

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102906102 A

(43) 申请公布日 2013. 01. 30

(21) 申请号 201180023066. 7

代理人 李华英

(22) 申请日 2011. 03. 31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/319, 548 2010. 03. 31 US

61/319, 513 2010. 03. 31 US

C07H 19/20 (2006. 01)

A61K 31/7076 (2006. 01)

A61P 31/14 (2006. 01)

C07F 7/18 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 11. 08

C07F 9/655 (2006. 01)

C07F 9/6558 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2011/030762 2011. 03. 31

C07F 9/6561 (2006. 01)

C07F 9/24 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

W02011/123668 EN 2011. 10. 06

C07H 19/06 (2006. 01)

A61K 31/7072 (2006. 01)

A61K 31/664 (2006. 01)

(71) 申请人 吉利德制药有限责任公司

地址 美国加利福尼亚

C07H 19/24 (2006. 01)

C07H 19/04 (2006. 01)

(72) 发明人 B·S·罗斯 M·J·索菲亚

G·R·帕姆拉帕蒂 S·拉查孔达

张海仁

C07H 19/044 (2006. 01)

C07H 19/052 (2006. 01)

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

权利要求书 8 页 说明书 110 页

(54) 发明名称

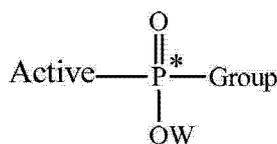
含磷活性物的立体选择性合成

(57) 摘要

本文公开了含磷活性物、它们作为用于治疗疾病的活性物的用途以及用于制备含磷活性物的立体选择性工艺。本文还公开用于制备含磷活性物的有用的合成中间体和工艺。公开了一种用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、其盐或药学上可接受的盐的组合物的工艺,所述工艺包括:a)使保护的或未保护的活性物与碱反应以形成所述活性物的盐,且然后使所述盐与富含对映体的或富含非对映体的式 II 化合物反应,其中各基团如文中所述,W是芳基或-(CH₂)_nSC(O)C(CH₃)_m(CH₂OH)_{3-m},其中n是2或3,且m是0、1、2或3;LG是离去基团;b)任选地使在步骤a)中获得的所述化合物脱保护;和c)任选地使在步骤a)中获得的所述化合物或在步骤b)中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得活性物。

CN 102906102 A

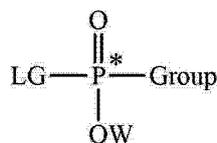
1. 一种用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺：



I

所述工艺包括：

a) 使保护的或未保护的 Active 与碱反应以形成所述活性物的盐，且然后使所述盐与富含对映体的或富含非对映体的式 II 的化合物反应



II

其中 Group 如本文所定义，W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3，且 LG 是离去基团；

b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护；和

c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得所述活性物。

2. 根据权利要求 1 所述的工艺，其中所述碱是碱性试剂。

3. 根据权利要求 1 所述的工艺，其中所述 Active 是核苷、核苷类似物或非核苷化合物。

4. 根据权利要求 3 所述的工艺，其中所述核苷选自化合物 1-8、10-13、15-20、22、24-26、28-32、39 和 41-43。

5. 根据权利要求 3 所述的工艺，其中所述核苷类似物选自化合物 33-38 和 40。

6. 根据权利要求 3 所述的工艺，其中所述非核苷化合物选自化合物 44-90。

7. 根据权利要求 1 所述的工艺，其中所述式 II 的化合物通过包括以下的工艺来获得：

1) 使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应，其中 LG' 独立于 LG，是离去基团：

(i) 与如本文定义的 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ ，接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与 HOW 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物，其中所述第一碱和所述第二碱相同或不同，

(ii) 与 HOW 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ ，接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ 与 Group- 前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物，其中所述第一碱和所述第二碱相同或不同，或

(iii) 组合 Group- 前体、HOW 和至少一种碱以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物；或

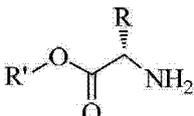
2) 使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应，其中 LG' 是离去基团：

(i) 与 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ ，接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物，其中所述第一碱和所述第二碱相同或不同。

8. 根据权利要求 1 所述的工艺,其中所述式 II 的化合物通过包括以下的工艺来获得:使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应,其中 LG' 是离去基团:(i) 与 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$,接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物,其中所述第一碱和所述第二碱相同或不同。

9. 根据权利要求 8 所述的工艺,其中 LG' 是氯化物,且 W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$,其中 n 是 2 或 3,且 m 是 0、1、2 或 3。

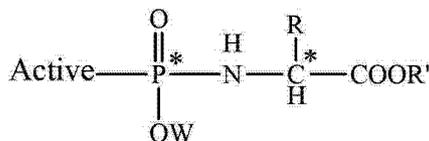
10. 根据权利要求 9 所述的工艺,其中所述 Group 衍生自具有以下结构的氨基酸衍生物或其酸加成盐 (HX):



其中 R 是天然存在的氨基酸中存在的取代基,且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

11. 根据权利要求 10 所述的工艺,其中 R 是甲基或异丙基。

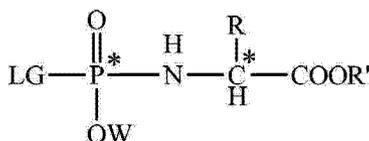
12. 一种用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I-1 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺:



I-1

所述工艺包括:

a) 使保护的或未保护的 Active 与碱反应以形成所述活性物的盐,且然后使所述盐与式 II-1 的化合物反应



II-1

其中

所述 Active 是核苷、核苷类似物或非核苷化合物;W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$,其中 n 是 2 或 3,且 m 是 0、1、2 或 3;LG 是离去基团;R 是天然存在的氨基酸中的任一种中观察到的基团,或 R 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基、取代的或未被取代的烯基、取代的或未被取代的醇盐、取代的或未被取代的芳基;且 R' 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基或取代的或未被取代的芳基;

b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护;和

c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得化合物 II-1。

13. 根据权利要求 12 所述的工艺,其中所述碱是碱性试剂。

14. 根据权利要求 12 所述的工艺,其中所述 Active 是核苷、核苷类似物或非核苷化合物。

15. 根据权利要求 14 所述的工艺,其中所述核苷选自化合物 1-8、10-13、15-20、22、24-26、28-32、39 和 41-43。

16. 根据权利要求 15 所述的工艺,其中 R 是天然存在的氨基酸中的任一种中观察到的基团,且 R' 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

17. 根据权利要求 15 所述的工艺,其中 R 是甲基或异丙基,且 R' 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

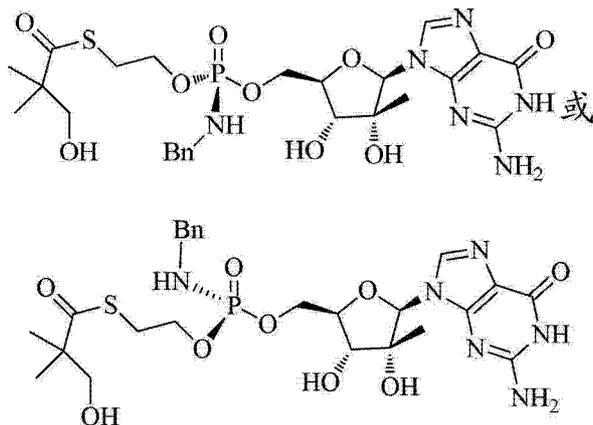
18. 根据权利要求 17 所述的工艺,其中所述 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基。

19. 根据权利要求 17 所述的工艺,其中所述 LG 选自 2- 硝基苯氧基、4- 硝基苯氧基、2, 4- 二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2- 氯 -4- 硝基苯氧基、2, 4- 二氯苯氧基和 2, 4, 6- 三氯苯氧基。

20. 根据权利要求 14 所述的工艺,其中所述核苷类似物选自化合物 33-38 和 40。

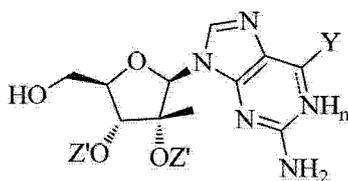
21. 根据权利要求 14 所述的工艺,其中所述非核苷化合物选自化合物 44-90。

22. 一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺:



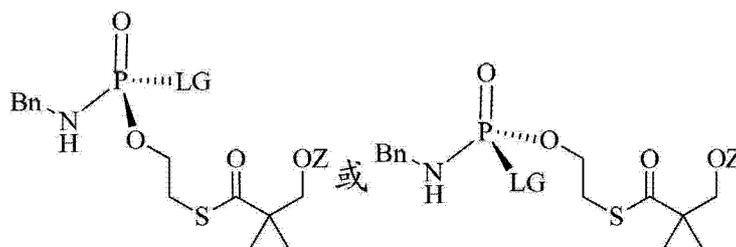
所述工艺包括:

a) 使具有以下结构的第一化合物



与碱性试剂反应以形成所述第一化合物的盐,其中 Z' 是氢或保护基,且 Y 是 = O 或 -OC₁₋₆ 烷基,条件是当 Y 是 = O 时,----是单键,且 n 是 1,且当 Y 是 -OC₁₋₆ 烷基时,----是双键,且 n=0;

b) 使所述第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应,



其中 LG 是离去基团, Z 是氢或保护基, 且 Bn 是 $-\text{CH}_2\text{Ph}$; 和

c) 任选地脱保护。

23. 根据权利要求 22 所述的工艺, 其中 Z 是氢, 且 Z' 是氢。

24. 根据权利要求 23 所述的工艺, 其中 LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。

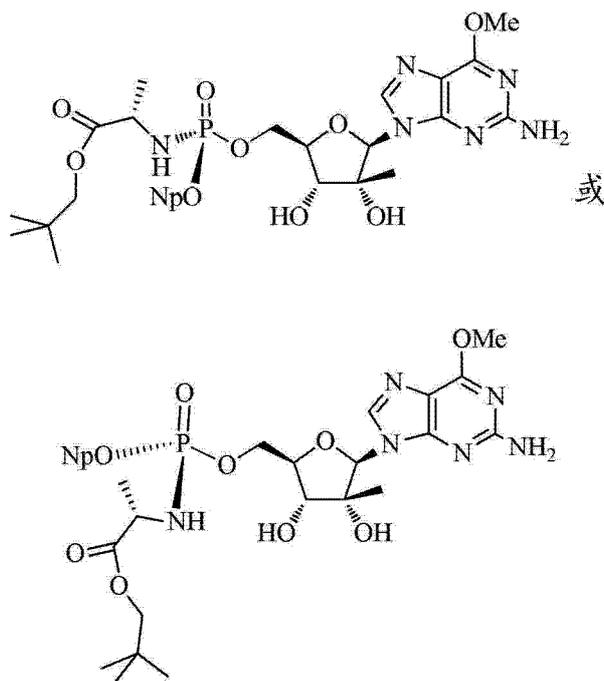
25. 根据权利要求 23 所述的工艺, 其中 LG 选自 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。

26. 根据权利要求 25 所述的工艺, 其中所述碱性试剂是格氏试剂。

27. 根据权利要求 26 所述的工艺, 其中所述碱性试剂是卤化叔丁基镁。

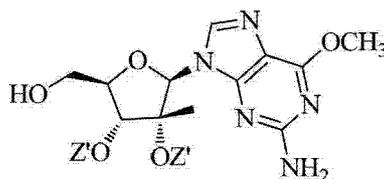
28. 根据权利要求 26 所述的工艺, 其中所述碱性试剂是溴化叔丁基镁或氯化叔丁基镁。

29. 一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺:



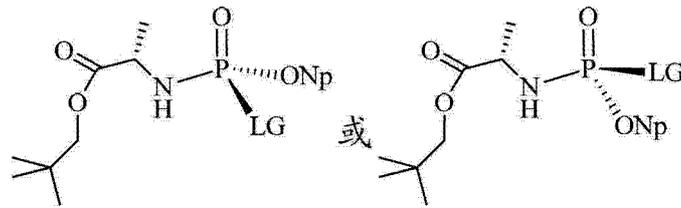
所述工艺包括:

a) 使具有以下结构的第一化合物



与碱性试剂反应以形成所述第一化合物的盐, 其中 Z' 是氢或保护基;

b) 使所述第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应



其中 LG 是离去基团,且 Np 是萘-1-基;和

c) 任选地脱保护。

30. 根据权利要求 29 所述的工艺,其中 Z' 是氢。

31. 根据权利要求 30 所述的工艺,其中 LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。

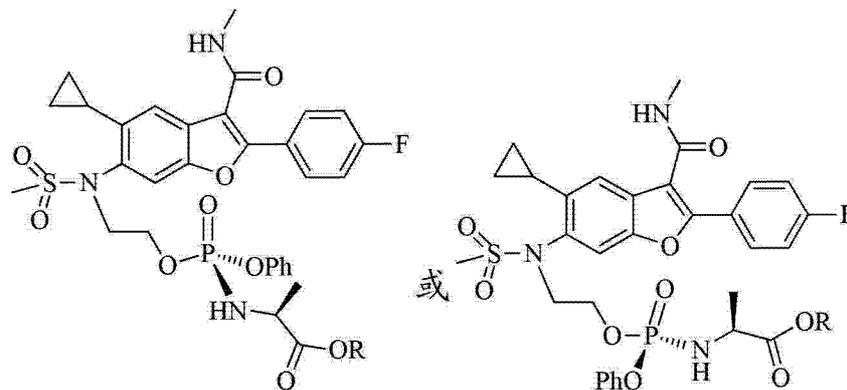
32. 根据权利要求 30 所述的工艺,其中 LG 选自 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。

33. 根据权利要求 32 所述的工艺,其中所述碱性试剂是格氏试剂。

34. 根据权利要求 32 所述的工艺,其中所述碱性试剂是卤化叔丁基镁。

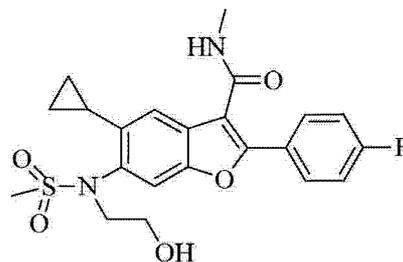
35. 根据权利要求 32 所述的工艺,其中所述碱性试剂是溴化叔丁基镁或氯化叔丁基镁。

36. 一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺:



所述工艺包括:

a) 使具有以下结构的第一化合物



与碱性试剂反应以形成所述第一化合物的盐,

b) 使所述第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应



其中 LG 是离去基团,且 R 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

37. 根据权利要求 36 所述的工艺,其中 LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。

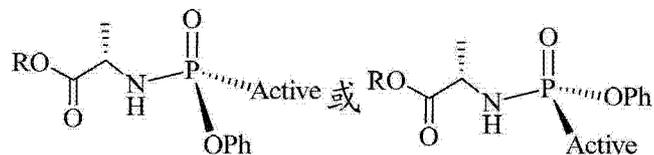
38. 根据权利要求 36 所述的工艺,LG 选自 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基

苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和2,4,6-三氯苯氧基。

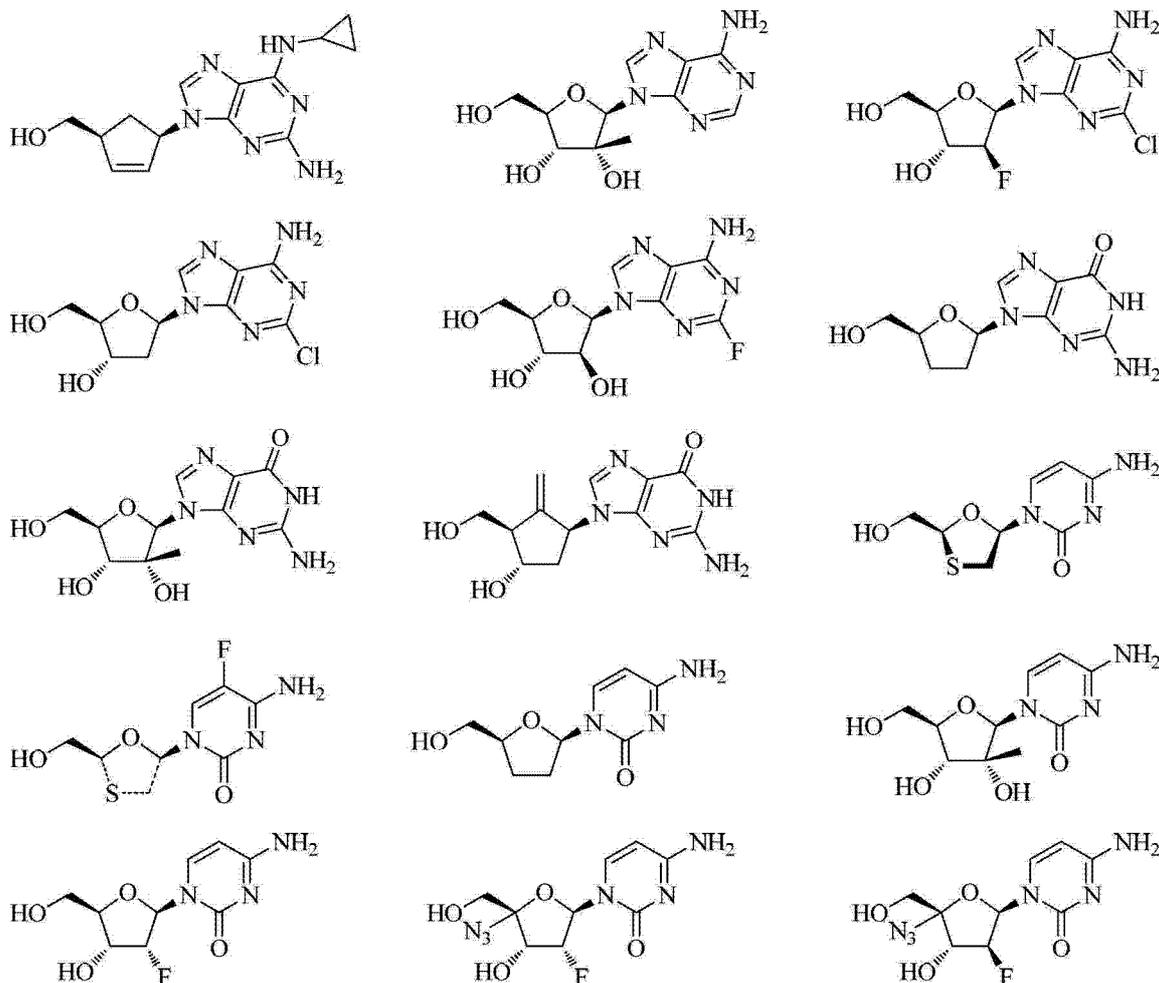
39. 根据权利要求38所述的工艺,其中所述碱性试剂是卤化叔丁基镁。

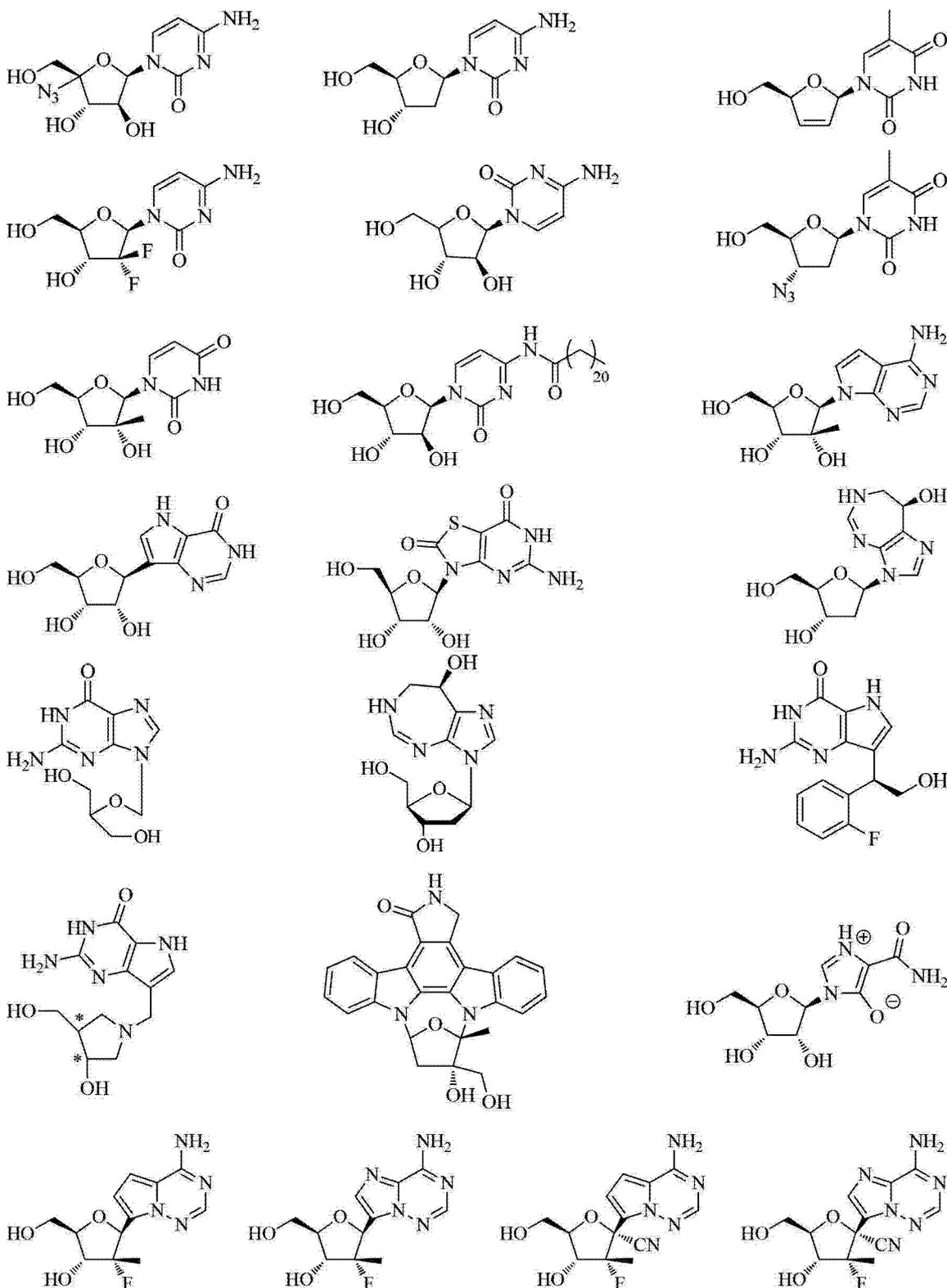
40. 根据权利要求38所述的工艺,其中所述碱性试剂是溴化叔丁基镁或氯化叔丁基镁。

41. 一种具有以下结构的化合物:



其中R是C₁₋₆烷基或C₃₋₇环烷基,且所述Active包括在伯羟基或仲羟基上少至少一个氢的以下化学结构中的任何一个:

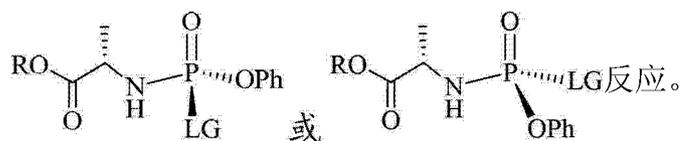




42. 一种用于制备权利要求 41 所述的化合物的工艺,所述工艺包括:

a) 使所指明的化合物中的任何一种与碱性试剂反应以获得所述化合物中的任何一种的盐;和

b) 使所述化合物中的任何一种的盐与



43. 根据权利要求 42 所述的工艺,其中 LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。
44. 根据权利要求 43 所述的工艺,其中所述碱性试剂是格氏试剂。
45. 根据权利要求 44 所述的工艺,其中所述格氏试剂是卤化叔丁基镁。
46. 根据权利要求 45 所述的工艺,其中所述卤化叔丁基镁以相对于所述化合物中的任何一种的约 1 至约 2.5 的摩尔当量存在。
47. 根据权利要求 46 所述的工艺,其中所述卤化叔丁基镁以相对于所述化合物中的任何一种的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在。
48. 根据权利要求 46 所述的工艺,其中所述卤化叔丁基镁以相对于所述化合物中的任何一种的约 1 至约 1.1 的摩尔当量存在。
49. 根据权利要求 46 所述的工艺,其中所述卤化叔丁基镁以相对于所述化合物中的任何一种的约 2 至约 2.1 的摩尔当量存在。

含磷活性物的立体选择性合成

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求 2010 年 3 月 31 日提交的 US61/319,513 和 2010 年 3 月 31 日提交的 US61/319,548 的优先权, US61/319,513 和 US61/319,548 的主题通过引用以其整体并入。

发明领域

[0003] 本文公开了含磷活性物、它们作为用于治疗疾病的活性物的用途以及用于制备含磷活性物的立体选择性工艺。本文还公开用于制备含磷活性物的有用的合成中间体和工艺。

[0004] 发明背景

[0005] 肝是至关重要的器官,其功能包括解毒、蛋白质合成、维持将葡萄糖和脂质足够供应至周围的组织以及其他。在 H. Marquardt's Toxicology (1999): Academic Press, San Diego, CA 中的第 273-296 页标题为“*The Liver*”的 R. Kahl's 第 13 章。慢性肝病例如乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒、肝癌和某些代谢疾病可以严重地损害肝。严重的肝损伤可以导致某些肝功能中的任一种的损失,这又可以导致肝功能衰竭和有机体的死亡。可以有效用于治疗确定的肝病的某些药品可以造成限制药品有效性的有害的和甚至严重的副作用。因此,在开发被设计成对抗某些肝病的特定药物中,特异性肝靶向是重要的考虑因素。

[0006] M. D. Erion 在“*Prodrugs for Liver-targeted Drug Delivery*” *Biotechnology Pharmaceutical Aspects*, 1, 第 V 卷, Prodrugs, 第 II 部分, 第 5 部分, 第 541-572 页中解释了,如果对于通常被称为激酶的某些磷酸化酶来说,某些核苷和 / 或核苷类似物是差的底物,那么该药物的肝利用可以受到妨碍。一些药理学活性剂的生物活性可能受到较差的底物特性的妨碍,所述特性用于一种多种需要将其转化为活性三磷酸酯形式或可选择地用于引入到需要治疗的细胞中。通过核苷激酶形成单磷酸酯通常被认为是三个磷酸化事件的限速步骤。为了避免对在活性物至三磷酸酯类似物的代谢中的初始磷酸化步骤的需要,已经报道制备稳定的磷酸酯前药。核苷氨基磷酸酯前药已经显示为活性三磷酸核苷的前体,并且当施用至病毒感染的全细胞时抑制病毒的复制 (McGuigan, C., 等人, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1748-1753; Valette, G., 等人, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 1981-1990; Balzarini, J., 等人, *Proc. National Acad Sci USA*, 1996, 93, 7295-7299; Siddiqui, A. Q., 等人, *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 4122-4128; Eisenberg, E. J., 等人, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2001, 20, 1091-1098; Lee, W. A., 等人, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49, 1898; Mehellou, Y., 等人 *ChemMedChem.*, 2009, 4, 1779-1791); US2006/0241064; 和 W02007/095269。Erion 还提出了用于避免激酶相关联的问题的策略。例如, Erion 确定了阿德福韦的前药变体,其在化学上被命名为 (2R, 4S)-2-(2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙氧基)-4-(3-氯苯基)-1,3,2-二氧磷杂环己烷 2-氧化物,被设计为将包含磷部分的阿德福韦递送至肝。Erion 公开了用于将核苷和核苷类似物递送至肝的其他策略,但并未公开或提出含磷活性物。

[0007] 此外限制活性物作为可行治疗剂的效用的是它们有时较差的物理化学和药代动

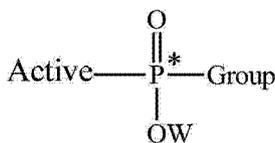
力学性质。这些较差的性质可以限制药剂的肠吸收并且限制摄取到靶组织或细胞中。为了改进它们的性质,已经使用活性物的前药。已经证实在某些情况下,核苷氨基磷酸酯的制备改进了核苷的全身吸收,并且此外,这些“前核苷酸(pronucleotide)”的氨基磷酸酯部分被中性亲脂性基团掩蔽以获得合适的分配系数,从而优化至细胞中的摄取和转运,进而相对于仅施用母体核苷,显著地提高核苷单磷酸酯类似物的细胞内浓度。磷酸酯部分的酶介导的水解产生核苷单磷酸酯,其中限速初始磷酸化是不需要的。已经针对 US2010/0016251 中公开的某些化合物证实了该概念。在那里,某些 2'-脱氧-2'- α -F-2'- β -C-甲基尿苷氨基磷酸酯能够通过肠道被吸收,且然后,被递送至肝,在肝中,氨基磷酸酯部分裂解产生 2'-脱氧-2'- α -F-2'- β -C-甲基尿苷单磷酸酯。可以设想,肝定向的氨基磷酸酯方法可以应用到不同于上述 2'-脱氧-2'- α -F-2'- β -C-甲基尿苷氨基磷酸酯的活性物。这样的方法起到肝将氨基磷酸酯部分代谢为单磷酸酯的能力的杠杆作用,且在非核苷的情况下失去最终释放活性剂的磷酸酯基团。

[0008] 然而,潜在的复杂因素是不对称取代的氨基磷酸酯可以作为对映体的或非对映体的混合物存在。可以纯化这些混合物以提供富含对映体的或富含非对映体的组合物,但额外的纯化可以增加用于产生氨基磷酸酯衍生的活性物的总成本。在努力减少和/或消除潜在的复杂因素的过程中,已经开发方法来制备富含对映体的或富含非对映体的氨基磷酸酯试剂,其然后可以用作用于制备富含对映体的或富含非对映体的含氨基磷酸酯的活性物的有用的起始材料。

[0009] 发明概述

[0010] 本文公开了一种用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物工艺:

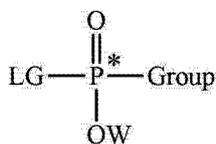
[0011]



I

[0012] 所述工艺包括使保护的或未保护的 Active 与包含富含对映体的或富含非对映体的式 II 的化合物的组合物在碱的存在下反应:

[0013]



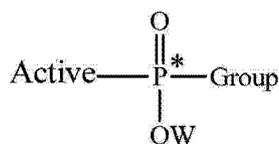
II

;

[0014] 其中 Active 包含能够与 P 形成键的官能团; Group、W 和 LG 如本文所定义。

[0015] 本文还公开了包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物:

[0016]

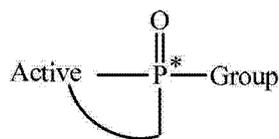


I

[0017] 其中 Active 包含能够与 P 形成键的官能团 ;Group 和 W 如本文所定义。

[0018] 本文还公开了一种用于制备富含对映体的或富含非对映体的式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的工艺 :

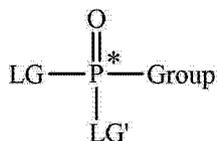
[0019]



III

[0020] 所述工艺包括使保护的或未保护的活性物与式 IV 的化合物在碱的存在下反应 :

[0021]

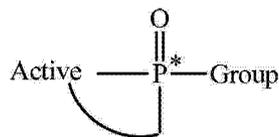


IV

[0022] 其中 Active 包含能够与 P 形成键的至少两个官能团 ;Group 如本文所定义 ;且 LG 和 LG' 中的每一个彼此无关,是离去基团。

[0023] 本文公开了式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐 :

[0024]

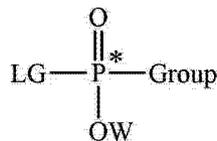


III

[0025] 其中 Active 包含能够与 P 形成键的至少两个官能团 ;且 Group 如本文所定义。

[0026] 本文还公开了包含富含对映体的或富含非对映体的由式 II 表示的化合物、水合物、溶剂化物、盐或其组合的组合物 :

[0027]



II

[0028] 其中 LG、Group 和 W 如本文所定义。

[0029] 发明详述

[0030] 定义

[0031] 本文中使用的措词“a (一个(种))”或“an (一个(种))”实体是指一个或多个该实

体；例如，化合物是指一种或多种化合物或至少一种化合物。因而，术语“a(一个(种))”(或“an(一个(种))”)、“一个(种)或多个(种)”和“至少一个(种)”可以在本文中互换使用。

[0032] 本文中使用的术语“任选的”或“任选地”意指随后所描述的事件或事项可能但未必发生，且该描述包括事件或事项发生的情况以及事件或事项不发生的情况。例如，“任选的键”意指所述键可能存在或不存在，且该描述包括单键、双键或三键。

[0033] 术语“约”(还由 \sim 表示)意指引用的数值是在标准试验误差内变化的范围的一部分。

[0034] 术语“P*”意指磷原子是手性，且其具有对应的相应的“R”或“S”的Cahn-Ingold-Prelog命名，其具有它们公认的平常含义。

[0035] 本文中使用的术语“富含对映体的”和“富含非对映体的”是指由于磷处的手性，一种对映体或非对映体(R_p 或 S_p)的摩尔量超过另一种对映体或非对映体(S_p 或 R_p)的摩尔量的情况。认识到式 I 的化合物、式 II 的化合物、式 III 的化合物中的磷原子是手性的，普通技术人员将理解，由式 I 的化合物、式 II 的化合物或式 III 的化合物组成的组合物包括对映体的混合物(当取代基 Active/Group、ArO 和 LG 缺乏手性时)或非对映体的混合物(当至少一个取代基 Active/Group、ArO 和 LG 具有手性时)。

[0036] 因此，本文中使用的“富含对映体的”或“富含非对映体的”包括具有至少约 51mol% 的一种对映体或一种非对映体(R_p 或 S_p)和至多约 49mol% 的另一种对映体或另一种非对映体(S_p 或 R_p)的组合物。在该意思内，“富含对映体的”或“富含非对映体的”包括由约 51mol% 至约 100mol% 和在这之间的所有整数的一种对映体或一种非对映体(R_p 或 S_p)和约 49mol% 至约 0mol% 和在这之间的所有整数的另一种对映体或另一种非对映体(S_p 或 R_p)组成的组合物。还在该意思内，“富含对映体的”或“富含非对映体的”包括由以下组成的组合物：约至少约 60mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 40mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 70mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 30mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 80mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 20mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 90mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 10mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 95mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 5mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 96mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 4mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 97mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 3mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 98mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 2mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 99mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 1mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 99.5mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 0.5mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 99.8mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 0.2mol% 的另一种对映体或另一种非对映体、约 99.9mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 0.1mol% 的另一种对映体或另一种非对映体以及约 99.99mol% 的一种对映体或一种非对映体和约 0.01mol% 的另一种对映体或另一种非对映体。

[0037] 本文中所述的术语“纯化的”是指给定化合物的纯度。例如，当给定化合物是组合物主要组分时，所述化合物是“纯化的”，即，至少 50%w/w 纯度。因此，“纯化的”包括至少 50%w/w 纯度、至少 60%w/w 纯度、至少 70% 纯度、至少 80% 纯度、至少 85% 纯度、至少 90% 纯度、至少 92% 纯度、至少 94% 纯度、至少 96% 纯度、至少 97% 纯度、至少 98% 纯度、至少 99% 纯

度、至少 99.5% 纯度和至少 99.9% 纯度,其中“基本上纯的”包括至少 97% 纯度、至少 98% 纯度、至少 99% 纯度、至少 99.5% 纯度和至少 99.9% 纯度。

[0038] 术语“基本上无水的”意指物质包含至多 10 重量 % 水、至多 1 重量 % 水、至多 0.5 重量 % 水或至多 0.1 重量 % 水。

[0039] 本文中使用的术语“卤代”或“卤素”包括氯代、溴代、碘代和氟代。

[0040] 衍生自“保护化合物”的术语“封端基团”或“保护基”是指具有其平常和普通的意思的化学保护基,即,至少一个保护基或封端基团结合至允许化学改性化合物的未保护部分的至少一个官能团(例如, -OH、-NH₂ 等)。所述基团必须选择性地良好收率的条件下反应,以产生保护的底物,所述底物对于预计反应是稳定的(参见 Protective Groups in Organic Synthesis, 第 3 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999)。基团的实例包括但不限于:苯甲酰基、乙酰基、苯基-取代的苯甲酰基、四氢吡喃基、三苯甲基、DMT(4,4'-二甲氧基三苯甲基)、MMT(4-单甲氧基三苯甲基)、三甲氧基三苯甲基、pixyl(9-苯基吡吨-9-基)基团、thiopixyl(9-苯基噻吨-9-基)或 9-(对甲氧基苯基)黄嘌呤-9-基(MOX)等;C(O)-烷基、C(O)Ph、C(O)芳基、C(O)O(C₁₋₆烷基)、C(O)O(C₁₋₆亚烷基)芳基(例如, -C(O)OCH₂Ph)、C(O)O芳基、CH₂O-烷基、CH₂O-芳基、SO₂-烷基、SO₂-芳基、包含至少一个硅原子的保护基例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基、Si(C₁₋₆烷基)₂OSi(C₁₋₆烷基)₂OH(例如, -Si(ⁱPr)₂OSi(ⁱPr)₂OH)。缩醛例如 MOM 或 THP 以及类似物被认为是可行的基团。还预期氟化化合物,因为它们可以连接化合物且可以通过穿过氟固相萃取介质(例如, FluoroFlash[®])而选择性地除去。具体的实例包括氟化三苯甲基类似物、三苯甲基类似物 1-[4-(1H,1H,2G,2H-全氟癸基)苯基]-1,1-二苯基甲醇。还涵盖三苯甲基、BOC、FMOC、Cbz 等的其他氟化类似物。磺酰氯例如对甲苯磺酰氯可以在 5' 位选择性反应。可以选择性形成酯,例如乙酸酯和苯甲酸酯。二元羧酸酐例如琥珀酸酐及其衍生物可以用于和游离羧酸产生酯键,这样的实例包括但不限于,草酰基、丙二酰基、琥珀酰基、戊二酰基、己二酰基、庚二酰基、superyl、壬二酰基、癸二酰基、邻苯二甲酰基、间苯二甲酰基、对苯二甲酰基等。游离羧酸显著增强了极性且还可以用作处理手段以使反应产物萃取到弱碱性水相例如碳酸氢钠溶液中。氨基磷酸酯基团在酸性介质中是相对稳定的,所以还可以使用要求酸性反应条件的基团,例如,四氢吡喃基。

[0041] 本文中使用的和除非另外定义的术语“保护化合物”是指这样的化合物,其含有“保护基”且能够与包含能够被保护的官能团的化合物进行反应。

[0042] 本文中使用的术语“离去基团”具有对于本领域技术人员而言相同的意思(Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure- 第四版,由 Jerry March, John Wiley 和 Sons 编;1992,第 351-357 页),且表示是底物分子的一部分并与之连接的基团;在底物分子进行取代反应的反应中(例如亲核试剂),离去基团随后被取代。离去基团的实例包括但不限于:卤素(F、Cl、Br 和 I)、Cl、Br 或 I;甲苯磺酸酯基、甲磺酸酯基、三氟甲磺酸酯基、乙酸酯基、三氟甲基乙酸酯基、樟脑磺酸酯基、2-硫代苯并[d]噻唑-3(2H)-基、芳氧基和被至少一个吸电子基团取代的芳氧基。术语“吸电子基团”具有其通常意思。被至少一个吸电子基团取代的芳氧基的实例包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基;2,4-氯苯氧基;和 2,4,6-三氯苯氧基等。吸电子基团的实例包括但不限于,卤素(F、Cl、Br 或

I)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (C_{1-6} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})$ (芳基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (C_{1-6} 烷基)、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ (芳基) 等。

[0043] 术语“碱”包括术语“碱性试剂”，并且是指能够将含质子的化合物去质子化的化合物，例如，**Bronsted**碱。除了上述实例之外，碱的另外实例包括但不限于，吡啶、三甲基吡啶、2,6- (C_{1-6} 烷基) - 吡啶、二甲基 - 苯胺、咪唑、N- 甲基 - 咪唑、吡唑、N- 甲基 - 吡唑、三乙胺、二 - 异丙基乙胺等。

[0044] 本文中使用的术语“碱性试剂”意指能够使羟基或氨基去质子化的化合物。碱性试剂的实例包括但不限于，与醇溶剂组合的 (C_{1-6} 烷基) 氧化物 ((C_{1-6} 烷基)OM)，其中 (C_{1-6} 烷基) 氧化物包括但不限于， MeO^- 、 EtO^- 、 $^n\text{PrO}^-$ 、 $^i\text{PrO}^-$ 、 $^t\text{BuO}^-$ 、 $^i\text{AmO}^-$ (异戊氧基) 等，且其中 M 是碱金属阳离子，例如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 等。醇溶剂包括 (C_{1-6} 烷基)OH，例如，诸如 MeOH 、 EtOH 、 $^n\text{PrOH}$ 、 $^i\text{PrOH}$ 、 $^t\text{BuOH}$ 、 $^i\text{AmOH}$ 等。还可以使用非 - 烷氧基碱，例如氢化钠、六甲基二甲硅基胺钠、六甲基二甲硅基胺锂、二异丙基酰胺锂、氯化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、DBU、DBN、格氏试剂例如 (C_{1-6} 烷基)Mg (卤素)，其包括但不限于， MeMgCl 、 MeMgBr 、 $^t\text{BuMgCl}$ 、 $^t\text{BuMgBr}$ 等。

[0045] 术语“非亲核碱”意指能够作为**Bronsted**碱，但具有低的亲核性的化合物。非亲核碱的实例包括但不限于，碳酸钾、碳酸铯、二 - 异丙胺、二 - 异丙基乙胺、三乙胺、奎宁环、萘-1,8-二胺、2,2,6,6-四甲基哌啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、4-二甲基氨基-吡啶、吡啶、2,6-二- C_{1-6} -烷基-吡啶、2,4,6-三- C_{1-6} -烷基-吡啶、1,5-二氮杂二环 [4.3.0] 壬-5-烯和 1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷。

[0046] 术语“烷基”是指包含 1 至 30 个碳原子的无支链的或支链的、饱和的、单价烃基。术语“ C_{1-M} 烷基”是指包含 1 至 M 个碳原子的烷基，其中 M 是具有以下值的整数：2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30。本文中使用的术语“ C_{1-20} 烷基”是指包含 1 至 20 个碳原子的烷基。本文中使用的术语“ C_{1-10} 烷基”是指包含 1 至 10 个碳的烷基。术语“ C_{1-6} 烷基”表示包含 1 至 6 个碳原子的直链的或支链的烃基。 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或戊基、异戊基、新戊基和己基。术语“ C_{1-4} 烷基”是指包含 1 至 4 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。术语 (芳) 烷基或 (杂芳基) 烷基表示烷基任选地分别被芳基或杂芳基取代。

[0047] 术语“烷芳基”或“烷基芳基”是指具有芳基取代基的烷基，例如苄基。术语“ C_{1-6} 烷芳基”或“ C_{1-6} 烷基芳基”是指具有芳基取代基的 C_{1-6} 烷基，例如苄基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指具有烷基取代基的芳基，例如甲苯基、二甲苯基、三甲苯基等。

[0048] 术语“环烷基”是指未被取代的或取代的碳环，其中碳环包含 3 至 10 个碳原子；3 至 8 个碳原子 (C_{3-8} 环烷基)；3 至 7 个碳原子 (C_{3-7} 环烷基)；3 至 6 个碳原子 (C_{3-6} 环烷基)。环烷基的实例包括但不限于，环丙基、2- 甲基 - 环丙基、环丁基、环戊基、环庚基或环辛基。 C_{3-7} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基的实例包括但不限于，环丙基 ($^{\circ}\text{Pr}$)、2- 甲基 - 环丙基等，环丁基 ($^{\circ}\text{Bu}$)、2- 甲基 - 环丁基、3- 甲基 - 环丁基等，环戊基 ($^{\circ}\text{Pn}$)、2- 甲基 - 环戊基、3- 甲基 - 环戊基、4- 甲基 - 环戊基等，环己基 ($^{\circ}\text{Hx}$)、环庚基 ($^{\circ}\text{Hp}$) 等。

[0049] 术语“烯基”是指具有一个或两个烯属双键、优选地一个烯属双键、具有 2 至 10 个碳原子的未被取代的烃链基团。术语“ C_{2-N} 烯基”是指包含 2 至 N 个碳原子的烯基，其中 N 是具有以下值的整数：3、4、5、6、7、8、9 或 10。术语“ C_{2-10} 烯基”是指包含 2 至 10 个碳原子

