



(21)申請案號：110130757

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 19 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/675 (2006.01)

A61K31/7076(2006.01)

C07H19/16 (2006.01)

C07H19/20 (2006.01)

C07H19/207 (2006.01)

C07H19/23 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

(30)優先權：2020/08/19

美國

63/067,726

2020/09/03

美國

63/074,302

2020/10/21

美國

63/094,759

2020/12/22

美國

63/129,306

(71)申請人：美商亞堤製藥公司 (美國) ATEA PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：摩薩 艾戴爾 MOUSSA, ADEL (US)；泉德賀瑞 納拉顏 CHAUDHURI,

NARAYAN (US)

(74)代理人：陳長文

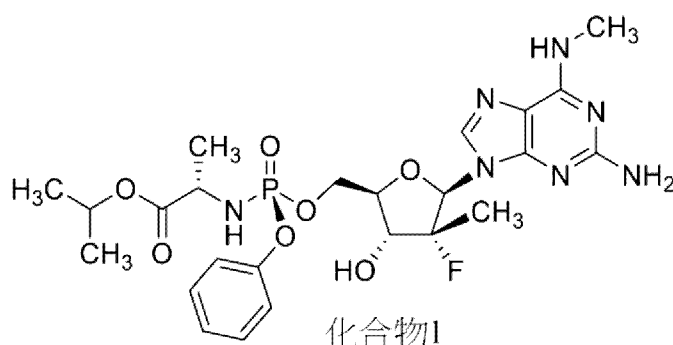
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：97 項 圖式數：7 共 185 頁

(54)名稱

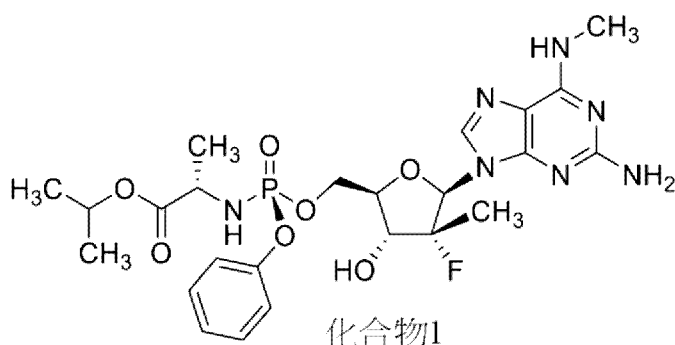
立體選擇性製造選定的嘌呤胺基磷酸酯

(57)摘要

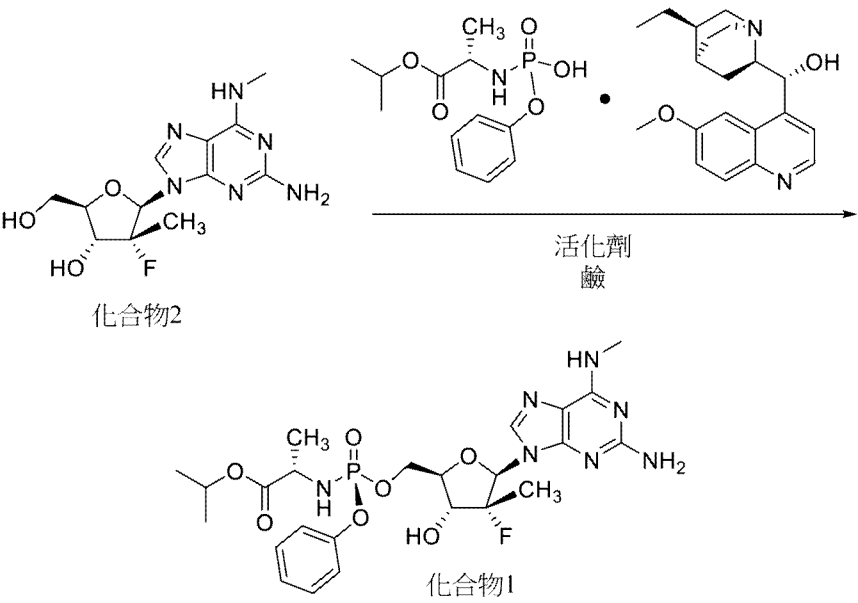
本發明提供用於製造胺基磷酸酯核苷酸化合物 **1** 或其醫藥學上可接受之鹽的立體選擇性方法。



The present invention provides stereoselective processes of manufacture for the phosphoramidate nucleotide Compound **1** or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

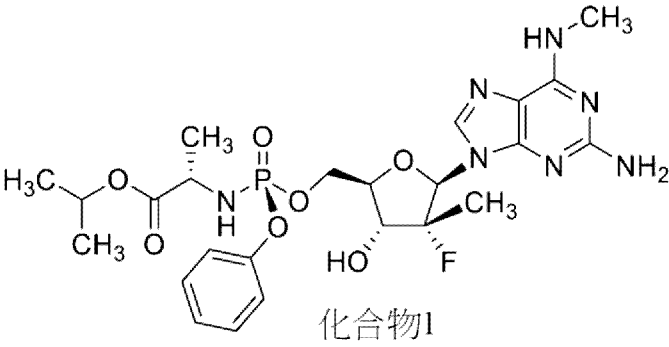


指定代表圖：



【圖7】

特徵化學式：



[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

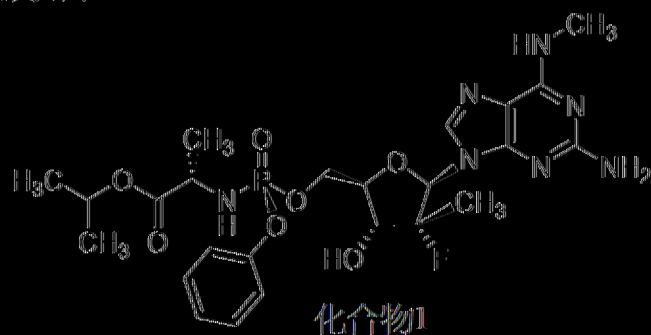
立體選擇性製造選定的嘌呤胺基磷酸酯

[(英文發明名稱)]

STERESELECTIVE MANUFACTURE OF SELECTED PURINE
PHOSPHORAMIDATES

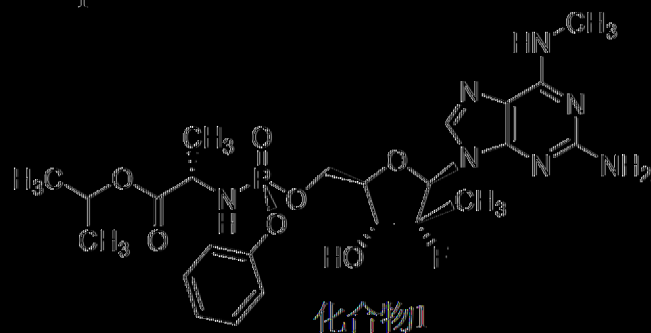
[(中文)]

本發明提供用於製造胺基磷酸酯核苷酸化合物1或其醫藥學上可接受之鹽的立體選擇性方法。



[(英文)]

The present invention provides stereoselective processes of manufacture for the phosphoramidate nucleotide Compound 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



[(指定代表圖)]

圖1

【發明說明書】

【中文發明名稱】

立體選擇性製造選定的嘌呤胺基磷酸酯

【英文發明名稱】

STEREOSELECTIVE MANUFACTURE OF SELECTED PURINE
PHOSPHORAMIDATES

【技術領域】

【0001】 本發明提供用於製造嘌呤胺基磷酸酯核苷酸之立體選擇性方法及用於產生其之中間物。

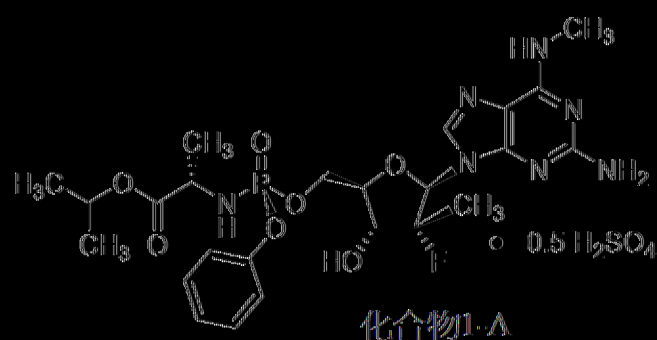
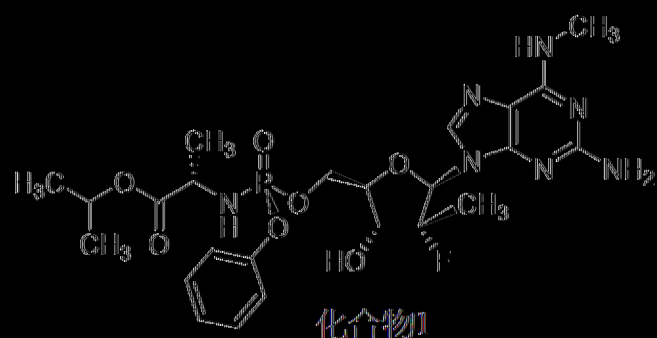
【先前技術】

【0002】 已開發出核苷類似物作為有效治療劑用於多種疾病，包括癌症、C型肝炎(HCV)、B型肝炎(HBV)、HIV及人類巨細胞病毒(HCMV)。亦已研究核苷類似物用於RNA病毒感染，包括黃病毒科(*Flaviviridae* family)(登革熱熱病(Dengue Fever)、黃熱病、茲卡病毒(Zika Virus))、絲狀病毒科(*Filoviridae* family)(伊波拉病毒(Ebola Virus)、馬堡病毒(Marburg virus))及冠狀病毒科(*Coronaviridae* family)(SARS-CoV-1 (嚴重急性呼吸道症候群)、SARS-CoV-2 (COVID19)及MERS (中東呼吸道症候群冠狀病毒))。

【0003】 美國專利第9,828,410號；第10,000,523號；第10,005,811號；第10,239,911號；第10,519,186號；第10,815,266號；第10,870,672號；第10,870,673號；第10,875,885號及PCT申請案PCT/US16/21276 (WO2016/144918) ； PCT/US2017/50323 (WO 2018/048937) ； PCT/US18/16301 (WO2018/144640) ； 及 PCT/US2019/26837 (WO

2019/200005)揭示了用於治療C型肝炎之化合物1或化合物1之醫藥上可接受的鹽，包括化合物1的半硫酸鹽化合物1·A。

[(0004)] 美國專利第 10,946,033 號及 PCT 申請案 PCT/US2017/050323 (WO2018/048937)揭示了治療某些黃病毒(包括登革熱熱病、西尼羅河熱(West Nile fever)、黃熱病及茲卡病毒)的化合物1或化合物1之醫藥學上可接受之鹽。



[(0005)] PCT/US21/19468及美國專利10,874,687描述化合物1及化合物1·A用於治療SARS-CoV-2 (COVID-19)之用途。

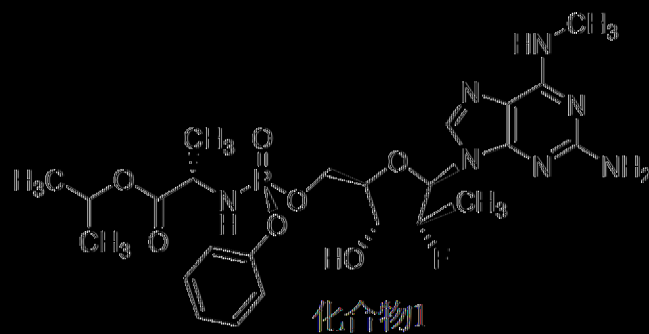
[(0006)] 鑒於化合物1及化合物1·A治療性治療感染諸如黃病毒、C型肝炎或SARS-CoV-2之病毒之人類的重要性，因此提供一種有利的規模化製造方法將是有用的。

[(發明內容)]

[(0007)] 本發明提供一種用於規模化製造嘌呤胺基磷酸酯核苷酸化合物1的有利且便利的立體選擇性方法，其中 S_p -非對映異構體(亦即，對掌性磷原子處之 S -立體組態)呈基本上純形式，例如實質上多於 R_p -非對映

第2頁(發明說明書)

異構體：

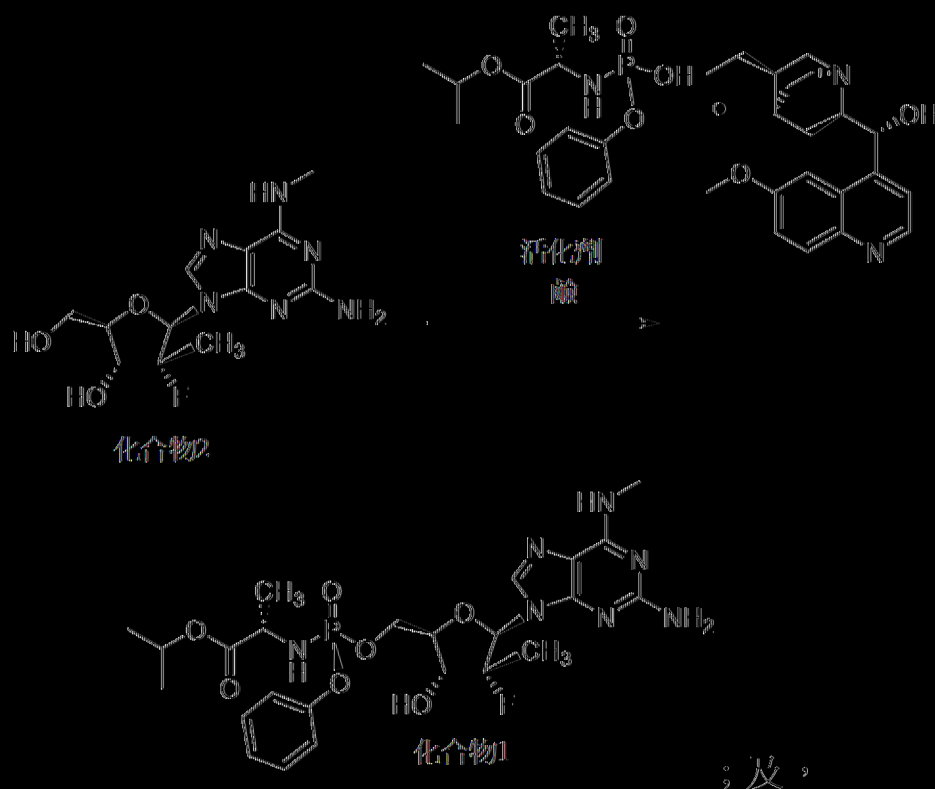


[(0008)] 基本上純形式之非對映異構體通常係指 S_p -非對映異構體比 R_p -非對映異構體多約90%或更大。在一實施例中，基本上純形式為約93%純度或更大、約95%純度或更大、約98%純度或更大，或約99%純度或更大，或甚至100%純度。在一替代性實施例中，基本上純形式為約80%或更大、約85%或更大，或約88%或更大。

[(0009)] 含磷 S -立體化學在核苷與根據本發明之胺基磷酸酯的反應期間設定。根據本發明之嘌呤化合物1之製造包括在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下使胺基磷酸之二氫奎寧(quinine)鹽與必要的嘌呤核苷發生偶合反應。

[(0010)] 舉例而言，用於合成化合物1之非對映異構性純 S_p -胺基磷酸酯核苷酸的方法包括以下步驟：

(a) 使核苷化合物2與(經基(苯氧基)磷鹼基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在基於苯并三唑或鈾之活化劑或如本文所描述之其他活化劑(諸如HATU或COMU)及鹼存在下接觸，得到非對映異構性增濃之 S_p -胺基磷酸酯核苷酸化合物1，其中 S_p -非對映異構體實質上多於 R_p -非對映異構體：



(b) 視情況進一步純化非對映異構性增濃的 S_p -胺基磷酸酯核苷酸化合物1，例如藉由選擇性結晶來純化，得到非對映異構性純 S_p -化合物1，其中該非對映異構性純度大於約90%，或甚至大於約95%或甚至約99%或更大。

[0011] 在一實施例中，活化劑為COMU (六氟磷酸(1-氟基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)-二甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽)。對於本發明方法，COMU為有利活化劑，因為其具有較低衝擊敏感性。在本發明中已發現，COMU作為活化劑與胺基磷酸酯之三氟奎寧鹽及鹼的組合使用以較高分離產率提供化合物1。另外，使用COMU活化劑可製備具有較高非對映立體選擇性之化合物1。使用COMU作為活化劑亦可使得反應有效進行及/或在相對較低反應溫度下進行。

[0012] 或者，該方法可使用活化劑進行，諸如基於苯并三唑的活化劑，包括但不限於HOBt ((1-羟基苯并三唑)、PyBOP (六氟磷酸苯并三

唑-1-基氧基三(吡咯啉基)鎂、HATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂)、HBTU (六氟磷酸3-[雙(二甲胺基)甲鎂基]-3*H*-苯并三唑-1-氧化物)、HCTU (六氟磷酸2-(6-氯-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂，或TBTU (四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基鎂。在一實施例中，活化劑為HATU。

【0013】 實例9、10及12說明製造包括活化劑HATU之化合物1的方法，其可以高產率提供目標化合物1。可藉由化合物1之洗滌及選擇性結晶來移除與HATU之使用相關的雜質及副產物。在本發明中使用HATU作為活化劑可以高產率提供化合物1。

【0014】 實例13說明製造包括活化劑COMU之化合物1的方法，其可以高產率提供目標化合物1。同樣，可藉由化合物1之洗滌及選擇性結晶來移除與COMU之使用相關聯的雜質及副產物。如同HATU，在本發明中使用COMU作為活化劑可以高產率提供化合物1。

【0015】 在一實施例中，偶合反應中所用之鹼選自NR₃，其中R在各情況下可獨立地選自H、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、苯甲基及烯丙基，且其中NR₃通常具有至少一個且通常為兩個或三個非氫R基團。在一實施例中，鹼為DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)或NEt₃ (三乙胺)。鹼之其他非限制性實例一般為經烷基取代之胺或DABCO (1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷)、DBU (1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)、N-甲基哌啶、二乙胺或單乙胺。在一替代性實施例中，鹼為奎寧(quinine)或奎尼丁(quinidine)。在一實施例中，鹼為奎寧。

【0016】 已出乎意料地發現，二氫奎寧鹽有助於在偶合反應期間將化合物1之立體化學導入S_p-非對映異構體。偶合反應中之三級胺鹼一般被

視為成鍵現象之旁觀者。本發明實際上表明二氫奎寧鹼不僅參與，而且引導成鍵步驟之意外結果。此發現已用於開發本發明方法，其得到呈實質上非對映異構性增濃形式之化合物**1**。

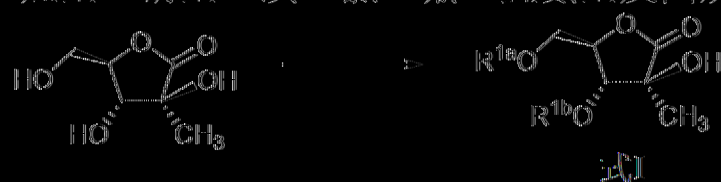
【0017】可獲得S_p-非對映異構體之額外純化，例如：(i)藉由在溶劑或溶劑/反溶劑系統中選擇性結晶，如下文更詳細地描述；(ii)將反溶劑濕磨至化合物**1**之基於溶劑之溶液中；或(iii)熟練化學技術人員已知的任何引起此類純化之方法，包括管柱層析法等。結晶程序之例示性詳情提供於下文中。結晶溶劑之非限制性實例為極性有機溶劑，諸如烷基酯，例如乙酸乙酯或乙酸異丙酯、乙腈、DMSO、二氯甲烷、丙酮或其類似物。合適的反溶劑之非限制性實例為非極性有機液體，諸如可自最終產物移除之烴，包括但不限於戊烷、己烷、庚烷或其類似物。

【0018】重要的是，在某些實施例中，此製造方法可在不需要在反應期間保護N⁶-甲基、N²-胺基-2,6-二胺基嘌呤鹼之額外步驟的情況下實現，其有利於整個製程之效率。在一主要實施例中，二胺基嘌呤中之N⁶-甲基或N²-胺基之胺在製程期間皆不受保護或實質上衍生化。此實施例將對切向保護及/或去除保護基步驟之需求降至最低。

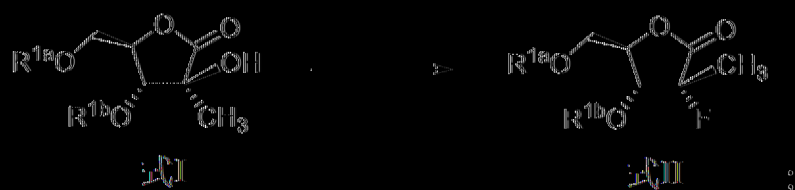
【0019】在一實施例中，步驟(a)在極性非質子溶劑中進行，例如二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亞砜(DMSO)、丙酮或N-甲基吡咯啉酮。在一實施例中，步驟(a)在二氯甲烷(DCM)中進行。在一實施例中，步驟(a)在2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)中進行。在一些實施例中，步驟(a)在溶劑混合物中進行。在一實施例中，步驟(a)在二氯甲烷(DCM)與2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)之混合物中進行。

[(0020)] 在本發明之一態樣中，化合物2之製造包含以下步驟：

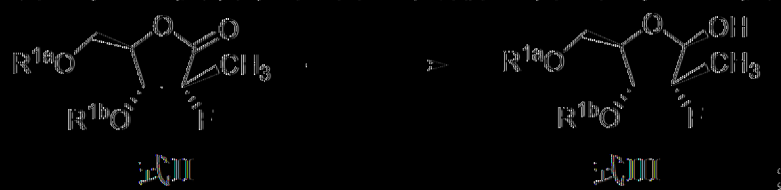
(1.2.a) 保護核苷(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基-二氫呋喃-2(3*H*)-酮上之5'羥基及3'羥基，得到式I化合物，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為羧保護基且 R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為-C(O)OC₁₋₆烷基(例如-C(O)OCH₃或-C(O)OtBu)、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基，其中苯基經至少一個選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基，或在一替代性實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基，或-C(O)NR^{10a}R^{10b}，其中 R^{10a} 及 R^{10b} 獨立地選自氫、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其中C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基可視情況經至少一個選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基：



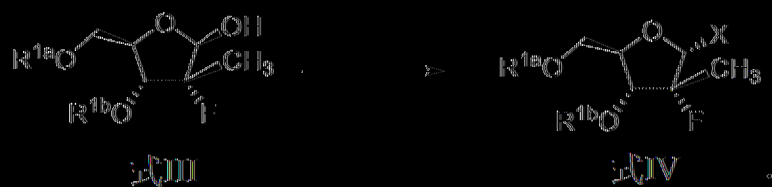
(1.2.b) 藉由立體化學反轉，將式I之醇轉化為單氟化物，得到式II化合物：



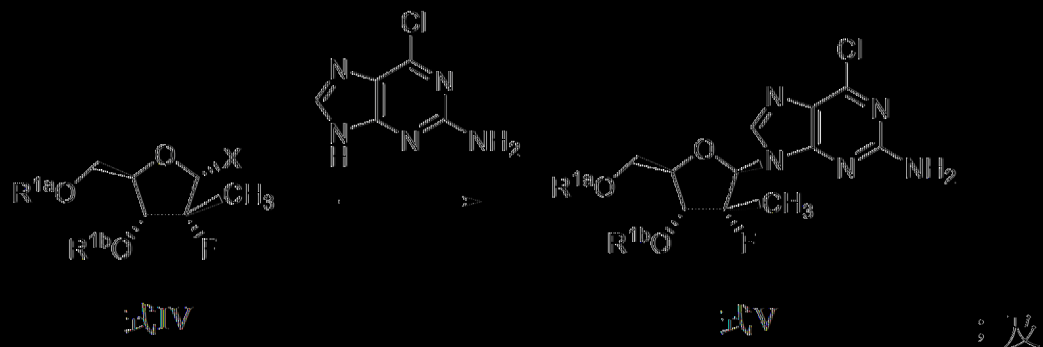
(1.2.c) 環原式II之核苷化合物之內酯，得到式III之核苷化合物：



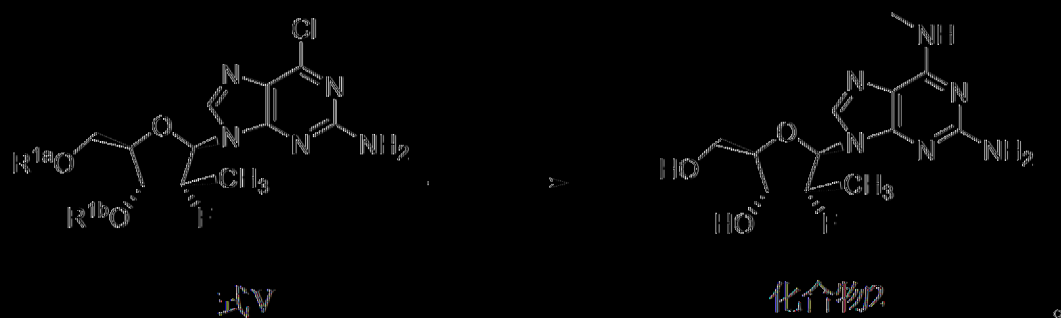
(1.2.d) 將式III化合物轉化為式IV化合物，其中X為Cl、Br或OAc：



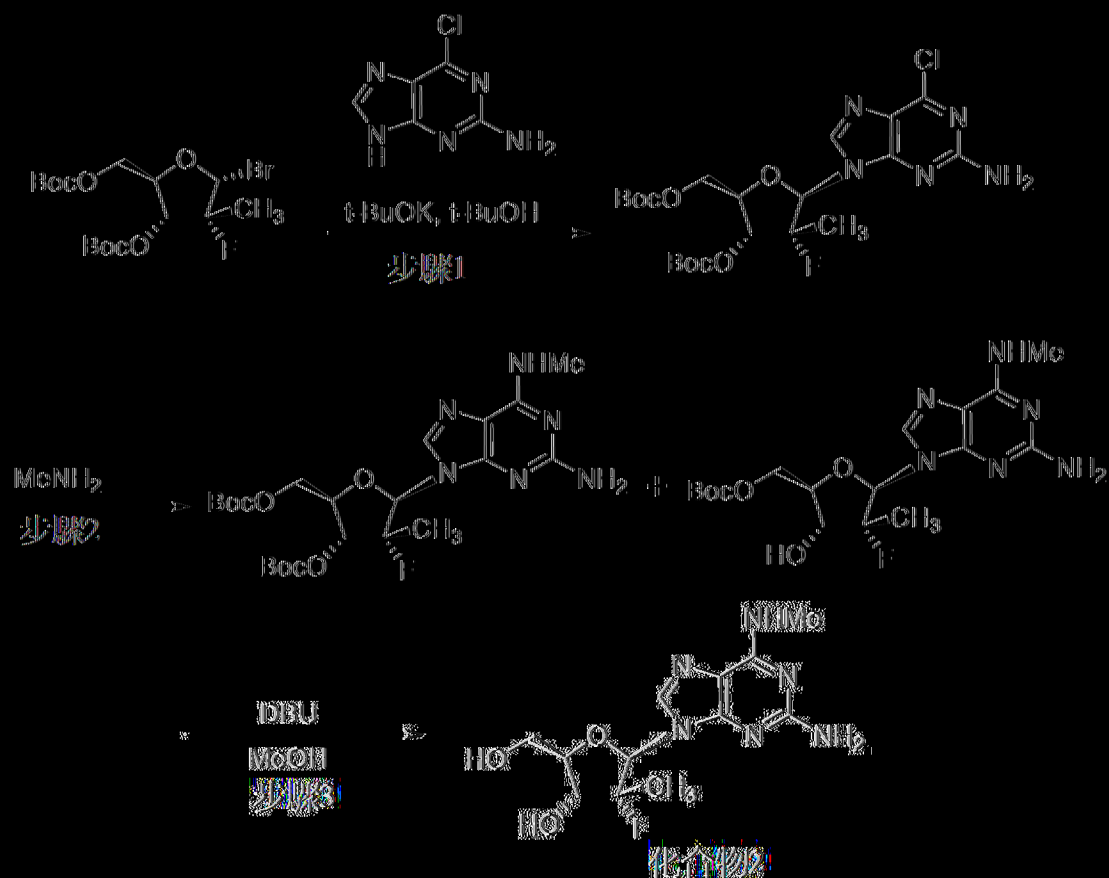
(1.2.c) 用2-胺基-6-氯嘌呤對式IV化合物進行親核取代，得到式V化合物：



(1.2.f) 將2-胺基-6-氯嘌呤鹼轉化為2-胺基-N⁶-甲基鹼及在3'及5'位置處去除保護基，得到化合物2：

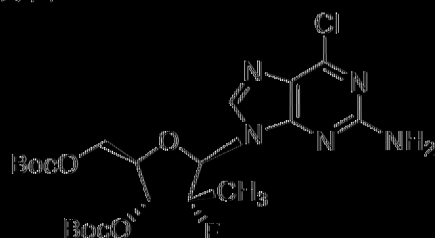


〔0021〕 在一實施例中，化合物2經由下述方法製備，其中R^{1a}及R^{1b}為-C(O)O^tBu或「Boc」基團：

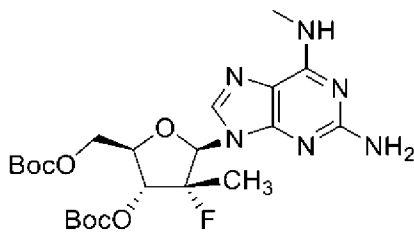


〔0022〕 以上步驟1之二碳酸酯產物可未經純化即繼續使用。或者，在實例13中所展現本發明之一態樣中，步驟1之產物可藉由選擇性結晶來純化。為了減少雜質數目，使產物在DCM及正庚烷之混合物中結晶，得到可用於下一步驟中之純化合物。

〔0023〕 本發明之另一態樣為步驟1中之新穎二碳酸酯中間物，其可視需要以結晶形式使用。分離呈結晶形式之純化合物為控制雜質及監測本發明方法提供額外的機會。



〔0024〕 此外，以下二碳酸酯中間物亦為新型化合物：



【0025】 步驟2之產物混合物亦可藉由二碳酸酯產物的選擇性結晶來純化，為控制及監測提供又一機會。或者，在本發明之一些態樣中，將來自步驟2之產物混合物送至步驟3而不分離。已發現此操作不影響最終化合物2之產率或純度。

【0026】 本發明之另一態樣描述在鹼性條件下去除保護基Boc基團，得到化合物2。在鹼性條件下去除保護基意謂產物在選擇性結晶純化之後準備與胺基磷酸酯前藥偶合。使用更通常用於去除保護基Boc基團的酸性條件，則為了製備化合物2將需要額外的添加游離鹼步驟及純化以安設胺基磷酸酯前藥。

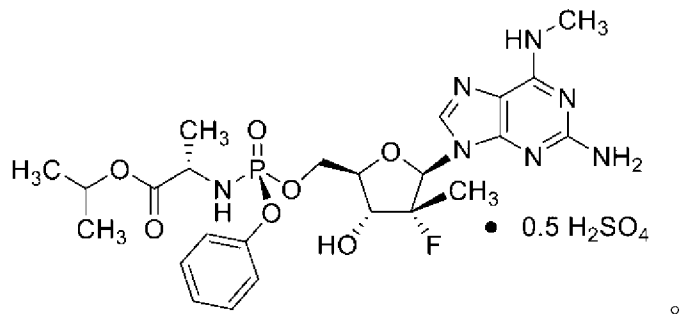
【0027】 藉由本發明方法製備之非對映異構性增濃胺基磷酸酯化合物1可為 S_p : R_p 非對映異構體之混合物，其中 S_p 非對映異構體多於 R_p 非對映異構體。在一實施例中，非對映異構性增濃胺基磷酸酯化合物1中之 S_p : R_p 非對映異構體之比率大於約51:49、大於約55:45、大於約60:40、大於約65:35、大於約70:30、大於約75:25、大於約80:20、大於約85:15、大於約90:10、大於約95:5、大於約98:2或大於約99:1。

【0028】 在某些實施例中，化合物1之增濃混合物的純化步驟為增濃混合物之選擇性結晶，例如在乙酸烷基酯溶劑(諸如乙酸乙酯或乙酸異丙酯)、氯化溶劑(諸如二氯甲烷)、酮溶劑(諸如丙酮)、芳族溶劑(諸如甲苯)或其混合物中之選擇性結晶，得到純 S_p -胺基磷酸酯化合物1。在一些實施例中，經由在乙酸烷基酯溶劑(例如乙酸異丙酯)中進行選擇性結晶來

進行純化。在一實施例中，純化自溶劑(例如乙酸烷基酯、氯化溶劑、酮溶劑或其混合物)與反溶劑(例如乙腈或脂族烴)、經由選擇性結晶進行。在一實施例中，純化自乙酸乙酯與甲苯之混合物、經由選擇性結晶進行。

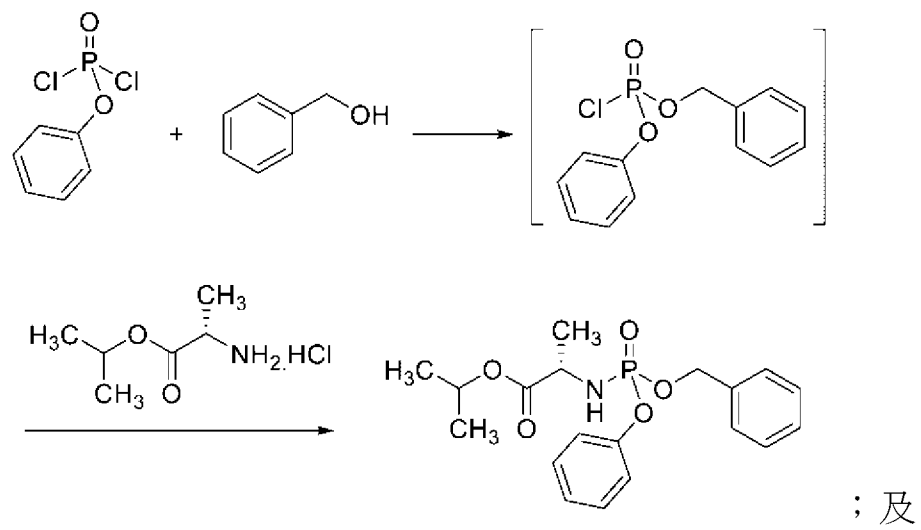
【0029】 在一實施例中，化合物**1**作為醫藥學上可接受之鹽製備，例如藉由與醫藥學上可接受之酸反應，如本文中更充分描述。

【0030】 在一實施例中，化合物**1**之醫藥學上可接受之鹽形式為半硫酸鹽形式化合物**1-A**：



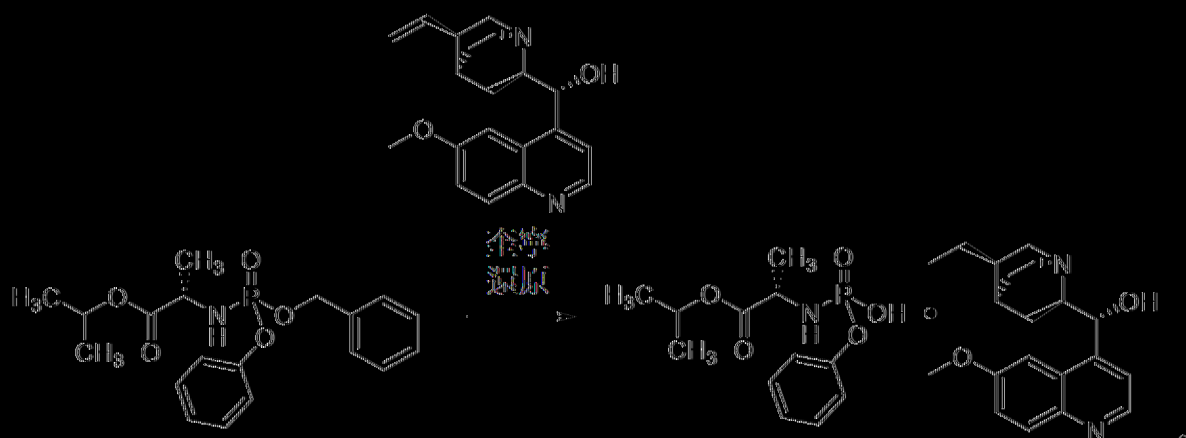
【0031】 在本發明之一態樣中，(經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽的製造包含以下步驟：

(1.1.a) 使二氯磷酸苯酯與苯甲醇偶合以原位產生氯磷酸苯甲酯苯酯，其隨後與L-丙胺酸異丙酯鹽酸鹽反應，得到((苯甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯：

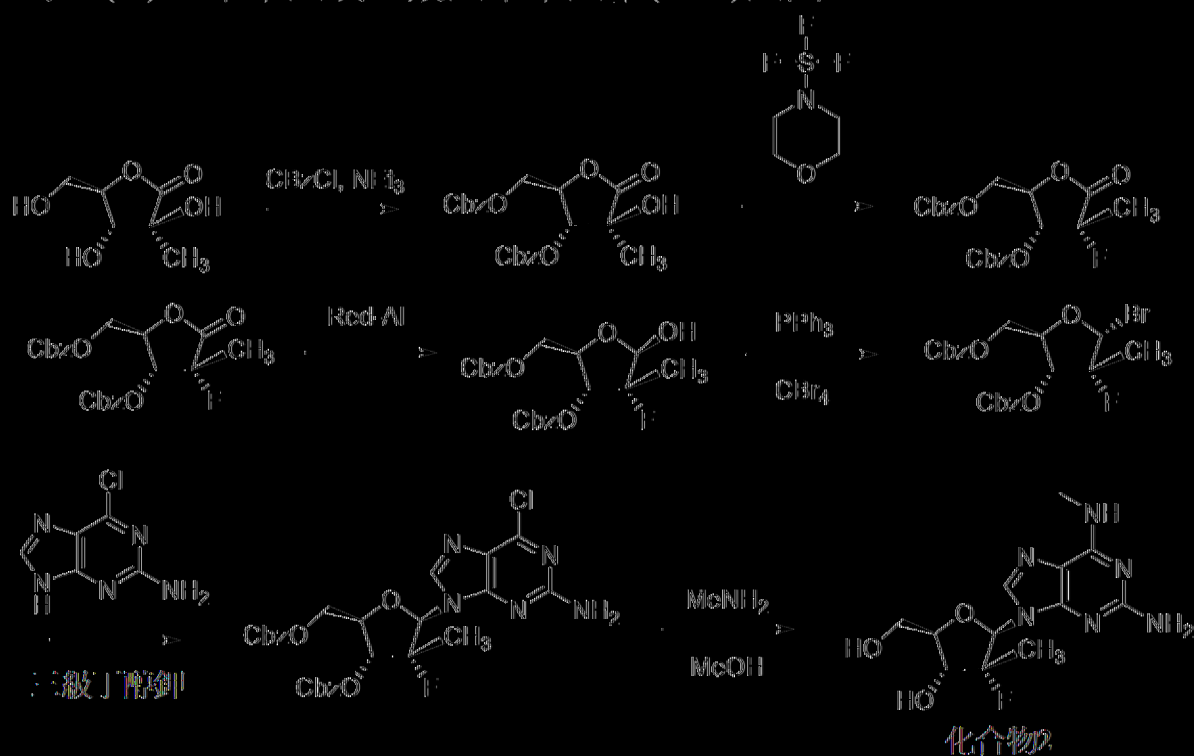


(1.1.b) 使((苯甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯脫苯甲基化

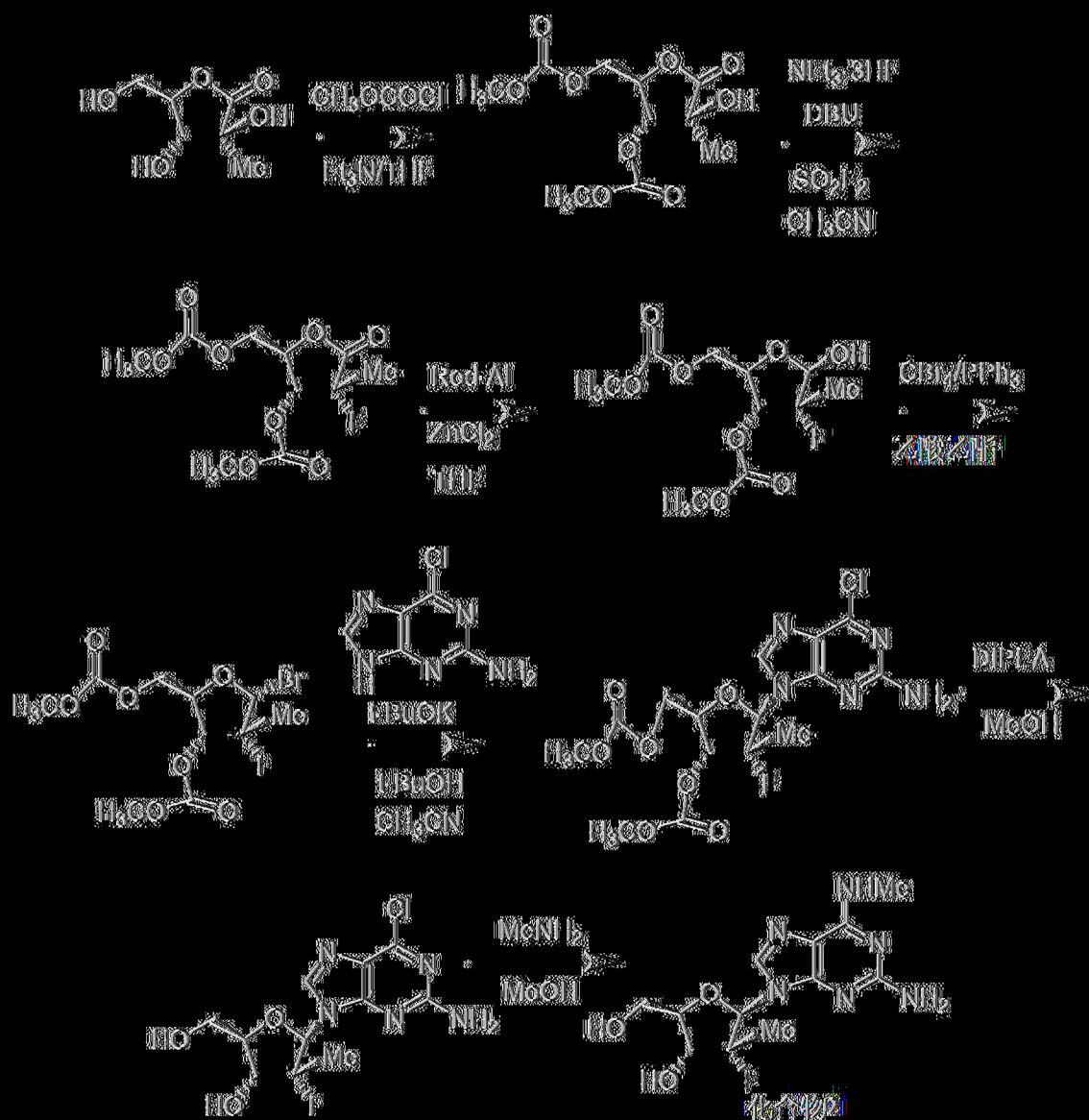
及原位使奎寧還原，得到(經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙氨酸異丙酯之二氫奎寧鹽：



[0032] 在一實施例中，化合物2係經由下述方法製備，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 $-C(O)O$ -苯甲基或「羧基苯甲基」(Cbz)基團：

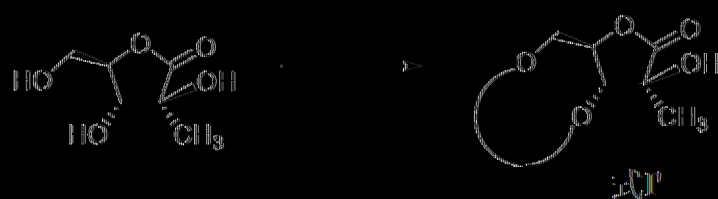


[0033] 在一替代性實施例中，化合物2經由下述方法製備，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 $-C(O)OCH_3$ ：

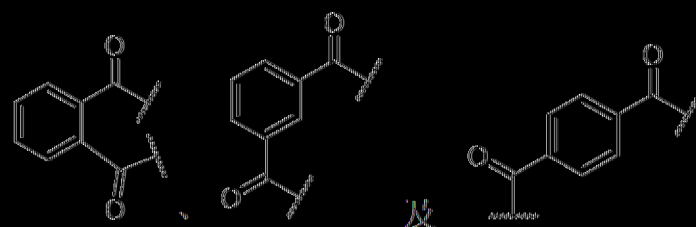


〔0034〕 在另一替代性實施例中，化合物2之製造包含以下步驟：

(1.2.a) 核苷(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基二氫呋喃-2(3*H*)-酮在3'-羥基及5'-羥基處加以保護，其中保護基將3'-羥基及5'-羥基連接在一起形成橋接結構：



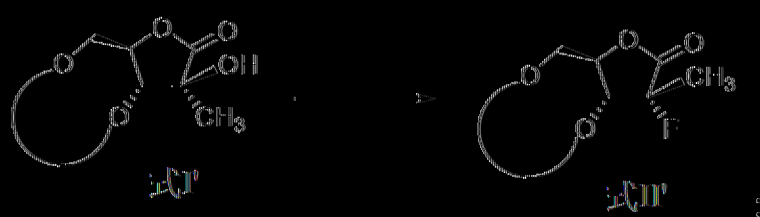
且該橋接結構係選自：



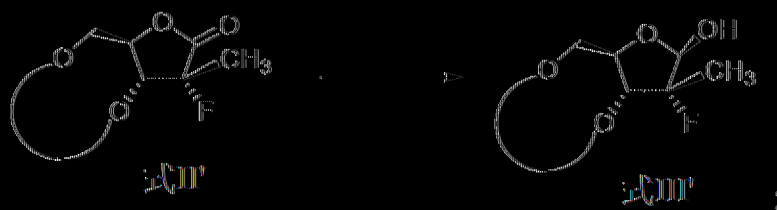
及

其中橋接結構之苯基可經選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基；

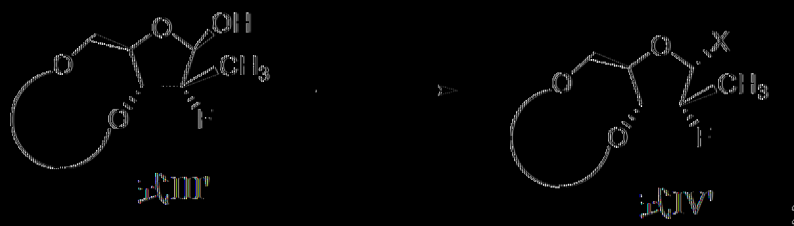
(1.2.b) 藉由立體化學反轉，將式II'-之醇轉化為單氟化物，得到式III'-化合物：



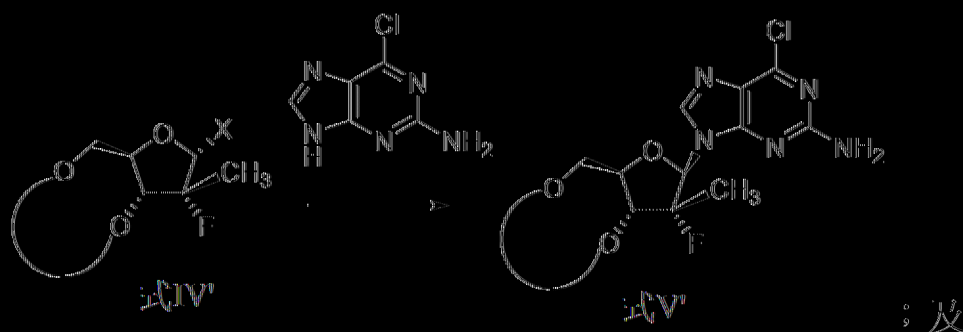
(1.2.c) 還原式III'-之核苷化合物之內酯，得到式III''-之核苷化合物：



(1.2.d) 將式III''-化合物轉化為式IV'-化合物，其中X為Cl、Br或OAc：

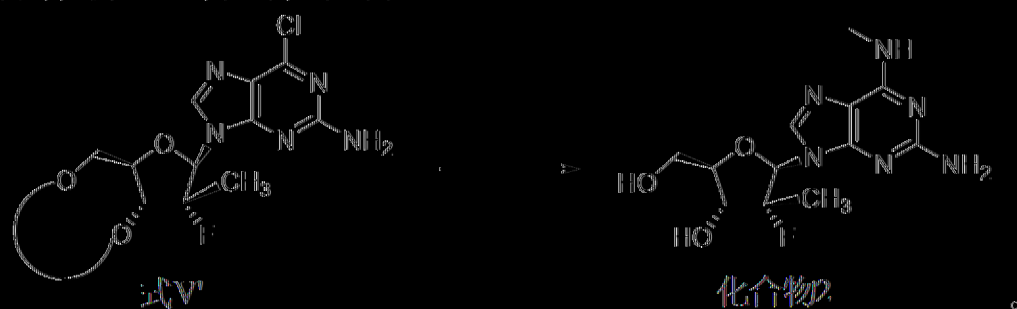


(1.2.e) 用2-氨基-6-氯嘌呤對式IV'-化合物進行親核取代，得到式V'-化合物：

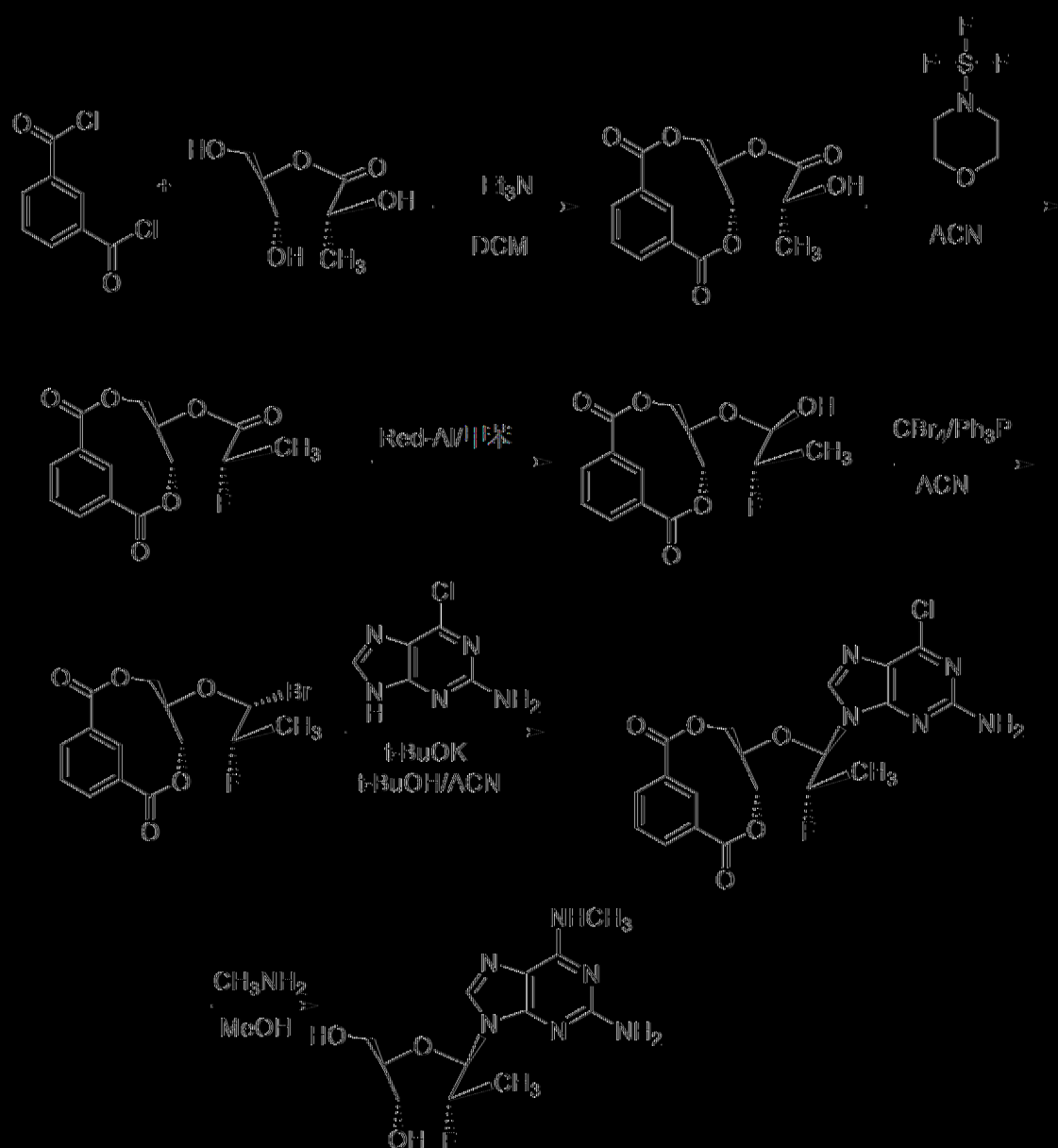


；及

(1.2.1) 將2-胺基-6-氯嘌呤鹼轉化為2-胺基-N⁶-甲基鹼及在3'及5'位置處去除保護基，得到化合物2：

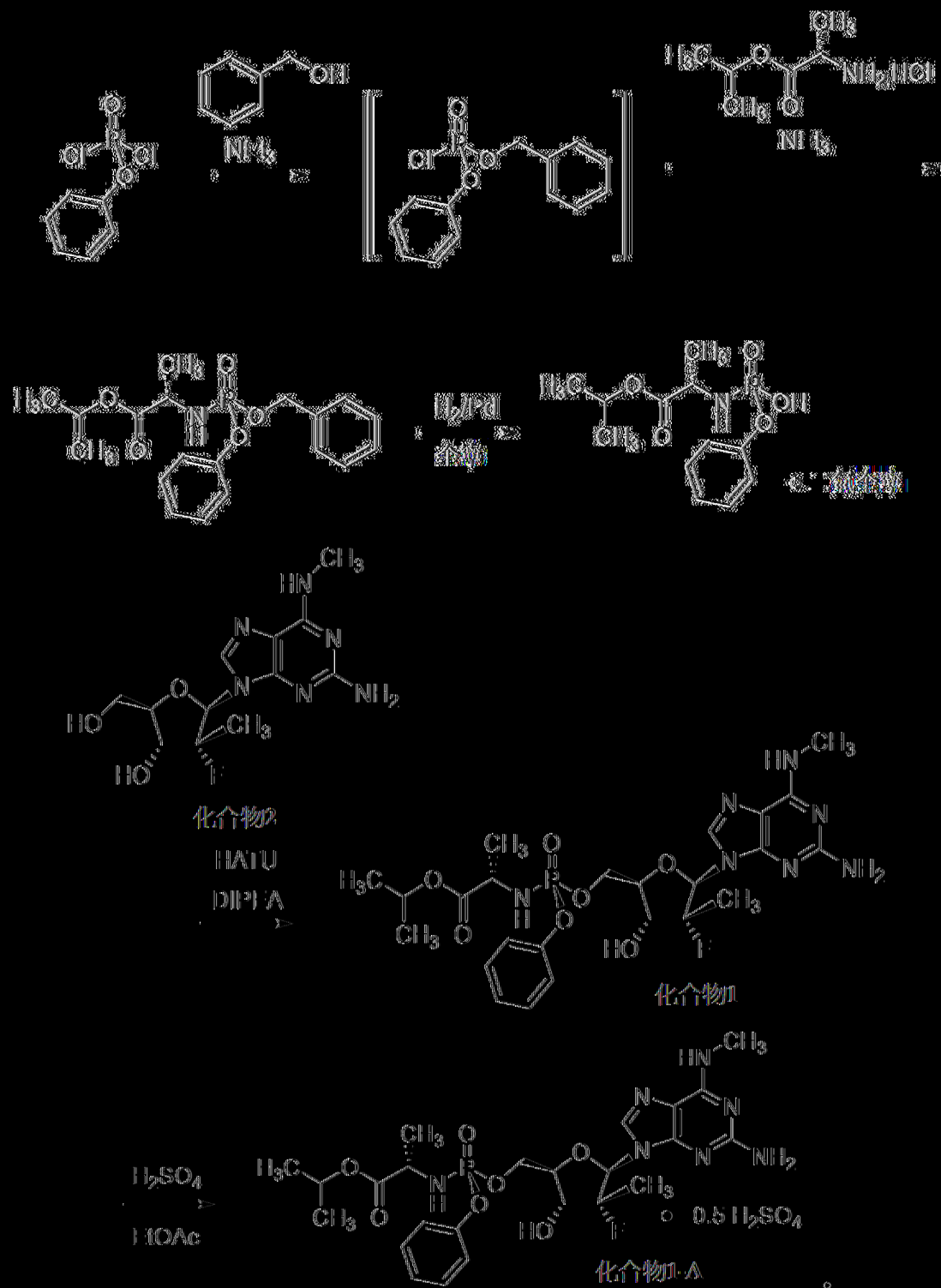


〔0035〕 在一替代性實施例中，化合物2經由以下方法製備：

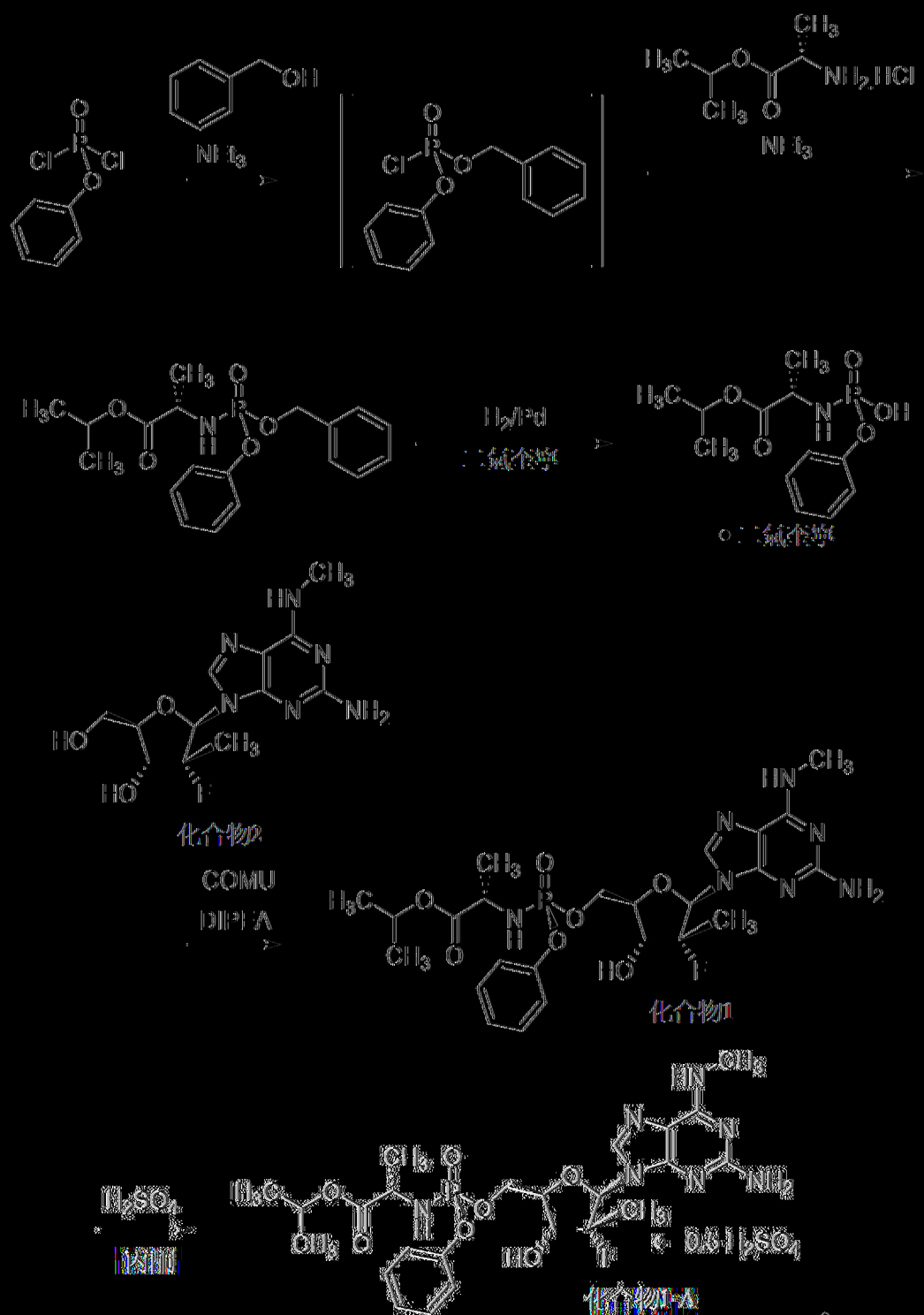


〔0036〕 在一實施例中，化合物1及化合物1-A經由以下方法使用化

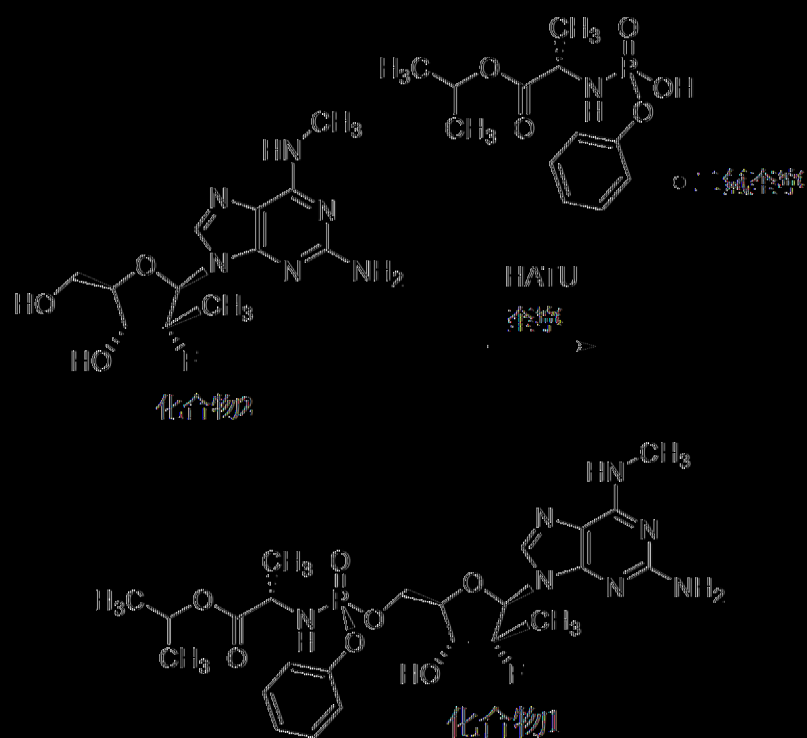
化合物2來製備：



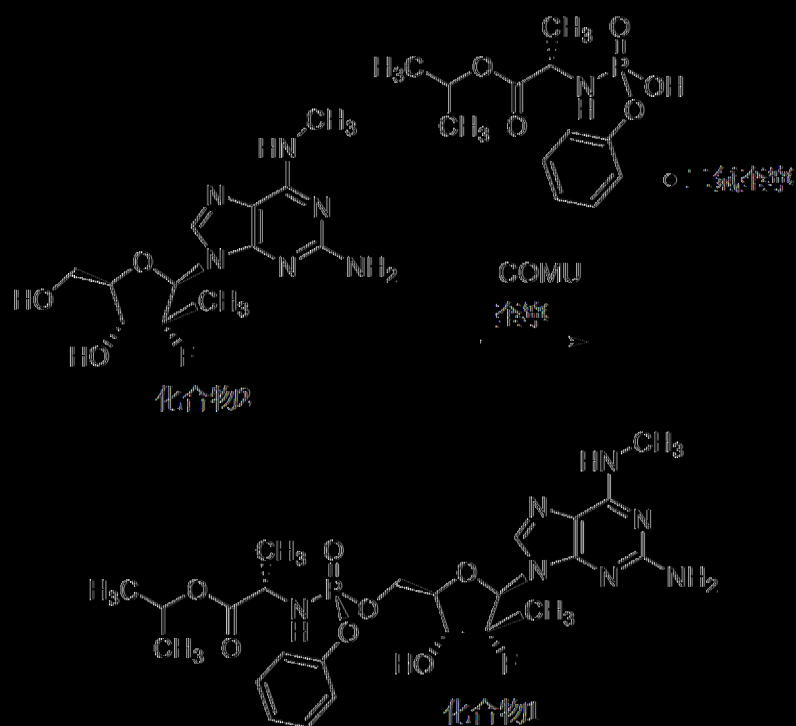
〔0037〕 在一替代性實施例中，化合物1及化合物1-A經由以下方法使用化合物2來製備：



