201922263

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201922263 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：107139917 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 11 月 09 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/7076 (2006.01)* *A61K39/00 (2006.01)*
C07H19/213 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
A61P37/02 (2006.01)

(30)優先權：2017/11/10 美國 62/584,559
2018/08/14 美國 62/718,613
2018/11/02 美國 62/754,623

(71)申請人：日商武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)
日本

(72)發明人：維斯柯希爾 史帝潘 VYSKOCIL, STEPAN (CZ)；西亞華里 傑弗瑞 CIAVARRI, JEFFREY (US)；庫里斯 科特尼 CULLIS, COURTNEY (US)；英格蘭 狄蘭 布瑞德利 ENGLAND, DYLAN BRADLEY (CA)；古德 亞歷珊卓E GOULD, ALEXANDRA E. (US)；格林斯潘 保羅 GREENSPAN, PAUL (US)；胡 永波 HU, YONGBO (US)；蘭斯頓 史帝文 LANGSTON, STEVEN (US)；李 鋼 LI, GANG (US)；水谷尋丈 MIZUTANI, HIROTAKE (JP)；岡庭正格 OKANIWA, MASANORI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：61 項 圖式數：0 共 435 頁

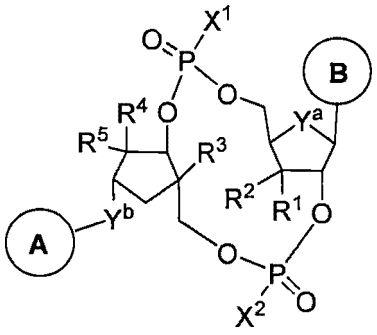
(54)名稱

干擾素基因刺激蛋白之調節化合物，及製造和使用方法

STING MODULATOR COMPOUNDS, AND METHODS OF MAKING AND USING

(57)摘要

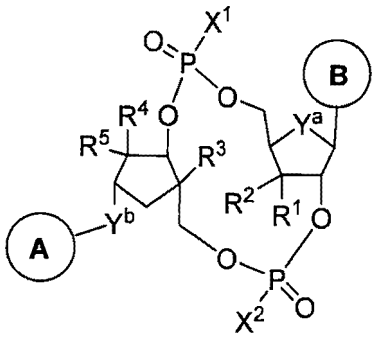
本發明提供 STING 調節劑/促效劑及合成方法，以及用於預防或治療癌症及其他 STING 相關疾病之方法。本發明係關於由式(I)表示之化合物：



(I)

其中每一符號係如本說明書中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

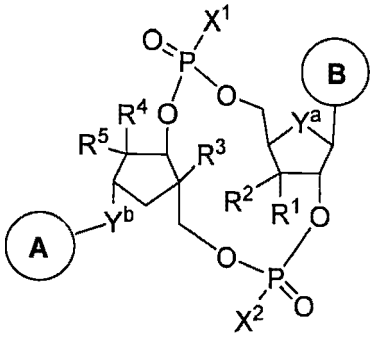
The present disclosure provides STING modulators/agonists, and methods of synthesis and methods for using for the prophylaxis or treatment of cancer and other STING-related diseases. The present disclosure relates to a compound represented by the Formula (I):



(I)

wherein each symbol is as defined in the description, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

特徵化學式：



(I)

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

干擾素基因刺激蛋白之調節化合物，及製造和使用方法

STING MODULATOR COMPOUNDS, AND METHODS OF MAKING AND USING

【技術領域】

【0001】 本發明係關於可用作 STING(干擾素基因之刺激物)調節劑/促效劑之化合物、合成方法及使用用於預防或治療癌症及其他疾病之方法。

【先前技術】

【0002】 STING 係定位至 ER 之跨膜受體，其識別且結合環狀二核苷酸。STING 識別之天然配體包括細菌/原生動物源環狀二核苷酸(CDN)、由上游 cGAS(環狀 GMP-AMP 合酶)合成之 2',3'-cGAMP 及諸如此類。參見 Trends in Immunology 35, 88-93 (2014)。據報導，天然配體 2',3'-cGAMP 係由焦磷酸酶/磷酸二酯酶 ENPP1(外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶)分解，且其他 CDN 係由其他磷酸二酯酶分解。參見 Nat Chem Biol 10, 1043-1048 (2014)；Cell Res 25, 539-550 (2015)；及 Biochemistry 55, 837-849 (2016)。藉由該等天然配體進行之 STING 活化誘導 TBK1 (TANK 結合激酶 1)及 IRF3(干擾素調控因子 3)之磷酸化，從而分別導致 NFkB 及 I 型干擾素(IFN)反應之活化。參見

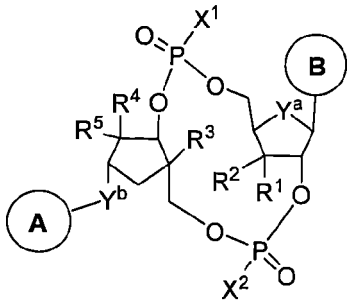
Trends in Immunology 35, 88-93 (2014)。

【0003】 STING 對癌細胞生長控制之效應在使用遺傳修飾小鼠之測試中得以證實。據報導，與野生型小鼠相比，STING 缺陷及 IRF3 缺陷小鼠顯示不受控制之腫瘤生長。參見 Immunity 41, 830-842 (2014)。另外，亦報導，放射療法阻抑腫瘤同種異體移植小鼠中之癌細胞生長，但在遺傳上缺失 STING 及 IFNAR1 (干擾素(α 及 β)受體 1，亦即由下游信號產生之 I 型 IFN 之受體)之小鼠中，放射療法之效應降低。參見 Immunity 41, 843-852 (2014)。綜合以上所提及之證據，認為 STING 在阻抑癌細胞生長方面起關鍵作用。因此，STING 促效劑可用作抗癌劑。例如，參見 WO 2015/074145、WO 2015/077354、WO 2015/185565、WO 2016/096174、WO 2016/096577、WO 2016/120305、WO 2016/145102、WO 2017/027645、WO 2017/027646、WO 2017/075477、WO 2017/093933、WO 2017/106740、WO 2017/123657、WO 2017/123669 及 WO 2017/161349。另外，由於 STING 能夠使先天及適應性免疫性二者活化，因此 STING 之活化可加強傳統疫苗之免疫效應。參見 Ther Adv Vaccines 1, 131-143 (2013)。因此，STING 促效劑亦可用作各種疫苗之佐劑。

【發明內容】

【0004】 本發明提供具有 STING 促效活性之新穎式(I)化合物，其可用作用於預防或治療癌症及其他疾病之劑。

【0005】 本發明提供式(I)化合物：



(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1係-SH或-OH；

X^2係-SH或-OH；

Y^a係-O-、-S-或$-CH_2-$；

Y^b係-O-、-S-、-NH-或$-NR^a-$，其中R^a係C_1-C_4烷基；

R^1係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$或$-NHR^b$；

R^2係氫或氟；

R^3係氫；R^4係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$或$-NHR^b$；或R^3及R^4一起形成$-CH_2O-$；

R^5係氫或氟；

R^b係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

環A係含有1-4個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之5員或6員單環雜芳基環，或含有1-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環A在環中包含至少一個N原子，且其中Y^b連接至環A之碳原子；且

環B係含有2-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環B在環中包含至

少兩個 N 原子。

【0006】 本發明亦提供醫藥組合物，其包含(a)式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)醫藥學上可接受之載劑。

【0007】 本發明進一步提供誘導個體中之免疫反應之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0008】 本發明提供誘導個體中之 STING 依賴性 I 型干擾素產生之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0009】 本發明提供治療個體之細胞增殖病症之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0010】 本發明亦提供疫苗組合物，其包含抗原及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明進一步提供治療個體疾病之方法，其包含向有需要之個體投與治療有效量之疫苗組合物。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

定義

【0011】 在本說明書中，「鹵素原子」之實例包括氟、氯、溴及碘。

【0012】 如本文所用，術語「芳香族」包括如下文

及本文所通常描述之芳基及雜芳基。

【0013】 如本文所用，術語「脂肪族」或「脂肪族基團」意指直鏈或具支鏈 C_{1-12} 烴或環狀 C_{1-12} 烴，其完全飽和或其含有一或多個不飽和單元但其不為芳香族(在本文中亦稱為「碳環」、「脂環族」、「環烷基」或「環烯基」)。舉例而言，適宜脂肪族基團包括直鏈、具支鏈或環狀烷基、烯基、炔基及其雜合體，例如(環烷基)烷基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基。在各個實施例中，脂肪族基團具有 1-12 個、1-10 個、1-8 個、1-6 個、1-5 個、1-4 個、1-3 個或 1-2 個碳原子。

【0014】 單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「脂環族」、「碳環(carbocycle)」、「碳環基(carbocyclyl)」、「碳環基(carbocyclo)」或「碳環(carbocyclic)」係指具有 3 至約 14 個環碳原子之飽和或部分不飽和環狀脂肪族環系統。

【0015】 單獨或作為較大部分之一部分使用之術語「烷基」係指直鏈或具支鏈飽和 C_1-C_{12} 烴基。在各個實施例中，烷基可具有 1-12 個、1-10 個、1-8 個、1-6 個、1-5 個、1-4 個、1-3 個或 1-2 個碳原子。「C_1-C_6 烷基」之實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基、新戊基、1-乙基丙基、己基、異己基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基及 2-乙基丁基。

【0016】 術語「環烷基」係指約 3 至約 10 個環碳原

子之飽和環系統。在各個實施例中，烷基可具有 3-8 個、3-7 個或 3-6 個、3-5 個碳原子。「C_3-C_6 環烷基」之實例包括環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0017】 術語「鹵烷基」係指視情況經一或多個鹵素原子取代之烷基。如本文所用，術語「鹵素」或「鹵基」意指 F、Cl、Br 或 I。在本說明書中，「鹵基(C_1-C_6)烷基」之實例包括具有 1 至 7 個、通常 1 至 5 個鹵素原子之 C_{1-6} 烷基。其具體實例包括氯甲基、二氟甲基、三氯甲基、三氟甲基、2-溴乙基、2,2,2-三氟乙基、四氟乙基、五氟乙基、2,2-二氟丙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基及 6,6,6-三氟己基。

【0018】 術語「雜原子」係指氧、硫、氮、磷或矽中之一或多者(包括氮、硫、磷或矽之任何氧化形式；任何鹼性氮之四級銨化形式；或雜環之可取代氮，例如 N(如 3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯啶基中)或 NR^+(如 N 取代之吡咯啶基中))。

【0019】 術語「芳基」係指包含 1 至 3 個芳香族環之 C_{6-14} 芳香族烴部分。在至少一個實施例中，芳基係 C_{6-10} 芳基。芳基包括(但不限於)視情況經取代之苯基、萘基或蒽基。在某些實施例中，芳基可如本文所述視情況經取代。如本文所用之術語「芳基」亦包括其中芳基環稠合至一或多個脂環族環或雜環以形成視情況經取代之環狀結構(例如四氫萘基、茚基、二氫茚基或吲哚啉基環)之基團。術語「芳基(aryl)」可與術語「芳基(aryl group)」、「芳基環」及

「芳香族環」互換使用。

【0020】 術語「雜芳基」及「雜芳-」係指具有5至14個環原子(例如5、6、9或10個環原子)；具有6、10或14個在環狀陣列中共享之π電子；且除碳原子以外亦具有1至5個雜原子之基團。雜芳基可為單環、二環、三環或多環，例如單環、二環或三環，例如單環或二環。在「雜芳」實體之上下文中，術語「雜原子」係指氮、氧或硫，且包括氮或硫之任何氧化形式及鹼性氮之任何四級銨化形式。舉例而言，雜芳基之氮原子可係鹼性氮原子且亦可視情況氧化至相應N-氧化物。當雜芳基經羥基取代時，其亦包括其相應互變異構物。如本文所用之術語「雜芳基」及「雜芳-」亦包括其中雜芳香族環稠合至一或多個芳基環、脂環族環或雜脂環族環之基團。雜芳基之非限制性實例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基、嗒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吲嗪基、嘌呤基、蝶啶基、吲哚基、異吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、喹喏啉基、4H-喹嗪基、咔唑基、吖啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基及吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3(4H)-酮。術語「雜芳基(heteroaryl)」可與術語「雜芳基環」、「雜芳基(heteroaryl group)」或「雜芳香族」互換使用。在某些實施例中，雜

芳基可如本文所述視情況經取代。

【0021】 如本文所用，術語「雜環(heterocycle)」、「雜環基」、「雜環基團」及「雜環(heterocyclic ring)」可互換使用且係指穩定3員至8員單環或7員至10員二環雜環部分，其飽和或部分不飽和，且除碳原子以外亦具有一或多個(例如1至4個)如上文所定義之雜原子。在關於雜環之環原子使用時，術語「氮」包括經取代之氮。作為實例，在具有0-3個選自氧、硫或氮之雜原子之飽和或部分不飽和環中，氮可係N(如3,4-二氫-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯啶基中)或NR^+(如N取代之吡咯啶基中)。

【0022】 雜環可在任一雜原子或碳原子處連接至其側基，從而產生穩定結構，且任一環原子可視情況經取代。此等飽和或部分不飽和之雜環基團之實例包括(但不限於)四氫呋喃基、四氫噻吩基、六氫吡啶基、十氫喹啉基、噁唑啶基、六氫吡嗪基、二噁烷基、二氧雜環戊基、二氮呯基、氧氮呯基、硫氮呯基、嗎啉基及硫嗎啉基。雜環基可為單環、二環、三環或多環，例如單環、二環或三環，且例如單環或二環。術語「雜環基烷基」係指經雜環基取代之烷基，且烷基及雜環基部分可獨立地視情況經取代。另外，雜環亦包括其中雜環稠合至一或多個芳基環之基團。

【0023】 如本文所用，術語「部分不飽和」係指在環原子間包括至少一個雙鍵或三鍵之環部分。術語「部分不飽和」意欲涵蓋具有多個不飽和位點之環，但不意欲包括如本文所定義之芳香族(例如，芳基或雜芳基)部分。術

語「部分不飽和」意欲涵蓋具有互變異構物之環，該互變異構物在環原子間包括至少一個雙鍵或三鍵。舉例而言，包括羰基之環作為烯醇互變異構物存在且因此亦視為「部分不飽和」。

【0024】 芳基(包括芳烷基、芳烷氧基、芳基氧基烷基及諸如此類)或雜芳基(包括雜芳烷基及雜芳基烷氧基及諸如此類)可含有一或多個取代基且因此可「視情況經取代」。除上文及本文所定義之取代基以外，芳基或雜芳基之不飽和碳原子上之適宜取代基亦包括且通常係選自-鹵基、$-NO_2$、-CN、$-R^+$、$-C(R^+)=C(R^+)_2$、$-C\equiv C-R^+$、$-OR^+$、$-SR^\circ$、$-S(O)R^\circ$、$-SO_2R^\circ$、$-SO_3R^+$、$-SO_2N(R^+)_2$、$-N(R^+)_2$、$-NR^+C(O)R^+$、$-NR^+C(S)R^+$、$-NR^+C(O)N(R^+)_2$、$-NR^+C(S)N(R^+)_2$、$-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$、$-N(R^+)C(=NR^+)-R^\circ$、$-NR^+CO_2R^+$、$-NR^+SO_2R^\circ$、$-NR^+SO_2N(R^+)_2$、$-O-C(O)R^+$、$-O-CO_2R^+$、$-OC(O)N(R^+)_2$、$-C(O)R^+$、$-C(S)R^\circ$、$-CO_2R^+$、$-C(O)-C(O)R^+$、$-C(O)N(R^+)_2$、$-C(S)N(R^+)_2$、$-C(O)N(R^+)-OR^+$、$-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$、$-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$、$-C(=NR^+)-N(R^+)_2$、$-C(=NR^+)-OR^+$、$-N(R^+)-N(R^+)_2$、$-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$、$-C(R^\circ)=N-OR^+$、$-P(O)(R^+)_2$、$-P(O)(OR^+)_2$、$-O-P(O)-OR^+$及$-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$，其中$R^+$獨立地係氫或視情況經取代之脂肪族、芳基、雜芳基、脂環族或雜環基，或兩個獨立出現之R^+與其一或多個插入原子一起形成視情況經取代之5員至7員芳基、雜芳基、脂環族或雜環基。在一些實施例中，R^+獨立地係氫、C_{1-6}脂肪族或

C_{3-6}脂環族。每一 R^o 獨立地係視情況經取代之脂肪族、芳基、雜芳基、脂環族或雜環基。

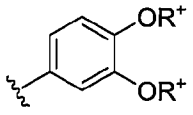
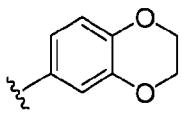
【0025】 脂肪族或雜脂肪族基團或非芳香族碳環或雜環可含有一或多個取代基且因此可「視情況經取代」。除非上文及本文中另有定義，否則脂肪族或雜脂肪族基團或非芳香族碳環或雜環之飽和碳上之適宜取代基係選自上文針對芳基或雜芳基之不飽和碳所列示之彼等基團且另外包括以下：=O、=S、$=C(R^*)_2$、$=N\text{-}N(R^*)_2$、$=N\text{-}OR^*$、$=N\text{-}NHC(O)R^*$、$=N\text{-}NHCO_2R^o$、$=N\text{-}NHSO_2R^o$ 或 $=N\text{-}R^*$，其中 R^o 於上文定義，且每一 R^*係獨立地選自氫或視情況經取代之 C_{1-6}脂肪族基團。

【0026】 除上文及本文所定義之取代基以外，非芳香族雜環之氮上之可選取代基亦包括且通常係選自$-R^+$、$-N(R^+)_2$、$-C(O)R^+$、$-C(O)OR^+$、$-C(O)C(O)R^+$、$-C(O)CH_2C(O)R^+$、$-S(O)_2R^+$、$-S(O)_2N(R^+)_2$、$-C(S)N(R^+)_2$、$-C(=NH)\text{-}N(R^+)_2$ 或 $-N(R^+)S(O)_2R^+$；其中每一 R^+於上文定義。雜芳基或非芳香族雜環之環氮原子亦可經氧化以形成相應 N-羥基或 N-氧化物化合物。具有氧化環氮原子之此一雜芳基之非限制性實例係 N-伸氧基吡啶基(N-oxidopyridyl)。

【0027】 如上文所詳述，在一些實施例中，兩個獨立出現之 R^+ (或本文說明書及申請專利範圍中所類似定義之任一其他變量)與其一或多個插入原子一起形成選自以下之單環或二環環：3 員至 13 員脂環族；具有 1-5 個獨立

地選自氮、氧或硫之雜原子之 3 員至 12 員雜環基；6 員至 10 員芳基；或具有 1-5 個獨立地選自氮、氧或硫之雜原子之 5 員至 10 員雜芳基。

【0028】 出於清晰之目的，本文所闡述之所有二價基團均意欲自左至右讀取，且其中出現變量之式或結構相應地自左至右讀取。

【0029】 在兩個獨立出現之 R^+(或本文說明書及申請專利範圍中所類似定義之任一其他變量)與其一或多個插入原子一起時形成之例示性環包括(但不限於)以下：a) 與同一原子結合且與該原子一起形成環之兩個獨立出現之 R^+(或本文說明書或申請專利範圍中所類似定義之任一其他變量)，例如，$N(R^+)_2$，其中兩次出現之 R^+與氮原子一起形成六氫吡啶-1-基、六氫吡嗪-1-基或嗎啉-4-基；及 b) 與不同原子結合且與彼等原子中之兩者一起形成環之兩個獨立出現之 R^+ (或本文說明書或申請專利範圍中所類似定義之任一其他變量)，例如苯基經兩次出現之 OR^+取代之情形  ，該等兩次出現之 R^+與其所結合之氧原子一起形成稠合 6 員含氧環：  。應瞭解，在兩個獨立出現之 R^+ (或本文說明書及申請專利範圍中所類似定義之任一其他變量)與其一或多個插入原子一起時可形成多種其他環(例如，螺環及橋接環)，且上文所詳述之實例不意欲具有限制性。

【0030】 除非另有說明，否則本文所繪示之結構亦意欲包括結構之所有立體異構(例如，鏡像異構、非鏡像異構及幾何(或構形))形式；舉例而言，針對每一不對稱中心之 R 及 S 構形、(Z)及(E)雙鍵異構物及(Z)及(E)構形異構物。因此，本發明化合物之單一立體化學異構物以及鏡像異構、非鏡像異構及幾何(或構形)混合物係在本發明之範圍內。除非另有說明，否則本文所揭示化合物之所有互變異構形式均在本發明之範圍內。另外，除非另有說明，否則本文所繪示之結構亦意欲包括僅在一或多個同位素富集原子存在時不同之化合物。舉例而言，具有氫由氘或氚置換或碳由 ^{13}C 或 ^{14}C 富集碳置換之本發明結構之化合物係在本發明之範圍內。作為非限制性實例，此等化合物可用作生物分析中之分析工具或探針。

【0031】 應理解，當所揭示之化合物具有至少一個手性中心時，本發明涵蓋一種不含或實質上不含相應光學異構物之鏡像異構物、抑制劑之外消旋混合物及富含一種鏡像異構物(相對於其相應光學異構物)之混合物。當混合物富含一種鏡像異構物(相對於其光學異構物)時，該混合物含有(例如)至少 50%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或 99.5%之鏡像異構過量。

【0032】 本發明之鏡像異構物可藉由熟習此項技術者已知之方法來拆分，例如藉由形成非鏡像異構鹽，其可(例如)藉由結晶來分離；形成非鏡像異構衍生物或錯合物，其可(例如)藉由結晶、氣液或液相層析來分離；使一

種鏡像異構物與鏡像異構物特異性試劑選擇性反應，例如酶促酯化；或在手性環境中(例如在結合手性配體之手性載體上，例如在二氧化矽上)或在手性溶劑存在下實施氣液或液相層析。在藉由上述分離程序中之一者將期望鏡像異構物轉化成另一化學物之情形下，需要另一步驟來釋放期望之鏡像異構形式。或者，可藉由不對稱合成使用光學活性試劑、受質、觸媒或溶劑或藉由不對稱轉換將一種鏡像異構物轉化成另一鏡像異構物來合成特定鏡像異構物。

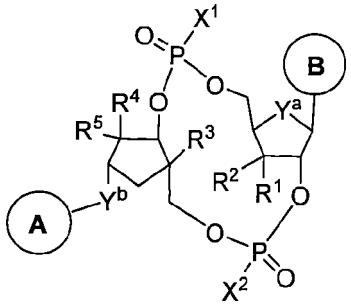
【0033】 當所揭示之化合物具有至少兩個手性中心時，本發明涵蓋不含或實質上不含其他非鏡像異構物之非鏡像異構物、不含或實質上不含其他非鏡像異構對之一對非鏡像異構物、非鏡像異構物之混合物、非鏡像異構對之混合物、其中一種非鏡像異構物相對於其他非鏡像異構物富集之非鏡像異構物之混合物及其中一個非鏡像異構對相對於其他非鏡像異構對富集之非鏡像異構對之混合物。當相對於其他非鏡像異構物或非鏡像異構對，混合物富含一種非鏡像異構物或非鏡像異構對時，該混合物富含所繪示或提及之非鏡像異構物或非鏡像異構對，其相對於化合物之其他非鏡像異構物或非鏡像異構對莫耳過量(例如)至少50%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或99.5%。

【0034】 非鏡像異構對可藉由熟習此項技術者已知之方法(例如層析或結晶)來分離，且每一對內之個別鏡像異構物可如上文所闡述來分離。本文實例中提供用於層析分離本文所揭示化合物之製備中所用前體之非鏡像異構對

之具體程序。

式(I)化合物

【0035】 本發明提供式(I)化合物：



(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1係-SH或-OH；

X^2係-SH或-OH；

Y^a係-O-、-S-或$-CH_2-$；

Y^b係-O-、-S-、-NH-或$-NR^a-$，其中R^a係C_1-C_4烷基；

R^1係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$或$-NHR^b$；

R^2係氫或氟；

R^3係氫；R^4係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$或$-NHR^b$；或R^3及R^4一起形成$-CH_2O-$；

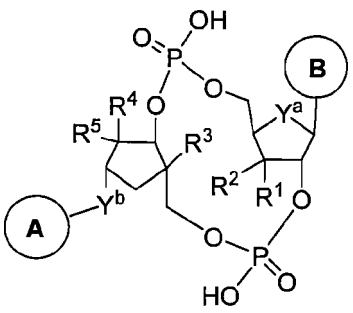
R^5係氫或氟；

R^b係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

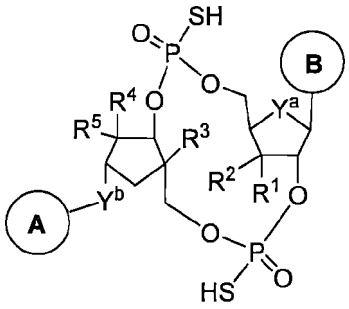
環A係含有1-4個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之5員或6員單環雜芳基環，或含有1-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環A在環中包含至少一個N原子，且其中Y^b連接至環A之碳原子；且

環 B 係含有 2-5 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情況經取代之 9 員或 10 員二環雜芳基環；其中環 B 在環中包含至少兩個 N 原子。

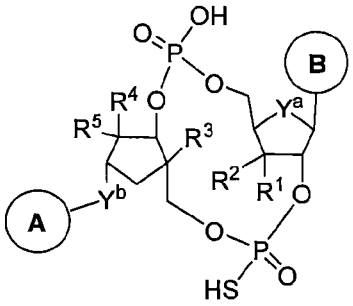
【0036】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(I-A)、(I-B)、(I-C)或(I-D)表示：



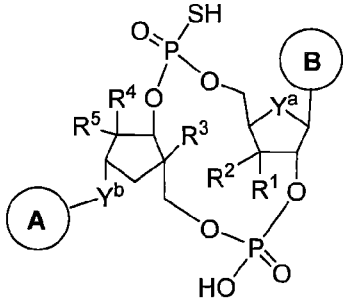
(I-A)



(I-B)



(I-C)

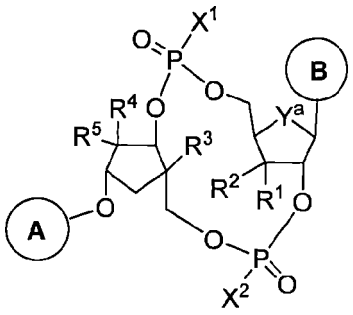


(I-D)

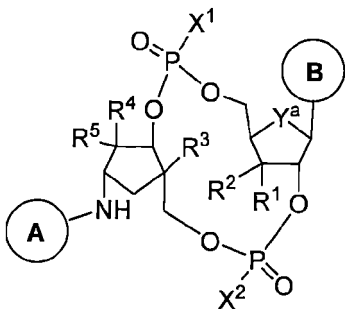
，

其中 Y^a、Y^b、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。

【0037】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(I-E)或(I-F)表示：



(I-E)

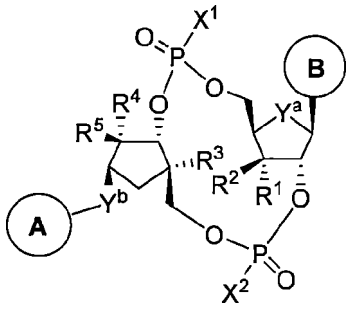


(I-F)

，

其中 X^1、X^2、Y^a、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。

【0038】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II)表示：



(II)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 係 -SH 或 -OH；

X^2 係 -SH 或 -OH；

Y^a 係 -O-、-S- 或 $-CH_2-$；

Y^b 係 -O-、-S-、-NH- 或 $-NR^a-$，其中 R^a 係 C_1-C_4 烷基；

R^1 係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$ 或 $-NHR^b$；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫；R^4 係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$ 或 $-NHR^b$；或 R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$；

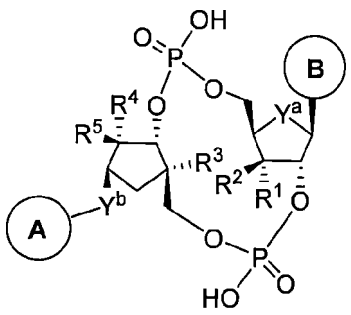
R^5 係氫或氟；

R^b係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

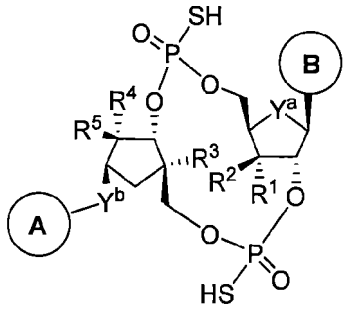
環A係含有1-4個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之5員或6員單環雜芳基環，或含有1-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環A在環中包含至少一個N原子，且其中Y^b連接至環A之碳原子；且

環B係含有2-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環B在環中包含至少兩個N原子。

【0039】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-A)或(II-B)表示：



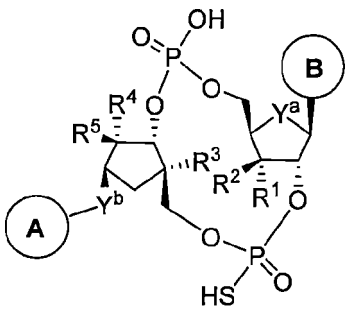
(II-A)



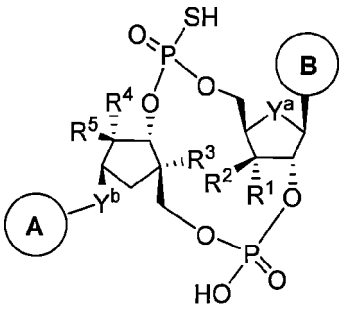
(II-B)，

其中Y^a、Y^b、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環A及環B具有本文所述之值。

【0040】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-AA)或(II-BB)表示：



(II-AA)

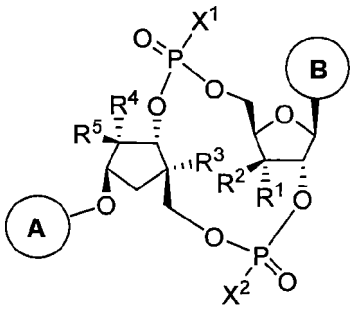


(II-BB)

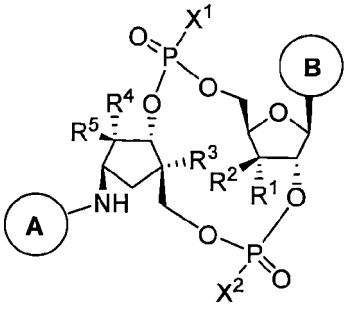
，

其中 Y^a、Y^b、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。

【0041】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-C)或(II-D)表示：



(II-C)

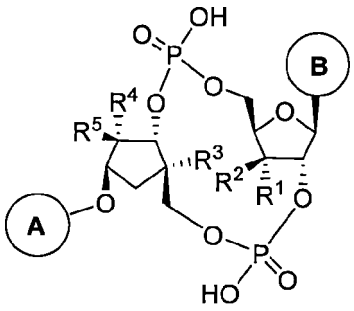


(II-D)

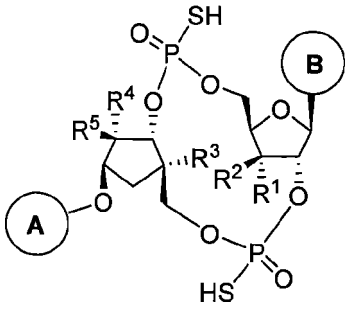
，

其中 X^1、X^2、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，X^1 及 X^2 二者均係-OH。在一些實施例中，X^1 及 X^2 二者均係-SH。在一些實施例中，X^1 係-OH 且 X^2 係-SH。在一些實施例中，X^1 係-SH 且 X^2 係-OH。

【0042】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-E)或(II-F)表示：



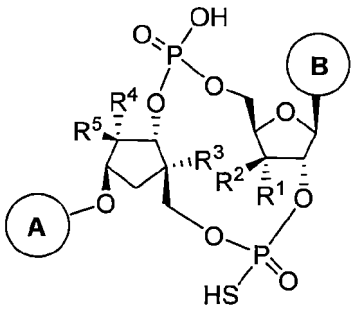
(II-E)



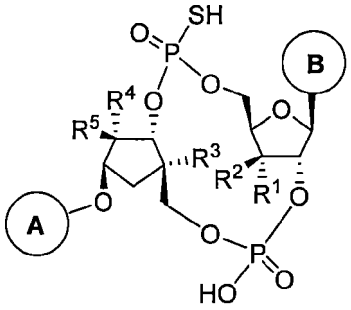
(II-F)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。

【0043】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-EE)或(II-FF)表示：



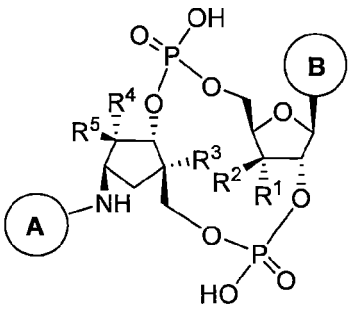
(II-EE)



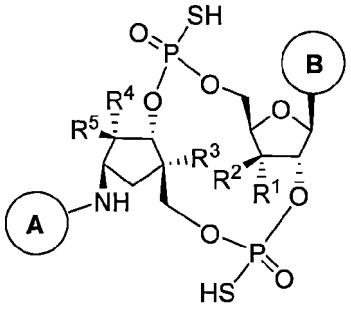
(II-FF)

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。

【0044】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-G)或(II-H)表示：



(II-G)

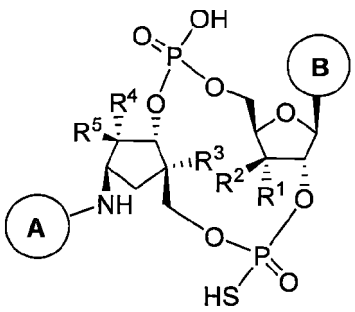


(II-H)

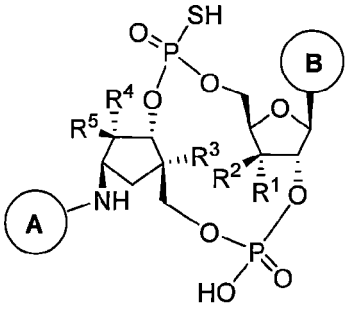
其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之

值。

【0045】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-GG)或(II-HH)表示：



(II-GG)

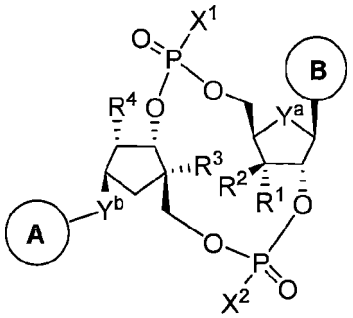


(II-HH)

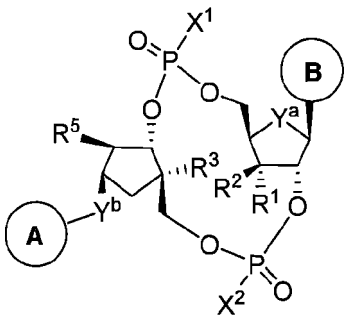
，

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。

【0046】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-J)或(II-K)表示：



(II-J)



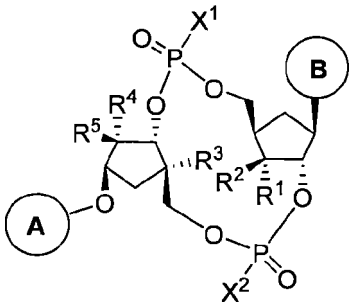
(II-K)

，

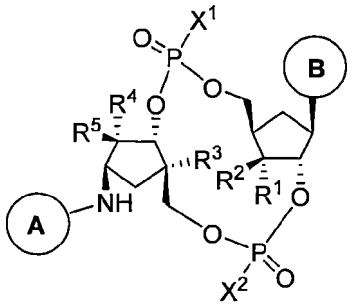
其中 X^1、X^2、Y^a、Y^b、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，X^1 及 X^2 二者均係 -OH。在一些實施例中，X^1 及 X^2 二者均係 -SH。在一些實施例中，X^1 係 -OH 且 X^2 係 -SH。在一些實施例中，X^1 係 -SH 且 X^2 係 -OH。

【0047】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(II-L)或

(II-M)表示：



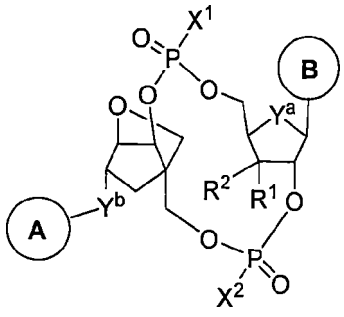
(II-L)



(II-M)，

其中 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，X^1 及 X^2 二者均係-OH。在一些實施例中，X^1 及 X^2 二者均係-SH。在一些實施例中，X^1 係-OH 且 X^2 係-SH。在一些實施例中，X^1 係-SH 且 X^2 係-OH。在一些實施例中，R^2、R^3 及 R^5 係氫；R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^2、R^3 及 R^5 係氫；R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3；且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^2、R^3 及 R^5 係氫；R^1 係氫或-OH；且 R^4 係氫或氟。

【0048】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(III)表示：



(III)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 係-SH 或-OH；

X^2係-SH或-OH；

Y^a係-O-、-S-或-CH_2-；

Y^b係-O-、-S-、-NH-或-NR^a-，其中R^a係C_1-C_4烷基；

R^1係氫、氟、-OH、-NH_2、-OR^b或-NHR^b；

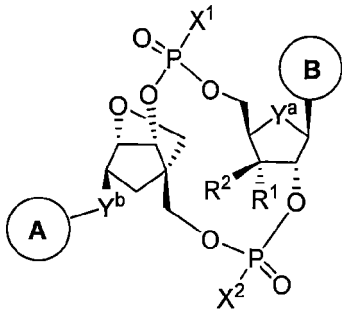
R^2係氫或氟；

R^b係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

環A係含有1-4個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之5員或6員單環雜芳基環，或含有1-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環A在環中包含至少一個N原子，且其中Y^b連接至環A之碳原子；且

環B係含有2-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環；其中環B在環中包含至少兩個N原子。

【0049】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(III-A)表示：



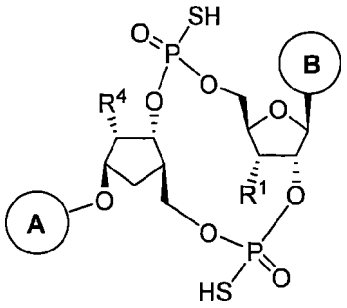
(III-A)

，

其中X^1、X^2、Y^a、Y^b、R^1、R^2、環A及環B具有本文所述之值。

【0050】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(IV)表

示：

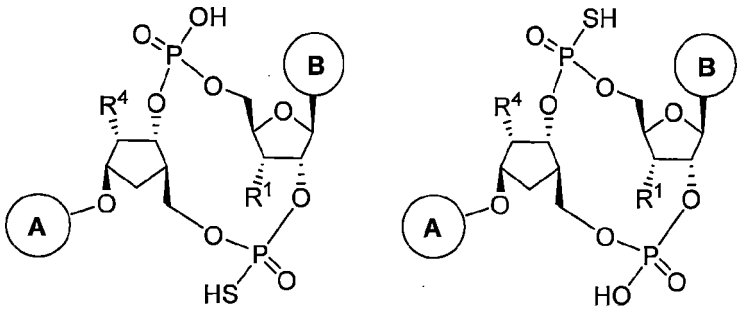


(IV)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氟。

【0051】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(IV-A)或(IV-B)表示：



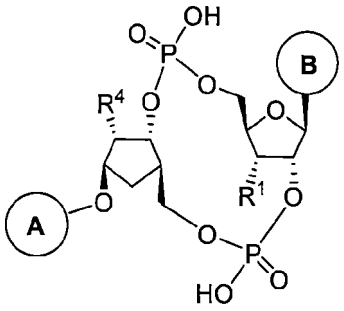
(IV-A)　　(IV-B)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、環 A 及環 B 具

有本文所述之值。在一些實施例中，R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氟。

【0052】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(IV-C)表示：

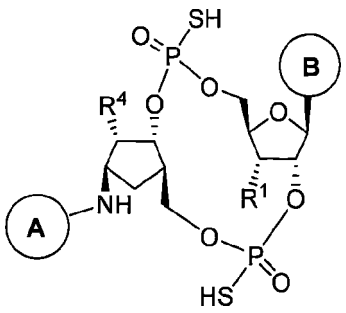


(IV-C) ，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^1

及 R^4 二者均係氟。

【0053】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(V)表示：

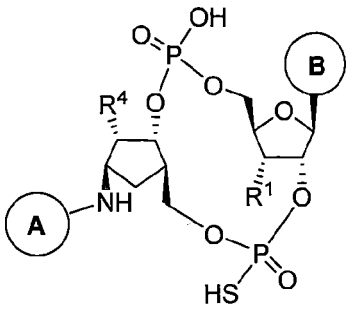


(V)

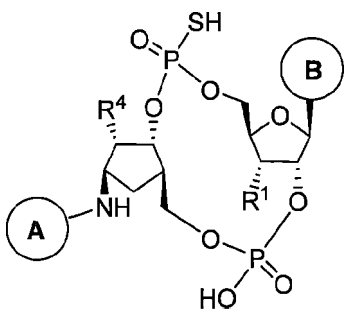
，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氟。

【0054】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(V-A)或(V-B)表示：



(V-A)

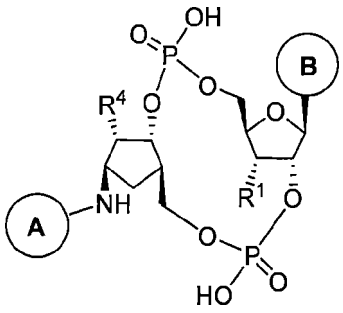


(V-B)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氟。

【0055】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(V-C)表示：



(V-C)，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、環 A 及環 B 具有本文所述之值。在一些實施例中，R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OCH_2CF_3，且 R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^4 係氫。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^1 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^1

及 R^4 二者均係氟。

【0056】 以下值係針對以下各式中之任一者來描述：(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(II)、(II-A)、(II-B)、(II-AA)、(II-BB)、(II-C)、(II-D)、(II-E)、(II-F)、(II-EE)、(II-FF)、(II-G)、(II-H)、(II-GG)、(II-HH)、(II-J)、(II-K)、(II-L)、(II-M)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(V)、(V-A)、(V-B)及(V-C)。以下值亦適用於下文所述以下各式中之任一者：(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F)、(VI-G)、(VI-H)、(VII)、(VII-A)、(VII-B)、(VII-C)及(VII-D)。

【0057】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 係-SH，且每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且獨立地為 R_p 或 S_p。

【0058】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 係-SH，且每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子為 R_p。

【0059】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 係-OH。

【0060】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 中之一者係-OH，且另一者係-SH，且硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且為 R_p 或 S_p。

【0061】 在一些實施例中，Y^a 係-O-、-S-或-CH_2-。在一些實施例中，Y^a 係-O-或-S-。在一些實施例中，Y^a 係-O-。在一些實施例中，Y^a 係-S-。在一些實施例中，Y^a 係-CH_2-。

【0062】 在一些實施例中，Y^b 係-O-、-S-、-NH-或-NR^a-，其中 R^a 係 C_1-C_4 烷基。在一些實施例中，Y^b 係-O-。

在一些實施例中，Y^b 係-NH-。在一些實施例中，Y^b 係-NMe-。

【0063】 在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$ 或 $-NHR^b$，其中 R^b 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OCH_2CF_3$。在一些實施例中，R^1 係氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟。在一些實施例中，R^1 係-OH。在一些實施例中，R^1 係 $-OCH_2CF_3$。

【0064】 在一些實施例中，R^2 係氫或氟。在一些實施例中，R^2 係氫。在一些實施例中，R^2 係氟。

【0065】 在一些實施例中，R^1 及 R^2 二者均係氫。在一些實施例中，R^1 及 R^2 二者均係氟。在一些實施例中，R^1 係-OH 且 R^2 係氫。在一些實施例中，R^1 係氟且 R^2 係氫。

【0066】 在一些實施例中，R^3 係氫；R^4 係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$ 或 $-NHR^b$，其中 R^b 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基。在一些實施例中，R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$。在一些實施例中，R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$，其中 $-CH_2O-$之碳原子直接連結至 R^3 直接連結之碳原子。

【0067】 在一些實施例中，R^3 及 R^4 二者均係氫。在一些實施例中，R^3 係氫且 R^4 係氟。在一些實施例中，R^3 係氫且 R^4 係-OH。

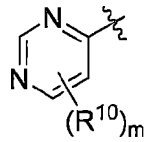
【0068】 在一些實施例中，R^5 係氫或氟。在一些實施例中，R^5 係氫。在一些實施例中，R^5 係氟。

【0069】 在一些實施例中，R^3、R^4、R^5 均為氫。在一些實施例中，R^3 係氫，R^4 係氟，且 R^5 係氫。在一些實施例中，R^3 係氫，R^4 係氫，且 R^5 係氟。在一些實施例中，R^3 係氫，且 R^4 及 R^5 二者係氟。

【0070】 在一些實施例中，環 A 係含有 1-4 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情況經取代之 5 員或 6 員單環雜芳基環，或含有 1-5 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情況經取代之 9 員或 10 員二環雜芳基環；其中環 A 在環中包含至少一個 N 原子，且其中 Y^b 連接至環 A 之碳原子。

【0071】 在一些實施例中，環 A 係含有 1-3 個 N 原子之視情況經取代之 6 員單環雜芳基環。在一些實施例中，環 A 係含有 1 個 N 原子之視情況經取代之 6 員單環雜芳基環，例如吡啶基。在一些實施例中，環 A 係含有 2 個 N 原子之視情況經取代之 6 員單環雜芳基環，例如嗒嗪基、嘧啶基及吡嗪基。在一些實施例中，環 A 係含有 3 個 N 原子之視情況經取代之 6 員單環雜芳基環，例如 1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、胸腺嘧啶基及尿嘧啶基。

【0072】 在一些實施例中，環 A 係



；

其中：

每一 R^{10} 獨立地係氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6 環烷基、$-OR^{11}$、$-NHR^{11}$、-CN、$-NO_2$ 或 $-C(O)NHR^{12}$；

R^{11}係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

R^{12}係氫、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；且

m係0、1或2。

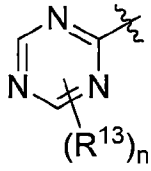
【0073】 在一些實施例中，m係0。

【0074】 在一些實施例中，每一R^{10}獨立地係氫、氟、氯、-OH、-NH_2、-CH_3、-CF_3、-OCH_3、-CN、-NO_2或-C(O)NH_2。

【0075】 在一些實施例中，每一R^{10}獨立地係氫、氟、氯、-CN或C_1-C_3烷基。

【0076】 在一些實施例中，R^{10}係氟。在一些實施例中，R^{10}係氯。在一些實施例中，R^{10}係-CN。在一些實施例中，R^{10}係-CH_3。在一些實施例中，R^{10}係-C(O)NH_2。

【0077】 在一些實施例中，環A係



其中：

每一R^{13}獨立地係氫、鹵素、-OH、-NH_2、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6環烷基、-OR^{11}、-NHR^{11}、-CN、-NO_2或-C(O)NHR^{12}；

R^{11}係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

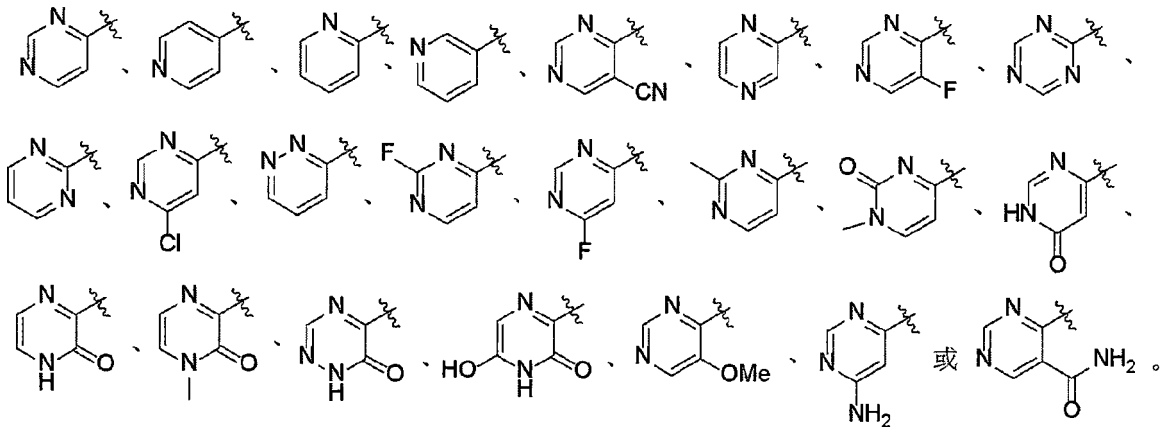
R^{12}係氫、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；且

n係0、1或2。

【0078】 在一些實施例中，n係0。

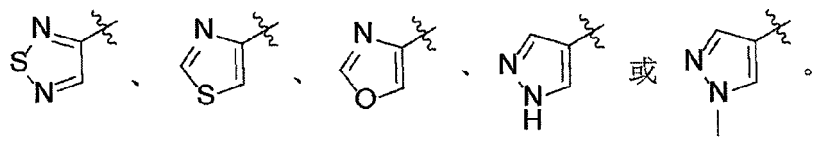
【0079】 在一些實施例中，每一R^{13}獨立地係氫、氟、氯、-OH、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、$-OCH_3$、-CN、$-NO_2$或$-C(O)NH_2$。

【0080】 視情況經取代之6員單環雜芳基環之實例包括(但不限於)以下：



【0081】 在一些實施例中，環A係含有1-4個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之5員單環雜芳基環。5員單環雜芳基環之實例包括(但不限於)吡咯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3,-噁二唑基、1,3,4-噻二唑基及1,2,5-噻二唑基。

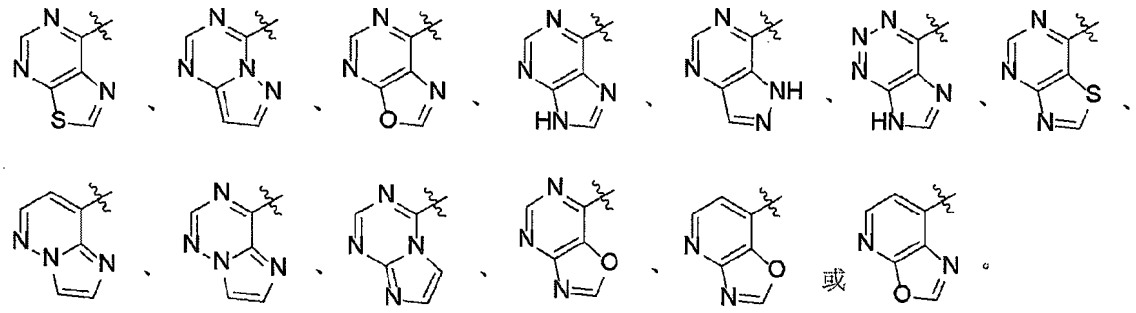
【0082】 視情況經取代之5員單環雜芳基環之實例亦可包括以下：



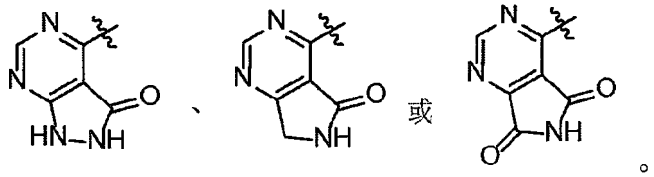
【0083】 在一些實施例中，環A係含有1-5個選自N、O或S之雜原子之視情況經取代之9員或10員二環雜芳基環。在一些實施例中，環A係含有至少2個N原子之

視情況經取代之 9 員二環雜芳基環。在一些實施例中，環 A 係包含嘧啶環之視情況經取代之 9 員二環雜芳基環。

【0084】 視情況經取代之 9 員二環雜芳基環之實例包括(但不限於)以下：



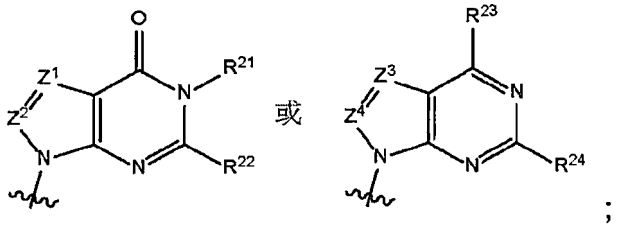
【0085】 在一些實施例中，環 A 可包含稠合至非芳香族環之 6 員單環雜芳基環(例如，嘧啶環)，例如：



【0086】 在一些實施例中，環 B 係含有 2-5 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情況經取代之 9 員或 10 員二環雜芳基環。在一些實施例中，環 B 在環中包含至少兩個 N 原子。舉例而言，WO2017/027645 及 WO2017/027646 闡述各種 9 員二環雜芳基環。WO2017/027645 及 WO2017/027646 係以全文引用的方式併入本文中。

【0087】 在一些實施例中，環 B 係含有 3-5 個 N 原子之視情況經取代之 9 員二環雜芳基環；且含 Y^a 之 5 員環連接至環 B 之氮原子。

【0088】 在一些實施例中，環 B 係：


或

；

Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各自獨立地係N或CR^{20}；

R^{21}係氫或C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

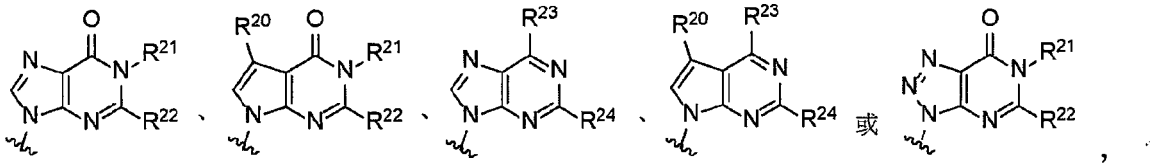
R^{23}係氫或-NH_2；且

R^{20}、R^{22}及R^{24}各自獨立地係氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基。

【0089】 在一些實施例中，Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各自獨立地係N、CH或CF；

R^{21}係氫或-CH_3；且R^{22}及R^{24}各自獨立地係氫、-NH_2或-CH_3。

【0090】 在一些實施例中，環B係具有以下結構之9員二環雜芳基環：

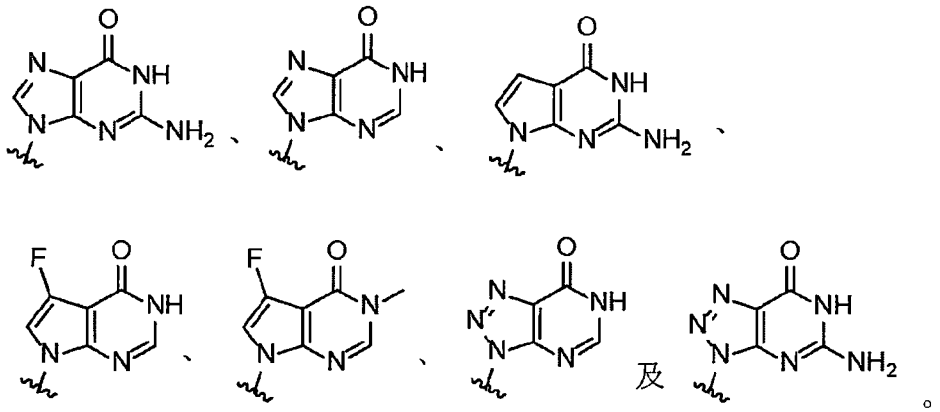

或

，

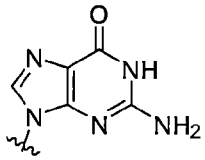
其中R^{20}、R^{21}、R^{22}、R^{23}及R^{24}具有本文所述之值。

【0091】 在一些實施例中，R^{20}係氫或氟。在一些實施例中，R^{21}係氫或-CH_3，且R^{22}係氫、-NH_2或-CH_3。在一些實施例中，R^{23}係氫或-NH_2，且R^{24}係氫、-NH_2或-CH_3。

【0092】 在一些實施例中，環B係選自：



【0093】 在一些實施例中，環 B 係：



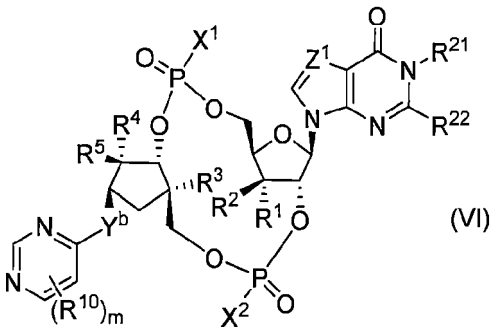
【0094】 本文所揭示化合物中之環 A 及環 B 可視情況經取代。當環 A 或環 B 經取代時，取代基係一或多種獨立地選自由以下組成之群之取代基：鹵素、-OH、-CN、-NO_2、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6 環烷基、-OR^{11}、-SR^{12}、-$N(R^{12})_2$、-$NR^{12}C(O)R^{12}$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$ 及-$SO_2N(R^{12})_2$；或兩個相鄰取代基與插入環原子一起形成 4 員至 8 員環；其中 R^{11} 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；且 R^{12} 係氫、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基。

【0095】 在一些實施例中，環 A 及環 B 可視情況經一或多個獨立地選自以下之取代基取代：氟、氯、-OH、-CN、-NO_2、-CH_3、-OCH_3、-NH_2、-NHMe、-NMe_2 或-$C(O)NH_2$。

【0096】 在一些實施例中，環 A 或環 B 上之兩個相

鄰取代基與插入環原子一起形成 4 員至 8 員環，其中該 4 員至 8 員環可係飽和或部分不飽和脂環族環或雜環。

【0097】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(VI)表示：



，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 係 -SH 或 -OH；

X^2 係 -SH 或 -OH；

Y^b 係 -O-、-S-、-NH-或-NMe-；

R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OR^b$；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫；R^4 係氫、氟或-OH；或 R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$；

R^5 係氫或氟；

R^b 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

每一 R^{10} 獨立地係氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6 環烷基、$-OR^{11}$、$-NHR^{11}$、-CN、$-NO_2$ 或 $-C(O)NHR^{12}$；

R^{11} 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^{12} 係氫、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

m 係 0、1 或 2；

Z^1 係 N、CH 或 CF；

R^{21} 係氫或 $-CH_3$；且

R^{22} 係氫、$-NH_2$ 或 $-CH_3$。

【0098】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 係-SH；且每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且獨立地為 R_p 或 S_p。

【0099】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 係-SH；且每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子為 R_p。

【0100】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 係-OH。

【0101】 在一些實施例中，X^1 及 X^2 中之一者係-OH，且另一者係-SH；且硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且為 R_p 或 S_p。

【0102】 在一些實施例中，Y^b 係-O-。在一些實施例中，Y^b 係-NH-或-NMe-。

【0103】 在一些實施例中，Z^1 係 N。

【0104】 在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OCH_2CF_3$，且 R^2 係氫或氟。

【0105】 在一些實施例中，R^3 係氫；R^4 係氫、氟或-OH；且 R^5 係氫或氟。

【0106】 在一些實施例中，R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$；且 R^5 係氫。

【0107】 在一些實施例中，R^2、R^3 及 R^5 係氫。

【0108】 在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OCH_2CF_3$。在一些實施例中，R^1 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係氟或-OH。

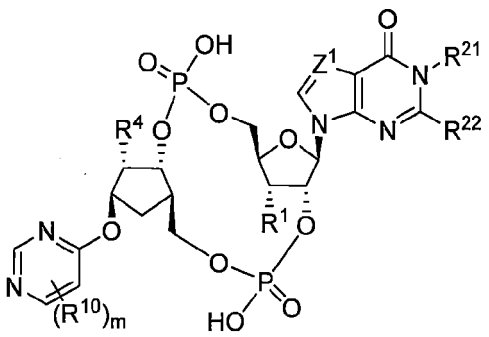
【0109】 在一些實施例中，R^4係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^4係氫或氟。

【0110】 在一些實施例中，m係0。

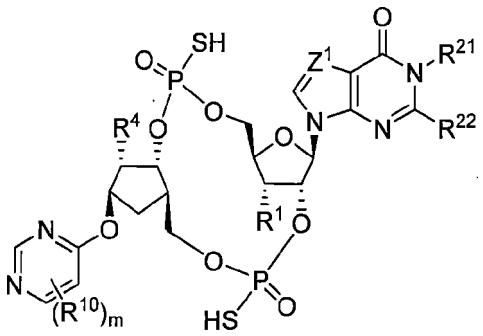
【0111】 在一些實施例中，R^{21}係氫。

【0112】 在一些實施例中，R^{22}係$-NH_2$。

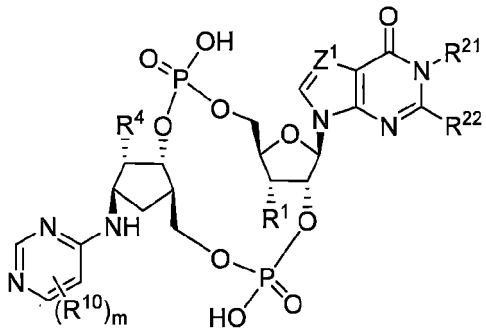
【0113】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(VI-A)至(VI-D)表示：



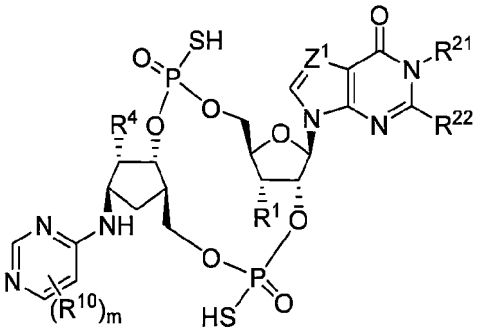
(VI-A)



(VI-B)



(VI-C)

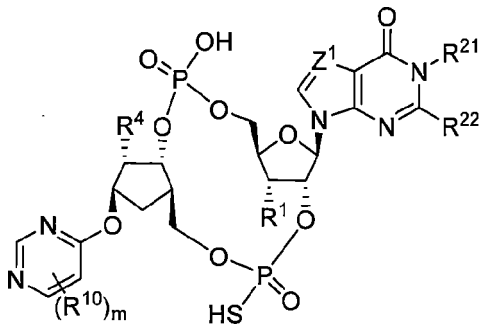


(VI-D)

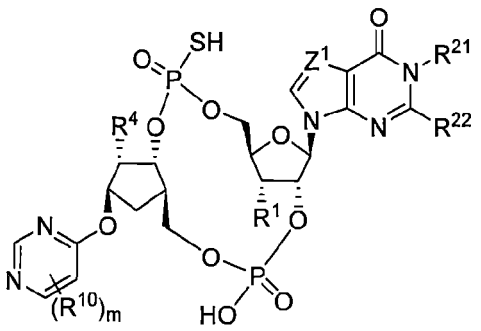
，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中R^1、R^4、R^{10}、R^{21}、R^{22}、Z^1及m具有本文所述之值。

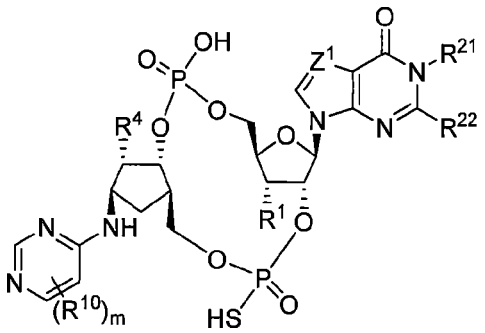
【0114】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(VI-E)至(VI-H)表示：



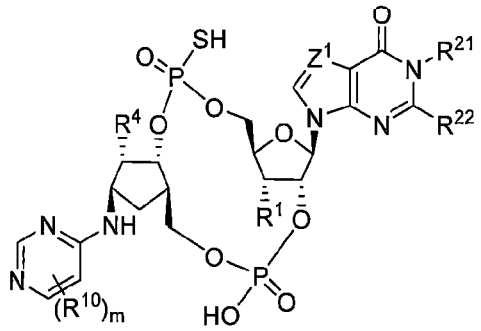
(VI-E)



(VI-F)



(VI-G)

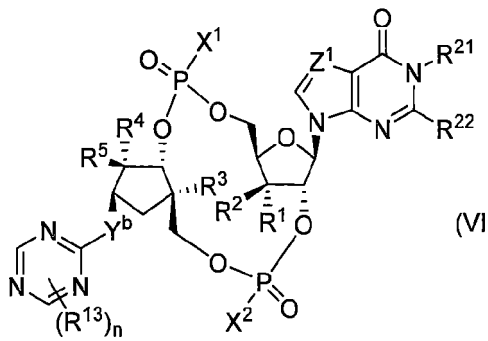


(VI-H)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、R^{10}、R^{21}、R^{22}、Z^1 及 m 具有本文所述之值。

【0115】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(VII)表示：



(VII)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 係 -SH 或 -OH；

X^2 係 -SH 或 -OH；

Y^b 係 -NH- 或 -NMe-；

R^1係氫、氟、-OH或-OR^b；

R^2係氫或氟；

R^3係氫；R^4係氫、氟或-OH；或R^3及R^4一起形成-CH_2O-；

R^5係氫或氟；

R^b係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

每一R^{13}獨立地係氫、鹵素、-OH、-NH_2、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6環烷基、-OR^{11}、-NHR^{11}、-CN、-NO_2或-C(O)NHR^{12}；

R^{11}係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

R^{12}係氫、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6環烷基；

n係0、1或2；

Z^1係N、CH或CF；

R^{21}係氫或-CH_3；且

R^{22}係氫、-NH_2或-CH_3。

【0116】 在一些實施例中，X^1及X^2係-SH；且每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且獨立地為R_p或S_p。

【0117】 在一些實施例中，X^1及X^2係-SH；且每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子為R_p。

【0118】 在一些實施例中，X^1及X^2係-OH。

【0119】 在一些實施例中，X^1及X^2中之一者係-OH，且另一者係-SH；且硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且為R_p或S_p。

【0120】 在一些實施例中，Y^b係-NH-。

【0121】 在一些實施例中，Z^1係N。

【0122】 在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OCH_2CF_3$，且 R^2 係氫或氟。

【0123】 在一些實施例中，R^3 係氫；R^4 係氫、氟或 -OH；且 R^5 係氫或氟。

【0124】 在一些實施例中，R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$；且 R^5 係氫。

【0125】 在一些實施例中，R^2、R^3 及 R^5 係氫。

【0126】 在一些實施例中，R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OCH_2CF_3$。在一些實施例中，R^1 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^1 係氟或-OH。

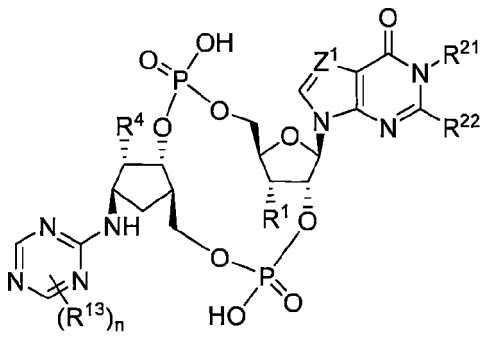
【0127】 在一些實施例中，R^4 係氫、氟或-OH。在一些實施例中，R^4 係氫或氟。

【0128】 在一些實施例中，n 係 0。

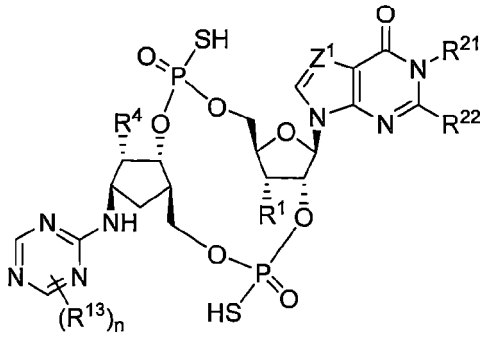
【0129】 在一些實施例中，R^{21} 係氫。

【0130】 在一些實施例中，R^{22} 係 $-NH_2$。

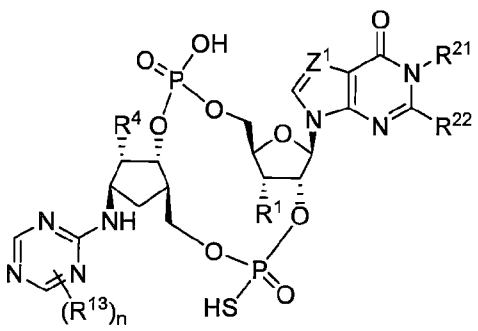
【0131】 在一些實施例中，式(I)化合物由式(VII-A)至(VII-D)表示：



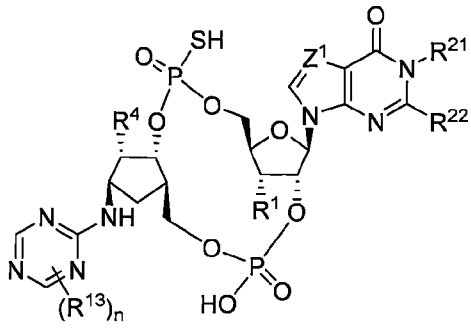
(VII-A)



(VII-B)



(VII-C)



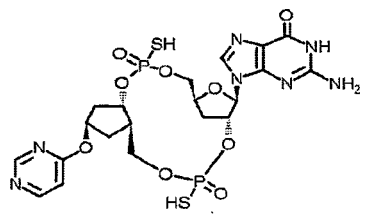
(VII-D)

，

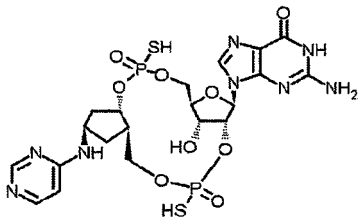
或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1、R^4、R^{13}、R^{21}、R^{22}、Z^1 及 n 具有本文所述之值。

