



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111592577 A

(43)申请公布日 2020.08.28

(21)申请号 202010526209.7

(51)Int.Cl.

(22)申请日 2013.11.15

C07H 19/10(2006.01)

(30)优先权数据

A61K 31/7068(2006.01)

1220666.0 2012.11.16 GB

A61P 35/00(2006.01)

1307314.3 2013.04.23 GB

(62)分案原申请数据

201380069952.2 2013.11.15

(71)申请人 努卡那公共有限公司

地址 英国苏格兰

(72)发明人 克里斯多佛·麦圭根

法布里齐奥·佩尔图萨蒂

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 王玮玮 郑霞

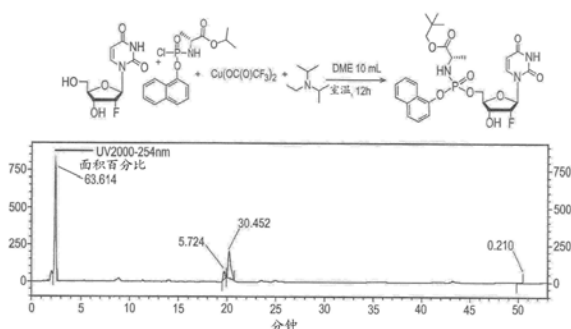
权利要求书2页 说明书23页 附图8页

(54)发明名称

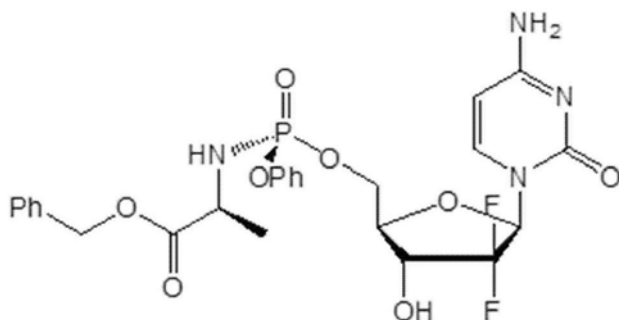
用于制备核苷前体药物的方法

(57)摘要

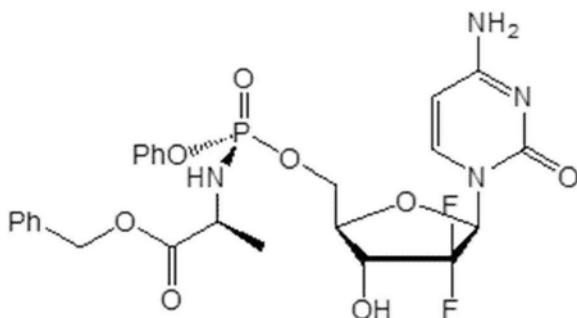
本申请涉及用于制备核苷前体药物的方法。用于制备核苷的氨基磷酸酯的方法,其中关于磷原子P的不对称手性中心的期望的对映体以富集的量被提供。所述方法包括将核苷与氯磷酸酯在包括金属盐的催化剂的存在下混合,所述金属盐选自由Cu盐、Fe盐、La盐及Yb盐组成的组。



1. 吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-磷酸酯,呈吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-(S)-磷酸酯:

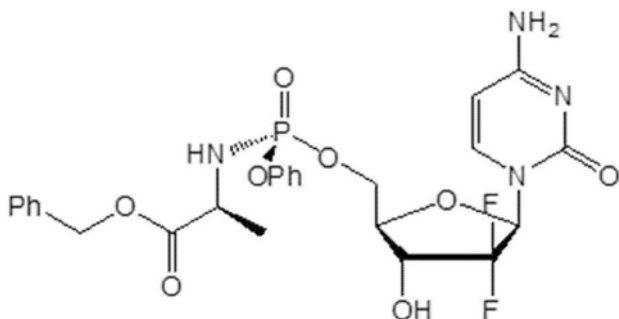


和吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-(R)-磷酸酯的混合物的形式:



其中(S)差向异构体与(R)差向异构体的比率是至少20:1。

2. 如权利要求1所述的吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-磷酸酯,其为100%吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-(S)-磷酸酯:



3. 如权利要求1或权利要求2所述的吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-磷酸酯,用于治疗癌症。

4. 如权利要求3所述的吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-磷酸酯,其中所述癌症为实体癌。

5. 如权利要求4所述的吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-磷酸酯,其中所述实体癌选自乳腺癌、结肠癌和前列腺癌。

6. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1或权利要求2所述的吉西他滨-[苯基-(苄基-L-丙氨酸基)]-磷酸酯以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

7. 如权利要求6所述的药物组合物,用于静脉内使用。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其中所述组合物包含无菌水溶液。

9. 如权利要求8所述的药物组合物,其中所述水溶液是林格氏溶液或等渗氯化钠。

10. 如权利要求6至9中任一项所述的组合物,其中所述组合物用于治疗癌症。
11. 如权利要求10所述的组合物,其中所述癌症是实体癌。
12. 如权利要求11所述的组合物,其中所述实体癌选自乳腺癌、结肠癌和前列腺癌。

用于制备核苷前体药物的方法

[0001] 本申请是申请日为2013年11月15日,申请号为201380069952.2,发明名称为“用于制备核苷前体药物的方法”的申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及用于制备化合物的方法并且涉及通过本方法制备的化合物。

[0003] 手性化合物的化学合成通常产生化合物的外消旋混合物,其中R及S对映体以相等的量存在。

[0004] 然而,许多生物学活性系统涉及手性化合物的特定的对映体或非对映异构体。这些手性生物学系统可以对药物手性化合物的不同对映体或非对映异构体不同地反应。

[0005] 将手性药物化合物的外消旋混合物施用到患者可以意指化合物的仅一种对映体可以参与期望的治疗反应。手性药物化合物的合成可以包括对外消旋混合物进行以使终产物富含期望的对映体的另外的且昂贵的步骤。这些步骤包括例如手性色谱法。在过去的方法中,由于制备外消旋混合物(其中仅一部分是药学上有效地有活性的),或由于进行另外的方法步骤以在将化合物施用到需要其的患者之前从外消旋混合物中除去非期望的对映体中的至少某些,因此必然地发生支出。

[0006] 因此,存在对提供用于制备用于治疗用途的手性化合物的更有成本效益的方法的需求,其中化合物包括至少富集的期望的对映体的部分。

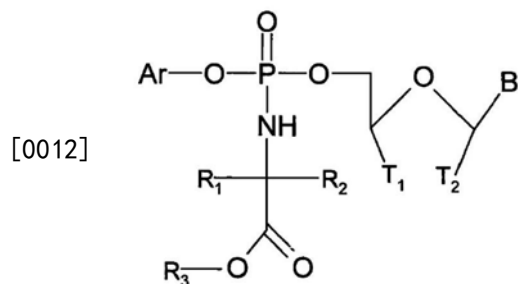
[0007] 本发明提供满足此需求的方法。

[0008] 本发明还提供通过本方法提供的化合物以及包含这些化合物的药物组合物。

[0009] 特别地,本方法提供用于制备核苷的氨基磷酸酯的方法,其中关于磷原子P的不对称手性中心的期望的对映体以富集的量被提供。

[0010] 在整个本申请中,遵循对映体的R/S命名法系统。根据系统,关于磷原子P的手性中心被标记为R_p或S_p,其中原子P上的取代基根据Cahn-Ingold-Prelog优先级规则(CIP)、基于原子序数各自被分配优先级。关于CIP规则,参考由John Wiley&Sons (2007)出版的J. March的“Advanced Organic Chemistry”以及IUPAC Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry,第E部分, Stereochemistry (1974)。CIP规则对手性中心P上的具有最低原子序数的直接取代基分配最低优先级。在氨基磷酸酯的情况下,此取代基为N。然后P中心被定向以便使N取代基指向为远离观察者。然后根据CIP规则,考虑直接连接到P上的三个O原子上的原子或下一个最近的原子(如果存在)。当在顺时针方向上观察时,如果这些原子在原子序数上减小,那么将对映体标记为R_p。如果这些原子在逆时针方向上在原子序数上减小,那么将对映体标记为S_p。

[0011] 根据本发明,提供了用于制备式I的化合物的方法,其中式I为:

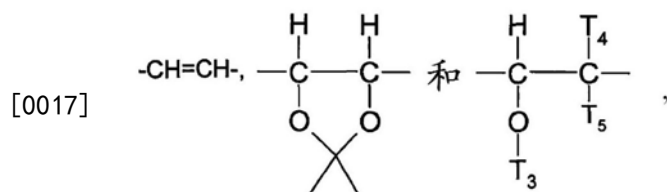


[0013] 其中：

[0014] Ar选自C₆₋₃₀芳基及C₆₋₃₀杂芳基，其中的每种任选地被取代；

[0015] R₁、R₂及R₃独立地选自H以及由以下组成的组：C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₁₋₂₀烷氧基、C₁₋₂₀烷氧基C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀烷氧基C₆₋₃₀芳基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂环烷基C₆₋₃₀芳基、C₆₋₃₀芳氧基及C₅₋₂₀杂环基，其中的任一种任选地被取代；

[0016] T₁和T₂被连接在一起，并且同时选自由以下组成的组：

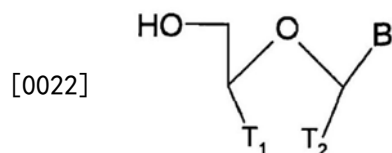


[0018] 其中T₃选自由H及-COOC₁₋₆烷基组成的组，且T₄和T₅独立地选自由以下组成的组：H、F、Cl、Br、I、OH及甲基(CH₃)；

[0019] 且B选自由以下组成的组：衍生自嘌呤的杂环部分及衍生自嘧啶的杂环部分；

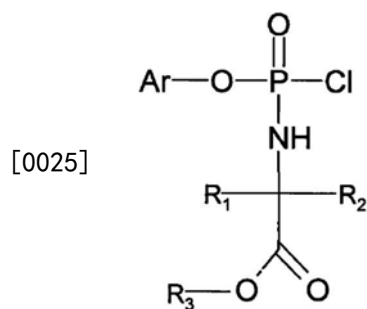
[0020] 所述方法包括以下的步骤：

[0021] (i) 将式II的化合物溶解于选自由以下组成的组的溶剂：醚类溶剂、乙腈及其混合物，并且将溶解的式II的化合物与碱混合，其中式II为：



[0023] 其中T₁、T₂及B具有关于式I陈述的相同的含义；

[0024] (ii) 将步骤(i)的产物与式III的化合物混合，其中式III为：



[0026] 其中Ar、R₁、R₂及R₃具有关于式I陈述的相同的含义；

[0027] 其中步骤(ii)在包括金属盐的催化剂的存在下进行，所述金属盐选自由以下组成的组：Cu盐、Fe盐、La盐及Yb盐。

[0028] 适宜地，在步骤(i)中利用醚类溶剂。

[0029] 适宜地，在将式II的化合物溶解于步骤(i)的溶剂中之前，将催化剂与式II的核苷化合物混合。

[0030] 适宜地，将式III的氯磷酸酯溶解于溶剂中。溶剂适宜地选自由醚类溶剂、乙腈及其混合物组成的组。适宜地，溶剂为醚类溶剂。

[0031] 当利用溶剂以溶解式III的氨基磷酸酯时，该溶剂可以与在步骤(i)中被利用以溶解式II的化合物的溶剂相同或不同。适宜地，其是相同的。适宜地，其是相同的且是醚类溶

剂。

[0032] 本方法的反应适宜地在惰性气氛例如氩气或氮气的惰性气氛下进行。

[0033] 本方法的反应适宜地在干燥气氛下进行。

[0034] 本方法的反应适宜地在搅拌下进行。

[0035] 本方法可以在室温下进行。本文将室温定义为介于15℃和25℃之间。

[0036] 本方法的反应可以通过HPLC(高效/高压液相色谱法)监测。

[0037] 当本方法的反应完成时,将期望的化合物分离。例如,可以在减压下蒸发溶剂,且可以通过柱色谱法纯化残留物。

[0038] 如果期望,另外的步骤比如手性柱色谱法可以对以上方法的产物进行,以更进一步提高产生的氨基磷酸酯核苷的 $R_p:S_p$ 比率。这些另外的步骤可以包括本领域技术人员已知的标准技术,例如,使用手性HPLC柱。

[0039] 在通过本方法产生的化合物具有两个或更多个手性中心的情况下,其可以另外作为非对映异构体存在,如果期望,所述非对映异构体可以通过诸如制备色谱法的常规技术来分离。

[0040] 本文公开的涉及本发明的方法步骤中的任何一个或全部可以以如期望的任何组合被利用。

[0041] 虽然本发明人不希望受任何理论束缚,但认为本方法包括其中金属盐与式II的核苷相互作用使得核苷被引导以与式III的氯磷酸酯以选择的非对映立体专一性(diastereospecific)方式反应的机制。特别地,认为在式II的核苷的糖部分中的O环原子被需要以辅助此机制。还认为,虽然本发明人不希望受任何理论束缚,但此机制在N为B的芳香族环部分中的杂原子的情况下通过NH部分的存在被辅助,和/或此机制在B由衍生自嘌呤的杂环部分组成的情况下通过直接地连接到B的芳香族环部分的2位的选自N、O、S及Cl(优选地N)组成的组的环外杂原子的存在被辅助,例如,通过选自 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、OH、 OC_{1-6} 烷基、SH、 SC_{1-6} 烷基或Cl(且优选地为 NH_2)的取代基在2位的存在被辅助。

[0042] 通过使用本发明,可以制备 R_p 和 S_p 对映体的混合物,其中 $R_p:S_p$ 的比率不等于1。

[0043] 适宜地,氨基磷酸酯核苷的混合物可以通过本方法来制备,其中 $R_p:S_p$ 比率大于1、适宜地大于2.5、更适宜地大于5、甚至更适宜地大于7.5。理想地,寻求的 $R_p:S_p$ 比率的上限为100:0。实际上,通过使用上文的方法可得的 $R_p:S_p$ 比率的上限可以小于100:0,但非常有效地,其可以高达20:1。如果期望,可以进行另外的方法步骤例如手性柱色谱法以更进一步提高通过本方法产生的对映体的 $R_p:S_p$ 比率,以便实现100:0的比率(如果期望)。

[0044] 可选择地,使用本发明可以产生氨基磷酸酯核苷的混合物,其中 $R_p:S_p$ 比率小于1、适宜地小于2.5、更适宜地小于5、甚至更适宜地小于7.5。理想地,寻求的 $R_p:S_p$ 比率的下限为0:100。实际上,通过使用上文的方法可得的 $R_p:S_p$ 比率的下限可以大于0:100,但非常有效地,其可以低至1:20。如果期望,可以进行另外的方法步骤例如手性柱色谱法以更进一步提高通过本方法产生的对映体的 $R_p:S_p$ 比率,以便实现0:100的比率(如果期望)。

