



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 106188193 A

(43) 申请公布日 2016. 12. 07

(21) 申请号 201510229252. 6

C07H 19/073(2006. 01)

(22) 申请日 2015. 05. 07

C07H 1/00(2006. 01)

(71) 申请人 苏州旺山旺水生物医药有限公司

A61K 31/7072(2006. 01)

地址 215123 江苏省苏州市苏州工业园区独墅湖高教区若水路 398 号 D 栋 10 楼

A61K 31/7068(2006. 01)

申请人 中国科学院上海药物研究所
山东特珐曼药业有限公司

A61P 31/12(2006. 01)

(72) 发明人 蒋翔锐 胡天文 田广辉 沈敬山

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

代理人 朱梅 李维盈

(51) Int. Cl.

C07H 19/10(2006. 01)

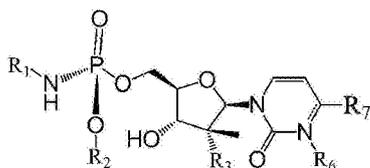
权利要求书11页 说明书20页

(54) 发明名称

(2`R)-2`-脱氧-2`-卤代-2`-甲基脲苷衍生物、其制备方法和用途

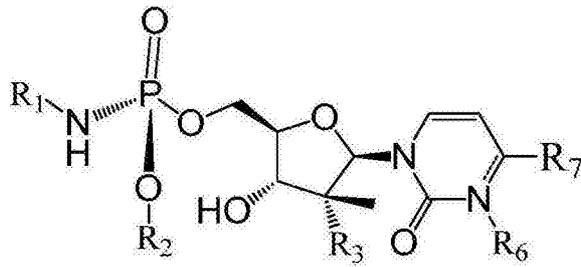
(57) 摘要

本发明公开了式 I 化合物及其制备方法和中间体;式 I 化合物用于制备治疗病毒感染疾病药物的用途;式 I 化合物在制备索氟布韦及其类似物中的用途以及使用式 I 化合物制备索氟布韦及其类似物的方法。本发明要求保护的方法通过设计新的反应路线,避免了磷酸化反应中使用叔丁基氯化镁引起的副反应,减少了生成的杂质,降低了后续的纯化工序的难度。而且经试验证明,本发明要求保护的方法,反应条件温和,易于操作,收率高,得到的产物质量稳定,纯度高,可以进行工业规模放大生产。



I

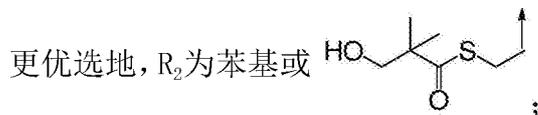
1. 如下通式 I 所示的化合物或其盐：



I

其中, R_1 为 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷氧基羰基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基或 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基；优选地, R_1 为 C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_1-C_5 直链或支链烷氧基羰基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基或 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基；更优选地, R_1 为苯甲基、异丙氧基羰基取代的甲基；

R_2 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基, 优选地, R_2 为取代或未取代为苯基或取代或未取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基；其中, 所述取代基为羟基、卤素、腈基、羟基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基硫基；优选地, 所述取代基为羟基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基硫基；



R_3 为氢、羟基、卤素、腈基或 C_1-C_{10} 直链或支链烷基；优选地, R_3 为氢、羟基、氟、氯、溴、腈基或 C_1-C_5 直链或支链烷基；更优选地, R_3 为羟基、氟、氯、溴或腈基；

表示单键或双键；当 为单键时, R_6 为 $-A-R_5$ 、 $-A-O-R_5$; R_7 为 $=O$ ；当 为双键时, R_6 不存在, R_7 为 $-O-A-O-R_5$ 、 $-O-A-R_5$ ；

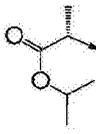
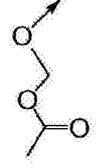
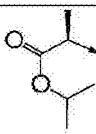
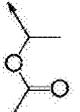
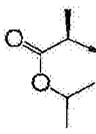
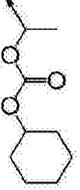
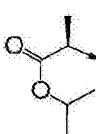
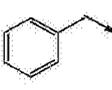
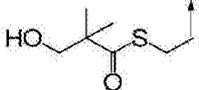
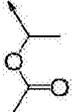
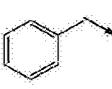
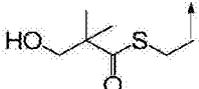
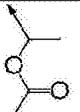
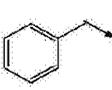
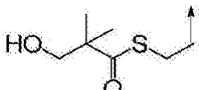
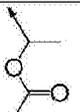
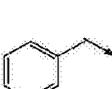
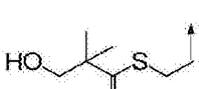
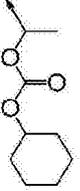
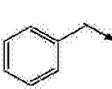
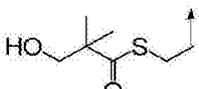
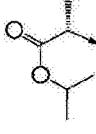
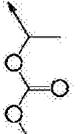
A 为羰基、亚甲基或 CHR_4 ,

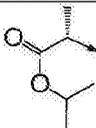
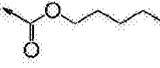
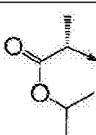
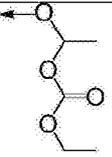
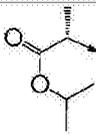
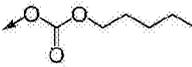
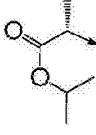
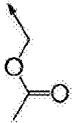
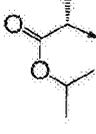
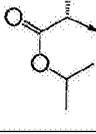
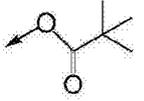
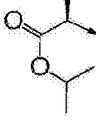
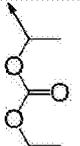
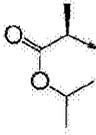
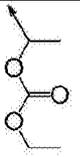
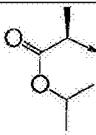
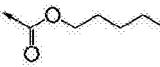
其中,

R_4 为 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷氧基；优选地, C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_1-C_5 直链或支链烷氧基；更优选地, R_4 为甲基；

R_5 为 H、 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、苄基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷基氨基羰基、 C_3-C_8 环烷基氨基羰基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷氧基羰基、 C_3-C_8 环烷氧基羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基羰基；优选地, R_5 为 H、 C_1-C_8 直链或支链烷基、苄基、 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基、 C_1-C_5 直链或支链烷基氨基羰基、 C_3-C_8 环烷基氨基羰基、 C_1-C_5 直链或支链烷氧基羰基、 C_3-C_8 环烷氧基羰基、 C_6-C_{12} 芳氧基羰基；更优选地, R_5 为甲基、叔丁基、正戊基、苄基、乙酰基、乙氧基羰基、环己基氧羰基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中, 通式 I 化合物选自：

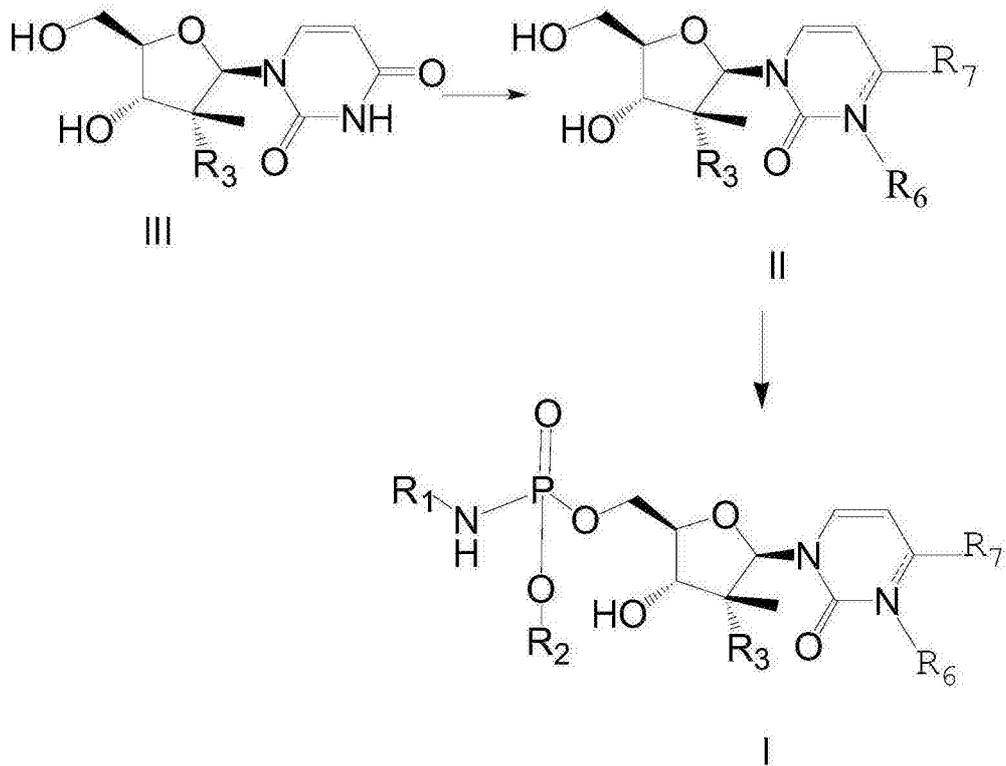
I-9	I-B			F	不存在	
I-10	I-A			Cl		=O
I-11	I-A			Cl		=O
I-12	I-B			Cl	不存在	
I-13	I-A			Cl		=O
I-14	I-A			F		=O
I-15	I-A			OH		=O
I-16	I-A			OH		=O
I-17	I-B			OH	不存在	
I-18	I-A			F		=O