【0132】 式(I)化合物之代表性實例示於表 1 中。

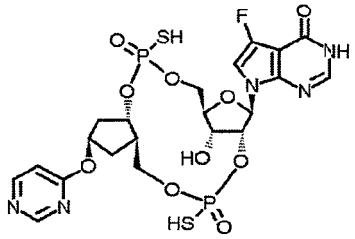
表 1



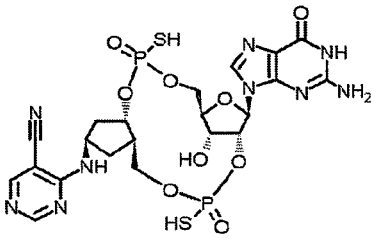
I-1a
I-1b
I-1c



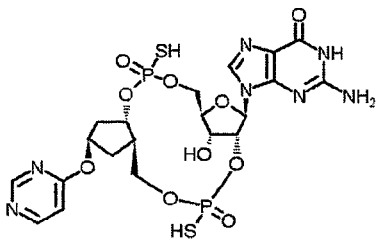
I-2a
I-2b



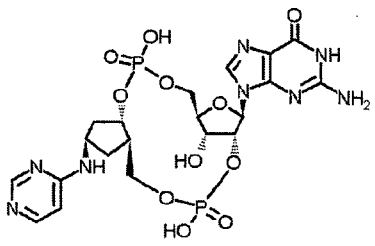
I-3a
I-3b



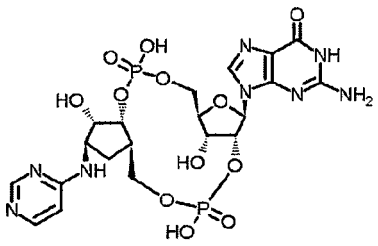
I-4a
I-4b



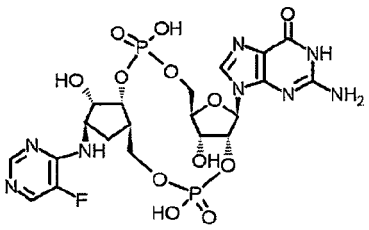
I-5a
I-5b
I-5c
I-5d



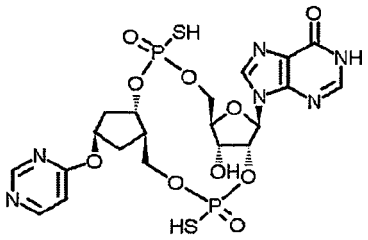
I-6



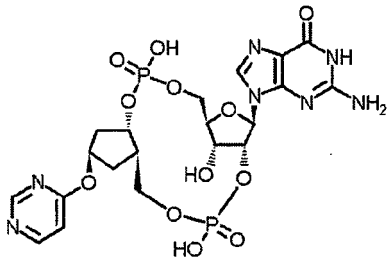
I-7



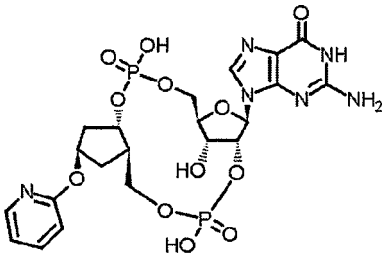
I-8



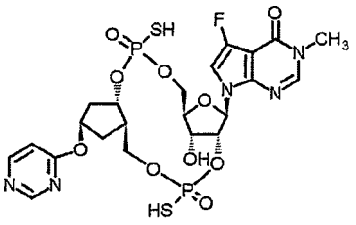
I-9a
I-9b
I-9c
I-9d



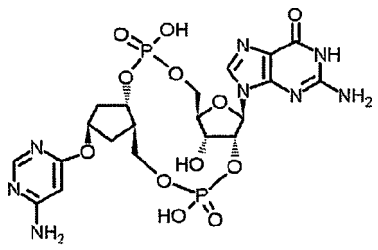
I-10



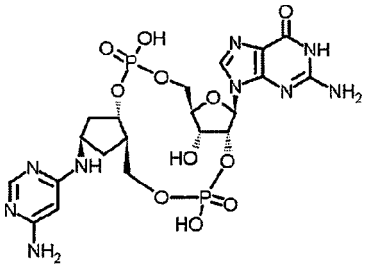
I-11



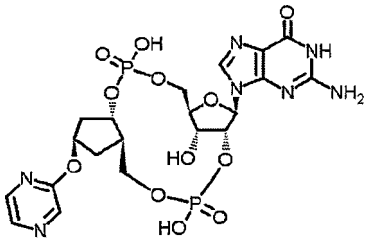
I-12a
I-12b



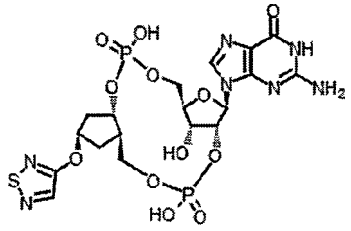
I-13



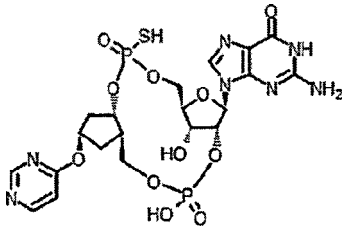
I-14



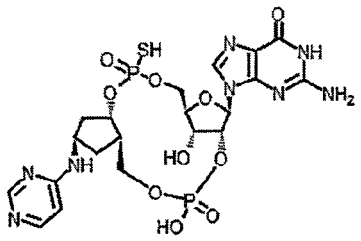
I-15



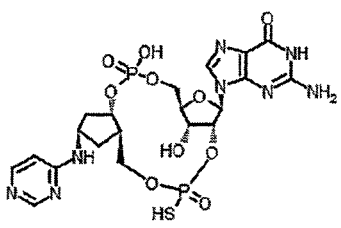
I-16



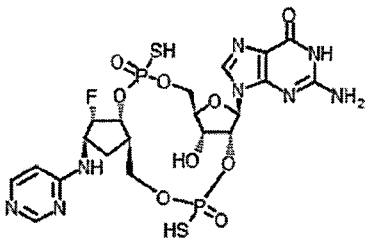
I-17



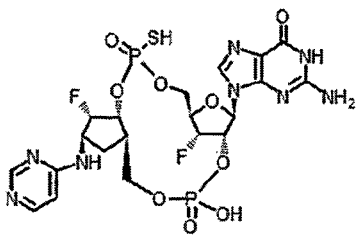
I-18



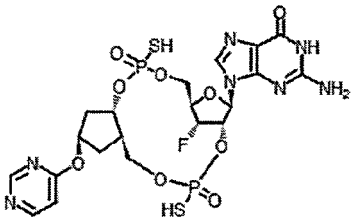
I-19a
I-19b



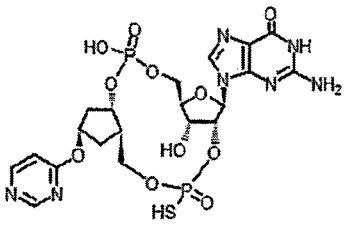
I-20a
I-20b



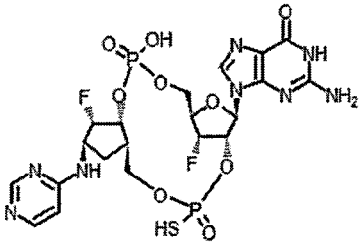
I-21



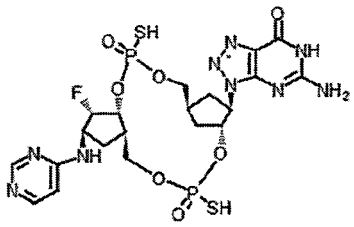
I-22a
I-22b



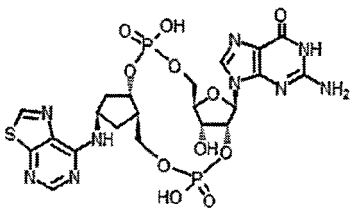
I-23a
I-23b



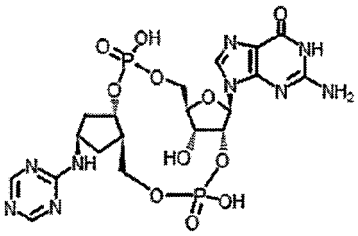
I-24a
I-24b



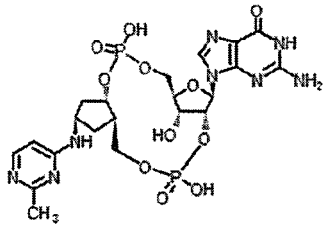
I-25a
I-25b



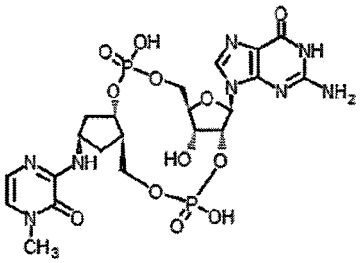
I-26



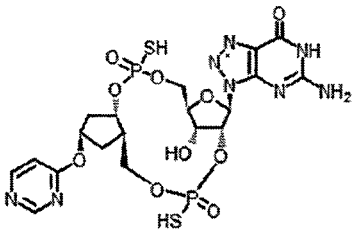
I-27



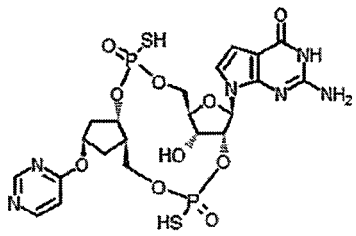
I-28



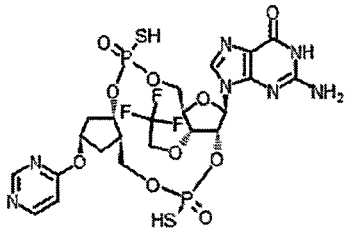
I-29



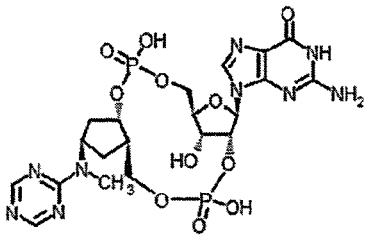
I-30a
I-30b
I-30c
I-30d



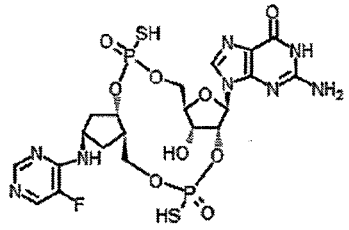
I-31a
I-31b



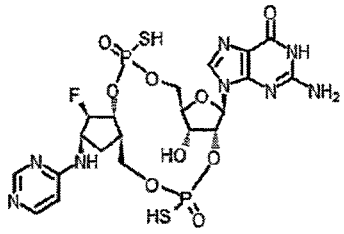
I-32a
I-32b



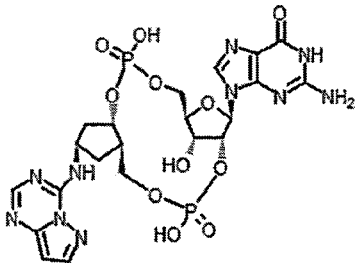
I-33



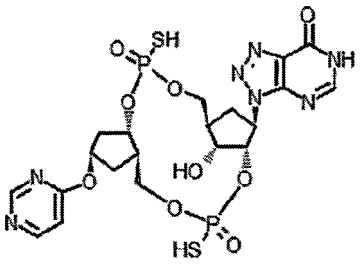
I-34a
I-34b



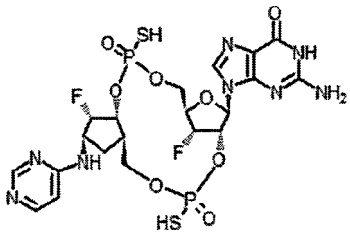
I-35a
I-35b
I-35c
I-35d



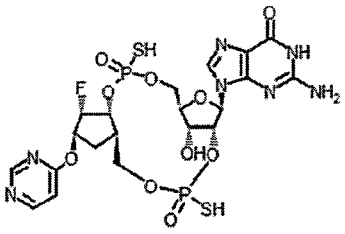
I-36



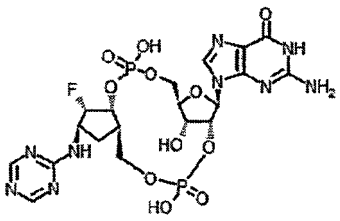
I-37a
I-37b
I-37c



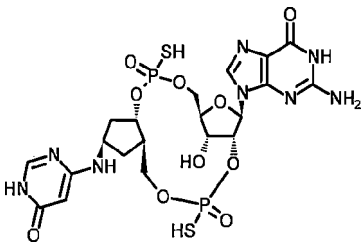
I-38a
I-38b



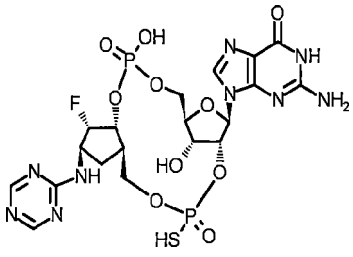
I-39a
I-39b



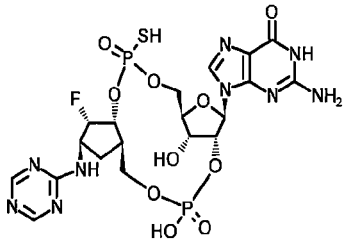
I-40



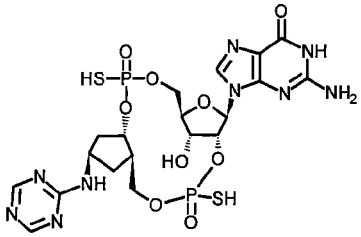
I-41a
I-41b



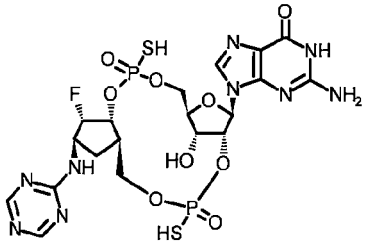
I-42



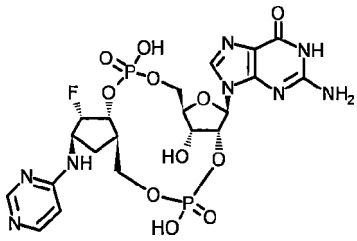
I-43



I-44a
I-44b



I-45



I-46

【0133】 在表 1 中，一些結構對應於一種以上之化合物。在該等情形下，化合物係彼此之非鏡像異構物。

【0134】 表 1 中之化合物亦可由以下化學名稱鑑別：

化合物	名稱
I-1a	2-胺基-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-1b	2-胺基-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-1c	2-胺基-9-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]

化合物	名稱
	五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9- [(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-2a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-2b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,

化合物	名稱
	15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-3a	5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS, 16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
I-3b	5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS, 16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)- 2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

化合物	名稱
I-4a	4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈或 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R, 15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈或 4-{[(2R,5R,7R,8R, 10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈或 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈
I-4b	4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈或 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R, 15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈或 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R, 12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈或 4-{[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈
I-5a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,

化合物	名稱
	8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-5b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-5c	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l]

化合物	名稱
	[1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-5d	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-6	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-7	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-2,10, 15,16-四羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-8	2-胺基-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2,10,15,16-四羥基-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-9a	9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二

化合物	名稱
	氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮
I-9b	9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮
I-9c	9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫

化合物	名稱
	-6H-嘌呤-6-酮或 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-9d	9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-10	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-11	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(吡啶-2-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-12a	5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-

化合物	名稱
	氟 -7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR, 14R,15aS,16R)-16- 羥 基 -2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16- 羥 基 -2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
I-12b	5- 氟 -7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16- 羥 基 -2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16- 羥 基 -2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 5-氟-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R, 15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
I-13	2-胺基-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(6-胺基嘧啶-4-基)氧基]-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-14	2-胺基-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(6-胺基嘧啶-4-基)胺基]-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮

化合物	名稱
I-15	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(吡嗪-2-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-16	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,2,5-噻二唑-3-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-17	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-18	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-19a	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-19b	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔

化合物	名稱
	-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-20a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-20b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二

化合物	名稱
	硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-21	2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R) -15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,12aR,14R,15S,15aR,16R) -15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-22a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-22b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟

化合物	名稱
	-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮
I-23a	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮
I-23b	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮
I-24a	2-胺基-9-[(5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R) -15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮
I-24b	2-胺基-9-[(5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-噁吟-6-酮或

化合物	名稱
	2-胺基-9-[(5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-25a	5-胺基-3-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-25b	5-胺基-3-[(2S,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5S,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2S,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5S,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四

化合物	名稱
	炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-26	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-([1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-27	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-28	2-胺基-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-14-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-29	2-胺基-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-14-[(4-甲基-3-側氧基-3,4-二氫吡嗪-2-基)胺基]-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-30a	5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-30b	5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫

化合物	名稱
	-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-30c	5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-30d	5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基

化合物	名稱
	-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 5-胺基-3-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-31a	2-胺基-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 2-胺基-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 2-胺基-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 2-胺基-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
I-31b	2-胺基-7-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 2-胺基-7-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

化合物	名稱
	2-胺基-7-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或 2-胺基-7-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮
I-32a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-32b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧

化合物	名稱
	雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-33	2-胺基-9-{(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-14-[甲基(1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-34a	2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-34b	2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[1][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷

化合物	名稱
	基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-35a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)- 2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)- 2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基) -2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)- 2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮
I-35b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基) -2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基) -2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基) -2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氮-6H-噁吟-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-

化合物	名稱
	氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-35c	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-35d	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15R,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮

化合物	名稱
I-36	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-37a	3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-37b	3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-

化合物	名稱
	基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-37c	3-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或 3-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4H-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮
I-38a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-38b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二

化合物	名稱
	硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8S,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-39a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-39b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-

化合物	名稱
	氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)- 2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)- 2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-40	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-41a	2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-41b	2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

化合物	名稱
	2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-{(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-[(6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-42	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-10-硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-10-硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-43	2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-2-硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-2-硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-44a	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷

化合物	名稱
	雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-44b	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-45	2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三

化合物	名稱
	嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或 2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l] [1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮
I-46	2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮

【0135】 當式(I)化合物包括兩個硫代磷酸酯鍵聯時，每一磷原子可為 Rp 或 Sp。因此，關於手性磷原子，化合物存在四種非鏡像異構物，亦即 RpSp、RpRp、SpSp 及 SpRp。表 1 中所列示之每一化合物編號(例如，I-1a、I-1b 或 I-1c)係指單一非鏡像異構物。化合物中硫代磷酸酯鍵聯之絕對立體化學尚未確定，且化合物編號係指四種可能非鏡像異構物中之一者。

【0136】 當化合物(I)係呈鹽形式時，該鹽通常係藥理學上可接受之鹽。實例包括與無機鹼之鹽、與有機鹼之鹽、與無機酸之鹽、與有機酸之鹽及與鹼性或酸性胺基酸之鹽。

【0137】 與無機鹼之鹽之可用實例包括鹼金屬鹽，例如鈉鹽、鉀鹽及諸如此類；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽、鎂鹽及諸如此類；鋁鹽及銨鹽。

【0138】 與有機鹼之鹽之可用實例包括與以下之

鹽：三甲胺、三乙胺、吡啶、甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇[參(羥基甲基)甲胺]、第三丁基胺、環己基胺、苄基胺、二環己基胺及 N,N-二苄基乙二胺。

【0139】 與無機酸之鹽之可用實例包括與以下之鹽：鹽酸、氫溴酸、硝酸、硫酸及磷酸。

【0140】 與有機酸之鹽之可用實例包括與以下之鹽：甲酸、乙酸、三氟乙酸、苯二甲酸、富馬酸、草酸、酒石酸、馬來酸、檸檬酸、琥珀酸、蘋果酸、甲磺酸、苯磺酸及對甲苯磺酸。

【0141】 與鹼性胺基酸之鹽之可用實例包括與精胺酸、離胺酸及鳥胺酸之鹽。

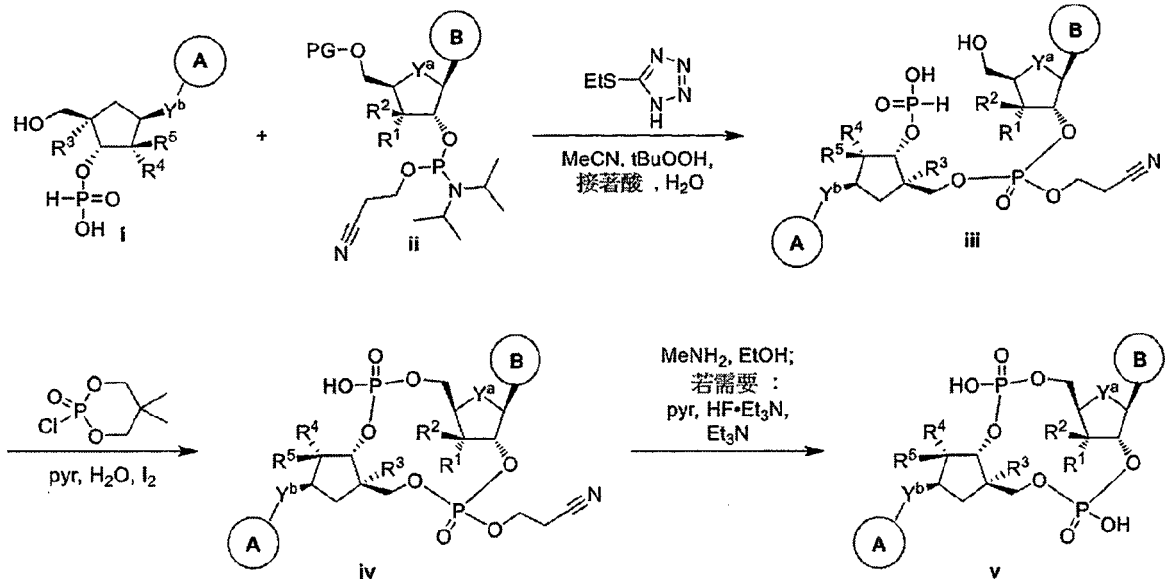
【0142】 與酸性胺基酸之鹽之可用實例包括與天冬胺酸及麩胺酸之鹽。

【0143】 當式(I)化合物係呈鹽形式時，在一個實施例中，該鹽係與三乙胺或鈉之鹽。在一些實施例中，該鹽係與鈉之鹽。在一些實施例中，該鹽係與三乙胺之鹽。

一般合成方法及中間物

【0144】 本發明之化合物可藉由熟習此項技術者已知之方法及/或藉由參考下文及合成實例中所示之方案來製備。例如，參見 Org. Lett., 2010, 12 (14)，第 3269-3271 頁；WO 2017/075477 (A1)。起始物質及**中間物**係自商業來源購得、經由公開或下文所說明之程序來製備。例示性合成途徑闡述於下文方案中及實例中。

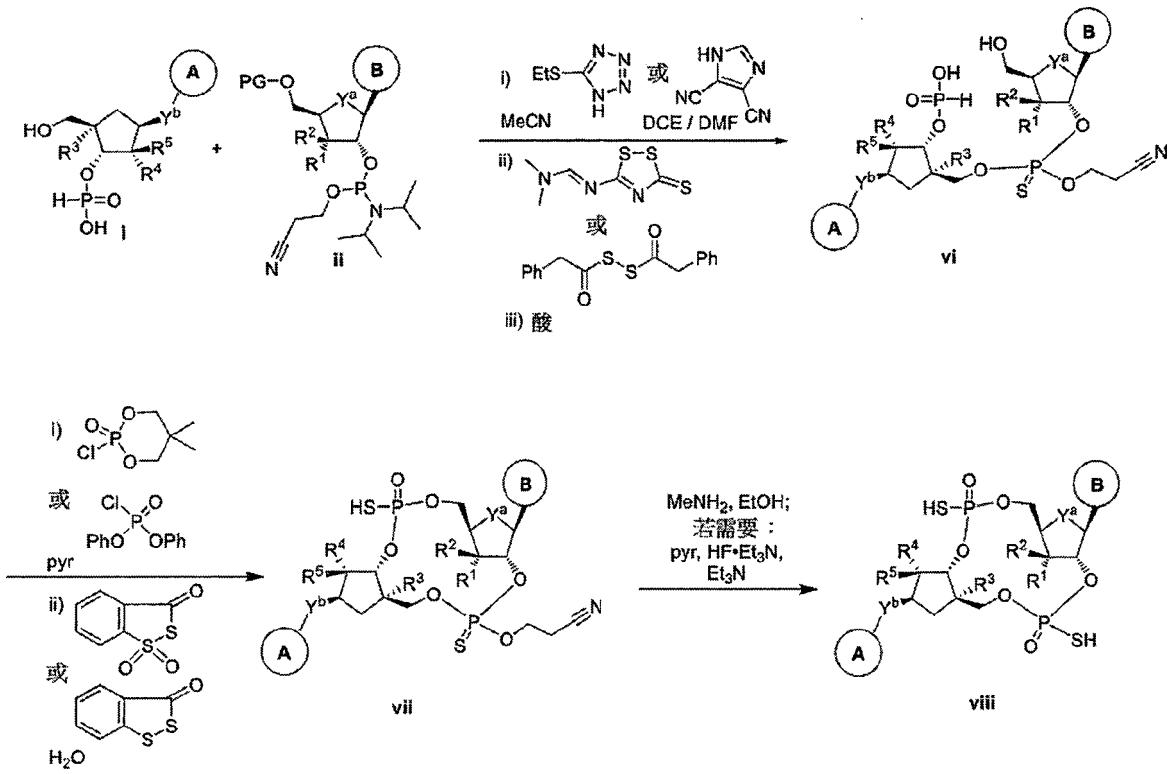
方案 1：製備環狀二磷酸酯之一般途徑



【0145】 方案 1 顯示用於製備式 **v** 化合物之一般途徑，其係在弱酸(如乙基硫基-四唑)存在下自環戊烷衍生且經適當保護之 H-膦酸酯 **i** (其中 R^4 係經矽基保護之羥基、氫、氟，或與 R^3 一起形成 OCH_2，R_3 係 H，且 R^5 係氫或氟)來實施，該 H-膦酸酯 **i** 偶合至在 2'位置處具有亞磷醯胺官能基之經適當保護之化合物 **ii**。用第三丁基過氧化氫或其他氧化劑將所得亞磷酸酯氧化。用 AcOH/水(若保護基團係二甲氧基三苯甲基醚)或用 TFA/水(若保護基團基於矽基(其中 R^1 及 OPG 經由 $OSi(iPr)_2OSi(iPr)_2O$ 連結))去除 5'氧上之保護基團提供磷酸酯 **iii**。用 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或其他偶合劑處理化合物 **iii**，之後用碘或其他溫和氧化劑氧化，提供經保護之環狀二磷酸酯 **iv**。藉由用於乙醇中之甲基胺進行處理實現自磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生完全去保護之環狀二磷

酸酯化合物 **v**。

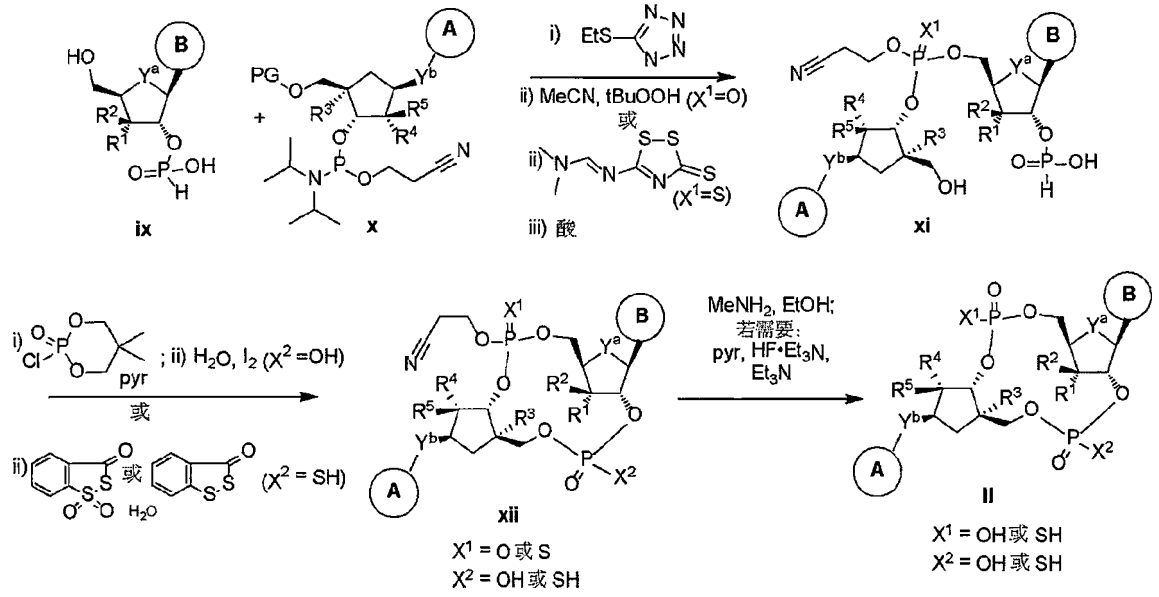
方案 2：製備環狀二硫代磷酸酯之一般途徑



【0146】 方案 2 顯示用於製備式 **viii** 之二硫代磷酸酯化合物之一般途徑，其係在弱酸(如乙基硫基-四唑)存在下自環戊烷衍生且經適當保護之 H-膦酸酯 **i** (其中 R^4 係經矽基保護之羥基、氫或氟，或與 R^3 一起形成 OCH_2，R^3 係 H，且 R^5 係氫或氟)來實施，該 H-膦酸酯 **i** 偶合至在 2'位置處具有亞磷醯胺官能基或具有 4,5-二氰基咪唑之經適當保護之化合物 **ii**。使用硫轉移試劑(例如((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮)或雙(苯基乙醯基)二硫化物將所得亞磷酸酯氧化成硫代磷酸酯。用 AcOH/水(若保護基團係二甲氧基三苯甲基醚)或用 TFA/水(若保護基團基於矽基(其中 R^1 及 OPG 經由 $OSi(iPr)_2OSi(iPr)_2O$ 連結))去除 5'氧上之保護基團提供硫代磷酸酯 **vi**。用 2-氯-5,5-二甲

基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或氯磷酸二苯基酯處理化合物 **vi**，之後用硫轉移試劑(例如 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物或 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮)處理，提供環狀二硫代磷酸酯 **vii**。藉由用於乙醇中之甲基胺進行處理實現自硫代磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生完全去保護之環狀二硫代磷酸酯化合物 **viii**。

方案 3：製備環狀二磷酸酯或環狀二硫代磷酸酯之替代途徑

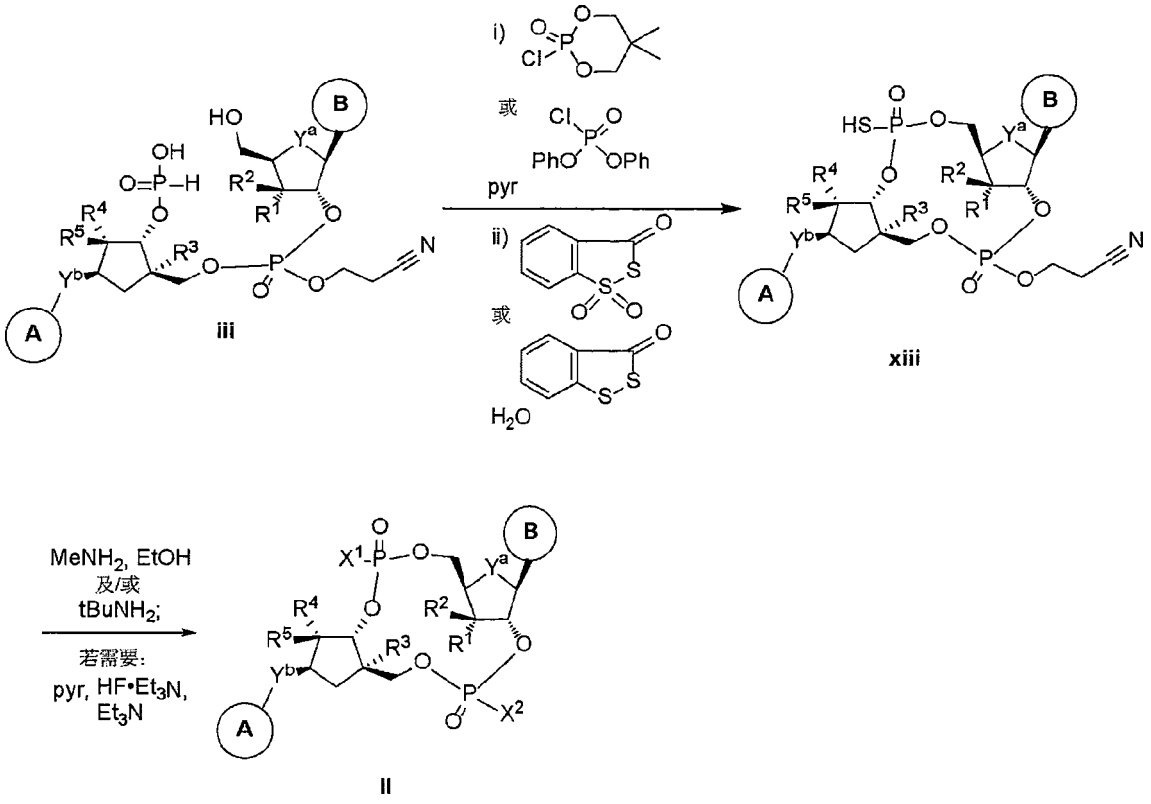


【0147】 方案 3 顯示用於製備式 **II** 化合物之替代途徑。當 X^1 及 X^2 二者均係 OH 時，將 H-膦酸酯 **ix** 在弱酸(如乙基硫基-四唑)存在下與環戊烷衍生且經適當保護之亞磷醯胺 **x**(其中 R^4 係經矽基保護之羥基、氫、氟，或與 R^3 一起形成 OCH_2，R^3 係 H)偶合。用第三丁基過氧化氫或其他氧化劑將所得亞磷酸酯氧化。用 AcOH/水(若保護基團係二甲氧基三苯甲基醚)或用 TFA/水(若保護基團基於矽基)去

除 5'氧上之保護基團提供磷酸酯 **xi**。用 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或其他偶合劑處理化合物 **xi**，之後用碘或其他溫和氧化劑氧化，提供經保護之環狀二磷酸酯 **xii**。藉由用於乙醇中之甲基胺進行處理實現自磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生其中 X^1 及 X^2 二者均係 OH 之完全去保護之環狀二磷酸酯化合物 **II**。

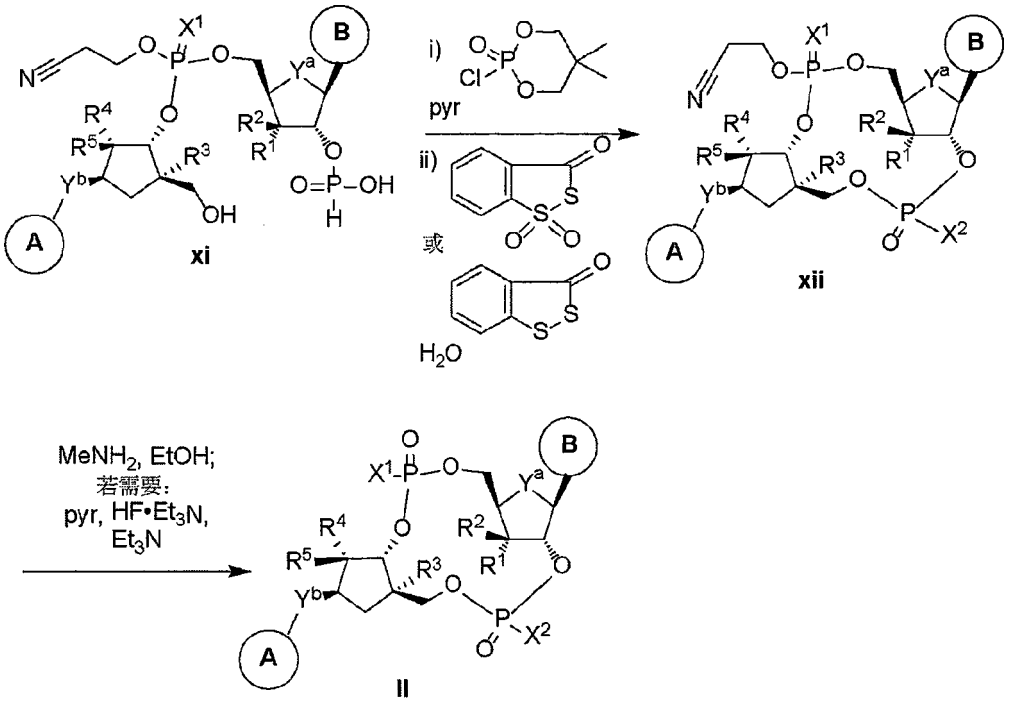
【0148】 其中 X^1 及 X^2 係 SH 之式 **II** 化合物可以類似方式來製備。將 H-膦酸酯 **ix** 在弱酸(如乙基硫基-四唑)存在下與環戊烷衍生且經適當保護之亞磷醯胺 **x** (其中 R^4 係經矽基保護之羥基、氫、氟，或與 R^3 一起形成 OCH_2，R^3 係 H)偶合。使用硫轉移試劑(例如((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮)將所得亞磷酸酯氧化成硫代磷酸酯。用 AcOH/水(若保護基團係二甲氧基三苯甲基醚)或用 TFA/水(若保護基團基於矽基)去除 5'氧上之保護基團提供硫代磷酸酯 **xi**。用 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或其他偶合劑處理化合物 **xi**，之後用硫轉移試劑(例如 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物或 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮)處理，提供環狀二硫代磷酸酯 **xii**。藉由用於乙醇中之甲基胺進行處理實現自硫代磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生其中 X^1 及 X^2 二者均係 SH 之完全去保護之環狀二硫代磷酸酯化合物 **II**。

方案 4：製備環狀單硫代磷酸酯之途徑



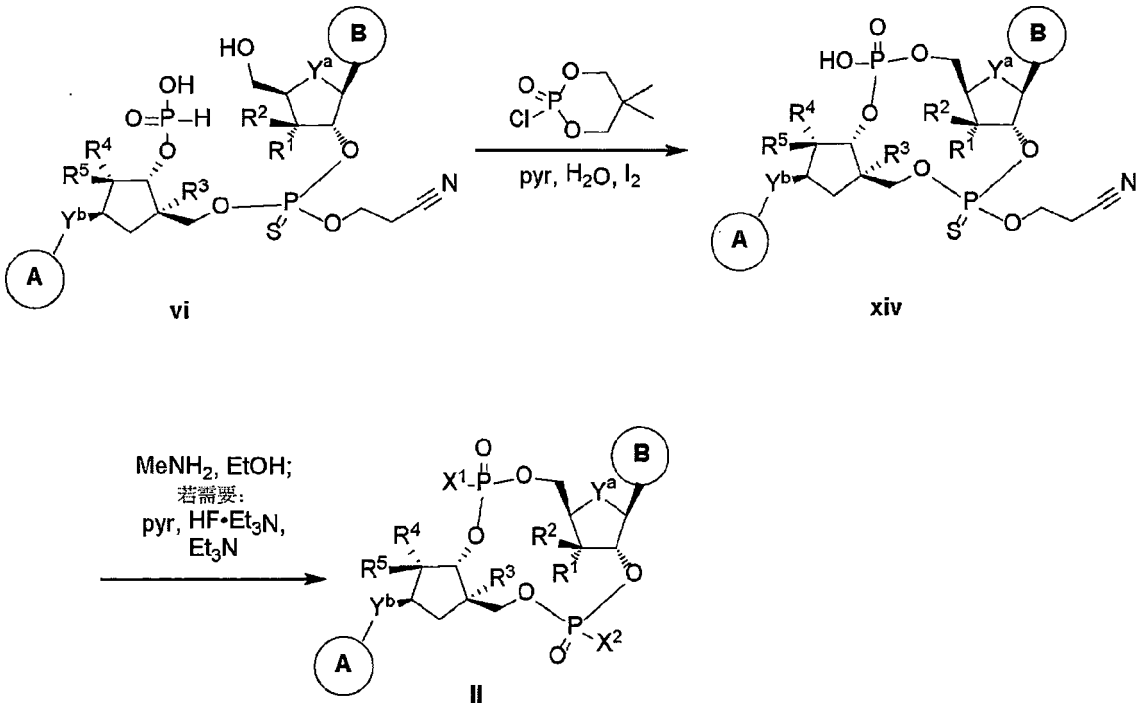
【0149】 方案 4 顯示單硫代磷酸酯(其中 X^1 係 SH 且 X^2 係 OH 之化合物 **II**)之合成。用 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或氯磷酸二苯基酯處理化合物 **iii**，之後用硫轉移試劑(例如 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物或 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮)處理，提供環狀單硫代磷酸酯 **xiii**。藉由用於乙醇中之甲基胺及/或第三丁基胺進行處理實現自磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生其中 X^1 係 SH 且 X^2 係 OH 之完全去保護之環狀單硫代磷酸酯化合物 **II**。

方案 5：製備環狀單硫代磷酸酯之替代途徑



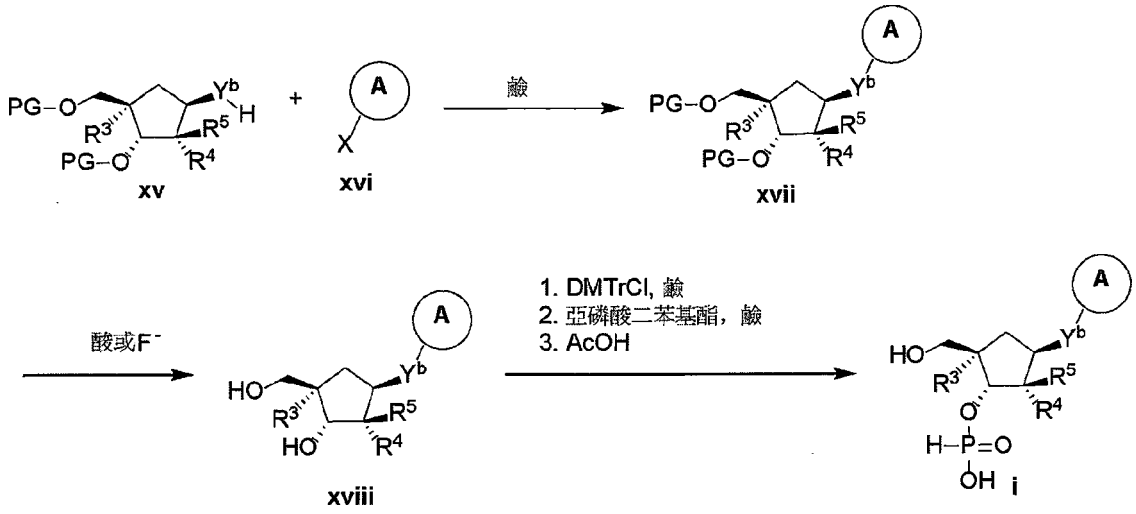
【0150】 方案 5 顯示單硫代磷酸酯(其中 X^1 係 OH 且 X^2 係 SH 之化合物 **II**)之合成。用 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或其他偶合劑處理其中 X^1 係 O 之化合物 **xi**，之後用硫轉移試劑(例如 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物或 3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮)處理，提供環狀單硫代磷酸酯 **xii** (X^2 係 SH)。藉由用於乙醇中之甲基胺進行處理實現自磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生其中 X^1 係 OH 且 X^2 係 SH 之完全去保護之環狀單硫代磷酸酯化合物 **II**。

方案 6：製備環狀單硫代磷酸酯之另一方法



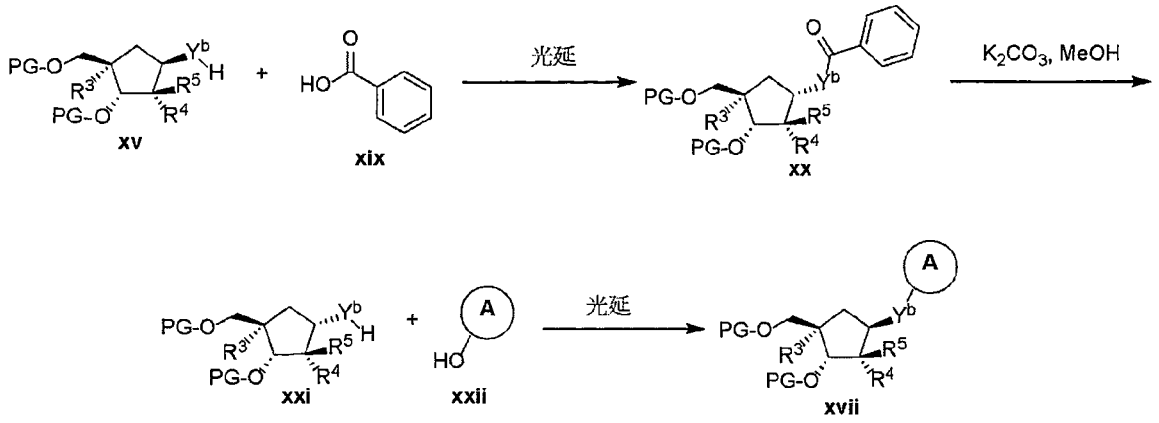
【0151】 方案 6 顯示單硫代磷酸酯(其中 X^1 係 OH 且 X^2 係 SH 之化合物 **II**)之合成。用 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物或其他偶合劑處理化合物 **vi**，之後用碘或其他溫和氧化劑氧化，提供環狀單硫代磷酸酯 **xiv**。藉由用於乙醇中之甲基胺進行處理實現自硫代磷酸酯以及環 A 及環 B 去除保護基團。用氟化氫-三乙胺實現去除任何基於矽基之保護基團且產生其中 X^1 係 OH 且 X^2 係 SH 之完全去保護之環狀單硫代磷酸酯化合物 **II**。

方案 7:雜芳基 N 及 O 連接之環戊烷 H-膦酸酯之合成



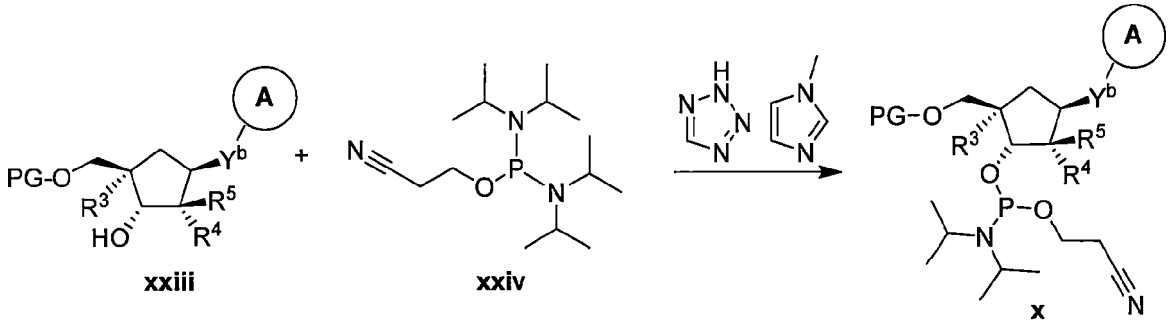
【0152】 方案 7 顯示用於製備環戊烷 H-膦酸酯**中間物 i**(其中 R^4 係經矽基保護之羥基、氫、氟，或與 R^3 一起形成 OCH_2，R^3 係 H，且 R^5 係氫或氟)之一般途徑。使環戊烷 **xv**(其中 PG 係適當保護基團，例如三苯甲基、苄基或矽基衍生物)在鹼性條件下(使用諸如 LDA、DIPEA、K_2CO_3 或 KOtBu 等鹼)與雜環鹵化物 **xvi** 反應以提供**中間物 xvii**。在一些實例中，**中間物 xvii** 中之雜環 A 可經氯取代，使用碳載鈀或 $Pd(OH)_2$ 之氫化可將其還原。在其中 Y^b 係 NH 之一些實例中，Y^b 可使用鹵代烷(例如 MeI)及鹼(例如 NaH)烷基化。接著使用酸(例如 TFA 或 HCl)或氟化物源(例如 TBAF)去除醇保護基團以提供二醇 **xviii**。接著在鹼(例如 DBU、NEt_3 或 pyr)存在下用二甲氧基三苯甲基暫時保護一級醇，使用亞磷酸二苯基酯及鹼(例如 Et_3N 或 pyr)安裝 H-膦酸酯，且使用弱酸(例如 AcOH 或 DCA)去除二甲氧基三苯甲基以提供化合物 **i**。在其中一級醇經苄基保護之實例中，使用三氯化硼實施去保護，產生化合物 **i**。

方案 8：雜芳基 O 連接之環戊烷中間物之替代合成



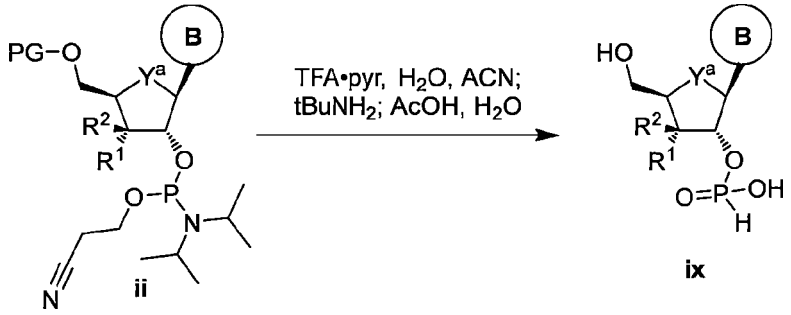
【0153】 方案 8 顯示用於製備 **xvii**(當 Y^b 係 O 時)之替代一般方法。在光延(Mitsunobu)反轉條件(例如苯甲酸、三苯基膦及 DIAD)下處理其中 Y^b 係 O 之環戊烷 **xv**。在弱鹼性條件(例如碳酸鉀)下將苯甲酸酯基去除，提供反轉醇 **xxi**。隨後使用三苯基膦及重氮二羧酸鹽試劑(例如 DEAD、DIAD 或 DBAD)在標準條件下與雜芳香族醇 **xxii** 進行光延反應，提供化合物 **xvii**。

方案 9：環戊烷亞磷醯胺之合成



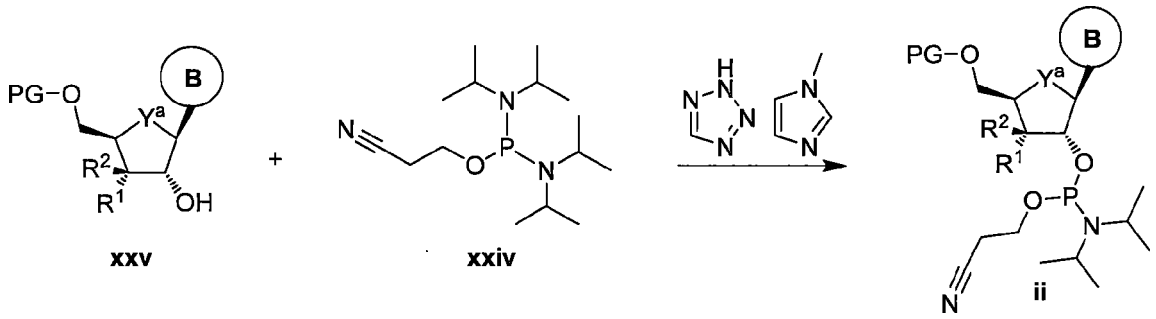
【0154】 方案 9 繪示製備環戊烷亞磷醯胺 **x** 之一般方案。將環戊烷 **xxiii** 及 2-氰基乙基 *N*, *N*, *N'*, *N'*-四異丙基亞磷醯二胺 **xxiv** 在諸如四唑及 *N*-甲基咪唑等條件下組合。

方案 10：用於製備 H-膦酸酯之合成途徑



【0155】 方案 10 顯示用於製備式 **ix** 化合物之途徑，其係自在 2'位置處具有亞磷醯胺官能基之化合物 **ii** 實施，該化合物 **ii** 在水性 TFA/吡啶存在下轉化成 H-膦酸酯，之後用鹼(例如第三丁基胺)處理。接著使用弱酸性條件(例如 AcOH)使一級醇去保護。

方案 11：用於製備亞磷醯胺之一般途徑



【0156】 方案 11 顯示用於製備亞磷醯胺**中間物 ii**(其中 PG 係適當保護基團(例如三苯甲基)或其中 R^1 及 OPG 經由 $OSi(iPr)_2OSi(iPr)_2O$ 連結)之一般途徑。將醇 **xxv** 及 2-氰基乙基 *N*, *N*, *N'*, *N'*-四異丙基亞磷醯二胺 **xxiv** 在諸如四唑及 *N*-甲基咪唑等條件下組合。

式(I)化合物之使用方法

【0157】 本發明之化合物顯示 STING 調節/促效活

性。本發明之某些化合物就效能表現、藥物動力學(例如，吸收、分佈、代謝、排泄)、溶解性(例如，水溶解性)、與其他藥劑之相互作用(例如，藥物代謝酶抑制作用)、安全性(例如，急性毒性、慢性毒性、遺傳毒性、生殖毒性、心臟毒性、致癌性、中樞毒性)及/或穩定性(例如，化學穩定性、酶穩定性)而言可係優異的，且可用作藥劑。

【0158】 本發明之化合物可用於增加哺乳動物(例如，小鼠、大鼠、倉鼠、兔、貓、狗、牛、綿羊、猴、人類)中之 STING 活性。

【0159】 本發明之化合物可用作藥劑，例如用於預防或治療可受 STING 影響之疾病(在本說明書中，有時縮寫為「STING 相關疾病」)之劑，該等疾病例如癌症，例如結腸直腸癌(例如，結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺傳性非息肉病性結腸直腸癌、胃腸基質瘤)、肺癌(例如，非小細胞肺癌、小細胞肺癌、惡性間皮瘤)、間皮瘤、胰臟癌(例如，胰臟導管癌、胰臟內分泌腫瘤)、舌咽癌、喉癌、食管癌、胃癌(例如，乳頭狀腺癌、黏液腺癌、腺鱗狀癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例如，侵襲性導管癌、非侵襲性導管癌、發炎性乳癌)、卵巢癌(例如，卵巢上皮癌、性腺外生殖細胞瘤、卵巢生殖細胞瘤、卵巢低惡性潛在腫瘤)、睪丸瘤、前列腺癌(例如，激素依賴性前列腺癌、非激素依賴性前列腺癌、去勢抗性前列腺癌)、肝癌(例如，肝細胞癌、原發性肝癌、肝外膽管癌)、甲狀腺癌(例如，甲狀腺髓樣癌)、腎癌(例如，腎細胞癌(例

如，透明細胞腎細胞癌)、腎盂及輸尿管之移行細胞癌)、子宮癌(例如，子宮頸癌、子宮體癌、子宮肉瘤)、妊娠絨毛膜癌、腦瘤(例如，髓母細胞瘤、神經膠質瘤、松果體星形細胞瘤、毛狀細胞星細胞瘤、瀰漫性星細胞瘤、分化不良星細胞瘤、垂體腺瘤)、視網膜母細胞瘤、皮膚癌(例如，基底細胞瘤、惡性黑色素瘤)、肉瘤(例如，橫紋肌肉瘤、平滑肌肉瘤、軟組織肉瘤、梭狀細胞肉瘤)、惡性骨瘤、膀胱癌、血液癌(例如，多發性骨髓瘤、白血病(例如，急性骨髓性白血病)、惡性淋巴瘤、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、慢性骨髓增殖性疾病)、未明原發癌；癌症生長抑制劑；癌症轉移抑制劑；細胞凋亡促進劑；用於治療癌前病灶(例如，骨髓發育不良症候群)之劑；及諸如此類。

【0160】 在某些實施例中，本發明之化合物可用作用於結腸直腸癌、乳癌、皮膚癌、惡性淋巴瘤或肺癌之藥劑。

【0161】 本發明之化合物可原樣或於與藥理學上可接受之載劑之混合物中作為藥劑經口或非經腸投與哺乳動物(通常人類)。

【0162】 下文詳細地解釋含有本發明化合物之藥劑(下文有時縮寫為「本發明之藥劑」)。本發明之藥劑之劑型實例包括經口製劑，例如錠劑(例如，糖包衣錠劑、膜包衣錠劑、舌下錠劑、經頰、經口崩解錠劑)、丸劑、顆粒、粉末、膠囊(例如，軟膠囊、微膠囊)、糖漿、乳液、懸浮液、膜(例如，經口可崩解膜、口腔黏膜黏附膜)及諸如此

類。另外，本發明之藥劑之劑型實例包括非經腸製劑，例如注射劑、點滴輸注劑、經皮吸收型製劑(例如，離子電滲經皮吸收型製劑)、栓劑、軟膏劑、經鼻製劑、經肺製劑、滴眼劑及諸如此類。此外，本發明之藥劑可係釋放控制製劑，例如立即釋放製劑、持續釋放製劑(例如，持續釋放微膠囊)及諸如此類。

【0163】 作為本發明之藥劑之劑型，亦可使用奈米粒子製劑及使用細菌源膜之製劑。

【0164】 本發明之藥劑可根據通常用於製劑領域中之本身已知之方法(例如，美國藥典(US Pharmacopoeia)等中所闡述之方法)來製備。另外，本發明之藥劑可視需要含有適宜量之通常用於製劑領域中之添加劑，例如賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、表面活性劑、懸浮劑、乳化劑、著色劑、防腐劑、芳香劑、矯味劑、穩定劑、增稠劑及諸如此類。藥理學上可接受之載劑之實例包括該等添加劑。

【0165】 舉例而言，錠劑可使用賦形劑、黏合劑、崩解劑、潤滑劑及諸如此類來製備，且丸劑或顆粒可使用賦形劑、黏合劑及崩解劑來製備。粉末或膠囊可使用賦形劑及諸如此類來製備，糖漿可使用甜味劑及諸如此類來製備，且乳液或懸浮液可使用懸浮劑、表面活性劑、乳化劑及諸如此類來製備。

【0166】 可用賦形劑之實例包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、澱粉、蔗糖、結晶纖維素、甘草粉、甘露醇、碳酸氫

鈉、磷酸鈣及硫酸鈣。

【0167】 可用黏合劑之實例包括 5 wt%至 10 wt%之澱粉液體膏糊、10 wt%至 20 wt%之阿拉伯膠溶液或明膠溶液、1 wt%至 5 wt%之黃著膠溶液、羧甲基纖維素溶液、海藻酸鈉溶液及甘油。

【0168】 可用崩解劑之實例包括澱粉及碳酸鈣。

【0169】 可用潤滑劑之實例包括硬脂酸鎂、硬脂酸、硬脂酸鈣及純化滑石。

【0170】 可用甜味劑之實例包括葡萄糖、果糖、轉化糖、山梨醇、木糖醇、甘油及單糖漿。

【0171】 可用表面活性劑之實例包括月桂基硫酸鈉、聚山梨醇酯 80、去水山梨醇單脂肪酸酯及聚烴氧 40 硬脂酸酯。

【0172】 可用懸浮劑之實例包括阿拉伯膠、海藻酸鈉、羧甲基纖維素鈉、甲基纖維素及膨潤土。

【0173】 可用乳化劑之實例包括阿拉伯膠、黃著膠、明膠及聚山梨醇酯 80。

【0174】 舉例而言，當本發明之藥劑係(例如)錠劑時，將賦形劑(例如，乳糖、蔗糖、澱粉)、崩解劑(例如，澱粉、碳酸鈣)、黏合劑(例如，澱粉、阿拉伯膠、羧甲基纖維素、聚乙烯基吡咯啶酮、羥丙基纖維素)或潤滑劑(例如，滑石、硬脂酸鎂、聚乙二醇 6000)添加至本發明之化合物，且根據本身已知之方法將混合物壓縮模製，且接著若需要，出於遮蔽味道、腸溶性質或耐久性之目的，根據

本身已知之方法將模製產物包衣以獲得錠劑。作為用於包衣之包衣劑，可使用(例如)羥丙基甲基纖維素、乙基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、聚氧乙烯二醇、Tween 80、Pluronic F68、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、琥珀酸羥甲基乙酸纖維素、Eudragit(甲基丙烯酸-丙烯酸酸共聚物，由 Rohm, DE 製造)及顏料(例如，氧化鐵紅、二氧化鈦)。

【0175】 注射之實例包括靜脈內注射以及皮下注射、皮內注射、肌內注射、腹膜內注射、點滴注射、腫瘤內注射及諸如此類。

【0176】 此等注射劑係根據本身已知之方法或藉由將本發明之化合物於無菌水性或油性液體中溶解、懸浮或乳化來製備。水性液體之實例包括生理鹽水、含有葡萄糖或其他輔助藥物(例如，D-山梨醇、D-甘露醇、氯化鈉)之等滲溶液及諸如此類。水性液體可含有適宜增溶劑，例如醇(例如，乙醇)、多元醇(例如，丙二醇、聚乙二醇)、非離子表面活性劑(例如，聚山梨醇酯 80、HCO-50)及諸如此類。油性液體之實例包括芝麻油、大豆油及諸如此類。油性液體可含有增溶劑。增溶劑之實例包括苯甲酸苄基酯、苄醇及諸如此類。另外，可將注射劑與以下一起摻和：緩衝劑(例如，磷酸鹽緩衝劑、乙酸鈉緩衝劑)、安撫劑(例如，苯紮氯銨、鹽酸普魯卡因(procaine hydrochloride))、穩定劑(例如，人類血清白蛋白、聚乙二醇)、防腐劑(例如，苄醇、酚)及諸如此類。製備之注射劑通常可填充於安瓿中。

【0177】 雖然本發明之藥劑中本發明之化合物之含量端視於醫藥製劑形式有所變化，但其通常為相對於整個製劑約 0.01 wt%至約 100 wt%、通常約 2 wt%至約 85 wt%或約 5 wt%至約 70 wt%。

【0178】 雖然本發明之藥劑中添加劑之含量端視於醫藥製劑形式有所變化，但其通常為相對於整個製劑約 1 wt%至約 99.9 wt%、通常約 10 wt%至約 90 wt%。

【0179】 雖然本發明之化合物之日劑量端視於患者之狀況及體重、化合物類型、投與途徑及諸如此類有所變化，但在(例如)向患者經口投與以治療癌症之情形下，成人(體重約 60 kg)日劑量為約 1 mg 至約 1000 mg、通常約 3 mg 至約 300 mg 或約 10 mg 至約 200 mg 本發明之化合物，其可以單次投與給予或一天分 2 份或 3 份投與。

【0180】 當本發明之化合物以非經腸方式投與時，其通常係以液體形式(例如，注射劑)投與。雖然本發明化合物之劑量端視於投與個體、目標器官、症狀、投與方法及諸如此類有所變化，但舉例而言，其為相對於 1 kg 體重約 0.01 mg 至約 100 mg、通常約 0.01 mg 至約 50 mg 或約 0.01 mg 至約 20 mg，其通常藉由靜脈內注射給予。

【0181】 本發明亦包括本發明之化合物，其具有以下用途：(i)用於(a)誘導患者之免疫反應或(b)誘導患者之 STING 依賴性細胞介素產生，(ii)用作用於(a)誘導患者之免疫反應或(b)誘導患者之 STING 依賴性細胞介素產生之藥劑或(iii)用於製備用於(a)誘導患者之免疫反應或(b)誘

導患者之 STING 依賴性細胞介素產生之藥劑。在該等用途中，本發明之化合物可視情況與一或多種第二治療劑組合使用。

【0182】 如本文所用，術語「免疫反應」係關於以下中之任一或多者：特異性免疫反應、非特異性免疫反應、特異性及非特異性反應二者、先天性反應、初次免疫反應、適應性免疫反應、二次免疫反應、記憶免疫反應、免疫細胞活化、免疫細胞增殖、免疫細胞分化及細胞介素表現。

【0183】 在一個實施例中，本文所揭示之式(I)化合物可用於誘導個體之 STING 依賴性 I 型干擾素產生。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可藉由使活性劑與該劑之作用部位接觸之方式投與。其可作為個別治療劑或治療劑之組合藉由可用於與醫藥結合使用之習用方式投與。其可單獨投與，但通常係與基於所選投與途徑及標準醫藥實踐選擇之醫藥載劑一起投與。

【0184】 本發明之化合物亦可用作佐劑以改良針對任何給定抗原產生之免疫反應及/或降低有需要之患者、具體而言人類之反應原性/毒性。因此，本發明之化合物可與疫苗組合物組合使用以(例如)藉由增加保護程度或持續時間及/或使抗原劑量降低來改進、尤其增強免疫反應。式(I)化合物及其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種可用於預防或治療病毒感染之疫苗或免疫原性抗原組合使用。

【0185】 本發明亦提供疫苗組合物，其包含抗原及式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

【0186】 本發明之化合物可與其他藥物並行使用。具體而言，本發明之化合物可與諸如以下之藥劑一起使用：激素治療劑、化學治療劑、免疫治療劑、抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑及諸如此類。在下文中，可與本發明之化合物組合使用之藥物縮寫為伴隨藥物。

【0187】 「激素治療劑」之實例包括磷雌酚、己烯雌酚(diethylstylbestrol)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、乙酸甲羥孕酮、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、乙酸環丙孕酮(cyproterone acetate)、達那唑(danazol)、烯丙雌醇、孕三烯酮(gestrinone)、美帕曲星(mepartricin)、雷洛昔芬(raloxifene)、奧美昔芬(ormeloxifene)、左美洛昔芬(levormeloxifene)、抗雌激素(例如，檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate)、檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate))、丸劑製劑、美雄烷(mepitiostane)、睪內酯、胺魯米特(aminoglutethimide)、LH-RH促效劑(例如，乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、布舍瑞林(buserelin)、亮丙瑞林(leuprorelin)、乙酸亮丙瑞林)、屈洛昔芬(droloxifene)、環硫雄醇(epitiostanol)、磺酸乙炔雌二醇、芳香酶抑制劑(例如，鹽酸法曲唑(fadrozole hydrochloride)、阿那曲唑(anastrozole)、來曲唑(letrozole)、依西美坦(exemestane)、伏氯唑(vorozole)、福美坦(formestane))、抗雄激素(例如，氟他胺(flutamide)、比卡他胺(bicartamide)、尼魯米特(nilutamide)、恩雜魯胺(enzalutamide))、5α-還原酶抑制劑

(例如，非那雄胺(finasteride)、愛普列特(epristeride)、度他雄胺(dutasteride))、腎上腺皮質激素藥物(例如，地塞米松(dexamethasone)、普賴蘇濃(prednisolone)、倍他米松(betamethasone)、曲安西龍(triamcinolone))、雄激素合成抑制劑(例如，阿比特龍(abiraterone))、類視色素及延遲類視色素代謝之藥物(例如，利阿唑(liarozole))、甲狀腺激素及其 DDS (藥物遞送系統)製劑。

【0188】 「化學治療劑」之實例包括烷基化劑、抗代謝物、抗癌抗生素及植物源抗癌劑。

【0189】 「烷基化劑」之實例包括氮芥、鹽酸氮芥-N-氧化物、苯丁酸氮芥(chlorambutyl)、環磷醯胺、異環磷醯胺、噻替派(thiotepa)、卡波醌(carboquone)、甲苯磺酸英丙舒凡(improsulfan tosylate)、白消安(busulfan)、鹽酸尼莫司汀(nimustine hydrochloride)、二溴甘露醇、美法侖(melphalan)、達卡巴嗪(dacarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、雌莫司汀磷酸鈉(sodium estramustine phosphate)、三乙烯三聚氰胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、鏈脲黴素(streptozocin)、哌泊溴烷(pipobroman)、依託格魯(etoglucid)、卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、米帕(miboplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、六甲蜜胺(altretamine)、胺莫司汀(ambamustine)、鹽酸二溴螺銨(dibrospidium hydrochloride)、福莫司汀(fotemustine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、嘌嗪替派(pumitepa)、瑞博姆汀

(ribomustin)、替莫唑胺(temozolomide)、蘇消安(treosulphan)、曲磷胺(trophosphamide)、淨司他汀替馬拉美(zinostatin stimalamer)、阿多來新(adozelesin)、半胱胺亞硝脲(cystemustine)、比折來新(bizelesin)及其 DDS 製劑。

【0190】「抗代謝物」之實例包括巰嘌呤、6-巰嘌呤核糖苷、硫肌苷、胺甲喋呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、依諾他濱(enocitabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、鹽酸安西他濱(ancitabine hydrochloride)、5-FU 藥物(例如，氟尿嘧啶、替加氟(tegafur)、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟(carmofur)、加洛他濱(gallocitabine)、乙嘧替氟(emitefur)、卡培他濱(capecitabine))、胺喋呤(aminopterine)、奈紮拉濱(nelzarabine)、甲醯四氫葉酸鈣、他布羅得(tabloid)、甘胺硫嘌呤(butocine)、亞葉酸鈣、左亞葉酸鈣、克拉屈濱(cladribine)、乙嘧替氟、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、羥基尿素(hydroxycarbamide)、噴司他汀(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、碘苷、米托胍腙(mitoguazone)、噻唑菲林(thiazophrine)、胺莫司汀(ambamustine)、苯達莫司汀(bendamustine)及其 DDS 製劑。

【0191】「抗癌抗生素」之實例包括放線菌素-D(actinomycin-D)、放線菌素-C、絲裂黴素-C (mitomycin-C)、色黴素-A3 (chromomycin-A3)、鹽酸博來黴素(bleomycin hydrochloride)、硫酸博來黴素、硫酸培洛黴素(peplomycin

sulfate)、鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride)、鹽酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride)、鹽酸阿柔比星(aclarubicin hydrochloride)、鹽酸吡柔比星(pirarubicin hydrochloride)、鹽酸表柔比星(epirubicin hydrochloride)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、光輝黴素(mithramycin)、肉瘤黴素(sarcomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、米托坦(mitotane)、鹽酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)、鹽酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)、鹽酸伊達比星(idarubicin hydrochloride)及其 DDS 製劑(例如，包括多柔比星之 PEG 脂質體)。

【0192】 「植物源抗癌劑」之實例包括依託泊苷(etoposide)、磷酸依託泊苷、硫酸長春鹼(vinblastine sulfate)、硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)、硫酸長春地辛(vindesine sulfate)、替尼泊苷(teniposide)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)、卡巴他賽(cabazitaxel)、長春瑞濱(vinorelbine)及其 DDS 製劑。

【0193】 「免疫治療劑(BRM)」之實例包括溶鏈菌素(picibanil)、雲芝多醣、西左非蘭(sizofiran)、香菇多醣、烏苯美司(ubenimex)、干擾素、介白素、巨噬細胞群落刺激因子、顆粒球群落刺激因子、促紅血球生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、短小棒狀桿菌(*Corynebacterium parvum*)、左旋咪唑、多醣 K、丙考達唑(procodazole)、抗 CTLA4 抗體(例如，伊匹單抗(ipilimumab)、曲美目單抗(tremelimumab))、抗 PD-1 抗體(例如，尼沃魯單抗

(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab))及抗 PD-L1 抗體。

【0194】「抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑」中之「細胞生長因子」之實例包括促進細胞增殖之任何物質，其通常係分子量不超過 20,000 且能夠在低濃度下藉由結合至受體展現其活性之肽，包括(1) EGF (表皮生長因子)或具有與 EGF 實質上相同活性之物質[例如，TGFα]，(2) 胰島素或具有與胰島素實質上相同活性之物質[例如，胰島素、IGF (胰島素樣生長因子)-1、IGF-2]，(3) FGF(纖維母細胞生長因子)或具有與 FGF 實質上相同活性之物質[例如，酸性 FGF、鹼性 FGF、KGF (角質細胞生長因子)、FGF-10]，及(4) 其他細胞生長因子[例如，CSF (群落刺激因子)、EPO(促紅血球生成素)、IL-2 (介白素-2)、NGF (神經生長因子)、PDGF(血小板源生長因子)、TGFβ (轉變生長因子 β)、HGF(肝細胞生長因子)、VEGF(血管內皮生長因子)、調蛋白(heregulin)、血管生成素]。

【0195】「細胞生長因子受體」之實例包括能夠結合至上文所提及細胞生長因子之任何受體，包括 EGF 受體、調蛋白受體(例如，HER3)、胰島素受體、IGF 受體-1、IGF 受體-2、FGF 受體-1 或 FGF 受體-2、VEGF 受體、血管生成素受體(例如，Tie2)、PDGF 受體及諸如此類。

【0196】「抑制細胞生長因子或細胞生長因子受體作用之藥劑」之實例包括 EGF 抑制劑、TGFα抑制劑、調蛋白抑制劑、胰島素抑制劑、IGF 抑制劑、FGF 抑制劑、KGF 抑制劑、CSF 抑制劑、EPO 抑制劑、IL-2 抑制劑、NGF

抑制劑、PDGF 抑制劑、TGFβ抑制劑、HGF 抑制劑、VEGF 抑制劑、血管生成素抑制劑、EGF 受體抑制劑、HER2 抑制劑、HER4 抑制劑、胰島素受體、IGF-1 受體抑制劑、IGF-2 受體抑制劑、FGF 受體-1 抑制劑、FGF 受體-2 抑制劑、FGF 受體-3 抑制劑、FGF 受體-4 抑制劑、VEGF 受體抑制劑、Tie-2 抑制劑、PDGF 受體抑制劑、Abl 抑制劑、Raf 抑制劑、FLT3 抑制劑、c-Kit 抑制劑、Src 抑制劑、PKC 抑制劑、Smo 抑制劑、ALK 抑制劑、ROR1 抑制劑、Trk 抑制劑、Ret 抑制劑、mTOR 抑制劑、Aurora 抑制劑、PLK 抑制劑、MEK (MEK1/2)抑制劑、MET 抑制劑、CDK 抑制劑、Akt 抑制劑、ERK 抑制劑、PI3K 抑制劑及諸如此類。更具體而言，可使用抗 VEGF 抗體(例如，貝伐珠單抗(Bevacizumab)、雷莫蘆單抗(Ramucurumab))、抗 HER2 抗體(例如，曲妥珠單抗(Trastuzumab)、帕妥珠單抗(Pertuzumab))、抗 EGFR 抗體(例如，西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、馬妥珠單抗(Matuzumab)、尼妥珠單抗(Nimotuzumab))、抗 HGF 抗體、伊馬替尼(Imatinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、索拉菲尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、達沙替尼(Dasatinib)、拉帕替尼(Lapatinib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、依魯替尼(Ibrutinib)、伯舒替尼(Bosutinib)、卡博替尼(Cabozantinib)、克唑替尼(Crizotinib)、艾樂替尼(Alectinib)、維莫德吉(Vismodegib)、阿西替尼(Axitinib)、莫替沙尼(Motesanib)、尼羅替尼(Nilotinib)、6-[4-(4-乙基

六氫吡嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯基乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788)、凡德他尼(Vandetanib)、替西羅莫司(Temsirolimus)、依維莫司(Everolimus)、恩紮妥林(Enzastaurin)、陶紮色替(Tozasertib)、磷酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)胺甲醯基甲基]-1H-吡唑-3-基胺基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙基胺基]酯乙基酯(AZD-1152)、4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮呼-2-基胺基]苯甲酸、N-[2-甲氧基-5-[(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺醯基甲基]苯基]甘胺酸鈉鹽(ON-1910Na)、伏拉塞替(Volasertib)、司美替尼(Selumetinib)、曲美替尼(Trametinib)、N-[2(R),3-二羥基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯基胺基)苯甲醯胺(PD-0325901)、伯舒替尼、瑞格菲尼(Regorafenib)、阿法替尼(Afatinib)、艾代拉里斯(Idelalisib)、色瑞替尼(Ceritinib)、達拉菲尼(Dabrafenib)及諸如此類。

【0197】 除上文所提及之藥物以外，亦可使用以下作為伴隨藥物：L-天冬醯胺酶；L-精胺酸酶；精胺酸去亞胺酶；乙醯葡醛酸內酯(aceglatone)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；原紫質-鈷錯鹽；血紫質-鈉汞；拓樸異構酶 I 抑制劑(例如，伊立替康(irinotecan)、托泊替康(topotecan)、因多替康(indotecan)、因帝密替康(Indimitecan))；拓樸異構酶 II 抑制劑(例如，索布佐生(sobuzoxane))；分化誘導物(例如，類視色素、維生素 D)；其他血管生成抑制劑(例如，胡瑪基林(humagillin)、鯊魚

提取物、COX-2 抑制劑)；α-阻斷劑(例如，鹽酸坦洛新(tamsulosin hydrochloride))；雙膦酸(例如，帕米膦酸(pamidronate)、唑來膦酸(zoledronate))；沙利竇邁(thalidomide)；雷利竇邁(lenalidomide)；泊馬竇邁(pomalidomide)；氮雜胞苷；地西他濱(decitabine)；蛋白酶體抑制劑(例如，硼替佐米(bortezomib)、卡非佐米(carfilzomib)、艾沙佐米(ixazomib))；NEDD8抑制劑(例如，培翁司他(Pevonedistat))；UAE 抑制劑；PARP 抑制劑(例如，奧拉帕尼(Olaparib)、尼拉帕尼(Niraparib)、維利帕尼(Veliparib))；抗腫瘤抗體，例如抗 CD20 抗體(例如，利妥昔單抗(Rituximab)、奧妥珠單抗(Obinutuzumab))、抗 CCR4 抗體(例如，莫加珠單抗(Mogamulizumab))及諸如此類；抗體-藥物偶聯物(例如，曲妥珠單抗艾坦辛(trastuzumab emtansine)、貝倫妥單抗維多汀(Brentuximab vedotin))及諸如此類。

