



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107074902 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201580059613.5

(22)申请日 2015.10.29

(30)优先权数据

62/072,331 2014.10.29 US

62/105,619 2015.01.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.05.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/057932 2015.10.29

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/069825 EN 2016.05.06

(71)申请人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 S·D·阿克斯特 P·R·巴达罗弗

K·布拉克 S·卡帕格纳

A·克奇梅里尼奈 E·多伊尔弗勒

M·M·弗里克 高德天

L·V·休曼 B·黄 W·卢

R·R·米尔本 S·T·内维尔

B·罗斯 E·鲁登 R·W·斯科特

D·西格尔 A·C·史蒂文斯

C·塔德尤斯 T·维埃拉

A·W·瓦特曼 王翔宏

M·C·惠特科姆 L·沃尔夫

余谢韵

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 马慧

(51)Int.Cl.

C07H 15/18(2006.01)

C07H 11/00(2006.01)

C07F 9/24(2006.01)

C07H 1/02(2006.01)

C07H 19/14(2006.01)

A61K 31/675(2006.01)

A61P 31/12(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

A61K 31/706(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07H 7/06(2006.01)

A61K 31/665(2006.01)

C07F 9/6561(2006.01)

C07H 17/02(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/00(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

C07H 9/02(2006.01)

A61K 31/4375(2006.01)

A61K 31/685(2006.01)

A61K 31/7052(2006.01)

C07H 1/00(2006.01)

C07H 13/00(2006.01)

权利要求书14页 说明书93页

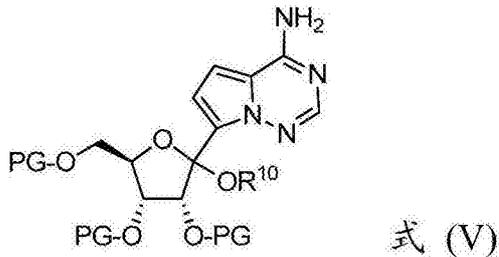
(54)发明名称

制备核糖核苷的方法

(57)摘要

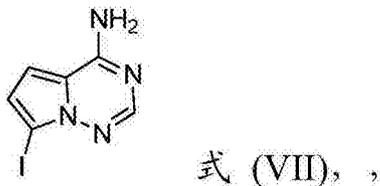
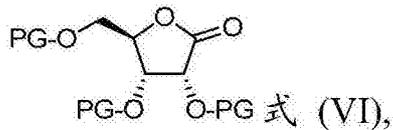
提供了制备用于治疗丝状病毒科(Filoviridae)病毒感染的化合物和药物组合物的方法。所提供的化合物、组合和方法特别适用于治疗马尔堡病毒、埃博拉病毒和弯曲病毒。

1. 一种制备式V化合物的方法：



该方法包括：

在适于制备式V化合物的条件下形成含有偶联剂、卤代硅烷、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物：



其中

各PG独立地为羟基保护基；

或者，相邻碳原子上的两个PG基团可以一起形成-C(R¹⁹)₂-基团；

R¹⁰为H或甲硅烷基；并且

R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基。

2. 权利要求1的方法，其中

所述偶联剂是锂偶联剂或镁偶联剂；

所述卤代硅烷为Cl-Si(CH₃)₃或Cl-Si(CH₃)₂CH₂CH₂Si(CH₃)₂-Cl；并且所述羟基保护基为三甲基硅烷(TMS)、叔丁基二甲基硅烷(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷(TBDPS)、甲基-甲氧基(MOM)、四氢吡喃(THP)、叔丁基、烯丙基、苄基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。

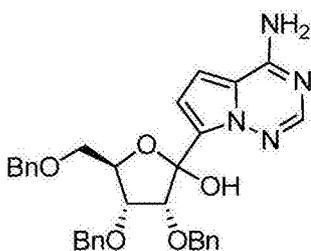
3. 权利要求1的方法，其中

所述偶联剂为PhMgCl和iPrMgCl；

所述卤代硅烷为TMS-Cl；并且

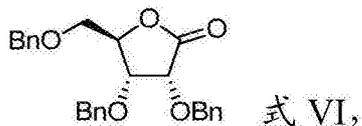
所述羟基保护基为苄基。

4. 权利要求1的方法，用于制备式V化合物：

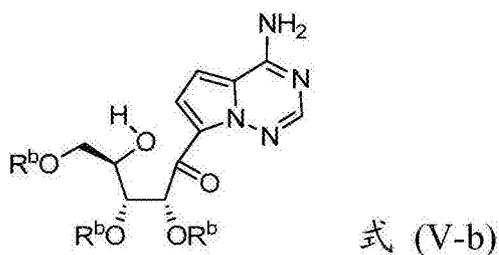
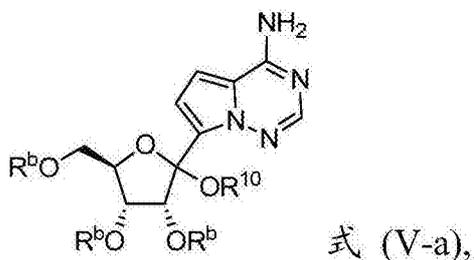


该方法包括：

在适于制备式V化合物的条件下形成包含TMS-Cl、PhMgCl、iPrMgCl、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物：

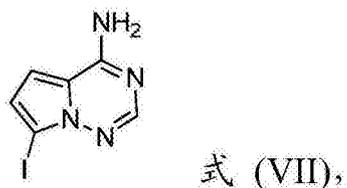
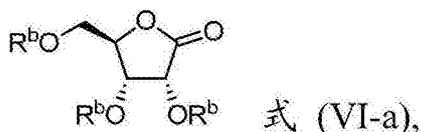


5. 制备式V-a或式V-b化合物的方法：



该方法包括：

在适于制备式V-a或式V-b化合物的条件下，形成包含去质子化试剂、甲硅烷基化试剂、偶联剂、添加剂、式VI-a化合物和式VII化合物的反应混合物：



其中

各R^b独立地为羟基保护基；

或者，相邻碳上的两个R^b基团可一起形成-C(R¹⁹)₂-基团；

R¹⁰为H或甲硅烷基；并且

R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基。

6. 权利要求5的方法,其中所述去质子化试剂为锂偶联剂或镁偶联剂;所述甲硅烷基化试剂为氯硅烷;所述偶联剂为镁基偶联剂;以及添加剂为LaCl₃-2LiCl、YCl₃、CeCl₃、NdCl₃或LaCl₃。

7. 权利要求5的方法,其中

所述去质子化试剂为PhMgCl;

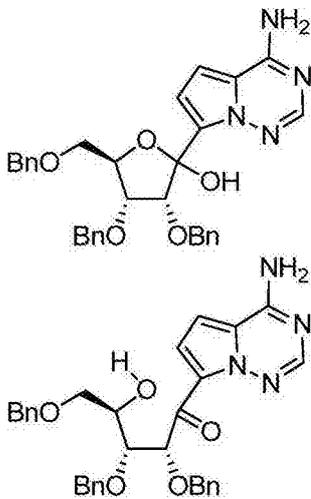
所述甲硅烷基化试剂为TMSCl;

所述偶联剂为iPrMgCl;

添加剂为LaCl₃-2LiCl、YCl₃、CeCl₃、NdCl₃或LaCl₃;并且

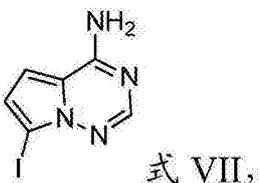
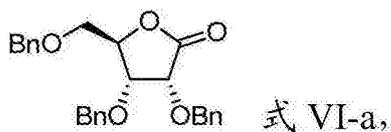
所述羟基保护基为苄基。

8. 权利要求5的制备式V-a或式V-b化合物的方法,



该方法包括:

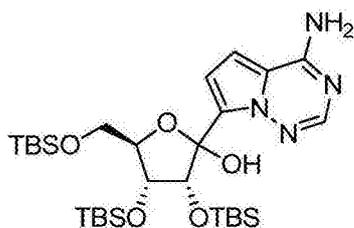
在适合于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成包含TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、添加剂、式VI-a化合物,以及式VII化合物的反应混合物:



其中

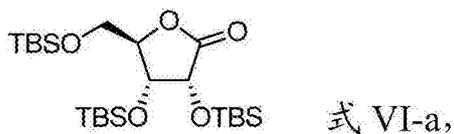
添加剂为LaCl₃-2LiCl、LaCl₃、CeCl₃、NdCl₃或YCl₃。

9. 权利要求5的方法,用于制备式V-a化合物



该方法包括：

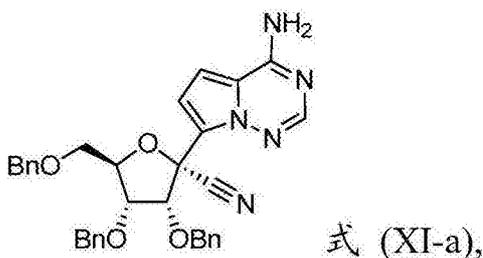
在适合于制备式V-a化合物的条件下形成包含TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl-LiCl、添加剂、式VI-a化合物和式VII化合物的反应混合物：



其中

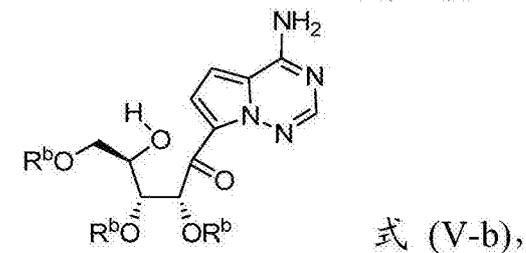
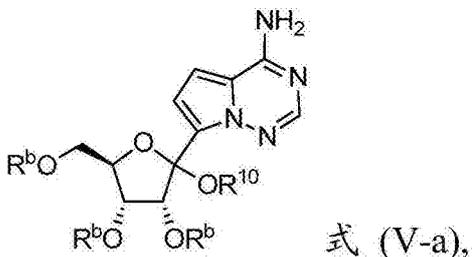
所述添加剂为LaCl₃-2LiCl、LaCl₃、CeCl₃、NdCl₃或YCl₃。

10. 制备式XI-a化合物的方法，



该方法包括：

在适于制备式XI-a化合物的条件下，形成包括氰化剂、路易斯酸、布朗斯台德酸、溶剂和式V-a或式V-b化合物的反应混合物：



其中

各R^b独立地为羟基保护基；

或者，相邻碳上的两个R^b基团可以一起形成-C(R¹⁹)₂-基团；

R¹⁰为H或甲硅烷基；并且

R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基。

11. 权利要求10的方法，其中

所述氰化剂为TMSCN；

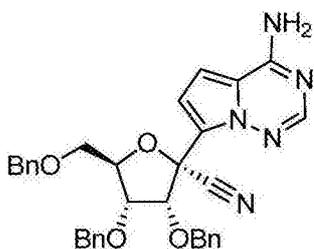
所述路易斯酸为TMSOTf；

所述布朗斯台德酸为TFA；

所述溶剂为DCM；并且

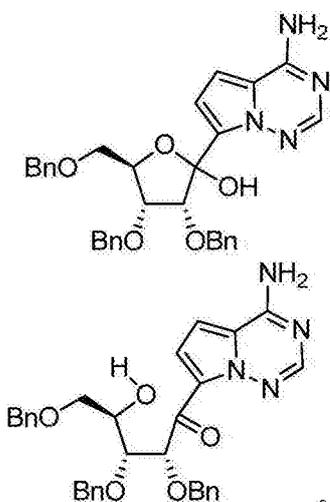
所述羟基保护基为苄基。

12. 权利要求10的制备式XI-a化合物的方法：

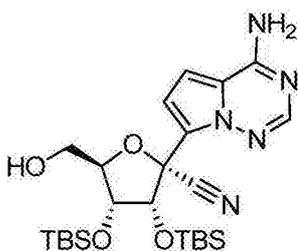


该方法包括：

在适用于制备式XI-a化合物的条件下形成包含TFA、TMSCN、TMSOTf和式V-a或式V-b化合物的反应混合物：



13. 制备式XI-a²化合物的方法，

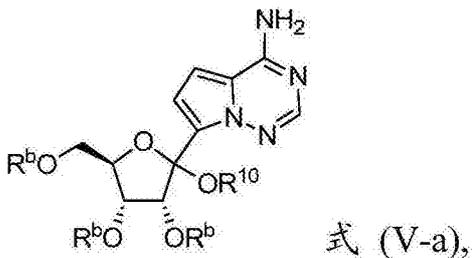


式 (XI-a²),

该方法包括：

在适用于制备式XI-a²化合物的条件下形成包含氰化剂、路易斯酸、布朗斯台德酸、溶剂

和式V-a化合物的反应混合物：



其中

各R^b独立地为羟基保护基；

或者，相邻碳上的两个R^b基团可一起形成-C(R¹⁹)₂-基团；

R¹⁰为H或甲硅烷基；并且

R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基。

14. 权利要求13的方法，其中

所述氰化剂为TMSCN；

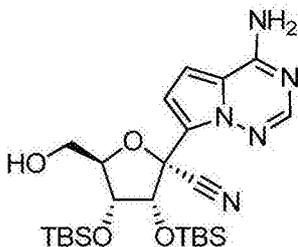
所述路易斯酸为TMSOTf；

所述布朗斯台德酸为TFA；

所述溶剂为DCM；并且

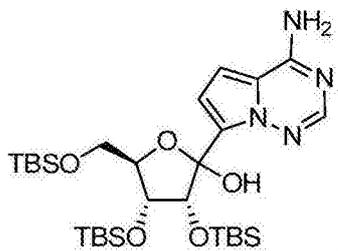
所述羟基保护基为TBS。

15. 权利要求13的的方法，用于制备式XI-a²化合物：

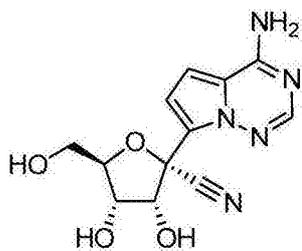


该方法包括：

在适于制备式XI-a化合物的条件下，形成包含TFA、TMSCN、TMSOTf和式V-a化合物的反应混合物：



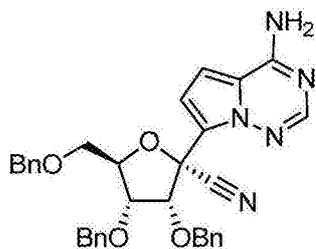
16. 制备式XI-b化合物的方法：



式 (XI-b),

该方法包括:

在适用于制备式XI-b化合物的条件下,形成包含路易斯酸、碱、溶剂、过滤剂和式XI-a化合物的反应混合物:



式 (XI-a)。

17. 权利要求16的方法,其中

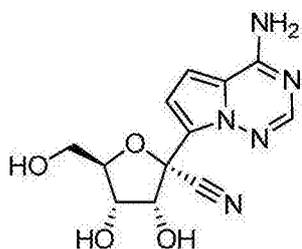
所述路易斯酸为 BCL_3 ;

所述碱为 Et_3N ;

所述溶剂为 $MeOH$;以及

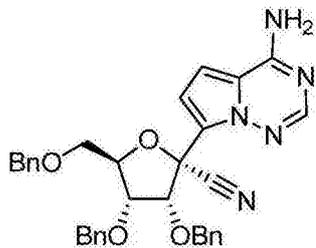
所述过滤剂为**Celite®**。

18. 权利要求16的制备式XI-b化合物的方法:

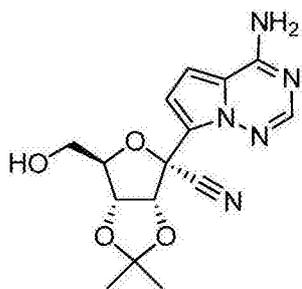


该方法包括:

在适用于制备式XI-b化合物的条件下,形成包含 BCL_3 、 Et_2N 、 $MeOH$ 、**Celite®**和如下化合物的反应混合物:



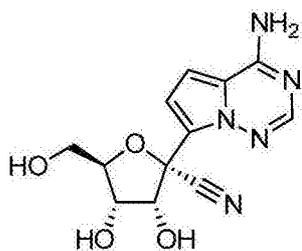
19. 制备式XI-c化合物的方法,



式 (XI-c),

该方法包括:

在适于制备式XI-b化合物的条件下,形成包含溶剂、试剂、酸和式XI-b化合物的反应混合物:



式 (XI-b)。

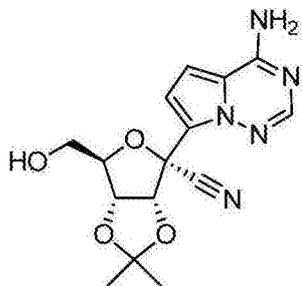
20. 权利要求19的方法,其中

所述溶剂为丙酮;

所述试剂为2,2-二甲氧基丙烷;并且

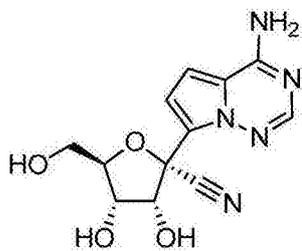
所述酸为硫酸。

21. 权利要求19的制备式XI-c化合物的方法:

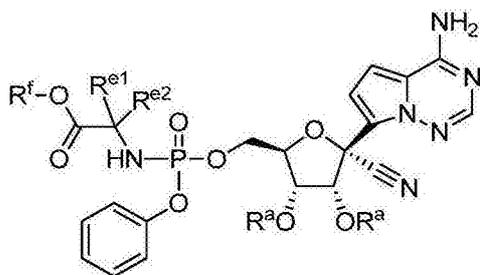


该方法包括:

在适用于制备式XI-c化合物的条件下,形成包含丙酮、2,2-二甲氧基丙烷、硫酸和如下化合物的反应混合物:



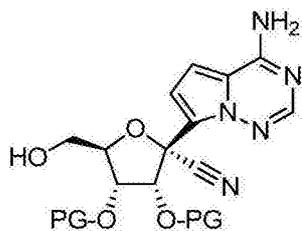
22. 制备式VIII化合物的方法:



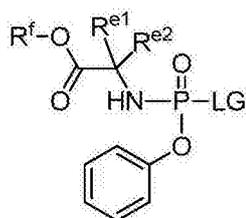
式 (VIII)

该方法包括：

在适用于形成式VIII化合物的条件下，形成包含偶联剂、非亲核性碱、式IX化合物和式X化合物的反应混合物：



式 (IX),



式 (X),

其中

各R^a为H或PG；

各PG基团为羟基保护基，或者两个PG基团一起形成-C(R¹⁹)₂-；

R^{e1}和R^{e2}各自独立地为H、C₁-C₆烷基或苄基；

R^f为H、C₁-C₈烷基、苄基、C₃-C₆环烷基或-CH₂-C₃-C₆环烷基；

R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苄基或取代的苄基；并且

LG为离去基团。

23. 权利要求22的方法，其中

各R^a为PG，其中所述两个PG基团一起形成-C(R¹⁹)₂-；

R^f为C₁-C₈烷基；

R¹⁹为C₁-C₈烷基；并且

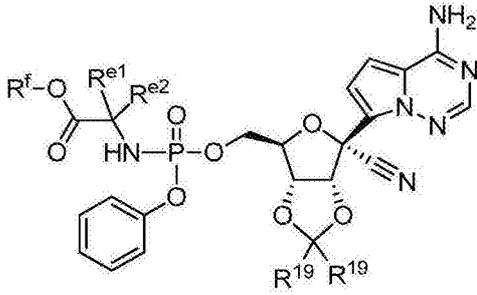
所述离去基团LG为4-硝基苯氧基或五氟苯氧基。

24. 权利要求22的方法，其中

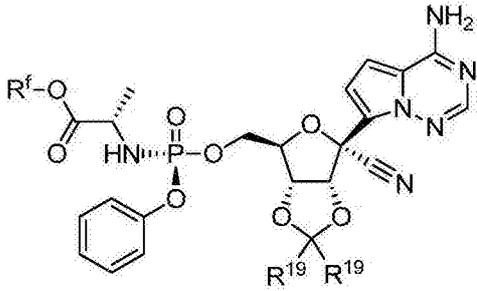
所述偶联剂为MgCl₂；并且

所述非亲核性碱为二异丙基乙基胺。

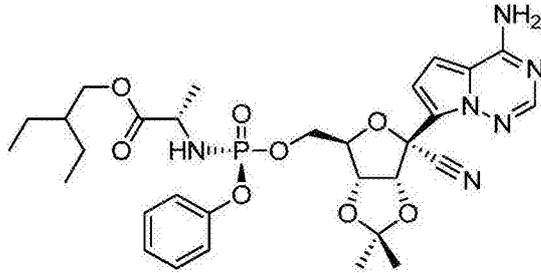
25. 权利要求22的方法，其中式VIII化合物为



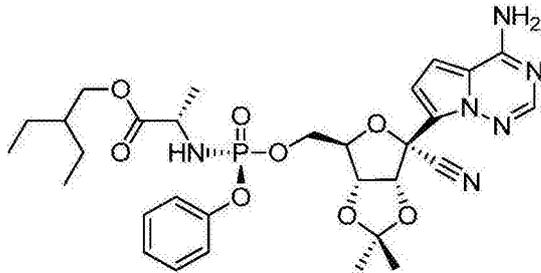
26. 权利要求22的方法,其中式VIII化合物为:



27. 权利要求22的方法,其中式VIII化合物为:

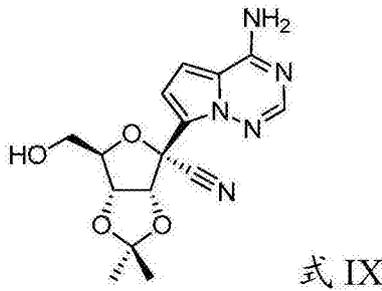


28. 权利要求22的方法,其中所述方法包括:在适于形成式VIII化合物的条件下,

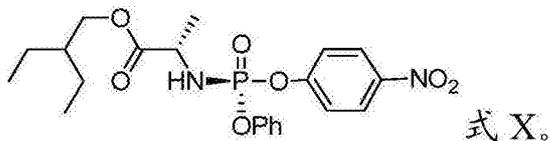


式 VIII

形成包含MgCl₂、DIPEA、式IX化合物和式X化合物的反应混合物:



式 IX

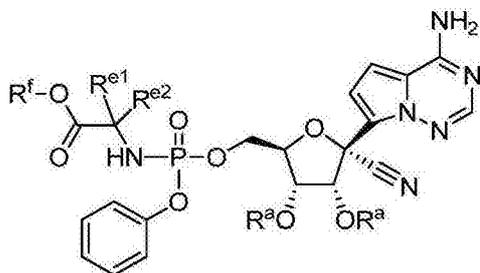


式 X。

29. 权利要求22的方法,还包括:

在适合于形成其中各R^a为H的式VIII化合物的条件下,形成包含去保护剂和其中各R^a基团为保护基PG的式VIII化合物的第二反应混合物。

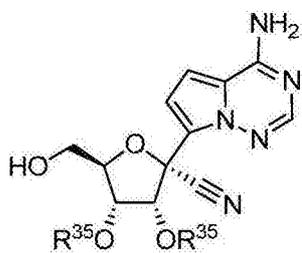
30. 制备式VIII化合物的方法:



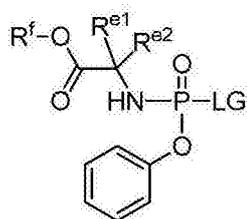
式 (VIII)

该方法包括:

在适合于制备式VIII化合物的条件下,形成包含偶联剂、非亲核性碱、式IX-a化合物和式X化合物的反应混合物:



式 (IX-a),



式 (X),

其中

各R^a为H或羟基保护基;

各R³⁵独立地为H或羟基保护基,或者两个R³⁵基团一起形成-C(R¹⁹)₂-;

R^{e1}和R^{e2}各自独立地为H、C₁-C₆烷基或苄基;

R^f为H、C₁-C₈烷基、苄基、C₃-C₆环烷基,或-CH₂-C₃-C₆环烷基;

R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基;并且

LG为离去基团。

31. 权利要求30的方法,其中

各R³⁵一起形成-C(R¹⁹)₂-;

R^f为C₁-C₈烷基;

R¹⁹为C₁-C₈烷基;并且

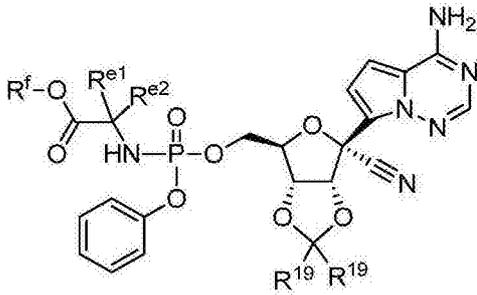
离去基团LG为4-硝基苯氧基或五氟苯氧基。

32. 权利要求30的方法,其中

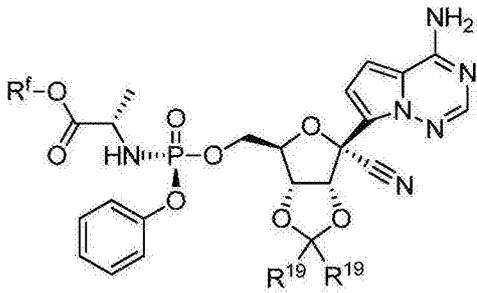
所述偶联剂为MgCl₂;并且

所述非亲核性碱为二异丙基乙基胺。

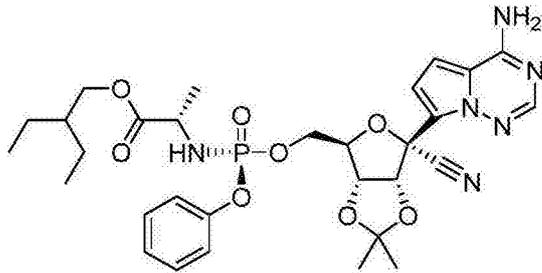
33. 权利要求30的方法,其中式VIII化合物为



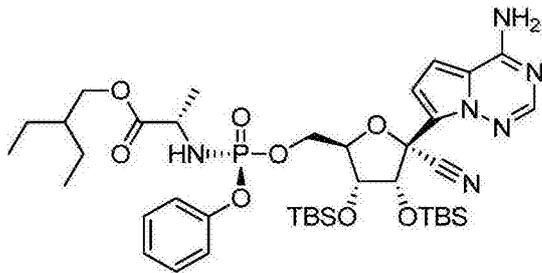
34. 权利要求30的方法,其中式VIII化合物为



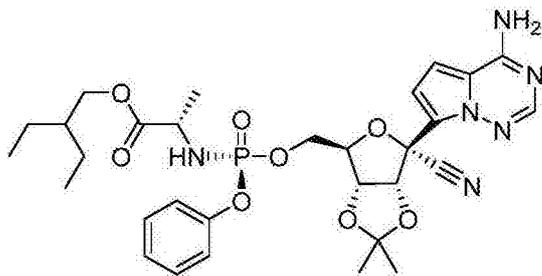
35. 权利要求30的方法,其中式VIII化合物为:



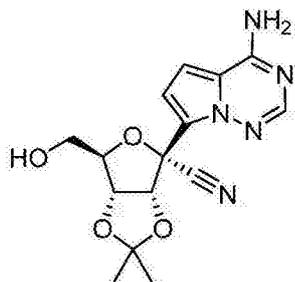
36. 权利要求30的方法,其中式VIII化合物为:



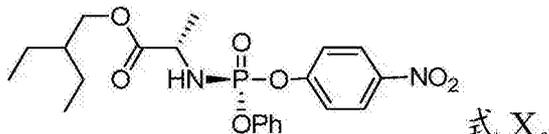
37. 权利要求30的方法,其中该方法包括:
在适于形成式VIII化合物的条件下:



形成包含MgCl₂、DIPEA、式IX化合物和式X化合物的反应混合物：

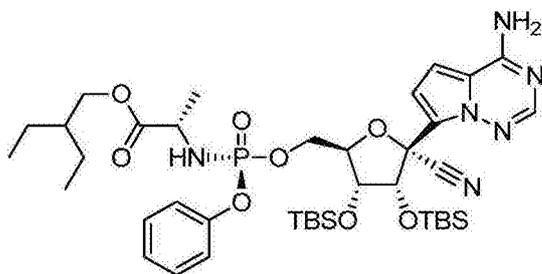


式 IX

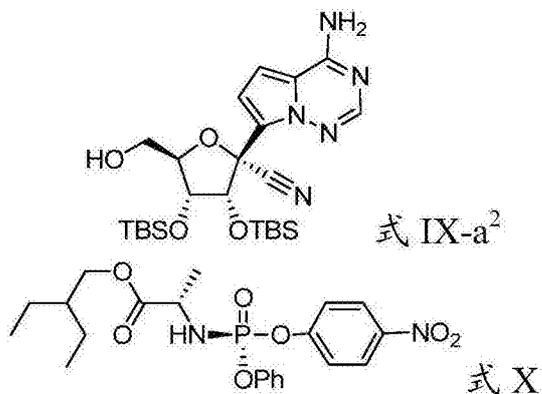
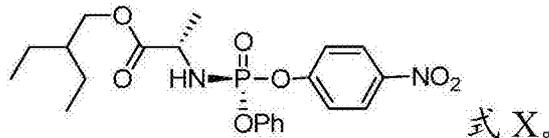


式 X。

38. 权利要求30的方法,其中所述方法包括:
在适于形成式VIII化合物的条件下:



形成包含MgCl₂、DIPEA、式IX-a²化合物和式X化合物的反应混合物:

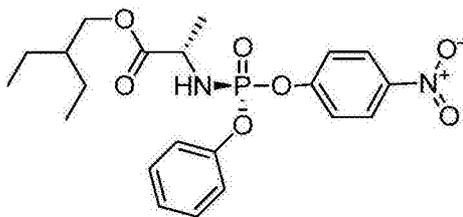
式 IX-a²

式 X。

39. 权利要求30的方法,还包括:

在适合于形成其中各R^a为H的式VIII化合物的条件下,形成包含去保护剂和其中各R³⁵基团为羟基保护基的式VIII化合物的第二反应混合物。

40. 制备式X-b化合物的方法:

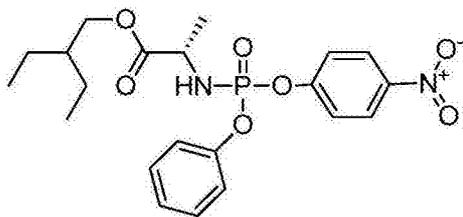


式 X-b

(非对映异构体纯)

该方法包括:

在适合于形成式X-b化合物的条件下,形成包含合适的溶剂、合适的碱、和式X-a化合物,以及任选的一种或多种式X-b的晶种的反应混合物:



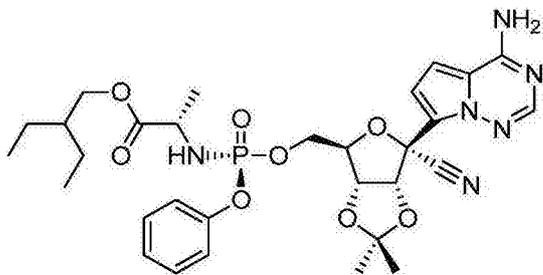
式 X-a

(非对映异构体混合物)

式 (X-a)。

41. 权利要求40的方法,其中
所述合适的溶剂为乙腈;并且
所述合适的碱为DBU。

42. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐、水合物或酯。

制备核糖核苷的方法

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及用于治疗丝状病毒科 (Filoviridae) 病毒感染的方法和化合物,特别是用于治疗埃博拉病毒、马尔堡病毒和弯曲病毒的方法和核苷。

背景技术

[0002] 丝状病毒(例如埃博拉病毒(EBOV)和马尔堡病毒(MARV))是最致命和最具破坏性的病毒之一。它们在人类和非人灵长类动物(例如猴、大猩猩和黑猩猩)中引起严重的、通常是致命的病毒性出血热。由于可以作为气溶胶传播和武器化,因此丝状病毒作为可能的生化武器而受到特别的关注。

[0003] 丝状病毒感染的潜伏期为2至21天。疾病的开始是突发的,其特征在于高烧、头痛、关节和肌肉酸痛、喉咙痛、疲劳、腹泻、呕吐和胃痛。一些患者可能会看到皮疹、红眼、打嗝和内外出血。在感染病毒的一周内,大多数患者经历胸痛和多器官衰竭,进入休克并死亡。有些患者在死亡前也会出现盲症和大量出血。

[0004] 丝状病毒科是一种RNA病毒家族。已鉴定了两个丝状病毒科家族成员:EBOV和MARV。已鉴定两个关键的致病型丝状病毒家族:埃博拉病毒和MARV。存在一个确定的MARV变种和五个已鉴定的埃博拉病毒的种:扎伊尔(即埃博拉病毒,EBOV)、苏丹、塔伊森林、邦地布优和雷斯顿。丝状病毒科的确切来源,位置和自然栖息地是未知的。然而,根据现有的证据和类似病毒的性质,推测丝状病毒科是人畜共患(即动物传播)的,通常保持在非洲大陆本土的动物宿主中。

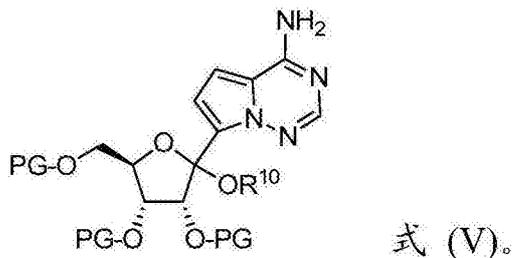
[0005] 30多年来,埃博拉病毒与在中非洲地区出现的定期爆发的导致感染患者严重疾病的出血热关联起来。爆发时的死亡率从埃博拉病毒苏丹种(SEBOV)的50%至高达埃博拉病毒扎伊尔种(EBOV,ZEBOV)的90%不等(Sanchez et al.,*Filoviridae:Marburg and Ebola Viruses, in Fields Virology* (eds.Knipe,D.M.&Howley,P.M.) 1409-1448 (Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia))。2007年早些时候由明显新的埃博拉病毒物种在乌干达引起的疫情导致约25%的死亡率(Towner et al.,*PLoS Pathog.*,4:e1000212(2008))。ZEBOV也在非洲同一地区成批杀死了野生大猩猩(Walsh et al.,*Nature*,422:611-614(2003))。

[0006] 丝状病毒、包括埃博拉病毒(即EBOV)感染的预防和治疗遇到了许多挑战。事实上,目前还没有用于预防或控制EBOV感染的疫苗或暴露后治疗形式。患者转而接受支持性疗法,即电解质和液体平衡,氧气、血压维持和对任何二次感染的治疗。

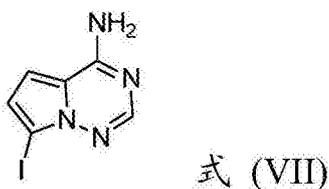
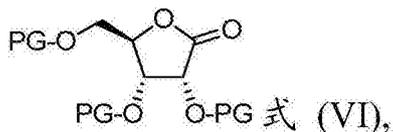
[0007] 考虑到治疗丝状病毒感染的新疗法的重要性,需要新的有效的制备核糖核苷、核糖核苷的磷酸盐和前药。

发明内容

[0008] 在一些实施方案中,本发明提供了一种制备式V化合物的方法:

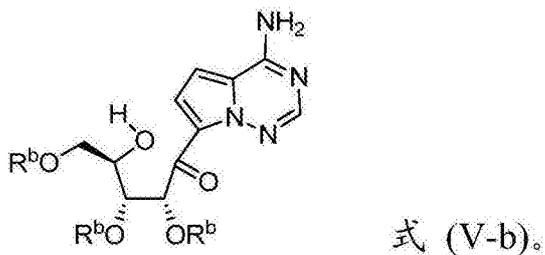
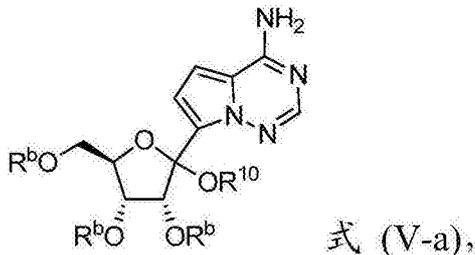


制备式V化合物的方法包括在适于制备式V化合物的条件下形成含有偶联剂、卤代硅烷、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物：

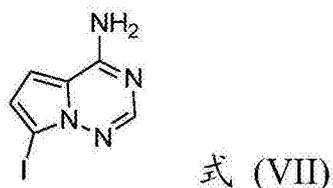
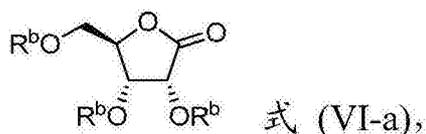


其中各PG独立地为羟基保护基,或者在相邻碳原子上的两个PG基团可以一起形成-C(R¹⁹)₂-基团,R¹⁰为H或甲硅烷基,并且R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基。

[0009] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式V-a或式V-b化合物的方法:

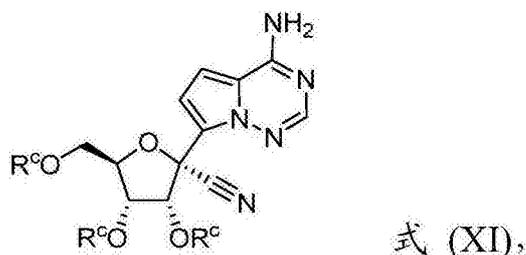


制备式V-a或式V-b化合物的方法包括在适于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成含有去质子化试剂、甲硅烷基化试剂、偶联剂、添加剂、式VI-a化合物和式VII化合物的反应混合物:



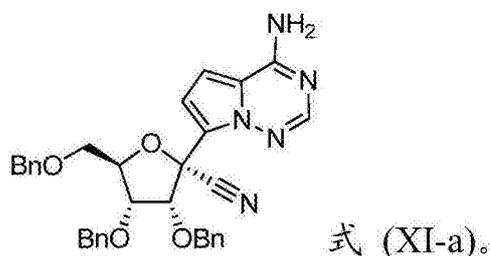
其中各 R^b 独立地为羟基保护基,或者相邻碳原子上的两个 R^b 基团可以一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团, R^{19} 为H或甲基烷基,并且 R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基。

[0010] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI化合物的方法:

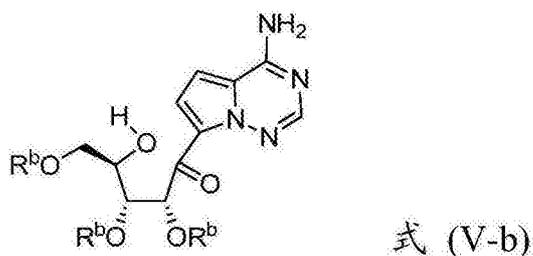
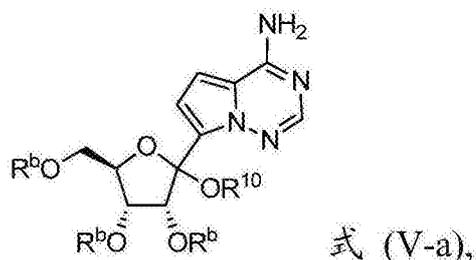


其中 R^c 为H或羟基保护基,或者在相邻碳原子上的两个 R^c 可以一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团,并且 R^{19} 为H或 C_1-C_8 烷基。

[0011] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI-a化合物的方法:

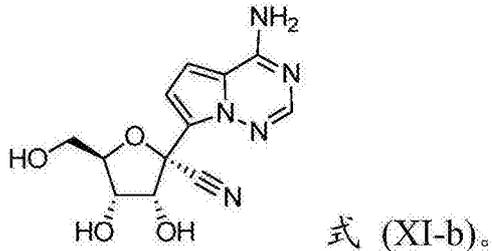


其中该方法包括在适合于制备式XI化合物的条件下,形成含有氰化试剂、路易斯酸、布朗斯台德酸、溶剂和式V-a或V-b化合物的反应混合物:

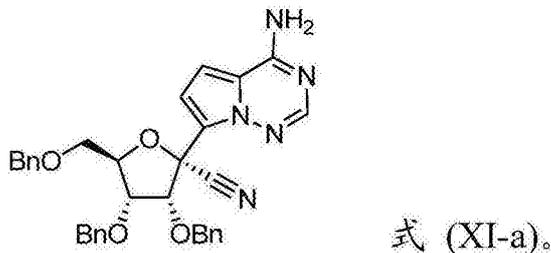


其中 R^b 独立地为羟基保护基,或者相邻碳原子上的两个 R^b 基团一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团, R^{19} 为H或甲硅烷基,并且 R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基。

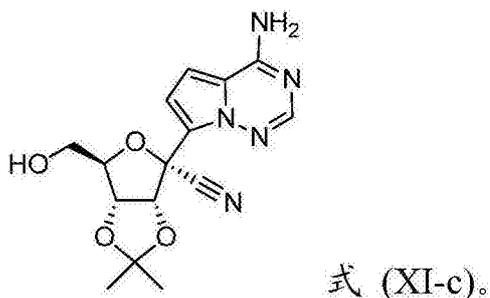
[0012] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI-b化合物的方法:



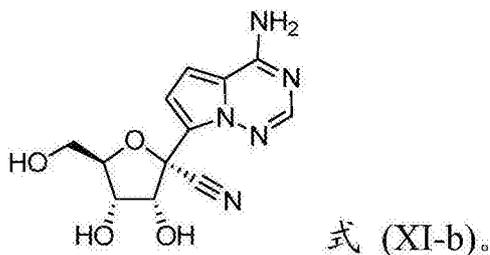
其中该方法包括在适合制备式XI-b化合物的条件下形成含有路易斯酸、碱、溶剂、过滤试剂、以及式XI-a化合物的反应混合物:



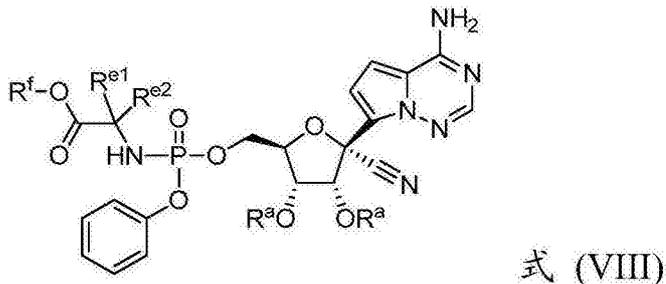
[0013] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI-c化合物的方法:



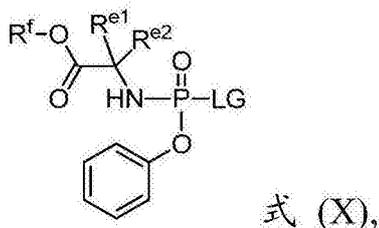
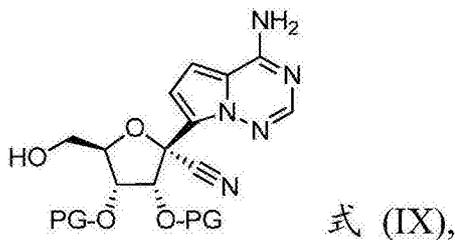
其中该方法包括在适于制备式XI-c化合物的条件下形成含有溶剂、反应剂和式XI-b化合物的反应混合物:



[0014] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式VIII化合物的方法:

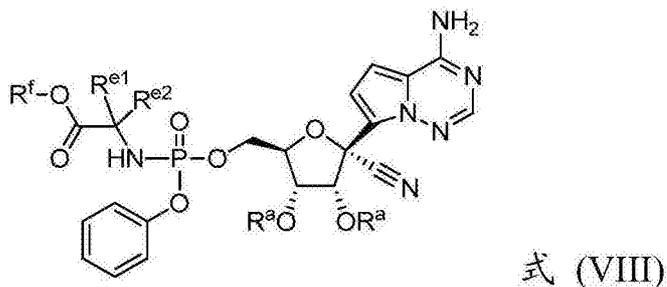


其中该方法包括在适于形成式VIII化合物的条件下形成含有偶联剂、非亲核性碱、式IX化合物和式X化合物的反应混合物:

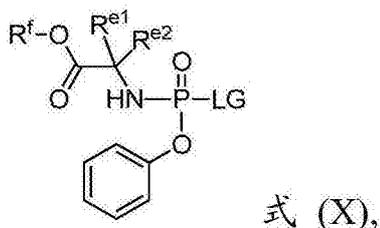
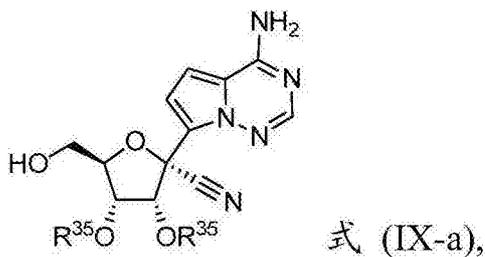


其中各R^a为H或PG,各PG基团为羟基保护基,或者两个PG基团一起形成-C(R¹⁹)₂-,R^{e1}和R^{e2}各自独立地为H、C₁-C₆烷基或苄基,R^f为H、C₁-C₈烷基、苄基、C₃-C₆环烷基或-CH₂-C₃-C₆环烷基,R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基,以及LG为离去基团。

[0015] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式VIII化合物的方法:



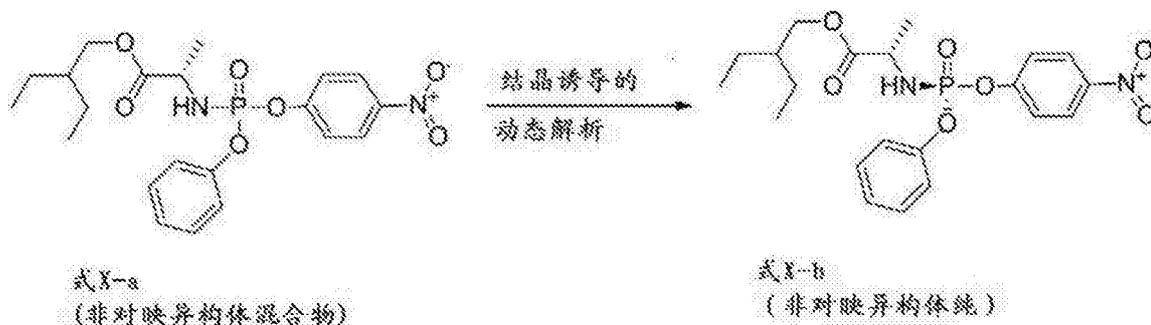
其中该方法包括在适于形成式VIII化合物的条件下形成含有偶联剂、非亲核性碱、式IX-a化合物和式X化合物的反应混合物:



其中R^a独立地为H或羟基保护基,或者相邻碳原子上的两个R^a可以一起形成-C(R¹⁹)₂-基团,R³⁵独立地为H或羟基保护基,或者相邻碳原子上的两个R³⁵可以一起形成-C(R¹⁹)₂-基

团, R^{19} 为 H 或 C_1-C_8 烷基, R^{e1} 和 R^{e2} 各自独立地为 H、 C_1-C_6 烷基或苄基, R^f 为 H、 C_1-C_8 烷基、苄基、 C_3-C_6 环烷基、或 $-CH_2-C_3-C_6$ 环烷基, R^{19} 为 H、 C_1-C_8 烷基、苄基或取代的苄基, 并且 LG 为离去基团。

[0016] 在一个实施方案中, 提供了一种通过对 (2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酸基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(式X-a)进行结晶诱导的动态解析以提供(式X-b)的方法:



发明详述

I. 定义

[0017] 除非另有说明, 用于本文中的以下术语和短语具有如下含义:

[0018] 当本文使用商品名称时, 申请人希望独立地包括商品名称产品和商品名产品的活性药物成分。

[0019] 本文所用的“本发明化合物”或“式V化合物”是指式V化合物或其药学上可接受的盐或共晶体。在一些实施方案中, “本发明的化合物”或“式V化合物”是指式V化合物或其药学上可接受的盐。类似地, 关于可分离的中间体, 短语“式(编号)的化合物”是指该式及其药学上可接受的盐或共晶体的化合物。在一些实施方案中, 关于可分离的中间体, 短语“式(编号)的化合物”是指该式及其药学上可接受的盐的化合物。

[0020] “烷基”是含有正、仲、叔或环碳原子的烃。例如, 烷基基团可以具有1至20个碳原子(即 C_1-C_{20} 烷基), 1至8个碳原子(即 C_1-C_8 烷基), 或者1至6个碳原子(即 C_1-C_6 烷基)。合适的烷基的实例包括但不限于甲基(Me, $-CH_3$)、乙基(Et, $-CH_2CH_3$)、1-丙基(n -Pr, n -丙基, $-CH_2CH_2CH_3$)、2-丙基(i -Pr, i -丙基, $-CH(CH_3)_2$)、1-丁基(n -Bu, n -丁基, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-甲基-1-丙基(i -Bu, i -丁基, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-丁基(s -Bu, s -丁基, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-甲基-2-丙基(t -Bu, t -丁基, $-C(CH_3)_3$)、1-戊基(n -戊基, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)和辛基($-(CH_2)_7CH_3$)。

[0021] “烷氧基”是指具有式-O-烷基的基团, 其中如上定义的烷基经由氧原子与母体分子连接。烷氧基的烷基部分可以具有1至20个碳原子(即 C_1-C_{20} 烷氧基), 1至12个碳原子(即 C_1-C_{12} 烷氧基), 或者1至6个碳原子(即 C_1-C_6 烷氧基)。合适的烷氧基的实例包括但不限于甲氧基($-O-CH_3$ 或-OMe)、乙氧基($-OCH_2CH_3$ 或-OEt)、 t -丁氧基($-O-C(CH_3)_3$ 或-OtBu)等。

[0022] “卤代烷基”是如上定义的烷基，其中烷基的一个或多个氢原子被卤素原子取代。卤代烷基的烷基部分可以具有1至20个碳原子(即 C_1-C_{20} 卤代烷基)、1至12个碳原子(即 C_1-C_{12} 卤代烷基)，或1至6个碳原子(即 C_1-C_6 卤代烷基)。合适的卤代烷基基团的实例包括但不限于 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 等。

[0023] “烯基”是指含有正、仲、叔或环碳原子且具有至少一个不饱和位点即碳-碳 sp^2 双键的烃。例如，烯基可以具有2至20个碳原子(即 C_2-C_{20} 烯基)、2至8个碳原子(即 C_2-C_8 烯基)或2至6个碳原子(C_2-C_6 烯基)。合适的烯基基团的实例包括但不限于乙烯基($-CH=CH_2$)、烯丙基($-CH_2CH=CH_2$)、环戊烯基($-C_5H_7$)和5-己烯基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$)。

[0024] “炔基”是指含有正、仲、叔或环碳原子且具有至少一个不饱和位点即碳-碳 sp 三键的烃。例如，炔基可以具有2至20个碳原子(即 C_2-C_{20} 炔基)、2至8个碳原子(即 C_2-C_8 炔基)或2至6个碳原子(即 C_2-C_6 炔基)。合适的炔基基团的实例包括但不限于乙炔基($-C\equiv CH$)，炔丙基($-CH_2C\equiv CH$)等。

[0025] “亚烷基”是指具有两个单价基团中心的饱和的支链或直链或环状烃基，其通过从母体烷烃的同一碳原子或两个不同碳原子去除两个氢原子而获得。例如，亚烷基可以具有1至20个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子。典型的亚烷基包括但不限于亚甲基($-CH_2-$)、1,1-亚乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-亚乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亚丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-亚丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-亚丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-亚丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。

[0026] “亚烯基”是指具有两个单价基团中心的不饱和的支链或者直链或环状烃基，其通过从母体烯烃的同一碳原子或两个不同碳原子去除两个氢原子而获得。例如，亚烯基可以具有1至20个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子。典型的亚烯基包括但不限于1,2-亚乙烯基($-CH=CH-$)。

[0027] “亚炔基”是指具有两个单价基团中心的不饱和的支链或直链或环状烃基，其通过从母体炔的同一碳原子或两个不同碳原子上除去两个氢原子而获得。例如，亚炔基可以具有1至20个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子。典型的亚炔基包括但不限于亚乙炔基($-C\equiv C-$)、亚炔丙基($-CH_2C\equiv C-$)和4-亚戊炔基($-CH_2CH_2CH_2C\equiv C-$)。

[0028] “氨基”通常是指具有式 $-N(X)_2$ 的可以被认为是氮的衍生物的氮自由基，其中每个“X”独立地是H、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基等。氮的杂化近似 sp^3 杂化。氨基的非限制性类型包括 $-NH_2$ 、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-NH$ (烷基)、 $-N$ (碳环基) $_2$ 、 $-NH$ (碳环基)、 $-N$ (杂环基) $_2$ 、 $-NH$ (杂环基)、 $-N$ (芳基) $_2$ 、 $-NH$ (芳基)、 $-N$ (烷基)(芳基)、 $-N$ (烷基)(杂环基)、 $-N$ (碳环基)(杂环基)、 $-N$ (芳基)(杂芳基)、 $-N$ (烷基)(杂芳基)，等等。术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基基团取代的氨基。氨基基团的非限制性实例包括 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH$ (苯基)、 $-N$ (苯基) $_2$ 、 $-NH$ (苄基)、 $-N$ (苄基) $_2$ ，等等。取代的烷基氨基通常是指如上所述的烷基氨基基团，其中至少一个本文定义的取代的烷基连接至氨基氮原子。取代的烷基氨基的非限制性实例包括 $-NH$ (亚烷基- $C(O)-OH$)、 $-NH$ (亚烷基- $C(O)-O$ -烷基)、 $-N$ (亚烷基- $C(O)-OH$) $_2$ 、 $-N$ (亚烷基- $C(O)-O$ -烷基) $_2$ ，等等。

[0029] “芳基”是指通过从母体芳族环系统的单个碳原子除去一个氢原子衍生的芳族烃基。例如，芳基可以具有6至20个碳原子、6至14个碳原子或6至10个碳原子。典型的芳基包括但不限于衍生自苯(例如苯基)、取代的苯、萘、蒽、联苯基等的基团。其他典型的芳基团包括但不限于苯基。

[0030] “芳基烷基”是指无环的烷基基团,其中至少一个连接至碳原子的一个氢原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)被芳基基团替代。通常的芳基烷基基团包括但不限于苄基、2-苯基乙-1-基、萘甲基、2-萘乙-1-基、萘并苄基、2-萘并苯乙-1-基,等等。芳基烷基基团可包含7至20个碳原子,例如烷基部分为1至6个碳原子,并且芳基部分为6至14个碳原子。

[0031] “芳基烯基”是指无环的烯基基团,其中至少一个连接至碳原子的一个氢原子(通常为末端或 sp^3 碳原子,也可以是 sp^2 碳原子)被芳基基团替代。芳基烯基的芳基部分可以包括例如本文公开的任何一种芳基基团,并且芳基烯基的烯基部分可以包括例如本文公开的任何一种烯基。芳基烯基基团可以包括8至20个碳原子,例如烯基部分为2至6个碳原子,芳基部分为6至14个碳原子。

[0032] “芳基炔基”是指无环的炔基基团,其中至少一个连接至碳原子的一个氢原子(通常为末端或 sp^3 碳原子,也可以是 sp 碳原子)被芳基基团替代。芳基炔基的芳基部分可以包括例如本文公开的任何一种芳基基团,并且芳基炔基的炔基部分可以包括例如本文公开的任何一种炔基。芳基炔基基团可以包括8至20个碳原子,例如炔基部分为2至6个碳原子,芳基部分为6至14个碳原子。

[0033] 在烷基、烯基、芳基、芳烷基、烷氧基、杂环基、杂芳基、碳环基等中的术语“取代的”,例如“取代的烷基”、“取代的烯基”、“取代的芳基”、“取代的芳烷基”、“取代的杂环基”和“取代的碳环基”中所提到的“取代的”是指其中一个或多个氢原子各自独立地被非氢取代基替换的烷基、烯基、芳基、芳烷基、杂环基、碳环基。术语“取代的苯基”是指其中一个或多个氢原子各自独立地被非氢取代基替换的苯基。典型的取代基包括但不限于 $-X$ 、 $-R^b$ 、 $-O^-$ 、 $=O$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NR^b_2$ 、 $-N^+R^b_3$ 、 $=NR^b$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-N=C=O$ 、 $-NCS$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NHC(=O)R^b$ 、 $-OC(=O)R^b$ 、 $-NHC(=O)NR^b_2$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2OH$ 、 $-S(=O)_2R^b$ 、 $-OS(=O)_2OR^b$ 、 $-S(=O)_2NR^b_2$ 、 $-S(=O)R^b$ 、 $-OP(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(OR^b)_2$ 、 $-P(=O)(O^-)_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(OR^b)(O^-)$ 、 $-C(=O)R^b$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-C(S)R^b$ 、 $-C(O)OR^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(S)OR^b$ 、 $-C(O)SR^b$ 、 $-C(S)SR^b$ 、 $-C(O)NR^b_2$ 、 $-C(S)NR^b_2$ 、 $-C(=NR^b)NR^b_2$,其中每个X独立地为卤素:F、Cl、Br或I;且每个 R^b 独立地为H、烷基、芳基、芳烷基、杂环或保护基或前药部分。亚烷基、亚烯基和亚炔基也可以相似地被取代。除非另有说明,当术语“取代的”与诸如具有两个或多个能够取代的部分的芳基烷基结合使用时,取代基可以连接到芳基部分、烷基部分或两者。

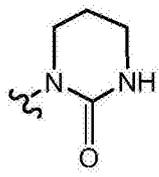
[0034] 本文所用的术语“前药”是指当向生物机体施用,由于自发化学反应、酶催化的化学反应、光解作用和/或代谢化学反应生成药物物质即活性成分的任何化合物。因此,前药是有治疗活性化合物的共价修饰的类似物或潜在形式。

[0035] 本领域技术人员会认识到,式I-IV化合物的取代基和其它部分应被选择以提供足够稳定的化合物以提供药学上可用的化合物,其可以被配制成可接受稳定的药物组合物。具有这种稳定性的式I-IV化合物被认为落入本发明的范围内。

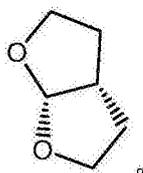
[0036] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子已经被杂原子如O、N或S替代的烷基基团。例如,如果连接到母体分子的烷基基团的碳原子被杂原子(例如O、N或S)替代,所得杂烷基分别是烷氧基(例如 $-OCH_3$ 等)、胺(例如 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 等)或硫代烷基(例如, $-SCH_3$)。如果烷基的未连接到母体分子的非末端碳原子被杂原子(例如O、N或S)替代,则所得的杂烷基分别是烷基醚(例如 $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 等)、烷基胺(例如 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-CH_2N(CH_3)_2$ 等)或硫代烷基醚(例如 $-CH_2-S-CH_3$)。如果烷基的末端碳原子被杂原子(例如O、N或S)替代,则所得杂烷基分别为

羟烷基(例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$)、氨基烷基(例如, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$)或烷基硫醇基团(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SH}$)。杂烷基可具有例如1至20个碳原子,1至10个碳原子或1至6个碳原子。 C_1-C_6 杂烷基意指具有1至6个碳原子的杂烷基。

[0037] 本文中的“杂环”或“杂环基”包括例如但不限于如下文献中描述的杂环: Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), 特别是第1、3、4、6、7和9章; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950至今), 特别是第13、14、16、19和28卷; 以及 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566。在本发明的一个具体实施方案中, “杂环”包括本文中定义的“碳环”, 其中一个或多个(例如1、2、3或4个)碳原子被杂原子(例如O、N或S)代替。术语“杂环”或“杂环基”包括饱和的环、部分不饱和的环, 以及芳香环(即杂芳环)。取代的杂环基包括例如被本文公开的任何取代基(包括羰基)取代的杂环。羰基取代的杂环基的非限制性实例是:



[0038] 杂环的实例包括但不限于吡啶基、二氢吡啶基、四氢吡啶基(哌啶基)、噻唑基、四氢苯硫基、硫氧化四氢苯硫基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫茛基(thianaphthalenyl)、吲哚基, indolenyl、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢异噻吩基、十氢噻吩基、八氢异噻吩基、吡辛因基(azocinyl)、三嗪基、6H-1,2,5-噻二嗪基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、噻吩基、噻蒎基、吡喃基、异苯并呋喃基、色烯基、咕吨基、phenoxathinyl、2H-吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基(indoliziny)、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞嗪基、茶啶基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、蝶啶基、4aH-咪唑基、咪唑基、 β -咪唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋喃基、吩噻嗪基、异色满基、色满基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、羟吲哚基、苯并噁唑啉基、异鸟酰基(isatinoyl)和双-四氢呋喃基:



[0039] 作为示例而非限制, 碳键合的杂环连接在吡啶的2、3、4、5或6位; 哒嗪的3、4、5或6位; 嘧啶的2、4、5或6位; 吡嗪的2、3、5或6位; 呋喃、四氢呋喃、噻吩(thiofuran, thiophene)、吡咯或四氢吡咯的2、3、4或5位; 噁唑、咪唑或噻唑的2、4或5位; 异噁唑、吡唑或异噻唑的3、4或5位, 吡啶的2或3位; 氮杂环丁烷的2、3或4位; 喹啉的2、3、4、5、6、7或8位或异喹啉的1、3、4、5、6、7或8位。更通常地, 碳键合的杂环包括2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或5-噻唑基。

[0040] 作为示例而非限制,氮键合的杂环在吡啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、二氢吡啶、1H-吡啶的1位;异吡啶或异二氢吡啶的2位;吗啉的4位;咪唑或β-咪唑的9位。更通常地,氮键合的杂环包括1-吡啶基、1-氮杂环丁基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和1-哌啶基。

[0041] “杂环基烷基”是指非环状烷基基团,其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子)键合的氢原子中的一个被杂环基代替(即杂环基-亚烷基-部分)。典型的杂环基烷基包括但不限于杂环基- CH_2- 、2-(杂环基)乙-1-基等,其中“杂环基”部分包括上文所述的任何杂环基,包括在Principles of Modern Heterocyclic Chemistry中公开的那些。本领域技术人员会理解,杂环基可以通过碳-碳键或碳-杂原子键连接至杂环基烷基的烷基部分上,前提是所得的基团是化学稳定的。杂环基烷基包括3至20个碳原子,例如芳烷基的烷基部分为1-6个碳原子,杂环基部分为2至14个碳原子。杂环基烷基的实例包括但不限于含硫、氧和/或氮的5-元杂环,例如噻唑基甲基、2-噻唑基乙-1-基、咪唑基甲基、噁唑基甲基、噁二唑基甲基等;含硫、氧和/或氮的6元杂环如哌啶基甲基、哌嗪基甲基、吗啉基甲基、吡啶基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基甲基、吡嗪基甲基等等。

[0042] “杂环基烯基”是指非环状烯基基团,其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子,也可以是 sp^2 碳原子)键合的氢原子中的一个被杂环基代替(即杂环基-烯基-部分)。典型的杂环基烯基的杂环基部分包括本文中所描述的任何杂环基,包括在Principles of Modern Heterocyclic Chemistry中公开的那些,并且杂环基烯基的烯基部分包括本文所公开的任意烯基。本领域技术人员会理解,杂环基可以通过碳-碳键或碳-杂原子键连接至杂环基烯基的烯基部分,前提是所获得的基团是化学稳定的。杂环基烯基基团包括4至20个碳原子,例如,杂环基烯基的烯基部分为2至6个碳原子,并且杂环基部分为2至14个碳原子。

[0043] “杂环基炔基”是指非环状炔基基团,其中与碳原子(通常为末端或 sp^3 碳原子,也可以是 sp 碳原子)键合的氢原子中的一个被杂环基代替(即杂环基-炔基-部分)。杂环基炔基的杂环基部分包括本文中所描述的任何杂环基,包括在Principles of Modern Heterocyclic Chemistry中公开的那些,并且杂环基炔基的炔基部分包括本文所公开的任意炔基。本领域技术人员会理解,杂环基可以通过碳-碳键或碳-杂原子键连接至杂环基炔基的炔基部分,前提是所获得的基团是化学稳定的。杂环基炔基基团包括4至20个碳原子,例如杂环基炔基的炔基部分为2至6个碳原子,并且杂环基部分为2至14个碳原子。

[0044] “杂芳基”是指在环中具有至少一个杂原子的芳族杂环基。可以包括在芳环中的合适杂原子的非限制性实例包括氧、硫和氮。杂芳基环的非限制性实例包括所有在“杂环基”的定义中列出的芳香环,包括吡啶基、吡咯基、噁唑基、吡唑基、异吡唑基、嘌呤基、咪唑基、噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基等。

[0045] “碳环”或“碳环基”是指具有3至7个碳原子作为单环,7至12个碳原子作为双环,和至多约20个碳原子作为多环的饱和、部分不饱和或芳香的环。单环碳环具有3至7个环原子,还更通常为5或6个环原子。双环碳环具有7-12个环原子,例如排列为双环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,或具有9或10个环原子,排列为双环[5,6]或[6,6]系统,或者稠合螺环。单环碳环的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环

戊-3-烯基、环己基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基、1-环己-3-烯基和苯基。双环碳环的非限制性实例包括萘基、四氢萘和十氢萘。

[0046] “碳环基烷基”是指非环状烷基基团，其中与碳原子键合的氢原子中的一个被如上定义的碳环基团替代。典型但非限制性的碳环基烷基包括环丙基甲基、环丙基乙基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基。

[0047] “芳基杂烷基”是指本文所定义的杂烷基，其中氢原子（其可连接于碳原子或杂原子上）已经被本文定义的芳基代替。芳基可以与杂烷基的碳原子键合，或者与杂烷基的杂原子键合，条件是所得芳基杂烷基提供了化学上稳定的基团部分。例如，芳基杂烷基可以具有通式-亚烷基-O-芳基、-亚烷基-O-亚烷基-芳基、-亚烷基-NH-芳基、-亚烷基-NH-亚烷基-芳基、-亚烷基-S-芳基、-亚烷基-S-亚烷基-芳基等。此外，上述通式中的任何亚烷基部分可以进一步用本文定义或例举的任何取代基取代。

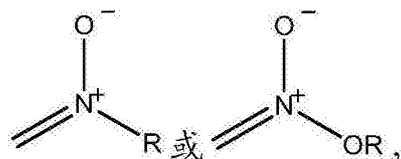
[0048] “杂芳基烷基”是指本文所定义的烷基，其中氢原子已经被本文定义的杂芳基替代。杂芳基烷基的非限制性实例包括-CH₂-吡啶基、-CH₂-吡咯基、-CH₂-噁唑基、-CH₂-咪唑基、-CH₂-异咪唑基、-CH₂-嘌呤基、-CH₂-呋喃基、-CH₂-噻吩基、-CH₂-苯并呋喃基、-CH₂-苯并噻吩基、-CH₂-咪唑基、-CH₂-咪唑基、-CH₂-噻唑基、-CH₂-异噻唑基、-CH₂-吡唑基、-CH₂-异噻唑基、-CH₂-喹啉基、-CH₂-异喹啉基、-CH₂-哒嗪基、-CH₂-嘧啶基、-CH₂-吡嗪基、-CH(CH₃)-吡啶基、-CH(CH₃)-吡咯基、-CH(CH₃)-噁唑基、-CH(CH₃)-咪唑基、-CH(CH₃)-异咪唑基、-CH(CH₃)-嘌呤基、-CH(CH₃)-呋喃基、-CH(CH₃)-噻吩基、-CH(CH₃)-苯并呋喃基、-CH(CH₃)-苯并噻吩基、-CH(CH₃)-咪唑基、-CH(CH₃)-咪唑基、-CH(CH₃)-噻唑基、-CH(CH₃)-异噻唑基、-CH(CH₃)-吡唑基、-CH(CH₃)-异噻唑基、-CH(CH₃)-喹啉基、-CH(CH₃)-异喹啉基、-CH(CH₃)-哒嗪基、-CH(CH₃)-嘧啶基、-CH(CH₃)-吡嗪基等。

[0049] 在指代式I-IV化合物的特定部分（例如，任选取代的芳基）时，术语“任选取代”是指其中所有取代基为氢或其中基团部分的一个或多个氢可以被诸如在“取代的”的定义下列出的取代基取代。

[0050] 在提及本发明式I-IV的化合物的特定部分时的术语“任选替换的”（例如所述(C₁-C₈)烷基的碳原子可以任选地被-O-、-S-、或-NR^a-替换）是指(C₁-C₈)烷基的一个或多个亚甲基基团被0、1、2或更多个所确定的取代基（例如-O-、-S-、或-NR^a-）替换。

[0051] 在提及烷基、烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基部分时的术语“非末端碳原子”是指在基团部分的第一个碳原子和最后一个碳原子之间插入的部分中的碳原子。因此，作为示例而非限制，在烷基部分-CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₃或烯基部分-CH₂(C*)H₂(C*)H₂CH₂-中，C*原子可以被认为是非末端碳原子。

[0052] 一些Q和Q¹替代物是氮氧化物，例如⁺N(O)(R)或⁺N(O)(OR)。这些附着在碳原子上的氮氧化物也可以由电荷分离的基团表示，分别例如：



并且想要是与前述用于描述本发明的目的的代表物是等同的。

[0053] “接头”或“连接”是指包含共价键或原子链的化学部分。接头包括烷氧基重复单元

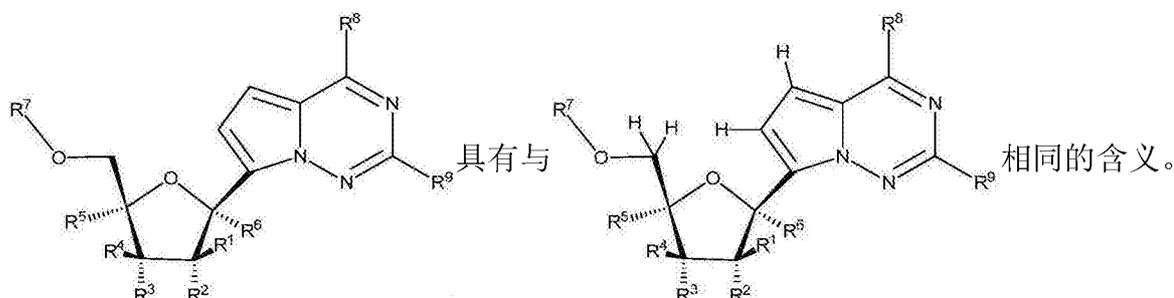
(例如聚乙烯氧基、PEG、聚亚甲基氧基)和烷基氨基(例如聚乙烯氨基、Jeffamine™)重复单元;以及二酸酯和酰胺,包括琥珀酸酯、琥珀酰胺、二乙酸酯、丙二酸酯和己酰胺。

[0054] 诸如“氧连接的”、“氮连接的”、“碳连接的”、“硫连接的”或“磷连接的”的术语意指在两个部分之间的键可以通过使用基团部分中多于一个的原子类型形成时,则部分之间经由所指定的原子形成键。例如,氮连接的氨基酸将通过氨基酸的氮原子而不是通过氨基酸的氧或碳原子键合。

[0055] 在式I-IV的化合物的一些实施方案中, Z^1 或 Z^2 中的一个或多个独立地是氮连接的自然存在的 α -氨基酸酯的基团。天然存在的氨基酸的实例包括异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸、缬氨酸、丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、硒代半胱氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、鸟氨酸和牛磺酸。这些氨基酸的酯包括对于取代基R所述的那些,特别是其中R是任选取代的(C_1 - C_8)烷基的那些。

[0056] 术语“嘌呤”或“嘧啶”碱包括但不限于腺嘌呤、 N^6 -烷基嘌呤、 N^6 -酰基嘌呤(其中酰基是C(O)烷基、芳基、烷基芳基或芳基烷基), N^6 -苄基嘌呤、 N^6 -卤代嘌呤、 N^6 -乙烯基嘌呤、 N^6 -炔基嘌呤、 N^6 -酰基嘌呤、 N^6 -羟烷基嘌呤、 N^6 -烯丙基氨基嘌呤、 N^6 -硫代烯丙基嘌呤、 N^2 -烷基嘌呤、 N^2 -烷基-6-硫嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、5-氟胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、6-氮杂嘧啶,包括6-氮杂胞嘧啶、2-和/或4-巯基嘧啶、尿嘧啶、5-卤代尿嘧啶包括5-氟尿嘧啶、 C^5 -烷基嘧啶、 C^5 -苄基嘧啶、 C^5 -卤代嘧啶、 C^5 -乙烯基嘧啶、 C^5 -炔基嘧啶、 C^5 -酰基嘧啶、 C^5 -羟烷基嘌呤、 C^5 -氨基嘧啶、 C^5 -氰基嘧啶、 C^5 -5-碘嘧啶、 C^6 -碘-嘧啶、 C^5 -Br-乙烯基嘧啶、 C^6 -Br-乙烯基嘧啶、 C^5 -硝基嘧啶、 C^5 -氨基-嘧啶、 N^2 -烷基嘌呤、 N^2 -烷基-6-硫嘌呤、5-氮杂胞嘧啶基、5-氮杂尿嘧啶基、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基和吡啶并嘧啶基。嘌呤碱包括但不限于鸟嘌呤、腺嘌呤、次黄嘌呤、2,6-二氨基嘌呤和6-氯嘌呤。嘌呤和嘧啶碱基通过碱的氮原子与核糖或其类似物连接。碱上的官能氧和氮基团可以根据需要或期望进行保护。合适的保护基是本领域技术人员熟知的,包括三甲基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基、烷基、和酰基如乙酰基和丙酰基、甲磺酰基和对甲苯磺酰基。

[0057] 除非另有说明,式I-IV化合物的碳原子为四价。在其中碳原子没有足够数量的连接以产生四价的变量的一些化学结构表示中,提供四价化合物所需的剩余碳取代基应认为是氢。例如,



[0058] “保护基”是指遮蔽或改变官能团的性质或化合物整体的性质的化合物的基团部分。保护基的化学亚结构变化很大。保护基团的一个功能是用作合成亲本药物的中间体。化学保护基团和保护/去保护的策略是本领域公知的。参见“Protective Groups in Organic

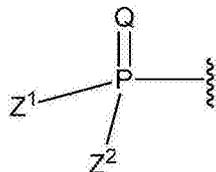
Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)。另参见 Protective Groups in Organic Chemistry, Peter GM Wuts and Theodora W. Greene, 第4版, 2006。保护基通常被用于掩盖某些官能团的反应性, 以帮助所需化学反应的效率, 例如以有序和计划的方式制备和破坏化学键。除反应性以外, 化合物官能团的保护还改变了受保护的官能团的其他物理性质, 如极性、亲脂性(疏水性)以及其他可通过常用分析工具测定的性质, 化学保护的中间体本身可能是生物活性的或无活性的。“羟基保护基”是指可用于保护羟基(-OH)的保护基。

[0059] 受保护的化合物还可以表现出改变的、并且在一些情况下优化的体外和体内性质, 例如穿过细胞膜和对酶降解或整合具有抗性。在这个作用中, 具有预期治疗作用的受保护化合物可以被称为前药。保护基团的另一个作用是将母体药物转化为前药, 由此前药在体内转化以释放母体药物。因为活性前药可以比母体药物更有效地吸收, 所以前药在体内可能比母体药物具有更大的效力。对于化学中间体, 保护基团在体外除去, 而对于前药, 保护基团在体内除去。对于化学中间体, 脱保护后得到的产物, 例如醇是生理上可接受的这一点不是特别重要, 但总地来说希望产品在药理学上是无害的。

[0060] 术语“手性”是指具有与其镜像配偶体不重叠的性质的分子, 而术语“非手性”是指与其镜像配偶体重叠的分子。

[0061] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构成但空间原子或基团的排列不同的化合物。

[0062] “非对映体”是指具有两个或更多个手性中心的立体异构体, 其分子不是彼此的镜像。非对映异构体具有不同的物理性质, 例如熔点、沸点、光谱性质、反应性和生物学特性。例如, 当 R^7 是如下基团时, 式I-IV的化合物可具有手性磷原子:



其中 Z^1 和 Z^2 不同。当 Z^1 或 Z^2 中的至少一个也具有手性中心时, 例如 Z^1 或 Z^2 是氮键连接的手性天然存在的 α -氨基酸酯, 则式I-IV化合物将以非对映异构体存在, 因为分子中有两个手性中心。本文描述的所有这些非对映异构体及其用途都包括在本发明中。非对映异构体的混合物可以在高分辨率分析程序如电泳、结晶和/或色谱法下分离。非对映异构体可以具有不同的物理属性, 例如但不限于溶解度、化学稳定性和结晶度, 并且还可以具有不同的生物学特性, 例如但不限于酶稳定性、吸收和代谢稳定性。

[0063] “对映异构体”是指化合物的两种立体异构体, 它们是彼此不重叠的镜像。

[0064] 结合数量使用的修饰语“约”包括所述值, 并具有上下文规定的含义(例如, 包括与特定数量的测量相关联的误差程度)。

[0065] 除非另有说明, 本文所用的动词术语“治疗”是指逆转、缓解、抑制该术语适用的病症或病症, 或该症状或病症的一种或多种症状。本文所用的名词术语“治疗”是指如在上面定义的动词“治疗”所描述的治疗的行为。

[0066] 本文所用的术语“治疗有效量”是在气道和肺的分泌物和组织中提供所需水平的药物所需要的本文所述组合物中存在的式I-IV化合物的量, 或者, 当通过所选择的施用途

径施用这样的组合物时,待处理对象的血流中产生预期的生理反应或期望的生物效应。精确的量将取决于许多因素,例如具体的式I-IV化合物、组合物的比活性、所用的递送装置、组合物的物理特性、其预期用途以及患者考虑如疾病状态的严重性,患者协作等,并且可以由本领域技术人员基于本文提供的信息容易地确定。

[0067] 术语“生理盐水”是指含有0.9% (w/v) NaCl的水溶液。

[0068] 术语“高渗盐水”是指含有大于0.9% (w/v) NaCl的水溶液。例如,3%高渗盐水含有3% (w/v) NaCl。

[0069] “形成反应混合物”是指使至少两种不同物质接触的过程,以使得它们混合在一起并且可以反应。然而,应当理解,所得到的反应产物可以直接从添加的试剂之间的反应或从可由一种或多种添加的试剂的在反应混合物中产生的中间体而产生。

[0070] “偶联剂”是指能够偶联两种不同化合物的试剂。偶联剂可以是催化的或化学计量的。例如,偶联剂可以是锂基偶联剂或镁基偶联剂如格氏试剂。示例性偶联剂包括但不限于n-BuLi、MgCl₂、iPrMgCl、tBuMgCl、PhMgCl或其组合。

[0071] “硅烷”是指具有式SiR₄的含硅基团,其中每个R基团可以是烷基、烯基、环烷基、苯基或其它含硅基团。当硅烷与另一种化合物连接时,硅烷被称为“甲硅烷基”,并具有式-SiR₃。

[0072] “卤代硅烷”是指具有与硅原子连接的至少一个卤素基团的硅烷。代表性的卤代硅烷具有式卤素-SiR₃,其中每个R基团可以是烷基、烯基、环烷基、苯基或其它含硅基团。具体的卤代硅烷包括Cl-Si(CH₃)₃和Cl-Si(CH₃)₂CH₂CH₂Si(CH₃)₂-Cl。

[0073] “非亲核碱”是指电子供体,路易斯碱,例如氮碱,包括三乙胺、二异丙基乙基胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-可力丁、4-二甲基氨基吡啶和奎宁环。

[0074] “离去基团”是指在杂原子键断裂期间保持键合电子对的基团。例如,离去基团在亲核置换反应期间容易被置换。合适的离去基团包括但不限于氯化物、溴化物、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟甲磺酸盐、4-硝基苯磺酸盐、4-氯苯磺酸盐、4-硝基苯氧基、五氟苯氧基等。本领域技术人员将认识到其它在本发明中有用的离去基团。

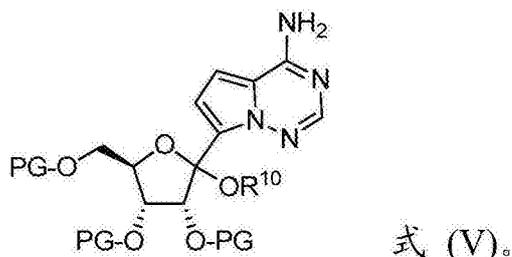
[0075] “脱保护剂”是指能够除去保护基的任何试剂。脱保护剂将取决于所使用的保护基团的类型。代表性的脱保护剂是本领域已知的,可以在Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006中找到。

II. 化合物的制备

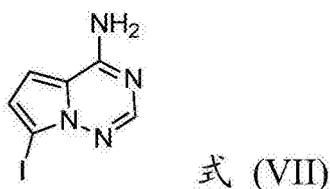
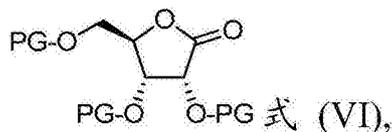
[0076] 本发明的化合物可以通过多种方法制备。例如,可以通过在合适的偶联条件下将受保护的內酯与碘取代的碱反应来制备式V的被保护的核苷。然后通过部分保护的核苷与合适的前药部分的反应应用前药部分修饰核苷,然后除去保护基团,得到本发明的化合物。

A. 通过碘代碱制备核苷

[0077] 在一个实施方案中,本发明提供了制备式V化合物的方法:



制备式V化合物的方法包括在适合于制备式V化合物的条件下形成含有偶联剂、卤代硅烷、式VI化合物和式VII化合物的混合物：



其中各PG独立地为羟基保护基,或者在相邻的碳上的两个PG基团可以一起形成-C(R¹⁹)₂基团,R¹⁹为H或甲硅烷基,以及R¹⁹为H、C₁-C₈烷基、苯基或取代的苯基。

[0078] 任何合适的偶联剂都可用于制备式V化合物的方法中。偶联剂可以是锂偶联剂、钠偶联剂、镁偶联剂等。例如,偶联剂可以是去质子化试剂,例如正丁基锂(n-BuLi)、氢化钠(NaH),氢化铝锂(LAH或LiAlH₄)等。偶联剂也可以是镁基偶联剂,例如但不限于MgCl₂、iPrMgCl、tBuMgCl、PhMgCl或其组合。在一些实施方案中,偶联剂可以是锂偶联剂或镁偶联剂。在一些实施方案中,偶联剂可以是n-BuLi、MgCl₂、iPrMgCl、tBuMgCl、PhMgCl或其组合。在一些实施方案中,偶联剂可以是n-BuLi。在一些实施方案中,偶联剂可以是PhMgCl和iPrMgCl。

[0079] 偶联剂可以任何合适的量存在。例如,偶联剂可以以与式V化合物至少1.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。偶联剂也可以以与式V化合物约1.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0至约5.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,偶联剂可以以与式V化合物约1.0至约5.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,偶联剂可以以与式V化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0080] 任何合适的卤代硅烷可用在制备式V化合物的方法中。例如,卤代硅烷可以是氟硅烷、氯硅烷、溴硅烷或碘硅烷。硅烷部分可以具有任何合适的取代基,例如烷基、烯基、炔基、环烷基或苯基。示例性的卤代硅烷包括但不限于Cl-Si(CH₃)₃或Cl-Si(CH₃)₂CH₂CH₂Si(CH₃)₂-Cl。在一些实施方案中,卤代硅烷可以是氯硅烷。在一些实施方案中,卤代硅烷可以是Cl-Si(CH₃)₃或Cl-Si(CH₃)₂CH₂CH₂Si(CH₃)₂-Cl。在一些实施方案中,卤代硅烷可以是TMSCl。

[0081] R¹⁰的甲硅烷基可以是任何合适的基团,但可以取决于所选择的卤代硅烷。例如,当卤代硅烷是TMSCl时,甲硅烷基可以是三甲基甲硅烷基。

[0082] 卤代硅烷可以任何合适的量存在。例如,卤代硅烷可以以相对于式V化合物至少

1.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。卤代硅烷也可以以相对于式V化合物约1.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约1.0至约5.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,卤代硅烷可以以相对于式V化合物约1.0至约5.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,卤代硅烷可以以相对于式V化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0083] 羟基保护基可以是任何适用于羟基官能团的保护基团。代表性的羟基保护基包括但不限于硅烷如三甲基硅烷(TMS)、叔丁基二甲基硅烷(TBDMS)或叔丁基二苯基硅烷(TBDPS),醚如甲基-甲氧基(MOM)、四氢吡喃(THP)、叔丁基、烯丙基或苄基,以及酯如乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中,羟基保护基可以是三甲基硅烷(TMS)、叔丁基二甲基硅烷(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷(TBDPS)、甲基-甲氧基(MOM)、四氢吡喃(THP)、叔丁基、烯丙基、苄基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中,羟基保护基可以是苄基。

[0084] 相邻碳上的羟基称为1,2-羟基,其可以通过与二醚或酮反应而形成称为丙酮化合物的环状保护基。示例性的丙酮化合物包括但不限于丙酮化合物和苯亚甲基缩醛。在一些实施方案中,相邻碳原子上的羟基保护基团可以组合形成丙酮化合物。

[0085] 当R¹⁹基团为C₁-C₈烷基,R¹⁹可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、壬基或辛基。在一些实施方案中,R¹⁹基团可以是甲基。

[0086] 在本发明的方法中可以使用任何合适的溶剂。代表性的溶剂包括但不限于戊烷、不同的戊烷、己烷、不同的己烷、庚烷、不同的庚烷、石油醚、环戊烷、不同的环己烷、苯、甲苯、二甲苯、三氟甲苯,卤代苯如氯苯、氟苯、二氯苯和二氟苯,二氯甲烷、氯仿、丙酮、乙酸乙酯、二乙醚、四氢呋喃或其组合。在一些实施方案中,溶剂可以是四氢呋喃。

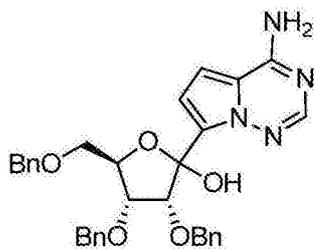
[0087] 方法中的反应混合物可以是任何合适的温度。例如,反应混合物可以是约-78℃至约100℃,或者为约-50℃至约100℃,或者为约-25℃至约50℃,或约-10℃至约25℃,或约0℃至约20℃。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以是约0℃至约20℃。

[0088] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的压力下。例如,反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境,例如大气气体,或惰性气体如氮气或氩气。

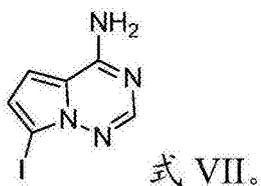
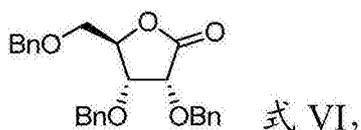
[0089] 本发明的方法可以以任何合适的产率提供式V化合物。例如,式V化合物可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。

[0090] 本发明的方法可以提供任何纯度的式V化合物。例如,式V化合物可以以至少约90、95、96、97、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中,式V化合物可以以至少95%的纯度制备。在一些实施方案中,式V化合物可以以至少98%的纯度制备。在一些实施方案中,式V化合物可以以至少99%的纯度制备。

[0091] 在一些实施方案中,该方法包括制备式V化合物:



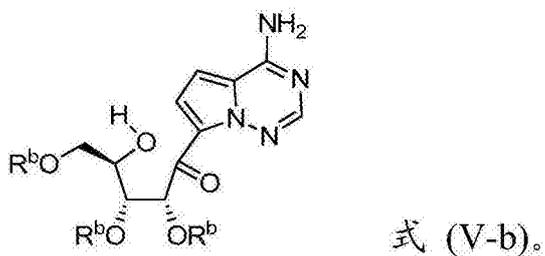
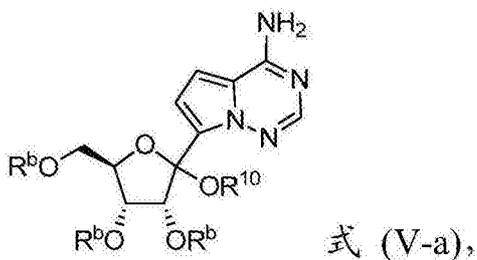
其中该方法包括在适合于制备式V化合物的条件下形成具有TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物：



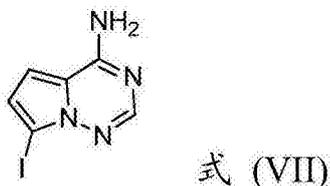
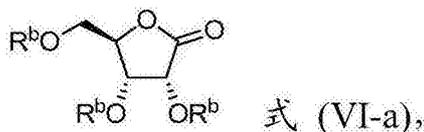
[0092] 在一些实施方案中,本发明提供了化合物:



[0093] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式V-a或式V-b化合物的方法:



制备式V-a或式V-b化合物的方法包括在适合于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成具有去质子化试剂、甲硅烷基化试剂、偶联剂、添加剂、式VI-a化合物,以及式VII化合物的反应混合物:



其中各 R^b 独立地为羟基保护基,或者相邻碳原子上的两个 R^b 基团可以一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团, R^{19} 为H或甲硅烷基,并且 R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基。

[0094] 任何合适的去质子化试剂可用于制备式V-a或式V-b化合物的方法中。去质子化试剂可以是钠去质子化试剂、镁基去质子化试剂、锂基去质子化试剂、钾基去质子化试剂等。例如,去质子化试剂可以是氢化钠(NaH)、异丙基氯化镁(iPrMgCl)、叔丁基氯化镁(tBuMgCl)、苯基氯化镁(PhMgCl)、苯基溴化镁(PhMgBr)、丁基锂(BuLi)、甲基锂(MeLi)、甲基氯化镁(MeMgCl)、甲基溴化镁(MeMgBr)、叔丁基锂(tBuLi)、异丙基锂(iPrLi)、苯基锂(PhLi)、氢化锂(LiH)、氢化钾(KH)、乙基锂(EtLi)、乙基溴化镁(EtMgBr)、乙基氯化镁(EtMgCl)、丙基锂(PrLi)、丙基溴化镁(PrMgBr)、丙基氯化镁(PrMgCl)、环己烷锂(cyHexLi)、环己烷溴化镁(cyHexMgBr)、环己烷氯化镁(cyHexMgCl)或其组合。在一些实施方案中,去质子化试剂可以是PhMgCl。

[0095] 去质子化试剂可以任何合适的量存在。例如,去质子化试剂可以以相比于式VII化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。去质子化试剂也可以以相比于式VII化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,去质子化试剂可以以相比于式VII化合物约0.1至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,去质子化试剂的存在量为相比于式VII化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)。

[0096] 在制备式V-a或V-b化合物的方法中可以使用任何合适的甲硅烷基化剂。例如,甲硅烷基化剂可以是氟硅烷、氯硅烷、溴硅烷或碘硅烷。例如,甲硅烷基化剂可以是三取代的甲硅烷基氯、三取代的甲硅烷基溴、三取代的甲硅烷基碘或三取代的甲硅烷基氟。甲硅烷基部分可以具有任何合适的取代基,例如烷基、烯基、炔基、环烷基或苯基。示例性甲硅烷基化剂包括但不限于 $Cl-Si(CH_3)_3$ 、 $Cl-Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2-Cl$ 或叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)。在一些实施方案中,甲硅烷基化剂可以是氯硅烷。在一些实施方案中,甲硅烷基化剂可以是 $Cl-Si(CH_3)_3$ 或 $Cl-Si(CH_3)_2CH_2CH_2Si(CH_3)_2-Cl$ 。在一些实施方案中,甲硅烷基化剂可以是TMSCl。

[0097] R^{10} 的甲硅烷基可以是任何合适的基团,但可以取决于甲硅烷基化剂的选择。例如,当甲硅烷基化剂是TMSCl时,甲硅烷基可以是三甲基甲硅烷基。

[0098] 甲硅烷基化剂可以任何合适的量存在。例如,甲硅烷基化剂可以以相对于式VII化合物至少0.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0、0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当

量 (mol/mol)。甲硅烷基化剂也可以以相对于式VII化合物约0.0至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约0.0至约3.0当量 (mol/mol), 或约1.0至约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 甲硅烷基化剂可以以约相对于式VII化合物0.0至1.0当量 (mol/mol) 的量存在。在一些实施方案中, 甲硅烷基化剂的存在量相对于式VII化合物为约1.0至约2.0当量 (mol/mol)。

[0099] 任何合适的偶联剂都可用于制备V-a或V-b化合物的方法。偶联剂可以是锂偶联剂、镁基去质子化试剂等。例如, 偶联剂可以是正丁基锂 (nBuLi)、氯化镁 (MgCl₂)、异丙基氯化镁 (iPrMgCl)、异丙基氯化镁-氯化锂 (iPrMgCl-LiCl)、叔丁基氯化镁 (tBuMgCl)、苯基氯化镁 (PhMgCl)、甲基锂 (MeLi)、甲基氯化镁 (MeMgCl)、甲基溴化镁 (MeMgBr)、叔丁基锂 (tBuLi)、异丙基锂 (iPrLi)、苯基锂 (PhLi)、氢化锂 (LiH)、氢化钾 (KH)、氢化钠 (NaH)、乙基锂 (EtLi)、乙基溴化镁 (EtMgBr)、乙基氯化镁 (EtMgCl)、丙基锂 (PrLi)、丙基溴化镁 (PrMgBr)、丙基氯化镁 (PrMgCl)、环己烷锂 (cyHexLi)、环己烷溴化镁 (cyHexMgBr)、环己烷氯化镁 (cyHexMgCl), 或其组合。在一些实施方案中, 偶联剂可以是iPrMgCl。

[0100] 偶联剂可以任何合适的量存在。例如, 偶联剂可以以相比于式VII化合物至少0.1当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量 (mol/mol)。偶联剂也可以以相对于式VII化合物约0.1至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约0.1至约3.0当量 (mol/mol), 或约1.0至约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 偶联剂可以以相对于式VII化合物约0.1至1.0当量 (mol/mol) 的量存在。在一些实施方案中, 偶联剂的存在量相对于式VII化合物为约1.0至约2.0当量 (mol/mol)。

[0101] 任何合适的添加剂可以用于制备式V-a或式V-b化合物的方法中。在一些实施方案中, 所述添加剂为路易斯酸。在一些实施方案中, 所述添加剂可以是BF₃-OEt₂、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、FeCl₃、LiCl、LiBr、TiCl(0iPr)₃、ScCl₃、Bu₄NBr+LaCl₃-2LiCl、nLaCl₃+mLiCl, 其中m为0.5至50, n为1至100、LaCl₃+2LiCl、Sm(OTf)₃+LiCl、SmCl₃、双[2-(N,N-二甲基氨基)乙基]醚、TMEDA、NdCl₃、NdCl₃+CsCl、nNdCl₃+mLiCl, 其中m为0.5至50, n为1至100、NdCl₃+2LiCl、NdCl₃+LiBr、NdCl₃+LiI、NdBr₃、NdBr₃+CsCl、nNdBr₃+mLiCl, 其中m为0.5至50, n为1至100、NdBr₃+2LiCl、NdBr₃+LiBr、NdBr₃+LiI、Nd(OTf)₃、CeCl₃、CeCl₃+CsCl、nCeCl₃+mLiCl, 其中m为0.5至50, n为1至100、CeCl₃+2LiCl、CeCl₃+LiBr、CeCl₃+LiI、CeBr₃、Ce(OTf)₃、YCl₃、YCl₃+CsCl、nYCl₃+mLiCl, 其中m为0.5至50, n为1至100、YCl₃+2LiCl、YCl₃+LiBr、YCl₃+LiI、YBr₃、YBr₃+CsCl、nYBr₃+mLiCl, 其中m为0.5至50, n为1至100、YBr₃+2LiCl、YBr₃+LiBr、YBr₃+LiI、Y(OTf)₃、LaCl₃、La(OTf)₃、MgCl₂、TiCl₄、SnCl₄、AlCl₃、Bu₄NCl、二乙二醇二甲醚 (DGDE)、DGDE+Bu₄NCl、DGDE+Bu₄NBr、DGDE+Bu₄NI、CaCl₂、CaBr₂、CaI₂、Ca(OTf)₂、YCl₃、YCl₃-2LiCl、YCl₃-LiCl或其组合。在一些实施方案中, 所述添加剂可为LiCl、Ca(OTf)₂、CaCl₂和MgCl₂、CeCl₃、LaCl₃或其组合。在一些实施方案中, 所述添加剂可为YCl₃、CeCl₃、NdCl₃、LaCl₃或其组合。

[0102] 添加剂可以任何合适的量存在。例如, 添加剂可以以相比于式VII化合物至少0.1当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量 (mol/mol)。添加剂也可以以相比于式VII化合物约0.1至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在, 例如约0.1至约3.0当量 (mol/mol), 或约1.0至约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂可以以相比于式VII化合物约0.1至1.0当量 (mol/mol) 的量存在。在一些实施方案中, 添加剂的存在量相比于式VII化合物约为1.0至约2.0当量 (mol/mol)。

[0103] 在一些实施方案中, 添加剂为LaCl₃-2LiCl, 并且以相比于式VII化合物至少0.1当

量 (mol/mol), 例如约0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、或约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 $\text{LaCl}_3\text{-2LiCl}$, 其量相比于式VII化合物为约0至约2.0当量 (mol/mol), 例如约0至约0.3当量 (mol/mol), 或为约0至约0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 $\text{LaCl}_3\text{-2LiCl}$, 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 $\text{LaCl}_3\text{-2LiCl}$, 并且其相比于式VII化合物的存在量为约0.5当量 (mol/mol)。

[0104] 在一些实施方案中, 添加剂为 CeCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为至少0.1当量 (mol/mol), 例如约0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、或约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 CeCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至约2.0当量 (mol/mol), 例如约0至约0.3当量 (mol/mol), 或约0至约0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 CeCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 CeCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0.5当量 (mol/mol)。

[0105] 在一些实施方案中, 添加剂为 NdCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为至少0.1当量 (mol/mol), 例如约0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、或约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 NdCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至约2.0当量 (mol/mol), 例如约0至约0.3当量 (mol/mol), 或约0至约0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 NdCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 NdCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0.5当量 (mol/mol)。

[0106] 在一些实施方案中, 添加剂为 YCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为至少0.1当量 (mol/mol), 例如约0、0.1、0.3、0.5、1.0、2、或约2.0当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 YCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至约2.0当量 (mol/mol), 例如约0至约0.3当量 (mol/mol), 或约0至约0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 YCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0至0.5当量 (mol/mol)。在一些实施方案中, 添加剂为 YCl_3 , 并且其存在量相比于式VII化合物为约0.5当量 (mol/mol)。

[0107] 当 R^{19} 基团为 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基时, R^{19} 可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基或辛基。在一些实施方案中, R^{19} 基团可为甲基。

[0108] 当 R^b 基团为羟基保护基时, R^b 可以是任何在Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006中描述的保护基的实例。在一些实施方案中, R^b 基团可为苄基。在一些实施方案中, R^b 基团可为TBS。

[0109] 羟基保护基可以是任何适用于羟基官能团的保护基。代表性的羟基保护基包括但不限于硅烷、醚、酯等。代表性的羟基保护基包括但不限于三甲基硅烷 (TMS)、叔丁基二甲基硅烷 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷 (TBDPS)、甲基甲氧基 (MOM)、四氢吡喃 (THP)、叔丁基、烯丙基、苄基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中, 羟基保护基可以是三甲基硅烷 (TMS)、叔丁基二甲基硅烷 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷 (TBDPS)、甲基甲氧基 (MOM)、四氢吡喃 (THP)、叔丁基、烯丙基、苄基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中, 羟基保护基可以是苄基。在一些实施方案中, 羟基保护基可以是TBS。

[0110] 相邻碳上的羟基被称作1,2-羟基, 它们通过与醛、缩醛、酮或缩酮反应可以形成被称作缩醛或缩酮的环状保护基。示例性的缩醛和缩酮包括但不限于亚苄基缩醛和丙酮化合物。在一些实施方案中, 相邻碳上的羟基基团的羟基保护基可以一起以形成丙酮化合物。

[0111] 任何合适的溶剂可以用于本发明的方法中。代表性的溶剂包括但不限于戊烷,不同的戊烷,己烷,不同的己烷,庚烷,不同的庚烷,石油醚,环戊烷,环己烷,苯,甲苯,二甲苯,二氯甲烷,三氟甲苯,卤代苯如氯苯,氟苯,二氯苯和二氟苯,亚甲基氯,氯仿,丙酮,乙酸乙酯,二乙基醚,四氢呋喃(THF),2-甲基四氢呋喃,二丁基醚,二异丙醚,甲基叔丁基醚,二甲氧基乙烷,二噁烷(1,4-二噁烷),N-甲基吡咯烷酮(NMP),二异丙醚或其组合。在某些实施方案中,溶剂可以是THF、MeTHF、甲苯、THF+二噁烷、THF+吡啶或THF+DCM或其组合。在一些实施方案中,溶剂可以为THF。

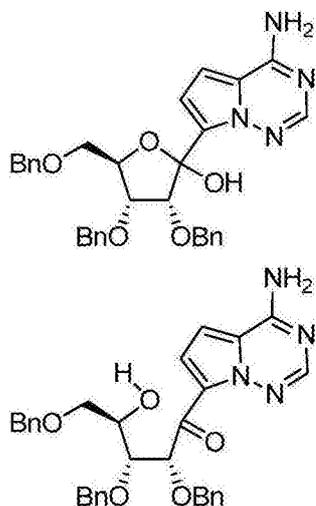
[0112] 该方法的反应混合物可具有任意合适的温度。例如,反应混合物的温度可以为约-78°C至约100°C,或约-50°C至约100°C,或约-25°C至约50°C,或约-10°C至约25°C,或约0°C至约20°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可为约0°C至约20°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可为约-30°C至约-10°C。

[0113] 该方法的反应混合物可具有任意合适的压力。例如,反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境,例如大气气体,或惰性气体如氮气或氩气。

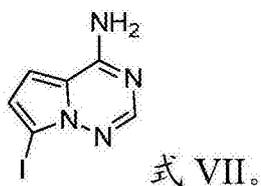
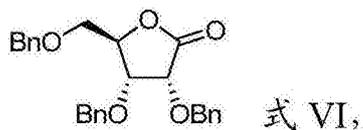
[0114] 本发明的方法可以以任何合适的产率提供式V-a或式V-b化合物。例如,式V-a或式V-b化合物可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。

[0115] 本发明的方法可以以任何合适的纯度提供式V-a或式V-b化合物。例如,式V-a或式V-b化合物可以以至少约90、95、96、97、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中,式V-a或式V-b化合物可以至少95%纯度制备。在一些实施方案中,式V-a或式V-b化合物可以至少98%的纯度制备。在一些实施方案中,式V-a或式V-b化合物可以至少99%纯度制备。

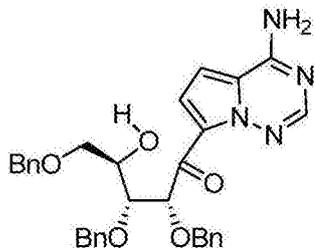
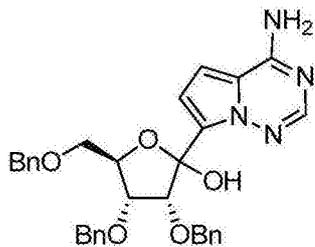
[0116] 在一些实施方案中,该方法包括制备式V-a或式V-b化合物:



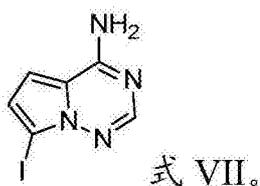
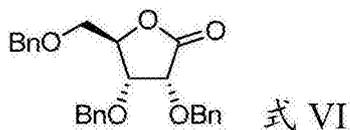
其中该方法包括在适用于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成具有TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、LaCl₃-2LiCl、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物:



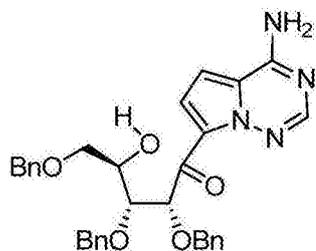
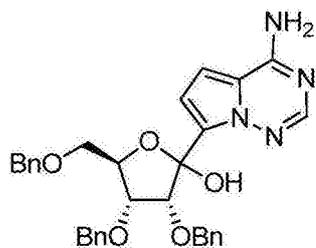
[0117] 在一些实施方案中,该方法包括制备式V-a或式V-b化合物:



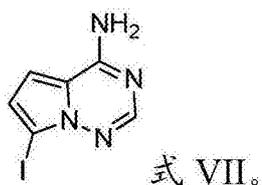
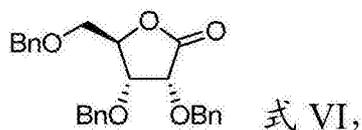
其中该方法包括在适合于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成具有TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、CeCl₃式VI化合物和式VII化合物的反应混合物:



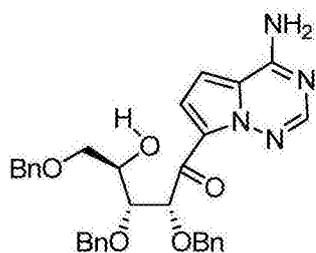
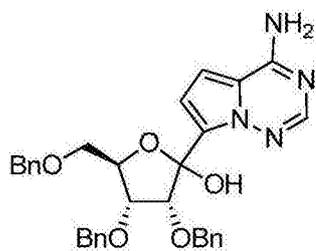
[0118] 在一些实施方案中,该方法包括制备式V-a或式V-b化合物:



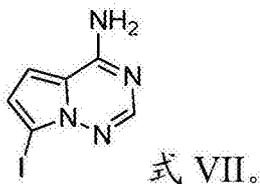
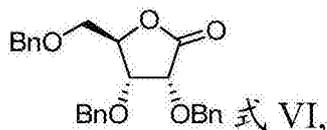
其中该方法包括在适合于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成具有TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、NdCl₃、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物：



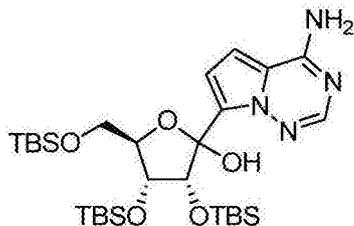
[0119] 在一些实施方案中,该方法包括制备式V-a或式V-b化合物:



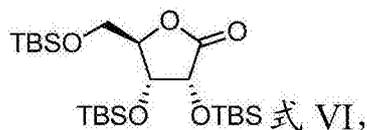
其中该方法包括在适合于制备式V-a或式V-b化合物的条件下形成具有TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl、YCl₃、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物：



[0120] 在一些实施方案中,该方法包括制备式V-a化合物:

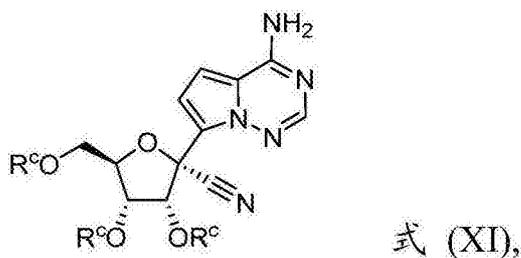


其中该方法包括在适合于制备式V-a化合物的条件下形成具有TMSCl、PhMgCl、iPrMgCl-LiCl、LaCl₃-2LiCl、式VI化合物和式VII化合物的反应混合物:



B. 氨基核苷的制备

[0121] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI化合物的方法:



其中R^c为H或羟基保护基,或者相邻碳上的两个R^c可以一起形成-C(R¹⁹)₂-基团,并且R¹⁹为H或C₁-C₈烷基。

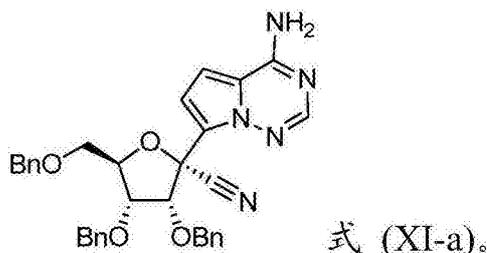
[0122] 当R¹⁹基团为C₁-C₈烷基时,R¹⁹可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基或辛基。在一些实施方案中,R¹⁹基团可为甲基。

[0123] 当R^c基团为羟基保护基时,羟基保护基可为任何适用于羟基官能团的保护基。代表性的羟基保护基包括但不限于硅烷、醚、酯等。代表性的羟基保护基包括但不限于三甲基硅烷(TMS)、叔丁基二甲基硅烷(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷(TBDPS)、甲基-甲氧基(MOM)、四

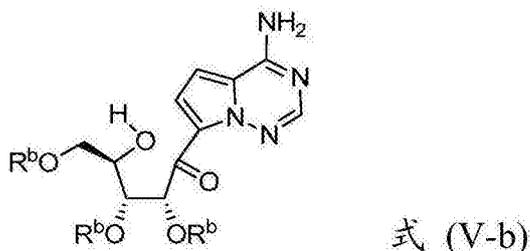
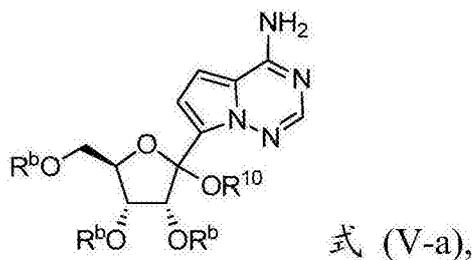
氢吡喃 (THP)、叔丁基、烯丙基、苄基、乙酰基、戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中,羟基保护基可为三甲基硅烷 (TMS)、叔丁基二甲基硅烷 (TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷 (TBDPS)、甲基-甲氧基 (MOM)、四氢吡喃 (THP)、叔丁基、烯丙基、苄基、乙酰基、戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中,羟基保护基可为苄基。在一些实施方案中,羟基保护基可为TBS。

[0124] 相邻碳上的羟基称为1,2-羟基,其可以通过与醛、缩醛、酮或缩酮的反应而形成称为缩醛或缩酮的环状保护基。示例性的缩醛和缩酮包括但不限于亚苄基缩醛和丙酮化合物。在一些实施方案中,相邻碳原子上的羟基保护基团可以一起形成丙酮化合物。

[0125] 在一些实施方案中,本发明提供了一种制备式XI-a化合物的方法:



其中该方法包括在适用于制备式XI-a化合物的条件下形成具有氰化剂、路易斯酸、布朗斯台德酸、溶剂,以及式V-a或式V-b化合物的反应混合物:



其中 R^b 独立地为羟基保护基,或者,在相邻碳上的两个 R^b 可以一起形成形成 $-C(R^{19})_2$ -基团, R^{10} 为H或甲硅烷基,并且 R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基。

[0126] 任何合适的氰化剂都可用于制备式XI-a化合物的方法。例如,氰化剂可以是TMSCN、TBSCN、TESCN、HCN、KCN、NaCN、4-甲苯磺酰氰、CuCN、 $CuCN \cdot LiCl$ 、LiCN、 $Zn(CN)_2$ 、 $K_4[Fe(CN)_6]$ 、四丁基氰化铵、四甲基氰化铵、四乙基氰化铵、四丁基氰化铵(包括四烷基氰化铵,其中烷基独立地为Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、叔丁基、戊基、己基),氰化三丁基锡,氰化三甲基锡,氰化三乙基锡,氰化三丙基锡,(包括三烷基锡氧化物,其中烷基独立地为Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、叔丁基、戊基、己基),2-羟基-2-甲基丙腈或其组合。在一些实施方案中,氰化剂可以是TMSCN。

[0127] 氰化剂可以任何合适的量存在。例如,氰化剂可以以相比于式V-a或式V-b化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量

(mol/mol)。氰化剂也可以以相比于式V-a或式V-b化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,氰化剂可以以相比于式V-a或式V-b化合物约0.1至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,氰化剂的存在量相比于式V-a或式V-b化合物为约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0128] 任何合适的路易斯酸可用于制备式XI-a化合物的方法。例如,路易斯酸可为TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-甲苯磺酰基氯化物、苯磺酰基氯、4-甲苯磺酰基三氟甲磺酸酯、苯磺酰基三氟甲磺酸酯、甲基磺酰氯、甲基磺酸酐、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄;或其组合。在一些实施方案中,路易斯酸可为TMSOTf。在一些实施方案中,如下物质可代替路易斯酸用于制备式XI-a化合物的方法中:二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、苯磺酸、HCl、4-甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI;或其组合。

[0129] 路易斯酸可以任何合适的量存在。例如,所述路易斯酸可以以相比于式V-a或式V-b化合物至少0.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。路易斯酸可以以相比于式V-a或式V-b化合物约0.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,路易斯酸可以以相比于式V-a或式V-b化合物约0.0至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,路易斯酸可以以相比于式V-a或式V-b化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0130] 在制备式XI-a化合物的方法中可以使用任何合适的布朗斯台德酸。例如,布朗斯台德酸可以是TFA、苯磺酸、HCl、4-甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI、三氟甲磺酸、4-氟苯甲酸、新戊酸、HBF₄、硝酸、4-氯-苯甲酸、五氟苯酚、HPF₆、樟脑磺酸;或其组合。在一些实施方案中,布朗斯台德酸可以是TFA。

[0131] 布朗斯台德酸可以任何合适的量存在。例如,布朗斯台德酸可以以相比于式V-a或V-b化合物至少约0.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。布朗斯台德酸也可以以相比于式V-a或V-b化合物约0.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,布朗斯台德酸可以以相比于式V-a或V-b化合物约0.0至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,布朗斯台德酸可以以相比于式V-a或V-b化合物约为1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0132] 在制备式XI-a化合物的方法中可以使用任何合适的溶剂。例如,溶剂可以是DCM、THF、MeTHF、Et₂O、MeCN、EtCN、甲苯、苯、氯苯、硝基苯、氟苯、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙醇、丁醇、MTBE、EtOAc、iPrOAc、Me₂O、(TMS)₂O、丙酮、2-丁酮、氯仿、1,2-二氯乙烷、二甘醇二甲醚、二

噁烷、乙酸、甲酸、三氟乙酸、甲基异丁基酮、DMAc、DMF、NMP、DMSO；或其组合。在一些实施方案中，溶剂可以是DCM。

[0133] 溶剂可以任何合适的量存在。例如，溶剂可以以相比于式V-a或V-b化合物至少0.0当量(mol/mol)的量存在，例如约0.0、0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。溶剂也可以以相比于式V-a或V-b化合物约0.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在，例如约0.0至约3.0当量(mol/mol)，或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中，溶剂可以以相比于式V-a或V-b化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中，溶剂可以以相比于式V-a或V-b化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0134] 该方法的反应混合物可以具有任何合适的温度。例如，反应混合物的温度可以为约-150°C至约0°C，或约-120°C至约0°C，或约-100°C至约0°C，或约-100°C至约-50°C，或约-100°C至约-70°C。在一些实施方案中，反应混合物的温度可以为约-120°C至约-70°C。在一些实施方案中，反应混合物的温度可以为约-120°C至约-100°C。在一些实施方案中，反应混合物的温度可为-80°C至约-30°C。

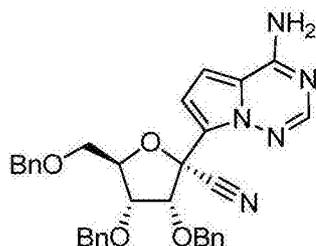
[0135] 该方法的反应混合物可在任何合适的压力下进行。例如，反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境，例如大气气体，或惰性气体如氮气或氩气。

[0136] 本发明的方法可以以任何合适的产率提供式XI-a的化合物。例如，式XI-a的化合物可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。

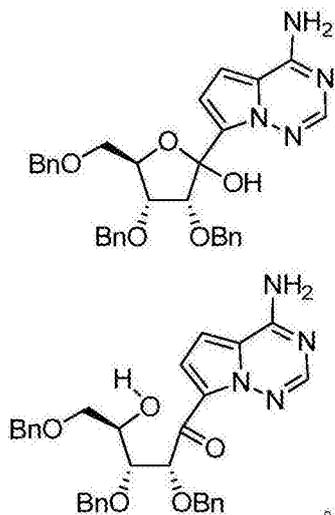
[0137] 本发明的方法可以提供任何合适纯度的式XI-a化合物。例如，式XI-a的化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中，式XI-a的化合物可以以至少约95%的纯度制备。在一些实施方案中，式XI-a的化合物可以以至少约98%的纯度制备。在一些实施方案中，式XI-a的化合物可以以至少约99%的纯度制备。

[0138] 在一些实施方案中，本发明的方法可以分批法进行。在一些实施方案中，本发明的方法可以通过流动化学进行。

[0139] 在一些实施方案中，该方法包括制备式XI-a的化合物：

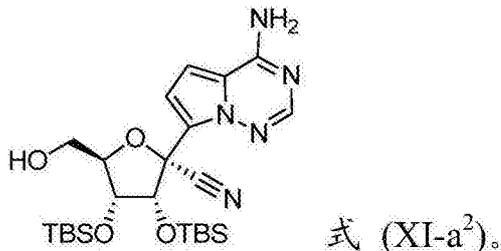


其中该方法包括在适合于制备式XI-a化合物的条件下形成具有TFA、TMSCN、TMSOTf和式V-a化合物或式V-b的反应混合物：

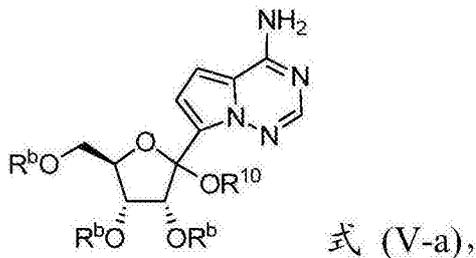


在一些实施方案中,制备式XI-a的方法在约 -120°C 至约 20°C 之间进行。在另一个实施方案中,制备式XI-a的方法在约 -120°C 至约 0°C 之间进行。在另一个实施方案中,制备式XI-a的方法在约 -40°C 至约 -20°C 之间进行。

[0140] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI-a²化合物的方法:



其中所述方法包括在适合于制备式XI-a²化合物的条件下形成具有氰化剂、路易斯酸、布朗斯台德酸、溶剂,以及式V-a化合物的反应混合物:



其中 R^b 独立地为羟基保护基,或者,相邻碳上的两个 R^b 基团可以一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团, R^{10} 为H或甲硅烷基,并且 R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基。

[0141] 任何合适的氰化剂都可用于制备式XI-a²化合物的方法。例如,氰化剂可以是TMSCN、TBSCN、TESCN、HCN、KCN、NaCN、4-甲苯磺酰氰、CuCN、 $\text{CuCn}\cdot\text{LiCl}$ 、LiCN、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 、 $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 、四丁基氰化铵、四甲基氰化铵、四乙基氰化铵、四丁基氰化铵(包括四烷基氰化铵,其中烷基独立地为Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、叔丁基、戊基、己基),氰化三丁基锡、氰化三甲基锡、氰化三乙基锡、氰化三丙基锡、(包括三烷基锡氰化物,其中烷基独立地为Me、Et、Pr、iPr、Bu、iBu、叔丁基、戊基、己基),2-羟基-2-甲基丙腈;或其组合。在一些实施方案中,氰化剂可以是TMSCN。

[0142] 氰化剂可以任何合适的量存在。例如,氰化剂可以以相比于式V-a化合物至少0.1

当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。氰化剂也可以以相比于式V-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,氰化剂可以以相比于式V-a化合物约0.1至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,氰化剂的存在量相比于式V-a化合物为约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0143] 任何合适的路易斯酸可用于制备式XI-a²化合物的方法。例如,路易斯酸可为TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-甲基苯磺酰氯化物、苯磺酰氯、4-甲基苯磺酰基三氟甲磺酸酯、苯磺酰基三氟甲磺酸酯、甲基磺酰氯、甲基磺酸酐、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄;或其组合。在一些实施方案中,路易斯酸可为TMSOTf。在一些实施方案中,如下物质可代替路易斯酸用于制备式XI-a²化合物的方法中:二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、苯磺酸、HCl、4-甲基苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI;或其组合。

[0144] 路易斯酸可以任何合适的量存在。例如,所述路易斯酸可以以相比于式V-a化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。路易斯酸可以以相比于式V-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,路易斯酸可以以相比于式V-a化合物约0.1至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,路易斯酸可以以相比于式V-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0145] 在制备式XI-a²化合物的方法中可以使用任何合适的布朗斯台德酸。例如,布朗斯台德酸可以是TFA、苯磺酸、HCl、4-甲基苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI、三氟甲磺酸、4-氟苯甲酸、新戊酸、HBF₄、硝酸、4-氯-苯甲酸、五氟苯酚、HPF₆、樟脑磺酸;或其组合。在一些实施方案中,布朗斯台德酸可以是TFA。

[0146] 布朗斯台德酸可以任何合适的量存在。例如,布朗斯台德酸可以以相比于式V-a化合物至少约0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。布朗斯台德酸也可以以相比于式V-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,布朗斯台德酸可以以相比于式V-a化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,布朗斯台德酸可以以相比于式V-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0147] 在制备式XI或XI-a²化合物的方法中可以使用任何合适的溶剂。例如,溶剂可以是DCM、THF、MeTHF、Et₂O、MeCN、EtCN、甲苯、苯、氯苯、硝基苯、氟苯、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙醇、丁醇、MTBE、EtOAc、iPrOAc、Me₂O、(TMS)₂O、丙酮、2-丁酮、氯仿、1,2-二氯乙烷、二甘醇二甲醚、二噁烷、乙酸、甲酸、三氟乙酸、甲基异丁基酮、DMAc、DMF、NMP、DMSO;或其组合。在一些

实施方案中,溶剂可以是DCM。

[0148] 溶剂可以任何合适的量存在。例如,溶剂可以以相比于式V-a化合物至少0.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0、0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。溶剂也可以以相比于式V-a化合物约0.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,溶剂可以以相比于式V-a化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,溶剂可以以相比于式V-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0149] 该方法的反应混合物可以具有任何合适的温度。例如,反应混合物的温度可以为约-150°C至约0°C,或约-120°C至约0°C,或约-100°C至约0°C,或约-100°C至约-50°C,或约-100°C至约-70°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以为约-120°C至约-70°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以为约-120°C至约-100°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可为-80°C至约-30°C。

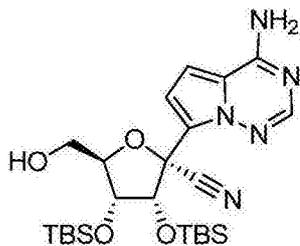
[0150] 该方法的反应混合物可在任何合适的压力下进行。例如,反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境,例如大气气体,或惰性气体如氮气或氩气。

[0151] 本发明的方法可以以任何合适的产率提供式XI-a²的化合物。例如,式XI-a²的化合物可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。

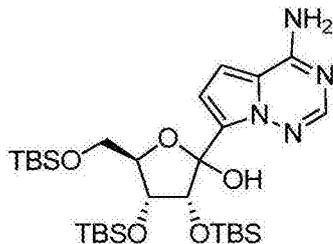
[0152] 本发明的方法可以提供任何合适纯度的式XI-a²化合物。例如,式XI-a²的化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-a²的化合物可以以至少约95%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-a²的化合物可以以至少约98%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-a²的化合物可以以至少约99%的纯度制备。

[0153] 在一些实施方案中,本发明的方法可以分批法进行。在一些实施方案中,本发明的方法可以连续进行。

[0154] 在一些实施方案中,该方法包括制备式XI-a²的化合物:



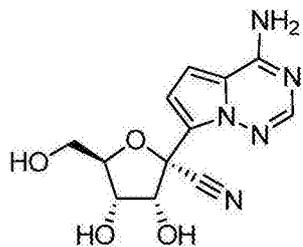
其中该方法包括在适合于制备式XI-a²化合物的条件下形成具有TFA、TMSCN、TMSOTf和式V-a化合物的反应混合物:



在一些实施方案中,该制备式XI-a²的方法在约-120°C至约20°C下进行。在另一个实施

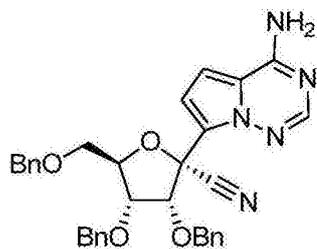
方案中,该制备式XI-a²的方法在约-120℃至约0℃下进行。在另一个实施方案中,该制备式XI-a²的方法在约-40℃至约-20℃下进行。

[0155] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI-b的方法:



式 (XI-b)。

其中该方法包括在适合于制备式XI-b化合物的条件下形成具有路易斯酸、碱、溶剂、过滤剂,以及式XI-a化合物的反应混合物:



式 (XI-a)。

[0156] 任何合适的路易斯酸可用于制备式XI-b化合物的方法。例如,路易斯酸可为TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-甲基苯磺酰氯化物、苯磺酰氯、4-甲基苯磺酰基三氟甲磺酸酯、苯磺酰基三氟甲磺酸酯、甲基磺酰氯、甲基磺酸酐、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄;或其组合。在一些实施方案中,路易斯酸可为BCl₃。在一些实施方案中,如下物质可代替路易斯酸用于制备式XI-b化合物的方法中:二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、苯磺酸、HCl、4-甲基苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI;或其组合。

[0157] 路易斯酸可以任何合适的量存在。例如,所述路易斯酸可以以相比于式XI-a化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。路易斯酸可以以相比于式XI-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,路易斯酸可以以相比于式XI-a化合物约0.1至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,路易斯酸可以以相比于式XI-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0158] 在制备式XI-b化合物的方法中可以使用任何合适的碱。例如,所述碱可为(C₁₋₈烷基)₃N。在一些实施方案中,所述碱可为Et₃N。

[0159] 碱可以任何合适的量存在。例如,所述碱可以以相比于式XI-a化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。碱可

以以相比于式XI-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,碱可以以相比于式XI-a化合物约0.1至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,碱可以以相比于式XI-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0160] 在制备式XI-b化合物的方法中可以使用任何合适的溶剂。例如,溶剂可以是MeOH、DCM、THF、MeTHF、Et₂O、MeCN、EtCN、甲苯、苯、氯苯、硝基苯、氟苯、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙醇、丁醇、MTBE、EtOAc、iPrOAc、Me₂O、(TMS)₂O、丙酮、2-丁酮、氯仿、1,2-二氯乙烷、二甘醇二甲醚、二噁烷、乙酸、甲酸、三氟乙酸、甲基异丁基酮、DMAc、DMF、NMP、DMSO;或其组合。在一些实施方案中,溶剂可以是MeOH。

[0161] 溶剂可以任何合适的量存在。例如,溶剂可以以相比于式XI-a化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。溶剂也可以以相比于式XI-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,溶剂可以以相比于式XI-a化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,溶剂可以以相比于式XI-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0162] 任何合适的过滤剂可用于制备式XI-b化合物的方法。例如,过滤剂可以是硅胶、Celite®,或它们的组合。在一些实施方案中,过滤剂可以是Celite®。

[0163] 过滤剂可以任何合适的量存在。例如,过滤剂可以以相比于式XI-a化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。过滤剂也可以以相比于式XI-a化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,过滤剂可以以相比于式XI-a化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,过滤剂可以以相比于式XI-a化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

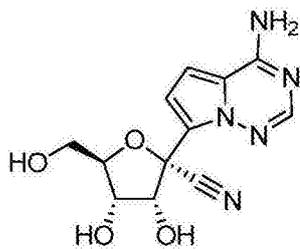
[0164] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的温度。例如,反应混合物的温度可以为约-50°C至约0°C,或约-40°C至约0°C,或约-30°C至约0°C,或约-20°C至约0°C,或约-20°C至约-10°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可为约-30°C至约0°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可为约-20°C至约-10°C。在一些实施方案中,反应混合物的温度可为约-25°C至约-15°C。

[0165] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的压力下。例如,反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境,例如大气气体,或惰性气体如氮气或氩气。

[0166] 本发明的方法可以以合适的产率提供式XI-b的化合物。例如,式XI-b的化合物可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。

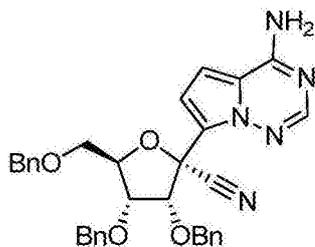
[0167] 本发明的方法可以以任何合适的纯度提供式XI-b的化合物。例如,式XI-b的化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-b的化合物可以以至少约95%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-b的化合物可以以至少约98%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-b的化合物可以以至少约99%的纯度制备。

[0168] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式XI-b化合物的方法:



式 (XI-b),

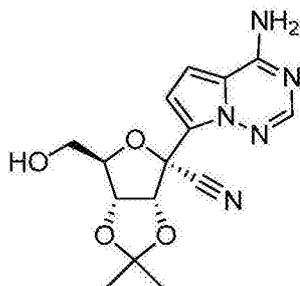
其中所述方法包括在适合于制备式XI-b化合物的条件下形成具有 BCL_3 、 Et_2N 、 $MeOH$ 、 $Celite^{\circledR}$ ，以及式XI-a化合物的反应混合物。



式 (XI-a)。

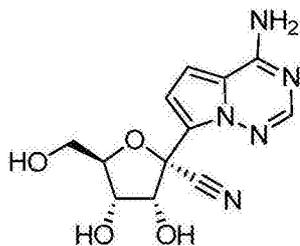
在一些实施方案中，制备式XI-b的方法在约 $-30^{\circ}C$ 至约 $0^{\circ}C$ 之间进行。在另一个实施方案中，制备式XI的方法在约 $-20^{\circ}C$ 至约 $0^{\circ}C$ 之间进行。

[0169] 在一些实施方案中，本发明提供了制备式XI-c化合物的方法：



式 (XI-c)。

其中该方法包括在适合于制备式XI-c化合物的条件下形成具有溶剂、试剂、酸以及式XI-b化合物的反应混合物：



式 (XI-b)。

[0170] 在制备式XI-c化合物的方法中可以使用任何合适的溶剂。例如，溶剂可以是 $MeOH$ 、 DCM 、 THF 、 $MeTHF$ 、 Et_2O 、 $MeCN$ 、 $EtCN$ 、甲苯、苯、氯苯、硝基苯、氟苯、甲醇、乙醇、2-丙醇、丙醇、丁醇、 $MTBE$ 、 $EtOAc$ 、 $iPrOAc$ 、 Me_2O 、 $(TMS)_2O$ 、丙酮、2-丁酮、氯仿、1,2-二氯乙烷、二甘醇二甲醚、二噁烷、乙酸、甲酸、三氟乙酸、甲基异丁基酮、 $DMAc$ 、 DMF 、 NMP 、 $DMSO$ ；或其组合。在一些实施方案中，溶剂可以是丙酮。

[0171] 溶剂可以任何合适的量存在。例如，溶剂可以以相比于式XI-b化合物至少0.1当量 (mol/mol) 的量存在，例如约0.1、0.5、1.0、2.3、4.5、6.7、8.9或约10.0当量 (mol/mol)。溶剂也可以以相比于式XI-b化合物约0.1至约10.0当量 (mol/mol) 的量存在，例如约0.1至约3.0当

量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,溶剂可以以相比于式XI-b化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,溶剂可以以相比于式XI-b化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0172] 任何合适的试剂可用于制备式XI-c化合物的方法。例如,试剂可以是2,2-二甲氧基丙烷、丙酮、2-甲氧基丙烯、2,2-二乙基丙烷、2-乙氧基丙烯、2,2-二甲基-1,3-二氧戊环、2,2-二甲基-1,3-二噁烷;或其组合。在一些实施方案中,试剂可以是2,2-二甲氧基丙烷。

[0173] 试剂可以任何合适的量存在。例如,试剂可以以相比于式XI-b化合物至少0.1当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。试剂也可以以相比于式XI-b化合物约0.1至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.1至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,试剂可以以相比于式XI-b化合物约0.1至约1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,试剂可以以相比于式XI-b化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

