201712014

(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 201712014 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：105125206 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 08 月 08 日

(51)Int. Cl.： *C07D473/34 (2006.01)* *A61K31/52 (2006.01)*

A61K31/664 (2006.01) *A61P31/18 (2006.01)*

(30)優先權：2015/08/10 美國 62/203,265

(71)申請人：默沙東藥廠 (美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：維可 佩佐 VACHAL, PETR (US)；雷伊姆 伊薩特 RAHEEM, IZZAT (US)；郭 志強 GUO, ZHIQIANG (US)；哈汀 提摩西 約翰 HARTINGH, TIMOTHY JOHN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 83 頁

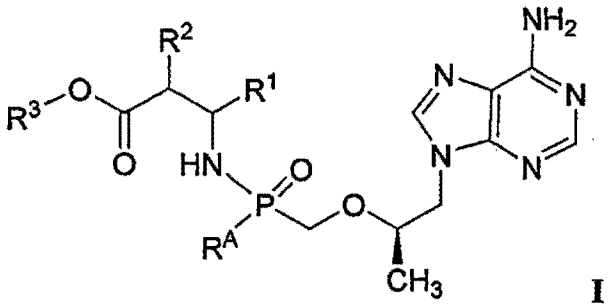
(54)名稱

抗病毒 β－胺基酸酯磷酸二醯胺化合物

ANTIVIRAL BETA-AMINO ACID ESTER PHOSPHODIAMIDE COMPOUNDS

(57)摘要

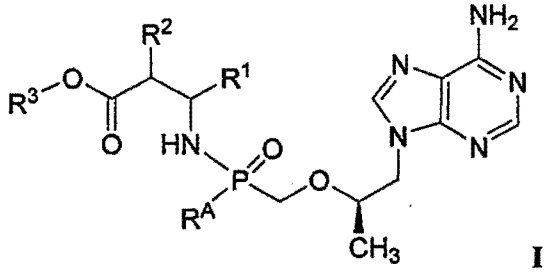
本發明提供式 I 化合物：



I

及其醫藥學上可接受之鹽，其用於抑制 HIV 反轉錄酶。該等化合物亦可用於預防或治療 HIV 感染及用於預防 AIDS、延緩 AIDS 之發病或進展及治療 AIDS。該等化合物及其鹽可用作醫藥組合物中之成分，視情況與其他抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合使用。

Compounds of Formula I:

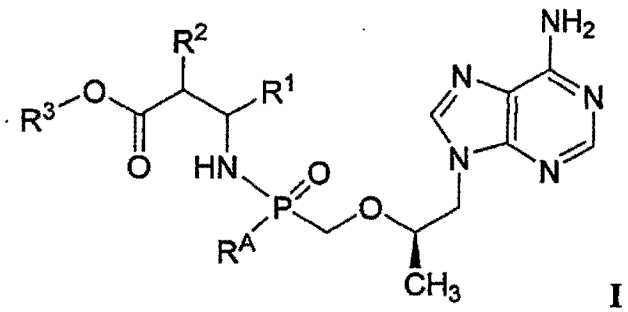


I

and their pharmaceutically acceptable salts are useful for the inhibition of HIV reverse transcriptase. The compounds may also be useful for the prophylaxis or treatment of infection by HIV and in the prophylaxis, delay in the onset or progression, and treatment of AIDS. The compounds and their salts can be employed

as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antiviral agents, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

特徵化學式：



I

201712014

發明摘要

※ 申請案號：105125206

※ 申請日：105. 8. -8

※IPC 分類：C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/52, 31/664 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

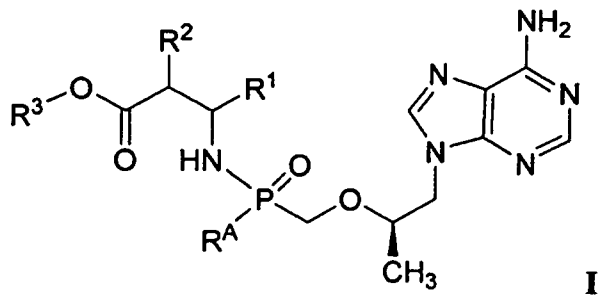
【發明名稱】

抗病毒β-胺基酸酯磷酸二醯胺化合物

ANTIVIRAL BETA-AMINO ACID ESTER PHOSPHODIAMIDE COMPOUNDS

【中文】

本發明提供式I化合物：

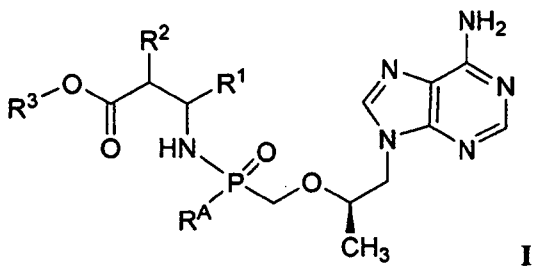


I

及其醫藥學上可接受之鹽，其用於抑制HIV反轉錄酶。該等化合物亦可用於預防或治療HIV感染及用於預防AIDS、延緩AIDS之發病或進展及治療AIDS。該等化合物及其鹽可用作醫藥組合物中之成分，視情況與其他抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合使用。

【英文】

Compounds of Formula I:



I

and their pharmaceutically acceptable salts are useful for the inhibition of HIV reverse transcriptase. The compounds may also be useful for the prophylaxis or treatment of infection by HIV and in the prophylaxis, delay in the onset or progression, and treatment of AIDS. The compounds and their salts can be employed as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antiviral agents, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

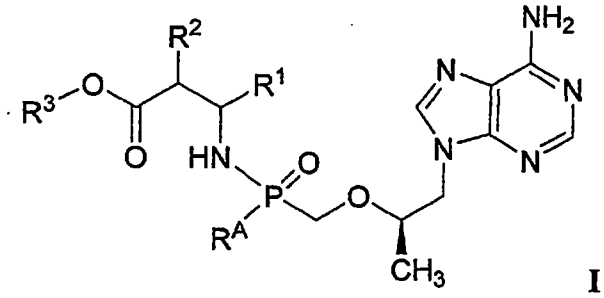
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【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

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】

抗病毒β-胺基酸酯磷酸二醯胺化合物

ANTIVIRAL BETA-AMINO ACID ESTER PHOSPHODIAMIDE COMPOUNDS

【先前技術】

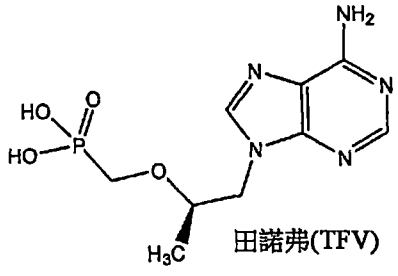
命名為人類免疫缺乏病毒(HIV)的反轉錄病毒，尤其稱為1型HIV (HIV-1)及2型HIV (HIV-2)之病毒株，在病源學上已與稱為後天免疫缺乏症候群(AIDS)之免疫抑制疾病有關聯。HIV血清反應陽性的個體最初無症狀，但通常出現AIDS相關複合症(ARC)，隨後導致AIDS。受感染之個體呈現嚴重免疫抑制，使其極易衰弱且最終導致致命性機會感染。HIV被宿主細胞複製需要將病毒基因組整合至宿主細胞之DNA中。由於HIV為反轉錄病毒，因此HIV複製週期需要經稱為反轉錄酶(RT)之酶將病毒RNA基因組轉錄成DNA。

反轉錄酶具有三種已知之酶功能：該酶充當RNA依賴性DNA聚合酶、核糖核酸酶及DNA依賴性DNA聚合酶。就其作為依賴於RNA之DNA聚合酶的作用而言，RT轉錄病毒RNA之單股DNA複本。作為核糖核酸酶，RT破壞原始病毒RNA且釋放剛由原始RNA產生之DNA。在病毒RNA依賴性聚合過程中，RT之核糖核酸酶活性為移除RNA並保留聚嘌呤段用於起始DNA依賴性聚合所必需的。作為DNA依賴性DNA聚合酶，RT用第一DNA股作為模板產生第二互補DNA股。該兩條股形成雙股DNA，藉由HIV整合酶整合至宿主細胞基因組中。

已知，抑制HIV RT之酶功能的化合物將在受感染細胞中抑制HIV

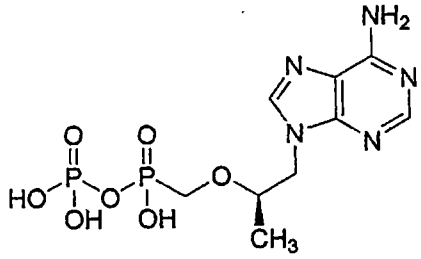
複製。此等化合物用於治療人類HIV感染。存在兩類RT抑制劑：一種為非核苷活性位點競爭性RT抑制劑(NNRTI)，諸如依法韋侖(efavirenz) (EFV)、奈韋拉平(nevirapine) (NVP)、依曲韋林(etravirine) (ETR)及利匹韋林(rilpivirine) (RPV)；另一種為活性位點RT抑制劑，其包括共同稱為NRTI之核苷反轉錄酶抑制劑(NsRTI)及核苷酸反轉錄酶抑制劑(NtRTI)。NsRTI之實例包括3'-疊氮基-3'-脫氧胸苷(AZT)、2',3'-二脫氧腺苷(ddI)、2',3'-二脫氧胞苷(ddC)、2',3'-二脫氫-2',3'-二脫氧胸苷(d4T)、2',3'-二脫氧-3'-硫胞苷(3TC)、阿巴卡韋(abacavir)及安卓西他賓(emtricitabine)。NtRTI之實例包括田諾弗(tenofovir) (TFV，亦稱為PMPA，9-(2-膦醯基-甲氧基丙基)腺嘌呤)、反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(tenofovir disoproxil fumarate) (VIREAD®，美國專利第5977089號，美國專利第5935946號)及反丁烯田諾弗艾拉酚胺(tenofovir alafenamide fumarate) (美國專利第7390791, 8,754,065號)。

TFV屬於稱為核苷酸類比反轉錄酶抑制劑(NRTI)之類別的HIV抗反轉錄病毒(ARV)。田諾弗為單膦酸酯：

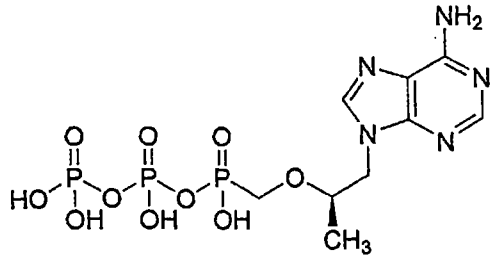


田諾弗(TFV)

為細胞所吸收後，TFV首先藉由單磷酸腺苷激酶轉化為田諾弗-單磷酸(TFV-MP)，接著藉由5'-核苷二磷酸鹽激酶轉化為活性抗病毒田諾弗-二磷酸鹽(TFV-DP)。



田諾弗-單磷酸(TFV-MP)



田諾弗-二磷酸鹽(TFV-DP)

TFV-DP藉由與天然基質(去氧腺苷三磷酸)競爭來抑制HIV DNA合成，藉由HIV反轉錄酶併入互補DNA股中；在併入後，由於缺乏用於後續添加核苷酸必需之3'-羥基，因此TFV充當鏈終止劑。TFV具有不佳的細胞滲透性且因此生物可用性為有限的。反丁烯二酸替諾福韋雙索酯(TDF)經審批通過用於治療HIV感染，且商標名為VIREAD™由Gilead出售。該酯前藥在口服投藥後改良細胞滲透性及吸收率，前部分在吸收之後迅速分裂，得到父代TFV。因此，TFV之循環水平比TDF之循環水平高出許多。反丁烯田諾弗艾拉酚胺(TAF)為USFDA當前審批通過之作為與其他ARV組合用於治療HIV感染之GENVOYA®、ODEFSEY®及DESCOVY®醫藥產品中的活性成分。

儘管前述藥物中之每一者有效地治療HIV感染及AIDS，但仍需要研發包括其他RT抑制劑之其他HIV抗病毒藥物。具體問題為對於已知抑制劑具有耐藥性的突變HIV病毒株之發展。使用RT抑制劑治療AIDS常導致對抑制劑較不敏感之病毒。此耐藥性通常由出現在pol基因之反轉錄酶片段中之突變導致。持續使用抗病毒化合物來預防HIV感染將必然導致新型耐藥性HIV病毒株的出現。因此，尤其需要有效地針對突變型HIV病毒株之新型RT抑制劑。

【發明內容】

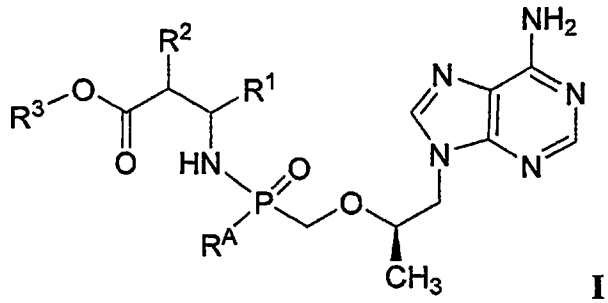
本發明係關於田諾弗之β-胺基酸酯磷酸二醯胺前藥及其抑制核苷酸反轉錄酶之用途。除該等化合物抑制HIV反轉錄酶之用途以外，本發明亦係關於該等化合物用於預防HIV感染、治療HIV感染，及預防、治療及/或延緩AIDS及/或ARC發病或進展之用途。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明係關於結構式I之化合物：



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

R[1]及**R**[2]各自獨立地選自以下各者：(a) H，(b) -C_{1-4}烷基，(c)經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2或-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(d) -CH_2-苯基，(e) -CH_2-酚，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(g) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(h) -CH_2-1*H*-吲哚，(i) -CH_2-咪唑，(j)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(k)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

R[3]為

(a) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{10a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$、-C_{3-6}環烷基或螺-C_{3-6}環烷基之取代基取代的-C_{1-10}烷基，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-8}環烷基，

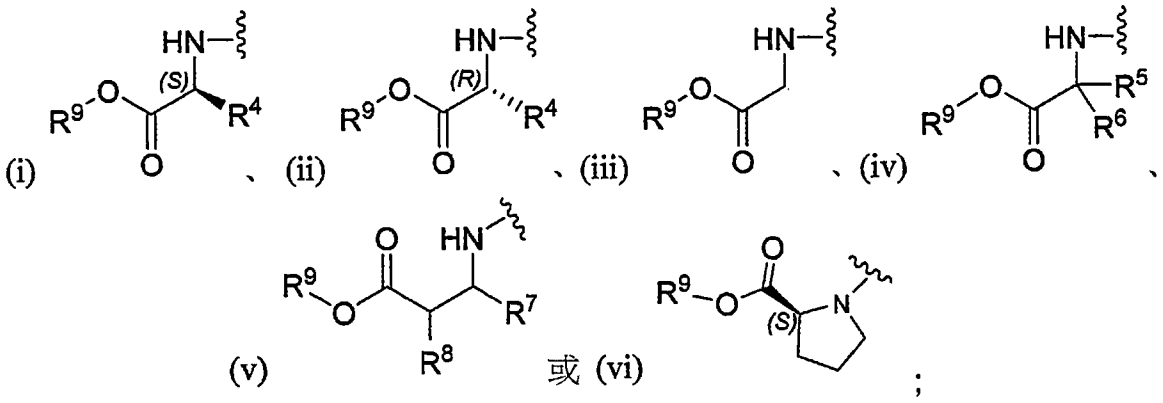
(d) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的芳基，

(e) -C_{1-5}烷基-X-C_{1-5}烷基，其中X為O、S或NH，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜芳基，或

(g) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜環；

$\mathbf{R^A}$為式(i)之L-胺基酸酯殘基、式(ii)之D-胺基酸酯殘基、式(iii)之甘胺酸酯殘基、式(iv)之經偕位二取代之胺基酸酯殘基、式(v)之β胺基酸酯殘基或式(vi)之L-脯胺酸酯殘基：



(i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v)或(vi)；

$\mathbf{R^4}$為(a) -C_{1-4}烷基，(b) 經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2、-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(c) -CH_2-苯基，(d) -CH_2-酚，(e) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(g) -CH_2-1*H*-吲哚，(h) -CH_2-咪唑，(i)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(j)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$各自獨立地選自以下各者：(a) -C_{1-4}烷基，(b) 經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2、-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(c) -CH_2-苯基，(d) -CH_2-酚，(e) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(g) -CH_2-1*H*-吲哚，(h) -CH_2-咪唑，(i)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(j)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

或$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$與其所連接之碳一起形成-C_{3-6}環烷基或4員至6員雜環；

$\mathbf{R^7}$及$\mathbf{R^8}$各自獨立地選自以下各者：(a) H，(b) -C_{1-4}烷基，(c)經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2或-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(d) -CH_2-苯基，(e) -CH_2-酚，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(g) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(h) -CH_2-1*H*-吲哚，(i) -CH_2-咪唑，(j)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(k)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

$\mathbf{R^9}$為

(a) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{10b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{3-6}環烷基或螺-C_{3-6}環烷基之取代基取代的-C_{1-10}烷基，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-8}環烷基，

(d) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的芳基，

(e) -C_{1-5}烷基-X-C_{1-5}烷基，其中X為O、S或NH；

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜芳基，或

(g) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜環；

$\mathbf{R^{10a}}$及$\mathbf{R^{10b}}$各自獨立地選自-H或-C_{3-6}環烷基；

$\mathbf{R^{11}}$及$\mathbf{R^{12}}$各自獨立地選自-H、-C_{1-3}烷基或-C_{3-6}環烷基；

$\mathbf{R^{13}}$及$\mathbf{R^{14}}$各自獨立地選自-H、-C_{1-3}烷基或-C_{3-6}環烷基；且

$\mathbf{R^{15a}}$及$\mathbf{R^{15b}}$各自獨立地選自-H、-C_{1-3}烷基或-C_{3-6}環烷基。

在本發明之一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在本文中稱作式I-i化合物，其中R^A為式(i)。

在本發明之一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在本文中稱作式I-ii化合物，其中$\mathbf{R^A}$為式(ii)。

在本發明之一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在本文中稱作式I-iii化合物，其中$\mathbf{R^A}$為式(iii)。

在本發明之一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在

本文中稱作式I-iv化合物，其中$\mathbf{R^A}$為式(iv)。

在本發明之一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在本文中稱作式I-v化合物，其中$\mathbf{R^A}$為式(v)。

在本發明之一實施例中，式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽在本文中稱作式I-vi化合物，其中$\mathbf{R^A}$為式(vi)。

在本發明之**實施例1**中為式I、I-i、I-ii、I-iii、I-iv、I-v或I-vi化合物，或實施例2、2a、3、4、5、6、6a或7或其一類別之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$為H或-C_{1-4}烷基且$\mathbf{R^2}$為H或-C_{1-4}烷基。在其一類別中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$中之一者為H，且另一者為H或-C_{1-4}烷基；及在其子類中，$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$中之一者為H，且另一者為-C_{1-4}烷基，例如甲基或異丙基。

在本發明之**實施例2**中為式I、I-i、I-ii、I-iii、I-iv、I-v或I-vi化合物或實施例1之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；其中$\mathbf{R^3}$為

(a) -C_{1-8}烷基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-CH_2CH_2SH、-$CH_2CH_2CH_2SH$、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-6}環烷基，

(d) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的苯基或萘基，

(e) -$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的吡啶基，或

(g) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-

OR^{15a}、-SH、$-NR^{11}R^{12}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。

在稱作實施例2a的實施例2之一類別中，$\mathbf{R^3}$為$-C_{1-8}$烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，且在其子類中，$\mathbf{R^3}$為$-C_{3-8}$烷基，例如異丙基。

在本發明之**實施例3**中為式I、I-i或I-ii化合物或實施例1、2或2a之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^4}$為$-C_{1-4}$烷基且在其子類中R^4為$-CH_3$。

在本發明之**實施例4**中為式I或式I-iv化合物，或實施例1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$各自獨立地選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-C_3$烷基或$-C_4$烷基。在實施例4之另一類別中，$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-C_3$烷基或$-C_4$烷基之相同的原子部分；且在其子類中，$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為$-CH_3$。

在本發明之**實施例5**中為式I或式I-v化合物，或實施例1或2之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^7}$為H或$-C_{1-4}$烷基且$\mathbf{R^8}$為H或$-C_{1-4}$烷基。在其一類別中，$\mathbf{R^7}$及$\mathbf{R^8}$中之一者為H，且另一者為H或$-C_{1-4}$烷基。

在本發明之**實施例6**中為式I、I-i、I-ii、I-iii、I-iv、I-v或I-vi化合物，或實施例1、2或2a之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^9}$為

(a) $-C_{1-8}$烷基、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2SH$、$-CH_2CH_2CH_2SH$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的$-CH_2-$苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的$-C_{3-6}$環烷基，

(d) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的苯基或萘基，

(e) -$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的吡啶基，或

(g) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的噠啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。

在稱作**實施例6a**的實施例6之一類別中，$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，且在其子類中，$\mathbf{R^9}$為-C_{3-8}烷基、環丁基、環戊基或環己基。

在本發明之**實施例7**中為式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^2}$為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^3}$為

(a) -C_{1-8}烷基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-CH_2CH_2SH、-$CH_2CH_2CH_2SH$、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-6}環烷基，

(d) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的苯基或萘基，

(e) -$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2SCH_3$、-

$CH_2CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15a}$、-SH、$-NR^{11}R^{12}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的吡啶基，或

(g) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15a}$、-SH、$-NR^{11}R^{12}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的噠啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基；

$\mathbf{R^4}$為$-C_{1-4}$烷基；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為選自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-C_3$烷基或$-C_4$烷基之相同部分；

$\mathbf{R^7}$為H或$-C_{1-4}$烷基，且R^8為H或$-C_{1-4}$烷基；

$\mathbf{R^9}$為

(a) $-C_{1-8}$烷基、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2SH$、$-CH_2CH_2CH_2SH$、$-CH_2CH_2NH_2$、$-CH_2CH_2CH_2NH_2$，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的$-CH_2-$苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的$-C_{3-6}$環烷基，