I-19	I-A			F		=O
I-20	I-B			F	不存在	
I-21	I-B			F	不存在	
I-22	I-A			F		=O
I-23	I-A			F		=O
I-24	I-B			F	不存在	
I-25	I-A			Cl		=O
I-26	I-A			F		=O
I-27	I-A			Cl		=O

3. 权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物的制备方法, 包括如下步骤:

- (1) 化合物 III 与烷基化试剂经过烷基化反应得到化合物 II;
- (2) 化合物 II 与磷酰化试剂经磷酰化反应得到通式 I 化合物;

反应过程如下反应式所示:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同; 优选地,

在所述烃基化反应中, 化合物 III 与相应的烃基化试剂 在碱存在的条件下在

溶剂中进行; 所述的碱选自有机碱或无机碱, 更优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种; 所述的溶剂为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种;

其中, 在所述烃基化试剂 中, B 为亚甲基或 CHR_4 , R_4 和 R_5 的定义与前述通式 I

化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;

化合物 III 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3;

在所述磷酰化反应中, 化合物 II 与相应的磷酰化试剂在碱存在下在溶剂中进行; 所述碱选自有机碱或无机碱, 更优选为选自叔丁基氯化镁、异丙基氯化镁、苯基氯化镁、三乙胺、吡啶、4-二甲氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、氯化钠中的一种或多种; 所述溶剂优选为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种;

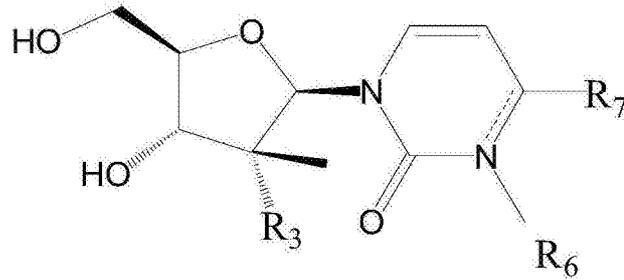
所述磷酰化试剂优选为选自 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、

(S)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-((氯(苯氧基)磷酸胺基)丙酸异丙酯、(R)-2-((氯(苯氧基)磷酸胺基)丙酸异丙酯和0-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基巯基)-0-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-N-苄基磷酸胺中的一种或多种；

化合物 II 与磷酸化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3；

所述步骤 (1) 和 (2) 分别进行或连续进行。

4. 如下通式 II 所示的化合物或其盐：

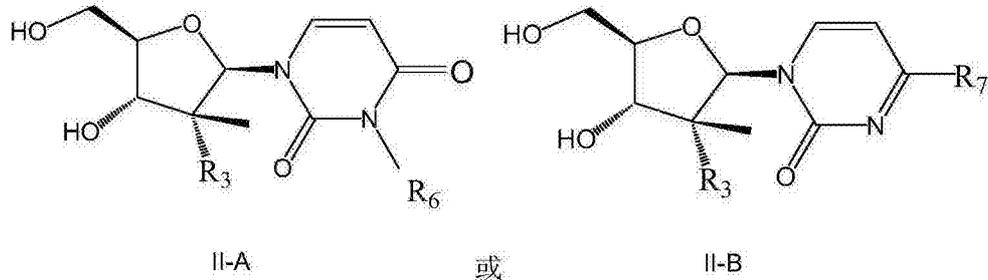


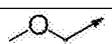
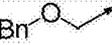
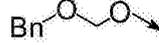
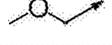
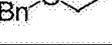
II

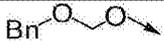
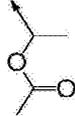
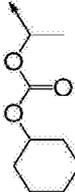
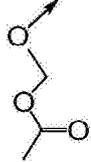
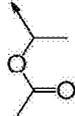
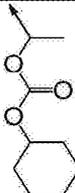
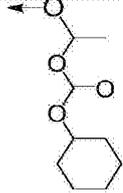
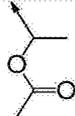
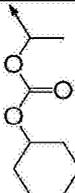
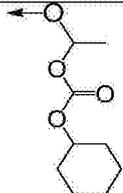
其中，

R₃、R₆、R₇和  的定义与权利要求 1 通式 I 中的定义相同。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其盐, 所述通式 II 化合物选自：



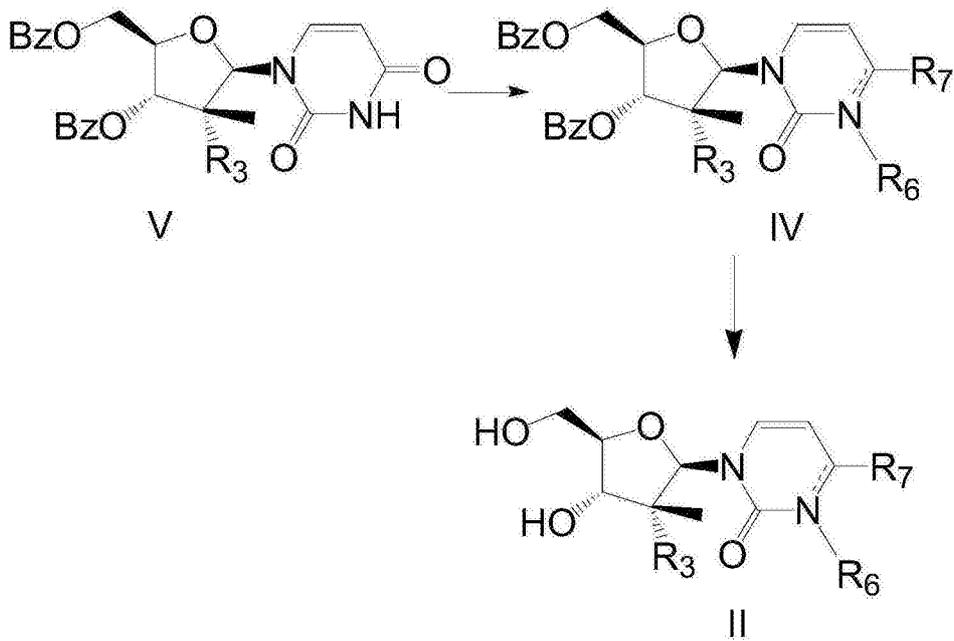
化合物	结构式	R ₃	R ₆	R ₇
II-1	II-A	F		=O
II-2	II-A	F		=O
II-3	II-B	F	不存在	
II-4	II-A	Cl		=O
II-5	II-A	Cl		=O

II-6	II-B	Cl	不存在	
II-7	II-A	F		=O
II-8	II-A	F		=O
II-9	II-B	F	不存在	
II-10	II-A	Cl		=O
II-11	II-A	Cl		=O
II-12	II-B	Cl	不存在	
II-13	II-A	OH		=O
II-14	II-A	OH		=O
II-15	II-B	OH	不存在	

II-16	II-A	F		=O
II-17	II-A	F		=O
II-18	II-B	F	不存在	
II-19	II-B	F	不存在	
II-20	II-A	Cl		=O
II-21	II-A	F		=O
II-22	II-B	F	不存在	
II-23	II-A	Cl		=O

6. 权利要求 4 或 5 所述的通式 II 化合物的制备方法,包括如下步骤:

- (1) 化合物 V 与烃基化试剂经过烃基化反应或者与酰化试剂经过酰化反应得到化合物 IV;
 - (2) 化合物 IV 经过脱保护反应得到通式 II 化合物;
- 反应过程如下反应式所示:



其中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同；
优选地，

在所述烃基化反应中, 化合物 V 与相应的烃基化试剂 在碱存在的条件下在

溶剂中进行；所述的碱选自有机碱或无机碱, 优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种；所述的溶剂为选自 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种

或多种；其中, 在所述烃基化试剂 中, B 为亚甲基或 CHR_4 , R_4 和 R_5 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

化合物 V 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3；

在所述酰化反应中, 化合物 V 与相应的酰化试剂 在碱存在的条件下在溶剂中

进行；所述的碱选自有机碱或无机碱, 优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种；所述的溶剂为选自 N, N-二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种；

其中, 在所述酰化试剂 中, M 为羰基, R_5 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物

中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

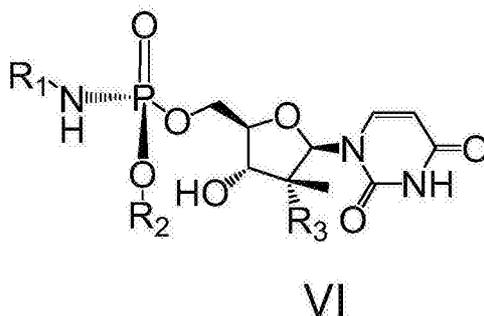
化合物 V 与酰化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3；

在所述脱保护反应中,化合物 IV 与醇、氨气或胺在碱性条件下在溶剂中反应;所述醇为选自甲醇、乙醇、异丙醇的一种或多种,所述胺为选自甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺的一种或多种,所述碱为选自三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、甲醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种,所述溶剂为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种;

所述步骤 (1) 和 (2) 分别或连续进行。

7. 权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐在制备治疗病毒感染性疾病的药物中的用途。

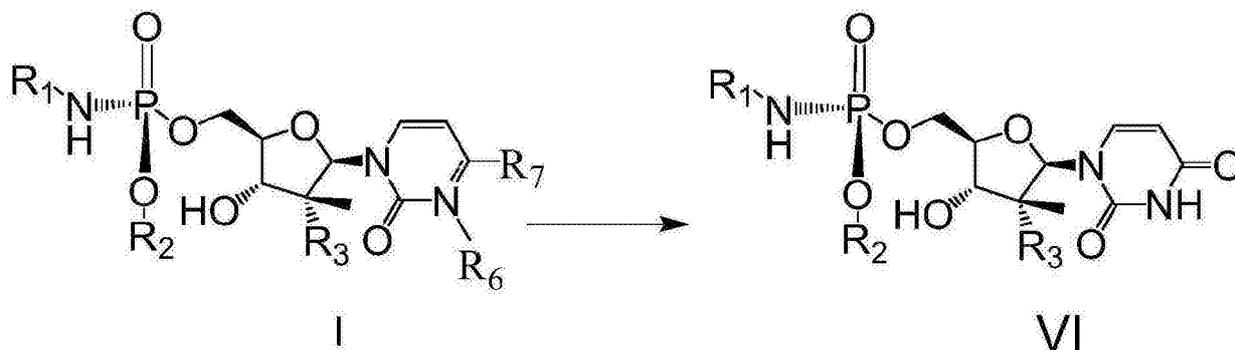
8. 权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐在制备式 VI 化合物中的用途,



其中, R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同;优选地, R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基, R_2 为苯基, R_3 为氟。

9. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐。

10. 一种使用权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物或其盐制备式 VI 化合物的方法,如下反应式所示:



所述方法包括:

式 I 化合物经 C-N 催化氢解反应得到式 VI 化合物;或者

式 I 化合物经水解反应得到式 VI 化合物;

其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 --- 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同;优选地, R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基, R_2 为苯基, R_3 为氟;

优选地,

所述催化氢解反应在催化氢化催化剂存在下在溶剂中进行;所述催化氢化催化剂优选为选自钨碳、活性镍、铂碳、氢氧化铂、氧化铂和氢氧化钨中的一种或多种;所述溶剂优选为选自 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃

喃、甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二氧六环和吡啶中的一种或多种；

所述的水解反应在酸性催化剂存在下在溶剂中进行；所述的酸性催化剂优选为选自甲酸、乙酸、氯化氢、硫酸、三氟甲磺酸和三氟醋酸中的一种或多种；所述溶剂优选为选自甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N, N- 二甲基甲酰胺和 N- 甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

[0011] 本发明的又一方面的目的在于提供一种药物组合物,其包含通式 I 化合物。

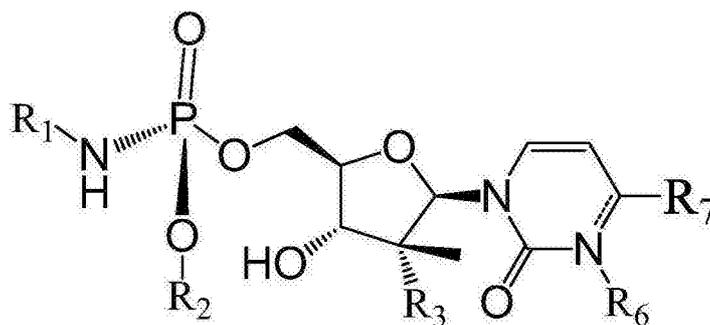
[0012] 本发明的又一方面的目的在于提供所述通式 I 化合物在制备式 VI 化合物中的用途。

[0013] 本发明的另一方面的目的在于提供一种使用通式 I 化合物制备式 VI 化合物的方法。

[0014] 为了实现上述发明目的,本发明采用如下的技术方案:

[0015] 本发明提供如下通式 I 所示的化合物或其盐:

[0016]



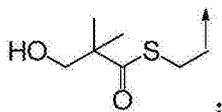
I

[0017] 其中,在以上通式 I 中,各取代基的定义如下:

[0018] R_1 为 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷氧基羰基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基或 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基;优选地, R_1 为 C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_1-C_5 直链或支链烷氧基羰基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_6-C_{12} 芳基或 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基;更优选地, R_1 为苯甲基、异丙氧基羰基取代的甲基。

[0019] R_2 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基,优选地, R_2 为取代或未取代为苯基或取代或未取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基;其中,所述取代基为羟基、卤素、腈基、羟基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基羰基硫基;优选地,所述取代基为羟基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基氧基或羟基取代的 C_1-C_5 直链或支链烷基羰基硫基;

[0020] 更优选地, R_2 为苯基或



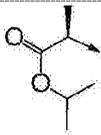
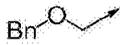
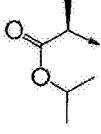
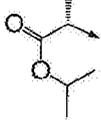
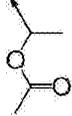
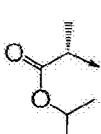
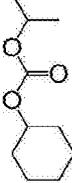
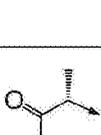
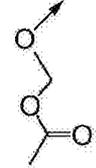
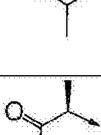
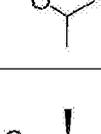
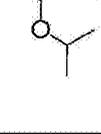
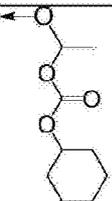
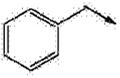
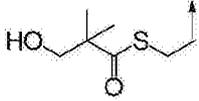
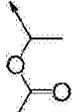
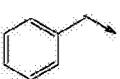
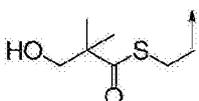
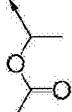
[0021] R_3 为氢、羟基、卤素、腈基或 C_1-C_{10} 直链或支链烷基;优选地, R_3 为氢、羟基、氟、氯、溴、腈基或 C_1-C_5 直链或支链烷基;更优选地, R_3 为羟基、氟、氯、溴或腈基;

[0022] ----- 表示单键或双键;当 ----- 为单键时, R_6 为 $-A-R_5$ 、 $-A-O-R_5$; R_7 为氧代基团 ($=O$);当 ----- 为双键时, R_6 不存在, R_7 为 $-O-A-O-R_5$ 、 $-O-A-R_5$;