[0174] 在制备式XI-c化合物的方法中可以使用任何合适的酸。例如,酸可以是TMSOTf、TMSOTf、TBSOTf、TESOTf、BF₃、BF₃-OEt₂、BCl₃、BF₃-THF、MgCl₂、MgI₂、MgBr₂、MgBr₂-OEt₂、ZnCl₂、ZnBr₂、ZnI₂、LiCl、LiBr、LiI、AlCl₃、AlBr₃、AlI₃、Me₂Si(OTf)₂、Et₂Si(OTf)₂、Pr₂Si(OTf)₂、iPr₂Si(OTf)₂、(tBu)₂Si(OTf)₂、(C₆F₅)₃B、MeSiCl₃、Me₂SiCl₂、SiCl₄、TMSCl、TMSI、TMSVr、TBSCl、TBSBr、TBSI、TESCl、TESBr、TESI、SmCl₃、SmBr₃、SmI₂、SmI₃、ScI₃、ScBr₃、ScI₃、Sm(OTf)₃、Sc(OTf)₃、TiCl₄、Ti(OiPr)₄、Ti(OiPr)₃Cl、Ti(OiPr)₂Cl₂、Ti(OiPr)Cl₃、Zn(BF₄)₂、LiBF₄、Mg(BF₄)₂、ZrCl₄、FeCl₂、FeCl₃、FeBr₂、FeBr₃、FeI₂、FeI₃、Cu(OTf)、Cu(OTf)₂、4-甲苯磺酰氯、苯磺酰氯、4-甲苯磺酰基三氟甲磺酸酯、苯磺酰基三氟甲磺酸酯、甲基磺酰氯、甲基磺酸酐、InCl₃、InBr₃、InI₃、In(OTf)₃、Mg(SO₄)₂、NaSO₄、二环己基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺、苯磺酸、HCl、4-甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI、TFA、苯磺酸、HCl、4-甲苯磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸、4-硝基苯甲酸、甲基磺酸、硫酸、磷酸、HBr、乙酸、甲酸、HI、三氟甲磺酸、4-氟苯甲酸、新戊酸、HBF₄、硝酸、4-氯-苯甲酸、五氟苯酚、HPF₆、樟脑磺酸;或其组合。在一些实施方案中,所述酸可为硫酸。

[0175] 酸可以任何合适的量存在。例如,所述酸可以以相比于式XI-b化合物至少0.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0、0.5、1.0、2、3、4、5、6、7、8、9或约10.0当量(mol/mol)。酸可以以相比于式XI-b化合物约0.0至约10.0当量(mol/mol)的量存在,例如约0.0至约3.0当量(mol/mol),或约1.0至约2.0当量(mol/mol)。在一些实施方案中,酸可以以相比于式XI-b化合物约0.0至1.0当量(mol/mol)的量存在。在一些实施方案中,酸可以以相比于式XI-b化合物约1.0至约2.0当量(mol/mol)的量存在。

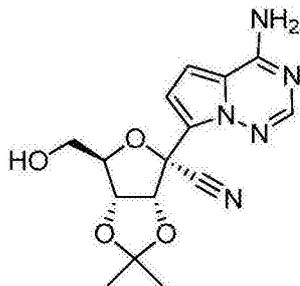
[0176] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的温度。例如,反应混合物的温度可以为约-50℃至约50℃,或约0℃至约50℃,或约0℃至约40℃,或约0℃至约30℃,或约0℃至约25℃。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以为约0℃至约23℃。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以为约0℃至约25℃。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以为约0℃至约30℃。

[0177] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的压力下。例如,反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境,如环境气体,或惰性气体如氮气或氩气。

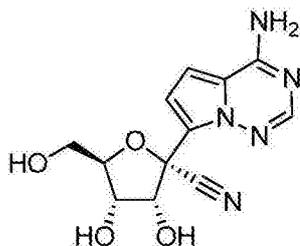
[0178] 本发明的方法可以任何合适的产率提供式XI-c的化合物。例如,式XI-c的化合物可以以至少约50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或至少约95%的产率制备。

[0179] 本发明的方法可以提供任何合适纯度的式XI-c化合物。例如,式XI-c的化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98%或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-b的化合物可以至少约95%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-b的化合物可以至少约98%的纯度制备。在一些实施方案中,式XI-b的化合物可以以至少约99%的纯度制备。

[0180] 在一些实施方案中,该方法包括制备式XI-c化合物:



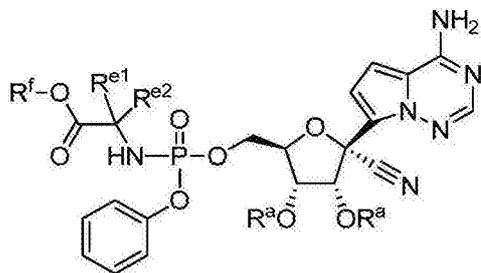
其中所述方法包括在适合于制备式XI-c化合物的条件下形成具有丙酮、2,2-二甲氧基丙烷、硫酸以及式XI-b化合物的反应混合物:



在一些实施方案中,制备式XI-c的方法在约0°C至约30°C下进行。在另一些实施方案中,制备式XI的方法在约10°C至约30°C下进行。

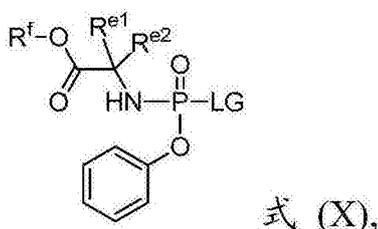
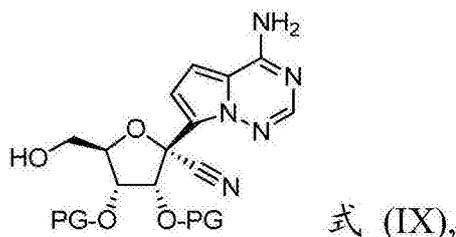
C. 前药基团的加入

[0181] 本发明还提供了将前药部分偶联至核苷以提供本发明化合物的方法。在一些实施方案中,本发明提供了制备式VIII化合物的方法:



式 (VIII)

其中该方法包括在适于形成式VIII化合物的条件下形成含有偶联剂、非亲核性碱、式IX化合物,以及式X化合物的反应混合物:



其中各 R^a 为H或PG,各PG基团为羟基保护基,或者两个PG基团一起形成 $-C(R^{19})_2-$, R^{e1} 和 R^{e2} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基或苄基, R^f 为H、 C_1-C_8 烷基、苄基、 C_3-C_6 环烷基或 $-CH_2-C_3-C_6$ 环烷基, R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基,并且LG为离去基团。

[0182] 如上文对于制备式V化合物所述的任何合适的偶联剂可用于本发明的制备式VIII化合物的方法中。在一些实施方案中,偶联剂可为镁偶联剂。在一些实施方案中,偶联剂可为 $MgCl_2$ 、 $iPrMgCl$ 、 $tBuMgCl$ 、 $PhMgCl$ 或其组合。在一些实施方案中,偶联剂可为 $MgCl_2$ 。

[0183] 任何合适的非亲核碱可用于制备式VIII化合物的方法中。代表性的非亲核碱包括但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-可力丁、4-二甲基氨基吡啶和奎宁环。在一些实施方案中,非亲核碱可以是二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0184] 保护基PG可以是如上文制备式V化合物的方法中所述的任何合适的羟基保护基。示例性保护基PG可以是苄基,或PG基团可以一起形成丙酮化合物。示例性的丙酮化合物包括但不限于丙酮化合物和亚苄基缩醛。在一些实施方案中,相邻碳原子上的羟基保护基可以一起形成丙酮化合物。在一些实施方案中,多个PG基团一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 。在一些实施方案中,各 R^a 是保护基PG,其中PG基团一起形成 $-C(Me)_2-$ 。

[0185] 当 R^e 基团为 C_1-C_8 烷基时,各 R^e 可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基或辛基。在一些实施方案中,各 R^e 基团可为甲基。

[0186] 当 R^f 基团为 C_1-C_8 烷基时, R^f 可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基或辛基。在一些实施方案中, R^f 基团可为甲基、乙基、异丙基、叔丁基,或异己基。当 R^f 基团为 C_3-C_6 环烷基时, R^f 可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^f 可为环丁基、环戊基或环己基。

[0187] 当 R^{19} 基团为 C_1-C_8 烷基时, R^{19} 可以是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚基或辛基。在一些实施方案中, R^{19} 基团可为甲基。

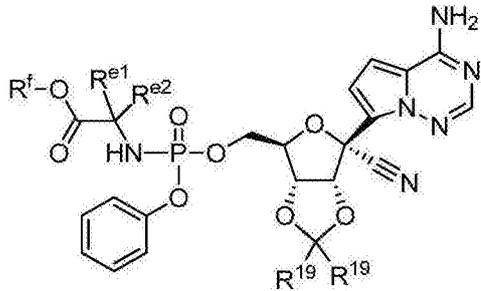
[0188] 离去基团可以是任何合适的离去基团。合适的离去基团LG包括但不限于氯化物、溴化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、4-硝基苯磺酸酯、4-氯苯磺酸酯、4-硝基苯氧基、五氟苯氧基等。在一些实施方案中,离去基团LG可以是4-硝基苯氧基或五氟苯氧基。

在一些实施方案中,离去基团LG可以是4-硝基苯氧基。

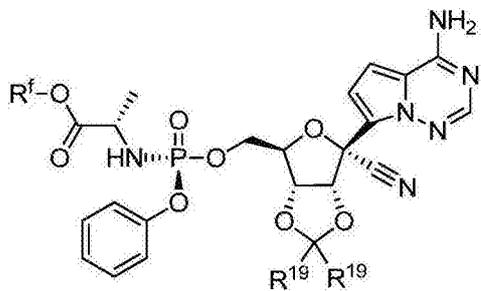
[0189] 在一些实施方案中,各R^a为这样的PG,其中所述PG基团一起形成-C(R¹⁹)₂-,R^f为C₁-C₈烷基,R¹⁹为C₁-C₈烷基,并且离去基团LG为4-硝基苯氧基或五氟苯氧基。

[0190] 在一些实施方案中,偶联剂为MgCl₂,并且非亲核碱为二异丙基乙基胺。

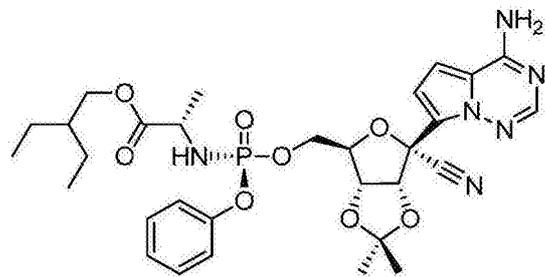
[0191] 在一些实施方案中,式VIII化合物可为



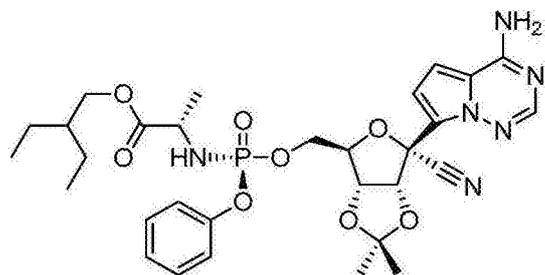
在一些实施方案中,式VIII化合物可为



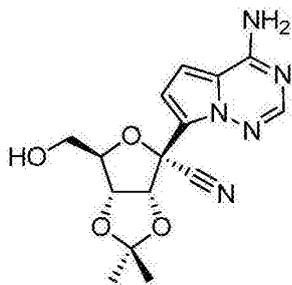
在一些实施方案中,式VIII化合物可为



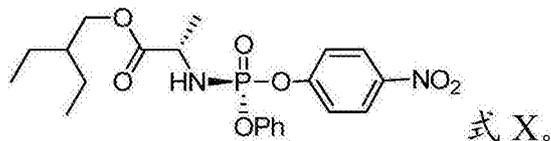
[0192] 在一些实施方案中,制备式VIII化合物的方法包括在适用于形成式VIII化合物:



的条件下形成含有MgCl₂、DIPEA、式IX化合物和式X化合物的反应混合物:



式 IX,



式 X。

[0193] 当式VIII化合物的 R^a 基团为羟基保护基PG时,该方法还可包含除去保护基以形成其中各 R^a 为H的式VIII化合物的步骤。在一些实施方案中,制备式VIII化合物的方法包括在适用于除去保护基PG以形成其中各 R^a 为H的式VIII化合物的条件下,形成第二反应混合物,其包含脱保护剂和其中 R^a 基团为保护基PG的式VIII化合物。脱保护剂可以是去除保护基PG的任何合适的试剂,如氢和氢化催化剂或酸。例如,如果保护基PG为苄基,则脱保护剂可以是氢和碳负载的铂。或者,当保护基PG为丙酮化合物时,脱保护剂可以是酸。代表性的酸包括但不限于乙酸、冰醋酸、三氟乙酸(TFA),盐酸,浓盐酸等。在一些实施方案中,制备式VIII化合物的方法包括在适于形成其中各 R^a 为H的式VIII化合物的条件下形成第二反应混合物,其包括酸和式VIII化合物(其中 R^a 基团在合适条件下合并形成 $-C(R^{19})_2-$)。在一些实施方案中,酸可以是盐酸。

[0194] 在本发明的方法中可以使用任何合适的溶剂。代表性的溶剂包括但不限于戊烷、不同的戊烷、己烷、不同的己烷、庚烷、不同的庚烷、石油醚、环戊烷、环己烷、苯、甲苯、二甲苯、三氟甲苯、卤代苯如氯苯、氟苯、二氯苯和二氟苯、亚甲基氯、氯仿、丙酮、乙酸乙酯、二乙基醚、四氢呋喃、乙腈或其组合。在一些实施方案中,溶剂可以是乙腈。

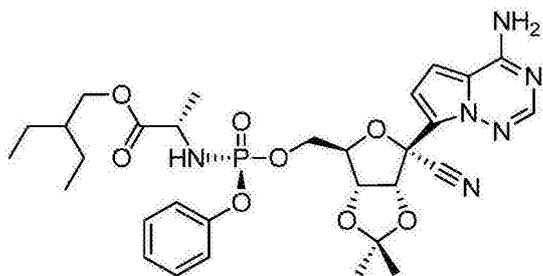
[0195] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的温度。例如,反应混合物的温度可以为约 -78°C 至约 100°C ,或约 -50°C 至约 100°C ,或约 -25°C 至约 50°C 或约 -10°C 至约 25°C ,或约 0°C 至约 20°C 。在一些实施方案中,反应混合物的温度可以为约 0°C 至约 20°C 。

[0196] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的压力下。例如,反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境,例如大气气体,或惰性气体如氮气或氩气。

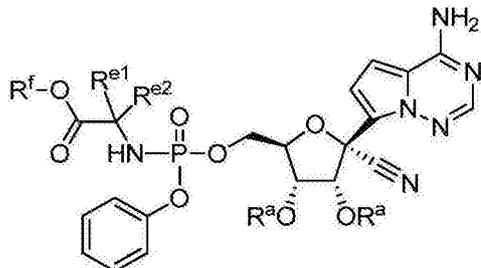
[0197] 本发明的方法可以任何合适的产率提供式VIII化合物。例如,式VIII化合物可以以至少约50%,55%,60%,65%,70%,75%,80%,85%,90%或至少约95%的产率制备。

[0198] 本发明的方法可提供任何合适纯度的式VIII化合物。例如,式VIII化合物可以以至少约90、95、96、97、98或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中,式VIII化合物可以至少95%纯度制备。在一些实施方案中,式VIII化合物可以至少98%的纯度制备。在一些实施方案中,式VIII化合物的纯度可以为至少99%。

[0199] 在一些实施方案中,本发明提供了如下化合物

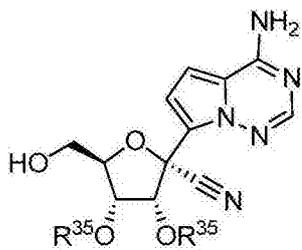


[0200] 在一些实施方案中,本发明提供了制备式VIII化合物的方法:

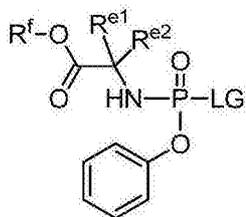


式 (VIII)

其中该方法包括在适合于形成式VIII化合物的条件下形成含有偶联剂、非亲核性碱、式IX-a化合物,以及式X化合物的反应混合物:



式 (IX-a),



式 (X),

其中 R^a 独立地为H或羟基保护基,或者相邻碳上的两个 R^a 可一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团, R^{35} 独立地为H或羟基保护基,或者相邻碳上的两个 R^{35} 基团可一起形成 $-C(R^{19})_2-$ 基团, R^{19} 为H或 C_1-C_8 烷基, R^{e1} 和 R^{e2} 各自独立地为H、 C_1-C_6 烷基或苯基, R^f 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基、 C_3-C_6 环烷基,或 $-CH_2-C_3-C_6$ 环烷基, R^{19} 为H、 C_1-C_8 烷基、苯基或取代的苯基,并且LG为离去基团。

[0201] 在制备式VIII化合物的方法中可以使用如上所述制备式V化合物的方法中的任何合适的偶联剂。在一些实施方案中,偶联剂可以是镁偶联剂。在一些实施方案中,偶联剂可以为 $MgCl_2$ 、 $iPrMgCl$ 、 $tBuMgCl$ 、 $PhMgCl$,或其组合。在一些实施方案中,偶联剂可为 $MgCl_2$ 。

[0202] 任何合适的非亲核碱可用于制备式VIII化合物的方法中。代表性的非亲核碱包括但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、N,N-二乙基苯胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-可力丁、4-二甲基氨基吡啶和奎宁环。在一些实施方案中,非亲核碱可以是二异丙基乙基胺(DIPEA)。

[0203] 羟基保护基为如上所述制作式V化合物的方法中描述的。示例性的羟基保护基可

为苄基、 SiR_3 ，其中每个R基团可以是氢、烷基、链烯基、环烷基、苯基或其它含硅基团，或者PG基团可以一起形成丙酮化合物。示例性硅烷包括但不限于叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS)。示例性的丙酮化合物包括但不限于丙酮化合物和亚苄基缩醛。在一些实施方案中，相邻碳原子上的羟基保护基团可以一起形成丙酮化合物。在一些实施方案中，将PG基团一起形成 $-\text{C}(\text{R}^{19})_2-$ 。在一些实施方案中，每个 R^a 是PG基团，其中PG基团一起形成 $-\text{C}(\text{Me})_2-$ 。在其它实施方案中，PG是 SiR_3 。在其它实施方案中，PG是叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS)。

[0204] 当 R^e 基团为 C_1 - C_8 烷基时，各 R^e 可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚丁或辛基。在一些实施方案中，各 R^e 基团可为甲基。

[0205] 当 R^f 基团为 C_1 - C_8 烷基时， R^f 可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚丁或辛基。在一些实施方案中， R^f 基团可为甲基、乙基、异丙基、叔丁基，或异己基。当 R^f 基团为 C_3 - C_6 环烷基， R^f 可为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中， R^f 可为环丁基、环戊基或环己基。

[0206] 当 R^{19} 基团为 C_1 - C_8 烷基时， R^{19} 可为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基、新己基、庚丁或辛基。在一些实施方案中， R^{19} 基团可为甲基。

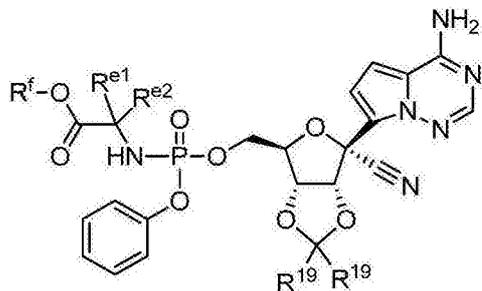
[0207] 当 R^{35} 基团为羟基保护基时， R^{35} 可为在Protective Groups in Organic Chemistry, Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, 4th Ed., 2006中描述的任何实例保护基。在一些实施方案中， R^{35} 基团可为苄基。在一些实施方案中， R^{35} 基团中为TBS。

[0208] 离去基团可以是任何合适的离去基团。合适的离去基团LG包括但不限于氯化物、溴化物、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、4-硝基苯磺酸酯、4-氯苯磺酸酯、4-硝基苯氧基、五氟苯氧基等。在一些实施方案中，离去基团LG可以是4-硝基苯氧基或五氟苯氧基。在一些实施方案中，离去基团LG可以是4-硝基苯氧基。

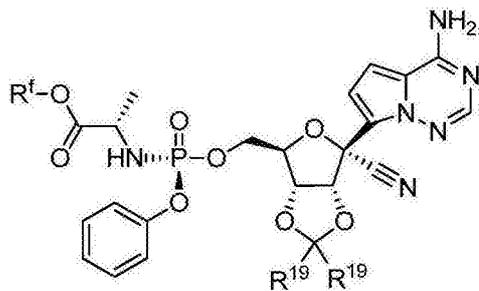
[0209] 在一些实施方案中，各 R^a 为PG，其中PG基团一起形成 $-\text{C}(\text{R}^{19})_2-$ ， R^f 为 C_1 - C_8 烷基， R^{19} 为 C_1 - C_8 烷基，并且离去基团LG为4-硝基苯氧基或五氟苯氧基。

[0210] 在一些实施方案中，偶联剂为 MgCl_2 ，并且非亲核性碱为二异丙基乙基胺。

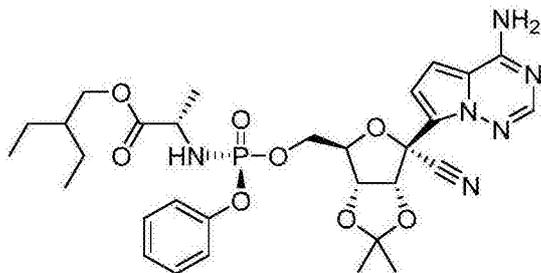
[0211] 在一些实施方案中，式VIII化合物可为：



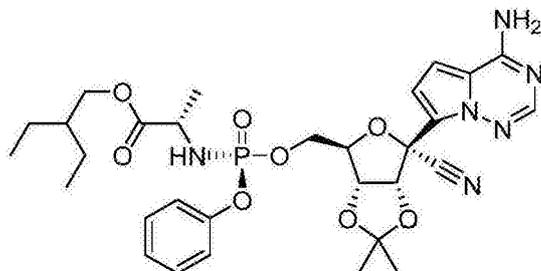
在一些实施方案中，式VIII化合物可为：



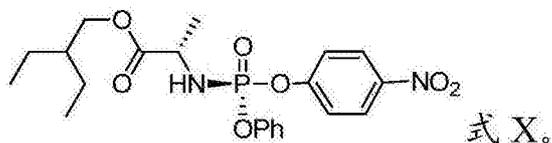
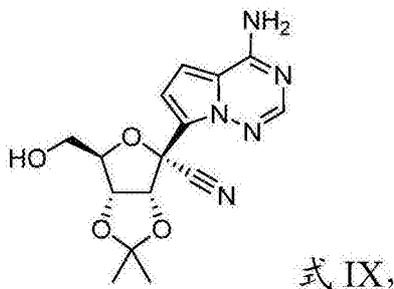
在一些实施方案中,式VIII化合物可为:



[0212] 在一些实施方案中,制备式VIII化合物的方法包括在适用于制备式VIII化合物



的条件下形成含有MgCl₂、DIPEA、式IX化合物和式X化合物的反应混合物:



[0213] 当式VIII化合物的R^a基团为羟基保护基PG时,该方法可进一步包含除去保护基以形成其中各R^a为H的式VIII化合物的步骤。在一些实施方案中,制备式VIII化合物的方法包括在适合于形成其中各R^a为H的式VIII化合物的条件下形成第二反应混合物,其包含脱保护剂和其中各R^a为保护基PG的式VIII化合物。脱保护剂可以是去除保护基PG的任何合适的试剂,如氢和氢化催化剂或酸。例如,如果保护基PG为苄基,则脱保护剂可以是氢和碳负载的铂。或者,当保护基PG为丙酮化合物时,脱保护剂可以是酸。代表性的酸包括但不限于乙酸、冰乙酸、三氟乙酸(TFA)、盐酸、浓盐酸、甲酸、甲苯磺酸、硫酸等。其他代表性的酸包括但

不限于在Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006中描述的那些。在一些实施方案中, 制备式VIII化合物的方法包括在适合于形成其中R^a基团为H的式VIII化合物的条件下形成第二反应混合物, 其含有酸和其中R^a基团一起形成-C(R¹⁹)₂-的式VIII化合物。在一些实施方案中, 酸可为盐酸。或者, 当保护基PG为SiR₃时, 脱保护剂可为TBAF、吡啶HF、HCl、TsOH、樟脑磺酸、AcCl溶于MeOH、BF³OEt²、TFA、AcOG、甲酸、HBr、F、HF、Et₃N-HF、KF-H₂O、KHF₂、NaF、LiF、LiCl、LiBr、LiI等。

[0214] 在本发明的方法中可以使用任何合适的溶剂。代表性的溶剂包括但不限于戊烷、不同的戊烷、己烷、不同的己烷、庚烷、不同的庚烷、石油醚、环戊烷、环己烷、苯、甲苯、二甲苯、三氟甲苯、卤代苯如氯苯、氟苯、二氯苯和二氟苯、亚甲基氯、氯仿、丙酮、乙酸乙酯、二乙基醚、四氢呋喃、乙腈或其组合。在一些实施方案中, 溶剂可以是乙腈。在一些实施方案中, 溶剂可以是MeCN。在一些实施方案中, 溶剂可以是四氢呋喃。

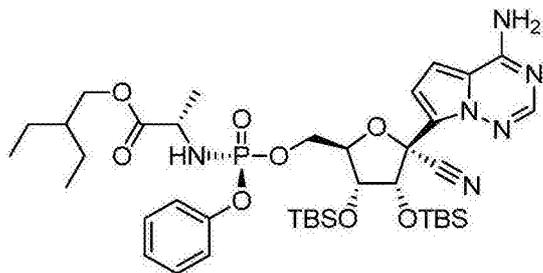
[0215] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的温度。例如, 反应混合物的温度可以为约-78°C至约100°C, 或约-50°C至约100°C, 或约-25°C至约50°C, 或约-10°C至约25°C, 或约0°C至约20°C。在一些实施方案中, 反应混合物的温度可以为约0°C至约20°C。

[0216] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的压力下。例如, 反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境, 例如大气气体, 或惰性气体如氮气或氩气。

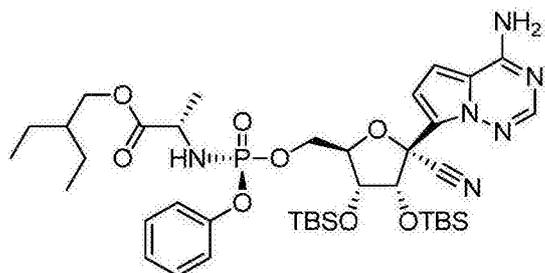
[0217] 本发明的方法可以任何合适的产率提供式VIII化合物。例如, 式VIII化合物可以以至少约50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%或至少约95%的产率制备。

[0218] 本发明的方法可提供任何合适纯度的式VIII化合物。例如, 式VIII化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98%或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中, 式VIII化合物可以以至少95%的纯度制备。在一些实施方案中, 式VIII化合物可以至少约98%的纯度制备。在一些实施方案中, 式VIII化合物可以以至少99%的纯度制备。

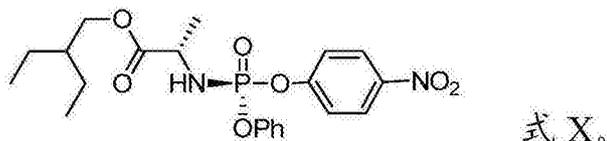
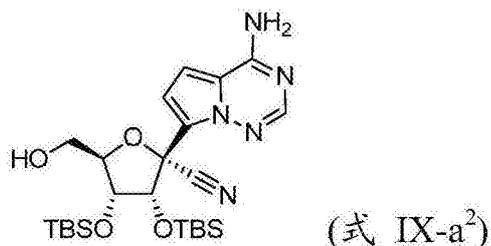
在一些实施方案中, 式VIII化合物可为:



[0219] 在一些实施方案中, 制备式VIII化合物的方法包括在适合于制备式VIII化合物



的条件下形成包含MgCl₂、DIPEA式IX-a²化合物和式X化合物的反应混合物:



[0220] 该方法可以包括除去保护基以形成其中每个TBS为H的式VIII化合物的另外的步骤。

[0221] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的温度。例如，反应混合物的温度可以为约-78℃至约100℃，或约-50℃至约100℃，或约-25℃至约50℃或约-10℃至约25℃，或约0℃至约20℃。在一些实施方案中，反应混合物的温度可以为约0℃至约20℃。

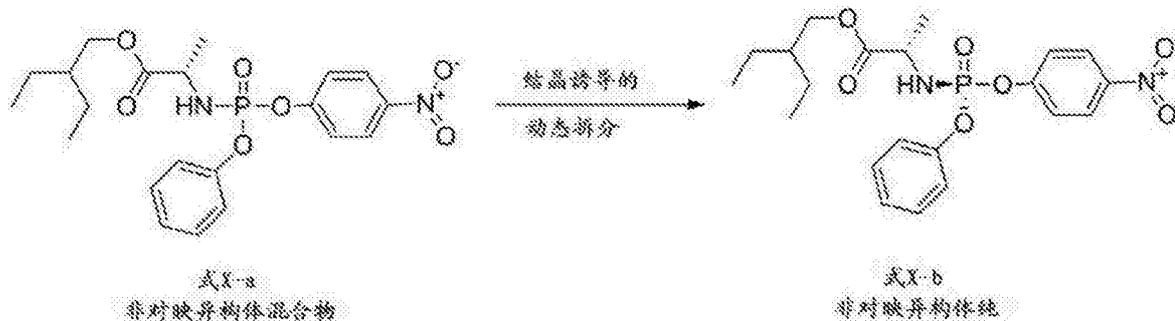
[0222] 该方法的反应混合物可以处于任何合适的压力下。例如，反应混合物可以在大气压下。反应混合物也可以暴露于任何合适的环境，例如大气气体，或惰性气体如氮气或氩气。

[0223] 本发明的方法可以以任何合适的产率提供式VIII化合物。例如，式VIII化合物可以以至少约50%，55%，60%，65%，70%，75%，80%，85%，90%或至少约95%的产率制备。

[0224] 本发明的方法可提供任何合适纯度的式VIII化合物。例如，式VIII化合物可以以至少约90%、95%、96%、97%、98%或至少约99%的纯度制备。在一些实施方案中，式VIII化合物可以以至少95%的纯度制备。在一些实施方案中，式VIII化合物可以至少约98%的纯度制备。在一些实施方案中，式VIII化合物的纯度可以以至少99%的纯度制备。

D. 通过结晶诱导的动态拆分来制备式X-b

[0225] 在一个实施方案中，提供了一种通过结晶诱导对(2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(式X-a)进行的动态拆分的方法：



以提供(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(式X-b)。该方法包括在适于提供选择性结晶(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯的条件下，使包含：a)合适的溶剂；b)合适的碱；c) (2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯；以及任选的d)一种或多种(S)-2-

((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯晶种,的溶液处于提供磷中心的差向异构化的条件下。

[0226] 结晶可以在任何合适的溶剂中进行。例如,它可以在非质子有机溶剂或其混合物中进行。例如,非质子有机溶剂可以包括乙酸乙酯、乙酸甲酯、乙酸丙酯、乙酸异丙酯、二乙基醚、二异丙醚、四氢呋喃、二氯甲烷、丙酮、甲基乙基酮、甲基叔丁基醚、甲苯或乙腈,或其混合物。在一个实施方案中,溶剂包括乙腈。

[0227] 拆分可以在任何合适的碱存在下进行。例如,拆分可以在选自1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、三乙胺(Et₃N)、Hunig碱(iPr₂NEt)、四甲基胍、Verkade碱(例如,2,8,9-三异丙基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷和2,8,9-三异丁基-2,5,8,9-四氮杂-1-磷杂双环[3.3.3]十一烷)、金属碳酸盐(例如M_xCO₃)、金属酚盐(M⁺-OPh)和PhOTMS的碱与氟离子源(例如,R₄N⁺F、TASF(三(二甲基氨基)脍二氟三甲硅酸盐)或TBAT(四丁基铵三苯基二氟硅酸盐)及其混合物组合,其中每个M是合适的金属如碱金属或碱土金属,并且每个R是例如(C₁-C₆)烷基。在一个具体实例中,碱是DBU。

[0228] 拆分也可以在任何合适的温度下进行,例如在约0°C至约50°C的温度范围内。在一个具体实施方案中,拆分在约0°C的温度下进行。

[0229] 在一个具体的实施方案中,拆分在酚的存在下进行。

[0230] (S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯在起始的非对映异构体混合物中的百分比可为约0%至约99%的任何数值。在本发明的一个实施方案中,(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯在起始的非对映异构体混合物中的百分比为约0%至约20%。在一个实施方案中,化合物(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯在起始的非对映异构体混合物中的百分比为约20%至约99%。在一个实施方案中,化合物(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯在起始的非对映异构体混合物中的百分比为约50%至约99%。在一个实施方案中,最终化合物(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯为至少约90%、约95%、约97%,或约99%的非对映异构体纯。在一个实施方案中,最终化合物(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯包含少于1%的非对映异构体杂质。在一个实施方案中,最终化合物(S)-2-(((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯不含任何可检测的非对映异构体杂质。

实施例

[0231] 一些缩写和首字母缩略词用于描述实验的细节。虽然本领域技术人员可以理解这些中的大多数,但是表1包含许多这些缩写和首字母缩略词的列表。

表1:缩写和首字母缩略词列表

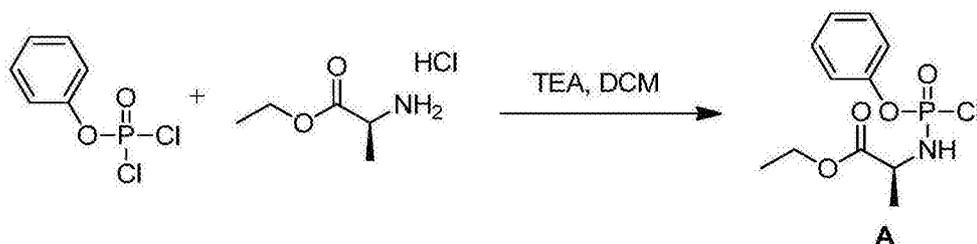
缩写	含义
Ac ₂ O	醋酸酐
AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
Bn	苄基
BnBr	苄基溴
BSA	双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺
BzCl	苯甲酰氯
CDI	羰基二咪唑
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DBN	1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯
DDQ	2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
DBU	1,5-二氮杂双环[5.4.0]十一-5-烯
DCA	二氯乙酰胺
DCC	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMTCI	二甲氧基三苯基氯甲烷
DMSO	二甲基亚砷
DMTr	4,4'-二甲氧基三苯甲烷

DMF	二甲基甲酰胺
EtOAc	乙酸乙酯
ESI	电喷雾电离
EtOAc	乙酸乙酯
HMDS	六甲基二硅胺
HPLC	高压液相色谱
LDA	二异丙基氨基锂
LRMS	低分辨率质谱
MCPBA	间氯过苯甲酸
MeCN	乙腈
MeOH	甲醇
MMTC	单甲氧基三苯基氯甲烷
m/z 或 m/e	质荷比
MH ⁺	质量+1
MH ⁻	质量 -1
MsOH	甲磺酸
MS 或 ms	质谱
MTBE	叔丁基甲基醚
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
Ph	苯基
rt 或 r.t.	室温
TBAF	四丁基氟化铵
THF	四氢呋喃
TMSCl	氯代三甲基硅烷
TMSBr	溴代三甲基硅烷

TMSI	碘代三甲基硅烷
TMSOTf	(三甲基甲硅烷基)三氟甲磺酸酯
TEA	三乙胺
TBA	三丁胺
TBAP	三丁基焦磷酸铵
TBSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯
TEAB	三乙基碳酸氢铵
TFA	三氟乙酸
TLC 或 tlc	薄层色谱法
Tr	三苯基甲基
Tol	4-甲基苯甲酰
Turbo Grignard	异丙基氯化镁和氯化锂的 1:1 混合物
δ	四甲基硅烷低磁场的的百万分之一

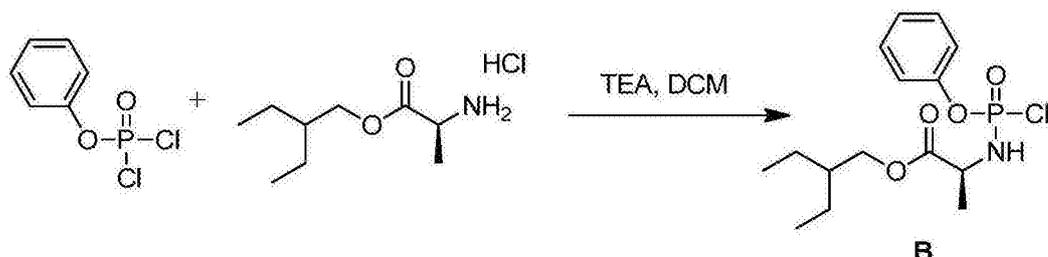
E. 化合物的制备

实施例1: (2S)-2-(氯(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸乙酯(氯化物A)



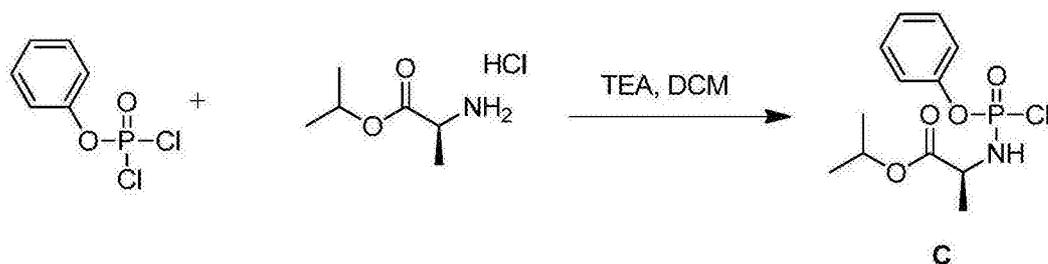
[0232] 将丙氨酸乙酯盐酸盐(1.69g, 11mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (10mL)中,将混合物在 N_2 (g)下搅拌冷却至 0°C 。加入苯基二氯磷酸酯(1.49mL, 10mmol),然后在约10分钟内滴加 Et_3N 。然后将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌约12小时。加入无水 Et_2O (50mL),将混合物搅拌约30分钟。通过过滤除去形成的固体,减压浓缩滤液。将剩余物进行硅胶色谱,用0-50%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到中间体A。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27 (m, 5H), 4.27 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.32 (m, 3H)。 ^{31}P NMR (121.4MHz, CDCl_3) δ 8.2, 7.8.