【0198】 藉由將本發明之化合物與伴隨藥物組合，可達成優異效應，例如(1) 與單一投與本發明之化合物或伴隨藥物相比，劑量可降低，(2) 欲與本發明之化合物組合之藥物可根據患者狀況(輕微病例、嚴重病例及諸如此類)進行選擇，(3) 可將治療期設為更長，(4) 可設計持續之治療效應，(5) 本發明之化合物與伴隨藥物之組合使用可提供協同效應，及諸如此類。

【0199】 在本說明書中，組合使用之本發明之化合物與伴隨藥物稱為「本發明之組合劑」。

【0200】 對於本發明之組合劑之使用，本發明之化合物及伴隨藥物之投與時間不受限制，且本發明之化合物及伴隨藥物可同時向投與個體投與，或可在不同時間投與。當以一定時間間隔投與時，間隔端視於欲投與之有效成分、劑型及投與方法有所不同，且舉例而言，當首先投與伴隨藥物時，本發明之化合物可在伴隨藥物投與後 1 min 至 3 天、通常 10 min 至 1 天或 15 min 至 1 小時之時間範圍內投與。當首先投與本發明之化合物時，伴隨藥物係在本發明之化合物投與後 1 min 至 1 天、通常 10 min 至 6 小時或 15 min 至 1 小時之時間範圍內投與。伴隨藥物之劑量可根據臨床上設定之劑量來確定，且可端視於投與個體、投與途徑、疾病、組合及諸如此類適當地選擇。

【0201】 組合使用本發明之化合物及伴隨藥物之投與模式之實例包括以下方法：(1)同時產生本發明之化合物及伴隨藥物以獲得單一製劑，然後將其投與。(2)分開產生本發明之化合物及伴隨藥物以獲得兩種類型之製劑，其藉由相同投與途徑同時投與。(3)分開產生本發明之化合物及伴隨藥物以獲得兩種類型之製劑，其藉由相同投與途徑在不同時間投與。(4)分開產生本發明之化合物及伴隨藥物以獲得兩種類型之製劑，其藉由不同投與途徑同時投與。(5)分開產生本發明之化合物及伴隨藥物以獲得兩種類型之製劑，其藉由不同投與途徑在不同時間投與(例如，本發明之化合物及伴隨藥物以此順序或以相反順序投與)。

【0202】 伴隨藥物之劑量可根據其臨床劑量適當地

確定，且本發明之化合物與伴隨藥物之比率可端視於投與個體、投與途徑、目標疾病、症狀、組合及諸如此類適當地確定。舉例而言，當投與個體係人類時，相對於 1 重量份之本發明之化合物，伴隨藥物係以 0.01 至 100 (重量份)使用。

【0203】 此外，本發明之化合物或本發明之組合劑可與非藥物療法並行使用。確切而言，本發明之化合物或本發明之組合劑可與非藥物療法組合，該非藥物療法例如(1)手術，(2)使用血管收縮肽 II 等之高血壓化學療法，(3)基因療法，(4)溫熱療法，(5)冷凍療法，(6)雷射燒灼及(7)放射療法。

【0204】 舉例而言，藉由在上文所提及之手術及諸如此類之前或之後、或在其兩種或三種類型之組合治療之前或之後使用本發明之化合物或本發明之組合劑，可提供諸如預防抗性出現、延長無病存活、阻抑癌症轉移或復發、延長壽命及諸如此類等效應。

【0205】 另外，可將本發明之化合物或本發明之組合劑之治療與支持療法組合：(i) 投與抗生素(例如，諸如泛司頗靈(pansporin)及諸如此類等β-內醯胺類、諸如克拉黴素(clarithromycin)及諸如此類等巨環內酯類)以用於各種傳染病之併發症，(ii) 投與高卡路里轉輸、胺基酸製劑或一般維生素製劑以用於改良營養不良，(iii) 投與嗎啡以用於疼痛減輕，(iv) 投與醫藥劑以用於改善副作用，例如噁心、嘔吐、厭食症、腹瀉、白血球減少症、血小板減少

症、血紅素濃度降低、脫髮、肝病、腎病、DIC、發熱及諸如此類，及(v) 投與醫藥劑以用於阻抑癌症之多重抗藥性及諸如此類。

【0206】 在一個實施例中，本發明提供包含兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，該等醫藥組合物中之至少一者含有式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。本發明之套組可用於投與不同劑型(例如經口及非經腸)、用於以不同劑量間隔投與單獨組合物或用於相互滴定單獨組合物。為有助於順從性，本發明之套組通常包含投與說明書。

實例

例示

【0207】 如下文實例中所繪示，在某些例示性實施例中，化合物係根據以下一般程序來製備。應瞭解，儘管該等一般方法繪示本發明之某些化合物之合成，但以下一般方法及熟習此項技術者已知之其他方法可應用於所有化合物及該等化合物中之每一者之亞類及種類，如本文所述。

定義

AA	使用乙酸銨之 LCMS 方法
Ac	乙酸鹽
ACN	乙腈
atm	氛圍
aq	水性
BBN	硼雜雙環(3.3.1)壬烷

Bn	苄基
Boc	第三丁氧基羰基
$(Bpin)_2$	雙(頻哪醇)二硼
*t*Bu	第三丁基
Bz	苯甲醯基
C	攝氏度
DBAD	偶氮二甲酸二-第三丁基酯
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯二氯乙酸
DCA	二氯乙酸
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙基酯
DIAD	偶氮二甲酸二異丙基酯
DIPEA	*N,N*-二異丙基乙胺
DMAP	4-二甲基胺基吡啶
DMF	*N,N*-二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞碸
DMTr	4,4'-二甲氧基三苯甲基
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
FA	使用甲酸之 LCMS 方法
h	小時
Int	中間物

HPLC	高壓液相層析
HRMS	高解析度質譜
IC_{50}	50%抑制濃度
IPA	異丙醇
IPC	二異松蒎基
LCMS	液相層析質譜
LDA	二異丙基胺基鋰
LHMDS	雙(三甲基矽基)胺基鋰
m/z	質荷比
MHz	兆赫茲
Me	甲基
MeOH	甲醇
min	分鐘
mL	毫升
MS	質譜
nBu	正丁烷
NMP	1-甲基-2-吡咯啶酮
NMR	核磁共振
PE	石油醚
Ph	苯基
psi	磅/平方英吋
pyr	吡啶
rt	室溫
SFC	超臨界流體層析

T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己
TDA-1	烷-2,4,6-三氧化物
	參[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺
TBAF	四丁基氟化銨
TBS	第三丁基二甲基矽基
TBTU	*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四
	氟硼酸鹽
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
TIDPSi	1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷
TIPS	三異丙基矽基
THF	四氫呋喃
UPLC	超高效液相層析
Xantphos	4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽

分析方法

NMR 條件：

【0208】 除非另有說明，否則 ^{1}H NMR 光譜係在 400 MHz Bruker 光譜儀上運行。除非另有說明，否則 ^{31}P NMR 光譜係在 400 MHz Bruker 光譜儀上運行且用 ^{1}H 去耦獲取。

LCMS 條件：

【0209】 LCMS 光譜係使用逆相 C18 管柱在與 Micromass 質譜儀連結之 Hewlett-Packard HP1100 或 Agilent 1100 Series LC 系統上記錄。選擇各種梯度及運行

時間以最佳表徵化合物。移動相係基於 ACN/水或 MeOH/水梯度且含有 0.1%甲酸(指示為 **FA** 之方法)或 10 mM 乙酸銨(指示為 **AA** 之方法)。所用溶劑梯度之一個實例係 100%移動相 A (移動相 A = 99%水+ 1% ACN + 0.1%甲酸)至 100%移動相 B (移動相 B = 95% ACN + 5%水+ 0.1%甲酸)，流速為 1 mL/min，運行 16.5 min。

【0210】 在一些情形中，LCMS 光譜係使用逆相 C18 管柱在與 Agilent 6130 質譜儀連結之 Agilent 1290 Infinity UPLC 系統、與 Waters Acquity SQ 質譜儀連結之 Waters Acquity UPLC 系統或與 Waters Micromass ZQ 質譜儀連結之 Agilent 1100 Series HPLC 系統上記錄。選擇各種梯度及運行時間以最佳表徵化合物。移動相係基於 ACN/水或 MeOH/水梯度且含有 0.1%甲酸(指示為 **FA** 之方法)或 10 mM 乙酸銨(指示為 **AA** 之方法)。所用溶劑梯度之一個實例係 95%移動相 A (移動相 A = 99%水+ 1% ACN + 0.1%甲酸)至 100%移動相 B (移動相 B = 95% ACN + 5%水+ 0.1%甲酸)，流速為 0.5 mL/min，運行 5 min。

製備型 HPLC：

【0211】 製備型 HPLC 係使用 18x150 mm Sunfire C-18 管柱，使用由 322 個幫浦操作之 Gilson 儀器用水-ACN 梯度溶離，其中將 UV/可見 155 檢測器觸發之流份收集設定在介於 200 nm 與 400 nm 之間來進行。質量門控之流份收集係在 Agilent 1100 LC/MSD 儀器上進行。

【0212】 熟習此項技術者將認識到，可對梯度、管

柱長度及流速進行修改，且端視於所分析之化學物質而定，一些條件可較其他條件更適於化合物表徵。

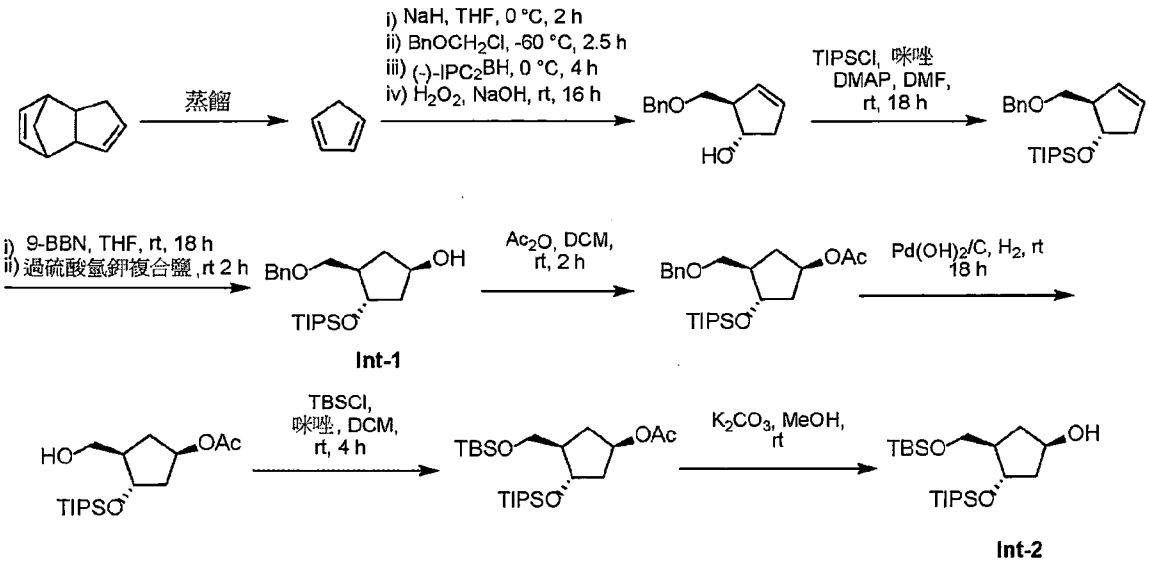
製備型 SFC：

【0213】 製備型 SFC 係使用 10 mm x 250 mm、20 mm x 250 mm 或 30 mm x 250 mm ChiralPak 管柱(通常 IA、IB、IC、ID、IE 及 IF)、10 mm x 250 mm 或 20 mm x 250 mm Phenomenex Lux Cellulose-4 或 2-乙基吡啶管柱，用適當百分比之超臨界二氧化碳及含有 0.3%二乙胺或 0.3% TEA 或 0.3%甲酸或不含任何酸或鹼添加劑之醇溶離來進行。流速在 10-100 mL/min 範圍內且管柱溫度為 40℃之等度條件係典型的。製備型 SFC 係在 A Jasco SFC 製備型純化系統上進行，其中將 UV/可見觸發之流份收集設定在介於 200 nm 與 400 nm 之間且將背壓調節設定為 10 MPa。

【0214】 熟習此項技術者將認識到，可對梯度、管柱長度及流速進行修改，且端視於所分析之化學物質而定，一些條件可較其他條件更適於化合物表徵。

實例 1

(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-三異丙基矽基氧基-環戊醇，中間物 2



步驟 1：環戊-1,3-二烯

【0215】 將 3a,4,7,7a-四氫-1*H*-4,7-橋亞甲基茚(800 g, 6.05 mmol)在 180℃ 下蒸餾，獲得呈白色液體之環戊-1,3-二烯(300 g, 75%)，其不經進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (氯仿-*d*) δ 6.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 6.47 (d, *J* = 4.4 Hz, 2 H), 2.99 (s, 2 H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*)-2-((苄基氧基)甲基)環戊-3-烯醇

【0216】 將環戊-1,3-二烯(100 g, 1.51 mol)於 THF (2.00 L)中之溶液冷卻至-5℃。分多次添加 NaH (60%於礦物油中，50.3 g，1.26 mol)，且將所得混合物在-5℃下攪拌 2 h。使反應混合物冷卻至-60℃，且在氮氣氛圍下逐滴添加((氯甲氧基)甲基)苯(236 g, 1.51 mol)。在-60℃下攪拌 2.5 h 後，逐滴添加於 THF (500 mL)中之雙((1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2,6,6-三甲基二環[3.1.1]庚-3-基)硼烷(229 g, 799 mmol)。使反應混合物升溫至 0℃ 且攪拌 3.5 h。接著添加 NaOH (3.00 M 於水中，500 mL，1.51 mol)，之後在 0℃ 下逐滴添

加 H_2O_2 (30%於水中，400 mL，3.93 mol)。將反應混合物在 20℃下攪拌 16 h。用飽和 Na_2SO_3 (1.00 L)使反應混合物淬滅。將有機相分離，且用 EtOAc (2 x 1.00 L)萃取水相。將合併之有機相在真空中濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 3%-10% EtOAc)純化殘餘物，獲得呈黃色油狀物之期望產物(1*S*,2*R*)-2-((苄基氧基)甲基)環戊-3-烯醇(40.0 g, 13%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.26-7.39 (m, 5H), 5.74 (dq, *J* = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 5.56 (dq, *J* = 6.2, 2.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.32 (dt, *J* = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.1, 5.3 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 1.87-1.98 (br, 1H)。

步驟 3：(((1*S*,2*R*)-2-((苄基氧基)甲基)環戊-3-烯-1-基)氧基)三異丙基矽烷

【0217】 向(1*S*,2*R*)-2-((苄基氧基)甲基)環戊-3-烯醇(60.0 g, 293 mmol)於 DMF(600 mL)中之溶液依次添加 TIPSCl (84.6 g, 439 mmol)、咪唑(79.6 g, 1.17 mol)及 DMAP (1.78 g, 14.6 mmol)。將所得混合物在氮氣氛圍下在 20℃下攪拌 16 h。用飽和 $NaHCO_3$ (500 mL)使反應混合物淬滅，用 EtOAc(3x250 mL)萃取。用鹽水(2x250 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮以獲得殘餘物，其藉由矽膠層析(100% PE)進行純化，獲得呈無色液體之期望產物(((1*S*,2*R*)-2-((苄基氧基)甲基)環戊-3-烯-1-基)氧基)三異丙基矽烷(70.0 g, 66%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 5.68-5.77 (m, 2H), 4.54 (s,

2H), 4.40 (dt, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 3.43 (ddd, J = 16.8, 9.2, 6.0 Hz, 2H), 2.86-2.93 (m, 1H), 2.69 (ddq, J = 16.7, 6.4, 1.9 Hz, 1H), 2.33 (dsxt, J = 16.7, 1.9 Hz, 1H), 1.05-1.08 (m, 21H)。

步驟 4：(1*R*,3*R*,4*S*)-3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊-1-醇，中間物 1

【0218】 在氮氣氛圍下在-10℃下將 9-BBN 溶液(0.500 M 於 THF 中，440 mL，220 mmol)逐滴添加至(((1*S*,2*R*)-2-((苄基氧基)甲基)環戊-3-烯-1-基)氧基)三異丙基矽烷(40.0 g, 110 mmol)於 THF (800 mL)中之溶液。使反應混合物緩慢升溫至室溫且攪拌 18 h。使反應混合物冷卻至 0℃，用過硫酸氫鉀複合鹽(338 g, 550 mmol)於水(3.50 L)中之溶液處理且攪拌 2 h。用 EtOAc(3×1.0 L)萃取水相且用飽和 $NaHCO_3$(1.0 L)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(50/1/0.1 至 10/1/0.1 PE/EtOAc/$NH_3 \cdot H_2O$)純化殘餘物，得到呈無色油狀物之(1*R*,3*R*,4*S*)-3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊-1-醇(**中間物 1**) (14.6 g, 35%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.29-7.39 (m, 5H), 4.51-4.62 (m, 2H), 4.42 (ddd, J = 6.4, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (spt, J = 3.0 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, J = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 2.36 (ddd, J = 13.8, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 1.79-1.90 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.41-1.62 (m, 1H), 1.02-1.08 (m, 21H)。

步驟 5：(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯

【0219】 在 0℃ 下向(1*R*,3*R*,4*S*)-3-((苄基氧基)甲基)-4-(三異丙基矽基)氧基)環戊醇(18.0 g, 5.28 mmol)、TEA (7.92 mL, 56.9 mmol)及 DMAP (289 mg, 2.37 mmol)於 DCM (280 mL)中之混合物逐滴添加 Ac_2O(5.37 mL, 56.9 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 20 h，接著用 DCM (500 mL)稀釋且用 1 M HCl(50 mL)洗滌。使有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1%-5% EtOAc)純化粗製化合物，提供呈無色油狀物之(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯 (17.1 g, 86%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28-7.37 (m, 5H), 5.19-5.27 (m, 1H), 4.47-4.55 (m, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.29 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.3, 5.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 9.2, 6.7 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J* = 15.9, 8.2 Hz, 1H), 2.12-2.24 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.89-1.96 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.04 (s, 21H)。

步驟 6：(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-(羥基甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯

【0220】 將(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯(17.1 g, 40.6 mmol)及 $Pd(OH)_2$(10 wt%於碳上，6.27 g，4.06 mmol)於 MeOH(400 mL)中之混合物在 40 psi 氫氣下在 25℃ 下攪拌 18 h。經由矽藻土過濾反應混合物且將濾液濃縮，獲得呈無色油狀物

之(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-(羥基甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯(13.1 g, 98%)，其不經進一步純化即使用。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.25 (dddd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.64-3.75 (m, 2H), 2.39 (dt, *J* = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.94-2.16 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.42 (ddd, *J* = 13.7, 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.09 (s, 21H)。

步驟 7：(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯

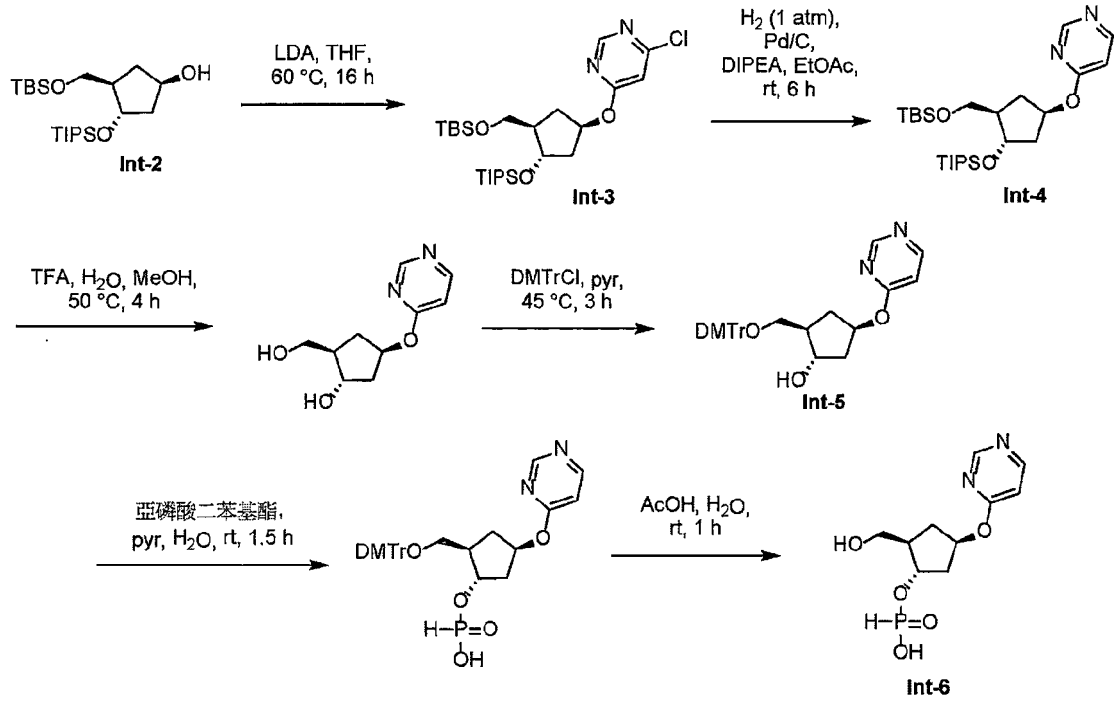
【0221】 向(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-(羥基甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯(12.7 g, 38.4 mmol)於 DCM(200 mL)中之溶液依次添加 TBSCl(7.52 g, 49.9 mmol)及咪唑(3.91 g, 57.5 mmol)。將所得混合物在 25℃下攪拌 18 h。用水(50 mL)使反應混合物淬滅且用 DCM(150 mL×3)萃取。用鹽水(100 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 5% EtOAc)純化殘餘物，獲得呈無色油狀物之(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯(15.6 g, 93%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.14-5.22 (m, 1H), 4.25 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 2.27 (dt, *J* = 14.2, 8.3 Hz, 1H), 1.97-2.01 (m。1H), 1.99 (s, 3H), 1.78-1.91 (m, 1H), 1.39-1.53 (m, 1H), 1.34-1.48 (m, 1H), 1.01 (s, 21H), 0.86 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

步驟 8：(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊醇，中間物 2

【0222】 向(1*R*,3*R*,4*S*)-乙酸 3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基酯(16.0 g, 35.9 mmol)於 MeOH(200 mL)中之溶液添加 K_2CO_3(9.92 g, 71.8 mmol)，且將反應混合物在 25℃下攪拌 16 h。將混合物濃縮且添加水(200 mL)，接著用 DCM(3×200 mL)萃取。使合併之有機相經 Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 2.5%-5% EtOAc)純化殘餘物，提供呈無色油狀物之(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊醇(**中間物 2**)(10.9 g, 67%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.31-4.37 (m, 1H), 4.17 (spt, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 1.89-1.98 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.37 (dquin, *J* = 13.8, 2.0 Hz, 1H), 0.97 (s, 21H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

實例 2

[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸，中間物 6



步驟 1：第三丁基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(6-氯嘧啶-4-基)氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]-二甲基-矽烷，中間物 3

【0223】 將**中間物 2** (3.55 g, 8.81 mmol)溶解於 THF (80.0 mL, 983 mmol)中，接著在攪拌下將 LDA(1.00 M 於 THF/己烷中，12.3 mL，12.3 mmol)添加至溶液。在氬氣氛圍下添加 4,6-二氯嘧啶(1.51 g, 10.1 mmol)。將反應混合物攪拌 1 h，接著在 60℃下加熱隔夜。將溶液傾倒至飽和 NH_4Cl 水溶液(40 mL)中。用 EtOAc(3×50 mL)萃取此混合物。將合併之有機相濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-25% EtOAc)純化殘餘物，提供呈無色黏性固體之第三丁基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(6-氯嘧啶-4-基)氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]-二甲基-矽烷(3.25 g, 72%)。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.44-5.58 (m, 1H),

4.33 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.46-3.63 (m, 2H), 2.40 (dt, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.53 (dt, *J* = 12.2, 5.5 Hz, 1H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), -0.03-0.04 (m, 6H)。

步驟 2：第三丁基-二甲基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-嘧啶-4-基氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]矽烷，中間物 4

【0224】 將**中間物 3** (3.25 g, 6.31 mmol)溶解於DIPEA(2.25 mL, 12.6 mmol)及乙酸乙酯(40.0 mL)中。將鈀(10 wt%於碳上，335 mg，0.316 mmol)添加至反應混合物。附接氫氣氣囊，且將反應混合物在室溫下攪拌 6 h。將反應混合物過濾且用甲醇洗滌固體。將濾液濃縮。將殘餘物溶解於 EtOAc (60 mL)中，且用水(2×10 mL)洗滌。將有機相濃縮，獲得第三丁基-二甲基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-嘧啶-4-基氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]矽烷(**中間物 4**) (2.93 g, 96%)，其不經進一步純化即使用。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.49-5.56 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.42 (dt, *J* = 14.3, 8.0 Hz, 1H), 2.04-2.18 (m, 2H), 2.00 (dt, *J* = 13.4, 5.5 Hz, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.04 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), -0.03-0.03 (m, 6H)。

步驟 3：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊醇

【0225】 將**中間物 4** (2.92 g, 6.07 mmol)溶解於水

(10.0 mL)及甲醇(10.0 mL)之混合物中。在室溫下在攪拌下將 TFA(20.0 mL, 261 mmol)緩慢添加至溶液。將反應混合物在 50℃下加熱 4 h。將反應混合物濃縮且藉由逆相急驟管柱層析(於含有 0.1%甲酸之水中之 0-100% ACN)純化殘餘物，提供呈黏性油狀物之(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊醇(1.00 g, 78%)。LCMS (FA)：*m/z* = 211.1 (M+H)。

步驟 4：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-嘧啶-4-基氧基-環戊醇，中間物 5

【0226】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊醇(779 mg, 3.71 mmol)溶解於吡啶(20.6 mL, 254 mmol)中，接著添加 DMTrCl(1.40 g, 4.08 mmol)，且將反應混合物在 45℃下攪拌 1 h。添加額外 DMTrCl(634 mg, 1.85 mmol)，且將混合物加熱 3 h。添加 MeOH(5 mL)且將混合物攪拌 10 min。將混合物傾倒至水(30 mL)中，且用 EtOAc(2x30 mL)萃取。將合併之有機相濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 20%-100% EtOAc)純化殘餘物，提供呈黃色固體之(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-嘧啶-4-基氧基-環戊醇(**中間物 5**)(1.37 g, 72%)。LCMS (FA)：*m/z* = 531.3 (M+H)。

步驟 5：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸

【0227】 向**中間物 5** (1.70 g, 3.31 mmol)於吡啶(20.0 mL, 247 mmol)中之溶液添加亞磷酸二苯基酯(1.27 mL,

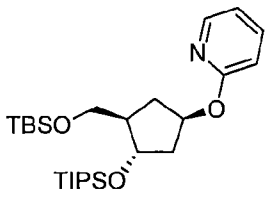
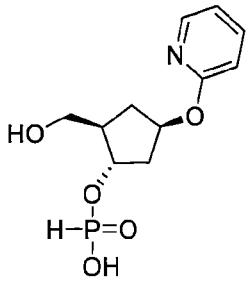
6.62 mmol)。將反應混合物在氬氣下在室溫下攪拌 1.5 h。接著添加水(40.0 mL, 2.22 mol)。澄清溶液迅速變為乳白色且在室溫下攪拌 1 h，從而得到澄清溶液。用 EtOAc 及鹽水稀釋反應混合物，接著用 EtOAc 萃取。用水、鹽水洗滌合併之有機相，使用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥。自甲苯濃縮殘餘物，獲得[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(1.91 g, 100%)，其不經進一步純化即使用。

步驟 6：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸，中間物 6

【0228】 向[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(1.91 g, 3.31 mmol)添加水(2.0 mL, 110 mmol)及乙酸(7.6 mL, 130 mmol)。將混合物音波處理且將所得鮮橙色反應混合物在室溫下攪拌 1 h。接著自甲苯濃縮反應混合物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製物質，獲得[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(**中間物 6**) (908 mg, 76%)。LCMS (FA)：*m/z* = 275.0 (M+H), ^{1}H NMR (MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.49 (dd, *J* = 6.2, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 0.5 H) 6.98 (dd, *J* = 6.2, 1.0 Hz, 1H,) 5.99 (s, 0.5H), 5.65 (ddd, *J* = 6.7, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 2.44 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 3H,) 1.63 - 1.76 (m, 1H)。^{31}P NMR (MeOD) δ 4.37 (s, 1P)。

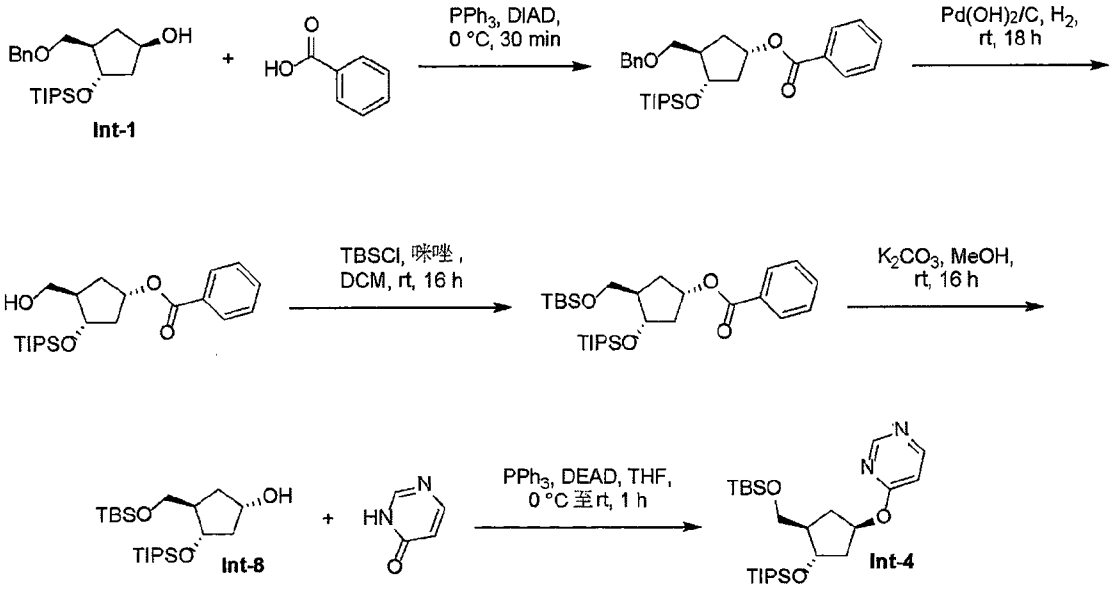
實例 3

【0229】 下文所列示之化合物(**中間物 7**)係如實例 2 中所闡述以步驟 3 開始，用下表中所示之起始物質(**中間物 9**，其如實例 5 中所闡述來製備)取代**中間物 4** 來製備。

起始物質	中間物	LCMS 資料
 **Int-9**	 **Int-7**	LCMS (FA)： *m/z* = 274.1 (M+H)

實例 4

第三丁基-二甲基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-嘧啶-4-基氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]矽烷(中間物 4)之替代製備



步驟 1：(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-[(苄基氧基)甲基]-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯

【0230】 在氮氣氛圍下在 0℃ 下向**中間物 1** (25.0 g, 66.0 mmol)、苯甲酸(9.70 g, 79.2 mmol)及 PPh_3(20.7 g, 79.2 mmol)於 THF(250 mL)中之混合物逐滴添加 DIAD (16.0 g, 79.2 mmol)。將反應混合物在 0℃ 下攪拌 30 min。將溶劑在減壓下去除。用 EtOAc (350 mL)稀釋殘餘物，且用鹽水(2x150 mL)洗滌。使有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮，獲得殘餘物。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1%-10% EtOAc)純化粗製化合物，獲得呈淺黃色油狀物之(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-[(苄基氧基)甲基]-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯(28 g, 88%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.35-7.20 (m, 5H), 5.34 (sept, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 4.22 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 5.2, 9.6, 26.4 Hz, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.00 (m, 21 H)。

步驟 2：(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-(羥基甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯

【0231】 向(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-[(苄基氧基)甲基]-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯(28.0 g, 58.0 mmol)於 MeOH (560 mL)中之溶液添加 $Pd(OH)_2$/C (20% w/w, 4.10 g, 5.80 mmol)。將所得混合物在室溫下在 40 psi 氫氣下攪拌 18 h。經由矽藻土過濾反應混合物且用 MeOH(3x150 mL)洗滌。將濾液在真空中濃縮，獲得呈無色油狀物之期望產物(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-(羥基甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]

環戊基酯(22.0 g, 97%)，其不經進一步純化即直接使用。

步驟 3：(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯

【0232】 向(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-(羥基甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯(44.0 g, 112 mmol)於 DCM (600 mL)中之溶液添加 TBSCl(21.8 g, 145 mmol)及咪唑(11.4 g, 168 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用水(500 mL)使反應混合物淬滅且用 DCM(2x600 mL)萃取。用鹽水(800 mL)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1%-30% EtOAc)純化殘餘物，獲得呈無色油狀物之(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯(50 g, 88%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 5.26 (tt, *J* = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 2H), 2.35 (dt, *J* = 13.9, 6.8 Hz, 1H), 2.21 (tt, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 2H), 0.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 21H), 0.81 (s, 9H), -0.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 6H)。

步驟 4：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇，中間物 8

【0233】 向(1*S*,3*R*,4*S*)-苯甲酸 3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基酯(50.0 g, 98.6 mmol)於 MeOH(650 mL)中之溶液添加 K_2CO_3(20.3 g, 147 mmol)。將反應混合物在 20℃ 下攪拌 16 h。用水(600 mL)

使反應混合物淬滅。用 DCM(3×600 mL)萃取該混合物且使合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1%-5% EtOAc)純化殘餘物，提供呈淺黃色油狀物之(1*S*,3*R*,4*S*)-3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇(**中間物 8**) (25.2 g, 63%)。LCMS (FA)：*m/z* = 403.5 (M+H)。

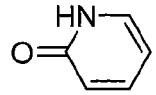
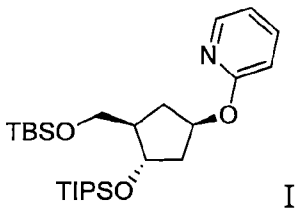
步驟 5：第三丁基-二甲基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-嘧啶-4-基氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]矽烷，中間物 4

【0234】 在氬氣氛圍下將**中間物 8** (5.00 g, 12.4 mmol)、PPh_3(3.74 g, 14.3 mmol)及 4(3*H*)-嘧啶酮(1.46 g, 14.9 mmol)溶解於 THF(100 mL)中。使溶液冷卻至 0℃。添加 DEAD(2.15 mL, 13.7 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮至乾燥且吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(於己烷中之 0%-15% EtOAc)純化粗製化合物，提供第三丁基-二甲基-[[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-嘧啶-4-基氧基-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲氧基]矽烷(**中間物 4**) (5.18 g, 83%)。LCMS (FA)：*m/z* = 481.3 (M+H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H,) 8.48 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H,) 6.85 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.31 - 2.44 (m, 1H), 1.94 - 2.11 (m, 3H,) 1.44 - 1.53 (m, 1H), 1.04 (s, 21H) 0.84 (s, 9H,) 0.00 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H)。

實例 5

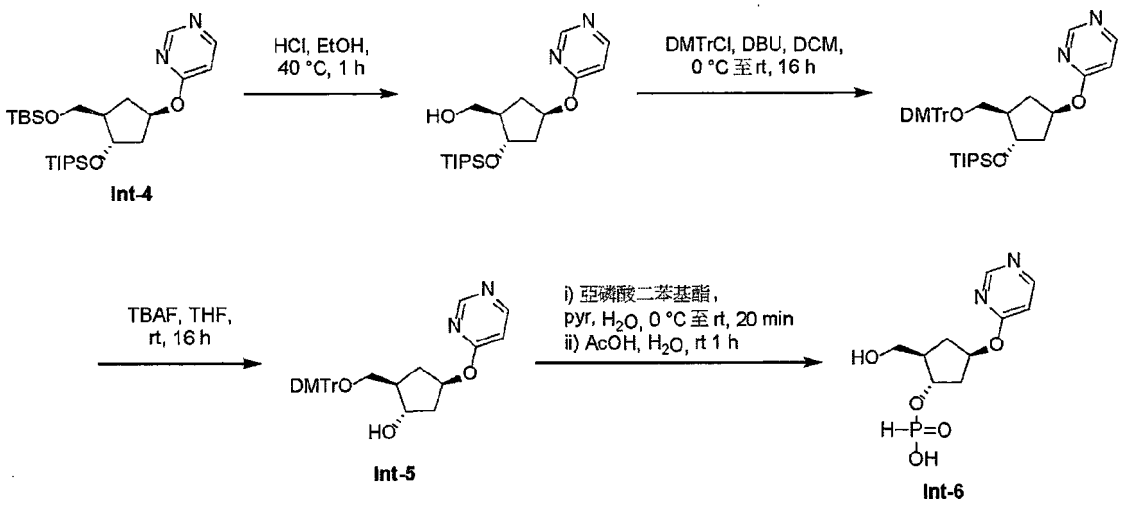
【0235】 下文所列示之化合物(**中間物 9**)係如實例 4

中所闡述以步驟 5 開始，用下表中所示之起始物質取代 4(3*H*)-嘧啶酮來製備。

起始物質	中間物	LCMS 資料
	 Int-9	LCMS (FA)：*m/z* = 480.4 (M+H)

實例 6

[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(中間物 6)之替代製備



步驟 1：{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(嘧啶-4-基氧基)-2-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}甲醇

【0236】 將中間物 4 (5.98 g, 12.4 mmol)溶於 EtOH (50.0 mL)中。添加 HCl(12.0 mol/L, 2.07 mL, 24.9 mmol)於 EtOH(50.0 mL)中之溶液。將反應混合物在 40℃下攪拌 1 h。用飽和碳酸氫鈉水溶液稀釋反應混合物且濃縮以去除 EtOH。用 EtOAc 萃取水性殘餘物且用水及鹽水洗滌合併之

有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-60% EtOAc)純化粗製化合物，提供{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(嘧啶-4-基氧基)-2-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}甲醇(3.03 g, 66%)。LCMS (FA)：*m/z* = 367.2 (M+H)。

步驟 2：4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}氧基)嘧啶

【0237】 向{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(嘧啶-4-基氧基)-2-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}甲醇(3.03 g, 8.26 mmo)於 DCM (100 mL)中之溶液添加 DBU(3.70 mL, 24.8 mmol)。使反應混合物冷卻至 0℃且添加 DMTrCl(5.60 g, 16.5 mmol)。接著使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。添加水且用 DCM 萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-50% EtOAc)純化粗製化合物，提供 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}氧基)嘧啶(5.30 g, 96%)。LCMS (FA)：*m/z* = 669.4 (M+H)。

步驟 3：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊醇，中間物 5

【0238】 在室溫下向 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}氧基)嘧啶(5.30 g, 7.90 mmol)於 THF (25 mL)中之溶液添加 TBAF (1.00 mol/L, 9.50 mL, 9.50 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加鹽水且用 EtOAc 萃取混合物。

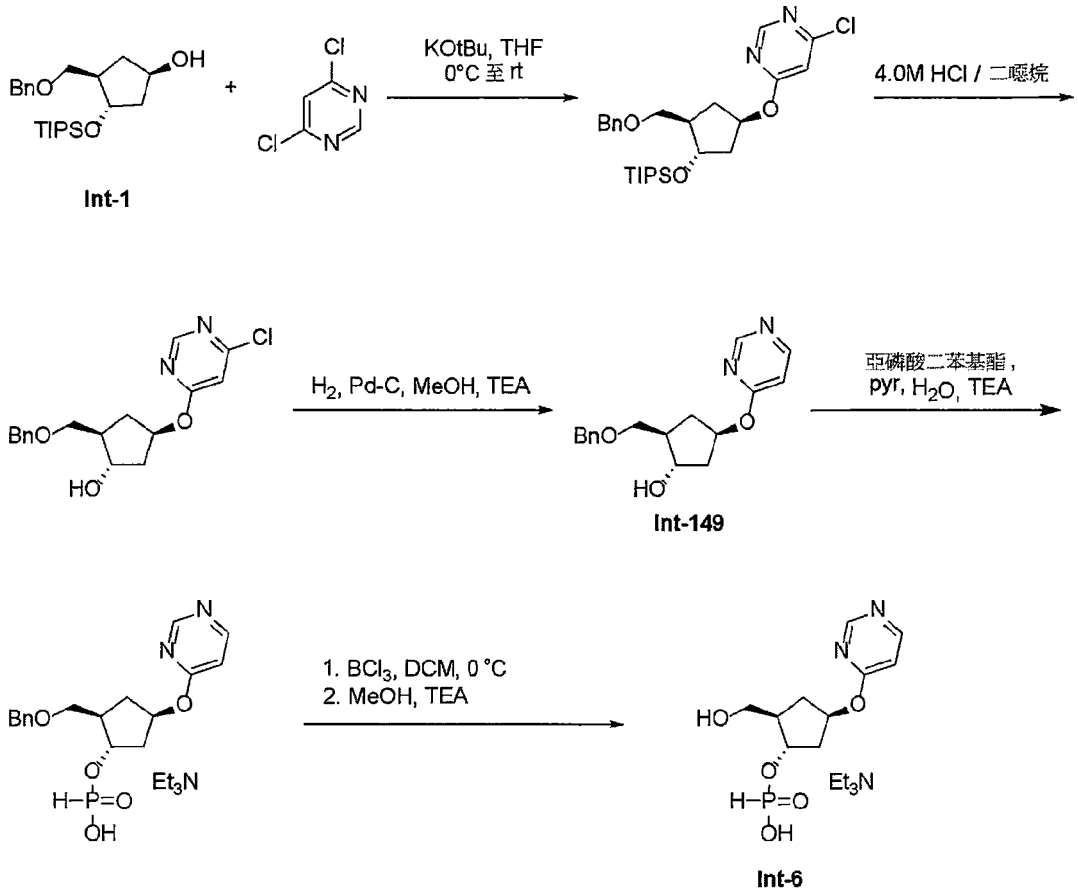
使合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-70% EtOAc)純化粗製化合物，提供(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊醇(2.80 g, 69%)。LCMS (FA)：*m/z* = 513.3 (M+H)。

步驟 4：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸，中間物 6

【0239】 將**中間物 5** (1.44 g, 2.81 mmol)溶解於吡啶(12.0 mL)中。使溶液冷卻至 0℃且經 1 min 緩慢添加亞磷酸二苯基酯(1.08 mL, 5.62 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 20 min。使反應混合物冷卻回至 0℃且添加水(2.77 mL, 154 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 30 min。將反應混合物濃縮且自甲苯(2x50 mL)濃縮。將殘餘物溶於乙酸(6.45 mL, 112 mmol)及水(1.70 mL)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(**中間物 6**) (600 mg, 78%)。LCMS (FA)：*m/z* = 275.2 (M+H), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, H), 8.49 (dd, *J* = 6.24, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 0.5H), 6.98 (dd, *J* = 6.2, 1.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 0.5H), 5.65 (ddd, *J* = 6.7, 4.8, 2.0Hz, 1H,) 4.72 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 2.44 - 2.59 (m, 1H), 2.23 - 2.37 (m, 3H), 1.63 - 1.76 (m, 1H)。^{31}P NMR (MeOD) δ 4.37 (s, 1P)。

實例 6A

[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸；N,N-二乙基乙胺(中間物 6)之替代製備



步驟 1：4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)氧基)-6-氯嘧啶

【0240】 將中間物 1 (4.00 g, 10.6 mmol)溶解於 THF (80.0 mL)中，且使反應混合物冷卻至 0℃。添加第三丁醇鉀(2.25 g, 19.0 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 10 min。將 4,6-二氯嘧啶(2.52 g, 16.9 mmol)添加至溶液，且將反應混合物在 0℃下攪拌 10 min，接著使其升溫至室溫且攪拌 2 h。用 HCl (0.2M, 80 mL)使反應混合物淬滅且用 EtOAc(2×100mL)萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經

$MgSO_4$ 乾燥，過濾且濃縮，獲得呈黃色油狀物之粗製 4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)氧基)-6-氯嘧啶，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((苄基氧基)甲基)-4-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)環戊-1-醇

【0241】 向粗製 4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((苄基氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)氧基)-6-氯嘧啶添加 HCl 溶液(4.0 M 於二噁烷中，30.0 mL，120 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。將溶劑完全蒸發且藉由矽膠層析(20%至 83.3% EtOAc：己烷)純化殘餘物，提供呈無色油狀物之標題化合物(2.32 g, 66%)。LCMS (FA)：*m/z* = 335.1 (M+H)。

步驟 3：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((苄基氧基)甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊-1-醇，中間物 149

【0242】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((苄基氧基)甲基)-4-((6-氯嘧啶-4-基)氧基)環戊-1-醇(1.21 g, 3.62 mmol)及 TEA (1.47 g, 14.5 mmol)溶解於 MeOH (40.0 mL)中。添加鈀(10%於碳上，192 mg量?)且將混合物在 H_2 氛圍下在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物過濾且用甲醇洗滌。將濾液濃縮，溶解於 EtOAc 中且用水(2×10 mL)洗滌。將有機相乾燥且濃縮，提供標題化合物(1.04 g, 96%)。LCMS (AA)：*m/z* = 301.2 (M+H)。

步驟 4：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(苄基氧基甲基)-4-嘧啶-4-基氧

基-環戊氧基]次磷酸；N,N-二乙基乙胺

【0243】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((苄基氧基)甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊-1-醇(1.03 g, 3.42 mmol)溶解於吡啶(15.0 mL)中，且添加亞磷酸二苯基酯(1.31 mL, 6.85 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。添加水(5.00 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。將溶劑蒸發且將殘餘物溶解於甲醇(20 mL)及 TEA(5 mL)之混合物中。將溶劑蒸發且將殘餘物在真空下乾燥。藉由矽膠層析(0%至 60% MeOH / DCM)純化殘餘物，提供[(1S,2R,4R)-2-(苄基氧基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸;N,N-二乙基乙胺(1.63 g, 84%)。LCMS (FA)：*m/z* = 165.2 (M+H)。

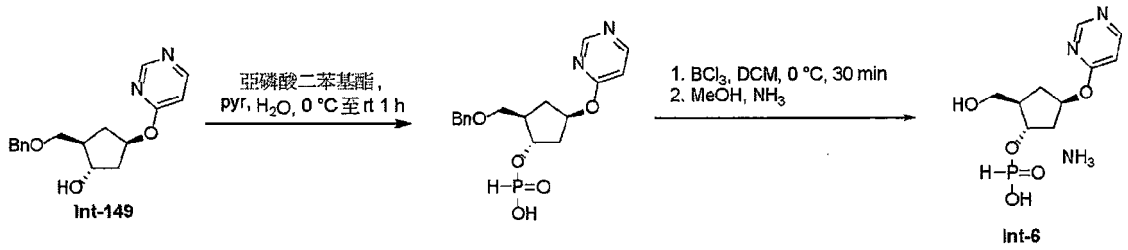
步驟 5：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸；N,N-二乙基乙胺，中間物 6

【0244】 將[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(苄基氧基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸；N,N-二乙基乙胺(1.50 g, 3.22 mmol)溶解於 DCM (20 mL)中，且將混合物冷卻至 0℃。在 0℃下經由注射幫浦逐滴添加三氯化硼(1.0 M 於 DCM 中，12.9 mL，12.9 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 30 min，接著在 0℃下用 MeOH(10 mL)淬滅。將溶劑蒸發且自甲苯濃縮殘餘物。將 MeOH(15 mL)及 TEA(5 mL)添加至殘餘物，且在攪拌 5 min 後，將溶劑完全蒸發。藉由矽膠層析(10%至 50% MeOH / DCM)純化殘餘物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之**中間物 6**。(699 mg, 58%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 0.5H), 6.86

(dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 0.5H), 5.54 - 5.62 (m, 1H), 4.49 - 4.68 (m, 1H), 3.63 - 3.72 (m, 1H), 3.55 - 3.63 (m, 1H), 3.20 (d, J = 7.4 Hz, 6H), 2.42 - 2.58 (m, 1H), 2.16 - 2.33 (m, 3H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 1.31 (t, J = 7.34 Hz, 9H)。^{31}P NMR (MeOD) δ 3.52 (s, 1 P)。

實例 6B

[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸;氨合物(中間物 6)之替代合成



步驟 1：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(苄基氧基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸

【0245】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((苄基氧基)甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊-1-醇(**中間物 149**)(5.14g, 17.1 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x約 50 mL)。添加吡啶(70.0 mL)，且將反應混合物在氮氣氛圍下冷卻至 0℃。逐滴添加亞磷酸二苯基酯(4.91 mL, 25.7 mmol)，且使反應混合物升溫至室溫並攪拌 40 min。添加水(8.0 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將溶劑蒸發且自甲苯(2x約 10 mL)濃縮殘餘物。藉由矽膠層析(0%至 60% MeOH / DCM)純化殘餘物，提供[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(苄基氧基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(5.26 g, 71%)。LCMS (FA)：m/z = 365.2

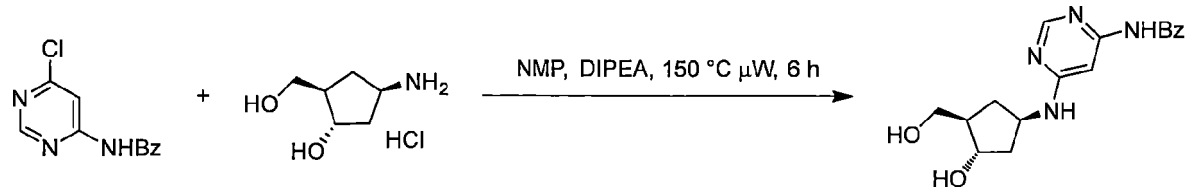
(M+H)。

步驟 2：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸；氨合物，中間物 6

【0246】 將[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(苄基氧基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(5.21 g, 13.0 mmol)於 DCM(80.0 mL)中之溶液冷卻至 0℃。緩慢添加三氯化硼(1.0 M於 DCM 中，52.0 mL，52.0 mmol)，且將反應物在 0℃下攪拌 30 min。添加乙醇(18.9 mL 325 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 5 min。將溶劑蒸發且將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中。添加氨(7.0 M於甲醇中，22.0 mL，156 mmol)，且將溶劑蒸發。藉由矽膠層析(0%至 75% MeOH / DCM)純化殘餘物，之後藉由矽膠層析(0%至 100% EtOAc / DCM)進一步純化，提供[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸；氨合物，**中間物 6 銨鹽**(2.60 g, 62%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.32 (br s, 4.5H), 6.89 (dd, *J* = 1.1, 5.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 0.5H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 4.38 (qd, *J* = 6.8, 10.5 Hz, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 2.32 (ddd, *J* = 7.2, 8.4, 13.8 Hz, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.38 (ddd, *J* = 5.1, 8.7, 13.8 Hz, 1H)。

實例 7

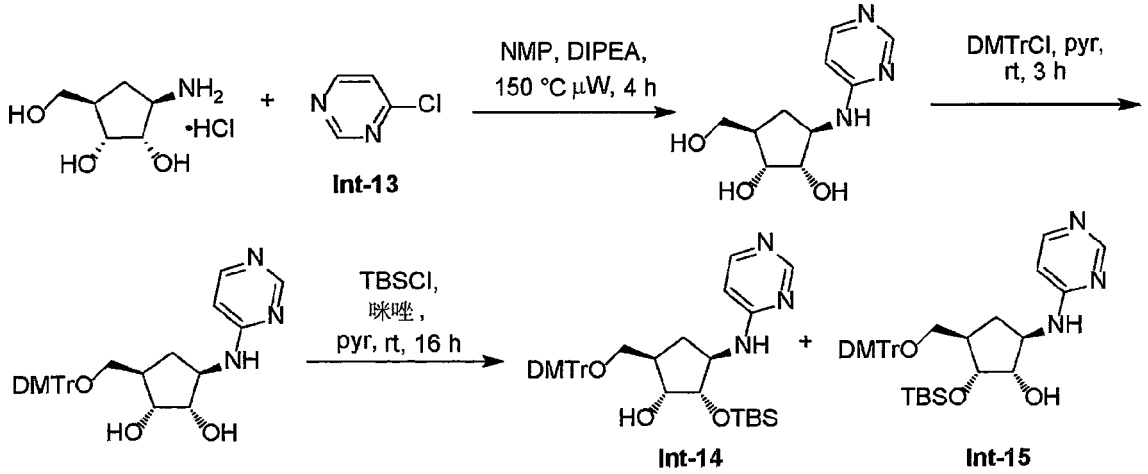
***N*-(6-{[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]胺基}嘧啶-4-基)苯甲醯胺，中間物 12**



【0247】 將 *N*-(6-氯-4-嘧啶基)-苯甲醯胺(2.10 g, 9.01 mmol)溶解於 NMP (10 mL)中。添加 DIPEA (6.75 mL, 38.7 mmol)，之後添加(1*S*,2*R*,4*R*)-4-胺基-2-(羥基甲基)環戊醇鹽酸鹽(1.30 g, 7.76 mmol)。將反應混合物在微波輻射下在 150℃下加熱 6 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物且濃縮，獲得 *N*-(6-{[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]胺基}嘧啶-4-基)苯甲醯胺(**中間物 12**，2.50 g，98%)，其不經進一步純化即使用。

實例 8

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇，中間物 14



步驟 1：(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(羥基甲基)-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊烷-1,2-二醇

【0248】 將 4-氯嘧啶(572 mg, 4.79 mmol)溶解於 NMP(10 mL)及 DIPEA(3.04 mL, 17.4 mmol)之混合物中。添加(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-二羥基-4-(羥基甲基)-1-胺基環戊烷鹽酸鹽(800 mg, 4.36 mmol)。將反應混合物在微波輻射下在 150℃下加熱 4 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物且濃縮，提供(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(羥基甲基)-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊烷-1,2-二醇，其不經進一步純化即使用。

步驟 2：(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊烷-1,2-二醇

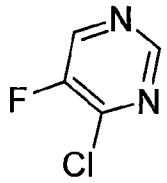
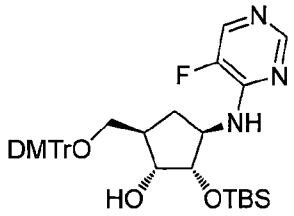
【0249】 自無水吡啶(約 20 mL)濃縮(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(羥基甲基)-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊烷-1,2-二醇(1.96 g, 8.70 mmol)，接著溶解於吡啶(30.0 mL)中。添加 DMTrCl (4.47 g, 13.1 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物濃縮且用水稀釋。用 EtOAc 萃取該混合物，接著用鹽水洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-100% EtOAc，之後於 EtOAc 中之 0-20% MeOH)純化粗製化合物，提供(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊烷-1,2-二醇(1.10 g, 24%)。LCMS (FA)：*m/z* = 528.3 (M+H)。

步驟 3：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇及(1S,2R,3R,5R)-3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-((第三丁基二甲基矽基)氧基)-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊-1-醇，中間物 14

【0250】 自甲苯(3×50mL)濃縮(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-5-(嘧啶-4-基胺基)環戊烷-1,2-二醇(1.11 g, 2.10 mmol)，接著在室溫下溶於吡啶(50.0 mL)中。添加 TBSCl (1.60 g, 10.5 mmol)及咪唑(578 mg, 8.40 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。用水稀釋反應混合物且用 EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 40%-80% EtOAc)純化粗製混合物，提供**中間物 14** (339 mg, 25%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 7.97 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 3H), 7.17-7.26 (m, 6H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 6.40 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.72 (s, 6H), 3.64 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, *J* = 8.8, 5.1 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 8.9, 6.0 Hz, 1H), 2.03-2.21 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.05 (s, 3H)作為第一溶離峰且區域異構物**中間物 15** (422 mg, 31%) ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H,) 7.19 - 7.40 (m, 10H), 6.85 - 6.91 (m, 4H), 6.45 (br d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (br d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.97 - 4.23 (br s, 1H), 3.79 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H,) 3.61 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 8.9, 5.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.02 - 1.21 (m, 1H), 0.78 (s, 9H), -0.02 (s, 3H), -0.07 (s, 3H)作為第二溶離峰。

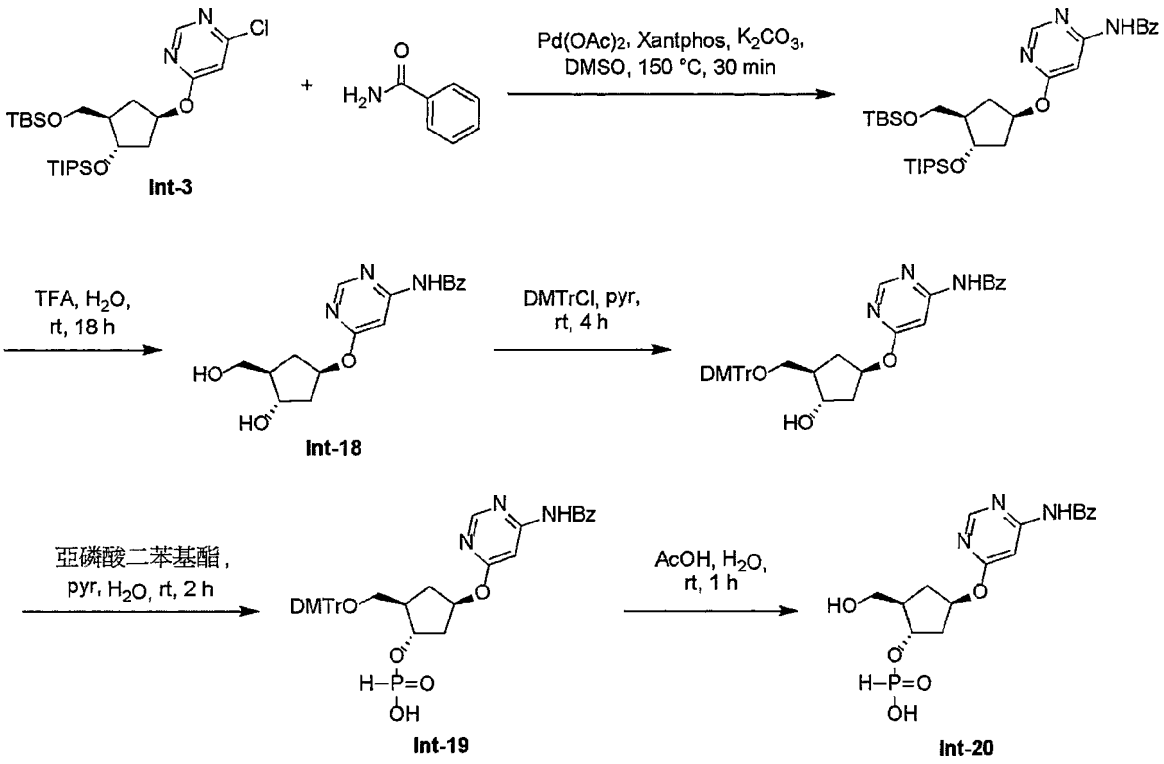
實例 9

【0251】 下文所列示之化合物(**中間物 16**)係如實例 8 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 13** 來製備。

起始物質	中間物	NMR 資料
	 Int-16	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (br d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.13 - 7.36 (m, 7H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.61 (s, 1H), 4.46 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H,) 3.22 (dd, J = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 13.0, 8.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.32 (m, 1H,) 1.38 (dt, J = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

實例 10

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 4-{[6-(苯甲醯基胺基)嘧啶-4-基]氧基}-2-(羥基甲基)環戊基酯，中間物 20



步驟 1：*N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-三異丙基矽基氧基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0252】 將中間物 3 (2.90 g, 5.23 mmol)、苯甲醯胺(1.58 g, 13.07 mmol)、乙酸鈀(II)(58.7 mg, 0.261 mmol)及Xantphos(302 mg, 0.523 mmol)溶解於 DMSO(30.0 mL)中，接著添加碳酸鉀(1.63 g, 10.5 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下密封且在 150℃下加熱 30 min。將冷卻之反應混合物傾倒至水(300 mL)中且用 EtOAc(3×120 mL)萃取。將合併之有機相濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-35% EtOAc)純化粗製化合物，提供 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-三異丙基矽基氧基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(2.62 g, 83%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.47 (br s, 1H), 8.43 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.84-7.89 (m, 2H),

7.61-7.65 (m, 1H), 7.56 (tt, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 5.50 (dddd, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 4.33 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 2H), 2.42 (dt, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 2.02-2.18 (m, 3H), 1.58-1.51 (m, 1 H), 1.03 (s, 21H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

步驟 2：*N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0253】 將 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-4-三異丙基矽基氧基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(2.92 g, 4.87 mmol)溶解於水(10.0 mL)及 TFA (20.0 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於甲酸水溶液(0.1%)中之10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供 *N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(1.28 g, 80%)。LCMS (FA)：*m/z* = 330.2 (M+H)。

步驟 3：*N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-羥基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺

【0254】 將 *N*-[6-[(1*R*,3*S*,4*R*)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(1.28 g, 3.89 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥，接著溶於吡啶(25 mL)中。添加 DMTrCl(1.33 g, 3.89 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將額外之 DMTrCl (666 mg, 1.95 mmol)添加至反應混合物且繼續攪拌 3 h。添加 MeOH(5 mL)，且將混合物攪拌 10 min，接著傾倒至水(80 mL)中。用 EtOAc(3×80 mL)

萃取該混合物。將合併之有機相濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之 30%-100% EtOAc)純化粗製化合物，提供 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-羥基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(1.73 g, 70%)。LCMS (FA)：*m/z* = 632.4 (M+H)。

步驟 4：[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(6-苯甲醯胺基嘧啶-4-基)氧基-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]環戊氧基]次磷酸，中間物 19

【0255】 向 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-羥基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺(1.00 g, 1.58 mmol)於吡啶(14.9 mL)中之溶液添加亞磷酸二苯基酯(0.609 mL, 3.17 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下在室溫下攪拌 2 h。添加水(29.9 mL)，且將黃色反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 ACN (15 mL)以將細微粒溶解且繼續攪拌 5 min。添加鹽水(30 mL)，且用 EtOAc(2×60 mL)萃取混合物。用水及鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。自甲苯(3×10 mL)濃縮殘餘物且不經進一步純化即直接用於下一步驟。

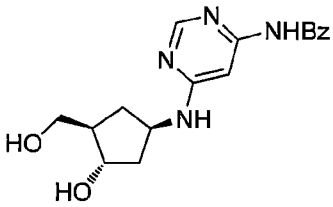
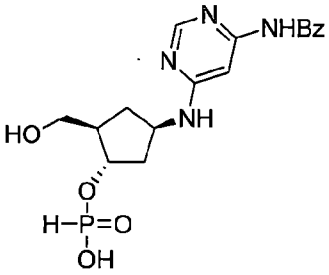
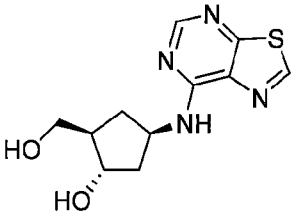
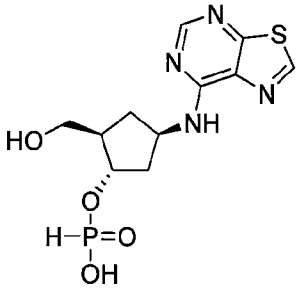
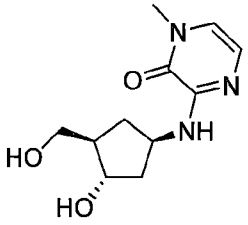
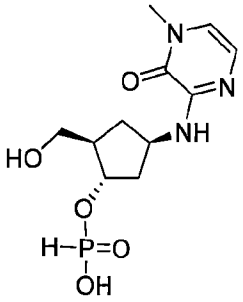
步驟 5：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 4-{[6-(苯甲醯基胺基)嘧啶-4-基]氧基}-2-(羥基甲基)環戊基酯，中間物 20

【0256】 將[(1*S*,2*R*,4*R*)-4-(6-苯甲醯胺基嘧啶-4-基)氧基-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]環戊氧基]次磷酸(1.06 g, 1.52 mmol)溶於水(1.42 mL)及乙酸(5.70 mL, 99.40 mmol)中。將反應混合物音波處理 1 min，且將

所得鮮橙色溶液在室溫下攪拌 1 h。自甲苯(2x10 mL)濃縮反應混合物。接著使殘餘物吸附至矽藻土上且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-60% MeOH)進行純化，提供(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 4-{[6-(苯甲醯基胺基)嘧啶-4-基]氧基}-2-(羥基甲基)環戊基酯(**中間物 20**，630 mg，71%)。LCMS (FA)：*m/z* = 394.1 (M+H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.31 (s, 0.5H), 5.92 - 5.85 (m, 1.5H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 1H) ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 1.53 (s, 1P)。

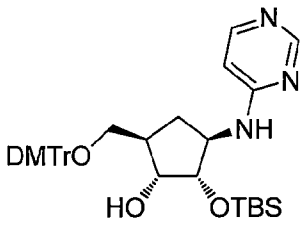
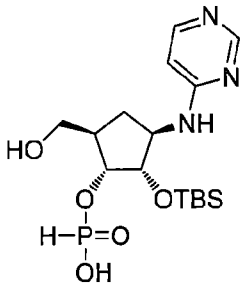
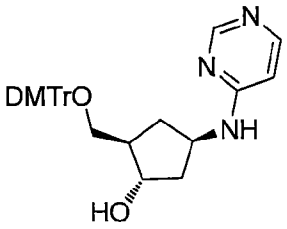
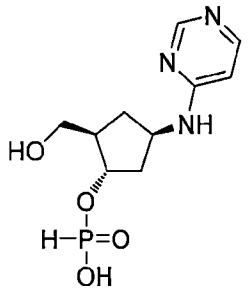
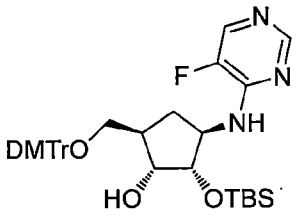
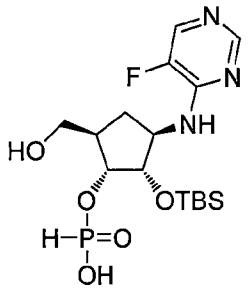
實例 11

【0257】 下文所列示之化合物係如實例 10 中所闡述以步驟 3 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 18**來製備。

起始物質	中間物	LCMS 資料
 **Int-12**	 **Int-21**	LCMS (FA)：*m/z* = 393.1 (M+H)。
 **Int-65**	 **Int-66**	LCMS (AA)：*m/z* = 331.1 (M+H)。
 **Int-67**	 **Int-68**	LCMS (AA)：*m/z* = 304.1 (M+H)。

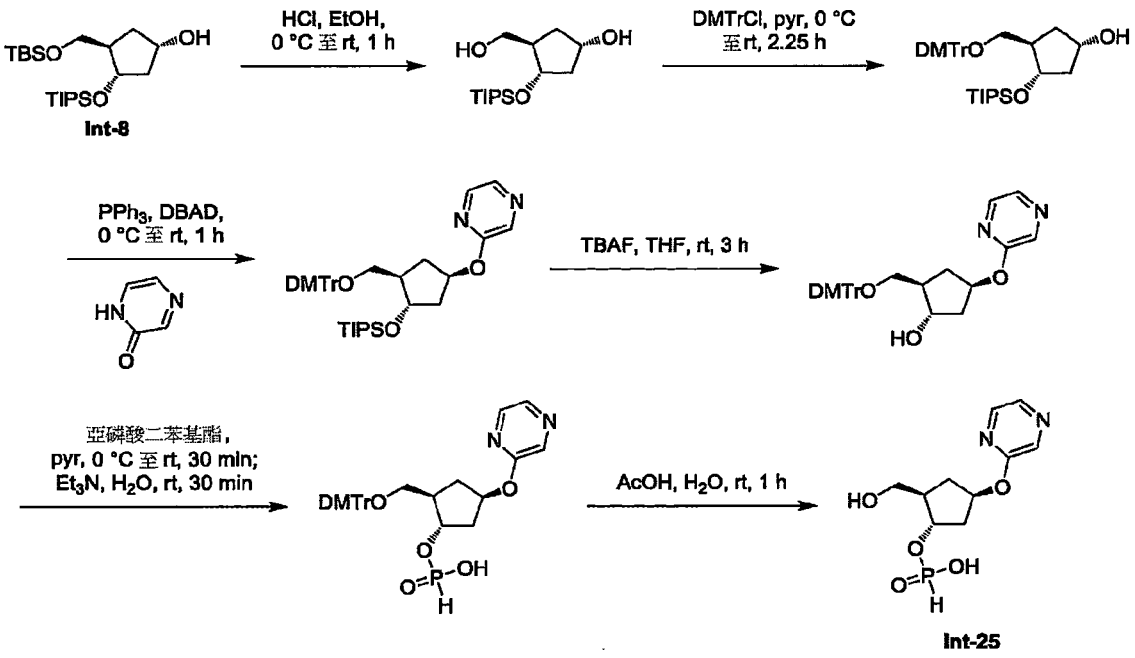
實例 12

【0258】 下文所列示之化合物係如實例 10 中所闡述以步驟 4 開始，用下表中所示之起始物質取代 *N*-[6-[(1*R*,3*R*,4*S*)-3-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-羥基-環戊氧基]嘧啶-4-基]苯甲醯胺來製備。

起始物質	中間物	LCMS 資料
 **Int-14**	 **Int-22**	LCMS (FA)：*m/z* = 404.2 (M+H)
 **Int-30**	 **Int-23**	LCMS (AA)：*m/z* = 274.1 (M+H)
 **Int-16**	 **Int-24**	LCMS (AA)：*m/z* = 422.2 (M+H)

實例 13

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-(羥基甲基)-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊基酯，中間物 25



步驟 1：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇

【0259】 將 HCl(12.0 M 於水中，0.750 mL，9.00 mmol)於 EtOH(70.0 mL)中之溶液冷卻至 0℃且緩慢添加**中間物 8** (1.65 g, 4.10 mmol)於 EtOH(70.0 mL)中之溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。添加水(10.0 mL)及碳酸氫鈉(1.80 g, 21.4 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 5 min。將混合物濃縮且自甲苯濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-95% MeOH)純化粗製化合物，提供(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇(870 mg, 74%)。LCMS (FA)：*m/z* = 289.2 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇

【0260】 將(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇(865 mg, 3.00 mmol)溶於吡啶(20.0 mL)中

且冷卻至0℃。添加DMTrCl(1.13 g, 3.17 mmol)於吡啶(10.0 mL)中之溶液，且將反應混合物在0℃下攪拌2 h。添加另一份DMTrCl(150 mg, 0.421 mmol)，且使反應混合物升溫至室溫並攪拌15 min。添加MeOH(20.0 mL)，且將反應混合物濃縮。自甲苯(2×50 mL)濃縮殘餘物且吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(於己烷中之0-15% EtOAc)純化粗製化合物，提供(1*S*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇(1.77 g, 61%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 5H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 4.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 3.87 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.14 (dd, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.20 (quin, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.87 (ddd, *J* = 12.1, 7.8, 3.2 Hz, 1H), 1.64 (ddd, *J* = 13.3, 8.9, 6.6 Hz, 1H), 1.42 (quin, *J* = 5.8 Hz, 1H), 0.82-0.96 (m, 21H)。

步驟 3：2-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}氧基)吡嗪

【0261】 將(1*S*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊醇(1.35 g, 2.28 mmol)、2-羥基吡嗪(330 mg, 3.43 mmol)及三苯基膦(752 mg, 2.87 mmol)溶於THF(22.8 mL)中。使反應混合物冷卻至0℃且添加DBAD(660 mg, 2.87 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。添加MeOH(10.0 mL)，且將混合物濃

縮。藉由矽膠層析[於己烷(含有 0.5% TEA)中之 0-90% EtOAc)純化粗製化合物，提供 2-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}氧基)吡嗪(1.53 g, 85%)。LCMS (AA)：*m/z* = 669.4 (M+H)。

步驟 4：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊醇

【0262】 向 2-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}氧基)吡嗪(2.40 g, 3.59 mmol)於 THF (29.0 mL)中之溶液添加 TBAF (1.00 M 於 THF 中，4.50 mL，4.50 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1.25 h。添加另一份 TBAF(1.00 M於 THF中，4.00 mL，4.00 mmol)且繼續攪拌 2 h。將反應混合物濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM (含有 0.5% TEA)中之 0-5% MeOH)純化粗製化合物，提供(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊醇(1.68 g, 91%)。LCMS (AA)：*m/z* = 513.3 (M+H)。

步驟 5：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊基酯

【0263】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊醇(1.04 g, 2.03 mmol)溶於吡啶(8.90 mL)中且冷卻至 0℃。經 1 min 緩慢添加亞磷酸二苯基酯(0.796 mL, 4.14 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 30 min。使反應混合物冷卻至 0℃，且添加