(d) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的苯基或萘基，

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的吡啶基，或

(g) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、$-OR^{15b}$、-SH、$-NR^{13}R^{14}$或$-C_{1-3}$烷基之取代基取代的噠啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基；

且其餘變量如式I所定義。

在本發明之**實施例8**中為式I、I-i、I-ii、I-iii、I-iv、I-v或I-vi化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$中之一者為H，且另一者為-C_{1-4}烷基；且

$\mathbf{R^3}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或$\mathbf{R^3}$為異丙基。

在本發明之**實施例9**中為具有式I或式I-i之實施例8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$\mathbf{R^4}$為-C_{1-4}烷基或$\mathbf{R^4}$為甲基；且

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或$\mathbf{R^9}$為-C_{3-8}烷基。

在本發明之**實施例10**中為具有式I或式I-i之實施例8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$\mathbf{R^4}$為-C_{1-4}烷基或$\mathbf{R^4}$為甲基；且

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或$\mathbf{R^9}$為-C_{3-8}烷基。

在本發明之**實施例11**中為具有式I或式I-iii之實施例8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或R^9為-C_{3-8}烷基。

在本發明之**實施例12**中為具有式I或式I-iv之實施例8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為選自-CH_3、-CH_2CH_3、-C_3烷基或-C_4烷基之相同的原子部分，或$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為-CH_3；且

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或R^9為-C_{3-8}烷基。

在本發明之**實施例13**中為式I或I-v化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中

$\mathbf{R^1}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^2}$為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^7}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^8}$為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^3}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或$\mathbf{R^3}$為異丙基；且

$\mathbf{R^9}$為C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或$\mathbf{R^9}$為-C_{3-8}烷基。

在本發明之**實施例14**中為具有式I或式I-vi之實施例8之化合物，或其醫藥學上可接受之鹽；其中

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基，或$\mathbf{R^9}$為-C_{3-8}烷基。

在本發明之**實施例15**中式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$中之一者為H，且另一者為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^3}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

$\mathbf{R^4}$為-CH_3；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為-CH_3；

$\mathbf{R^7}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^8}$為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

且其餘變量如式I所定義。

在本發明之**實施例16**中為式I化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$中之一者為H，且另一者為甲基或異丙基；

$\mathbf{R^3}$為-C_{3-8}烷基，或$\mathbf{R^3}$為異丙基；

$\mathbf{R^4}$為-CH_3；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$二者均為-CH_3；

$\mathbf{R^7}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^8}$為H或-C_{1-4}烷基；且

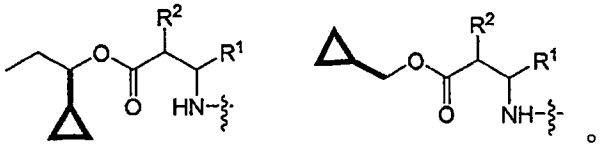
$\mathbf{R^9}$為-C_{3-8}烷基、環丁基、環戊基或環己基；

且其餘變量如式I所定義。

本文所提及之式I化合物涵蓋式I化合物及其所有實施例、類別及子類。本發明之化合物涵蓋式I化合物及其鹽(當此類鹽可能存在時)，包括醫藥學上可接受之鹽。

如本文所使用，「烷基」係指在指定範圍內具有指定數目之碳原子的支鏈及直鏈飽和脂族烴基團二者。舉例而言，術語「C_{1-10}烷基」意謂包括具有1、2、3、4、5、7、8、9或10個碳原子之所有有可能的異構體之直鏈或支鏈烷基，並包括如下各者中之每一者：癸基，壬基，辛基，庚基，己基及戊基，以及正、異、第二及第三丁基(丁基、*s*-丁基、*i*-丁基、*t*-丁基；Bu = 丁基(butyl)，統稱「-C_4烷基」)，正及異丙基(丙基、異丙基；Pr = 丙基，統稱「-C_3烷基」)，乙基(Et)及甲基(Me)。「C_{1-4}烷基」具有1、2、3或4個碳原子，且包括正、異、第二及第三丁基，正及異丙基，乙基及甲基中之每一者。

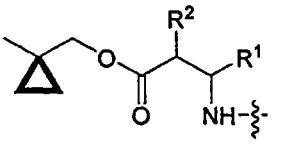
「環烷基」係指在指定範圍內具有指定數目之碳原子的經環化烷基環。因此，舉例而言，「C_{3-8}環烷基」涵蓋環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基中之每一者。「C_{3-6}環烷基」涵蓋環丙基、環丁基、環戊基及環己基中之每一者。當環烷基為式I化合物中之烷基上之取代基時，環烷基取代基可鍵合至烷基中之任何可供使用之碳。如下繪示-C_{3-6}環烷基取代基，其中取代基為粗體的環丙基：



。

「螺-C_{3-6}環烷基」係指鍵合至非封端碳原子之環烷基環，其中該

環烷基共用該非封端碳原子。螺-C_{3-6}環烷基涵蓋螺-環丙基、螺-環丁基、螺-環戊基及螺-環己基中之每一者。如下繪示螺-C_{3-6}環烷基取代基，其中該取代基為粗體的螺-環丙基：



。

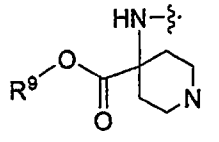
-C_{1-5}烷基-X-C_{1-5}烷基之實例包括(但不限於) $-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$或$-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$。

「芳基」係指(i)苯基、(ii) 其中至少一個環為芳族的9員或10員雙環、稠合羧基環系統及(iii) 其中至少一個環為芳族的11員至14員三環、稠合碳環系統。舉例而言，合適的芳基包括經取代及未經取代之苯基及經取代及未經取代之萘基。尤其受關注之芳基為未經取代或經取代之苯基。

「雜芳基」係指(i) 5員或6員雜芳環，該雜芳環含有1至4個獨立地選自N、O及S之雜原子，其中每一N視情況呈氧化物形式；及(ii) 9員或10員雙環稠環系統，其中(ii)之稠環系統含有1至6個獨立地選自N、O及S之雜原子，其中該稠環系統中之每一個環含有零個、一個或多於一個雜原子，至少一個環為芳族，每一N視情況呈氧化物形式，且在不為芳族之環中每一S視情況為S(O)或$S(O)_2$。舉例而言，合適的5員及6員雜芳族環包括吡啶基、3-氟吡啶、4-氟吡啶、3-甲氧吡啶、4-甲氧吡啶、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噠嗪基、三嗪基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、吡唑基、三唑基(亦即1,2,3-三唑基或1,2,4-三唑基)、四唑基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基(亦即1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-(呋呫基)，或1,3,4-異構體)、噁三唑基、噻唑基、異噻唑基及噻二唑基。舉例而言，合適的9員及10員雜雙環稠環系統包括苯并呋喃

基、吲哚基、吲唑基、嗪啶基、異苯并呋喃基、苯并哌啶基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、吆烯基、喹啉基、異喹啉基、異吲哚基、苯并哌啶基、苯并呋喃基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并三唑基、吲唑基、二氫吲哚基及異吲哚啉基。雜芳基類別包括未經取代或經取代之吡啶基或嘧啶基，且特定而言未經取代或經取代之吡啶基。

術語「雜環」係指(i) 飽和的4員至7員環化環及(ii)不飽和的非芳族4員至7員環化環(由碳原子及1至4個獨立地選自O、N及S之雜原子構成)。舉例而言，本發明範疇內的雜環包括吖丁啶基、哌啶基、嗎啉基、硫代嗎啉基、噻唑啶基、異噻唑啶基、噁唑啶基、異噁唑啶基、吡咯啶基、咪唑啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、吡唑啶基、六氫嘧啶基、噻嗪烷基、硫代氮雜環庚烷基(thiazepanyl)、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基及二氧雜環己烷基。本發明範疇內之4員至7員不飽和非芳族雜環之實例包括對應於前句所列之飽和雜環的單不飽和雜環，其中單鍵由雙鍵所置換(例如碳-碳單鍵由碳-碳雙鍵所置換)。雜環類別為4員至6員飽和單環，其由碳原子及1或2個雜原子構成，其中該等雜原子選自N、O及S。4員至6員雜環之實例包括(但不限於)吖丁啶基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、及四氫硫代哌喃基，且其子類為哌啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。如下繪示其接合在一起形成雜環之$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$：



。

就分子上的取代基而言，「偕位」或「成對」係指在一個碳上的可相同或不同的兩個取代基。

應理解，適於本發明之特定環及環系統不限於前述段落所列之

環。此等環及環系統僅為代表性的。

由於可經一般技術者辨識，因此本發明之某些化合物可作為互變異構體存在。此等化合物之全部互變異構形式不論個別地經分離或呈混合物形式均在本發明之範疇內。舉例而言，在雜芳環上允許存在-OH取代基且酮-烯醇互變異構為可能的情形中，應理解取代基實際上可全部或部分以側氧基(=O)形式存在。

「穩定」化合物為可製備及分離的化合物且其結構及特性保持或可基本上保持不變持續足以允許將化合物用於本文所述之目的的時間段(例如向個體治療或預防性投與)。本發明之化合物限於式I及其實施例所涵蓋的穩定化合物。舉例而言，如式I中定義之某些部分可未經取代或經取代，且後者旨在涵蓋該部分在化學上可能並產生穩定化合物之取代模式(亦即，取代基之數目及種類)。

每一式I化合物由胺基酸酯磷酸二醯胺構成，該胺基酸酯磷酸二醯胺在將核鹼基與磷酸二醯胺(如式I所示)連接之烷基醚鍵聯基團中具有明確(R)對掌性中心，並取決於所選擇之取代基而可具有一或多個其他對掌性中心。舉例而言，本文之實例6至實例28中之每一者亦具有不對稱磷中心。因此，式I化合物可具有多個對掌性中心(亦稱作不對稱或立體對稱中心)。本發明涵蓋在磷不對稱中心處及任何其他的不對稱中心處具有(R)或(S)立體組態之化合物，其可存在於式I化合物及其立體異構混合物中。

本發明包括個別非對映異構體，具體而言為差向異構體，亦即具有相同化學式但在單原子周圍具有不同空間排列之化合物。本發明亦包括所有比率之非對映異構體混合物，具體而言為差向異構體混合物。本發明之實施例亦包括富含51%或多於51%之差向異構體中之一者的差向異構體混合物，包括(例如) 60%或多於60%、70%或多於70%、80%或多於80%、或90%或多於90%之差向異構體中之一者。單

差向異構體為較佳的。個別或單差向異構體係指藉由對掌性合成及/或用通常已知之分離及純化技術所獲得之差向異構體，且該差向異構體可為100%的酮差向異構體或可含有少量(例如10%或少於10%)的相反差向異構體。因此，個別純形式之非對映異構體為本發明之主題，為呈左旋及右旋對映體之對映異構純形式、外消旋物形式及兩種非對映異構體的全部比率之混合物形式。在順/反異構的情形中，本發明包括順形式及反形式兩者以及全部比率的此等形式之混合物。

若需要，可以藉由慣用方法(例如藉由層析法或結晶)分離混合物、藉由使用立體化學性均勻的起始物質合成或藉由立體選擇性合成來進行個別立體異構體之製備。可視情況在分離立體異構體之前進行衍生作用。可在式I化合物合成期間以中間步驟進行或可對最終外消旋產物進行立體異構體之混合物的分離。絕對立體化學可藉由衍生之結晶產物或結晶中間物的X-射線結晶學(必要時)使用含有已知組態之立體對稱中心之試劑加以確定。或者，可藉由振動圓二色性(VCD)光譜學分析測定絕對立體化學。本發明包括全部此類異構體以及此類外消旋物、對映異構體、非對映異構體及互變異構體及其混合物的鹽、溶劑合物(其包括水合物)及溶劑化鹽。

式I化合物中的原子可展現其天然同位素豐度，或一或多種原子可人工富集原子數相同但原子質量或質量數與自然界中主要存在之原子質量或質量數不同的特定同位素中。本發明意圖包括式I化合物之所有合適的同位素變體；例如，不同同位素形態之氫(H)包括氕(^{1}H)及氘(^{2}H)。氕為自然界中存在之主要氫同位素。增濃氘可獲得某些治療優勢，諸如增加活體內半衰期或減少劑量需求，或可提供適用作表徵生物樣品之標準物的化合物。式I之同位素增濃化合物無需過度實驗即可藉由熟習此項技術者熟知的習知技術或藉由與本文之流程及實例中所述類似的製程使用適當同位素增濃試劑及/或中間物來製備。

化合物可以醫藥學上可接受之鹽的形式投與。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指生物或其他方面沒有不合需要之鹽(例如對其接受者既無毒性，其他方面又無害)。由於式I化合物按照定義含有至少一個鹼基，因此本發明包括相應的醫藥學上可接受之鹽。當式I化合物含有一或多個酸基時，本發明亦包括相應的醫藥學上可接受之鹽。因此，根據本發明，含有酸基(例如，-COOH)之式I化合物可用作(例如(但不限於))鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或銨鹽。此類鹽之實例包括(但不限於)鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與胺或有機胺(諸如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或胺基酸)之鹽。含有一或多個鹼基(亦即可經質子化之基團)的式I化合物可根據本發明以其無機或有機酸酸加成鹽的形式使用，例如(但不限於)如下酸之加成鹽：氯化氫、溴化氫、磷酸、硫酸、硝酸、苯磺酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二硫酸、草酸、乙酸、三氟乙酸、酒石酸、乳酸、柳酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、丁二酸、庚二酸、反丁烯二酸、順丁烯二酸、蘋果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡萄糖酸、抗壞血酸、異菸酸、檸檬酸、己二酸等。若式I化合物分子中同時含有酸基及鹼基，則除所提及之鹽形式以外，本發明亦包括內鹽或甜菜鹼(兩性離子)。可藉由熟習此項技術者已知的慣用方法，例如藉由與有機或無機酸或鹼在溶劑或分散劑中組合，或藉由與其他鹽陰離子交換或陽離子交換，自式I化合物獲得鹽。本發明亦包括式I化合物的全部鹽，其由於低生理學相容性而不適於直接用於藥劑中，但其可(例如)用作化學反應之中間物或用於製備醫藥學上可接受之鹽。

此外，本發明化合物可以非晶形式及/或一或多種結晶形式存在，且因而式I化合物的全部非晶形及結晶形式及其混合物欲包括於本發明之範疇內。另外，本發明之一些化合物可與水(亦即水合物)或常見有機溶劑形成溶劑合物。本發明之化合物的此類溶劑合物及水合

物(具體而言為醫藥學上可接受之溶劑合物及水合物)連同非溶劑及無水形態之此等化合物亦涵蓋在式I定義的化合物及其醫藥學上可接受之鹽之範疇內。

本發明涵蓋由式I化合物或為其鹽之化合物構成的任何組合物，例如包括(但不限於)由與一或多個其他分子及/或離子組份(可稱作「共晶體」)締合之該化合物構成的組合物。如本文所使用之術語「共晶體」係指固相(可為或可不為結晶體)，藉由非離子交互(包括但不限於氫鍵、偶極子與偶極子交互、偶極子與四極交互或分散體力(凡得瓦爾力(van der Waals))，其中兩個或更多個不同分子及/或離子組份(通常以化學計量比率)組合在一起。在相異組份之間不存在質子轉移，且固相即不是單鹽也不是溶劑合物。共晶體之論述可參見(例如) S. Aitipamula等人，*Crystal Growth and Design*，2012，12 (5)，第2147至2152頁。

更確切而言，參考本發明，共晶體由式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及生物或其他方面沒有不合需要(例如對其接受者既無毒性，其他方面又無害)之一或多個非醫藥活性組份構成。可藉由化學領域中已知的慣用方法自式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽獲得共晶體。舉例而言，可藉由向化合物中添加所期望化學計量之酸或中性分子、添加適當溶劑來溶解並(例如)沈澱、凍乾或濃縮溶液從而獲得固體組合物製備由本發明之化合物構成的共晶體。共晶體可為(但不限於)一實施例，其中組合物由中性式I化合物(亦即，非鹽形式)及一或多個非醫藥活性組份構成；且在另一實施例中，共晶體組合物為結晶體。舉例而言，可藉由向式I化合物中添加所希望化學計量之酸或中性分子、添加適當溶劑並加熱來澈底溶解接著冷卻溶液並使結晶體生長來製備結晶體組合物。本發明亦包括本發明化合物之所有共晶體，其由於低生理學相容性而不適合直接用於醫藥中，但其可(例如)

用作化學反應之中間物或用於製備醫藥學上可接受之共晶體或鹽。

因此，本文所描述及所主張之式I化合物、其實施例及特定化合物涵蓋所有可能的醫藥學上可接受之鹽、立體異構體、互變異構體、實體形式(例如，非晶形式及結晶形式)、共晶體組合物、溶劑合物及水合形式及此類形式為可能的前述形式之任一組合。

本文所述之式I化合物為前藥。如下提供前藥之論述：(a) Stella, V. J.; Borchardt, R. T.; Hageman, M. J.; Oliyai, R.; Maag, H. 等人 *Prodrugs: Challenges and Rewards Part 1 and Part 2*; Springer，第726頁：New York, NY, USA,2007；(b) Rautio, J.; Kumpulainen, H.; Heimbach, T.; Oliyai, R.; Oh, D. 等人Prodrugs: design and clinical applications。*Nat. Rev. Drug Discov.* 2008, 7, 255；(c) T. Higuchi及V. Stella, A.C.S. Symposium Series第14期之*Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987)，及(d) *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche編，American Pharmaceutical Association及Pergamon Press。更確切而言，式I化合物(或其任何實施例及其醫藥學上可接受之鹽)為田諾弗之前藥變體，其為單膦酸鹽。式I化合物可細胞內(活體內或活體外)轉換為相應的單磷酸或田諾弗二磷酸鹽。藉由一或多個例如酶催化化學反應、代謝化學反應及/或自發化學反應(例如，溶劑分解)之機制，(諸如例如經由在血液中水解)可出現此轉換。雖然並不希望受任何具體理論所束縛，但通常將田諾弗二磷酸鹽理解為抑制HIV RT酶及在向個體投與式I化合物之後產生抗病毒活性之原因。

本發明之另一實施例為式I化合物，其中化合物或其鹽實質上呈純形式。如本文所使用，「實質上純」意謂適合地至少約60 wt.%，通常至少約70 wt.%，較佳地至少約80 wt.%，更佳地至少約90 wt.% (例如約90 wt.%至約99 wt.%)，甚至更佳地至少約95 wt.% (例如約95 wt.%至約99 wt.%，或約98 wt.%至100 wt.%)，且最佳地至少約99

wt.% (例如100 wt.%)含有式I化合物或其鹽的產物(例如與反應混合物分離獲得化合物或鹽之產物)由化合物或鹽組成。可使用諸如高效液相層析法及/或質譜或核磁共振(NMR)技術之標準分析方法測定化合物及鹽之純度水準。若採用一種以上分析方法且該等方法以實驗方式提供所測定純度水準的顯著差異，則以提供最高純度水準之方法為準。100%純度之化合物或鹽為如標準分析方法所測定不含可偵測雜質之化合物或鹽。關於具有一或多個不對稱中心且可以立體異構體之混合物形式存在的本發明化合物，實質上純化合物可為立體異構體的實質上純混合物或實質上純的個別立體異構體。

本文之式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽用於在活體外及活體內抑制HIV反轉錄酶及抑制HIV複製。更特定而言，式I化合物用於抑制HIV-1反轉錄酶之聚合酶功能。在下文實例29闡述之Viking分析中，本發明之實例的化合物之測試說明本發明化合物抑制依賴於RNA之HIV-1反轉錄酶之DNA聚合酶活性的能力。式I化合物亦可為針對HIV-2之適用試劑。本發明之實例1至實例28的化合物(包括A及B異構體)亦呈現針對HIV之抗藥形式(例如，NNRTI相關突變病毒株K103N及/或Y181C；NRTI相關突變病毒株M184V及M184I突變體)的活性。本發明亦涵蓋用於治療或預防HIV感染、抑制HIV反轉錄酶、治療、預防或延緩有需要之個體體內的AIDS發病之方法，其包含向該個體投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明進一步涵蓋用於治療或預防HIV感染、抑制HIV反轉錄酶、治療、預防或延緩AIDS發作於有需要之個體中之方法，其包含向個體投與與有效量之一或多種選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的其他抗HIV試劑組合的有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在此實施例內，抗HIV藥劑為選自由以下各者組成之群的抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、

HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV進入抑制劑及HIV成熟抑制劑。

本發明涵蓋包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物。本發明亦涵蓋包含有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，並進一步包含有效量之一或多種選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的其他抗HIV藥劑。在此實施例內，抗HIV藥劑為選自由以下各者組成之群的抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV進入抑制劑及HIV成熟抑制劑。

本發明化合物亦可用於抑制HBV反轉錄酶。因此，本發明亦涵蓋用於治療慢性B型肝炎之方法，該方法包含向個體投與有效量之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本發明亦涵蓋本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備用以治療或預防HIV感染、用於抑制HIV反轉錄酶或用於治療、預防或延緩AIDS發作於有需要之個體中之藥劑。

本發明之其他實施例包括如下各者：

(a) 一種醫藥組合物，其包含有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。

(b) 一種醫藥組合物，其包含藉由組合(例如，混合)有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑來製備的產物。

(c) (a)或(b)之醫藥組合物，其進一步包含有效量的一或多種選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的抗HIV藥劑。

(d) (c)之醫藥組合物，其中抗HIV藥劑係選自選自由以下各者組成之群的抗病毒中之一或多者：HIV蛋白酶抑制劑、核苷HIV反轉錄酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV

融合抑制劑、HIV進入抑制劑及HIV成熟抑制劑。

(e) 一種組合，其為(i)式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及(ii)選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的抗HIV藥劑；其中化合物及抗HIV藥劑各自以使組合有效抑制HIV反轉錄酶、用於治療或預防HIV感染或用於治療、預防或延緩AIDS發病或進展的量採用。

(f) (e)之組合，其中抗HIV藥劑為選自由以下各者組成之群的抗病毒：HIV蛋白酶抑制劑、核苷HIV反轉錄酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV進入抑制劑及HIV成熟抑制劑。