实施例2: (2S)-2-(氯(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸2-乙基丁基酯(氯化物B)



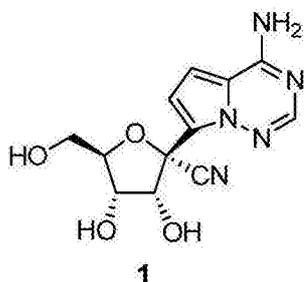
[0233] 2-乙基丁基丙氨酸氯代磷酰氨基酯B用与氯化物A相同的方法制备,不同之处在于用2-乙基丁基丙氨酸酯代替乙基丙氨酸酯。该物质以粗品用于之后的反应。用甲醇或乙醇处理形成具有所需LCMS信号的置换产物。

实施例3: (2S)-2-(氯(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸异丙基酯(氯化物C)

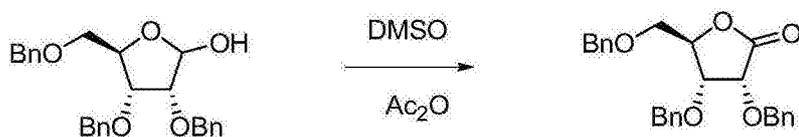


[0234] 异丙基丙氨酸氯代磷酰氨基酯C使用与氯化物A相同的方法制备,不同之处在于用异丙基丙氨酸酯代替乙基丙氨酸酯。该材料作为粗品用于下一反应中。用甲醇或乙醇处理形成具有所需LCMS信号的置换产物。

实施例4: (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(化合物1)

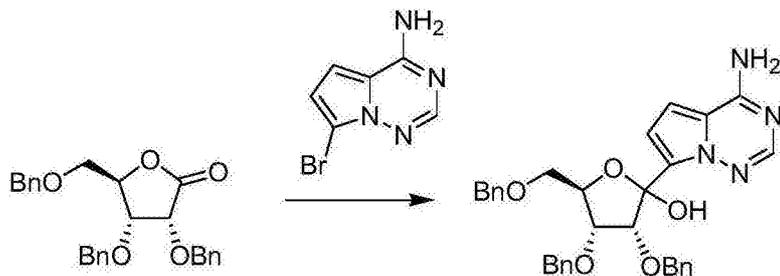


[0235] (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈的制备在下文描述。

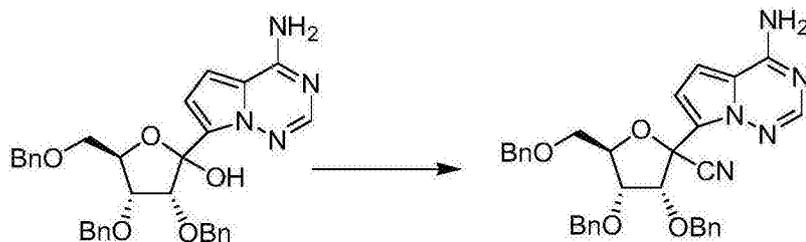


[0236] 在 $N_2(g)$ 下,将市售的内半缩醛(10g, 23.8mmol)溶于无水DMSO(30mL)中。加入 Ac_2O (20mL),所得反应混合物在室温下搅拌约48小时。将反应混合物倒入冰 H_2O (500mL)中,将混合物搅拌20分钟。混合物用 $EtOAc$ ($3 \times 200mL$)萃取,然后将合并的有机萃取液用 H_2O ($3 \times 200mL$)洗涤。将有机萃取液用无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。将剩余物溶于 CH_2Cl_2 中并进行硅胶色谱,用25% $EtOAc$ 的己烷溶液洗脱,得到内酯。 1H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.30-7.34(m, 13H), 7.19-7.21(m, 2H), 4.55-4.72(m, 6H), 4.47(s, 2H), 4.28(d, $J=3.9Hz$, 1H), 3.66(m, 2H). LCMS m/z 436.1[M+ H_2O], 435.2[M+OH]-Tr=2.82min. HPLC Tr=4.59[2-98%ACN

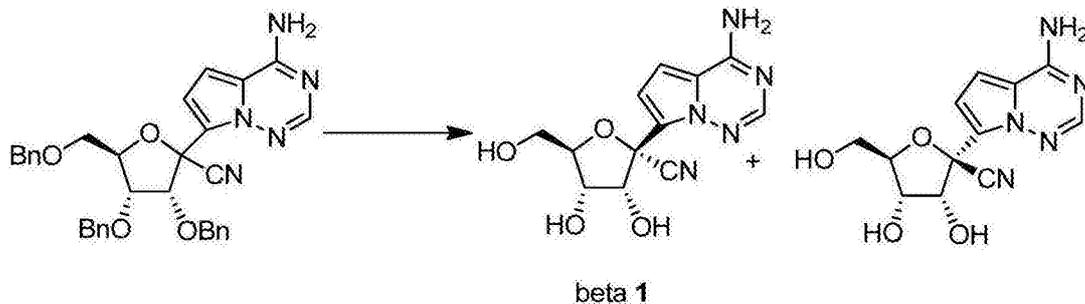
溶于H₂)，以2mL/min在5分钟内流动。



[0237] 在N₂(g)下将溴代吡啶(根据W02009/132135制备)(0.5g, 2.4mmol)悬浮于无水THF(10mL)中。搅拌悬浮液,并加入TMSCl(0.67mL, 5.28mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟。然后冷却至约-78℃,然后缓慢加入n-BuLi(6mL, 1.6N于己烷中, 9.6mmol)的溶液。将反应混合物在约-78℃下搅拌10分钟,然后通过注射器加入内酯(1g, 2.4mmol)。当通过LCMS确定反应完成时,加入AcOH以淬灭反应。将混合物减压浓缩,将剩余物溶于CH₂Cl₂和H₂O(100mL, 1:1)的混合物中。分离有机层,用H₂O(50mL)洗涤。有机层用无水MgSO₄干燥、过滤并减压浓缩。剩余物用硅胶色谱处理,用0-50%的EtOAc己烷溶液洗涤,以提供1:1端基异构体混合物的产物。LCMS m/z 553[M+H]。



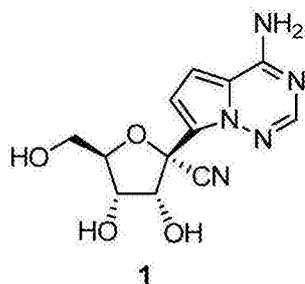
[0238] 在N₂(g)下,将羟基核苷(1.1g, 2.0mmol)溶于无水CH₂Cl₂(40mL)中,并将溶液冷却至-78℃。加入TMSCN(0.931mL, 7mmol),将混合物再搅拌10分钟。将TMSOTf(1.63mL, 9.0mmol)缓慢加入反应物中,将混合物搅拌1小时。然后将反应混合物用CH₂Cl₂(120mL)稀释,加入NaHCO₃水溶液(120mL)以淬灭反应。将反应混合物再搅拌10分钟,分离有机层。水层用CH₂Cl₂(150mL)萃取,合并的有机萃取液用无水MgSO₄干燥、过滤并减压浓缩。将剩余物溶解在最少量的CH₂Cl₂中,并进行硅胶色谱,用0-75%的EtOAc和己烷进行梯度洗脱,得到作为端基异构体混合物的三苄基氰基核苷。¹H NMR(300MHz, CD₃CN) δ7.94(s, 0.5H), 7.88(s, 0.5H), 7.29-7.43(m, 13H), 7.11-7.19(m, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.70-6.76(m, 1H), 6.41(bs, 2H), 5.10(d, J=3.9Hz, 0.5H), 4.96(d, J=5.1Hz, 0.5H), 4.31-4.85(m, 7H), 4.09-4.18(m, 2H), 3.61-3.90(m, 2H)。LCMS m/z 562[M+H]。



[0239] 在N₂(g)下,将三苄基氰基核苷(70mg, 0.124mmol)溶于无水CH₂Cl₂(2mL)中,并冷却至约-20℃。加入BCl₃溶液(1N于CH₂Cl₂中, 0.506mL, 0.506mmol),将反应混合物在-78℃搅拌

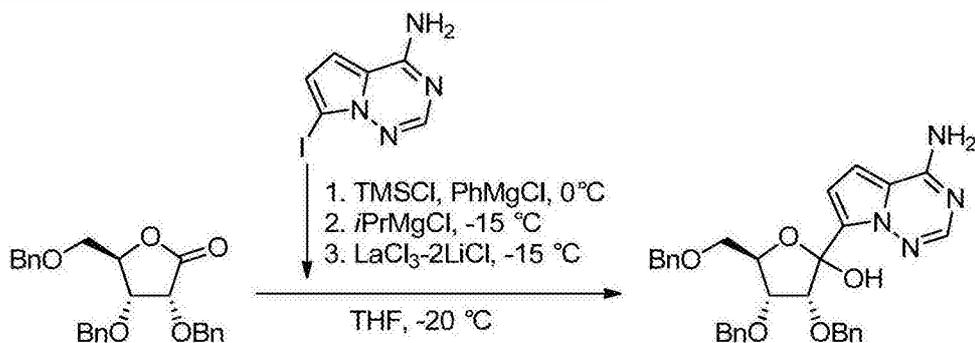
1小时。当通过LC/MS确认反应完成时,加入MeOH以淬灭反应。将反应混合物温热至室温,并在减压下除去溶剂。将剩余物进行C18反相HPLC,用H₂O (0.1% TFA) 洗脱5分钟,随后在35分钟内用0-70% MeCN的H₂O (0.1% TFA) 梯度洗脱,以洗脱获得 α -端基异构体和 β -端基异构体1。 $(\alpha$ -端基异构体)¹H NMR (300MHz, D₂O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, J=12.9, 2.4Hz, 1H), 3.70 (dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H)。(β -端基异构体)¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.91 (s, 1H), 7.80-8.00 (br s, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 6.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.63 (t, J=3.9Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.48-3.64 (m, 2H)。LCMS m/z 292.2[M+H], 290.0[M-H]。Tr=0.35min。13C NMR (400MHz, DMSO), 156.0, 148.3, 124.3, 117.8, 117.0, 111.2, 101.3, 85.8, 79.0, 74.7, 70.5, 61.4。HPLC Tr=1.32min

实施例4-a: (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(化合物1)



[0240] (2R, 3R, 4S, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈的制备如下描述。

使用LaCl₃-2LiCl制备(3R, 4R, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇



[0241] 在THF (67mL) 中制备7-碘代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的溶液(7.5g, 28.8mmol, 1.0当量)。将溶液冷却至约0°C,加入TMSCl (3.3mL, 30.3mmol, 1.05当量)。将反应混合物搅拌约30分钟,然后加入PhMgCl (2M于THF中; 28mL, 56.8mmol, 1.97当量),同时保持内部温度低于5°C。将反应混合物在约0°C下搅拌约35分钟,然后冷却至约-15°C。然后加入iPrMgCl (2M于THF中, 14mL, 30.2mmol, 1.05当量),同时保持内部温度低于约-10°C。在约-15°C下约15分钟后,加入LaCl₃-2LiCl (0.6M于THF中, 50mL, 14.4mmol, 0.5当量),同时保持内部温度低于约-15°C。将反应混合物在约-20°C下搅拌约25分钟。

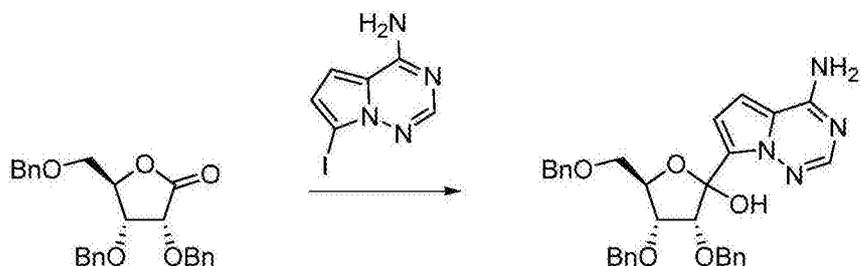
[0242] 在一个单独的烧瓶中,在THF (45mL) 中制备(3R, 4R, 5R) -3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮的溶液(10.0g, 23.9mmol, 0.83当量)。将溶液冷却至约-20

℃,然后转移至格氏溶液中,同时保持内部温度低于约-15℃。将所得反应混合物在约-20℃下搅拌约30分钟。

将反应用2M HCl (53mL) 淬灭,混合物升温至约15℃。加入iPrOAc (38mL),分离有机相和水相。排出底部水层,依次用2.5重量%NaHCO₃ (53mL),2.5重量%NaHCO₃ (53mL)和10重量%NaCl (53mL)洗涤上层有机层。

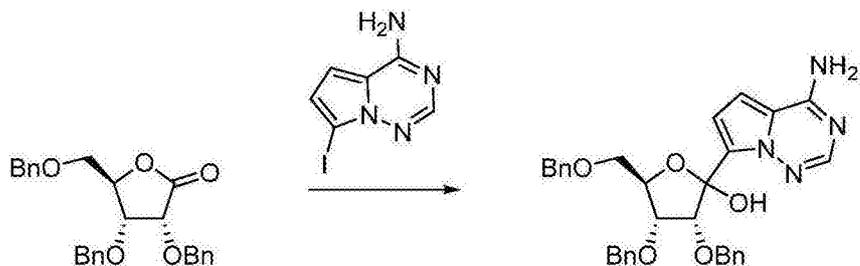
[0243] 将有机相浓缩至约45mL,然后用iPrOAc (75mL) 稀释。将溶液再次浓缩至约45mL,然后用iPrOAc (23mL) 稀释。将溶液浓缩至约45mL,然后在Celite的垫上过滤。将过滤出的溶液浓缩至约26mL,然后用MTBE (75mL) 稀释。2小时后,缓慢加入庚烷 (23mL),将浆液在约25℃下搅拌约2小时,然后在约8小时内冷却至约-5℃。通过过滤分离固体,滤饼用MTBE/庚烷 (4:1, 23mL) 洗涤。将固体在不超过约35℃的真空烘箱中干燥,得到(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇。

使用CeCl₃制备(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇



[0244] 将碘吡唑 (5.02g, 19.3mmol) 溶于THF (45g) 中,并将溶液在搅拌下冷却至约0℃。加入TMSCl (2.04g, 18.7mmol),约1小时后,加入苯基氯化镁 (2.0M于THF中,19.9g, 38.2mmol)。将反应混合物冷却至约-20℃,缓慢加入异丙基氯化镁 (2.0M于THF中,9.99g, 20.5mmol)。约30分钟后,将反应混合物在约-20℃下转移到无水氯化铈 (4.75g, 19.3mmol) 在THF (22g) 中的混合物中。约1.5小时后,缓慢加入内酯 (6.73g, 16.1mmol) 在THF (22g) 中的溶液,将所得反应混合物搅拌约1小时。加入2M HCl (41g),将混合物升温至约15℃,加入乙酸异丙酯 (35g)。分离各层,有机层用2.5%NaHCO₃ (2×40g)、10%NaCl (1×35g) 洗涤并浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (44g),将溶液浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (43g),将溶液浓缩至约30mL体积。将溶液过滤并将滤液浓缩至约18mL体积。加入叔丁基甲基醚 (37g),然后加入产物晶种 (10.7mg)。约14小时后,加入正庚烷 (10.5g),将混合物冷却至约-5℃并过滤。固体在约-5℃下用叔丁基甲基醚 (9g) 洗涤,并在约34℃真空干燥约15小时以提供产物。

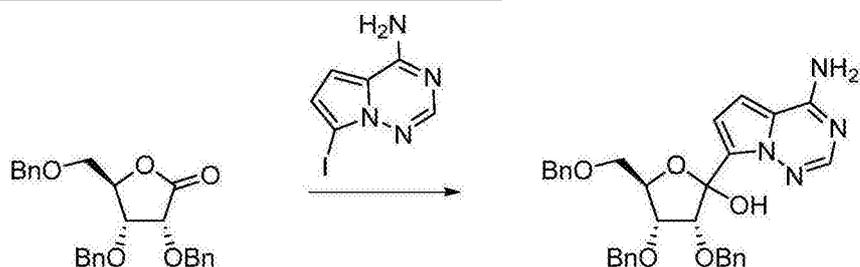
使用CeCl₃和iPrMgCl-LiCl制备(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇



[0245] 在N₂ (g) 下,将碘吡唑 (5.03g, 19.3mmol) 溶解在THF (45g) 中,并将溶液搅拌冷却至

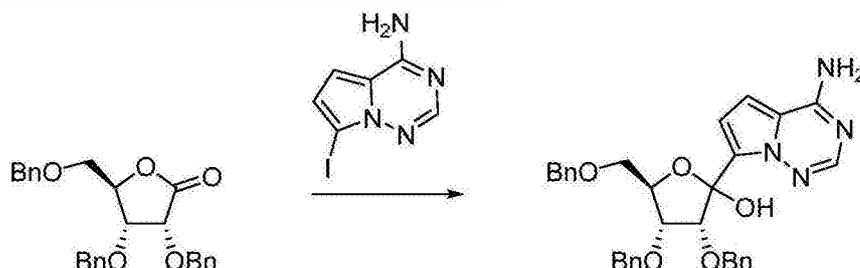
约0℃。加入TMSCl (2.06g, 19.0mmol), 约1小时后, 加入氯化镁 (2.0M于THF中, 20.23g, 38.8mmol)。将反应混合物冷却至约-20℃, 缓慢加入异丙基氯化镁-氯化锂络合物 (2.0M于THF中, 15.37g, 21.0mmol)。约1小时后, 将反应混合物在约-20℃下转移到氯化铈 (4.77g, 19.4mmol) 在THF (22g) 中的混合物中。约1小时后, 缓慢加入内酯 (6.75g, 16.1mmol) 在THF (23g) 中的溶液, 将所得反应混合物搅拌约1.5小时。加入2M HCl (40g), 将混合物升温至约15℃, 加入乙酸异丙酯 (35g)。分离各层, 有机层用2.5% NaHCO₃ (2×40g)、10% NaCl (1×36g) 洗涤, 并浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (44g), 将溶液浓缩至约30mL体积。将溶液过滤并将滤液浓缩至约18mL体积。加入叔丁基甲基醚 (37g), 然后加入产物晶种 (10.5mg)。约14小时后, 加入正庚烷 (11g), 将混合物冷却至约-5℃并过滤。固体在约-5℃下用叔丁基甲基醚 (9g) 洗涤, 并在约34℃下真空干燥约15小时以提供产物。

使用YCl₃制备 (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇



[0246] 将碘吡唑 (4.99g, 19.2mmol) 溶于THF (44g) 中, 并将溶液在搅拌下冷却至约0℃。加入TMSCl (2.45mL, 19.4mmol), 约30分钟后, 加入苯基氯化镁 (2.0M于THF中, 20.29g, 39.0mmol)。将反应混合物冷却至约-20℃, 缓慢加入异丙基氯化镁 (2.0M于THF中, 9.85g, 20.1mmol)。约30分钟后, 将反应混合物转移到约-20℃的无水氯化钇 (3.76g, 19.3mmol) 和内酯 (6.68g, 16.0mmol) 在THF (24g) 中的混合物中。约2.5小时后, 加入2M HCl (30g), 将混合物升温至约15℃, 加入乙酸异丙酯 (22g)。分离各层, 有机层用2.5% NaHCO₃ (2×40g)、10% NaCl (1×35g) 洗涤并浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (44g), 将溶液浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (45g), 将溶液浓缩至约30mL体积。将溶液过滤并将滤液浓缩至约18mL体积。加入叔丁基甲基醚 (37g), 然后加入产物晶种 (11.5mg)。约1小时后, 加入正庚烷 (15mL), 将混合物冷却至约-5℃并搅拌约17小时。浆液过滤, 固体用预先冷却到约-5℃的叔丁基甲基醚 (8g) / 正庚烷 (2g) 混合物洗涤。将所得固体在真空下在约34℃下干燥约22小时, 得到产物。

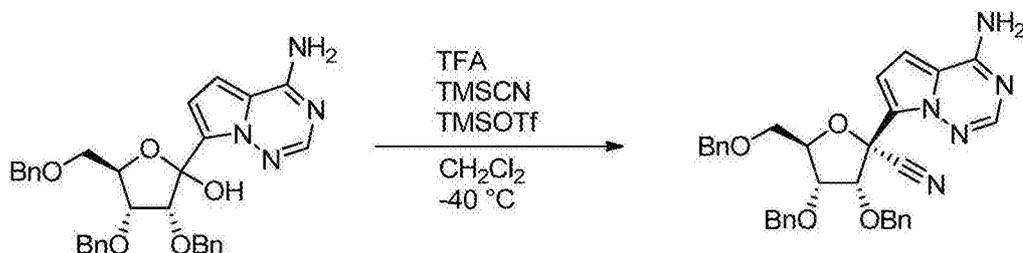
使用NdCl₃制备 (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇



[0247] 在N₂(g)下, 将碘吡唑 (5.02g, 19.3mmol) 溶于THF (38g) 中, 并将溶液搅拌冷却至约

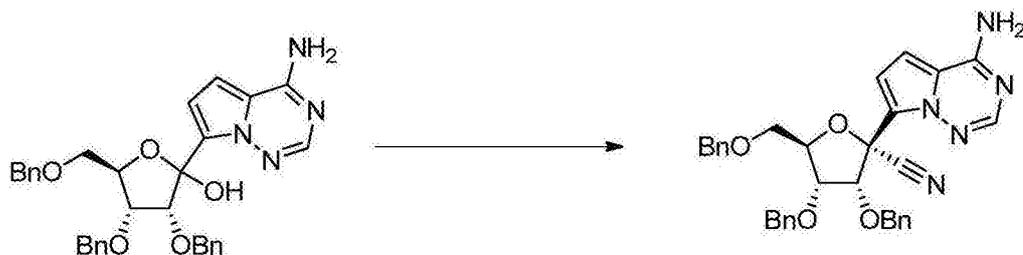
0℃。加入TMSCl (2.45mL, 19.4mmol), 约1小时后, 加入苯基氯化镁 (2.0M于THF中, 19.75g, 38.0mmol)。将反应混合物冷却至约-20℃, 缓慢加入异丙基氯化镁 (2.0M于THF中, 9.40g, 19.2mmol)。约1.5小时后, 将反应混合物在约-20℃下转移到无水氯化钪(III) (4.03g, 16.1mmol) 和内酯 (6.70g, 16.0mmol) 在THF (22g) 中的混合物中。约1.5小时后, 将反应混合物升温至-10℃, 另外2小时后, 加入2M HCl (36g)。将混合物升温至约15℃, 加入乙酸异丙酯 (23g)。分离各层, 有机层用2.5%NaHCO₃ (2×44g)、10%NaCl (1×41g) 洗涤并浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (44g), 将溶液浓缩至约30mL体积。加入乙酸异丙酯 (45g), 将溶液浓缩至约30mL体积。将溶液过滤并将滤液浓缩至约18mL体积。加入叔丁基甲基醚 (37g), 然后加入产物晶种 (11.9mg)。约1小时后, 加入正庚烷 (15mL), 将混合物冷却至约-5℃并搅拌约15小时。将浆液过滤, 固体用预冷至约-5℃的叔丁基甲基醚 (8g) / 正庚烷 (11g) 混合物洗涤。将所得固体在真空下在约34℃下干燥约25小时, 得到产物。

(2R, 3R, 4R, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-甲腈的制备



[0248] 向预冷(-40℃)的(3R, 4R, 5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇(10.0克, 18.1毫摩尔, 1.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中加入三氟乙酸6.19克, 54.3毫摩尔, 3.0当量, 然后加入预冷(-30℃)的TMSOTf(24.1克, 108.6毫摩尔, 6.0当量)和TMSCN(10.8克, 108.6毫摩尔, 6.0当量)在DCM(50mL)中的溶液, 同时保持内部温度低于约-25℃。将反应混合物在低于约-30℃下搅拌不少于10分钟, 并加入到预冷(约-10℃)的20重量%的KOH水溶液(120mL)中以淬灭反应。将双相混合物升温至环境温度。分离有机层, 用10重量%NaCl水溶液(3×50mL)洗涤。将有机相过滤, 真空浓缩至约50mL, 用甲苯(200mL)再稀释并在约50℃下真空浓缩至140mL。将该溶液用(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-甲腈在约55℃下接种。在约55℃下搅拌约1小时, 并在约6小时内冷却至约0℃。通过过滤分离固体, 滤饼用甲苯(30mL)洗涤。固体在约50℃真空干燥。

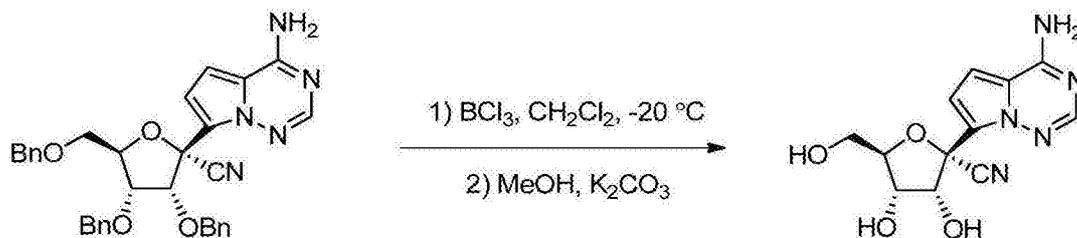
经流动化学(Flow chemistry)制备(2R, 3R, 4R, 5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-甲腈



[0249] (3R, 4R, 5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇(23.0g, 460.07g DCM)、TMSOTf(55.81g, 138.07g DCM)和

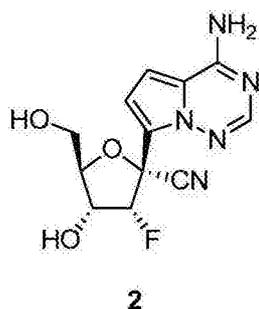
TMSCN (25.03g, 138.10g DCM) 的溶液在约 -40°C 下依次被泵入管式反应器。将反应混合物收集在保持在冰浴中的含有20% KOH水溶液 (46.91g KOH和210g水) 的烧瓶中。分离各层, 有机相依次用10% KOH水溶液 (10g KOH和90mL水) 和10% 盐水 ($2 \times 100\text{g}$) 洗涤。将有机相在真空下浓缩至约4体积, 加入异丙醇 (162.89g), 并将混合物在真空下浓缩至约10体积。将内容物加热至约 60°C , 然后在约6.5小时内调节至约 0°C , 并在约 0°C 下搅拌约15.5小时。将所得浆液过滤, 固体用异丙醇 (61.79g) 漂洗, 然后在约 50°C 下减压干燥过夜, 得到产物。

(2R, 3R, 4S, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-甲腈的制备

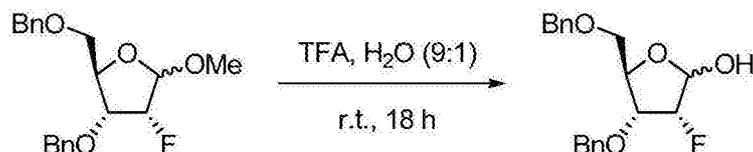


[0250] 将三苄基氰基核苷 (48.8g, 86.9mmol, 1.0当量) 溶于无水 CH_2Cl_2 (244mL) 中并冷却至约 -20°C 。滴加 BCl_3 溶液 (1M在 CH_2Cl_2 中, 295mL, 295mmol, 3.4当量), 保持内部温度低于约 -15°C 。加入后, 将反应混合物在约 -20°C 下搅拌1小时。滴加MeOH (340mL), 保持内部温度低于 -15°C 。将所得溶液蒸馏至约250mL, 然后再补充约250mL MeOH。将所得溶液再次蒸馏至约250mL, 然后再补充约250mL MeOH, 最后蒸馏至约125mL。加入水 (125mL), 然后加入 K_2CO_3 溶液 (20wt%水溶液, 125mL)。检查pH, 发现其为 ~ 3 。加入 K_2CO_3 溶液 (20重量%, 在水中, 50mL), 其pH为 ~ 8 。将所得浆液搅拌过夜, 然后过滤并用水 (50mL) 和MeOH (50mL) 洗涤。将湿产品滤饼在约 40°C 下干燥过夜。 ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.97 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.90 (dd, $J=12.9, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.70 (dd, $J=13.2, 4.5\text{Hz}$, 1H)。

实施例5: (2R, 3R, 4R, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-甲腈 (化合物2)

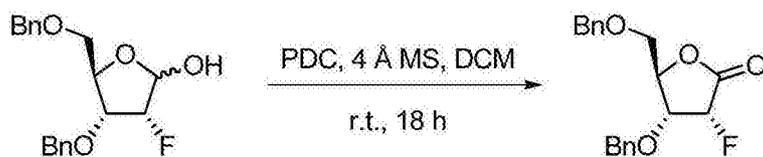


[0251] (2R, 3R, 4R, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-甲腈的制备如下描述。

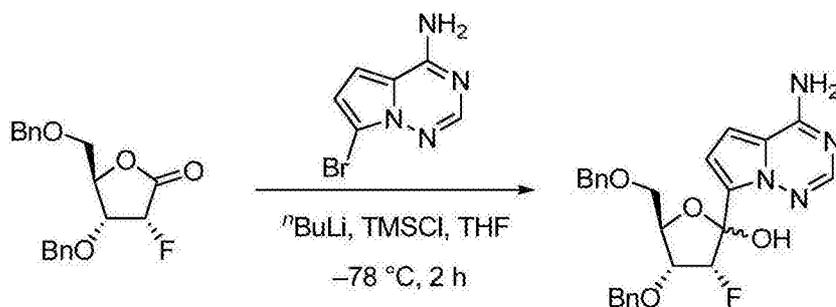


[0252] 2-脱氧-2-氟-4,5-0,0-二苄基-D-阿拉伯糖.1'-甲氧基-2-脱氧-2-氟-4,5-0,0-

二苄基-D-阿拉伯糖 (1.0g, 2.88mmol) 的 TFA (13.5mL) 溶液用 H₂O (1.5mL) 处理, 将所得的混合物搅拌 5 小时。然后将混合物用 EtOAc (100mL) 稀释, 并用饱和 NaHCO₃ (50mL) 处理。分离有机层并用 NaCl (50mL) 洗涤, 用无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱 (80g SiO₂ Combiflash HP Gold Column), 用 0-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到白色固体 2-脱氧-2-氟-4,5-0,0-二苄基-D-阿拉伯糖: R_f = 0.52 (25% EtOAc 于己烷中)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 10H), 5.35 (m, 1H), 4.68-4.29 (m, 7H), 3.70 (d, J = 10.5Hz, 1H), 3.50 (d, J = 10.5Hz, 2H)。¹⁹F NMR (282.2MHz, CDCl₃) δ -207 (m), -211 (m)。LCMS m/z 350 [M+H₂O]。

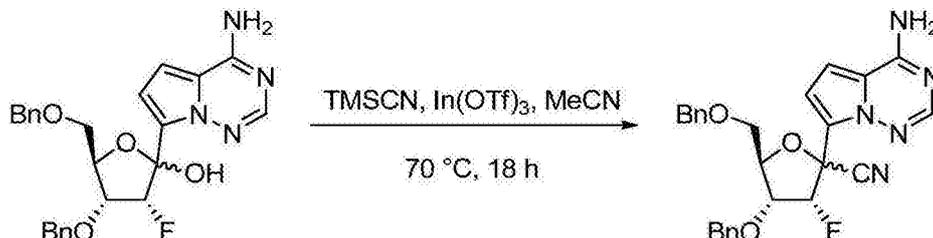


[0253] (3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟二氢呋喃-2(3H)-酮。将 2-脱氧-2-氟-4,5-0,0-二苄基-D-阿拉伯糖 (4.3g, 12.8mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (85mL) 中, 用 4 Å MS (10g) 和吡啶鎓重铬酸盐 (14.4g, 38.3mmol) 处理。将所得混合物搅拌 24 小时, 然后通过 Celite® 垫过滤。将洗脱液减压浓缩, 剩余物进行硅胶色谱 (120g SiO₂ HP Gold Combiflash Column), 用 0-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到澄清油状物的 (3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟二氢呋喃-2(3H)-酮 (3.5g, 83%): R_f = 0.25 (25% EtOAc 的己烷溶液)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.37 (m, 10H), 5.45 (dd, J = 49, 5.7, Hz, 1H), 4.85 (d, J = 11.7Hz, 1H), 4.52 (m, 4H), 4.29 (d, J = 5.4Hz, 1H), 2.08 (dd, J = 15.3, 10.2Hz, 2H)。¹⁹F NMR (282.2MHz, CDCl₃) δ -216。LCMS m/z 348 [M+H₂O]。HPLC (6-98% MeCN-H₂O 梯度, 0.05% TFA 改性) t_R = 5.29min。Phenomenex Synergi 4m Hydro-RP 80A, 50 × 4.60mm, 4微米; 2mL/min 流速

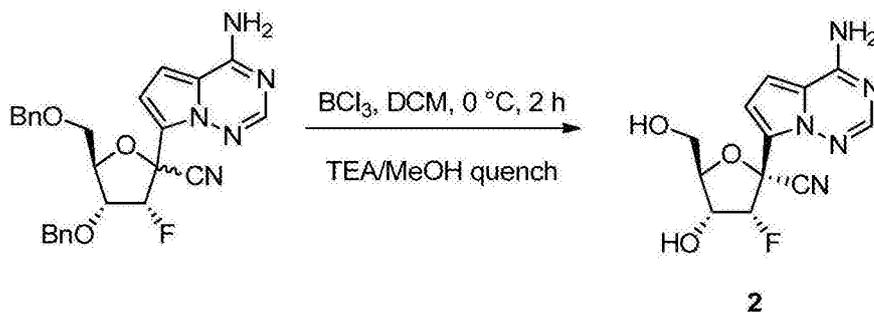


[0254] (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-醇。将 7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]-三嗪-4-胺 (68mg, 0.319mmol) 在 THF (1.4mL) 中的溶液用 TMSCl (89μL, 0.703mmol) 处理, 并将混合物搅拌 2 小时。然后将混合物冷却至约 -78 °C, 并用 nBuLi (1.0M 于己烷中, 1.09mL, 1.09mmol) 处理。将溶液搅拌约 30 分钟, 然后滴加在 THF (1.4mL) 中的 (3R,4R,5R)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟二氢呋喃-2(3H)-酮 (106mg, 0.319mmol) 进行处理。将所得混合物搅拌 30 分钟, 然后加入在 THF (1.0mL) 中的 AcOH (83μL, 1.44mmol) 以淬灭反应。将混合物温热至室温, 然后减压浓缩。将剩余物用 EtOAc (100mL) 稀释, 并用饱和 NaCl 溶液 (50mL) 洗涤。将有机层用无水 MgSO₄ 干燥、过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱 (40g SiO₂ HP Gold Combiflash Column), 用 0-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 然后用 0-100% 梯度的 (20% MeOH 的 EtOAc 溶液) 的 EtOAc 溶液洗脱, 得到白色固体的 (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-

(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-醇 (68mg, 44%, 60/40的 α/β 异构体混合物)。 $R_f=0.32$ (EtOAc)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (m, 10H), 6.95 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.65 (m, 6H), 4.71 (m, 2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (282.2MHz, CDCl_3) δ -211 (m)。LCMS m/z 465 [M+H]。HPLC (6-98% MeCN- H_2O 梯度, 0.05% TFA改性剂) $t_R=4.37\text{min}$ (α -异构体), 4.54min (β -异构体)。



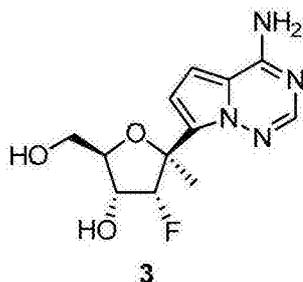
[0255] (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-甲腈。(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-醇 (195mg, 0.42mmol) 溶于 MeCN (1.4mL) 中, 用 TMSCN (336 μL , 2.52mmol) 和 $\text{In}(\text{OTf})_3$ (708mg, 1.26mmol) 处理。将溶液在约 70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 18 小时, 然后冷却至约 0 $^\circ\text{C}$ 。将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液 (20 滴) 处理, 然后温热至室温, 并用 EtOAc (100mL) 和 H_2O (50mL) 稀释。分离有机层并用饱和 NaCl 溶液 (50mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱 (40g $\text{SiO}_2\text{HP Gold Combiflash Column}$), 用 0-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到白色固体的 (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-甲腈 (60/40 的 α/β 异构体混合物)。两种异构体的数据: $R_f=0.53$ (EtOAc)。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 (m, 10H), 7.00 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.85 (dd, $J=5.2, 3.3\text{Hz}$, 1H), 5.55 (dd, $J=5.3, 4.5\text{Hz}$, 1H), 4.71 (m, 7H), 3.87 (m, 2H), 3.72 (m, 2H)。 $^{19}\text{F NMR}$ (282.2MHz, CDCl_3) δ -196 (m), -203 (m)。LCMS m/z 474 [M+H]。HPLC (6-98% MeCN- H_2O 梯度, 0.05% TFA改性剂) $t_R=4.98\text{min}$ 。



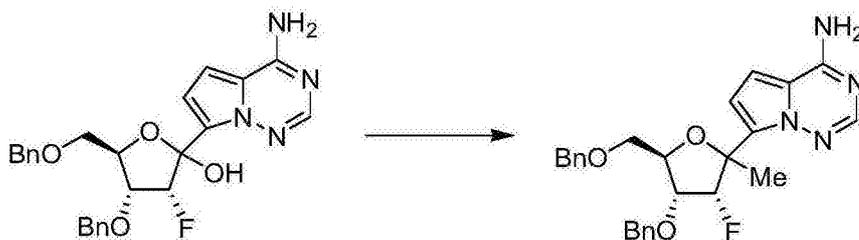
[0256] (2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈 (2) (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-3-氟四氢呋喃-2-甲腈 (110mg, 0.23mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中并冷却至约 0 $^\circ\text{C}$ 。将反应混合物用 BCl_3 (1.0M, 在 CH_2Cl_2 中, 766 μL , 0.77mmol) 处理并搅拌 2 小时。然后将混合物冷却至约 -78 $^\circ\text{C}$, 并用 Et_3N (340 μL , 2.44mmol) 处理, 接着用 MeOH (2mL) 处理, 然后升温至室温。将反应物减压浓缩, 然后与 MeOH (3 \times 5mL) 共蒸发。然后将剩余物悬浮于 H_2O (5mL) 中, 并用 NaHCO_3 (1g) 处理。将溶液搅拌 10 分钟, 然后减压浓缩。将剩余物过滤, 并在烧结玻璃漏斗 (粗) 上用 MeOH (3 \times 10mL) 洗涤, 减压浓缩洗脱液。将剩余物进行反相

HPLC (具有0.05% TFA改性剂的6-98% MeCN于H₂O中的梯度), 得到白色固体形式的 (2R, 3R, 4R, 5R) -2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-甲腈的 α -异构体。 β -异构体的数据: $R_f=0.13$ (10% MeOH于EtOAc中)。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.28 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.42 (dd, J=5.3, 3.3Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.99 (d, J=3.6Hz, 1H), 3.77 (d, J=3.6Hz, 1H)。¹⁹F NMR (282.2MHz, CDCl₃) δ -197 (m)。LCMS m/z 294 [M+H]。HPLC (2-98% MeCN-H₂O梯度, 0.05% TFA改性剂) $t_R=1.49$ min。

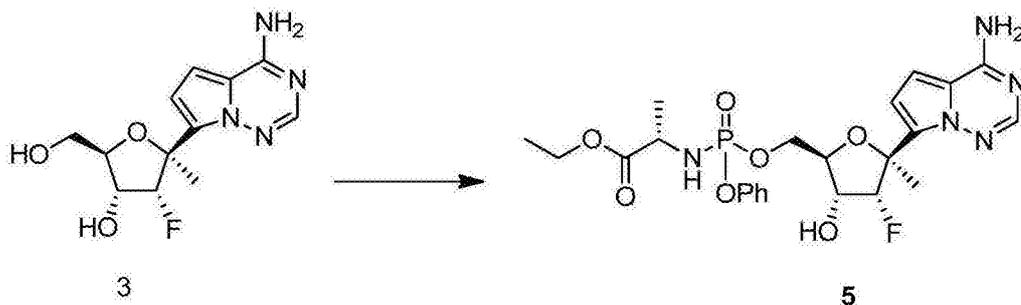
实施例6: (2R, 3R, 4R, 5S) -5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-醇 (化合物3)



[0257] (2R, 3R, 4R, 5S) -5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-醇的制备如下描述。

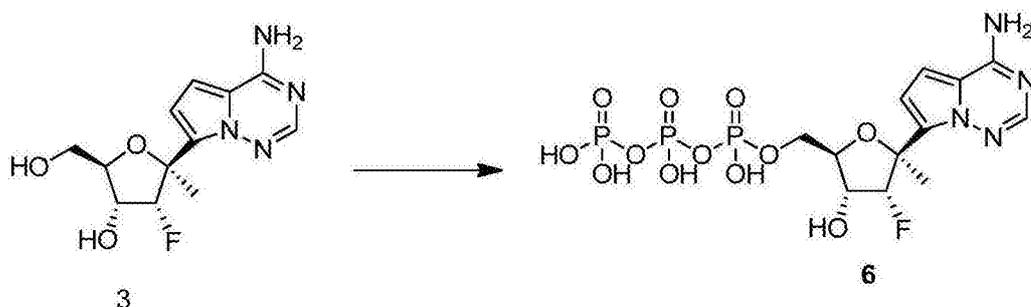


[0258] 在N₂ (g) 下, 将起始核苷 (如化合物2的合成中所述的方法制备) (0.355g, 0.765mmol) 溶于无水THF (35mL) 中, 并在搅拌冷却至约0°C。加入甲基氯化镁 (2mL, 6mmol) 的溶液 (3N于THF中), 将所得混合物搅拌过夜。加入乙酸 (7mmol) 以淬灭反应, 然后在减压下通过旋转除去溶剂。将剩余物重新溶解在CH₂Cl₂中, 溶液经过硅胶塞以从粗混合物中分离产物 (0.355g)。LC/MS (m/z: 480, M⁺)。将粗物质溶于无水CH₂Cl₂ (20mL) 中并置于N₂ (g) 下。将溶液搅拌并用甲磺酸 (0.2mL, 2.74mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌约12小时, 然后通过加入Et₃N (3.5mmol) 淬灭。将混合物减压浓缩, 剩余物进行硅胶色谱分离, 得到甲基取代的核苷, 其为 β -和 α -端基异构体的4:1混合物。¹H NMR (300MHz, CD₃CN) 主要端基异构体 δ 7.87 (s, 1H), 7.27-7.40 (m, 10H), 6.77 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.70 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.23 (br s, 2H), 5.53 (dd, J=5.5, 3.3Hz, 1H), 4.42-4.75 (m, 4H), 4.19-4.26 (m, 1H), 3.65-4.00 (m, 3H), 1.74 (d, J=3.9Hz, 3H)。¹⁹F NMR (282.2MHz, CD₃CN) 主要端基异构体 δ -207 (m, 1F)。LCMS m/z 463 [M+H]。



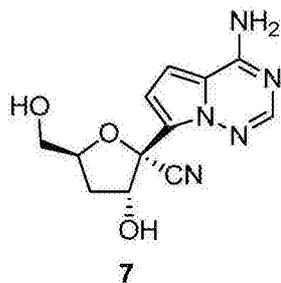
[0262] 将核苷3 (0.026g, 0.092mmol) 溶于磷酸三甲酯 (2mL) 中并冷却至0℃。将混合物在N₂ (g) 下搅拌, 加入1-甲基咪唑 (0.062mL, 0.763mmol), 然后加入氯化物A (0.160g, 0.552mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时, 然后缓慢升温至室温。加入H₂O (5mL) 以淬灭反应, 然后将混合物减压浓缩。将剩余物溶于CH₂Cl₂中并进行硅胶色谱, 用0-100%EtOAc的己烷溶液洗脱。收集产物级分并浓缩。使用0至100%EtOAc的己烷溶液洗脱粗产物。收集粗产物并减压浓缩。将剩余物进行制备型HPLC, 得到化合物5。LCMS m/z 538 [M+H]。

实施例9: ((2R,3R,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-4-氟-3-羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基) 甲基四氢三磷酸酯 (化合物6)

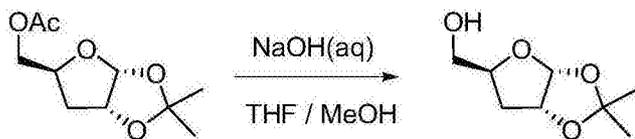


[0263] 将核苷3 (0.022g, 0.056mmol) 溶解在磷酸三甲酯 (1mL) 中并在N₂ (g) 下搅拌。加入三氯氧磷 (0.067mL, 0.73mmol), 将混合物搅拌约2小时。通过分析型离子交换柱监测, 确定形成>80%单磷酸酯的时间。加入溶于无水DMF (1mL) 中的三丁基胺 (0.44mL, 1.85mmol) 和焦磷酸三乙酯 (0.327g, 0.72mmol) 的溶液。将反应混合物搅拌20分钟, 然后通过向H₂O (5mL) 中加入1N三乙基碳酸氢铵溶液淬灭。将混合物减压浓缩, 残留物再溶解于H₂O中。将溶液进行离子交换色谱, 得到标题产物化合物6。LCMS m/z 521 [M-H]。Tr=0.41。HPLC离子交换TR=9.40min

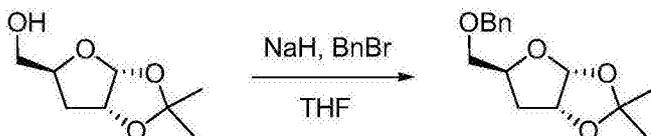
实施例10: ((2R,3R,5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-甲腈 (化合物7)



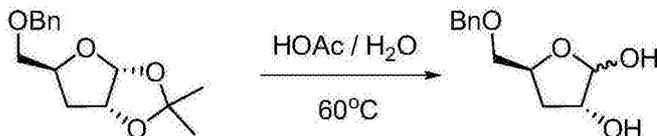
[0264] ((2R,3R,5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-甲腈的制备如下所述。



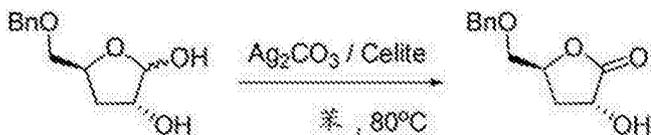
[02665] (3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧戊环-5-基) 甲醇。将乙酸酯材料(1.2g,5.5mmol)(J.Org.Chem.1985,50,3577,De Bernardo等人)溶解在1:1的MeOH和THF(10mL)混合物中。加入1N NaOH水溶液(10mL)直至pH为13。将反应混合物搅拌约2小时,然后加入AcOH中和至pH为8-9。混合物用EtOAc(10×30mL)萃取,合并的有机萃取液用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。对剩余物进行硅胶色谱,用0-70%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到所需产物(866mg,90%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ5.84(d,J=3.6Hz,1H),4.78(t,J=4.5Hz,1H),4.38(m,1H),3.93-3.54(m,2H),2.04-1.84(m,2H),1.52(s,3H),1.33(s,3H)。



[02666] (3aR,5S,6aR)-5-(苄氧基甲基)-2,2-二甲基-四氢呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯。将氢化钠(188mg,7.46mmol)溶于无水THF(5mL)中,并在室温下在N₂(g)下搅拌。将醇(866mg,4.97mmol)溶于无水THF(3mL)中,然后在5分钟内分批加入至氢化钠混合物。将所得混合物搅拌约20分钟,然后加入苄基溴(892μL,7.46mmol)。将反应物搅拌约2小时,然后倒入冰冷的NaHCO₃水溶液和EtOAc(30mL)的混合物中。分离有机层,然后将水层用EtOAc(30mL)再萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0-40%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到苄基醚产物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.35-7.27(m,5H),5.86(d,J=3.6Hz,1H),4.74(t,J=4.2Hz,1H),4.60(s,2H),4.42(m,1H),3.69-3.53(m,2H),2.10-2.04(m,1H),1.83-1.77(m,1H),1.52(s,3H),1.33(s,3H)。

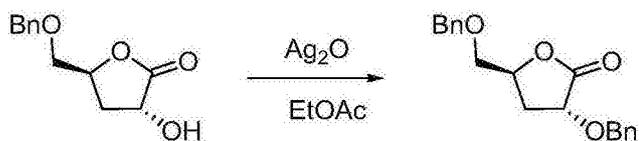


[02677] (3R,5S)-5-(苄氧基甲基)-四氢呋喃-2,3-二醇。将苄基醚(910mg,3.44mmol)溶于1:1AcOH和H₂O(20mL)的混合物中,并在约60°C下搅拌约7小时。将混合物减压浓缩,剩余物进行硅胶色谱,用0-70%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到二醇产物(705mg,91%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ7.36-7.27(m,5H),5.40(d,J=3.9Hz,0.5H),5.17(s,0.5H),4.67-4.56(m,3H),4.33(m,0.5H),4.24(d,J=4.8Hz,0.5H),3.71-3.67(m,1H),3.56-3.42(m,2H),2.31-2.22(m,1H),2.08-1.89(m,2H)。

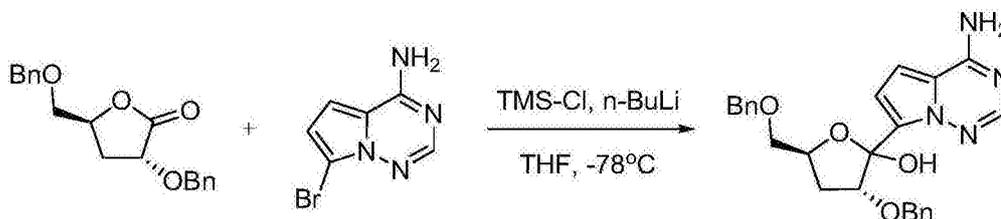


[02688] (3R,5S)-5-(苄氧基甲基)-3-羟基-二氢呋喃-2(3H)-酮。将二醇(705mg,3.14mmol)溶于苯(30mL)中并用碳酸银硅藻土(celite)混合物(3.46g,6.28mmol)处理。将所得混合物在约80°C,N₂(g)下搅拌约2小时。然后将混合物冷却至室温,过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0-70%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到内酯产物。¹H NMR(300MHz,

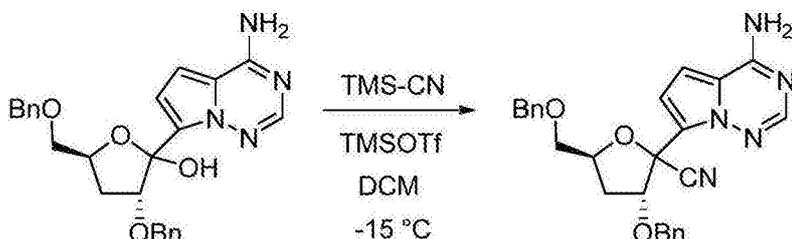
CDCl_3) δ 7.39–7.27 (m, 5H), 4.75–4.68 (m, 1H), 4.60–4.49 (m, 2H), 3.74–3.54 (m, 2H), 2.61–2.35 (m, 2H), 2.38–2.28 (m, 1H).