的烯基。术语“C₂₋₄ 烯基”是指包含 2 至 4 个碳原子的烯基。实例包括但不限于, 乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基 (烯丙基) 或 2- 丁烯基 (巴豆基)。

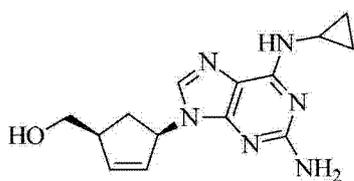
[0050] 本文中使用的且除非另有说明, 术语“芳基”是指取代的或未被取代的苯基 (Ph)、联苯基或萘基, 优选地术语芳基是指取代的或未被取代的苯基。芳基可以被选自以下的一个或多个部分取代: 羟基、F、Cl、Br、I、氨基、烷基、环烷基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烯基、芳基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸基、硫酸酯基、膦酸基、磷酸酯基和膦酸酯基, 其根据需要未受保护的或受保护, 如本领域技术人员已知的, 例如, 如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 第 3 版, John Wiley & Sons, 1999 中所教导。

[0051] 本文中使用的且除非另有说明, 术语“芳氧基” (“-OAr”) 是指取代的或未被取代的苯氧基 (PhO-), 对苯基-苯氧基 (p-Ph-PhO-) 或萘氧基, 优选地术语芳氧基是指取代的或未被取代的苯氧基。芳氧基可以被选自以下的一个或多个部分取代: 羟基、F、Cl、Br、I、-C(O)(C₁₋₆ 烷基)、-C(O)O(C₁₋₆ 烷基)、氨基、烷基、环烷基、烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烯基、芳基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸基、硫酸酯基、膦酸基、磷酸酯基和膦酸酯基, 其根据需要未受保护的或受保护, 如本领域技术人员已知的, 例如, 如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 第 3 版, John Wiley & Sons, 1999 中所教导。

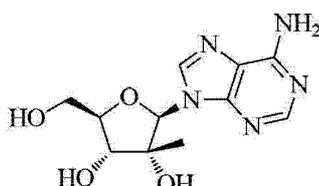
[0052] 本文中使用的术语“Active”是指包含能够与 P 形成键的至少一个官能团的能够诱发生物响应的化合物。Active 的实例包括但不限于, 核苷、核苷类似物和非核苷化合物。

[0053] 核苷和核苷类似物活性物的实例包括但不限于:

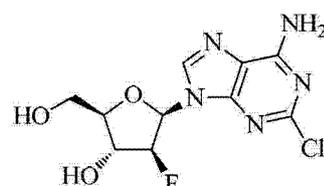
[0054]



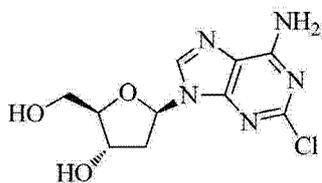
1



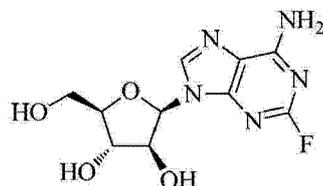
2



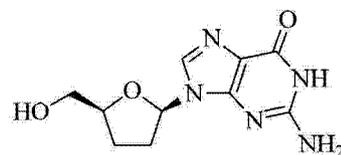
3



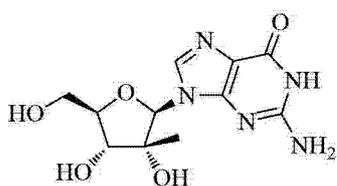
4



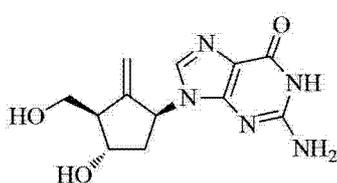
5



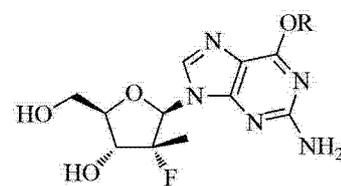
6



7

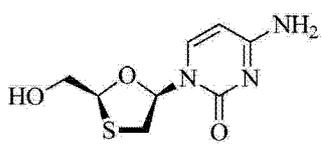


8

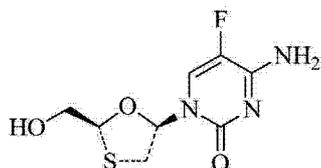


9a, R = Me

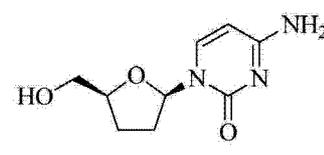
9b, R = Et

9c, R = *i*Pr

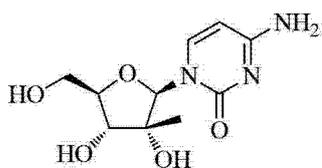
10



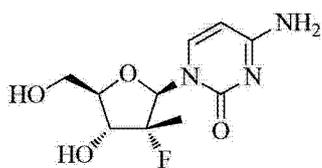
11



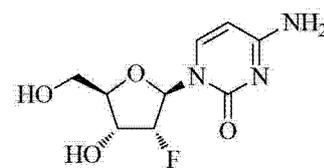
12



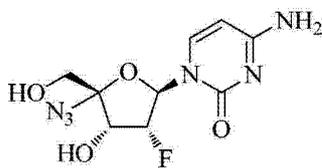
13



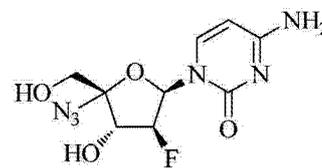
14



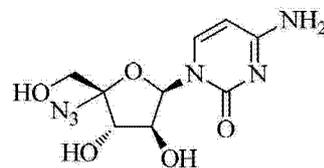
15



16

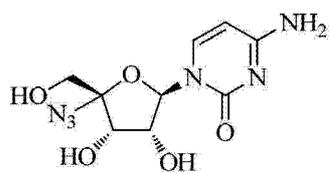


17

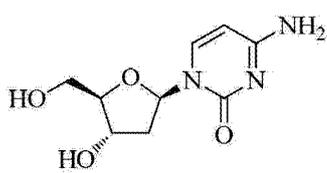


18

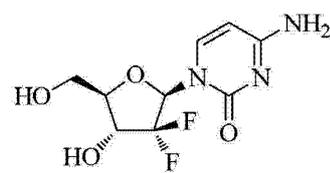
[0055]



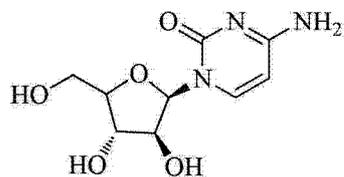
19



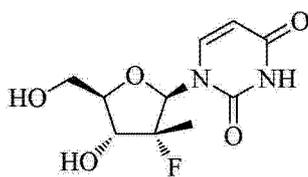
20



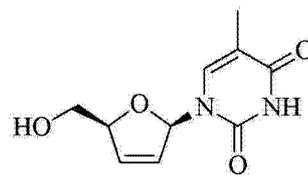
21



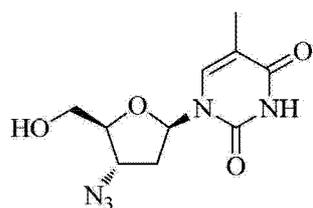
22



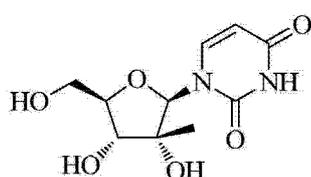
23



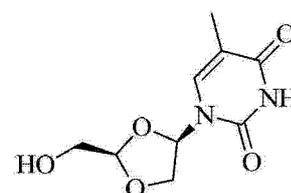
24



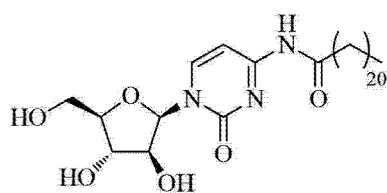
25



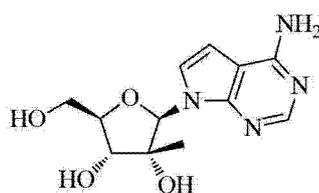
26



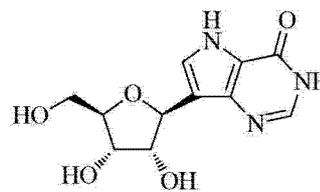
27



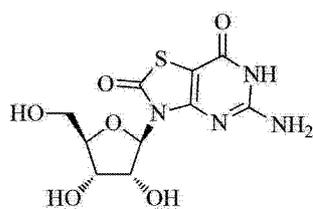
28



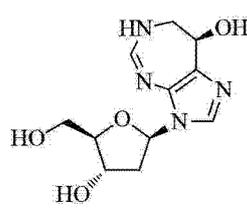
29



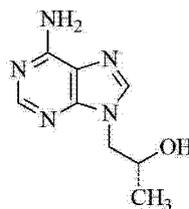
30



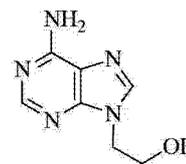
31



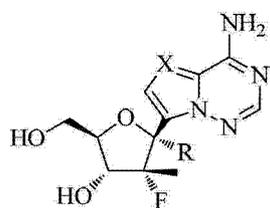
32



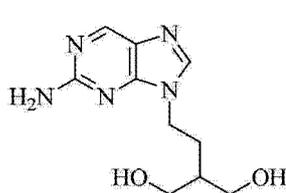
33a



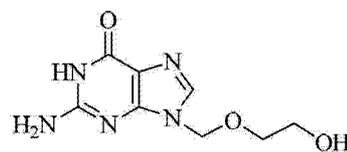
33b



- 34a: R = H; X = CH
 34b: R = CN; X = CH
 34c: R = H; X = N
 34d: R = CN; X = N

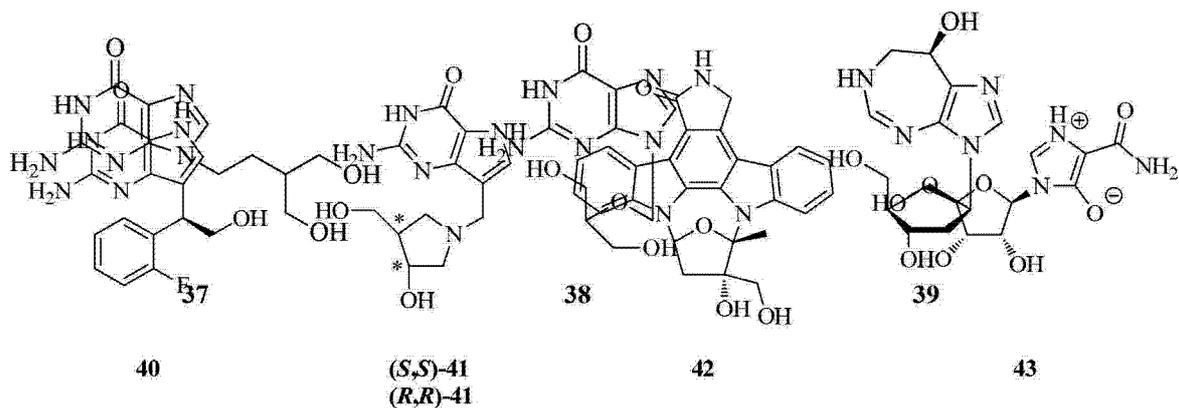


35



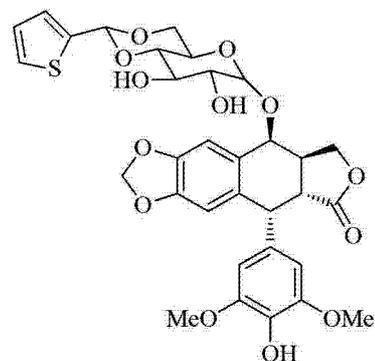
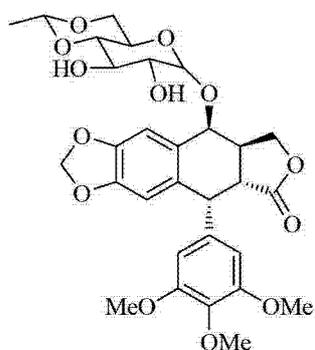
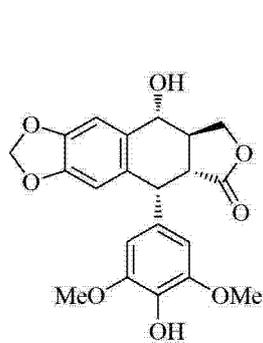
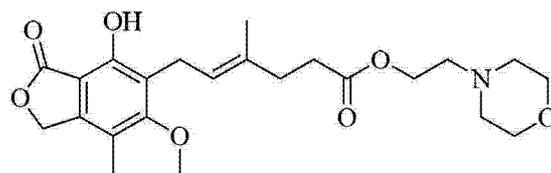
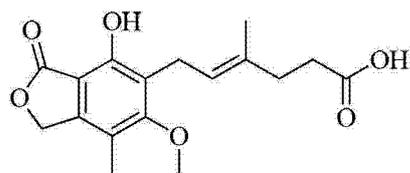
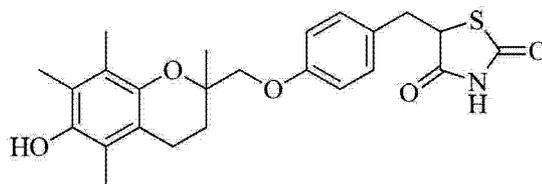
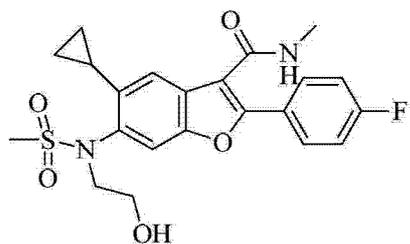
36

[0056]

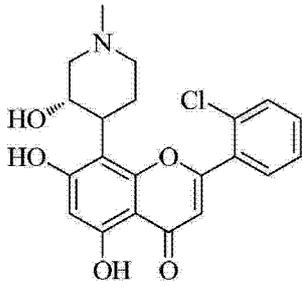


[0057] 非核苷活性物的实例包括但不限于：

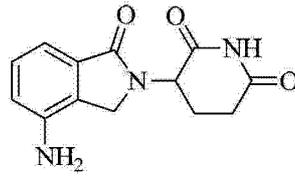
[0058]



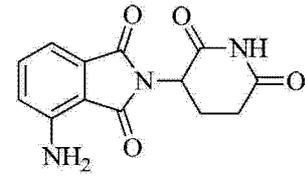
[0059]



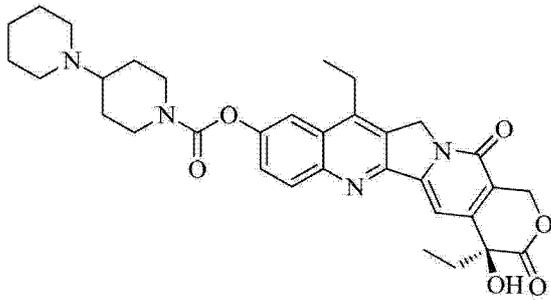
51



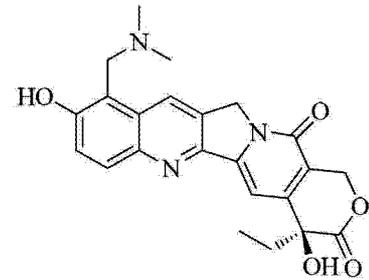
52



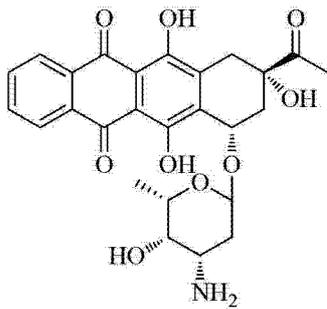
53



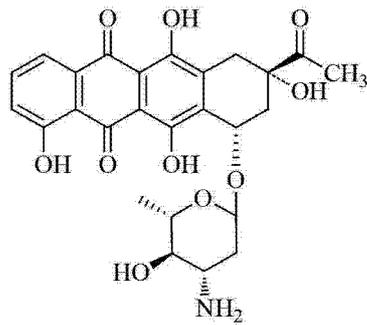
54



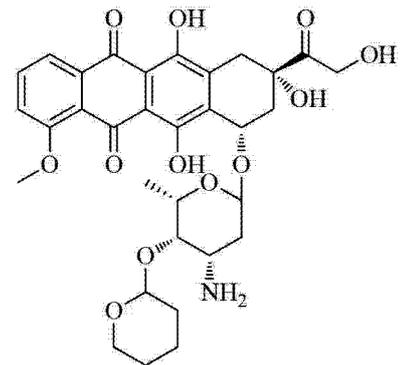
55



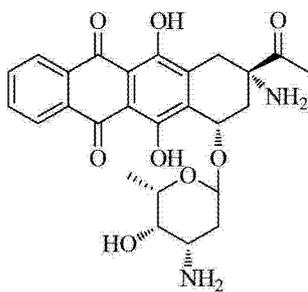
56



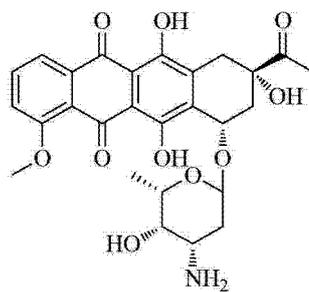
57



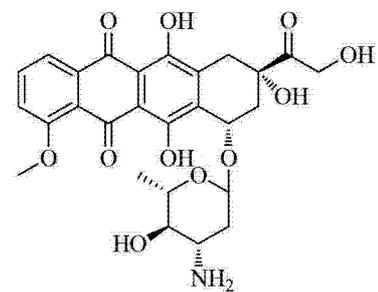
58



59

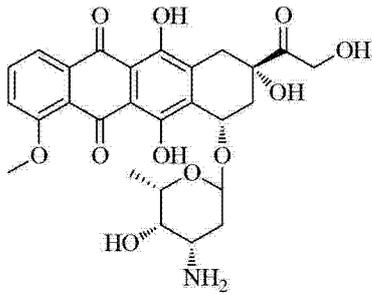


60

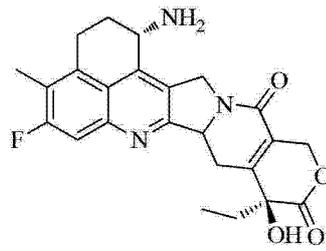


61

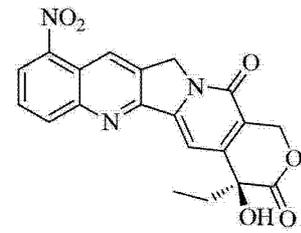
[0060]



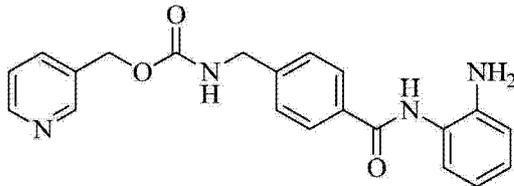
62



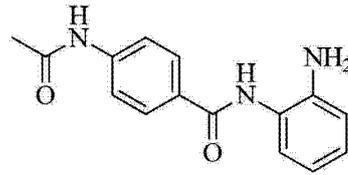
63



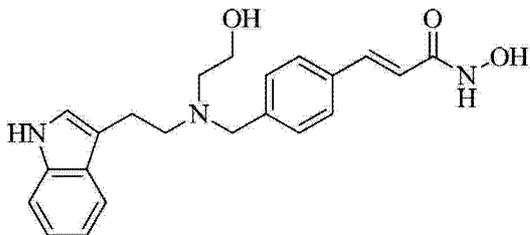
64



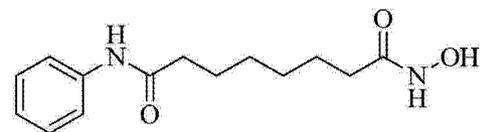
65



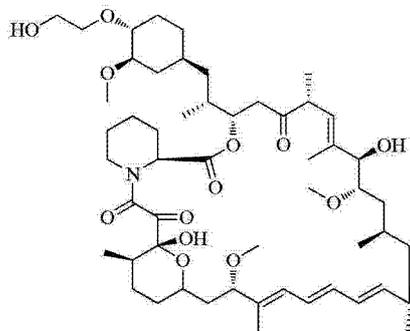
66



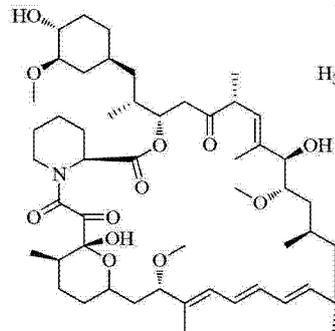
67



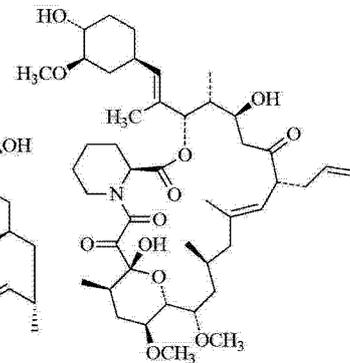
68



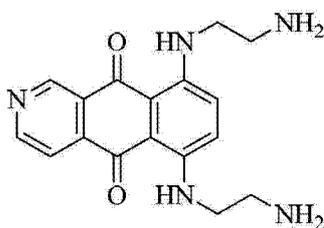
69



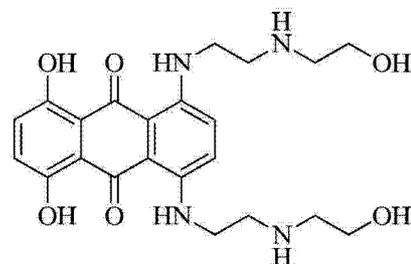
70



71

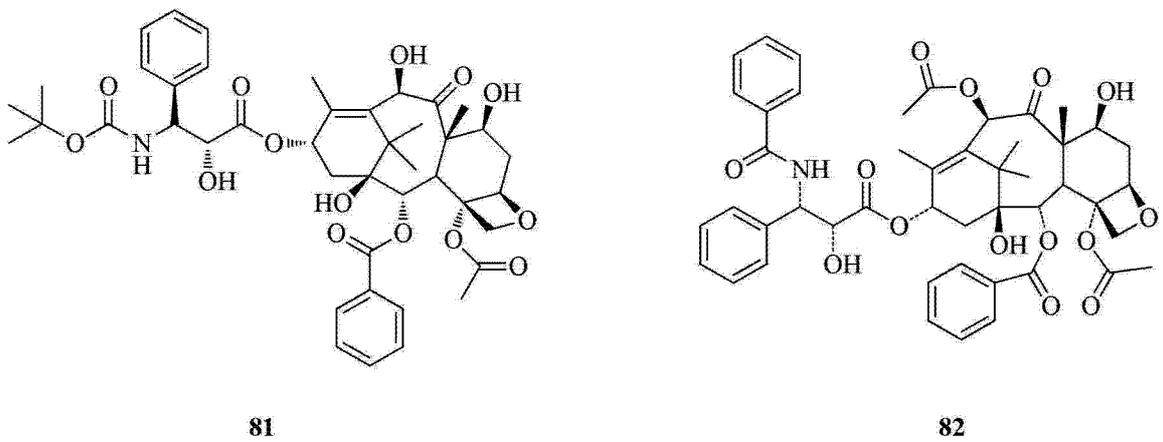
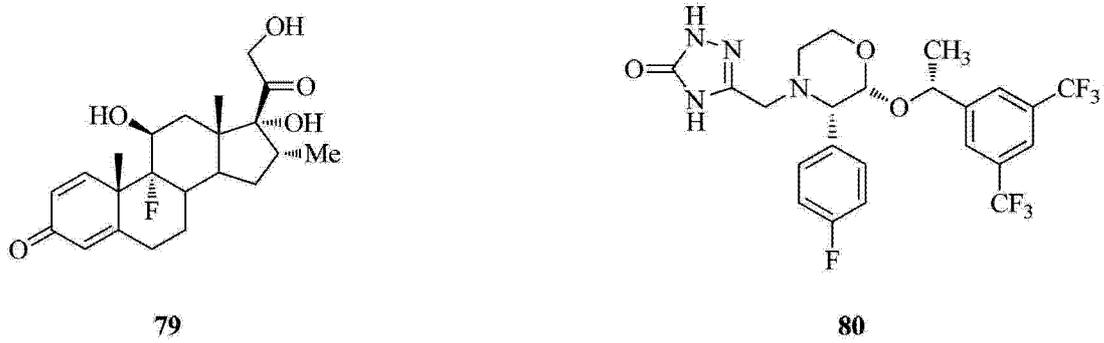
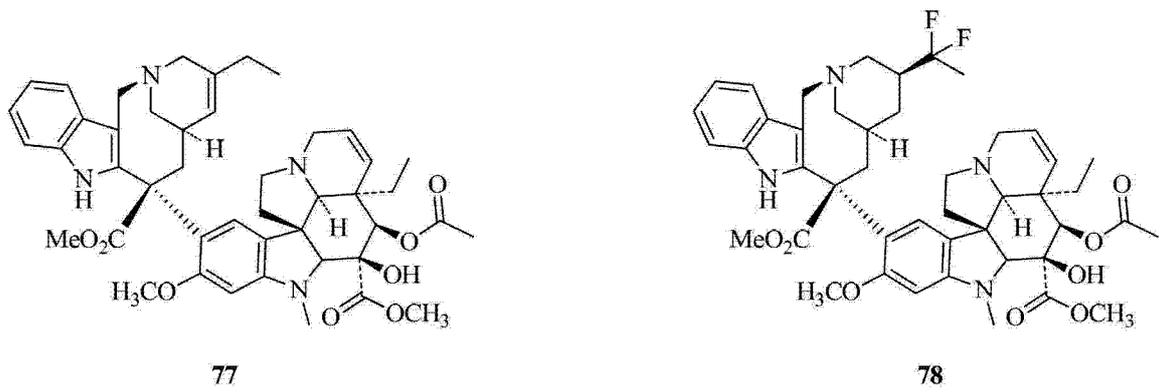
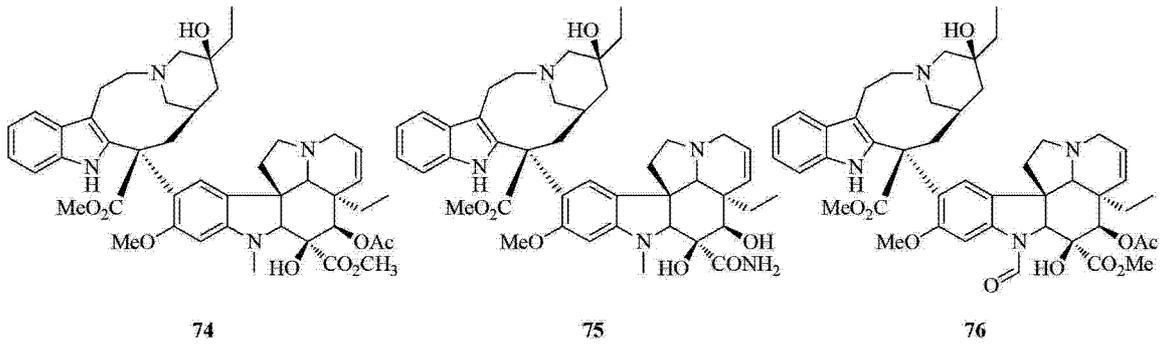


72

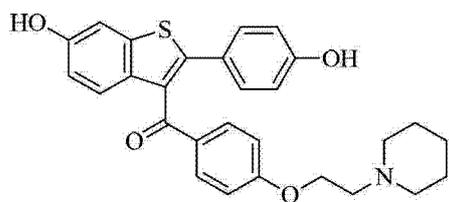


73

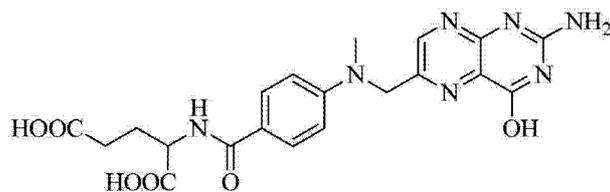
[0061]



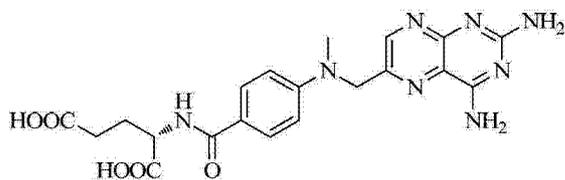
[0062]



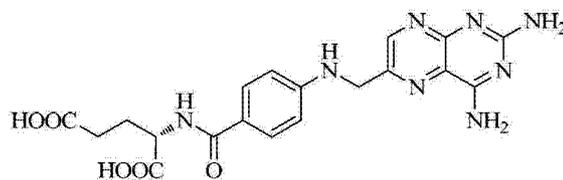
83



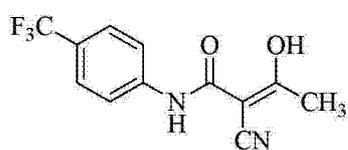
84



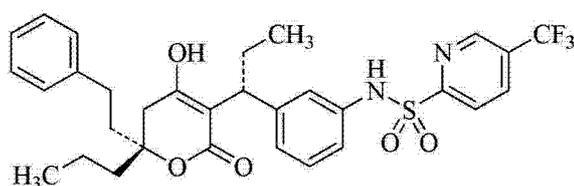
85



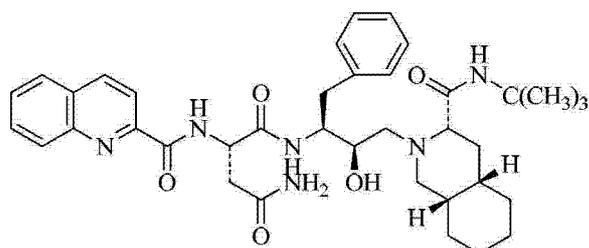
86



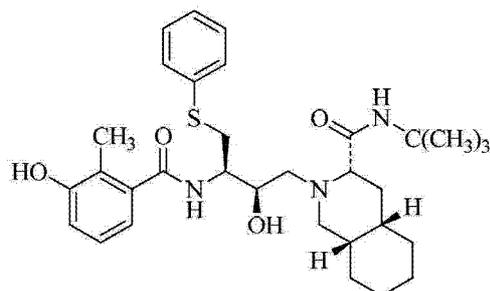
87



88



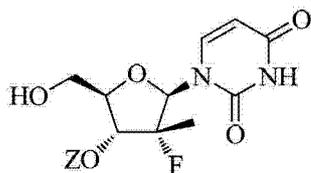
89



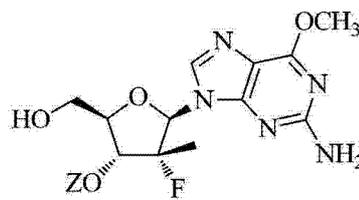
90

[0063] 本文中使用的术语“保护的活性物”是指包含封端（或保护）基团的活性物。因为“保护的活性物”可用于制备化合物 I 或化合物 II，所以预期所述保护的活性物是所公开的发明的实施方案，且所述实施方案至少覆盖以下化合物。

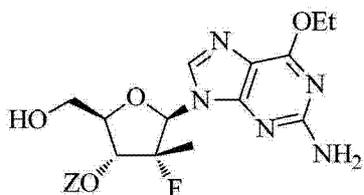
[0064]



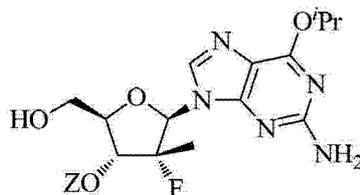
- 91: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃
 92: Z = -C(O)OCH₂Ph
 93: Z = -Si(Me)₂^tBu
 94: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH



- 95: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃
 96: Z = -C(O)OCH₂Ph
 97: Z = -Si(Me)₂^tBu
 98: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH



- 99: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃
 100: Z = -C(O)OCH₂Ph
 101: Z = -Si(Me)₂^tBu
 102: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH



- 103: Z = -C(O)CH₂CH₂C(O)CH₃
 104: Z = -C(O)OCH₂Ph
 105: Z = -Si(Me)₂^tBu
 106: Z = -Si(^tPr)₂OSi(^tPr)₂OH

[0065] 如本文所定义的术语“Group”是可水解基团,意指当化合物 I 或化合物 II 被摄取时,该基团被酶促或非酶促水解。本文中使用的术语“基团前体”是母体化合物,其以 Group 的盐、水合物或其盐 / 水合物的形式存在。Group 的实例包括但不限于,包含胺(例如,苄胺)或还包含手性中心的胺的基团,其包括但不限于,氨基酸或 R- α -甲基苄胺或 S- α -甲基苄胺。

[0066] 术语“氨基酸”包括天然存在的和合成的 α 、 β 、 γ 或 δ 氨基酸,且包括但不限于,蛋白质中发现的氨基酸,即甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸。在某些实施方案中,氨基酸是 L- 构型。可选择地,氨基酸可以是以下物质的衍生物:丙氨酰、缬氨酰、亮氨酰、异亮氨酰、脯氨酰、苯基丙氨酰、色氨酰、甲硫氨酰、甘氨酰、丝氨酰、苏氨酰、半胱氨酰、酪氨酰、天冬酰胺酰、谷氨酰胺酰、天冬氨二酰、戊二酸单酰 (glutaroyl)、赖氨酰、精氨酰、组氨酰、 β -丙氨酰、 β -缬氨酰、 β -亮氨酰、 β -异亮氨酰、 β -脯氨酰、 β -苯基丙氨酰、 β -色氨酰、 β -甲硫氨酰、 β -甘氨酰、 β -丝氨酰、 β -苏氨酰、 β -半胱氨酰、 β -酪氨酰、 β -天冬酰胺酰、 β -谷氨酰胺酰、 β -天冬氨二酰、 β -戊二酸单酰、 β -赖氨酰、 β -精氨酰或 β -组氨酰。当使用术语氨基酸时,认为该术语是具体地和独立地公开 D 和 L- 构型的 α 、 β 、 γ 或 δ 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸、苯基丙氨酸、色氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、天冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸和组氨酸的烷基、环烷基或烷芳基酯中的每一种、以及酸加成盐。例如,提及 L- 丙氨酸不仅具体地和独立地公开游离酸,而且公开 L- 丙氨酸的烷基、环烷基或烷芳基酯或其酸加成盐,以及 L- 丙氨酸的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基和 C₁₋₆ 烷芳基酯或其酸加成盐。

[0067] 溶剂或反溶剂(如反应、结晶等或晶格和 / 或吸收的溶剂中使用的)包括 C₁ 至 C₈ 醇、C₂ 至 C₈ 醚、C₃ 至 C₇ 酮、C₃ 至 C₇ 酯、C₁ 至 C₂ 氯烃、C₂ 至 C₇ 腈、混杂溶剂、C₅ 至 C₁₂ 饱和烃和 C₆ 至 C₁₂ 芳族烃中的至少一种。

[0068] C_1 至 C_8 醇是指具有这样的数量的碳的直链的 / 支链的和 / 或环状的 / 无环的醇。 C_1 至 C_8 醇包括但不限于, 甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、己醇和环己醇。

[0069] C_2 至 C_8 醚是指具有这样的数量的碳的直链的 / 支链的和 / 或环状的 / 无环的醚。 C_2 至 C_8 醚包括但不限于, 二甲基醚、乙醚、二 - 异丙基醚、二 - 正丁基醚、甲基 - 叔丁基醚 (MTBE)、四氢呋喃和二噁烷。

[0070] C_3 至 C_7 酮是指具有这样的数量的碳的直链的 / 支链的和 / 或环状的 / 无环的酮。 C_3 至 C_7 酮包括但不限于, 丙酮、甲基乙基酮、丙酮、丁酮、甲基异丁基酮、甲基丁基酮和环己酮。

[0071] C_3 至 C_7 酯是指具有这样的数量的碳的直链的 / 支链的和 / 或环状的 / 无环的酯。 C_3 至 C_7 酯包括但不限于, 乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸正丁酯等。

[0072] C_1 至 C_2 氯烃是指具有这样的数量的碳的氯烃。 C_1 至 C_2 氯烃包括但不限于, 氯仿、二氯甲烷 (DCM)、四氯化碳、1,2- 二氯乙烷和四氯乙烷。

[0073] C_2 至 C_7 腈是指具有这样的数量的碳的腈。 C_2 至 C_7 腈包括但不限于, 乙腈、丙腈等。

[0074] 混杂溶剂是指通常用在有机化学中的溶剂, 其包括但不限于, 二甘醇、二乙二醇二甲醚 (二甘醇二甲醚)、1,2- 二甲氧基乙烷、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙二醇、甘油、六甲基磷酰胺、六甲基磷三胺、N- 甲基 -2- 吡咯烷酮、硝基甲烷、吡啶、三乙胺和乙酸。

[0075] 术语 C_5 至 C_{12} 饱和烃是指直链的 / 支链的和 / 或环状的 / 无环的烃。 C_5 至 C_{12} 饱和烃包括但不限于, 正戊烷、石油醚 (ligroine)、正己烷、正庚烷、环己烷和环庚烷。

[0076] 术语 C_6 至 C_{12} 芳族烃是指具有苯基作为它们的骨架的取代的和未被取代的烃。术语 C_6 至 C_{12} 芳族烃包括但不限于, 苯、二甲苯、甲苯、氯苯、邻二甲苯、间二甲苯、对二甲苯、二甲苯、三甲苯等。

[0077] 本文中所述的术语“盐”是指包含阳离子和阴离子的化合物, 其可以通过以下方式产生: 使质子接受部分质子化和 / 或使质子供给部分去质子化。应注意, 质子接受部分的质子化导致形成阳离子类物质, 其中该电荷通过生理阴离子的存在而平衡, 而质子供给部分的去质子化导致形成阴离子类物质, 其中该电荷通过生理阳离子的存在而平衡。

[0078] 本文中使用的术语“HX”是指以酸加成盐至合成试剂的形式的Bronsted酸。HX 的实例包括但不限于, HCl、HBr、对甲苯磺酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸等。

[0079] 措词“药学上可接受的盐”意指盐是药学上可接受的。药学上可接受的盐的实例包括但不限于: (1) 酸加成盐, 与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及类似物形成; 或与有机酸形成, 例如羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、3-(4- 羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2- 乙烷 - 二磺酸、2- 羟基乙磺酸、苯磺酸、4- 氯苯磺酸、2- 萘磺酸、4- 甲苯磺酸、樟脑磺酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、水杨酸、粘康酸以及类似物; 或 (2) 碱加入盐, 与上面列出的无机酸中任一种的共轭碱形成, 其中共轭碱包含选自 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 NH_4R'' 的阳离子组分, 其中 R'' 是 C_{1-3} 烷基, 且 g 是选自 0、1、2、3 或 4 的数。应理解, 所有提及药学上可接受的盐都包括相同酸加成盐的如本文所定义的溶剂加成形式 (溶剂化物) 或晶体形式 (多晶型物)。

[0080] 术语“制剂”或“剂型”意图包括活性化合物的固体和液体配方, 且本领域技术人员将明白, 活性成分可以不同制剂存在, 这取决于所需剂量和药代动力学参数。

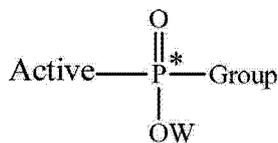
[0081] 本文中使用的术语“赋形剂”是指用于制备药物组合物而且一般安全无毒且非生

物学或其他领域中不合需要的化合物,且包括为兽医使用以及人类药用所接受的赋形剂。

[0082] 实施方案

[0083] 第一实施方案涉及包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物:

[0084]

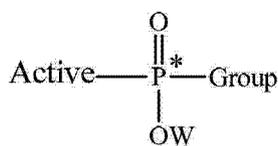


I

[0085] 其中 Active 包含能够与 P 形成键的官能团;Group 如本文所定义;且 W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$,其中 n 是 2 或 3,且 m 是 0、1、2 或 3。

[0086] 第一实施方案的第一方面涉及包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物:

[0087]

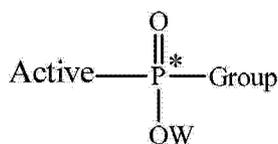


I

[0088] 其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷化合物;Group 如本文所定义;且 W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$,其中 n 是 2 或 3,且 m 是 0、1、2 或 3。

[0089] 第一实施方案的第二方面涉及包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物:

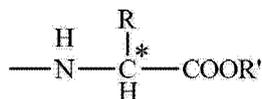
[0090]



I

[0091] 其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷,且 Group 是具有以下结构的 N-氨基-酰基

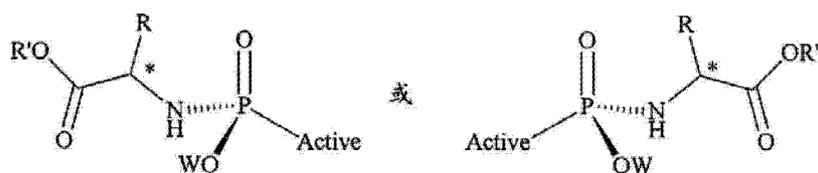
[0092]



[0093] 且 W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$,其中 n 是 2 或 3,且 m 是 0、1、2 或 3。

[0094] 第一实施方案的第三方面涉及式 R_p-I-1 或 S_p-I-1 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐:

[0095]

 $R_p\text{-I-1}$ $S_p\text{-I-1}$

[0096] 其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；R 是用于如本文所定义的氨基酸的取代基；且 R' 是烷基或环烷基。此处，为了阐明的目的，假定从最高至最低的优先顺序是 $\text{Active} > \text{ArO} > \text{P}=\text{O} > \text{NHCH}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O R}'$ 。

[0097] 第一实施方案的第四方面涉及式 $R_p\text{-I-1}$ 或 $S_p\text{-I-1}$ 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐，其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；R 是烷基；且 R' 是烷基或环烷基。

[0098] 第一实施方案的第五方面涉及式 $R_p\text{-I-1}$ 或 $S_p\text{-I-1}$ 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐，其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷；W 是芳基或 $(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；R 是 C_{1-6} 烷基；且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

[0099] 第一实施方案的第六方面涉及式 $R_p\text{-I-1}$ 或 $S_p\text{-I-1}$ 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐，其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；R 是 C_{1-6} 烷基；且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

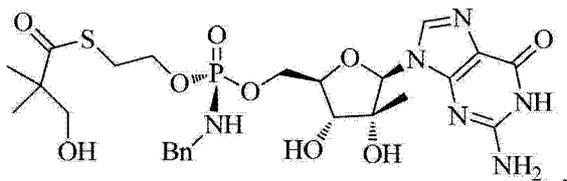
[0100] 第一实施方案的第七方面涉及式 $R_p\text{-I-1}$ 或 $S_p\text{-I-1}$ 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐，其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；R 选自甲基、乙基和异丙基；且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基；且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

[0101] 第一实施方案的第八方面涉及式 $R_p\text{-I-1}$ 或 $S_p\text{-I-1}$ 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐，其中 Active 包括核苷、核苷类似物或非核苷；W 是苯基萘-1-基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ ；R 选自甲基、乙基和异丙基；且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基；且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

[0102] 第一实施方案的第九方面涉及式 $R_p\text{-I-1}$ 或 $S_p\text{-I-1}$ 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐，其中 Active 由选自化合物 1-8、10-13、15-20、22、24-26、28-32、39 和 41-43 的核苷、选自化合物 33-38 和 40 的核苷类似物或选自化合物 44-90 的非核苷化合物组成；W 是苯基萘-1-基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ ；R 选自甲基、乙基和异丙基；且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

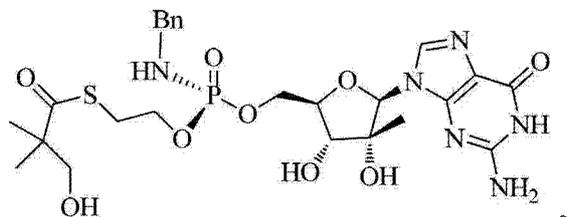
[0103] 第一实施方案的第十方面涉及具有以下结构的化合物：

[0104]