[0045] 本方法适用于式III的氯磷酸酯。然而,认为,本方法特别地适用于与氯磷酸酯一起使用,其中Ar、 R_1 、 R_2 及 R_3 部分中的一个或更多个包括立体上相对大的部分。认为这些氯磷酸酯有利地与式II的化合物相互作用,特别地,如上文所提到,在B具有作为其芳香族环体系的一部分的NH部分的情况下,或在衍生自嘌呤部分的B在2位上具有直接连接到其芳香族

环体系的环外杂原子比如包括 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、 OH 、 OC_{1-6} 烷基、 SH 、 SC_{1-6} 烷基或 Cl (优选地 NH_2)的取代基的情况下。用于在本方法中使用的特别优选的式III的化合物包括其中Ar为萘基、 R_1 和 R_2 中的一个为仲烷基或叔烷基和/或 R_3 为叔烷基或苄基的那些。特别优选的是其中以Ar为萘基、 R_1 和 R_2 中的一个为叔烷基且 R_3 为叔烷基的组合的式III的化合物。适宜地,Ar可以可选择地为苯基,特别地其中 R_1 和 R_2 中的一个为仲烷基或叔烷基,特别地叔烷基,且 R_3 为叔烷基或苄基,特别地叔烷基。特别优选的是其中以Ar为苯基、 R_1 和 R_2 中的一个为叔烷基且 R_3 为叔烷基的组合的式III的化合物。用于在本方法中使用的特别优选的式III的化合物包括其中Ar为萘基、 R_1 和 R_2 中的一个为仲烷基或叔烷基和/或 R_3 为仲烷基、叔烷基或苄基的那些。特别优选的是其中以Ar为萘基、 R_1 和 R_2 中的一个为叔烷基且 R_3 为叔烷基的组合的式III的化合物。适宜地,Ar可以可选择地为苯基,特别地在 R_1 和 R_2 中的一个为仲烷基或叔烷基、特别地叔烷基且 R_3 为仲烷基、叔烷基或苄基、特别地叔烷基的情况下。特别优选的是其中以Ar为苯基、 R_1 和 R_2 中的一个为叔烷基且 R_3 为叔烷基的组合的式III的化合物。可选择地,优选的式III的化合物具有以任何组合的作为伯烷基的 R_1 和 R_2 中的一个和作为氢的 R_1 和 R_2 中的一个(如在例如L-丙氨酸基或D-丙氨酸基中)、作为仲烷基(如在例如异丙基中)、叔烷基(如在例如新戊基中)或苄基的 R_3 、以及作为萘基或苯基的Ar。优选的式III的氯磷酸酯的特定的实例包括:

[0046] 萘基(新戊基-L-丙氨酸基)氯磷酸酯;

[0047] 苯基(新戊基-L-丙氨酸基)氯磷酸酯;

[0048] 萘基(苄基-D-丙氨酸基)氯磷酸酯;

[0049] 萘基(苄基-L-缬氨酸基)氯磷酸酯;

[0050] 苯基(苄基-L-丙氨酸基)氯磷酸酯;

[0051] 萘基(异丙基-L-丙氨酸基)氯磷酸酯;以及

[0052] 苯基(异丙基-L-丙氨酸基)氯磷酸酯。

[0053] 在本方法中适宜地利用以相对于利用的式II的核苷的量的摩尔当量的量的氯磷酸酯。实际上,如果期望,利用的氯磷酸酯的量可以在利用的式II的核苷的摩尔当量的0.5至1.5的范围内、更适宜地0.75至1.25的范围内。如果期望,在本方法中,氯磷酸酯的量可以以多达五倍、优选地多达三倍的式II的核苷的摩尔当量的量被利用。

[0054] 在利用“醚类溶剂”用于溶解氯磷酸酯的情况下,其意指含有一种或更多种、适宜地多达并且包括三种、更适宜地多达并且包括两种-C-O-C部分的有机溶剂。适宜地,溶剂分子具有12的最大C含量。这些溶剂的优选的实例包括:DME,其为1,2-二甲氧基乙烷($\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$);THF,其为四氢呋喃($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$);1,4-二氧六环,其为1,4-二氧杂环己烷($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$);乙醚($\text{C}_2\text{H}_5\text{-O-C}_2\text{H}_5$);二苯醚($\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-C}_6\text{H}_5$);苯甲醚,其为甲氧基苯($\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_3$);以及二甲氧基苯($\text{C}_6\text{H}_4(\text{OCH}_3)_2$)。可以使用单种醚类溶剂或可以使用醚类溶剂的混合物。

[0055] 在本方法中有活性的催化剂必须是金属盐。从如本申请中使用的“盐”的定义中排除“氧化物”。

[0056] 用作催化剂的特别优选的金属盐为铜盐, Cu(I) 盐和 Cu(II) 盐两者在本方法中都是有用的,然而 Cu(II) 盐是优选的。可以用于本方法的铜盐的特别优选的实例包括 Cu(OTf)_2 、 CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及无水 CuSO_4 。可以用于本方法的铜盐的特别优选的实例包括 Cu(OTf)_2 、 CuCl 、 CuBr 、 CuI 、 Cu(OAc) 、 $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、无水 CuSO_4 及 $\text{Cu(OC(O)CF}_3)_2$ 。特

别优选的是Cu(OTf)₂。还特别优选的是Cu(OAc)。在B为衍生自嘧啶的杂环部分(例如在吉西他滨中存在的)的情况下,Cu(OAc)是特别适宜的。

[0057] 在整个本申请中,“OTf”代表阴离子CF₃SO₃⁻,其为三氟甲磺酸的阴离子,且“OAc”代表阴离子CH₃CO₂⁻。

[0058] 可以用于本方法的可选择的催化剂是金属盐,其中金属具有大于一且多达并且包括三的氧化态。特别优选的是OTf的金属盐,其中金属具有大于一的氧化态。这些盐的优选的实例包括Cu(OTf)₂、Yb(OTf)₃、Fe(OTf)₃及La(OTf)₃,且Cu(OTf)₂为优选的。在本方法中适用于用作催化剂的其他优选的金属盐(其中金属具有大于一的氧化态)包括三(乙酰丙酮)铁(III)(式:Fe(C₅H₇O₂)₃)及双(乙酰丙酮)铁(II)(式:Fe(C₅H₇O₂)₂)。

[0059] 催化剂以相对于本方法中利用的式III的氯磷酸酯的摩尔量的在0.05至1.5摩尔当量的范围内、更适宜地在0.05至1.25摩尔当量的范围内、甚至更适宜地在0.05至0.5摩尔当量的范围内、甚至更适宜地在0.075至0.25摩尔当量的范围内、甚至更适宜地以0.1摩尔当量的量的浓度适宜地使用。

[0060] 催化剂的金属盐必须包括一种或更多种阴离子。适宜的阴离子的实例包括CF₃SO₃⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻、CH₃CO₂⁻、SO₄²⁻或CF₃CO₂⁻。适宜的阴离子的另外的实例为具有式(O-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)-O)⁻的乙酰丙酮阴离子。金属盐的金属组分可以未配位地存在(如上文所例示),或以络合物的形式存在,其中金属阳离子组分与一种或更多种配体配位。适宜地,1、2、3或4种配体可以与络合物中的金属阳离子组分结合。络合物中的金属阳离子组分优选地为铜阳离子组分。适宜的配体的实例包括MeCN及C₆H₆。适宜的络合物的实例包括(Cu(MeCN)₄)⁺及(CuC₆H₆)。包括以络合物(其中金属阳离子组分与一种或更多种配体配位)的形式存在的金属组分的适宜的金属盐的实例包括(Cu(MeCN)₄)·CF₃SO₃及(CuC₆H₆)·CF₃SO₃。

[0061] 适宜地,本催化剂的金属组分是未配位的,且催化剂的金属组分不与一种或更多种配体结合。认为本催化剂的金属组分更适宜地是未配位的,以便充当催化剂。虽然本发明人不希望受任何理论束缚,但认为没有与配体结合的金属组分可以更容易地与核苷的糖部分的O环原子、以及还可能地如上文讨论的NH部分和/或B的环外杂原子部分相互作用。

[0062] 在本方法的步骤(i)中被利用以溶解式II的核苷的溶剂是醚类溶剂的情况下,意指含有一种或更多种、适宜地多达且包括三种、更适宜地多达且包括两种C-O-C部分的有机溶剂。适宜地,醚类溶剂分子具有12的最大C含量。这些溶剂的优选的实例包括:DME,其为1,2-二甲氧基乙烷(CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₃);THF,其为四氢呋喃(C₄H₈O);1,4-二氧六环,其为1,4-二氧杂环己烷(C₄H₈O₂);乙醚(C₂H₅-O-C₂H₅);苯甲醚,其为甲氧基苯(C₆H₅-O-CH₃);以及二甲氧基苯(C₆H₄(OCH₃)₂)。可以使用单种醚类溶剂或可以使用醚类溶剂的混合物。

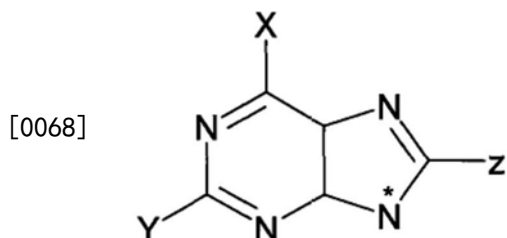
[0063] 认为本方法的步骤(i)中利用的碱应当优选地选自由NR₄R₅R₆组成的组,其中R₄、R₅及R₆独立地选自由C₁₋₃烷基和H组成的组,条件是R₄、R₅及R₆中的至少两种独立地为C₁₋₃烷基。这些碱的适宜的实例包括:DIPEA,其为N,N-二异丙基乙胺((i-Pr)₂NEt);(i-Pr)₂NH;以及N(Et)₃。DIPEA及(i-Pr)₂NH是优选的。DIPEA、(i-Pr)₂NH及N(Et)₃是优选的。可选择地,可以利用碱DBU,其为1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(C₉H₁₆N₂)。

[0064] 本方法中利用的碱适宜地以与利用的氯磷酸酯的量相比的介于1和2摩尔当量之间的量存在,更适宜地以介于1.25和1.75摩尔当量之间的量存在。最适宜地,碱以利用的氯磷酸酯的量的1.5摩尔当量的量被利用。

[0065] 关于式I及II中的 T_1 及 T_2 ,如上文所陈述, T_1 及 T_2 适宜地包含 T_3 、 T_4 及 T_5 ,且更适宜地包含与 T_5 相同的 T_4 ,例如 T_4 及 T_5 两者可以都为F或H,或可选择地,更适宜地 T_4 与 T_5 不相同,例如 T_4 为 CH_3 或H且 T_5 为OH或F,特别优选的实例是与作为OH的 T_5 组合的作为 CH_3 的 T_4 、与作为F的 T_5 组合的作为H的 T_4 、以及与作为OH的 T_5 组合的作为H的 T_4 。适宜地,如果存在, T_4 和 T_5 中仅一个为OH。适宜地, T_3 为H或 CO_2tBu ,特别地与用于 T_4 和 T_5 公开的直接在前的组合中的任一种组合。 T_3 、 T_4 和 T_5 的特别优选的组合包括: T_3 作为H, T_4 作为 CH_3 且 T_5 作为OH; T_3 作为H, T_4 作为H且 T_5 作为H; T_3 作为H, T_4 作为H且 T_5 作为F; T_3 作为H, T_4 作为H且 T_5 作为OH; T_3 作为H, T_4 作为OH且 T_5 作为H;以及 T_3 作为 CO_2tBu , T_4 作为F且 T_5 作为F。适宜地,同时 T_3 不是H, T_4 和 T_5 中的每个均不是F,且B不是4-氨基-嘧啶-2(1H)-酮,其中嘧啶衍生部分的N1原子直接地与糖部分的C1原子连接。适宜地,同时 T_3 不是H, T_4 和 T_5 中的每个均不是F,且B不是4-氨基-嘧啶-2(1H)-酮,其中嘧啶衍生部分的N1原子直接地与糖部分的C1原子连接,这与催化剂为 $Cu(OTf)_2$ 或 $Cu(OTf)_2$ 、 $Yb(OTf)_3$ 、 $Fe(OTf)_3$ 及 $La(OTf)_3$ 中的任一种组合。

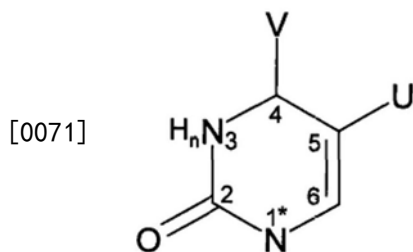
[0066] 可以利用本方法以制备式I的化合物,其中B衍生自嘌呤部分或嘧啶部分。

[0067] 在B衍生自嘌呤部分的情况下,适宜地式II的化合物的核苷部分的B为如下,其中用*标记的N原子直接与糖部分的C1原子连接:



[0069] 其中X和Z中的每个独立地选自H、OH、F、Cl、Br、I、 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基及 NR_7R_8 ,其中 R_7 和 R_8 中的每个独立地选自H及 C_{1-6} 烷基;且Y选自H、OH、 OC_{1-6} 烷基、SH、 SC_{1-6} 烷基、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 炔基、 NR_9R_{10} ,其中 R_9 和 R_{10} 中的每个独立地选自H及 C_{1-6} 烷基。更适宜地,在组合中,X选自 OCH_3 、 NH_2 、 NH (环 C_3H_5)、H、OH、F、Cl;Y选自H、 NH_2 、OH、F、Cl及 C_{2-8} 炔基;且Z为H。优选的式II的化合物包括其中B衍生自嘌呤并且:X为 OCH_3 、Y为 NH_2 且Z为H;X为 NH_2 、Y为H且Z为H;X为 NH (环 C_3H_5)、Y为 NH_2 且Z为H;X为 NH_2 、Y为Cl且Z为H;X为Cl、Y为 NH_2 且Z为H;X为 NH_2 、Y为F且Z为H;以及X为 NH_2 、Y为 C_{2-8} 炔基(优选地 C_{2-6} 炔基)且Z为H的那些。在Y为 C_{2-8} 炔基的情况下,优选地Y为直链 C_{2-6} 炔基且优选地Y在 α 位含有一个 $C\equiv C$ 三键。

[0070] 在B衍生自嘧啶部分的情况下,适宜地式II的化合物的核苷部分的B为如下,其中用*标记的N原子直接与糖部分的C1原子连接:



[0072] 其中U选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、F、Cl、Br及I;且n为0或1,其中当n为0时,V为 $-NH_2$,且在3位与4位之间存在双键,且当n为1时,V为O。优选的式II的化合物包括其中B衍生自嘧啶并且具有以下的那些:U作为H且V作为 NH_2 ;U作为F且V作为=O;且U作为 CH_3

且V作为=0。

[0073] 特别适合用于本方法的式II的化合物可以包括具有与如上文陈述的用于T₁和T₂的优选的选择中的任一个组合的如上文陈述的用于衍生自嘌呤部分或嘧啶部分的B的优选的相应的选择的化合物。

[0074] 适合用于本方法的式II的化合物的特定实例包括以下核苷(其中首先给出了通用名,随后在括号中给出了IUPAC名称):

[0075] 2' CMe60MeG (2-(2-氨基-6-甲氧基-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)-3-甲基氧戊环-3,4-二醇);

[0076] 奈拉滨 (2R,3S,4R,5R-2-(2-氨基-6-甲氧基-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)氧戊环-3,4-二醇);

[0077] 2',3' iPrA (2',3'-亚异丙基腺苷);

[0078] 吉西他滨 (4-氨基-1-(2-脱氧-2,2-二氟-β-D-赤式-戊呋喃糖基)嘧啶-2(1H)-酮);

[0079] 3'-boc吉西他滨 (4-氨基-1-(2-脱氧-2,2-二氟-3'-叔丁氧羰基-β-D-赤式-戊呋喃糖基)嘧啶-2(1H)-酮));

[0080] FUDR (5-氟-1-[4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-1H-嘧啶-2,4-二酮);

[0081] d4T (1-((2R,5S)-5-(羟基甲基)-2,5-二氢呋喃-2-基)-5-甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮);

[0082] 克拉屈滨 (5-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)氧戊环-3-醇);

[0083] 异克拉屈滨 (2-氨基-6-氯-2'-脱氧鸟苷);

[0084] 氟达拉滨 ([(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-氧戊环-2-基]甲氧基膦酸);

[0085] 氯法拉滨 (5-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)氧戊环-3-醇);

[0086] 氟脱氧尿苷 (2'-氟-2'-脱氧尿苷);

[0087] 阿糖胞苷 (4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)氧戊环-2-基]嘧啶-2-酮);

[0088] 胞苷 (4-氨基-1-[3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]嘧啶-2-酮);以及

[0089] 2'-脱氧-2'-氟-2'-C甲基胞苷 (4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟基甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮)。

[0090] 优选地,R₁和R₂被选择为使得其对应于天然氨基酸的侧链。

[0091] 优选地,R₁和R₂中的一个Me且R₁和R₂中的一个H,使得含有R₁和R₂的C原子具有如天然丙氨酸中的手性L。

[0092] 优选地,R₃为烷基,更优选地R₃选自甲基、乙基、2-丙基、2-丁基、-CH₂-C(CH₃)₃及苄基组成的组,甚至更优选地R₃选自甲基(-CH₃)及苄基(-CH₂C₆H₅)组成的组。

[0093] 通过用于Ar的“C₆₋₃₀杂芳基”意指在环体系中可以含有一个或更多个杂原子的六至三十个成员的芳香族环体系,如下文所另外定义。

[0094] 优选的Ar实体包括苯基、吡啶基、萘基及喹啉基,其中的每个可以被取代或未被取代。特别优选的Ar为萘基,特别地未被取代的萘基。吡啶基为-C₅NH₄。

[0095] Ar、R₁、R₂及R₃中的每个可以被独立地选自包括供电子部分和吸电子部分的组的一

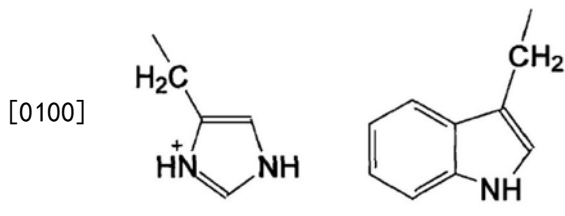
个、两个、三个、四个、五个或更多个取代基取代。

[0096] Ar上的取代基可以位于邻位、间位、对位或以其他方式位于芳香族基团上。Ar上的取代基适宜地、独立地选自由以下组成的组：羟基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、羧基、C₁₋₆酯、C₁₋₆醛、氰基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、硫醇、氯、溴、氟、碘、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₅₋₁₀芳基、C₅₋₇环烷基、C₅₋₁₁环烷基-C₁₋₆烷基、C₅₋₇环烯基、C₅₋₇环炔基、C₅₋₁₁芳基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基C₅₋₁₁芳基、C₅₋₁₁芳基、C₁₋₆氟烷基、C₂₋₆氟烯基、SO₃H、SH及SR'，其中R'独立地选自与本文陈述的用于R₁的相同的基团。每个取代基可以被任何其他的取代基取代。Ar上的优选的取代基为F、Cl、CF₃及NO₂。在Ar为苯基的情况下，用于优选地为F、Cl、CF₃或NO₂的单个取代基的优选位置是对位。

[0097] R₁、R₂及R₃上的取代基独立地选自由以下组成的组：羟基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、酰氨基、羧基、C₁₋₆酯、C₁₋₆醛、氰基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、硫醇、氯、溴、氟、碘、C₅₋₇环烷基、C₅₋₇环烯基、C₅₋₇环炔基、C₅₋₁₁芳基、C₅₋₁₁芳基C₁₋₆烷基、C₅₋₂₀杂环基、SO₃H、SH及SR'，其中R'独立地选自与本文陈述的用于R₁的相同的基团。每个取代基可以被任何其他的取代基取代。

[0098] R₁和R₂适宜地独立地选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀烷氧基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基C₆₋₁₀芳基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、C₃₋₂₀环烯基、C₄₋₂₀环炔基及C₅₋₁₀杂环基。

[0099] R₁和/或R₂优选地为选自由以下组成的组的天然氨基酸的侧链：甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、丝氨酸、苏氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸及甲硫氨酸。特别地，R₁和/或R₂优选地选自由以下组成的组：H、CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂Ph、-CH₂Ph-OH、-CH₂SH、-CH₂CH₂SCH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)(OH)、-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₃⁺、-CH₂CH₂CH₂NHC(=NH₂)⁺NH₂、-CH₂C(O)O⁻、-CH₂CH₂C(O)O⁻、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂CH₂C(O)NH₂、



[0101] 优选地，在不对称中心-CR₁R₂处的立体化学对应于L-氨基酸。然而，在不对称中心-CR₁R₂处的立体化学可以对应于D-氨基酸。可选择地，可以利用具有对应于L及D氨基酸的不对称中心的化合物的混合物。

[0102] 然而，本发明不限于具有对应于天然产生的氨基酸的部分的化合物。本发明特别地包括具有对应于非天然产生的氨基酸的部分的化合物，比如，例如，其中R₁=R₂=烷基的那些、或其中R₁和R₂连同它们被附接到的C原子提供环状部分的那些。优选地，关于式I的化合物，R₃OCOCR₁R₂NH-部分对应于或衍生自非天然产生的氨基酸。

[0103] R₃适宜地选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷氧基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷氧基C₆₋₁₀芳基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₂₀环烷基、C₃₋₂₀环烯基、C₄₋₂₀环炔基及C₅₋₂₀杂环基。

[0104] R₃更适宜地选自由以下组成的组：H、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₂₀环烷基及苄基。

[0105] 本文公开用于Ar、R₁、R₂、R₃、T₁、T₂、T₃、T₄、T₅及B的优选的选择的所有可能的组合，同

样公开与本文陈述的用于进行本方法的方法步骤的所有优选的选择一起的所有这些组合。

[0106] 如本文所使用,术语“烷基”指的是直链或支链的饱和的单价环状或非环状烷基,具有如指示的碳原子数目(或在没有指示的情况下,非环状烷基优选地具有1-20、更优选地1-6、更优选地1-2个碳原子,且环状烷基优选地具有3-20、优选地3-10、更优选地3-7个碳原子),任选地被独立地选自上文陈述的关于可以存在于 R_1 、 R_2 及 R_3 上的取代基的组的一个、两个、三个或更多个取代基取代。通过非限制性实例的方式,适宜的烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、辛基、壬基及十二烷基。特别优选的是叔烷基,包括叔丁基及 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0107] 如本文所使用,术语“烯基”指的是直链或支链的不饱和的单价非环状或环状烷基,具有一个或更多个 $\text{C}=\text{C}$ 双键且具有如指示的碳原子数目(或在没有指示的情况下,非环状烯基优选地具有2-20、更优选地2-6、更优选地2-4个碳原子,且环状烯基优选地具有4-20、更优选地4-6个碳原子),任选地被独立地选自上文陈述的关于可以存在于 R_1 、 R_2 及 R_3 上的取代基的组的一个、两个、三个或更多个取代基取代。通过非限制性实例的方式,适宜的烯基包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基及己烯基。

[0108] 如本文所使用,术语“炔基”指的是直链或支链的不饱和的单价非环状或环状烷基,具有一个或更多个 $\text{C}\equiv\text{C}$ 三键且具有如指示的碳原子数目(或在没有指示的情况下,非环状炔基优选地具有2-20、更优选地2-6、更优选地2-4个碳原子,且环状炔基优选地具有7-20、更优选地8-20个碳原子),任选地被独立地选自上文陈述的关于可以存在于 R_1 、 R_2 及 R_3 上的取代基的组的一个、两个、三个或更多个取代基取代。

[0109] 如本文所使用,术语“烷氧基”指的是基团烷基-O-,其中烷基如本文所定义且其中烷基部分可以任选地被如上文陈述的用于烷基的一个、两个、三个或更多个取代基取代。通过非限制性实例的方式,适宜的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。

[0110] 如本文所使用,术语“芳氧基”指的是基团芳基-O-,其中芳基如本文所定义且其中芳基部分可以任选地被如上文陈述的关于基团Ar的一个、两个、三个或更多个取代基取代。

[0111] 如本文所使用,术语“烷氧基烷基”指的是具有烷氧基取代基的烷基。结合是通过烷基的。烷基部分和烷氧基部分如本文关于烷基和烷氧基的定义分别地定义。烷氧基部分和烷基部分可以各自被如上文陈述的关于烷基的定义的一个、两个、三个或更多个取代基取代。

[0112] 如本文所使用,术语“烷氧基芳基”指的是具有烷氧基取代基的芳基。结合是通过芳基的。烷氧基部分和芳基部分如本文关于烷氧基和芳基的定义分别地定义。烷氧基部分和芳基部分可以各自被如本文关于烷氧基和芳基的定义分别地定义的一个、两个、三个或更多个取代基取代。

[0113] 如本文所使用,术语“环烷基芳基”指的是具有环状烷基取代基的芳基。结合是通过芳基的。环烷基部分和芳基部分如本文关于环烷基和芳基的定义分别地定义。环烷基部分和芳基部分可以各自任选地被如本文陈述的关于烷基和芳基的定义的一个、两个、三个或更多个取代基取代。

[0114] 如本文所使用,术语“芳基”指的是具有一个、两个、三个、四个、五个或六个环、优选地一个、两个或三个环的单价不饱和的芳香族碳环基团,所述芳香族碳环基团可以是稠

合或双环的。芳基可以任选地被如上文陈述的关于可以存在于基团Ar上的任选的取代基的一个、两个、三个或更多个取代基取代。优选的芳基为：含有6个碳原子的芳香族单环；含有7、8、9或10个碳原子的芳香族双环或稠环体系；或含有10、11、12、13或14个碳原子的芳香族三环体系。芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。优选的取代基独立地选自羟基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、羧基、氰基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、硫醇、氯、溴、氟、碘、SO₃H、SH、SR'，其中R'独立地选自与R₁相同的基团。

[0115] 如本文所使用，术语“C₆₋₃₀杂芳基”指的是具有一个、两个、三个、四个、五个或六个芳香族环，优选地一个、两个或三个芳香族环的6至30个成员的单价不饱和的芳香族杂环基，所述芳香族杂环基可以是稠合或双环的，且在芳香族环内已经包含至少一个且多达六个、适宜地多达三个的杂原子，所述杂原子独立地选自N、O和S组成的组。在杂芳基环体系中可用的碳原子和/或杂原子可以在环上被如上文陈述的关于可以存在于基团Ar上的取代基的一个或更多个取代基取代。优选的杂芳基为：含有六个成员的芳香族单环体系，所述六个成员中的至少一个成员为N、O或S原子，且所述芳香族单环体系任选地含有一个、两个或三个另外的N原子；具有六个成员的芳香族单环，所述六个成员中的一个、两个或三个成员为N原子；具有九个成员的芳香族双环或稠环，所述九个成员中的至少一个成员为N、O或S原子且所述芳香族双环或稠环任选地含有一个、两个或三个另外的N原子；或具有十个成员的芳香族双环，所述十个成员中一个、两个或三个成员为N原子。实例包括且不限于吡啶基和喹啉基。

[0116] 如本文所使用，术语“杂环基”指的是具有一个、两个、三个、四个、五个或六个环、优选地一个、两个或三个环的饱和或部分不饱和的杂环体系，所述杂环体系可以是稠合或双环的，且在环内已经包含至少一个且多达六个、适宜地多达三个独立地选自N、O和S组成的组的成员。在杂环基之前使用的前缀“C₅₋₂₀”或“C₅₋₁₀”分别意指五至二十个或五至十个成员的环体系，所述成员中的至少一个选自N、O和S组成的组。优选的杂环基体系为：具有五个成员的单环体系，所述五个成员中的至少一个成员为N、O或S原子且所述单环体系任选地含有一个另外的O原子或一个、两个或三个另外的N原子；具有六个成员的单环，所述六个成员中的一个、两个或三个成员为N原子；具有九个成员的双环体系，所述九个成员中的至少一个成员为N、O或S原子且所述双环体系任选地含有一个、两个或三个另外的N原子；或具有十个成员的双环体系，所述十个成员中的一个、两个或三个成员为N原子。实例包括且不限于吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-二氧戊环基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基。

[0117] 上文描述的“杂环基”环体系的可用的碳原子和/或杂原子可以在环上被一个或更多个杂原子取代。在环被一个或更多个杂原子取代的情况下，杂原子取代基选自氧、氮、硫、及卤素(F、Cl、Br及I)。在环被一个或更多个杂原子取代的情况下，优选地有1、2、3或4个选自氧、氮和/或卤素组成的组的杂原子取代基。优选的取代基独立地选自羟基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、羧基、氰基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆二烷基氨基、硫醇、氯、溴、氟、碘、SO₃H、SH及SR'，其中R'独立地选自与R₁相同的基团。

