 mL/分鐘)。

實例68：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(5-甲基己酯) (68)

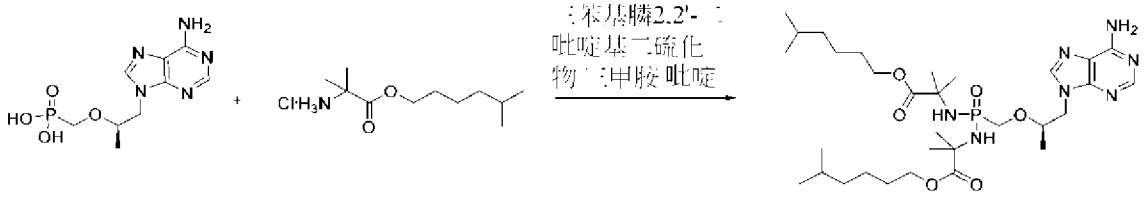


68a

2-胺基-2-甲基丙酸5-甲基己酯鹽酸鹽(68a)之合成

【0475】在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基丙酸(1.5 g，10.7 mmol)及5-甲基己-1-醇(6.24 g，53.7 mmol)溶解於4N HCl之1,4-二噁烷溶液(13.4 mL，53.7 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫，濾出固體且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮，溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中且凍乾經過週末，得到中間物**68a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (bs, 3H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.65 - 1.49 (m, 3H), 1.48 (s, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 2H),

1.22 - 1.11 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)。LCMS：MS *m/z* = 202.2 [M+1]，t_R = 0.63分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetix 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100-10%乙腈(2 μL/分鐘)。

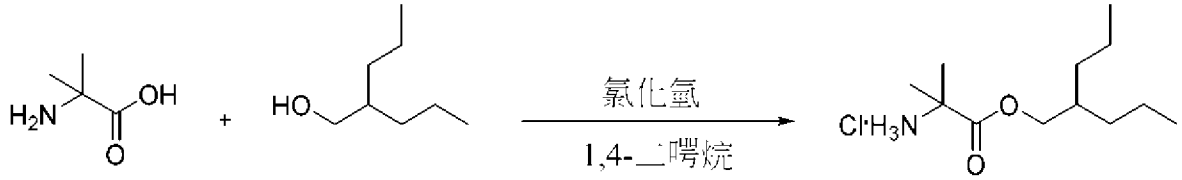


68a **68**

【0476】在氬氣下將PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**68a** (331mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.30 mL，2.09 mmol)合併於吡啶(1 mL)中，且在50℃下加熱5分鐘。向以上反應混合物中添加新製備的三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在85℃下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且用20 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。添加0.5體積當量己烷，且將混合物施加於3 cm矽膠層上且用乙酸乙酯洗滌，使用10%甲醇/DCM溶離所需產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**68**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.16 (bs, 2H), 4.33 - 4.11 (m, 4H), 4.10 - 3.86 (m, 5H), 3.66 - 3.46 (m, 2H), 1.60 - 1.45 (m, 6H), 1.45 - 1.34 (m, 12H), 1.33 - 1.21 (m, 4H), 1.18 - 1.09 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.85 - 0.79 (m, 12H). ^{31}P

NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 18.41 (m)。LCMS：MS *m/z* = 654.4 [M+1]，t_R = 1.21分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.52分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98%乙腈，5.0分鐘-6.0分鐘 98%乙腈(2 mL/分鐘)。

實例69：2,2'-(((((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸)雙(2-丙基戊酯) (69)

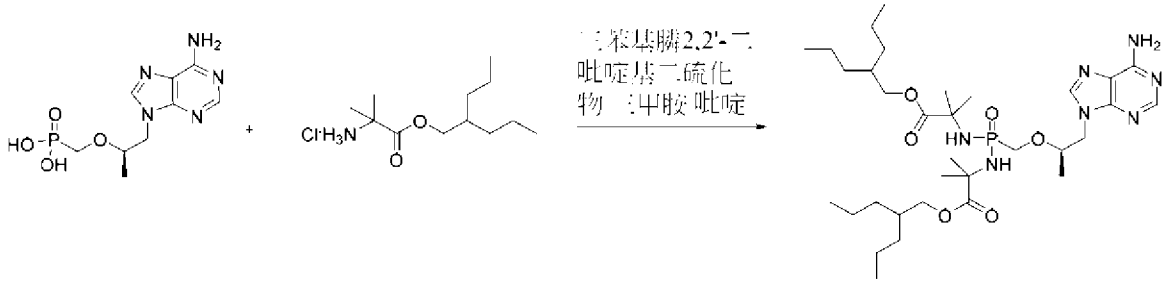


69a

2-胺基-2-甲基丙酸2-丙基戊酯鹽酸鹽(69a)之合成

【0477】在氬氣氛圍下在密封管中將2-胺基-2-甲基丙酸(1.5 g，10.7 mmol)及2-丙基戊-1-醇(6.3 g，48.4 mmol)溶解於4N HCl之1,4-二噁烷溶液(13.4 mL，53.7 mmol)中。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫，濾出固體且在減壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮，溶解於水(40 mL)中且在減壓下濃縮。將該殘餘物溶解於甲苯中且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於水中且凍乾經過週末，得到中間物**69a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (bs, 3H), 4.08 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.77 - 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.35 - 1.20 (m, 8H),

0.94 - 0.80 (m, 6H)。LCMS：MS *m/z* = 216.2 [M+1]，t_R = 0.62分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetix 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100-10%乙腈(2 μL/分鐘)。



69a **69**

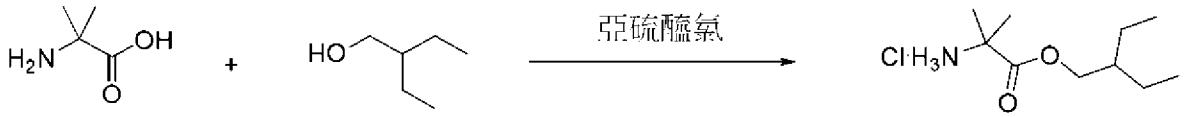
【0478】 在氬氣下將PMPA (100 mg，0.35 mmol)、中間物**69a** (351 mg，1.39 mmol)及三乙胺(0.30 mL，2.09 mmol)合併於吡啶(1 mL)中，且在50℃下加熱5分鐘。向以上反應混合物中添加新製備的三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)於吡啶(1 mL)中之鮮黃色溶液。在85℃下攪拌反應物隔夜。將反應物冷卻至室溫且用20 mL EtOAc稀釋。將有機物用碳酸氫鈉飽和水溶液(2×10 mL)、鹽水(10 mL)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。添加0.5體積當量己烷，且將混合物施加於3 cm矽膠層上且用乙酸乙酯洗滌，使用10%甲醇/DCM溶離所需產物。在減壓下濃縮有機物。藉由HPLC層析(Gemini 5μm C18-110Å 100×30 mm管柱，25%-100%乙腈/水梯度，持續30分鐘運行)純化殘餘物，得到標題化合物(**69**)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.20 (bs, 2H), 4.37 - 4.10 (m, 4H), 4.05 - 3.82 (m, 5H), 3.66 - 3.46 (m, 2H), 1.72 - 1.51 (m, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 12H), 1.30 - 1.19 (m, 16H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.87 - 0.80 (m, 12H)。^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-

d_6) δ 18.34 (m)。LCMS：MS *m/z* = 682.3 [M+1]，t_R = 1.29分鐘；LC系統：Agilent 1260 Infinity II HPLC；MS系統：G6124B Single Quad；管柱：Kinetex 2.6u C18 100A，50 mm×2.1 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0-1.00分鐘 10%-100%乙腈，1.00-1.35分鐘 100%乙腈，1.35-1.36分鐘 100%-10%乙腈(2 μL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.78分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-5.0分鐘 2-98%乙腈，5.0分鐘-6.0分鐘 98%乙腈(2 mL/分鐘)。

實例70：1,1'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(環丙烷-1-羧酸)雙(2-乙基丁酯) (70)

實例71：1-(((R)-((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(2-乙基丁氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-l)胺基)磷醯基)胺基)環丙烷-1-羧酸2-乙基丁酯(71)

實例72：1-(((S)-((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(2-乙基丁氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)環丙烷-1-羧酸2-乙基丁酯(72)

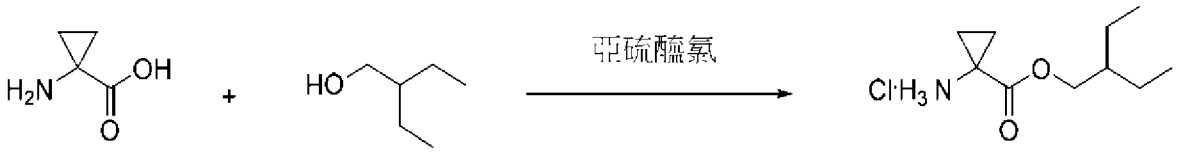


70a

2-胺基-2-甲基丙酸2-乙基丁酯鹽酸鹽(70a)之合成

【0479】向裝有攪拌棒之250 mL圓底燒瓶中的2-胺基-甲基丙酸(5g，48.5 mmol)添加2-乙基丁-1-醇(29.7 mL，291 mmol)。在室溫下在氬氣下(溫度保持低於25℃)向充分攪拌之混合物逐滴添加亞硫醯氯(7.08

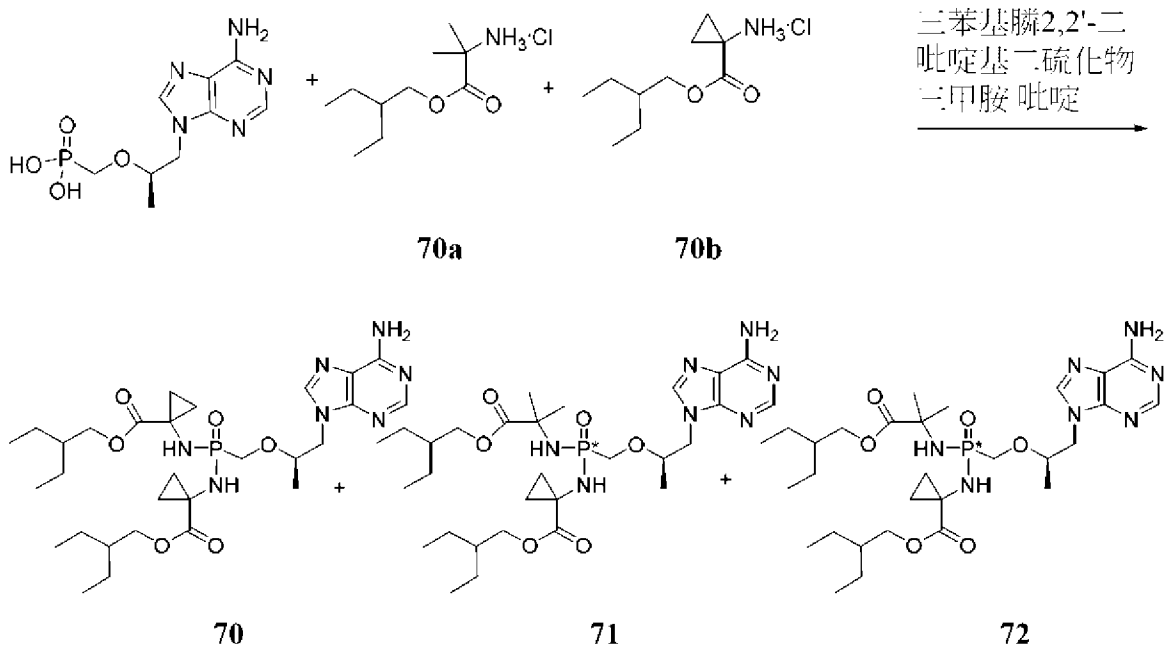
mL，97.0 mmol)，持續5分鐘。使反應物在90℃下回流24小時。使反應物冷卻至室溫且在65℃下在減壓下濃縮，與THF (50 mL×2)共蒸發且用DCM (50 mL)共蒸發一次。將粗產物溶解於水(100 mL)中且用1:1 EtOAc:己烷(50 mL×2)洗滌且用DCM (40 mL)洗滌一次。將水溶液冷凍且使用凍乾器濃縮(30小時)，得到呈白色固體之中間物**70a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 3H), 4.09 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 7H), 1.37-1.30 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 6H)。



70b

1-胺基環丙烷-1-羧酸2-乙基丁酯鹽酸鹽(70b)之合成

【0480】以與中間物**70a**相同之方式使用1-胺基環丙烷甲酸(2.5g，24.7 mmol)、2-乙基丁-1-醇(18.6 mL，148 mmol)及亞硫醯氯(3.61 mL，49.5 mmol)合成中間物**70b**，得到中間物**70b**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 3H), 4.05 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53-1.46 (m, 3H), 1.39 - 1.25 (m, 6H), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 7H)。



70a **70b**

70 **71** **72**

【0481】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**70a** (156 mg，0.696 mmol)、中間物**70b** (154 mg，0.696 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.5 mL)，隨後添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)及三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解，將澄清黃色溶液轉移至經攪拌懸浮液。在70℃下攪拌反應混合物隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘運行)純化，且分離**70**、**71**及**72**。

【0482】 **70**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.43 - 4.09 (m, 4H), 4.04 - 3.85 (m, 5H), 3.79 (dd, J =

12.8, 8.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 12.8, 10.4 Hz, 1H), 1.46 (dq, J = 10.4, 6.0 Hz, 2H), 1.38 - 1.24 (m, 14H), 1.23 - 1.10 (m, 6H), 0.94 - 0.80 (m, 12H)。LCMS：MS *m/z* = 622.3 [M+1]；t_R = 1.5分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.98分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

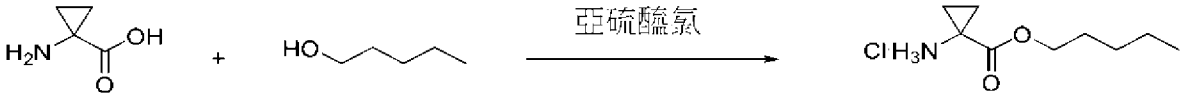
【0483】 **71**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 4.09 - 3.93 (m, 4H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 3.73 (dd, *J* = 12.8, 8.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.7, 10.4 Hz, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.41 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 1.38 - 1.27 (m, 10H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 0.89 (td, *J* = 7.5, 3.8 Hz, 12H)。LCMS：MS *m/z* = 624.3 [M+1]；t_R = 1.52分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.81分鐘；

HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

【0484】 **72**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 2H), 4.48 - 4.12 (m, 3H), 4.12 - 3.83 (m, 6H), 3.79 - 3.61 (m, 1H), 3.59 - 3.34 (m, 1H), 1.63 - 1.24 (m, 18H), 1.22 - 1.07 (m, 4H), 0.93 - 0.72 (m, 12H)。LCMS：MS *m/z* = 624.3 [M+1]；t_R = 1.53分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.85分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例73：1,1'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(環丙烷-1-羧酸二戊酯) (73)

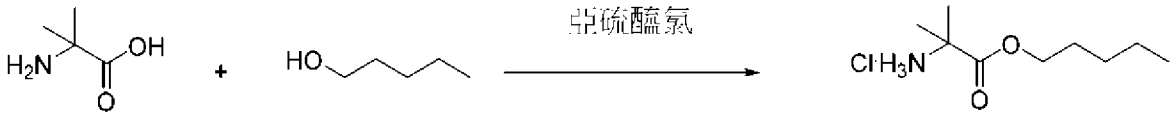
實例74：1-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)環丙烷-1-羧酸戊酯(74)



73a

1-胺基環丙烷甲酸戊酯鹽酸鹽(73a)之合成

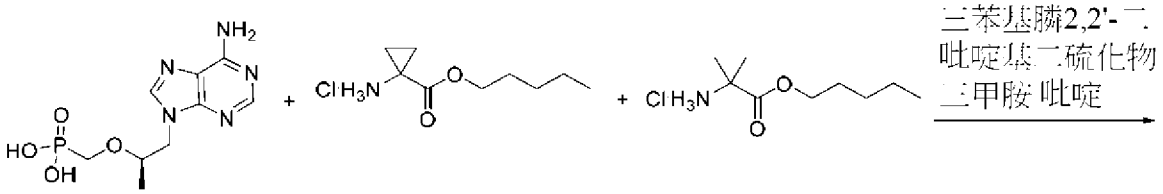
【0485】 以與中間物**70a**相同之方式使用1-胺基環丙烷甲酸(2.5g，24.7 mmol)、戊-1-醇(16.1 mL，148 mmol)及$SOCl_2$ (3.61 mL，49.5 mmol)合成中間物**73a**，得到中間物**73a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.14 (s, 3H), 4.11 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.58 (dq, J = 10.7, 6.8, 5.2 Hz, 2H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.29 (h, J = 3.7 Hz, 4H), 0.93 - 0.79 (m, 3H)。



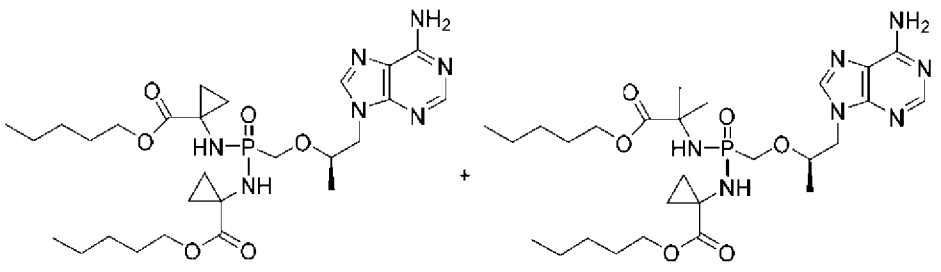
73b

2-胺基-2-甲基-丙酸戊酯鹽酸鹽(73b)之合成

【0486】 以與中間物**70a**相同之方式使用2-胺基-甲基丙酸(2.5g，24.7 mmol)、戊-1-醇(15.8 mL，145 mmol)及$SOCl_2$ (3.54 mL，48.5 mmol)合成中間物**73b**，得到中間物**73b**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 3H), 3.92 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.89 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.60 - 1.28 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。



73a **73b**



73 **74**

【0487】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**73a** (145 mg，

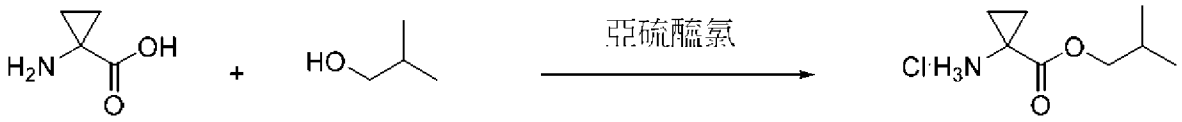
0.696 mmol)、中間物**73b** (146 mg，0.696 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.5 mL)，隨後添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)及三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解，將澄清黃色溶液轉移至經攪拌懸浮液。在70℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，裝載於24g管柱上且藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘運行)純化，且分離**73**及**74**。

【0488】 **73**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 14.5, 3.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 4.08 (tt, J = 7.9, 4.0 Hz, 3H), 4.02 - 3.78 (m, 5H), 3.59 (dd, J = 12.8, 11.7 Hz, 1H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.40 - 1.26 (m, 10H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 0.90 (q, J = 6.7 Hz, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 25.55。LCMS：MS m/z = 594.25 [M+1]；t_R = 1.38分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

【0489】 **74**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.40 (dt, J = 14.4, 3.0 Hz, 1H), 4.23 (dt, J = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.07 (qd, J = 6.6, 2.2 Hz, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (ddd, J = 13.1, 7.9, 5.4 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 15.8, 12.8, 10.7 Hz, 1H), 1.69-153 (m, 4H), 1.48 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.38 - 1.26 (m, 6H), 1.23 (dd, J = 6.2, 1.9 Hz, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.90 (qd, J = 7.1, 4.2 Hz, 7H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 23.09 (d, J = 12.3 Hz)。LCMS：MS m/z = 596.23 [M+1]；t_R = 1.43分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.88分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例75：1,1'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(環丙烷-1-羧酸二異丁酯) (75)

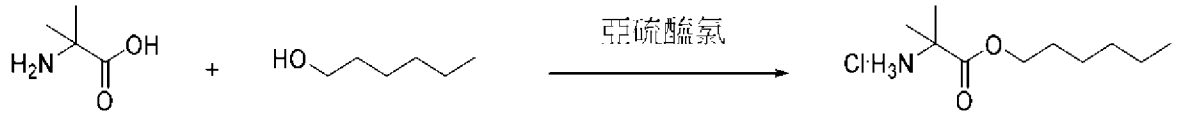
實例76：1-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)環丙烷-1-羧酸異丁酯 (76)



75a

1-胺基環丙烷-1-羧酸異丁酯鹽酸鹽(75a)之合成

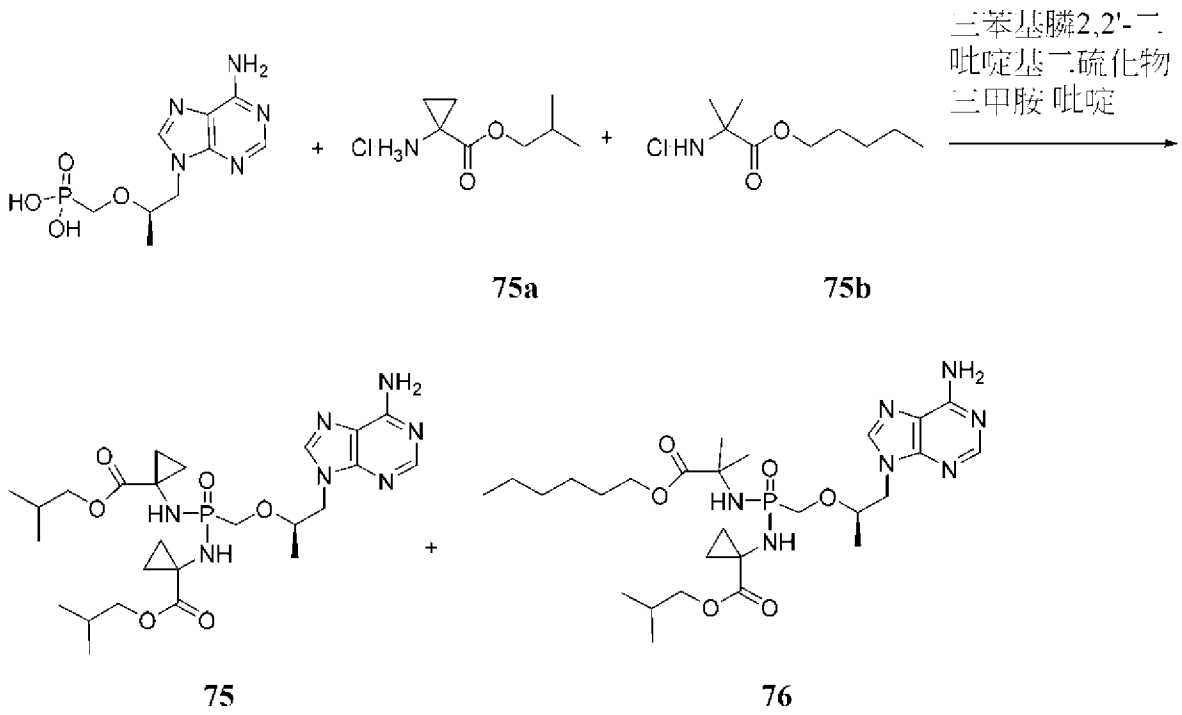
【0490】 以與中間物**1a**相同之方式使用1-胺基環丙烷甲酸(2.5g，24.7 mmol)、2-甲基丙-1-醇(13.5 mL，148 mmol)及亞硫醯氯(3.61 mL，49.5 mmol)合成中間物**75a**，得到中間物**75a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 3H), 3.92 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.60 - 1.28 (m, 4H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。