[0038] 在一替代性實施例中，化合物2與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氫奎寧鹽的偶合係在基於苯并三唑的活化劑CACTO及鹼奎寧存在下進行：



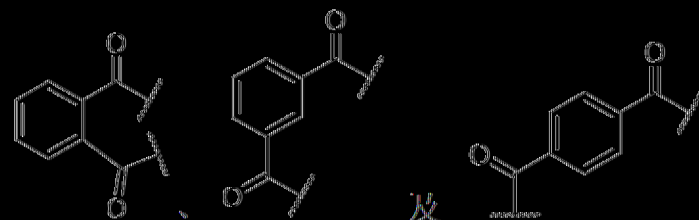
〔0039〕 在另一替代性實施例中，化合物2與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之六氯奎寧鹽在COMU作為活化劑及鹼奎寧的存在下進行偶合：



〔0040〕 在另一態樣中，本發明提供(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之六氯奎寧鹽：

以下之取代基取代：烷氧基、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基；及

其中式100'及式100''之橋接結構係選自：



其中橋接結構之苯基可經選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基。

[(0043)] 在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基，例如 $-C(O)OtBu$ 。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)O$ -苯甲基。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O$ -苯甲基，且 R^{2b} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或砒基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O$ -苯甲基，且 R^{2a} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或砒基醚部分。

[(0044)] 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OCH_3$ 。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)OCH_3$ 及 R^{2b} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或砒基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)OCH_3$ ，且 R^{2a} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或砒基醚部分。

[(0045)] 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基，例如 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{7-10}$ 烷基、 $-C(O)OC_{11-14}$ 烷基、 $-C(O)OC_{15-17}$ 烷基或 $-C(O)OC_{18-20}$ 烷基。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 及 R^{2b} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或砒基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ ，且 R^{2a} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或砒基醚部分。

第 20 頁(發明說明書)

【0046】 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基，例如 $-C(O)OC_{2-6}$ 烯基、 $-C(O)OC_{6-10}$ 烯基、 $-C(O)OC_{10-14}$ 烯基、 $-C(O)OC_{14-18}$ 烯基或 $-C(O)OC_{18-20}$ 烯基。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基且 R^{2b} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基且 R^{2a} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。

【0047】 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ ，例如 $-C(O)NHPh$ 、 $-C(O)NHBn$ 、 $-C(O)N(Ph)_2$ 、 $-C(O)N(Bn)_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-20}$ 烷基(包括但不限於 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHtBu$ 及 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$)，及 $-C(O)N(C_{1-20}烷基)_2$ ，包括但不限於 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(tBu)_2$ 及 $-C(O)N(C_{16}H_{33})_2$ 。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 且 R^{2b} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 且 R^{2a} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。

【圖式簡單說明】

【0048】

圖1展示針對自實例13中之實驗1獲得之化合物1-A之樣本所採集的繞射圖。X軸以度數量度，而Y軸展示強度(計數)。詳情提供於實例14之表3中。

圖2展示針對自實例13中之實驗2獲得之化合物1-A之樣本所採集的繞射圖。X軸以度數量度，而Y軸展示強度(計數)。詳情提供於實例14之表4中。

圖3展示針對自實例13中之實驗3獲得之化合物1-A之樣本所採集的繞

射圖。X軸以度數量度，而Y軸展示強度(計數)。詳情提供於實例14之表5中。

圖4展示針對自實例13中之實驗1獲得之化合物1-A之樣本所採集的溫譜圖。X軸以攝氏度量度，而Y軸呈現熱流量(毫瓦)。詳情提供於實例15中。

圖5展示針對自實例13中之實驗2獲得之化合物1-A之樣本所採集的溫譜圖。X軸以攝氏度量度，而Y軸呈現熱流量(毫瓦)。詳情提供於實例15中。

圖6展示針對自實例13中之實驗3獲得之化合物1-A之樣本所採集的溫譜圖。X軸以攝氏度量度，而Y軸呈現熱流量(毫瓦)。詳情提供於實例15中。

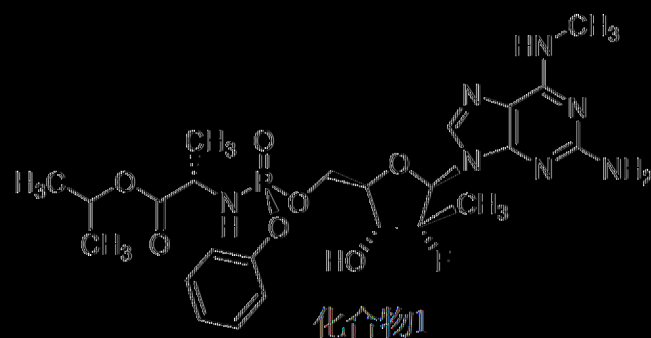
圖7為化合物2及(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在活化劑及鹼存在下形成化合物1之反應流程。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0049】 本申請案主張2020年8月19日申請之美國臨時申請案第63/067,726號；2020年9月3日申請之美國臨時申請案第63/074,302號；2020年10月21日申請之美國臨時申請案第63/094,759號；及2020年12月22日申請之美國臨時申請案第63/129,306號的權益。此等申請案以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。

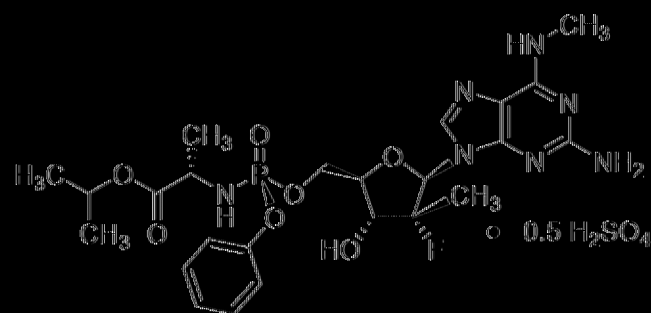
【0050】 本發明提供用於製造嘌呤胺基磷酸酯核苷酸化合物1之立體選擇性方法，其中S_p-非對映異構體呈基本上純形式，例如多於R_p-非對映異構體：



〔0051〕基本上純形式之非對映異構體係指 S_p 非對映異構體比 R_p 非對映異構體多約90%或更大。在一實施例中，基本上純形式為約93%純度或更大、約95%純度或更大、約98%純度或更大、約99%純度或更大，或甚至100%純度。在一替代性實施例中，基本上純形式為約80%或更大、約83%或更大、約85%或更大，或約88%或更大。

〔0052〕在一實施例中，化合物1作為醫藥學上可接受之鹽製備，例如藉由與醫藥學上可接受之酸反應，如本文中更充分描述。

〔0053〕在一實施例中，化合物1之醫藥學上可接受之鹽形式為半硫酸鹽形式化合物1.A：

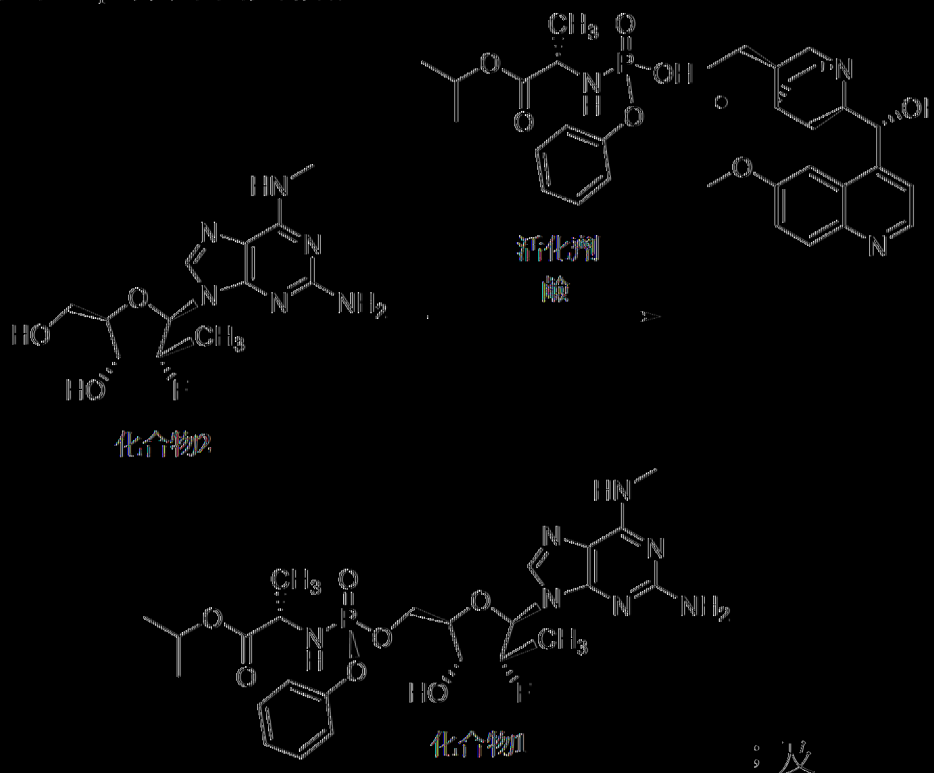


〔0054〕在一實施例中，化合物1.A係藉由逐滴添加濃H₂SO₄至EtOAc或MeOH中及過濾所得沈澱物、由化合物1製備。在一替代性實施例中，化合物1.A係藉由在丙酮中逐滴添加濃H₂SO₄、由化合物1製備。

〔0055〕在本發明之一態樣中，用於合成化合物1之非對映異構性純 S_p 胺基磷酸酯核苷酸的方法包含以下步驟：

(a) 使核苷化合物2與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之三氯

奎寧鹽在如本文所描述之指定活化劑及本文所描述之鹼存在下接觸，得到非對映異構性增濃之 S_p -胺基磷酸酯核苷酸化合物1，其中 S_p -非對映異構體實質上多於 R_p -非對映異構體：



(b) 視情況進一步純化非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸化合物1，例如藉由選擇性結晶來純化，得到非對映異構性純 S_p -化合物1，其中該非對映異構性純度大於約90%，或甚至大於約95%或甚至約99%或更大。

[(0056)] 視情況存在之另一步驟包括：

(c) 製備非對映異構性純 S_p -嘌呤胺基磷酸酯核苷酸化合物1之醫藥學上可接受之鹽形式。

[(0057)] 在一實施例中，活化劑為COMU (六氟磷酸(1-氫基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)-2-甲胺基-咪唑基-碳正離子鹽)。

[(0058)] 在一實施例中，活化劑為ELATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并[3,2-b]呋嗪-1-基)-1,1,3,3,4-四甲基鏽)。

【0059】 在一些實施例中，使用替代性活化劑，通常為基於苯并三唑的活化劑，包括但不限於HOBt ((1-羥基苯并三唑)、PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(吡咯啶基)鎂、HBTU (六氟磷酸3-[雙(二甲胺基)甲鎂基]-3*H*-苯并三唑-1-氧化物)、HCTU (六氟磷酸2-(6-氯-1*H*-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂，及TBTU (四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基鎂)。

【0060】 在一實施例中，鹼係選自NR₃，其中R在各情況下可獨立地選自H、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、苯甲基及烯丙基，且其通常具有至少一個且通常為兩個或更多個非氫R基團。在一實施例中，鹼為DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)。在一實施例中，鹼為NEt₃ (三乙胺)。在一替代性實施例中，鹼係選自DMAP、(S)-C₅Ph₅-DMAP、(R)-C₅Me₅-DMAP、奎尼丁(quinidine)、奎寧、TEA、DBU、TMEDA、咪唑及K₂CO₃。在一實施例中，鹼為奎寧。在一實施例中，鹼為二氫奎寧。

【0061】 在一些實施例中，指定活化劑係選自HBTU、HATU、COMU及TFFH之鎂型活化劑，且鹼為DIPEA。在一實施例中，活化劑為COMU且鹼為NEt₃。在另一實施例中，活化劑為COMU且鹼為DIPEA。

【0062】 在一些實施例中，指定活化劑係選自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU及TBTU之基於苯并三唑的活化劑，且鹼為DIPEA。在一實施例中，活化劑係選自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU及TBTU之基於苯并三唑的活化劑，且鹼為NEt₃。在一實施例中，活化劑為HATU且鹼為DIPEA。在一實施例中，活化劑為HATU且鹼為NEt₃。

【0063】 在一些實施例中，指定活化劑係選自HBTU、HATU、

COMU及TFFH之錄型活化劑，且鹼為奎寧。在一實施例中，活化劑為COMU且鹼為奎寧。在另一實施例中，活化劑為COMU且鹼為二氫奎寧。

【0064】 在一些實施例中，指定活化劑係選自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU及TBTU之基於苯并三唑的活化劑，且鹼為奎寧。在一些實施例中，活化劑係選自HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU及TBTU之基於苯并三唑的活化劑，且鹼為奎寧。在一實施例中，活化劑為HATU且鹼為二氫奎寧。在一實施例中，活化劑為HATU且鹼為奎寧。

【0065】 在一實施例中，步驟(a)在極性非質子溶劑中進行，該溶劑包括二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亞砜(DMSO)、丙酮及N-甲基吡咯啉酮。在一實施例中，步驟(a)之溶劑為DCM。在一實施例中，步驟(a)之溶劑為2-MeTHF。在一些實施例中，步驟(a)之溶劑為溶劑之混合物。在一實施例中，步驟(a)之溶劑為DCM與2-MeTHF之混合物。

【0066】 步驟(a)得到非對映異構性增濃胺基磷酸酯化合物**1**，其中S_p-非對映異構體多於R_p-非對映異構體。在一實施例中，非對映異構性增濃化合物**1**中之S_p:R_p非對映異構體之比率大於約51:49、大於約55:45、大於約60:40、大於約65:35、大於約70:30、大於約75:25、大於約80:20、大於約85:15、大於約90:10、大於約95:5、大於約98:2或大於約99:1。

【0067】 在一實施例中，步驟(b)中之純化為增濃混合物之選擇性結晶，例如在乙酸烷基酯溶劑(諸如乙酸乙酯或乙酸異丙酯)、氯化溶劑(諸

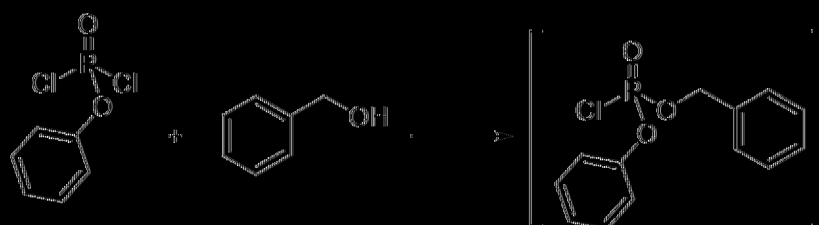
如二氯甲烷)、酮溶劑(諸如丙酮)、芳族溶劑(諸如甲苯)或其混合物中進行的選擇性結晶，得到純S_p-化合物**1**。在一實施例中，純化自乙酸烷基酯(諸如乙酸異丙酯)經由選擇性結晶進行。在某些實施例中，純化自乙酸乙酯與甲苯之混合物經由一次選擇性結晶進行。

【0068】 在一實施例中，步驟(b)中之純化為增濃混合物之選擇性結晶，其中增濃混合物溶解於有機溶劑中，且隨後將反溶劑逐滴添加至以上溶液系統中，其中該有機溶劑包含選自以下之溶劑：C₁₋₈醇、C₂₋₈醚、C₃₋₇酮、C₃₋₇酯、C₁₋₂氯碳化合物及C₂₋₇腈，且其中反溶劑包含選自以下之溶劑：C₅₋₁₂飽和烴、C₆₋₁₂芳族烴及石油醚。在一實施例中，有機溶劑係選自乙酸乙酯、三級丁基甲基醚、異丙醇或四氫呋喃。在一實施例中，反溶劑係選自石油醚或己烷。

【0069】 在一實施例中，非對映異構性純化合物**1**大於約95%純度、大於約96%、大於約98%、大於約99%或100%純度。

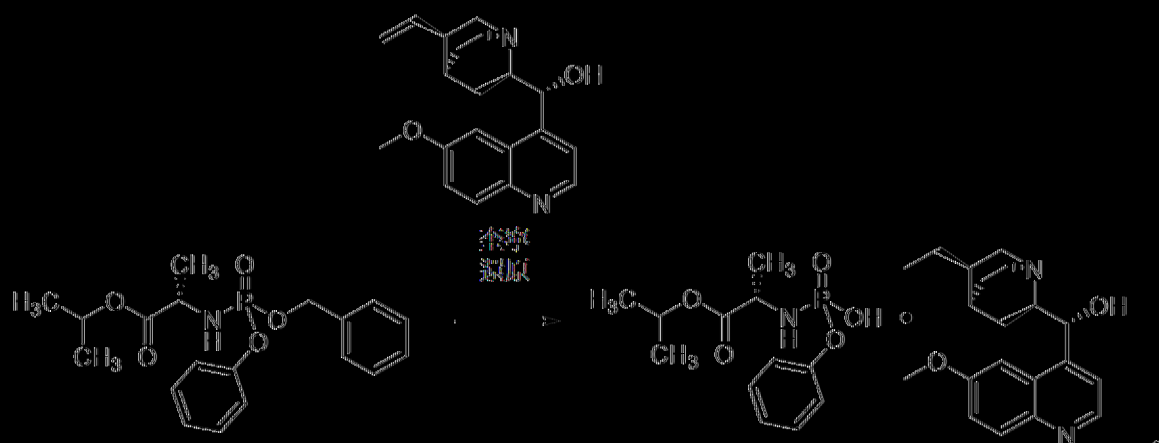
【0070】 在本發明之一態樣中，(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽的合成方法包含以下步驟：

(1.a) 使二氯磷酸苯酯與苯甲醇偶合以原位產生氯磷酸苯甲酯苯酯，其隨後與L-丙胺酸異丙酯鹽酸鹽反應，得到((苯甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯：



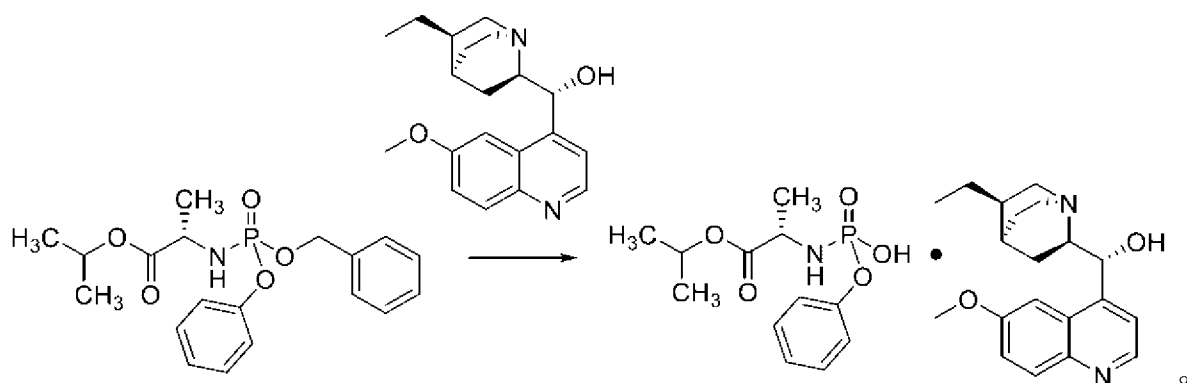
；及

(1.b) 使((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯脫苯甲基化及原位還原奎寧，得到(羥基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氫奎寧鹽：



[(00/1)] 在一實施例中，在Pd/C及H₂存在下進行((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之脫苯甲基化及原位還原奎寧。

[(00/2)] 在一替代性實施例中，((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯在二氫奎寧存在下進行脫苯甲基化，得到(羥基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氫奎寧鹽：



【0073】 在某些實施例中，添加至脫苯甲基化反應之二氫奎寧分別藉由還原奎寧來製備。



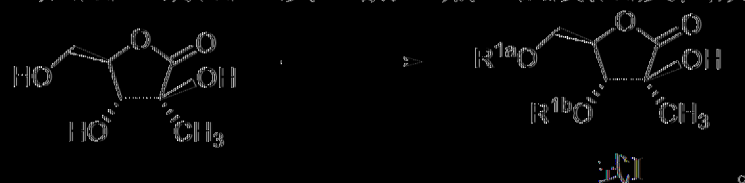
【0074】 在某些實施例中，還原成二氫奎寧之奎寧為鹽。在某些實施例中，鹽為半硫酸鹽。在某些實施例中，奎寧為單水合半硫酸鹽。

【0075】 在某些實施例中，用於步驟(1.b)之二氫奎寧之單獨製備促使雜質控制改善。

【0076】 在本發明之另一態樣中，化合物**2**之合成方法包含以下步驟：

步驟1(1.2.a)：保護核苷(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基二氫呋喃-2(3*H*)-酮之5'-羥基及3'-羥基，得到式I之碳酸酯或胺基甲酸酯化合物，其中R^{1a}及R^{1b}為氧保護基且R^{1a}及R^{1b}中之至少一者為-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)O-苯甲基或-CH₂-苯基，其中苯基經取代，或在一替代性實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之至少一者為-C(O)OC₁₋₂₀烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烯基或-C(O)NR^{10a}R^{10b}，其中R^{10a}及R^{10b}獨立地選自氫、C₁₋₂₀烷基、C₂₋₂₀烯基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，且其中芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷

基可視情況經至少一個選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基：



[(0077)] 在一實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為 $-\text{CH}_2-$ 苯基，其中苯基經至少一個選自以下之取代基取代：烷氧基、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基。

[(0078)] 經取代之苯甲基醚部分之非限制性實例包括對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、2,4-二甲氧基苯甲基、2-羥基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、2,3,4-三甲氧基苯甲基、3,4,5-三甲氧基苯甲基、2,5-二甲氧基苯甲基、鄰硝基苯甲基、對硝基苯甲基、對溴苯甲基、對氯苯甲基、2,6-二氯苯甲基、對苯基苯甲基、2,6-二氟苯甲基、對疊氮基苯甲基、2,3-二氟苯甲基及4-疊氮基-3-氯苯甲基。

[(0079)] 在一實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基，例如 $-\text{C}(\text{O})\text{O}i\text{Bu}$ ，或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯甲基。在一替代性實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。在一替代性實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 兩者均為 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。

[(0080)] 在一實施例中， R^{1a} 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯甲基或 $-\text{CH}_2-$ 苯基，其中苯基經取代且 R^{1b} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或砜基醚部分。在一替代性實施例中， R^{1b} 為 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯甲基或 $-\text{CH}_2-$ 苯基，其中苯基經取代且 R^{1a} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或砜基醚部分。

[(0081)] 在一替代性實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯甲基或 $-\text{CH}_2-$ 苯基，其中苯基經取代且 R^{1a} 及 R^{1b} 均為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或砜基醚部分。

C(O)OC₁₋₂₀烷基，包括-C(O)OC₁₋₁₈烷基、-C(O)OC₁₋₁₆烷基、-C(O)OC₁₋₁₄烷基、-C(O)OC₁₋₁₂烷基、-C(O)OC₁₋₁₀烷基、-C(O)OC₁₋₈烷基、-C(O)OC₁₋₆烷基、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)OC₁₋₂烷基、-C(O)OC₂₋₂₀烷基、-C(O)OC₄₋₂₀烷基、-C(O)OC₆₋₂₀烷基、-C(O)OC₈₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₀₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₂₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₄₋₂₀烷基、-C(O)OC₁₆₋₂₀烷基及-C(O)OC₁₈₋₂₀烷基。在一實施例中，R^{1a}與R^{1b}兩者均為-C(O)OC₁₋₂₀烷基。在一實施例中，R^{1a}及R^{1b}兩者均為-C(O)OC₁₆H₃₃。

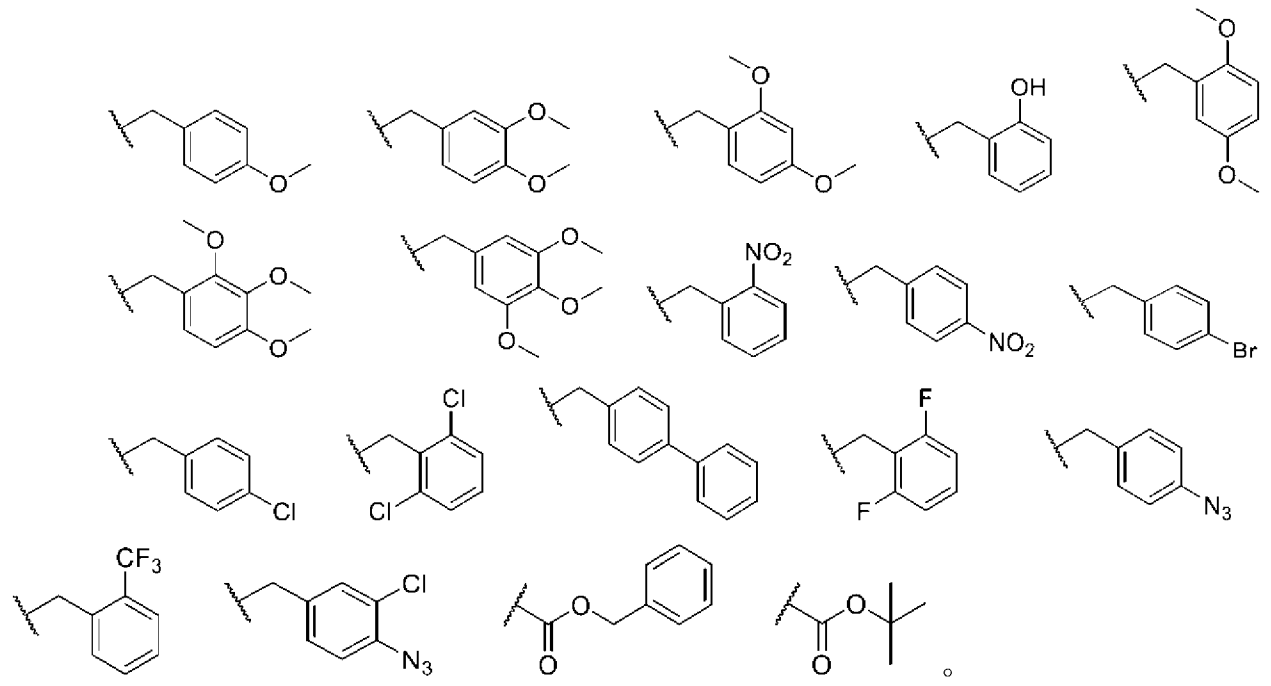
【0082】 在一替代性實施例中，R^{1a}及R^{1b}均為-C(O)NR^{10a}R^{10b}，例如-C(O)NHPh、-C(O)NHBn、-C(O)N(Ph)₂、-C(O)N(Bn)₂、-C(O)NHC₁₋₂₀烷基(包括但不限於-C(O)NHCH₃、-C(O)NHtBu及-C(O)NHC₁₆H₃₃)，及-C(O)N(C₁₋₂₀烷基)₂，包括但不限於-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)N(tBu)₂及-C(O)N(C₁₆H₃₃)₂。在一實施例中，R^{1a}及R^{1b}均為-C(O)NR^{10a}R^{10b}。在一實施例中，R^{1a}為-C(O)NR^{10a}R^{10b}且R^{1b}為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。在一替代性實施例中，R^{1b}為-C(O)NR^{10a}R^{10b}且R^{1a}為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。

【0083】 在一實施例中，R^{1a}及R^{1b}中之至少一者為-C(O)NHC₁₋₂₀烷基，包括-C(O)NHC₁₋₁₈烷基、-C(O)NHC₁₋₁₆烷基、-C(O)NHC₁₋₁₄烷基、-C(O)NHC₁₋₁₂烷基、-C(O)NHC₁₋₁₀烷基、-C(O)NHC₁₋₈烷基、-C(O)NHC₁₋₆烷基、-C(O)NHC₁₋₄烷基、-C(O)NHC₁₋₂烷基、-C(O)NHC₂₋₂₀烷基、-C(O)NHC₄₋₂₀烷基、-C(O)NHC₆₋₂₀烷基、-C(O)NHC₈₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₀₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₂₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₄₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₆₋₂₀烷基及-C(O)NHC₁₈₋₂₀烷基。在一實施例中，R^{1a}與R^{1b}兩者均為-C(O)NHC₁₋₂₀烷基。在一實施例中，R^{1a}與R^{1b}兩者均為-

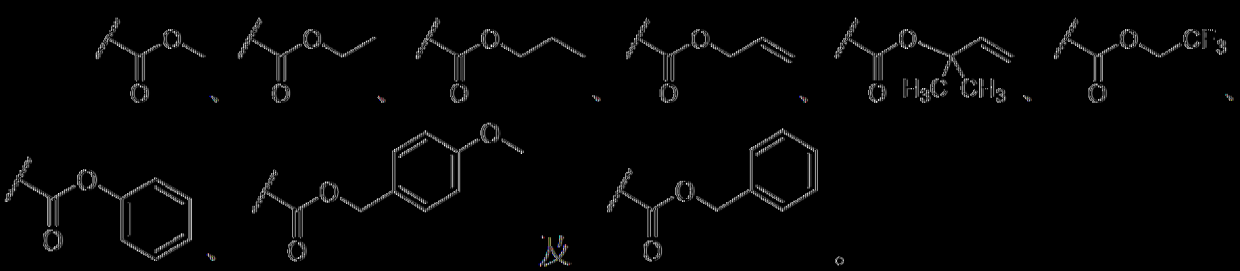
147頁所描述之條件製備。在一實施例中，保護基為三級丁基二甲基矽基 (TBS)基團。使用文中第128頁及Ogilvie等人 *Can. J. Chem.* 1979, 57, 2230中所描述之條件選擇性地將TBS基團安設於一級醇上而非二級醇上。此等條件包括在25°C下使用DMF中之TBSCl、DMAP及NEt₃。

【0087】 連接至氧時之其他保護基之非限制性實例亦包括溴苯甲酸酯、對甲氧基苯甲氧基甲基醚 (MPBM)、鄰硝基苯甲氧基甲基醚 (NBOM)、對硝基苯甲氧基甲基醚、三級丁氧基甲基醚、2,2,2-三氯乙氧基甲基醚、3-溴四氫呋喃基醚、四氫呋喃基醚、四氫硫代呋喃基醚、1-甲氧基環己基醚、1,4-二噁烷-2-基醚、四氫呋喃基醚、四氫硫代呋喃基醚、經取代之苯基醚、2-吡啶甲基醚、4-吡啶甲基醚、1,3-苯并二硫雜環戊烷-2-基醚、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、對苯基苯甲酸酯、烷基對硝基苯基羰基、烷基苯甲基羰基、烷基對甲氧基苯甲基羰基、烷基鄰硝基苯甲基羰基及烷基對硝基苯甲基羰基。

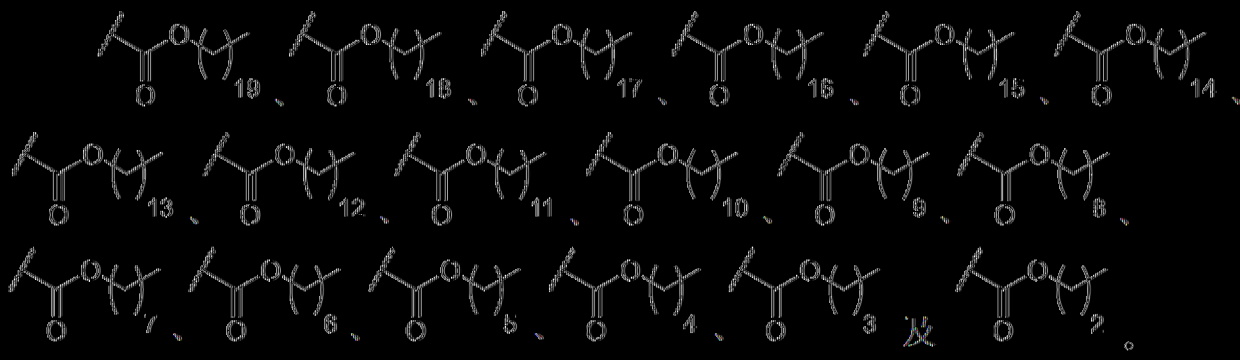
【0088】 R^{1a}及R^{1b}之非限制性實例包括：



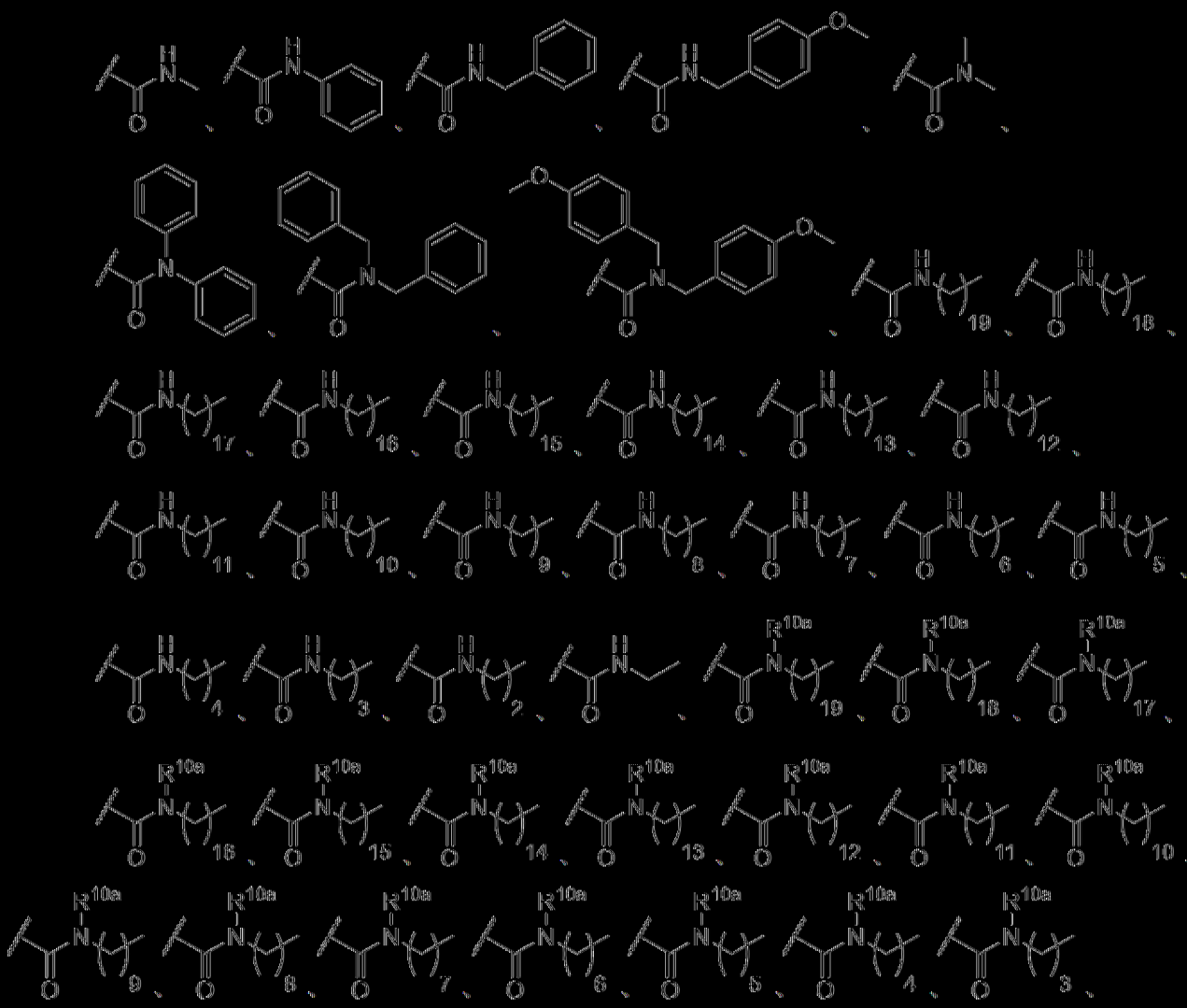
【0089】 R^{1a}及R^{1b}之其他非限制性實例包括：

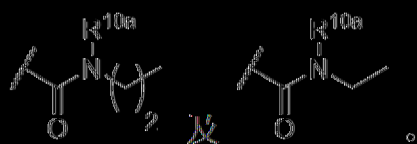


(0090) R^{1a}及R^{1b}之其他非限制性實例包括：



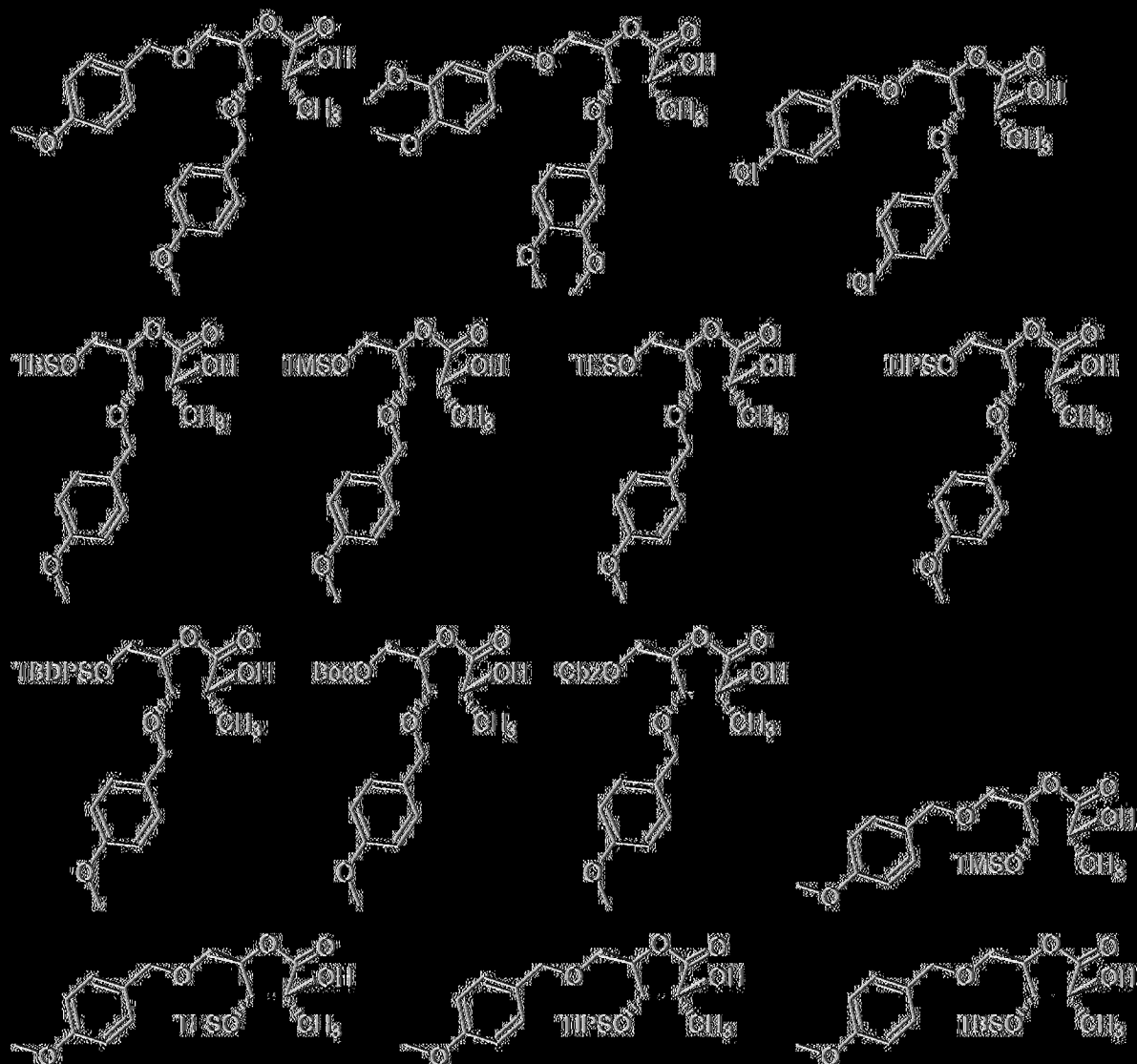
(0091) R^{1a}及R^{1b}之其他非限制性實例包括：

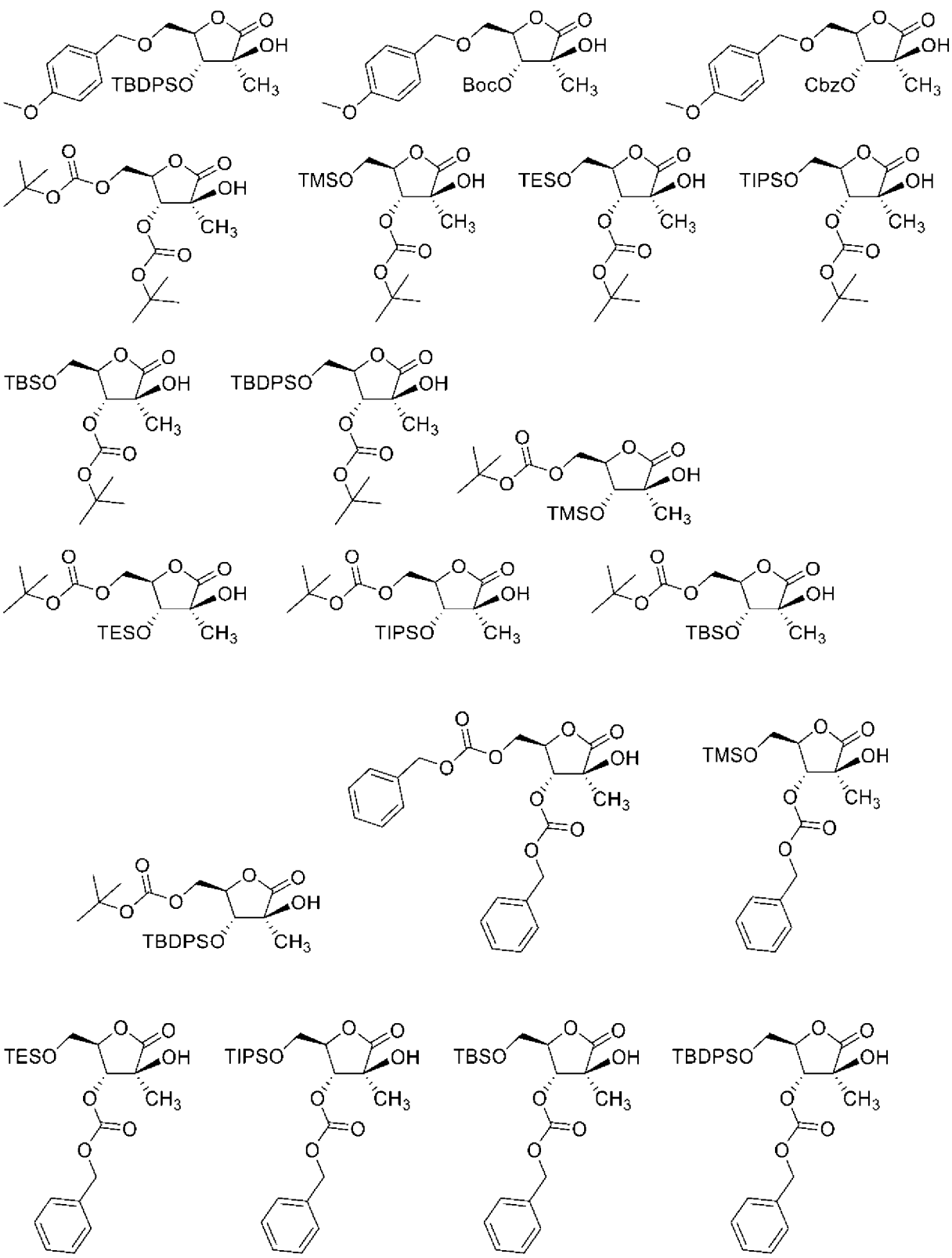


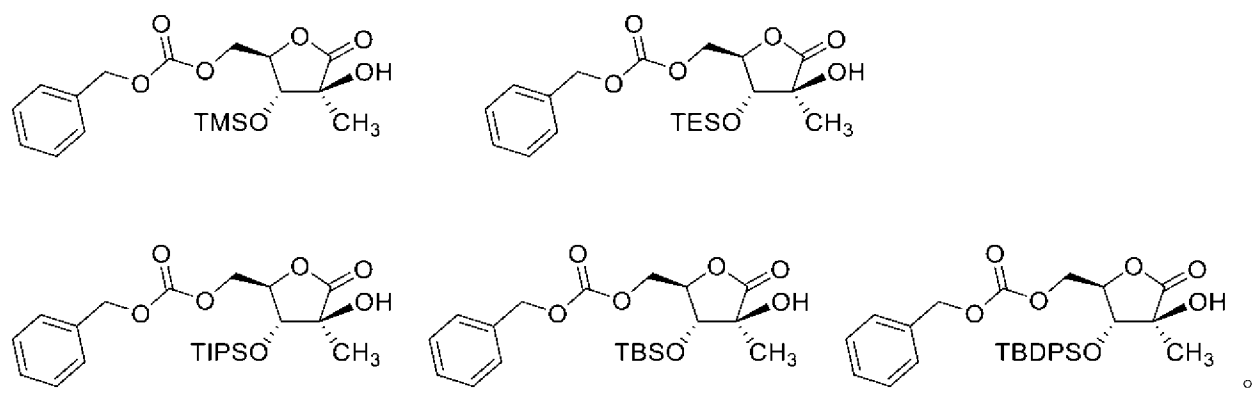


[(0092)] 在一實施例中， R^{10a} 為氫。在一實施例中， R^{10a} 為苯基。

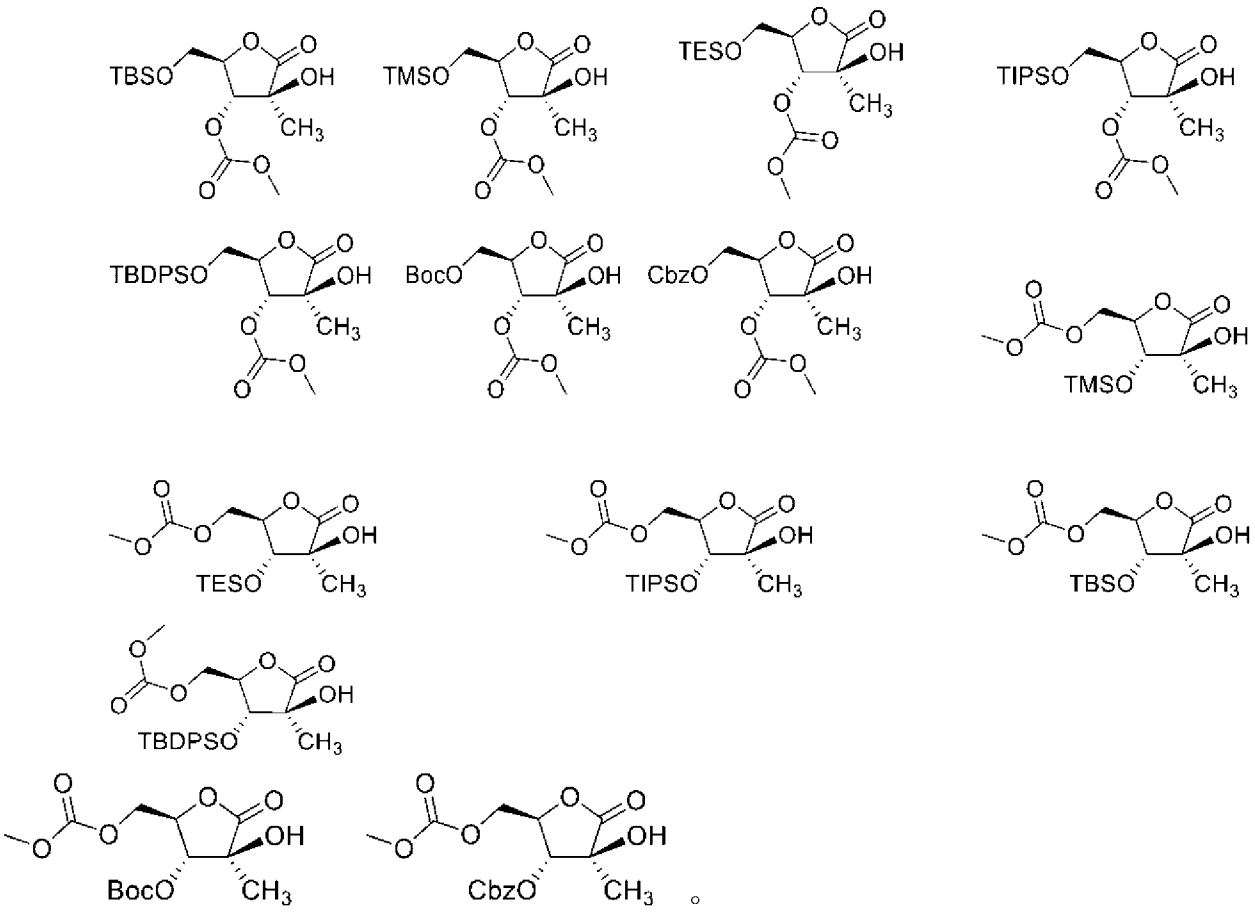
[(0093)] 式I之碳酸酯化合物之非限制性實例包括：



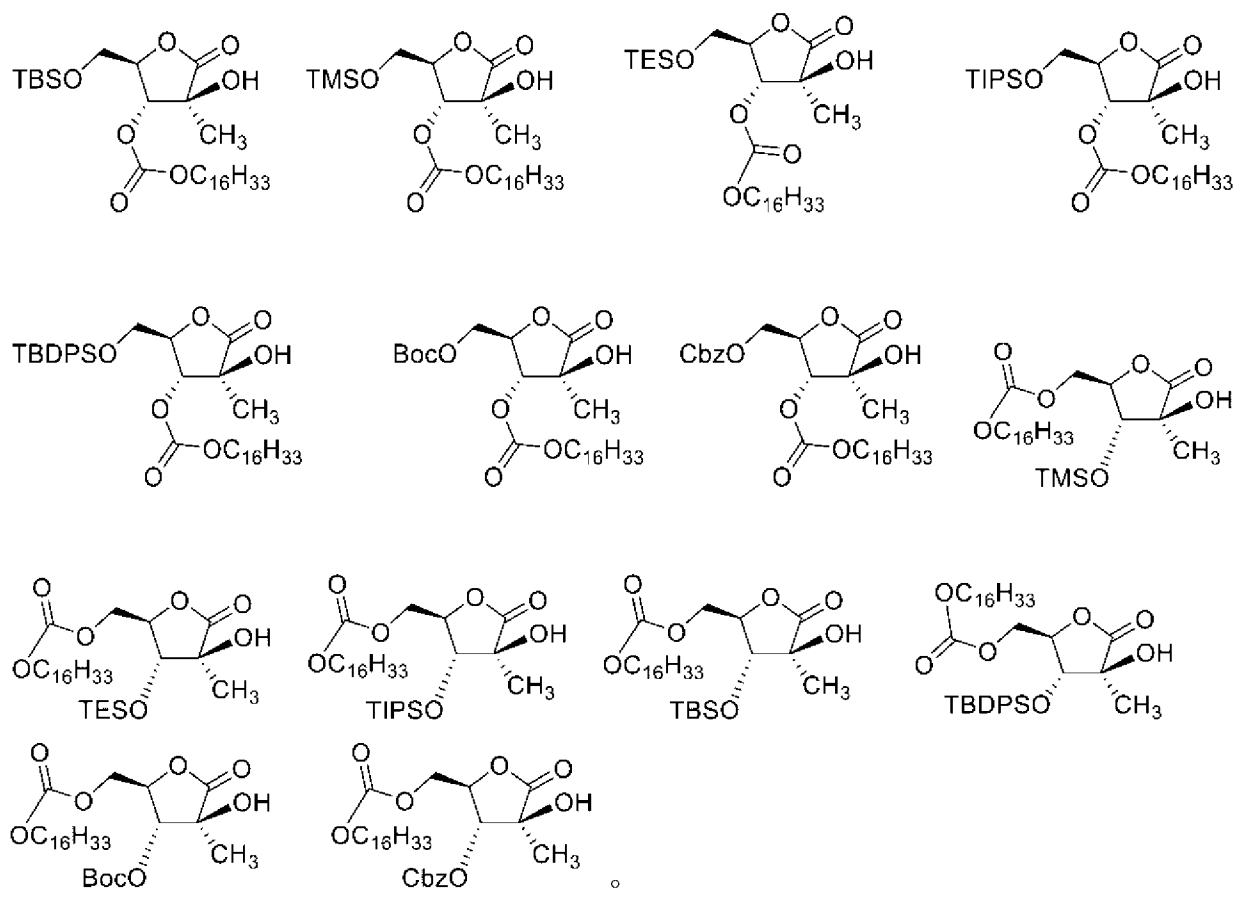




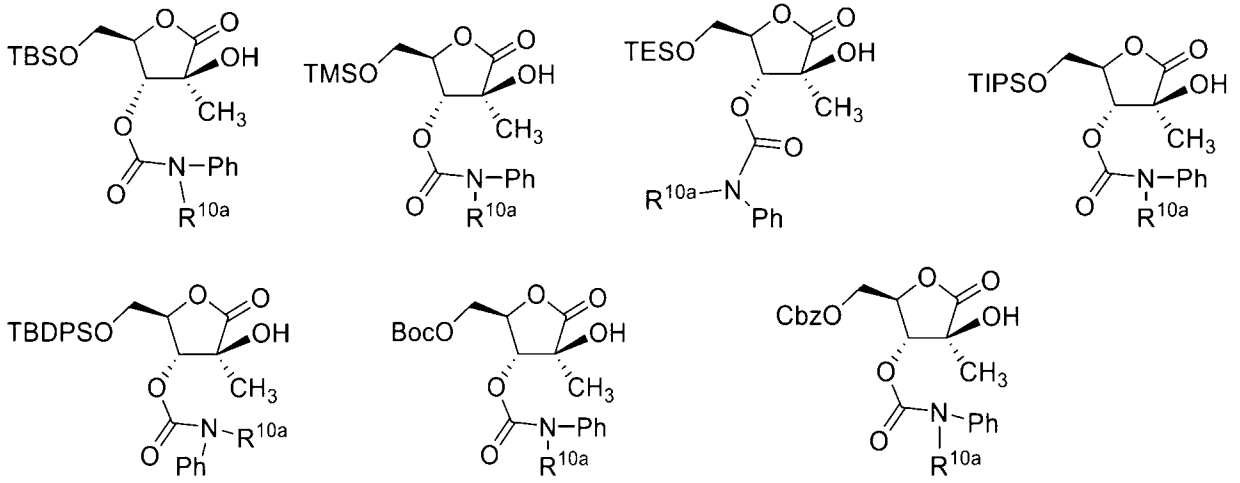
【0094】 式I之碳酸酯化合物之其他非限制性實例包括：

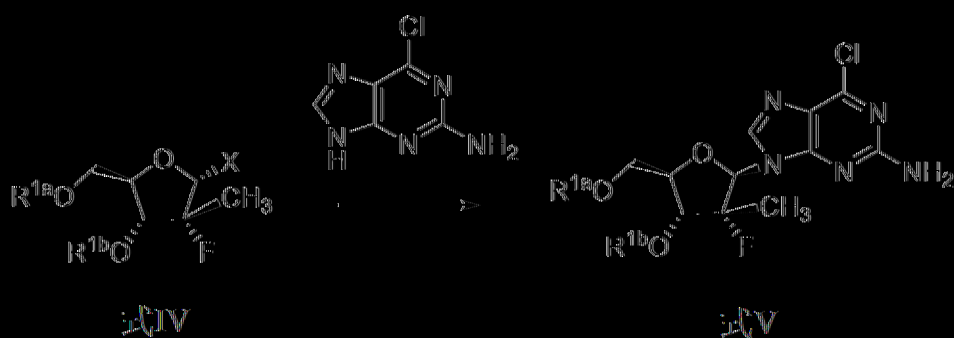


【0095】 式I之碳酸酯化合物之其他非限制性實例包括：



【0096】 式 I 化 合 物 之 其 他 非 限 制 性 實 例 包 括：

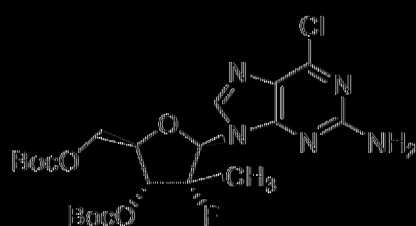




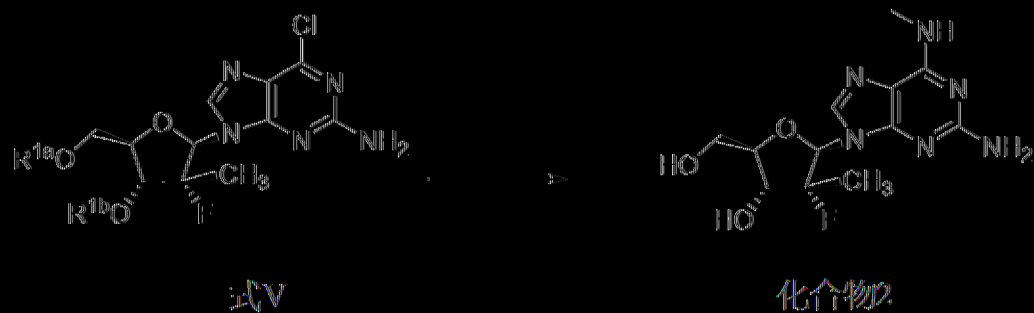
[0108] 在一實施例中，如本文所描述之步驟(1.2.c)中之親核取代藉由非親核鹼進行。用於步驟(1.2.c)之非親核性鹼的非限制性實施例包括三級戊醇鈉、三級戊醇鉀、三級丁醇鈉、三級丁醇鉀、二異丙胺基鋰及雙(三甲基矽基)胺基鋰。在一實施例中，如本文所描述之步驟(1.2.c)中的鹼為三級丁醇鈉或三級丁醇鉀。在一實施例中，如本文所描述之步驟(1.2.c)中的鹼為三級戊醇鈉或三級戊醇鉀。