[0118] 通过本发明的方法制备的化合物在治疗癌症(包括治疗实体癌比如乳腺癌、结肠癌或前列腺癌和治疗作为血液的恶性肿瘤的白血病)中在对人类和动物(优选地人类)的治疗中可以有用的，并且作为关于例如HIV、HBV、HCV和CMV的抗病毒剂可以有用的。可以

通过本发明的方法有效地制备的化合物的特定的实例是在治疗HCV中有用的2-氨基-6-甲氧基-9-(2'-C-甲基-β-D-呋喃核糖基)嘌呤5'-O-[α-萘基-(2,2-二甲基丙氧基-L-丙氨酸基)]磷酸酯。

[0119] 可以通过本发明的方法适宜地制备的式I的化合物的另外的特定的实例包括从与式II的化合物组合的式III的化合物制备的氨基磷酸酯核苷,所述式III的化合物为上文列出的优选的氯磷酸酯的特定的实例中的任一个,所述式II的化合物为上文列出的优选的核苷的特定的实例中的任一个。特别地,这些化合物的实例是与以下文的实施例中例证的相应的R_p:S_p比率并且以通过遵守本发明的方法的例示的方法的变体获得的R_p:S_p比率的下文的实施例1至4、6、7、10至14、16至21、23、26至27、29至37、39至42以及44至46的产物对应的氨基磷酸酯核苷。这些化合物的另外的特定实例是(2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-二氧代嘧啶-1-基)-4-氟-3-羟基-4-甲基-四氢呋喃-2-基]甲氧基-苯氧基-磷酰基]氨基]丙酸异丙酯。

[0120] 通过本方法产生的化合物、或所述化合物的药学上可接受的盐或酯或溶剂化物,可以被用于通过将所述化合物或其盐或酯或溶剂化物与一种或更多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体组合来制备药物组合物。

[0121] 为了在医学中使用,本发明的化合物的盐指的是无毒的“药学上可接受的盐”。FDA批准的药学上可接受的盐的形式(参考International J.Pharm.1986,33,201-217; J.Pharm.Sci.,1977,1月,66(1))包括药学上可接受的酸/阴离子型盐或碱/阳离子型盐。

[0122] 药学上可接受的酸/阴离子型盐包括且不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(glyceptate)、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、对羟乙酰氨基苯磺酸盐(glycollylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐及三乙碘化物。

[0123] 药学上可接受的碱/阳离子型盐包括且不限于铝、苄星(benzathine)、钙、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、锂、镁、钾、普鲁卡因、钠及锌。

[0124] 其中一个或更多个游离的羟基被酯化为药学上可接受的酯的形式的药学上可接受的酯衍生物特别地是前体药物酯,所述前体药物酯可以在生理条件下通过溶剂分解可转化为具有游离的羟基的本发明的化合物。

[0125] 包含通过本方法产生的化合物或其盐、酯或溶剂化物的药物组合物,可以使用促进将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂的一种或更多种生理学上可接受的载体(包括赋形剂和助剂)以常规方式配制。这些药物组合物可以以自身是已知的方式制造,例如借助于常规的混合、溶解、粒化、包衣制造、磨细、乳化、包封、包埋或冻干方法。适当的制剂取决于选择的施用途径。

[0126] 可以通过任何适宜的手段将根据本发明的具有式I的化合物或包含具有式I的化合物的药物组合物施用到患者,所述患者可以是人类或动物。这些药物可以通过口服或肠

胃外途径施用,所述肠胃外途径包括静脉内的、肌内的、腹膜内的、皮下的、透皮的、气道的(气溶胶)、直肠的、阴道的及局部的(包括口腔及舌下)施用。

[0127] 对于口服施用,药物组合物通常将以片剂或胶囊的形式、作为粉末或颗粒、或作为水溶液或含水悬浮液被提供。

[0128] 用于口服使用的片剂可以包含与药学上可接受的赋形剂混合的活性成分,所述赋形剂比如惰性稀释剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、甜味剂、调味剂、着色剂及防腐剂。适宜的惰性稀释剂包括碳酸钠和碳酸钙、磷酸钠和磷酸钙以及乳糖,同时玉米淀粉和海藻酸是适宜的崩解剂。粘合剂可以包括淀粉和明胶,同时润滑剂(如果存在)通常将是硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。如果期望,片剂可以用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的材料包覆以延迟在胃肠道中的吸收。

[0129] 用于口服使用的胶囊包括:硬明胶胶囊,其中活性成分与固体稀释剂混合;和软明胶胶囊,其中活性成分与水或油(比如花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0130] 用于直肠施用的制剂可以作为具有包含例如可可油或水杨酸酯的适宜的基底的栓剂存在。

[0131] 适用于阴道施用的制剂可以作为含有除了活性成分以外的如本领域中已知的合适的此类载体的阴道栓、卫生棉条、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂存在。

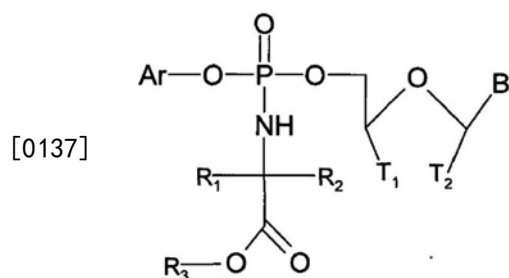
[0132] 对于肌内、腹膜内、皮下和静脉内使用,本发明的化合物通常将以缓冲至合适的pH和等渗性的无菌水溶液或含水悬浮液被提供。适宜的含水媒介物包括林格氏溶液和等渗氯化钠。根据本发明的含水悬浮液可以包含诸如纤维素衍生物、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和黄蓍胶的助悬剂,以及诸如卵磷脂的润湿剂。用于含水悬浮液的适宜的防腐剂包括对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯。

[0133] 本发明的化合物还可以作为脂质体制剂存在。

[0134] 通常地,适宜的剂量将在0.1至300mg每千克接受者体重每天的范围。优选的较低的剂量为0.5mg每千克接受者体重每天,更优选的较低的剂量为1mg每千克接受者体重每天。适宜的剂量优选地在1至50mg每千克体重每天的范围,且更优选地在1至10mg每千克体重每天的范围。期望的剂量优选地作为在整天的合适的间隔施用的两个、三个、四个、五个或六个或更多的亚剂量存在。这些亚剂量可以以单位剂型施用,例如,每单位剂型含有10至1500mg、优选地20至1000mg、且最优选地50至700mg的活性成分。

[0135] 本申请提供了如下内容:

[0136] 1). 一种用于制备式I的化合物的方法,其中式I为:



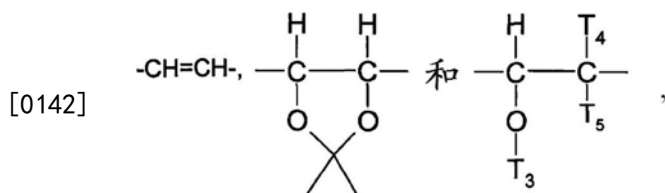
[0138] 其中:

[0139] Ar选自C₆₋₃₀芳基及C₆₋₃₀杂芳基,其中的每种任选地被取代;

[0140] R₁、R₂及R₃独立地选自H以及由以下组成的组:C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、C₁₋₂₀烷氧基、

C₁₋₂₀烷氧基C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀烷氧基C₆₋₃₀芳基、C₂₋₂₀炔基、C₃₋₂环烷基C₆₋₃₀芳基、C₆₋₃₀芳氧基及C₅₋₂₀杂环基,其中的任一种任选地被取代;

[0141] T₁和T₂被连接在一起,并且同时选自由以下组成的组:

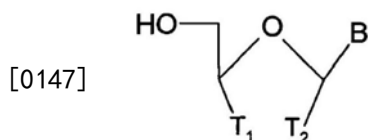


[0143] 其中T₃选自由H及-COOC₁₋₆烷基组成的组,且T₄和T₅独立地选自由以下组成的组:H、F、Cl、Br、I、OH及甲基(CH₃);

[0144] 且B选自由以下组成的组:衍生自嘌呤的杂环部分及衍生自嘧啶的杂环部分;

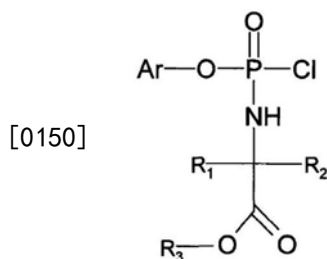
[0145] 所述方法包括以下的步骤:

[0146] (i) 将式II的化合物溶解于选自由以下组成的组的溶剂:醚类溶剂、乙腈及其混合物,并且将溶解的式II的化合物与碱混合,其中式II为:



[0148] 其中T₁、T₂及B具有关于式I陈述的相同的含义;

[0149] (ii) 将步骤(i)的产物与式III的化合物混合,其中式III为:



[0151] 其中Ar、R₁、R₂及R₃具有关于式I陈述的相同的含义,

[0152] 其中步骤(ii)在包括金属盐的催化剂的存在下进行,其中所述金属盐选自由以下组成的组:Cu盐、Fe盐、La盐及Yb盐。

[0153] 2). 如1)所述的方法,其中在将所述式II的化合物溶解于步骤(i)的溶剂中之前,将所述催化剂与所述式II的核苷化合物混合。

[0154] 3). 如1)或2)所述的方法,其中所述催化剂是铜盐。

[0155] 4). 如3)所述的方法,其中所述催化剂选自由以下组成的组:Cu(OTf)₂、CuCl、CuBr、CuI、Cu(OAc)₂及CuSO₄,且优选地是Cu(OTf)₂。

[0156] 5). 如3)所述的方法,其中所述催化剂选自由Cu(OAc)₂及Cu(OC(O)CF₃)₂组成的组。

[0157] 6). 如1)或2)所述的方法,其中所述催化剂是具有处于大于1的氧化态的金属的金属盐。

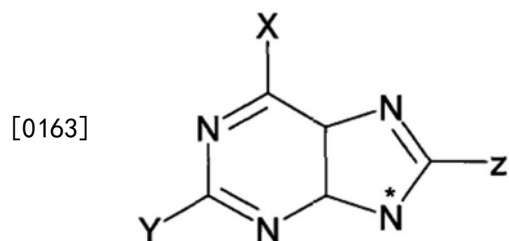
[0158] 7). 如6)所述的方法,其中所述金属盐是OTf盐。

[0159] 8). 如7)所述的方法,其中所述金属盐选自由以下组成的组:Cu(OTf)₂、Yb(OTf)₃、Fe(OTf)₃及La(OTf)₃,且优选地为Cu(OTf)₂。

[0160] 9). 如1)至3)中任一项所述的方法,其中所述催化剂包括金属盐,在所述金属盐中金属组分呈络合物的形式,其中金属阳离子组分与一种或更多种配体配位。

[0161] 10). 如9)所述的方法,其中所述金属盐选自 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4 \cdot \text{CF}_3\text{SO}_3$ 及 $\text{Cu}(\text{OTf}) \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ 组成的组。

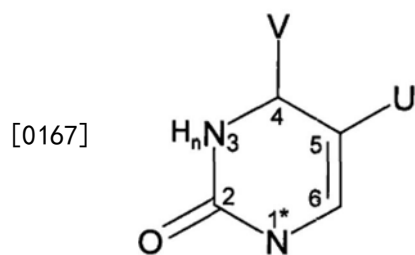
[0162] 11). 如1)至10)中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物和所述式II的化合物中的B为嘌呤衍生部分,其中用*标记的N原子直接与糖部分的C1原子连接:



[0164] 其中X和Z中的每个独立地选自H、OH、F、Cl、Br、I、 OC_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基及 NR_7R_8 ,其中 R_7 和 R_8 中的每个独立地选自H及 C_{1-6} 烷基;且

[0165] Y选自H、OH、 OC_{1-6} 烷基、SH、 SC_{1-6} 烷基、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-8} 炔基及 NR_9R_{10} ,其中 R_9 和 R_{10} 中的每个独立地选自H及 C_{1-6} 烷基。

[0166] 12). 如1)至10)中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物和所述式II的化合物中的B为嘧啶衍生部分,其中用*标记的N原子直接与糖部分的C1原子连接:



[0168] 其中U选自由以下组成的组:H、 C_{1-6} 烷基、F、Cl、Br及I;且

[0169] n为0或1,

[0170] 其中:

[0171] 当n为0时,V为 $-\text{NH}_2$,且在3位与4位之间存在双键,且当n为1时,V为=O。

[0172] 13). 如1)至12)中任一项所述的方法,其中B包含选自由以下组成的组的一个或更多个成员:NH部分,其中N为B的芳香族环部分中的杂原子;以及直接地连接到B的芳香族环部分的选自由N、O、S及Cl组成的组的一个或更多个环外杂原子。

[0173] 14). 如1)至13)中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物和所述式II的化合物具有包含 T_3 、 T_4 及 T_5 的 T_1 及 T_2 。

[0174] 15). 如1)至14)中任一项所述的方法,其中所述式I的化合物和所述式III的化合物具有作为萘基或苯基的Ar,且优选地为萘基。

[0175] 16). 如1)至15)中任一项所述的方法,其中 R_1 选自由叔烷基部分和苄基组成的组。

[0176] 17). 如1)至16)中任一项所述的方法,其中 R_2 和 R_3 中的至少一种是仲烷基部分或叔烷基部分。

[0177] 18). 如1)至17)中任一项所述的方法,其中在步骤(i)中利用的所述醚类溶剂选自由以下组成的组:1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、乙醚、苯甲醚、二甲氧基苯

及其混合物。

[0178] 19). 如1) 至18) 中任一项所述的方法, 其中在步骤(i) 中利用的所述碱选自以下组成的组: $\text{NR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, 其中 R_4 、 R_5 及 R_6 独立地选自由 C_{1-3} 烷基和H组成的组, 条件是 R_4 、 R_5 及 R_6 中的至少两种独立地为 C_{1-3} 烷基; 以及1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯。

[0179] 20). 如1) 至19) 中任一项所述的方法, 还包括除去所述溶剂以及使残留物经历柱色谱法的步骤。

[0180] 21). 如1) 至20) 中任一项所述的方法的产物, 其中所述产物包含非1:1的 R_p 对映体与 S_p 对映体的比率。

[0181] 22). 如21) 所述的产物, 其中所述产物包含大于或小于1、优选地大于或小于2、更优选地大于或小于5、甚至更优选地大于或小于7.5的 R_p 对映体与 S_p 对映体的比率。

[0182] 23). 一种药物组合物, 包含如1) 至22) 中任一项所述的产物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0183] 24). 如23) 所述的药物组合物, 用于在治疗适宜地在人类中的癌症或病毒感染的方法中使用。