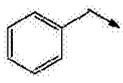
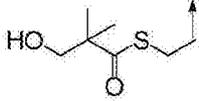
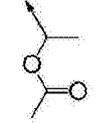
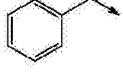
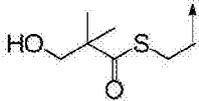
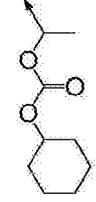
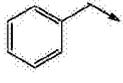
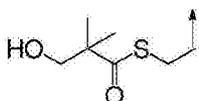
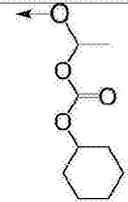
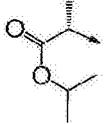
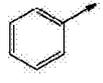
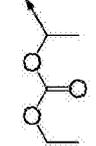
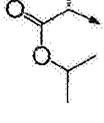
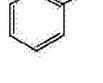
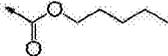
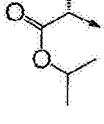
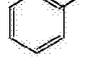
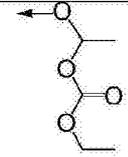
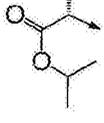
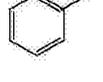
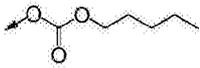
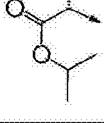
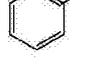
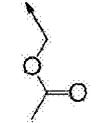
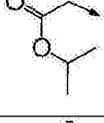
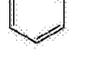
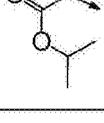
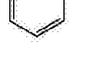
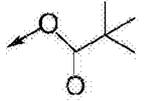
[0023] A 为羰基、亚甲基或 CHR_4 ,

[0024] 其中,

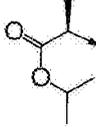
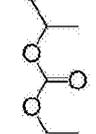
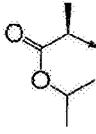
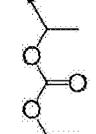
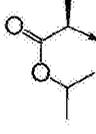
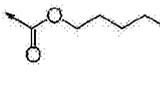
[0025] R_4 为 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、 C_1-C_{10} 直链或支链烷氧基;优选地, C_1-C_5 直链或支链烷基、 C_1-C_5 直链或支链烷氧基;更优选地, R_4 为甲基;

I-5	I-A			Cl		=O
I-6	I-B			Cl	不存在	
I-7	I-A			F		=O
I-8	I-A			F		=O
I-9	I-B			F	不存在	
I-10	I-A			Cl		=O
I-11	I-A			Cl		=O
I-12	I-B			Cl	不存在	
I-13	I-A			Cl		=O
I-14	I-A			F		=O

[0033]

I-15	I-A			OH		=O
I-16	I-A			OH		=O
I-17	I-B			OH	不存在	
I-18	I-A			F		=O
I-19	I-A			F		=O
I-20	I-B			F	不存在	
I-21	I-B			F	不存在	
I-22	I-A			F		=O
I-23	I-A			F		=O
I-24	I-B			F	不存在	

[0034]

I-25	I-A			Cl		=O
I-26	I-A			F		=O
I-27	I-A			Cl		=O

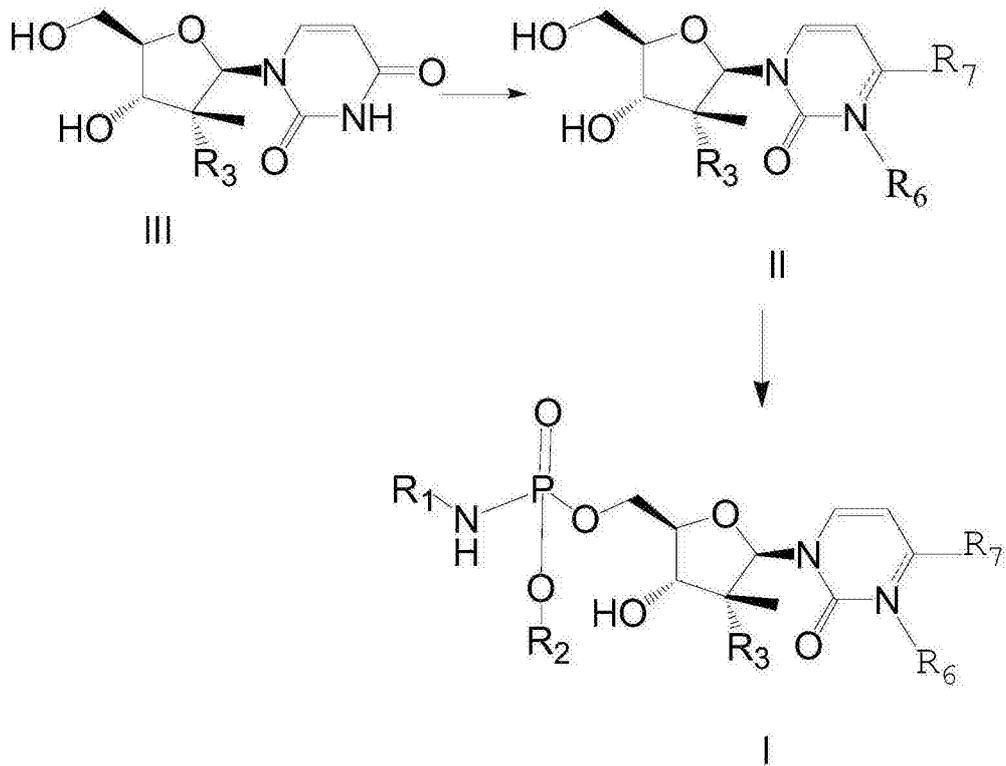
[0035] 本发明还提供了通式 I 化合物的制备方法,包括如下步骤:

[0036] (1) 化合物 III 与烃基化试剂经过烃基化反应得到化合物 II;

[0037] (2) 化合物 II 与磷酰化试剂经磷酰化反应得到通式 I 化合物;

[0038] 反应过程如下反应式所示:

[0039]



[0040] 其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 --- 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同。

[0041] 在所述烃基化反应中,化合物 III 可以与相应的烃基化试剂 $\text{B} \begin{matrix} \text{R}_8 \\ | \\ \text{O} \end{matrix} \text{---}$ 在碱存在的

条件下,在合适的溶剂中进行。所述的碱可以选自有机碱或无机碱,更优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种。所述的溶剂可以为选自 N,N'-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N'-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲

苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种；

[0042] 其中,在所述烃基化试剂 $\begin{array}{c} R_8 \\ | \\ B \\ / \quad \backslash \\ \quad \quad O \quad R_5 \end{array}$ 中, B 为亚甲基或 CHR_4 , R_4 和 R_5 的定义与前述通

式 I 化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基；

[0043] 化合物 III 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3。

[0044] 在所述磷酰化反应中, 化合物 II 与相应的磷酰化试剂在碱存在下, 在合适的溶剂中进行。所述碱可以为有机碱或无机碱, 优选为选自叔丁基氯化镁、异丙基氯化镁、苯基氯化镁、三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、氯化钠中的一种或多种。所述溶剂为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

[0045] 所述磷酰化试剂可以为本领域中已知的磷酰化试剂而没有特殊限制, 例如 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(R)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯、(S)-2-((氯(苯氧基)磷酰胺基)丙酸异丙酯)、(R)-2-((氯(苯氧基)磷酰胺基)丙酸异丙酯)、O-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基巯基)-O-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-N-苄基磷酰胺；化合物 II 与磷酰化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3。

[0046] 所述步骤 (1) 和 (2) 可以分别进行, 也可以连续进行, 即在步骤 (1) 完成后不经分离直接进行步骤 (2)。

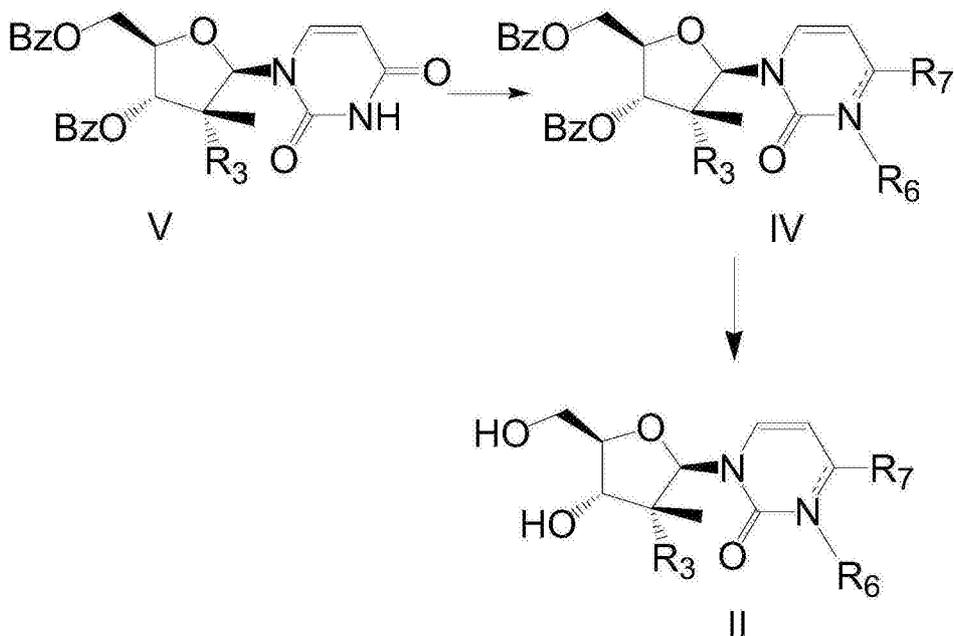
[0047] 本发明还提供了一种通式 II 化合物的制备方法, 包括如下步骤：

[0048] (1) 化合物 V 与烃基化试剂经过烃基化反应或者与酰化试剂经过酰化反应得到化合物 IV；

[0049] (2) 化合物 IV 经过脱保护反应得到通式 II 化合物；

[0050] 反应过程如下反应式所示：

[0051]



