



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I733656 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：104140978

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07D513/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P31/20 (2006.01)

(30)優先權：2014/12/08 世界智慧財產權組織 PCT/CN2014/093224

2015/08/14 世界智慧財產權組織 PCT/CN2015/086987

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：陳冬冬 CHEN, DONGDONG (CN)；馮松 FENG, SONG (CN)；高璐 GAO, LU (CN)；李超 LI, CHAO (CN)；王寶霞 WANG, BAOXIA (CN)；王利莎 WANG, LISHA (CN)；賁紅英 YUN, HONGYING (CN)；鄭秀芳 ZHENG, XIUFANG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2006/066080A1

WO 2007/150002A2

WO 2009/026292A1

審查人員：魏鳳鳳

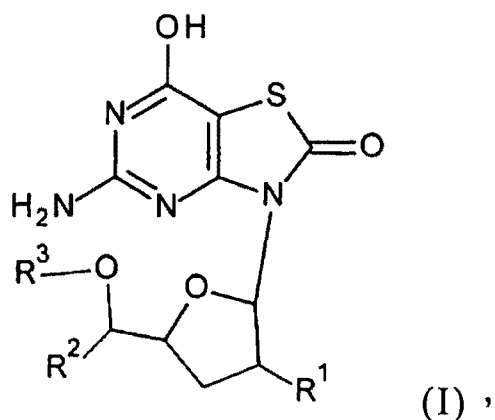
申請專利範圍項數：24 項 圖式數：3 共 163 頁

(54)名稱

用於治療及預防病毒感染之新穎 3-經取代 5-胺基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物

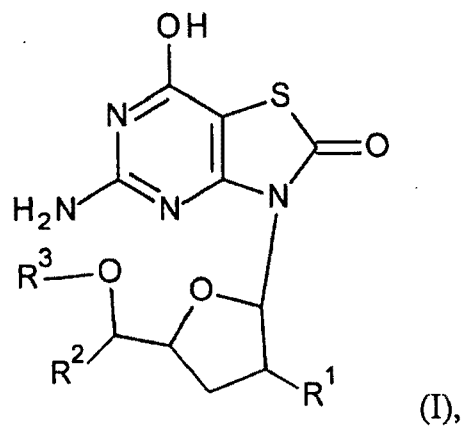
(57)摘要

本發明係關於式(I)化合物，



其中 R¹、R² 及 R³ 如本文所描述；及其前藥或醫藥學上可接受之鹽、其對映異構體或非對映異構體；及包括該等化合物之組合物；及使用該等化合物之方法。

The present invention relates to compounds of formula (I),



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as described herein, and their prodrugs or pharmaceutically acceptable salt, enantiomer or diastereomer thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

指定代表圖：

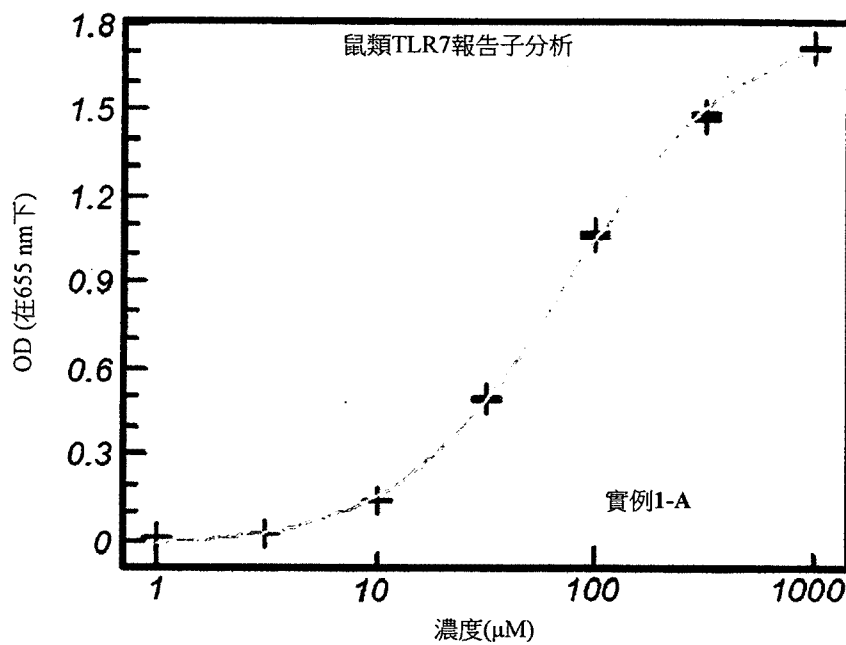
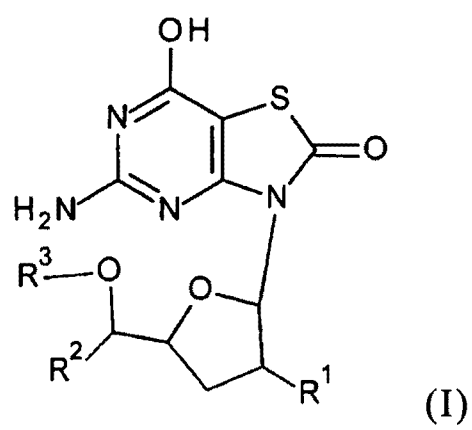


圖1

特徵化學式：



發明摘要

I733656

※ 申請案號：104140978

※ 申請日：

※IPC 分類：

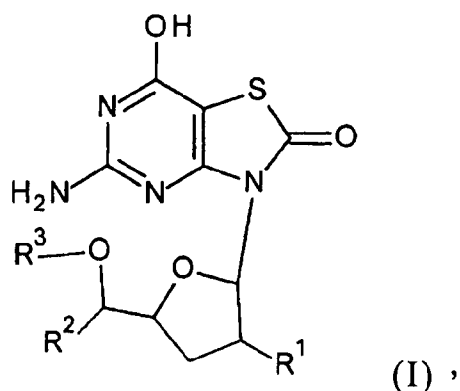
【發明名稱】

用於治療及預防病毒感染之新穎3-經取代5-胺基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物

NOVEL 3-SUBSTITUTED 5-AMINO-6H-THIAZOLO[4,5-d]PYRIMIDINE-2,7-DIONE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF VIRUS INFECTION

【中文】

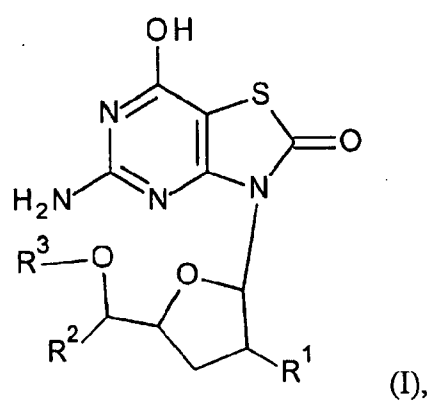
本發明係關於式(I)化合物，



其中 R^1 、 R^2 及 R^3 如本文所描述；及其前藥或醫藥學上可接受之鹽、其對映異構體或非對映異構體；及包括該等化合物之組合物；及使用該等化合物之方法。

【英文】

The present invention relates to compounds of formula (I),



wherein R¹, R² and R³ are as described herein, and their prodrugs or pharmaceutically acceptable salt, enantiomer or diastereomer thereof, and compositions including the compounds and methods of using the compounds.

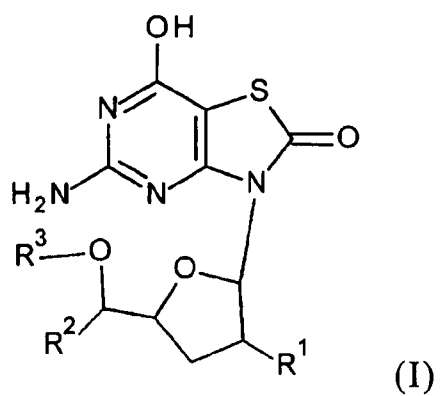
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

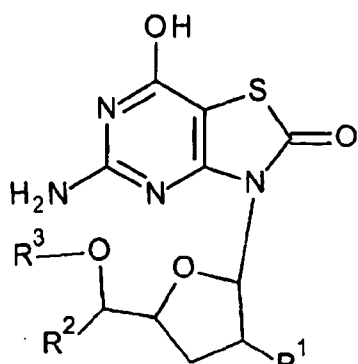
用於治療及預防病毒感染之新穎3-經取代5-胺基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物

NOVEL 3-SUBSTITUTED 5-AMINO-6H-THIAZOLO[4,5-d]PYRIMIDINE-2,7-DIONE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF VIRUS INFECTION

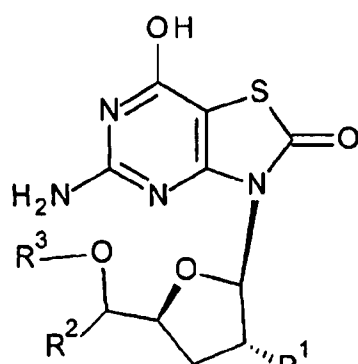
本發明係關於具有Toll樣受體促效作用活性之新穎3-經取代5-胺基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物及其前藥、以及其製造、含有其之醫藥組合物及其用作藥劑之潛能。

【技術領域】

本發明係關於式(I)及(Ia)化合物，

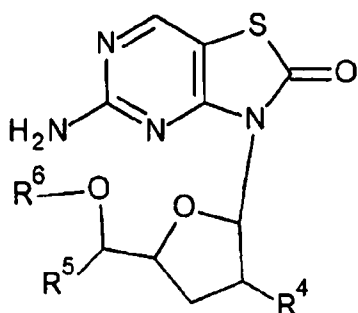


(I)及

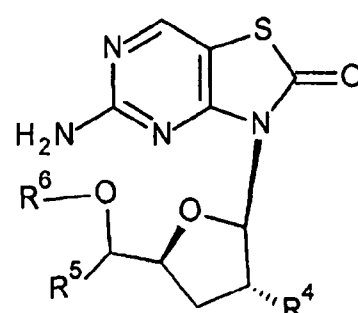


(Ia)，

及其前藥式(II)及(IIa)，



(II)及



(IIa)，

其中下文描述 R^1 至 R^6 ，或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

Toll樣受體(TLR)偵測廣泛範圍的保守性病原體相關分子圖案(PAMPs)。其起感測侵入之病原體及隨後引發先天性免疫反應之重要作用。人類中存在10個TLR家族之已知成員，其為具有細胞外富含白胺酸結構域及含有保守性Toll/介白素(IL)-1受體(TIR)結構域之細胞質尾之I型跨膜蛋白質。在此家族內，TLR3、TLR7、TLR8及TLR9位於內體中。TLR7可藉由結合至特定小分子配位體(亦即，TLR7促效劑)或其天然配位體(亦即，單股RNA、ssRNA)經活化。在ssRNA與TLR7結合後，感信呈其二聚形式之受體經歷結構改變，導致在其細胞質域處銜接子蛋白質之後續補充，該等蛋白質包括髓樣分化初次反應基因88(MyD88)。在經由MyD88路徑引發受體信號級聯後，細胞質轉錄因子，諸如干擾素調控因子7 (IRF-7)及核因子 κ B (NF- κ B)經活化。隨後此等轉錄因子易位至細胞核且引發例如IFN- α 及其他抗病毒細胞因子基因之不同基因之轉錄。TLR7主要在漿細胞樣細胞上且亦在B細胞上表現。免疫細胞之經改變之反應性可能有助於慢性病毒感染期間減少之先天性免疫反應。促效劑誘發之TLR7活化可能因此表示用於治療慢性病毒感染之新穎途徑。(D. J. Connolly及L. A. O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518; P. A. Roethlisberger等人, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333)。

慢性HBV感染之現行療法係基於兩種不同類型之藥物：傳統的抗病毒核苷(核苷酸)類似物及最近聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)。經口核苷(核苷酸)類似物藉由抑制HBV複製起作用。此為長期治療療程，在此期間通常發生抗藥性。作為替代選擇方案，聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)已用於在有限療法持續時間內治療一些慢性感染HBV患者。儘管其已至少在較小百分比HBV患者中實現HBeAg之血清轉

化，但不良作用使其耐受性較差。值得注意的是，在兩種當前治療劑之情況下，定義為HBsAg血清轉化之功能治癒非常罕見。因此，針對功能治癒，迫切需要治療HBV患者之新一代治療選擇方案。利用經口TLR7促效劑之治療表示有希望的解決方案以提供伴隨更佳耐受性之更大功效。聚乙二醇化IFN- α (PEG-IFN- α)目前用於治療慢性HBV且其為利用抗病毒核苷(核苷酸)類似物之潛在長期治療之替代方案。在一小類慢性HBV患者中，在有限持續時間療法後，PEG-IFN- α 療法可誘發對病毒之持續免疫控制。然而，用干擾素療法實現血清轉化之HBV患者之百分比較低(對於HBeAg陽性患者，至多27%)，且該治療典型地耐受性較差。此外，在PEG-IFN- α 及核苷(核苷酸)治療兩者之情況下功能治癒(定義為HBsAg損失及血清轉化)亦非常罕見。考慮到此等限制，迫切需要改良之治療選擇方案以治療且誘發慢性HBV之功能治癒。利用經口小分子TLR7促效劑之治療為有希望的途徑，其具有提供更大功效及耐受性之潛能(T. Asselah等人, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849)。

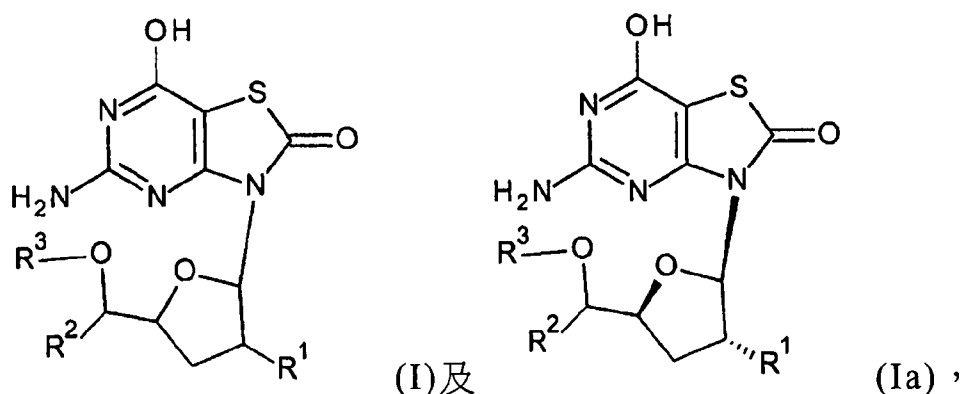
事實上，出於治療目的，已考慮若干經鑑別之TLR7促效劑。迄今為止，咪喹莫特(Imiquimod) (ALDARA™)為美國FDA批准之TLR7促效劑藥物，其用於局部使用以治療人類乳突狀瘤病毒之皮膚病變。已分別地針對用於治療人類生殖器疱疹及化學療法難治性轉移性黑素瘤，評估TLR7/8雙促效劑雷西莫特(resiquimod) (R-848)及TLR7促效劑852A。ANA773為經口前藥TLR7促效劑，針對治療患有慢性C型肝炎病毒(HCV)感染及慢性B型肝炎感染之患者而研發得到。GS-9620為經口可用的TLR7促效劑。階段Ib研究證明，利用GS-9620之治療為安全的、良好耐受的且在患有慢性B型肝炎之患者中產生劑量依賴性ISG15 mRNA誘發(E. J. Gane等人, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (11月1日至5日, Washington, D.C.) 2013, Abst 946)。因此，存在對

研發出有效且安全的TLR7促效劑作為新的HBV治療以提供更多治療解決方案或替換現有部分有效之治療的較高未滿足的臨床需要。

【發明內容】

本發明提供具有Toll樣受體促效作用活性之一系列新穎3-經取代5-胺基-6H-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7-二酮化合物及其前藥。本發明亦提供此類化合物之生物活性以藉由使Toll樣受體，諸如TLR7受體活化，在人類肝細胞存在下前藥至親本化合物之代謝轉換來誘發SEAP水準提高；及此類化合物之治療或預防用途；及包含此等化合物之其醫藥組合物及其前藥以治療或預防感染性疾病，如HBV或HCV。本發明亦提供具有優良活性之化合物。另外，式(I)及(Ia)化合物亦展示良好溶解度及PK分佈。

本發明係關於式(I)及(Ia)之新穎化合物，



其中

R¹為羥基、C₁₋₆烷基、鹵基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基-O-、C₁₋₆烷基-S-、疊氮基、氰基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷磺醯基-NH-、(C₁₋₆烷基)₂N-、C₁₋₆烷羰基-NH-或雜環胺基；

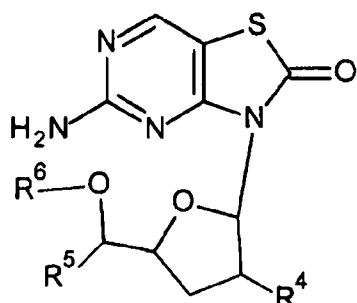
R²為氫、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、苯甲基及噻吩基；

R³為氫或C₁₋₆烷羰基；

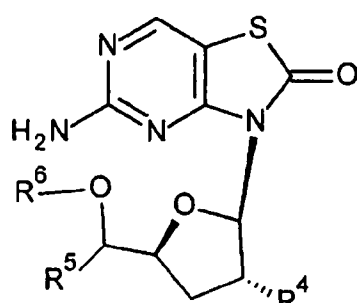
或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；其限

制條件為排除5-胺基-7-羥基-3-[3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-胺基-7-羥基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙醯氧基-5-(5-胺基-7-羥基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯及其非對映異構體。

本發明亦關於式(II)及(IIa)前藥，



(II)及



(IIa)，

其中

R^4 為羥基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^5 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基及噻吩基；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；其限制條件為排除5-胺基-3-[3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯及其非對映異構體。

本發明亦關於其製造、基於根據本發明之化合物之藥劑及其生產以及式(I)或(Ia)化合物或其式(II)或(IIa)前藥作為TLR7促效劑之用途。因此，式(I)及(Ia)化合物或其式(II)及(IIa)前藥適用於治療或預防

具有Toll樣受體促效作用中之HBV及/或HCV感染。

【圖式簡單說明】

圖1：實例1-A活化HEK-Blue-mTLR分析中之鼠類TLR7。在所指示濃度下將細胞與實例1-A及陽性對照GS-9620一起培育20小時。使用Quanti-Blue分析量測鼠類TLR7之活化。

圖2：小鼠PBMC中實例1-A誘發之活體外細胞因子。在所指示濃度下用實例1-A刺激小鼠PBMC。在治療後24小時收集上清液且藉由多重分析評估上清液中之細胞因子水準。

圖3：用媒劑、低劑量30 mg/kg之實例6-A及高劑量100 mg/kg之實例6-A處理之感染AAV-HBV之小鼠中之HBV DNA及HBsAg。在小鼠感染AAV-HBV 29天之後開始進行處理。其進行處理42天且在指示時間點分別藉由RT-qPCR及HBsAg CLIA量測小鼠血清中之HBV DNA及HBsAg。結果以平均值±SEM形式呈現。LLQ：定量下限。

【實施方式】

除非另外規定，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解相同之含義。此外，闡述以下定義以說明且定義用於描述本發明之不同術語之意義及範疇。

定義

如本文所使用，術語「C₁₋₆烷基」指示含有1至6，尤其1至4個碳原子之飽和直鏈或分支鏈烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基及其類似基團。特定「C₁₋₆烷基」為甲基、乙基及正丙基。

術語「鹵素」及「鹵基」在本文中可互換使用且指示氟基、氯基、溴基或碘基。

術語「鹵基C₁₋₆烷基」係指烷基，其中烷基之氫原子中之至少一者已經相同或不同鹵素原子，尤其氟原子置換。鹵基C₁₋₆烷基之實例

包括一氟-、二氟-或三氟-甲基、-乙基或-丙基，例如3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基及三氟甲基。

術語「雜環」指示具有3至10個環原子之單價飽和或部分不飽和單環或雙環系統，其包含1至5個選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為碳。在特定實施例中，雜環為具有4至7個環原子之單價飽和單環系統，其包含1、2或3個選自N、O及S之環雜原子，其餘環原子為碳。單環飽和雜環之實例為氮丙啶基、環氧乙基、氮雜環丁基、氧雜環丁基、吡咯啶基、四氫呋喃基、四氫-噻吩基、吡啶啶基、咪啶啶基、噁啶啶基、異噁啶啶基、噻啶啶基、哌啶基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、1,1-二側氧基-硫代嗎啉-4-基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、高哌嗪基及噁氮呋基。雙環飽和雜環之實例為8-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、奎寧環基、8-氧雜-3-氮雜-雙環[3.2.1]辛基、9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基、3-氧雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基及3-硫雜-9-氮雜-雙環[3.3.1]壬基。部分不飽和雜環之實例為二氫呋喃基、咪啶啶基、二氫-噁啶基、四氫-吡啶基及二氫哌喃基。

術語「雜環胺基」指示具有雜環上之氮原子之胺基。

術語「C₂₋₆烯基」指示含有2至6，尤其2至4個碳原子之不飽和直鏈或分支鏈烯基，例如乙烯基、丙烯基、烯丙基、丁烯基及其類似基團。特定「C₂₋₆烯基」為烯丙基及乙烯基。

術語「C₂₋₆炔基」指示含有2至6，尤其2至4個碳原子之不飽和直鏈或分支鏈炔基，例如乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、丁炔基及其類似基團。特定「C₂₋₆炔基」為乙炔基及1-丙炔基。

單獨或組合形式之術語「C₃₋₇環烷基」係指含有3至7個碳原子，尤其3至6個碳原子之飽和碳環，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其類似基團。特定「C₃₋₇環烷基」為環丙基。

單獨或組合形式之術語「羰基」係指基團-C(O)-。

術語「C₁₋₆烷羰基」係指基團C₁₋₆烷基-C(O)-，其中「C₁₋₆烷基」如上文所定義。特定「C₁₋₆烷羰基」為乙醯基。

術語「對映異構體」指示化合物之兩種立體異構體，其為彼此之不可重疊鏡像。

術語「非對映異構體」指示具有兩個或兩個以上對掌性中心且其分子並不為彼此之鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。

術語「醫藥學上可接受之鹽」指示不為生物非所需或其他非所需之鹽。醫藥學上可接受之鹽包括酸加成鹽及鹼加成鹽兩者。

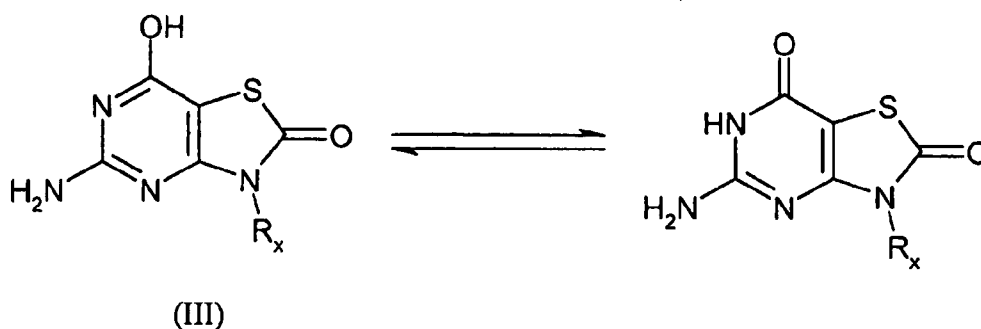
術語「醫藥學上可接受之酸加成鹽」指示用無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸及選自脂族、環脂族、芳族、芳脂族、雜環、羧酸及磺酸類有機酸之有機酸，諸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、順丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、天冬胺酸、抗壞血酸、麩胺酸、鄰胺基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、恩波酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸形成之彼等醫藥學上可接受之鹽。

術語「醫藥學上可接受之鹼加成鹽」指示用有機鹼或無機鹼形成之彼等醫藥學上可接受之鹽。可接受的無機鹼之實例包括鈉鹽、鉀鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽及鋁鹽。衍生自醫藥學上可接受之有機無毒鹼之鹽包括一級胺、二級胺及三級胺、經取代之胺(包括天然存在之經取代之胺)、環胺及鹼性離子交換樹脂，諸如異丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙胺基乙醇、三羥甲基胺基甲烷、二環己胺、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普魯卡因(procaine)、海卓胺、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡糖

胺、甲基葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、嘧啶、嘧啶、N-乙基嘧啶及聚胺樹脂之鹽。

通式(I)或(Ia)之化合物及其前藥(其含有一個或若干個對掌性中心)可以外消旋體、非對映異構體混合物或光活性單一異構體形式存在。外消旋體可根據已知方法分離成對映異構體。特定言之，可藉由結晶分離之非對映異構體鹽藉由與光活性酸，諸如D-或L-酒石酸、杏仁酸、蘋果酸、乳酸或樟腦磺酸反應而由外消旋混合物形成。

本發明化合物可展現互變異構現象。儘管式圖無法明確地描繪所有可能的互變異構形式，但應理解，其意欲表示所描繪化合物之任何互變異構形式且並不僅僅限於式圖所描繪之特定化合物形式。舉例而言，應理解，對於式(III)，無論取代基是否以其烯醇或其酮基形式展示，其表示相同化合物(如以下實例中所示)。



R_x 係指任何可行的取代基。

本發明化合物中之一些可以單一立體異構體(亦即，基本上不含其他立體異構體)、外消旋體及/或對映異構體及/或非對映異構體之混合物之形式存在。所有此類單一立體異構體、外消旋體及其混合物均意欲在本發明之範疇內。較佳地，光活性之本發明化合物以光學純形式使用。如熟習此項技術者通常所理解，具有一個對掌性中心(亦即，一個不對稱碳原子)之光學純化合物為基本上由兩種可能的對映異構體(亦即，對映異構性純的)中之一者組成之化合物，且具有一個以上對掌性中心之光學純化合物為非對映異構性純且對映異構性純的

化合物。較佳地，本發明化合物以至少90%光學純形式，亦即，含有至少90%單一異構體(80%對映異構體過量(「e.e.」)或非對映異構體過量(「d.e.」))，更佳至少95% (90% e.e.或d.e.)，甚至更佳至少97.5% (95% e.e.或d.e.)，且最佳至少99% (98% e.e.或d.e.)之形式使用。另外，式(I)及(Ia)化合物及其前藥式(II)及(IIa)及其他本發明化合物意欲覆蓋經鑑別之結構之溶劑化以及非溶劑化形式。舉例而言，式(I)或(Ia)包括具有呈水合及非水合形式之所指示結構之化合物。溶劑化合物之其他實例包括與異丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺組合之結構。

術語「前藥」指示在投與後被個體例如藉由生物流體或酶活體內代謝成化合物之藥理學上活性形式以便產生所需藥理學作用之化合物之形式或衍生物。前藥描述於例如Richard B. Silverman之「The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action」, Academic Press, San Diego, 2004,第8章前藥及藥物遞送系統(Prodrugs and Drug Delivery Systems),第497-558頁中。

「醫藥活性代謝物」欲意謂經由體內指定化合物或其鹽之代謝產生之藥理學上活性之產物。在進入身體後，大多數藥物為可改變其物理特性及生物作用之化學反應之受質。通常影響本發明化合物極性之此等代謝轉換改變藥物分佈於身體中及自身體排出之方式。然而，在一些情況下，藥物代謝為治療作用所需的。

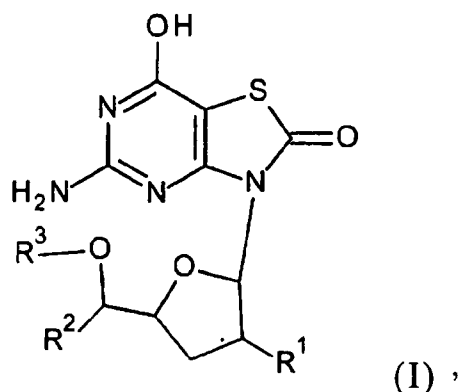
術語「治療有效量」指示當向個體投與時，本發明之化合物或分子實現以下作用之量：(i)治療或預防特定疾病、病況或病症，(ii)減輕、改善或消除特定疾病、病況或病症之一或多種症狀，或(iii)預防或延遲本文所描述之特定疾病、病況或病症之一或多種症狀發作。治療有效量將視化合物、治療之疾病病狀、治療之疾病之嚴重程度、個體之年齡及相對健康狀況、投與之途徑及形式、主治醫療或獸醫從

業者之判斷及其他因素而變化。

術語「醫藥組合物」指示包含向有需要之哺乳動物，例如人類投與之治療有效量之有效藥劑成分以及醫藥學上可接受之賦形劑的混合物或溶液。

TLR7促效劑及前藥

本發明係關於式(I)化合物，



其中

R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基及噻吩基；

R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為排除5-胺基-7-羥基-3-[3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-胺基-7-羥基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙醯氧基-5-(5-胺基-7-羥基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯及其非對映異構體。

本發明之其他實施例為(ii)式(I)化合物，其中

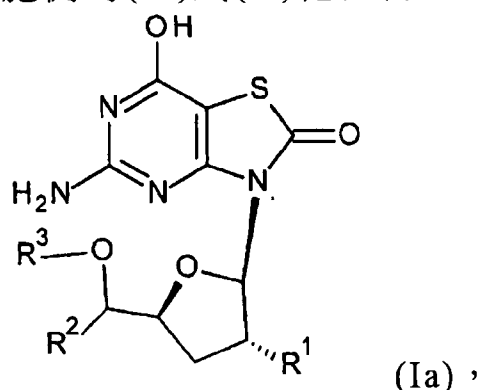
R^1 為羥基、甲基、丙基、氟異丙基、乙醯氧基、甲基硫基、疊氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲磺醯胺基、二甲胺基、乙醯胺基、吡咯啉基、嗎啉基或哌啉基；

R^2 為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環戊基、乙烯基、烯丙基、苯甲基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

R^3 為氫、乙醯基或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(iii)式(Ia)化合物，



其中

R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、(C_{1-6} 烷基) $_2$ N-、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^2 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基或噻吩基；

R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為排除5-胺基-7-羥基-3-[3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-胺基-7-羥基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙醯氧基-5-(5-胺基-7-羥基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲

酯及其非對映異構體。

本發明之其他實施例為(iv)式(Ia)化合物，其中

R^1 為羥基、甲基、丙基、氟異丙基、乙醯氧基、甲基硫基、疊氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲磺醯胺基、二甲胺基、乙醯胺基、吡咯啉基、嗎啉基或哌啉基；

R^2 為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環戊基、乙烯基、烯丙基、苯甲基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

R^3 為氫、乙醯基或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(v)式(I)或(Ia)化合物，其中

R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基或 C_{2-6} 烯基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基及噻吩基；

R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(vi)式(I)或(Ia)化合物，其中

R^1 為羥基、甲基、丙基、乙醯氧基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基；

R^2 為甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環戊基、乙烯基、烯丙基、苯甲基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

R^3 為氫、乙醯基或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(vii)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基或 C_{2-6} 烯基。

本發明之另一實施例為(viii)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^1 為羥基、

甲基、正丙基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基。

本發明之另一實施例為(ix)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基。

本發明之另一實施例為(x)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^2 為甲基、乙基、正丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基。

本發明之另一實施例為(xi)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基。

本發明之另一實施例為(xii)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^3 為氫或異丁醯基。

本發明之另一實施例為(xiii)式(I)或(Ia)化合物，其中

R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基或 C_{2-6} 烯基；

R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xiv)式(I)或(Ia)化合物，其中

R^1 為羥基、甲基、丙基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基；

R^2 為甲基、乙基、丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基；

R^3 為氫或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xv)式(I)或(Ia)化合物，其中

R^1 為鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S-、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、 $(C_{1-6} \text{烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^2 為氫；

R^3 為氫；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xvi)式(I)或(Ia)化合物，其中

R^1 為氟異丙基、甲基硫基、氰基、2-甲基烯丙基、甲磺醯胺基、二甲胺基、乙醯胺基、吡咯啉基、嗎啉基或哌啉基；

R^2 為氫；

R^3 為氫；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xvii)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基-S-或雜環胺基。

本發明之另一實施例為(xviii)式(I)或(Ia)化合物，其中 R^1 為甲基硫基或吡咯啉基。

本發明之另一實施例為(xix)以下特定式(I)或(Ia)化合物：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯；

乙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-3-烯基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥戊基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環戊基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-苯基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-3-甲基-丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

乙酸[[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]-環丙基-甲基]酯；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丙-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-[羥基(2-噻吩基)甲基]四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-羥丙基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-((*S*)-1-羥乙基)四氫呋喃-2-基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7(3*H*,6*H*)-二酮；

3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羟丙基)四氢呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羟丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-羟丙基]-3-丙基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羟丙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羟基丁-2-炔基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-环丙基(羟基)甲基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羟乙基]-3-甲基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羟甲基)-3-吡咯啉-1-基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二侧氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3-基]甲磺酰胺；

N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二侧氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-3-基]乙酰胺；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羟甲基)-3-吗啉基-四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羟甲基)-3-(1-哌啶基)四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(二甲胺基)-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-甲腈；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

及2-甲基丙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xx)，以下更特定式(I)或(Ia)化合物：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丙-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-羥丙基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥基丁-2-炔基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-環丙基(羥基)甲基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

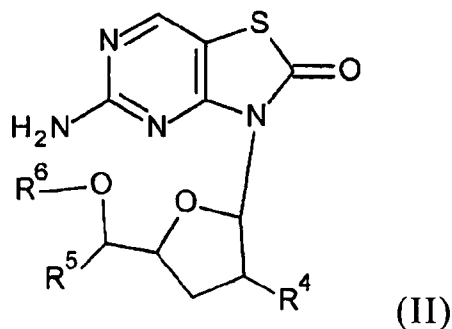
5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

及2-甲基丙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxi)式(II)化合物，



其中

R^4 為羥基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ N-、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^5 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基及噻吩基；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為排除5-胺基-3-[3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯及其非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxii)式(II)化合物，其中