75b

2-胺基-2-甲基丙酸己酯鹽酸鹽(75b)之合成

【0491】 在5℃下在氬氣氛圍下在密封管中向2-胺基-2-甲基-丙酸(5 g，48.5 mmol)於1-己醇(49.5 g，485 mmol)中之懸浮液中添加亞硫醯氯(7.07 mL，97 mmol)，持續10分鐘。添加完成後，使反應物升溫至室溫且攪拌30分鐘。將反應物加熱至90℃，持續16小時。將反應物冷卻至室溫且將反應物用水(100 mL)淬滅。用1:1 EtOAc:Hex (50 mL×2)洗滌水層且濃縮。將殘餘物溶解於水(20 mL)中且濃縮(×2)。將殘餘物溶解於甲苯中且濃縮，得到中間物**75b**。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.46 - 1.33 (m, 6H), 0.99 - 0.89 (m, 3H)。



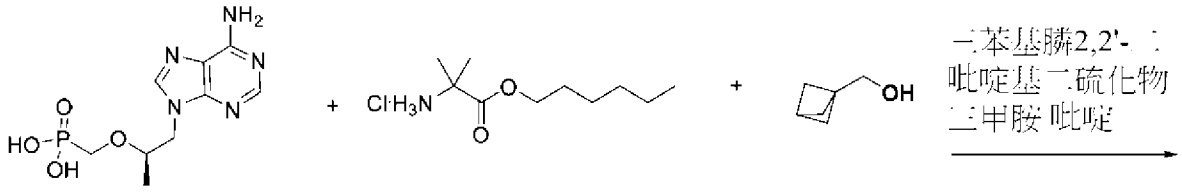
【0492】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、1-胺基環丙烷甲酸異丁酯鹽酸鹽(**75a**) (135 mg，0.696 mmol)、2-胺基-2-甲基丙酸己酯鹽酸鹽(**75b**) (146 mg，0.696 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml微波小瓶中。向此混合物中添加TEA (0.5 mL)，隨後添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)及三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解，將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在70℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，且分離**75**及**76**。

【0493】 **75**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.5, 2.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 14.5, 7.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 4H), 3.68 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 6H), 1.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.86 (dd, *J* = 6.7, 1.9 Hz, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 25.67。LCMS：MS *m/z* = 566.22 [M+1]；t_R = 1.27分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.70分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

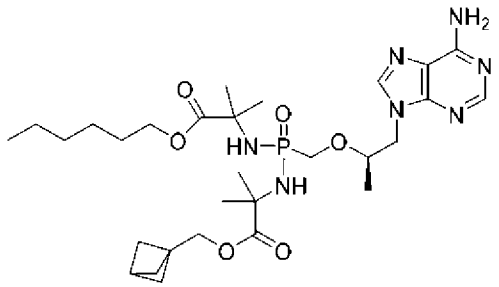
【0494】 **76**：^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.68 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.70 - 1.54 (m, 2H), 1.48 (d, *J* = 10.0 Hz, 4H), 1.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 1.37 - 1.26 (m, 5H), 1.25 - 1.11 (m, 5H), 0.97 - 0.82 (m, 10H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 23.19, 23.09。LCMS：MS *m/z* = 596.23 [M+1]；t_R = 1.43分鐘；LC系

統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例77：2-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-甲基丙酸雙環[1.1.1]戊-1-基甲酯(77)



1a

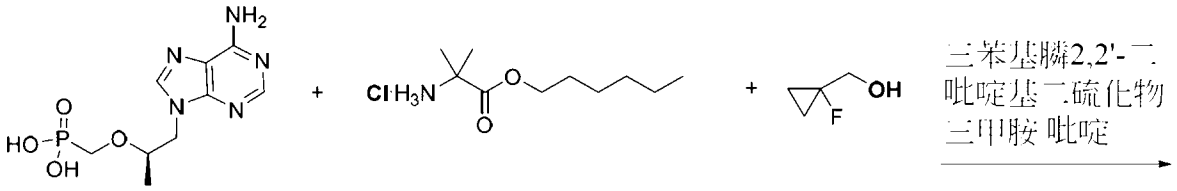


77

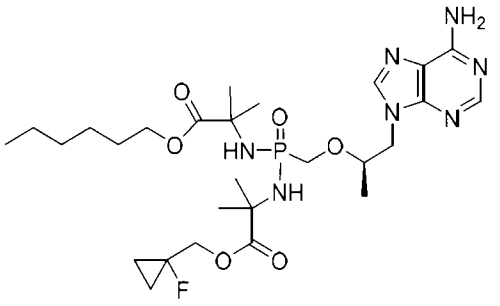
【0495】將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、1-雙環[1.1.1]戊基甲醇(103 mg，1.04 mmol)、中間物**1a** (156 mg，0.696 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)、三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)放入裝有攪拌棒之8 mL小瓶中，添加三乙胺(0.5 mL)及吡啶(2.4 mL)。用氬氣沖洗此混合物，加蓋且在70℃下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6

分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**77**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (ddd, J = 14.5, 7.2, 2.7 Hz, 1H), 4.07 (q, J = 6.7 Hz, 3H), 3.92 - 3.61 (m, 4H), 2.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 14H), 1.38 - 1.27 (m, 4H), 1.23 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 0.96 - 0.82 (m, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 26.62, 26.47。LCMS：MS m/z = 622.32 [M+1]；t_R = 1.41分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例78：2-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-甲基丙酸(1-氟環丙基)甲酯(78)



1a

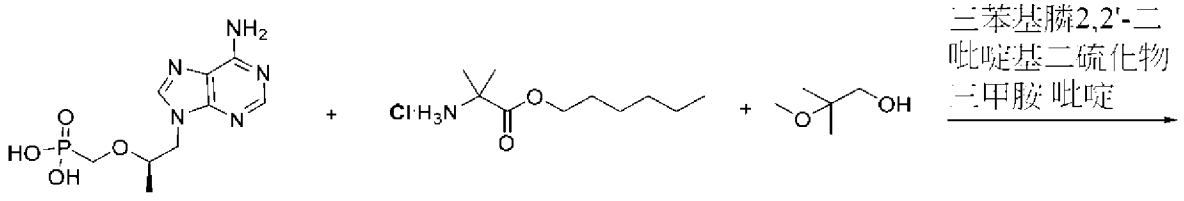


78

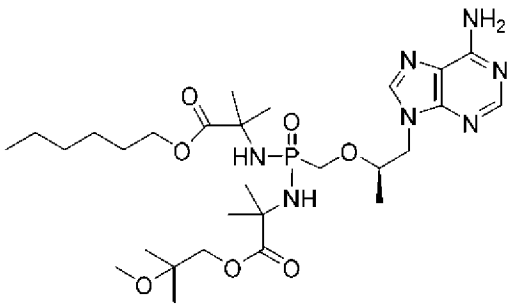
【0496】將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、(1-氟環丙基)甲醇(94 mg，1.04 mmol)、中間物**1a** (156 mg，0.696 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)、三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)放入裝有攪拌棒之8 mL小瓶中，添加三乙胺(0.5 mL)及吡啶(2.4 mL)。用氬氣沖洗此混合物，加蓋且在70℃下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**78**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.39 (dt, J = 14.6, 3.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 3.96 (m, 2H), 3.90 (td, J = 12.7, 12.2, 8.4 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 18.2, 13.5, 9.1 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 12H), 1.39 - 1.26 (m, 6H), 1.23 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 3H), 1.07

(dd, J = 18.1, 8.4 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 - 0.74 (m, 2H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 26.94, 26.80。LCMS：MS m/z = 614.29 [M+1]；t_R = 1.32分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例79：2-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-甲基丙酸己酯(79)



1a

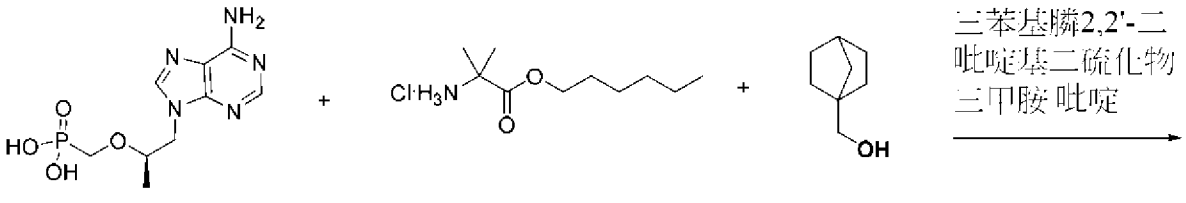


79

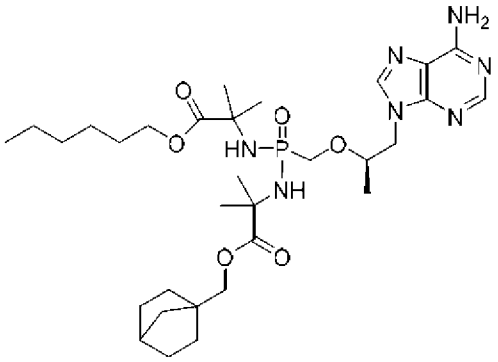
【0497】將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、2-甲氧基-2-甲基-丙-1-醇(109 mg，1.04 mmol)、中間物**1a** (156 mg，0.696 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)、三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)放入裝有攪拌棒之8 mL小瓶中，添加三乙胺(0.5 mL)及吡啶(2.4 mL)。用氬氣沖洗此混

合物，加蓋且在70℃下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，藉由在減壓下濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**79**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 14.5, 6.0, 3.4 Hz, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 14.6, 7.1, 3.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 3H), 3.94 - 3.63 (m, 5H), 3.20 (d, *J* = 10.5 Hz, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 2H), 1.50 - 1.44 (m, 8H), 1.42 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 1.38 - 1.26 (m, 3H), 1.23 (dd, *J* = 6.3, 2.6 Hz, 3H), 1.13 (dd, *J* = 16.2, 7.4 Hz, 7H), 0.94 - 0.83 (m, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 26.76, 26.57。LCMS：MS *m/z* = 628.32 [M+1]；t_R = 1.32分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例80：2-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-甲基丙酸雙環[2.2.1]庚-1-基甲酯(80)



1a

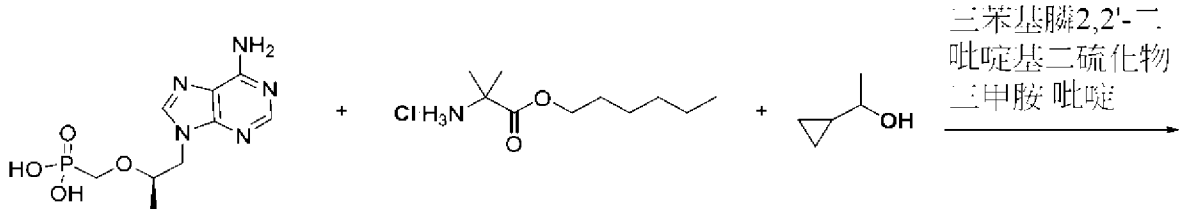


80

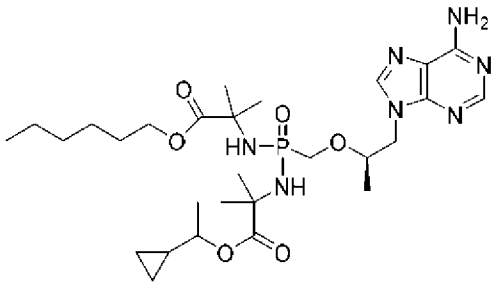
【0498】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、降冰片烷-1-基甲醇(132 mg，1.04 mmol)、中間物**1a** (156 mg，0.696 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)、三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)放入裝有攪拌棒之8 mL微波小瓶中，添加TEA (0.5 mL)及吡啶(2.4 mL)。用氬氣沖洗此混合物，加蓋且在70℃下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，藉由減壓濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到3種產物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**80**)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 14.5, 7.2, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (ddd, J = 14.4, 7.2, 3.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 4H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.69 (td, J = 13.4, 9.1 Hz, 1H), 2.18 (dt, J

= 9.7, 4.3 Hz, 1H), 1.71 - 1.53 (m, 5H), 1.52 - 1.41 (m, 13H), 1.38 - 1.27 (m, 7H), 1.26 - 1.08 (m, 6H), 0.95 - 0.78 (m, 4H)。^{31}P NMR (162 MHz, 甲醇-d_4) δ 26.38, 26.16。LCMS：MS *m/z* = 650.37 [M+1]；t_R = 1.49分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例81：2-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-2-甲基丙酸1-環丙基乙酯(81)



1a

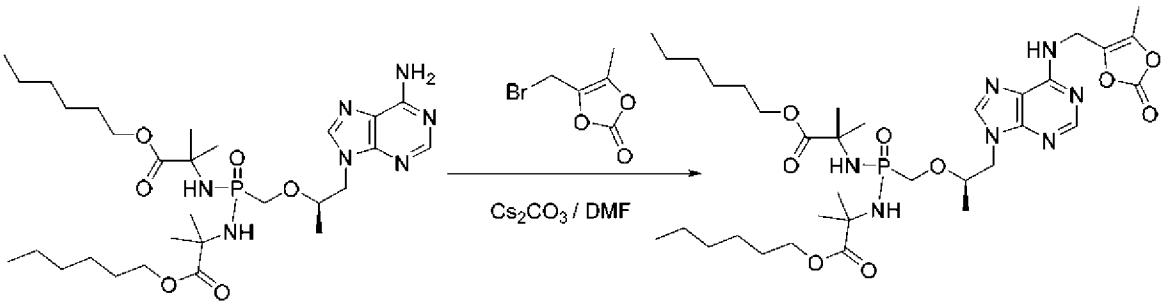


81

【0499】將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、1-環丙基乙醇(90 mg，1.04 mmol)、中間物**1a** (156 mg，0.696 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(307 mg，1.39 mmol)、三苯基膦(365 mg，1.39 mmol)放入裝有攪拌棒之8 mL微波小瓶中，添加三乙胺(0.5 mL)及吡啶(2.4 mL)。用氬氣沖洗此混合

物，加蓋且在70℃下攪拌隔夜。使反應物冷卻至室溫，藉由在減壓下濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到3種化合物之混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，20%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，且分離**81**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.41 - 4.10 (m, 3H), 4.05-3.96 (m, 3H), 3.92 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.45 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 3H), 1.47 - 1.25 (m, 20H), 1.24 - 1.14 (m, 4H), 0.95 - 0.82 (m, 4H), 0.56 - 0.17 (m, 4H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 24.75 - 23.19 (m)。LCMS：MS *m/z* = 610.19 [M+1]；t_R = 1.37分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例82：2,2'-(((((1-(6-(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (82)



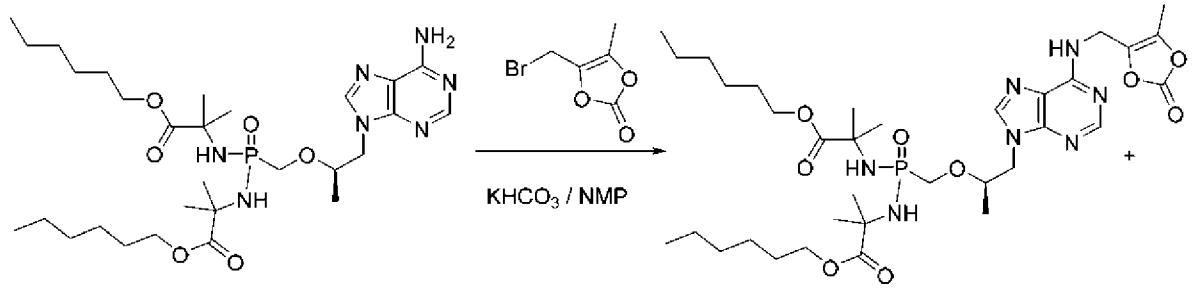
1 **82**

【0500】 將化合物**1** (50 mg，0.079 mmol)、4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(31 mg，0.16 mmol)、Cs_2CO_3 (130 mg，0.4 mmol)、NaI (59.9 mg，0.4 mmol)放入裝有攪拌棒之8 mL小瓶中且添加DMF (1 mL)。用氬氣沖洗此混合物，加蓋且在室溫下攪拌4小時，且在80℃下加熱4小時。將反應混合物冷卻至室溫，用水淬滅，用DCM萃取，經硫酸鈉乾燥，且濃縮。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於12 g管柱上，且用0-20% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到富含標題化合物之混合物。將混合物溶解於MeOH (2 mL)中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**82**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.24 - 3.99 (m, 5H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.81 - 3.60 (m, 2H), 3.58 - 3.31 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 4.4 Hz, 6H), 1.40 - 1.26 (m, 14H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.98 - 0.80 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.71。LCMS：MS *m/z* = 738.30 [M+1]；t_R = 2.01分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-

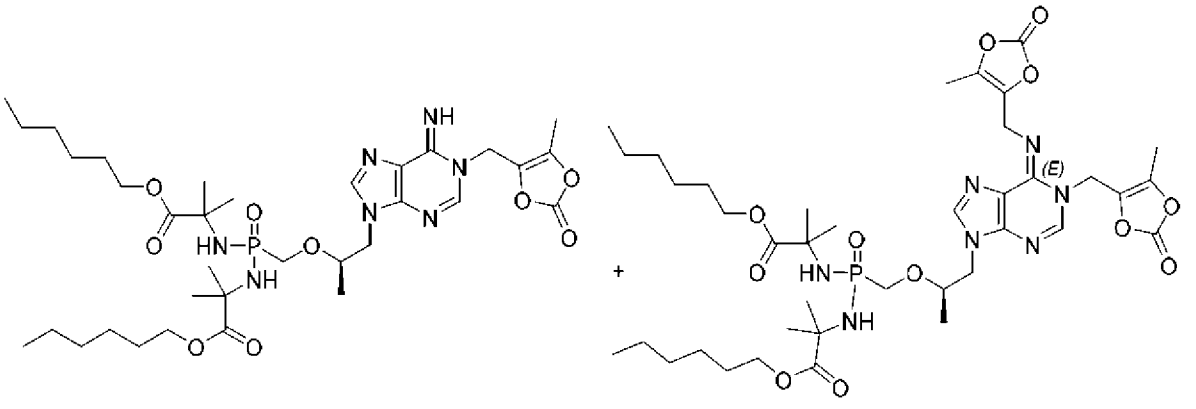
1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.80分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例83：2,2'-(((((1-(6-亞胺基-1-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (83)

實例84：2,2'-(((((1-(1-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)-6-(((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲基)亞胺基)-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R,E)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (84)



1 **82**



83 **84**

【0501】 將化合物**1** (200 mg，0.32 mmol)及$KHCO_3$ (64 mg，0.64 mmol)放入裝有攪拌棒之20 mL微波小瓶中且添加NMP (4 mL)。向充分攪拌之混合物中逐滴添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(71 μL，0.64 mmol)且在70℃下攪拌15小時。在此階段，添加過量$KHCO_3$ (32 mg，0.32 mmol)及4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(36 μL，0.32 mmol)且在70℃下再繼續攪拌12小時。將反應混合物冷卻至0℃，藉由逐滴添加用水淬滅，且用EtOAc (40 mL×2)萃取。乙酸乙酯層用飽和氯化銨水溶液洗滌一次，用水洗滌一次，且用鹽水洗滌一次。合併之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於12 g金管柱上，乾燥，用0-20% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到3種化合物之混合物。將此混合物溶解於MeOH (4 mL)中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，以分離**82**、**83**及**84**。

【0502】 **83**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 7.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 14.4, 3.3 Hz, 1H), 4.17-4.05 (m, 5H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.60 - 3.35 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 1.42 - 1.26 (m, 12H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.85 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.69。LCMS：MS m/z = 738.15 [M+1]；t_R = 1.56分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，

1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.79分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

【0503】 **84**：^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H), 4.18 - 3.99 (m, 5H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.62 (m, 2H), 3.58 - 3.37 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.69-1.50 (m, 4H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 6H), 1.40 (s, 4H), 1.34 - 1.25 (m, 7H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.65。LCMS：MS *m/z* = 850.07 [M+1]；t_R = 1.34分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.81分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例85：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((1s,3S)-3-苯基環丁酯) (85)

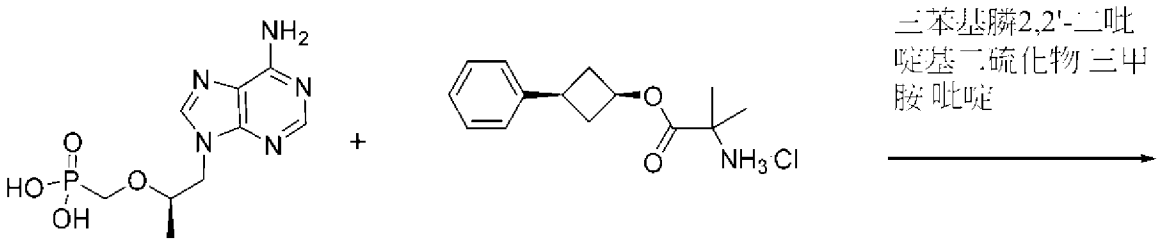


85a

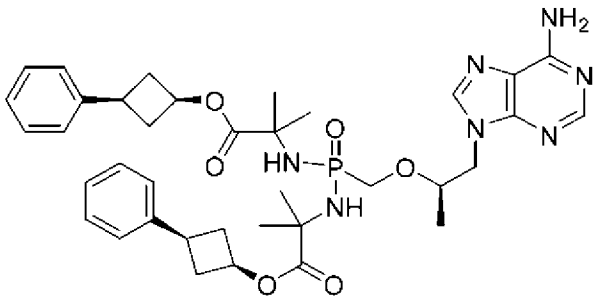
2-胺基-2-甲基丙酸(1S,3S)-3-苯基環丁酯鹽酸鹽(85a)之合成

【0504】 將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(0.50 g，2.46 mmol)、3-苯基環丁醇(438 mg，2.95 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(0.90 g，7.38 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-*N*,*N*-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(1.4 g，7.38 mmol)溶解於二氯甲烷(10 mL)中，且在室溫下攪拌。17小時之後，用DCM (10 ml)稀釋反應物。溶液用水(3×10 ml)、飽和氯化銨(10 ml)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0505】 向殘餘物之二氯甲烷(5 mL)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，3.0 ml，12.3 mmol)。18小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**85a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (s, 3H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 5.11 - 5.00 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)。



85a



85

【0506】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**85a** (276 mg，1.39 mmol)溶解於裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.5 mL)，接著添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘(不完全可溶，懸浮液)。將2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)及三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解，將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g金管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**85**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.34-3.19 (m, 10H), 6.12 (s, 2H), 4.97 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.47 - 4.02 (m, 2H), 3.99 - 3.33 (m, 5H), 3.17 (s, 2H), 2.94 - 2.68

(m, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 6H), 1.46 (t, J = 28.0 Hz, 10H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.95。LCMS：MS m/z = 718.34 [M+1]；t_R = 1.51分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.28分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例86：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)二(螺[3.5]壬-2-酯) (86)