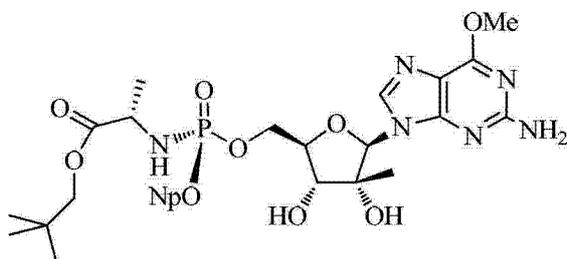
[0105] 第一实施方案的第十一方面涉及具有以下结构的化合物：

[0106]



[0107] 第一实施方案的第十二方面涉及具有以下结构的化合物：

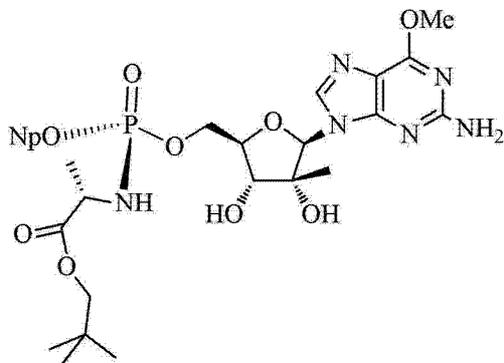
[0108]



[0109] 其中 Np 表示萘-1-基。

[0110] 第一实施方案的第十三方面涉及具有以下结构的化合物：

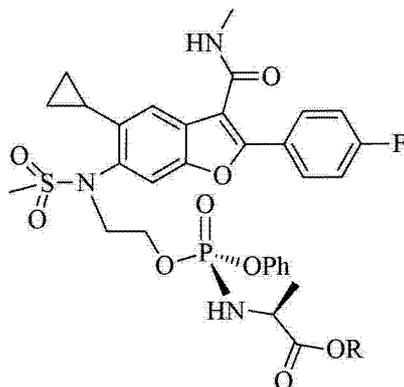
[0111]



[0112] 其中 Np 表示萘-1-基。

[0113] 第一实施方案的第十四方面涉及具有以下结构的化合物：

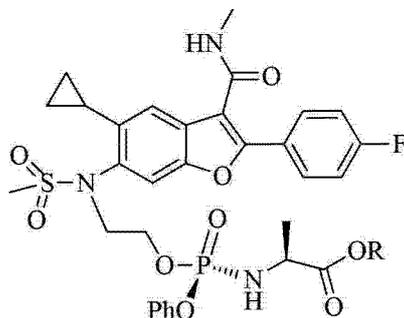
[0114]



[0115] 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

[0116] 第一实施方案的第十五方面涉及具有以下结构的化合物：

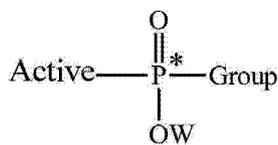
[0117]



[0118] 其中 R 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

[0119] 第二实施方案涉及用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺：

[0120]

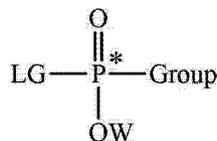


I

[0121] 所述工艺包括：

[0122] a) 使保护的或未保护的 Active 与碱反应以形成所述活性物的盐，且然后使所述盐与富含对映体的或富含非对映体的式 II 的化合物反应

[0123]



II

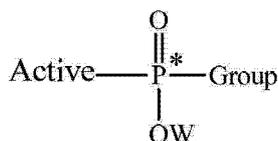
[0124] 其中 Group 如本文所定义，W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3，且 LG 是离去基团；

[0125] b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护；和

[0126] c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得所需的化合物。

[0127] 第二实施方案的第一方面涉及用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺：

[0128]

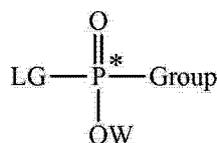


I

[0129] 所述工艺包括：

[0130] a) 使保护的或未保护的 Active 与碱性试剂反应以形成所述活性物的盐并且然后使所述盐与式 II 的化合物反应

[0131]



II

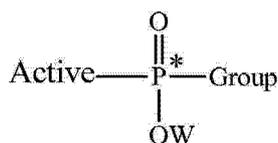
[0132] 其中 Active 是核苷、核苷类似物或非核苷；Group 如本文所定义；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；且 LG 是离去基团；

[0133] b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护；和

[0134] c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得所需的化合物。

[0135] 第二实施方案的第二方面涉及用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺：

[0136]

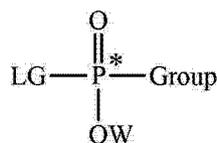


I

[0137] 所述工艺包括：

[0138] a) 使保护的或未保护的 Active 与碱性试剂反应以形成所述活性物的盐并且然后使所述盐与式 II 的化合物反应

[0139]



II

[0140] 其中 Active 是核苷、核苷类似物或非核苷；Group 如本文所定义；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；且 LG 是离去基团；

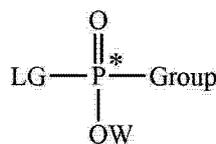
[0141] b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护；和

[0142] c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历

色谱法、萃取或结晶以获得所需的化合物；

[0143] d) 通过包括以下的工艺获得式 II 的化合物：

[0144]



II

[0145] 1) 使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应, 其中 LG' 独立于 LG , 是离去基团：

[0146] (i) 与如本文定义的 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$, 接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与 HOW 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同,

[0147] (ii) 与 HOW 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$, 接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ 与 Group- 前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同,

[0148] (iii) 组合 Group 、 HOW 和至少一种碱以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物；或

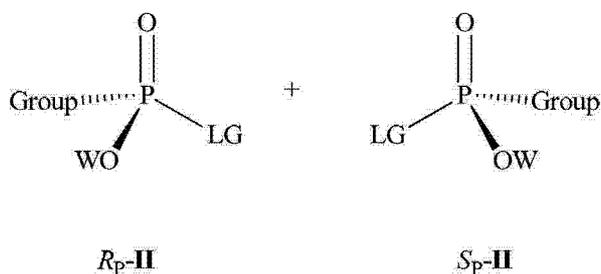
[0149] 2) 使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应, 其中 LG' 是离去基团：

[0150] (i) 与 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$, 接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同,

[0151] e) 使包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物经历色谱法、萃取或结晶以获得化合物 II。

[0152] 认识到 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 中的磷原子是手性的, 普通技术人员将理解, 由以下结构表示的包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物包括对映体的混合物 (当取代基 Group 、 WO 和 LG 缺乏手性时) 或非对映体的混合物 (当至少一个取代基 Group 、 WO 和 LG 具有手性时)。

[0153]



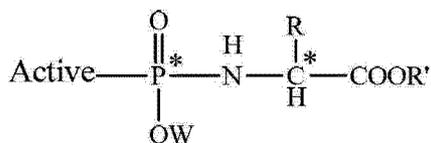
[0154] 此处, 为了指定 R_p 或 S_p 的 Cahn-Ingold-Prelog (“CIP”) 名称的目的, 假定从最高至最低的优先顺序是 $\text{LG} > \text{WO} > \text{P}=\text{O} > \text{Group}$ 。预期普通技术人员将能够推断出手性, 且因此基于结合于磷原子的官能团的特定特性根据 CIP 规则推断出磷原子的 R_p 或 S_p 的 CIP 名称。所公开的工艺的效用是由式 II 表示的化合物是充分稳定的, 以便允许人们获得 II 的对映体的或非对映体的混合物, 并且然后分离 II 的所需的立体异构体, 即, 这取决于所寻求的 I 的立体异构体。

[0155]



[0156] 第二实施方案的第三方面是用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I-1 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺：

[0157]

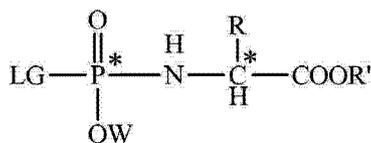


I-1

[0158] 所述工艺包括：

[0159] a) 使保护的或未保护的 Active 与碱性试剂反应以形成所述活性物的盐并且然后使所述盐与式 II-1 的化合物反应

[0160]



II-1

[0161] 其中

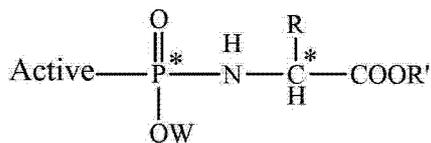
[0162] Active 是核苷、核苷类似物或非核苷化合物；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；LG 是离去基团；R 是在天然存在的氨基酸中的任一种中观察到的基团，所述氨基酸包括脯氨酸或羟基-脯氨酸，其中片段 N-C-R 形式环体系，或 R 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基、取代的或未被取代的烯基、取代的或未被取代的醇盐、取代的或未被取代的芳基；且 R' 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基或取代的或未被取代的芳基；

[0163] b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护；和

[0164] c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得化合物 II-1。

[0165] 第二实施方案的第四方面是用于制备包含富含对映体的或富含非对映体的式 I-1 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的组合物的工艺：

[0166]

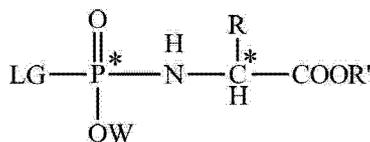


I-1

[0167] 所述工艺包括：

[0168] a) 使保护的或未保护的 Active 与碱性试剂反应以形成所述活性物的盐并且然后使所述盐与式 II-1 的化合物反应

[0169]



II-1

[0170] 其中

[0171] Active 是核苷、核苷类似物或非核苷化合物；W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；

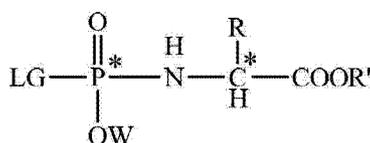
[0172] LG 是离去基团；R 是在天然存在的氨基酸中的任一种中观察到的基团，或 R 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基、取代的或未被取代的烯基、取代的或未被取代的醇盐、取代的或未被取代的芳基；且 R' 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基或取代的或未被取代的芳基；

[0173] b) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物脱保护；和

[0174] c) 任选地使在步骤 a) 中获得的所述化合物或在步骤 b) 中获得的所述化合物经历色谱法、萃取或结晶以获得所需的化合物，所述方面还包括：

[0175] d) 通过包括以下的工艺获得式 II-1 的化合物：

[0176]



II-1

[0177] 1) 使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应，其中 LG' 独立于 LG，是离去基团：

[0178] (i) 与 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ ，接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 与 HOW 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物，其中第一碱和第二碱相同或不同，

[0179] (ii) 与 HOW 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ ，接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ 与 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物，其中第一碱和第二碱相同或不同，或

[0180] (iii) 组合 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 、 HOW 和至少一种碱以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物；或

[0181] 2) 使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应，其中 LG' 是离去基团：

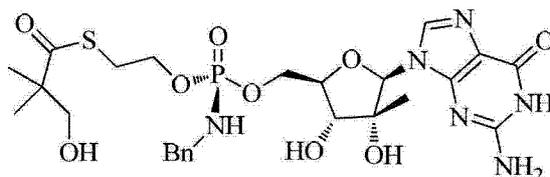
[0182] (i) 与 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ ，接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物，其中第一碱和第二碱相同或不同，

[0183] e) 使包含 (LG)P(O)(OW)(NHCHRCO₂R') 的混合物经历色谱法或使混合物结晶以获得化合物 II-1。

[0184] 对于第二实施方案的第一方面, 离去基团 (LG 或 LG') 如上文所定义。在第一子方面中, LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基。在第二子方面中, LG 选自 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。在第三子方面中, W 是芳基或 $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, 其中 n 是 2 或 3, 且 m 是 0、1、2 或 3; R 是 C₁₋₆ 烷基; 且 R' 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。在第四子方面中, W 是芳基或 $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, 其中 n 是 2 或 3, 且 m 是 0、1、2 或 3; R 是 C₁₋₆ 烷基; 且 R' 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基; 且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。在第五子方面中, W 是芳基或 $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$, 其中 n 是 2 或 3, 且 m 是 0、1、2 或 3; R 选自甲基、乙基和异丙基; 且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基; 且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。在第六子方面中, W 是苯基羰基-1-基或 $-(CH_2)_2SC(O)C(CH_3)_2(CH_2OH)$; R 选自甲基、乙基和异丙基; 且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基; 且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。在第七子方面中, R' O₂CCHRNH₂ · HX 是基本上无水的。在第八子方面中, R 是甲基, 且 R' 是异丙基。在第九子方面中, R 是甲基, R' 是异丙基, HX 是 HCl。

[0185] 第二实施方案的第五方面涉及一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺:

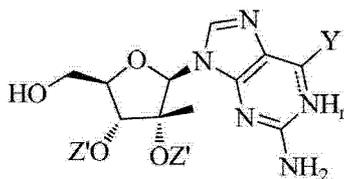
[0186]



[0187] 所述工艺包括:

[0188] a) 使具有以下结构的第一化合物

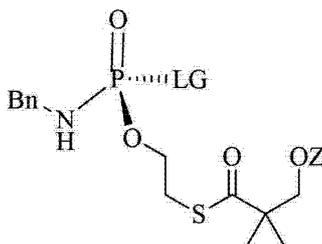
[0189]



[0190] 与碱性试剂反应以形成第一化合物的盐, 其中 Z' 是氢或保护基, 且 Y 是 =O 或 -OC₁₋₆ 烷基, 条件是当 Y 是 =O 时, ----- 是单键, 且 n 是 1, 且当 Y 是 -OC₁₋₆ 烷基时, ----- 是双键, 且 n=0;

[0191] b) 使第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应,

[0192]

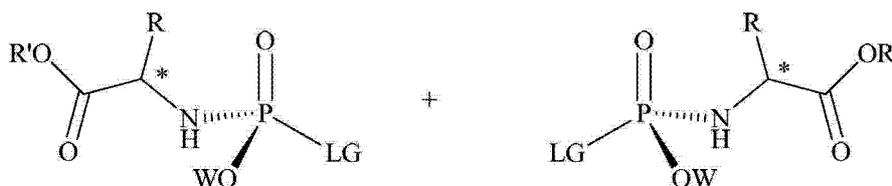


[0193] 其中 LG 是离去基团, Z 是氢或保护基, 且 Bn 是 $-\text{CH}_2\text{Ph}$; 和

[0194] c) 任选地脱保护。在第一子方面中, Z 是氢, 且 Z' 是氢。在第二子方面中, LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。在第三子方面中, LG 是选自以下的芳氧基: 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基; 2,4-二氯苯氧基; 和 2,4,6-三氯苯氧基。在第四子方面中, 碱性试剂是格氏试剂。在第五子方面中, 碱性试剂是卤化叔丁基镁。在第六子方面中, 碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1 至约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中, 碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中, 碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的溴化叔丁基镁。

[0195] 如上面对于式 II 的讨论中, 认识到 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 中的磷原子是手性的, 普通技术人员将理解, 由以下结构表示的包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物包括对映体的混合物 (当取代基 $\text{NHCHRCO}_2\text{R}'$ 、WO 和 LG 缺乏不对称, 因此将手性赋予所述取代基时) 或非对映体的混合物 (当至少一个取代基 $\text{NHCHRCO}_2\text{R}'$ 、WO 和 LG 具有不对称, 因此将手性赋予所述取代基时)。

[0196]



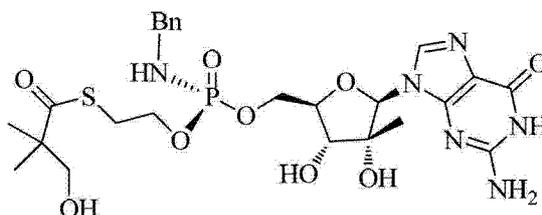
R_p-II-1

S_p-II-1

[0197] 此处, 为了阐明的目的, 假定从最高至最低的优先顺序是 $\text{LG} > \text{WO} > \text{P}=\text{O} > \text{NHCHRCO}_2\text{R}'$ 。

[0198] 第二实施方案的第六方面涉及一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺

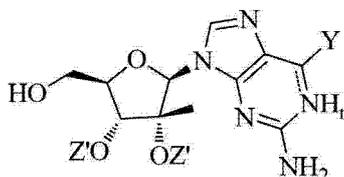
[0199]



[0200] 所述工艺包括:

[0201] a) 使具有以下结构的第一化合物

[0202]

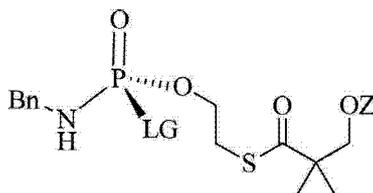


[0203] 与碱性试剂反应以形成第一化合物的盐, 其中 Z' 是氢或保护基, 且 Y 是 $-\text{O}$

或 $-OC_{1-6}$ 烷基,条件是当 Y 是 $=O$ 时, --- 是单键,且 n 是 1,且当 Y 是 $-OC_{1-6}$ 烷基时, --- 是双键,且 n=0;

[0204] b) 使第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应

[0205]

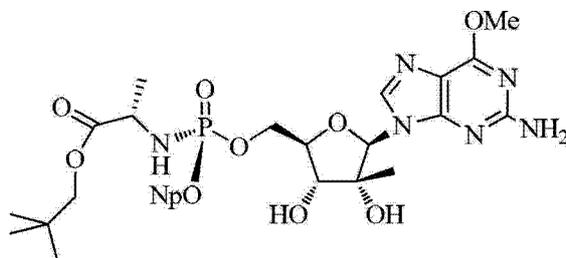


[0206] 其中 LG 是离去基团, Z 是氢或保护基,且 Bn 是 $-\text{CH}_2\text{Ph}$;和

[0207] c) 任选地脱保护。在第一子方面中, Z 是氢,且 Z' 是氢。在第二子方面中, LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。在第三子方面中, LG 是选自以下的芳氧基: 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基; 2,4-二氯苯氧基;和 2,4,6-三氯苯氧基。在第四子方面中,碱性试剂是格氏试剂。在第五子方面中,碱性试剂是卤化叔丁基镁。在第六子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1 至约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第八子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的溴化叔丁基镁。

[0208] 第二实施方案的第七方面涉及一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺

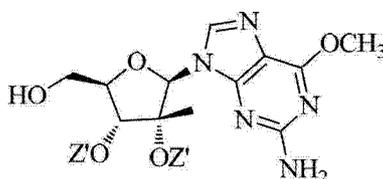
[0209]



[0210] 所述工艺包括:

[0211] a) 使具有以下结构的第一化合物

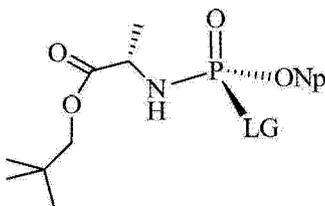
[0212]



[0213] 与碱性试剂反应以形成第一化合物的盐,其中 Z' 是氢或保护基;

[0214] b) 使第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应

[0215]

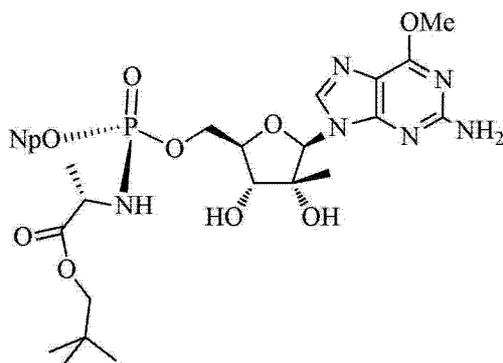


[0216] 其中 LG 是离去基团,且 Np 是萘-1-基;和

[0217] c) 任选地脱保护。在第一子方面中, Z' 是氢。在第二子方面中, LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。在第三子方面中, LG 是选自以下的芳氧基: 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基; 2,4-二氯苯氧基; 和 2,4,6-三氯苯氧基。在第四子方面中,碱性试剂是格氏试剂。在第五子方面中,碱性试剂是卤化叔丁基镁。在第六子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1 至约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第八子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的溴化叔丁基镁。

[0218] 第二实施方案的第八方面涉及一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺

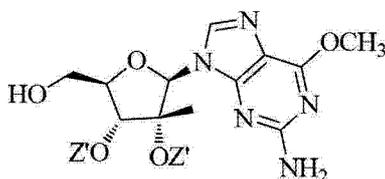
[0219]



[0220] 所述工艺包括:

[0221] a) 使具有以下结构的第一化合物

[0222]

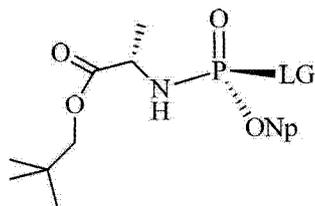


[0223] 与碱性试剂反应以形成第一化合物的盐,

[0224] 其中 Z' 是氢或保护基;

[0225] b) 使第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应

[0226]

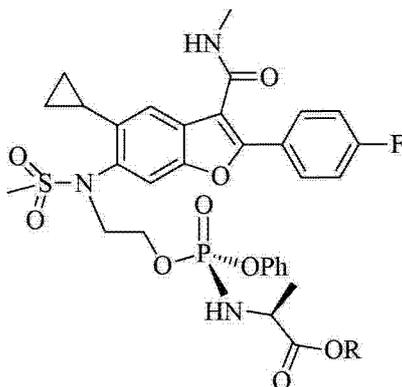


[0227] 其中 LG 是离去基团,且 Np 是萘-1-基;和

[0228] c) 任选地脱保护。在第一子方面中,Z' 是氢。在第二子方面中,LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。在第三子方面中, LG 是选自以下的芳氧基:2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基;2,4-二氯苯氧基;和2,4,6-三氯苯氧基。在第四子方面中,碱性试剂是格氏试剂。在第五子方面中,碱性试剂是卤化叔丁基镁。在第六子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约1至约2.5的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4或约2.5的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第八子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约1、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4或约2.5的摩尔当量存在的溴化叔丁基镁。

[0229] 第二实施方案的第九方面涉及一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺

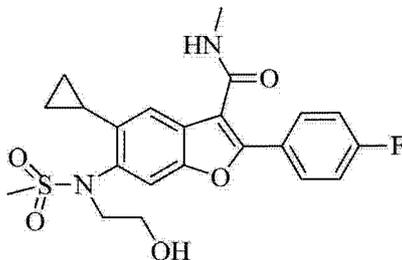
[0230]



[0231] 所述工艺包括:

[0232] a) 使具有以下结构的第一化合物

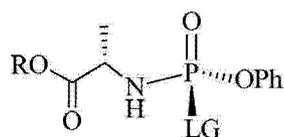
[0233]



[0234] 与碱性试剂反应以形成第一化合物的盐,

[0235] b) 使第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应

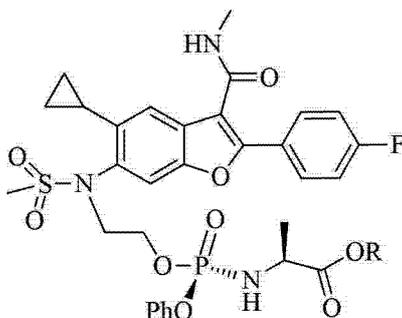
[0236]



[0237] 其中 LG 是离去基团,且 R 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。在第一子方面中, LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。在第二子方面中, LG 是选自以下的芳氧基:2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基;2,4-二氯苯氧基;和 2,4,6-三氯苯氧基。在第三子方面中,碱性试剂是格氏试剂。在第四子方面中,碱性试剂是卤化叔丁基镁。在第五子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1 至约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第六子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的溴化叔丁基镁。

[0238] 第二实施方案的第十方面涉及一种用于制备具有以下结构的化合物的工艺

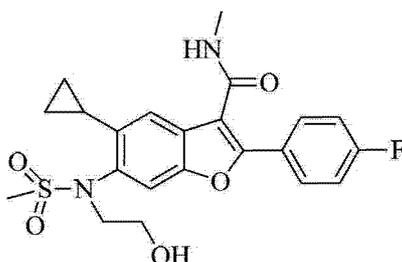
[0239]



[0240] 所述工艺包括:

[0241] a) 使具有以下结构的第一化合物

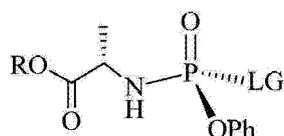
[0242]



[0243] 与碱性试剂反应以形成第一化合物的盐,

[0244] b) 使第一化合物的盐与具有以下结构的第二化合物反应

[0245]

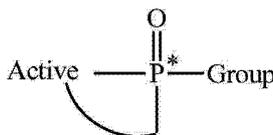


[0246] 其中 LG 是离去基团,且 R 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。在第一子方面中, LG 是具有至少一个吸电子基团的芳氧基。在第二子方面中, LG 是选自以下的芳氧基:2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基;2,4-二氯苯氧基;

和 2,4,6-三氯苯氧基。在第三子方面中,碱性试剂是格氏试剂。在第四子方面中,碱性试剂是卤化叔丁基镁。在第五子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1 至约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第六子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的卤化叔丁基镁。在第七子方面中,碱性试剂是以相对于第一化合物的约 1、约 1.1、约 1.2、约 1.3、约 1.4、约 1.5、约 1.6、约 1.7、约 1.8、约 1.9、约 2.0、约 2.1、约 2.2、约 2.3、约 2.4 或约 2.5 的摩尔当量存在的溴化叔丁基镁。

[0247] 第三实施方案涉及式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐:

[0248]



III

[0249] 其中

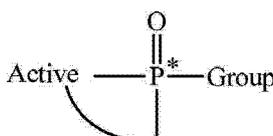
[0250] Active 包含能够与 P 形成键的至少两个官能团;且 Group 如本文所定义。

[0251] 第三实施方案的第一方面涉及式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐,其中 Active 包含能够与 P 形成键的至少两个官能团且 Group 是氨基酸。

[0252] 第三实施方案的第二方面涉及式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐,其中 Active 是包含能够与 P 形成键的至少两个官能团的核苷、核苷类似物或非核苷化合物,且 Group 是氨基酸。包含能够与 P 形成键的至少两个官能团的核苷、核苷类似物或非核苷化合物的实例包括但不限于,化合物 2、3、4、5、7、8、9a、9b、9c、13、14、15-23、26、28-32、34a、34b、34c、34d、35、37-39、41-43、49-51、56-57、59-62 和 79。

[0253] 第四实施方案涉及用于制备式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐的工艺:

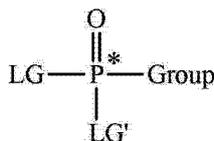
[0254]



III

[0255] 所述工艺包括:使保护的或未保护的 Active 与碱性试剂反应以形成所述活性物的盐并且然后使所述盐与式 IV 的化合物反应:

[0256]



IV

[0257] 其中

[0258] Active 包含能够与 P 形成键的至少两个官能团;

[0259] Group 如本文所定义;

[0260] 且

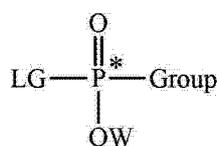
[0261] LG 和 LG' 中的每一个彼此独立, 是离去基团。

[0262] 第四实施方案的第一方面涉及式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐, 其中 Active 包含能够与 P 形成键的至少两个官能团且 Group 是氨基酸。

[0263] 第四实施方案的第二方面涉及式 III 的含磷活性物、盐或其药学上可接受的盐, 其中 Active 是包含能够与 P 形成键的至少两个官能团的核苷、核苷类似物或非核苷化合物, 且 Group 是氨基酸。包含能够与 P 形成键的至少两个官能团的核苷、核苷类似物或非核苷化合物的实例包括但不限于, 化合物 2、3、4、5、7、8、9a、9b、9c、13、14、15-23、26、28-32、34a、34b、34c、34d、35、37-39、41-43、49-51、56-57、59-62 和 79。

[0264] 第五实施方案涉及包含富含对映体的或富含非对映体的由式 II 表示的化合物、水合物、溶剂化物、盐或其组合的组合物:

[0265]

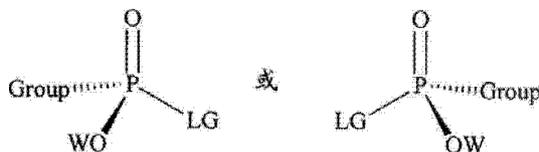


II

[0266] 其中 LG 是离去基团, Group 如本文所定义, 且 -W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, 其中 n 是 2 或 3, 且 m 是 0、1、2 或 3。

[0267] 第五实施方案的第一方面涉及由式 R_p -II 或 S_p -II 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合。

[0268]



R_p -II

S_p -II

[0269] 此处, 为了指定 R_p 或 S_p 的 Cahn-Ingold-Prelog (“CIP”) 名称的目的, 假定从最高至最低的优先顺序是 $\text{LG} > \text{WO} > \text{P} = \text{O} > \text{Group}$ 。预期普通技术人员将能够推断出手性, 且因此基于结合于磷原子的官能团的特定特性根据 CIP 规则推断出磷原子的 R_p 或 S_p 的 CIP 名称。由式 R_p -II 或 S_p -II 表示的化合物的效用是该化合物是充分地稳定的, 还足够反应性的, 以便允许人们通过 R_p -II 或 S_p -II 与保护的或未保护的活性物的反应获得基本上纯的形式对映体的或非对映体的 I 或 III, 如本文公开的。

[0270] 第五实施方案的第二方面涉及由式 R_p -II-1 或 S_p -II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,

[0271]

 $R_p\text{-II-1}$ $S_p\text{-II-1}$

[0272] 其中 W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, 其中 n 是 2 或 3, 且 m 是 0、1、2 或 3; LG 是离去基团; R 是在天然存在的氨基酸中的任一种中观察到的基团, 所述氨基酸包括脯氨酸或羟基-脯氨酸, 其中片段 N-C-R 形成环体系, 或 R 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基、取代的或未被取代的烯基、取代的或未被取代的醇盐、取代的或未被取代的芳基; 且 R' 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基或取代的或未被取代的芳基。

[0273] 第五实施方案的第三方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于, 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。

[0274] 第五实施方案的第三方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于, 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。

[0275] 第五实施方案的第四方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是芳氧基或被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于, 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基; R 是烷基; 且 R' 是烷基或环烷基。

[0276] 第五实施方案的第五方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于, 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基; R 是 C_{1-6} 烷基; 且 R' 是 C_{1-10} 烷基或 C_{3-8} 环烷基。

[0277] 第五实施方案的第六方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于, 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基; R 是 C_{1-6} 烷基; 且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

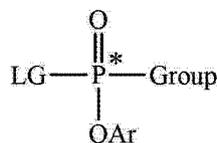
[0278] 第五实施方案的第七方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是芳氧基或被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于, 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基; R 是 C_{1-6} 烷基; 且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基; 且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

[0279] 第五实施方案的第八方面涉及由式 $R_p\text{-II-1}$ 或 $S_p\text{-II-1}$ 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合, 其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基, 其包括但不限于,

2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和2,4,6-三氯苯氧基；R选自甲基、乙基和异丙基；且R'选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基；且其中C-R的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

[0280] 第九实施方案涉及由式 II 表示的化合物、水合物、溶剂化物、盐或其组合；

[0281]

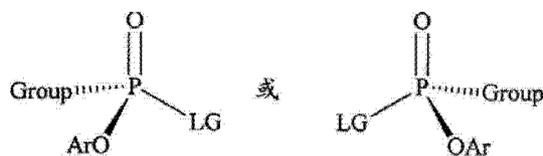


II

[0282] 其中 LG 是离去基团，Group 如本文所定义，且 Ar 是芳基。

[0283] 第五实施方案的第十方面涉及由式 R_p -II 或 S_p -II 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合。

[0284]



R_p -II

S_p -II

[0285] 此处，为了指定 R_p 或 S_p 的 Cahn-Ingold-Prelog (“CIP”) 名称的目的，假定从最高至最低的优先顺序是 $LG > ArO > P = O > Group$ 。预期普通技术人员将能够推断出手性，且因此基于结合于磷原子的官能团的特定特性根据 CIP 规则推断出磷原子的 R_p 或 S_p 的 CIP 名称。由式 R_p -II 或 S_p -II 表示的化合物的效用是该化合物是充分地稳定的，还足够反应性的，以便允许人们通过 R_p -II 或 S_p -II 与保护的或未保护的活性物的反应获得基本上纯的形式的对映体的或非对映体的 I 或 III，如本文公开的。

[0286] 第五实施方案的第十一方面涉及由式 R_p -II-1 或 S_p -II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合，

[0287]



R_p -II-1

S_p -II-1

[0288] 其中 Ar 是芳基；LG 是离去基团；R 是在天然存在的氨基酸中的任一种中观察到的基团，所述氨基酸包括脯氨酸或羟基-脯氨酸，其中片段 N-C-R 形式环体系，或 R 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基、取代的或未被取代的烯基、取代的或未被取代的醇盐、取代的或未被取代的芳基；且 R' 是取代的或未被取代的烷基、取代的或未被取代的环烷基、取代的或未被取代的烷芳基或取代的或未被

取代的芳基。

[0289] 第五实施方案的第十二方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。

[0290] 第五实施方案的第十三方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。

[0291] 第五实施方案的第十四方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基;R 是烷基;且 R' 是烷基或环烷基。

[0292] 第五实施方案的第十五方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是芳氧基或被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基;R 是 C₁₋₆ 烷基;且 R' 是 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

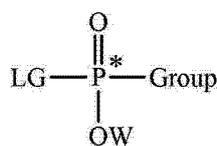
[0293] 第五实施方案的第十六方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基;R 是 C₁₋₆ 烷基;且 R' 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基。

[0294] 第五实施方案的第十七方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基;R 是 C₁₋₆ 烷基;且 R' 是 C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₇ 环烷基;且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

[0295] 第六实施方案的第八方面涉及由式 R_p-II-1 或 S_p-II-1 表示的化合物、其水合物、溶剂化物、盐或其组合,其中 LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基,其包括但不限于,2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基;R 选自甲基、乙基和异丙基;且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基;且其中 C-R 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。

[0296] 第六实施方案涉及用于制备式 II 的化合物的工艺

[0297]



II

[0298] 其中 Group 如本文所定义, W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$, 其中 n 是 2 或 3, 且 m 是 0、1、2 或 3, 且 LG 是离去基团;

[0299] 所述工艺是通过包括以下的工艺:

[0300] a) 使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应, 其中 LG' 独立于 LG, 是离去基团:

[0301] 1) 与 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$, 接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与 HOW 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同,

[0302] 2) 与 HOW 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$, 接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ 与 Group 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同,

[0303] 3) 组合 Group、HOW 和至少一种碱以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物; 或

[0304] b) 使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应, 其中 LG' 独立于 LG, 是离去基团:

[0305] 1) 与 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$, 接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同, 和

[0306] c) 使包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物经历色谱法、萃取结晶以获得化合物 II。

[0307] 在第六实施方案的第一方面中, LG' 是氯化物或溴化物。

[0308] 在第六实施方案的第二方面中, LG' 是氯化物。

[0309] 在第六实施方案的第三方面中, LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基。

[0310] 在第六实施方案的第四方面中, LG 选自 2- 硝基苯氧基、4- 硝基苯氧基、2, 4- 二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2- 氯 -4- 硝基苯氧基、2, 4- 二氯苯氧基和 2, 4, 6- 三氯苯氧基。

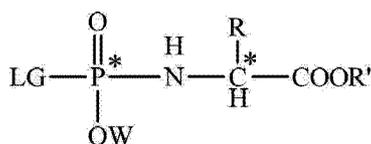
[0311] 第六实施方案的第五方面涉及用于通过包括以下的工艺制备式 II 的化合物的工艺:

[0312] b) 使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应, 其中 LG' 独立于 LG, 是离去基团: 与 Group- 前体和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$, 接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{Group})$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物, 其中第一碱和第二碱相同或不同, 和

[0313] c) 使包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{Group})$ 的混合物经历色谱法、萃取、结晶以获得化合物 II。在第一子方面中, LG' 是氯化物或溴化物。在第二子方面中, LG' 是氯化物。在第三子方面中, LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基。在第四子方面中, LG 选自 2- 硝基苯氧基、4- 硝基苯氧基、2, 4- 二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2- 氯 -4- 硝基苯氧基、2, 4- 二氯苯氧基和 2, 4, 6- 三氯苯氧基。在第五子方面中, W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ 。在第六子方面中, W 是苯基。

[0314] 第七实施方案涉及用于制备式 II-1 的化合物的工艺

[0315]



II-1

[0316] 所述工艺是通过包括以下的工艺：

[0317] a) 使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应，其中 LG' 独立于 LG ，是离去基团：

[0318] 1) 与 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ ，接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 与 HOW 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物，其中第一碱和第二碱相同或不同，

[0319] 2) 与 HOW 和第一碱反应以获得 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ ，接着使 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{OW})$ 与 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物，其中第一碱和第二碱相同或不同，或

[0320] 3) 组合 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 、 HOW 和至少一种碱以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物；或

[0321] b) 使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')_2$ 进行下列反应，其中 LG' 独立于 LG ，是离去基团：

[0322] 1) 与 $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 和第一碱反应以获得 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ ，接着使 $(\text{WO})\text{P}(\text{O})(\text{LG}')(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 与离去基团前体和第二碱反应以获得包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物，

[0323] e) 使包含 $(\text{LG})\text{P}(\text{O})(\text{OW})(\text{NHCHRCO}_2\text{R}')$ 的混合物经历色谱法或使混合物结晶以获得化合物 II-1。

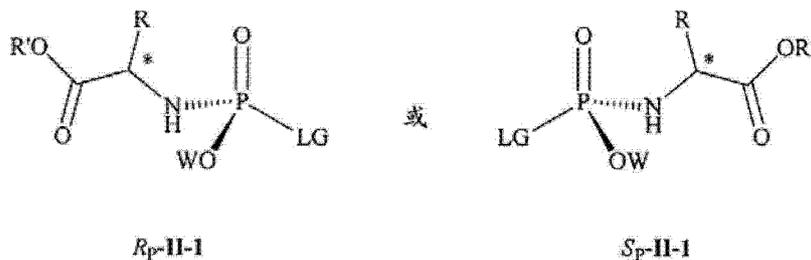
[0324] 对于第七实施方案的第一方面，离去基团 (LG 或 LG') 如上文所定义。在第一子方面中， LG 是被至少一个吸电子基团取代的芳氧基。在第二子方面中， LG 选自 2-硝基苯氧基、4-硝基苯氧基、2,4-二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2-氯-4-硝基苯氧基、2,4-二氯苯氧基和 2,4,6-三氯苯氧基。在第三子方面中， W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3； R 是 C_{1-6} 烷基；且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。在第四子方面中， W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3； R 是 C_{1-6} 烷基；且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；且其中 $\text{C}-\text{R}$ 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。在第五子方面中， W 是芳基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_m(\text{CH}_2\text{OH})_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3； R 选自甲基、乙基和异丙基；且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基；且其中 $\text{C}-\text{R}$ 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。在第六子方面中， W 是苯基、萘-1-基或 $-(\text{CH}_2)_2\text{SC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2\text{OH})$ ； R 选自甲基、乙基和异丙基；且 R' 选自甲基、乙基、异丙基、新戊基、环丁基、环戊基和环己基；且其中 $\text{C}-\text{R}$ 的立体化学与天然存在的氨基酸相同。在第七子方面中， $\text{R}'\text{O}_2\text{CCHRNH}_2 \cdot \text{HX}$ 是基本上无水的。在第八子方面中， R 是甲基，且 R' 是异丙基。在第九子方面中， R 是甲基， R' 是异丙基， HX 是 HCl 。

[0325] 普通技术人员将明白，本文公开的化合物例如 I、II 或 III 可以通过传统的萃取、传统的结晶或传统的色谱技术来分离。传统的色谱技术包括但不限于，硅胶色谱法（使用，例如 DCM 中的 3-5% 甲醇或 DCM 中的 4-6% 异丙醇）以产生提高水平的一种异构体（50-100%）并且然后如果可能的话，使该异构体结晶。可选择地，人们可以使用反相

色谱法（使用，例如 1-30% 乙腈 - 水流动相）。此外，化合物可以通过超临界流体色谱法 SFC，使用二氧化碳作为主要溶剂和醇例如甲醇作为改性剂，优选地使用适当的手性介质例如 Daicel Chiralpack IA 来分离。可选择地，SMB 色谱法可以使用适当的手性介质例如 DaicelChiralPack IA，使用溶剂的混合物例如己烷 / 异丙醇或单一溶剂例如乙酸乙酯而被采用。此外，由式 II 表示的化合物可以通过由以下实施方案涵盖的结晶诱发的动态拆分来纯化。

[0326] 第八实施方案涉及一种用于制备由以下结构表示的式 R_p -II-1 或 S_p -II-1 的化合物的工艺：

[0327]



[0328] 所述工艺包括：

[0329] 使式 R_p -II-1 或 S_p -II-1 的化合物从组合物结晶，所述组合物包含：

[0330] a) 第一组合物；

[0331] b) 离去基团前体；

[0332] c) 非亲核碱；和

[0333] d) 液体组合物；

[0334] 其中第一组合物包含 R_p -II-1 或 S_p -II-1 两者；且

[0335] 其中 LG 是离去基团，W 是芳基或 $-(CH_2)_nSC(O)C(CH_3)_m(CH_2OH)_{3-m}$ ，其中 n 是 2 或 3，且 m 是 0、1、2 或 3；R 是 C_{1-6} 烷基，且 R' 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 环烷基。

[0336] 在第八实施方案的第一方面中， R_p -II-1 的摩尔量和 S_p -II-1 的摩尔量相同或不同。

[0337] 在第八实施方案的第二方面中， R_p -II-1 的摩尔量大于 S_p -II-1 的摩尔量，或反之亦然。

[0338] 在第八实施方案的第三方面中，离去基团前体是 2, 4- 二硝基苯酚、4- 硝基苯酚、2- 硝基苯酚、2- 氯 -4- 硝基苯酚、2, 4- 二氯苯酚或五氟苯酚。

[0339] 在第八实施方案的第四方面中，LG 是 2- 硝基苯氧基、4- 硝基苯氧基、2, 4- 二硝基苯氧基、五氟苯氧基、2- 氯 -4- 硝基苯氧基、2, 4- 二氯苯氧基或 2, 4, 6- 三氯苯氧基。

[0340] 在第八实施方案的第五方面中，LG 是五氟苯氧基。在第一子方面中，第二离去基团前体是五氟苯酚。在第二子方面中，五氟苯酚的量在相对于 R_p -II-1 和 S_p -II-1 的摩尔量的约 0.01 摩尔当量至约 10 摩尔当量和之间的所有摩尔当量的范围内。在第三子方面中，五氟苯酚的量在相对于 R_p -II-1 和 S_p -II-1 的摩尔量的约 0.1 摩尔当量至约 1 摩尔当量和之间的所有摩尔当量的范围内。

[0341] 在第八实施方案的第五方面中，结晶在约 $-10^{\circ}C$ 至约 $+40^{\circ}C$ 和之间的所有温度值的范围内的温度下发生。在第一子方面中，结晶在约室温下发生。

[0342] 在第八实施方案的第六方面中，非亲核碱选自碳酸钾、碳酸铯、二 - 异丙胺、二 - 异

丙基乙胺、三乙胺、奎宁环、萘-1,8-二胺、2,2,6,6-四甲基哌啶、1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯、4-二甲基氨基-吡啶、吡啶、2,6-二-C₁₋₆-烷基-吡啶、2,4,6-三-C₁₋₆-烷基-吡啶和其混合物。在第一子方面中,非亲核碱是三乙胺或1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯。在第二子方面中,非亲核碱是三乙胺。

[0343] 在第八实施方案的第七方面中,非亲核碱以相对于R_p-II-1和S_p-II-1的总摩尔量的约0.01当量mol至约10mol当量和之间的所有摩尔当量的范围内的量存在。在第一子方面中,非亲核碱以相对于R_p-II-1和S_p-II-1的总摩尔量的约0.1mol当量至约1mol当量和之间的所有摩尔当量的范围内的量存在。

[0344] 在第八实施方案的第八方面中,在液体组合物中R_p-II-1的溶解度小于S_p-II-1的溶解度或反之亦然。

[0345] 在第八实施方案的第九方面中,液体组合物包含溶剂和反溶剂中的至少一种。在第一子方面中,液体组合物包含C₁至C₈醇、C₂至C₈醚、C₃至C₇酮、C₃至C₇酯、C₁至C₂氯烃、C₂至C₇腈、C₅至C₁₂饱和烃和C₆至C₁₂芳族烃中的至少一种。在第二子方面中,液体组合物包含C₂至C₈醚、C₃至C₇酯、C₅至C₁₂饱和烃和C₆至C₁₂芳族烃中的至少一种。在第三子方面中,液体组合物包含C₂至C₈醚、C₃至C₇酯和C₅至C₁₂饱和烃中的至少一种。在第四子方面中,液体组合物包含乙酸乙酯、叔丁基-甲醚和己烷中的至少一种。在第五子方面中,液体组合物包含乙酸乙酯和己烷。在第六子方面中,液体组合物包含叔丁基-甲醚和己烷。