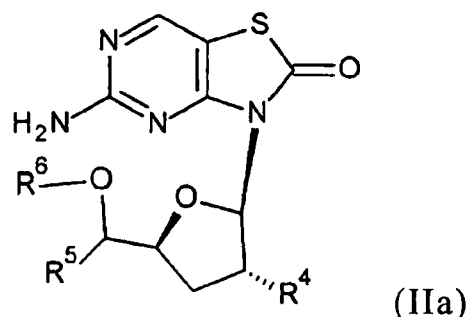
R^4 為羥基、甲基、正丙基、氟異丙基、乙醯氧基、甲基硫基、疊氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲磺醯胺基、二甲胺基、乙醯胺基、吡咯啉基、嗎啉基或哌啉基；

R^5 為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環戊基、乙烯基、烯丙基、苯甲基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

R^6 為氫、乙醯基或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxiii)式(IIa)化合物，



其中

R^4 為羥基、 C_{1-6} 烷基、鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷羰基-O-、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_2N$ -、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^5 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、苯甲基及噻吩基；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體；

其限制條件為排除5-胺基-3-[3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-d]嘧啶-2-酮；乙酸[2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]酯；乙酸[4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯及其非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xiv)式(IIa)化合物，其中

R^4 為羥基、甲基、正丙基、氟異丙基、乙醯氧基、甲基硫基、疊氮基、氰基、烯丙基、2-甲基烯丙基、甲磺醯胺基、二甲胺基、乙醯胺基、吡咯啶基、嗎啉基或哌啶基；

R^5 為氫、甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環戊基、乙烯基、烯丙基、苯甲基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

R^6 為氫、乙醯基或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxv)式(II)或(IIa)化合物，其中

R^4 為羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基或 C_{2-6} 烯基；

R^5 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxvi)式(II)或(IIa)化合物，其中

R^4 為羥基、甲基、丙基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基；

R^5 為甲基、乙基、丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基；

R^6 為氫或異丁醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxvii)式(II)或(IIa)化合物，其中

R^4 為羥基或 C_{1-6} 烷羰基-O-；

R^5 為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；

R^6 為氫或 C_{1-6} 烷羰基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxviii)式(II)或(IIa)化合物，其中

R^4 為羥基或乙醯氧基；

R^5 為乙基或環丙基；

R^6 為氫或乙醯基；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

本發明之另一實施例為(xxix)，以下特定式(II)或(IIa)化合物：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮；

乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯；

乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯；

乙酸 [(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]-環丙基-甲基]酯；

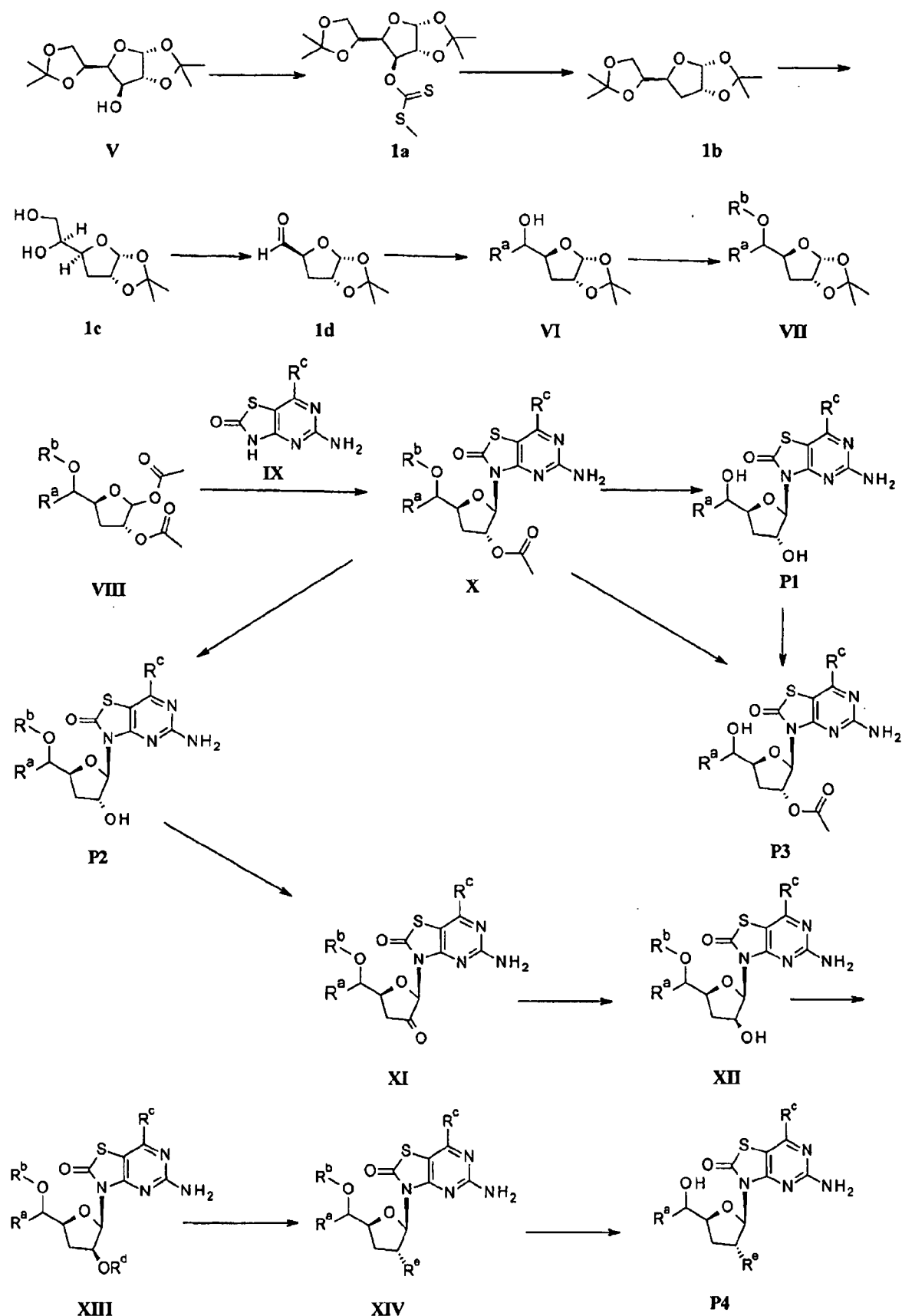
及5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

合成

本發明化合物可藉由任何習知手段製備。用於合成此等化合物以及其起始物質之適合的方法提供於以下流程及實例中。除非另外指示，否則所有取代基，尤其 R^1 至 R^{11} 如上文所定義。此外且除非另外明確陳述，否則所有反應、反應條件、縮寫及符號均具有有機化學一般技術者熟知之意義。

流程1

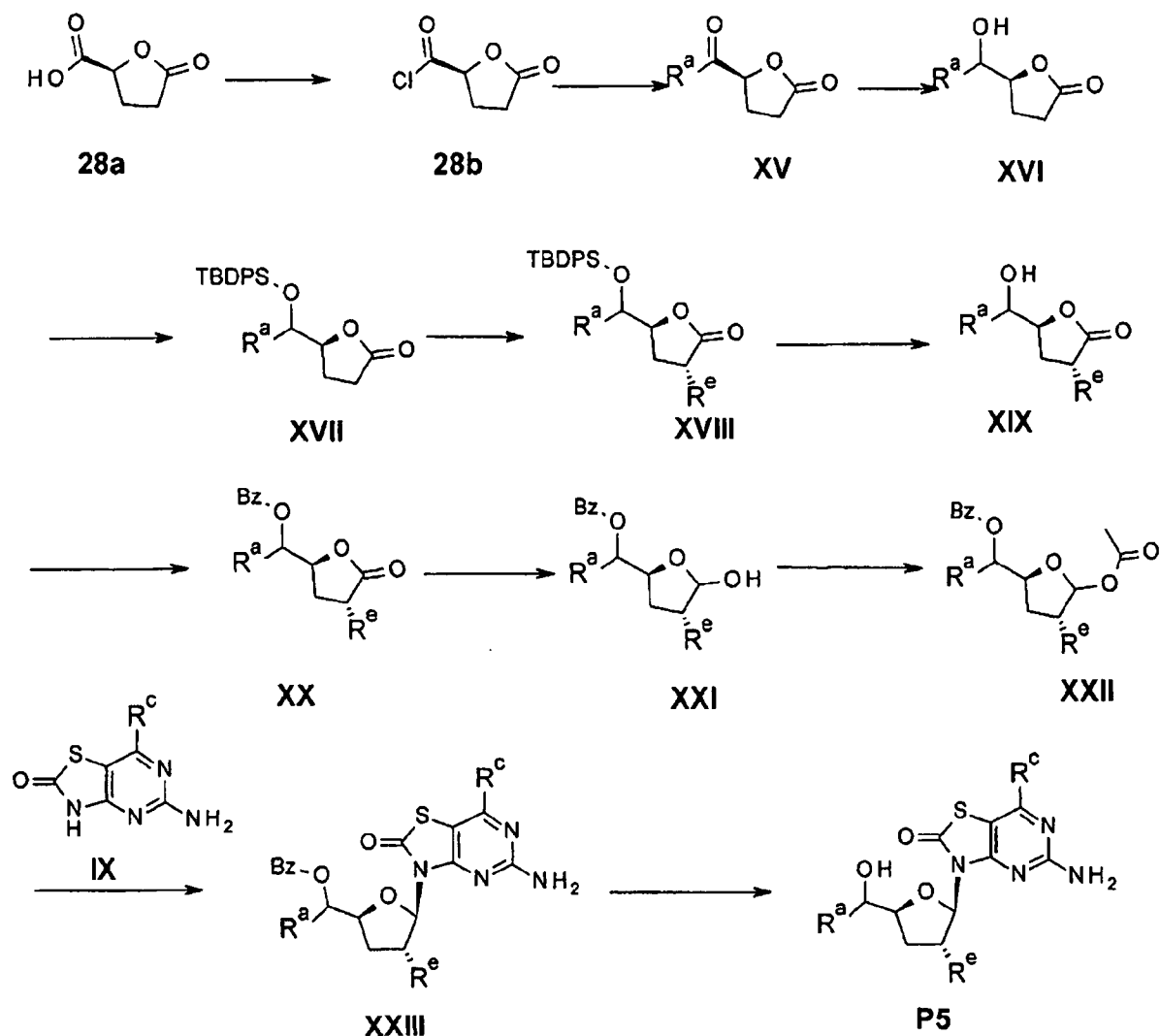


R^a 為 R^2 或 R^5 ; R^b 為 醯基、苯甲醯基、第三丁基(二甲基)矽烷基或第三丁基(二苯基)矽烷基 ; R^c 為 氫或 羥基 ; R^d 為 三氟甲基磺醯基或對

甲苯磺醯基；R^e為R¹或R⁴。

在諸如NaH之適當的鹼存在下用二硫化碳及碘甲烷處理化合物V，獲得甲硫代酸甲基硫酯**1a**。用諸如三-正丁基錫氫化物之適當試劑，使甲基硫基甲硫代酸酯**1a**脫氧化，獲得**1b**。用諸如乙酸之適當酸脫除**1b**之保護，獲得二醇**1c**。用諸如偏過碘酸鈉之氧化劑氧化**1c**，得到醛**1d**。用諸如格林納試劑(Grignard reagent)之適當的親核試劑處理醛**1d**，得到醇**VI**。用諸如乙醯氯或苯甲醯基酸酐之適當的酸酐或醯基氯保護醇**VI**，獲得酯**VII**。在諸如濃硫酸之適當的酸存在下用乙酸及乙酸酐處理酯**VII**，獲得酯**VIII**。在諸如*N,O*-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺之適當的矽醚化劑及諸如TMSOTf之路易斯酸(Lewis acid)存在下使酯**VIII**與**IX**偶合，得到中間物**X**。用諸如K₂CO₃或TBAF之適當試劑脫除中間物**X**之保護且藉由製備型HPLC純化，獲得所需化合物**P1**、**P2**或**P3**。用諸如乙醯氯或乙酸酐之適當的酸酐或醯基氯保護化合物**P1**，獲得化合物**P3**。用諸如戴斯-馬丁(Dess-Martin)高碘烷之適當氧化劑氧化**P2**，獲得酮**XI**。用諸如第三丁氧基鋁氫化物之適當還原劑還原酮**XI**，獲得醇**XII**。用磺酸酐或磺醯氯處理醇**XII**，獲得中間物**XIII**。用諸如疊氮化鈉之適當親核試劑處理中間物**XIII**，獲得化合物**XIV**。用諸如K₂CO₃之適當鹼或諸如TBAF之適當的氟化物試劑脫除**XIV**之保護且藉由製備型HPLC純化，獲得化合物**P4**。

流程2：

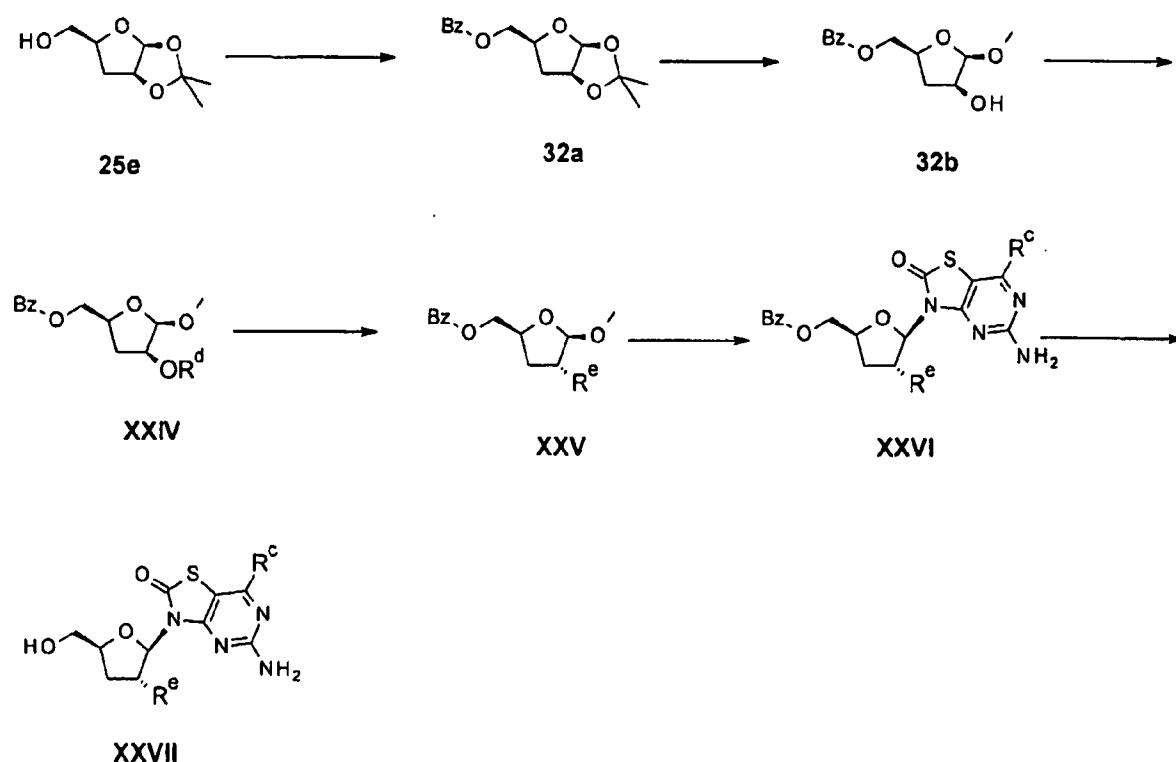


R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為 氫 或 羥 基； R^e 為 R^1 或 R^4 。

用諸如草醯二氯之適當的試劑將酸**28a**轉換成醯基氯化物**28b**。用諸如格林納試劑之適當的親核試劑處理醯基氯**28b**，得到酮**XV**。用諸如三第二丁基硼氫化鋰之適當的還原劑還原酮**XV**，獲得醇**XVI**。用第三丁基氯二苯矽烷保護**XVI**，得到中間物**XVII**。在諸如二異丙基胺基鋰之適當的鹼存在下，用諸如碘甲烷之烷化試劑使**XVII**烷基化，獲得中間物**XVIII**。用諸如TBAF之適當的試劑脫除**XVIII**之保護，獲得醇**XIX**。用苯甲醯氯保護醇**XIX**，獲得酯**XX**。用諸如二異丁基鋁氫化物之適當的還原劑還原酯**XX**，獲得醇**XXI**。用乙醯氯或乙酸酐酯化醇**XXI**，獲得**XXII**。在諸如*N,O*-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺之適當的矽醚化劑及路易斯酸存在下使**XXII**及**IX**偶合，得到**XXIII**。用

諸如 K_2CO_3 之適當的鹼脫除**XXIII**之保護且藉由製備型HPLC純化，獲得化合物**P5**。

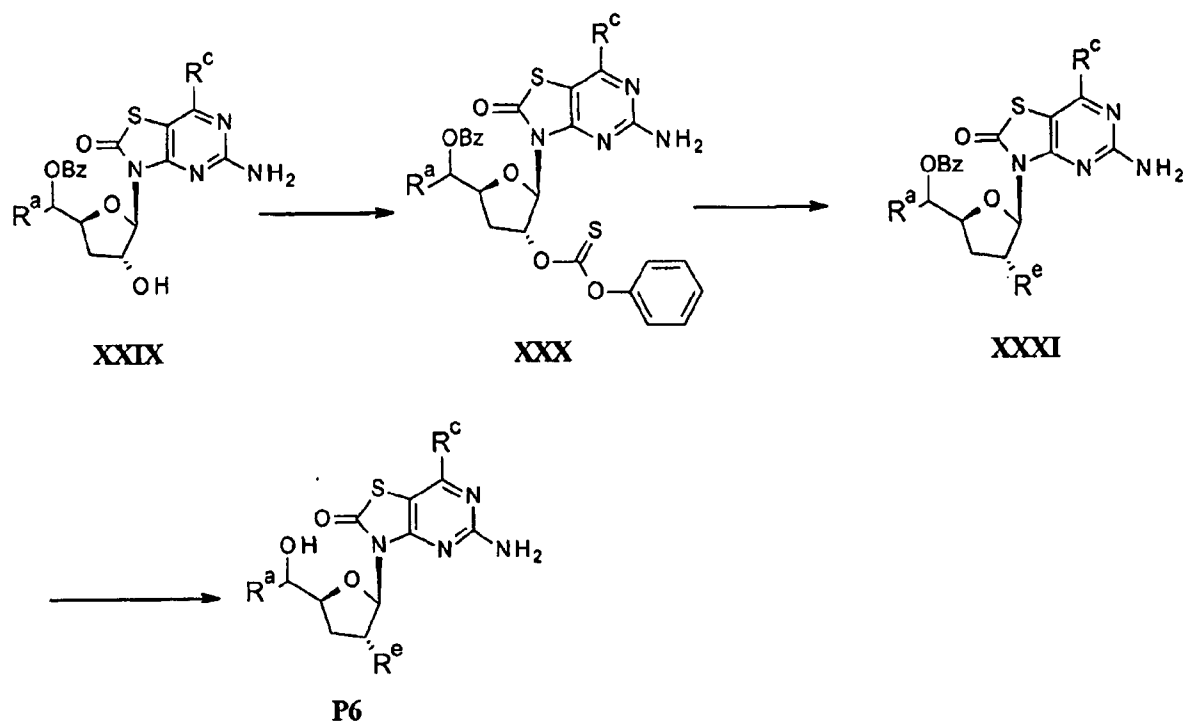
流程3



R^c 為氫或羥基； R^d 為三氟甲基磺醯基或對甲苯磺醯基； R^e 為 R^1 或 R^4 。

用苯甲醯氯保護醇**25e**，獲得中間物**32a**。在諸如甲醇之適當的溶劑存在下，用諸如鹽酸鹽之適當的酸脫除**32a**之保護，獲得中間物**32b**。用磺酸酐或磺醯氯處理**32b**，獲得中間物**XXIV**。用諸如疊氮化鈉及胺之親核試劑處理**XXIV**，獲得中間物**XXV**。在諸如 N,O -雙(三甲基矽烷基)乙醯胺之適當的矽醚化劑及路易斯酸存在下使**XXV**及**IX**偶合，得到**XXVI**。用諸如 K_2CO_3 之適當的鹼脫除**XXVI**之保護且藉由製備型HPLC純化，獲得化合物**XXVII**。

流程4：

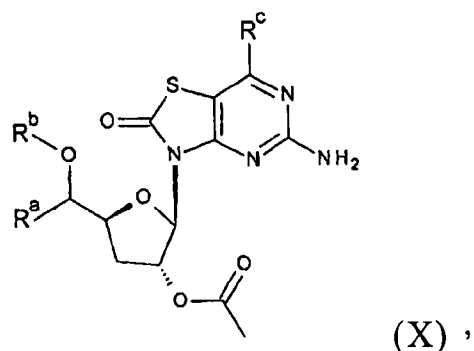


R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或羟基； R^e 為 R^1 或 R^4 。

在諸如DMAP之適當的鹼存在下，用諸如氯甲硫代酸鄰苯酯之適當的試劑處理**XXIX**，獲得中間物**XXX**。用諸如烯丙基(三-正丁基)錫烷之有機錫烷試劑處理中間物**XXX**，獲得中間物**XXXI**。用諸如 K_2CO_3 之適當的鹼脫除**XXXI**之保護且藉由製備型HPLC純化，獲得化合物**P6**。

本發明亦關於用於製備式(I)、(Ia)、(II)或(IIa)之化合物之方法，其包含以下反應：

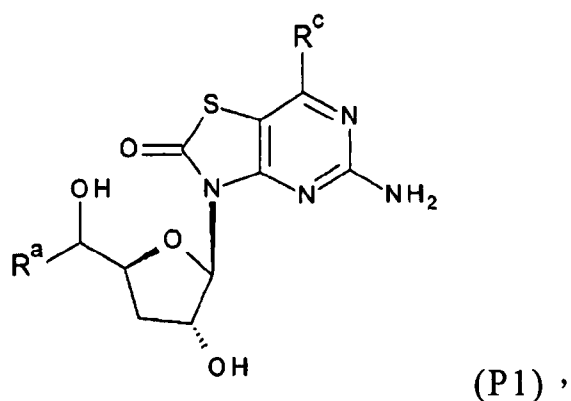
(a) 使式(X)化合物，



與鹼或氟化物試劑反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^b 為醯基、苯甲醯基、第三丁基(二甲基)矽烷基或第三丁基(二苯基)矽烷基； R^c 為氫或

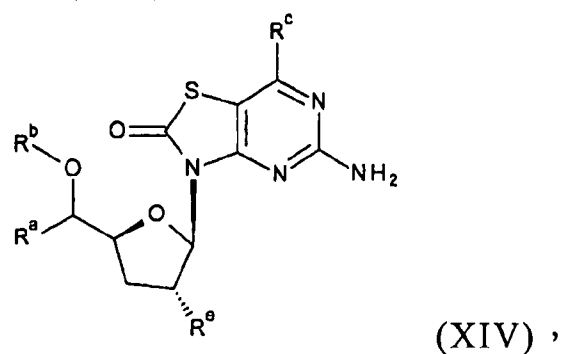
經基；

(b) 使式(P1)化合物，



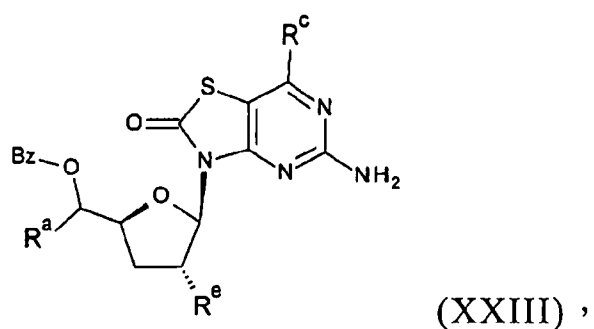
與酸酐或醯基氯反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或經基；

(c) 使式(XIV)化合物，



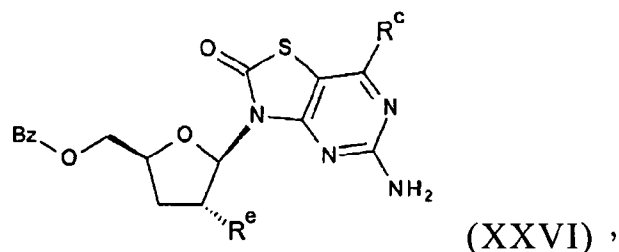
與鹼或氟化物試劑反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^b 為醯基、苯甲醯基、第三丁基(二苯基)矽烷基； R^c 為氫或經基； R^d 為三氟甲基磺醯基或對甲苯磺醯基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

(d) 使式(XXIII)化合物，



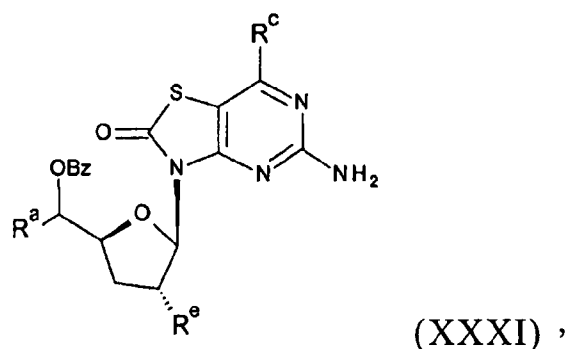
與鹼反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或經基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

(e) 使式(XXVI)化合物，



與鹼反應，其中 R^c 為氫或羟基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

(f) 使式(XXXI)化合物，



與鹼反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或羟基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；或

其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 定義於上

文。

在步驟(a)中，鹼可為例如 K_2CO_3 ，氟化物試劑可為例如TBAF。

在步驟(b)中，酸酐或醯基氯可為例如乙醯氯或乙酸酐。

在步驟(c)、(d)、(e)及(f)中，鹼可為例如 K_2CO_3 ，氟化物試劑可為例如TBAF。

當根據以上方法製造時，式(I)、(Ia)、(II)及(IIa)之化合物亦為本發明之目標。

醫藥組合物及投與

另一實施例提供含有本發明化合物及治療惰性載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組合物或藥劑；以及使用本發明化合物製備此類組合物及藥劑之方法。在一個實例中，式(I)或(Ia)化合物或其前藥可藉由在環境溫度下在適當的pH下且在所需純度下，與用於蓋倫投與劑型(galenical administration form)之劑量及濃度之生理學上可接受之載劑

(亦即，對接受者無毒之載劑)混合來調配。調配物之pH主要視特定用途及化合物之濃度而定，但較佳為約3至約8範圍內的任何數值。在一個實例中，式(I)或(Ia)化合物或其前藥在pH 5下之乙酸酯緩衝液中調配。在另一實施例中，式(I)或(Ia)化合物或其前藥為無菌的。化合物可例如以固體或非晶形組合物形式、以凍乾調配物或水溶液形式儲存。

以與良好醫學實踐相符之方式調配、給藥及投與組合物。在此情形中考慮之因素包括所治療之特定病症、所治療之特定哺乳動物、個別患者之臨床病狀、病症起因、藥劑遞送部位、投與方法、投與時程及醫學從業者已知的其他因素。待投與化合物之「有效量」將由此類考慮因素決定且為活化TLR7受體且使得產生可用於(但不限於)治療或預防感染B型及/或C型肝炎病毒之患者之INF- α 及其他細胞因子所必要之最小量。

在一個實例中，非經腸投與之本發明化合物之醫藥學上有效量的每次用量將在以患者體重計每日約0.1至50 mg/kg或者約0.1至30 mg/kg範圍內，而所用化合物之典型初始範圍為0.3至15毫克/公斤/日。在另一實施例中，諸如錠劑及膠囊之經口單位劑型較佳含有約20至約1000 mg本發明化合物。

本發明化合物可藉由任何適合的手段投與，包括經口、表面(包括經頰及舌下)、經直腸、經陰道、經皮、非經腸、皮下、腹膜內、肺內、皮內、鞘內及硬膜外及鼻內，且若局部治療需要，則病灶內投與。非經腸輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下投與。

本發明化合物可以任何適宜的投與形式投與，例如錠劑、散劑、膠囊、溶液、分散液、懸浮液、糖漿劑、噴霧劑、栓劑、凝膠劑、乳劑、貼片等。此類組合物可含有醫藥製劑中習知之組分，例如稀釋劑、載劑、pH調節劑、甜味劑、膨化劑及其他活性劑。

藉由混合本發明化合物與載劑或賦形劑來製備典型調配物。適合的載劑及賦形劑已為熟習此項技術者所熟知且詳細描述於例如 Ansel, Howard C., 等人, **Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004 ; Gennaro, Alfonso R., 等人 **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000 ; 及 Rowe, Raymond C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 中。調配物亦可包括一或多種緩衝劑、穩定劑、界面活性劑、濕潤劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、避光劑、滑動劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑、稀釋劑及其他使得藥物(亦即, 本發明化合物或其醫藥組合物)精緻呈現或幫助製造醫藥產品(亦即, 藥劑)之已知添加劑。

適合的口服劑型之實例為含有約20至1000 mg混配有約30至90 mg無水乳糖、約5至40 mg交聯羧甲纖維素鈉、約5至30 mg聚乙烯吡咯啉酮(PVP) K30及約1至10 mg硬脂酸鎂之本發明化合物的錠劑。首先將粉末狀成分混合在一起, 且隨後與PVP溶液混合。可將所得組合物乾燥、粒化、與硬脂酸鎂混合且使用習知設備壓縮成錠劑形式。可藉由將例如20至1000 mg本發明化合物溶解於適合的緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝液)中, 必要時添加張力調節劑(例如鹽, 諸如氯化鈉), 來製備氣溶膠調配物之實例。溶液可例如使用0.2微米過濾器過濾以移除雜質及污染物。

因此, 一實施例包括包含式(I)或(Ia)化合物或其前藥式(II)或(IIa)或其醫藥學上可接受之鹽或對映異構體或非對映異構體之醫藥組合物。

在另一實施例中, 包括包含式(I)或(Ia)化合物或其前藥式(II)或(IIa)或其醫藥學上可接受之鹽或對映異構體或非對映異構體以及醫藥

學上可接受之載劑或賦形劑之醫藥組合物。

另一實施例包括包含式(I)或(Ia)化合物或其前藥式(II)或(IIa)或其醫藥學上可接受之鹽或對映異構體或非對映異構體之醫藥組合物，其適用於治療B型肝炎病毒感染。

適應症及治療方法

本發明提供用於治療或預防有需要之患者之B型肝炎病毒感染及/或C型肝炎病毒感染之方法。

本發明進一步提供在B型及/或C型肝炎病毒感染之治療及/或預防中將治療有效量之式(I)或(Ia)化合物或其前藥或其他本發明化合物引入至患者之血流中之方法。

本發明方法尤其較適用於人類患者。特定言之，本發明之方法及劑量可適用於(但不限於)感染HBV及/或HCV之患者。本發明之方法及劑量亦適用於經受其他抗病毒治療之患者。本發明之預防方法尤其適用於處於病毒感染風險下之患者。此等患者包括(但不限於)健康護理工作者，例如醫生、護士、救濟院護理人員；軍事人員；教師；幼兒工作者；旅行至或生活在外國場所，尤其第三世界場所之患者，包括社會援助工作者、傳教士及外交官。最後，方法及組合物包括治療難治性患者或對治療具有抗性(諸如對逆轉錄酶抑制劑、蛋白酶抑制劑等具有抗性)之患者。

另一實施例包括一種在需要此類治療之哺乳動物中治療或預防B型肝炎病毒感染及/或C型肝炎病毒感染之方法，其中該方法包含向該哺乳動物投與治療有效量之式(I)或(Ia)化合物或其對映異構體、非對映異構體、前藥或醫藥學上可接受之鹽。

圖式簡要說明

圖1：實例1-A活化HEK-Blue-mTLR分析中之鼠類TLR7。在所指示濃度下將細胞與實例1-A及陽性對照GS-9620一起培育20小時。使

用Quanti-Blue分析量測鼠類TLR7之活化。

圖2：小鼠PBMC中實例1-A誘發之活體外細胞因子。在所指示濃度下用實例1-A刺激小鼠PBMC。在治療後24小時收集上清液且藉由多重分析評估上清液中之細胞因子水準。

圖3：用媒劑、低劑量30 mg/kg之實例6-A及高劑量100 mg/kg之實例6-A處理之感染AAV-HBV之小鼠中之HBV DNA及HBsAg。在小鼠感染AAV-HBV 29天之後開始進行處理。其進行處理42天且在指示時間點分別藉由RT-qPCR及HBsAg CLIA量測小鼠血清中之HBV DNA及HBsAg。結果以平均值±SEM形式呈現。LLQ：定量下限。

實例

參考以下實例將更充分地理解本發明。然而，其不應解釋為限制本發明之範疇。

縮寫

ACN：乙腈

DMAp：4-二甲胺基吡啶

CDCl₃：氘化氯仿

DCM：二氯甲烷

DMF：二甲基甲醯胺

EtOAc：乙酸乙酯

FBS：胎牛血清

HPLC：高效液相層析

MS (ESI)：質譜分析(電灑離子化法)

BSA：*N,O*-雙(三甲基矽烷基)乙醯胺

NMR：核磁共振

obsd. 觀測值

NaBH₄：硼氫化鈉

TBAF：四丁基氟化鉍

EC₅₀：促效劑之莫耳濃度，其產生彼促效劑之最大可能反應之50%。

TEA：三乙胺

TMSOTf：三氟甲烷磺酸三甲基矽烷基酯

一般實驗條件

中間物及最終化合物藉由使用以下儀器中之一者之急驟層析純化：i) Biotage SP1系統及Quad 12/25濾筒模組。ii) ISCO combi-flash層析儀器。矽膠品牌及孔徑：i) KP-SIL 60 Å，粒度：40-60 μm；ii) CAS登記號：矽膠：63231-67-4，粒度：47-60微米矽膠；iii) 來自Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd之ZCX，孔隙：200-300或300-400。