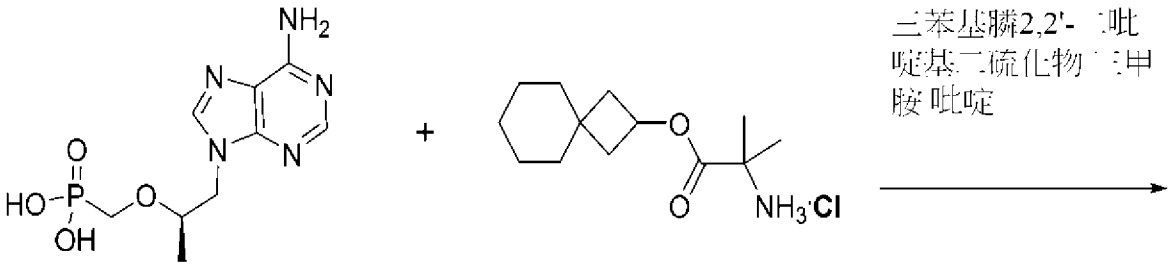
86a

2-胺基-2-甲基丙酸螺[3.5]壬-2-酯鹽酸鹽(86a)之合成

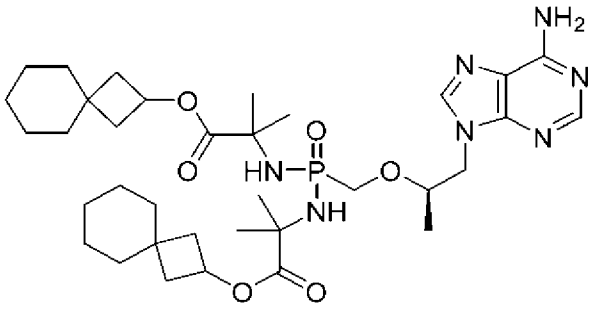
【0507】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.0 g，4.92 mmol)、螺[3.5]壬-2-醇(1.03 g，7.38 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(1.8 g，14.8 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(2.8 g，14.8 mmol)溶解於二氯甲烷(10 ml)中，且在室溫下攪拌。17小時之後，用DCM (10 ml)稀釋反應物。溶液用水(3×10 ml)、飽和氯化銨(10 ml)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析

(0-40%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0508】 向殘餘物之二氯甲烷(5 ml)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.1 ml，24.6 mmol)。1小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(10 mL)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**86a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 3H), 5.04-4.97 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.46 (d, J = 6.1 Hz, 10H), 1.43 - 1.26 (m, 6H)。



86a

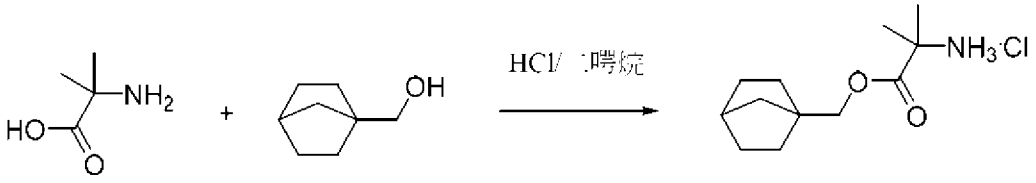


86

【0509】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**86a** (273 mg，1.04 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml微波小瓶中。向此混合物中添加TEA (0.5 mL)，接著添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘(不完全可溶，懸浮液)。將2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)及三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解，將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪

拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g金管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**86**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.99-4.88 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.31 (m, 2H), 2.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.79-1.70 (m, 5H), 1.56 - 1.41 (m, 21H), 1.37 (d, J = 5.0 Hz, 13H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.81。LCMS：MS m/z = 702.23 [M+1]；t_R = 1.55分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

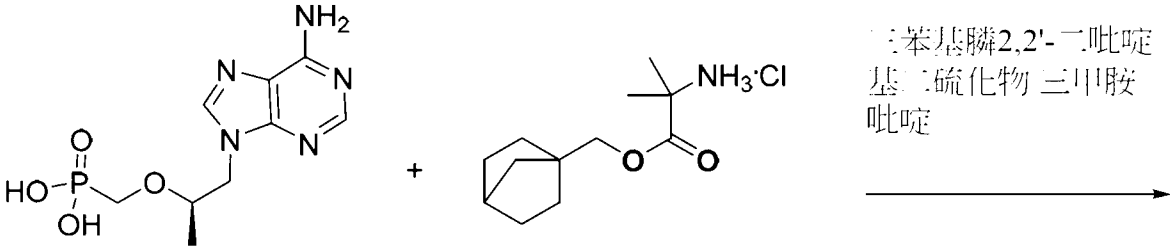
實例87：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(雙環[2.2.1]庚-1-基甲酯) (87)



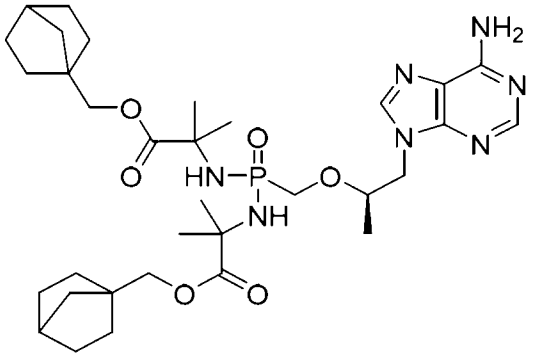
87a

2-胺基-2-甲基丙酸雙環[2.2.1]庚-1-基甲酯鹽酸鹽(87a)之合成

【0510】 在裝有攪拌棒之40 mL密封管中，向氯化氫之1,4-二噁烷溶液(20 mL，4N二噁烷溶液)中添加2-胺基-2-甲基丙酸(0.5 g，4.85 mmol)及雙環[2.2.1]庚-1-基甲醇(2.44 g，19.4 mmol)。在90℃下攪拌混合物3天。在減壓下移除1,4-二噁烷。混合物用乙酸乙酯/己烷(1:1，50 ml)及水(50 ml)稀釋。用水(50 ml)萃取有機相。合併之水相用乙酸乙酯/己烷(1:1，2×50 ml)洗滌。在減壓下移除水相中之任何殘餘溶劑。水相用乙腈(10 ml)及水(10 ml)稀釋且對其進行凍乾，得到中間物**87a**。



87a

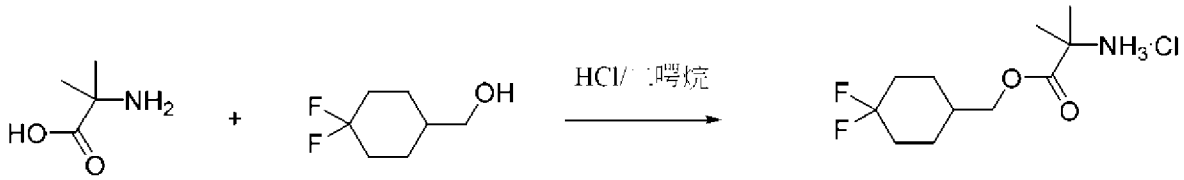


87

【0511】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**87a** (259 mg，1.04 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加TEA (0.5 mL)，接著添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘(不完全可溶，懸浮液)。將2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)及三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解，將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃

縮，與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g金管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**87**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.43 - 4.10 (m, 8H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 10H), 1.42 (s, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 6H), 1.24 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.71。LCMS：MS m/z = 674.19 [M+1]；t_R = 1.59分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 2.89分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈 0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

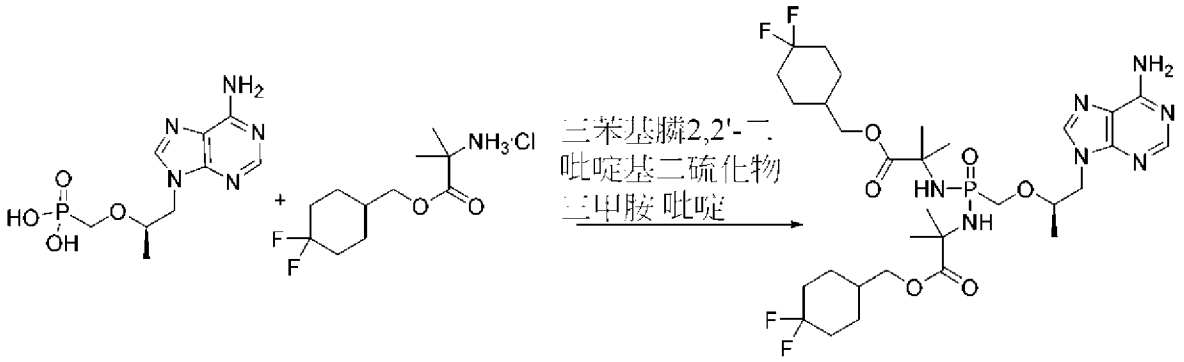
實例88：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙((4,4-二氟環已基)甲酯) (88)



88a

2-胺基-2-甲基丙酸(4,4-二氟環己基)甲酯氯化氫(88a)之合成

【0512】 以與中間物**87a**相同之方式使用2-胺基-2-甲基丙酸(0.5g，4.85 mmol)、(4,4-二氟環己基)甲醇(1.22 g，8.15 mmol)及4N HCl/二噁烷(10 mL)合成中間物**88a**，得到中間物**88a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 3H), 4.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.69 (m, 6H), 1.48 (s, 6H), 1.36 - 1.17 (m, 3H)。

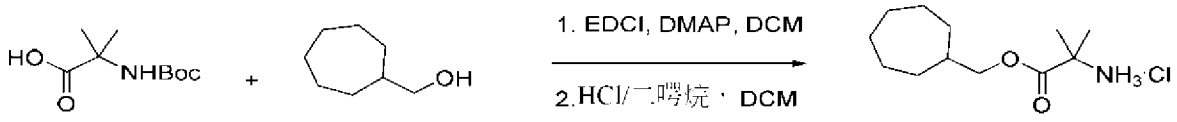


88a **88**

【0513】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)、中間物**88a** (246 mg，1.05 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.475 mL)，隨後添加吡啶(1.2 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)及三苯基膦(430 mg，1.74 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(1.4 mL)，在氬氣下用超音波處理以完全溶解。將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，且藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱。管柱用100% EtOAc

溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**88**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.25 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.44 - 4.04 (m, 3H), 4.05-3.92 (m, 4H), 3.84 - 3.44 (m, 4H), 2.09 (d, J = 23.7 Hz, 3H), 1.89 - 1.65 (m, 4H), 1.55 - 1.09 (m, 22H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.86。LCMS：MS m/z = 722.34 [M+1]；t_R = 1.34分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例89：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)雙(環庚基甲酯) (89)

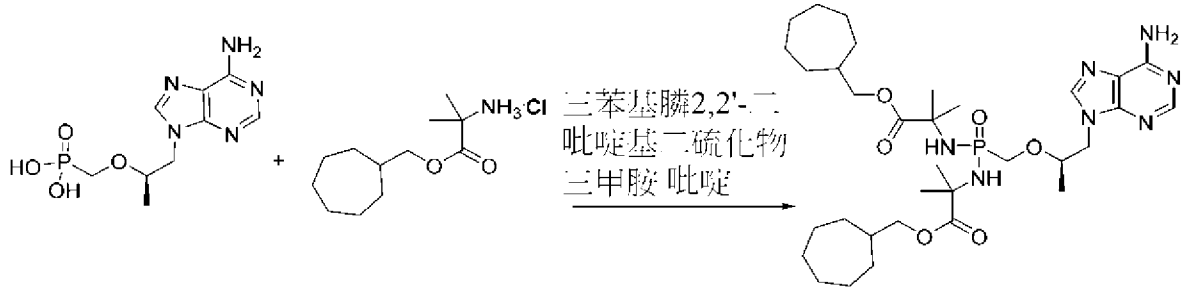


89a

2-(氯-l5-氮烷基)-2-甲基丙酸環庚基甲酯(89a)之合成

【0514】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(2.5 g，12.3 mmol)、環庚基甲醇(2.18 g，17.1 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(4.5 g，36.9 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(7.07 g，36.9 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，且在室溫下攪拌。17小時之後，用DCM (10 ml)稀釋反應物。溶液用水(2×50 ml)、飽和氯化銨(50 ml)洗

滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-50%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。向殘餘物之二氯甲烷(10 ml)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，10 ml，24.6 mmol)。18小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(40 ml)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**89a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.887-1.78 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 - 1.12 (m, 6H)。

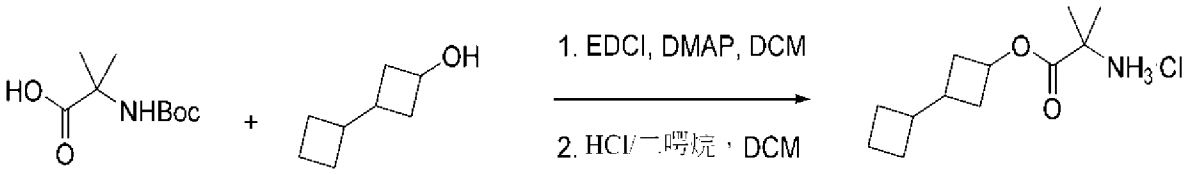


89a **89**

【0515】將PMPA (150 mg，0.522 mmol)及**89a** (417 mg，1.67 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.755 mL)，隨後添加吡啶(3 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(575 mg，2.61 mmol)及三苯基膦(685 mg，2.61 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(3 mL)，且在氬氣下用超音波處理以完全溶解。將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且與甲苯(30 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g急驟管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，

110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**89**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.35 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 6H), 3.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 2H), 3.46 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.27 (s, 8H), 1.92 - 1.56 (m, 10H), 1.53 (s, 4H), 1.46 (d, *J* = 1.7 Hz, 8H), 1.40 (s, 3H), 1.25 (ddt, *J* = 15.0, 9.1, 2.7 Hz, 4H), 1.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.80。LCMS：MS *m/z* = 678.16 [M+1]；t_R = 1.66分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例90：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸)二([1,1'-雙(環丁)]-3-酯) (90)



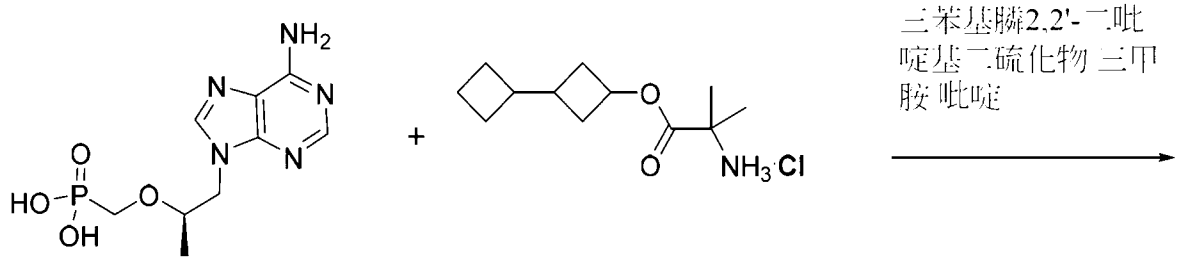
90a

2-胺基-2-甲基丙酸[1,1'-雙(環丁)]-3-酯(90a)之合成

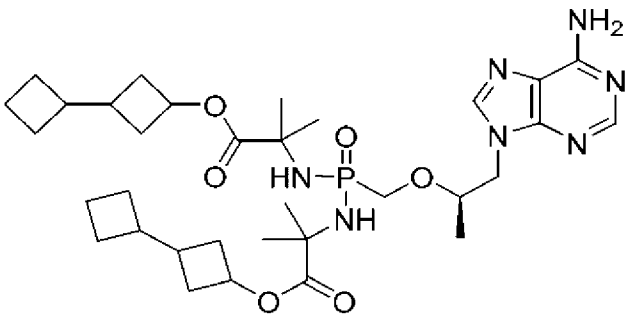
【0516】將2-(三級丁氧基羰基胺基)-2-甲基-丙酸(1.2 g，5.9 mmol)、[1,1'-雙(環丁)]-3-醇(1.05 g，8.32 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(2.16 g，17.7 mmol)及3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(3.39 g，17.7 mmol)溶解於二氯甲烷(30 mL)中，且在室溫下攪拌。17小時之後，用DCM (10 ml)稀釋反應物。溶液用水(2×20 ml)、飽和氯化

銨(20 ml)洗滌，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-50%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。

【0517】 向殘餘物之二氯甲烷(6 ml)溶液中添加氯化氫之1,4-二噁烷溶液(4N，6.2 ml，24.6 mmol)。18小時之後，在減壓下移除溶劑。使殘餘物與二氯甲烷(40 ml)共蒸發。使殘餘物經受高真空5小時，得到中間物**90a**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.64 (s, 3H), 4.91-4.84 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 3H), 2.08 - 1.86 (m, 3H), 1.83 - 1.52 (m, 6H), 1.47 (s, 6H)。



90a



90

【0518】 將PMPA (150 mg，0.522 mmol)、中間物**90a** (410 mg，1.66 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.755 mL)，隨後添加吡啶(3 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(575 mg，2.61 mmol)及三苯基膦(685 mg，2.61 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，添加吡啶(3 mL)，且在氬氣下用超音波處理以完全溶解。將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且與甲苯

(30 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離持續6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，50%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到**90**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.86-4.75 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.35 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 6H), 2.21 - 2.01 (m, 5H), 1.90 - 1.73 (m, 5H), 1.72 - 1.57 (m, 8H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.69。LCMS：MS *m/z* = 674.14 [M+1]；t_R = 1.63分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例91：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙((反-4-甲基環己基)甲酯) (91)



91a

2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(反-4-甲基環己基)甲酯(91a)之合

成

【0519】 在室溫下向(反-4-甲基環己基)甲醇(1.0 g，7.80 mmol)、2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(2.4 g，11.7 mmol)及DMAP (1.91 g，15.6 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(2.42 g，15.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時，用水淬滅且真空濃縮。將所獲得殘餘物溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，乾燥，且真空濃縮，且將殘餘物藉由矽膠層析(EtOAc 0至50%己烷)純化，得到中間物**91a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.62 (s, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 4H), 1.56 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 16H), 1.10 - 0.83 (m, 7H)。LCMS：MS m/z = 313.83 [M+1]；t_R = 2.12分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。

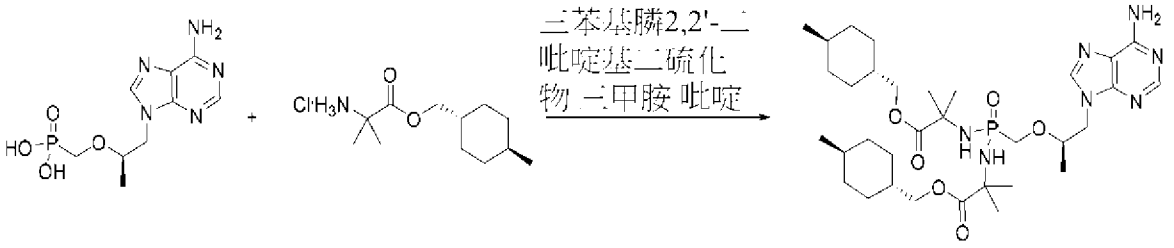


91a **91b**

2-胺基-2-甲基丙酸(反-4-甲基環己基)甲酯鹽酸鹽(91b)之合成

【0520】 在室溫下向中間物**91a** (2.1 g，6.70 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(10 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3.5小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次且高真空乾燥15小時，得到中間物**91b**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 9.00 (bs, 3H), 4.04 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.58 (m, 11H), 1.32 (m, 1H), 1.09 - 0.85 (m, 7H)。

LCMS：MS *m/z* = 214.02 [M+1-HCl]；t_R = 1.89分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。

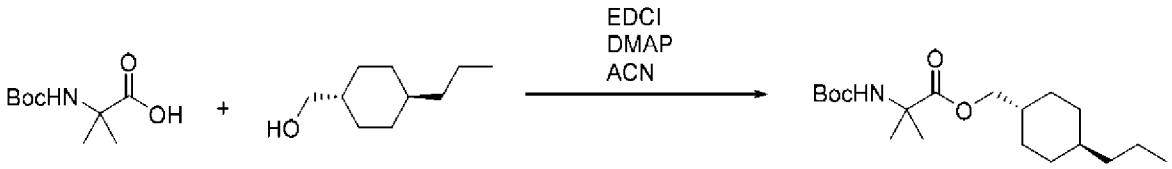


91b **91**

【0521】 PMPA (300 mg，1.04 mmol)、中間物**91b** (800 mg，3.20 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(1.15 g，5.22 mmol)及三苯基膦(1.37 g，5.22 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次且溶解於吡啶(7 mL)中。添加TEA (1.16 mL，8.36 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌20小時，真空濃縮，與甲苯共蒸發若干次，溶解於EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉劇烈洗滌若干次，經硫酸鈉乾燥，真空濃縮，且藉由矽膠層析(MeOH 0至15%/DCM)及藉由製備型HPLC (ACN 0至100%持續5分鐘/水，且100%持續18分鐘)純化，得到標題化合物(**91**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 5H), 3.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 8H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.44 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.11 - 0.83 (m, 14H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.60。LCMS：MS *m/z* = 678.36 [M+1]；t_R = 1.94分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250

UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.95分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例92：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙(((反-4-丙基環己基)甲酯) (92)

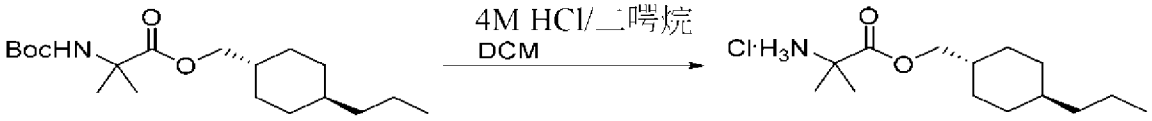


92a

2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(反-4-丙基環己基)甲酯(92a)之合成

【0522】在室溫下向(反-4-丙基環己基)甲醇(1.0 g，6.40 mmol)、2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(1.951 g，9.60 mmol)及DMAP (1.56 g，12.8 mmol)於乙腈(30 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.99 g，12.8 mmol)。在室溫下攪拌混合物15小時，用水淬滅且真空濃縮。將所獲得殘餘物溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，真空濃縮，且藉由矽膠層析(EtOAc 0至50%己烷)純化，得到中間物**92a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 5.55 (bs, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.67 - 1.49 (m, 1H), 1.45-1.29 (m, 17H), 1.28 - 1.13 (m, 3H), 1.10 - 0.80 (m, 7H)。LCMS：MS m/z = 341.80 [M+1]；]；t_R = 2.07分鐘；LC系統：Dionex Ultimate 3000

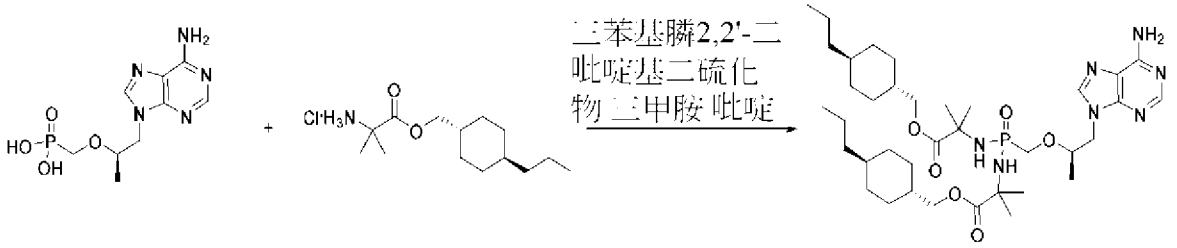
UHPLC；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 40%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 40%-100%乙腈，1.55分鐘-2.80分鐘 100%乙腈，2.80-2.81分鐘 100%-40%乙腈(1100μl/分鐘)。