[0109] 在一些實施例中，式V化合物可藉由選擇性結晶自粗反應混合物純化。在一些實施例中，用溶劑混合物進行選擇性結晶。在一些實施例中，所用溶劑混合物為DCM及正庚烷之混合物。

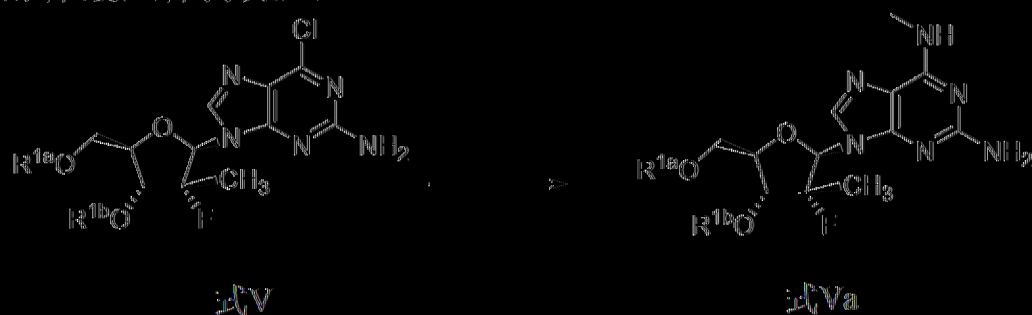
[0110] 在某些實施例中，本發明包括以下結構之式V之結晶化合物：



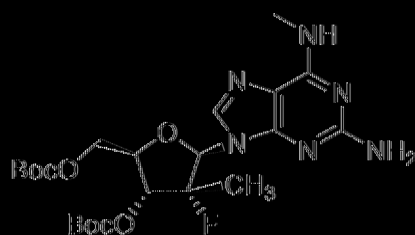
[0111] 步驟(1.2.f)：將2-胺基-6-氯嘌呤鹼轉化為2-胺基-N⁶-甲基鹼及在3'及5'位置處去除保護基，得到化合物2：



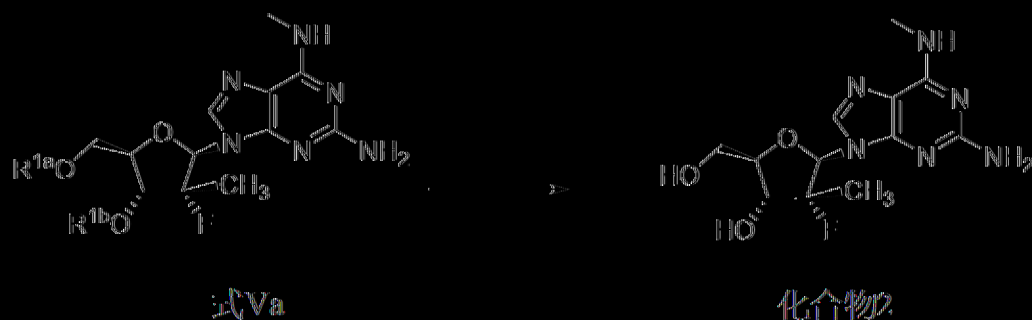
[0112] 在一些實施例中，步驟(1.2.f)包含至少兩個小步驟，視情況純化該等步驟之間的產物。在某些實施例中，步驟(1.2.f)可分成兩個步驟。在步驟(1.2.f)之一些實施例中，首先將式V化合物轉化為式Va化合物，使醇保護基保持完整。



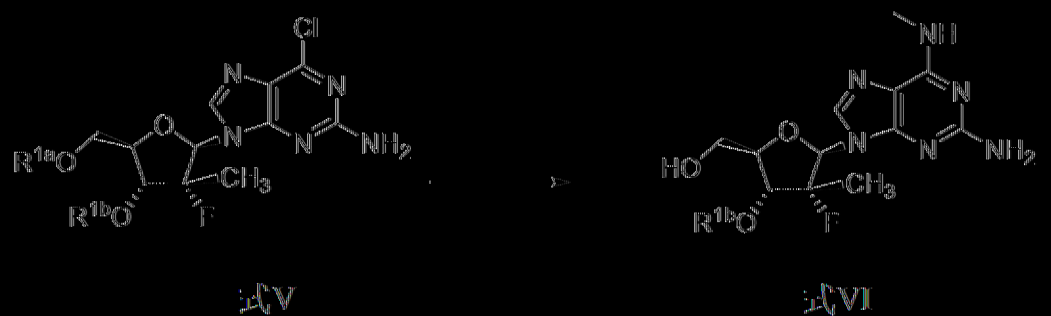
[0113] 式Va化合物視情況藉由結晶純化。在一些實施例中，式Va之粗化合物不經另外純化即繼續使用。在某些實施例中，純化式Va之中間化合物為有利的。在某些實施例中，本發明包括以下結構之式Va之結晶化合物：



[0114] 在步驟(1.2.f)之一些實施例中，使式Va化合物去除保護基，得到化合物2。在某些實施例中，去除保護基係在酸性條件下進行。在某些實施例中，去除保護基係在鹼性條件下進行。當鹼性條件用於去除保護基時，在下一反應之前不需要添加游離鹼的步驟。



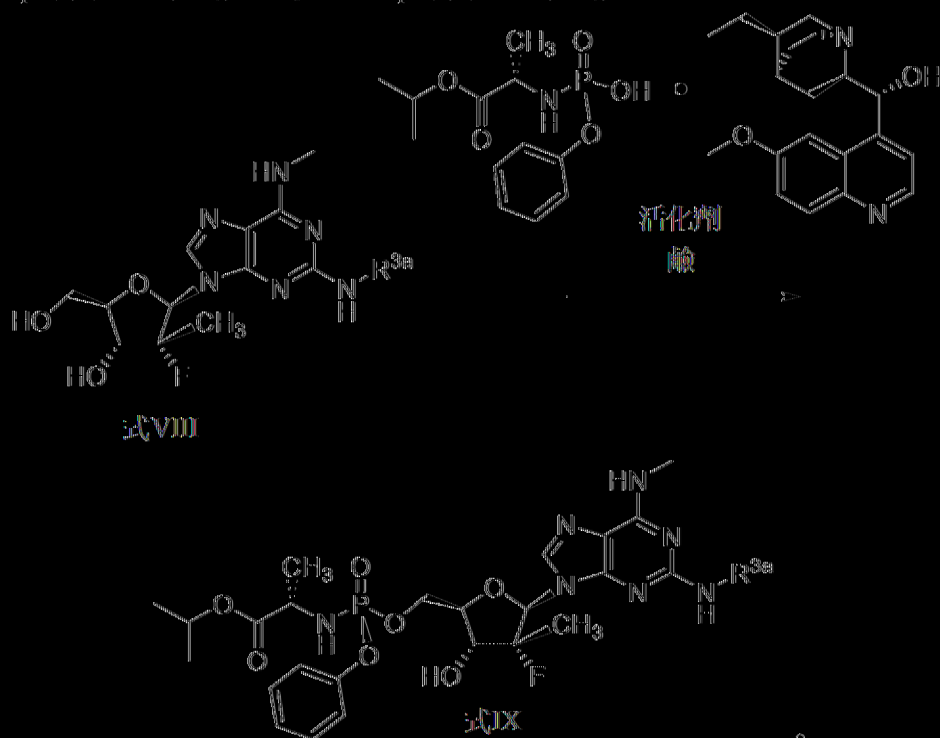
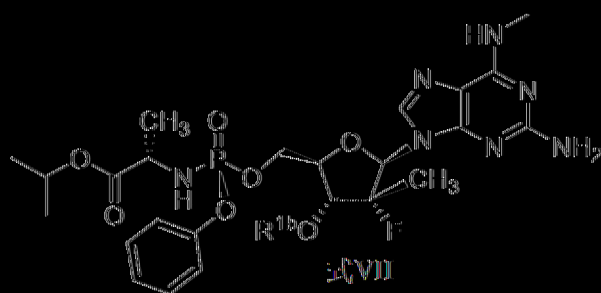
[0115] 在一替代性實施例中，2-胺基-6-氯嘌呤鹼轉化為2-胺基-N⁶-甲基鹼且選擇性去除5'-經基之保護基，如步驟(1.2.f.1)中所示：



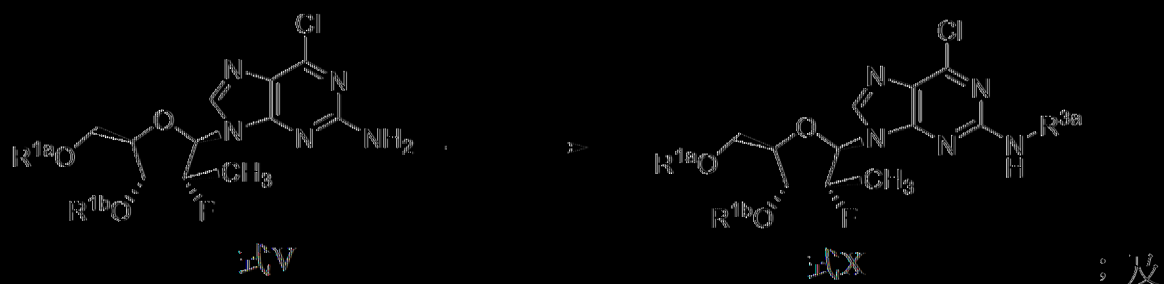
[0116] 在某些實施例中，獲自步驟(1.2.f)之產物之混合物可不經進一步純化即用於下一步驟。在某些實施例中，當純化步驟(1.2.c)之產物時，產物混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

[0117] 在此實施例中，使式VI化合物與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之二氯奎寧鹽在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下反應，得到式VII之受保護之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非對映異構體多於R_p-非對映異構體：

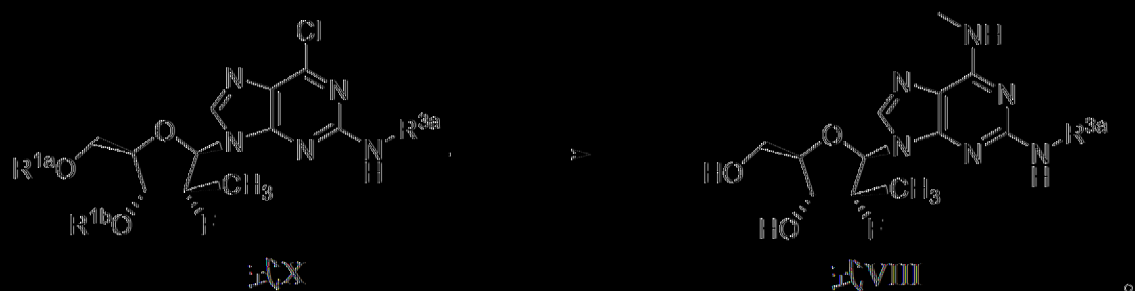




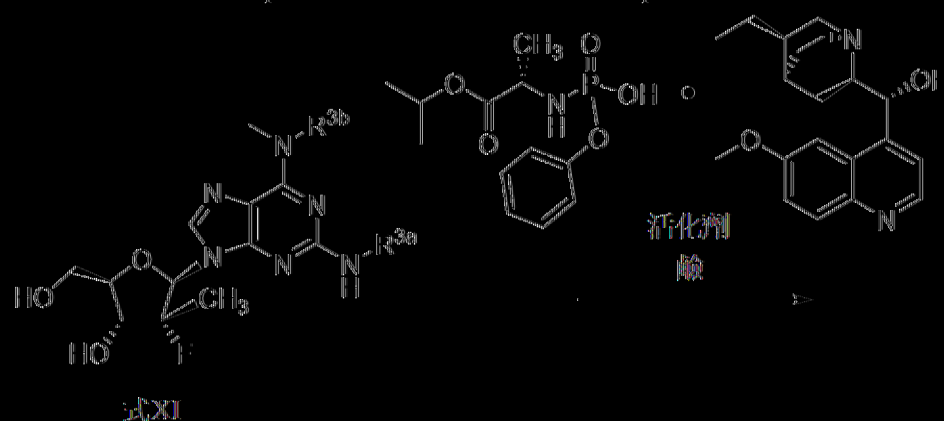
(0119) 在實施例中，製造式V100化合物包含以下步驟：

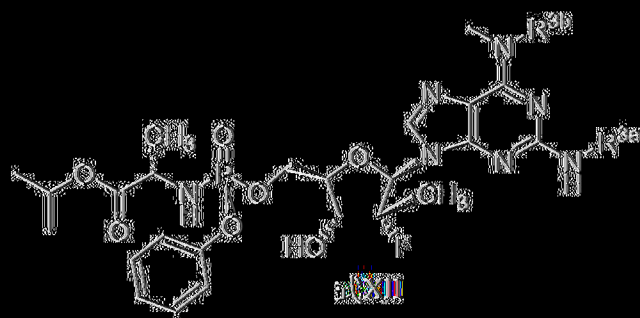


(1.2.g) 將式X化合物中之6-氨基位置轉化為N⁶-甲胺基且去除R^{1a}及R^{1b}位置之保護基，得到式VIII化合物：

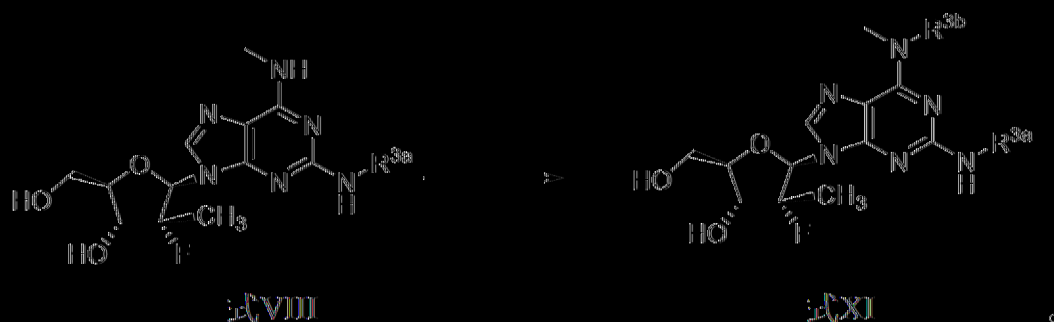


[0120] 在另一替代性實施例中，在磷酸化之前保護核苷之N²-胺及N⁶-甲胺。在此實施例中，其中N²-胺及N⁶-甲胺受保護之式XI化合物與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之二氯奎寧鹽在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下反應，得到式XIII之受保護之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非對映異構體多於R_p-非對映異構體：

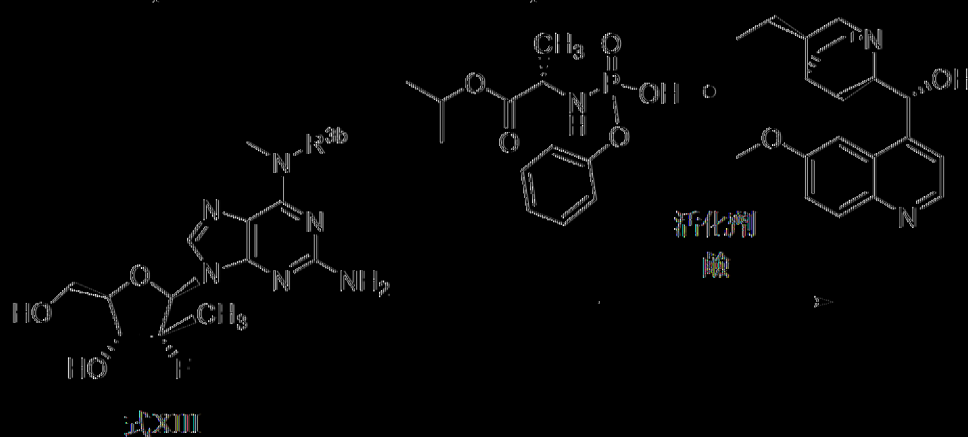


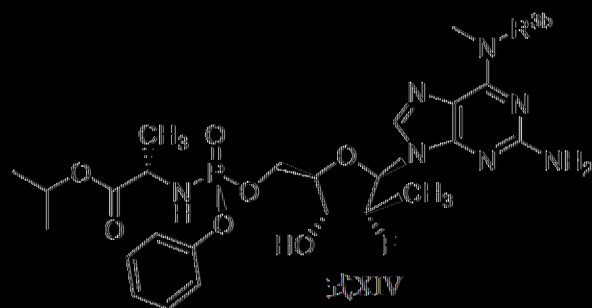


〔0121〕 在一實施例中，製造式XI化合物包含藉由保護基 R^{3b} 保護式VIII化合物中之 N^6 -甲胺，得到式XI化合物，其中 R^{3b} 為氨保護基，其在連接至氮時為胺、鹽胺或胺基甲酸酯部分：

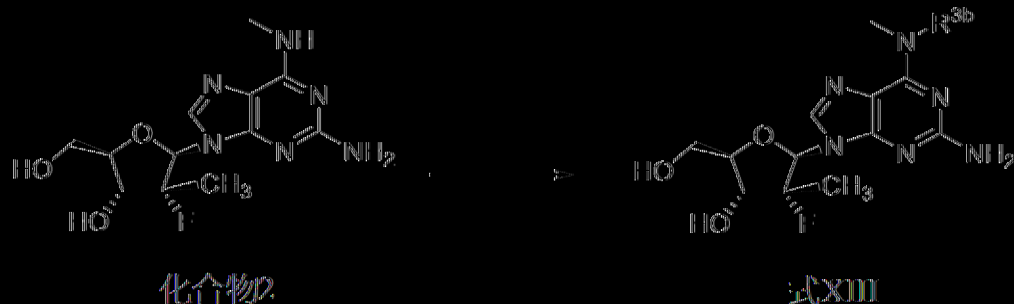


〔0122〕 在一替代性實施例中，在磷酸化之前保護核苷之 N^6 -甲胺。在此實施例中，使其中 N^6 -甲胺受保護之式XIII化合物與(羧基(苯氧基)磷鹽基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下反應，得到式XIV之受保護之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸，其中 S_p -非對映異構體多於 R_p -非對映異構體：





[0123] 在一實施例中，藉由保護基 R^{3b} 保護化合物2中之 N^6 -甲胺來合成製造式XIII化合物，得到其中 N^6 -甲胺位置如下的式XIII化合物：



[0124] 在一實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地為氨保護基，其在連接至氨時為胺基甲酸酯部分，例如三級丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)。在一實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地為氨保護基，其在連接於氨時為胺部分，例如苯甲胺或對甲氧基苯甲基胺。在一些實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 為與 R^1 類似的保護基且可藉由如本文所論述之類似方法去除保護基。在一實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 在連接於氨時為苯甲胺。苯甲基可如Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons (1999), 第579頁至第580頁中所描述形成及分解。舉例而言，可使用BnBr及 NH_3 於 CH_3CN 中安設苯甲基且可使用Pd/C及 $HCOOH$ 在 CH_3OH 中移除苯甲基。在一實施例中， R^{3a} 及 R^{3b} 獨立地為三級丁氧基羰基-(Boc)基團，如Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons (1999), 第518頁至第525頁中所描述形成及分解。舉例而言，可在MeCN中使用二碳酸二(三級丁基)酯及DMAP安設三級

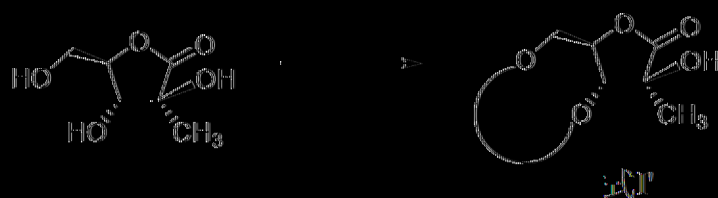
丁氧基羰基且可在MeOH中藉由催化性DBU加以移除。

〔0125〕 隨後視情況進一步純化式VII、式IX、式XIII或式XIV之受保護之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，例如藉由選擇性結晶來純化，以分別獲得式VII、式IX、式XIII或式XIV之非對映異構性純S_p-嘌呤胺基磷酸酯核苷酸，其中非對映異構性純度大於約90%、約95%或甚至約99%或更大；且隨後去除保護基，得到非對映異構性純S_p-胺基磷酸酯核苷酸化合物1。

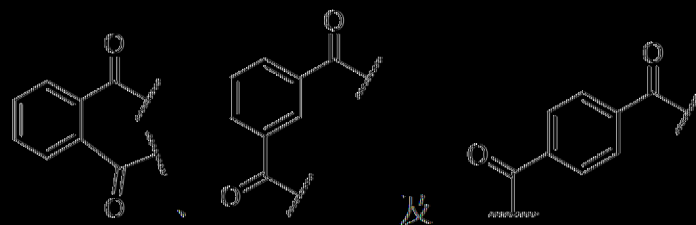
〔0126〕 在一實施例中，化合物1隨後進一步經純化及/或轉化為醫藥學上可接受之鹽，例如化合物1·A。

〔0127〕 在一替代性實施例中，化合物2之製造包含步驟(1.2.a)-(1.2.d)：

(1.2.a) 核苷(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基二氫呋喃-2(3*H*)-酮在3'-羥基及5'-羥基處加以保護，其中保護基將3'-羥基及5'-羥基連接在一起形成橋接結構：

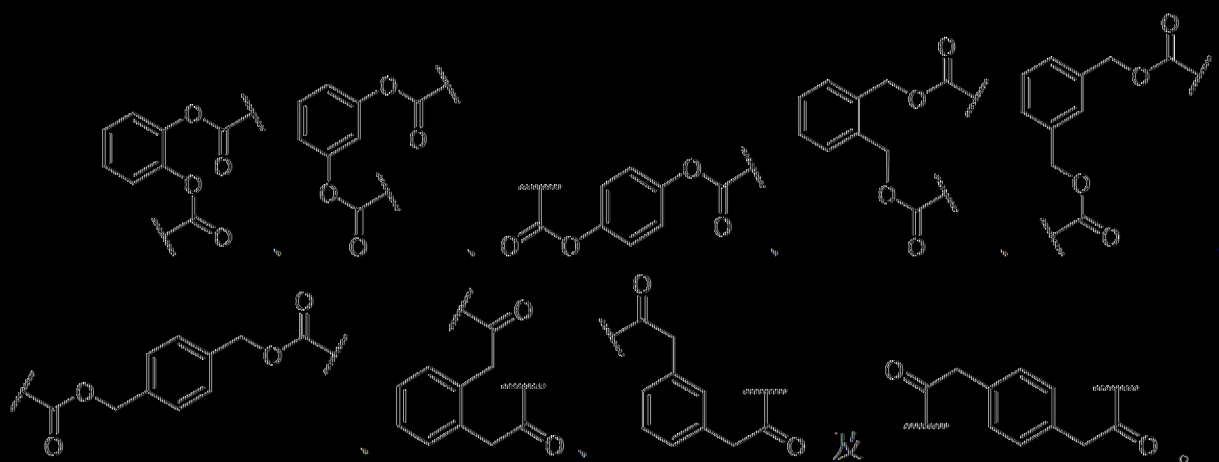


且該橋接結構係選自：



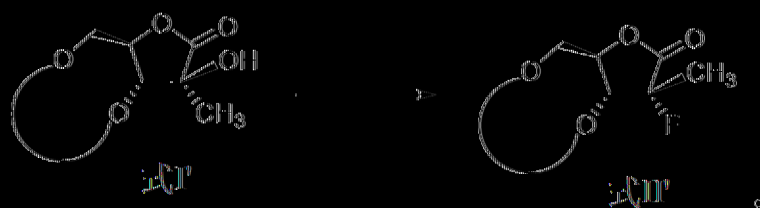
其中苯基可經選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基。

〔0128〕 在一替代性實施例中，橋接結構係選自：



[0129] 其中苯基可經選自以下之取代基取代：烷氧基(包括但不限於甲氧基及乙氧基)、羧基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基。

[0130] (1.2.b) 藉由立體化學反轉，將式I^a之醇轉化為單氟化物，得到式II^a化合物：



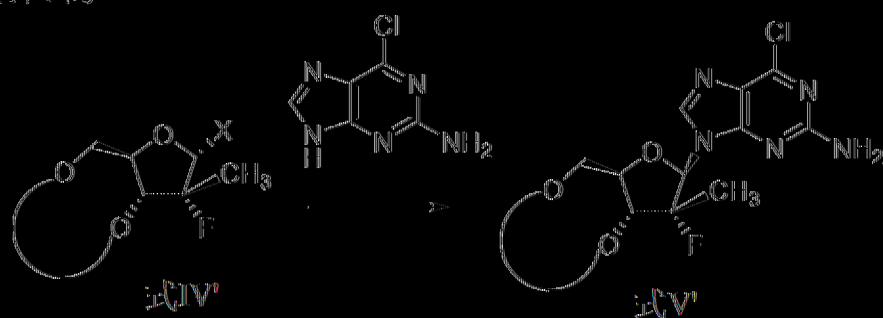
[0131] 在一實施例中，如本文所描述之步驟(1.2.b)藉由磺酰氟/TREAT-III混合物(SO₂F₂, NEt₃·3H₂O)進行。在一實施例中，如本文所描述之步驟(1.2.b)係用DAST (Et₃NSF₅)進行。在一實施例中，如本文中所描述之步驟(1.2.b)藉由Decoxo-Fluor®進行。在一實施例中，如本文所描述之步驟(1.2.b)藉由三氟化咪啉基硫(Morph-DAST)進行。

[0132] 在一替代性實施例中，氟化反應主要以在2'位置處保持立體化學進行。在此實施例中，使式XV化合物與氟化試劑反應，得到式II^a化合物：

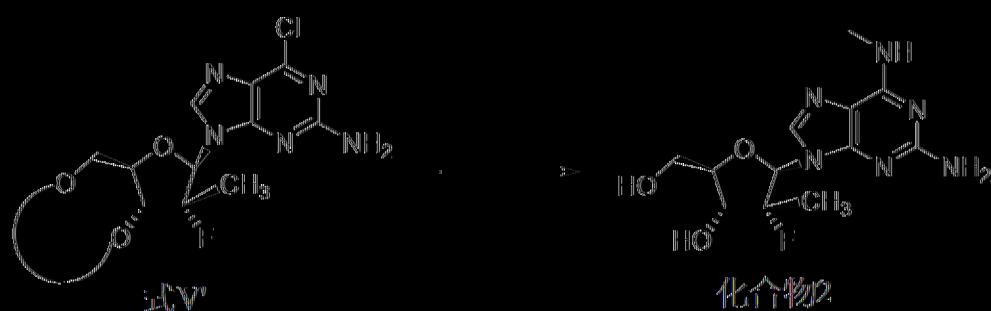


施例中，使用 PPh_3 及 CCl_4 將羥基轉化成 Cl 。在一實施例中，使用 ClC(O)CH_3 及視情況使用 NEt_3 將羥基轉化為 OAc 。

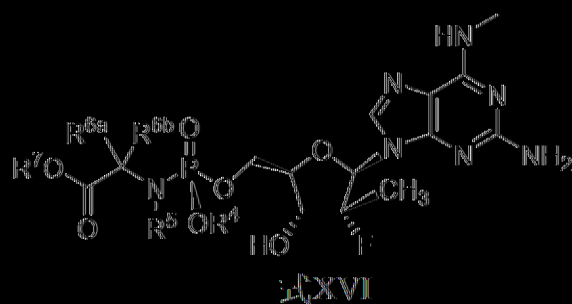
〔0138〕 (1.2.c) 用 2-氨基-6-氯嘌呤對式 IV' 化合物進行親核取代，得到式 V' 化合物：



〔0139〕 (1.2.f) 將 2-氨基-6-氯嘌呤鹼轉化為 2-氨基-N⁶-甲基鹼及在 3' 及 5' 位置處去除保護基，得到化合物 2：



〔0140〕 在本發明之另一態樣中，提供一種用於製造除化合物說明中所描述之特定胺基磷酸酯以外的 S_p -胺基磷酸酯核苷之方法。在一實施例中，提供一種製造式 XVI 之胺基磷酸酯的方法，其中 S_p -異構體多於 R_p -異構體：



或其醫藥學上可接受之鹽

其中：

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基及異丙基)、 C_{3-7} 環烷基或芳基(包括苯基及萘基)；

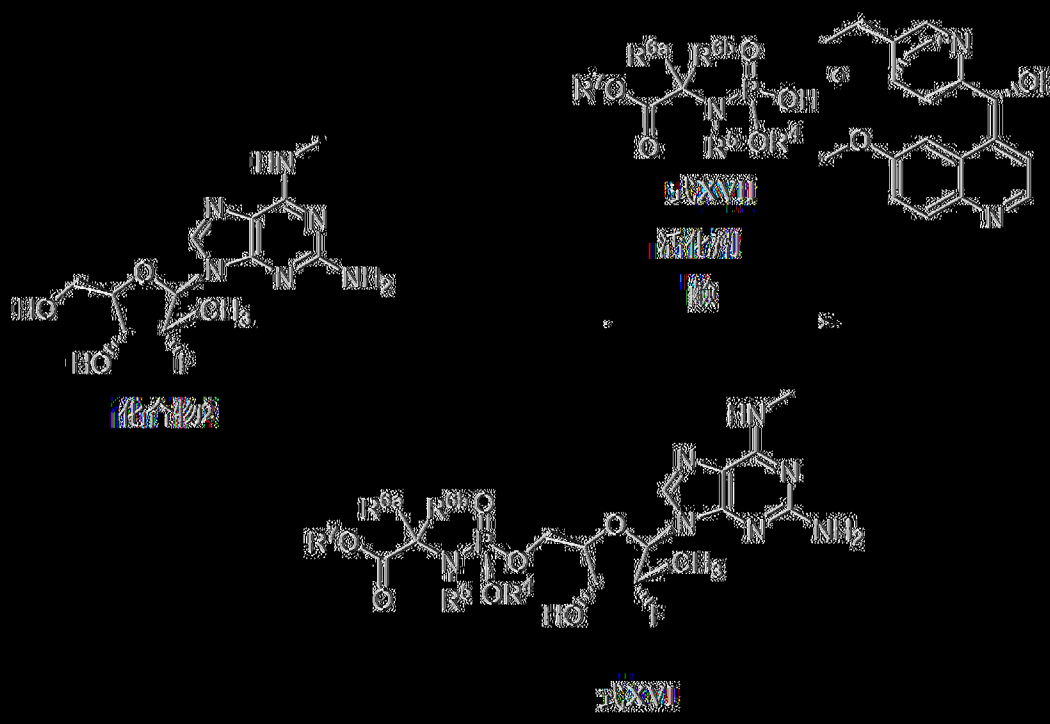
R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基及異丙基)；

R^{6a} 及 R^{6b} 獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基及異丙基)或 C_{3-7} 環烷基；且

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基(包括甲基、乙基、丙基及異丙基)、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-7} 環烷基。

[0141] 在一實施例中，用於製造式XVI之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸的方法包含：

(a) 在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下使化合物2與式XVII之三氮奎寧鹽接觸，得到式XVI之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸：



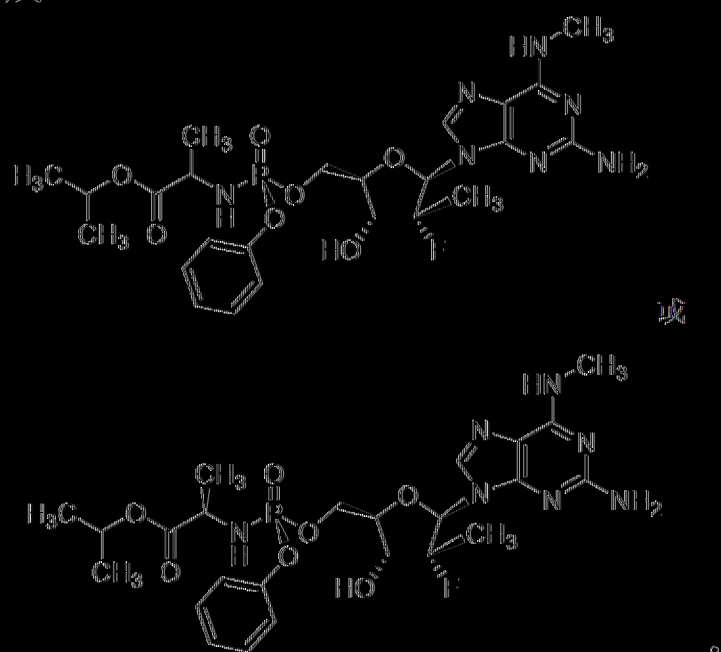
(b) 進一步純化式XVI之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸，得

到式XVI之非對映異構性純S_p-嘌呤胺基磷酸酯核苷酸，其中非對映異構性純度大於約90%、約95%或甚至約99%或更大；及

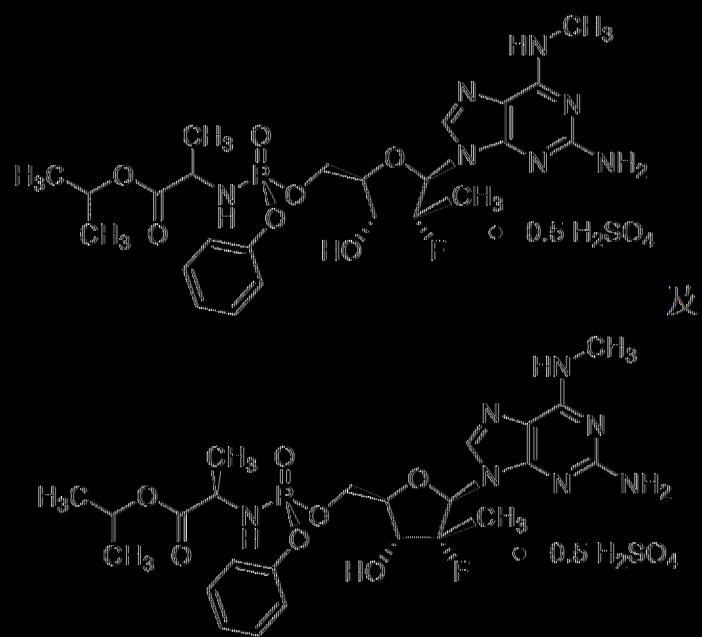
(c) 視情況將式XVI化合物轉化為式XVI化合物之醫藥學上可接受之鹽；

其中R²、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}及R⁷如本文所定義。

[0142] 在一實施例中，具有替代性胺基酸組態之化合物經由上文所論述之方法合成：



[0143] 類似地，本發明亦提供用於具有替代胺基酸組態之化合物之醫藥學上可接受之鹽的方法，包括半硫酸鹽化合物：



[(0144)]

定義

使用標準命名法描述化合物。除非另外定義，否則本文所使用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬技術者通常所理解相同之含義。

[(0145)] 術語「一(a/an)」不表示數量之限制，而是表示存在所提項中之至少一者。術語「或」意謂「及/或」。除非本文另外指明，否則數值範圍之敘述僅意欲充當個別提及屬於該範圍內之各獨立值之速記方法，且各獨立值併入說明書文中，如同其在本文中個別敘述一般。所有範圍之端點均包括於該範圍內且可獨立地組合。

[(0146)] 除非本文另外指示或另外與上下文明顯矛盾，否則本文所描述之所有方法均可以合適的順序進行。除非另外主張，否則實例或例示性語言(例如，「諸如」)的使用僅旨在更好地說明本發明，且對本發明的範疇不構成限制。

[(0147)] 在本申請案中，遵循對映異構體之命名法的R/S系統。關於磷原子P之對映性中心根據系統標記為R_P或S_P，其中根據Cahn-Ingold-

Prelog優先級規則(CIP)，原子P上之取代基各自根據原子序數指定優先級。關於CIP規則，參考John Wiley & Sons(2007)出版的J. March的「Advanced Organic Chemistry」及IUPAC有機化學命名規則, E章節, 立體化學(1974)。CIP規則向具有最低原子序數之對掌性中心P上的直接取代基分配最低優先級。就胺基磷酸酯而言，此取代基為N。隨後，對P中心進行定向以使得N取代基的指向與檢視者相反。隨後根據CIP規則考慮直接連接至P之三個O原子的原子或次最近的原子(若存在)。若順時針方向檢視時，此等原子的原子序數減少，則將對映異構體標記為RP。若此等原子的原子序數在逆時針方向上減少，則將對映異構體標記為SP。

【0148】 本說明書及申請專利範圍之一些化學式中存在的符號  (虛線鍵)表明取代基位於頁面下方。本說明書及申請專利範圍之一些化學式存在的符號  (楔形鍵)表明取代基位於頁面上方。

【0149】 藉由本發明方法製備之化合物具有一或多個立體中心，且可以非對映異構性純形式或非對映異構性增濃混合物形式存在、使用或分離。應理解，本發明之方法可產生非對映異構性純形式或非對映異構性增濃混合物。亦應理解，本發明之產物可分離為非對映異構性純形式或非對映異構性增濃混合物。

【0150】 除非另外規定，否則非對映異構性混合物可含有相互間呈任何比率的兩種非對映異構體。

【0151】 如本申請案中所使用之「非對映異構性增濃」意謂非對映異構體中之一者的存在多於另一非對映異構體。

【0152】 「非對映異構性純形式」係指非對映異構性純度為至少約90%、約95%或甚至約99%或更大，且可為100%純度的化合物。

【0153】「烷基」為分支鏈或直鏈飽和脂族烴基。在一非限制性實施例中，烷基含有約1至約6個碳原子，更通常1至約4個碳原子或1至約3個碳原子。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、二級丁基、三級丁基、正戊基、異戊基、三級戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊烷、3-甲基戊烷、2,2-二甲基丁烷及2,3-二甲基丁烷。

【0154】「環烷基」為含有全碳環且單環或多環(例如，雙環或三環)非芳族環系統中含有3至6個碳原子(「C₃-C₆環烷基」)及零個雜原子的飽和基團。「環烷基」之非限制性實例包括：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。

【0155】若在使用條件下適當，則本文所描述方法中使用或形成的任何化合物可如下修飾：製備成其無機或有機酸或鹼加成鹽來形成「醫藥學上可接受之鹽」。本發明化合物之鹽可藉由習知化學方法自含有鹼性或酸性部分之親本化合物合成。通常，此類鹽可藉由使此等化合物之游離酸形式與化學計算量之適當鹼(諸如Na、Ca、Mg或K之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽或其類似物)反應，或藉由使此等化合物之游離鹼形式與化學計算量之適當酸反應來製備。此類反應通常在水中或有機溶劑中，或在兩者之混合物中進行。一般而言，在可行之情況下，非水性介質(如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈)為典型的。本發明化合物之鹽可視情況以溶劑合物形式提供。

【0156】醫藥學上可接受之鹽的實例包括但不限於：鹼性殘基(諸如胺)之無機或有機酸鹽；酸性殘基(諸如羧酸)之鹼鹽或有機鹽；及其類似鹽。醫藥學上可接受之鹽包括由例如無不當毒性之無機酸或有機酸形成之

親本化合物的習知鹽及季銨鹽。舉例而言，習知酸式鹽包括自無機酸(諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺磺酸、磷酸、硝酸及其類似酸)衍生的鹽；及由有機酸(諸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、雙羥萘酸、順丁烯二酸、羥基順丁烯二酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對胺基苯磺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、反丁烯二酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羥乙基磺酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ，其中 n 為0-4，及其類似酸)製備的鹽，或使用產生相同相對離子的不同酸製備的鹽。其他合適鹽之清單可見於例如*Remington's Pharmaceutical Sciences*，第17版，Mack Publishing公司，Easton, Pa.，第1418頁(1985)。

【0157】 C_1 至 C_8 醇係指具有該範圍內之任何碳數的直鏈/分支鏈及/或環狀/非環狀醇，且該範圍具體旨在獨立地揭示該範圍內之各化合物。 C_1 至 C_8 醇包括但不限於：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、異丁醇、己醇及環己醇。

【0158】 C_2 至 C_8 醚係指具有該範圍內之任何碳數的直鏈/分支鏈及/或環狀/非環狀醚，且該範圍具體旨在獨立地揭示該範圍內之各化合物。 C_2 至 C_8 醚包括但不限於：二甲醚、乙醚、二異丙醚、二-正丁基醚、甲基-三級丁基醚(MTBE)、四氫呋喃及二噁烷。

【0159】 C_3 至 C_7 酮係指具有該範圍內之任何碳數的直鏈/分支鏈及/或環狀/非環狀酮，且該範圍具體旨在獨立地揭示該範圍內之各化合物。 C_3 至 C_7 酮包括但不限於：丙酮、甲基乙基酮、丙酮、丁酮、甲基異丁基酮、甲基丁基酮及環己酮。

【0160】 C_3 至 C_7 酯係指具有該範圍內之任何碳數的直鏈/分支鏈及/

或環狀/非環狀酯，且該範圍具體旨在獨立地揭示該範圍內之各化合物。
C₃至C₇酯包括但不限於：乙酸乙酯、乙酸丙酯、乙酸異丁酯等。

【0161】 C₁至C₂氯碳化物係指具有1或2個碳之氯碳化物，具有滿足所需目的之任何數目的氯原子。C₁至C₂氯碳化物包括但不限於：三氯甲烷、二氯甲烷(DCM)、四氯化碳、1,2-二氯乙烷及四氯乙烷。

【0162】 C₂至C₇腈係指具有該範圍內之任何碳數的腈，且該範圍具體旨在獨立地揭示該範圍內之各化合物。C₂至C₇腈包括但不限於：乙腈、丙腈等。

【0163】 各種溶劑係指熟習此項技術者已知且用於有機化學之溶劑，其包括但不限於：二乙二醇、二乙二醇二甲醚(二甘醇二甲醚)、1,2-二甲氧基-乙烷、二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、乙二醇、丙三醇、六甲基磷醯胺、六甲基磷三醯胺、N-甲基-2-吡咯啉酮、硝基甲烷、吡啶、三乙胺及乙酸。

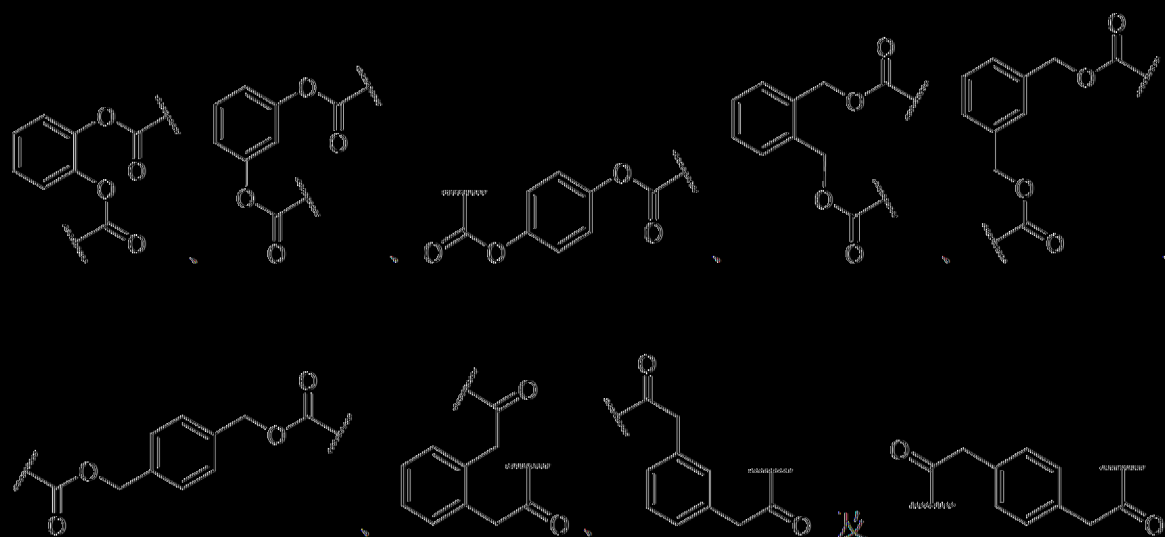
【0164】 術語C₅至C₁₂飽和烴係指具有該範圍內之任何碳數的直鏈/分支鏈及/或環狀/非環狀烴，且該範圍具體旨在獨立地揭示該範圍內之各化合物。C₅至C₁₂飽和烴包括但不限於：戊烷(包括正戊烷)、石油醚(粗汽油)、己烷(包括正己烷)、庚烷(包括正庚烷)、環己烷及環庚烷。

【0165】 術語C₆至C₁₂芳族係指主鏈中具有苯基之經取代及未經取代之烴。烴之實例包括苯、二甲苯、甲苯、氯苯、鄰二甲苯、間二甲苯、對二甲苯、二甲苯，其中甲苯尤其適用。

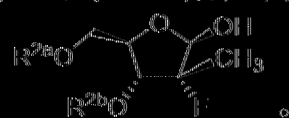
【0166】

式IIA、式IIIA、式II'及式III'之化合物

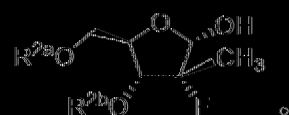
本發明亦提供式IIA、式IIIA、式II'及式III'之化合物：



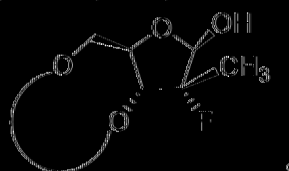
[0168] 在一實施例中，式III_A化合物具有下式：



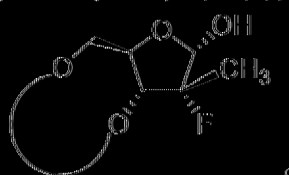
[0169] 在一實施例中，式III_A化合物具有下式：



[0170] 在一實施例中，式III_B化合物具有下式：



[0171] 在一實施例中，式III_B化合物具有下式：



[0172] 在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基，例如 $-C(O)OtBu$ 。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)O$ -苯甲基。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O$ -苯甲基，且 R^{2b} 為羧保護基，其在連接至羧時為酯、醚或矽基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基或 $-C(O)O$ -苯甲基，且 R^{2a} 為羧保護基，其在連接至羧時為

酯、醚或矽基醚部分。

【0173】 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)OCH_3$ 。在一替代性實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)OCH_3$ 且 R^{2b} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)OCH_3$ 且 R^{2a} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。

【0174】 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 中之至少一者係選自 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基，包括 $-C(O)OC_{1-18}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-16}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-14}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-12}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-8}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{1-2}$ 烷基、 $-C(O)OC_{2-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{4-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{6-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{8-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{10-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{12-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{14-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{16-20}$ 烷基及 $-C(O)OC_{18-20}$ 烷基。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 兩者均為 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 兩者均為 $-C(O)OC_{16}H_{33}$ 。

【0175】 在一替代性實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ ，例如 $-C(O)NHPh$ 、 $-C(O)NHBn$ 、 $-C(O)N(Ph)_2$ 、 $-C(O)N(Bn)_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-20}$ 烷基(包括但不限於 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHtBu$ 及 $-C(O)NHC_{16}H_{33}$)，及 $-C(O)N(C_{1-20}烷基)_2$ ，包括但不限於 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)N(tBu)_2$ 及 $-C(O)N(C_{16}H_{33})_2$ 。在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 均為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 。在一實施例中， R^{2a} 為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 且 R^{2b} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。在一替代性實施例中， R^{2b} 為 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ 且 R^{2a} 為氧保護基，其在連接至氧時為酯、醚或矽基醚部分。

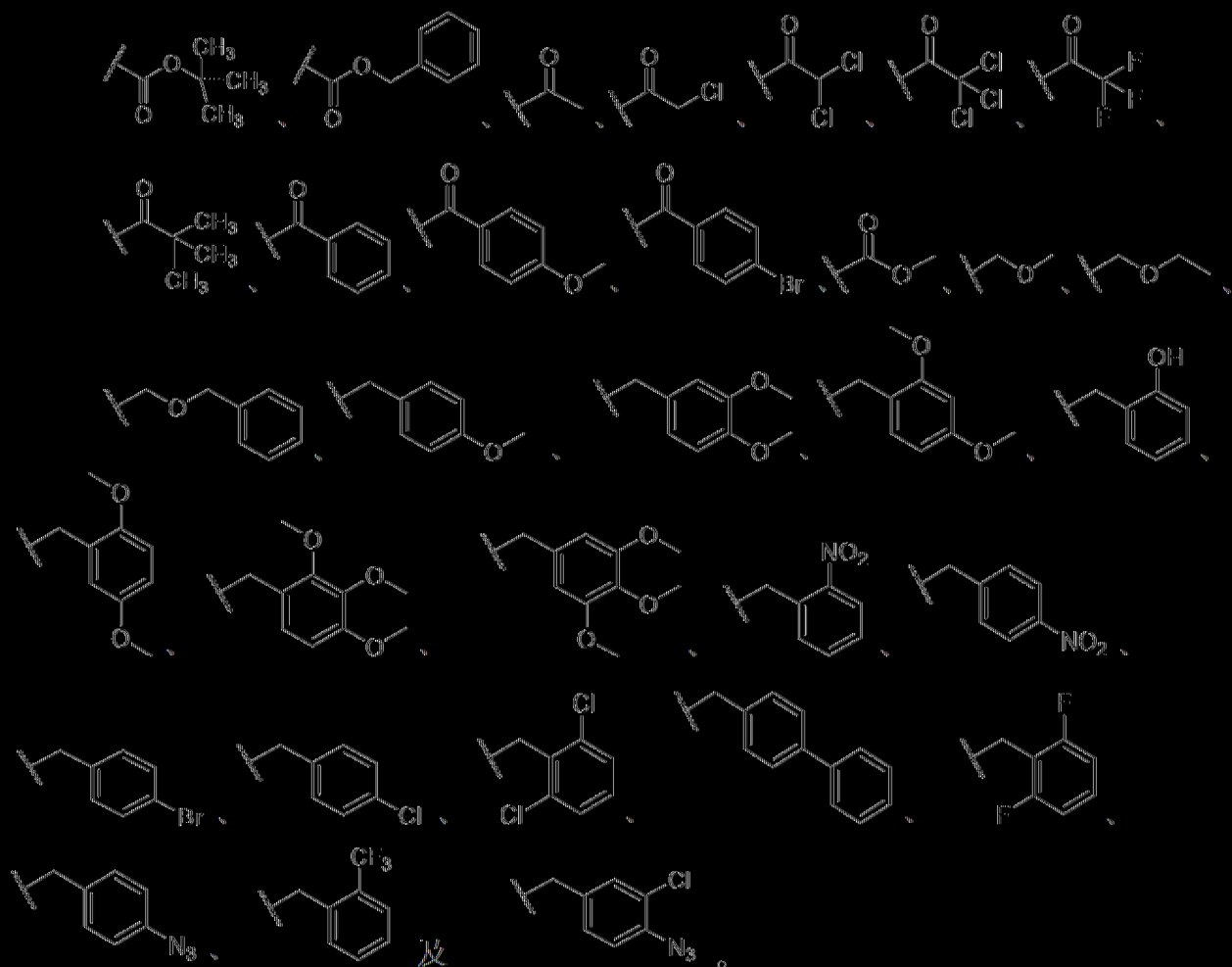
【0176】 在一實施例中， R^{2a} 及 R^{2b} 中之至少一者為 $-C(O)NHC_{1-20}$ 烷基，包括 $-C(O)NHC_{1-18}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-16}$ 烷基、 $-C(O)NHC_{1-14}$ 烷基、-

C(O)NHC₁₋₁₂烷基、-C(O)NHC₁₋₁₀烷基、-C(O)NHC₁₋₈烷基、-C(O)NHC₁₋₆烷基、-C(O)NHC₁₋₄烷基、-C(O)NHC₁₋₂烷基、-C(O)NHC₂₋₂₀烷基、-C(O)NHC₄₋₂₀烷基、-C(O)NHC₆₋₂₀烷基、-C(O)NHC₈₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₀₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₂₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₄₋₂₀烷基、-C(O)NHC₁₆₋₂₀烷基及-C(O)NHC₁₈₋₂₀烷基。在一實施例中，R^{2a}及R^{2b}兩者均為-C(O)NHC₁₋₂₀烷基。在一實施例中，R^{2a}及R^{2b}兩者均為-C(O)NHC₁₆H₃₃。

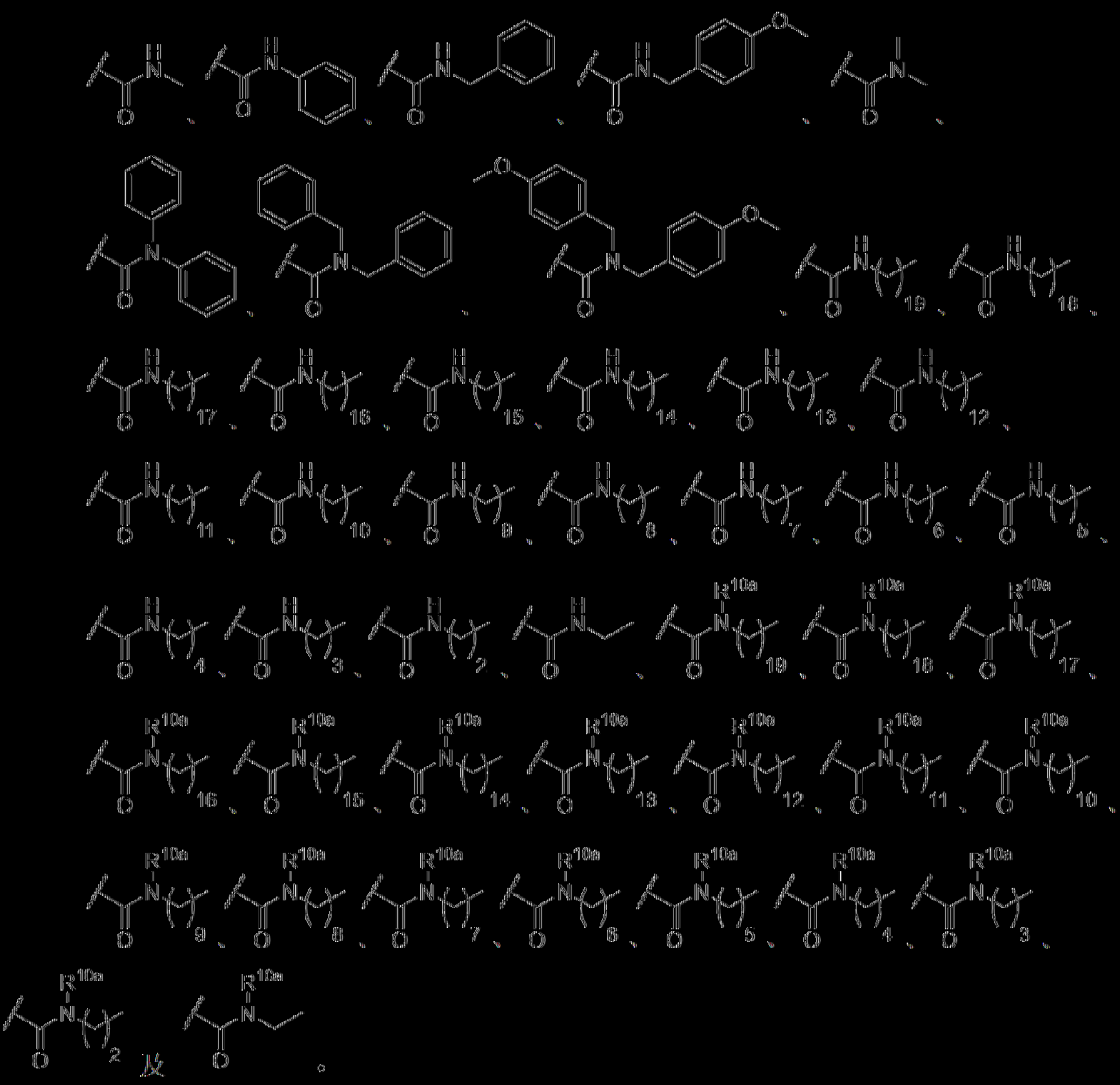
【0177】 在一實施例中，當連接至氧時之保護基可為酯部分，例如乙酸苯甲酸酯。在一實施例中，連接至氧時之氧保護基為矽基醚部分(例如三甲基矽基(TMS)、三異丙基矽基(TIPS)、三級丁基二甲基矽基(TBDMS或TBS)或三級丁基二苯基矽基(TBDPS)。在一實施例中，連接至氧時之氧保護基為醚部分，例如甲基醚、甲氧基甲基醚或苯甲基醚。此等保護基可根據Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons (1999)中描述的程序之一安設以便保護羥基，該文獻以引用的方式併入。舉例而言，當連接至氧時之氧保護基為酯部分時，式II、式IIA、式III、式IIIA、式II'或式III'化合物可根據文中第149頁至第178頁所描述之條件製備，且當連接至氧時之氧保護基為矽基醚部分時，式II、式IIA、式III、式IIIA、式II'或式III'化合物可根據文中第113頁至第147頁所描述之條件製備。在一實施例中，保護基為三級丁基二甲基矽基(TBS)基團。使用文中第128頁及Ogilvie等人 *Can. J. Chem.* 1979, 57, 2230中所描述之條件選擇性地將TBS基團安設於一級醇上而非二級醇上。此等條件包括在25°C下使用DMF中之TBSCl、DMAP及NEt₃。