(g) 一種用於抑制有需要之個體體內HIV反轉錄酶之方法，其包含向該個體投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

(h) 一種用於預防或治療有需要之個體體內之HIV (例如，HIV-1)感染的方法，其包含向個體投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

(i) (h)之方法，其中式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽與有效量之至少一個選自由下列各者所構成之群的其他HIV抗病毒劑組合投與：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV融合抑制劑、HIV進入抑制劑及HIV成熟抑制劑。

(j) 一種用於預防、治療或延緩有需要之個體體內的AIDS發病或進展之方法，其包含向該個體投與有效量之式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

(k) (j)之方法，其中化合物與有效量之至少一種選自由以下各者組成之群的其他HIV抗病毒劑組合投與：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、核苷HIV反轉錄酶抑制

劑、HIV融合抑制劑、HIV進入抑制劑及HIV成熟抑制劑。

(l) 一種用於抑制有需要之個體體內的HIV反轉錄酶之方法，其包含向該個體投與(a)、(b)、(c)或(d)之醫藥組合物或(e)或(f)的組合。

(m) 一種用於預防或治療有需要之個體體內的HIV (例如，HIV-1)感染之方法，其包含向個體投與(a)、(b)、(c)或(d)之醫藥組合物或(e)或(f)之組合。

(n) 一種用於預防、治療或延遲有需要之個體體內的AIDS發病或進展之方法，其包含向該個體投與(a)、(b)、(c)或(d)之醫藥組合物或(e)或(f)之組合。

本發明亦包括式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽(i)用於供下列各者使用、(ii)用於為下列各者提供藥物或(iii)用於製備供下列各者使用之藥物：(a) (例如，人體之)療法、(b)藥品、(c)抑制HIV反轉錄酶、(d)治療或預防HIV感染，或(e)治療、防治或延緩AIDS發病或進展。在此等用途中，本發明化合物可視情況與一或多種選自HIV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑的抗HIV藥劑組合使用。

本發明之其他實施例包括上文(a)至(n)中所述之醫藥組合物、組合及方法以及前述段落中所述之用途(i) ((a)至(e))至(iii) ((a)至(e))，其中所用本發明化合物為具有上文所述之實施例、態樣、類別、子類或特徵中之一者的化合物。在所有此等實施例中，可視情況以醫藥學上可接受之鹽的形式使用化合物。

本發明之其他實施例包括前述段落中所述的醫藥組合物、組合、方法及用途中之每一者，其中採用的本發明化合物或其鹽實質上純。關於包含式I化合物或其鹽及醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之一或多種賦形劑的醫藥組合物，應理解術語「實質上純」為係關於式I化合物或其鹽本身。

本發明之其他其他實施例包括上文(a)至(n)中所述之醫藥組合物、組合及方法以及上述之用途(i) ((a)至(e))至(iii) ((a)至(e))，其中所關注之HIV為HIV-1。因此，舉例而言，在醫藥組合物(d)中採用有效量之針對HIV-1的式I化合物且抗HIV藥劑為選自由以下各者組成之群的HIV抗病毒劑：HIV-1蛋白酶抑制劑、HIV-1反轉錄酶抑制劑、HIV-1整合酶抑制劑、HIV-1融合抑制劑、HIV-1進入抑制劑及HIV-1成熟抑制劑。式I化合物亦可為針對HIV-2之適用藥劑。

關於式I化合物的術語「投與(administration)」及其變化詞(例如「投與(administering)」化合物)意謂向需要治療或預防之個人提供化合物且包括自身投與及由另一個人向患者投與。當化合物與一或多種其他活性劑(例如用於治療或預防HIV感染或AIDS之抗病毒劑)組合提供時，將「投與」及其變化詞各自理解為包括同時或不同時供應化合物及其他藥劑。當組合之藥劑同時投與時，其可以單個組合物一起投與或其可各別地投與。

如本文所使用，術語「組合物」欲涵蓋包含指定成分之產物以及由指定成分組合產生的任何產物。適於納入醫藥組合物中之成分為醫藥學上可接受之成分，此意謂該等成分必須彼此相容且對其受體無害。

如本文所使用，術語「個體」或「患者」係指動物，較佳地哺乳動物，最佳地人類，其已為治療、觀測或實驗的目標。

如本文所使用，術語「有效量」意謂足以抑制HIV反轉錄酶、抑制HIV複製、在投與後發揮預防性作用及/或發揮治療作用的量。「有效量」之一個實施例為「治療有效量」，其為有效抑制HIV反轉錄酶、抑制HIV複製(前述中之任一者亦可在本文中稱為「抑制有效量」)、治療HIV感染、治療AIDS、延緩AIDS發病及/或減緩感染HIV患者之ARC或AIDS進展的化合物之量。「有效量」之另一實施例為

「預防有效量」，其為在未感染HIV個體體內有效地預防HIV感染或在感染HIV患者體內預防ARC或AIDS的化合物之量。應理解，有效量可同時為治療有效量(例如用於治療HIV感染)及預防有效量(例如用於預防或降低產生AIDS之風險)兩者。如本文所用之關於HIV病毒感染或AIDS之術語「預防」係指減小HIV感染或AIDS之可能性或嚴重程度。

在本發明之組合療法中，有效量可係指每一個別藥劑或整個組合，其中以組合投與之所有藥劑之量在一起為有效的，但在考慮到若單獨投與何種程度之該組份藥劑為有效的時，其中組合之組份藥劑可或可不單獨地以有效量形式存在。

在本發明之方法(亦即抑制HIV反轉錄酶、治療或預防HIV感染、抑制HIV複製、治療或預防AIDS、延緩AIDS發病或延緩或減緩AIDS進展)中，視情況呈鹽形式之本發明化合物可藉由使活性劑與藥劑作用部位接觸的方式投與。其可作為個別治療劑或與治療劑組合的形式藉由適於與藥劑組合使用的習知方式投與。其可單獨投與，但通常與基於所選之投與及標準藥學實踐之途徑選擇的藥學載劑一起投與。舉例而言，本發明之化合物藉由吸入噴霧可經口(例如，經由錠劑或膠囊)、非經腸(包括皮下注射，靜脈內、肌內或胸骨內注射或輸液技術)或經直腸，以單位劑量形式投與含有有效量之化合物及習知對人體無害之醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的醫藥組合物。在延長時期，化合物可經由適於提供有效量之化合物或效量之化合物的醫藥組合物的可植入藥物遞送裝置來投與。

適於經口投與之固體製劑(例如粉末、丸劑、膠囊及錠劑)可根據此項技術中已知的技術製備，且可採用諸如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、結合劑、崩解劑及其類似物的固體賦形劑。適於經口投與(例如懸浮液、糖漿、酏劑及其類似物)之液體製劑可根據此項技術中已知的技術製備，且可採用任何常見培養基，諸如水、二醇、油、醇類及

其類似物。可根據此項技術中已知的技術製備非經腸組合物，且通常採用作為載劑的無菌水及視情況選用的其他成分，諸如溶解助劑。可根據此項技術中已知之方法製備可注射溶液，其中載劑包含生理鹽水溶液、葡萄糖溶液或含有生理鹽水與葡萄糖之混合物的溶液。可根據此項技術中已知之方法製備可植入組合物，其中載劑包含具有聚合物之活性化學成分作為合適的賦形劑，或利用可植入裝置用以藥物遞送。如下提供適用於製備用於本發明之醫藥組合物及適用該組合物之成分的方法之進一步描述：Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，A. R. Gennaro編，Mack Publishing Co., 1990；及Remington - The Science and Practice of Pharmacy，第22版，Pharmaceutical Press及Philadelphia College of Pharmacy於University of the Sciences出版，2012, ISBN 978 0 85711-062-6以及先前版本。

導致藥物過飽和及/或快速溶解的式I描述的化合物之調配物可用於促進口服藥物吸收。引起藥物過飽和及/或快速溶解的調配方法包括(但不限於)奈米顆粒系統、非晶形系統、固溶體、固態分散體及脂質系統。用於其製備的此類調配方法及技術在所屬領域中熟知。舉例而言，固態分散體可使用綜述(例如A.T.M. Serajuddin, J Pharm Sci, 88:10, 第1058-1066頁(1999))中所述的賦形劑及製程製備。基於損耗及直接合成兩者的奈米顆粒系統亦描述於綜述中，諸如Wu等人(F. Kesisoglou, S. Panmai, Y. Wu, Advanced Drug Delivery Reviews, 59:7 第631-644頁(2007))。

式I化合物可以哺乳動物(例如，人類)體重每天0.001 mg/kg至1000 mg/kg之劑量範圍來投與，或視需要以單次劑量或分次劑量以非連續日之較長時間間隔投與。劑量範圍之一個實例為經口或經其他途徑，每天0.01 mg/kg至500 mg/kg體重，或視需要以單次劑量或分次劑量以其他時間間隔投與。劑量範圍的另一實例為以單次劑量或分次劑

量經口或經其他投與途徑，每天0.1至100 mg/kg體重投與，或根據需要以其他時間間隔投與。劑量範圍之另一實例為以單次劑量或分次劑量，每天50 mg至1公克。當式I化合物作為鹽投與時，按化合物之游離形式(亦即，非鹽形式)計參考單位為毫克或公克的化合物之量。可經由任何合適的途徑每天或每週投與，但較佳地為經口投與且在24小時內的錯開時間以單次劑量或超過一次劑量投與(無論投藥方案為每天或每週一次)。視需要使用一或多個劑量單位投與每一劑量。

針對具有較長時間間隔的非連續日之每週或較低頻率的給藥方案，可採用非經腸的投與途徑。具有較長時間的非連續日之此類給藥方案的實例包括(但不限於)每週一次、每兩週一次(每兩週一次，以便為準確的投藥日期留有餘地)、每月一次(例如，每30天一次，或每月的同一天，以便為準確的投藥日期留有餘地)、每兩月一次(例如，每60天一次，或每兩月的同一天，以便為準確的投藥日期留有餘地)、每3個月一次(例如，每90天一次，或每三個月的同一天，以便為準確的投藥日期留有餘地)、每六個月一次(例如，每180天一次，或每六個月的同一天，以便為準確的投藥日期留有餘地)，或每年一次(例如，每12個月一次，以便為準確的年度投藥日期留有餘地)。針對經口(例如，錠劑或膠囊)或其他途徑投與，劑量單位可含有1.0 mg至1000 mg活性成分，例如(但不限於) 1毫克、5毫克、10毫克、15毫克、20毫克、25毫克、50毫克、75毫克、100毫克、150毫克、200毫克、250毫克、300毫克、350毫克、400毫克、450毫克、500毫克、600毫克、700毫克、800毫克、900毫克或1000毫克活性成分，以針對症狀調整待治療患者之劑量。此外，化合物可調配為經口調配物用於諸如延長或控制釋放之立即或調節釋放。

本發明之測試性化合物的有利藥物動力學概況亦可使得化合物適用於較低頻率的投藥。因此，如上所述本發明之化合物可以每週經

口或更長時間間隔非經腸投與。針對非經腸投與，組合物可(例如)經由靜脈內(IV)或肌內(IM)注射，或使用其他輸液技術投與。可在每一投藥時間間隔按需要投與一或多種此等注射物或輸液物，以遞送合適量的活性劑。亦可用可植入裝置皮下投與化合物。針對包括可植入裝置、採用較長持續時間的投藥間隔(諸如每月一次、每3個月一次、每6個月一次、每年或更長間隔一次)的非經腸投與，將按需要上調劑量的量，以在每一劑量的投與時間間隔內提供有效治療。

任何特定患者之特定劑量水準及劑量頻率可變化且將取決於多種因素，包括所用特定化合物之活性、該化合物之代謝穩定性及作用時長長度、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重程度及所治療之主體。在一些情況下，視化合物功效或個體反應而定，可能需要向上或向下偏離既定劑量。根據主治臨床醫師考慮此等因素之判斷來調整投與之量及頻率。

如上所述，本發明亦亦係關於式I化合物與一或多種抗HIV藥劑之用途。「抗HIV藥劑」為直接或間接有效抑制HIV、治療或預防HIV感染及/或治療、預防或延緩AIDS之發病或進展的任何藥劑。應瞭解，抗HIV藥劑有效治療、預防或延緩HIV感染或AIDS及/或由其產生或與其相關之疾病或病狀的發病或進展。舉例而言，無論在暴露前及/或暴露後之時間，本發明之化合物均可與有效量之一或多種選自抗HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或適用於治療HIV感染或AIDS之疫苗的一或多種抗HIV藥劑組合有效投與。適合與本發明之化合物組合使用的HIV抗病毒劑包括(例如)下表A中所列出者。

表A：用於治療HIV感染或AIDS之抗病毒劑

名稱	類型
阿巴卡韋，ABC，Ziagen®	nRTI
阿巴卡韋 + 拉米夫定(lamivudine)，Epzicom®	nRTI

阿巴卡韋 + 拉米夫定 + 齊多夫定(zidovudine)，Trizivir®	nRTI
安普那韋(amprenavir)，Agenerase®	PI
阿紮那韋(atazanavir)，Reyataz®	PI
AZT，齊多夫定(zidovudine)，疊氮胸苷(azidothymidine)，Retrovir®	nRTI
卡普拉林(capravirine)	nnRTI
地瑞那韋(darunavir)，Prezista®	PI
ddC，紮西他濱(zalcitabine)，雙脫氧胞苷，Hivid®	nRTI
ddI，地達諾新(didanosine)，雙去氧肌苷，Videx®	nRTI
ddI (包覆腸溶包衣)，Videx EC®	nRTI
地拉韋啶(delavirdine)，DLV，Rescriptor®	nnRTI
都魯拉韋(dolutegravir)，Tivicay®	InI
朵然韋林(doravirine)，MK-1439	nnRTI
依法韋侖，EFV，Sustiva®，Stocrin®	nnRTI
依法韋侖 + 安卓西他賓 + 田諾弗DF，Atripla®	nnRTI + nRTI
EFdA (4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷)	nRTI
埃替格韋(Elvitegravir)	InI
安卓西他賓，FTC，Emtriva®	nRTI
安卓西他賓 + 田諾弗DF，Truvada®	nRTI
乙米韋林(emvirine)，Coactinon®	nnRTI
恩夫韋地(enfuvirtide)，Fuzeon®	FI
包覆腸溶包衣地達諾新，Videx EC®	nRTI
依曲韋林(etravirine)，TMC-125	nnRTI
夫沙那韋(fosamprenavir)鈣，Lexiva®	PI
茚地那韋(indinavir)，Crixivan®	PI
拉米夫定，3TC，Epivir®	nRTI
拉米夫定 + 齊多夫定，Combivir®	nRTI
咯匹那韋(lopinavir)	PI
咯匹那韋 + 利托那韋(ritonavir)，Kaletra®	PI
馬拉韋若(maraviroc)，Selzentry®	EI
奈非那韋(nelfinavir)，Viracept®	PI
奈韋拉平，NVP，Viramune®	nnRTI
PPL-100 (亦稱PL-462) (Ambrilia)	PI
雷特格韋(raltegravir)，MK-0518，Isentress™	InI
利匹韋林(Rilpivirine)	nnRTI
利托那韋，Norvir®	PI
沙奎那韋(saquinavir)，Invirase®，Fortovase®	PI
司他夫定(stavudine)，d4T，二脫氫脫氧胸苷(didehydrodeoxythymidine)，Zerit®	nRTI
替拉那韋(tipranavi)，Aptivus®	PI
維立韋羅(vicriviroc)	EI

EI = 進入抑制劑；FI = 融合抑制劑；InI = 整合酶抑制劑；PI

= 蛋白酶抑制劑；nRTI = 核苷反轉錄酶抑制劑；nnRTI = 非核苷反轉錄酶抑制劑。以鹽的形式使用表中所列之一些藥物；例如阿巴卡韋硫酸鹽，地拉韋啶甲磺酸鹽、茚地那韋硫酸鹽、阿紮那韋硫酸鹽、奈非那韋甲磺酸鹽、沙喹那韋甲磺酸鹽。

應理解，本發明化合物與抗HIV藥劑之組合的範疇不限於表A中列出之HIV抗病毒劑，但在原則上包括與可用於治療或預防AIDS之任何醫藥組合物之任何組合。HIV抗病毒劑及其他藥劑通常將以此等組合以此項技術中報導的其習知劑量範圍及方案採用，包括例如Physicians' Desk Reference, Thomson PDR, Thomson PDR, 第57版(2003), 第58版(2004)或第59版(2005)以及the current Physicians' Desk Reference (第68版). (2014), Montvale, NJ: PDR Network中所述之劑量。本發明化合物在此等組合中之劑量範圍可與上述劑量範圍相同。

本發明之化合物亦適用於製備及執行針對抗病毒化合物之篩選分析法。舉例而言，本發明化合物適用於分離酶突變體，其為較強力抗病毒化合物之優良篩選工具。此外，本發明化合物適用於(例如)藉由競技抑制來確定或測定其他抗病毒劑與HIV反轉錄酶之結合位點。

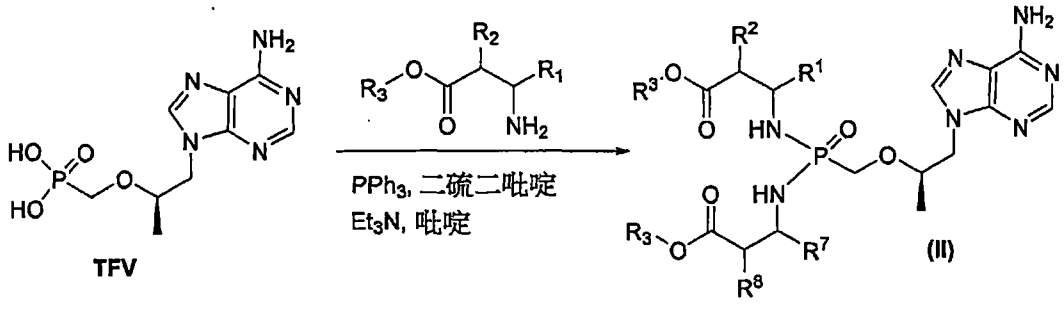
本文所採用之縮寫及字首語包括以下各者：

Ac	乙醯基	HOBt	1-羥基苯并三唑
ACN	乙腈	HPLC	高效液相層析
AcOH或HOAc	乙酸	IPA	異丙醇
APCI	常壓應力化學電離	iPr	異丙基
aq	水溶液	LC	液相層析
Bn	苯甲基	LCMS	液相層析質法
Boc或BOC	第三丁氧基羰基	mCPBA	間氯過氧苯甲酸
Bu	丁基	Me	甲基
Bz	苯甲醯基	MeOH	甲醇
calc'd	計算值	mg	毫克
cBu	環丁基	min	分
Cbz	苄氧羰基	L	微升
cHex	環己基	mL	毫升
cPen	環戊基	mmol	毫莫耳
cPr	環丙基	MS	質譜

DCE	1,2-二氯乙烷	Ms	甲磺醯基(mesyl)
DCM	二氯甲烷	MTBE	甲基第三丁醚
DIEA或休尼格氏鹼(Hünig's base)	*N*,*N*-二異丙基乙胺	NMR	核磁共振光譜分析
DMA	1,2-二甲基乙醯胺	obsv'd	觀測值
DMF	二甲基甲醯胺	Ph	苯基
DMSO	二甲亞碸	Pr	丙基
EDC	1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺	rac	外消旋
EDTA	乙二胺四乙酸	RT或rt	室溫(環境，約25℃)
ESI	電噴霧電離	sat或sat'd	飽和
Et	乙基	SFC	超臨界流體層析
EtOH	乙醇	tBu	第三丁基
EtOAc	乙酸乙酯	TEA	三乙胺(Et_3N)
g	公克	TFA	三氟乙酸
h	小時	THF	四氫呋喃
HATU	*N*,*N*,*N'*,*N'*-四甲基-*O*-(7-氮雜苯并三唑-1-基)鎓六氟磷酸鹽	TLC	薄層層析法

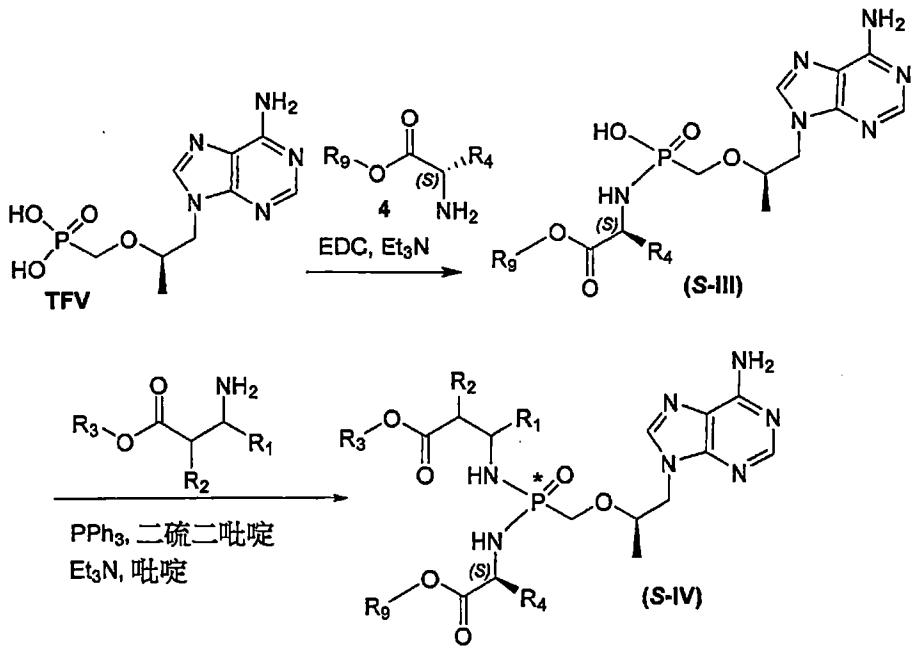
用於製備本發明之化合物的若干方法描述於以下流程及實例中。購買或使用已知程序或如其他方式說明來製得起始物質及中間物。式I化合物之常用途徑描述於以下流程中。在一些情況下，可改變流程中進行反應步驟之次序以有助於反應或避免非所需反應產物。