92a **92b**

2-胺基-2-甲基丙酸(反-4-丙基環己基)甲酯鹽酸鹽(92b)之合成

【0523】 在室溫下向中間物**92a** (2.0 g，5.86 mmol)於DCM (5 mL)中之溶液中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(4.83 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌3.5小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，且高真空乾燥15小時，得到中間物**92b**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.00 (bs, 3H), 4.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.59 (m, 11H), 1.33 (m, 2H), 1.26-1.11 (m, 3H), 1.05 - 0.81 (m, 7H)。LCMS：MS *m/z* = 242.05 [M+1-HCl]；t_R = 1.38分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。

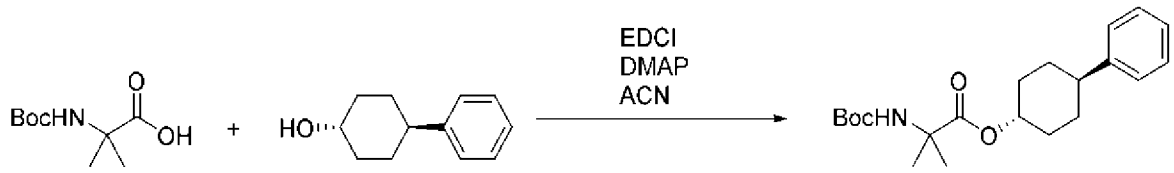


92b **92**

【0524】 PMPA (400 mg，1.39 mmol)、中間物**92b** (1.16 g，4.18

mmol)、2,2'-二吡啶二硫(1.53 g，6.96 mmol)及三苯基膦(1.83 g，6.96 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次且溶解於吡啶(10 mL)中。添加三乙胺(1.54 mL，11.10 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌20小時，真空濃縮，與甲苯共蒸發若干次，溶解於EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉劇烈洗滌若干次，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析(MeOH 0至10%/DCM)及藉由製備型HPLC (ACN 100%持續43分鐘)純化，得到標題化合物(**92**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.34 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 4.01-3.83 (m, 5H), 3.75 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 12.7, 8.9 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 1.82-1.68 (m, 8H), 1.60 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 4H), 1.24-1.10 (m, 9H), 1.09 - 0.80 (m, 14H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.58。LCMS：MS *m/z* = 734.42 [M+1]；]；t_R = 2.15分鐘；LC系統：Dionex Ultimate 3000 UHPLC；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 40%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 40%-100%乙腈，1.55分鐘-2.80分鐘 100%乙腈，2.80-2.81分鐘 100%-40%乙腈(1100µl/分鐘)。HPLC：t_R = 8.35分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例93：2,2'-((((((R)-1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸)雙(反-4-苯基環己酯) (93)



93a

2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸反-4-苯基環己酯(93a)之合成

【0525】 在室溫下向反-4-苯基環己醇(1.0 g，5.67 mmol)、2-((三級丁氧基羰基)胺基)-2-甲基丙酸(1.73 g，8.51 mmol)及DMAP (1.39 g，11.3 mmol)於乙腈(30 mL)中之溶液中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.76 g，11.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，用水淬滅且真空濃縮。將所獲得殘餘物溶解於EtOAc中，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且真空濃縮，且藉由矽膠層析(EtOAc 0至50%己烷)純化，得到中間物**93a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 7.36 - 7.11 (m, 5H), 5.55 (bs, 1H), 4.76 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 15H)。LCMS：MS *m/z* = 361.84 [M+1]；]；t_R = 1.85分鐘；LC系統：Dionex Ultimate 3000 UHPLC；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 40%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 40%-100%乙腈，1.55分鐘-2.80分鐘 100%乙腈，2.80-2.81分鐘 100%-40%乙腈(1100μl/分鐘)。

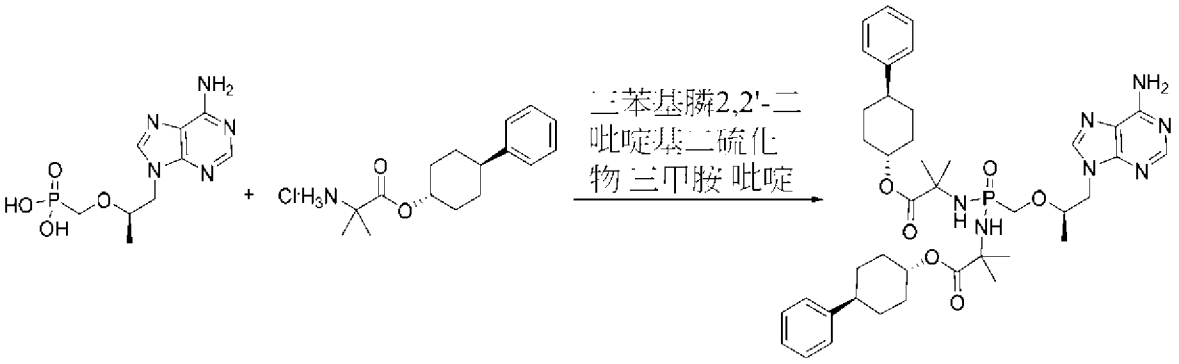


93a **93b**

2-胺基-2-甲基丙酸反-4-苯基環己酯鹽酸鹽(93b)之合成

【0526】 在室溫下向中間物**93a** (1.1 g，3.04 mmol)於DCM (5 mL)

中之混合物中緩慢添加4M HCl之二噁烷溶液(2.51 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時，真空濃縮，與DCM共蒸發若干次，且高真空乾燥15小時，得到中間物**93b**。^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.06 (bs, 3H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.13 (m, 3H), 4.92 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 12.9, 4.2 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.89 - 1.50 (m, 10H)。

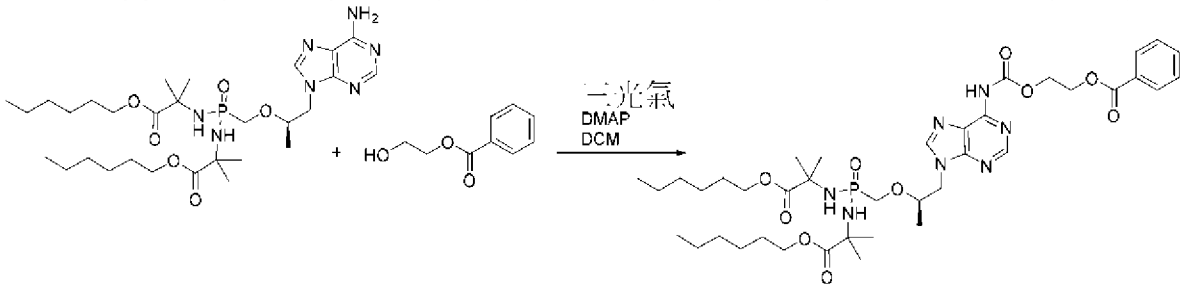


93b **93**

【0527】 PMPA (320 mg，1.11 mmol)、中間物**93b** (929 mg，3.12 mmol)、2,2'-二吡啶二硫(dipyridyldisullfide) (1.23 g，5.57 mmol)及三苯基膦(1.46 g，5.57 mmol)之混合物用氮氣沖洗若干次且溶解於吡啶(10 mL)中。添加TEA (1.54 mL，11.10 mmol)。將所得混合物在90℃下攪拌20小時，真空濃縮，與甲苯共蒸發若干次，溶解於EtOAc中，用飽和碳酸氫鈉溶液劇烈洗滌若干次，經硫酸鈉乾燥，濃縮，且藉由矽膠層析(MeOH 0至10%/DCM)純化，得到標題化合物(**93**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.26 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.36 - 7.14 (m, 10H), 6.12 (s, 2H), 4.78 (m, 2H), 4.36 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 12.6, 8.9 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 4H), 1.96 - 1.84 (m, 4H), 1.73 - 1.44 (m, 17H), 1.42 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.68。

LCMS：MS *m/z* = 774.31 [M+1]；t_R = 1.90分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.99分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例94：2,2'-(((((1-(6-(((2-(苯甲醯氧基)乙氧基)羰基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (94)

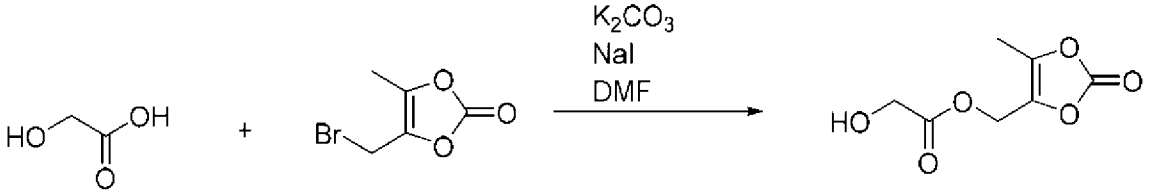


1 **94**

【0528】在室溫下向**1** (200 mg，0.32 mmol)及三光氣(38 mg，0.128 mmol)於DCM (4 mL)中之混合物中緩慢逐份添加DMAP (234 mg，1.92 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘且在室溫下添加2-苯甲醯氧基乙醇(60 mg，0.46 mmol)。將所得混合物攪拌2小時，真空濃縮且藉由矽膠管柱層析純化，得到標題化合物(**94**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.67 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 4.59-4.53 (m, 4H), 4.36 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 4.16 - 3.99 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.73 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 12.8, 8.7 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* =

10.8 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.38 - 1.23 (m, 15H), 1.16 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.92-0.82 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.71。LCMS：MS *m/z* = 818.30 [M+1]；t_R = 1.88分鐘 LC系統：Dionex Ultimate 3000 UHPLC；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 40%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 40%-100%乙腈，1.55分鐘-2.80分鐘 100%乙腈，2.80-2.81分鐘 100%-40%乙腈(1100μl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.42分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例95：2,2'-(((((1-(6-(((2-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-2-側氧基乙氧基)羰基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (95)

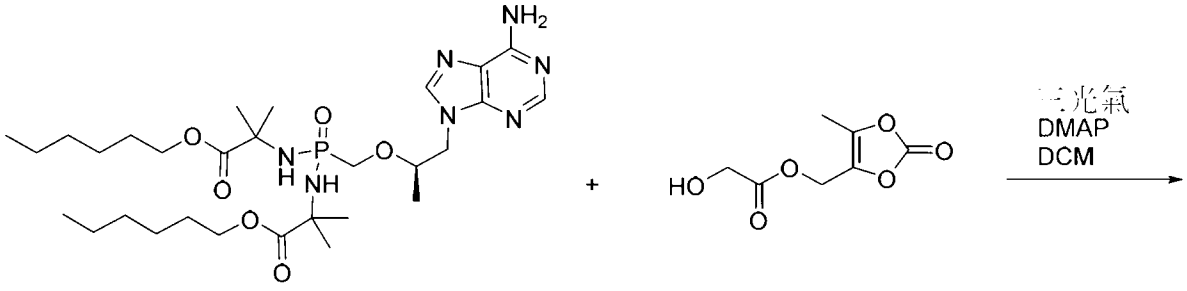


95a

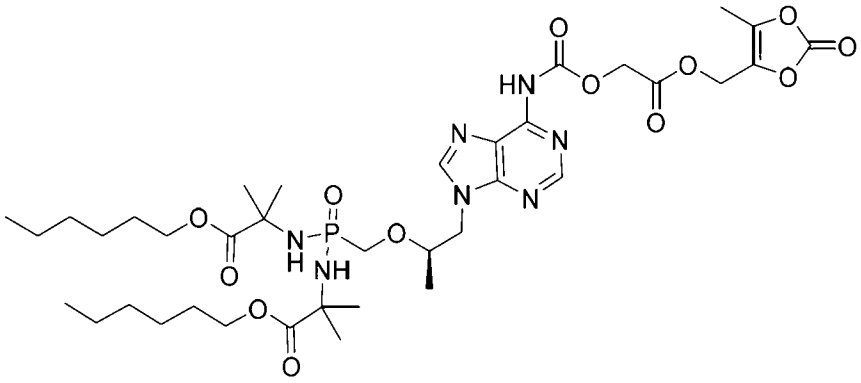
2-羥基乙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(95a)之合成

【0529】在室溫下向K_2CO_3 (716 mg，5.18 mmol)於DMF (5 mL)中之懸浮液中添加乙醇酸(197 mg，2.59 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘，且添加NaI (39 mg，0.259 mmol)及4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(500 mg，2.59 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時，過濾，濾餅用DCM洗滌，合併之濾液真空濃縮，且所得殘餘物藉由矽膠層

析(EtOAc 0至70%/己烷)純化，得到中間物**95a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) δ 4.95 (s, 2H), 4.13 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H)。



1 **95a**

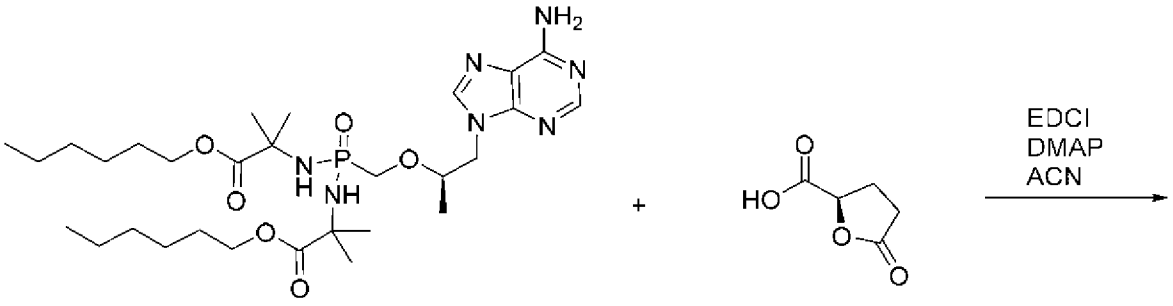


95

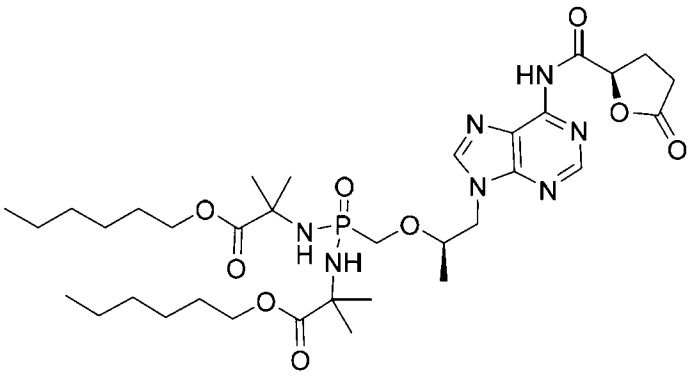
【0530】在室溫下向**1** (100 mg，0.160 mmol)及三光氣(31.3 mg，0.105 mmol)於DCM (2 ml)中之混合物中緩慢逐份添加DMAP (117 mg，0.959 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘且在室溫下添加中間物**95a** (60 mg，0.32 mmol)。攪拌所得混合物2小時且再添加三光氣(30 mg)。在室溫下攪拌混合物1小時，真空濃縮，溶解於ACN中，且藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水5分鐘且ACN 100% 10分鐘)及藉由矽膠層析(MeOH 0至10%/DCM)純化，得到標題化合物(**95**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.10 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 4.17-4.01 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H),

3.45 (dd, *J* = 12.8, 9.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.41 - 1.26 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.95-0.84 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.67。LCMS：MS *m/z* = 840.22 [M+1]；t_R = 1.99分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.10分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例96：2,2'-((((((R)-1-(6-((R)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲醯胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))雙(2-甲基丙酸二己酯) (96)



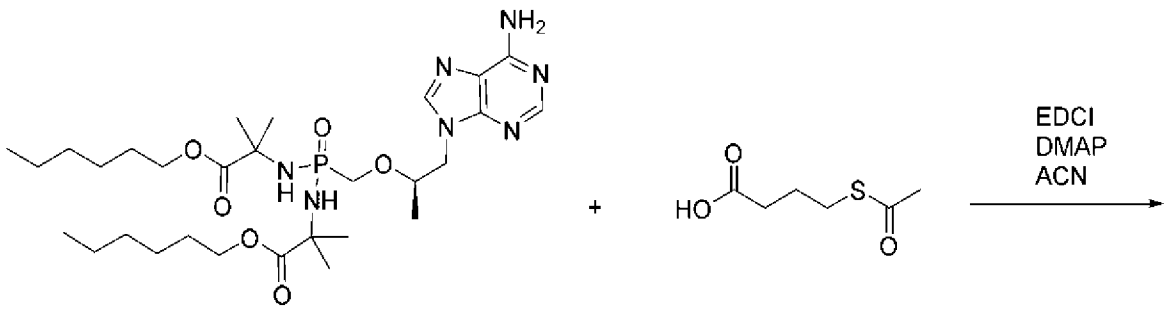
1



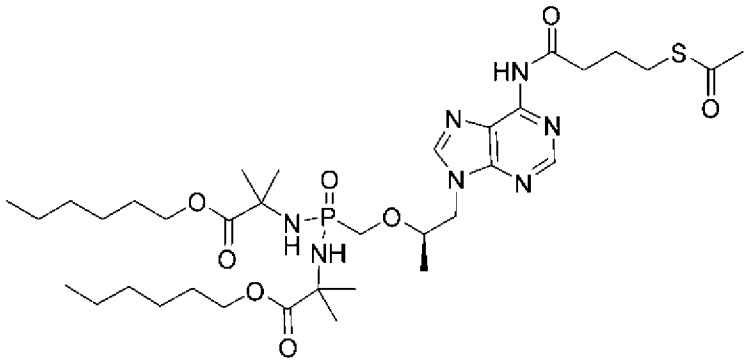
96

【0531】在室溫下向(*R*)-5-側氧基四氫呋喃-2-羧酸(41.6 mg，3.2 mmol)及DMAP (39 mg，0.32 mmol)於ACN (4 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(61.3 mg，3.20 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘且添加含**1** (100 mg，0.16 mmol)之DCM (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時，藉由添加水(0.5 mL)來淬滅且藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水8分鐘，且ACN 100% 10分鐘)純化，得到標題化合物(**96**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.27 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.6, 3.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 1.70 - 1.56 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.41 - 1.25 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.95-0.85 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.73。LCMS：MS *m/z* = 738.24 [M+1]；t_R = 1.92分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-1.8分鐘 2-100%乙腈，1.8分鐘-1.85分鐘 100%乙腈，1.85分鐘-2.00分鐘 2% ACN (1800μl/分鐘)。HPLC：t_R = 6.32分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例97：2,2'-(((((1-(6-(4-(乙醯硫基)丁醯胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (97)



1

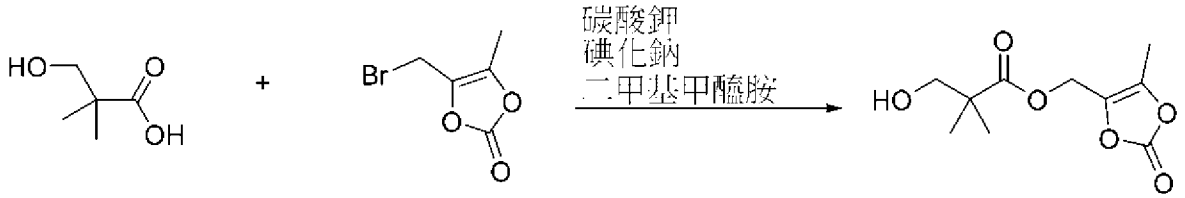


97

【0532】在室溫下向4-(乙醯硫基)丁酸(41.6 mg，0.26 mmol)及DMAP (39 mg，0.32 mmol)於ACN (4 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(61.3 mg，0.32 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物15分鐘且添加含**1** (100 mg，0.16 mmol)之DCM (1 mL)。將所得混合物在室溫下攪拌4小時，藉由添加水(0.5 mL)來淬滅，且藉由製備型HPLC (ACN 10至100%/水5分鐘，且ACN 100% 13分鐘)及藉由矽膠層析(MeOH 0至10%/DCM)純化，得到標題化合物(**97**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 9.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 3.80 - 3.64 (m, 2H), 3.58 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.42 - 1.23 (m, 15H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.96-0.85 (m, 6H)。^{31}P NMR (162

MHz, 乙腈-d_3) δ 17.79。LCMS：MS m/z = 770.36 [M+1]；t_R = 1.78分鐘 LC系統：Dionex Ultimate 3000 UHPLC；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ C18 100A，50×3.0 mm；溶劑：含有0.1%甲酸之乙腈，含有0.1%甲酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 40%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 40%-100%乙腈，1.55分鐘-2.80分鐘 100%乙腈，2.80-2.81分鐘 100%-40%乙腈(1100µl/分鐘)。HPLC：t_R = 7.09分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II.；管柱：Phenomenex 2.6µ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-8.5分鐘 2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例98：2,2'-(((((1-(6-(((2,2-二甲基-3-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-3-側氧基丙氧基)羰基)胺基)-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(*R*)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (98)

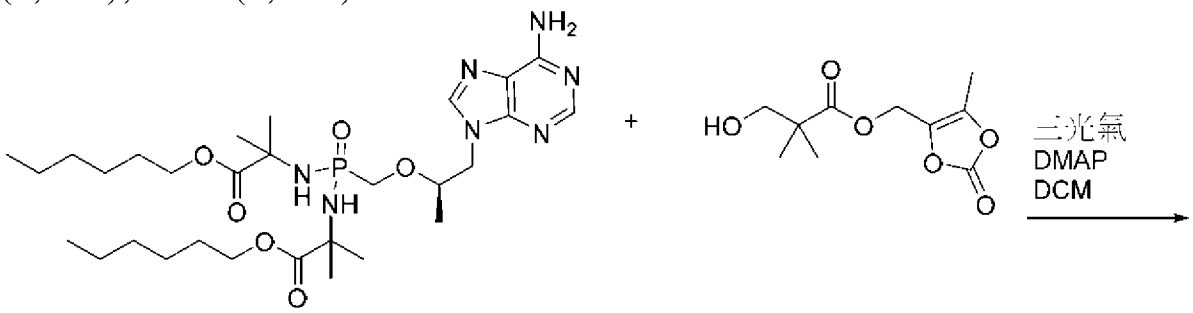


98a

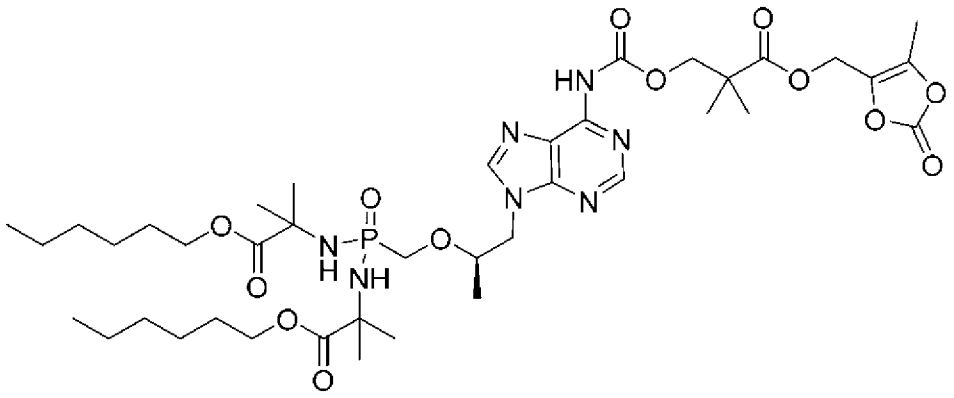
3-羥基-2,2-二甲基-丙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(98a)之合成

【0533】 在0℃下向3-羥基-2,2-二甲基丙酸(700 mg，5.93 mmol)、碳酸鉀(983 mg，7.11 mmol)及碘化鈉(888 mg，5.93 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 ml)中之混合物中添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(1.20 g，5.93 mmol)。16小時之後，藉由過濾移除固體且用乙酸乙酯(20 ml)洗滌。用乙酸乙酯(20 ml)稀釋其他液體。用氯化鋰(5%，2×25 ml)及鹽水(25 ml)之水溶液洗滌溶液。將有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下