中間物及最終化合物藉由製備型HPLC在逆相管柱上，使用X Bridge™ Perp C₁₈ (5 μm，OBD™ 30 × 100 mm)管柱或SunFire™ Perp C₁₈ (5 μm，OBD™ 30 × 100 mm)管柱純化。

LC/MS光譜使用Waters UPLC-SQD Mass獲得。標準LC/MS條件如下(操作時間3分鐘)：

酸性條件：A：含0.1%甲酸及1%乙腈之H₂O；B：含0.1%甲酸之乙腈；

鹼性條件：A：含0.05% NH₃·H₂O之H₂O；B：乙腈。

質譜(MS)：通常僅報導指示親本質量之離子，且除非另外陳述，否則所引述之質量離子為陽性質量離子(M+H)⁺。

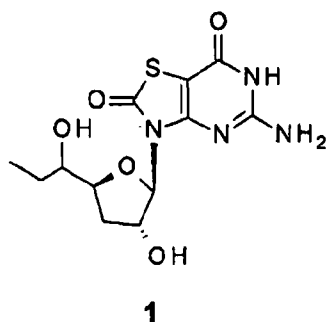
使用Bruker Avance 400 MHz獲得NMR光譜。

所有涉及空氣敏感性試劑之反應均在氬氣氛圍下進行。除非另外指出，否則在無進一步純化之情況下按來自市售供應商之原樣使用試劑。

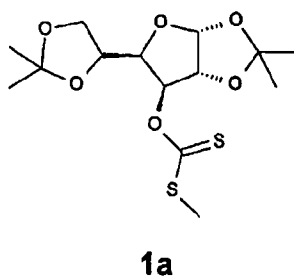
製備實例

實例1

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



製備 *O*-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-基]甲基硫基甲硫酸酯

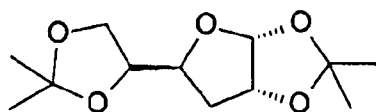


向NaH (60%於礦物油中，4 g，100 mmol)於THF (80 mL)中之懸浮液中逐滴添加二丙酮- α -D-葡萄糖(10.5 g，40 mmol)及咪唑(136 mg，2 mmol)於THF (20 mL)中之溶液，同時使內部溫度保持在15℃以下。在10℃下攪拌所形成之混合物15分鐘。向前述混合物中添加二硫化碳(14.8 g，200 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物1小時。向反應混合物中添加碘甲烷(24.6 g，200 mmol)且在室溫下再攪拌2小時，隨後藉由NH₄Cl飽和溶液(70 mL)淬滅且用EtOAc (100 mL)萃取兩次。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到14.6 g呈無色油狀之*O*-[(3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基-

3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-基]甲基硫基甲硫代酸酯(化合物**1a**)。

化合物**1a**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.89-5.97 (m, 2H), 4.65-4.73 (m, 1H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.04-4.17 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 4.02$ Hz, 6H)。

製備 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯

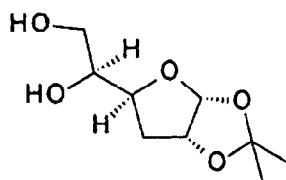


1b

向 *O*-[(3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-基]甲基硫基甲硫代酸酯(化合物**1a**, 14 g, 40 mmol)於甲苯中之溶液中添加三-正丁基錫氫化物(23.2 g, 80 mmol)及偶氮二異丁腈(82 mg, 0.5 mmol), 在 130°C 下在氮氣下加熱所形成之混合物3小時。反應完成後, 真空濃縮反應混合物且藉由矽膠管柱層析(用1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到8.2 g呈油狀之(3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯(化合物**1b**)。

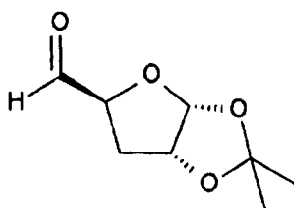
化合物**1b**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.82 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.12 (m, 3H), 3.78-3.88 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]: 262。

製備 (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙烷-1,2-二醇

**1c**

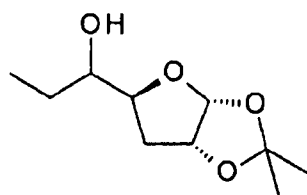
在 40 °C 下攪拌 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯(化合物 **1b** , 10.0 g , 40.9 mmol)於 60% HOAc水溶液(20 mL)中之溶液16小時。藉由NaHCO₃飽和溶液將反應混合物調節至pH 8至8.5且用EtOAc萃取。合併且濃縮有機層，藉由矽膠管柱層析(用1:2 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到5.2 g (1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙烷-1,2-二醇(化合物 **1c**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺] : 222。

製備 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛

**1d**

向於冰水浴中冷卻之(1*S*)-1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙烷-1,2-二醇(化合物 **1c** , 18 g , 90 mmol)於MeOH (250 mL)中之溶液中添加偏過碘酸鈉(23.1 g , 108 mmol)。在室溫下攪拌12小時之後，過濾所得懸浮液。真空濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用1:2 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到14 g (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛(化合物 **1d**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺] : 190。

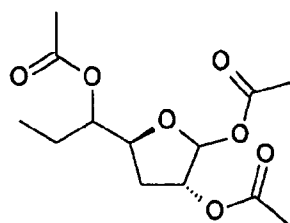
製備 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇



1e

在 -20℃ 下在氫氣下向 (3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛(化合物 **1d**，296 mg，2 mmol) 於 THF (20 mL) 中之溶液中添加乙基溴化鎂(2 M 於 THF 中，2 mL，2 mmol)。在 -20℃ 下攪拌 20 小時後，藉由 NH₄Cl 飽和溶液淬滅反應物且用 EtOAc (30 mL) 萃取三次。真空濃縮經合併之有機層，得到 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物 **1e**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS 觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]：316。

製備乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-基]酯

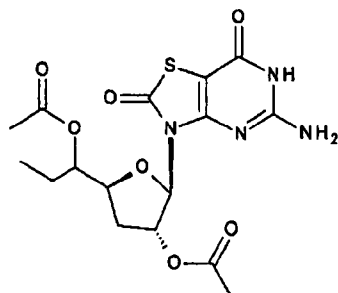


1f

向 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物 **1e**，如以上製備之粗產物)於乙酸 (2 mL) 與乙酸酐(2 mL)之混合物中之溶液中添加 H₂SO₄ (0.2 mmol)。在室溫下攪拌 24 小時後，藉由 EtOAc (40 mL) 稀釋溶液且藉由 NaHCO₃ 飽和溶液調節至 pH 5.0。用鹽水洗滌分離的有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用 1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到 510 mg 乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-

基]酯(化合物**1f**)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$: 316。

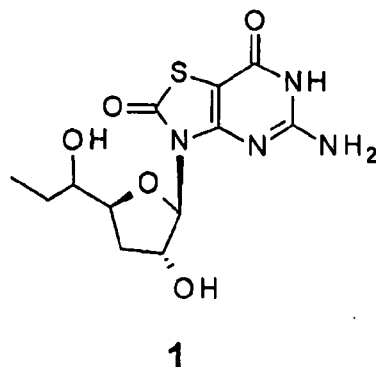
製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯



1g

向5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(CAS號 : 30161-97-8, 目錄號 : 作為J92-094790, 可購自J&K Scientific, 276 mg, 1.5 mmol)於ACN (20 mL)中之懸浮液中添加BSA (913.5 mg, 4.5 mmol)。在70℃下在氬氣下攪拌反應混合物0.5小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後, 依次添加乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1f**, 450 mg, 1.6 mmol)及TMSOTf (510 mg, 2.3 mmol)。在70℃下加熱14小時後, 真空蒸發溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與 NaHCO_3 飽和溶液(30 mL)之間。收集有機層且用EtOAc (30 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮, 得到412 mg乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1g**)之粗產物, 其不經純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 411。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



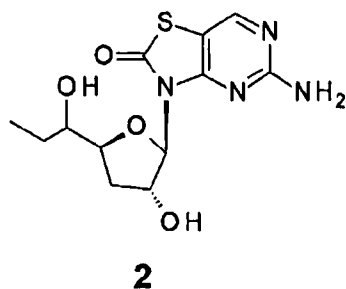
向乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1g**，粗產物，412 mg)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (272 mg，2 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由添加HOAc (120 mg，2 mmol)將反應混合物調節至pH 8.2且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到呈白色固體狀之133.1 mg實例**1-A**及118.2 mg實例**1-B**。

實例**1-A**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93-6.00 (m, 1H), 4.91-4.94 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 2.49-2.61 (m, 1H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：327。

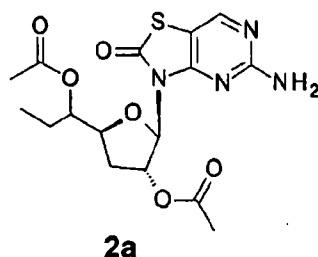
實例**1-B**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.89-5.96 (m, 1H), 4.90-4.97 (m, 1H), 4.09-4.20 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 2.57-2.68 (m, 1H), 1.91-1.96 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：327。

實例2

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮

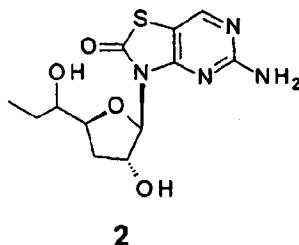


製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯



向5-胺基-3*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮(CAS號：848691-22-5，目錄號：作為SY028954，可購自Shanghai Shaoyuan Co. Ltd.，326 mg，2 mmol)於ACN (40 mL)中之懸浮液中添加BSA (1.2 g，6 mmol)。隨後在70℃下在氬氣下攪拌所得反應混合物1小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物1*f*，432 mg，1.5 mmol)及TMSOTf (666 mg，3 mmol)。在攪拌下在70℃下加熱14小時後，真空蒸發溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和溶液(30 mL)之間。分離有機層且用EtOAc (30 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到粗產物乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯。藉由矽膠管柱層析(用1:1 EtOAc/石油醚溶離)純化粗產物，得到310 mg 乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物2*a*)。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮



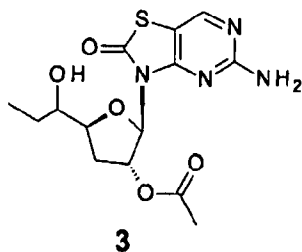
向乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**2a**，180 mg，0.5 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (136 mg，1 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由添加HOAc (120 mg，2 mmol)將反應混合物調節至pH 7.0且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到呈白色固體狀之9.5 mg實例**2-A**及2.8 mg實例**2-B**。

實例**2-A**：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.81-5.87 (m, 1H), 5.43-5.52 (m, 1H), 4.73-4.81 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 1H), 2.31-2.41 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 1H), 1.36-1.48 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H), 0.88 (t, *J*=7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 313。

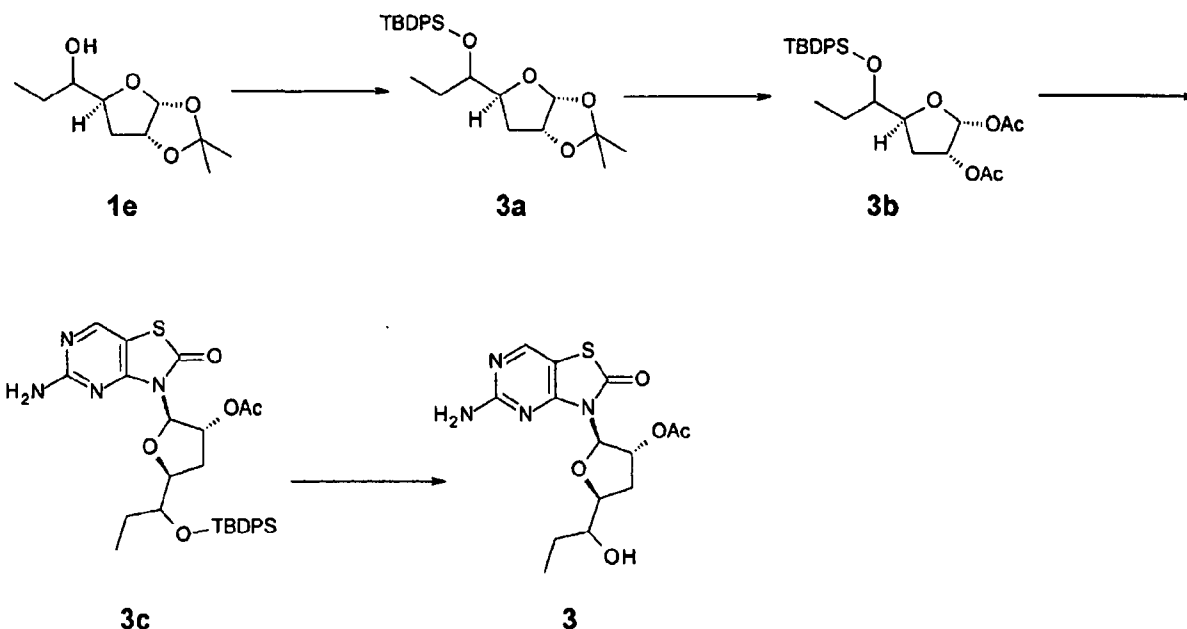
實例**2-B**：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 5.79-5.88 (m, 1H), 5.37-5.54 (m, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 1H), 2.39-2.49 (m, 1H), 1.86 (ddd, *J*=2.76, 6.21, 12.61 Hz, 1H), 1.49 (ddd, *J*=3.26, 7.47, 13.61 Hz, 1H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.86 (t, *J*=7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 313。

實例3

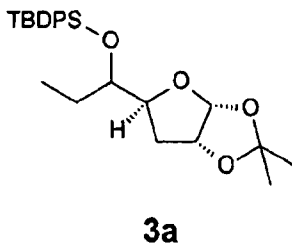
乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯



根據以下流程製備標題化合物：



製備 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙氧基-第三丁基-二苯基-矽烷

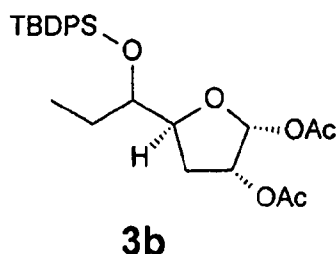


在攪拌下向 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-d][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物 **1e**，2.02 g，10 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加咪唑(6.5 g，100 mmol)及第三丁基氯二苯矽烷(8.22 g，30 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由EtOAc (200 mL)稀釋所得溶液，用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。真空濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(用1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到3.6 g 1-[(3aR,5S,6aR)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并

[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙氧基-第三丁基-二苯基-矽烷(化合物**3a**)。

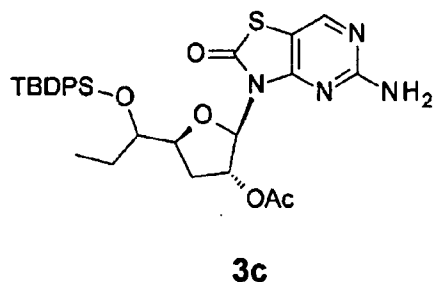
化合物**3a**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.65-7.79 (m, 4H), 7.33-7.49 (m, 6H), 5.52-5.81 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.19-4.32 (m, 1H), 3.67-4.01 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 1.25$ Hz, 9H), 0.72-0.83 (m, 3H)。
MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺] : 458。

製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-3-基]酯



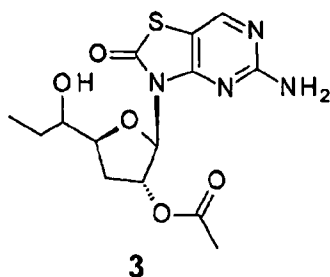
向1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙氧基-第三丁基-二苯基-矽烷(化合物**3a**, 3.6 g, 8.2 mmol)於DCM (30 mL)中之溶液中添加乙酸(15 mL)、乙酸酐(15 mL)及H₂SO₄ (0.8 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，將TEA (5 mL)添加至反應混合物中。用DCM (30 mL)稀釋所得溶液。分離的有機層用NaHCO₃飽和溶液、鹽水洗滌且經MgSO₄乾燥。真空濃縮有機層。藉由矽膠管柱層析(用1:30 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到3.7 g乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**3b**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺] : 502。

製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基丙基]四氫呋喃-3-基]酯



向5-氨基-3*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮(1.08 g, 6 mmol)於ACN (100 mL)中之懸浮液中添加BSA (3.6 g, 18 mmol)。在70℃下在氬氣下攪拌反應混合物1小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基丙基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**3b**, 1.45 g, 3 mmol)及TMSOTf (2.0 g, 9 mmol)。在攪拌下在70℃下加熱14小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc (50 mL)與NaHCO₃飽和溶液(30 mL)之間。分離有機層且用EtOAc (50 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:1 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到1.04 g乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-氨基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基丙基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**3c**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 593。

製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-氨基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯



在攪拌下向[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-氨基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基丙基]四氫呋喃-3-基] (化合物**3c**, 1.04 g, 1.8 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加TBAF溶液(1 M

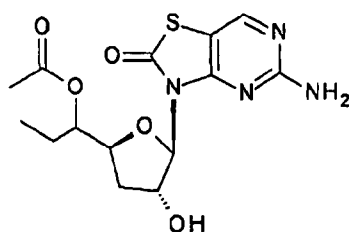
於THF中，6 mL，6 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，反應混合物用NH₄Cl飽和溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:2 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到620 mg乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯(實例3)，其藉由製備型HPLC進一步純化且分離，得到呈白色固體狀之112.8 mg實例3-A及99.8 mg實例3-B。

實例3-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22 (s, 1H), 6.04-6.07 (m, 1H), 5.74-5.80 (m, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 7.40, 10.23, 13.49 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 355。

實例3-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22 (s, 1H), 5.99-6.07 (m, 1H), 5.70-5.81 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 2.77-2.90 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.57-1.68 (m, 1H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 355。

實例4

乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯



4

向乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物2a，150 mg，0.4 mmol)

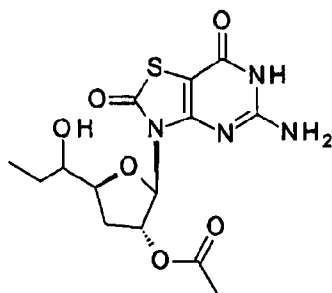
於甲醇(25 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (14 mg, 0.1 mmol)。在室溫下攪拌0.5小時後，藉由添加HOAc (12.6 mg, 0.2 mmol)將反應物調節至pH 7.0且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到呈白色固體狀之17.5 mg實例4-A及8.5 mg實例4-B。

實例4-A： 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 5.98-6.08 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.54-1.78 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.53$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(M+H)^+]$: 355。

實例4-B： 1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 8.28-8.39 (m, 1H), 6.81-6.92 (br. s., 2H), 5.76-5.86 (m, 1H), 5.46-5.58 (br. s., 1H), 4.92-5.02 (m, 1H), 4.79-4.89 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.78-1.88 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.34-1.49 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(M+H)^+]$: 355。

實例5

乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯



5

在攪拌下向5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例1, 328 mg, 1 mmol)於DCM (15 mL)中之溶液中添加TEA (404 mg, 4 mmol)及乙酸酐(48 mg, 1 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由乙酸(240 mg, 4 mmol)淬滅所得溶液，用鹽水洗滌，經 $MgSO_4$ 乾燥且真空濃縮。藉由製備型

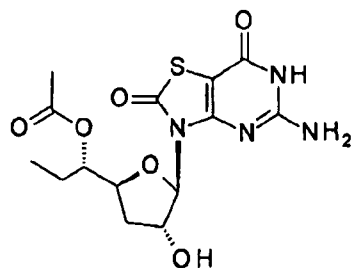
HPLC純化且分離殘餘物，得到呈白色固體狀之31.5 mg實例5-A及20.0 mg實例5-B。

實例5-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.96 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 5.63-5.77 (m, 1H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.62-2.79 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.53 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 369。

實例5-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.95 (d, *J* = 2.51 Hz, 1H), 5.68-5.77 (m, 1H), 4.04-4.14 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 1H), 2.09 (s, 4H), 1.57-1.67 (m, 1H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 369。

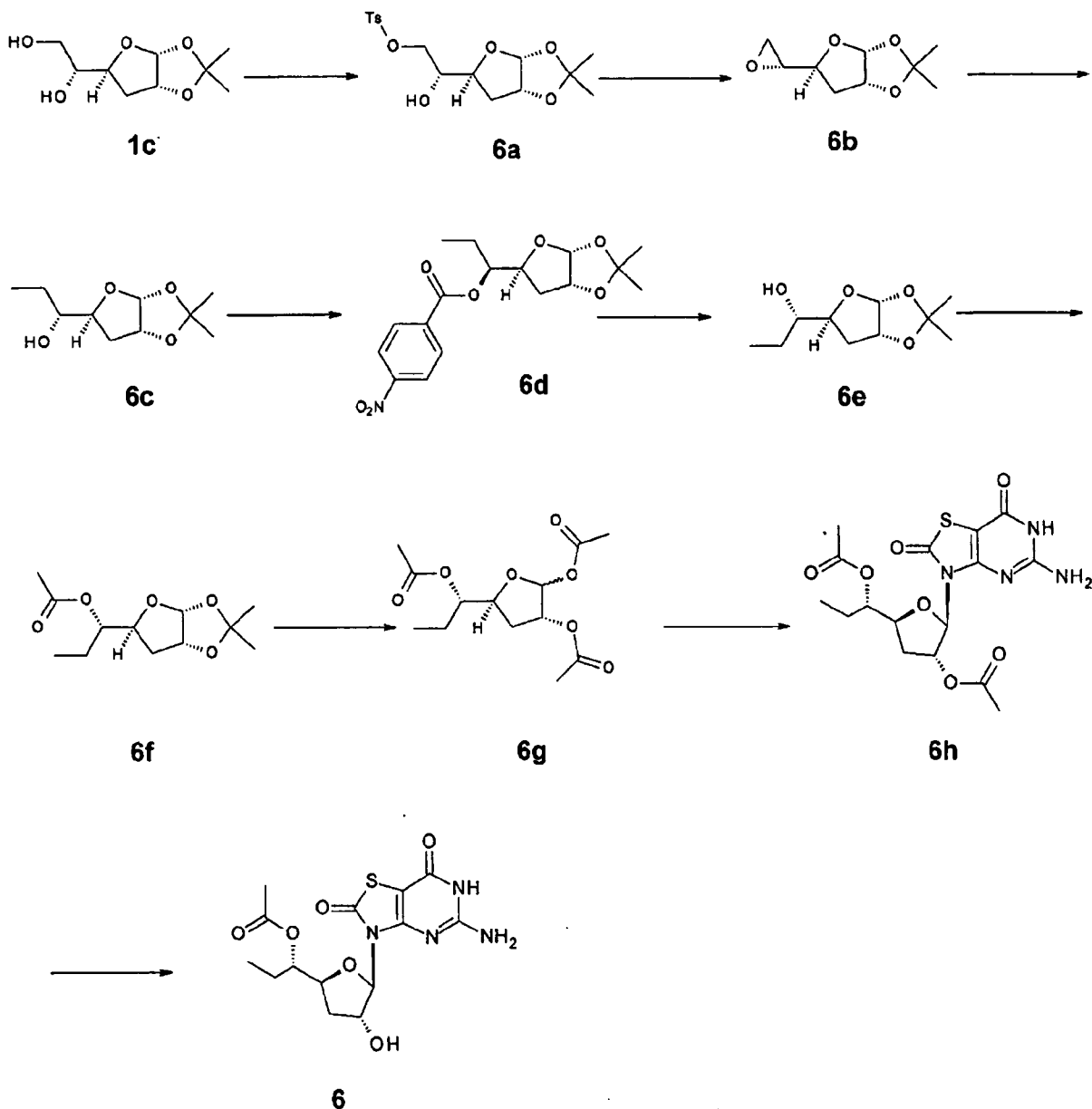
實例6

乙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯

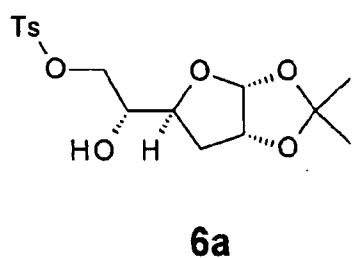


6

根據以下流程製備標題化合物：



製備 [(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-羟基-乙基]4-甲基苯磺酸酯

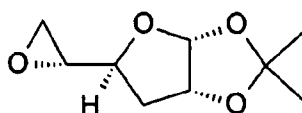


在0℃下向(1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙烷-1,2-二醇(100 g, 490 mmol)於無水吡啶(1000 mL)中之溶液中添加對甲苯磺醯氯(139 g, 735

mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由水(100 mL)淬滅所得溶液且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:10至1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到130 g呈淺黃色油狀之[(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-羥基-乙基]4-甲基苯磺酸酯(化合物**6a**)。

化合物**6a**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.82 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 5.78 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 4.75 (t, J = 4.00 Hz, 1H), 4.20- 4.12 (m, 2H), 4.03- 3.97 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39 (d, J = 3.51 Hz, 1H), 2.08-2.15 (m, 1 H), 1.75-1.80 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)。

製備(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-5-[(2*R*)-環氧乙烷-2-基]-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯



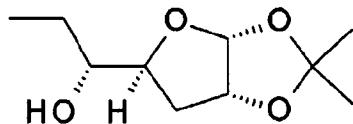
6b

在N₂氛圍下向在-70℃下冷卻之[(2*R*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-羥基-乙基]4-甲基苯磺酸酯(化合物**6a**，100 g，280 mmol)於無水THF (1500 mL)中之溶液中添加雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀(340 mL，340 mmol，1 M於THF中)。在-70℃下攪拌1小時後，將反應混合物倒入NH₄Cl飽和溶液中。分離有機層且用EtOAc萃取水相。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到40.5 g呈淺黃色油狀之(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-5-[(2*R*)-環氧乙烷-2-基]-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯(化合物**6b**)。

化合物**6b**：¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.87 (d, J = 3.76

Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 4.00$, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 5.00$, 2.80 Hz, 1H), 2.09 (dd, $J = 12.00$, 4.00 Hz, 1H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

製備 (1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇

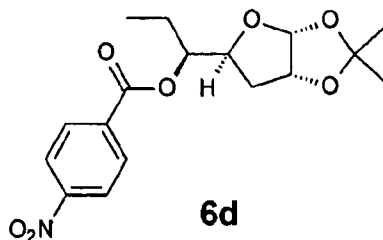


6c

在-70℃下在N₂氛圍下向CuI (19.3 g, 107 mmol)於無水THF (2000 mL)中之懸浮液中添加甲基溴化鎂(3 M於乙醚中, 537 mL, 1.61 mol)。在此溫度下攪拌1小時後, 將(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-5-[(2*R*)-環氧乙烷-2-基]-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯(化合物**6b**, 100 g, 537 mmol, 溶解於200 mL無水THF中)之溶液逐滴添加至反應混合物中。在-70℃下攪拌額外2小時後, 將反應混合物倒入NH₄Cl飽和溶液中。分離有機層且用EtOAc萃取水相兩次。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到82 g呈淺黃色固體狀之(1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物**6c**)。

化合物**6c**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.83 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.81 - 4.73 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.91-3.82 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93 - 1.89 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.53$ Hz, 3H)。

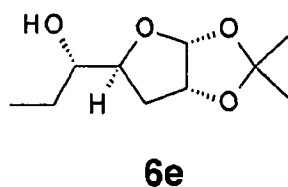
製備 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]4-硝基苯甲酸酯



在0℃下在N₂下向(1*R*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物**6c**，50 g，245 mmol)、三苯膦(195 g，743 mmol)、4-硝基苯甲酸(124 g，743 mmol)於THF (1200 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(130 g，743 mmol)。在18℃下攪拌10小時後，藉由添加NaHCO₃飽和溶液淬滅混合物且用EtOAc萃取。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到61 g呈淺黃色固體狀之(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]4-硝基苯甲酸酯(化合物**6d**)。

化合物**6d**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.34-8.22 (m, 4 H), 5.85 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 5.23- 5.17 (m, 1H), 4.76 (t, *J* = 4.27 Hz, 1H), 4.48- 4.39 (m, 1H), 2.12 (dd, *J* = 13.30, 4.52 Hz, 1H), 1.88- 1.78 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.55 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 1.01 (t, *J* = 7.40 Hz, 3 H)。

製備 (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇

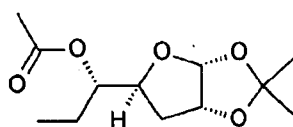


向 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]4-硝基苯甲酸酯(化合物**6d**，100

g, 285 mmol)於甲醇(1200 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (78.7 g, 570 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，過濾所得混合物。真空濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用1:8 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到54.7 g呈淺黃色固體狀之(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物**6e**)。

化合物**6e**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.81 (d, $J = 3.64$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 4.20$ Hz, 1H), 4.18- 4.11 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.59- 1.47 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

製備乙酸[(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]酯



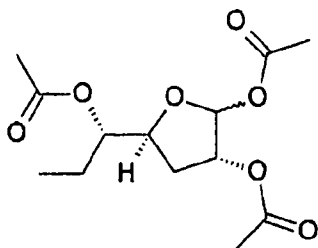
6f

向(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物**6e**, 13.5 g, 67 mmol)、TEA (81 g, 804 mmol)、DMAP (1.6 g, 13 mmol)於無水DCM (150 mL)中之攪拌溶液中添加乙酸酐(62 g, 603 mmol)。在22°C下攪拌10小時後，藉由 $NaHCO_3$ 飽和溶液淬滅反應物。分離有機層且用EtOAc萃取水相。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:8 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到13 g呈無色油狀之乙酸[(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]酯(化合物**6f**)。

化合物**6f**: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 5.83 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 4.92 (dt, $J = 7.97, 5.18$ Hz, 1H), 4.74 (t, $J = 4.00$ Hz, 1H), 4.35- 4.27 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.74- 1.56 (m,

3H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.95 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

製備乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[(1*S*)-1-乙醯氧基丙基]四氫呋喃-3-基]酯

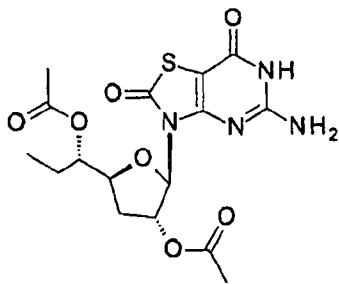


6g

在0℃下向乙酸[(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]酯(化合物**6f**，4.8 g，20 mmol)、乙酸(12.2 g，200 mmol)及乙酸酐(10.2 g，100 mmol)於無水DCM (100 mL)中之溶液中添加濃H₂SO₄ (0.5 mL)。在22℃下攪拌3小時後，藉由添加NaHCO₃飽和溶液淬滅反應物。分離有機層且用EtOAc萃取水相。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且真空濃縮。藉由矽膠管柱(用1:8 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到2.3 g呈無色油狀之乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[(1*S*)-1-乙醯氧基丙基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**6g**)。

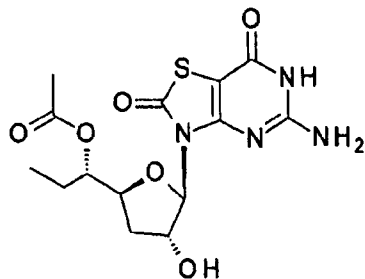
化合物**6g**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 6.12 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H), 4.83-4.91 (m, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 2.09- 2.19 (m, 9H), 1.51-1.74 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。

製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-乙醯氧基丙基]-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯

**6h**

向5-胺基-3,6-二氫嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(1.4 g, 7.5 mmol)於ACN (20 mL)中之懸浮液中添加BSA (7.7 g, 38 mmol)。在70°C下在氬氣下攪拌反應混合物0.5小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[(1*S*)-1-乙醯氧基丙基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**6g**, 720 mg, 2.5 mmol)及TMSOTf (8.3 g, 38 mmol)。在攪拌下在70°C下加熱14小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和溶液(30 mL)之間。分離有機層且用EtOAc (30 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到470 mg呈淺黃色固體狀之乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-乙醯氧基丙基]-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**6h**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]: 411。

製備乙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯

**6**

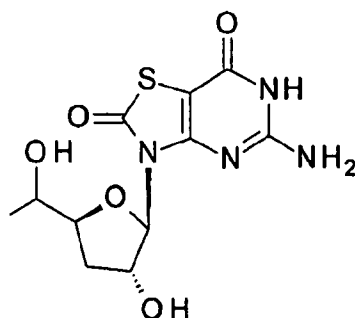
向乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-乙醯氧基丙基]-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-嘧啶并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**6h**, 210

mg, 0.5 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (136 mg, 1 mmol)。在室溫下攪拌10分鐘後，藉由添加HOAc (120 mg, 2 mmol)將反應物調節至pH 7.0，真空濃縮且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到66.7 mg呈白色固體狀之乙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯(實例6)。

實例6：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.94 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 5.00- 4.93 (m, 2H), 4.37- 4.30 (m, 1H), 2.63- 2.54 (m, 1H), 2.05 (s, 3 H), 1.91- 1.83 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.40 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 369。

實例7

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



7

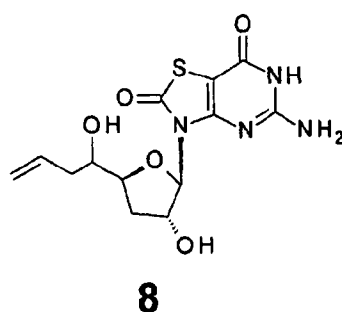
以與實例1類似之方式，藉由使用甲基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例7，得到呈白色固體狀之實例7-A及實例7-B。

實例7-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.91-5.97 (m, 1H), 4.91-4.96 (m, 1H), 4.07-4.13 (m, 1H), 3.86-3.95 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 313。