[0184] 25). 如24) 所述的药物组合物, 其中所述产物是用于治疗HCV的2-氨基-6-甲氧基-9-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基) 嘌呤5'-O-[α -萘基-(2,2-二甲基丙氧基-L-丙氨酸基)] 磷酸酯。

[0185] 26). 如1)、2)、3) 以及当从属于3)、11) 至20) 时的中任一项所述的方法, 其中所述金属盐为 $\text{Cu}(\text{OAc})$ 。

[0186] 27). 如26) 所述的方法的产物, 其中所述产物包含非1:1的 R_p 对映体与 S_p 对映体的比率。

[0187] 28). 如27) 所述的产物, 其中所述产物包含大于或小于1、优选地大于或小于2、更优选地大于或小于5、甚至更优选地大于或小于7.5的 R_p 对映体与 S_p 对映体的比率。

[0188] 29). 一种药物组合物, 包含如26) 至28) 中任一项所述的产物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0189] 30). 如29) 所述的药物组合物, 用于在治疗适宜地在人类中的癌症或病毒感染的方法中使用。

[0190] 31). 如30) 所述的药物组合物, 其中所述产物是用于治疗HCV的2-氨基-6-甲氧基-9-(2'-C-甲基- β -D-呋喃核糖基) 嘌呤5'-O-[α -萘基-(2,2-二甲基丙氧基-L-丙氨酸基)] 磷酸酯。

[0191] 32). 如1)、2)、6) 及当从属于6)、11) 至20) 时的中任一项所述的方法, 其中所述金属盐选自自由三(乙酰丙酮) 铁(III) 及双(乙酰丙酮) 铁(II) 组成的组。

[0192] 33). 如32) 所述的方法的产物, 其中所述产物包含非1:1的 R_p 对映体与 S_p 对映体的比率。

[0193] 34). 如33) 所述的产物, 其中所述产物包含大于或小于1、优选地大于或小于2、更优选地大于或小于5、甚至更优选地大于或小于7.5的 R_p 对映体与 S_p 对映体的比率。

[0194] 35). 一种药物组合物, 包含如32) 至34) 中任一项所述的产物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0195] 36). 如35) 所述的药物组合物, 用于在治疗适宜地在人类中的癌症或病毒感染的

方法中使用。

[0196] 37). 如36) 所述的药物组合物, 其中所述产物是用于治疗HCV的2-氨基-6-甲氧基-9-(2'-C-甲基-β-D-呋喃核糖基) 嘌呤5'-O-[α-萘基-(2,2-二甲基丙氧基-L-丙氨酸基)] 磷酸酯。

附图说明

[0197] 现在将参考以下实施例和以下附图通过仅实施例的方式来描述本发明, 其中:

[0198] 图1示出实施例1的产物的HPLC光谱;

[0199] 图2示出实施例42的产物的HPLC光谱;

[0200] 图3示出实施例43的反应方案及产物的HPLC光谱;

[0201] 图4示出实施例44的反应方案及产物的HPLC光谱;

[0202] 图5示出实施例45的反应方案及产物的HPLC光谱;

[0203] 图6示出实施例46的反应方案及产物的HPLC光谱;

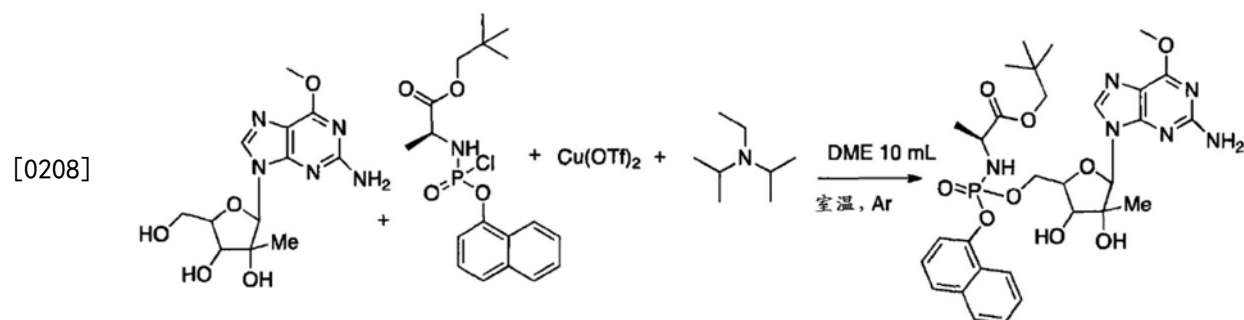
[0204] 图7示出实施例47的产物的HPLC光谱; 并且

[0205] 图8示出实施例48的产物的HPLC光谱。

[0206] 以下实施例陈述每个实施例中利用的实验程序, 用于所述实施例的数据在下文中陈述。

[0207] 实验程序

实施例



[0209] 用磁力搅拌棒、2'-C-甲基-6-O-甲基鸟苷 (2'CM6MeG) (106.0mg, 0.34mmol) 及催化量的三氟甲磺酸铜(II) (12.32mg, 0.34mmol, 0.1当量) 装载干燥的圆底烧瓶。用橡胶隔片将烧瓶密封并用干燥的氩气吹扫。经由注射器添加无水1,2-二甲氧基乙烷 (DME, 10mL), 并且将产生的淡蓝色溶液在室温下搅拌5-10分钟。在单独的小瓶中, 制备(新戊基-L-丙氨酸基) 氯磷酸萘酯 (131mg, 0.34mmol, 1当量) 在2-3mL无水THF中的溶液。然后向核苷溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) (62.3mg, 0.48mmol, 84.0μL, 1.5当量), 随后逐滴添加先前制备的氯磷酸酯溶液。在添加碱之后, 溶液从淡蓝色变为深绿色且出现白色沉淀。添加氯磷酸酯溶液引起沉淀的消失且溶液颜色变为深蓝色。然后将混合物在室温下搅拌12小时。根据以下方案, 通过HPLC监测反应:

[0210] 在氩气下, 经由注射器从烧瓶中取出0.1-0.2mL小份溶液, 并且用HPLC级甲醇稀释, 过滤, 且用乙腈/水10:90的混合物进一步稀释。然后将产生的溶液注入到HPLC中并分析 (反相C-18柱, 在30分钟内用从90/10至0/100的H₂O/MeCN洗脱, 流速=1mL/min, λ=254nm及

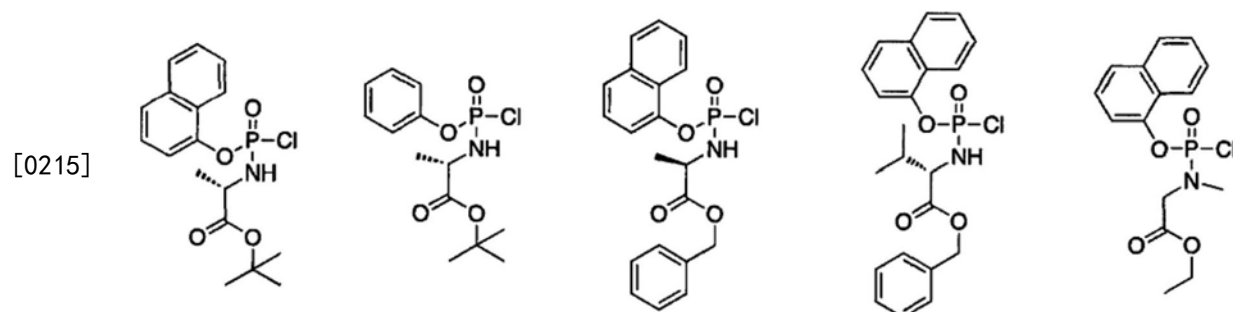
$\lambda=280\text{nm}$)。通过对产物和起始物料峰积分估算出38%的收率及1:8的 S_p 与 R_p 的非对映异构体比率。

[0211] 当反应完成时,在减压下将溶剂蒸发,且通过在硅胶上用梯度洗脱DCM:MeOH 98:2至94:6的硅胶柱色谱法纯化残留物。来自柱子的残留物被溶解在二氯甲烷中并被0.5M HCl (3x10mL)洗涤。有机层被分离,经过硫酸钠被干燥,被过滤,且被蒸发以给出作为白色固体的标题化合物(分离收率:40mg,20%)。从纯化化合物的HPLC判断,获得的异构体比率为有利于 R_p 异构体的1:5,如图1中所示。

[0212] 在以下实施例中遵循上文概述的程序。

[0213] 实施例1至5

[0214] 遵循上文的程序,利用如上文陈述的2'CM60MeG作为核苷并且利用其结构直接在下文中陈述、按照实施例1到实施例5的顺序排列的氯磷酸酯中的每个,并且利用以下实验条件为:核苷100mg,氯磷酸酯1当量, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 0.1当量,DIPEA 1.5当量,DME 10mL,室温,12-18小时。实施例5为参考实施例。



[0216] 在下文的表1中给出在实现的分离的对映体的 $R_p:S_p$ 比率及HPLC收率方面的制备方法的结果。表1中的“2'CM6G”代表如上文陈述的“2'CM60MeG”。

[0217]

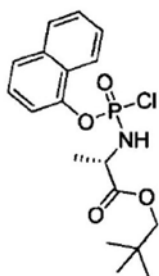
实施例	核苷	氯磷酸酯	比率	收率
1	2'CM6G	L-Ala新戊基,萘基	1:8	38%
2	2'CM6G	L-Ala新戊基,苯基	1:3	32%
3	2'CM6G	D-Ala苄基,萘基	1:1.1	8%
4	2'CM6G	L-Val苄基,萘基	1:7.5	41%
5	2'CM6G	肌氨酸乙基,萘基	—	微量

[0218] 表1.氯磷酸酯的变型

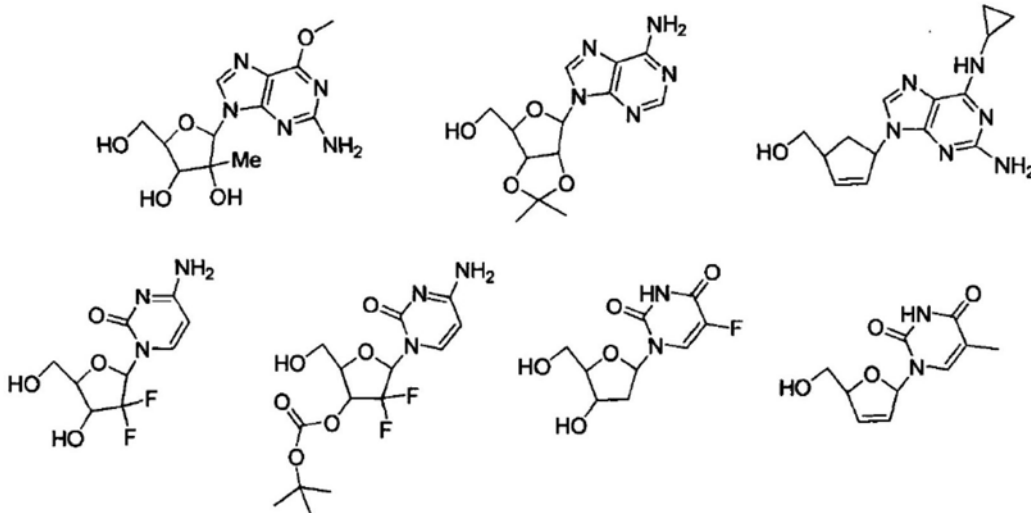
[0219] 实施例6至12

[0220] 遵循上文陈述的实验程序,使一个当量的(新戊基-L-丙氨酸基)氯磷酸萘酯与一系列核苷在以下条件下反应:核苷100mg,氯磷酸酯1当量, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 0.1当量,DIPEA 1.5当量,DME 10mL,室温,12-18小时。实施例8为参考实施例。

[0221] 下文给出(新戊基-L-丙氨酸基)氯磷酸萘酯的结构及按照实施例6到实施例12的顺序排列的核苷的结构:



[0222]

[0223] 在下文的表2中给出在实现的 $R_p:S_p$ 比率及收率方面的结果。

[0224]

实施例	核苷	氯磷酸酯	比率	收率
6	2' CMeG	L-Ala新戊基, 萘基	1:8	38%
7	2', 3' iPr A	L-Ala新戊基, 萘基	1:1.1	12%
8	阿巴卡韦	L-Ala新戊基, 萘基	—	—
9	吉西他滨	L-Ala新戊基, 萘基	1:1	微量
10	Boc吉西他滨	L-Ala新戊基, 萘基	1:2.2	5%
11	FUDR	L-Ala新戊基, 萘基	1:2.5	30%
12	d4t	L-Ala新戊基, 萘基	1:1.8	50%

[0225] 表2. 核苷变型

[0226] 实施例13至14

[0227] 铜催化剂

[0228] 遵循上文陈述的实验程序及以下实验条件: 核苷100mg, 氯磷酸酯1当量, $\text{Cu}(X)_Y$ 0.1当量, NEt_3 1.5当量, THF 20mL, 室温, 12-18小时, 对代替 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 的作为催化剂的其他铜盐进行测试。在下文的表3中给出利用的铜盐和在实现的对映体的 $R_p:S_p$ 比率及收率方面的结果。

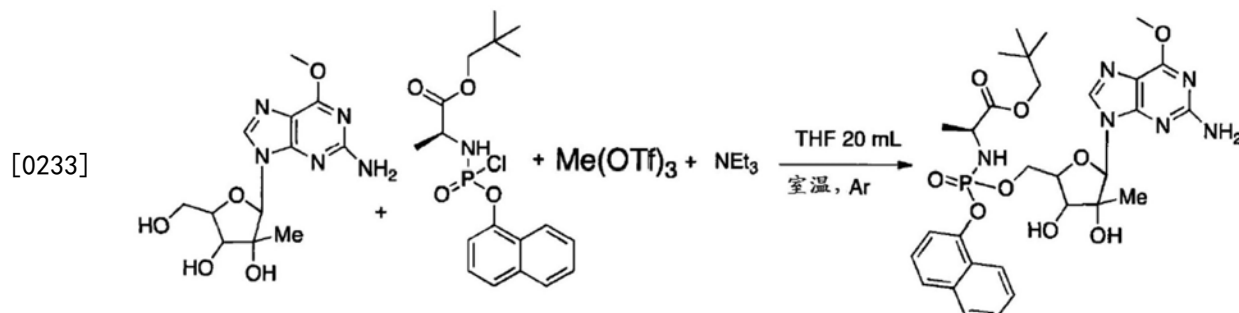
[0229]

实施例	Cu盐(当量)	比率(HPLC)	(HPLC收率)
13	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.1)	1:2.1	34%
14	CuI (0.1)	1:3.2	22%