[0346] 在第八实施方案的第十方面中,液体组合物的量在对于每克第一组合物的约1mL至约10mL和之间的所有mL/g值的范围内。

[0347] 第八实施方案的第十一方面还包括将晶体R_p-II-1或S_p-II-1加入到组合物。第一子方面还包括将约0.1至约1wt.%和之间的所有wt.%值的晶体R_p-II-1或S_p-II-1加入到第一组合物。

[0348] 剂量、施用和用途

[0349] 在第九实施方案中,本发明是通过向需要其的宿主施用治疗有效量的化合物I或化合物III来治疗和/或预防疾病状态。

[0350] 所选择的疾病状态包括但不限于,癌症或可以由将病毒剂引入宿主来产生的病状。例如,普通技术人员将认识到,上面所描绘的核苷、核苷类似物和非核苷活性物已经被FDA批准用于治疗至少一种病状。预期化合物I或化合物III将同样地可用于治疗至少一种病状,病状的治疗已经被FDA批准。预期本文公开的工艺将提供具有相对于活性物本身改进的药代动力学参数的化合物I或化合物III的对映体或非对映体。

[0351] 预期病状可以由将病毒剂引入宿主来产生。因此,预期化合物I或化合物III可以用于治疗和/或预防病毒剂。可能的病毒剂包括但不限于:HIV-1、HIV-2、1型疱疹、2型疱疹、HSV、流行性感、HPV、埃博拉、XMRV、CMV、RSV、鼻病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒、登革热病毒、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒、牛病毒性腹泻病毒、日本脑炎病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易斯脑炎病毒、或属于瘟病毒属(Pestiviruses)、丙型肝炎病毒属(hepaciviruses)或黄病毒属(flavaviruses)的群组的那些病毒。

[0352] 该实施方案的方面涉及用于治疗本文公开的病毒剂中的任一种的组合物,所述组合物包含选自赋形剂、载体、稀释剂和等同介质的药学上可接受的介质;和化合物I或化合物III。

[0353] 化合物 I 或化合物 III 可以被配制成各种口服施用剂型和载体。口服施用可以是片剂、包衣片剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂、糖浆剂或混悬剂的形式。当采用栓剂施用等其他施用途径施用时,化合物 I 或化合物 III 是有效的。最方便的施用方式一般是采用方便的每日施用方案的口服施用,该方案可以根据疾病的严重程度和患者对抗病毒药物的反应而调整。

[0354] 可将化合物 I 或化合物 III 以及其盐与一种或多种常规赋形剂、载体或稀释剂一起配制成药物组合物和单位剂量的形式。所述药物组合物和单位剂型可以包含惯用比例的常规成分,可以含或不含另外的活性化合物,且单位剂型可以包含与要使用的所需每日剂量范围相当的任何合适有效量的活性成分。对于口服使用,所述药物组合物可以是固体,例如片剂或填充胶囊、半固体、粉末、缓释制剂,或液体例如混悬剂、乳剂或填充胶囊的形式;或对于直肠或阴道施用,可以是栓剂的形式。典型的制剂包含约 0.1% 至约 99% 的一种或多种活性化合物 (w/w)。

[0355] 化合物 I 或化合物 III 可以单独施用,但通常混合一种或多种合适的药物赋形剂、稀释剂或载体来施用,所述赋形剂、稀释剂或载体针对施用的预期途径和标准药学实践来进行选择。

[0356] 活性成分的药学上可接受的盐形式还可以最初将非盐形式时不存在的期望的药代动力学性质给予活性成分,且甚至可以积极地影响活性成分关于其在身体中的治疗活性的药代动力学。

[0357] 固体形式的制剂包括例如粉末、片剂、丸剂、胶囊、栓剂和可分散粒剂。固体载体可以是还可以用作稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、混悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包囊材料的一种或多种物质。在粉末中,载体通常是细碎的固体,其是含细碎的活性组分的混合物。在片剂中,活性组分通常与适当比例的具有所需结合能力的载体混合,并压紧成所需形状和大小。合适的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂和类似物。除了活性组分之外,固体形式的制剂还可以包含着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然增甜剂、分散剂、增稠剂、增溶剂和类似物。固体制剂的实例在以下文献中例示: EP 0524579 ;US 2002/0142050 ;US 2004/0224917 ;US 2005/0048116 ;US 2005/0058710 ;US2006/0034937 ;US 2006/0057196 ;US 2006/0188570 ;US2007/0026073 ;US 2007/0059360 ;US 2007/0077295 ;US2007/0099902 ;US 2008/0014228 ;US 6, 267, 985 ;US 6, 294, 192 ;US6, 383, 471 ;US 6, 395, 300 ;US 6, 569, 463 ;US 6, 635, 278 ;US 6, 645, 528 ;US 6, 923, 988 ;US 6, 932, 983 ;US 7, 060, 294 ;和 US7, 462, 608, 其中的每一个通过引用并入。

[0358] 液体制剂也适合于口服施用,液体制剂包括乳剂、糖浆剂、酞剂和水性混悬剂。这些制剂包括在使用之前不久转换成液体形式制剂的固体形式制剂。液体制剂的实例在美国专利 No. 3, 994, 974 ;5, 695, 784 ;和 6, 977, 257 中例示。乳剂可以在溶液中制备,例如,丙二醇水溶液或可以包含乳化剂例如卵磷脂、失水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯树胶。可以将细碎的活性组分分散在含粘性材料例如天然的或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他熟知的悬浮剂的水中来制备水性混悬剂。

[0359] 化合物 I 或化合物 III 可以独立地配制成作为栓剂施用。低熔点蜡例如脂肪酸甘

油酯或可可脂的混合物,首先熔融,并将活性组分例如通过搅拌而均匀地分散。然后将熔融的均匀混合物倒入合宜尺寸的模具中,并使之冷却和固化。

[0360] 化合物 I 或化合物 III 可以独立地配制成用于阴道施用。除了活性成分之外,阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂还含有这类在本领域中被认为是适当的载体。这些制剂中的某些还可以与含有或不含有杀精剂的避孕套结合使用。

[0361] Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, 由 E. W. Martin, Mack Publishing Company, 第 19 版, Easton, Pennsylvania 编写(其据此通过引用并入)中描述了含药物载体、稀释剂和赋形剂的合适制剂。有经验的制剂专家可以在说明书的教导内对制剂进行修改,以提供用于特定施用途径的许多制剂,而不会使本发明的组合物不稳定或损害它们的治疗活性。

[0362] 另外,化合物 I 可以独立地结合脂质体或胶束来配制。对于脂质体,预期可以以下美国专利中公开的方法来配制纯化的化合物:美国专利 No. 4, 797, 285 ; 5, 013, 556 ; 5, 077, 056 ; 5, 077, 057 ; 5, 154, 930 ; 5, 192, 549 ; 5, 213, 804 ; 5, 225, 212 ; 5, 277, 914 ; 5, 316, 771 ; 5, 376, 380 ; 5, 549, 910 ; 5, 567, 434 ; 5, 736, 155 ; 5, 827, 533 ; 5, 882, 679 ; 5, 891, 468 ; 6, 060, 080 ; 6, 132, 763 ; 6, 143, 321 ; 6, 180, 134 ; 6, 200, 598 ; 6, 214, 375 ; 6, 224, 903 ; 6, 296, 870 ; 6, 653, 455 ; 6, 680, 068 ; 6, 726, 925 ; 7, 060, 689 ; 和 7, 070, 801, 它们中的每一个通过引用并入。对于胶束,预期可以美国专利 No. 5, 091, 188 和 5, 145, 684 中公开的方法来配制纯化的化合物,两个专利通过引用并入。

[0363] 第十实施方案涉及化合物 I 或化合物 III 在制造用于治疗本文涵盖的病状中的任一种的药物中的用途。

[0364] 术语“药物”意指用于治疗和 / 或预防需要其的受试者的方法中的物质,其中所述物质包括但不限于,包含化合物 I 或化合物 III 的组合物、制剂、剂型和类似物。涵盖化合物 I 或化合物 III 在制造用于治疗本文涵盖的病状中的任一种的药物中的用途。药物包括但不限于,本发明的第九实施方案所涵盖的组合物中的任一种。

[0365] 第十一实施方案涉及对需要其的受试者进行治疗和 / 或预防的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 I 或化合物 III,用于治疗本文涵盖的病状中的任一种。

[0366] 意图需要其的受试者是患有本文公开的任何病状的受试者,所述病状可以由本文公开的病毒剂中的任一种感染所引起,所述病毒剂包括但不限于,HIV-1、HIV-2、1 型疱疹、2 型疱疹、HSV、流行性感、HPV、埃博拉、XMRV、CMV、RSV、鼻病毒、丙型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、西尼罗河病毒、黄热病病毒、登革热病毒、鼻病毒、脊髓灰质炎病毒、牛病毒性腹泻病毒、日本脑炎病毒、墨累山谷脑炎病毒、圣路易斯脑炎病毒、或属于瘟病毒属、丙型肝炎病毒属或黄病毒属的群组的那些病毒或引起与上文列出的任何病毒等效或相当的症状的病毒剂。

[0367] 术语“受试者”意指哺乳动物,其包括但不限于,牛、猪、羊、鸡、火鸡、水牛、美洲骆驼(Llama)、鸵鸟、犬、猫和人,优选地受试者是人。涵盖第五实施方案的治疗其受试者的方法中的可以是单独或与落在化合物 I 或化合物 III 的范围内的另一种化合物组合的化合物 I 或化合物 III。

[0368] 本文中使用的术语“治疗有效量”意指减轻个体的疾病症状所需的量。调节剂量以适应各特定病例中的个体需求。剂量可以取决于许多因素而在宽范围内变化,所述因素

是例如所治疗的疾病的严重性、患者的年龄和一般健康状况、正用于治疗患者的其他药物、施用途径和形式以及所参与的执业医师的偏好和经验。对于口服施用,在每日约 0.001 和约 10g 之间的日剂量,包括其间的所有数值,例如每日 0.001、0.0025、0.005、0.0075、0.01、0.025、0.050、0.075、0.1、0.125、0.150、0.175、0.2、0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、8、8.5、9 和 9.5g,将适于单一疗法和 / 或联合疗法。特定的日剂量是在每日约 0.01g 和约 1g 之间,包括其间为 0.01g (即, 10mg) 的所有增值,优选日剂量是每日在约 0.01 和约 0.8g 之间,更优选地每日约 0.01 和约 0.6g 之间且最优选地每日约 0.01 和约 0.25g 之间,每一剂量都包括其间为 0.01g 的所有增值。通常,治疗是以大的初始“负荷剂量”开始,以快速地减少或除去病毒,接着减小剂量到足以防止感染复发的水平。治疗本文描述的疾病的普通技术人员将能够在没有过多实验的情况下并依赖个人的学识、经验以及本申请的公开内容来确定用于给定疾病和患者的本发明的化合物的治疗有效量。

[0369] 治疗效力可以由肝功能和肝代谢功能测试来确定,所述肝功能包括但不限于,蛋白水平,例如血清蛋白(例如,白蛋白、凝血因子、碱性磷酸酶、转氨酶(例如,丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶)、5'-核苷酶、 γ -谷氨酰胺酰基转氨酶等)、胆红素合成、胆固醇合成和胆汁酸合成;所述肝代谢功能包括但不限于,碳水化合物代谢、氨基酸代谢和氮代谢。可选择地,治疗有效性可以通过测量 HCV-RNA 来监控。这些测试的结果使剂量得以最佳化。

[0370] 第十一实施方案的第一方面涉及通过向需要其的受试者(或宿主)施用来治疗本文涵盖的病状中的任一种的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的化合物 I 或化合物 III 和治疗有效量的另一种抗病毒剂;其中所述施用是同时发生的或交替的。应理解,交替施用之间的时间可以在 1-24 小时之间的范围,这包括在 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22 和 23 小时之间的任何子范围。

[0371] “另一抗病毒剂”的实例包括但不限于:HCV NS3 蛋白酶抑制剂(参见 EP 1881001、US 2003187018、US 2005267018、WO 2003006490、WO 200364456、WO 2004094452、WO 2005028502、WO 2005037214、WO 2005095403、WO 2007014920、WO 2007014921、WO 2007014922、WO 2007014925、WO 2007014926、WO 2007015824、WO 2008010921 和 WO 2008010921);HCV NS5B 抑制剂(参见 US 2004229840、US2005/0098125、US 2005154056、US 20060194749、US 20060241064、US 20060293306、US 2006040890、US 2006040927、US 2006166964、US 2007275947、US 6784166、US20072759300、WO 2002057287、WO 2002057425、WO 2003010141、WO 2003037895、WO 2003105770、WO 2004000858、WO 2004002940、WO 2004002944、WO 2004002977、WO 2004003138、WO 2004041201、WO 2004065367、WO 2004096210、WO 2005021568、WO 2005103045、WO 2005123087、WO 2006012078、WO 2006020082、WO 2006065335、WO 2006065590、WO 2006093801、WO 200702602、WO 2007039142、WO 2007039145、WO 2007076034、WO 2007088148、WO 2007092000 和 WO2007095269);HCV NS4 抑制剂(参见 WO 2005067900 和 WO 2007070556);HCV NS5a 抑制剂(参见 US 2006276511、WO 2006035061、WO 2006100310、WO2006120251、WO 2006120252);To11-样受体激动剂(参见 WO2007093901);和其他抑制剂(参见 WO 2000006529、WO 2003101993、WO 2004009020、WO 2004014313、WO 2004014852 和 WO2004035571);和 2008 年 3 月 21 日提交的美国专利申请 No. 12/053,015 (US 2010-0016251,其内容通过引用并入)中公开的化合物、干扰素- α 、干扰素- β 、聚乙二醇

化干扰素- α 、利巴韦林(ribavirin)、左旋韦林(levovirin)、维拉嘧啶(viramidine)、另一核苷 HCV 聚合酶抑制剂、HCV 非核苷聚合酶抑制剂、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 解旋酶抑制剂或 HCV 融合抑制剂。

[0372] 在 HIV 是待治疗的病毒剂的预期应用中,可以与化合物 I 或化合物 III 组合使用的抗病毒剂的非限制性实例包括但不限于以下: **Invirase®** (沙奎那韦)、**Fortovase®** (沙奎那韦)、**Norvir®** (利托那韦)、**Crixivan®** (茚地那韦)、**Viracept®** (奈非那韦)、**Agenerase®** (氨普那韦)、**Kaletra®** (洛匹那韦)、**Retrovir®** (齐多夫定)、**Epivir®** (拉米夫定)、**Combivir®** (拉米夫定和齐多夫定)、**Triazivir®** (硫酸阿巴卡韦、拉米夫定和齐多夫定)、**Ziagen®** (阿巴卡韦)、**Hivid®** (扎西他滨)、**Videx®** (去羟肌苷)、**Videx® EC**、**Zerit®** (司他夫定)、**Viread®** (替诺福韦)、Covinciltm、**Viramune®** (奈韦拉平)、**Rescriptor®** (地拉韦啉)、**Sustiva®** (依非韦伦)、**Droxia®** (羟基脲)、**Fuzeon®** (恩夫韦肽)、**Atazanavir®** (阿扎那韦)、**Proleukin®** (白细胞介素-2)、**Remune®** (HIV-1 免疫原)、**Procrit®** (促红细胞生成素)、**Darunavir®** (达芦那韦) 和 **Serostim®** (合成生长激素)。

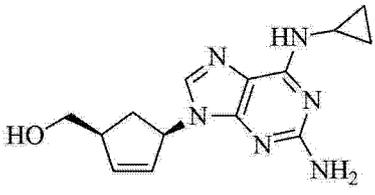
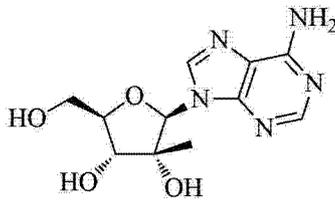
[0373] 当化合物 I 或化合物 III 与另一抗病毒剂联合施用时,活性可能较母体化合物而言增加。当治疗是联合疗法时,相对于核苷衍生物的施用而言,这类施用可以是同时发生的或按顺序的。因此,本文中使用的“同时施用”包括在相同时间或在不同时间施用药剂。可以通过包含两种或更多种活性成分的单一制剂或通过基本上同时施用两种或更多种含有单一活性剂的剂型来实现两种或更多种药剂的同时施用。

[0374] 应理解,本文述及治疗应延伸至对已有疾病的预防以及治疗。此外,本文中使用的术语 HCV 感染的“治疗”还包括治疗或预防 HCV 感染有关或由其介导的疾病或病症或其临床症状。

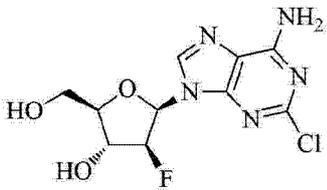
实施例

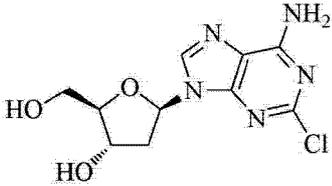
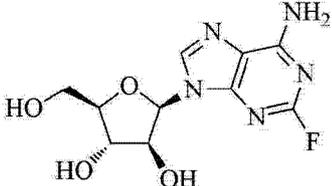
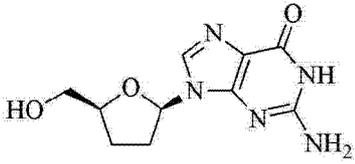
[0375] 明确确定的活性物可以是商业上可得到的。可选择地,明确确定的活性物可以根据本领域中已知的程序来制备,如由以下信息阐明的。

[0376]

<p style="text-align: center;">活性物</p> <p style="text-align: center;">(CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
<div style="text-align: center;">  <p>1</p> <p>(136470-78-5)</p> </div>	<p>化合物 1, 阿巴卡韦, 是核苷逆转录酶抑制剂 (NRTI)。在 EP 349242 和 US 5,034,394 中描述了阿巴卡韦的制备。在 Crimmins 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (1996) 61, 4192 中描述了不对称合成。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>2</p> <p>(15397-12-3)</p> </div>	<p>已经发现化合物 2,2'-C-甲基腺苷和化合物 7,2'-C-甲基鸟苷是体外 HCV RNA 复制的有效核苷抑制剂, 参见例如 Eldrup 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (2004) 47, 5284-5297。例如, 美国专利 No. 3,480,613 公开了 2'-C-甲基嘌呤和嘧啶的合成。例如, 实施例 34 中通过在具有 2,3,5-三-O-苯甲酰基-2-C-甲基</p>

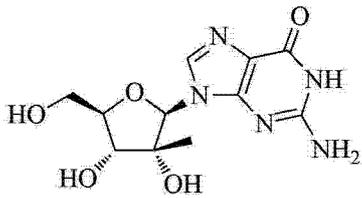
[0377]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
	<p>-D-呋喃核糖基氯化物的二甲苯中回流氯汞基-6-苄氨基嘌呤的悬浮液来制备化合物 2,2'-C-甲基腺苷。所得到的 9-(2,3,5-三-O-苯甲酰基-2-C-甲基-D-呋喃核糖基)-6-苄氨基嘌呤用甲醇中的甲醇钠处理以得到 59% 2-C-甲基腺苷。可以通过类似的合成途径制备化合物 7,2'-C-甲基鸟苷。还在 Jenkins 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1968), 33(6), 2490-2494 中描述了起始中间体 2,3,5-三-O-苯甲酰基-2-C-甲基-D-呋喃核糖基氯化物的制备。2-C-甲基-D-核糖基-1,4-内酯被完全地苯甲酰化, 且用双-(3-甲基-2-丁基)硼烷减少苯甲酰基衍生物, 双-(3-甲基-2-丁基)硼烷产生 2,3,5-三-O-苯甲酰基-2-C-甲基-α(和 β)-D-呋喃核糖和 3,5-二-O-苯甲酰基-2-C-甲基-α(和 β)-D-呋喃核糖的混合物。该混合物被苯甲酰化, 以产生 α 和 β 四苯甲酸的混合物, α 和 β 四苯甲酸的混合物被转化成 2,3,5-三-O-苯甲酰基-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基氯化物。进一步参见 US 3,480,613 和 Walton 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1966), 88(19), 4524-4525。</p>
 <p style="text-align: center;">3</p>	<p>化合物 3, 氯法拉滨, 是抑制 DNA 合成并抵抗腺苷脱氨酶的脱氨的抗代谢药。在以下中描述了化合物 3 的制备: Watanabe 等人 EP 219829 和 US 4,918,179 ; Montgomery 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1992) 35,</p>

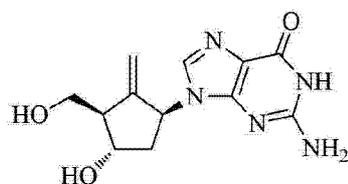
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
(123318-82-1)	397; 以及在 Bauta 等人 <i>Org. Process Res. Dev.</i> (2004) 8, 889 中描述了改进的合成。
<div style="text-align: center;">  <p>4 (4291-63-8)</p> </div>	<p>化合物 4, 克拉屈滨, 是具有抗白血病活性的取代的嘌呤核苷。化合物 4 被制备为 2-脱氧核苷的合成中的中间体, 参见例如 Venner, <i>Ber.</i> (1960) 93, 140; Ikehara 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1963) 85, 2344; Ikehara 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1965) 87, 606。Christensen 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1972) 15, 735 公开了其合成和生物活性, 同时以下公开了立体专一合成: Kazimierczuk 等人, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1984) 106, 6379; R. K. Robins, G. R. Revankar, EP 173059; 以及 US 4,760,137。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>5 (21679-14-1)</p> </div>	<p>化合物 5, 氟达拉滨, 是抗腺苷脱氨酶的嘌呤核苷抗代谢药物。在 Montgomery 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1969) 12, 498 中描述了化合物 5 的制备, 而在 Montgomery 等人, <i>J. Heterocycl. Chem.</i> (1979) 16, 157 和 US 4,210,745 中公开了改进的合成。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>6 (69655-05-6)</p> </div>	<p>化合物 6, 去羟肌苷, 是具有抗病毒活性的次黄嘌呤核苷且是二脱氧腺苷的代谢产物。在 EP 206497 和 Webb 等人 <i>Nucleosides Nucleotides</i> (1988) 7, 147 中公开了化合物 6 的合成。</p>

[0378]

[0379]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
<div style="text-align: center;">  <p>7 (374750-30-8)</p> </div>	<p>化合物 7(又名 INX-08032), 2'-C-甲基鸟苷, 是体外 HCV RNA 复制的核苷抑制剂, 还可以通过 Eldrup 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (2004) 47, 2283-2295 的途径来获得化合物 7。例如, 如方案 1 第 2284 页中所示的, 用乙腈中的 2-氨基-6-氯嘌呤、DBU 和三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸盐处理 2-C-甲基-1,2,3,5-四-O-苯甲酰基-D-核糖得到苯甲酰基保护的 2-氨基-6-氯嘌呤衍生物。通过短暂的 1,2-酰氧鎓盐离子形成实现立体对照。用甲醇氨使该衍生物脱保护以产生 2-氨基-6-氯-9-(2-C-甲基-b-D-呋喃核糖基)嘌呤(15)。通过用甲醇中的 2-巯基乙醇和甲醇钠处理, 可以将 6-氯嘌呤转化成 2'-C-甲基鸟苷, 这导致用氢氧化物取代 6-氯取代基。还参见 WO 2001/090121 ; WO 2004/058792; 以及 Eldrup 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (2004), 47(9), 2283-2295。</p>

[0380]



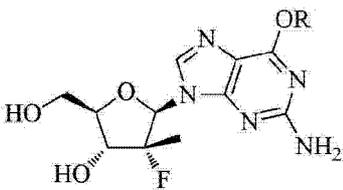
8

(142217-69-4)

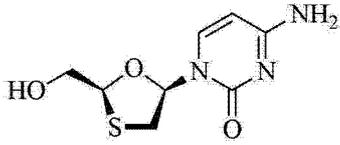
活性物
(CAS RN)

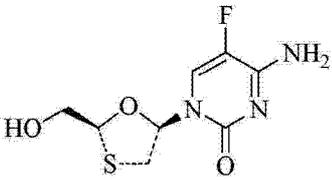
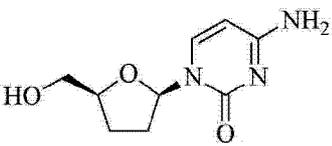
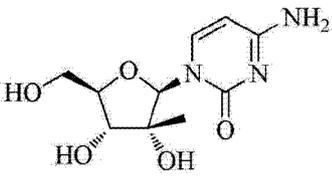
生物活性和/或合成方法

化合物 8, [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-氨基-1,9-二氢-9-[4-羟基-3-(羟基甲基)-2-亚甲基环戊基]-6H-嘌呤-6-酮, 恩替卡韦, 是抑制乙型肝炎病毒(HBV) DNA 聚合酶的脱氧鸟苷核苷类似物。恩替卡韦可以按 Zahler 等人的美国专利 No. 5,206,244 中所公开的来制备。例如, 根据 Zahler, 实施例 1, 在干燥二氯甲烷中用叔丁基过氧化氢和乙酸钒处理(1S-反式)-2-(苯基甲氧基)甲基-3-环戊烯-1-醇, 以产生环氧化物 [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)]-2-[(苯基甲氧基)-甲基]-6-氧杂二环[3.1.0]己-3-醇。通过使用 THF 中的氢化钠, 然后是苄基溴和四丁基碘化铵来引入苄基来保护环氧化物中间体的游离羟基, 以产生完全保护的环氧化物, [1S-(1 α ,2 α ,3 β ,5 α)-3-(苯基甲氧基)-2-[(苯氧基)甲基]-6-氧杂二环-[3.1.0]己烷。然后, 受保护的环氧化物可以与 O-苄基鸟嘌呤反应, 以产生鸟嘌呤取代的环戊醇 1S-(1 α ,2 β ,3 α ,5 β)-5-[2-氨基-6-(苯基-甲氧基)-9H-嘌呤-9-基]-3-(苯基甲氧基)-2-[(苯基甲氧基)甲基]环戊醇。然后, 可以用三苯甲基或取代的三苯甲基保护鸟嘌呤的氨基, 以产生受保护的鸟嘌呤。然后, 受保护的鸟嘌呤环戊醇中间体被氧化成受保护的鸟嘌呤环戊酮中间体。在 Bisacchi 和 Sundeen 的 WO 98/09964 中描述了对 Zahler 等人的

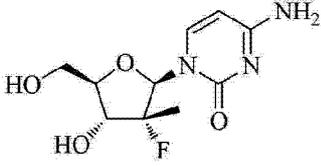
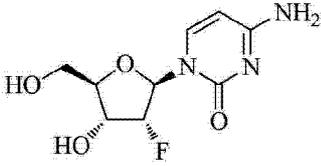
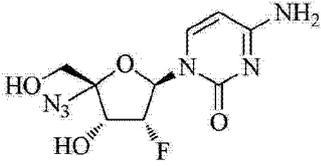
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
[0381]	<p>合成途径的改进。受保护的鸟嘌呤取代的环戊醇中间体, 例如, 1S-(1α,2β,3α,5β)-5-[2-氨基-6-(苯基-甲氧基)-9H-嘌呤-9-基]-3-(苯基甲氧基)-2-[(苯基甲氧基)甲基]环戊醇, 可以经由戴斯-马丁氧化剂氧化转化成环戊酮。随后通过使用 Nysted 试剂(例如实施例 2)、Tebbe 试剂(例如实施例 3)或从锌粉末、二碘甲烷、铅粉或氯化铅和氯化钛制备的试剂进行环戊酮的亚甲基化, 以改进的收率得到化合物 8, [1S-(1α,3α,4β)]-2-氨基-1,9-二氢-9-[4-羟基-3-(羟基甲基)-2-亚甲基环戊基]-6H-嘌呤-6-酮。</p>
 <p> 9a, R = Me 9b, R = Et 9c, R = <i>i</i>Pr </p>	<p>化合物 9a、9b 和 9c 可以例如通过 Du 等人 WO 2009/152095 的合成途径来制备。化合物例如在核苷环状磷酸酯的制备中具有效用, 并可以用于抑制 RNA-依赖性 RNA 病毒复制, 且可用作 HCV NS5B 聚合酶的抑制剂, 用作 HCV 复制的抑制剂, 且可用于治疗哺乳动物中的丙型肝炎感染。例如, 化合物 9a, (2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-4-甲基四氢咪喃-3-醇可以如下制备。内酯, ((2R,3R,4R)-3-(苯酰氧基)-4-氟-4-甲基-5-氧代四氢咪喃-2-基)甲基苯甲酸酯, 可以通过美国公布申请 No. 2008/0139802 中的第 5 页中公开的途径获得。内酯可以通过用 THF 中的三-叔丁氧基氢化铝锂处理而被还</p>

[0382]

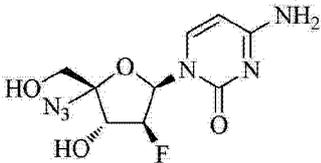
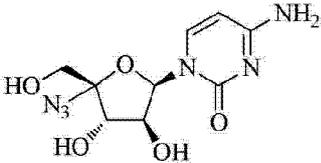
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
	<p>原成相应的内半缩醛, ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯酰氧基)-4-氟-5-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯。内半缩醛可以通过用二氯甲烷中的三苯基磷处理, 然后用四溴化碳处理而被转化成 α-溴糖, ((2R,3R,4R,5R)-3-(苯酰氧基)-5-溴-4-氟-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲基苯甲酸酯。遵循 Bauta 等人, WO 2003/011877 的一般嘌呤偶联方法, α-溴糖可以在乙腈中与叔丁醇中的 6-氯-2-氨基-嘌呤的钾盐偶联, 以获得 ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-氯-9H-嘌呤-9-基)-2-(苯甲酰氧基甲基)-4-氟-4-甲基四氢呋喃-3-基)苯甲酸酯。可以通过悬浮在干燥甲醇和用甲醇钠处理来实现转化至未保护的 2-氨基-6-取代的嘌呤, 化合物 9a, ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-4-甲基四氢呋喃-3-基)醇。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>10 (134678-17-4)</p> </div>	<p>化合物 10, 拉米夫定, 是逆转录酶抑制剂。化合物 10 的合成公开在 WO 9117159 C.A. 117, 111989 (1991) 中, 而对映体合成公开在 Beach 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1992) 57, 2217 和 Humber 等人, <i>Tetrahedron Lett.</i> (1992) 33, 4625((-)-对映体) 中。</p>

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">11</p> <p style="text-align: center;">(143491-57-0)</p>	<p>化合物 11, 恩曲他滨, 是逆转录酶抑制剂。化合物 11 的制备公开在 WO 92/14743; US 5,538,975 和 Jeong 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1993) 36, 181 中。</p>
 <p style="text-align: center;">12</p> <p style="text-align: center;">(7481-89-2)</p>	<p>化合物 12, 扎西他滨, 是具有抗病毒活性的嘧啶核苷类似物。化合物 12 的合成公开在 Horwitz 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1967) 32, 817 (1967); Marumoto 等人 <i>Chem. Pharm. Bull.</i>(1974) 22, 128 (1974); 和 Lin 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1987) 30, 440 中。</p>
 <p style="text-align: center;">13</p> <p style="text-align: center;">(20724-73-6)</p>	<p>化合物 13, 2'-C-甲基胞苷, 已知具有抗病毒活性。例如, 其具有对抗为小核糖核酸病毒的成员的口蹄疫病毒(FMDV)的抗病毒活性。Goris 等人, <i>Antiviral Res.</i> 2007, 73(3): 161-168。化合物 13 可以例如通过 Walton, GB 1209654 的方法来制备。Walton, 实施例 2, 第 4 页公开了干燥甲苯中的 2,3,5 -三-O-苯甲酰基-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖基氯化物可以用 2,4-二甲氧基-5-氟嘧啶处理以产生保护的嘧啶酮, 1-(2',3',5'-三-O-苯甲酰基-2'-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)-4 甲氧基-2(1H)-嘧啶酮。保护的嘧啶酮可以在密封管中在被氮饱和的甲醇中处理以得到 2'-C-甲基胞苷, 化合物 13。</p>

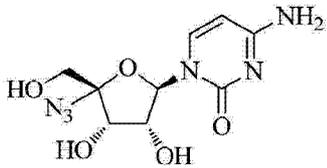
[0383]

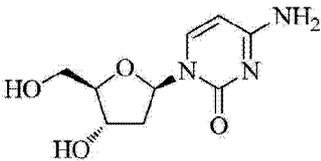
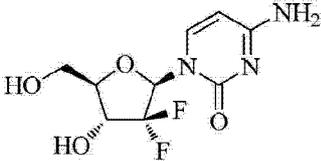
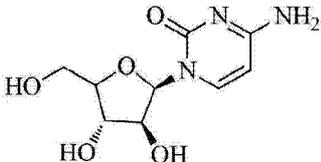
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">14</p>	<p>化合物 14, PSI-6130, 可以转化为其磷酸酯核苷酸, 其中磷酸酯核苷酸能够抑制 HCV NS5B 聚合酶。化合物 14 的合成公开在 US 7,429,572 中。</p>
 <p style="text-align: center;">15 (10212-20-1)</p>	<p>化合物 15, 2'-脱氧-2'-氟胞苷, 抑制各种成淋巴细胞系在培养基中的生长。Brox 等人 <i>Cancer Res.</i> (1974) 34, 1838-1842。化合物 15 可以例如通过 Kanai 等人, JP 47016483 或 Shannahoff 和 Sanchez, <i>J. Org. Chem.</i>, 1973, 38(3), 593-8 的技术来制备。例如, Shannahoff 和 Sanchez. 第 595 页, 6b, 用无水 DMF 处理 2,2'-脱水胞苷以得到 2'-脱氧-2'-氟胞苷。</p>
 <p style="text-align: center;">16 (1145869-35-7)</p>	<p>化合物 16, 4'-C-叠氮基-2'-脱氧-2'-氟胞苷, 和化合物 17, 4-氨基-1-(4-C-叠氮基-2-脱氧-2-氟-β-D-呋喃阿拉伯糖基)-2(1H)-嘧啶酮, 可以通过 WO 2009/067409, Sofia 和 Du 的途径来制备。这些化合物具有抗病毒活性, 例如, 具有对抗 HCV NS5B 聚合酶的活性。例如, 化合物 16 可以以与第 57 页方案 4 示出的方式类似的方式被制备为第 65 页的化合物 30, 且对于化合物 26-28, 第 62-64 页。中间体 2'-C-脱氧-2'-C-氟-4'-C-叠氮基-5'-C-脱氧-5'-C-碘尿苷可以从起始核苷, 2'-C-氟-2'-脱氧尿苷, 通过用 I₂/Ph₃P 处理和通过 NaOMe 催化的消除, 随后用 NCI/NaN₃ 进行叠氮基-碘化来制备。2'-C-</p>

[0384]

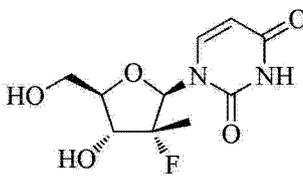
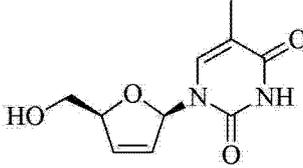
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
	<p>脱氧-2'-C-氟-4'-C-叠氮基-5'-C-脱氧-5'-C-碘尿苷的游离 3'-C-羟基通过用苯甲酰氯处理来保护以形成完全保护的碘化物。完全保护的碘化物用间氯过苯酸/间氯苯甲酸处理以用氯苯甲酸酯部分取代碘代基团。氯苯甲酸酯尿苷用 POCl₃ 和具有三乙胺的三唑的混合物处理；然后用甲醇钠/甲醇处理，随后用二噁烷中的氨处理，以得到化合物 16，4'-C-叠氮基-2'-脱氧-2'-氟胞苷。</p>
<p>[0385]</p> <div style="text-align: center;">  <p>17 (1011529-10-4)</p> </div>	<p>化合物 17 展示抗-HCV 性质。化合物 17 的制备公开在 WO 2009/067409、WO 2009/009951；和 Smith 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (2009) 52(9), 2971-2978 中。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>18 (876708-03-1)</p> </div>	<p>化合物 18，4-氨基-1-(4-C-叠氮基-β-D-呋喃阿拉伯糖基-2(1H)-嘧啶酮，可以通过 US 7,378,402, Martin 等人中公开的技术来制备。该化合物具有抗病毒活性，例如，对抗 HCV NS5B 聚合酶的活性。例如，化合物 18 可以如在 Martin，实施例 2 中一样制备。简言之，加热 4'-叠氮基尿苷、碳酸二苯酯与碳酸氢钠以得到 2'-脱水胞苷，2'-脱水胞苷用乙醇和氢氧化钠水溶液处理以得到 4'-叠氮基阿拉伯糖基尿苷 (4'-azidoarabinouridine)，4'-叠氮基阿拉伯糖基尿苷通过常规方法转化为化合物 18。</p>

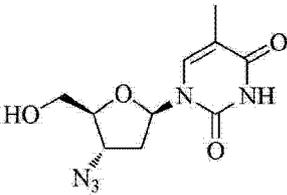
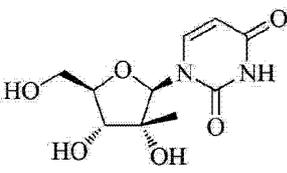
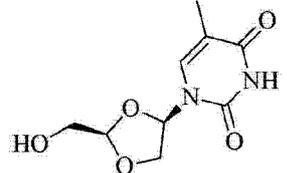
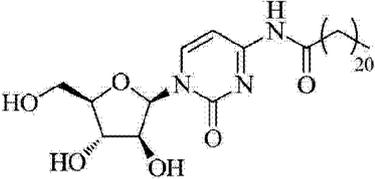
[0386]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
	<p>例如, 通过加入三唑来将尿苷转化为胞苷被引用在 Martin, 第 18 栏中。特别地, 如在实施例 2 中的, 4'-叠氮基阿拉伯糖基尿苷可以用乙酸酐、吡啶、DMAP 处理; 然后用三唑、TEA 和 POCl₃ 处理, 以得到 4-氨基-1-((2R,3S,4S,5R)-5-叠氮基-3,4-二羟基-5-羟基甲基-四氢-咪喃-2-基)-1H-嘧啶-2-酮, 化合物 18。还参见, Smith 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (2009), 52(1), 219-223。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>19</p> <p>(478182-28-4)</p> </div>	<p>化合物 19, 4'-叠氮基胞苷, 是丙型肝炎病毒(HCV) RNA 复制的抑制剂, 且可以通过在 WO 2005/000864, Connolly 等人中公开的途径来制备。Connolly, 实施例 1-7, 提供了从尿苷开始制备 4'-叠氮基胞苷的各种途径。例如, 尿苷用三苯基膦、咪唑和碘处理, 以得到 5'-脱氧-5'-碘尿苷, 如在实施例 1 中的。用甲醇钠/甲醇处理, 随后用乙酸酐处理以产生 5-亚甲基核苷, 1-((2R,3R,4S)-3,4-二羟基-5-亚甲基-四氢咪喃-2-基)-1H-嘧啶-2,4-二酮, 其用苄基三乙基叠氮化铵和碘处理; 然后用 N-甲基吗啉、DMAP 和苯甲酰氯处理, 以得到 2',3'-二苄甲酰基-保护的 4'-叠氮基-5'-脱氧-4'-碘尿苷, 其用过酸、酸和相转移催化剂处理以将尿苷互换为胞嘧啶并得到化合物 19。还参见, Smith 等人, <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> (2007), 17(9), 2570-2576; WO 2005/000864;</p>

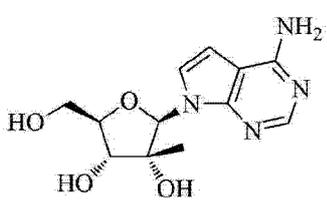
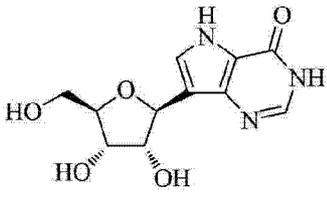
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">20 (2353-33-5)</p>	<p>和 WO 2002/100415。</p> <p>化合物 20, 地西他滨, 是抑制 DNA 甲基化并诱导白血病细胞的分化的嘧啶类似物。化合物 20 的制备公开在以下中: Pliml 等人, <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1964) 29, 2576; Piskala 等人, <i>Nucleic Acid Chemistry Part 1</i> (Wiley, New York, 1978) pp 443-449; 和 Ben-Hattar 等人, <i>Nucleosides Nucleotides</i> (1987) 6, 393。</p>
<p>[0387]</p>  <p style="text-align: center;">21 (95058-81-4)</p>	<p>化合物 21, 2',2'-二氟-2'-脱氧胞苷, 吉西他滨, 是抗肿瘤的且可以通过在 US 4,808,614, Hertel 等人中公开的途径来制备。Hertel 制备了用于制备抗病毒核苷的保护的 2-脱氧 2,2-二氟碳水化合物。实施例 8 通过双(三甲基甲硅烷基)-N-乙酰基胞嘧啶与来自实施例 2 的 3,5-双(叔丁基二甲基甲硅氧基)-1-甲烷磺酰氧基-2-脱氧-2,2-二氟核糖的反应提供了 1-(2-氧代-4-氨基-1H-嘧啶-1-基)-2-脱氧-2,2-二氟核糖。还参见, GB 2136425; US 4,808,614; Hertel 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1988) 53(11), 2406-9; 和 Chou 等人, <i>Synthesis</i> (1992), (6), 565-570。</p>
 <p style="text-align: center;">22</p>	<p>化合物 22, 1-(β-D-呋喃阿拉伯糖基)胞嘧啶, 阿糖胞苷, 是抗肿瘤药且可以通过在 US 3,116,282, Hunter 中公开的途径来制备。例如, Hunter 实施例 25 利用 1-(2,3,5-三-O-乙酰基-β-D-呋喃阿拉伯糖基)尿嘧啶与</p>

[0388]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
(147-94-4)	<p>五硫化二磷和吡啶来制备 1-(2,3,5-三-O-乙酰基-β-D-呋喃阿拉伯糖基)-4-硫尿嘧啶, 其在高压容器中用甲醇和无水氨处理以制备 1-β-D-呋喃阿拉伯糖基胞嘧啶。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>23 (863329-66-2)</p> </div>	<p>US 7,429,572 中公开和要求化合物 23, PSI-6206, 其中磷酸酯核苷酸形式已知具有抗病毒活性。用于制备化合物 23 的改进工艺公开在 US 2010/016252, Sofia 等人中。Sofia 从相应的胞苷衍生物制备尿苷衍生物。实施例 4 用吡啶和苯甲酰氯保护 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基胞苷。使所得到的三苯甲酰基胞苷在乙酸中回流, 以得到 3',5'-二苯甲酰基-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷, 其在甲醇氨中处理以产生化合物 22, 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷。还参见 Clark 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (2005), 48(17), 5504-5508。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>24 (3056-17-5)</p> </div>	<p>化合物 24, 司他夫定, 具有抗逆转录病毒活性, 且可以通过在 US 5,130,421, Starrett 等人中公开的途径来产生。例如, 如方案 1, 途径 A 和第 15-17 栏所示的, 胸腺嘧啶用吡啶和甲烷磺酰氯处理以产生 3',5'-二-O-(甲烷磺酰基)胸腺嘧啶, 其用氢氧化钠处理, 以得到 1-(3,5-脱水-2-脱氧-β-D-苏-戊呋喃糖基)胸腺嘧啶。还参见 Horwitz 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (1966), 31, 205。</p>