〔0178〕 連接至氧時之其他保護基之非限制性實例亦包括溴苯甲酸酯、對甲氧基苯甲氧基甲基醚(MOPBM)、鄰硝基苯甲氧基甲基醚(NBOM)、對硝基苯甲氧基甲基醚、三級丁氧基甲基醚、2,2,2-三氯乙氧基甲基醚、3-溴四氫呋喃基醚、四氫呋喃基醚、四氫硫代呋喃基醚、1-甲氧基環己基醚、1,4-二噁烷-2-基醚、四氫呋喃基醚、四氫硫代呋喃基醚、經取代之苯基醚、2-吡啶甲基醚、4-吡啶甲基醚、1,3-苯并二硫雜環戊烷-2-基醚、對氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、對苯基苯甲酸酯、烷基對硝基苯基羧基、烷基苯甲基羧基、烷基對甲氧基苯甲基羧基、烷基鄰硝基苯甲基羧基及烷基對硝基苯甲基羧基。

〔0179〕 R^{2a} 及 R^{2b} 之非限制性實例包括：

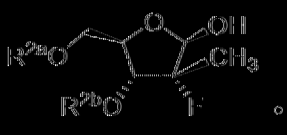


〔0180〕 R^{2a} 及 R^{2b} 之其他非限制性實例包括：

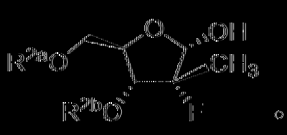


[0183] 在一實施例中，R^{10a}為氫。在一實施例中，R^{10a}為苯基。

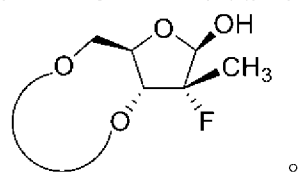
[0184] 在一實施例中，式100A之碳酸酯或胺基甲酸酯化合物具有下式：



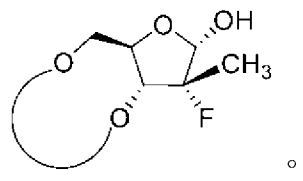
[0185] 在一實施例中，式100A之碳酸酯或胺基甲酸酯化合物具有下式：



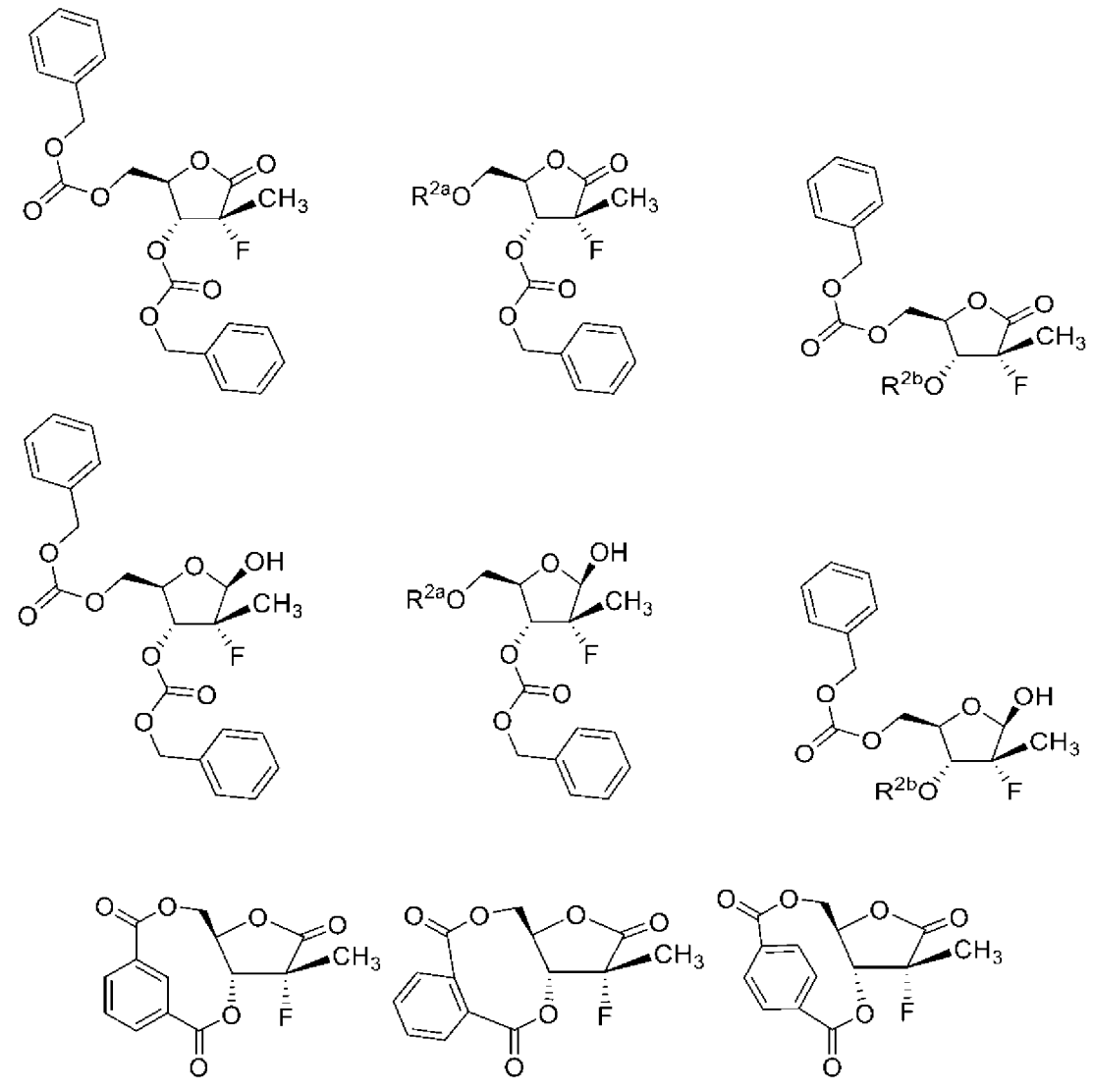
【0186】 在一實施例中，式III'之橋接化合物具有下式：

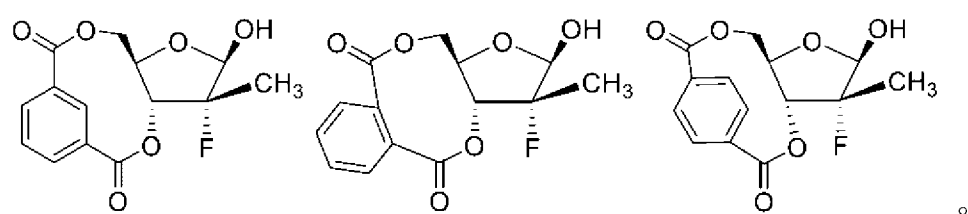


【0187】 在一實施例中，式III'之橋接化合物具有下式：

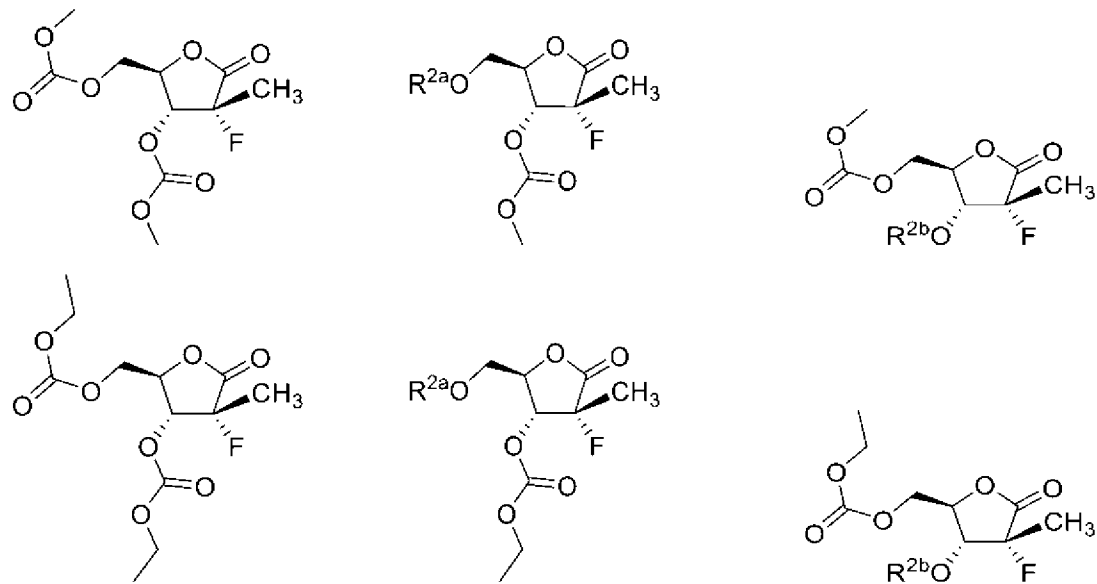


【0188】 式IIA及式IIIA之碳酸酯或胺基甲酸酯化合物或式II'及式III'之橋接化合物的非限制性實例包括：

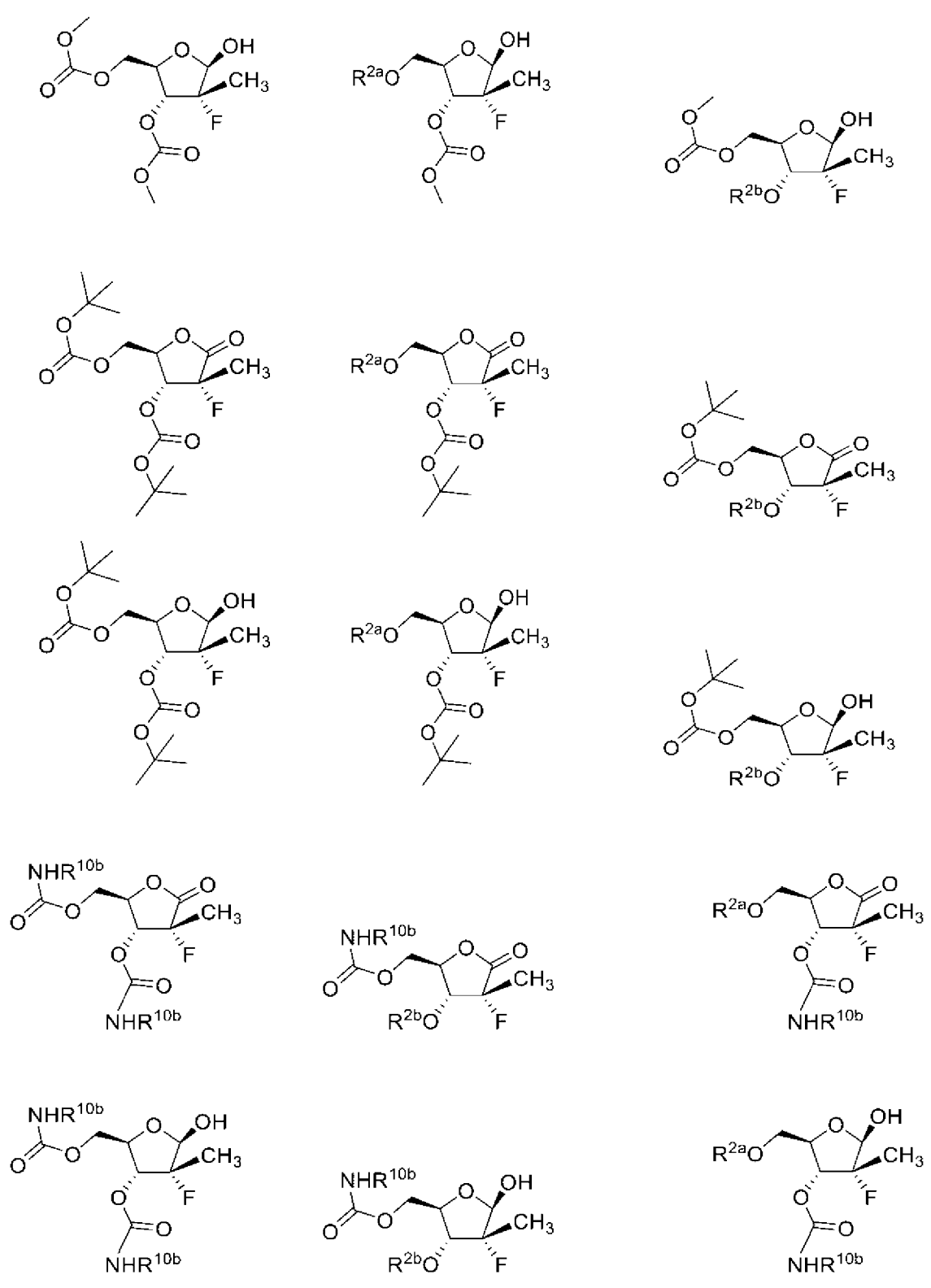


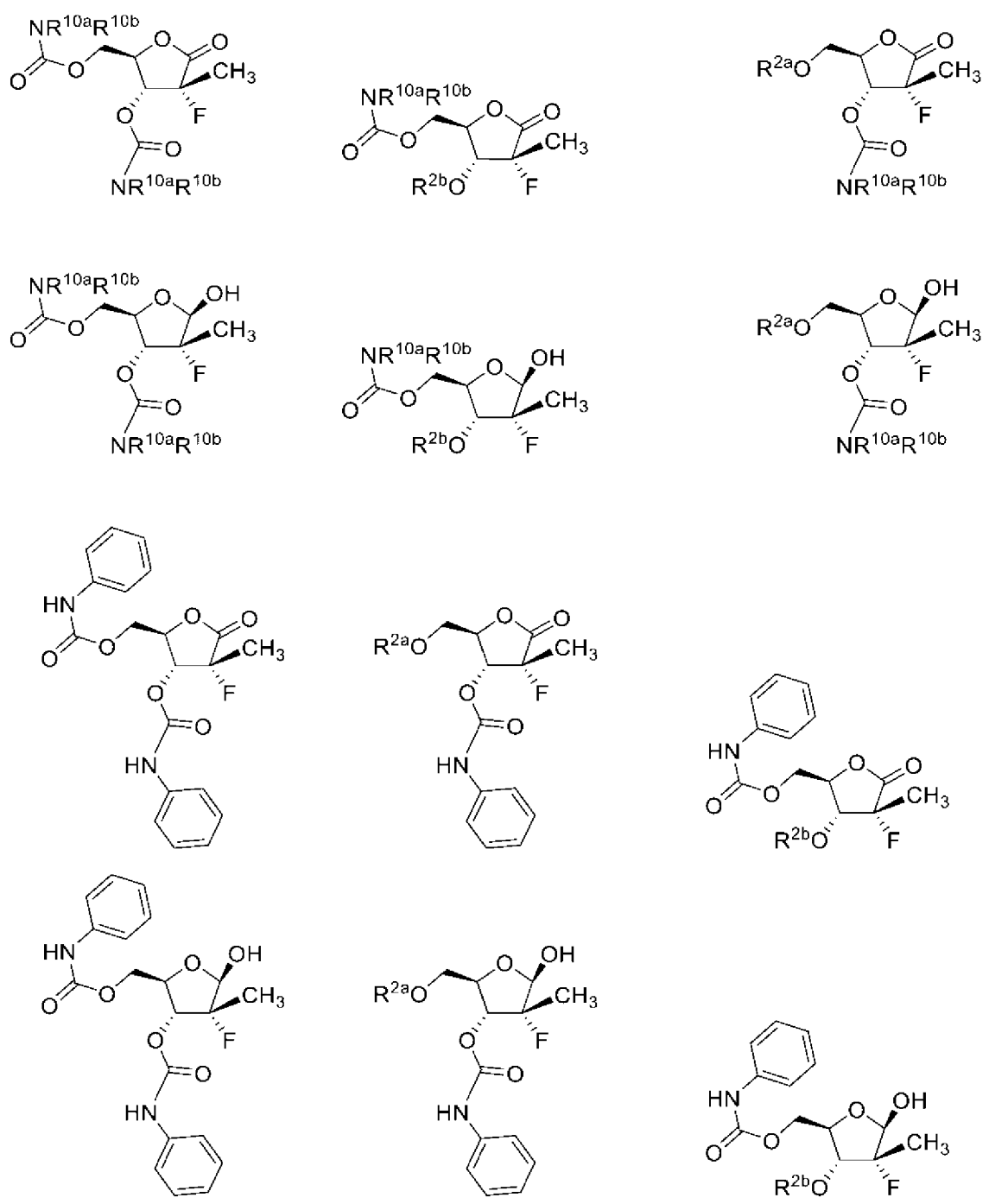


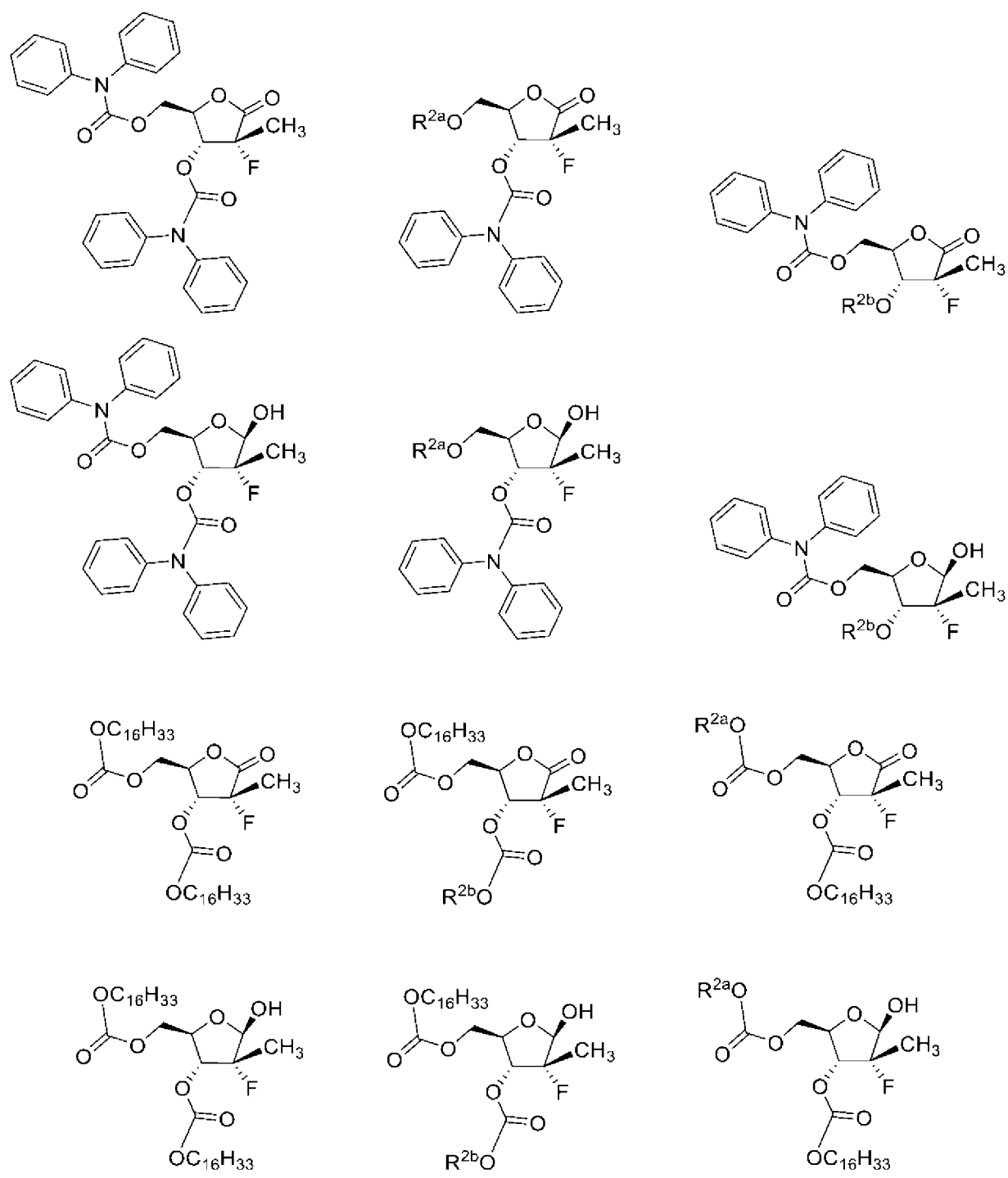
【0189】 式IIA之碳酸酯化合物之其他非限制性實例包括：



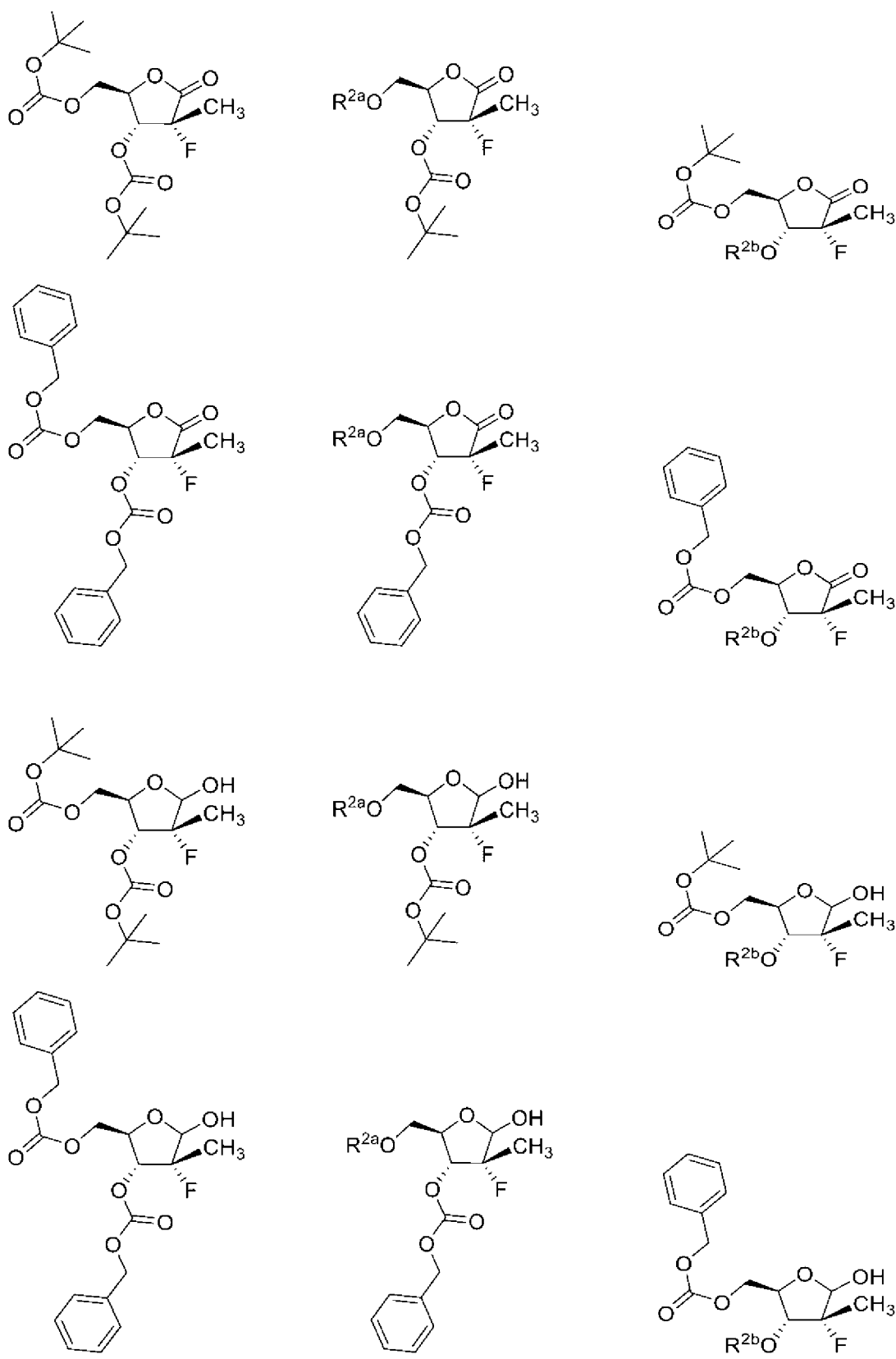
【0190】 式IIA及式IIIA之碳酸酯或胺基甲酸酯化合物之其他非限制性實例包括：

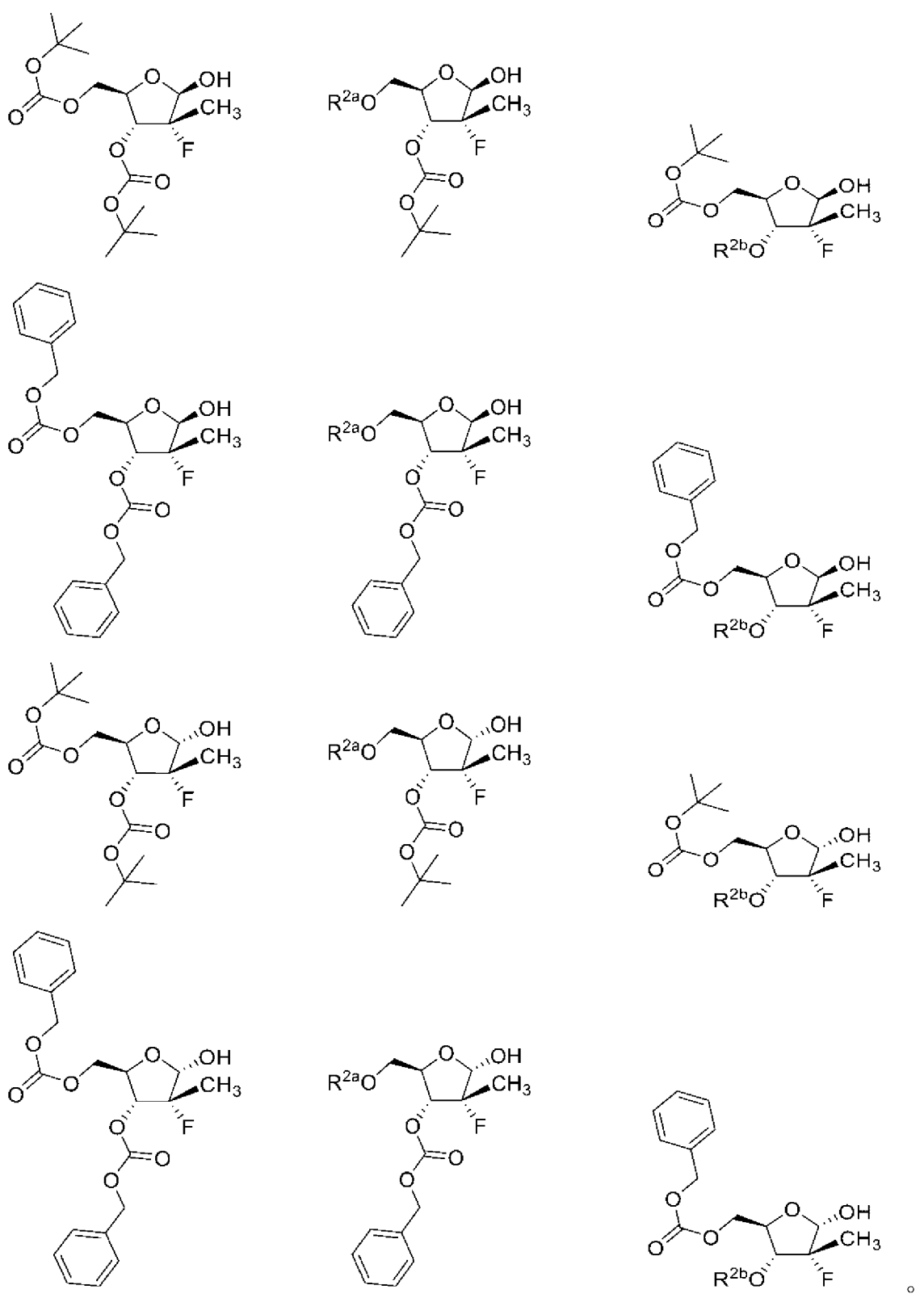




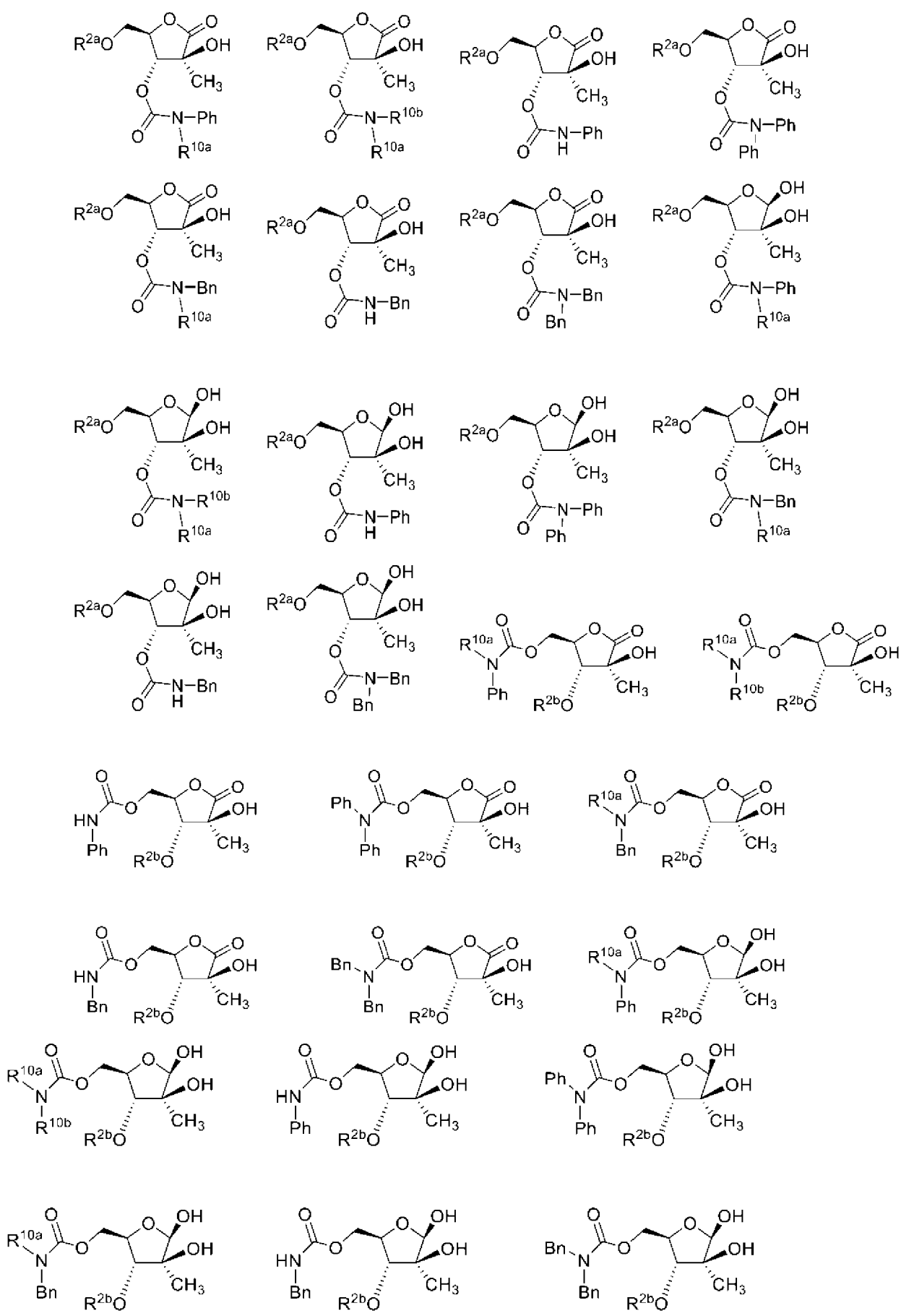


【0191】 式IIA及式IIIA之碳酸酯化合物之非限制性實例包括：

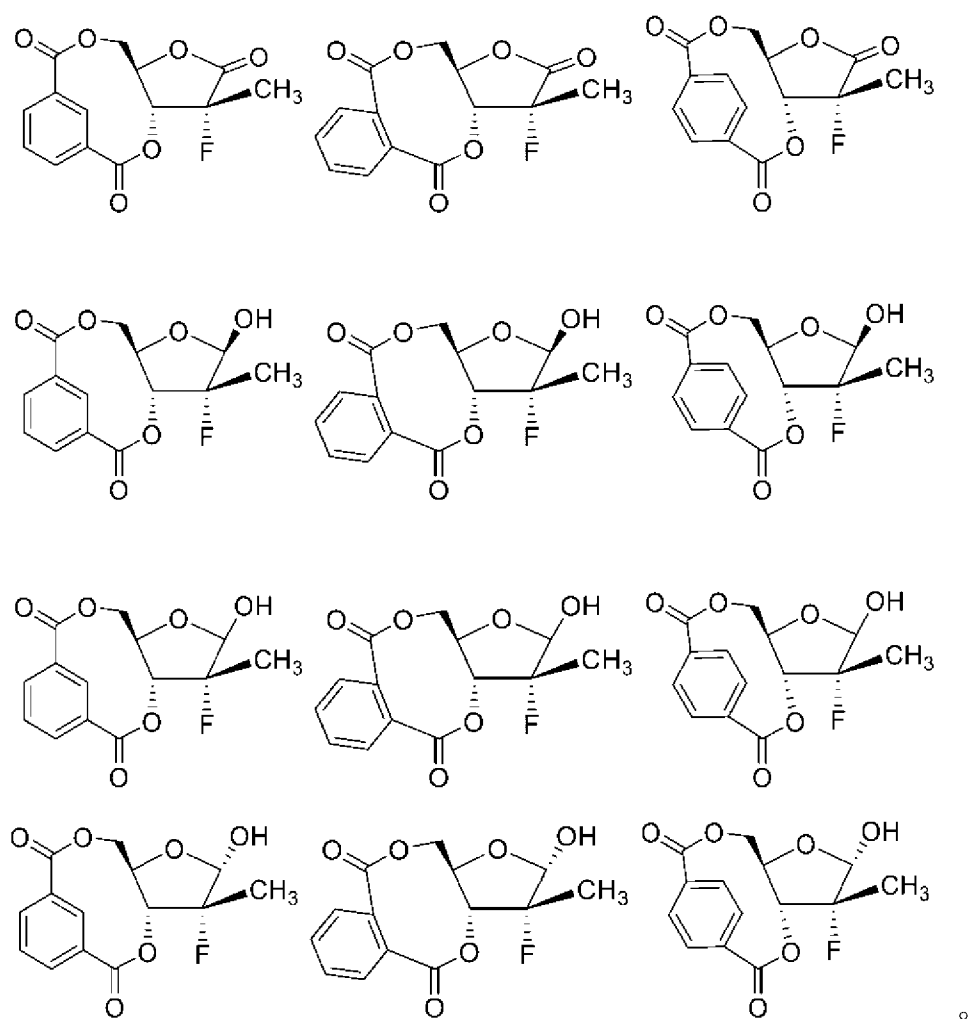




【0192】 式IIA及IIIA之胺基甲酸酯化合物之其他非限制性實例包括：



【0193】 式II'及式III'化合物之碳酸酯化合物之其他非限制性實例包

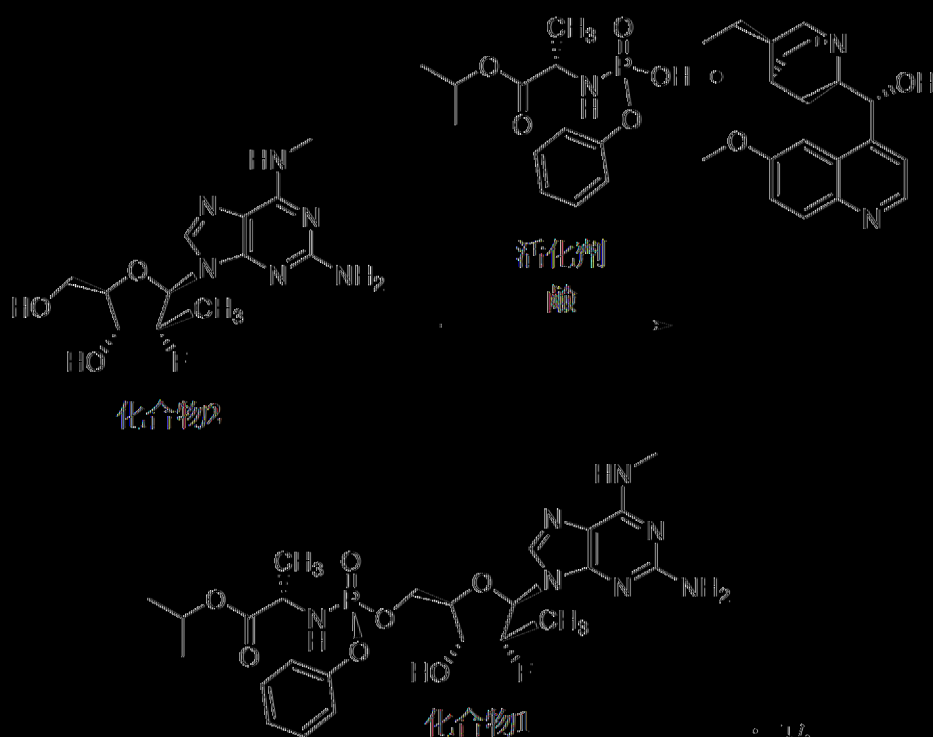


【0195】

(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽與核苷化合物2之偶合：

在本發明之一態樣中，用於合成化合物1之非對映異構性純S_p-胺基磷酸酯核苷酸的方法包含以下步驟：

(a) 使核苷化合物2與(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下接觸，得到非對映異構性增濃之S_p-胺基磷酸酯核苷酸化合物1，其中S_p-非對映異構體實質上多於R_p-非對映異構體：



；及

(b) 視情況進一步純化非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸化合物1，例如藉由選擇性結晶來純化，得到非對映異構性純 S_p -化合物1，其中非對映異構性純度大於約90%，或甚至大於約95%或甚至約99%或更大。

[0196] 在一實施例中，活化劑為COMU (六氟磷酸(1-氟基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)-二甲胺基-咪唑基-碳正離子鹽)。

[0197] 在一實施例中，活化劑為HATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏽)。

[0198] 在一些實施例中，使用替代性活化劑，通常為基於苯并三唑的活化劑，包括但不限於HOBt ((1-羥基苯并三唑)、PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(吡咯啶基)磷)、HBTU (六氟磷酸3-[雙(二甲胺基)甲鎢基]-3H-苯并三唑-1-氧化物)、HCTU (六氟磷酸2-(6-氮-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏽，及TBTU (四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基鏽)。

【0199】 替代性活化劑之其他非限制性實例包括AOMP (六氟銻酸5-(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)-3,4-二氫-1-甲基2H-吡咯鎗)、AOP (六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基)三氧(二甲胺基)鎗、BDDC (雙(4-(2,2-二甲基-1,3-二氧雜環戊烯基)-甲基-碳化二亞胺)、BDMP (六氟銻酸5-(1H-苯并三唑-1-基氧基)-3,4-二氫-1-甲基2H-吡咯鎗、BDP (磷酸苯并三唑-1-基酯二乙酯)、BEC (N-三級丁基-N'-乙基碳化二亞胺)、BEMT (四氟硼酸2-溴-3-乙基-4-甲基噻唑鎗)、BEP (四氟硼酸2-溴-1-乙基吡啶鎗)、BEPH (六氟銻酸2-溴-1-乙基吡啶鎗)、BMP-Cl (N,N'-雙咪唑基次膦醯氯)、Boc (三級丁氧基羰基)、BOMP (六氟磷酸2-(苯并三唑-1-基氧基)-1,3-二甲基-2-吡咯啉-1-基-1,3,2-二氮雜磷雜環戊烷鎗)、BOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鎗)、BOP-Cl (N,N'-雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯)、BroP (六氟磷酸溴參(二甲胺基)鎗)、Bsmoc (1,1-二側氧基苯并噻吩-2-基甲氧基羰基)、Bspoc (2-(三級丁磺醯基)-2-丙氧基羰基)、Bts-Fmoc (2,7-雙(三甲基矽基)-9-芴基甲氧基羰基)、BTFFH (六氟磷酸雙(四亞甲基)氟甲脒鎗、BPMP (六氟銻酸1-(1H-苯并三唑-1-基氧基)苯基亞甲基吡咯啉鎗、BTC (三光氣)、BTCFH (六氟磷酸雙(四亞甲基)氯甲脒鎗、(PyClU))、Bts-Cl (苯并噻唑-2-磺醯氯)、Cbz、Z (苯甲氧基羰基)、CDMT (2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶)、CC (三聚氯化氰)、CDPOP (磷酸五氯苯酯二苯酯)、CDPP (磷酸五氯苯酯二苯酯)、CF (三聚氟化氰)、CF₃-BOP (六氟磷酸[6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基]-N-氧基參(二甲胺基)鎗)、CF₃-HBTU (六氟磷酸2-6-(三氟甲基)-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎂、CF₃-NO₂-PyBOP (4-硝基-6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基)-氧基參(吡咯啉基))、6-Cl-HOBI (六氟磷酸6-氯-N-羥基-2-苯基苯并咪唑鎗)、CF₃-PyBOP (六氟磷

酸6-(三氟甲基)-苯并三唑-1-基)-N-氧基參(吡咯啉基)鎂)、6-Cl-HOBt (6-
 氯-1-羥基苯并三唑)、CIC (N-環己基,N'-異丙基碳化二亞胺)、CIP (六氟
 磷酸2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎂)、CloP (六氟磷酸氯-參(二甲胺基)鎂)、
 CMBI (六氟磷酸2-氯-1,3-二甲基1H-苯并咪唑鎂)、CMPI (碘化2-氯-1-甲
 基吡啉鎂)、COMU (六氟磷酸1-(1-(氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧
 基)-二甲胺基咪啉基亞甲基)甲鎂)、Cpt-Cl (1-側氧基-氯磷啉)、CPC
 (N,N'-二環戊基碳化二亞胺)、CPP (六氟磷酸2-氯-1,3-二甲基嘧啉鎂)、
 DCC (N,N'-二環己基碳化二亞胺)、DCMT (2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三
 吡)、DECP (氰基膦酸二乙酯)、DEPAT (3-(二乙氧基膦醯基氧基)-1,2,3-
 吡啉基-三吡-4-(3H)-酮)、DKP(2,5-二酮哌吡)、DEBP (2-(3-側氧基-2,3-
 二氫-1,2-苯并異噻醯唑基)膦酸二乙酯)、DEPB (溴膦酸二乙酯)、DEPBO
 (N-二乙氧基膦醯基苯并唑酮)、DEPBT (3-(二乙氧基膦醯基氧基)-1,2,3-
 苯并三吡-4(3H)-酮)、DEPC (氯膦酸二苯酯)、DEFFH (六氟磷酸1,2-二乙
 基-3,3-四亞甲基氟甲脒鎂)、DFIH (六氟磷酸1,3-二甲基-2-氟-4,5-二氫-
 1H-咪唑鎂)、DIC (N,N'-二異丙基碳化二亞胺)、DMCH (六氟磷酸N-(氯
 (咪啉基)亞甲基)-N-甲基甲鎂)、DMCT (2-氯-4,6-二甲基-1,3,5-三吡)、
 DMFFH (六氟磷酸1,2-二甲基-3,3-四亞甲基氟甲脒鎂)、DMFH (六氟磷酸
 N-(氟(咪啉基)亞甲基)-N-甲基甲鎂)、DMTMM (氯化4-(4,6-二甲氧基
 [1,3,5]三吡-2-基)-4-甲基嗎咪啉鎂)、DNA (2,4-二硝基苯磺酸3H-[1,2,3]
 三唑并[4,5-b]吡啉-3-基酯)、DNB (2,4-二硝基苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]
 三唑-1-基酯)、DOMP (六氯銻酸5-(30,40-二氫-40-側氧基-10,20,30-苯并
 三吡-30-基氧基)-3,4-二氫-1-甲基-2H-吡咯鎂)、DOPBO (N-(2-側氧基-
 1,3,2-二氧雜磷雜環己烷基)-苯并呋唑酮)、DOPBT (3-[0-(2-側氧基-

1,3,2-二氧雜磷雜環己烷基)-伸氧基]-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮)、DOEPBI (磷酸二乙基酯2-苯基苯并咪唑-1-基酯)、DOPPBI (磷酸二苯基-2-苯基苯并咪唑-1-基酯)、DPPBI (二苯基次膦酸2-苯基苯并咪唑-1-基酯)、DPPAT (3-(二苯氧基磷醯氧基)-1,2,3-吡啶基-三吡啶-4(3H)-酮)、DPP-Cl (二苯基亞膦醯氯)、DPPA (疊氮磷酸二苯酯)、Dtb-Fmoc (2,7-二-三級丁基-9-芴基甲氧基羰基)、EDC (1-[3-(二甲胺基)丙基]-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽)、FDMP (亞膦酸3,5-雙(三氟甲基苯基)苯酯二苯酯)、FDPP (亞膦酸五氟苯酯二苯酯)、FEP (四氟硼酸2-氟-1-乙基吡啶鎢)、FEPH (六氟鎢酸2-氟-1-乙基吡啶鎢)、FIP (六氟磷酸2-氟-1,3-二甲基咪唑鎢)、Fmoc (9-芴基甲氧基羰基)、FOMP 2H-吡咯鎢(六氟鎢酸5-(五氟苯氧基)-3,4-二氫-1-甲酯)、HAE2PipU (O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二乙基-3,3-五亞甲基鎢)、HAE2PyU (六氟磷酸O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二乙基-3,3-四甲基鎢)、HAM2PipU (六氟磷酸O-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二甲基-3,3-五亞甲基鎢)、HAM2PyU (六氟磷酸O-(1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1-二甲基-3,3-四亞甲基鎢)、HAMTU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-三亞甲基鎢)、HAMDU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-二亞甲基鎢)、HAPipU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-雙(五亞甲基)鎢)、HAPyU (六氟磷酸1-(1-吡咯啶基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基)吡咯啶鎢N-氧化物)、HAPyTU (六氟磷酸1-(1-吡咯啶基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基)吡咯啶鎢N-硫化物)、HAPTU (六氟磷酸7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3三甲基-1-苯基鎢)、HATTU (六氟磷酸S-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎢)、HATU

(六氟磷酸 O-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基)-1,1,3,3-四乙基鎇)、
HBE2PipU (六氟磷酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二乙基-3,3-五亞甲基鎇)、HBE2PyU (六氟磷酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二乙基-3,3-四亞甲基鎇)、HBM2PipU (六氟磷酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二甲基-3,3-五亞甲基鎇)、HBM2PyU (六氟磷酸 O-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1-二甲基-3,3-四亞甲基鎇)、HBMTU (六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-三亞甲基鎇)、HBPTU (六氟磷酸(7-苯并三唑-基)-1,1,3-三甲基-1-苯基鎇)、HBTeU (六氟磷酸 O-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四乙基鎇)、HBMDU (六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-1,3-二甲基-1,3-二亞甲基鎇)、HBPipU (六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-雙(五亞甲基)鎇)、HBPyU (六氟磷酸 O-(苯并三唑-1-基)氧基雙(吡咯啉基)-鎇)、HDATU (六氟磷酸 O-(3,4-二氫-4-側氧基-5-氮雜苯并-1,2,3-三吡-3-基)-1,1,3,3-四甲基鎇)、HDAPyU (六氟磷酸 O-3,4-二氫-4-側氧基-5-氮雜苯并-1,2,3-三吡-3-基)-1,1,3,3-雙(四亞甲基)鎇)、HDTU (六氟磷酸 O-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)-1,1,3,3-四甲基鎇)、HDATU (六氟磷酸 O-(3,4-二氫-4-側氧基-5-氮雜苯并-1,2,3-三吡-3-基)-1,1,3,3-四甲基鎇)、HDMA (六氟磷酸 1-((二甲胺基)-(咪啉基)亞甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎇-3-氧化物)、4-HDMA (六氟磷酸 3-((二甲胺基)-(咪啉基)亞甲基)-1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎇-1-氧化物)、HDMB (六氟磷酸 1-((二甲胺基)(咪啉基)亞甲基)-1H-苯并三唑-3-氧化物)、HDMC (六氟磷酸 6-氯-1-((二甲胺基)(咪啉基)-亞甲基)-1H-苯并三唑-3-氧化物)、6-6-HDMFB (六氟磷酸 6-三氟甲基-1-((二甲胺基)(咪啉基)亞甲基)-1H-苯并三唑-3-氧化物)、HDMODC (六氟磷酸 1-[(1-(二氰基亞甲基胺基氧基)二甲胺基咪啉基亞甲基)]甲鎇)、HDMODeC (六

氟磷酸1-[(1,3-二乙氧基-1,3-二側氧基丙烷-2-亞乙基胺氧基)二甲胺基-咪
 啉基亞甲基]甲銨)、HDMOPC (六氟磷酸N-[(氰基(吡啶-2-基)亞甲基胺基
 氧基)-(二甲胺基)亞甲基]-N-咪啉基甲銨)、HDMP (六氟磷酸1-((二甲胺
 基)(咪啉基))氧基吡咯啉-2,5-二酮甲銨)、HDMPfp (六氟磷酸1-((二甲胺
 基)-(咪啉基))氧基五氟苯基甲胺)、HDmPyODC (六氟磷酸1-[(1-(氰基-2-
 乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基吡咯啉基亞甲基)]甲銨)、
 HDPyU (六氟磷酸O-3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡啶-3-基)-1,1,3,3-雙
 (四亞甲基)錄)、HDTMA (六氟磷酸1-((二甲胺基)(硫代咪啉基)亞甲基)-
 1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶鎘-3-氧化物)、HDTMB (六氟磷酸1-((二甲
 胺基)(硫代咪啉基)亞甲基)-1H-苯并三唑-3-氧化物)、HDmPyODEC (六氟
 磷酸1-[(1,3-二乙氧基-1,3-二側氧基丙烷-2-亞乙基胺氧基)-二甲胺基吡咯
 啉基亞甲基)]甲銨)、HDmPyOC (六氟磷酸1-[(1-(氰基-2-乙氧基-2-側氧
 基亞乙基胺氧基)-二甲胺基吡咯啉基亞甲基)]甲銨)、HMPyODC (六氟磷
 酸1-((二氰基亞甲基胺氧基)咪啉基亞甲基)吡咯啉鎘)、HMPA (六甲基磷
 酸)、HMPyOC (六氟磷酸1-((1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧
 基)(咪啉基)亞甲基)吡咯啉鎘)、HOAt (1-羥基-7-氮雜苯并三唑)、4-
 HOAt (4-氮雜-1-羥基苯并三唑)、5-HOAt (5-氮雜-1-羥基苯并三唑)、6-
 HOAt (6-氮雜-1-羥基苯并三唑)、HOBt (N-羥基-2-苯基苯并咪唑)、
 HOCt (1-羥基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸乙酯)、HODhbt (3,4-二氫-3-羥基-4-
 側氧基-1,2,3-苯并三吡啶)、HODhad (3-羥基-4-側氧基-3,4-二氫-5-氮雜苯
 并-1,3-二氮烯)、HODhat (3-羥基-4-側氧基-3,4-二氫-5-氮雜苯并-1,2,3-
 三氮烯)、HODT (六氟磷酸S-(1-氧離子基-2-吡啶基)-1,3-二甲基-1,3-三亞
 甲基硫錄)、HOSu (N-羥基丁二醯亞胺)、HOI (N-羥基吡啶-2-酮)、6-

NO₂-HOBt (1-羥基-6-硝基苯并三唑)、HONP (對硝苯基活性酯)、HOPy (1-羥基-2-吡啶酮)、6-CF₃-HOBt (6-三氟甲基-1-羥基苯并三唑)、PS-SO₂-HOBt (聚合物負載1-羥基-6-二亞砒苯并三唑)、PS-HOSu (聚合物負載N-羥基丁二醯亞胺)、PS-DCT (聚合物負載2,4-二氯-1,3,5-三吡)、HONB (N-羥基-5-降莖烯-內-2,3-二羧基醯亞胺)、HOTT (六氟磷酸S-(1-氧離子基-2-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基硫鎂、HOTU (六氟磷酸O-[羧基(乙氧羰基)亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基鎂)、HPyOPfp (六氟磷酸N,N,N',N'-雙(四亞甲基)-O-五氟苯基鎂)、HPFTU (六氟磷酸N,N,N',N'-雙(四亞甲基)-O-五氟苯基鎂)、HPTU (六氟磷酸2-(2-側氧基-1(2H)-吡啶基-1,1,3,3-四甲基鎂)、HPyONP (六氟磷酸N,N,N',N'-雙(四亞甲基)-O-2-硝基苯基鎂)、HPyOTCp (六氟磷酸N,N,N',N'-雙(四亞甲基)-O-五氟苯基鎂)、HPySPfp (六氟磷酸N,N,N',N'-雙(四亞甲基)-S-五氟硫苯基鎂)、HSTU (六氟磷酸2-丁二醯亞胺醯基-1,1,3,3-四甲基鎂)、HTODC (六氟磷酸O-[(二羧亞甲基)-胺基]-1,1,3,3-四甲基鎂)、HTODcC (六氟磷酸O-[(二乙氧羰基亞甲基)胺基]-1,1,3,3-四甲基鎂)、HTOPC (六氟磷酸N-[(羧基(吡啶-2-基)亞甲基胺基氧基)-(二甲胺基)亞甲基)-N-甲基甲銨)、MPTA (甲基四氟甲銨)、MPTO (3-二甲基磷基亞硫醯基-2(3H)-嘔唑酮)、Mspoc (2-甲磺醯基-3-苯基-1-丙-2-烯氧羰基)、向山試劑(Mukaiyama's reagent)(碘化2-氯-1-甲基吡啶鎂)、NA (3-((萘-2-基磺醯基)甲基)-3H-[1,2,3]-三唑并[4,5-b]吡啶)、2-NA (2-硝基苯磺酸3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯)、4-NA (4-硝基苯磺酸3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基酯)、NB ((1-((萘-2-基磺醯基)甲基)-1H-苯并-[d][1,2,3]三唑)、2-NB (2-硝基苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基酯)、4-NB (4-硝基苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基

酯)、NDPP (降莖-5-烯-2,3-二甲醯亞胺基二苯磷酸酯)、N-HATU (六氟磷酸N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基]N-甲基甲銨N-氧化物)、N-CF₃-HBTU (六氟磷酸N-[6-三氟甲基(1H-苯并三唑-1-基)-(二甲胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物)、N-CF₃-TBTU (四氟硼酸N-[6-三氟甲基(1H-苯并三唑-1-基)-(二甲胺基)亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物)、N-HAPyU (六氟磷酸1-(1-吡咯啶基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亞甲基)吡咯啶鎘N-氧化物)、N-HATTU (六氟磷酸N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基]N-甲基甲銨N-硫化物)、N-HBPyU ((1H-苯并三唑-1-基)(1-吡咯啶基亞甲基)六氟磷酸吡咯啶鎘N-氧化物)、N-HBTU (六氟磷酸N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲胺基)-亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物)、N-TATU (四氟硼酸N-[(二甲胺基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]-吡啶-1-基亞甲基]N-甲基甲銨N-氧化物)、N-TBTU (N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲胺基)-亞甲基]-N-甲基四氟硼酸鎘N-氧化物)、NDPP (降莖-5-烯-2,3-二甲醯亞胺基二苯磷酸酯)、NMM (N-甲基咪啉)、NO₂-PyBOP (六氟磷酸6-硝基苯并三唑-1-基氧基)參(吡咯啶基)鎘)、Oxyma (2-氰基-2-(羥亞胺基)乙酸乙酯)、PIC (N-苯基,N-異丙基碳化二亞胺)、PS (聚合物負載)、PS-DCC (聚合物環己基碳化二亞胺)、PS-EDC (聚合物1-乙基-3-(30-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺)、PEC (N-乙基,N-苯基碳化二亞胺)、PS-TBTU (四氟硼酸N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲胺基)-亞甲基]-N-甲基甲銨N-氧化物)、PTF (苯甲基三苯基鎘二氫三氟化物)、PyAOP (六氟磷酸(7-氮雜苯并三唑-1-基)氧基)參(吡咯啶基)鎘)、PyBroP (六氟磷酸溴三(吡咯啶基)鎘)、PyCloP (六氟磷酸氯三(吡咯啶基)鎘)、PyDOP (六氟磷酸[(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡啶-3-基)氧基]-參(吡咯啶基)鎘)、

PyCloK (六氟磷酸(6-氯-苯并三唑-1-基氧基)參(吡咯啉基)鎂)、PyPOP (六氟磷酸(五氟苯氧基)參(吡咯啉基)鎂)、PyDAOP (六氟磷酸[(3,4-二氫-4-側氧基-5-氮雜苯并-1,2,3-三吡-3-基)參(吡咯啉基)鎂)、PyFOP (六氟磷酸[[6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基]氧基]參(吡咯啉基)鎂)、PyFNBOP (六氟磷酸[4-硝基-6-(三氟甲基)苯并三唑-1-基]-氧基]參(吡咯啉基)鎂)、PyNOP (六氟磷酸[(6-硝基苯并三唑-1-基)氧基]參(吡咯啉基)鎂)、PyOxm (六氟磷酸O-[(氧基(乙氧羰基)亞甲基)-胺基]基氧基三(吡咯啉基)鎂)、PyTOP (六氟磷酸(吡啉基-2-硫基)參(吡咯啉基)鎂)、SOMP (六氯銻酸5-(丁二醯亞胺氧基)-3,4-二氫-1-甲基2H-吡咯鎢)、TATU (四氟硼酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎢)、TA (苯磺酸3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啉-3-基-4-甲酯)、TB (苯磺酸1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基-4-甲酯)、TBCR1 (四氟硼酸4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-4-甲基咪唑鎢)、TBCR2 (四氟硼酸1-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)-1-甲基哌啶鎢)、TBCR3 (四氟硼酸1-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡-2-基)吡啶鎢)、TDBTU (四氟硼酸2-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)-1,1,3,3-四甲基鎢)、TCFH (六氟磷酸四甲基氯甲脒鎢)、TCP (2,4,5-三氯苯基活性酯)、TDATU (四氟硼酸O-3,4-二氫-4-側氧基-5氮雜苯并-1,2,3-三吡-3-基)-1,1,3,3-四甲基鎢)、TDTU (四氟硼酸2-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)-1,1,3,3-四甲基鎢)、TEFFH (六氟磷酸四乙基氯甲脒鎢)、TFMS-DEP (二苯基(三氟甲磺醯基)胺基磷酸酯)、TFFH (六氟磷酸四甲基氯甲脒鎢)、TNTU (四氟硼酸2-(5-降莖烯-2,3-二甲醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基鎢)、TODT (四氟硼酸S-(1-氧離子基-2-吡啉基)-1,3-二甲基-1,3-亞甲基硫鎢)、TOTT (四氟硼酸S-(1-氧離子基-2-吡啉基)-1,1,3,3-四甲基硫鎢)、TOTU (四氟硼酸O-[氧