[0269] (3R, 5S)-3-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-二氢咪喃-2(3H)-酮。将内酯(600mg, 2.7mmol)溶于EtOAc(30mL)中,用氧化银(626mg, 2.7mmol)处理,然后用苄基溴(387 μ L, 3.24mmol)处理。然后将反应混合物在约50 $^{\circ}\text{C}$, N_2 (g)下搅拌约8小时。然后加入另外的氧化银(300mg),所得混合物在约50 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌约16h。加入另外的苄基溴(50 μ L)和氧化银(150mg),将混合物再搅拌约8小时。将反应混合物冷却,过滤,然后减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0–20%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到标题产物。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.27 (m, 10H), 4.99 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.39 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 3.72–3.51 (m, 2H), 2.42–2.25 (m, 2H)。

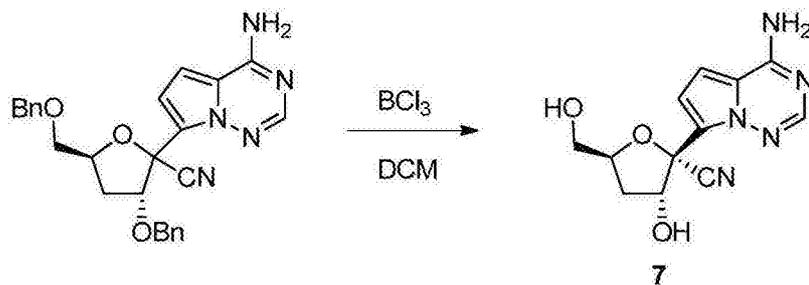


[0270] (3R, 5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-四氢咪喃-2-醇。将7-溴吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-4-胺(607mg, 2.85mmol)溶于无水THF(10mL)中,并在Ar(g)下在室温下搅拌。滴加TMSCl(1.1mL, 8.55mmol),将混合物搅拌约2小时。将反应物减压浓缩,然后在高真空下干燥。将剩余物悬浮在THF(20mL)中,并在Ar(g)下在约-78 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌。在约10分钟内滴加2.5M n-BuLi己烷溶液(2.28mL, 5.7mmol),并将所得混合物搅拌约60分钟。在约20分钟内将溶于无水THF(7mL)的内酯(742mg, 2.37mmol)加入到上述混合物中。将反应混合物搅拌约2小时,然后用AcOH淬灭直至pH为5–6。将混合物升温至室温,然后用EtOAc稀释。溶液用饱和 NaHCO_3 溶液、饱和NaCl洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0–80%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到标题产物。LCMS m/z 447.2[M+H], 445.1[M-H]。



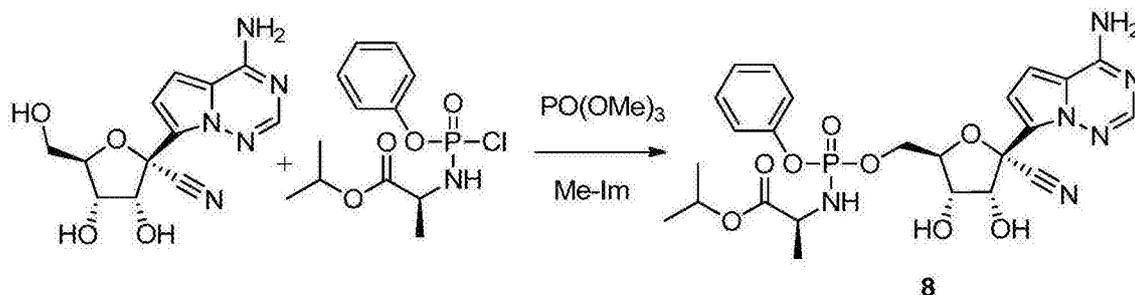
[0271] (3R, 5S)-2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-(苄氧基)-5-(苄氧基甲基)-四氢咪喃-2-甲腈。将醇(250mg, 0.56mmol)溶于无水 CH_2Cl_2 (10mL)中,并在Ar(g)下在约-15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌。滴加TMSCN(448 μ L, 3.36mmol),将混合物搅拌约10分钟。在10分钟内滴加TMSOTf(466 μ L, 2.58mmol),将所得混合物在约-15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌约90分钟。加入另外的TMSCN(224 μ L, 3当量)和TMSOTf(202 μ L, 2当量),继续搅拌约5小时。加入饱和 NaHCO_3 水溶液以淬灭反应,将混合物搅拌约10分钟。分离有机层,用饱和 NaHCO_3 溶液、饱和NaCl溶液洗涤,用无水

Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0-70%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到标题产物。LCMS m/z456.3[M+H],454.1[M-H]。



[0272] (2R,3R,5S) 2-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3-羟基-5-(羟基甲基)-四氢呋喃-2-甲腈(7)。将苄基醚(150mg,0.329mmol)溶于无水CH₂Cl₂(2mL)中,并将混合物在Ar(g)下在约-20℃下搅拌。滴加1M BCl₃的CH₂Cl₂溶液(724μL,0.724mmol),将所得混合物搅拌约2小时。加入另外的1M溶于CH₂Cl₂的BCl₃(724μL,0.724mmol),继续搅拌2小时。然后将混合物冷却至约-78℃,并用Et₃N和MeOH(3mL)的2:1混合物缓慢处理。将混合物搅拌约10分钟,然后用MeOH(10mL)处理。使反应温热至室温,然后减压浓缩。将剩余物溶于MeOH中并减压浓缩。将剩余物再次溶解在MeOH中并用固体NaHCO₃处理。将混合物搅拌约5分钟,然后通过过滤除去固体。将溶液在减压下浓缩并进行制备型HPLC以提供所需产物7。¹H NMR(300MHz,D₂O)δ7.71(s,1H),6.75(d,J=4.5Hz,1H),6.65(d,J=4.8Hz,1H),4.91(t,J=6.3Hz,1H),4.57(m,1H),3.67-3.47(m,2H),2.18(m,2H)。LCMS m/z276.1[M+H],274.0[M-H]。

实施例11: (2S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸异丙基酯(化合物8)



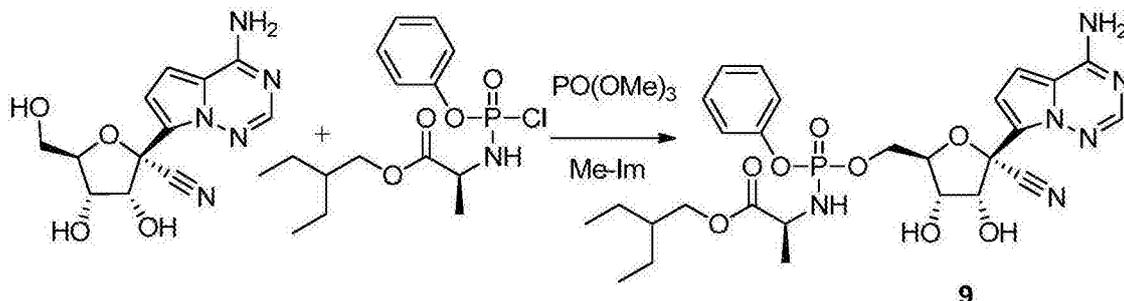
[0273] 将核苷1(45mg,0.15mmol)溶于无水磷酸三甲酯(0.5mL)中,并将溶液在约0℃下在N₂(g)下搅拌。向该溶液中加入甲基咪唑(36μL,0.45mmol)。将氯代氨基磷酸酯C(69mg,0.225mmol)溶于无水THF(0.25mL)中并滴加到核苷混合物中。当通过LCMS确定反应完成时,将反应混合物用EtOAc稀释并用饱和NaHCO₃水溶液、饱和NaCl洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0-5%MeOH的CH₂Cl₂洗脱,然后通过制备型HPLC,得到产物。¹H NMR(300MHz,CD₃OD)δ7.95(m,1H),7.31-6.97(m,7H),4.94(m,1H),4.78(m,1H),4.43(m,3H),4.20(m,1H),3.80(d,1H),1.30-1.18(m,9H)。³¹P NMR(121.4MHz,CD₃OD)δ3.8。LCMS m/z561.0[M+H],559.0[M-H]。

实施例12: (2S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸2-乙基丁基酯(化

合物9)

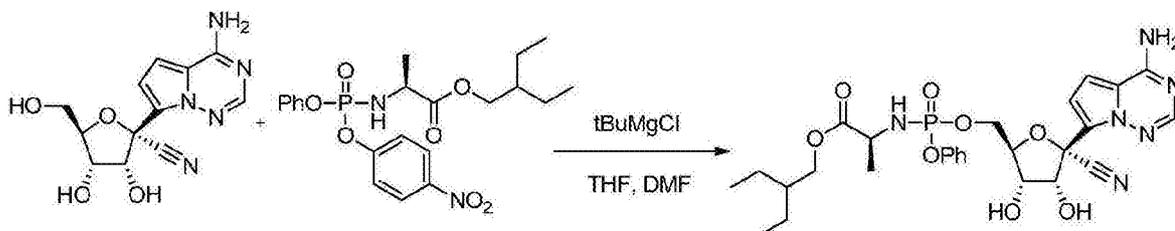
[0274] 化合物9可通过如下描述的几种方法制备。

方式1



[0275] 根据与化合物8的制备方法相同的方法由化合物1和氯化物B制备。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.87 (m, 1H), 7.31-7.16 (m, 5H), 6.92-6.89 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.50-3.80 (m, 7H), 1.45-1.24 (m, 8H), 0.95-0.84 (m, 6H). ³¹P NMR (121.4MHz, CD₃OD) δ 3.7. LCMS m/z 603.1 [M+H], 601.0 [M-H].

方式2



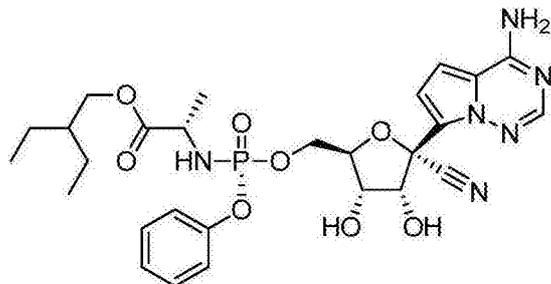
[0276] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯。(2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(1.08g, 2.4mmol)溶于无水DMF(9mL),并在室温下在氮气气氛下搅拌。(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(350mg, 1.2mmol)一次加入到反应混合物中。然后在约10分钟内将叔丁基氯化镁在THF中的溶液(1M, 1.8mL, 1.8mmol)滴加到反应中。将反应物搅拌约2小时,此时将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(3×15mL)洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液(15mL)洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。所得油状物用硅胶柱色谱法纯化(0-10%MeOH的DCM溶液),得到白色固体形式的(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(311mg, 43%,在磷上的1:0.4非对映体混合物)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.85 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.94-6.84 (m, 2H), 4.78 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.05-3.80 (m, 3H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 7H), 0.85 (m, 6H). ³¹P NMR(162MHz, CD₃OD) δ 3.71, 3.65. LCMS m/z 603.1 [M+H], 600.9 [M-H]. HPLC(2-98% MeCN-H₂O梯度, 含0.1% TFA改性剂, 8.5min内, 1.5mL/min, 柱: Phenomenex Kinetex C18, 2.6um 100 Å, 4.6x 100mm) t_R=5.544min, 5.601min

(S)和(R)非对映异构体的分离

[0277] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰

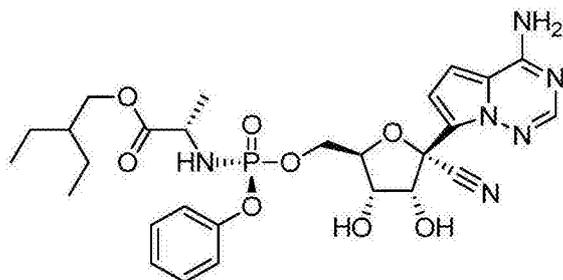
基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯溶于乙腈中。所得的溶液上样至Lux Cellulose-2手性柱中,用乙腈平衡,并用恒溶液乙腈/甲醇(95:5体积/体积)洗脱。首先洗脱的非对映异构体的保留时间为17.4分钟,随后洗脱的非对映异构体的保留时间为25.0分钟。

[0278] 首先洗脱的非对映异构体是(S)-2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯:



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.36 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (br t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.13 (m, 3H), 7.11 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.73 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.17 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 1.48 (sep, $J=12.0, 6.1\text{Hz}$, 1H), 1.34 (p, $J=7.3\text{Hz}$, 4H), 1.29 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H). $^{31}\text{P NMR}$ (162MHz, CD_3OD) δ 3.71 (s). HPLC (2-98% MeCN- H_2O 梯度, 含0.1% TFA改性剂, 8.5min内, 1.5mL/min, 柱: Phenomenex Kinetex C18, 2.6 μm 100 Å, 4.6x 100mm) $t_{\text{R}}=5.585\text{min}$.

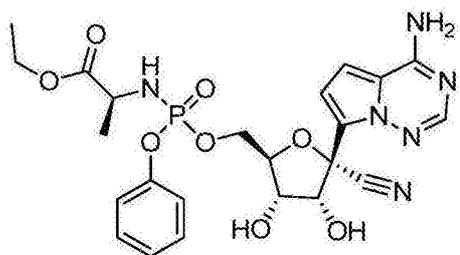
[0279] 随后洗脱的非对映异构体是(S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯:



$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 3H), 7.08 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.34 (m, 2H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.14 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 1H), 1.47 (sep, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 1.38-1.26 (m, 7H), 0.87 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 6H).

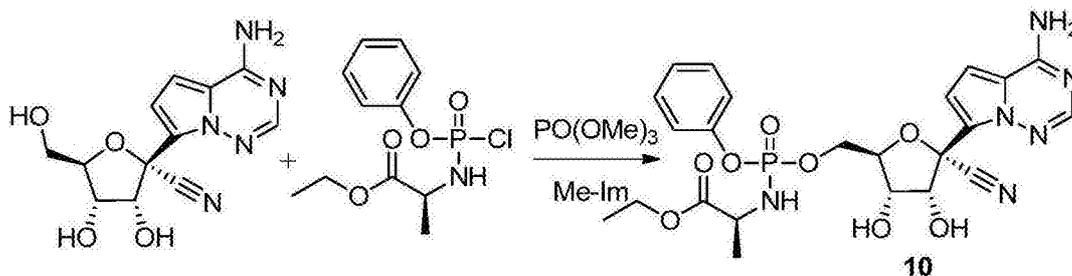
$^{31}\text{P NMR}$ (162MHz, CD_3OD) δ 3.73 (s). HPLC (2-98% MeCN- H_2O 梯度, 含0.1% TFA改性剂, 8.5min内, 1.5mL/min, 柱: Phenomenex Kinetex C18, 2.6 μm 100 Å, 4.6x 100mm) $t_{\text{R}}=5.629\text{min}$.

实施例13: (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸乙酯(化合物10)



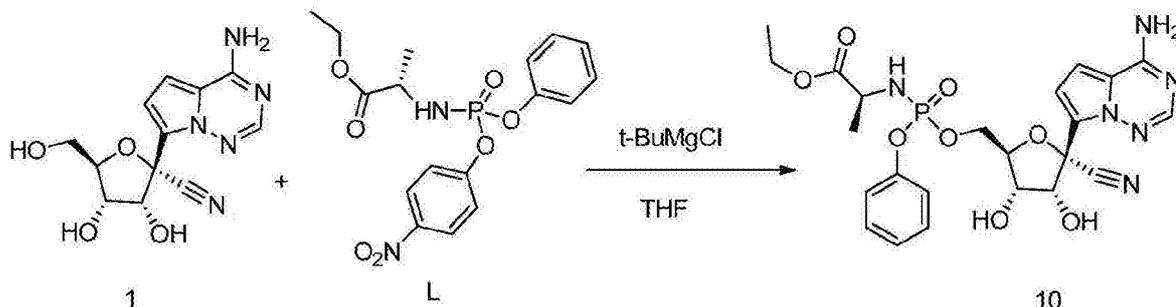
[0280] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸乙酯的制备如下描述。

方式1、经由氯化物A的制备



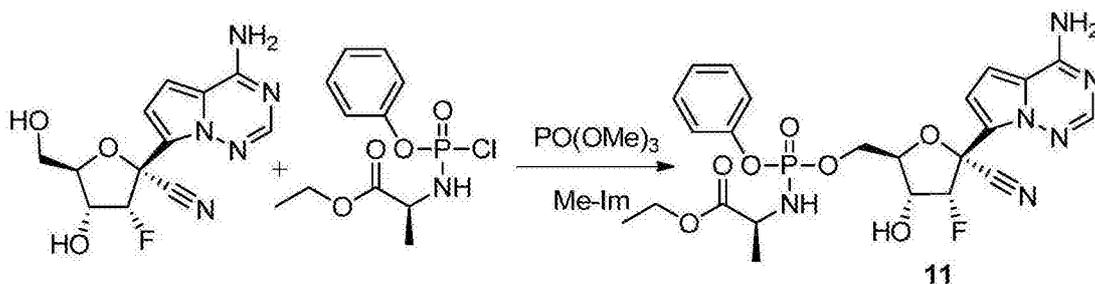
[0281] 使用与制备化合物8相同的方法由化合物1和氯化物A制备。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.95 (m, 1H), 7.32-6.97 (m, 7H), 4.78 (m, 1H), 4.43-4.08 (m, 6H), 3.83 (m, 1H), 1.31-1.18 (m, 6H). ³¹P NMR (121.4MHz, CD₃OD) δ3.7. LCMS m/z 547.0 [M+H], 545.0 [M-H].

方式2、经由硝基苯化合物L制备



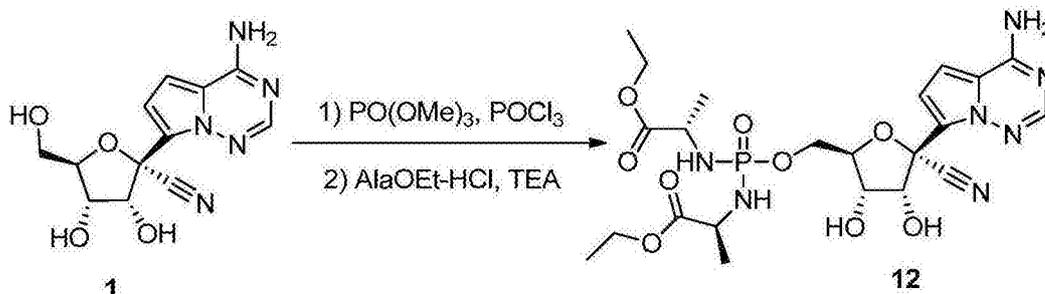
[0282] 将化合物1 (50mg, 0.17mmol) 溶于NMP-THF (1:1mL) 中, 并用冰浴冷却。然后在约5分钟内加入tBuMgCl (0.257mL, 0.257mmol)。将所得混合物升温至室温, 并搅拌约30分钟。然后加入化合物L (根据US20120009147制备, 74.6mg, 0.189mmol) 在THF (2mL) 中的溶液。约30分钟后, 将反应混合物用HPLC (乙腈10-80%水溶液) 纯化, 得到黄色固体的化合物29。将固体用硅胶色谱法 (MeOH 0至20%DCM) 进一步纯化, 得到化合物29。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.25-7.14 (m, 2H), 7.11-6.99 (m, 3H), 6.87-6.72 (m, 2H), 4.70 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 4.20 (dddd, J=9.7, 7.9, 5.1, 2.8Hz, 1H), 4.10 (dt, J=12.8, 5.5Hz, 1H), 4.06-3.91 (m, 2H), 3.72 (ddq, J=14.3, 9.3, 7.1Hz, 1H), 1.17 (dd, J=7.1, 1.0Hz, 1H), 1.14-1.06 (m, 5H). ³¹P NMR (162MHz, CD₃OD) δ3.73, 3.68. MS m/z=547 (M+1)⁺.

实施例14: (2S)-2-((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-4-氟-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基氨基)丙酸乙酯 (化合物11)



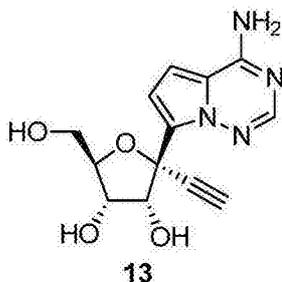
[0283] 使用与制备化合物8相同的方法由化合物2和氯化物A制备化合物11。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ7.91 (m, 1H), 7.33–7.16 (m, 5H), 6.98–6.90 (m, 2H), 5.59 (m, 1H), 4.50–4.15 (m, 4H), 4.12–3.90 (m, 3H), 1.33–1.18 (m, 6H). ³¹P NMR (121.4MHz, CD₃OD) δ3.8. LCMS m/z 549.0 [M+H], 547.1 [M-H].

实施例15: (2S, 2'S)-2, 2'-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-5-氰基-3, 4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酰基)双(氮烷二基)二丙酸二乙酯(化合物12)

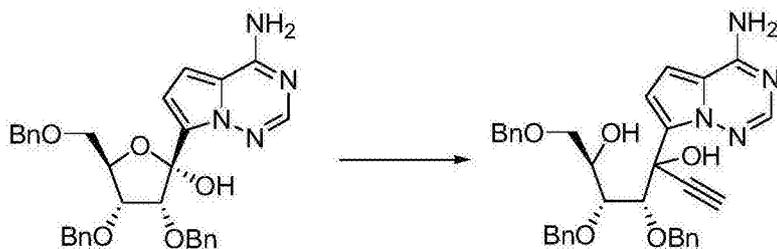


[0284] 将核苷1 (14.6mg, 0.05mmol) 溶于无水磷酸三甲酯 (0.5mL) 中, 并在室温下在N₂ (g) 下搅拌。加入POCl₃ (9.2μL, 0.1mmol), 将混合物搅拌约60分钟。加入丙氨酸乙酯盐酸盐 (61mg, 0.4mmol), 然后加入Et₃N (70μL, 0.5mmol)。将所得混合物搅拌约15分钟, 然后加入另外的Et₃N (70μL, 0.5mmol), 得到pH为9–10的溶液。将混合物搅拌约2小时, 然后用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 然后用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将剩余物进行制备型HPLC (C18柱), 得到产物12。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ8.13 (s, 1H), 7.41 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=4.8Hz, 1H), 4.78 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.25–4.08 (m, 7H), 3.83 (m, 2H), 1.33–1.23 (m, 12H). ³¹P NMR (121.4MHz, CD₃OD) δ13.8. LCMS m/z 570.0 [M+H], 568.0 [M-H].

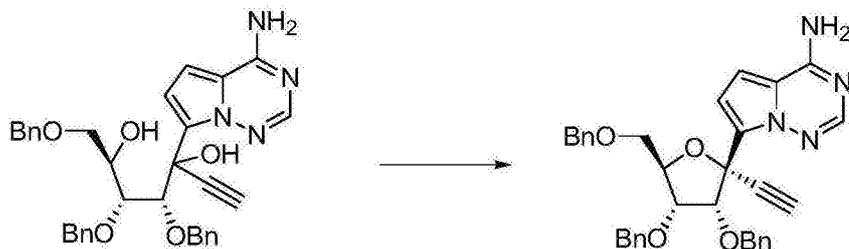
实施例16: (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-2-乙炔基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3, 4-二醇(化合物13)



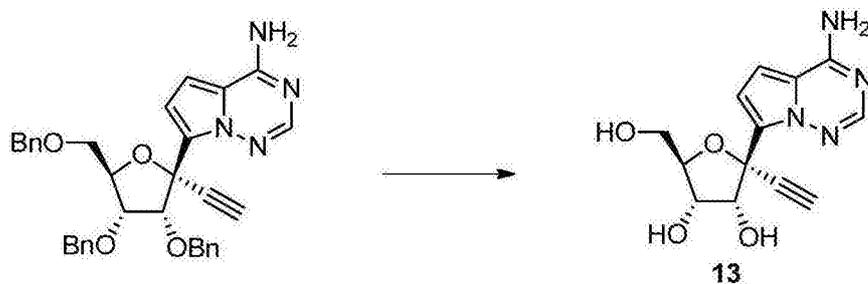
[0285] (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-2-乙炔基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3, 4-二醇的制备如下所述。



[0286] 将核苷醇(0.6g, 1.08mmol) (如化合物1合成中所述制备)溶于无水THF(8mL)中并置于N₂(g)下。将反应混合物搅拌并冷却至约0℃,然后用0.5N乙炔基溴化镁的THF溶液(17.2mL, 17.2mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入AcOH(1.5mL)以淬灭反应。将混合物减压浓缩,残留物再溶解于CH₂Cl₂中。溶液经过硅胶塞处理,用0至80%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到标题产物,为粗混合物。LCMS m/z 579 [M+H]。



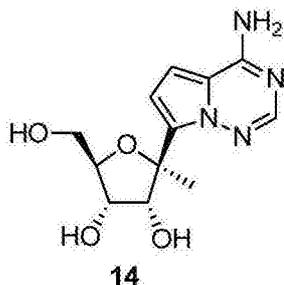
[0287] 将粗乙炔基醇(0.624g, 1.08mmol)溶解在无水CH₂Cl₂(10mL)中并置于N₂(g)下。搅拌混合物,并加入磺酸(0.2mL, 2.74mmol)。将反应混合物在室温下搅拌约12小时。当通过LCMS确认完成时,加入Et₃N(0.56mL)以淬灭反应。将反应物减压浓缩,剩余物进行硅胶色谱,用0至75%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到端基异构体的混合物的乙炔基核苷。LCMS m/z 561 [M+H]。



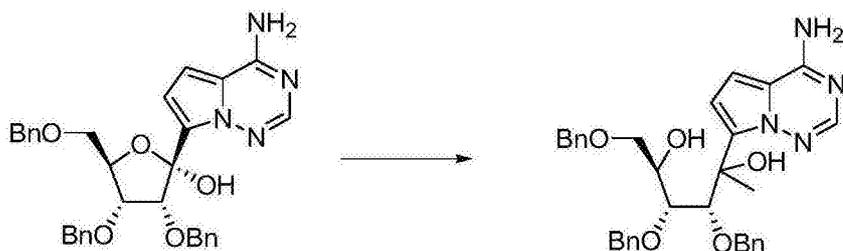
[0288] 将三苄基核苷(0.650g, 1.16mmol)溶于无水CH₂Cl₂(30mL)中,并在N₂(g)下冷却至-78℃。加入三溴化硼溶液(1N于CH₂Cl₂中, 5.5mL),将反应混合物在-78℃搅拌1小时。加入MeOH(10mL)和吡啶(2mL)的溶液以淬灭反应,并将混合物升至室温。将混合物减压浓缩并进行制备型HPLC,得到α-端基异构体(20mg)和β-端基异构体13(110mg)。(β-端基异构体)¹H NMR(300MHz, DMSO) δ7.81(s, 1H), 7.76(br s, 2H), 6.80-6.85(m, 2H), 5.11(d, J=7.2Hz, 1H), 4.90(d, J=6.0Hz, 1H), 4.82(dd, J=7.2, 4.8Hz, 1H), 4.62(t, J=6.3Hz, 1H), 3.95-3.99(m, 1H), 3.85-3.91(dd, J=11.4, 5.7Hz, 1H), 3.61-3.67(m, 1H), 3.47-3.55(m, 1H), 3.52(d, J=0.9Hz, 1H)。(α-端基异构体)¹H NMR(300MHz, DMSO) δ7.80(s, 1H), 7.59(bs, 2H), 6.80(d, J=4.5Hz, 1H), 6.54(d, J=4.2Hz, 1H), 5.00(d, J=7.2Hz, 1H), 4.89(d, J=4.8Hz, 1H), 4.74(t, J=5.7Hz, 1H), 4.58(t, J=4.5Hz, 1H), 4.27(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.64-3.72(m, 1H), 3.51-3.59(m, 1H), 3.48(d, J=0.6Hz, 1H)。LCMS m/z 291 [M+H]。

实施例17: (2R, 3R, 4R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,3,4-三(苄氧

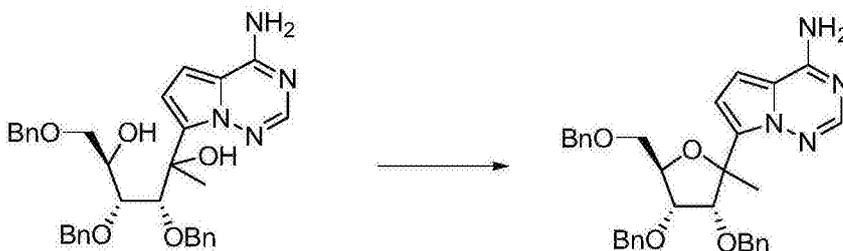
基)己烷-2,5-二醇(化合物14)



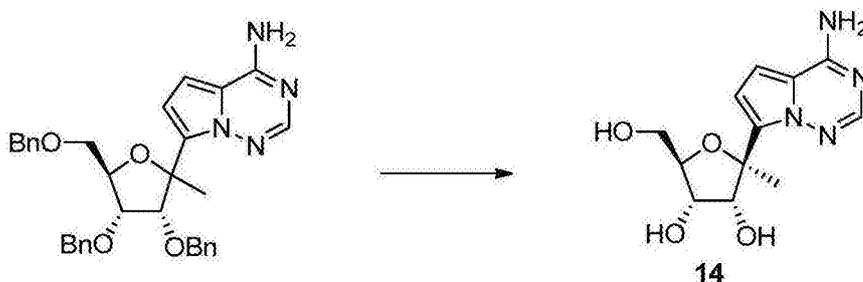
[0289] (2R,3R,4R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-1,3,4-三(苄氧基)己烷-2,5-二醇的制备如下所述。



[0290] 将来自化合物1合成的三苄基醇(0.250g,0.453mmol)溶于无水THF(25mL)中,并在N₂(g)下搅拌。将反应混合物冷却至0℃,然后加入3.0N甲基氯化镁的THF溶液(1.2mL,3.62mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入乙酸(1.5mL)以淬灭反应,然后将混合物减压浓缩。将剩余物在CH₂Cl₂中再溶解并经硅胶塞处理,用0至80%EtOAc的己烷溶液洗脱。然后将粗产物(0.452g)不进行进一步纯化用于下一反应。LCMS m/z 569[M+H]。



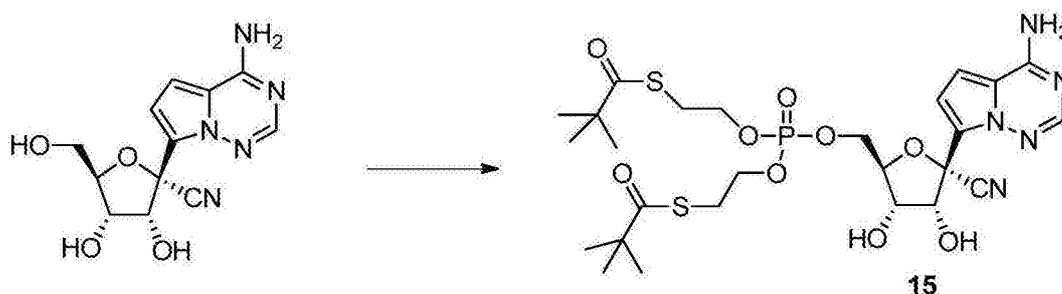
[0291] 将粗甲基核苷(0.452g,0.796mmol)溶于无水CH₂Cl₂(20mL)中,并在N₂(g)下搅拌。加入甲磺酸(0.2mL,2.78mmol),反应物在室温下搅拌约12小时。加入Et₃N(0.56mL)以淬灭反应,然后将混合物减压浓缩。将剩余物进行硅胶色谱,用0至75%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到产物,为端基异构体的混合物。LCMS m/z 551[M+H]。



[0292] 将三苄基核苷(0.20g,0.364mmol)溶于AcOH(30mL)中。并加入Pd/C(Degussa)(400mg)。将搅拌的混合物用N₂(g)冲洗三次,然后加入H₂(g)。将反应在H₂(g)下搅拌2小时。然后通过过滤除去催化剂。将溶液在减压下浓缩,并将剩余物再溶解于H₂O中。将溶液在中

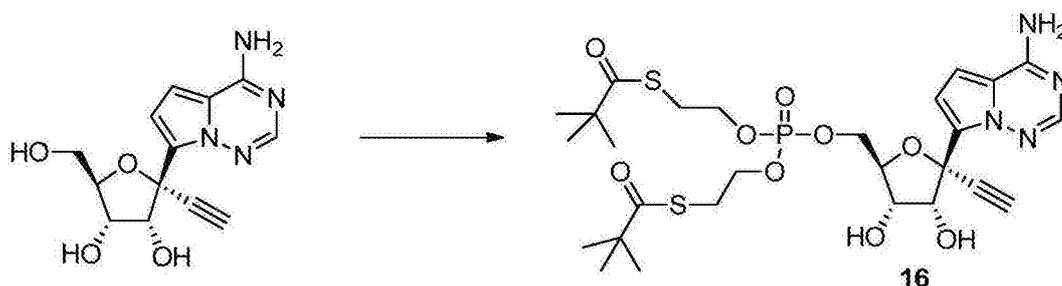
性条件下进行制备型HPLC,得到 α -端基异构体和 β -端基异构体14。(α -端基异构体) ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 7.81 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.88-4.95 (m, 1H), 3.58-3.86 (dd, 2H), 1.50 (s, 3H). (β -端基异构体) ^1H NMR (300MHz, D_2O) δ 7.91 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.00-4.09 (m, 2H), 3.63-3.82 (dd, 2H), 1.67 (s, 3H). LCMS m/z 281 [M+H].

实施例18: S, S'-2, 2'-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-5-氰基-3, 4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酸基)双(氧代)双(乙烷-2, 1-二基)双(2, 2-二甲基硫代丙酸酯) (化合物15)



[0293] 将核苷1 (0.028g, 0.096mmol) 溶解在磷酸三甲酯 (1mL) 中。将反应在 N_2 (g) 下搅拌, 然后用1H-四唑 (0.021g, 0.29mmol) 处理。将反应混合物冷却至 0°C , 加入磷烷 (87mg, 0.192mmol) (Nucleoside Nucleotides, Nucleic acids; 14; 3-5; 1995; 763-766. Lefebvre, Isabelle; Pompon, Alain; Perigaud, Christian; Girardet, Jean-Luc; Gosselin, Gilles 等人)。将反应物搅拌2小时, 然后用30%过氧化氢 (0.120mL) 淬灭。将混合物在室温下搅拌30分钟, 然后用饱和硫代硫酸钠水溶液 (1mL) 处理。将混合物搅拌10分钟, 然后减压浓缩。将剩余物进行制备型HPLC分离标题产物15。 ^1H NMR (300MHz, CD_3CN) δ 7.98 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.44 (bs, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.80 (bs, 1H), 3.11 (m, 4H), 1.24 (s, 9H). ^{31}P NMR (121.4MHz, CD_3CN) δ -1.85 (s). LCMS m/z 661 [M+H].

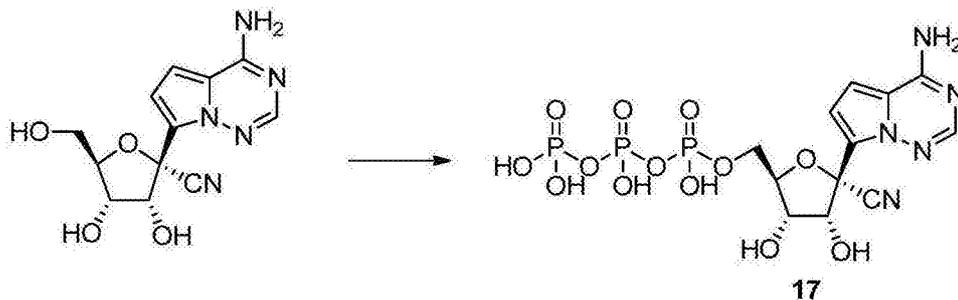
实施例19: S, S'-2, 2'-(((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-5-乙炔基-3, 4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)磷酸基)双(氧代)双(乙烷-2, 1-二基)双(2, 2-二甲基硫代丙酸酯) (化合物16)



[0294] 使用与化合物15相同的方法制备化合物16, 只是用化合物13作为起始核苷。 ^1H NMR (300MHz, CD_3CN) δ 7.91 (s, 1H), 6.86 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 6.29 (bs, 2H), 4.69 (t, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.33 (m, 5H), 3.99-4.07 (m, 4H), 3.53 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.11 (q, $J=5.7\text{Hz}$, 4H), 1.22 (s, 18H). LCMS m/z 658.9 [M+]. Tr = 2.31

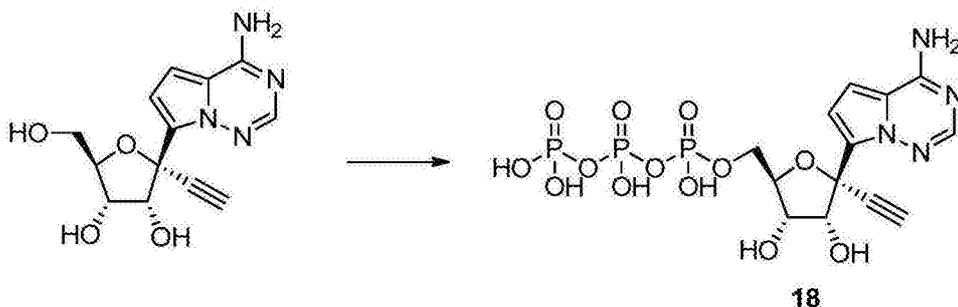
实施例1: ((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯并[1, 2-f][1, 2, 4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,

4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲基四氢三磷酸酯 (化合物17)



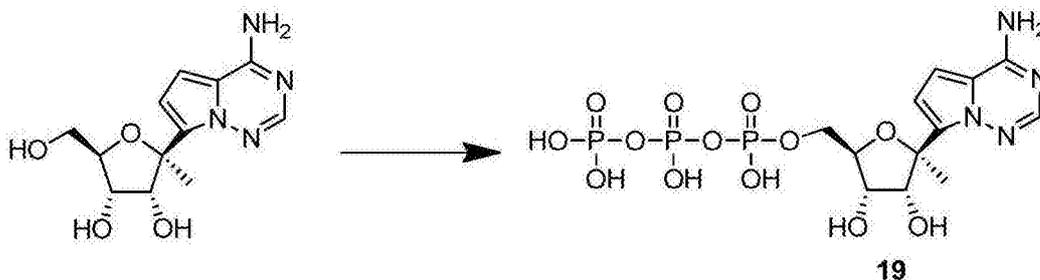
[0295] 使用与化合物6的制备类似的方法由化合物1制备化合物17。分离产物,其为钠盐。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.76 (s, 1H), 6.88 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.73 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.86 (d, J=5.2Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (m, 1H)。³¹P NMR (121.4MHz, D₂O) δ-5.4 (d, 1P), -10.8 (d, 1P), -21.1 (t, 1P)。LCMS m/z 530 [M-H], 531.9 [M+H] Tr=0.22min。HPLC离子交换Tr=9.95min。

实施例2. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-乙炔基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基) 甲基四氢三磷酸酯 (化合物18)



[0296] 使用与化合物6的制备类似的方法,由化合物13制备化合物18。将产物分离,为TEA盐。¹H NMR (300MHz, D₂O) δ7.85 (s, 1H), 7.09 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.06 (q, J=7.4Hz, 20H), 1.14 (t, J=7.3Hz, 30H)。³¹P NMR (121.4MHz, D₂O) δ-10.8 (d, 1P), -11.2 (d, 1P), -23.2 (t, 1P)。LCMS m/z 530.8 [M+H], Tr=0.46。HPLC离子交换Tr=9.40min。

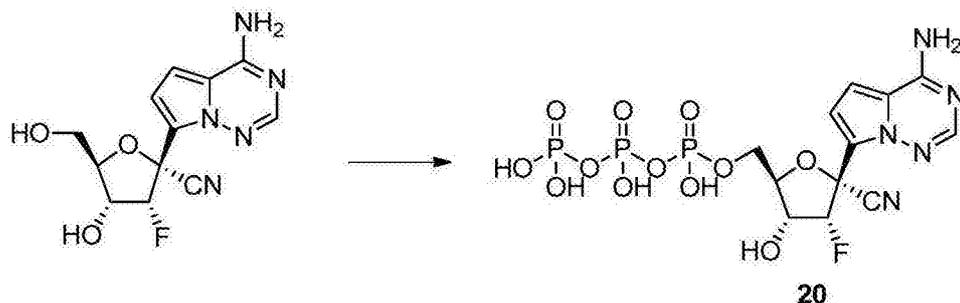
实施例3. ((2R,3S,4R,5S)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-甲基四氢呋喃-2-基) 甲基四氢三磷酸酯 (化合物19)



[0297] 使用与化合物6的制备类似的方法,由化合物14制备化合物19。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.78 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.04 (m, 4H), 1.54 (s, 3H)。³¹P NMR (161MHz, D₂O) δ-10.6 (m), -23.0 (m)。LCMS m/z 521.0 [M+H]。

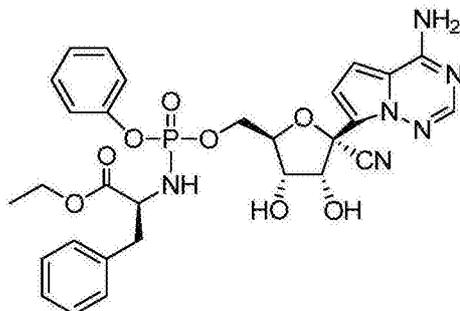
实施例4. ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-4-

氟-3-羟基四氢呋喃-2-基) 甲基四氢三磷酸酯 (化合物20)



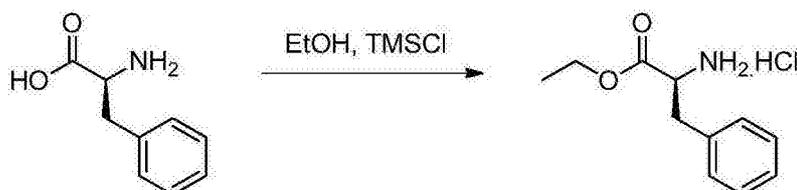
[0298] 使用与化合物6的制备类似的方法,由化合物2制备化合物20。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ7.78 (s, 1H), 6.93 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.78 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.45 (dd, J=5.3, 4.4Hz, 1H), 4.38-4.50 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H)。³¹P NMR (161MHz, D₂O) δ-5.7 (d, 1P), -11.0 (d, 1P), -21.5 (t, 1P)。LCMS m/z 533.9.0 [M+H], 532.0 [M-H] Tr=1.25min。HPLC离子交换Tr=11.0min。

实施例5: (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸乙酯 (21)



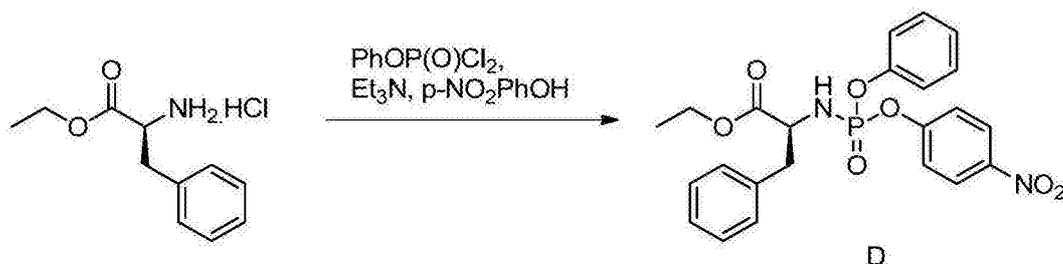
[0299] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸乙酯的制备如下所述。