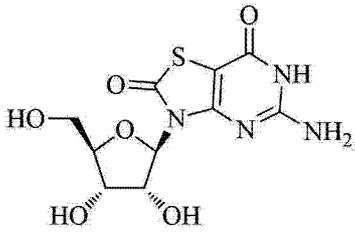
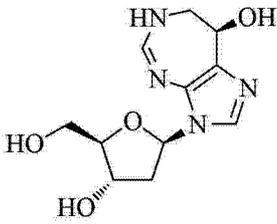
<p>活性物 (CAS RN)</p>	<p>生物活性和/或合成方法</p>
 <p>25 (30516-87-1)</p>	<p>化合物 25, 齐多夫定, 是嘧啶核苷类似物; 逆转录酶抑制剂。化合物 25 的制备公开在以下中: Horwitz 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1964) 29, 2076 (1964); Glinski 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1973) 38, 4299; US 4,724,232; 和 Chu 等人, <i>Tetrahedron Lett.</i> (1988) 29, 5349。</p>
 <p>26 (31448-54-1)</p>	<p>化合物 26, 2'-C-甲基尿苷, 是有效的丙型肝炎病毒(HCV)RNA 复制抑制剂。Murakami 等人, <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> (2008) 52(2): 458-64。2'-C-甲基尿苷可以通过 GB1209654, Walton 的方法, 特别是第 4 页实施例 1 来制备。</p>
 <p>27 (136982-89-3)</p>	<p>化合物 27, 1-[(2R,4R)-2-(羟基甲基)-1,3-二氧戊环-4-基]-5-甲基-2,4(1H,3H)-嘧啶二酮, 具有对抗人类免疫缺陷病毒(HIV)的抗病毒活性, 且可以通过 US 5,925,643, Chu 等人中公开的方法来制备。化合物 27 的合成途径示出在 Chu 图 2, 实施例 1 和 2, 第 7-10 栏中。还参见, Evans 等人, <i>Tetrahedron: Asymmetry</i> (1993), 4(11), 2319-2322 和 WO 92/10497。</p>
 <p>28 (55726-47-1)</p>	<p>化合物 28, 依诺他滨, 是具有抗肿瘤活性的阿糖胞苷的衍生物。化合物 28 的制备公开在 DE 2426304 和 US 3,991,045 中。</p>

[0389]

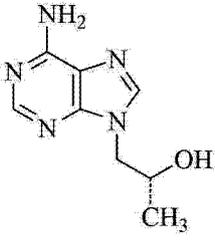
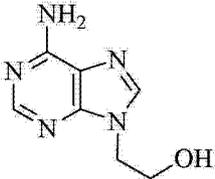
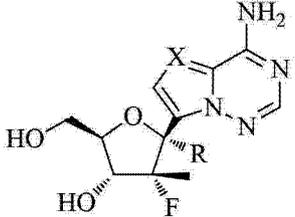
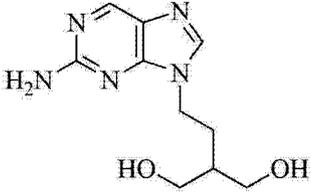
<p>活性物 (CAS RN)</p>	<p>生物活性和/或合成方法</p>
<div style="text-align: center;">  <p>29</p> <p>(443642-29-3)</p> </div>	<p>化合物 29, 7-脱氮-2'-C-甲基腺苷, 已知是体外 HCV RNA 复制的抑制剂, 且可以如例如在 Eldrup 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (2004) 47, 5284-5297 中所描述的来制备。在第 5293-5294 页, Eldrup 方案 1 示出化合物 9 的合成途径。用 3,5-双-O-(2,4-二氯苯基甲基)-1-O-甲基-β-D-呋喃核糖开始, 使用二氯甲烷中的戴斯-马丁氧化剂将 2-羟基可以氧化为 2-氧代呋喃核糖。随后将甲基立体特性加成在呋喃核糖的 β 面上以产生 3,5-双-O-(2,4-二氯苯基甲基)-2-C-甲基-1-O-甲基-α-D-呋喃核糖, 可以通过在乙醚中与溴化甲基镁反应来实现。呋喃核糖可以接着被转化成相应的 1-溴化合物(使用二氯甲烷中的溴化氢/乙酸), 且然后与 4-氯-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶的钠盐反应以产生 β 端基异构体。除去二氯苯基甲基保护基可以使用二氯甲烷中的三氯化硼来进行, 以产生 4-氯核糖核苷。该化合物可以通过在高温下氨解而被转化为所需的 4-氨基衍生物, 化合物 29。还参见 WO 2003/068244; WO 2002/057425; 和 WO 2002/057287。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>30</p> </div>	<p>化合物 30, 9-脱氧肌苷, 1,5-二氢-7-β-D-呋喃核糖基-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 在例如内脏利什曼病的潜在治疗中发现效用。Berman 等人 <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> (1987) 31(1), 111-113。化合物 31</p>

[0390]

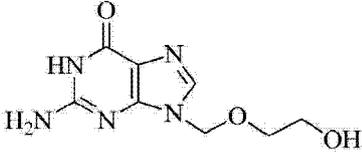
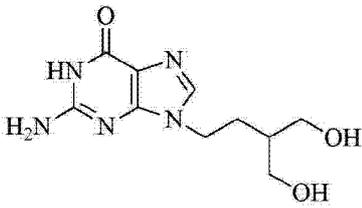
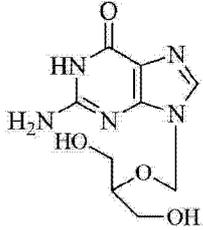
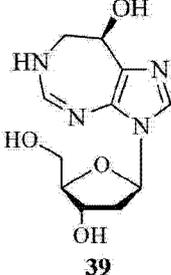
[0391]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
(89458-19-5)	可以通过在 WO 2007/002191, Chand 等人中公开的途径来制备。Chand 化合物 3-4 公开在第 7 页和方案 3 第 21 页中。
 <p style="text-align: center;">31 (122970-40-5)</p>	化合物 31, 7-硫代-8-氧代鸟苷, 5-氨基-3-β-D-呋喃核糖基-噻唑并[4,5-d]嘧啶-2,7(3H,4H)-二酮, 具有抗肿瘤的、抗病毒的和免疫的系统增强性质。化合物 32 可以通过 US 5,041,426, Robins 和 Cottam 中公开的方法来产生。Robins 化合物 7 的合成被公开在实施例 1 和 2, 第 8-9 栏中。还参见 US 4,880,784。
 <p style="text-align: center;">32 (53910-25-1)</p>	化合物 32, 2'-脱氧柯福霉素, (8R)-3-(2-脱氧-β-D-赤呋喃戊糖基)-3,4,7,8-四氢-咪唑并[4,5-d][1,3]二氮草-8-醇, 戊糖苷, 是最初从抗生链霉菌分离的具有抗肿瘤效用的腺苷脱氨酶抑制剂。Woo 等人, <i>J.Heterocyclic Chem.</i> , (1974) 11, 641; Showalter 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1982) 47, 3457-3464 公开用于戊糖苷的多种合成途径。还参见 Baker 等人 <i>J. Heterocyclic Chem.</i> (1983) 20(3), 629-634; Showalter, 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1983), 26(10), 1478-1482; 和 Chan 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (1982), 47(18), 3457-3464。

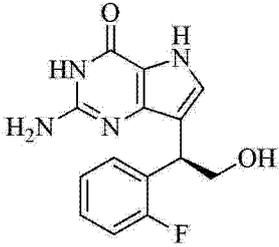
[0392]

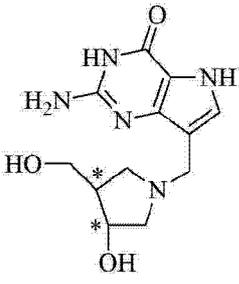
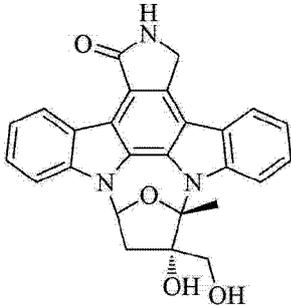
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">33a</p>	<p>化合物 33a, (R)-9-(2-羟丙基)腺嘌呤, 是替诺福韦的前体, 替诺福韦是逆转录酶抑制剂。用于制备化合物 33 的一般程序公开在以下中: Rosenberg 等人 <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1988) 53, 2753; Holy 等人, <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1995) 60, 1390; 和 Schultze 等人, <i>Tetrahedron Lett.</i> (1998) 39, 1853。</p>
 <p style="text-align: center;">33b</p>	<p>化合物 33b, 9-(2-羟基乙基)腺嘌呤, 是阿德福韦的前体, 阿德福韦可用于治疗年龄 ≥ 12 岁的患者的慢性乙肝。用于制备化合物 34 的程序公开在以下中: EP 206459; US 4,808,716; 和 Holy 等人 <i>Collect. Czech. Chem. Commun.</i> (1987) 52, 2801。</p>
 <p> 34a: R = H; X = CH 34b: R = CN; X = CH 34c: R = H; X = N 34d: R = CN; X = N </p>	<p>化合物 34a-d 可用于治疗 HCV。用于制备化合物 34a-d 的程序公开在 US 2011/0070194 中。</p>
 <p style="text-align: center;">35</p>	<p>化合物 35, 是“泛昔洛韦”的前体, 化学上被称为 2-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)乙基]-1,3-丙二醇。用于制备化合物 35 的合成程序可以见于 US 5,246,937。</p>

[0393]

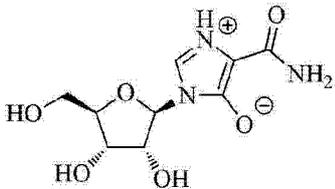
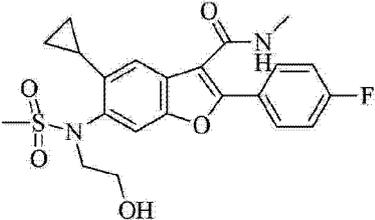
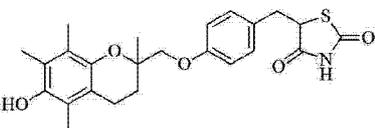
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">36 (59277-89-3)</p>	<p>化合物 36, 无环鸟苷, 是具有针对若干疱疹病毒的抑制活性的口服活性无环核苷。化合物 36 的制备可以见于: DE 2539963; US 4,199,574; 和 Matsumoto 等人, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1988) 36, 1153。</p>
 <p style="text-align: center;">37 (39809-25-1)</p>	<p>化合物 37, 是更昔洛韦的卡巴类似物, 其示出对抗若干疱疹病毒的活性。化合物 37 的制备公开在以下中: Pandit 等人, <i>Synth. Commun.</i> (1972) 2, 345; US 5,075,445; Harnden 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1987) 30, 1636; 和 Hannah 等人, <i>J. Heterocycl. Chem.</i> (1989) 26, 1261。</p>
 <p style="text-align: center;">38 (82410-32-0)</p>	<p>化合物 38, 更昔洛韦, 是结构上与无环鸟苷相关的核苷类似物。化合物 38 的制备描述在以下中: US 4,355,032; Ogilvie 等人, <i>Can. J. Chem.</i> (1982) 60, 3005; Ashton 等人, <i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> (1982) 108, 1716; 和 Martin 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1983) 26, 759。</p>
 <p style="text-align: center;">39 (53910-25-1)</p>	<p>化合物 39, 戊糖苷, 是腺苷脱氨酶抑制剂。化合物 39 可以从抗生素链霉菌 (<i>Streptomyces antibioticus</i>) 分离(还参见 DE 2517596 和 US 3,923,785)或可以如在 Chan 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (1982) 47, 3457 中公开的进行合成。</p>

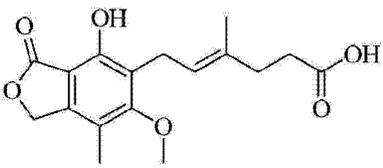
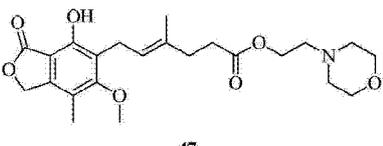
[0394]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p data-bbox="414 683 454 705">40</p> <p data-bbox="319 750 550 795">(216754-03-9)</p>	<p data-bbox="662 347 1356 817">化合物 40, 2-氨基-7-[(1R)-1-(2-氟苯基)-2-羟基乙基]-3,5-二氢-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, PNP45, 磷酸化酶抑制剂, 可以通过 Prashad 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (2002) 67, 6612-6617 的途径来制备。例如, Prashad 方案 1, 第 6613 页, 和实施例 1-10, 第 6614-6617 页, 公开了化合物 41 的八步途径。还参见 WO 98/54185。</p>

<p style="text-align: center;">活性物 (CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
<div style="text-align: center;">  <p>(<i>S,S</i>)-41 (<i>R,R</i>)-41</p> </div> <p>[0395] (<i>S,S</i>)-41 (942201-43-6) (<i>R,R</i>)-41 (548486-61-9)</p>	<p>(<i>S,S</i>)-41 , 2-氨基-3,5-二氢-7-[[<i>(3S,4S)</i>-3-羟基-4-(羟基甲基)-1-吡咯烷基]甲基]-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 具有作为磷酸化酶(PNP)、甲基硫代腺苷磷酸化酶(MTAP)、5'-甲基硫代腺苷核苷酶(MTAN)和/或核苷水解酶抑制剂的效用。化合物(<i>S,S</i>)-41 还可以通过在 WO 2007/069923, Furneaux 等人中公开的途径来制备。Furneaux 方案 1 和实施例 1-8, 第 18-22 页公开(<i>3S,4S</i>)-4-(羟基甲基)吡咯烷-3-醇的合成; 方案 2 和实施例 10 公开用脱氮杂嘌呤碱进行缩合。</p> <p>(<i>R,R</i>)-41 , 2-氨基-3,5-二氢-7-[[<i>(3R,4R)</i>-3-羟基-4-(羟基甲基)-1-吡咯烷基]甲基]-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-酮, 具有作为磷酸化酶(PNP)抑制剂的效用, 且可以通过在 WO 2004/0698856, Evans 等人中公开的途径来制备。Evans 化合物 23 和其合成途径在第 11-13 页和第 19 页公开。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>42</p> </div>	<p>化合物 42, (<i>9S,10S,12R</i>)-2,3,9,10,11,12-六氢-10-羟基-10-(羟基甲基)-9-甲基-12-环氧-1H-二吲哚并[1,2,3-fg: 3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮杂环辛间四烯-1-酮, 已知抑制蛋白激酶 C 并展示抗肿瘤活性, 且可以通过 US 4,923,986, Murakata 等人中公开的方法来产生。Murakata 在第 7-24 栏公</p>

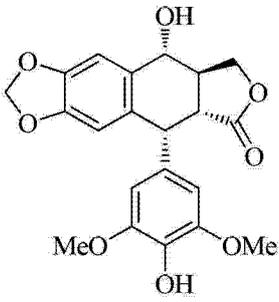
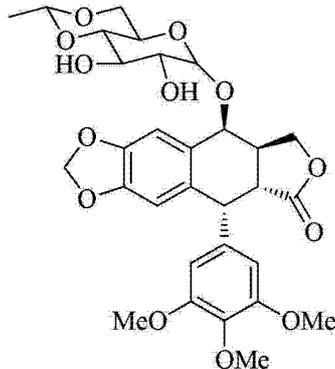
[0396]

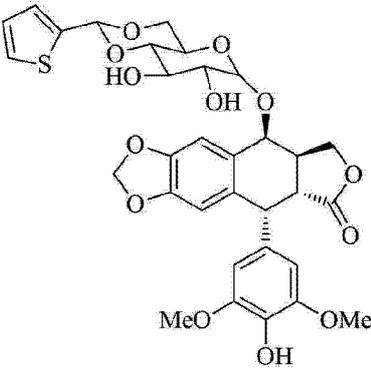
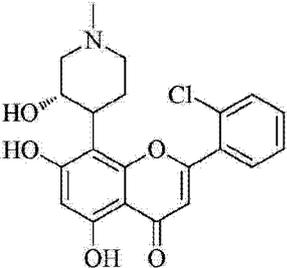
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
(111358-88-4)	开化合物 I-18 的合成。在第 45-49 栏, 步骤 32 和之前的步骤公开化合物 43 的合成。还参见 WO 88/07045。
 43 (50924-49-7)	化合物 43, 咪唑立宾, 是由具有细胞毒和免疫抑制活性的布雷正青霉 (<i>Eupenicillium brefedianum</i>) 产生的核苷抗生素。化合物 43 可以被分离 (BE 799805; US 3,888,843; Mizuno 等人 <i>J. Antibiot.</i> (1974) 27, 775) 或合成 (Hayashi 等人 <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1975) 23, 245; 和 Fukukuwa 等人 <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1984) 32, 1644)。
 44 (691852-58-1)	化合物 44, HCV 796/Nesbuvir (5-环丙基-2-(4-氟苯基)-6-[(2-羟基乙基)(甲基磺酰基)氨基]-N-甲基-3-苯并咪唑甲酰胺), 是已知的 HCV 抑制剂, 且合成途径公开在 WO 2008/024843, 在实施例 1, 第 15 至 19 页 (比较化合物 44) 中。还参见 US 7,265,152 和 WO 2004/041201。
 45 (97322-87-7)	化合物 45, Depotox/ Rezulin (5-[[4-[(3,4-二氢-6-羟基-2,5,7,8-四甲基-2H-1-苯并吡喃-2-基)甲氧基]苯基]甲基]-2,4-噻唑烷二酮), 是口服降血糖剂, 其提高胰岛素灵敏度并减少肝葡萄糖生成。Yoshioka 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1989) 32(2), 421-428 公开化合物 45 的合成, 如化合物 27, 图 VI, 第 422 页, 表 II, 和方案 II, 第 423 页, 和在第 426-427 页上的方案。还

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
<div style="text-align: center;">  <p>46</p> <p>(24280-93-1)</p> </div>	<p>参见 US 5,104,888 和 US 4,572,912。</p> <p>化合物 46, 霉酚酸((4E)-6-(1,3-二氢-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-异苯并呋喃基)-4-甲基-4-己烯酸)是由短密青霉 (<i>Penicillium brevi-compactum</i>)、匐枝青霉 (<i>P. stoloniferum</i>) 和相关的菌种产生的抗生素, 通过阻挡肌苷一磷酸脱氢酶(IMPDH) 来选择性地抑制淋巴细胞增殖, 肌苷一磷酸脱氢酶是在嘌呤核苷酸的从头合成中涉及的酶。霉酚酸的总合成公开在 Birch 和 Wright, <i>Aust. J. Chem.</i> (1969) 22, 2635-2644 中。还参见, Oxford 等人 <i>Biochemical Journal</i>(1933), 27, 1473-1478; Clutterbuck 等人 <i>Biochemical Journal</i>(1933), 27, 654-667; 和 Clutterbuck 等人 <i>Biochemical Journal</i>(1932), 26, 1441-1458。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>47</p> <p>(128794-94-5)</p> </div>	<p>化合物 47, 麦考酚酸酯((4E)-6-(1,3-二氢-4-羟基-6-甲氧基-7-甲基-3-氧代-5-异苯并呋喃基)-4-甲基-4-己烯酸 2-(4-吗啉基)乙酯), 其具有免疫抑制剂性质, 可以通过 Nelson 的 US 4,753,935 的方法获得。Nelson 描述用于将霉酚酸转化为吗啉代乙酯, 即化合物 47 的两种优选合成途径, 如在实施例 1-3, 第 9-11 栏中提供的。一种途径包括转化成酰基卤, 随后与吗啉代乙醇缩合成最终产物。第二途径包括使用碳二亚胺反应来直接转化成最终产物。</p>

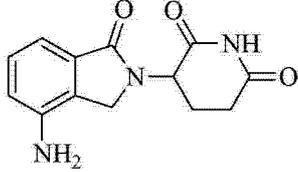
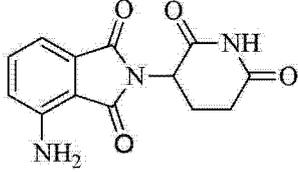
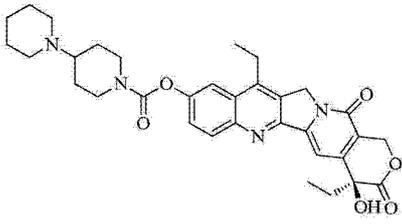
[0397]

[0398]

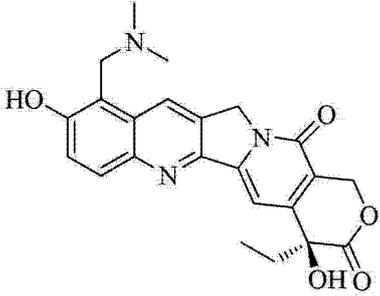
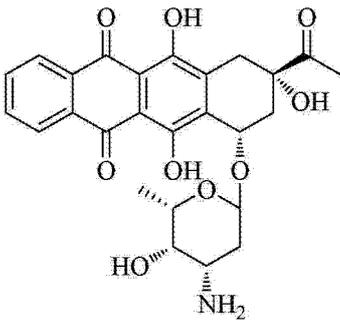
<p>活性物 (CAS RN)</p>	<p>生物活性和/或合成方法</p>
 <p>48 (518-28-5)</p>	<p>化合物 48, 鬼臼霉素。如以下所描述的 的进行合成:</p> <p>Gensler 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1962) 84, 1748;</p> <p>Kaneko 等人 <i>Tetrahedron Lett.</i> (1987) 28, 517;</p> <p>Andrews 等人, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1988) 110, 7854;</p> <p>Bush 等人 <i>Chem. Commun.</i> (1993) 1200。</p>
 <p>49 (33419-42-0)</p>	<p>化合物 49, (-)-足叶乙苷 ((5R,5aR,8aR,9S)-9-[(4,6-O-(1R)-亚乙基 -β-D-吡喃葡萄糖基)氧基]-5,8,8a,9-四氢-5-(4- 羟基-3,5-二甲氧基苯基)呋喃并[3',4': 6,7] 萘并[2,3-d]-1,3-间二氧杂环戊烯-6(5aH)- 酮; 4'-去甲表鬼臼脂素 9-[4,6-O-亚乙基 -β-D-吡喃葡萄糖苷]), 是可用作抗肿瘤剂的 DNA 拓扑异构酶 II 抑制剂。合成途径在 CA 956939, Kuhn 等人中提供。合成通常在 第 1-6 页, 且特别地在实施例 1 和 2, 第 8-16 页中描述。还参见, JP 58-219196; Arnold 等人 <i>Lancet</i> (1981), 2(8252), 912-914; 和 US 3,524,844。</p>

<p>活性物</p> <p>(CAS RN)</p>	<p>生物活性和/或合成方法</p>
 <p>50</p> <p>(29767-20-2)</p>	<p>化合物 50, 替尼泊昔, 是鬼臼霉素的半合成衍生物。化合物 50 的合成公开在 ZA 6607585 和 US 3,524,844 中。</p>
<p>[0399]</p>  <p>51</p> <p>(146426-40-6)</p>	<p>化合物 51, 阿伏西地, 可以例如通过 Kim, WO 98/13344 的途径来制备。例如, 通过 Kim 的途径例如实施例 1-2, (±)-1-甲基-4-(2,4,6-三甲氧基苯基)-3-哌啶酮的混合物的拆分可以用在 MeOH 中的二苯甲酰基-D-酒石酸进行, 产生酒石酸盐, 其可以溶解在二氯甲烷和 0.5 N NaOH 水溶液的混合物中。有机相可以被分离和处理以产生(R)-哌啶酮。可以使 R-哌啶酮与二异丁基氢化铝进行还原, 所得到的 3-哌啶醇中间体可以用二氯甲烷中的乙酸酐和 BF₃-醚合物来进行 C-乙酰基化和部分地脱甲基化, 以产生(3S-顺式)-4-(3-乙酰基-2-羟基-4,6-二甲氧基苯基)-1-甲基-3-哌啶醇。哌啶醇可以在 DMF 中的 NaH 存在下与 2-氯苯甲酸甲酯进行环缩合, 以得到(3S-顺式)-2-(2-氯苯基)-8-(3-羟基-1-甲基-4-哌啶基)-5,7-二甲氧</p>

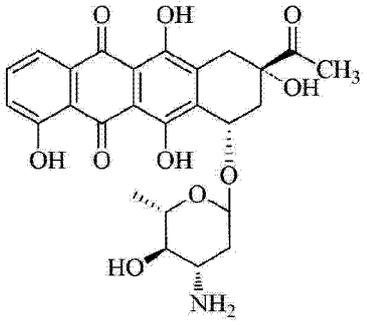
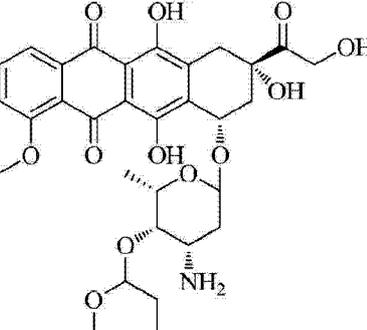
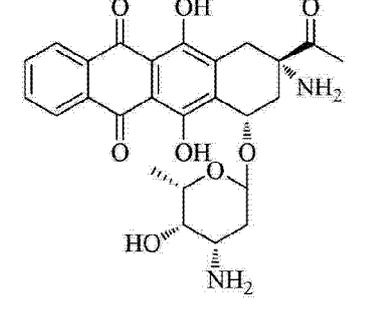
[0400]

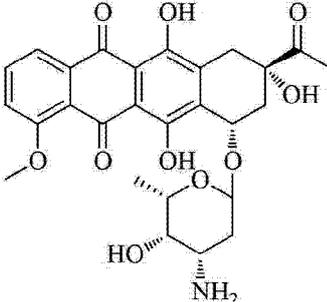
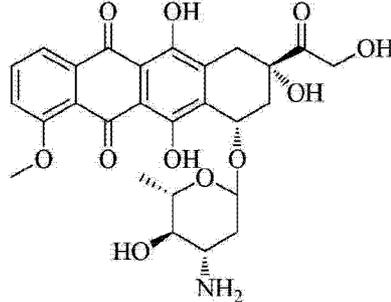
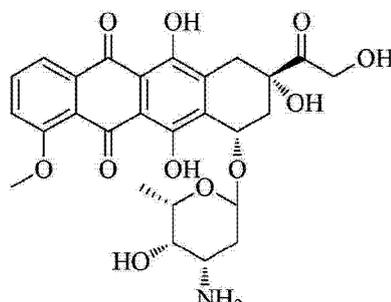
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
	<p>基-4H-1-苯并吡喃-4-酮。可以使苯并吡喃-4-酮在 1,2-二氯乙烷中与 BBr_3 进行甲氧基醚裂解,以产生化合物 51,2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(3S,4R)-3-羟基-1-甲基-4-哌啶基]-4H-1-苯并吡喃-4-酮。还参见 WO 97/42949。</p>
 <p style="text-align: center;">52 (191732-72-6)</p>	<p>化合物 52, 来那度胺, 是免疫调节药物, 其制备公开在 US 5,635,517 中。</p>
 <p style="text-align: center;">53 (50-35-1)</p>	<p>化合物 53, 反应停 (thalidomide), 是肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 的选择性抑制剂, 其以前用作镇静剂/催眠药。GB 768821 公开了用于制备反应停的程序。</p>
 <p style="text-align: center;">54</p> <p style="text-align: center;">(97682-44-5)</p>	<p>化合物 54, 伊立替康, 是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂和喜树碱的半合成衍生物。化合物 54 根据以下程序中的任一个来制备: JP 85 19790; US 4,604,463; 和 Sawada 等人, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1991) 39, 1446。</p>

[0401]

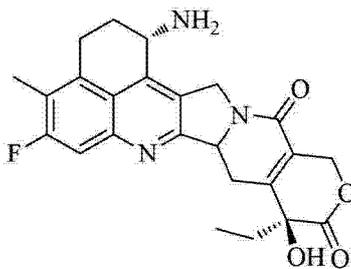
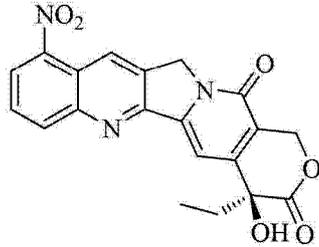
<p>活性物 (CAS RN)</p>	<p>生物活性和/或合成方法</p>
 <p>55 (123948-87-8)</p>	<p>化合物 55, 托泊替康, 是 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂和喜树碱的半合成类似物。用于制备托泊替康的程序描述在以下中的任一个中: EP 321122; US 5,004,758; 和 Kingsbury 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1991) 34, 98。</p>
 <p>56 (58957-92-9)</p>	<p>化合物 56, 伊达比星, 1-脱甲氧基柔红霉素, 4-脱甲氧基道诺霉素, (7S,9S)-9-乙酰基-7-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-己吡喃糖苷基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,9,11-三羟基-5,12-萘并萘二酮; (1S,3S)-3-乙酰基-1,2,3,4,6,11-六氢-3,5,12-三羟基-6,11-二氧代-1-萘并萘基-3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-己吡喃糖苷, 是具有作为抗肿瘤剂的效用的口服活性蒽环类和柔红霉素的类似物。化合物 56 的制备公开在 US 4,046,878, Patelli 等人, 特别地在第 3 和 4 栏中。还参见, Arcamone 等人 <i>Experientia</i> (1978) 34(10), 1255-1257; BE 842930; 和 US 4,046,878。</p>

[0402]

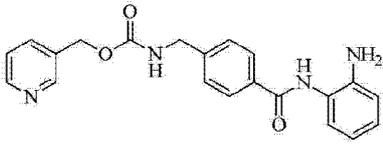
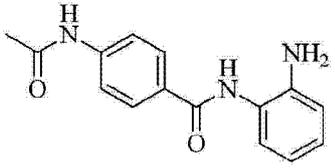
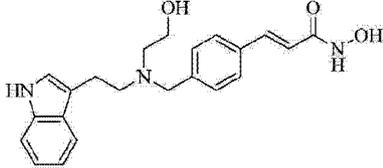
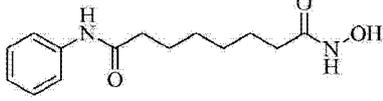
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">57 (50935-04-1)</p>	<p>化合物 57, 卡柔比星, 是与柔红霉素和阿霉素相关的蒽环类抗肿瘤抗生素, 其可以从 <i>Actinomadura carminat</i> 分离(Gauze 等人 <i>Antibiotiki</i> (1973) 18, 675; Brazhnikova 等人, <i>J. Antibiot.</i> (1974) 27, 254; 和 SU 508076 (参见 C.A. 86, 15215 (1977))。</p>
 <p style="text-align: center;">58 (72496-41-4)</p>	<p>化合物 58, 吡柔比星, 是结构上与阿霉素相关的抗肿瘤剂。参见 Umezawa 等人 <i>J. Antibiot.</i> (1979) 32, 1082; EP 14853; 和 US 4,303,785(用于(2''R)-和(2''S)-非对映体的制备。</p>
 <p style="text-align: center;">59 (110267-81-7)</p>	<p>化合物 59, 氨柔比星, 是合成的蒽环类抗生素; 抑制 DNA 拓扑异构酶 II。用于制备化合物 59 的程序公开在: EP 107486; US 4,673,668; 和 Ishizumi 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (1987) 52, 4477 中。</p>

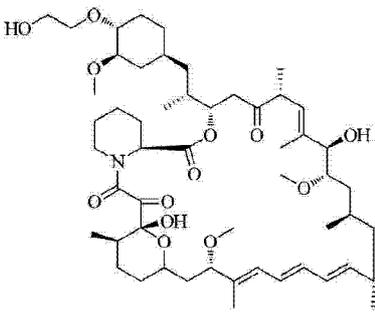
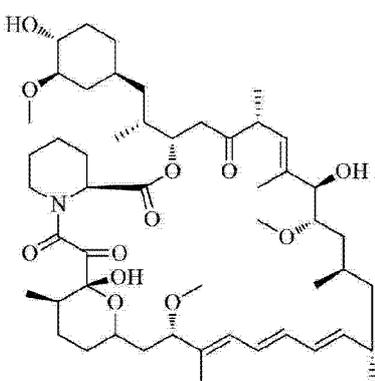
<p style="text-align: center;">活性物 (CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">60 (20830-81-3)</p> </div>	<p>化合物 60, 柔红霉素, (8S,10S)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-己吡喃糖苷基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-萘并萘二酮, 是具有作为抗肿瘤剂的效用的蒽环类抗生素。制备描述在 Rhone-Poulenc 的 GB985598, 特别地在第 16 至 20 页中。还参见, GB 985598; Di Marco 等人 <i>Nature</i> (1964) 201(4920), 706-707; Acton 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1974) 17, 659。</p>
<p>[0403]</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">61 (56420-45-2)</p> </div>	<p>化合物 61, 表柔比星, 是仅在糖部分的 C-4 羟基的位置处不同的蒽环类抗生素阿霉素的类似物。化合物 61 程序公开在以下中的任一个中: DE 2510866; US 4,058,519; Arcamone 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1975) 18, 703; 和 Penco, <i>Process Biochem.</i> (1980) 15(5), 12 (1980)。纯化程序描述在 BE 898506 和 GB 2133005 中。</p>
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">62</p> </div>	<p>化合物 62, 阿霉素, 是干扰拓扑异构酶 II 功能的蒽环类抗生素。化合物 62 可以从波塞链霉菌表灰变种 (<i>Streptomyces peucetius varcaesius</i>) 分离 (参见 ZA 6802378; US 3,590,028; 和 Arcamone 等人 <i>Biotechnol. Bioeng.</i> (1969) 11, 1101。</p>

[0404]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
(23214-92-8)	
 <p style="text-align: center;">63 (171335-80-1)</p>	<p>化合物 63, 依沙替康, (1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮, 是具有作为抗肿瘤药的效用的拓扑异构酶 I 抑制剂且是喜树碱的合成类似物, 该化合物和甲磺酸盐的制备提供在 US 6,552,197, Kamihara 等人中。实施例 1 和 2 以及和第 8-10 栏公开合成方案。还参见 EP 495432; EP 737686; 和 US 6,552,197。</p>
 <p style="text-align: center;">64 (91421-42-0)</p>	<p>化合物 64, 9-硝基-20(S)-喜树碱, Orathecin, 卢比替康, (4S)-4-乙基-4-羟基-10-硝基-1H-吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮; 9-硝基喜树碱; 9-硝基-(20S)-喜树碱, 是具有作为抗肿瘤药的效用的 DNA 拓扑异构酶抑制剂, 且是 9-硝基喜树碱的前药。化合物 64 的制备公开在 Sawada 等人, <i>Chem. Pharm. Bull.</i> (1991) 39(12) 3183-3188 中。Sawada 等效化合物, 化合物 5a 在第 3184 页图 1 中示出, 且其合成在第 3185 页示出。还参见, Wani 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1986) 29(11), 2358-2363。</p>

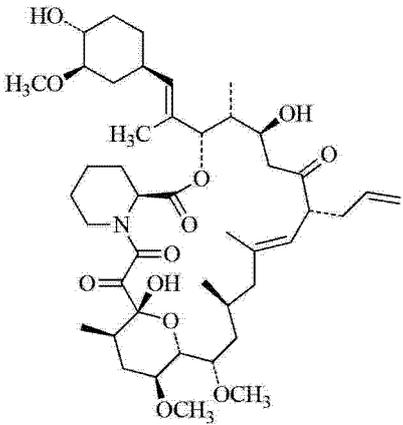
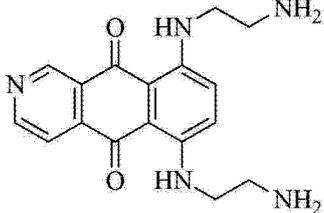
[0405]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">65</p> <p style="text-align: center;">(209783-80-2)</p>	<p>化合物 65, 恩替司他, N-[[4-[[[(2-氨基苯基)氨基]羰基]苯基]甲基]-氨基甲酸 3-吡啶基甲酯, 具有抗肿瘤活性的组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 公开在 US 6,320,078, Suzuki 等人; 特别地实施例 1、4 和 5, 第 13-15 栏和 US 6,174,905 中。</p>
 <p style="text-align: center;">66</p> <p style="text-align: center;">(112522-64-2)</p>	<p>化合物 66, 乙酰地那林, 4-(乙酰基氨基)-N-(2-氨基苯基)苯甲酰胺, 具有作为口服抗肿瘤剂的效用, 公开在 US 5,137,918, Weiershausen 等人; 特别地实施例 1, 第 6 栏中。还参见, EP 0 242 851 A1。</p>
 <p style="text-align: center;">67</p> <p style="text-align: center;">(404951-53-7)</p>	<p>化合物 67, 达西司他, (2E)-N-羟基-3-[4-[[[(2-羟基乙基)[2-(1H-咪唑-3-基)乙基]氨基]甲基]苯基]-2-丙烯酰胺, 是具有作为抗肿瘤剂的效用的组蛋白脱乙酰酶抑制剂, 并公开在 Remiszewski 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (2003) 46, 4609-4624 中。Remiszewski 化合物 9 公开在表 2, 第 4614 页中, 且制备公开在第 4617-4618 页。还参见, WO 2003/066885。</p>
 <p style="text-align: center;">68</p>	<p>化合物 68, 伏立诺他, SAHA, 辛二酰苯胺异羟肟酸, N1-羟基-N8-苯基-辛二酰胺, 具有作为抗肿瘤剂的效用的组蛋白脱</p>

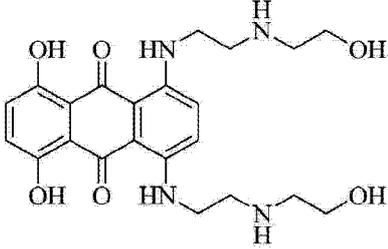
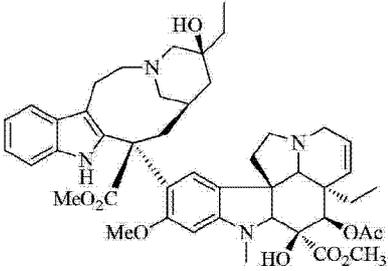
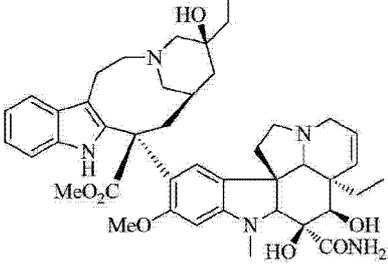
<p style="text-align: center;">活性物 (CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
<p style="text-align: center;">(149647-78-9)</p>	<p>乙酰酶抑制剂，公开在 WO 95/31977, Breslow 等人中。Beslow 合成公开在一般程序 D, 第 56-57 页中。还参见, US 5,369,108 和 Stowell 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1995) 38(8), 1411-1413。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>69</p> </div> <p style="text-align: center;">(159351-69-6)</p>	<p>化合物 69, 依维莫司, 42-O-(2-羟基乙基)-雷帕霉素, 具有作为免疫抑制剂的效用, 公开在 WO 94/09010, Cottons 和 Sedrani 中。第 21 和 22 页中的 Cottons 实施例 8 公开化合物 69 的合成。还参见, US 6,620,325 和 Sorbera 等人 <i>Drugs of the Future</i> (1999) 24(1), 22-29。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>70</p> </div> <p style="text-align: center;">(53123-88-9)</p>	<p>化合物 70, 西罗莫司/雷帕霉素, 是从吸水链霉菌 (<i>Streptomyces hygroscopicus</i>) 分离的具有免疫调节性质的三烯大环内酯类抗生素。制备和表征描述在 US 3,929,992, Sehgal 等人, 特别地在第 5 至 11 栏中。三烯杀真菌剂雷帕霉素通过在水培养基中培养吸水链霉菌来制备。因此, 将吸水链霉菌 NRRL 5491 在大豆粉 4、葡萄糖 2、(NH₄)₂SO₄ 0.3 和 CaCO₃ 0.15% 的发酵剂培养基中温育, 且在相同的培养基中在第 2 阶段之后, 转移至包含大豆粉 3、葡萄糖 2、(NH₄)₂SO₄ 0.1、KH₂PO₄ 0.5% 和消泡剂的 160 l。在 25℃ 且通风和搅拌下进行温育。</p>

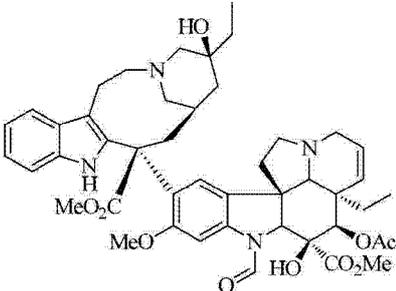
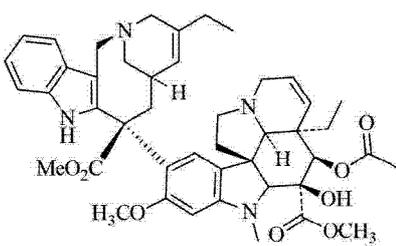
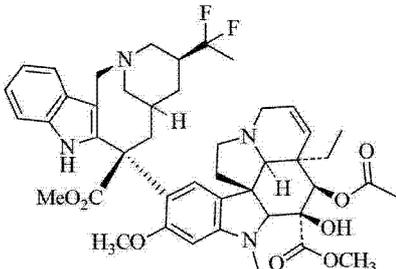
[0406]

[0407]

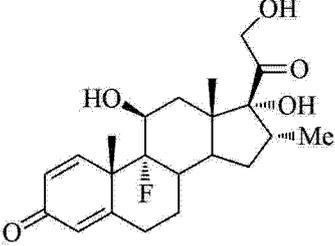
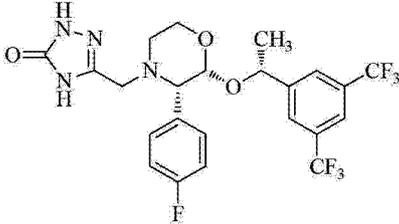
活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
	<p>在 2 天之后，每天加入 1.5% 葡萄糖。当滴定度是约 60 mg/l 时，在第 4-5 天停止发酵。雷帕霉素通过溶剂萃取菌丝体，吸附至硅胶和从醚结晶来纯化。还参见，Fretz 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1991) 113(4), 1409-1411 和 US 3,929,992。</p>
 <p style="text-align: center;">71</p> <p style="text-align: center;">(104987-11-3)</p>	<p>化合物 71，他克莫司，是有效的免疫抑制剂且可以从筑波链霉菌 (<i>Streptomyces tsukubaensis</i>) no. 9993 分离 (参见 EP 184162 和 Kino 等人, <i>J. Antibiot.</i> (1987) 40, 1249) 或可以被合成 (Jones 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1989) 111, 1157.)。</p>
 <p style="text-align: center;">72</p> <p style="text-align: center;">(144510-96-3)</p>	<p>化合物 72，匹杉琼，是插入 DNA 并抑制拓扑异构酶 II 且在结构上与米托蒽醌相似的氮杂-蒽醌类似物。化合物 72 可以基于 EP 503537 中公开的程序或在 Krapcho 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1994) 37, 828 中公开的程序来制备。</p>

[0408]

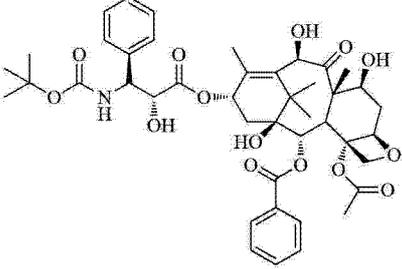
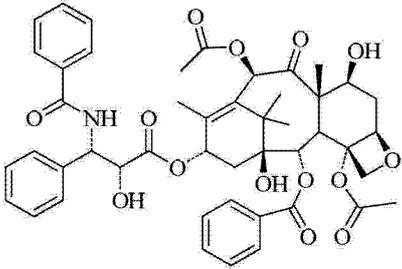
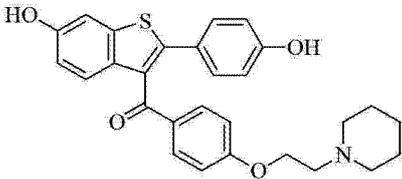
<p style="text-align: center;">活性物 (CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
<div style="text-align: center;">  <p>73</p> <p>(65271-80-9)</p> </div>	<p>化合物 73, 米托蒽醌, 是一种具有抗肿瘤活性的免疫抑制的和抑制细胞的蒽二醌。化合物 73 通过在以下中公开的程序中的任一种来制备: Zee-Cheng 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1978) 21, 291; Murdock 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1979) 22, 1024; DE 2835661 和 US 4,197,249。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>74</p> <p>(865-21-4)</p> </div>	<p>化合物 74, Vinblastine, 长春碱, 是从长春花属夹竹桃科长春花分离的抗肿瘤生物碱; 抑制微管组装。制备公开在 US 3,097,137, Beer 等人中; 参见实施例 1-2, 第 4-5 栏。鉴定: Noble 等人, <i>Ann. N.Y. Acad. Sci.</i> (1958) 76, 882-894。分离和表征: Gorman 等人, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1959) 81, 4745 和 4754; US 3,097,137。结构: N. Neuss 等人, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 86, 1440 (1964)。</p>
<div style="text-align: center;">  <p>75</p> <p>(53643-48-4)</p> </div>	<p>化合物 75, 长春地辛, 长春碱, 3-(氨基羰基)-O⁴-去乙酰-3-二(甲氧基羰基)长春碱; 去乙酰基长春花碱酰胺, 是长春碱的合成衍生物且具有作为抗肿瘤剂的效用。化合物 130 的制备公开在 US 4,203,898 中。例如在 Cullinan 实施例第 16-18 栏示出制备。还参见 Barnett 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1978) 21(1), 88-96。</p>