流程1



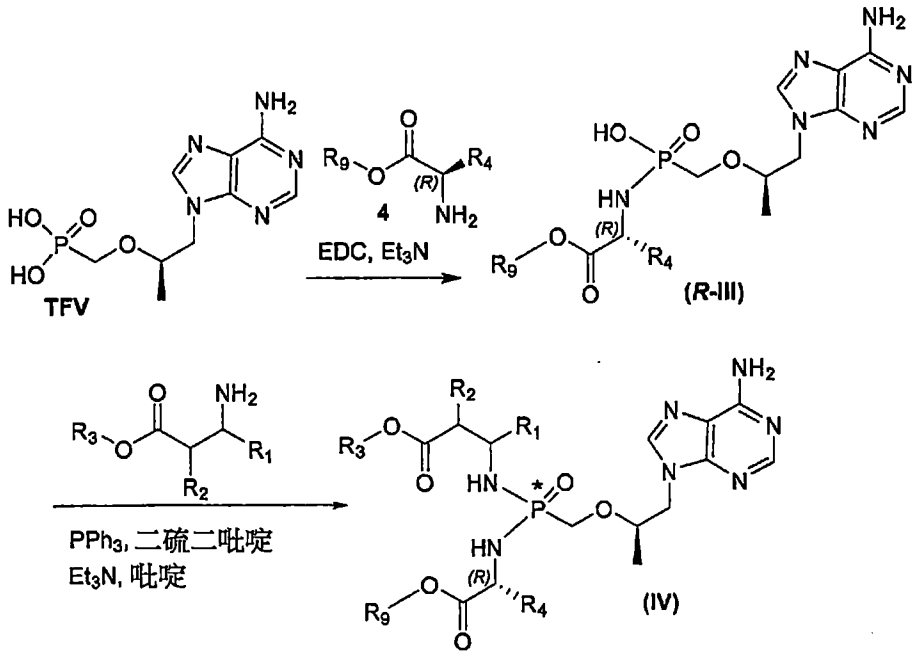
對稱的式II化合物可由本文中稱作TFV之(*R*)-(((1-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸，經可變取代之β-胺基酯類以一步一鍋法與2,2'-二吡啶二硫化物(二硫二吡啶)、三苯膦及鹼進行縮合反應來製備。藉由相應胺基酸與醇之間的縮合反應，使用亞硫醯氯可製備不可商購之胺基酯類。

流程2



已完善用於合成非對稱式IV及式V化合物之多種程序。在一個此實例中，可在EDC偶合條件下使用L胺基酯類由TFV來製備式*S*-III化合物。在2,2'-二吡啶二硫(二硫二吡啶)縮合條件下，進行*S*-III與相應β-胺基酯之後續反應，得到式*S*-IV產物。藉由相應胺基酸與醇類之間的縮合反應，用亞硫醯氯，可容易製備不可商購之胺基酯類。

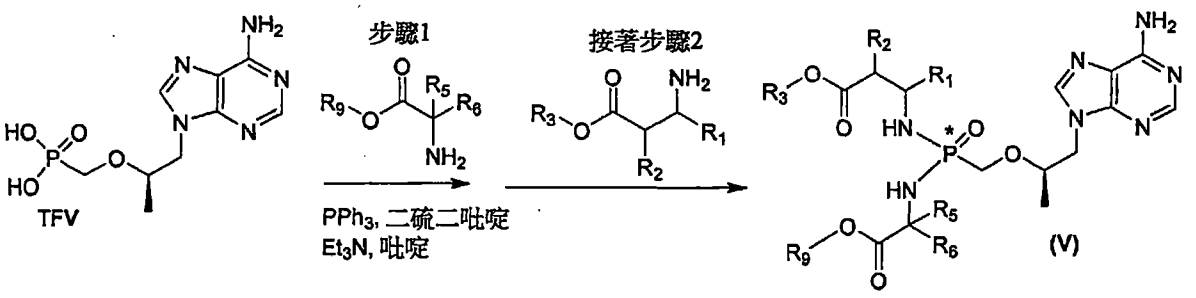
流程3



類似地，可在EDC偶合條件下使用D胺基酯類由TFV來製備式*R*-

III化合物。在2,2'-二吡啶二硫(二硫二吡啶)冷凝條件下，進行*R*-III與相應β-胺基酯之後續反應，得到產物式*R*-IV。藉由相應胺基酸與醇類之間的縮合反應，用亞硫醯氯可容易製備不可商購之胺基酯類。

流程4



最後，可以兩步一鍋程序中製備不對稱式V化合物。在此情況下，具有經偕位二取代之非天然胺基酯類的TFV在第一步驟中最初與2,2'-二吡啶二硫(二硫二吡啶)、三苯膦及鹼縮合。接下來，將可變性經取代之β-胺基酯類添加至一鍋反應中，得到產物式V。利用亞硫醯氯藉由相應胺基酸與醇類之間的縮合作用，可輕易地製備無法商購之胺基酯類。

利用無水溶劑及反應劑，在氮氣或氬氣下進行對水或空氣敏感之反應。藉由分析性薄層層析(TLC) (通常用E. Merck預塗TLC板，矽膠60F-254，層厚度0.25 mm來進行)或液相層析質法(LC-MS)來測定反應之進程。

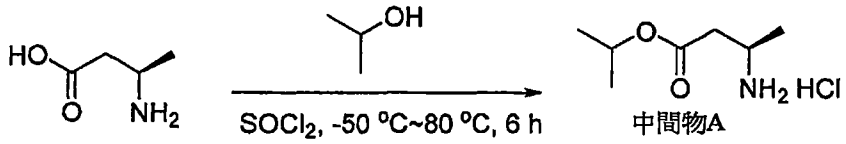
通常，所使用之分析性LC-MS系統由Waters ZQ™平台組成，該平台具有電噴霧電離陽離子偵測模式、具有含自動取樣器之Agilent 1100系列HPLC。管柱通常為Waters Xterra MS C18，3.0 × 50 mm，5 μm或Waters Acquity UPLC® BEH C18 1.0 × 50 mm，1.7 μm。流動速率為1 mL/min，且注入體積為10 μL。UV偵測範圍為210 nm至400 nm。由溶劑A (水加0.05% TFA)及溶劑B (乙腈加0.05% TFA)組成之移動相在0.7分鐘時具有梯度為100%之溶劑A，超過3.75分鐘變為100%溶劑B，保持1.1分鐘，隨後超過0.2分鐘恢復至100%溶劑A。

通常用質譜導入系統或非塊狀引導系統來進行製備型HPLC純化。通常，在與LC-MS系統組態之Waters Chromatography Workstation上進行此等純化，該LC-MS系統由以下各者組成：具有電噴霧電離(Electrospray Ionization)之Waters ZQ™單四級桿MS系統、Waters 2525 Gradient Pump、Waters 2767 Injecto/Collector、Waters 996 PDA Detector；MS條件為：150 amu至750 amu，陽性電噴霧(Positive Electrospray)，由MS觸發採集，及Waters SUNFIRE® C-18 5微米、30 mm (id) × 100 mm管柱。移動相由含有0.1% TFA之水中的乙腈(10%至100%)之混合物組成。流動速率保持在50 mL/min，注入體積為1800 μl，且UV偵測範圍為210 nm至400 nm。所使用之替代性製備型HPLC系統為由以下各者組成之Gilson Workstation：Gilson GX-281 Injector/Collector、Gilson UV/VIS-155 Detector、Gilson 333 Pump及334 Pump，以及Phenomenex Gemini-NX C-18 5微米，50 mm (id) × 250 mm管柱或Waters XBridge™ C-18 5微米OBD™，30 mm (id) × 250 mm管柱。移動相由含有5 mmol $(NH_4)HCO_3$的水中的乙腈(0%至75%)之混合物組成。Waters Xbridge™管柱之流動速率保持在50 mL/min，Phenomenex Gemini管柱之流動速率保持在90 mL/min。注入體積範圍為1000 μL至8000 μL，且UV偵測範圍為210 nm至400 nm。針對個別化合物優化移動相梯度。利用微波輻射執行的反應通常係使用由Personal Chemistry製造之Emrys Optimizer或Biotage製造之Initiator進行。在減壓下、在旋轉式汽化器上進行溶液濃縮。通常，使用Biotage®急驟層析裝置(Dyax Corp.)，ISCO CombiFlash® Rf裝置或ISCO CombiFlash® Companion XL，在矽膠(32 μM至63 μM，60 Å孔徑)上，在標註大小之預裝填筒柱中進行急驟層析。除非另外說明，否則在$CDCl_3$溶液中在500 MHz光譜儀處採集^1H NMR譜。以份/百萬(ppm)描述化學位移。將四甲基矽烷(TMS)用作CD_3Cl溶液中之內部參

考物，且將殘餘CH_3OH波峰或TMS用作CD_3OD溶液中之內部參考物。以赫茲(Hz)描述偶合常數(J)。最常在具有標註百分比的含乙醇之己烷(%Et/Hex)或含異丙醇之庚烷(%IPA/Hep)的CHIRALPAK® AS、CHIRALPAK® AD、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL® IA或CHIRALCEL® OJ管柱(250×4.6 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.)中之一者上，來進行對掌性分析性層析。在具有對掌性分析性層析辨識之所希望等強度溶劑或藉由超臨界流體(SFC)條件之CHIRALPAK AS、CHIRALPAK AD、CHIRALCEL® OD、CHIRALCEL®IA、CHIRALCEL® OJ管柱(20×250 mm) (Daicel Chemical Industries, Ltd.)中之一者上，進行對掌性製備層析。

除非另外規定，否則理解，化合物中每一對掌性中心可存在於「*S*」或「*R*」立體組態中，或為二者之混合物。式I之一些化合物可含有磷對掌性中心。實例6至實例28含有磷對掌性中心。基於在實例中進行分離時所觀測之溶離順序，將實例6至實例28中之每一者之異構體混合物分離，得到異構體#A，例如異構體6A (較快溶離異構體)，及異構體#B，例如異構體6B (較慢溶離異構體)。提供滯留時間僅為展示實例中之每一異構體之溶離的相對順序。若在不同於本文所採用之彼等條件下進行溶離，則經分離之異構體的溶離順序可不同。並未測定實例6至實例23及實例26至實例28中之經分離立體異構體「A」及「B」中之每一者中之磷對掌性中心的絕對立體化學(*R*或*S*)，且「A」及「B」僅係指溶離順序。針對實例24及實例25中之經分離異構體「A」及「B」中之每一者測定磷對掌性中心之絕對立體化學(*R*或*S*)。在相關聯之實例化合物之化學結構圖示中可使用星號(*)，以指示磷對掌性中心。

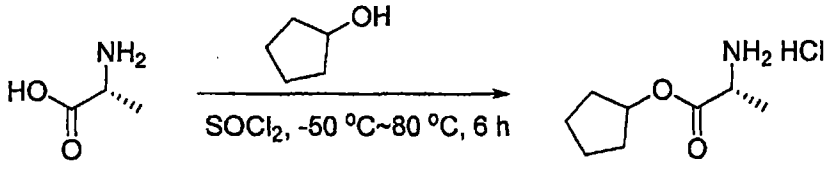
中間物A



中間物A

(*R*)-3-胺基丁酸異丙酯氫氯化物：在-50℃下，將亞硫醯氯(6.9 g，58.2 mmol)逐滴添加至含(*R*)-3-胺基丁酸(2 g，19.4 mmol)之丙-2-醇(30 mL)溶液中。將混合物升溫至環境溫度，接著在80℃下加熱6小時。在減壓下濃縮反應混合物，得到殘留物，用冰冷乙醚研磨該殘留物，得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146.1$。

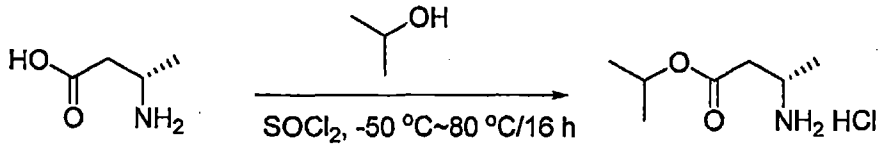
中間物B



中間物B

(*R*)-2-胺基丙酸環戊酯：始於含亞硫醯氯(7.8 g，67.3 mmol)及(*R*)-2-胺基丙酸(2.0 g，22.5 mmol)之環戊醇(60 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物B：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 158.1$。

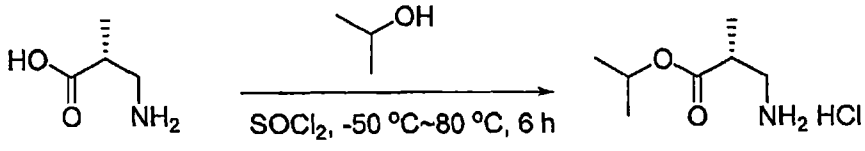
中間物C



中間物C

(*S*)-3-胺基-2-甲基丙酸異丙酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(6.9 g，58.2 mmol)及(*S*)-3-胺基丁酸(2 g，19.4 mmol)之丙-2-醇(30 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物C：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146.2$。

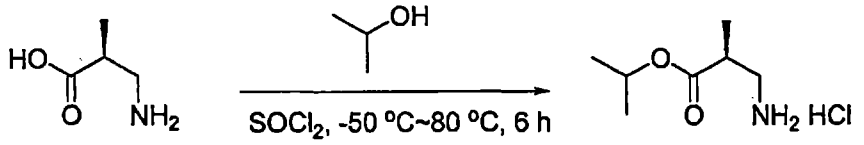
中間物D



中間物D

(*R*)-3-胺基-2-甲基丙酸異丙酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(3.4 g，29.1 mmol)及(*R*)-3-胺基-2-甲基丙酸(1 g，9.7 mmol)之丙-2-醇(30 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物D：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146.1$。

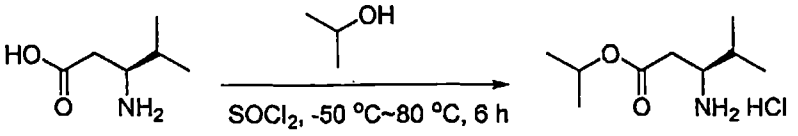
中間物E



中間物E

(*S*)-3-胺基-2-甲基丙酸異丙酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(3.4 g，29.1 mmol)及(*R*)-3-胺基-2-甲基丙酸(1 g，9.7 mmol)之丙-2-醇(30 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物E：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146.0$。

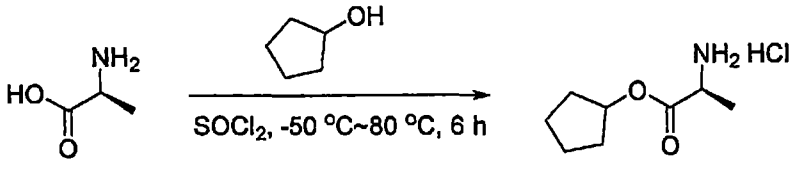
中間物F



中間物F

(*S*)-3-胺基-4-甲基戊酸異丙酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.16 g，68.6 mmol)及(*S*)-3-胺基-4-甲基戊酸(3 g，22.87 mmol)之丙-2-醇(50 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物F：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 174.0$。

中間物G

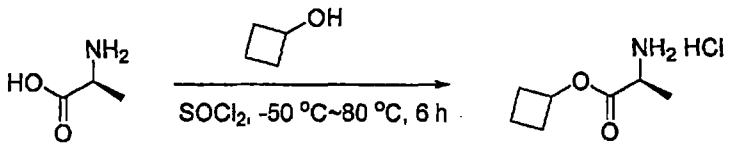


中間物G

(*S*)-2-胺基丙酸環戊酯:始於含亞硫醯氯(7.8 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2.0 g，22.5 mmol)之環戊醇(60 mL)，以類似於合成中間

物A所描述之方式來製備中間物G：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 158.0$。

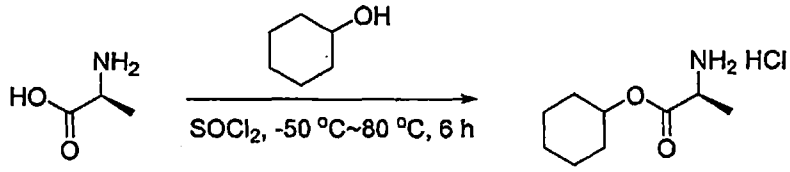
中間物H



中間物H

(*S*)-2-胺基丙酸環丁酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(7.8 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2.0 g，22.5 mmol)之環丁醇(30 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物H：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 144.2$。

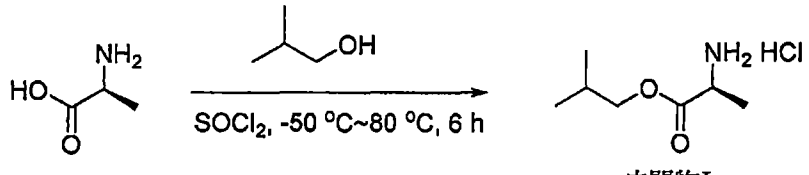
中間物I



中間物I

(*S*)-2-胺基丙酸環己酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.0 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2 g，22.5 mmol)之環己醇(50 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物I：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 172.1$。

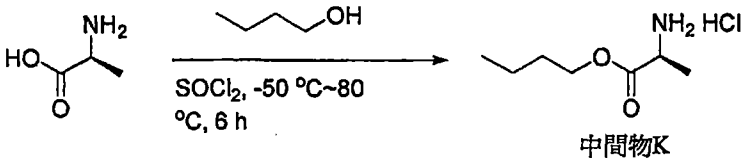
中間物J



中間物J

(*S*)-2-胺基丙酸異丁酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.0 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2 g，22.5 mmol)之2-甲基丙-1-醇(50 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物J：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 146.2$。

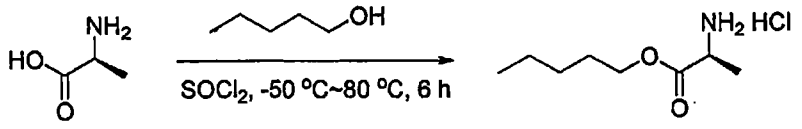
中間物K



中間物K

(*S*)-2-胺基丙酸丁酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.0 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2 g，22.5 mmol)之丁-1-醇(50 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物K：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 146.2。

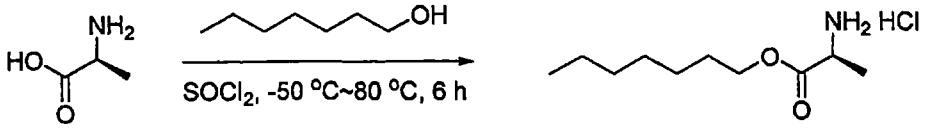
中間物L



中間物L

(*S*)-2-胺基丙酸戊酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.0 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2 g，22.5 mmol)之戊-1-醇(50 mL)，以類似於描述合成中間物A之方式來製備中間物L：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 160.2。

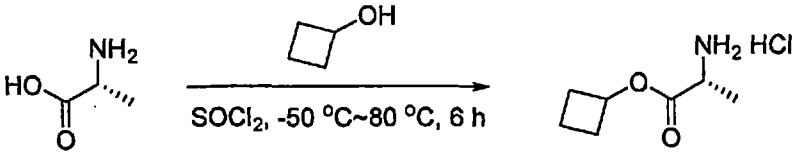
中間物M



中間物M

(*S*)-2-胺基丙酸庚酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.0 g，67.3 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸(2 g，22.5 mmol)之庚-1-醇(50 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物M：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 188.2。

中間物N

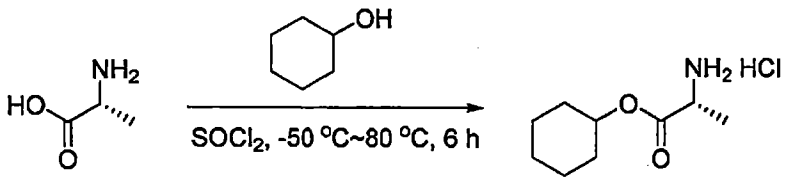


中間物N

(*R*)2-胺基丙酸環丁酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(7.8 g，67.3 mmol)及(*R*)-2-胺基丙酸(2.0 g，22.5 mmol)之環丁醇(30 mL)，以類似

於合成中間物A所描述之方式來製備中間物N：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 144.0。

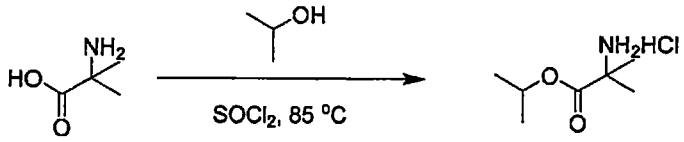
中間物O



中間物O

(*R*)-2-胺基丙酸環己酯氫氯化物：始於含亞硫醯氯(8.0 g，67.3 mmol)及(*R*)-2-胺基丙酸(2 g，22.5 mmol)之環己醇(50 mL)，以類似於合成中間物A所描述之方式來製備中間物O：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 172.1。

中間物P

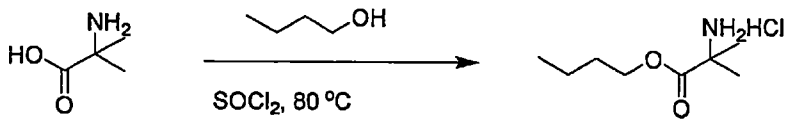


中間物P

2-胺基-2-甲基丙酸異丙酯氫氯化物：

在室溫下，用亞硫醯氯(15.57 ml，213 mmol)緩慢地處理異丙醇純溶液(89 ml，1164 mmol)超過2分鐘。(發熱至約60℃)用2-胺基-2-甲基丙酸(20 g，194 mmol)處理混合物，並用回流冷凝器裝配。將此懸浮液加熱至85℃(回流)並攪拌3天。將所得澄清溶液濃縮至乾燥。藉由在乙醚及己烷中研磨來結晶所得油狀物。過濾分離並在高真空下乾燥固體，以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 146.1。