實例7-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.97 (d, $J = 2.76$ Hz, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 2.46-2.58 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 313。

實例8

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-3-烯基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



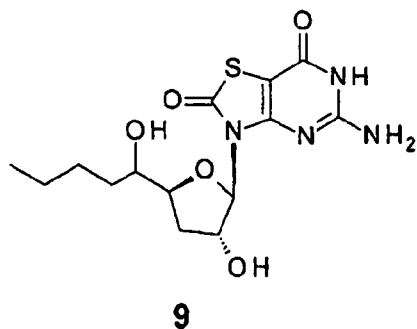
以與實例1類似之方式，藉由使用烯丙基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例8，得到呈白色固體狀之實例8-A及實例8-B。

實例8-A： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.94-5.99 (m, 1H), 5.86-5.92 (m, 1H), 5.05-5.15 (m, 3H), 4.18-4.26 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.51-2.60 (m, 1H), 2.19-2.34 (m, 2H), 1.95 (m, 1H)。MS觀測值(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 339。

實例8-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.83-5.99 (m, 2H), 4.96-5.21 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 2.58-2.73 (m, 1H), 2.27-2.38 (m, 1H), 2.19 (td, $J = 7.06, 14.24$ Hz, 1H), 1.89-2.01 (m, 1H)。MS觀測值(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$: 339。

實例9

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基戊基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



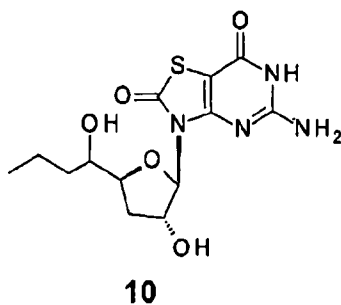
以與實例1類似之方式，藉由使用丁基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例9，得到呈白色固體狀之實例9-A及實例9-B。

實例9-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.95 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.44-1.55 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H), 0.87-0.98 (m, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 355。

實例9-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.90-5.95 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 3.69-3.77 (m, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 1.90-1.98 (m, 1H), 1.49-1.60 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 4H), 0.91-0.97 (m, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 355。

實例10

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



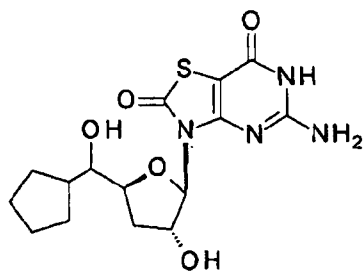
以與實例1類似之方式，藉由使用丙基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例10，得到呈白色固體狀之實例10-A及實例10-B。

實例10-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93-5.99 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.13-4.22 (m, 1H), 3.53-3.63 (m, 1H), 2.48-2.60 (m, 1H), 1.87-1.99 (m, 1H), 1.50-1.61 (m, 1H), 1.36-1.50 (m, 3H), 0.91-1.01 (m, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 341。

實例10-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.90-5.96 (m, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.11-4.19 (m, 1H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.56-2.69 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.46-1.60 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 2H), 0.96 (t, J = 6.90 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 341。

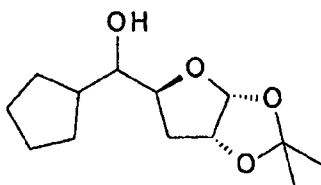
實例11

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環戊基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



11

製備 [(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-環戊基-甲醇

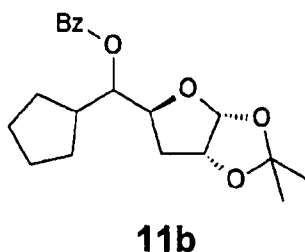


11a

在-20℃下在氬氣下向(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛(4.0 mg, 23.2 mmol)於THF (20 mL)中之溶液中添加環戊基溴化鎂(1 M於THF中, 30 mL, 30 mmol)。在-20℃下攪拌20小時後,藉由NH₄Cl飽和溶液淬滅反應物。用EtOAc (30 mL)萃取反應混合物三次。合併有機層且真空濃縮,得

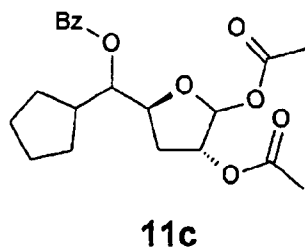
到1.2 g呈無色油狀之[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-環戊基-甲醇(化合物**11a**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ：243。

製備[[[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-環戊基-甲基]苯甲酸酯



在0℃下向[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-環戊基-甲醇(化合物**11a**，1.2 g，5.0 mmol)、TEA (3.2 g，31.2 mmol)及DMAP (100 mg)於DCM (50 mL)中之溶液中緩慢添加苯甲醯氯(1.4 g，10.0 mmol)。在25℃下攪拌混合物4小時且隨後藉由 NaHCO_3 飽和溶液淬滅。用EtOAc (100 mL)萃取反應混合物兩次。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:20至1:5 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到1.4 g呈無色油狀之[[[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-環戊基-甲基]苯甲酸酯(化合物**11b**)。

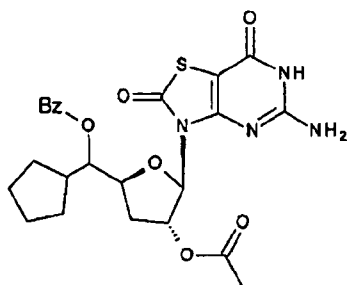
製備[環戊基-[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]甲基]苯甲酸酯



向[[[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-環戊基-甲基]苯甲酸酯(化合物**11b**，800 mg，2.3

mmol)於乙酸(2 mL)與乙酸酐(2 mL)之混合物中之溶液中添加 H_2SO_4 (0.2 mmol)。在室溫下攪拌24小時後，藉由EtOAc (40 mL)稀釋溶液且藉由添加 NaHCO_3 飽和溶液調節至pH 5.0。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到480 mg [環戊基-[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]甲基]苯甲酸酯(化合物**11c**)。

製備 [[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]-環戊基-甲基]苯甲酸酯



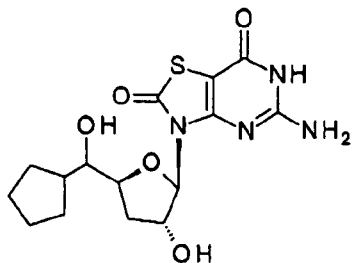
11d

向 5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮 (370 mg, 2.0 mmol)於ACN (20 mL)中之懸浮液中添加BSA (2.1 g, 10 mmol)。隨後在70°C下在氫氣下攪拌所得反應混合物0.5小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加[環戊基-[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]甲基]苯甲酸酯(化合物**11c**, 400 mg, 1.0 mmol)及TMSOTf (2.25 g, 10 mmol)。在攪拌下在70°C下加熱14小時後，真空蒸發溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與 NaHCO_3 飽和溶液(30 mL)之間。收集有機層且用EtOAc (30 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:1 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到160 g [[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]-環戊基-甲基]苯甲酸酯(化合物**11d**)。

化合物**11d**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.96-7.99 (m,

2H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 5.82-5.93 (m, 1H), 5.23-5.26 (m, 1H), 4.45-4.52 (m, 1H), 3.73-3.76 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 2.41-2.43 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.31-1.89 (m, 8H)。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環戊基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



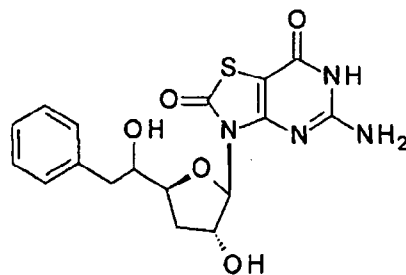
11

向[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]-環戊基-甲基]苯甲酸酯(化合物**11d**, 70 mg, 0.14 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (136 mg, 1 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由添加HOAc (120 mg, 2 mmol)將反應混合物調節至pH 7.0，真空濃縮且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到4.7 mg呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環戊基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例**11**)。

實例**11**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.91-5.93 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 2H), 4.31-4.36 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.31-1.72 (m, 8H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369。

實例12

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-苯基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

**12**

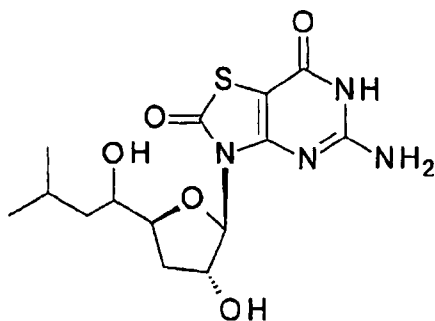
以與實例1類似之方式，藉由使用苯甲基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例12，得到呈白色固體狀之實例12-A及實例12-B。

實例12-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.24-7.33 (m, 4H), 7.16-7.24 (m, 1H), 5.93-5.98 (m, 1H), 4.94-4.97 (m, 1H), 4.22 (dt, *J* = 4.02, 7.53 Hz, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 2.74-2.90 (m, 2H), 2.60 (td, *J* = 7.53, 13.05 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 389。

實例12-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.51-7.57 (m, 1H), 7.09-7.25 (m, 4H), 5.91-5.96 (m, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 4.93-5.00 (m, 2H), 4.39-4.48 (m, 1H), 2.74-2.87 (m, 1H), 2.28-2.35 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 389。

實例13

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-3-甲基-丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

**13**

以與實例1類似之方式，藉由使用異丁基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例13，得到呈

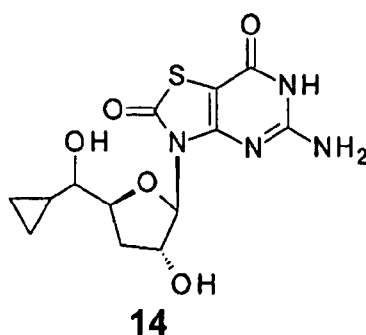
白色固體狀之實例13-A及實例13-B。

實例13-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93-5.99 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 1H), 2.48-2.59 (m, 1H), 1.81-1.98 (m, 2H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 6.78 Hz, 6H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 355。

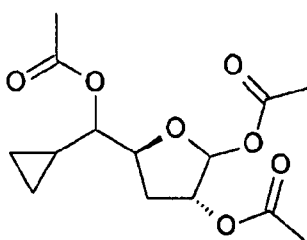
實例13-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.89-5.96 (m, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.08-4.17 (m, 1H), 3.81-3.89 (m, 1H), 2.58-2.69 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 1.78-1.89 (m, 1H), 1.23-1.40 (m, 2H), 0.94 (dd, *J* = 6.65, 14.18 Hz, 6H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 355。

實例14

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

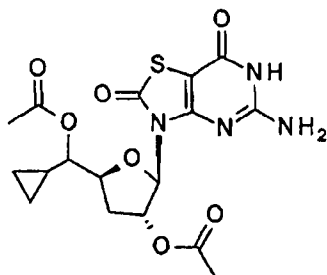


製備乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]四氫呋喃-3-基]酯



以與乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物1*f*)類似之方式，藉由使用環丙基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備化合物14a。

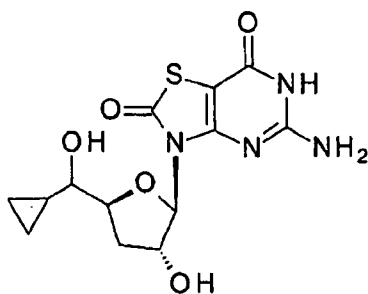
製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯



14b

以與乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1g**)類似之方式，藉由使用乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**14a**)替代乙酸[(3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1f**)，製備化合物**14b**。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：441。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



14

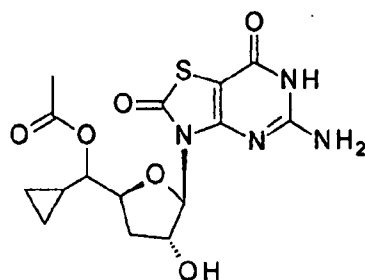
以與實例**1**類似之方式，藉由使用乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**14b**)替代乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1g**)製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例**14**，得到呈白色固體狀之實例**14-A**及實例**14-B**。

實例14-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.94-6.00 (m, 1H), 4.93-4.96 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.54-2.66 (m, 1H), 1.98-2.06 (m, 1H), 0.88-0.99 (m, 1H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.26-0.39 (m, 2H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻]：339。

實例14-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93-5.96 (m, 1H), 4.92-5.00 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 2.68-2.79 (m, 1H), 1.94-2.05 (m, 1H), 0.81-0.92 (m, 1H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.35-0.43 (m, 1H), 0.25-0.33 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻]：339。

實例15

乙酸[[*(2S,4R,5R)*-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]環丙基-甲基]酯



15

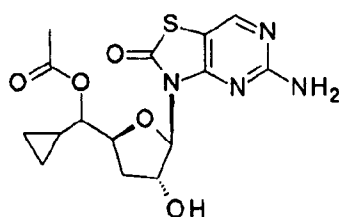
向乙酸[*(2R,3R,5S)*-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物14b，粗產物，220 mg，0.5 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (136 mg，1 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，藉由添加HOAc (120 mg，2 mmol)將反應物調節至pH 7.0，真空濃縮且藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到7.5 mg呈白色固體狀之實例15-A及7.5 mg實例15-B。

實例15-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.94-5.98 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.39-4.47 (m, 2H), 2.62-2.70 (m, 1H), 1.92-2.07 (m, 4H), 1.03-1.12 (m, 1H), 0.60-0.66 (m, 1H), 0.38-0.55 (m, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻]：381。

實例15-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.89-5.96 (m, 1H), 4.94-4.99 (m, 1H), 4.60-4.67 (m, 1H), 4.37-4.45 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 0.98-1.08 (m, 1H), 0.58-0.66 (m, 1H), 0.46-0.53 (m, 1H), 0.36 (m, 2H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 381。

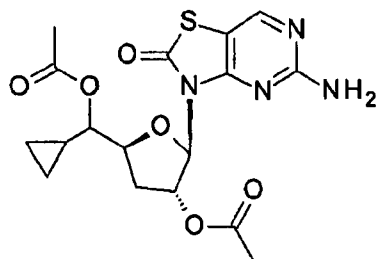
實例16

乙酸[(*S*)-[(*2S,4R,5R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]-環丙基-甲基]酯



16

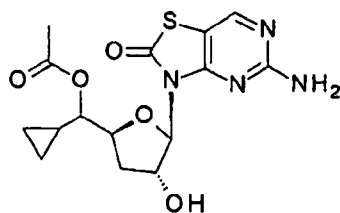
製備乙酸[(*2R,3R,5S*)-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(16a)



16a

以與乙酸[(*2R,3R,5S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物2a)類似之方式，藉由使用乙酸[(*3R,5S*)-2-乙醯氧基-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物14a)替代乙酸[(*3R,5S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基丙基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物1f)，製備化合物16a。

製備乙酸[(*S*)-[(*2S,4R,5R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]-環丙基-甲基]酯



16

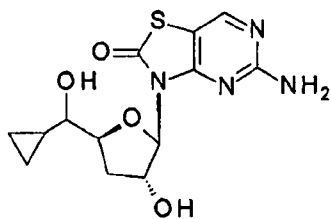
以與實例4類似之方式，藉由使用乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**16a**)替代乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**2a**)，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例**16**，得到呈白色固體狀之實例**16-A**及實例**16-B**。

實例16-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.21 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.38-4.52 (m, 2H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96-2.00 (m, 1H), 1.02-1.12 (m, 1H), 0.59-0.67 (m, 1H), 0.49-0.55 (m, 1H), 0.36-0.48 (m, 2H)。MS觀測值(ESI)⁺ [(M+H)⁺] : 367。

實例16-B：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.18-8.25 (m, 1H), 5.98-6.07 (m, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.64-4.72 (m, 1H), 4.40-4.51 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.94-2.00 (m, 1H), 0.96-1.09 (m, 1H), 0.58-0.68 (m, 1H), 0.44-0.55 (m, 1H), 0.27-0.41 (m, 2H)。MS觀測值[(M+H)⁺] : 367。

實例17

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮

**17**

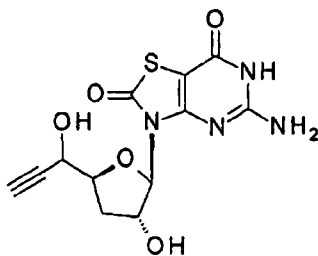
以與實例**2**類似之方式，藉由使用乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[乙醯氧基(環丙基)甲基]-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**16a**)替代乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**2a**)，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例**17**，得到呈白色固體狀之實例**17-A**及實例**17-B**。

實例**17-A**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.22 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 3.01 Hz, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H), 2.00-2.09 (m, 1H), 0.89-0.98 (m, 1H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.32-0.41 (m, 2H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M+H)⁺] : 325。

實例**17-B**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 5.99-6.06 (m, 1H), 4.96-5.02 (m, 1H), 4.33-4.40 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 1H), 0.83-0.92 (m, 1H), 0.49-0.58 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 1H), 0.26-0.33 (m, 1H)。MS觀測值[(M+H)⁺] : 325。

實例18

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丙-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

**18**

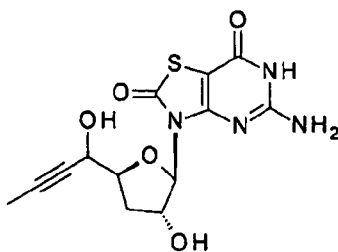
以與實例1類似之方式，藉由使用乙炔基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例18，得到呈白色固體狀之實例18-A及實例18-B。

實例18-A：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.00 (d, J = 2.51 Hz, 1H), 4.90-4.98 (m, 1H), 4.35-4.42 (m, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 1H), 1.97-2.11 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 323。

實例18-B：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.26-11.41 (br. s, 1H), 6.90-7.07 (br. s, 2H), 5.71-5.77 (m, 1H), 5.56-5.64 (m, 1H), 5.44-5.50 (m, 1H), 4.78-4.86 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.02-4.13 (m, 1H), 2.41-2.47 (m, 1H), 1.80-1.92 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 323。

實例19

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

**19**

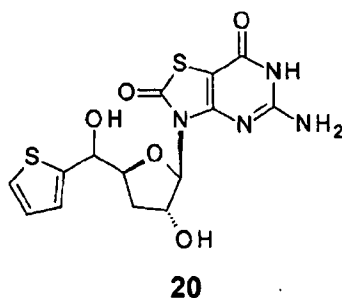
以與實例1類似之方式，藉由使用丙炔基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例19，得到呈白色固體狀之實例19-A及實例19-B。

實例19-A： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.97-6.03 (m, 1H), 4.92-4.97 (m, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 2.26$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI $^-$) [(M-H) $^-$] : 337。

實例19-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.98 (m, 1H), 4.95-5.01 (m, 1H), 4.41-4.46 (m, 1H), 4.24-4.32 (m, 1H), 2.67-2.77 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.01$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI $^-$) [(M-H) $^-$] : 337。

實例20

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-[羥基(2-噻吩基)甲基]四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



以與實例1類似之方式，藉由使用2-噻吩基鋰替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例20，得到呈白色固體狀之實例20-A及實例20-B。

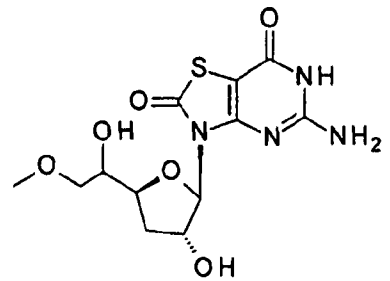
實例20-A： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.33-7.39 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 6.02-6.06 (m, 1H), 4.90-4.97 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 2.52-2.57 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H)。MS觀測值(ESI $^-$) [(M-H) $^-$] : 381。

實例20-B： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.30-7.34 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 5.02$ Hz, 1H), 5.96 (d, $J = 3.76$ Hz, 1H), 5.09-5.14 (m, 1H), 4.98-5.04 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 1H), 2.69-2.77 (m,

1H), 1.94-2.02 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 381。

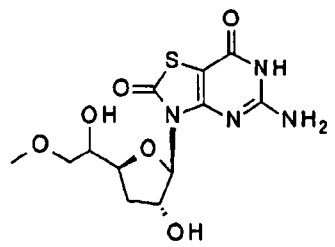
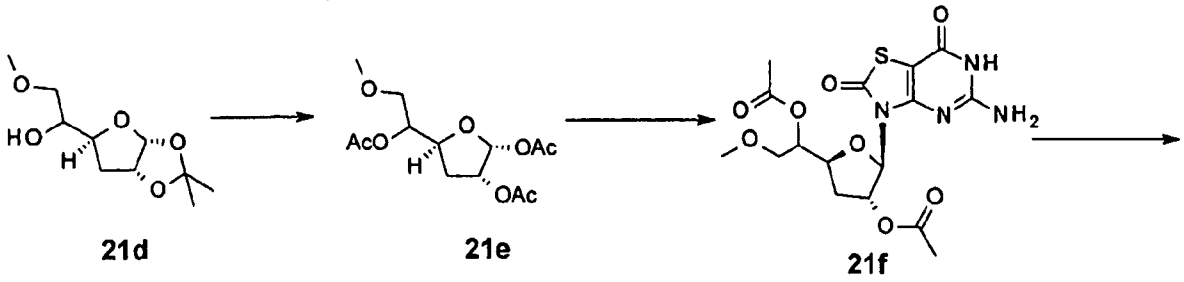
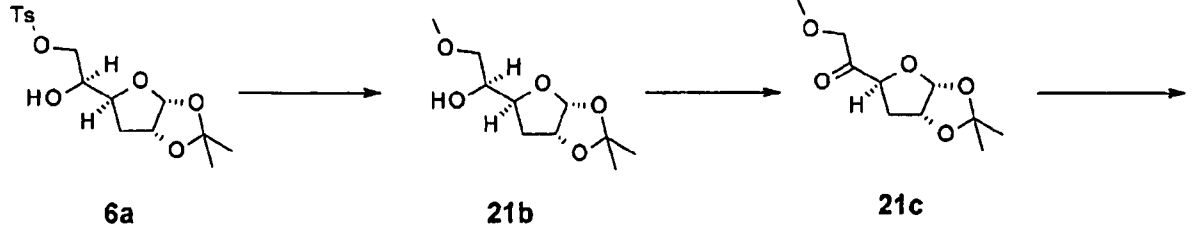
實例21

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



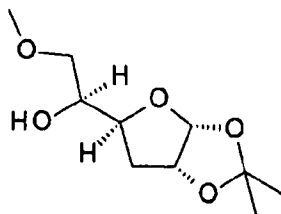
21

根據以下流程製備標題化合物：



21

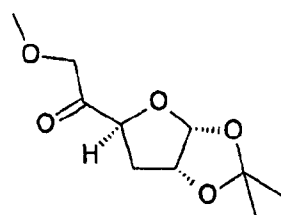
製備 (1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇

**21b**

向 [(2*S*)-2-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-羥基-乙基]4-甲基苯磺酸酯(化合物 **6a** , 3.2 g , 8.9 mmol)於甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加K₂CO₃ (5.4 g , 40 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，真空濃縮所得溶液且藉由矽膠管柱層析(用1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到1.62 g呈無色油狀之(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物**21b**)。

化合物**21b** : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.76-5.83 (m, 1H), 4.67-4.77 (m, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 1H), 3.46 (d, *J* = 3.76 Hz, 1H), 3.31-3.42 (m, 4H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.01-2.10 (m, 1H), 1.78-1.90 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)。

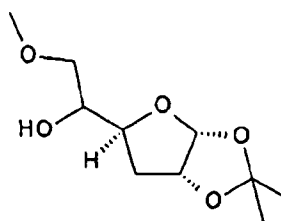
製備 1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇

**21c**

在攪拌下向(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物**21b** , 1.62 g , 7.4 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(4.7 g , 11 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，過濾所得溶液且真空濃縮濾

液。藉由矽膠管柱層析(用1:2 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到1.4 g呈無色油狀之1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物**21c**)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ ：234。

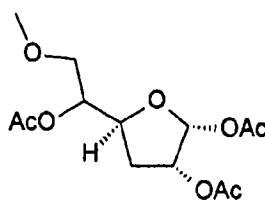
製備1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇



21d

向1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物**21c**，1.4 g，6.5 mmol)於甲醇(50 mL)中之攪拌溶液中添加硼氫化鈉(494 mg，13 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由 NH_4Cl 飽和溶液淬滅所得溶液且真空濃縮。使殘餘物懸浮於EtOAc中且隨後過濾。真空濃縮濾液，得到1.24 g呈無色油狀之1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物**21d**)之粗產物。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ ：236。

製備乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-3-基]酯

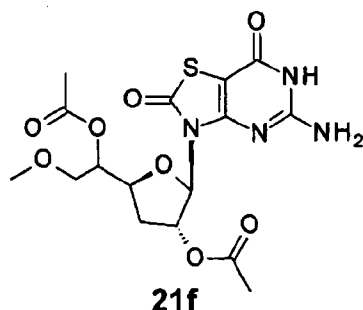


21e

向1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]-2-甲氧基-乙醇(化合物**21d**，1.24 g，5.7 mmol)於

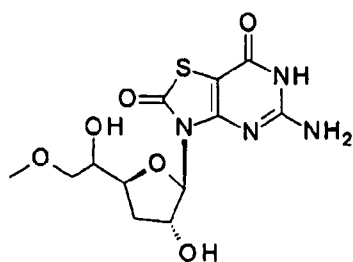
乙酸 (4 mL) 與乙酸酐 (4 mL) 之混合物中之溶液中添加 H_2SO_4 (0.3 mmol)。在室溫下攪拌 24 小時後，藉由 EtOAc (40 mL) 稀釋溶液且藉由添加 NaHCO_3 飽和溶液調節至 pH 8.0。分離有機層，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥，真空濃縮且藉由矽膠管柱層析 (用 1:2 EtOAc/石油醚溶離) 純化殘餘物，得到 1.5 g 呈無色油狀之乙酸 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-3-基]酯 (化合物 **21e**)。MS 觀測值 (ESI^+) [($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$] : 322。

製備乙酸 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基-2-甲氧基-乙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并 [4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯



向 5-胺基-3,6-二氫噻唑并 [4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮 (368 mg, 2.0 mmol) 於 ACN (20 mL) 中之懸浮液中添加 BSA (1.2 mg, 6.0 mmol)。在 70°C 下在氫氣下攪拌反應混合物 0.5 小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加乙酸 [(2*R*,3*R*,5*S*)-2-乙醯氧基-5-(1-乙醯氧基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-3-基]酯 (化合物 **21e**, 304 mg, 1.0 mmol) 及 TMSOTf (666 mg, 3.0 mmol)。在攪拌下在 70°C 下加熱 14 小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於 EtOAc 與 NaHCO_3 飽和溶液 (30 mL) 之間。分離有機層且用 EtOAc (30 mL) 萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮，得到 320 mg 乙酸 [(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基-2-甲氧基-乙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并 [4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯 (化合物 **21f**) 之粗產物，其不經純化即用於下一步驟中。MS 觀測值 (ESI^-) [($\text{M}-\text{H}$) $^-$] : 427。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



21

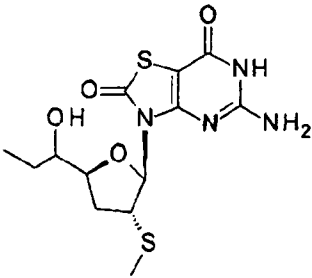
向乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基-2-甲氧基-乙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-3-基]酯(化合物**21f**，以上製備)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (272 mg, 2 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由添加HOAc (240 mg, 4 mmol)將反應混合物調節至pH 7-8，真空濃縮且藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到22.6 mg呈白色固體狀之實例**21-A**及22.3 mg實例**21-B**。

實例**21-A**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.92-5.98 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 3.72-3.79 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 343。

實例**21-B**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.91-5.96 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.49-3.56 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.63-2.73 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 343。

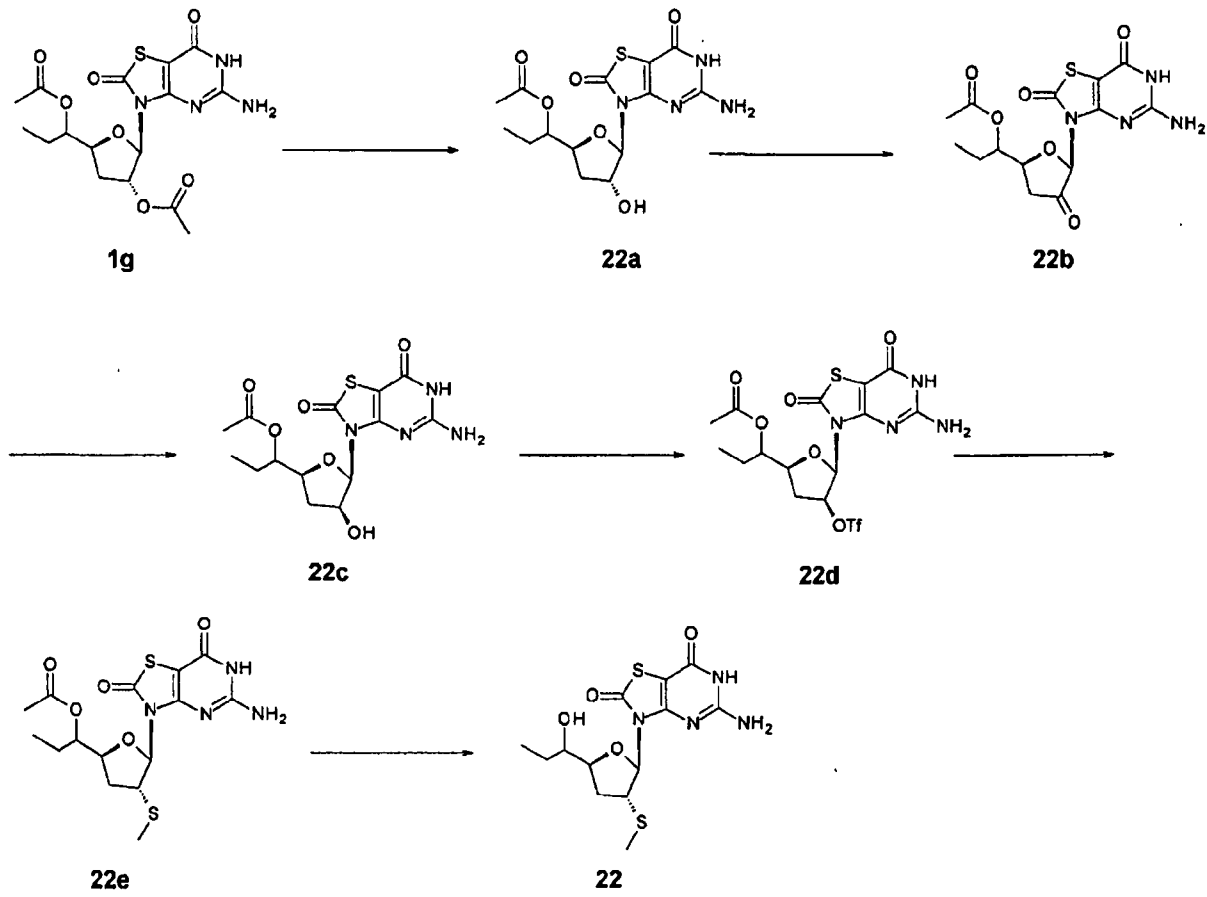
實例22

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-羥丙基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

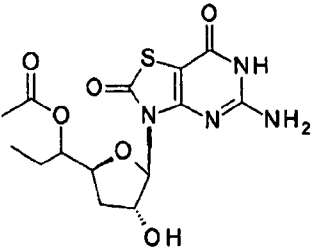


22

根據以下流程製備標題化合物：



製備乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氫呋喃-2-基]丙酯

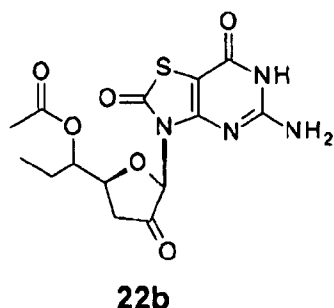


22a

向乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-乙醯氧基丙基)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-

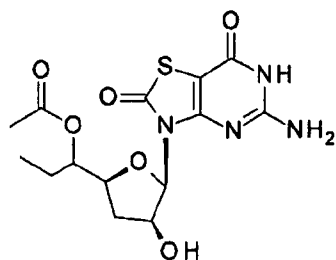
6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基]四氫呋喃-3-基]酯(化合物**1g**，7.0 g，16.9 mmol)於甲醇(200 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.18 g，8.5 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由添加HOAc (1.2 g，17 mmol)將反應混合物調節至pH 6.0且真空濃縮，且藉由矽膠管柱層析(用1:2 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到2.8 g呈黃色固體狀之乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22a**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：369。

製備乙酸1-[(2*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-側氧基-四氫呋喃-2-基]丙酯



向乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22a**，2.8 g，7.6 mmol)於THF (100 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(4.8 g，11.3 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，過濾所得溶液且真空濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用1:10甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到2.8 g乙酸1-[(2*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-側氧基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22b**)之粗產物。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：367。

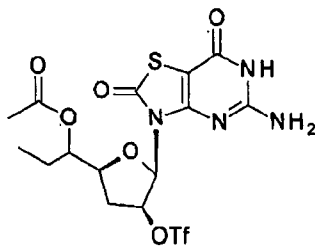
製備乙酸1-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯



22c

向乙酸1-[(2*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-側氧基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22b**，2.8 g，7.6 mmol)於THF (50 mL)中之攪拌溶液中添加氫化三-第三丁氧基鋁鋰(1 M於THF中，15 mL，15 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由NH₄Cl飽和溶液淬滅所得溶液且過濾。真空濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(用1:10甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到1.76 g 乙酸1-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22c**)之粗產物。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：369。(參考 *Tetrahedron* **1984**, 40, 125-135)。