<p style="text-align: center;">活性物 (CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">76</p> <p style="text-align: center;">(57-22-7)</p> </div>	<p>化合物 76, 对于(+)-长春新碱, 该抗肿瘤生物碱从长春花属(长春花 <i>G. Don</i>)夹竹桃科分离: Svoboda, <i>Lloydia</i> (1961) 24, 173, 且结构公开在 Neuss 等人, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1964) 86, 1440 中。还参见, Neuss 等人, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1964) 86, 1440 和 Moncrief 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1965) 87, 4963。</p>
<p>[0409]</p> <div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">77</p> </div>	<p>化合物 77, Nor-5'-脱水长春碱, 长春瑞滨, (2β,3β,4β,5α,12R,19α)-4-(乙酰氧基)-6,7-二脱氢-15-[(2R,6R,8S)-4-乙基-1,3,6,7,8,9-六氢-8-(甲氧基羰基)-2,6-亚甲基-2H-氮杂环辛间四烯并[4,3-b]吲哚-8-基]-3-羟基-16-甲氧基-1-甲基白坚木米定-3-羧酸甲酯; 3',4'-二脱氢-4'-脱氧-C'-去长春碱, 具有作为抗肿瘤剂的效用。制备描述在 US 4,307,100 中。</p>
<div style="text-align: center;">  <p style="text-align: center;">78</p> <p style="text-align: center;">(162652-95-1)</p> </div>	<p>化合物 78, 长春氟宁, 是具有微管不稳定和抗血管生成活性的半合成长春花生物碱。化合物 78 可以通过以下中的任一个来制备: FR 2707988; US 5,620,985; 和 Fahy 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1997) 119, 8576。</p>

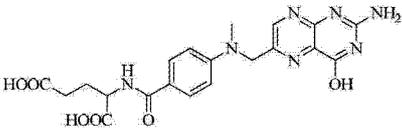
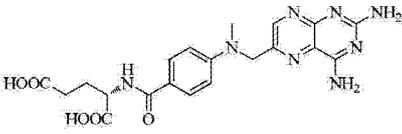
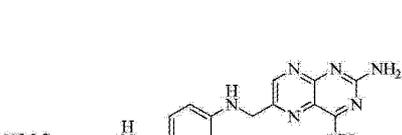
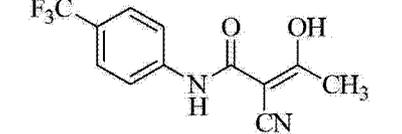
[0410]

活性物 (CAS RN)	生物活性和/或合成方法
 <p style="text-align: center;">79 (378-44-9)</p>	<p>化合物 79, 倍他米松, 抗炎药和免疫抑制剂, 其可以根据以下程序中的任一个来制备: Taub 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1958) 80, 4435; Oliveto 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1958) 80 6688; Taub 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1960) 82, 4012; US 3,053,865; 和 US 3,104,246。</p>
 <p style="text-align: center;">80</p>	<p>化合物 80, 阿瑞匹坦, 具有选择性神经激肽-1(NK-1)受体拮抗剂活性且可用作镇吐药。根据在以下中见到的程序来制备: WO 95/16679; US 5,719,147; Hale 等人, <i>J. Med. Chem.</i> (1998) 41, 4607; 和 Brands 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (2003) 125, 2129。</p>

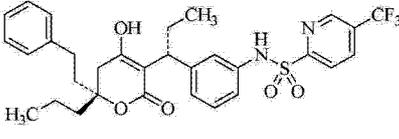
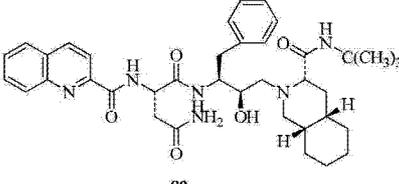
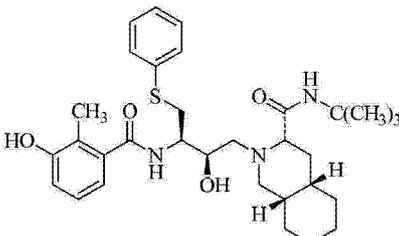
[0411]

<p style="text-align: center;">活性物</p> <p style="text-align: center;">(CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
 <p style="text-align: center;">81</p> <p style="text-align: center;">(114977-28-5)</p>	<p>化合物 81, 多西他赛, 是使用从欧洲浆果紫杉属红豆杉科红豆杉树的针叶萃取的天然前体 10-脱乙酰巴卡丁 III 制备的紫杉醇的半合成衍生物。化合物 81 是促进微管的组装和抑制它们解聚成游离微管蛋白的抗有丝分裂剂。化合物 81 根据以下中的任一个来制备: EP 253738; US 4814470; 和 <i>Tetrahedron</i>(1989) 45, 4177。</p>
 <p style="text-align: center;">82</p> <p style="text-align: center;">(33069-62-4)</p>	<p>化合物 82, 紫杉醇, 可用于治疗乳腺癌的抗增殖剂, 其首先从太平洋红豆杉树短叶红豆杉的树皮中作为 l-形式被分离出来; 促进微管组装和抑制微管蛋白解组装工艺。化合物 82 的分离和结构公开在 Wani 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1971) 93, 2325 中。化合物 82 还可以根据 Holton 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1994) 116, 1597, 1599 或 Nicolaou 等人 <i>Nature</i> (1994) 367, 630 来制备。</p>
 <p style="text-align: center;">83</p> <p style="text-align: center;">(84449-90-1)</p>	<p>化合物 83, 雷洛昔芬, 是非甾体类的选择性雌激素受体调节剂(SERM), 其通过以下中公开的程序中的任一个来制备: EP 62503; US 4418068; 和 Jones 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1984) 27, 1057。</p>

[0412]

<p style="text-align: center;">活性物</p> <p style="text-align: center;">(CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
 <p style="text-align: center;">84</p> <p style="text-align: center;">(2410-93-7)</p>	<p>化合物 84, 甲氨蝶呤, 其制备公开在 Cosulich 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1948) 70, 1922 和 US 2,563,707 中。</p>
 <p style="text-align: center;">85</p> <p style="text-align: center;">(59-05-2)</p>	<p>化合物 85, 氨甲喋呤, 是叶酸拮抗剂, 其可用于治疗癌症。根据在以下中描述的程序来制备: Seeger 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> (1949) 71, 1753; 和 US 2,512,572。</p>
 <p style="text-align: center;">86</p> <p style="text-align: center;">(54-62-6)</p>	<p>化合物 86, 氨喋呤, 是用于化学疗法的具有免疫抑制性质的抗肿瘤药。从以下制备: 2,4,5,6-四氨基嘧啶硫酸盐、2,3-二溴丙醛和对氨基苯甲酰谷氨酸: Seeger 等人 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 69, 2567 (1947); 从 6-(溴甲基)-2,4-二氨基嘧啶 HBr: Piper, Montgomery, <i>J. Heterocycl. Chem.</i> (1974) 11, 279。</p>
 <p style="text-align: center;">87</p> <p style="text-align: center;">(163451-81-8)</p>	<p>化合物 87, 特立氟胺, 是如在 WO 91/17748 和 US 5,494,911 中描述地制备的改变病情抗风湿药。</p>

[0413]

<p style="text-align: center;">活性物</p> <p style="text-align: center;">(CAS RN)</p>	<p style="text-align: center;">生物活性和/或合成方法</p>
 <p style="text-align: center;">88</p> <p style="text-align: center;">(174484-41-4)</p>	<p>化合物 88, 替拉那韦, 是根据以下制备的非肽 HIV 蛋白酶抑制剂: WO 95/30670; US 5,852,195; Turner 等人 <i>J. Med. Chem.</i> (1998) 41, 3467; 和 Fors 等人 <i>J. Org. Chem.</i> (1998) 63, 7348。</p>
 <p style="text-align: center;">89</p> <p style="text-align: center;">(127779-20-8)</p>	<p>化合物 89, 沙奎那韦, 是根据以下中的任一个制备的选择性 HIV 蛋白酶抑制剂: EP 432695; US 5,196,438; 和 Parkes 等人, <i>J. Org. Chem.</i> (1994) 59, 3656。</p>
 <p style="text-align: center;">90</p> <p style="text-align: center;">(159989-64-7)</p>	<p>化合物 90, 奈非那韦, 是根据 WO 95/09843 和 US 5,484,926 中所描述的程序制备的 HIV 蛋白酶抑制剂。</p>

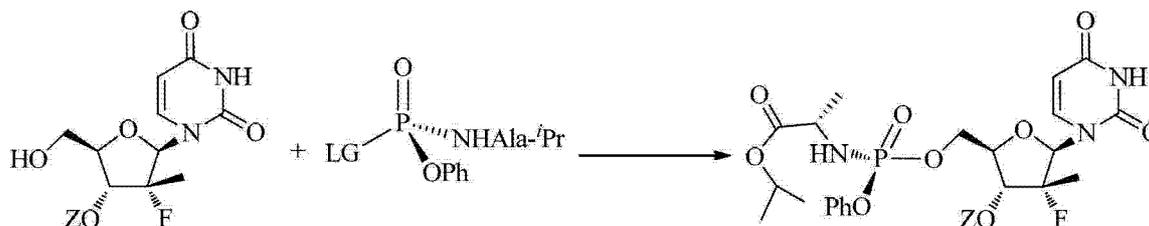
[0414] 并不受实施例限制, 以下实施例用来促进更好理解所要求保护的发明。

[0415] P. D. Howes 等人 *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2003, 第 22 卷, 第 5-8 期, 第 687-689 页 (“Howes”) 公开通过与氯化叔丁基镁反应而获得的 2'-氨基磷酸酯和 5'-氨基磷酸酯。此处, Howes 公开了当 3'-脱氧-胞苷核苷与 (S)-2-[氯-苯氧基-磷酰基氨基] 丙酸甲酯在 1.2 当量的氯化叔丁基镁的存在下反应时, 在 2'-位的选择性磷酸化发生, 但在另外当量的氯化叔丁基镁的情况下在 5'-位的选择性磷酸化发生。本公开相反于 Howes' 方案 1 中公开的那些。

[0416] 通常, 衍生自例如本文公开的活性物中任一种的式 I 的化合物可以在与式 II 的化合物反应之后获得。以下实施例不意图限制所公开的和所要求保护的题目的范围, 而是仅用于更好地阐释本文公开的实施方案。

[0417] 氨基磷酸酯核苷酸的制备。

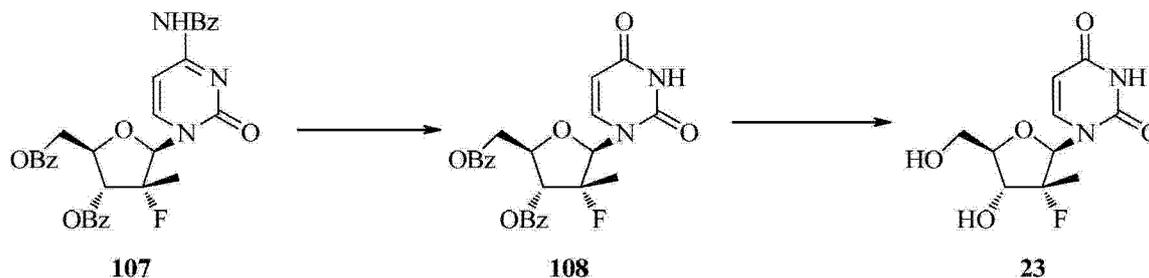
[0418]



[0419] 为了制备上面示出的尿苷核苷 (Z=H, 但为了说明性的目的, Z 还可以是封端基团 (比较化合物 91-94)), 可以在已经有效地以试验厂规模生产的 23 (参见下文) 的某些 3', 5'-二酰基化类似物 (108) 的合成中利用高级三苯甲酰化胞苷中间体 (107) (参见 WO 2006/031725 或 US2006/0122146, 两者通过引用以它们整体并入)。发现以下方法是可缩放的和成本节约的。

[0420] 3', 5'-O-二苯甲酰基-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基-N⁴-苯甲酰基胞苷 (107) 通过在 WO 2006/031725 (US 2006/0122146) 和 WO 2008/045419 (US2008/0139802) 中公开的方法来获得, 两者的主题据此通过引用以其整体并入。107 用 70% 乙酸水溶液来处理以形成 3', 5'-O-二苯甲酰基-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基-尿苷 (108)。苯甲酰酯也可以通过许多方法来水解, 例如, 醇溶剂中的醇盐, 例如甲醇中的甲醇钠、甲醇中的碳酸钾或乙醇类似物、烷基胺例如甲醇中的甲胺、丁胺等。甲醇氨被选择用于较大规模的操作。尿苷产物 (23) 可以通过结晶来纯化以提供来自三苯甲酰化胞苷 (107) 的 70% 收率。

[0421]

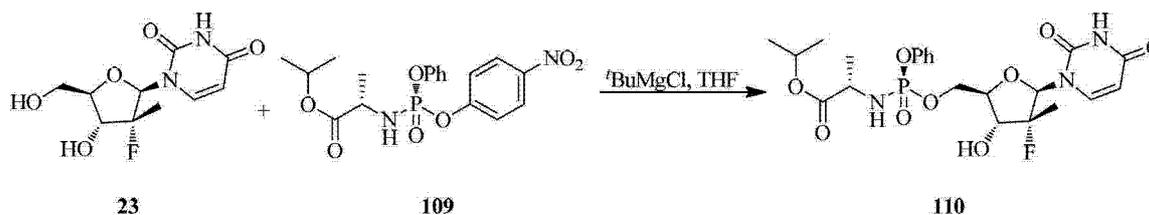


[0422] 实施例 1. 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷 (23) 的制备

[0423] 在 10L 烧瓶中, 加入 3', 5'-O-二苯甲酰基-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基-N⁴-苯甲酰基胞苷 107 (500g, 0.874mol) 和 70% 乙酸水溶液 (7.5L)。将溶液加热至回流 (110°C), 持续 20h。TLC 表明完全反应 (Rf 0.6, 在二氯甲烷 (DCM) 中的 5% 甲醇中)。将混合物冷却至环境温度并用水 (2L) 稀释。在搅拌 2h 之后, 通过过滤收集所得到的沉淀物, 且固体用水 (5L) 冲洗并在大气压下在环境温度下干燥 12h 以提供 360g (88%)。该二苯甲酰基尿苷中间体 108 通过在 0°C 下将其全部加入新鲜制备的甲醇氨 (5.4L, 约 25%) 而被直接用于下一个步骤。该温度被维持 3h 且然后使其升温至 15°C, 持续 24h。TLC 表明完全反应 (Rf 0.4, 在 DCM 中的 10% 甲醇中)。反应混合物通过 Celite 床过滤并在减压下浓缩以产生粗产物 (216g)。将粗产物用乙酸乙酯 (325mL) 在环境温度下搅拌 3h。所得到的固体通过过滤收集并用乙酸乙酯 (216mL) 洗涤。将固体在真空下在环境温度下干燥 4h 以提供 160g (78%) 的以 98.7% HPLC 纯度的所需产物 23。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 11.44 (br s, 1H, NH), 7.95 (d, 1H, C-6 H), 5.97 (d, 1H, C-1' H), 5.64 (d, 1H, C-5H), 3.84-3.77 (m, 3H, C-5' -Ha, C-3' H, C-4' H), 3.63-3.60 (m, 1H, C5' -Hb), 1.23 (d, 3H, C-2' -CH₃)。ES-MS M-1259。

[0424] 实施例 2. 110 的制备。

[0425]

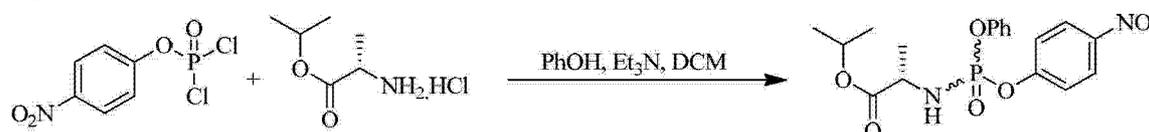


[0426] 在室温下在 3min 时间内向 1-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-氟-4-羟基-5-羟基甲基-3-甲基-四氢-咪喃-2-基)-1H-咪啉-2, 4-二酮 23 (32mg, 0.12mmol) 在干燥 THF (1mL) 的搅拌溶液中加入氯化叔丁基镁的 1M 溶液 (0.26mL, 0.26mmol, 2.1 当量)。在 30min 之后, 在 3min 时间内滴加 (S)-2-[(R)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]丙酸异丙酯 (109) 在 THF (0.5mL) 中的溶液。使混合物室温下搅拌 42h, 且然后用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 淬灭。混合物在乙酸乙酯和水之间分配。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥并浓缩。使用 0-4% 甲醇 / 二氯甲烷梯度对残留物进行层析, 以得到 110 的泡沫状固体 (29mg, 44.5% 收率)。

[0427] 110 数据: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.63 (br s, 1H, NH), 7.47 (d, 1H, C6-H), 7.30 (m, 2H, 邻芳族的), 7.26-7.18 (m, 3H, 间、对芳族的), 6.18 (br d, 1H, C1'-H), 5.70 (d, 1H, C5-H), 5.02 (七重峰, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$), 4.53 (m, 2H, C-5'- H_2), 4.11 (d, 1H, C3'-H), 3.97 (m, 3H, C3' OH, C4'-H, α - $\text{CH}-\text{CH}_3$), 3.77 (br s, 1H, α -NH), 1.39 (d, 3H, C2'- CH_3), 1.37 (d, 3H, α - CH_3), 1.24 (d, 6H, $\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$)。

[0428] 实施例 3. (S)-2-[(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]丙酸异丙酯的制备:

[0429]



[0430] 在 -78°C 下在 20min 的时间内, 向 4-硝基苯基二氯磷酸酯 12.8g, 50mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 的搅拌溶液加入苯酚和三乙胺 (7.7mL, 55mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 的溶液。将混合物在该温度下搅拌 30min 且然后在 0°C 下转移至容纳二氯甲烷 (100mL) 中的 L-丙氨酸异丙酯盐酸盐 (8.38g, 50mmol) 的另一圆底烧瓶。在 15min 的时间内向混合物加入第二批三乙胺 (14.6mL, 105mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 1h, 且然后蒸发溶剂。残留物用乙酸乙酯 (150mL) 研磨并滤出白色固体。将滤液在减压下浓缩以产生浅黄色油。粗化合物使用 0-20% 乙酸乙酯 / 己烷梯度进行色谱层析以产生产物 (17g, 83% 收率), 其为约 1:1 比率的非对映体的混合物形式。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3): δ -2.05, -2.10; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22 (dd, $J=6.2\&3.0\text{Hz}$, 6H); MS (ESI) m/z 407 ($\text{M}-1$) $^+$ 。

[0431] (S)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]丙酸异丙酯 (109) 的结晶:

[0432]



[0433] 使 (S)-2-[(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]-丙酸异丙酯 (3.4g) 溶解在 IPE (6mL) 中。向上述溶液加入己烷 (1mL), 同时手动振摇, 直到溶液是浑浊的。然后将几滴 IPE 加入到混合物中, 以产生澄清溶液。在室温下轻轻搅拌混合物 20h。将获得的白色的和细的结晶固体过滤, 用 1:1 的 IPE/己烷的混合物洗涤并干燥以产生白色绒毛状固体 (820mg, 24% 收率) mp 52 (收缩) 62-66 (熔融物)。 ^{31}P NMR (162MHz, CDCl_3): δ -2.05; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 7.26-7.18 (m, 3H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.22 (dd, $J=6.2\&3.0\text{Hz}$, 6H); MS (ESI) m/z 407 ($\text{M}-1$) $^+$ 。已经通过单晶 X 射线结晶学证实 109 的立体化学, 如由在下面呈现的 ORTEP 表示法证明的 (其中 $\text{P}=\text{O}$ 从观察者突出)。

[0434] 109 的 X 射线结晶学

[0435] 109, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{PO}_7$, 结晶为单斜晶空间群 $\text{P}2_1$ (系统缺 $0k0$: $k=\text{奇数}$), 其中 $a=5.3312(4)\text{\AA}$, $b=15.3388(8)\text{\AA}$, $c=23.7807(13)\text{\AA}$, $\beta=92.891(3)^\circ$, $V=1942.2(2)\text{\AA}^3$, $Z=4$, 和 $d_{\text{calc}}=1.397\text{g}/\text{cm}^3$ 。在 Bruker APEX II CCD 区域探测器上收集的 X 射线强度数据, 其使用温度为 100(1)K 的石墨-单色 $\text{Mo-K}\alpha$ 辐射 ($\lambda=0.71073\text{\AA}$)。从一系列三十六个 0.5° 旋转帧 (曝光 30 秒) 进行初步索引。收集总共 3608 个帧, 其中晶体与探测器的距离为 70.00mm, 旋转宽度为 0.5° 且曝光为 20 秒:

[0436]

扫描类型	2θ	ω	φ	χ	帧
φ	-35.50	279.40	27.32	48.96	725
φ	24.50	22.31	35.56	69.08	692
ω	-13.00	321.68	247.79	69.08	95
φ	34.50	204.08	28.21	-92.80	293
φ	-30.50	310.60	214.10	54.21	361
φ	32.00	304.67	24.47	50.72	722
φ	-35.50	122.14	316.59	-78.84	720

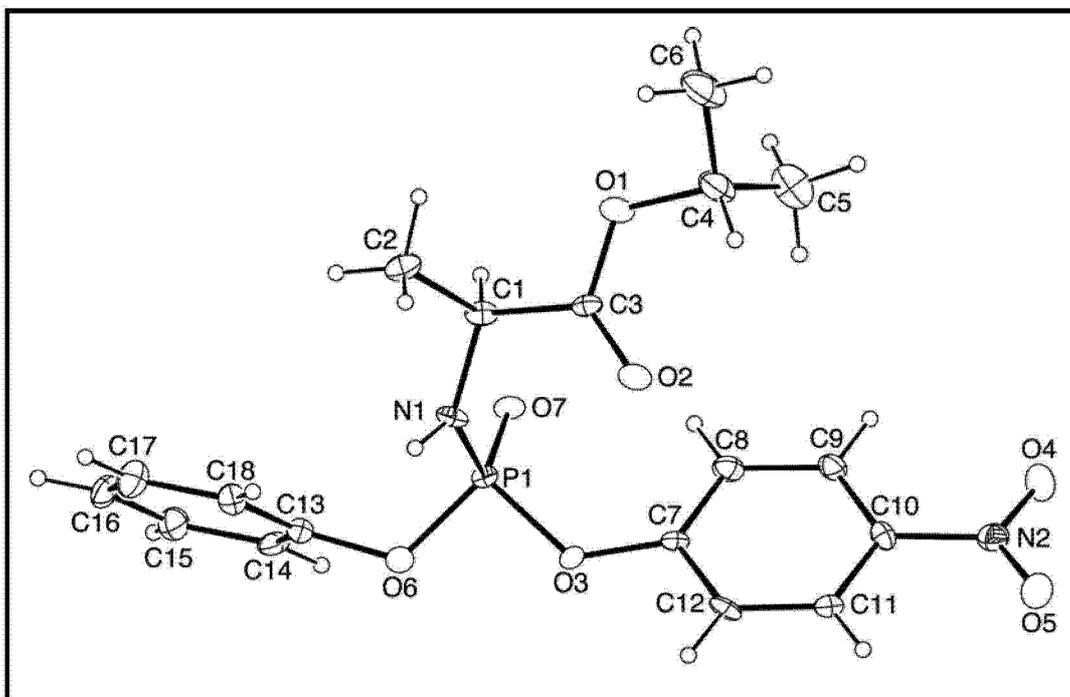
[0437] 旋转帧使用 SAINT (Bruker (2009) SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.) 积分, 产生非平均的 F^2 和 $\sigma(F^2)$ 值的列表, 然后其传递至 SHELXTL (Bruker (2009) SHELXTL. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA.) 程序包以用于在 Dell Pentium 4 计算机上进行进一步处理和结构解析。在 $1.58 \leq \theta \leq 25.09^\circ$, $-6 \leq h \leq 6$, $-18 \leq k \leq 18$, $-28 \leq l \leq 28$ 的范围内测量总共 6909 个反射, 从而产生 6909 个独特反射角 ($R_{\text{int}}=0.0581$)。强度数据被校正用于 Lorentz 和偏振效应, 并使用 SADABS (Sheldrick, G. M. (2007) SADABS. University of Gottingen, Germany.) (最小和最大透射率 0.6093, 0.7452) 用于吸收。

[0438] 结构通过直接方法 (SHELXS-97 (Sheldrick, G. M. (2008) Acta Cryst. A64, 112-122.)) 进行解析。基于 F^2 使用 SHELXL-97 (Sheldrick, G. M. (2008) Acta Cryst.

A64, 112-122.) 通过全矩阵最小二乘法修正。在修正过程中使用全反射。加权方案使用 $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.0000P)^2+14.0738P]$, 其中 $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$ 。非-氢原子被各向异性地修正, 且氢原子使用波束模型进行修正。修正集中至 $R1=0.0847$ 和 $wR2=0.1899$, 对于 6173 观察的 $F>4\sigma(F)$ 的反射角, 且对于所有 6909 独特非-零反射角和 512 个变量, $R1=0.0963$ 和 $wR2=0.1963$ 和 $GOF=1.119$ ($R1=\sum||F_o|-|F_c||/\sum|F_o|$; $wR2=[\sum w(F_o^2-F_c^2)^2/\sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$; $GOF=[\sum w(F_o^2-F_c^2)^2/(n-p)]^{1/2}$; 其中 n = 反射角数和 p = 修正的参数数量)。最小方差的最大 Δ/σ 是 0.000, 且两个最显著峰在最终差值 Fourier 中是 +0.402 和 -0.559 e/Å³。

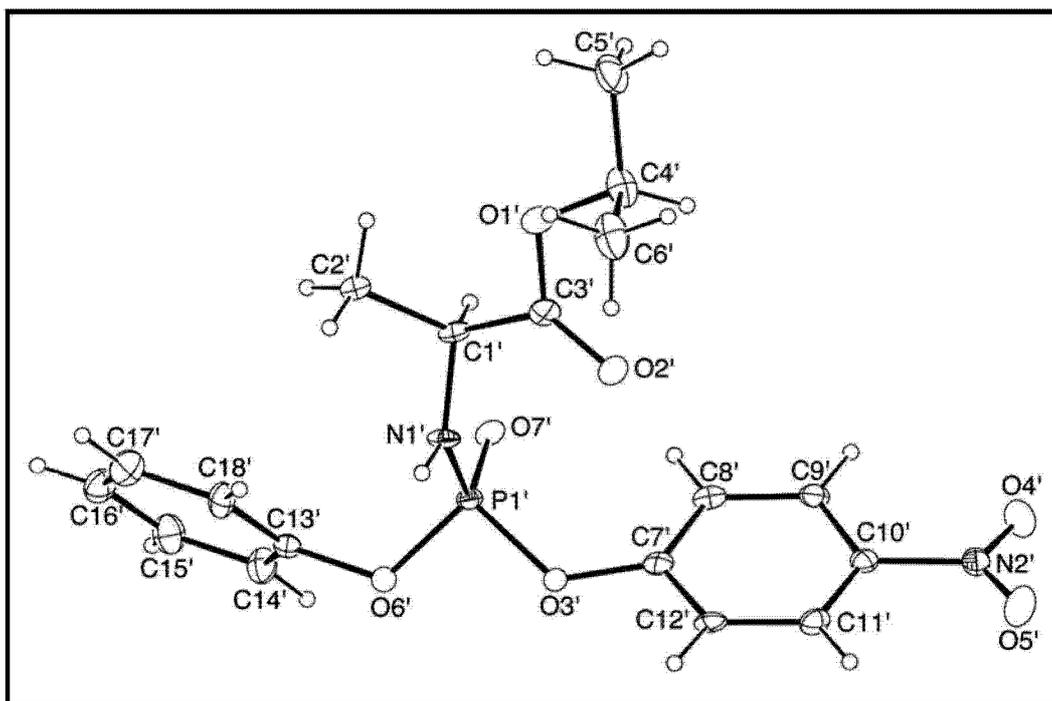
[0439] 表 1 列出细胞信息、数据收集参数和修正数据。表 2 和表 3 中给出最终的定位参数。图 1A 和图 1B 是具有显示的 30% 概率热椭圆体的不对称单元中两个分子的 ORTEP (“ORTEP-II :A Fortran ThermalEllipsoid Plot Program for Crystal Structure Illustrations”. C. K. Johnson(1976) ORNL-5138.) 表示法。

[0440]



[0441] 图 1A. 具有 30% 概率热椭圆体的不对称单元中的分子 no. 1109 的 ORTEP 图。

[0442]



[0443] 图 1B. 具有 30% 概率热椭圆体的不对称单元分子 no. 2109 的 ORTEP 图。

[0444] 表 1. 109 的结构确定概述

[0445]

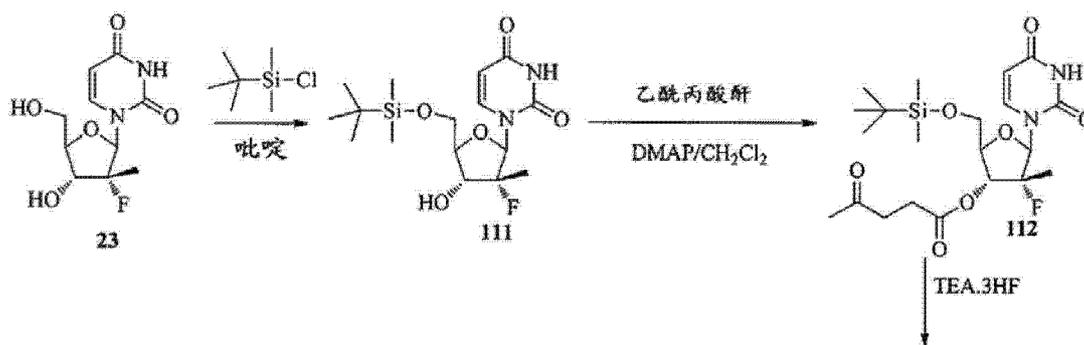
经验式	$C_{18}H_{21}N_2PO_7$
分子量	408.34
温度	100(1) K
波长	0.71073 Å
晶体体系	单斜晶
空间群	$P2_1$
晶胞常数:	
a	5.3312(4) Å
b	15.3388(8) Å
c	23.7807(13) Å
β	92.891(3)°
体积	1942.2(2) Å ³
Z	4

[0446]

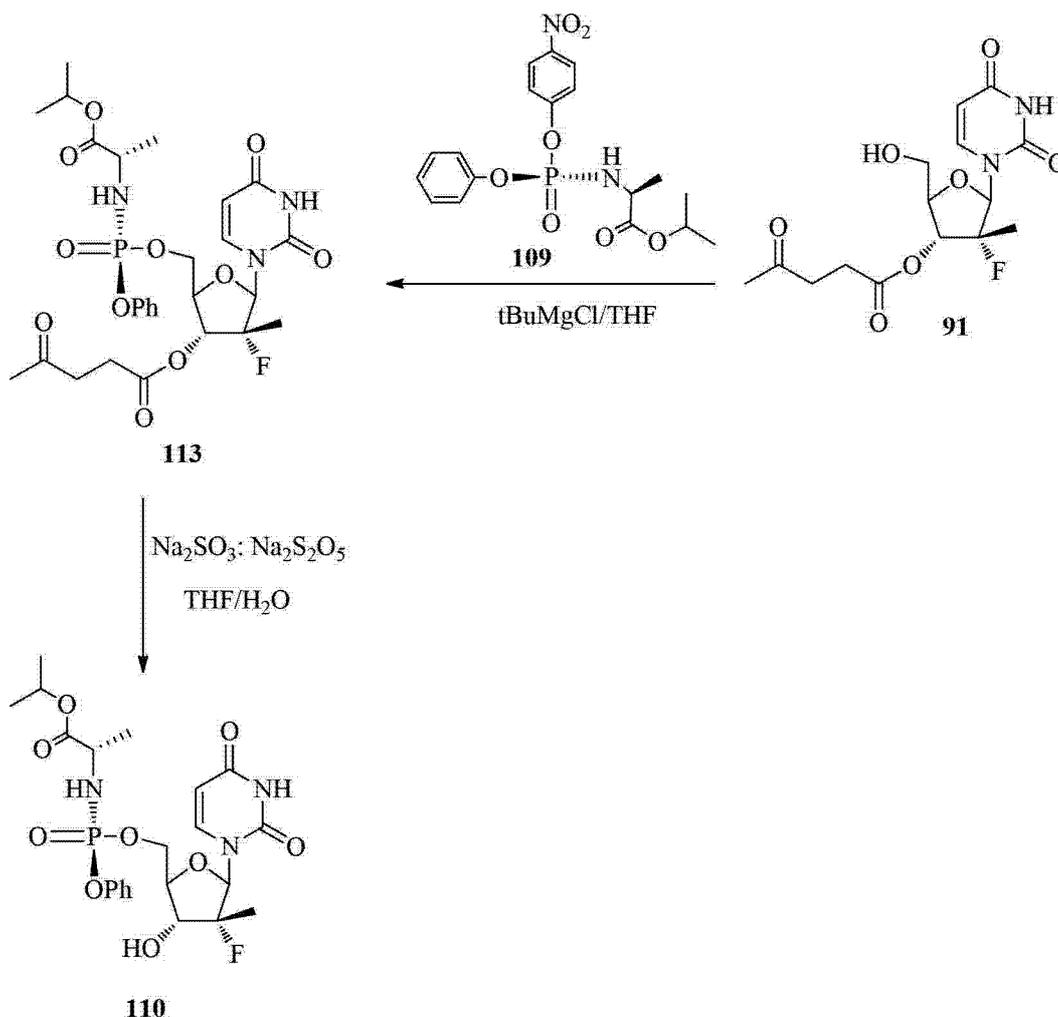
密度(计算的)	1.397 Mg/m ³
吸收系数	0.185 mm ⁻¹
F(000)	856
晶体大小	0.40 x 0.10 x 0.08 mm ³
数据收集的 θ 范围	1.58至25.09°
索引范围	-6 \leq h \leq 6, -18 \leq k \leq 18, -28 \leq l \leq 28
收集的反射角	6909
非依赖性反射角	6909 [R(int) = 0.0581]
完整率至 $\theta = 25.09^\circ$	99.6%
吸收校正	来自等同值的半经验
最大和最小透射率	0.7452和0.6093
修正方法	全矩阵最小二乘法, F ²
数据/约束/参数	6909 / 1 / 512
拟合优度, F ²	1.119
最终R指数[I > 2 σ (I)]	R1 = 0.0847, wR2 = 0.1899
R指数(所有数据)	R1 = 0.0963, wR2 = 0.1963
绝对结构参数	0.1(2)
最大不同峰和孔	0.402和-0.559 e. \AA^{-3}

[0447] 实施例 4. 使用 91 作为合成中间体来制备 110。

[0448]



[0449]



[0450] a) 5'-O-叔丁基二甲基甲硅烷基-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷 (111) 的合成:

[0451] 在 45min 的时间内在环境温度下向 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷 (23.81g, 312mmol) 在干燥吡啶 (750mL) 中的搅拌溶液滴加 TBDMSCl (103.19g, 685.6mmol) 在干燥吡啶 (500mL) 中的溶液。在环境温度下搅拌反应 24h。将甲醇 (85mL) 加入到反应混合物中, 并将其搅拌 10min, 且然后在减压下蒸馏出溶剂。将热水 (45°C) (1L) 加入到反应物质中, 并将混合物用乙酸乙酯 (2x500mL) 萃取, 用水 (1x500mL) 洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥。蒸馏出乙酸乙酯, 并将获得的残留物与甲苯 (2x500mL) 共蒸发以产生白色泡沫状的粗的 111。产量 = 116.9g (定量的)。

[0452] $^1\text{H NMR}$: CDCl_3 (300MHz): δ 0.1 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.22 (d, 3H, J=21Hz), 2.50 (s, 2H), 3.75-4.05 (m, 4H), 5.54 (d, 1H, J=9Hz), 5.73 (s, 1H), 6.0 (d, 1H, J=18Hz), 7.81 (d, 1H, J=9Hz), 8.57 (br, s, 1H), 11.1 (s, 1H)。

[0453] b) 5'-O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-3'-O-乙酰丙酸基-2'-脱氧-2'-氟代 2'-C-甲基-尿苷 (112) 的合成:

[0454] 向核苷 111 (116.9g, 312.1mmol) 在 DCM (1L) 中的搅拌溶液加入 DMAP (30.5g, 249.7mmol), 并将其在 RT 下搅拌 20min。将乙酰丙酸酐 (133.6g, 642.3mmol) 在 DCM (200mL) 中的溶液加入到混合物中, 并将其搅拌 24h。混合物的 TLC 表明反应完成。加入冷水 (500mL) 并将混合物搅拌 20min。分离层, 且有机层用饱和碳酸氢钠溶液 (2x250mL)

洗涤,经无水硫酸钠干燥,且然后在减压下蒸馏溶剂以产生黄色油。粗收率:197.6g(135%)。材料原样用于下一个步骤。

[0455] 112 数据:¹H NMR :CDCl₃(300MHz) δ 0.11(s, 6H), 0.94(s, 9H), 1.34(d, 3H, J=21Hz), 2.22(s, 3H), 2.6-2.89(m, 4H), 3.72(m, 1H), 4.01(d, 1H, J=12Hz), 4.23(d, 1H, J=9Hz), 5.33(dd, 1H, J=15Hz), 5.73(d, 1H, J=6Hz), 6.26(d, 1H, J=15Hz), 8.12(d, 1H, J=12Hz), 8.72(br, s, 1H)。

[0456] c) 3'-O-乙酰丙酸基-2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基-尿苷(91)的合成:

[0457] 将粗的112(197.6g, 312.1mmol-假定)溶解在向其加入TEA·3HF(50.3g, 312.1mmol)的DCM(1L)中,并将其在环境温度下搅拌过夜。混合物的TLC表明反应的约50%完成。加入另一等量的TEA·3HF(50.3g, 312.1mmol),并将反应混合物搅拌6h。该点的TLC表明约10%未反应的起始材料。加入另一0.25当量的TEA·3HF(12.5g, 78.0mmol),并将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物浓缩至干以产生黄色油。来自所有批次的粗制品通过硅胶柱色谱法(DCM中的0-2%MeOH)纯化以产生124.1g的白色泡沫固体状的3'-乙酰丙酸酯(从2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基尿苷经过三个步骤得到90%纯化收率)。

[0458] 91 数据:¹H NMR :CDCl₃(400MHz) δ 1.55(d, 3H, CH₃, J=20Hz), 2.36(s, 3H, CH₃), 2.8-3.03(m, 5H, CH₂CH₃), 3.91-3.96(dd, 1H, CH''), 4.2-4.25(m, 1H, CH'), 4.34(dd, 1H, CH, J=8Hz), 5.25(dd, 1H, J=16Hz), 5.93(d, 1H, J=8Hz), 8.20(d, 1H, J=8Hz), 9.18(s, 1H)。

[0459] d) (S)-2-{[(1R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-(R)-氟-3-(4-氧代戊酰基)-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸(S)-异丙酯(113):(同义词:4-氧代戊酸(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二羟基嘧啶-1(2H)-基)-4-氟-2-(((R)-((S)-1-异丙氧基-1-氧代丙-2-基)氨基)(苯氧基)磷酰基)氧基)甲基)-4-甲基四氢咪喃-3-基酯)的立体选择性合成:

[0460] e)

[0461] 向核苷(91, 1.00mmol, 358mg)在冷却至0℃的5ml无水THF中的溶液加入tBuMgCl(在THF中的1.7M, 2当量),并将其升温至环境温度并搅拌半小时。向该混合物以一批加入试剂(约97%手性纯度)(S)-2-[(S)-(4-硝基-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]丙酸异丙酯(109)(408mg, 1.00mmol, 1.00当量)并将其在环境温度下搅拌。在16h之后,留下~30%起始材料。反应混合物用饱和NH₄Cl溶液10ml淬灭,且水相用乙酸乙酯(3x25ml)萃取。合并的有机层用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥,然后蒸发至干以产生浅黄色泡沫(500mg)。这通过硅胶色谱法使用二氯甲烷中的2-5%甲醇来纯化以产生约97%P手性纯度的白色泡沫状的产物(275mg)和未反应的起始材料(162mg)。基于消耗的起始材料,收率是76%。

[0462] 113 数据:³¹P NMR(162MHz):3.7ppm; ¹H NMR(400MHz): δ 1.22(dd, 6H, J=6.4Hz), 1.37(s, 3H), 1.58(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.63-2.9(m, 4H), 4.0(d, 1H, J=8Hz), 4.2-4.33(m, 1H), 4.57(d, 1H, J=8Hz), 4.96-5.00(七重峰, 1H), 5.2(dd, 1H, J=9Hz), 5.42(d, 1H, J=8Hz), 6.19(d, 1H, J=18Hz), 7.15-7.35(m, 5H), 7.5(d, 1H, J=5.6Hz), 8.2(br, s, 1H)。

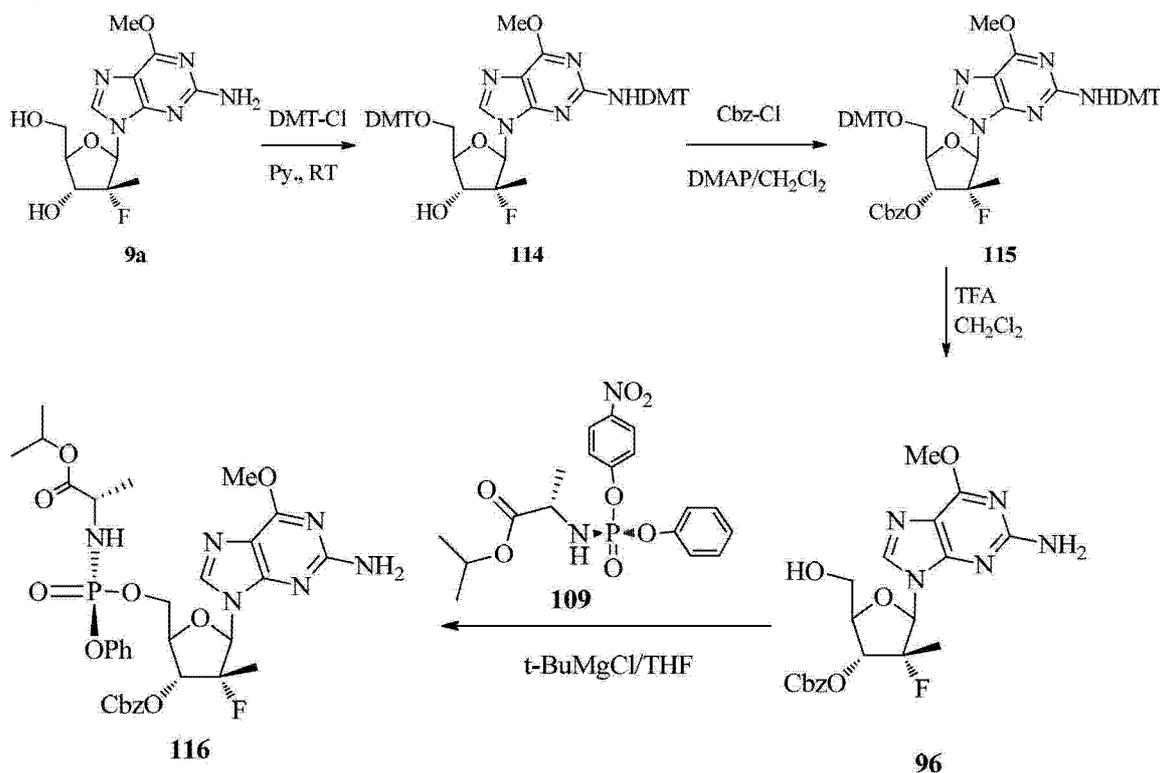
[0463] e) (S)-2-{[(1R, 4R, 5R)-5-(2, 4-二氧代-3, 4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}