中間物Q

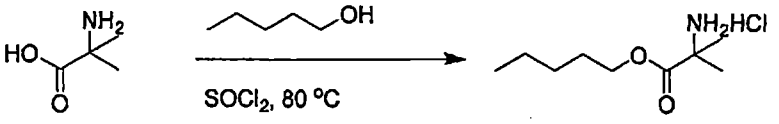


中間物Q

2-胺基-2-甲基丙酸丁酯氫氯化物：

始於2-胺基-2-甲基丙酸，不使用正丁醇，以類似於合成中間物P所描述之方式按8 mmol的量製備中間物Q，以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 160.1$。

中間物R

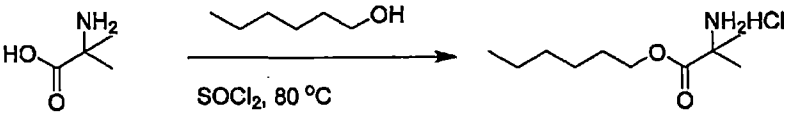


中間物R

2-胺基-2-甲基丙酸戊酯氫氯化物：

在室溫下，用戊-1-醇純溶液(205 g，2327 mmol)緩慢地處理亞硫醯氯(15.57 ml，213 mmol)超過10分鐘。用2-胺基-2-甲基丙酸(40 g，388 mmol)處理混合物，並用回流冷凝器裝配，並在80℃下在週末攪拌。在減壓下濃縮反應混合物並接著溶解於水(1 L)中，並用1:1 EtOAc/己烷(2×2 L)、己烷(1×2 L)及二氯甲烷(3×1 L)洗滌。濃縮含水層並與乙腈共沸且接著與甲苯共沸。高真空下整夜乾燥殘留物。用約500 mL乙醚研磨固體，過濾並乾燥，以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 174.2$。

中間物S

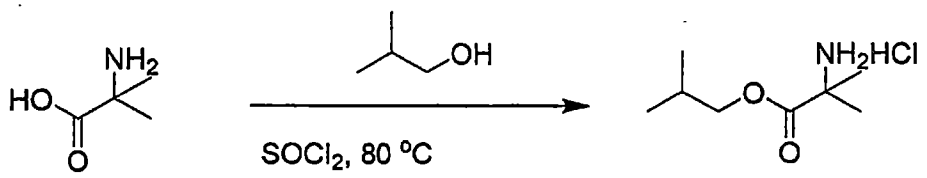


中間物S

2-胺基-2-甲基丙酸己酯氫氯化物：

始於2-胺基-2-甲基丙酸，不使用正己醇，以類似於合成中間物R所描述之方式按388 mmol的量製備中間物S，以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 187.9$。

中間物T

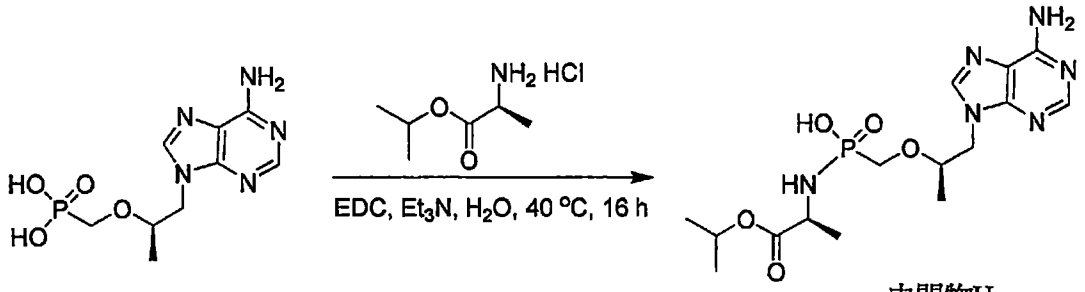


中間物T

2-胺基-2-甲基丙酸異丁酯氫氯化物：

始於2-胺基-2-甲基丙酸，不使用異丁醇，以類似於合成中間物R所描述之方式按36.8 mmol的量製備中間物T，以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 160.1$。

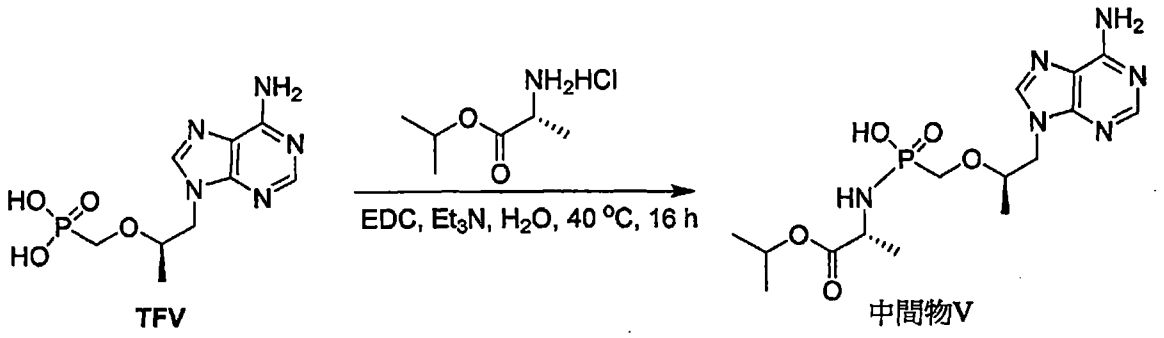
中間物U



TFV　　中間物U

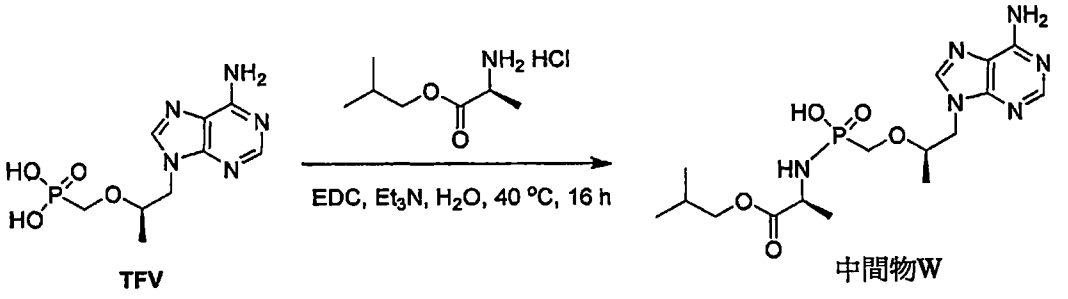
P-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-*N*-[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]膦酸醯胺酸：在環境溫度下，向含(*R*)-(((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(本文稱作TFV，3.0 g，10.5 mmol)之水(50 mL)的溶液添加EDC (10.0 g，52.2 mmol)及(*S*)-2-胺基丙酸異丙酯氫氯化物(8.8 g，52.2 mmol)。用TEA (5.3 g，52.2 mmol)將所得溶液之pH值調整至7.2至7.6。在40℃下攪拌所得混合物16小時。一旦反應完成，便使反應混合物冷卻至環境溫度並且在減壓下濃縮。在以下條件下藉由急驟層析法純化殘餘物：管柱：C18，330 g，20 μm至35 μm，100 Å；移動相A：含有5 mM NH_4HCO_3之水；移動相B：ACN；梯度：在25分鐘後為5%至20% B；流動速率：50 mL/min；偵測器254 nm；滯留時間：18分鐘；以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 401.2$。

中間物V



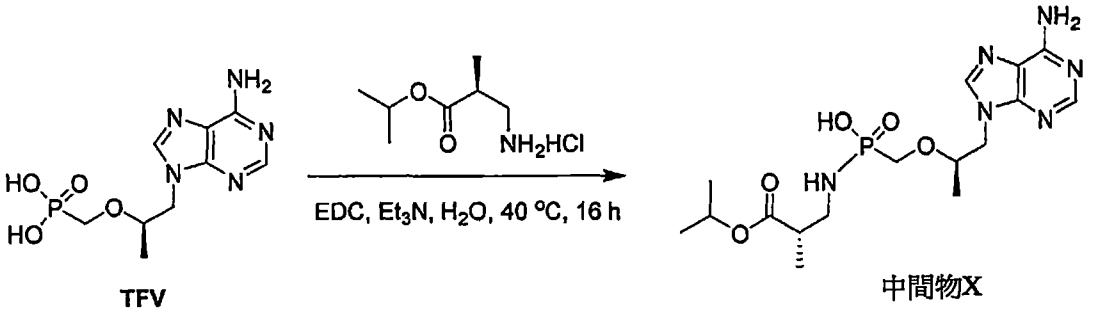
P-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-*N*-[(1*R*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]膦酸醯胺酸：始於含(*R*)-2-胺基丙酸異丙酯氫氯化物之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物V：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 401.2$。

中間物W



P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-1-異丁氧基-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物J之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物W：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 415.0$。

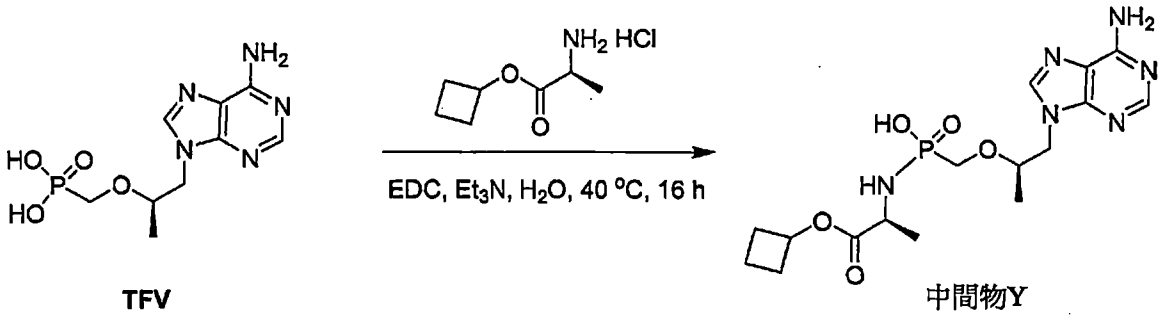
中間物X



P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-3-異丙氧基-2-甲基-3-側氧基丙基)膦酸醯胺酸：始於含中間物E之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物X： LC/MS:

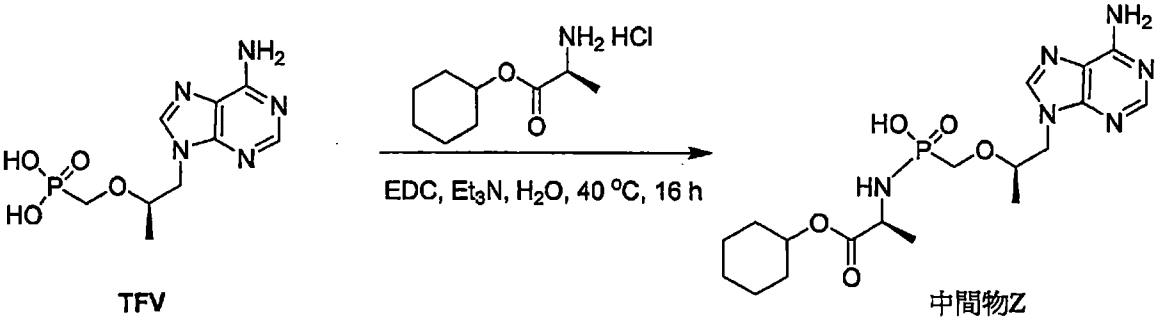
$[(M+1)]^+ = 415.1$。

中間物**Y**



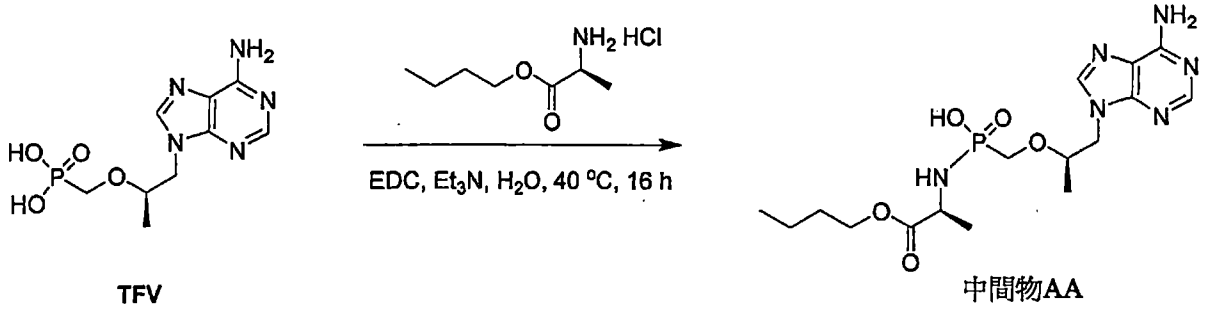
P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-1-環丁氧基-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物H之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物Y：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 413.0$。

中間物**Z**



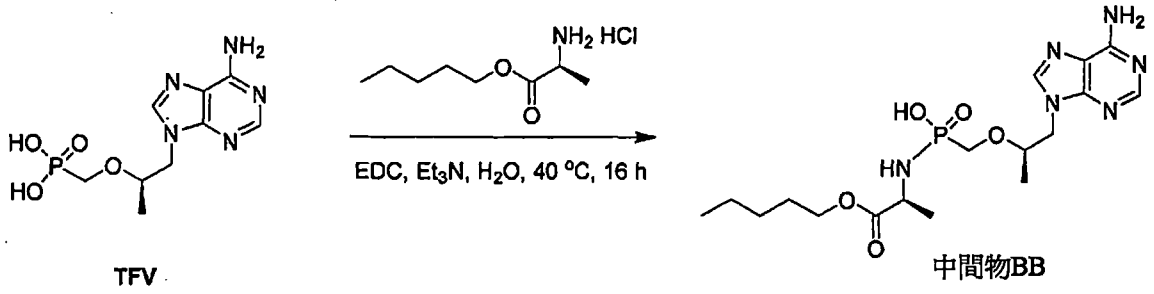
P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-1-(環己氧基)-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物I之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物Z：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 441.1$。

中間物**AA**



P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-1-丁氧基-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物K之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物AA：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 415.0。

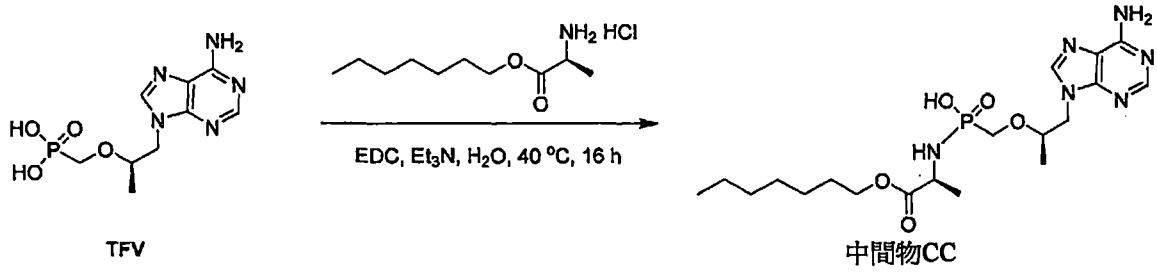
中間物BB



TFV　　中間物BB

P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物L之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物BB：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 457.2。

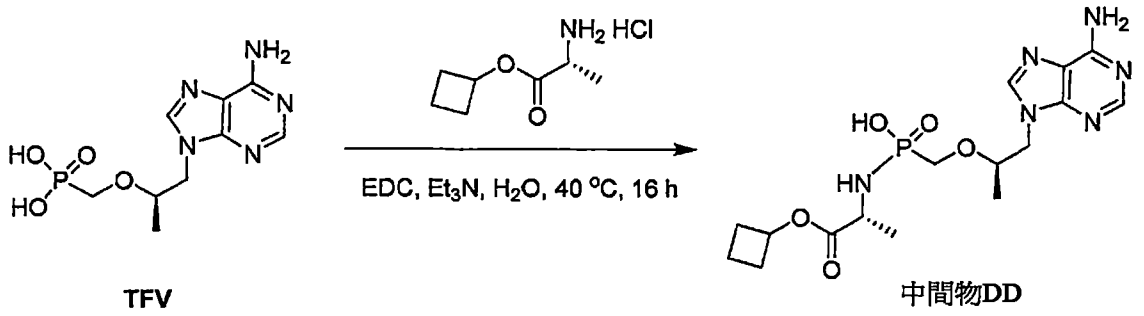
中間物CC



TFV　　中間物CC

P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*S*)-1-(庚氧基)-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物M之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物CC：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 429.0。

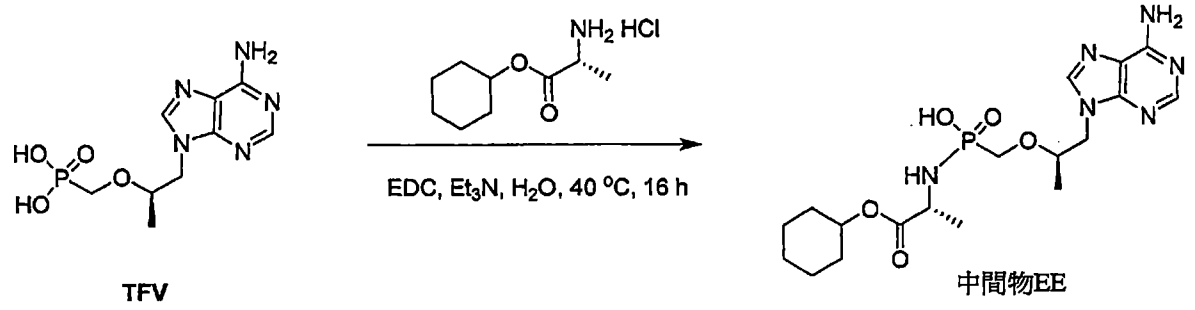
中間物DD



TFV　　中間物DD

P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*R*)-1-環丁氧基-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物N之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物DD：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 412.9。

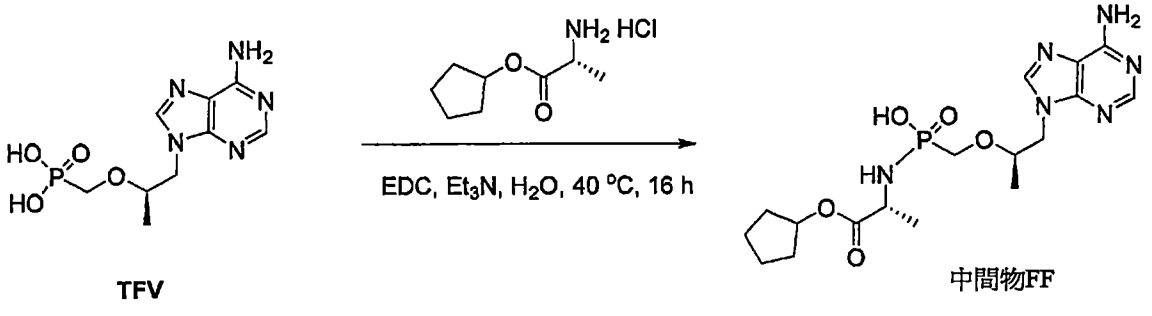
中間物EE



TFV　　中間物EE

P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*R*)-1-(環己氧基)-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物O之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物EE：LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 441.1。

中間物FF

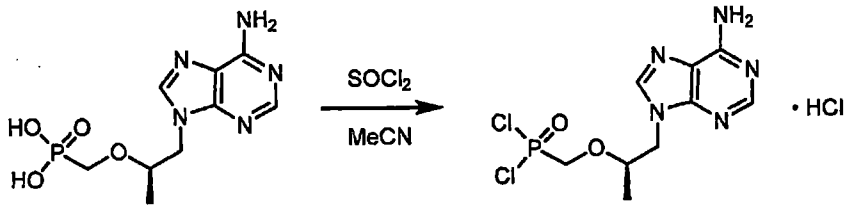


TFV　　中間物FF

P-(((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基氧基)甲基)-*N*-((*R*)-1-(環戊氧基)-1-側氧基丙-2-基)膦酸醯胺酸：始於含中間物B之TFV，以類似於合成中間物U所描述之方式來製備中間物FF：LC/MS: $[(M+1)]^+$ =

427.0。

中間物HH



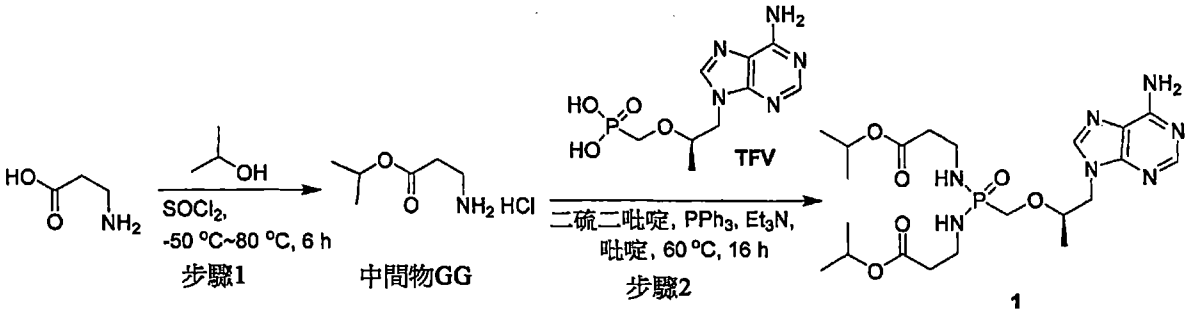
中間物HH

(*R*)-(((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)磷酸二氫氯化物(HH)

向含(*R*)-(((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸氫氯化物(30 g，93 mmol)之乙腈(600 mL)的攪拌懸浮液中添加亞硫醯氯(27.1 mL，371 mmol)，並將混合物加熱至75℃持續8小時。使混合物冷卻至室溫並連接至蒸餾設備。隨後將反應混合物在真空下加熱至40℃，以進行蒸餾。持續蒸餾，直至反應混合物體積達到150 mL。在室溫下整夜攪拌所得漿液。將燒瓶轉移至手套式操作箱並過濾固體。用2-MeTHF (100 mL)洗滌固體。隨後在真空下、在手套式操作箱中乾燥固體，得到固體狀中間物HH。