[0052] 其中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 --- 的定义与通式 I 化合物中的定义相同;

[0053] 在所述烃基化反应中, 化合物 V 可以与相应的烃基化试剂 $\begin{matrix} R_8 \\ | \\ B \\ | \\ O \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ 在碱存在的条件下, 在合适的溶剂中进行。所述的碱可以为有机碱或无机碱, 优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种。所述的溶剂可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种;

[0054] 其中, 在所述烃基化试剂 $\begin{matrix} R_8 \\ | \\ B \\ | \\ O \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ 中, B 为亚甲基或 CHR_4 , R_4 和 R_5 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;

[0055] 化合物 V 与烃基化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3。

[0056] 在所述酰化反应中, 化合物 V 可以与相应的酰化试剂 $\begin{matrix} R_8 \\ | \\ M \\ | \\ O \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ 在碱存在的条件下, 在合适的溶剂中进行。所述的碱可以为有机碱或无机碱, 优选为选自碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺、4-二甲氨基吡啶中的一种或多种。所述的溶剂可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜 (DMSO)、乙腈、丙酮、甲苯、二氧六环、吡啶中的一种或多种;

[0057] 其中, 在所述酰化试剂 $\begin{matrix} R_8 \\ | \\ M \\ | \\ O \\ | \\ R_5 \end{matrix}$ 中, M 为羰基, R_5 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同, R_8 为离去基团, 优选为卤素原子、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基;

[0058] 化合物 V 与酰化试剂的摩尔比例为 1:1 ~ 10, 优选为 1:1 ~ 3。

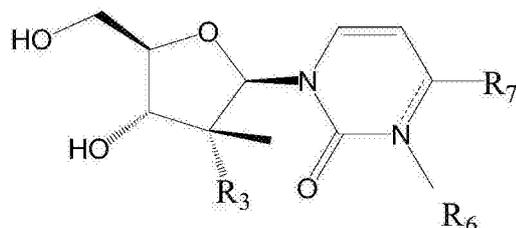
[0059] 在所述脱保护反应中, 化合物 IV 与醇、氨气或胺在碱性条件下在合适的溶剂中反

应得到产物。所述醇为选自甲醇、乙醇、异丙醇的一种或多种,所述胺为选自甲胺、乙胺、二甲胺、二乙胺的一种或多种,所述碱可以为选自三乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉、碳酸钾、甲醇钠、叔丁醇钾中的一种或多种,所述溶剂为选自甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃 (THF)、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、甲醇、乙醇、异丙醇、水中的一种或多种。

[0060] 所述步骤 (1) 和 (2) 可以分别进行,也可以连续进行,即在步骤 (1) 完成后不经分离直接进行步骤 (2)。

[0061] 本发明还提供如下通式 II 所示的化合物或其盐:

[0062]

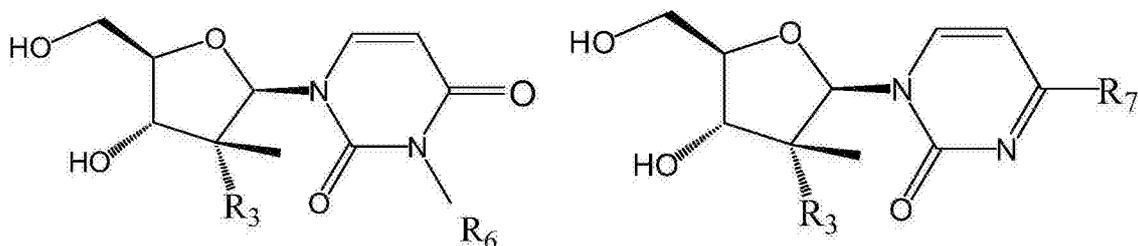


II

[0063] 其中, R_3 、 R_6 、 R_7 和 \equiv 的定义与通式 I 中的定义相同。

[0064] 进一步地,通式 II 所示的化合物优选具有如下通式 II-A 或 II-B 所示的结构:

[0065]



II-A

或

II-B

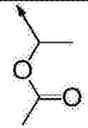
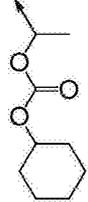
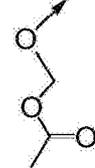
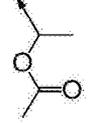
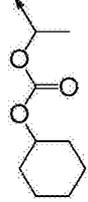
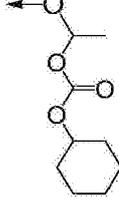
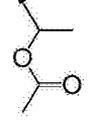
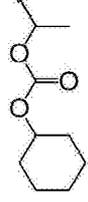
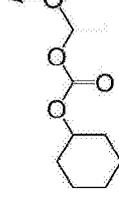
[0066] 在通式 II-A 和 II-B 中, R_3 、 R_6 和 R_7 的定义与通式 I-A 和 I-B 中的定义相同。

[0067] 更优选地,上述通式 II 化合物选自:

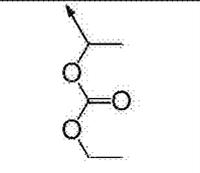
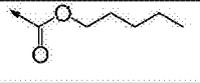
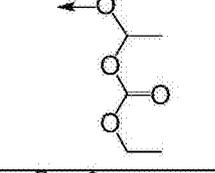
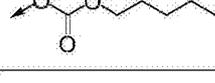
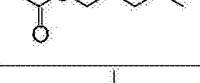
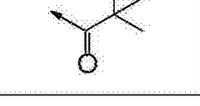
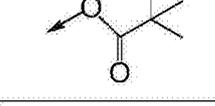
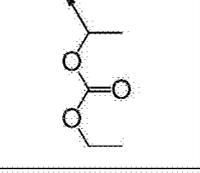
[0068]

化合物	结构式	R_3	R_6	R_7
II-1	II-A	F		=O
II-2	II-A	F		=O
II-3	II-B	F	不存在	
II-4	II-A	Cl		=O
II-5	II-A	Cl		=O
II-6	II-B	Cl	不存在	

[0069]

II-7	II-A	F		=O
II-8	II-A	F		=O
II-9	II-B	F	不存在	
II-10	II-A	Cl		=O
II-11	II-A	Cl		=O
II-12	II-B	Cl	不存在	
II-13	II-A	OH		=O
II-14	II-A	OH		=O
II-15	II-B	OH	不存在	

[0070]

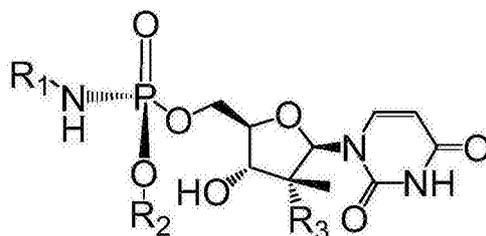
II-16	II-A	F		=O
II-17	II-A	F		=O
II-18	II-B	F	不存在	
II-19	II-B	F	不存在	
II-20	II-A	Cl		=O
II-21	II-A	F		=O
II-22	II-B	F	不存在	
II-23	II-A	Cl		=O

[0071] 本发明还提供通式 I 化合物或其盐在制备治疗病毒感染性疾病药物中的用途。

[0072] 本发明还提供一种药物组合物,其包含通式 I 化合物或其盐。所述通式 I 化合物或其盐可以以治疗有效量存在于药物组合物中。所述药物组合物还任选包含常规的药物辅料,例如赋形剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、风味剂、粘合剂、填料、稀释剂、防粘剂、分散剂、着色剂等。

[0073] 本发明还提供所述通式 I 化合物或其盐在制备式 VI 化合物中的用途,

[0074]