製備乙酸1-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]丙酯

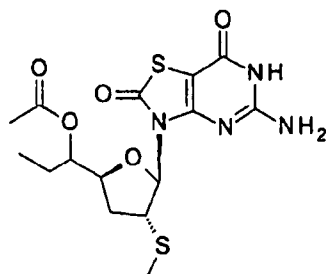


22d

向乙酸1-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羟基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22c**，1.76 g，0.46 mmol)於DCM (30 mL)中之攪拌溶液中添加吡啶(154 mg，1.9 mmol)及三氟甲磺酸酐(197 mg，0.7 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，用水、鹽水洗滌所得溶液，經Na₂SO₄乾燥。真空濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(用1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到420 mg 乙酸1-

[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物 **22d**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 502。

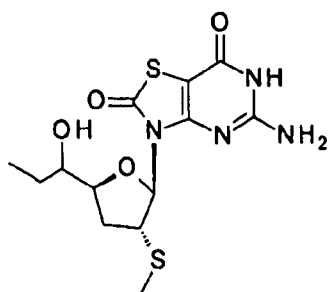
製備乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]丙酯



22e

向乙酸1-[(2*S*,4*S*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物 **22d**，420 mg，0.83 mmol)於DMF (7 mL)中之攪拌溶液中添加硫代甲醇鈉(84 mg，1.2 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，用EtOAc稀釋所得溶液，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物 **22e**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺] : 399。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-羥丙基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



22

向乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧

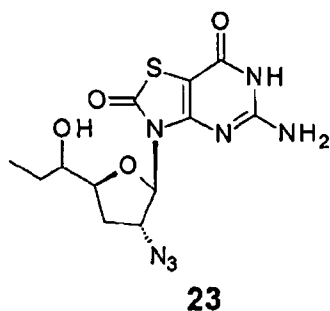
啖-3-基)-4-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**22e**，200 mg，0.5 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (272 mg，2 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由添加HOAc (120 mg，2 mmol)將反應混合物調節至pH 7.0，真空濃縮且藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到4.7 mg呈白色固體狀之實例**22-A**及1.8 mg實例**22-B**。

實例**22-A**： 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.09-6.16 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 3.97-4.06 (m, 1H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 1.41-1.61 (m, 2H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H)。MS觀測值(ESI $^-$) [(M-H) $^-$] : 357。

實例**22-B**： 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 6.05-6.12 (m, 1H), 4.01-4.11 (m, 2H), 3.65-3.74 (m, 1H), 2.67-2.78 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.98-2.05 (m, 1H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 1H), 1.01 (t, J = 7.2Hz, 3H)。MS觀測值(ESI $^-$) [(M-H) $^-$] : 357。

實例23

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



以與實例**22**類似之方式，藉由使用疊氮化鈉替代硫代甲醇鈉，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例**23**，得到呈白色固體狀之實例**23-A**及實例**23-B**。

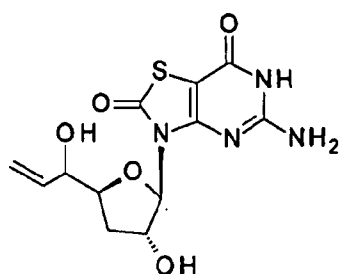
實例**23-A**： 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.93-5.99 (m, 1H), 4.95-5.00 (m, 1H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 1H), 2.63-2.75 (m,

1H), 2.03-2.12 (m, 1H), 1.51-1.61 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 352。

實例23-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.92-5.97 (m, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 4.02-4.10 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.06-2.15 (m, 1H), 1.53-1.68 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.00 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 352。

實例24

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻啉并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



24

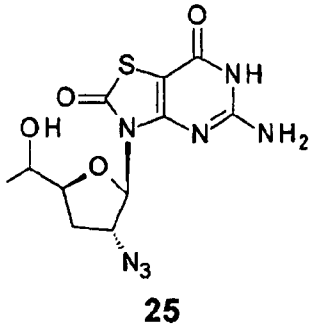
以與實例1類似之方式，藉由使用乙烯溴化鎂替代乙基鎂，製備標題化合物。藉由製備型HPLC純化且分離實例24，得到呈白色固體狀之實例24-A及實例24-B。

實例24-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.96-6.01 (m, 1H), 5.86-5.96 (m, 1H), 5.33-5.43 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 1H), 4.91-4.95 (m, 1H), 4.16-4.23 (m, 1H), 4.09-4.16 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 357。

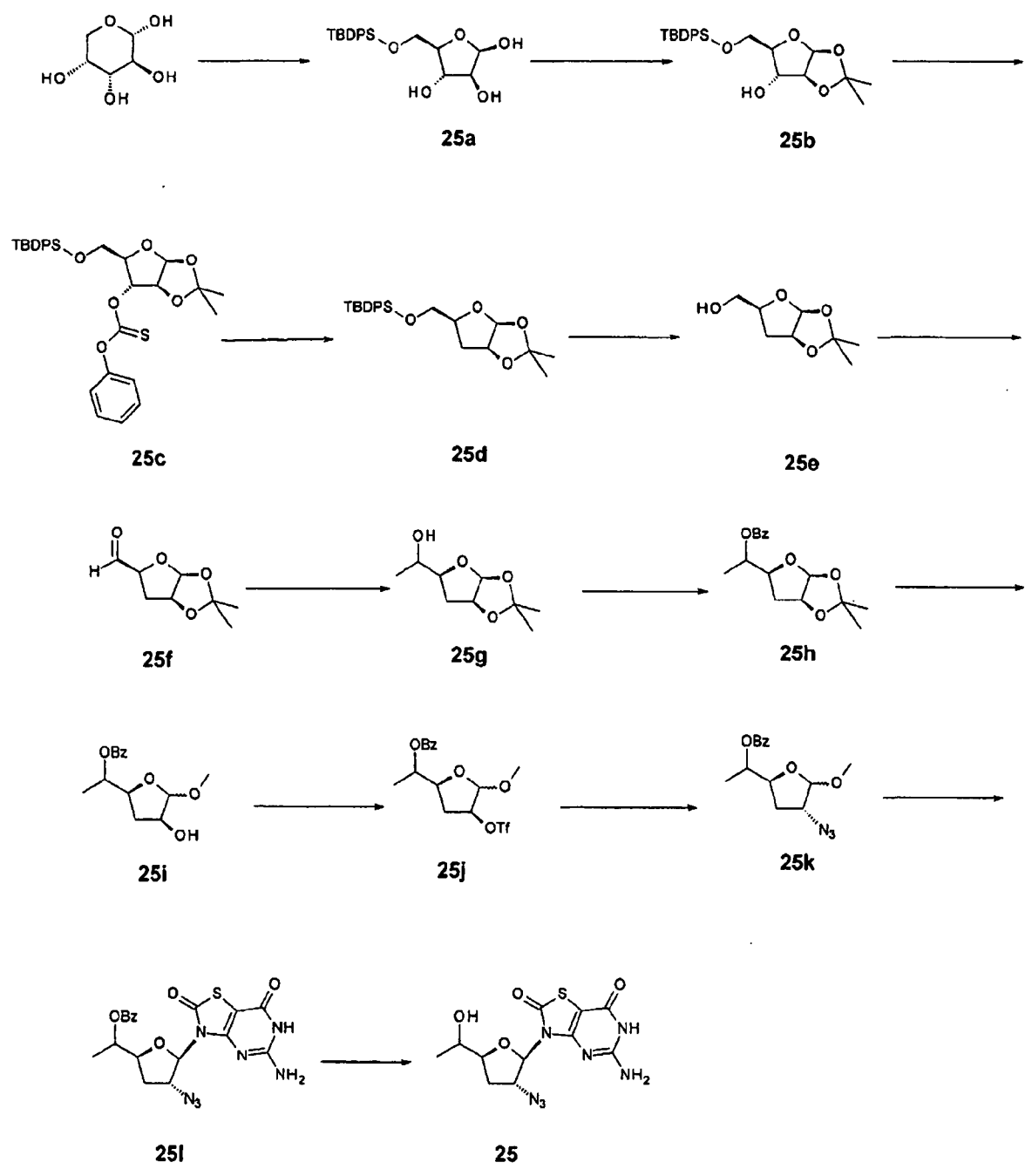
實例24-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.93-5.95 (m, 1H), 5.84-5.92 (m, 1H), 5.37 (td, $J = 1.76, 17.32$ Hz, 1H), 5.17-5.23 (m, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 4.29 (br. s., 1H), 4.22 (d, $J = 4.52$ Hz, 1H), 2.57-2.68 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 357。

實例25

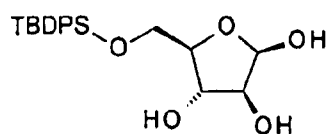
5-胺基-3-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-((*S*)-1-羥乙基)四氫呋喃-2-基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7(3*H*,6*H*)-二酮



根據以下流程製備標題化合物：



製備 (2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-2,3,4-三醇

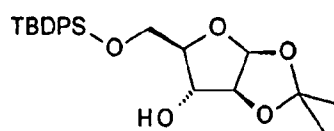


25a

向D-阿拉伯糖(50 g, 0.33 mol)於DMF (500 mL)中之攪拌溶液中添加咪唑(45 g, 0.66 mol)及第三丁基氯二苯矽烷(109 g, 0.4 mol)。在室溫下攪拌2小時後，用EtOAc (2000 mL)稀釋所得溶液，用水、鹽水洗滌且經Na₂SO₄乾燥。真空濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(用1:11 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到33 g (2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-2,3,4-三醇(化合物**25a**)。

化合物**25a**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.66-7.75 (m, 4H), 7.38-7.52 (m, 6H), 5.44-5.50 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 1.76 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.93-4.00 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 1.02-1.09 (m, 9H)。

製備(3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-醇



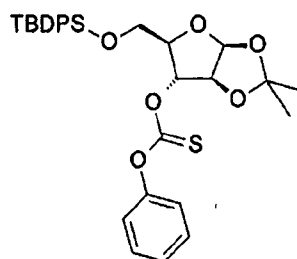
25b

向(2*R*,3*S*,5*R*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-2,3,4-三醇(化合物**25a**, 33 g, 85 mmol)於丙酮(250 mL)中之攪拌溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(13.2 g, 127 mmol)及對甲苯磺酸(1 g, 5.8 mmol)。在60℃下攪拌2小時後，藉由添加NaHCO₃飽和溶液將所得溶液調節至pH 7.0且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:11 EtOAc/石油

醚溶離)純化殘餘物，得到20 g (3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-醇(化合物**25b**)。

化合物**25b**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.66-7.71 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 7.78 Hz, 6H), 5.87-5.93 (m, 1H), 4.55-4.60 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.80-3.89 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

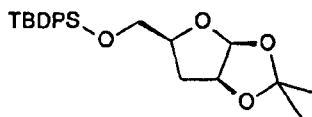
製備[(3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-基]氧基-苯氧基-甲硫酮



25c

向(3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-醇(化合物**25b**，23 g，50 mmol)於DCM (200 mL)中之溶液中添加含氯甲硫代酸鄰苯酯(10.3 g，60 mmol)及吡啶(7.9 g，100 mmol)之DCM。在室溫下攪拌隔夜後，用鹽水洗滌所得混合物，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到20 g [(3a*S*,5*R*,6a*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-基]氧基-苯氧基-甲硫酮(化合物**25c**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]：582。

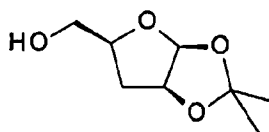
製備[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲氧基-第三丁基-二苯基-矽烷

**25d**

向[(3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-6-基]氧基-苯氧基-甲硫酮(化合物**25c**, 17 g, 30 mmol)於甲苯(150 mL)中之溶液中添加三(三甲基矽烷基)矽烷(16.4 g, 66 mmol)及偶氮二異丁腈(98 mg, 0.6 mmol), 在130℃下在氮氣下加熱混合物3小時。反應完成後, 真空濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析(用1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到11 g [(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲氧基-第三丁基-二苯基-矽烷(化合物**25d**)。

化合物**25d**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.70 (qd, $J = 1.89$, 5.87 Hz, 4H), 7.37-7.46 (m, 6H), 5.78-5.83 (m, 1H), 4.72-4.78 (m, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 6.78$ Hz, 2H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

製備[(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲醇

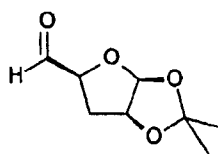
**25e**

在攪拌下向[(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲氧基-第三丁基-二苯基-矽烷(化合物**25d**, 11 g, 26.6 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加TBAF溶液(1 M於THF中, 6 mL, 6 mmol)。在室溫下攪拌4小時後, 用 NH_4Cl 飽和溶液洗滌反應溶液, 經 Na_2SO_4 乾燥, 真空濃縮且藉由矽膠管柱層析

(用1:2 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到5.8 g [(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲醇(化合物**25e**)。

化合物**25e**： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5.81-5.89 (m, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.32-4.41 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 1.97-2.09 (m, 1H), 1.57-1.59 (s, 6H)。

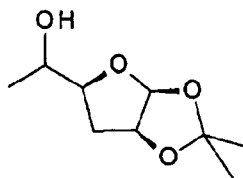
製備(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛



25f

向[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲醇(化合物**25e**，2 g，11.5 mmol)於THF (20 mL)中之攪拌溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(7.2 g，17.2 mmol)。室溫攪拌2小時後，過濾所得溶液且真空濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到1.2 g (3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛(化合物**25f**)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$ ：190。

製備1-[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙醇

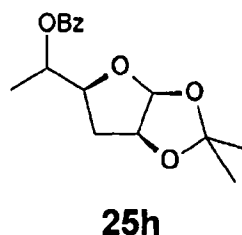


25g

在 -20°C 下在氫氣下向(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-甲醛(化合物**25f**，800 mg，1 mmol)

於THF (20 mL)中之溶液中添加甲基溴化鎂(2 M於THF中，0.7 mL，1.4 mmol)。在-20℃下攪拌20小時後，反應物藉由NH₄Cl飽和溶液淬滅，用EtOAc (30 mL)萃取三次。合併有機層且真空濃縮，得到400 mg 1-[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙醇(化合物**25g**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]：206。

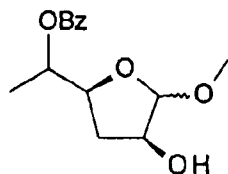
製備苯甲酸 1-[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙酯



向 1-[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙醇(化合物**25g**，200 mg，1.06 mmol)於DCM (8 mL)中之經冷卻溶液中添加苯甲醯氯(178 mg，1.28 mmol)及DMAP (259 mg，2 mmol)。添加後，使混合物自然升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋所得混合物且用NH₄Cl飽和水溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到170 mg苯甲酸 1-[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙酯(化合物**25h**)。

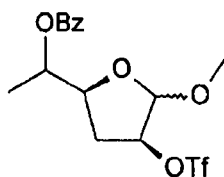
化合物**25h**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.05 (s, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.46 (s, 2H), 5.85 (d, *J* = 4.02 Hz, 1H), 5.38-5.52 (m, 1H), 4.73-4.83 (m, 1H), 4.13-4.25 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 4.77 Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H)。

製備苯甲酸 1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]乙酯

**25i**

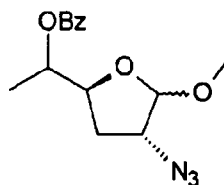
在室溫下攪拌苯甲酸 1-[(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]乙酯(化合物**25h**，170 mg，18 mmol)於HCl溶液(0.1 N於MeOH中，3 mL)中之溶液隔夜。藉由氫氧化鉍中和所得混合物且真空濃縮。使殘餘物懸浮於EtOAc中且隨後過濾，真空濃縮濾液，得到148 mg苯甲酸 1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25i**)之粗產物，其直接用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ：267。

製備苯甲酸 1-[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]乙酯

**25j**

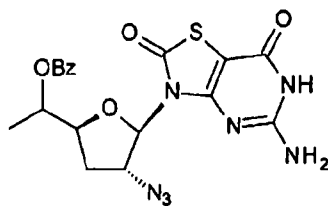
在0℃下向苯甲酸 1-[(2*S*,4*S*)-4-羥基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25i**，483 mg)及DMAP (885 mg，7.3 mmol)於DCM (20 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸酐(665 mg，2.36 mmol)。在室溫下攪拌0.5小時後，藉由NaHCO₃飽和溶液淬滅反應物且用DCM萃取三次。合併有機層，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到740 mg呈油狀之苯甲酸 1-[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25j**)之粗產物，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ：400。

製備苯甲酸 1-[(2*S*,4*R*)-4-疊氮基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]乙酯

**25k**

在室溫下向苯甲酸1-[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25j**，400 mg，1 mmol)於DMF (2 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(65 mg，1.05 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時。將反應混合物分配於EtOAc與H₂O之間，分離有機層且用EtOAc萃取水層兩次。合併有機層，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到600 mg苯甲酸1-[(2*S*,4*R*)-4-疊氮基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25k**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

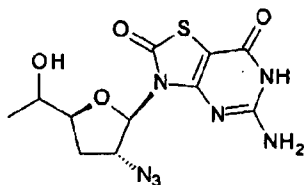
製備苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-疊氮基-四氫呋喃-2-基]乙酯

**25l**

向5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(186 mg，1 mmol)於ACN (10 mL)中之懸浮液中添加BSA (630 mg，3 mmol)。隨後在70 °C下在氬氣下攪拌所得反應混合物0.5小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加苯甲酸1-[(2*S*,4*R*)-4-疊氮基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25k**，300 mg，1.0 mmol)及TMSOTf (1.15 g，5 mmol)。在70°C下加熱14小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和溶液(30 mL)之間。分離有機層且用EtOAc (30 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到600 mg苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-

噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-疊氮基-四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25I**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ：442。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



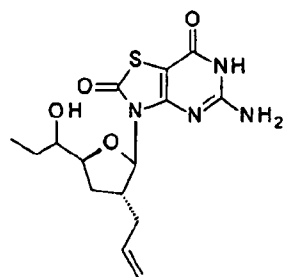
25

向苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-疊氮基-四氫呋喃-2-基]乙酯(化合物**25I**，600 mg，粗產物)於MeOH (8 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (187 mg，1.4 mmol)。在室溫下攪拌5小時後，真空濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到30 mg呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例**25**)。

實例**25**： ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.26 (s, 1H), 6.96 (br. s., 2H), 5.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.03 (dt, $J = 7.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (dt, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.57-3.67 (m, 1H), 2.53-2.68 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 13.2, 6.0, 2.6$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ：338。

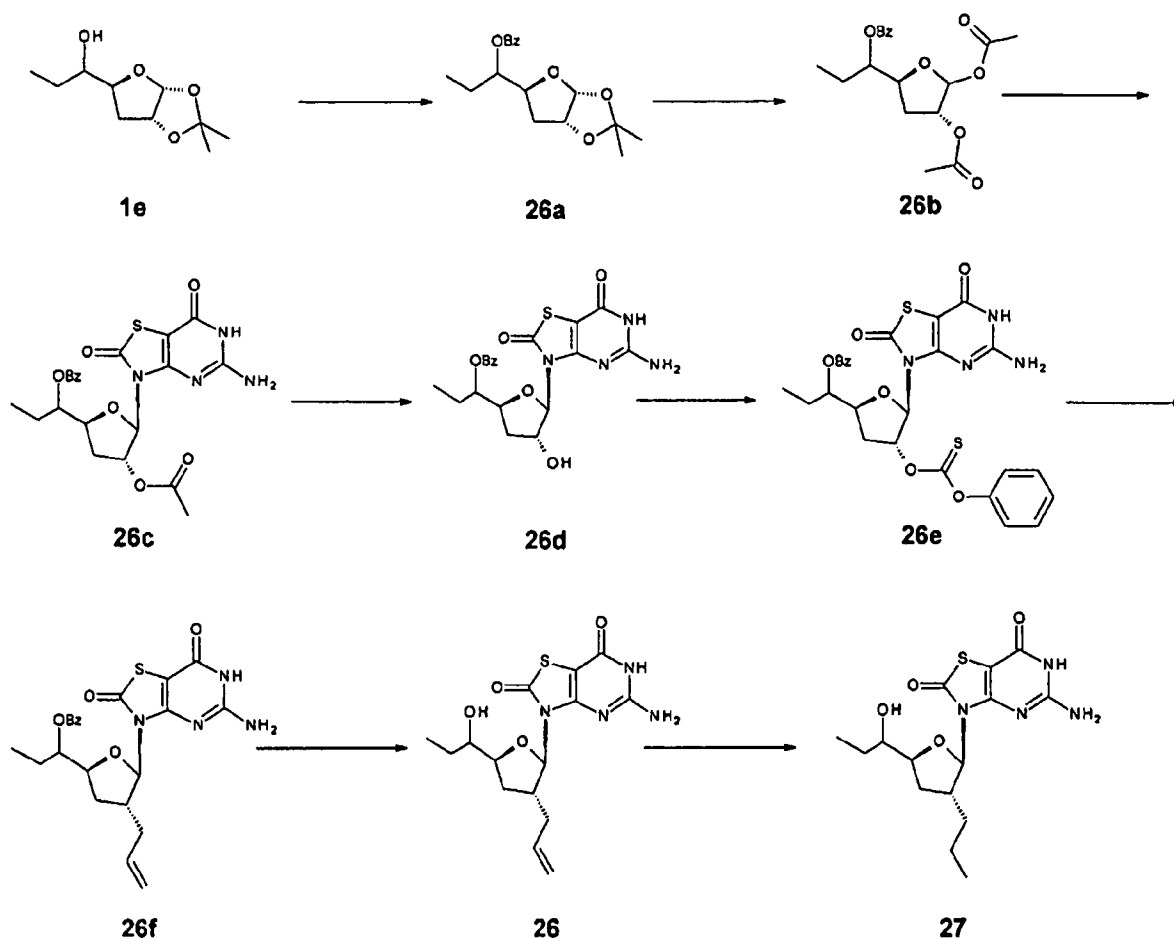
實例26

3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

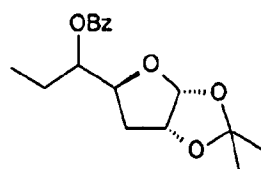


26

根據以下流程製備標題化合物：



製備苯甲酸 1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙酯

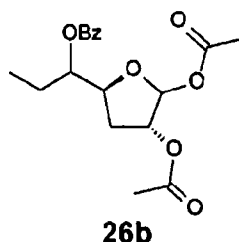


26a

在0℃下向粗產物1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃

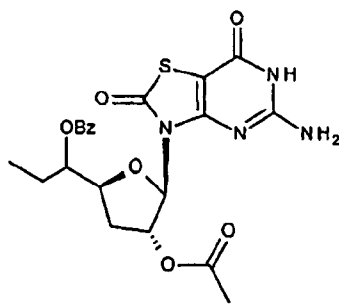
并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物**1e**，8.08 g，40.0 mmol)及吡啶(16.1 mL，200 mmol)於DCM中之攪拌溶液中逐滴添加苯甲醯氯(5.0 mL，43.0 mmol)。添加後，使混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。所得混合物用1 N鹽酸、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到6.86 g 苯甲酸1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙酯(化合物**26a**)。

製備苯甲酸1-[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]丙酯



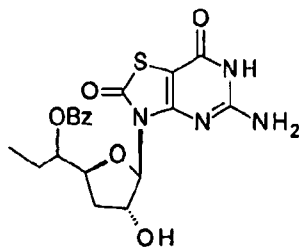
向苯甲酸1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙酯(化合物**26a**，6.73 g，22.0 mmol)及乙酸酐(11 mL)於乙酸(44 mL)及氯仿(11 mL)中之攪拌溶液中逐滴添加濃硫酸(200 μ L)。在室溫下攪拌隔夜後，用EtOAc (100 mL)稀釋所得混合物且用NaHCO₃飽和水溶液(100 mL)洗滌三次。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:20至1:10 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到5.1 g呈黏性油狀之苯甲酸1-[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26b**)。

製備苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙酯

**26c**

向 5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮 (2.82 g, 16.8 mmol) 於 ACN (100 mL) 中之懸浮液中添加 BSA (10.4 mL, 42 mmol)。隨後在 70°C 下在氬氣下攪拌所得反應混合物 0.5 小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加苯甲酸 1-[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物 **26b**, 4.9 g, 14.0 mmol) 及 TMSOTf (4.7 mL, 2.321 mmol)。在攪拌下在 70°C 下加熱 14 小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) 之間。分離有機層且用 EtOAc (30 mL) 萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用 1:200 甲醇/DCM 溶離)純化殘餘物，得到 5.27 g 呈淡黃色固體狀之苯甲酸 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物 **26c**)之粗產物。MS 觀測值 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 475。

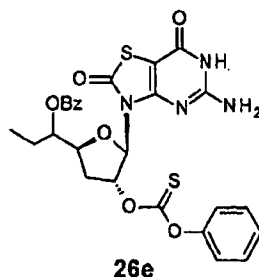
製備苯甲酸 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯

**26d**

向苯甲酸 1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-

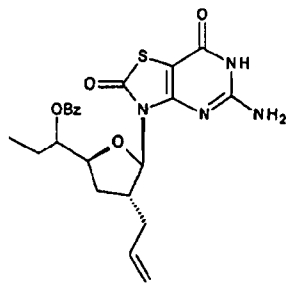
噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26c**，4.98 g，10.5 mmol)於甲醇(105 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (1.38 g，10.0 mmol)。在室溫下攪拌1小時後，用HOAc (1.2 g，20.0 mmol)將反應物調節至pH 7.0，真空濃縮且矽膠管柱層析(用1:200甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到4.5 g呈淡棕色固體狀之苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26d**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：433。

製備苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]丙酯



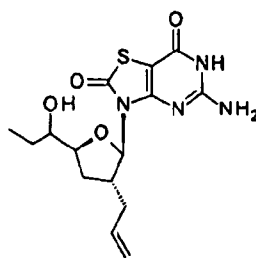
在攪拌下向苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26d**，4.32 g，10.0 mmol)於DCM (60 mL)中之溶液中添加DMAP (2.44 g，20 mmol)及氯甲硫代酸鄰苯酯(1.6 mL，12.0 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，真空濃縮所得溶液且藉由矽膠管柱層析(用1:10至1:1 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到1.9 g苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26e**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：569。

製備苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-烯丙基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙酯

**26f**

用氫氣使苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代甲酯基氧基-四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26e**，1.14 g，2.0 mmol)、2,2'-偶氮二異丁腈(168 mg，1 mmol)及烯丙基(三丁基)錫烷(3.08 mL，10 mmol)於無水甲苯(15 mL)中之混合物脫氣，且隨後在攪拌下在80℃下加熱4小時。在室溫下將所得混合物與NH₄F飽和水溶液一起攪拌2小時且用DCM萃取兩次。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥，真空濃縮且藉由矽膠管柱層析(用1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到820 mg呈棕色固體狀之苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-烯丙基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26f**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：457。

製備3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

**26**

向苯甲酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-烯丙基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙酯(化合物**26f**，800 mg，1.75 mmol)於甲醇(25 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (483 mg，3.5 mmol)。在室溫下攪拌12小時後，藉由NH₄Cl飽和溶液稀釋反應物且用DCM萃

取。合併有機層且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到200 mg 3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例26)。藉由超臨界流體層析(SFC)進一步分離100 mg實例26，得到呈白色固體狀之32.0 mg實例26-A及30.8 mg實例26-B。

實例26：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.32 (br. s., 1H), 6.89 (br. s., 2H), 5.64-5.81 (m, 2H), 4.92-5.10 (m, 2H), 4.45-4.63 (m, 1H), 3.74-3.93 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 1H), 2.97-3.14 (m, 1H), 2.12-2.39 (m, 3H), 1.61-1.79 (m, 1H), 1.36-1.52 (m, 1H), 1.14-1.29 (m, 1H), 0.88 (q, $J = 7.36$ Hz, 3H) MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 353。

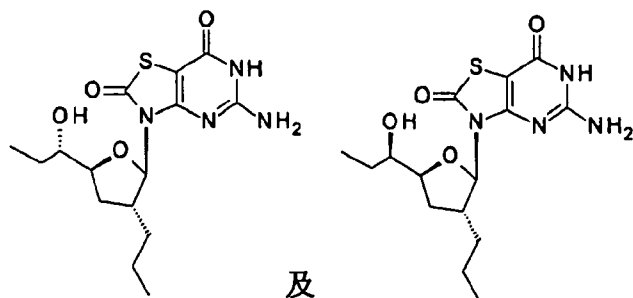
實例26-A：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.24 (br. s., 1H), 6.87 (br. s., 2H), 5.66-5.80 (m, 2H), 4.95-5.11 (m, 2H), 4.45 (d, $J = 6.53$ Hz, 1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H), 2.14-2.30 (m, 3H), 1.66 (ddd, $J = 4.89, 7.09, 12.11$ Hz, 1H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 353。

實例26-B：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.28 (br. s., 1H), 6.87 (br. s., 2H), 5.65-5.79 (m, 2H), 4.92-5.10 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 4.77$ Hz, 1H), 3.78 (q, $J = 6.78$ Hz, 1H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 2.35 (ddd, $J = 5.77, 8.66, 12.42$ Hz, 1H), 2.16 (t, $J = 7.15$ Hz, 2H), 1.73 (td, $J = 7.34, 12.42$ Hz, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.87 (t, $J = 7.28$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 353。

實例27

實例27-A及實例27-B：5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮及5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-

d) 嘧啶-2,7-二酮



在氬氣氛圍下在室溫下將實例26-A (50 mg, 0.15 mmol)於甲醇中之溶液與PtO₂ (10 mg)一起攪拌4小時。過濾反應混合物以移除PtO₂。真空濃縮濾液且藉由製備型HPLC純化且分離殘餘物，得到32.1 mg呈白色固體狀之實例27-A。

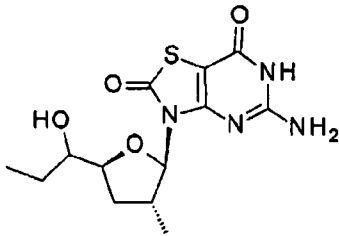
實例27-A：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 10.86-11.27 (br. s, 1H), 6.81-7.00 (br. s, 2H), 5.64-5.72 (m, 1H), 4.41-4.49 (m, 1H), 3.82-3.91 (m, 1H), 2.81-2.95 (m, 1H), 2.16-2.30 (m, 1H), 1.57-1.69 (m, 1H), 1.34-1.50 (m, 4H), 1.22-1.34 (m, 4H), 0.79-0.94 (m, 6H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 355。

以與實例27-A類似之方式，藉由使用實例26-B替代實例26-A，製備實例27-B。

實例27-B：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.18-11.47 (br. s., 1H), 6.79-7.02 (br. s., 2H), 5.61-5.75 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.27 Hz, 1H), 3.69-3.85 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.31-1.42 (m, 2H), 1.12-1.31 (m, 3H), 0.69-0.95 (m, 6H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 355。

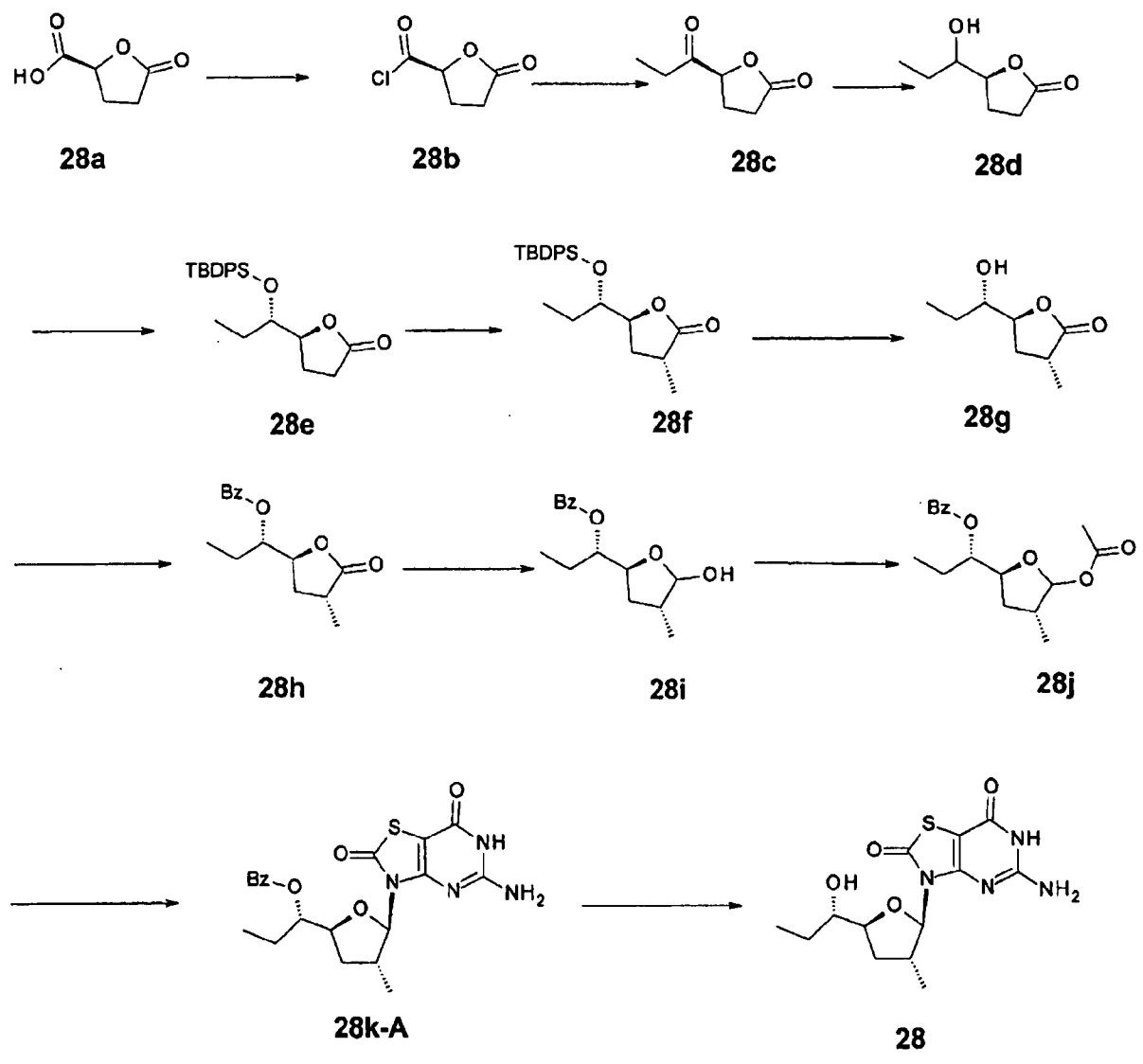
實例28

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

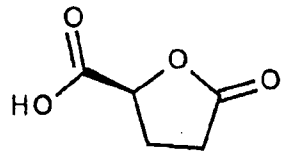


28

根據以下流程製備標題化合物：



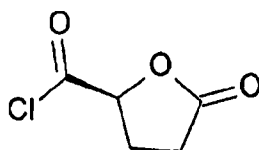
製備 (2S)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸



28a

向(*S*)-2-氨基戊二酸(100 g, 680 mmol)於H₂O (500 mL)中之溶液中添加HCl (140 mL, 1.6 mol), 且隨後在-5℃-0℃下緩慢添加含NaNO₂ (70.4 g, 1.02 mol)之H₂O (100 mL), 且在室溫下攪拌反應混合物24小時。在50℃以下真空濃縮溶劑。使殘餘物懸浮於EtOAc (500 mL)中且過濾。濾液經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮, 得到56 g呈黃色油狀之(2*S*)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸(化合物**28a**)之粗產物, 其不經進一步純化即用於下一步驟中。

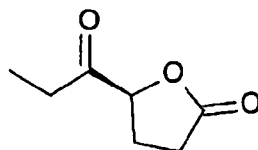
製備(2*S*)-5-側氧基四氫呋喃-2-羧基氯



28b

向(2*S*)-5-側氧基四氫呋喃-2-甲酸(化合物**28a**, 70 g, 539 mmol)及一滴DMF於無水DCM (500 mL)中之溶液中逐滴添加草醯二氯(137 g, 1.07 mol)。在室溫下攪拌反應混合物3小時。隨後真空濃縮反應物, 得到70 g (2*S*)-5-側氧基四氫呋喃-2-羧基氯(化合物**28b**)之粗產物, 其不經進一步純化即用於下一步驟中。

製備(5*S*)-5-丙醯基四氫呋喃-2-酮

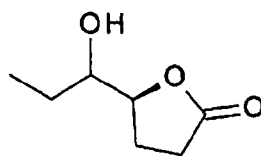


28c

在-78℃下在N₂下向(2*S*)-5-側氧基四氫呋喃-2-羧基氯(化合物**28b**, 70 g, 473 mmol)於無水THF(400 mL)中之溶液中緩慢添加乙基溴化鎂(173 mL, 520 mmol, 3 M於THF中)。添加後, 在-78℃下再攪拌反應混合物2小時。隨後用NH₄Cl飽和溶液淬滅混合物且用EtOAc (500 mL)萃取兩次。真空濃縮經合併之有機層且藉由矽膠管柱層析

(用1:7至1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到35 g呈淡黃色油狀之(5*S*)-5-丙醯基四氫呋喃-2-酮(化合物**28c**)。

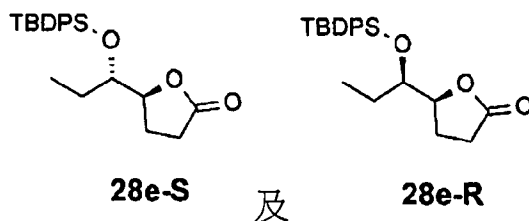
製備(5*S*)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-酮



28d

在-78℃下在N₂下向(5*S*)-5-丙醯基四氫呋喃-2-酮(化合物**28c**，35 g，246.5 mmol)之溶液中添加三第二丁基硼氫化鋰(320 mL，320 mmol，1 M於THF中)。添加後，在-78℃下攪拌反應混合物2小時。隨後用2 N HCl (200 mL)淬滅反應混合物且用EtOAc (400 mL)萃取兩次。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌，真空濃縮且藉由矽膠管柱層析(用1:7至1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到20 g呈黃色油狀之(5*S*)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-酮(化合物**28d**)。(參考*Eur. J. Med. Chem.* 1997, 32, 617-623)。

製備(5*S*)-5-[(1*S*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-2-酮及(5*S*)-5-[(1*R*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-2-酮



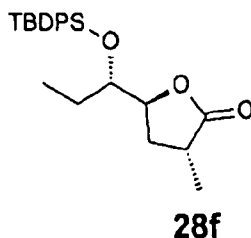
在N₂下向(5*S*)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-酮(化合物**28d**，9 g，62.5 mmol)於DMF (100 mL)中之溶液中添加第三丁基氯二苯矽烷(42.8 g，156 mmol)及咪唑(10.6 g，156 mmol)。在50℃下攪拌12小時後，用水稀釋混合物且用EtOAc萃取。經合併之有機層用鹽水(100 mL)洗滌且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:20至1:3 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到18 g (5*S*)-5-[1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-2-酮。

喃-2-酮。藉由SFC進一步純化且分離10 g混合物，得到5.6 g (5*S*)-5-[(1*S*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-2-酮(化合物**28e-S**)及2 g (5*S*)-5-[(1*R*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-2-酮(化合物**28e-R**)。(參考*Tetrahedron*. **1997**, 53, 6281-6294)。

化合物**28e-S**：¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ ppm: 7.73-7.69 (m, 4H), 7.46- 7.39 (m, 6H), 4.56 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 2.64-2.47 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.15-1.05 (m, 9H), 0.82-0.73 (t, 3H)。

化合物**28e-R**：¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ ppm: 7.72-7.69 (m, 4H), 7.48- 7.39 (m, 6H), 4.54 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.60-2.47 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 0.74-0.72 (t, 3H)。

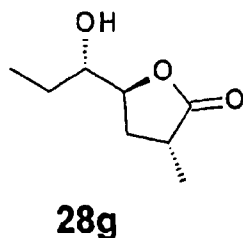
製備(3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]-3-甲基-四氫呋喃-2-酮



在-78℃下逐滴向(5*S*)-5-[(1*S*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]四氫呋喃-2-酮(化合物**28e-S**，3.0 g，7.8 mmol)於THF (60 mL)中之溶液中添加二異丙基胺基鋰(2 M於THF中，5.9 mL，11.8 mmol)。添加後，在-78℃下攪拌反應物1小時。向混合物中添加碘甲烷(5.5 g，39 mmol)且在-78℃下再攪拌混合物1小時。用NH₄Cl飽和溶液(40 mL)淬滅混合物，用EtOAc (100 mL)萃取兩次。合併有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物(用1:20至1:10 EtOAc/石油醚溶離)，得到2.7 g呈無色油狀之(3*R*,5*S*)-5-

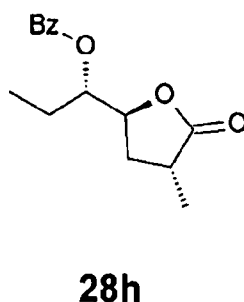
[(1*S*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]-3-甲基-四氫呋喃-2-酮(化合物**28f**)。(參考 *Tetrahedron*. 1997, 53, 6281-6294)。

製備(3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-酮

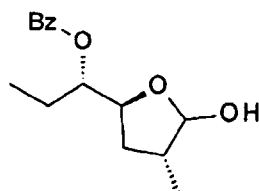


向(3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-[第三丁基(二苯基)矽烷基]丙氧基]-3-甲基-四氫呋喃-2-酮(化合物**28f**, 2.7 g, 6.8 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加TBAF (1 M於THF中, 13.6 mL, 13.6 mmol), 且在室溫下攪拌混合物12小時。隨後真空濃縮混合物且藉由矽膠管柱層析(用1:30至1:20 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到1.02 g呈無色油狀之(3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-酮(化合物**28g**)。

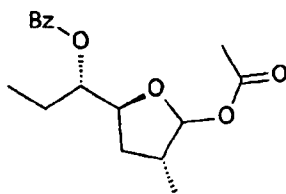
製備[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-甲基-5-側氧基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯



在0℃下向(3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-酮(化合物**28g**, 1.0 g, 6.3 mmol)、TEA (3.2 g, 31.2 mmol)及DMAP (100 mg)於DCM (50 mL)中之溶液中緩慢添加苯甲醯氯(1.8 g, 12.6 mmol)。在25℃下攪拌混合物4小時且隨後藉由NaHCO₃飽和溶液淬滅, 用EtOAc (100 mL)萃取兩次。合併有機層, 用鹽水(50 mL)洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用1:20至1:5 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到1.4 g呈無色油狀之[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-甲基-5-側氧基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28h**)。

製備 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-羥基-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯**28i**

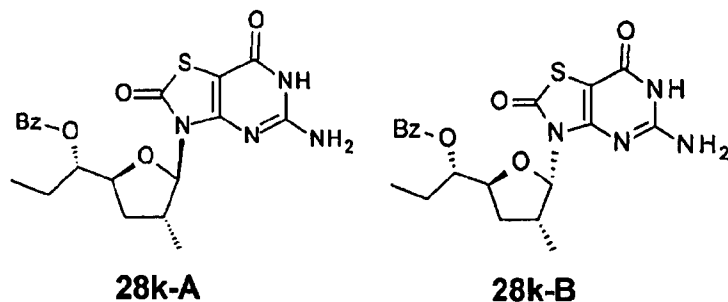
在 -78°C 下向 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-4-甲基-5-側氧基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28h**, 1.3 g, 5.0 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液中逐滴添加二異丁基鋁氫化物(11 mL, 11 mmol), 且在 -78°C 下攪拌混合物2小時。藉由 NH_4Cl 飽和溶液(5 mL)淬滅混合物且用 EtOAc (100 mL)萃取兩次。合併有機層, 用鹽水(50 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮, 得到 1.2 g [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-羥基-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28i**)之粗產物, 其不經進一步純化即用於下一步驟中。

製備 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-乙醯氧基-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯**28j**

在攪拌下向 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-羥基-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28i**, 粗產物, 1.2 g, 4.5 mmol)於吡啶(60 mL)中之溶液中添加乙酸酐(0.918 g, 9 mmol)及 DMAP (200 mg)。在 25°C 攪拌2小時後, 用 NaHCO_3 飽和溶液淬滅混合物且用 EtOAc (40 mL)萃取。合併有機層, 用鹽水(50 mL)洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用 1:20 至 1:5 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到 1.0 g 呈無色油狀之 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-乙醯氧基-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯。

基]苯甲酸酯(化合物**28j**)。

製備 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28k-A**)及 [(1*R*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28k-B**)



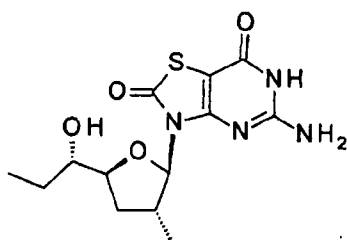
向 5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮 (872 mg, 4.7 mmol) 於 ACN (20 mL) 中之懸浮液中添加 BSA (913.5 mg, 4.5 mmol)。隨後在 70°C 下在氬氣下攪拌所得反應混合物 2 小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*)-5-乙醯氧基-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28j**, 294 mg, 0.95 mmol) 及 TMSOTf (1.44 g, 6.6 mmol)。在攪拌下在 20°C 下攪拌 14 小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) 之間。分離有機層且用 EtOAc (30 mL) 萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮。藉由製備型 HPLC 純化且分離殘餘物，得到呈白色固體狀之 9.7 mg [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28k-A**) 及 8.4 mg [(1*R*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28k-B**)。

化合物**28k-A**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7.97-8.05 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 5.77 (d, $J = 4.14$ Hz, 1H),

5.19-5.27 (m, 1H), 4.35 (dt, $J = 8.38, 6.48$ Hz, 1H), 3.16 (dd, $J = 7.40, 4.27$ Hz, 1H), 2.57 (dt, $J = 12.33, 8.77$ Hz, 1H), 1.67-1.87 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 7.28$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.47$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 431。

化合物**28k-B**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 8.03- 8.08 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 7.65$ Hz, 1H), 5.06 (td, $J = 6.65, 4.27$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 7.15$ Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 2.25-2.42 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.40$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.90$ Hz, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 431。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



28

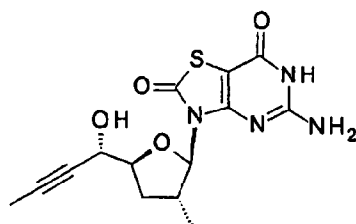
向化合物[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-甲基-四氫呋喃-2-基]丙基]苯甲酸酯(化合物**28k-A**, 120 mg, 0.27 mmol)於MeOH (2 mL)中之溶液中添加 K_2CO_3 (58 mg, 0.42 mmol)。在室溫下攪拌5小時後，藉由鼓泡 CO_2 將反應混合物調節至pH 7且隨後真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到24 mg呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例**28**)。

實例**28**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.81 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 4.03-4.18 (m, 1H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 2.37-

2.42 (m, 1 H), 1.80-1.85 (m, 1 H), 1.40-1.62 (m, 2 H), 1.11 (d, $J = 6.78$ Hz, 3 H), 1.00 (t, $J = 7.40$ Hz, 3 H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 327。

實例29

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥基丁-2-炔基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



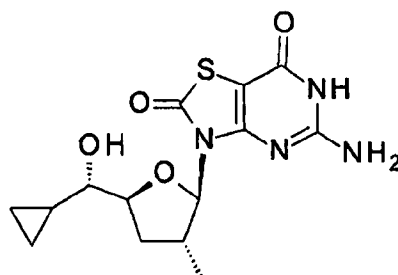
29

以與實例28類似之方式，藉由使用1-丙炔基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥基丁-2-炔基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例29)。

實例29： ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 5.83-5.85 (m, 1H), 4.74-4.78 (m, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 3.15-3.17 (m, 1H), 1.87-1.89(m, 1H), 1.83-1.84 (m, 3H), 1.10-1.12 (m, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 337。

實例30

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-環丙基(羥基)甲基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



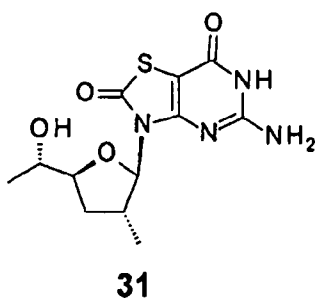
30

以與實例28類似之方式，藉由使用環丙基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-環丙基(羥基)甲基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例30)。

實例30：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.82 (d, J = 6.78 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 7.87, 5.22 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 7.78 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 8.34, 4.58 Hz, 1H), 2.38-2.47 (m, 1H), 1.83 (dt, J = 12.39, 7.73 Hz, 1H), 1.10 (d, J = 6.90 Hz, 3 H), 0.87-0.98 (m, 1H), 0.46-0.52 (m, 2 H), 0.26-0.39 (m, 2 H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 339。

實例31

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

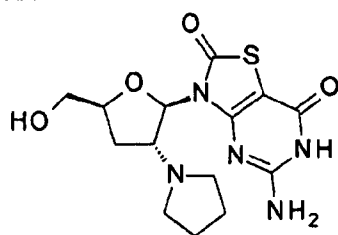


以與實例29類似之方式，藉由使用甲基溴化鎂替代乙基溴化鎂，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例31)。

實例31：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.81 (d, J = 6.52 Hz, 1H), 3.90-4.06 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 2.97-3.16 (m, 1H), 2.25-2.41 (m, 1H), 1.68-1.83 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.90 Hz, 3H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 313。

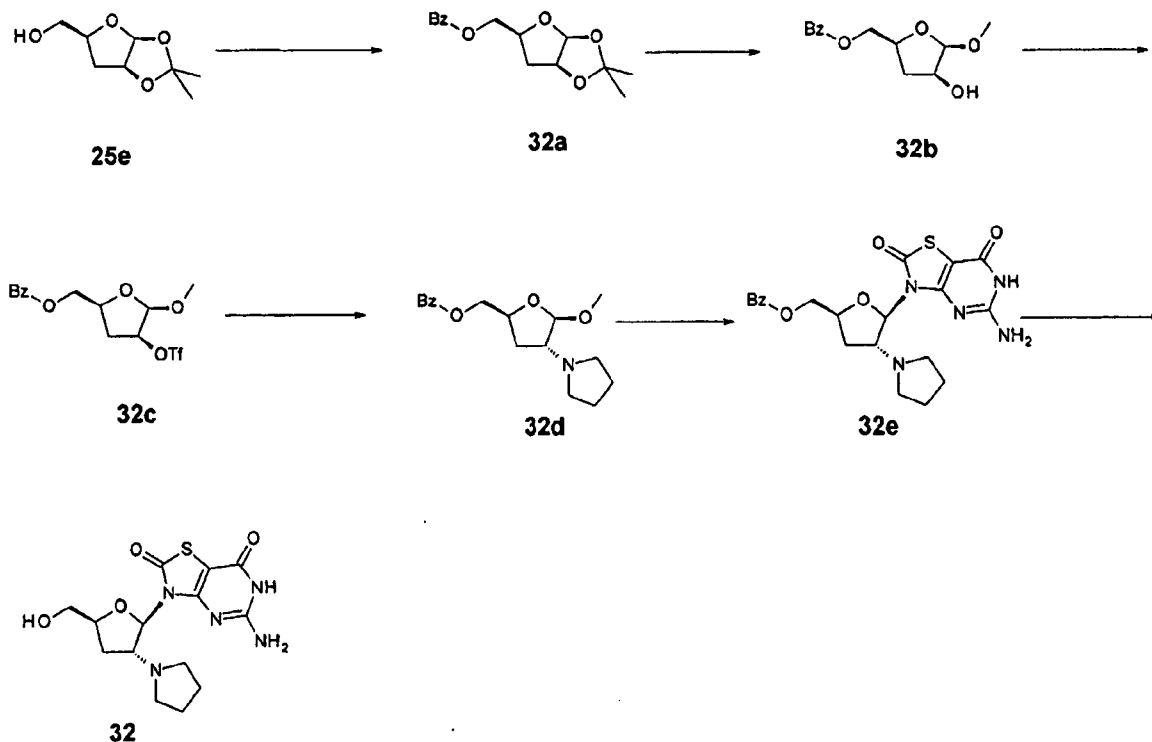
實例32

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-吡咯啉-1-基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-
噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

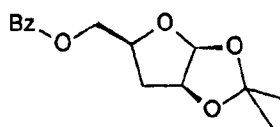


32

根據以下流程製備標題化合物：



製備 苯甲酸 [(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲酯



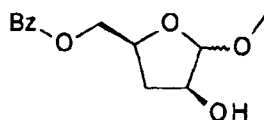
32a

在0℃下在攪拌下向粗產物[(3*aS*,5*S*,6*aS*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]甲醇(化合物**25e**，7.6 g，43.6 mmol)及TEA (8.6 g，109 mmol)於DCM中之經冷卻溶液中逐滴添

加苯甲醯氯(9.1 g, 65.5 mmol)。添加後，使混合物自然升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。所得混合物用1 N鹽酸、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到5.8 g 苯甲酸1-[(3a*R*,5*S*,6a*R*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙酯(化合物**32a**)。

化合物**32a**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.06-8.16 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 5.88 (d, J = 3.76 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 1.00 Hz, 1H), 4.51-4.65 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 4.64, 10.16 Hz, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

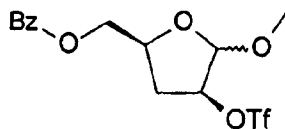
製備苯甲酸[(2*S*,4*S*)-4-羥基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯



32b

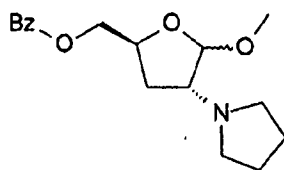
在室溫下向[(3a*S*,5*S*,6a*S*)-2,2-二甲基-3a,5,6,6a-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]苯甲酸甲酯(化合物**32a**, 5.1 g, 18 mmol)於MeOH (50 mL)中之溶液中添加H₂SO₄ (0.5 mL)。在80℃下攪拌0.5小時後，使反應混合物冷卻至室溫，藉由固體NaHCO₃中和且真空濃縮。使殘餘物再溶解於EtOAc中，用水洗滌兩次。分離的有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到4.1 g呈油狀之苯甲酸[(2*S*,4*S*)-4-羥基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**32b**)之粗產物，其直接用於下一步驟中。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]：270。

製備苯甲酸[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]甲酯

**32c**

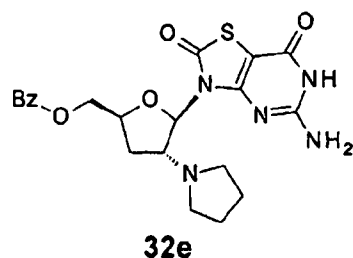
在 -30°C 下向苯甲酸[(2*S*,4*S*)-4-羥基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**32b**, 4.1 g, 17 mmol)、吡啶(4.8 g, 60 mmol)及DMAP (300 mg, 2.5 mmol)於DCM (50 mL)中之溶液中添加三氟甲磺酸酐(8.5 g, 30 mmol)。在 -30°C - 0°C 下攪拌2小時後，藉由 NaHCO_3 飽和溶液淬滅反應物且用DCM萃取三次。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，得到6.6 g呈油狀之苯甲酸[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**32c**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 385。

製備苯甲酸[(2*S*,4*R*)-5-甲氧基-4-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]甲酯

**32d**

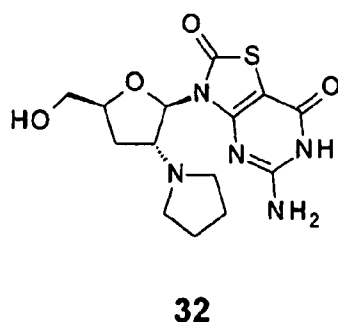
在室溫下向苯甲酸[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**32c**, 400 mg, 1.04 mmol)於DMF (3 mL)中之溶液中添加吡咯啶(142 mg, 2.0 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時。藉由水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取，合併有機層且真空濃縮，得到230 mg呈油狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*)-5-甲氧基-4-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**32d**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 306。

製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]甲酯



向 5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮 (138 mg, 0.75 mmol) 於 ACN (5 mL) 中之懸浮液中添加 BSA (535 mg, 2.6 mmol)。隨後在 70℃ 下在氫氣下攪拌所得反應混合物 0.5 小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加苯甲酸[(2*S*,4*R*)-5-甲氧基-4-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物 **32d**, 230 mg, 0.75 mmol) 及 TMSOTf (832 mg, 3.75 mmol)。在攪拌下在 70℃ 下加熱 14 小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和溶液 (30 mL) 之間。分離有機層且用 EtOAc (30 mL) 萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮，得到 250 mg 呈黃色固體狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物 **32e**)之粗產物。MS 觀測值 (ESI⁺) [(M+H)⁺] : 458。

製備 5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



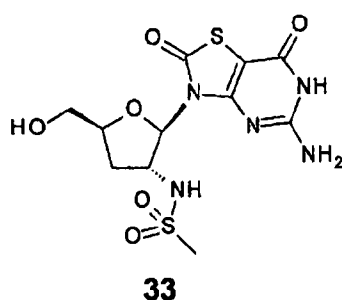
向化合物苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物 **32e**, 250 mg, 0.54 mmol) 於 MeOH (8 mL) 中之溶液中添加 K₂CO₃ (138 mg, 1.0

mmol)。在室溫下攪拌5小時後，真空濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到10.0 mg呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-吡咯啶-1-基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例32)。

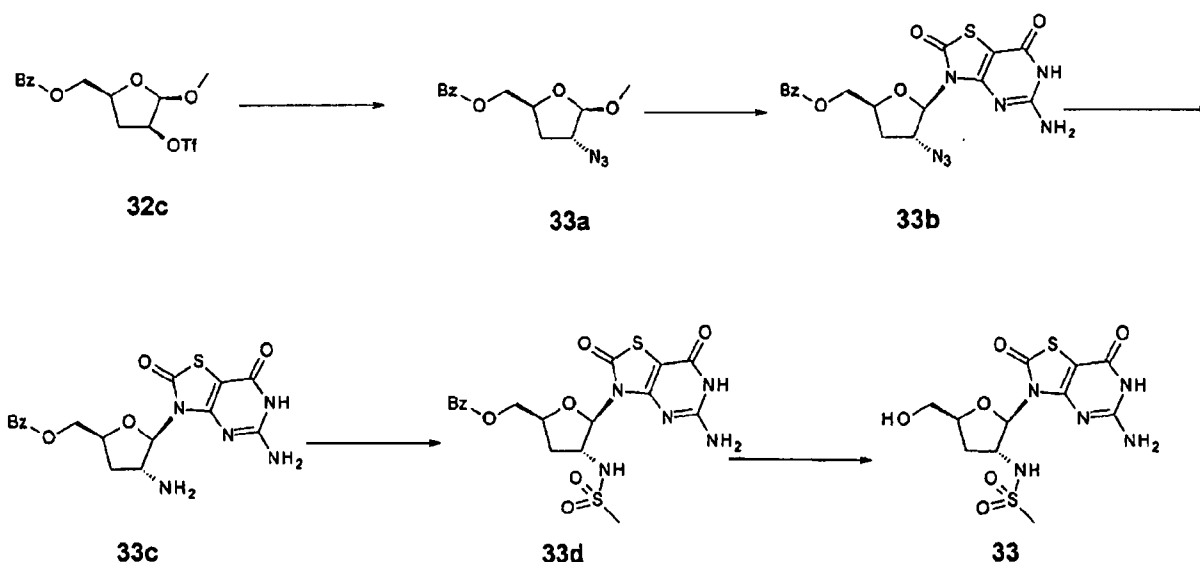
實例32：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 2H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.79 (m, 4H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：354。

實例33

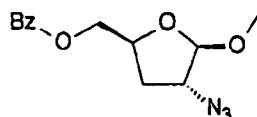
N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]甲磺醯胺



根據以下流程製備標題化合物：

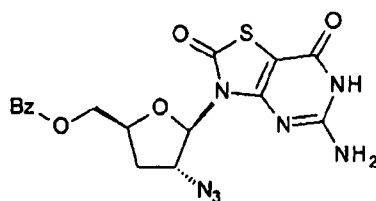


製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-疊氮基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯

**33a**

在室溫下向苯甲酸[(2*S*,4*S*)-5-甲氧基-4-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**32c**，1.1 g，2.8 mmol)於DMF (5 mL)中之溶液中添加疊氮化鈉(372 mg，5.7 mmol)，且在室溫下攪拌混合物16小時。用水稀釋反應混合物且用EtOAc萃取，合併有機層且真空濃縮，得到1.1 g呈油狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-疊氮基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33a**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

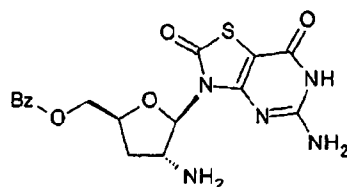
製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-疊氮基-四氫呋喃-2-基]甲酯

**33b**

向5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(730 mg，3.97 mmol)於ACN (15 mL)中之懸浮液中添加BSA (2.8 mg，13.8 mmol)。隨後在70℃下在氫氣下攪拌所得反應混合物0.5小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-疊氮基-5-甲氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33a**，粗產物，1.1 g，3.97 mmol)及TMSOTf (4.4 g，19.5 mmol)。在攪拌下在70℃下加熱14小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於EtOAc與NaHCO₃飽和溶液(30 mL)之間。分離有機層且用EtOAc (30 mL)萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到500 mg呈黃色固體

狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-疊氮基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33b**)之粗產物。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 430。

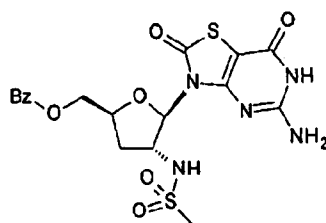
製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-胺基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯



33c

在室溫下向化合物苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-疊氮基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33b**, 200 mg, 0.466 mmol)及三苯膦(364 mg, 1.39 mmol)於THF (10 mL)中之溶液中添加水(0.5 mL)。在80°C下攪拌1小時後，過濾反應物且真空濃縮濾液，得到80 mg苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-胺基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33c**)之粗產物，其直接用於下一步驟中。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 404。

製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(甲磺醯胺基)四氫呋喃-2-基]甲酯

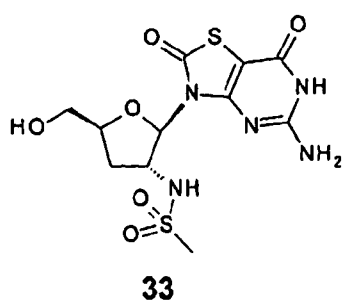


33d

在0°C下向化合物苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-胺基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33c**, 粗產物, 80 mg, 0.198 mmol)於DCM (10 mL)及THF (2 mL)中之溶液中添加

加TEA (44 mg, 0.436 mmol)及甲磺醯氯(27 mg, 0.237 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由DCM稀釋反應混合物，用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到80 mg苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(甲磺醯胺基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33d**)之粗產物，其直接用於下一步驟中。MS觀測值(ESI⁻) [(M-H)⁻] : 480。

製備 *N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]甲磺醯胺

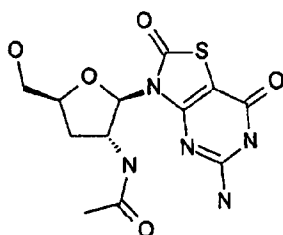


向苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(甲磺醯胺基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**33d**，粗產物，80 mg, 0.54 mmol)於MeOH (5 mL)中之溶液中添加K₂CO₃ (80 mg, 0.6 mmol)。在室溫下攪拌5小時後，真空濃縮反應混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到8.0 mg呈白色固體狀之*N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]甲磺醯胺(實例**33**)。

實例**33** : 8 mg, ¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.45-11.78 (br. s., 1H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.99 (br. s., 2H), 5.79 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.68-4.84 (m, 2H), 4.15 (dt, *J* = 12.7, 6.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.37-2.44 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 378。

實例**34**

N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]乙醯胺



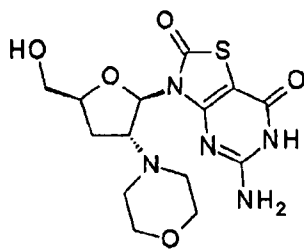
34

以與實例33類似之方式，藉由使用醯基氯替代甲磺醯氯，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之*N*-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]乙醯胺(實例34)。

實例34：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 6.09 (dd, *J* = 9.0, 5.8 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.4, 6.1 Hz, 1H), 3.50-3.53 (m, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 342。

實例35

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-嗎啉基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



35

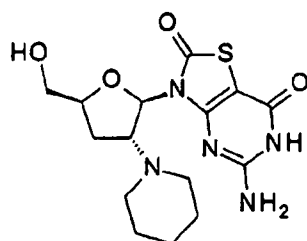
以與實例32類似之方式，藉由使用嗎啉替代吡咯啉，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-嗎啉基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]

嘧啶-2,7-二酮(實例35)。

實例35：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (tt, J = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 6H), 2.52-2.64 (m, 4H), 2.37 (ddd, J = 13.2, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 2.21 (ddd, J = 13.1, 7.8, 5.0 Hz, 1H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 370。

實例36

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(1-哌啶基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



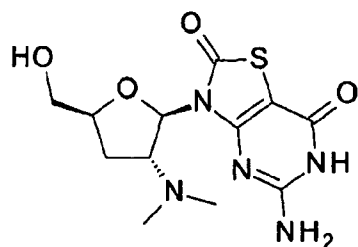
36

以與實例32類似之方式，藉由使用哌啶替代吡咯啶，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(1-哌啶基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例36)。

實例36：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.16 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 3.6, 11.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 2.54-2.21 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 6H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 368。

實例37

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(二甲胺基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

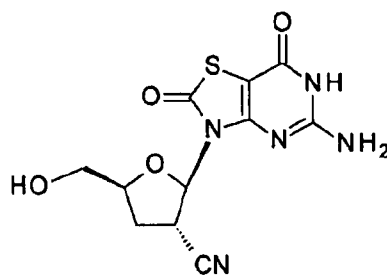
**37**

以與實例32類似之方式，藉由使用二甲胺替代吡咯啉，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(二甲胺基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例37)。