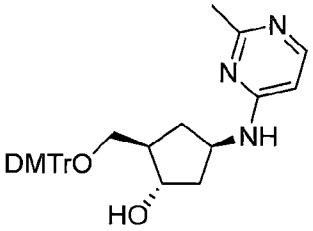
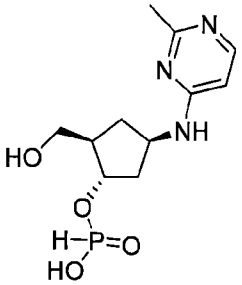
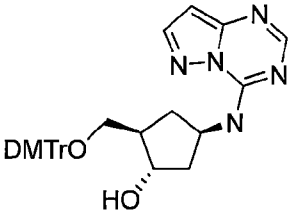
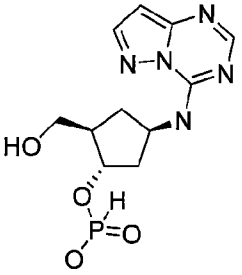
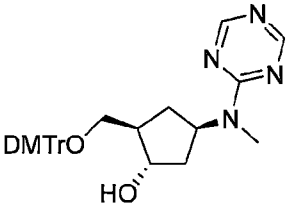
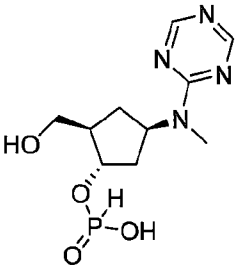
TEA (2.00 mL, 14.2 mmol)，之後添加水(2.00 mL)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 30 min。將反應混合物濃縮。自甲苯(2x50 mL)濃縮殘餘物。藉由矽膠層析[於 DCM (含有 0.5% TEA)中之 0-5% MeOH]純化粗製化合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊基酯(985 mg, 72%)。LCMS (AA)：*m/z* = 575.2 (M-H)。

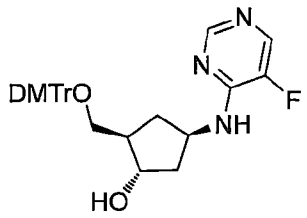
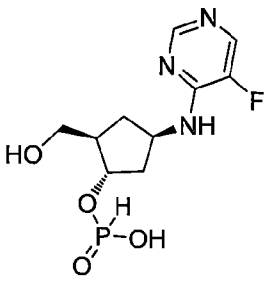
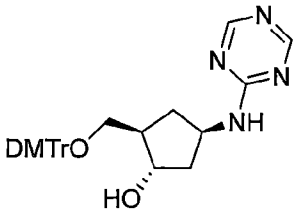
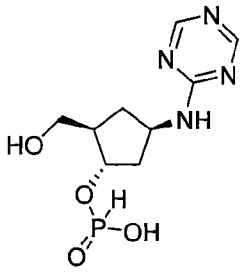
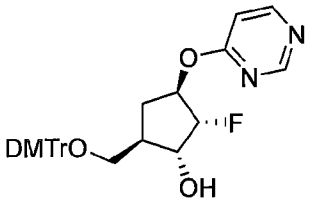
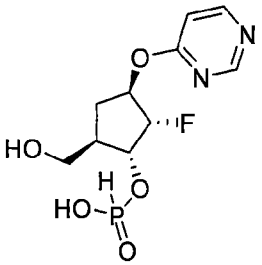
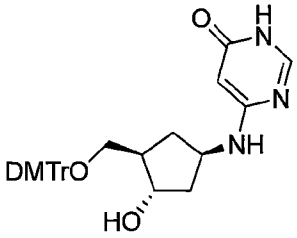
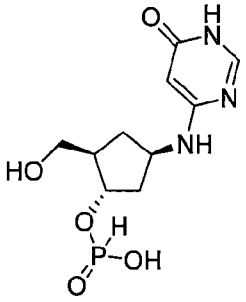
步驟 6：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-(羥基甲基)-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊基酯，中間物 25

【0264】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊基酯(988 mg, 1.46 mmol)溶於水(1.2 mL)及乙酸(5.6 mL)中。將反應混合物音波處理 2 min，接著將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且自甲苯濃縮殘餘物並在真空下乾燥 1 h。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 10%-80% MeOH)純化粗製化合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-(羥基甲基)-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊基酯(**中間物 25**，348 mg，64%)。LCMS (AA)：*m/z* = 275.1 (M+H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.52 (br s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.20 (m, 2H), 7.35 (s, 0.5H), 5.88 (s, 0.5H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 4.42 (dq, *J* = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 3.36 - 3.48 (m, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.28 - 2.37 (m, 1H), 1.97 - 2.11 (m, 3H), 1.40 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.27 Hz, 9H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 1.41 (s, 1P)。

實例 13A

【0265】 下文所列示之化合物係如實例 13 中所闡述以步驟 5 開始，用下表中所示之起始物質取代實例 13 中之 (1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(吡嗪-2-基氧基)環戊醇來製備。

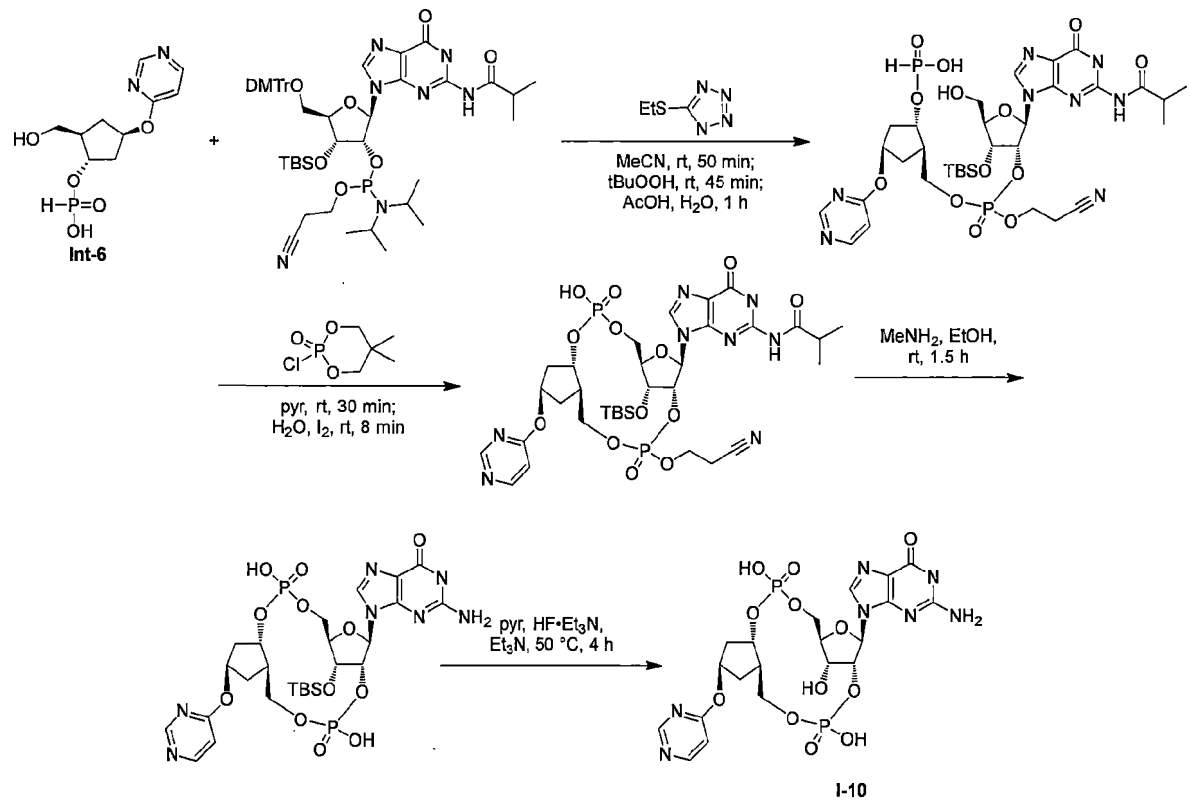
起始物質	中間物	LCMS 資料
 **Int-71**	 **Int-72**	LCMS (AA)：*m/z* = 288.2 (M+H)
 **Int-73**	 **Int-74**	LCMS (FA)：*m/z* = 314.1 (M+H)
 **Int-76**	 **Int-77**	LCMS (AA)：*m/z* = 289.1 (M+H)

 **Int-69**	 **Int-70**	LCMS (FA)：*m/z* = 292.1 (M+H)
 **Int-78**	 **Int-79**	LCMS (AA)：*m/z* = 275.1 (M+H)
 **Int-150**	 **Int-151**	LCMS (FA)：m/z = 293.0 (M+H)
 **Int-157**	 **Int-158**	LCMS (FA): m/z = 289.9 (M+H)

實例 14

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基

環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，化合物 I-10



步驟 1：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-(羥基甲基)-2-[2-(2-甲基丙醯基胺基)-6-側氧基-1*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基]氧基-(2-氰基乙氧基)磷醯基]氧基甲基]-4-嗎啉-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸

【0266】 自無水 ACN(3×15 mL)濃縮中間物 **6** (175 mg, 0.638 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(743 mg, 0.766 mmol)之混合物。接著在氬氣下將殘餘物懸浮於 ACN(2.34

mL)中。在單獨燒瓶中，自無水 ACN(3x10 mL)濃縮 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(249 mg, 1.91 mmol)，溶解於 ACN(1.06 mL)中且在氬氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 50 min。添加第三丁基過氧化氫(5.5 M 於壬烷中，0.35 mL，1.91 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。藉由添加於水(0.353 mL)中之硫代硫酸鈉(353 mg, 2.23 mmol)使反應混合物淬滅。將溶劑蒸發，接著置於真空下 2 min。將殘餘物溶解於乙酸(2.53 mL, 44.2 mmol)及水(0.63 mL)之混合物中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，接著自甲苯濃縮且濃縮。再用甲苯濃縮殘餘物，接著藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)進行純化，獲得[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-(羥基甲基)-2-[2-(2-甲基丙醯基胺基)-6-側氧基-1*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基]氧基-(2-氰基乙氧基)磷醯基]氧基甲基]-4-嗎啉-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(372 mg, 65%)。LCMS (FA)：*m/z* = 857.3 (M+H)。

步驟 2：*N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啉-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺

【0267】 自無水 ACN(3x15 mL)濃縮[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-(羥基

甲基)-2-[2-(2-甲基丙醯基胺基)-6-側氧基-1*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基]氧基-(2-氰基乙氧基)磷醯基]氧基甲基]-4-嗎啉-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(370 mg, 0.432 mmol)，接著置於真空下 15 min。在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於吡啶(8.64 mL)中。接著添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(291 mg, 1.51 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。添加水(0.272 mL)，之後添加碘(143 mg, 0.561 mmol)。將混合物在氬氣下在室溫下攪拌 8 min。添加於水(0.5 mL)中之硫代硫酸鈉(91.5 mg, 0.561 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。添加無水甲苯(15 mL)且濃縮。自甲苯(2×15 mL)濃縮殘餘物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製混合物，提供 *N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啉-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺(366 mg, 99%)。LCMS (FA)：*m/z* = 855.3 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嗎啉-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮

【0268】 將 *N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16

-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺(366 mg, 0.428 mmol)溶於甲胺(33%於 EtOH 中，12.8 mL，103 mmol)中，且將混合物在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物濃縮。接著將殘餘物乾燥裝載於矽膠上且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-80% MeOH)進行純化，提供呈白色固體之 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(159 mg, 51%)。LCMS (FA)：*m/z* = 732.3 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15aS,16R)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮-N,N-二乙基乙胺(1：2)，化合物 I-10

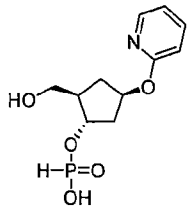
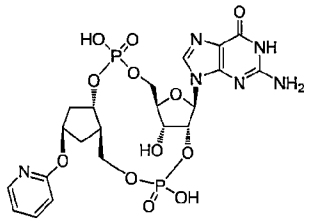
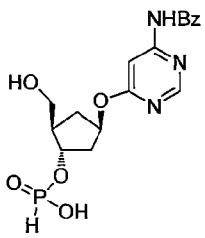
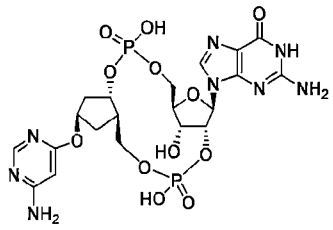
【0269】 向 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(159 mg, 0.217 mmol)於吡啶(1.09 mL)中之懸浮液添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.175 mL, 1.09

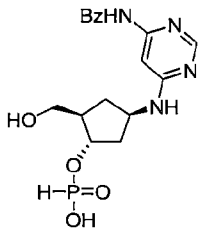
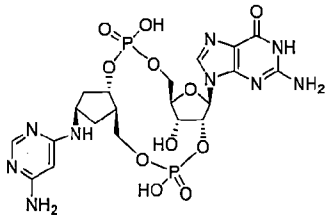
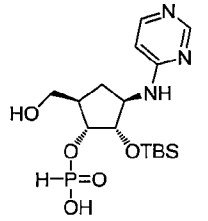
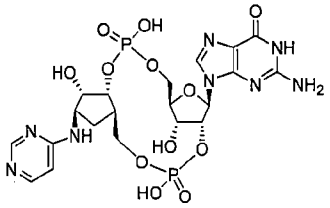
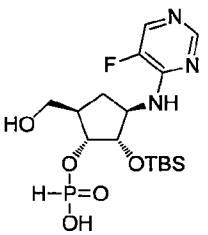
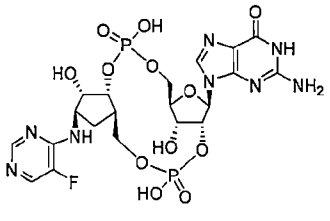
mmol)，接著添加 TEA(2.72 mL, 19.3 mmol)。將反應混合物密封於丙烯管中且在 50℃下劇烈攪拌 4 h。使反應混合物冷卻至室溫。用水(6.4 mL)稀釋反應混合物，接著添加 $CaCl_2$(0.339 M 於水中，6.4 mL，2.17 mmol)。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 30 min。經由矽藻土過濾懸浮液且將矽藻土用水(5×5 mL)洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。將粗製殘餘物懸浮於罐中(25 mL)，接著吸附於矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10% ACN)純化粗製化合物，提供 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*, 16*R*)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮-N,N-二乙基乙胺(**I-10**) (70 mg, 39%)。LCMS (FA)：*m/z* = 618.1 (M+H)。^1H NMR (D_2O) δ 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.31-5.43 (m, 2H), 4.77-4.87 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.14-4.19 (m, 2H), 3.95 (dt, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.82 (dt, *J* = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.33-2.56 (m, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ -0.57 (s, 1P), -0.65 (s, 1P)。

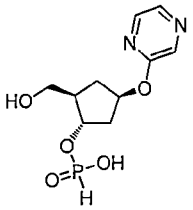
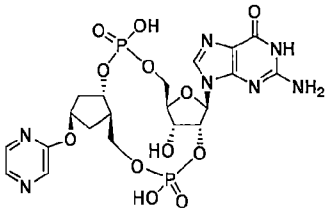
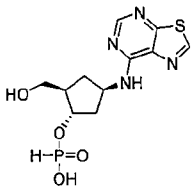
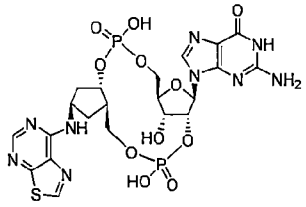
實例 15

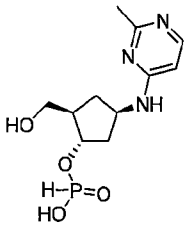
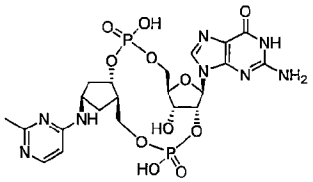
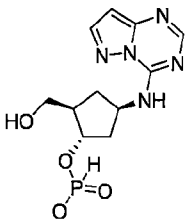
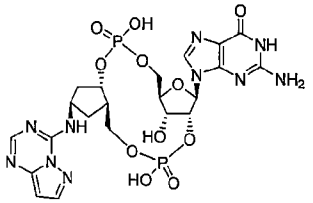
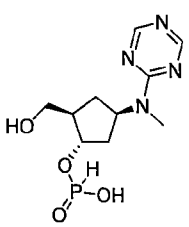
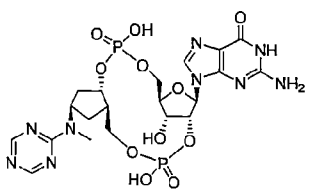
【0270】 下文所列示之化合物係如實例 14 中所闡述

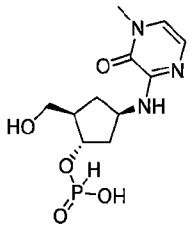
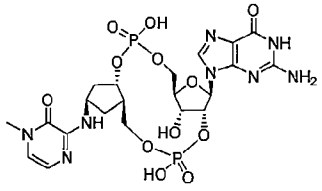
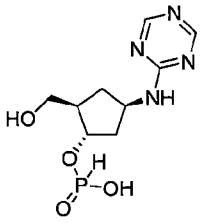
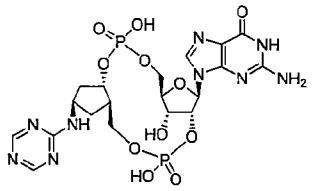
以步驟 1 開始，用下表中所示之 H-膦酸酯取代**中間物 6** 來製備。除非另有註明，否則該等化合物係 N,N-二乙基乙胺鹽。

化合物	鹽形式	H-膦酸酯	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-11	Et_3N	 **Int-7**	 LCMS (AA)：*m/z* = 617.2 (M+H)	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.03 (s, 1H), 7.98 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 6.4, 5.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.28-5.40 (m, 2H), 4.85 (quin, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.17-4.23 (m, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 12H), 2.24-2.45 (m, 4H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (MeOD) δ -0.42 (s, 1P), -0.56 (s, 1P)。
I-13*	Et_3N	 **Int-20**	 LCMS (AA)：*m/z* = 633.2 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.91 - 5.87 (m, 1H), 5.41 (dt, *J* = 4.1, 8.4 Hz, 1H), 5.24 - 5.16 (m, 1H), 4.84 (quin, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 10H), 2.55 - 2.36 (m, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 15H)；^{31}P NMR (D_2O) δ -0.61 (s, 1P), -0.67 (s, 1P)。

I-14**	Et_3N	 **Int-21**	 LCMS (AA)：*m/z* = 632.2 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 5.39 (td, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 4.72-4.80 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.03-4.22 (m, 3H), 3.94 (dt, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 3.74-3.83 (m, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.33-2.47 (m, 2H), 2.12-2.21 (m, 2H), 1.28-1.36 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ -0.77 (s, 1P), -0.83 (s, 1P)。
I-7***	母體	 **Int-22**	 LCMS (AA)：*m/z* = 633.0 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.43 - 8.57 (m, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 6.45 - 6.58 (m, 1 H), 5.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.44 (td, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1 H), 4.62-4.67 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1 H), 4.27 - 4.30 (m, 1 H), 4.21 (ddd, *J* = 11.7, 5.1, 2.8 Hz, 2H), 4.09 - 4.15 (m, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 2 H), 2.43 - 2.56 (m, 2 H), 1.41 - 1.54 (m, 1H)；^{31}P NMR (D_2O) δ -0.86 (s, 1P), -1.10 (s, 1P)。
I-8***	Et_3N	 **Int-24**	 LCMS (AA)：*m/z* = 651.0 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.43 (dt, *J* = 4.0, 7.9 Hz, 1H), 4.76 - 4.73 (m, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 4.17 - 4.12 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.15 (q, *J* =

				6.8 Hz, 6H), 2.60 - 2.47 (m, 2H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.23 (br t, J = 6.6 Hz, 9H) ◦ ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.84 (s, 1P), -1.31 (s, 1P) ◦
I-15	Et_3N	 **Int-25**	 LCMS (AA) : m/z = 618.2 (M+H)	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.02 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.99-8.01 (m, 2H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.37-5.46 (m, 1H), 5.33 (ddd, J = 8.8, 5.4, 4.5 Hz, 1H), 4.84 (quin, J = 5.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.11-4.21 (m, 2H), 4.03 (ddd, J = 11.2, 8.1, 2.2 Hz, 1H), 3.96 (ddd, J = 10.5, 5.9, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 10.8, 8.4 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 7.3 Hz, 15H), 2.33-2.46 (m, 3H), 2.28 (dt, J = 14.4, 5.5 Hz, 1H), 1.44 (ddd, J = 17.6, 10.4, 4.8 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.3 Hz, 23H) ; ^{31}P NMR (MeOD) δ -0.42 (s, 1P), -0.58 (s, 1P)
I-26****	AcOH	 **Int-66**	 LCMS (AA) : m/z = 674.1 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.87 - 8.85 (m, 1H), 8.41 - 8.39 (m, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 1H), 6.01 - 5.97 (m, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 4.97 - 4.89 (m, 1H), 4.70 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 2H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 2.62 - 2.44 (m, 3H), 2.27 - 2.16 (m, 1H), 1.92 - 1.90 (m, 6H), 1.65 - 1.55 (m, 1H) ; ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.75 (s, 1P), -0.78 (s, 1P)

I-28	Et_3N	 **Int-72**	 LCMS (AA) : m/z = 631.1 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 7.89 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 6.33 (br s, 1H), 5.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 (dt, J = 4.2, 8.7 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.47 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 1H), 3.03 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.38 (br s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.71 (s, 1P), -0.79 (s, 1P)
I-36	Et_3N	 **Int-74**	 LCMS (AA) : m/z = 657.2 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.43 (dt, J = 4.2, 7.8 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.69 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.60 - 2.39 (m, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 18H) ; ^{31}P NMR (D_2O) δ -0.73 (s, 1P), -0.77 (s, 1P)
I-33	Et_3N	 **Int-77**	 LCMS (AA) : m/z = 632.2 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.33 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 - 5.10 (m, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 4.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 12H),

				2.85 (s, 3H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.40 - 1.25 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ -0.43 (s, 1P), -0.79 (s, 1P)
I-29	Et_3N	 **Int-68**	 LCMS (FA)：m/z = 647.2 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 7.92 (s, 1H), 6.76 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.35 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 3H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 16H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.07 (td, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 24H)。^{31}P NMR (D_2O) δ -0.72 (s, 1P), -0.90 (s, 1P)
I-27	Et_3N	 **Int-79**	 LCMS (FA)：m/z = 618.0 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (dt, J = 4.2, 8.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 4.62 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.22 - 4.08 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.14 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.22 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ -0.50 (s, 1P), -0.78 (s, 1P)

*此化合物中之苯甲醯基係在實例 14 步驟 3 中所用之條件

下去除

**此化合物中之苯甲醯基係使用以下程序去除：將 N-(6-{[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-4-基)苯甲醯胺(210 mg, 0.247 mmol)溶解於氫氧化銨(10 mL)中，且將反應混合物於密封管中在 50℃下加熱 24 h。再添加氫氧化銨(5 mL)且繼續加熱 24 h。將反應混合物濃縮且自甲苯濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(6-胺基嘧啶-4-基)胺基]-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(82 mg, 45%)。LCMS (AA)：*m/z* = 746.3 (M+H)。

***此化合物中之兩個 TBS 基團係在實例 14 步驟 4 中所用之條件下去除。

****藉由製備型 HPLC (AA)純化

實例 16

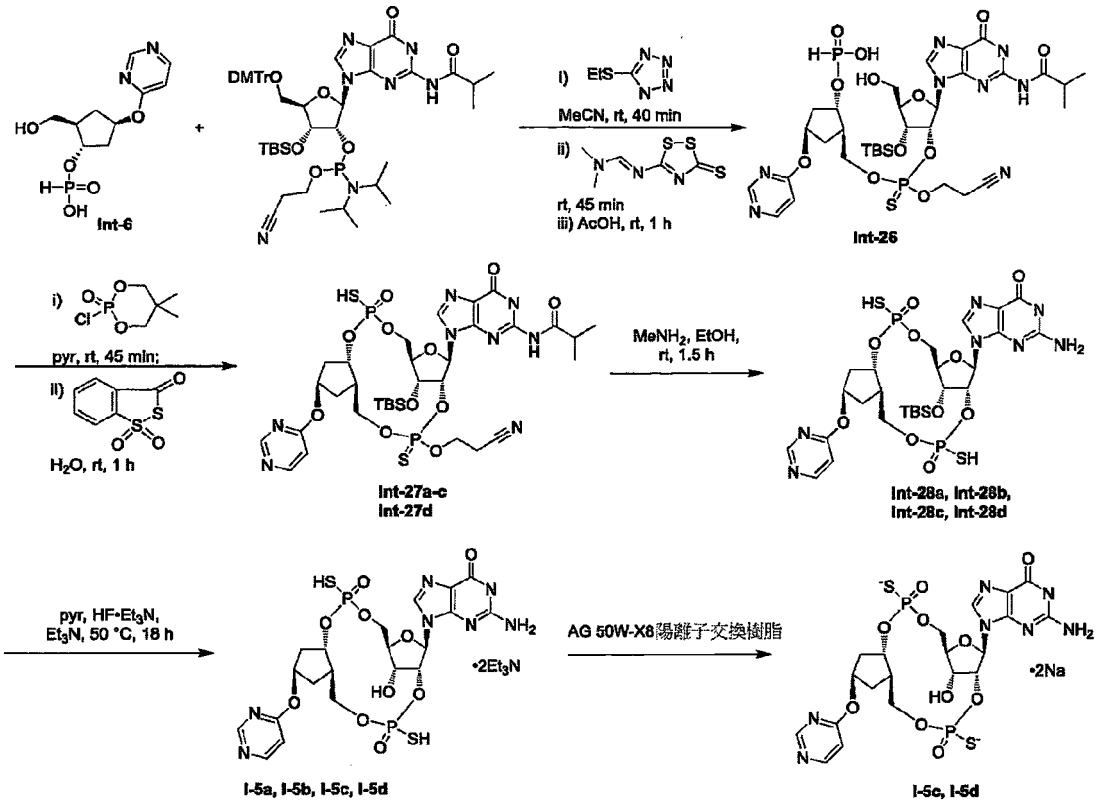
2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮；

非鏡像異構物 1 (I-5a)、非鏡像異構物 2 (I-5b)、非鏡像異構物 3 (I-5c)、非鏡像異構物 4 (I-5d)



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 26

【0271】 將中間物 **6**(487 mg, 1.78 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二

異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(2.24 g, 2.31 mmol)之混合物溶解於ACN中且濃縮至乾燥三次。接著在氬氣下將殘餘物溶解於ACN(6.51 mL)中。在單獨燒瓶中，將5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(694 mg, 5.33 mmol)溶解於ACN中且濃縮(3x10 mL)，溶解於ACN(3 mL)中且添加至反應混合物。將所得反應混合物在室溫下攪拌 40 min。((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(437 mg, 2.13 mmol)以固體形式添加，且將反應混合物在室溫下攪拌45 min。將溶劑蒸發，接著將殘餘物在真空下乾燥 10 min。將殘餘物溶解於乙酸(7.0 mL)及水(1.8 mL)之混合物中，短暫音波處理，接著在室溫下攪拌 1 h。用無水甲苯稀釋反應混合物且蒸發至乾燥(3x15 mL)，獲得黃色油狀物。藉由矽膠層析(於DCM中之0-50% MeOH)純化粗製混合物，提供呈兩種非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 26** (971 mg, 63%)。LCMS (FA)：*m/z* = 873.3 (M+H)。

步驟 2：*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及

***N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧**

離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及

***N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及**

***N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 27a 至中間物 27d**

【0272】 將**中間物 26** (969 mg, 1.11 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(22 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(717 mg, 3.89 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.70 mL, 38.9 mmol)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(269 mg, 1.33 mmol)，且將反應混合物在氮氣下在室溫下攪拌 60 min。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-

酮 1,1-二氧化物(67.0 mg, 0.331 mmol)且繼續攪拌 10 min。添加甲苯且將混合物濃縮，接著自甲苯(3×25 mL)濃縮，提供四種非鏡像異構物(兩種主要的及兩種次要的)之混合物。使粗製混合物吸附至矽膠上且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)進行純化。**中間物 27a 至中間物 27c** 作為混合物(520 mg, 53%)溶離，而**中間物 27d** 乾淨地獲得(230 mg, 23%)。LCMS (FA)：*m/z* = 887.3 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基

-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮，中間物 28a 至中間物 28c

【0273】 將**中間物 27a 至中間物 27c** 之混合物(473 mg, 0.533 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，16 mL，129 mmol)中，且將反應混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。此粗製混合物之 UPLC/MS 顯示具有期望產物質量之三個峰(一個主峰)。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製混合物，獲得**中間物 28a** (27 mg, 7%)、**中間物 28b** (55 mg, 11%)及**中間物 28c** (131 mg, 32%)。LCMS (AA)：*m/z* = 764.2 (M+H)。

【0274】 以與上文程序類似之方式處理來自步驟 2 之**中間物 27d** (227 mg, 0.256 mmol)，提供**中間物 28d** (150 mg, 77%)

步驟 4：2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-5a 至 I-5d

【0275】 將**中間物 28c** (131 mg, 0.172 mmol)溶於吡啶(0.86 mL)中，獲得懸浮液。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.14 mL, 0.86 mmol)，之後添加 TEA(2.1 mL)。將反應混合物密封於丙烯管中且在 50℃ 下攪拌隔夜。用水(3.21 mL)稀釋反應混合物，接著添加 $CaCl_2$ 於水中之溶液(0.556 M 於水中，3.2 mL，1.72 mmol)。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 60 min。經由矽藻土過濾懸浮液，且將矽藻土用水(5×5 mL)洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。將粗製化合物吸附至矽藻土上且藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10% ACN)進行純化，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之純淨 **I-5c** (78 mg, 53%)。LCMS (AA) *m/z* = 650.1 (M+H)。

步驟 5：(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-14-

(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2,10-雙(硫醇鹽) 2,10-二氧化物，或

(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2,10-雙(硫醇鹽) 2,10-二氧化物，或

(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2,10-雙(硫醇鹽) 2,10-二氧化物，或

(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-14-(嘧啶-4-基氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2,10-雙(硫醇鹽) 2,10-二氧化物，(I-5c)

【0276】 將 800 mg 100-200 目氫型 Bio-Rad BT AG 50W-X8 樹脂於水(8 mL)中漿化，接著裝載於玻璃管柱(0.5" x6")上，藉由重力排出過量水。經由重力使 NaOH(1 N 於水中，8 mL)通過管柱。接著經由重力用水(16 mL)沖洗管柱。使用 pH 試紙以確認最後一部分水係中性的。將 **I-5c** 之雙-N,N-二乙基乙胺鹽(40.5 mg, 0.0475 mmol)溶解於 1

mL 水中且裝載至管柱上，且使用另一 1 mL 水將小瓶沖洗至管柱上。將管柱用 10 mL 水溶離，且分兩部分於閃爍管中收集，第一部分約 8 mL 且第二部分約 4 mL。藉由 UPLC/MS 僅第一部分(約 8 mL)含有產物，故將此部分凍乾隔夜，獲得 **I-5c** 二鈉鹽(31.0 mg, 94%)。LCMS (AA)：*m/z* = 650.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (td, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 5.35-5.42 (m, 1H), 4.98 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.63-4.69 (m 1H), 4.43 (br d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 11.6, 9.0, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 12.1, 2.2 Hz, 1H), 3.95-4.03 (m, 1H), 3.81-3.90 (m, 1H), 2.37-2.60 (m, 3H), 2.29 (dt, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H), , 1.55-1.72 (m, 1H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 54.13 (s, 1P), 52.59 (s, 1P)。

實例 16A

【0277】 下文所列示之化合物係如實例 16 中所闡述以步驟 4 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 28c** 來製備。在獲得 N,N-二乙基乙胺鹽之情形下，不實施實例 16 之步驟 5。

ML 編號 產物	鹽形式	起始 物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-5a	Et_3N	中間物 **28a**	LCMS (AA)：*m/z* = 650.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.32-5.46 (m, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.02-4.22 (m, 3H), 3.85 (dt, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 8H), 2.40-2.57 (m, 4H), 1.51-1.63 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 12H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 58.98 (s, 1P), 53.96 (s, 1P)。
I-5b	Et_3N	中間物 **28b**	LCMS (AA)：*m/z* = 650.0 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, *J* =6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (spt, *J* = 4.4 Hz, 2H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 12.2, 10.1, 2.2 Hz, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 3.83 (dt, *J* = 10.5, 2.9 Hz, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.37-2.55 (m, 4H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 58.60 (s, 1P), 54.10 (s, 1P)。
I-5d	2·Na	中間物 **28d**	LCMS (AA)：*m/z* = 650.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.86 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.99 (br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.35-5.51 (m, 2H), 5.06 (br s, 1H), 4.55 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.25-4.37 (m, 1H), 3.97-4.15 (m, 2H), 3.77-3.88 (m, 1H), 2.36-2.59 (m, 4H), 1.60 (br q, *J* =7.6 Hz, 1H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 58.61 (s, 1P), 54.13 (s, 1P)。

【0278】 儘管化合物 I-5b 及 I-5d 係分開分離，但藉由 NMR 及 MS 之進一步分析顯示 I-5b 及 I-5d 係同一化合物。

實例 16B

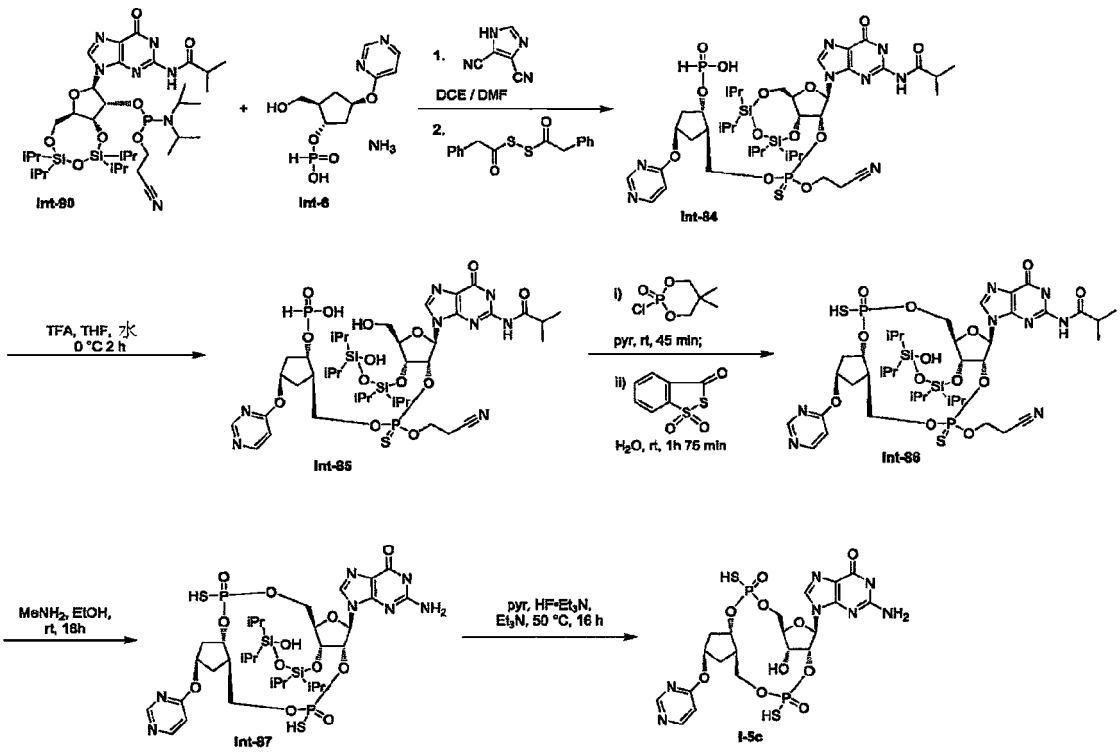
以下化合物之替代合成：

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-5c



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英(trioxadisilocin)-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯或

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 84

【0279】 將中間物 6 銨鹽(3.40 g, 11.7 mmol)及中間物 90 (13.0 g, 16.4 mmol)之混合物溶解於無水 ACN 中且濃

縮(3x100mL)。用無水甲苯(100 mL)重複此且最後將混合物在真空下乾燥 30 min。添加 DMF(19 mL)及 DCE(77 mL)以提供懸浮液。於單獨燒瓶中將 4,5-二氰基咪唑(2.90 g, 24.5 mmol)溶解於無水 ACN 中且濃縮至乾燥(2x50 mL)；用無水甲苯(50 mL)重複此且接著將所得混合物溶解於 DMF(4.4 mL)及 DCE(17.6 mL)中，且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。添加呈固體之雙(苯基乙醯基)二硫化物(3.89 g, 12.9 mmol)，且將反應混合物攪拌 90 min。將 DCE 蒸發且用 EtOAc (240 mL)、THF(120 mL)及 1：1 飽和 $NaHCO_3$ 水溶液/水(120 mL)稀釋該混合物。將有機相分離且向水相添加 EtOAc (240 mL)、THF(120 mL)及鹽水(40 mL)。將有機相分離，且用 EtOAc (250 mL)萃取水相。用鹽水(60 mL)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將甲醇及 DCM 之混合物(10% MeOH, 100 mL)添加至油性混合物，且將沈澱物過濾並用 DCM (5x5 mL)洗滌。將濾液蒸發且將粗產物吸附至矽藻土上，且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 5%-40% MeOH)分兩份進行純化，獲得作為第一溶離峰之**中間物 84** (4.95, 40%) LCMS (AA)：*m/z* = 1001.1 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯或

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 85

【0280】 中間物 85 係自中間物 84 遵循實例 49 步驟 2 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 1019.2 (M+H)。

步驟 3：N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-

硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺

【0281】 將**中間物 85** (5.36g, 5.26 mmol)溶解於無水ACN中且濃縮至乾燥(3x30 mL)，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(105 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(3.40g, 18.4 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(3.32 mL, 184 mmol)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(1.60 g, 7.89 mmol)，且將反應混合物在氮氣下在室溫下攪拌 1 小時 15 min。將混合物濃縮且用 EtOAc(240 mL)及 5% $NaHCO_3$(80 mL)稀釋，接著進行萃取。分離各相且用鹽水(25 mL)稀釋水相，接著用 EtOAc(240 mL 接著 200 mL)萃取。用鹽水(60 mL)洗滌合併之有機相，接著經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發，獲得作為含有痕量次要非鏡像異構物之單一主要非鏡像異構物之粗產物。將粗製物質吸附至矽藻土上且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-10% MeOH)進行純化，獲得**中間物 86** (2.01g, 37%)。LCMS (AA)：m/z = 1033.2

(M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮，中間物87

【0282】 在氮氣氛圍下將**中間物 86** (2.01g, 1.95 mmol)溶解於甲胺溶液(33%於 EtOH 中，58.4 mL，469 mmol)

中，且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。此後，添加另一份甲胺(33%於 EtOH 中，15.0 mL，120 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且藉由 LCMS 觀察起始物質。當添加另一份甲胺(33%於 EtOH 中，10.0 mL，80.3 mmol)且將反應混合物攪拌 18 h 時，添加更多之甲胺(33%於 EtOH 中，10.0 mL，80.3 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮，接著置於真空下 10 分鐘。將粗製物質吸附至矽藻土上且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 2%-40% MeOH)進行純化，獲得**中間物 87** (1.07g, 60.4%)。LCMS (AA)：m/z = 910.1 (M+H)。

步驟 5：2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

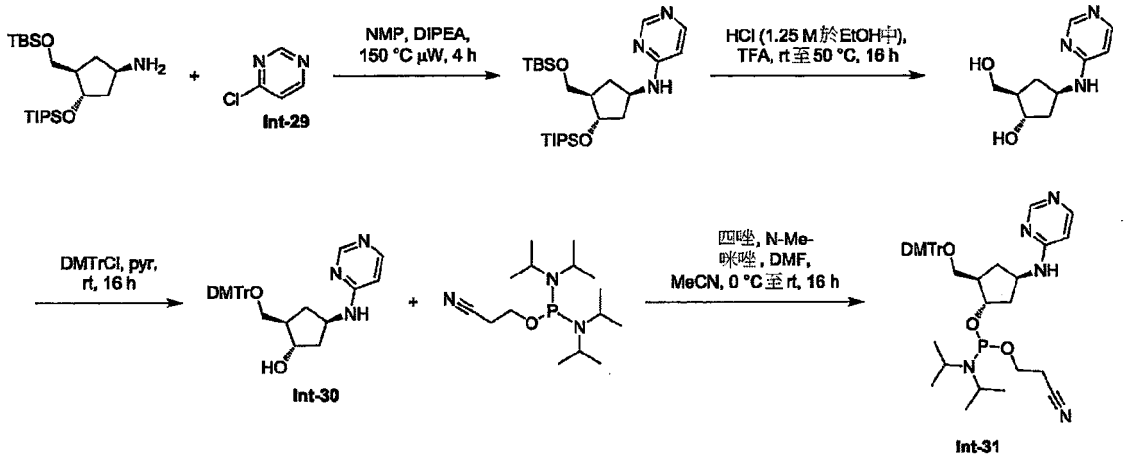
2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-5c

【0283】 將**中間物 87** (553 mg mg, 0.608 mmol)溶於吡啶(3.04 mL, 37.6 mmol)中，獲得懸浮液。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.505 mL, 3.04 mmol)，之後添加 TEA (7.60 mL, 54.0 mmol)。將反應混合物密封於丙烯管中且在 50℃下攪拌隔夜。用水(11.4 mL, 632 mmol)稀釋反應混合物。接著添加 $CaCl_2$ (1.05 g, 9.12 mmol)於水(11.4 mL)中之溶液。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 60 min。經由矽藻土過濾懸浮液，且將矽藻土用水(7×5 mL)洗滌。再次經由矽藻土過濾輕微渾濁之水性濾液，然後濃縮為固體殘餘物。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。將粗製化合物吸附至矽藻土上且藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-15% ACN)進行純化，提供呈雙-N,N-二乙基乙胺鹽形式之純淨 **I-5c** (430 mg, 83.1%)。LCMS (AA)：m/z = 650.0 (M+H)。

實例 17

(1S,2R,4R)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基 2-氰基乙基二異丙基亞磷醯胺，中間物 31



步驟 1：*N*-{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}嘧啶-4-胺

【0284】 在室溫下向4-氯嘧啶(916 mg, 7.68 mmol)於NMP(8.00 mL)中之溶液添加DIPEA(3.35 mL, 19.2 mmol)。接著添加(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊胺(2.57 g, 6.40 mmol)，且將反應混合物攪拌5 min。將反應混合物在微波輻射下在150℃下加熱4 h。使反應混合物冷卻至室溫且添加水，接著用EtOAc萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷中之0-100% EtOAc)純化粗製化合物，提供*N*-{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}嘧啶-4-胺(870 mg, 28%)。LCMS (FA)：*m/z* = 480.4 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇

【0285】 將 *N*-{(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}甲基)-4-[(三異丙基矽基)氧基]環戊基}嘧啶-4-胺(860 mg, 1.79 mmol)溶解於 HCl (1.25 M 於 EtOH 中，2.00 mL，2.50 mmol)及 TFA(2.00 mL, 26.0 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著在 50℃ 下加熱 2 h。將反應混合物濃縮且自吡啶(3×15 mL)濃縮殘餘物。粗製化合物不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟 3：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇，中間物 30

【0286】 向(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇(375 mg, 1.79 mmol)於吡啶(10.0 mL)中之溶液添加 DMTrCl(705 mg, 2.06 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且溶於 EtOAc 中。用鹽水洗滌此溶液，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 0-15% MeOH)純化粗製化合物，提供(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇(**中間物 30**，490 mg，53%)。LCMS (FA)：*m/z* = 512.3 (M+H)。

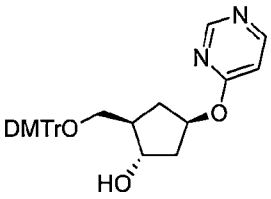
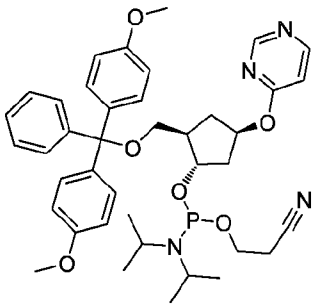
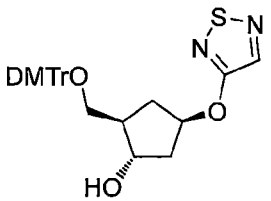
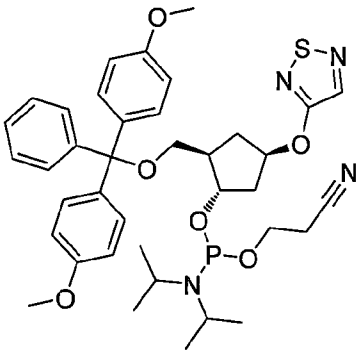
步驟 4：(1S,2R,4R)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基 2-氰基乙基二異丙基亞磷醯胺，中間物 31

【0287】 將**中間物 30** (870 mg, 1.70 mmol)溶解於無水 ACN 中且濃縮至乾燥。將殘餘物溶於 DMF(2.2 mL)中。添加 1-甲基咪唑(83.7 mg, 1.07 mmol)及 1*H*-四唑(0.45 M 於

ACN 中，4.50 mL，2.04 mmol)。使反應混合物冷卻至 0℃，接著逐滴添加 2-氰基乙基 *N*,*N*,*N'*,*N'*-四異丙基亞磷醯二胺(1.22 mL, 3.83 mmol)。接著使反應混合物升溫至室溫且攪拌 16 h。用 EtOAc(100 mL)稀釋反應混合物且用飽和 $NaHCO_3$ 水溶液(10 mL)洗滌。用 EtOAc(2×60 mL)萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機相，經 $MgSO_4$ 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於己烷(含有 0.5% TEA)中之 0-100% EtOAc)純化此粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之(1S,2R,4R)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基 2-氰基乙基二異丙基亞磷醯胺(**中間物 31**，880 mg，73%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.38 - 8.41 (m, 1H), 7.99 - 8.03 (m, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 3H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 5H), 6.85 - 6.92 (m, 4H), 6.39 - 6.43 (m, 1H), 4.10 - 4.26 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 6H), 3.62 - 3.72 (m, 1H), 3.46 - 3.59 (m, 4H), 3.09 - 3.15 (m, 1H), 2.86 - 3.02 (m, 1H), 2.72 - 2.77 (m, 1H), 2.61 - 2.66 (m, 1H), 2.29 - 2.42 (m, 1H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 1.64 - 1.75 (m, 1H), 1.25 - 1.38 (m, 1H), 1.00-1.22 (m, 12H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 146.69 (s, 0.5P), 146.39 (s, 0.5P)。

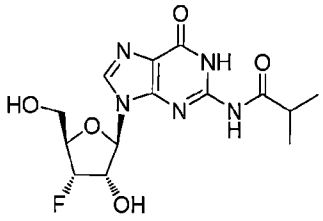
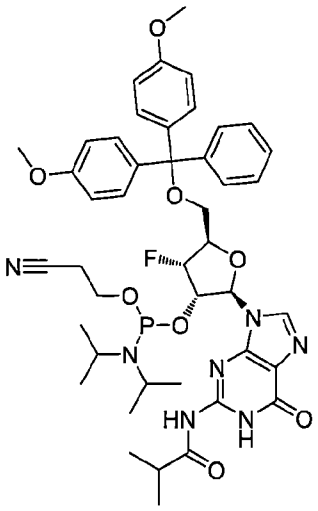
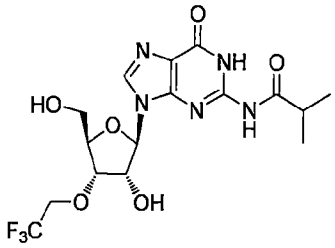
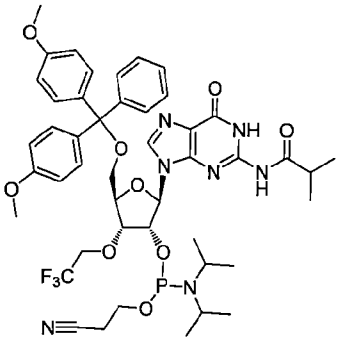
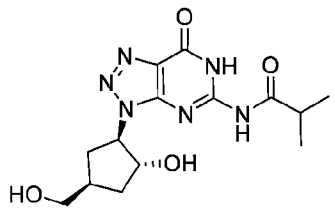
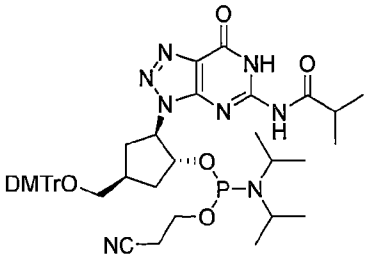
實例 18

【0288】 下文所列示之化合物係如實例 17 中所闡述以步驟 4 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 30**來製備。

起始物質	中間物	NMR 資料
 **Int-5**	 **Int-32**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.76 - 8.78 (m, 1H), 8.48 - 8.51 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 7H), 6.79 - 6.89 (m, 5H), 5.41 - 5.50 (m, 1H), 4.19 - 4.35 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 6H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.46 - 3.61 (m, 3H), 3.10 - 3.16 (m, 1H), 2.96 - 3.09 (m, 1H), 2.62 - 2.75 (m, 2H), 2.41 - 2.48 (m, 1H), 2.20 - 2.31 (m, 1H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 1.94 - 2.04 (m, 1H), 1.52 - 1.65 (m, 1H), 1.01-1.24 (m, 12H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 146.88 (s, 0.5P), 146.49 (s, 0.5P)。
 **Int-95**	 **Int-96**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.29 - 8.26 (m, 1H), 7.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 5H), 6.91 - 6.83 (m, 4H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 7H), 3.62 - 3.43 (m, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.35 - 2.02 (m, 3H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.21 - 0.97 (m, 13H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 146.95 (s, 0.5P), 146.58 (s, 0.5P)。

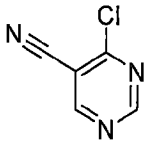
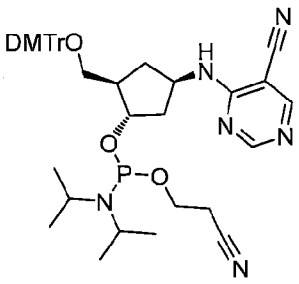
實例 18A

【0289】 下文所列示之化合物係如實例 17 中所闡述以步驟 3 開始，用下表中所示之起始物質取代(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊醇來製備

起始物質	中間物	NMR 資料
	 **Int-99**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.09 (br s, 1H), 11.55 (br s, 1H), 8.07-8.10 (m, 1H), 7.19-7.38(m, 9H), 6.81-6.88(m, 4H), 5.98-6.03(m, 1H), 5.05-5.43(m, 2H), 4.27-4.47 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 7H), 3.34-3.63 (m, 5H), 2.66-2.84 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 0.96-1.18 (m, 15H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 151.56 (br d, J = 7.8 Hz, 0.5 P), 151.36 (br d, J= 3.9 Hz, 0.5 P)。
	 **Int-107**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.06 (br s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.17-7.35(m, 9H), 6.80-6.86(m, 4H), 5.89-6.05(m, 1H), 4.98 -5.19 (m, 1H), 3.94- 4.47 (m, 5H), 3.73 (d, J = 1.2 Hz, 7H), 3.39-3.57 (m, 4H), 2.87-2.91(m, 1 H) 2.70- 2.79(m, 2H), 0.99-1.25 (m, 15H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 3H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 151.15 (s, 0.5P), 150.19 (s, 0.5P)。
 **Int-97**	 **Int-98**	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12.05 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.33 (m, 7H), 6.85 (m, 4H), 5.09 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.81 (m, 7H), 3.61 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.14 (m, 15H), 0.88 (m, 3H)。^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 149.09 (s, 0.5P), 147.58 (s, 0.5P)。

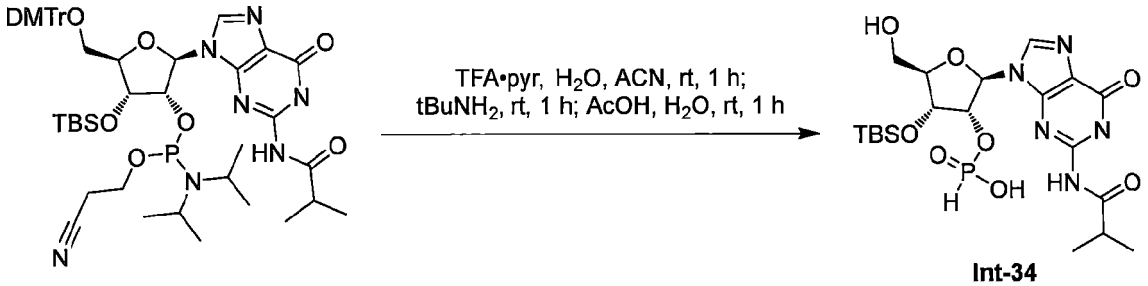
實例 19

【0290】 下文所列示之化合物係如實例 17 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 29**來製備。

起始物質	中間物	NMR 資料
	 **Int-33**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.62 - 8.64 (m, 1H), 8.59 - 8.60 (m, 1H), 8.03 - 8.08 (m, 1H), 7.37 - 7.42 (m, 2H), 7.22 - 7.35 (m, 7H), 6.86 - 6.92 (m, 4H), 4.66 - 4.77 (m, 1H), 4.14 - 4.29 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H), 3.64 - 3.72 (m, 1H), 3.47 - 3.61 (m, 3H), 3.09 - 3.17 (m, 1H), 2.87 - 3.00 (m, 1H), 2.63 - 2.76 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 2H), 1.93 - 2.09 (m, 1H), 1.82 - 1.92 (m, 1H), 1.42 - 1.53 (m, 1H), 1.08 - 1.15 (m, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 146.75 (s, 0.5P), 146.54 (s, 0.5P)。

實例 20

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基酯，中間物 34

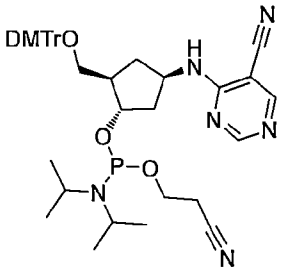
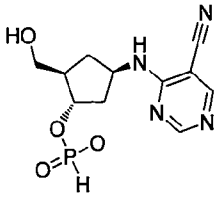


Int-34

【0291】 向(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基 2-氰基乙基二異丙基亞磷醯胺(1.00 g, 1.03 mmol)於 ACN(5 mL)中之溶液添加水(40.0 μL, 2.22 mmol)及三氟乙酸吡啶(235 mg, 1.22 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加第三丁基胺(5.00 mL, 47.6 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且將殘餘物溶解於乙酸(3.81 mL, 66.6 mmol)及水(800 μL, 4.44 mmol)中。將所得橙色反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且自 ACN(2×25 mL)及甲苯(2×25 mL)濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-40% MeOH/EtOH [1：1])純化粗製化合物，提供呈第三丁基胺鹽形式之(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基酯(**中間物 34**)(375 mg, 68%)。LCMS (FA)：*m/z* = 532.2 (M+H)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 5.06 - 4.96 (m, 1H), 4.34 (dd, *J* = 1.4, 4.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.61 - 3.46 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 1.23 - 1.19 (m, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.14 (d, *J* = 4.5 Hz, 6H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ -0.95 (s, 1P)。

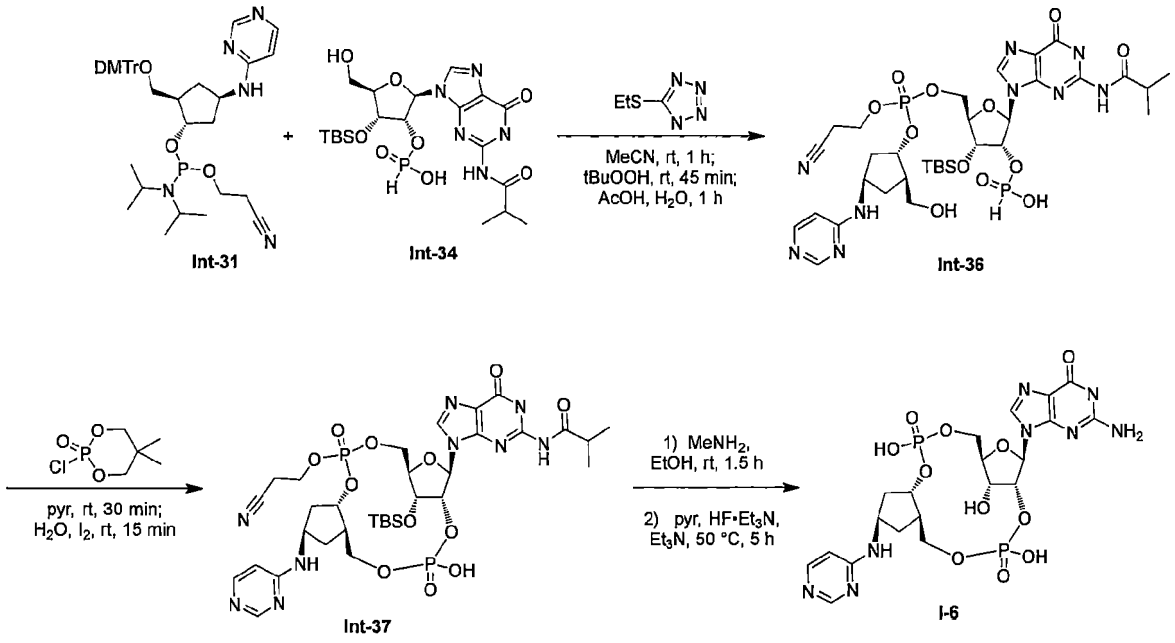
實例 21

【0292】 下文所列示之化合物係如實例 20 中所闡述用下表中所示之起始物質取代 2-氰基乙基二異丙基亞磷醯胺起始物質來製備。

起始物質	中間物	LCMS 資料
 **Int-33**	 **Int-35**	LCMS (FA)：m/z = 299.1 (M+H)。

實例 22

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，化合物 I-6



步驟 1：(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基){[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基]氧基}磷醯基]氧基}甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基酯，及

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基){[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基]氧基}磷醯基]氧基}甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基酯，中間物 36

【0293】 將**中間物 31** (630 mg, 0.885 mmol)及**中間物 34** (360 mg, 0.677 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×25 mL)。接著在氮氣氛圍下將殘餘物溶解於ACN(2.63 mL)中。在單獨燒瓶中，將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(265 mg, 2.03 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，溶於 ACN(1.20 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加第三丁基過氧化氫(5.50 M 於壬烷中，0.370 mL，2.03 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。藉由添加於水(0.398 mL, 22.1 mmol)中之硫代硫酸鈉(375 mg, 2.37 mmol)使反應混合物淬滅。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 2 min。將殘餘物溶解於乙酸(2.85 mL, 49.8 mmol)及水(0.713 mL, 39.6 mmol)之混合物中。將反應混合物音波處理 2 min，且在室溫下攪拌 1 h。用甲苯稀釋反應混合物且濃縮。自甲苯濃

縮殘餘物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-70% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 36** (320 mg, 53%)。LCMS (AA)：*m/z* = 856.4 (M+H)。

步驟 2：*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(2-氰基乙氧基)-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及

***N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(2-氰基乙氧基)-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 37**

【0294】 將**中間物 36** (300 mg, 0.351 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，接著在真空下乾燥 15 min。在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於吡啶(7.99 mL, 98.7 mmol)中，接著添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(236 mg, 1.23 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.221 mL, 12.3 mmol)及碘(116 mg, 0.456 mmol)且繼續攪拌 8 min。添加於水(0.5 mL)中之硫代硫酸鈉(74.3 mg, 0.456 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自

甲苯(15 mL)濃縮殘餘物且在真空下乾燥 15 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 37** (170 mg, 57%)。LCMS (AA)：*m/z* = 854.3 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮

【0295】 將**中間物 37** 溶於甲胺(33%於 EtOH 中，5.87 mL，47.1 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 分鐘。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(135 mg, 95%)。LCMS (FA)：*m/z* = 731.3 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-6

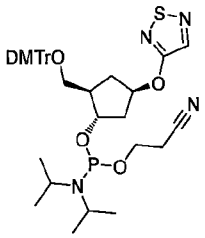
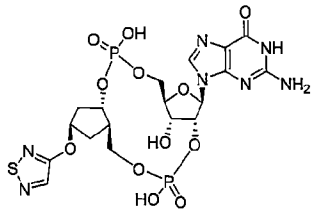
【0296】 向 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二羥基

-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(131 mg, 0.179 mmol)於吡啶(0.896 mL, 11.1 mmol)中之懸浮液添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.149 mL, 0.896 mmol)，接著添加 TEA (2.14 mL, 15.2 mmol)。將反應混合物密封於丙烯管中且在 50℃下攪拌 5 h。使反應混合物冷卻至室溫。用水(3.21 mL)稀釋反應混合物，接著添加於水(3.21 mL)中之 $CaCl_2$(207 mg, 2.17 mmol)。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 60 min。接著經由矽藻土過濾懸浮液且將矽藻土用水(5x5 mL)洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。將粗製殘餘物懸浮於 ACN(25 mL)中且吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製混合物，提供呈 *N*,*N*-二乙基乙胺形式之 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(**I-6**, 73 mg, 50%)。LCMS (AA)：*m/z* = 617.1 (M+H)。^1H NMR (D_2O) δ 8.50 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (br s, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (td, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 4.73-4.80 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.39 (q, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.11-4.23 (m, 2H), 3.95 (dt, *J* = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 8H), 2.35-2.48

(m, 2H), 2.23 (br d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 12H)；^{31}P NMR (D_2O) δ -0.72 (s, 1P), -0.79 (s, 1P)。

實例 22A

【0297】 下文所列示之化合物係如實例 22 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 31** 來製備。除非另有註明，否則該等化合物係 N,N-二乙基乙胺鹽。

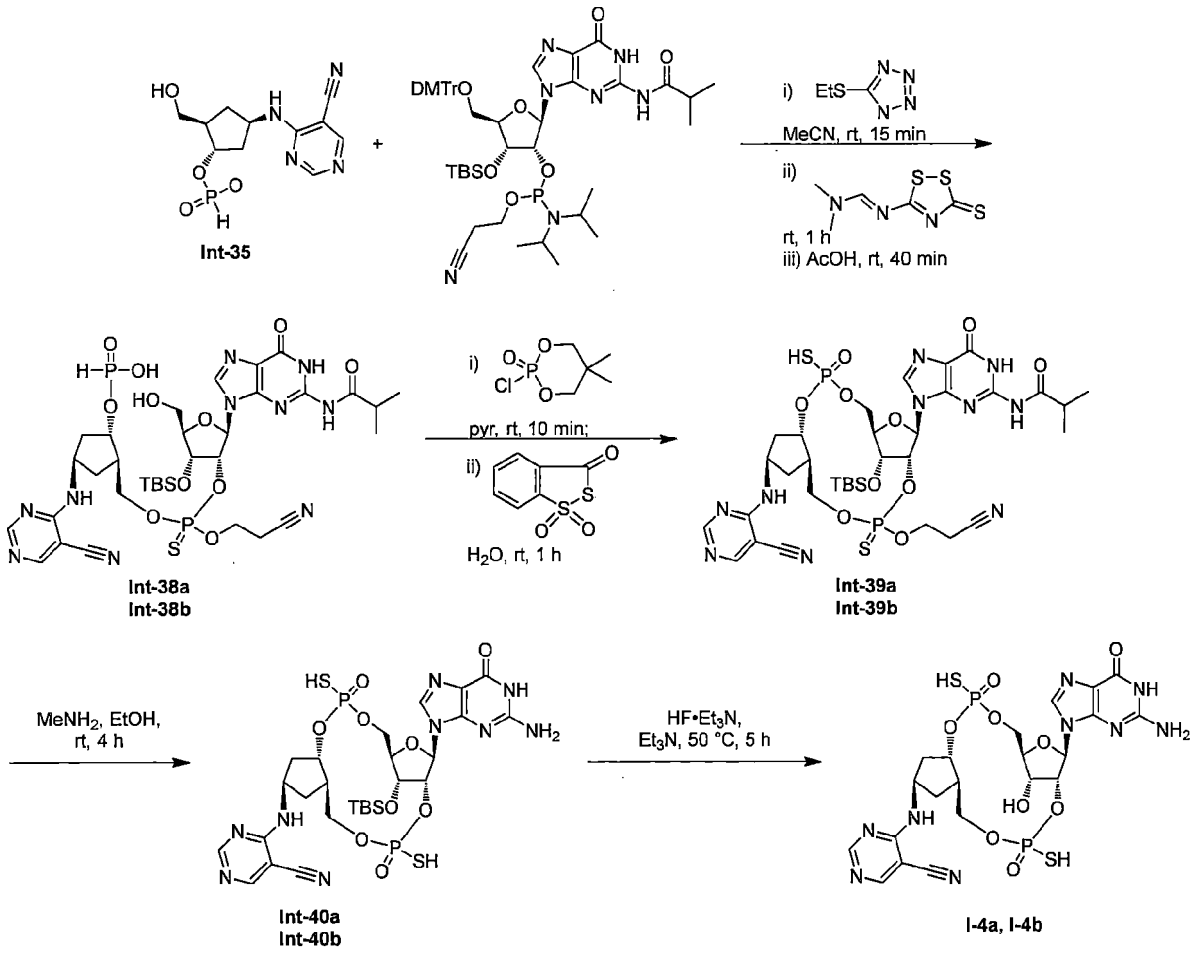
化合物	鹽形式	起始物質	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-16	Et_3N	 **Int-96**	 LCMS (AA)：m/z = 624.0 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 2H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.53 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.30-4.26(m, 1H), 4.09-4.05(m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.04 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.22-2.13(m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ -0.56 (s, 1P), -0.65 (s, 1P)。

實例 23

4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基

-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，I-4a 或 I-4b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-[(5-氰基嘧啶-4-基)胺基]環戊基酯，及(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-[(5-氰基嘧啶-4-基)胺基]環戊基酯，中間物 38a 及中間物 38b

【0298】 在氬氣氛圍下將 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(1.57 g, 1.62 mmol)及**中間物 35**(500 mg, 1.35 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×50 mL)，且在真空下乾燥 1 h，接著懸浮於 ACN(5.0 mL)中。單獨地，自 ACN(3×20 mL)濃縮 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(526 mg, 4.04 mmol)，在真空下乾燥 1 h，溶解於 ACN(3.0 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 15 min。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(346 mg, 1.62 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且將殘餘物在真空下乾燥 1 h。向殘餘物添加乙酸

(5.41 mL)及水(1.3 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 40 min。將反應混合物濃縮且自甲苯濃縮殘餘物並在真空下乾燥。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 20%-50% MeOH)純化粗製化合物，提供作為第一溶離峰之**中間物 38a** (264 mg, 21%)及作為第二溶離峰中之不純混合物之**中間物 38b** (670 mg, 52%)。LCMS (FA)：*m/z* = 897.3 (M+H)。

步驟 2：*N*-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氰基嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺，或

***N*-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氰基嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺，或**

***N*-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氰基嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺，或**

***N*-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氰基嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺，中間物 39a**

【0299】 將**中間物 38a** (260 mg, 0.290 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，在真空下乾燥 1 h 且溶解於吡啶(6.00 mL)中。將 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(187 mg, 1.02 mmol)添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 10 min。添加水(0.18 mL, 10.2 mmol)及 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(70.4 mg, 0.348 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加甲苯，將反應混合物濃縮且自甲苯(2×20 mL)濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 10%-40% MeOH)純化非鏡像異構物之粗製混合物，提供作為第二溶離峰之**中間物 39a** (180 mg, 68%)。LCMS (AA)：*m/z* = 911.2 (M+H)。

步驟 3：4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-{[第三丁基(二

甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，中間物 40a

【0300】 在氮氣氛圍下將**中間物 39a** (207 mg, 0.2272 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，6.00 mL，48.2 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。將反應混合物濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供不純產物，其藉由矽膠層析(於 DCM 中之 30%-70% MeOH)進一步純化，提供**中間物 40a** (78 mg, 44%)。LCMS (AA)：*m/z* = 788.1 (M+H)。

步驟 4：4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基

環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

4-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，或

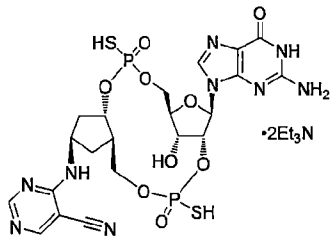
4-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(2-胺基-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-14-基]胺基}嘧啶-5-甲腈，I-4a

【0301】 於聚丙烯管中將**中間物 40a** (77 mg, 0.098 mmol)懸浮於 TEA (0.300 mL, 2.96 mmol)中。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.080 mL, 0.489 mmol)，且將反應混合物在 50 ℃下攪拌 5 h。使反應混合物冷卻至室溫且添加於水(1.5 mL)中之 $CaCl_2$ (109 mg, 0.977 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加另一份氯化鈣(33.0 mg, 0.296 mmol)且繼續攪拌 1 小時。經由矽藻土過濾懸浮液，且將矽藻土

用水洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-30% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-4a** (27 mg, 32%)。LCMS (AA)：*m/z* = 674.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.51 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (td, *J* = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.88 (quin, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.51-4.56 (m, 2H), 4.41 (br d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.31 (ddd, *J* = 11.3, 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.95-4.10 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 1H), 3.12 (q, *J* = 7.4 Hz, 9H), 2.25-2.46 (m, 3H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.31-1.43 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 14H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 54.02 (s, 1P), 52.63 (s, 1P)。

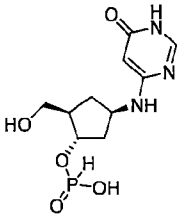
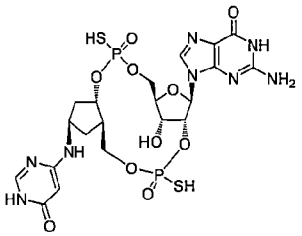
實例 23A

【0302】 下文所列示之化合物係如實例 23 中所闡述以步驟 2 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 38a** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-4b	Et_3N	**中間物 38b**	 LCMS (AA)：*m/z* = 674.0 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.30-5.45 (m, 1H), 4.90-4.99 (m, 1H), 4.63 (quin, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.51 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.39 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 12.3, 10.2, 1.9 Hz, 1H), 4.05 (dt, *J* = 12.3, 2.0 Hz, 1H), 3.78-3.95 (m, 2H), 3.11 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.34-2.49 (m, 3H), 2.03 (ddd, *J* = 14.7, 8.9, 5.9 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 19H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 58.55 (s, 1P), 53.99 (s, 1P)。

實例 23B

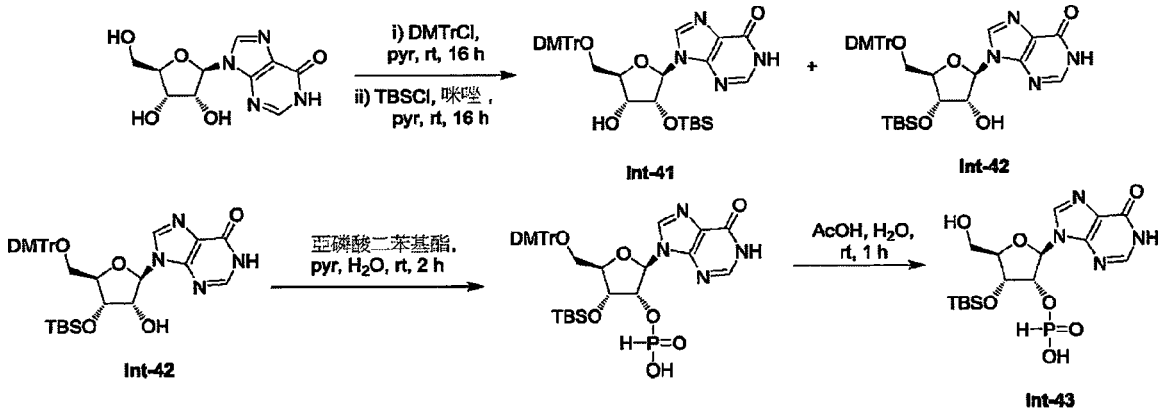
【0303】 下文所列示之化合物係如實例 23 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之 H-膦酸酯取代**中間物 35** 來製備。

化合物	鹽形式	H-膦酸酯	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-41a	Et_3N	 **Int-158**	 LCMS (AA): *m/z* = 665.1 (M+H)	^1H NMR (MeOD) δ 8.12 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.30 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 3H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.31 - 2.28 (m, 3H), 0.86 - 0.83 (m, 1H); ^{31}P NMR (MeOD) δ 61.17 (s, 1P), 55.29 (s, 1P).