移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷，藉由ELSD)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到中間物**98a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 4.88 (s, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.15 (s, 6H)。



1 **98a**

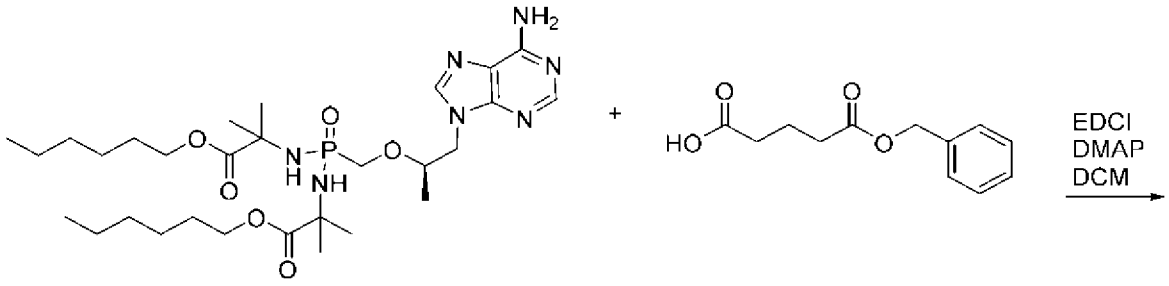


98

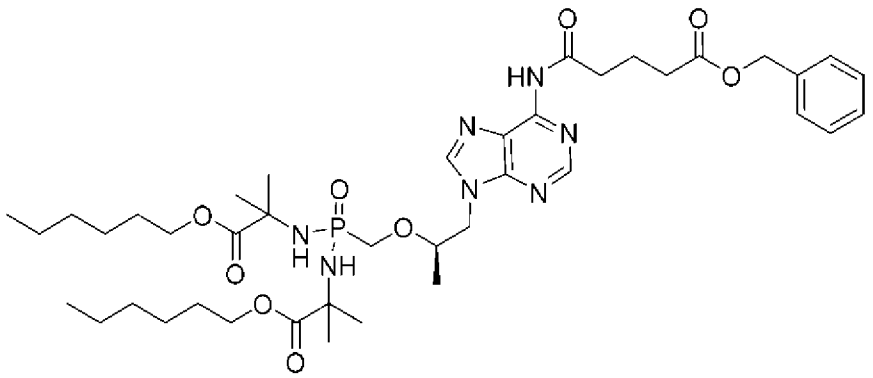
【0534】向三光氣(14.2 mg，0.0479 mmol)於二氯甲烷(4 ml)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(58.6 mg，0.479 mmol)，形成固體。1分鐘之後，添加**1** (100 mg，0.160 mmol)，固體溶解。15分鐘之後，添加中間物**98a** 3-羥基-2,2-二甲基-丙酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(73.6 mg，0.160 mmol)。20小時之後，用二氯甲烷(5 ml)稀釋混合物。用水(3×5 ml)及飽和氯化銨(5 ml)洗滌混合物。將有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-30%甲醇/二氯甲烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-

100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**98**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.44 (dd, J = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 3H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.49 - 1.42 (m, 6H), 1.42 - 1.24 (m, 21H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.96 - 0.85 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.63 (p, J = 10.0 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 882.18 [M+1]；t_R = 1.743分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6µ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN(1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.888分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5µ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例99：5-[[9-[(2*R*)-2-[雙[(2-己氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)胺基]磷醯基甲氧基]丙基]嘌呤-6-基]胺基]-5-側氧基-戊酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(99)



1

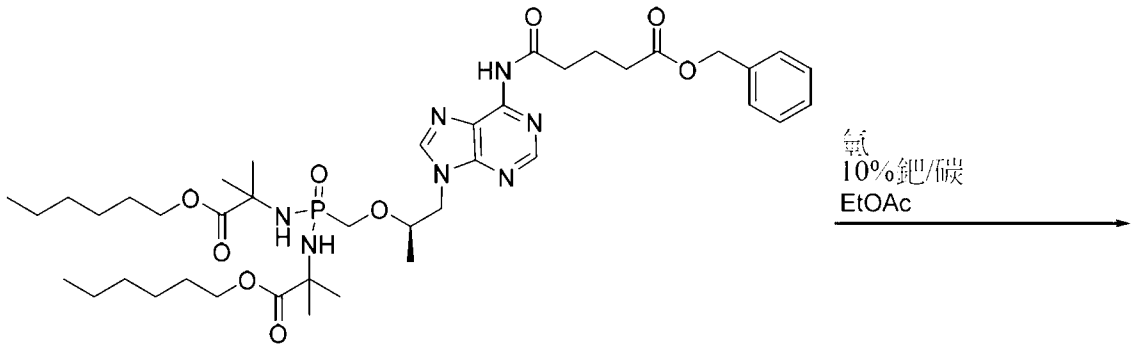


99a

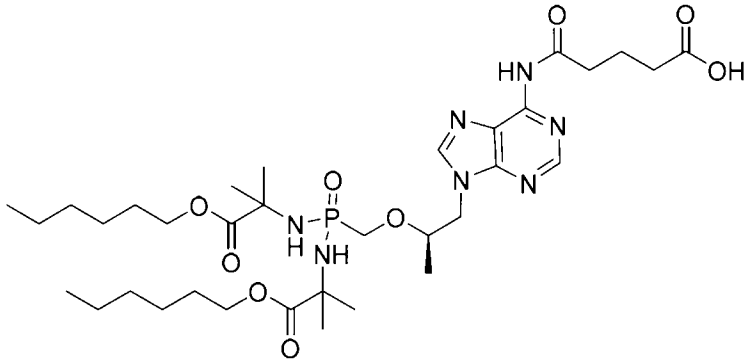
5-[[9-[(2R)-2-[雙[(2-已氧基-1,1-二甲基-2-側氧基-乙基)胺基]磷醯基甲氧基]丙基]嘌呤-6-基]胺基]-5-側氧基-戊酸苯甲酯(99a)之合成

【0535】 將**1** (200 mg，0.320 mmol)、5-苯甲氧基-5-側氧基-戊酸(85.2 mg，0.384 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(78.1 mg，0.639 mmol)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(123 mg，0.639 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之溶液攪拌3天。用二氯甲烷(20 ml)稀釋反應物。用水(2×10 ml)及飽和氯化銨(10 ml)洗滌混合物。將有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行急驟層析(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合併含有產物之溶離份，且在減壓下移除溶劑，得到中間物**99a**。LCMS：MS *m/z* = 830.24 [M+1]；t_R = 1.760分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙

腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。



99a

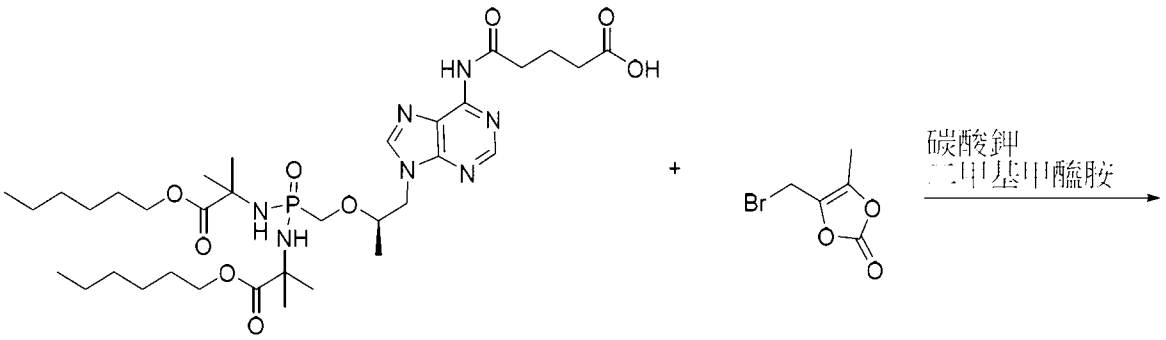


99b

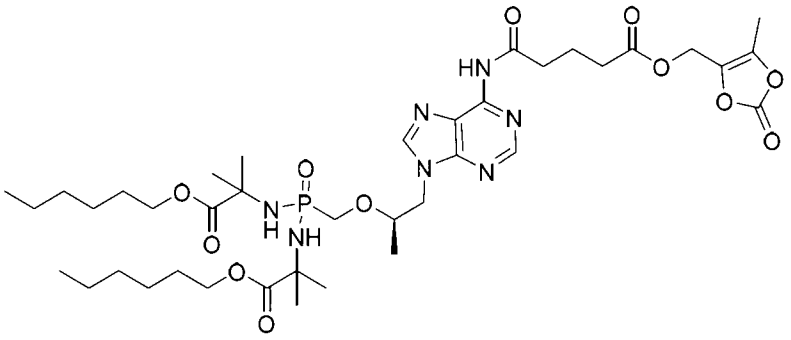
(*R*)-5-((9-(2-((雙((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)甲氧基)丙基)-9*H*-嘌呤-6-基)胺基)-5-側氧基戊酸(99b)之合成

【0536】 向中間物**99a** (235 mg，0.283 mmol)於乙酸乙酯(5 ml)中之溶液中添加鈀/碳(10%，90 mg，0.084 mmol)。用氫氣經由氣球沖洗氛圍。在室溫下在氫氣氛圍下攪拌混合物。16小時之後，移除氫氣。藉由過濾移除鈀/碳。在減壓下移除溶劑，得到中間物**99b**。LCMS：MS *m/z* = 740.22 [M+1]；t_R = 1.573分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-

1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。



99b

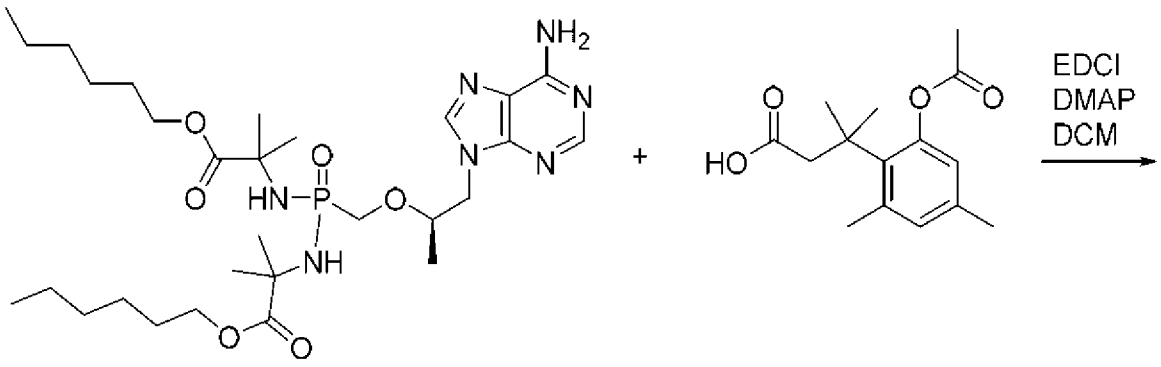


99

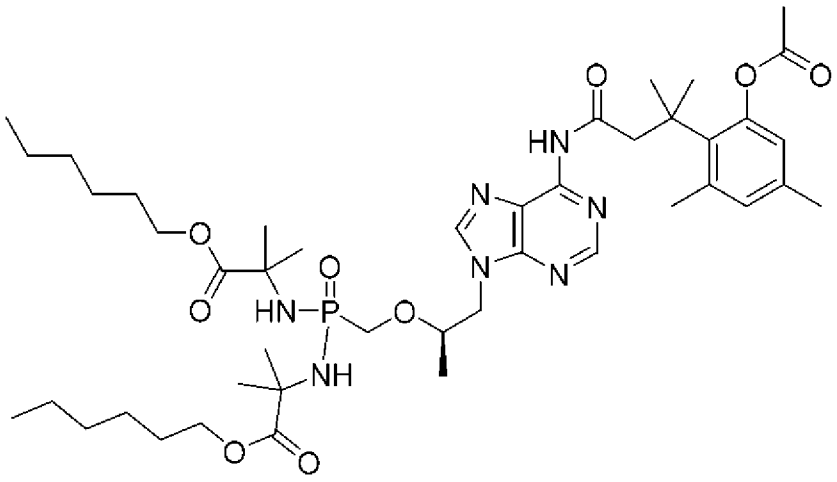
【0537】向中間物**99b** (70.0 mg，0.0946 mmol)及碳酸鉀(19.6 mg，0.142 mmol)於二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物中添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(21.9 mg，0.114 mmol)。90分鐘之後，藉由過濾移除固體。用乙酸乙酯(20 ml)稀釋濾液且用5%氯化鋰(3×10 ml)及鹽水(10 ml)洗滌。將有機相經硫酸鈉乾燥，且在減壓下移除溶劑。對殘餘物進行製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，持續20分鐘)。合併含有產物之溶離份，且對其進行凍乾，得到標題化合物(**99**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.43 (dd, J = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 14.6, 7.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 4H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.57 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 12.7,

9.8 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 4H), 1.52 (s, 3H), 1.49 - 1.41 (m, 6H), 1.41 - 1.23 (m, 12H), 1.20 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.97 - 0.83 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.69 (p, J = 10.0 Hz)。LCMS：MS *m/z* = 852.27 [M+1]；t_R = 1.680分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN(1.0 mL/分鐘)。HPLC：t_R = 3.608分鐘；HPLC系統：Agilent 1100系列；管柱：Gemini 5μ C18 110A，50×4.6 mm；溶劑：A =含有5%水及0.1% TFA之乙腈，B =含有5%乙腈0.1% TFA之水；梯度：0分鐘-4.0分鐘 2-95% B，4.0分鐘-5.0分鐘 95% B，5.0分鐘-5.25分鐘 95-98% B，5.25-5.50分鐘 98%-2% B (2 mL/分鐘)。

實例100：2,2'-(((((1-(6-(3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基苯基)-3-甲基丁醯胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (100)



1

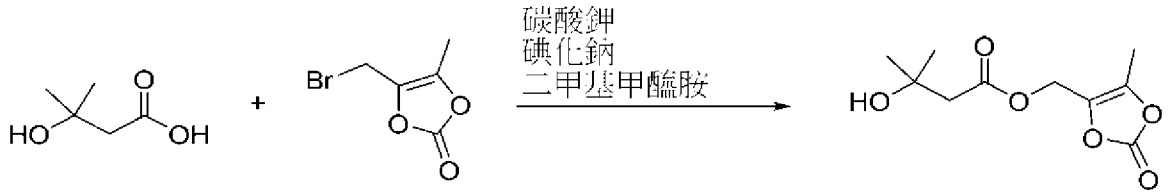


100

【0538】 將化合物**1** (240 mg，0.384 mmol)、3-(2-乙醯氧基-4,6-二甲基-苯基)-3-甲基-丁酸(406 mg，1.53 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(141 mg，1.15 mmol)、3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(221 mg，1.15 mmol)放入裝有攪拌棒之40 mL小瓶中，且添加DCM (4 mL)。用氬氣沖洗此混合物，加蓋且在室溫下攪拌15小時。用DCM (15 ml)稀釋反應混合物。用水(2×15 ml)洗滌溶液，且用飽和氯化銨(15 ml)洗滌一次，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮溶劑。將殘餘物溶解於乙腈(4 mL)中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**100**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.42 (dd,

J = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 4H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.25 (d, J = 2.8 Hz, 9H), 2.21 (s, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 12H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.35 - 1.25 (m, 7H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 - 0.83 (m, 6H)。LCMS：MS *m/z* = 872.4 [M+1]；t_R = 1.82分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例101：2,2'-(((((1-(6-((((2-甲基-4-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-4-側氧基丁-2-基)氧基)羰基)胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (101)

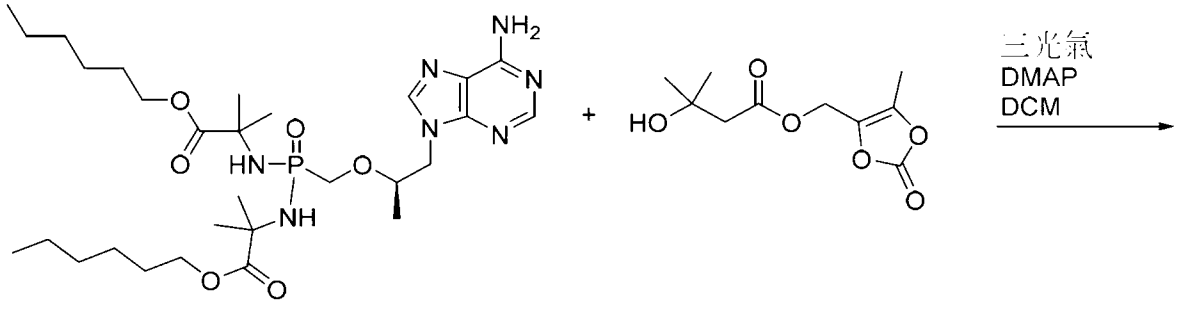


101a

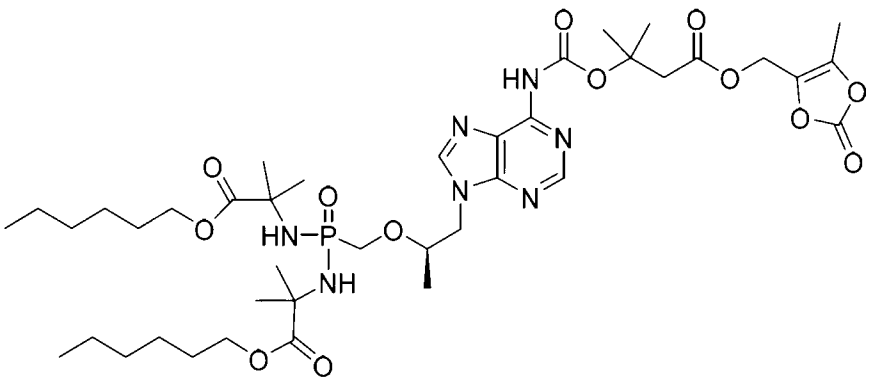
3-羥基-3-甲基丁酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(101a)之合成

【0539】 向3-羥基-3-甲基-丁酸(1 g，8.47 mmol)、K_2CO_3 (1.4 g，10.2 mmol)、NaI (1.27 g，8.47 mmol)及DMF (15 mL)之冰冷混合物中逐滴添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(1.7 mL，8.47 mmol)。5分鐘之後，移除冰且在室溫下攪拌15小時。反應混合物用EtOAc稀釋，

用水(2×25 mL)洗滌且用5% LiCl溶液(40 mL)洗滌一次。合併之有機混合物經硫酸鈉乾燥且濃縮，得到中間物**101a**，其不經純化即用於後續反應。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 4.90 (s, 2H), 3.06 (s, 1H), 2.51 (s, 2H), 2.15 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.27 (s, 6H)。



1 **101a**

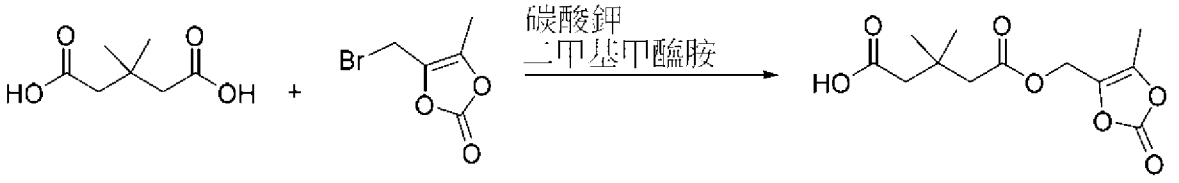


101

【0540】將化合物**1** (75 mg，0.12 mmol)、三光氣(35.6 mg，0.12 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(43.9 mg，0.36 mmol)放入裝有攪拌棒之40 mL小瓶中且添加DCM (3 mL)，且在室溫下攪拌15分鐘。15分鐘之後，添加3-羥基-3-甲基-丁酸(5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲酯(**101a**，66.2 mg，0.14 mmol)且在室溫下攪拌2小時。在減壓下濃縮溶劑。將此殘餘物溶解於乙腈(4 mL)中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，50%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**101**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.43 (dd, J

= 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 4H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.35 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.71 - 1.58 (m, 12H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 7H), 1.39 (s, 4H), 1.32 (td, *J* = 6.0, 3.6 Hz, 8H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.67。LCMS：MS *m/z* = 882.1 [M+1]；t_R = 1.72分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例102：2,2'-(((((1-(6-(3,3-二甲基-5-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-5-側氧基戊醯胺基)-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二己酯) (102)

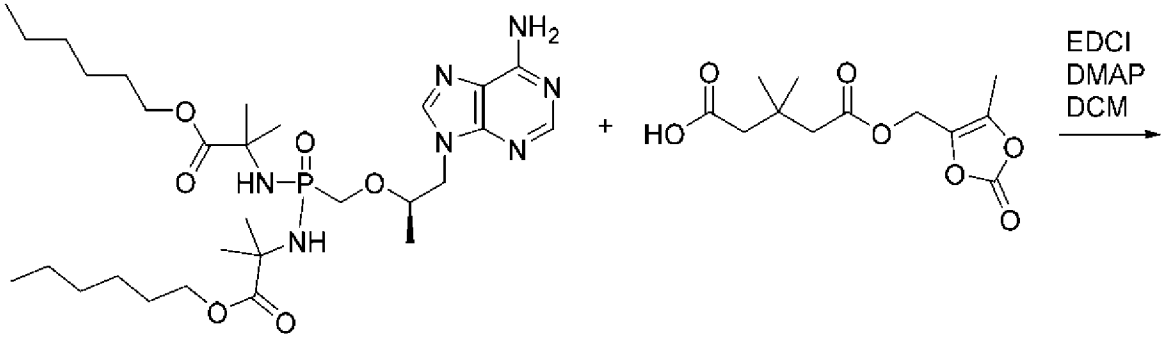


102a

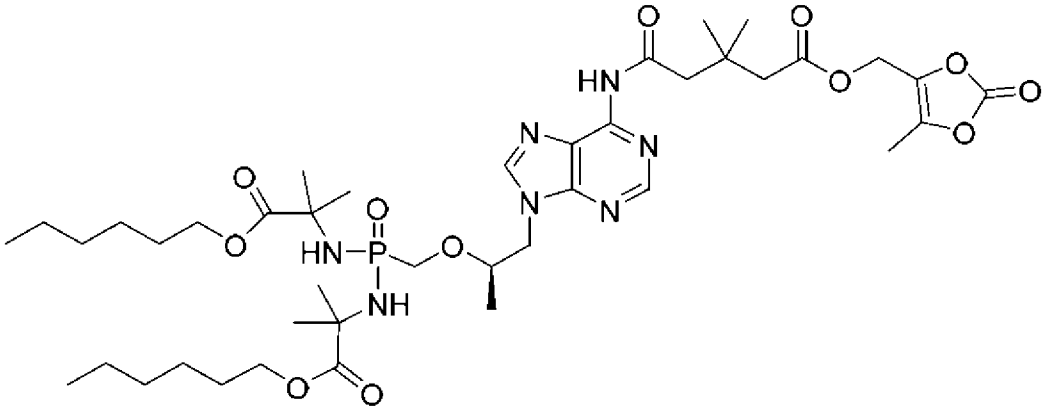
3,3-二甲基-5-((5-甲基-2-側氧基-1,3-二氧雜環戊烯-4-基)甲氧基)-5-側氧基戊酸(102a)之合成