基(乙氧羰基)亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基鎂)、TPTU (四氟硼酸2-(2-側氧基-1(2H)-吡啶基-1,1,3,3-四甲基鎂)、TSTU (四氟硼酸2-丁二醯亞胺鎂基-1,1,3,3-四甲基鎂、TOPPipU (四氟硼酸2[2-側氧基-1(2H)-吡啶基]-1,1,3,3-雙(五亞甲基)鎂)、T3P (2-丙烷膦酸酐,PPAA)、TPFTU (四氟硼酸N,N,N',N'-雙(四亞甲基)-O-五氟苯基鎂)、TPhTU (四氟硼酸2-鄰苯二醯亞胺基-1,1,3,3-四甲基鎂)及TPP (三苯膦四氯化碳)。

【0200】 在一實施例中，鹼係選自NR₃，其中R在各情況下可獨立地選自H、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、苯甲基及烯丙基，且其通常具有至少一個且通常為兩個或更多個非氫R基團。在一實施例中，鹼為DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)。在一實施例中，鹼為NEt₃ (三乙胺)。在一替代性實施例中，鹼係選自DMAP、(S)-C₅Ph₅-DMAP、(R)-C₅Me₅-DMAP、奎尼丁、奎寧、TEA、DBU、TMEDA、咪唑及K₂CO₃。在一實施例中，鹼為奎寧。在一實施例中，鹼為二氫奎寧。

【0201】 在一實施例中，鹼為雜環鹼，包括但不限於：DABCO、1,5二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、DMAP、2,6二甲基吡啶、哌啶、吡咯、3-吡咯啉、2H-吡咯2-吡咯啉、吡咯啶、呋唑、氮雜吡啶、異吡啶、吡啶、3-H吡啶、吡啶啉、吡啶啉、吡啶、哌啶、吡啶4-H喹啉、異喹啉、喹啉、1,8啞啶、四氫喹啉、吡啶、喹啉、異喹啉、苯并喹啉、苯并噻啉、異噻啉、噻啉、苯并咪啉、咪啉2、咪啉、咪啉啶、四唑、1,3,4-噻二唑、1,2,3-四唑、1,2,4-三唑、苯并三唑、咪啉吡啶、吡啉、喹二唑、酚二氮烯、硫代咪啉、二噻吡、啡啉、嗎啉、吡啉、2-吡啉啉、吡啉啶、喹啉啉、吡啉、噻啉、噻啉、吡啉、1,2,4-三吡啉、1,3,5-三吡啉、哌啉、喹啉啉、吩啉、1H-吡啉、噻啉、乙內醯

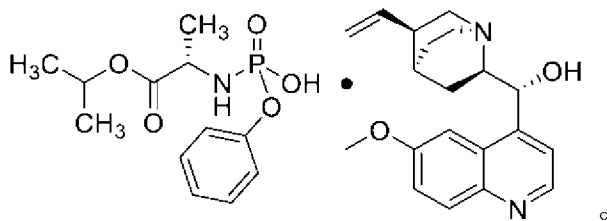
脲、嘧啶、環吡啶、三唑吡啶、2,2,6,6-四甲基哌啶、2,8,9-三異丁基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雜雙環[3.3.3]十一烷、2,8,9-三異丙基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雜雙環[3.3.3]十一烷、2,8,9-三甲基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雜雙環[3.3.3]十一烷及其經取代之衍生物。

【0202】 在一替代性實施例中，鹼係選自 DMAP、(S)-C₅Ph₅-DMAP、(R)-C₅Me₅-DMAP、奎尼丁、奎寧、TEA、DBU、TMEDA、咪唑及K₂CO₃。在一實施例中，鹼為奎寧。

【0203】 在一些實施例中，指定活化劑係選自 HBTU、HATU、COMU 及 TFFH 之鎳型活化劑，且鹼為 DIPEA。在一實施例中，活化劑為 COMU 且鹼為 NEt₃。在另一實施例中，活化劑為 COMU 且鹼為 DIPEA。

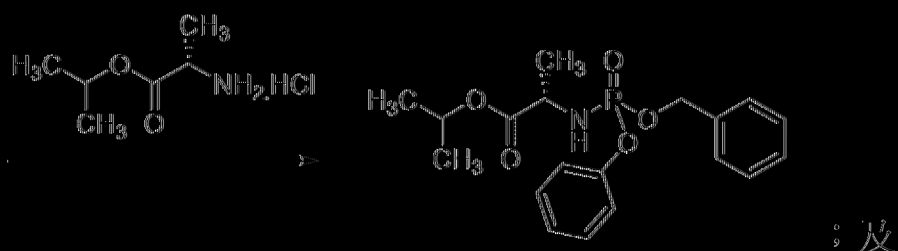
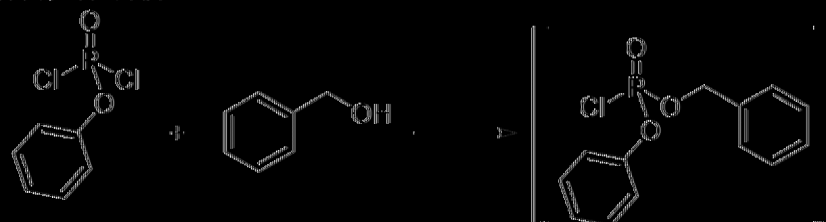
【0204】 在一些實施例中，指定活化劑係選自 HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU 及 TBTU 之基於苯并三唑的活化劑，且鹼為 DIPEA。在一實施例中，活化劑係選自 HOBt、PyBOP、HATU、HBTU、HCTU 及 TBTU 之基於苯并三唑的活化劑，且鹼為 NEt₃。在一實施例中，活化劑為 HATU 且鹼為 DIPEA。在一實施例中，活化劑為 HATU 且鹼為 NEt₃。

【0205】 在一替代性實施例中，在步驟(a)中，(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之奎寧鹽與化合物**2**偶合：

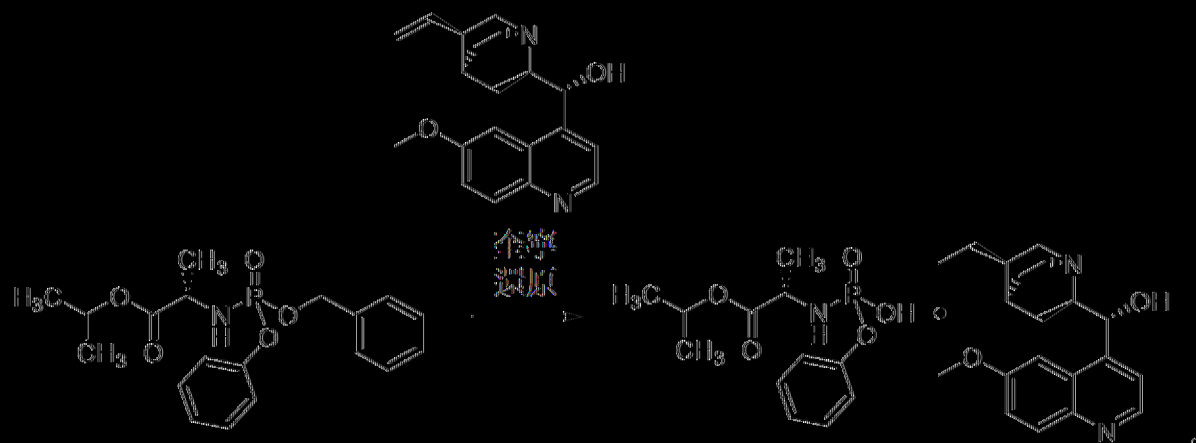


【0206】 在本發明之一態樣中，(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽的製造包含以下步驟：

(1.1.a)使二氯磷酸苯酯與苯甲醇偶合以原位產生氯磷酸苯甲酯苯酯，其隨後與L-丙氨酸異丙酯鹽酸鹽反應，得到((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯：



(1.1.b) 使((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯脫苯甲基化及原位還原奎寧，得到(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之三氫奎寧鹽：



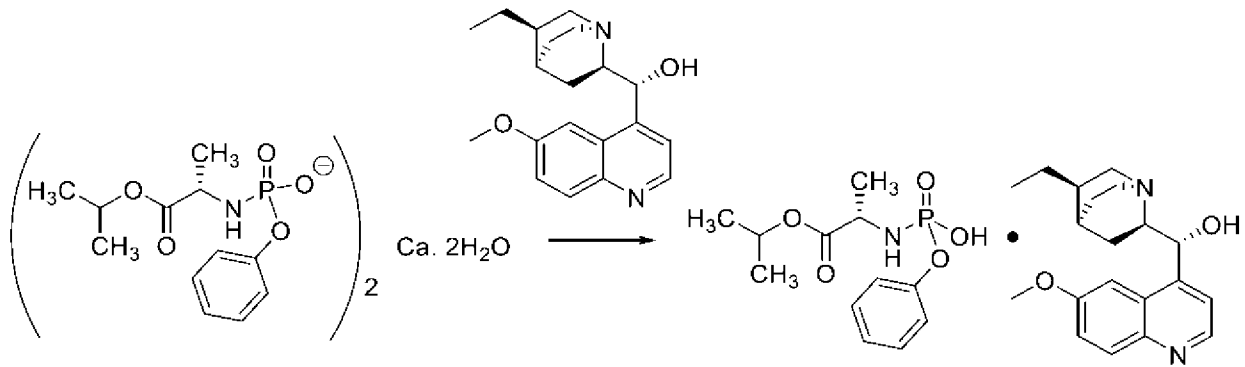
[(0207)] 在一替代性實施例中，在除奎寧以外的三級胺存在之情況下，步驟(1.b)中對((苯甲氧基)(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯進行脫苯甲基，得到(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之三級胺鹽。(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之三級胺鹽的非限制性實例包括DBU、DABCO及三異丙基乙胺：



C



L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽：



【0209】 在一實施例中，二水合二胺基磷酸酯鈣鹽為結晶體。在一實施例中，步驟(1.1.b.1)中之磷酸酯鹽係替代性三級鹼，包括但不限於：DBU、DMAP及二異丙基乙胺。在一實施例中，步驟(1.1.c)在HCl存在下進行。

【0210】 可用於步驟(1.1.b)或步驟(1.1.b.1)中之三級胺的其他實例包括：1,5二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯、DMAP (4-二甲胺基吡啶)、2,6二甲基吡啶、哌啶、吡咯、3-吡咯啉、2H-吡咯2-吡咯啉、吡咯啉、呋嗪、氮雜吲哚、異吲哚、吲哚、3-H吲哚、吲哚啉、吲哚啉、吡啶、哌啶、吡啶4-H喹啉、異喹啉、喹啉、1,8喹啉、四氫喹啉、吡啶、嘧啶、異嘧啶、苯并嘧啶、苯并噁唑、異噁唑、噁唑、苯并咪唑、咪唑2、咪唑、咪唑啉、四唑、1,3,4-噁二唑、1,2,3-四唑、1,2,4-三唑、苯并三唑、咪唑吡啶、吲唑、嘧啶二唑、酚二氮烯、硫代咪啉、二噁唑、啡啶、咪啉、吡唑、2-吡唑啉、吡唑啉、噻唑啉、噻啉、噻啉、噻啉、1,2,4-三吡啶、1,3,5-三吡啶、哌啶、喹啉、吩吡啶、1H-吲哚、噻吡啶、乙內醯脲、噻啉、環吡啶、三唑吡啶、2,2,6,6-四甲基哌啶、2,8,9-三異丁基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雜雙環[3.3.3]十一烷、2,8,9-三異丙基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雜雙環[3.3.3]十一烷、2,8,9-三甲基-2,5,8,9-四氮雜-1-磷雜雙環[3.3.3]十一烷及其經取代之衍生物。

【0211】 在一實施例中，三級胺為對掌性的。可用於步驟(1.1.b)或步驟(1.1.b.1)中之對掌性三級胺的非限制性實例包括四咪唑、奎寧、乙酸奎寧、葡萄糖奎尼丁、9-表-奎寧、3-羥基奎寧、奎寧N-氧化物、氫化奎寧4-氯苯甲酸酯、氫化奎寧-9-菲基醚、奎尼丁、奎尼丁N-氧化物、氫化奎尼丁、氫化奎尼丁9-菲基醚、氫化奎尼丁4-甲基-2-喹啉基醚、氫化奎寧4-甲基-2-喹啉基醚、O-去甲基奎尼丁、氫化奎尼丁4-氯苯甲酸酯、L-(-)- α -胺基- ϵ -己內醯胺鹽酸鹽、D-(+)- α -胺基- ϵ -己內醯胺鹽酸鹽、(R)-(-)-1-胺基-2-丙醇、(S)-(+)-1-胺基-2-丙醇、對掌性胺基酸、馬錢子鹼、辛可寧(cinchonine)、辛可尼丁(cinchonidine)、二氫-辛可尼丁、二氫辛可寧、O-甲基辛可尼丁、辛可南-6',9-二醇(cinchonan-6',9-diol)、辛可南-9-醇、(9S)-(±)-10,11-二氫-6'-甲氧基-辛可南-9-醇、7'-(三氟甲基)-10,11-二氫辛可南-9-醇、銅色樹鹼、 β -異苦普啉(β -isocupreidine)、尤普羅辛(euprocin)、乙基氫化苦普瑞(ethylhydrocupreine)、(+)-去氫樅胺、(S)-(-)-N, α -二甲基苯甲胺、麻黃素、假麻黃素、(S)- α -甲基-2-吡啶甲醇、(R)- α -甲基-2-吡啶甲醇、番木鱉鹼、(2R,4S,5R)-2-羥基甲基-5-乙基吡啶、(2S,4S,5R)-2-胺基甲基-5-乙基吡啶、(2R,5R)-(+)-5-乙烯基-2-吡啶甲醇、N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N'-[(8a,9S)-10,11-二氫-6'-甲氧基-9-去氧辛可寧]硫脲、N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N'-[(9R)-6'-甲氧基-9-去氧辛可寧]硫脲、N-[3,5-雙(三氟甲基)苯基]-N'-[(8a,9S)-6'-甲氧基-9-去氧辛可寧]硫脲、奎寧碳酸乙酯、9-乙醯氧基魯巴酮(9-acetoxyrubanone)、(DHQD)2PHAL、(DHQ)2PHAL、(DHQD)2Pyr、(DHQ)2Pyr、(DHQD)2AQN及其衍生物。

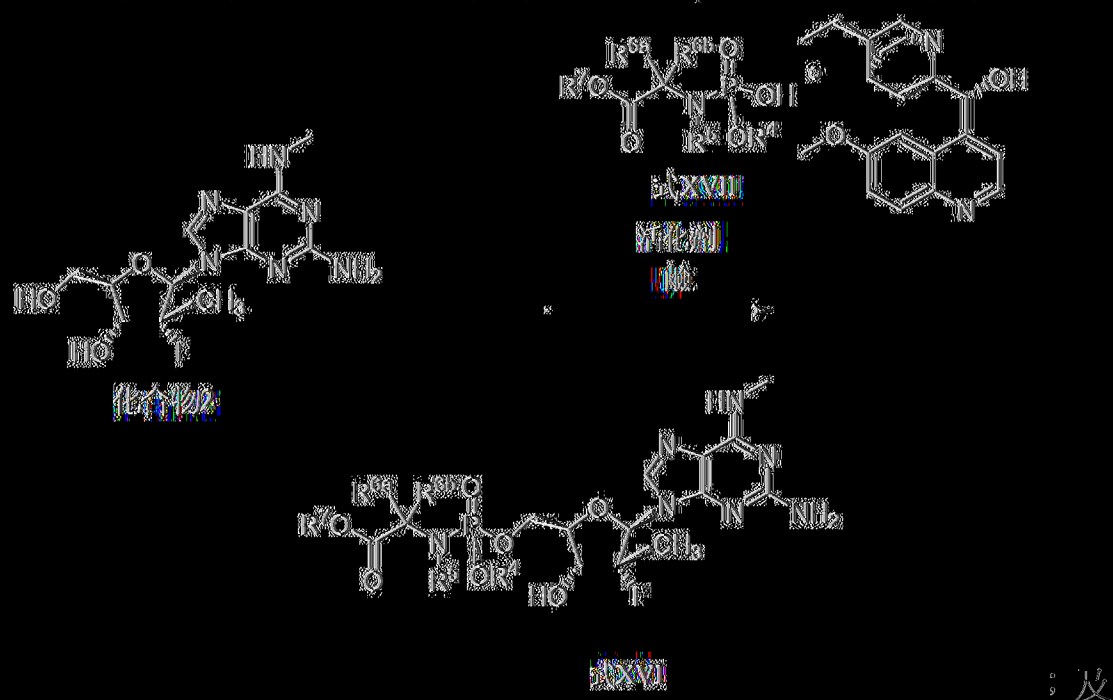
【0212】 在一替代性實施例中，((苯甲氧基)(苯氧基)磷醯基)-L-丙

胺酸異丙酯在二氫奎寧存在下進行脫苯甲基化，得到(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽：



[(0213)] 在一替代性態樣中，提供用於製造式XVI之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸的方法：

(a) 在如本文所描述之指定活化劑及鹼存在下使化合物2與式XVII化合物接觸，得到式XVI之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸：



；及

(b) 進一步純化式XVI之非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸，得到式XVI之非對映異構性純 S_p -嘌呤胺基磷酸酯核苷酸，其中非對映異構性純度大於約90%、約95%或甚至約99%或更大；及

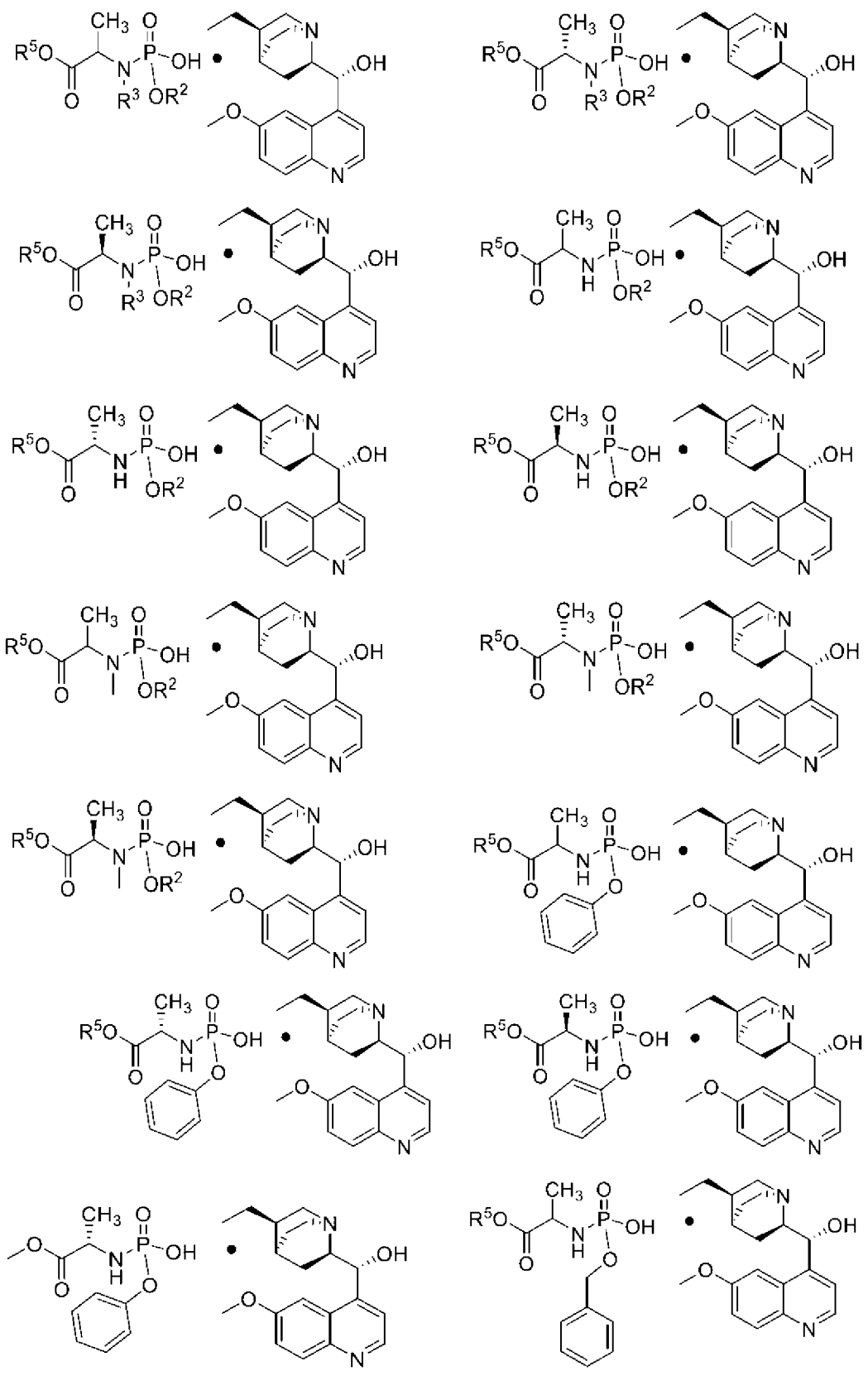
(c) 視情況將式XVI化合物轉化為式XVI化合物之醫藥學上可接受之

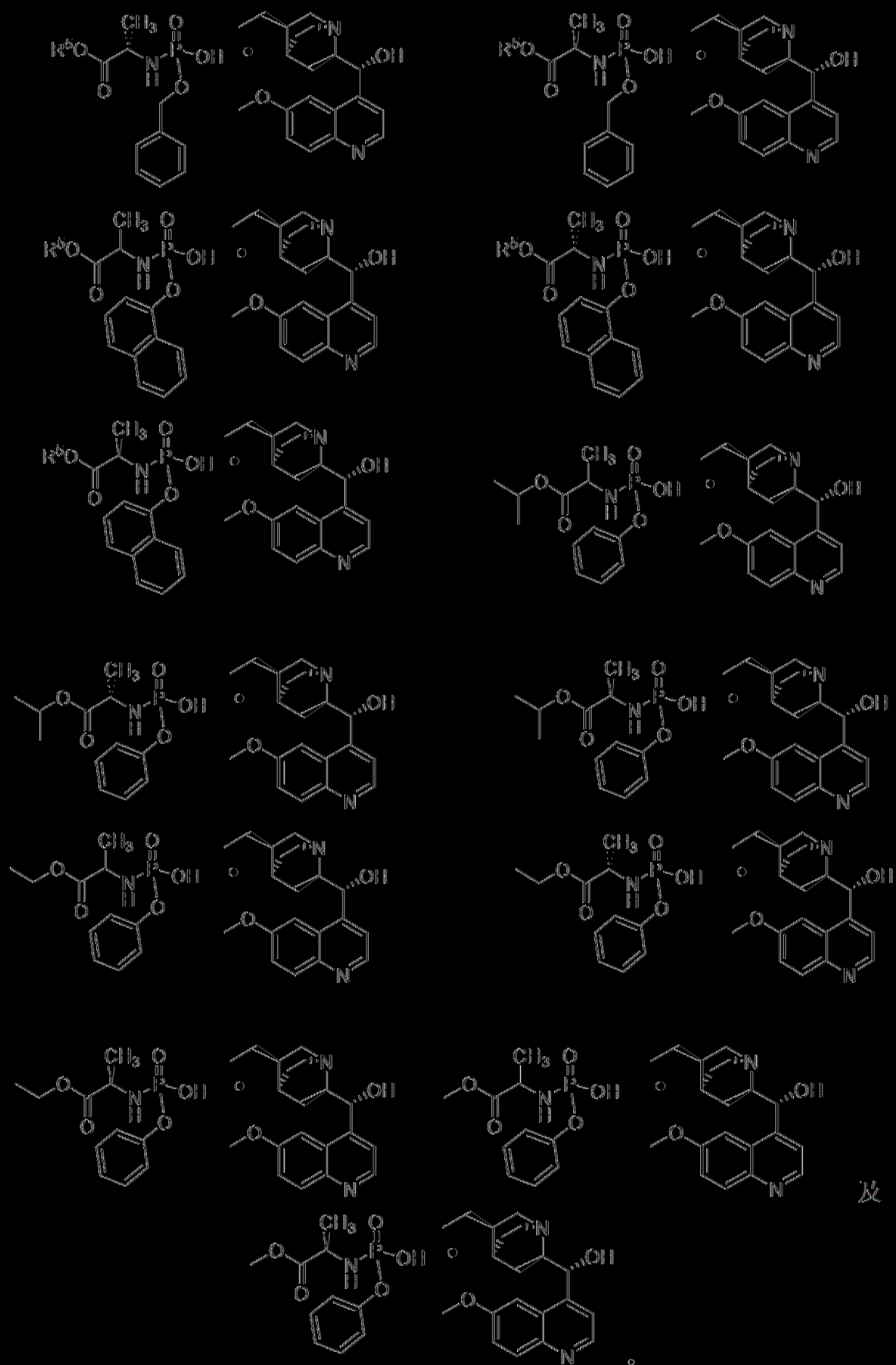
第 92 頁(發明說明書)

鹽；

其中R²、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}及R⁷如本文所定義。

【0214】 式XVII化合物之非限制性實例包括：





〔0215〕 在一實施例中，自乙酸烷酯(諸如乙酸乙酯)或氯化溶劑(諸

如二氯甲烷)、酮溶劑(諸如丙酮)、芳族溶劑(諸如甲苯)或其混合物、通過選擇性結晶使非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯化合物**1**或式VII、式IX、式XII、式XIV或式XVI之核苷酸進行純化以得到對應的非對映異構性純 S_p -嘌呤胺基磷酸酯核苷酸。在一實施例中，純化自乙酸烷酯、氯化溶劑、酮溶劑或其混合物與乙腈或脂族烴經由結晶進行。在一實施例中，純化自乙酸烷酯(諸如乙酸異丙酯)經由結晶進行。在某些實施例中，純化自乙酸乙酯與甲苯之混合物經由選擇性結晶進行。

【0216】 在一實施例中，步驟中之純化為增濃混合物之結晶，其中增濃混合物溶解於有機溶劑中，且隨後將反溶劑逐滴添加至以上溶液系統中，其中該有機溶劑包含選自以下之溶劑： C_{1-8} 醇、 C_{2-8} 醚、 C_{3-7} 酮、 C_{3-7} 酯、 C_{1-2} 氯碳化合物及 C_{2-7} 腈，且其中反溶劑包含選自以下之溶劑： C_{5-12} 飽和烴、 C_{6-12} 芳族烴及石油醚。在一實施例中，有機溶劑係選自乙酸乙酯、三級丁基甲基醚、異丙醇或四氫呋喃。在一實施例中，反溶劑係選自石油醚或己烷。

【0217】 在一實施例中，自乙酸烷酯(諸如乙酸乙酯或乙酸異丙酯)或氯化溶劑(諸如二氯甲烷)或其混合物經由結晶對非對映異構性增濃 S_p -胺基磷酸酯核苷酸化合物**1**進行純化以得到非對映異構性純 S_p -嘌呤胺基磷酸酯核苷酸化合物**1**。在一實施例中，純化自乙酸烷酯、氯化溶劑或其混合物與乙腈或脂族烴經由結晶進行。

【0218】 獲得化合物**1**之式VII、式IX或式XII之去除保護基條件為熟習此項技術者大體上已知之彼等條件，且為描述於以下中之彼等條件：Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons (1999), 其以引用的方式併入。

【0219】 舉例而言，當選自 R^{1b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 之保護基為三級丁氧基羰基(Boc)時，保護基可經由第281頁及第520頁至第525頁上所描述之條件移除，包括使用 EtOAc 中之 HCl；MeOH 中之 AcCl；PhSH 中之 CF_3COOH ；及 THF 中之 TsOH。在其他實施例中，可藉由 MeOH 中之 DBU 移除保護基。

【0220】 當選自 R^{1b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 之保護基為苯甲氧羰基(Cbz)時，保護基可經由第520頁至第522頁上描述之條件移除，包括：氫化($H_2/Pd-C$)及強酸性條件(HBr、AcOH；50% CF_3COOH ；70% HF、吡啶、 CF_3SO_3H ； FSO_3H 及 CH_3SO_3H)。在其他實施例中，可藉由 MeOH 中之 DBU 移除保護基。

【0221】 當選自 R^{1b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 之保護基為經取代之苯甲基時，保護基可經由第86頁至第101頁上所描述之條件移除。舉例而言，當 R^1 為對甲氧基苯甲基時，去除保護基條件包括 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)、 CH_2Cl_2 ；及催化性 DDQ (2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌)、 $FeCl_3$ 、 CH_2Cl_2 、 H_2O 。

【0222】 當選自 R^{1b} 、 R^{3a} 及 R^{3b} 之保護基為對甲氧基苯甲氧基甲基時，保護基可經由第37頁上所描述之條件移除，包括3:1之 THF-6 M HCl。

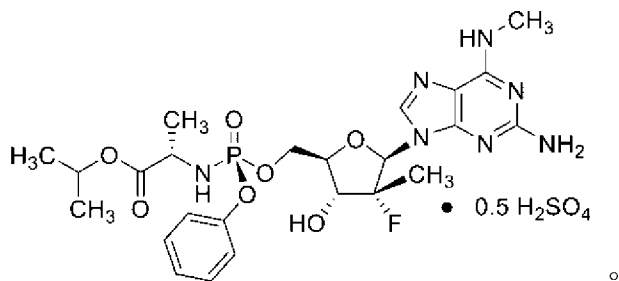
【0223】 式VI、式VIII、式XI或式XIII之化合物(其中 R^{1a} 、 R^2 、 R^{3a} 及/或 R^{3b} 基團需要被移除)之保護基去除亦為熟習此項技術者所已知且描述於Theodora W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons (1999)，其以引用的方式併入。舉例而言， R^{1a} 基團可如上文所論述移除且 R^{3a} 及/或 R^{3b} 基團可如文中第504頁至第537頁及第573

頁至第586頁所描述移除。舉例而言，當 R^{3a} 及/或 R^{3b} 為胺基甲酸甲酯時， R^{3a} 及/或 R^{3b} 可使用AcOH中之HBr移除且當 R^{3a} 及/或 R^{3b} 為苯甲基時， R^{3a} 及/或 R^{3b} 可在HCOOH存在下使用Pd/C移除。

【0224】視情況存在之另一步驟包括：

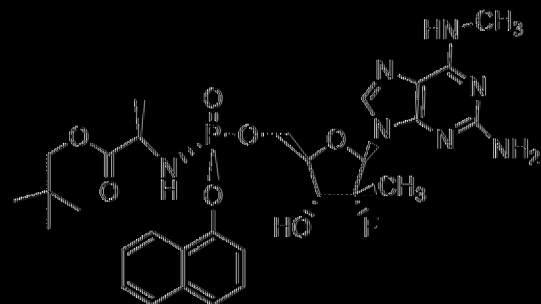
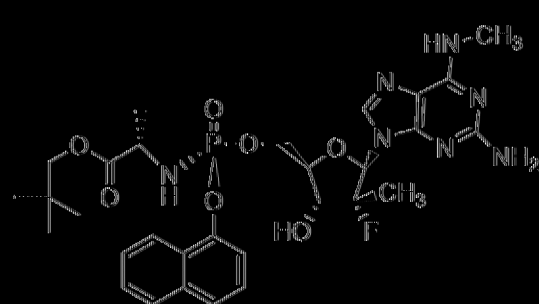
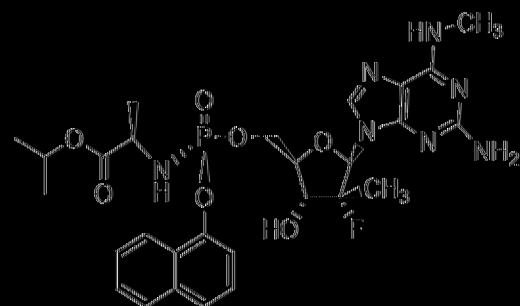
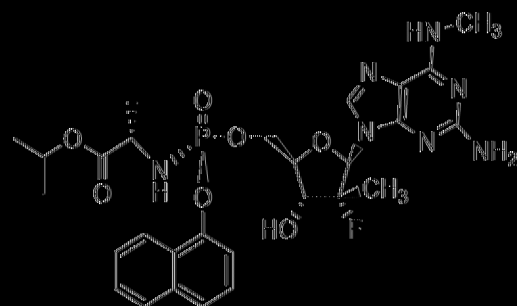
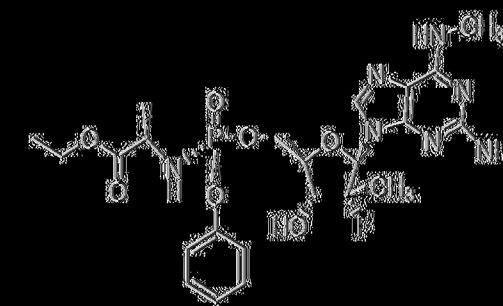
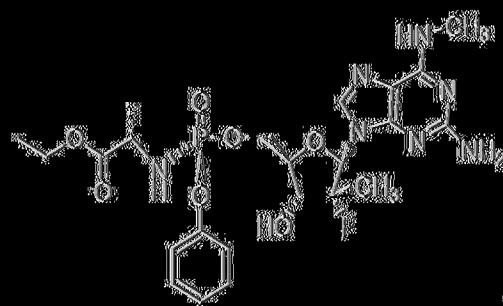
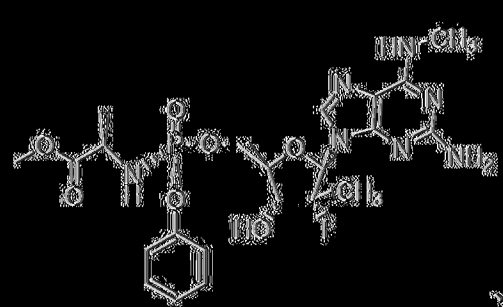
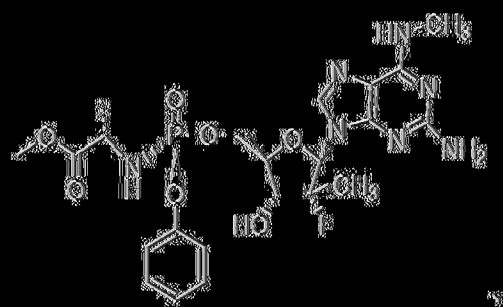
(b) 製備非對映異構性純 S_p -嘌呤胺基磷酸酯核苷酸化合物**1**之醫藥學上可接受之鹽形式。

【0225】在一實施例中，化合物**1**之醫藥學上可接受之鹽形式為半硫酸鹽形式化合物**1-A**：



【0226】在一實施例中，化合物**1-A**由化合物**1**藉由在MeOH中逐滴添加濃 H_2SO_4 及過濾所得沈澱物來製備。在一替代性實施例中，化合物**1-A**由化合物**1**藉由在丙酮中逐滴添加濃 H_2SO_4 及過濾所得沈澱物來製備。

【0227】藉由本發明方法合成之式XVI化合物的非限制性實例包括：

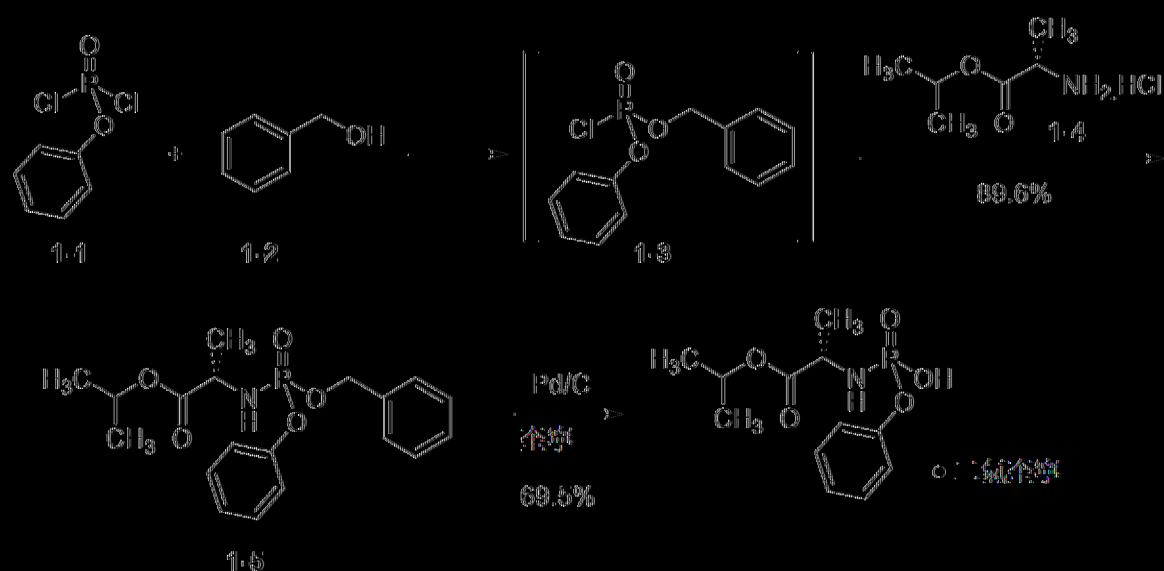


或其醫藥學上可接受之鹽。

[(0228)]

實例

實例1. (經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸具丙脒之二氫奎寧鹽之製造



[0229] 將二氯磷酸苯酯(1.1, 150 g, 1.0 eq.)添加至1300 mL之乙酸異丙酯中。將溶液冷卻至-10℃至5℃, 且隨後添加苯甲醇溶液(1.2, 80.6 g, 1.05 eq.)及Et₃N (86.3 g, 1.2 eq.)。在-10至5℃下攪拌混合物3小時。藉由TLC監測反應之終點。

[0230] 在-10℃至5℃下添加L-丙胺酸異丙酯鹽酸鹽(1.4, 125 g, 1.05 eq.)及Et₃N (152 g, 2.1 eq.)。在-10至5℃下攪拌反應混合物2小時。藉由TLC監測反應之終點。

[0231] 過濾反應混合物, 且用20 mL乙酸異丙酯洗滌濾餅。用1 N HCl、水及碳酸氫鈉水溶液洗滌濾液。分離之有機相經無水Na₂SO₄乾燥且隨後在40℃至50℃下真空濃縮至乾燥, 得到240 g呈非對映異構性混合物(約1:1)形式之粗產物1.5。(淺黃色油狀物; 產率: 89.6% mol/mol; HPLC純度: 83.4面積%; HPLC分析: 86.2% w/w)。產物含有約6%至7%殘餘苯甲醇。粗物質1.5直接用於下一步驟。

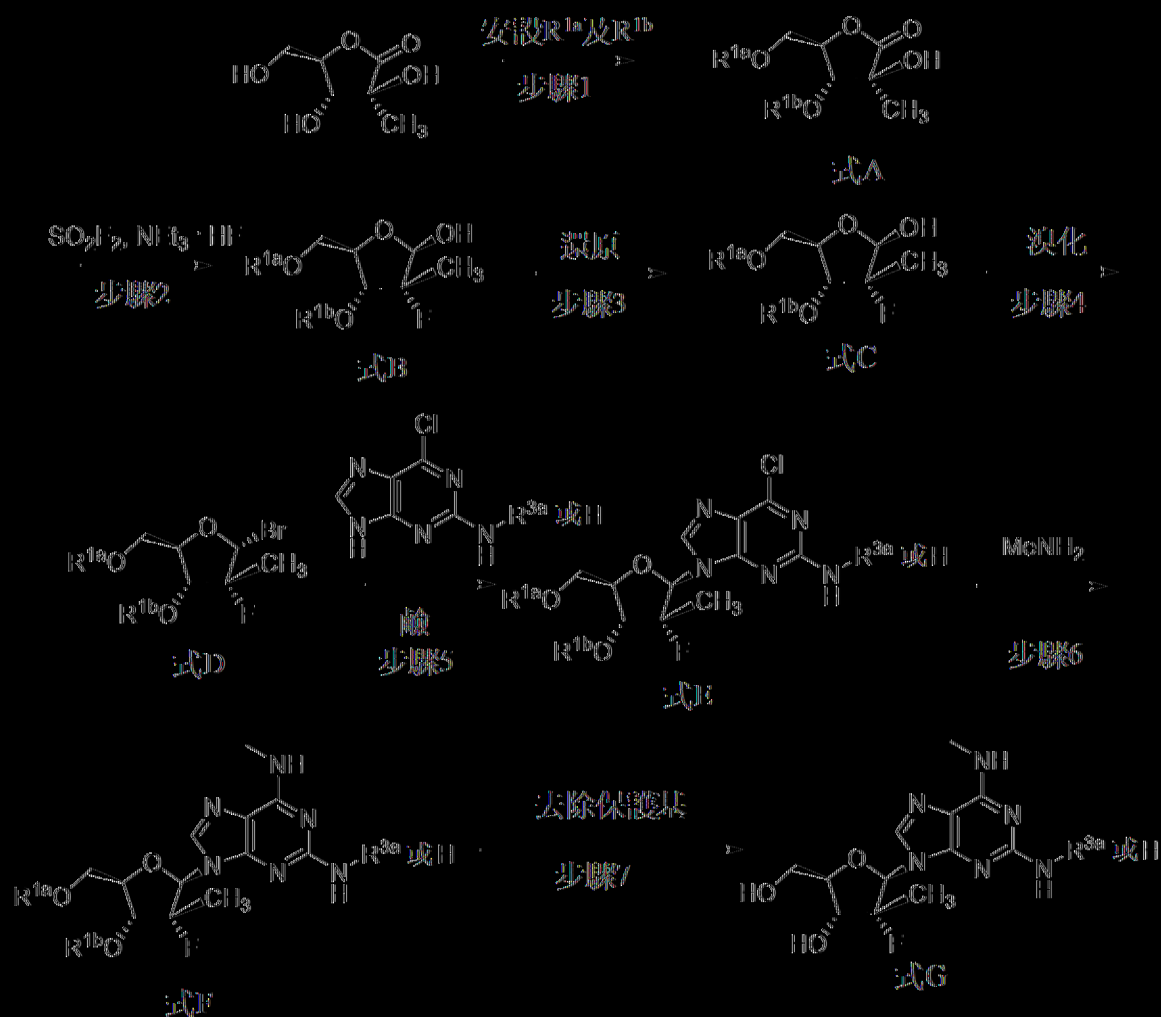
[0232] 將混合物1.5 (135 g, 1.0 eq., 依分析為86.2%)及奎寧(100 g, 1.0 eq.)添加至650 mL之i-PrOH中。在添加5% Pd/C(19.2 g, 根據KF含60%水)之後, 在密閉系統中使用氫氣袋在20℃至25℃下進行氫化8小

時。反應完成後，經由布赫納漏斗(Büchner funnel)過濾混合物。真空濃縮濾液以移除溶劑。

[0233] 向以上殘餘物中添加300 mL之MTBE。在40℃至45℃下真空濃縮混合物以移除溶劑，且隨後用另外300 mL之MTBE重複此步驟。向以上物質中添加600 mL之MTBE，且將混合物在40℃至45℃下攪拌1小時且隨後在0℃至5℃下再攪拌1小時。過濾混合物，且用100 mL之MTBE洗滌濾餅。在45℃下非真空乾燥濾餅16小時，得到152 g (經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙氨酸異丙酯之二氯奎寧鹽(白色固體；產率：69.5% mol/mol；HPLC純度：97.91%)。

[0234]

實例2. 化合物2之一般製造



[(0235)] 步驟1：(3S,4R,5R)-3,4-二羥基-5-(羥甲基)-3-甲基-2,2-二氫呋喃-2(3H)-酮在3'-位置及5'-位置處受保護基 R^{1a} 及 R^{1b} 保護，得到式A化合物。

[(0236)] 步驟2：藉由立體化學反轉，將羥基轉化成氟，得到式B化合物。

[(0237)] 步驟3：隨後還原式B化合物上之酮以得到羥基，得到式C化合物。在某些實施例中，還原具有立體選擇性。

[(0238)] 步驟4：隨後經由將立體中心反轉之溴化反應置換式C化合物上之羥基，得到式D化合物。

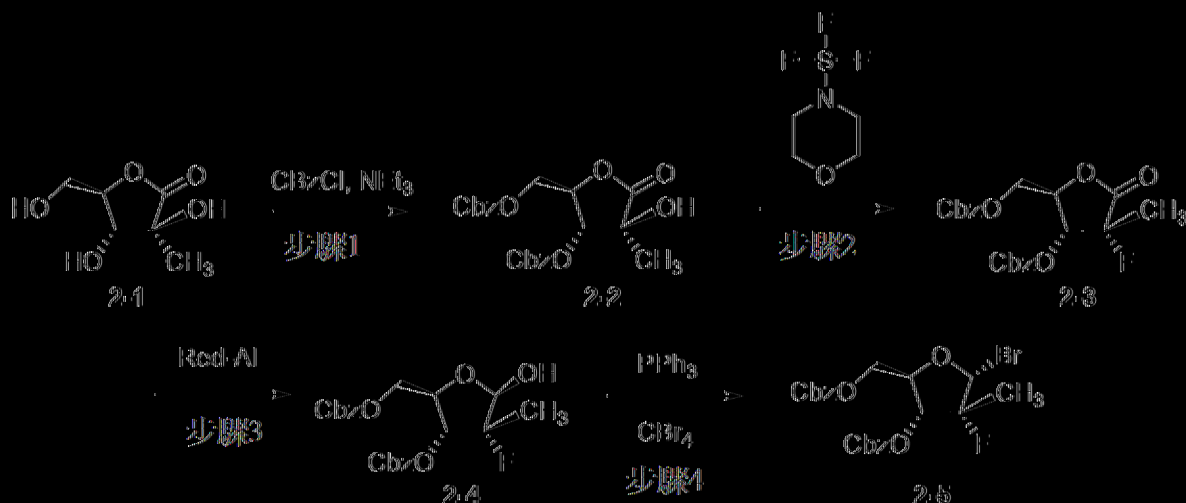
[(0239)] 步驟5：隨後藉由親核反應中用核苷酸置換式D化合物上之溴，得到式E化合物。

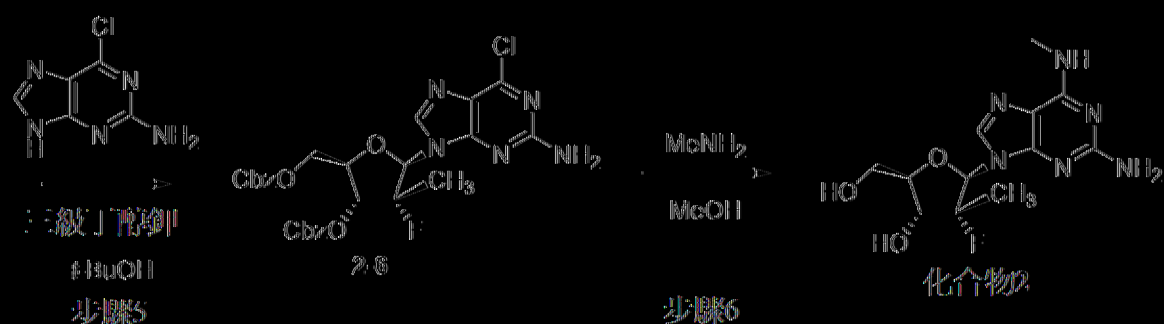
[(0240)] 步驟6：隨後使式E化合物上之核苷酸與甲胺反應，得到式F化合物。

[(0241)] 步驟7：移除式F化合物上之保護基 R^{1a} 及 R^{1b} ，得到式G化合物。

[(0242)]

實例3.利用 R^{1a} 及 R^{1b} 位置上之Cbz基團製造化合物2



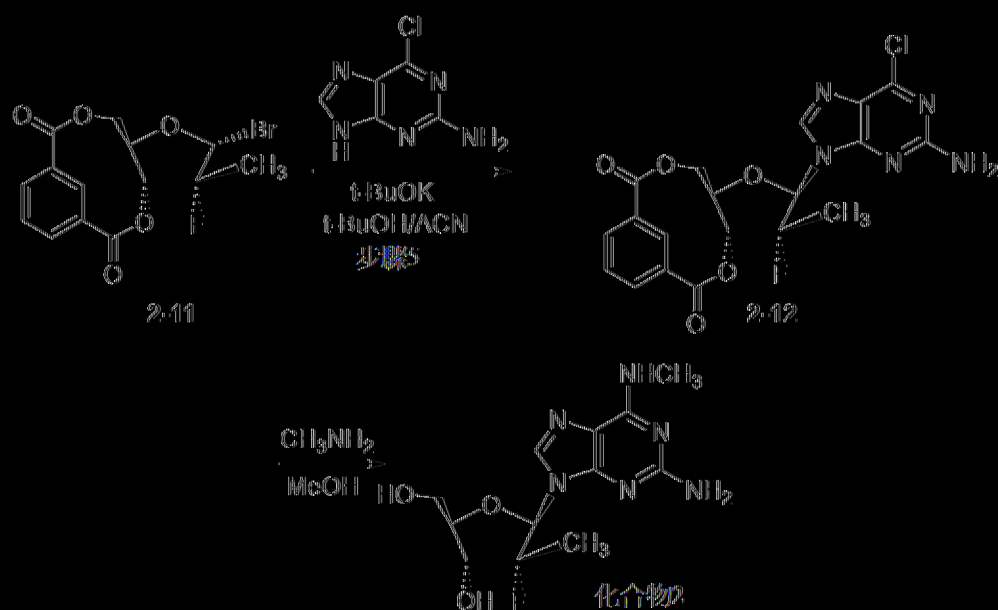


〔0243〕 在步驟1中，將化合物2.1溶解於DCM中且使反應物冷卻至10℃，隨後添加氯甲酸苯甲酯，接著添加NEt₃。使反應物冷卻至室溫且攪拌12至14小時。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.2。在步驟2中，將化合物2.2溶解於乙腈中且冷卻至-15至5℃，隨後添加Morpho DAST。攪拌反應物6小時。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.3。在步驟3中，將化合物2.3溶解於甲苯中且使反應物冷卻至0至10℃，隨後添加Red Al。在適當處理及純化條件之後，分離出經基位置處具有(R)-立體化學之非對映異構體形式的化合物2.4。在步驟4中，將化合物2.4溶解於乙腈中且冷卻至-15至5℃，隨後添加CBr₄及PPh₃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.5。在步驟5中，將化合物2.5溶解於乙腈中，且添加t-BuOH、t-BUOK及6-氯-9H-嘌呤-2-胺。將反應物加熱至40至50℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.6。在步驟6中，將化合物2.6溶解於MeOH中且添加MeNH I₂。將反應物加熱至20至30℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2。

〔0244〕 在一替代性實施例中，分離出就經基處之立體化學而言呈非對映異構體之混合物形式的化合物2.4。分離非對映異構體後，將化合物2.4溶解於DCM中且將反應物冷卻至10℃，隨後添加乙醯氯。使反應物升溫至室溫且攪拌。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.5'。在步驟5'中，將化合物2.5'溶解於乙腈中，且添加6-氯-9H-嘌呤-2-胺及

$$|(02,4,5)|$$

實例4. 利用R^{1a}及R^{1b}位置上之橋接基團製造化合物2



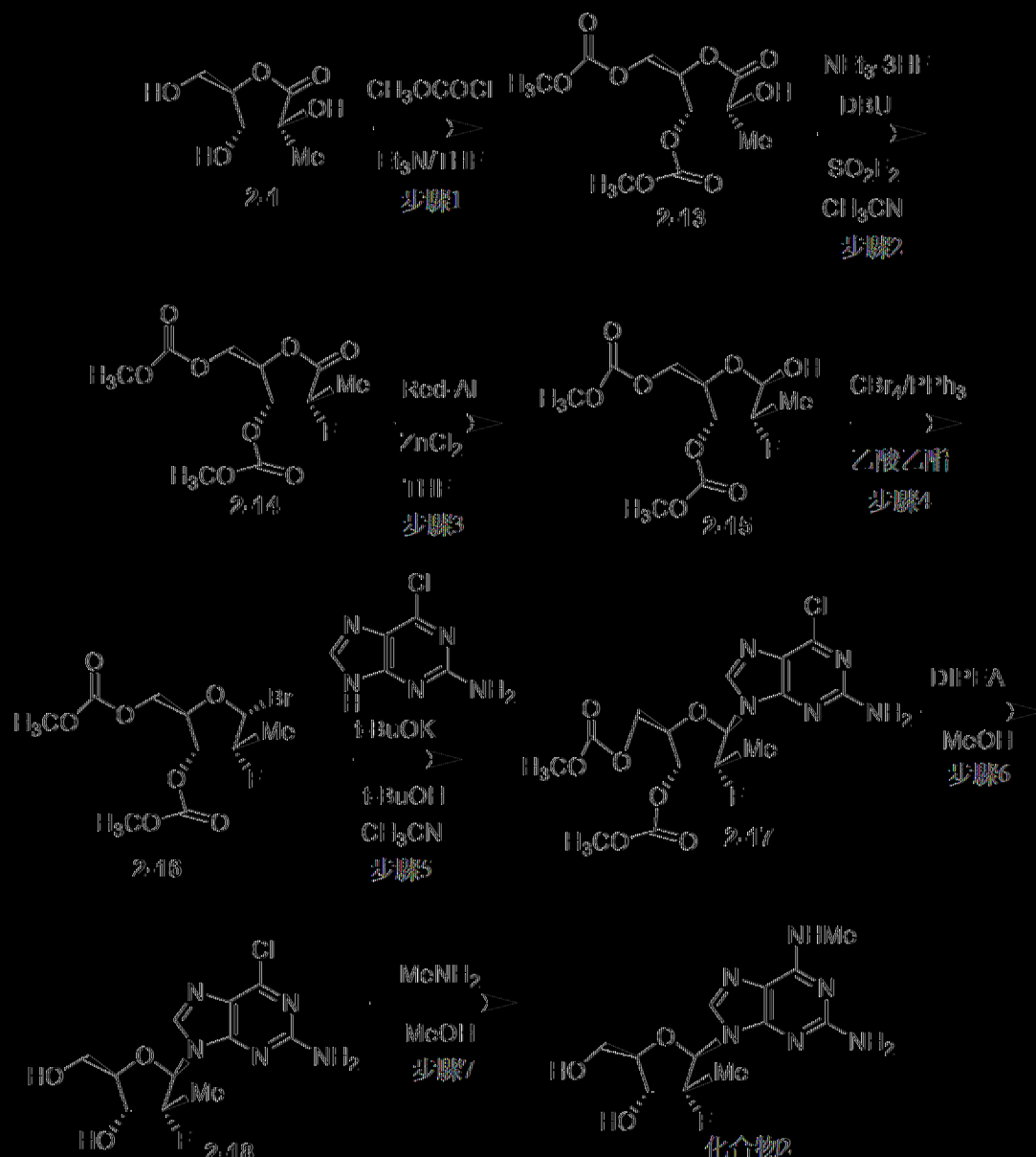
[0246] 在步驟1中，化合物2.1之溶液(1.0 mol)及2.5-3.0 mol之存在於DCM或THF中之三乙胺在受控溫度下緩慢添加至含有異酞醯二氨(化合物2.7，1.0 mol)的DCM或THF中，且攪拌反應混合物直至藉由HPLC發現完成。化合物2.8藉由萃取處理分離且藉由自適合溶劑(諸如異丙醇、乙酸乙酯、庚烷或其組合)再結晶來純化。在步驟2中，將化合物2.8溶解於乙腈中且冷卻至-15至5℃，隨後添加Morpho-DAST。在一替代性實施例中，添加DAST代替Morpho-DAST。攪拌反應物6至8小時。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.9。在步驟3中，將化合物2.9溶解於甲苯中且使反應物冷卻至0至-10℃，隨後添加Red-Al。攪拌反應物1至2小時。在一替代性實施例中，將化合物2.9溶解於THF中且在將反應物冷卻至-30℃之後添加DIBAL。在此實施例中，攪拌反應物2至4小時。在適當處理及純化條件之後，分離出經基位置處具有(R)-立體化學之非對映異構體形式的化合物2.10。在步驟4中，將化合物2.10溶解於乙腈中且冷卻至-15至5℃，隨後添加CBr₄及PPh₃且攪拌反應物2小時。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.11。在步驟5中，將化合物2.11溶解於乙腈中，且添加t-BuOH、t-BuOK及6-氨基-9-氯-嘌呤-2-胺。將反應物加熱至40至50

第 104 頁(發明說明書)

℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.12。在步驟6中，將化合物2.12溶解於MeOH中且添加過量的MeNH₂。將反應物加熱至20至30℃且攪拌8小時。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2。

[(0247)]

實例5.利用R^{1a}及R^{1b}位置上之-C(O)OC(OM₃)基團製造化合物2

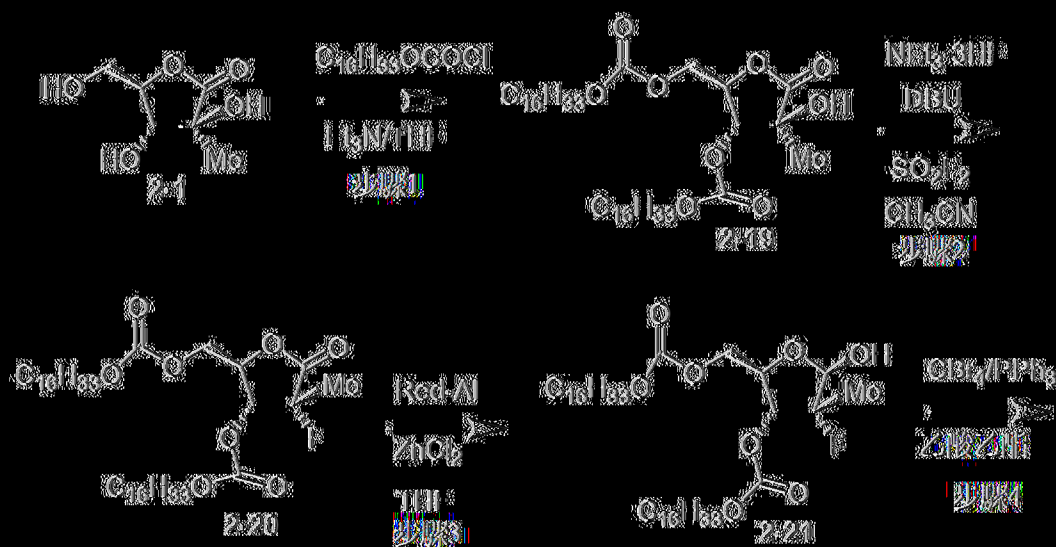


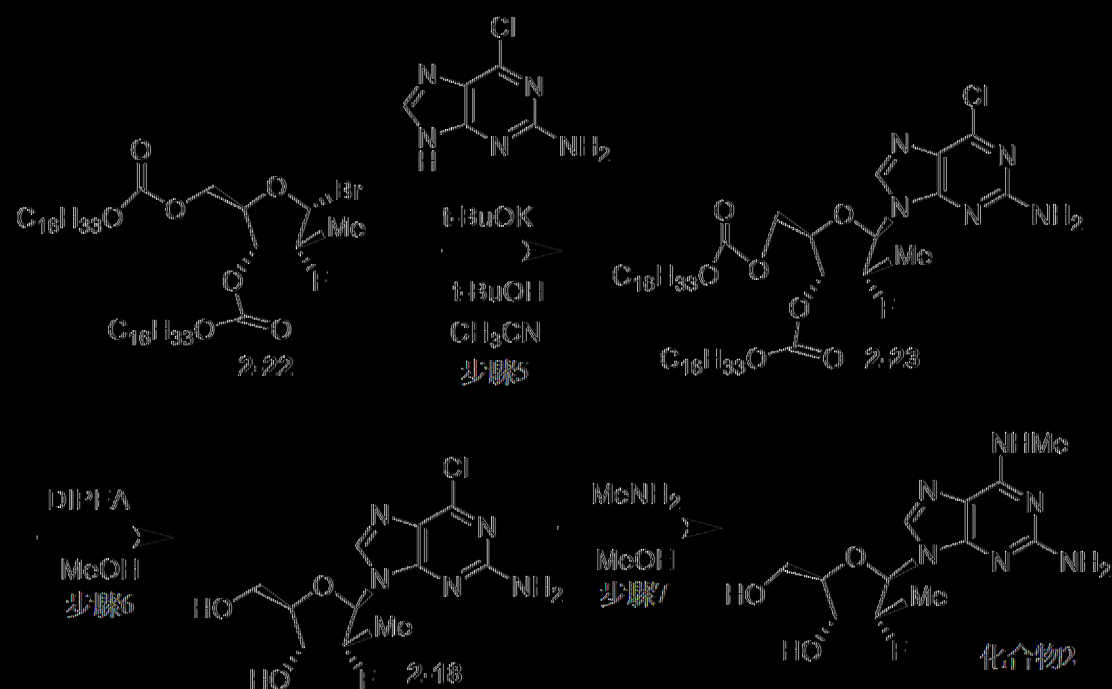
[(0248)] 在步驟1中，將化合物2.1溶解於MeOH中且添加氯甲酸甲酯及NEt₃。使反應物冷卻至室溫且攪拌直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.13。在步驟2中，將化合物2.13溶解於乙腈中且冷卻，