將中間物HH溶解於無水MeOH中來製備HH之雙甲氧基加合物，以便藉由^{31}P NMR表徵：^{31}P NMR (202.5 MHz；CD_3OD) δ 24.55；LCMS: $[(M+1)]^+$ = 316.11。

實例1

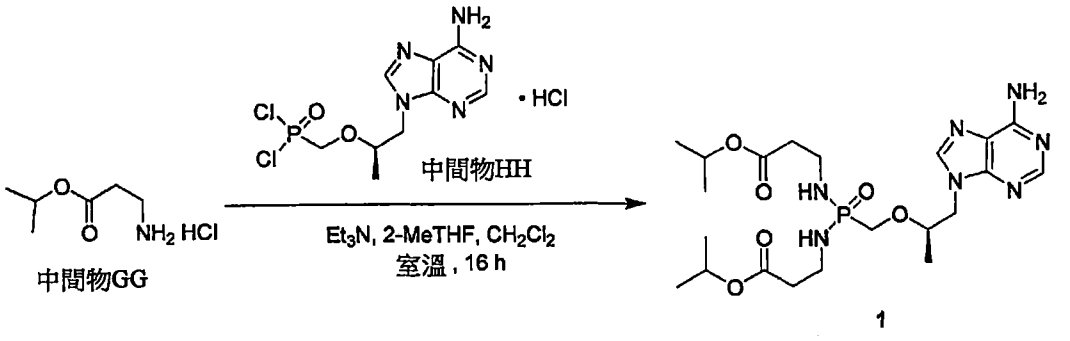


8-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-2-甲基-4-側氧基-3-氧雜-7,9-二氮-8-十二磷-12-酸1-甲基乙酯8-氧化物(1)：

步驟1：3-胺基丙酸異丙酯氫氯化物(中間物GG)：在-50℃下，將亞硫醯氯(2.0 g，16.8 mmol)逐滴添加至含3-胺基丙酸(0.5 g，5.61 mmol)之丙-2-醇(10 mL)的溶液中。允許混合物升溫至環境溫度，接著在80℃下加熱6小時。在減壓下濃縮反應混合物以得到殘留物，用冰冷乙醚研磨以得到標題化合物：LC/MS: $[(M+1)]^+ = 132.1$。

步驟2：8-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-2-甲基-4-側氧基-3-氧雜-7,9-二氮-8-十二磷-12-酸1-甲基乙酯8-氧化物：在環境溫度下，向含(*R*)-(((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基）氧基)甲基)膦酸(本文稱TFV，100 mg，0.35 mmol)之吡啶(5 mL)的懸浮液中添加中間物GG (183 mg，1.39 mmol)、Et_3N (211 mg，2.09 mmol)、PPh_3 (365 mg，1.39 mmol)及1,2-二(吡啶-2-基)硫化物(二硫二吡啶，307 mg，1.39 mmol)。在60℃下，在N_2氛圍下，攪拌所得混合物16小時。使混合物冷卻至室溫並在減壓下濃縮。藉由梯度溶離在矽膠(1%至10% MeOH/CH_2Cl_2)上純化殘留物，得到標題化合物：^1H NMR (400 MHz；$CDCl_3$) δ 8.37 (s，1H)、8.03 (s，1H)、6.04 (br s，2H)、5.07-4.99 (m，2H)、4.40 (dd，*J* = 3.2；14.4 Hz，1H)、4.15 (dd，*J* = 7.6；14.4 Hz，1H)、3.94-3.90 (m，1H)、3.77 (dd，*J* = 8.4；12.8 Hz，1H)、3.46 (dd，*J* = 8.4；12.8 Hz，1H)、3.25-3.09 (m，6H)、2.49 (t，*J* = 6.4 Hz，2H)、2.44 (t，*J* = 6.4 Hz，2H)、1.26-1.23 (m，15H)；^{31}P NMR (162 MHz；$CDCl_3$) δ 23.12；LC/MS: $[(M+1)]^+ = 514.1$。

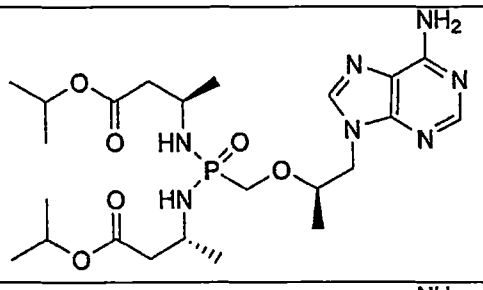
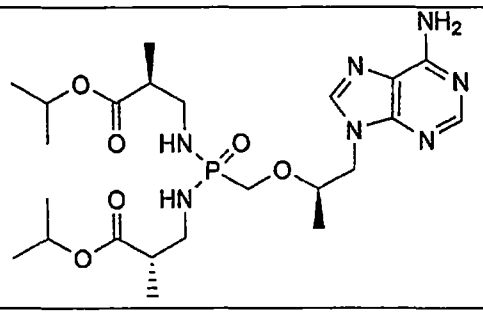
1A：製備化合物1之替代方法

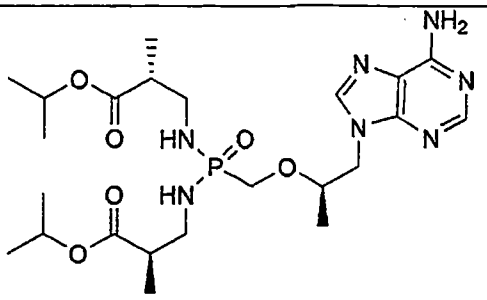
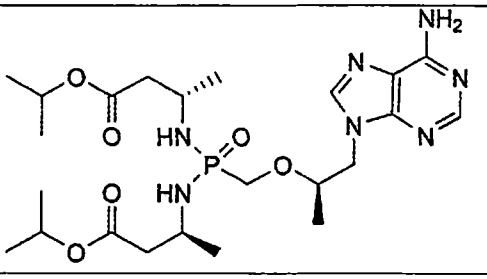


用三甲胺(0.43 mL，3.1 mmol)處理含中間物HH (200 mg，0.62 mmol)及中間物GG (217 mg，1.30 mmol)之2-MeTHF (1.65 mL)/DCM (0.41 mL)之混合物，並在室溫下攪拌2小時。濃縮混合物，並將殘留物溶解於1:1 MeCN/水(4 mL)中，並直接藉由逆相層析法純化(XBridge 10 um C18 30 × 250 mm管柱；含10%至70% CH_3CN之5 mM NH_4HCO_3溶液，超過30分鐘)，以得到化合物1:LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 514.1。

以相似於實例1所描述之方式來製備表1中之化合物。具有INT標題之列提供用於製作每一例示性化合物之中間物實例化合物。

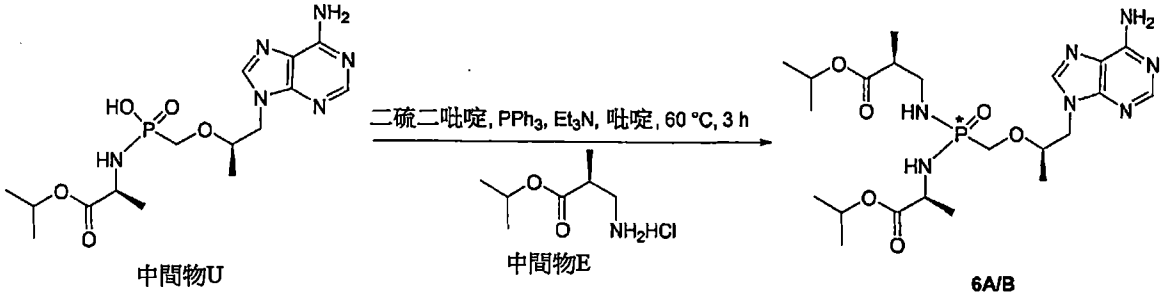
表1

實例	結構	IUPAC名稱	LC/MS $(M+1)^+$	INT.
2		(6*R*,10*R*)8-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-2,6,10-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-7,9-二氮-8-十二磷-12-酸1-甲基乙酯8-氧化物	計算值542.3，實驗值542.1	A
3		(5*S*,11*S*)-8-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-2,5,11-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-7,9-二氮-8-十二磷-12-酸1-甲基乙酯8-氧化物	計算值542.3，實驗值542.2	E

4		(5*R*,11*R*)-8-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-2,5,11-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-7,9-二氮-8-十二磷-12-酸1-甲基乙酯8-氧化物	計算值542.3，實驗值542.1	D
5		(6*S*,10*S*)-8-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}-2,6,10-三甲基-4-側氧基-3-氧雜-7,9-二氮-8-十二磷-12-酸1-甲基乙酯8-氧化物	計算值542.3，實驗值542.5	C

實例	^{31}P NMR位移(ppm)	純化條件
2	20.20 (162 MHz；$CDCl_3$)	矽膠管柱層析，用DCM:MeOH (50:1至10:1)溶離
3	23.13 (162 MHz；$CDCl_3$)	矽膠管柱層析，用DCM:MeOH (50:1至10:1)溶離
4	23.01 (162 MHz；$CDCl_3$)	矽膠管柱層析，用DCM:MeOH (50:1至10:1)溶離
5	23.01 (162 MHz；CD_3OD)	矽膠管柱層析，用DCM:MeOH (50:1至10:1)溶離

實例6A及實例6B



中間物U　　中間物E　　6A/B

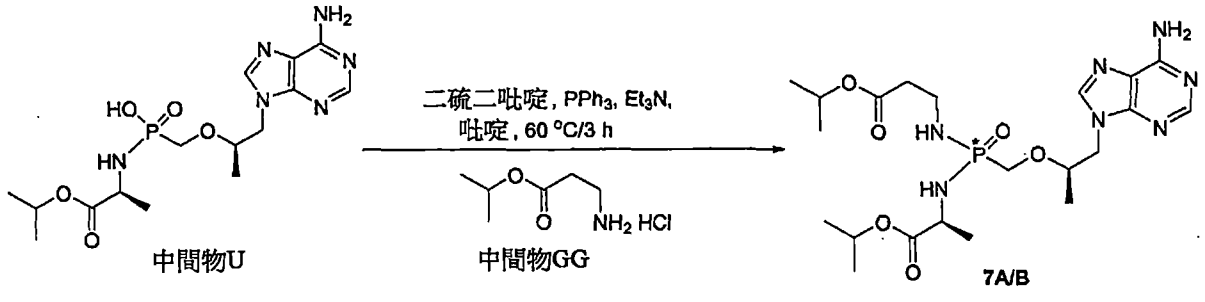
***N*-[(*S*){[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯，及**

***N*-[(*R*){[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯(6A及6B)：**

在環境溫度下，向含中間物U (100 mg，0.25 mmol)之吡啶(5 mL)的溶液中添加中間物E (43.5 mg，0.30 mmol)、Et_3N (50 mg，0.50 mmol)、1,2-二(吡啶-2-基)硫化物(二硫二吡啶，110 mg，0.50 mmol)

及PPh_3 (131 mg，0.50 mmol)。在60℃下，在N_2氛圍下，攪拌所得混合物3小時。使反應混合物冷卻至環境溫度，並在減壓下濃縮。藉由在矽膠管柱(1%至10% MeOH/CH_2Cl_2)上梯度溶離來純化殘留物，以在磷處得到兩種異構體之混合物。隨後藉由製備型對掌性HPLC，在以下條件下分離此等異構體：管柱：Chiralpak IA 2 × 25 cm，5 um；移動相：Hexane/EtOH (80/20，25分鐘)；流動速率：20 mL/min；偵測器：254/220 nm，得到固體狀**異構體6A** (較快溶離，RT = 14.2分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz；CD_3OD) δ 8.24 (s，1H)、8.22 (s，1H)、5.04-4.97 (m，2H)、4.39 (dd，*J* = 3.2 Hz，14.4 Hz，1H)、4.25 (q，*J* = 7.2 Hz，1H)、3.97-3.94 (m，1H)、3.90-3.85 (m，1H)、3.80 (dd，*J* = 8.8；13.2 Hz，1H)、3.55 (dd，*J* = 9.6；13.2 Hz，1H)、3.03-2.98 (m，1H)、2.88-2.82 (m，1H)、2.54-2.50 (m，1H)、1.35 (d，*J* = 6.8 Hz，3H)、1.31-1.22 (m，15H)、1.09 (d，*J* = 6.8 Hz，3H)；^{31}P NMR (162 MHz；CD_3OD) δ 24.87；LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 528.5；及固體狀**異構體6B** (較慢溶離，RT = 20分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz；CD_3OD) δ 8.23 (s，2H)、5.05-4.99 (m，1H)、4.95-4.90 (m，1H)、4.42 (dd，*J* = 3.2；14.4 Hz，1H)、4.24 (q，*J* = 7.2 Hz，1H)、3.99-3.97 (m，1H)、3.85-3.79 (m，2H)、3.57 (dd，*J* = 10.8；13.2 Hz，1H)、3.16-3.09 (m，1H)、2.98-2.91 (m，1H)、2.59-2.51 (m，1H)、1.33 (d，*J* = 7.2 Hz，3H)、1.26-1.21 (m，15H)、1.15 (d，*J* = 6.8 Hz，3H)；^{31}P NMR (162 MHz；CD_3OD) δ 25.04；LC/MS: $[(M+1)]^+$ = 528.4。

實例7A及實例7B



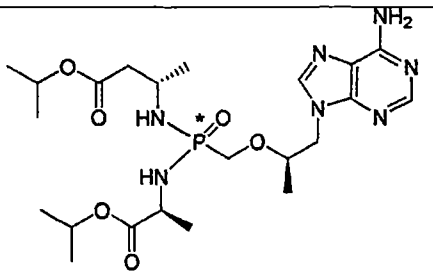
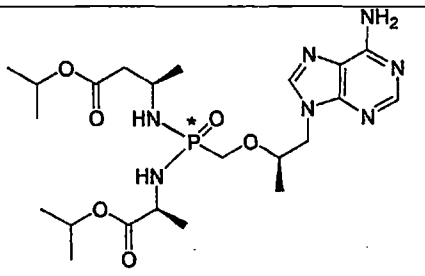
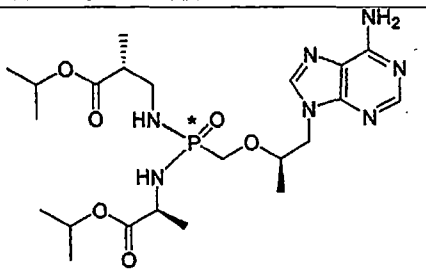
中間物U　　中間物GG　　7A/B

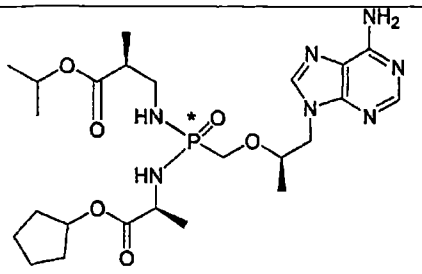
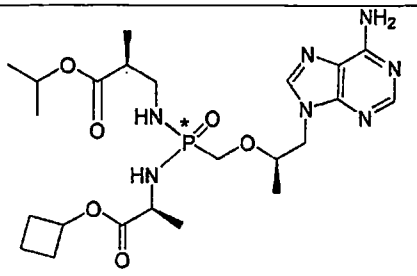
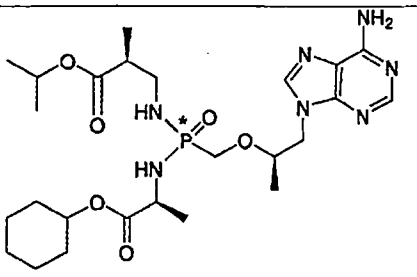
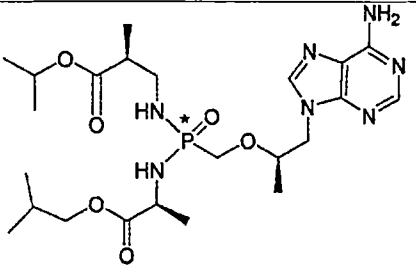
***N*-[(*S*){[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯，及*N*-[(*R*){[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯(7A及7B)：**以如實例6A/B所描述之相同方式，由中間物U及中間物AA來製備該等兩種標題化合物。藉由製備型HPLC，在以下條件下分離該等兩種異構體:管柱：X Bridge C18，19 × 150 mm，5 μm；移動相A (含10 mmol/L NH_4HCO_3之水)，移動相B (CH_3CN)；梯度：10分鐘後25%至30% B。流動速率：20 mL/min；偵測器：254/220 nm；得到固體狀**異構體7A** (較快溶離，RT = 5.5分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz；CD_3OD) δ 8.23 (s，1H)、8.22 (s，1H)、5.03-4.95 (m，2H)、4.40 (dd，*J* = 3.2；14.4 Hz，1H)、4.28 (dd，*J* = 7.2；14.4 Hz，1H)、3.98-3.95 (m，1H)、3.88 (d，*J* = 8.8 Hz，1H)、3.79 (dd，*J* = 7.6；13.2 Hz，1H)、3.56 (dd，*J* = 9.6；13.2 Hz，1H)、3.10-3.05 (m，2H)、2.43 (t，*J* = 6.8 Hz，2H)、1.35 (d，*J* = 7.2 Hz，3H)、1.28-1.21 (m，15H)；^{31}P NMR (162 MHz；CD_3OD) δ 24.93 (去耦)；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 514.5；及固體狀**異構體7B** (較慢溶離，RT = 7.3分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz；CD_3OD) δ 8.23 (s，1H)、8.22 (s，1H)、5.03 (q，*J* = 6.0 Hz，1H)、4.90 (q，*J* = 6.0 Hz，1H)、4.43 (dd，*J* = 3.2；14.4 Hz，1H)、4.25 (dd，*J* = 7.2；14.8 Hz，1H)、3.98-3.95 (m，1H)、3.83-3.77 (m，2H)、3.58 (dd，*J* = 10.4；12.8 Hz，1H)、3.18-3.12 (m，2H)、2.47 (t，*J* = 6.8 Hz，2H)、1.33 (d，*J* = 7.2 Hz，3H)、1.27-1.21 (m，15H)；^{31}P NMR (162 MHz；CD_3OD) δ 25.16 (去耦)；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 514.5。

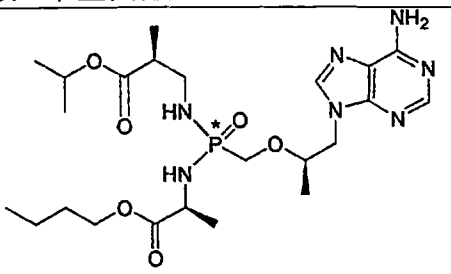
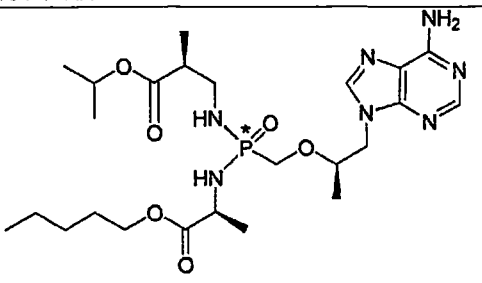
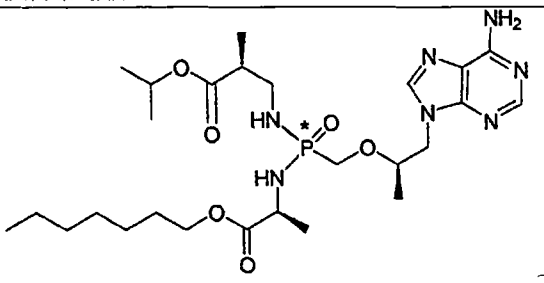
以相似於實例6A/B所描述之方式來製備表2中之化合物。具有INT標題之列提供用於製作每一例示性化合物之中間物實例化合物。

藉由製備型HPLC或製備型對掌性HPLC將非對映異構體分離。並未測定每一實例之異構體「A」 (較快溶離)及異構體「B」 (較慢溶離)之絕對立體化學。

表2

實例	實例結構/名稱	LC/MS $(M+1)^+$	INT.
8A 及 8B	 (3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；及 (3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯	528.5及 528.5	C及O
9A 及 9B	 (3*R*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；及 (3*R*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯	528.5及 528.5	A及O
10A 及 10B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*R*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*R*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯	528.4及 528.5	D及O

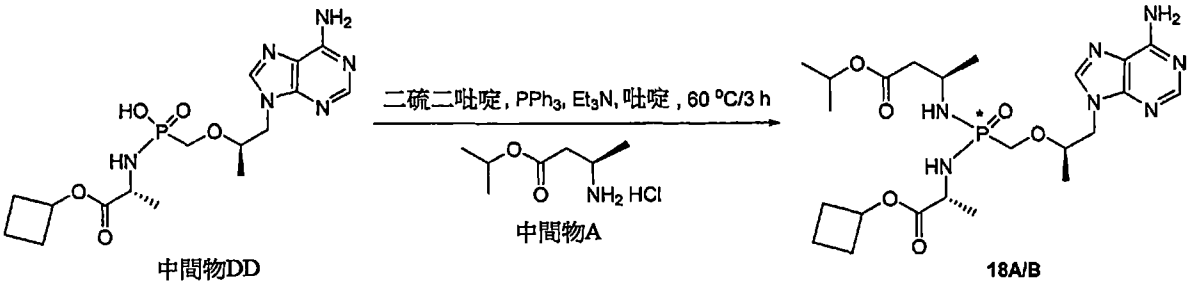
11A 及 11B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環戊酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環戊酯	554.4及 554.4	E及G
12A 及 12B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環丁酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環丁酯	540.2及 540.2	E及Y
13A 及 13B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環己酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環己酯	568.5及 568.5	E及 Z
14A 及 14B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷	542.5及 542.4	E及W

	醯基]-*L*-丙胺酸2-甲基丙酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸2-甲基丙酯		
15A 及 15B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸丁酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸丁酯	542.4及 542.3	E及 AA
16A 及 16B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸戊酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸戊酯	556.5及 556.5	E及 BB
17A 及 17B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸庚酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸庚酯	584.3及 584.3	E 及 CC