(S)-2-氨基-3-苯基丙酸乙酯盐酸盐的制备。



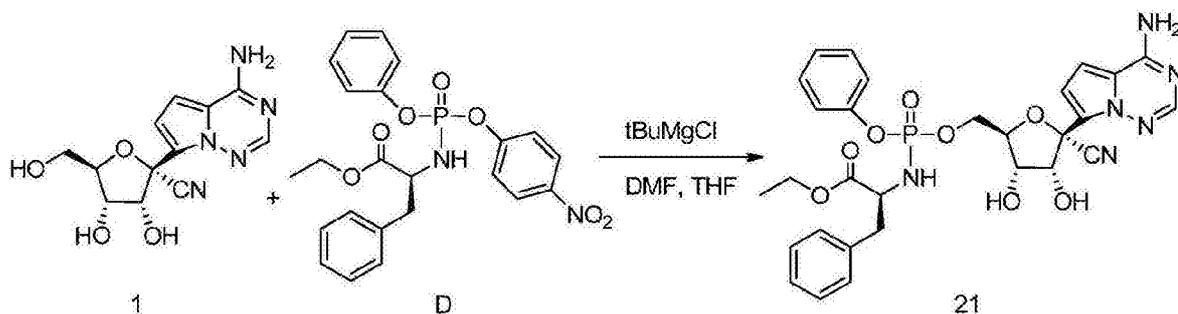
[0300] 将L-苯基丙氨酸(5g, 30mmol)溶于EtOH(30mL)中。在室温下将TMSCl(6.915mL, 54mmol)加入到反应中。反应容器装有回流冷凝器,反应物置于80℃浴中。将反应搅拌过夜。第二天将反应冷却至室温,减压浓缩,将所得残余物溶于Et₂O中。将所得浆液过滤,并将分离的固体进一步用Et₂O洗涤。将洗涤的固体置于高真空下,得到本实施例(S)-2-氨基-3-苯基丙酸乙酯盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.52 (s, 3H), 7.30 (m, 5H), 4.24 (ABX, J_{AX}=7.8Hz, J_{BX}=6.2Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.17, 3.05 (ABX, J_{AB}=-14Hz, J_{BX}=5.8Hz, J_{AX}=7.6Hz, 2H), 1.09 (t, J=6.8Hz, 3H)。

(2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸乙酯(化合物D)的制备



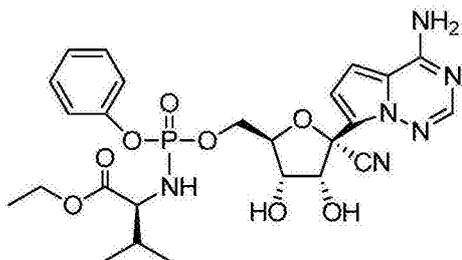
[0301] (S)-2-氨基-3-苯基丙酸乙酯盐酸盐 (1.01g, 4.41mmol) 溶于DCM (50mL) 中。将该溶液冷却至约0℃, 加入PhOP(O)Cl₂ (0.656mL, 4.41mmol), 然后在5分钟内缓慢加入Et₃N (1.62mL, 11.5mmol)。除去冷浴, 使反应升温至室温, 并搅拌80分钟。加入p-NO₂PhOH (0.583g, 4.19mmol), 随后加入更多的Et₃N (0.3mL, 2.1mmol)。通过LC/MS监测反应进程。反应完成后, 用Et₂O稀释, 过滤除去所得固体。浓缩滤液, 通过硅胶柱色谱法 (25g干燥负载柱, 120g柱; 洗脱液: 100%己烷至55%EtOAc的己烷溶液) 分离化合物D。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.17 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.09–7.25 (m, 10H), 4.17 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 1.14 (m, 3H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ -1.479 (s), -1.719 (s)。MS m/z = 471.01 [M+1]。

(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸乙酯(化合物21)的制备



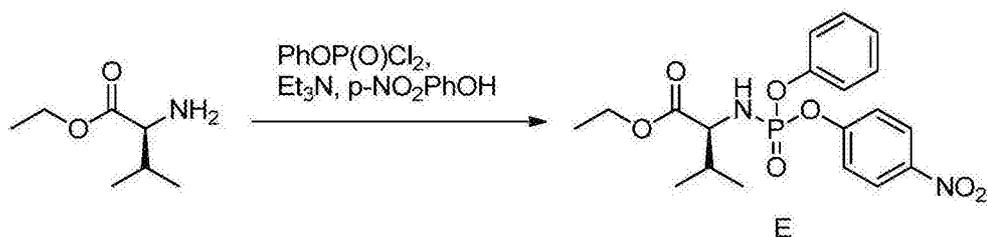
[0302] 将化合物1 (0.030g, 0.103mmol) 溶于DMF (1mL) 中, 然后加入THF (0.5mL)。在剧烈搅拌下, 逐滴加入t-BuMgCl (1M/THF, 154.5μL, 0.154μmol) 至反应中。将所得白色浆液在室温下搅拌约30分钟。在室温下滴加化合物D (0.058g, 0.124mmol) 在THF (1mL) 中的溶液。通过LC/MS监测反应进程。当反应进行到50%转化时, 将反应在冰浴中冷却并用冰醋酸 (70μL) 淬灭。将反应浓缩, 通过反相HPLC从残余物中分离出化合物21。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J=4Hz, 1H), 7.90 (brs, 2H), 7.09–7.30 (m, 8H), 7.01 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.89 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.82 (t, J=4.4Hz, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 4.62 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.78–4.01 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 1.04 (m, 3H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ 3.69 (s), 3.34 (s)。MS m/z = 623.0 [M+H]。

实施例6: (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-甲基丁酸乙酯(22)



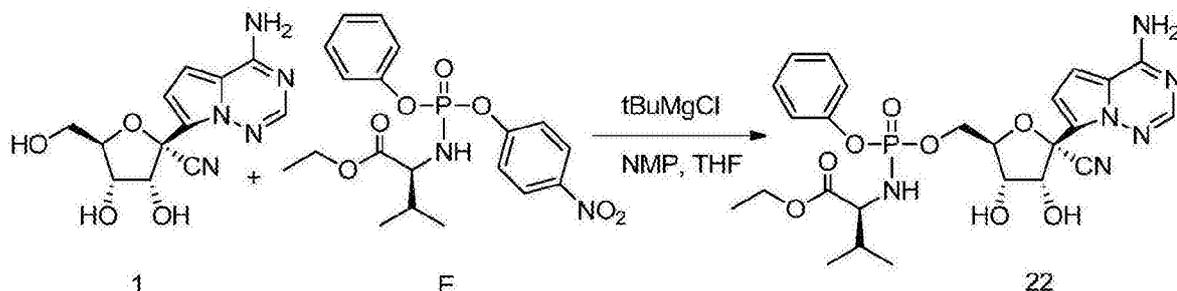
[0303] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-甲基丁酸乙酯的制备如下所述。

(2S)-3-甲基-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丁酸乙酯(化合物E)的制备



[0304] 将(S)-2-氨基-3-甲基丁酸乙酯(0.351g, 1.932mmol)溶于DCM(17mL)中。将该溶液在冰浴中冷却,加入PhOP(O)Cl₂(0.287mL, 1.932mmol),然后在约5分钟内缓慢加入Et₃N(1.62mL, 11.4mmol)。除去冷浴,使反应温热至室温并搅拌1小时。加入p-NO₂PhOH(0.255g, 1.836mmol),通过LC/MS监测反应进程。反应完成后,将混合物用Et₂O稀释,过滤除去所得固体。将滤液浓缩,通过硅胶柱色谱法(12g干燥负载筒,80g柱;洗脱液:100%己烷至55% EtOAc的己烷溶液)分离化合物E。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.30(d, J=9.2Hz, 2H), 7.48(t, J=9.6Hz, 2H), 7.40(t, J=7.8Hz, 2H), 7.20-7.27(m, 3H), 6.60(quad, J=11.6Hz, 1H), 4.01(m, 2H), 3.61(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.11(m, 3H), 0.79(m, 6H)。³¹P NMR(162MHz, DMSO-d₆) δ-0.342(s), -0.578(s)。MS m/z=422.9[M+H]。

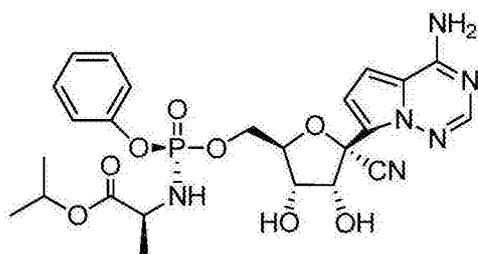
(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-甲基丁酸乙酯(化合物22)的制备



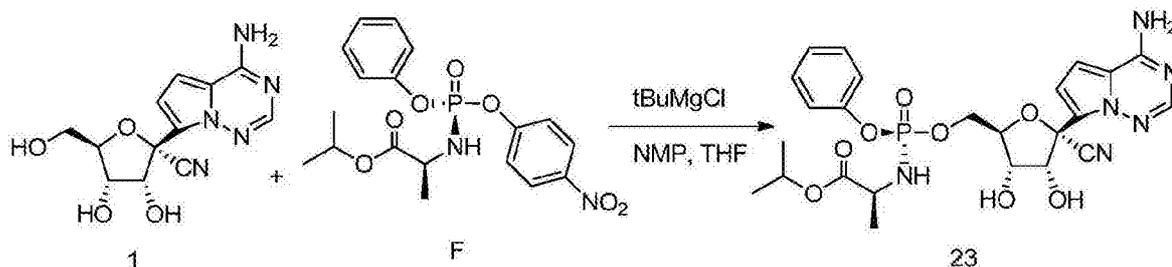
[0305] 将化合物1(0.040g, 0.137mmol)溶于NMP(1.5mL)中,然后加入THF(0.25mL)。将该溶液在冰浴中冷却,在剧烈搅拌下滴加t-BuMgCl(1M/THF, 425.7μL, 0.426μmol)。除去冰浴,将得到的白色浆液在室温下搅拌约15分钟。将化合物E(0.081g, 0.192mmol)在THF(0.5mL)中的溶液以滴加方式加入到室温下的反应中。通过LC/MS监测反应进程。当反应进行到50%转化时,将反应在冰浴中冷却并用冰醋酸(70μL)淬灭。将反应浓缩,通过反相HPLC从残余物

中半纯化化合物22。半纯的物质通过硅胶柱色谱法(12g干燥负载柱,40g柱;洗脱液:100% EtOAc至10%MeOH的EtOAc溶液)进一步纯化,得到化合物22。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.88 (brs, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.90 (t, J=4.2Hz, 1H), 6.84 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.26 (dd, J=13.4, 6.2Hz, 1H), 5.87 (quart. J=11.2Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.93-4.15 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.09-1.16 (m, 3H), 0.70-0.83 (m, 6H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ4.59 (s), 4.47 (s)。MS m/z=575.02 [M+H]。

实施例7: (S)-2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)氨基)丙酸异丙基酯 (23)



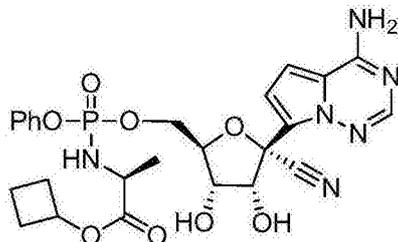
[0306] (S)-2-(((R)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酸基)氨基)丙酸异丙基酯的制备如下描述。



[0307] 将化合物1 (60.0mg, 206μmol) 溶于NMP (0.28mL) 中。加入THF (0.2mL), 然后在室温下在氩气氛下加入叔丁基氯化镁 (1.0M四氢呋喃溶液, 0.309mL)。20分钟后, 加入化合物F (根据Cho, A. et al J. Med. Chem. 2014, 57, 1812-1825制备, 81mg, 206μmol) 在THF (0.2mL) 中的溶液, 将所得混合物加热至约50℃。3小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并通过制备型HPLC (Phenomenex Synergi 4uHydro-RR80 Å ×150×30mm柱, 5-100%乙腈/水梯度) 直接纯化, 得到化合物23。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.86 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 3H), 6.91 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.87 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.92 (sept, J=6.3Hz, 1H), 4.80 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.18 (t, J=5.6Hz, 1H), 3.82 (dq, J=9.7, 7.1Hz, 2H), 1.27 (dd, J=7.1, 1.0Hz, 3H), 1.18 (dd, J=6.3, 4.8Hz, 6H)。³¹P NMR (162MHz, CD₃OD) δ3.72 (s)。LC/MS: t_R=1.39min, MS m/z=561.11 [M+H]; LC系统: Thermo Accela 1250UHPLC; MS系统: Thermo LCQ Fleet; 柱: Kinetex 2.6μXB-C18100A, 50x 4.6mm; 溶剂: 含0.1%乙酸的CAN, 含0.1%乙酸的水; 梯度: 0min-2.0min 2-100%ACN, 2.0min-3.05min 100%ACN, 3.05min-3.2min 100%-2%ACN, 3.2min-3.5min 2%ACN以2μl/min。HPLC: t_R=2.523min; HPLC系统: Agilent 1100series.; 柱: Gemini 5μC18110A, 50x 4.6mm; 溶剂: 含

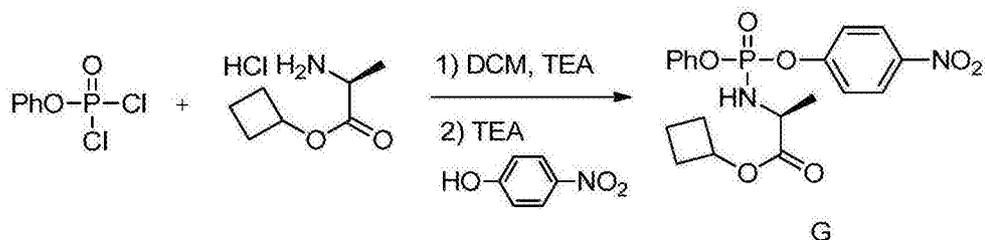
0.1% TFA的CAN, 含0.1% TFA的水; 梯度: 0min-5.0min 2-98% ACN, 5.0min-6.0min 98% ACN, 以2mL/min。

实施例27: (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环丁基酯(24)



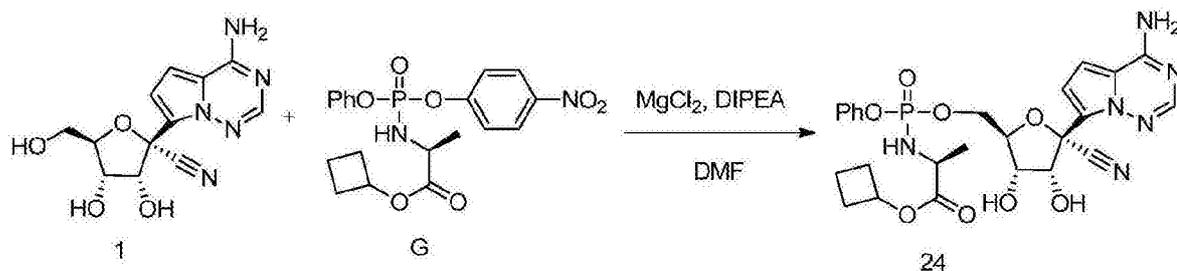
[0308] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环丁基酯的制备如下描述。

(2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环丁基酯(化合物G)的制备



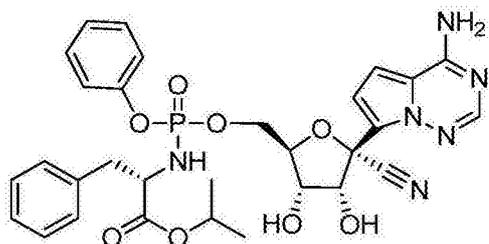
[0309] 将二氯磷酸苯基酯(1.49mL, 10mmol)溶解在10mL无水DCM中,并在冰浴中在氮气氛下搅拌。一次性加入L-丙氨酸异丁基酯盐酸盐(0.9g, 5mmol)。然后滴加三乙胺(765 μ L, 5.5mmol)。反应搅拌约1小时。再滴加三乙胺(765 μ L, 5.5mmol),将反应物搅拌约45分钟。一次性加入对硝基苯酚(1.25g, 9mmol),搅拌约30分钟。加入三乙胺(765 μ L, 5.5mmol),将反应混合物搅拌约2小时。然后加入另外的对硝基苯酚(1.25g, 9mmol)和三乙胺(765 μ L, 5.5mmol),将反应物再搅拌约2小时。将反应混合物减压浓缩。将所得粗品用EtOAc稀释并用5%柠檬酸水溶液洗涤两次,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。然后将有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗残余物用硅胶柱(0-20-50%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到化合物G。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.33-8.23 (m, 2H), 7.52-7.33 (m, 4H), 7.33-7.17 (m, 3H), 4.96-4.85 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.32 (m, 3H)。³¹P NMR (162MHz, CD₃OD) δ -1.36, -1.59. MS m/z = 420.9 [M+H]。

(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环丁基酯(化合物24)的制备



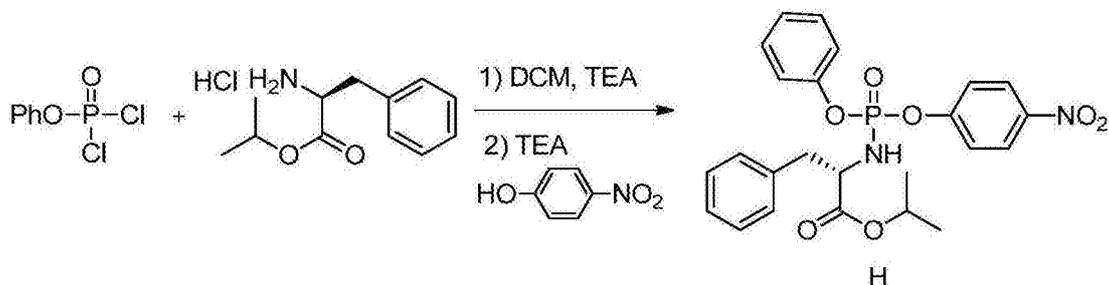
[0310] 将化合物1 (58mg, 0.2mmol) 与化合物G (101mg, 0.24mmol) 在2mL无水DMF中混合。一次加入氯化镁(42mg, 0.44mmol)。将反应混合物加热至约50℃。加入DIPEA (87μL, 0.5mmol), 将反应物在约50℃下搅拌约2小时。将反应混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并用5%柠檬酸水溶液, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。然后将有机层用无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将粗残余物用硅胶柱 (0-2-5% MeOH的DCM溶液) 纯化, 得到化合物24。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.85 (m, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 3H), 6.94-6.84 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.30-1.16 (m, 3H)。³¹P NMR (162MHz, cd₃od) δ3.70, 3.65。MS m/z = 573.0 [M+H]。

实施例8: (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯 (25)



[0311] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯的制备如下所述。

(2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯(化合物H)的制备

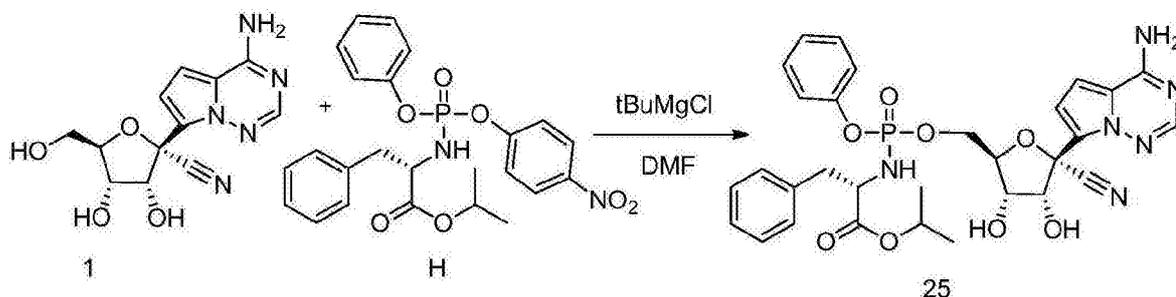


[0312] 将二氯磷酸苯酯(718μL, 4.8mmol) 溶解在10mL无水DCM中, 并在氮气氛下在冰浴中搅拌。一次加入L-苯基丙氨酸异丙酯盐酸盐(1g, 4.1mmol)。加入另外10mL无水DCM。滴加三乙胺(736μL, 5.3mmol), 将反应混合物搅拌约30分钟。然后滴加更多的三乙胺(736μL, 5.3mmol), 将反应混合物搅拌30分钟。然后滴加另外的三乙胺(736μL, 5.3mmol), 将反应混

合物搅拌约15分钟。然后加入对硝基苯酚(600mg, 4.32mmol)。然后除去冰浴,使反应混合物温热至室温并搅拌约2小时。加入更多的对硝基苯酚(50mg)和三乙胺(736 μ L, 5.3mmol),将反应混合物搅拌约1小时。

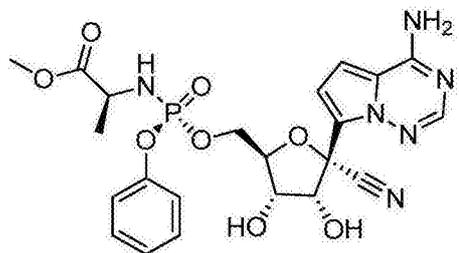
[0313] 然后将反应混合物减压浓缩,并用EtOAc稀释并用5%柠檬酸水溶液洗涤两次,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将粗产物用硅胶柱(0-15%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到化合物H。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.17(m, 2H), 7.38-7.13(m, 10H), 7.13-7.02(m, 2H), 4.95(m, 1H), 4.31(m, 1H), 3.69(m, 1H), 3.02(dd, J=6.1, 1.8Hz, 2H), 1.21-1.08(m, 6H)。³¹P NMR(162MHz, cdc13) δ -2.96, -2.98. MS m/z=485.0[M+H]。

(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-3-苯基丙酸异丙基酯(化合物25)的制备

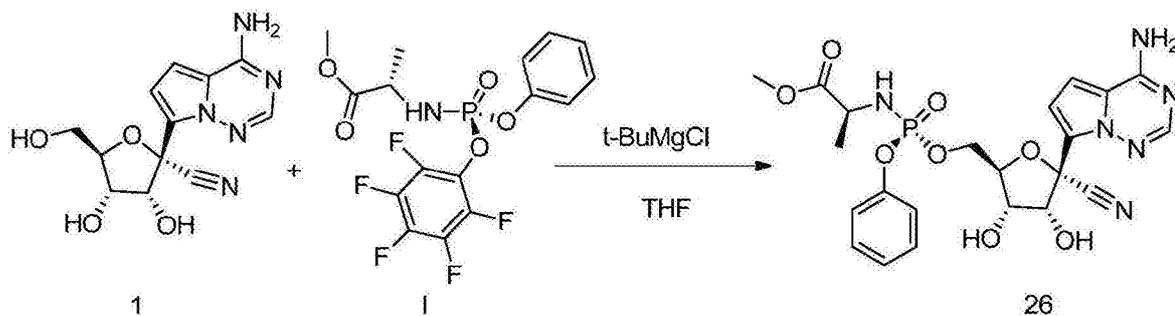


[0314] 将化合物1(58mg, 0.2mmol)和化合物H(116mg, 0.24mmol)混合,加入2mL无水DMF。将反应混合物在氮气氛围下在室温下搅拌。在3分钟内滴加1M tBuMgCl的THF溶液(300 μ L, 0.3mmol),然后将反应混合物搅拌约16小时。将反应混合物用EtOAc稀释并用5%柠檬酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将粗残余物用硅胶柱(0-5%MeOH的DCM溶液)纯化,得到化合物25。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.84(m, 1H), 7.27-7.08(m, 8H), 7.08-6.97(m, 2H), 6.88(m, 2H), 4.91-4.84(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.19-4.04(m, 2H), 4.04-3.91(m, 2H), 2.97(m, 1H), 2.82(m, 1H), 1.14(m, 3H), 1.06(m, 3H)。³¹P NMR(162MHz, CD₃OD) δ 3.63, 3.25. MS m/z=637.0[M+H]。

实施例29: (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸甲酯(26)

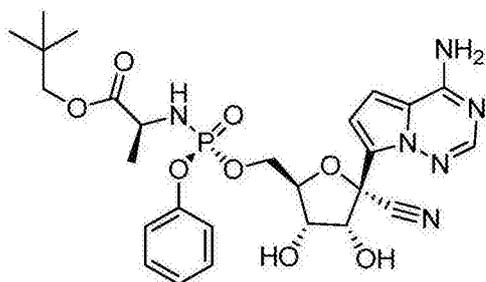


[0315] (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸甲酯的制备如下所述。

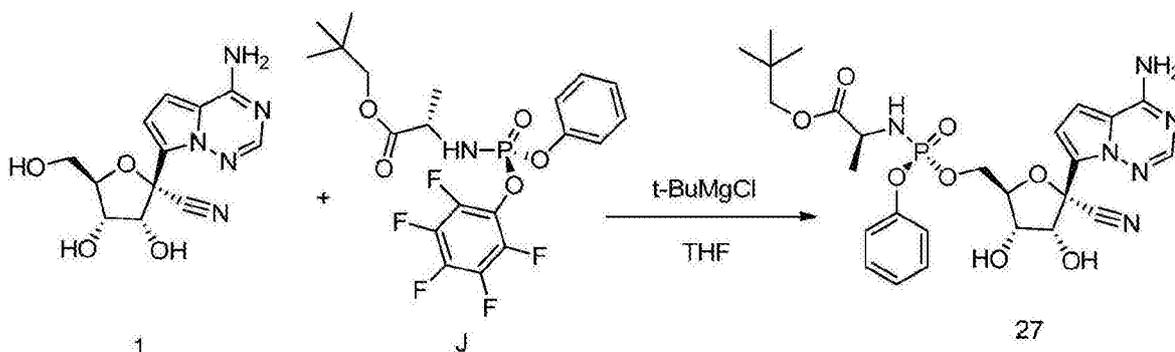


[0316] 将化合物1 (100mg, 0.34mmol) 溶于THF (2mL) 中,并用冰水浴冷却。然后缓慢滴加1M t-BuMgCl (0.52mL, 0.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌约30分钟。然后在5分钟内加入化合物I (根据WO 2012142085制备, 219mg, 0.52mmol) 在THF (2mL) 中的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌约24小时。然后将反应混合物用EtOAc稀释,在冰水浴下冷却,用NaHCO₃水溶液 (2mL) 洗涤,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,真空浓缩。所得混合物通过硅胶柱色谱法 (MeOH至20%的DCM溶液) 和制备型HPLC (乙腈10至80%的水溶液) 纯化,得到化合物26。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.29 (dd, J=8.6, 7.2Hz, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 6.94-6.81 (m, 2H), 4.79 (d, J=5.4Hz, 1H), 4.38 (ddq, J=10.8, 5.3, 2.7Hz, 2H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.18 (t, J=5.5Hz, 1H), 3.86 (dq, J=9.9, 7.1Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.27 (dd, J=7.2, 1.1Hz, 3H)。MS m/z=533 (M+1)⁺。

实施例30: (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊基酯 (27)



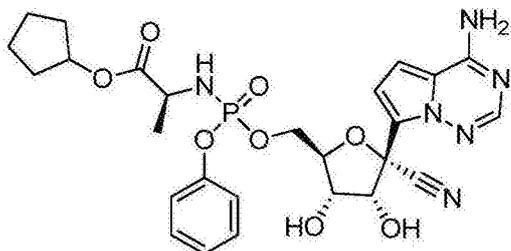
[0317] (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊基酯的制备如下描述。



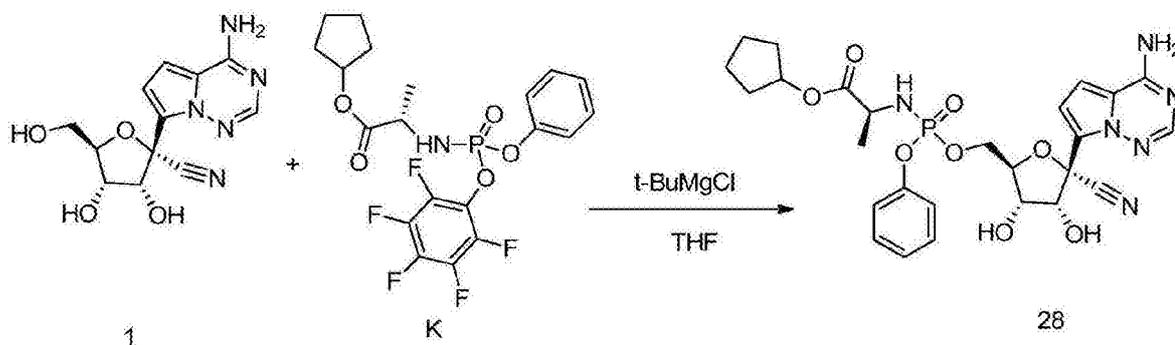
[0318] 将化合物1 (100mg, 0.34mmol) 溶于THF (2mL) 中,并在冰水浴下冷却。然后缓慢滴加1M t-BuMgCl (0.52mL, 0.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌约30分钟。然后在约5分钟内

加入化合物J(根据W02012075140制备,248mg,0.52mmol),所得混合物在室温下搅拌约24小时,用EtOAc稀释,在冰水浴下冷却,用NaHCO₃水溶液(2mL)处理,盐水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。所得混合物通过硅胶柱色谱(MeOH 0至20%,在DCM中)和制备型HPLC(乙腈10至80%水溶液)纯化,得到化合物27。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.86(s,1H),7.36-7.24(m,2H),7.23-7.10(m,3H),6.96-6.85(m,2H),4.78(d,J=5.4Hz,1H),4.38(tdd,J=10.0,4.9,2.5Hz,2H),4.32-4.24(m,1H),4.17(t,J=5.6Hz,1H),3.91(dq,J=9.8,7.1Hz,1H),3.81(d,J=10.5Hz,1H),3.69(d,J=10.5Hz,1H),1.31(dd,J=7.2,1.1Hz,3H),0.89(s,9H)。MS m/z=589(M+1)⁺。

实施例31: (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环戊基酯(28)

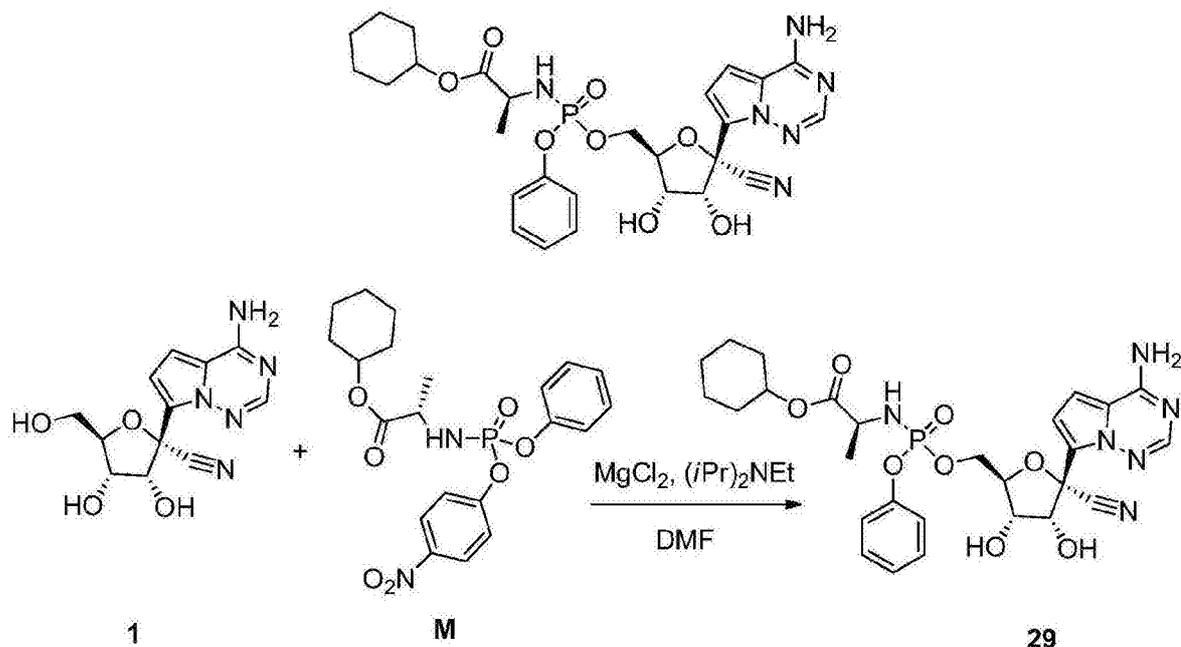


[0319] (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环戊基酯的制备如下所述。



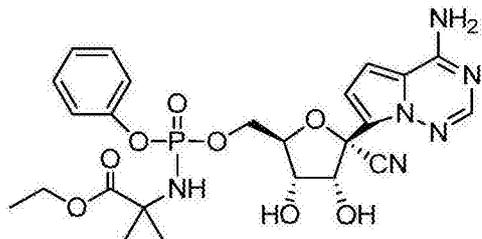
[0320] 将化合物1(100mg,0.34mmol)溶于THF(2mL)中,并在冰水浴下冷却。然后缓慢滴加1M t-BuMgCl(0.52mL,0.77mmol)。将所得混合物在室温下搅拌约30分钟。然后在约5分钟内加入在THF(2mL)中的化合物K(根据W02012075140制备,247mg,0.52mmol),并将所得混合物在室温下搅拌约24小时,用EtOAc稀释,在冰水浴中冷却,用NaHCO₃水溶液(2mL)处理,盐水洗涤,硫酸钠干燥,真空浓缩。所得混合物通过硅胶柱色谱法(MeOH 0至20%在DCM中)和制备型HPLC(乙腈10至80%水溶液)纯化,得到实施例28。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.85(s,1H),7.33-7.22(m,2H),7.14(tdd,J=7.6,2.1,1.1Hz,3H),6.95-6.87(m,2H),5.13-5.00(m,1H),4.78(d,J=5.4Hz,1H),4.48-4.35(m,2H),4.30(ddd,J=10.6,5.7,3.6Hz,1H),4.19(t,J=5.4Hz,1H),3.78(dq,J=9.2,7.1Hz,1H),1.81(dtd,J=12.5,5.9,2.4Hz,2H),1.74-1.49(m,6H),1.21(dd,J=7.1,1.2Hz,3H)。MS m/z=587(M+1)⁺。

实施例9. (2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸环己基酯(29)



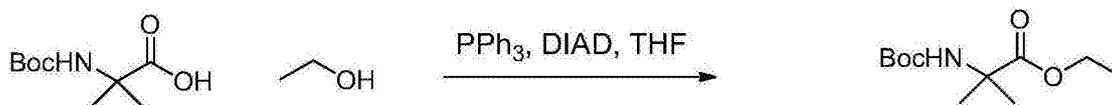
[0321] 在约0℃下,约5分钟内向化合物1(50mg,0.343mmol),化合物M(根据US20130143835制备,93mg,0.209mmol)和MgCl₂(24.5mg,0.257mmol)在DMF(1mL)中的混合物中滴加二异丙基乙胺(0.075mL,0.43mmol)。将所得混合物在约50℃下搅拌约1小时。然后将反应混合物用冰水浴冷却,用1M柠檬酸(0.5mL)处理,并通过制备型HPLC(ACN 0至70%在水中)直接纯化,得到化合物29。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.84(s,1H),7.32-7.23(m,2H),7.18-7.10(m,3H),6.93-6.87(m,2H),4.78(d,J=5.4Hz,1H),4.67(td,J=8.7,4.2Hz,1H),4.48-4.35(m,2H),4.30(ddd,J=10.8,5.7,3.7Hz,1H),4.20(t,J=5.4Hz,1H),3.88-3.71(m,1H),1.83-1.63(m,4H),1.58-1.46(m,1H),1.46-1.24(m,5H),1.24(s,3H)。³¹P NMR(162MHz,CD₃OD) δ3.75。MS m/z=601(M+1)。

实施例10.2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯(30)



[0322] 2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯的制备如下描述。

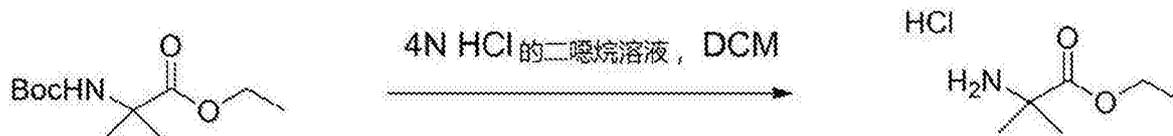
2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯的制备



[0323] 将三苯基膦(6.18g,25.00mmol)加入THF(30mL)中。接下来加入DIAD(4.92mL,25.00mmol),并在室温下搅拌10分钟。将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸(5.08g,

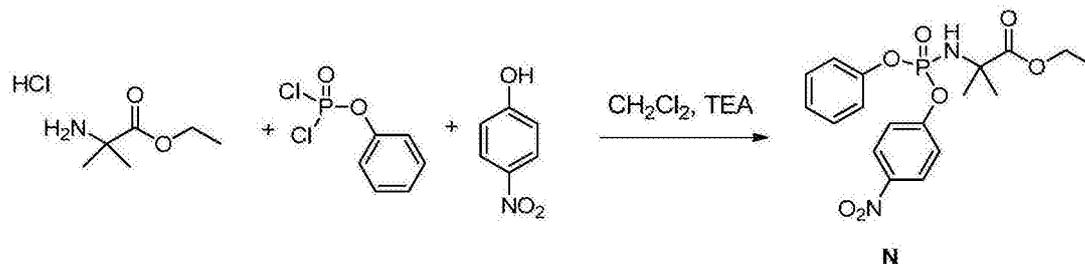
25.00mmol) 溶于THF (20mL) 中并加入到反应混合物中, 然后加入乙醇 (2.19mL, 37.49mmol)。使反应在室温下搅拌约1小时。在减压下除去溶剂, 将粗产物溶于1:1的Et₂O:己烷 (120mL) 中。滤出固体三苯基膦氧化物, 减压除去溶剂。将粗品加入最少量的CH₂Cl₂中并通过0-50% EtOAc/Hex的硅胶色谱纯化, 得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ4.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H)。

2-氨基-2-甲基丙酸乙酯盐酸盐的制备



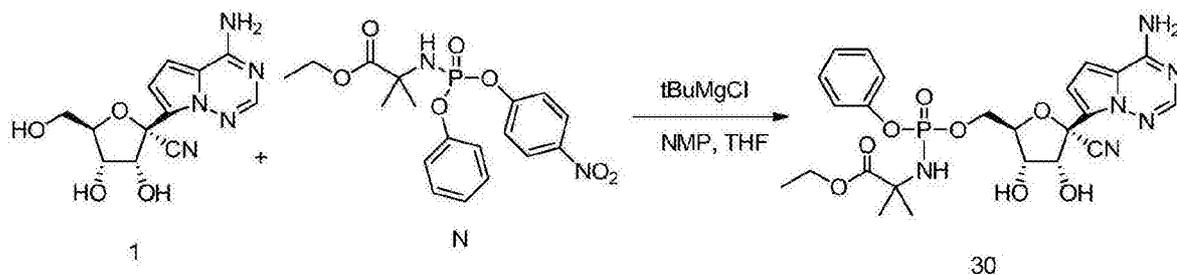
[0324] 将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯 (2.71g, 11.72mmol) 加入CH₂Cl₂ (25mL) 中, 并缓慢加入4N HCl的二噁烷 (25mmol) 溶液并在室温下搅拌。1小时后, 通过TLC确定反应完成。在减压下除去溶剂, 将粗品与Et₂O共蒸发两次, 然后置于高真空下, 得到2-氨基-2-甲基丙酸乙酯盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.70 (s, 3H), 4.18 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.46 (s, 6H), 1.21 (t, J=7.1Hz, 3H)。

2-甲基-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸乙酯(化合物N)的制备



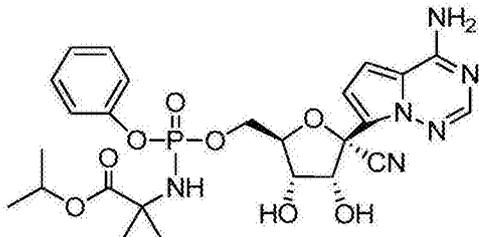
[0325] 将二氯磷酸苯酯 (0.97mL, 6.50mmol) 和2-氨基-2-甲基丙酸乙酯盐酸盐 (1.09g, 6.50mmol) 加入CH₂Cl₂ (50mL) 中。将反应混合物冷却至约0℃, 并缓慢加入TEA (1.75mL, 12.45mmol)。移除冷浴, 并使反应混合物在室温下搅拌。约2小时后, 通过³¹P NMR确定氨基酸的加入完成。加入对硝基苯酚 (0.860g, 6.17mmol), 然后加入TEA (0.87g, 7.69mmol)。使反应在室温下搅拌。约2小时后, 通过LCMS确定反应完成。将反应用Et₂O稀释, 并将TEA·HCl盐滤出。将粗产物浓缩并通过硅胶色谱法 (0-50% EtOAc/Hex) 纯化, 得到化合物N。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.37-8.21 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.30-7.09 (m, 3H), 6.57 (d, J=10.1Hz, 1H), 3.99 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.08 (t, J=7.1Hz, 3H)。 ³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ-2.87。LC/MS: t_R=1.65min, MS m/z=408.97 [M+1]⁺; LC系统: Thermo Accela 1250UHPLC; MS系统: Thermo LCQ Fleet; 柱: Kinetex 2.6μXB-C18100A, 50x 3.00mm; 溶剂: 含0.1%甲酸的乙腈, 含0.1%甲酸的水; 梯度: 0min-2.4min 2-100% ACN, 2.4min-2.80min 100% ACN, 2.8min-2.85min 100%-2% ACN, 2.85min-3.0min 2% ACN, 以1.8mL/min。

2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-2-甲基丙酸乙酯(化合物30)的制备



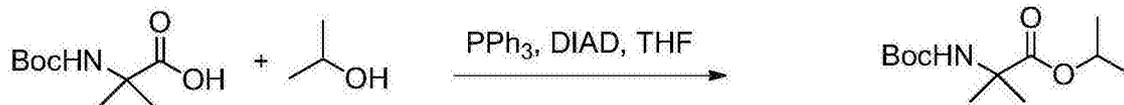
[0326] 将化合物1 (66mg, 0.23mmol) 加入NMP (2.0mL) 中。将混合物冷却至约0℃, 并缓慢加入tBuMgCl (1.0M的THF溶液, 0.34mL, 0.34mmol)。使反应物在约0℃下搅拌约30分钟, 然后加入化合物N (139mg, 0.34mmol) 溶解在THF (1.0mL) 中的溶液。移除冷浴, 将反应放在约50℃的预热油浴中。约2小时后, 将反应冷却至室温, 用乙酸和甲醇淬灭。将粗产物浓缩并通过无改性剂的反相HPLC纯化, 得到化合物30。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.89 (m, 3H), 7.31 (q, J=8.1Hz, 2H), 7.22-7.05 (m, 3H), 6.87 (d, J=4.5, 1H), 6.80 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.27 (d, J=11.7, 1H), 5.81 (d, J=9.7, 1H), 5.35 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.64 (dt, J=9.0, 5.6Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 3H), 1.39-1.23 (m, 6H), 1.10 (t, J=7.1, 3H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ2.45, 2.41。LC/MS: t_R=1.03min, MS m/z=561.03[M+1]; LC系统: Thermo Accela 1250UHPLC; MS系统: Thermo LCQ Fleet; 柱: Kinetex 2.6μXB-C18100A, 50x3.00mm; 溶剂: 含0.1%甲酸的乙腈, 含0.1%甲酸的水; 梯度: 0min-2.4min 2-100%ACN, 2.4min-2.80min 100%ACN, 2.8min-2.85min 100%-2%ACN, 2.85min-3.0min 2%ACN, 以1.8mL/min。

实施例34: 2-((((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-2-甲基丙酸异丙酯 (31)



[0327] 2-((((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备如下描述。

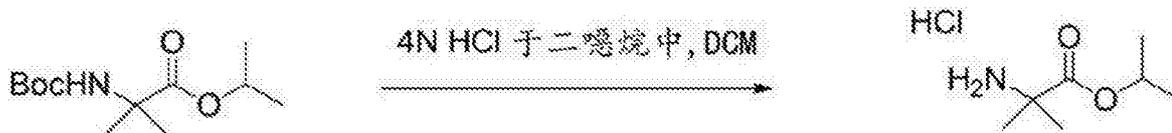
2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸异丙酯的制备