I-41b	Et_3N	**Int-158**	LCMS (AA): m/z = 665.2 (M+H)	^1H NMR (D_2O) δ 7.87 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.00 - 3.93 (m, 2H), 3.86 - 3.83 (m, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 2H), 1.25 - 1.21 (m, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 53.93 (s, 1P), 52.90 (s, 1P)。

實例 24

(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯，中間物 43



步驟 1：9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮

【0304】 將肌苷(5.40 g, 20.1 mmol)在真空下在 50℃下乾燥 5 h，接著在氮氣氛圍下溶於吡啶(104 mL)中。添加 DMTrCl(4.10 g, 12.1 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪

拌 10 min。添加另一份 DMTrCl (4.10 g, 12.1 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。添加 MeOH(10 mL)，且將反應混合物濃縮。用 EtOAc 及水稀釋殘餘物。分離各相，且用 EtOAc 萃取水相。用水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-10% MeOH)純化粗製化合物，提供 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(7.02 g, 62%)。LCMS (FA)：*m/z* = 571.2 (M+H)。

步驟 2：9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 41，及

9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 42

【0305】 在氮氣氛圍下將 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3,4-二羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(6.80 g, 11.9 mmol)、TBSCl (2.81 g, 18.5 mmol)及咪唑(2.43 g, 35.3 mmol)溶於吡啶(152 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜，接著濃縮且用 EtOAc 及水稀釋。分離各相，且用 EtOAc 萃取水相。用水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。自甲苯濃縮殘餘物，接著藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-70% EtOAc)

進行純化，提供作為第一溶離峰之 9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-4-羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(**中間物 41**)(3.19 g, 39%) LCMS (FA)：*m/z* = 685.3 (M+H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.22-7.35 (m, *J* = 8.9, 1.6 Hz, 7H), 6.88 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 4H), 5.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.09 (s, 3H)及作為第二溶離峰之 9-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-3-羥基四氫呋喃-2-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮(**中間物 42**)(1.77 g, 22%) LCMS (FA)：*m/z* = 685.4 (M+H), ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ：12.39 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 7H), 6.81-6.86 (m, 4H), 5.86-5.89 (m, 1H), 5.42-5.45 (m, 1H), 4.65-4.70 (m, 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.99-4.03 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.25-3.28 (m, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.02 (s, 3H)。

步驟 3：(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯

【0306】 在氬氣氛圍下向**中間物 42**(3.08 g, 4.50 mmol)於吡啶(42.5 mL)中之溶液添加亞磷酸二苯基酯(1.73 mL, 9.01 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。添加水(85.2 mL)，且將白色反應混合物在室溫下攪拌 1 h，獲得無色溶液。將反應混合物濃縮且自甲苯(3×10 mL)濃縮，獲得(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯(3.37 g, 99%)，其不經進一步純化即直接用於下一步驟中。

步驟 4：(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯，中間物 43

【0307】 向(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-{[第三丁*基*(二甲基)矽基]氧基}-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯(3.37 g, 4.50 mmol)添加水(4.21 mL, 234 mmol)及乙酸(16.8 mL, 294 mmol)。將反應混合物音波處理，且將所得鮮橙色溶液在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物自甲苯(2×10 mL)濃縮且吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-70% MeOH)純化粗製化合物，提供呈白色固體之(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯(**中間物 43**)(1.85 g, 58%)。LCMS (FA)：*m/z* = 447.2 (M+H)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.30 (br s, 1H), 8.19

(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.35 (d, J = 580.1 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.90 (ddd, J = 11.0, 6.7, 5.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 2.1 Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 0.76 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ -0.51 (s, 1P)。

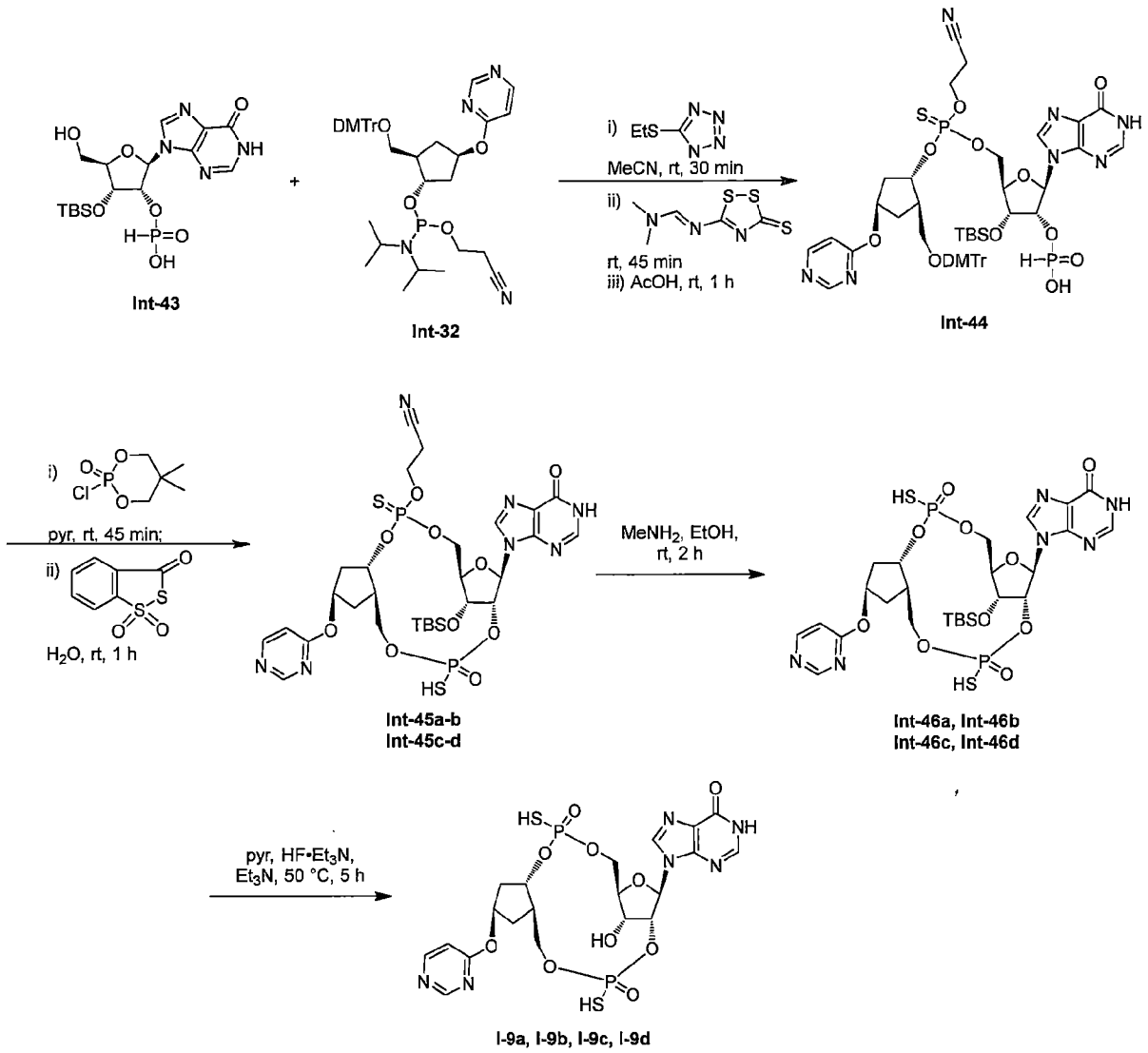
實例 25

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-9a 至 I-9d



步驟 1：(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*R*)-{[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基]氧基}(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯，及(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*S*)-{[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基]氧基}(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2-(6-側氧基

-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)四氫呋喃-3-基酯，中間物 44

【0308】 自 ACN (3×10 mL)濃縮**中間物 43** (873 mg, 1.80 mmol)及**中間物 32** (1.67 g, 2.34 mmol)之混合物，在真空下乾燥 1 h，接著在氬氣氛圍下懸浮於 ACN (6.59 mL)及 THF (1.00 mL)中。單獨地，自 ACN (3×10 mL)濃縮 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(703 mg, 5.40 mmol)，溶解於 ACN (3.00 mL)中，接著添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。將((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(442 mg, 2.15 mmol)添加至反應混合物且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。將殘餘物溶於乙酸(7.13 mL)及水(1.78 mL)中。將反應混合物音波處理 2 min，接著在室溫下攪拌 1 h。自甲苯(2×10 mL)濃縮反應混合物且吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-60% MeOH)純化粗製化合物，提供呈兩種非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 44** (1.17 g, 70%)，其不經進一步純化即使用。LCMS (FA)：*m/z* = 788.3 (M+H)。

步驟 2：3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-氧離子基-7-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫基-2-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2-基]氧基}丙腈，及

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三

丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-氧離子基-7-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基-2-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2-基]氧基}丙腈，及

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-氧離子基-7-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基-2-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2-基]氧基}丙腈，及

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-氧離子基-7-(6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基-2-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-2-基]氧基}丙腈，中間物 45a 至中間物 45d

【0309】 將中間物 44 (1.17 g, 1.26 mmol)溶解於無水吡啶中且濃縮至乾燥(3x10mL)，在真空下乾燥 10 min.，接著在氬氣氛圍下溶解於吡啶(25.3 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(815 mg, 4.42 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。添加另一份 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(100 mg, 0.542 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 15 min。添加水

(0.796 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(306 mg, 1.51 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(77.0 mg, 0.380 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 20 min。將反應混合物濃縮，自甲苯(2×10 mL)濃縮且吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製化合物。**中間物 45a** 至**中間物 45b** 溶離為混合物(640 mg, 46%)，之後為**中間物 45c** 至**中間物 45d** 之混合物(500 mg, 32%)。LCMS (FA)：*m/z* = 802.2 (M+H)。

步驟 3：9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 46a 至中間物 46d

【0310】 將**中間物 45a** 至**中間物 45b** 之混合物(640 mg, 0.583 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，29.0 mL，233 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物濃縮且吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 46a** (92 mg, 20%)及**中間物 46b** (32 mg, 7%)。LCMS (FA)：*m/z* = 749.2 (M+H)。

【0311】 以與上文程序類似之方式處理**中間物 45c** 至**中間物 45d** 之混合物，提供**中間物 46c** (74 mg, 24%)及**中間物 46d** (82 mg, 26%)。

步驟 4：9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或 9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或 9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-

2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-9b

【0312】 於丙烯管中向**中間物 46b** (137 mg, 0.183 mmol)於吡啶(0.915 mL)及 TEA (2.29 mL)中之懸浮液添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.152 mL, 0.915 mmol)。將管加蓋並密封，且將反應混合物在 50℃下攪拌 8 h，接著在室溫下隔夜。用水(3.43 mL)稀釋反應混合物且添加 $CaCl_2$(212 mg, 1.83 mmol)於水(3.43 mL)中之溶液。將渾濁白色反應混合物音波處理 2 分鐘且在室溫下攪拌 1 h。經由矽藻土過濾反應混合物，且將矽藻土用水(5x3 mL)洗滌。將濾液濃縮，獲得灰白色固體。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。自甲苯(3x5 mL)濃縮殘餘物且吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-20% ACN)純化粗製化合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 I-9b (99 mg, 61%)。LCMS (AA)：*m/z* = 635.2 (M+H)。^1H NMR (D_2O) ^1H NMR (D_2O) δ：8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.1, 1.0 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.44-5.51 (m, 1H), 5.33 (ddd, *J* = 10.0, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.87-4.94 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, *J* = 2.4 Hz,

1H), 4.40 (ddd, J = 12.0, 10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.02-4.15 (m, 2H), 3.83 (dt, J = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.47-2.57 (m, 3H), 2.36-2.47 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 54.31 (s, 1P), 53.13 (s, 1P)。

實例 25A

【0313】 下文所列示之化合物係如實例 25 中所闡述以步驟 4 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 46b** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-9a	Et_3N	**中間物 46a**	LCMS (AA)：*m/z* = 635.0 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.86 (s, 1H), 8.68 - 8.67 (m, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 5.34 (ddd, J = 4.2, 8.3, 9.9 Hz, 1H), 4.91 - 4.85 (m, 1H), 4.83 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.53 - 4.51 (m, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.63 - 2.46 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.09 (s, 1P), 52.79 (s, 1P)。
I-9c	Et_3N	**中間物 46c**	LCMS (AA)：*m/z* = 635.0 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 6.0, 1.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.41 (m, 1H), 5.32 (ddd, J = 12.7, 8.3, 4.3 Hz, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 (ddd, J = 11.9, 7.5, 1.3 Hz, 1H), 4.00-4.13 (m, 2H), 3.82 (dt, J = 10.5, 3.1 Hz, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.39-2.56 (m, 4H), 1.55 (qd, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz,

				18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 59.23 (s, 1P), 54.26 (s, 1P)。
I-9d	Et_3N	中間物 **46d**	LCMS (AA)：*m/z* = 635.2 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 5.25 (ddd, *J* = 12.8, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 4.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.26-4.36 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.80 (dt, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.39-2.53 (m, 4H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 59.17 (s, 1P), 54.35 (s, 1P)。

實例 26

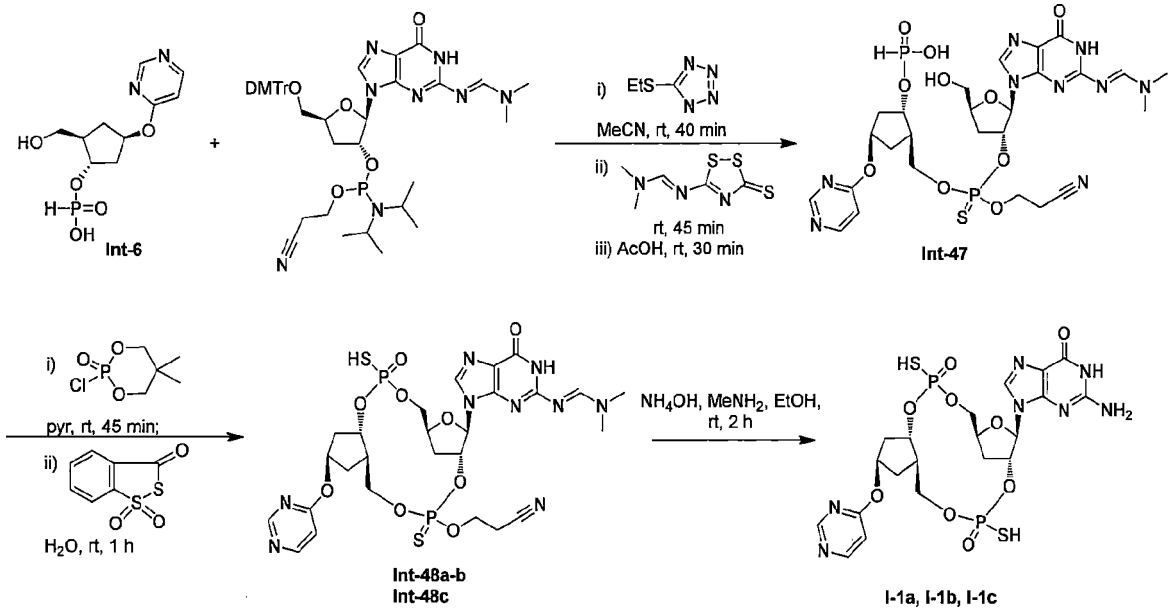
2-胺基-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲

基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-1a 至 I-1c



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基){[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(2-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基){[(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(2-{[(二甲基胺基)亞甲基]胺基}-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基)-5-(羥基甲基)四氫呋喃-3-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 47

【0314】 將中間物 6 (250 mg, 0.912 mmol)及 *N*'-[9-[(2*R*,3*R*,5*S*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-*N*,*N*-二甲基-甲脒(1.00 g,

1.21 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×15 mL)。在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (3.42 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(364 mg, 2.80 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x15 mL)，溶解於 ACN (1.55 mL)中，且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 40 min。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(229 mg, 1.12 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮，接著在真空下乾燥 10 min。將殘餘物溶解於乙酸(3.70 mL)及水(0.925 mL)之混合物中。將反應混合物音波處理 2 分鐘，接著在室溫下攪拌 30 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮，接著自甲苯(2×15 mL)濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 47** (420 mg, 63%)。LCMS (FA)：*m/z* = 728.2 (M+H)。

步驟 2：*N'*-{9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-N,N-二甲基亞胺基甲醯胺，或

***N'*-{9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]**

五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-N,N-二甲基亞胺基甲醯胺，或

***N'*-{9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-N,N-二甲基亞胺基甲醯胺，或**

***N'*-{9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-N,N-二甲基亞胺基甲醯胺，中間物 48a 至中間物 48c**

【0315】 將**中間物 47** (410 mg, 0.563 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x10 mL)，在真空下乾燥 10 min.且在氮氣氛圍下溶解於吡啶(11.3 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(364 mg, 1.97 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.355 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(137 mg, 0.676 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(40 mg, 0.197 mmol)且繼續攪拌 10 min。添加甲苯(10 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(3x10 mL)濃縮殘餘物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間**

物 48a 至**中間物 48b** 之不純混合物(290 mg, 69%)及**中間物 48c**(40 mg, 10%)。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)進一步純化**中間物 48a** 至**中間物 48b** 之混合物，提供**中間物 48a** 至**中間物 48b** 之純淨混合物(160 mg)。LCMS (AA)：*m/z* = 742.3 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或2-胺基-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或2-胺基-9-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或2-胺基-9-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*)-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-1a 至 I-1b

【0316】 將**中間物 48a** 至**中間物 48b** 之混合物(150 mg, 0.202 mmol)溶於氫氧化銨(30%, 1.00 mL)及甲胺(33%於 EtOH 中，1.00 mL)中。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h，

接著濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-20% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-1a** (29 mg, 17%)。LCMS (AA)：*m/z* = 634.1 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.37-5.48 (m, 2H), 4.96-5.06 (m, 1H), 4.56-4.64 (m, 1H), 4.25 (td, *J* = 11.3, 2.1 Hz, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.35-2.67 (m, 6H), 1.55-1.72 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 57.15 (s, 1P), 54.61 (s, 1P)及呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-1b** (28 mg, 16%)。LCMS (AA)：*m/z* = 634.1 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.64 (br s, 1H), 8.40 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 6.82 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.84-5.91 (m, 1H), 5.34-5.45 (m, 2H), 4.85-4.97 (m, 1H), 4.53-4.64 (m, 1H), 4.29-4.42 (m, 1H), 3.96-4.10 (m, 2H), 3.83-3.95 (m, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 12H), 2.65 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.25-2.59 (m, 5H), 1.69 (br s, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.89 (s, 1P), 53.29 (s, 1P)。

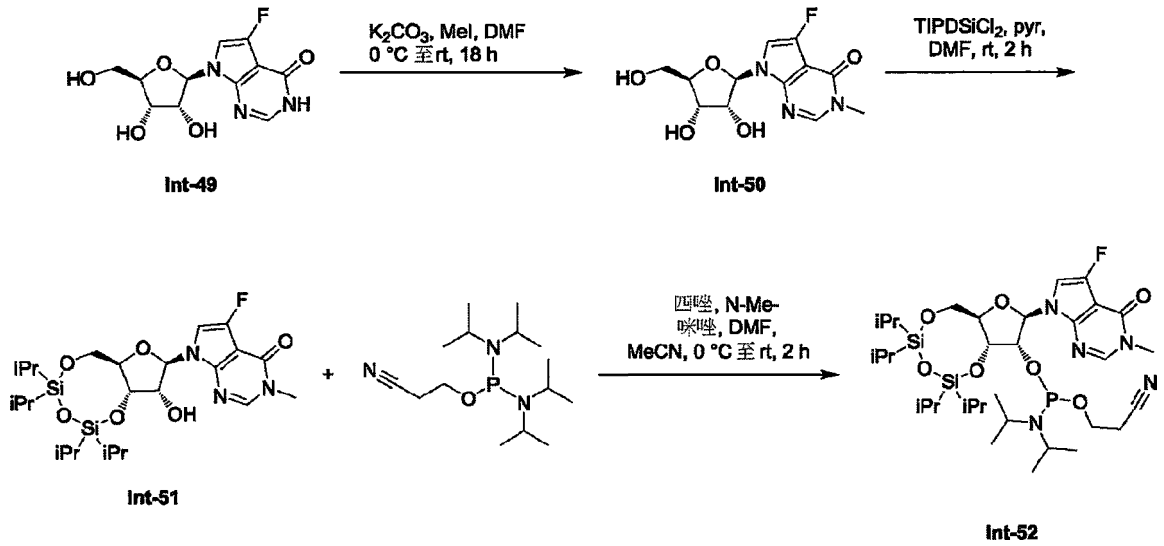
實例 26A

【0317】 下文所列示之化合物(**I-1c**)係如實例 26 中所闡述以步驟 3 開始，用下表中所示之起始物質(**中間物 48c**)取代**中間物 48a** 至**中間物 48b** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-1c	$2 \cdot Et_3N$	**中間物 48c**	LCMS (AA)：*m/z* = 634.2 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.34-5.47 (m, 2H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.52-4.62 (m, 1H), 4.06 (br d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 3.84-3.95 (m, 1H), 3.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 12H), 2.41-2.65 (m, 6H), 1.52-1.68 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 57.75 (s, 1P), 53.77 (s, 1P)。

實例 27

2-氰基乙基(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基二異丙基亞磷醯胺，中間物 52



Int-49　Int-50　Int-51　Int-52

步驟 1：7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-5-氟-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-酮，中間物 50

【0318】 將 7-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基)-5-氟-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(1.54 g, 5.40 mmol)溶於 DMF (16.9 mL)中且添加碳酸鉀(1.12 g, 8.10 mmol)。使懸浮液將冷卻至 0℃且添加碘甲烷(0.471 mL, 7.56 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 5 min.，接著升溫至室溫且攪拌隔夜。將反應混合物濃縮一半，接著添加水(10 mL)。添加 1 M HCl 以將反應混合物調整至 pH 5。將反應混合物濃縮且吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-10% ACN)純化粗製混合物，提供 7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-5-氟-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(**中間物 50**) (1.44 g, 89%)。LCMS (FA)：*m/z* = 300.1 (M+H)。

步驟 2：5-氟-7-[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*S*)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-8-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，中間物 51

【0319】 將 7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-5-氟-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×25 mL)，且在氮氣氛圍下溶於吡啶(15.8 mL)及 DMF(7.80 mL)中。逐滴添加 $TIPDSiCl_2$(1.65 mL, 5.16 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。自甲苯(2×30 mL)濃縮反應混合物，且

將殘餘物在 EtOAc (180 mL)與水(70 mL)之間分配。分離各相，且用水(70 mL)及鹽水(70 mL)洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。將殘餘物吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(於己烷中之 0-70% EtOAc)純化粗製化合物，提供 5-氟-7-[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*S*)-9-羥基-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-8-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮(**中間物 51**)(2.25 g, 86%)。LCMS (FA)：*m/z* = 542.3 (M+H)。

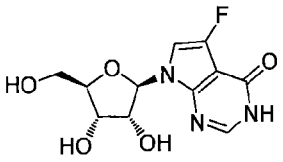
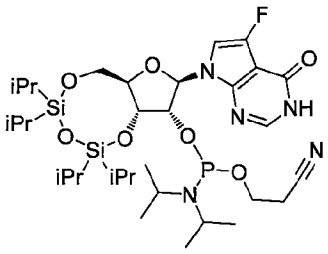
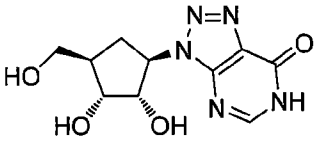
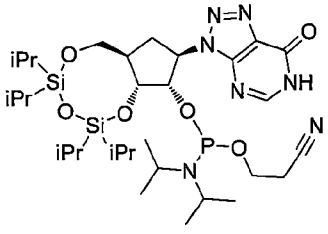
步驟 3：2-氰基乙基(6aR,8R,9R,9aR)-8-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基二異丙基亞磷醯胺，中間物 52

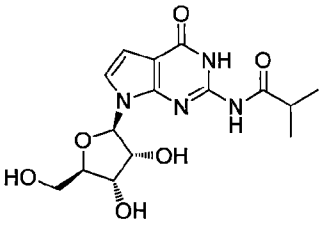
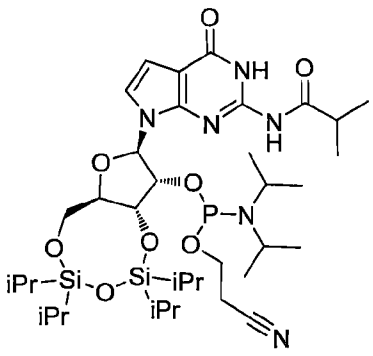
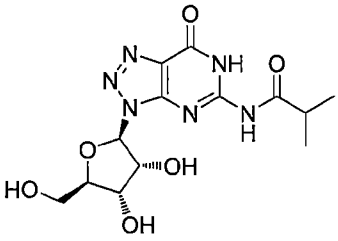
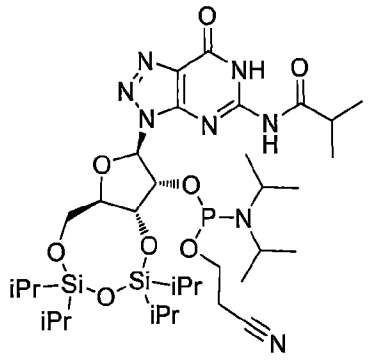
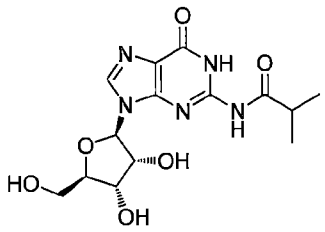
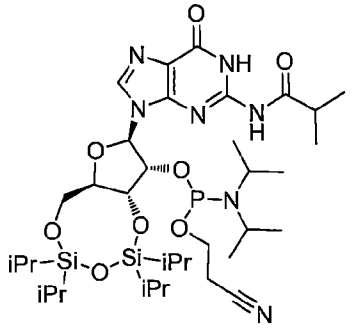
【0320】 自甲苯(3×20 mL)濃縮**中間物 51** (2.91 g, 5.37 mmol)，且在氬氣氛圍下溶解於 DMF (8.31 mL)中。添加 2-氰基乙基 *N*,*N*,*N*',*N*'-四異丙基亞磷醯胺(3.84 mL, 12.1 mmol)、1-甲基咪唑(0.257 mL, 3.22 mmol)及 1*H*-四唑(0.45M 於 ACN 中，14.6 mL，6.50 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。添加 EtOAc (25 mL)，之後添加飽和 Na_2CO_3 水溶液。分離各相，且用 EtOAc 萃取水相。用水、鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由二醇管柱層析(於己烷中之 10%-40% EtOAc)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 52** (3.7 g, 93%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.24 - 8.18 (m, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 1H), 6.11 - 5.97 (m, 1H), 4.49 - 4.63 (m, 2 H), 4.07 -

4.16 (m, 1 H), 3.92 - 4.04 (m, 2 H), 3.54 - 3.92 (m, 4 H), 3.44 - 3.48 (m, 3 H), 2.71 - 2.81 (m, 2 H), 1.12 - 1.23 (m, 11 H), 1.00 - 1.09 (m, 29 H) ; ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 151.04 (s, 0.5P), 149.78 (s, 0.5P)。

實例 28

【0321】 下文所列示之化合物係如實例 27 中所闡述以步驟 2 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 50** 來製備。

起始物質	中間物	NMR 資料
 **Int-49**	 **Int-53**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 7.91 (s, 0.5H), 7.85 (s, 0.5H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 0.5H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 6.13 (s, 0.5H), 6.03 (s, 0.5H), 4.49 - 4.62 (m, 2H), 3.91 - 4.17 (m, 3H), 3.52 - 3.91 (m, 4H), 2.70 - 2.80 (m, 2H), 1.11 - 1.24 (m, 11H), 0.98 - 1.08 (m, 29 H) ; ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 151.10 (s, 0.5P), 149.66 (s, 0.5P)。
 **Int-115**	 **Int-116**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.61 (br s, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.61 - 4.36 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 3H), 2.79 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.24 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 36H), 0.90 - 0.84 (m, 4H) ; ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 150.11 (s, 0.3P), 149.25 (s, 0.7P)。

 **Int-113**	 **Int-114**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.86(br s, 1H), 11.49 - 11.38 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.55 (d, J = 3.7 Hz, 0.5H), 6.52 (d, J = 3.3 Hz, 0.5H), 6.14 - 6.12 (m, 0.5H), 6.09 - 6.06 (m, 0.5H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.74 - 3.41 (m, 3H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 1.16-0.82 (m, 46H) ; ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 150.53 (s, 0.5P), 149.27 (s, 0.5P) ◦
 **Int-117**	 **Int-118**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.47 - 11.75 (m, 2H), 6.13 (s, 0.3H), 6.01 (s, 0.7H), 5.08 (dd, J = 4.6, 8.7 Hz, 0.3H), 5.00 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 0.7H), 4.89 (dd, J = 4.7, 13.0 Hz, 0.7H), 4.75 (dd, J = 4.7, 9.4 Hz, 0.3H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.80 (m, 3H), 3.76 3.36 (m, 3H), 2.91 -2.59 (m, 3H), 1.23 - 0.96 (m, 46H) ; ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 152.20 (s, 0.3P), 149.62 (s, 0.7P)
	 **Int-90**	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.12 (br s, 1H), 11.55 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.09 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 5.89 (d, J = 2.1 Hz, 0.5H), 4.78 - 4.66 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.11 - 3.49 (m, 9H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.72 - 2.57 (m, 1H), 1.19 - 0.90 (m, 46H ; ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 150.84 (s, 0.5P), 148.98 (s, 0.5P)

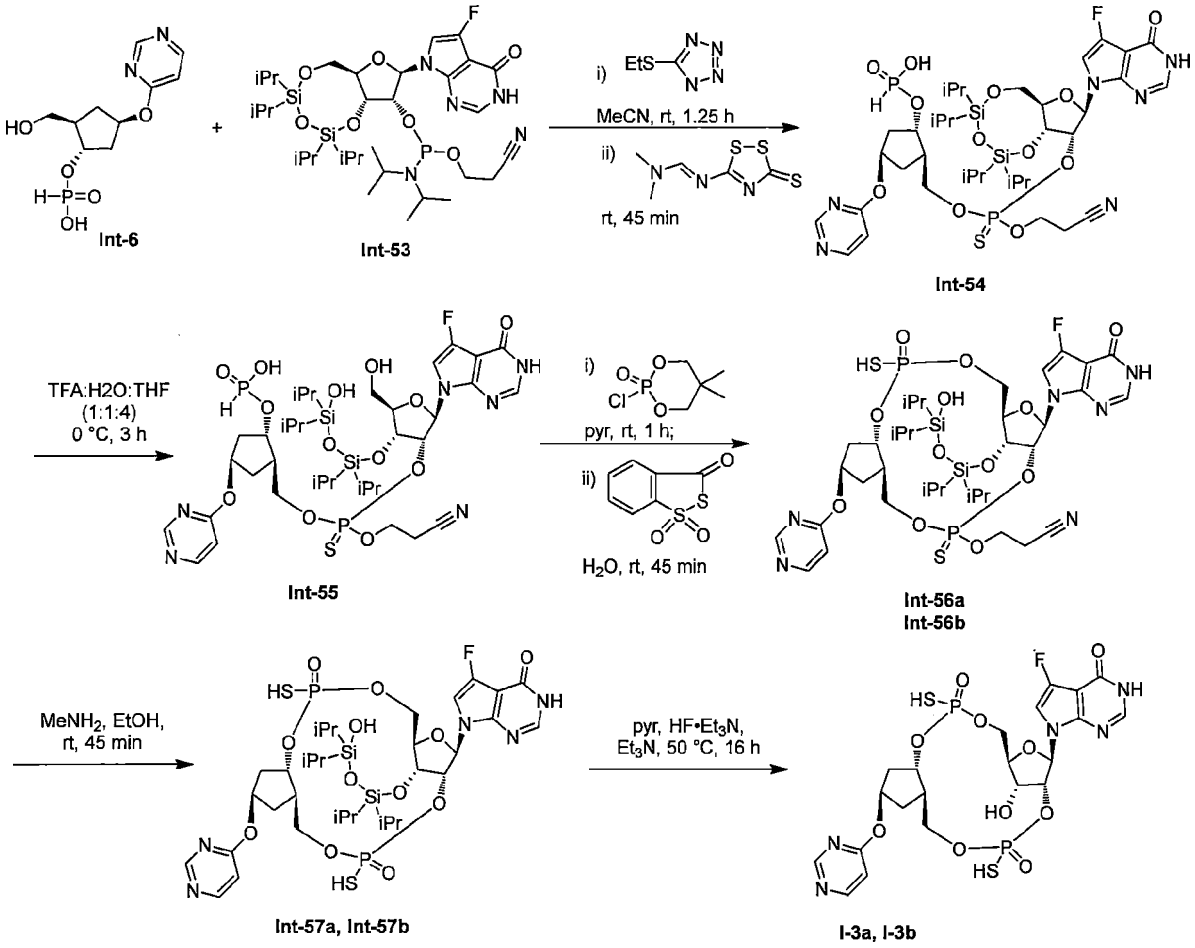
實例 29

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，I-3a、I-3b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基){[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基){[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊

基酯，中間物 54

【0322】 將中間物 6 (660 mg, 2.41 mmol)及中間物 53 (2.28 g, 3.13 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(4×25 mL)，接著在真空下乾燥 1 h。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (8.82 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(940 mg, 7.22 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×25 mL)，溶解於 ACN (4.01 mL)中，且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1.25 h。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(593 mg, 2.89 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 90 min。將反應混合物吸附至矽膠上。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之中間物 54 (720 mg, 32%)。LCMS (FA)：*m/z* = 933.3 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]四氫呋喃-3-基}

氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 55

【0323】 將**中間物 54** (720 mg, 0.772 mmol)溶解於THF (8.00 mL)及水(2.00 mL)中。使溶液冷卻至 0℃且逐滴添加 TFA (2.00 mL, 26.0 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 3 h。逐份添加碳酸氫鈉(5.00 mL)，之後添加水及 EtOAc。使反應混合物升溫至室溫且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於DCM 中之 10%-80% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 55** (380 mg, 52%)。LCMS (FA)：*m/z* = 952.3 (M+H)。

步驟 3：3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，或

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，或

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-4-

側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，或

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，中間物 56a 及中間物 56b

【0324】 將**中間物 55** (400 mg, 0.421 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x15 mL)，在真空下乾燥 15 min，接著在氬氣氛圍下溶於吡啶(8.41 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(272 mg, 1.47 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加水(0.265 mL, 14.72 mmol)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(102 mg, 0.505 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(135 mg, 0.668 mmol)且繼續攪拌 15 min。用甲苯稀釋反應混合物且濃縮，獲得呈兩種主要及兩種次要非鏡像異構物之混合物形式之粗製化合物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 5%-50% MeOH)純化粗製混合物，提供兩種主要非鏡像異構物，亦即**中間物 56a** 及**中間物 56b**，其各自均需要進一

步純化。**中間物 56a** 組合有額外不純材料且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 5%-15% MeOH)進行純化，提供**中間物 56a** (118 mg, 20%)。**中間物 56b** 組合有額外不純材料且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 5%-15% MeOH)進行純化，提供**中間物 56b** (250 mg, 58%)。LCMS (FA)：*m/z* = 965.3 (M+H)。

步驟 4：5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-

[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮

【0325】 在氮氣氛圍下將**中間物 56b** (250 mg, 0.259 mmol)溶於甲胺(33%於 EtOH 中，7.77 mL，62.4 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物濃縮且吸附至二氧化矽上。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-40% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 57b** ((75 mg, 32%)。LCMS (AA)：*m/z* = 912.2 (M+H)。

【0326】 以與上文程序類似之方式處理**中間物 56a**，提供**中間物 57a** (46 mg, 41%)。LCMS (AA)：*m/z* = 912.2 (M+H)。

步驟 5：5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥

基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，I-3b

【0327】 向聚丙烯小瓶添加**中間物 57b** (75.0 mg, 0.0822 mmol)、吡啶(0.411 mL, 5.08 mmol)、三乙胺三氫氟酸鹽(0.109 mL, 0.658 mmol)及 TEA (1.03 mL, 7.30 mmol)。將小瓶密封且將反應混合物在劇烈攪拌下在 50℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且添加水(1.54 mL)，之後逐滴添加 $CaCl_2$ (190 mg, 1.65 mmol)於水(1.54 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，接著經由矽藻土過濾，用水(5 mL)沖洗。將另一份 $CaCl_2$ (190 mg, 1.65 mmol)添加至濾液，且將其在室溫下攪拌 15 min.。再次經由矽藻土過濾混合物，且將矽藻土用水(5×5 mL)沖洗。將濾液濃縮。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-12% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-3b** (21 mg, 30%)。LCMS (AA)：*m/z* = 652.2 (M+H)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ 12.06 (br d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 9.36 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H),

8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 5.9, 1.0 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 5.47 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 4.99 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.80-4.87 (m, 1H), 4.58 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.05 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.49 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 3.04 (br q, J = 7.1 Hz, 12H), 2.25-2.42 (m, 3H), 2.12 (dt, J = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 1.23-1.33 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 53.08 (s, 1P), 47.24 (s, 1P)。

實例 29A

【0328】 下文所列示之化合物(I-3a)係如實例 29 中所闡述以步驟 5 開始，用下表中所示之起始物質(**中間物 57a**)取代**中間物 57b** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-3a	Et3N	**中間物 57a**	LCMS (AA)：m/z = 652.1 (M+H)	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.05 (br d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.42 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.9, 1.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 5.41-5.52 (m, 2H), 4.97 (dt, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.86-4.93 (m, 1H), 4.39 (br d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.95 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.51-3.64 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.1 Hz, 12H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.14 (dt, J = 13.8, 5.9 Hz, 1H), 1.25 (dt, J = 14.1, 5.0 Hz, 1H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 56.28 (s, 1P), 53.32 (s, 1P)

實例 30

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，

或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，

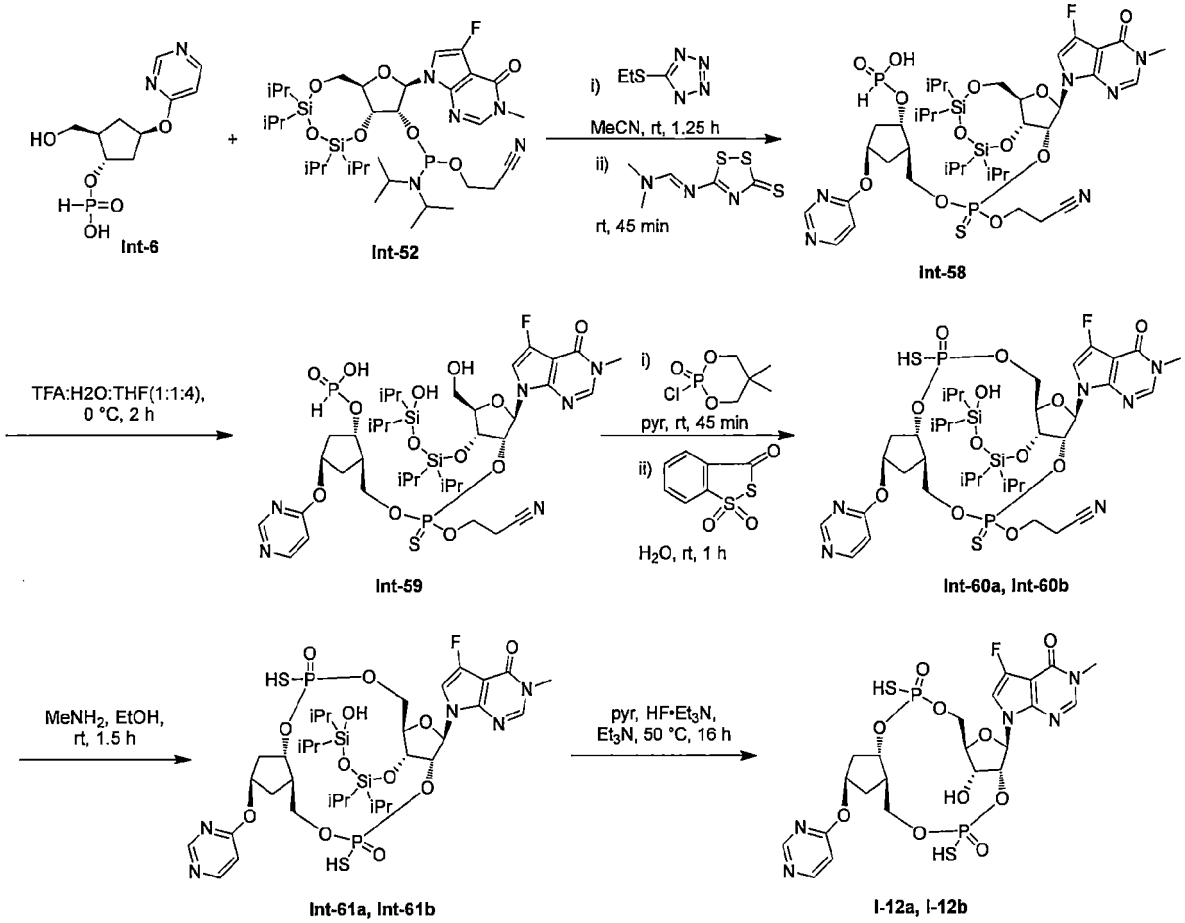
或

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，

或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，

I-12a、I-12b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基){[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基){[(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 58

【0329】 將**中間物 6** (654 mg, 2.39 mmol)及**中間物 52** (2.30 g, 3.10 mmol)之混合物合併，且溶解於無水乙腈中並濃縮至乾燥(3×50 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (8.74 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(932 mg, 7.16 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×20 mL)，將殘餘物溶解於 ACN (3.98 mL)中且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(587 mg, 2.86 mmol)添加至反應混合物且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-70% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 58** (1.10 g, 49%)。LCMS (AA)：*m/z* = 948.4 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊

基酯，中間物 59

【0330】 將中間物 58 (1.08 g, 1.14 mmol)溶於 THF (12.0 mL)及水(3.0 mL)中且冷卻至 0℃。逐滴添加 TFA (3.0 mL, 39.6 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 2 h。逐份添加碳酸氫鈉(5.20 g, 61.6 mmol)，之後添加水及 EtOAc。使反應混合物升溫至室溫且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-80% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之中間物 59 (900 mg, 82%)。LCMS (FA)：*m/z* = 965.3 (M+H)。

步驟 3：3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，或

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，或

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-

基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，或

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-7-(5-氟-3-甲基-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，中間物 60a 及中間物 60b

【0331】 將**中間物 59** (890 mg, 0.922 mmol)與 ACN (3×20 mL)一起共沸，在真空下乾燥 10 min，且在氮氣氛圍下溶解於吡啶(18.4 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(596 mg, 3.23 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.581 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(224 mg, 1.11 mmol)，接著在室溫下繼續攪拌 1 h。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(55.0 mg, 0.273 mmol)且繼續攪拌 10 min。將反應混合物濃縮且自甲苯濃縮，提供兩種主要及兩種次要非鏡像異構物之粗製混合物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製化合物，提供主要非鏡像異構物中之一者**中間物 60a** (265 mg, 29%) LCMS (FA)：*m/z* = 979.3 (M+H)及與次要非鏡像異構物混合之另

一主要非鏡像異構物中間物 **60b** (300 mg, 33%) LCMS (FA)：*m/z* = 979.2 (M+H)。

步驟 4：5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜

環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，中間物 61b

【0332】 將中間物 **60b** (293 mg, 0.299 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，8.98 mL，72.1 mmol)中，且將反應混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 5%-40% ACN)純化粗製化合物，提供中間物 **61b** (119 mg, 43%)。LCMS (AA)：*m/z* = 926.1 (M+H)。

步驟 5：5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，或

5-氟-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3-甲基-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，I-12b

【0333】 於丙烯管中將**中間物 61b** (119 mg, 0.128 mmol)懸浮於吡啶(0.642 mL)及 TEA (1.61 mL)中。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.107 mL, 0.642 mmol)，將管密封，且將反應混合物在 50℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫，且添加水(1.62 mL)，之後逐滴添加氯化鈣(150 mg, 1.30 mmol)於水(1.62 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min.，接著經由矽藻土過濾且用水(5×3 mL)沖洗矽藻土。將濾液濃縮，獲得白色固體。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-20% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-12b** (87 mg, 74%)。LCMS (AA)：*m/z* = 666.3 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.60 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 6.1, 0.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 5.39 (spt, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.05 (ddd, *J* = 9.3, 8.5, 4.1 Hz, 1H), 4.83-4.93 (m, 1H), 4.66 (br d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.38 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (ddd, *J* = 11.4, 10.4, 1.2 Hz, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 3.77 (ddd, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.12 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.38-2.52 (m, 3H), 2.28-2.38

(m, 1H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 54.26 (s, 1P), 52.75 (s, 1P)。

實例 30A

【0334】 下文所列示之化合物(I-12a)係如實例 30 中所闡述以步驟 5 開始，用下表中所示之起始物質(**中間物 60a**)取代**中間物 60b** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-12a	Et3N	中間物 **60a**	LCMS (AA)：m/z = 666.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.61 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.36 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.36-5.49 (m, 1H), 4.93-5.10 (m, 2H), 4.49 (br d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.36 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.74-3.85 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.4 Hz, 12H), 2.39-2.51 (m, J = 5.3 Hz, 4H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 58.56 (s, 1P), 54.42 (s, 1P)

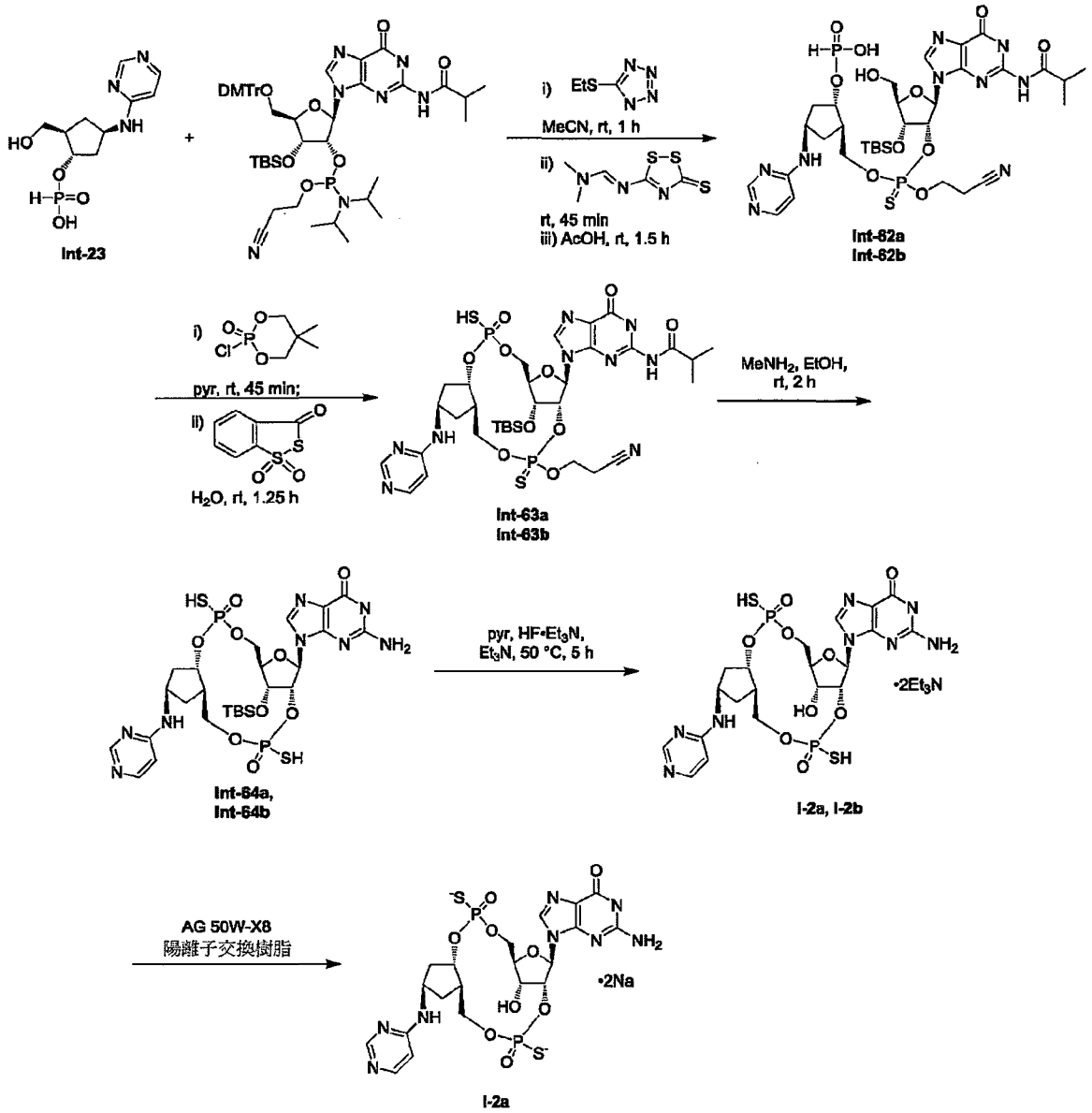
實例 31

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-2a-b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，或

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯

【0335】 將中間物 **23**、N,N-二乙基乙胺鹽(804 mg, 2.15 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1H-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(2.71 g, 2.79 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x100 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (7.00 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(694 mg, 5.33 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x25 mL)，溶解於 ACN (3.50 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(529 mg, 2.58 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。接著將殘餘物溶解於乙酸(7.05 mL)及水(1.76 mL)中，音波處理 2 min 且在

室溫下攪拌 1.5 h。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮，接著自甲苯(2×15 mL)濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製混合物，提供作為第一溶離峰之**中間物 62a** (490 mg, 26%) LCMS (AA)：*m/z* = 872.3 (M+H)及作為第二溶離峰之**中間物 62b** (490 mg, 26%) LCMS (AA)：*m/z* = 872.3 (M+H)。

步驟 2：*N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或

***N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或**

***N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或**

***N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 63a**

【0336】 將**中間物 62a** (470 mg, 0.539 mmol)與 ACN (3×20 mL)一起共沸，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(10.0 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(348 mg, 1.89 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.340 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(131 mg, 0.647 mmol)，接著在室溫下繼續攪拌 30 min。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(32.0 mg, 0.158 mmol)且繼續再攪拌 30 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮，接著自甲苯(2×15 mL)濃縮，提供主要及次要非鏡像異構物之混合物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製混合物，提供主要非鏡像異構物**中間物 63a** (430 mg, 90%) LCMS (AA)：*m/z* = 886.2 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 64a

【0337】 在氮氣氛圍下將**中間物 63a** (430 mg, 0.485 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，14.6 mL)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-60% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 64a** (145 mg, 39%)。LCMS (AA)：*m/z* = 763.2 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l]

[1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，

I-2a

【0338】 於聚丙烯管中，將**中間物 64a** (131 mg, 0.172 mmol)懸浮於吡啶(0.858 mL)中。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.143 mL, 0.8587 mmol)，之後添加 TEA (2.14 mL)。將反應混合物在 50℃下攪拌 4 h。使反應混合物冷卻至室溫且添加水(3.21 mL)，之後逐滴添加氯化鈣(199 mg, 1.72 mmol)於水(3.21 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 90 min，接著經由矽藻土過濾且用水(5×5 mL)沖洗矽藻土。將濾液濃縮，獲得白色固體。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到

HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-12% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-2a** (75 mg, 51%)。LCMS (FA)：*m/z* = 649.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.50 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-8.01 (m, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 10.5, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 4.98 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.43-4.52 (m, 2H), 4.40 (ddd, *J* = 12.0, 7.9, 2.9 Hz, 1H), 4.13 (ddd, *J* = 11.9, 3.2, 1.3 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 10.1, 3.7, 2.1 Hz, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 10H), 2.40-2.54 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 15H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 51.83 (s, 1P), 50.55 (s, 1P)。

步驟 5：I-2a 鈉鹽(ML960450)

【0339】 標題化合物係自 I-2a 遵循實例 16 步驟 5 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 649.2。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.46 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 6.50 (br s, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 4.1, 8.4, 10.5 Hz, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 1.3, 3.1, 11.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.90 (td, *J* = 5.3, 10.5 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.21 (m, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 1H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 53.93 (s, 1P), 52.65 (s, 1P)。

實例 31A

【0340】 下文所列示之化合物(I-2b)係如實例 31 中

所闡述以步驟 2 開始，用下表中所示之起始物質(**中間物 62b**)取代**中間物 62a** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-2b	Et_3N	**中間物 62b**	LCMS (FA)：m/z = 649.2 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.43 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.91 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.57 (br d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.54 (ddd, *J* = 12.1, 8.2, 3.9 Hz, 1H), 4.97-5.09 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.43 (br q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.09 (dt, *J* = 11.6, 2.5 Hz, 1H), 3.85-3.98 (m, 2H), 3.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 14H), 2.39-2.54 (m, 2H), 2.24 (br s, 2H), 1.34 (br d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 21H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 56.48 (s, 1P), 53.93 (s, 1P)。

實例 31B

以下化合物之替代合成：

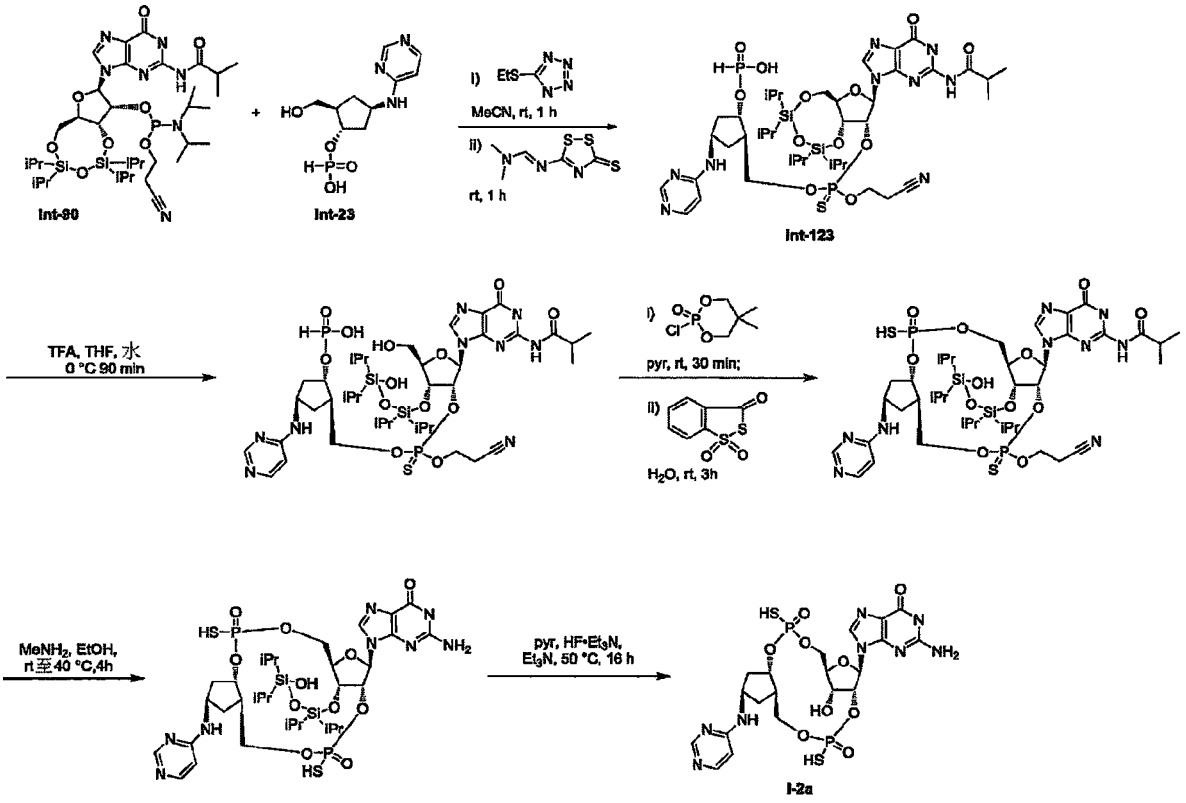
2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十

氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-2a



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯或

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)

({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 123

【0341】 將**中間物 23** (1.30 g (80%純)，3.80 mmol)及**中間物 90** (3.94 g, 4.95 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×6 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (6.50 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(1.49 g, 11.4 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3 × 3 mL)，溶解於 ACN (3.00 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。

【0342】 添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(938 mg, 4.57 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 5%-80% MeOH)純化殘餘物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之標題化合物。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 40% MeOH)進一步純化混合物，提供作為第一溶離非鏡像異構物之期望化合物(2.08 g, 55%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1000.3 (M+H)。

步驟 2 至步驟 5：2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二

氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

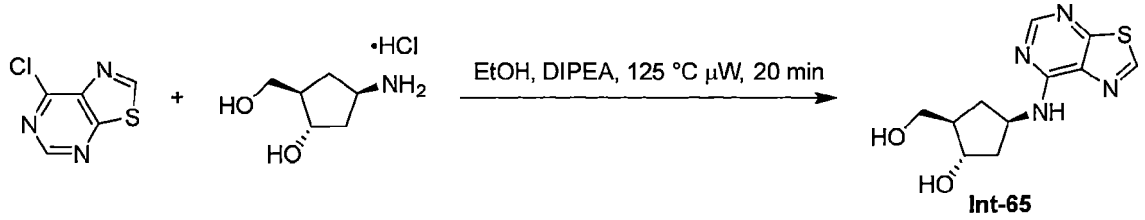
2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-2a

【0343】 標題化合物係自中間物 123 遵循實例 60 步驟 2 至步驟 5 中所闡述之程序來製備，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之標題化合物。

實例 32

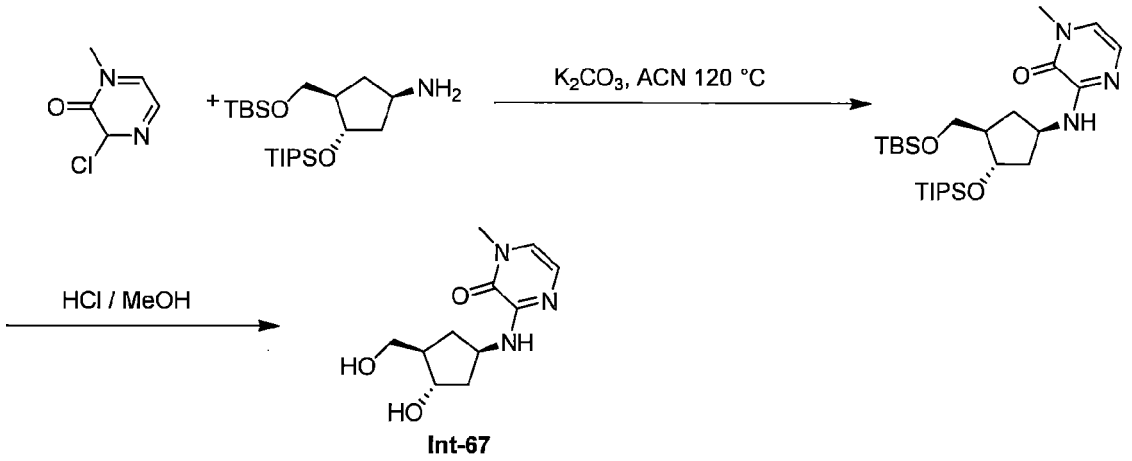
(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基胺基)環戊醇，中間物 65



【0344】 將 7-氯噻唑并[5,4-d]嘧啶(1.00 g, 5.54 mmol)溶解於 EtOH (5.17 mL)中。添加 DIPEA (2.30 mL, 13.2 mmol)，之後添加(1*S*,2*R*,4*R*)-4-胺基-2-(羥基甲基)環戊醇鹽酸鹽(1.40 g, 8.40 mmol)。將反應混合物在微波輻射下在 125℃下加熱 20 min。將反應混合物濃縮且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-15% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 65** (1.10g, 75%)，LCMS (AA)：*m/z* = 267.0 (M+H)。

實例 33

3-[[(1R,3S,4R)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]胺基]-1-甲基-吡嗪-2-酮，中間物 67



步驟 1：3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)胺基)-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮

【0345】 在室溫下向(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-4-{[參(丙-2-基)矽基]氧基}環戊-1-胺(9.60 g, 23.8 mmol)於 ACN (100 mL)中之溶液添加 3-氯-1-甲基-1,2-二氫吡嗪-2-酮(3.09 g, 21.4 mmol)及 K_2CO_3(9.86 g, 71.4 mmol)。將混合物在 120℃下加熱且攪拌 16 h。將

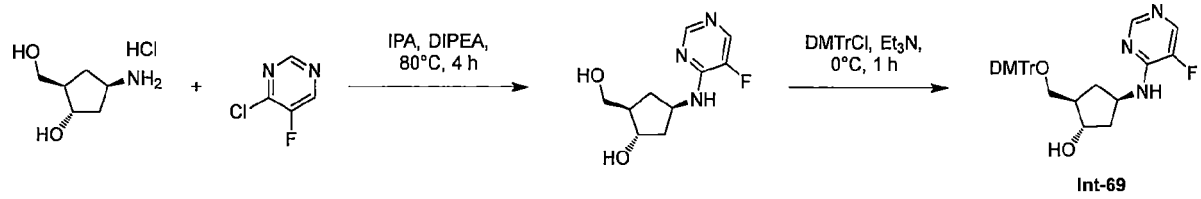
反應混合物濃縮且藉由矽膠層析(10：1–5：1 PE/EtOAc)純化殘餘物，提供呈無色油狀物之標題化合物(8.00 g, 66%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 6.78 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.33 - 4.49 (m, 2H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.40 (dt, *J* = 13.2, 8.1 Hz, 1H), 2.02 - 2.16 (m, 2H), 1.78 - 1.90 (m, 1H), 1.24 - 1.33 (m, 1H), 1.08 (s, 21H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H)。

步驟 2：3-[[(1R,3S,4R)-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]胺基]-1-甲基-吡嗪-2-酮，中間物 67

【0346】 在室溫下向 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)胺基)-1-甲基吡嗪-2(1*H*)-酮之溶液(8.00 g, 15.6 mmol)添加於 MeOH (50 mL)中之 4 M HCl。將反應混合物濃縮且將殘餘物溶解於 MeOH (10 mL)中。藉由添加飽和 $NaHCO_3$ 溶液將 pH 調整至 8。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(50：1–10：1 DCM / MeOH)純化殘餘物，提供呈白色固體之標題化合物(3.60 g, 97%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 6.77 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.38 (quin, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.06 - 4.13 (m, 1H), 3.53 - 3.68 (m, 2H), 3.46 (s, 3H,) 2.40 (dt, *J* = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.30 - 1.39 (m, 1H)。

實例 34

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]環戊醇，中間物 69



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-(羥基甲基)環戊醇

【0347】 將(1*S*,2*R*,4*R*)-4-胺基-2-(羥基甲基)環戊醇鹽酸鹽(5.1 g, 24.0 mmol)、4-氯-5-氟嘧啶(4.77 g, 36.0 mmol)及DIEA (9.30, 72.0 mmol)於IPA (100 mL)中之混合物在80℃下加熱4 h。將混合物濃縮且藉由矽膠層析(於DCM中之4%-10% MeOH)純化粗製化合物，提供(1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-(羥基甲基)環戊醇(2.55 g, 48%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.24 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.44 - 4.66 (m, 3H), 3.84 - 3.97 (m, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 1H), 2.15 (dt, *J* = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.65 - 1.89 (m, 3H) 1.23 (dt, *J* = 12.84, 8.7 Hz, 1H)。

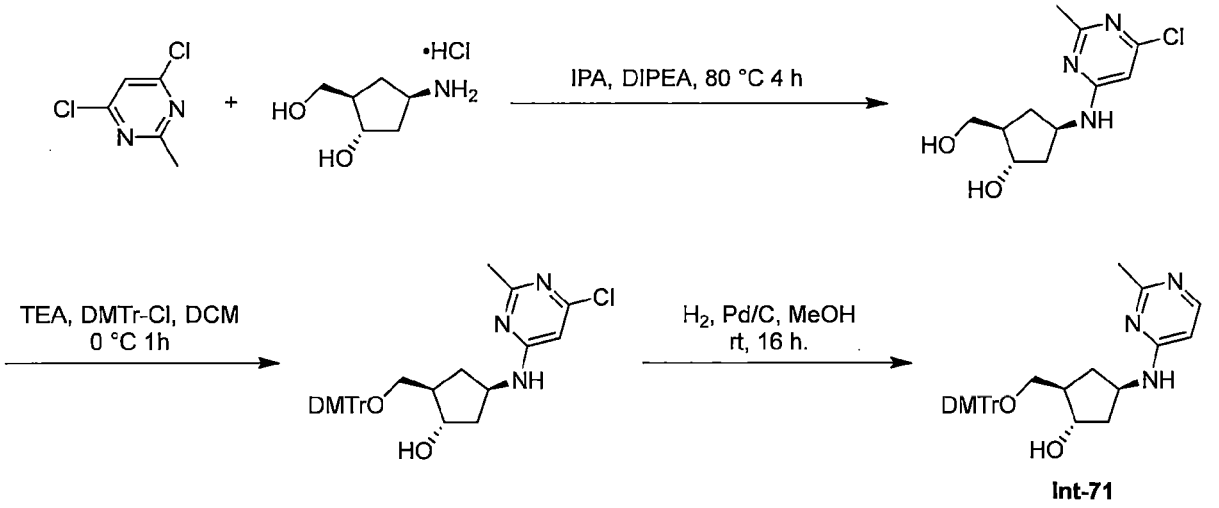
步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]環戊醇，中間物 69

【0348】 在0℃下向(1*S*,2*R*,4*R*)-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-(羥基甲基)環戊醇(2.50 g, 11.0 mol)及TEA (1.82 mL, 13.1 mmol)於DCM (25 mL)中之混合物添加於DCM (5mL)中之DMTrCl (3.72 g, 11.0 mmol)，且將反應混合物在0℃下攪拌1 h。將混合物濃縮且藉由矽膠層析(PE/EtOAc=2：1至1：1)純化粗製化合物，提供呈白色固

體之(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]環戊醇(**中間物 69**) (2.0 g, 34%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 - 8.46 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 6H), 7.19 - 7.24 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 4.94 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.70 (m, 1H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.36 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H,) 3.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.34 - 2.47 (m, 2H), 2.13 - 2.27 (m, 2H), 1.87 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.10 - 1.20 (m,1H)。

實例 35

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]環戊醇，中間物 71



步驟 1：(*1S*,*2R*,*4R*)-4-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-(羥基甲基)環戊-1-醇

【0349】 將 4,6-二氯-2-甲基嘧啶(4.36 g, 26.8 mmol)溶解於 IPA (100 mL)中。添加 DIPEA (14.7 mL, 89.4 mmol)，之後添加(1*S*,2*R*,4*R*)-4-胺基-2-(羥基甲基)環戊醇鹽酸鹽

(5.0 g, 29.8 mmol)。將反應混合物在 80℃下加熱 4 h。將反應混合物濃縮且藉由矽膠層析(1:1 EtOAc / MeOH)純化粗製化合物，提供(*1S*,2*R*,4*R*)-4-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-(羥基甲基)環戊-1-醇(2.3 g, 30%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 6.27 (br s, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.00 - 4.12 (m, 1H), 3.45 - 3.67 (m, 2H), 2.28 - 2.46 (m, 4H), 1.93 - 2.10 (m, 2H), 1.67 - 1.84 (m,1H), 1.14 - 1.34 (m, 1H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)環戊-1-醇

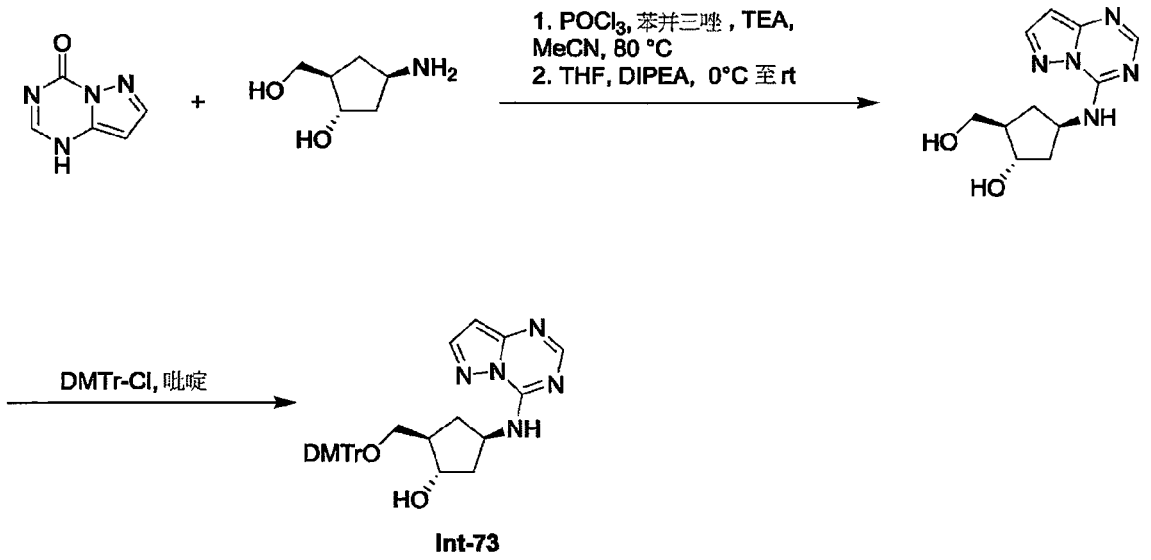
【0350】 在 0℃下向(*1S*,2*R*,4*R*)-4-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)-2-(羥基甲基)環戊-1-醇(200 mg, 0.776 mmol)及 TEA(0.129 mL, 0.931 mmol)於 DCM (3 mL)中之混合物添加於 DCM (1.0 mL)中之 DMTrCl (262 mg, 0.776 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h。接著將反應混合物與另一運行規模相同之反應物合併且濃縮。藉由矽膠層析(PE/EtOAc=2：1 至 1：1)純化殘餘物，提供呈白色固體之(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(600 mg, 69%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.20 - 7.33 (m, 8H), 6.80 - 6.88 (m, 4H), 6.02 (br s, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.17 (br d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.36 (br dd, *J* = 8.8, 4.82 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.30 - 2.40 (m, 2H), 2.05 - 2.22 (m, 2H), 1.84 (dt, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 1H)。

步驟 3：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]環戊醇，中間物 71

將(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)胺基)環戊-1-醇(3.00 g, 5.35 mmol)溶解於 DIEA (1.76 g, 10.7 mmol)及 EtOAc (50 mL)之混合物中。將 Pd/C (1.26 g)添加至溶液。附接氫氣氣囊，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。過濾反應混合物且將濾液用水(50 mL× 3)洗滌並濃縮。藉由矽膠層析(EtOAc)純化殘餘物，提供呈白色泡沫狀固體之(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[(2-甲基嘧啶-4-基)胺基]環戊醇**中間物 71** (2.2 g, 78%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.08 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 6H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.78 - 6.90 (m, 4H), 6.05 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.89 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.08 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.34 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.33-2.45 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 2.23 (m, 2H), 1.83 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.07 - 1.17 (m, 1H)。

實例 36

(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)環戊醇，中間物 73



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)環戊-1-醇

【0351】 將 1*H*,4*H*-吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-酮(1.30 g, 9.25 mmol)及苯并三唑(2.76 g, 23.1 mmol)合併且懸浮於 ACN(13.0 mL)中。接著添加 TEA(3.87 mL, 27.8 mmol)，之後逐滴添加磷醯氯(1.29 mL, 13.9 mmol)。將反應混合物在 80℃下加熱 6 h，冷卻至室溫且將溶劑蒸發。將殘餘物溶解於 THF(95 mL)中且冷卻至 0℃。添加(1*S*,2*R*,4*R*)-4-胺基-2-(羥基甲基)環戊醇(1.21 g, 9.25 mmol)及 DIPEA (10.8 mL, 62.0 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 0-15% MeOH)純化粗製化合物，之後藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-20% MeOH)進一步純化，提供(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)環戊-1-醇(375 mg, 16%)。LCMS (FA)：*m/z* = 250.1 (M+H)。

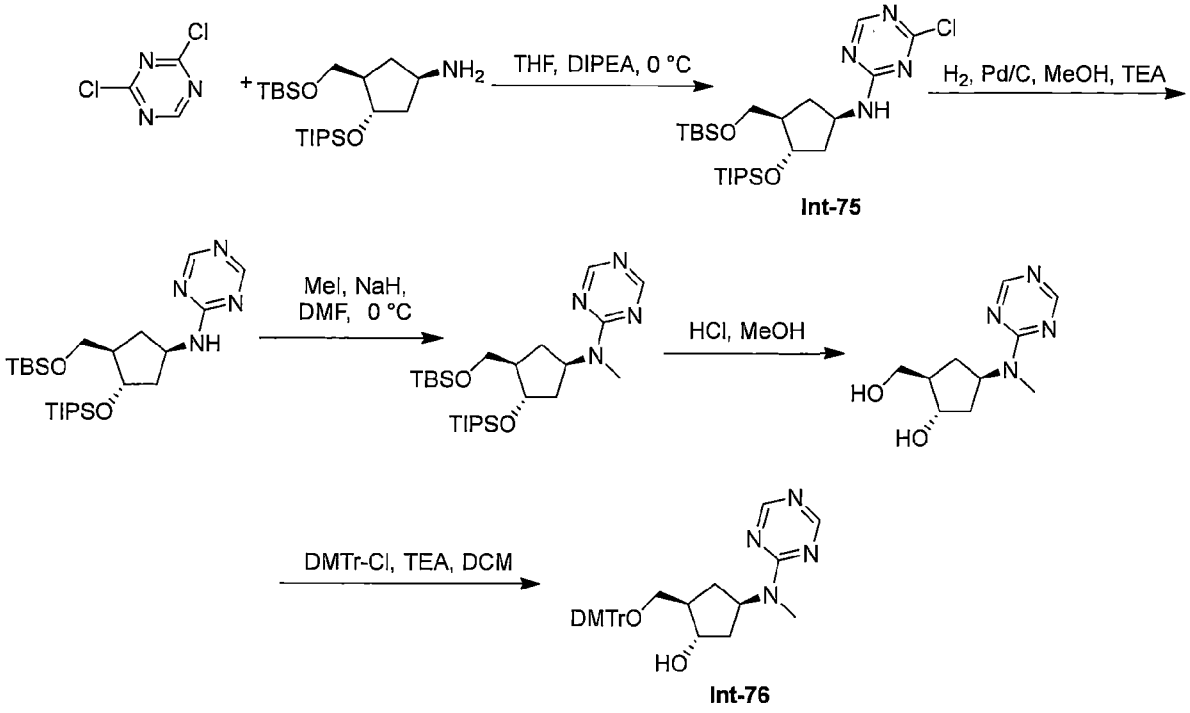
步驟 2：(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧

基]甲基]-4-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)環戊醇，中間物 73

【0352】 自無水吡啶(3×20 mL)濃縮(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)環戊-1-醇(580 mg, 2.33 mmol)。添加吡啶(19.4 mL)且使反應混合物冷卻至 0℃。逐份添加 DMTr-Cl (756 mg, 2.21 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 20 min，接著在室溫下隔夜。添加甲醇(10 mL)，且將反應混合物攪拌 10 min。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-6% MeOH)純化粗製化合物，提供(1*S*,2*S*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-(吡唑并[1,5-a][1,3,5]三嗪-4-基胺基)環戊醇(827 mg, 64%)。LCMS (FA)：*m/z* = 550.2 (M-H)。