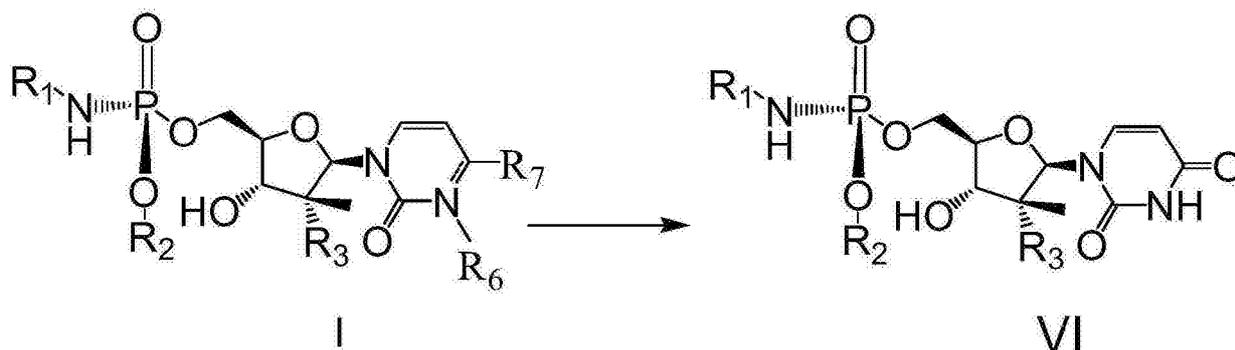


VI

[0075] 其中, R_1 、 R_2 和 R_3 的定义与权利要求 1 中通式 I 化合物中的定义相同;优选地, R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基, R_2 为苯基, R_3 为氟。

[0076] 本发明还提供一种使用通式 I 化合物制备式 VI 化合物的方法,如下反应式所示:

[0077]



[0078] 所述方法包括：

[0079] 式 I 化合物经 C-N 催化氢解反应得到式 VI 化合物；或者

[0080] 式 I 化合物经水解反应得到式 VI 化合物；

[0081] 其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_6 、 R_7 和 --- 的定义与前述通式 I 化合物中的定义相同；优选地， R_1 为异丙氧基羰基取代的甲基， R_2 为苯基， R_3 为氟；

[0082] 优选地，

[0083] 所述催化氢解反应可以在催化氢化催化剂存在下，在合适的溶剂中进行。所述催化氢化催化剂可以为本领域中已知的催化氢化催化剂而没有特殊限制，优选为选自钨碳、活性镍、铂碳、氢氧化铂、氧化铂和氢氧化钨中的一种或多种。所述溶剂没有特殊限制，只要其可以溶解所述化合物即可，优选可以为选自 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷 (DMSO)、乙腈、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、甲苯、二氧六环和吡啶中的一种或多种；

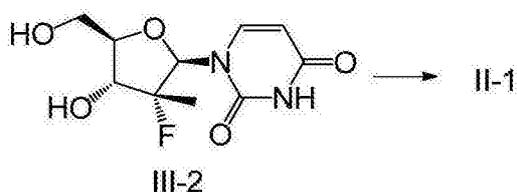
[0084] 所述的水解反应可以在酸性催化剂存在下，在合适的溶剂中进行。所述的酸性催化剂可以为本领域中已知的酸性催化剂而没有特殊限制，优选为选自甲酸、乙酸、氯化氢、硫酸、三氟甲磺酸和三氟醋酸中的一种或多种。所述溶剂没有特殊限制，只要其可以溶解所述化合物即可，优选可以为选自甲醇、乙醇、异丙醇、水、甲苯、苯、丙酮、甲基叔丁基醚、异丙醚、四氢呋喃、二氧六环、乙腈、二氯甲烷、二氯乙烷、乙酸乙酯、N,N-二甲基甲酰胺和 N-甲基吡咯烷酮中的一种或多种。

[0085] 本发明要求保护的方法通过设计新的反应路线，避免了磷酰化反应中使用叔丁基氯化镁引起的副反应，减少了生成的杂质，降低了后续的纯化工序的难度。而且经试验证明，本发明要求保护的方法，反应条件温和，易于操作，收率高，得到的产物质量稳定，纯度高，可以进行工业规模放大生产。

具体实施方式

[0086] 实施例 1：

[0087]



[0088] 将化合物 III-2 (0.260g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU) (0.30ml, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入氯甲基甲醚 (76 μ l, 1mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-1 (200mg)。

[0089] $^1\text{HNMR}$ (300MHz, DMSO): 8.05 (d, $J = 8.23\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J = 18.28\text{Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J = 8.21\text{Hz}$, 1H), 5.67 (d, $J = 6.27\text{Hz}$, 1H), 5.31 (t, $J = 5.72\text{Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.82 (dt, $J = 6.32, 13.43\text{Hz}$, 3H), 3.63 (d, $J = 10.81\text{Hz}$, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 22.45\text{Hz}$, 3H); ESI (M+Cl: 339).

[0090] 实施例 2:

[0091] 将化合物 II-1 (0.76g, 2mmol) 溶于 THF (10mL) 中, 冷却至 -5°C , 加入叔丁基氯化镁 (2.4mL, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C , 加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得 917mg 化合物 I-1。

[0092] $^1\text{HNMR}$ (400M, DMSO): 7.64 (d, $J = 8.19\text{Hz}$, 1H), 7.38 (t, $J = 7.89\text{Hz}$, 2H), 7.21 (m, 3H), 6.06 (dd, $J = 9.93, 12.96\text{Hz}$, 2H), 5.88 (d, $J = 7.03\text{Hz}$, 1H), 5.70 (d, $J = 8.15\text{Hz}$, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.85 (p, $J = 6.27\text{Hz}$, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (dt, $J = 5.67, 12.02\text{Hz}$, 1H), 4.03 (dd, $J = 4.73, 10.05\text{Hz}$, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.24 (m, 6H), 1.15 (d, $J = 6.26\text{Hz}$, 6H); ESI (M-1: 572).

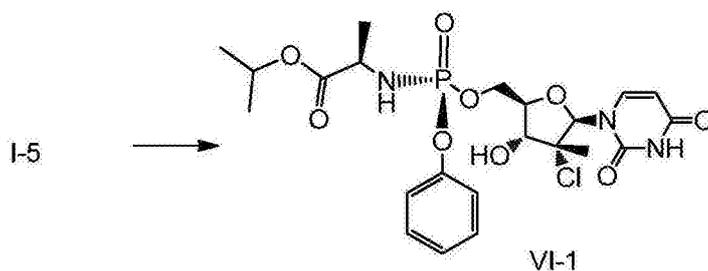
[0093] 实施例 3:

[0094] 将化合物 I-1 (100mg, 0.17mmol) 溶于四氢呋喃 (4ml) 中, 加入 1ml 10% 的盐酸, 加热反应, 约 4 小时后反应完全, 柱层析得索氟布韦 (10mg)。

[0095] $^1\text{HNMR}$ (400M, DMSO): 11.52 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.17\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.04 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 7.08\text{Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J = 8.06\text{Hz}$, 1H), 4.86 (p, $J = 6.25\text{Hz}$, 1H), 4.38 (dd, $J = 5.82, 11.71\text{Hz}$), 4.24 (dt, $J = 5.77, 11.74\text{Hz}$, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 1.25 (m, 6H), 1.15 (d, $J = 6.29\text{Hz}$, 6H).

[0096] 实施例 4:

[0097]



[0098] 将化合物 I-5 (100mg, 0.17mmol) 溶于四氢呋喃 (4ml) 中, 加入 1ml 10% 的盐酸, 加热反应, 约 4 小时后反应完全, 柱层析得 VI-1 (60mg)。

[0099] $^1\text{HNMR}$ (300M, DMSO): 11.53 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.17\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.17 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 7.08\text{Hz}$, 1H), 5.57 (d, $J = 8.06\text{Hz}$, 1H), 4.85 (p, $J = 6.25\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.38 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.13 (m, 6H).