【0541】向3,3-二甲基戊二酸(1 g，6.24 mmol)、K_2CO_3 (1.03 g，7.49 mmol)於DMF (15 mL)中之冰冷混合物中逐滴添加4-(溴甲基)-5-甲基-1,3-二氧雜環戊烯-2-酮(1.26 g，6.24 mmol)。5分鐘之後，移除冰且在室溫下攪拌4小時。反應混合物用EtOAc稀釋，用水(2×25 mL)洗滌且用5%

LiCl溶液(40 mL)洗滌一次。合併之有機混合物經硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由急驟層析(0-20% MeOH/DCM，藉由ELSD)純化。合併含有產物之溶離份且在減壓下移除溶劑，得到中間物**102a**。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.90 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.38 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 6H)。



1 **102a**

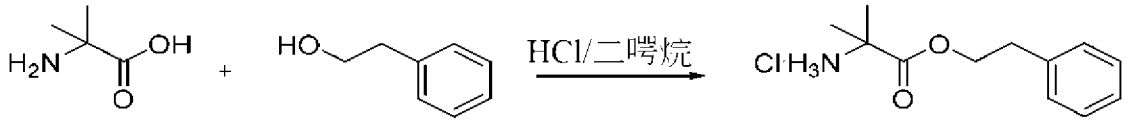


102

【0542】 將化合物**1** (200 mg，0.32 mmol)、中間物**102a** (338 mg，1.24 mmol)、4-二甲基胺基吡啶(117 mg，0.95 mmol)、3-(乙基亞胺基亞甲基胺基)-N,N-二甲基-丙-1-胺鹽酸鹽(184 mg，0.95 mmol)放入裝有攪拌棒之40 mL小瓶中，且添加DCM (6 mL)。用氬氣沖洗此混合物，加蓋且在室溫下攪拌15小時。用DCM (15 ml)稀釋反應混合物。用水(2×15 ml)洗滌溶液，且用飽和氯化銨(15 ml)洗滌一次，且經硫酸鈉乾燥。在減壓下濃縮溶劑。將殘餘物溶解於乙腈(6 mL)中，過濾且藉由製備型HPLC

(Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，50%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**102**)。^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ 8.94 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.44 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 4H), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 5H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 6H), 1.38 (s, 5H), 1.36 - 1.25 (m, 8H), 1.21-1.17 (m, 10H), 0.96 - 0.84 (m, 6H)。^{31}P NMR (162 MHz, 乙腈-d_3) δ 17.67。LCMS：MS *m/z* = 880.2 [M+1]；t_R = 1.73分鐘；LC系統：Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+聚焦；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ -C18 100A，50×2.1 mm；溶劑：含有0.1%三氟乙酸之乙腈，含有0.1%三氟乙酸之水；梯度：0分鐘-0.2分鐘 10%乙腈，0.2分鐘-1.55分鐘 10%-100%乙腈，1.55分鐘-2.20分鐘 100% ACN (1.0 mL/分鐘)。

實例103：2,2'-(((((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷醯基)雙(氮二基))(R)-雙(2-甲基丙酸二苯乙酯) (103)

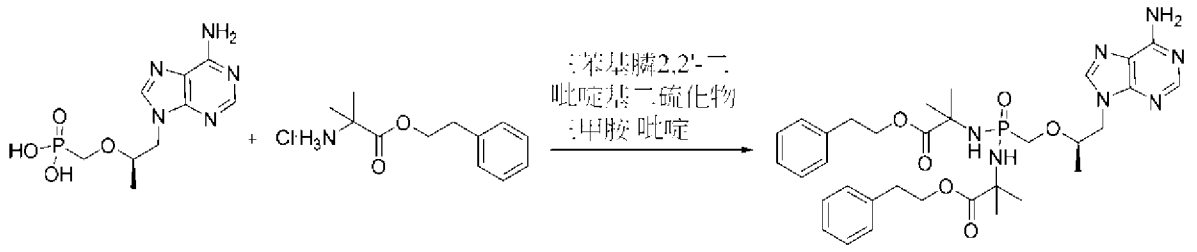


103a

2-胺基-2-甲基丙酸苯乙酯鹽酸鹽(103a)之合成

【0543】以與中間物**87a**相同之方式使用2-胺基-2-甲基丙酸(1g，9.7 mmol)、2-苯基乙-1-醇(3.88，31.8 mmol)及4N HCl/二噁烷(15 mL)合成中間物**103a**，得到中間物**103a**。LCMS：MS *m/z* = 208.04 [M+1]，t_R = 1.04分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo

LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。



103a **103**

【0544】 將PMPA (100 mg，0.348 mmol)及中間物**103a** (339 mg，1.39 mmol)放入裝有攪拌棒之8 ml小瓶中。向此混合物中添加三乙胺(0.5 mL)，隨後添加吡啶(2.5 mL)，加蓋且在70℃下攪拌，持續10分鐘。將2,2'-二吡啶二硫(384 mg，1.74 mmol)及三苯基膦(457 mg，1.74 mmol)混合於另一8 mL小瓶中，且添加吡啶(2.5 mL)，且在氬氣下用超音波處理以完全溶解。將澄清黃色溶液轉移至以上混合物之經攪拌懸浮液。在80℃下攪拌反應混合物隔夜。使反應物冷卻至室溫，在減壓下濃縮，且與甲苯(20 mL×2)共蒸發。將殘餘物溶解於DCM中，裝載於24g急驟管柱上，藉由通過氮氣持續2分鐘(至無水DCM)來乾燥管柱，且用100% EtOAc溶離6分鐘，用0-15% MeOH/DCM溶離持續15分鐘，得到混合物。將此混合物溶解於MeOH中，過濾且藉由製備型HPLC (Gemini，10 uM，NX-C18，110 Å 250×30 mm管柱，40%-100%乙腈/水梯度，運行20分鐘)純化，得到標題化合物(**103**)。LCMS：MS *m/z* = 666.15 [M+1]，t_R = 1.41分鐘；LC系統：Thermo Accela 1250 UHPLC；MS系統：Thermo LCQ Fleet；管柱：Kinetex 2.6μ XB-C18 100A，50×4.6 mm；溶劑：含有0.1%乙酸之乙腈，含有0.1%乙酸之水；梯度：0分鐘-2.0分鐘 2-100%乙腈，2.0分鐘-

3.05分鐘 100%乙腈，3.05分鐘-3.2分鐘 100%-2%乙腈，3.2分鐘-3.5分鐘 2% ACN (2μl/分鐘)。HPLC：t_R = 5.19分鐘；HPLC系統：1290 Infinity II系列；管柱：Phenomenex Kinetex 2.6μ C18 100A，100×4.6 mm；溶劑：含有0.1% TFA之乙腈，含有0.1% TFA之水；梯度：8.5分鐘，2-98% ACN (1.5 mL/分鐘)。

實例104：MT-4細胞中之抗病毒(HIV)分析

【0545】 以高通量384孔分析格式針對化合物抑制MT-4細胞中之HIV-1 (IIIB)複製的能力對該等化合物進行測試。將化合物在384孔聚丙烯盤上在DMSO中連續稀釋(1:3)且使用Biotek Micro Flow及Labcyte ECHO聲分配器進一步稀釋200倍至完整RPMI培養基(10% FBS，1% P/S)中。各盤含有至多8種測試化合物，其中有陰性對照(無藥物對照)及陽性(5 μM AZT)對照。用10 μL RPMI (模擬感染)或HIV-1 IIIB濃縮病毒原液之新製1:250稀釋液預處理MT-4細胞。將受感染及未受感染之MT-4細胞在完整RPMI培養基中進一步稀釋，且使用Micro Flow分配器添加至各盤。在含濕氣且溫度受控之培育箱(37℃)中培育5天之後，將Cell Titer Glo (Promega)添加至分析盤中且使用Envision盤讀取器讀取化學發光。EC_{50}值定義為引起發光信號減少50%之化合物濃度，且使用S形劑量-反應模型進行計算以生成曲線擬合，且展示於**表1**中。

實例105：MT-4細胞中之細胞毒性分析

【0546】 如實例104中所描述進行分析，不同之處在於將未受感染之MT-4細胞添加至含有測試化合物之各孔中。另外，將10 μM嘌呤黴素添加至各分析盤之最後一個管柱中以評估基準細胞毒性位準。CC_{50}值展示於**表1**中。

實例106：原生人類肝細胞(PHH)中之抗病毒(HBV)分析

【0547】 將低溫保存PHH解凍，藉由在100g下在低溫保存之肝細胞回收培養基(Thermo Fisher Scientific；CM7500)中離心回收，且以25E6活細胞於60ml培養基中之密度塗鋪於膠原蛋白基質(Life Technologies；目錄號：R-011-K)塗佈之T225燒瓶(Corning CellBIND，目錄號：3293)上。將細胞塗鋪於補充有3.6%肝細胞解凍及塗鋪補充物(Thermo Fisher Scientific，A15563)、5%胎牛血清(Thermo Fisher Scientific；16000-036)、1μM地塞米松(Thermo Fisher Scientific，A15563)及0.2% Torpedo抗生素混合物(Bioreclamation；Z990008)的William之E培養基(Thermo Fisher Scientific；A1217601)中。14小時之後移除塗鋪培養基，隨後將細胞在維持培養基中培養：補充有4%肝細胞維持補充劑(Thermo Fisher Scientific；AI15564)、2%胎牛血清、0.1μM地塞米松、1.5% DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO；D8418)及0.2% Torpedo抗生素混合物的William之E培養基。塗鋪之後大約24小時，在補充有4% PEG 8000(Promega, Madison, WI；V3011)之PHH維持培養基中，用HepAd38衍生的GTD病毒以500病毒基因體當量/細胞感染PHH。使感染進行24小時，隨後藉由用維持培養基洗滌三次移除剩餘胞外病毒粒子。在使病毒感染發生3天之後，在4分鐘0.5X Versene (Life Technologies目錄號：15040-066)處理及兩次PBS洗滌後，藉由胰蛋白酶消化(0.25X在不含Ca/Mg之PBS中，25分鐘)自培養瓶收穫受感染細胞。將胰蛋白酶化細胞在含有10%FBS的維持培養基中滅活，以50g離心6分鐘，再懸浮於肝細胞維持培養基中，經由40uM細胞過濾器過濾，且調節至0.25E6個細胞/ml之密度。將受感染細胞以20,000個細胞/孔之密度接種於384孔膠原蛋白塗佈

盤(Greiner, Austria)上，孔含有連續稀釋之本發明化合物或DMSO(0.5%)，最終體積為80 μl。培育分析盤5天之時段，且藉由使用QuantiGeneTM 2.0核酸定量套組(Affymetrix, Santa Clara, CA)偵測培養物上清液中HBV DNA之存在來分析測試化合物之抗病毒活性。

實例107：原生人類肝細胞(PHH)中之細胞毒性分析

【0548】將受HBV感染之原生人類肝細胞接種(20K細胞/孔，在80uL培養基中)於預先點有化合物的384孔膠原蛋白塗佈之盤中。5天之後，移除40ul細胞上清液以定量HBV DNA含量，如實例106中所描述。接著，將40ul Cell Titer Glo試劑(Promega目錄號:G7572)添加至剩餘細胞中，且在EnVision微量盤讀取器上量測發光。

實例108：動力學溶解度分析

【0549】緩衝液製備：0.1N HCl：鹽酸，0.1N標準化溶液(MP Biomedicals料號199569)。1×PBS，pH 7.4：向大約450 mL HPLC級H_2O中添加磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)溶液10×(Fisher Bioreagent料號BP399-500)50mL。接著將溶液之體積調節至500mL，總稀釋因子為1:10，且最終PBS濃度為1×。量測最終溶液之pH且發現為7.4。

【0550】**化合物DMSO儲備液之動力學溶解度：**藉由在具有0.45 μM聚碳酸酯濾膜的Millipore溶解度過濾盤中使用Hamilton STARlet液體處理，將3μL DMSO儲備液與297μL適當的培養基混合，以單一方式製備各化合物DMSO儲備溶液之100倍稀釋液。最終DMSO濃度為1.0% (v/v)，且最大理論化合物濃度為100 μM (化合物儲備液濃度為10mM)。密封過濾盤。在環境溫度(24.2-27.5℃)下培育24小時之後，將樣品真空過濾，且將濾液收集在96孔聚丙烯盤中用於分析。密封收集盤以用於分析。將濾液注

入Antek 8060化學發光氮偵測器中進行定量。結果以μM為單位報導。

【0551】**結果之計算：**使用跨越儀器之動態範圍為0.08至4500 μg/mL氮的標準來校準偵測器之等莫耳氮反應。相對於此校準曲線定量濾液。針對DMSO中及用於製備樣品之培養基中所存在的背景氮校正所計算之各溶解度值。環結構中含有相鄰氮原子之化合物的所有報導值均增加大約25%。

實例109：外周血液單核球(PBMC)中之TFV-DP形成

【0552】在人類血清存在下，在96孔分析形式中測試化合物在PBMC中之TFV-DP負荷水準。用100單位/mL重組人類IL-2及2 μg/mL植物凝血素(PHA)活化PBMC 36小時。活化之後，將PBMC (2百萬)與化合物(1μM)及具有50%血清的細胞培養基在96孔盤中在37℃下培育2小時。將細胞轉移至96孔深封閉盤中且短暫離心。移除液體，且用1 mL 0.9%生理鹽水洗滌細胞2×，在洗滌之間短暫離心。在最終洗滌及液體移除之後，添加500 μL MeOH + 200nM Cl-ATP + 200nM[腺嘌呤-$^{13}C_5$]-替諾福韋二磷酸酯(四銨鹽)且與細胞充分混合。接著將盤短暫離心且將450 μL樣品轉移至新96孔盤中。接著蒸發上清液，在80μl 1mM磷酸銨中復原且充分渦旋。空白樣品經彙集以用於連續稀釋，以構築以pmol/百萬細胞計之TFV、TFV-DP及TFV-TP之校準標準物。接著將樣品轉移至短孔96孔盤中，離心且注射於LC-MS/MS上進行定量。使用0.2 pL/細胞之胞內體積以μM為單位報導值。

實例110：原生人類肝細胞(PHH)中之TFV-DP形成

【0553】在24孔分析形式中測試化合物在PHH中之TFV-DP形成水準。將細胞接種(4.0×10^5個細胞/孔)於經膠原蛋白塗佈之盤中且在37℃下

培育。4至6小時之後，移除液體，添加500 µl新培養基(2% FBS，1.5% DMSO)，且在37℃下培育細胞隔夜。接著置換培養基(2% FBS，1.0% DMSO)，添加化合物(1µM)且在37℃下在化合物存在下培育細胞1小時。接著移除培養基且用500 µl 0.9%鹽水洗滌細胞2×。在最終洗滌及液體移除之後，添加500 µL MeOH + 200nM Cl-ATP + 200nM[腺嘌呤-$^{13}C_5$]-替諾福韋二磷酸酯(四銨鹽)，且將細胞在-80℃下培育30分鐘。使細胞保持在水冰上，同時向上及向下吸取MeOH/標準上清液若干次，且接著轉移至96深孔盤中。接著蒸發上清液，使樣品在80µl 1mM磷酸銨中復原且接著充分渦旋。空白樣品經彙集以用於連續稀釋，以構築以pmol/百萬細胞計之TFV、TFV-DP及TFV-TP之校準標準物。接著將樣品轉移至短孔96孔盤中，離心且注射於LC-MS/MS上進行定量。使用3 pL/細胞之胞內體積以µM為單位報導值。

【0554】 本發明化合物展現強力抗病毒活性，如下**表1**中所展示。

【0555】 本發明化合物顯示動力學溶解度，如下**表2**中所展示。與其抗病毒活性一致，本發明化合物展現PBMC及PHH中之TFV-DP之高效胞內形成，如**表2**中所展示。

表1.來自實例104至107中之分析的結果

實例	MT4 HIV EC_{50} (nM)[1]	MT4 CC_{50} (nM)[1]	PHH HBV EC_{50} (nM)[1]	PHH CC_{50} (nM)[1]
1	5	4990	1.96	>100
2	4	6087	0.69	>1000
3	10	4460		>100
4	6	8417		>100
5	5			
6	2			
7	9			
8	5			
9	169			
10	37			
11	17			

實例	MT4 HIV EC_{50} (nM)[1]	MT4 CC_{50} (nM)[1]	PHH HBV EC_{50} (nM)[1]	PHH CC_{50} (nM)[1]
12	172			
13	16	5473		
14	7	3191	2.57	>100
15	17	4359		
16	35	6408		
17	>500	8853		
18	13	6567		
19	30	17278		
20	12			
21	7	4467	3.55	>100
22	9			
24	>500			
25	8			
26	6			
27	26			>100
28	65			
29	16			
30	68			>100
31	>500	9014		>100
32	>500			
33	7	6619	2.62	>100
34	3	3666		
35	5	4346		
36	14	8965		
37	4			
38	10			
39	24	7271	4.50	>100
40	6			
41	3			
42	2			
43	20			
44	7			
45	3			
46	5	4158	2.51	>100
47	7			
48	6	3340	4.63	>100
49	5	5215	5.45	>100
50	7	8059	3.10	>100
51	8	7250	6.00	>100
52	8	7187	14.36	>100
53	6	7547	8.38	>100
54	4	6721	4.45	>100
55	101	9419	6.26	>100
56	177	9654	3.99	>100
57	23	6618	4.71	>100
58	5	3676	1.26	>100
59	47	6955	6.53	>100
60	3	3306	1.44	>100

實例	MT4 HIV EC_{50} (nM)[1]	MT4 CC_{50} (nM)[1]	PHH HBV EC_{50} (nM)[1]	PHH CC_{50} (nM)[1]
61	28	6002		>100
62	7	3192		>100
63	7	2217		
64	>500	7343		
65	>500	6715		>100
66	9	4766		>100
67	8			
68	9			
69	24			
70	>500			
71	233			
72	16			
77	>500	>50000		>100
78	>500			
79	271			
80	>500			
81	>500			
82	345			
83	6	6599	2.14	>100
84	229	10594	3.37	>100
85	5			
86	5	3729	3.16	>100
87	6	5052		>100
88	3	7290	2.50	>100
89	6	5104	2.42	>100
90	7	5514	2.95	>100
91	5	4924	3.76	>100
92	23	7986	4.56	>100
93	97	5471		
94	130	8222		>100
95	27	14780		
96	11	10974		
97	13	10740		
98	213	24523		
99	91	17240		
100	22			
101	12	7681		
102	>500	45125		
103	>500	>42540		

[1] 值為至少兩個獨立實驗之平均值

表2.來自實例108至110中之分析的結果

實例	pH 7.4 PBS (μg/mL) 中之動力學溶解度	平均PBMC TFV-DP (μM)[1]	平均PHH TFV-DP (μM)[1]
1	33	5.2	2.1
2	65	4.4	2.5
3	50	3.0	
4	53	5.0	
5	53	3.2	
6	49	4.5	
7	7	5.4	
8	50	6.4	
9		0.2	
10	7	0.8	
11	<1	1.4	
12	<1	BLQ	
13	<1	2.6	
14	27		
15	2	1.0	
16	12		
17			
18	22	4.1	
19	18	1.8	
20	49	4.0	
21	39	5.8	
22	36	5.4	
24	69	BLQ	
25	84	4.9	
26	78	8.8	
27	1	1.0	
28	55	0.7	2.93
29	26	2.2	
30	<1	0.4	
31	12	0.3	
32	<1	0.3	0.26
33	14	4.9	4.85
34	59	0.9	
35	54	0.9	
36	60	0.3	
37		1.5	
38	45	1.1	
39		2.1	0.9
40	57	3.0	
41	54	8.1	
42	54	7.1	
43	53	0.6	
44	10	2.0	
45	64	5.3	
46	<1	6.1	

實例	pH 7.4 PBS (μg/mL) 中之動力學溶解度	平均PBMC TFV-DP (μM)[1]	平均PHH TFV-DP (μM)[1]
47	72	1.0	
48	<1	5.6	
49	4	4.8	
50	<1	4.5	
51	6	2.9	
52	<1	2.0	
53	<1	2.2	
54	12	5.7	
55	<1	0.4	0.88
56	5	0.3	0.91
57	<1	1.2	
58	51	7.8	5.75
59	<1	0.5	0.68
60	76	1.2	5.42
61	<1	1.2	1.08
62	<1	3.6	5.01
63		2.2	2.40
64	<1	0.3	
65		0.7	0.26
66		3.9	
67	38	5.5	
68	3	5.1	
69	1	1.9	
70			
71			
72	35	2.1	
77	57		
78	60		
79	68		
80	56		
81	61		
82	10	0.3	
83	33	4.0	2.66
84	8	0.4	1.81
85	6	9.4	
86	2	5.7	
87	<1	8.4	
88	69	8.1	
89	<1	7.6	3.46
90	7	5.7	3.72
91	1	4.6	
92	<1	1.2	0.75
93	1	0.4	0.21
94	2	0.2	0.64
95	60	0.5	0.23
96	92	3.1	2.53
97	13	1.4	1.60

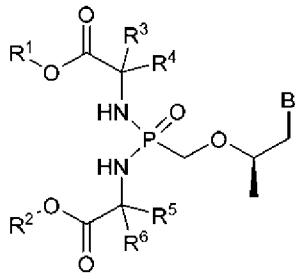
實例	pH 7.4 PBS (μg/mL) 中之動力學溶解度	平均PBMC TFV-DP (μM)[1]	平均PHH TFV-DP (μM)[1]
98	7	1.5	0.12
99	25	0.4	1.78
100		1.9	4.73
101	23	3.2	0.66
102	10	BLQ	0.16
103	64	0.4	

[1] 值為至少兩個獨立實驗之平均值

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，



I

其中

R^1及R^2相同且選自C_{1-12}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-12}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代；

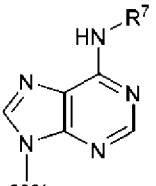
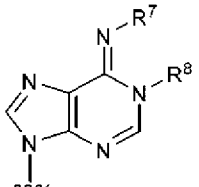
R^3、R^4、R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；或視情況：

R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基

及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；或

R^3及R^4獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；或

R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成視情況經一至三個R^b取代之3員至6員飽和或部分不飽和碳環；

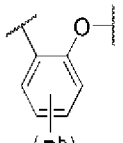
B為或；

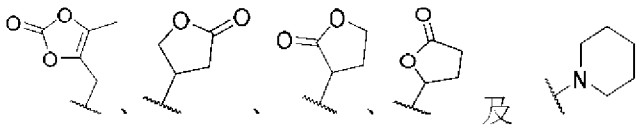
R^7為氫或R^8；

R^8為-L^1-$(L^2)_m$-$(L^3)_n$-R^{8a}；

L^1選自鍵、-C(O)-及-C(O)O-；

L^2為C_{1-6}伸烷基；

L^3為-C(O)O-或；

R^{8a}選自C_{1-12}烷基、芳基、-C(O)-芳基、-C(O)-C_{1-4}烷基、-S-C(O)-C_{1-4}烷基、，其中芳基及-C(O)-芳基視情況經一或兩個R^c取代；