實例 37

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[甲基(1,3,5-三嗪-2-基)胺基]環戊醇，中間物 76



步驟 1：N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)-4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺，中間物 75

【0353】 將 2,4-二氯-1,3,5-三嗪(9.68 g, 64.6 mmol)及 DIPEA (12.8 g, 99.4 mmol)於 THF (200 mL)中之溶液冷卻至 0℃且緩慢添加於 THF (200 mL)中之(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-4-{[參(丙-2-基)矽基]氧基}環戊-1-胺(20.0 g, 49.7 mmol)。將混合物在 0℃下攪拌 1 h。用水(500 mL)稀釋反應混合物且用 DCM (100 mL x 3)萃取，接著用鹽水洗滌，乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(PE/EtOAc=20：1 至 15：1)純化殘餘物，提供呈黃色油狀物之標題化合物(11.7 g, 45.7%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.10 - 8.36 (m, 1H), 5.89 - 6.18 (m, 1H), 4.37 - 4.55 (m, 1H), 4.24 (quin, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.71 (m, 2H), 2.24 - 2.39 (m,

1H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.89 - 2.00 (m, 1H), 1.70 (dq, *J* = 12.6, 6.1 Hz, 1H), 1.21 - 1.31 (m, 1H), 0.96 (m, 21H), 0.82 (s, 9 H), -0.02 - 0.03 (m, 6H)。

步驟 2：N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)-1,3,5-三嗪-2-胺

【0354】 將 N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)-4-氯-1,3,5-三嗪-2-胺(11.7 g, 22.7 mmol)及 TEA(4.59 g, 45.4 mmol)溶解於 MeOH(120 mL)中且添加 10 wt.% Pd/C(4.82 g, 4.54 mmol)。將混合物在 H_2(15 psi)下在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物過濾，且將濾液濃縮。藉由矽膠層析(DCM：MeOH=100：1 至 50：1)純化殘餘物，提供呈無色油狀物之標題化合物(8.0 g, 73.3%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 5.82 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.62 (m, 1H), 4.33 (q, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.68 - 3.76 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H,) 2.41 (dt, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 2.01 - 2.20 (m, 2H), 1.78 (dt, *J* = 12.9, 6.34 Hz, 1H), 1.33 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 1.02 - 1.08 (m, 21H), 0.90 - 0.95 (m, 9H), 0.09 (m, 6H)。

步驟 3：N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)-N-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺

【0355】 在 0℃下向 N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二

甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)-1,3,5-三嗪-2-胺(8.0 g, 16.6 mmol)於 DMF (80 ml)中之溶液分多次添加 60% NaH (995 mg, 24.9 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 30 min。在 0℃下添加 MeI (0.925 mL, 14.9 mmol)，接著將反應混合物在 0℃下攪拌 20 min。添加冰冷卻水(100 mL)且用 EtOAc (3×100 mL)萃取反應混合物。用鹽水(100 mL ×4)洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(0-10% EtOAc/PE)純化殘餘物，提供呈無色油狀物之標題化合物(7.0 g, 85%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.50 (br d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.48 (quin, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 3.54 - 3.74 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.97 - 2.13 (m, 2H), 1.79 - 1.94 (m, 2H), 1.47 - 1.57 (m, 1H), 1.04 - 1.09 (m, 21H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。

步驟 4：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(甲基(1,3,5-三嗪-2-基)胺基)環戊-1-醇

【0356】 將 N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁*基*二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)-N-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺(7.0 g, 14.1 mmol)於 4 M HCl /甲醇(100 ml)中之溶液在氮氣氛圍下在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物濃縮且藉由矽膠層析用(EtOAc/MeOH=100/1 至 10：1)溶離來純化殘餘物，提供呈無色油狀物之標題化合物(2.05 g, 64.8%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 2H), 5.25 - 5.40 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.92 (dq, *J* = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.49 (m, 2H), 2.93 (s,

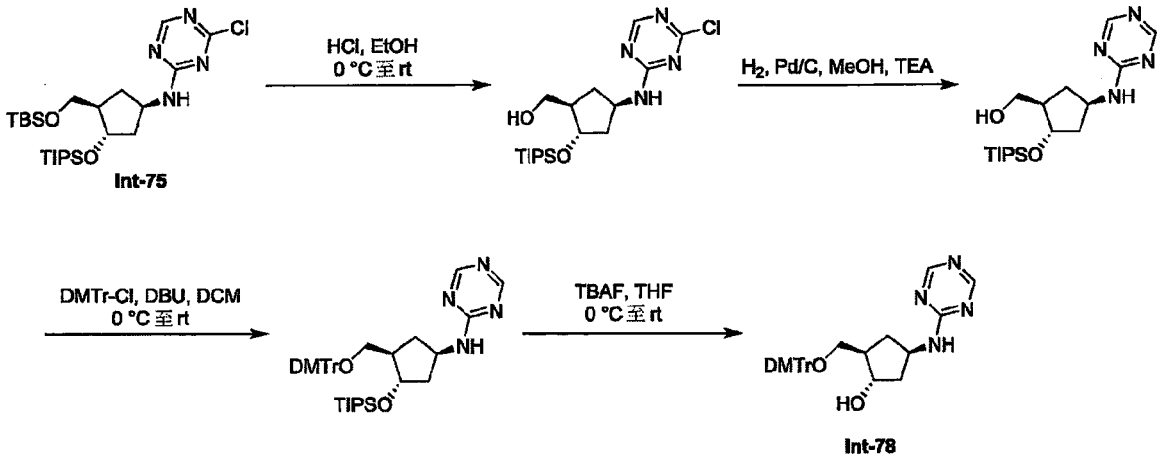
3H), 1.78 - 1.93 (m, 3H), 1.55 - 1.67 (m, 1H), 1.36 (m, 1H)。

步驟 5：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[甲基(1,3,5-三嗪-2-基)胺基]環戊醇，中間物 76

【0357】 向(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-(甲基(1,3,5-三嗪-2-基)胺基)環戊-1-醇(2.0 g, 8.91 mmol)及 TEA(1.34 g, 13.3 mmol)於 DCM(100 mL)中之溶液添加 DMTr-Cl(3.89 g, 11.5 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物濃縮。藉由急驟管柱層析用 20%至 60% EtOAc / PE 溶離來純化粗製殘餘物，提供呈黃色固體之標題化合物(與另一批相同規模者合併，2.0 g，21%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.50 (br s, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 6H), 7.19 - 7.25 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H), 5.41 - 5.52 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 3.80 (s, 6H), 3.38 (dd, *J* = 9.00, 5.0 Hz, 1H), 3.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.55 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.13 - 2.24 (m, 1H), 1.89 - 2.09 (m, 3H), 1.29 - 1.40 (m, 1H)。

實例 38

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇，中間物 78



步驟 1：[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲醇

【0358】 將中間物 **75** (4.50 g, 8.73 mmol)溶解於乙醇(45 mL)中且使反應混合物冷卻至 0℃。添加 HCl (12 M, 1 mL)於乙醇(15 mL)中之溶液，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加 TEA (6 mL)且將溶劑蒸發。藉由矽膠層析(10%-50% EtOAc/PE)純化粗製化合物，提供[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲醇(3.30 g, 94%)。^{1}H NMR $CDCl_3$) δ 8.44 - 8.25 (m, 1H), 6.22 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.72 (br s, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 1H), 1.12 - 1.02 (m, 18H)。

步驟 2：[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲醇

【0359】 將[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺

基]-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲醇(3.30 g, 8.22 mmol)溶解於甲醇(15 mL)及 TEA (997 mg, 9.86 mmol)中。添加10%碳載鈀(84 mg, 0.822 mmol)，且將反應混合物在氫氣(15 psi)下在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物過濾且將濾液蒸發。藉由矽膠層析(20:1 至 2:1 EtOAc / PE)純化粗製化合物，提供[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲醇(3.00 g, 95%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 5.93 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (qd, *J* = 7.0, 14.0 Hz, 1H), 4.36 (q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 2H), 2.47 (td, *J* = 8.5, 13.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.36 (td, *J* = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 18H)。

步驟 3 及步驟 4：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇，中間物 78

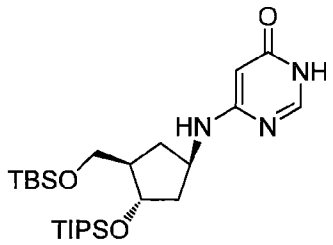
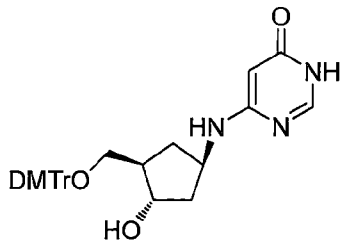
【0360】 標題化合物係自[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)-2-三異丙基矽基氧基-環戊基]甲醇遵循實例 6 步驟 2 及步驟 3 中所闡述之程序來製備。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1 H), 8.45 (s, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.33 (m, 6H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 5.40 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.57 (m, 1H), 4.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.34 (dd, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 2H), 2.10 - 2.24 (m, 2H),

1.84 (dt, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 1.08 - 1.17 (m, 1H)。

實例 38A

【0361】 下文所列示之化合物係如實例 38 中所闡述，遵循步驟 1、步驟 3 及步驟 4，用下表中所示之起始物質取代**中間物 75** 來製備。

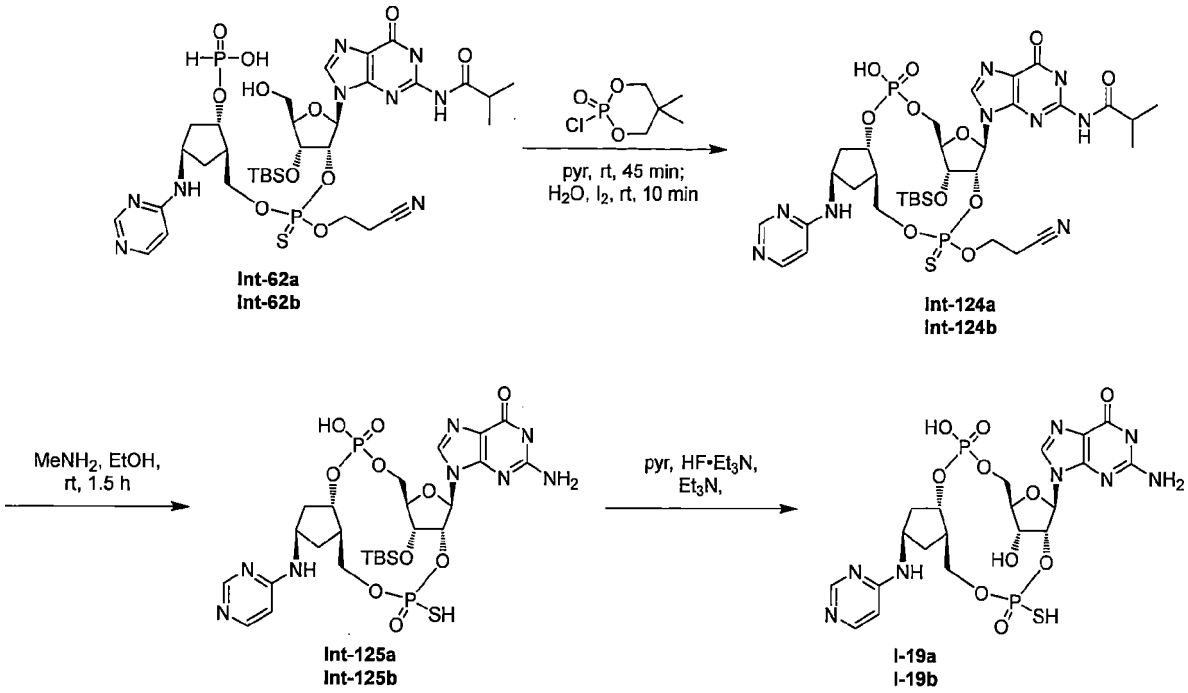
【0362】

起始物質	中間物
	
Int-156	**Int-157**

實例 39

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-19a、I-19b



步驟 1：*N*-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或

_N_-{9-[(5_R_,7_R_,8_R_,10_S_,12a_R_,14_R_,15a_S_,16_R_)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 124a 及中間物 124b

【0363】 將中間物 **62a** (120 mg, 0.138 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，在真空下乾燥 10 min 且在氬氣氛圍下溶解於吡啶(5.00 mL)中。添加 2-氯-5,5-

二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(92.6 mg, 0.482 mmol)，且將反應混合物攪拌 45 min。添加水(0.087 mL, 4.82 mmol)及碘(45.5 mg, 0.180 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 10 min。添加於水(0.5 mL)中之硫代硫酸鈉(29.2 mg, 0.179 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 15 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(15 mL)濃縮殘餘物，接著在真空下乾燥 15 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 124a** (90 mg, 75%)。LCMS (AA)：*m/z* = 870.3 (M+H)。

【0364】 將**中間物 62b** (125 mg, 0.143 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，在真空下乾燥 10 min 且在氬氣氛圍下溶解於吡啶(5.00 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(96.5 mg, 0.502 mmol)，且將反應混合物攪拌 45 min。添加水(0.0904 mL, 5.02 mmol)及碘(47.4 mg, 0.186 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 10 min。添加於水(0.5 mL)中之硫代硫酸鈉(30.4 mg, 0.186 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 15 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(15 mL)濃縮殘餘物，接著在真空下乾燥 15 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-80% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 124b** (82 mg, 66%)。LCMS (AA)：*m/z* = 870.3 (M+H)。

步驟 2：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁*基*(二甲基)矽基]氧基}-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞

甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁*基*(二甲基)矽基]氧基}-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 125a 或中間物 125b

【0365】 將**中間物 124a** (90 mg, 0.1035 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，3.10 mL，24.9 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-60% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 125a** (62 mg, 80%)。LCMS (AA)：*m/z* = 747.2 (M+H)。

【0366】 將**中間物 124b** (80 mg, 0.0920 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，2.76 mL，22.2 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-60% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 125b** (60 mg, 87%)。LCMS (AA)：*m/z* = 747.2 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二

氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-19a 或 I-19b

【0367】 於聚丙烯管中將**中間物 125a** (60 mg, 0.0804 mmol)溶解於吡啶(0.402 mL, 4.97 mmol)中且添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.0668 mL, 0.402 mmol)，之後添加 TEA (1.00 mL, 7.10 mmol)。將反應混合物密封且在室溫下攪拌隔夜。用水(2.0 mL)稀釋反應混合物。接著添加於水(2.00 mL)中之 $CaCl_2$ (111 mg, 0.964 mmol)。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 1.5 h。經由矽藻土過濾懸浮液且將矽藻土用水(5×5 mL)洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物且在真空下乾燥 30 min。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-10% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-19a** (38 mg, 57%)。LCMS (AA): m/z = 633.2 (M+H)。^1H NMR (D_2O) δ 8.49 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.57 - 5.47 (m, 1H), 4.70 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.43 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.27 - 4.15 (m, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 10H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 15H)；^{31}P

NMR (D_2O) δ 53.02 (s, 1P), -0.79 (s, 1P)。

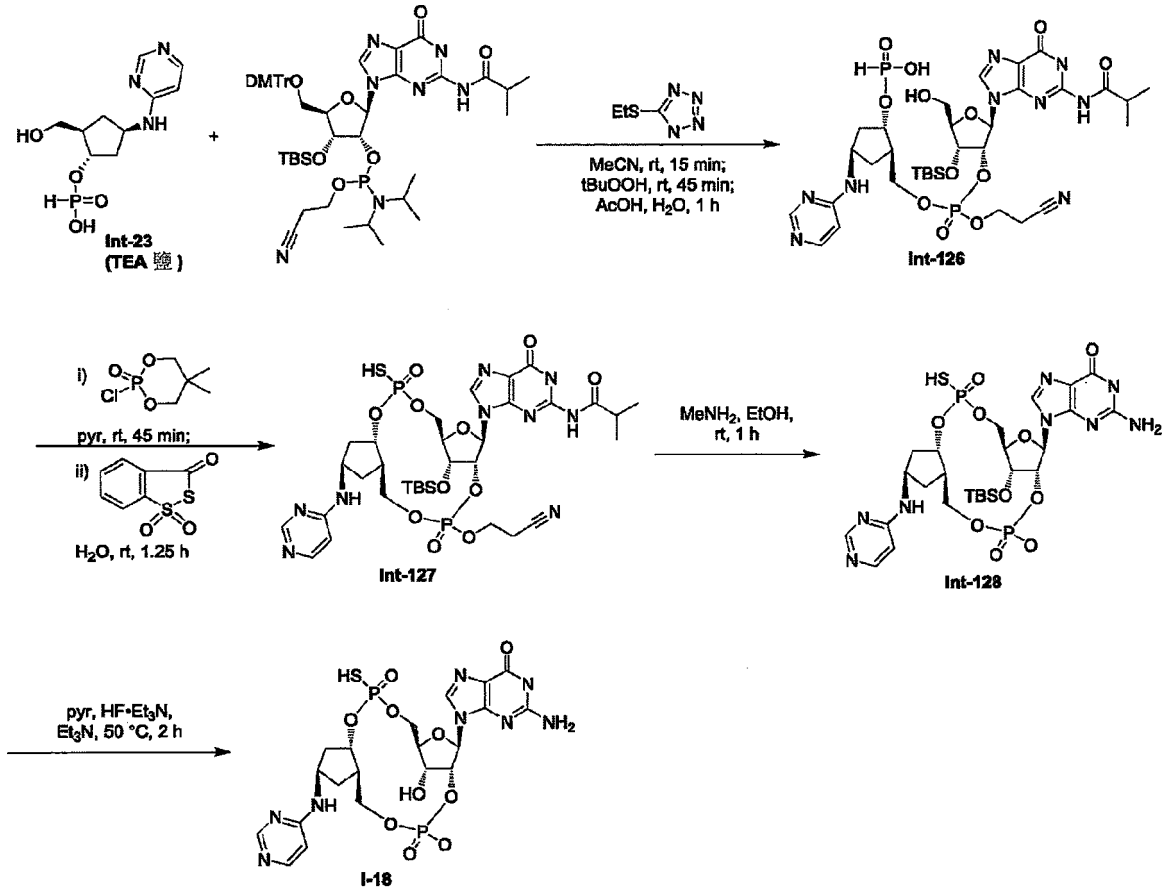
【0368】 於聚丙烯管中將**中間物 125b**(60 mg, 0.0804 mmol)溶解於吡啶(0.402 mL, 4.97 mmol)中且添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.0668 mL, 0.402 mmol)，之後添加 TEA (1.00 mL, 7.10 mmol)。將反應混合物密封且在 50℃ 下攪拌 8 h。使反應混合物冷卻至室溫且用水(2.0 mL)稀釋。添加於水(2.00 mL)中之 $CaCl_2$(111 mg, 0.964 mmol)。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 1.5 h。經由矽藻土過濾懸浮液且將矽藻土用水(5x5 mL)洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物且在真空下乾燥 30 min。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-10% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-19b** (22 mg, 33%)。LCMS (AA): *m/z* = 633.2 (M+H)。^1H NMR (D_2O) δ 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.62 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.48 (ddd, *J* = 4.0, 8.3, 12.7 Hz, 1H), 4.86 - 4.80 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 10H), 2.52 - 2.38 (m, 2H), 2.32 - 2.10 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 15H)^{31}P NMR (D_2O) δ 57.47 (s, 1P), -0.86 (s, 1P)。

實例 40

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫

-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-18



步驟 1：[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-(羥基甲基)-2-[2-(2-甲基丙醯基胺基)-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基]氧基-(2-氰基乙氧基)磷醯基]氧基甲基]-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸

【0369】 中間物 23 TEA 鹽係使用實例 47 之步驟 4

及步驟 5 自**中間物 30** 來製備。

【0370】 [(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-(羥基甲基)-2-[2-(2-甲基丙醯基胺基)-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基]氧基-(2-氰基乙氧基)磷醯基]氧基甲基]-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸(**中間物 126**)係自中間物 23-TEA 鹽及如實例 14 步驟 1 中所闡述之 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 856.3 (M+H)。

步驟 2：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-18

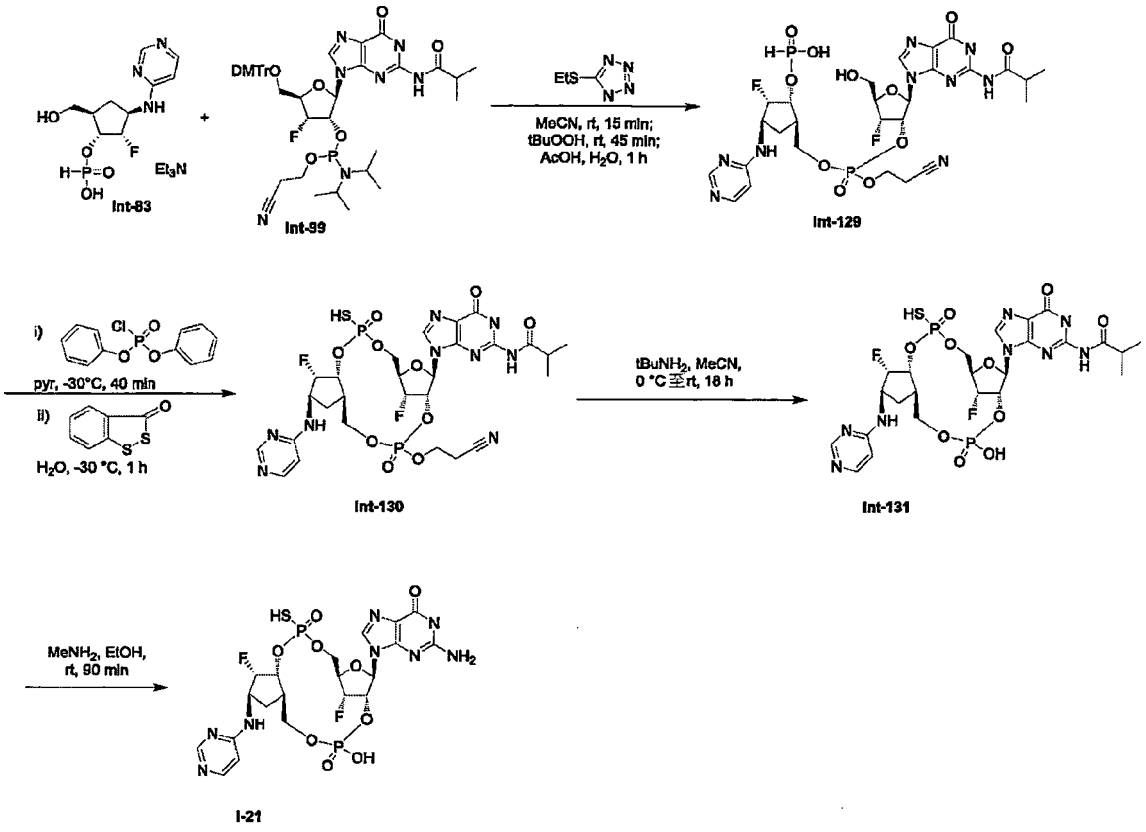
【0371】 標題化合物係使用實例 31 步驟 2 至步驟 4 中所闡述之程序自[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-5-(羥基甲基)-2-[2-(2-甲基丙醯基胺基)-6-側氧基-1H-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基]氧基-(2-氰

基乙氧基)磷醯基]氧基甲基]-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸(**中間物 126**)來製備。觀察到單一非鏡像異構物且在步驟 2 中分離。LCMS (AA)：*m/z* = 633.2 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.48 (br s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 4.98 (quin, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.99 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 11H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 16H)；^{31}P NMR (D_2O) δ = 51.83 (s, 1P), -3.21 (s, 1P)。

實例 41

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-21



步驟 1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 129

【0372】 標題化合物係自**中間物 99** 及**中間物 83** 遵循實例 14 步驟 1 中所闡述之程序來製備，以提供**中間物 129** LCMS (AA)：*m/z* = 762.2 (M+H)。

步驟 2：N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物130

【0373】 標題化合物係自**中間物129**遵循實例52步驟2中所闡述之程序來製備，以提供**中間物130**。觀察到單一異構物且分離。LCMS (AA)：*m/z* = 776.2 (M+H)。

步驟3：N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物131

【0374】 將**中間物130** (44.0 mg, 0.057 mmol)於ACN (0.50 mL)中之溶液冷卻至0℃且添加第三丁基胺(8.30 mg, 0.012 mmol)。將反應混合物在0℃下攪拌2.5 h，接著使其升溫至室溫且攪拌18 h。將反應混合物濃縮且藉由逆相急驟管柱層析(於碳酸氫銨水溶液(5 mM)中之10%-100%

ACN)進行純化，提供呈白色固體之**中間物 131** (5.4 mg, 13%)。LCMS (AA)：*m/z* = 723.1 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-10-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮 I-21

【0375】 在氮氣氛圍下將**中間物 131** (5.40 mg, 0.007 mmol)溶解於甲胺(33%於乙醇中，0.093 mL，0.747 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物濃縮，接著溶解於三乙基銨緩衝液中且濃縮(3x5 mL)。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-15% ACN)純化粗製化合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 I-21 (3.3 mg, 59%)。LCMS (AA)：*m/z* = 653.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.61-8.73 (m, 1H), 8.05-8.17 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.57-6.72 (m, 1H), 6.07 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.62 (dtd, *J*=27.0, 9.1, 3.3 Hz, 1H), 5.45 (dd, *J*=53.6, 3.3 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J*=51.6, 3.2 Hz, 1H), 4.76-4.96 (m, 2H), 4.53 (ddd, *J*=11.5, 6.6, 3.2 Hz, 2H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.95-4.08 (m,

2H), 3.20 (d, *J*=7.3 Hz, 6H), 2.53-2.67 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 1H), 1.28 (t, I = 7.3 Hz, 9H)。^{31}P NMR (D_2O) δ：54.62 (s, 1P), -1.59 (s, 1P)。

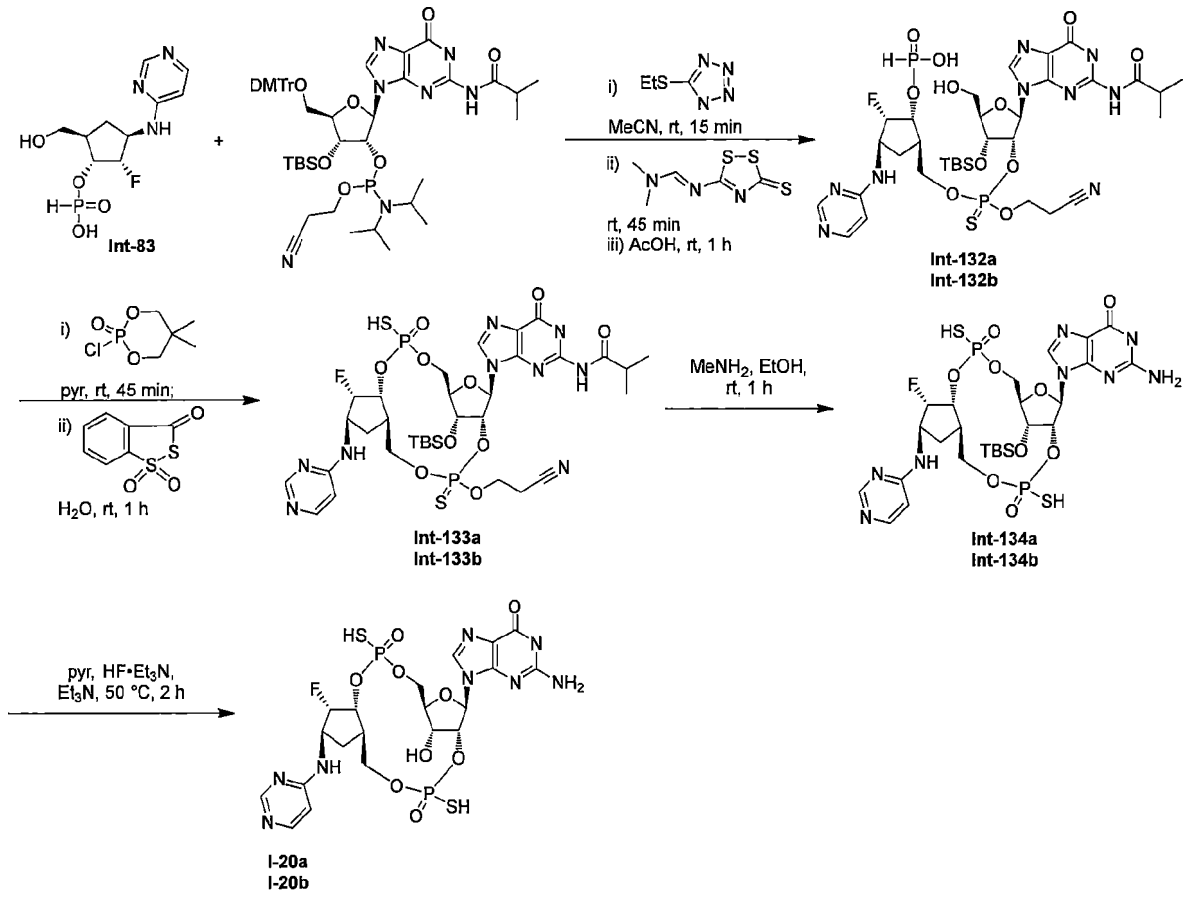
實例 42

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-20a 及 I-20b



步驟 1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯或(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 132a 及中間物 132b

【0376】 標題化合物係遵循實例 31 步驟 1 中所闡述

之程序，用**中間物 83**取代**中間物 23**來製備，提供作為第一溶離峰之**中間物 132a**，LCMS (AA)：*m/z* = 890.3 (M+H)及作為第二溶離峰之**中間物 132b**，LCMS (AA)：*m/z* = 890.3 (M+H)。

步驟 2 至步驟 4：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-20a

【0377】 標題化合物係自**中間物 132a** 遵循實例 31 步驟 2 至步驟 4 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 667.0 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.41 (s, 1H), 7.99 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 4.2, 8.5, 10.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.14 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.62 - 2.49 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ = 54.45 (s, 1P), 52.40 (s, 1P)。

步驟 2 至步驟 4：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二

氫-6*H*-噁吟-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁吟-6-酮，I-20b

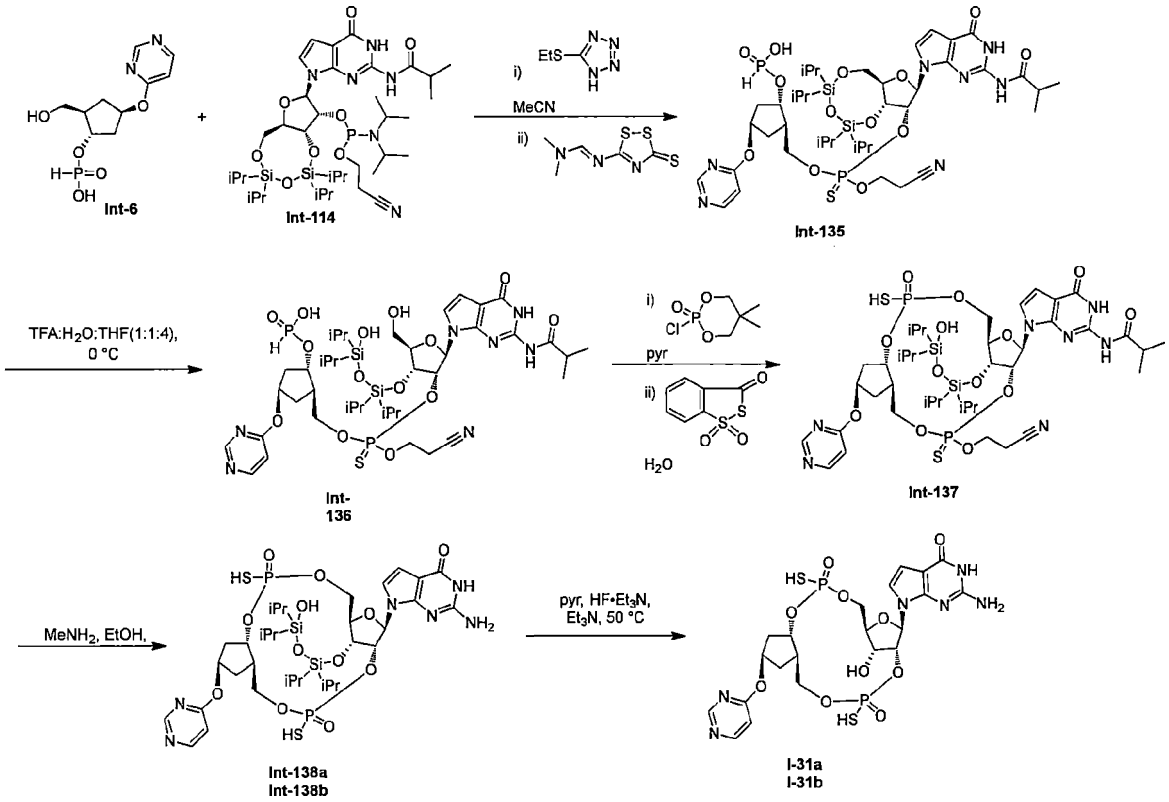
【0378】 標題化合物係自中間物 **132b** 遵循實例 31 步驟 2 至步驟 4 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 667.0 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.47 (s, 1H), 7.92 (br d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.54 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.62 (ddd, *J* = 4.0, 8.4, 12.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 52.7 Hz, 1H), 5.04 - 4.89 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 3H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 1.57 (br d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.51 (s, 1P)。

實例 43

2-胺基-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十

四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或2-胺基-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或2-胺基-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，I-31a及I-31b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[2-(異丁醯基胺基)-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2,2,4,4-四異

丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[2-(異丁醯基胺基)-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 135

【0379】 將**中間物 6** (598 mg, 2.06 mmol)及**中間物 114** (1.83 g, 2.30 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (7.52 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(801 mg, 6.15 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×6 mL)，將殘餘物溶解於 ACN(3.42 mL)中且在氬氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(505 mg, 2.46 mmol)添加至反應混合物，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-80% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 135** (206 mg, 10%)。LCMS (FA)：*m/z* = 1000.4 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四

異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-4-側氧基-3,4-二氫-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 136

【0380】 將**中間物 135** (204 mg, 0.20 mmol)溶於 THF (2.3 mL)及水(0.57 mL)中且冷卻至 0℃。逐滴添加 TFA (0.57 mL, 7.50 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 2 h。逐份添加碳酸氫鈉(930 mg, 11.0 mmol)，之後添加水及 EtOAc。使反應混合物升溫至室溫且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-60% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 136** (155 mg, 75%)。LCMS (FA)：*m/z* = 1018.4 (M+H)。

步驟 3：N-{7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-4-側氧

基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-4-側氧基-4,7-二氫-3*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 137

【0381】 自無水吡啶(3×5 mL)濃縮中間物 **136** (154 mg, 0.15 mmol)，在真空下乾燥 10 min 且在氬氣氛圍下溶解於吡啶(3.03 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(97.7 mg, 0.53 mmol)，且將反應混合

物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.10 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(37.7 mg, 0.18 mmol)，接著在室溫下繼續攪拌 1 h。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(36.3 mg, 36.0 μmol)且繼續攪拌 10 min。將反應混合物濃縮且自甲苯濃縮。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-40% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之略微不純的**中間物 137** (204 mg)。LCMS (FA)：*m/z* = 1032.3 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜

環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，中間物 138a 及 138b

【0382】 將中間物 **137** (216 mg, 0.21 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，10.4 mL，83.7 mmol)中，且使反應混合物在氮氣氛圍下在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供作為第二溶離峰之**中間物 138a** (67 mg, 34%)。LCMS (AA)：*m/z* = 909.4 (M+H)及作為第三溶離峰之**中間物 138b** (22 mg, 11%)。LCMS (AA)：*m/z* = 909.4 (M+H)。

步驟 5：2-胺基-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧

雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮或

2-胺基-7-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,7-二氫-4*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-酮，I-31a

【0383】 於丙烯管中將**中間物 138a** (67.0 mg, 0.07 mmol)懸浮於吡啶(0.37 mL)及 TEA (0.92 mL)中。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.06 mL, 0.37 mmol)並將管密封，且將反應混合物在 50℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且添加水(1.38 mL)，之後逐滴添加氯化鈣(170 mg, 1.47 mmol)於水(1.38 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min，接著經由矽藻土過濾且用水(5 × 3 mL)沖洗矽藻土。將濾液濃縮，獲得白色固體。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-15% ACN)純化粗製混合物，提供呈 *N,N*-二乙基乙胺鹽之 I-31a (37 mg, 56%)。LCMS (AA): *m/z* = 648.9 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.31

(d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 58.48 (s, 1P), 54.33 (s, 1P)。

實例 43A

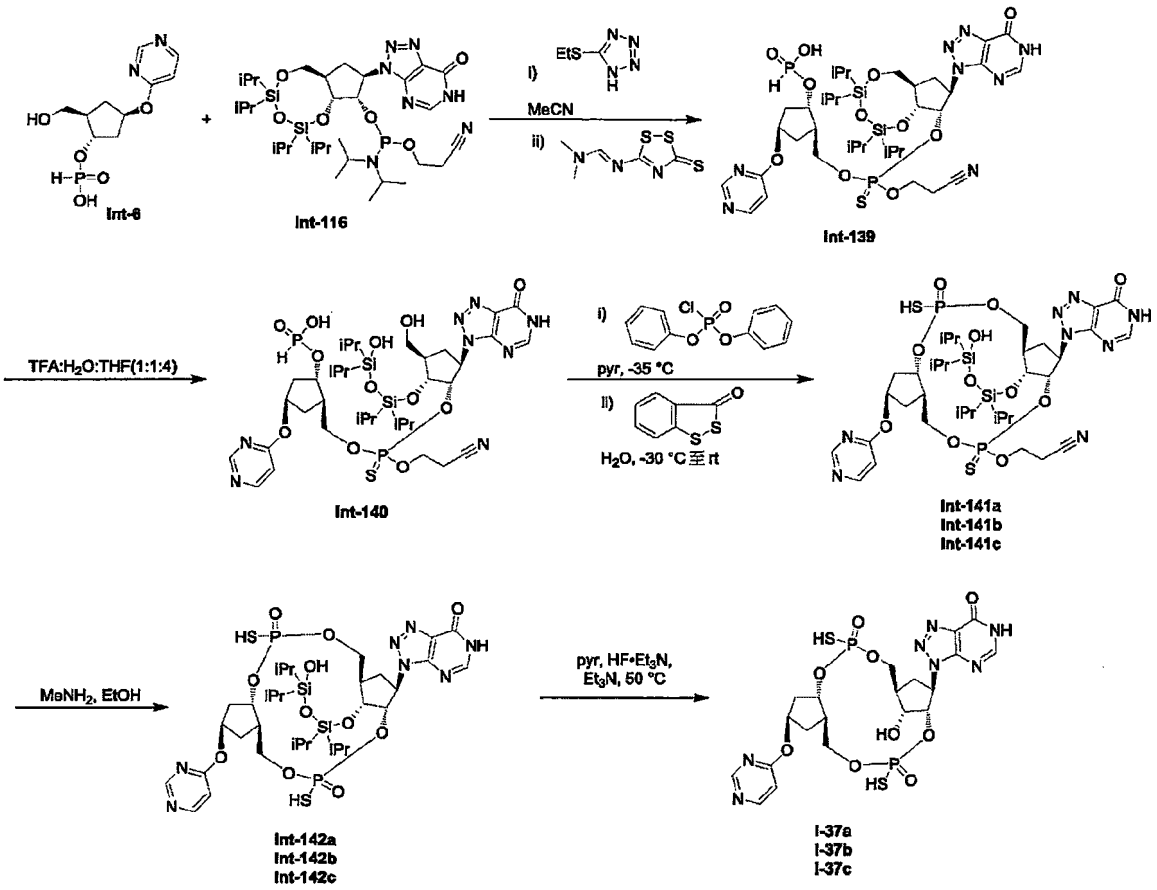
【0384】 下文所列示之化合物(I-31b)係如實例 43 中所闡述以步驟 5 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 138a** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-31b	Et_3N	**中間物 138b**	LCMS (AA)：m/z = 648.9 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.51 - 5.43 (m, 1H), 5.28 (dt, J = 4.2, 8.9 Hz, 1H), 4.99 (quin, J = 6.3 Hz, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 4.42 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.60 - 2.47 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.13 (s, 1P), 52.70 (s, 1P)。

實例 44

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-

二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，I-37a、I-37b及I-37c



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基){[(6a*R*,8*R*,9*S*,9a*R*)-2,2,4,4-四異丙基-8-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)六氫環戊[f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基){[(6a*R*,8*R*,9*S*,9a*R*)-2,2,4,4-四異丙基-8-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)六氫環戊[f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 139

【0385】 將中間物 6 (350 mg, 1.28 mmol)及中間物

116 (1.10 g, 1.55 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (4.78 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(510 mg, 3.92 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×5 mL)，將殘餘物溶解於 ACN (2.18 mL)中且在氬氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 40 min。將((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(321 mg, 1.56 mmol)添加至反應混合物，且在室溫下繼續攪拌 1.5 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-75% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 139** (904 mg, 77%)。LCMS (FA)：*m/z* = 915.4 (M+H)。

步驟 2：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基){[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(羥基甲基)-2-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-5-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)環戊基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基){[(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(羥基甲基)-2-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-5-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)環戊基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 140

【0386】 將中間物 **139** (903 mg, 0.99 mmol)溶於 THF

(9.03 mL)及水(2.05 mL)中且冷卻至 0℃。逐滴添加 TFA (2.05 mL, 27.1 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 2.5 h。逐份添加碳酸氫鈉(3.12 g, 37.1 mmol)，之後添加水。將混合物攪拌 5 min，接著使其升溫至室溫且萃取至 EtOAc 中。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 140** (580 mg, 63%)。LCMS (FA)：*m/z* = 933.3 (M+H)。

步驟 3：3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-7-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈或

3-{[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-7-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈或

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-7-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫

-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈或

3-{[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-7-(7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-10-基]氧基}丙腈，中間物 141a、141b 及 141c

【0387】 在-35℃下將氯磷酸二苯基酯(2.77 mL, 13.3 mmol)添加至吡啶(36.7 mL)。自無水吡啶(2×5 mL)濃縮中**間物 140** (550 mg, 0.59 mmol)，溶於 DCM (14.7 mL)及吡啶(7.33 mL)中且經 20 min 添加至反應混合物。將反應混合物在-35℃下攪拌 40 min。在-30℃下添加 3*H*-1,2-苯并二硫雜環戊烯-3-酮(220 mg, 1.31 mmol)及水(0.29 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。在 0℃下添加於水中之硫代硫酸鈉(2.93 mg, 18.0 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 5 min。藉由蒸發去除揮發性溶劑且藉由逆相急驟管柱層析(於碳酸氫銨水溶液(5 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供作為第一溶離之略微不純產物之**中間物 141a** (90 mg, 16%)、作為第二溶離之非鏡像異構物混合物之**中間物 141b** (一個主要及一個次要，60 mg，11%)及作為第三溶離之略微不純產物之**中間物 141c** (181 mg, 32%)。LCMS (FA)：*m/z* = 947.3 (M+H)。

步驟 4：3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-

[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，中間物 142a

【0388】 在氮氣氛圍下將**中間物 141a** (110 mg, 0.12 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，1.31 mL，10.5 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。將反應混合物濃

縮且在真空下乾燥 10 min。藉由逆相急驟管柱層析(於碳酸氫銨水溶液(5 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供中間物 142a (42 mg, 40%)。LCMS (AA)：*m/z* = 894.2 (M+H)。

步驟 5：3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-

基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮中間物 142b

【0389】 以與中間物 141a 相同之方式處理中間物 142a。藉由逆相急驟管柱層析(於碳酸氫銨水溶液(5 mM)中之 10%-100% ACN)進行純化提供作為第二溶離峰之中間物 142b。LCMS (AA)：*m/z* = 894.2 (M+H)。

步驟 6：3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子

基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，中間物 142c

【0390】 以與中間物 141a 相同之方式處理中間物 141c。藉由逆相急驟管柱層析(於碳酸氫銨水溶液(5 mM)中之 10%-100% ACN)進行純化提供作為第二溶離峰之中間物 142c。LCMS (AA)：*m/z* = 894.2 (M+H)。

步驟 7：3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-

2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，I-37a、I-37b及I-37c

【0391】 下文所列示之化合物係如實例43中所闡述以步驟5開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物138a**來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS資料	NMR資料
I-37a	Et_3N	**中間物142a**	LCMS (AA)：m/z = 634.1 (M+H)。	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.70 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.49 (q, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H),4.92 - 4.88 (m, 1H), 4.62 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.49 (m, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (ddd, *J* = 4.0, 8.8, 13.3 Hz, 1H), 1.50 - 1.42 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (MeOD) δ 59.83 (s, 1P), 54.96 (s, 1P)。
I-37b	Et_3N	**中間物142b**	LCMS (AA)：m/z = 634.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.41 (m, 2H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 5.01 - 4.94 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.3 Hz, 13H), 2.72 - 2.41 (m, 7H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 20H)；^{31}P NMR (MeOD) δ 60.45 (s, 1P), 54.70 (s, 1P)。

I-37c	Et_3N	中間物 **142c**	LCMS (AA)：m/z = 634.1 (M+H)。	^1H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 5.52 - 5.40 (m, 2H), 5.26 (dt, *J* = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 2.8, 7.4, 10.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.4 Hz, 12H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.39 (m, 6H), 1.65 - 1.54 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 53.45 (s, 1P), 52.04 (s, 1P)。

實例 45

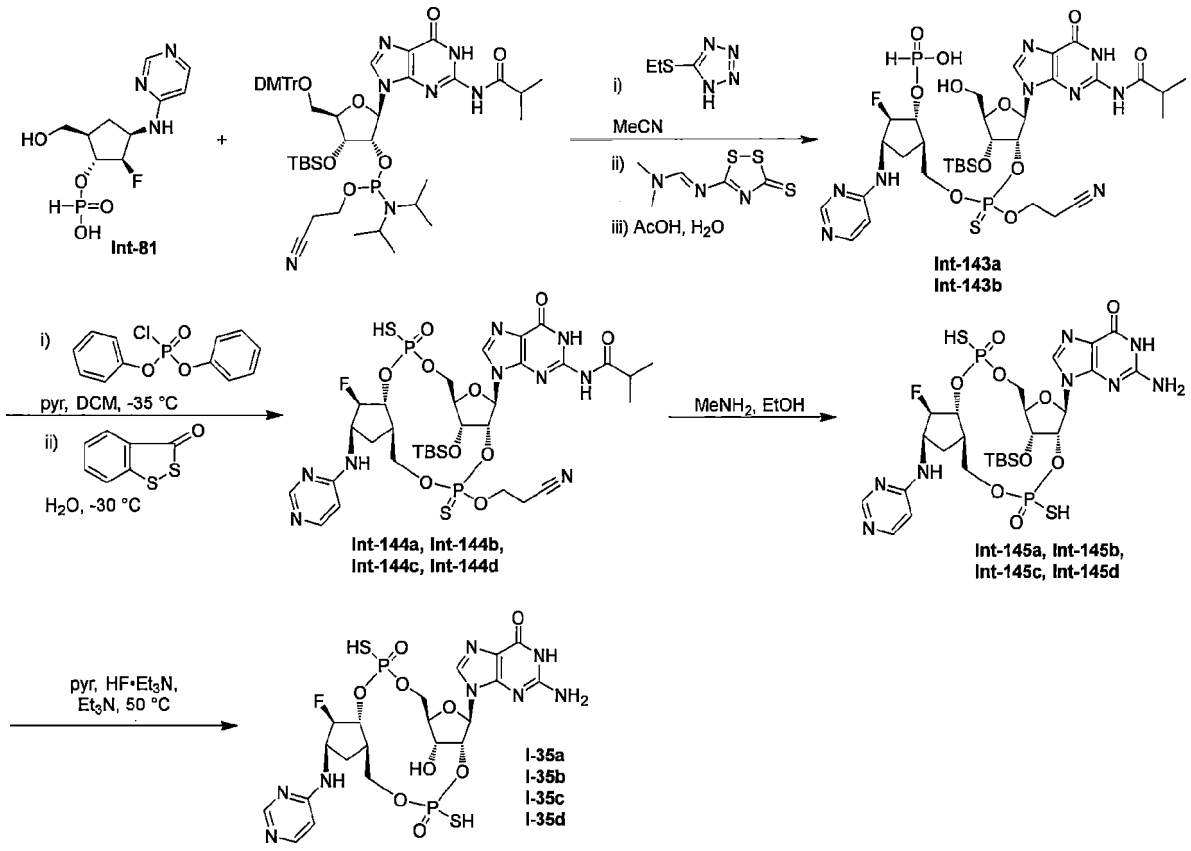
2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺

基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-35a、I-35b、I-35c及I-35d



步驟1：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-氫膦酸5-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯及(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-氫膦酸5-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物

143a 及 143b

【0392】 將(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯(**中間物 81**)(447 mg, 1.53 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(1.79 g, 1.84 mmol)合併，且溶解於無水乙腈中並濃縮至乾燥(3x20 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN(6.11 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(652 mg, 5.01 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x10 mL)，接著溶解於 ACN (2.78 mL)中且在氬氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 40 min。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(410 mg, 2.00 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。將殘餘物溶解於乙酸(6.62 mL, 115 mmol)及水(1.65 mL)中，且在室溫下攪拌 30 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(2x15 mL)濃縮殘餘物，接著在真空下乾燥 10 min。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 25%-45% MeOH、於 DCM 中之 0-40% MeOH 及於 DCM 中之 25%-40% MeOH)將粗製化合物純化 3 次，提供在第一溶離峰中之中間物 143a (310 mg, 39%)及在第二溶離峰中之**中間物 143b** (350 mg, 44%)。LCMS (AA)：*m/z* = 890.3 (M+H)。

步驟 2：N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,

16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 144a、144b、144c 及 144d

【0393】 在-30℃下將氯磷酸二苯基酯(0.70 mL, 3.37 mmol)添加至吡啶(12.0 mL)。將**中間物 143a** (150 mg, 0.17 mmol)於 DCM (8.00 mL)及吡啶(2.00 mL)中之溶液添加至反應混合物。將反應混合物在-35℃下攪拌 40 min。在-30℃下添加 3*H*-1,2-苯并二硫雜環戊烯-3-酮(56.7 mg, 0.34 mmol)及水(0.12 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。在0℃下添加於水中之硫代硫酸鈉(675 mg, 0.41 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 5 min。藉由蒸發去除揮發性溶劑且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-90% MeOH 及於 DCM 中之 0-25% MeOH)將殘餘物純化兩次，之後進行逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-65% ACN)，提供作為在第一溶離峰中之不純混合物之**中間物 144a** (50 mg, 33%)，及作為第二溶離峰之**中間物 144b** (103 mg, 68%)。LCMS (AA)：*m/z* = 904.2 (M+H)。

【0394】 以與上文程序類似之方式處理來自步驟 1 之**中間物 143b** (343 mg, 0.39 mmol)，提供作為第一溶離峰之**中間物 144c** (180 mg, 52%)及作為第二溶離峰之**中間物 144d** (10 mg, 2.9%)。

步驟 3：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)

-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 145a

【0395】 在氮氣氛圍下將**中間物 144a** (100 mg, 0.11 mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，3.32 mL，26.7 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-45% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 145a** (48 mg, 67%)。LCMS (AA)：*m/z* = 781.2 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊

[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*R*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁呤-6-酮，I-35a

【0396】 於聚丙烯管中，將**中間物 145a** (58 mg, 0.07 mmol)懸浮於吡啶(0.45 mL)中。添加三乙胺三氫氟酸鹽(45.0 μL, 0.27 mmol)，之後添加 TEA (0.67 mL)。將反應混合物在 50℃下攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且添加水(1.30 mL)，之後逐滴添加氯化鈣(238 mg, 2.06 mmol)於水(1.00 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min，接著經由矽藻土過濾且用水(5×5 mL)沖洗矽藻土。將

濾液濃縮，獲得白色固體。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-10% ACN)純化粗製混合物，提供呈 *N,N*-二乙基乙胺鹽形式之 **I-35a** (6.48 mg, 10%)。LCMS (AA)：*m/z* = 667.2 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.06 - 7.97 (m, 1H), 6.85 - 6.73 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 2H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.42 (m, 1H), 4.27 - 4.06 (m, 3H), 3.85 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.65 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 1H) 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.63 (s, 1P), 52.99 (s, 1P)。

實例 45a

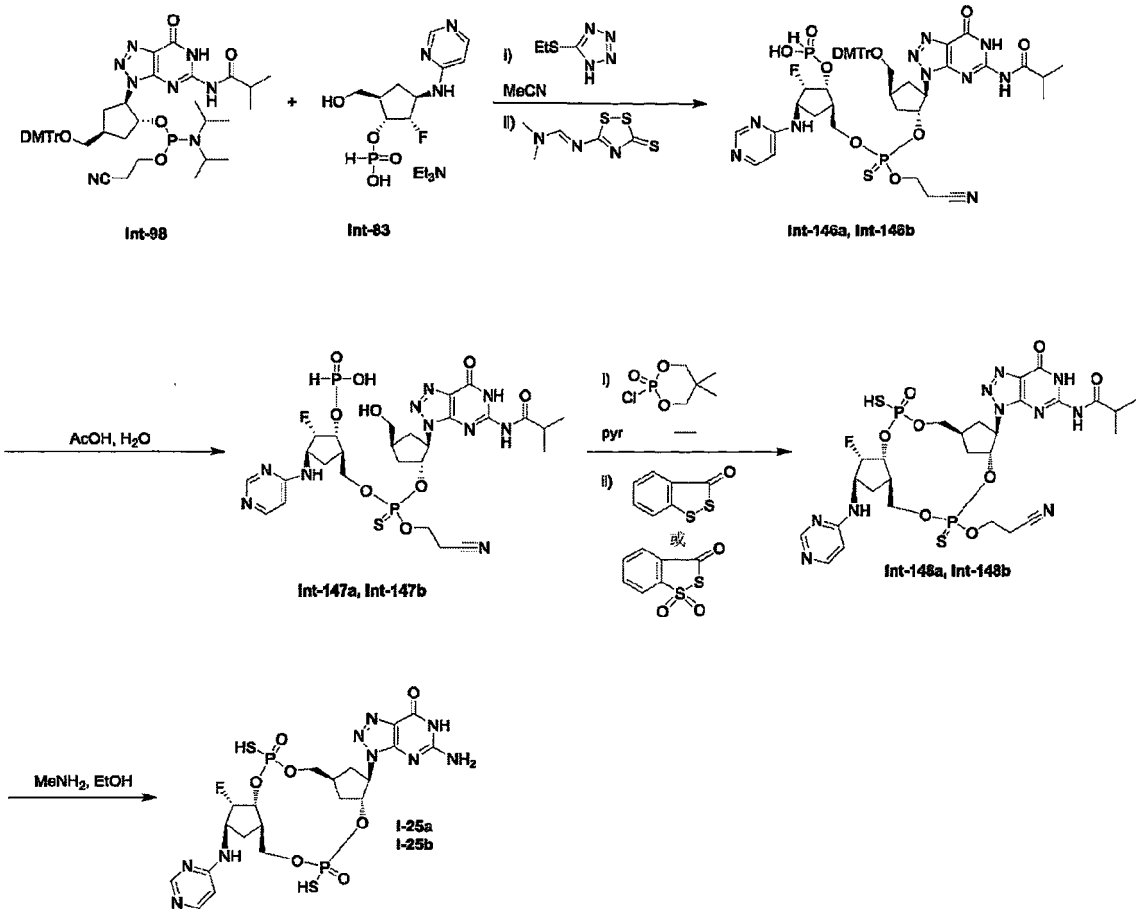
【0397】 下文所列示之化合物係如實例 45 中所闡述以步驟 3 開始，用下表中所示之起始物質取代中**間物 144a** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-35b	Et_3N	**中間物 144b**	LCMS (AA)：m/z = 667.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.48 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.49 - 5.41 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 51.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.81 (m, 1H), 4.80 - 4.55 (m, 2H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.55 - 2.42 (m, 1H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.26 (s, 1P), 53.06 (s, 1P)。
I-35c	Et_3N	**中間物 144c**	LCMS (AA)：m/z = 667.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.45 (ddd, *J* = 4.3, 8.5, 12.7 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 50.4 Hz, 1H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.44 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.16 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.53 - 2.36 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ = 58.99 (s, 1P), 54.31 (s, 1P)。
I-35d	Et_3N	**中間物 144d**	LCMS (AA)：m/z = 667.1 (M+H)。	^{1}H NMR (D_2O) δ = 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.40 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 53.3 Hz, 1H), 4.91 - 4.64 (m, 3H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 24H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.68 - 1.46 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 36 H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.30 (s, 1P), 53.09 (s, 1P)

實例 46

5-胺基-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫

-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或5-胺基-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或5-胺基-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或5-胺基-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，I-25a 及 I-25b



步驟 1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*S*)-({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]環戊基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯及(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*R*)-({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]環戊基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 146a 及 146b

【0398】 將[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧

啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸，*N*,*N*-二乙基乙胺鹽(**中間物 83**)(420 mg, 1.07 mmol)及**中間物 98** (1.20 g, 1.40 mmol)合併，溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x20 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN(3.70 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(348 mg, 2.68 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x10 mL)，接著溶解於 ACN (1.80 mL)中且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(264 mg, 1.28 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物蒸發。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-100% ACN)將粗製化合物純化為作為第一溶離峰之**中間物 146a** (260 mg, 23%)及作為第二溶離峰之**中間物 146b** (250 mg, 22%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1061.1 (M-H)。

步驟 2：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(羥基甲基)-2-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]環戊基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯或

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(1*R*,2*R*,4*S*)-4-(羥基甲基)-2-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]環戊基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯(中間物 147a 及 147b)

【0399】 將**中間物 146a** (260 mg, 0.25 mmol)溶解於乙酸(4.46 mL)及水(1.12 mL)中，且在室溫下攪拌 1 h。將溶劑蒸發且自甲苯(3×)濃縮殘餘物。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-45% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 147a** (140 mg, 75%) LCMS (AA)：*m/z* = 759.0 (M+H)。

【0400】 以與上文相同之方式處理**中間物 146b**，提供**中間物 147b** LCMS (AA)：*m/z* = 759.0 (M+H)。

步驟 3：N-{3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基

-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺(中間物 148a 及 148b)

【0401】 將**中間物 147a** (140 mg, 0.19 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x約 5 mL)，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(2.66 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(124 mg, 0.65 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加水(0.12 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮(47.0 mg, 0.28 mmol)，且將反應混合物在氮氣下在室溫下攪拌 2.5 h。添加甲苯且將混合物濃縮，接著自甲苯(3x25 mL)濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-50% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 148a** (40 mg, 28%)。LCMS (AA)：*m/z* = 773.0 (M+H)。

【0402】 將**中間物 147b** (100 mg, 0.13 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x約 2 mL)，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(1.90 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(88.7 mg, 0.46 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加水(83.0

μL, 4.61 mmol)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(40.0 mg, 0.20 mmol)，且將反應混合物在氮氣下在室溫下攪拌 2.5 h。添加甲苯且將混合物濃縮，接著自甲苯(3 × 25 mL)濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-50% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 148b** (90 mg, 88%)。LCMS (AA)：*m/z* = 773.0 (M+H)。

步驟 4：5-胺基-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*S*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊[d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*R*,5*S*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-4*H*-5,8-橋亞甲基環戊 d][1,3,7,9,2,8]四氧雜二

磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，I-25a 及 I-25b

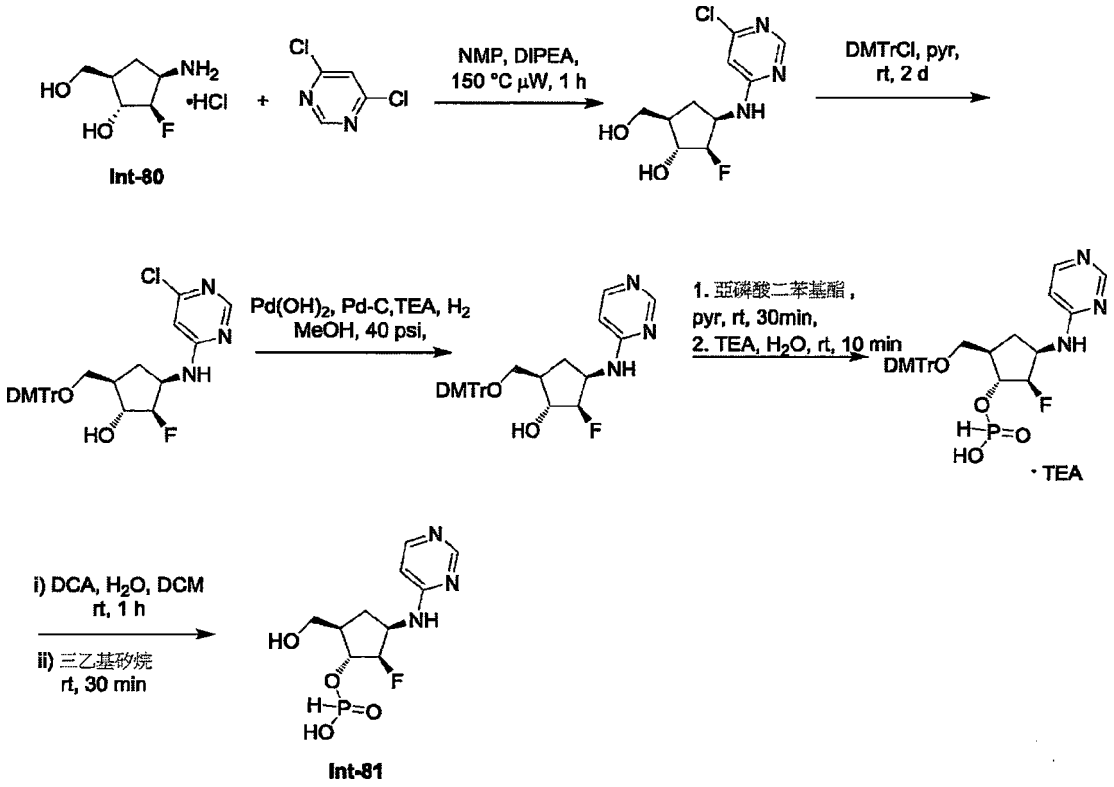
【0403】 將中間物 **148a** (30 mg, 39.0 μmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，1.16 mL，9.32 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 90 min。將反應混合物濃縮且添加含有 1% ACN 之 10 mM 三乙基乙酸銨(50 mL)並蒸發(2×)。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-12% ACN)純化粗製化合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-25a** (12 mg, 35%)。LCMS (AA): *m/z* = 650.0 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.37 (s, 1H), 7.92 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.44 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 5.04 (dd, *J* = 3.9, 49.5 Hz, 1H), 4.95 - 4.88 (m, 1H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 4.34 - 4.22 (m, 1H), 4.14 (ddd, *J* = 3.4, 7.4, 10.3 Hz, 1H), 3.92 (br s, 2H), 3.80 (dt, *J* = 4.6, 9.7 Hz, 1H), 3.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 10H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 15H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.62 (s, 1P), 51.97 (s, 1P)。

【0404】 以與上文程序類似之方式處理中間物 **148b**，提供呈 *N,N*-二乙基乙胺鹽形式之 **I-25b**。LCMS (AA)：*m/z* = 650.0 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.44 (s, 1H), 7.92 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.44 (td, *J* = 8.3, 16.4 Hz, 1H), 5.21 - 4.85 (m, 4H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.15 - 4.01 (m, 3H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H),

2.32 - 2.08 (m, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.20 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.56 (s, 1P), 53.85 (s, 1P)。

實例 47

[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸，中間物 81



步驟 1：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-氟-5-(羥基甲基)環戊-1-醇

【0405】 將 4,6-二氯嘧啶(1.13 g, 7.56 mmol)溶解於 NMP (7.77 mL)及 DIPEA (3.30 mL, 18.9 mmol)中。添加(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-胺基-2-氟-5-(羥基甲基)環戊-1-醇鹽酸鹽(**中間物 80**，1.17 g，6.30 mmol)。將反應混合物在微波輻射下在 150℃下加熱 1 h。用 EtOAc 稀釋反應混合物且濃縮，提供(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-氟

-5-(羥基甲基)環戊-1-醇，其不經進一步純化即使用。

步驟 2：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-3-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-氟環戊-1-醇

【0406】 自無水甲苯(3x約 15 mL)濃縮(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-氟-5-(羥基甲基)環戊-1-醇(1.60 g, 6.11 mmol)。添加吡啶(16 mL)且逐份添加 DMTr-Cl (2.97 g, 8.78 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 2 天。將溶劑蒸發且將殘餘物在飽和 $NaHCO_3$ 與 EtOAc 之間分配。將有機相分離，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且蒸發。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-5% MeOH)純化粗製化合物，提供呈黃色油狀物之(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-氟-5-(羥基甲基)環戊-1-醇(3.72 g, 92%)。LCMS (FA)：*m/z* = 564.2 (M+H)。

步驟 3：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊-1-醇

【0407】 將(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-((6-氯嘧啶-4-基)胺基)-2-氟-5-(羥基甲基)環戊-1-醇(3.70 g, 6.56 mmol)溶解於甲醇(50 mL)中。添加氫氧化鈀(20%於碳上，138 mg，0.20 mmol)，之後添加 TEA (2.74 mL, 19.7 mmol)。將混合物在 40 psi 氫氣下攪拌 2 h。添加鈀(10%於碳上，500 mg)，且將混合物在 40 psi 氫氣下再攪拌一小時。將反應混合物過濾且將濾液蒸發，提供粗製(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊-1-

醇，其不經進一步純化即使用。LCMS (FA)：*m/z* = 530.2 (M+H)。

步驟 4：[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸

【0408】 向(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊-1-醇(3.50 g, 6.61 mmol)於吡啶(23.0 mL)中之溶液添加亞磷酸二苯基酯(2.55 mL, 13.3 mmol)。將反應混合物在氬氣下在室溫下攪拌 30 min。添加 TEA (4.6 mL, 33.1 mmol)，且將反應混合物攪拌 5 min，之後添加水(79.7 mL)。繼續攪拌 10 min。用 EtOAc 及鹽水稀釋反應混合物且萃取。接著用 EtOAc (2×)萃取水相。用水、鹽水洗滌合併之有機相，使用 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製化合物，提供呈 *N,N*-二乙基乙胺鹽形式之[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸(1.36 g, 35%)。LCMS (FA)：*m/z* = 594.2 (M+H)。

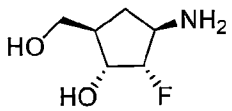
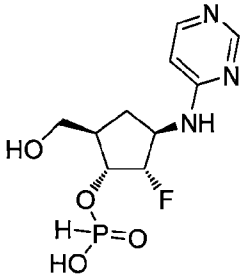
步驟 5：[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸，中間物 81

【0409】 向[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸，*N,N*-二乙基乙胺鹽(1.30 g, 1.87 mmol)於 DCM(10.0 mL)中之溶液添加水(0.17 mL)及 DCA(0.72 mL, 8.78 mmol)於

DCM (10.0 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加三乙基矽烷(15.0 mL, 91.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 30 min，接著將溶劑蒸發。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-90% MeOH)純化粗製化合物，提供[(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸(485 mg, 82%)。LCMS (FA)：*m/z* = 292.1 (M+H)；^{1}H NMR (DMSO-d_6 with D_2O) δ 8.72 (s, 1H), 8.09 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 0.5H), 6.79 (br d, *J* = 6.72 Hz, 1H), 5.88 (s, 0.5H), 4.82 - 5.06 (m, 1H), 4.48 - 4.69 (m, 1H), 4.22 - 4.41 (m, 1H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 2.09 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.51 (br d, *J* = 11.0 Hz, 1H)；^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 2.64 (s, 1P)。

實例 47A

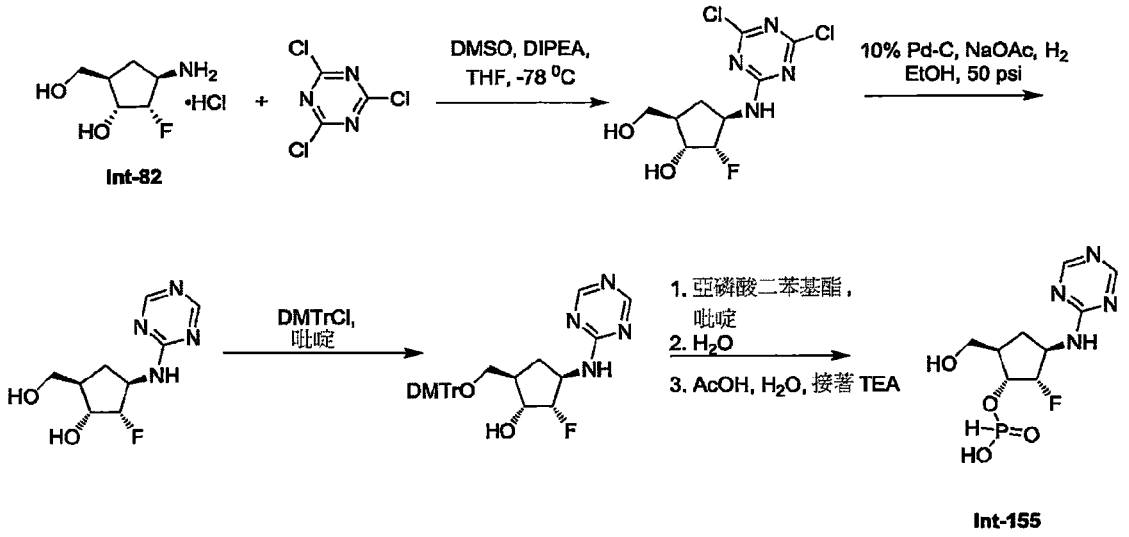
【0410】 下文所列示之化合物係如實例 47 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 80**來製備。

起始物質	中間物	NMR 資料
 **Int-82**	 **Int-83***	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.91 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 0.5H), 6.50 (dd, *J* = 0.9, 6.0 Hz, 1H), 5.91 (s, 0.5H), 4.68 - 4.51 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.31 (br s, 1 H), 3.06 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H), 2.21 (td, *J* = 8.6, 13.2 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H)；^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 1.44 (s, 1P)。

*如實例 47 步驟 5 中所闡述進行 DMTr 去保護，用 AcOH 取代 DCA。

實例 47B

[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊氧基]次磷酸，*N*,*N*-二乙基乙胺鹽，中間物 155



步驟 1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-2-氟-5-(羥基甲基)環戊醇

【0411】 將氰尿醯氯(6.45 g, 35.0 mmol)溶解於 THF (2.0 L)中且冷卻至-78℃。向此溶液逐滴添加[(1R,2S,3R,4R)-2-氟-3-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]氯化銨(**中間物 82**，3.25 g，17.5 mmol)溶解於 DMSO(12 mL)中之溶液及 DIPEA (9.15 mL, 52.5 mmol)。將反應混合物在-78℃下攪拌 4 h。藉由添加於二噁烷中之 4 M HCl(17.5 mL, 70 mmol)使反應混合物淬滅且緩慢升溫至室溫。將反應混合物濃縮至乾燥且藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-100% ACN)純化殘餘物，提供(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-2-氟-5-(羥基甲基)環戊醇(3.87 g, 75%)。LCMS (AA)：*m/z* = 297.0 (M+H)。

步驟 2：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇

【0412】 將(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-[(4,6-二氯-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-2-氟-5-(羥基甲基)環戊醇(3.87 g, 13.0 mmol)及乙酸鈉(3.21 g, 39.0 mmol)溶解於乙醇(80 mL)中。添加鈀(10%於碳上，690 mg，0.65 mmol)，且將混合物在50 psi氫氣下攪拌3 h。將反應混合物過濾且將濾液蒸發至乾燥。藉由矽膠層析(於EtOAc中之0-50% MeOH)純化粗產物，提供(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇(2.63 g, 89%)。LCMS (AA)：*m/z* = 229.1 (M+H)。

步驟 3：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇

【0413】 標題化合物係自(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇(2.62 g, 11.5 mmol)遵循實例47步驟2中所闡述之程序在室溫下攪拌2 h來製備。藉由矽膠層析(於己烷中之0-100% EtOAc)進行純化提供(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊醇(4.79 g, 79%)。LCMS (AA)：*m/z* = 531.2 (M+H)。