[0230] 表3. 铜盐的筛选

[0231] 实施例15至18

[0232] 使用上文陈述的实验程序、作为核苷的2' CMe60MeG、作为氯磷酸酯的(新戊基-L-丙氨酸基)氯磷酸萘酯、以及以下实验条件对除了三氟甲磺酸铜以外的金属三氟甲磺酸盐进行筛选:核苷100mg,氯磷酸酯1当量,Me (OTf)_Y 0.1当量,NEt₃ 1.5当量,THF 20mL,室温,N₂气氛,12-18小时。反应在下文中陈述。实施例15为参考实施例。



[0234] 在下文的表4中陈述在实现的对映体R_p:S_p比率及收率方面的结果。

[0235]

实施例	Me (OTf) ₂ (当量)	异构体比率	(%收率)
15	Ag (OTf) 1当量	/	不反应
16	Yb (OTf) ₃ (0.1)	1:2	22%
17	Fe (OTf) ₃ (0.1)	1:2	13%
18	La (OTf) ₂ 3 (0.1) *	1:1.1	19%

[0236] 表4.其他金属三氟甲磺酸盐的筛选;*异构体的R_p:S_p比率轻微地逆转(两次运行的结果)。

[0237] 此外,作为催化剂的TiCl₄以及B(C₆F₅)₃也被测试。在四氯化钛的情况下观察到没有非对映立体选择性(两个异构体之间1:1的比率,11%收率),同时在三(五氟苯基)硼的情况下观察到没有反应。

[0238] 实施例19至22

[0239] 使用上文陈述的实验程序、作为核苷的2' CMe60MeG、作为氯磷酸酯的(新戊基-L-丙氨酸基)氯磷酸萘酯、以及以下实验条件对不同的碱进行筛选:核苷100mg,1当量;Cu (OTf)₂ 0.1当量;氯磷酸酯1当量;碱1.5当量;THF 20mL,室温,12小时。在下文的表5中陈述使用的碱及在实现的对映体的R_p:S_p比率及收率方面实现的结果。实施例22使用DMAP(其为4-二甲基氨基吡啶)作为碱,且实施例22为参考实施例。

[0240]

实施例	Cu (OTf) ₂ (当量)	碱 (1.5当量)	比率 (收率)
19	0.1	D1PEA	1:2.5 (47%)
20	0.1	(i-pr) ₂ NH	1:2.9 (42%)
21	0.1	DBU	B.1:3.3 (5%)
22	0.1	DMAP	微量 (1:2.5)

[0241] 表5.碱的变型

[0242] 实施例23至28

[0243] 溶剂的筛选

[0244] 遵循上文的实验程序且使用作为核苷的2' CMe60MeG、以及作为氯磷酸酯的(新戊

基-L-丙氨酸基)氯磷酸萘酯以及以下实验条件研究用于在步骤(i)中使用以溶解核苷化合物及金属盐催化剂的不同的溶剂介质:核苷100mg,1当量; $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 0.1当量;氯磷酸酯1当量; NEt_3 1.5当量;溶剂20mL,室温,12小时。在下文的表6中陈述在实现的对映体 $R_p:S_p$ 比率及收率方面的结果。实施例24、25、27及28为参考实施例。“DCM”代表二氯甲烷(CH_2Cl_2)。

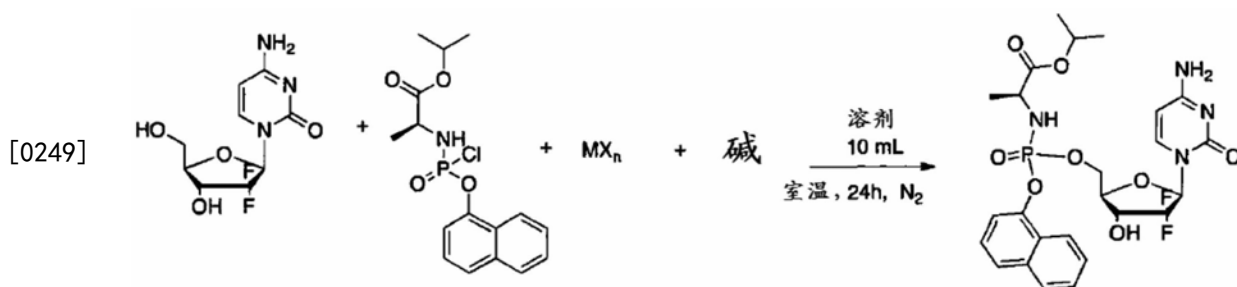
[0245]

实施例	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (当量)	溶剂 (20mL)	比率 (收率)
23	0.1	DME	1:5 (14%)
24	0.1	DCM	微量
25	0.1	乙二醇	不反应
26	0.1	1,4-二氧六环	1:2.5 (38%)
27	0.1	甲苯	1:1.5 (微量)
28	0.1	吡啶	不反应

[0246] 表6溶剂的筛选

[0247] 实施例29至35

[0248] 使用上文陈述的实验程序,利用吉西他滨(100mg)作为核苷,且利用(异丙基-L-丙氨酸基)氯磷酸萘酯(1摩尔当量)作为氯磷酸酯。对于每个实施例,利用如反应方案及下文的表7中陈述的催化剂(MX)、碱及溶剂。实施例29利用10mL THF及2mL MeCN。对于每个实施例,表7给出实现的总收率及对映体 $R_p:S_p$ 比率。利用 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ 作为催化剂的实施例31为参考实施例。在表7中,AA指示与 $-\text{CNHCR}_1\text{R}_2\text{CO}_2-$ 对应的氨基酸部分。



[0250]

实施例	AA OR ₃	MX(当量)	碱 1.5 当量	溶剂	收率 (%)	比率 $R_p:S_p$
29	L-Ala iPr	$\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$ (0.2)	NEt_3	THF/2mL MeCN	10	1:5
30	L-Ala iPr	$\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$ (0.2)	NEt_3	MeCN	4-5	1:2.8
31	L-Ala iPr	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$	NEt_3	MeCN	2	1:3.5
32	L-Ala iPr	$\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$ (0.2)	NEt_3	THF/MeCN 1:1	10	1:4.1
33	L-Ala iPr	$\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$ (0.6)	NEt_3	DME	10	1:5.2
34	L-Ala iPr	$\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$ (0.2)	DIPEA	THF/MeCN 10 mL/2 mL	12	1:8.4
35	L-Ala iPr	$\text{Cu}(\text{I})\text{OAc}$ (0.5)	NEt_3	THF	4	1:5.3

[0251] 表7 吉西他滨作为核苷

[0252] 实施例36至42

[0253] 使用上文陈述的实验程序,利用2'-脱氧-2'-氟尿苷(100mg)作为核苷,且利用(异丙

基-L-丙氨酸基) 氯磷酸萘酯 (1摩尔当量) 作为氯磷酸酯。在下文的表8中陈述用于每个实施例的催化剂、碱及溶剂。在每种情况下, 反应在室温下在氮气下进行且持续24小时。实施例38和41为参考实施例。

[0254]	实施例	M(X) _n (当量)	碱(1.5 当量)	溶剂 10mL	异构体比率 (收率%)
	36	Cu(SO ₄) (1)	NEt ₃	THF	1:3(50%)
	37	Cu(SO ₄) (1)	NEt ₃	THF	1:2.6(50%)
[0255]	38	Cu(SO ₄) (1)	Ag ₂ CO ₃	THF	/
	39	Cu(MeCN) ₄ ·CF ₃ SO ₃ (0.5)	DIPEA	DME	1:2.3(56%)
	40	Cu(OTf)·C ₆ H ₆ (0.5)	DIPEA	DME	1:2.1(34%)
	41	Ti(OiPr) ₄	DIPEA	DME	
	42	Cu(IOAc) (0.5)	DIPEA	DME	1:5.6(36%)

[0256] 表8 2'脱氧-2'氟尿苷作为核苷

[0257] 在图2中示出用于实施例42的产物的HPLC光谱。

[0258] 实施例43

[0259] 使用上文陈述的实验程序, 利用奈拉滨作为核苷 (100mg), 且利用 (新戊基-L-丙氨酸基) 氯磷酸萘酯 (1摩尔当量) 作为氯磷酸酯。利用Cu (OTf)₂ (0.1当量) 作为催化剂。

[0260] 利用NEt₃ (1.5当量) 作为碱, 且利用10mL THF作为溶剂。反应在室温下在氮气下进行12小时。

[0261] 氨基磷酸酯化的奈拉滨反应产物以80%的收率产生, 且包含3.6:1的R_p对映体:S_p对映体的比率。

[0262] 在图3中陈述用于关于本实施例的奈拉滨经由金属催化非对映立体选择性合成蛋白类的反应方案及反应产物的HPLC。图3中的A/B指的是R_p/S_p。

[0263] 实施例44

[0264] 使用上文陈述的实验程序, 利用氯法拉滨 (100mg) 作为核苷, 且利用 (新戊基-L-丙氨酸基) 氯磷酸萘酯 (1摩尔当量) 作为氯磷酸酯。利用Cu (OTf)₂ (0.1当量) 作为催化剂。利用NEt₃ (1.5当量) 作为碱且利用10mL THF作为溶剂。反应在室温下在氮气下进行12小时。

[0265] 氨基磷酸酯化的氯法拉滨反应产物以约40%的收率得到, 且包含1:1.5的R_p对映体:S_p对映体的比率。

[0266] 在图4中陈述用于关于本实施例的氯法拉滨经由金属催化非对映立体选择性合成蛋白类的反应方案及反应产物的HPLC光谱。图4中的A/B指的是R_p/S_p。

[0267] 实施例45

[0268] 使用上文陈述的实验程序, 利用2'脱氧-2'氟尿苷 (100mg) 作为核苷, 且利用 (异丙基-L-丙氨酸基) 氯磷酸萘酯 (1摩尔当量) 作为氯磷酸酯。0.2摩尔当量的Cu (OC(O)CF₃)₂被用作催化剂。利用1.5摩尔当量的NEt₃作为碱。利用10mL的DME作为溶剂。反应在室温下在氮气下进行12小时。

[0269] 氨基磷酸酯化的2'脱氧-2'氟尿苷反应产物以35%的收率产生, 且包含1:5.3的R_p

对映体： S_p 对映体的比率。

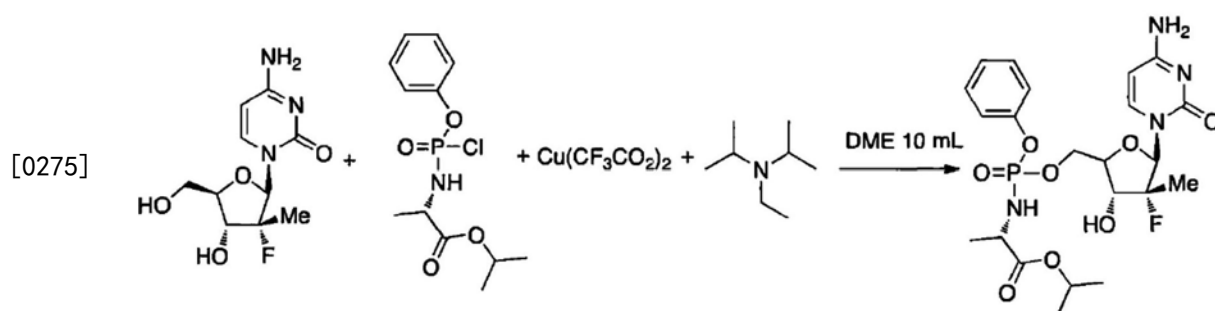
[0270] 在图5中陈述本实施例的反应方案及反应产物的HPLC光谱。

[0271] 实施例46

[0272] 使用上文陈述的实验程序,利用Boc吉西他滨(100mg)作为核苷且利用(异丙基-L-丙氨酸基)氯磷酸苯酯(1摩尔当量)作为氯磷酸酯。0.2摩尔当量的 $Cu(O-CF_3)_2$ 被用作催化剂。利用 NEt_3 (1.5当量)作为碱。利用50ml DME作为溶剂。反应在室温下在氮气下进行24小时。

[0273] 氨基磷酸酯化的吉西他滨反应产物以9%的收率产生,且包含1:9的 R_p 对映体: S_p 对映体的比率。

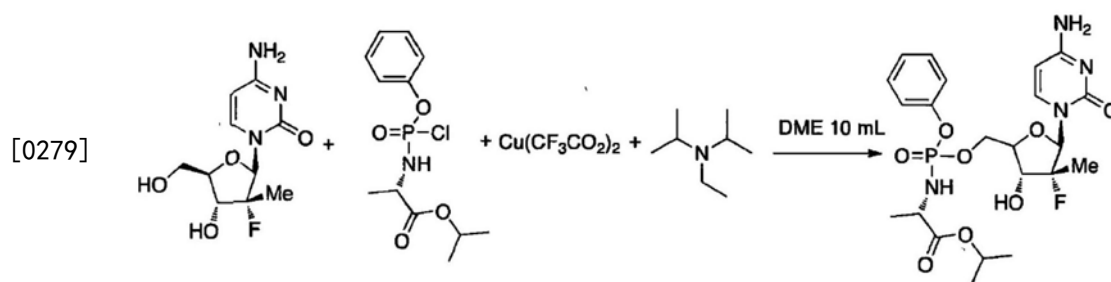
[0274] 在图6中陈述本实施例的反应方案及反应产物的HPLC光谱。



[0276] 实施例47

[0277] 使用上文陈述的实验程序,利用4-氨基-1-((2R,3R,4R,5R)-3-氟-4-羟基-5-(羟甲基)-3-甲基四氢呋喃-2-基)嘧啶-2(1H)-酮(100mg)作为核苷,且利用2摩尔当量的(异丙基-L-丙氨酸基)氯磷酸苯酯(150mg)作为氯磷酸酯。利用0.5摩尔当量的 $Cu(CF_3CO_2)_2$ (30mg)作为催化剂。利用1.5摩尔当量的DIPEA(55微升)作为碱,且利用10ml的DME作为溶剂。反应在室温下进行24小时。