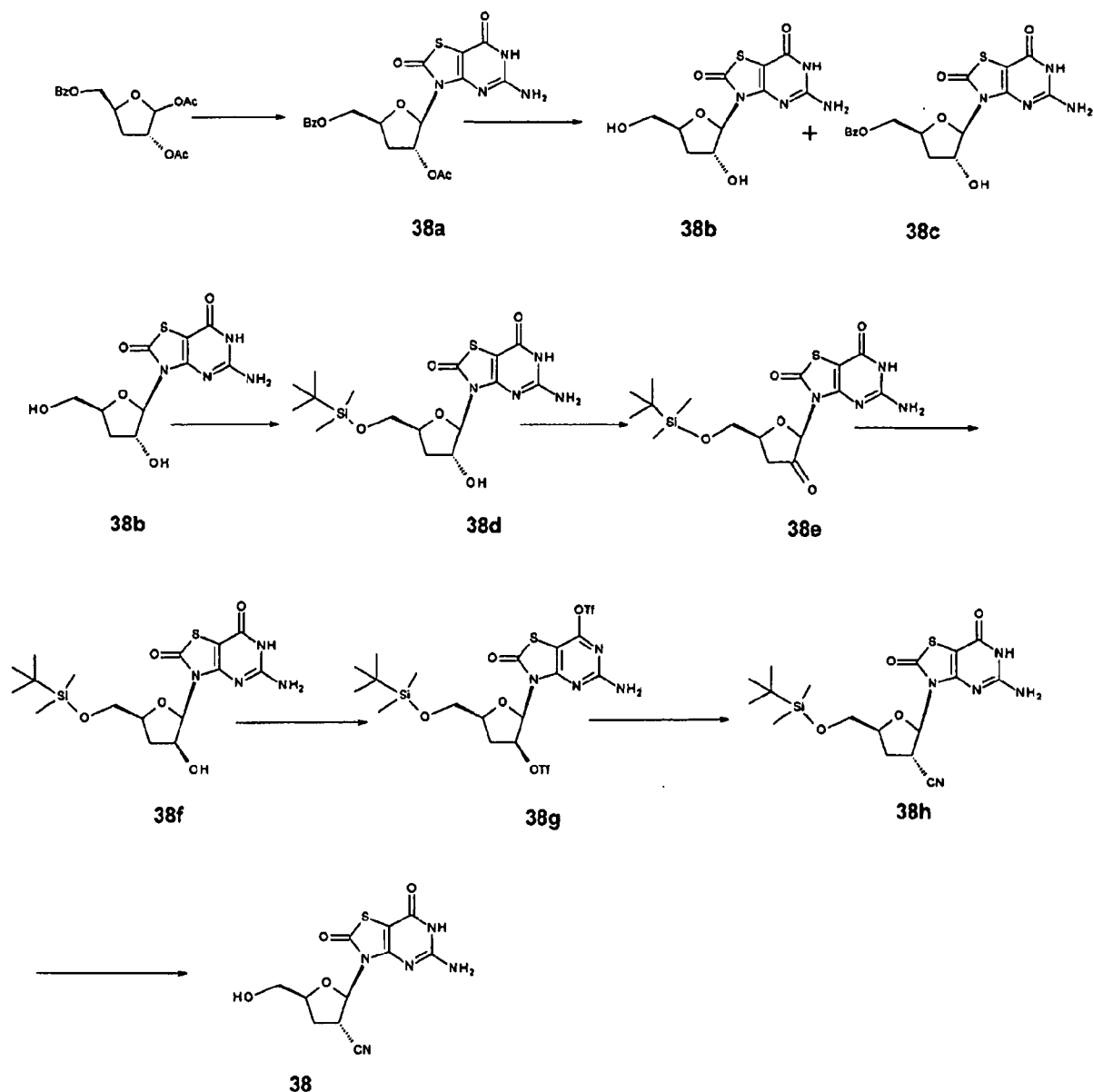
實例37：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 6.08 (d, J = 6.52 Hz, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 11.92, 2.89 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 11.92, 3.64 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.11, 8.47, 5.02 Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.19 (ddd, J = 12.89, 8.63, 7.59 Hz, 1H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：328。

實例38

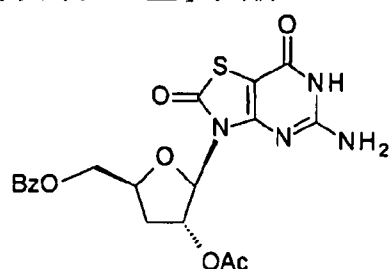
(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-甲腈

**38**

根據以下流程製備標題化合物：



製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯

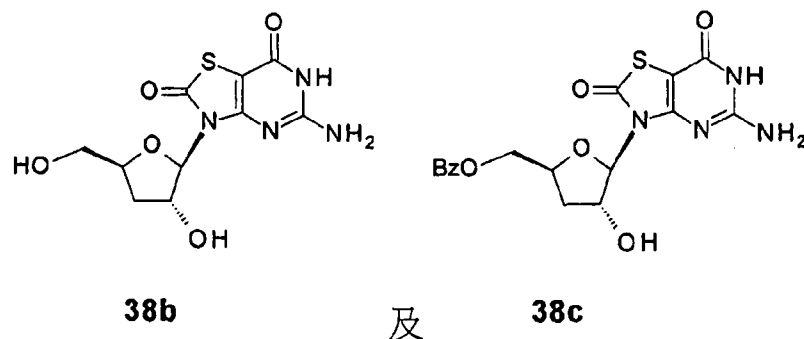


38a

向 5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮 (4.42 g, 24.0 mmol) 於 ACN (20 mL) 中之懸浮液中添加 BSA (14.8 mL, 60.0 mmol)。

隨後在 70℃ 下在氫氣下攪拌所得反應混合物 0.5 小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加苯甲酸[(2*S*,4*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]甲酯(CAS號：4613-71-2，目錄號：MD04725，可購自 Carbosynth Limited，6.45 g，20.0 mmol)及 TMSOTf (5.5 mL，30.0 mmol)。在攪拌下在 70℃ 下加熱 14 小時後，真空移除溶劑。將殘餘物分配於 EtOAc 與 NaHCO₃ 飽和溶液(30 mL)之間。分離有機層且用 EtOAc (100 mL) 萃取水相兩次。經合併之有機層用鹽水洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析純化殘餘物，得到 5.7 g 呈淡黃色固體狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物 **38a**)。

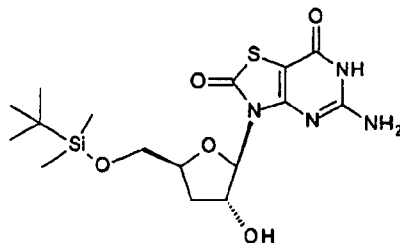
製備 5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物 **38b**)及苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物 **38c**)



在室溫下攪拌苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物 **38a**，4.72 g，10.6 mmol)及碳酸鉀(1.46 g，10.6 mmol)於甲醇(106 mL)中之混合物 3.5 小時。藉由添加乙酸(1.5 mL)淬滅反應物。真空濃縮所得混合物以移除溶劑，且藉由矽膠管柱層析(用 0-5% 甲醇/DCM 溶離)純化殘餘物，得到呈淡色固體狀之 1.0 g 5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物 **38b**)及

2.8 g 苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**38c**)。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

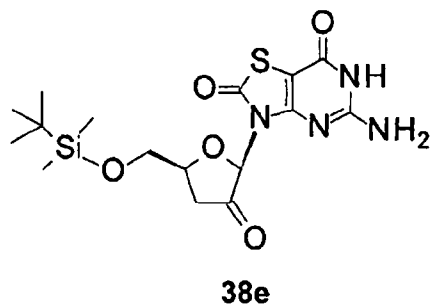


38d

在攪拌下向5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38b**，3.8 g，12.7 mmol)於DMF (30 mL)中之溶液中添加咪唑(2.6 g，38 mmol)及第三丁基氯二甲基矽烷(4.2 g，28 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由EtOAc (200 mL)稀釋所得溶液，用水、鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥。真空濃縮有機層且藉由矽膠管柱層析(用1:5 EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到3.3 g 5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38d**)。

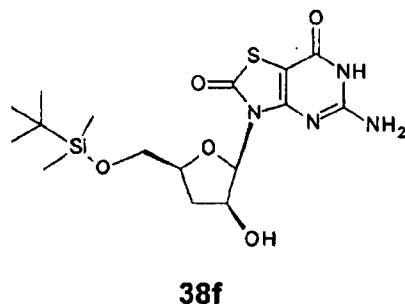
化合物**38d**：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 11.21 (s, 1H), 6.94 (br. s., 2H), 5.70-5.80 (m, 1H), 5.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.79 (ddt, *J* = 6.6, 4.4, 2.2 Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 12.7, 9.4, 6.8 Hz, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 12.7, 6.1, 2.0 Hz, 1H), 0.79-0.92 (s, 9H), 0 (s, 6H)。

製備5-胺基-3-[(2*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-側氧基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



在攪拌下向5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38d**，3.3 g，7.8 mmol)於THF (100 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(3.68 g，8.76 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，過濾所得溶液且真空濃縮濾液。藉由矽膠管柱層析(用1:10甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到2.4 g 5-胺基-3-[(2*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-側氧基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38e**)之粗產物。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 413。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

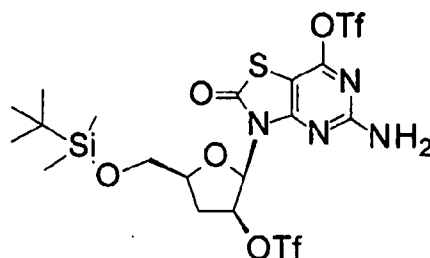


向5-胺基-3-[(2*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-側氧基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38e**，1.0 g，2.43 mmol)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加氫化三-第三丁氧基鋁鋰溶液(1 M於THF中，2.7 mL，2.7 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由 NH_4Cl 飽和溶液淬滅所得溶液且過濾。真空濃縮濾液且藉由矽膠管柱層析(用1:10甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到750 mg 5-胺基-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-羥基-四氫

呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38f**)之粗產物。(參考 *Tetrahedron* **1984**, 40, 125-135)。

化合物**38f**: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 7.00 (br. s., 2H), 6.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.53-4.65 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 3.82-3.89 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.5, 4.3$ Hz, 1H), 2.11 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 0.84-0.86 (m, 9H), 0.84-0.88 (m, 10H), 0.84-0.86 (m, 9H), 0.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H)。

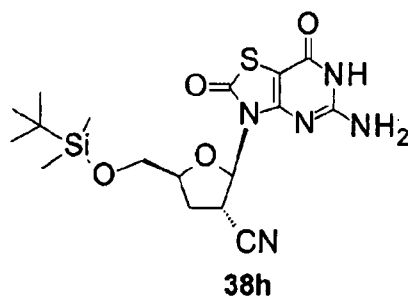
製備[5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7-基]三氟甲烷磺酸酯



38g

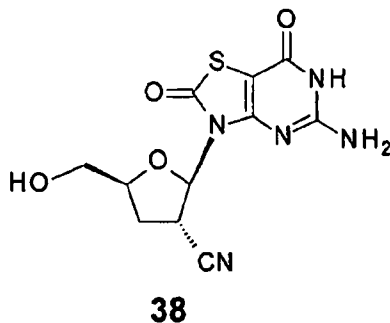
向5-胺基-3-[(2*R*,3*S*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物**38f**, 100 mg, 0.24 mmol)於DCM (15 mL)中之攪拌溶液中添加DMAP (147 mg, 1.2 mmol)及三氟甲磺醯氯(122 mg, 0.7 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，用水、鹽水洗滌所得溶液，經 Na_2SO_4 乾燥。真空濃縮有機層，得到120 mg [5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-(三氟甲磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7-基]三氟甲烷磺酸酯(化合物**38g**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI) [(M-H) $^-$]: 679。

製備(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-3-甲腈



向[5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]-3-(三氟甲基磺醯氧基)四氫呋喃-2-基]-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-7-基]三氟甲烷磺酸酯(化合物**38g**，粗產物，120 mg，0.2 mmol)於DMF (2 mL)中之攪拌溶液中添加氰化鈉(100 mg，2.3 mmol)。在室溫下攪拌2小時後，藉由EtOAc稀釋所得溶液，用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮，得到100 mg (2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-3-甲腈(化合物**38h**)之粗產物，其不經進一步純化即用於下一步驟中。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：424。

製備(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-甲腈



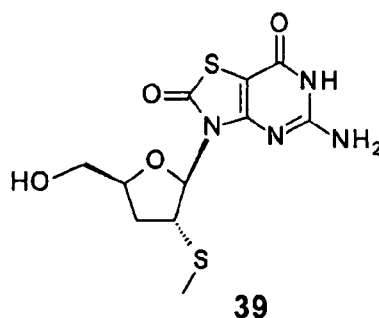
在0℃下向(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-3-甲腈(化合物**38h**，粗產物，100 mg)於THF (5 mL)中之攪拌溶液中添加TBAF溶液(1 M於THF中，6 mL，6 mmol)。在室溫下攪拌4小時後，反應溶液用NH₄Cl飽和溶液洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到9 mg呈白色固體狀之(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺

基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-甲腈(實例38)。

實例38：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.11-11.99 (br. s., 1H), 7.10 (br. s., 2H), 6.15 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.33 (dt, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 4.07-4.20 (m, 1H), 3.50 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.44-2.48 (m, 1H), 2.23-2.36 (m, 1H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 310。

實例39

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



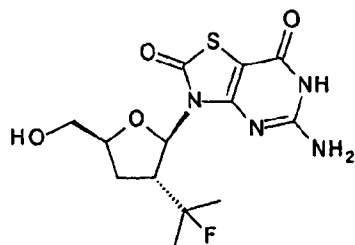
以與實例38類似之方式，藉由使用甲基硫化鈉替代氰化鈉，製備標題化合物。在藉由製備型HPLC純化之後，得到呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例39)。

實例39：¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ ppm: 11.37-11.55 (br. s., 1H), 6.91-7.10 (br. s., 2H), 5.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.03-4.15 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (ddd, *J* = 12.8, 6.8, 4.8 Hz, 1H)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺] : 331

實例40

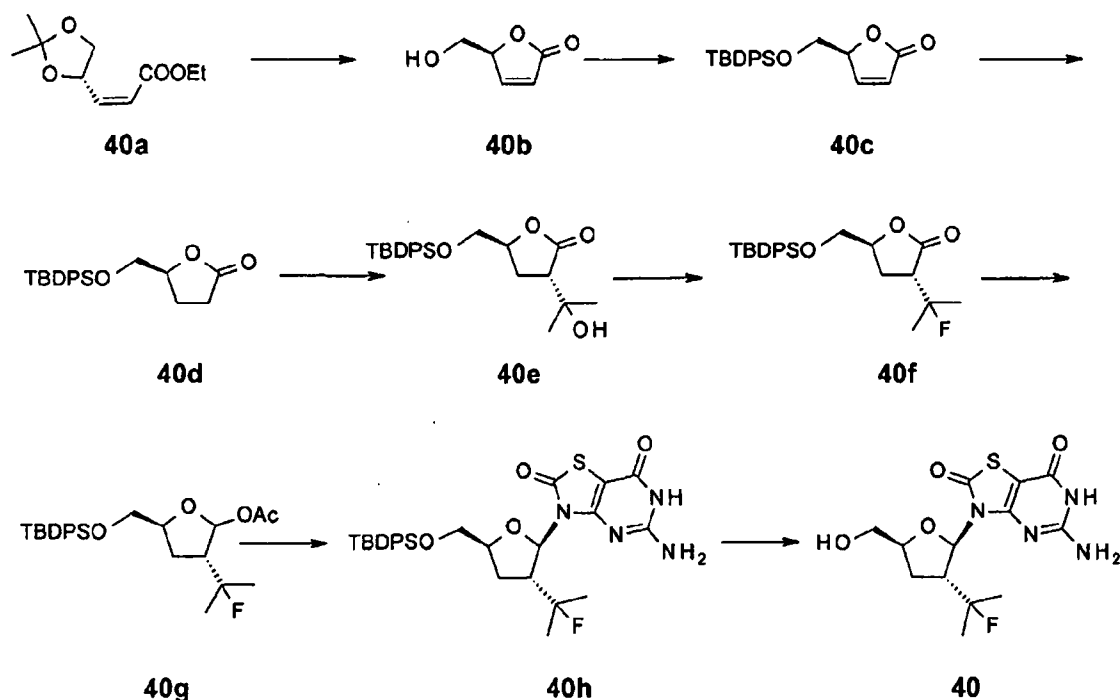
5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

§

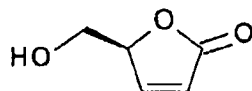


40

根據以下流程製備標題化合物：



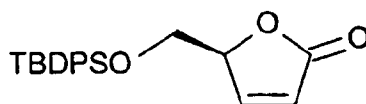
製備(2*S*)-2-(羥甲基)-2*H*-呋喃-5-酮



40b

向(Z)-3-[(4*S*)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]丙-2-烯酸乙酯(CAS 號：91926-90-8，目錄號：PB1131897，可購自Pharma Block (Nanjing) R&D Co., Ltd，4.0 g，20.0 mmol)於甲醇中之溶液中添加催化量之濃硫酸(25 μ L含10%濃硫酸之甲醇)。在室溫下攪拌混合物2小時。真空濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析(用0-10%甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到2.25 g呈黏性油狀之(2*S*)-2-(羥甲基)-2*H*-呋喃-5-酮(化合物**40b**)。

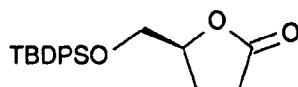
製備(2*S*)-2-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2*H*-呋喃-5-酮



40c

向2.25 g (2*S*)-2-(羥甲基)-2*H*-呋喃-5-酮(化合物40b, 2.11 g, 16.0 mmol)及咪唑(1.63 g, 24.0 mmol)於DCM中之溶液中逐滴添加第三丁基(氯)二苯基矽烷(5.2 mL, 20.0 mmol)。所得混合物在室溫下攪拌2小時。用鹽水洗滌所得混合物。用DCM萃取水層。合併有機層, 用1 N鹽酸洗滌, 經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到4.6 g呈白色固體狀之(2*S*)-2-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2*H*-呋喃-5-酮(化合物40c)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353。

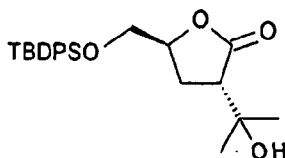
製備(5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-2-酮



40d

在氬氣氛圍下將(2*S*)-2-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-2*H*-呋喃-5-酮(化合物40c, 2.8 g, 8.0 mmol)於EtOAc (40 mL)中之溶液與10%鈀/碳(280 mg)一起攪拌隔夜。過濾所得混合物且真空濃縮濾液, 得到2.7 g呈黏性油狀之(5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]四氫呋喃-2-酮(化合物40d)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355。

製備(3*S*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-酮

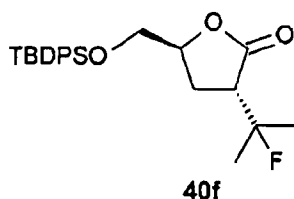


40e

在-78°C下在氬氣下向(5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲

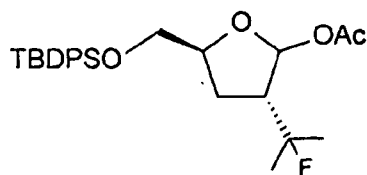
基]四氫呋喃-2-酮(化合物**40d**，5.00 g，14.0 mmol)於無水四氫呋喃(28 mL)中之經冷卻溶液中逐滴添加鋰雙(三甲基矽烷基)胺基化物溶液(1.3 M於THF中，11.8 mL，15.4 mmol)。添加後，在-78℃下攪拌混合物1小時。隨後將經蒸餾丙酮(1.23 mL，15.4 mmol)逐滴添加至混合物中且在-78℃下再攪拌所得混合物2小時。藉由NH₄Cl飽和溶液淬滅反應物且用EtOAc (30 mL)萃取三次。經合併之有機層經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到5.7 g呈淡黃色油狀之(3*S*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-酮(化合物**40e**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+NH₄)⁺]：430。(關於合成，請參考：*Tetrahedron* 1997,53, 6281-6294)。

製備(3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-酮



在-78℃下向三氟化二乙基胺基硫(414 μL，3.0 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液中逐滴添加(3*S*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-羥基-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-酮(化合物**40e**，1.03 g，2.5 mmol)於DCM (10 mL)中之溶液。使所得混合物升溫至室溫，且在室溫下攪拌隔夜。真空濃縮所得混合物且藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到820 mg呈黏性油狀之(3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-酮(化合物**40f**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M+H)⁺]：415。

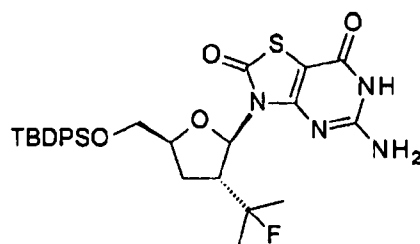
製備乙酸[(3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-基]酯



40g

在 -78°C 下向(3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-酮(化合物**40f**, 820 mg, 1.92 mmol)於無水DCM (10 mL)中之經冷卻溶液中逐滴添加二異丁基鋁氫化物(1.0 M於甲苯中, 6.0 mL, 6.0 mmol)。在 -78°C 下攪拌所得混合物1小時。隨後向混合物中添加吡啶(790 mg, 10 mmol)、乙酸酐(0.93 mL, 10.0 mmol)及DMAP (732 mg, 6.0 mmol)。使反應混合物緩慢升溫至 -20°C 且在 -20°C 下攪拌若干小時直至反應完成為止。藉由鹽水淬滅所得混合物且用EtOAc (30 mL)萃取三次。合併有機層, 經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物, 得到360 mg呈黏性油狀之乙酸[(3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-基]酯(化合物**40g**)。MS觀測值(ESI^+) [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]: 459。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

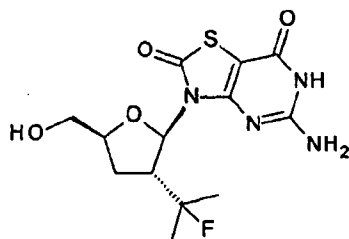


40h

在攪拌下, 在 75°C 下在氫氣下加熱5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(162 mg, 0.87 mmol)及雙(三甲基矽烷基)乙醯胺(527 mg, 2.61 mmol)之混合物直至混合物變得澄清為止。使混合物冷卻至室溫。向前述反應混合物中引入乙酸[(3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽

烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-基]酯(化合物 **40g** , 280 mg , 1.02 mmol)及三甲基甲矽烷基三氟甲磺酸酯(290 mg , 1.31 mmol)。在75°C下在氬氣下加熱所得混合物3小時。隨後真空濃縮所得混合物以移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(用0-5%甲醇/DCM溶離)純化殘餘物, 得到225 mg呈棕色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物 **40h**)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 583。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(經甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



40

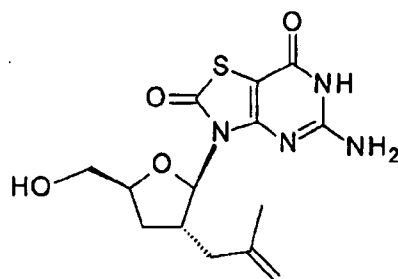
在回流下加熱5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[第三丁基(二苯基)矽烷基]氧基甲基]-3-(1-氟-1-甲基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(化合物 **40h** , 66 mg , 0.12 mmol)及 NH_4F (133 mg , 3.6 mmol)於甲醇中之混合物1.5小時。真空濃縮所得混合物且藉由製備型HPLC純化殘餘物, 得到10 mg呈白色固體狀之5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(經甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例**40**)。

實例**40**: ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.27-11.40 (br. s., 1H), 6.90-7.08 (br. s., 2H), 6.03-6.10 (m, 1H), 4.65-4.74 (m, 1H), 3.92-4.03 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.18-3.30 (m, 1H), 2.10-2.23 (m, 1H), 1.96-2.06 (m, 1H), 1.19-1.42 (m, 6H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$:

345。

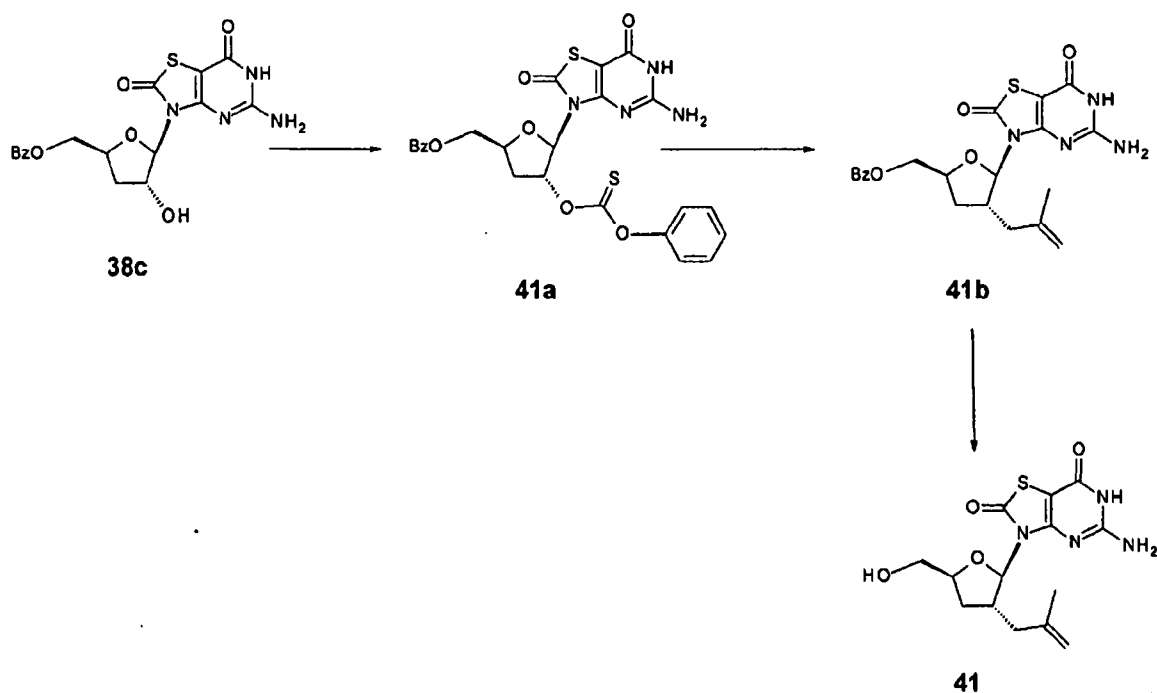
實例41：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-
6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

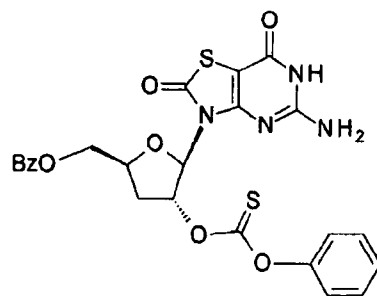


41

根據以下流程製備標題化合物。

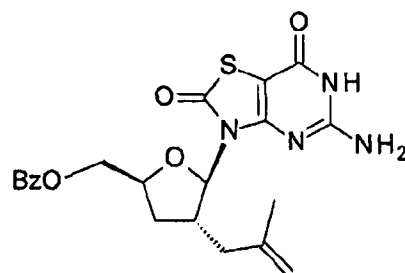


製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯

**41a**

在室溫下攪拌苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**38c**，2.08 g，5.0 mmol)、氯甲硫代酸鄰苯酯(0.80 mL)及DMAP (1.22 g，10.0 mmol)於DCM (50 mL)中之混合物隔夜。所得混合物用鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到2.20 g呈淡色固體狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**41a**)。MS觀測值(ESI⁺) [(M-H)⁺]：539。

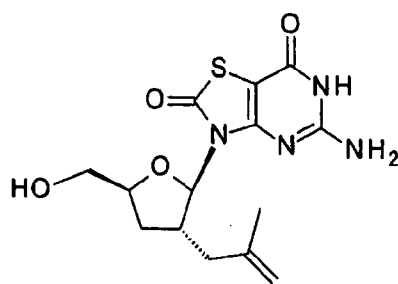
製備苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]甲酯

**41b**

用氫氣使苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-苯氧基硫代甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**41a**，324 mg，0.60 mmol)、2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (50 mg，0.30 mmol)及三丁基(2-甲基烯丙基)錫烷(0.70 mL，3.0 mmol)於無水甲苯(10 mL)中之混合物脫氣，且隨後在攪拌下在80℃下加熱4小時。在室

溫下將所得混合物與 NH_4F 飽和水溶液一起攪拌2小時且隨後用DCM萃取兩次。經合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到190 mg呈棕色油狀之苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**41b**)。MS觀測值(ESI^-) $[(\text{M}-\text{H})^-]$ ：441。

製備5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮



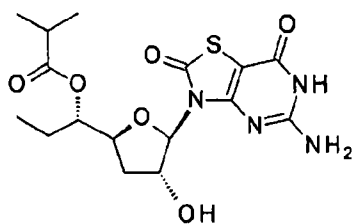
41

在室溫下將苯甲酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]甲酯(化合物**41b**，180 mg，0.41 mmol)於甲醇中之溶液與 K_2CO_3 (150 mg，1.09 mmol)一起攪拌4小時。藉由添加乙酸淬滅反應物且真空濃縮所得混合物。藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到41 mg呈白色粉末狀之3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(實例**41**)。

實例**41**： ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm: 11.03-11.29 (m, 1H), 6.76-7.04 (m, 2H), 5.68 (d, $J = 6.02$ Hz, 1H), 4.62-4.70 (m, 3H), 3.96-4.10 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 5.27$ Hz, 2H), 3.24-3.30 (m, 1H), 2.16-2.25 (m, 1H), 2.13 (d, $J = 7.53$ Hz, 2H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.62 (s, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ ：339。

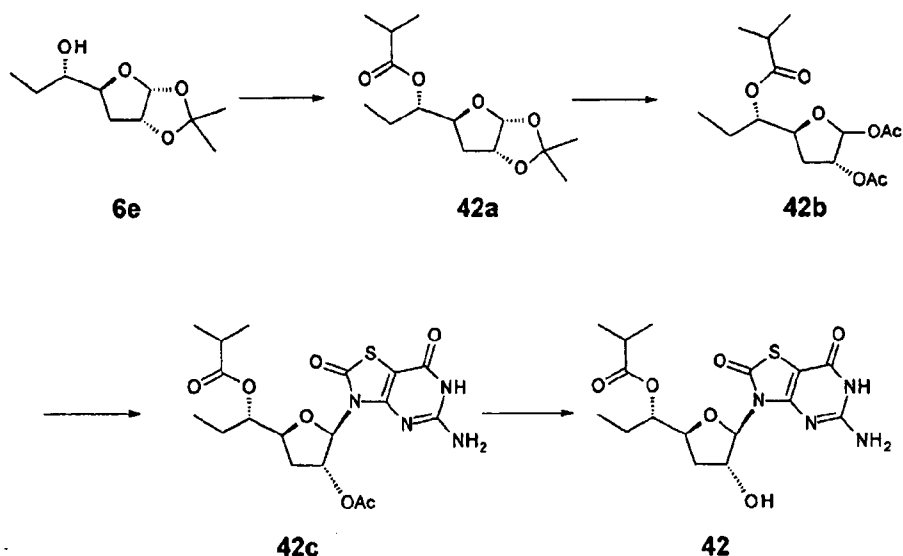
實例**42**

2-甲基丙酸 [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯

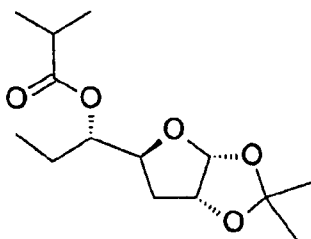


42

根據以下流程製備標題化合物。



製備 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]2-甲基丙酸酯

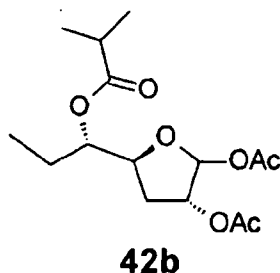


42a

向 [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙-1-醇(化合物**6e**，505.6 mg，2.5 mmol)於吡啶中之經冷卻溶液中逐滴添加異丁醯氯(0.39 mL，3.72 mmol)，同時用冰-水浴冷卻。添加後，使混合物升溫至室溫且在室溫下攪拌隔夜。用EtOAc稀釋所得混合物且用NH₄Cl飽和溶液洗滌。有機層經

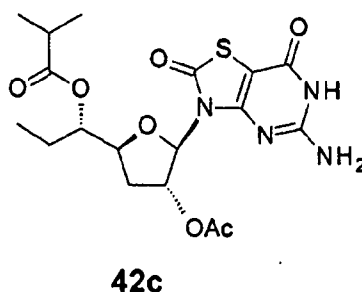
Na₂SO₄乾燥且真空濃縮。藉由矽膠管柱層析(用0-30% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到470 mg [(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]2-甲基丙酸酯(化合物**42a**)。

製備[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]丙基]2-甲基丙酸酯



向[(1*S*)-1-[(3*aR*,5*S*,6*aR*)-2,2-二甲基-3*a*,5,6,6*a*-四氫呋喃并[2,3-*d*][1,3]間二氧雜環戊烯-5-基]丙基]2-甲基丙酸酯(化合物**42a**，470 mg，1.73 mmol)、乙酸酐(0.81 mL，8.64 mmol)及乙酸(0.51 mL，8.64 mmol)於DCM (10 mL)中之攪拌溶液中添加濃硫酸(18.4 μL，0.17 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜。真空濃縮所得混合物。藉由矽膠管柱層析(用0-20% EtOAc/石油醚溶離)純化殘餘物，得到105 mg [(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]丙基]2-甲基丙酸酯(化合物**42b**)。

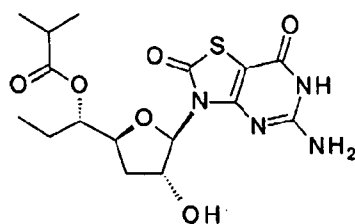
製備[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙基]2-甲基丙酸酯



向5-胺基-3,6-二氫噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮(63 mg，0.34

mmol)於ACN (5 mL)中之懸浮液中添加BSA (252 μ L, 1.02 mmol)。隨後在70°C下在氫氣下攪拌所得反應混合物0.5小時以形成澄清溶液。在使溶液冷卻至室溫之後，依次添加[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4,5-二乙醯氧基四氫呋喃-2-基]丙基]2-甲基丙酸酯(化合物**42b**, 105 mg, 0.34 mmol)及TMSOTf (113 μ L, 0.51 mmol)。在攪拌下在70°C下加熱14小時後，真空濃縮所得混合物以移除溶劑且藉由矽膠管柱層析(用0-5% 甲醇/DCM溶離)純化殘餘物，得到75 mg呈淡黃色固體狀之[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙基]2-甲基丙酸酯(化合物**42c**)。