步驟 4：[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊氧基]次磷酸

【0414】 向冷卻至0℃之(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺

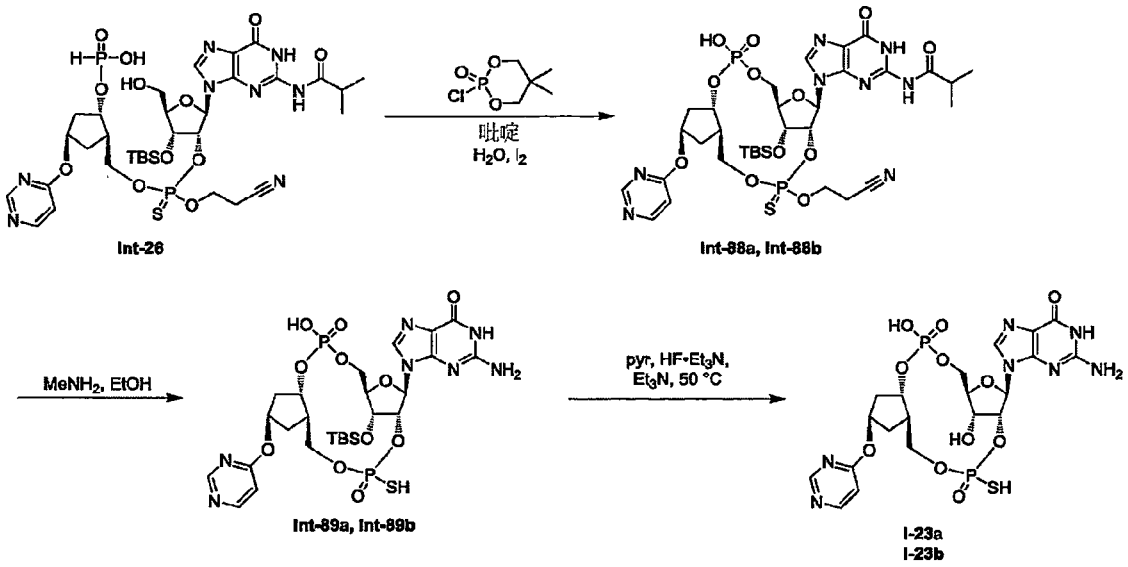
基)環戊醇(4.78 g, 9.0 mmol)於吡啶(80.0 mL)中之溶液添加亞磷酸二苯基酯(3.46 mL, 18.0 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且在氬氣下攪拌 2 h。接著使溶液冷卻至 0℃且添加水(5.0 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將混合物濃縮至乾燥且自無水甲苯(2x15 mL)濃縮殘餘物。接著將所得殘餘物溶解於水(5.5 mL)及 AcOH (21 mL)中且在室溫下攪拌 2 h。接著將溶液濃縮至乾燥且將粗產物再溶解於甲醇(10 mL)及 TEA (2 mL)中並攪拌 5 min。接著將溶液濃縮且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供呈 *N,N*-二乙基乙胺鹽形式之[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊氧基]次磷酸(2.22 g, 63%)。LCMS (AA)：*m/z* = 293.1 (M+H)；^{1}H NMR (MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.62 (s, 0.5H), 6.06 (s, 0.5H), 4.83 (dt, *J* = 51.4, 4.0 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.15 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H), 2.46 - 2.29 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 9H)；^{31}P NMR (MeOD) δ 3.44 (s, 1P)。

實例 48

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫

-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-23a 及 I-23b



步驟 1：N-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-2-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 88a、中間物 88b

【0415】 將中間物 26 (730 mg, 0.84 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x10 mL)，接著置於真空下 15

min。在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於吡啶(30 mL)中。接著添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(563 mg, 2.93 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.53 mL)，之後添加碘(276 mg, 1.09 mmol)。將反應混合物在氬氣氛圍下在室溫下攪拌 8 min。添加於水(0.5 mL)中之硫代硫酸鈉(177 mg, 1.09 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 min。添加無水甲苯(15 mL)且濃縮。自無水甲苯(2 × 15 mL)濃縮殘餘物。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-50% ACN)純化粗製混合物，提供作為第一溶離峰之**中間物 88a** (81 mg, 11%)及作為第二溶離峰之**中間物 88b** (111 mg, 15%)。LCMS (AA)：*m/z* = 871.2 (M+H)。

步驟 2 及 3：2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮，I-23a

【0416】 **I-23a** 係自**中間物 88a** 遵循**實例 14** 步驟 3 及步驟 4 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 634.1

(M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 1.0, 6.1 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.39 (m, 2H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.36 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.06 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.54 - 2.43 (m, 3H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ58.91 (s, 1P), -0.65 (s, 1P)。

步驟 2 及 3：2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

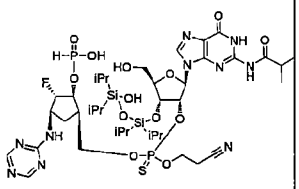
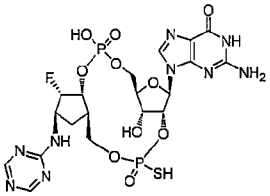
2-胺基-9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-2,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮，I-23b

【0417】 **I-23b** 係自**中間物 88b** 遵循實例 14 步驟 3 及步驟 4 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：m/z = 634.1 (M+H)；^{1}H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 6.1, 1.1 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 2H), 4.88 - 4.82 (m, 2H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 1H),

3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.58 - 2.44 (m, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 52.93 (s, 1P), -0.62 (s, 1P)。

實例 48A

【0418】 下文所列示之化合物係如實例 48 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之中間物取代**中間物 26** 來製備。

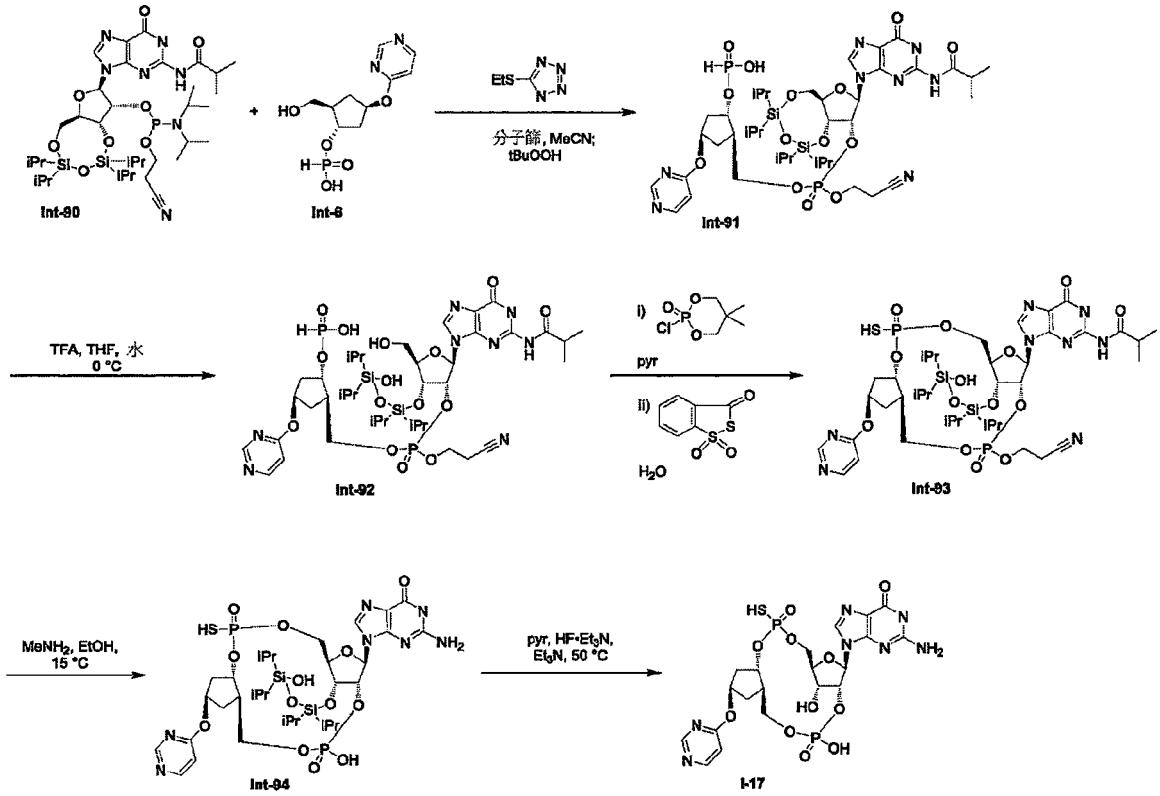
化合物	鹽形式	中間物	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-42*	Et_3N	 **Int-159**	 LCMS (AA): m/z = 652.4 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.67- 5.61 (m, 1H), 5.17 (d, J = 51.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.81 (m, 1H), 4.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 2H), 3.24 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 1.72 - 1.49 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 18H) ^{31}P NMR (D_2O) δ 52.92 (s, 1P), -1.30 (s, 1P)。

*在步驟 2 中，使用 28%氫氧化銨水溶液代替 $MeNH_2$。

實例 49

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫

-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-17



步驟 1：(1R,2S,4S)-氫膦酸 2-({[(2-氰基乙氧基)({(6aS,8S,9S,9aS)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 91

【0419】 將中間物 6 (500 mg, 1.82 mmol)及中間物

90 (1.87 g, 2.36 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×30 mL)，添加分子篩(1.50g)，且接著在氮氣氛圍下將混合物懸浮於 ACN(10 mL)中。在單獨燒瓶中，將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(709 mg, 5.45 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，溶解於 ACN (5.00 mL)中，且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 50 min。添加第三丁基過氧化氫(0.99 mL, 5.45 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-40% MeOH)純化殘餘物，獲得呈白色固體之 (1R,2S,4S)-氫膦酸 2-({[(2-氰基乙氧基)({(6aS,8S,9S,9aS)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，**中間物 91**(1.40 g, 70%)。HRMS：*m/z* = 985.4592 (M+H)。

步驟 2：(1R,2S,4S)-氫膦酸 2-({[(2-氰基乙氧基)({(2S,3S,4S,5S)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 92

【0420】 將**中間物 91** (1.00 g, 1.01 mmol)於 THF /水(4/1, 16.6 mL)中之溶液冷卻至 0℃且逐滴添加 TFA (2.18 mL, 33.3 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 2 h。逐份添

加碳酸鈉，直至 pH 為 7 為止，接著使反應混合物升溫至室溫。添加水(20 mL)及 EtOAc(20 mL)。在將各相分離後，用額外部分之 EtOAc(2×)洗滌水層。將合併之有機層乾燥(Na_2SO_4)且蒸發。將粗製物質與自以 400 mg 規模實施之另一反應獲得之材料合併，且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化混合物，提供**中間物 92** (770 mg, 54%)。HRMS：*m/z* = 1003.3994 (M+H)。

步驟 3：N-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，或

N-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 93

【0421】 自無水吡啶(3×約 10 mL)濃縮**中間物 92** (530 mg, 0.528 mmol)，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(13.2 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(339 mg, 1.84 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 2 h。添加水(0.331 mL, 18.4

mmol)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物 (126 mg, 0.633 mmol)，且將反應混合物在氮氣下在室溫下攪拌 30 min。將混合物濃縮，獲得呈單一主要非鏡像異構物形式之粗產物，其藉由逆相急驟管柱層析(含有 0.1% TEA 之 0-100% ACN /水)進行純化，接著凍乾，獲得呈白色固體之**中間物 93** (310 mg, 52%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 13.65 - 13.28 (m, 1H), 12.34 - 12.18 (m, 1H), 8.77 - 8.73 (m, 1H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 1H), 6.09 - 5.92 (m, 2H), 5.51 - 5.39 (m, 1H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 2H), 4.17 - 3.75 (m, 5H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 1H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 4H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 1.52 - 1.37 (m, 1H), 1.10 - 0.98 (m, 34H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 94

【0422】 將**中間物 93** (310 mg, 0.304 mmol)溶解於甲

胺(33%於 EtOH 中，10.0 mL，20.0 mmol)中，且將反應混合物在氮氣氛圍下在 15℃下攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且與以 120 mg 規模運行之反應合併。使粗製混合物吸附至矽膠上且藉由製備型 HPLC (ACN /含有 0.1% NH_4OH 之水/ 0.1% NH_4HCO_3)進行純化，獲得呈銨鹽形式之**中間物 94** (253 mg, 65%)，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 - 10.62 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.49 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.40 - 7.06 (m, 5H), 6.93 (dd, J = 0.9, 5.9 Hz, 1H), 6.66 - 6.53 (m, 1H), 5.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 5.40 - 5.31 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.72 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 4.02 (br t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 2.42 - 2.14 (m, 5H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 28H), 0.91 - 0.82 (m, 2H)。

步驟 5：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10,16-二羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮 I-17

【0423】 將**中間物 94** (117 mg, 0.128 mmol)溶於吡啶(0.644 mL)中，獲得懸浮液。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.171

mL, 1.03 mmol)，之後添加 TEA (1.64 mL, 11.6 mmol)。將反應混合物密封於丙烯管中且在 50℃下攪拌隔夜。用水(2.46 mL)稀釋反應混合物，且添加 $CaCl_2$ (297 mg, 2.57 mmol)於水(2.46 mL)中之溶液。將渾濁白色混合物在室溫下攪拌 60 min。經由矽藻土過濾懸浮液，且將矽藻土用水(5x5 mL)洗滌。將澄清水性濾液濃縮為固體殘餘物。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。將粗製化合物吸附至矽藻土上且藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-10% ACN)進行純化，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之純淨 I-17 (50 mg, 47%)。LCMS (AA)：*m/z* = 634.0 (M+H)。^1H NMR (D_2O) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 2H), 4.95 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.06 (br dd, *J* = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.78 (td, *J* = 5.5, 10.7 Hz, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 16H), 2.55 - 2.30 (m, 3H), 2.25 (td, *J* = 7.0, 14.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 24H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 54.13 (s, 1P), -0.80 (s, 1P)

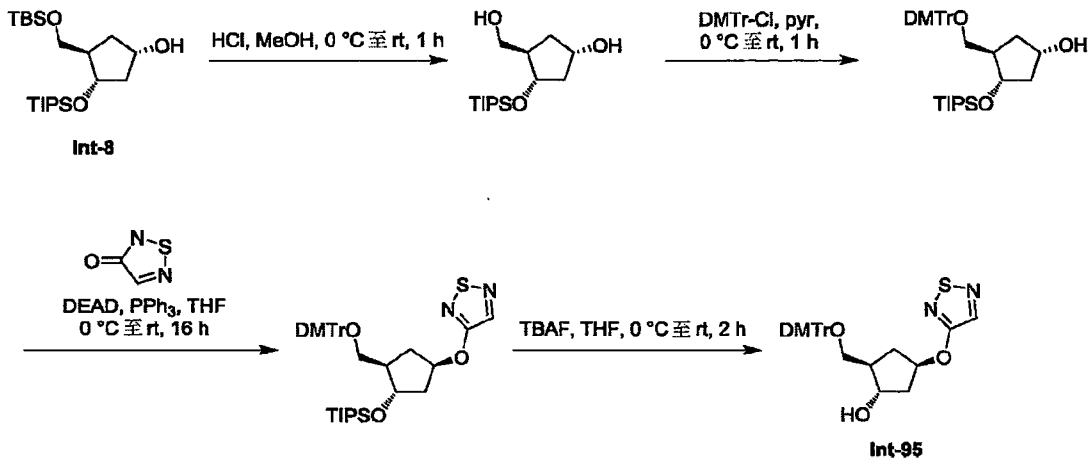
實例 49A

【0424】 下文所列示之化合物係如實例 49 中所闡述，遵循步驟 3、步驟 4 及步驟 5，用下表中所示之中間物取代**中間物 92** 來製備。

化合物	鹽形式	中間物	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-43	Et_3N	**Int-160**	LCMS (AA): *m/z* = 652.1 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.56 - 5.48 (m, 1H), 5.25 (br d, *J* = 2.2 Hz, 0.5H), 5.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 0.5H), 4.98 - 4.84 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.62 (s, 1P), -1.12 (s, 1P)。

實例 50

(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-(1,2,5-噻二唑-3-基氧基)環戊醇，中間物 95



步驟 1：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-4-((三異丙基矽基)

氧基)環戊-1-醇

【0425】 在0℃下將**中間物8** (16.1 g, 40.0 mmol)於甲醇(650 mL)中之溶液緩慢添加至濃鹽酸(6.7 mL, 80 mmol)及甲醇(650 mL)之混合物。使反應混合物升溫至室溫且攪拌1 h。添加水(50 mL)及碳酸氫鈉(15.0 g, 178 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌10 min。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(於DCM中之0-5% MeOH)純化粗製化合物，提供標題化合物(2.6 g, 23%)。LCMS (AA)：*m/z* = 289.2 (M+H)。

步驟2：(1*S*,3*R*,4*S*)-3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊-1-醇

【0426】 將(1*S*,3*R*,4*S*)-3-(羥基甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊-1-醇(2.60 g, 9.01 mmol)於吡啶(30 mL)中之溶液冷卻至0℃，且添加DMTrCl (4.02 g, 11.3 mmol)於吡啶(15.0 mL)中之溶液。將反應混合物在0℃下攪拌15 min，接著使其升溫至室溫且攪拌1 h。添加MeOH (20 mL)且將溶劑蒸發，接著自甲苯(2x50 mL)濃縮。用DCM (100 mL)及飽和$NaHCO_3$溶液(30 mL)稀釋粗製殘餘物。在將各相分離後，用DCM (2x100 mL)萃取水相。用鹽水(20 mL)洗滌合併之有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0：1至1：1 EtOAc：含有0.5% TEA之己烷)純化粗製化合物，獲得呈泡沫狀固體之標題化合物(4.3 g, 81%)。LCMS (AA)：*m/z* = 589.3 (M-H)。

步驟3：3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)

甲氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)氧基)-1,2,5-噻二唑

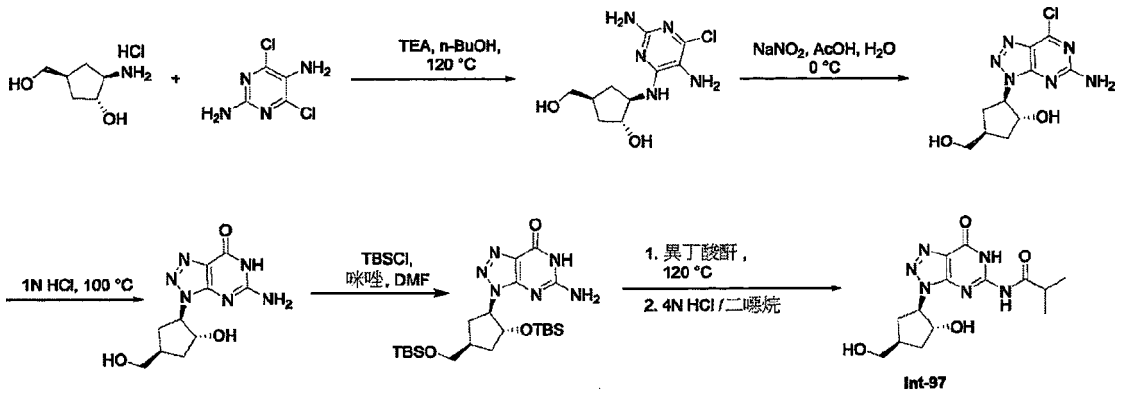
【0427】 將(1*S*,3*R*,4*S*)-3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊-1-醇(1.50 g, 2.54 mmol)、1,2,5-噻二唑-3(2*H*)-酮(311 mg, 3.05 mmol)及三苯基膦(766 mg, 2.92 mmol)溶解於 THF (30 mL)中，且使反應混合物冷卻至 0℃。逐滴添加 DEAD (0.440 mL, 2.79 mmol)，且使反應混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(0%至 15% EtOAc /己烷)純化粗製化合物，提供呈淡黃色油狀物之標題化合物(1.38 g, 81%)。LCMS (FA)：*m/z* = 673.3 (M-H)。

步驟 4：(1*S*,2*R*,4*R*)-2-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-(1,2,5-噻二唑-3-基氧基)環戊醇，中間物 95

【0428】 在 0℃下向 3-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-((雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)氧基)-1,2,5-噻二唑(1.26 g, 1.87 mmol)於 THF(9.0 mL)中之溶液添加四丁基氟化銨水合物(626 mg, 2.24 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 2 h。添加鹽水且將反應混合物萃取至 EtOAc(2×)中，用水及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且蒸發。藉由矽膠層析(10%至 50% EtOAc /己烷)純化殘餘物，提供呈白色固體之標題化合物(866 mg, 90%)。LCMS (AA)：*m/z* = 517.1 (M-H)。

實例 51

N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺，中間物 97



Int-97

步驟 1：(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-二胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)胺基]-4-(羥基甲基)環戊醇

【0429】 向(1*R*,2*R*,4*S*)-2-胺基-4-(羥基甲基)環戊醇鹽酸鹽(30.0 g, 228 mmol)於 n-BuOH(250 mL)中之溶液添加 4,6-二氯嘧啶-2,5-二胺(61.2 g, 342 mmol)及 TEA(50 mL)。將所得懸浮液在氮氣氛圍下加熱至回流持續 48 h。將溶劑在真空中蒸發且將深色殘餘物在各自 250 mL 之 DCM 與水之間分配。將水相用 200 mL 份之 DCM 洗滌兩次。接著將水溶液與 Dowex SBR(OH-)離子交換樹脂混合直至 pH=7 為止。藉由過濾去除樹脂且將鹼性濾液蒸發。藉由在二氧化矽上層析(EtOAc：MeOH 10：1)純化殘餘物，提供呈黃色油狀物之(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-二胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)胺基]-4-(羥基甲基)環戊醇(48.0 g, 77%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6.36 (d, J = 6.6 Hz, 1H,) 5.62 (br s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 4.54 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.96 - 4.10 (m, 1H), 3.78 - 3.92 (m, 2H), 3.20 - 3.35 (m, 3H), 2.14 (quin, J = 7.3

Hz, 2H), 1.59 - 1.68 (m, 1H), 1.43 - 1.56 (m, 1H), 1.03 - 1.18 (m, 1H)。

步驟 2：(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-胺基-7-氯-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(羥基甲基)環戊醇

【0430】 在氮氣下將(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[(2,5-二胺基-6-甲基-嘧啶-4-基)胺基]-4-(羥基甲基)環戊醇(48.0 g, 175 mmol)於水(500 mL)及冰乙酸(110 mL)中之溶液冷卻至 0 ℃。經 10 min 向此逐滴添加亞硝酸鈉(15.6 g, 227 mmol)於水(50 mL)中之溶液。將混合物在 0℃下攪拌 2 h。將反應混合物在真空下濃縮且藉由在二氧化矽上層析(EtOAc：MeOH=10：1)純化殘餘物，提供呈黃色固體之(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-胺基-7-氯-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(羥基甲基)環戊醇(42.0 g, 84%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.59 (br s, 2H), 5.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.78 (m, 1H), 4.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 1H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.29 - 2.39 (m, 1H), 2.14 - 2.26 (m, 1H), 1.79 - 1.94 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 1H)。

步驟 3：5-胺基-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮

【0431】 將(1*R*,2*R*,4*S*)-2-(5-胺基-7-氯-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-4-(羥基甲基)環戊醇(42.0 g, 147 mmol)於 1 N HCl (200 mL)中之溶液加熱至回流持續 5 h。將溶劑在真空中濃縮，提供呈黃色固體之 5-胺基-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮。(35 g,

90%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 6.90 (s, 2H), 4.58 (dt, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.45 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.23-3.60 (br s, 2H), 2.24 - 2.34 (m, 1H), 2.11 - 2.23 (m, 1H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.59 - 1.71 (m, 1H)。

步驟 4：5-胺基-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]環戊基]-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮

【0432】 向 5-胺基-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(23 g, 86.3 mmol)於 DMF (200 mL)中之懸浮液添加 TBSCl (38.8 g, 258 mmol)及咪唑(17.5 g, 258 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。將混合物傾倒至水(600 mL)中，用 EtOAc (200 mL×2)萃取，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由在矽膠上進行管柱層析(PE：EtOAc=1：1)純化粗產物，提供呈白色固體之 5-胺基-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]環戊基]-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(38 g, 89%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 11.83 (br s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.81 (dt, J = 10.5, 7.7 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (br d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.74 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), -0.14 (s, 3H), -0.22 (s, 3H)。

步驟 5：N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[第三丁基(二甲基)矽基]

氧基-4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]環戊基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺

【0433】 將 5-胺基-3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]環戊基]-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(38.0 g, 76.8 mmol)於異丁酸酐(150 mL)中之懸浮液在 120℃下加熱 3 h，接著使其冷卻至室溫。添加 PE (300 mL)且將混合物攪拌 0.5 h，接著過濾。將固體與 EtOAc (100 mL)一起研磨且在減壓下乾燥，提供呈白色固體之 N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]環戊基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺(37 g, 85%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 12.29 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 5.07 (dt, *J* = 10.8, 7.6 Hz, 1H), 4.92 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.93 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.29 (dt, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.10 (ddd, *J* = 13.3, 9.4, 7.3 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.21 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.37 (s, 6H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

步驟 6：N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺，中間物 97

【0434】 將 N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-4-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]環戊基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺

(42.0 g, 74.3 mmol)與 4 N HCl/二噁烷(20 mL)之溶液在室溫下攪拌 2 h。將反應混合物與以 1g 規模實施之相同反應合併。將合併之混合物濃縮，與 EtOAc (100 mL)一起研磨且過濾，提供呈白色固體之 N-[3-[(1*R*,2*R*,4*S*)-2-羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺，**中間物 97** (23 g, 92%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 11.95 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.76 (dt, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 1H), 4.56 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

實例 52

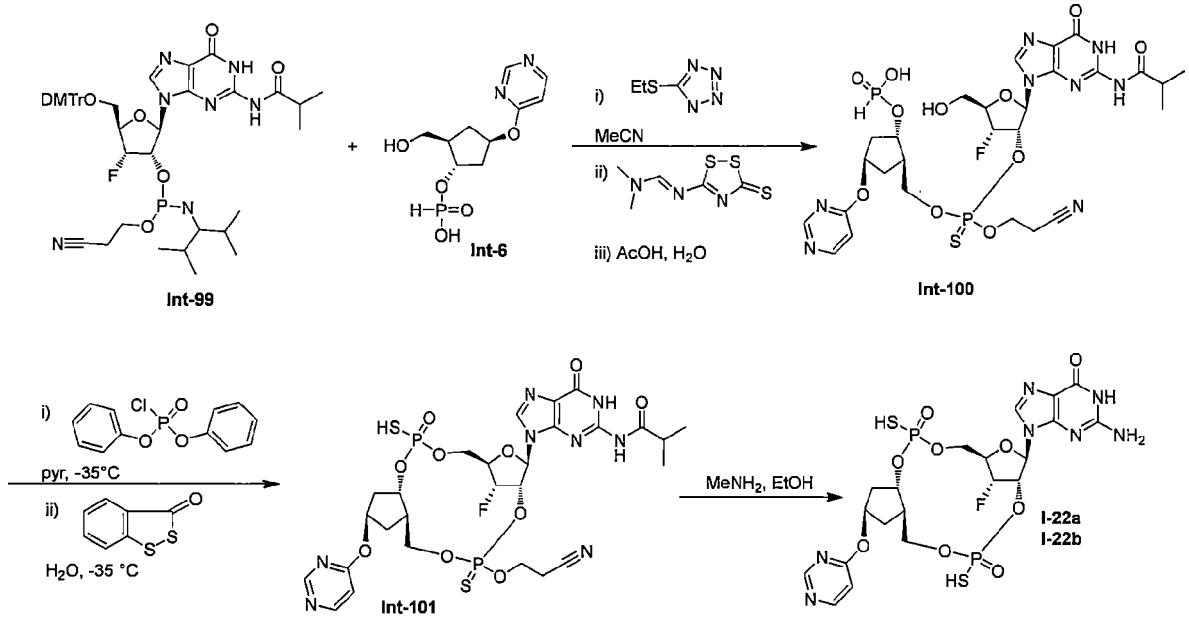
2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟

-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-噁吟-6-酮，I-22a 及 I-22b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 100

【0435】 將[(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(羥基甲基)-4-嘧啶-4-基氧基-環戊氧基]次磷酸(中間物 6，56.0 mg，0.204 mmol)及*N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]

甲基]-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-4-氟-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(**中間物 99**，224 mg，0.261 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3 × 20 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (0.765 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(81.6 mg, 0.627 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3 × 10 mL)，接著溶解於 ACN (0.348 mL)中且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 40 min。將((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(51.4 mg, 0.250 mmol)添加至反應混合物，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。將殘餘物溶解於乙酸(0.829 mL, 14.5 mmol)及水(0.207 mL, 11.5 mmol)中，音波處理 2 min，接著在室溫下攪拌 30 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(2 × 15 mL)濃縮殘餘物，接著在真空下乾燥 10 分鐘。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-100% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 100** (120 mg, 77%)。LCMS (AA)：*m/z* = 761.1 (M+H)。

步驟 2：*N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及

***N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-**

氰基乙氧基)-16-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及

***N*-{9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，及**

***N*-{9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物101**

【0436】 在-35℃下將氯磷酸二苯基酯(0.546 mL, 2.63 mmol)添加至吡啶(8.00 mL, 98.9 mmol)。自吡啶(2×5 mL)濃縮**中間物 100** (100 mg, 0.131 mmol)，溶於 DCM (5.33 mL)中且添加至反應混合物。將吡啶(1.33 mL, 16.5 mmol)添加至反應混合物且在-35℃下繼續攪拌 40 min。在-35℃下添加 3*H*-1,2-苯并二硫雜環戊烯-3-酮(44.2 mg, 0.263 mmol)及水(0.0947 mL, 5.26 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌 1 h。在 0℃下添加於水(0.500 mL)中之硫代硫酸鈉(107 mg, 0.657 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌

5 min。藉由蒸發去除揮發性溶劑且藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化殘餘物，提供呈非鏡像異構物之不純混合物之**中間物 101**，其不經進一步純化即使用。

步驟 3：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-22a 及 I-22b

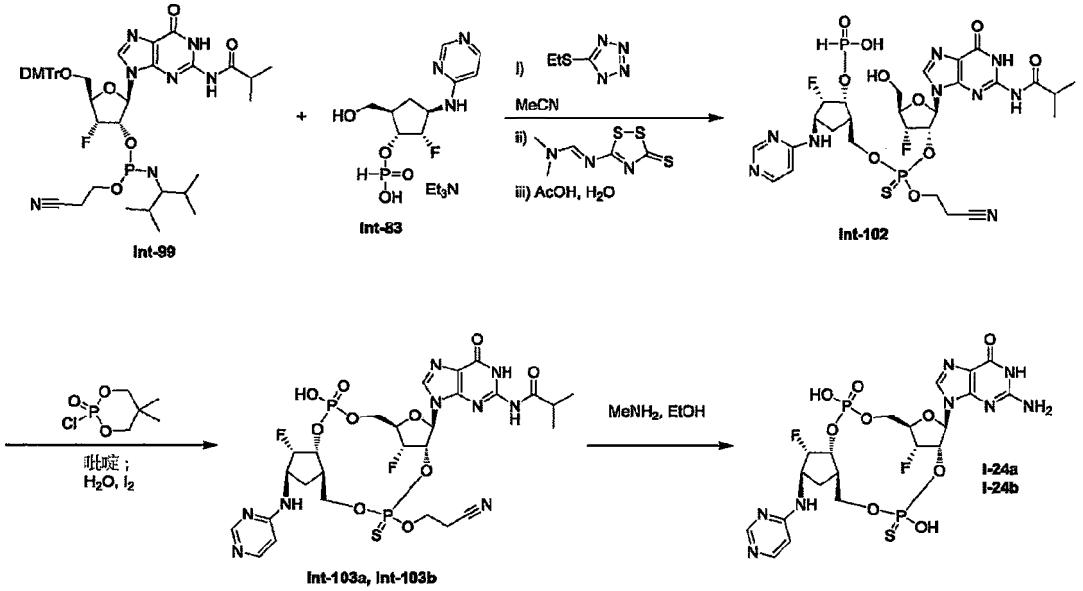
【0437】 向**中間物 101** (100 mg, 0.1291 mmol)添加甲胺(33%於 EtOH 中，0.643 mL，5.16 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨

水溶液(10 mM)中之 0%-100% ACN)純化反應混合物，提供不純產物，其藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)進一步純化，提供作為第一溶離主要產物之 **I-22a** 之 N,N-二乙基乙胺鹽(3.5 mg, 3%)，LCMS (FA)：*m/z* = 652.1 (M+H), ^{1}H NMR (D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.27-5.38 (m, 2H), 4.87-5.01 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.86-4.06 (m, 2H), 3.75 (m,1H), 3.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.25-2.48 (m, 5H), 1.42-1.55 (m, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H), ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.59 (s, 1P), 54.01 (s, 1P)；及作為第二溶離主要產物之 **I-22b** 之 N,N-二乙基乙胺(6.8 mg, 5%)，LCMS (FA)：*m/z* = 652.1 (M+H), ^{1}H NMR (D_2O) δ 8.52 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.20-5.34 (m, 2H), 4.86 (quin, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 11.2, 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.96 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.85 (br s, 1H), 3.69-3.80 (m, 1H), 3.02 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.24-2.47 (m, 4H), 2.10-2.22 (m, 1H), 1.42-1.60 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H), ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.08 (s, 1P), 53.20 (s, 1P)。

實例 53

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二

磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，或2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-24a 及 I-24b



步驟 1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯及

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 102

【0438】 將[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸(**中間物 83**，330 mg，0.841 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-4-氟-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(**中間物 99**，950 mg，1.11 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×20 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於ACN (2.90 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(274 mg, 2.10 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，接著溶解於 ACN (1.40 mL)中且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(207 mg, 1.01 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。將殘餘物溶解於乙酸(3.50 mL, 60.0 mmol)及水(0.860 mL, 48.0 mmol)中，音波處理 2 min，接著在室溫下攪拌 1.5 h。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(2×15 mL)濃縮殘餘物，接著在真空下乾燥 10 分鐘。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製化合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之中間物 **102** (620 mg, 95%)。LCMS (AA)：*m/z* = 778.2 (M+H)。

步驟 2：N-{9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15,16-二氟-2-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-

側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或N-{9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-15,16-二氟-2-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺

【0439】 將**中間物 102** (100 mg, 0.129 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，在真空下乾燥 10 min且在氬氣氛圍下溶解於吡啶(4.17 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(86.5 mg, 0.450 mmol)，且將反應混合物攪拌 45 min。添加水(0.081 mL, 4.50 mmol)及碘(42.5 mg, 0.167 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 10 min。添加於水(0.5 mL)中之硫代硫酸鈉(27.2 mg, 0.167 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 15 min。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮。自甲苯(15 mL)濃縮殘餘物，接著在真空下乾燥 15 min。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-30% ACN)純化粗製化合物，提供作為第一溶離非鏡像異構物之**中間物 103a** (30 mg, 30%)及作為第二溶離非鏡像異構物之**中間物 103b** (40 mg, 40%) LCMS (AA)：*m/z* = 776.2 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二

氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-24a

【0440】 將**中間物 103a** (30 mg, 0.039 mmol)溶解於甲胺溶液(33%於 EtOH 中，1.16 mL，9.32 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物濃縮且添加含有 1% ACN 之 10 mM 三乙基乙酸銨(10 mL)並蒸發(2×)。將殘餘物吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-10% ACN)將粗製化合物純化為呈 TEA 鹽形式之 **I-24a** (8 mg, 28%) LCMS (AA): *m/z* = 653.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.36 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.83 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.47 - 6.38 (m, 1H), 5.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.54 (m, 1H), 5.32 (dd, *J* = 3.1, 53.8 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 1.0, 51.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.65 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.94 - 3.82 (m, 2H), 3.03 (q, *J* = 7.3 Hz, 6H), 2.57 - 2.39 (m, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 1H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H)。^{31}P NMR (D_2O) δ = 55.13 (s, 1P), -1.50 (s, 1P)。

步驟 4：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l]

[1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-10-硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-24b

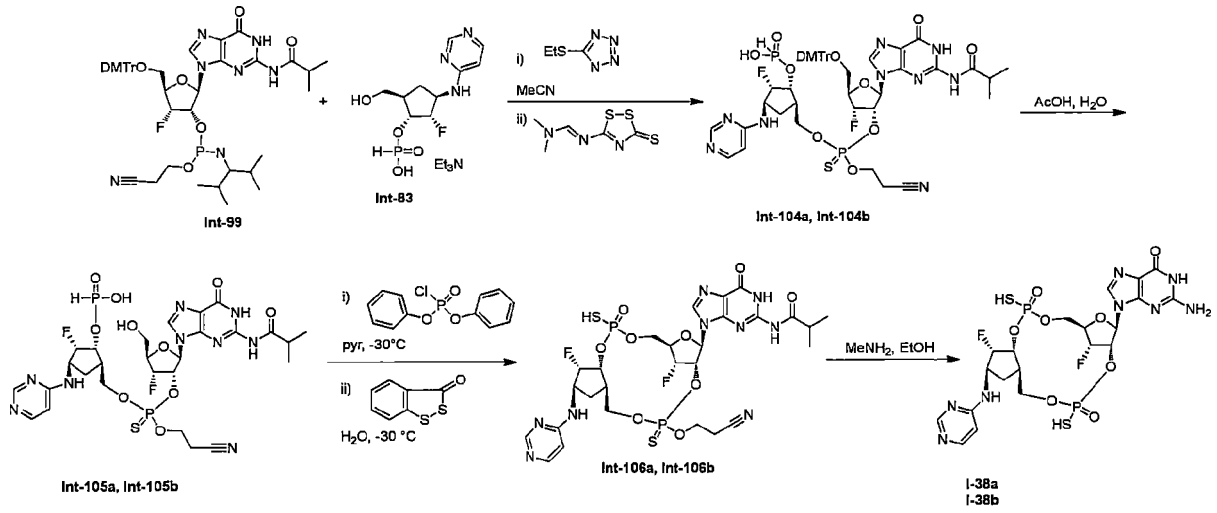
【0441】 以與上文程序類似之方式處理中間物 **103b**，提供呈N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-24b** (4 mg, 12%)。LCMS (AA)：*m/z* = 653.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.45 (s, 1H), 8.08 (br d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.85 - 5.70 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 53.8, 3.3 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 52.0 Hz, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 2.67 - 2.55 (m, 3H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 6H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 53.14 (s, 1P), -1.49 (s, 1P)。

實例 54

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二

硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-38a及I-38b



步驟1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸5-({[(*R*)-({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-氟-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯及(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸5-({[(*S*)-({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-

{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-4-氟-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 104a 及中間物 104b

【0442】 將[(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-2-氟-5-(羥基甲基)-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊氧基]次磷酸(**中間物 83**，383 mg，0.976 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-4-氟-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(**中間物 99**，1.08 g，1.26 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×20 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於ACN (3.35 mL)中。於單獨燒瓶中將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(318 mg, 2.44 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×10 mL)，接著溶解於 ACN(1.67 mL)中且在氮氣氛圍下添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(241 mg, 1.17 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物在 15%正丁醇/水(250 mL)與水(100 mL)之間分配。將有機相分離，乾燥(Na_2SO_4)且蒸發。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-50% ACN)純化粗製化合物，提供作為第一溶離峰之**中間物 104a** (233 mg, 22%)及作為第二溶離峰之**中間物 104b** (277 mg, 26%)。LCMS (FA)：*m/z* = 1078.3 (M-H)。

步驟 2：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯或

(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-氫膦酸 5-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-氟-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，中間物 105a

【0443】 將**中間物 104a** (233 mg, 0.216 mmol)溶解於乙酸(4.00 mL)及水(1.00 mL)中且在室溫下攪拌 1 h。將溶劑蒸發且自甲苯(3×)濃縮殘餘物。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-30% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 105a** (81 mg, 48%) LCMS (FA)：*m/z* = 778.2 (M+H)。

步驟 3 及步驟 4：2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,

10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

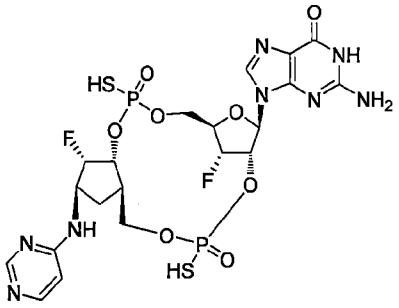
2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*S*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15,16-二氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基胺基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-38a

【0444】 標題化合物係自中間物 **105a** 遵循實例 52 步驟 2 及步驟 3 中所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 669.1 (M+H)。^{1}H NMR (MeOD) δ 8.57 (br s, 1H), 7.94 - 7.78 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.72 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 55.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 52.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.38 (m, 3H), 4.09 (br d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.00 (br d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.58 - 2.41 (m, 3H), 1.58 - 1.48 (m, 1H)。^{31}P NMR (MeOD) δ = 55.86 (s, 1P), 55.44 (s, 1P)。

實例 54A

【0445】 下文所列示之化合物(**I-38b**)係如實例 54 中所闡述以步驟 2 開始，用下表中所示之起始物質取代中間

物 104a 來製備

化合物	鹽形式	起始物質	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-38b	母體	中間物 104b	 LCMS (AA)：*m/z* = 669.1 (M+H)	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.43 (s, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 6.52 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.81 - 5.66 (m, 1H), 0.00 (dd, *J* = 3.1, 54.3 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 2H), 4.60 - 4.41 (m, 3H), 4.15 - 3.95 (m, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 1.51 (ddd, *J* = 4.6, 8.5, 13.6 Hz, 1H)；^{31}P NMR (MeOD) δ = 55.71 (s, 1P), 55.11 (s, 1P)。

實例 55

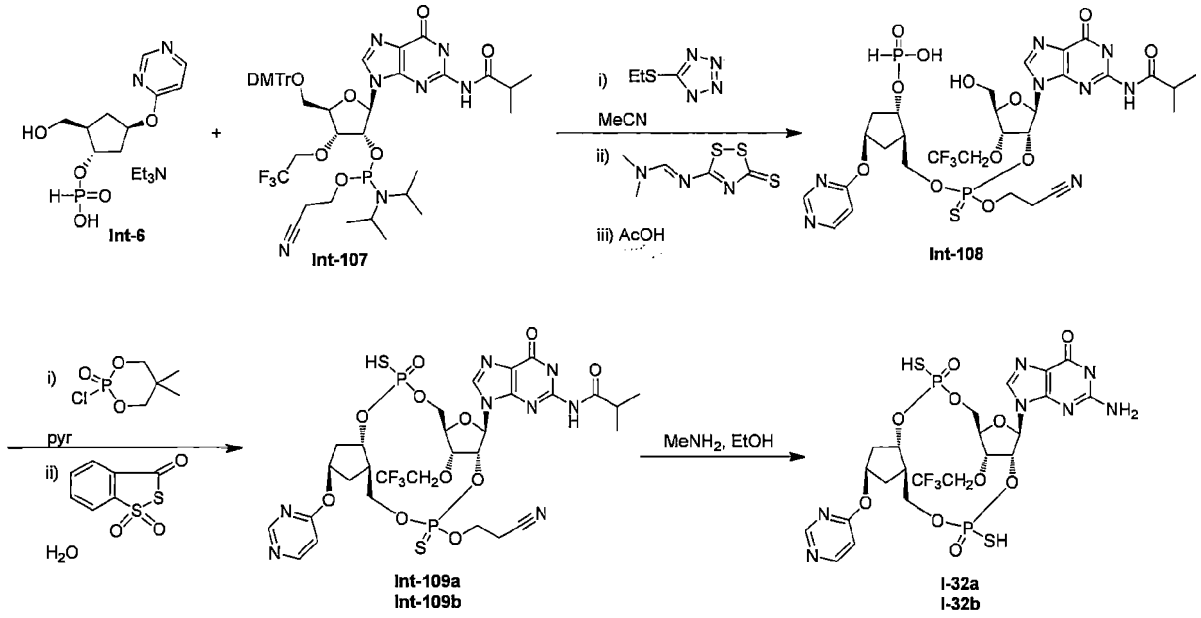
2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*SH*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*SH*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-

氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*SH*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*SH*-嘌呤-6-酮，I-32a 及 I-32b



步驟 1：(1S,2R,4R)-氫膦酸 2-({[(R)-(2-氰基乙氧基){[(2R,3R,4R,5R)-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)四氫呋喃-3-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及

(1S,2R,4R)-氫膦酸 2-({[(S)-(2-氰基乙氧基){[(2R,3R,4R,5R)-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺

基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-4-(2,2,2-三氟乙氧基)四氫呋喃-3-基]氧基}硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 108

【0446】 標題化合物係遵循實例 31 步驟 1 中所闡述之程序，用**中間物 6** 取代**中間物 23** 及**中間物 107** 取代 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1H-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺來製備，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 108**。LCMS (AA)：*m/z* = 841.2 (M+H)。

步驟 2：N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-

氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 109a、中間物 109b

【0447】 標題化合物係自**中間物 108**遵循實例 31 步驟 2 中所闡述之程序來製備。藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 0-80% MeOH)進行純化提供作為第一溶離產物之**中間物 109a** 及作為第二溶離產物之**中間物 109b**。LCMS (AA)：*m/z* = 855.2 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環

戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15aS,16R)-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15aS,16R)-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基-16-(2,2,2-三氟乙氧基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮，I-32a及I-32b

【0448】 將**中間物109a** (63 mg, 0.074 mmol)溶於甲胺(33%於EtOH中，0.734 mL，5.90 mmol)中，且將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。將反應混合物濃縮且藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之0%-55% ACN)進行純化，提供不純產物，其藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之10%-100% ACN)進行進一步純化，提供呈N,N-二乙基乙胺鹽形式之**I-32a** (45 mg, 62%)，LCMS (AA)：*m/z* = 732.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 1.1, 6.1 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.23 (m, 3H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.89

(td, J = 2.9, 10.5 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.60 - 2.46 (m, 4H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 59.19 (s, 1P), 54.12 (s, 1P)。

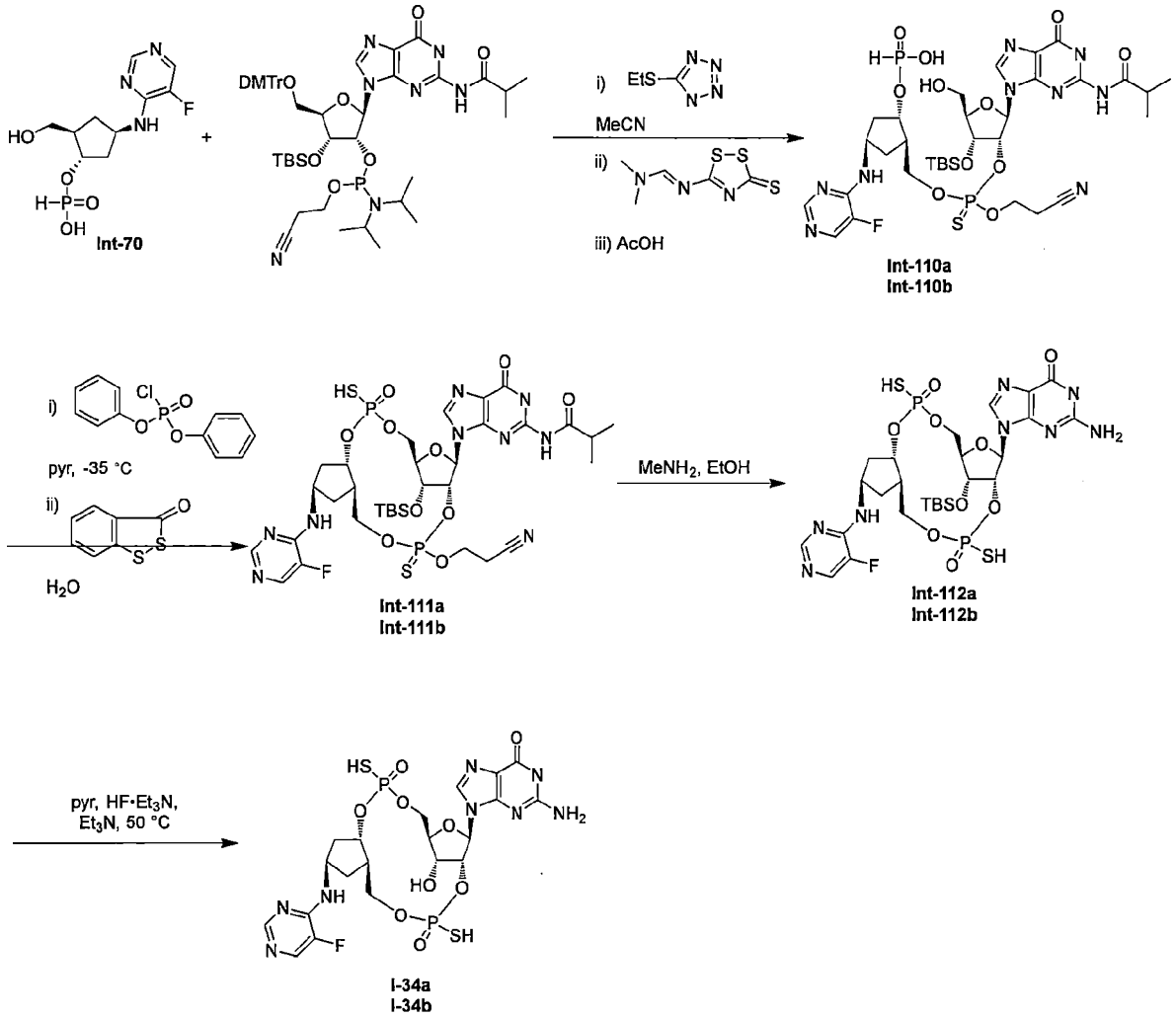
【0449】 以與上文程序類似之方式處理**中間物109b**，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-32b**。LCMS (AA)：m/z = 732.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.0, 6.1 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.61 - 5.51 (m, 1H), 5.46 (td, J = 3.0, 6.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.66 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 3H), 4.13 (ddd, J = 1.7, 4.3, 12.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 3.90 (td, J = 7.1, 10.4 Hz, 1H), 3.20 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.61 - 2.46 (m, 3H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 54.18 (s, 1P), 53.39 (s, 1P)。

實例 56

2-胺基-9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-34a 及 I-34b



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-

[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]環戊基酯或(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]環戊基酯，中間物 110a 及中間物 110b

【0450】 將 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃-2-基]-6-側氧基-1*H*-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(1.35 g, 1.39 mmol)及**中間物 70** (350 mg, 1.20 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×50 mL)，且在真空下乾燥 1 h，接著在氬氣氛圍下懸浮於 ACN (4.78 mL)中。單獨地，將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(510 mg, 3.92 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3×20 mL)，在真空下乾燥 1 h，溶解於 ACN (2.18 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 40 min。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2, 4-二噻唑啉-3-硫酮(321 mg, 1.56 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且將殘餘物在真空下乾燥 10 min。向殘餘物添加乙酸(5.18 mL)及水(1.3 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 30 min。將反應混合物濃縮且自甲苯

濃縮殘餘物並在真空下乾燥。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 25%-50% MeOH)純化粗製化合物，提供**中間物 110a** 及**中間物 110b** 之混合物，其藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-85% MeOH)進一步純化，提供作為第一溶離峰之**中間物 110a** (340 mg, 32%)及作為第二溶離峰之**中間物 110b** (161 mg, 15%)。LCMS (FA)：*m/z* = 890.3 (M+H)。

步驟 2：N-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺或

N-(9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺或

N-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺或

N-(9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2-氧離子基-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-6-側氧基-6,9-二氫-1*H*-嘌呤-2-基)-2-甲基丙醯胺，中間物 111a

【0451】 在-30℃下將氯磷酸二苯基酯(2.15 g, 8.00 mmol)於吡啶(22 mL)中之溶液添加至**中間物 110a** (330 mg, 0.37 mmol)於 DCM (8.8 mL)中之溶液且在-30℃下經 20 min 逐滴添加吡啶(4.4 mL)。將所得混合物在-35℃下攪拌 40 min。在-30℃下添加 3*H*-1,2-苯并二硫雜環戊烯-3-酮(132 mg, 0.78 mmol)及水(0.176 mL)。將混合物在室溫下攪拌 1h。在 0℃下添加於水中之硫代硫酸鈉(1.76 g, 10.8 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 5 min。將溶劑蒸發且藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製殘餘物，提供**中間物 111a** (179 mg, 53%)。LCMS (FA)：*m/z* = 904.3 (M+H)。

步驟 3：2-胺基-9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-14-[(5-氟嘧啶-4-基)

胺基]-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，中間物 112a

【0452】 標題化合物係自中間物 111a 使用針對實例 23 步驟 3 所闡述之條件來製備。LCMS (FA)：*m/z* = 781.3 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l]

[1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或

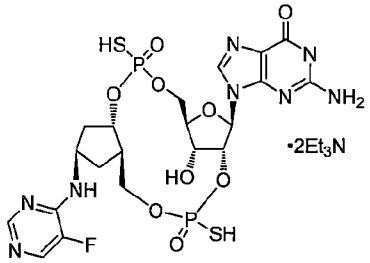
2-胺基-9-{(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-14-[(5-氟嘧啶-4-基)胺基]-16-羥基-2,10-二氧離子基-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基}-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-34a

【0453】 標題化合物係自中間物 **112a** 使用針對實例 23 步驟 4 所闡述之條件來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 667.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (dt, *J* = 4.1, 8.9 Hz, 1H), 5.00 (td, *J* = 6.4, 12.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 3H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 1H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 53.95 (s, 1P), 52.55 (s, 1P)。

實例 56A

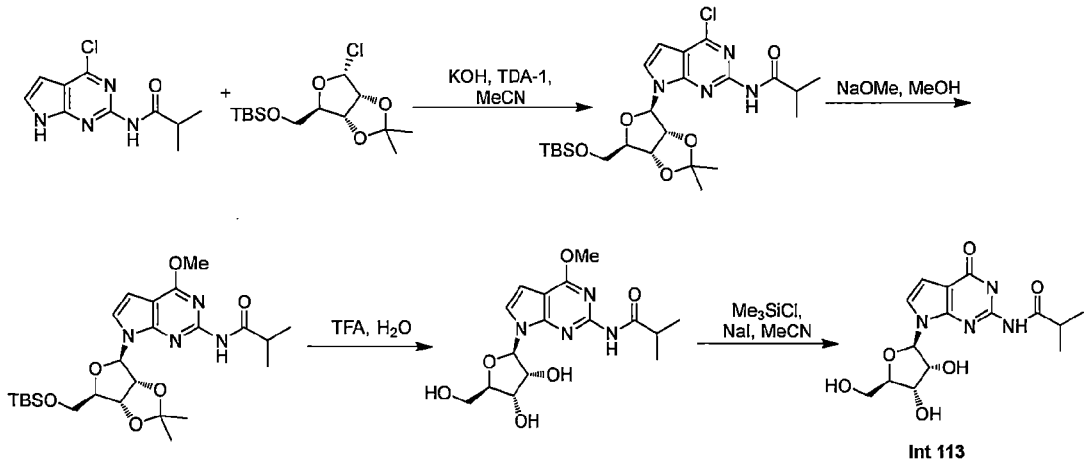
【0454】 下文所列示之化合物(I-34b)係如實例 56 中

所闡述以步驟 2 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 110a** 來製備

化合物	鹽形式	起始物質	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-34b	Et_3N	中間物 **110b**	 LCMS (AA)：*m/z* = 667.2 (M+H)	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.43 (ddd, *J* = 4.3, 8.4, 12.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 2H), 4.87 - 4.76 (m, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.23 - 3.14 (q *J* = 7.2 Hz, 12H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H), 1.10 - 1.01 (m, 1H)；^{31}P NMR (MeOD) δ 61.41 (s, 1P), 55.22 (s, 1P)。

實例 57

N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-4-側氧基-3H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺，中間物 113



步驟 1：N-[7-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]-4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺

【0455】 將 [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-4- 氯 -2,2- 二甲基 -3a,4,6,6a 四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-6-基]甲氧基-第三丁基-二甲基-矽烷(53.9 g, 167 mmol)於 ACN (500 mL)中之溶液添加至 N-(4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)異丁醯胺(20.0 g, 83.7 mmol)、粉狀 KOH (9.37 g, 167 mmol)及 TDA-1 (13.3 mL, 41.8 mmol)於 ACN (100 mL)中之劇烈攪拌懸浮液。將混合物在室溫下攪拌 16 h.。將反應混合物與以相同規模實施之另一反應合併且過濾。用飽和 NH_4Cl 溶液(500 mL)將有機相淬滅，且用 DCM (1 L× 3)萃取。使合併之有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾，蒸發，且藉由矽膠層析(20：1 至 7：1 PE：EtOAc)純化粗製殘餘物，提供呈黃色油狀物之標題化合物(37.5 g, 38.4%)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ 10.72 - 10.77 (m, 1H), 7.66 - 7.76 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.21 - 6.26 (m, 1H), 5.42 - 5.48 (m, 1H), 5.25 - 5.31 (m, 1H), 4.73 - 4.76 (m, 1H), 4.37 - 4.41 (m, 1H), 4.16 - 4.20 (m, 1H), 4.08 - 4.14 (m, 1H), 3.62 - 3.71 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 1.51 - 1.57 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.09 - 1.14 (m, 6H)。

步驟 2：N-[7-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氫呋喃并

[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]-4-甲氧基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺

【0456】 向 N-[7-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]-4-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺(47.5 g, 90.4 mmol)於 MeOH (80 mL)中之混合物添加 NaOMe (24.3 g，135 mmol，30%於 MeOH 中)，且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。藉由添加 1 N HCl 將反應混合物調整至 pH 7。添加水(60 mL)且用 DCM (600 mL×3)萃取混合物。使合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(20：1 至 4：1 PE：EtOAc)純化粗製殘餘物，提供呈無色油狀物之標題化合物(37.0 g, 55%)。產物不經純化即直接用於下一步驟中。

步驟 3：N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-4-甲氧基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺

【0457】 在室溫下將 N-[7-[(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-[[第三丁基(二甲基)矽基]氧基甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氫呋喃并[3,4-d][1,3]二氧雜環戊烯-4-基]-4-甲氧基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺(37.0 g, 49.7 mmol)添加至 TFA/H_2O (9：1, 150 mL)。將溶液攪拌 30 min。在真空中去除揮發性物質，且將殘餘物與 MeOH 一起共蒸發若干次。藉由矽膠層析(DCM/MeOH 20：1 - 5：1)純化殘餘物，提供呈黏性固體之標題化合物(18.0 g, 72.5%)，^{1}H NMR

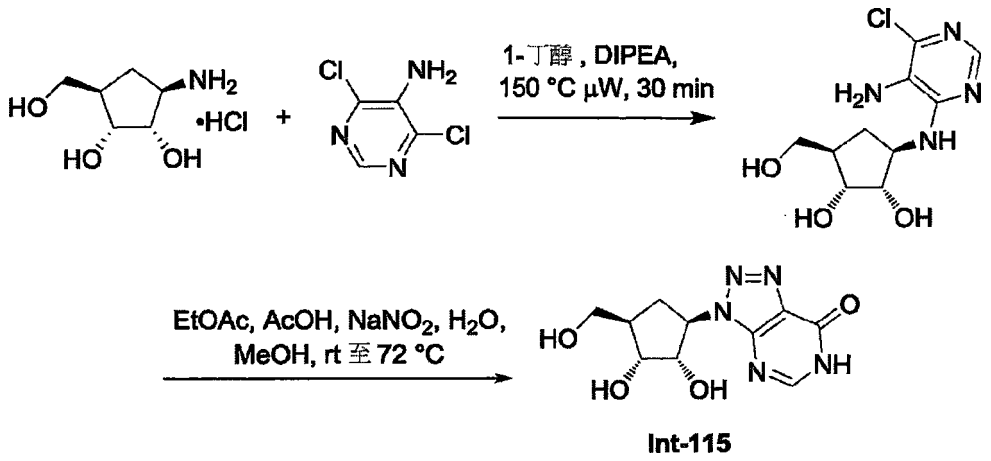
(DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 7.48 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J=3.5 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.55 (m 2H), 2.80 - 2.92 (m, 1H), 1.06 - 1.12 (m, 6H)。

步驟 4：N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-4-側氧基-3*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺，中間物 113

【0458】 向 N-[7-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-4-甲氧基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基]-2-甲基-丙醯胺(18.0 g, 36.0 mmol)於 ACN (180 mL)中之溶液添加 NaI (8.09 g, 54.0 mmol)及 Me_3SiCl (6.06 g, 55.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物濃縮且藉由製備型 HPLC 進行純化，提供呈黃色固體之標題化合物(5.34 g, 40.9%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 7.29 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 5.1, 4.1 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 3.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.71 - 3.78 (m, 1H), 2.67 - 2.78 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。

實例 58

3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-二羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-6H-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，中間物 115



Int-115

步驟 1：(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-胺基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)-5-(羥基甲基)環戊烷-1,2-二醇

【0459】 向 20-mL 微波小瓶添加(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-二羥基-4-(羥基甲基)-1-胺基環戊烷鹽酸鹽(1.66 g, 9.04 mmol)、5-胺基-4,6-二氯嘧啶(1.78 g, 10.9 mmol)、1-丁醇(8.0 mL)及 DIPEA (3.15 mL, 22.6 mmol)。將反應混合物在微波輻射下在 150℃ 下加熱 30 min。將反應混合物與相同規模之另外兩批合併且將溶劑蒸發，接著自甲苯(3 × 150 mL)濃縮，提供標題化合物，其不經進一步純化即使用。LCMS (FA)：*m/z* = 275.1 (M+H)。

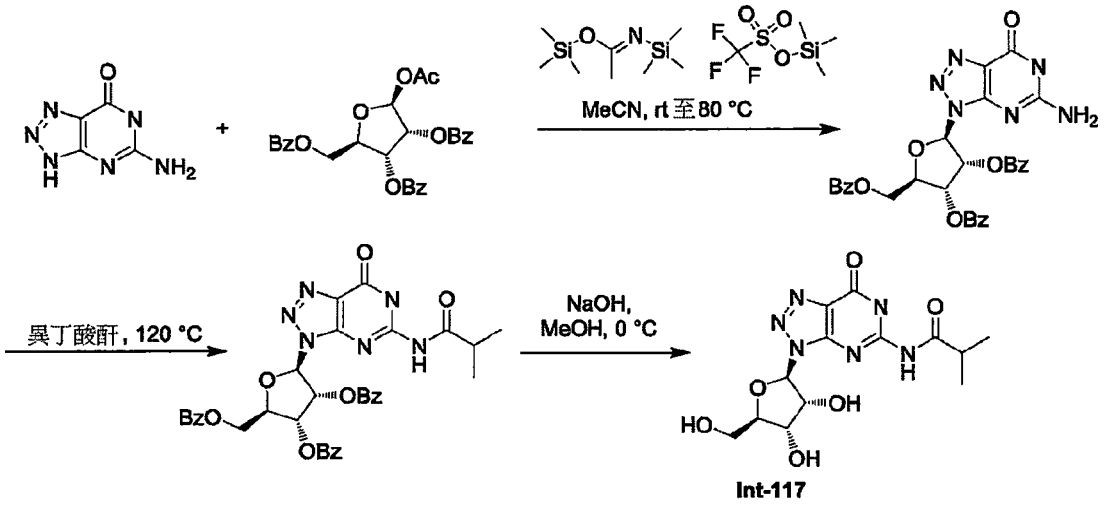
步驟 2：3-[(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-二羥基-4-(羥基甲基)環戊基]-6H-三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮

【0460】 將(1*R*,2*S*,3*R*,5*R*)-3-((5-胺基-6-氯嘧啶-4-基)胺基)-5-(羥基甲基)環戊烷-1,2-二醇(7.45 g, 27.1 mmol)懸浮於 EtOAc(100 mL)、甲醇(100 mL)、乙酸(20.0 mL)及水(40 mL)中。添加亞硝酸鈉(2.80 g, 41.0 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 7 h，接著在 72℃ 下加熱 16 h。將溶劑

蒸發，且自甲苯(2 × 100mL)濃縮殘餘物。藉由矽膠層析(1:0至4:1 DCM：MeOH)純化粗製化合物，提供標題化合物(中間物 **115**，5.40 g，75%)。LCMS (FA)：*m/z* = 268.2 (M+H)。

實例 59

N-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺，中間物 117



步驟 1：苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二苯甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯

【0461】 在氬氣下向 8-氮雜鳥嘌呤(980 mg, 6.44 mmol)於無水 ACN(27.0 mL)中之懸浮液依序添加 N,O-雙(三甲基矽基)乙醯胺(3.93 g, 19.3 mmol)、苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-5-乙醯氧基-3,4-二苯甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(3.56 g, 7.06 mmol)及三氟甲磺酸三甲基矽基酯(2.86 g, 12.9 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 min，接著在 80℃下加熱 1 h。使反應混合物冷卻至室溫且

將溶劑蒸發。將殘餘物在 EtOAc 與飽和 $NaHCO_3$ 溶液之間分配且分離各相。用水及鹽水洗滌有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物吸附至矽藻土上。藉由矽膠層析(0-7% MeOH / DCM)純化粗製混合物，提供呈黃色固體之苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二苯甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.30 g, 57%)。LCMS (AA)：m/z = 597.2 (M+H)。

步驟 2：苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-二苯甲醯基氧基-5-[5-(2-甲基丙醯基胺基)-7-側氧基-6H-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]四氫呋喃-2-基]甲基酯

【0462】 自無水甲苯(3×20 mL)濃縮苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5-胺基-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基)-3,4-二苯甲醯基氧基-四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.30 g, 3.70 mmol)，接著添加異丁酸酐(1.02 mL, 73 mmol)，且將反應混合物在 120℃下加熱 16 h。添加額外之異丁酸酐(6.10 mL, 37 mmol)且繼續加熱 4 h，接著使混合物冷卻至室溫。添加 EtOAc 且將混合物用 1:1 水/鹽水、飽和 $NaHCO_3$ 及鹽水洗滌。使有機萃取物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0-60% EtOAc /己烷)純化粗製混合物，提供呈黃色泡沫狀物之苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-二苯甲醯基氧基-5-[5-(2-甲基丙醯基胺基)-7-側氧基-6H-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]四氫呋喃-2-基]甲基酯(2.29 g, 89%)。LCMS (AA)：m/z = 667.2 (M+H)。

步驟 3：N-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)

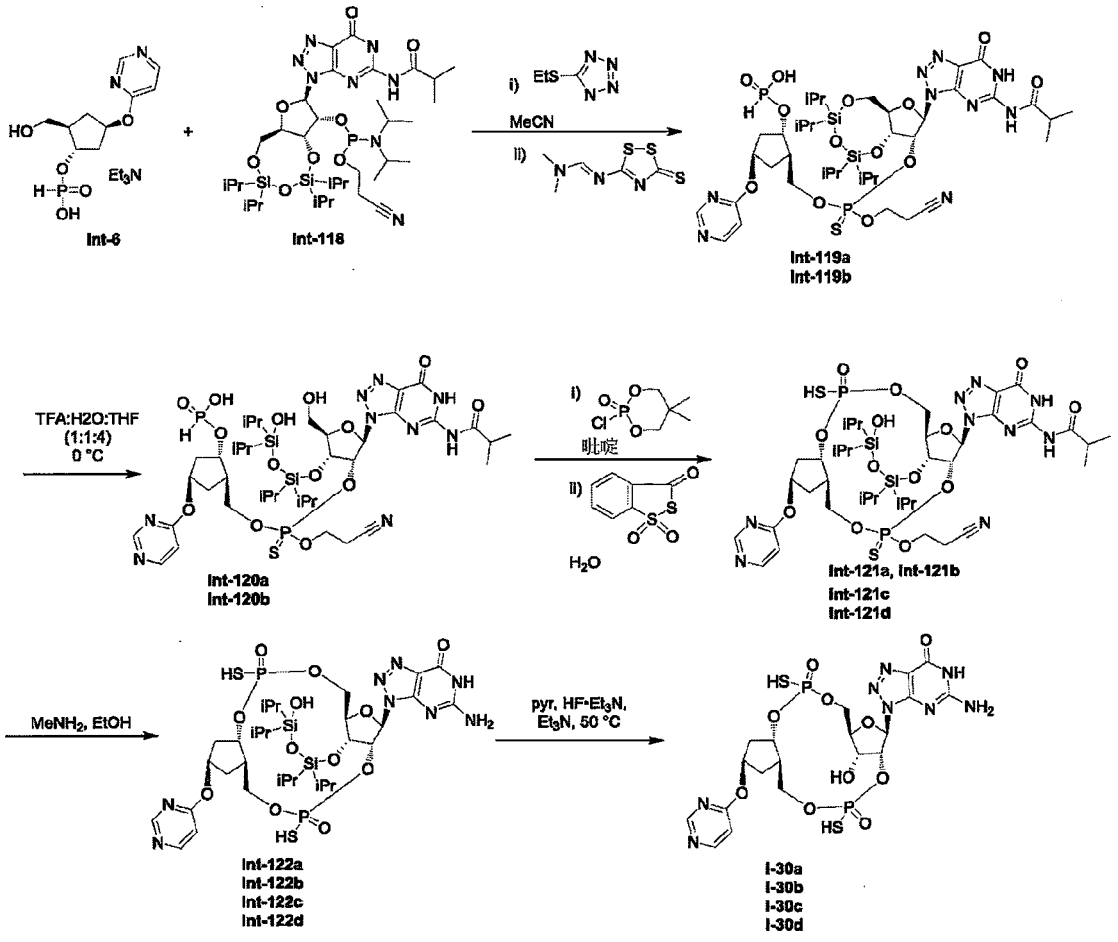
四氫呋喃-2-基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺，中間物 117

【0463】 將苯甲酸[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-二苯甲醯基氧基-5-[5-(2-甲基丙醯基胺基)-7-側氧基-6H-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]四氫呋喃-2-基]甲基酯(4.70 g, 7.0 mmol)溶解於THF (32 mL)及 MeOH (25 mL)中，且使反應混合物冷卻至0℃。添加 NaOH 溶液(1.0 N, 25 mL, 25 mmol)，且將反應混合物在 0℃下攪拌 30 min。將反應混合物濃縮，自甲苯(3×)濃縮且吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-100% ACN)純化粗製混合物，提供呈白色固體之 N-[3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥基甲基)四氫呋喃-2-基]-7-側氧基-6*H*-三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基]-2-甲基-丙醯胺，**中間物 117** (2,14 g, 86%)。LCMS (AA)：m/z = 355.1 (M+H)。

實例 60

5-胺基-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或5-胺基-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或5-胺基-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基

-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或5-胺基-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，I-30a I-30b I-30c I-30d



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-

2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-(2-氰基乙氧基)({(6a*R*,8*R*,9*R*,9a*R*)-8-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6*H*-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 119a 及 119b

【0464】 將**中間物 6** TEA 鹽(345 mg, 0.919 mmol)及**中間物 118** (947 mg, 1.19 mmol)之混合物溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x約 5 mL)。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (3.37 mL)中。在單獨燒瓶中，將 5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(359 mg, 2.76 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x約 2 mL)，溶解於 ACN (1.69 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。

【0465】 添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(226 mg, 1.10 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 1 h。將反應混合物濃縮且將殘餘物溶解於 DCM 中並用飽和 $NaHCO_3$ 洗滌。將水相分離且用 DCM (3x)進一步萃取。使合併之有機相經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 5%-50% MeOH)純化粗製物質，提供呈略微不純的淡黃色固體之第一溶離非鏡像異構物**中間物 119a** (267 mg, 29%)及呈白色固體之第二溶離非鏡像異構

物中間物 **119b** (269 mg, 29%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1002.3 (M+H)。

步驟 2：(1S,2R,4R)-氫膦酸 2-({[(R)-(2-氰基乙氧基)({(2R,3R,4R,5R)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯及

(1S,2R,4R)-氫膦酸 2-({[(S)-(2-氰基乙氧基)({(2R,3R,4R,5R)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[5-(異丁醯基胺基)-7-側氧基-6,7-二氫-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基]四氫呋喃-3-基}氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基氧基)環戊基酯，中間物 120a 及 120b

【0466】 將**中間物 119a** (412 mg, 0.411 mmol)溶於 THF (4.60 mL)及水(1.20 mL)中。使溶液冷卻至 0℃且逐滴添加 TFA (1.20 mL, 15.0 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 90 min。逐份添加碳酸氫鈉(1.87 g, 22.2 mmol)，之後添加水及 EtOAc。使反應混合物升溫至室溫且萃取至 EtOAc (3×)中。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗製物質吸附至矽藻土上且藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 0-20% MeOH)進行純化，提供**中間物 120a** (243 mg, 58%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1020.3 (M+H)。

【0467】 **中間物 120b** 係自**中間物 119b** 遵循上文針

對中間物 **120a** 所闡述之程序來製備。LCMS (AA)：*m/z* = 1020.3 (M+H)。

步驟 3：N-{3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-10-(2-氰基乙氧基)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-

硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-7-側氧基-6,7-二氫-3*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 121a、中間物 121b、中間物 121c 及中間物 121d

【0468】 將**中間物 120a** (240 mg, 0.224 mmol)溶解於無水乙腈中且濃縮至乾燥(3x15 mL)，在真空下乾燥 15 min，接著在氬氣氛圍下溶於吡啶(4.56 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(158 mg, 0.823 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.15 mL, 8.23 mmol)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(71.4 mg, 0.353 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 3 h。用甲苯稀釋反應混合物且濃縮，獲得一種主要及一種次要非鏡像異構物之粗製混合物。將殘餘物溶解於 EtOAc 中且添加 5% $NaHCO_3$ 溶液。分離各相，且用 EtOAc (3x)萃取水相。用鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將粗製混合物吸附至矽藻土上且藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 0-10% MeOH)進行純化，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 121a** 及**中間物 121b** (181 mg, 74%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1034.3 (M+H)。

【0469】 **中間物 121c** 及 **121d** 係自**中間物 120b** 遵循上文針對**中間物 121a** 及**中間物 121b** 所闡述之程序來製備。藉由矽膠層析(於 EtOAc 中之 0-10% MeOH)進行純化提供作為第一溶離非鏡像異構物之**中間物 121c**，及作為第二溶離非鏡像異構物之**中間物 121d** LCMS (AA)：*m/z* =

1034.3 (M+H)。

步驟 4：5-胺基-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嗒啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嗒啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嗒啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(嗎啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嗒

啶-7-酮，中間物 122a、中間物 122b、中間物 122c 及中間物 122d

【0470】 在氮氣氛圍下將**中間物 121a**及**中間物 121b**之混合物(180 mg, 0.174 mmol)溶於甲胺(33%於 EtOH 中，1.73 mL，13.9 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌 2.5 h。將反應混合物濃縮且吸附至矽藻土上。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 20%-55% ACN)純化粗製物質，提供作為第一溶離非鏡像異構物之**中間物 122a** (14 mg, 9%)及作為第二溶離非鏡像異構物之**中間物 122b** (105 mg, 66%) LCMS (AA)：*m/z* = 911.3 (M+H)。

【0471】 以與上文程序類似之方式處理**中間物 121c**，提供**中間物 122c** LCMS (AA)：*m/z* = 911.3 (M+H)。

【0472】 以與上文程序類似之方式處理**中間物 121d**，提供**中間物 122d** LCMS (AA)：*m/z* = 911.3 (M+H)。

步驟 5：5-胺基-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮或

5-胺基-3-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15a*S*,16*R*)-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-3,6-二氫-7*H*-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮，I-30a

【0473】 向聚丙烯小瓶添加中間物 **122a** (14 mg, 0.016 mmol)、吡啶(0.078 mL, 0.963 mmol)、三乙胺三氫氟酸鹽(0.013 mL, 0.078 mmol)及 TEA (0.195 mL, 1.38 mmol)。將小瓶密封且將反應混合物在劇烈攪拌下在 50℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且添加水(0.292 mL)，之後逐滴添加 $CaCl_2$ (27 mg, 0.234 mmol)於水(0.292 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h，接著經由矽藻土過濾，且最後用水(7 × 2 mL)沖洗。將濾液濃縮，且藉由 ^{19}F NMR 證實氟化物之去除。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-30% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 I-30a (0.97 mg, 7%)。LCMS (AA)：*m/z* = 651.2 (M+H)。^1H NMR (MeOD) δ 8.60 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.98 - 5.87 (m, 1H), 5.52 -

5.41 (m, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.68 (m, 1H), 3.02 (q, J = 7.2 Hz, 10H), 2.54 - 2.30 (m, 5H), 1.52 - 1.40 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.5 Hz, 15H)。^{31}P NMR (MeOD) δ 54.50 (s, 1P), 53.72 (s, 1P)。

實例 60A

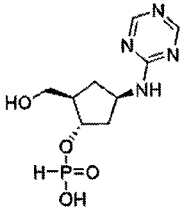
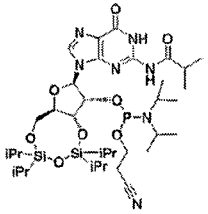
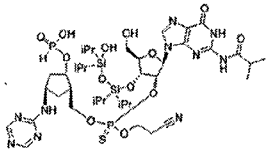
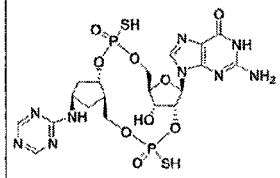
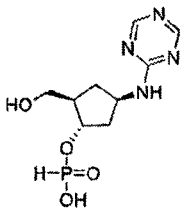
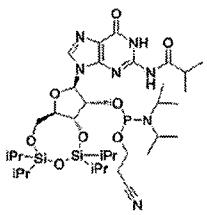
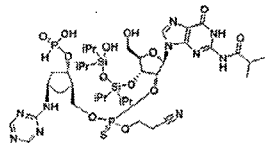
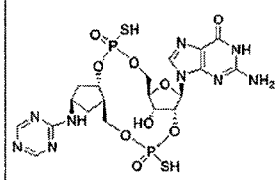
【0474】 下文所列示之化合物係如實例 60 中所闡述以步驟 5 開始，用下表中所示之起始物質取代**中間物 122a** 來製備。

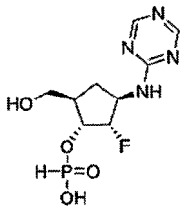
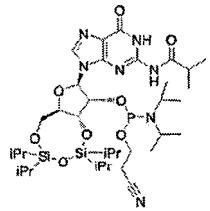
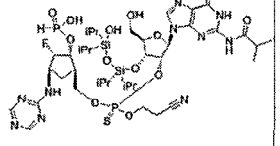
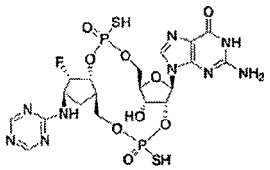
化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-30b	Et_3N	**中間物 122b**	LCMS (AA)：*m/z* = 651.1 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.52 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 1.1, 6.0 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 4.1, 8.5, 9.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.23 (m, 1H), 5.05 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.97 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.03 (q, J = 7.3 Hz, 12H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 18H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 53.86 (s, 1P), 52.23 (s, 1P)。
I-30c	Et_3N	**中間物 122c**	LCMS (AA)：*m/z* = 651.1 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.62 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 4.1, 8.3, 12.4 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.35 (ddd, J = 3.2, 8.4, 11.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 14H), 2.54 - 2.41 (m, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m,

				1H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 20H)。^{31}P NMR (D_2O) δ 57.34 (s, 1P), 53.77 (s, 1P)。
I-30d	Et_3N	中間物 **122d**	LCMS (AA)：m/z = 651.1 (M+H)	^{1}H NMR (MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.91 - 5.79 (m, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 1H), 4.84 - 4.70 (m, 2H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 8H), 2.60 - 2.49 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.10 (t, J = 7.3 Hz, 11H)。^{31}P NMR (MeOD) δ 59.66 (br s, 1P), 54.32 (br s, 1P)。

實例 60B

【0475】 下文所列示之化合物係如實例 60 中所闡述以步驟 1 開始，用針對**中間物 6** 所示之 H-膦酸酯、針對**中間物 118** 所示之亞磷醯胺及**中間物**行中之化合物取代**中間物 120a** 及**中間物 120b** 來製備。

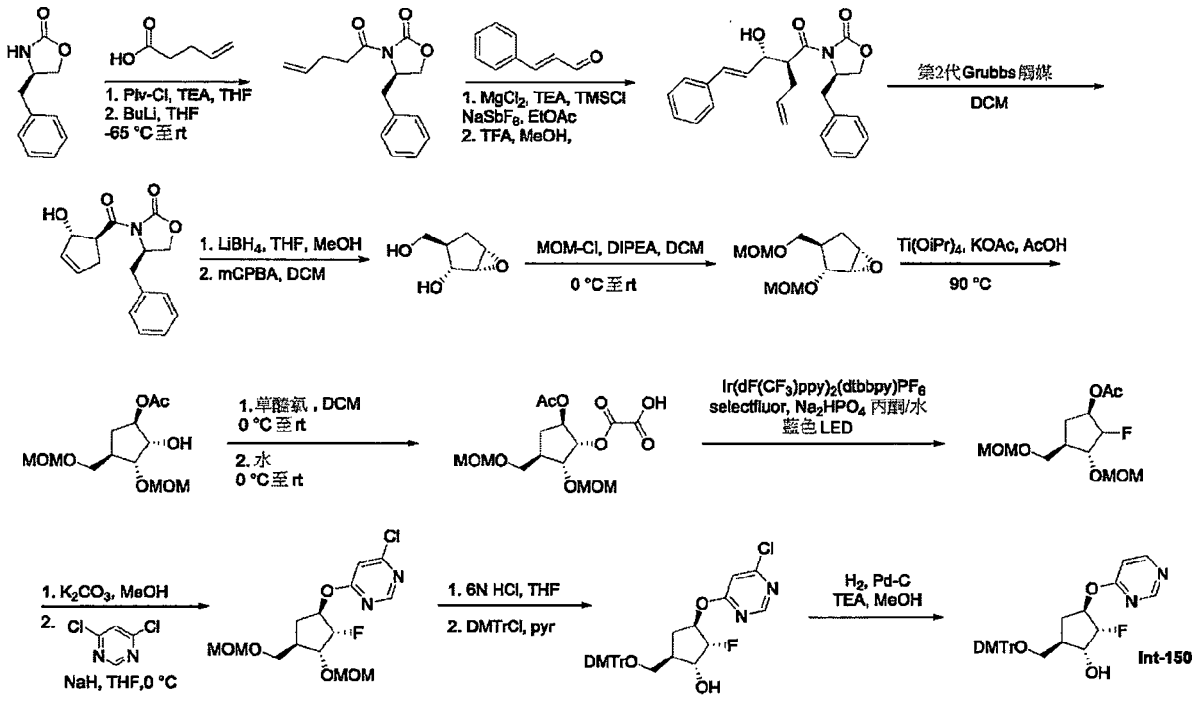
化合物	鹽形式	H-膦酸酯	亞磷醯胺	中間物	最終化合物 / LCMS 資料	NMR 資料
I-44a*	NH_3	 **Int-79**	 **Int-90**	 **Int-161a**	 LCMS (AA): *m/z* = 650.0 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 6.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.50 – 5.44 (m, 1H), 5.04 – 4.99 (m, 1H), 4.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.15 – 4.10 (m, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 2.52 – 2.43 (m, 3H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.30 – 1.22 (m, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 58.46 (s, 1P), 53.99 (s, 1P).
I-44b*	NH_3	 **Int-79**	 **Int-90**	 **Int-161b**	 LCMS (AA): *m/z* = 650.0 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.55 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.50 – 4.36 (m, 3H), 4.14 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 2.50 – 2.22 (m, 4H), 1.44 – 1.37 (m, 1H); ^{31}P NMR (D_2O) δ 53.97 (s, 1P), 53.09 (s, 1P).