基}-丙酸(S)-异丙酯(110)的合成

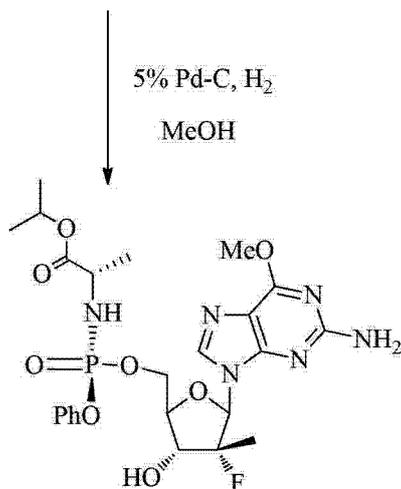
[0464] 通过将 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.51g) 和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0.57g) 加入水 (25mL) 中来制备亚硫酸钠溶液。向乙酰丙酸酯 (113, 250mg, 0.40mmol) 在无水 THF (2.5mL) 中的溶液加入 1.0ml 亚硫酸钠溶液。使其室温下搅拌 4h。将反应混合物倒入水 (15mL) 中并用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取, 干燥并蒸发以定量产生具有约 97%P 手性纯度的白色固体产物, 该纯度与直接从未保护的核苷产生的 110 的物理和光谱性质匹配。

[0465] 实施例 5. 使用 96 作为合成中间体来制备 117

[0466]



[0467]



117

[0468] a) (2R, 3R, 4R, 5R)-2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基)-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-4-甲基四氢

呋喃-3-醇(114)的合成:

[0469] 向(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-4-甲基四氢呋喃-3-醇(9a, 4g, 12.8mmol)在0℃下冷却的无水吡啶(100mL)中的溶液在氮气下分批加入DMT-Cl。将褐色溶液在环境温度下搅拌24小时。将混合物在减压下浓缩以除去大部分溶剂并加入饱和NaHCO₃(20mL)。混合物用水(150mL)和EtOAc(120mL)稀释。将有机层分离并用水(5x 120mL)、盐水洗涤,且经Na₂SO₄干燥。在除去溶剂之后,残留物经由柱色谱法(己烷中的20%EA至己烷中的80%EA)纯化以提供11.6g的白色泡沫固体状的产物114(定量收率)。

[0470] 114数据:¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 7.94(s, 1H), 7.39-7.37(m, 3H), 7.26-7.14(m, 17H), 6.84-6.80(m, 8H), 5.58(s, 1H), 4.04(br, 1H), 3.71-3.70(m, 14H), 3.68(m, 1H), 3.48(br, 2H), 3.20(d, 1H), 0.88(br, 3H)。

[0471] b)((2R, 3R, 4R, 5R)-2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-5-(2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲基)氨基)-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-4-甲基四氢呋喃-3-基)碳酸苄酯(115)的合成:

[0472] 向核苷114(2.52g, 2.75mmol)在无水DCM(8mL)中的溶液加入DMAP(1.01g, 8.2mmol),并将溶液在冰-水浴中在0℃下冷却。经由注射器将Cbz-Cl(0.77g, 4.2mmol)加入混合物中,并产生浑浊的反应混合物。将混合物在室温下搅拌24小时,并加入饱和NaHCO₃(10mL)。混合物在DCM和水中分配。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩成白色泡沫固体。残留物经由柱色谱法(己烷中的10~60%EtOAc)纯化,以提供2.74g白色泡沫固体状的产物115(收率,95%)。

[0473] 115数据:¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.87(s, 1H), 7.41-7.16(m, 24H), 6.79-6.75(m, 8H), 6.28(s, 1H), 5.65(br, 1H), 5.15(s, 2H), 4.28(d, 1H), 3.79-3.71(m, 15H), 3.55-3.52(m, 1H), 3.39-3.36(m, 1H), 0.93(br, 3H)。

[0474] c)((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)-4-甲基四氢呋喃-3-基苄基碳酸酯(96)的合成:

[0475] 将DCM(50mL)中的10%TFA溶液加入到装载有115(2.69g, 2.56mmol)的烧瓶中。将混合物在室温下搅拌2h,且其是完全的。加入饱和NaHCO₃(20mL),并将混合物在水和DCM中分配。将有机层浓缩,且固体残留物通过柱色谱法(硅胶,DCM中的0~5%2-PrOH)纯化以提供1.01g白色泡沫固体状的产物96(收率88%)。

[0476] 96数据:¹H-NMR(CDCl₃): δ 7.82(s, 1H), 7.39-7.33(m, 5H), 6.02(d, 1H, J=19.2Hz), 5.77(dd, 1H, J=20.8, 8.8Hz), 5.32-5.30(m, 1H), 5.20(s, 2H), 5.04(s, 2H), 4.34(d, 1H, J=8.8Hz), 4.15(m, 1H), 4.04(s, 3H), 3.85-3.79(m, 1H), 1.21(d, 3H, J=22.8Hz)。

[0477] d)SP-(2S)-2-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-3-(((苄氧基)羰基)氧基)-4-氟-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苄氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(116)的合成:

[0478] 在0℃下向核苷96(150mg, 0.34mmol)在1.5mL无水THF中的溶液加入t-BuMgCl在THF(1.0M, 0.41mL)中的溶液。将浑浊的混合物在环境温度下搅拌1h,且然后经由注射器将氨基磷酸酯试剂(约95%手性纯度)(S)-2-[(S)-(4-硝基苯氧基)苯氧基磷酰基氨基]丙酸异丙酯(109)(162mg, 0.4mmol)在1.5mL THF中的溶液滴加入到混合物。将混合物在

环境温度下搅拌 20h, 且约 29% 的起始材料保留。反应通过加入饱和 NH_4Cl (4mL) 来淬灭, 并加入 20mL EtOAc。在分离之后, 有机层用水 (3x 25mL)、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥。在除去溶剂之后, 油残留物通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{31}\text{P-NMR}$ 来检查。两种异构体的比率是约 12.5 : 1。主要异构体, $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 7.73 (s, 1H) ; $^{31}\text{P-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 4.02。

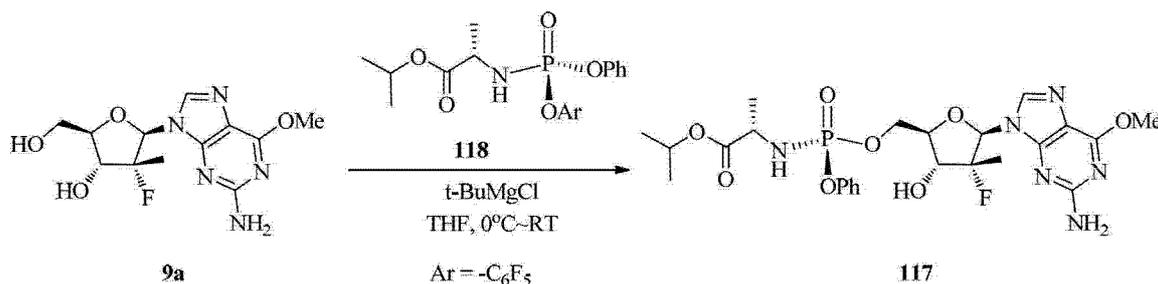
[0479] e) SP-(2S)-2-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (117) 的合成:

[0480] 向粗的氨基磷酸酯 116 在 MeOH (2.5mL) 中的溶液加入 5%Pd 炭 (40mg)。烧瓶中的气氛用氢气交换两次。将混合物在环境温度下在一个氢气大气压下搅拌 1h。混合物通过 Celite 短柱过滤, 并浓缩滤液。粗的残留物通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{31}\text{P-NMR}$ 来检查, 且两种异构体的比率是约 17 : 1, 有利于所需的 S_p 异构体 (117) 且通过薄层色谱法还匹配 S_p 异构体。 $^{31}\text{P-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: δ 4.91。

[0481] 以下示例的实施方案涉及具有不同离去基团的各种氨基磷酸酯试剂。

[0482] 实施例 6. 经由 (S)-2-(((S)-(全氟代苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (118) 合成 (S)-2-[(S)-[(1R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基]-丙酸异丙酯一水合物 (117) 并通过色谱法和结晶来分离。

[0483]



[0484] a) 制备 (S)-2-[(2, 3, 4, 5, 6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]丙酸异丙酯和经由结晶-诱发的动态拆分以单一批次分离 (S)-2-[(S)-(2, 3, 4, 5, 6-五氟-苯氧基)-苯氧基-磷酰基氨基]丙酸异丙酯 (118)。

[0485] 向装备有低温温度计和机械搅拌器的 1L 干燥的三颈烧瓶装载苯基二氯磷酸酯 (25g, 118.5mmol)。加入无水二氯甲烷 (125mL) 并将溶液冷却至 0°C。在 N_2 下在搅拌的同时迅速地加入丙氨酸酯盐 (烘干的) (19.86g, 1 当量)。将溶液冷却至约 -50°C (内部温度 (在 N_2 下在丙酮/干冰浴中)。在 0.5h 内在 -50°C 下经由滴液漏斗滴加三乙胺 (25.2g, 2.1 当量) 在 DCM (125mL) 中的溶液, 且将所得到的白色浆料在约 -50°C 下搅拌 0.5h。在 1.5h 内使混合物升温至高达 0°C, 且然后在 0.5h 内在 0°C 下经由滴液漏斗加入五氟苯酚 (21.82g, 1 当量) 和 TEA (13.2g, 1.1 当量) 在 75mL DCM 中的预混合冷却溶液 (注意: 在混合五氟苯酚和 TEA 时热量释放)。将混合物在 0°C 下搅拌另外的 4h。

[0486] 混合物通过布氏漏斗过滤, 并将收集的固体三乙胺盐酸盐用 DCM (3x40mL) 冲洗。滤液通过 $^{31}\text{P-NMR}$ 来检查 (比率约 1.14 : 1, 有利于 S_p -非对映体 (118)-低磁场峰) 并被分成两个相等重量的部分。将它们中的一个在减压下浓缩。将白色固体残留物 (31g) 在 EtOAc 和己烷的混合物 (150mL, 20 : 80, v/v) 中在 RT 下研磨 17h, 允许动态拆分溶解度较低的 S_p -非

对映体。过滤白色浆料,且固体用己烷中的 20%EtOAc (2x25mL) 冲洗。固体 (22.58g) 通过 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{31}\text{P-NMR}$ 来检查,且其包含被三乙胺盐酸盐污染的一种异构体形式的产物。将固体溶解并在 310mL EtOAc 和 100mL 水中分配。在分离有机层之后,水层用 EtOAc (50mL) 反萃取。合并的有机层用水 (3x80mL)、盐水 (50mL) 洗涤并经 MgSO_4 干燥。将溶液在减压下浓缩并且然后在高真空下在 RT 下干燥至恒定重量,以从一半反应中提供 17.36g 白色固体状的产物。收率是 64%。将来自上方的母液浓缩成胶状残留物 (7.89g),其包含具有基于 $^{31}\text{P-NMR}$ 的 1:1.2 (118/ R_p -非对映体) 的比率的试剂。118 的绝对结构通过单晶 X 射线结晶学证实。

[0487] b) 从 118 和 9a 制备 117

[0488] 向 250mL 干燥三颈圆底烧瓶加入 5.06g (16.15mmol) 嘌呤核苷 (9a)。将固体悬浮在 40mL 无水 THF 中并在冰-水浴中冷却。经由注射器滴加格氏试剂 (1M 溶液,在 THF 中),并形成澄清溶液。将混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟,并在 50 分钟内经由滴液漏斗加入 118 (8.32g, 18.35mmol) 在 40mL THF 中的溶液。在完成加入之后,将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。反应通过在 0°C 下加入 20mL 饱和 NH_4Cl 来淬灭。混合物用 100mL 乙酸乙酯稀释。分离两层,且水层用 50mL 乙酸乙酯萃取。将有机层组合并用水 (60mL)、饱和碳酸氢钠 (2x60mL)、水 (60mL)、盐水 (40mL) 洗涤,并经硫酸钠干燥。在减压下除去溶剂以提供无定形的固体残留物。

[0489] 向粗的残留物加入 7mL 乙酸乙酯,且随后加入 26mL 茴香醚。搅拌混合物,直到形成溶液。加入水 (320mg),并加入 20mg 产物 (117) 的晶种。将混合物在 -5°C 下冷却过夜。白色固体形成并通过过滤收集。固体用庚烷和 TBME (1:1, 3x2mL) 的预冷却混合物冲洗,且在干燥之后称重为 3.3g。将母液在减压下浓缩,且残留物经由柱色谱法 (DCM 中的 5~7% 2-丙醇) 纯化。获得白色无定形固体状的产物 (4.5g)。

[0490] 将来自上面的固体组合 (7.8g) 并与 7.7mL 乙酸乙酯混合。向浆料加入 31mL 茴香醚,并搅拌混合物,直到形成均匀溶液。向溶液加入 160mg 水,且随后加入 20mg 产物 (117) 的晶种。将混合物在室温下缓慢地搅拌,且白色固体沉淀。将混合物保持在 -5°C,持续 2 小时,且经由过滤收集固体。固体用庚烷和 TBME 的预冷却混合物 (1:1, 4x5mL) 冲洗并在真空下干燥。产物称重为 6.69g (69% 收率)。

[0491] 实施例 7. 通过与 118 和 9a 反应合成 117 和仅通过结晶来分离。

[0492] 向 250mL 干燥三颈圆底烧瓶装载 5g (15.96mmol) 核苷 (9a) 和 40mL 无水 THF。将悬浮液在冰-水浴中冷却,并在 10 分钟内经由注射器加入 20mL 格氏试剂 (在 THF 中的 1M 溶液, 20mmol)。将澄清反应混合物在 0°C 下搅拌半小时并且然后在 2 小时内经由滴液漏斗加入磷试剂 (118) 在 40mL THF 中的溶液。使反应缓慢地升温至达到环境温度并搅拌过夜。将混合物冷却至 0°C 并加入 50mL 1N 稀 HCl。在减压下除去大部分 THF,且混合物用 200mL 乙酸乙酯稀释。分离有机层,且水层用 30mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水 (60mL)、饱和碳酸氢钠 (2x50mL)、5% 碳酸钠 (70mL)、水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。有机溶液经硫酸镁干燥,并在减压下除去溶剂以提供无定形的固体残留物。

[0493] 在室温下将粗的残留物溶解在 41mL 茴香醚中。向该溶液加入 24mL 二甲苯,且然后加入 410mg 水。将混合物在室温下缓慢地搅拌,并加入 117 的晶种 (10mg)。白色固体沉淀,且将混合物保持在 -5°C,持续 2 小时。固体经由过滤收集并用庚烷和 TBME 的预冷却混合物 (1:1, 3x 2mL) 冲洗。在干燥之后,固体称重为 5.83g。将母液在减压下浓缩至干。将

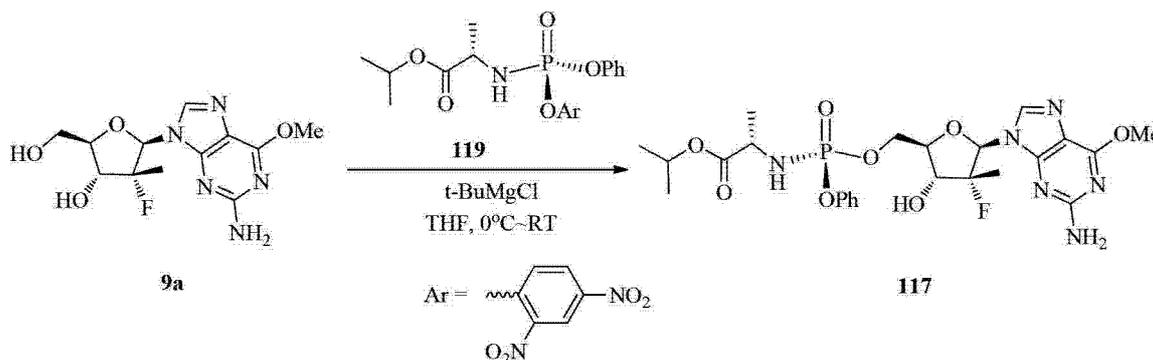
残留物溶解在 7.2mL 茴香醚中并加入 10.7mL 二甲苯。向该溶液加入 178mg 水,并加入 5mg 117 的晶种。将混合物在室温下缓慢地搅拌过夜。形成白色固体并经由过滤收集。固体用庚烷和 HBME 的预冷却混合物 (1 :1, 3x1mL) 冲洗并称重为 1.17g。

[0494] 组合上面获得的固体 (7.0g) 并加入 7mL 乙酸乙酯。在加入 27mL 茴香醚之后,形成澄清溶液。向该溶液加入 200mg 水,且然后加入 5mg 117 的晶种。将混合物在环境温度下搅拌,且白色固体沉淀。将混合物保持在 -5°C ,持续过夜。结晶固体通过过滤收集并用庚烷和 HBME 的预冷却混合物 (1 :1, 3x5mL) 冲洗。所得到的产物 (117) 称重为 5.66g,且通过 HPLC,纯度是 98.3%。

[0495] 将上面的固体再次从 5.6mL 乙酸乙酯和 22.6mL 茴香醚的混合物经由结晶来纯化。在过滤和干燥之后,获得 4.48g (47%) 产物,且通过 HPLC,纯度是 99.18%。光谱性质 ($^1\text{H-NMR}$ 和 $^{31}\text{P-NMR}$ 、MS) 和物理性质 (HPLC 保留、熔点和外观) 匹配可靠样品。

[0496] 实施例 8. 经由 (S)-2-(((S)-(2,4-二硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (119) 合成 (S)-2-((S)-[(1R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基)-丙酸异丙酯 (117)

[0497]



[0498] a) 制备 (2S)-2-(((2,4-二硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯非对映体混合物和通过结晶分离单一异构体 (2S)-2-(((S)-(2,4-二硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (119)

[0499]



[0500] 将苯基二氯磷酸酯 (10.0g, 47.4mmol) 溶解在 60mL 干燥 DCM 中和随后冷却至 -78°C 。在 -78°C 下在 30min 的时间内缓慢地加入 2,4-二硝基苯酚 (8.72g, 47.4mmol) 和三乙胺 (7.27mL, 52.1mmol) 在 20mLDCM 中的预混合溶液。反应升至 0°C 并在该温度下搅拌 2.5h,之后以一个批次加入固体形式的 (L)-丙氨酸异丙酯 (7.95g, 47.4mmol)。然后在 0°C 下搅拌 40min,随后加入更多的三乙胺 (13.9mL, 99.54mmol) 并在 0°C 下另外的搅拌 3h 或直到通过 TLC (乙酸乙酯/己烷=1/3) 来判断是完全的。随后在减压下蒸发反应混合物,将残留物再溶解在 MTBE (100mL) 中,滤出固体并将滤液蒸发至干以产生黄色糖浆。粗样品的 NMR 表明 1 :1 比率的 2 种异构体的混合物。加入 EtOAc :己烷 (1 :1) (50ml) 的混合物,并

将混合物搅拌 15h。将因此形成的白色固体滤出并用 EtOAc : 己烷 (1 : 1) (20mL) 冲洗, 并在真空下干燥以产生 6.0g (28%) 单一异构体 119。

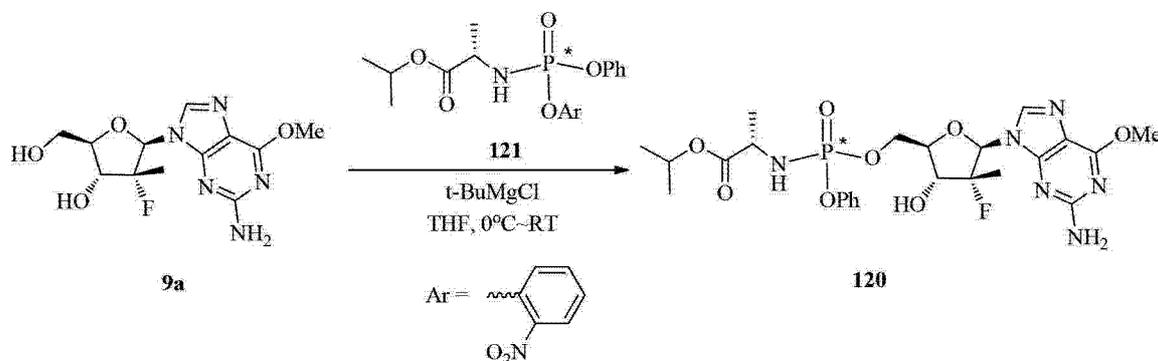
[0501] 119 数据: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.82-8.81 (m, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 4.96 (七重峰, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 1.42 (d, 3H), 1.20 (d, 6H)。 ^{31}P NMR(CDCl_3 , 162MHz) δ : -1.82。

[0502] b) 从 119 和 9a 制备 117

[0503] 向 50mL 干燥圆底烧瓶加入 80mg (0.255mmol) 9a 和 1mL 无水 THF。将悬浮液在冰水浴中冷却, 并在氮气下经由注射器加入 0.33mL 格氏试剂。形成澄清溶液, 并在 0°C 下搅拌半小时。经由注射器加入 119 (133mg, 0.294mmol) 在 1.5mL THF 中的溶液。橙色的澄清反应混合物通过 TLC 在 20 分钟内在 0°C 下检查, 且反应是几乎完全的。形成产物以及 3', 5'-双氨基磷酸酯副产物。反应通过在一个半小时之后加入饱和 NH_4Cl 来淬灭。混合物用 20mL 乙酸乙酯稀释。分离有机层, 且水层用乙酸乙酯 (20mL) 萃取。合并的有机层用水 (50mL)、饱和碳酸氢钠 (2x40mL)、饱和碳酸钠 (40mL)、水 (40mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。浅黄色有机层经硫酸钠干燥。在减压下浓缩溶液, 并将所产生的无定形固体残留物经由柱色谱法纯化。双氨基磷酸酯副产物在 DCM 中的 1% 甲醇中作为泡沫固体 (32.4mg) 洗脱出来和 117 在 DCM 中的 3% 甲醇中洗脱出来 (74mg, 0.127mmol, 49.6%)。

[0504] 实施例 9. 经由 (2S)-2-(((2-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (121) 合成 (S)-2-{[(1R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯非对映体混合物 (120)

[0505]



[0506] a) 121 的制备

[0507] 在 -70°C 下在氮气气氛下通过滴液漏斗向苯基二氯磷酸酯 (30g, 142.2mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的溶液滴加邻硝基苯酚 (19.76g, 142.2mmol) 和三乙胺 (19.8mL, 142.2mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的预制备混合物, 在上面温度下持续 1h。继续搅拌另外的 2h 并缓慢地升至 0°C。加入固体形式的 L-丙氨酸异丙酯盐酸盐 (26.2g, 156.3mmol), 且然后在 0°C 下在 20min 内滴加二氯甲烷 (150mL) 中的三乙胺 (43.7mL, 313.4mmol)。且在相同的温度下继续搅拌反应物质另外 1 小时。将反应混合物过滤并浓缩, 且最后通过硅胶柱色谱法 (20%EtOAc/己烷) 纯化以产生非对映体混合物形式的 121 (14.4g, 25%)。

[0508] 121 数据: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.94-7.90 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.57-

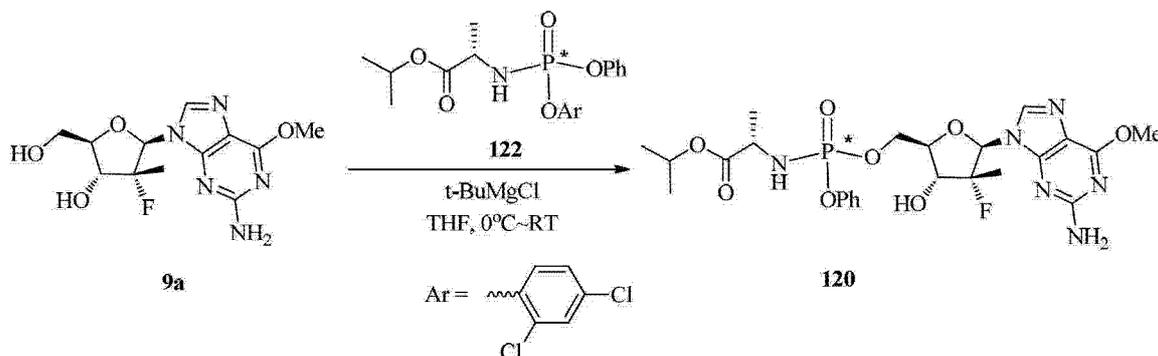
7.54 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 3H), 5.04-4.89 (m, 1H), 4.21-4.04 (m, 2H), 1.38 (d, 3H, 异构体 I), 1.33 (d, 3H, 异构体 II), 1.23-1.17 (m, 6H)。³¹P NMR (CDCl₃, 162MHz) δ : -1.55 (异构体 I), -1.76 (异构体 II)。

[0509] b) 从 121 和 9a 制备 120

[0510] 向 50mL 干燥圆底烧瓶加入 80mg (0.255mmol) 9a 和 1mL 无水四氢呋喃。将悬浮液在冰-水浴中冷却, 并经由注射器加入格氏试剂溶液 (在 THF 中的 1M, 0.32mmol)。将因此形成的澄清溶液在 0°C 下搅拌半小时, 且然后在 0°C 下滴加 121 (120mg, 0.296mmol, 异构体的混合物) 在 1mL THF 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 44 小时并通过加入 1N 稀 HCl 来淬灭。在照常的水处理之后, 粗的残留物经由柱色谱法 (硅胶, DCM 中的 3% 甲醇) 纯化以提供 33.9mg (0.058mmol, 22.8%) 的 1:1 的两种异构体的混合物形式的 120。

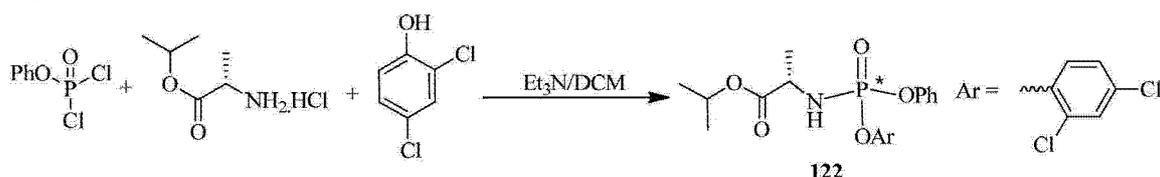
[0511] 实施例 10. 经由 (2S)-2-(((2,4-二氯苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯的非对映体混合物 (122) 合成 (S)-2-[(1R,4R,5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪唑-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基]-丙酸异丙酯非对映体混合物 (120)

[0512]



[0513] a) 制备 (2S)-2-(((2,4-二氯苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯非对映体混合物 (122)

[0514]



[0515] 将苯基二氯磷酸酯 (10.0g, 47.4mmol) 溶解在 60mL 干燥 DCM 中, 且随后冷却至 -78°C。缓慢加入 2,4-二氯苯酚 (7.73g, 47.4mmol) 和三乙胺 (7.27mL, 52.1mmol) 在 20mL DCM 中的预形成混合物, 随后在上述温度下搅拌 30min。使反应升至 0°C 并在该温度下搅拌 2.5h, 之后以一个批次加入固体形式的 (L)-丙氨酸异丙酯 (7.95g, 47.4mmol)。然后在 0°C 下搅拌 40min, 随后加入更多的三乙胺 (13.9mL, 99.54mmol), 并在 0°C 下另外搅拌 3h 或直到通过 TLC (乙酸乙酯/己烷=1/3) 判断是完全的。随后使反应混合物在减压下蒸发, 最后经历硅胶柱色谱法 (己烷中的乙酸乙酯), 以产生 66% 收率 (13.6g) 的粘性无色油状的产物 122 (两种异构体的混合物)。

[0516] 122 数据: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.47-7.44 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 3H), 5.05-4.94 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 1.41

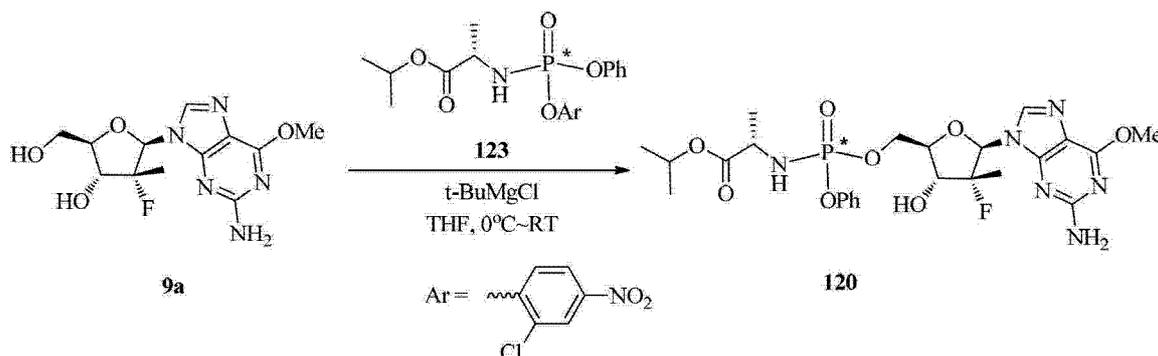
-1.35(m, 1H), 1.24-1.19(m, 6H)。³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz) δ : -1.52(一种异构体), -1.54(另一种异构体)。

[0517] b) 从 122 和 9a 制备 120 的非对映体混合物

[0518] 向干燥 50mL 圆底烧瓶加入 181mg (0.58mmol) 9a 和 1.5mL 无水 THF。将悬浮液在冰-水浴中冷却。在 0°C 下在 5 分钟内经由注射器滴加格氏试剂 (在 THF 中的 1M 溶液, 0.72mmol)。将澄清溶液在室温下搅拌半小时, 之后在 10 分钟内加入 122 (276mg, 0.66mmol) 在 1.5mL THF 中的溶液。使反应升温至达到环境温度并搅拌 22 小时。反应并未完成, 且消耗少于一半起始材料。反应在另外三天之后通过加入饱和 NH₄Cl (5mL) 来淬灭。混合物用 20mL 乙酸乙酯稀释。在处理之后, 残留物经由柱色谱法 (硅胶, DCM 中的 4% 2-丙醇) 纯化, 以提供 63.1mg (0.108mmol, 19%) 作为两种非对映体的混合物形式的 120。从柱回收 29.6mg (0.094mmol) 的起始核苷。

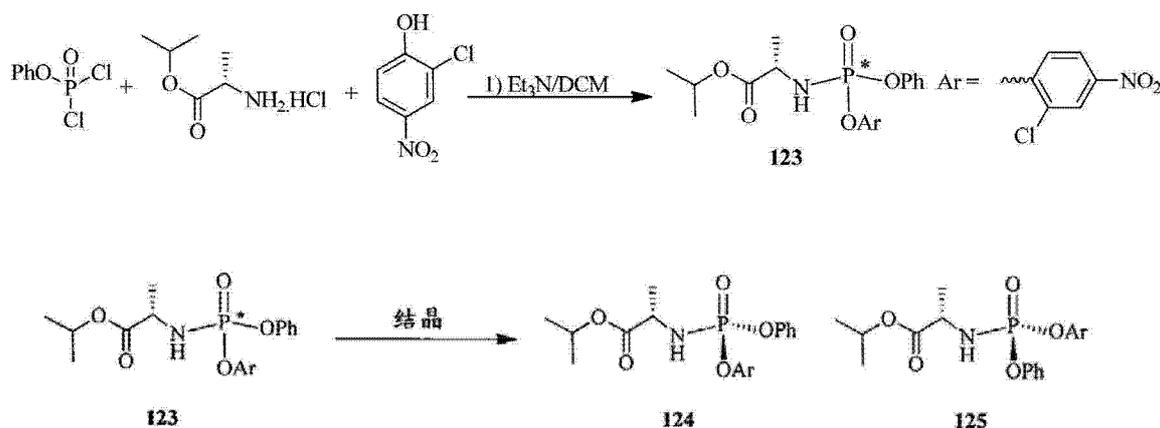
[0519] 实施例 11. 经由 (2S)-2-(((2-氯-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (123) 合成 (S)-2-{[(1R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯非对映体混合物 (120)

[0520]



[0521] a) 123 的制备以及 (124, S_p-非对映体) 和 125 (R_p-非对映体) 的分离

[0522]



[0523] 将苯基二氯磷酸酯 (10.0g, 47.3mmol) 溶解在 50mL 干燥 DCM 中, 且随后冷却至 0°C。在加入固体 (L)-丙氨酸异丙酯 HCl 盐 (7.94g, 47.3mmol) 之后, 将反应混合物冷却至 -70°C 并且然后用溶解在 50mL 干燥 DCM 中的三乙胺 (13.8mL, 94.6mmol) 处理。将所得到的混合物在该温度下搅拌 30min, 之后使其升温至 0°C。随后, 在 5-10min 内加入溶解在 20mL 干燥 DCM 中的 2-氯-4-硝基苯酚 (8.2g, 47.3mmol) 和三乙胺 (6.6mL, 47.3mmol) 的

预形成溶液,并继续搅拌另外的 2h。过滤溶液并在减压下浓缩滤液。将所得到的残留物悬浮在 50mLTBME 中并在室温下搅拌 10min。随后的过滤除去更多的三乙胺盐酸盐并产生滤液,该滤液在减压下再次被汽提出其溶剂。柱色谱法(二氯甲烷)产生固体状的所需产物(12.2g, 27.6mmol)。使用 EtOAc/己烷(2:3)对产物重结晶两次以分离 125(5.2g, 25% 收率),且在使母液冷却至 -5°C 之后,获得 124(1.5g, 7% 收率)。

[0524] 124 数据: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.33(m, 1H), 8.13-8.10(m, 1H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.36-7.33(m, 2H), 7.25-7.18(m, 3H), 5.00(七重峰, 1H), 4.19-4.10(m, 1H), 4.02-3.97(m, 1H), 1.43(d, 3H), 1.23-1.21(m, 6H)。

[0525] ^{31}P NMR(CDCl_3 , 162MHz) δ : -1.97。

[0526] 125 数据: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.32-8.31(m, 1H), 8.13-8.10(m, 1H), 7.73-7.71(m, 1H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.28-7.19(m, 3H), 5.02(七重峰, 1H), 4.21-4.11(m, 1H), 4.01-3.95(m, 1H), 1.40(d, 3H), 1.25-1.22(m, 6H)。

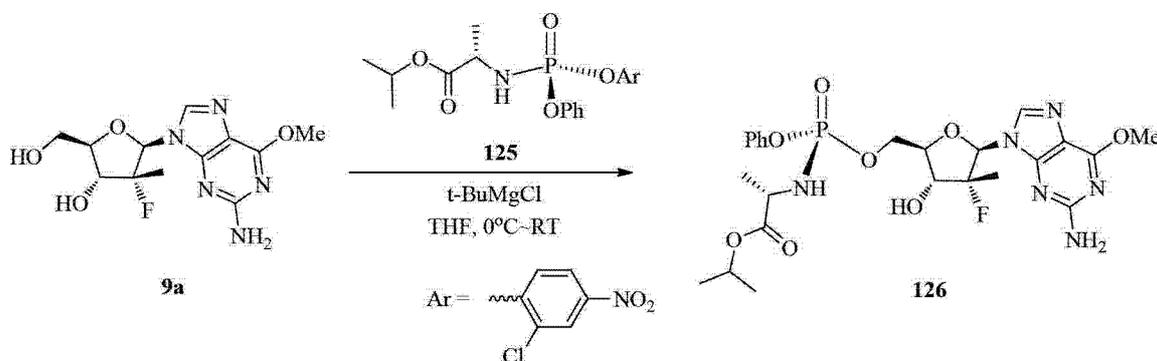
[0527] ^{31}P NMR(CDCl_3 , 162MHz) δ : -2.02。

[0528] b) 从 123 和 9a 制备 120

[0529] 向干燥 50mL 圆底烧瓶加入 181mg(0.58mmol) 9a 和 1.5mL 无水 THF。将悬浮液在冰-水浴中在氮气下冷却。经由注射器加入格氏试剂(在 THF 中的 1M 溶液, 0.72mmol), 并形成澄清溶液。将混合物在环境温度下搅拌半小时并且然后又冷却至 0°C 。在 10 分钟内于 0°C 下经由注射器加入 123(292mg, 0.66mmol) 在 1.5mL THF 中的溶液。将所得到的橙色反应溶液在室温下搅拌过夜(19h), 且如通过 TLC 检查的, 反应是几乎完全的。反应通过加入饱和 NH_4Cl (5mL) 来淬灭并用 20mL 乙酸乙酯和 10mL 水稀释。分离两层, 且水层用 20mL EtOAc 萃取。有机层用水(20mL)、饱和碳酸氢钠(2x30mL)、5% 碳酸钠(30mL)、水(20mL) 和盐水(20mL) 洗涤。有机溶液经硫酸钠干燥并浓缩成黄色固体残留物。残留物经由柱色谱法(硅胶, DCM 中的 3% 甲醇)纯化, 以提供 279mg(0.48mmol, 83%) 的 120。

[0530] 实施例 12. 经由 (2S)-2-(((R)-(2-氯-4-硝基苯氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯(125) 和 9a 合成 (S)-2-{(R)-[(1R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基}-丙酸异丙酯(126)

[0531]

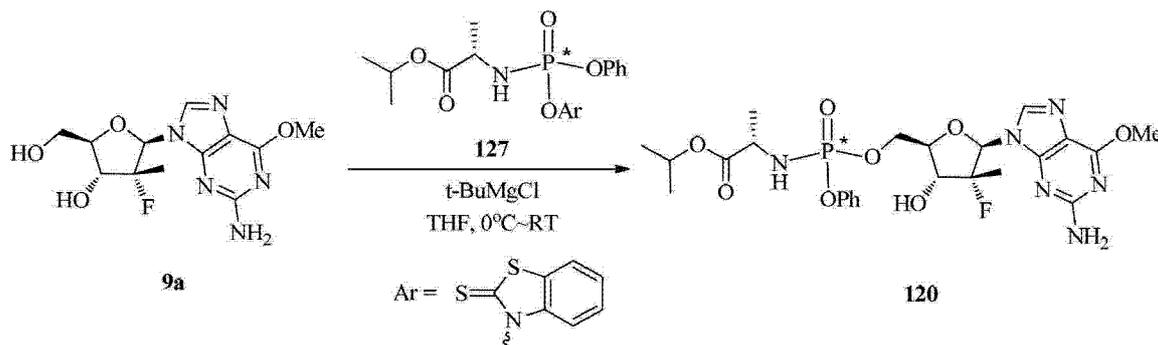


[0532] 向 50mL 干燥圆底烧瓶装载 70mg (0.223mmol) 9a 和 1mL 无水 THF。将烧瓶在冰-水浴中冷却, 并在 0°C 下滴加格氏试剂(在 THF 中的 1M 溶液, 0.32mL)。在 0°C 下搅拌半小时之后, 经由注射器加入 (125) (129mg, 0.29mmol) 在 1mL THF 中的溶液。形成澄清褐色溶液, 并逐渐地升温至环境温度。在室温下过夜(19h) 之后, 反应通过在 0°C 下加入 1N 稀 HCl 来

淬灭。混合物用乙酸乙酯 (20mL) 和水 (10mL) 稀释。在分离两层之后,水层用 EtOAc (10mL) 萃取。有机层用水 (10mL)、饱和碳酸氢钠 (3x15mL)、水 (10mL)、盐水 (10mL) 洗涤,并经硫酸钠干燥。在浓缩之后,固体残留物经由柱色谱法 (硅胶, DCM 中的 3% 甲醇) 纯化以提供 100mg (0.17mmol, 77%) 为白色固体和单一异构体状的 126。

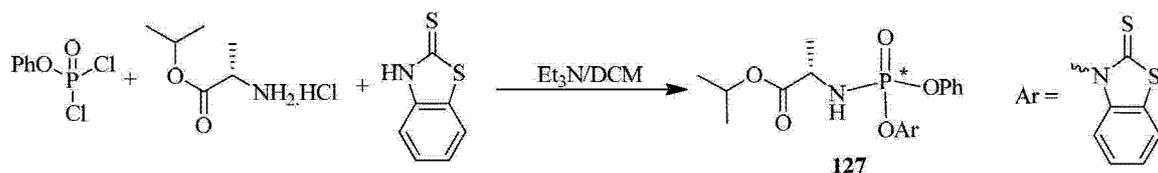
[0533] 实施例 13. 经由 (2S)-2-((苯氧基(2-硫代苯并[d]噻唑-3(2H)-基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯非对映体混合物 (127) 合成 (S)-2-[[[(1R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-4-(R)-氟-3-羟基-4-甲基-四氢-咪喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基]-丙酸异丙酯非对映体混合物 (120)。

[0534]



[0535] a) 127 的制备

[0536]



[0537] 将苯基二氯磷酸酯 (6.37g, 30.19mmol) 溶解在 40mL 干燥 DCM 中并随后冷却至 0°C。在加入固体 (L)-丙氨酸异丙酯 (5.06g, 30.19mmol) 之后,将反应混合物冷却至 -78°C 且然后用溶解在 20mL 干燥 DCM 中的三乙胺 (8.84mL, 63.3mmol) 处理。将所得到的混合物在该温度下搅拌 30min,之后使其升温至 0°C。随后,在 5-10min 内加入溶解在 20mL 干燥 DCM 中的苯并[d]噻唑-2(3H)-硫酮 (5.05g, 30.19mmol) 和三乙胺 (4.63mL, 33.21mmol) 的预形成的溶液,之后使混合物升温至 RT,过夜。然后将浑浊的混合物又冷却至 0°C 并过滤以除去所有固体。在减压下从滤液汽提出所有的溶剂。将所得到的残留物悬浮在 50mL TBME 中并在 RT 下搅拌 1h。随后的过滤除去更多的三乙胺盐酸盐并产生滤液,将该滤液在减压下再次汽提出其溶剂。柱色谱法 (DCM) 产生 15% (1.97g) 收率的粘性油状的 127 (3:1, 异构体 I/ 异构体 II)。

[0538] 127 数据: ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.63-8.59 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 7H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.05-5.97 (m, 1H), 5.04 (七重峰, 1H, 异构体 II), 4.91 (七重峰, 1H, 异构体 I), 4.37-4.24 (m, 1H), 1.45-1.42 (d, 3H, 异构体 I), 1.41-1.39 (d, 3H, 异构体 II), 1.26-1.22 (m, 6H), 1.09-1.02 (m, 6H)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 121MHz) δ : -0.43 (异构体 I), -1.29 (异构体 II)。

[0539] b) 从 127 和 9a 制备 120

[0540] 向干燥圆底烧瓶加入 120mg (0.38mmol) 9a 和 1.5mL 无水 THF。将混合物冷却至 0°C 并滴加 0.5mL 格氏试剂 (0.5mmol)。将澄清溶液在 0°C 下搅拌半小时。经由注射器加