[0278] 下文陈述本实施例的反应方案。



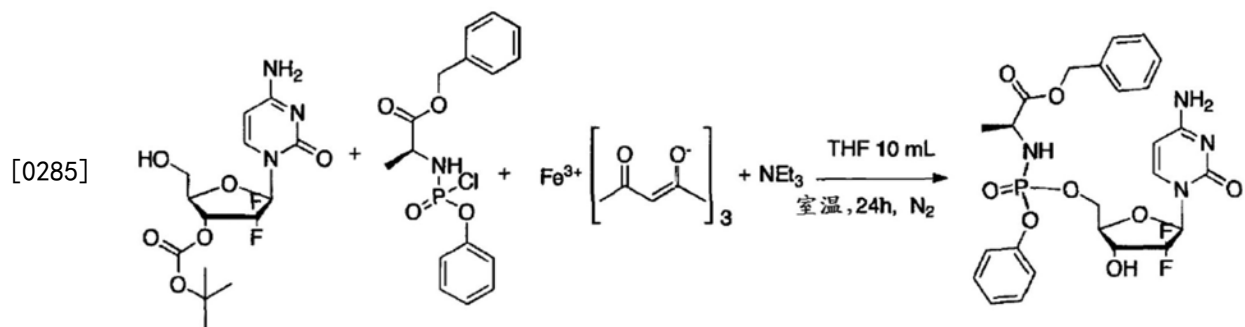
[0280] 氨基磷酸酯化的反应产物以20%的收率产生且包含1:66的 R_p 对映体: S_p 对映体的比率。

[0281] 在图7中陈述氨基磷酸酯化的反应产物的HPLC。

[0282] 实施例48

[0283] 使用上文陈述的实验程序,利用3'-boc吉西他滨(100mg)作为核苷,且利用2摩尔当量的(苄基-L-丙氨酸基)磷酰胺苯酯(150mg)作为氯磷酸酯。利用0.5摩尔当量的三(乙酰丙酮)铁III(56mg)作为催化剂。利用1.5摩尔当量的DIPEA(55微升)作为碱,且利用10ml的THF作为溶剂。反应在室温下在氮气下进行24小时。