製備2-甲基丙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯



42

在室溫下攪拌[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-4-乙醯氧基-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)四氫呋喃-2-基]丙基]2-甲基丙酸酯(化合物**42c**, 70 mg, 0.16 mmol)及K₂CO₃ (13.2 mg, 0.096 mmol)於甲醇(0.5 mL)及四氫呋喃(2 mL)中之混合物隔夜。藉由添加乙酸(1滴)淬滅反應物。真空濃縮所得混合物以移除溶劑且藉由製備型HPLC純化殘餘物，得到18.2 mg呈淡色固體狀之2-甲基丙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯(實例**42**)。

實例**42**：¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5.89-5.95 (m, 1H), 4.93-5.01 (m, 2H), 4.29-4.38 (m, 1H), 2.51-2.63 (m, 2H), 1.83-1.93 (m,

1H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.15 (dd, $J = 4.02, 7.03$ Hz, 6H), 0.88-0.95 (m, 3H)。MS觀測值(ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 399。

實例43

HEK293-Blue-hTLR-7細胞分析：

穩定的HEK293-Blue-hTLR-7細胞株購自InvivoGen (目錄號：hkb-htlr7, San Diego, California, USA)。此等細胞經設計以用於藉由監測NF- κ B之活化研究人類TLR7之刺激。將SEAP (分泌的胚胎鹼性磷酸酶)報導基因置於耦合至五個NF- κ B及AP-1-結合位點之IFN- β 最小啟動子之控制下。藉由活化NF- κ B及AP-1，經由刺激具有TLR7配位體之HEK-Blue hTLR7細胞來誘發SEAP。因此，在人類TLR7刺激後20小時，報告子表現由NF- κ B啟動子調控。在640 nm之波長下使用QUANTI-Blue™套組(目錄號：rep-qbl, Invivogen, San Diego, Ca, USA)測定細胞培養物上清液SEAP報告子活性，該套組為在鹼性磷酸酶存在下變為紫色或藍色之偵測介質。

在250,000至450,000個細胞/毫升之密度下以180 μL 之體積，於96孔盤中，於含有4.5 g/L葡萄糖、50 U/mL青黴素、50 mg/mL鏈黴素、100 mg/mL Normocin、2 mM L-麩醯胺酸、10% (v/v)加熱不活化胎牛血清之杜爾貝科氏經改質伊格爾介質(Dulbecco's Modified Eagle's medium; DMEM)中將HEK293-Blue-hTLR7細胞培育24小時。隨後，藉由添加20 μL 測試化合物之連續稀釋液，在1%之最終DMSO存在下培育HEK293-Blue-hTLR-7細胞，且在37°C下於CO₂培育箱中進行培育20小時。隨後，在37°C下將20 μL 來自各孔之上清液與180 μL Quanti-blue受質溶液一起培育2小時且在620至655 nm下使用分光光度計讀取吸光度。TLR7活化導致下游NF- κ B活化之信號傳導路徑已被廣泛接受，且因此，類似報告子分析亦廣泛用於評估TLR7促效劑(Tsuneyasu Kaisho及Takashi Tanaka, Trends in Immunology,第29卷,第7期,2008年7

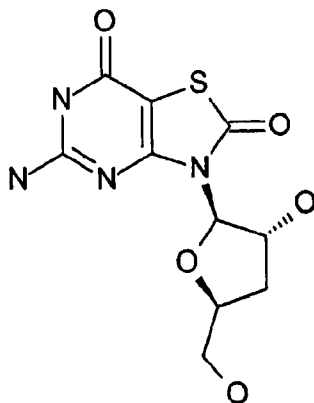
月,第329頁.sci ; Hiroaki Hemmi等人, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002)。

本發明化合物之HEK293-hTLR-7分析中TLR7促效作用活性列於表1中。在以上分析中測試實例且發現具有約10 μ M至約90 μ M之EC50。

表1：HEK293-hTLR-7分析中之化合物之活性

實例編號	HEK293-hTLR-7 EC ₅₀ (μ M)
ANA-122	446
1-A	52
5-A	48
8-A	87
10-A	63
14-A	48
18-A	12
19-A	38
22-A	14
23-A	26
24-A	70
26	29
26-A	12
27-A	15
28	10
29	29
30	15
31	70
32	67
39	62
42	51

亦測試以化合物122 (本文中稱作ANA-122)形式揭示於專利WO2006066080(A1)中之參考化合物在上文所提及之HEK293-hTLR-7分析中之TLR7促效作用活性，發現ANA-122之EC50為446 μ M。



實例44**前藥之代謝：式(II)或式(IIa)**

進行一研究以評估前藥式(II)或式(IIa)至本發明之式(I)或式(Ia)化合物之代謝轉換。若其充當前藥，則前藥式(II)或式(IIa)可在體內代謝成式(I)或式(Ia)之活性化合物及本發明之其他化合物。肝細胞通常用於評估動物或人類體內前藥之代謝轉換程度。

進行一研究以評估在人類肝細胞存在下前藥實例2-A、實例3-A、實例4-A、實例16-A及實例17-A至對應的活性形式實例1-A及實例14-A之代謝轉換。於該研究中監測活性形式實例1-A及實例14-A之形成。為進行比較，亦評估泛昔洛韋 (famciclovir) 至噴昔洛韋 (penciclovir)之代謝轉換。

肝細胞懸浮液

冷凍保存之肝細胞接種介質(目錄號：PY-HMD-01)購自上海肝臟疾病RILD研究所有限公司(RILD Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. Ltd.)。冷凍保存之人類肝細胞(目錄號：X008005，批號：VRR)購自In Vitro Technologies (Baltimore, MD)。

儲備肝細胞懸浮液於接種介質中在 1.8×10^6 個細胞/毫升之濃度下由冷凍保存之肝細胞製備。

化合物之工作溶液

使化合物溶解於DMSO中以製得50 mM儲備溶液。將10 μ L儲備溶液稀釋至5 mL接種介質以獲得100 μ M工作溶液。

培育

於24孔細胞培養盤中藉由混合200 μ L肝細胞懸浮液(獼猴或人類)與200 μ L工作溶液來製備反應物懸浮液。最終培育含有 0.9×10^6 個細胞/毫升及50 μ M化合物。在37°C下於潮濕的5% CO₂氛圍中培育以上

混合物，伴隨150 rpm震盪。

製備用於分析之樣品

在培育180分鐘之後，將200 μ L培育混合物轉移至1.5 mL導管中且用400 μ L停止溶液(具有0.2 μ M甲苯磺丁脲作為內標之冰冷乙腈)淬滅。在12000 rpm下將樣品離心10分鐘且對所得上清液進行LC-MS/MS分析。

按以下方式製備校準曲線。向200 μ L細胞懸浮液(細胞密度為180萬個細胞/毫升)中添加198 μ L肝細胞接種介質及2 μ L適當濃度的化合物之DMSO。充分混合樣品且將200 μ L混合物轉移至400 μ L停止溶液中(參見上文)。標準曲線範圍為1 μ M至25 μ M。

生物分析

在ESI-Positive MRM模式下之API5500 LC-MC/MC儀器上對化合物進行定量。前藥轉換及代謝物產生之結果概述於表2中。

表2：50 μ M前藥培育3小時後人類肝細胞中所形成之代謝物之濃度

實例編號	代謝產物	人類肝細胞中之產物濃度(μ M)
2-A	1-A	8.7
3-A	1-A	19.3
4-A	1-A	10.3
16-A	14-A	7.3
17-A	14-A	7.3
泛昔洛韋	噴昔洛韋	23.5

在人類肝細胞中，實例2-A、實例3-A、實例4-A、實例16-A及實例17-A之化合物以及泛昔洛韋分別代謝產生實例1-A、實例14-A及噴昔洛韋之對應的活性代謝物。

實例45

TLR7促效劑實例1-A活化鼠類TLR7

使用可購自InvivoGen (目錄號：hkb-mtlr7，San Diego, California, USA)之穩定的HEK293-Blue-mTLR7細胞株評估TLR7促效劑實例1-A活化鼠類TLR7之效能。類似於如實例43中所描述之

HEK293-Blue-hTLR7，HEK293-Blue-mTLR7經設計以用於藉由監測NF- κ B之活化研究鼠類TLR7之刺激。將SEAP報導基因置於稠合至五個NF- κ B及AP-1-結合位點之IFN- β 最小啟動子之控制下。藉由具有TLR7配位體之鼠類TLR7之刺激後NF- κ B及AP-1之活化來誘發SEAP表現。在655 nm之波長下使用QUANTI-Blue™套組(目錄號：rep-qbl，Invivogen, San Diego, Ca, USA)測定細胞培養物上清液中之SEAP表現，該套組為在鹼性磷酸酶存在下變為紫色/藍色之偵測介質。

在250,000至450,000個細胞/毫升之密度下以180 μ L之體積，於96孔盤中，於含有4.5 g/L葡萄糖、50 U/mL青黴素、50 mg/mL鏈黴素、100 mg/mL Normocin、2 mM L-麩醯胺酸、10% (v/v)加熱不活化胎牛血清之杜爾貝科氏經改質伊格爾介質(DMEM)中將HEK293-Blue-mTLR7細胞培育24小時。隨後在最終1% DMSO存在下，在37°C下於CO₂培育箱中，將HEK293細胞與20 μ L測試化合物之連續稀釋液一起培育20小時。在37°C下將20 μ L來自各孔之上清液與180 μ L Quanti-blue受質溶液一起培育2小時且在655 nm下使用分光光度計量測吸光度。

如圖1中所示，實例1-A以劑量依賴性方式活化鼠類TLR7，其EC₅₀為71.8 μ M。

實例46

TLR7促效劑實例1-A活體外誘發小鼠周邊血液單核細胞(PBMC)中之抗病毒細胞因子

為表明白血球上藉由本發明化合物之TLR7活化，對小鼠PBMC(可購自ALLCells, LLC.)進行實例1-A刺激。以於1.5 mL含有10%胎牛血清之RPMI-1640介質中 2×10^6 /mL之濃度，將7000萬小鼠PBMC(C57Bl/6菌株)接種至24孔盤之各孔中。以2至10 μ M範圍內之濃度，將接種之PBMC與實例1-A一起培育24小時。用36plex Procarta多重分

析套組 (ebioscience EPX360-26092-901, eBioscience) 收集且分析 50 μ L 細胞培養基，該套組遵循製造商之指令量測 15 種細胞因子分析物之水準。

如圖 2 中所示，發現實例 1-A 以劑量依賴性方式誘發較高水準之 IFN α 、IP10、TNF α 及 IL-6。經刺激之 PBMC 中此等細胞因子之提高的水準表明，TLR7 促效劑實例 1-A 誘發免疫活化且具有治療感染性疾病之潛能。

實例 47

實例 4-A 減少 AAV-HBV 模型中之 HBV DNA 及 HBsAg

使用 AAV-HBV 小鼠模型評估實例 4-A 之活體內抗病毒功效。藉由用帶有可複製的 HBV (B 型肝炎病毒) 基因組 (AAV-HBV) 之重組腺相關病毒 (AAV) 注射 C57BL/6 小鼠來產生此 HBV 感染小鼠模型。在感染後 2-3 週，在受感染小鼠之血清中偵測到較高水準之 HBV 病毒標記，諸如 HBV 基因組 DNA 及 HBsAg (HBV 表面抗原)。伴隨持續 HBV 病毒血症及完全感受態免疫系統，AAV-HBV 模型適用於研究實例 4-A 之活體內功效。

進行兩個獨立的活體內研究以分別評估在 100 mg/kg 及 300 mg/kg 下之實例 4-A 之抗病毒效能。對於各研究，十個 4-5 週大的雄性 C57BL/6 小鼠 (無特定病原體) 可購自中國科學院上海實驗動物中心 (Shanghai Laboratory Animal Center of Chinese Academy of Sciences; SLAC) 且遵循機構動物護理準則 (Institutional Animal Care guideline) 在動物護理設施中圈養於可控溫度及光條件下之單獨通氣籠子中。AAV-HBV 病毒儲備液購自北京五加和分子醫學研究所 (Beijing FivePlus Molecular Medicine Institute) (Beijing, China)。經由尾靜脈注射，用含 200 μ L 重組病毒之生理鹽水緩衝液注射 C57BL/6 小鼠。在注射 14 天後對小鼠進行抽血以監測血清中之 HBsAg、HBeAg 及 HBV 基

因組DNA之水準，且基於此等HBV生物標記水準隨機分組。隨後遵循如表3中所示之研究設計處理分組小鼠。

表3.AAV-HBV小鼠模型中之活體內研究

研究編號	小組編號	小鼠編號	處理		
			化合物	劑量(mg/kg)	藥物遞送
1	1	5	媒劑	0	PO、QOD、42D
	2	5	實例4-A	100	
2	3	5	媒劑	0	
	4	5	實例4-A	300	

小組1及3中之小鼠用媒劑安慰劑(2% Klucel LF、0.1%聚山梨醇酯80及0.1%對羥苯甲酸酯水溶液)處理；小組2及4中之小鼠分別以100 mg/kg及300 mg/kg每隔一天(QOD)經口給藥實例4-A。所有小鼠均處理總共6週。一週兩次收集血清樣品以監測HBV生物標記之水準。使用CLIA套組(Autobio Diagnostics Co., Ltd, Zhengzhou, China)，根據製造商之指令量測血清HBsAg。HBsAg之定量下限(LLQ)為0.1 ng/mL。500倍血清稀釋液(針對HBsAg)用於獲得在標準曲線之線性範圍內的值。使用MagNA Pure 96 DNA及Viral NA小體積套組(Roche)，遵循製造商之指令，提取血清HBV DNA。藉由即時定量PCR (qPCR)，使用針對核苷酸2969至3096之128bp HBV基因組區域之特定擴增及偵測設定的HBV特異性引子及探針來分析DNA樣品。HBV DNA之LLQ為20個複本/毫升。

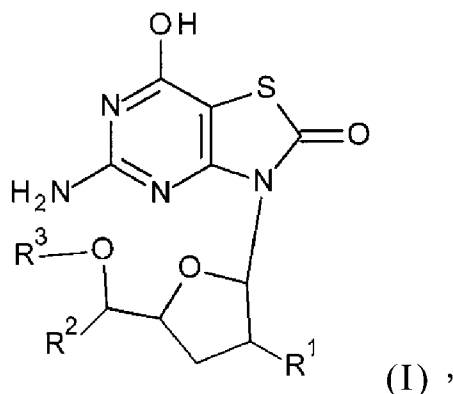
如圖3中所示，在6週處理之後，100 mg/kg下之實例4-A誘發HBV DNA之超過2個對數減少量及HBsAg之1.5個對數減少量。在如300 mg/kg之更高劑量下，在處理結束時，實例4-A使HBV DNA減少超過3個對數且使HBsAg減少2.7個對數。此研究結果清楚地表明實例4-A之活體內抗病毒功效且強調本發明化合物用以產生用於感染性疾病之新穎療法的潛能。

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，



其中

R¹為羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷羰基-O-、C₁₋₆烷基-S-、疊氮基或C₂₋₆烯基；

R²為C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、苯甲基或噻吩基；

R³為氫或C₁₋₆烷羰基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中

R¹為羥基、甲基、丙基、乙醯氧基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基；

R²為甲基、乙基、丙基、丁基、環丙基、環戊基、乙烯基、烯丙基、苯甲基、乙炔基、1-丙炔基、甲氧基甲基或噻吩基；

R³為氫、乙醯基或異丁醯基。

3. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中R¹為羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-S-、疊氮基或C₂₋₆烯基。

4. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^1 為羥基、甲基、正丙基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基。
5. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基。
6. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^2 為甲基、乙基、正丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基。
7. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基。
8. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^3 為氫或異丁醯基。
9. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^1 為羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S-、疊氮基或 C_{2-6} 烯基； R^2 為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基； R^3 為氫或 C_{1-6} 烷羰基。
10. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^1 為羥基、甲基、丙基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基； R^2 為甲基、乙基、丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基； R^3 為氫或異丁醯基。
11. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中

R^1 為鹵基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-S-、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷磺醯基-NH-、 $(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ N-、 C_{1-6} 烷羰基-NH-或雜環胺基；

R^2 為氫；

R^3 為氫；

其中該雜環胺基為雜環上含有氮原子之胺基。

12. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中

R^1 為氟異丙基、甲基硫基、氰基、2-甲基烯丙基、甲磺醯胺基、二甲胺基、乙醯胺基、吡咯啉基、嗎啉基或哌啉基；

R^2 為氫；

R^3 為氫。

13. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^1 為 C_{1-6} 烷基-S-或雜環胺基。

14. 如請求項11之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中 R^1 為甲基硫基或吡咯啉基。

15. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其選自：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯；

乙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-3-烯基)四氫呋喃-2-

基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥戊基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環戊基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-苯基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-3-甲基-丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

乙酸[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]-環丙基-甲基]酯；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丙-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-[羥基(2-噻吩基)甲基]四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基-2-甲氧基-乙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-羥丙基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-

6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-

6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-((2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-((*S*)-1-羥乙基)四氫呋喃-2-基)噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7(3*H*,6*H*)-二酮；

3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥基丁-2-炔基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-環丙基(羥基)甲基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-吡咯啉-1-基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]甲磺醯胺；

N-[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-基]乙醯胺；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-嗎啉基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-

噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(1-哌啶基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(二甲胺基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-3-甲腈；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-(1-氟-1-甲基-乙基)-5-(羥甲基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-(2-甲基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮

及2-甲基丙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

16. 如請求項1或2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其選自：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丁基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丙-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基丁-2-炔基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(1-羥丙基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-疊氮基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥基烯丙基)四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-烯丙基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]-5-胺基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*R*)-1-羥丙基]-3-丙基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥丙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥基丁-2-炔基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(*S*)-環丙基(羥基)甲基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[(1*S*)-1-羥乙基]-3-甲基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

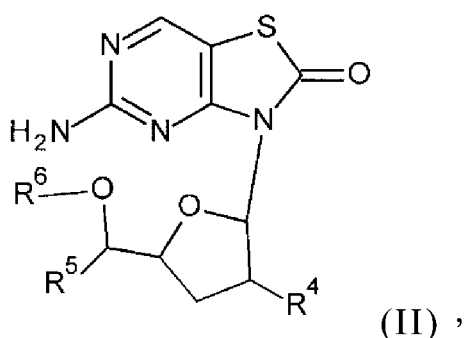
5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-吡咯啉-1-基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-(羥甲基)-3-甲基硫基-四氫呋喃-2-基]-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2,7-二酮；

及2-甲基丙酸[(1*S*)-1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2,7-二側氧基-6*H*-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙基]酯；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

17. 一種式(II)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，



其中

R⁴為羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-S-、C₁₋₆烷羰基-O-、疊氮基或C₂₋₆烯基；

R⁵為C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基、C₂₋₆炔基或C₂₋₆烯基；

R⁶為氫或C₁₋₆烷羰基。

18. 如請求項17之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中

R⁴為羥基、甲基、丙基、甲基硫基、疊氮基或烯丙基；

R⁵為甲基、乙基、丙基、環丙基、乙烯基、乙炔基或1-丙炔基；

R⁶為氫或異丁醯基。

19. 如請求項18之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中

R⁴為羥基或C₁₋₆烷羰基-O-；

R⁵為C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基；

R⁶為氫或C₁₋₆烷羰基。

20. 如請求項17至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其中

R^4 為羥基或乙醯氧基；

R^5 為乙基或環丙基；

R^6 為氫或乙醯基。

21. 如請求項17至19中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體，其選自：

5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-3-羥基-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮；

乙酸[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-5-(1-羥丙基)四氫呋喃-3-基]酯；

乙酸1-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]丙酯；

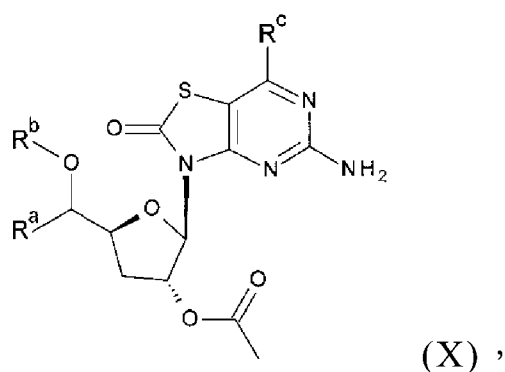
乙酸[(*S*)-[(2*S*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-2-側氧基-噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-3-基)-4-羥基-四氫呋喃-2-基]-環丙基-甲基]酯；

及5-胺基-3-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[環丙基(羥基)甲基]-3-羥基-四氫呋喃-2-基]噻唑并[4,5-*d*]嘧啶-2-酮；

或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體。

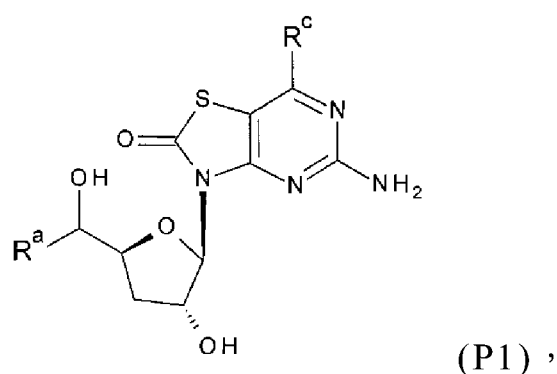
22. 一種用於製備如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體之方法，其包含以下步驟：

(a) 使式(X)化合物，



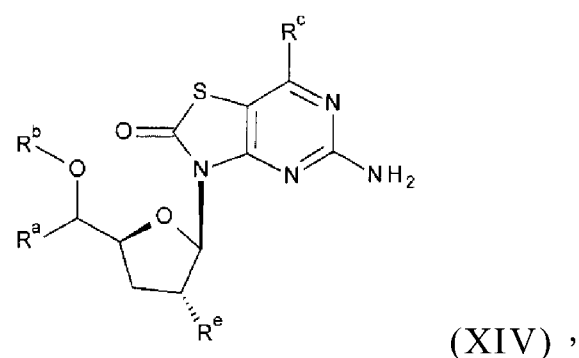
與鹼或氟化物試劑反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^b 為醯基、苯甲醯基、第三丁基(二甲基)矽烷基或第三丁基(二苯基)矽烷基； R^c 為氫或羟基；

(b) 使式(P1)化合物，



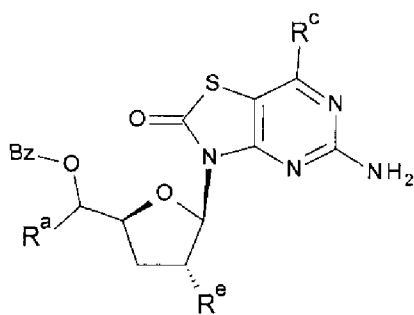
與酸酐或醯基氯反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或羟基；

(c) 使式(XIV)化合物，



與鹼或氟化物試劑反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^b 為醯基、苯甲醯基或第三丁基(二苯基)矽烷基； R^c 為氫或羟基； R^d 為三氟甲基磺醯基或對甲苯磺醯基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

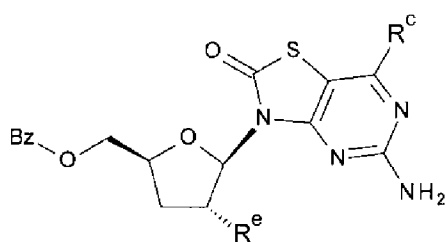
(d) 使式(XXIII)化合物，



(XXIII),

與鹼反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或羥基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

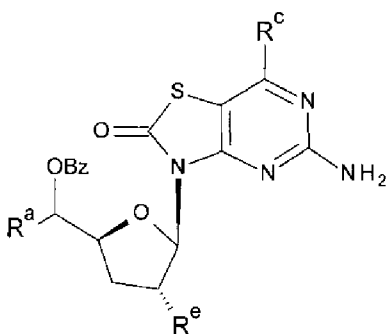
(e) 使式(XXVI)化合物，



(XXVI),

與鹼反應，其中 R^c 為氫或羥基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

(f) 使式(XXXI)化合物，



(XXXI),

與鹼反應，其中 R^a 為 R^2 或 R^5 ； R^c 為氫或羥基； R^e 為 R^1 或 R^4 ；

或

其中 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 R^6 如請求項1至21中任一項中所定義。

23. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體及治療惰性載劑。
24. 一種如請求項1至21中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽、對映異構體或非對映異構體之用途，其係用於製備供治療B型肝炎病毒感染用之藥劑。

圖式

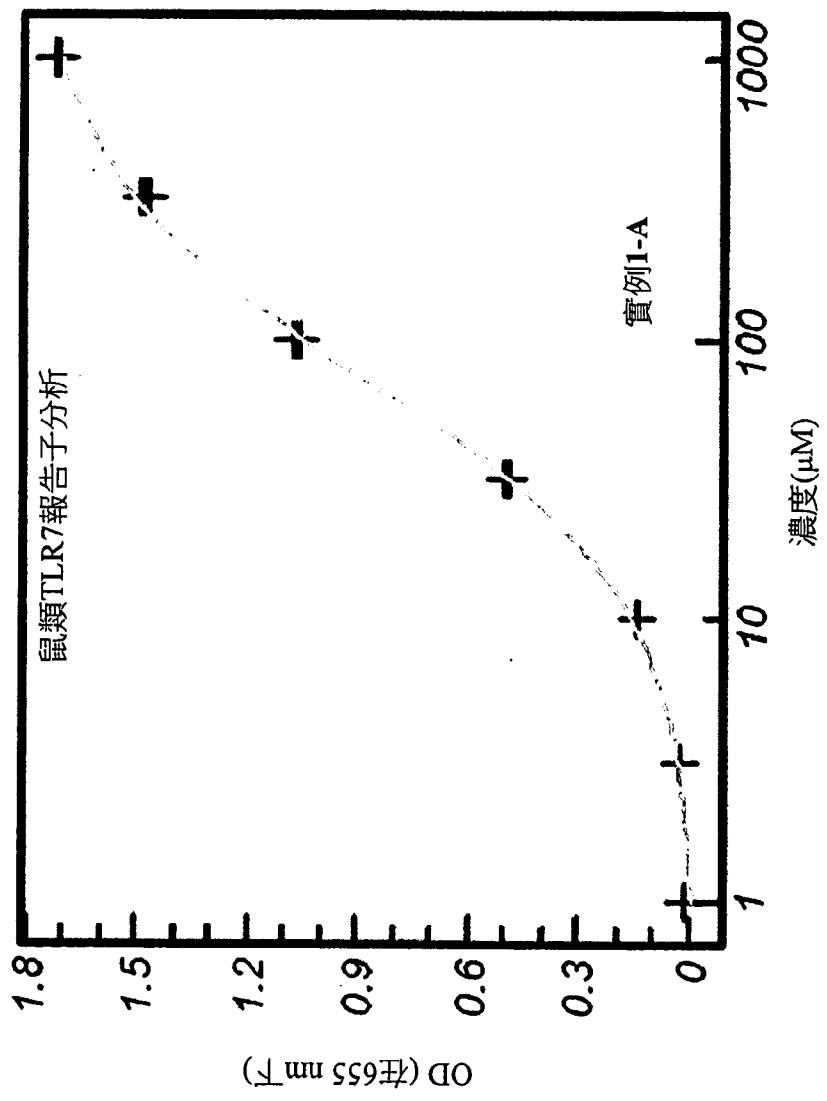


圖1

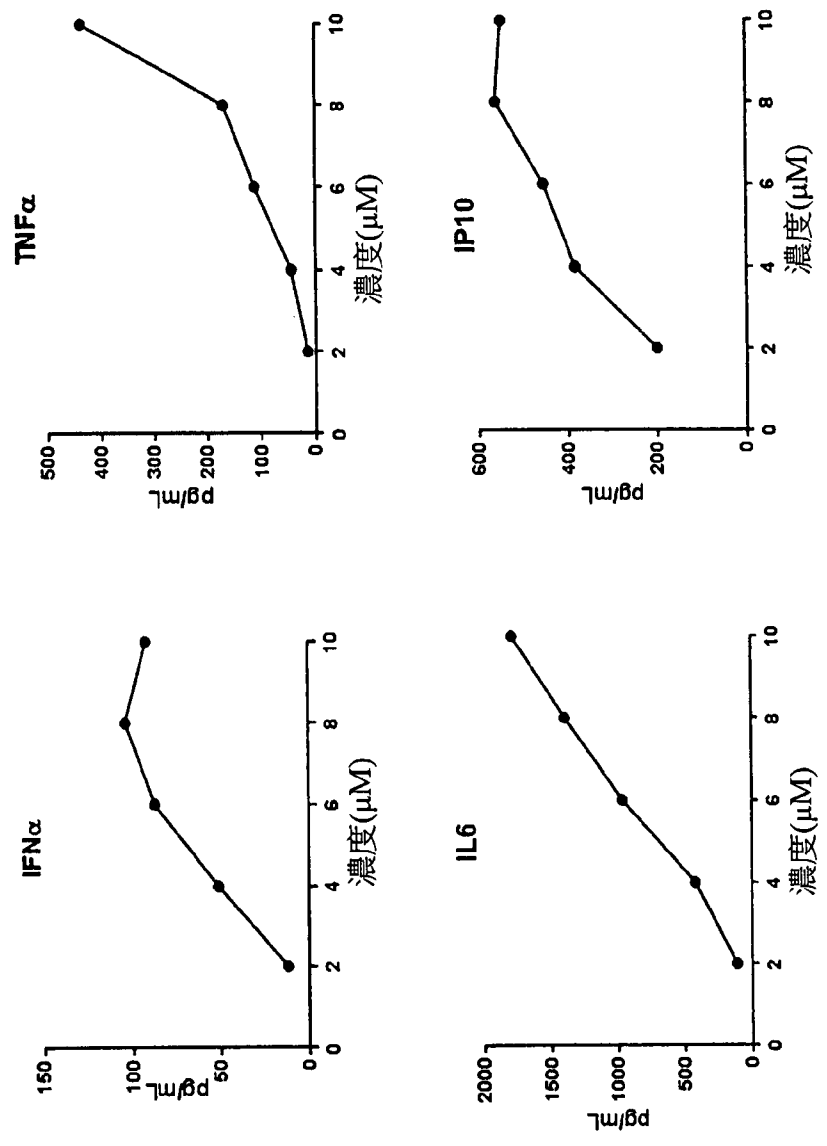


圖2

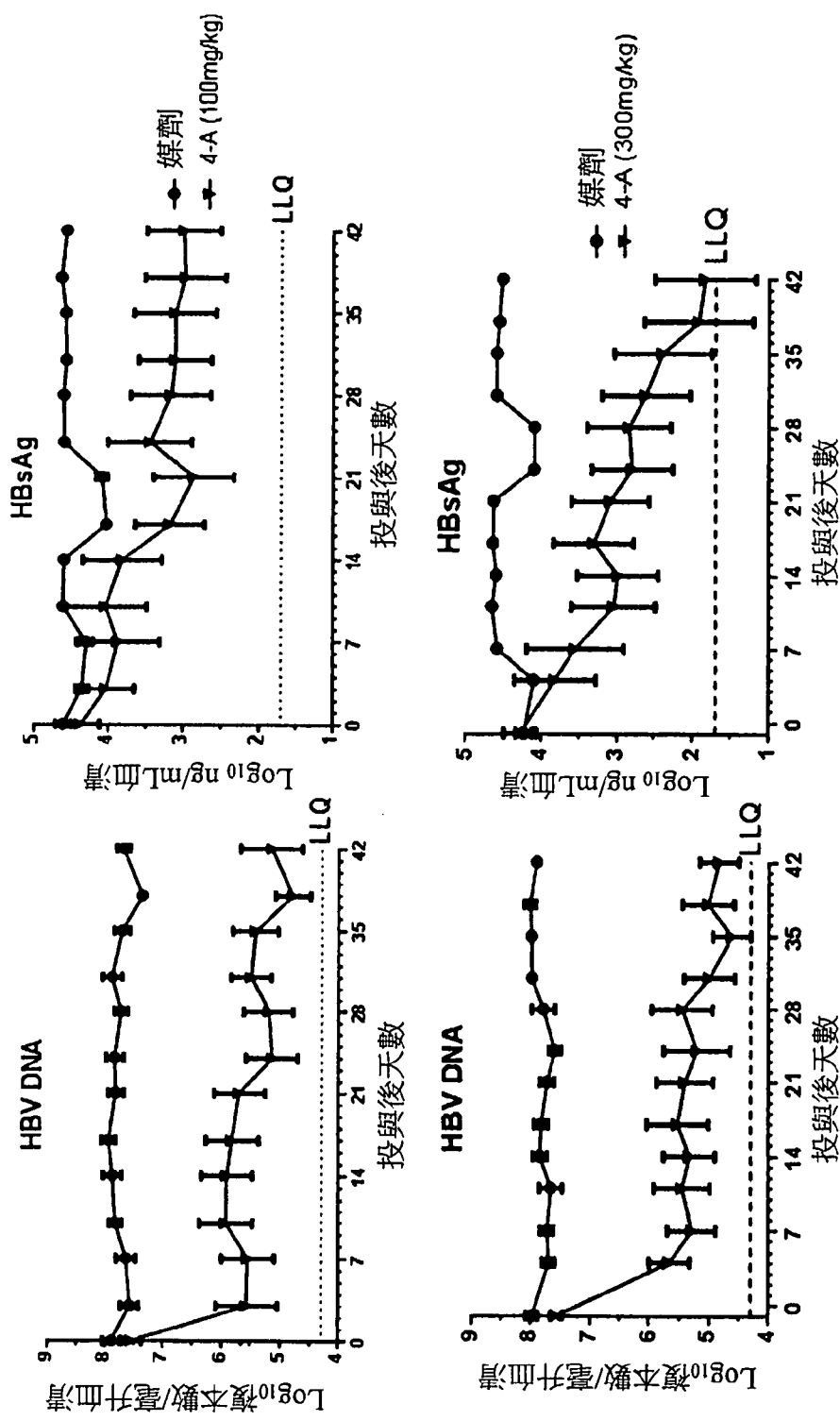


圖3