隨後添加磺酰氟(SO_2F_2)、三氟化三乙胺($\text{NEt}_3 \cdot 3\text{Et}_3\text{F}$)及DBU。攪拌反應物直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.14。在步驟3中，將化合物2.14溶解於THF中且冷卻反應物，隨後添加Red-Al及 ZnCl_2 。在適當處理及純化條件之後，分離出羥基位置處具有(R)-立體化學之非對映異構體形式的化合物2.15。在步驟4中，將化合物2.15溶解於乙酸乙酯中且冷卻，隨後添加 CBr_4 及 PPh_3 。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.16。在步驟5中，將化合物2.16溶解於乙醇中，且添加1-BuOH、1-BuOK及6-氯-9H-嘌呤-2-胺。將反應物加熱至40至50°C。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.17。在步驟6中，將化合物2.17溶解於MeOH中且添加DDPEA。攪拌反應物直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.18。在步驟7中，將化合物2.18溶解於MeOH中且添加 MeNHCl_2 。將反應物加熱至20至30°C。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2。

[(0249)]

實例6：利用 R^{1a} 及 R^{1b} 位置上之 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{16}\text{H}_{33}$ 基團製造化合物2：





[0250] 步驟1：化合物2.19之製備：將內酯化合物2.1 (10 g, 1.0 eq.)及三乙胺(12.3 g, 2.2 eq.)溶解於THF (100 mL)中。隨後將溶液冷卻至約-10至0℃，且在約-10至0℃下將用THF (20 mL)稀釋之碳酸十六烷酯氯化物(34 g, 2.0 eq.)在2小時內緩慢添加至反應混合物中。在攪拌6小時之後，藉由TLC監測反應之完成。隨後藉由過濾移除形成之三乙胺鹽酸鹽，且用THF (50 mL)洗滌固體。濃縮經合併之濾液以移除THF。隨後在攪拌下添加二氯甲烷(200 mL)及水(100 mL)。在分離各相之後，藉由濃縮移除溶劑。將庚烷(300 mL)饋入殘餘物，且將混合物加熱至55℃，得到澄清溶液。在溶液冷卻至20至25℃之後，自混合物沈澱出固體。在20至25℃下攪拌2小時之後，過濾產物，用庚烷(10 mL)洗滌且在50℃下乾燥10小時，得到產率64%之化合物2.19 (2.5 g)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.18(d, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.46 – 4.44 (m, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 4H), 3.22 (brd, 1H), 1.69 – 1.65 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.25 (m, 52H), 0.88 (m, 6H)。

[0251] 步驟2：化合物2.20之製備：將 $\text{NH}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (3.44 g, 1.5
第10/頁發明說明書)

eq.)及DBU (6.6 g, 3 eq.)溶解於二氯甲烷(100 mL)中且將混合物冷卻至10°C以下。在用SO₂F₂氣體鼓泡的情況下滴入用二氯甲烷(20 mL)稀釋之化合物**2-19** (10 g, 1.0 eq.)。藉由TLC監測反應完成後(6小時)，添加水(100 mL)以淬滅反應物。在攪拌下向混合物中饋入DCM (100 mL)。隨後將分離相濃縮，且在加熱(55至60°C)下添加乙腈(100 mL)，得到澄清溶液。在20至25°C下冷卻及攪拌2小時之後，過濾產物，藉由乙腈(10 mL)洗滌，且在50°C下乾燥6小時，得到90%產率之化合物**2-20** (9 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.08 (dd, 1H), 4.72 - 4.71 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.36 (dd, 4H), 4.27 - 4.13 (m, 4H), 1.76 - 1.57 (m, 7H), 1.26 (m, 52H). 0.89 (m, 6H)。

【0252】 步驟3：化合物**2-21**之製備：在-20至-10°C下，將Red-Al (6.3 mL, 1.5 eq. 70%於甲苯中的溶液)逐滴添加至無水ZnCl₂ (2.9 g, 1.5 eq)於THF中的溶液中。在此溫度下攪拌混合物30分鐘。將化合物**2-20** (10 g, 14 mmol)溶解於THF (100 mL)中。在-20°C下將上文所製備之Red-Al-ZnCl₂溶液逐滴添加至反應物中且在-15至-5°C下攪拌反應物3至4小時。隨後將反應混合物倒入含有5% HOAc的水(100 mL)中。在使用100 mL乙酸乙酯萃取之後，藉由濃縮移除溶劑，得到呈固體狀之粗產物。在加熱至55°C下饋入庚烷(40 mL)以溶解固體。在0至10°C下冷卻及攪拌2小時之後，過濾產物，藉由庚烷(10 mL)洗滌，且在40°C下乾燥12小時，得到75%產率之化合物**2-21** (7.6 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.25 (dd, 1H), 5.51 (dd, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.35 - 4.30 (m, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 4H), 3.52 (brd, 1H), 1.70 - 1.67 (m, 4H), 1.55 - 1.50 (m, 3H), 1.38 - 1.27 (m, 52H). 0.90 (m, 6H)。

【0253】 步驟4：化合物2-22之製備：將化合物2-21 (5.5 g, 7.82 mmol, 1.0 eq)溶解於DCMDCM (30 mL)中且在N₂氛圍下將混合物冷卻至0至10°C。在0至10°C下在溶液中添加PPh₃ (5.1 g, 19.44 mmol, 2.5 eq)且逐份添加CBr₄ (5.2 g, 15.68 mmol, 2.0 eq)。在5至10°C下攪拌反應物1小時，此時TLC監測顯示乳醇完全耗盡。在20至30°C下，在混合物中逐滴緩慢添加MeOH (60 mL)。在20至30°C下攪拌混合物1小時以移除OPPh₃及其他雜質(不包括 α/β 異構體)。藉由過濾獲得白色固體且在烘箱中於35°C下乾燥3小時，得到75%產率之4.5 g化合物2-22 (α/β 異構體之比率為約3至4:1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.33 (dd, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.54 - 4.52 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 7H), 1.39 - 1.25 (m, 52H), 0.90 (m, 6H)。

【0254】 步驟5：化合物2-23之製備：添加Cl-嘌呤(2.65 g, 3 eq)及t-BuOK (1.8 g, 16.04 mmol, 3.0 eq.)至t-BuOH (40 mL)中。反應物在55至60°C下保持1小時。添加MeCN(60 mL)中之化合物2-22 (4.0 g, 5.22 mmol, 1.0 eq.)且反應物在55至60°C下保持隔夜。TLC顯示溴-糖完全耗盡。濃縮反應混合物以移除大部分溶劑，且隨後添加乙酸乙酯且移除固體。用1 N HCl中和溶液。濃縮有機相，得到稠油，且添加甲醇(30 mL)。攪拌1小時之後，出現固體沈澱物且過濾並乾燥，得到3.8 g粗產物。隨後將粗產物溶解於乙酸乙酯(50 mL)中且饋入木炭(1 g)。過濾及濃縮之後，殘餘物自甲醇(20 mL)結晶，得到純化合物2-23 (2.5 g, 56%產率)。如TLC所示，移除 α -異構體。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.75 (dd, 1H), 5.52 (brd, 2H), 4.69 (d, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 1.70 - 1.66 (m, 3H), 1.36 - 1.25 (m,

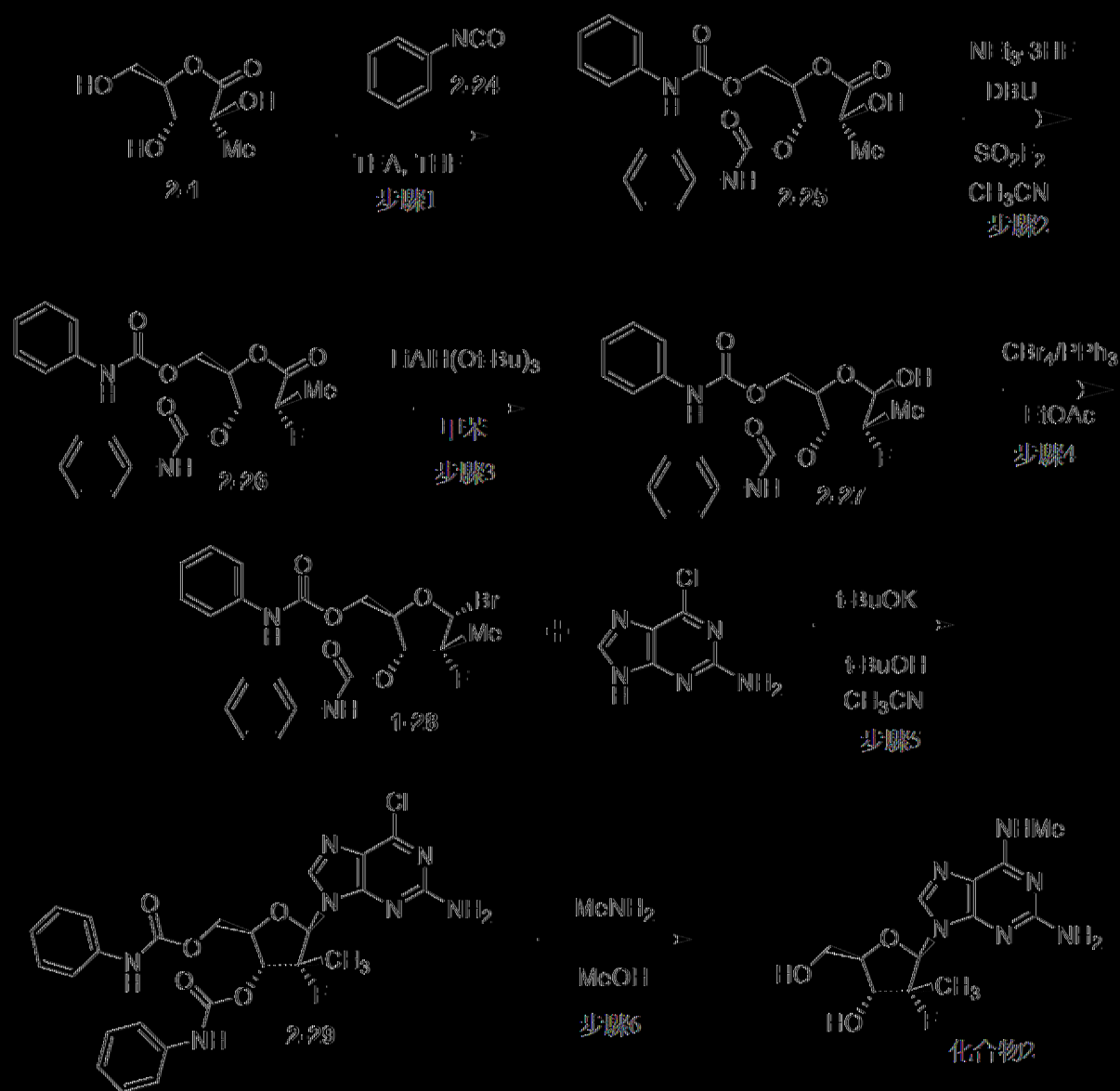
56H), 0.89 (m, 6H)。

【0255】 步驟6：化合物2-18之製備：將化合物2-23 (5 g, 5.85 mmol, 1.0 eq.)溶解於MeOH(30 mL)中。在反應物中逐滴添加DIPEA (1.51 g, 11.7 mmol, 2.0 eq.)。隨後使反應物升溫至50℃且在此溫度下攪拌18小時。TLC顯示完全轉化。濃縮反應物，且再溶解於MTBE (25 mL)中，且再次濃縮。隨後添加MTBE (25 mL)且在室溫下將混合物以漿液形式攪拌30分鐘。過濾固體且藉由MTBE (5 mL)淋洗。在烘箱中於50℃下乾燥所收集之固體且以93%產率獲得1.74 g化合物2-18之白色固體粉末。

【0256】 步驟7：化合物2之製備：將化合物2-18 (1.5 g, 1.0 eq.)溶解於THF (15 mL)中。MeNH₂水溶液(28%, 1.6 g, 3.0 eq.)滴入溶液中。在20至30℃下攪拌反應物隔夜且使起始物質完全耗盡。向反應混合物中添加NaHCO₃ (410 mg, 1.0 eq.)於H₂O (5 mL)中之溶液。在攪拌10分鐘之後，減壓濃縮混合物。使殘餘物再溶解於EtOH (20 mL)中。重複兩次濃縮-解析且將殘餘物在EtOH (20 mL)中攪拌。過濾混合物以移除鹽且濃縮濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中且濃縮溶液。隨後添加EtOAc (10 mL)且在50℃下攪拌溶液0.5小時且出現固體沈澱物。混合物在攪拌下緩慢冷卻隔夜，且將固體過濾且在55℃下乾燥7小時，獲得75%產率及97.36%純度(面積，依據HPLC)之1.1 g化合物2。

【0257】

實例7：利用R^{1a}及R^{1b}位置上之-C(O)NHP_h基團製造化合物2：



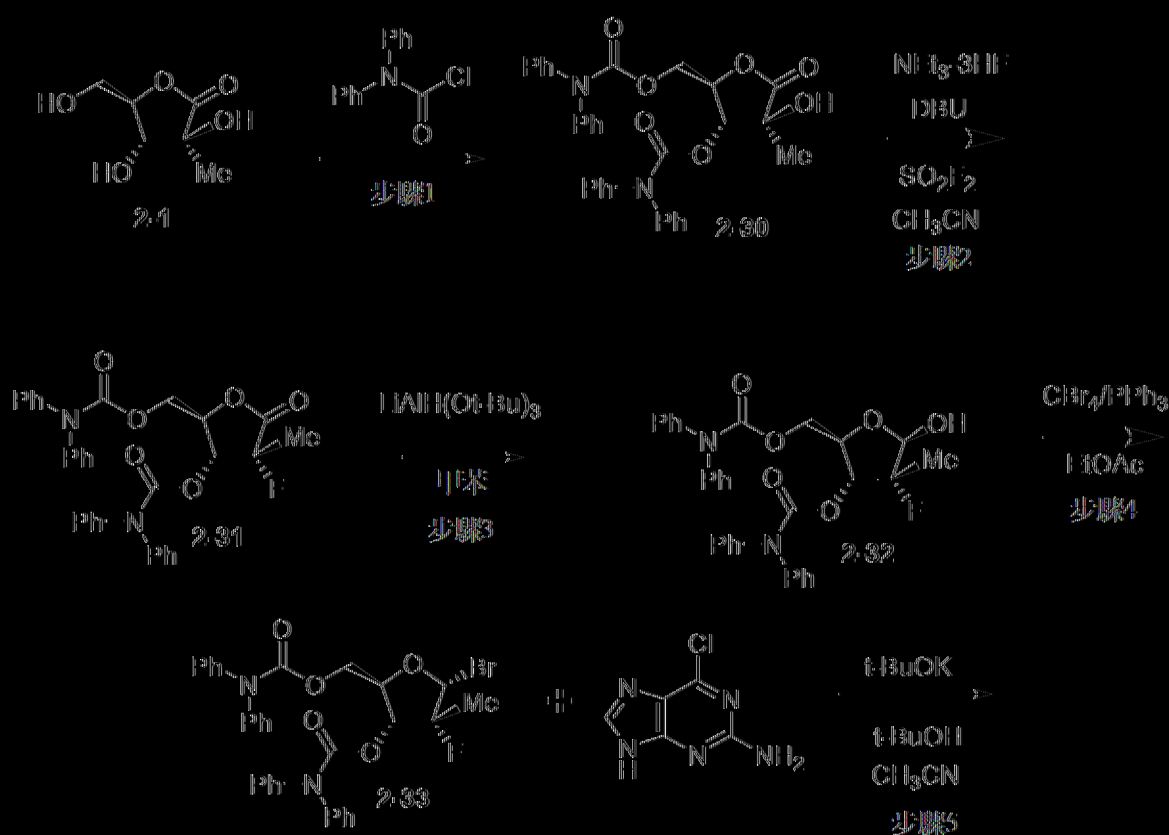
[0258] 在步驟1中，將化合物2.1溶解於THF中且在添加化合物2.24及 NEt_3 之前利用冰浴使其達到 0°C 。使反應物冷卻至室溫且攪拌直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.25。在步驟2中，用乙腈溶解 NEt_3 、3NEt3及DBU且將混合物冷卻至0至 10°C 。在 SO_2 氣體鼓泡的同時滴入用乙腈稀釋之化合物2.25。攪拌反應物直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.26。在步驟3中，將化合物2.26溶解於甲苯中且冷卻反應物，隨後添加 $\text{LiAlH}(\text{O}t\text{-Bu})_3$ 。在適當處理及純化條件之後，分離出羥基位置處具有(R)-立體化學之非對映異構體形式的化合物2.27。在步驟4中，將化合物2.27溶解於乙酸乙酯中且冷卻，隨後添加 CBr_4 及

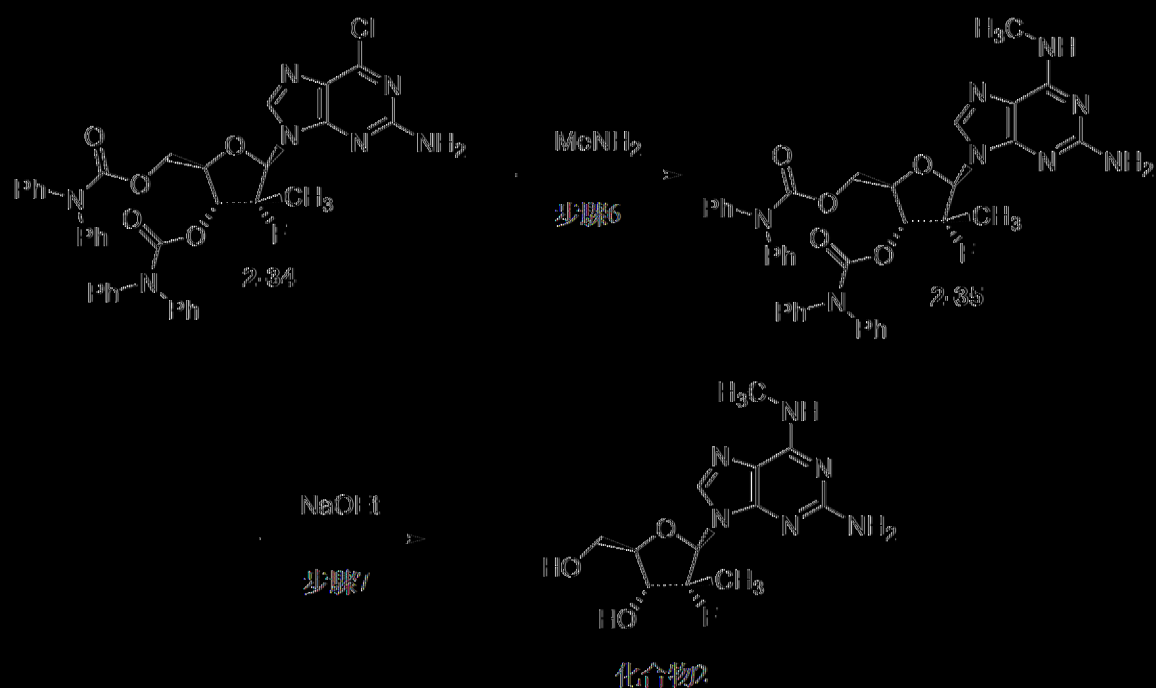
第111頁(發明說明書)

PPh_3 。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.28。在步驟5中，將化合物2.28溶解於乙腈中，且添加 $t\text{-BuOH}$ 、 $t\text{-BuOK}$ 及6-氯-9H-嘌呤-2-胺。將反應物加熱至40至50℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.29。在步驟6中，將化合物2.29溶解於 MeOH 中且添加 MeNH_2 。將反應物加熱至20至30℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2。

[(0259)]

實例8：利用 R^{1a} 及 R^{1b} 位置上之 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Ph})_2$ 基團製造化合物2



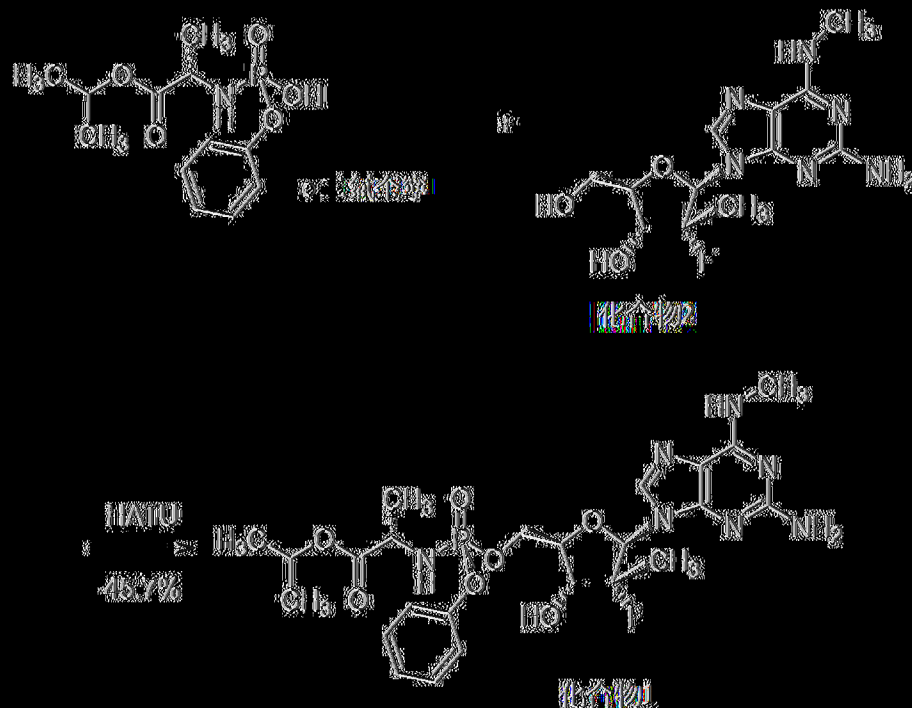


[0260] 在步驟1中，將化合物2.1溶解於THF中且在添加二苯胺基甲醯氯之前利用冰浴使其達到0℃。使反應物冷卻至室溫且攪拌直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.30。在步驟2中，用乙腈溶解 $\text{NH}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 及DBU且將混合物冷卻至0至10℃。在 SO_2/H_2 氣體鼓泡的同時滴入用乙腈稀釋之化合物2.30。攪拌反應物直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.31。在替代性反應中，用DAST進行氟化。在步驟3中，將化合物2.31溶解於甲苯中且冷卻反應物，隨後添加 $\text{LiAlH}(\text{O}i\text{-Bu})_3$ 。在適當處理及純化條件之後，分離出經基位置處具有(R)-立體化學之非對映異構體形式的化合物2.32。在步驟4中，將化合物2.32溶解於乙酸乙酯中且冷卻，隨後添加 CBr_4 及 PPh_3 。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.33。在步驟5中，將化合物2.33溶解於乙腈中，且添加4- BuOCl 、4- BuOK 及6-氨基-9H-嘌呤-2-胺。將反應物加熱至40至50℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.34。在步驟6中，將化合物2.34溶解於MeOH中且添加 MeNH_2 。將反應物加熱至20至30℃。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2.35。在步驟7中，將化合物2.35溶解於適當

溶劑中且添加NaOH。在適當處理及純化條件之後，分離化合物2。

[(0261)]

實例9. 化合物1之製造



[(0262)] 將(羥基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氫奎寧鹽(5.9 g, 1.5 eq.)、化合物2 (2.0 g, 1.0 eq.)、DIPEA (0.83 g, 1.0 eq.)及HATU (3.65 g, 1.5 eq.)添加至100 mL二氯甲烷中。將混合物加熱至40℃且攪拌18小時。藉由PTLC及HPLC監測反應。

[(0263)] 反應完成後，將反應混合物冷卻至室溫，用1N鹽酸(100 mL×2)、水(100 mL×2)及5%碳酸氫鈉水溶液(15 mL×1)洗滌。分離之有機相經2 g無水硫酸鈉乾燥，過濾且在40℃至45℃下真空濃縮，得到黃色油狀物。

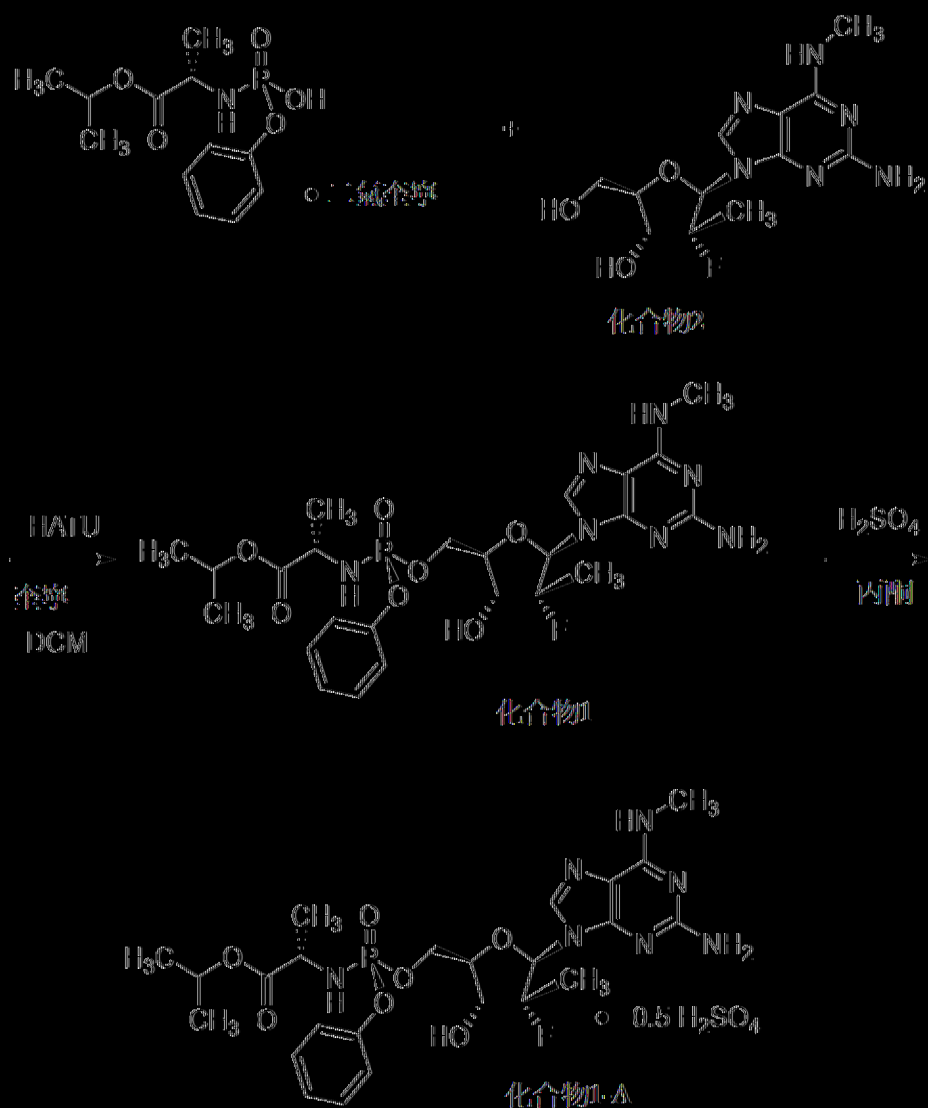
[(0264)] 添加乙酸異丙酯(10 mL)。在攪拌之後，真空濃縮混合物。隨後，添加25 mL乙酸異丙酯。將混合物加熱至45℃，獲得澄清溶液。在室溫下攪拌2小時之後，過濾固體沈澱物且在45℃下非真空乾燥15

小時，得到2.0 g粗化合物1 (產率：53.8% mol/mol；HPLC純度：93.1)面積% (含有3.7% R_p 化合物1)。

[(0265)] 將粗化合物1 (2.0 g)及15 mL乙酸異丙酯之混合物加熱至80℃至85℃，獲得溶液。將溶液冷卻至20℃至25℃且攪拌1小時。過濾沈澱固體，用乙酸異丙酯(1 mL)洗滌，且在50℃下非真空乾燥16小時，得到1.7 g化合物1 (產率：45.7% mol/mol；HPLC純度：98.99%)。¹H NMR、¹⁹F NMR及³¹P NMR光譜確認化合物1之結構。

[(0266)]

實例10.化合物1及化合物1-A之替代製造

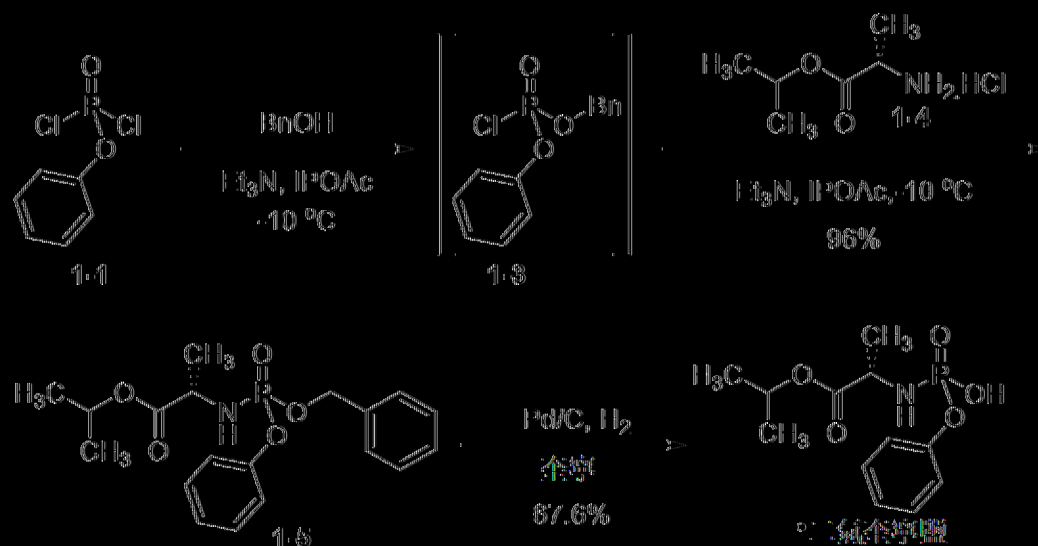


[(0267)] 將(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氯奎寧鹽、化合物2、奎寧及HATU添加至二氯甲烷中。將混合物加熱且攪拌直至藉由TLC及HPLC完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物1。隨後將化合物1溶解於丙酮中且逐滴添加H₂SO₄。攪拌反應物直至完成。在適當處理及純化條件之後，分離化合物1.A。

[(0268)]

實例11.化合物2、化合物1及化合物1.A之製造

部分A. (經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氯奎寧鹽之合成：



[(0269)] 將二氯磷酸苯酯1.1 (175 g, 1.0 eq.)添加至1750 mL之乙酸異丙酯中。將溶液冷卻至-10±5°C，且隨後添加苯甲醇(95 g, 1.05 eq.)及Et₃N (105 g, 1.0 eq.)之溶液。在-10±5°C下攪拌混合物3小時以形成氯磷酸苯甲酯苯酯中間物1.3。在-10±5°C下添加L-丙氨酸異丙酯鹽酸鹽1.4 (140 g, 1.0 eq.)及Et₃N (180 g, 2.1 eq.)。在-10±5°C下攪拌反應混合物2小時。隨後過濾反應混合物中之固體，且用100 mL乙酸異丙酯洗滌濾餅。用水(750 mL)、1N HCl (750 mL)及碳酸氫鈉飽和水溶液(750 mL)及水(750 mL)洗滌濾液。將木炭(25公克)添加至分離之有機相中。在25至30°C下攪

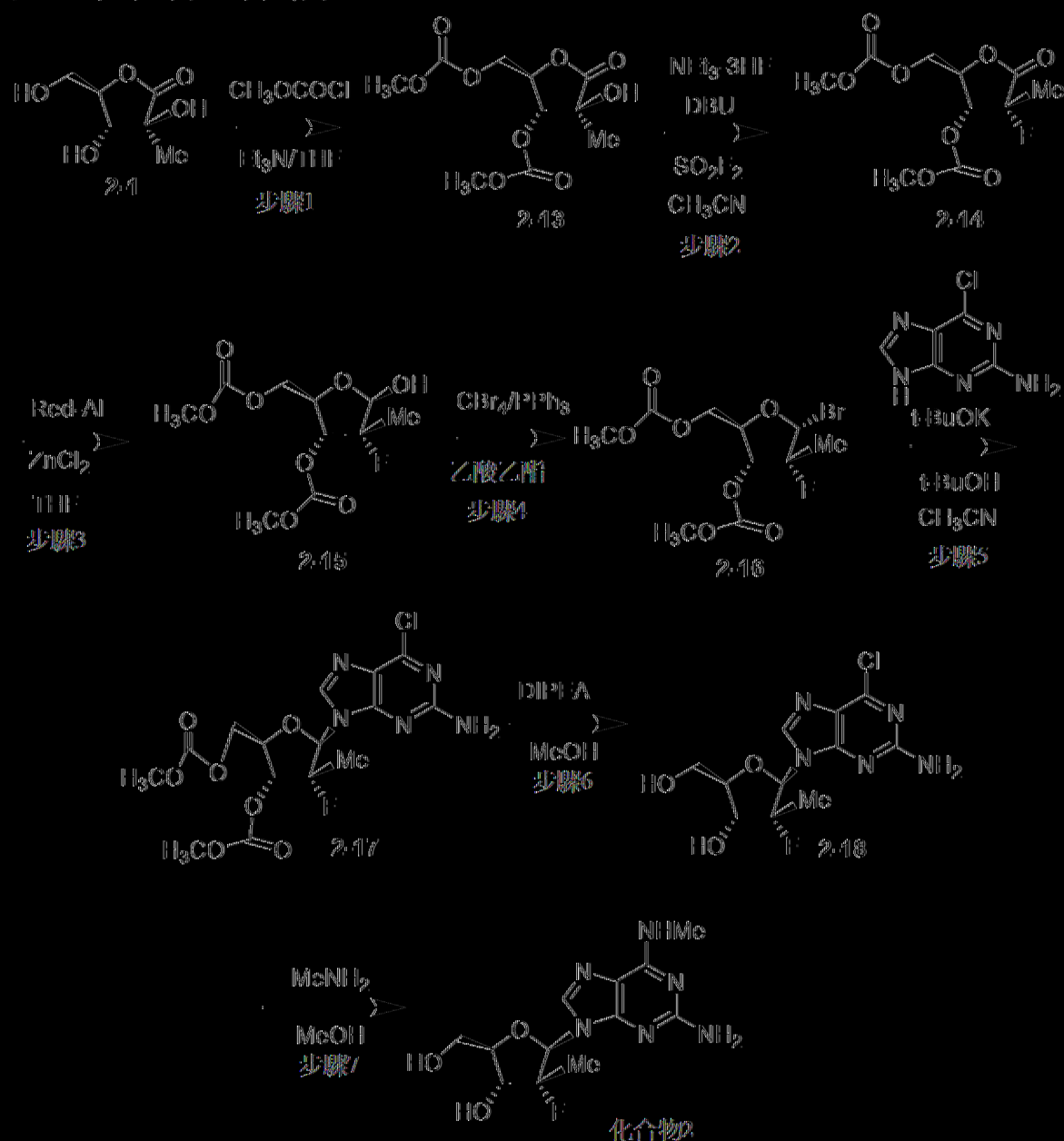
拌2小時之後，過濾混合物，且用100 mL乙酸異丙酯洗滌濾餅。在40至50°C下真空濃縮經合併之濾液，得到300 g粗產物化合物**1-5**。(淺黃色油狀物；產率：96% mol/mol；HPLC純度：91.5面積%)。¹H NMR (400 MHz，三氯甲烷-d)
 δ 7.37 - 7.13 (m, 10H), 5.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.60 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 1.35 - 1.29 (m, 3H), 1.22 - 1.18 (m, 6H)。

【0270】將化合物**1-5** (300 g，1.0 eq.)及奎寧(250 g，0.9 eq.)添加至1750 mL之*i*-PrOH中。在添加5%濕Pd/C (45 g，根據KF含60%水)之後，在20至25°C下進行氫化20小時。經由布赫納漏斗過濾混合物。將濾液真空濃縮至乾燥。添加MTBE (1000 mL)。在40至45°C下真空濃縮混合物至乾燥，且隨後再次重複此步驟。添加MTBE (1500 mL)且在50°C下攪拌混合物1小時，隨後在0至5°C下攪拌1小時。過濾混合物，得到粗產物。隨後，向濾餅中添加1250 mL乙腈。將混合物加熱至回流，得到澄清溶液。隨後將溶液冷卻至0至10°C且在此溫度下攪拌3小時。過濾沈澱固體，用100 mL冷乙腈洗滌，且在45°C下非真空乾燥16小時，得到330 g (羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽。(白色固體；兩個步驟之產率：65% mol/mol；HPLC純度：99.4面積%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.09 (m, 4H), 6.93 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.80 (h, J = 6.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 5H), 3.77 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.75 (d, J = 34.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.33 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 - 1.09 (m, 6H), 0.76 (t, J = 7.3 Hz,

3H)。

[0271]

部分B：化合物2的合成



[0272] 步驟1：化合物2.13之製備：將化合物2.1 (20 g, 1.0 eq.) 溶解於 THF (100 mL)中且將溶液冷卻至 -55 至 5°C 。隨後在 -15 至 5°C 下將 Et_3N (22.4 g, 2.0 eq.)及氯甲酸甲酯(21 g, 2.0 eq.)同時逐滴添加至反應物中。添加在1小時內完成，且在此溫度下再攪拌反應物3小時。在過濾所形成之三乙胺鹽酸鹽之後，在 40 至 45°C 下濃縮濾液。隨後，在 0 至 10°C 下

第118頁(發明說明書)

添加甲苯(60 mL)及H₂O (15 mL)，同時攪拌5小時。過濾沈澱固體，用水(20 mL)洗滌，且在45至50℃下乾燥8小時，得到產率為78%之呈白色固體狀之化合物**2-13** (24 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.23(d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.02 (brd, 1H), 1.46 (s, 3H)。

【0273】 步驟2：化合物**2-14**之製備：用乙腈(35 mL)溶解NEt₃-3HF (6.1 g, 1.5 eq.)及DBU (11.5 g, 3 eq.)且將混合物冷卻至0至10℃。在SO₂F₂氣體鼓泡的同時滴入用乙腈(14 mL)稀釋之化合物**2-13** (7 g, 1.0 eq.)。藉由TLC監測反應完成後(2小時)，添加水(70 mL)以淬滅此反應物。在攪拌下向混合物中饋入DCM (70 mL)。隨後將分離相濃縮，且在加熱(55至60℃)下添加異丙醇(100 mL)，得到澄清溶液。在0至10℃下冷卻及攪拌2小時之後，過濾產物，用異丙醇(5 mL)洗滌，且在50℃下乾燥，得到產率為85%之化合物**2-14** (6 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.09 (dd, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (dd, 1H), 4.37 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.76 (d, 3H)。

【0274】 步驟3：化合物**2-15**之製備：在20至25℃下將無水ZnCl₂ (14.6 g, 0.107 mol, 1.5 eq.)添加至THF (200 mL)中。在攪拌30分鐘之後，向溶液中添加化合物**2-14** (20 g, 0.07 mol, 1.0 eq.)。將混合物冷卻至-20至-10℃且在此溫度下在2小時內逐滴添加Red-Al (31 g, 0.107 mol, 1.5 eq., 70%於甲苯中的溶液)。在反應物再攪拌1小時之後，藉由TLC監測起始物質完全耗盡。將反應混合物在低於10℃下倒入含有10% HOAc的水(200 mL)中。隨後饋入甲苯(200 mL)且分離各相。用甲苯(100 mL)萃取水相一次。合併的有機相用碳酸氫鈉溶液(100 mL, 5%)洗滌。在將有

機溶液濃縮至一個體積約30 mL之後，將混合物冷卻至0至10℃且在0℃至10℃下攪拌2小時。過濾所沈澱的固體，用甲苯(5 mL)洗滌，且在40℃下乾燥12小時，得到產率為75%之化合物**2-15** (15.3 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.37 (d, 3H)。

【0275】 步驟4：化合物**2-16**之製備：化合物**2-15** (12 g，1.0 eq，α/β比率為大約13/87)溶解於乙酸乙酯(60 mL)中且在N₂氛圍下將混合物冷卻至0至10℃。在0至10℃下在溶液中添加PPh₃ (17.9 g，1.6 eq)且逐份添加CBr₄ (21.1 g，1.5 eq)。在5至10℃下攪拌反應物2小時，此時TLC監測顯示乳醇完全耗盡。藉由過濾移除沈澱固體，用乙酸乙酯(2*5 mL)洗滌固體。隨後用碳酸氫鈉溶液(20 mL，5%)洗滌濾液，且用無水硫酸鈉乾燥。將庚烷(250 mL)添加至乙酸乙酯溶液中且沈澱固體。過濾固體，用庚烷(10 mL)洗滌且在40℃下乾燥4小時，得到13 g化合物**2-16**。藉由HPLC測定，產率經計算為62%。藉由管柱層析法用庚烷/乙酸乙酯=20:1之溶離劑製備分析樣本。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.25 (s, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.63 - 4.61 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.42 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.69 (d, 3H)。

【0276】 步驟5：化合物**2-17**之製備：Cl-嘌呤(6.4 g，3 eq.)及t-BuOK (4.2 g，3.0 eq.)添加至t-BuOH (45 mL)中。反應物在55至60℃下保持1小時。隨後添加化合物**2-16** (6.0 g，依分析為72%，1.0 eq.)於乙腈(65 mL)中之溶液且使反應物在55至60℃下保持隔夜。TLC顯示溴-糖完全耗盡。將反應混合物冷卻至0至10℃且用鹽酸(37%，1.1 mL)中和。隨後藉由過濾移除固體且濃縮濾液。添加乙酸乙酯(20 mL)，且再次藉由過濾

移除所得固體。隨後，溶液經水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。藉由管柱層析法用二氯甲烷/甲醇=30:1之溶離劑純化殘餘物，得到化合物**2-17** (2.82 g，52%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.69 (dd, 1H), 4.60 (dd, 1H), 4.53 (dd, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H) 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.27 (d, 3H)。

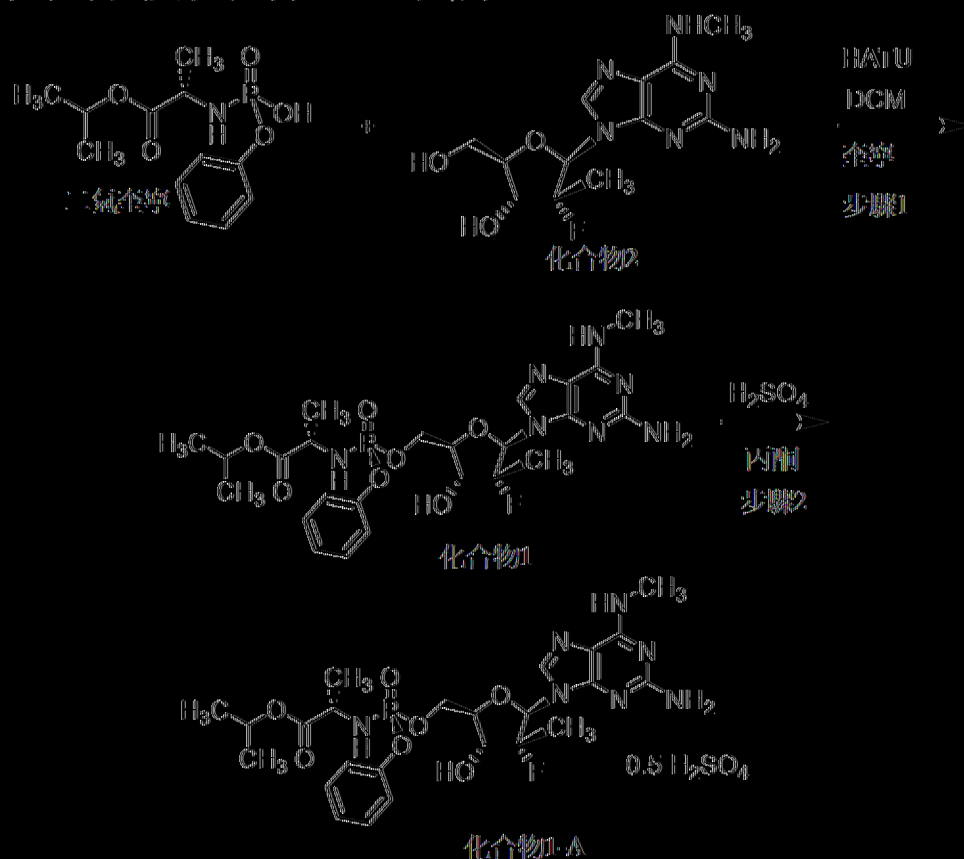
【0277】 步驟6：化合物**2-18**之製備：將化合物**2-17** (2 g，1.0 eq.)及二異丙基乙胺(1.2 g，2.0 eq.)添加至甲醇(10 mL)中。隨後使混合物升溫至45至50℃隔夜。在TLC顯示起始物質完全耗盡之後，反應混合物在攪拌下冷卻至0至10℃。藉由過濾收集沈澱固體，用甲醇(2 mL)洗滌，且在50℃下乾燥7小時，獲得產率為78.1%之1.14 g化合物**2-18**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.70 (d, 1H), 5.26 (t, 1H), 4.22 - 4.16 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.71 (m, 1H), 1.15 (d, 3H)。

【0278】 步驟7：化合物**2**之製備：將MeNH₂水溶液(28%，0.85 g，3.0 eq.)滴入化合物**2-18** (1.5 g，1.0 eq.)於THF (12 mL)中之溶液中。在20至30℃下攪拌反應物7小時，此時起始物質完全耗盡。向反應混合物中添加NaHCO₃ (220 mg，1.0 eq.)於H₂O (3 mL)中之溶液。在攪拌10分鐘之後，減壓濃縮混合物。使殘餘物再溶解於EtOH (15 mL)中。重複兩次濃縮-解析且將殘餘物在EtOH (20 mL)中攪拌。過濾混合物以移除鹽且濃縮濾液。將殘餘物溶解於EtOAc中且濃縮溶液。隨後添加EtOAc (10 mL)且在50℃下攪拌溶液0.5小時且沈澱固體。將混合物冷卻至0至5℃持續3小時，且過濾固體且在55℃下乾燥8小時，得到產率為86%之0.68 g化合物**2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.98 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.03 -

5.97 (m, 3H), 5.64 (d, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.23 ~ 4.17 (m, 1H), 3.91 ~ 3.83 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.23 (d, 3H)。

[(0279)]

部分C：化合物1及化合物1-A之合成



[(0280)] 步驟1：化合物1之製備：將(經基(苯氧基)磷醯基)-DL-丙胺酸異丙酯之2-氟奎寧鹽(295 g, 1.5 eq.)、化合物2 (100 g, 1.0 eq.)、DIPEA (41.5 g, 1.0 eq.)及HATU (182.5 g, 1.5 eq.)添加至1500 mL之二氯甲烷中。將混合物加熱至40℃且攪拌18小時。藉由TLC及HPLC監測反應。

[(0281)] 處理，階段1：在反應完成之後，將反應混合物冷卻至0至10℃。在0至10℃下緩慢添加6 N鹽酸(400 mL)且沈澱大部分2-氟奎寧鹽。過濾沈澱固體且用2N HCl (500 mL)、5%碳酸氫鈉水溶液(500 mL)及水(500 mL)洗滌濾液。在40至45℃下真空濃縮分離之有機相，得到黃

第 122 頁(發明說明書)

色油狀物。

【0282】 階段2：添加乙酸異丙酯(400 mL)及水(5000 mL)以溶解上述油狀物。隨後添加2 N HCl以調節pH=4，從而形成鹽。在靜置10分鐘之後，充分分離各相。多種雜質進入上層有機相，且**化合物1**之鹽酸鹽留在下層水相中。隨後將水相調節至pH=8，且用二氯甲烷(1250 mL×2)洗滌，以將**化合物1**萃取至有機相。用水(500 mL)洗滌合併之有機相且隨後添加木炭(10 g)。在25至30℃下攪拌2小時之後，過濾混合物，且用20 mL二氯甲烷洗滌濾餅。藉由濃縮移除二氯甲烷且再次將200 mL乙酸異丙酯添加至濃縮物中，得到黃色油狀產物。

【0283】 階段3：添加乙酸異丙酯(600 mL)。將混合物加熱至50℃，獲得澄清溶液。在室溫下攪拌2小時之後，過濾沈澱物，獲得粗**化合物1**之灰白色固體。

【0284】 階段4 (再結晶)：將上述粗**化合物1**及600 mL乙酸異丙酯加熱至約50℃以獲得溶液。將溶液冷卻至20至25℃並攪拌2小時。過濾沈澱固體，用乙酸異丙酯(50 mL)洗滌，且在45至50℃下非真空乾燥16小時，得到112.5 g**化合物1**。(產率：60.5% mol/mol；HPLC純度：99.1面積%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 3H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 6.07 - 6.00 (m, 4H), 5.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.87 - 4.78 (m, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.34 - 4.29 (m, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 12H)。

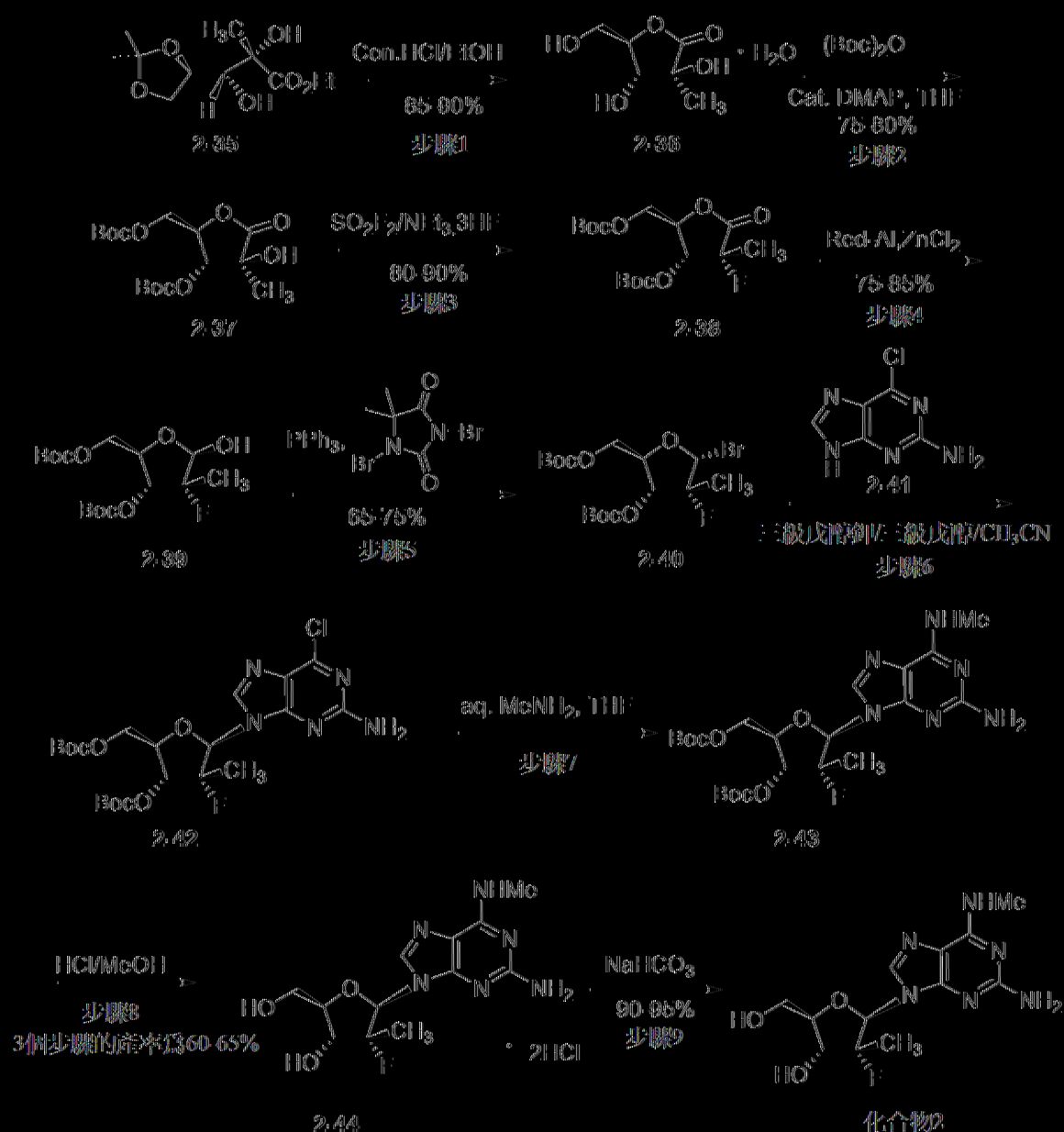
【0285】 步驟2：化合物2之製備：向丙酮(180 mL)中添加**化合物1**(14 g)且在20至30℃下攪拌混合物以獲得溶液。隨後在15至20℃下(在30分鐘內)緩慢添加硫酸(1.12 g，0.475 eq.)，且逐漸出現固體沈澱物。在15

至20°C下攪拌混合物30分鐘，且隨後在40至45°C下攪拌12小時。隨後在2小時內將混合物冷卻至25至30°C且在此溫度下攪拌一小時。過濾固體且用丙酮(28 mL)沖洗。將濕物質在55°C下風乾15小時，得到產率為88%之**化合物2** (13.3 g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (brd, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 6.68 (brd, 2H), 6.09 - 5.99 (m, 2H), 5.81 (brd, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 3H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.22 - 1.09 (m, 12H)。

【0286】

實例12.化合物1、化合物1-A及化合物2之大規模製造：

部分A：化合物2之合成：



[0287] 步驟1：化合物2.36之製備：向裝配有機械攪拌器、加料漏斗、冷凝器及溫度計之50 L四頸雙玻璃燒瓶中饋入乙醇(24 Kg)。在10℃下一次性饋入化合物2.35 (6 Kg, 24.17 mol, 1 eq)，得到懸浮液。使混合物升溫至25℃後保持20分鐘，得到澄清溶液。在2小時內逐滴饋入鹽酸(36%，6.1 Kg, 60.42 mol, 2.5 eq)，同時內部溫度自25℃達至32℃，得到淺黃色澄清溶液。將反應混合物加熱至79±2℃持續16小時，同時保持平緩回流，此時TLC (DCM: MeOH=10:1, 1% KMnO_4 水溶液作為顯色試劑)顯示化合物2.30完全耗盡。使混合物冷卻至40至45℃。將反應混合

物轉移至旋轉式汽化器(50 L)，且隨後真空(小於0.09 MPa)濃縮，同時保持在 $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ (水浴)下，直至無餾分經由冷凝裝置流出，得到褐繩色液體。饋入無水乙醇(12 Kg)且重複蒸發。饋入其他無水乙醇(12 Kg)且再次重複蒸發。在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下將粗產物(油狀物)溶解於乙酸乙酯(12 Kg)中，得到澄清溶液(未發現乙醯化雜質)且轉移至50 L反應器中。在1小時期間逐滴添加水(0.625 Kg，34.72 mol，1.5 eq)，保持內部溫度在 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 之間。在攪拌下再過0.5小時後，出現固體沈澱物。在 $15\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌所得懸浮液16小時。過濾固體且用乙酸乙酯(3 Kg)洗滌。將濕濾餅在空氣烘箱中以 $45\pm 5^{\circ}\text{C}$ 非真空乾燥16小時。獲得產率為87.8%之呈白色固體狀之化合物**2-36**(3.821 Kg)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5.82-5.75 (m, 2H), 5.11-5.08 (bs, 1H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.74-3.71 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 3H), 1.19 (s, 3H)。

【0288】 步驟2：化合物2-37之製備：向裝配有機械攪拌器、加料漏斗、冷凝器及溫度計之50 L四頸雙玻璃反應器中饋入甲苯(37.5 Kg)。將化合物**2-36** (7.5 Kg，41.63 mol，1 eq.)一次性饋入反應器中。加熱混合物以藉由共沸蒸餾移除晶體水。當溫度升高至 86°C 時，水開始離析。8小時後，完成共沸蒸餾，且收集700 g水。將反應混合物冷卻至 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ 並分兩批轉移至旋轉式汽化器(50 L)中。隨後，在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空(小於0.09 MPa)濃縮溶液，得到淺褐色液體。饋入四氫呋喃(7.5 Kg)且在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空(小於0.09 MPa)濃縮混合物，得到淺褐色液體。再次饋入四氫呋喃(7.5 Kg)且在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下真空(小於0.09 MPa)濃縮混合物直至無餾分經由冷凝裝置流出，得到淺褐色油狀物。在 $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下將油狀物溶解於四氫呋喃(30 Kg)中，得到澄清溶液，隨後將其轉移至50 L四頸雙玻璃反應器中。將