[0328] 将三苯基膦 (6.17g, 25.00mmol) 加入THF (30mL) 中。接下来加入DIAD (4.92mL, 25.00mmol) 并在室温下搅拌约10分钟。将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸 (5.07g, 25.00mmol) 溶解于THF (20mL) 中, 并加入到反应混合物中, 然后加入异丙醇 (1.91mL, 25.00mmol)。使反应在室温下搅拌约1小时。在减压下除去溶剂, 将粗产物溶于1:1Et₂O:己烷 (120mL) 中。滤出固体三苯基膦氧化物, 减压除去溶剂。将粗产物溶于最少量的CH₂Cl₂中并通过硅胶色谱法 (0-50%EtOAc/Hex) 纯化, 得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸异丙

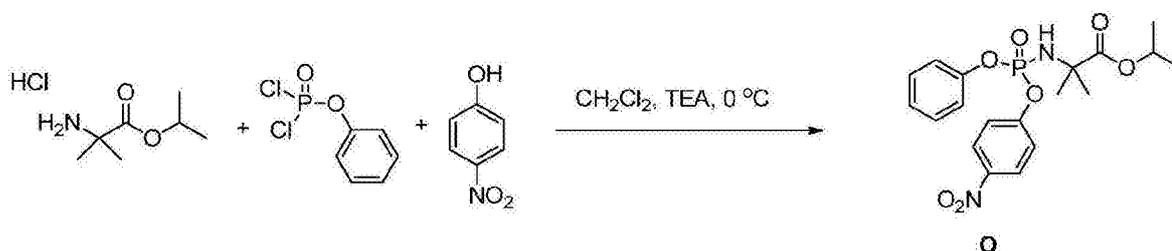
酯。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.03 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.40 (d, J=6.2Hz, 9H), 1.24 (d, J=6.3Hz, 6H)。

2-氨基-2-甲基丙酸异丙酯盐酸盐的制备



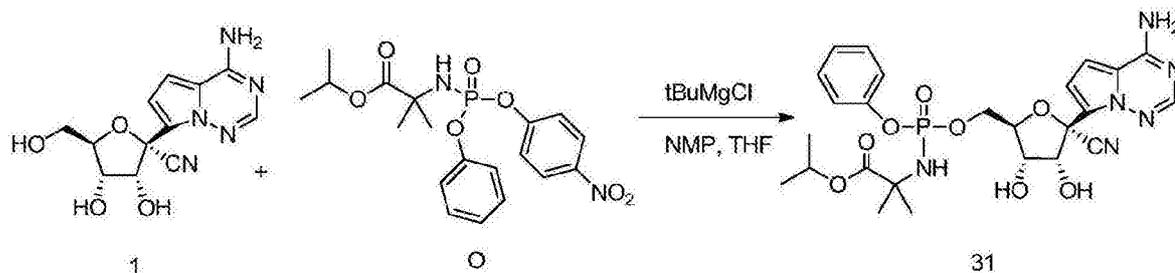
[0329] 将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙酸异丙酯(4.09g, 16.67mmol)加入CH₂Cl₂(50mL)中,缓慢加入4N HCl的二噁烷(50mmol)溶液,并在室温下搅拌。约1小时后,通过TLC测定反应完成。在减压下除去溶剂,粗产物与Et₂O共蒸发两次,然后置于高真空下,得到2-氨基-2-甲基丙酸异丙酯盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 3H), 4.96 (p, J=6.2Hz, 1H), 1.44 (s, 6H), 1.22 (d, J=6.2Hz, 6H)。

2-甲基-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(化合物O)的制备



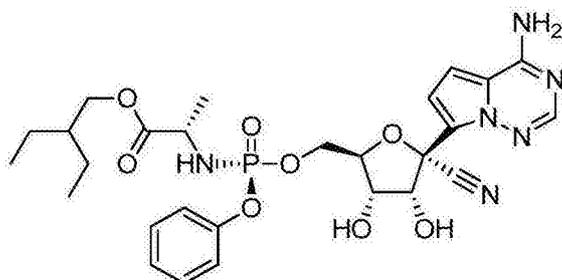
[0330] 将二氯磷酸苯酯(0.83mL, 5.58mmol)和2-氨基-2-甲基丙酸异丙酯盐酸盐(1.01g, 5.58mmol)加入CH₂Cl₂(50mL)中。将反应混合物冷却至0°C,缓慢加入TEA(1.61mL, 11.45mmol)。移除冷浴,并使反应混合物在室温下搅拌。约2小时后,通过³¹P NMR确定氨基酸的加入完成。加入对硝基苯酚(0.74g, 5.30mmol),然后加入TEA(0.81, 5.87mmol)。使反应在室温下搅拌。约2小时后,通过LCMS确定反应完成。将反应用Et₂O稀释,并将TEA·HCl盐滤出。将粗产物浓缩并通过硅胶色谱(0-50%EtOAc/Hex)纯化,得到化合物O。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.42-8.19 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, J=8.6, 7.2Hz, 2H), 7.30-7.12 (m, 3H), 6.53 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.82 (hept, J=6.3Hz, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.09 (d, J=6.3, 6H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO-d₆) δ -2.84。LC/MS: t_R=1.73min, MS m/z=422.92[M+1]; LC系统: Thermo Accela 1250UHPLC; MS系统: Thermo LCQ Fleet; 柱: Kinetex 2.6 μ XB-C18100A, 50x 3.00mm; 溶剂: 含0.1%甲酸的乙腈, 含0.1%甲酸的水; 梯度: 0min-2.4min 2-100% ACN, 2.4min-2.80min 100% ACN, 2.8min-2.85min 100%-2% ACN, 2.85min-3.0min 2% CAN, 以1.8mL/min。

2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)-2-甲基丙酸异丙酯(化合物31)的制备



[0331] 将化合物1 (66mg, 0.23mmol) 加入NMP (2.0mL) 中。将混合物冷却至约0℃, 并缓慢加入tBuMgCl (1.0M在THF中, 0.57mL, 0.57mmol)。使反应物在约0℃下搅拌约30分钟, 然后加入化合物0 (143mg, 0.34mmol) 在THF (1.0mL) 中的溶液。移除冷浴, 将反应物置于约50℃的预热油浴中。约2小时后, 将反应冷却至室温, 用乙酸和甲醇淬灭。将粗产物浓缩并通过未改性的反相HPLC纯化, 得到化合物31。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (m, 3H), 7.30 (td, J=8.5, 7.0Hz, 2H), 7.20-7.04 (m, 3H), 6.87 (d, J=4.5, 1H), 6.80 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.27 (d, 6.1Hz, 1H), 5.75 (t, J=9.1Hz, 1H), 5.34 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.81 (p, J=6.3Hz, 1H), 4.71-4.50 (m, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 6H), 1.18-1.04 (m, 6H)。³¹P NMR (162MHz, DMSO) δ 2.47, 2.43。LC/MS: t_R=1.08min, MS m/z=575.06 [M+1]; LC系统: Thermo Accela 1250UHPLC; MS系统: Thermo LCQ Fleet; 柱: Kinetex 2.6μXB-C18100A, 50x 3.00mm; 溶剂: 含0.1%甲酸的乙腈, 含0.1%甲酸的水; 梯度: 0min-2.4min 2-100% ACN, 2.4min-2.80min 100% ACN, 2.8min-2.85min 100%-2% ACN, 2.85min-3.0min 2% ACN, 以1.8mL/min。

实施例35: (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯 (32)



[0332] (S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯的制备如下所述。

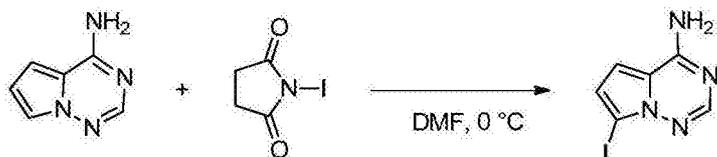
(3R,4R,5R)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮的制备。



[0333] (3R,4R,5R)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇 (15.0g) 与MTBE (60.0mL)、KBr (424.5mg)、K₂HPO₄水溶液 (2.5M, 14.3mL) 和TEMPO (56mg) 合并。将该混合物冷却至约1℃。分部分缓慢加入水性漂白剂溶液 (7.9%重量), 直到通过淀粉/碘化物测试所示

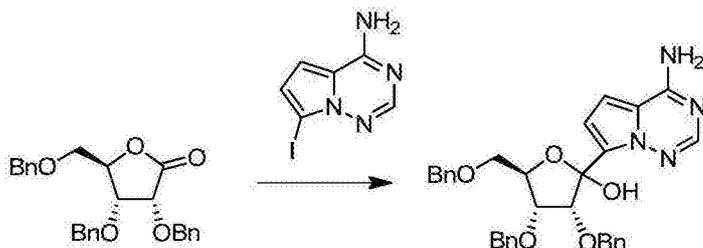
的原料完全消耗。分离各层，水层用MTBE萃取。将合并的有机相用MgSO₄干燥并减压浓缩，得到固体产物。

(4-氨基-7-碘代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪)的制备



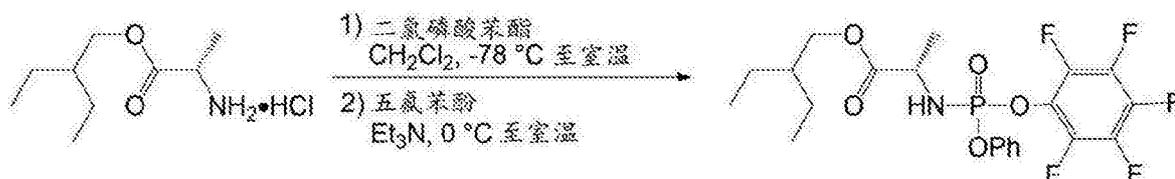
[0334] 向4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪 (10.03g; 74.8mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (70.27g) 的溶液中分部分加入N-碘代琥珀酰亚胺 (17.01g; 75.6mmol), 同时保持内容物在约0 °C。反应完成后 (在约0 °C下约3小时), 将反应混合物转移到1M氢氧化钠水溶液 (11g NaOH和276mL水) 中, 同时将内容物保持在约20-30 °C。将所得浆液在约22 °C下搅拌1.5小时, 然后过滤。将固体用水 (50mL) 冲洗并在真空下在约50 °C下干燥, 得到4-氨基-7-碘代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.78 (br s, 2H), 6.98 (d, J=4.4Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.4Hz, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 155.7, 149.1, 118.8, 118.1, 104.4, 71.9. MS m/z = 260.97 [M+H].

经由(4-氨基-7-碘代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪)制备(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双(苄氧基)-5-((苄氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇



[0335] 向氮气氛下的反应器中加入碘代碱2 (81g) 和THF (1.6L)。将所得溶液冷却至约5 °C, 加入TMSCl (68g)。然后缓慢加入PhMgCl (345mL, 1.8M于THF中), 同时保持内部温度在约≤5 °C。将反应混合物在约0 °C下搅拌30分钟, 然后冷却至约-15 °C。缓慢加入iPrMgCl-LiCl (311mL, 1.1M于THF中), 同时保持内部温度低于约-12 °C。在约-15 °C下搅拌约10分钟后, 将反应混合物冷却至约-20 °C, 加入内酯1 (130g) 的THF (400mL) 溶液。然后将反应混合物在约-20 °C下搅拌约1小时, 并用AcOH (57mL) 淬灭。将反应混合物温热至约0 °C, 并用NaHCO₃水溶液 (5重量%, 1300mL) 调节至pH7-8。然后将反应混合物用EtOAc (1300mL) 稀释, 分离有机层和水层。有机层用1N HCl (1300mL)、NaHCO₃水溶液 (5wt%, 1300mL) 和盐水 (1300mL) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥并浓缩至干。通过硅胶柱色谱法使用由MeOH和EtOAc的混合物组成的梯度纯化, 得到产物。

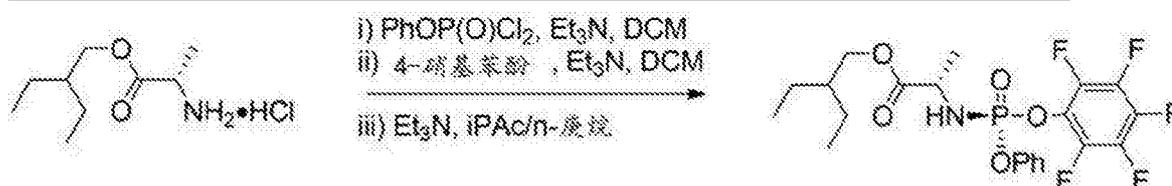
制备((2S)-2-(((全氟苯氧基)(苄氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯)(Sp和Rp的混合物)



[0336] 将L-丙氨酸2-乙基丁基酯盐酸盐 (5.0g, 23.84mmol) 与亚甲基氯 (40mL) 合并, 冷却

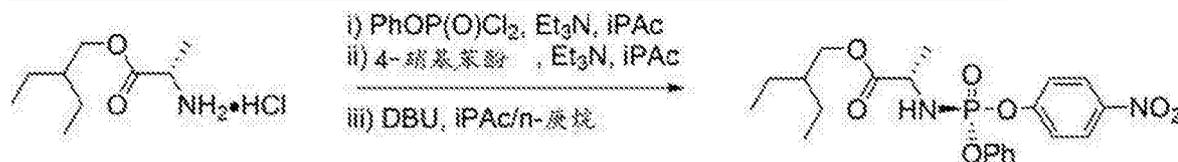
至约-78℃,加入二氯磷酸苯酯(3.65mL,23.84mmol)。在约-78℃下在约60分钟内加入三乙胺(6.6mL,47.68mmol),将所得混合物在环境温度下搅拌3小时。将反应混合物冷却至约0℃,加入五氟苯酚(4.4g,23.84mmol)。在约60分钟内加入三乙胺(3.3mL,23.84mmol)。将混合物在环境温度下搅拌约3小时,并在减压下浓缩。将残余物溶于EtOAc中,用碳酸钠水溶液洗涤数次,减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化,使用EtOAc和己烷(0至30%)的梯度洗脱。将含有产物的级分在减压下浓缩,得到固体的((S)-2-(((全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.41-7.32(m,4H),7.30-7.17(m,6H),4.24-4.16(m,1H),4.13-4.03(m,4H),4.01-3.89(m,1H),1.59-1.42(m,8H),1.40-1.31(m,8H),0.88(t,J=7.5Hz,12H)。³¹P NMR(162MHz,氯仿-d) δ-1.52。¹⁹F NMR(377MHz,氯仿-d) δ-153.63,-153.93(m),-160.05(td,J=21.9,3.6Hz),-162.65(qd,J=22.4,20.5,4.5Hz)。MS m/z=496[M+H]。

((S)-2-(((全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯)的制备。



将L-丙氨酸2-乙基丁基酯盐酸盐(40.10g,0.191mmol)溶于二氯甲烷(533g)中,在N₂(g)下搅拌至溶液冷却至约-15℃。加入二氯磷酸苯酯(40.32g,0.191mol),然后缓慢加入三乙胺(41.58g,0.411mmol),将反应混合物在约-15℃下搅拌约1.5小时。加入五氟苯酚(35.14g,0.191mol),然后加入三乙胺(19.23g,0.190mol),将反应混合物搅拌约2小时。将反应混合物升温至约0℃,加入0.5M HCl(279.19g)。将混合物升温至约22℃,分离有机层并用5%KHCO₃水溶液(281g)洗涤,然后用水(281g)洗涤。将等分的有机层(453.10g,604.30g溶液)浓缩至约120mL体积,加入乙酸异丙酯(157g),将溶液浓缩至干。将残余物溶于乙酸异丙酯(158g)中。将所得溶液浓缩至约120mL体积,并将温度调节至约45℃。加入正庚烷(165g),混合物在约1小时内冷却至22℃。加入正庚烷(167g),将混合物冷却至约0℃。加入三乙胺(2.90g,0.0287mol),将混合物在0℃下搅拌约17小时。将混合物过滤,固体用正庚烷(145g)漂洗,固体在约40℃下真空干燥约15小时,得到((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁基酯。

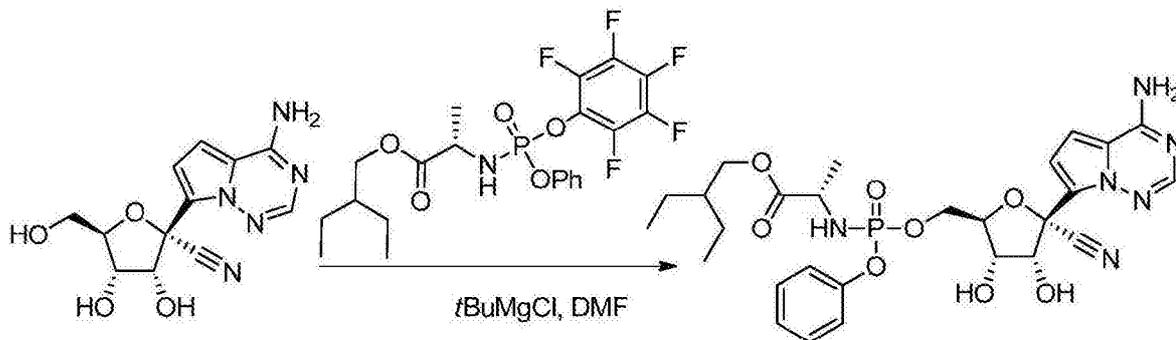
((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁基酯的制备:



将L-丙氨酸2-乙基丁基酯盐酸盐(20.08g,95.8mmol)和乙酸异丙酯(174g)的浆液搅拌冷却至约-20℃。加入二氯磷酸苯酯(20.37g,96.5mmol),然后缓慢加入三乙胺(20.97g,207.2mmol),并将混合物在约-20℃下搅拌约1小时。加入4-硝基苯酚(13.23g,95.1mmol),然后缓慢加入三乙胺(10.01g,98.8mmol),将反应混合物搅拌约1.5小时。将反应混合物升温至约0℃,加入0.5M HCl(140g)。分离有机层并用5%Na₂CO₃(2×100g)和10%NaCl(2×100g)洗涤。然后将有机层浓缩至约80mL体积,加入乙酸异丙酯(4g),然后加入正庚烷

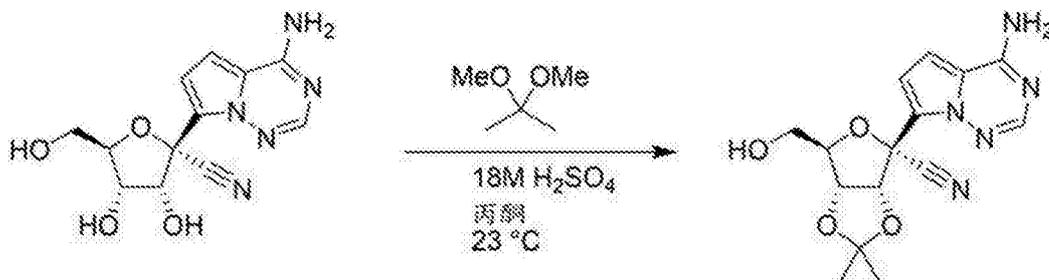
(110g)。加入产物晶种 (0.100g)，随后加入第二份正庚烷 (110g)，将混合物冷至约0℃。加入 1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯 (1.49g, 9.79mmol)，并将混合物在约0℃下搅拌约21小时。将所得固体过滤并首先用正庚烷 (61g)，然后用H₂O (2×100g) 洗涤。将固体与H₂O (200g) 一起搅拌约1.5小时，过滤，并用H₂O (3×100g) 洗涤，然后用正庚烷 (61g) 冲洗。将所得固体在约40℃真空干燥约19小时，得到 ((S)-(4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸2-乙基丁基酯。

标题化合物的制备 (Sp和Rp的混合物)：



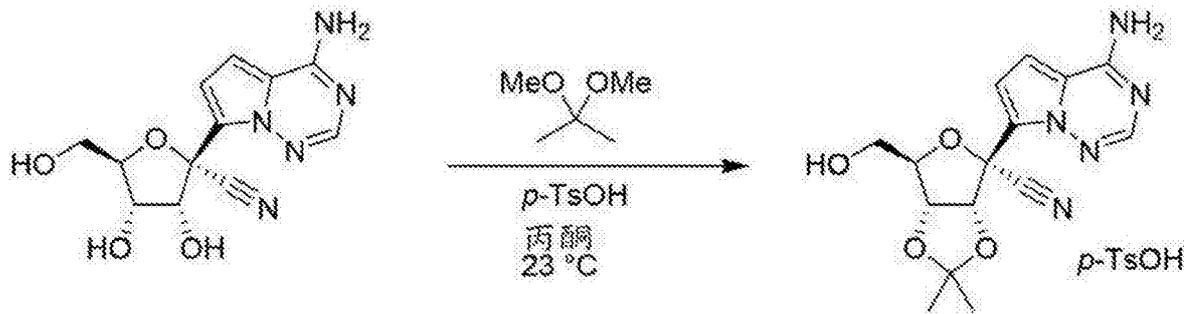
[0337] 将核苷 (29mg, 0.1mmol) 和磷酰胺 (60mg, 0.12mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 在环境温度下合并。缓慢加入叔丁基氯化镁 (1M于THF中, 0.15mL)。约1小时后，将反应用乙酸乙酯稀释，用柠檬酸水溶液 (5%重量)、饱和NaHCO₃水溶液和饱和盐水溶液洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化，使用甲醇和CH₂Cl₂ (0至5%) 的梯度。含有产物的级分在减压下浓缩，得到产物。

(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲腈的制备：



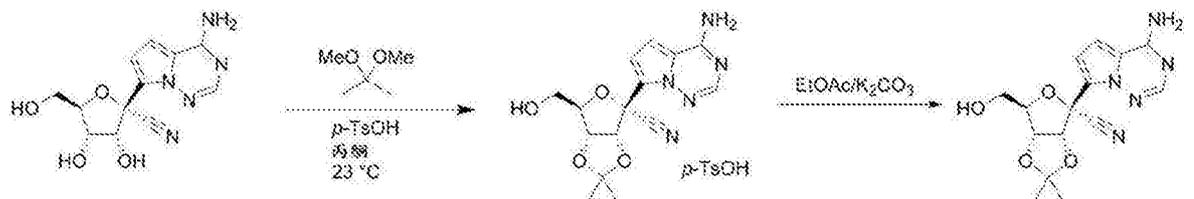
[0338] 环境温度下，向 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈 (5.8g, 0.02mol)、2,2-二甲氧基丙烷 (11.59mL, 0.09mol) 和丙酮 (145mL) 的混合物中加入硫酸 (18M, 1.44mL)。将混合物升温至约45℃。约30分钟后，将混合物冷却至环境温度，加入碳酸氢钠 (5.8g) 和水 (5.8mL)。15分钟后，将混合物减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (150mL) 和水 (50mL) 中。水层用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取。合并的有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩，得到粗产物 (2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.84 (s, 1H), 6.93 (d, J=4.6Hz, 1H), 6.89 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.40 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.00 (dd, J=6.7, 3.3Hz, 1H), 4.48-4.40 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)。MS m/z=332.23 [M+1]。

(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲腈TsOH盐的制备：



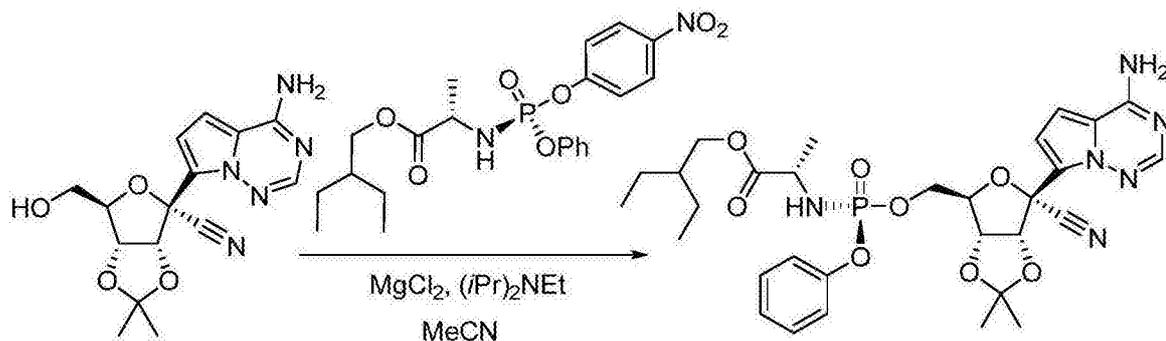
[0339] 在环境温度下,向(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(5.0g,17.2mmol,1.0当量)、2,2-二甲氧基丙烷(10.5mL,86mmol,5.0当量)和丙酮(25mL)的混合物中加入对甲苯磺酸(3.59g,1.1当量)。将混合物在环境温度下搅拌。约30分钟后,在约1小时内加入乙酸异丙酯(25mL)。将所得浆液过滤并用2:1庚烷:乙酸异丙酯(25mL)冲洗。产物在约40℃真空干燥。

(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲腈的制备:



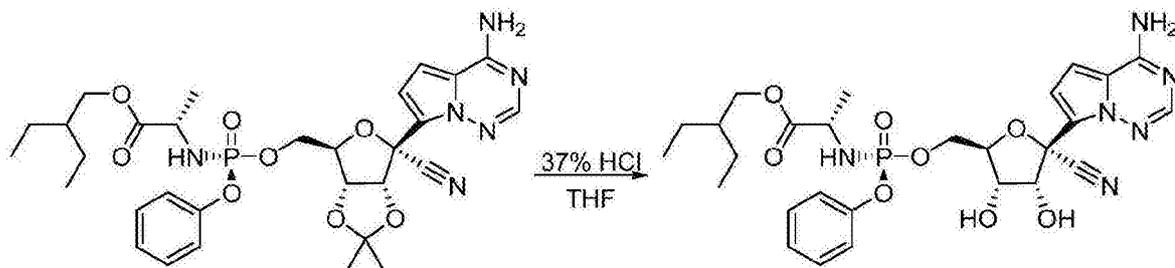
[0340] 在环境温度下,向(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(5g,17.2mmol,1.0当量)、2,2-二甲氧基丙烷(10.5mL,86mmol,5.0当量)和丙酮(25mL)加入对甲苯磺酸(3.59g,1.1当量)。将混合物在环境温度下搅拌。30分钟后,用1小时加入乙酸异丙酯(25mL)。将所得浆液过滤并用2:1庚烷:乙酸异丙酯(25mL)冲洗。产物在40℃下真空干燥。将分离的固体加入到反应器中,加入5% K₂CO₃溶液(50mL)和乙酸乙酯(50mL)。分离各层,水层用乙酸乙酯(25mL)洗涤。合并的有机层用水(25mL)洗涤,然后浓缩至约25mL。将反应器用乙酸异丙酯(25mL)重新填充并浓缩至约25毫升。再次用乙酸异丙酯(25毫升)重新填充反应器,浓缩至25毫升。将所得溶液接种,产生稠浆。在1小时内向其中加入庚烷(25mL)。将所得浆液过滤并用2:1庚烷:乙酸异丙酯(25mL)冲洗。产物在40℃下真空干燥。(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-甲腈。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.84(s,1H),6.93(d,J=4.6Hz,1H),6.89(d,J=4.6Hz,1H),5.40(d,J=6.7Hz,1H),5.00(dd,J=6.7,3.3Hz,1H),4.48-4.40(m,1H),3.81-3.72(m,2H),1.71(s,3H),1.40(s,3H)。MS m/z=332.23[M+1]。

(2S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯的制备:



[0341] 在环境温度下,将乙腈(100mL)与(2S)-2-(((4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)-氨基)丙酸2-乙基丁基酯(9.6g,21.31mmol)、底物醇(6.6g,0.02mol)、氯化镁(1.9g,19.91mmol)混合。将混合物搅拌约15分钟,加入N,N-二异丙基乙胺(8.67mL,49.78mmol),约4小时后,用乙酸乙酯(100mL)稀释反应物,冷却至约0℃,并与柠檬酸水溶液(5%重量,100mL)混合,有机相用柠檬酸水溶液(5%重量,100mL)和饱和氯化铵水溶液(40mL)、碳酸钾水溶液(10%重量,2×100mL)和饱和盐水溶液(100mL)洗涤。有机相用硫酸钠干燥,减压浓缩,得到粗产物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.86(s,1H),7.31-7.22(m,2H),7.17-7.09(m,3H),6.93-6.84(m,2H),5.34(d,J=6.7Hz,1H),4.98(dd,J=6.6,3.5Hz,1H),4.59-4.50(m,1H),4.36-4.22(m,2H),4.02(dd,J=10.9,5.7Hz,1H),3.91(dd,J=10.9,5.7Hz,1H),3.83(dq,J=9.7,7.1Hz,1H),1.70(s,3H),1.50-1.41(m,1H),1.39(s,3H),1.36-1.21(m,7H),0.86(t,J=7.4Hz,6H)。MS m/z=643.21[M+1]。

(S)-2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氧基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(化合物32)的制备



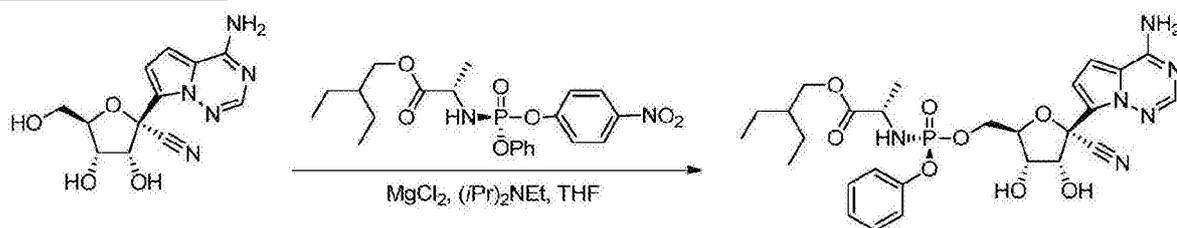
[0342] 将粗丙酮化合物(12.85g)与四氢呋喃(50mL)合并,并减压浓缩。将残余物溶于四氢呋喃(100mL)中,冷却至约0℃,并缓慢加入浓HCl(20mL)。将混合物温热至环境温度。如HPLC分析显示消耗起始的丙酮化合物后,加入水(100mL),然后加入饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)。混合物用乙酸乙酯(100mL)萃取,有机相用饱和食盐水溶液(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法使用甲醇和乙酸乙酯(0至20%)的梯度纯化。含有产物的级分在减压下浓缩,得到产物。

(S)-2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氧基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(化合物32)的制备

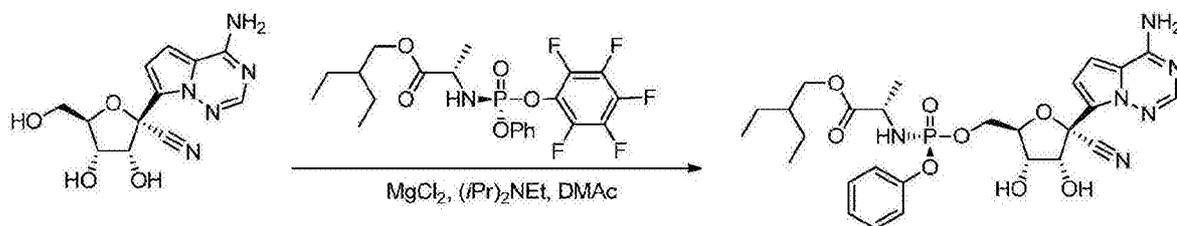


向含有(S)-2-(((S)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-6-氰基-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(30mg,0.05mmol)的小瓶中加入80%甲酸水溶液(1.5mL)。在约20°C下18小时后,通过HPLC和LC-MS证实完全转化。MS(m/z)=603(M+1)⁺。

经由直接偶联制备(S)-2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(化合物32)

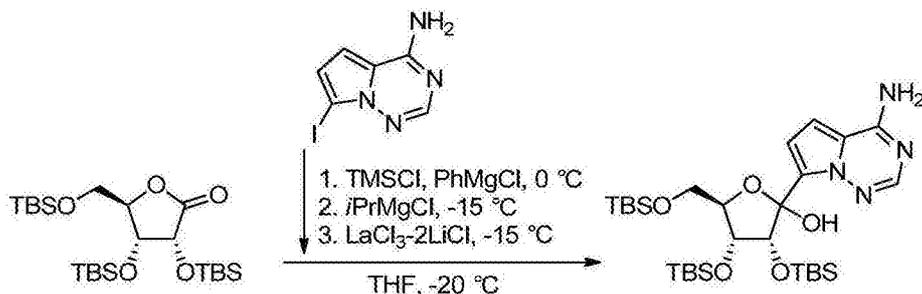


[0343] 向(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(0.5g,2mmol)、(S)-2-(((S)-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(0.9g,2mmol)和MgCl₂(0.2g,2mmol)的混合物中加入N,N-二甲基乙酰胺(10mL)。将所得混合物在恒定搅拌下加热至约30°C。然后缓慢加入N,N-二异丙基乙胺(0.7mL,4mmol),将反应混合物搅拌约6小时。加入水(10mL)H₂O,然后加入2-MeTHF(10mL),分离有机相和水相。然后将水层用2-MeTHF(10mL)反萃取。合并有机层,并用10重量%柠檬酸溶液(10mL)洗涤,然后用10重量%的K₂CO₃溶液(10mL)和H₂O(10mL)洗涤。加入少量盐水以在各层分离之前在洗涤水中分解乳液。将有机层蒸发至干,得到0.65g泡沫。加入iPrOAc(2.6mL),然后将混合物加热至约40°C以进行拆分。将溶液冷却至约20°C,并将混合物搅拌约3天。通过过滤分离固体,滤饼用少量iPrOAc洗涤。将固体干燥,得到(S)-2-(((S)-((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯。



[0344] 向(2R,3R,4S,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(0.2g,0.7mmol)、(S)-2-(((S)-全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(0.3g,0.7mmol)和MgCl₂(0.1g,1mmol)的混合物中加入N,N-二甲基乙酰胺(4mL)。将所得混合物在恒定搅拌下加热至约30°C。然后缓慢加入N,N-二异丙基乙胺(0.3mL,2mmol),将反应混合物搅拌5小时。通过UPLC分析确认产品转化。

(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇的制备

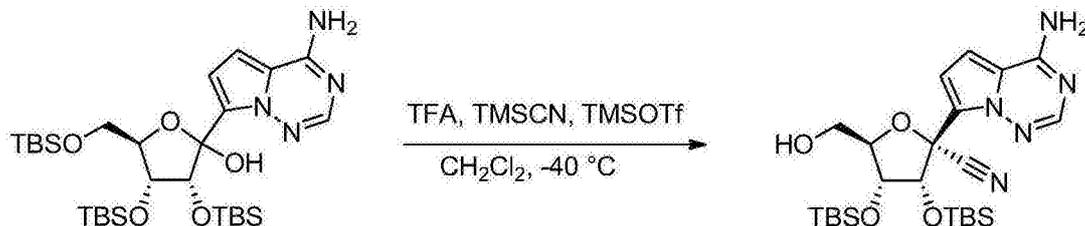


[0345] 在THF (280mL) 中制备7-碘代吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(13.9g, 53.5mmol) 的溶液。将溶液冷却至约0℃, 并加入TMSCl (13.6mL, 107mmol)。将反应混合物搅拌约20分钟, 然后加入PhMgCl (2M的THF溶液; 53.5mL, 56.8mmol), 同时保持内部温度低于约5℃。将反应混合物在约0℃下搅拌约30分钟, 然后冷却至约-20℃。然后加入*i*PrMgCl-LiCl (1.3M于THF中, 43.1mL, 56mmol), 同时保持内部温度低于约-15℃。将反应混合物在约-20℃下搅拌约30分钟。

[0346] 在单独的烧瓶中, 制备(3R,4R,5R)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)二氢呋喃-2(3H)-酮(25.0g, 50.9mmol, 0.83当量) 在LaCl₃-2LiCl (0.6M于THF中, 85mL, 50.9mmol) 中的溶液。然后将溶液转移至格氏溶液, 同时保持内部温度低于-20℃。将所得反应混合物在约-20℃下搅拌约4小时。

[0347] 将反应用1M HCl (140mL) 淬灭, 并将混合物加热至环境温度。加入EtOAc (140mL), 分离有机相和水相。水层用EtOAc (200mL) 萃取。合并的EtOAc层依次用饱和NaHCO₃水溶液(2 × 200mL)、水(200mL) 和盐水(200mL) 萃取。将有机层浓缩, 然后通过硅胶色谱法(30% EtOAc/己烷) 纯化, 得到(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 8.15-7.88 (m, 1H), 7.51 (d, J=4.8Hz, 0.5H), 7.02-6.92 (m, 0.5H), 6.65-6.57 (m, 1H), 5.66-5.24 (m, 3H), 4.49-3.50 (m, 4H), 0.97-0.78 (26H), 0.65 (s, 1.5H), 0.19-0.00 (m, 15.5H), -0.22 (s, 1H), -0.55 (s, 1H) . . MS m/z = 626 (M+H) .

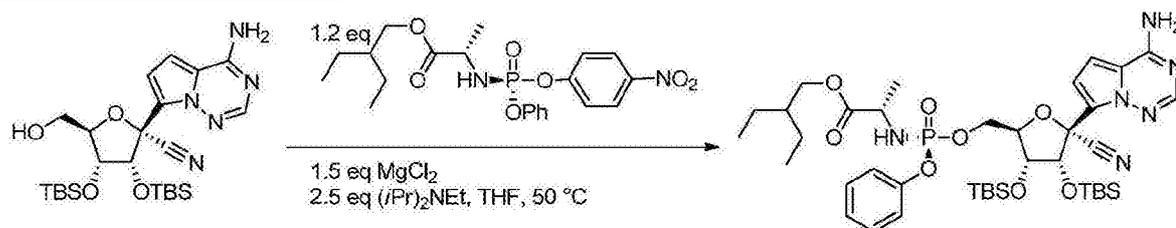
(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈的制备



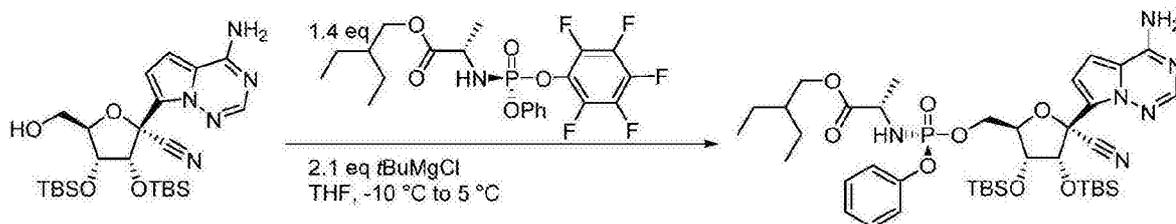
[0348] (3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇(1.50g, 2.40mmol) 在CH₂Cl₂ (15mL) 中的溶液冷却至约-40℃。加入三氟乙酸(0.555mL, 7.20mmol), 保持温度低于-20℃。在单独的烧瓶中, 在约15℃下, 将三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(2.60mL, 14.4mmol) 加入到5mL CH₂Cl₂ (5mL) 中, 随后加入三甲基甲硅烷基氰化物(1.92mL,

14.4mmol), 并将溶液冷却至约 -30°C 。将冷却的溶液加入到(3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-醇中,同时保持温度低于 -25°C 。将反应混合物在约 -30°C 下搅拌15分钟。将反应用三乙胺(3.34mL,24.0mmol)淬灭并将混合物升温至约 0°C 。加入水(50mL),同时保持温度低于约 20°C 。当添加完成时,将混合物在室温下搅拌15分钟。分离各层,有机层依次用KOH(20mL),水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,然后通过硅胶色谱法(30%EtOAc/己烷)纯化,得到3.8:1非对映体混合物的产物。通过制备型HPLC(ACN 0至95%于水中)进一步纯化混合物,得到产物,为单一非对映异构体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 8.14-7.92(m,2H),7.89(s,1H),6.95(d, $J=4.8\text{Hz}$,1H),6.88(d, $J=4.4\text{Hz}$,1H),5.27(d, $J=4.6\text{Hz}$,1H),5.10(dd, $J=7.7,4.6\text{Hz}$,1H),4.31(dd, $J=4.7,1.4\text{Hz}$,1H),4.12(ddd, $J=5.9,4.1,1.4\text{Hz}$,1H),3.80-3.69(m,1H),3.56(td, $J=7.8,3.9\text{Hz}$,1H),0.93(s,9H),0.75(s,9H),0.11(s,3H),0.09(s,3H),-0.15(s,3H),-0.62(s,3H)。MS $m/z=520$ (M+H)。

(S)-2-(((S)-((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氰基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯的制备



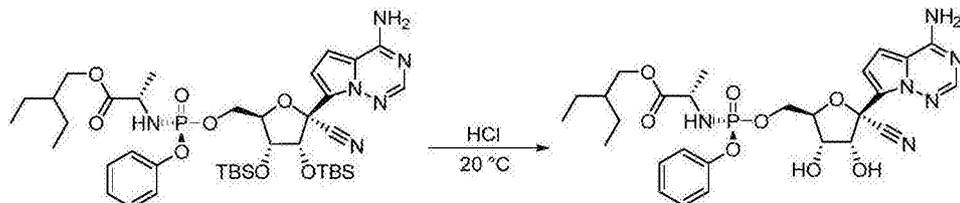
向(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(16mg,0.03mmol)、(S)-2-(((S)-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(17mg,0.04mmol)和 MgCl_2 (4mg,0.05mmol)的混合物中加入THF(0.3mL)。将所得混合物一直搅拌加热至约 50°C 。然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.013mL,0.08mmol),将反应混合物搅拌21小时。通过UPLC和LC-MS分析确认产物的转化。MS $m/z=831$ (M+H)。



将(2R,3R,4R,5R)-2-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-甲腈(16mg,0.03mmol)的THF(0.3mL)溶液冷却至 -10°C 。滴加tBuMgCl(0.07mL,0.07mmol),然后加入(S)-2-(((S)-全氟苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯(22mg,0.04mmol)的THF(0.15mL)溶液。将反应混合物加热至 5°C ,并搅拌16小时。用MeOH终止反应,浓缩,然后通过硅胶色谱法(EtOAc/己烷)纯化,得到产物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.97(s,1H),7.38-7.29(m,2H),7.25-7.21(m,2H),7.21-7.13(m,1H),7.11(d, $J=4.6\text{Hz}$,1H),6.65(d, $J=4.6\text{Hz}$,1H),5.88(br s,2H),5.35(d,

$J=4.4\text{Hz}$, 1H), $4.49-4.41$ (m, 1H), $4.41-4.35$ (m, 1H), $4.32-4.26$ (m, 1H), 4.24 (dd, $J=4.5$, 1.7Hz , 1H), $4.10-3.99$ (m, 2H), 3.96 (dd, $J=10.9$, 5.7Hz , 1H), $3.80-3.72$ (m, 1H), 1.48 (h, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), $1.39-1.28$ (m, 7H), 0.96 (s, 9H), 0.85 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), -0.13 (s, 3H), -0.56 (s, 3H). ^{31}P NMR (162MHz , CDCl_3) $\delta 2.74$ (s). MS $m/z = 831$ (M+H).

(S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯的制备



将(S)-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氰基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯的粗制溶液冷却至约 0°C ,缓慢加入浓HCl (0.05mL , 0.62mmol)。将反应混合物在约 20°C 下搅拌约72小时。通过UPLC和LC-MS分析确认转化形成产物。MS $m/z = 603$ (M+H)。



(S)-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-3,4-双((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氰基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯在氟化物或酸中的溶液可以去保护形成(S)-2-(((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)-5-氰基-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸2-乙基丁基酯。代表性的氟化物包括但不限于TBAF、KF、氢氟酸吡啶鎓、氢氟酸三乙胺、氟化氢、盐酸、甲苯磺酸或任何其它合适的氟化物源。代表性的酸包括但不限于在Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley&Sons: New York, 2006中发现的那些。

[0349] 上文引用的所有出版物,专利和专利文献通过引用并入本文,如同通过引用单独并入的一样。

[0350] 已经参考各种具体和优选的实施技术方案和技术描述了本发明。然而,本领域技术人员将理解,可以在保持在本发明的精神和范围内进行许多变化和修改。