實例	^{31}P NMR位移(ppm)	純化條件	滯留時間 (min)
8A	23.25 (162 MHz；	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移	13.5

	CD_3OD)	動相A：己烷；移動相B：EtOH；流動速率：18 mL/min；梯度：30 min後20% B；偵測器254 nm	
8B	23.51 (162 MHz；CD_3OD)		23.0
9A	23.57 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：XBridge製備型C18 OBD，1.9×15 cm，5 um；移動相A：水(加10 mM NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；Gradient: 11 min後25%至31% B；偵測器：254 nm	7.5
9B	23.20 (162 MHz；CD_3OD)		8.7
10A	25.19 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak AD-H 2.1×15 cm，5 um；移動相A：己烷；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：30 min後20% B；偵測器：254 nm	15.0
10B	24.80 (162 MHz；CD_3OD)		22.5
11A	24.87 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.1% IPA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：25 min後30% B；偵測器：254 nm	11.3
11B	25.05 (162 MHz；CD_3OD)		18.6
12A	24.89 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A:己烷；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：45 min後15% B；偵測器：254 nm	23.0
12B	25.04 (162 MHz；CD_3OD)		38.0
13A	24.88 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.1% DEA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：30 min後30% B；偵測器：254 nm	9.3
13B	25.08 (162 MHz；CD_3OD)		16.4
14A	24.87 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.1% DEA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：30 min後20% B；偵測器：254 nm	14.0
14B	25.05 (162 MHz；CD_3OD)		20.6
15A	24.88 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.1% DEA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：26 min後20% B；偵測器：254 nm	14.0
15B	25.05 (162 MHz；CD_3OD)		21.0
16A	24.87 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.1% DEA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：18 min後25% B；偵測器：254 nm	11.0
16B	25.04 (162 MHz；CD_3OD)		15.4
17A	25.04 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak AS-H 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.2% IPA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：16.5 min後80%至20% B；偵測器：254 nm	7.9
17B	24.88 (162 MHz；CD_3OD)		11.5

實例18A及實例18B



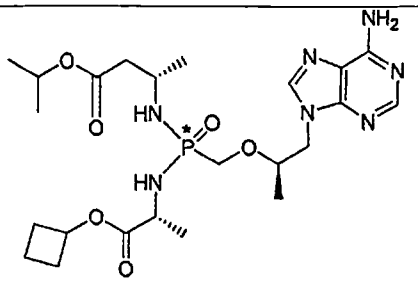
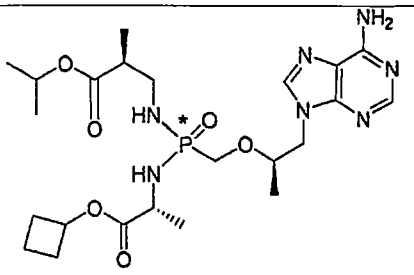
(3*R*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((*R*)-1-環丁氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)丁酸異丙酯；及(3*R*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((*R*)-1-環丁氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)丁酸異丙酯(18A及18B)：

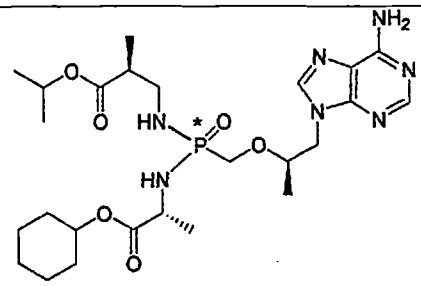
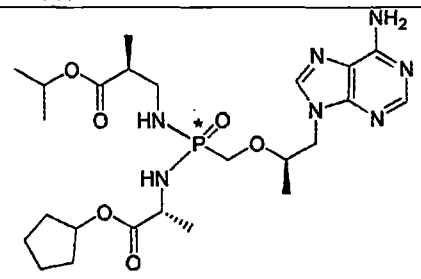
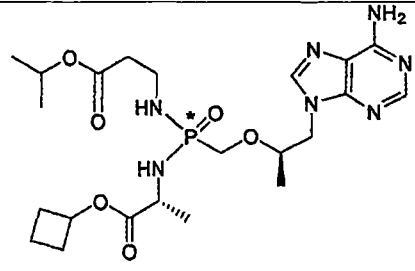
以如實例6A/B所描述之相同方式，由中間物DD及中間物A來製備該等兩種標題化合物；並藉由製備型HPLC，在以下條件下純化該等兩種標題化合物：管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5um；移動相：30分鐘後己烷/EtOH (85/15)；流動速率：20 mL/min；偵測器：254/220 nm；得到固體狀**異構體18A** (較快溶離，RT = 18.7分鐘)：^{1}H NMR (300 MHz；CD_3OD) δ 8.18 (s，1H)、8.16 (s，1H)、4.97-4.91 (m，2H)、4.34 (dd，*J* = 3.3；14.4 Hz，1H)、4.23(dd，*J* = 6.9；21.3 Hz，1H)、3.95-3.91 (m，1H)、3.91-3.82 (m，1H)、3.79-3.72 (m，1H)、3.65-3.58 (m，1H)、3.53-3.48 (m，1H)、2.43-2.25 (m，4H)、2.12-1.97 (m，2H)、1.81-1.75 (m，1H)、1.63-1.57 (m，1H)、1.35 (d，*J* = 7.2 Hz，3H)、1.20-1.15 (m，9H)、1.04 (d，*J* = 6.6 Hz，3H)；^{31}P NMR (121 MHz；CD_3OD) δ 23.37；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 540.1；及固體狀**異構體18B** (較慢溶離，RT = 25.3分鐘)：^{1}H NMR (300 MHz；CD_3OD) δ 8.18 (s，1H)、8.17 (s，1H)、4.97-4.91 (m，2H)、4.34 (dd，*J* = 3.3；14.4 Hz，1H)、4.19 (dd，*J* = 6.9；21.3 Hz，1H)、3.93-3.89 (m，1H)、3.81-3.69 (m，2H)、3.65-3.48 (m，2H)、2.47 (dd，*J* = 5.7；17.4 Hz，1H)、2.34-2.27 (m，3H)、2.11-1.98 (m，2H)、1.81-1.75 (m，1H)、1.69-1.59 (m，1H)、1.25 (d，*J* = 7.2 Hz，3H)、1.19-

1.13 (m，12H)；^{31}P NMR (121 MHz；CD_3OD) δ 23.289；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 540.1。

以相似於實例18A及18B所描述之方式來製備表3中之化合物。具有INT標題之列提供用於製作每一例示性化合物之中間物實例化合物。藉由所列之四種方法中之一者分離非對映異構體：逆相HPLC、對掌性HPLC、SFC或製備型TLC。並未測定每一實例之異構體「A」(較快溶離)及異構體「B」 (較慢溶離)之絕對立體化學。

表3

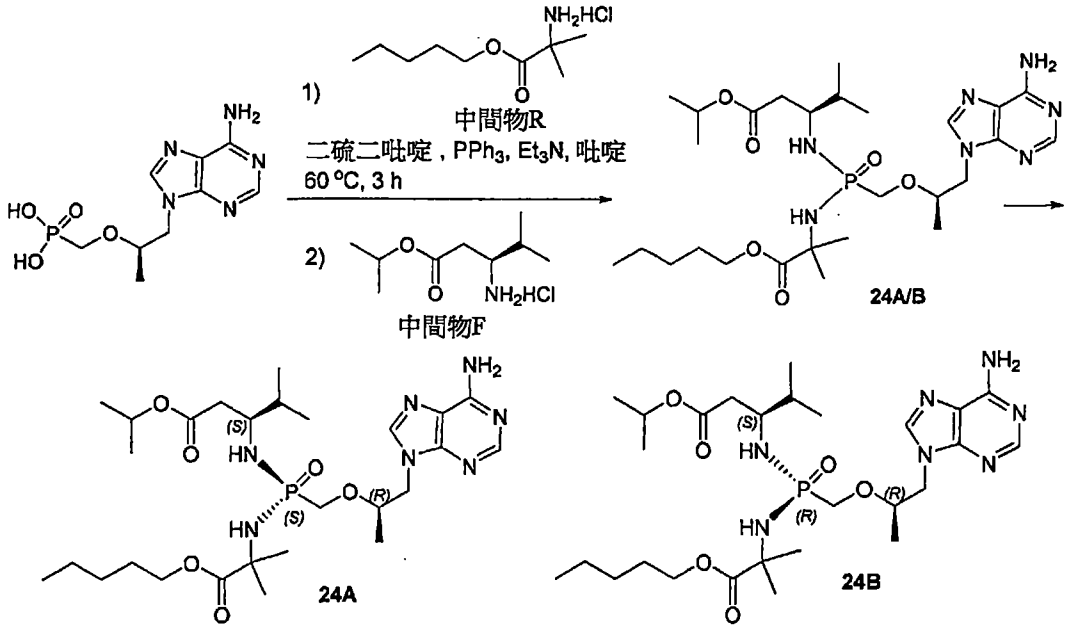
實例	實例結構/名稱	LC/MS $(M+1)^+$	INT.
19A及19B	 (3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*R*)-2-(環丁氧基)-1-甲基-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；及 (3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*R*)-2-(環丁氧基)-1-甲基-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯	540.1 及 540.1	C及DD
20A及20B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯	540.2 及 540.2	E及DD

21A及21B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環己酯；及 *N*-[(R)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環己酯	568.5 及 568.5	E及EE
22A及22B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環戊酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環戊酯	554.4 及 554.4	E及FF
23A及23B	 *N*-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯；及 *N*-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯	526.5 及 526.5	GG及DD

實例	^{31}P NMR位移(ppm)	純化條件	滯留時間(min)
19A	23.40 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：X Bridge C18，1.9 × 15 cm，5 um；移動相A：水(加10 mM NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：15 min後10%至90% B；偵測器：254 nm	8.6
19B	23.24 (162 MHz；CD_3OD)		10.2

20A	24.83 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak AD-H 2×25 cm；移動相A：己烷(加0.2% IPA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：25 min後20% B；偵測器：254 nm	13.0
20B	25.02 (162 MHz；CD_3OD)		21.0
21A	24.82 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak IA 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.2% IPA，v/v)；移動相B：i-PrOH；流動速率：20 mL/min；梯度：30 min後20% B；偵測器：254 nm	13.0
21B	25.03 (162 MHz；CD_3OD)		20.0
22A	24.82 (162 MHz;；CD_3OD)	管柱：Chiralpak AD-H 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.2% DEA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：16 min後30% B；偵測器：254 nm	10.6
22B	25.04 (162 MHz；CD_3OD)		14.7
23A	24.92 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Chiralpak AD-H 2×25 cm，5 um；移動相A：己烷(加0.2% DEA，v/v)；移動相B：EtOH；流動速率：20 mL/min；梯度：35 min後20% B；偵測器：254 nm	22.3
23B	25.08 (162 MHz；CD_3OD)		29.2

實例24A及實例24B



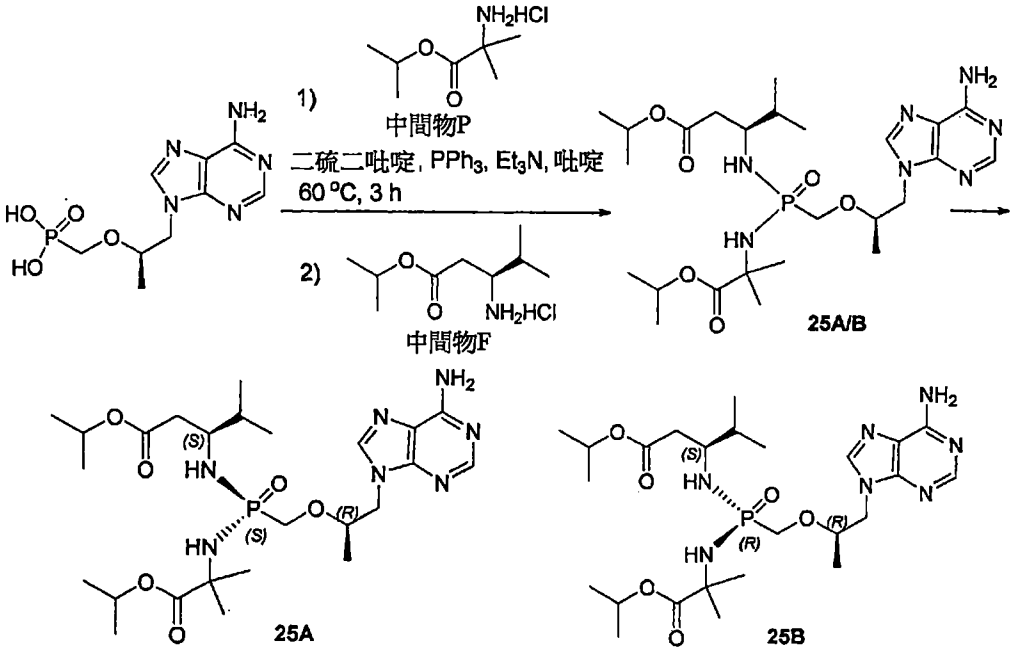
(3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯(24A)；及(3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯(24B)：

向含TFV (5.0 g，17.4 mmol)、中間物R (5.5 g，26.1 mmol)及Et_3N (14.1 g，139 mmol)之吡啶(500 mL)的混合物中添加PPh_3 (18.3

g，69.6 mmol)及2,2'-二硫吡啶(二硫二吡啶，15.3 g，69.6 mmol)。在60℃下、在N_2氛圍下攪拌所得混合物3小時，隨後添加中間物F (3.6 g，17.4 mmol)。在60℃下攪拌額外16小時之後，在減壓下濃縮所得混合物並將殘留物溶解於EtOAc (500 mL)中，用飽和氯化銨水溶液(3×100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，並經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，在減壓下濃縮過濾物並藉由梯度溶離在矽膠(1%至10%甲醇/CH_2Cl_2)上純化殘留物，以移除大部分雜質。藉由製備型HPLC，在以下條件下進一步純化殘留物：管柱：X Bridge C18，330 g，20 um至35 um，100 Å；移動相A (含5 mM NH_4HCO_3 之水)，移動相B (CH_3CN)；梯度：超過15分鐘 10%至25% B，接著超過20分鐘 25%至45% B，接著超過10分鐘 45%至55% B，接著保持無梯度95% B 8分鐘；流動速率：70 mL/min；偵測器：254 nm；Rt：38分鐘；以得到不可分離之標題化合物之混合物。藉由製備型SFC，在以下條件下分離該兩種異構體：管柱：CHIRALPAK IA，5 cm×25 cm；移動相A：CO_2 (65%)，移動相B：含0.2%異丙胺之IPA (35%)；流動速率：160 mL/min；偵測器：220 nm；得到較快溶離之**異構體24A** (Rt = 4.83分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz；CD_3OD) δ 8.22 (s，1H)、8.21 (s，1H)、4.98-4.95 (m，1H)、4.35 (dd，*J* = 14.0，2.8 Hz，1H)、4.23 (dd，*J* = 14.0，6.8 Hz，1H)、4.13-4.09 (m，2H)、3.98-3.91 (m，1H)、3.71 (dd，*J* = 12.8，8.4 Hz，1H)、3.52-3.45 (m，1H)、3.24-3.19 (m，1H)、2.48-2.35 (m，2H)、1.78-1.65 (m，4H)、1.52-1.49 (m，6H)、1.38-1.32 (m，4H)、1.22-1.19 (m，8H)、1.02 (t，*J* = 7.6 Hz，2H)、0.92 (t，*J* = 6.8 Hz，3H)、0.81-0.79 (m，4H)；^{31}P NMR (162 MHz；CD_3OD) δ 21.33；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 598.4；及較慢溶離之**異構體24B** (Rt =5.60分鐘)：^{1}H NMR (400 MHz；CD_3OD) δ 8.23 (s，1H)、8.21 (s，1H)、4.97-4.94 (m，1H)、4.40 (dd，*J* = 14.0，2.8 Hz，1H)、4.23

(dd，J = 14.0，6.8 Hz，1H)、4.13-4.09 (m，2H)、4.01-3.91 (m，1H)、3.78 (dd，J = 12.8，8.4 Hz，1H)、3.52 (dd，J = 12.8，10.0 Hz，1H)、3.38-3.35 (m，1H)、2.45 (dd，J = 6.4，1.6 Hz，2H)、1.78-1.72 (m，1H)、1.71-1.62 (m，2H)、1.47 (s，3H)、1.43 (s，3H)、1.37-1.32 (m，4H)、1.23-1.18 (m，9H)、0.93-0.88 (m，9H)；^{31}P NMR (162 MHz；CD_3OD) δ 22.53；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 598.4。

實例25A及實例25B



(3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-異丙氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯(25A)；及

(3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-異丙氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯(25B)

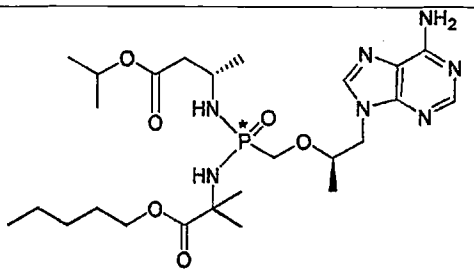
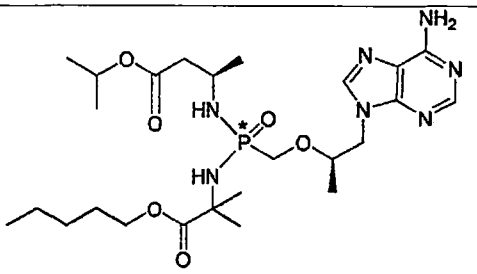
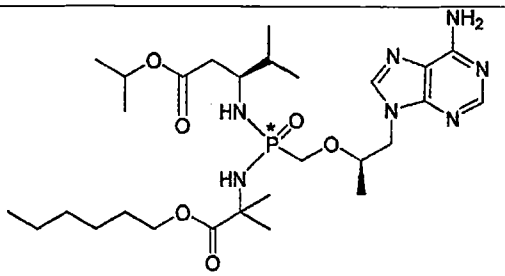
向含(*R*)-(((1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)膦酸(5.0 g，17.4 mmol)之吡啶(500 mL)的懸浮液中添加中間物P (3.8 g，20.9 mmol)、Et_3N (14.1 g，139.6 mmol)、三苯膦(18.3 g，69.8 mmol)及2,2'-二硫吡啶(二硫二吡啶，15.3 g，69.8 mmol)。在60℃下、在氮氣

氛圍下將所得混合物攪拌3小時，接著添加中間物F (4.1 g，19.2 mmol)。在60℃下攪拌額外16小時後，在減壓下濃縮所得混合物並將殘留物溶解於乙酸乙酯(500 mL)中，用飽和氯化銨溶液(3×100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，並經無水Na_2SO_4乾燥。過濾後，在減壓下濃縮過濾物並藉由梯度溶離在矽膠(1%至10%甲醇/CH_2Cl_2)上純化殘餘物，得到非對映異構體之混合物形式的標題化合物。藉由製備型SFC，在以下條件下分離該兩種非對映異構體：管柱：CHIRALPAK AD-H 5×25 cm，5 um；移動相A：CO_2：60%，移動相B：IPA (0.2% DEA)：40%；流動速率：160 mL/min；偵測器：UV 254 nm；得到較快溶離**異構體25A** (Rt = 3.27分鐘)：^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 8.24 (s，1H)、8.23 (s，1H)、5.05-4.97 (m，2H)、4.38 (dd，*J* = 14.4，3.3 Hz，1H)、4.23 (dd，*J* = 14.4，6.9 Hz，1H)、4.03-3.97 (m，1H)、3.81-3.77 (m，1H)、3.56-3.49 (m，2H)、2.51-2.39 (m，2H)、1.73-1.69 (m，1H)、1.53 (s，3H)、1.50 (s，3H)、1.28-1.14 (m，15H)、0.93 (s，3H)、0.92 (s，3H)；^{31}P NMR (162 MHz，CD_3OD) δ 21.29；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 570.4；及較慢溶離**異構體25B** (Rt = 5.41分鐘)：^{1}H NMR (300 MHz，CD_3OD) δ 8.20 (s，1H)、8.18 (s，1H)、4.97-4.92 (m，2H)、4.38 (dd，*J* = 14.7，3.3 Hz，1H)、4.20 (dd，*J* = 14.4，7.2 Hz，1H)、3.97-3.92 (m，1H)、3.78 (dd，*J* = 12.9，8.4 Hz，1H)、3.50 (dd，*J* = 12.9，8.4 Hz，1H)、3.38-3.32 (m，1H)、2.42 (d，*J* = 6.3 Hz，2H)、1.77-1.71 (m，1H)、1.42 (s，3H)、1.38 (s，3H)、1.23-1.17 (m，15H)、0.88-0.85 (m，6H)；^{31}P NMR (162 MHz，CD_3OD) δ 22.44；LC/MS：$[(M+1)]^+$ = 570.4。

以相似於實例24A及24B所描述之方式來製備表4中之化合物。具有INT標題之列提供用於製作每一例示性化合物之中間物實例化合物。藉由所列之四種方法中之一者分離非對映異構體：逆相HPLC、

對掌性HPLC、SFC或製備型TLC。並未測定每一實例之異構體「A」(較快溶離)及異構體「B」 (較慢溶離)之絕對立體化學。

表4

實例	實例結構/名稱	LC/MS $(M+1)^+$	INT.
26A及26B	 (3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯；及 (3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯	570.3及570.3	C及R
27A及27B	 (3*R*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯；及 (3*R*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯	570.3及570.3	A及R
28A及28B	 (3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯； 及 (3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯	612.4及612.4	F及S