DMAP (0.51 Kg, 4.16 mol., 2.0 eq.) 饋入反應器中且使混合物冷卻至2℃。隨後在0至10℃下在8小時之時段期間將(Boc)₂O (18.17 Kg, 83.26 mol., 2.0 eq.)於四氫呋喃(9 Kg)中之溶液添加至反應物中。隨後在此溫度下再攪拌反應物3小時，此時TLC (PE:EA=5:1至1:1, KMnO₄水溶液(1%)作為顯色試劑)顯示化合物**2-36**完全耗盡。將反應混合物分四批轉移至旋轉式汽化器(50 L)，且隨後在真空下(小於0.09 MPa)及在50±5℃下濃縮，直至無餾分經由冷凝裝置流出，得到淺黃色油狀物。將油狀物分兩批轉移至50 L反應器中。在攪拌下將水(28 Kg)添加至以上油狀物中，且在2小時期間將內部溫度保持在15±5℃之間。在添加水期間沈澱出白色固體。在15±5℃下攪拌所得懸浮液16小時。過濾固體，得到兩批粗產物。將兩批濕濾餅合併且在攪拌下溶解於二氯甲烷(11.25 Kg)中。在靜置30分鐘之後，分離各相。捨棄上層水相。分離之水的量為2.8 Kg。隨後將經分離之有機相轉移至旋轉式汽化器(50 L)中且在45±5℃下真空(小於0.07 MPa)濃縮至一半體積。將懸浮液轉移至50 L反應器中。在攪拌下饋入庚烷(22.5 Kg)。在15至20℃下使混合物漿化16小時。過濾固體且用庚烷(5 Kg)洗滌濾餅。將濕濾餅在空氣烘箱中以45±5℃乾燥16小時。獲得產率為74.8%之呈白色固體狀之化合物**2-37** (11.285 Kg)。¹H NMR (CDCl₃): δ 5.10-5.08 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.44-3.43 (bs, 1H), 1.53-1.46 (m, 21H)。

【0289】 步驟3：化合物**2-38**之製備：在12℃下向裝配有機械攪拌器、加料漏斗、冷凝器及溫度計之50 L四頸雙玻璃燒瓶中饋入DCM (12 Kg)。一次性將Et₃N·3HF(7.2 Kg, 44.7 mol., 1.5 eq.)饋入反應器中，得到澄清且無色之溶液。不改變溫度。隨後將混合物冷卻至0℃。在2小時之

時段期間將DBU (13.6 Kg, 89.4 mol., 3.0 eq.)饋入溶液中，同時藉由夾套冷卻將溫度保持在0至10℃。首先在小於0.09 MPa之真空下使混合物脫氣。隨後，吹洗SO₂F₂ (4 Kg, 39.1 mol., 1.3 eq.)，同時在2小時之時段期間，在0至10℃下將化合物**2-37** (10.8 Kg, 29.8 mol., 1.0 eq.)於DCM (10.8 Kg)中之溶液滴加至反應器中。反應混合物之顏色變成深褐色。在添加化合物**2-37**之後，再吹洗SO₂F₂ 2小時。將總計4 Kg之SO₂F₂鼓泡且隨後在15±5℃下再攪拌反應物16小時，此時TLC (PE:EA=3:1, KMnO₄水溶液 (1%))作為顯色試劑)顯示化合物**2-37**完全耗盡。隨後將反應混合物分兩批轉移至旋轉式汽化器(50 L)中。兩批分別繼續使用。首先，在20±5℃下將批料真空(小於0.07 MPa)濃縮至一半體積。將水(15 Kg)添加至50 L四頸雙玻璃燒瓶中，且在0至5℃下，在攪拌下，在15分鐘內將反應物在水中淬滅。隨後再攪拌混合物10分鐘。在靜置30分鐘之後，分離各相。捨棄上層水相。分離之有機相在攪拌下用水(15 Kg)洗滌約10分鐘。在靜置30分鐘之後，分離各相。捨棄上層水相。在攪拌下將分離之有機相再次用水(15 Kg)洗滌約10分鐘。在靜置30分鐘之後，分離各相。捨棄上層水相。將經分離之有機相轉移至旋轉式汽化器(50 L)中且在20±5℃下真空(小於0.07 MPa)濃縮至一半體積。饋入異丙醇(21.6 Kg)。隨後在45±5℃下將混合物真空(小於0.07 MPa)濃縮至一半體積。該物質在濃縮期間開始沈澱。獲得第一批及第二批物質。將兩批物質合併且轉移至50 L反應器中。在攪拌下在1小時期間饋入異丙醇(21.6 Kg)。在0至5℃下攪拌混合物16小時。過濾固體且用異丙醇(8 Kg)洗滌濾餅。將濕濾餅在空氣烘箱中以45±5℃乾燥16小時，得到產率為85%之化合物**2-38** (9.2 Kg)。¹HNMR (CDCl₃): δ 5.04-4.99 (m, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.87-4.45 (m, 1H), 4.33-4.28 (m,

1H), 1.78-1.72 (m, 3H), 1.53-1.50 (m, 18H)。

【0290】 步驟4：化合物**2-39**之製備：一種裝配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之50 L四頸玻璃反應器。將無水THF (26.65 Kg)饋入反應器中。在溫度為 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 時將無水 ZnCl_2 (1.68 Kg, 12.351 mol., 1.5 eq.)饋入反應器中，得到混濁溶液，在室溫下攪拌0.5小時。在溫度為 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 時將化合物**2-38** (3 Kg, 8.234 mol., 1.0 eq.)饋入反應器中，得到混濁溶液且在室溫下攪拌約0.5小時。在氮氣氛圍下，在約 -20 至 -30°C 下在3小時內饋入Red-Al (3.57 Kg, 12.351 mol., 1.5 eq.)且攪拌混合物約30分鐘，此時TLC (PE:EA=10:1，水性 KMnO_4 (1%)作為顯色試劑)顯示起始物質完全耗盡。將乙酸(3 Kg, 49.404 mol., 6.0 eq.)添加至反應溶液中，同時保持反應溶液溫度低於 -10°C 。隨後將反應溶液倒入甲苯(27 Kg)及冷水(24 Kg)之混合物中。添加鹽酸(10%，21 Kg, 1.0 mol., 7.3 eq.)以調節pH=2至3，同時保持反應溶液溫度低於 -5°C 。在攪拌5分鐘之後，分離各層。用甲苯(13.5 Kg)再次萃取水相。用水(13.5 Kg)洗滌經合併之有機相。分離之有機相在小於0.09 MPa之真空下濃縮以移除大部分THF，同時保持溫度低於 35°C 。添加甲苯(27 Kg)，得到澄清溶液且用水(13.5 Kg)洗滌溶液。用 NaHCO_3 水溶液(5%，13.5 Kg)洗滌有機相。用水(13.5 Kg)洗滌有機相。將木炭(300 mg)添加至分離之有機相中。在 20 至 30°C 下攪拌1小時後，過濾混合物，且用甲苯(5 Kg)洗滌濾餅。在小於0.09 MPa之真空下以 40 至 60°C 濃縮經合併之濾液，得到呈油狀之粗產物化合物**2-39**。在 40°C 下添加甲醇(4.2 Kg)，得到澄清溶液。隨後使溶液冷卻至 20 至 30°C 且在 10 至 20°C 下在2小時內緩慢添加至水(18 Kg)中。添加化合物**2-39** (0.02 Kg)之晶種。在 15 至 20°C 下攪拌18小時之後，過濾沈澱固體，得到灰白色固

體。在45℃下非真空乾燥固體22至24小時，得到2706 g呈白色固體狀之化合物**2-39**（產率：90%）（藉由在d₆-DMSO中進行¹H NMR測定， $\alpha/\beta=3:97$ ）。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.19 (d, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 1.43 (m, 18H), 1.34 (m, 3H)。

【0291】 步驟5：化合物2-40之製備：在-5±5℃下向裝配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之50 L四頸玻璃反應器中饋入乙腈(10.67 Kg)。一次性饋入三苯膦(4.75 Kg，18.45 mol，2.5 eq.)且使懸浮液冷卻且在-5±5℃下攪拌30分鐘。在此溫度下將化合物**2-39** (2.7 Kg，7.37 mol，1.0 eq.)一次性添加至懸浮液中。在-5±5℃之間的內部溫度下，在90分鐘內將二溴乙內醯脲(2.75 Kg，9.59 mol，1.3 eq.)分20份添加至所得混合物中（當添加一半二溴乙內醯脲時，懸浮液變為澄清溶液。在完全添加之後，反應溶液變得微紅）。在-5±5℃下再攪拌反應混合物一小時，此時TLC (PE:EA=10:1，KMnO₄水溶液(1%)作為顯色試劑)顯示反應完成。基於TLC，反應混合物中之 α/β 之比率為86.6/13.4。在0±5℃下經由加料漏斗將亞硫酸鈉(0.56 Kg，4.44 mol，0.6 eq.)、水(10 Kg)及碳酸氫鈉(1.24 Kg，14.76 mol，2.0 eq.)之溶液逐滴添加至反應混合物中。一些無機鹽沈澱。分離上層有機相且捨棄水相及沈澱無機鹽（反應混合物中 α/β 之比率藉由HPLC為86.6:13.4）。在0±5℃下將乙醇(10.65 Kg)添加至有機相中，得到澄清溶液。接著在30分鐘之時段內經由加料漏斗將水(20 Kg)逐滴添加至溶液中且出現固體沈澱物。在0±5℃下添加水之後，再攪拌混合物0.5小時。過濾固體且獲得3.1 Kg白色濕固體。將乙醇(8.5 Kg)添加至反應鍋中以在0±5℃下進行漿化0.5小時。過濾固體且在45℃下非真空乾燥16小時。在乾燥之後，獲得純度為97.3%且產率為76%之2388 g白色固體。（在

乾燥之後，獲得純度為97.3%且產率為76%之2388 g白色固體(HPLC顯示剩餘1.8%之 β -異構體)。

【0292】 步驟6：化合物2-42之製備：將化合物**2-41** (52.1 g，308.25 mmol，3.3 eq.)饋入具有機械攪拌器、溫度計、冷凝器及乾燥管之2.0 L四頸燒瓶中。將三級戊醇(323.6 g)添加至燒瓶中且開啟機械攪拌器。向懸浮液中一次性添加三級戊酸鉀(35.4 g，280.42 mmol，3.0 eq.)。在30分鐘內將混合物加熱至 $50\pm 5^\circ\text{C}$ 。隨後在 $50\pm 5^\circ\text{C}$ 下攪拌混合物1小時。在加熱約20分鐘之後反應物變成澄清溶液，且隨後出現固體沈澱物。一次性添加乙腈(474 g)。一次性添加化合物**2-40** (40 g，93.44 mmol，1.0 eq.)且在 $50\pm 5^\circ\text{C}$ 下保持12至16小時。TLC顯示反應完成。將反應物冷卻至 $0\pm 5^\circ\text{C}$ 。在 $5\pm 5^\circ\text{C}$ 下將鹽酸(36%，18.864 g)逐滴添加至反應物中以調節pH=5至6。再攪拌混合物30分鐘。經由矽藻土墊過濾懸浮液。用乙腈(63.2 g)洗滌濾餅兩次且合併濾液。在 $50\pm 5^\circ\text{C}$ 下將濾液真空(-0.1 MPa)濃縮至約20至30 ml溶劑。添加庚烷(278 g)以進一步濃縮且在該條件下將混合物濃縮至約20至30 ml溶劑。隨後在 $30\pm 5^\circ\text{C}$ 下添加混合溶劑(EA (360.8 g)：庚烷(55.6 g)=1:5)。將矽膠(200至300目，40 g)添加至溶液中且在 $30\pm 5^\circ\text{C}$ 下攪拌1小時並過濾混合物。濾餅用混合溶劑(EA (180.4 g)：庚烷(27.8 g)=1:5)洗滌3次。合併濾液且在 $50\pm 5^\circ\text{C}$ 下真空濃縮，得到黃色泡沫固體(40 g)。

【0293】 步驟7及8：化合物2-44之製備：將來自最後步驟之粗化合物**2-42** (40 g，77.5 mmol，1.0 eq.)添加至具有溫度計之500 ml三頸玻璃瓶中。在 15°C 下添加THF (178 g)且攪拌溶液直至該物質溶解形成均質溶液。一次性添加甲胺水溶液(按25%含量計算，28.9 g，232.6 mmol，3.0

eq.)，且在添加之後，使反應系統之內部溫度降低至約5℃。將反應系統加熱至30±5℃並在攪拌下、在30±5℃下保持約16小時，此時TLC指示完成(在UV 254下，DCM:MeOH=20:1)。將反應物真空(-0.1 MPa)濃縮至較小體積(約50 ml)。添加乙酸乙酯(180 g)且藉由水泵在0.1 MPa下將混合物濃縮至較小體積(約50 ml)。添加乙酸乙酯(180 g)及水(100 g)，且攪拌混合物30分鐘。在靜置30分鐘之後，分離各相。將水(100 g)添加至上層有機相中且攪拌30分鐘。在靜置30分鐘之後，分離各相。將水(100 g)添加至上層有機相中且攪拌30分鐘。在靜置30分鐘之後，分離各相。真空濃縮上層有機相直至無液體自冷凝器流出，獲得呈泡沫固體狀之化合物**2-43**，其直接用於下一步驟。

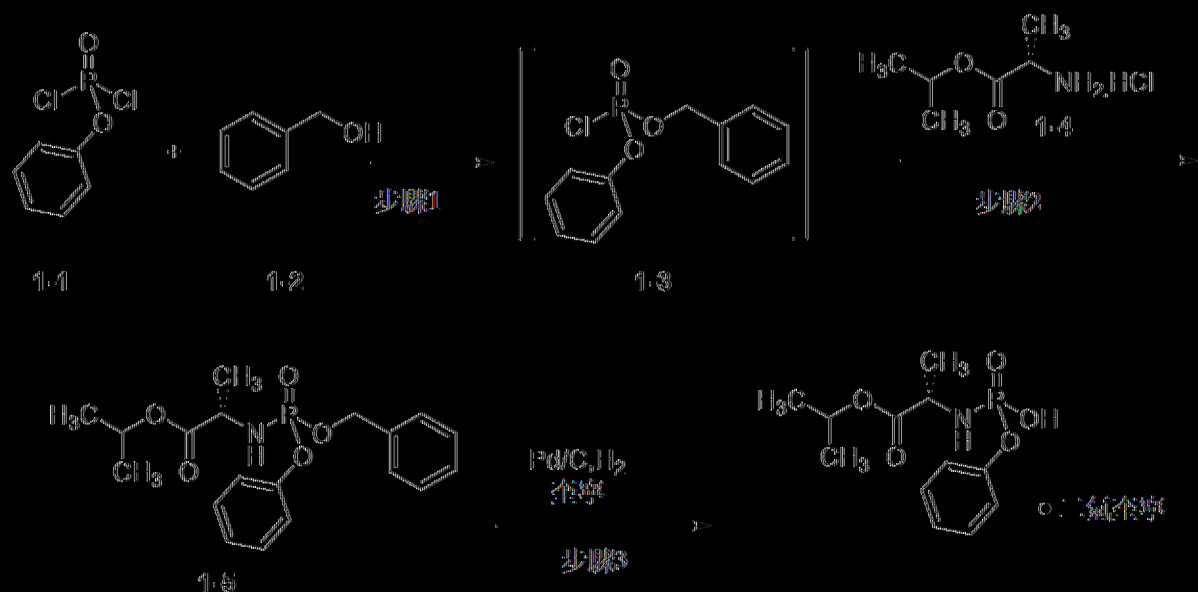
【0294】將粗化合物**2-43**溶解於甲醇中。一次性添加HCl/MeOH溶液(2 mol/L，116.3 g，232.6 mmol.，3.0 eq.)。將混合物加熱至回流，且在回流下攪拌15至20分鐘之後出現固體沈澱物。將混合物在回流下保持約2小時，此時TLC指示完成(在UV 254下，DCM:MeOH=20:1)。將反應物冷卻至15℃且在15℃下攪拌2小時。過濾固體且用少量甲醇(9.6 g)洗滌，得到粗製濕產物。向濕產物中添加乙醇(96 g)且將混合物加熱至回流後保持約3小時。隨後將反應物冷卻至15℃且攪拌約2至3小時。過濾反應物且用少量乙醇(9.6 g)洗滌，得到濕產物。將濕濾餅在空氣烘箱中以60℃乾燥16小時，藉由2個步驟得到產率為77%之呈灰白色固體狀之化合物**2-44** (22.9 g)。

【0295】步驟9：化合物**2**之製備：向化合物**2-44** (3.0 g，7.79 mmol.，1.0 eq.)中添加2-甲基四氫呋喃(25.68 g)。接著一次性添加NaHCO₃固體(1.64 g，1848 mmol.，2.5 eq.)，隨後添加水(3 g)。將混合物

加熱至 $30\pm5^{\circ}\text{C}$ 且攪拌30分鐘，隨後添加 Na_2SO_4 (3 g)且攪拌反應物30分鐘。過濾混合物且用少量2-甲基四氫呋喃(2.6 g)洗滌濾餅。分離濾液之各相。將上層有機相在減壓下濃縮至乾燥，獲得產率為95%之呈白色固體狀之化合物2。

[(0296)]

部分B. (羧基(苯氧基)磷酰基)-L-丙氨酸異丙酯之二氫奎寧鹽之合成：

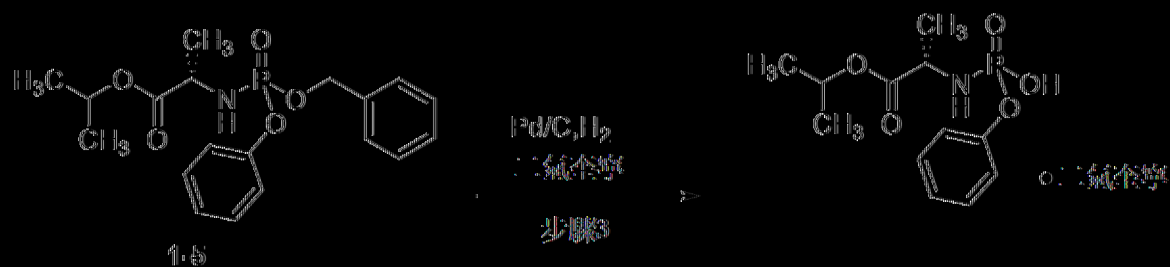


[(0297)] 步驟1及步驟2：裝配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之50 L四頸玻璃反應器。向反應器中饋入乙酸異丙酯(25 Kg)且將反應溶液溫度保持在 10°C 以下。將二氯磷酸苯酯(化合物1.1, 3.5 Kg, 16.6 mol, 1.0 eq.)饋入反應器中，得到澄清溶液且將溶液冷卻至 $-10\pm5^{\circ}\text{C}$ 。隨後在氮氣氛圍下，在2小時內，在 $-10\pm5^{\circ}\text{C}$ 下添加苯甲醇(化合物1.2, 1.89 Kg, 17.43 mol, 1.05 eq.)、三乙胺(2.01 Kg, 19.9 mol, 1.2 eq.)及乙酸異丙酯(3.1 Kg)之溶液。在 $-10\pm5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物1.5小時，此時TLC($\text{EtOAc}:\text{PE}$ 1:2, UV254)顯示完成。將L-丙氨酸異丙酯鹽酸鹽(化合物1.4, 2.78 Kg, 16.6 mol, 1.0 eq.)饋入反應器中。隨後，在氮氣保護下，在 $-10\pm5^{\circ}\text{C}$ 下添加三乙胺(3.5 Kg, 34.9 mol, 2.1 eq.)及乙酸異丙酯(155 Kg)

之溶液約2小時。在 $-10\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物約1至2小時，此時TLC (EtOAc:PE=1:2，UV254)顯示完成。過濾反應混合物，且用乙酸異丙酯(2.0 Kg)洗滌濾餅。用低於 10°C 之水(15 Kg)洗滌濾液。用低於 10°C 之鹽酸鹽(1 N，15 Kg)洗滌分離之有機相。用低於 10°C 之碳酸氫鈉飽和水溶液(15 Kg)洗滌分離之有機相。用低於 10°C 之水(15 Kg)洗滌分離之有機相。將木炭(350 Kg)添加至分離之有機相中。在 25°C 至 30°C 下攪拌2小時後，過濾混合物，且用乙酸異丙酯(2.0 Kg)洗滌濾餅。在小於0.09 MPa之真空下以 40 至 50°C 濃縮經合併之濾液，得到粗產物化合物**1-5** (6.19 kg；淺黃色油狀物；產率：99% mol/mol；HPLC純度：90面積%)。

【0298】 步驟3：將裝配有機械攪拌器及溫度計之20 L三頸玻璃燒瓶饋入具有化合物**1-5**之反應器中。將異丙醇(8 Kg)饋入反應器中。將奎寧(2 Kg，6.17 mol，1.0 eq.)添加至反應器中，得到澄清溶液。將5%濕Pd/C(以KF計為65%水，300 Kg)饋入反應器中。在 20 至 25°C 下，以1 atm之氫氣進行氫化48至50小時，此時TLC顯示奎寧完全耗盡。經由布赫納漏斗過濾混合物。在小於0.09 Mpa之真空下以 50 至 60°C 將濾液濃縮至乾燥，得到粗產物且添加庚烷(5 Kg)。在小於0.09 Mpa之真空下以 40 至 45°C 濃縮混合物，且隨後藉由添加新的庚烷(5 Kg)再次重複此步驟。添加庚烷(10 Kg)且在 15 至 25°C 下攪拌混合物2至3小時。過濾混合物，得到二氫奎寧之粗產物，隨後在 45°C 下真空乾燥16小時，得到1.86 Kg之二氫奎寧(灰白色固體；產率：93% mol/mol；HPLC純度：99.4面積%)。

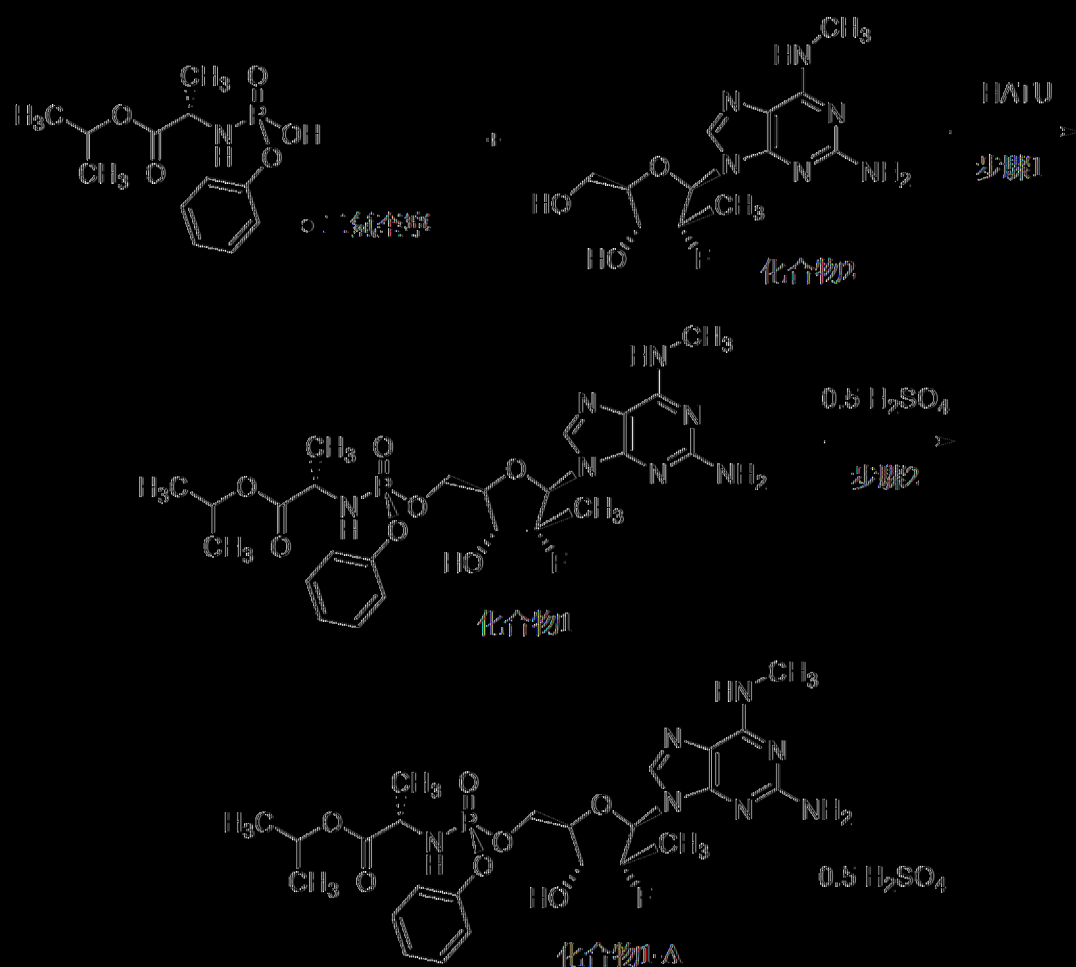
【0299】 在替代性步驟3中，在氫化步驟期間添加二氫奎寧：



[(0300)] 將異丙醇(175 g)饋入500 ml三頸玻璃燒瓶中且將化合物1-b (35 g)及二氫奎寧(27.2 g, 0.084 mol, 1.0 eq.)添加至其中且得到澄清溶液。將5%濕Pd/C (5 g, 以K10計為60%水)饋入溶液中。在20至25℃下進行氫化20至24小時,此時HPLC顯示完成。經由布赫納漏斗過濾混合物。隨後添加木炭(2 g)。在25至30℃下攪拌2小時後,過濾混合物,且用異丙醇洗滌濾餅。在小於0.09 Mpa之真空下以50至60℃將濾液濃縮至乾燥,得到粗產物且添加甲基三級丁基醚(100 g)。在小於0.09 Mpa之真空下以40至45℃濃縮混合物,且隨後再次重複此步驟。添加甲基三級丁基醚(120 g)且在50℃下攪拌混合物1小時,且隨後在0至5℃下攪拌1小時。過濾混合物,得到(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之粗二氫奎寧鹽。隨後添加乙腈(100 g)且將混合物加熱至回流,得到澄清溶液。接著將溶液冷卻至0至10℃且在此溫度下攪拌3小時。過濾沈澱固體,用冷乙腈(10 g)洗滌,且隨後在45℃下非真空乾燥16小時,得到37 g (羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽(灰白色固體;兩個步驟之產率: 65% mol/mol; HPLC純度: 97.5面積%)。

[(0301)]

部分C: 化合物1及化合物1-A之合成:



〔0302〕 步驟1：化合物1之製備：裝配有機械攪拌器及溫度計之3 L三頸玻璃燒瓶。將二氯甲烷(2100 g)饋入反應器中。向反應器中饋入(經基(苯氧基)磷鹼基)-L-丙胺酸異丙酯之2-氟奎寧鹽(295 g, 0.480 mol, 1.5 eq.)、化合物2 (100 g, 0.320 mol, 1.0 eq.)、DIPEA (41.5 g, 0.320 mol, 1.0 eq.)及HATU (182.5 g, 0.480 mol, 1.5 eq.)，得到黏濁溶液。將混合物加熱至40℃且攪拌18至20小時，此時TLC (EtOAc:MeOH=15:1)及HPLC顯示化合物2已完全耗盡。使反應混合物冷卻至0至10℃。在0至10℃下緩慢添加鹽酸(6 N, 400 g, 2.40 mol, 7.5 eq.)，且大部分2-氟奎寧鹽酸鹽沈澱。過濾沈澱固體且用HCl (2 N, 500 g)、5%碳酸氫鈉水溶液(500 g)及水(500 g)洗滌。在小於0.09 Mpa之真空下以40至45℃濃縮分離之有機相，得到黃色油狀物。添加乙酸異丙酯(360 g)及水(5000 g)以溶

解以上油狀物。添加HCl (2 N)以調節pH=4，以形成鹽。在靜置10分鐘之後，各相充分分離，多種雜質進入上層有機相，且**化合物1**之鹽酸鹽留在下層水相中。隨後用碳酸氫鈉將水相調節至pH=8，且用二氯甲烷洗滌，以將**化合物1**萃取至有機相。用水洗滌合併之有機相且添加木炭(10 g)。在25至30℃下攪拌2小時之後，過濾混合物，且用二氯甲烷(15 g)洗滌濾餅。藉由在小於0.09 Mpa之真空下以30至50℃濃縮來移除二氯甲烷。添加乙酸異丙酯(180 g)以再次濃縮，得到黃色油狀產物。添加乙酸異丙酯(540 g)。將混合物加熱至50℃，得到澄清溶液。在室溫下攪拌2小時之後，過濾沈澱物，得到粗**化合物1**之灰白色固體。將粗**化合物1**及乙酸異丙酯(540 g)加熱至約50℃，得到溶液，冷卻至20至25℃且攪拌2小時。過濾沈澱固體，用乙酸異丙酯(45 g)洗滌，且在45至50℃下非真空乾燥16小時，得到112.5 g **化合物1**。(產率：60.5% mol/mol；HPLC純度：99.1面積%)。

【0303】 步驟2：化合物1-A之製備：在攪拌下，在20至25℃下向玻璃燒瓶中饋入丙酮(1000 g)，且添加**化合物1** (100 g，0.172 mol.)，形成澄清溶液。將濃硫酸(98%，8 g，0.082 mol.，0.475 eq.)緩慢添加至溶液中，同時內部溫度保持在20至25℃。添加時間不少於60分鐘。使懸浮液在20至25℃之內部溫度下老化30分鐘。在40至45℃之內部溫度下、在攪拌下加熱懸浮液16小時。在2小時內將懸浮液冷卻至20至25℃之內部溫度，且隨後老化不少於2小時。經由真空過濾來過濾固體且在環境溫度下用適量丙酮(50 g)洗滌濕濾餅。將產物在40℃±5℃下真空乾燥不少於5小時，隨後在55℃±5℃下進一步真空乾燥不少於17小時，且獲得產率為88%之**化合物1-A**。

【0304】**實例13：化合物1、化合物1-A及化合物2之替代大規模製造：**

以下詳述用於製備化合物1、化合物1-A及化合物2之替代性方法。此方法在步驟1中使用DCM及正庚烷使化合物2-42結晶。此允許更好地控制後續步驟之起始物質中之雜質。起始物質化合物2-42之純度增加亦減少步驟2中產生之副產物之數量。經由使所產生的副產物減少，步驟2中所產生之較簡單產物混合物可未經進一步純化即用於步驟3中。在整體去除保護基Boc之後，在步驟2後形成之粗反應混合物集中於單一目標化合物2。利用鹼性條件而非更常見之酸性條件脫除保護基Boc基團意謂後續添加游離鹼步驟並非必需的，與實例12中之方法相反。化合物2之游離鹼結晶產生之物質準備用於與胺基磷酸酯偶合。

【0305】 替代方法亦以不同方式製備(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽。二氫奎寧鹼係在單獨反應中由奎寧之半硫酸鹽製備而非經由胺基磷酸酯之脫苯甲基化在原位製備。經分離之反應物使得(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之最終二氫奎寧鹽純度得到更好的控制。

【0306】 亦發現，使用COMU作為HATU之替代活化劑，化合物2與(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽之間的偶合反應在較低反應溫度下得到較高非對映立體選擇性。此有助於提供較高產率之化合物1，同時亦減少反應時間。

【0307】**部分A：化合物2之合成**

使用實例12中所描述之相同條件進行中間化合物2-40之合成。

[(0308)]

步驟1：化合物2.42之製備

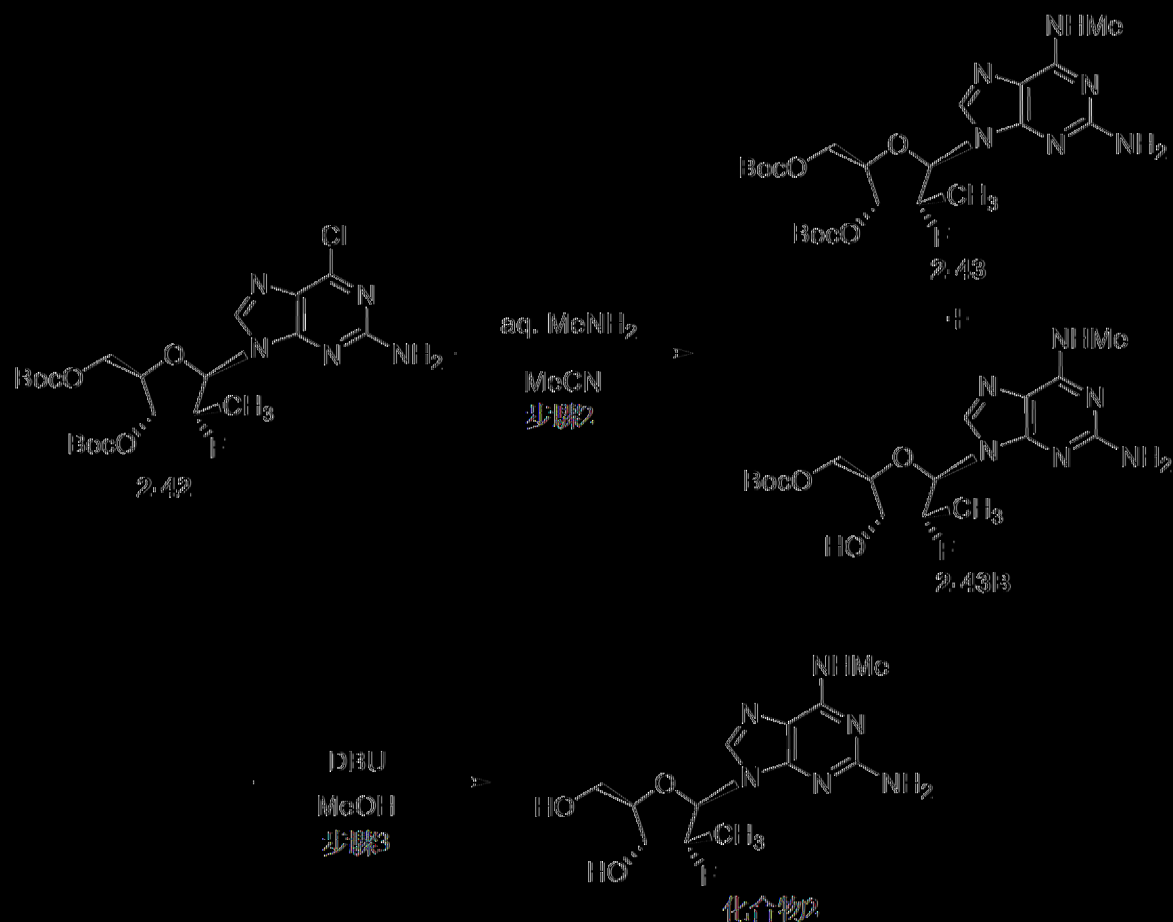


[(0309)] 在25°C下向裝配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之5 L 3頸玻璃反應器中饋入三級丁醇(10 vol)，接著饋入三級丁醇鉀(3 eq)。攪拌混合物15分鐘，得到接近澄清的溶液，其中由於放熱的溶解過程，溫度上升至35°C。一次性添加2-氨基-6-氯嘌呤化合物2.41 (3.1 eq)，得到懸浮液。混合物在30分鐘之時段內加熱至52.5°C $\pm$ 2.5°C且在該溫度下攪拌1小時，獲得黏稠懸浮液。一次性饋入乙腈(15.0 vol)，接著一次性饋入化合物2.40 (1.0 eq)且在52.5°C $\pm$ 2.5°C下攪拌16小時。在反應完成後，使混合物冷卻至5°C $\pm$ 5°C，且在攪拌下饋入水(8 vol)，獲得澄清溶液，隨後添加甲苯(8 vol)且攪拌2至3分鐘。當層沈澱時，分離上層有機相，用水(8 vol)洗滌，且在55°C $\pm$ 5°C下真空濃縮。將殘餘物進一步合併且在55°C $\pm$ 5°C下與甲苯(2 $\times$ 2 vol)一起真空濃縮，隨後在20°C $\pm$ 5°C下與CH₂Cl₂ (5 vol)混合，得到輕懸浮液。饋入矽膠(200至300目，0.3 wt)，攪拌30分鐘，且經由短矽膠墊(200至300目，0.7 wt，8 cm直徑及12 cm高)過濾。用CH₂Cl₂ (6 $\times$ 1.0 vol)洗滌濕二氧化矽墊。在55°C下在50分鐘之時段內真空濃縮經合併之濾液，得到油性固體，其藉由自CH₂Cl₂ (1.5 vol)及正庚烷(8 vol)再結晶而進一步純化。經由布赫納漏斗過濾來收集固體，且在60°C $\pm$ 5°C下在熱空氣中乾燥16小時，得到產率為59% (mol)及99.5% a/a HPLC純度的化合物

2.42。

[(0310)]

步驟2及步驟3：化合物2.43之製備及將其導入化合物2中



[(0311)] 此處，進一步開發實例12之程序以獲得呈可結晶固體狀之化合物2.42及化合物2.43兩者，其藉由產物分離及純化而在此等步驟中實現較佳雜質控制。然而，決定僅化合物2.42作為結晶中間物分離，而自化合物2.42獲得之濃縮化合物2.43不經分離即用於下一步驟。以此方式，避免因雜質化合物2.43B存在而引起的問題。另外，藉由在30℃至40℃下使用ACN (10 vol)中之甲胺水溶液(28% w/w, 3 eq)來建立用於步驟2的較佳條件，以用於反應且用甲苯處理。因此，粗化合物2.43之品質得到極大改善，使得其可直接用於步驟3中。

[(0312)] 在20℃至5℃下向裝配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之

2 L 3頸玻璃反應器中依序饋入化合物2-42 (300 g, 1.0 eq)及乙腈(1500 mL, 5 vol), 且在25°C下1次性添加甲胺水溶液(按28% wt計算, 3.0 eq)。在添加之後, 反應系統之內部溫度降低至約20°C。將反應系統加熱至35°C±5°C並保持在此溫度下並攪拌約16小時(隔夜)。首先藉由TLC監測反應, 其顯示反應完成。HPLC顯示95.9% a/a之化合物2-43及3.6% a/a之化合物2-43B。在45°C至50°C下, 將反應混合物真空(0.1 MPa)濃縮至約1.5 vol (450 mL)。在20°C±5°C下添加甲苯(1500 mL, 5 vol)及水(600 mL, 2 vol), 且攪拌混合物30分鐘。在靜置30分鐘之後, 分離各相。在20°C±5°C下將水(600 mL, 2 vol)添加至有機層中並攪拌30分鐘。在靜置30分鐘之後, 分離各層。將此操作(亦即, 水(600 mL, 2 vol), 接著層分離)再重複1次。將上層有機相真空濃縮至約2 vol (600 mL)。添加甲醇(600 mL, 2 vol)且真空濃縮至約2 vol。所得混合物直接用於下一步驟。

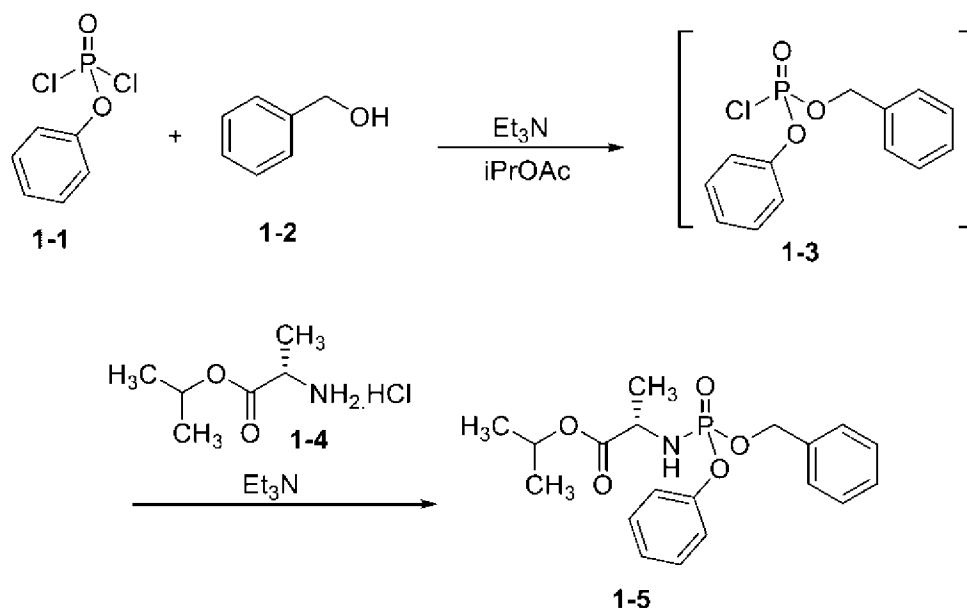
【0313】 在20°C±5°C下將甲醇(1500 mL, 5 vol)添加至以上化合物2-43溶液中。在20°C±5°C下1次性添加DBU (8.85 g, 0.1 q), 且將混合物加熱至60°C至70°C且在回流下攪拌隔夜。TLC顯示反應完成, 且HPLC分析顯示99.5% a/a之化合物2。經由加料漏斗在30分鐘之時段內添加乙腈(1800 mL, 6 vol), 且在大氣壓下將混合物濃縮至約2 vol (600 mL)。此時, 餾出物溫度達到80°C。經由加料漏斗經10分鐘添加第二份乙腈(900 mL, 3 vol)且在大氣壓下將混合物濃縮至約3 vol (900 mL), 此時餾出物溫度達到82°C。在80°C±5°C下攪拌混合物約1小時, 隨後在2小時之時段內以約每30分鐘15°C的冷卻速率緩慢冷卻至20°C至25°C。其在1小時之時段內進一步冷卻至5°C±5°C且在5°C±5°C下攪拌1小時。藉由過濾收集固體, 且用乙腈沖洗濾餅, 得到濕產物。濕濾餅在55°C至60°C下真空乾燥

16小時，得到呈灰白色固體狀之化合物2 (164.9 g)，產率為90.8%，純度為99.8% a/a。研磨分離之固體，且隨後用於步驟7中。

【0314】

部分B：(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽之合成

步驟4：化合物1-5之製備

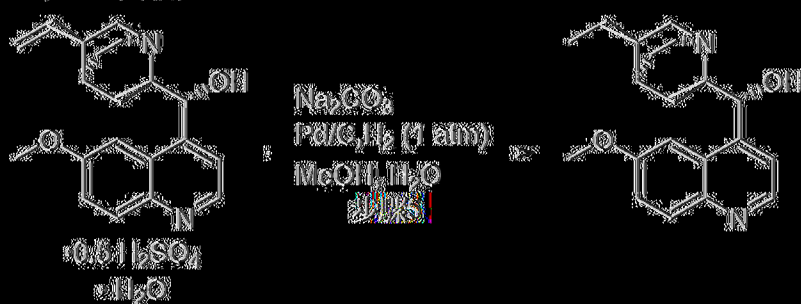


【0315】 向裝配有機械攪拌器、加料漏斗及溫度計之50 L 4頸玻璃反應器中饋入乙酸異丙酯(10.3 vol)。將溶液溫度保持在低於10℃，將二氯磷酸苯酯(3.5 kg，1.0 eq)饋入反應器中且攪拌，得到澄清溶液。將溶液冷卻至-10℃±5℃，且在氮氣保護下、在2小時之時段內添加苯甲醇(1.05 eq)及三乙胺(1.2 eq)於乙酸異丙酯(1.0 vol)中之溶液。在-10℃±5℃下攪拌混合物1.5小時。當IPC顯示苯甲醇完全耗盡時，將L-丙胺酸異丙酯鹽酸鹽(1.0 eq)饋入反應器中。接著在氮氣保護下，在-10℃±5℃下，在約2小時之時段內饋入額外三乙胺(2.1 eq)於乙酸異丙酯(1.0 vol)中之溶液。在-10℃±5℃下繼續再攪拌1至2小時，且藉由IPC監測反應進程。當中間化合物1-3完全耗盡時，過濾反應混合物，且用乙酸異丙酯(0.66 vol)洗滌濾餅。在低於10℃下冷卻濾液且在低於10℃下依次用水(4.3 vol)、鹽酸

水溶液(1 N, 4.3 vol)、飽和碳酸氫鈉水溶液(4.3 vol)及水(4.3 vol)洗滌。接著在25℃至30℃下與木炭(10% w1)一起攪拌2小時且過濾。濾餅用乙酸異丙酯(0.66 vol)洗滌，且經合併之濾液在小於0.09 MPa之真空下以40℃至50℃濃縮，得到呈淺黃色油狀之粗產物化合物1.5 (6.19 kg)，產率為99%，HPLC純度為90% a/a。產物直接用於步驟6中。

[(0316)]

步驟5：二氫奎寧之製備



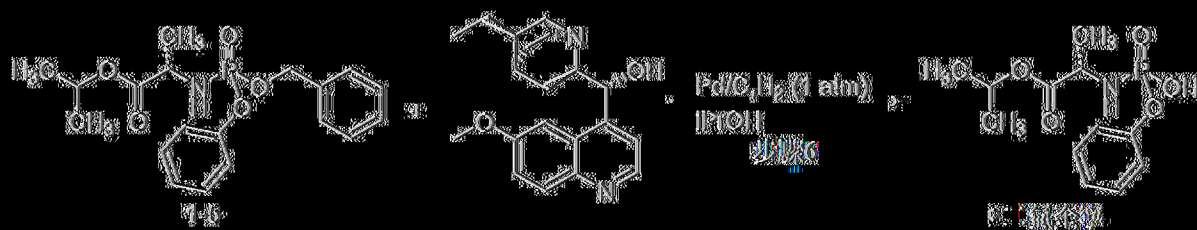
[(0317)] 向裝配有機械攪拌器、另一漏斗、冷凝器及溫度計之1 L 3頸玻璃燒瓶中饋入甲醇(6 vol)及水(1 vol)且攪拌。將單水合奎寧半硫酸鹽(100 g, 1 eq)及 Na_2CO_3 (15 g, 0.55 eq)饋入反應器中。將混合物加熱至50℃至60℃且在50℃至60℃下攪拌4至5小時。隨後，熱過濾混合物且用甲醇(0.6 vol)洗滌。將濾液饋入1 L單頸玻璃燒瓶中，且饋入5%濕Pd/C (以KH計65%水，12%濕w1)。在1 atm之氫氣下以20℃至25℃進行氫化10至15小時。當IPC顯示奎寧完全耗盡時，經由布赫納漏斗過濾混合物，且用甲醇(0.6 vol)沖洗濾餅。在小於0.09 MPa之真空下以50℃至60℃濃縮濾液，得到呈油與水之混合物形式之粗產物。將粗產物饋入5%氯化鈉水溶液(2 vol)及DCM (5 vol)中且在20℃至30℃下攪拌20分鐘。沈降15分鐘後，分離各相，且用額外DCM (1 vol)萃取上層水相。合併有機相且在45℃±5℃下真空(小於0.07 MPa)濃縮至原始體積的四分之一，隨後緩慢饋入正庚烷(3 vol)。隨後在45℃±5℃下將混合物真空(小於0.07 MPa)濃縮至一

第 143 頁(發明說明書)

半體積。物質在濃縮期間開始沈澱，且緩慢饋入正庚烷(3 vol)且在0℃至10℃下攪拌5小時。藉由過濾收集固體且用正庚烷(1 vol)洗滌，得到濕濾餅，將其在45℃至5℃下真空乾燥16小時，得到二氫奎寧(19 g)，產率為95%，HPLC純度為91.1% a/a。

[(0318)]

步驟6：(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽之製備



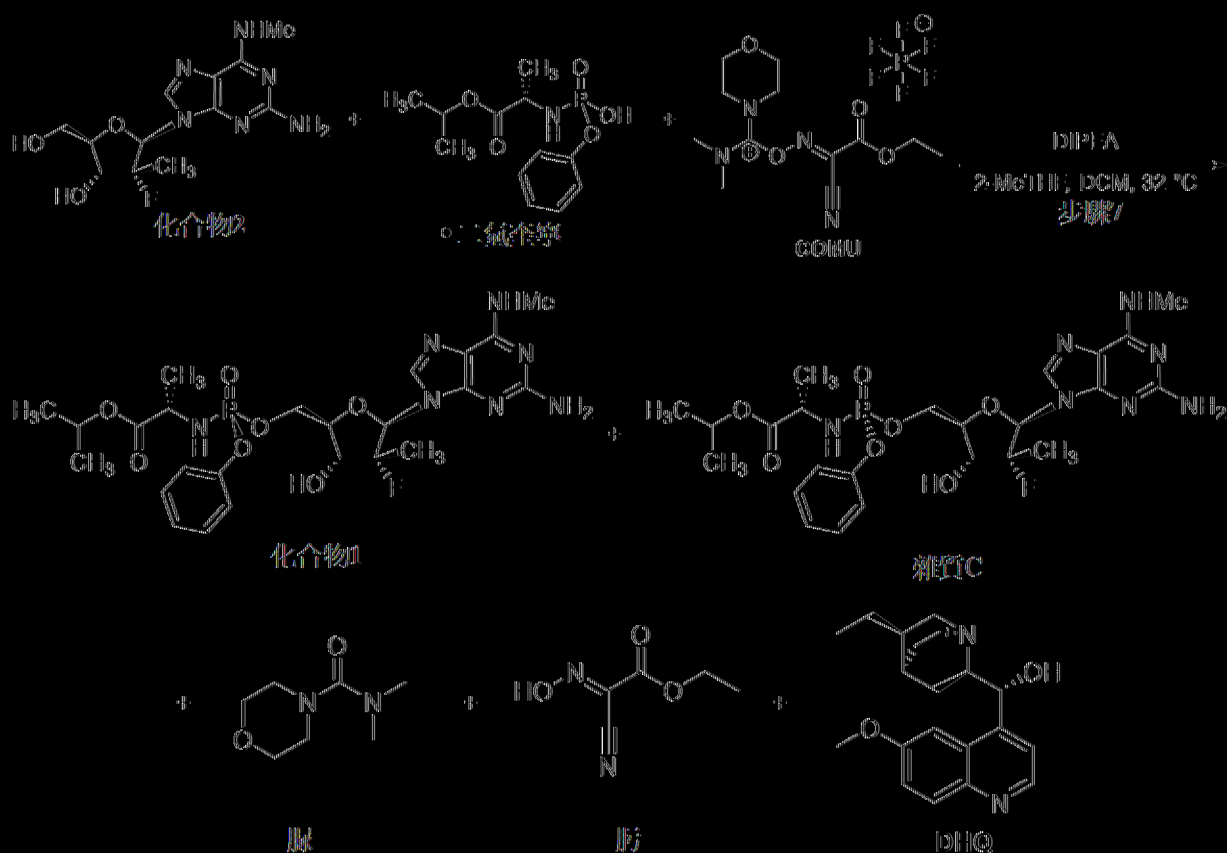
[(0319)] 向1000 mL 3頸玻璃燒瓶中饋入異丙醇(356 mL，5.5 vol)。添加化合物1-5 (64 g，1.0 eq)及二氫奎寧(50 g，0.9 eq)且攪拌，得到澄清溶液。向此溶液中饋入5%濕Pd/C (以KOH計60%水，5% w/w，乾基)，且在20℃至25℃下使用1 atm之氫氣進行氫解18至20小時。當HPLC-1顯示化合物1-5完全耗盡時，經由布赫納漏斗過濾混合物，且濾液在25℃至30℃下與用4.0 g木炭一起攪拌2小時。過濾混合物，且用異丙醇(50 mL，0.8 vol)洗滌濾餅。在小於0.09 MPa之真空下以50℃至60℃濃縮濾液，得到粗產物。添加乙酸異丙酯(230 mL，3.6 vol)，且在小於0.09 MPa之真空下以50℃至60℃再次濃縮混合物。用3.6 vol乙酸異丙酯再重複此步驟1次。向殘餘物中添加新的乙酸異丙酯(184 mL，2.9 vol)，且在80℃至90℃下攪拌混合物2至3小時，得到澄清溶液。隨後以20℃/1小時之冷卻速率將其冷卻至0℃至10℃且在此溫度下攪拌2至3小時。藉由過濾收集固體，用冷乙酸異丙酯(22 mL，0.3 vol)沖洗，得到(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之粗二氫奎寧鹽之濕濾餅(80 g)，將其分為2等份。

[(0320)] 第一份在50℃下真空乾燥18小時，得到36 g呈灰白色固體狀之(經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氯奎寧鹽，(經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之產率為76%，純度為95.85% a/a。將第二份與乙酸異丙酯(80 mL)混合且在80℃至90℃下攪拌2至3小時以完全溶解。隨後以20℃/1小時之冷卻速率將其冷卻至0℃至10℃且在此溫度下攪拌2至3小時。過濾沈澱固體，用冷乙酸異丙酯(11 mL)洗滌，且在50℃下非真空乾燥18至20小時，得到33.5 g呈白色固體狀之(經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氯奎寧鹽，(經基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之產率為71%，純度為98.65% a/a。

[(0321)]

部分C：化合物1及1A之合成

步驟1：化合物1之製備



[(0322)] 3 L 3頸玻璃燒瓶裝配有溫度計、加料漏斗及機械攪拌器。

第 145 頁(發明說明書)

在氮氣氛圍下、在20℃下將二氯甲烷(10 vol)、2-MeTHE (20 vol)、(羥基(苯氧基)磷醯基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽(1.75 eq)、化合物2 (60 g, 1.0 eq)及COMU (1.75 eq)饋入反應器中。將所得懸浮液加熱至約30℃，且在30℃±2.5℃下在3小時之時段內經由加料漏斗將DIPEA緩慢添加至反應混合物中。在30℃±2.5℃下攪拌反應混合物2小時且藉由IPC測試認為完成。混合物在1小時之時段內冷卻至0℃至10℃且用水(10 vol)洗滌。在1小時之時段內、在-5℃至0℃下、在攪拌下緩慢添加鹽酸水溶液(20% w/w，300 g，8.5 eq)，此時大部分二氫奎寧鹽酸鹽(DHQ.HCl)沈澱。藉由過濾移除鹽，且在0℃至10℃下，用HCl水溶液(7% w/w，180 g，2.0 eq)洗滌濾液，以移除任何殘餘DHQ、化合物2、DIPEA及脲副產物。隨後用5%碳酸氫鈉水溶液(3 x 1.9 eq)洗滌，移除脲副產物，接著用水(2 x 10 vol)洗滌。將木炭(10% w/w)添加至有機層中，在20℃至30℃下攪拌2小時，過濾，且用二氯甲烷(0.5 vol)洗滌濾餅。隨後在小於0.09 MPa之真空下以30℃至55℃濃縮濾液至約5 vol。將甲苯(600 mL，10 vol)添加至混合物中且再次在小於0.09 MPa之真空下以40℃至55℃濃縮至大約5 vol。將乙酸乙酯(120 mL，2 vol)及更多甲苯(180 mL，3 vol)添加至殘餘物中，且在攪拌下將混合物加熱至65℃至75℃，得到澄清溶液。其在攪拌下逐漸冷卻，首先在1小時之時段內冷卻至50℃，隨後在1小時之時段內冷卻至30℃，且最後在1小時之另一時段內冷卻至5℃。在5℃下再繼續攪拌4小時，接著藉由過濾收集固體，得到呈黃色固體狀之粗化合物1。

【0323】 將粗化合物1分為2等份。第1份藉由自乙酸乙酯/甲苯(1:1 v/v，5.0 vol)及乙酸乙酯(5.0 vol)連續再結晶2次進一步純化，而第2份藉由自乙酸乙酯(5.0 vol)各自連續再結晶2次加以純化。在各情況下，如藉

由HPLC所測定，得到純度大於99.6% a/a且異構體雜質C之純度小於0.20% a/a的化合物1。步驟7之莫耳產率為約55%。

[(0324)]

步驟8：化合物1-A之製備

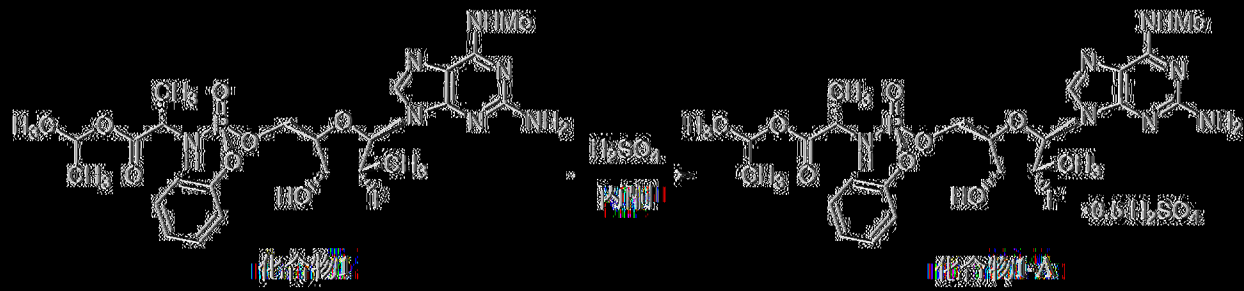


表1：用於步驟8之試劑的量

原料	量	Mol.	Eq.
丙酮(反應溶劑)	288 g	N/A	12. vol
化合物1	30 g(依據HPLC及滴定法分析，92% w/w)	0.0475 mol	1 eq
98% H ₂ SO ₄	2.25 g	0.0225 mol	0.475 eq
	2.37 g	0.0237 mol	0.500 eq
	2.61 g	0.0261 mol	0.550 eq
丙酮(洗滌)	24 g	N/A	1 vol

[(0325)] 在15℃至30℃之外部溫度下向裝配有機械攪拌器、加料漏

斗、冷凝器及溫度計之500 mL 4頸夾套燒瓶中饋入丙酮(12 vol)。向反應器中饋入化合物1 (30 g，依據HPLC及滴定法分析，92% w/w)且攪拌。將反應器溶液之溫度控制在20℃至25℃。目視檢查確認反應物為澄清溶液。在2小時之時段內將濃硫酸(3次獨立實驗的用量如以上物質表中所指示變化，每次使用30 g化合物1)緩慢添加至反應器中，同時將內部溫度保持在20℃至25℃。在20℃至25℃之相同內部溫度下攪拌懸浮液30分鐘，接著加熱40℃至50℃且在此溫度下攪拌16小時。其在4小時之時段內冷卻至20℃至25℃之內部溫度且攪拌至少2小時。藉由過濾收集固體，且濕濾餅在15℃至20℃下用丙酮(1 vol)洗滌。在空氣烘箱中以40℃±5℃乾燥產

物至少2小時，隨後在空氣烘箱中以55℃±5℃進一步乾燥約18小時。藉由
此程序用3種不同當量之硫酸獲得的三批化合物1-A的純度依據HPLC為
>99.95% a/a。此等批料之產率及分析資料之概述呈現於表2中。

表2：得自步驟8之化合物1-A之產率及分析資料

屬性	化合物1-A (0.475 eq 之H ₂ SO ₄) (實驗1)	化合物1-A (0.500 eq 之H ₂ SO ₄) (實驗2)	化合物1-A (0.550 eq 之H ₂ SO ₄) (實驗3)
產率(莫耳)	91.9%	96.6%	90.2%
形態	具有結塊之白色粉末	具有結塊之白色粉末	具有結塊之白色粉末
相關物質 依據HPLC			
個別雜質，a/a	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
總雜質，a/a	< 0.05%	< 0.05%	< 0.05%
硫酸鹽，w/w (滴定法，基於無水)	7.8%	7.8%	7.8%
含水量(KF，w/w)	0.41%	0.36%	0.44%
依據GC之殘餘溶劑			
丙酮，w/w	14 ppm	13 ppm	16 ppm
容積密度	0.31 g/mL	0.30 g/mL	0.23 g/mL
敲緊密度	0.44 g/mL	0.42 g/mL	0.34 g/mL
粒度	DV (10) = 1.36 μm DV (50) = 22.6 μm DV (90) = 319 μm	DV (10) = 1.20 μm DV (50) = 12.0 μm DV (90) = 304 μm	DV (10) = 1.05 μm DV (50) = 4.94 μm DV (90) = 252 μm