各R^a獨立地選自C_{1-4}烷基、鹵基、C_{1-4}鹵烷基及-O-C_{1-4}烷基；

各R^b獨立地為C_{1-4}烷基；

各R^c獨立地為C_{1-4}烷基或-OC(O)-C_{1-4}烷基；

m及n獨立地為0或1；且

p為0、1或2。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代。

【請求項3】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷

基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代。

【請求項4】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代。

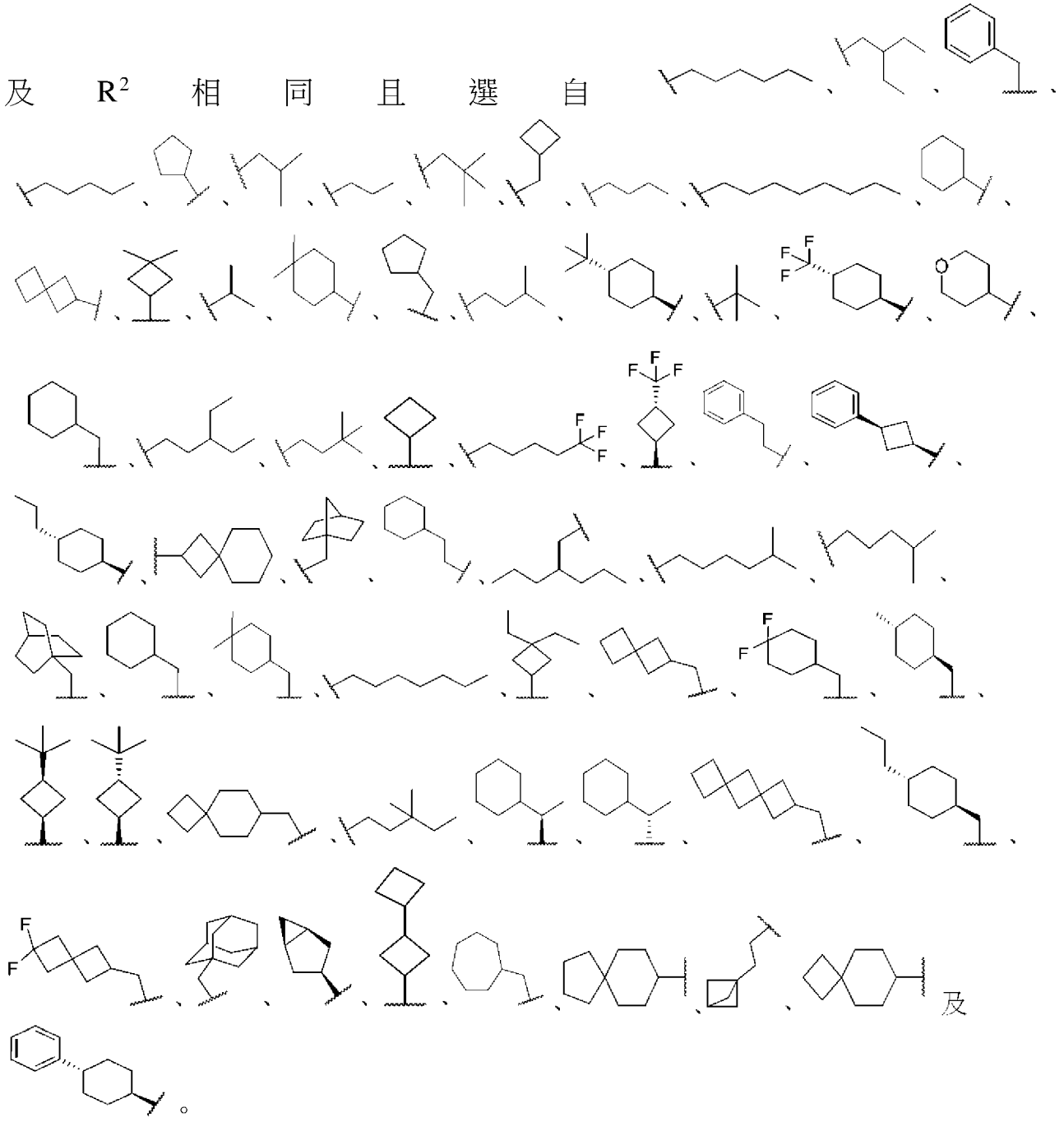
【請求項5】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2相同且選自C_{5-8}烷基、C_{5-7}環烷基、C_{5-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-9}螺環烷基、C_{7-9}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基及橋聯C_{5-7}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{5-8}烷基、C_{5-7}環烷基、C_{5-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-9}螺環烷基及C_{7-9}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代。

【請求項6】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2相同且選自C_{1-8}烷基、芳基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、芳基-C_{3-7}伸環烷基、C_{7-12}螺環烷基、C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{5-10}雙環烷基-C_{1-4}伸烷基、稠合C_{5-10}雙環烷基、C_{10-16}二螺環烷基-C_{1-4}伸烷基、橋聯C_{9-12}三環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{3-7}環烷基-C_{3-7}伸環烷基及具有選自N、O及S的1至3個雜原子的5員至7員單環雜環基，其中各C_{1-8}烷基、C_{3-7}環烷基、C_{3-7}環烷基-C_{1-4}伸烷基、C_{7-12}螺環烷基及C_{7-12}螺環烷基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^a取代。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1及R^2相同且選自及。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3、R^4、R^5及R^6各自獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^5相同。

【請求項10】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^5均為甲基。

【請求項11】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4及R^6相同。

【請求項12】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^4及R^6均為乙基或均為苯甲基。

【請求項13】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^4相同。

【請求項14】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^4均為甲基。

【請求項15】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6相同。

【請求項16】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5

及R^6均為甲基。

【請求項17】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^4與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代。

【請求項18】

如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^5及R^6獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代。

【請求項19】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^4獨立地選自C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基，其中各C_{1-4}烷基、C_{3-6}環烷基及芳基-C_{1-4}伸烷基視情況經一至三個R^b取代；且R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代。

【請求項20】

如請求項19之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3及R^4獨立地選自甲基、乙基、環丙基及苯甲基，其中各甲基、乙基、環丙基及苯甲基視情況經一至三個R^b取代。

【請求項21】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3

及R^4與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代；且其中R^5及R^6與其所連接之碳原子一起形成環丙烷環或環丁烷環，其中該環丙烷環或該環丁烷環視情況經一至三個R^b取代。

【請求項22】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中各R^b獨立地為甲基或乙基。

【請求項23】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3、R^4、R^5及R^6相同。

【請求項24】

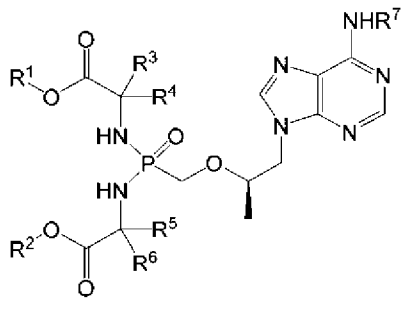
如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基或環丙基。

【請求項25】

如請求項23之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^3、R^4、R^5及R^6各自為甲基。

【請求項26】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(**II**)：

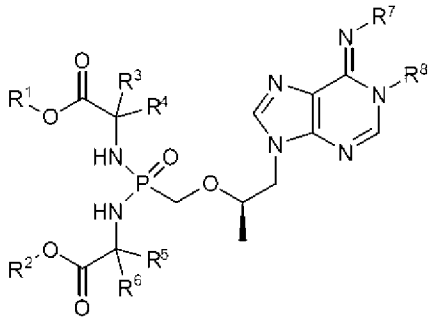


II

。

【請求項27】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(**III**)：



III。

【請求項28】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為R^8。

【請求項29】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為$-L^1-L^2-L^3-R^{8a}$。

【請求項30】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為$-L^1-(L^3)_n-R^{8a}$。

【請求項31】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為$-L^1-(L^2)_m-R^{8a}$。

【請求項32】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為$-L^1-L^3-R^{8a}$。

【請求項33】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為$-L^1-L^2-R^{8a}$。

【請求項34】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為$-L^1-R^{8a}$。

【請求項35】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8為R^{8a}。

【請求項36】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為鍵。

【請求項37】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為-C(O)-。

【請求項38】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^1為-C(O)O-。

【請求項39】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2選自$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$及$-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$。

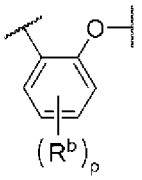
【請求項40】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^2選自$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$及$-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$。

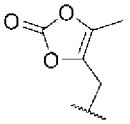
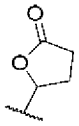
【請求項41】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^3為$-C(O)O-$。

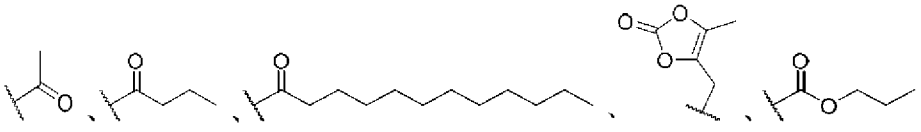
【請求項42】

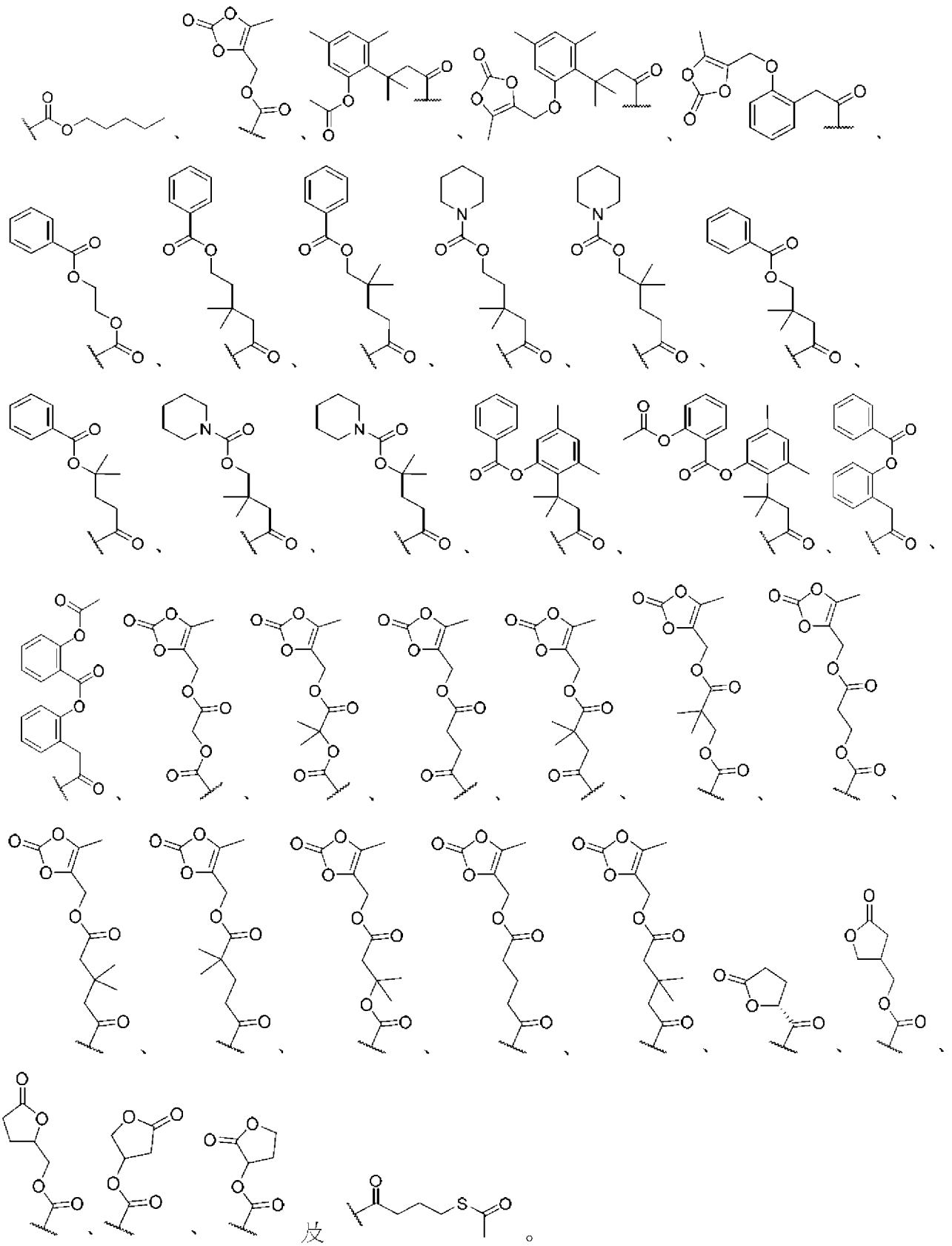
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中L^3為。

【請求項43】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^{8a}選自C_{1-12}烷基、芳基、$-C(O)-C_{1-4}$烷基、$-S-C(O)-C_{1-4}$烷基、及，其中芳基視情況經一或兩個R^c取代。

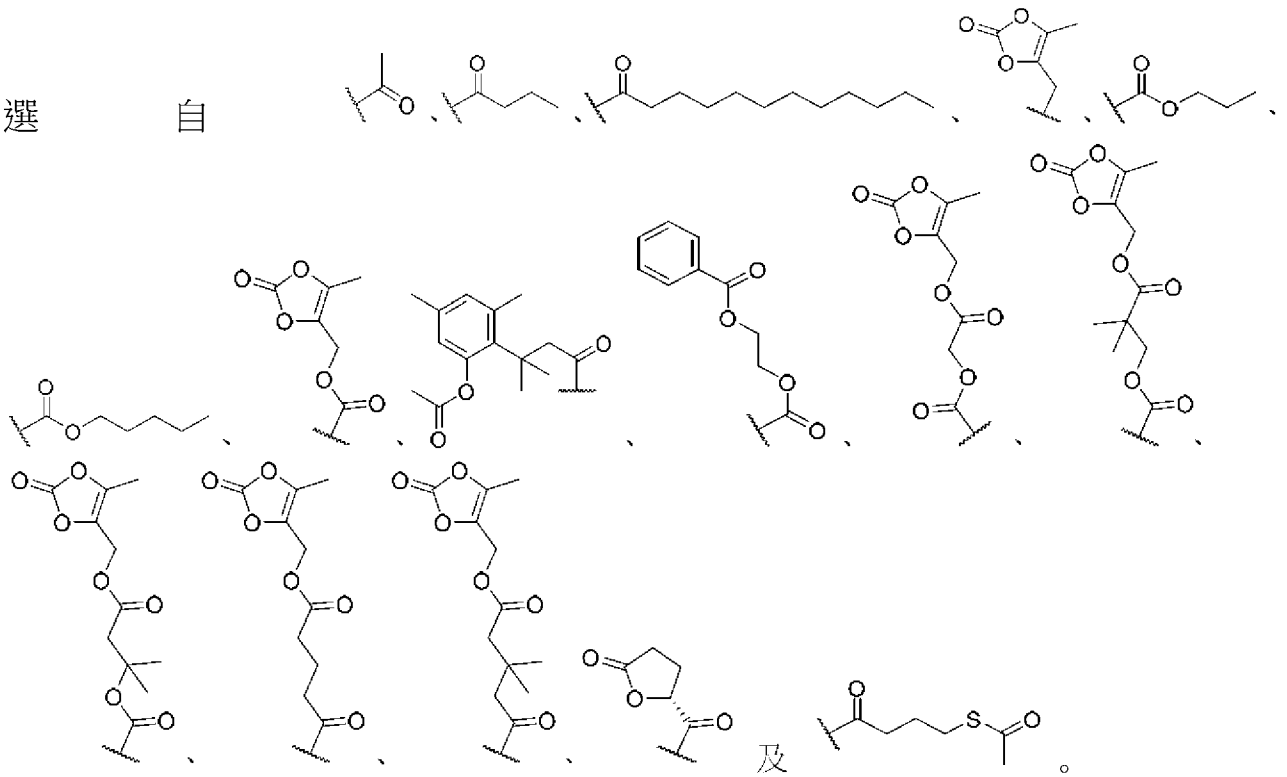
【請求項44】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8選自、



【請求項45】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^8

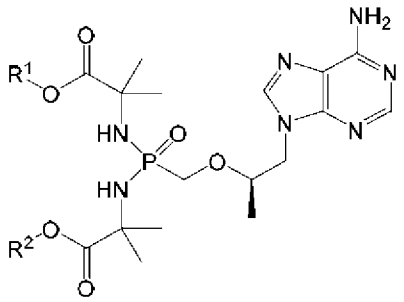
選自及。

【請求項46】

如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^7為氫。

【請求項47】

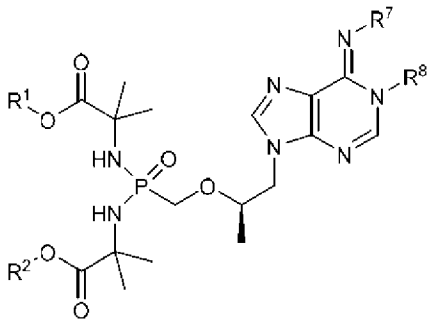
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(**IV**)：



IV。

【請求項48】

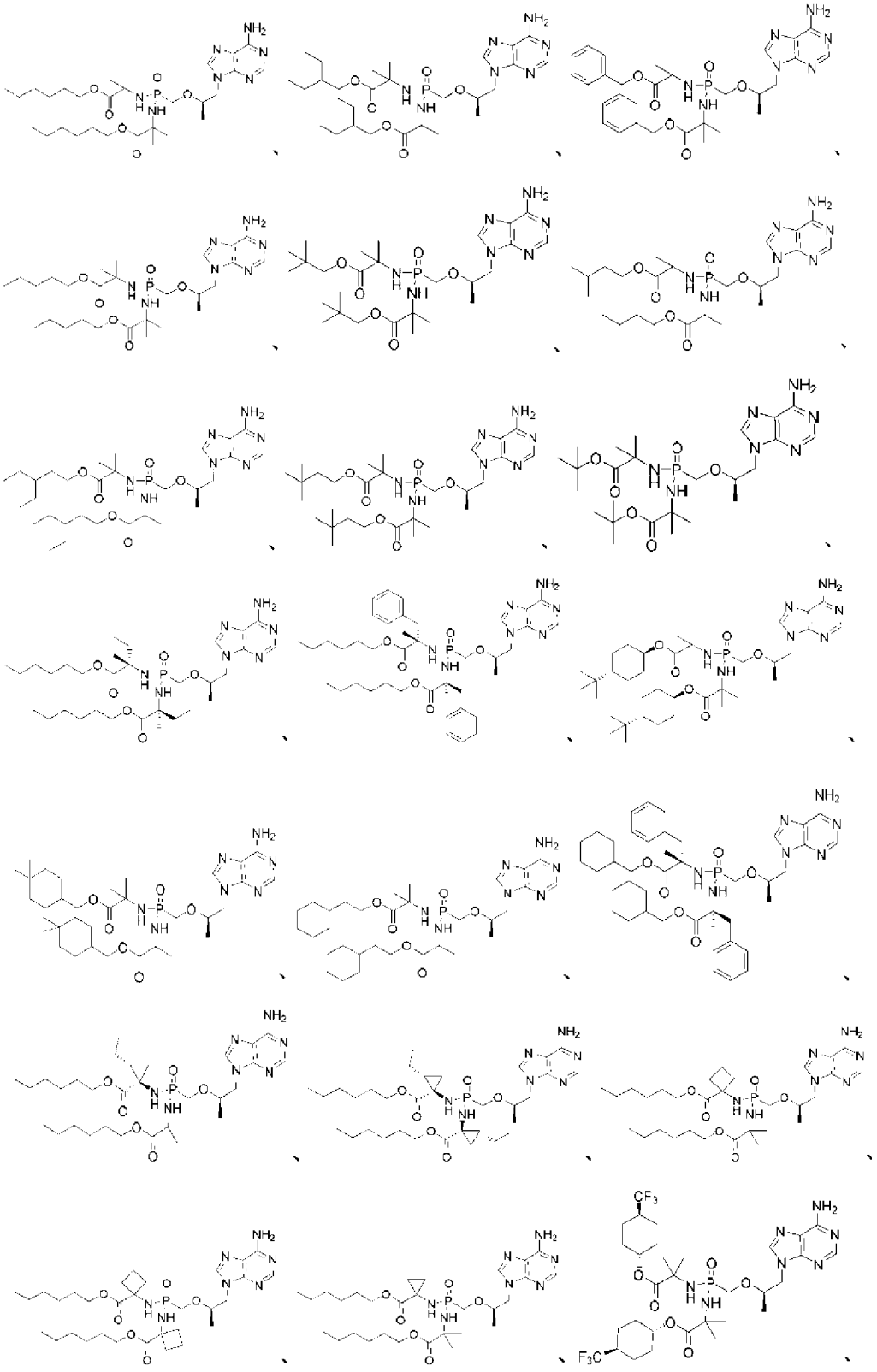
如請求項1至5中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物具有式(**V**)：

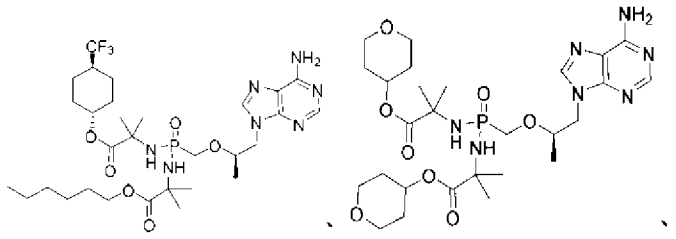


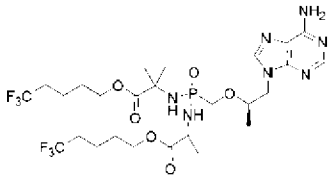
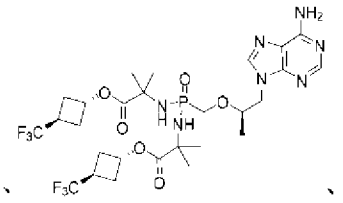
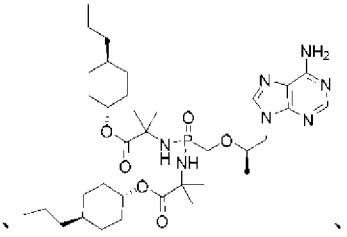
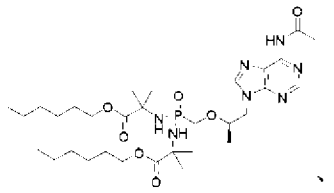
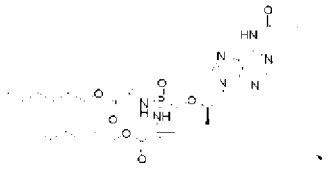
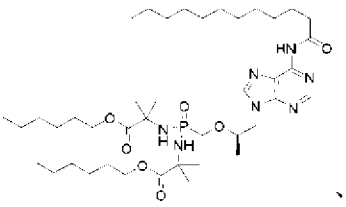
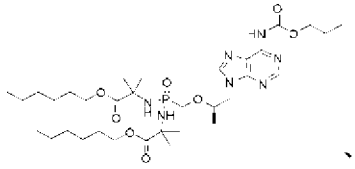
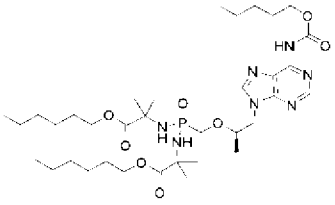
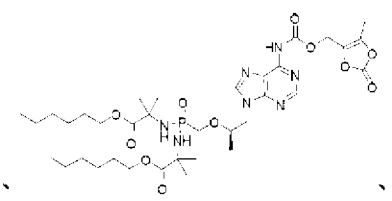
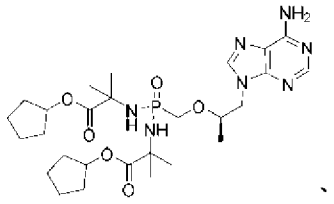
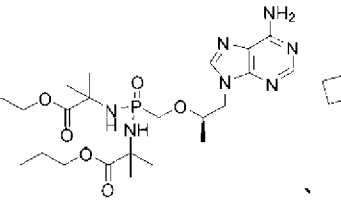
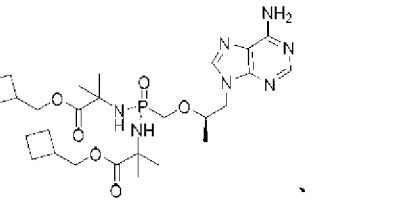
V 。