實例	^{31}P NMR位移(ppm)	純化條件	滯留時間 (min)
26A	22.19 (162 MHz；CD_3OD)	管柱：Gemini-NX 製備型C18，5×25 cm，5 μm；移動相A：水(加5 mM NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：90 mL/min；梯度：30 min後20%至60% B；偵測器：254 nm	23.9
26B	21.81 (162 MHz；CD_3OD)		24.2
27A	18.85 (162 MHz；$CDCl_3$)	管柱：Gemini-NX 製備型C18，5×25 cm，5 μm；移動相A：水(加5 mM NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：90 mL/min；梯度：30 min後20%至60% B；偵測器：254 nm	23.9
27B	18.76 (162 MHz；$CDCl_3$)		24.9
28A	22.53(162 MHz；CD_3OD)	管柱：XBridge 製備型C18 OBD，1.9×25 cm，10 um；移動相A：水(加10 mM NH_4HCO_3)；移動相B：ACN；流動速率：20 mL/min；梯度：24 min後35%至53% B；偵測器：254 nm	19.35
28B	21.33 (162 MHz；CD_3OD)		19.9

實例29

在多輪次HIV-1感染分析(Viking分析)中評定抗病毒效能

在分析中評定本文實例之田諾弗前藥的抗病毒活性，該分析(稱為Viking分析(綠色細胞病毒動力學))量測HIV在細胞培養中之複製率，且如下進行。使用MT4-gag-GFP選殖D3 (下文命名為MT4-GFP)監測HIV-1複製，MT4-gag-GFP選殖D3為經改質以具有GFP報導基因之MT-4細胞，其表現取決於HIV-1表現蛋白質tat及rev。MT4-GFP細胞生產性感染HIV-1導致在感染後約24小時的GFP表現。MT4-GFP細胞在37℃/5% CO_2/90%相對濕度下保持於補充有10%胎牛血清、100 U/ml青黴素/鏈黴素及400 μg/ml G418之RPMI 1640中以維持報導基因。針對感染，將MT4-GFP細胞置於缺乏G418之相同培養基中且在相同培育條件下在約0.01感染倍率下用HIV-1 (H9/IIIB病毒株)病毒整夜感染。隨後洗滌細胞並在補充有1.6×10^5個細胞/mL之10%或50%正常人體血清(NHS)之RPMI 1640中再懸浮(分別為10% NHS或50% NHS)。用回波聲學分配器(ECHO Acoustic dispenser)，藉由將溶解於DMSO中之化合物分配至經聚-D-離胺酸塗佈之384孔板之孔中(0.2 μl/

孔)來製備化合物板。以10點、3倍連續稀釋(通常最終濃度：8.4 μM至0.42 nM)來測試每一種化合物。對照組不包括抑制劑(僅DMSO)及三種抗病毒劑之組合(依法韋侖、茚地那韋及自製的整合酶股轉移抑制劑，最終濃度各自為4 μM)。向化合物板中添加細胞(50 μL/孔)且經感染細胞保持在37℃/5% CO_2/90%的相對濕度下。

在兩個時間點(感染後約48小時及約72小時)藉由使用Acumen eX3掃描儀計數各孔中綠色細胞之數目來定量經感染細胞。綠色細胞經約24小時時段的數目增加產生生殖比R_0，其通常為5至15且已以實驗方式顯示為對數階段(資料未圖示)。計算各孔的R_0之抑制，且藉由非線性4參數曲線擬合測定IC_{50}s。分析IC_{50}結果示於表5中。

實例30

生物相關培養基中之前藥穩定性分析

在模擬胃腸道條件下，採用如下分析來評估前藥之穩定性。根據Phare Drug Delivery AG (Baselland，Switzerland)之方案，用Phares SIF Powder製備空腹狀態下之模擬腸液(FaSSIF)。將含10 μL儲備溶液(10 mM)前藥物質之DMSO添加至含990 μL之0.5 mg/mL胰酶溶液(Fisher CAS#8049-47-6)之FaSSIF中，用於製備樣本。最初，為每一化合物製備兩個樣本。若剛開始時樣本為澄清溶液，則將一個原始樣本直接進行HPLC；若剛開始時樣本並不澄清，則用100% ACN稀釋樣本。將另一樣本置於37℃下，並於5小時時間點觀察該樣本。在5小時時間點，若樣本為澄清溶液，則隨後直接進行HPLC分析；若樣本並非澄清溶液，則樣本經100% ACN稀釋並藉由HPLC測定。在注入之前，將所有樣本渦動3分鐘並觀測。針對經稀釋之樣本，該面積在資料分析時將乘以係數。用具有自動取樣器之Agilent 1100系列HPLC進行分析。管柱通常為Poroshell 120 EC-C18，4.6×50 mm，2.7 μm。流動速率為1.8 mL/min，且注入體積為5 μL或10 μL。UV偵測範圍為210

nm至400 nm。由溶劑A (水加10 mM四丁基溴化銨)及溶劑B (乙腈)組成之移動相在0分鐘時具有90%梯度之溶劑A，超過6分鐘變為95%溶劑B，保持1.5分鐘，隨後超過1.6分鐘恢復至90%溶劑A。用5小時時間點之前藥父代面積除以0小時時間點之前藥父代面積，以產生%主張父代比率，其概括於關於GI道穩定性之表5中。

實例31

狗活體內之藥代動力學研究(狗PK)

以非交叉方式經由靜脈內(IV)及口服(P.O.)投與向米格魯(beagle)犬投與前藥。將IV劑製備於20%羥丙基β-環糊精(HPBCD)中，並經由頭靜脈或隱靜脈投與。將P.O.劑製備於10%聚山梨醇酯80 (Tween 80)中，並經由管飼投與。

在投與劑至多48小時後，連續採集血液樣本並藉由離心分離血漿。在沈澱蛋白質步驟及添加合適內標(拉貝洛爾(labetalol)、丙咪嗪(imipramine)或雙氯芬酸)之後，藉由LC-MS/MS分析測定狗血漿中之前藥濃度。藉由測定前藥及田諾弗比內標之峰面積比率來定量。投與劑至多24小時之後，採集其他血液樣本。用於此等應用之特定導管及反應劑，藉由離心分離周邊血液單核細胞(PBMC)。在沈澱蛋白質步驟及添加合適內標(拉貝洛爾、丙咪嗪或雙氯芬酸)之後，藉由LC-MS/MS分析量測PBMC中田諾弗及/或其磷酸鹽共軛物之濃度。藉由測定田諾弗及/或其磷酸鹽共軛物比內標之峰面積比率來定量。

用無隔室法(Watson®)獲得藥代動力學參數。用線性梯形或線性/對數線性梯形規則，以可量測之藥物濃度自第一時間點(0分鐘)至多至最終時間點來計算血漿濃度-時間曲線(AUC_{0-t})下之面積。藉由AUC_{0-inf}除以劑量來計算IV血漿清除率。藉由對對數變化資料進行未加權線性回歸分析來測定消除之最終半衰期。藉由目視檢查資料來選擇用於測定半衰期之時間點。由血漿清除率與平均滯留時間(藉由用曲線下之

面積除以一階矩曲線下之面積來測定)之乘積來獲得穩定狀態(Vd_{ss})下之分佈體積。藉由測試血漿濃度-時間資料來獲得最大血漿濃度(C_{max})及最大濃度出現之時間(T_{max})。自經調整劑量之前藥的IV及P.O. AUC比率來測定絕對口服生物可用性(%F)。表5展示，在P.O. 10 mg/kg之劑量之指定前藥24小時後，呈狗PBMC中TFV-DP濃度(uM)之形式的狗活體內PK資料。

表5

實例	Viking, IC_{50} (10% NHS) (nM)	Viking, IC_{50} (50% NHS) (nM)	GI道穩定性 (%)	狗活體內PK (μM)
1	>8403	>8403		
2	>8403	>8403		
3	7342	>8403		
4	6464	>8403		
5	>8403	>8403		
6A	20.0	59.3	99.5	2.0
6B	257.9	494.3		
7A	26.4	44.1	98.7	
7B	378	393		
8A	26.5	38.2	89.5	
8B	439	531		
9A	25.3	66.7	99.6	
9B	378	800		
10A	10.6	97.2	54.8	
10B	435	908		
11A	21.5	103.5		
11B	20.9	68.4	76.4	
12A	41.7	119		
12B	20.9	63.2	37.7	
13A	8.7	56.4	38.7	
13B	34.2	174.9		
14A	16.6	70.2	38.3	
14B	15.7	51.6	60.6	
15A	19.6	146		
15B	11.7	79.4	65.8	
16A	6.1	18.6	12.7	1.3
16B	7.3	28.3	56.2	1.7
17A	6.5	43.0	30.5	
17B	2.2	12.0	0	
18A	65.0	134	99.2	
18B	3809	7120		
19A	51.2	194.8	100	
19B	3787	>8403		
20A	858.6	4105		
20B	112.5	431.8	99.3	

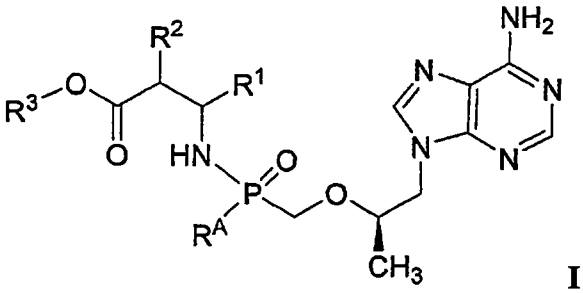
實例	Viking, IC_{50} (10% NHS) (nM)	Viking, IC_{50} (50% NHS) (nM)	GI道穩定性 (%)	狗活體內PK (μM)
21A	1458	8403		
21B	269.8	836.1		
22A	399.9	480.4		
22B	83.8	290.8	99.2	
23A	>8403	>8403		
23B	120.6	488.3	101	
24A	0.8	4.4	76	37.5
24B	28.9	170		
25A	4.7	12.0	99.0	41.9
25B	590	>2000	100	
26A	23.3	116.3		
26B	1.5	6.8	96.9	23.8
28A	19.1	58.5		
28B	2.1	5.7	83	

【符號說明】

無

申請專利範圍

1. 一種結構式I化合物，



I

或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$各自獨立地選自：(a) H，(b) -C_{1-4}烷基，(c)經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2或-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(d) -CH_2-苯基，(e) -CH_2-苯酚，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(g) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(h) -CH_2-1*H*-吲哚，(i) -CH_2-咪唑，(j)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(k)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

$\mathbf{R^3}$為

(a) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{10a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$、-C_{3-6}環烷基或螺-C_{3-6}環烷基之取代基取代的-C_{1-10}烷基；

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基；

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-8}環烷基；

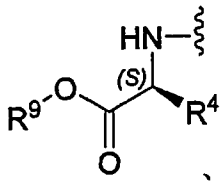
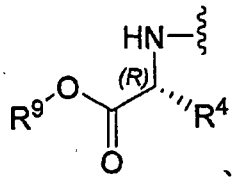
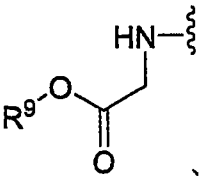
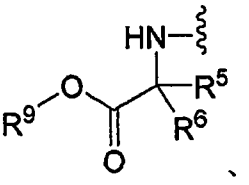
(d) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的芳基，

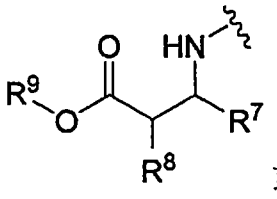
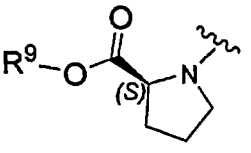
(e) -C_{1-5}烷基-X-C_{1-5}烷基，其中X為O、S或NH，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜芳基，或

(g) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜環；

$\mathbf{R^A}$為式(i)之L-胺基酸酯殘基、式(ii)之D-胺基酸酯殘基、式(iii)之甘胺酸酯殘基、式(iv)之經偕位二取代之胺基酸酯殘基、式(v)之β胺基酸酯殘基或式(vi)之L-脯胺酸酯殘基：

(i)  、(ii)  、(iii)  、(iv)  、

(v)  或 (vi)  ；

$\mathbf{R^4}$為(a) -C_{1-4}烷基，(b) 經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2、-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(c) -CH_2-苯基，(d) -CH_2-苯酚，(e) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(g) -CH_2-1*H*-吲哚，(h) -CH_2-咪唑，(i)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(j)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$各自獨立地選自：(a) -C_{1-4}烷基，(b) 經-OH、-SH、-SCH_3、-NH_2、-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(c) -CH_2-苯基，(d) -CH_2-苯酚，(e) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(g) -CH_2-1*H*-吲哚，(h) -CH_2-咪唑，(i)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(j)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

或$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$與其所連接的碳一起形成-C_{3-6}環烷基或4員至6員雜環；

$\mathbf{R^7}$及$\mathbf{R^8}$各自獨立地選自：(a) H，(b) -C_{1-4}烷基，(c)經-OH、-

SH、-SCH_3、-NH_2或-NH-C(=NH)-NH_2取代之-C_{1-4}烷基，(d) -CH_2-苯基，(e) -CH_2-苯酚，(f) -$(CH_2)_{1-2}$-COOH，(g) -$(CH_2)_{1-2}$-$CONH_2$，(h) -CH_2-1*H*-吲哚，(i) -CH_2-咪唑，(j)芳基(例如(但不限於)苯基或萘基)或(k)雜芳基(例如(但不限於)吡啶)；

R^9為

(a) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{10b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{3-6}環烷基或螺-C_{3-6}環烷基之取代基取代的-C_{1-10}烷基，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c)未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-8}環烷基，

(d) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的芳基，

(e) -C_{1-5}烷基-X-C_{1-5}烷基，其中X為O、S或NH；

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜芳基，或

(g) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的雜環；

R^{10a}及**R^{10b}**各自獨立地選自-H或-C_{3-6}環烷基；

R^{11}及**R^{12}**各自獨立地選自-H、-C_{1-3}烷基或-C_{3-6}環烷基；

R^{13}及**R^{14}**各自獨立地選自-H、-C_{1-3}烷基或-C_{3-6}環烷基；且

R^{15a}及**R^{15b}**各自獨立地選自-H、-C_{1-3}烷基或-C_{3-6}環烷基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中**R^1**及**R^2**中之

一者為H，且另一者為H或-C_{1-4}烷基。

3. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^3}$為

(a) -C_{1-8}烷基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-CH_2CH_2SH、-$CH_2CH_2CH_2SH$、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-6}環烷基，

(d) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的苯基或萘基，

(e) -$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2SCH_3$、-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的吡啶基，或

(g) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15a}、-SH、-$NR^{11}R^{12}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的噠啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。

4. 如請求項3之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^3}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

5. 如請求項4之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^3}$為-C_{3-8}烷基。

6. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^9}$為

(a) -C_{1-8}烷基、-CH_2CH_2OH、-$CH_2CH_2CH_2OH$、-CH_2CH_2SH、-$CH_2CH_2CH_2SH$、-$CH_2CH_2NH_2$、-$CH_2CH_2CH_2NH_2$，

(b) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-CH_2-苯基，

(c) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的-C_{3-6}環烷基，

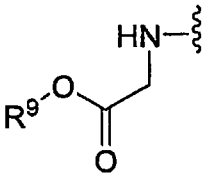
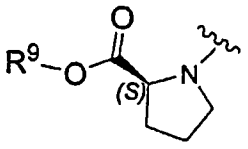
(d) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的苯基或萘基，

(e) $-CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2SCH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$，

(f) 未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的吡啶基，或

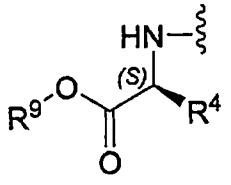
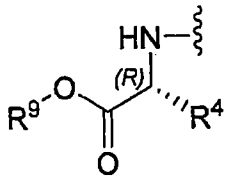
(g) 各自未經取代或經一至三個獨立地選自氟、氯、溴、-OR^{15b}、-SH、-$NR^{13}R^{14}$或-C_{1-3}烷基之取代基取代的噠啶基、吡咯啶基、四氫呋喃基或四氫哌喃基。

7. 如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^A}$為：

(iii)  或 (vi) ，

且$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

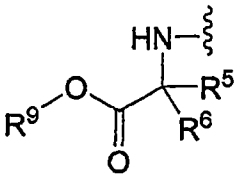
8. 如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^A}$為：

I-i  或 I-ii ，

$\mathbf{R^4}$為-C_{1-4}烷基，且

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

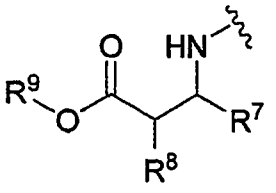
9. 如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^A}$為：

(iv) 

，

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$各自獨立地選自-CH_3、-CH_2CH_3、-C_3烷基或-C_4烷基，且$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

10. 如請求項1至6中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^A}$為：

(v) 

，

$\mathbf{R^7}$為H或-C_{1-4}烷基，

$\mathbf{R^8}$為H或-C_{1-4}烷基，且

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

11. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

$\mathbf{R^1}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^2}$為H或-C_{1-4}烷基；

$\mathbf{R^3}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基；

$\mathbf{R^4}$為-CH_3；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$均為-CH_3；

$\mathbf{R^7}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^8}$為H或-C_{1-4}烷基；且

$\mathbf{R^9}$為-C_{1-8}烷基、環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

12. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中$\mathbf{R^1}$及$\mathbf{R^2}$中之一者為H，且另一者為甲基或異丙基；

$\mathbf{R^3}$為異丙基；

$\mathbf{R^4}$為-CH_3；

$\mathbf{R^5}$及$\mathbf{R^6}$均為-CH_3；

$\mathbf{R^7}$為H或-C_{1-4}烷基；$\mathbf{R^8}$為H或-C_{1-4}烷基；且

R^9為-C_{3-8}烷基、環丁基、環戊基或環己基。

13. 如請求項1之化合物，其為：

N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；
(3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；
(3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；
(3*R*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；
(3*R*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*S*)-1-甲基-2-(1-甲基乙氧基)-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*R*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*R*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸1-甲基乙酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環戊酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2S)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-L-丙胺酸環戊酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環丁酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環丁酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環己酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸環己酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸2-甲基丙酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸2-甲基丙酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸丁酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸丁酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸戊酯；

N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸戊酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸庚酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*L*-丙胺酸庚酯；
(3*R*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)(((*R*)-1-環丁氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基丁酸異丙酯；
(3*R*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)(((*R*)-1-環丁氧基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)丁酸異丙酯；
(3*S*)-3-{[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*R*)-2-(環丁氧基)-1-甲基-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；
(3*S*)-3-{[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(1*R*)-2-(環丁氧基)-1-甲基-2-側氧基乙基]胺基}磷醯基]胺基}丁酸1-甲基乙酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環己酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環己酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環戊酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[(2*S*)-2-甲基-3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環戊酯；
N-[(*S*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯；
N-[(*R*)-{[(1*R*)-2-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)-1-甲基乙氧基]甲基}{[3-(1-甲基乙氧基)-3-側氧基丙基]胺基}磷醯基]-*D*-丙胺酸環丁酯；
(3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯；
(3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯；
(3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-異丙氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯；
(3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-異丙氧基-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯；
(3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯；
(3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯；
(3*R*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯；
(3*R*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((2-甲基-1-側氧

基-1-(戊氧基)丙-2-基)胺基)磷醯基)胺基)-丁酸異丙酯；
(3*S*)-3-(((*S*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基）磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯；或
(3*S*)-3-(((*R*)-((((*R*)-1-(6-胺基-9*H*-嘌呤-9-基)丙-2-基)氧基)甲基)((1-(己氧基)-2-甲基-1-側氧基丙-2-基)胺基）磷醯基)胺基)-4-甲基戊酸異丙酯；

或其醫藥學上可接受之鹽。

14. 如請求項1至6及11至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其用於製備供有需要個體中預防或治療HIV感染或用於預防、治療或延緩AIDS發作之藥劑。

15. 一種醫藥組合物，其包含有效量的如請求項1至13中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑。

16. 如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含有效量的一或多種選自以下各者之其他HIV抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV融合抑制劑及HIV進入抑制劑。

17. 如請求項15之醫藥組合物，其進一步包含有效量的一或多種選自以下各者之其他HIV抗病毒劑：

阿巴卡韋(abacavir)，
阿巴卡韋 + 拉米夫定(lamivudine)
阿巴卡韋 + 拉米夫定 + 齊多夫定(zidovudine)，
安普那韋(amprenavir)，
阿紮那韋(atazanavir)，
AZT，
卡普拉林(capravirine)，
地瑞那韋(darunavir)，
ddC，
ddI，
ddI (包覆腸溶包衣)
地拉韋啶(delavirdine)，
都魯拉韋(dolutegravir)，
朵然韋林(doravirine)，
依法韋侖(efavirenz)，
依法韋侖 + 安卓西他賓(emtricitabine) + 田諾弗DF (tenofovir DF)，
4'-乙炔基-2-氟-2'-去氧腺苷，
埃替格韋(elvitegravir)，
安卓西他賓，

安卓西他賓 + 田諾弗DF，
乙米韋林(emvirine)，
恩夫韋地(enfuvirtide)，
包覆腸溶包衣之地達諾新(didanosine)，
依曲韋林(etravirine)，
夫沙那韋鈣(fosamprenavir calcium)，
茚地那韋(indinavir)，
拉米夫定，
拉米夫定 + 齊多夫定，
咯匹那韋(lopinavir)，
咯匹那韋 + 利托那韋(ritonavir)，
馬拉維若(maraviroc)，
奈非那韋(nelfinavir)，
奈韋拉平(nevirapine)，
PPL-100,
雷特格韋(raltegravir)，
利匹韋林(rilpivirine)
利托那韋，
沙奎那韋(saquinavir)，
司他夫定(stavudine)，
替拉那韋(tipranavir)，或
韋瑞韋諾(vicriviroc)。

18. 一種如請求項1至13中任一項之化合物之用途，其係用以製造供有需要個體中預防或治療HIV感染或用於預防、治療或延緩AIDS發作之藥劑。

19. 如請求項18之用途，其中該個體為人類。

20. 如請求項18或19之用途，其中該藥劑與一或多種其他HIV抗病毒劑組合投與或進一步包含一或多種其他HIV抗病毒劑，該等HIV抗病毒劑選自HIV蛋白酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、非核苷HIV反轉錄酶抑制劑、核苷HIV反轉錄酶抑制劑、HIV融合抑制劑及HIV進入抑制劑。