I-45	Et_3N	 **Int-155**	 **Int-90**	 **Int-159**	 LCMS (AA): *m/z* = 668.3 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.65 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.00 (s, 1H), 6.03 (br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 52.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.71 (br d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 3H), 4.20 - 3.99 (m, 3H), 3.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.72 - 2.55 (m, 2H), 1.72 - 1.48 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H) ^{31}P NMR (D_2O) δ 54.59 (s, 1P), 52.82 (s, 1P).

* 步驟 3 環化係在實例 44 步驟 3 中所闡述之條件下實施。

實例 61

(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-氟-3-(嘧啶-4-基氧基)環戊醇，中間物 150



步驟 1：(*R*)-4-苄基-3-(戊-4-烯醯基)噁唑啶-2-酮

【0476】 在氮氣氛圍下在-40℃下向(*R*)-4-苄基噁唑啶-2-酮(125 g, 705 mmol)於無水 THF (1.25 L)中之溶液逐滴添加 n-BuLi (296 mL, 740 mmol)。將反應混合物在-40℃下攪拌 30 min，接著冷卻至-65℃。在單獨燒瓶中，在氮氣氛圍下在-65℃下將特戊醯氯(118 g, 986 mmol)添加至 4-戊烯酸(91.7 g, 916 mmol)及 TEA (127 g, 1.26 mol)於無水 THF (1.80 L)中之溶液。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h，接著冷卻至-65℃。向此反應混合物添加(*R*)-4-苄基噁唑啶-2-酮反應混合物，且將所得混合物在-65℃下攪拌 30 min，接著升溫至室溫且攪拌 16 h。將反應混合物傾倒至飽和

NH_4Cl 水溶液(2.00 L)中，用 EtOAc(3×1.00 L)萃取。用鹽水(2.00 L)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物與以相同規模實施之另一反應合併且藉由矽膠層析(於 PE 中之 1：20 至 1：5 EtOAc)進行純化，提供呈黃色油狀物之(*R*)-4-苄基-3-(戊-4-烯醯基)噁唑啶-2-酮(250 g, 67%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.90 (ddt, *J* = 16.9, 10.3, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 5.00 - 5.18 (m, 2H,) 4.63 - 4.74 (m, 1H), 4.13 - 4.27 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 1H), 2.96 - 3.19 (m, 2H), 2.77 (dd, *J* = 13.2, 9.8 Hz, 1H), 2.47 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H)。

步驟 2：(4*R*)-3-[(2*S*,3*S*,4E)-2-烯丙基-3-羥基-5-苯基戊-4-烯醯基]-4-苄基-1,3-噁唑啶-2-酮

【0477】 在氮氣氛圍下在室溫下向(*R*)-4-苄基-3-(戊-4-烯醯基)噁唑啶-2-酮(126.5 g, 485 mmol)、$MgCl_2$ (4.61 g, 48.5 mmol)、Et_3N (98.1 g, 970 mmol)、TMSCl (78.9 g, 727 mmol)及 $NaSbF_6$ (37.5 g, 145 mmol)於 EtOAc (2.53 L)中之溶液添加(2E)-3-苯基丙-2-烯醇(83.2 g, 630 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 16 h。將反應混合物與以相同規模實施之另一反應合併且經由矽藻土墊過濾。用 EtOAc (1.00 L × 3)洗滌濾餅。將合併之濾液濃縮至乾燥。添加 MeOH (5.00 L)及 TFA (20 mL)，且將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。用 TEA 將反應混合物調整至 pH = 8，接著濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1：20 至 1：5 EtOAc)純化殘餘物，提供呈

黃色油狀物之(4*R*)-3-[(2*S*,3*S*,4E)-2-烯丙基-3-羥基-5-苯基戊-4-烯醯基]-4-苄基-1,3-噁唑啶-2-酮(311 g, 81%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.27 (br s, 4H,) 7.16 (br d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.69 (br d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 15.9, 6.1 Hz, 1H), 5.75 - 5.90 (m, 1H), 5.00 - 5.19 (m, 2H), 4.63 - 4.73 (m, 1H), 4.54 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.30 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.20 (m, 2H), 3.26 (br dd, *J* = 13.4, 2.4 Hz, 1H), 2.93 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.42 - 2.68 (m, 3H)。

步驟 3：(4*R*)-4-苄基-3-{[(1*S*,2*S*)-2-羥基環戊-3-烯-1-基]羰基}-1,3-噁唑啶-2-酮

【0478】 在氮氣氛圍下在室溫下向(4*R*)-3-[(2*S*,3*S*,4E)-2-烯丙基-3-羥基-5-苯基戊-4-烯醯基]-4-苄基-1,3-噁唑啶-2-酮(156 g, 395 mmol)於 DCM (3.11 L)中之溶液添加(1,3-雙(2,4,6-三甲基苯基)-2-咪唑啶亞基)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)釕(3.35 g，3.95 mmol，第 2 代 Grubb's 觸媒)。將反應混合物在室溫下攪拌 4 h。將反應混合物與以相同規模實施之另一反應合併且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1：20 至 1：2 EtOAc)純化殘餘物，提供呈淺黃色固體之(4*R*)-4-苄基-3-{[(1*S*,2*S*)-2-羥基環戊-3-烯-1-基]羰基}-1,3-噁唑啶-2-酮(180 g, 79%)，^{1}H NMR (MeOD) δ 7.21 - 7.37 (m, 5H), 5.83 - 5.90 (m, 1H), 5.76 (dd, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.71 - 4.80 (m, 1H), 4.22 - 4.35 (m, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 9.2, 5.9, 4.8 Hz,

1H), 3.17 (dd, J = 13.6, 3.1 Hz, 1H), 2.85 - 3.02 (m, 2H), 2.34 - 2.46 (m, 1H)。

步驟 4：(1*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)環戊-2-烯-1-醇

【0479】 在氮氣氛圍下在 0℃下向(4*R*)-4-苄基-3-{[(1*S*,2*S*)-2-羥基環戊-3-烯-1-基]羰基}-1,3-噁唑啶-2-酮(90.0 g, 313 mmol)於 THF (1.35 L)中之溶液添加 MeOH (22.0 g, 688 mmol)及 $LiBH_4$ (14.9 g, 688 mmol)。將反應混合物在 0℃下攪拌 1 h。用 NaOH 水溶液(10%, 500 mL)使反應混合物淬滅。用 EtOAc (5 × 1.0 L)萃取反應混合物。用鹽水(1.0 L × 2)洗滌合併之有機相，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將殘餘物與以相同規模實施之另一反應合併且藉由矽膠層析(於 PE 中之 5%-50% EtOAc)進行純化。將合併之水相濃縮且藉由矽膠層析用(於 PE 中之 1：5 至 1：2 EtOAc)溶離進行純化。將來自管柱之產物合併，提供呈黃色油狀物之(1*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)環戊-2-烯-1-醇(58 g, 81%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 5.91 (td, J = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 5.78 (dd, J = 4.9, 2.0 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1 H) 3.62 - 3.82 (m, 2 H) 2.55 - 2.68 (m, 1 H) 2.21 -2.34 (m, 1 H) 1.95 - 2.04 (m, 1 H)。

步驟 5：(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(羥基甲基)-6-氧雜二環[3.1.0]己-2-醇

【0480】 在氮氣氛圍下在 0℃下向(1*R*,5*S*)-5-(羥基甲基)環戊-2-烯-1-醇(36.0 g, 315 mmol)於 DCM (520 mL)中之溶液添加 mCPBA (101 g, 472 mmol)。將反應混合物在 0℃

下攪拌 2 h。經由矽藻土墊過濾懸浮液且用 DCM (30 mL×3)洗滌濾餅。將濾液合併且添加矽藻土(100 g)，接著濃縮至乾燥。藉由矽膠層析(1：2 EtOAc：PE 至 EtOAc 至 1：10 MeOH：EtOAc)純化殘餘物，提供呈黃色固體之(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(羥基甲基)-6-氧雜二環[3.1.0]己-2-醇(15.0 g, 36.6%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 4.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.56 - 1.41 (m, 2H)。

步驟 6：(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(甲氧基甲氧基)-3-[(甲氧基甲氧基)甲基]-6-氧雜二環[3.1.0]己烷

【0481】 在 0℃下向(1R,2R,3R,5S)-3-(羥基甲基)-6-氧雜二環[3.1.0]己-2-醇(17.8 g, 136 mmol)於無水 DCM (500 mL)中之溶液添加 DIEA (105 g, 816 mmol)，之後添加 MOM-Cl (65.6 g, 816 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 15 h。添加水(100 mL)，且用 DCM (100 mL X 2)萃取混合物，用水、接著鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1:10 至 1:3 EtOAc)純化殘餘物，接著藉由矽膠層析(於 PE 中之 1：10 至 1：3 EtOAc)進一步純化，提供呈黃色油狀物之(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(甲氧基甲氧基)-3-[(甲氧基甲氧基)甲基]-6-氧雜二環[3.1.0]己烷(14.0 g, 38%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.95 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 1.4, 2.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.44 -

3.42 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.16 (dd, *J* = 7.9, 13.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H)。

步驟 7：(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-羥基-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯

【0482】 向(1*R*,2*S*,3*S*,5*R*)-2-(甲氧基甲氧基)-3-[(甲氧基甲氧基)甲基]-6-氧雜二環[3.1.0]己烷(14 g, 64.1 mmol)於 AcOH (300 mL)中之溶液添加 KOAc (31.3 g, 320 mmol)及 $Ti(OiPr)_4$ (18.2 g, 64.1 mmol)。將反應混合物在 90℃下攪拌 3 h。用 EtOAc 稀釋該混合物，經由矽藻土過濾且用水(500 mL× 2)洗滌。添加 $NaHCO_3$ 飽和溶液以將 pH 調整至 7。用 EtOAc (500 mL X 2)萃取混合物，藉由鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮。藉由矽膠層析(於 PE 中之 1：5 至 1：2 EtOAc)純化殘餘物，接著與以 1 g 及 2 g 規模實施之其他反應合併且藉由矽膠層析(於 PE 中之 1:10 至 1：2 EtOAc)再純化，提供呈無色油狀物之(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-羥基-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯(7.4 g, 34%)。^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.01 - 3.95 (m, 1H), 3.88 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (br d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 1H)。

步驟 8：({(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*)-5-乙醯氧基-2-(甲氧基甲氧基)-3-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基}氧基)(側氧基)乙酸

【0483】 在氮氣氛圍下將(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-羥基-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯(992 mg, 3.56 mmol)於 Et_2O (35.7 mL)中之溶液冷卻至 0℃，且逐滴添加草醯氯(2.0 M 於 DCM 中，3.56 mL，7.12 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌隔夜。使反應混合物冷卻至 0℃且逐滴添加水(6.40 mL, 355 mmol)，接著使其升溫至室溫且攪拌 1 h。將混合物在水與 EtOAc 之間分配，萃取至 Et_2O (2×)中，用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)且蒸發，提供呈澄清油狀物之粗製({(1R,2S,3S,5S)-5-乙醯氧基-2-(甲氧基甲氧基)-3-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基}氧基)(側氧基)乙酸(1.42g)，其不經純化即使用。

步驟 9：(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯及

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯

【0484】 向裝有橡膠隔板之 100 mL 圓底燒瓶添加({(1R,2S,3S,5S)-5-乙醯氧基-2-(甲氧基甲氧基)-3-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基}氧基)(側氧基)乙酸(1.25 g, 3.57 mmol)、[4,4′-雙(1,1-二甲基乙基)-2,2′-聯吡啶-N1,N1′]雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基-N]苯基-C]銥(III)六氟磷酸鹽(40.0 mg, 0.036 mmol)、磷酸氫二鈉(1.01 g, 7.14 mmol)、N-氟-N'-氯甲基-三乙二胺-雙(四氟硼酸鹽)(5.69 g, 16.1 mmol)、丙酮(27.5 mL)及水(7.0 mL)。將反應混合物用氮氣脫氣且附接氫氣氣囊。將燒瓶置於兩個 Kessil®

LED照明器(型號H150藍色)之間，且將反應混合物攪拌2 h。添加水且將混合物萃取至Et_2O(3x)中。用水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌有機相，乾燥(Na_2SO_4)且蒸發。藉由矽膠層析(於己烷中之10%至50% EtOAc)純化殘餘物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基乙酸酯及(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯(578 mg, 58%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 5.17 - 5.04 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 0.5H), 4.84 - 4.76 (m, 0.5H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 0.5H), 3.95 - 3.86 (m, 0.5H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 6H), 2.46 - 2.11 (m, 2H), 2.08 - 2.06 (m, 1.5H), 2.06 - 2.03 (m, 1.5H), 1.71 - 1.62 (m, 0.5H), 1.56 - 1.44 (m, 0.5H)。

步驟 10：(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊醇及(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊醇

【0485】 向(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯及(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-乙酸 2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基酯(1.42 g, 5.07 mmol)於甲醇(35.0 mL)中之溶液添加碳酸鉀(135 mg, 0.977 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2.5 h，之後再添加碳酸鉀(233 mg, 1.69 mmol)，且將反應混合

物在室溫下攪拌 2 h。將甲醇蒸發且將殘餘物在 EtOAc 與水之間分配且萃取至 EtOAc 中。用水及鹽水洗滌合併之有機相，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(10%至 90% EtOAc /己烷)純化殘餘物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊醇及(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊醇(475 mg, 39%)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 5.13 (d, *J* = 4.2 Hz, 0.5H), 5.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.5H), 4.75 - 4.67 (m, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 3H), 3.26 - 3.25 (m, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 0.5H), 1.32 - 1.20 (m, 0.5H)。

步驟 11：4-氯-6-({(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基}氧基)嘧啶

【0486】 在 0℃下將於 THF (14.5 mL)中之(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊醇及(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊醇(1.19 g, 4.99 mmol)添加至氫化鈉(392 mg, 15.5 mmol)於 THF (43.5 mL)中之懸浮液。將反應混合物在 0℃下攪拌 30 min。添加 4,6-二氯嘧啶(1.02 g, 6.85 mmol)於 THF (23 mL)中之溶液，且將反應混合物在 0℃下攪拌 4 h。用飽和 NH_4Cl 溶液使反應混合物淬滅且用 EtOAc (3 ×)萃取。用鹽水洗滌合併之有機相，經無水 $MgSO_4$ 乾燥，

過濾且濃縮。藉由矽膠層析(0%至 40% EtOAc /己烷)純化殘餘物，提供作為第一溶離非鏡像異構物之 4-氯-6-({(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基}氧基)嘧啶(584 mg, 33%)。LCMS (FA)：m/z = 351.1 (M+H)。

步驟 12：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]-2-氟-5-(羥基甲基)環戊醇

【0487】 向 4-氯-6-({(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-2-氟-3-(甲氧基甲氧基)-4-[(甲氧基甲氧基)甲基]環戊基}氧基)嘧啶(270.5 mg, 0.771 mmol)於 THF (10.0 mL)中之溶液添加 HCl 溶液(6 N, 2.0 mL)。將反應混合物在 60℃下加熱 2 h。將混合物濃縮且藉由逆相急驟管柱層析(於碳酸氫銨水溶液(5 mM)中之 10%-100% ACN)純化粗製化合物，提供(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]-2-氟-5-(羥基甲基)環戊醇(185 mg, 91%)。LCMS (AA)：m/z = 263.1 (M+H)。

步驟 13：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]-2-氟環戊醇

【0488】 將 4,4'-二甲氧基三苯甲基氯(543 mg, 1.59 mmol)添加至(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]-2-氟-5-(羥基甲基)環戊醇(379 mg, 1.44 mmol)於吡啶(12 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 h。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(於己烷中之 0%至 100% EtOAx)純化殘餘物，提供呈白色粉末之(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]-2-氟環

戊醇(550 mg, 68%)。^{1}H NMR (MeOD) δ 8.58 - 8.54 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 6H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 6.91 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.77 (m, 4H), 5.52 - 5.40 (m, 1H), 4.86 (td, *J* = 3.5, 52.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 6H), 3.22 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 1H)。

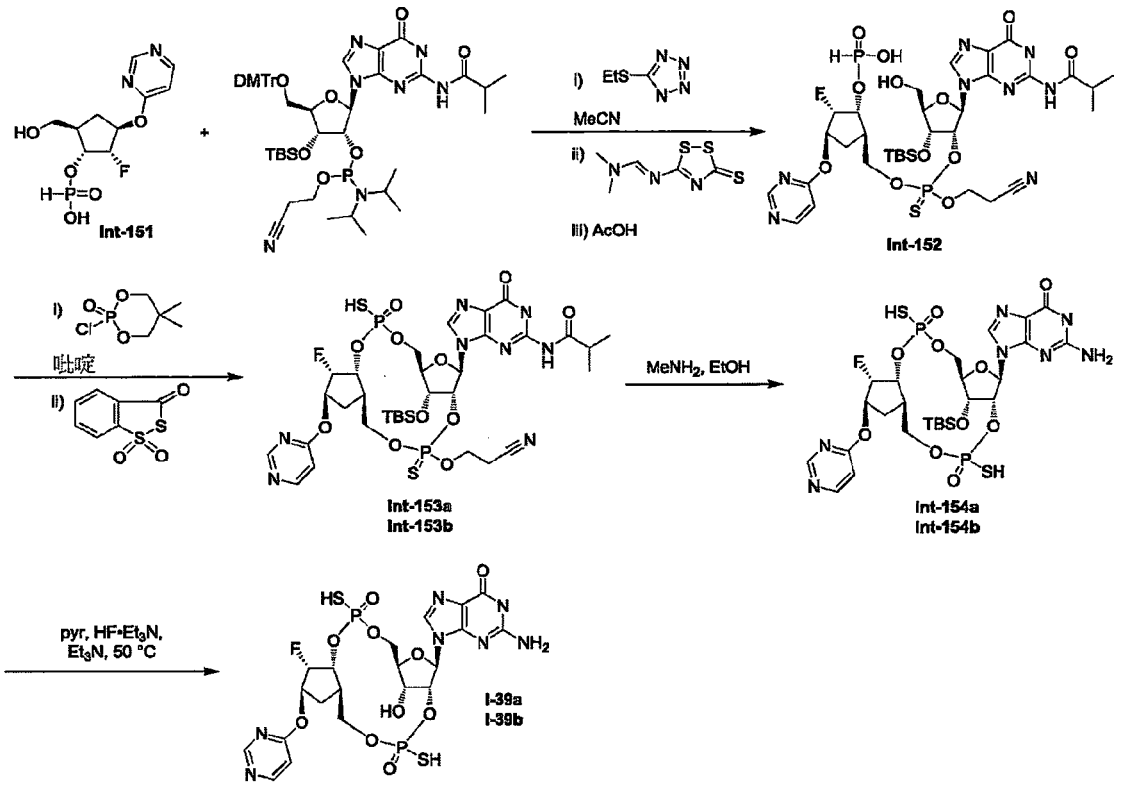
步驟 14：(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-氟-3-(嘧啶-4-基氧基)環戊醇，中間物 150

【0489】 將(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-3-[(6-氯嘧啶-4-基)氧基]-2-氟環戊醇(548 mg, 0.973 mmol)及三乙胺(0.41 mL, 2.91 mmol)溶解於甲醇(40 mL)中。將鈀(10%於碳上，6.0 mg)添加至溶液，且使反應混合物在氫氣氛圍下在室溫下 2 h。經由矽藻土過濾反應混合物且用甲醇洗滌。將濾液蒸發且將殘餘物溶解於 DCM (50 mL)中，接著用水(2×10 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且濃縮，提供呈白色固體之(1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-5-{[雙(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基]甲基}-2-氟-3-(嘧啶-4-基氧基)環戊醇，**中間物 150** (494 mg, 96%)。LCMS (AA)：m/z = 531.2 (M+H)。

實例 62

2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]

五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*S*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*S*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮或2-胺基-9-[(2*R*,5*R*,7*R*,8*R*,10*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-16-羥基-2,10-二氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2,10-二硫烷基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6*H*-嘌呤-6-酮，I-39a (ML01168516)及I-39b (ML01168514)



步驟 1：(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*R*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯，或

(1*S*,2*R*,4*R*)-氫膦酸 2-({[(*S*)-({(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-5-(羥基甲基)-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9*H*-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)(2-氰基乙氧基)硫代磷醯基]氧基}甲基)-4-(嘧啶-4-基胺基)環戊基酯

【0490】 將呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之中間物 **151** (265 mg, 0.67 mmol)及 *N*-[9-[(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-[[雙(4-甲氧基苯基)-苯基-甲氧基]甲基]-4-[第三丁基(二甲基)矽基]氧基-3-[2-氰基乙氧基-(二異丙基胺基)膦基]氧基-四氫呋喃

-2-基]-6-側氧基-1H-嘌呤-2-基]-2-甲基-丙醯胺(850 mg, 0.88 mmol)合併且自 ACN(3x10 mL)濃縮。接著在氬氣氛圍下將殘餘物溶解於 ACN (2.46 mL)中。在單獨燒瓶中，將5-(乙基硫基)-1*H*-四唑(263 mg, 2.02 mmol)溶解於 ACN 中，接著濃縮(3x5 mL)，再次溶解於 ACN (1.13 mL)中且添加至反應混合物。將反應混合物在室溫下攪拌 50 min。添加((二甲基胺基-亞甲基)胺基)-3*H*-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(166 mg, 0.81 mmol)，且在室溫下繼續攪拌 45 min。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。接著將殘餘物溶解於乙酸(2.70 mL)及水(0.67 mL)中，音波處理 2 min 且在室溫下攪拌 1 h。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮，接著與甲苯(2x15 mL)一起共沸。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)純化粗製混合物，提供呈非鏡像異構物之混合物形式之**中間物 152** (490 mg, 65%) LCMS (AA)：*m/z* = 891.2 (M+H)。

步驟 2：N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或

N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-

橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 153a 及中間物 153b

【0491】 自 ACN (3x20 mL)濃縮**中間物 152** (490 mg, 0.44 mmol)，在真空下乾燥 10 min，接著在氮氣氛圍下溶解於吡啶(8.90 mL)中。添加 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧雜磷雜環己烷 2-氧化物(284 mg, 1.54 mmol)，且將反應混合物在室溫下攪拌 45 min。添加水(0.28 mL)，之後添加 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(131 mg, 0.647 mmol)，接著在室溫下繼續攪拌 30 min。添加另一份 3*H*-1,2-苯并二硫醇-3-酮 1,1-二氧化物(134 mg, 0.66 mmol)且繼續再攪拌 1 h。添加甲苯(15 mL)且將反應混合物濃縮，接著自甲苯(2x15 mL)濃縮。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-100% ACN)純化粗製混合物，提供

作為第一溶離峰之**中間物 153a** (100 mg, 25%) (LCMS (AA)：*m/z* = 905.2 (M+H))及作為第二溶離峰之**中間物 153b** (120 mg, 30%) (LCMS (AA)：*m/z* = 905.2 (M+H))。

步驟 3：N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或N-{9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺或N-{9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-16-{[第三丁基(二甲基)矽基]氧基}-15-氟-10-羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺，中間物 154a

【0492】 在氮氣氛圍下將**中間物 153a** (100 mg, 0.11

mmol)溶解於甲胺(33%於 EtOH 中，3.3 mL)中，且將反應混合物在室溫下攪拌 2.5 h。將反應混合物濃縮且在真空下乾燥 10 min。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-60% ACN)純化粗製化合物，提供**中間物 154a** (53 mg, 61%)。LCMS (AA)：*m/z* = 782.1 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-10,16-二羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-10,16-二羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2S,5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-10,16-二羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮或

2-胺基-9-[(2R,5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-10,16-二羥基-2-氧離子基-14-(嘧啶-4-基氧基)-2-硫基-10-硫橋基十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-

二氫-6H-噁唑-6-酮，I-39a

【0493】 於聚丙烯管中，將**中間物 154a** (55 mg, 0.07 mmol)懸浮於吡啶(0.35 mL)中。添加三乙胺三氫氟酸鹽(0.059 mL, 0.35 mmol)，之後添加 TEA (0.88 mL)。將反應混合物在 50℃下攪拌 20 h。使反應混合物冷卻至室溫，且添加水(1.32 mL)，之後逐滴添加氯化鈣(122 mg, 1.06 mmol)於水(1.32 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 60 min，接著經由矽藻土過濾，且用水(5x5 mL)沖洗矽藻土。將濾液濃縮，獲得白色固體。藉由 ^{19}F NMR 未觀察到 HF。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-15% ACN)純化粗製混合物，提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 **I-39a** (35 mg, 57%)。LCMS (FA)：*m/z* = 668.1 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 1.0, 6.0 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.56-5.29 (m, 3H), 5.01-4.90 (m, 1H), 4.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.68-2.58 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 57.04 (s, 1P), 54.39 (s, 1P)。

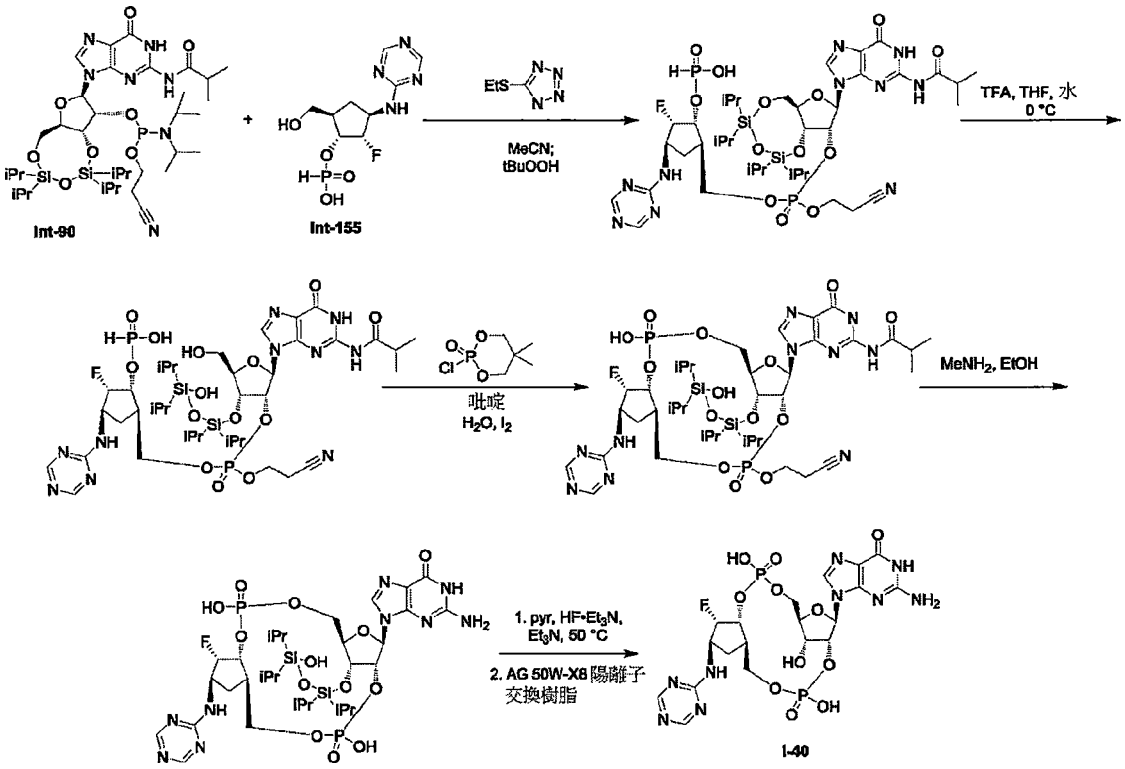
實例 62A

【0494】 下文所列示之化合物(**I-39b**)係如實例 62 中所闡述以步驟 3 開始，用下表中所示之起始物質(**中間物 153b**)取代**中間物 153a** 來製備。

化合物	鹽形式	起始物質	LCMS 資料	NMR 資料
I-39b	Et_3N	**中間物 153b**	LCMS (FA)：m/z = 668.1 (M+H)。	^1H NMR (D_2O) δ 8.73 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.55-5.29 (m, 3H), 4.96-4.83 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.20 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.67-2.56 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H)；^{31}P NMR (D_2O) δ 54.57 (s, 1P), 52.26 (s, 1P)。

實例 63

2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮



步驟 1：(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸 5-({[(S)-(2-氰基乙氧基)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊基酯及

(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸 5-({[(R)-(2-氰基乙氧基)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊基酯

【0495】 標題化合物係自(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸 2-氟-5-(羥基甲基)-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊基酯(**中間物 155**，440 mg，1.12 mmol)及**中間物 90** (1.16 g, 1.45 mmol)遵循實例 49 步驟 1 中所闡述之程序而不添加分子篩來製備。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-50% MeOH)進行純化提供呈非鏡像異構物之混合物形式之期望產物(1.01 g, 81%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1003.3 (M+H)。

步驟 2：(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸 5-({[(S)-(2-氰基乙氧基)({(2R,3R,4R,5R)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺

基)環戊基酯及

(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸 5-({[(R)-(2-氰基乙氧基)({(2R,3R,4R,5R)-5-(羥基甲基)-4-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]四氫呋喃-3-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊基酯

【0496】 **中間物 160** 係自(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸5-({[(S)-(2-氰基乙氧基)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊基酯及(1R,2S,3R,5R)-氫膦酸 5-({[(R)-(2-氰基乙氧基)({(6aR,8R,9R,9aR)-8-[2-(異丁醯基胺基)-6-側氧基-1,6-二氫-9H-嘌呤-9-基]-2,2,4,4-四異丙基四氫-6H-呋喃并[3,2-f][1,3,5,2,4]三氧雜二矽雜辛英-9-基}氧基)磷醯基]氧基}甲基)-2-氟-3-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)環戊基酯(1.00 g, 1.0 mmol)遵循實例 49 步驟 2 中所闡述之程序在室溫下攪拌 2.5 h 來製備。藉由矽膠層析(於 DCM 中之 0-80% MeOH)進行純化提供呈非鏡像異構物之混合物形式之期望產物(0.74 g, 73%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1021.4 (M+H)。

步驟 3：N-{9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基

-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺及N-{9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺

【0497】 標題化合物係自**中間物 160** (578 mg, 0.57 mmol)遵循實例 48 步驟 1 中所闡述之程序來製備。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-100% ACN)進行純化提供呈非鏡像異構物之混合物形式之期望產物(387 mg, 67%)。LCMS (AA)：*m/z* = 1019.3 (M+H)。

步驟 4：2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-2,10-二羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮

【0498】 標題化合物係自 N-{9-[(5R,7R,8R,10S,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧

基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺及 N-{9-[(5R,7R,8R,10R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-10-(2-氰基乙氧基)-15-氟-2-羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-6-側氧基-6,9-二氫-1H-嘌呤-2-基}-2-甲基丙醯胺(385 mg, 0.38 mmol)遵循實例 14 步驟 3 中所闡述之程序在室溫下攪拌 3 h 來製備。藉由逆相急驟管柱層析(於乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-100% ACN)進行純化提供期望化合物(239 mg, 71%)。LCMS (AA)：*m/z* = 896.3 (M+H)。

步驟 5：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮 N,N-二乙基乙胺

【0499】 標題化合物係自 2-胺基-9-[(5R,7R,8R,12aR,14R,15S,15aR,16R)-15-氟-2,10-二羥基-16-[(3-羥基-1,1,3,3-四異丙基二矽氧烷基)氧基]-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮(223 mg, 0.25 mmol)遵循實例 14 步驟 4 中所闡述之程序在 50℃ 下攪拌隔夜來製備。藉由逆相急驟管柱層析(於三乙基乙酸銨水溶液(10 mM)中之 0-20% ACN)進行純化提供呈 N,N-二乙基乙胺鹽形式之 2-胺基

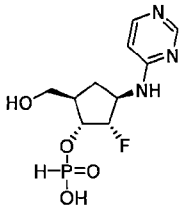
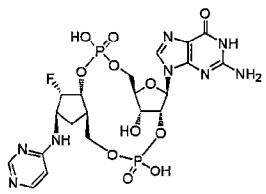
-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮(35 mg, 17%)。LCMS (AA)：*m/z* = 636.2 (M+H)。

步驟 6：2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮，I-40

【0500】 標題化合物之雙-鈉鹽係自 2-胺基-9-[(5*R*,7*R*,8*R*,12a*R*,14*R*,15*S*,15a*R*,16*R*)-15-氟-2,10,16-三羥基-2,10-二氧離子基-14-(1,3,5-三嗪-2-基胺基)十氫-5,8-橋亞甲基環戊[l][1,3,6,9,11,2,10]五氧雜二磷雜環十四炔-7-基]-1,9-二氫-6H-嘌呤-6-酮之 N,N-二乙基乙胺鹽(32 mg, 0.038 mmol)遵循實例 16 步驟 5 中所闡述之程序來製備。將所收集之材料凍乾隔夜提供呈二鈉鹽形式之 **I-40** (25 mg, 98%)。LCMS (FA)：*m/z* = 636.3 (M+H)。^{1}H NMR (D_2O) δ 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.53 - 5.46 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 52.3 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.91 (m, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H)。^{31}P NMR (D_2O) δ -0.95 (s, 1P), -1.30 (s, 1P)。

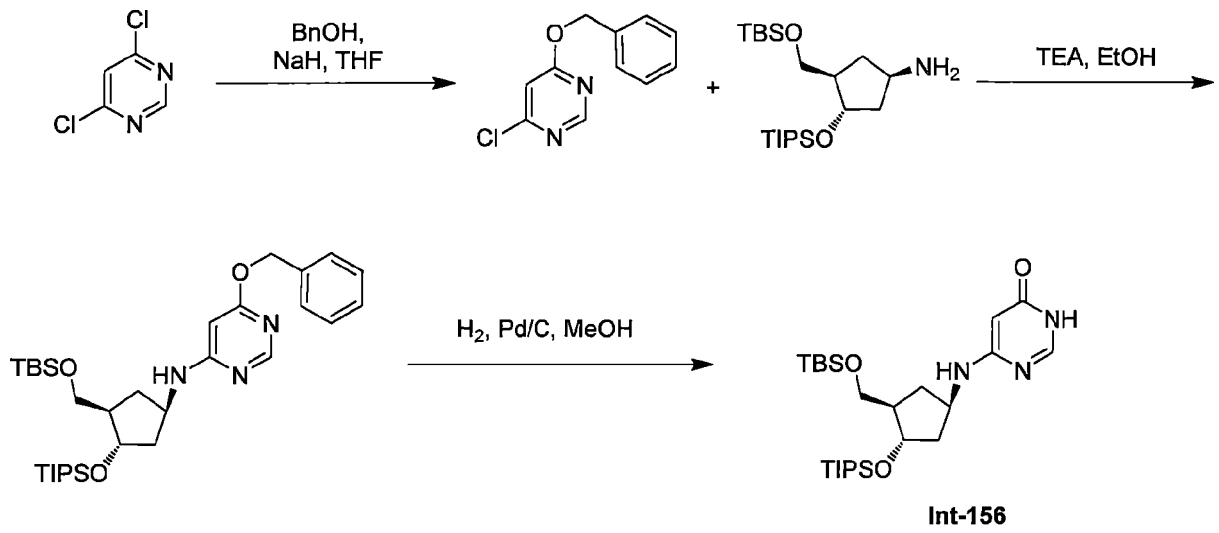
實例 63A

【0501】 下文所列示之化合物係如實例 63 中所闡述以步驟 1 開始，用下表中所示之 H-膦酸酯取代**中間物 155** 來製備。

化合物	鹽形式	H-膦酸酯	最終化合物/ LCMS 資料	NMR 資料
I-46	Et_3N	 **Int-83**	 LCMS (AA): *m/z* = 635.4 (M+H)	^{1}H NMR (D_2O) δ 8.54 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.60 - 5.51 (m, 1H), 5.18 (d, *J* = 51.8 Hz, 1H), 4.84 - 4.80 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.23 (q, *J* = 7.3 Hz, 12H), 2.68 - 2.53 (m, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 18H). ^{31}P NMR (D_2O) δ -1.14 (s, 1P), -1.36 (s, 1P)。

實例 64

6-(((1R,3R,4S)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)胺基)嘧啶-4(3H)-酮，中間物 156



Int-156

步驟 1：4-(苄基氧基)-6-氯嘧啶

在 N_2 氛圍下向苯甲醇(20.2 g, 187 mmol)於 THF (300 mL)中之經攪拌溶液分多次添加 60% NaH (11.0 g, 276 mmol)。將所得懸浮液在 15℃下攪拌 20 min。在 0℃下逐滴添加 4,6-二氯嘧啶(28.0 g, 134 mmol)於 THF (40 mL)中之溶液，且將混合物在 0℃下攪拌 1.5 h，接著在 15℃下攪拌 12 h。用飽和 NH_4Cl 水溶液(300 mL)使反應混合物淬滅，且用 EtOAc (300 mL×2)萃取。將合併之有機相用鹽水(300 mL)洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。藉由矽膠層析(PE 至 PE/EtOAc=50/1)純化粗製殘餘物，提供呈黃色油狀物之標題化合物(29.4 g, 71%)。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 2H)。

步驟 2：6-(苄基氧基)-N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)嘧啶-4-胺

向 4-(苄基氧基)-6-氯嘧啶(15.0 g, 67.9 mmol)於 EtOH

(300 mL)中之溶液添加(1*R*,3*R*,4*S*)-3-{[(第三丁基二甲基矽基)氧基]甲基}-4-{[參(丙-2-基)矽基]氧基}環戊-1-胺(28.6 g, 71.2 mmol)及 TEA (15 mL, 108 mmol)。將反應混合物加熱至 100℃且攪拌 60 h。將溶劑蒸發且藉由矽膠層析(PE至 PE/EtOAc=10/1)純化殘餘物，提供呈黃色油狀物之標題化合物(25.0 g, 63%)。

步驟 3：6-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)胺基)嘧啶-4(3*H*)-酮，中間物 156

將 6-(苄基氧基)-N-((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(((第三丁基二甲基矽基)氧基)甲基)-4-((三異丙基矽基)氧基)環戊基)嘧啶-4-胺(25 g, 42.6 mmol)溶解於 MeOH (426 mL)中，且在 Ar 氛圍下添加 Pd/C (5 重量%，1.00 g，0.469 mmol)。將混合物用 H_2 吹掃(3 次)，接著在 H_2 (40 psi)下在 15℃下攪拌 4 h。經由矽藻土過濾反應混合物，用 MeOH 沖洗，且將濾液濃縮以提供標題化合物(20.4 g, 97%)。LCMS (FA): *m/z* = 496.3 (M+H)。

實例 65

生物學方案及 STING 結合分析資料

STING 之選殖、表現及純化

【0502】 將編碼殘基 140-379 (H232R)之人類 STING (登錄號 GB：BC047779) DNA 選殖至 pET28 中作為帶 N 末端 HIS 及 C 末端 Avi 標籤之融合蛋白，且在 HIS 標籤與 STING 之間具有 rTEV 裂解位點。驗證序列，之後使用大

腸桿菌(E. coli)表現系統進行重組蛋白質表現。

【0503】 為表現，將 STING 表現載體轉化至 BL21 (DE3)細胞中。藉由添加 IPTG 來誘導表現且在 16℃下表現 20 小時。

【0504】 對於純化，藉由鎳親和樹脂(Thermo Scientific 編號 25215)純化 STING，之後進行 TEV 酶裂解及 Superdex 200 管柱(GE Healthcare 編號 28-9893-35)純化。對於定點活體外生物素化，將純化之帶 Avi 標籤之 STING 蛋白與生物素(SUPELCO 編號 47868)、ATP (SIGMA 編號 A-7699)及 BirA 酶一起培育，之後經由 Superdex 200 管柱(GE Healthcare 編號 28-9893-35)進行進一步純化。藉由質譜分析確認生物素化。

人類 STING TR-FRET 分析

【0505】 將 40 nL 於 DMSO 中之測試化合物添加至白色 384 孔微量滴定板(Greiner 784075)中之各孔。添加 2 uL 含有經螢光黃標記之配體(c[G(2',5')p-2'-Fluo-AHC-A(3',5')p]- Biolog C 195，最終 100 nM)及經 Tb 標記之鏈黴抗生物素蛋白(鏈黴抗生物素蛋白-Tb 穴狀化合物-CisBio 610SATLB)之 STING 分析緩衝液(PBS 及 0.01% BSA)。接著添加 2 uL 含有 STING 蛋白(最終 100 nM)之 STING 分析緩衝液，且將混合物在室溫下培育 60 分鐘。接著在 BMG PheraStar Plus 讀數器(LanthaScreen 模組)上讀板。

【0506】 對於上文所述之分析方法，相對於未經處

理及僅經DMSO處理之樣品計算各種濃度下之測試化合物抑制百分比。擬合化合物濃度對抑制百分比曲線以生成IC_{50}值。熟習此項技術者應瞭解，生成為單一濃度下之抑制百分比或IC_{50}值之值受實驗變差影響。

THP-1 Dual Lucia 報導基因分析條件

【0507】 THP1-Dual™細胞(InvivoGen 編號 thpd-nfis)源自人類 THP-1 單核球細胞系，其係藉由在 ISG54 (干擾素刺激基因)最小啟動子連同五個干擾素(IFN)刺激之反應元件控制下穩定整合 Lucia 螢光素酶基因(一種分泌之螢光素酶報導基因)來產生。在實驗當天，將細胞以 7500 個細胞/25 µl/孔密度平鋪至黑色 384 孔板(Corning 356697)之生長培養基(RPMI 1640，2 mM L-麩醯胺酸、25 mM HEPES、10% 熱不活化胎牛血清、100 µg/mL Normocin™、100 U/mL-100 µg/mL Pen-Strep、10 µg/mL 殺稻瘟菌素(blasticidin)及 100 µg/mL 吉歐黴素(Zeocin))中。向細胞板投用 62.5 nL 測試化合物，接著在 37℃下培育 20 小時。在培育結束時，添加 15 µL/孔之 QUANTI-Luc ™ (InvivoGen 編號 rep-qlc1)，且立即使用 LeadSeeker 量測發光。

【0508】 對於上文所述之分析方法，相對於未經處理及僅經DMSO處理之樣品計算各種濃度下之測試化合物發光信號誘導百分比。擬合化合物濃度對信號誘導百分比曲線以生成EC_{50}值。熟習此項技術者應瞭解，生成為EC_{50}值之值受實驗變差影響。

【0509】 如上文所詳述，本發明之化合物調節 STING。

在某些實施例中，本發明之化合物係STING促效劑，其IC_{50}及EC_{50}值示於下表中。

化合物	Enz-TR-Fret IC_{50} (μM)	細胞 THP1 EC_{50} (μM)
I-1a	B	C
I-1b	A	B
I-1c	C	D
I-2a	A	B
I-2b	B	C
I-3a	C	D
I-3b	C	C
I-4a	B	D
I-4b	B	D
I-5a	C	D
I-5b	B	B
I-5c	A	B
I-5d	B	C
I-6	B	C
I-7	B	D
I-8	B	D
I-9a	B	C
I-9b	A	B
I-9c	D	D

I-9d	B	C
I-10	A	B
I-11	C	D
I-12a	C	D
I-12b	B	A
I-13	B	C
I-14	C	D
I-15	C	D
I-16	C	C
I-17	A	B
I-18	A	B
I-19a	A	B
I-19b	B	D
I-20a	A	B
I-20b	A	B
I-21	A	B
I-22a	B	B
I-22b	A	A
I-23a	B	D
I-23b	A	B
I-24a	A	B
I-24b	A	B
I-25a	A	B

I-25b	B	D
I-26	B	D
I-27	A	C
I-28	C	C
I-29	C	D
I-30a	A	B
I-30b	A	A
I-30c	B	B
I-30d	C	D
I-31a	C	D
I-31b	B	B
I-32a	B	B
I-32b	A	A
I-33	C	D
I-34a	A	A
I-34b	A	B
I-35a	A	C
I-35b	A	B
I-35c	C	D
I-35d	B	C
I-36	B	C
I-37a	D	D
I-37b	C	D

I-37c	B	B
I-38a	A	B
I-38b	A	B
I-39a	A	B
I-39b	A	A
I-40	A	C
I-41a	B	D
I-41b	B	C
I-42	A	B
I-43	A	B
I-44a	B	C
I-44b	A	B
I-45	A	B
I-46	A	C

IC_{50}：A) 小於 1.0 μM；B) 1.0 μM - 10 μM；C) 10 μM - 100 μM；D) 大於 100 μM。

EC_{50}：A) 小於 1.0 μM；B) 1.0 μM - 10 μM；C) 10 μM - 25 μM；D) 大於 25 μM。

【0510】 雖然已說明且闡述某些實施例，但應理解，在不背離如以下申請專利範圍中所定義之其更廣泛態樣之技術的情形下，可根據業內之常用技術在其中做出改變及修改。

【0511】 本發明就本申請案中所述之具體實施例而言並無限制。如熟習此項技術者將明瞭，可在不背離其精神及範圍之情形下做出修改及變化。除本文所列舉之彼等方法及組合物以外，熟習此項技術者自前述說明亦將明瞭在本發明範圍內之功能上等效之方法及組合物。此等修改及變化形式意欲在隨附申請專利範圍之範圍內。本發明僅受隨附申請專利範圍之條款以及此等申請專利範圍所授權之等效物之全部範圍限制。應理解，本發明不限於特定方法、試劑、化合物組合物或生物系統，其當然可有所變化。亦應理解，本文所用之術語僅係出於闡述特定實施例之目的，而不意欲具有限制性。

【0512】 本說明書中所提及之所有公開案、專利申請案、授權專利及其他文件均係以引用的方式併入本文中，其併入程度如同明確地且個別地指示每一個別公開案、專利申請案、授權專利或其他文件係以全文引用的方式併入一般。倘若以引用方式併入的文本中所含之定義與本發明中之定義相矛盾，則該等定義排除在外。

【符號說明】

無。

201922263

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

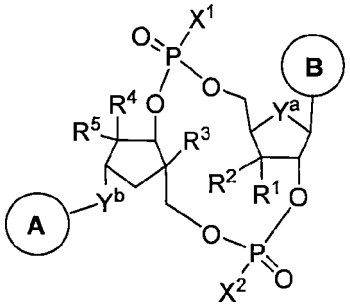
干擾素基因刺激蛋白之調節化合物，及製造和使用方法

STING MODULATOR COMPOUNDS, AND METHODS OF MAKING AND USING

【中文】

本發明提供 STING 調節劑/促效劑及合成方法，以及用於預防或治療癌症及其他 STING 相關疾病之方法。

本發明係關於由式(I)表示之化合物：



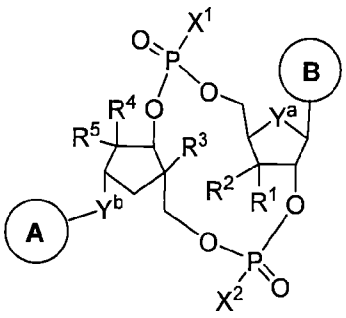
(I)

其中每一符號係如本說明書中所定義，或其醫藥學上可接受之鹽。

【英文】

The present disclosure provides STING modulators/ agonists, and methods of synthesis and methods for using for the prophylaxis or treatment of cancer and other STING-related diseases.

The present disclosure relates to a compound represented by the Formula (I):



(I)

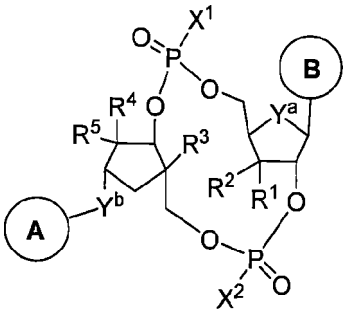
wherein each symbol is as defined in the description, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：本案無圖式。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

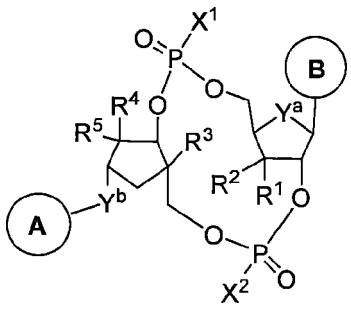
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

申請專利範圍

1. 一種式 I 化合物，



(I)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 係 -SH 或 -OH；

X^2 係 -SH 或 -OH；

Y^a 係 -O-、-S- 或 $-CH_2-$；

Y^b 係 -O-、-S-、-NH- 或 $-NR^a-$，其中 R^a 係 C_1-C_4 烷基；

R^1 係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$ 或 $-NHR^b$；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫；R^4 係氫、氟、-OH、$-NH_2$、$-OR^b$ 或 $-NHR^b$；

或 R^3 及 R^4 一起形成 $-CH_2O-$；

R^5 係氫或氟；

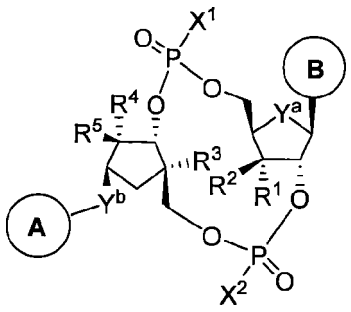
R^b 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

環 A 係含有 1 至 4 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情況經取代之 5 員或 6 員單環雜芳基環，或含有 1 至 5 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情況經取代之 9 員或 10 員二環雜芳基環；其中環 A 在該環中包含至少一個 N 原子，且其中 Y^b 連接至環 A 之碳原子；且

環 B 係含有 2 至 5 個選自 N、O 或 S 之雜原子之視情

況經取代之 9 員或 10 員二環雜芳基環；其中環 B 在該環中包含至少兩個 N 原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式 II：



(II)

，

或其醫藥學上可接受之鹽。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 及 X^2 係 -SH；且

每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且獨立地為 R_p 或 S_p。

4. 如申請專利範圍第 3 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 及 X^2 係 -SH；且

每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子為 R_p。

5. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 及 X^2 係 -OH。

6. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 及 X^2 中之一者係 -OH，且另一者係 -SH；且

該硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且為 R_p 或 S_p。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^a 係-O-。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^a 係-CH_2-。

9. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^b 係-O-。

10. 如申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^b 係-NH-或-NR^a-。

11. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3，且 R^2 係氫或氟。

12. 如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^3 係氫；

R^4 係氫、氟或-OH；且

R^5 係氫或氟。

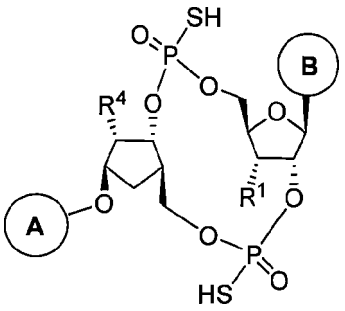
13. 如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R^1 係氟或-OH；

R^4 係氫或氟；且

R^2、R^3 及 R^5 係氫。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式(IV)：



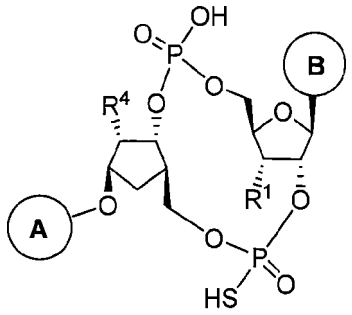
(IV)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式 (IV-A)：

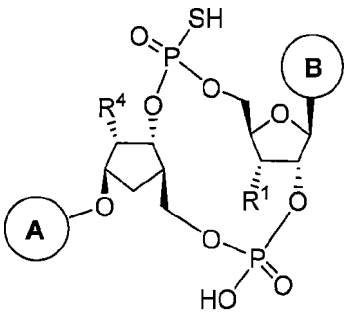


(IV-A)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

16. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式 (IV-B)：

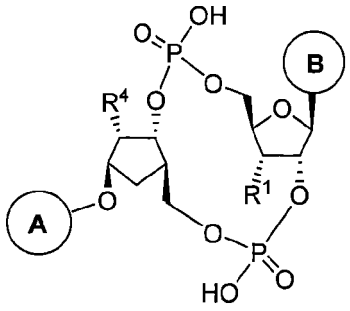


(IV-B)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式(IV-C)：

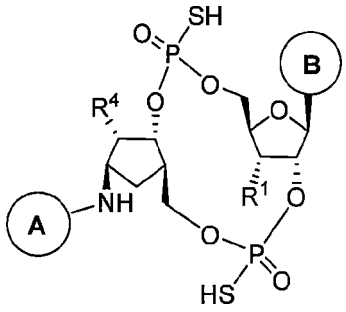


(IV-C)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

18. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式(V)：



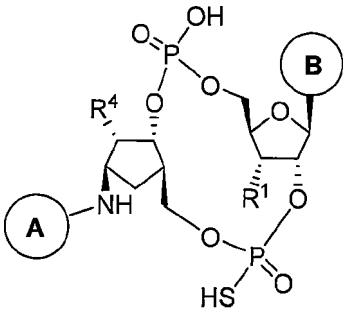
(V)

，

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

19. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式(V-A)：

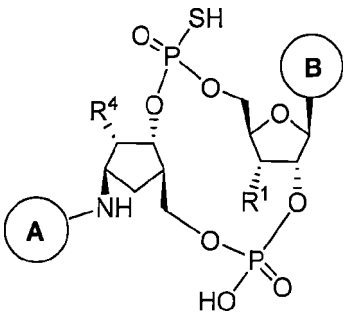


(V-A)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式 (V-B)：

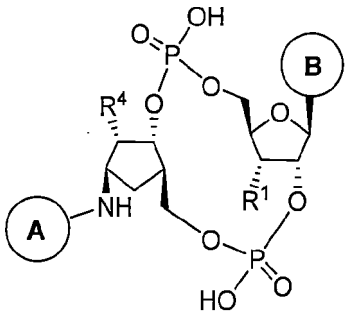


(V-B)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式 (V-C)：



(V-C)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 R^1 及 R^4 各自獨立地係氫、氟、-OH 或-OCH_2CF_3。

22. 如申請專利範圍第 14 項至第 16 項及第 18 項至第 20 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且獨立地

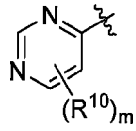
為 R_p 或 S_p。

23. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係含有 1 至 3 個 N 原子之視情況經取代之 6 員單環雜芳基環。

24. 如申請專利範圍第 23 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係



每一 R^{10} 獨立地係氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6 環烷基、$-OR^{11}$、$-NHR^{11}$、-CN、$-NO_2$ 或 $-C(O)NHR^{12}$；

R^{11} 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

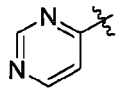
R^{12} 係氫、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；且

m 係 0、1 或 2。

25. 如申請專利範圍第 24 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

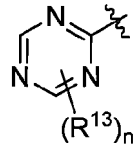
每一 R^{10} 獨立地係氫、氟、氯、-OH、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、$-OCH_3$、-CN、$-NO_2$ 或 $-C(O)NH_2$。

26. 如申請專利範圍第 22 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係：  。

27. 如申請專利範圍第 1 項至第 13 項或第 18 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係

 ；

每一 R^{13} 獨立地係氫、鹵素、-OH、$-NH_2$、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6 環烷基、$-OR^{11}$、$-NHR^{11}$、-CN、$-NO_2$ 或 $-C(O)NHR^{12}$；

R^{11} 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^{12} 係氫、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；且

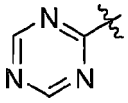
n 係 0、1 或 2。

28. 如申請專利範圍第 27 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

每一 R^{13} 獨立地係氫、氟、氯、-OH、$-NH_2$、$-CH_3$、$-CF_3$、$-OCH_3$、-CN、$-NO_2$ 或 $-C(O)NH_2$。

29. 如申請專利範圍第 28 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 A 係：



。

30. 如申請專利範圍第 1 項至第 22 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

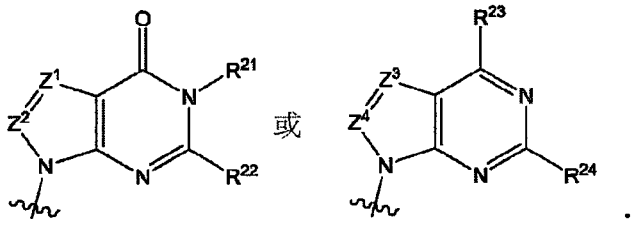
環 A 係視情況經取代之 5 員單環雜芳基環。

31. 如申請專利範圍第 1 項至第 30 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

環 B 係含有 3 至 5 個 N 原子之視情況經取代之 9 員二環雜芳基環；且

含有 Y^a 之 5 員環連接至環 B 之氮原子。

32. 如申請專利範圍第 31 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環 B 係：



或

；

Z^1、Z^2、Z^3 及 Z^4 各自獨立地係 N 或 CR^{20}；

R^{21} 係氫或 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^{23} 係氫或-NH_2；且

R^{20}、R^{22} 及 R^{24} 各自獨立地係氫、鹵素、-OH、-NH_2、-CN、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基。

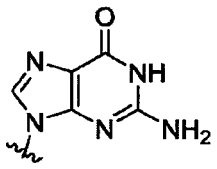
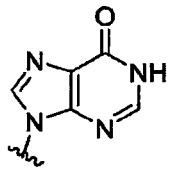
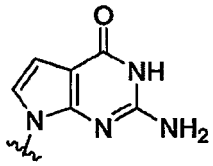
33. 如申請專利範圍第 32 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

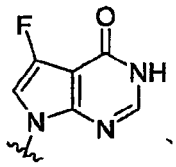
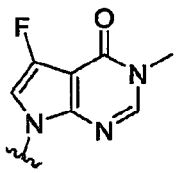
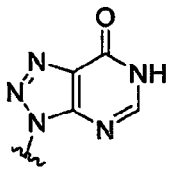
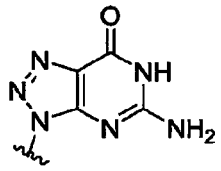
Z^1、Z^2、Z^3及Z^4各自獨立地係N、CH或CF；

R^{21}係氫或-CH_3；且

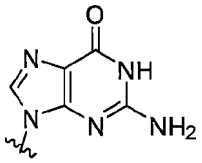
R^{22}及R^{24}各自獨立地係氫、-NH_2或-CH_3。

34. 如申請專利範圍第33項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B係選自：


、

、

、


、

、

及

。

35. 如申請專利範圍第34項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中環B係：


。

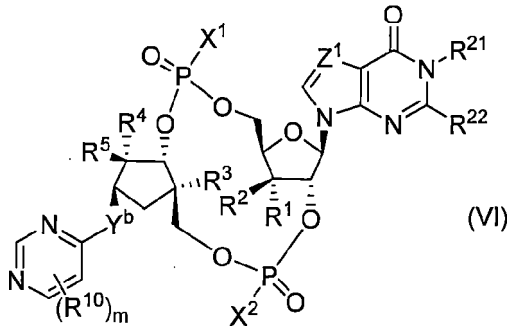
36. 如申請專利範圍第1項至第23項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中當環A或環B經取代時，取代基係鹵素、-OH、-CN、-NO_2、C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6環烷基、-OR^{11}、-SR^{12}、-$N(R^{12})_2$、-$NR^{12}C(O)R^{12}$、-$C(O)R^{12}$、-$C(O)OR^{12}$、-$C(O)N(R^{12})_2$或-$SO_2N(R^{12})_2$；或兩個相鄰取代基與插入環原子一起形成4員至8員環；

其中R^{11}係C_1-C_6烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或C_3-C_6

環烷基；且

R^{12} 係氫、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基。

37. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其具有式(VI)：



(VI)

或其醫藥學上可接受之鹽，其中

X^1 係-SH 或-OH；

X^2 係-SH 或-OH；

Y^b 係-O-、-S-、-NH-或-NMe-；

R^1 係氫、氟、-OH 或-OR^b；

R^2 係氫或氟；

R^3 係氫；R^4 係氫、氟或-OH；

R^5 係氫或氟；

R^b 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

每一 R^{10} 獨立地係氫、鹵素、-OH、-NH_2、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基、C_3-C_6 環烷基、-OR^{11}、-NHR^{11}、-CN、-NO_2 或-C(O)NHR^{12}；

R^{11} 係 C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

R^{12} 係氫、C_1-C_6 烷基、鹵基(C_1-C_6)烷基或 C_3-C_6 環烷基；

m 係 0、1 或 2；

Z^1 係 N、CH 或 CF；

R^{21} 係氫或 $-CH_3$；且

R^{22} 係氫、$-NH_2$ 或 $-CH_3$。

38. 如申請專利範圍第 37 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^b 係 -O-。

39. 如申請專利範圍第 37 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Y^b 係 -NH-。

40. 如申請專利範圍第 37 項至第 39 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 及 X^2 係 -SH，且其中每一硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且獨立地為 R_p 或 S_p。

41. 如申請專利範圍第 37 項至第 39 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 及 X^2 係 -OH。

42. 如申請專利範圍第 37 項至第 39 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 及 X^2 中之一者係 -OH，且另一者係 -SH，且其中該硫代磷酸酯鍵聯之磷原子係手性的且為 R_p 或 S_p。

43. 如申請專利範圍第 37 項至第 42 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^2、R^3 及 R^5 係氫。

44. 如申請專利範圍第 37 項至第 43 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^1 係氫、氟、-OH 或 $-OCH_2CF_3$。

45. 如申請專利範圍第 44 項所述之化合物或其醫藥學上可

接受之鹽，其中 R^1 係氫、氟或-OH。

46. 如申請專利範圍第 37 項至第 45 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係氫、氟或-OH。

47. 如申請專利範圍第 46 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 係氫或氟。

48. 如申請專利範圍第 37 項至第 47 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 m 係 0。

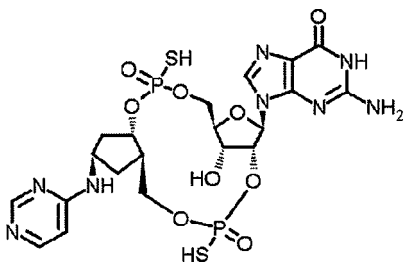
49. 如申請專利範圍第 37 項至第 48 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 Z^1 係 N。

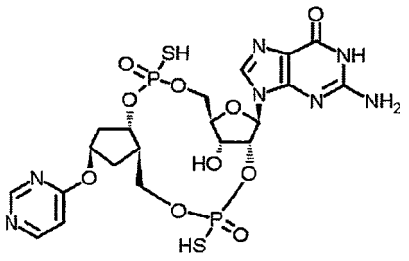
50. 如申請專利範圍第 37 項至第 49 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{21} 係氫。

51. 如申請專利範圍第 37 項至第 50 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^{22} 係-NH_2。

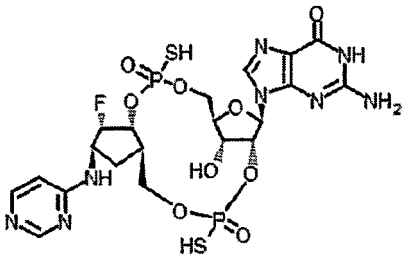
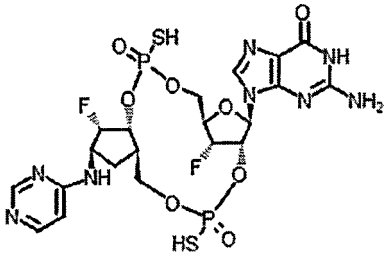
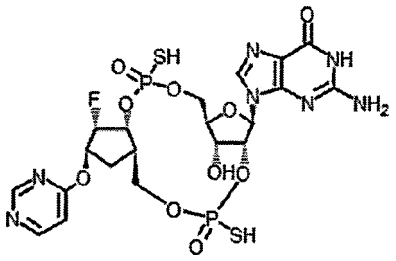
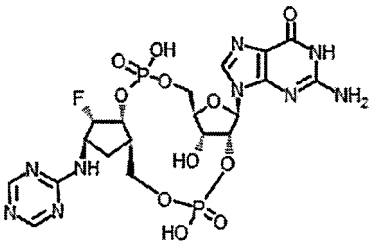
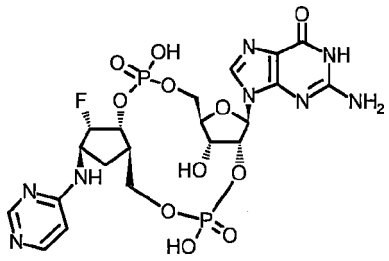
52. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自表 1。

53. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物係選自：



、


、


、

、

、

及

。

54. 一種醫藥組合物，其包含(a)如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(b)醫藥學上可接受之載劑。

55. 一種誘導個體中之免疫反應之方法，其包含向有需要之該個體投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中所述任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

56. 一種誘導個體中之 STING 依賴性 I 型干擾素產生之方法，其包含向有需要之該個體投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

57. 一種治療個體之細胞增殖病症之方法，其包含向有需

要之該個體投與治療有效量之如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

58. 如申請專利範圍第 57 項所述之方法，其中該細胞增殖病症係癌症。

59. 如申請專利範圍第 57 項或第 58 項所述之方法，其進一步包含向該個體投與治療有效量之第二治療劑。

60. 一種疫苗組合物，其包含抗原及如申請專利範圍第 1 項至第 53 項中任一項所述之化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

61. 一種治療個體疾病之方法，其包含向有需要之該個體投與治療有效量之如申請專利範圍第 60 項所述之疫苗組合物。