【請求項49】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



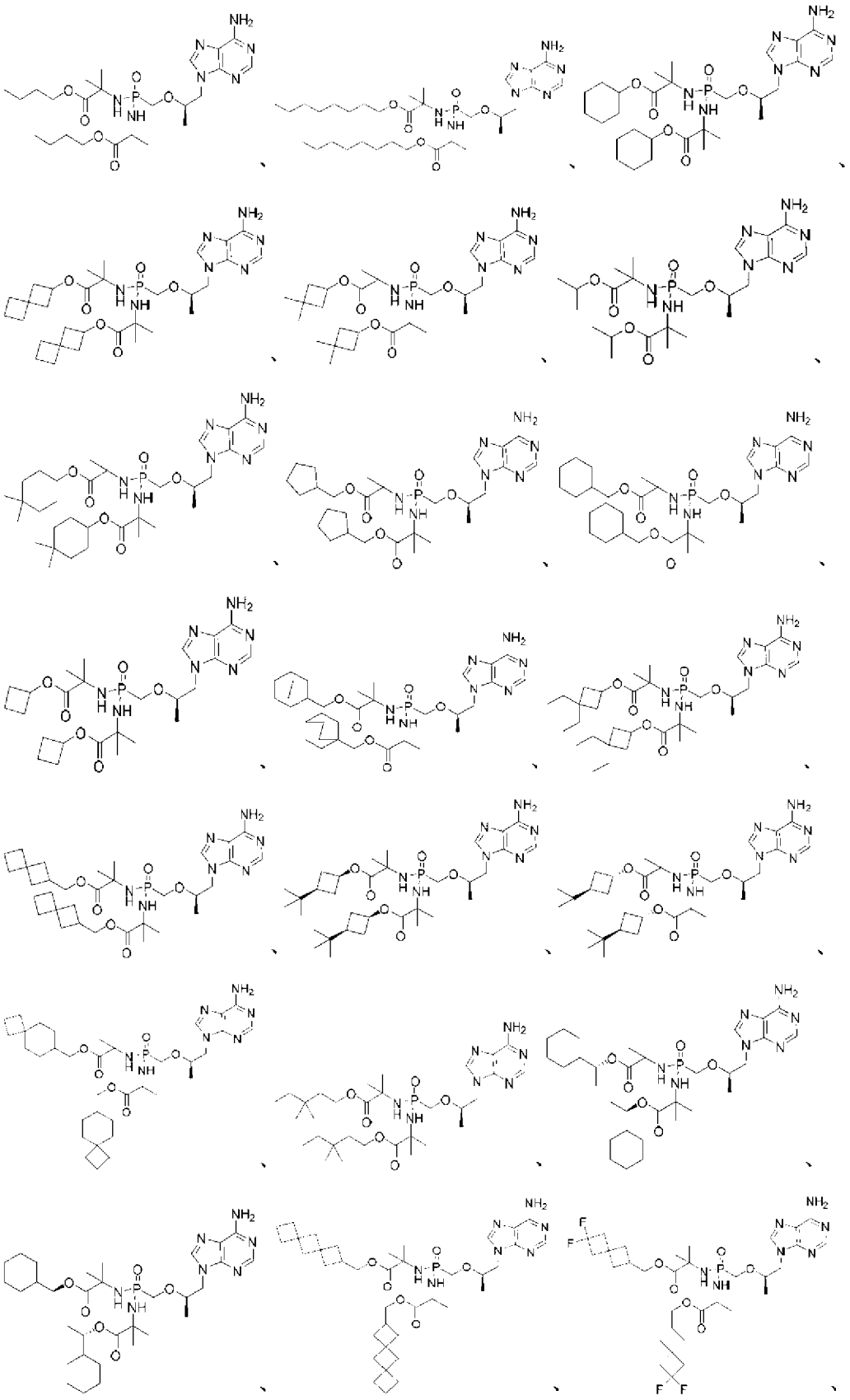

、

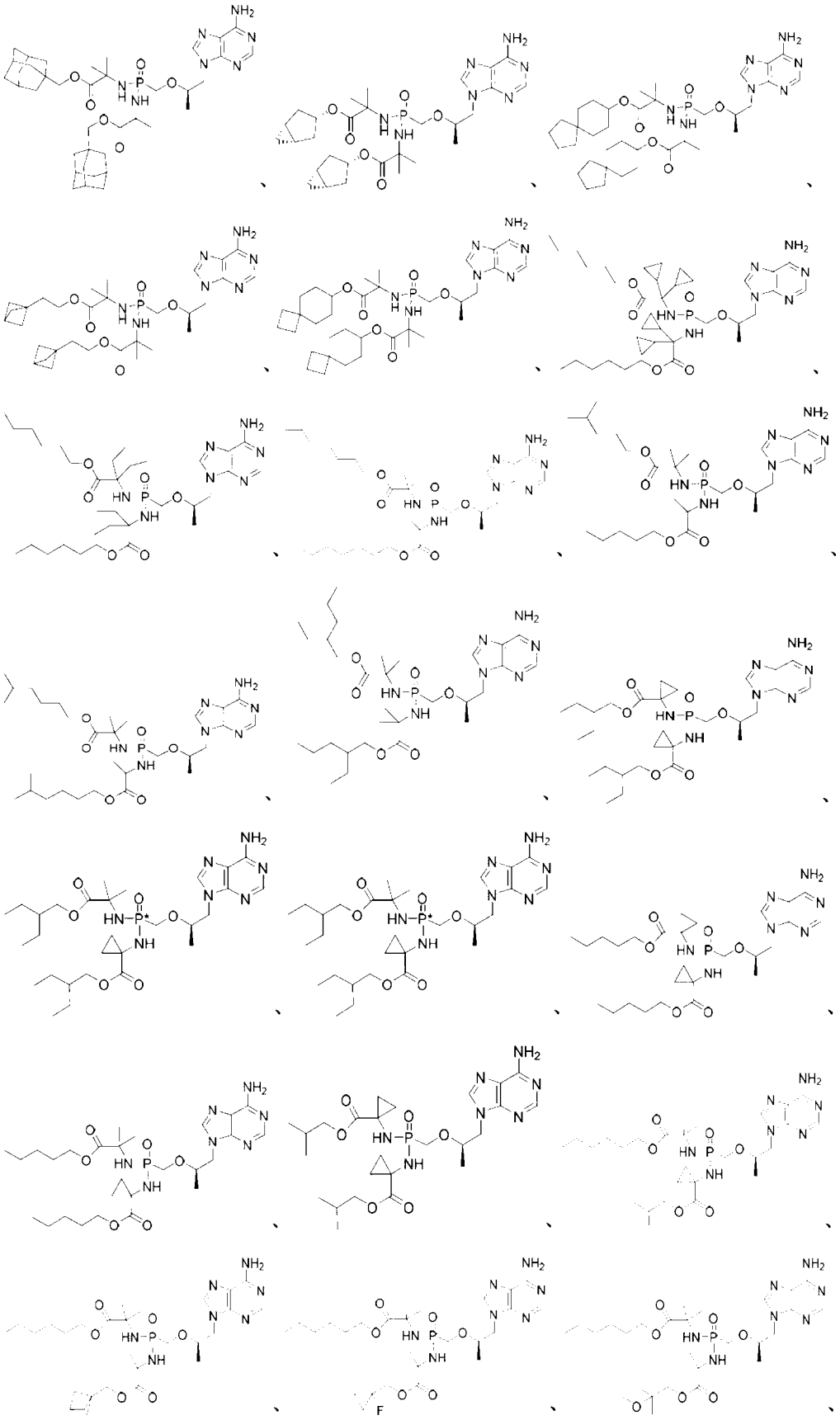
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

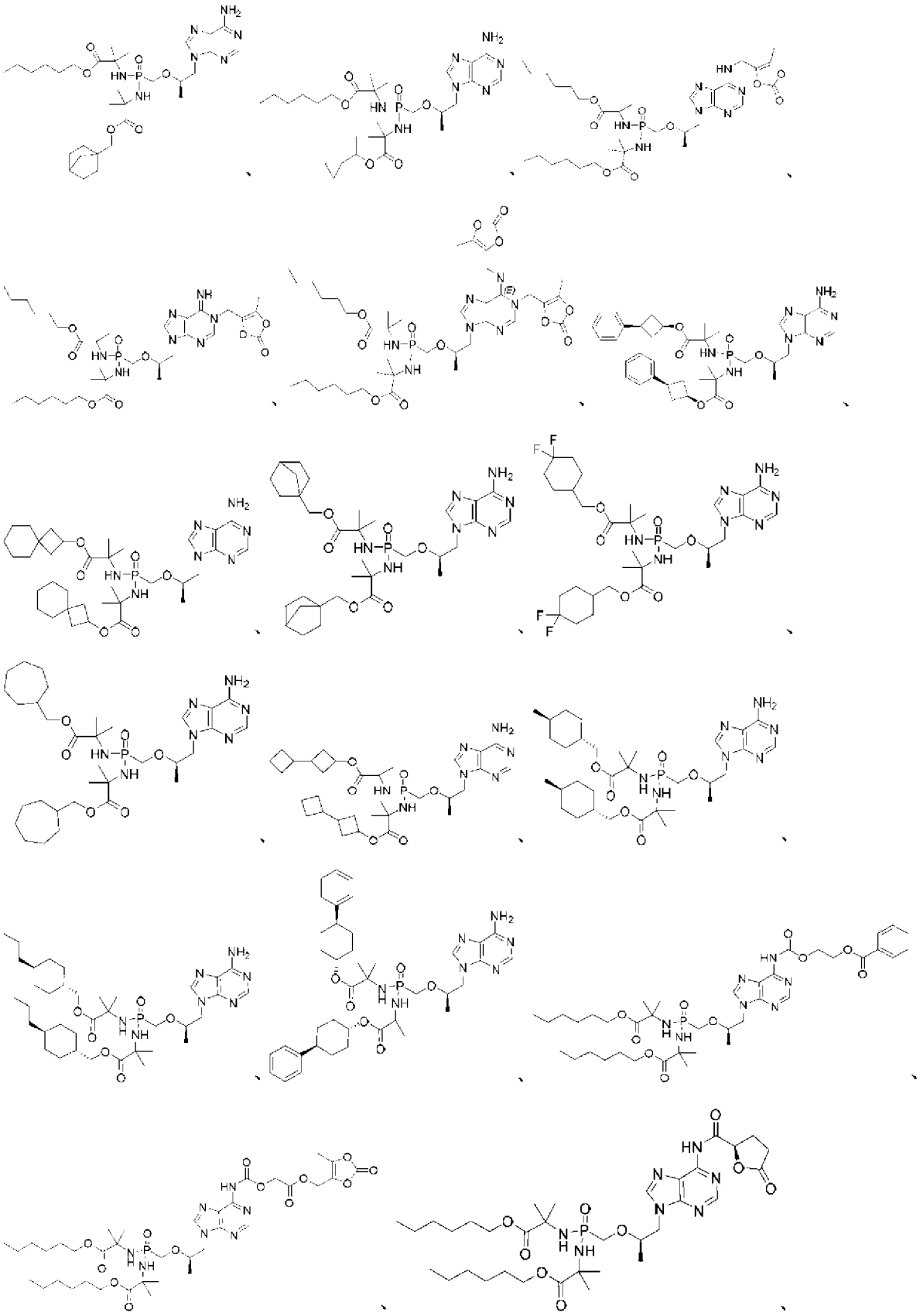
、

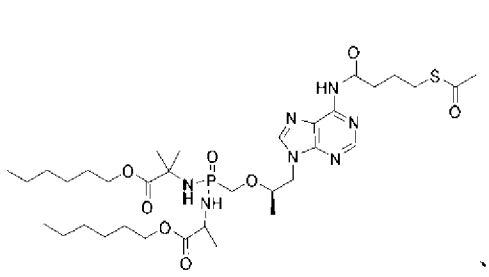
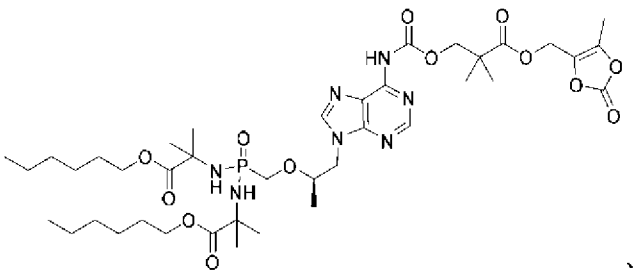
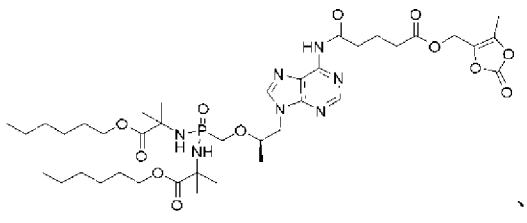
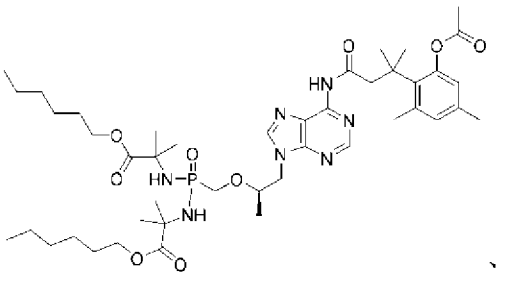
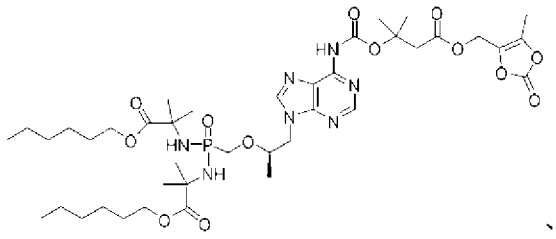
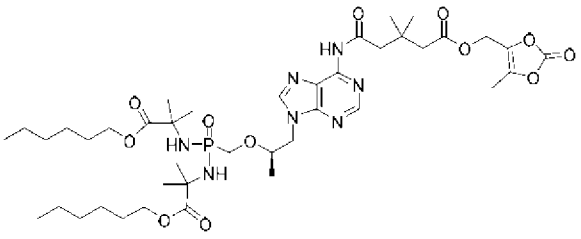
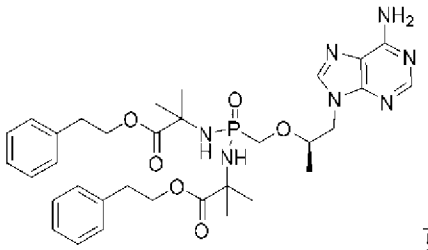
、

、





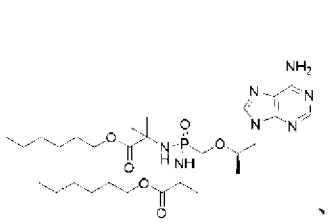
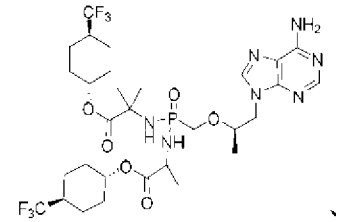
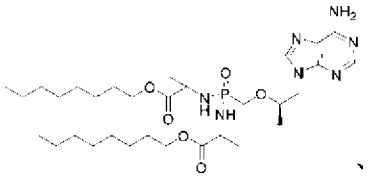
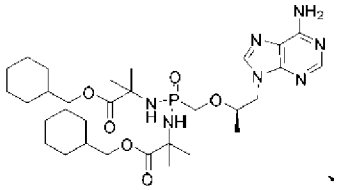
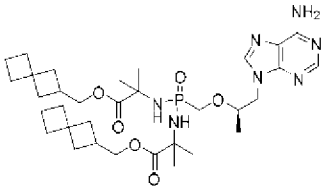
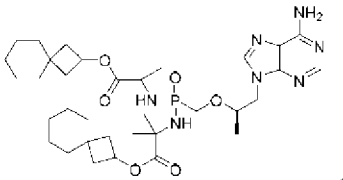


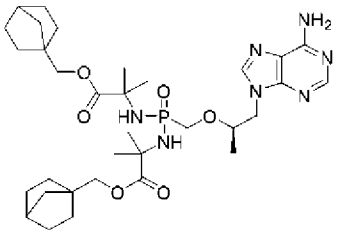
、、、、、或

或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項50】

一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：

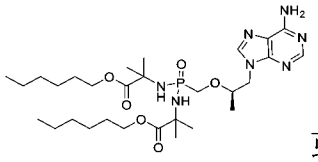
、、、、、或



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項51】

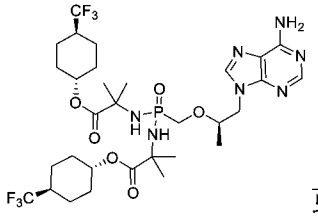
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項52】

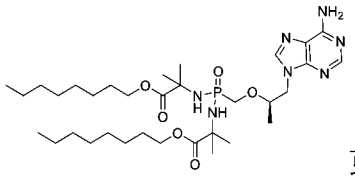
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項53】

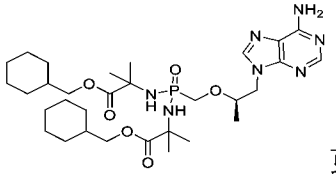
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項54】

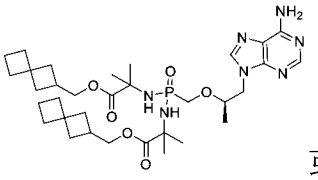
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項55】

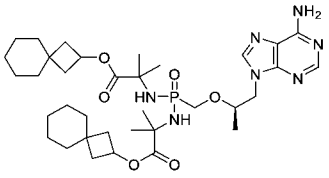
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項56】

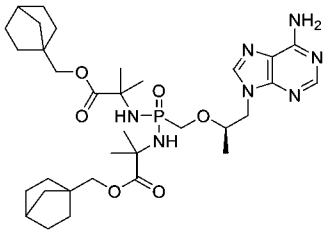
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項57】

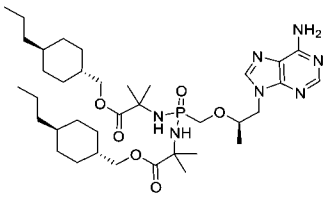
如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項58】

如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係：



或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項59】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之賦形劑。

【請求項60】

如請求項59之醫藥組合物，其進一步包含一種、二種、三種或四種額外治療劑。

【請求項61】

如請求項60之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑為抗HIV劑。

【請求項62】

如請求項60之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV衣殼抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，及其組合。

【請求項63】

如請求項60之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑選自多替拉韋、卡替拉韋、伊司他韋、達盧那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林及樂卡帕韋，及其組合。

【請求項64】

如請求項60之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑為抗HBV劑。

【請求項65】

如請求項60之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑選自HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV聚合酶抑制劑、HBV衣殼調節劑、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、干擾素α受體配位體、干擾素α、干擾素λ、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表

面抗原(HBsAg)抑制劑、HBV X蛋白(HBx)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及DNA導向RNA干擾(ddRNAi)、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原(HBeAg)抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼醇X受體促效劑、HBV抗體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HBV抗原或肽之嵌合T細胞受體、CAR-T細胞療法、胸腺素促效劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO1)路徑抑制劑、抗OX40、抗CD40、抗CD160、HBV基因編輯劑、PAPD5/PAPD7抑制劑、ZCCHC14抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、表觀遺傳調節劑、三級淋巴凝集物之誘導劑、IAP/XIAP之拮抗劑、核酸聚合物、脂質代謝或遷移之調節劑、精胺酸酶抑制劑及用於治療HBV之其他藥物，及其組合。

【請求項66】

如請求項60之醫藥組合物，其中該一或多種額外治療劑選自阿德福韋、恩替卡韋、替比夫定、拉米夫定及樂卡帕韋，及其組合。

【請求項67】

如請求項59至66中任一項之醫藥組合物，其中該醫藥組合物用於非經腸投與。

【請求項68】

一種套組，其包含如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項59至67中任一項之醫藥組合物，及使用說明書。

【請求項69】

一種如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如

請求項59至63中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療HIV感染之醫藥品。

【請求項70】

如請求項69之用途，其中該醫藥品係用於與一種、兩種、三種或四種額外治療劑併用。

【請求項71】

如請求項70之用途，其中該一或多種額外治療劑為抗HIV劑。

【請求項72】

如請求項70之用途，其中該一或多種額外治療劑選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV非核苷或非核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV核苷或核苷酸逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV衣殼抑制劑、gp41抑制劑、CXCR4抑制劑、gp120抑制劑、CCR5抑制劑、Nef抑制劑、潛伏逆轉劑、HIV bNAb、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、HIV疫苗、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HIV抗原之嵌合T細胞受體、藥物動力學增強劑及用於治療HIV之其他藥物，及其組合。

【請求項73】

如請求項70之用途，其中該一或多種額外治療劑選自多替拉韋、卡替拉韋、伊司他韋、達盧那韋、比替拉韋、艾法韋林、利匹韋林及樂卡帕韋，及其組合。

【請求項74】

一種如請求項1至58中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項59、60及64至66中任一項之醫藥組合物之用途，其係用於製備治

療HBV感染之醫藥品。

【請求項75】

如請求項74之用途，其中該醫藥品係用於與一種、兩種、三種或四種額外治療劑併用。

【請求項76】

如請求項75之用途，其中該一或多種額外治療劑為抗HBV劑。

【請求項77】

如請求項75之用途，其中該一或多種額外治療劑選自HBV組合藥物、HBV疫苗、HBV聚合酶抑制劑、HBV衣殼調節劑、TLR7、TLR8及TLR9之促效劑、細胞介素、免疫檢查點抑制劑、FLT3配位體、干擾素α受體配位體、干擾素α、干擾素λ、玻尿酸酶抑制劑、B型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制劑、HBV X蛋白(HBx)抑制劑、親環蛋白抑制劑、HBV病毒進入抑制劑、反義寡核苷酸、短干擾RNA (siRNA)及DNA導向RNA干擾(ddRNAi)、核酸內切酶調節劑、核糖核苷酸還原酶抑制劑、HBV E抗原(HBeAg)抑制劑、共價閉合環狀DNA (cccDNA)抑制劑、法尼醇X受體促效劑、HBV抗體、T細胞及NK細胞募集雙特異性抗體、靶向HBV抗原或肽之嵌合T細胞受體、CAR-T細胞療法、胸腺素促效劑、視黃酸誘導性基因1刺激劑、NOD2刺激劑、磷脂醯肌醇3-激酶(PI3K)抑制劑、吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO1)路徑抑制劑、抗OX40、抗CD40、抗CD160、HBV基因編輯劑、PAPD5/PAPD7抑制劑、ZCCHC14抑制劑、布魯東氏酪胺酸激酶(BTK)抑制劑、表觀遺傳調節劑、三級淋巴凝集物之誘導劑、IAP/XIAP之拮抗劑、核酸聚合物、脂質代謝或遷移之調節劑、精胺酸酶抑制劑及用於治療HBV之其他藥物，及其組合。

【請求項78】

如請求項75之用途，其中該一或多種額外治療劑選自阿德福韋、恩替卡韋、替比夫定、拉米夫定及樂卡帕韋，及其組合。

【請求項79】

如請求項69至78中任一項之用途，其中該醫藥品係用於靜脈內、皮下或肌內投與。