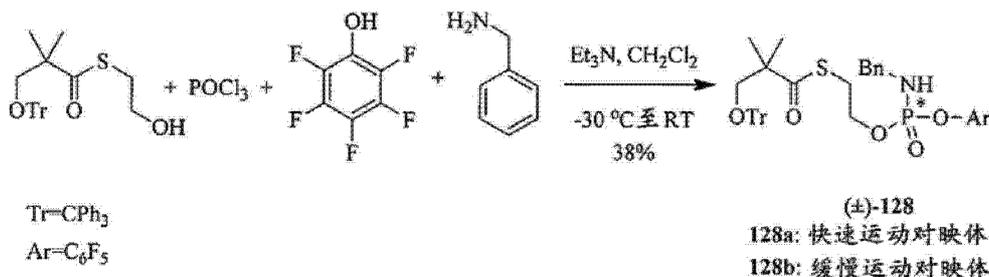
入 127 (197mg, 0.45mmol) 在 1.5mL THF 中的溶液。使所得到的混合物升温至达到室温并搅拌过夜 (19h)。TLC 显示反应并未完成, 且连同产物一起发现双氨基磷酸酯副产物。反应通过在 0°C 下加入 1N 稀 HCl 来淬灭, 且混合物用 20mL 乙酸乙酯稀释。在如上所述的处理之后, 获得油状残留物, 且将该残留物经由柱色谱法 (硅胶, DCM 中的 3% 甲醇) 纯化以提供 78.6mg (0.13mmol, 35%) 的 120。从柱分离 36.4mg 的双氨基磷酸酯副产物。

[0541] 基于用于制备化合物 117、120 和 126 的反应中的结果, 在离去基团的较低 pKa 和增加的反应性之间观察到意外的相关性。增加的反应性在其允许反应在较短的时间内和通常以较高的收率完全的意义上是期望的, 但非常高的反应性还导致相对于采用 3'-羟基的连续反应在所需的 5'-羟基上的取代的辨别率较低。对于不包含竞争的仲羟基或保护的仲羟基的底物, 这不是所关心的。

[0542] 尽管该手性氨基磷酸酯合成方法被主要开发用于 Pharmasset 核苷酸化合物 110 和 117, 但其具有更宽的效用。该方法学可以用于与任何伯羟基或仲羟基反应以形成手性氨基磷酸酯。以下的实施例证明了这一点。

[0543] 实施例 14. 外消旋的 S-2, 2-二甲基-3-(三苯甲氧基)-硫代丙酸 (2-(((苄基氨基)(全氟代苯氧基)磷酰基)氧基)乙基)酯 (128) 的合成:

[0544]

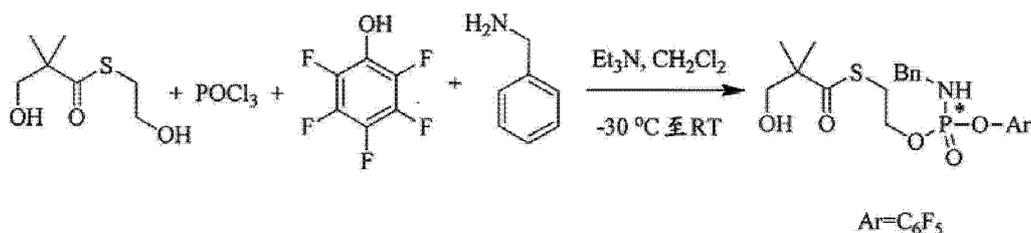


[0545] 在 -30°C 下在 35min 的时间内向 POCl₃ (0.72mL, 7.85mmol) 在二氯甲烷 (24mL) 中的搅拌溶液加入 S-2, 2-二甲基-3-(三苯甲氧基)硫代丙酸 (2-羟基乙基)酯 ((±)-128, 3.3g, 7.85mmol) 和三乙胺在二氯甲烷 (16mL) 中的溶液。将混合物在该温度下搅拌 1h, 且然后在 30min 的时间内在 -30°C 下加入五氟苯酚 (1.44g, 7.85mmol) 和三乙胺在二氯甲烷 (16mL) 中的溶液。将混合物在该温度下搅拌 30min 并且然后在 30min 内升温至室温。在室温下搅拌 1h 之后, 将混合物冷却至 -30°C, 且然后在 5min 的时间内加入苄胺 (BnNH₂, 0.86mL, 7.85mmol) 和三乙胺的溶液。将混合物在该温度下搅拌 30min 并在 3h 的时间内缓慢地使其升温至 0°C。将溶剂蒸发并将残留物悬浮在乙酸乙酯 (50mL) 中。将白色固体过滤, 用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤, 并将滤液在减压下浓缩。残留物使用 0-30%EtOAc/己烷梯度进行色谱层析以产生无色糖浆状的纯外消旋产物 (128) (2.25g, 38% 收率)。

[0546] 128 数据: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.42-7.39 (m, 6H), 7.31-7.28 (m, 10H), 7.23-7.19 (m, 4H), 4.26 (dd, J=14.8, 6.8Hz, 2H), 4.20 (dd, J=10.4, 6.8Hz, 2H), 3.28-3.19 (m, 3H), 3.16 (s, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)。³¹P NMR (CDCl₃, 162MHz): δ 5.11 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。

[0547] 在实施例 14 中, S-3-羟基-2, 2-二甲基硫代丙酸 (2-羟基乙基)酯用三苯甲基 (-CPh₃) 保护基保护。预期该反应可以在没有保护基下进行, 如以下方程所示的。

[0548]

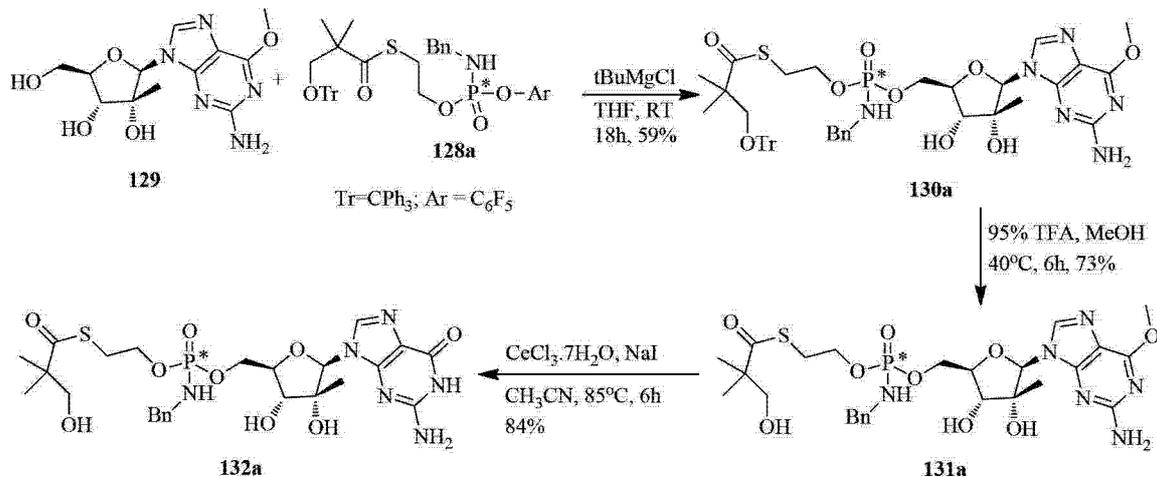


[0549] 实施例 15. 通过 SFC 分离 S-2, 2-二甲基-3-(三苯甲氧基)-硫代丙酸(2-(((苄基氨基)(全氟代苯氧基)磷酰基)氧基)乙基)酯的对映体

[0550] 使 1.9g(±)-128 经 SFC, 该 SFC 使用 ChiralPakAS-H (2x15cm) 柱并在 100 巴下用二氧化碳中的 45%:2 异丙醇:乙醇洗脱, 使用 70mL/min 的流速 (UV:220nm)。使用以在异丙醇中 16mg/mL 的浓度的 1.75mL 样品的注射装载量。单独收集两种对映体, 且将多次试验的适当部分合并且在减压下浓缩以产生 870mg (100%ee) 快速运动对映体和 430mg (98.3%ee) 缓慢运动对映体 (分析方法: ChiralPakAS-H(25x0.45cm), 流动相: 二氧化碳中的 40%:80:2 异丙醇:乙醇, 压力: 100 巴, 流速: 3mL/min, UV: 220nm)。单种对映体的 ¹H 和 ³¹P NMR 与外消旋样品相同。对于快速运动对映体 (128a): [α]_D²⁵(c=1.02, 在 MeOH 中): +6.9±0.1。对于缓慢运动对映体 (128b): [α]_D²⁵(c=1.02, 在 MeOH 中): -7.0±0.1。未确定磷中心处的绝对立体化学。

[0551] 实施例 16. 从 129 和 128a (快速运动对映体) 合成 131a 和 132a

[0552]



[0553] 注意: 129 根据以下文献程序来制备: Eldrup 等人, J. Med. Chem. 2004, 47, 2283. 和 McGuigan 等人, J. Med. Chem. 2010, 53, 4949。

[0554] a) 130a 的合成. 在 8min 的时间内在室温下 (23°C) 向 129 (172mg, 0.55mmol) 在干燥 THF (5.6mL) 中的搅拌溶液加入氯化叔丁基镁在 THF (1.0mL, 1.71mmol) 中的 1.7M 溶液。将白色悬浮液在该温度下搅拌 30min, 且然后在 5min 的时间内加入 128a (500mg, 0.66mmol) 在 THF (1.5mL) 中的溶液。将混合物在该温度下搅拌 18h。将反应混合物用甲醇 (1mL) 淬灭, 在减压下蒸发溶剂, 且残留物使用 0-5% 甲醇/DCM 梯度进行色谱层析以产生泡沫固体状的纯产物 (130a) (240mg, 59% 收率)。

[0555] 130a 数据: ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.77 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 6H), 7.29-7.18 (m, 14H), 5.95 (s, 1H), 5.26 (bs, 2H), 4.62 (bs, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.43 (bs, 1H), 4.41 (bs, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.13-3.95 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.

58-3.50 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz): δ 9.80 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。MS(ESI): m/z 883.0 [M+H]⁺。

[0556] b) 131a 的合成: 向 130a (205mg, 0.23mmol) 在甲醇 (2.0mL) 中的搅拌溶液加入 95% 三氟乙酸水溶液 (0.5mL), 并将混合物在 40°C 下搅拌 6h。将溶剂蒸发, 且残留物使用 0-8% 甲醇 /CH₂Cl₂ 梯度进行色谱层析以产生白色泡沫状的纯产物 (131a) (108mg, 73% 收率)。

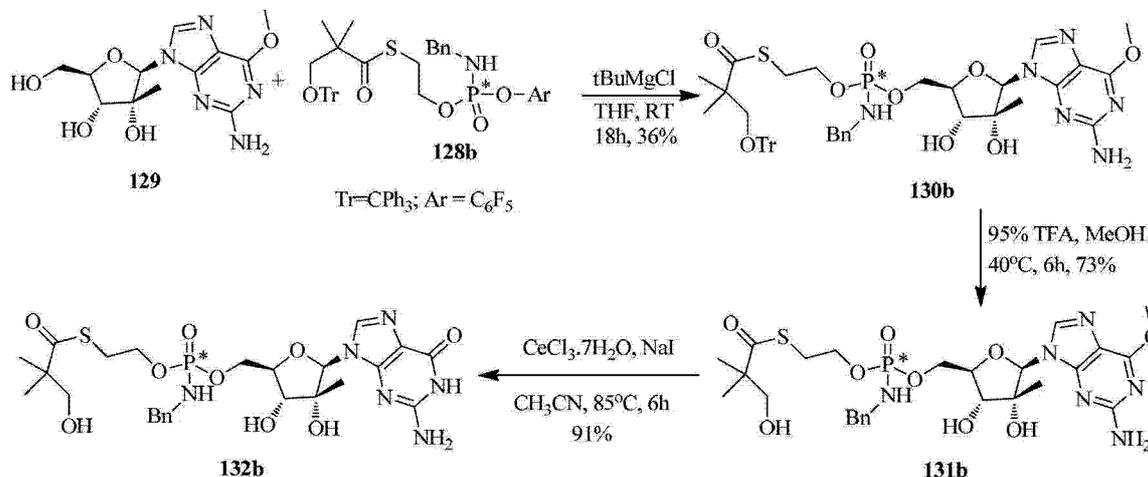
[0557] 131a 数据: ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.36-4.31 (m, 2H), 4.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.16-4.14 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.15 (dd, J=13.6, 6.8Hz, 1H), 3.07 (dd, J=14.0, 6.8Hz, 1H), 1.16 (s, 6H), 0.97 (s, 3H)。³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz): δ 11.05 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。MS(ESI): m/z 641.0 [M+H]⁺。

[0558] c) 132a 的合成: 在室温下向 131a (92mg, 0.14mmol) 在乙腈 (1.5mL) 中的搅拌溶液加入三氯化铈七水合物 (80mg, 0.22mmol), 随后加入碘化钠 (22mg, 0.14mmol)。将混合物在 85°C 下加热 6h。将溶剂蒸发, 且残留物使用 0-20% 甲醇 /DCM 梯度进行色谱层析以产生白色固体状的纯产物 (132a) (76mg, 84% 收率)。

[0559] 132a 数据: ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.01 (bs, 1H), 7.45 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.31 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.22 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.56-4.24 (m, 6H), 4.19 (bs, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.24 (q, J=6.0Hz, 2H), 1.16 (s, 6H), 1.08 (s, 3H)。³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz): δ 14.94 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。MS(ESI): m/z 627.0 [M+H]⁺。

[0560] 实施例 17. 从 129 和 128b (缓慢运动对映体) 合成 131b 和 132b

[0561]



[0562] a) 130b 的合成: 在 5min 的时间内在室温下向 129 (103mg, 0.33mmol) 在干燥 THF (3.5mL) 中的搅拌溶液加入氯化叔丁基镁在 THF (0.602mL, 1.02mmol) 中的 1.7M 溶液。将白色悬浮液在该温度下搅拌 30min, 且然后在 5min 的时间内加入 128b (300mg, 0.397mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液。将混合物在该温度下搅拌 18h。将反应混合物用甲醇淬灭, 在减压下蒸发溶剂, 且残留物使用 0-5% 甲醇 /DCM 梯度进行色谱层析以产生白色泡沫状的纯产物 (130b) (105mg, 36% 收率)。

[0563] 130b 数据: ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 6H), 7.29-7.18 (m, 14H), 5.94 (s, 1H), 5.35 (bs, 2H), 4.85 (bs, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 3H), 4.

15-3.96 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.11 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.18 (s, 6H), 0.94 (s, 3H)。³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz): δ 9.83 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。MS(ESI): m/z 883.0 [M+H]⁺。

[0564] b) 131b 的合成. 向 130b (85mg, 0.10mmol) 在甲醇 (1.0mL) 中的搅拌溶液加入 95% 三氟乙酸水溶液 (0.3mL), 并将混合物在 40℃ 下搅拌 6h。将溶剂蒸发, 且残留物使用 0-8% 甲醇 /CH₂Cl₂ 梯度进行色谱层析以产生白色固体状的纯产物 (131b) (45mg, 73% 收率)。

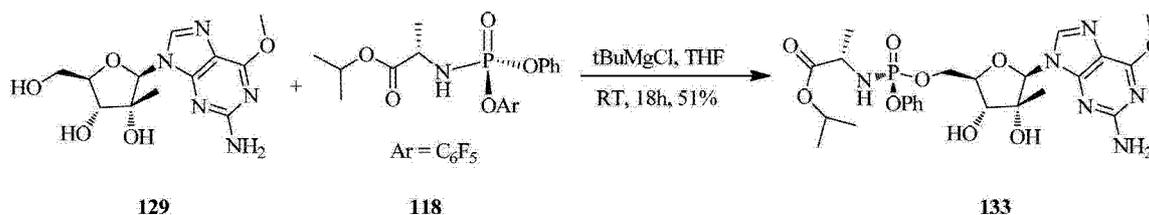
[0565] 131b 数据: ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 7.98 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.40 (ddd, J=11.6, 5.6, 2.2Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.10-3.96 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.10 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.17 (s, 6H), 0.95 (s, 3H)。³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz): δ 11.16 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。MS(ESI): m/z 641.0 [M+H]⁺。

[0566] c) 132b 的合成. 在室温下向 131b (36mg, 0.056mmol) 在乙腈 (1mL) 中的搅拌溶液加入三氯化铯七水合物 (31mg, 0.084mmol), 随后加入碘化钠 (8.4mg, 0.056mmol)。将混合物在 85℃ 下加热 4h。将溶剂蒸发, 且残留物使用 0-20% 甲醇 /DCM 梯度进行色谱层析以产生白色固体状的纯产物 (132b) (32mg, 91% 收率)。

[0567] 132b 数据: ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz): δ 8.09 (bs, 1H), 7.41 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.19 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.36-4.18 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.21 (bt, J=6.0Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz): δ 14.57 (使用 H₃PO₄ 作为设为 0ppm 的外标)。MS(ESI): m/z 627 [M+H]⁺。

[0568] 实施例 18. (S)-2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (133) 的合成。

[0569]

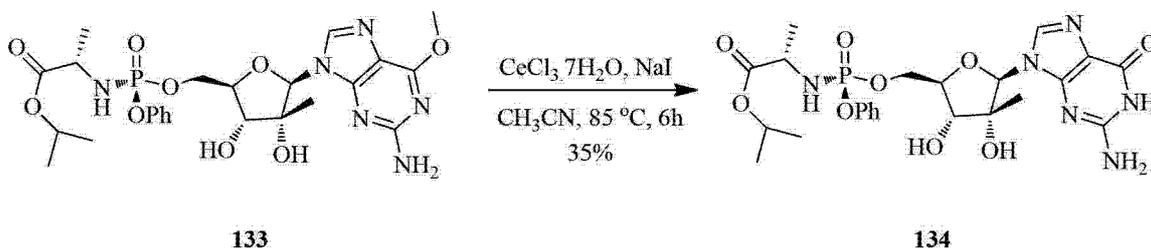


[0570] 在 5min 的时间内在 21℃ 下向 129 (208mg, 0.67mmol) 在干燥 THF (4mL) 中的搅拌溶液加入氯化叔丁基镁在 THF (1.22mL, 2.07mmol) 中的 1.7M 溶液。将白色悬浮液在该温度下搅拌 30min, 并在 15min 的时间内使用注射泵加入 118 (参见实施例 6) (360mg, 0.8mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将混合物在 21℃ 下搅拌 18h 且然后用甲醇淬灭。使溶剂蒸发, 且残留物使用 0-6% 甲醇 / 二氯甲烷梯度进行色谱层析以产生白色固体状的纯产物 133 (196mg, 51% 收率)。

[0571] 133 数据: ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.93 (s, 1H), 7.34 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.97 (dd, J=12.8, 10.0Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.38-5.37 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.78 (七重峰, J=6.4Hz, 1H), 4.35 (dd, J=11.0, 6.2Hz, 1H), 4.26 (五重峰, J=5.8Hz, 1H), 4.03 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80-3.74 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.8, 3H), 1.09 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.79 (s, 3H)。MS(ESI): m/z 581.0 [M+H]⁺。

[0572] 实施例 19. (S)-2-(((S)-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9(6H)-基)-3,4-二羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (134) 的合成。

[0573]



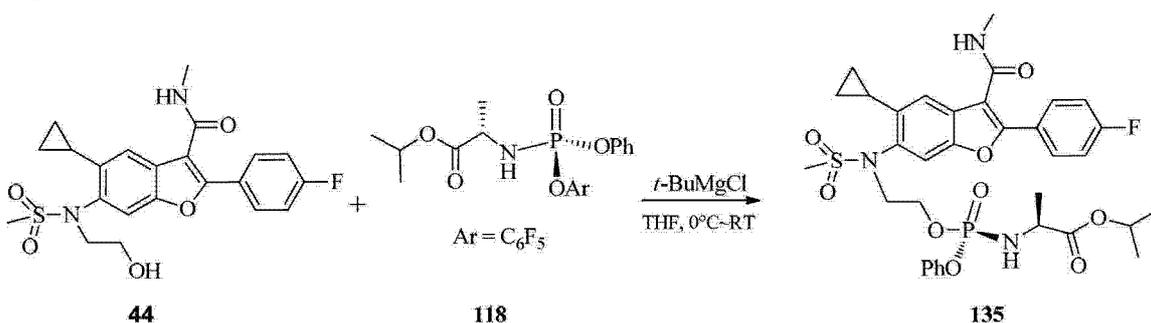
[0574] 在室温 (21°C) 下向 133 (160mg, 0.28mmol) 的搅拌溶液加入氯化铈 (III) 七水合物 (154mg, 0.414mmol) 和碘化钠 (41mg, 0.276mmol)。将混合物在 85°C 下加热 6h。使溶剂蒸发, 且残留物使用 0-15% 甲醇 / 二氯甲烷梯度进行色谱层析以产生白色固体状的纯产物 134 (55mg, 35% 收率)。

[0575] 134 数据: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 10.63 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.34 (t, J=8.0 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.15 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.53 (bs, 2H), 5.99 (dd, J=12.8, 10.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.65 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.79 (七重峰, J=6.4Hz, 1H), 4.33 (d, J=11.0, 6.4Hz, 1H), 4.24 (五重峰, J=5.8Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.09 (t, J=10.8Hz, 6H), 0.80 (s, 3H)。MS (ESI): m/z 566.9 [M+H] $^+$ 。

[0576] 化合物 44 是具有游离伯羟基的用于丙型肝炎的非核苷 NS5B 抑制剂。手性氨基酸酯具有使得单一对映体和均一物理性质有助于开发的优点。化合物 44 本身通过文献方法 (WO 2004/041201 ;US7, 265, 152) 来制备。

[0577] 实施例 20. HCV-796 手性氨基酸酯衍生物: (S)-2-(((S)-2-(N-(5-环丙基-2-(4-氟苯基)-3-(甲基氨基甲酰基)苯并呋喃-6-基)甲基亚磺酰氨基)乙氧基)(苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸异丙酯 (135) 的合成

[0578]



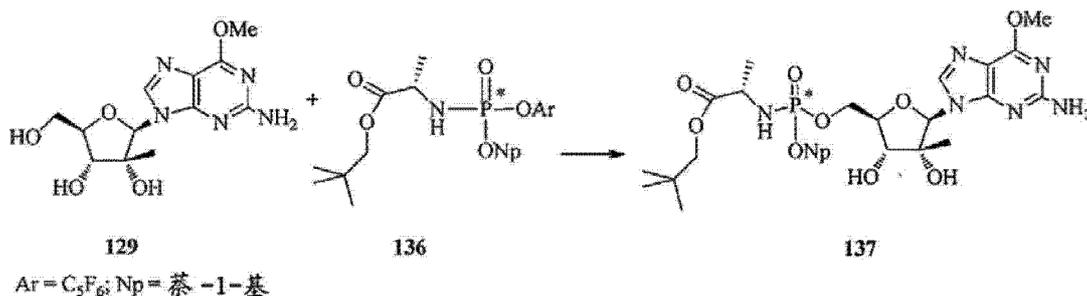
[0579] 向干燥 50mL 圆底烧瓶加入 50mg (0.11mmol) 44 和 1mL 无水四氢呋喃。将澄清溶液在冰-水浴中冷却至 0°C。经由注射器缓慢地加入格氏试剂 (在 THF 中的 1M 溶液, 0.18mmol) 并将混合物在 0°C 下搅拌半小时。在 0°C 下滴加 118 (71mg, 0.16mmol) 在 1mL THF 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 14 小时。反应是完全的并加入饱和 NH_4Cl 。混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层, 且水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用水 (8mL)、饱和碳酸氢钠 (2x10mL)、1M 碳酸钠 (8mL)、水 (8mL)、盐水 (8mL) 洗涤, 并经硫酸钠干燥。在除去溶剂之后, 固体残留物经由柱色谱法 (硅胶, DCM 中的 1%MeOH) 纯化, 以提供 76mg (0.11mmol, 95%) 白

色无定形固体状的产物 135。

[0580] 135 数据：¹H NMR(CDCl₃) δ 7.89–7.84(m, 2H), 7.54–7.50(m, 1H), 7.33–7.26(m, 3H), 7.22–7.11(m, 5H), 5.94–5.90(m, 1H), 4.98(七重峰, 1H), 4.29–4.08(m, 3H), 4.00–3.75(m, 2H), 3.68–3.62(m, 1H), 3.05–3.01(m, 3H), 2.97(d, 3H), 2.28–2.21(m, 1H), 1.32(d, 3H), 1.23–1.19(m, 6H), 1.05–1.01(m, 2H), 0.97–0.92(m, 1H), 0.65–0.61(m, 1H)。

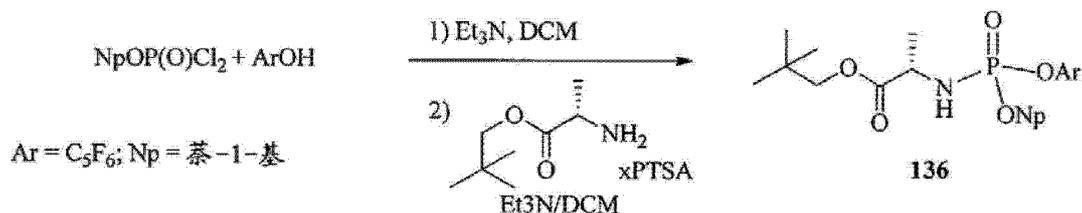
[0581] 实施例 21. (2S)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-3, 4-二羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯的合成

[0582]



[0583] a) (2S)-2-(((萘-1-基氧基)(全氟代苯氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯(136)作为其非对映体混合物的制备, 手性分离成两种纯的非对映体 136a(快速运动非对映体)和 136b(缓慢运动非对映体)

[0584]



[0585] 将二氯磷酸 α-萘酯(10.0g, 38.46mmol)溶解在 40mL 干燥二氯甲烷中并随后冷却至 0°C。在加入固体(L)-丙氨酸新戊酯对甲苯磺酸盐(12.7g, 38.46mmol)之后, 将反应混合物冷却至 -70°C 且然后用溶解在 50mL 干燥 DCM 中的三乙胺(11.2mL, 77.0mmol)处理。将所得到的混合物在该温度下搅拌 30min, 之后使其升温至 0°C。随后, 在 5-10min 内加入溶解在 20mL 干燥 DCM 中的五氟苯酚(7.07g, 38.46mmol)和三乙胺(5.9mL, 42.32mmol)的预形成溶液, 并继续搅拌另外的 2h。将溶液过滤, 并将滤液在减压下浓缩。在室温下将所得到的残留物悬浮在 50mL TBME 中并搅拌 10min。随后的过滤除去更多的三乙胺盐酸盐并产生滤液, 该滤液在减压下再次被汽提出其溶剂。柱色谱法(二氯甲烷)产生固体非对映体混合物形式的所需产物(14.7g, 72% 收率)。

[0586] 136 数据：¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ :8.13–8.10(m, 1H), 7.88–7.86(m, 1H), 7.72–7.70(m, 1H), 7.62–7.52(m, 3H), 7.44–7.40(m, 1H), 4.32–4.27(m, 1H), 4.14–4.09(m, 1H), 3.90–3.73(m, 2H), 1.47(d, 3H), 0.93(s, 9H, 异构体 I), 0.90(s, 9H, 异构体 II)。³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz) δ -0.54, -0.59。

[0587] 1.9g 的 136 通过超临界流体色谱法(SFC)来分离, 以产生 930mg 的 136a(快速运动非对映体)(>99%ee)和 930mg 的 136b(缓慢运动非对映体)(>99%ee), 超临界流体色谱

法使用 ChiralPak AD-H 柱 (2x15cm), 并用 20% 异丙醇 /CO₂ 洗脱, 100 巴, 65mL/min, 220nm, 0.3mL 的注射体积, 33mg/mL 甲醇。

[0588] 136a NMR 数据: ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ, ppm :8.12(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87(d, J=7.2Hz), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.42(t, J=8.0Hz, 1H), 4.35-4.20(m, 2H), 3.89(d, J=10.4Hz, 1H), 3.81(d, J=10.4Hz, 1H), 1.47(d, J=6.9Hz, 3H), 0.93(s, 9H); ³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz) δ, ppm :10.87(s)。

[0589] 136b NMR 数据: ¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ, ppm :8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.87(d, J=7.2Hz), 7.71(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.40(t, J=8.0Hz, 1H), 4.35-4.22(m, 1H), 4.19-4.10(m, 1H), 3.85(d, J=10.4Hz, 1H), 3.78(d, J=10.4Hz, 1H), 1.47(d, J=6.9Hz, 3H), 0.93(s, 9H); ³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz) δ, ppm :10.91(s)。

[0590] b) 从 136a(快速运动非对映体)和 129 制备 137a。

[0591] 在氮气下向设置有橡胶隔片、磁力搅拌棒和氮气入口/出口的干燥 10mL 单颈圆底烧瓶装 0.1050g 的 129(基于文献方法的修改来制备;参见 Eldrup 等人, J. Med. Chem. 2004, 47, 2283. 和 McGuigan 等人, J. Med. Chem. 2010, 53, 4949.) 和 1.6mL 无水 THF。将浆料冷却至 0°C。在 2-3min 内经由注射器加入 1.0mL 氯化叔丁基镁溶液(在 THF 中的 1M)。将浆料在 0-5°C 下搅拌 20min。向其加入 0.186g (2S)-2-(((萘-1-基氧基)(全氟代苯氧基)磷酰基)氨基)-丙酸新戊酯 136b(快速运动非对映体)在 1mL 无水 THF 中的溶液。

[0592] 使反应升温至达到 20°C 并在 20°C 下搅拌 2 小时,在该点, HPLC 表明 136 的完全消耗。反应通过加入 1mL 1N HCl 来淬灭,随后通过旋转蒸发来除去 THF。混合物用 9mL EtOAc 和 2mL 水稀释,并转移至分液漏斗。底部水层用 2mL EtOAc 萃取,且合并的有机层用水(1x 2mL)、饱和 NaHCO₃(2x1.5mL)、1M Na₂CO₃(2x1.5mL)和水(2x2.0mL)洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤,并经由旋转蒸发浓缩,以提供白色泡沫状的粗产物,粗产物通过快速柱色谱法纯化以产生 0.0808 克(36% 收率)白色泡沫状的 (S)-2-((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯 137a。

[0593] 137a 数据: UPLC-MS :m+1=659; ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ, ppm :8.12-8.10(m, 1H), 7.80-7.79(m, 1H), 7.64-7.62(m, 2H), 7.62-7.46(m, 2H), 7.35(t, J=8Hz, 1H), 5.90(s, 1H), 5.34(br s, 2H), 4.87-4.82(m, 2H), 4.49-4.42(m, 2H), 4.40-4.23(m, 2H), 4.15-4.05(m, 2H), 4.02(s, 3H), 3.78(d, J=10Hz, 1H), 3.64(d, J=10Hz, 1H), 2.30(br s), 2.09(br s), 1.34(d, J=7.0Hz, 3H), 0.89(s, 3H), 0.85(s, 9H); ³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz) δ, ppm :4.09(s)。

[0594] c) 从 136b(缓慢运动非对映体)和 129 制备 137b。

[0595] 在氮气下向设置有橡胶隔片、磁力搅拌棒和氮气入口/出口的干燥 10mL 单颈圆底烧瓶装 0.1079g 的 129 和 2.0mL 无水 THF。将浆料冷却至 0°C。在 2-3min 内经由注射器加入 1.0mL 氯化叔丁基镁溶液(在 THF 中的 1M)。将浆料在 0-5°C 下搅拌约 20min。向其加入 0.2642g 的 136b(缓慢运动非对映体)在 1.5mL 无水 THF 中的溶液。

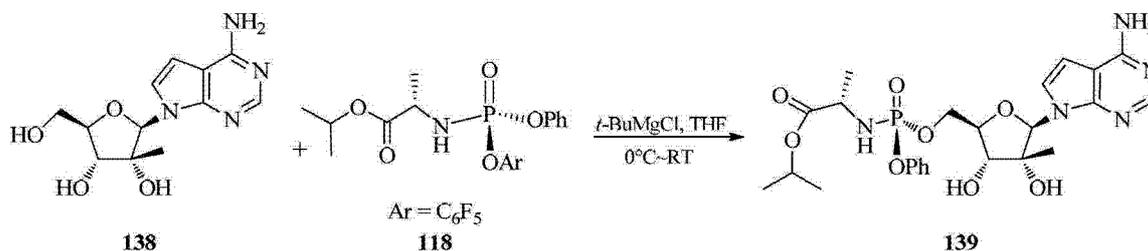
[0596] 使反应升温至达到 20°C 并在 20°C 下搅拌 2 小时,在该点, HPLC 表明 136 的完全消耗。反应通过加入 1mL 1N HCl 来淬灭,随后通过旋转蒸发来除去 THF。混合物用 9mL EtOAc 和 2mL 水稀释,并转移至分液漏斗。底部水层用 2mL EtOAc 萃取,且合并的有机层用

水 (1x2mL)、饱和 NaHCO_3 (2x1.5mL)、1M Na_2CO_3 (2x1.5mL) 和水 (2x2.0mL) 洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并经由旋转蒸发浓缩, 以提供白色泡沫状的粗产物, 粗产物通过快速柱色谱法纯化以产生 0.0724 克 (32% 收率) 白色泡沫状的 137b。

[0597] 137b 数据: UPLC-MS :m+1=659; ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ , ppm :8.12-8.10(m, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.64-7.62(m, 1H), 7.61-7.46(m, 2H), 7.38-7.33(m, 1H), 5.90(s, 1H), 5.32(br s, 2H), 4.70-4.66(m, 2H), 4.58(br s, 1H), 4.48-4.10(m, 6H), 4.05(s, 3H), 3.78(d, J=10Hz, 1H), 3.64(d, J=10Hz, 1H), 2.43(br s), 2.12(br s), 1.35(d, J=7.0Hz, 3H), 0.89(s, 3H), 0.85(s, 9H); ^{31}P NMR(CDCl_3 , 162MHz) δ , ppm :4.47(s)。

[0598] 实施例 22. (S)-2-[(S)-[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-氨基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二羟基-4-甲基-四氢-呋喃-2-基甲氧基]-苯氧基-磷酰基氨基]-丙酸异丙酯 (139) 的合成

[0599]

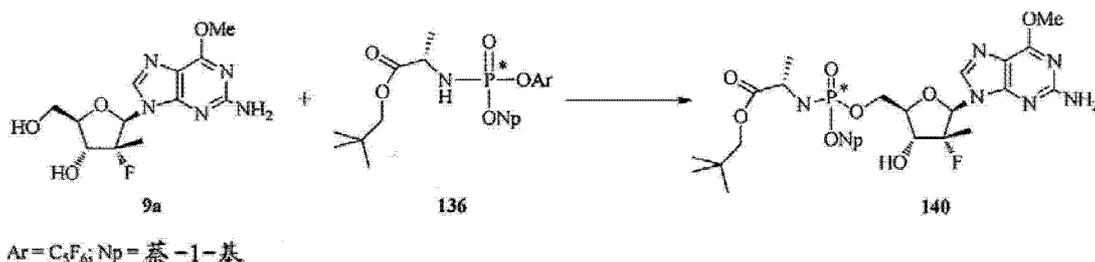


[0600] 向 50mL 干燥圆底烧瓶加入核苷 138 (如 US 6,777,395 中公开的制备) (100mg, 0.36mmol) 和 1.5mL 无水 THF。将白色悬浮液在冰-水浴中冷却至 0°C。经由注射器滴加格氏试剂 (在 THF 中的 1M 溶液, 1.2mL)。将所得到的浑浊混合物在 0°C 下搅拌 30min, 之后在 0°C 下经由注射器滴加磷试剂在 1.5mL THF 中的溶液。将所得到的澄清反应溶液升温至达到室温并搅拌 22 小时。反应通过加入饱和 NH_4Cl 来淬灭。将混合物用乙酸乙酯 (40mL) 稀释。在分离两层之后, 水层用 EtOAc (10mL) 萃取。合并的有机层用水 (10mL)、饱和 NaHCO_3 (2x10mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 并经 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂提供粘性油残留物。残留物经由柱色谱法 (硅胶, DCM 中的 5%MeOH) 纯化, 以提供白色无定形固体状的产物 (129mg, 0.23mmol, 66%)。

[0601] 139 数据: ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ :8.27(s, 1H), 7.30-7.22(m, 4H), 7.13-7.08(m, 2H), 6.35(d, 1H), 6.31(s, 1H), 5.82(s, 2H), 4.96(七重峰, 1H), 4.63-4.58(m, 1H), 4.54-4.50(m, 1H), 4.45-4.40(m, 1H), 4.23-4.21(m, 1H), 4.05-3.95(m, 2H), 1.33(d, 3H), 1.18-1.13(m, 6H), 0.74(s, 3H)。 ^{31}P NMR(CDCl_3 , 162MHz) δ :4.14。

[0602] 实施例 23. (2S)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯 (140) 的合成

[0603]



[0604] 在氮气下向设置有橡胶隔片、磁力搅拌棒和氮气入口/出口的干燥 100mL 单颈圆底烧瓶装载 2.0g 的 9a 和 12mL 无水 THF。将浆料冷却至 0℃。在 10min 内经由注射器加入 8.0mL 氯化叔丁基镁溶液（在 THF 中的 1M）。将浆料在 0-5℃ 下搅拌 30min。向其加入 3.90g 的 136 在 20mL 无水 THF 中的溶液。

[0605] 使反应升温至达到 20℃ 并在 20℃ 下搅拌 4 小时,在该点,HPLC 表明 136 的完全消耗。反应通过加入 20mL 1N HCl 来淬灭,随后通过旋转蒸发来除去 THF。混合物用 100mL EtOAc 和 12mL 水稀释,并转移至分液漏斗。底部水层用 12mL EtOAc 萃取,且合并的有机层用水 (1x24mL)、饱和 NaHCO₃ (2x20mL)、1M Na₂CO₃ (3x20mL) 和水 (2x20mL) 洗涤。有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤,并经由旋转蒸发浓缩,以提供白色泡沫状的粗产物,粗产物通过快速柱色谱法纯化以产生 2.59 克 (63% 收率) 灰白色泡沫状的 (2S)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基四氢呋喃-2-基)甲氧基)(萘-1-基氧基)磷酰基)氨基)丙酸新戊酯 (140)。

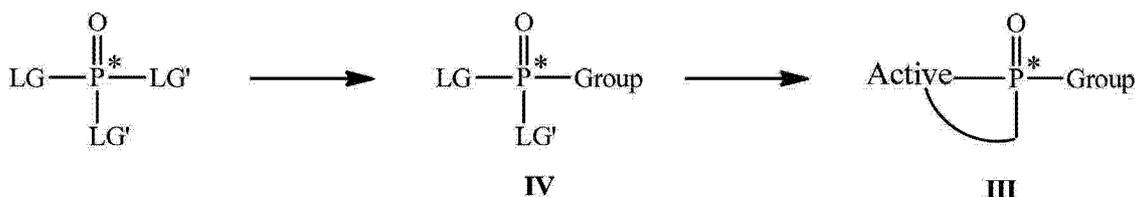
[0606] 140 数据 :UPLC-MS :m+1=661 ;¹H NMR (CDCl₃,400MHz) δ , ppm :8.13-8.09(m, 1H), 7.82-7.78(m, 1H), 7.63-7.59(m, 1H), 7.53-7.46(m, 3H), 7.37-7.32(m, 1H), 6.00(dd, J=19, 6 Hz, 1H), 5.21(br s, 2H), 4.86-4.78(m, 1H), 4.74-4.65(m, 1H), 4.52-4.46(m, 1H), 4.30-4.20(m, 1H), 4.12-4.06(m, 1H), 4.02(d, J=3Hz, 3H), 3.77(dd, J=6, 10Hz, 1H), 3.63(dd, J=6, 10Hz, 1H), 1.38(t, J=6Hz, 3H), 1.08(dd, J=19, 6Hz, 3H), 0.85(s, 9H) ;³¹P NMR(CDCl₃, 162MHz) δ , ppm :5.45(s), 4.93(s)。

[0607] 上述实施例可以由普通技术人员在没有过多试验的情况下进行修改,以便获得包含由式 I 的化合物、式 II 的化合物或式 III 的化合物组成的富含对映体的或富含非对映体的组合物的组合物。上述实施例可以由普通技术人员在没有过多试验的情况下进行修改,以便获得包含由式 I 的化合物或式 III 的化合物组成的富含对映体的或富含非对映体的组合物的组合物,其中活性物由化合物 1-90(少于一个或多个氢原子)中的任一种组成。

[0608] 属于化合物 III 的范围的化合物的制备

[0609] 预期由式 III 表示的化合物可以通过以下方案来制备,

[0610]



[0611] 如在 WO 2008/079206 (US 2010/0022468) 中公开的。

[0612] 生物活性

[0613] HCV 抑制测定。将 Clone A 或 ET-1unet 细胞分别以每孔 1500 或 3000 个细胞的

密度接种到 96-孔板。将在不含 G418 的培养基中逐次稀释的测试化合物加入到细胞,使得最终的 DMSO 浓度是 0.5%。将板在 37°C 下在 5%CO₂ 气氛下温育 4 天。HCV RNA 复制的抑制通过实时 PCR(RT-PCR) 或通过测量经由在 ET 复制子内编码的荧光素酶报道基因表达的发光水平来确定。简短地,对于 RT-PCR 测定,总 RNA 使用如由制造商 (Qiagen, Valencia, CA) 推荐的 RNeasy-96 试剂盒来萃取,逆转录成 cDNA,且在如前所述的一步 RT-PCR 反应中使用引物和探针混合物来扩增成 HCV 5' -NTR RNA 和人核糖体 RNA (rRNA) (Stuyver, L. J. 等人 *Antiviral Chem. Chemother.* (2006) 17, 79-87)。相对定量方法用于确定抑制的程度。将 rRNA 的阈值循环 (C_t) 减去 HCV RNA 的 C_t (ΔC_t)。然后将 DMSO 细胞对照的平均 ΔC_t 减去化合物处理的样品的 ΔC_t (ΔΔC_t)。通过使用以下方程来确定抑制百分数: %=(1-(2^{-ΔΔC_t}))x 100。对于基于荧光素酶的复制子测定,发光通过使用 Victor3 板读数器 (Perkin-Elmer, Boston, MA), 接着加入 Bright-Glo 试剂来测量,如由制造商 (Promega, Madison, WI) 推荐的。HCV 复制的抑制百分数通过比较药物处理的孔相对于 DMSO 细胞对照的发光变化来确定。EC₅₀ 和 EC₉₀ 值为实现 50% 和 90% 抑制的浓度,使用 GraphPad Prism 软件 (San Diego, CA) 来确定。

[0614] 细胞毒性测定。将每一种化合物 (从 100 μM 逐次稀释) 加入到 Huh7 (2x10³ 个细胞 / 孔)、HepG2 (2x10³ 个细胞 / 孔)、BxPC3 (2x10³ 个细胞 / 孔) 或 CEM (5x 10³ 个细胞 / 孔) 细胞,并使其在 37°C 下温育 8 天。仅培养基的对照用于确定最小吸光度值和未经处理的细胞。在生长期结束时,将来自 CellTiter 96Aqueous One Solution CellProliferation Assay kit (Promega) 的 MTS 染料加入到每一个孔,并将板温育另外的 2 小时。使用仅培养基的对照孔作为空白,采用 Victor3 板读数器 (Perkin Elmer) 来读取 490nm 处的吸光度。50% 抑制值 (CC₅₀) 通过比较包含细胞和测试化合物的孔与未经处理的细胞对照孔中的吸光度来确定。

化合物	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
110	0.22	>20
117	0.13	>20
140	0.0035	>20
137	0.0017	>1
137a	0.0037	0.93
137b	0.0036	1.84
133	0.078	4.14
134	0.56	>20
132	0.30	>10
132a	0.30	>20
132b	0.35	>20
131a	0.093	>20
131b	0.186	>20

[0615]

	化合物	EC ₉₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)
[0616]	44	0.020	>10 ^a
	135	0.081	>20
	138	5.56 ^b	800 ^a
	139	0.020	>10

^aMTT 测定; ^bPCR

[0617] 本申请要求 2010 年 3 月 31 日提交的 US 61/319,513 和 2010 年 3 月 31 日提交的 US 61/319,548 的优先权,两个专利的主题通过引用以其整体并入。

[0618] 2008 年 3 月 21 日提交的美国专利申请 No. 12/053,015 ;2010 年 5 月 20 日提交的 12/783,680 的主题据此通过引用以其整体并入。2009 年 5 月 20 日提交的美国临时专利申请 No. 61/179,923、2010 年 3 月 31 日提交的 61/319,513 和 2010 年 3 月 31 日提交的 61/319,548 的主题通过引用以其整体并入。所有引用的参考文献的本质主题据此通过引用并入。在引入术语的意思和本文中定义的术语的意思相冲突的情况下,本公开中含有的术语的意思优于引入的术语的意思。