【0326】

實例14：所選化合物1-A樣本之XPRD資料

表3：化合物1-A之XPRD條件及資料(實驗1)

掃描: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=536									
峰值：47-pts/拋物線濾波器，臨限值=1.0，截止值=2.5%，BG=3/3.0，峰值-頂點=最高點									
注意：強度=計數值，2T(0)=0.0 (deg)，計算d-間距之波長=1.54056? (Cu/K-α1)									
#	2θ	d(?)	BG	高度	高度%	面積	面積%	FWHM	XS(?)
1	3.178	27.7806	99	163	51.1	5666	39.8	0.591	136
2	4.243	20.8064	140	122	38.2	6944	48.8	0.968	83
3	4.778	18.4797	134	174	54.5	7291	51.3	0.712	113
4	5.501	16.0518	125	71	22.3	1812	12.7	0.434	188
5	6.533	13.5184	102	42	13.2	191	1.3	0.073	>1000
6	8.243	10.7173	106	92	28.8	4143	29.1	0.766	105
7	9.179	9.6263	105	319	100.0	12252	86.2	0.653	124
8	11.098	7.9662	108	40	12.5	545	3.8	0.232	382

9	11.872	7.4482	132	40	12.5	1387	9.8	0.589	137
10	12.512	7.0688	146	42	13.2	1343	9.4	0.544	150
11	13.371	6.6165	169	25	7.8	1023	7.2	0.696	116
12	14.798	5.9813	177	95	29.8	4529	31.8	0.810	100
13	17.261	5.1330	213	103	32.3	3506	24.7	0.579	141
14	19.600	4.5254	230	102	32.0	11977	84.2	1.996	40
15	20.402	4.3494	226	146	45.8	14179	99.7	1.651	49
16	21.314	4.1653	229	125	39.2	14220	100.0	1.934	42
17	24.159	3.6808	212	46	14.4	4032	28.4	1.402	58
18	25.294	3.5181	184	110	34.5	7833	55.1	1.211	67

與表3之資料相關聯的繞射圖提供於圖1中

表4：化合物1-A之XPRD條件及資料(實驗2)

掃描: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=460									
峰值：47-pts/拋物線濾波器，臨限值=1.0，截止值=2.5%，BG=3/3.0，峰值-頂點=最高點									
注意：強度=計數值，2T(0)=0.0 (deg)，計算d-間距之波長=1.54056? (Cu/K-α1)									
#	2θ	d(?)	BG	高度	高度%	面積	面積%	FWHM	XS(?)
1	4.181	21.1178	116	110	35.5	2846	16.0	0.440	186
2	4.780	18.4703	107	131	42.3	7073	39.7	0.918	87
3	5.477	16.1227	97	87	28.1	2853	16.0	0.557	145
4	8.179	10.8008	95	81	26.1	3808	21.4	0.799	100
5	9.139	9.6689	94	310	100.0	13645	76.6	0.748	107
6	10.989	8.0448	100	54	17.4	513	2.9	0.162	629
7	12.420	7.1207	137	47	15.2	1432	8.0	0.518	157
8	13.382	6.6109	159	39	12.6	2333	13.1	1.017	79
9	13.543	6.5327	163	31	10.0	2370	13.3	1.300	62
10	14.762	5.9957	172	92	29.7	5678	31.9	1.049	77
11	16.980	5.2175	238	56	18.1	1065	6.0	0.304	279
12	19.659	4.5119	255	113	36.5	10826	60.8	1.629	50
13	20.379	4.3542	248	146	47.1	10714	60.2	1.248	65
14	21.245	4.1787	238	196	63.2	17809	100.0	1.545	52
15	22.081	4.0223	250	78	25.2	2844	16.0	0.620	132
16	23.867	3.7252	225	77	24.8	5916	33.2	1.306	62
17	24.282	3.6625	216	86	27.7	6744	37.9	1.333	61
18	25.318	3.5149	193	147	47.4	9878	55.5	1.142	72
19	33.858	2.6453	113	51	16.5	981	5.5	0.327	267

與表4之資料相關聯的繞射圖提供於圖2中

表5：化合物1-A之XPRD條件及資料(實驗3)

掃描: 2.0/50.0/0.02/5(deg/m), Cu(40kV,30mA), I(max)=532									
峰值：45-pts/拋物線濾波器，臨限值=1.0，截止值=2.5%，BG=3/3.0，峰值-頂點=最高點									
注意：強度=計數值，2T(0)=0.0 (deg)，計算d-間距之波長=1.54056? (Cu/K-α1)									
#	2θ	d(?)	BG	高度	高度%	面積	面積%	FWHM	XS(?)
1	4.103	21.5152	132	108	24.9	3954	24.9	0.622	129
2	4.759	18.5543	120	200	46.1	9265	58.4	0.788	102

3	5.497	16.0637	106	118	27.2	3932	24.8	0.566	143
4	8.223	10.7435	102	108	24.9	4502	28.4	0.709	114
5	9.140	9.6675	98	434	100.0	15283	96.4	0.599	135
6	10.983	8.0487	106	52	12.0	512	3.2	0.167	595
7	12.378	7.1447	141	55	12.7	1536	9.7	0.475	172
8	13.169	6.7174	155	41	9.4	2797	17.6	1.160	69
9	13.265	6.6691	158	62	14.3	2757	17.4	0.756	107
10	13.356	6.6237	161	45	10.4	2755	17.4	1.041	77
11	14.763	5.9954	203	71	16.4	1366	8.6	0.327	257
12	17.019	5.2054	225	119	27.4	3476	21.9	0.497	165
13	17.899	4.9514	230	70	16.1	3133	19.8	0.761	107
14	20.441	4.3411	234	190	43.8	15854	100.0	1.419	57
15	21.301	4.1677	235	163	37.6	11758	74.2	1.226	66
16	22.115	4.0162	246	74	17.1	2893	18.2	0.665	123
17	23.601	3.7666	224	72	16.6	5994	37.8	1.415	57
18	24.318	3.6572	208	102	23.5	9206	58.1	1.534	53
19	25.281	3.5200	190	156	35.9	11297	71.3	1.231	66
20	29.596	3.0158	126	40	9.2	1018	6.4	0.433	195
21	29.739	3.0016	125	29	6.7	1042	6.6	0.611	136
22	31.196	2.8647	118	26	6.0	586	3.7	0.383	223
23	33.864	2.6449	106	40	9.2	2260	14.3	0.961	87

與表5之資料相關聯的繞射圖提供於圖3中

【0327】

實例15：所選化合物1-A樣本之差示掃描熱量測定資料

得自實驗1之化合物1-A：

處理軟體：METTLER TOLEDO STARe 15.00

樣本：2.7560 mg得自實驗1之化合物1-A

樣本保持器：鋁標準物40 µL；重量：0；材料：鋁

方法：80-200 10K N2 50；dt 1.00 s；[1] 80.0..200.0℃，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min；同步實現

【0328】 DSC熱分析圖顯示在121.71℃處開始、在133.70℃處達到峰值且在141.02℃處結束之吸熱峰，其積分為-26.34 mJ。此樣本之熱分析圖展示於圖4中。

【0329】

得自實驗2之化合物1-A：

處理軟體：METTLER TOLEDO STARe 15.00

樣本：2.0660 mg得自實驗2之化合物1-A

樣本保持器：鋁標準物40 μ L；重量：0；材料：鋁

方法：80-200 10K N2 50；dt 1.00 s；[1] 80.0..200.0 $^{\circ}$ C，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min；同步實現

【0330】 DSC熱分析圖展示兩個吸熱峰。在122.35 $^{\circ}$ C處開始之第一峰在133.55 $^{\circ}$ C處達到峰值，且在140.41 $^{\circ}$ C處結束，積分為-14.97 mJ。在174.19 $^{\circ}$ C處開始之第二峰在174.57 $^{\circ}$ C處達到峰值，且在176.18 $^{\circ}$ C處結束，積分為-0.43 mJ。此樣本之熱分析圖展示於圖5中。

【0331】

得自實驗3之化合物1-A：

處理軟體：METTLER TOLEDO STARe 15.00

樣本：1.9360 mg得自實驗3之化合物1-A

樣本保持器：鋁標準物40 μ L；重量：0；材料：鋁

方法：80-200 10K N2 50；dt 1.00 s；[1] 80.0..200.0 $^{\circ}$ C，10.00 K/min，N2 50.0 ml/min；同步實現

【0332】 DSC熱分析圖顯示在129.41 $^{\circ}$ C處開始、在134.55 $^{\circ}$ C處達到峰值且在141.56 $^{\circ}$ C處結束之吸熱峰，其積分為-13.10 mJ。此樣本之熱分析圖展示於圖6中。

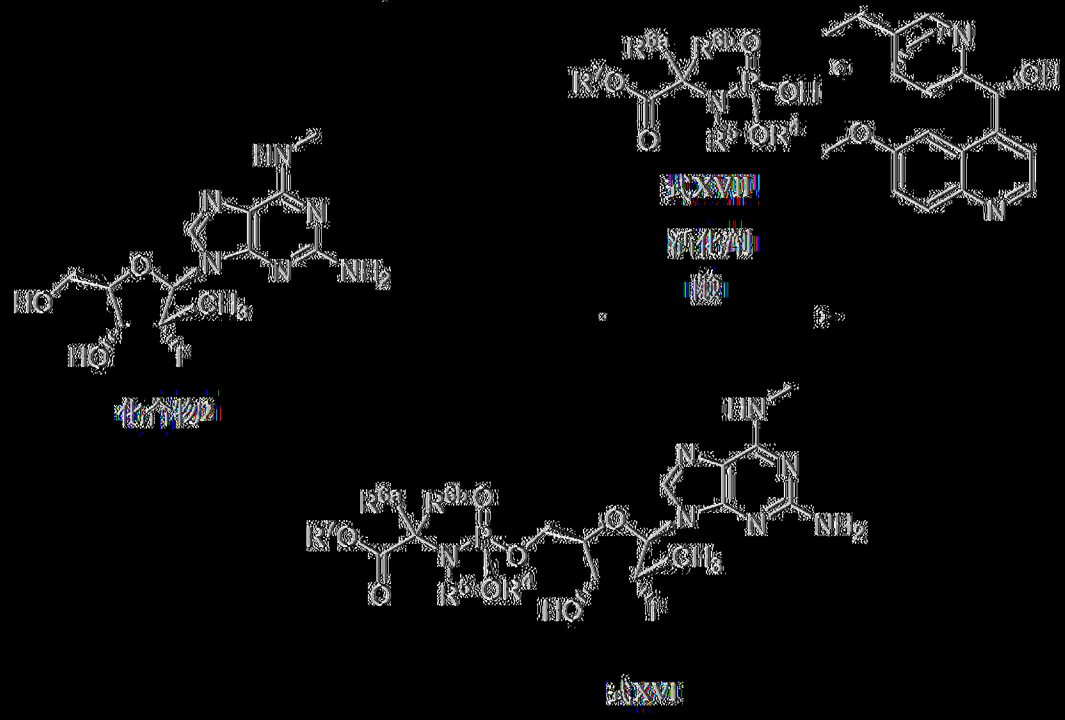
【0333】 本說明書已參考本發明之實施例描述。然而，一般技術者瞭解，可進行各種潤飾及變化而不背離如以下申請專利範圍中所述的本發明範疇。因此，本說明書應以說明性而非限制性意義來看待，且所有此類潤飾意欲包括在本發明之範疇內。

[(發明申請專利範圍)]

[(請求項1)]

一種用於製備式XVI之非對映異構性純S_p-胺基磷酸酯核苷酸的方法，其中該XVI化合物的純度大於約95%，該方法包含以下步驟：

(a) 使核苷化合物2與式XVII化合物之三氯奎寧鹽在活化劑及鹼存在下接觸，得到式XVI之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非對映異構體實質上多於R_p-非對映異構體：



(b) 進一步純化該式XVI之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，得到非對映異構性純度大於約95%之式XVI之非對映異構性純S_p-胺基磷酸酯核苷酸；

其中：

- R⁴為氫、C₁₋₆烷基、C₃₋₇環烷基或芳基；
- R⁵為氫或C₁₋₆烷基；
- R^{6a}及R^{6b}係獨立地選自氫、C₁₋₆烷基或C₃₋₇環烷基；及

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-7} 環烷基。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中 R^4 為芳基。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中 R^5 為氫。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中 R^{6a} 及 R^{6b} 中之至少一者為氫。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中 R^{6a} 及 R^{6b} 為氫及甲基。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中 R^7 為 C_{1-6} 烷基。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該活化劑係選自HOBt ((1-羥基苯并三唑)、PyBOP (六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(吡咯啉基)鎂)、HATU (六氟磷酸 O-(7- 氮雜 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四 甲 基 鎳 (uronium))、HBTU (六氟磷酸3-[雙(二甲胺基)甲鎗基]-3*H*-苯并三唑-1-氧化物)、HCTU (六氟磷酸2-(6- 氯 -1*H*- 苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四 甲 基 鎂)((2-(6-Chloro-1*H*-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethylaminium hexafluorophosphate))、COMU (六氟磷酸(1- 氰基-2- 乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽)，及TBTU (四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-1,1,3,3-四甲基鎳)。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該活化劑為HATU (六氟磷酸O-

(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基錄)。

【請求項9】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該活化劑為COMU (六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)二甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽)。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該鹼為 NR_3 且R在各情況下可獨立地選自H、烷基、芳基、雜芳基、烯基、炔基、苯甲基及烯丙基，其中至少一個R不為氫。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該鹼為DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)或 NEt_3 (三乙胺)。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該鹼為DIPEA (N,N-二異丙基乙胺)。

【請求項13】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該鹼為奎寧。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中步驟(a)係在極性非質子溶劑中進行。

【請求項15】

如請求項13之方法，其中該溶劑係選自二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯

(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亞砜(DMSO)、丙酮及N-甲基吡咯啉酮。

【請求項16】

如請求項1至13中任一項之方法，其中步驟(a)在選自二甲基甲醯胺(DMF)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙腈(MeCN)、二甲基亞砜(DMSO)、丙酮及N-甲基吡咯啉酮之溶劑混合物中進行。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中該溶劑混合物包含二氯甲烷(DCM)及2-甲基四氫呋喃(2-MeTHF)。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中在步驟(b)之前的 $S_p:R_p$ 非對映異構體比率大於約60:40。

【請求項19】

如請求項1至18中任一項之方法，其中在步驟(b)之前的 $S_p:R_p$ 非對映異構體比率大於約70:30。

【請求項20】

如請求項1至19中任一項之方法，其中在步驟(b)之前的 $S_p:R_p$ 非對映異構體比率大於約80:20。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中在步驟(b)之前的 $S_p:R_p$ 非對映異構體比率大於約90:10。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該式XVI化合物之純度大於約

98%。

【請求項23】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該式XVI化合物之純度大於約99%。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中步驟(b)之該純化為對式XVI之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸進行結晶，得到該式XVI之非對映異構性純S_p-胺基磷酸酯。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該結晶係在極性有機溶劑中進行。

【請求項26】

如請求項24或25之方法，其中該結晶在烷基酯中進行。

【請求項27】

如請求項24至26中任一項之方法，其中該結晶係在乙酸乙酯或乙酸異丙酯中進行。

【請求項28】

如請求項24之方法，其中該結晶在溶劑混合物中進行。

【請求項29】

如請求項24或28之方法，其中該結晶係在極性有機溶劑及芳族溶劑之混合物中進行。

【請求項30】

如請求項24、28或29中任一項之方法，其中該結晶係在乙酸乙酯及甲苯之混合物中進行。

[(請求項31)]

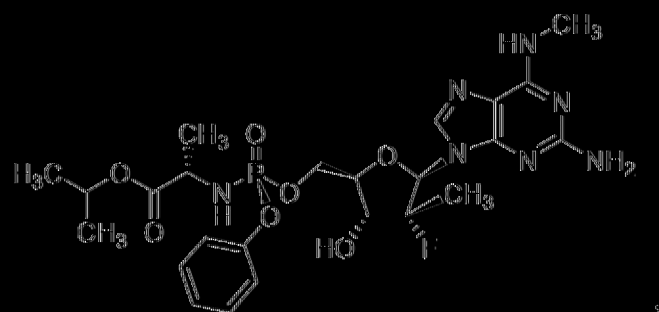
如請求項1至30中任一項之方法，其進一步包含步驟(c)，其中該式XVI化合物轉化為醫藥學上可接受之鹽。

[(請求項32)]

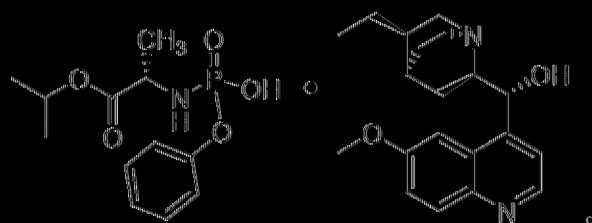
如請求項31之方法，其中該醫藥學上可接受之鹽為半硫酸鹽。

[(請求項33)]

如請求項1至32中任一項之方法，其中該式XVI化合物具有以下結構：



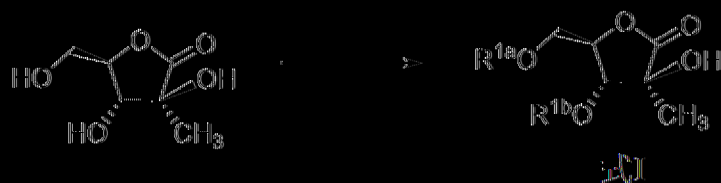
且該式XVII化合物具有以下結構：



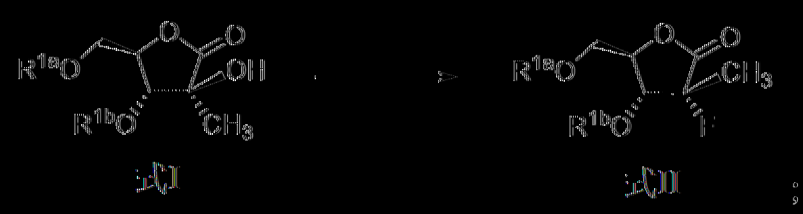
[(請求項34)]

一種用於製備化合物2之方法，其包含以下步驟：

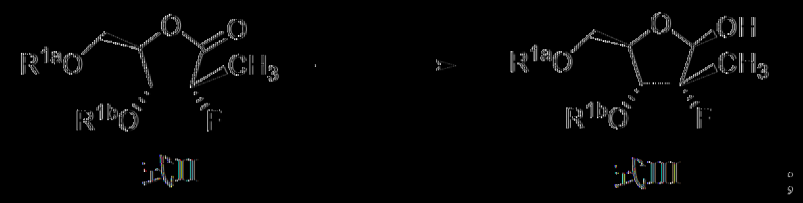
(a) 在5'及3'經基處保護(3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-二經基-5-(經甲基)-3-甲基-2-氣呋喃-2(3*H*)-酮，得到式I化合物：



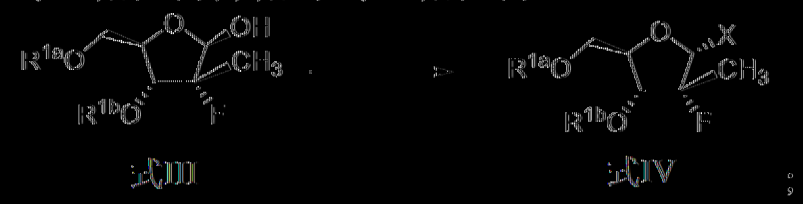
(b) 將該式I化合物轉化為式III化合物：



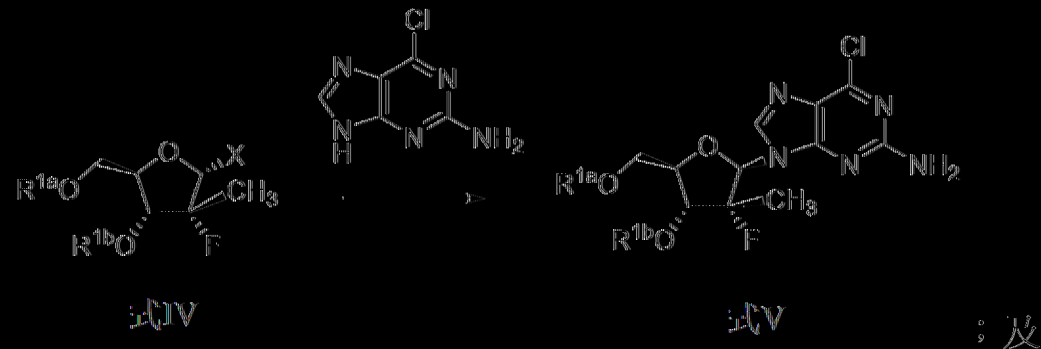
(c) 還原該式II化合物，得到式III化合物：



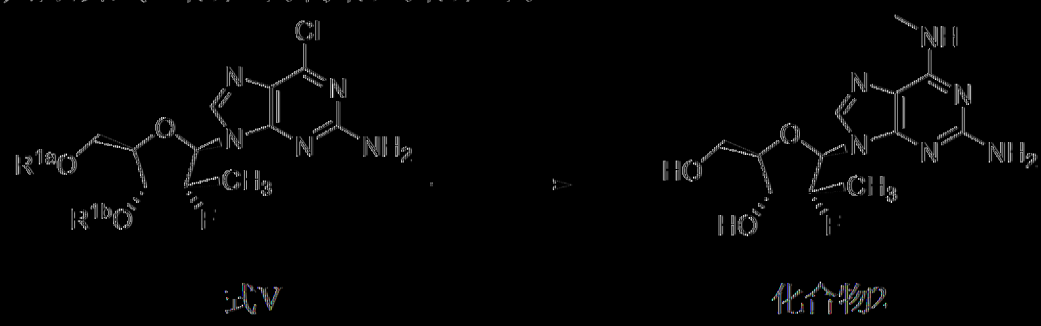
(d) 將該式III化合物轉化為式IV化合物：



(e) 經由2-氨基-6-氯嘌呤的親核取代，將該式IV化合物轉化為式V化合物：

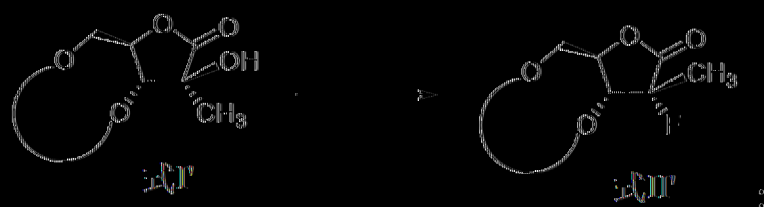


(f) 將該式V化合物轉化為化合物2：

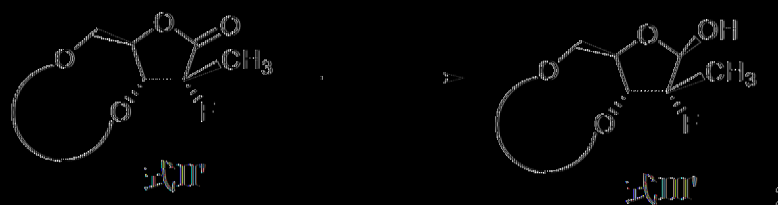


其中：

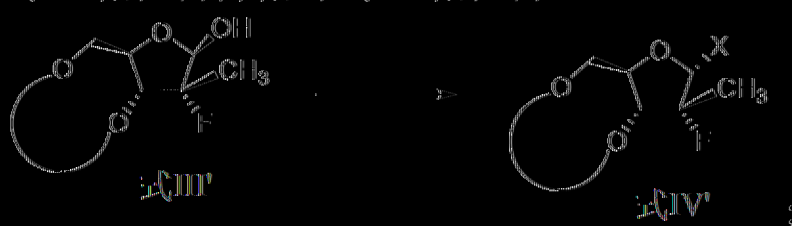
R^{1a}及R^{1b}為氧保護基；



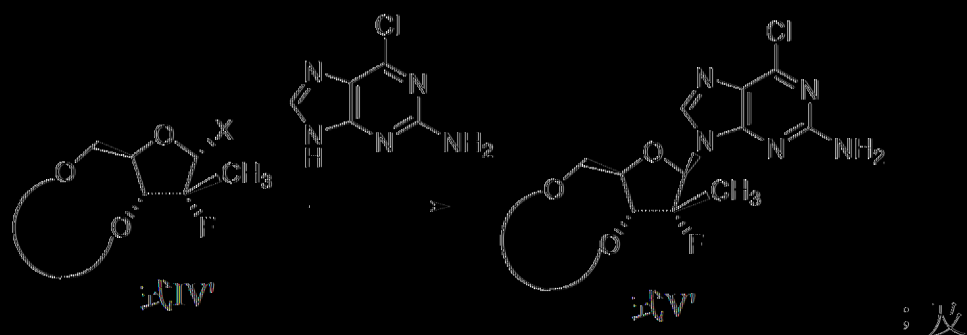
(c) 還原該式II'化合物，得到式III'化合物：



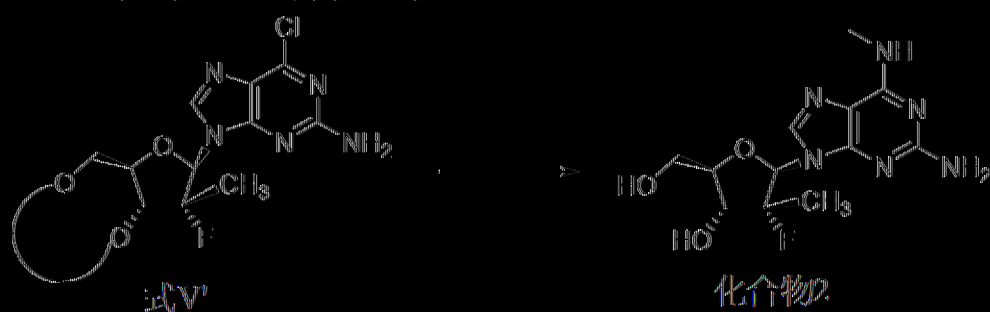
(d) 將該式III'化合物轉化為式IV'化合物：



(e) 經由2-氨基-6-氯嘌呤的親核取代，將該式IV'化合物轉化為式V'化合物：

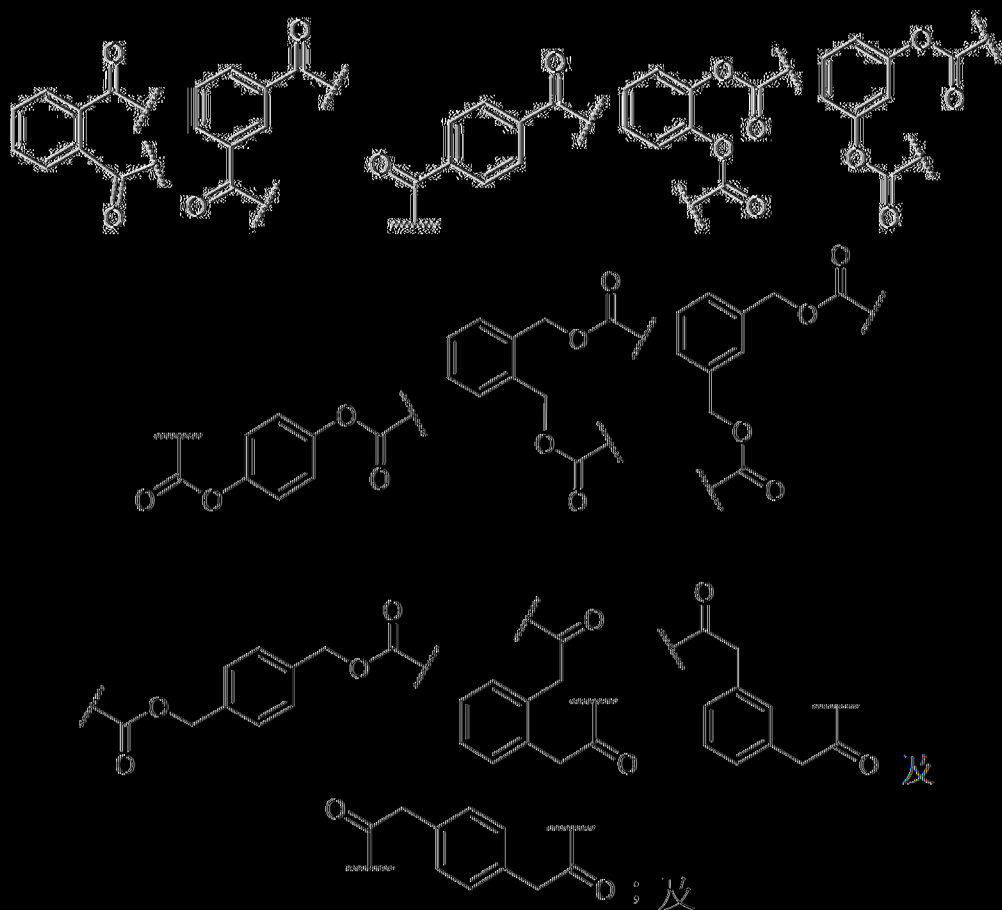


(f) 將該式V'化合物轉化為化合物2：



其中：

該橋接結構係選自：



X為Cl、Br或OAc。

（附錄頁38）

〔附錄頁39〕

|(請求項40)|

|(請求項41)|

|(請求項42)|

(f.1) 使式V或V'化合物與甲胺(NH_2Me)反應，得到粗混合物；及

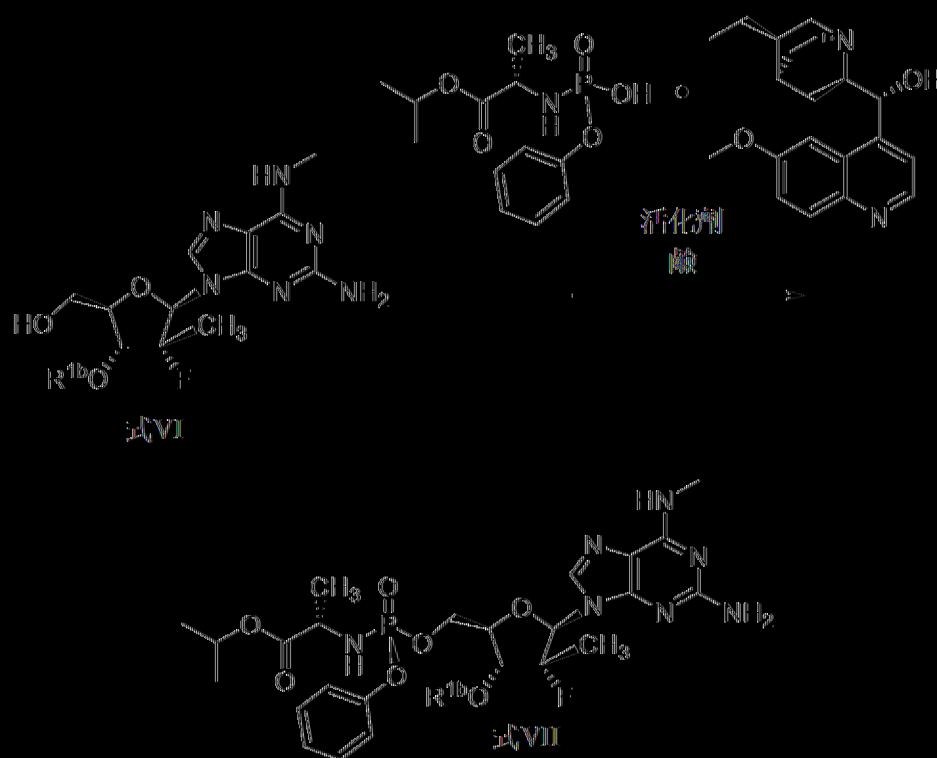
|(請求項43)|

如請求項42之方法，其中該等去除保護基條件為DBU及甲醇。

|(請求項4)|

種製備式(V)III化合物之方法，其包含以下步驟：

(a) 將式V化合物轉化為式VI化合物：



其中：

R^{1a} 及 R^{1b} 為氧保護基；

R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為 $-C(O)OC_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)O$ -苯甲基或 $-CH_2$ -苯基，其中該苯基經至少一個選自以下之取代基取代：烷氧基、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基；

R^{1a} 及 R^{1b} 中之至少一者為 $-C(O)OC_{1-20}$ 烷基、 $-C(O)OC_{2-20}$ 烯基，或 $-C(O)NR^{10a}R^{10b}$ ；及

R^{10a} 及 R^{10b} 係獨立地選自氫、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基，其中該 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基可視情況經至少一個選自以下之取代基取代：烷氧基、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基。

[請求項45]

如請求項44之方法，其中步驟(a)係使用甲胺進行單一轉化。

[請求項46]

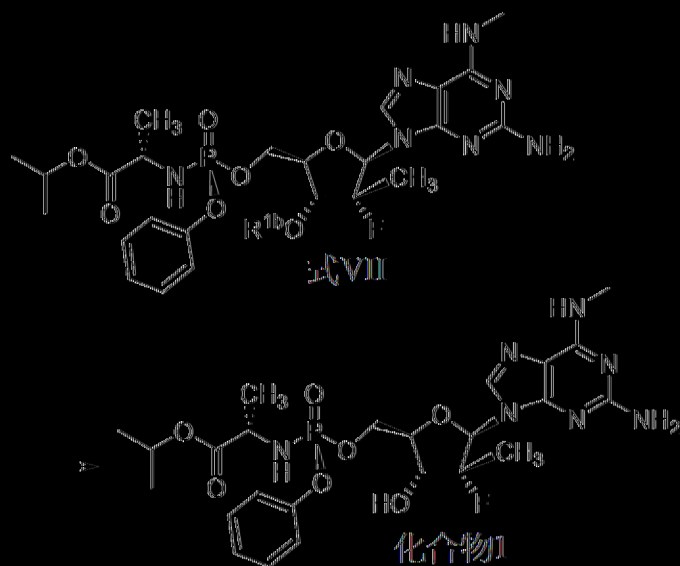
如請求項44或45之方法，其中步驟(b)中之該活化劑為HATU（六氟磷酸O-（7-氮雜苯并三唑-1-基）-1,1,3,3-四甲基脲）或COMU（六氟磷酸（1-氨基-2-乙氧基-2-側氧基-3-乙基胺氧基）-1-甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽）。

〔請求項47〕

如請求項44至46中任一項之方法，其中步驟(b)中之該鹼為DIPEA（二異丙基乙胺）。

〔請求項48〕

如請求項44至47中任一項之方法，其進一步包含步驟(c)，其中該式VII化合物轉化為化合物1。

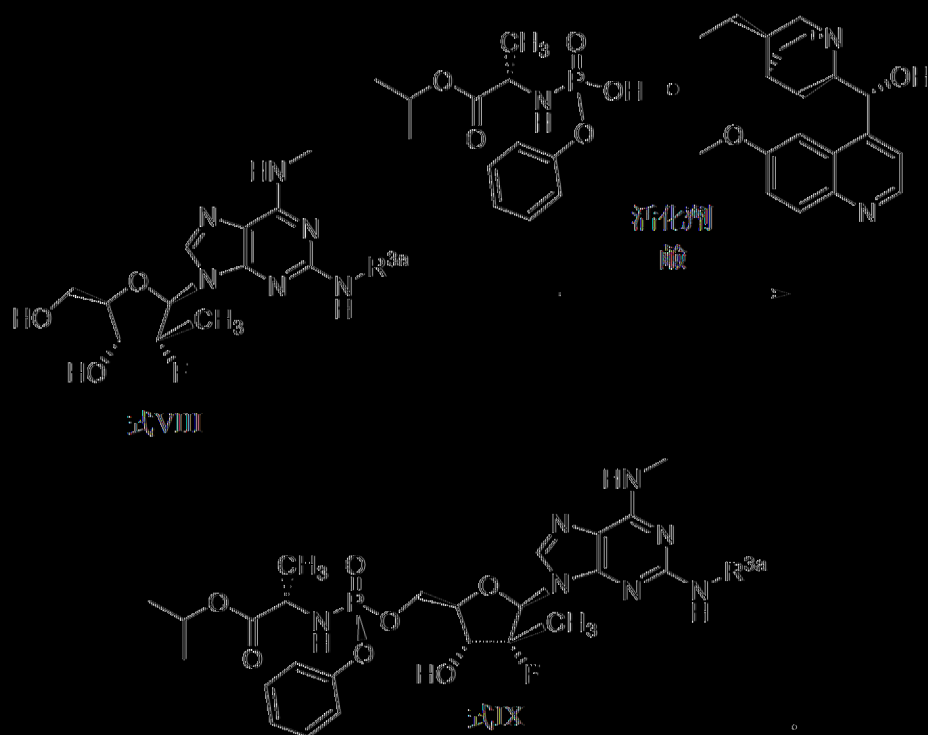


〔請求項49〕

如請求項48之方法，其中步驟(c)在甲醇中使用DBU進行。

〔請求項50〕

一種製備式IX化合物之方法，其藉由使式VI化合物與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在活化劑及鹼存在下反應來進行，得到式IX之受保護之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非對映異構體多於R_p-非對映異構體：



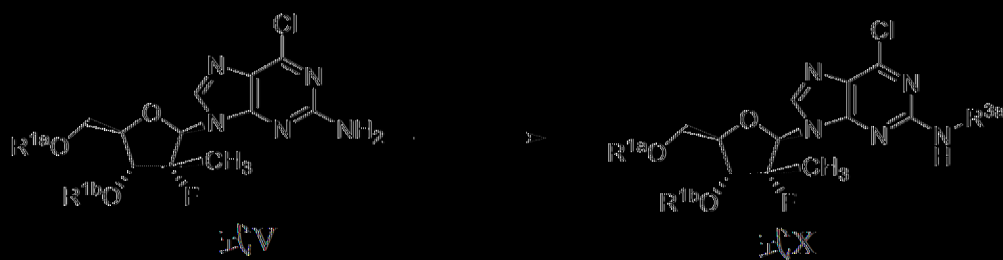
其中：

R^{3a} 選自三級丁氧基羰基 (Boc)、苯甲氧基羰基 (Cbz)、苯甲基及對甲氧基苯甲基。

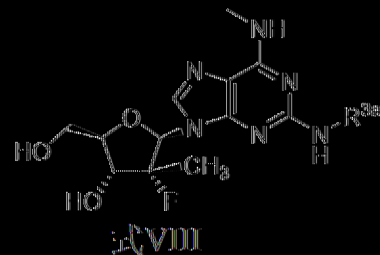
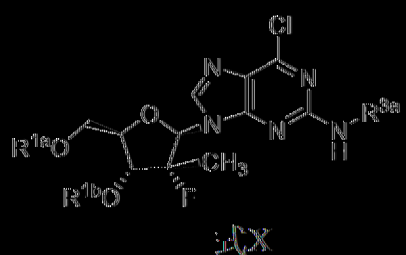
[(請求項51)]

如請求項50之方法，其進一步包含藉由由以下步驟組成之方法製備該式VIII化合物：

(a) 在 N^2 位置處保護式V化合物以得到式X化合物：



(b) 將該式X化合物轉化為該式VIII化合物：

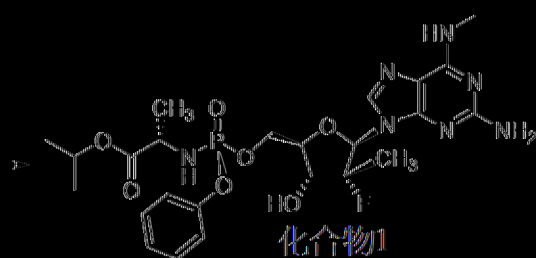
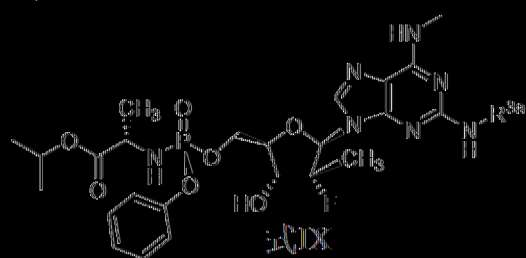


[請求項52]

如請求項51之方法，其中該步驟(b)係使用甲胺(NCH_3Me)進行單一轉化。

[請求項53]

如請求項50至52中任一項之方法，其進一步包含將該式IX化合物轉化為化合物1：



[請求項54]

如請求項53之方法，其中該式IX化合物藉由與Pd/C及氫反應而轉化為化合物1。

[請求項55]

如請求項53之方法，其中該式IX化合物藉由與DCM中之HCl反應而轉化為化合物1。

[請求項56]

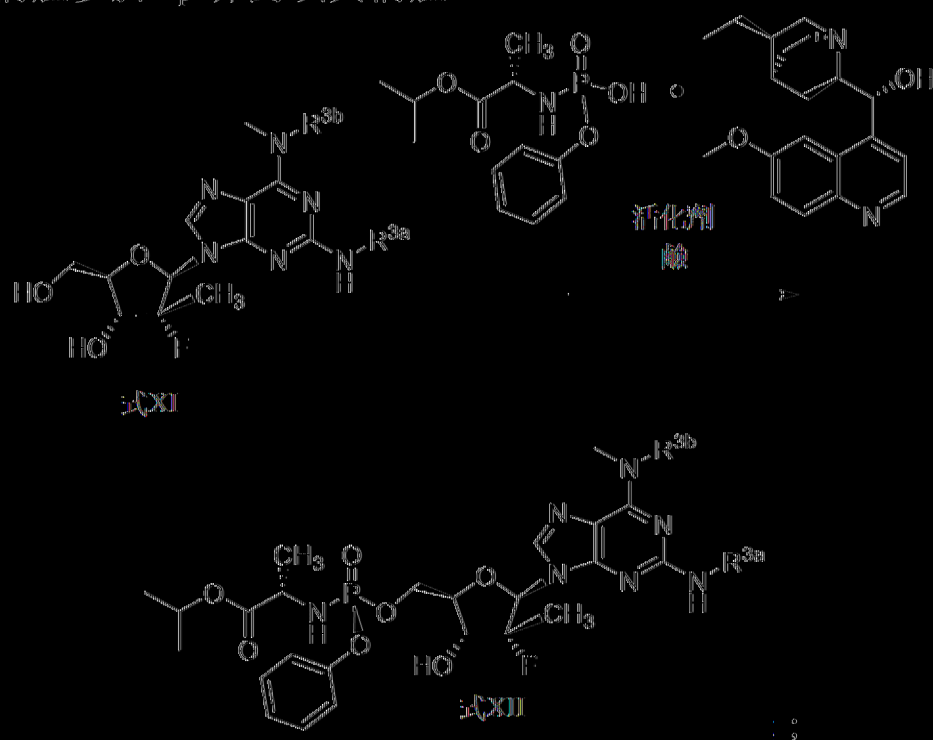
如請求項50至55中任一項之方法，其中該活化劑為HATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏽)或COMU (六氟磷酸(1-氧基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺氧基)-2-甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽)。

[請求項57]

如請求項50至56中任一項之方法，其中該鹼為DIPEA（二異丙基乙胺）。

[(請求項58)]

一種製備式XII化合物之方法，其藉由使式XI化合物與(經基(苯氧基)磷酰基)-DL-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在活化劑及鹼存在下反應來進行，得到式XII之受保護之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非對映異構體多於R_p-非對映異構體：

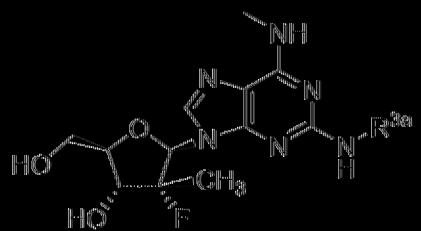


其中：

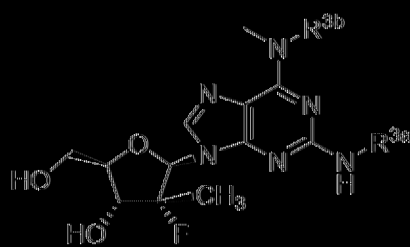
R^{3a}及R^{3b}係獨立地選自三級丁氧基羰基-(Boc)、苯甲氧基羰基-(Cbz)、苯甲基及對甲氧基苯甲基。

[(請求項59)]

如請求項58之方法，其進一步包含將式VIII化合物轉化為該式XI化合物：



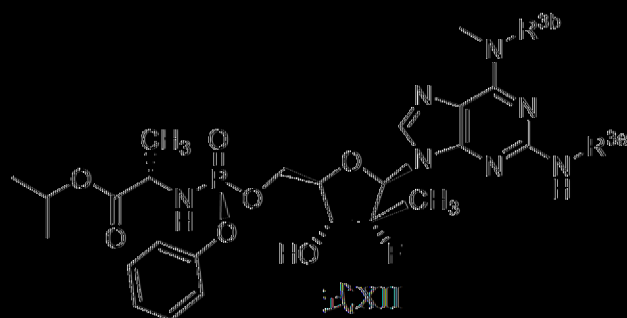
式VIII



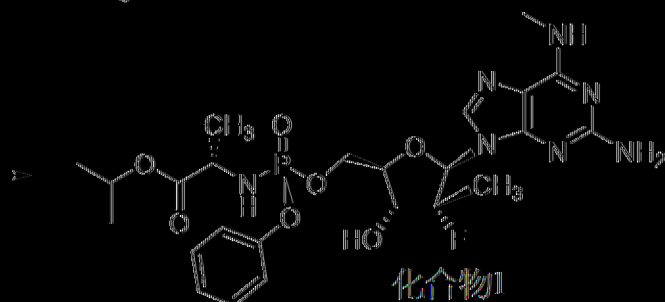
式XI

〔請求項60〕

如請求項58或59之方法，其進一步包含將該式XIII化合物轉化成化合物1：



式XIII



化合物1

〔請求項61〕

如請求項60之方法，其中該式XIII化合物藉由DCMU中之HCl轉化成化合物1。

〔請求項62〕

如請求項60之方法，其中該式XIII化合物藉由Pd/C及氫轉化為化合物1。

〔請求項63〕

如請求項60之方法，其中該式XIII化合物藉由DBU及MeOH轉化成化合物1。

合物1。

〔請求項64〕

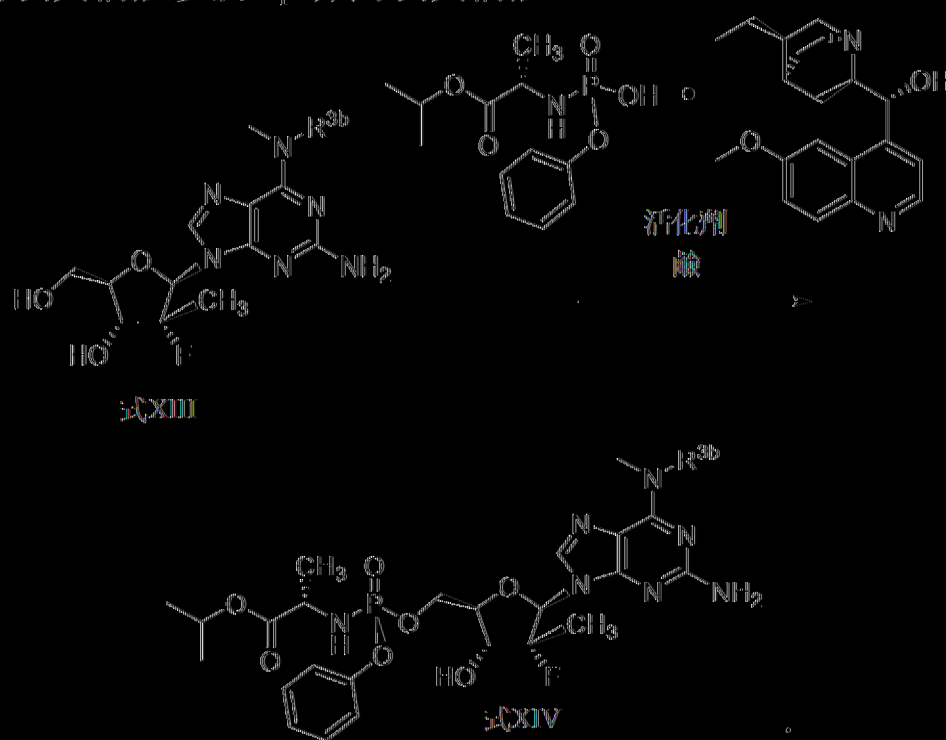
如請求項58至63中任一項之方法，其中該活化劑為HATU (六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏽)或COMU (六氟磷酸(1-氧基-2-乙氧基-2-側氧基)四乙基胺氧基)-二甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽)。

〔請求項65〕

如請求項58至64中任一項之方法，其中該鹼為DIPEA (二異丙基乙胺)。

〔請求項66〕

一種製備式XIV化合物之方法，其藉由使式XIII化合物與(經基(苯氧基)磷酰基)-L-丙胺酸異丙酯之二氫奎寧鹽在活化劑及鹼存在下反應來進行，得到式XIV之受保護之非對映異構性增濃S_p-胺基磷酸酯核苷酸，其中S_p-非對映異構體多於R_p-非對映異構體：

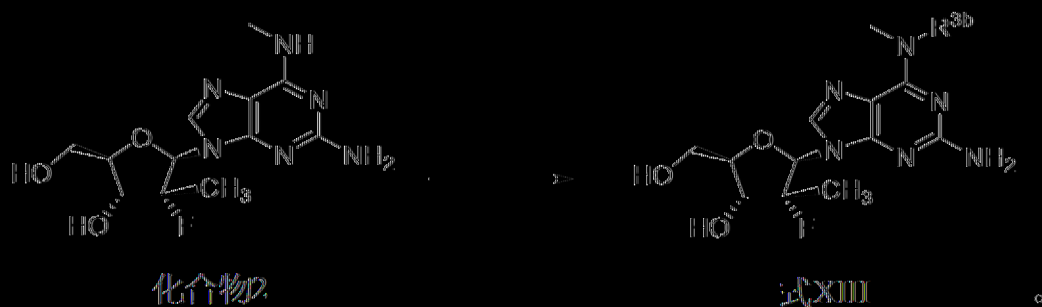


其中：

R^{3a} 及 R^{3b} 係獨立地選自三級丁氧基羰基 (Boc)、苯甲氧基羰基 (Cbz)、苯甲基及對甲氧基苯甲基。

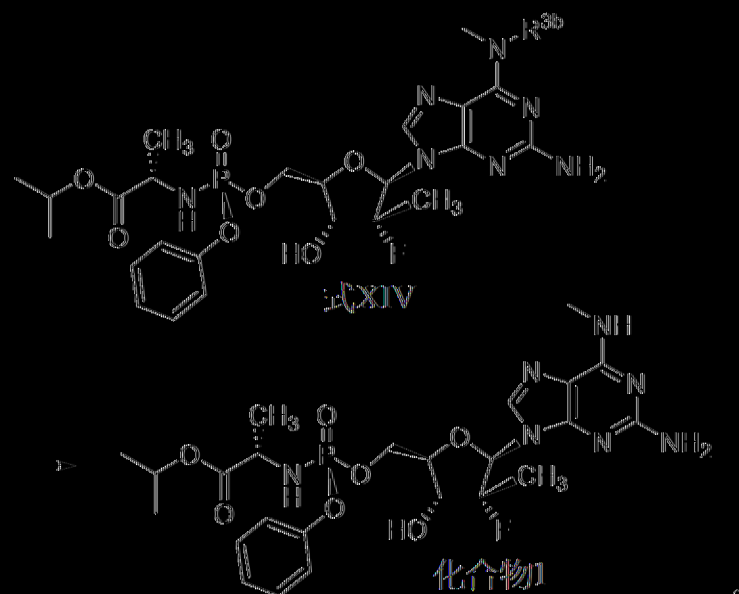
〔請求項67〕

如請求項66之方法，其進一步包含將化合物2轉化成該式XIII化合物：



〔請求項68〕

如請求項66或67之方法，其進一步包含將該式XIV化合物轉化成化合物1：



〔請求項69〕

如請求項68之方法，其中該式XIV化合物藉由DCM中之HCl轉化成化合物1。

〔請求項70〕

如請求項68之方法，其中該式XIV化合物藉由Pd/C及氫轉化為化合物1。

[(請求項/1)]

如請求項68之方法，其中該式XIV化合物藉由DBU及MeOH轉化成化合物1。

[(請求項/2)]

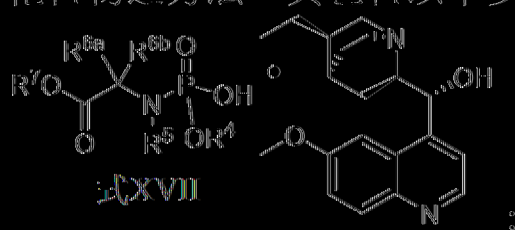
如請求項66至71中任一項之方法，其中該活化劑為HATU (六氟磷酸 O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鏽)或COMU (六氟磷酸(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基)四乙基胺氧基)-1-甲胺基-咪啉基-碳正離子鹽)。

[(請求項/3)]

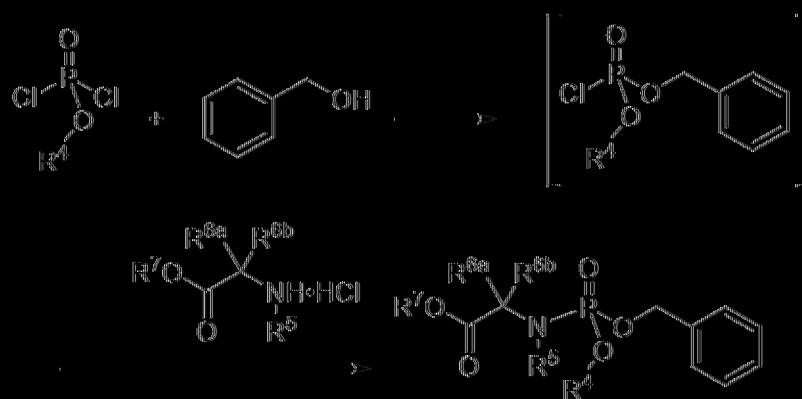
如請求項66至72中任一項之方法，其中該鹼為DIPEA (二異丙基乙胺)。

[(請求項/4)]

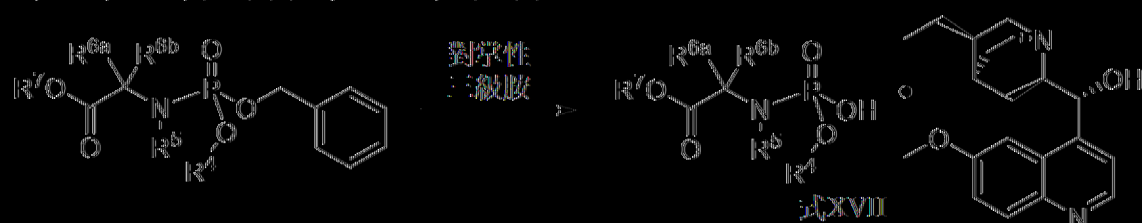
一種製備式XVII化合物之方法，其包含以下步驟：



(a) 將經適當取代之二氯磷酸酯與苯甲醇偶合以產生適當取代之氯磷酸苯甲醇而不分離，且隨後使該經取代之氯磷酸苯甲醇與經適當取代之胺基酸反應，得到胺基磷酸苯甲醇：



(b) 在選自奎寧及二氫奎寧之對掌性三級胺存在下使胺基磷酸苯甲酯脫苯甲基化，得到該式XVII化合物：



其中：

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或芳基；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{6a} 及 R^{6b} 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；及

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-7} 環烷基。

[(請求項/5)]

如請求項/4之方法，其中 R^4 為芳基。

[(請求項/6)]

如請求項/4或/5之方法，其中 R^4 為苯基。

[(請求項/7)]

如請求項/4至/6中任一項之方法，其中 R^5 為氫。

[(請求項/8)]

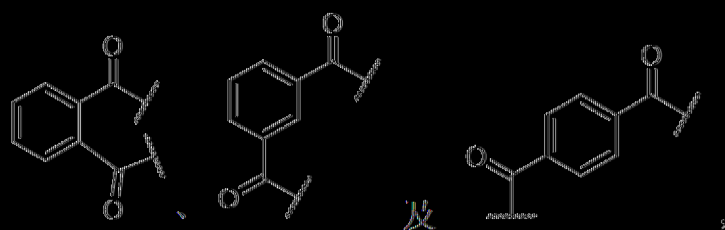
如請求項/4至/7中任一項之方法，其中 R^{6a} 及 R^{6b} 中之至少一者為

$C(O)NR^{10a}R^{10b}$;

R^{10a} 及 R^{10b} 係獨立地選自氫、 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、芳基、芳烷基、雜芳基及雜芳烷基；

R^{2a} 及 R^{2b} 可獨立地視情況經選自以下之取代基取代：烷氧基、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基；及

該橋接結構係選自：



情況經選自以下之取代基取代：烷氧基、羥基、硝基、溴、氯、氟、疊氮基及鹵烷基。

[(請求項85)]

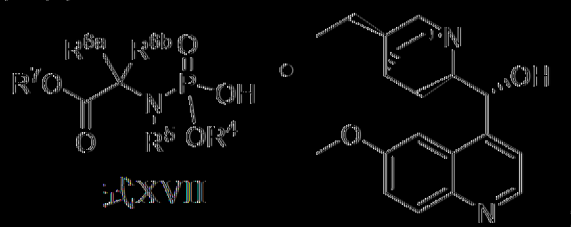
如請求項84之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 為 $C(O)OtBu$ 。

[(請求項86)]

如請求項84之化合物，其中 R^{2a} 及 R^{2b} 為 $C(O)OMe$ 。

[(請求項87)]

一種式XVII化合物：



其中：

R^4 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基或芳基；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基；

R^{6a} 及 R^{6b} 係獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-7} 環烷基；及

R^7 為氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基或 C_{3-7} 環烷基。

【請求項88】

如請求項87之化合物，其中 R^4 為芳基。

【請求項89】

如請求項87或88之化合物，其中 R^4 為苯基。

【請求項90】

如請求項87至89中任一項之化合物，其中 R^5 為氫。

【請求項91】

如請求項87至90中任一項之化合物，其中 R^{6a} 及 R^{6b} 中之至少一者為氫。

【請求項92】

如請求項87至91中任一項之化合物，其中 R^{6a} 及 R^{6b} 為氫及甲基。

【請求項93】

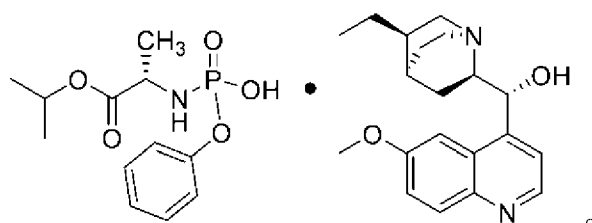
如請求項87至92中任一項之化合物，其中 R^7 為 C_{1-6} 烷基。

【請求項94】

如請求項87至93中任一項之化合物，其中 R^7 為異丙基。

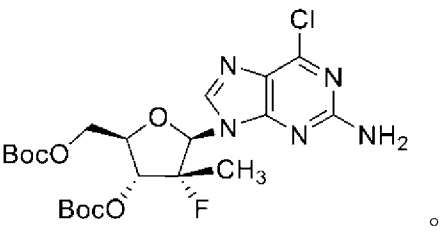
【請求項95】

如請求項87至94中任一項之化合物，其具有以下結構：



【請求項96】

一種結晶化合物，其具有以下結構：



【請求項97】

一種化合物，其具有以下結構：