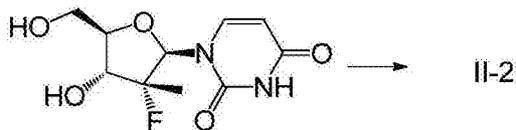
[0100] 实施例 5 :

[0101] 将化合物 I-5(100mg, 0.17mmol) 溶于甲醇 (4ml) 中, 加入 10% 的钨碳 (10mg), 室温搅拌反应, 约 48 小时后反应完全, 柱层析得 VI-1 (60mg)。

[0102] $^1\text{H NMR}$ (300M, DMSO) : 11.53 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.17\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 6.17 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 7.08\text{Hz}$, 1H), 5.57 (d, $J = 8.06\text{Hz}$, 1H), 4.85 (p, $J = 6.25\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.38 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.13 (m, 6H)。

[0103] 实施例 6 :

[0104]



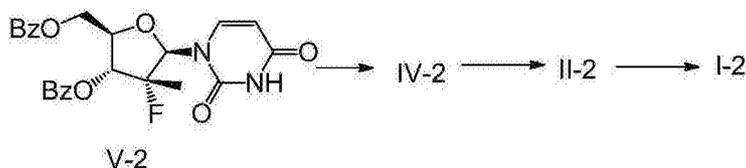
III-2

[0105] 将化合物 III-2 (0.26g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 DBU (0.30mL, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH_2Cl (0.26ml, 1.8mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-2 (300mg)。

[0106] II-2: $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) : 8.06 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 7.31 (m, 5H), 6.03 (d, $J = 18.43\text{Hz}$, 1H), 5.82 (d, $J = 8.16\text{Hz}$, 1H), 5.69 (d, $J = 6.43$, 1H), 5.33 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.83 (dt, $J = 5.67, 15.84\text{Hz}$, 3H), 3.64 (dd, $J = 4.58, 11.08\text{Hz}$, 1H), 1.25 (d, $J = 22.50\text{Hz}$, 3H); ESI ($M+\text{Na}$: 403)

[0107] 实施例 7 :

[0108]



[0109] 将化合物 V-2 (6.7g, 14.3mmol) 溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺中, 依次加入碘化钠 (0.43g, 2.86mmol), N,N-二异丙基乙胺 (4g, 28.6mmol), 苄基氯甲基醚 (2.68g, 17.2mmol), 25 度搅拌 24 小时, 加入 40ml 乙酸乙酯, 40ml 水, 搅拌, 静置分液, 有机层用 20ml 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得油状物为粗品 IV-2, 直接用于下一步反应。

[0110] 化合物 IV-2 (3.4g) 加入至 20ml 甲醇与 2ml 三乙胺的混合物中, 加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 依次加入 10ml 石油醚和 10ml 乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 过滤得到 2.06g 白色固体产物 II-2, 收率 94%。

[0111] 将化合物 II-2 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5°C , 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C , 加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-2 (1.065g)。

[0112] I-2: $^1\text{H NMR}$ (400M, DMSO) : 7.62 (d, $J = 8.14\text{Hz}$, 1H), 7.27 (m, 10H), 6.05 (dd, $J = 9.85, 12.89\text{Hz}$, 2H), 5.86 (d, $J = 6.95\text{Hz}$, 1H), 5.68 (d, $J =$

8.16Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.84 (d, $J = 6.31$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.37 (dd, $J = 6.00, 11.35$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 5.90, 11.81$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 4.69, 9.72$ Hz, 1H), 3.80 (ddt, $J = 7.09, 10.17, 17.23$ Hz, 2H), 1.23 (m, 6H), 1.14 (d, $J = 6.23$ Hz, 6H); ESI (M+H:650).

[0113] 实施例 8:

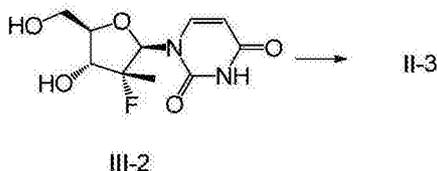
[0114] I-2 \rightarrow 索氟布韦

[0115] 将 I-2 (100mg, 0.15mmol) 溶于甲醇 (4ml) 中, 加入钨碳 (10mg), 通氢气, 约 4 小时后 TLC 显示原料已反应完全, 过滤, 浓缩, 柱层析得索氟布韦 (50mg);

[0116] 1 HNMR (400M, DMSO): 11.52 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.17$ Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.04 (m, 2H), 5.86 (d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 8.06$ Hz, 1H), 4.86 (p, $J = 6.25$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 5.82, 11.71$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 5.77, 11.74$ Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 1.25 (m, 6H), 1.15 (d, $J = 6.29$ Hz, 6H).

[0117] 实施例 9:

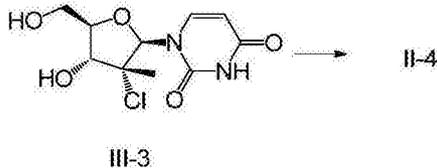
[0118]



[0119] 将化合物 III-2 (0.26g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.3g, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH_2Cl (0.26ml, 1.8mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-3 (290mg)。

[0120] 实施例 10:

[0121]

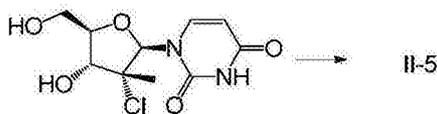


[0122] 将化合物 III-3 (0.276g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 DBU (0.30mL, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入氯甲基甲醚 (0.16g, 2mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-4 (260mg)。

[0123] 1 HNMR (300MHz, DMSO): 8.07 (d, $J = 8.23$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 18.28$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 6.27$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 5.72$ Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.80 (dt, $J = 6.32, 13.43$ Hz, 3H), 3.53 (d, $J = 10.81$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

[0124] 实施例 11:

[0125]



III-3

[0126] 将化合物 III-3 (0.276g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 DBU (0.30mL, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH_2Cl (0.26ml, 1.8mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-5 (310mg)。

[0127] II-2: ^1H NMR (300MHz, DMSO) : 8.05 (d, $J = 8.20\text{Hz}$, 1H), 7.35 (m, 5H), 6.01 (d, $J = 18.43\text{Hz}$, 1H), 5.83 (d, $J = 8.16\text{Hz}$, 1H), 5.65 (d, $J = 6.43$, 1H), 5.31 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.64 (m, 1H), 1.21 (s, 3H)。

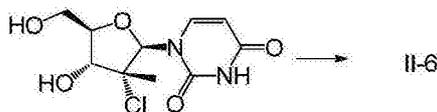
[0128] 实施例 12 :

[0129] II-5 \rightarrow I-5

[0130] 将化合物 II-5 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5°C , 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C , 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-5 (1.065g)。

[0131] 实施例 13 :

[0132]



III-3

[0133] 将化合物 III-3 (0.26g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.3g, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 BnOCH_2Cl (0.26ml, 1.8mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 加入约 1ml 甲醇淬灭反应, 浓缩柱层析得化合物 II-6 (200mg)。

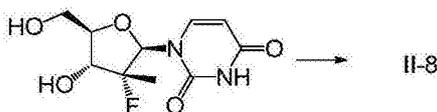
[0134] 实施例 14 :

[0135] II-6 \rightarrow I-6

[0136] 将化合物 II-6 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5°C , 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C , 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-6 (0.8g)。

[0137] 实施例 15 :

[0138]



III-2

[0139] 将化合物 III-2 (1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 DBU (0.30mL, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基环己基碳酸酯 (1.8mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应

完全, 浓缩柱层析得化合物 II-8 (210mg)。

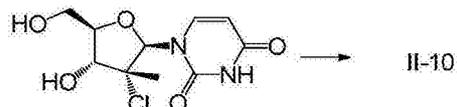
[0140] 实施例 16 :

[0141] II-8 → I-8

[0142] 将化合物 II-8 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5 °C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5 °C, 加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-8 (0.6g)。

[0143] 实施例 17 :

[0144]



III-3

[0145] 将化合物 III-3 (1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入 DBU (0.30mL, 2mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基乙酸酯 (1.8mmol), 约 1 小时后 TLC 显示原料已基本反应完全, 浓缩柱层析得化合物 II-10 (250mg)。

[0146] 实施例 18 :

[0147] II-10 → I-10

[0148] 将化合物 II-10 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5 °C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5 °C, 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酸胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-10 (0.9g)。

[0149] 实施例 19 :

[0150] II-7 → I-14

[0151] 将化合物 II-7 (2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5 °C, 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5 °C, 加入苯氧基苯氧基 S-(2-(((苯基胺基)氯代磷酸基)氧基)乙基)-3-羟基-2,2-二甲基硫代丙酸酯 (2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-14 (0.2g)。

[0152] 实施例 20 :

[0153] 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入醋酸氯甲酯 (108mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-22 (510mg)。

[0154] ¹HNMR (400M, CDCl₃): 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 5H), 6.18 (d, J = 18.6Hz, 1H), 5.51 (d, J = 8.1Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 20.7, 9.0Hz, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.23-4.33 (m, 2H), 3.83-3.99 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.38 (m, 6H), 1.23 (m, 6H). ESI (M-1:600.5)

[0155] 实施例 21 :

[0156] 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入特戊酸氯甲酯 (150mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯,

20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-23 (520mg)。

[0157] $^1\text{H NMR}$ (400M, CDCl_3): 7.48 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 3H), 6.21 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.94 (s, 2H), 5.75 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 5.19 (dd, $J = 20.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.11-4.33 (m, 2H), 3.86-3.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.23-1.35 (m, 18H). ESI (M-1:642)