[0284] 下文陈述本实施例的反应方案。



[0286] 氨基磷酸酯化的反应产物以45%的收率产生且包含3:1的 R_p 对映体: S_p 对映体的比率。

[0287] 在图8中陈述氨基磷酸酯化的反应产物的HPLC。

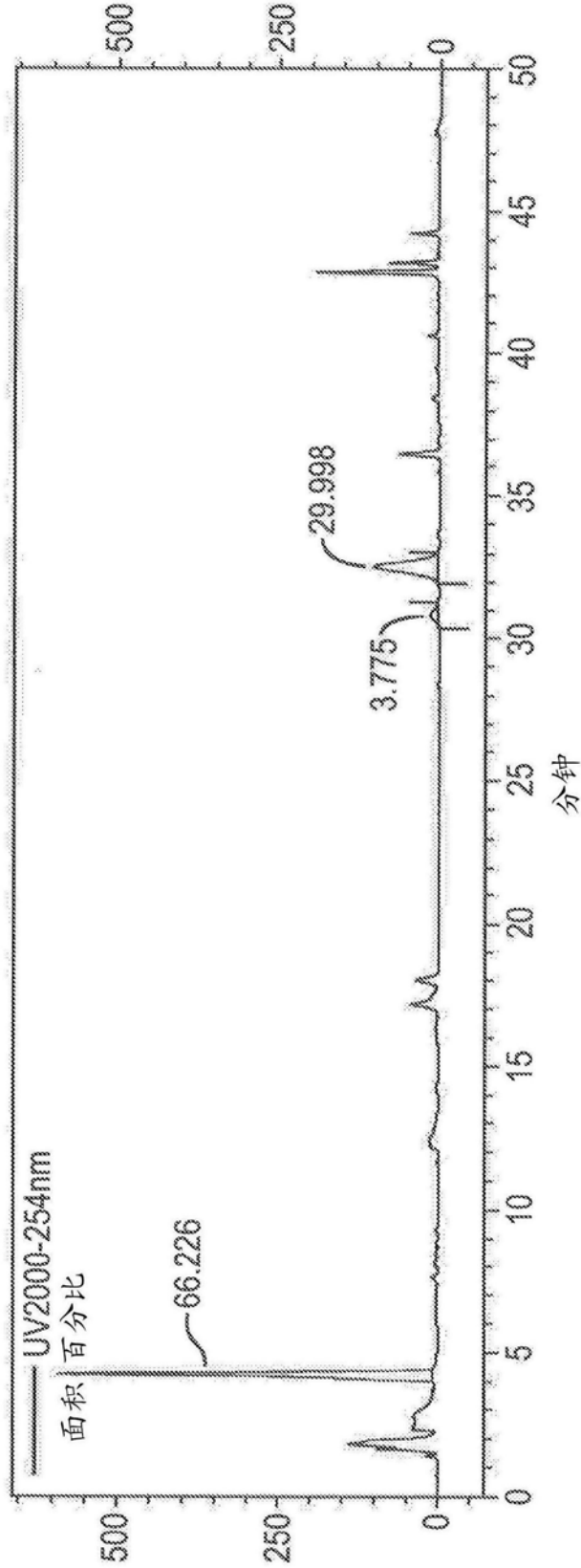


图1

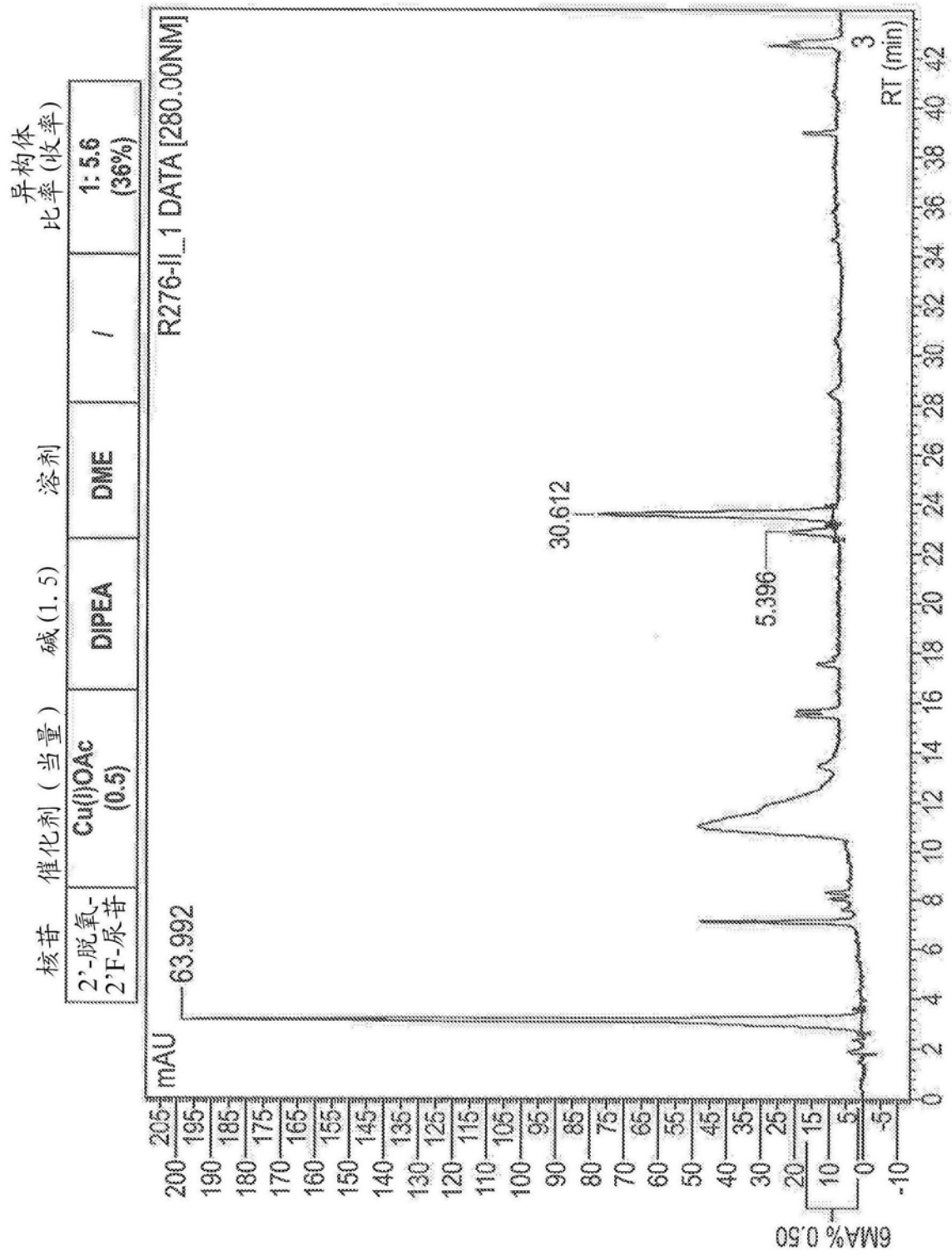


图2

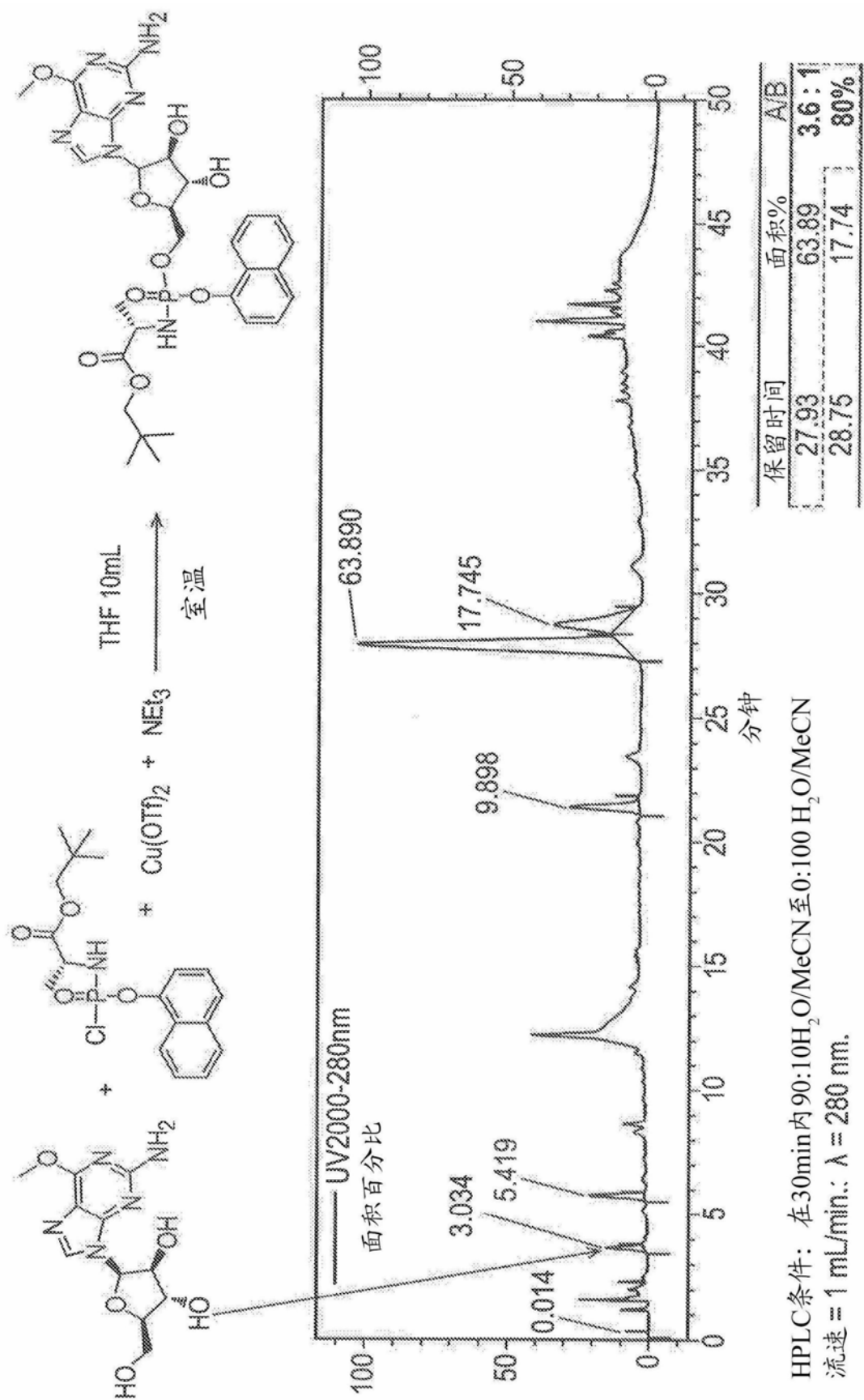


图3

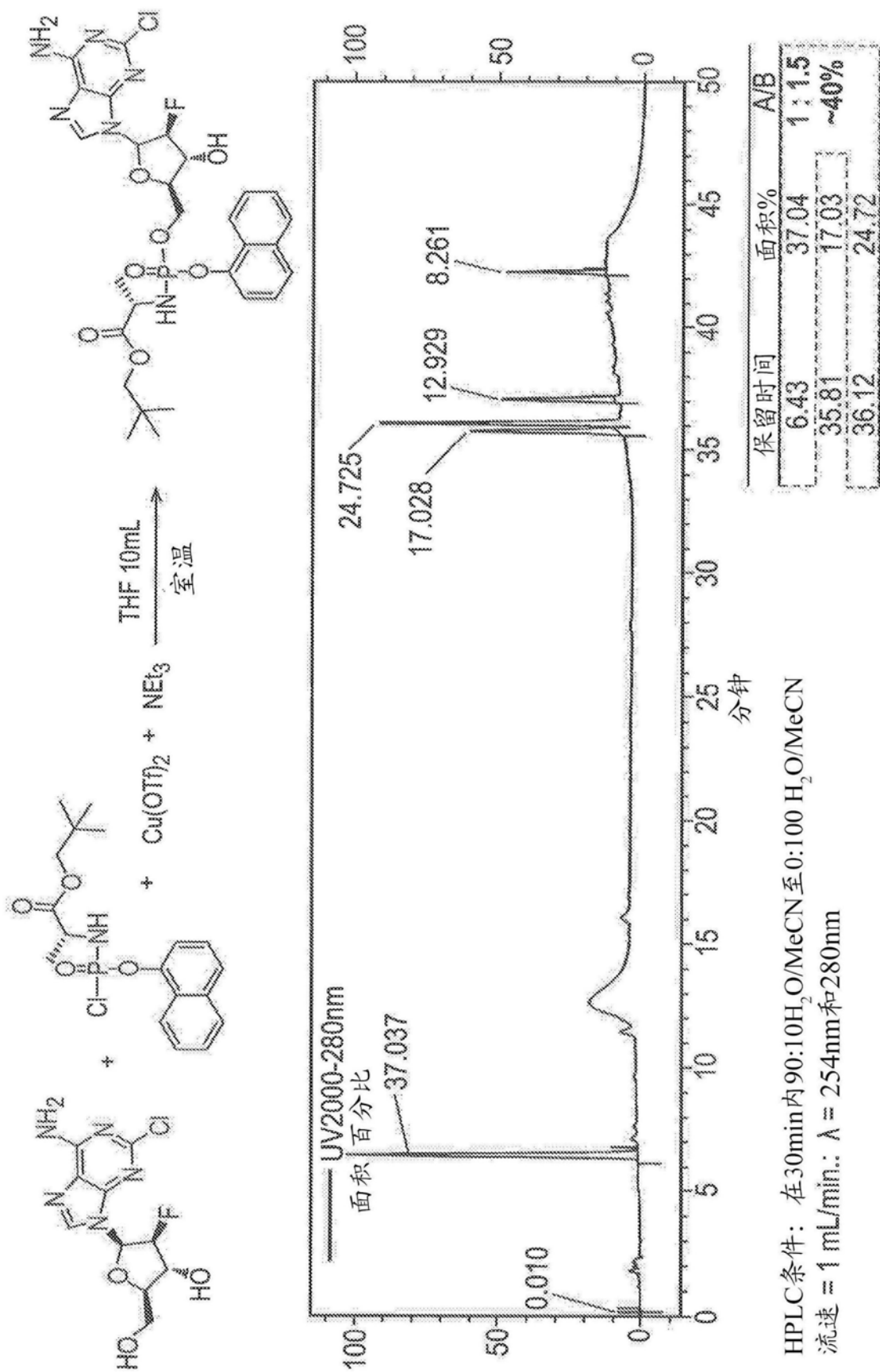


图4

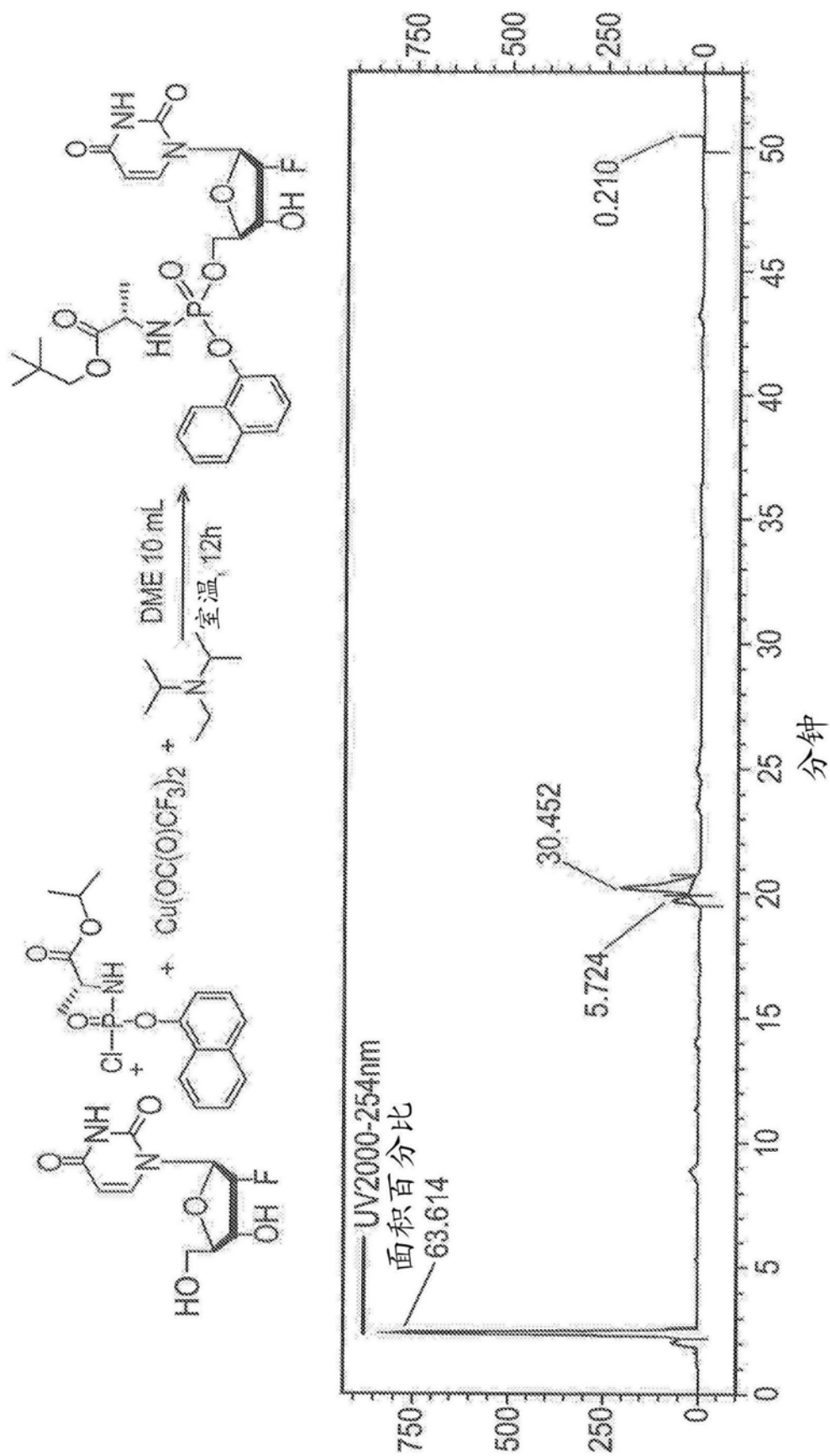


图5

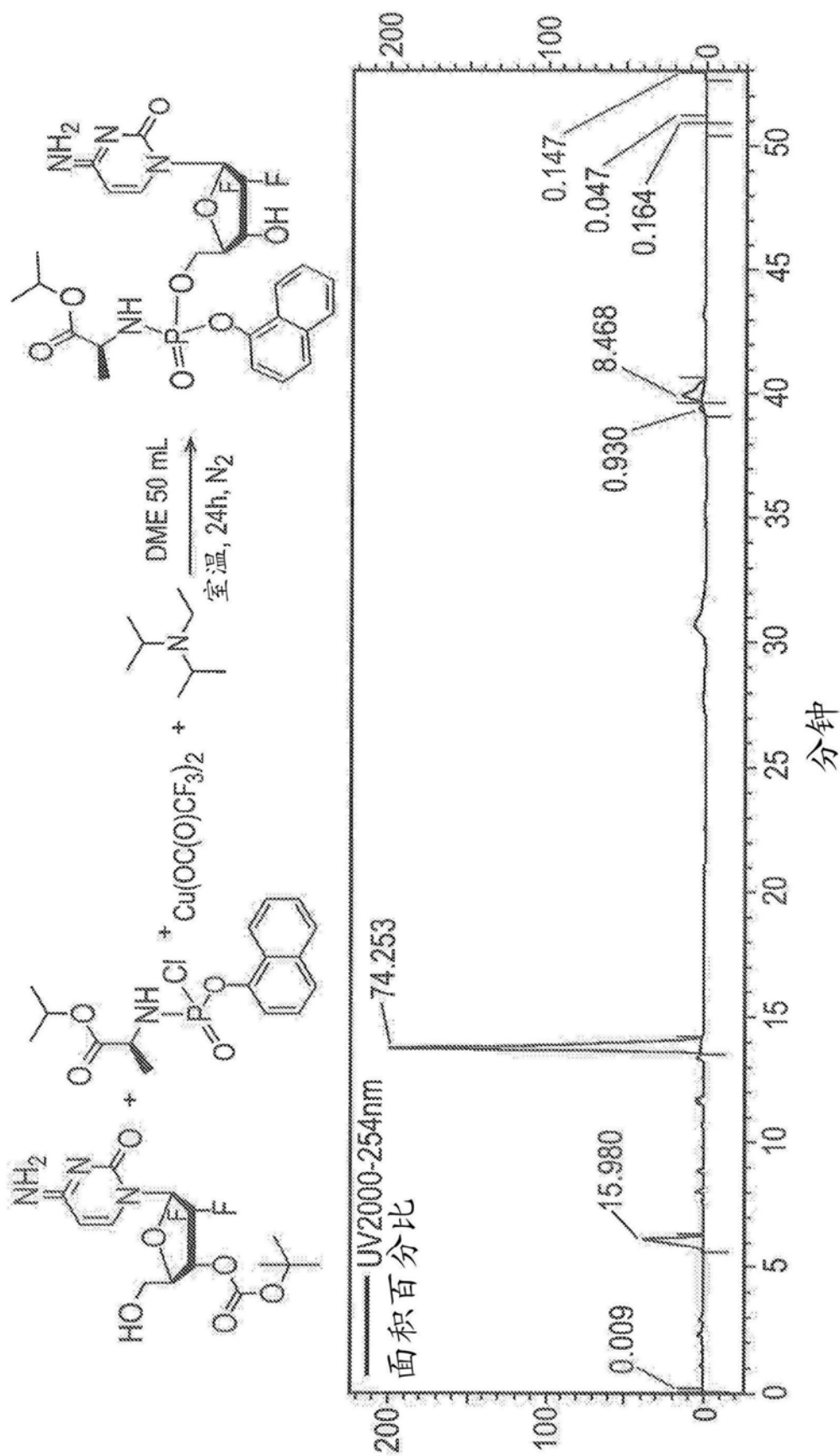


图6

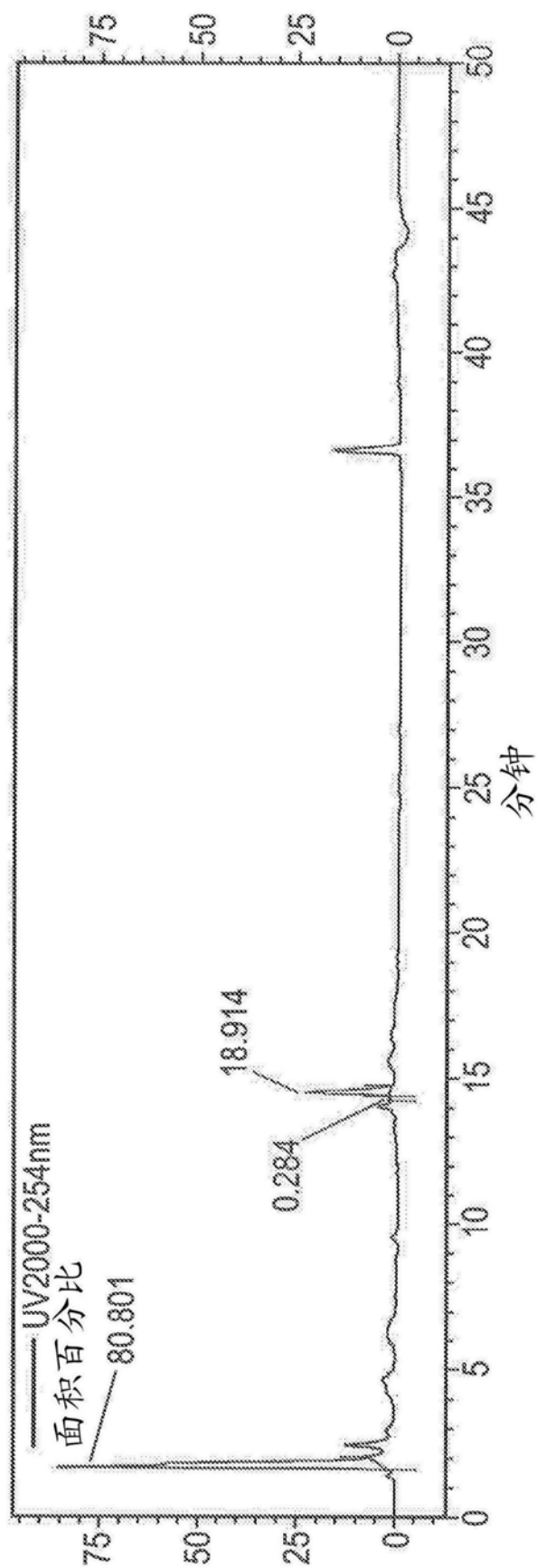


图7

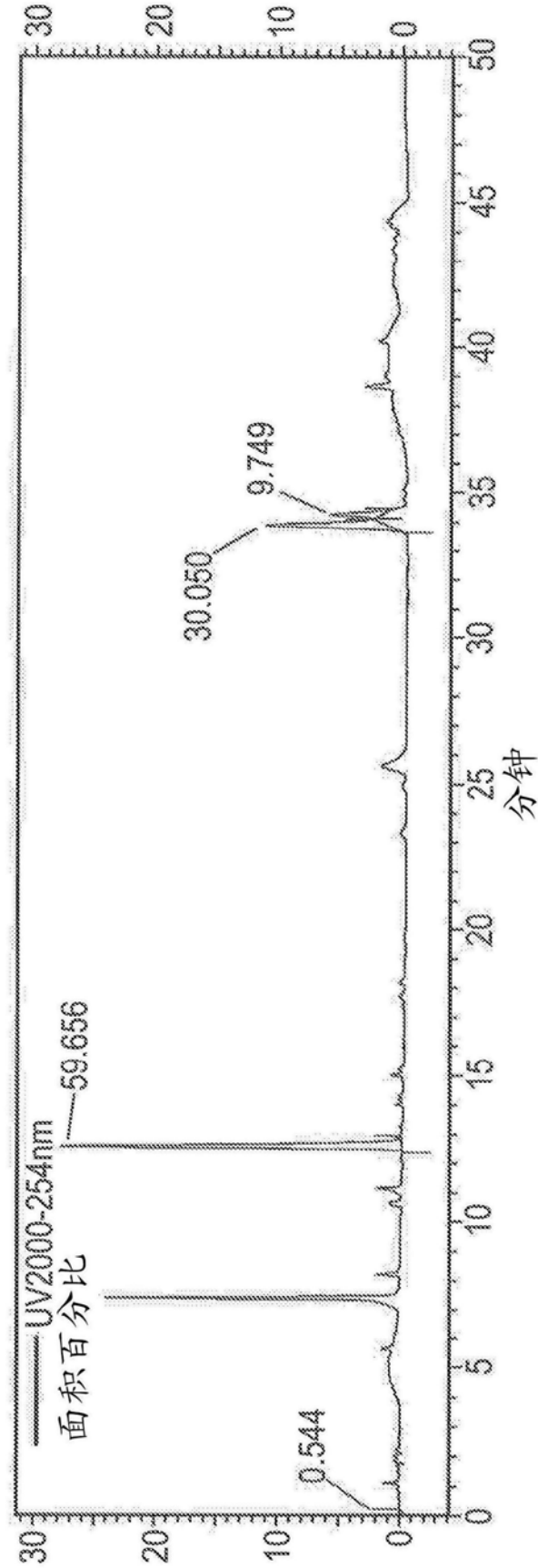


图8