[0158] 实施例 22:

[0159] 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基碳酸乙酯 (152mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-18 (430mg)。

[0160] $^1\text{H NMR}$ (400M, CDCl_3): 9.10 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.53 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56 (dd, $J = 11, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.35 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.31-1.43 (m, 9H), 1.23 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 6H). ESI (M+1:646)

[0161] 实施例 23:

[0162] 将索氟布韦 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入三乙胺 (0.15g, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入氯甲酸正戊酯 (0.15g, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-19 (450mg)。

[0163] $^1\text{H NMR}$ (400M, CDCl_3): 8.96 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.51 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.16-4.35 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 8H), 1.23 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 6H), 0.92 (t, 3H). ESI (M-1:642)

[0164] 实施例 24:

[0165] 将 N-[[P(S), 2' R]-2' -去氧-2' -氟-2' -甲基-P-苯基-5' -尿苷基]-D-丙氨酸 1-甲基乙基酯 (0.53g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基碳酸乙酯 (152mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-25 (410mg)。

[0166] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.88 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.20 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.66 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.05 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.23-4.35 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 1.33-1.43 (m, 9H), 1.31-1.21 (m, 9H). ESI (M+1:646)

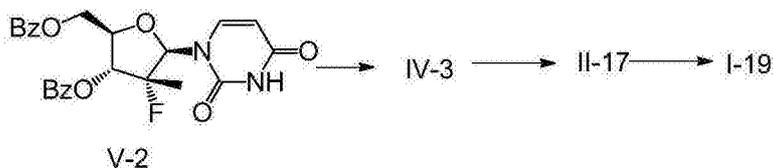
[0167] 实施例 25:

[0168] 将 N-[[P(S), 2' R]-2' -去氧-2' -氯-2' -甲基-P-苯基-5' -尿苷基]-D-丙氨酸 1-甲基乙基酯 (0.545g, 1mmol) 溶于 DMF (2ml) 中, 加入碳酸钾 (0.14ml, 1mmol), 冰浴, 搅拌约 15 分钟后, 加入 1-氯乙基碳酸乙酯 (152mg, 1mmol), 搅拌 12 小时, 加入 20ml 乙酸乙酯, 20ml 水, 搅拌, 分液, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩柱层析得化合物 I-26 (430mg)。

[0169] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): 8.92 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 6.44 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.63 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.99-5.08 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.21-4.40 (m, 4H), 3.92-4.04 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.20-1.38 (m, 15H). ESI (M+1:662)

[0170] 实施例 26:

[0171]



[0172] 将化合物 V-2 (6.7g, 14.3mmol) 溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺中,依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (4g, 28.6mmol) 和氯甲酸正戊酯 (17.2mmol), 25 度搅拌 24 小时,加入 40ml 乙酸乙酯, 40ml 水, 搅拌, 静置分液, 有机层用 20ml 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得油状物为粗品 IV-3, 直接用于下一步反应。

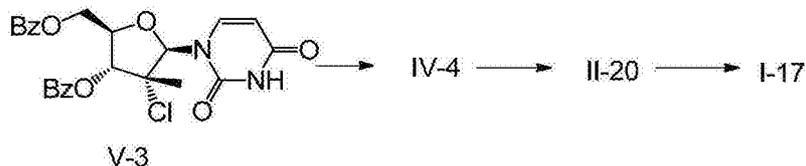
[0173] 化合物 IV-3 (3.4g) 加入至 20ml 甲醇与 2ml 三乙胺的混合物中, 加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 依次加入 10ml 石油醚和 10ml 乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 过滤得到 1g 白色固体产物 II-17。

[0174] 将化合物 II-17 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5°C , 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C , 加入 (S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-19 (1.065g)。

[0175] ^1H NMR (400M, CDCl_3): 8.96 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.51 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.16-4.35 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (m, 4H), 1.33-1.41 (m, 8H), 1.23 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 6H), 0.92 (t, 3H). ESI (M-1:642)

[0176] 实施例 27:

[0177]



[0178] 将化合物 V-3 (14.3mmol) 溶于 20ml N,N-二甲基甲酰胺中,依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (4g, 28.6mmol) 和氯甲酸正戊酯 (17.2mmol), 25 度搅拌 24 小时,加入 40ml 乙酸乙酯, 40ml 水, 搅拌, 静置分液, 有机层用 20ml 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得油状物直接用于下一步反应。

[0179] 化合物 IV-4 (3.4g) 加入至 20ml 甲醇与 2ml 三乙胺的混合物中, 加热回流 6 小时。减压除去溶剂, 依次加入 10ml 石油醚和 10ml 乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 过滤得到 1.2g 白色固体产物 II-20。

[0180] 将化合物 II-20 (0.76g, 2mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml) 中, 冷却至 -5°C , 加入叔丁基氯化镁 (2.4ml, 2.4mmol), 搅拌 30 分钟, 升至室温搅拌 30 分钟, 冷却至 5°C , 加入 (R)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰胺基]丙酸异丙酯 (1.09g, 2.4mmol), 反应约 4 小时后 TLC 显示基本反应完全, 柱层析得化合物 I-27 (1.065g)。

[0181] ^1H NMR (400M, CDCl_3): 8.96 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 3H), 6.17 (d, $J = 18.6\text{Hz}$, 1H), 5.51 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 4.97-5.10 (m, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.16-4.35 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65-1.78 (m, 4H), 1.25-1.41 (m, 8H), 1.22 (d, J

= 6.3Hz, 6H), 0.90 (t, 3H). ESI (M-1:626)

[0182] 实施例 28

[0183] 28.1 受试物配制

[0184] 称取适量索氟布韦,溶于 95% PEG 400, 5% Tween 80 中,配制浓度为 10mg/mL,为无色澄清溶液 (pH ~ 7),用于口服给药。

[0185] 称取适量 I-18,溶于 95% PEG 400, 5% Tween 80 中,配制浓度为 12.2mg/mL,为淡黄色澄清溶液 (pH ~ 7),用于口服给药。

[0186] 称取适量 I-19,溶于 95% PEG 400, 5% Tween 80 中,配制浓度为 12.2mg/mL,为淡黄色澄清溶液 (pH ~ 7),用于口服给药。

[0187] 28.2 给药剂量与给药方式

[0188] 雄性 ICR 小鼠 72 只 (体重 18.0-19.8g),购于上海西普尔-必凯实验动物有限公司。按下表给药。口服组给药前禁食 10-14 小时。剂量:索氟布韦 (100mg/Kg), I-18 (122mg/Kg), I-19 (122mg/Kg) 给药后 4 小时后恢复饲料。

[0189] 28.3 样本采集及处理

[0190] 每个时间点三个动物用于采血,时间点为:15min, 30min, 1h, 2h, 4h, 6h, 8h 和 24h。每只动物安乐死后经心脏穿刺采血采约 0.5mL 血液,肝素钠抗凝。血液样本采集后置于冰上,离心分离血浆 (离心条件:8000 转 / 分钟,6 分钟,4℃)。收集的血浆分析前存放于 -80℃。

[0191] 28.4 仪器设备

[0192] Waters UPLC 色谱仪 (岛津)。质谱仪 (API4000,美国应用生物系统公司),电喷雾离子源 (ESI),串联四极杆质量分析器。数据处理系统为 Analyst 软件 (美国应用生物系统公司,软件版本号 1.5.1)。

[0193] 28.5 药代动力学结果

[0194] 根据药物的血药浓度数据,使用药代动力学计算软件 WinNonlin5.2 非房室模型分别计算 III-2 的药代动力学参数,见下表。

[0195] 小鼠单次口服给予索氟布韦, I-18, I-19 后 III-2 主要药动学参数

[0196]

	$AUC_{(0-t)}$	$AUC_{(0-\infty)}$	$MRT_{(0-\infty)}$	$t_{1/2z}$	T_{max}	C_{max}
	$\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$	$\mu\text{g/L}\cdot\text{hr}$	hr	hr	hr	$\mu\text{g/L}$
PO-100mg/kg 索氟布韦	64447.42	65092.84	4.54	4.14	2.00	11707.08
PO-122mg/kg I-18	58874.87	59427.43	4.57	3.86	2.00	9971.21
PO-122mg/kg I-19	45208.77	46045.57	5.43	4.41	1.00	9841.73

[0197] 实验结果表明:化合物 I-18 和 I-19 具有与索氟布韦相似的药代动力学性质,化合物 I-19 的代谢时间较索氟布韦慢。